

对烷氧基取代 MeO-BIPHEP 型手性双膦钌配合物 催化 β -酮酸酯不对称加氢反应

彭宗海¹, 马梦林^{1,2}, 付海燕¹, 陈 华¹, 李贤钧¹

¹四川大学化学学院有机金属络合催化研究所, 教育部绿色化学与技术重点实验室, 四川成都 610064

²西华大学化学系, 四川成都 611930

摘要: 报道了对烷氧基取代的 MeO-BIPHEP 型手性双膦配体钌配合物催化的 β -酮酸酯不对称加氢反应, 考察了反应温度、压力、底物/催化剂摩尔比和溶剂对反应的影响。结果表明, 在乙醇中该配合物催化 3-丁酮酸乙酯加氢反应的对映选择性达 98.0%, 且对含不同取代基的 β -酮酸酯均表现出较高的活性和对映选择性。

关键词: β -酮酸酯; 不对称加氢; 联苯类配体; 钌配合物

中图分类号: O643 文献标识码: A

Asymmetric Hydrogenation of β -Ketoesters Catalyzed by Ru Complex with *Para*-alkoxy Substituted MeO-BIPHEP Type Diphosphine Ligands

PENG Zonghai¹, MA Menglin^{1,2}, FU Haiyan¹, CHEN Hua^{1,*}, LI Xianjun¹

¹Key Laboratory of Green Chemistry and Technology of Ministry of Education, Institute of Homogeneous Catalysis,
Faculty of Chemistry, Sichuan University, Chengdu 610064, Sichuan, China

²Department of Chemistry, Xihua University, Chengdu 611930, Sichuan, China

Abstract: A series of optically active MeO-BIPHEP type ligands, (*R*)-6,6'-dimethoxy-2,2'-bis(di-*p*-alkoxyphenyl-phosphine)-1,1'-biphenyl, were synthesized, and the ruthenium complex with these ligands, [Ru(diphosphine)(C₆H₆)Cl]Cl, was applied for the asymmetric hydrogenation of β -ketoesters. Influence of temperature, pressure, substrate/catalyst molar ratio, and solvents was tested. The results showed that the 98.0% of ee value was achieved for the hydrogenation of ethyl acetoacetate in EtOH. [Ru(diphosphine)(C₆H₆)Cl]Cl showed high catalytic activity and enantioselectivity for the asymmetric hydrogenation of various β -ketoesters.

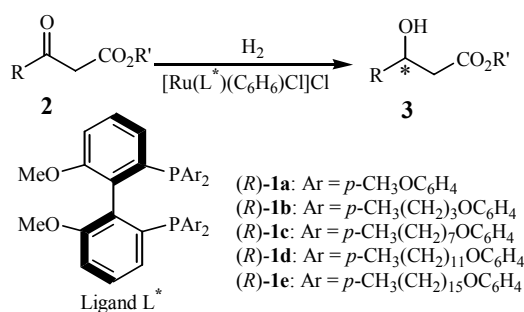
Key words: β -ketoester; asymmetric hydrogenation; biaryl phosphine ligand; ruthenium complex

手性化合物在医药和生物等领域的应用越来越广泛, 其制备方法一直受到人们的重视, 其中最重要的手段之一就是过渡金属手性配合物催化的不对称加氢反应^[1-5]。该反应中手性配体起关键作用, 具有高活性和对映选择性的配体的设计与合成是不对称催化加氢研究的重要内容。

研究表明, 具有阻转异构的双膦配体是目前不对称催化加氢反应中最有效的配体^[6]。BINAP^[7,8], MeO-BIPHEP^[9-11]以及 P-Phos^[12,13]等双膦配体的合成和应用, 在饱和化合物的不对称催化加氢研究

中发挥了重要作用^[14-17]。此外, 人们还设计合成了很多有效的手性配体, 并且研究了它们的空间效应、电子效应以及各种取代基等对不对称加氢性能的影响^[18]。

β -酮酸酯作为考察手性双膦配体催化性能的经典底物已有大量报道。本文在已合成的一系列对烷氧基取代 MeO-BIPHEP 型手性双膦配体 (**1a**~**1e**)^[19]的基础上, 考察不同对烷氧基取代 MeO-BIPHEP 型手性双膦配体钌配合物催化的 β -酮酸酯不对称加氢反应(见图式 1)中的性能。



图式 1 对烷氧基取代 MeO-BIPHEP 型手性双膦配体钌配合物催化的 β -酮酸酯不对称加氢反应

Scheme 1. Asymmetric hydrogenation of β -ketoesters catalyzed by Ru complex with *para*-alkoxy substituted MeO-BIPHEP type diphosphines.

1 实验部分

1.1 [Ru(L*)(C₆H₆)Cl]Cl 的制备

对烷氧基取代 MeO-BIPHEP 型手性双膦配体 ((R)-1a~(R)-1e) 根据文献[19]合成。[Ru(C₆H₆)Cl₂]₂ 根据文献[20]制备。在氢气保护下,向三颈瓶中加入 0.03 mmol [Ru(C₆H₆)Cl₂]₂, 0.06 mmol (R)-1a~(R)-1e, 40 ml 乙醇和 5 ml 苯,加热至 55 °C 搅拌 4 h,冷至室温后真空除去溶剂,加入 10 ml 脱氧无水乙醇,滤去不溶物,真空除去乙醇,得到墨绿色固体,即为 [Ru(L*)(C₆H₆)Cl]Cl 配合物,产物未经纯化,直接用于催化加氢反应。

1.2 β -酮酸酯的不对称加氢反应

在带磁力搅拌的不锈钢高压釜 (60 ml) 中加入一定量催化剂、 β -酮酸酯 (1 mmol) 和乙醇 (4 ml),用高纯氢气置换釜内空气 5 次后充入氢气至预定压力,加热至预定温度,开动搅拌开始反应计时。反应结束后冷至室温,反应液旋转蒸干,加入二氯甲烷溶解并经硅胶柱过滤,产物转化为相应的乙酸酯,用气相色谱 (GC, β -DEX 325 毛细管柱) 确定转化率和对映选择性,部分产物用高效液相色谱 (HPLC, OD-H 柱和 AS-H 柱) 确定对映选择性。

2 结果与讨论

2.1 双膦配体中取代基对 3-丁酮酸乙酯不对称催化加氢的影响

过渡金属配合物的催化性能可通过改变手性配体的空间效应和电子效应来实现^[21]。因此本文考察了不同 [Ru(L*)(C₆H₆)Cl]Cl 配合物对 3-丁酮酸乙酯不对称加氢反应的催化性能,结果如表 1 所示。可以

看出,不同钌配合物催化 3-丁酮酸乙酯的转化率十分接近 (95.4%~95.7%)。从配体的结构可知,对位取代烷氧基链的长短对配体的电子效应的影响差别不大,因此对反应活性的影响不大。手性配体取代基的空间效应在很大程度上决定了其催化反应的对映选择性;对位烷氧基链的长短对配体空间效应的影响较大。当配体 (R)-1 的取代基由甲氧基变为正丁氧基时,产物的 ee 值由 91.8% 提高到 97.8% (实验 1 和 2)。C₄₊ 烷氧基取代的配体 1b~1e 比甲氧基取代的配体 1a 都表现出更高的对映选择性;但随着烷氧基链长的增加对映选择性略有下降的趋势。因此,以下均以 [Ru((R)-1b)(C₆H₆)Cl]Cl 为催化剂考察酮酸酯不对称加氢的性能。

表 1 [Ru(L*)(C₆H₆)Cl]Cl 对 3-丁酮酸乙酯不对称加氢反应的催化性能

Table 1 Asymmetric hydrogenation of ethyl acetoacetate catalyzed by [Ru(L*)(C₆H₆)Cl]Cl

Entry	L*	Conversion (%)	ee (%)
1	(R)-1a	95.7	91.8
2	(R)-1b	95.5	97.8
3	(R)-1c	95.7	97.6
4	(R)-1d	95.6	97.4
5	(R)-1e	95.4	96.8

Reaction conditions: substrate 0.25 mol/L, [substrate]/[Ru] = 400, EtOH 4 ml, H₂ 4 MPa, 60 °C, 17 h.

The ee value was determined by GC with a β -DEX 325 capillary column.

2.2 反应温度和压力对 3-丁酮酸乙酯不对称加氢的影响

反应温度和氢气压力对 3-丁酮酸乙酯不对称加氢反应的影响见表 2。可以看出,随着反应温度的降低,催化剂活性逐渐降低,产物的对映选择性 (ee 值) 先升高后降低,当反应温度为 50 °C 时,产物 ee 值达到最大,为 97.4%。

由表还可以看出,氢气压力在一定范围内变化时对 3-丁酮酸乙酯的转化率和产物对映选择性的影响不大,当反应温度为 60 °C 时,氢气压力为 3~5 MPa 时,底物均能完全转化,但产物的 ee 值随压力的降低先升高后降低,在压力为 4 MPa 时达到最大值,为 97.7%。

表 2 反应温度和压力对 3-丁酮酸乙酯不对称加氢反应的影响

Table 2 Influence of reaction temperature and pressure on asymmetric hydrogenation of $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ catalyzed by $[\text{Ru}((R)\text{-1b})(\text{C}_6\text{H}_6)\text{Cl}]\text{Cl}$

Temperature ($^{\circ}\text{C}$)	H_2 pressure (MPa)	Conversion (%)	ee (%)
70	5	99.9	93.7
60	5	99.9	96.5
50	5	96.8	97.4
40	5	87.7	95.1
60	4	99.9	97.7
60	3	99.9	96.1

Reaction conditions: substrate 0.25 mol/L, EtOH 4 ml, $[\text{substrate}]/[\text{Ru}] = 200$, 20 h.

2.3 底物/催化剂比对 3-丁酮酸乙酯不对称加氢的影响

表 3 为底物/催化剂比对 3-丁酮酸乙酯不对称加氢反应的影响. 可以看出, $[\text{Ru}((R)\text{-1b})(\text{C}_6\text{H}_6)\text{Cl}]\text{Cl}$ 对 3-丁酮酸乙酯而言是一个高效的催化剂. 随着底物/催化剂摩尔比的增加, 催化剂的活性逐渐下降, 产物的对映选择性先升高后降低. 当底物/催化剂摩尔比低于 400 时, 底物可以完全转化; 摩尔比为 600 时, 转化率仍能达到 96.0%, 且产物的 ee 值增加到 98.5%. 当底物/催化剂摩尔比增加到 800 时, 转化率下降到 87.5%, 产物的 ee 值达到最大值 (99.2%).

表 3 底物/催化剂摩尔比对 3-丁酮酸乙酯不对称加氢反应的影响

Table 3 Influence of substrate/ $[\text{Ru}((R)\text{-1b})(\text{C}_6\text{H}_6)\text{Cl}]\text{Cl}$ molar ratio on asymmetric hydrogenation of $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$

Substrate/Ru molar ratio	Conversion (%)	ee (%)
200	99.9	97.7
400	99.9	98.0
600	96.0	98.5
800	87.5	99.2
1000	80.1	96.0

Reaction conditions: substrate 0.25 mol/L, EtOH 4 ml, H_2 4 MPa, $60\text{ }^{\circ}\text{C}$, 20 h.

2.4 溶剂对 3-丁酮酸乙酯不对称加氢的影响

溶剂对反应活性和选择性的影响很大. 根据 Noroyi 等^[17]提出的 $[\text{RuCl}_2(\text{BINAP})]$ 催化 β -酮酸酯不对称加氢的反应机理, 质子溶剂有利于催化反应的进行, 而非质子溶剂不利于催化反应的进行. 表 4 为溶剂对 3-丁酮酸乙酯不对称加氢反应的影响. 可以看出, 以醇为溶剂时反应表现出很好的反应活性和对映选择性. 如在乙醇和异丙醇中底物都能够完全

表 4 溶剂对 3-丁酮酸乙酯不对称加氢反应的影响

Table 4 Influence of solvent on asymmetric hydrogenation of $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ catalyzed by $[\text{Ru}((R)\text{-1b})(\text{C}_6\text{H}_6)\text{Cl}]\text{Cl}$

Solvent	Conversion (%)	ee (%)
EtOH	99.9	98.0
THF	91.5	54.7
<i>n</i> - C_6H_{14}	58.1	48.8
<i>i</i> -PrOH	99.9	98.1
MeOH	99.9	95.3

Reaction conditions: substrate 0.25 mol/L, $[\text{substrate}]/[\text{Ru}] = 400$, solvent 4 ml, H_2 4 MPa, $60\text{ }^{\circ}\text{C}$, 20 h.

转化, 对映选择性分别达 98.0% 和 98.1%. 甲醇作溶剂时, 底物也可以完全转化, 但对映选择性略差, ee 值为 95.3%. 当以四氢呋喃为溶剂时, 反应转化率有所下降 (91.5%), 产物的对映选择性则仅为 54.7%. 以非极性正己烷为溶剂时, 反应转化率和产物的 ee 值均大幅降低, 因而不适合用作该反应的溶剂.

2.5 不同 β -酮酸酯的不对称加氢反应

表 5 为底物取代基对 β -酮酸酯不对称加氢反应的影响. 可以看出, 该催化剂对多数底物都具有较高的催化活性和对映选择性. 根据 Noroyi 等^[17]提出的 $[\text{RuCl}_2(\text{BINAP})]$ 催化 β -酮酸酯不对称加氢反应机理, 在酮羰基的 α -位上引入吸电子取代基, 可降低羰基氧原子上的电子云密度, 不利于底物分子与中心金属的络合, 两个非对映异构体之间的活化能差降低, 因而产物的对映选择性下降. 当底物中 R 为 ClCH_2

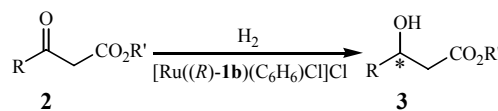
表 5 底物取代基对 β -酮酸酯不对称加氢反应的影响Table 5 Asymmetric hydrogenation of $\text{RCOCH}_2\text{CO}_2\text{R}'$ with $[\text{Ru}((R)\text{-1b})(\text{C}_6\text{H}_6)\text{Cl}]\text{Cl}$

Entry	R/R' (2)	Temperature ($^{\circ}\text{C}$)	Time (h)	ee (%)
1	Me/Et (2a)	60	20	98.0
2	Me/ <i>t</i> -Bu (2b)	60	20	99.9
3	ClCH_2 /Et (2c)	60	20	74.8
4	ClCH_2 /Et (2c)	85	6	88.3
5	<i>t</i> -Bu/Et (2d)	60	20	48.8
6	<i>t</i> -Bu/Et (2d)	85	6	57.6
7 ^a	Ph/Et (2e)	80	20	96.3
8 ^b	4-MeO- C_6H_4 /Et (2f)	80	20	90.6

Reaction conditions: substrate 0.25 mol/L, $[\text{substrate}]/[\text{Ru}] = 400$, EtOH 4 ml, H_2 4 MPa, conversion was more than 99.9%.

^a $[\text{Substrate}]/[\text{Ru}] = 100$, the ee value was determined by HPLC with a chiralcel OD-H column.

^b $[\text{Substrate}]/[\text{Ru}] = 100$, the ee value was determined by HPLC with a chiralpak AS-H column.



(实验3)时,由于Cl的吸电子作用,其加氢产物的对映选择性下降(仅为74.8%),但反应温度升至85°C(实验4)时,其催化活性和对映选择性均有较大程度的提高,反应时间大为缩短,由原来的20h缩短至6h.这是联苯类手性双膦配体催化底物**2c**时特有的现象^[22,23].当底物R为叔丁基(实验5)时,空间位阻较大,因而催化加氢反应产物的对映选择性也比较低(48.8%),但将反应温度升至85°C(实验6)时,反应活性大幅度升高,而对映选择性仅略有升高;反应6h底物完全转化,产物的ee值为57.6%.这也是联苯类手性双膦配体催化底物**2d**时特有的现象^[22,23].

相反,当底物中R'基团为空间位阻很大的叔丁基(实验2)时,催化剂仍能表现出较好的催化性能,底物在20h内可完全转化,产物的对映选择性可达99.9%.这可能与R'远离催化活性中心有关.当[Ru((R)-**1b**)(C₆H₆)Cl]Cl催化芳香β-酮酸酯加氢时,其反应活性和对映选择性都比烷基β-酮酸酯的低.这是因为酮酸酯中的芳基可与手性配体中的苯基形成弱的π-π堆叠而形成不利的过渡态,并对这个过渡态有轻微的稳定作用,导致对映选择性下降.当R为苯基或对甲氧基苯基时,反应活性和选择性都有所下降;将底物/催化剂摩尔比减至100时,其对映选择性分别可达到96.3%和90.6%(实验7和8),仍表现出较好的催化性能.

3 结论

以手性双膦配体(R)-**1a**~(R)-**1e**的钌配合物[Ru((R)-**1**)(C₆H₆)Cl]Cl为催化剂进行β-酮酸酯不对称加氢反应,对位长链烷氧基的引入对反应活性的影响不大,但可显著提高产物的对映选择性.当苯基对位取代基为正丁氧基时,催化剂对产物的对映选择性最高,催化3-丁酮酸乙酯加氢产物的对映选择性可达98.0%,且对多种取代β-酮酸酯均表现出较高的催化活性和对映选择性.当底物羰基上的取代基R为吸电子基或空间位阻较大时,产物的对映选择性明显下降;但当酯基上的取代基R'具有较大的空

间位阻时,加氢反应仍能获得较高的活性和对映选择性.当R为芳基或取代芳基时,反应活性有所降低,但加氢产物的ee值仍然较高(90.6%以上).

参 考 文 献

- 1 Noyori R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*. New York: Wiley, 1993
- 2 Ojima I. *Catalytic Asymmetric Synthesis*. 2nd Ed. New York: Wiley, 2000
- 3 Nacobsen E N, Pfaltz A, Yamamoto H. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*. Berlin: Springer, 1999
- 4 Bhaduri S, Mukesh D. *Homogeneous Catalysis Mechanisms and Industrial Applications*. New York: Wiley, 2000
- 5 Lin G Q, Li Y M, Chan A S C. *Principles and Applications of Asymmetric Synthesis*. New York: Wiley, 2001
- 6 McCarthy M, Guiry P J. *Tetrahedron*, 2001, **57**: 3809
- 7 Noyori R, Takaya H. *Acc Chem Res*, 1990, **23**: 345
- 8 Takaya H, Ohta T, Noyori R. In: Ojima I ed. *Catalytic Asymmetric Synthesis*. New York: Wiley-VCH, 1993
- 9 Schmid R, Cereghetti M, Heiser B, Schönholzer P, Hansen H J. *Helv Chim Acta*, 1988, **71**: 897
- 10 Schmid R, Foricher J, Cereghetti M, Schönholzer P. *Helv Chim Acta*, 1991, **74**: 370
- 11 Schmid R, Broger E A, Cereghetti M, Cramer Y, Foricher J, Lalonde M, Muller R K, Scalone M, Schoettel G, Zutter U. *Pure Appl Chem*, 1996, **68**: 131
- 12 Pai C C, Lin C W, Lin C C, Chan A S C. *J Am Chem Soc*, 2000, **122**: 11513
- 13 Wu J, Chen H, Kwok W H, Lam K H, Zhou Z Y, Yeung C H, Chan A S C. *Tetrahedron Lett*, 2002, **43**: 1539
- 14 Noyori R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*. New York: Wiley, 1994
- 15 Genet J P. *ACS Symp Ser*, 1996, **641**: 31
- 16 Ohkuma T, Kitamura M, Noyori R. In: Ojima I ed. *Catalytic Asymmetric Synthesis*. New York: Wiley, 2000
- 17 Noyori R, Ohkuma T. *Angew Chem, Int Ed*, 2001, **40**: 40
- 18 Tang W J, Zhang X M. *Chem Rev*, 2003, **103**: 3029
- 19 Ma M L, Peng Z H, Chen L, Guo Y, Chen H, Li X J. *Chin J Chem*, 2006, **24**: 1391
- 20 Bennett M A, Smith A K. *J Chem Soc, Dalton Trans*, 1974, **2**: 233
- 21 Crabtree R H. *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*. 3rd Ed. New York: Wiley, 2000
- 22 Sun Y H, Wan X B, Guo M J, Wang D H, Dong X C, Pan Y, Zhang Z G. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2004, **15**: 2185
- 23 Wan X B, Sun Y H, Luo Y H, Li D, Zhang Z G. *J Org Chem*, 2005, **70**: 1070