

## 均相体系中铱催化 2-取代-1,2-二氢喹啉类化合物的脱氢芳构化

卢胜梅, 汪游清, 韩秀文, 周永贵

(中国科学院大连化学物理研究所, 辽宁大连 116023)

**摘要:** 采用原位制备的铱双膦(或膦氮)配合物在碘存在下催化 2-取代-1,2-二氢喹啉、2-甲基-2,3-二氢吲哚、1,4-二氢吡啶及 3,4-二氢异喹啉等化合物的脱氢芳构化反应, 并考察了不同金属前体、配体、催化剂用量、溶剂和碘等因素对反应速率和选择性的影响。结果表明, 原位制备的  $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2/(\pm)\text{-MeO-Biphep}$  在碘的存在下催化 2-取代-1,2-二氢喹啉的脱氢芳构化反应速率快, 选择性好, 催化剂的用量少; 对 1,4-二氢吡啶和 2,3-二氢吲哚的催化脱氢芳构化反应则须在高温下进行; 而对 3,4-二氢异喹啉, 即使在加热回流条件下也只有不到 5% 的转化率。催化体系中碘的存在可以明显提高反应速率。

**关键词:** 脱氢芳构化, 铱配合物, 碘, 1,2-二氢喹啉, 2,3-二氢吲哚

中图分类号: O643 文献标识码: A

## Homogeneous Iridium-Catalyzed Dehydroaromatization of 2-Substituted 1,2-dihydroquinolines

LU Shengmei, WANG Youqing, HAN Xiuwen, ZHOU Yonggui\*

(Dalian Institute of Chemical Physics, The Chinese Academy of Sciences, Dalian 116023, Liaoning, China)

**Abstract:** The dehydroaromatization reactions of 2-substituted-1,2-dihydroquinolines, 2-methyl-2,3-dihydroindole, 1,4-dihydropyridines and 3,4-dihydroisoquinoline were investigated using iridium complexes with P-P or N-P ligands prepared *in situ*. The effect of different metal precursors, ligands, catalyst loading, solvents and iodine on the rate and selectivity for the dehydroaromatization was investigated using 2-methyl-1,2-dihydroquinoline as model substrate. The best result was achieved by using the complex  $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2/(\pm)\text{-MeO-Biphep}$  in the presence of iodine at room temperature. The aromatization of 2,3-dihydroindole and 1,4-dihydropyridine could proceed only at high temperature in the same catalyst system, and 3,4-dihydroisoquinoline could not be aromatized even at 120 °C for 36 h. The presence of iodine could accelerate the reaction rate.

**Key words:** dehydroaromatization, iridium complex, iodine, 1,2-dihydroquinoline, 2,3-dihydroindole

脱氢芳构化是有机合成中的一类重要反应, 可分为两种方式: 氧化脱氢芳构化和直接放出氢气的催化脱氢芳构化。前者必须加入当量的氧化剂, 因此反应后除了芳构化产物外, 还有氧化剂被还原所生成的产物, 给产物的分离带来困难; 而后者反应后则生成芳构化产物和氢气, 氢气可以收集起来以作它用。目前文献所报道的脱氢芳构化反应多是氧化脱氢芳构化<sup>[1]</sup>, 只有很少是直接产生氢气的催化

脱氢芳构化反应。近来, Zhang 等<sup>[2]</sup>利用金属铂的三联吡啶配合物在光照条件下对 1,4-二氢吡啶系列化合物进行了催化脱氢芳构化反应, 定量制得取代吡啶衍生物, 并得到当量的氢气。本文将报道一种新的催化脱氢芳构化的方法。

我们在进行杂芳香化合物的不对称氢化研究工作中发现, 原位制备的铱双膦和膦氮配合物能够高对映选择性地氢化 2-取代喹啉类化合物<sup>[3]</sup>。在进一

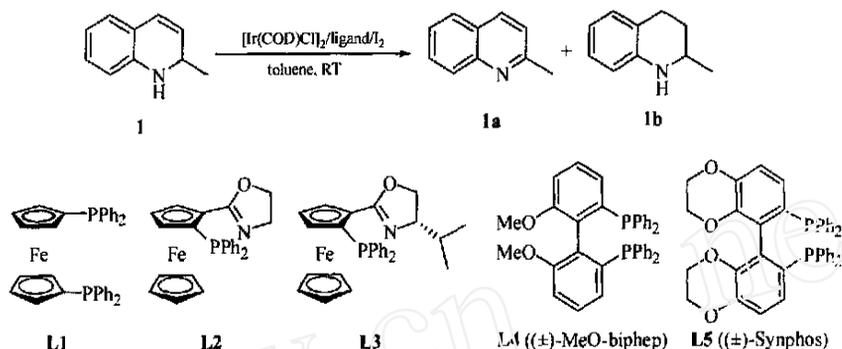
收稿日期: 2004-07-21. 第一作者: 卢胜梅, 女, 1977 年生, 博士研究生。

联系人: 周永贵. Tel: (0411)84379220; E-mail: ygzhou@dicp.ac.cn.

基金项目: 国家自然科学基金(20302005)资助项目。

步研究此反应机理的过程中,发现对化合物 2-甲基-1,2-二氢喹啉(1)进行氢化时,总是有 2-甲基喹啉(1a)生成(见图式 1)。经分析认为,2-甲基喹啉是通过脱氢芳构化产生的,我们推测铱的双膦配合物可

能会对这一类的化合物有催化脱氢的作用。本文研究了原位制备的铱金属配合物在均相体系中对 2-取代-1,2-二氢喹啉类化合物、二氢吲哚及其它类似化合物的催化脱氢芳构化反应。



图式 1 含不同配体的铱配合物对 2-甲基-1,2-二氢喹啉的脱氢芳构化

Scheme 1 Dehydroaromatization of 2-methyl-1,2-dihydroquinoline by iridium complexes with different ligands

## 1 实验部分

### 1.1 底物的合成

2-取代-1,2-二氢喹啉化合物 1~4 按参考文献[4]合成; 2-甲基-2,3-二氢吲哚(5)按参考文献[5]合成; 1,4-二氢吡啶化合物 7,9 和 10 按参考文献[2]合成; 1-甲基-3,4-二氢-6,7-二甲氧基异喹啉(11)按参考文献[6]合成。溶剂甲苯和二氯甲烷用前经无水无氧处理。

### 1.2 2-取代-1,2-二氢喹啉类化合物的催化脱氢芳构化反应

在氮气保护下,向已放入 1.7 mg (0.002 5 mmol)  $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  和 3.2 mg (0.005 5 mmol) L4 的反应瓶中加入 2 ml 甲苯,室温下搅拌 10 min 后,转入已用 1 ml 甲苯溶解的 145 mg (1 mmol) 的 2-甲基-1,2-二氢喹啉(1)和 6.4 mg (0.025 mmol) 碘的溶液中,立刻就有大量气泡冒出,5 min 后则无明显气泡冒出,继续搅拌 5 min,用 TLC 检测无原料存在时停止反应。将溶剂减压除去,粗产物中 1a 和 1b 的比例用  $^1\text{H}$  NMR 确定,在 Bruker DRX 400 型 NMR 谱仪上进行。用硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯 = 10/1~5/1)分离得芳构化产物 1a (收率 88%)。用同样的方法分别制得 2-位取代喹啉类化合物 2a~4a。

### 1.3 2-甲基-2,3-二氢吲哚的催化脱氢芳构化反应

在氮气保护下,向已放入 1.7 mg (0.002 5 mmol)  $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  和 3.2 mg (0.005 5 mmol) L4 的反应瓶中加入 3 ml 甲苯,室温下搅拌 10 min 后

将其转入已用 2 ml 甲苯溶解的 266 mg (2 mmol) 的 2-甲基-2,3-二氢吲哚(5)和 6.4 mg (0.025 mmol) 碘的溶液中,无气泡冒出,搅拌 2 h 后升温至 120 反应,30 h 后 TLC 检测无原料存在,停止加热,冷至室温。将溶剂减压除去,粗产物用硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯 = 20/1~10/1)分离得芳构化产物 6 (收率 81%)。

### 1.4 1,4-二氢吡啶的催化脱氢芳构化反应

在氮气保护下,向已放入 1.7 mg (0.002 5 mmol)  $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  和 3.2 mg (0.005 5 mmol) L4 的反应瓶中加入 3 ml 甲苯,室温下搅拌 10 min 后将其转入已用 2 ml 甲苯溶解的 253 mg (1 mmol) 的 1,4-二氢吡啶(7)和 6.4 mg (0.025 mmol) 碘的溶液中,无气泡冒出,搅拌 1 h 后升温至 80 反应,16 h 后 TLC 检测已无原料存在,停止加热,冷至室温。将溶剂减压除去,粗产物用硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯 = 20/1~10/1)分离得芳构化产物 8 (收率 72%)。

## 2 结果与讨论

### 2.1 2-取代-1,2-二氢喹啉的催化脱氢芳构化

我们以底物 2-甲基-1,2-二氢喹啉(1)的脱氢芳构化为模型反应(见图式 1),对不同的反应条件进行了尝试。首先以  $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  为金属前体,对不同类型的配体进行了筛选。使用的标准条件是: 1 mmol 的 1, 3 ml 甲苯,室温,1  $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  : L : I<sub>2</sub> = 100 : 0.25 : 0.55 : 2.5 (摩尔比),实验结果见表 1 (实验 1~5)。可以看出,与膦氮配体相比,双膦配体

具有较好的选择性; 具有联苯结构的双膦配体 **L4** 和 **L5** 的活性比具有二茂铁结构的双膦配体 **L1** 活性高. 在将 **L4** 和  $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  作为催化剂加入到底物中时, 可以看到剧烈的气泡冒出, 10 min 后反应已完成; 而用 **L1**, **L2** 和 **L3** 作配体与  $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  形成的催化剂在加入到底物中时, 只有少量的气泡缓慢冒出, 反应需要 5 ~ 10 h 才能完成. 反应后除了脱氢芳构化产物 **1a** 外, 还有部分四氢化产物 **1b**. 我们推测 **1b** 是这样生成的: 在这样的反应条件下, 由于脱氢产生了氢气, 而在氢气的存在下, 脱氢催化剂能够同时充当加氢催化剂, 对底物 **1** 或脱氢产物 **1a** 进行加氢反应, 因此得到了化合物 **1b**. 由于在上述反应中配体 **L4** 的活性和选择性最好, 因此, 以下反应都以 **L4** 为配体进行.

表 1 不同配体对 2-甲基-1,2-二氢喹啉催化脱氢芳构化的影响

Table 1 Effect of ligands on the dehydroaromatization of 2-methyl-1,2-dihydroquinoline

Entry	Ligand	Time (min)	<i>n</i> ( <b>1a</b> ) / <i>n</i> ( <b>1b</b> )
1	<b>L1</b>	600	94/6
2	<b>L2</b>	600	71/29
3	<b>L3</b>	300	81/19
4	<b>L4</b>	10	94/6
5	<b>L5</b>	10	91/9
6 <sup>a</sup>	<b>L4</b>	300	90/10
7 <sup>b</sup>	<b>L4</b>	10	94/6
8 <sup>c</sup>	<b>L4</b>	120	89/11

Reaction conditions: 1 mmol substrate, 3 ml toluene, RT,  $n(\text{substrate}) : n([\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2) : n(\text{ligand}) : n(\text{I}_2) = 100 : 0.25 : 0.55 : 2.5$ .

<sup>a</sup> Without  $\text{I}_2$ .

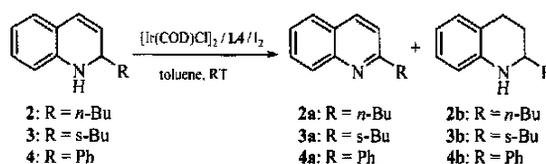
<sup>b</sup>  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  was used instead of toluene.

<sup>c</sup>  $n(\text{substrate}) : n([\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2) = 100 : 0.05$ .

接下来我们考察了添加碘对此反应的影响. 在其它条件相同, 不加碘的情况下进行反应时(实验 6), 反应速率降低, 5 h 后底物才完全转化, 选择性也降低. 当加入碘而不加金属配体配合物时, 在室温下搅拌反应 10 h 也无产物生成. 这说明碘本身没有催化作用, 但对脱氢反应有很大影响, 碘的存在可以提高活性和选择性. 当用二氯甲烷代替甲苯作溶剂进行反应时, 活性和选择性都几乎不变(实验 7), 说明二氯甲烷也是一个合适的溶剂. 当把催化剂用量减少时, 该反应也能在 2 h 内完成, 但选择性略有降低(实验 8). 我们还考察了其它类型的金属对反应的影响, 发现中性的  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  和离子型的  $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$  的催化活性都低于  $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ .

$\text{Cl}]_2$ , 反应在同样条件下需要较长时间才能完成, 且选择性也较低.

经过一系列的条件选择, 以  $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2/\text{L4}$  作催化剂前体, 甲苯作溶剂, 加碘情况下对一系列底物进行了脱氢芳构化反应, 结果见表 2. 2-取代-1,2-二氢喹啉类底物在室温下就能顺利进行脱氢, 2-位无论是烷基取代还是芳基取代, 收率都在 80% 以上. 随着 2-位取代基位阻增大, 反应时间延长, 这说明位阻对反应有较大影响. 利用此脱氢芳构化反应, 可以方便地得到 2-取代的喹啉衍生物.



图式 2 铱催化的 2-取代-1,2-二氢喹啉类化合物的脱氢芳构化

Scheme 2 Dehydroaromatization of 2-substituted-1,2-dihydroquinoline catalyzed by  $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2/\text{L4}/\text{I}_2$ 

表 2 不同 2-取代-1,2-二氢喹啉类化合物的脱氢芳构化

Table 2 Dehydroaromatization of 2-substituted-1,2-dihydroquinolines catalyzed by  $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2/\text{L4}/\text{I}_2$ 

Substrate	Time (min)	<i>n</i> ( <b>a</b> ) / <i>n</i> ( <b>b</b> ) <sup>a</sup>	Yield of <b>a</b> (%) <sup>b</sup>
<b>2</b>	25	94/6	86 <sup>c</sup>
<b>3</b>	60	89/11	82 <sup>d</sup>
<b>4</b>	120	93/7	85 <sup>e</sup>

Reaction conditions: 1 mmol substrate, 5 ml toluene, RT.

<sup>a</sup> Determined by  $^1\text{H}$  NMR.

<sup>b</sup> Isolated yield based on quinolines.

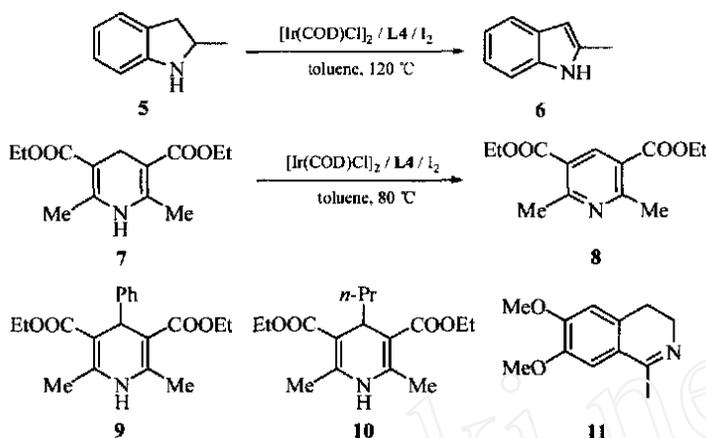
<sup>c</sup>  $n(\text{substrate}) : n([\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2) = 100 : 0.23$ .

<sup>d</sup>  $n(\text{substrate}) : n([\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2) = 100 : 0.15$ .

<sup>e</sup>  $n(\text{substrate}) : n([\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2) = 100 : 0.12$ .

## 2.2 其它类似化合物的催化脱氢芳构化

为了进一步扩展这一催化体系适用的底物范围, 我们尝试对二氢化合物 **5**, **7**, **9**, **10** 及 **11** 进行脱氢芳构化反应. 化合物 **5** 和 **7** 在加热条件下, 长时间反应才能进行脱氢芳构化反应, 分别得到化合物 **6**(收率 81%) 和 **8**(收率 72%), 而与化合物 **7** 有类似结构的 **9** 和 **10** 两个化合物, 即使在加热回流 36 h 后也无脱氢反应发生, 原料全部回收. 这可能与取代基的位阻有关系, 4-位有取代基时阻止了脱氢反应的进行. 而对于 3,4-二氢异喹啉(**11**), 在底物与  $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  的摩尔比为 100 : 1 时, 加热回流 36 h 后也只有不到 5% 的转化率.



图式3 铱催化的2-甲基-2,3-二氢吲哚及1,4-二氢吡啶的脱氢芳构化

Scheme 3 Dehydroaromatization of 2-methyl-2,3-dihydroindole and 1,4-dihydropyridines catalyzed by  $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2/\text{L4}/\text{I}_2$ 

### 3 结论

$[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2/\text{L4}/\text{I}_2$  的组合是 2-取代-1,2-二氢喹啉类化合物很好的均相脱氢芳构化催化体系。该体系具有反应条件温和、选择性好及收率高等优点,但不适用于 1,4-二氢吡啶类化合物的脱氢芳构化。添加物  $\text{I}_2$  在该催化体系中的作用有待进一步研究。

### 参 考 文 献

1 王炳祥,何婷,李村,胡宏纹. 有机化学(Wang B X, He

T, Li C, Hu H W. *Chin J Org Chem*), 2003, **23** (8): 794

2 Zhang D, Wu L Z, Zhou L, Han X, Yang Q Z, Zhang L P, Tung C H. *J Am Chem Soc*, 2004, **126**(11): 3440

3 Wang W B, Lu S M, Yang P Y, Han X W, Zhou Y G. *J Am Chem Soc*, 2003, **125**(35): 10536

4 Goldstein S W, Dambek P J. *Synthesis*, 1989, (3): 221

5 Edwards J P, West S J, Pooley C L F, Marschke K B, Farmer L J, Jones T K. *Bioorg Med Chem Lett*, 1998, **8** (7): 745

6 Brossi A, Dolan L A, Teitel S. *Org Synth*, 1977, **56**: 3

(Ed XYQ)