

手性双胺双膦-铱体系催化芳香酮的高对映选择性氢转移氢化

唐纯良 李岩云 潘恩德
章 慧 周朝晖 高景星*

(厦门大学固体表面物理化学国家重点实验室 化学系 厦门 361005)

摘要 在异丙醇溶液中,从 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ 和 C_2 -对称的手性双胺双膦配体原位制备了手性- $\text{Ir}(\text{I})$ 配合物,并直接用于催化几种芳香酮的不对称氢转移氢化.结果表明,该配合物是异丙基苯基酮不对称转移氢化的优秀催化剂,当底物酮与催化剂的摩尔比(S/C)为1200:1时,在室温下反应4 h后,得到相应的手性芳香醇的转化率和対映选择性分别高达98%和98% ee.

关键词 铱配合物,手性双胺双膦配体,芳香酮,不对称转移氢化

Highly Enantioselective Transfer Hydrogenation of Aromatic Ketones Catalyzed by Chiral Diaminodiphosphine - iridium(I) Complexes

TANG Chun - Liang LI Yan - Yun PAN En - De
ZHANG Hui ZHOU Zhao - Hui GAO Jing - Xing*

(Department of Chemistry, State Key Laboratory for Physical Chemistry of Solid Surfaces,
Xiamen University, Xiamen, 361005)

Abstract Enantioselective transfer hydrogenation of a range of aromatic ketones in 2 - propanol catalyzed by chiral Ir(I) complexes, prepared *in situ* from $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ and C_2 -symmetric diaminodiphosphine ligand. The complex acts as an excellent catalyst precursor in asymmetric transfer hydrogenation of isobutyrophenone, leading to optically active alcohol up to 98% yield and 98% ee after 4 h at 25°C (S/C = 1200).

Keywords iridium complex, chiral diaminodiphosphine ligand, aromatic ketones, asymmetric transfer hydrogenation

手性芳香醇是合成多种醇胺类手性药物的重要中间体.通常,从前手性芳香酮的不对称催化氢化制备手性芳香醇是最直接的途径.但由于芳香酮是很弱的配体,难于被催化剂配位活化,因而简单芳香酮的高对映选择性还原一直难于实现.直到前几年,利用手性钌、铑配合物催化芳香酮的不对称氢转移氢

化,才获得很高的对映选择性(98% ee)^[1-5],但底物酮与催化剂的摩尔比(S/C)一般仅为50:1~200:1.对于空间位阻较大的异丙基苯基酮或叔丁基苯基酮的氢化,催化活性更低或无活性.因而,高手性效率地实现芳香酮的对映选择性氢化仍然是化学工作者重要的研究课题之一.

* E-mail: jxgao@xmu.edu.cn

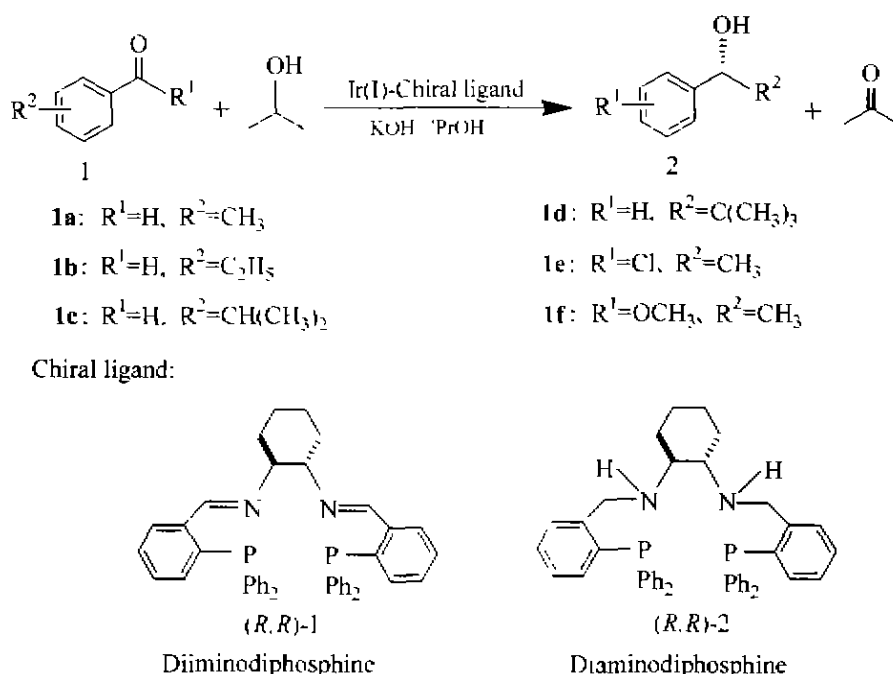
收稿日期:2001-06-30. 定稿日期:2001-08-15. 国家自然科学基金(29873038, 20073034)和教育部重点课题基金资助项目
(Received June 30, 2001. Accepted August 15, 2001)

十几年前,手性磷-铱催化体系开始被用于苯乙酮的不对称氢转移氢化的研究,但优秀的手性铱催化体系仍然较少.1982~1986年间,Spogliarich和Krause等人分别用手性单膦配体和Ir(I)络合物研究了苯乙酮的不对称氢转移还原,其对映选择性在18.2%~47.8% *ee*之间^[6,7].其后,Pfaltz等人用手性胺-铱催化体系,对映选择性已提高到47~91%^[8].新近,Noyori等人报道了一系列的手性二胺-[Ir(COD)Cl]₂催化体系,催化异丙基苯基酮不对称氢化的转化率和对其映选择性分别高达79%和

93% *ee*^[9].Ikariya等人也用手性二胺与[CP*IrCl₂]₂的组合,实现苯乙酮的不对称还原,其转化率和对其映选择性分别为36%和96% *ee*^[10].但该体系对异丙基苯基酮的还原几乎无效(1%转化率和29% *ee*).

本文用自行创制的C₂-对称的手性双胺双膦四齿配体与简单铱化合物组成的混合体系,有效地实现异丙基苯基酮的不对称氢转移氢化,其转化率和对其映选择性分别达到98%和98% *ee*.

1 实验部分



1.1 手性双胺双膦配体的制备

邻-(二苯基膦)苯甲醛(1.74 g, 6.0 mmol), (S,S)-或(R,R)-环己基-1,2-二胺(0.35 g, 3.0 mmol)和Na₂SO₄(2.56 g, 18.0 mmol),在二氯甲烷(25 mL)中搅拌一天,溶液经过滤、减压浓缩至5 mL,加入乙醇15 mL,于-18℃下放置过夜,得手性双亚胺双膦配体[(S,S)-1],淡黄色粉末,重1.78 g,产率90%. ¹H NMR (CDCl₃): δ_H: 8.69 (d, 2H, J=4.0 Hz), 6.79~7.74 (m, 28H), 3.11 (m, 2H), 1.65 (d, 2H, J=6.0 Hz), 1.45 (m, 2H), 1.38 (d, 2H, J=7.8 Hz), 1.26 (m, 2H); ³¹P NMR (CDCl₃): δ-12.98; Anal. calcd for C₄₄H₄₀N₂P₂·0.5 C₂H₅OH: C 79.30, H 6.31, N 4.11; found C 79.10, H 6.39, N 4.23.

手性双胺双膦配体[(R,R)-2]或[(S,S)-

2]的制备依如下程序合成: [(R,R)-1] (1.65 g, 2.5 mmol)和NaBH₄(0.5 g, 1.5 mmol)在无水乙醇(30 mL)中回流一天,溶液冷至室温后加入H₂O(15 mL),混合溶液用CH₂Cl₂萃取3次(25×3 mL),萃取液用饱和NH₄Cl溶液中和至弱碱性(pH=8),经水洗, MgSO₄干燥,溶液被浓缩至5 mL,加入乙醇(15 mL),置冰箱中过夜,得乳白色手性双胺双膦配体[(R,R)-2],重1.34 g,产率80%. ¹H NMR (CDCl₃): δ_H: 6.81~7.52 (m, 28H), 4.00 (d, J=13.6 Hz, 2H), 3.82 (d, J=13.6 Hz, 2H), 2.11 (d, J=8.5 Hz, 2H), 1.98 (d, J=12.8 Hz, 2H), 1.87 (br, 2H), 1.58 (d, J=1.54 Hz, 2H), 1.08 (t, 2H), 0.87 (m, 2H); ³¹P NMR (CDCl₃): δ-15.21; Anal. calcd for C₄₄H₄₄N₂P₂·0.5C₂H₅OH: C 78.83, H 6.86, N 4.23; found C 78.39, H 6.78, N

4.27.

1.2 芳香酮的不对称氢转移氢化

氢化反应在 Schlenk 管中进行.将 0.005 mmol 的 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ 和 0.01 mmol 的手性双胺双膦配体加入管中,经抽空补氮,注入 20 mL 异丙醇,搅拌 10 min 后,加入一定量的 $\text{KOH}/i\text{PrOH}$ 溶液,继续搅拌 20 min 后,引入一定量的底物酮.在所望的温度下搅拌至所需要的反应时间.反应溶液经气相色谱分析(手性色谱柱: CP-cyclodextrin- β -236-M-19,50 m).

2 结果与讨论

2.1 手性双胺双膦配体的合成

用无水 Na_2SO_4 作脱水剂,在 CH_2Cl_2 溶液中,邻-(二苯基膦)苯甲醛与 (R,R) -环己基-1,2-二胺容易发生西夫碱缩合反应,高产率地生成手性双亚胺双膦配体 (R,R) -**1**.其 ^1H NMR 谱的 δ_{H} : 8.69 是亚胺基团 $-\text{CH}=\text{N}$ 的氢质子峰; ^{31}P NMR 谱给出敏锐的单峰 (-12.98),表明了配体中两个膦基团是等价的. (R,R) -**1** 经 NaBH_4 还原后,从 (R,R) -**2** 的 ^1H NMR 谱可知,在 δ_{H} : 8.69 处谱峰消失,暗示了 $-\text{CH}=\text{N}$ 基团已被还原, ^{31}P NMR 的单谱峰值稍向高磁场位移 (-15.21).

(R,R) -**1** 和 (R,R) -**2** 均为乳白色或淡黄色粉末,对空气、水稳定.

2.2 芳香酮的不对称氢转移氢化

表 1 手性胺膦-Ir(I)配合物催化芳香酮的不对称氢转移氢化

Table 1 Asymmetric transfer hydrogenation of aromatic ketones catalyzed by chiral aminophosphine Ir(I)-complexes^{a)}

No	Ketone	Ligand	Ketone: Ir: Ligand: KOH (mole ratio)	Time (h)	Alcohol product		
					Yield (%) ^{b)}	ee (%) ^{c)}	Config. ^{d)}
1 ^{e)}	1a	(S,S) - 1	200:1:1:2	2	12	33	<i>R</i>
2 ^{e)}	1a	(R,R) - 1	200:1:1:2	6	60	22	<i>S</i>
3 ^{f)}	1a	(R,R) - 1	400:1:1:1	0.5	10	16	<i>S</i>
4	1a	(S,S) - 2	200:1:1:2	4	92	71	<i>R</i>
5	1a	(R,R) - 2	200:1:1:2	4	99	70	<i>S</i>
6	1a	(R,R) - 2	400:1:1:1	24	84	77	<i>S</i>
7	1b	(R,R) - 2	200:1:1:2	4	99	90	<i>S</i>
8	1c	(R,R) - 2	200:1:1:2	2	99	99	<i>S</i>
9	1c	(R,R) - 2	400:1:1:2	2	99	99	<i>S</i>
10	1c	(R,R) - 2	600:1:1:4	12	98	98	<i>S</i>
11	1c	(R,R) - 2	1200:1:1:4	12	98	98	<i>S</i>
12	1c	(R,R) - 2	2400:1:1:4	36	66	97	<i>S</i>
13	1d	(R,R) - 2	200:1:1:2	8	78	68	<i>R</i>
14	<i>o</i> - 1e	(R,R) - 2	200:1:1:2	2	99	78	<i>S</i>
15	<i>p</i> - 1e	(R,R) - 2	200:1:1:2	4	99	43	<i>S</i>
16	<i>m</i> - 1f	(R,R) - 2	200:1:1:2	2	99	63	<i>S</i>
17	<i>p</i> - 1f	(R,R) - 2	200:1:1:2	2	95	50	<i>S</i>

a) The reaction was carried out at 25°C using a 0.1 mol·L⁻¹ solution of ketone in 2-*i*-propanol; b) conversion was determined by GLC; c) Determined by GLC analysis using a chiral chromatopack CP-cyclodextrin- β -236-M-19, 50 m; d) determined by comparison of the retention time of the enantiomers on the GLC traces with the literature values; e) reaction temperature, 45°C; f) reaction temperature, 83°C.

用手性配体 (R,R) -**1** 或 (R,R) -**2** 和 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ 的混合物,在异丙醇溶液中,研究了几种芳香酮的不对称氢转移氢化.当用手性双亚胺双膦配体 (R,R) -**1** 时,催化活性和对映选择性都很

低,生成手性苯乙醇 **2a** 的转化率和对映选择性仅分别为 12% 和 33% ee (45°C, 24 h) 或 10% 和 16% ee (83°C, 0.5 h) (Table 1, No. 1~3). 然而,用手性双胺双膦配体 (S,S) -**2** 或 (R,R) -**2** 时,得到高的转

化率(84%~99%)和好的对映选择性(70%~77% ee)(Table 1, No. 4~6). 催化活性和对映选择性也受到芳香酮烷基的空间位阻效应和苯环取代基的影响. 有趣的是, 随着底物烷基基团从甲基(**1a**)、乙基(**1b**)到异丙基(**1c**)逐渐增大, 催化活性仍然很高(转化率 98%~99%), 且其对映选择性也逐渐提高(70%~98% ee)(Table 1, No. 4~12). 从表 1 可知, 催化体系对异丙基苯基酮的氢化特别有效, 当底物与催化剂的摩尔比从 200:1 提高到 2400:1 时, 仍然显示了优秀的对映选择性(Table 1, No. 8~11). 但对于空间位阻特别大的底物叔丁基苯基酮, 仅得到适度的活性和对映选择性(转化率 78%, 68% ee), 而且其氢化产物叔丁基苯基醇(**2d**)的构型[(*R*)-异构体]与所用手性配体(*R, R*)-**2**的构型一致(Table 1, No. 13). 这个结果与从底物 **1a, 1b** 和 **1c** 得到(*S*)-异构体的芳香醇的结果相反, 暗示了叔丁基苯基酮的氢化经历了不同的途径. 当底物酮的苯环含有吸电子或电子给予性的取代基时, 催化活性都很高, 但对映选择性较低(转化率 95~99%, 50~78% ee)(Table 1, No. 14~17).

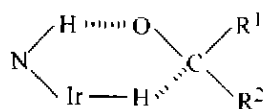


图 1 酮与手性胺膦-铱配合物可能形成的六元环过渡态

Fig. 1 A possible six-membered cyclic transition state for activation and reduction of ketone

从表 1 可知, 手性双亚胺双膦(*R, R*)-**1**和手性双胺双膦(*R, R*)-**2**具有类似的组成和结构, 但两者的催化效率显著不同. 它们在组成上的唯一差别是后者 N 原子上各连接一个氢原子, 可与底物酮

的羰基生成氢键(图 1), 形成催化活性的六元环中间物^[11,12], 降低了过渡态的自由度, 从而提高对映选择性. 此外, 该中间物也使酮的氢化过程从较难进行的分子间的反应转化为较易进行的分子内氢转移氢化, 因而发挥了高的催化活性. 不对称催化作用机理、催化过渡态中间物的分离和表征目前尚在进行中.

本文为“庆祝邢其毅教授九十华诞暨执教六十年”征文

References

- 1 Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Takehara, J.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 7562.
- 2 Takehara, J.; Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Inoue, S.-I.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1996**, 233.
- 3 Gao, J.-X.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Organometallics*, **1996**, *15*, 1087.
- 4 Gao, J.-X.; Zhang, H.; Yi, X.-D.; Xu, P.-P.; Tang, C.-L.; Wan, H.-L.; Tsai, K.-R.; Ikariya, T. *Chirality*, **2000**, *12*, 383.
- 5 Jiang, Y.; Jiang, X.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 3817.
- 6 Spagnolovich, R.; Zassinovich, G.; Kaspar, J.; Graziani, M. *J. Mol. Catal.*, **1982**, *16*, 359.
- 7 Kruse, H.-W.; Bhatnagar, A. K. *J. Organomet. Chem.*, **1986**, *302*, 265.
- 8 Moler, D.; Umbrecht, G.; Weber, B.; Pfaltz, A. *Helv. Chim. Acta*, **1991**, *74*, 232.
- 9 Jones, S.; Nomura, K.; Hashiguchi, S.; Noyori, R.; Izawa, Y. *Chem. Lett.*, **1997**, 957.
- 10 Murata, K.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 2186.
- 11 Hashiguchi, S.; Noyori, R. *Acc. Chem. Res.*, **1997**, *30*, 97.
- 12 Haack, K.-J.; Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1997**, *36*(3), 285.

(Ed. CHENG Bao)

(DONG Hua-Zhen)