

不对称催化氢化的新进展——单齿磷配体的复兴

郭红超 丁奎岭* 戴立信

(金属有机化学国家重点实验室, 中国科学院上海有机化学研究所, 上海 200032. * 联系人, E-mail: kding@mail.sioc.ac.cn)

摘要 在过去近 30 年的研究工作中, 发展手性双齿磷配体主导了不对称催化氢化领域. 进入 21 世纪以来, 手性单齿磷配体特别是手性亚磷酸酯和亚磷酰胺类单齿磷配体的研究引起了国内外的关注, 其特点是这些单齿磷配体的合成比较简单, 原料价格低廉, 同时在烯烃的不对称氢化中具有高催化活性和高对映选择性, 其催化效率和对映选择性可以与目前最好的双膦手性配体形成的催化剂相媲美, 因此单齿亚磷酸酯、氨基亚磷酸酯类配体在工业化中有很广泛的应用前景. 另外从概念上也突破了传统的只有手性双齿磷配体容易获得高对映选择性的观念. 因此, 这是一个值得关注的研究方向. 本文简要回顾了不对称催化氢化研究中手性磷配体的发展过程, 比较系统地介绍了单齿磷配体的合成及其在不对称催化氢化反应中的应用.

关键词 手性磷配体 单齿配体 不对称催化 氢化

在商业化的不对称催化反应中, 不对称催化氢化是最重要的工业过程, 例如, 第一个工业化的催化不对称合成工艺是孟山都公司进行的左旋多巴的催化不对称氢化合成. 手性农药异丙甲草胺等的关键中间体合成则是规模最大的工业化的不对称催化氢化过程. 在催化不对称反应中, 不对称催化氢化已成为研究最为深入的不对称反应之一^[1-9]. 手性配体是构成手性催化剂的重要组成部分, 因此在不对称催化氢化反应的研究中, 设计和合成各种各样的高效和高对映选择性手性配体一直是人们研究的主题. 至今为止, 数以千计的手性磷配体已有报道. 不对称催化氢化的进步过程, 也就是一部磷配体的发展史.

1 不对称催化氢化反应研究中手性磷配体发展的简单回顾

1965 年, Wilkinson 等^[10]用 $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ 催化剂实现了温和条件下在有机溶剂中对简单烯烃的催化氢化, 仅仅 3 年后, Horner 等^[11]和 Knowles 等^[12]分别独立地用手性磷配体取代 Wilkinson 催化剂中的 PPh_3 配体实现了第一个不对称氢化反应, 所获得的不对称诱导很低, ee 值最高仅为 15%. 在 Knowles 等^[13]的后续研究中, 使用手性单齿磷配体 **5** 还原脱氢氨基酸 **1** 仅以 28% 的 ee 值得到产品, 当磷上苯环的邻位引入甲氧基后 (PAMP **6**), 由于空间位阻的变化^[14], ee 值可以提高到 58%, 当用环己基代替 PAMP 中的苯取代基后 (CAMP **7**), ee 值提高到 90%, 这在当时是一个非常高的成就. **5** ~ **7** 是含手性磷原子的单齿磷配体, **8** 则是

含手性碳原子的另一类单齿磷配体 (图 1), 它的手性不在磷原子上, 而是含有多个手性碳原子. 使用 **8** 与 Rh 形成的催化剂催化香叶酸的氢化, 可以 79% 的 ee 值得到氢化产物^[15,16]. 在 20 世纪 70 年代, 合成这些光学活性的手性单齿磷配体 (特别是含有手性磷原子的配体) 是相当复杂和繁琐的, 在一定程度上阻碍了单齿磷配体的发展.

1971 年, Kagan 等^[17]合成了第一个手性双齿磷配体 (*R,R*)-DIOP, 实现了手性磷配体设计的真正突破. DIOP 的制备相当简单, 起始原料 (+)-酒石酸也比较便宜. 使用 DIOP 对脱氢氨基酸 **2** 进行催化氢化, 反应可在极短的时间内实现定量转化, 而且 ee 值可以达到 72%. DIOP 的上述优势促使当时对磷配体的研究方向从单齿磷配体转向双齿磷配体. 1975 年, Knowles 等^[18,19]发展了双膦 DIPAMP 配体, ee 值达 95%, 并用于左旋多巴的工业化生产, 这进一步凸显了手性双齿磷配体的重要性. Knowles 最早实现了催化不对称氢化反应又能促使不对称氢化的工业化, 这是他获得 Nobel 奖的主要原因. 从此以后, 人们将注意力转移到了手性双齿磷配体的设计和合成, 特别是具有 C_2 对称性的双膦配体, 许多催化剂体系都能高效和高对映选择性地催化不对称氢化反应. 图 2 是一些有代表性的双膦配体^[17-26]. 尽管使用单膦配体 CAMP **7** 在 Rh 催化的脱氢氨基酸的不对称氢化反应中, 产物的 ee 值已可达 90%, 但是它早已被湮没在双齿手性磷配体的研究潮流中. 目前, 发展新型高效双齿磷配体的趋势仍在继续.

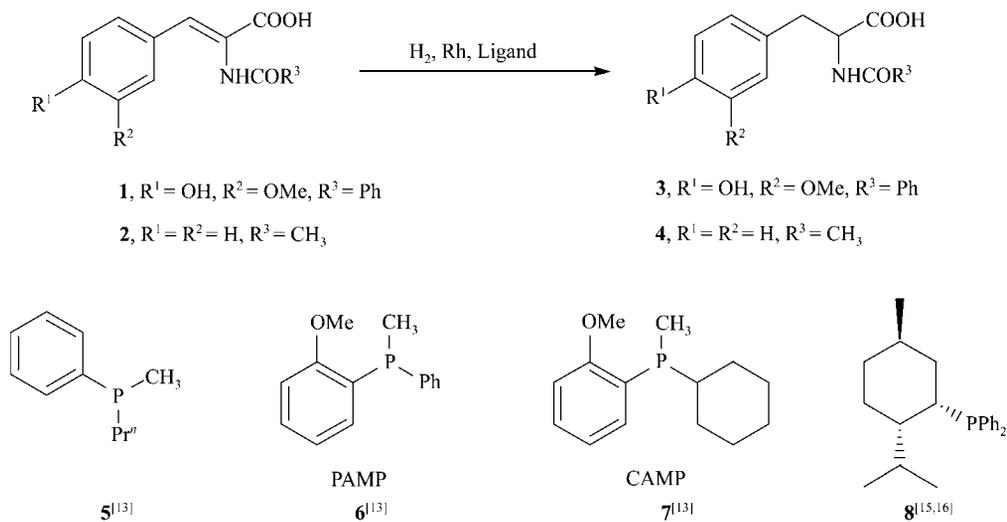


图1 脱氢氨基酸的不对称氢化

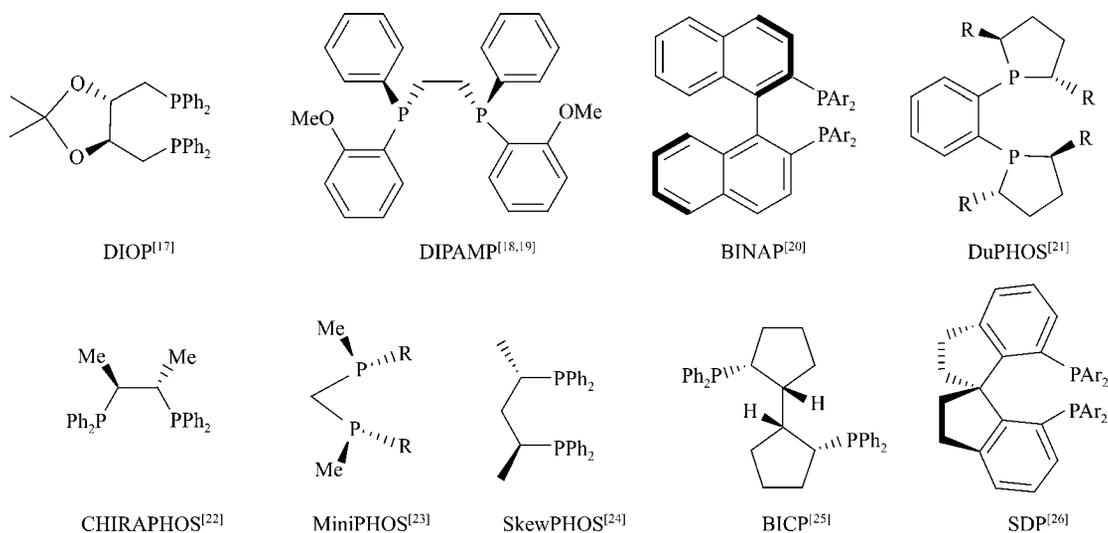


图2 代表性的手性双齿膦配体

在上述双齿膦配体中, DIOP含两个 sp^3 不对称碳原子, DIPAMP拥有两个手性磷原子, 完全芳香性的BINAP不含手性原子, 是轴手性分子, 这些配体与金属络合形成从四元到八元环的络合环. 1980年Noyori等发展的BINAP配体, 不仅具有轴手性的结构特征, 而且在不对称氢化之外, 还适用于多个不对称反应过程, 如不对称异构化反应用于光学活性薄荷醇的工业化生产, 这也是Noyori获得Nobel奖的主要原因之一. 1980年前后, Bosnisch等推出的CHIRALPHOS和SkewPHOS在多种底物类型的氢化反应中也取得了

好的结果. 但是, 即使对于氢化反应来说, 没有一种配体能对所有底物都给出优异的结果, 加以工业化应用中专利控制等原因, 一直到最近, 仍有一些结构特殊且结果优异的新配体相继出现. 1999年Imamoto报道的MiniPHOS可以说是最小的双膦配体. 1997年张绪穆的BICP对于多种底物表现了很突出的结果. 2003年周其林报道的SDP则是又一例, 而且形成仅有的八元络合环. 除了少数配体以外, C_2 对称性是这些配体的一个明显的普遍性结构特征, 这使得催化氢化过程中非对映异构反应中间体和过渡态的数目

大大减少. C_2 对称性往往是双齿配体设计中的重要指导思想. 这些配体的另一个特征是它们含 P-C 键. 可能由于易于水解的缘故, 含 P-O 或 P-N 键的配体在很长一段时间很少被探索, 但另一方面, 含 P-O 或 P-N 键的配体不易被氧化. 最近出现的一些含有 P-O 或 P-N 键的配体(图 3)^[27-30] 同样具有好的对映选择性.

2 单齿磷配体在不对称氢化反应中的复兴

尽管手性单齿磷配体是第一类用于不对称催化氢化反应的配体, 并且这类配体在其他不对称反应中也得到了广泛应用^[31-33], 有少数配体(图 4)^[34,35] 在烯烃的不对称氢化反应中也达到了 90% 以上的对映选择性, 但几乎没有单齿磷配体的对映选择性可与双齿磷配体相比. 因此, 30 多年来, 单齿磷配体一直没有引起人们的足够重视. 主要原因可能是按照传统观念, 高对映选择性通常需要双齿螯合磷配体参与和金属的配位, 它们的强络合能力保持了络合物

中的手性单元, 并且降低了螯合环中配位原子-金属键的旋转自由度. 直到 2000 年, 单齿磷配体在不对称氢化反应中才开始了真正复兴^[36].

在目前所出现的单齿磷配体中, 一般在磷原子中心都有 3 个取代基, 但也有个别例外, 2002 年, Helmchen 等报道的配体 15(图 5)就是立体位阻很大的单齿仲磷配体, 该配体的合成较为复杂, 而且易于氧化, 需要以硼烷加成物的形式保存, 制备 Rh 催化剂时, 先要去保护. 该配体用于衣康酸 18、 α -乙酰氨基肉桂酸 2 和乙酰氨基丙烯酸的不对称氢化, 使用 1% ~ 0.2% 的催化剂, 可以 86%~96% 的 ee 值得到相应的氢化产物^[37].

在不对称催化氢化的研究中, 图 6 所示的各类底物是评价手性配体优劣的一些标准底物. 下面分别介绍自 2000 年以来出现的一些单齿磷配体的合成以及它们在不同标准底物不对称氢化中的应用.

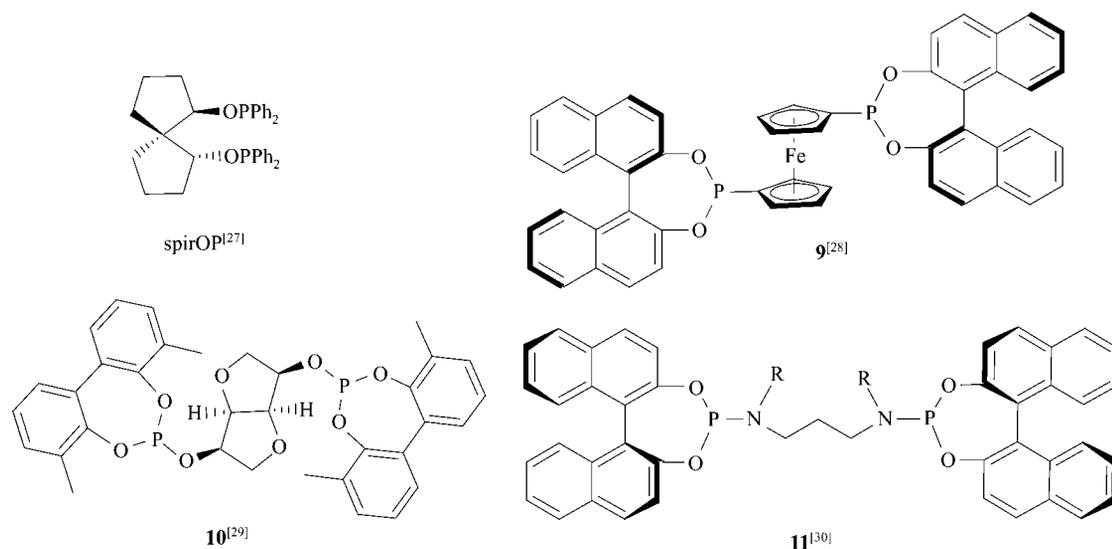


图 3 具有 P-O 或 P-N 键的手性双齿磷配体

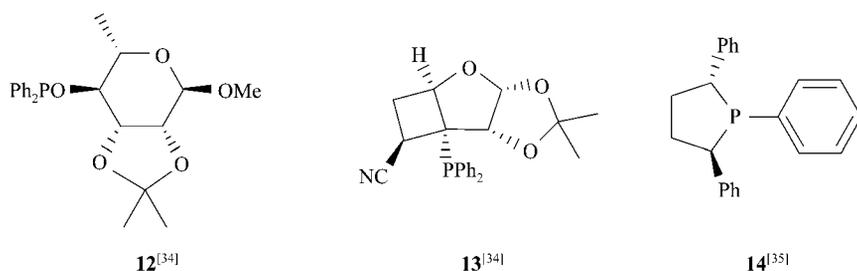


图 4 2000 年以前出现的几个在不对称氢化反应中具有高对映选择性的单齿磷配体

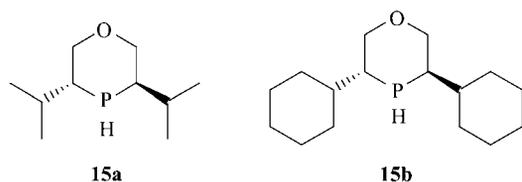


图5 单齿仲磷配体

2.1 单齿亚磷酸酯(Phosphonites)配体

2000年, Pringle等报道了单齿亚磷酸酯配体(S)-23a-b, 如图7所示, 配体(S)-23的合成非常简单, 由(S)-BINOL与烷基二氯化磷经一步反应即可得到. 用(S)-23a与Rh形成的催化剂催化17的不对称氢化反应, 在 1.5×10^5 Pa氢气压力和室温条件下反应3 h, 即可得到92% ee值的氢化产物, 使用类似的双齿亚磷酸酯配体24与Rh形成的催化剂可以90%的ee值得到相应产物. 对于底物20, 使用单齿亚磷酸酯配体(S)-23b与Rh形成的催化剂, 同样条件下, 反应20 h可以80%的ee值得到目标产物, 而使用配体24, 只能以19%的ee值得到产物(见表1)^[38]. 这些结果第一

次对广泛认可的双齿螯合磷配体更为优越的观点提出了挑战, 引起了人们对单齿磷配体在不对称氢化反应中应用的高度关注.

几乎同时, Reetz等报道了配体(R)-23c的合成, (R)-23c与Rh形成的催化剂用于底物17的不对称氢化, 与(S)-23a相比, 产物的ee值可以提高到94%, 在Reetz的工作中, 使用(R)-23b, 对底物19的不对称氢化也能以90%的ee值得到相应的产物(见表1)^[39].

尽管如此, 使用相似的双齿亚磷酸酯配体9^[28], 对底物17, 19的不对称氢化可以>99.5%的ee值得到产物, 双齿螯合磷配体更为优越的观念仍没有被突破.

2.2 单齿亚磷酸酯(Phosphites)配体

2000年, Reetz等^[40]报道了一系列单齿亚磷酸酯配体, 这类配体可以由BINOL出发一步合成得到(图8). 使用25与Rh形成的催化剂催化烯烃衍生物的不对称氢化反应, 取得了很好的结果(表2). 在所合成的各个配体中(25, R可为CH₃, *i*-Pr, Ph, 2-BrC₆H₄, 2,6-Me₂C₆H₃, 2,6-Ph₂C₆H₃), 25a(R = *i*-Pr)是较好的一

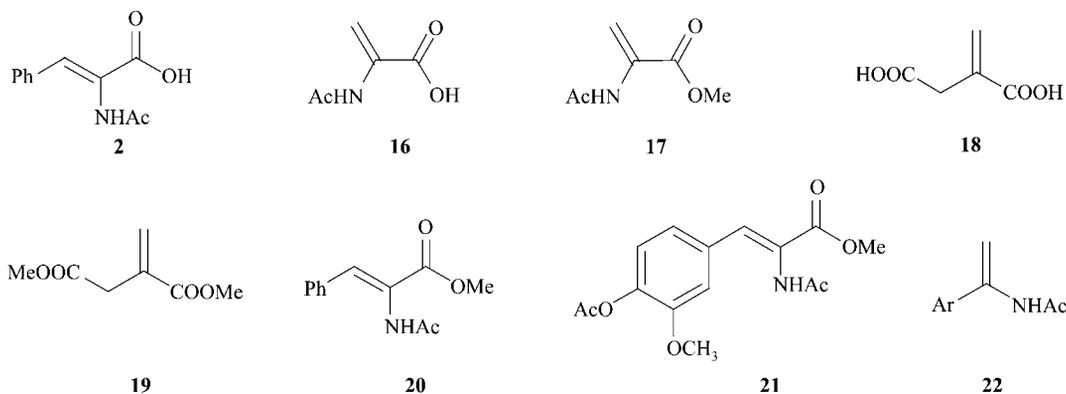


图6 不对称氢化中常用的烯烃衍生物

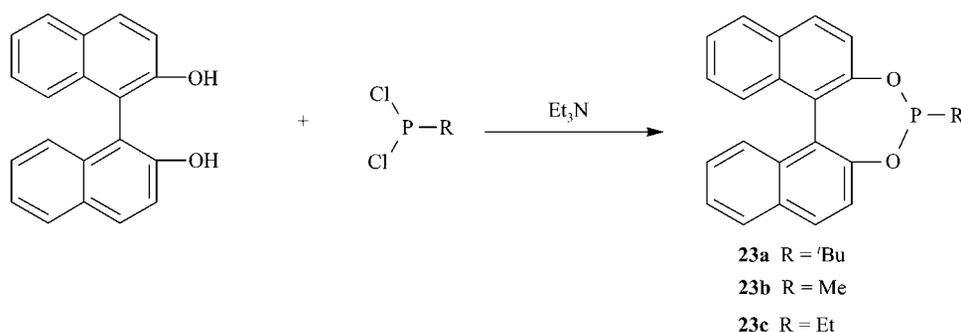


图7 单齿亚磷酸酯配体的合成

表 1 单齿与双齿亚磷酸酯与 Rh 形成的催化剂催化烯烃衍生物不对称氢化反应的比较

| 序号 | 底物 | 配体 | 底物/催化剂 | 反应条件 | 转化率/% | ee% (构型) |
|----|----|---------|--------|--|-------|----------|
| 1 | 17 | (S)-23a | ~500 | CH ₂ Cl ₂ , 25 °C, 1.5 × 10 ⁵ Pa H ₂ | 73 | 92(R) |
| 2 | 17 | 24 | ~500 | CH ₂ Cl ₂ , 25 °C, 1.5 × 10 ⁵ Pa H ₂ | 100 | 90(R) |
| 3 | 20 | (S)-23b | ~500 | CH ₂ Cl ₂ , 25 °C, 1.5 × 10 ⁵ Pa H ₂ | 100 | 80(R) |
| 4 | 20 | 24 | ~500 | MeOH, 25 °C, 1.5 × 10 ⁵ Pa H ₂ | 81 | 19(R) |
| 5 | 17 | (R)-23c | 1000 | CH ₂ Cl ₂ , rt, 1.3 × 10 ⁵ Pa H ₂ | 100 | 94(S) |
| 6 | 19 | (R)-23b | 1000 | CH ₂ Cl ₂ , rt, 1.3 × 10 ⁵ Pa H ₂ | 100 | 90(R) |

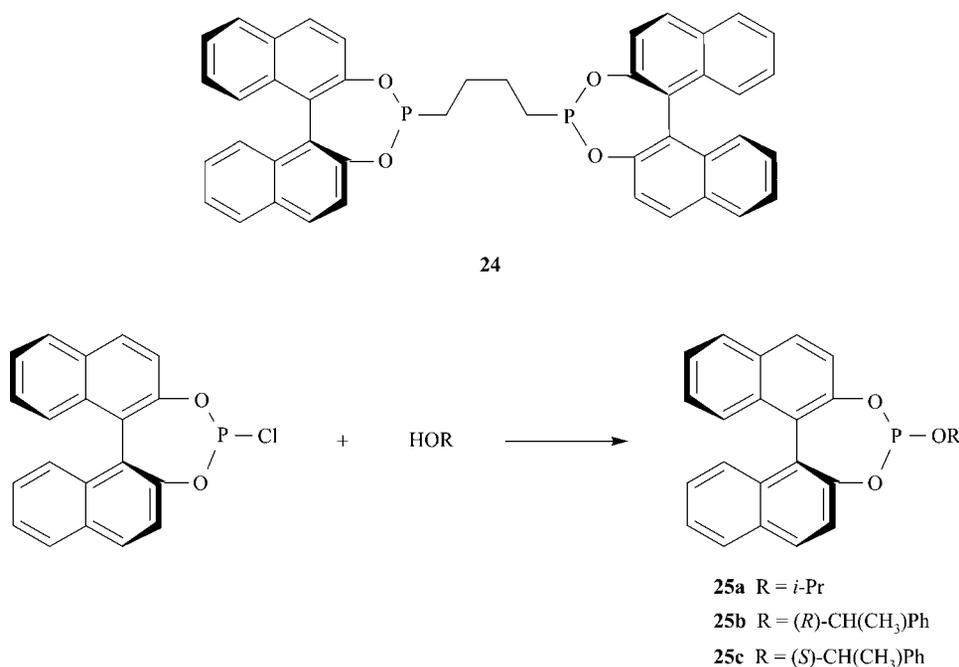


图 8 单齿亚磷酸酯配体 25 的合成

表 2 配体 25~27 与 Rh 形成的催化剂催化烯烃衍生物的不对称氢化反应

| 序号 | 底物 | 配体 | 底物/催化剂 | 反应条件 | 转化率/% | ee% (构型) |
|-----------------|----|-----|--------|--|-------|----------|
| 1 ^{a)} | 19 | 25a | 1000 | CH ₂ Cl ₂ , 20 °C, 1.3 × 10 ⁵ Pa H ₂ | 100 | 97.6(S) |
| 2 ^{a)} | 19 | 25b | 1000 | CH ₂ Cl ₂ , 20 °C, 1.3 × 10 ⁵ Pa H ₂ | 100 | 99.2(S) |
| 3 ^{a)} | 19 | 25c | 1000 | CH ₂ Cl ₂ , 20 °C, 1.3 × 10 ⁵ Pa H ₂ | 100 | 98.2(S) |
| 4 ^{a)} | 19 | 25b | 5000 | CH ₂ Cl ₂ , 20 °C, 1.3 × 10 ⁵ Pa H ₂ | 100 | 99.4(S) |
| 5 ^{b)} | 19 | 25b | 1000 | CH ₂ Cl ₂ , 20 °C, 1.3 × 10 ⁵ Pa H ₂ | 100 | 99.6(S) |
| 6 ^{c)} | 19 | 25b | 1000 | CH ₂ Cl ₂ , 20 °C, 1.3 × 10 ⁵ Pa H ₂ | 100 | 99.5(S) |
| 7 | 17 | 25a | 1000 | CH ₂ Cl ₂ , 20 °C, 1.3 × 10 ⁵ Pa H ₂ | 100 | 94.8(R) |
| 8 | 17 | 25b | 1000 | CH ₂ Cl ₂ , 20 °C, 1.3 × 10 ⁵ Pa H ₂ | 100 | 95.5(R) |
| 9 | 19 | 26a | 2000 | CH ₂ Cl ₂ , rt, 10 × 10 ⁵ Pa H ₂ | 100 | 95.2(S) |
| 10 | 19 | 26b | 2000 | CH ₂ Cl ₂ , rt, 10 × 10 ⁵ Pa H ₂ | 100 | 90.5(R) |
| 11 | 19 | 26a | 2000 | CH ₂ Cl ₂ , rt, 100 × 10 ⁵ Pa H ₂ | 100 | 93.6(S) |
| 12 | 19 | 26a | 10000 | CH ₂ Cl ₂ , rt, 50 × 10 ⁵ Pa H ₂ | 100 | 94.4(S) |
| 13 | 19 | 26c | 100 | CH ₂ Cl ₂ , rt, 10 × 10 ⁵ Pa H ₂ | 100 | 99.6(R) |
| 14 | 19 | 26d | 100 | CH ₂ Cl ₂ , rt, 10 × 10 ⁵ Pa H ₂ | 100 | 99.1(S) |
| 15 | 19 | 26e | 100 | CH ₂ Cl ₂ , rt, 10 × 10 ⁵ Pa H ₂ | 100 | 99.4(R) |
| 16 | 19 | 26f | 100 | CH ₂ Cl ₂ , rt, 10 × 10 ⁵ Pa H ₂ | 100 | 90.3(S) |
| 17 | 22 | 26e | 100 | CH ₂ Cl ₂ , rt, 10 × 10 ⁵ Pa H ₂ | 100 | 95.0(S) |
| 13 | 17 | 27 | 50 | CH ₂ Cl ₂ , rt, 3 × 10 ⁵ Pa H ₂ | 100 | 93.0(S) |
| 14 | 19 | 27 | 50 | CH ₂ Cl ₂ , rt, 3 × 10 ⁵ Pa H ₂ | 100 | 96.0(R) |

a) 配体/Rh = 1 : 1; b) 配体/Rh = 2 : 1; c) 配体/Rh = 4 : 1

个. 增加或减小 R 基团的空间位阻, 对映选择性都呈下降趋势. 当在 R 基团中引入手性中心时, 如用(*R*)-或(*S*)-1-苯基乙醇与亚磷酰氯反应得到的两个配体 **25b**, **25c**. 在相同的反应条件下, 用 **25b** 和 **25c** 与 Rh 形成的催化剂催化 **19** 的不对称氢化反应分别以 99.2%和 98.2%的 ee 值得到(*S*)-构型的还原产物. 显然当 R 为 1-苯基乙氧基时, 反应的对映选择性要优于 R 为异丙基时. R 基团中的手性对反应对映选择性的影响很小, 在使用接近 1 : 1 的 **25b** 和 **25c** 的非对映异构体混合物时, 也能以定量的转化率得到 98.8%ee 值的产物. 此外, 配体与 Rh 的比例对反应的对映选择性影响不大, 使用 1 : 1(序号 1-4), 2 : 1(序号 5), 4 : 1(序号 6)的比例得到了相近的 ee 值, 但 2 : 1 似乎较好一些, ee 值最高达 99.6%(序号 5). 值得强调的是这是第一次用单齿磷配体获得超过 99%ee 的对映选择性, 达到了与相应双齿磷配体几乎一致的水平, 而且使用 **25b**, 底物与催化剂之比为 5000, 常压下 20 h 内仍能定量地以 > 99%的 ee 值定量地得到氢化产物(序号 4), 这表明单齿亚磷酸酯配体在选择性和活性

上都很优异. 配体 **25** 的合成及在不对称催化氢化中的成功应用可以说是单齿磷配体研究中的真正突破.

2001 年, Xiao等^[41]报道了配体 **26a**和 **26b**, 从表 2 中可以看出, 作者使用配体 **26a**或 **26b**获得了与Reetz等相近的结果, 同时再次证明, 配体 **25** 中R基团的手性中心对反应的选择性影响很小, 产物的绝对构型由联萘部分决定. 使用配体 **26a**和 **26b**的优势在于, 它们可由廉价的消旋联萘酚和*L*-薄荷醇合成, 通过分步重结晶分离得到(图 9), 而在提高压力后, 底物与催化剂之比可以达到 10000. 最近, 郑卓和陈惠林等^[42]基于糖和BINOL发展了一类新的单齿亚磷酸酯配体 **26c**~**26f**, 在Rh催化的*N*-酰基烯胺和衣康酸衍生物的氢化反应中, 表现出了优良的不对称诱导.

2003 年, Rampf等^[43]报道了配体 **27**, 该配体与Rh形成的催化剂催化 **17** 和 **19** 的不对称氢化, 分别以 93%和 96%的ee值得到相应的氢化产物. 在合成配体 **27** 时, 作者从非手性的 2,2',6,6'-四羟基联苯出发, 用一个手性试剂锁定联苯上的两个羟基从而引入轴手性, 只有一个非对映异构体形成(图 10), 因此

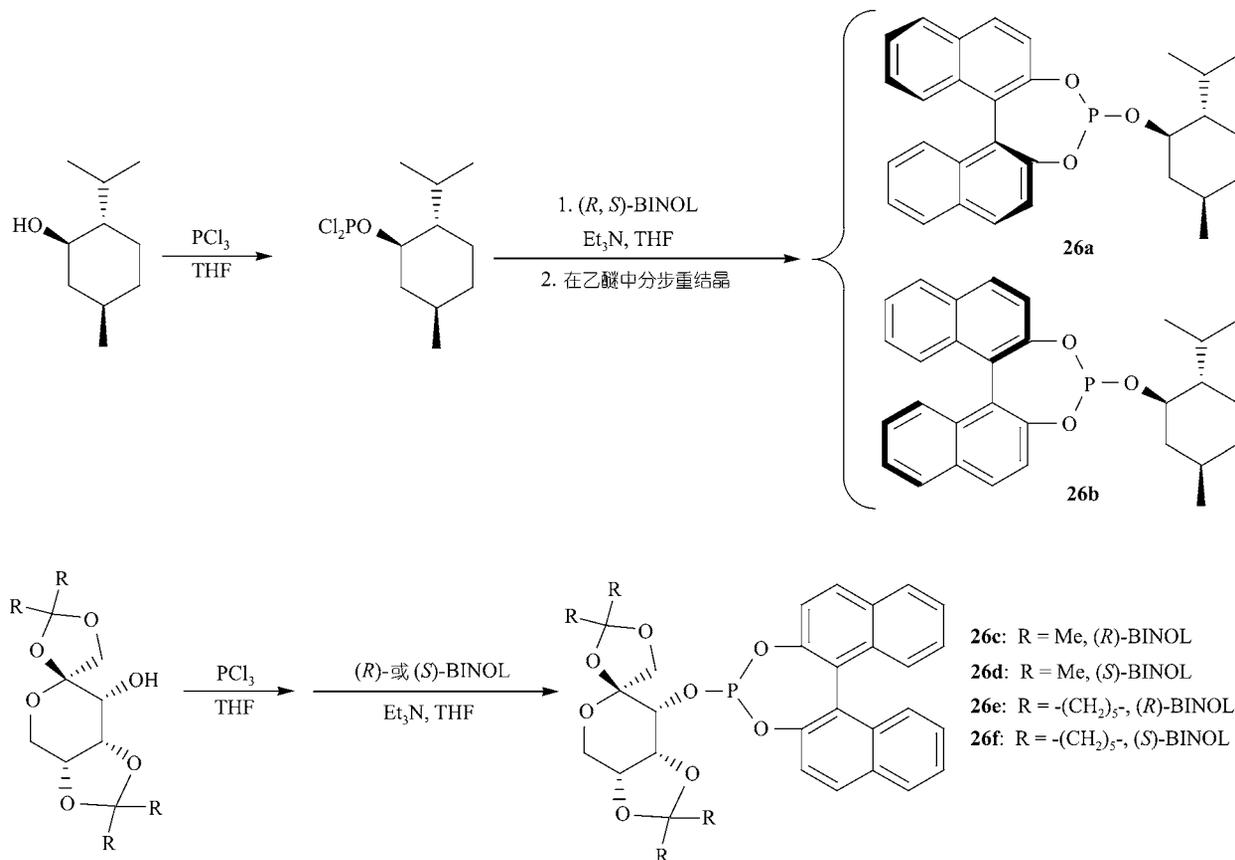


图 9 单齿亚磷酸酯配体 **26** 的合成

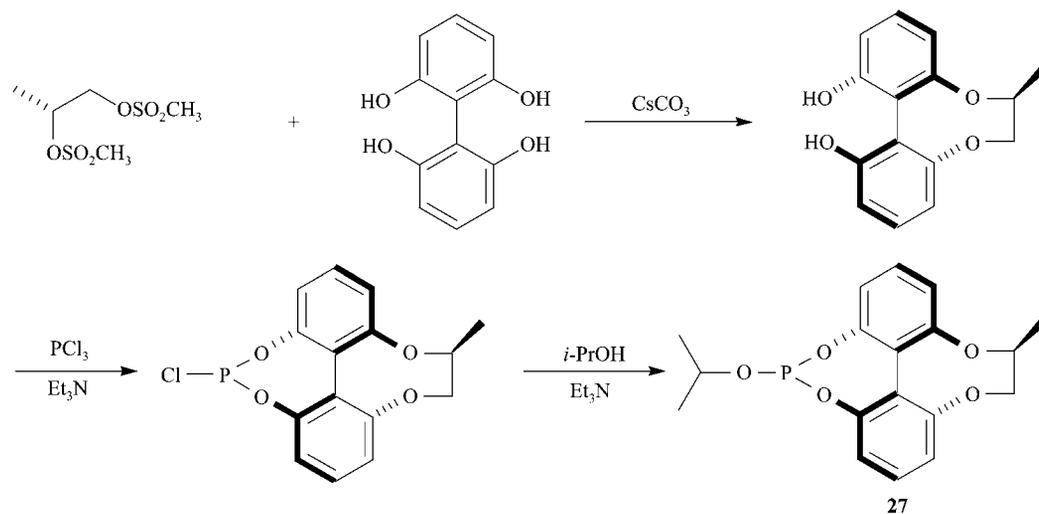


图 10 单齿亚磷酸酯 27 的合成

配体 27 的合成相当简单, 避免了通过在联苯骨架的邻位引入大的取代基来锁定构象, 同时避免了消旋体的拆分.

2.3 单齿氨基亚磷酸酯(Phosphoramidites)配体

1994 年, Feringa 等^[30,44]首先报道了单齿氨基亚磷酸酯配体 28a (MonoPHOS)的合成, 曾应用于 Cu

催化的不对称 Michael 加成反应. 2000 年, Feringa 和 de Vries 首次使用该配体与 Rh 形成的催化剂, 以 17 作底物, 可以 99.8% 的 ee 值得到相应的氢化产物, 而且该配体具有较好的底物适应性, 在不同类型烯烃衍生物的不对称氢化中都具有优秀的对映选择性 (表 3, 序号 1~9). 使用与 28a 类似的双齿磷配体 29,

表 3 单齿氨基亚磷酸酯配体与 Rh 形成的催化剂催化烯烃衍生物的不对称氢化反应

| 序号 | 底物 | 配体 | 底物/催化剂 | 反应条件 | 转化率% | ee% (构型) |
|----|-----|-----|--------|--|------|----------|
| 1 | 2 | 28a | 20 | EtOAc, 25 °C, 1 × 10 ⁵ Pa H ₂ | 100 | 97.1(R) |
| 2 | 16 | 28a | 20 | EtOAc, 25 °C, 1 × 10 ⁵ Pa H ₂ | 100 | 98.7(R) |
| 3 | 17 | 28a | 20 | EtOAc, 0 °C, 1 × 10 ⁵ Pa H ₂ | 100 | 99.8(R) |
| 4 | 17 | 28a | 200 | EtOAc, rt, 5 × 10 ⁵ Pa H ₂ | 100 | 97.0(R) |
| 5 | 18 | 28a | 20 | CH ₂ Cl ₂ , 25 °C, 1 × 10 ⁵ Pa H ₂ | 100 | 96.6(S) |
| 6 | 19 | 28a | 20 | CH ₂ Cl ₂ , 0 °C, 1 × 10 ⁵ Pa H ₂ | 100 | 94.4(S) |
| 7 | 20 | 28a | 200 | EtOAc, rt, 60 × 10 ⁵ Pa H ₂ | 100 | 97.0(R) |
| 8 | 20 | 28a | 20 | EtOAc, 0 °C, 1 × 10 ⁵ Pa H ₂ | 100 | 98.4(R) |
| 9 | 21 | 28a | 20 | EtOAc, 0 °C, 1 × 10 ⁵ Pa H ₂ | 100 | 98.7(R) |
| 10 | 33a | 28b | 100 | THF, 5 °C, 20 × 10 ⁵ Pa H ₂ | >99 | 99.0(R) |
| 11 | 33c | 28b | 100 | THF, 5 °C, 20 × 10 ⁵ Pa H ₂ | >99 | 99.6(R) |
| 12 | 34 | 28c | 50 | CH ₂ Cl ₂ , rt, 10 × 10 ⁵ Pa H ₂ | 100 | 99.0(R) |
| 13 | 35 | 28d | 50 | <i>i</i> -PrOH, rt, 10 × 10 ⁵ Pa H ₂ | 100 | 95.0(R) |
| 14 | 20 | 29 | 20 | CH ₂ Cl ₂ , rt, 1 × 10 ⁵ Pa H ₂ | 56 | 72.0(R) |
| 15 | 20 | 30 | 500 | Acetone, rt, 20 × 10 ⁵ Pa H ₂ | 99.9 | 96.4(S) |
| 16 | 17 | 30 | 500 | Acetone, rt, 20 × 10 ⁵ Pa H ₂ | 99.9 | 99.9(S) |
| 17 | 20 | 31 | 100 | CH ₂ Cl ₂ , 0 °C, 1 × 10 ⁵ Pa H ₂ | 100 | 97.8(S) |
| 18 | 19 | 31 | 100 | CH ₂ Cl ₂ , rt, 1 × 10 ⁵ Pa H ₂ | 100 | 94.0(R) |
| 19 | 33a | 31 | 100 | Toluene, 5 °C, 50 × 10 ⁵ Pa H ₂ | 100 | 98.7(S) |
| 20 | 33b | 31 | 100 | Toluene, 5 °C, 50 × 10 ⁵ Pa H ₂ | 100 | 99.7(S) |
| 21 | 2 | 32 | 244 | MeOH, rt, 1.3 × 10 ⁵ Pa H ₂ | 100 | 89.0(S) |
| 22 | 18 | 32 | 192 | MeOH, rt, 1.3 × 10 ⁵ Pa H ₂ | 100 | 94.0(R) |

在底物 **20** 的不对称氢化中, 只能以 56% 的转化率和 72% 的 ee 值得到相应的氢化产物(序号 14), 与此相比, 使用 **28a**, 可以 100% 的转化率得到高达 98.4% ee 值的产物(序号 8). 因此, MonoPHOS 的出现以及在不对称催化氢化中的成功应用迅速得到了学术界和工业界的高度重视, 该类配体及催化剂的专利已授权给 DSM 公司.

2002 年, Feringa 等又报道了配体 **28c** 和 **28d** 的合成, 用于 (*E*)-或 (*Z*)-各种 β -取代的乙酰氨基丙烯酸酯的不对称催化氢化反应, 产物的 ee 值一般在 92%~99%^[45]. 陈新滋等^[46]也合成了 **28a**, 研究了 **28a** 与 Rh 构成的催化剂在各种芳基取代的 N-酰基烯胺衍生物 **33** 的不对称氢化中的催化作用, 取得了满意的效果, ee 值最高可达 96%. 2003 年, 陈新滋等合成了 Et-MonoPHOS 即 **28b**, 将 **28b** 应用于各种芳基取代的 N-酰基烯胺衍生物 **33**(图 12)的不对称氢化, ee 值一般

在 93%~99% 之间, 最高达 99.6%. 对于各种芳基取代的 α -脱氢氨基酸酯的不对称氢化, ee 值 98%, 最高超过 99.9%. 无论是对底物 N-酰基烯胺衍生物还是 α -脱氢氨基酸酯, **28b** 的对映选择性都要优于 **28a**^[47]. 蒋耀忠等^[48,49]合成了 H₈-MonoPHOS **30**, 将它用于苯环上有不同取代基的 α -脱氢氨基酸酯不对称氢化反应, 氢化产物的 ee 值在 92%~98%; 在乙酰氨基丙烯酸甲酯的不对称氢化中, 产物的 ee 值高达 99.9%. 周其林等^[50,51]合成了螺环型配体 SiPHOS **31**, 发现其在各种去氢氨基酸衍生物、各种芳基取代的 N-酰基烯胺衍生物、衣康酸及其二甲酯的不对称氢化中都有良好的对映选择性, 产物的 ee 值一般都在 90% 以上. Rieger 等^[52]合成了配体 **32**, 用于衣康酸和乙酰氨基肉桂酸的不对称氢化, 分别以 94% (*R*) 和 89% (*S*) 的 ee 值得到相应的氢化产物. 这些配体在部分底物中的氢化结果见表 3 (序号 10~22).

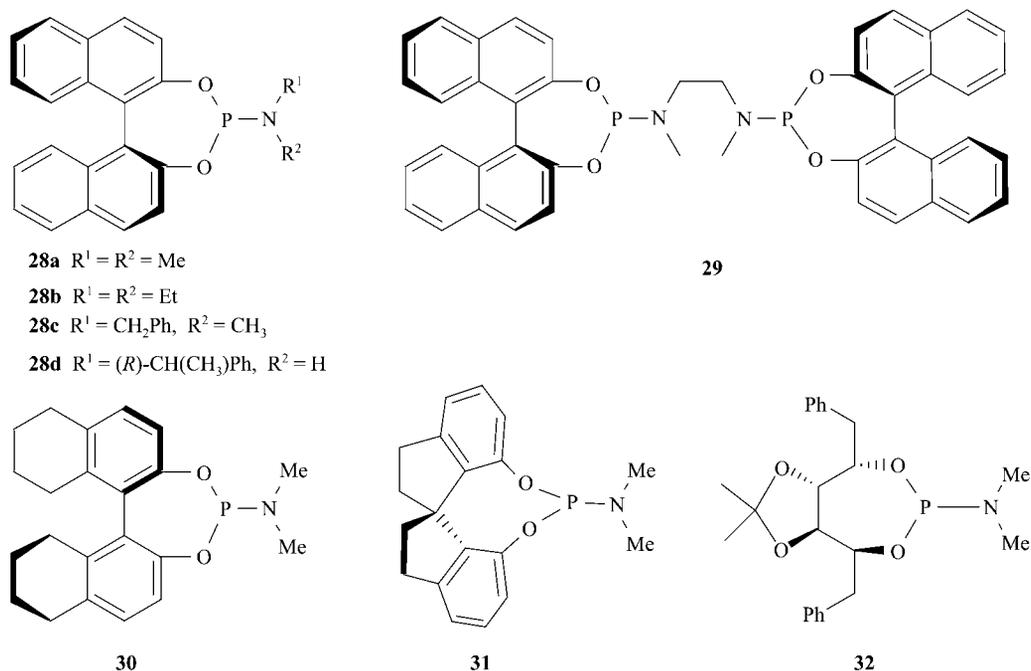


图 11 单齿氨基亚磷酸酯配体和双齿氨基亚磷酸酯配体

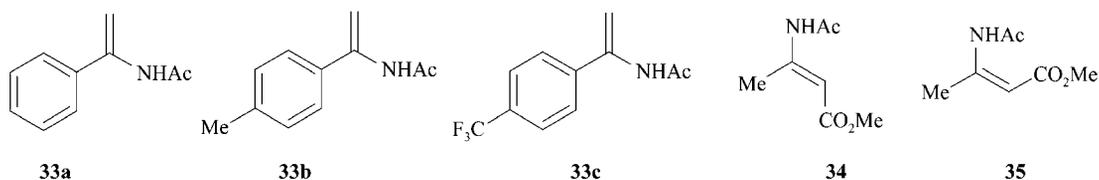


图 12 N-酰基烯胺及丙烯酸酯衍生物

从以上的结果中不难发现,单齿氨基亚磷酸酯配体在许多底物的不对称氢化中都取得了可与双齿螯合磷配体相媲美的对映选择性,可以说,单齿氨基亚磷酸酯配体的出现进一步打破了只有在螯合双齿磷配体存在下才能取得高对映选择性的传统规则,大大推动了单齿磷配体的发展.另外,这些配体更主要的优点是制备方法简单,原料易得,而且有很好的稳定性,因此,显示了很好的工业应用前景.

3 手性单齿磷配体异种组合在不对称氢化中的应用

从上面介绍的一些单磷配体在催化不对称氢化中的应用可以看出,所用催化剂均使用 2 : 1 的配体/金属离子摩尔比,即两个相同的配体与金属离子组合形成,催化剂的组成相对简单,但使用异种配体组合(LxLyM, Lx Ly)构建催化剂(图 13),情况变得有些复杂,在现场制备手性催化剂时,如果不考虑络合物的簇集,原则上存在 3 种不同的催化剂,即 LxLxM, LxLyM 和 LyLyM,混合物的构成依赖于其热力学稳定性,如果 LxLyM 活性和选择性比 LxLxM 和 LyLyM 更高,那么 3 种催化剂的混合物将使催化剂的对映选择性得到提高.

最近,Reetz 等^[53]报道了使用两种不同单磷配体

与 Rh 形成的催化剂用于不对称催化氢化,所涉及到的单磷配体包括一系列单齿亚磷酸酯配体 36a~f 和亚磷酸酯配体 37a~e(图 14).虽然使用同种配体组合与 Rh 构建的催化剂具有高的对映选择性,但异种单磷配体组合策略在不对称氢化中则表现出了更高的优越性.如表 4 所示,使用两个不同的 36 确实提高了反应的对映选择性(序号 11, 12),尤其当使用一个磷原子中心含有较小的 R 取代基((R)-36a, R=CH₃)和另一个具有较大 R 取代基的配体((R)-36c, R=c-C₆H₁₁ 和 (R)-36d, R=C(CH₃)₃)时,反应的对映选择性提高的更为明显.虽然,单齿亚磷酸酯系列配体(R)-37a-e 之间的异种配体组合不能明显改善反应的对映选择性,但利用(R)-37 和(R)-36 之间的某些组合则能够明显提高反应的对映选择性(序号 13, 14).当使用底物 20 时,异种配体组合形成的催化剂所体现出来的优势更为明显,如使用(R)-36a/(R)-36d 配体组合,能够得到 99.2% ee(S)值的相应氨基酸衍生物,而使用(R)-36a/(R)-36a 和(R)-36d/(R)-36d 组合,分别只能得到 89.9% ee(S)值和 69.1% ee(S)值的相应产物.

当使用 N-乙酰烯胺作为底物时,异种配体组合策略同样是成功的.用(R)-36a/(R)-36d/Rh 催化剂催化 33a 的氢化反应,可以 96.1% ee(S)得到手性胺,而使用(R)-36a/(R)-36a/Rh 和(R)-36d/(R)-36d/Rh 催化剂,

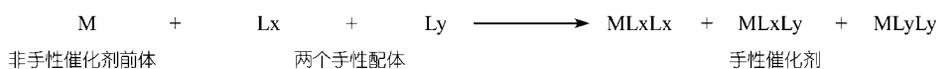


图 13 使用两个不同配体的手性催化剂的组装

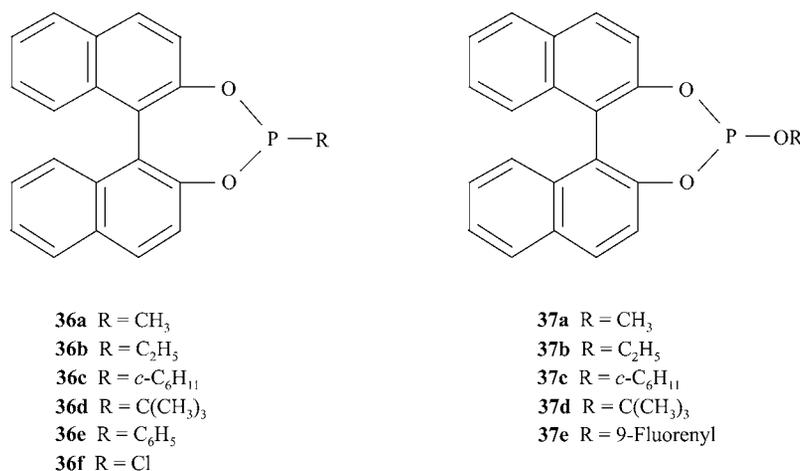


图 14 单齿亚磷酸酯配体 36 和亚磷酸酯配体 37

表4 应用同种和异种单齿磷配体组合的 Rh 催化剂催化底物 17 的不对称氢化的代表性结果^{a)}

| 序号 | 底物 | 配体 | 底物/催化剂 | 转化率/% | ee%(构型) |
|-----|----|-----------------|--------|-------|---------|
| 同组合 | | | | | |
| 1 | 17 | (R)-36a/(R)-36a | 1000 | 100 | 91.8(S) |
| 2 | 17 | (R)-36b/(R)-36b | 1000 | 100 | 94.4(S) |
| 3 | 17 | (R)-36c/(R)-36c | 1000 | 100 | 92.0(S) |
| 4 | 17 | (R)-36d/(R)-36d | 1000 | 100 | 93.3(S) |
| 5 | 17 | (S)-37a/(S)-37a | 1000 | 100 | 76.6(R) |
| 6 | 17 | (S)-37b/(S)-37b | 1000 | 100 | 83.6(R) |
| 7 | 17 | (R)-37c/(R)-37c | 1000 | 100 | 94.6(S) |
| 8 | 17 | (S)-37d/(S)-37d | 1000 | 100 | 95.4(R) |
| 9 | 17 | (S)-37e/(S)-37e | 1000 | 100 | 92.4(R) |
| 异组合 | | | | | |
| 10 | 17 | (R)-36a/(R)-36c | 1000 | 100 | 97.9(S) |
| 11 | 17 | (R)-36a/(R)-36d | 1000 | 100 | 97.8(S) |
| 12 | 17 | (R)-36c/(R)-36d | 1000 | 100 | 94.1(S) |
| 13 | 17 | (R)-36c/(R)-37a | 1000 | 100 | 96.4(S) |
| 14 | 17 | (R)-36d/(R)-37a | 1000 | 100 | 98.0(S) |
| 15 | 17 | (R)-36d/(R)-37e | 1000 | 100 | 97.2(S) |
| 16 | 17 | (R)-36c/(R)-37e | 1000 | 100 | 95.6(S) |

a) 20 和 1.3×10^5 Pa 氢气压力下, 反应在二氯甲烷中进行 20 h (Rh/P = 1 : 2)

分别只以 75.6% ee(S)和 13.2% ee(S)得到还原产物。这种异种配体组合形成的催化剂体系同样适合于底物 33 (Ar = 4-ClC₆H₄, 2-naphthyl), 可分别以 95%和 97%的 ee 值得到相应的手性胺衍生物。

当用衣康酸二甲酯 19 作底物时, 使用(R)-36 进行异种配体组合, 催化氢化的结果表明, (R)-36a/(R)-36d/Rh 催化剂体系是各种组合中的最佳体系, 可以 96.4% ee(R)得到相应产物; 而相对应的同种配体组合(R)-36a/(R)-36a/Rh 和(R)-36d/(R)-36d/Rh 得到较低 ee 值的产物, 分别为 90.2% ee(R)和 57.3% ee(R)。值得指出的是, 当降低催化剂的使用量时, 催化剂的对映选择性几乎不变, 如底物与催化剂之比为 6000 时, 产物的 ee 值为 95.8%; 底物与催化剂之比为 20000 时, 产物的 ee 值为 94.6%, 这些催化剂显示了很好的应用前景。

Xiao等^[54]在 2001 年也曾利用组合策略研究了以构象可变的联苯类化合物为骨架的单齿亚磷酸酯配体, 使用混合的单齿磷配体与 Rh 配位构建催化剂, 并用于底物 19 的不对称氢化反应, 但只能得到中等程度的对映选择性。

在最近的研究中, Reetz等^[55]又将这种组合策略扩展至使用手性单齿磷配体和非手性单齿磷配体混

合物构建 Rh 催化剂, 发现了一些对底物 17 的氢化具有高效和高对映选择性的催化剂。

在 Reetz 等的工作发表之后, Feringa 等^[56]独立地报道了类似的研究结果。他们通过对单齿氨基亚磷酸酯配体进行异种配体组合, 在 β-氨基酸的不对称氢化合成中也得到了比同种配体组合要好的转化率和 对映选择性; 最近, 这一策略在其他类型的不对称反应, 如 Michael 加成反应中也获得了成功^[57]。

4 单齿磷配体-Rh 催化剂催化不对称氢化的机理

目前, 单齿磷配体/Rh 催化剂催化烯烃不对称氢化的机理还不完全清楚, 但已获得一些信息, 可以对单齿磷配体在不对称氢化中所具有的高对映选择性给予合理的解释^[36,38]。Pringle 等在对氢化机理的研究中虽然没有拿到 Rh 络合物催化剂的单晶, 但得到了单齿亚磷酸酯配体-Pt 络合物和类似的双齿亚磷酸酯-Pt 络合物的单晶。单晶结构表明配体与金属离子通过顺式络合, 两个单齿磷配体在金属中心具有一个非常稳定的构型, 从而限制了 P-O 键的旋转。如图 15 所示, 在这种构象中, 两个联芳基伸出投影平面, 并采取垂直于该平面取向排列, 分别占据对角的象

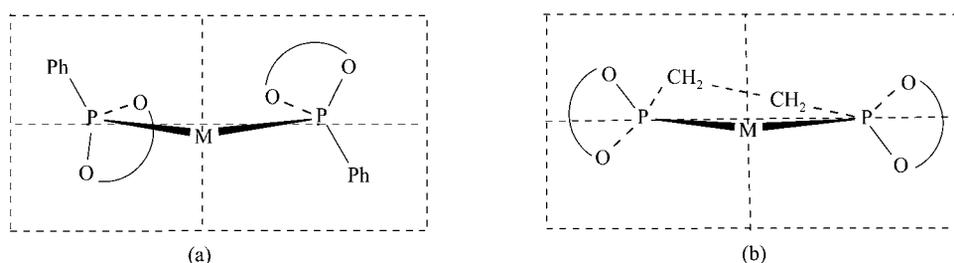


图 15 金属离子上联萘衍生的单齿磷配体和双齿磷配体对其络合物的立体结构的影响

限, 另外两个苯基分别位于左上方和右下方的象限, 由于苯环处于投影平面, 所以这两个象限的位阻较小, 图 15(a). 而在螯合双齿磷配体络合物中, 两个联芳基单元处于投影平面上, 而且在象限中的分布没有选择性, 图 15(b), 因此催化剂对潜手性底物的非对映异构识别机会大大减少. Rieger等^[52]根据所获得的配体-Pd络合物单晶结构提出了类似的模型. 根据这种模型和Feringa等^[44]的半经验计算, 在不对称氢化中, 单齿磷配体和双齿磷配体在手性传递中不存在根本上的不同. 对于单齿磷配体而言, 通过合适的两个单齿磷配体的组合也能生成类似双齿螯合磷配体/Rh催化剂所具有的刚性构象. 周其林等^[50]得到了配体 31 与Rh形成的催化剂的单晶, X射线衍射分析表明, 催化剂的晶体结构包含两个单磷配体, 配体通

过两个磷原子与Rh络合, 这些证据支持了催化剂中配体与金属之间 2 : 1 的比例关系.

蒋耀忠等^[49]在研究H₈-MonoPHOS-Rh络合物催化剂催化(Z)-脱氢乙酰氨基肉桂酸甲酯的氢化中, 发现使用 3 倍于金属或更多量的H₈-MonoPHOS, 底物的氢化变得慢得多, 使用等当量的配体, 转化率下降得也很明显, 2 : 1 的配体/Rh摩尔比最好. 由此推断, RhL₂S₂(S=solvent或COD)是与底物络合的前体(图 16). RhL₄和RhL₃S会解离成RhL₂, 两个RhLS₃将变成RhL₂S₂和RhS₄, 但是RhS₄的活性要比RhL₂S₂低得多, 很易在催化氢化中被还原成铑黑. 所以说配体/Rh的比例不影响催化反应的对映选择性, 但对转化率却有很大的影响. 这个机理很好地解释了为什么配体/金属比例不同而ee值保持一致, 转化率却相互不同.

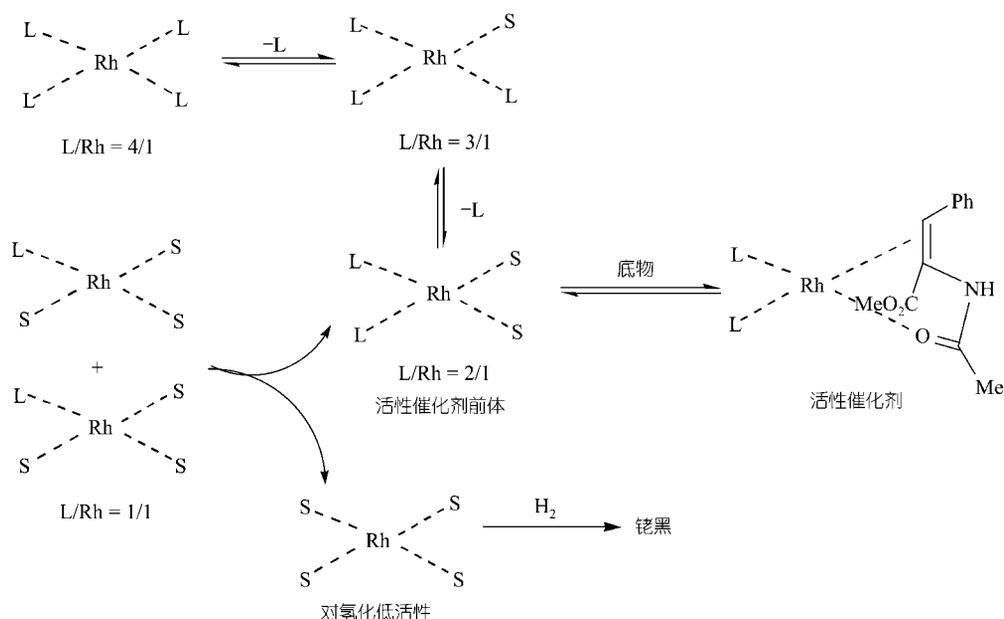


图 16 单齿磷配体-Rh 催化剂催化不对称氢化的假设机理

最近, Feringa等^[30]发现在脱氢氨基酸衍生物的不对称氢化中, 配体/Rh=3 时, 催化剂失去了催化活性, 这与蒋耀忠等的结果一致. 对非线性效应的研究表明, MonoPHOS-Rh催化剂催化的不对称氢化反应具有正的非线性效应, 证明Rh-络合物存在的配体数不止一个. 在Rh(nbd)₂BF₄/MonoPHOS催化的乙酰氨基肉桂酸酯不对称氢化中, Feringa等使用电喷雾质谱(ESI)研究了催化氢化过程, 发现反应体系中存在多种形式的Rh络合物, 包括RhLS, RhL₂S, RhL₃, RhL₃S, RhL₄, RhL₂(nbd)等(L=配体, S=底物). RhL₄单晶的获得也证明了多配位络合物的存在, 但可以肯定的是RhL₃和RhL₄不是催化循环过程中的一部分. 在周其林等^[5.0]的工作中, 尽管得到的单晶[Rh(cod)(31)₂]OH不是所期望得到的[Rh(cod)(31)₂]-BF₄, 但使用单晶[Rh(cod)(31)₂]OH催化33a的不对称氢化, 在10 条件下, 可以97.6%的ee值得到相应产物, 这证明在单磷配体-Rh 催化剂催化的不对称氢化中, 催化的活性物种可能包含两个配体.

5 小结

手性单齿磷配体的发展远没有结束, 从以上总结的各类单齿磷配体的适用底物范围也可看出, 单齿磷配体目前仅适合于含有官能团烯烃的不对称氢化, 发展对简单烯、酮类和亚胺类化合物也具有高活性和高对映选择性的单齿磷配体是一个艰巨的任务. 由于单齿磷配体的合成比较简单, 原料价格低廉, 在烯烃的不对称氢化中具有高催化活性和高对映选择性, 其催化效率和对映选择性可以与目前最好的双膦手性配体如BINAP, DIPAMP等形成的催化剂相媲美^[1-9], 因此单齿亚磷酸酯、氨基亚磷酸酯类配体在工业化中有很大的应用潜力. 继续研究和新发展新的高催化活性和高对映选择性的单齿磷配体无论是在学术研究还是在工业应用方面都有很重要的意义. Kagan最早合成和应用双膦配体DIOP于催化不对称氢化反应, 并因此极大地推动了不对称催化氢化中配体的发展乃至对整个不对称催化领域产生了巨大影响, 而他在最近一篇文章^[31]中强调指出: “我们期待着单齿磷配体在金属催化的不对称反应的各个领域发挥着越来越重要的作用, 希望不对称催化的研究者能够考虑单齿磷配体的潜能, 更多地研究直到现在还被忽视的这个领域”.

毫无疑问, 不对称催化研究是当前有机化学研

究领域中的热点课题之一, 其强大的活力源自于广泛的工业应用前景和巨大的市场. 手性配体和手性催化剂的设计是不对称催化研究中永恒的课题, 一方面的原因是没有一种配体或催化剂是通用的, 另一方面, 许多优秀的配体和催化剂都已被专利保护, 其工业应用受到了很大限制, 因此发展新型手性配体和催化剂仍是未来的重要任务之一. 对于不对称催化氢化反应也不例外, 一些优秀的配体和催化剂已经屡见不鲜, 但是还有不少问题没有很好解决, 如亚胺的氢化和脂肪酮的氢化等, 其选择性和催化效率等方面, 都有待更深入的研究. 另外, 我们强调重视发展单磷配体, 并不意味着排斥双齿磷配体的发展, 但发展手性配体应遵循的一个重要原则是: 催化效率和选择性高, 适用范围广, 结构简单, 原料易得, 合成方便且容易得到两种对映异构体. 我们有理由相信, 在不远的将来会有更多结构新颖并且性能优异的手性磷配体出现.

致谢 本工作作为国家自然科学基金(批准号: 20225204, 20121202, 20132010, 20372071)、国家重点基础研究发展规划(批准号: G2000077506)、中国科学院和上海市科学技术委员会资助项目.

参 考 文 献

- 1 Jacobsen E N, Pfaltz A, Yamamoto H, eds. Comprehensive asymmetric catalysis. Berlin: Springer, 1999
- 2 Ojima I, ed. Catalytic asymmetric synthesis. New York: Wiley-VCH, 2000
- 3 Noyori R, Ohkuma T. Asymmetric catalysis by architectural and functional molecular engineering-practical chemoselective and stereoselective hydrogenation of ketones. *Angew Chem Int Ed*, 2001, 40: 40-73 [DOI]
- 4 Knowles W S. Asymmetric hydrogenations. *Angew Chem Int Ed*, 2002, 41: 1998-2007 [DOI]
- 5 Noyori R. Asymmetric catalysis-science and opportunities. *Angew Chem Int Ed*, 2002, 41: 2008-2022 [DOI]
- 6 Pfaltz A, Blankenstein J, Hilgraf R, et al. Iridium-catalyzed enantioselective hydrogenation of olefins. *Adv Synth Catal*, 2003, 345: 33-43 [DOI]
- 7 Crépy K V L, Imamoto T. Recent developments in catalytic asymmetric hydrogenation employing P-chirogenic diphosphine ligands. *Adv Synth Catal*, 2003, 345: 79-101 [DOI]
- 8 Blaser H-U, Malan C, Pugin B, et al. Selective hydrogenation for fine chemicals-recent trends and new developments. *Adv Synth Catal*, 2003, 345: 103-151 [DOI]

- 9 Tang W, Zhang X. New chiral phosphorus ligands for enantioselective hydrogenation. *Chem Rev*, 2003, 103: 3029~3069 [DOI]
- 10 Young J F, Osborn J A, Jardine F H, et al. Hydride intermediates in homogeneous hydrogenation reactions of olefins and acetylenes using rhodium catalysts. *J Chem Soc, Chem Commun*, 1965, 131~132
- 11 Horner L, Siegel H, Büthe H. Asymmetric catalytic hydrogenation with an optically active phosphine rhodium complex in homogeneous solution. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1968, 7: 942
- 12 Knowles W S, Sabacky M J. Catalytic asymmetric hydrogenation employing a soluble, optically active, rhodium complex. *J Chem Soc, Chem Commun*, 1968, 1445~1446
- 13 Knowles W S, Sabacky M J, Vineyard B D. Catalytic asymmetric hydrogenation. *J Chem Soc, Chem Commun*, 1972, 10~11
- 14 Imamoto T, Watanabe J, Wada Y, et al. P-chiral bis(trialkylphosphine) ligands and their use in highly enantioselective hydrogenation reactions. *J Am Chem Soc*, 1998, 120: 1635~1636 [DOI]
- 15 Morrison J D, Burnett R E, Aguiar A M, et al. Asymmetric homogeneous hydrogenation with rhodium() complexes of chiral phosphines. *J Am Chem Soc*, 1971, 93: 1301~1303
- 16 Valentine D, Johnson K K, Priester W, et al. Rhodium chiral monophosphine complex catalyzed hydrogenations of terpenic and α -(acylamino)-substituted acrylic acids. *J Org Chem*, 1980, 45: 3698~3703
- 17 Dang T P, Kagan H B. The asymmetric synthesis of hydratropic acid and amino-acids by homogeneous catalytic hydrogenation. *J Chem Soc, Chem Commun*, 1971, 481
- 18 Knowles W S, Sabacky M J, Vineyard B D, et al. Asymmetric hydrogenation with a complex of rhodium and a chiral bisphosphine. *J Am Chem Soc*, 1975, 97: 2567~2568
- 19 Vineyard B D, Knowles W S, Sabacky M J, et al. Asymmetric hydrogenation. Rhodium chiral bisphosphine catalyst. *J Am Chem Soc*, 1977, 99: 5946~5952
- 20 Miyashita A, Yasuda A, Takaya H, et al. Synthesis of 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (BINAP), an atropisomeric chiral bis(triaryl)phosphine, and its use in the rhodium()-catalyzed asymmetric hydrogenation of α -(acylamino) acrylic acids. *J Am Chem Soc*, 1980, 102: 7932~7934
- 21 Burk M J. C₂-symmetrical bis(phospholanes) and their use in highly enantioselective hydrogenation reactions. *J Am Chem Soc*, 1991, 113: 8518~8519
- 22 Fryzuk M B, Bosnich B. Asymmetric synthesis. Production of optically active amino acids by catalytic hydrogenation. *J Am Chem Soc*, 1977, 99: 6262~6267
- 23 Yamanoi Y, Imamoto T. Methylene-bridged P-chiral diphosphines in highly enantioselective reactions. *J Org Chem*, 1999, 64: 2988~2989 [DOI]
- 24 NacNeil P A, Roberts N K, Bosnich B. Asymmetric synthesis. Asymmetric catalytic hydrogenation using chiral chelating six-membered ring diphosphines. *J Am Chem Soc*, 1981, 103: 2273~2280
- 25 Zhu G, Cao P, Jiang Q, et al. Highly enantioselective Rh-catalyzed hydrogenations with a new chiral 1,4-bisphosphine containing a cyclic backbone. *J Am Chem Soc*, 1997, 119: 1799~1800 [DOI]
- 26 Xie J -H, Wang L -X, Fu Y, et al. Synthesis of spiro diphosphines and their application in asymmetric hydrogenation of ketones. *J Am Chem Soc*, 2003, 125: 4404~4405 [DOI]
- 27 Chan A S C, Hu W, Pai C-C, et al. Novel spiro phosphinite ligands and their application in homogeneous catalytic-hydrogenation reactions. *J Am Chem Soc*, 1997, 119: 9570~9571 [DOI]
- 28 Reetz M T, Gosberg A, Goddard R, et al. Diphosphonites as highly efficient ligands for enantioselective rhodium-catalyzed hydrogenation. *Chem Commun*, 1998, 2077~2078
- 29 Reetz M T, Neugebauer T. New diphosphite ligands for catalytic asymmetric hydrogenation-the crucial role of conformationally enantiomeric diols. *Angew Chem Int Ed*, 1999, 38: 179~181 [DOI]
- 30 van den Berg M, Minnaard A J, Haak R M, et al. Monodentate phosphoramidites-a breakthrough in rhodium-catalyzed asymmetric hydrogenation of olefins. *Adv Synth Catal*, 2003, 345: 308~323 [DOI]
- 31 Lagasse F, Kagan H B. Chiral monophosphines as ligands for asymmetric organometallic catalysis. *Chem Pharm Bull*, 2000, 48: 315~324
- 32 Hayashi T. Catalytic asymmetric reactions via π -allylpalladium complexes coordinated with chiral monophosphine ligands. *J Organomet Chem*, 1999, 576: 195~202 [DOI]
- 33 Hayashi T. Chiral monodentate phosphine ligand Mop for transition-metal-catalyzed asymmetric reactions. *Acc Chem Res*, 2000, 33: 354~362 [DOI]
- 34 Saito S, Nakamura Y, Morita Y. Syntheses of novel sugar phosphine derivatives, and homogeneous hydrogenation reactions with their rhodium complexes. *Chem Pharm Bull*, 1985, 33: 5284~5293
- 35 Guillen F, Fiaud J-C. Enantiomerically pure 1,2,5-triphenylphospholane through the synthesis and resolution of the chiral trans-(2,5)-diphenylphospholanic acid. *Tetrahedron Lett* 1999, 40: 2939~2942 [DOI]
- 36 Komarov I V, Börner A. Highly enantioselective or not?-chiral monodentate monophosphorus ligands in the asymmetric hydrogenation. *Angew Chem Int Ed*, 2001, 40: 1197~1200 [DOI]
- 37 Ostermeier M, Priess J, Helmchen G. Mono- and bidentate phosphinanes-new chiral ligands and their application in catalytic

- asymmetric hydrogenations. *Angew Chem Int Ed*, 2002, 41: 612~614[DOI]
- 38 Claver C, Fernandez E, Gillon A, et al. Biarylphosphonites—a class of monodentate phosphorus () ligands that outperform their chelating analogs in asymmetric hydrogenation catalysis. *Chem Commun*, 2000, 961~962
- 39 Reetz M T, Sell T. Rhodium-catalyzed enantioselective hydrogenation using chiral monophosphonite ligands. *Tetrahedron Lett*, 2000, 41: 6333~6336[DOI]
- 40 Reetz M T, Mehler G. Highly enantioselective Rh-catalyzed hydrogenation reactions based on chiral monophosphite ligands. *Angew Chem Int Ed*, 2000, 39: 3889~3890 [DOI]
- 41 Chen W, Xiao J. Enantioselective hydrogenation with inexpensive, easily available monodentate phosphite ligands. *Tetrahedron Lett* 2001, 42: 2897~2899[DOI]
- 42 Huang H M, Zheng Z, Luo H L, et al. Chiral monophosphites derived from carbohydrate-conformational effect in catalytic asymmetric hydrogenation. *Org Lett*, 2003, 5: 4137~4139[DOI]
- 43 Hannen P, Militzer H-C, Vogl E M, et al. New monodentate chiral phosphite ligands for asymmetric hydrogenation. *Chem Commun*, 2003, 2210~2211
- 44 van den Berg M, Minnaard A J, Schudde E P, et al. Highly enantioselective rhodium-catalyzed hydrogenation with monodentate ligands. *J Am Chem Soc*, 2000, 122: 11539~11540 [DOI]
- 45 Peña D, Minnaard A J, de Vries J G, et al. Highly enantioselective rhodium-catalyzed hydrogenation of β -dehydroamino acid-derivatives using monodentate phosphoramidites. *J Am Chem Soc*, 2002, 124: 14552~14553[DOI]
- 46 Jia X, Guo R, Li X, et al. Highly enantioselective hydrogenation of enamides catalyzed by rhodium-monodentate phosphoramidite complex. *Tetrahedron Lett*, 2002, 43: 5541~5544[DOI]
- 47 Jia X, Li X, Xu L, et al. Highly efficient rhodium/monodentate phosphoramidite catalyst and its application in the enantioselective hydrogenation of enamides and α -dehydroamino acid-derivatives. *J Org Chem*, 2003, 68: 4539~4541 [DOI]
- 48 Zeng Q, Liu H, Cui X, et al. Highly enantioselective hydrogenation of α -dehydroamino acids by rhodium complex with H-8-monophos. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2002, 13: 115~117 [DOI]
- 49 Zeng Q, Liu H, Mi A, et al. H-8-monophos and its application in catalytic enantioselective hydrogenation of α -dehydroamino acids. *Tetrahedron*, 2002, 58: 8799~8803[DOI]
- 50 Hu A-G, Fu Y, Xie J-H, et al. Monodentate chiral spiro phosphoramidites—efficient ligands for rhodium-catalyzed enantioselective hydrogenation of enamides. *Angew Chem Int Ed*, 2002, 41: 2348~2350 [DOI]
- 51 Fu Y, Xie J-H, Hu A-G, et al. Novel monodentate spiro phosphorus ligands for rhodium-catalyzed hydrogenation reactions. *Chem Commun*, 2002, 480~481
- 52 Bayer A, Murszat P, Thewalt U, et al. Chiral mono- and bidentate ligands derived from D-mannitol and their application in rhodium ()-catalyzed asymmetric hydrogenation reactions. *Eur J Inorg Chem*, 2002, 10: 2614~2624[DOI]
- 53 Reetz M T, Shell T, Meiswinkel A, et al. A new principle in combinatorial asymmetric transition-metal catalysis: mixtures of chiral monodentate P ligands. *Angew Chem Int Ed*, 2003, 42: 790~793 [DOI]
- 54 Chen W, Xiao J. Asymmetric activation of conformationally flexible monodentate phosphites for enantioselective hydrogenation. *Tetrahedron Lett*, 2001, 42: 8737~8740[DOI]
- 55 Reetz M T, Mehler G. Mixtures of chiral and achiral monodentate ligands in asymmetric Rh-catalyzed olefin hydrogenation—reversal of enantioselectivity. *Tetrahedron Lett*, 2003, 44: 4593~4596[DOI]
- 56 Peña D, Minnaard A J, Boogers J A F, et al. Improving conversion and enantioselectivity in hydrogenation by combining different monodentate phosphoramidites—a new combinatorial approach in asymmetric catalysis. *Org Biomol Chem*, 2003, 1: 1087~1089[DOI]
- 57 Duursma A, Hoen R, Schuppan J, et al. First examples of improved catalytic asymmetric C-C bond formation using the monodentate ligand combination approach. *Org Lett*, 2003, 5: 3111~3113[DOI]

(2004-02-13 收稿, 2004-06-03 收修改稿)