

[Article]

www.whxb.pku.edu.cn

RuCl₂[(S)-P-Phos]-[(S)-DAIPEN]催化芳香酮的不对称加氢反应姜 和¹ 王金波^{1,*} 熊 伟¹ 贾 云¹
秦瑞香¹ 刘德蓉¹ 陈 华^{2,*}¹重庆科技学院化学化工学院, 重庆 401331; ²四川大学化学学院, 绿色化学及技术教育部重点实验室, 成都 610064

摘要: 研究了钌-双膦-二胺配合物催化剂 RuCl₂[(S)-P-Phos]-[(S)-DAIPEN] [P-Phos: 2,2',6,6'-四甲氧基-4,4'-双(二苯基膦基)-3,3'-二吡啶, DAIPEN: 1,1'-二(4-甲氧苯基)-2-异丙基-1,2-乙二胺]催化芳香酮不对称加氢反应的性能, 考察了不同的碱、叔丁醇钾浓度、反应溶剂、底物/催化剂摩尔比等因素对反应活性和对映选择性的影响. 在苯乙酮、叔丁醇钾、催化剂的摩尔比为 1000:20:1, 氢气压力为 2 MPa, 反应温度为 30 °C时, 苯乙酮的转化率和 α-苯乙醇的对映选择性(ee)分别达到了 100%和 88.5%, 2'-溴苯乙醇的 ee 值可达 97.1%.

关键词: 不对称加氢; 钌膦配合物; 手性二胺; 芳香酮

中图分类号: O643; O641

Asymmetric Hydrogenation of Aromatic Ketones Catalyzed by RuCl₂[(S)-P-Phos]-[(S)-DAIPEN]JIANG He¹ WANG Jin-Bo^{1,*} XIONG Wei¹ JIA Yun¹ QIN Rui-Xiang¹
LIU De-Rong¹ CHEN Hua^{2,*}¹College of Chemistry & Chemical Engineering, Chongqing University of Science and Technology, Chongqing 401331, P. R. China; ²Key Laboratory of Green Chemistry and Technology, Ministry of Education, College of Chemistry, Sichuan University, Chengdu 610064, P. R. China

Abstract: A ruthenium phosphine diamine complex RuCl₂[(S)-P-Phos]-[(S)-DAIPEN] [P-Phos: 2,2',6,6'-tetramethoxy-4,4'-bis(diphenylphosphino)-3,3'-bipyridine, DAIPEN: 1,1'-di(4-anisyl)-2-isopropyl-1,2-ethylenediamine] for the asymmetric hydrogenation of aromatic ketones has been studied. The influences of different bases, (CH₃)₃COK concentration, organic solvent, and molar ratio of substrate to catalyst on activity and enantioselectivity were investigated. Under the following optimum conditions: *n*(ketone):*n*(KOH):*n*(catalyst)=1000:20:1, *p*_{H₂}=2 MPa and *T*=30 °C, the conversion of acetophenone and the enantioselectivity (ee) of *S*-1-phenylethanol was 100% and 88.5%, respectively. Additionally, the ee value of 2'-bromophenyl ethanol was 97.1%.

Key Words: Asymmetric hydrogenation; Ruthenium-phosphine complex; Chiral diamine; Aromatic ketones

酮的不对称加氢是合成手性仲醇的重要方法. Noyori 等^[1-2]发现的钌-双膦-二胺 RuCl₂[(S)-XylBINAP]-[(S)-DAIPEN] [XylBINAP: 2,2'-二[[2-(3,5-二甲基苯基)膦基]-1,1'-联萘, DAIPEN: 1,1'-二(4-甲

氧苯基)-2-异丙基-1,2-乙二胺]催化体系使简单酮的高活性和高对映选择性(ee)加氢获得了突破性的进展. 近年来, 对手性双膦^[3-9]和手性二胺^[6,10-12]的研究已成为不对称催化领域的研究热点. 文献[8,13]报

Received: September 4, 2009; Revised: October 26, 2009; Published on Web: December 29, 2009.

*Corresponding authors. Email: scuhchen@163.com, wjb76@163.com; Tel: +86-28-85412904, +86-23-65023753.

The project was supported by the Natural Science Foundation of Education Commission of Chongqing, China (KJ081402) and "Chunhui Project" from the Ministry of Education of China (Z2007-1-63016).

重庆市教委基金(KJ081402)和教育部"春晖计划"(Z2007-1-63016)资助项目

道的联吡啶双膦配体对氧不敏感, 在不饱和化合物加氢中表现出优异的催化性能, 对映选择性高达 99.9%, 其中以 Xyl-P-Phos 最为优秀. 在以 (*R*)-P-Phos 为配体的催化剂 $\text{RuCl}_2[(\text{R})\text{-P-Phos}][(\text{R}, \text{R})\text{-DPEN}]$ [P-Phos: 2,2',6,6'-四甲氧基-4,4'-二(二苯基膦)-3,3'-联吡啶, DPEN: 1,2-二苯基-1,2-乙二胺] 催化苯乙酮的不对称加氢时, 获得了 83.3% 的对映选择性^[8].

为了提高反应的对映选择性, 本文选用手性二胺 (*S*)-DAIPEN 为手性二胺配体, 与 (*S*)-P-Phos 形成钌-膦-二胺配合物后研究了芳香酮的不对称加氢反应, 并考察了不同的碱、叔丁醇钾浓度、反应溶剂、底物/催化剂摩尔比等因素对加氢反应的影响. 结果表明, (*S*)-DAIPEN 表现出了比 (*R, R*)-DPEN 更好的手性诱导作用, $\text{RuCl}_2[(\text{S})\text{-P-Phos}][(\text{S})\text{-DAIPEN}]$ 催化苯乙酮的对映选择性达到 88.5%.

1 实验部分

1.1 $\text{RuCl}_2[(\text{S})\text{-P-Phos}][(\text{S})\text{-DAIPEN}]$ 的合成^[13-15]

在氮气保护下, 将 25.2 mg (0.05 mmol) $[\text{RuCl}_2 \cdot (\text{C}_6\text{H}_5)_2]$ 和 64.4 mg (0.1 mmol) (*S*)-P-Phos (香港理工大学手性技术开放实验室提供) 和 1 mL 二甲基甲酰胺 (DMF) 加入两颈瓶中, 并在 100 °C 下搅拌反应 1 h, 得棕红色透明液. 冷却至室温, 氮气气氛下加入 24.2 mg (0.1 mmol) (*S*)-DAIPEN (四川大学有机金属络合催化研究所提供), 搅拌过夜, 真空蒸干 DMF, 然后加入 2 mL 二氯甲烷溶解、过滤, 真空干燥得 62 mg $\text{RuCl}_2[(\text{S})\text{-P-Phos}][(\text{S})\text{-DAIPEN}]$ (浅棕色, 收率 60%), 未进一步纯化直接用于不对称加氢反应. $\text{RuCl}_2[(\text{S})\text{-P-Phos}][(\text{S})\text{-DAIPEN}]$ 的 ³¹P NMR 用 Bruker AM-400 型核磁共振仪测定, 四甲基硅烷 (TMS) 作内标 (CDCl_3 , δ : d, 46.86, 46.70. 其结构式见图 1.

1.2 苯乙酮的不对称加氢反应

氮气保护下, 将苯乙酮 (Acros, >98%)、 $\text{RuCl}_2[(\text{S})\text{-P-Phos}][(\text{S})\text{-DAIPEN}]$ 、叔丁醇钾的异丙醇溶液及异

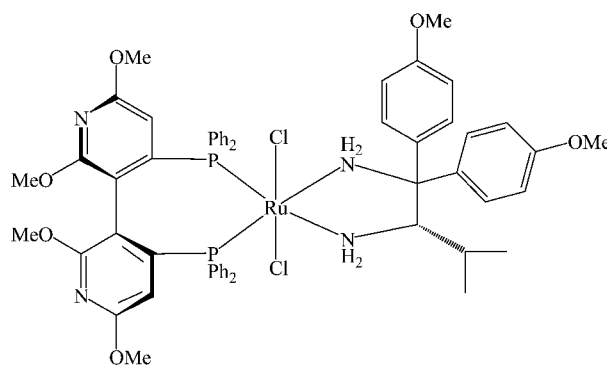


图 1 $\text{RuCl}_2[(\text{S})\text{-P-Phos}][(\text{S})\text{-DAIPEN}]$ 的结构式
Fig.1 Structure of $\text{RuCl}_2[(\text{S})\text{-P-Phos}][(\text{S})\text{-DAIPEN}]$

丙醇加入高压反应釜中, 用氢气置换 5 次, 后充氢气至设定压力, 升温搅拌反应. 反应结束, 冷却至室温后卸压, 反应液用 GC-960 气相色谱分析. 反应式见图 2.

1.3 产物分析

芳香酮加氢转化率和产物的 ee 值用 GC-960 气相色谱仪分析 (上海海欣色谱仪器有限公司, 氢火焰离子化检测器 (FID), 毛细管色谱柱: $\beta\text{-CD}^{\text{TM}}$ column, $\phi 0.25 \text{ mm} \times 30 \text{ m} \times 0.15 \mu\text{m}$).

2 结果与讨论

2.1 碱对苯乙酮不对称加氢反应的影响

在简单酮的不对称加氢反应中, 碱对催化剂的活性影响较大. 在文献 [16] 报道的钌-膦-二胺催化的苯乙酮不对称加氢反应中, 碱金属阳离子参与催化循环, 其反应活性随 $\text{Li}^+ < \text{Na}^+ < \text{K}^+$ 依次增强. 因此, 首先考察了碱对苯乙酮不对称加氢反应的影响, 结果见表 1. 从表 1 的数据可以看出, 碱金属氢氧化物的活性规律与文献 [18] 相符, 以 KOH 的反应活性和对映选择性为最高, 分别达到了 99.5% 和 85.1%. 此外, 阴离子对反应活性也有明显的影响. 采用 K_2CO_3 时, 苯乙酮的转化率仅有 5.4%, 而用 $(\text{CH}_3)_3\text{COK}$ 作碱性助剂时, 转化率达到 100%, 对映选择性也达到了

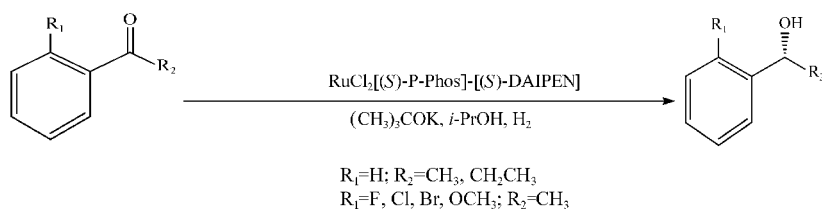


图 2 芳香酮的不对称加氢反应
Fig.2 Asymmetric hydrogenation of aromatic ketones

表 1 碱对苯乙酮不对称加氢反应的影响
Table 1 Effect of base on the asymmetric hydrogenation of acetophenone

Base	Conversion (%)	ee (%)	Configuration
LiOH	50.5	80.2	<i>R</i>
NaOH	72.2	80.5	<i>R</i>
KOH	99.5	85.1	<i>R</i>
K ₂ CO ₃	5.4	78.6	<i>R</i>
(CH ₃) ₃ COK	100	87.6	<i>R</i>

reaction conditions: *n*(acetophenone):*n*(base):*n*(catalyst)=1000:20:1, acetophenone: 1 mmol; *V*(*i*-PrOH)=2.0 mL; *p*_{H₂}=2 MPa; *T*=30 °C; *t*=12 h
ee: enantioselectivity

87.6%的最高值. 实验数据表明, 随着碱性增强, 催化活性明显提高, 对映选择性也有上升的趋势, 该结果与强碱有利于催化活性物种二氯化物的生成(碱吸收生成的 HCl)^[17]有关.

2.2 底物与碱的配比对苯乙酮不对称加氢反应的影响

表 2 为苯乙酮与 RuCl₂[(S)-P-Phos]-[(S)-DAIPEN] 的摩尔比为 1000:1 的条件下, (CH₃)₃COK 用量对苯乙酮不对称加氢反应的活性和对映选择性的影响. 可以看出, 随着(CH₃)₃COK 浓度的增加, 催化剂的催化活性和对映选择性有较为明显的提高. 在(CH₃)₃COK 与苯乙酮的物质的量比为 1:50 时, 底物的转化率和产物的 ee 值达到最大值, 分别为 100%和 87.6%. 再增加碱的浓度, 产物的对映选择性开始下降, 当 (CH₃)₃COK 与苯乙酮的物质的量比为 1:12.5 时, 反应的转化率和对映选择性有明显的降低.

在一定范围内, 碱浓度的提高有利于催化活性物种的快速生成, 提高了反应的转化率. 但过高的 (CH₃)₃COK 浓度, 容易使苯乙酮发生副反应, 降低催化剂的催化性能.

2.3 不同溶剂对反应的影响

芳香酮的不对称催化加氢反应一般以异丙醇为

表 2 (CH₃)₃COK 浓度对苯乙酮不对称加氢反应的影响
Table 2 Effect of (CH₃)₃COK concentration on the asymmetric hydrogenation of acetophenone

<i>n</i> ((CH ₃) ₃ COK): <i>n</i> (acetophenone)	Conversion (%)	ee (%)	Configuration
1:100	40.5	77.5	<i>R</i>
1:75	86.3	83.7	<i>R</i>
1:50	100	87.6	<i>R</i>
1:25	100	85.3	<i>R</i>
1:12.5	25.5	63.7	<i>R</i>

The reaction conditions are the same as those in Table 1 except for the concentration of base.

表 3 溶剂对苯乙酮不对称加氢反应的影响
Table 3 Effect of solvent on the asymmetric hydrogenation of acetophenone

Solvent	<i>t</i> /h	Conversion (%)	ee (%)	Configuration
CH ₃ OH	10	11.5	20.7	<i>R</i>
C ₂ H ₅ OH	10	82.3	88.4	<i>R</i>
C ₂ H ₅ OH	12	100	88.5	<i>R</i>
<i>i</i> -PrOH	10	90.7	87.8	<i>R</i>
<i>i</i> -PrOH	12	100	87.6	<i>R</i>
<i>n</i> -BuOH	10	100	85.6	<i>R</i>

The reaction conditions are the same as those in Table 2 except for solvent and time.

溶剂, 在乙醇、甲醇等醇类溶剂中反应非常缓慢^[20]. 本文以碳链不同的醇为研究对象, 考察了其对于苯乙酮不对称催化加氢反应的影响, 结果列于表 3. 由表 3 可看出, 在不同的醇溶剂中, 随着醇分子碳链的增长, 活性呈现增加趋势. 在甲醇溶剂中反应 10 h, 转化率仅 11.5%, 而乙醇达到 82.3%, 异丙醇达到 90.7%, 正丁醇可达 100%. 并且醇溶剂对反应的对映选择性也有影响, 在甲醇中, 产物的 ee 值仅 20.7%, 在乙醇中对映选择性最高, 达到 88.5%, 在异丙醇和正丁醇中对映选择性略有降低.

2.4 底物和催化剂的摩尔比对反应的影响

表 4 列出了反应底物和催化剂摩尔比变化对反应的影响. 由表 4 的结果可见, 随着底物与催化剂摩尔比的增大, 延长反应时间都能使苯乙酮转化完, 生成苯乙醇的对映选择性基本保持不变.

2.5 苯乙酮衍生物的不对称加氢反应

RuCl₂[(S)-P-Phos]-[(S)-DAIPEN]催化苯乙酮衍生物的不对称加氢反应结果见表 5. 在邻位含 F、Cl、Br 三种卤素取代基的苯乙酮中, 反应的催化活性随取代基吸电能力的减弱而增强. 根据 Noyori 的双功能催化机理^[1], 羰基的极性越强, 越易与二氢活性物种接触, 催化活性也就越高. 当邻位为甲氧基时, 虽为供电基, 但空间位阻可能起了主要作用, 导致催化

表 4 底物(S)和催化剂(C)的摩尔比对苯乙酮不对称加氢反应的影响

Table 4 Effect of the molar ratio of substrate (S) to catalyst (C) on the asymmetric hydrogenation of acetophenone

<i>n</i> (S): <i>n</i> (C)	<i>t</i> /h	Conversion (%)	ee (%)	Configuration
1000:1	12	100	88.5	<i>R</i>
2000:1	14	100	88.2	<i>R</i>
5000:1	16	100	88.0	<i>R</i>
10000:1	32	100	87.4	<i>R</i>

Reaction conditions: *n*(acetophenone):*n*((CH₃)₃COK)=50:1, the other conditions are the same as those in Table 2.

表 5 苯乙酮衍生物的不对称加氢反应
Table 5 Asymmetric hydrogenation of substituted acetophenone

Substrate	Conversion (%)	ee (%)	Configuration
acetophenone	100	88.5	R
propiofenone	55.6	80.3	R
2'-fluoroacetophenone	60.5	69.5	R
2'-chloroacetophenone	90.0	87.2	R
2'-bromoacetophenone	100	97.1	R
2'-methoxyacetophenone	100	81.8	S

reaction conditions: $n(\text{substrate}):n((\text{CH}_3)_3\text{COK}):n(\text{catalyst})=1000:20:1$,
substrate: 1 mmol; $V(\text{ethanol})=2.0 \text{ mL}$; $p_{\text{H}_2}=2 \text{ MPa}$; $T=30 \text{ }^\circ\text{C}$; $t=12 \text{ h}$

活性不高. 在取代苯乙酮的不对称加氢反应中, 溴代苯乙酮获得了较高的对映选择性, 这一规律和 Noyori^[1]与 Zhang^[18]等研究的结果相一致.

3 结论

以新型钌膦二胺络合物 $\text{RuCl}_2[(S)\text{-P-Phos}]\text{-}[(S)\text{-DAIPEN}]$ 为催化剂, 研究了其催化芳香酮的不对称加氢反应. 在苯乙酮:叔丁醇钾:催化剂的摩尔比为 1000:20:1, 氢气压力为 2 MPa, 反应温度为 30 °C 时, 苯乙酮的转化率和 α -苯乙醇的对映选择性 (ee) 分别达到了 100% 和 88.5%. 邻溴苯乙酮加氢产物的 ee 值达到了 97.1%. (S)-DAIPEN 表现出了比 (R, R)-DPEN 更好的手性诱导作用.

References

- Noyori, R.; Ohkuma, T. *Angew. Chem. Int. Edit.*, **2001**, *40*: 40
- Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Edit.*, **2002**, *41*: 2008

- Ohkuma, T.; Koizumi, M.; Doucet, H.; Pham, T.; Kozawa, M.; Murata, K.; Katayama, E.; Yokozawa, T.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*: 13529
- Henschke, J. P.; Antonio, Z. G.; Moran, P.; Harrison, P.; Mullen, B.; Gasy, G.; Lennon, I. C. A. *Tetrahedron Letters*, **2003**, *44*: 4379
- Burk, M. J.; Hems, W.; Herzberg, D.; Malan, C.; Zanotti-Gerosa, A. *Org. Lett.*, **2000**, *2*: 4173
- Xie, J. H.; Wang, L. X.; Fu, Y.; Zhu, S. F.; Fan, B. M.; Duan, H. F.; Zhou, Q. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*: 4404
- Wu, J.; Chen, H.; Kwok, W.; Guo, R.; Zhou, Z.; Yeung, C. H.; Chan, A. S. C. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*: 7908
- Xu, Y.; Docherty, G. F.; Woodward, G.; Willisa, M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, *17*: 2925
- Doherty, S.; Knight, J. G.; Bell, A. L.; Harrington, R. W.; Clegg, W. *Organometallics*, **2007**, *26*: 2465
- Pini, D.; Iuliano, A.; Rosini, C.; Salvadori, P. *Synthesis*, **1990**: 1023
- Karame, L.; Jahjah M.; Messaoudi, A.; Tommasino, M. L.; Lemaire, M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*: 1569
- Henschke, J. P.; Burk, M. J.; Malan, C. G.; Herzberg, D.; Peterson, J. A.; Wildsmith, A. J.; Cobley, C. J.; Casy, G. *Adv. Synth. Catal.*, **2003**, *345*: 300
- Wu, J.; Ji, J. X.; Guo, R.; Yeung, C. H.; Chan, A. S. C. *Chem. Eur. J.*, **2003**, *9*: 2963
- Gabriela, A. G.; Zanotti-Gerosa, A.; Hems, W. P. *J. Organomet. Chem.*, **2006**, *691*: 2332
- Gabriela, A. G.; Zanotti-Gerosa, A.; Medlock, J. A.; Hems, W. P. *Org. Lett.*, **2005**, *7*: 1449
- Hartmann, R.; Chen, P. *Angew. Chem. Int. Edit.*, **2001**, *40*: 3581
- Ohkuma, T.; Ooka, H.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*: 2675
- Cao, P.; Zhang, X. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*: 2127