

文章编号: 1001-3555(2011) 01-0090-07

手性铁催化体系在不对称催化中的应用研究

李岩云^{1*}, 李奇¹, 陈建珊², 高景星¹

(1 厦门大学 固体表面物理化学国家重点实验室 醇醚酯化工清洁生产国家工程实验室 化学化工学院化学系, 福建 厦门 361005

2 中国科学院 福建物质结构研究所, 福建 福州 350002)

摘要: 本文介绍了手性铁催化体系在酮及亚胺的不对称还原、烯烃及硫醚的不对称氧化、不对称环加成、不对称环丙烷化以及不对称 Friedel-Crafts 烷基化等反应中的应用。

关键词: 手性铁催化剂; 不对称还原; 不对称氧化; 不对称环加成; 不对称环丙烷化

中图分类号: O643.32 文献标识码: A

手性化合物在医药、农药等领域有着广泛的应用, 因此如何能够高产率、高光学纯度、低成本低能耗地获得手性化合物是化学家研究的重要课题。其中, 过渡金属催化的不对称催化反应是最经济、最有效的途径之一。它仅用少量的手性催化剂就能得到大量光学活性物质, 因而是绿色环保的“原子经济反应”。在能源与环境问题日益严重的今天, 发展优秀的手性催化体系及高效的不对称催化反应具有非常重要的意义。

在不对称催化反应中, 研究较多的一般为钨、铑、铱催化体系, 但这类金属催化剂价格昂贵而且有毒, 既不经济也不环保。铁在自然界中的分布极为广泛, 是地壳中含量位居第二的金属元素。近年来研究表明, 铁催化剂成本低廉而且绿色无毒, 被广泛用于多种催化过程^[1-4]。

最早报道的手性铁催化剂为 1983 年 Groves 等用于催化烯烃不对称环氧化的手性卟啉-铁络合物^[5]。在之后的二十多年间, 手性铁催化剂被用于不对称 Diels-Alder 反应、不对称氧化、不对称还原和不对称环丙烷化等。但是与其它过渡金属相比, 不对称催化反应中手性铁催化剂的研究仍不多见。本文介绍了手性铁催化体系在不对称催化反应中的应用。关于二茂铁类手性配体在不对称催化反应中的应用已有详尽的综述论文^[6-7], 在此不作重复介绍。

1 不对称还原反应

1.1 酮的不对称转移氢化反应

前手性酮的不对称还原是一个非常重要的反

应, 其产物手性醇是合成许多医药、农药、香料的重要中间体。目前研究的酮类不对称还原, 包括不对称氢化和不对称转移氢化反应(图 1), 大多使用钨、铑、铱等贵金属催化剂, 但是由于钨络合物价格相对昂贵, 近年来一些研究者纷纷把目光投向价格便宜、安全无毒的铁系催化剂。

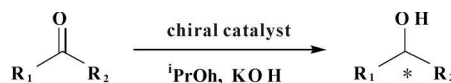


图 1 酮的不对称转移氢化反应

Fig 1 Asymmetric transfer hydrogenation of ketones

高景星等较早报道了 $[Et_3NH][HFe_3(CO)_{11}]$ 、 $[Fe(C_5H_5)(CO)_2]_2$ 、 $[Fe_3(C_5H_5)I(CO)_2]$ 以及 $[Fe_3(CO)_{12}]$ 等不同铁簇合物作为催化剂的前体用于多种芳香酮的不对称转移氢化反应^[8]。当三核的铁簇合物 $[Et_3NH][HFe_3(CO)_{11}]$ 与手性双胺双膦配体 2 原位生成的催化体系用于芳香酮的不对称转移氢化反应, 对映选择性最高可达到 98% ee(表 1, 序号 5)。

在此基础上, Morris 的研究小组做出了很好的结果^[9-12]。他们找到了一条简便而且经济的模板合成路线, 制备出手性双胺双膦铁络合物 3 并将其用于酮的不对称还原反应, 获得了很好的结果, 对映选择性高达 99% ee, 室温下 TOF 值高达 $5000 h^{-1}$ 。

1.2 亚胺的不对称转移氢化反应

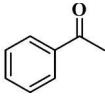
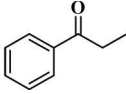
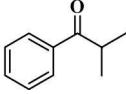
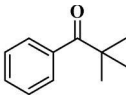
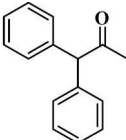
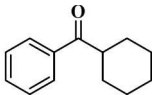
手性胺作为多种医药、农药的中间体, 在制药工业中有着重要的应用。手性亚胺的不对称还原是获得手性胺最直接、最有效的方法。然而, 这一看似简

收稿日期: 2010-06-12 修回日期: 2010-09-16

基金项目: 国家自然科学基金 (No. 20423002, 20703034); 福建省自然科学基金 (No. 2008J0235)。

作者简介: 李岩云, 女, 1973 年 7 月出生, 博士, 副教授, 硕士生导师。E-mail: cathyua@xmu.edu.cn

表 1 手性胺膦 $[E_t_3NH][HFe_3(CO)_{11}]$ 体系催化芳香酮的不对称转移氢化^aTable 1 Asymmetric transfer hydrogenation of ketones catalyzed by chiral aminophosphine ligand / $[E_t_3NH][HFe_3(CO)_{11}]$ system

Entry	Substrate	Temp / $^{\circ}C$	Time/h	Alcohols	
				Conv /%	Ee/%
1		82	7	92	56
2		45	4.5	87	72
3		45	3	98	78
4		82	7	19	93
5		65	21	18	98
6		82	17	73	78

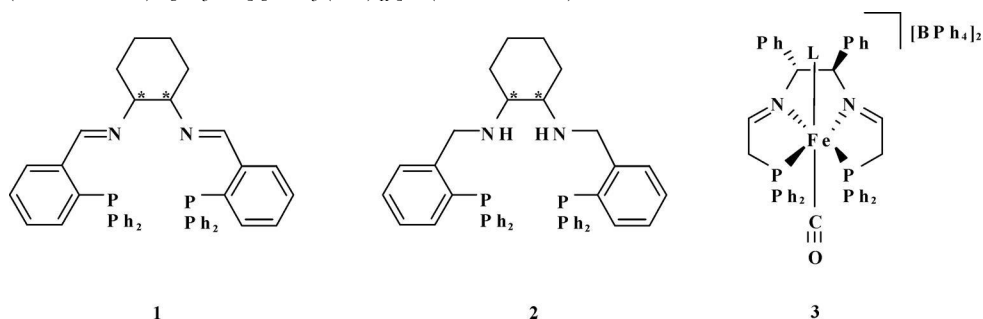
^a(*R, R*)-**2** (0.0026 mmol), $[E_t_3NH][HFe_3(CO)_{11}]$: (0.0025 mmol), ⁱPrOH: 5 mL, S/C/KOH = 100:1:6

图 2 手性胺膦配体及手性胺膦-铁络合物

Fig. 2 Chiral aminophosphine ligands and chiral aminophosphine iron complexes

单的反应却极具挑战性^[13]. 许多能够成功用于烯烃及酮类对映选择性还原的手性催化剂, 对于前手性亚胺的不对称还原则显得无能为力. 与前手性烯烃及酮类不对称还原取得的巨大成就相比, 前手性亚胺不对称还原的研究进展相当有限. 应用于此领域的手性催化剂多为 Ru, Rh, Pd, Ti 等过渡金属催化

体系. 最近, Beller 等将手性双亚胺双膦配体 **1** 与三核铁簇合物 $[E_t_3NH][HFe_3(CO)_{11}]$ 原位生成的催化体系用于十几种前手性亚胺的不对称转移氢化反应^[14] (图 3). 在温和条件下, 获得了很高的活性和对映选择性 (98% ee). 这是手性铁催化体系用于前手性亚胺不对称还原的第一个成功的例子.

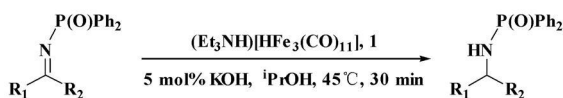


图 3 亚胺的不对称转移氢化反应

Fig. 3 Asymmetric transfer hydrogenation of imines

1.3 酮的不对称氢硅烷化反应

除了前手性酮的不对称还原之外, 碳-碳键和碳-杂原子的不对称氢硅烷化反应也以其条件温和及操作简便倍受人们关注^[15]. 对于前手性酮的不对称氢硅烷化反应, 为人熟知的多为钨、铈、铱等贵金属^[16-20], 而对铁催化剂体系的研究为数甚少. Nishiyama等将手性多齿含氮配体-铁催化剂体系首先用于芳香酮的不对称氢硅烷化反应, 获得了 79% ee^[21]. Gade等合成了一系列手性多齿含氮配体, 并制备了相应的手性铁络合物^[22]. 将其应用于包括脂肪酮在内多种酮的不对称氢硅烷化反应, ee 值最高可达 93%.

在此领域成功的例子是 Beller等开发的手性铁催化体系^[23, 24]. 在考察了多个手性配体及铁络合物之后, 发现 $\text{Fe}(\text{OAc})_2 / (\text{S}, \text{S})\text{-Me-Duphos}$ 体系能给出最佳的转化率和対映选择性. 以 $(\text{EtO})_2\text{MeSiH}$ 或 PMHS 作为硅烷化试剂, 四氢呋喃作为溶剂, 该催化体系能够有效实现一系列芳香酮的不对称氢硅烷化反应(图 4). 对于烷基取代的苯乙酮, 能获得 67~82% ee. 研究发现, 该反应的対映选择性与芳环上取代基的电子性质有关, 给电子基团一般能得到较好的対映选择性. 值得关注的是, 对于空间位阻大的芳香酮, 如 2,4,6-三甲基苯乙酮和 2,3,4,5,6-五甲基苯乙酮等能够得到 99% ee 的対映选择性, 这是目前铁催化的不对称氢硅烷化反应最好的结果. 对于难以进行的二烷基酮的不对称氢硅烷化反应, 如环己基甲基酮, 也能够得到 45% ee. 这一结果优于之前报道的钨、铈催化体系(分别为 43% ee 和 23% ee)^[19, 25]. 但是该催化体系的活性还有待于进一步提高.

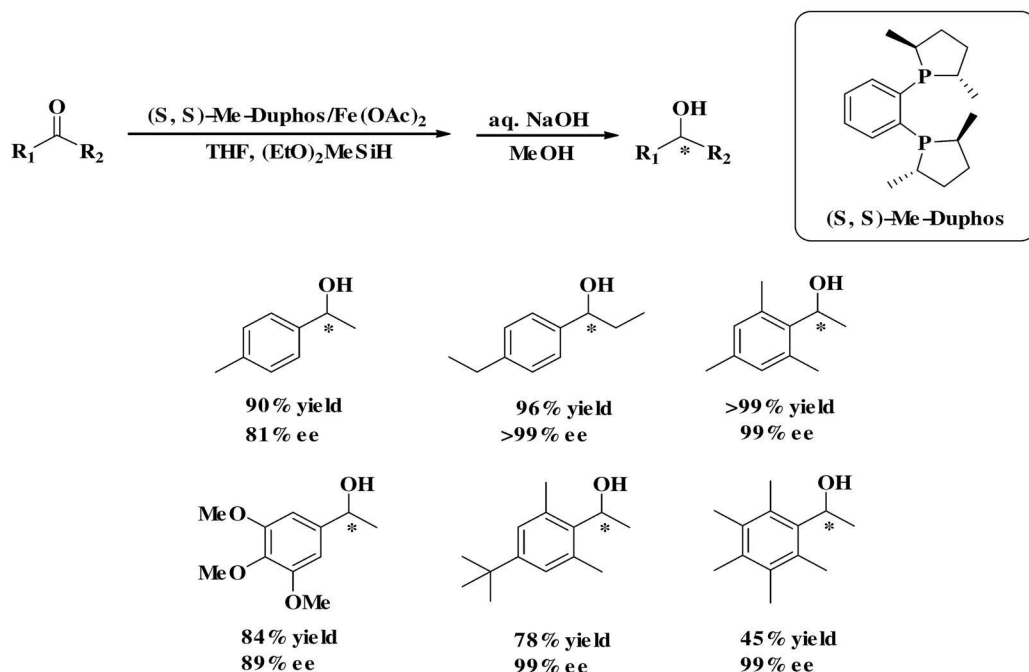


图 4 酮的不对称氢硅烷化反应

Fig. 4 Enantioselective hydrosilylation of ketones

2 不对称氧化反应

2.1 烯烃的不对称氧化反应

光学活性的环氧化物作为合成许多药物和天然产物的重要中间体和构成不对称碳碳键的重要手性元, 通过选择性开环和官能团转化等反应, 可以合

成许多有价值的手性化合物和天然产物^[26]. 烯烃的不对称环氧化反应是合成手性环氧化合物的重要方法. 用于不对称环氧化反应的铁系催化剂研究较多的是卟啉-铁络合物^[27]. Rose等将手性联萘修饰的卟啉-铁催化剂用于末端烯烃的不对称环氧化反应^[28, 29], 获得了 90% ee. 但这类反应中手性卟啉

配体合成困难, 而且作为氧化剂的亚碘酰苯不够稳定. 程青芳等报道了龙脑基 β -二酮铁络合物 $[\text{Fe}(\text{dm})_3]$ 用于苯乙烯衍生物的环氧化反应, 但是需要加入过量的 2-乙基丁醛, 而且溶剂为二氯乙烷^[30].

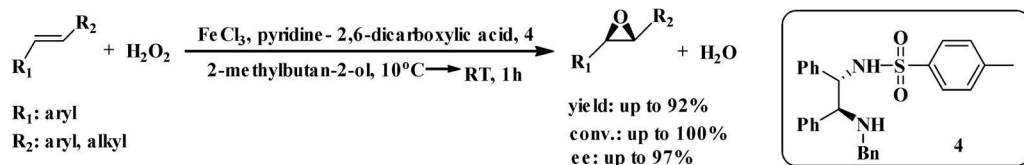


图 5 烯烃的不对称环氧化反应

Fig 5 Asymmetric epoxidation of olefins

Suzuki 等将手性铁络合物用于烯烃的不对称双羟基化反应, 获得了很好的结果^[34]. 将合成的手性四氮配体与等量 $\text{Fe}(\text{OTf})_2 \cdot 2\text{NCE}$ 在氮气气氛下于 CH_2Cl_2 中进行反应, 能够制得相应的手性铁络合物. 以 H_2O_2 为氧化剂, 该手性铁络合物能有效催化一系列烯烃的不对称双羟基化反应. 对于富电子的顺式二取代烯烃, 如顺-2-庚烯和顺-4-辛烯, 对映选择性分别高达 97% ee 和 96% ee.

2 硫醚的不对称氧化反应

手性亚砷化合物具有重要的应用价值, 能够作为手性配体、手性助剂及多种手性药物的中间体^[35]. 手性亚砷的合成方法主要有生物方法和化学方法, 其中硫醚的不对称氧化是获得高光学纯度

在不对称环氧化反应中, H_2O_2 是一种较为理想的氧化剂, 因为它不仅价格便宜而且环境友好^[31]. 成功的例子是 Beller 等用 H_2O_2 作为氧化剂, 高对映选择性地实现了芳香烯烃的不对称环氧化反应^[32-33], ee 值高达 97% (图 5).

亚砷的重要途径. 用于硫醚不对称氧化反应的催化剂大多为手性钛、锰、钒催化体系. 早期也有手性铁催化体系用于硫醚的不对称氧化反应, 但其对映选择性一般不高^[36-40]. Bohm 等报道了将手性希夫碱配体 $[\text{Fe}(\text{acac})_3]$ 与原位生成的催化体系应用于硫醚的不对称氧化反应^[41-42]. 以 CH_2Cl_2 为溶剂, H_2O_2 为氧化剂, 产物的 ee 值最高达到 90% (图 6), 但该催化体系的活性仍有待于进一步提高. Katsuki 等报道了水溶液中 Salan-Fe 络合物催化硫醚的不对称氧化反应^[43]. 以水作为溶剂, H_2O_2 作为氧化剂, 能够高手性效率地实现一系列硫醚的不对称氧化, 对映选择性高达 96% ee. 另外, 主产物亚砷的深度氧化能够得到有效控制.

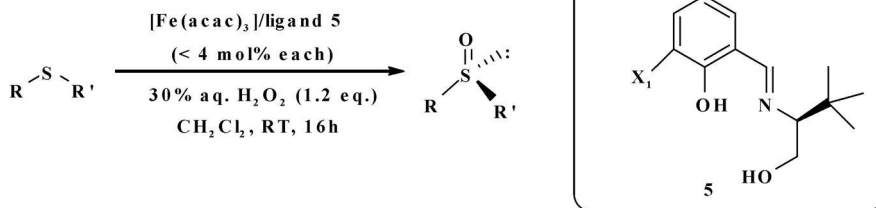


图 6 硫醚的不对称氧化反应

Fig 6 Asymmetric oxidation of sulfides

3 不对称环加成反应

由过渡金属催化的不饱和分子间的环加成反应是获得环状化合物的一个非常有效的方法^[44-45], 手性铁催化体系也被成功用于不对称环加成反应中. 此领域第一个例子是由 Corey 等报道的不对称 Diels-Alder 反应^[46-47] (图 7). 应用 FeCl_2 与手性配体 6 原位生成的催化体系, 反应能够顺利进行,

产率为 95%, endo/exo 为 96:4, 对映选择性为 82% ee.

最好的结果来自于 Kanemasa 等报道的由手性配体 7 与 $\text{Fe}(\text{CD}_4)_2$ 组成的催化体系^[48-49], endo/exo 高达 99:1, 对映选择性为 98% ee.

Kündig 等开发了一类成功用于不对称环加成反应的手性铁催化剂 8. 在 5% 的 $[\text{8}]^+ \text{BF}_4^-$ 存在下, 二烯与丙烯醛发生不对称 Diels-Alder 反应能够获

得很好的产率^[50-52], 非对映选择性最高达 100%, 对映选择性大于 99% ee 此外, Kundig 等还将手性铁催化剂 $[8]^+ \text{SbF}_6^-$ 用于催化不对称 1,3-

偶极环加成反应^[53] (图 8), 产率最高达 92%, 对映选择性最高达 96% ee. 此类催化剂的不足之处是活性不高.

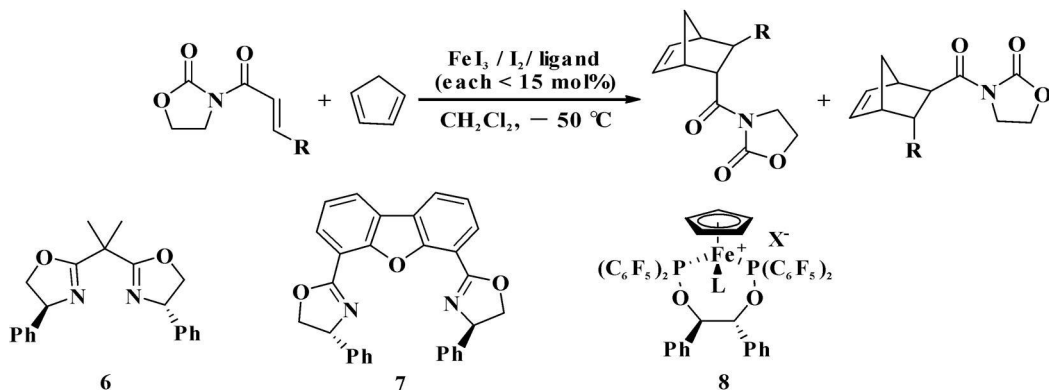


图 7 铁催化的不对称 Diels-Alder 反应

Fig 7 Iron-catalyzed asymmetric Diels-Alder reactions

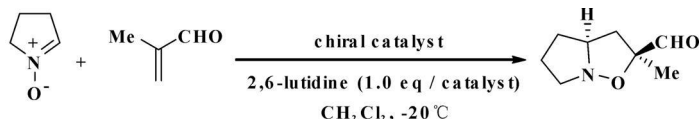


图 8 铁催化的不对称 1,3-偶极环加成反应

Fig 8 Iron-catalyzed asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition reactions

4 不对称环丙烷化反应

Gross 等较早将手性卟啉-铁体系用于苯乙烯的不对称环丙烷化反应^[54]. 以 CH_2Cl_2 为溶剂, 室温下反应 24h, 产物的反顺比为 6:6. 其中反式构型的 ee 值为 15%, 顺式构型的 ee 值为 23%. Kwong 等则合成了一系列手性三吡啶-铁络合物, 并对其进行了 X 射线晶体结构分析^[55]. 将其用于苯乙烯的

不对称环丙烷化反应, 以 CH_2Cl_2 为溶剂, 50°C 下反应 24h, 产率为 65%, 化学选择性为 7.9, 产物的反顺比为 65:35. 其中反式构型的 ee 值为 63%, 顺式构型的 ee 值为 67% (图 9). Woo 等合成了 3 种手性四氮大环配体, 进而制备了相应的手性铁络合物^[56]. 将该手性铁络合物及手性手性卟啉-铁络合物用于苯乙烯的不对称环丙烷化反应, 获得了好的产率和高的反顺比, 对映选择性达到 79% ee.

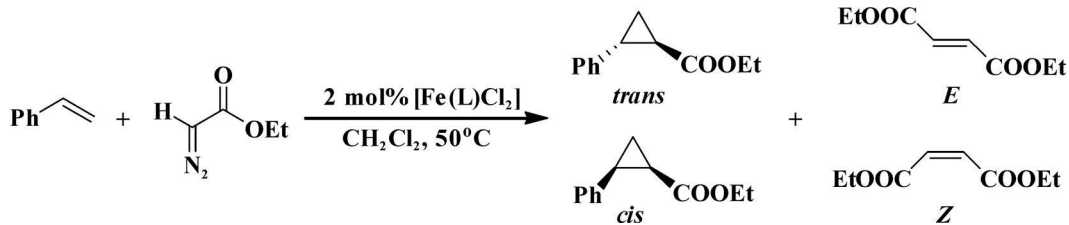


图 9 苯乙烯的不对称环丙烷化反应

Fig 9 Asymmetric cyclopropanation of styrene

5 不对称 Friedel-Crafts 烷基化反应

夏春谷等将手性磷酸与 FeCl_3 组成的协同催化体系用于吲哚与 β -芳基- α' -羟基不饱和酮的不对称 Friedel-Crafts 烷基化反应取得了很好的结果^[57], 产率达到 90% 以上, 对映选择性达到 91% ee (图 10). 在该催化体系中既有活化反应的路易

斯酸活性位点, 又有活化亲核试剂的布朗斯特碱性位点, 通过引入手性磷酸将所有反应物固定在同一手性环境中. 此外催化体系中还存在游离的质子源能加速反应的进行. ESMS 研究表明, 催化活性物种磷酸铁 (III) 盐的生成是获得高活性和高对映选择性的原因.

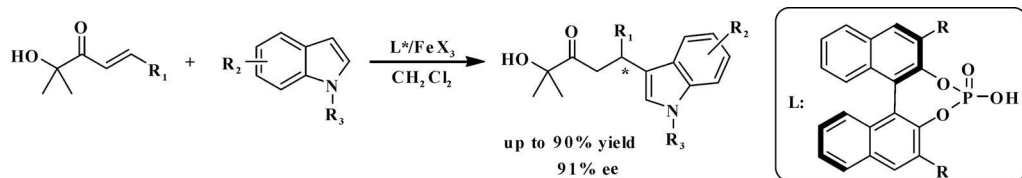


图 10 不对称 Friedel-Crafts 烷基化反应

Fig. 10 Iron-catalyzed enantioselective Friedel-Crafts alkylation

6 结论与展望

在不对称催化反应的研究中, 人们往往更多地关注其产率和对映选择性. 事实上, 对于有应用前景的不对称催化反应而言, 反应过程的可操作性、经济成本、安全环保等方面的因素也不容忽视. 因此, 手性催化剂中心金属的选择尤其重要. 相对于手性钪、铈、铈等催化体系而言, 手性铁催化剂的研究才刚刚起步. 但是由于铁催化剂具有来源广泛、成本低廉、安全无毒等诸多优点, 使得其存在相当广阔的研究空间. 手性铁催化剂在不对称催化反应中应用范围有待进一步拓宽, 其催化活性和对映选择性有待进一步提高, 相关的反应机理也有待深入研究. 相信未来将会有更多优秀的手性铁催化剂被研究、开发和应用用于更多类型的不对称催化反应.

参考文献:

- [1] Bohm C, Legros J, Le Pailh J *et al*. *Chem. Rev.* [J]. 2004, **104**: 6 217– 6 254
- [2] Enthaler S, Junge K, Beller M. *Angew. Chem. Int. Ed.* [J]. 2008, **47**: 3 317– 3 321
- [3] Correa A, Manchado O G, Bohm C. *Chem. Soc. Rev.* [J]. 2008, **37**: 1 108– 1 117
- [4] Sherry B D, Furstner A. *Acc. Chem. Res.* [J]. 2008, **41**: 1 500– 1 511
- [5] Groves J T, Myers R S. *J. Am. Chem. Soc.* [J]. 1983, **105**: 5 791– 5 796
- [6] Dai L X, Tu T, You S L. *et al*. *Acc. Chem. Res.* [J]. 2003, **36**: 659– 667
- [7] Colacot T J. *Chem. Rev.* [J]. 2003, **103**: 3 101– 3 118
- [8] Chen J S (陈建珊), Chen L L (陈玲玲), Xing Y (邢雁), *et al*. *Acta Chimica Sinica* (化学学报) [J]. 2004, **62**: 1 745– 1 750
- [9] Morris R H. *Chem. Soc. Rev.* [J]. 2009, **38**: 2 282– 2 291
- [10] Mkhailine A A, Lough A J, Morris R H. *J. Am. Chem. Soc.* [J]. 2009, **131**: 1 394– 1 395
- [11] Meyer N, Lough A J, Morris R H. *Chem. Eur. J.* [J]. 2009, **15**: 5 605– 5 610
- [12] Suñer S, Freutel F, Lough A J *et al*. *Angew. Chem. Int. Ed.* [J]. 2008, **47**: 940– 943
- [13] Tang W, Zhang X. *Chem. Rev.* [J]. 2003, **103**: 3 029– 3 069
- [14] Zhou S, Fleischer S, Junge K, *et al*. *Angew. Chem. Int. Ed.* [J]. 2010, **49**: 8 121– 8 125
- [15] Nishiyama H. *Comprehensive Asymmetric Catalysis* [M]. (Eds: Jacobsen E N, Pfaltz A, Yamamoto H), Springer New York, 1999.
- [16] Tao B, Fu G C. *Angew. Chem. Int. Ed.* [J]. 2002, **41**: 3 892– 3 894
- [17] César V, Gade L H, Bellon-Lapontaz S. *Angew. Chem. Int. Ed.* [J]. 2004, **43**: 1 014– 1 017
- [18] Zhu G, Terry M, Zhang X. *J. Organomet. Chem.* [J]. 1997, **547**: 97– 101
- [19] Nishibayashi Y, Takei I, Uemura S, *et al*. *Organometallics* [J]. 1998, **17**: 3 420– 3 422
- [20] Chinese A R, Crabtree R H. *Organometallics* [J]. 2005, **24**: 4 432– 4 436
- [21] Nishiyama H, Funata A. *Chem. Commun.* [J]. 2007, 760– 762
- [22] Langlotz B K, Wadepluh H, Gade L H. *Angew. Chem. Int. Ed.* [J]. 2008, **47**: 4 670– 4 674
- [23] Shaikh N S, Junge K, Beller M. *Org. Lett.* [J]. 2007, **9**: 5 429– 5 432
- [24] Shaikh N S, Enthaler S, Junge K, *et al*. *Angew. Chem. Int. Ed.* [J]. 2008, **47**: 2 497– 2 501
- [25] Yun J, Buchwald S L. *J. Am. Chem. Soc.* [J]. 1999, **121**: 5 640– 5 644
- [26] Lin G Q (林国强), Chen Y Q (陈耀全), Chen X Z (陈新滋), *et al*. *Chiral Synthesis Asymmetric Reaction and Its Application* (手性合成—不对称反应及其应用) [M]. Beijing Science Press (北京: 科学出版社) 2000, 159
- [27] Rose E, Andriolletti B, Zrig S, *et al*. *Chem. Soc. Rev.* [J]. 2005, **34**: 573– 583
- [28] Rose E, Ren Q Z, Andriolletti B. *Chem. Eur. J.* [J].

- 2004, **10** 224–230
- [29] Ren Q Z, Rose E, Andrioletti B, *et al Acta Chimica Sinica* (化学学报) [J]. 2006 **64**(24): 2447–2455
- [30] Cheng Q F (程青芳), Xu X Y (许兴友), Li S A (李树安), *et al Acta Chimica Sinica* (化学学报) [J]. 2006 **64** 1916–1920
- [31] Arends I W C E. *Angew. Chem. Int. Ed.* [J]. 2006 **45** 6250–6252
- [32] Gehalcha F G, Bitterlich B, Anikumar G, *et al Angew. Chem. Int. Ed.* [J]. 2007, **46** 7293–7296
- [33] Gehalcha F G, Anikumar G, Tse M K, *et al Chem. Eur. J.* [J]. 2008, **14** 7687–7698
- [34] Suzuki K, Oldenbug P D, Que, Jr L. *Angew. Chem. Int. Ed.* [J]. 2008, **47**: 1887–1889
- [35] Fernández J Khär N. *Chem. Rev.* [J]. 2003, **103** 3651–3705
- [36] Nauta Y, Tani F, Manuyama K. *Tetrahedron Asymmetry* [J]. 1991, **2** 533–542
- [37] Chiang L C, Konishi K, Aila T, *et al J. Chem. Soc. Chem. Commun.* [J]. 1992 254–256
- [38] Zhou Q L, Chen K C, Zhu Z H. *J. Mol. Catal.* [J]. 1992, **72** 59–65
- [39] DubocToia C, Menage S, Lambeaux C, *et al Tetrahedron Lett* [J]. 1997, **38** 3727–3730
- [40] Mekmouche Y, Hummel H, Ho R Y N, *et al Chem. Eur. J.* [J]. 2002, **8** 1196–1204
- [41] Legros J Bohn C. *Angew. Chem. Int. Ed.* [J]. 2003 **42** 5487–5489
- [42] Legros J Bohn C. *Chem. Eur. J.* [J]. 2005, **11** 1086–1092
- [43] Egan i H, Katsuki T. *Synlett* [J]. 2008 **10** 1543–1546
- [44] Ojima I Tzanioudaki M, Li Z, *et al Chem. Rev* [J]. 1996 **96** 635–662
- [45] Lautens M, Kite W, Tam W. *Chem. Rev.* [J]. 1996 **96** 49–92
- [46] Corey E J, Ishihara K. *Tetrahedron Lett* [J]. 1992, **33** 6807–6810
- [47] Corey E J, Inai N, Zhang H Y. *J. Am. Chem. Soc* [J]. 1991, **113** 728–729
- [48] Kanemasa S, Oderaotshi Y, Yanamoto H, *et al J. Org. Chem.* [J]. 1997, **62** 6454–6455
- [49] Kanemasa S, Odemotshi Y, Sakaguchi S, *et al J. Am. Chem. Soc* [J]. 1998, **120** 3074–3088
- [50] Kündig E P, Bourdin B, Bernardelli G. *Angew. Chem., Int. Ed.* [J]. 1994, **33** 1856–1858
- [51] Bruin M E, Kündig E P. *Chem. Commun* [J]. 1998, 2635–2636
- [52] Kündig E P, Saudan C M, Vion F. *Adv. Synth. Catal* [J]. 2001, **343** 51–56
- [53] Vion F, Bernardelli G, Kündig E P. *J. Am. Chem. Soc* [J]. 2002, **124** 4968–4969
- [54] Gross Z, Galili N, Simkhovich L. *Tetrahedron Letters* [J]. 1999, **40** 1571–1574
- [55] Yeung C T, Sham K C, Lee W S, *et al Inorganica Chimica Acta* [J]. 2009, **362** 3267–3273
- [56] Du G, Andrioletti B, Rose E, *et al Organometallics* [J]. 2002, **21**: 4490–4495
- [57] Yang L, Zhu Q, Guo S, *et al Chem. Eur. J.* [J]. 2010, **16** 1638–1645