工业规模的过渡金属催化不对称氢化研究进展

杨泽慧，黄 炼，宋定国，凌 飞，钟为慧*
（浙江工业大学药学院，浙江杭州 310014）

摘要：过渡金属催化不饱和化合物的不对称氢化是获得手性化合物较经济、较有效的途径。经过数十年卓有成效的不对称催化基础研究，以过渡金属催化不对称氢化为核心技术，成功实现了许多手性化合物，如手性氨基酸、手性醇、手性胺、手性羧酸等的工业规模制备。该文主要概述近 20 年来工业规模的过渡金属催化不对称氢化含有碳 - 氧双键（C=O）、碳 - 碳双键（C=C）以及碳 - 氮双键（C=N）的不饱和化合物以构建相应的手性药物或活性关键中间体的方法。

关键词：过渡金属催化；不对称氢化；不饱和化合物；手性药物；工业规模
中图分类号：TQ460.6 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2023)06-0835-24
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.06.003

Progress in Industrial-scale Transition Metal Catalytic Asymmetric Hydrogenation

YANG Zehui, HUANG Lian, SONG Dingguo, LING Fei, ZHONG Weihui*
(*College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014*)

ABSTRACT: The transition metal complexes-catalyzed the asymmetric hydrogenation of unsaturated compounds is one of the most economical and efficient ways to obtain chiral compounds. After decades of efficient research on asymmetric catalysis, with transition metal catalytic asymmetric hydrogenation as the core technology, many chiral compounds, such as chiral amino acids, chiral alcohols, chiral amines, and chiral carboxylic acids, have been successfully prepared on industrials scale. This paper mainly provides an overview of methods for the industrial-scale asymmetric catalytic hydrogenation reduction of unsaturated compounds containing carbon-oxygen double bond(C=O), carbon-carbon double bond(C=C) and carbon-nitrogen double bond(C=N) in order to build the corresponding chiral drugs or active key intermediates.

Key Words: transition metal catalysis; asymmetric hydrogenation; unsaturated compound; chiral drug; industrial scale

手性是自然界的本质特征之一，手性化合物广泛应用于医药化工、农用化学品和特殊材料等领域。互为对映异构体的化合物往往具有不同的生物学活性，特定的立体构型还会产生严重的不良反应，20 世纪 60 年代，“反应停事件”震动了医学界。1992 年，美国 FDA 提出对外消旋药物要尽可能进行拆分，发展高效构建手性分子的方法意义重大[1]。

与传统的手性拆分工艺相比，不对称催化是获得光学纯手性物质的经济、清洁和有效的方法之一[2]，其中不对称催化氢化是首个在工业上应用的不对称催化反应，因突出的优势而引起广泛关注。根据手性催化剂溶解度的不同，不对称氢化反应又可以分为均相和非均相催化两大类[3]。一般非均相催化剂的反应活性较差，而均相催化反应活性较高，是现代有机合成化学的有效途径之一。

本研究主要概述近 20 年来工业规模不对称催化氢化还原含有碳 - 氧双键（C=O）、碳 - 碳双键（C=C）以及碳 - 氮双键（C=N）的不饱和化合物以构建相应的手性药物或活性化合物的方法。在每一部分的论述中，根据所采用的催化金属来分类介绍

收稿日期：2022-12-06
基金项目：国家自然科学基金项目(22178315、21978271)
作者简介：杨泽慧(1997—)，女，硕士研究生，专业方向：药物合成工艺及手性催化。
通信作者：钟为慧(1970—)，男，教授，从事化学药物及中间体的合成工艺研究及开发。
E-mail：weihuizhong@zjut.edu.cn

其工业化应用事例。

1　碳 - 氧双键的不对称氢化及工业应用

手性仲醇是一类重要的医药化工中间体，图 1 列举了部分含有手性仲醇的代表性重磅药物 [4]，如由辉瑞公司研制的选择性 5- 羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制药度洛西汀（duloxetine），临床用于治疗抑郁症，2021 年全球销售额突破 17 亿美元；由 ISTA 制药公司研制的抗过敏药苯磺酸贝他斯汀（bepotastine besilate），于 2009 年 9 月获美国 FDA 批准上市，用于治疗过敏性结膜炎相关性眼瘙痒症。通过手性仲醇官能团的衍生化，可以快速制备手性胺、手性硫、手性膦等化合物（图 2），如西那卡塞（cinacalcet），可用于治疗进行透析的慢性肾病患者的继发性甲状旁腺功能亢进，2018 年全球销售额突破 17 亿美元。

1.1　铱催化碳 - 氧双键的不对称氢化反应

2011 年，周其林课题组 [5] 发明了具有螺二氢茚骨架的手性螺环吡啶胺基膦配体 SpiroPAP，其铱配合物能够高效地催化简单酮的不对称催化氢化反应，转化数（turnover number，TON）高达 4 550 000，*ee* 值 99.9%。同时该催化体系也被运用于 β- 羰基酯的不对称氢化还原中，TON 高达 1 230 000，*ee* 值 99.8%（图 3）。

2013 年，张生勇院士团队 [6] 以（R_C,S_{FC}）- 二茂铁为骨架，引入吡啶基为第 3 个螯合位点，创建了系列手性二茂铁三齿配体，并在铱催化苯乙酮的不对称氢化反应中取得了 86.6% *ee*（图 4）。虽然该类配体活性和立体选择性不高，但合成相对简单，这也是第一例二茂铁骨架的手性三齿配体，为后续的新配体开发提供了重要的研究思路。

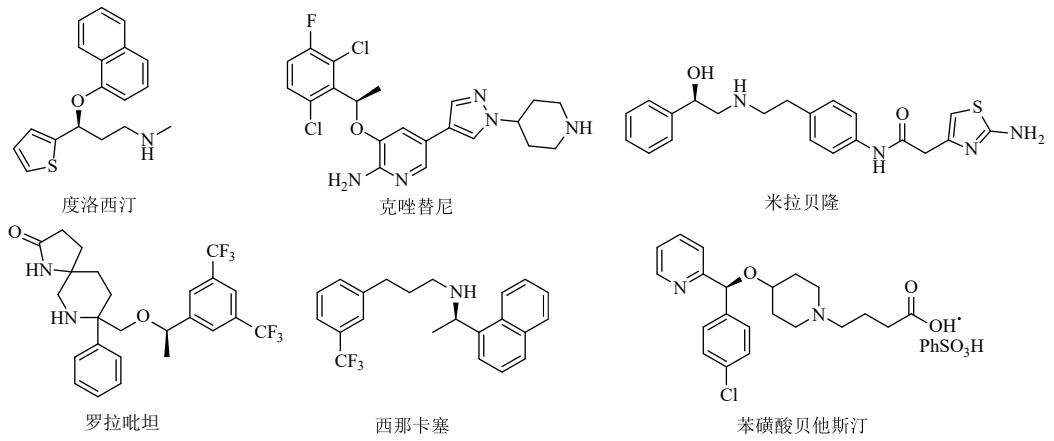


图 1　手性仲醇衍生的重磅药物

Fig.1　Important Drugs Derived from Chiral Secondary Alcohol

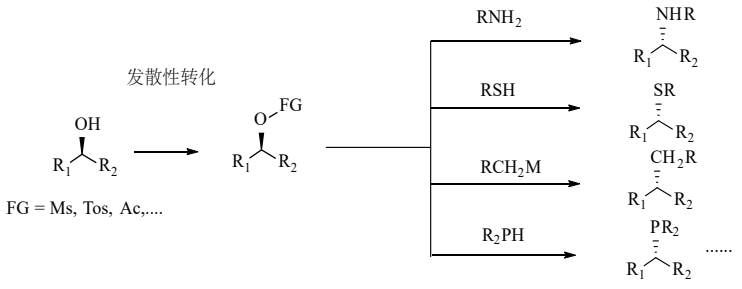


图 2　手性仲醇的发散性转化

Fig.2　Divergent Transformation of Chiral Secondary Alcohol

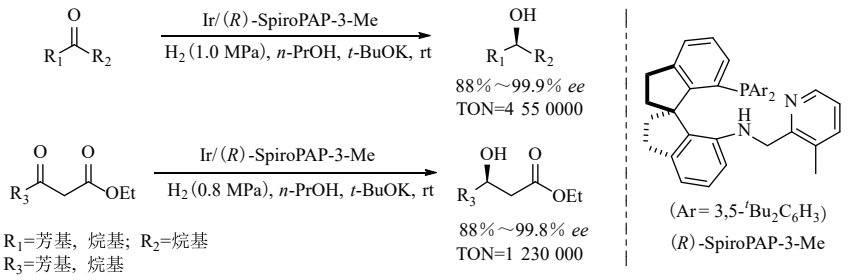


图 3 Ir/SpiroPAP 不对称催化氢化简单酮

Fig.3 Ir/SpiroPAP Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Simple Ketones

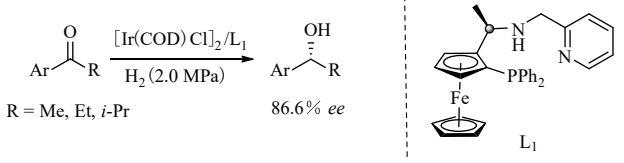


图 4 铱不对称催化氢化芳香酮

Fig.4 Ir-catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Aromatic Ketones

张绪穆课题组[7]设计合成了一系列二茂铁骨架的手性三齿配体（*f*-amphol、*f*-amphox 和 *f*-ampha），这些配体与金属铱形成的配合物，在不对称催化氢化苯乙酮衍生物方面均取得了突破性的研究成果（TON=1 000 000，>99% *ee*）。不仅如此，这 3 类配体在官能化酮的不对称氢化反应方面也表现出优异的活性和立体选择性（图 5）。

2018 年，钟为慧课题组[8]开发了一类对空气稳定且易于制备的二茂铁 PNN 三齿配体（*f*-diaphos），并成功应用于铱催化酮的不对称氢化。*f*-Diaphos 配体表现出优异的对映选择性和反应活性，对于芳烷基酮可高达 99% *ee*，二芳基酮类高达 98% *ee*（图 6）。

2022 年，胡向平课题组[9]用铱与手性 PNN 配体配合物成功实现了邻酰胺苯酮的不对称加氢反应，产率和 *ee* 值均可达到 99%（图 7）。

同年，周其林课题组[10]再次通过含有 C5 取代手性噁唑啉单元的手性螺旋 PNN 配体与金属铱配合，成功实现了外消旋 α- 芳氧基 γ- 内酯的不对称加氢反应，条件温和，产量 96%，*ee* 值 91%～96%（图 8）。

以下介绍铱催化碳 - 氧双键的不对称氢化在药物制备上的具体应用。

1.1.1 卡巴拉汀（rivastigmine）的合成

卡巴拉汀主要用于治疗阿尔茨海默病。早期手性的获取主要来源于对关键中间体的拆分，收率较低。诺华公司采用 Ru 催化间羟基苯乙酮的对映选择性加氢反应，制得 98% *ee* 的手性醇中间体，结晶后收率为 85%，但催化剂用量偏高（S/C=10 000）。浙江九洲医药有限公司采用 Ir/SpiroPAP 催化体系构

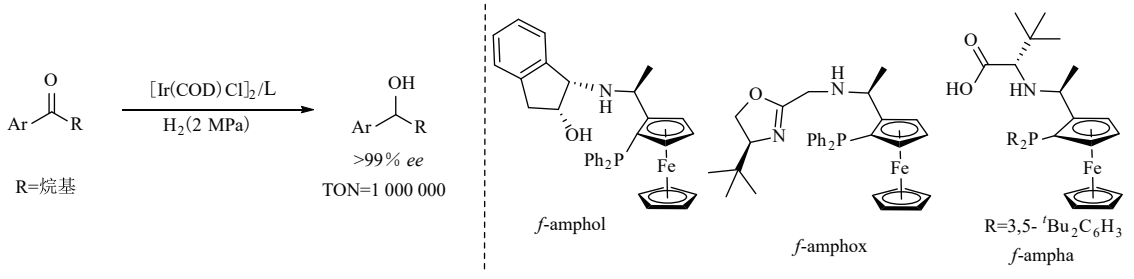


图 5 Ir/*f*-Amphol 不对称催化氢化芳香酮

Fig.5 Ir/*f*-amphol Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Aromatic Ketones

建手性中心[11]：首先对酚羟基进行衍生化后再进行不对称氢化。在中试规模下，碱的用量可以低至 B/S=0.04（无需加入当量的碱抑制酚羟基的酸性），催化剂用量更低（S/C=50 000），
关键中间体收率为 96%、98% *ee*。该路线仅需 4 步，以 84%总收率制得卡巴拉汀，是迄今制备卡巴拉汀的最短路线（图 9）。

1.1.2　孟鲁司特钠（montelukast sodium）的合成

孟鲁司特钠是默克公司研制的白三烯受体拮抗药，可以改善气道炎症，有效控制哮喘。目前已经开发了包括（*R*）-DIP-Cl 或（*R*）-Me-CBS/ 硼烷还原、过渡金属催化的不对称氢化等方法来制备其手性醇中间体。由于中间体酮还带有其他官能团，对金属氢化物或氢化条件不稳定或较敏感，因此工业上广泛采用（－）-DIP-Cl 还原法的生产工艺[12]，但存在试剂腐蚀性和水分敏感性问题，原子经济性差，操作烦琐，对环境污染较严重。

2015 年，浙江九洲医药有限公司对 SpiroPAP 配体结构进一步改造，发展了一种经济且适用于工业化规模的制备工艺[13]，使用 Ir/（*R*）-SpiroPAP-3-Me 催化，可有效减少副产物。投料量为 30 kg，催化剂用量可降至 S/C=30 000，重结晶后产品 *ee* 值高达 99%，具有较为广阔的工业化生产前景（图 10）。

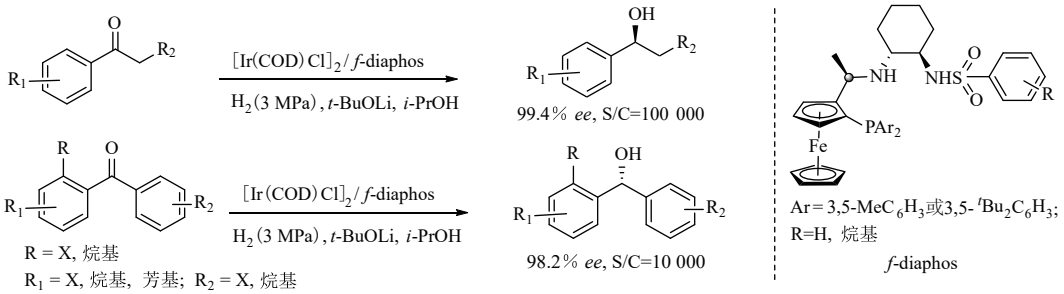


图 6　Ir/*f*-diaphos 不对称催化氢化芳烷基酮

Fig.6　Ir/*f*-diaphos Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Aralkyl Ketones

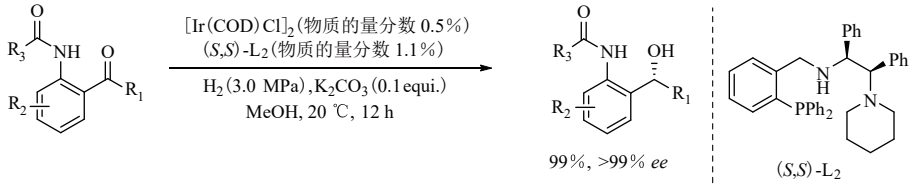


图 7　铱不对称催化氢化邻酰胺苯酮

Fig.7　Ir-catalyzed Asymmetric Hydrogenation of *o*-Amidophenyl Ketones

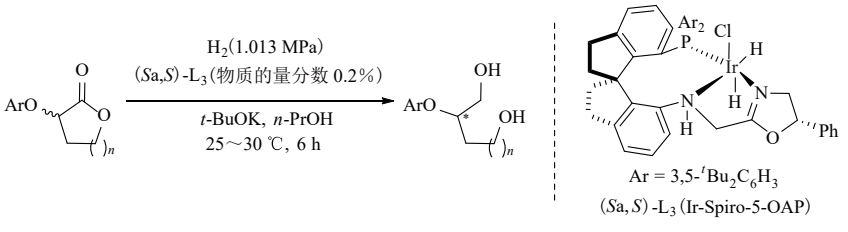


图 8　Ir-Spiro-5-OAP 催化体系

Fig.8　The Ir-Spiro-5-OAP Catalytic System

1.1.3 恩格列净（empagliflozin）的合成

恩格列净是由勃林格殷格翰公司和礼来公司共同开发的一种 2 型钠 - 葡萄糖协同转运蛋白抑制剂。其制备需要构建 C- 葡萄糖苷键手性中心和苯环侧链的四氢呋喃环手性中心，目前有手性源法和过渡金属不对称催化氢化等合成方法。2018 年，扬子江药业改进原有工艺，采用手性源法，得到一种纯度高且适用于工业化规模的制备方法，精制后纯度达 99.9%，总收率 23.4% [14]。2022 年，周其林课题组 [10] 使用手性螺旋 PNN 配体构建手性中心，用（R_a,*R*）-3c（Ir-Spiro-5-OAP）对外消旋内酯进行克级加氢反应，得到手性二醇中间体，产率为 80%，*ee* 值可达 93%（图 11）。

1.2 钌（Ru）催化碳 - 氧双键的不对称氢化反应

金属钌的配合物如 Ru（P-P*）X_2、［Ru（P-P*）-（arene）X］X、Ru（P-P*）（N-N*）（X=C1, Br）已经成为简单酮或官能化酮不对称氢化中应用较广泛的催化剂体系，这可能与钌具有相对较强的亲氧性有关。多官能酮羰基化合物的不对称氢化一直是一项具有挑战性的工作，在氢化过程中需要控制区域和立体选择性以及催化剂对底物其他官能团的容忍性。2013 年，周其林课题组提出了一种钌催化外消旋 α,α- 二取代环酮经动态动力学拆分催化加氢的策略，高对映选择性地一步合成具有 3 个相邻立体中心的手性二醇，这一新策略以总收率 45%完成了生物碱（+）-γ- 石蒜烷的全合成，产物的 *ee* 值大于 99%，顺反选择性大于 99 ∶ 1（图 12）。

2016 年，张万斌课题组 [15] 采用不对称还原去对称化策略，合成了具有多个连续立体中心和官能团的手性顺式环氧萘醌，对映选择性好（96%～99% *ee*）（图 13）。

2017 年，张万斌课题组 [16] 又成功开发了钌烯

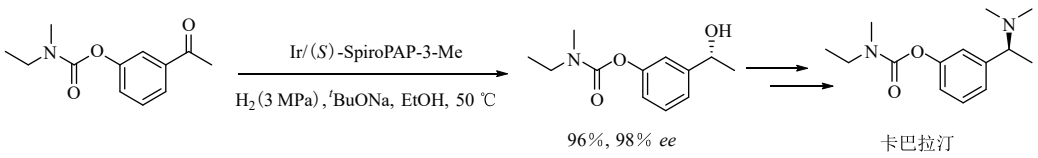


图 9 不对称合成卡巴拉汀

Fig.9 Asymmetric Synthesis of Rivastigmine

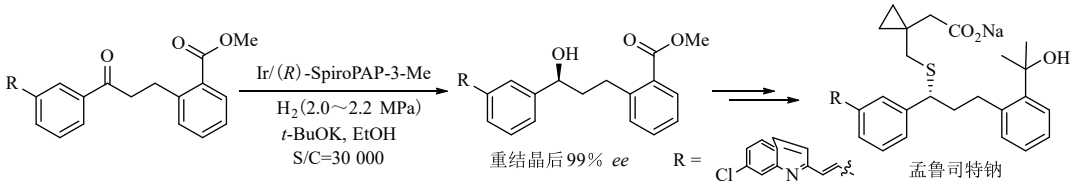


图 10 不对称合成孟鲁司特钠关键中间体

Fig.10 Asymmetric Synthesis of a Key Intermediate of Montelukast Sodium

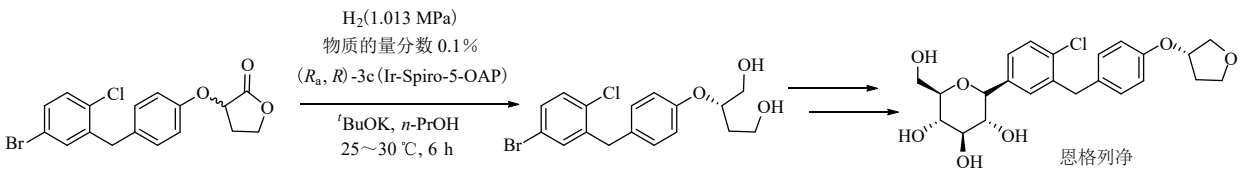


图 11 不对称合成恩格列净关键中间体

Fig.11 Asymmetric Synthesis of a Key Intermediate of Empagliflozin

基膦基 - 噁唑啉钌配合物（RuPHOX-Ru）催化 α- 芳基烯酸的不对称氢化反应，得到相应的手性 α- 芳基 α- 羟基羧酸，产率高且 *ee* 值高达 97%，催化剂用量相对较低（S/C=5 000）（图 14）。

2022 年，张绪穆课题组[17]采用 $RuCl_2$[（*S*）-xylbinap][（*S*）-daipen] 催化剂实现了 α- 氮杂芳基酮的高对映选择性加氢反应，得到相应的手性 β- 杂芳基氨基醇，产率高达 99%，*ee* 高达 >99%。目前这种催化体系可用于抗癫痫药物苯巴那酯（cenobamate）、抗真菌药物舍他康唑（sertaconazole）等的合成（图 15）。

以下介绍钌催化碳 - 氧双键的不对称氢化在药物制备上的具体应用。

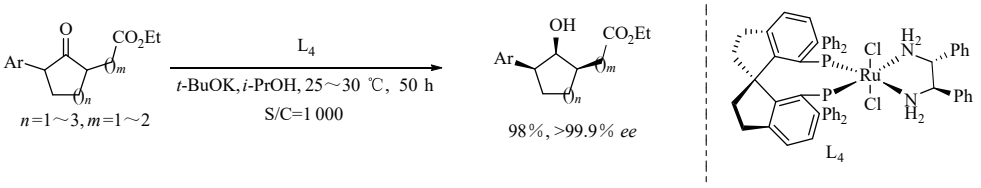


图 12　高效合成具有 3 个相邻立体中心的手性二醇

Fig.12　Efficient Construction of Chiral Diols with Three Contiguous Stereocenters

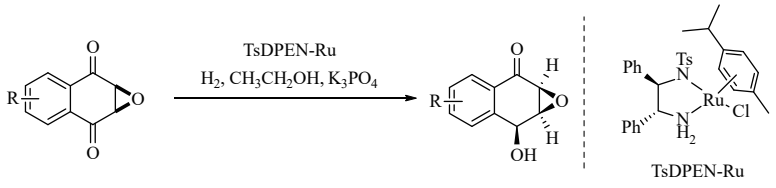


图 13　钌不对称催化氢化手性顺式环氧萘醌

Fig.13　Ru-catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Chiral *cis*-Epoxy Naphthoquinols

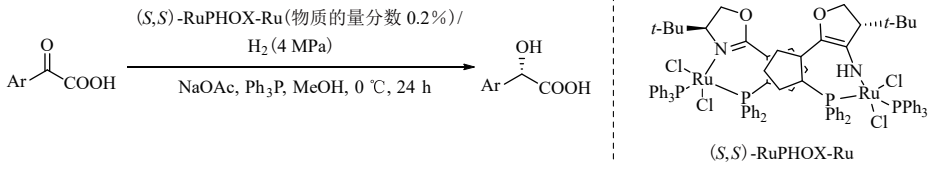


图 14　钌不对称催化氢化 α- 芳基 α- 羟基羧酸

Fig.14　Ru-catalyzed Asymmetric Hydrogenation of α-Aryl α-Hydroxy Carboxylic Acids

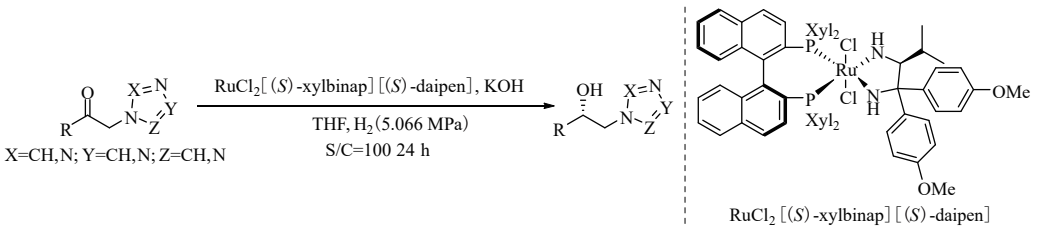


图 15　钌不对称催化氢化 α- 氮杂芳基酮

Fig.15　Ru-catalyzed Asymmetric Hydrogenation of α-*N*-Heteroaryl Ketones

1.2.1 4- 乙酰氧基氮杂环丁 -2- 酮 (4-acetoxy-azetidin-2-one，4-AA) 的合成

碳青霉烯 (carbapenem) 是 20 世纪 70 年代发展起来的具有 β- 内酰胺环的一类新型抗生素。4-AA 是其关键的合成中间体，最早的合成路线是借鉴青霉素和头孢菌素的合成工艺。日本高砂公司设计合成了 DTBM-SEGPHOS 配体，其与钌形成的催化剂可立体选择性制得 4-AA，99% *ee*(图 16)，可用于年产 150 吨以上规模的工业生产 [18]。

1.2.2 盐酸度洛西汀 (duloxetine hydrochloride) 的合成

美国礼来公司研制的盐酸度洛西汀是一种选择性 5- 羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制药，用于治疗抑郁症 [4]。早期的合成路线是通过 (*S*)- 扁桃酸进行拆分来构建手性中心 (图 17)。近年也有用不对称手性还原法制备度洛西汀中间体的报道，但存在对映选择性较差、成本较高及环境不友好等问题，不易工业化生产。2005 年，凯瑞斯德公司在度洛西汀的制备上取得了突破性进展 [19]，开发的全新路线采用 Rh/DuanPhos 催化剂，可高效制得手性中间体 (S/C=10 000)，产物 *ee* 值 >99%，路线简洁高效，大幅降低了成本，目前已经完成了数十吨的工业化生产 (图 18)。

1.2.3 苯磺贝他斯汀 (bepotastine besilate) 的合成

苯磺贝他斯汀由日本田边制药株式会社和日本宇部兴产株式会社联合开发，临床用于治疗过敏性鼻炎、荨麻疹和皮肤疾病引起的瘙痒 [20]。原研路线是经外消旋拆分法制备 (*S*)- 贝他斯汀，拆分副产

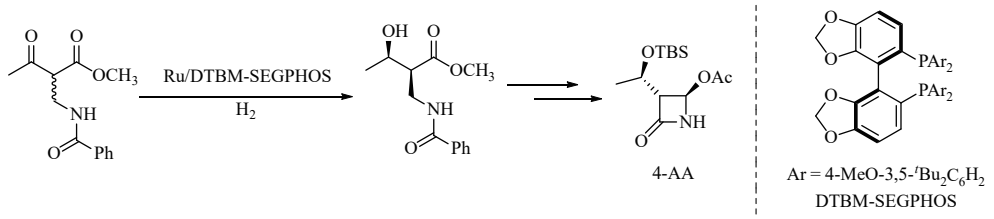


图 16 4-AA 的不对称合成

Fig.16 Asymmetric Synthesis of 4-AA

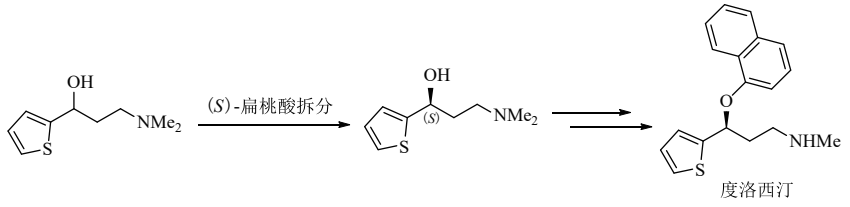


图 17 度洛西汀的传统合成路线

Fig.17 Traditional Synthetic Route of Duloxetine

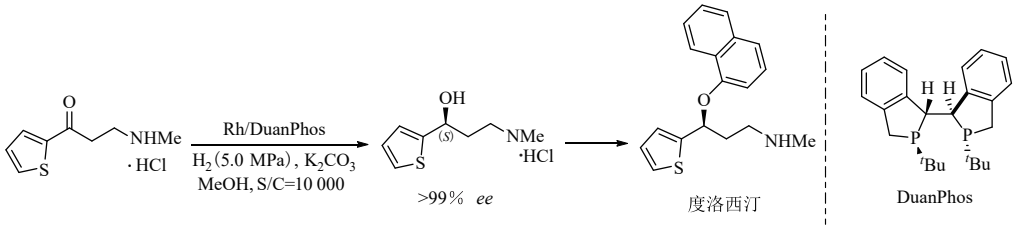


图 18 度洛西汀的不对称合成

Fig.18 Asymmetric Synthesis of Duloxetine

物（*R*）- 异构体被废弃，生产成本高且三废排放量多。2006 年，鲁南制药集团有限公司报道了利用不对称催化氢化合成贝他斯汀的路线：以（*S*）-[Ru(BINAP)-Cl_2]$_2$(NEt_3）作为手性催化剂，*ee* 值达 98.5%。虽然此路线避免了手性拆分这一工序，但催化剂的效率较差（TON=186）且对空气敏感等，严重限制了工业应用（图 19）。2022 年，金华康恩贝生物制药有限公司报道了经过 D-DBTA 拆分制备（*S*）-(4- 氯苯基）(2- 吡啶基）甲氧基哌啶，同时（*R*）- 异构体经过消旋化后再次拆分得到（*S*）- 构型产物。这种合成方法可将副产物（*R*）- 异构体回收利用，大幅提高产率并降低生产成本 [21]。

1.2.4 TAK-475 的合成

TAK-475 是一种强效的角鲨烯合酶抑制剂，有望成为降低血浆胆固醇的良好候选物。2011 年，日本武田制药公司通过对已有催化剂进行结构微调，制备出的钌预催化剂（Ru-precatalyst）可以工业规模生产所需的关键中间体，催化活性和对映选择性均较好，收率 82%、*ee* 值 >99%。此类催化剂在反应中表现出“3,5- 二烷基间位效应”[22]，推测是由于烷基的空间位阻和电子效应对磷原子产生影响所引起的。另外，反应体系中水分含量必须控制在 0.35% 以下，否则会显著减慢反应速度（图 20）。

1.2.5 阿瑞匹坦（aprepitant）和福沙匹坦（fosaprepitant）的合成

阿瑞匹坦和福沙匹坦可用于预防高度致吐性抗肿瘤化疗过程中出现的急性和迟发性恶心和呕吐。（*R*）-1-[3,5- 二（三氟甲基）苯基］乙醇（BTMPA）是其合成的关键中间体。2014 年，文献 [23] 以 $RuCl_2$[(*R*)-Diop][(*R*)-D-Me-BIMAH] 为催化剂对前手性酮进行不对称催化氢化，在中试规模下，以较低的催化剂用量（S/C=20 000）和 *ee* 值 99%得到目标产物。该技术比传统路线更具优势，可一举制得上述 2 种药物的关键中间体，工业化应用前景广阔（图 21）。

1.2.6 米拉贝隆（mirabegron）的合成

米拉贝隆是由日本安斯泰来公司研发的首个选择性 β_3- 肾上腺素受体激动药，用于治疗包括尿失禁和尿急、尿频症状在内的膀胱过度活动症 [24]，早期的合成路线是通过（*R*）- 扁桃酸拆分来构建手性中心。2017 年，张万斌课题组 [16] 开发了钌烯基膦基 - 噁唑啉钌配合物（RuPHOX-Ru）（物质的量分数 0.02%）作为手性催化剂催化 α- 芳基烯酸的不对称氢化反应（克级规模，S/C=5 000），产率为

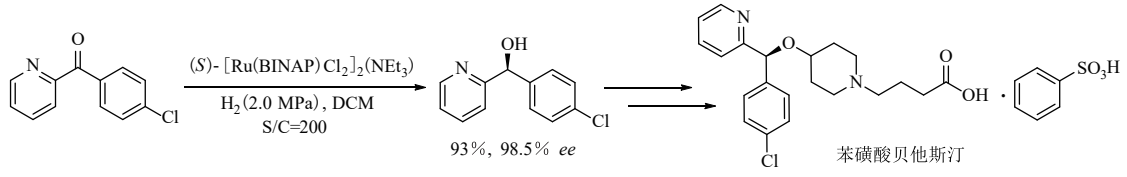


图 19　苯磺酸贝他斯汀的不对称合成

Fig.19　Asymmetric Synthesis of Bepotastine

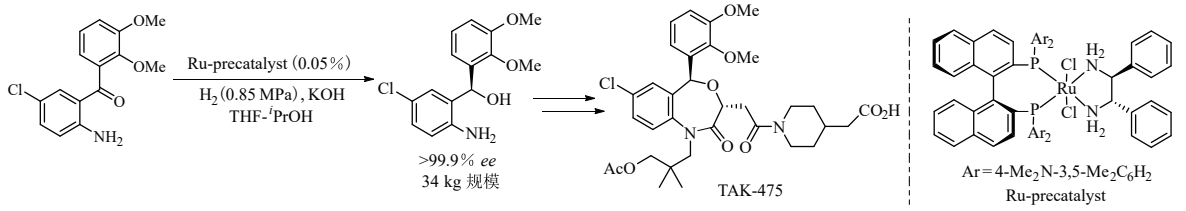


图 20　TAK-475 的不对称合成

Fig.20　Asymmetric Synthesis of TAK-475

94%，*ee* 值 93%（图 22）。

1.3 廉价金属催化的碳 - 氧双键不对称氢化

目前，用于羰基不对称氢化的手性催化剂中心金属主要集中在钌、铱和铑（Rh）等贵金属，如果催化剂用量较大，必然限制其工业化应用。而价格便宜、储量丰富、环境相对友好的金属，如铁（Fe）和锰（Mn）等，近年来在高效催化不对称氢化反应上取得了重大的突破性进展。

2014 年，Morris 课题组 [25] 发表了首个用于不对称氢化的手性铁 / PNP 配体催化剂，在芳香族以及脂肪族前手性酮的还原中显示出高活性，但后者仅获得最高 46% *ee* 的对映选择性，并且反应过程中需要 4 倍投料量的氢化锂铝活化催化剂。之后，对配体进行改良，在反应中无需对催化剂进行活化，且在芳香族前手性酮的还原中对映选择性高达 96% [26]（图 23）。

2017 年，文献 [27] 设计并合成了具有二茂铁骨架的手性 PNN 配体，并发现其锰配合物对简单酮的不对称催化加氢反应具有优秀的手性诱导效果，氢化产物对映选择性最高可达 97% *ee*。2019 年，又在原有配体的基础上设计了一种含富电子膦和富电子吡啶的 Mn-PNN 催化剂 [28]，催化苯乙酮的不

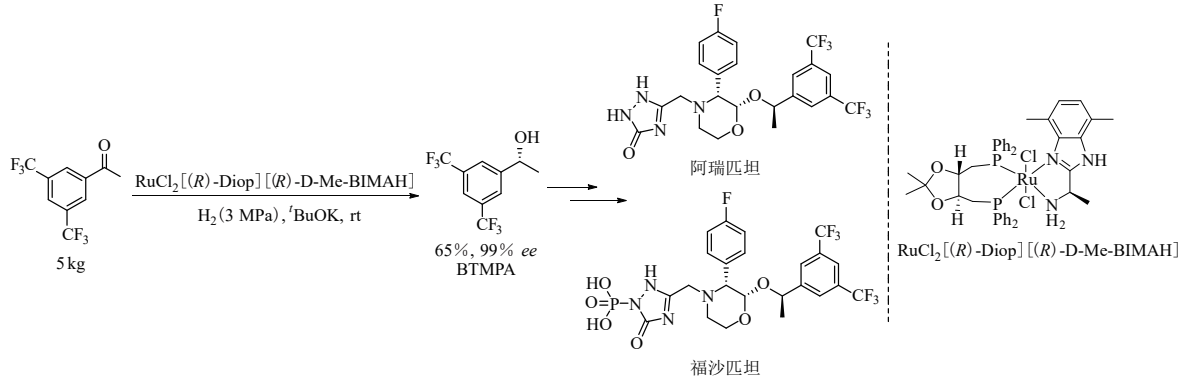


图 21 不对称合成 BTMPA

Fig.21 Asymmetric Synthesis of BTMPA

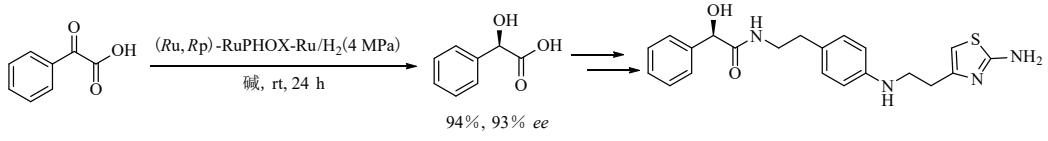


图 22 不对称合成米拉贝隆

Fig.22 Asymmetric Synthesis of Mirabegron

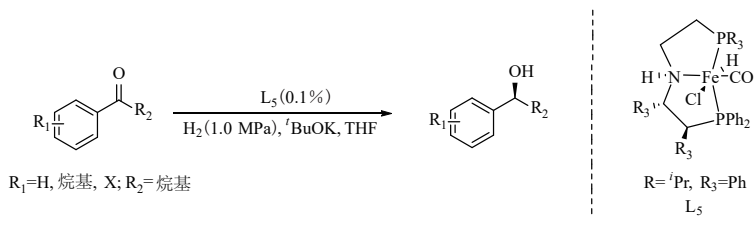


图 23 Fe 不对称催化氢化芳香酮

Fig.23 Fe-catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Aromatic Ketones

对称氢化反应时用量更低（S/C>10 000），被称作是酮和酯在加氢反应中的强效金属催化剂（图 24）。

2019 年，钟为慧课题组 [29] 开发出一系列二茂铁骨架的亚胺型手性 PNN 三齿配体，与廉价金属锰形成的催化体系在二苯甲酮的不对称加氢中活性优异（TON=13 000），*ee* 值 >99%（图 25）。试验结果显示，催化剂中的亚胺基团是获得高活性和良好对映选择性的关键。

铜催化剂被广泛应用在非均相催化体系中，而在均相不对称催化氢化反应中的应用较少。2011 年，文献 [30] 用乙酸铜和手性单膦配体实现了一系列芳基酮和 α,β- 不饱和酮的不对称氢化，*ee* 值可达 89%（图 26）。

2　碳碳双键的不对称氢化及应用

1968 年，HORNER 和 KNOWLES 分别报道了用手性膦配体来实现 C=C 双键的不对称还原，虽然对映选择性较差，但却开启了 C=C 双键不对称还原的新篇章。文献 [31] 用联萘骨架的单膦配体催化氢化 α- 脱氢氨基酸酯和衣康酸衍生物（～ 99.8% *ee*）。此外，手性螺环膦配体、二茂铁骨架手性双膦配体等都在烯烃的不对称催化还原中被应用 [32]。由于许多药物骨架的手性中心都是由 C=C 不对称还原得到的（如烯胺、烯腈以及其他多取代的烯烃），因此这些配体的发展对药物合成也至关重要。

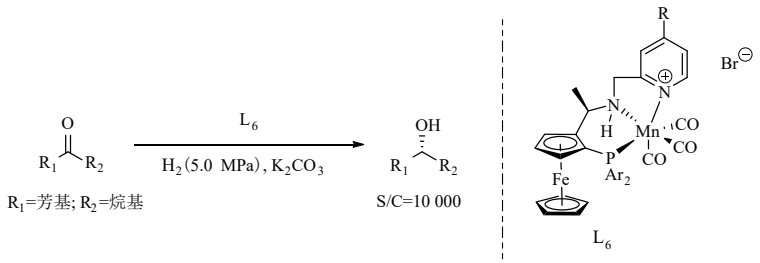


图 24　Mn 不对称催化氢化苯乙酮

Fig.24　Mn-catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Acetophenone

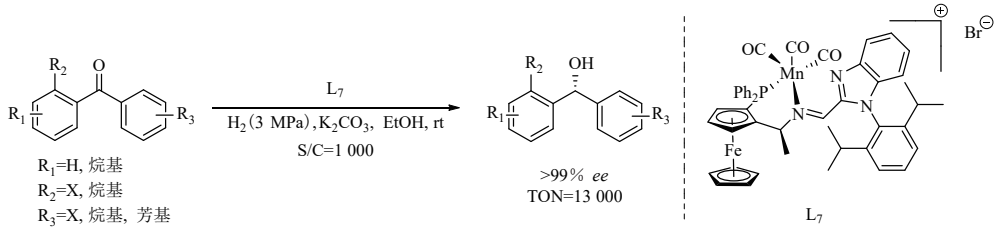


图 25　Mn 不对称催化氢化二苯甲酮

Fig.25　Mn-catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Benzophenones

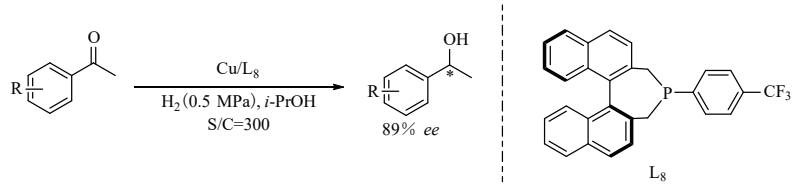


图 26　Cu 不对称催化氢化芳香酮

Fig.26　Cu-catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Aromatic Ketones

2.1 铱催化碳碳双键的不对称氢化

2017年，文献[33]报道了Ir/SpiroPAP催化体系，可以同时催化氢化四取代的环烯酮的C=C和C=O双键，形成3个手性中心（图27）。

以下介绍铱催化碳碳双键的不对称氢化在药物制备上的应用。

2.1.1 卢美哌隆（lumateperone）的合成

卢美哌隆由Intra-Cellular Therapies公司研发，临床用于治疗成人精神分裂症。2014年，文献[34]报道用三氟乙酸和毒性氰基硼氢化钠顺式还原可得到关键手性中间体，但环境污染严重。2022年，张绪穆课题组[35]以Ir-ZhaoPhos为催化剂对四氢咔啉进行不对称催化氢化制得关键手性中间体，反应活性（S/C=5 000）和立体选择性较好（*ee*值91%）（图28）。

2.1.2 11β-羟基类固醇脱氢酶1（11β-hydroxysteroid dehydrogenase 1，11β-HSD1）抑制剂的合成

11β-HSD1抑制剂是治疗肥胖和2型糖尿病（T2DM）的新药。2016年，文献[36]报道通过Pd催化吡啶C−H芳基化和IrCl(MeO-BoQPhos)(COD)催化不对称氢化合成关键手性中间体后，再进一步反应可制得11β-HSD-1抑制剂（图29）。2022年，SENANAYAKE课题组[37]实现了不对称氢化合成11β-HSD-1抑制剂路线的公斤级放大，缩短了生产周期，并且显著减少了生产规模上的浪费。该路线的总收率为38%，*ee*值为99.8%，纯度可达到99.5%。

2.2 铑（Ru）催化碳碳双键的不对称氢化

双膦配体与金属的配合物已成为双键不对称氢化的主要催化剂。2010年，文献[38]利用

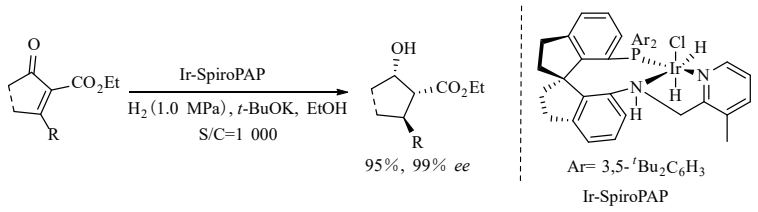


图27 铱不对称催化氢化四取代环烯酮

Fig.27 Ir-catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Tetrasubstituted Cyclic Enones

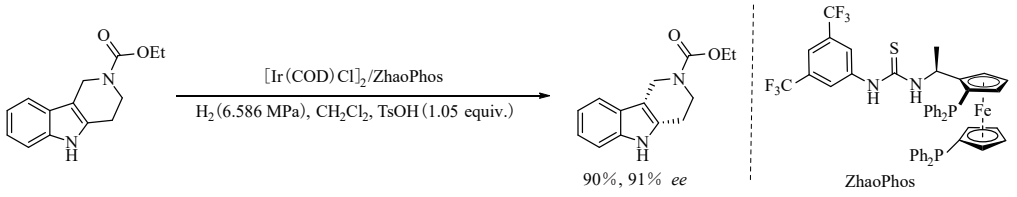


图28 不对称合成卢美哌隆关键手性中间体

Fig.28 Asymmetric Synthesis of the Key Chiral Intermediate of Lumateperone

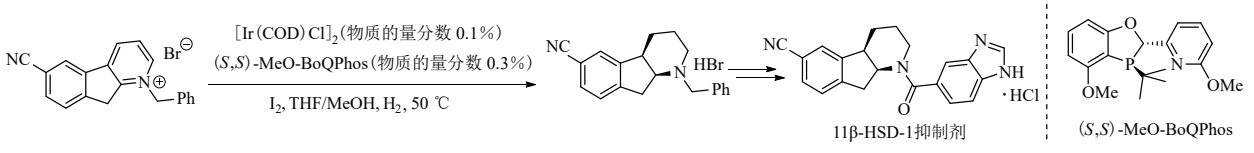


图29 不对称合成 **11β-HSD-1** 抑制剂

Fig.29 Asymmetric Synthesis of 11β-HSD-1 Inhibitor

$Rh(COD)_2BF_4$ 和双膦配合物不对称催化氢化制备 β- 三氟甲基取代的 α- 氨基酸构建手性中心，最高可以得到 99% *ee* 的产物（图 30）。

2015 年，张万斌课题组[39]开发了 TCFP-Rh 配合物，可立体选择性催化氢化环状 α- 脱氢氨基酮中的 C=C 双键，产物 *ee* 值 99%，S/C 也高达 5 000（图 31）。

2019 年，侯国华课题组[40]将铑催化剂与手性二茂铁双膦配体（*R*,*R*）-*f*-spiroPhos 巧妙地结合在一起氢化一系列不饱和砜，产率和 *ee* 值均 >99%（图 32）。

2018 年，张绪穆课题组[41]发明了 ZhaoPhos 配合铑催化剂不对称催化氢化制备 γ- 内酰胺的方法，产率和 *ee* 值可以达到 99%（图 33）。

2021 年，胡向平课题组[42]报道了以 $[Rh(COD)_2]BF_4$ 和手性二茂铁膦酰亚胺配体配位催化 *E*/*Z* 三取代乙烯基酯化合物的不对称加氢反应，产物 *ee* 值 96%（图 34）。

以下介绍 Rh 催化碳碳双键的不对称氢化在药物制备上的具体应用。

2.2.1　L- 薄荷醇（L-menthol）的合成

薄荷醇是从薄荷叶中提取的一种环类单萜，也

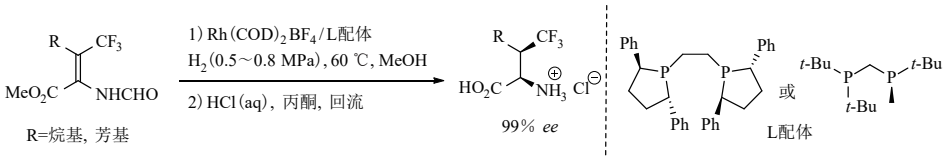


图 30　铑不对称催化氢化制备 β- 三氟甲基取代的 α- 氨基酸

Fig.30　Rh-catalyzed Asymmetric Hydrogenation of β-Trifluoromethyl Substituted α-Amino Acids

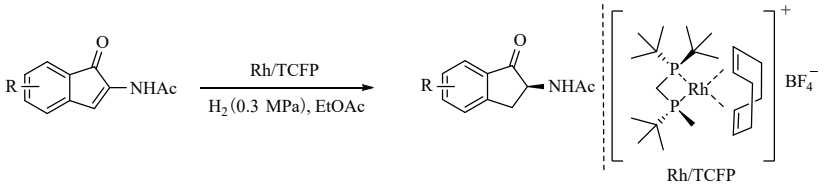


图 31　铑不对称催化氢化 α- 脱氢氨基酮

Fig.31　Rh-catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Cyclic α-Dehydroamino Ketones

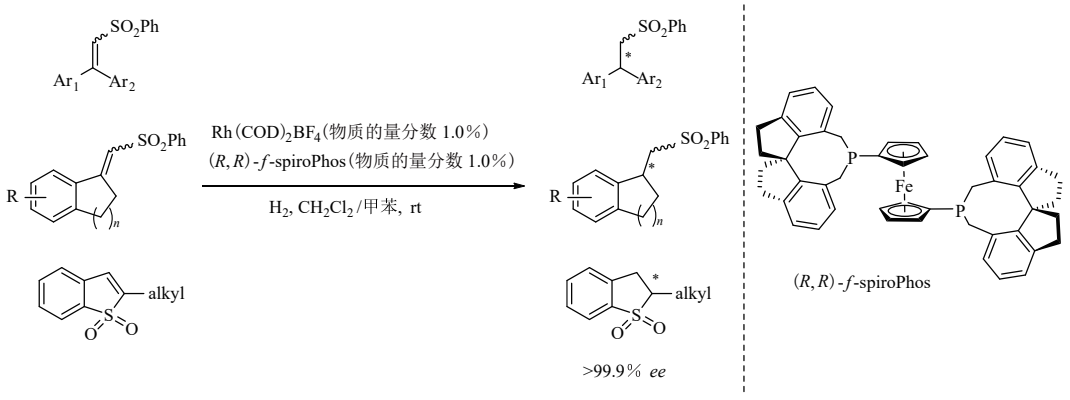


图 32　铑不对称催化氢化不饱和砜

Fig.32　Rh-catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Unsaturated Sulfones

是薄荷油的主要成分。NOYORI [43] 研究表明 Rh/BINAP 络合物可作为不对称氢化反应催化剂，用其合成 L- 薄荷醇手性中间体，继而制备 L- 薄荷醇的工业化路线年产量达 3 000 吨（图 35）。与上述反应路线不同，2016 年，张万斌课题组 [44] 基于角度调控策略自主开发手性双膦配体 L_9，与金属铑形成的配合物可在极低催化剂用量下实现高光学纯度（*R*）- 香茅醛的合成（5 次套用 S/C>1×10^6）。万华化学采用该技术已实现年产 1 000 吨 L- 薄荷醇，目前正在建设 15 000 吨规模的工厂（图 36）。

2.2.2 雷米普利 (ramipril) 的合成

雷米普利是德国 Hoechst 公司开发的一种前体药物，临床用于治疗原发性高血压及充血性心力衰竭。2015 年，李坚军课题组 [45] 开发了一条以苯甲

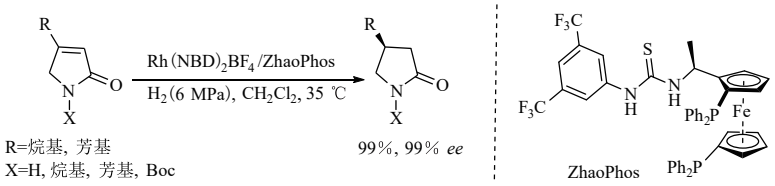


图 33 不对称合成 γ- 内酰胺

Fig.33 Asymmetric Synthesis of γ-Lactam

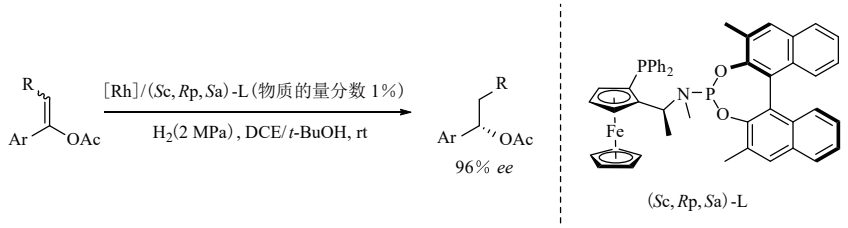


图 34 铑不对称催化氢化三取代乙烯基酯 *E*/*Z* 化合物

Fig.34 Rh-catalyzed Asymmetric Hydrogenation of *E*/*Z* Compounds of Trisubstituted Vinyl Esters

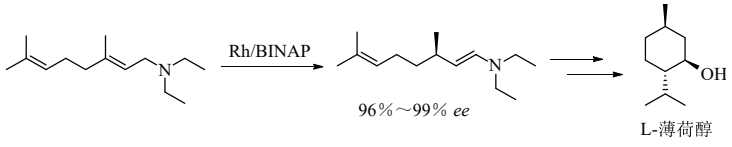


图 35 不对称合成 L- 薄荷醇中间体

Fig.35 Asymmetric Synthesis of a Key Intermediate of L-Menthol

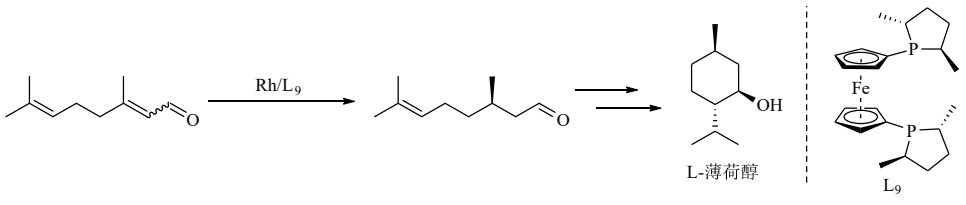


图 36 张万斌课题组开发的不对称合成 L- 薄荷醇中间体

Fig.36 Asymmetric Synthesis of a Key Intermediate of L-Menthol Developed by Zhang Wanbin Group

酰胺和丙酮酸乙酯为原料制备手性中间体的工艺，2 步收率达到 43.2%，但由于需要拆分，成本较高。张绪穆团队[46]以图 37 所示催化剂制得手性中间体，催化剂用量低（S/C=80 000），产物 *ee* 值大于 99%。该法无需手性拆分，中间体产量高达几十吨。

2.2.3 萘普生（naproxen）的合成

萘普生为非甾体抗炎药芳基丙酸类衍生物，临床以（*S*）- 型异构体给药，可通过不对称氢化反应制得。最初，野依良治发展了 BINAP-Ru 体系来氢化 α- 取代丙烯酸，可以得到高达 97% *ee* 的（*S*）- 萘普生。2016 年，张绪穆课题组[47]引入离子对作用的理念，发展了一种新型的二茂铁手性双膦配体 WudaPhos，以 Rh-WudaPhos 配合物为催化剂不对称催化还原 α- 取代丙烯酸（图 38），在常温、常压、无碱条件下，可达到 >99% 转化率和 99% *ee*。

2.2.4 地格列汀（denagliptin）的合成

地格列汀甲苯磺酸盐是葛兰素史克开发的一款二肽基肽酶 -4 抑制剂，临床用于治疗 2 型糖尿病，目前处于临床 II 期试验阶段。其关键中间体（*S*）-*N*-Boc-3,3- 双（4- 氟苯基）丙氨酸主要采用不对称催化氢化来制备。在投料量为 120 kg 规模时，以 [(*S*)-PhanePhos Rh(COD)]BF_4 为催化剂，对其关键中间体的 C=C 双键进行不对称催化氢化，紧接着以 Boc 基团保护氮原子可得单一构型的中间体，重结晶后收率 75%，*ee* 值 99% 以上[48]（图 39）。

2.2.5 盐酸氟西汀（fluoxetine hydrochloride）的合成

盐酸氟西汀是礼来公司开发的一种抗抑郁药。2021 年，张万斌课题组[49]使用（*S*）-SKP 和铑的配

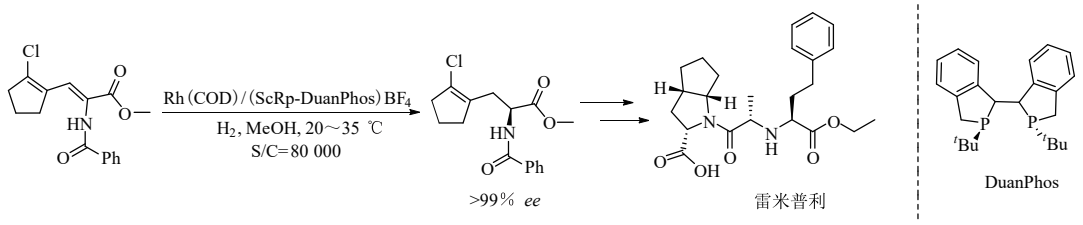


图 37　不对称合成雷米普利手性中间体

Fig.37　Asymmetric Synthesis of the Chiral Intermediate of Ramipril

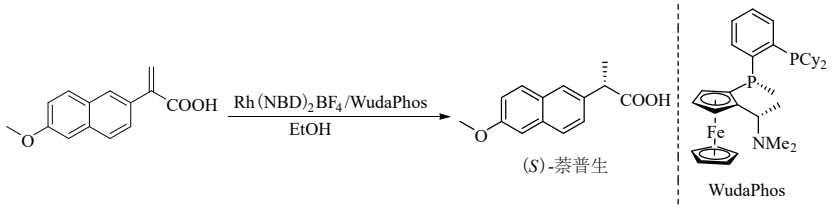


图 38　(*S*)- 萘普生的不对称合成

Fig.38　Asymmetric Synthesis of (*S*)-Naproxen

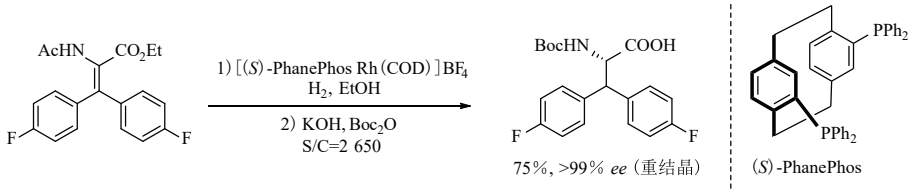


图 39　不对称合成地格列汀关键中间体

Fig.39　Asymmetric Synthesis of a Key Intermediates of Denagliptin

合物制备其关键手性中间体，反应活性高（S/C=50 000），*ee* 值 96%（图 40）。

2.3 铑催化碳碳双键的不对称氢化反应

2000 年，FORMAN 等 [50] 用 Me-Duphos 和铑的配合物来还原 2- 苯基 -1- 丁烯类化合物，最高能达到 89%的 *ee* 值（图 41）。

2022 年，FENG 等 [51] 利用 Ru-BINAP 配合物不对称催化 α,α- 二取代乙烯醚构建手性中心，产率高达 97%，对映选择性最高可以达到 96% *ee*，经过百克级规模放大后，*ee* 值一致，收率稳定（图 42）。

以下介绍铑催化碳碳双键的不对称氢化在药物制备上的具体应用。

2.3.1 沙库巴曲（sacubitril）的合成

沙库巴曲是由诺华公司首创的脑啡肽酶抑制剂，临床用于治疗心力衰竭。早期的合成路线 [52] 采用 Ru/Mandyphos 催化剂高效（S/C=1 000，产物 *dr*=98 ∶ 2）制备手性中间体，但该配体价格昂贵，生产成本高（图 43）。2020 年，张绪穆课题组 [53] 开发了一类氧螺旋环双膦配体（O-SDP），这些配体与金属铑形成的配合物，在不对称催化氢化 α,β- 不饱和羧酸以及制备沙库巴曲中间体方面均取得了突破性成果（S/C=30 000，*dr*>99 ∶ 1）（图 44）。

2.3.2 依他米司特（etamicastat）的合成

依他米司特是葡萄牙 Bial 公司开发的一款外周选择性多巴胺羟化酶抑制剂，临床用于治疗高血压与充血性心力衰竭。其核心骨架为（*R*）-3- 氨基 -6,8- 二氟色满，公斤级以上的合成方法主要有 L- 丝氨酸途径和不对称催化氢化途径 [54]。文献 [55] 用

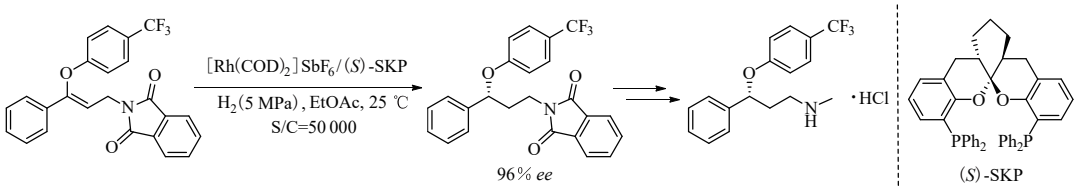


图 40 不对称合成盐酸氟西汀关键中间体

Fig.40 Asymmetric Synthesis of a Key Intermediate of Fluoxetine Hydrochloride

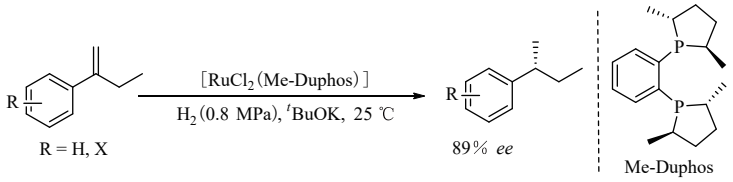


图 41 铑不对称催化氢化末端烯烃

Fig.41 Ru-catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Terminal Olefins

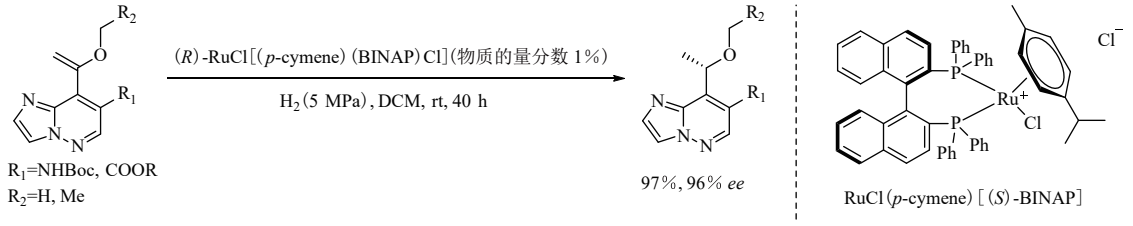


图 42 铑不对称催化氢化 α,α- 二取代乙烯醚

Fig.42 Ru-catalyzed Asymmetric Hydrogenation of α,α-Disubstituted Vinyl Ethers

铑配合催化剂，可得到单一构型的中间体（S/C=4 000，>99% *ee*），如图 45 所示。

2.3.3 蒂巴因 (thebaine) 的合成

蒂巴因是一种异喹啉生物碱，主要从罂粟中直接提取，生产成本较高。2020 年，宋颢课题组 [56] 设计开发了一条蒂巴因中间体的合成路线：以邻甲基氨基苯酚为原料，利用钌催化不对称氢化制得，*ee* 值 93%（图 46）。

3 碳氮双键的不对称氢化及应用

如何高选择性、高效率地制备手性胺类化合物一直是研发重点之一。1975 年，SCORRANO 研究组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 22%，但却开创了亚胺不对称催化氢化的先河。此后，各种高活性、高对映选择性的新型配体逐渐被开发出来，并与一些过渡金属（钌、铑、铱、钯、镍等）配位形成活性催化剂，共同催化亚胺的不对称氢化，拓展了亚胺不对称氢化反应的底物适用范围。碳氮双键的不对称催化氢化技术现已应用于多个手性药物公斤级以上规模的制备。

3.1 铱催化碳氮双键的不对称氢化

2012 年，胡向平课题组 [57] 将膦 - 亚磷酰胺酯配体 14 应用于铱催化高位阻 *N*- 芳基亚胺这一具有挑战性底物的不对称氢化反应，表现出广泛的底物

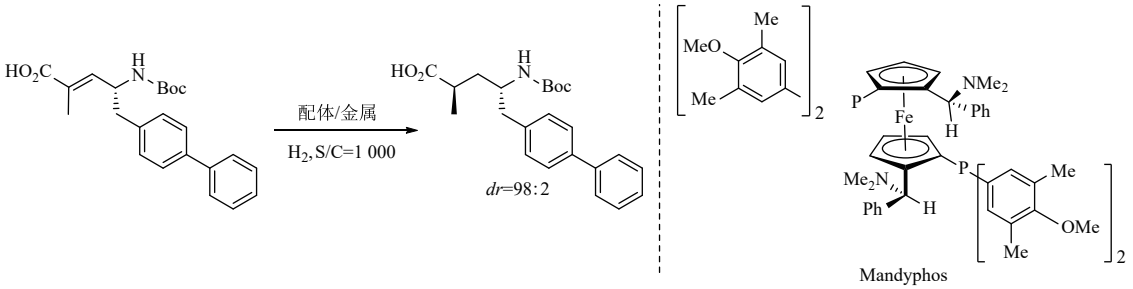


图 43　诺华公司开发的沙库巴曲中间体的不对称合成法

Fig.43　Asymmetric Synthesis of a Key Intermediate of Sacubitril Developed by Novartis

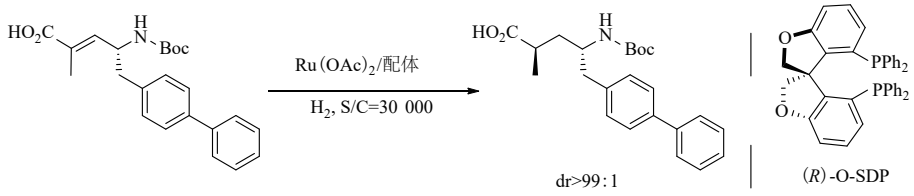


图 44　张绪穆课题组的沙巴必曲中间体不对称合成法

Fig.44　Asymmetric Synthesis of a Key Intermediate of Sacubitril Developed by Zhang Xumu Group

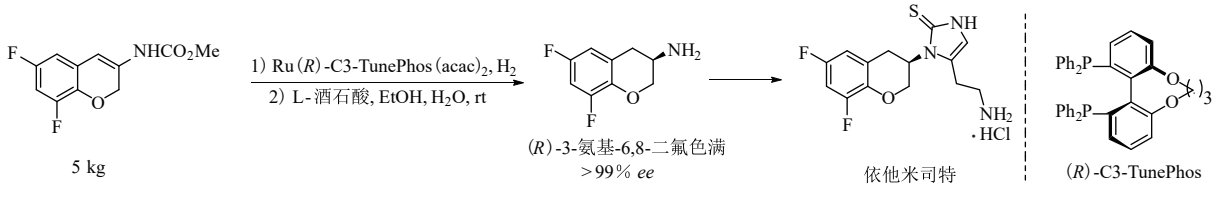


图 45　依他米司特的不对称合成

Fig.45　Asymmetric Synthesis of Etamicastat

适应性和高对映选择性（最高 99% *ee*）。此外该催化剂体系对手性除草剂金都尔关键的亚胺中间体也表现出很高的活性，在 S/C=100 000 时，该配体的铱配合物显示出与铱 / Xyliphos 类似的催化活性和更高的立体选择性（图 47）。

2016 年，何勇等 [58] 用手性 *f*-spiroPhos 配体的铱催化剂首次实现 *N*- 二芳基亚胺不对称氢化还原，具有良好的对映选择性（TON=4 000，94%～99.4% *ee*）（图 48）。

2019 年，张绪穆课题组 [59] 以 ZhaoPhos 为配体高效合成了苯并噁嗪酮及其衍生物（TON=40 500），活化模式新，在底物、催化剂 Brønsted 酸和配体之间存在单一的阴离子结合作用，收率高达 99%，*ee* 值最高达 99%（图 49）。

2022 年，张绪穆课题组 [60] 在 Lewis 酸和 Brønsted 酸存在下，由手性 Ir/ZhaoPhos 配合物不对称催化得到了一系列手性羟胺，产率高达 95%，*ee* 值 96%，克级规模的反应效果也很好（图 50）。

以下介绍铱催化碳氮双键不对称氢化在药物制备上的具体应用。

3.1.1 （*S*）- 异丙甲草胺（metolachlor）的合成

异丙甲草胺由瑞士先正达（Syngenta）公司开发和上市，商品名为都尔，后来发现（*S*）- 异丙甲草胺除草效率更高，广泛用作除草剂，2018 年销售额为 6.45 亿美元。1994 年，文献 [61] 报道基于二茂铁双膦（PPF）配体与铱的配合物能够有效地催化氢化碳氮双键的亚胺，其中 Ir-Xyliphos 催化剂表现出非常好的催化活性且不会失活（图 51）。

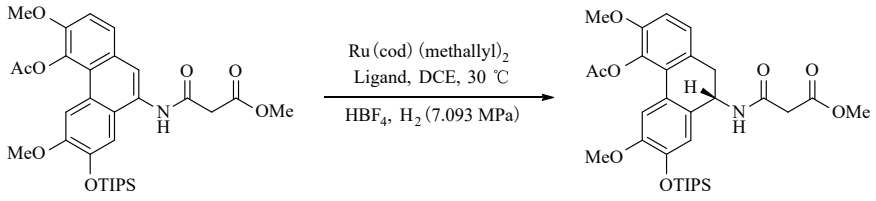


图 46 蒂巴因中间体的不对称合成

Fig.46 Asymmetric Synthesis of a Key Intermediate of Thebaine

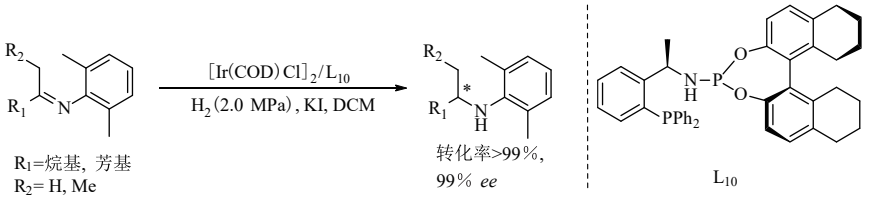


图 47 大位阻 *N*- 芳基亚胺的铱催化不对称氢化

Fig.47 Ir-catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Large Sterically Hindered *N*-Arylimines

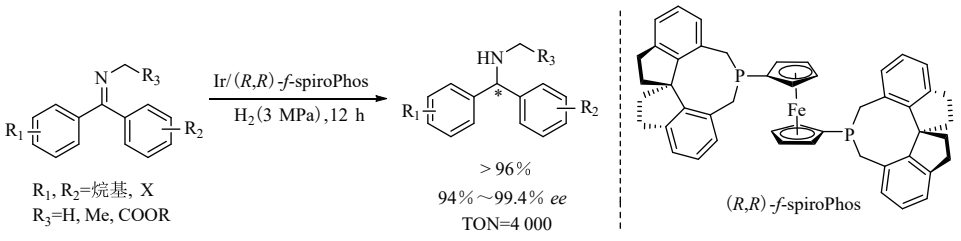


图 48 *N*- 二芳基亚胺的 Ir/*f*-spiroPhos 催化不对称氢化

Fig.48 Ir/*f*-spiroPhos Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of *N*-Diarylimines

3.1.2 琥珀酸索非那新（solifenacin succinate）的合成

琥珀酸索非那新临床用于治疗有尿急、尿频症状的膀胱过度活动症[62]。2012 年，英国庄信万丰（Johnson Matthey）公司[63]以 1- 苯基 -3,4- 二氢异喹啉消旋体盐酸盐为原料，利用铱催化不对称氢化制备索非那新关键中间体，S/C=1 275 时仍可高效得到产物，收率 98%，*ee* 值 94%。目前此工艺可以应用于 300 g 规模的生产（图 52）。

3.1.3 硫酸氢氯吡格雷（clopidogrel bisulfate）的合成

硫酸氢氯吡格雷是赛诺菲公司于 1986 年研发的血小板聚集抑制剂，临床上广泛应用于治疗和预防心肌梗死、动脉粥样硬化疾病、急性冠脉综合征以及血栓性并发症等心血管类疾病，可先合成后拆分或先拆分后合成[64]。2019 年，邵攀霖等[65]报道了一种反应条件温和，操作简单，具有高对映选择性、高收率、高转化数（TON=100 000）的合成路线，以金属 Ir/*f*-amphox 配体络合为催化剂，将亚胺不对称还原得到仲胺，收率 98%，*ee* 值 99%（图 53）。

3.2 铑催化碳氮双键的不对称氢化

2017 年，张绪穆课题组[66]用铑 / 双膦 - 硫脲 ZhaoPhos 配体用于氮杂或氧氮杂七元环亚胺盐酸盐的高效不对称加氢反应，高收率、高对映选择性地得到了多种手性七元环胺，克级规模效果也很好（图 54）。

2021 年，张绪穆课题组[67]用 Rh/Duanphos 催化体系进行 α- 亚胺酮双不对称氢化反应，以获取手性邻近氨基醇。与现有方法相比，该法高效且反

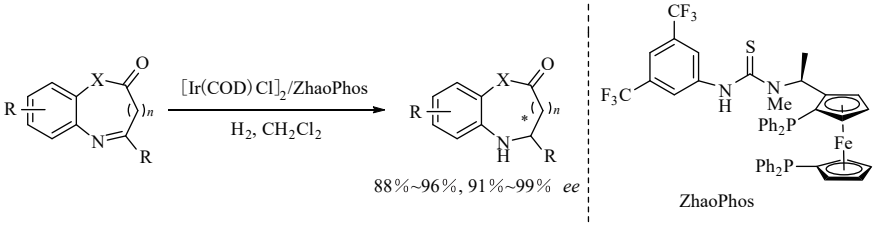


图 49　苯并噁嗪酮及其及其衍生物的 Ir/ZhaoPhos 催化不对称合成法

Fig.49　Ir/ZhaoPhos Catalyzed Asymmetric Synthesis of Dihydrobenzoxazinones and Derivatives

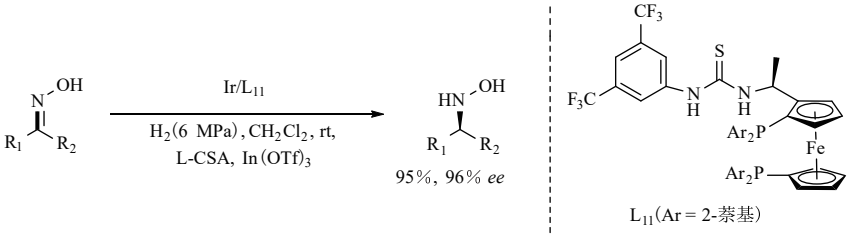


图 50　羟胺的 Ir/ZhaoPhos 催化不对称合成法

Fig.50　Ir/ZhaoPhos Catalyzed Asymmetric Synthesis of Hydroxylamines

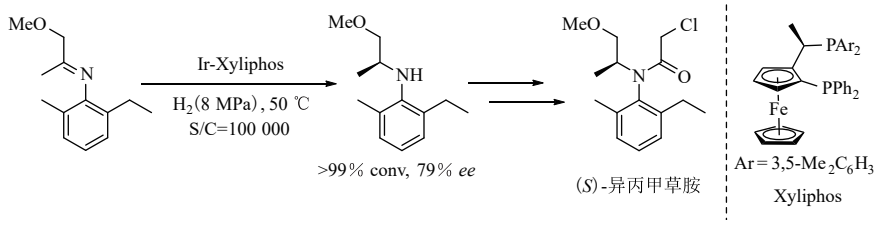


图 51　(*S*)- 异丙甲草胺的不对称合成法

Fig.51　Asymmetric Synthesis of (*S*)-Metolachlor

应范围广，收率可达 90%～96%，立体选择性高（*dr*>99 ∶ 1），*ee* 值 >99.9%（图 55）。

3.3 铑催化碳氮双键的不对称氢化

2019 年，范青华课题组[68]报道了一种有效的钌催化二苯并氮杂䓬类的不对称氢化反应，获得了一系列具有中等到优良对映选择性的七元环胺，产物 *ee* 值最高可达 96%（图 56）。

2022 年，STERMAN 等[69]先以酰基三氟硼酸钾为原料制备了一类结构多样的 α- 亚氨基三氟硼酸，再在［(*R*,*R*)-Teth-TsDpen-RuCl］配合物催化下不对称氢化还原得到 α- 氨基三氟硼酸，产物 *er* 值最高可达 99 ∶ 1（图 57）。

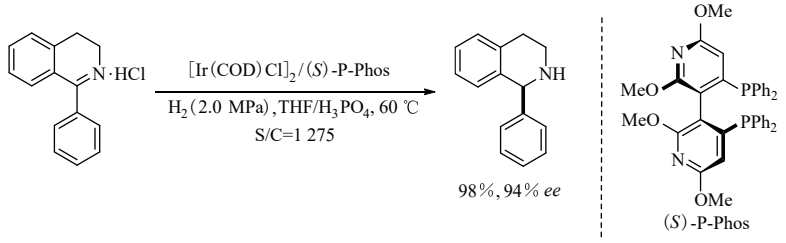


图 52 索非那新关键中间体的不对称合成法

Fig.52 Asymmetric Synthesis of a Key Intermediate of Solifenacin

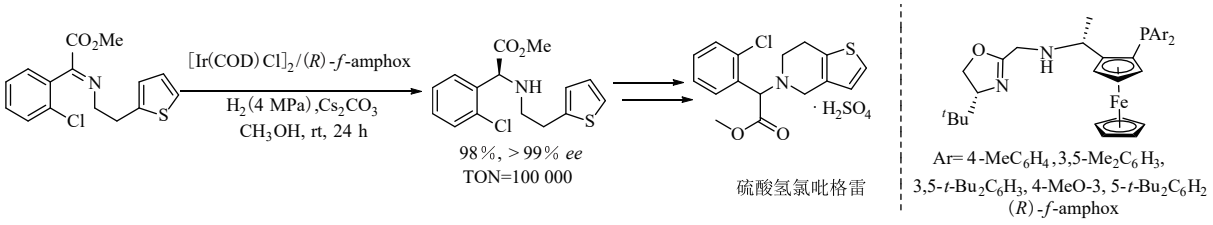


图 53 硫酸氢氯吡格雷的不对称合成法

Fig.53 Asymmetric Synthesis of Clopidogrel Bisulfate

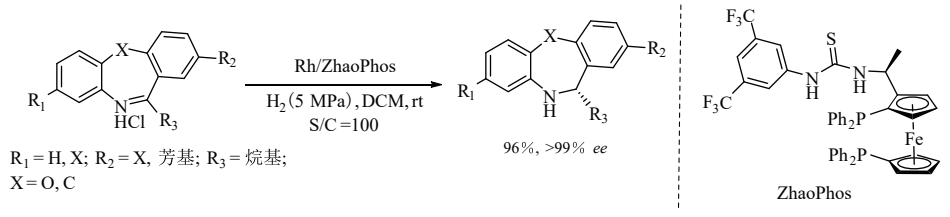


图 54 亚胺的铑催化不对称氢化

Fig.54 Rh-catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Imines

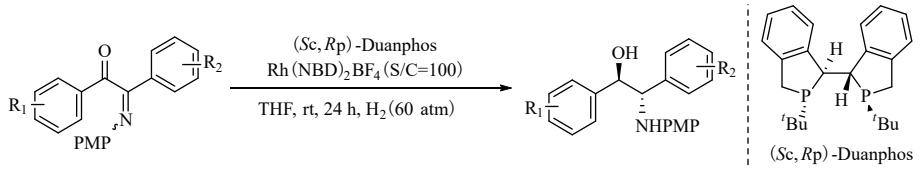


图 55 α- 亚胺酮的铑催化双不对称氢化

Fig.55 Rh-catalyzed Double Asymmetric Hydrogenation of α-Iminoketones

3.4 其他金属催化的碳氮双键不对称氢化

2019 年，张万斌课题组[70]首次报道了使用手性喹啉配体的钯催化剂不对称氢化还原硅烷基亚胺的反应路线，*ee* 值 99%（图 58）；2022 年，又报道了 Ni-BPE 催化体系的不对称加氢反应（S/C= 1 000），得到相应的手性羟胺，收率 99%，*ee* 值 99%[71]（图 59）。

MK-3207 是一种新型的降钙素基因相关肽（calcitonin gene related peptide，CGRP）高度选择性拮抗药，CGRP 是含 37 个氨基酸的神经肽，广泛分布于中枢和外周神经系统。2013 年，默克公司[72]通过前手性环磺酰亚胺高效不对称加氢来构建苄基立体中心，在相对较低的氢气压力和较低的催化量，以及温和的温度条件下得到 *ee* 值 96%～97%的产物。该方法步骤较少，整体产量较高，经济性较高，经过百克级规模放大后，*ee* 值一致，收率稳定（图 60）。

4 总结与展望

本研究主要概述了近 20 年来工业规模不对称氢化领域中一些代表性的手性催化剂研发进展。手性金属络合物催化不饱和化合物的不对称氢化是获得手性化合物的重要途径，已经可以在工业规模上高效、高原子经济性和环境友好地构建包括手性氨基酸、手性醇、手性胺、手性羧酸等。相比于传统的手性拆分工艺，不对称氢化反应经济、有效、具有工业生产潜力，但也面临着贵金属依赖度高、部分反应条件苛刻等挑战。随着科学技术的不断发展，不对称催化氢化反应研究取得了许多新的进展，并为今后发展新型、高效、廉价的手性配体及催化剂、

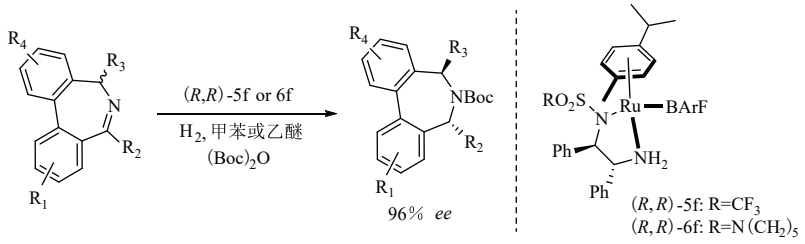


图 56　二苯并［*c*,*e*］氮杂䓬类的铑催化不对称氢化

Fig.56　Ru-catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Dibenzo[*c*,*e*]azepines

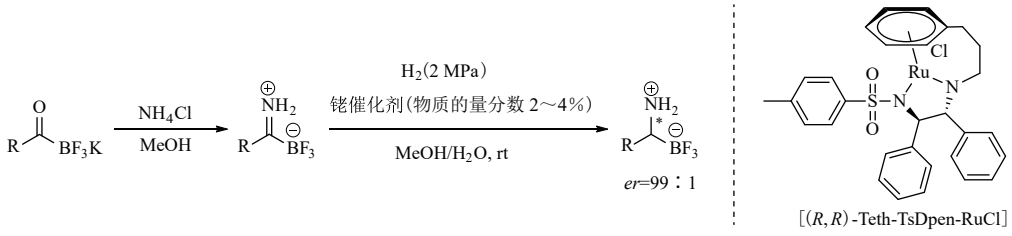


图 57　α- 氨基三氟硼酸的不对称合成法

Fig.57　Asymmetric Synthesis of α-Aminotrifluoroboronic Acids

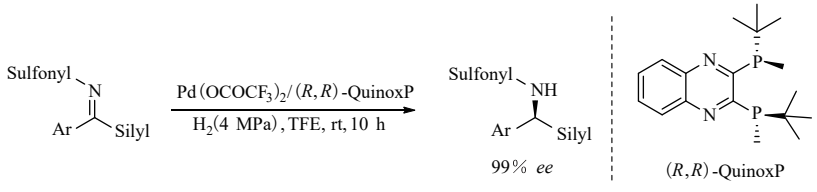


图 58　亚胺的钯催化不对称氢化

Fig.58　Pd-catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Imine

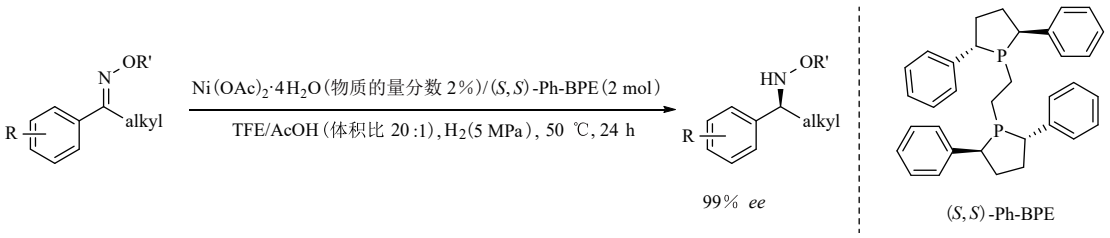


图 59 羟胺的镍催化不对称氢化法

Fig.59 Ni-catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Hydroxylamines

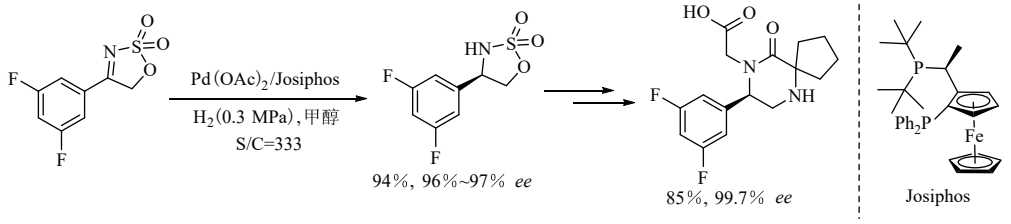


图 60 MK3207 的不对称合成法

Fig.60 Asymmetric Synthesis of MK3207

高效不对称催化氢化新反应等提供了新的研究思路和方向，今后有望看到更多不对称氢化应用于手性化合物的实际应用。

参考文献：

[1] 龚流柱．有机小分子和金属联合不对称催化——值得期待的新领域[J]．化学学报, 2018, **76**(11): 817-818.

[2] 周其林, 谢建华, 朱守非, 等．不对称催化氢化反应研究[J]．天津科技, 2014, **41**(3): 11-15.

[3] 焦广霞, 王维德, 赵 鹏．不对称催化加氢的研究进展[J]．化工生产与技术, 2010, **17**(6): 39-43.

[4] WONG D T, ROBERTSON D W, BYMASTER F P, *et al*. LY227942, an inhibitor of serotonin and norepinephrine uptake: biochemical pharmacology of a potential antidepressant drug [J]. *Life Sci*, 1988, **43**(24): 2049-2057.

[5] (a) XIE J H, LIU X Y, XIE J B, *et al*. An additional coordination group leads to extremely efficient chiral iridium catalysts for asymmetric hydrogenation of ketones [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2011, **50**(32): 7329-7332. (b) XIE J H, LIU X Y, YANG X H, *et al*. Chiral iridium catalysts bearing spiro pyridine-aminophosphine ligands enable highly efficient asymmetric hydrogenation of β-aryl β-ketoesters [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2012, **51**(1): 201-203.

[6] NIE H, ZHOU G, WANG Q, *et al*. Asymmetric hydrogenation of aromatic ketones using an iridium(I) catalyst containing ferrocene-based P-N-N tridentate ligands [J]. *Tetrahedron Asymmetry*, 2013, **24**(24): 1567-1571.

[7] (a) YU J, LONG J, YANG Y, *et al*. Iridium-catalyzed asymmetric hydrogenation of ketones with accessible and modular ferrocene-based amino-phosphine acid (*f*-ampha) ligands [J]. *Org Lett*, 2017, **19**(3): 690-693. (b) WU W, LIU S, DUAN M, *et al*. Iridium catalysts with *f*-amphox ligands: asymmetric hydrogenation of simple ketones [J]. *Org Lett*, 2016, **18**(12): 2938-2941.

[8] LING F, NIAN S, CHEN J, *et al*. Development of ferrocene-based diamine-phosphine-sulfonamide ligands for iridium-catalyzed asymmetric hydrogenation of ketones [J]. *J Org Chem*, 2018, **83**(18): 10749-10761.

[9] WAN Y B, HU X P. Highly enantioselective iridium-catalyzed hydrogenation of o-amidophenyl ketones enabled by 1,2-diphenylethylenediamine-derived P,N,N-ligands with tertiary amine terminus [J]. *Org Lett*, 2022, **24**(31): 5797-5801.

[10] GU X S, XIONG Y, YANG F, *et al*. Enantioselective hydrogenation toward chiral 3-aryloxy tetrahydrofurans enabled by spiro Ir-PNN catalysts containing an unusual

5-substituted chiral oxazoline unit［J］. *ACS Catal*, 2022, **12**(4): 2206-2211.

［11］ YAN P C, ZHU G L, XIE J H, *et al*. Industrial scale-up of enantioselective hydrogenation for the asymmetric synthesis of rivastigmine［J］. *Org Process Res Dev*, 2013, **17**(2): 307-312.

［12］ BURKHARDT E R, MATOS K. Boron reagents in process chemistry: excellent tools for selective reductions［J］. *Chem Rev*, 2006, **106**(7): 2617-2650.

［13］ ZHU G L, ZHANG X D, YANG L J, *et al*. Ir/SpiroPAP catalyzed asymmetric hydrogenation of a key intermediate of montelukast: process development and potential impurities study［J］. *Org Process Res Dev*, 2015, **20**(1): 81-85.

［14］ 王晓波, 韩　硕, 王建耀, 等. 一种改进的依帕列净制备工艺[J]. 中国医药工业杂志, 2018, **49**(2): 167-171.

［15］ HONG Y, CHEN J, ZHANG Z, *et al*. Ru-catalyzed asymmetric hydrogenative/transfer hydrogenative desymmetrization of *meso*-epoxy diketones［J］. *Org Lett*, 2016, **18**(11): 2640-2643.

［16］ GUO H, LI J, LIU D, e*t al*. The synthesis of chiral α-aryl α-hydroxy carboxylic acids via RuPHOX-Ru catalyzed asymmetric hydrogenation［J］. *Adv Synth Catal*, 2017, **359**(20): 3665-3673.

［17］ WU C, MA B, CHEN G Q, *et al*. Highly efficient and enantioselective synthesis of β-heteroaryl amino alcohols via Ru-catalyzed asymmetric hydrogenation［J］. *Chem Commun*, 2022, **58**(91): 12696.

［18］ SHIMIZU H, NAGASAKI I, MATSUMURA K, *et al*. Developments in asymmetric hydrogenation from an industrial perspective［J］. *Acc Chem Res*, 2007, **40**(12): 1385-1393.

［19］ LIU D, GAO W, WANG C, *et al*. Practical synthesis of enantiopure γ-amino alcohols by rhodium-catalyzed asymmetric hydrogenation of β-secondary-amino ketones［J］. *Angew Chem Int Ed*, 2005, **44**(11): 1687-1689.

［20］ KIDA T, FUJII A, SAKAI O, *et al*. Bepotastine besilate, a highly selective histamine H1 receptor antagonist, suppresses vascular hyperpermeability and eosinophil recruitment in *in vitro* and *in vivo* experimental allergic conjunctivitis models［J］. *Exper Eye Res*, 2010, **91**(1): 85-91.

［21］ 胡鑫欣, 赖月琴, 王浩宇, 等. 苯磺酸贝他斯汀的合成新方法[J]. 合成化学, 2022, **30**(2): 140-145.

［22］ GOTO M, KONISHI T, KAWAGUCHI S. Process research on the asymmetric hydrogenation of a benzophenone for developing the manufacturing process of the squalene synthase inhibitor TAK-475［J］. *Org Process Res Dev*, 2011, **15**(5): 1178-1184.

［23］ XU L, HUANG Z H, SANDOVAL C A, *et al*. Asymmetric hydrogenation of 3,5-bistrifluoromethyl acetophenone in pilot scale with industrially viable Ru/diphosphine--benzimidazole complexes［J］. *Org Process Res Dev*, 2014, **18**(9): 1137-1141.

［24］ 唐启东, 宫　平. 米拉贝隆[J]. 中国药物化学杂志, 2012, **22**(6): 544.

［25］ LAGADITIS P O, SUES P E, SONNENBERG J F, *et al*. Iron(Ⅱ) complexes containing unsymmetrical P-NH-P′ pincer ligands for the catalytic asymmetric hydrogenation of ketones and imines［J］. *J Am Chem Soc*, 2014, **136**(4): 1367-1380.

［26］ SMITH S A M, LAGADITIS P O, LÜPKE A, *et al*. Unsymmetrical iron P-NH-P′ catalysts for the asymmetric pressure hydrogenation of aryl ketones［J］. *Chemistry*, 2017, **23**(30): 7212-7216.

［27］ WIDEGREN M B, HARKNESS G J, SLAWIN A M Z, *et al*. A highly active manganese catalyst for enantioselective ketone and ester hydrogenation［J］. *Angew Chem Int Ed*, 2017, **56**(21): 5825-5828.

［28］ WIDEGREN M B, CLARKE M L. Towards practical earth abundant reduction catalysis: design of improved catalysts for manganese catalysed hydrogenation［J］. *Catal Sci Technol*, 2019, **9**(21): 6047-6058.

［29］ LING F, HOU H, CHEN J, *et al*. Highly enantioselective synthesis of chiral benzhydrols via manganese catalyzed asymmetric hydrogenation of unsymmetrical benzophenones using an imidazole-based chiral PNN tridentate ligand［J］. *Org Lett*, 2019, **21**(11): 3937-3941.

［30］ JUNGE K, WENDT B, ADDIS D, *et al*. Copper-catalyzed enantioselective hydrogenation of ketones［J］. *Chemistry*, 2011, **17**(1): 101-105.

［31］ 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］. *J Am Chem Soc*, 2002, **124**(49): 14552-14553.

［32］ MATTEOLI U, BEGHETTO V, SCRIVANTI A, *et al*. An alternative stereoselective synthesis of (*R*)- and (*S*)-

Rosaphen® via asymmetric catalytic hydrogenation [J]. *Chirality*, 2011, **23**(9): 779-783.

[33] LIU Y T, CHEN J Q, LI L P, *et al*. Asymmetric hydrogenation of tetrasubstituted cyclic enones to chiral cycloalkanols with three contiguous stereocenters [J]. *Org Lett*, 2017, **19**(12): 3231-3234.

[34] LI P, ZHANG Q, ROBICHAUD A J, *et al*. Discovery of a tetracyclic quinoxaline derivative as a potent and orally active multifunctional drug candidate for the treatment of neuropsychiatric and neurological disorders [J]. *J Med Chem*, 2014, **57**(6): 2670-2682.

[35] ZHENG L S, YIN C, WANG F, *et al*. Enantioselective synthesis of *cis*-hexahydro-gamma-carboline derivatives via Ir-catalyzed asymmetric hydrogenation [J]. *Chem Commun*, 2022, **58**(20): 3286-3289.

[36] WEI X, QU B, ZENG X, *et al*. Sequential C-H arylation and enantioselective hydrogenation enables ideal asymmetric entry to the indenopiperidine core of an 11β-HSD-1 inhibitor [J]. *J Am Chem Soc*, 2016, **138**(47): 15473-15481.

[37] QU B, WEI X, ZENG X, *et al*. Large-scale enantioselective reduction of 2,3-disubstituted indenopyridine enables a practical manufacturing process for an 11β-HSD-1 inhibitor [J]. *Org Process Res Dev*, 2022, **26**(3): 963-975.

[38] BENHAIM C, BOUCHARD L, PELLETIER G, *et al*. Enantioselective synthesis of β-trifluoromethyl α-amino acids [J]. *Org Lett*, 2010, **12**(9): 2008-2011.

[39] ZHANG Z, HU Q, WANG Y, *et al*. Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation of cyclic α-dehydroamino ketones [J]. *Org Lett*, 2015, **17**(21): 5380-5383.

[40] YAN Q, XIAO G, WANG Y, *et al*. Highly efficient enantioselective synthesis of chiral sulfones by Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation [J]. *J Am Chem Soc*, 2019, **141**(4): 1749-1756.

[41] LANG Q, GU G, CHENG Y, *et al*. Highly enantioselective synthesis of chiral γ-lactams by Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation [J]. *ACS Catal*, 2018, **8**(6): 4824-4828.

[42] DONG C, LIU D S, ZHANG L, *et al*. Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation of α-aryl-β-alkylvinyl esters with chiral ferrocenylphosphine-phosphoramidite ligand [J]. *Tetrahedron Lett*, 2021, **65**: 152763.

[43] NOYORI R. Asymmetric catalysis: science and opportunities (Nobel lecture) [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2002, **41**(12): 2008-2022.

[44] 董 菁, 鲍元野, 张永振, 等. 一种光学纯香茅醇的制备方法: 中国, 105330515 [P]. 2016-02-17.

[45] 宋江龙, 周章兴, 吕宏初, 等. 雷米普利关键中间体的合成工艺研究[J]. 化工生产与技术, 2015, **22**(3): 12-14.

[46] GAO M, MENG J J, LV H, *et al*. Highly regio- and enantioselective synthesis of γ,δ-unsaturated amido esters by catalytic hydrogenation of conjugated enamides [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2015, **54**(6): 1885-1887.

[47] CHEN C, WANG H, ZHANG Z, *et al*. Ferrocenyl chiral bisphosphorus ligands for highly enantioselective asymmetric hydrogenation via noncovalent ion pair interaction [J]. *Chem Sci*, 2016, **7**(11): 6669-6673.

[48] APPELL R B, BOULTON L T, DAUGS E D, *et al*. The large-scale synthesis of (*S*)-*N*-Boc-bis(4-fluorophenyl)-alanine [J]. *Org Process Res Dev*, 2013, **17**(1): 69-76.

[49] ZHANG J, CHEN T, WANG Y, *et al*. Asymmetric hydrogenation of γ-branched allylamines for the efficient synthesis of γ-chirogenic amines [J]. *Nat Sci*, 2021, **1**(2): e10021.

[50] FORMAN G S, OHKUMA T, HEMS W P, *et al*. Asymmetric hydrogenation of α-ethylstyrenes catalyzed by chiral ruthenium complexes [J]. *Tetrahedron Lett*, 2000, **41**(49): 9471-9475.

[51] FENG S, REN B, LI L, *et al*. Highly efficient ruthenium-catalyzed asymmetric hydrogenation of *N*-heteroaryl vinyl ethers [J]. *Org Chem Front*, 2022, **9**(11): 3022-3026.

[52] 胡克D, 维特费尔德B, 洛茨M. 用于制备联芳基取代的4-氨基-丁酸或其衍生物的方法以及其在制备NEP抑制剂中的应用: 中国, 101516831 [P]. 2009-08-26.

[53] CHEN G Q, HUANG J M, LIN B J, *et al*. Highly enantioselective hydrogenation of *tetra*- and *tri*-substituted α,β-unsaturated carboxylic acids with oxa-spiro diphosphine ligands [J]. *CCS Chem*, 2020, **2**(6): 468-477.

[54] BELIAEV A, WAHNON J, RUSSO D. Process research for multikilogram production of etamicastat: a novel dopamine β-hydroxylase inhibitor [J]. *Org Process Res Dev*, 2012, **16**(4): 704-709.

[55] BELIAEV A. Development of the asymmetric hydrogenation step for multikilogram production of etamicastat [J]. *Org Process Res Dev*, 2016, **20**(4): 724-732.

[56] 温国花, 吴晓庆, 宋 颢. 蒂巴因关键中间体的合成[J]. 华西药学杂志, 2020, **35**(5): 471-475.

［57］ HOU C J, WANG Y H, ZHENG Z, *et al*. Chiral phosphine–phosphoramidite ligands for highly efficient Ir-catalyzed asymmetric hydrogenation of sterically hindered *N*-arylimines［J］. *Org Lett*, 2012, **14**(13): 3554-3557.

［58］ KONG D, LI M, ZI G, *et al*. Enantioselective hydrogenation of diarylmethanimines for synthesis of chiral diarylmethylamines［J］. *J Org Chem*, 2016, **81**(15): 6640-6648.

［59］ HAN Z, LIU G, WANG R, *et al*. Highly efficient Ir-catalyzed asymmetric hydrogenation of benzoxazinones and derivatives with a Bronsted acid cocatalys［J］. *Chem Sci*, 2019, **10**(15): 4328-4333.

［60］ WANG F F, CHEN Y, YU, P Y, *et al*. Asymmetric hydrogenation of oximes synergistically assisted by Lewis and Bronsted acids［J］. *J Am Chem Soc*, 2022, **144**(39): 17763-17768.

［61］ TOGNI A, BREUTEL C, SCHNYDER A, *et al*. A novel easily accessible chiral ferrocenyldiphosphine for highly enantioselective hydrogenation, allylic alkylation, and hydroboration reactions［J］. *J Am Chem Soc*, 1994, **116**(9): 4062-4066.

［62］ 陈　燕, 李金升, 孟庆军, 等. 索利那新治疗膀胱过度活动症4周疗效分析[J]. 第三军医大学学报, 2011, **33**(1): 104-105.

［63］ RUŽIČ M, PEČAVAR A, PRUDIČ D, *et al*. The development of an asymmetric hydrogenation process for the preparation of solifenacin［J］. *Org Process Res Dev*, 2012, **16**(7): 1293-1300.

［64］ 孟庆礼, 苏艳华. 氯吡格雷的合成研究[J]. 化工设计通讯, 2017, **43**(5): 191-192.

［65］ 邵攀霖, 马保德, 王　江, 等. 合成氢硫酸氯吡格雷及其中间体的新方法: 中国, 109574984［P］. 2019-01-17.

［66］ LI P, HUANG Y, HU X, *et al*. Access to chiral seven-member cyclic amines via Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation［J］. *Org Lett*, 2017, **19**(14): 3855-3858.

［67］ WANG J, LIN X, SHAO P L, *et al*. Double asymmetric hydrogenation of α-iminoketones: facile synthesis of enantiopure vicinal amino alcohols［J］. *ACS Catal*, 2021, **11**(20): 12729-12735.

［68］ ZHANG S, CHEN F, HE Y M, *et al*. Asymmetric hydrogenation of dibenzo[*c*,*e*]azepine derivatives with chiral cationic ruthenium diamine catalysts［J］. *Org Lett*, 2019, **21**(14): 5538-5541.

［69］ STERMAN A, SOSIC I, CASAR Z. Primary trifluoroborate-iminiums enable facile access to chiral alpha-aminoboronic acids via Ru-catalyzed asymmetric hydrogenation and simple hydrolysis of the trifluoroborate moiety［J］. *Chem Sci,* 2022, **13**(10): 2946-2953.

［70］ FAN D, LIU Y, JIA J, *et al*. Synthesis of chiral α-aminosilanes through palladium-catalyzed asymmetric hydrogenation of silylimines［J］. *Org Lett*, 2019, **21**(4): 1042-1045.

［71］ LI B, CHEN J, LIU D, *et al*. Nickel-catalysed asymmetric hydrogenation of oximes［J］. *Nature Chem*, 2022, **14**(8): 920-927.

［72］ MCLAUGHLIN M, BELYK K, CHEN C Y, *et al*. Practical asymmetric synthesis of a chiral piperazinone derivative［J］. *Org Process Res Dev*, 2013, **17**(8): 1052-1060.