



# 手性胺膦配体在不对称催化中的应用

李岩云\*, 董振荣, 张娟妮, 高景星\*

固体表面物理化学国家重点实验室; 醇醚酯化工清洁生产国家工程实验室; 厦门大学化学化工学院化学系, 厦门 361005

\*通讯作者, E-mail: yanyunli@xmu.edu.cn, jxgao@xmu.edu.cn

收稿日期: 2011-01-04; 接受日期: 2011-01-21

doi: 10.1360/032011-6

**摘要** 利用邻二苯基膦苯甲醛分别与多种手性二胺的缩合反应, 设计合成了一系列新型手性四齿胺膦配体. 这类多齿胺膦配体含有两个“软”的磷原子和两个“硬”的氮原子, 具有丰富的配位化学性能和优秀的不对称诱导能力. 本文综述了手性胺膦金属络合物催化剂在不对称转移氢化反应、氧化动力学拆分反应、烯烃的不对称环氧化反应和不对称环丙烷化反应、不对称 D-A 反应中的应用.

## 关键词

手性胺膦配体  
不对称催化  
不对称转移氢化  
芳香酮

## 1 引言

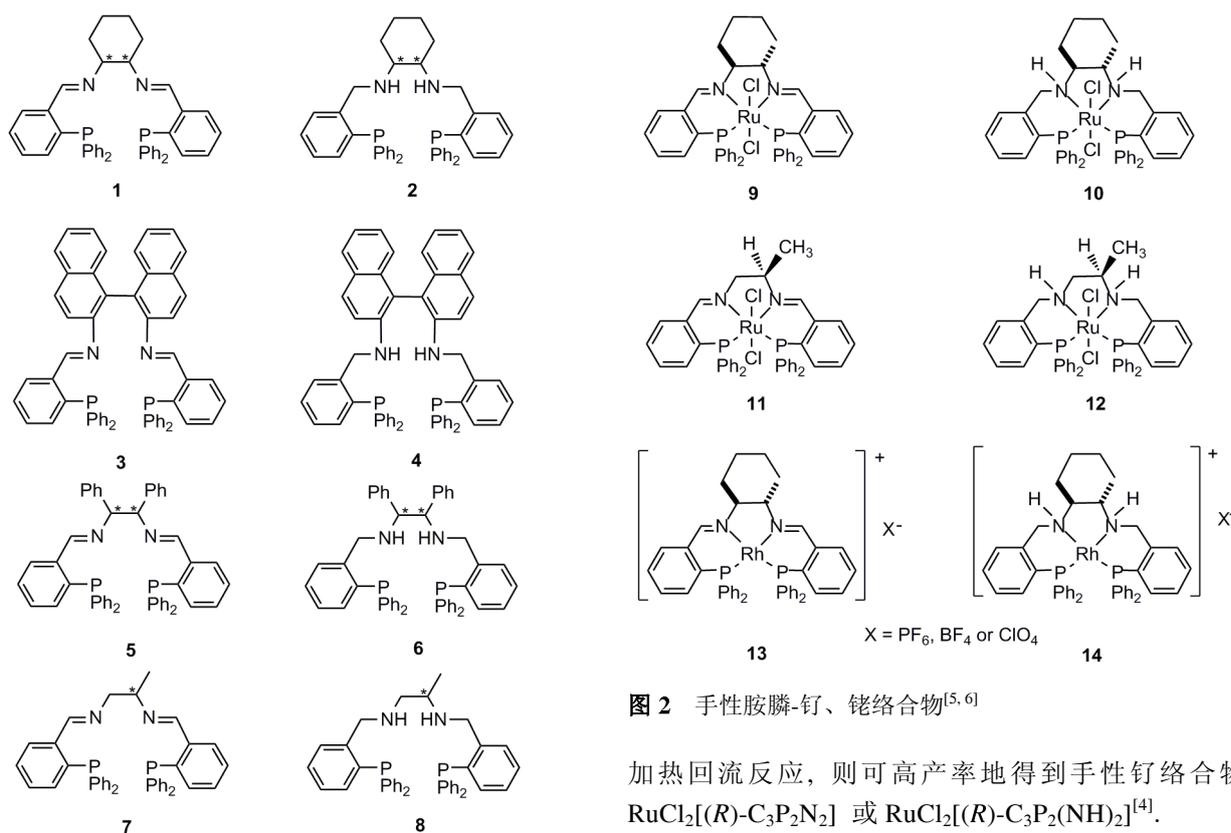
手性化合物在医药、农药、食品添加剂、功能高分子材料等领域有着广泛的应用<sup>[1]</sup>. 对于许多有生物活性的化合物而言, 其两种对映体往往具有不同程度的活性, 或具有完全不同的生理作用. 因此如何能够高产率、高光学纯度、低成本低能耗地获得单一对映体化合物是化学家研究的重要课题. 研究表明, 不对称催化是制备单一对映体化合物最有效、最重要的途径之一. 它仅用少量手性催化剂, 实现手性转移、手性倍增, 生成大量的旋光性产物. 为实现高效的不对称催化反应, 化学工作者需要设计合成优秀的手性催化剂. 通常, 手性金属催化剂由金属中心和中性或阴离子的手性辅助配体组成. 借助手性配体的结构、构型和刚性, 能够在催化活性中心周围营造一种特殊的手性立体微环境, 以有效控制反应物分子的空间取向和反应进程, 发挥特异的光学选择性. 因此, 手性配体是实现不对称催化反应的关键. 近年来, 合成手性配体的一种发展趋势是, 在手性膦配体的基础上, 引入氮、氧或硫等杂原子, 生成多齿的混合功能团配体<sup>[2]</sup>. 这类配体中的混合功能团, 不仅能

与金属中心络合, 生成刚性较强的手性金属络合物, 而且在催化反应的过程中, 配体中功能团还能够与底物络合, 生成活性中间络合物, 类似于酶催化中金属中心及其周围功能团与底物分子的多点相互作用, 减少了过渡态的自由度, 有利于提高光学选择性<sup>[3]</sup>. 本文将介绍新型手性四齿胺膦配体及其金属络合物的设计合成与在不对称催化中的应用.

## 2 手性胺膦配体及其金属络合物

近年来, 我们利用邻二苯基膦苯甲醛分别与多种手性二胺的缩合反应, 设计合成了一系列新型手性四齿胺膦配体<sup>[4]</sup>(图 1). 研究表明, 上述胺膦配体是一类新的优秀手性配体. 这类多齿配体含有两个“软”的磷原子和两个“硬”的氮原子, 可增加中心金属原子的碱性, 并调节其电子性能; 也能较方便地控制配位数和立体构型, 降低分子内或分子间的交换过程, 提高配合物的刚性和发挥特异的光学选择性.

手性金属络合物催化剂由活性金属中心和手性配体组成. 其金属中心决定催化剂的反应活性, 而催化剂的对映选择性来源于手性配体的不对称诱导力.

图1 手性四齿胺膦配体<sup>[4]</sup>

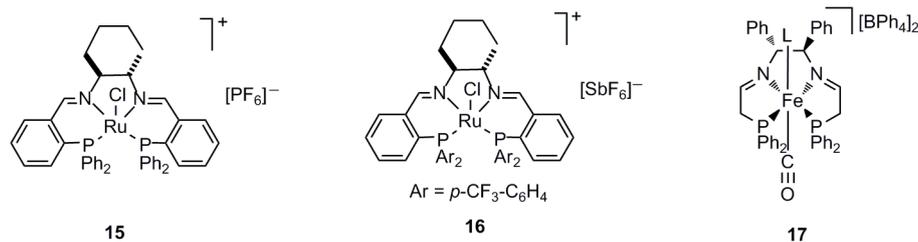
因此中心金属的合适选择和手性配体的合理匹配是有效设计合成优秀手性催化剂的关键。我们设计合成的双胺双膦配体, 含有“软”的膦和“硬”的胺双功能团, 对一系列过渡金属离子显示了很强的络合能力。鉴于反应条件和金属中心的种类, 这类 PNNP 型配体与金属中心具有丰富的配位模式, 生成多种组成各异、结构新颖的金属络合物。例如, 用(*S,S*)-双[(邻-二苯基膦)苄基]-环己基-1,2-二胺(*S,S*)-C<sub>6</sub>P<sub>2</sub>N<sub>2</sub> 或(*S,S*)-双[(邻-二苯基膦)苄基]-环己基-1,2-二胺(*S,S*)-C<sub>6</sub>P<sub>2</sub>(NH)<sub>2</sub> 分别与简单的钌化合物 Ru(COD)Cl<sub>2</sub> 或 Ru(DMSO)<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub> 反应, 可高产率地得到相应的手性钌络合物 RuCl<sub>2</sub>[(*S,S*)-C<sub>6</sub>P<sub>2</sub>N<sub>2</sub>] 或 RuCl<sub>2</sub>[(*S,S*)-C<sub>6</sub>P<sub>2</sub>(NH)<sub>2</sub>]<sup>[5]</sup>(图 2)。该络合物中, PNNP 配体的双胺及双膦基团均与中心钌原子配位, 而两个氯原子则相互以反式与中心钌络合, 形成六配位的八面体配位构型。类似地, 当手性配体(*R*)-双[(邻-二苯基膦)苄基]-1,2-丙二胺或(*R*)-双[(邻-二苯基膦)苄基]-1,2-丙二胺分别与 Ru(DMSO)<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub> 在甲苯中

图2 手性胺膦-钌、铑络合物<sup>[5,6]</sup>

加热回流反应, 则可高产率地得到手性钌络合物 RuCl<sub>2</sub>[(*R*)-C<sub>3</sub>P<sub>2</sub>N<sub>2</sub>] 或 RuCl<sub>2</sub>[(*R*)-C<sub>3</sub>P<sub>2</sub>(NH)<sub>2</sub>]<sup>[4]</sup>。

除上述的手性钌络合物外, 手性双胺双膦配体也易与[Rh(COD)Cl]<sub>2</sub> 反应, 生成手性铑阳离子络合物 Rh[(*S,S*)-C<sub>6</sub>P<sub>2</sub>N<sub>2</sub>]X 或 Rh[(*S,S*)-C<sub>6</sub>P<sub>2</sub>(NH)<sub>2</sub>]X (X = PF<sub>6</sub>, BF<sub>4</sub> 或 ClO<sub>4</sub>)<sup>[6]</sup>。此外, PNNP 配体可分别作为双齿配体生成铬络合物 Cr<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub>[C<sub>2</sub>P<sub>2</sub>N<sub>2</sub>]<sup>[7]</sup>; 作为 2.5 齿配体制备银络合物 Ag-[BINAP-P<sub>2</sub>N<sub>2</sub>]<sup>[8]</sup>; 也可作为三齿配体形成铜络合物 Cu-[BINAP-P<sub>2</sub>N<sub>2</sub>]<sup>[9]</sup>和钼络合物 [*fac*-(CO)<sub>3</sub>Mo][PN<sub>2</sub>P(O)]<sup>[10]</sup>; 还可作为四齿配体生成钌络合物 RuCl<sub>2</sub>[C<sub>2</sub>P<sub>2</sub>N<sub>2</sub>]<sup>[11]</sup>和 RuCl<sub>2</sub>[C<sub>2</sub>P<sub>2</sub>(NH)<sub>2</sub>]<sup>[12]</sup>。

在此基础上, Mezzetti 等利用上述 PNNP 配体合成了一系列五配位、六配位的手性胺膦-钌络合物<sup>[13]</sup>。Morris 等则采用模板法合成了手性胺膦-铱络合物<sup>[14]</sup>(图 3)。我们设计合成的这类手性胺膦配体含有胺和膦混合双官能团: 膦基团是较“软”的碱, 而胺基团是较硬的“碱”, 因而膦基团具有与金属中心较强的配位能力, 胺基团的配位能力较弱。利用这种性质可望控制中心金属的配位数。同时, 鉴于中心金属的种类或价态的差异, 在某些场合下, 两个膦基团与中心金属配位, 而两个胺基团不全与金属中心络合, 催化剂分子形成特殊的“分子腔”, 可望对底物发挥特异的选择性。此外, 基于膦胺基团给予电子能力的强

图3 手性胺膦-钌、铁络合物<sup>[13, 14]</sup>

弱, 可望调节金属中心的电子性能. 在金属中心为高氧化态的场合, 膦、胺基团的电子均流向缺电子的金属中心. 而当金属中心具有较高电子密度的低氧化态(或“0”价态)时, 膦基团转移电子经金属中心, 并“倒流”向胺基团再传递到芳香环, 具有大 $\pi$ 键的芳香环起了储存电子的“电子库”的作用. 在催化反应过程中, 这些电子也可以返回流向金属中心. 从而调节金属中心的电子密度, 以满足不同催化反应过程的需要.

### 3 手性胺膦配体在不对称催化中的应用

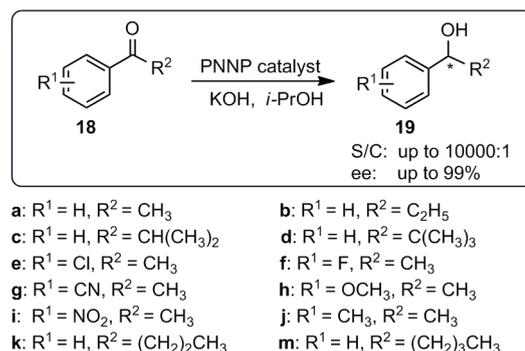
#### 3.1 酮的不对称转移氢化反应

许多手性芳香醇在制药工业有重要的应用. 采用含活泼氢的有机化合物作为氢源的不对称转移氢化反应, 具有反应条件温和、操作方便和不用氢气等特点. 因此, 研究酮类化合物的不对称转移氢化引起了研究者的极大兴趣<sup>[15]</sup>.

##### 3.1.1 异丙醇作氢源

用异丙醇做氢源研究酮类化合物的不对称还原具有许多优点, 不仅反应条件温和、操作简单; 而且异丙醇廉价、容易处理, 是环境友好的溶剂(图4). 十几年来利用异丙醇兼作溶剂和氢源的不对称氢转移氢化反应已取得很大进展, 而且已发展成为不对称催化合成的一项有效方法<sup>[16]</sup>.

几年来, 我们用自行设计合成的手性胺膦钌、铑、铱等络合物催化剂, 研究了一系列芳香酮包括含杂原子芳香酮的不对称转移氢化反应, 获得了很高的手性催化效率<sup>[5, 6, 17-21]</sup>(图5). 尤其值得一提的是, 由手性胺膦配体(*R,R*)-**2**与铱络合物 $[\text{IrHCl}_2(\text{COD})]_2$ 原位生成的催化剂体系, 能够在温和的反应条件下, 催化多种芳香酮的不对称转移氢化, 并得到很高的转

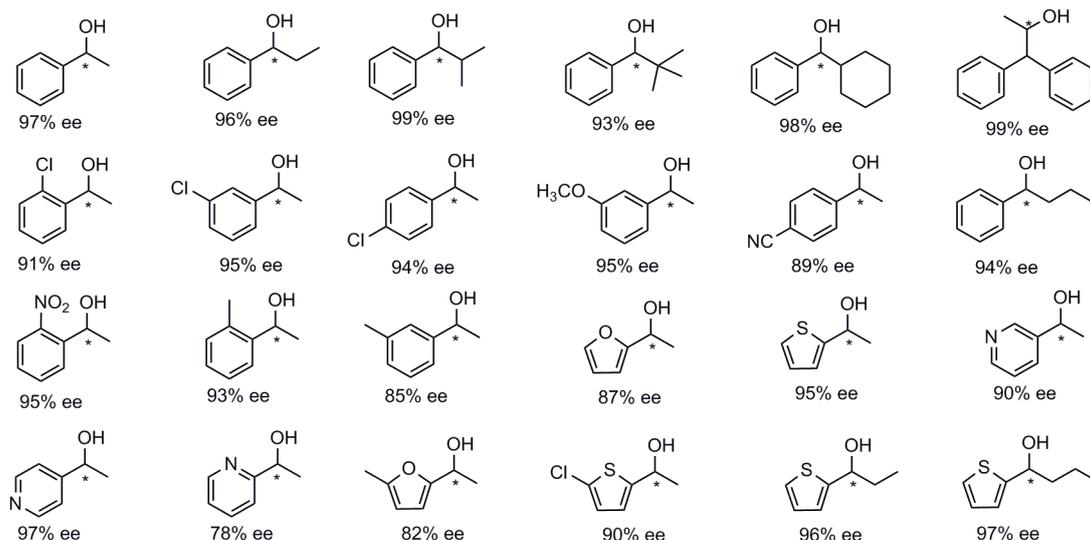
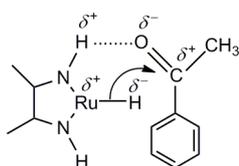
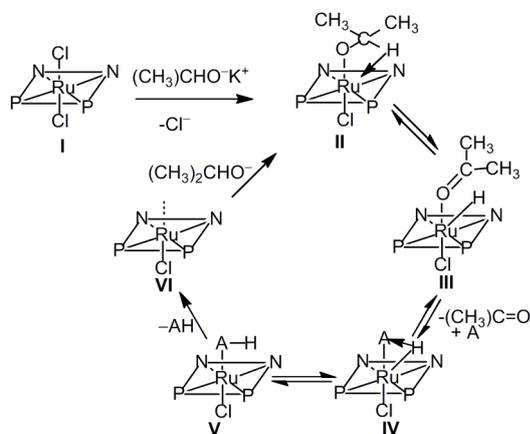
图4 酮的不对称转移氢化反应<sup>[16]</sup>

化率和优秀的对映选择性. 例如, 当 1,1-二苯基丙酮为底物, 且与催化剂的摩尔比(S/C)高达 10000:1 时, 仍可获得大于 99% ee 的对映选择性.

机理研究表明, 用我们开发的手性双胺双膦钌、铑络合物催化剂, 之所以获得很高的催化活性和对映选择性. 一个可能的原因是: 在反应过程中, 上述催化剂可与反应底物酮生成催化活性的六元环过渡态<sup>[4]</sup>(图6). 首先, 手性胺膦钌络合物在碱的作用下, 生成 Ru-H 络合物.  $^1\text{H}$  NMR 在  $\delta -9.51$  ppm 出现的谱峰暗示了负离子  $\text{H}^-$  的存在. 此外, 手性配体中的“NH”官能团, 在催化反应过程中, 通过形成氢—氧键, 可望生成电荷交替的六元环过渡态.

从图可知, 不仅催化剂的中心金属与底物酮发生作用, 催化剂中的手性配体也参与底物的络合, 因而降低了过渡态的自由度, 增强了刚性, 催化剂显示出优秀的对映选择性.

此外, 钌催化剂  $\text{RuCl}_2[(S, S)\text{-C}_6\text{P}_2(\text{NH})_2]$  的手性配体中含有六个苯环, 这些苯环的平面围绕着钌金属中心各有一定的空间取向, 因而在催化反应的过程中, 底物酮只能沿着特定的反应通道与催化剂络合, 从而有利单一对映体产物的生成(图7).

图5 高对映选择性合成手性芳香醇<sup>[5, 6, 17-21]</sup>图6 手性胺膦钌催化剂与底物酮生成的六元环过渡态<sup>[4]</sup>图7 芳香酮不对称转移氢化反应可能的反应机理<sup>[4]</sup>

用于不对称催化氢转移氢化反应的有效手性催化剂, 几乎全是单核的手性金属络合物. 金属原子簇络合物含有多个金属中心, 可望发挥多个金属原子间的协同作用, 参与对底物的有效络合与活化. 芳香酮是难于络合活化的底物, 因此手性金属原子簇络合物可望成为不对称催化还原芳香酮的有效催化剂.

基于上述科学构思, 我们率先利用羰基钌原子簇  $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$  作为催化剂的前体, 分别与手性双胺双膦配体组合, 成功地开发了手性原子簇催化体系<sup>[22]</sup>, 有效实现多种芳香酮的不对称氢转移氢化(表 1).

从表可知, 手性钌原子簇催化体系显示了很高的手性催化效率, 即便对于空间位阻大的烷基芳香酮也很有效. 例如, 著名的 Noyori 单核钌催化剂对异丁基苯酮的不对称氢转移氢化, 其转化率和对其对映选择性分别为 41% 和 83% ee<sup>[23]</sup>, 而用手性钌原子簇催化体系, 转化率和 ee 值则分别高达 91% 和 94% ee. 单核的手性钌或铑络合物催化剂对于空间位阻大的异戊基苯酮的氢化几乎无效(转化率小于 1%)<sup>[24]</sup>, 而用本研究开发的手性三核钌原子簇体系, 仍可获得

表 1 原子簇/手性胺膦配体混和体系催化芳香酮的不对称转移氢化<sup>[22]</sup>

	酮	手性催化剂	产率 (%)	ee (%)
1	<b>18a</b>	$\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}/\mathbf{5}$	91	81
2	<b>18a</b>	$\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}/\mathbf{1}$	11	83
3	<b>18a</b>	$\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}/\mathbf{5}$	96	82
4	<b>18b</b>	$\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}/\mathbf{5}$	94	95
5	<b>18b</b>	$\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}/\mathbf{5}$	98	96
6	<b>18b</b>	$\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}/\mathbf{1}$	72	92
7	<b>18b</b>	$\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}/\mathbf{1}$	93	92
8	<b>18c</b>	$\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}/\mathbf{5}$	48	99
9	<b>18c</b>	$\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}/\mathbf{5}$	79	99
10	<b>18c</b>	$\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}/\mathbf{1}$	30	94
11	<b>18c</b>	$\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}/\mathbf{1}$	66	90

80%的转化率和 71% ee.

手性原子簇的金属原子之间发挥协同作用是显示高催化活性的一个可能原因. 由于多金属中心的存在, 底物酮和氢源异丙醇可以同时络合在同一原子簇分子中的不同金属中心, 生成亚稳态的催化过渡态<sup>[24]</sup>(图 8).

从该过渡态的模型图可以看出, 作为氢源的异丙醇和底物酮可同时络合在同一原子簇分子中, 使得本来比较难以进行的分子间的氢转移反应, 转化为比较容易进行的分子内氢转移过程, 因而手性多核金属原子簇显示了独特的优秀不对称催化性能. 这些实验结果为高效手性催化剂的分子设计提供了一项重要的实验和理论依据.

前手性酮的不对称催化还原大多使用钌、铑或钯等贵金属催化剂, 但是由于钌络合物价格比较昂贵, 近年来一些研究者纷纷把目光投向价格便宜、安全无毒的铁系催化剂. 2004 年, 我们研究小组<sup>[25]</sup>率先将手性胺膦配体-铁簇合物催化剂体系用于多种芳香酮的不对称转移氢化反应. 之后 Morris 的研究小组<sup>[14, 26-28]</sup>做出了很好的结果. 他们找到了一条简便而且经济的模板合成路线, 制备出手性双胺双膦-铁络合物, 并且获得了单晶进行结构测定. 将其用于酮的不对称催化还原反应, 获得了很好的结果, 对映选择性最高达 99% ee, 室温下 TOF 值高达 5000 h<sup>-1</sup>.

一般而言, 手性金属络合物催化剂的价格都比较昂贵, 因而手性催化剂的循环使用已成为不对称催化合成工作者急待解决的课题. 负载于固体表面的均相络合物催化剂, 往往催化活性降低. 但应用载体模板隔离技术, 可防止催化活性中间物种聚合而

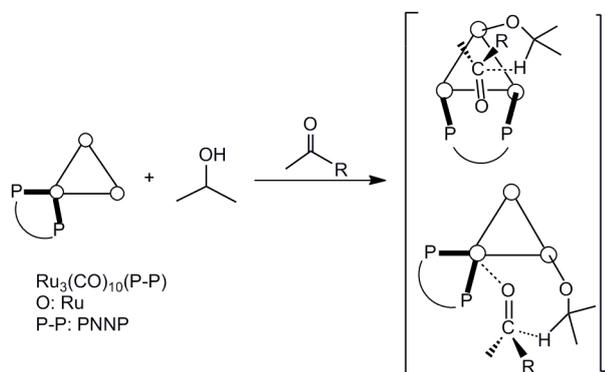


图 8 手性胺膦-钌原子簇催化剂体系与异丙醇、底物酮生成的催化过渡态<sup>[24]</sup>

失活. 用功能高分子为载体时, 可望有效控制手性分子在载体表面的形成和分布, 为催化反应提供合适的微环境. 因而负载后的手性金属络合物刚性增强、自由度降低, 出现了一些其对映选择性反而提高的例子<sup>[29, 30]</sup>. 我们用自行设计合成的手性双胺双膦钌络合物, 负载于聚丙烯酸分子上, 制成聚丙烯酸键联手性钌络合物催化剂<sup>[31]</sup>(图 9). 手性络合物 Ru[(R,R)-P<sub>2</sub>(NH)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>的 <sup>31</sup>P NMR 仅出现敏锐的单谱峰( $\delta$  +43.28 ppm). 但当负载于聚丙烯酸后, 由于手性钌分子没有保持原来的 C<sub>2</sub>-对称, 分子中的两个膦基团并不是等价的, 因而其 <sup>31</sup>P NMR 出现不等值的双峰(+39.90, 38.74 ppm). 该负载型的手性钌络合物催化剂可溶于水和醇. 在异丙醇的溶剂中, 不对称催化苯乙酮的氢化, 其对映选择性高达 96% ee.

### 3.1.2 甲酸钠作氢源时水溶液中芳香酮的不对称转移氢化反应

当用异丙醇作为酮的不对称转移氢化的氢源时, 反应过程中异丙醇被氧化生成丙酮. 它可与另一产物手性醇反应, 生成原来的酮和异丙醇, 因而, 该反应是可逆的. 生成手性醇的转化率随底物酮浓度的提高而降低. 但用甲酸和三乙胺作还原剂时, 上述反应是不可逆还原反应, 其转化率最高可达 100%.

随着人们环保意识的提高, “绿色化学”已成为化学工业技术发展的重要方向. 以水作为溶剂的化学反应由于具有安全无毒、环境友好的优点日益得到人们的广泛关注<sup>[32]</sup>. 我们也开展了手性胺膦配体在水

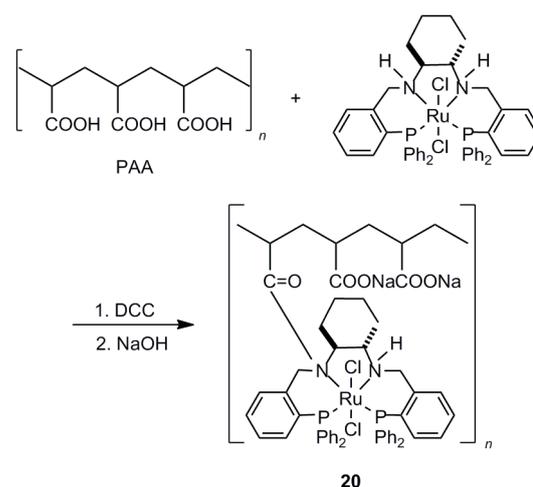


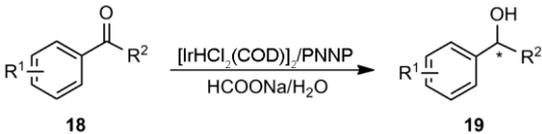
图 9 负载于聚丙烯酸的手性钌催化剂的制备<sup>[31]</sup>

溶液中催化芳香酮不对称转移氢化的研究<sup>[33]</sup>. 结果表明, 以水作为溶剂, HCOONa 为氢源, 反应温度为 60 °C 时, 该催化体系能够顺利实现苯丙酮的对映选择性还原, 得到相应的手性芳香醇, 其转化率可达到 99%, 对映选择性高达 88% ee. 即便 S/C 高达 8000/1, 其转化率和 ee 值均可达到 85% 以上. 在表面活性剂 PPNCI 存在的条件下, 能够将多种芳香酮底物进行不对称还原, ee 值最高可达 96% (表 2).

### 3.2 亚胺的不对称转移氢化反应

手性胺化合物作为多种医药、农药的中间体, 在制药工业中有着重要的应用. 手性亚胺的不对称还原是获得手性胺最直接、最有效的方法. 然而, 这一看似简单的反应却极具挑战性<sup>[34]</sup>. 许多能够成功用于烯烃及酮类对映选择性还原的手性催化剂, 对于前手性亚胺的不对称还原则显得无能为力. 与前手性烯烃及酮类不对称还原取得的巨大成就相比, 前手性亚胺不对称还原的研究进展相当有限. 应用于此领域的手性催化剂多为 Ru、Rh、Pd、Ti 等过渡金属催化体系. 最近, Beller 等将手性双亚胺双膦配体 **1** 与三核铁簇合物  $[\text{Et}_3\text{NH}][\text{HFe}_3(\text{CO})_{11}]$  原位生成的催化体系用于十几种前手性亚胺的不对称转移氢化反应<sup>[35]</sup> (图 10). 在温和条件下, 获得了很高的活性和对映选择性 (98% ee). 这是手性铁催化体系用于前手性亚胺不对称还原的第一个成功的例子.

表 2 水溶液中芳香酮的不对称转移氢化反应<sup>[33]</sup>



	酮	时间 (h)	转化率 (%)	ee (%)
1	<b>18a</b>	47	99	62
2	<b>18b</b>	9	99	88
3 <sup>a)</sup>	<b>18b</b>	101	88	85
4	<b>18c</b>	50	99	96
5	<b>18k</b>	39	86	88
6	<b>18m</b>	36	99	82
7	<i>o</i> - <b>18e</b>	33	98	51
8	<i>m</i> - <b>18e</b>	47	98	55
9	<i>p</i> - <b>18e</b>	34	48	76
10	<i>o</i> - <b>18j</b>	39	95	82
11	<i>m</i> - <b>18j</b>	39	98	64

a) S/C = 8000/1.

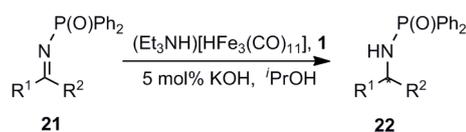


图 10 亚胺的不对称转移氢化反应<sup>[35]</sup>

### 3.3 氧化动力学拆分反应

消旋醇的氧化动力学拆分反应是获得光学活性醇的另一有效方法. 我们将自行设计合成的手性胺膦-铱络合物  $[\text{IrCl}(\text{C}_6\text{P}_2(\text{NH})_2)]$  用于催化多种消旋二级醇的动力学拆分反应, 在温和条件下表现出非常好的催化活性和对映选择性, ee 值最高可达 98%<sup>[36]</sup> (图 11). 碱对于消旋醇的动力学拆分有着重要的影响, 加入适量的碱提高了反应的转化率和 ee 值. 其原因可能是碱能够促使手性金属络合物生成催化活性中间体-金属氢化物, 从而加速反应进行. 该实验是手性胺膦配体  $\text{C}_6\text{P}_2(\text{NH})_2$  及其金属络合物在消旋二级醇的氧化动力学拆分领域的首次应用, 它的成功进一步拓宽了手性胺膦配体及其金属络合物在不对称催化反应中的应用范围, 表明自行制备的手性胺膦-铱络合物  $[\text{IrCl}(\text{C}_6\text{P}_2(\text{NH})_2)]$  是一种高效、具有一定通用性的新型手性催化剂.

### 3.4 不对称环氧化反应

光学活性的环氧化物作为合成许多药物和天然产物的重要中间体和构成不对称碳碳键的重要手性元, 通过选择性开环和官能团转化等反应, 可以合成许多有价值的手性化合物和天然产物<sup>[37]</sup>. 其中烯烃的不对称环氧化反应是合成手性环氧化物的重要方法. 手性胺膦配体 PNNP 以其优异的性能吸引了众多研究者的关注. 最近, Mezzetti 等<sup>[38]</sup> 用五配位的  $[\text{RuCl}(\text{PNNP})]^+$  络合物催化烯烃的不对称环氧化反应 (图 12). 以  $\text{H}_2\text{O}_2$  作为氧化剂, 反应进行 6 h 后苯乙烯的转化率为 35%, 获得相应手性环氧化物的选择性为 70%, 对映选择性为 42% ee.

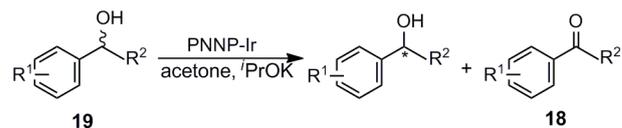
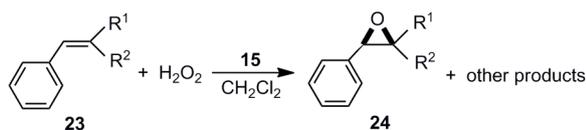


图 11 手性胺膦-铱络合物催化消旋醇的氧化动力学拆分<sup>[36]</sup>

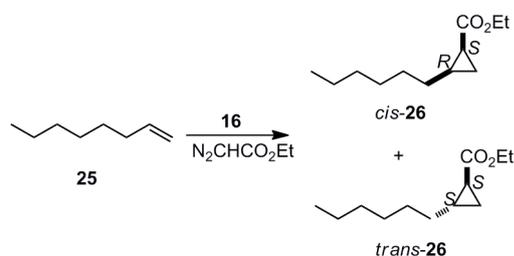
图 12 手性胺膦-钌络合物催化苯乙烯的不对称环氧化反应<sup>[38]</sup>

### 3.5 不对称环丙烷化反应

烯烃的环丙烷化反应对于化学家而言极具挑战性. 由于同时形成两个手性中心, 因此要求同时控制对映选择性与非对映选择性. Mezzetti 等<sup>[39-43]</sup>用五配位的  $[\text{RuCl}(\text{PNNP})]^+$  络合物催化烯烃的不对称环丙烷化反应. 当 1-辛烯作为底物时, 得到 66% 的分离产率, 顺反比为 85:15, 其中顺式和反式异构体的 ee 值分别高达 99% 和 98% (图 13). 这是在脂肪族末端烯烃的不对称环丙烷化反应中, 第一次获得如此高的顺式和对映选择性的例子. 此外, 该催化剂用于苯乙烯和  $\alpha$ -甲基苯乙烯的不对称环丙烷反应也获得了很好的结果.

### 3.6 不对称环加成反应

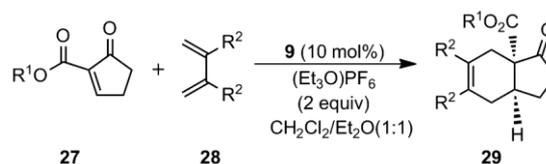
由过渡金属催化的不饱和分子间的环加成反应是获得环状化合物的一个非常有效的方法<sup>[44]</sup>, 手性胺膦配体也被成功用于不对称环加成反应中. Mezzetti

图 13 手性胺膦-钌络合物催化 1-辛烯不对称环丙烷化反应<sup>[42]</sup>

等<sup>[45]</sup>将手性胺膦-钌络合物用于不对称 Diels-Alder 反应中 (图 14), 对映选择性最高为 93% ee. 但是该催化体系的活性仍有待于进一步提高.

## 4 结论与展望

手性四齿 PNNP 型配体, 含有两个“软”的磷原子和两个“硬”的氮原子. 与金属原子配位较强的磷增加了中心金属原子的碱性和络合物的稳定性, 而与中心金属配位较弱的氮原子, 在催化反应过程中 N-M 键较易离解, 产生空的配位点以便络合底物. 因而, 与含有同种功能团的 P,P 或 N,N-配体较之, 混合的 P,N-配体可更好地控制络合物的配位数和立体构型, 显示优秀的催化性能. 研究表明, 手性 PNNP 型配体可分别与 Ru(II), Rh(I), Ir(I), Fe(II), Co(II) 和 Cu(I) 等多种金属原子配位, 生成多种结构新颖的手性 PNNP 型金属络合物. 这些络合物催化剂, 不仅有效应用于酮类化合物的不对称氢转移氢化, 获得了高达 99% ee 的对映选择性, 而且也被广泛用于亚胺化合物的对映选择性还原, 消旋醇的氧化动力学拆分, 不对称环氧化, 不对称环丙烷化和不对称环加成等不同类型的反应, 并取得了很好的效果. 随着化学工作者对 PNNP 配体及其配位化学, 催化作用机理研究的不断开展和深化, 将为开发更新型的手性多功能胺膦配体的分子设计提供理论依据和指导作用.

图 14 手性胺膦-钌络合物催化的不对称环加成反应<sup>[45]</sup>

致谢 本工作得到国家自然科学基金(20423002, 20703034)资助, 特此致谢.

### 参考文献

- 1 尤田耙, 林国强. 不对称合成. 第一版. 北京: 科学出版社, 2006, 6-16
- 2 Guiry PJ, Saunders CP. The development of bidentate P,N ligands for asymmetric catalysis. *Adv Synth Catal*, 2004, 346: 497-537
- 3 Sawamura M, Ito Y. Catalytic asymmetric synthesis by means of secondary interaction between chiral ligands and substrates. *Chem Rev*, 1992, 92: 857-871
- 4 Gao JX, Zhang H, Yi XD, Xu PP, Tang CL, Wan HL, Tsai KR, Ikariya T. New chiral catalysts for reduction of ketones. *Chirality*, 2000, 12:

383–388

- 5 Gao JX, Ikariya T, Noyori R. A ruthenium(II) complex with a C<sub>2</sub>-symmetric diphosphine/diamine tetradentate ligand for asymmetric transfer hydrogenation of aromatic ketones. *Organometallics*, 1996, 15: 1087–1089
- 6 Gao JX, Yi XD, Xu PP, Tang CL, Wan HL, Ikariya T. New chiral cationic rhodium–aminophosphine complexes for asymmetric transfer hydrogenation of aromatic ketones. *J Organomet Chem*, 1999, 592: 290–295
- 7 Wong WK, Gao JX, Zhou ZY, Mak TCW. Synthesis and X-ray crystal structure of [cis-(CO)<sub>4</sub>Cr]<sub>2</sub> (P<sub>2</sub>N<sub>2</sub>). *Polyhedron*, 1992, 11: 2965–2966
- 8 Wong WK, Gao JX, Wong WT, Che CM. Synthesis and X-ray crystal structure of [Ag(binap-P<sub>2</sub>N<sub>2</sub>)BF<sub>4</sub>]. *J Organomet Chem*, 1994, 471: 277–282
- 9 Wong WK, Gao JX, Wong WT, Che CM. Preparation of Cu(I) Binap-(P<sub>2</sub>N<sub>2</sub>) complexes. *Polyhedron*, 1993, 12: 2063–2066
- 10 Wong WK, Gao JX, Wong WT. Reactivity of P<sub>2</sub>N<sub>2</sub> and P<sub>2</sub>N<sub>2</sub>H<sub>4</sub> toward C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>M(CO)<sub>4</sub> (M = Cr, Mo). *Polyhedron*, 1993, 12: 1047–1053
- 11 Wong WK, Gao JX, Zhou ZY, Mak TCW. Synthesis and characterization of Ruthenium diiminodiphosphine complexes. *Polyhedron*, 1993, 12: 1415–1417
- 12 Gao JX, Wan HL, Wong WK, TSE MC, Wong WT. Synthesis and characterization of Fe(II) and Ru(II) aminophosphine complexes. *Polyhedron*, 1996, 15: 1241–1251
- 13 Mezzetti A. Ruthenium complexes with chiral tetradentate PNNP ligands: Asymmetric catalysis from the viewpoint of inorganic chemistry. *Dalton Trans*, 2010, 39: 7851–7869
- 14 Morris RH. Asymmetric hydrogenation, transfer hydrogenation and hydrosilylation of ketones catalyzed by iron complexes. *Chem Soc Rev*, 2009, 38: 2282–2291
- 15 Noyori R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*. New York: John Wiley & Sons, 1994, 123–124
- 16 Noyori R, Hashiguchi S. Asymmetric transfer hydrogenation catalyzed by chiral Ruthenium complexes. *Acc Chem Res*, 1997, 30: 97–102
- 17 Gao JX, Yi XD, Xu PP, Tang CL, Zhang H, Wan HL, Ikariya T. Cationic rhodium complexes with chiral tetradentate ligands as catalysts for enantioselective reduction of simple ketones. *J Mol Catal A: Chemical*, 2000, 159: 3–9
- 18 Chen JS, Li YY, Dong ZR, Li BZ, Gao JX. Asymmetric transfer hydrogenation of aromatic ketones catalyzed by the iridium hydride complex under ambient conditions. *Tetrahedron Lett*, 2004, 45: 8415–8418
- 19 Li YY, Zhang H, Chen JS, Liao XL, Dong ZR, Gao JX. A new efficient chiral iridium catalyst for asymmetric transfer hydrogenation of ketones. *J Mol Catal A: Chem*, 2004, 218: 153–156
- 20 Dong ZR, Li YY, Chen JS, Li BZ, Xing Y, Gao JX. Highly efficient iridium catalyst for asymmetric transfer hydrogenation of aromatic ketones under base-free conditions. *Org Lett*, 2005, 7: 1043–1045
- 21 Shen WY, Li YY, Dong ZR, Gao JX. Highly enantioselective synthesis of heteroaromatic alcohols catalyzed by chiral diaminodiphosphine-Ruthenium(II) complexes. *Synthesis*, 2009, 14: 2413–2417
- 22 Zhang H, Yang CB, Li YY, Dong ZR, Gao JX, Nakamura H, Murata K, Ikariya T. Highly efficient chiral metal cluster systems derived from Ru<sub>3</sub>(CO)<sub>12</sub> and chiral diiminodiphosphines for the asymmetric transfer hydrogenation of ketones. *Chem Commun*, 2003, 142–143
- 23 Ohkuma T, Ooka H, Hashiguchi S, Fuji A, Noyori R. Practical enantioselective hydrogenation of aromatic ketones. *J Am Chem Soc*, 1995, 117: 2675–2676
- 24 Li YY, Dong ZR, Gao JX, Chiral PNNP ligands: Synthesis, coordination chemistry and asymmetric catalysis. *Curr Top Catal*, 2007, 6: 35–54
- 25 陈建珊, 陈玲玲, 邢雁, 陈贵, 沈伟艺, 董振荣, 李岩云, 高景星. 手性羰基铁体系催化酮的不对称氢转移氢化. *化学学报*, 2004, 62: 1745–1750
- 26 Mikhailine A, Lough AJ, Morris RH. Efficient asymmetric transfer hydrogenation of ketones catalyzed by an iron complex containing a P-N-N-P tetradentate ligand formed by template synthesis. *J Am Chem Soc*, 2009, 131: 1394–1394
- 27 Meyer N, Lough AJ, Morris RH. Iron(II) complexes for the efficient catalytic asymmetric transfer hydrogenation of ketones. *Chem Eur J*, 2009, 15: 5605–5610
- 28 Sui-Seng C, Freutel F, Lough AJ, Morris RH. Highly efficient catalyst systems using iron complexes with a tetradentate PNNP ligand for the asymmetric hydrogenation of polar bonds. *Angew Chem Int Ed*, 2008, 47: 940–943
- 29 Wan KT, Davis ME. Design and synthesis of a heterogeneous asymmetric catalyst. *Nature*, 1994, 370: 449–450
- 30 Wan KT, Davis ME. Asymmetric synthesis of naproxen by a new heterogeneous catalyst. *J Catal*, 1995, 152: 25–30
- 31 Gao JX, Yi XD, Tang CL, Xu PP, Wan HL. Preparation and use of polymer-supported chiral ruthenium complex catalyst. *Polym Adv Technol*, 2001, 12: 716–719
- 32 Wang C, Wu XF, Xiao JL. Broader, greener, and more efficient: Recent advances in asymmetric transfer hydrogenation. *Chem Asian J*,

- 2008, 3: 1750–1770
- 33 Xing Y, Chen JS, Dong ZR, Li YY, Gao JX. Highly efficient chiral PNNP ligand for asymmetric transfer hydrogenation of aromatic ketones in water. *Tetrahedron Lett*, 2006, 47: 4501–4503
- 34 Tang W, Zhang X. New chiral phosphorus ligands for enantioselective hydrogenation. *Chem Rev*, 2003, 103: 3029–3069
- 35 Zhou SL, Fleischer S, Junge K, Das S, Addis D, Beller M. Enantioselective synthesis of amines: General, efficient iron-catalyzed asymmetric transfer hydrogenation of imines. *Angew Chem Int Ed*, 2010, 49: 8121–8125
- 36 Li YY, Zhang XQ, Dong ZR, Shen WY, Chen G, Gao JX. Kinetic resolution of racemic secondary alcohols catalyzed by chiral diaminodiphosphine-Ir(I) complexes. *Org Lett*, 2006, 8: 5565–5567
- 37 林国强, 陈耀全, 陈新滋, 李月明. 手性合成—不对称反应及其应用. 第一版, 北京: 科学出版社, 2000, 153–193
- 38 Stoop RM, Bachmann S, Valentini M, Mezzetti A. Ruthenium(II) complexes with chiral tetradentate P<sub>2</sub>N<sub>2</sub> ligands catalyze the asymmetric epoxidation of olefins with H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. *Organometallics*, 2000, 19: 4117–4126
- 39 Bachmann S, Mezzetti A. Strong electronic effects in the *cis*-selective asymmetric cyclopropanation of olefins catalyzed by [RuCl(PNNP)]<sup>+</sup>. *Helv Chim Acta*, 2001, 84: 3063–3074
- 40 Bachmann S, Furler M, Mezzetti A. *Cis*-selective asymmetric cyclopropanation of olefins catalyzed by five-coordinate [RuCl(PNNP)]<sup>+</sup> complexes. *Organometallics*, 2001, 20: 2102–2108
- 41 Bonaccorsi C, Bachmann S, Mezzetti A. Electronic tuning of the PNNP ligand for the asymmetric cyclopropanation of olefins catalysed by [RuCl(PNNP)]<sup>+</sup>. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2003, 14: 845–854
- 42 Bonaccorsi C, Mezzetti A. Optimization or breakthrough? The first highly *cis*- and enantioselective asymmetric cyclopropanation of 1-octene by "electronic and counterion" tuning of [RuCl(PNNP)]<sup>+</sup> catalysts. *Organometallics*, 2005, 24: 4953–4960
- 43 Bonaccorsi C, Santoro F, Gischig S, Mezzetti A. Chiral dicationic bis(aqua) complexes [Ru(OH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(PNNP)]<sup>2+</sup>: The effect of double chloride abstraction on asymmetric cyclopropanation. *Organometallics*, 2006, 25: 2002–2010
- 44 Lautens M, Klute W, Tam W. Transition metal-mediated cycloaddition reactions. *Chem Rev*, 1996, 96: 49–92
- 45 Schotes C, Mezzetti A. Asymmetric Diels-Alder reactions of unsaturated beta-ketoesters catalyzed by chiral ruthenium PNNP complexes. *J Am Chem Soc*, 2010, 132: 3652–3653

## Chiral diaminodiphosphine ligands in asymmetric catalysis

LI YanYun, DONG ZhenRong, ZHANG JuanNi & GAO JingXing

State Key Laboratory of Physical Chemistry of Solid Surfaces; National Engineering Laboratory for Green Chemical Productions of Alcohols-Ethers-Esters; Department of Chemistry, College of Chemistry and Chemical Engineering, Xiamen University, Xiamen 361005, China

**Abstract:** A series of chiral tetradentate diaminodiphosphine ligands (PNNP-type) have been synthesized and characterized. These ligands contain two "soft" phosphorus atoms and two "hard" nitrogen atoms, which display the rich coordination chemistry and easily modify the steric and electronic properties of the resulting metal complexes. Based on these polydentate mixed-P,N ligands, the chiral PNNP-Ru, PNNP-Rh and PNNP-Fe complexes were prepared and used as catalysts in the asymmetric transfer hydrogenation of aromatic ketones with up to 99% ee and even the molar ratio of ketone to catalyst up to 10000:1. The catalytic reaction mechanism of ATH will be discussed. The PNNP ligands extensively used in asymmetric epoxidation, cyclopropanation and kinetic resolution by other researchers and us are also reviewed.

**Keywords:** chiral diaminodiphosphine ligand, asymmetric catalysis, asymmetric transfer hydrogenation, aromatic ketones