

二茂铁衍生的手性硫磷配体在铱催化喹啉 不对称氢化中的应用

赵玉军, 汪游清, 周永贵

(中国科学院大连化学物理研究所, 辽宁大连 116023)

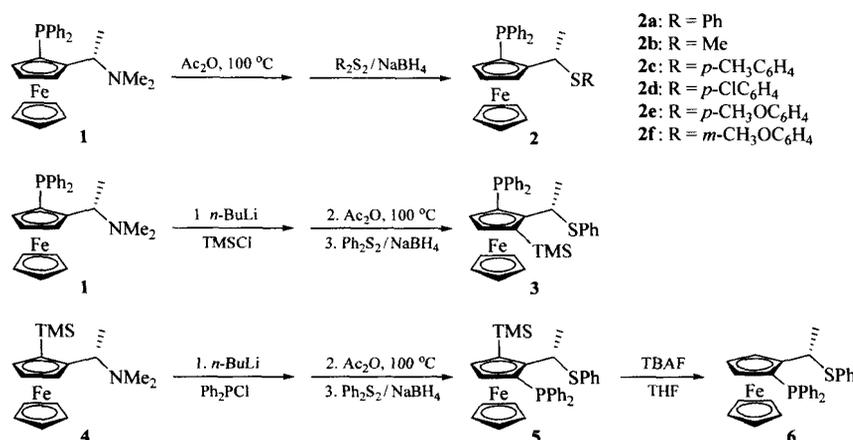
关键词: 二茂铁, 手性硫磷配体, 铱, 喹啉, 不对称氢化

中图分类号: O643 文献标识码: A

光学活性的 1,2,3,4-四氢喹啉及其衍生物是重要的有机合成中间体^[1],其结构单元也存在于许多天然生物碱中^[2]. 通过喹啉的不对称氢化可方便地获取这类手性化合物,但这方面的报道较少. 近年来,我们小组首先发展了一种高对映选择性氢化喹啉衍生物的催化体系: $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2/\text{MeO-Biphep}/\text{I}_2$ ^[2]和 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2/\text{P,N-ligand}/\text{I}_2$ ^[3]. 随后 Xu 等^[4]报道了铱的双膦配合物催化剂 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2/\text{P-Phos}/\text{I}_2$ 也可以不对称氢化喹啉衍生物,并用聚乙二醇二甲醚和己烷的混合溶剂实现了催化剂的循环使用. 目前手性硫磷配体已被成功地应用到一些不对称反应中^[5,6],包括对官能化碳碳

双键的不对称氢化^[7,8]. 鉴于二茂铁衍生的手性硫磷配体便于合成以及二茂铁作为配体骨架的优点^[9],本文研究了二茂铁衍生的手性硫磷配体在喹啉不对称氢化中的应用.

二茂铁衍生的手性硫磷配体的合成如图式 1 所示. 根据文献^[10]步骤合成二茂铁衍生的手性硫磷配体 2a~2f; 用与文献^[10,11]类似的方法制备在茂环上引入非配位三甲硅基的配体 3 和 5; 与 2a 具有相同的中心手性和相反的平面手性的配体 6 是用 TBAF 脱去化合物 5 中的 TMS 保护基后得到的. 其中配体 3 的表征数据如下. 黄色泡沫状固体; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +272.8$ (c 0.16, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400



图式 1 二茂铁衍生的手性硫磷配体的合成

Scheme 1 Synthesis of ferrocene-derived S,P-donor ligands

(TMSCl — Trimethylchlorosilane, TBAF — Tetra(*n*-butyl) ammonium fluoride, THF — Tetrahydrofuran)

收稿日期: 2005-06-30. 第一作者: 赵玉军, 男, 1974 年生, 硕士研究生.

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

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(20302005).

MHz, CDCl_3): 0.35 (s, 9H), 1.34 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 4.00 ~ 4.03 (m, 6H), 4.21 (s, 1H), 4.33 (m, 1H), 7.21 ~ 7.30 (m, 8H), 7.40 ~ 7.45 (m, 5H), 7.63 ~ 7.64 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): 0.9, 25.8, 45.0, 69.9, 70.3, 74.4, 74.7, 75.2, 126.6, 127.6, 127.8, 128.1, 128.8, 129.1, 131.8, 132.5, 132.7, 135.3, 135.5; ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): -23.9; HRMS calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{SiPSFe}$ ($M + 1$) 579.1389, found 579.1428.

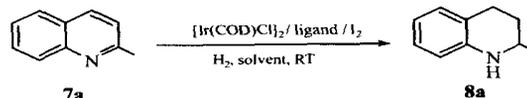
将得到的二茂铁衍生的手性硫磷配体用于喹啉衍生物的不对称氢化反应. 在一充满氮气的手套箱内, 将 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (1.7 mg, 0.0025 mmol) 和配体 (0.0054 mmol) 溶解在二氯甲烷 (1 ml) 中, 室温下反应 10 min. 将底物 (0.5 mmol) 和 I_2 (6.4 mg, 0.025 mmol) 分别溶解在二氯甲烷 (1 ml) 中, 然后将 I_2 的溶液转移到底物瓶中, 搅拌片刻后将催化剂转移入底物瓶中. 最后把底物瓶装入不锈钢高压反应釜中, 从手套箱中取出后充入氢气, 室温下反应 12 ~ 16 h. 用硅胶柱层析分离得到氢化后的产物, 产物的光学纯度由高效液相色谱法确定.

首先以 2-甲基喹啉为模型底物, 考察了溶剂、氢气压力和手性配体对氢化反应的影响, 结果列于表 1. 结果表明, 溶剂对反应的对映选择性有着很大的影响. 与极性溶剂 (实验 3 ~ 5) 相比, 在非极性溶剂甲苯和二氯甲烷 (实验 1 ~ 2) 中进行反应可得到较高的对映选择性, 其中在二氯甲烷中得到了最好的结果 (实验 2). 氢气压力的变化对反应的对映选择性无明显影响 (实验 6 ~ 8). 因此, 我们选择的优化条件是二氯甲烷为溶剂, 氢气压力为 3.4 MPa.

以 2-甲基喹啉为模型底物, 在优化的反应条件下, 将配体 2b ~ 2f, 3, 5 和 6 应用于催化氢化反应中. 结果表明, 除了配体 2b (实验 9) 使底物部分转化外, 其他配体的催化剂都可以使底物完全转化. 硫原子上不同的芳基取代基对反应的对映选择性有一定的影响, 给电子取代基的配体比吸电子取代基的配体好. 具有相同中心手性和相反平面手性的配体 6 给出和配体 2a 相同绝对构型的产物 (实验 2 对实验 16), 说明配体 2a 的中心手性 S 与平面手性 R_p 是匹配的. 还考察了茂环上带有一个非配位基团 TMS 的配体 3 和 5, 有趣的是, 反应的对映选择性比没有引入 TMS 的 2a 和 6 有了较大的提高 (实验 2 对实验 14 和实验 15 对实验 16), ee 值分别为

表 1 溶剂、压力和配体对 2-甲基喹啉不对称氢化反应对映选择性的影响

Table 1 Effects of solvents, H_2 pressure and ligands on the enantioselectivity for the asymmetric hydrogenation of 2-methylquinoline



Entry	Ligand	$p(\text{H}_2)$ / MPa	Solvent	ee ^a (%)	Configuration ^b
1	2a	3.4	toluene	63	<i>S</i>
2	2a	3.4	CH_2Cl_2	68	<i>S</i>
3	2a	3.4	THF	42	<i>S</i>
4	2a	3.4	EtOAc	41	<i>S</i>
5	2a	3.4	<i>i</i> -PrOH	19	<i>S</i>
6	2a	5.4	CH_2Cl_2	65	<i>S</i>
7	2a	1.4	CH_2Cl_2	66	<i>S</i>
8	2a	0.5	CH_2Cl_2	58	<i>S</i>
9 ^c	2b	3.4	CH_2Cl_2	20	<i>S</i>
10	2c	3.4	CH_2Cl_2	67	<i>S</i>
11	2d	3.4	CH_2Cl_2	51	<i>S</i>
12	2e	3.4	CH_2Cl_2	63	<i>S</i>
13	2f	3.4	CH_2Cl_2	67	<i>S</i>
14	3	3.4	CH_2Cl_2	75	<i>R</i>
15	5	3.4	CH_2Cl_2	71	<i>S</i>
16	6	3.4	CH_2Cl_2	46	<i>S</i>

Reaction conditions: 0.5 mmol scale, $n(\text{quinoline}) : n([\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2) : n(\text{ligand}) : n(\text{I}_2) = 100 : 0.5 : 1.1 : 5$, 3 ml solvent.

Conversion > 95 %.

^a Determined by HPLC analysis with a Chiralcel OJ-H column.

^b Determined by comparison of optical rotation with literature data.

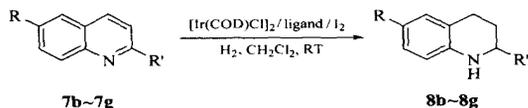
^c Conversion is 35 %.

75% (绝对构型为 *R*) 和 71% (绝对构型为 *S*). 但是产物的绝对构型相反, 原因目前还不是很清楚. 在不对称合成中, 由于配体的两种对映体不总是容易同时得到的 (尤其是那些由天然化合物衍生的配体), 所以采用由同一手性原料合成的不同配体来获得产物的一对对映体是困难的. 配体 3 和 5 只是茂环上的 PPh_2 和 TMS 两个取代基交换了位置, 最终得到了构型相反的产物, 从不对称合成的角度看, 这是非常有用的.

在优化的条件下, 选用配体 3 和 5 对不同的 2-位取代喹啉进行氢化, 结果列于表 2. 从实验结果可以看出, 该类配体可以有效地氢化 2-位取代喹啉类底物, 取代基链的长短没有影响 (实验 1 ~ 8), 最好的结果为 80% ee. 2-苯乙基喹啉的氢化也取得了较好的结果 (实验 9 ~ 10). 对于上述底物, 产物的两个对映体都可以得到. 对于 2-位苯基取代的底物 7g, 由于配体 3 或 5 的空间阻碍导致反应活性较差, 所以我们尝试改用位阻较小的配体 2a 在甲苯中进行

表 2 取代喹啉的不对称氢化

Table 2 Asymmetric hydrogenation of quinolines



Entry	Ligand	Substrate (R/R')	Yield ^a (%)	ee (%)	Configuration
1	3	7b (H/Et)	92	80	R
2	5	7b (H/Et)	93	72	S
3	3	7c (H/n-pentyl)	91	72	R
4	5	7c (H/n-pentyl)	91	66	S
5	3	7d (Me/Me)	92	73	R
6	5	7d (Me/Me)	96	72	S
7	3	7e (F/Me)	90	72	R
8	5	7e (F/Me)	87	79	S
9	3	7f (H/phenethyl)	90	68	R
10	5	7f (H/phenethyl)	84	59	S
11	2a	7g (H/Ph) ^b	85	82	R

Reaction conditions: 0.5 mmol scale, $n(\text{quinoline}) : n([\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2) : n(\text{ligand}) : n(\text{I}_2) = 100 : 0.5 : 1.1 : 5$, 3 ml CH_2Cl_2 , 3.4 MPa H_2 .

Conversion > 95%.

^a Yield of isolated products based on the quinolines by column chromatography.

^b Toluene was used as solvent.

氢化,发现反应能够进行,得到的 ee 为 82% (实验 11)。

综上所述,二茂铁衍生的手性硫磷配体合成简

单,可有效地应用到铱催化的喹啉不对称氢化反应中,获得的最大 ee 为 82%,而且使用配体 3 和配体 5 可以成功得到 1,2,3,4-四氢喹啉衍生物的一对对映体。

参 考 文 献

- 1 Keay J G. In: Trost B M, Fleming I eds. *Comprehensive Organic Synthesis*. Oxford: Pergamon, 1991. Vol 8, 579
- 2 Wang W-B, Lu S-M, Yang P-Y, Han X-W, Zhou Y-G. *J Am Chem Soc*, 2003, **125**(35): 10536
- 3 Lu S-M, Han X-W, Zhou Y-G. *Adv Synth Catal*, 2004, **346**(8): 909
- 4 Xu L J, Lam K H, Ji J X, Wu J, Fan Q-H, Lo W-H, Chan A S C. *Chem Commun*, 2005, (11): 1390
- 5 Masdeu-Bultó A M, Diéguez M, Martín E, Gómez M. *Coord Chem Rev*, 2003, **242**(1-2): 159
- 6 Tu T, Zhou Y-G, Hou X-L, Dai L-X, Dong X-Ch, Yu Y-H, Sun J. *Organometallics*, 2003, **22**(6): 1255
- 7 Hauptman E, Shapiro R, Marshall W. *Organometallics*, 1998, **17**(23): 4976
- 8 Evans D A, Michael F E, Tedrow J S, Campos K R. *J Am Chem Soc*, 2003, **125**(12): 3534
- 9 Dai L-X, Tu T, You S-L, Deng W-P, Hou X-L. *Acc Chem Res*, 2003, **36**(9): 659
- 10 Nishibayashi Y, Segawa K, Singh J D, Fukuzawa S, Ohe K, Uemura S. *Organometallics*, 1996, **15**(1): 370
- 11 Hu X-P, Zheng Zh. *Org Lett*, 2004, **6**(20): 3585

Application of Ferrocene-Derived Chiral S,P-Donor Ligands for Iridium-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Quinolines

ZHAO Yujun, WANG Youqing, ZHOU Yonggui*

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

Abstract: Chiral S,P-donor ferrocene-derived ligands were synthesized and applied in the asymmetric hydrogenation of quinolines using the $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2/\text{S,P-ligand}$ complex as the catalyst in the presence of iodine. The effects of the solvent and hydrogen pressure on conversion and enantioselectivity were examined, and up to 82% ee was obtained. The planar chirality plays an important role in this reaction. R- and S-enantiomers of 1,2,3,4-tetrahydroquinoline derivatives were obtained using ligands 3 and 5, respectively.

Key words: ferrocene, chiral S,P-donor ligand, iridium, quinoline, asymmetric hydrogenation

(Ed L YX)