

手性羰基铁体系催化酮的不对称氢转移氢化

陈建珊 陈玲玲 邢雁 陈贵

沈伟艺 董振荣 李岩云 高景星*

(厦门大学化学系 固体表面物理化学国家重点实验室 厦门 361005)

摘要 手性羰基铁络合物很少被用于芳香酮的不对称氢转移氢化. 利用不同的羰基铁络合物与手性双胺双膦配体现场络合, 形成手性胺膦铁催化体系. 考察了它们对多种芳香酮的不对称氢转移催化氢化性能. 结果表明, 三核的手性胺膦铁簇合物是催化芳香酮不对称氢转移氢化的较好体系. 当用三核的铁簇合物 $[\text{Et}_3\text{NH}]^+[\text{HFe}_3(\text{CO})_{11}]^-$ 体系催化 1, 1-二苯基丙酮的氢化时, 最高可获得 98% 的对映选择性. 通过现场红外光谱测定, 揣测羰基铁簇合物 $\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}$ 在催化反应过程中保持三核的簇合物的簇骨不变.

关键词 羰基铁, 手性胺膦配体, 芳香酮, 不对称氢转移氢化

Asymmetric Transfer Hydrogenation of Ketones Catalyzed by Chiral Carbonyl Iron Systems

CHEN, Jian-Shan CHEN, Ling-Ling XING, Yan CHEN, Gui

SHEN, Wei-Yi DONG, Zhen-Rong LI, Yan-Yun GAO, Jing-Xing*

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

Abstract Chiral carbonyl iron systems have seldom been used in asymmetric transfer hydrogenation of aromatic ketones. In this study, new chiral iron catalytic systems were synthesized *in situ* from different carbonyl iron complexes with chiral diaminodiphosphine ligands, respectively. These catalytic systems have been used for the asymmetric transfer hydrogenation of various aromatic ketones under mild conditions. The results indicated that trinuclear iron complexes were the best systems for the reactions. When the $[\text{Et}_3\text{NH}]^+[\text{HFe}_3(\text{CO})_{11}]^-$ as catalyst was used for asymmetric reduction of 1, 1-diphenylacetone, high enantioselectivity up to 98% was achieved. Monitoring the reaction *in situ* by infrared spectroscopy, it could be conjectured that the carbonyl iron cluster $\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}$ kept its trinuclear skeleton unchanged during the catalytic reaction.

Keywords carbonyl iron, chiral diaminodiphosphine ligand, aromatic ketone, asymmetric transfer hydrogenation

手性仲醇在有机合成及手性药物工业上有重要的应用. 因而, 利用前手性酮类化合物的不对称催化氢化, 制备相应的手性醇已成为不对称催化研究的重要课题之一^[1, 2]. 十多年来, 用手性金属络合物催化剂, 以 *i*-PrOH/KOH 或 HCOOH/ Et_3N 为氢源, 在温和条件下, 实现酮类化合物的不对称氢转移催化还原的研究取得了成功^[3-5]. 这些有效的催化体系, 大多数用含有贵金属中心, 如铑、钌或铱等的手性络合物, 很少利用价格便宜的铁催化体系. 手性二茂铁双膦及

其衍生物是一类优良的手性配体, 但在不对称催化反应的过程中, 往往还需与其它过渡金属络合物组合使用^[6-8].

另一方面, 用于不对称催化氢化反应的配体, 通常选用手性双膦. 近年来, 手性胺配体的研究发展迅速^[9-12]. 最近, 一类兼具膦和氮原子的多齿手性化合物, 如 PN, NPN, PNP 或 PNNP 型的手性胺膦配体相继出现, 并在不对称催化反应中发挥了很好的作用^[13-18]. 我们过去开发了一类新型手性双胺双膦 (PNNP 型) 配体, 并制备了手性 PNNP-Ru 络合物或

* E-mail: cuihua@jngxian.xmu.edu.cn

Received March 29, 2004; revised June 4, 2004; accepted July 13, 2004.

国家自然科学基金(No. 20373056), 福建省科技厅重大科技项目(No. 2002F016)和福建省厦门市科技局重大科技项目(No. 3502Z20021044)资助.

PNNP/Ru₃(CO)₁₂催化体系,在芳香酮的不对称转移氢化中获得了很高的对映选择性^[19-21].作为本研究项目的扩展,我们试图探索手性双胺双膦配体与廉价的过渡金属组合的体系,实现芳香酮的不对称还原.在这篇论文中,我们将报道手性双胺双膦配体分别与几种羰基铁组合的催化体系,用于不对称催化多种前手性芳香酮氢化的研究结果.

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

所有合成反应均在氮气氛下进行.所用的溶剂均按标准的程序纯化.红外光谱用 PE Spectroy 2000 红外光谱仪测定.反应产物用 SP3420 型气相色谱仪分析(手性柱: CP-cyclodextrin-β-236-M-19, 50 m).羰基铁簇合物 Fe₃(CO)₁₂和 [Et₃NH]⁺[HFe₃(CO)₁₁]⁻按文献报道的方法合成^[23].

1.2 手性双胺双膦配体的制备

在二氯甲烷溶液中,以无水 Na₂SO₄ 作脱水剂,用 (S,S)-或(R,R)-1,2-环己基二胺分别与邻二苯基膦苯甲醛发生缩合反应,经过滤、浓缩,得手性双亚胺双膦配体.该配体在乙醇溶液中,进一步用 NaBH₄ 还原,最终得到手性双胺双膦配体^[19,20].这类手性配体对水和空气稳定,便于操作.

1.3 不对称氢转移催化氢化实验

芳香酮的不对称氢转移催化氢化均在 Schlenk 管中进行.将一定量的羰基铁化合物和手性双胺双膦配体加入管中,抽空补氮后,注入异丙醇.搅拌 20 min 后,加入一定量的 KOH/*i*-PrOH 溶液,继续搅拌 10 min 后,注入所需的底物酮,在要求的温度下搅拌反应液,经气相色谱测定转化率和对映体含量.

2 结果与讨论

2.1 不同手性铁体系催化苯丙酮的不对称氢转移催化

本研究用图 1 所示的手性双胺双膦配体 (S,S)-1, (S,S)-2 和 (R,R)-3, 分别与几种简单的羰基铁络合物现场组合,制备手性胺膦铁体系,在异丙醇溶液和助催化剂 KOH 的存在下,考察了十多种苯基烷基酮的不对称氢转移催化氢化反应.

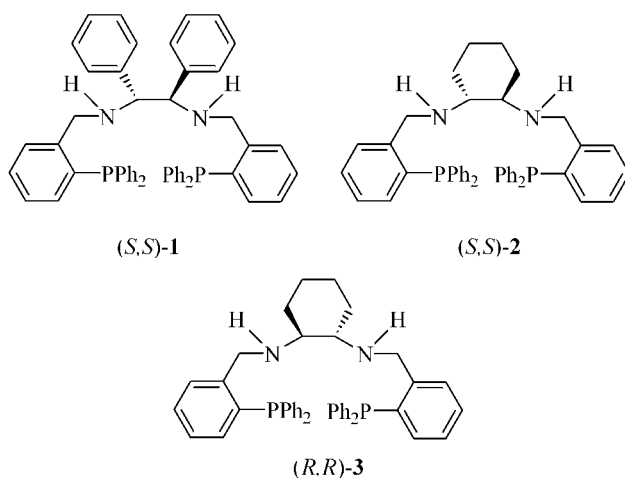


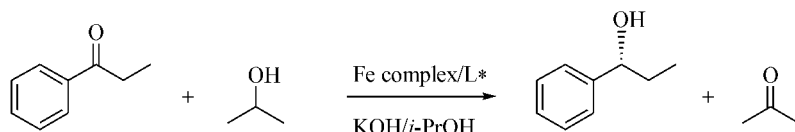
图 1 手性双胺双膦配体

Figure 1 Chiral diaminodiphosphine ligand

结果表明,苯丙酮是较好的底物.因此,为了比较不同手性铁催化体系的性能,初期的实验选用苯丙酮为底物,考察、比较不同手性羰基铁体系在 45 °C 的反应温度下,催化苯丙酮不对称氢化还原的能力,其结果为表 1 所示.

表 1 不同催化体系催化苯丙酮的不对称氢转移催化^a

Table 1 Asymmetric transfer hydrogenation of propiophenone with various catalyst systems^a



Entry	Fe complex	Ligand	S:C:KOH	Time/h	Alcohol		
					Yield ^b /%	ee ^c /%	Config. ^d
1	CpFe(CO) ₂ I	(S,S)-1	100:1:80	22	32	24	R
2	CpFe(CO) ₂ I	(R,R)-3	100:1:80	17	11	43	S
3	Fe ₂ (CO) ₉	(S,S)-1	100:1:6	4.5	~1	~0	
4	Fe ₂ (CO) ₉	(R,R)-3	100:1:12	3.0	~1	~0	
5	[CpFe(CO) ₂] ₂	(S,S)-1	100:1:80	17	5	37	R
6	[CpFe(CO) ₂] ₂	(R,R)-3	100:1:80	45.5	15	37	S

续表

Entry	Fe complex	Ligand	S:C:KOH	Time/h	Alcohol		
					Yield ^b /%	ee ^c /%	Config. ^d
7	Fe ₃ (CO) ₁₂	(S, S)-1	100:1:12	5	16	83	R
8	Fe ₃ (CO) ₁₂	(R, R)-3	100:1:12	3	8	90	S
9	[Et ₃ NH] ⁺ [HFe ₃ (CO) ₁₁] ⁻	(R, R)-3	100:1:6	4.5	87	72	S
10	[Et ₃ NH] ⁺ [HFe ₃ (CO) ₁₁] ⁻	(S, S)-1	100:1:6	4.5	92	61	R

^a Reaction was carried out by using 0.1 mol/L solution of substrate in *i*-PrOH at 45 °C, S:C=[Ketone]:[Fe]. ^b GLC analysis. ^c Capillary GLC analysis using a chiral Chromadex CP-cyclodextrin-β-236-M-19 column (50 m). ^d Determined by comparison of the retention times of the enantiomers on the GLC traces with literature values.

由表 1 可知, 用手性胺膦配体与单核羰基铁络合物 CpFe(CO)₂I 组合的体系, 有一定的催化活性和低的对映选择性(表 1, Entries 1, 2). 改用双核的 Fe₂(CO)₉, 该体系几乎没有催化活性(表 1, Entries 3, 4). 一个可能的原因是 Fe₂(CO)₉ 很难溶于有机溶剂, 即使在碱性的异丙醇溶剂中也不溶解. 当双核的羰基铁中引入环戊二烯基团时, 活性和 ee 值均有所提高(表 1, Entries 5, 6). 用三核的羰基铁簇合物 Fe₃(CO)₁₂ 的催化体系, 显示了低的活性, 但对映选择性高达 90% ee(表 1, Entries 7, 8). 当用三核铁阴离子羰基簇合物 [Et₃NH]⁺[HFe₃(CO)₁₁]⁻ 为催化剂, 该体系的转化率高达

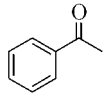
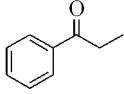
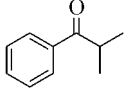
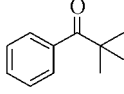
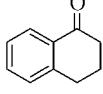
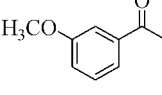
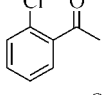
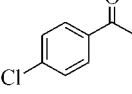
90%, 且对映选择性高达 72% ee(表 1, Entry 9). 综上所述, 单核、双核和三核羰基铁为催化剂的实验结果表明了三核的铁簇合物是催化苯丙酮不对称氢转移氢化的最佳体系.

2.2 手性胺膦 [Et₃NH]⁺[HFe₃(CO)₁₁]⁻ 体系催化芳香酮的不对称氢转移氢化

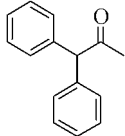
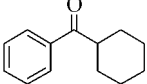
前已述及, 手性三核铁阴离子羰基簇合物 [Et₃NH]⁺[HFe₃(CO)₁₁]⁻ 催化体系对苯丙酮的不对称氢转移氢化显示了很高的催化活性和中等的对映选择性. 我们进而用 [Et₃NH]⁺[HFe₃(CO)₁₁]⁻/C₆P₂(NH)₂ 体系考察了一系列芳香酮的不对称氢转移氢化, 其结果列于表 2 中.

表 2 手性胺膦 [Et₃NH]⁺[HFe₃(CO)₁₁]⁻ 体系催化芳香酮的不对称氢转移氢化^a

Table 2 Asymmetric transfer hydrogenation of various aryl ketones catalyzed by chiral aminophosphine [Et₃NH]⁺[HFe₃(CO)₁₁]⁻ systems^a

Entry	Substrate	Ligand	Temp./ °C	Time/h	Alcohol		
					Yield ^b /%	ee ^c /%	Config. ^d
1		(S, S)-2	82	7	92	56	R
2		(R, R)-3	45	4.5	87	72	S
3		(R, R)-3	45	3	98	78	S
4		(S, S)-2	82	7	19	93	S
5		(S, S)-2	82	7	30	45	R
6		(S, S)-2	82	11	44	52	R
7		(S, S)-2	82	11	5	16	R
8		(S, S)-2	82	11	36	49	R

续表

Entry	Substrate	Ligand	Temp./ °C	Time/h	Alcohol		
					Yield ^b / %	ee ^c / %	Config. ^d
9		(<i>S,S</i>)-2	65	21	18	98	<i>S</i>
10		(<i>S,S</i>)-2	82	17	73	78	<i>S</i>

^a Reaction was carried out by using 0.1 mol/L solution of substrate in *i*-PrOH; $S^{\circ}C^{\circ}KOH=100:1:6$. ^b GLC analysis. ^c Capillary GLC analysis using a chiral Chromacel CP-cyodextrin- β -236-M-19 column (50 m). ^d Determined by comparison of the retention times of the enantiomers on the GLC traces with literature values.

从表 2 可知, 用手性胺膦三核铁阴离子羰基簇合物催化剂, 一系列芳香酮均可被还原成相应的手性醇, 其催化活性和对映选择性受芳香酮烷基基团的空间位阻和苯环取代基电子性能的影响. 随着烷基基团从甲基、乙基、异丙基到叔丁基依次增大, 对映选择性有很大提高(表 2, Entries 1~4). 其中, 苯基叔丁基酮的对映选择性高达 93% ee, 但由于其烷基基团空间位阻增大, 催化活性显著下降, 即使在 82 °C 下反应 7 h, 转化率仅为 19% (表 2, Entry 4). 并且其氢化产物的构型与手性配体构型一致, 均为 *S* 构型, 暗示了苯基叔丁基酮的氢化经历了不同的反应历程. 与苯丙酮相比, 四氢萘酮的转化率和 ee 值均较低(表 2, Entry 5). 当底物苯环上有电负性强的取代基时, 取代基在苯环的位置显著影响了催化活性和对映选择性. 当氯取代基在苯乙酮的邻位时, 其转化率和 ee 值都很低(表 2, Entry 7); 而氯取代基在苯环的对位时, 产物 ee 值提高到 49% (表 2, Entry 8). 具电子给予性的甲氧基在间位时, 其转化率及产物的 ee 值均比含氯取代基的底物高(表 2, Entries 6~8). 二芳基酮的转化率较低, 但 ee 值可高达 98% (表 2, Entry 9). 环己烷基苯基酮具有中等的转化率和 ee 值(表 2, Entry 10).

2.3 反应条件对不对称氢转移氢化反应的影响

2.3.1 反应温度的影响

用 $Fe_3(CO)_{12}/(R,R)$ -3 催化体系, 在反应温度为室温至 60 °C 的范围内, 研究了温度对苯基异丙基酮转移氢化的影响, 结果如图 2 所示.

随着反应温度升高, 转化率也逐渐提高, 而 ee 值基本没有变化, 均保持在 90% 左右. 因此, 对于 $Fe_3(CO)_{12}$ 催化体系, 可望通过适当提高反应温度, 进一步提高底物酮的转化率.

2.3.2 反应时间的影响

反应时间对苯乙酮氢化的影响如图 3 所示.

通常, 反应时间是影响不对称催化反应的重要因素. 反应时间延长, 转化率持续上升. 反应进行 7 h 以后, 转化率高达 83%. 但延长反应时间导致对映选择性损坏, 产物的 ee 值由反应初期的 79% 降低到 73%.

2.3.3 碱添加量对反应的影响

在异丙醇溶液中, 碱是不对称氢转移氢化的重要助催化剂. 不加碱时, 催化体系几乎没有活性. 图 4 列举了 KOH 添

加量对苯乙酮氢化的影响.

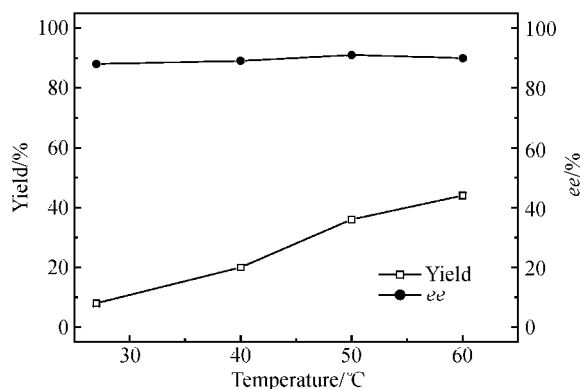


图 2 反应温度对苯基异丙基酮氢化的影响

Figure 2 The effect of temperature on asymmetric transfer hydrogenation of isopropyl phenyl ketone

Catalyst: $Fe_3(CO)_{12}/(R,R)$ -3; substrate: isopropyl phenyl ketone; substrate:catalyst:KOH=100:1:12 ($S^{\circ}C^{\circ}KOH$ molar ratio); reaction time: 7 h

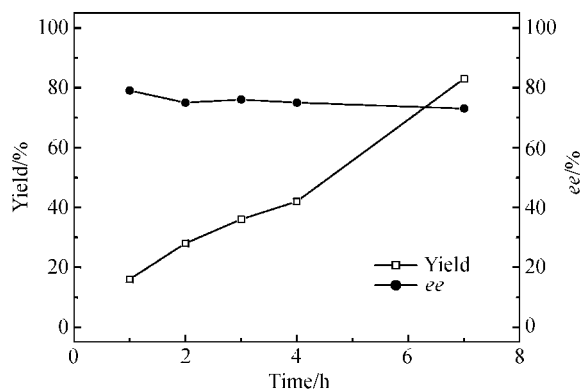


图 3 反应时间对不对称氢转移氢化的影响

Figure 3 The effect of reaction time on asymmetric transfer hydrogenation of acetophenone

Catalyst: $[Et_3NH][HF_3(CO)_{11}]/(S,S)$ -2; substrate: acetophenone; $S^{\circ}C^{\circ}KOH=100:1:6$; temperature: 82 °C

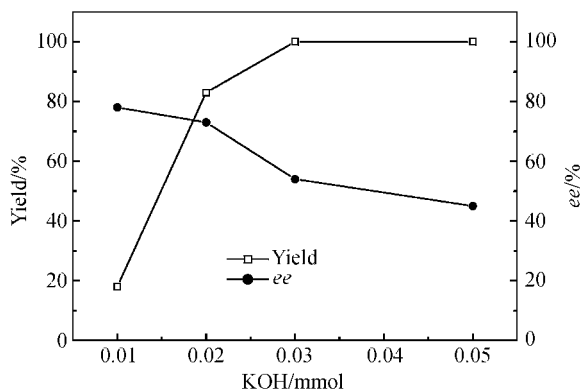


图4 碱量对不对称氢转移氢化反应的影响

Figure 4 The effect of addition of KOH on asymmetric transfer hydrogenation of acetophenone

Catalyst: $[\text{Et}_3\text{NH}][\text{HfE}_3(\text{CO})_{11}] / (S, S)\text{-2}$ substrate: acetophenone; temperature: $82\text{ }^\circ\text{C}$; S : C = 100 : 1; reaction time: 7 h

当 KOH 的添加量由 0.01 mmol 增加到 0.02 mmol 时, 苯乙酮的转化率由 18% 提高到 83%, 继续增加到 0.03 mmol, 反应 7 h 后, 反应则已完成. 然而随着碱量的增加, 产物的 ee 值迅速下降, 从原来的 80% 下降到 40% 左右. 因此, 当碱的添加量为 0.02 mmol 时可以得到最佳结果, 其转化率和对映选择性可分别高达 83% 和 73% ee.

2.4 反应机理研究

本研究用手性双胺双膦配体分别与单核、双核和三核羰基铁络合物组合的催化体系, 实现了多种前手性芳香酮不对称氢转移氢化, 生成相应的手性醇. 其中, 手性三核羰基铁体系的催化效果最佳. 产生这种结果的可能是: 在催化反应过程中, 手性催化剂对底物芳香酮的络合活化是关键步骤之一. 由于芳香酮是弱的配体, 较难被单核的活性金属中心络合活化, 导致催化活性和对映选择性低. 而用三核的羰基铁簇合物时, 在反应过程中, 簇合物中相邻的铁原子间可能发挥协同作用, 共同参与对底物芳香酮的络合活化, 因而显示好的催化效果. 但在大多数场合, 金属原子簇催化剂在反应的过程中, 往往分解成金属簇碎片或单核络合物. 为了弄清这种情况, 我们研究了苯乙酮不对称催化氢化过程中, 手性 $(S, S)\text{-1}/\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}$ 的红外光谱, 如图 5 所示.

由图 5 可知, 测定的三核羰基铁的特征峰为 2049 和 1901 cm^{-1} (图 5, a), 与文献报道的一致^[23]. 但当添加反应助催化剂 KOH 后, 原来的 $\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}$ 特征谱峰消失, 出现了新的谱峰 (图 5, b). 在催化体系添加手性配体 $(S, S)\text{-1}$, 进而添加底物苯乙酮后, 该谱峰逐渐增强 (图 5, c, d). 即使反应进行 4 h 后, 其特征峰 2075 (m), 1969 (s), 1941 (m) 和 1902 (s) cm^{-1} 基本保持不变 (图 5, e), 且与三核羰基铁阴离子的特征峰相吻合^[23]. 根据这些实验结果, 我们推测三核羰基铁簇合物在催化反应的过程中, 保持原子簇骨骼不变, 三核铁金属原子间的协同效应发挥催化活性中心的作用.

上述研究结果为我们开发新的手性催化体系提供了有价值的启示, 手性配体与金属原子簇合物的现场组合的体

系, 可以作为不对称氢转移氢化的催化剂, 并且在某些场合中, 可能比用单核的手性金属络合物体系更有效.

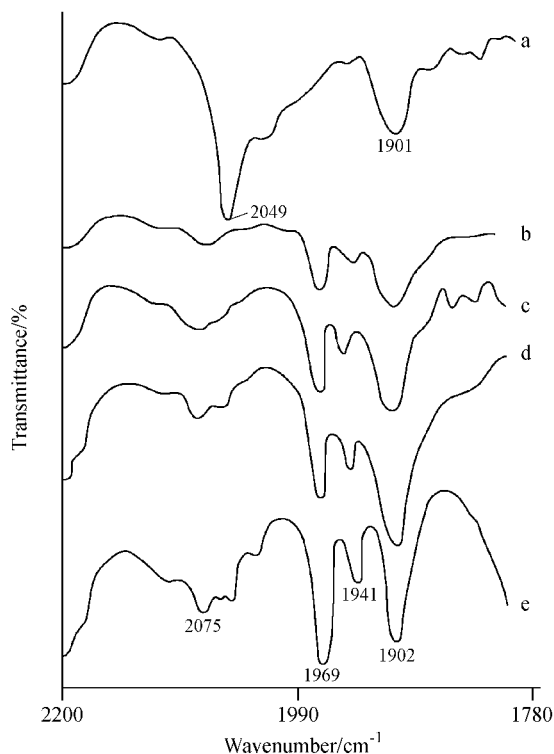


图5 $\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}$ 催化体系的现场红外光谱图

Figure 5 IR spectra (in CaF_2) derived from (a) $\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}$ in *i*-PrOH, (b) after the addition of KOH/*i*-PrOH to $\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}$ in *i*-PrOH for 10 min, (c) after the addition of $(S, S)\text{-1}$ to $\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}/i\text{-PrOK}$ in *i*-PrOH for 45 min, (d) after the addition of acetophenone to $\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}/i\text{-PrOK}/(S, S)\text{-1}$ in *i*-PrOH for 2 h and (e) after the addition of acetophenone to $\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}/i\text{-PrOK}/(S, S)\text{-1}$ in *i*-PrOH for 4 h

本文为“庆贺蔡启瑞教授九十华诞暨执教五十八年”征文

References

- Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, John Wiley, New York, **1994**, pp. 1~82.
- Takaya, H.; Noyori, R. *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Ed.: Ojima, I., VCH, Berlin, **1993**, pp. 20~30.
- Noyori, R.; Hashiguchi, S. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 97.
- Palmer, M. J.; Wills, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2045.
- Blaser, H. U.; Malan, C.; Pugin, B.; Spindler, F.; Steiner, F.; Steiner, H.; Studer, M. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 103.
- Burk, M. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 363.
- Blaser, H. U.; Brieden, W.; Pugin, B.; Spindler, F.; Studer, A.; Togni, A. *Top. Catal.* **2002**, *19*, 3.

- 8 Reetz M. T.; Gosberg A.; Goddard, R.; Kyung, S. H. *Chem. Commun.* **1998**, 2077.
- 9 Hashiguchi S.; Fujii A.; Takehara J.; Ikaiya T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7562.
- 10 Fujii A.; Hashiguchi S.; Uematsu N.; Ikaiya T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2521.
- 11 Murata K.; Ikaiya T.; Noyori, R. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2186.
- 12 Touchard, F.; Bernard M.; Fache, F.; Delbecq, F.; Guiral, V.; Sautet, P.; Lemaire, M. *J. Organomet. Chem.* **1998**, *567*, 133.
- 13 Newkome, G. R. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2067.
- 14 Jiang, Y.; Zhu, Q.; Zhang, X. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 215.
- 15 Sablong R.; Osborn, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4937.
- 16 Rahmouni N.; Osborn, J. A.; Cian, A. D.; Fischer, J.; Ezzamarty, A. *Organometallics* **1998**, *17*, 2470.
- 17 Trost B. M.; Patterson, D. E. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1339.
- 18 Kless, A.; Kadyrov, R.; Borner, A.; Holz J.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4601.
- 19 Gao, J. X.; Ikaiya, T.; Noyori, R. *Organometallics* **1996**, *15*, 1087.
- 20 Gao, J. X.; Zhang, H.; Yi, X. D.; Xu, P. P.; Tang, C. L.; Wan, H. L.; Tsai, K. R.; Ikaiya, T. *Chirality* **2000**, *12*, 383.
- 21 Zhang, H.; Yang, C. B.; Li, Y. Y.; Dong, Z. R.; Gao, J. X.; Nakamura H.; Murata K.; Ikaiya, T. *Chem. Commun.* **2003**, (1), 142.
- 22 Tang, C. L.; Li, Y. Y.; Pan, E. D.; Zhang, H.; Zhou, Z. H.; Gao, J. X. *Acta Chim. Sinica* **2001**, *59*, 1831 (in Chinese).
(唐纯良, 李岩云, 潘恩德, 章慧, 周朝晖, 高景星, 化学学报, **2001**, *59*, 1831.)
- 23 Henry, F.; Holtzclow, J. R. *Inorganic Synthesis*, Vol. 8 John Wiley & Sons New York, London, **1966** pp. 146~148.

(A0403292 LU, Y. J.; ZHENG, G. C.)