

# β-酮酸酯的不对称加氢反应研究进展

吴 进

(宜宾卫生学校, 四川 宜宾 644000)

**【摘 要】** 潜手性酮不对称加氢生成的手性仲醇是合成手性药物和精细化学品的重要中间体, 近年来, 成了人们研究的热点。本文综述了β-酮酸酯在多相、均相和两相体系中不对称加氢的最新进展。

**【关键词】** β-酮酸酯; 不对称加氢; 对映选择性

**【中图分类号】** O621.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-1891(2005)03-0069-04

光学活性的手性仲醇化合物是重要的有机合成中间体, 从这类化合物出发可以合成很多不同用途的有机化合物如手性药物、农药等。β-酮酸酯通过加氢得到的光学产物β-羟基酸酯是合成多种物质的手性原料, 因而具有重要的研究价值<sup>[1]</sup>。本文主要对β-酮酸酯在多相、均相和两相体系中的不对称加氢的最新进展进行综述。

## 1 Ni/TA体系催化β-酮酸酯的多相不对称加氢

20世纪30年代 Schwab<sup>[2]</sup>和 Lipkin<sup>[3]</sup>已经开始利用多相金属催化剂催化不对称合成, 但由于多相催化往往受到载体性质的影响, 造成催化剂表面结构不均一, 且反应条件苛刻, 光学产率难以提高。目前获得固体手性催化剂的主要途径<sup>[4-8]</sup>主要有: 一是将手性配体键联在高聚物或者无机载体上, 然后和活性金属配位形成“多相化的均相手性催化剂”; 二是通过在传统多相催化剂中引入手性修饰分子作为不对称催化反应的立体控制功能团。到目前为止比较成功的只有两个, 一是酒石酸修饰的兰尼镍催化剂 Ni/TA用于β-酮酸酯的不对称加氢体系<sup>[9]</sup>; 二是金鸡纳生物碱修饰的负载铂催化剂用于α-酮酸酯的不对称加氢体系<sup>[10-11]</sup>。由于手性修饰剂不仅可以和金属作用产生手性氛围, 而且通常和底物之间有着特殊的作用, 因而该种催化剂往往只能使用于特定底物的催化, 表现出酶催化的特点。

在β-酮酸酯的不对称催化加氢反应(Scheme 1)中, 兰尼镍是首选的催化剂前体。改性兰尼镍用于不

对称催化加氢是 Y. Izumi<sup>[9]</sup>在60年代初最先研究的, 当时是用光学活性的α-羟基酸或α-氨基酸修饰兰尼镍(Raney Ni)用于催化乙酰乙酸甲酯(MAA)加氢, 所得产物3-羟基丁酸甲酯有一定的旋光性。研究中发现修饰剂结构中含有两个羧基和至少含有一个羟基的手性分子具有较好的手性诱导作用<sup>[6]</sup>, 即α-羟基酸作修饰剂效果比α-氨基酸好, α-羟基酸中又以酒石酸(TA)的对映选择性最好, 在催化β-酮酸酯和烷基酮不对称加氢时, 其e.e值可以达到80-96%<sup>[12-14]</sup>。研究表明镍的酒石酸修饰是一个复杂过程, 修饰剂的吸附改变了镍的表面结构。Nitta等<sup>[15]</sup>认为镍的分散度是影响负载型镍催化剂光学选择性的主要因素。在该催化体系中, 考查了反应条件的影响, 特别是NaBr的加入可使反应的对映选择性从60%提高到80%以上<sup>[16]</sup>, 而锂盐、钾盐或铵盐的加入却会使反应的光学选择性大大降低<sup>[13]</sup>。助催化剂NaBr与镍催化剂(Ni/TA)协同修饰作用可使反应产物的对映选择性大幅度提高。Harad等<sup>[18]</sup>认为, 兰尼镍催化剂表面可能存在光学活性和非光学活性中心, NaBr的加入将会导致以非光学活性中心主要被中毒, 因此抑制了消旋产物的生成。从而导致对映选择性的提高。

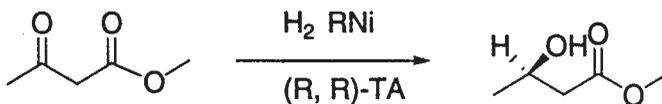
## 2 β-酮酸酯的均相不对称催化加氢

### 2.1 Ru-膦配合物催化β-酮酸酯不对称加氢

前手性酮的不对称加氢是获得具有光学活性仲醇的重要途径。在人们对带有手性配体的Rh和Ru络合物对酮的不对称加氢反应作了大量研究后发现,

收稿日期: 2005-08-06

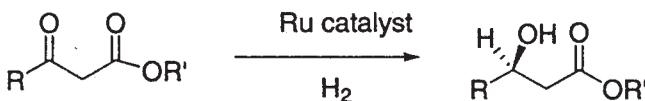
作者简介: 吴进(1971-)女, 讲师, 硕士研究生, 主要从事绿色化学方面的研究。



Scheme 1 Enantioselective hydrogenation of MAA on Ni/TA catalysts

对带有官能团的酮的不对称加氢反应,含有卤素的 Ru-BINAP 络合物要优于含有二羧酸酯的 Ru-BINAP 络合物<sup>[19-21]</sup>。这一发现,使羰基的不对称加氢大为改观。1987年,Noyori报道了首例以[RuX<sub>2</sub>(BINAP)]配合物在温和的条件下催化β-酮酸酯加氢,产物的光学纯度接近100%,这为它的实际应用提供了非常有利的工业化条件。随后,他又发现,带有其它含杂原子官能团的酮在该加氢反应中,大多数在转化率为100%时,产物的对映选择性都在90%以上(Scheme 2)。其原因是这些官能团在催化加氢中能起到导向作用,立体识别的关键因素是它们具有辅助基团的杂原子,使得多数功能化的酮都以高

对映选择性和可预见构型的方式被加氢<sup>[21, 22-24]</sup>。在这些官能团化的酮的不对称加氢反应中,除了最有效的 Ru(II)-BINAP 催化剂外, Ru(II)-AMPP、Rh(I)-BAMP、Ru(II)-Xyl-P-Phos 和 Ru(II)-Meo-BIPHEP 等<sup>[25-28]</sup>络合物也是常用的催化剂。同时,在研究中发现 Ru-双膦催化剂用于β-芳基酮酸酯的加氢时,其对映选择性要比用于β-烷基酮酸酯的低。这是因为β-芳基酮酸酯中的芳基能和 BINAP 中的一个苯基形成弱的 π-π 堆叠而形成不利的过渡态,这个弱的 π-π 堆叠对这个不利的过渡态有轻微的稳定作用,导致对映选择性下降<sup>[29]</sup>。



Scheme 2 Asymmetric Hydrogenation of Functionalized Ketones

### 2.2 β-酮酸酯的不对称加氢反应机理

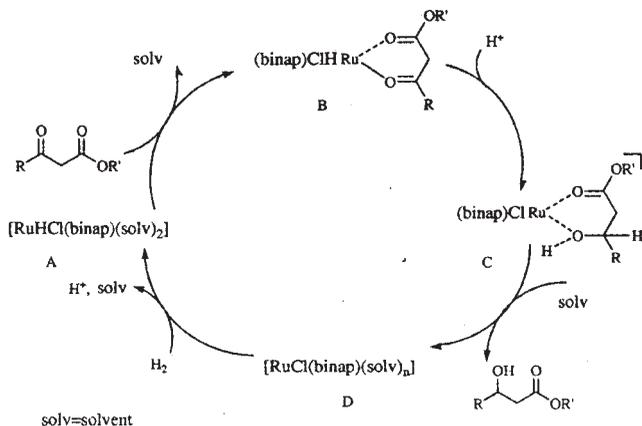
Noroyi 等<sup>[28, 30]</sup>在1994年总结出了用 RuCl<sub>2</sub>(BINAP) 催化β-酮酸酯不对称加氢反应的机理(Scheme 3)。当催化剂与氢气接触时, RuCl<sub>2</sub>失去一个氯离子形成 RuHCl(BINAP), 然后它与酮酸酯可逆地形成酮酯络合物 B, B 再从 Ru 中心向配位酮的负氢转移形成 C, D 再与氢气反应, 完成催化循环。在研究中发现, 由于 BINAP 有极好的手性识别能力, 在 O-Ru 作用的协助下, 决定立体选择性的两个非对映体的过渡态(TS)可以很好的区分, 形成(R)构型的

过渡态远比形成(S)构型的过渡态有利, 因为后者中存在强的 R 和苯基间的排斥作用 O-Ru 键的形成在加速加氢反应中发挥了关键作用。

### 3 β-酮酸酯在两相体系中的不对称催化加氢

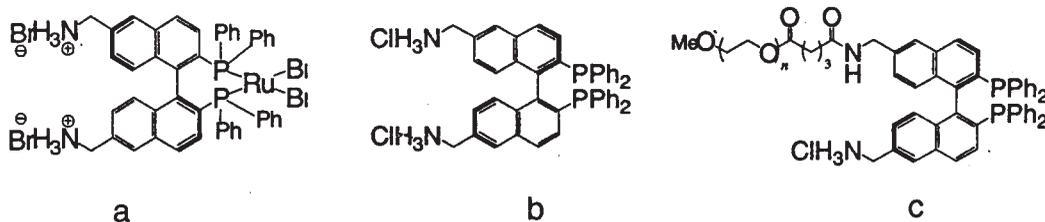
#### 3.1 水有机两相体系中的不对称加氢

前手性酮在水/有机两相体系中的不对称加氢的报道目前不多, 主要的研究是在 BINAP 上引入极



Scheme 3 Mechanism of β-keto ester hydrogenation Catalyzed by (R)-BINAP-Ru

性或两亲性的基团,然后合成出具有水溶性的钌络合物用于 $\beta$ -酮酸酯类底物的不对称加氢反应。Lamouille 等<sup>[31]</sup>报道了水溶性催化剂a用于乙酰乙酸乙酯的不对称催化加氢,在底物与催化剂的比率为1000 :1时,产物的e.e.值达到了94%。该催化剂经重复使用未见活性和立体选择性的降低。Guerreiro 等<sup>[32]</sup>从6,6'-二氨基甲基BINAP出发制备了水溶性手性膦配体b(含铵盐)和两亲特性的c,把b的钌配合物用于 $\beta$ -酮酸酯的不对称加氢,产物的e.e.值最高达



BINAP钌催化剂11和12在离子液体[BMIM]BF<sub>4</sub>中催化乙酰乙酸乙酯加氢时,得到了中等的对映选择性,分别为75%和86%。反应结束后产物和未完全转化的底物用戊烷萃取后,保留在离子液体里的手性催化剂(12)循环使用四次,其催化活性没有降低,对映选择性升高到了90%。

近来,Liu等<sup>[34]</sup>合成了一系列由磷酸衍生的BINAP钌络合物(2),分别在离子液体[BMIM]BF<sub>4</sub>、[BMIM]PF<sub>6</sub>和DMPPII<sub>m</sub>中对一系列 $\beta$ -烷基酮酸酯的不对称加氢进行了研究。产物的ee值基本上保持在99%~99.3%之间。在四次循环使用中没有发现催化活性降低和对映选择性下降。虽然 $\beta$ -烷基酮酸酯的不对称加氢取得了好的结果,但包括均相催化在

99%,但反应在水中进行时产物的e.e.值较低,仅为60左右。他认为原因可能是底物在水中的溶解度较差。使用乙二醇做溶剂获得了好的结果。

### 3.2 离子液体有机两相体系中的不对称加氢

前手性酮在离子液体体系中的不对称加氢,主要的配体是在BINAP的4,4'和5,5'位引入极性基团,然后与钌配位形成手性催化剂(如Figure1 [BMIM]BF<sub>4</sub>中的1-12用于 $\beta$ -烷基酮酸酯、 $\beta$ -芳基酮酸酯和芳香酮的加氢。Lemaire 等<sup>[33]</sup>用胺盐衍生的

内的Ru-BINAP催化剂用于 $\beta$ -芳基酮酸酯的加氢时,其对映选择性往往不高。Liu<sup>[35]</sup>等合成4,4'和5,5'取代的BINAP的钌络合物(1-10),用其中的3、4在[BMIM]BF<sub>4</sub>/MeOH中对一系列 $\beta$ -芳基酮酸酯进行不对称加氢的结果表明,产物的ee值均大于94%。两个钌催化剂分别循环四次,前者的催化活性和对映选择性都有明显的下降,后者的转化率由98%降到62%,但ee值仍然保持在95%以上。同时他们还发现在BINAP的4,4'位引入基团的吸电子性越强,产物的ee值越低(7<8<BINAP<9),当引入大的给电子基团,由于其给电子效应和空间效应,特别有利于产物e.e.值的提高。<sup>[29]</sup>

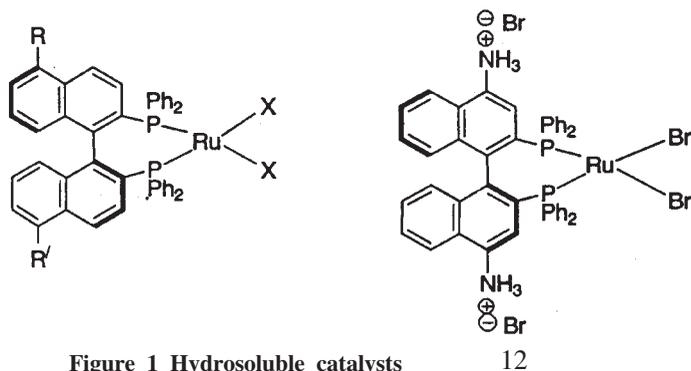


Figure 1 Hydrosoluble catalysts

## 4 结论

随着科学技术的发展和人类生活质量的提高,人类对生命的重视和对药物需求的日益高涨,不对

称加氢已越来越受到人们的关注。由于 $\beta$ -酮酸酯的不对称加氢产物( $\beta$ -羟基酸酯)是合成多种物质的手性原料,对它的进一步研究将具有重要的理论意义和实用价值。

## 参考文献:

- [1] (a) R. Noyori, T. Ohkuma, Pure Appl. Chem. 1999, 71, 1495, (b) 阳应华, 王兴涌, 河南化工, 2004, 3, 7.
- [2] G.M.Schwab, F.Rost, L.Rudolph, Kolloid-Zeitschrift, 1934, 68, 157.
- [3] D.Lipkin, T.D.Stewart, J.Am.Chem.Soc., 1939, 61, 3297.
- [4] R. Selke, M. Capka, J. Mol. Catal. 1990, 63, 319.
- [5] A. Vaccari, Catal. Today, 1998, 41, 53.
- [6] 李晓红, 李灿, 化学进展, 2003, 15, 204.
- [7] K. T. Wan, M. E. Davis, J. Catal, 1995, 152, 25.
- [8] K. T. Wan, M. E. Davis, Nature 1994, 370.
- [9] Y.Izumi, M.Imaida, H.Fuawa et al, Bull Chem Soc Jpn, 1963, 36, 21.
- [10] M. Studer, H. U. Blaser, S. Burkhardt, Adv. Synth. Catal. 2002, 344, 511.
- [11] T. Burgi, A. Baiker, Acc. Chem. Res. 2004, 37, 909.
- [12] A.Tai, T.Harada, Taylored Metal Catalysts (Ed.IwasawaY) Dordrecht: D. Reidel, 1986, 265.
- [13] T. Osawa, T. Harada, A.Tai, Catal. Today, 1997, 37, 465.
- [14] T. Osawa, S. Mita, A. Iwai, O. Takayasu, et al., J. Mol. Catal. : A 2000, 157, 207.
- [15] Y. Nitta., O. Yamanishi, F. Sekine, et. al. J.Catal. 1982, 74, 382.
- [16] T. Harada, Y.Izumi, Chem.Lett., 1978, 1195.
- [17] T. Osawa, T. Harad, A.Tai. J.Mol.Catal., 1994, 87, 333.
- [18] W. M. Sachtler, Chem. Ind (Dekker), 1985, 22, 189.
- [19] R. Noyori, Acta Chemica Scandinavica, 1996, 50, 380.
- [20] T. Ohkuma., M. Kitamura, R. Noyori, Tetrahedron Lett., 1990, 31, 5509.
- [21] M. Kitamura, T. Ohkuma., S. Inoue., et.al J. Am. Chem. Soc., 1988, 110, 629.
- [22] M. Kitamura, M. Tokunaga., T. Ohkuma., R. Noyori, Tetrahedron Lett., 1991, 32, 4163.
- [23] D. J. Ager., S. A. Laneman., Tetrahedron :Asymmetry., 1997, 8, 3327.
- [24] J. P.Tranchier., J. P.Genet., S. Tong., T. Cohen., et. al., Tetrahedron Lett., 1997, 38, 2951.
- [25] F. Hapiot., F. Agbossou., A. Mortreux., et. al., Tetrahedron :Asymmetry., 1997, 8, 2881.
- [26] Y. G. Zhou., W. Tang., W. B. Wang., W. Li., X. Zhang., J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 4952.
- [27] T. Ohkuma., D. Ishii., H. Takeno., R. Noyori, J. Am. Chem. Soc., 2000, 122, 6510.
- [28] R. Noyori, T. Ohkuma., Angew. Chem. Int.Engl., 2001, 40, 40.
- [29] R. Noyori, T. Ohkuma., Angew. Chem. Int.Engl., 2001, 40, 40.
- [30] I. V. Komarov, A. Borner, Angew. Chem. Int.Engl., 2001, 40, 1197.
- [31] Lamouille.T, Saluzzo.C, ter Halle.R, Guyader.F.L, Tetrahedron Lett. 2001, 42, 663.
- [32] Guerreiro.P, Ratovelomanana-Vidal.V, Dellis.P, Tetrahedron Lett. 2001, 42, 3243.
- [33] M. Berthod., J. M. Joerger., G. Mignani., M. Vaultier., M. Lemaire., Tetrahedron Asymmetry., 2004, 15, 2219.
- [34] H. L. Ngo, A. Hu, W. B. Lin, Chem. Commun. 2003, 1912.
- [35] A. Hu, H. L. Ngo, W. B. Lin, Angew.Chem.Int.Ed.Engl. 2004, 43, 25.

## Research Progress on Asymmetric Hydrogenation of $\beta$ -Keto Ester

WU Jin

(Yibin health school of Sichuan province, Yibin 644000, Sichuan)

**Abstract:** The asymmetric hydrogenation of prochiral ketones is an important field in a variety of chemical processes for the synthesis of pharmaceuticals and fine chemical. It has become one of the most attractive field. The research progress of asymmetric hydrogenation of  $\beta$ -keto ester by metal chiral catalyst in recent years are reviewed.

**Key words:**  $\beta$ -keto ester; Asymmetric hydrogenation; Enantioselective