

• 研究论文 •

## 手性二胺修饰的 Ru/ $\gamma$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 催化剂催化芳香酮不对称加氢

熊伟<sup>a,b</sup> 黄艳轶<sup>a</sup> 陈华<sup>a</sup> 李贤均<sup>\*,a</sup>

(<sup>a</sup> 四川大学化学学院有机金属络合催化研究所 教育部绿色化学及技术重点实验室 成都 610064)

(<sup>b</sup> 西昌学院化学系 西昌 615022)

**摘要** 研究了用手性修饰剂(1*S*,2*S*)-(–)-1,2-二苯基乙二胺修饰的负载型钌催化剂(Ru/ $\gamma$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)催化芳香酮的不对称加氢反应,在 KOH 的异丙醇溶液中,10~20 °C,  $p_{\text{H}_2}$  = 5 MPa 条件下,芳香酮及其衍生物加氢产物的 *ee* 值达 79.5%~85.0%, 2-乙酰基噻吩加氢产物的 *ee* 值可达 86.2%。此催化剂制备简单,容易与产物分离,重复使用 4 次,对映选择性基本保持不变。

**关键词** 钌; (1*S*,2*S*)-(–)-1,2-二苯基乙二胺; 芳香酮; 不对称加氢; 对映选择性

## Asymmetric Hydrogenation of Aromatic Ketones Catalyzed by Chiral Diamine Modified Ru/ $\gamma$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

XIONG, Wei<sup>a,b</sup> HUANG, Yan-Yi<sup>a</sup> CHEN, Hua<sup>a</sup> LI, Xian-Jun<sup>\*,a</sup>

(<sup>a</sup> Key Laboratory of Green Chemistry and Technology of Ministry of Education of China, Institute of Homogeneous Catalysis, The College of Chemistry, Sichuan University, Chengdu 610064)

(<sup>b</sup> Department of Chemistry, Xichang College, Xichang 615022)

**Abstract** Asymmetric hydrogenation of acetophenone and its derivatives, acetylpyridine, five-membered heterocyclic ketones catalyzed by [1*S*,2*S*-(–)-1,2-diphenyl-1,2-ethylenediamine] (*S,S*-DPEN) modified Ru/ $\gamma$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> catalyst was investigated. Under the reaction conditions of 10~20 °C,  $p$  = 5.0 MPa in KOH/*i*-PrOH solution, the *ee* value of aromatic alcohols produced from hydrogenation of acetophenone and its derivative could reach 79.5%~85.0%. The *ee* value of the hydrogenation product of 2-acetothiophene was 86.2% at 20 °C and  $p$  = 7 MPa. The catalyst was stable in air and could be easily separated from the product and reused several times without remarkable change of the enantioselectivity.

**Keywords** ruthenium; (1*S*,2*S*)-(–)-1,2-diphenyl-1,2-ethylenediamine; aromatic ketone; asymmetric hydrogenation; enantioselectivity

光学活性的仲醇是合成许多生理活性药物的重要中间体,从这类化合物出发可以合成许多不同用途的有机化合物如手性药物,农药及香精等。因此,羰基化合物不对称催化加氢生成仲醇已成为催化工作者感兴趣的研究领域<sup>[1]</sup>。在芳香酮的均相不对称催化加氢反应中,虽然获得了高对映选择性,但产物与昂贵催化剂以及手性配体的分离困难。多相催化能克服均相催化这一缺点,所以近年来,成了人们研究的热点之一<sup>[2,3]</sup>。到目前

为止,研究过的多相催化体系很多,但比较成功的只有 3 个。一是 1956 年由 Izumi 等<sup>[4]</sup>用于碳—碳和碳—氮双键不对称氢化的钯/蚕丝(Pd/Silk)体系,另外两个体系分别是用于  $\beta$ -酮酯和  $\alpha$ -酮酯不对称氢化的 Ni/TA<sup>[5,6]</sup>和 Pt/Cinchona<sup>[7~10]</sup>体系。由于手性修饰剂不仅可以和金属中心作用,而且通常和底物之间还有着特殊的作用,因而这类催化剂往往只能使用于特定底物的催化转化。对于芳香酮的不对称氢化,多相催化的对映选择性仍然较

\* E-mail: scuulixj@mail.sc.cninfo.net; Tel: +86-28-85412904; Fax: +86-28-85412904.

Received December 30, 2004; revised May 11, 2005; accepted July 11, 2005.

低. 近年来利用无机载体(如氧化铝、硅胶、活性炭等)负载的过渡金属通过手性诱导试剂修饰制备的手性催化剂用于苯乙酮的不对称加氢虽然取得了一定进展, 但对映选择性仍然不高. 用(*S*)-脯氨酸修饰的 10% Pd/C<sup>[11]</sup>和硅烷化小球担载 Pd<sup>[12]</sup>催化剂催化苯乙酮的不对称加氢产物的 *ee* 值分别为 22% 和 14.3%. Perosa 等<sup>[13]</sup>用金鸡纳碱修饰的 Pt/C 催化苯乙酮不对称加氢, 其产物的 *ee* 值也仅为 20%. 最近 Baiker 等<sup>[14]</sup>用 cinchona 生物碱修饰的 5 wt% Pt/ $\gamma$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 用于催化苯乙酮和 3,5-二-三氟甲基苯乙酮加氢, 产物的 *ee* 值分别为 17% 和 69.5%. 从上述研究结果可以看出, 提高多相体系中芳香酮加氢产物的对映选择性仍是需要深入研究的重要课题. 本文研究了用(1*S*,2*S*)-(-)-1,2-二苯基乙二胺修饰的氧化铝负载的钌催化剂, 在异丙醇的碱溶液中用于苯乙酮及其衍生物和芳杂环乙酮的不对称加氢反应, 大幅度提高了对映选择性.

## 1 实验部分

### 1.1 试剂与原料

苯乙酮(>99%), 苯丙酮(>98%), 2-乙酰基吡咯(>98%), 2-乙酰基噻吩(>98%), 2-乙酰基咪唑(>98%), 2-乙酰基吡啶(>98%), 4-乙酰基吡啶(>98%)均为 Acros 公司产品. 高纯氢气(>99.9%), 三苯基膦(TPP)和其它试剂均为分析纯, (1*S*,2*S*)-(-)-1,2-二苯基乙二胺[S,S]-DPEN(成都丽凯公司产品, *ee* 值>99%),  $\gamma$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(太原日用化工研究所)比表面积: 154 m<sup>2</sup>/g.

### 1.2 催化剂的合成

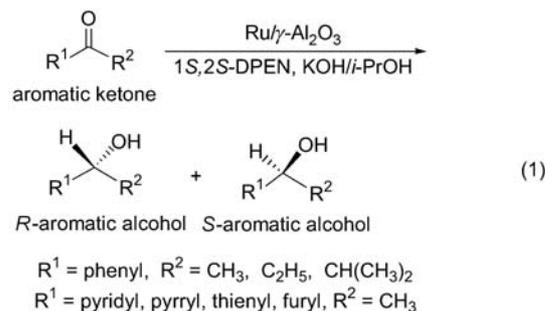
将 1.4 mL RuCl<sub>3</sub> 水溶液(含钌为 0.1 mmol)和 2 倍摩尔比的三苯基膦(TPP)溶解在 50 mL 脱氧的 *i*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>OH 中, 加入 1 g  $\gamma$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 室温搅拌 15 h 后加热至 100 °C 回流 5 h, 冷却后过滤. 产物用水洗 3 次, 真空烘干, 得到负载型钌催化剂<sup>[15-18]</sup>. 经等离子发射光谱 Jarre-Ash, Division IACP 9000 (N+M) (ICP)测定其中钌含量(质量分数)为 1.0%. 记为 Ru/ $\gamma$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.

### 1.3 芳香酮的加氢

将一定量的催化剂 Ru/ $\gamma$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 20 mg KOH, 0.2 mL (*S,S*)-DPEN/*i*-PrOH (0.04 mol/L)溶液, 1.8 mL 异丙醇放置于 60 mL 带磁力搅拌和玻璃内衬的高压反应釜中, 再加入  $8.5 \times 10^{-4}$  mol 底物后充氢气置换数次, 导入高纯氢气到预定压力. 在设定温度下搅拌反应一定时间, 过滤分离出催化剂. 其加氢反应式见 Eq. 1.

### 1.4 产物分析

底物和产物用带氢火焰离子化检测器的 GC-960 气



相色谱仪分析, 手性毛细管色谱柱为  $\beta$ -CD<sup>TM</sup> (30 m  $\times$  0.25 mm  $\times$  0.15  $\mu$ m, 美国 Supelco 公司), 色谱柱温为 110 °C.

产物的 *ee* 值按下式计算:  $ee = (R - S)/(R + S) \times 100\%$ .

## 2 结果与讨论

### 2.1 烷基-苯基酮的加氢

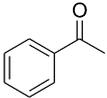
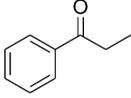
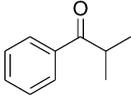
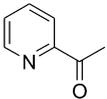
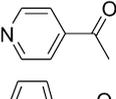
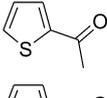
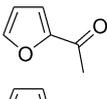
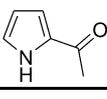
表 1 列出了 8 种前手性酮的不对称加氢反应结果. 可以看出, 底物 1~3 在异丙醇的 KOH 溶液中以 Ru/ $\gamma$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 作催化剂, (*S,S*)-1,2-二苯基乙二胺为手性修饰剂进行不对称催化加氢时, 在 40 °C, 5 MPa H<sub>2</sub> 压力下反应 3 h, 转化率都近 100%, 但对映选择性随烷基链增长逐渐升高, 分别为 77.7%, 78.0%, 84.1%, 这可能是由于与羰基连接的烷基的空间位阻增大, 从而有利于 *ee* 值的提高. 反应温度降低时, 对映选择性升高, 变化规律同样按 1~3 的顺序增大, 其 *ee* 值分别为: 79.5%, 80.1%, 85.0%.

### 2.2 乙酰基吡啶的加氢

表 1 中的 4, 5 是乙酰基处于吡啶环上不同位置的底物加氢结果. 2-乙酰吡啶和 4-乙酰吡啶的反应活性相差较大, 它们的转化率分别为 17.5% 和 89.0%, 对映选择性分别为 14.7% 和 39.1%, 这可能与电子效应和底物在催化剂表面的吸附状态不同有关. 由于吡啶可与钌配位, 吡啶环与中心金属钌的作用比苯环与钌的作用强, 当乙酰基处于吡啶氮原子的邻位时, 吡啶环中的氮和羰基中的氧可同时和钌配位形成较稳定的五元环络合物, 因此它的反应活性很低. 然而当乙酰基处于吡啶中氮原子的对位时, 此时吡啶环中的氮和羰基中的氧不可能同时与钌配位, 因此底物分子反应活性较高. 但和苯乙酮相比, 由于吡啶与金属钌的作用较强, 其转化率仍较低. 吡啶与钌的这种相互作用, 同时也影响到手性修饰剂 (1*S*,2*S*)-DPEN 在催化剂表面的吸附状态, 减弱了它的手性诱导作用. 使对映选择性下降. 关于分子间吸附影响作用机理在进一步研究中.

表 1 前手性芳香酮的不对称氢化反应<sup>a</sup>

Table 1 Asymmetric hydrogenation of prochiral aromatic ketones

Compd.	Substrate	Conv./%	ee/%	R/S
1		100	77.7	R
		100 <sup>b</sup>	79.5	R
2		100	78.0	R
		12.9 <sup>c</sup>	80.1	R
3		96.5	84.1	R
		100 <sup>d</sup>	85.0	R
4		17.5	14.7	R
5		89.0	39.1	R
6		99.5	80.4	R
		99.8 <sup>e</sup>	86.2	R
7		100	61.6	R
8		0.0	—	—

<sup>a</sup> Reaction conditions: Ru : DPEN : Sub. = 1 : 1 : 444 (molar ratio), [Sub.] = 0.43 mol/L, 2.0 mL *i*-PrOH; [KOH] = 0.18 mol/L;  $p_{H_2}$  = 5 MPa,  $T$  = 40 °C, reaction time 3 h. <sup>b</sup> 10 °C, 28 h; <sup>c</sup> 20 °C, 3 h; <sup>d</sup> 20 °C, 12 h; <sup>e</sup> 20 °C, 7 MPa H<sub>2</sub>, 14 h.

### 2.3 五元芳杂环乙酮的加氢

底物 6~8 是具有芳香性的五元芳杂环(杂原子分别是 S, O, N)乙酮, 它们在表 1 的反应条件下的实验结果表明, 底物 6, 7 的反应活性很高, 转化率都近 100%, 而带吡咯环的底物 8 在同样的条件反应 6 h 没有转化, 原因可能有三方面, 其一, 可能是由于五元杂环的芳香性差异导致了酮羰基电子云密度不同, 从而影响它们的催化活性, 噻吩的芳香性更接近苯环, 这样酮羰基的电子云密度和芳香酮的酮羰基的电子云密度相差不大, 所以 2-乙酰基噻吩加氢反应的活性和芳香酮差异较小. 吡咯环上氮原子和呋喃环上的氧原子相比, 氮原子的给电子共轭效应比氧原子的大, 吸电子诱导效应比氧的小, 使得吡咯环上电子云密度增大, 同时乙酰基是吸电子基团, 使得 2-乙酰基吡咯的酮羰基上的电子云密度变大, 从而使 2-乙酰基吡咯的反应活性很低. 其二, 由于吡咯环的电子云密度和酮羰基的电子云密度比底物 6, 7 的大, 它在催化剂表面的吸附, 覆盖了催化剂的活性中心, 当

这种吸附键过强的时候, 反应分子不易脱附, 因此底物难以转化<sup>[15,16]</sup>. 其三, 可能是由于 2-乙酰基吡咯中的 N 原子和 O 氧原子与钌形成了稳定的五元环螯合物, 导致 2-乙酰基吡咯难以发生加氢反应, 这和上述 2-乙酰基吡咯反应活性很低的结果相似. 从对映选择性来看, 在相同条件下与苯乙酮加氢产物的对映选择性相比, 2-乙酰基噻吩 > 苯乙酮 > 2-乙酰基呋喃. 其 ee 值分别为 80.4%, 77.7%, 61.6%, 这种变化可能是由于芳杂环乙酮中辅助基团与中心金属的配位能力差异造成的.

### 2.4 催化循环

Ru/ $\gamma$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 催化剂催化苯乙酮不对称加氢反应的循环实验结果列在表 2. 经过 4 次循环后, 反应的对映选择性变化不大, 保持在 76.6% ± 1.0% 的范围. 但催化活性随着循环次数的增加逐渐降低, 原因可能是循环使用中, 催化剂在分离过程中有少量流失和较长时间暴露在空气中导致三苯基磷可能部分被氧化. 但新制备的干燥的催化剂, 常温下长时间储存在保干器中, 其催化活性保持不变.

表 2 催化剂在苯乙酮不对称加氢反应中的循环使用<sup>a</sup>

Table 2 Recycle use of catalyst in asymmetric hydrogenation of acetophenone

Run	Conv./%	ee/%
1	100	77.7
2	85.3	76.6
3	46.6	75.9
4	25.5	75.6

<sup>a</sup> Reaction conditions are the same as in Table 1, except  $8.0 \times 10^{-6}$  mol (S,S)-DPEN is added at each recycle

## 3 结论

氧化铝负载的钌催化剂, 仅用二胺(S,S)-DPEN 作手性修饰剂, 在 KOH 的异丙醇溶液中进行芳香酮的不对称加氢显示出良好的催化活性和对映选择性, 苯乙酮及其衍生物和 2-乙酰基噻吩的加氢产物的 ee 值达到了 79.5%~86.2%. 该催化剂反应后容易与产物分离, 此催化剂在循环使用中对映选择性基本保持不变.

## References

- Noyori, R.; Ohkuma, T. *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1495.
- Zuo, X. B.; Liu, H. F. *J. Mol. Catal.* **1997**, *11*, 309 (in Chinese). (左晓斌, 刘汉范, 分子催化, **1997**, *11*, 309.)
- Blaser, H. U.; Jalett, H. P.; Muller, M.; Studer, M. *Catal. Today* **1997**, *37*, 441.
- Akabori, S.; Izumi, Y.; Fuji, Y. *Nature* **1956**, *178*, 323.

- 5 Izumi, Y.; Imaida, M.; Fuawa, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1963**, 36, 21.
- 6 Keane, M. A. *Catal. Lett.* **1993**, 19, 197.
- 7 Orito, Y.; Imai, S.; Niwa, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 1118.
- 8 Zuo, X. B.; Liu, H. F.; Guo, D. W.; Yang, X. Z. *Tetrahedron* **1999**, 55, 7787.
- 9 Burgi, T.; Baiker, A. *J. Catal.* **2000**, 194, 445.
- 10 Blaser, H. U.; Jalett, H. P.; Lottenbach, W.; Studer, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12675.
- 11 Tungler, A.; Tarnai, T.; Mathe, T. *J. Mol. Catal.* **1991**, 7, 277.
- 12 Wang, W. L.; Lu, S. J.; Xia, C. G. *J. Mol. Catal.* **2000**, 14, 345 (in Chinese).  
(王来来, 吕世杰, 夏春谷, 分子催化, **2000**, 14, 345.)
- 13 Perosa, A.; Tundo, P.; Selva, M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2002**, 180, 169
- 14 (a) Hess, R.; Vargas, A.; Mallat, T.; Burgi, T.; Baiker, A. *J. Catal.* **2004**, 222, 117.  
(b) Hess, R.; Mallat, T.; Baiker, A. *J. Catal.* **2003**, 218, 453.
- 15 Xiong, W.; Ma, H. X.; Chen, H.; Hang, Y. Y.; Hang, Y. L.; Li, X. J.; Li, X. S.; Qi, J. Y.; Chan A. S. C. *Chem. J. Chin. Univ.* **2002**, 23, 1758 (in Chinese).  
(熊伟, 马红霞, 陈华, 黄艳轶, 黄裕林, 李贤均, 黎星杰, 戚建英, 陈新滋, 高等学校化学学报, **2002**, 23, 1758.)
- 16 Xiong, W.; Huang, Y. L.; Ma, H. X.; Chen, H.; Li, Y. Z.; Li, L. L.; Cheng, P. M.; Li, X. J.; *Acta Chim. Sinica* **2003**, 61, 922 (in Chinese).  
(熊伟, 黄裕林, 马红霞, 陈华, 黎耀忠, 李蕾蕾, 程溥明, 李贤均, 化学学报, **2003**, 61, 922.)
- 17 Ma, H. X.; Chen, H.; Zhang, Q.; Li, X. J. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, 196, 131.
- 18 Hang, Y. Y.; Ma, H. X.; Xiong, W.; Chen, H.; Li, X. *Chin. J. Catal.* **2004**, 25, 962 (in Chinese).  
(黄艳轶, 马红霞, 熊伟, 陈华, 李贤均, 催化学报 **2004**, 25, 962.)

(A0412303 QIN, X. Q.; DONG, H. Z.)