

• 研究简报 •

树状催化剂在不对称氢转移反应中的回收循环使用研究

刘培念^a 陈应春^b 邓金根^b 涂永强^{*a}

(^a 兰州大学化学化工学院 功能有机分子化学国家重点实验室 兰州 730000)

(^b 中国科学院成都有机化学研究所不对称合成与手性技术四川省重点实验室 成都 610041)

摘要 以(1*S*,2*R*)-降麻黄碱为核心的第三代手性树状催化剂在对苯乙酮的不对称氢转移反应中可以方便的回收并循环使用. 该树状催化剂可以一共使用 3 次而保持对映选择性基本不变.

关键词 降麻黄碱; 树状催化剂; 不对称氢转移反应; 循环使用

Study of the Recycling Use of the Dendritic Catalyst in Asymmetric Transfer Hydrogenation

LIU, Pei-Nian^a CHEN, Ying-Chun^b DENG, Jin-Gen^b TU, Yong-Qiang^{*a}

(^a State Key Laboratory of Applied Organic Chemistry and Department of Chemistry, Lanzhou University, Lanzhou 730000)

(^b Key Laboratory of Asymmetric Synthesis and Chirotechnology of Sichuan Province, Chengdu Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Chengdu 610041)

Abstract The chiral third generation dendritic catalyst based on (1*S*,2*R*)-norephedrine could be readily recovered and reused in asymmetric transfer hydrogenation for acetophenone, and could be used three runs with the almost maintained enantioselectivities.

Keywords norephedrine; dendritic catalyst; asymmetric transfer hydrogenation; recycling use

树状催化剂是近年来出现的一种新型大分子催化剂^[1], 它们具有精确的分子结构, 可以很好的控制催化中心在载体上的分布. 树状催化剂在适当的溶剂中, 一般都具有良好的溶解性, 并且在结构适当的情况下, 在反应结束后可以通过简单的半透膜过滤或加入不良溶剂使其从溶液中沉淀的方法回收. 所以, 这类催化剂既能保持均相催化剂反应活性高、选择性好的优点, 同时也兼具非均相催化剂后处理简单、可以回收循环利用的优点. 因此, 树状金属有机催化剂的设计、合成与应用在目前已成为一个非常活跃的研究领域^[2].

不对称氢转移反应是近年来发展的非常实用的合成手性二级醇的不对称催化反应, 具有催化剂用量少、操作简单、反应条件温和的特点, 避免了使用带有危险性的试剂(如氢气), 并且具有很高的对映选择性^[3].

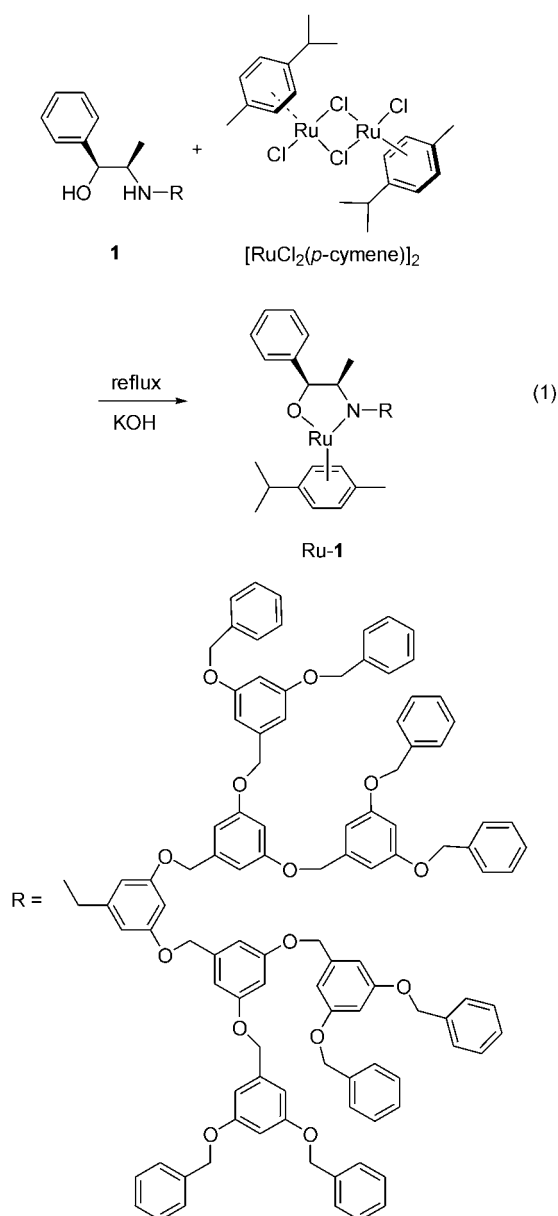
到目前为止, 树状催化剂在不对称氢转移反应中的应用还较为少见^[4]. 在应用于不对称氢转移反应的各种催化剂中, *N*-苄基降麻黄碱配体与[RuCl₂(*p*-cymene)]₂生成的催化剂具有非常显著的配体加速效应, 反应活性高, 反应速度快, 并且具有很好的对映选择性^[5]. 在前文中, 我们报道了以(1*S*,2*R*)-降麻黄碱为核心而衍生的树状催化剂的设计、合成及它们在不对称氢转移反应中的应用, 得到了优秀的反应活性及对映选择性, 并且观察到了明显的配体加速效应^[6]. 但是, 树状催化剂的合成需要经过多步反应, 过程复杂, 总收率较低. 为了进一步提高树状催化剂的使用效率, 并且达到树状催化剂设计合成的最重要目的, 我们对第三代树状催化剂 **Ru-1** 的回收循环使用进行了研究, 发现 **Ru-1** 可以使用三次而对映选择性基本保持. 手性树状催化剂 **Ru-1** 的制备与结构

* E-mail: tuyq@lzu.edu.cn

Received September 6, 2004; revised October 29, 2004; accepted December 9, 2004.

国家自然科学基金(Nos. 203900501, 20021001, 30271488)资助项目.

如 Eq. 1 所示.



1 实验部分

1.1 试剂与仪器

产物的 *ee* 值用手性毛细管柱 CP-Chirasil-DEX CB column (25 m × 0.32 mm) 在 Varian CP-3800 型气相色谱上测定 (FID 检测器), 载气: N₂. [RuCl₂(*p*-cymene)]₂ 按文献方法合成^[7]. 异丙醇与 CaH₂ 回流 1 h, 重蒸后使用. 苯乙酮与 KMnO₄ 回流 1 h, 通过减压蒸馏提纯后使用. 手性树状配体 **1** 按文献方法合成^[6].

1.2 Ru-1 的原位制备与不对称氢转移催化反应

氩气保护下, 将 14.7 mg (0.010 mmol) 手性树状配体 **1** 和 1.3 mg (0.002 mmol) [RuCl₂(*p*-cymene)]₂ 加入到盛

有 1 mL 异丙醇的反应管中, 加热回流 2 h, 冷却后加入 2.8 mL 异丙醇及 2.0 mL CH₂Cl₂, 再加入 0.2 mL 0.1 mol/L KOH 异丙醇溶液. 搅拌 0.5 h 后, 再加入 48 mg (0.4 mmol) 苯乙酮, 室温搅拌. 反应结束后减压抽除溶剂, 加入干燥甲醇 2.0 mL 将产物溶解后吸出, 并重复一次. 合并甲醇液, 将甲醇在减压下蒸除, 残余物溶于乙醚后倒到短的硅胶柱上, 用乙醚将产物及未反应的苯乙酮洗脱后通过气相色谱进行 *ee* 值及转化率的测定. 将洗脱物用硅胶柱柱层析提纯 [洗脱剂: 石油醚 : 乙酸乙酯 = 4 : 1 (V : V)], 可得到 (*S*)-1-苯基-1-乙醇. 对于反应管中的催化剂, 在减压下将残余甲醇抽除, 加入 3.0 mL CH₂Cl₂ 及 3.8 mL (或 4.0 mL) 异丙醇, 加入 0.2 mL 0.1 mol/L KOH 异丙醇溶液 (或不加), 再加入 48 mg (0.4 mmol) 苯乙酮则可进行下一次反应.

2 结果与讨论

手性树状配体 **1** 与 [RuCl₂(*p*-cymene)]₂ 在异丙醇中回流 2 h 后, 在室温下加入 KOH 即可原位生成手性催化剂 Ru-1^[8]. 我们随即考察了 Ru-1 在反应物与催化剂的摩尔比为 100, 以异丙醇为溶剂的条件下对苯乙酮的不对称氢转移反应, 结果见表 1.

表 1 手性树状催化剂 Ru-1 所催化的苯乙酮的不对称氢转移反应

Table 1 The asymmetric transfer hydrogenation of acetophenone catalyzed by chiral dendritic catalyst Ru-1^a

Entry	Run	KOH	Time/h	Conv. ^b /%	<i>ee</i> ^c /%
1	—	Add.	6	15	58
2 ^d	—	Add.	25	93	88
3 ^d	1	Add.	4	86	89
4 ^{e,f}	2	Add.	10	82	87
5 ^{e,f}	3	Add.	22	20	85
6 ^{e,f}	2	No	10	85	89
7 ^{e,f}	3	No	22	42	87

^a The reactions were carried out at 25 °C using 0.4 mmol of acetophenone in 4 mL of *i*-PrOH with Ru : ligand : base : substrate in the molar ratio of 1 : 2.5 : 5 : 100. ^b Based on GC analysis. ^c Determined by GC with a Chrompack CP-Chirasil-DEX CB column (25 m × 0.32 mm) and the configuration *S* was determined by the retention time. ^d Extra 2 mL of CH₂Cl₂ was added. ^e Recovered catalyst was used. ^f Extra 3 mL of CH₂Cl₂ was added.

由于手性树状催化剂 Ru-1 在异丙醇中的溶解性极差, 所以在不加入助溶剂的条件下只得到 58% *ee* 及 15% 转化率的反应结果 (Entry 1). 为了提高 Ru-1 的催化性能, 我们在反应体系中加入了 2 mL CH₂Cl₂ 以使催化剂完全溶解, Ru-1 的对映选择性和转化率都得到了大幅提高, 仅经过 4 h 即得到了 89% *ee* 和 86% 转化率的催化反应结果 (Entry 3).

另外, 由于在异丙醇中的不对称氢转移反应是可逆反应, 随着反应时间的增长, 产物的 *ee* 值一般都会降低^[3]. 但对于第三代的树状催化剂 **Ru-1**, 延长时间后转化率有明显提高, 而 *ee* 值却能基本保持不变. 甚至在反应 25 h 后, **Ru-1** 仍给出了 88% *ee* 和 93% 转化率(Entry 2). 这个在高代树状催化剂中表现出来的独特性质使 **Ru-1** 在循环使用时可以延长反应时间, 而对映选择性基本不受影响^[6].

如上所述, 树状催化剂 **Ru-1** 在醇中的溶解性非常差, 尤其在甲醇中基本上是完全不溶(配体 **1** 的溶解度小于 0.1 mg/mL), 于是我们利用这个性质对其进行了回收并循环使用. 在对苯乙酮的不对称氢转移反应结束后, 先减压抽除溶剂再用甲醇将产物溶解吸出, 则可将产物与催化剂分离, 从而实现催化剂的回收. 接着, 将新的溶剂及反应物与回收的催化剂混合则可开始新一轮反应.

从表 1 中可以看出, 如果在第一次反应结束后, 在接下来的每次反应中仍然加入与第一次反应相等的 KOH, 催化剂 **Ru-1** 一共可以使用三次. 在第二次反应中, 经过 10 h 得到了 87% *ee* 和 82% 转化率(Entry 4). 但在第三次反应时, 虽然仍可获得 85% *ee*, 但催化活性大幅下降, 即使经过 22 h 的反应也只得到了 20% 转化率(Entry 5).

如果在第一次反应后, 在以后的反应中不再加入 KOH, 而只是简单的加入异丙醇、CH₂Cl₂ 和苯乙酮, 催化剂循环使用则更加有效, 并且反应后处理更为简单. 如 Entries 6, 7 所示, **Ru-1** 在第二次使用时, 得到了完全保持的对映选择性(89% *ee*)和很好的转化率(85%). 在第三次反应中, 经过 22 h 反应后, 对映选择性(87% *ee*)基本保持, 但反应活性仍有明显下降, 只得到了 42% 的转化率. 在循环反应中, 可以观察到催化剂的颜色随着使用次数的增加, 由紫红色逐渐变浅, 说明催化剂随着使用次数和时间的增加逐渐分解^[8], 并且金属钌在反应及后处理中流失较为严重, 导致反应活性明显下降^[9]. 另外, 在这组实验中所观察到的在循环反应中并不需要加入 KOH 的实验结果也进一步证明了在不对称氢转移反应中, KOH 仅是参与了催化剂 **Ru-1** 形成的反应, 而 **Ru-1** 一旦生成, KOH 并不参与氢转移反应本身^[8].

3 结论

本文考察了以(1*S*,2*R*)-降麻黄碱为核心的第三代手性树状催化剂 **Ru-1** 在异丙醇和 CH₂Cl₂ 混合溶剂中对苯

乙酮的不对称氢转移反应及回收循环使用. 该树状催化剂可以一共使用 3 次而保持对映选择性基本不变, 并且在循环使用时, 仅需重新加入溶剂和反应物, 反应即可顺利进行.

References

- 1 Knapen, J. W. J.; van der Made, A. W.; de Wilde, J. C.; van Leeuwen, P. W. N. W.; Wijkens, P.; Grove, D. M.; van Koten, G. *Nature* **1994**, *372*, 659.
- 2 (a) Fan, Q. H.; Li, Y. M.; Chan, A. S. C. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3385.
(b) Astruc, D.; Chardac, F. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2991.
(c) van Heerbeek, R.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Reek, J. N. H. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3717.
(d) Oosterom, G. E.; Reek, J. N. H.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1828.
(e) Tang, X.-D.; Zhang, Q.-Z.; Wang, D.-Q.; Zhou, Q.-F. *Chin. J. Org. Chem.* **2003**, *23*, 238 (in Chinese). (唐新德, 张其震, 王大庆, 周其凤, 有机化学, **2003**, *23*, 238.)
- 3 (a) Palmer, M. J.; Wills, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2045.
(b) Noyori, R.; Hashiguchi, S. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 97.
(c) Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Takehara, J.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7562.
- 4 (a) Chen, Y. C.; Wu, T. F.; Deng, J. G.; Liu, H.; Jiang, Y. Z.; Choi, M. C. K.; Chan, A. S. C. *Chem. Commun.* **2001**, 1488.
(b) Chen, Y. C.; Wu, T. F.; Deng, J. G.; Liu, H.; Cui, X.; Zhu, J.; Jiang, Y. Z.; Choi, M. C. K.; Chan, A. S. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5301.
- 5 Petra, D. G. I.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Goubitz, K.; Van Loon, A. M.; de Vries, J. G.; Schoemaker, H. E. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 2335.
- 6 Liu, P. L.; Chen, Y. C.; Li, X. Q.; Tu, Y. Q.; Deng, J. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2481.
- 7 Bennett, M. A.; Smith, A. K. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1974**, 233.
- 8 Everaere, K.; Mortreux, A.; Bulliard, M.; Brussee, J.; van der Gen, A.; Nowogrocki, G.; Carpentier, J. F. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 275.
- 9 (a) Liu, P. N.; Gu, P. M.; Wang, F.; Tu, Y. Q. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 169.
(b) Liu, P. N.; Deng, J. G.; Tu, Y. Q.; Wang, S. H. *Chem. Commun.* **2004**, 2070.