

学校编码: 10384

分类号_____密级_____

学号: 20620060153277

UDC _____

厦 门 大 学

博 士 学 位 论 文

手性含硫配体的设计合成及在不对称转移氢化中的应用

Design and Synthesis of Chiral Sulfur-Containing Ligands and
their Applications in Asymmetric Transfer Hydrogenation

张学勤

指导教师姓名: 高景星 教授

专业名称: 工业催化

论文提交日期: 2009 年 8 月

论文答辩时间: 2009 年 9 月

学位授予日期: 2009 年 月

答辩委员会主席: _____

评 阅 人: _____

2009 年 8 月

厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下，独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果，均在文中以适当方式明确标明，并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范（试行）》。

另外，该学位论文为（高景星）课题（组）的研究成果，获得（高景星）课题（组）经费或实验室的资助，在（分子催化）实验室完成。

（请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称，未有此项声明内容的，可以不作特别声明。）

声明人（签名）：

200 年 月 日

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文(包括纸质版和电子版)，允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

() 1. 经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，于
年 月 日解密，解密后适用上述授权。

() 2. 不保密，适用上述授权。

(请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。)

声明人(签名)：

200 年 月 日

目 录

手性含硫配体的设计合成及在不对称转移氢化中的应用

| | |
|------------------------------------|-----|
| 中文摘要 | I |
| 英文摘要 | III |
| 第一章 绪论 | 1 |
| 1.1 手性与不对称催化 | 1 |
| 1.2 手性含硫配体 | 4 |
| 1.2.1 手性含硫配体的研究背景 | 4 |
| 1.2.2 手性含硫配体在不对称催化反应中的应用 | 6 |
| 1.2.2.1 不对称烯丙基取代反应 | 6 |
| 1.2.2.2 不对称 Diels-Alder 加成反应 | 11 |
| 1.2.2.3 二乙基锌加成反应 | 13 |
| 1.2.2.4 不对称共轭加成反应 | 15 |
| 1.2.2.5 不对称催化氢化 | 17 |
| 1.2.2.6 不对称转移氢化 | 21 |
| 1.3 开展本论文研究的目的、意义和内容 | 25 |
| 参考文献 | 27 |
| | |
| 第二章 手性硫醚三齿配体的合成、结构与催化性能研究 | 37 |
| 2.1 引言 | 37 |
| 2.2 实验部分 | 38 |
| 2.2.1 试剂 | 38 |
| 2.2.2 仪器 | 39 |
| 2.3 手性硫醚三齿配体的合成与结构表征 | 39 |
| 2.3.1 消旋环己二胺的拆分 | 39 |
| 2.3.2 2-苯硫基苯甲醛的合成 | 40 |
| 2.3.3 手性 NsCHEN 的合成 | 41 |
| 2.3.4 手性硫醚三齿亚胺配体的合成和晶体结构表征 | 41 |

| | |
|----------------------------------|-----------|
| 2.3.5 手性硫醚三齿胺配体的合成 | 43 |
| 2.4 金属络合物的合成 | 43 |
| 2.5 手性硫醚三齿配体催化苯丙酮不对称转移氢化 | 46 |
| 2.5.1 不同金属络合物的影响 | 46 |
| 2.5.2 碱添加量的影响 | 47 |
| 2.5.3 温度的影响 | 48 |
| 2.6 本章小结 | 49 |
| 参考文献 | 50 |
| | |
| 第三章 手性噻吩配体在芳香酮的转移氢化中的应用 | 52 |
| 3.1 引言 | 52 |
| 3.2 实验部分 | 52 |
| 3.2.1 试剂 | 52 |
| 3.2.2 仪器 | 54 |
| 3.3 手性配体的合成 | 54 |
| 3.3.1 手性胺噻吩配体 $C_6(NH)_2S_2$ 的合成 | 54 |
| 3.3.2 手性亚胺噻吩配体 $Ph_2N_2S_2$ 的合成 | 56 |
| 3.3.3 手性胺咪喃配体 $C_6(NH)_2O_2$ 的合成 | 57 |
| 3.4 金属络合物的合成 | 58 |
| 3.5 手性胺噻吩配体催化芳香酮不对称转移氢化反应 | 58 |
| 3.5.1 不同手性噻吩配体的催化性能 | 58 |
| 3.5.2 不同金属络合物的影响 | 60 |
| 3.5.3 配体用量的影响 | 61 |
| 3.5.4 碱添加量的影响 | 62 |
| 3.5.5 底物浓度和溶剂的影响 | 63 |
| 3.5.6 温度的影响 | 64 |
| 3.5.7 多种芳香酮的不对称转移氢化 | 65 |
| 3.5.8 提高体系的催化效率 | 67 |
| 3.6 手性胺噻吩铱络合物的合成与表征 | 68 |

| | |
|--|-----------|
| 3.7 手性胺噻吩铱络合物的催化性能----- | 70 |
| 3.8 机理讨论----- | 71 |
| 3.9 本章小结----- | 72 |
| 参考文献----- | 74 |
| | |
| 第四章 手性胺联二噻吩铱体系催化酮的不对称转移氢化----- | 75 |
| 4.1 引言----- | 75 |
| 4.2 实验部分----- | 75 |
| 4.2.1 试剂----- | 75 |
| 4.2.2 仪器----- | 76 |
| 4.3 手性配体的合成----- | 76 |
| 4.3.1 2-联二噻吩甲醛的合成----- | 76 |
| 4.3.2 手性亚胺联二噻吩配体C ₆ N ₂ S ₄ 的合成----- | 77 |
| 4.3.3 手性胺联二噻吩配体C ₆ (NH) ₂ S ₄ 合成----- | 78 |
| 4.4 金属络合物的合成----- | 79 |
| 4.5 手性胺联二噻吩在芳香酮不对称转移氢化中的应用----- | 80 |
| 4.5.1 不同金属络合物的影响----- | 80 |
| 4.5.2 亚胺配体和胺配体的催化性能比较----- | 80 |
| 4.5.3 多种芳香酮的不对称转移氢化----- | 82 |
| 4.6 手性胺联二噻吩铱络合物的合成----- | 84 |
| 4.7 机理讨论----- | 85 |
| 4.8 本章小结----- | 86 |
| 参考文献----- | 88 |
| | |
| 第五章 水溶液中手性苯并噻吩配体的催化氢化性能----- | 90 |
| 5.1 引言----- | 90 |
| 5.2 实验部分----- | 92 |
| 5.2.1 试剂----- | 92 |
| 5.2.2 仪器----- | 92 |
| 5.3 新型手性苯并噻吩配体的设计合成及表征----- | 93 |

| | |
|---|------------|
| 5.3.1 2-苯并噻吩甲醛的合成 | 93 |
| 5.3.2 手性苯并噻吩亚胺配体 $C_6N_2(BT)_2$ 的合成 | 93 |
| 5.3.3 手性苯并噻吩胺配体 $C_6(NH)_2(BT)_2$ 的合成 | 94 |
| 5.4 金属络合物的合成 | 95 |
| 5.5 异丙醇中手性苯并噻吩配体催化酮的不对称转移氢化 | 96 |
| 5.6 水溶液中手性苯并噻吩配体催化性能研究 | 97 |
| 5.6.1 水溶液中的转移氢化探索 | 98 |
| 5.6.2 表面活性剂的影响 | 98 |
| 5.6.3 底物浓度的影响 | 99 |
| 5.6.4 甲酸钠添加量的影响 | 100 |
| 5.6.5 温度的影响 | 101 |
| 5.6.6 $C_6(NH)_2(BT)_2$ 与 $Ru_3(CO)_9(PPPMS)_3$ 配比的影响 | 102 |
| 5.6.7 不同酮的转移氢化 | 103 |
| 5.7 本章小结 | 105 |
| 参考文献 | 106 |
| | |
| 第六章 论文总结与展望 | 108 |
| 6.1 论文主要结论和创新点 | 108 |
| 6.2 问题与展望 | 109 |
| | |
| 附录 | 110 |
| 附录一 配体(<i>S, S</i>)- $C_6(NH)NS$ 和(<i>R, R</i>)- $Ph_2N_2S_2$ 的晶体数据 | 110 |
| 附录二 红外谱图 | 114 |
| 附录三 核磁谱图 | 119 |
| 附录四 质谱谱图 | 131 |
| 附录五 手性芳香醇的气相色谱图 | 136 |
| | |
| 在学期间发表论文情况 | 145 |
| 致谢 | 146 |

Contents

Design and Synthesis of Chiral Sulfur-Containing Ligands and their Applications in Asymmetric Transfer Hydrogenation

| | |
|---|------------|
| Chinese Abstract ----- | I |
| English Abstract ----- | III |
| Chapter 1 Introduction ----- | 1 |
| 1.1 Chiral and Asymmetric Catalysis ----- | 1 |
| 1.2 Chiral Sulfur-Containing Ligands ----- | 4 |
| 1.2.1 Background of Chiral Sulfur-Containing Ligands----- | 4 |
| 1.2.2 Applications of Chiral Sulfur-Containing Ligands in Asymmetric Catalytic Reactions----- | 6 |
| 1.2.2.1 Asymmetric Allylic Substitution----- | 6 |
| 1.2.2.2 Asymmetric Diels-Alder Reactions----- | 11 |
| 1.2.2.3 Enantioselective Addition of Diethylzinc to Aldehydes----- | 13 |
| 1.2.2.4 Asymmetric Conjugate Addition----- | 15 |
| 1.2.2.5 Asymmetric Reduction with Molecular Hydrogen----- | 17 |
| 1.2.2.6 Asymmetric Transfer Hydrogenation----- | 21 |
| 1.3 The Objectives and Outline of the Thesis ----- | 25 |
| References ----- | 27 |
| | |
| Chapter 2 Synthesis and Structure of the Chiral Tridentate Thioether Ligands and their Catalytic Performance ----- | 37 |
| 2.1 Introduction ----- | 37 |
| 2.2 Experiments ----- | 38 |
| 2.2.1 Reagent----- | 38 |
| 2.2.2 Instruments----- | 39 |
| 2.3 Synthesis and Characterization of the Chiral Tridentate Thioether Ligands ----- | 39 |
| 2.3.1 Resolution of Racemic Cyclohexyl Diamine----- | 39 |
| 2.3.2 Preparation of 2-(Phenylthio)benzaldehyde----- | 40 |

| | |
|--|-----------|
| 2.3.3 Preparation of Chiral NsCHEN----- | 41 |
| 2.3.4 Synthesis and Crystal Structure of the Diimino-Thioether Ligands----- | 41 |
| 2.3.5 Synthesis of the Diamino-Thioether Ligands----- | 43 |
| 2.4 Preparation of Metal Complexes----- | 43 |
| 2.5 Asymmetric Transfer Hydrogenation of Propiophenone with Chiral Tridentate Thioether Ligands----- | 46 |
| 2.5.1 Effect of Various Metal Complexes----- | 46 |
| 2.5.2 Effect of Base Concentration----- | 47 |
| 2.5.3 Effect of Reaction Temperature----- | 48 |
| 2.6 Conclusions----- | 49 |
| References----- | 50 |
| | |
| Chapter 3 Asymmetric Transfer Hydrogenation of Aromatic Ketones with Chiral Diaminothiophene Ligands----- | 52 |
| 3.1 Introduction----- | 52 |
| 3.2 Experiments----- | 52 |
| 3.2.1 Reagent----- | 52 |
| 3.2.2 Instruments----- | 54 |
| 3.3 Synthesis of Chiral Ligands----- | 54 |
| 3.3.1 Preparation of Chiral Diaminothiophene Ligands $C_6(NH)_2S_2$ ----- | 54 |
| 3.3.2 Synthesis of Chiral Diiminothiophene Ligands $Ph_2N_2S_2$ ----- | 56 |
| 3.3.3 Preparation of Chiral Diaminofuran Ligands $C_6(NH)_2O_2$ ----- | 57 |
| 3.4 Preparation of Metal Complexes----- | 58 |
| 3.5 Asymmetric Transfer Hydrogenation with Chiral Thiophene Ligands----- | 58 |
| 3.5.1 Catalytic Performance of Various Chiral Thiophene Ligands----- | 58 |
| 3.5.2 Effect of Various Metal Complexes----- | 60 |
| 3.5.3 Effect of Ligands Concentration----- | 61 |
| 3.5.4 Effect of Base Concentration----- | 62 |
| 3.5.5 Effect of the Substrate Concentration and Solvent----- | 63 |
| 3.5.6 Effect of Reaction Temperature----- | 64 |
| 3.5.7 Asymmetric Transfer Hydrogenation of Various Aromatic Ketones----- | 65 |
| 3.5.8 Higher Efficiency of the Catalytic System----- | 67 |

| | |
|--|-----------|
| 3.6 Synthesis and Characterization of the Chiral Ir(I)/Diaminothiophene Complexes | 68 |
| 3.7 Catalytic Performance of the Chiral Ir(I)/Diaminothiophene Complexes | 70 |
| 3.8 Mechanism Discussion | 71 |
| 3.9 Conclusions | 72 |
| References | 74 |

Chapter 4 Asymmetric Transfer Hydrogenation of Ketones with Chiral Diamino-Bis(bithiophene)/Iridium Catalyst Systems

| | |
|---|-----------|
| 4.1 Introduction | 75 |
| 4.2 Experiments | 75 |
| 4.2.1 Reagent | 75 |
| 4.2.2 Instruments | 76 |
| 4.3 Preparation of Chiral Ligands | 76 |
| 4.3.1 Preparation of 5-(Thiophen-2-yl)thiophene-2-Carbaldehyde | 76 |
| 4.3.2 Synthesis of Chiral Diimino-Bis(bithiophene) Ligands | 77 |
| 4.3.3 Synthesis of Chiral Diamino-Bis(bithiophene) Ligands | 78 |
| 4.4 Preparation of Metal Complexes | 79 |
| 4.5 Asymmetric Transfer Hydrogenation with Bis(bithiophene) Ligands | 80 |
| 4.5.1 Effect of Various Metal Complexes | 80 |
| 4.5.2 The Catalytic Performance of Diimine Ligands and Diamine Ligands | 80 |
| 4.5.3 Asymmetric Transfer Hydrogenation of Various Aromatic Ketones | 82 |
| 4.6 Synthesis of the Chiral Ir(I)/Diamino-Bis(bithiophene) Complexes | 84 |
| 4.7 Mechanism Discussion | 85 |
| 4.8 Conclusions | 86 |
| References | 88 |

Chapter 5 The Catalytic Hydrogenation Performance of the Novel Chiral Benzothiophene Ligands in Water

| | |
|-------------------------|-----------|
| 5.1 Introduction | 90 |
| 5.2 Experiments | 92 |
| 5.2.1 Reagent | 92 |
| 5.2.2 Instruments | 92 |

| | |
|--|------------|
| 5.3 Design and Synthesis of the Novel Benzothiophene Ligands ----- | 93 |
| 5.3.1 Preparation of Benzo[<i>b</i>]thiophene-2-Carbaldehyde----- | 93 |
| 5.3.2 Synthesis of Chiral Diimino-Benzothiophene Ligands----- | 93 |
| 5.3.3 Synthesis of Chiral Diamino-Benzothiophene Ligands----- | 94 |
| 5.4 Preparation of Metal Complexes ----- | 95 |
| 5.5 Asymmetric Transfer Hydrogenation in <i>i</i>PrOH ----- | 96 |
| 5.6 Asymmetric Transfer Hydrogenation in Water ----- | 97 |
| 5.6.1 Preliminary Exploration of Reaction in Water----- | 98 |
| 5.6.2 Effect of Various Surfactants----- | 98 |
| 5.6.3 Effect of the Substrate Concentration----- | 99 |
| 5.6.4 Effect of the Addition Amount of HCOONa----- | 100 |
| 5.6.5 Effect of Reaction Temperature----- | 101 |
| 5.6.6 Effect of the Ratio of C ₆ (NH) ₂ (BT) ₂ and Ru ₃ (CO) ₉ (TPPMS) ₃ ----- | 102 |
| 5.6.7 Asymmetric Transfer Hydrogenation of Various Ketones----- | 103 |
| 5.7 Conclusions ----- | 105 |
| References ----- | 106 |
| | |
| Chapter 6 Conclusions and Prospect ----- | 108 |
| 6.1 Conclusions of the Thesis ----- | 108 |
| 6.2 Problems and Prospects ----- | 109 |
| | |
| Appendix ----- | 110 |
| Appendix 1 Crystal Structure Data of Ligands (<i>S, S</i>)-C ₆ (NH)NS and (<i>R, R</i>)-Ph ₂ N ₂ S ₂ ----- | 110 |
| Appendix 2 IR Spectra----- | 114 |
| Appendix 3 NMR Spectra----- | 119 |
| Appendix 4 Mass Spectra----- | 131 |
| Appendix 5 Spectra of Chiral Alcohols by Gas Chromatography----- | 136 |
| | |
| Publications ----- | 145 |
| Acknowledge ----- | 146 |

摘 要

优秀的手性配体是实现高对映选择性不对称催化的关键。与传统的含磷、氮和氧的手性配体相比,手性含硫配体的研究相对较少,一个重要的原因是习惯上认为硫会使催化剂中毒。然而,硫原子有丰富的电子性质和结构特性,近年来手性含硫配体的开发与应用研究已渐露头角。本论文的研究集中在新型手性含硫配体的设计合成及在不对称转移氢化中的应用,包括以下四部分内容:

1. 手性硫醚三齿配体的设计合成、结构表征与催化性能研究。以 2-苯硫基邻苯甲醛为原料合成了手性硫醚三齿配体 $C_6N(NH)S$ 和 $C_6(NH)_2S$, 获得了 $C_6N(NH)S$ 的单晶结构,并将硫醚配体分别与钌、铑或铱络合物组合的催化体系,应用在苯丙酮的不对称催化还原中,得到了较高的催化活性和中等的对映选择性。

2. 手性胺噻吩配体 $C_6(NH)_2S_2$ 在芳香酮的不对称转移氢化中的应用研究。合成了一系列噻吩配体 $C_6N_2S_2$ 、 $C_6(NH)_2S_2$ 和 $Ph_2N_2S_2$, 分别与钌、铑或铱络合物现场形成催化体系,其中 $C_6(NH)_2S_2/IrCl(cod)PPh_3$ 组合的催化体系可高手性效率地实现一系列手性芳香醇的不对称催化合成,对映选择性最高可达到 96% ee。当底物与催化剂的摩尔比达到 600:1 时仍然能保持高的转化率和对映选择性。在此基础上,进一步合成了手性胺噻吩配体的铱化合物 $[Ir(cod)-C_6(NH)_2S_2]Cl$, 在催化反应中亦能得到高的转化率和好的对映选择性(最高达 87% ee); 同时使用 X 射线光电子能谱(XPS)研究了手性胺噻吩配体在中心金属铱周围的配位环境,结果表明手性胺噻吩配体通过氮原子与金属中心铱进行配位,而硫原子不参与配位。用 2-呋喃甲醛代替 2-噻吩甲醛作为原料合成了手性胺呋喃配体 $C_6(NH)_2O_2$, 并应用于催化,其效率明显低于噻吩配体,说明手性噻吩配体中的硫原子虽然不直接参与配位,但对催化反应的转化率和对映选择性都起到了重要的促进作用。

3. 修饰噻吩配体中氮的连接基团,实现了手性胺联二噻吩/铱混合体系催化芳香酮的不对称转移氢化。胺联二噻吩配体 $C_6(NH)_2S_4$ 与铱络合物 $IrCl(CO)(PPh_3)_2$ 组合原位催化芳香酮的转移氢化,可得到好的转化率和高达 90% ee 的对映选择性。合成了手性胺噻吩配体的铱化合物 $[Ir(cod)-C_6(NH)_2S_4]Cl$, 其配位形式与手性胺噻吩配体类似。

4. 设计合成了新型手性苯并噻吩配体 $C_6N_2(BT)_2$ 和 $C_6(NH)_2(BT)_2$ ，分别实现了水溶剂中以甲酸钠为氢源及异丙醇兼做溶剂和氢源的不对称转移氢化。首先，以异丙醇为氢源，手性苯并噻吩配体分别与钌、铑、铱或铁络合物组合，筛选出 $C_6(NH)_2(BT)_2/Ru_3(CO)_9(PPPMS)_3$ 催化体系的效果最佳，可以实现苯丙酮 97%的转化率和 85% ee 对映选择性。本研究进一步考察了 $C_6(NH)_2(BT)_2/Ru_3(CO)_9(PPPMS)_3$ 组成的催化体系在水溶液中的转移氢化效果，以甲酸钠为氢源，筛选出最佳反应条件，用于一系列芳香酮的高转化率和对映选择性的转移氢化。其中对于底物苯基异丙基酮和 2-甲基苯乙酮，其对映选择性可达 95% ee；对苯基环己基酮高达 96% ee。此外，对于杂环酮，如噻吩乙酮和噻吩丙酮也获得了较好的结果。这些研究结果初步表明了含硫配体在实现水溶液中的不对称催化是可行的，值得进一步探索。

关键词：手性含硫配体，不对称转移氢化，芳香酮，手性芳香醇

Abstract

Chiral ligands have been known to play an important role in transition metal complexes-catalyzed asymmetric reactions. Sulfur-containing based chiral mixed ligands have received much less attention than the ligands with P, N or O as donor atoms. A possible reason is sulfur has a tendency to poison heterogeneous catalysts. The key structural features of sulfur atom exhibit very rich coordination chemistry towards transition metal atom. Over the last three decades, the study of sulfur-containing ligands has increased considerably. In this thesis, several sulfur-containing ligands have been synthesized and applied in asymmetric transfer hydrogenation of aromatic ketones.

1. The chiral tridentate thioether ligands $C_6N(NH)S$ and $C_6(NH)_2S$ have been synthesized and applied in asymmetric transfer hydrogenation of aromatic ketones. The new chiral thioether ligands were synthesized from 2-(phenylthio)benzaldehyde and the structure of (*S, S*)- $C_6N(NH)S$ was established by an X-ray diffraction study. Coordinating with Ru, Rh, or Ir, these thioether ligands were used in asymmetric transfer hydrogenation of propiophenone. High conversion and moderate enantioselectivities were obtained.

2. A series of chiral thiophene ligands were synthesized. The $C_6(NH)_2S_2/IrCl(cod)PPh_3$ catalytic system generated in-situ catalyzed the asymmetric transfer hydrogenation of various aromatic ketones with high conversion and good to excellent enantioselectivities (up to 96% ee). When the ratio of ketone to catalyst reached 600:1, high conversion and enantioselectivities were also obtained. The chiral Ir(I) complexes $[Ir(cod)-C_6(NH)_2S_2]Cl$ were also prepared and characterized, which showed high activity and good enantioselectivities (up to 87% ee). The XPS spectra of chiral thiophene ligands and their Ir(I) complexes showed that the potentially multidentate ligands coordinated to the Ir atom through the nitrogen atoms, while the thiophene pendants did not participate in coordination to the Ir atom. Using furan-2-carbaldehyde instead of thiophene-2-carbaldehyde, the chiral furan ligand (*R, R*)- $C_6(NH)_2O_2$ was prepared. (*R, R*)- $C_6(NH)_2O_2$ has been examined in the asymmetric transfer hydrogenation of propiophenone, with lower conversion and ee. This result indicated that the sulfur in the thiophene group of ligand played an important role in asymmetric transfer hydrogenations.

3. The chiral diamino-bis(bithiophene) ligands were firstly employed in the iridium(I)-catalyzed asymmetric transfer hydrogenation of aromatic ketones. The new catalyst systems, generated in-situ from chiral diamino-bis(bithiophene) ligands and $\text{IrCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$ in $i\text{PrOH}$, gave the corresponding optically active secondary alcohols with high conversion and fair to good enantioselectivities (up to 90% ee). The chiral Ir(I)/diamino-bis(bithiophene) complexes were also synthesized and characterized.

4. The novel benzothiophene ligands $\text{C}_6\text{N}_2(\text{BT})_2$ and $\text{C}_6(\text{NH})_2(\text{BT})_2$ were designed and synthesized. Both of the transfer hydrogenation system with $\text{C}_6(\text{NH})_2(\text{BT})_2$ in water using HCOONa as hydrogen source and in $i\text{PrOH}$ were developed. Firstly, $i\text{PrOH}$ was used as hydrogen source. Coordinating with Ru, Rh, Ir, or Fe, $\text{C}_6(\text{NH})_2(\text{BT})_2$ were used in asymmetric transfer hydrogenation of propiophenone. The systems, coupled with $\text{Ru}_3(\text{CO})_9(\text{TPPMS})_3$ and $\text{C}_6(\text{NH})_2(\text{BT})_2$, gave the best results. The corresponding chiral alcohols could be obtained with 97% conversion and 85% ee for propiophenone. As a water-soluble cluster complex, $\text{Ru}_3(\text{CO})_9(\text{TPPMS})_3$ coupled with chiral $\text{C}_6(\text{NH})_2(\text{BT})_2$ were further investigated for the asymmetric transfer hydrogenation in water using HCOONa as hydrogen source. Under optimized conditions, the chiral secondary alcohols were obtained from various aromatic ketones in high conversion and excellent enantioselectivities (up to 96% ee). The heteroaromatic ketones also can be catalyzed with these systems with good results. This work is a successful application of sulfur-containing ligands for asymmetric catalysis in water, especially for asymmetric transfer hydrogenation.

Keywords: Chiral sulfur-containing ligand; asymmetric transfer hydrogenation; aromatic ketone; chiral aromatic alcohol

第一章 绪论

1.1 手性与不对称催化

当分子中存在不对称中心时，分子就存在对映异构体，这种现象称为“分子手性”。手性是自然界的基本属性之一。在生命的演变过程中，自然界往往对一种手性有所偏爱，如自然界存在的糖为 *D*-构型，氨基酸为 *L*-构型，蛋白质和 DNA 的螺旋构象又都是右旋的。因此，当把手性化合物用作药物时，它们可能表现出极不相同的生物或生理现象。例如，二十世纪 60 年代，有一种商品名为“反应停” (thalidomide) 的药物在欧洲出售，用作治疗孕妇妊娠反应的药物。有一些服用这种药物的孕妇产下了畸形的婴儿。经过科学家深入的研究发现，“反应停”是具有对映异构体的化合物的混合物 (图 1-1)，它的 (*R*) 构型异构体是强力镇定剂，而 (*S*) 构型异构体却是强烈的致畸剂。当时这个药物是以消旋体形式出售，导致了这场惊人的悲剧发生。

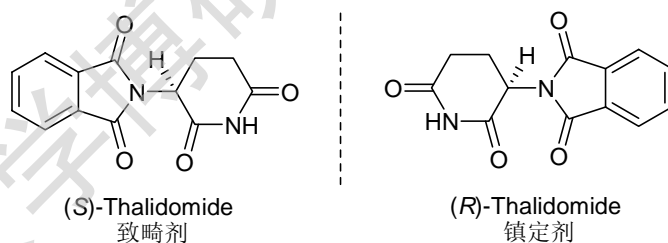


图 1-1 反应停

人们意识到外消旋药物的潜在危险性，1992 年，美国 FDA 发布了名为“Racemic Switches” (即“手性转换”) 的指导性规则，鼓励制药公司将已上市的外消旋手性药物转换为疗效更好、不良反应更小的单一对映体形式出售。在 2000 年的世界市场上，单一对映体剂型的药物的销售额已达到 1230 亿美元。开发单一对映体手性药物已成为新药发展的趋势。

如何获得单一对映体的化合物，是化学家和制药企业面临的极大挑战。目前，获得单一对映体手性分子，可通过下列几条途径^[1,2]：

(1) 手性拆分：这个方法产生 50% 无用的对映体，除非有办法将它再循环。

Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库