

Ru-BDPX-DPEN 催化芳香酮的不对称氢化反应

陶明¹, 熊伟¹, 陈华², 李贤均²

(1. 西昌学院 生化系, 四川 西昌 615022; 2. 四川大学 化学学院有机金属络合催化研究所, 四川 成都 610064)

摘要: 设计合成了一种新型的钌-双膦-手性二胺三元配合物 $\text{RuCl}_2(\text{BDPX})[(S,S)\text{-DPEN}]$ [BDPX = 邻-二(二苯基膦)甲苯, DPEN = 1, 2-二苯基乙二胺]。利用此配合物作催化剂催化了苯乙酮和几种取代苯乙酮的不对称氢化反应; 考察了多种因素对苯乙酮不对称氢化反应的转化率和 ee 值的影响。结果表明, 此配合物对苯乙酮进行不对称氢化反应具有良好的催化性能和较高的对映选择性, 在优化的条件下, 当苯乙酮、配合物的摩尔比为 20000 : 1 时, 其不对称氢化反应的转化率可达到 100%, 其 ee 值可达到 59.0%; 对取代苯乙酮的不对称氢化反应也具有一定的催化活性和中等的对映选择性。

关键词: $\text{RuCl}_2(\text{BDPX})[(S,S)\text{-DPEN}]$; 不对称氢化; 苯乙酮

中图分类号: O643.32

文献标识码: A

手性是自然界普遍存在的现象。如自然界存在的糖类、氨基酸、蛋白质等都是手性物质, 许多药物、食品添加剂、生长素等也是手性化合物。所以手性化合物在生命活动中起着非常重要的作用。因此, 光学纯化合物的获得是非常重要的。在过去很长一段时间内, 光学纯化合物一般通过生物、酶或化学拆分等手段得到。近年来随着新的合成方法的出现, 人们已能通过不对称合成的方法直接得到光学纯的化合物。在各种不对称合成反应中, 不对称催化反应是获得光学纯化合物的最有效、最有经济价值的方法之一^[1], 因而成为当前有机化学和催化化学的一个前沿领域。

潜手性酮的不对称催化氢化合成光学活性的醇是不对称催化反应的一个重要方面。对于功能团化的酮, 可用手性膦配体与过渡金属形成的配合物作催化剂进行不对称催化氢化反应^[2-4]; 对于未功能团化的简单酮, 则应用手性膦配体、钌、手性二胺形成的三元配合物作催化剂进行不对称催化氢化反应^[5-10]; 近年来, 使用非手性的膦配体与钌和手性二胺形成的三元配合物用于简单酮的不对称催化氢化反应也得到了较好的结果^[11, 12]。本文制备了一种非手性膦配体与钌和一个手性二胺形成的配合物 $\text{RuCl}_2(\text{BDPX})[(S,S)\text{-DPEN}]$ [BDPX = 邻-二(二苯基膦)甲苯, DPEN = 1, 2-二苯基乙二胺], 研究

了用此配合物催化苯乙酮的不对称氢化反应; 考察了多种反应条件和多种邻位取代基对反应的转化率和 ee 值的影响, 结果表明, 此配合物对苯乙酮的氢化反应具有良好的催化活性和良好的立体选择性。

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

二氯甲烷、异丙醇、二甲基甲酰胺(DMF)和乙醚用市售分析纯试剂经除水除氧处理后使用; 苯乙酮用 7% 氢氧化钠水溶液洗涤、干燥后减压蒸馏; BDPX 按文献^[13]制备; $(S,S)\text{-DPEN}$ 、 $[\text{RuCl}_2(\text{C}_6\text{H}_5)_2]$ 购自美国 Aldrich 公司; 氢气为高纯氢(99.99%); $(\text{CH}_3)_3\text{COK}$ 用重蒸过的叔丁醇与金属钾反应制得, 使用时配成 0.25 mol/L 异丙醇溶液; ^1H NMR 谱用 Varian 500 核磁共振仪, 以四甲基硅烷为内标测定; ^{31}P NMR 谱用 Varian 500 核磁共振仪, 以 85% H_3PO_4 为内标测定; 反应的转化率和产物的 ee 值用上海海欣色谱仪器有限公司产 GC960 气相色谱仪(Supelco β -CD 30 m $\times$ 0.25 mm 手性毛细管色谱柱、FID 检测器、CDP-4S 型色谱数据处理机)、于柱温 110 $^\circ\text{C}$ 下进行分析。

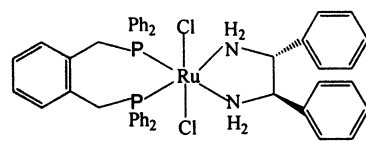
1.2 配合物 $\text{RuCl}_2(\text{BDPX})[(S,S)\text{-DPEN}]$ 的制备

在 50 mL 三颈烧瓶中加入 0.100 g $[\text{RuCl}_2(\text{C}_6$

收稿日期: 2006-05-30; 修回日期: 2006-08-07.

作者简介: 陶明, 男, 45 岁, 副教授. Tel: (0834)2166856; 13981548105; E-mail: tam401@163.com.

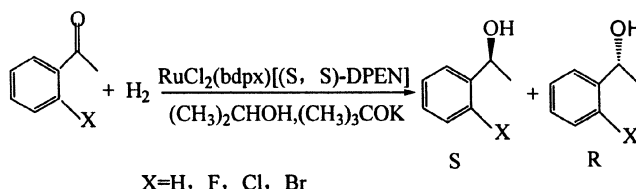
$\text{H}_6)_2(0.2 \text{ mmol})$ 和 $0.190 \text{ g BDPX}(0.4 \text{ mmol})$, 通氩气除氧. 氩气保护下加入 12 mL DMF , 在 100°C 搅拌反应 0.5 h , 得红色溶液; 冷却到 25°C 后加入 $0.084 \text{ g } (S,S)\text{-DPEN}(0.4 \text{ mmol})$, 25°C 搅拌反应 5 h . 35°C 以下真空抽干 DMF , 余下的残渣用 12 mL 二氯甲烷溶解; 氩气保护下过滤, 所得滤液真空浓缩至约 1 mL , 加入 10 mL 无水乙醚, 氩气保护下过滤得淡棕色固体产物 $\text{RuCl}_2(\text{BDPX})[(S,S)\text{-DPEN}](1) 0.28 \text{ g}$ (产率: 82%). $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{Cl}) \delta$: $3.4(4\text{H}, \text{s}, \text{CH}_2)$, $4.8(2\text{H}, \text{m}, \text{CH})$, $3.3 \sim 3.6(4\text{H}, \text{m}, \text{NH}_2)$, $6.9 \sim 7.5(34\text{H}, \text{m}, \text{芳氢})$; $^{31}\text{P NMR}(\text{CD}_3\text{Cl}) \delta$: $43.1(\text{s})$. 元素分析结果: C: 64.25 ; H: 5.12 ; N: 3.09 .



(1)

1.3 酮的加氢反应步骤

称取一定重量的 $\text{RuCl}_2(\text{BDPX})[(S,S)\text{-DPEN}]$ 于 60 mL 不锈钢高压釜中, 密闭后通过抽真空、充氩气的方法置换釜中空气五次, 在氩气保护下加入所需量的异丙醇、酮和 $(\text{CH}_3)_3\text{COK}$ 的混合溶液; 充入氢气至 1 MPa , 小心放出, 再充入氢气至 1 MPa , 再小心放出, 如此反复五次; 充入所需压力的氢气. 加热到所需温度后开始搅拌并计时. 反应到时间后停止搅拌, 冷却. 反应式如下.



反应的转化率和产物的 ee 值用气相色谱分析, 其中以 R 构型的产物为主, ee 值按下式计算: $ee = \frac{c(R) - c(S)}{c(S) + c(R)} \times 100\%$, 式中, c 为异构体的含量.

2 结果与讨论

2.1 反应温度对苯乙酮加氢反应的影响

反应温度对苯乙酮加氢反应的影响见图 1. 由

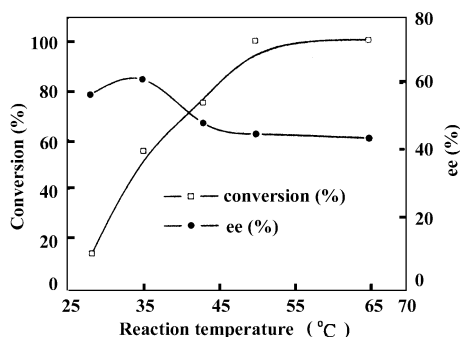


图1 温度对反应的影响

Fig. 1 Effect of temperature

Reaction conditions: acetophenone: $(\text{CH}_3)_3\text{COK}$:

$\text{RuCl}_2(\text{BDPX})[(S,S)\text{-DPEN}] =$

$20\ 000: 100: 1$; hydrogen pressure 2 MPa ;

reaction time 2 h . 2-Propanol = 5 mL

图可见, 反应温度对反应的转化率影响很大, 在考

察的温度范围内, 随着反应温度的上升, 苯乙酮的转化率直线上升, 当温度升高到 50°C 左右时, 转化率达到 100% . 此外, 温度对反应的对映选择性也有一定的影响, 升高反应温度时, 反应的 ee 值总体趋势是逐渐降低的. 所以, 虽然升高温度有利于提高反应的转化率, 但为了得到高对映选择性的产物, 反应温度不能过高.

2.2 氢气压力对苯乙酮加氢反应的影响

氢气压力对苯乙酮加氢反应的影响见图 2. 由

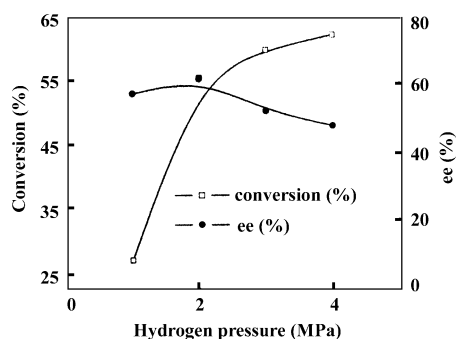


图2 氢气压力对反应的影响

Fig. 2 Effect of hydrogen pressure

Reaction conditions: acetophenone: $(\text{CH}_3)_3\text{COK}$:

$\text{RuCl}_2(\text{BDPX})[(S,S)\text{-DPEN}] =$

$20\ 000: 100: 1$; temperature 35°C ;

reaction time 2 h . 2-Propanol = 5 mL

图 2 可见, 增大氢气压力可增加苯乙酮的转化率, 开始时苯乙酮转化率增加较快, 当氢气压力增大到 2 MPa 后, 转化率增加速度减慢. 而增大氢气压力使对映选择性有一定的降低.

2.3 碱的用量对苯乙酮加氢反应的影响

固定苯乙酮与 RuCl₂(BDPX)(S, S-DPEN) 的摩尔比, 改变碱与 RuCl₂(BDPX)[(S, S-DPEN)] 的摩尔比时苯乙酮加氢反应的转化率和 ee 值的变化情况如图 3 所示. 开始时, 随着比值变大, 转化

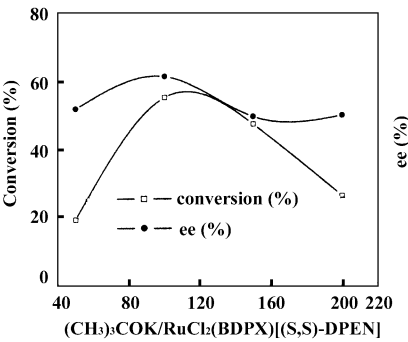


图 3 碱的用量对反应的影响

Fig. 3 Effect of concentration of base

Reaction conditions: reaction time 2 h;

acetophenone: RuCl₂(BDPX)[(S,S)-DPEN] =

20 000: 1; hydrogen pressure 2 MPa;

temperature 35 °C; 2-Propanol = 5 mL

率和 ee 值都增加, 当其比值达到 100 : 1 后, 转化率和 ee 值都随着比值的变大而减小. 所以碱的用量对苯乙酮加氢反应的转化率和对映选择性都有较大的影响.

2.4 反应时间对反应的影响

随着反应时间的延长, 反应的转化率和选择性

的变化见表 1. 开始时, 随着时间的延长, 转化率

表 1 反应转化率和选择性随时间的变化

Table1 Change of the conversion and enantioselectivity with the reaction time

Reaction time (h)	1	2	3	4	5	8
Conversion (%)	33.1	55.3	79.5	83.9	89.2	100
ee (%)	58.7	61.5	59.4	57.3	58.8	59.0

Reaction conditions: acetopheno : (CH₃)₃COK :

RuCl₂(BDPX)[(S,S)-DPEN] = 20000 : 100 : 1;

temperature 35 °C; hydrogen pressure 2 MPa;

2-Propanol = 5 mL

增加很快, 当反应时间达到 3 h 后, 转化率随时间增加的速度减慢. 而 ee 值则基本保持不变, 说明反应时间对对映选择性影响较小.

2.5 溶剂用量对反应的影响

在加入催化剂 2.6 mg(0.003 mmol), 苯乙酮 7.1 mL (60 mmol), 0.25 mol/L (CH₃)₃COK 异丙醇溶液 1.2 ml [含(CH₃)₃COK 0.3 mmol] 及 2 MPa 氢气、35 °C 的条件下, 考查了加入异丙醇体积为 3、5、7、9、11 mL 时对反应的转化率和选择性的影响. 结果表明, 加入不同体积的异丙醇时, 苯乙酮氢化的转化率不同, 加入异丙醇 5 mL 时转化率最高, 再加入异丙醇时, 转化率逐渐降低. 这可能是加入异丙醇的量较多时, 使催化剂的浓度降低所致. 在考查的范围内, 加入不同体积的异丙醇, 对反应的对映选择性影响较小.

2.6 不同邻位取代苯乙酮的氢化反应

对于邻位具有不同取代基的苯乙酮在相同条件下的催化氢化反应结果见表 2. 由表可见, RuCl₂(BDPX)[(S,S)-DPEN] 对苯乙酮不对称氢化反应

表 2 苯环上不同取代基对反应的影响

Table2 Hydrogenation of acetophenones with the different substitute groups

Substrates				
S/C	20 000	2 000	2 000	1 000
Time (h)	8	9	10	10
Conversion (%)	100	100	100	100
ee (%)	59.0	37.2	50.3	57.2

Reaction conditions: (CH₃)₃COK : RuCl₂(BDPX)[(S,S)-DPEN] = 100 : 1;

temperature 35 °C; hydrogen pressure 2 MPa; 2-Propanol = 5 mL

的催化活性最大. 对取代苯乙酮不对称氢化反应的催化活性相对较小. 对于苯乙酮和取代苯乙酮不对称氢化的对映选择性则变化不大.

3 结 论

新型的钌-双膦-手性二胺三元配合物 RuCl₂

(BDPX)[(S,S)-DPEN]对苯乙酮和几种取代苯乙酮的不对称氢化反应具有良好的催化性能和中等的对映选择性;多种因素对苯乙酮不对称氢化反应的转化率和 ee 值都有影响. 在温度 35 °C、氢气压力 2 MPa、 $(\text{CH}_3)_3\text{COK} : \text{RuCl}_2(\text{BDPX})[(\text{S,S})\text{-DPEN}] = 100 : 1$ 条件下,当苯乙酮与配合物的摩尔比为 20000 : 1 时,反应 8 h,其不对称氢化反应的转化率可达到 100%, ee 值可达到 59.0%.

参考文献:

- [1] Consiglio G. *Catalytic Asymmetric Synthesis* (ed. Ojima I), VCH Publisher [M], New York, 1993, 273
- [2] Noyori R, Ohkuma T, Kitamura M, *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* [J], 1987, **109**: 5 856
- [3] Mezzetti A, Consiglio G. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* [J], 1991, 1 675
- [4] Burk M J, Harper T G P, Kalberg C S. *J. Am. Chem. Soc.* [J], 1995, **117**: 4 423
- [5] Xie J, Liu S, Huo X, *et al.* *J. Org. Chem.* [J], 2005, **70**: 2 967
- [6] Ngo H L, Hu A, Lin W. *Tetrahedron Lett.* [J], 2005, **46**: 595
- [7] Liu P N, Gu P M, Wang F, *et al.* *Org. Lett.* [J], 2004, **6**: 169
- [8] Cao P, Zhang X. *J. Org. Chem.* [J], 1999, **64**: 2 127
- [9] Ohkuma T, Koizumi M, Ikehira H, *et al.* *Org. Lett.* [J], 2000, **2**: 659
- [10] Ohkuma T, Koizumi M, Yoshida M, *et al.* *Org. Lett.* [J], 2000, **2**: 1 749
- [11] Subongkoj S, Lange S, Chen, W, *et al.* *J. Mol. Catal. A: Chem.* [J], 2003, **196**: 125
- [12] TAO Ming(陶 明), CHEN Li(陈 丽), XIONG Wei(熊 伟), *et al.* *Chin. J. Org. Chem. (China)* (有机化学) [J], 2006, **26**(4): 559
- [13] Li R X, Li X J, Wong N B, *et al.* *J. Mol. Catal. A: Chem.* [J], 2002, **178**: 181

Ru-BDPX-DPEN a Novel Catalyst for Asymmetric Hydrogenation of Simple Aromatic Ketones

TAO Ming¹, XIONG Weia¹, CHEN Hua², LI Xian-jun²

(1. *Department of Biology and Chemistry, Xichang College, Xichang 615022, China;*

2. *Institute of Homogeneous Catalysis, College of Chemistry, Sichuan University, Chengdu 610064, China)*

Abstract: A novel Ruthenium complex $\text{RuCl}_2(\text{BDPX})(\text{S,S-DPEN})$ ($\text{BDPX} = 1, 2$ -bis(diphenylphosphinomethyl)benzene, $\text{S,S-DPEN} = \text{S,S-1, 2}$ -diphenyl ethylenediamine) was synthesized and it was used as an effective catalyst in the asymmetric hydrogenation of a diverse range of simple aromatic ketones. The influence of various factors on the asymmetric hydrogenation of acetophenone was studied. Results revealed that this complex was an effective and highly enantioselective catalyst. The hydrogenation of acetophenone with $\text{S/C} = 20\ 000$ in optimized conditions gave 100% conversion and 59.0% ee. Highly enantioselectivities were achieved in the hydrogenation for other simple aromatic ketones.

Key words: $\text{RuCl}_2(\text{BDPX})(\text{S,S-DPEN})$; Asymmetric Hydrogenation; Acetophenone