



二茂铁骨架三齿配体在2-丁酮不对称氢化中的应用

方伟^{1†}, 肖人玮^{1†}, 宋静远¹, 陈根强^{2*}, 张绪穆^{1*}

1. 南方科技大学化学系, 深圳 518055

2. 南方科技大学前沿与交叉科学研究院, 深圳 518055

†同等贡献

*通讯作者, E-mail: chengq@sustech.edu.cn; zhangxm@sustech.edu.cn

收稿日期: 2022-11-08; 接受日期: 2023-01-30; 网络版发表日期: 2023-02-27

国家重点基础研究发展规划(编号: 2021YFA1500201)和国家自然科学基金(编号: 21991113, 21901107, 22171129)资助项目

摘要 尽管酮的不对称氢化已经被研究得非常充分, 但是能够应用于脂肪酮不对称氢化的催化体系屈指可数, 主要难点在于对映选择性的控制. 本文中, 我们开发了一系列基于二茂铁骨架的手性PNN和PNP类型的三齿配体, 并考察了这些手性配体的铱络合物在2-丁酮不对称氢化中催化活性和对映选择性. 当采用手性PNP配体时, 最高可以获得99%的转化率和79%的对映选择性.

关键词 手性三齿配体, 不对称氢化, 二茂铁, 2-丁酮

1 引言

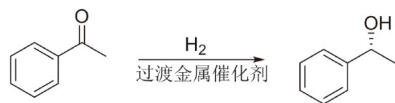
手性醇类化合物是合成具有生物活性的手性化合物、药物分子、天然产物分子的关键中间体, 过渡金属催化的不对称氢化是构建手性醇的最直接、最高效的方法之一. 在过去的40年间, 该领域取得了飞速发展, 基于铑^[1]、钌^[2]、铱^[3]、锰^[4]等元素的各种金属催化剂被相继开发出来, 这些催化剂在芳基酮的不对称氢化中可以取得非常优异的反应活性和对映选择性. 其中基于金属钌的Noyori二代催化剂^[5]和基于金属铱的三齿配体催化剂是最高效的两个催化体系. 值得一提的是, 周其林课题组^[6]开发的Ir-SpiroPAP催化剂在简单酮的氢化中可以获得4550000的转化数, 并且对映选择性也得到了很好的保持, 创造了分子催化领域转化数的世界纪录. 自2016年以来, 张绪穆课题组也

开发了一系列基于二茂铁骨架的三齿配体, 如f-amphox^[7]、f-amphol^[8]、f-ampha^[9]和f-amphamide^[10]等, 在芳基酮的不对称氢化中可以获得大于99%的对映选择性和大于百万的转化数^[11]. 2022年张绪穆课题组^[12]又开发了基于二茂铁骨架的手性四齿配体f-phamidol, 这些基于二茂铁骨架的手性三齿配体都可以从商业可得的原料Ugi胺出发很方便的合成得到, 非常有利于这些配体的进一步应用.

尽管芳基酮的不对称氢化取得了许多重要进展, 但是二烷基酮的不对称氢化却鲜有报道(图1). 主要原因在于区分结构相似的两个烷基极具挑战性, 只有酶催化可以有效实现对映选择性控制^[13], 2-丁酮的不对称氢化也被称为不对称氢化领域的圣杯. 1998年, 张绪穆课题组设计合成了结构独特的手性双膦配体PennPhos, 其在铑催化的2-己酮的不对称氢化中可以

引用格式: Fang W, Xiao R, Song J, Chen GQ, Zhang X. Development of ferrocene-based tridentate ligands for the asymmetric hydrogenation of 2-butanone. *Sci Sin Chim*, 2023, 53: 558–563, doi: [10.1360/SSC-2022-0221](https://doi.org/10.1360/SSC-2022-0221)

芳基酮的不对称氢化: 研究的非常充分



二烷基酮的不对称氢化: 鲜有报道

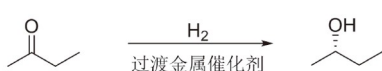


图 1 酮的不对称氢化

Figure 1 Asymmetric hydrogenation of ketones.

获得75%的对映选择性(图2a), 此后20年间该领域取得的进展非常有限. 2004年, Woggon课题组^[14]采用转移氢化的方法, 在长链脂肪烷烃的不对称转移氢化中可以获得86%的对映选择性. 2012年邓金根课题组^[15]采用表面活性剂类型的转移氢化催化剂, 在水中实现了脂肪酮的不对称转移氢化. 直到2020年, 该领域才取得重大进展, 周其林课题组开发的大位阻Ir-SpiroPNP催化剂能够以90%的对映选择性实现2-丁酮的不对称氢化(图2b). 基于本课题组前期基于二茂铁骨架手性多齿配体的研究工作, 我们设想利用简单易得的二茂铁骨架多齿PNP和PNP配体来实现2-丁酮的不对称氢化具有非常重要的研究价值, 可以通过调节手性PNP和PNP配体两侧取代基的位阻来实现对映选择性的控制, 图2c展示了两种可能的手性诱导模型.

2 结果与讨论

2.1 2-丁酮不对称氢化的初步探索

我们首先对本课题组前期开发的一些手性配体在2-丁酮的不对称氢化中的催化效果进行了考察, 结果总结在表1中. 本课题组最近开发的基于二茂铁骨架的手性四齿配体f-phamidol (**L1**)^[12]可以获得12%的ee值, 基于二茂铁骨架的手性三齿配体f-amphox (**L2**)^[7]、f-ampha (**L3**)^[9]和f-amphol (**L4**)^[8]分别可以获得5%、20%和21%的对映选择性. 脯氨酸衍生的PNO型配体**L5**和**L6**也仅仅只能获得12%的ee值. 基于ZhangPhos^[16]片段合成的C2对称性的手性PNP配体HengPNP^[17]的对映选择性只有10%. 考虑到这些已知手性配体在2-丁酮不对称氢化中非常差的手性控制能力, 我们把精力放在了开发新的手性配体.

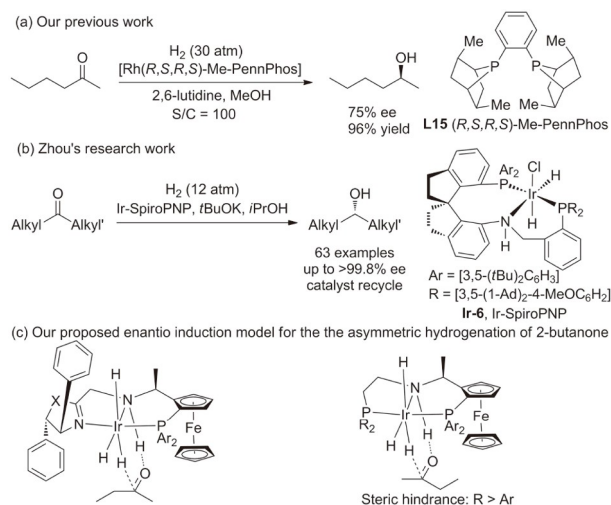
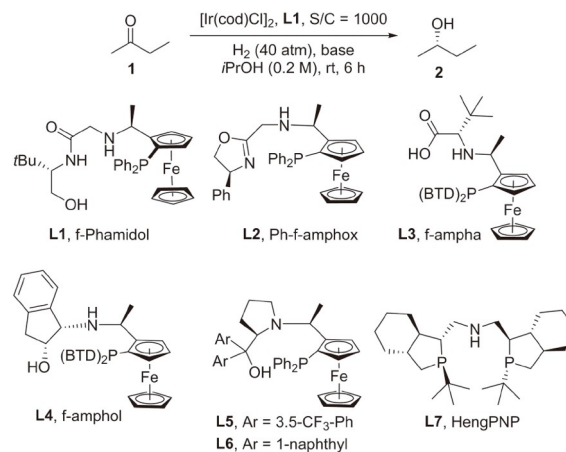


图 2 二烷基酮的不对称氢化

Figure 2 Asymmetric hydrogenation of dialkyl ketone.

表 1 已知配体在2-丁酮的不对称氢化中的催化效果

Table 1 Asymmetric hydrogenation of 2-butanone with known ligands



Entry ^{a)}	Ligand	Base	Conv. (%) ^{b)}	ee (%) ^{b)}
1	L1	Cs ₂ CO ₃	>99	12
2	L2	Cs ₂ CO ₃	>99	5
3	L3	Cs ₂ CO ₃	>99	20
4	L4	Cs ₂ CO ₃	>99	21
5	L5	Cs ₂ CO ₃	>99	12
6	L6	Cs ₂ CO ₃	>99	12
7	L7	Cs ₂ CO ₃	>99	10

a) 反应条件: **1** (0.30 mmol), [Ir(cod)Cl]₂ (0.05 mol%), Cs₂CO₃ (5.0 mol%), Ligand (0.1 mol%); H₂ (40 bar), iPrOH (1 mL), rt, 6 h. b) 通过手性气相色谱来确定.

2.2 基于二茂铁骨架PNN类型三齿配体的合成与催化活性

通过对f-amphox配体中噁唑啉片段的调整, 我们设计了配体**L8**, 该配体可以通过商业可得的苯甘氨酸**3**出发来合成, 经过苯基格氏试剂的亲核进攻可以得到化合物**4**, 然后与氯乙酰氯缩合得到**5**, **5**在甲磺酸的作用下发生分子内环化反应就可以得到关键的手性噁唑啉片段**6**. **6**与二茂铁中间体**8a**发生亲核取代反应就可以得到中间体**9a**, **9a**经过 $P(NMe_2)_3$ 脱硫就可以得到目标配体**L8** (图3).

通过将配体中的噁唑啉片段替换成咪唑啉片段, 我们也设计了配体**L9**, 该配体也被称为f-amphim, 配体**L9**可以通过图4中的合成路线合成得到. 商业可得的二苯基乙二胺的单甲磺酰基化可以得到化合物**10**, 化合物**10**和氯乙酰氯缩合可以得到化合物**11**, 化合物**11**的分子内环化就可以得到关键的咪唑啉中间体**12**. 配体**L9**可以通过化合物**8a**和**12**的分子内亲核取代反应和后续的 $P(NMe_2)_3$ 脱硫反应合成得到.

在合成得到手性PNN配体**L8**和**L9**后, 我们对这两

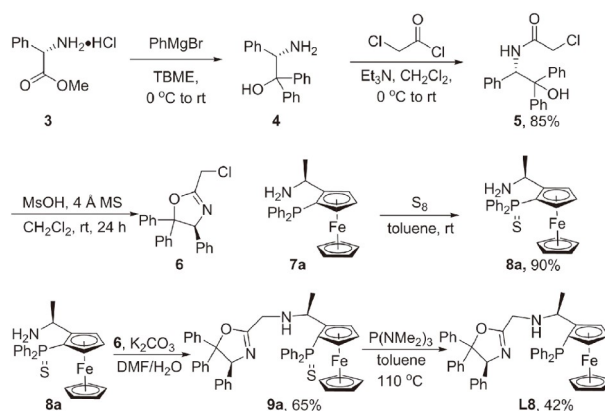


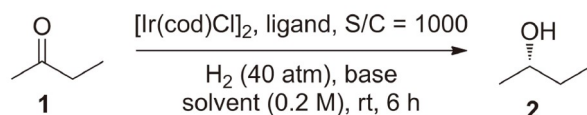
图3 配体**L8**的合成路线

Figure 3 Synthesis of ligand **L8**.

个配体的催化效果进行了考察, 结果总结在表2中. 在碳酸铯作为碱, 异丙醇为溶剂的条件下, 配体**L8**可以将对映选择性提高到47%, 但是和**L8**结构相似的配体**L9**仅能够获得20%的对映选择性. 我们采用配体**L8**, 对该反应的碱、溶剂等其他条件进行了详细的筛选, 发现对映选择性并没有得到提高. 碳酸铯和氢氧化钾为最优的碱, 异丙醇为最优的反应溶剂.

表2 配体**L8**和**L9**的催化效果考察

Table 2 Evaluation of the effect of chiral ligands **L8** and **L9** on the enantioselectivity



Entry ^{a)}	Ligand	Base	Solvent	Conv. (%) ^{b)}	ee (%) ^{b)}
1	L8	CS_2CO_3	<i>i</i> PrOH	>99	47
2	L9	CS_2CO_3	<i>i</i> PrOH	>99	20
3	L8	Li_2CO_3	<i>i</i> PrOH	4	46
4	L8	Na_2CO_3	<i>i</i> PrOH	30	36
5	L8	K_2CO_3	<i>i</i> PrOH	>99	41
6	L8	<i>t</i> BuOLi	<i>i</i> PrOH	>99	40
7	L8	<i>t</i> BuONa	<i>i</i> PrOH	>99	45
8	L8	<i>t</i> BuOK	<i>i</i> PrOH	>99	46
9	L8	KOH	<i>i</i> PrOH	>99	47
10	L8	CS_2CO_3	Toluene	93	36
11	L8	CS_2CO_3	<i>c</i> -hexane	97	31
12	L8	CS_2CO_3	THF	58	33
13	L8	CS_2CO_3	DCM	69	34
14	L8	CS_2CO_3	dioxane	<1	—

a) 反应条件: **1** (0.30 mmol), $[Ir(cod)Cl]_2$ (0.05 mol%), CS_2CO_3 (5.0 mol%), Ligand (0.1 mol%); H_2 (40 bar), solvent (1 mL), rt, 6 h. b) 通过手性气相色谱来确定.

2.3 基于二茂铁骨架手性PNP类型三齿配体的合成与催化性能研究

除了上述的手性PNN配体外, 我们也设计了一些手性PNP配体, 这些配体的合成路线如图5所示. 配体

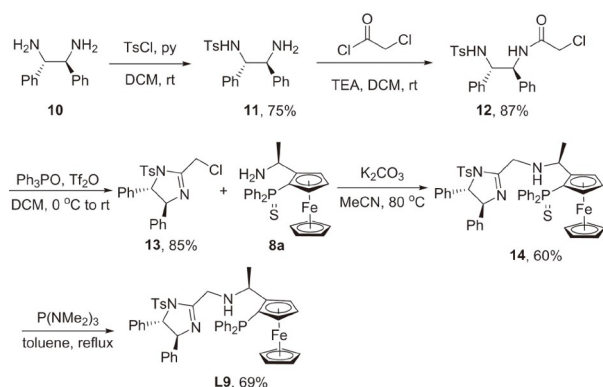


图 4 配体f-amphim的合成

Figure 4 Synthesis of ligand f-amphim.

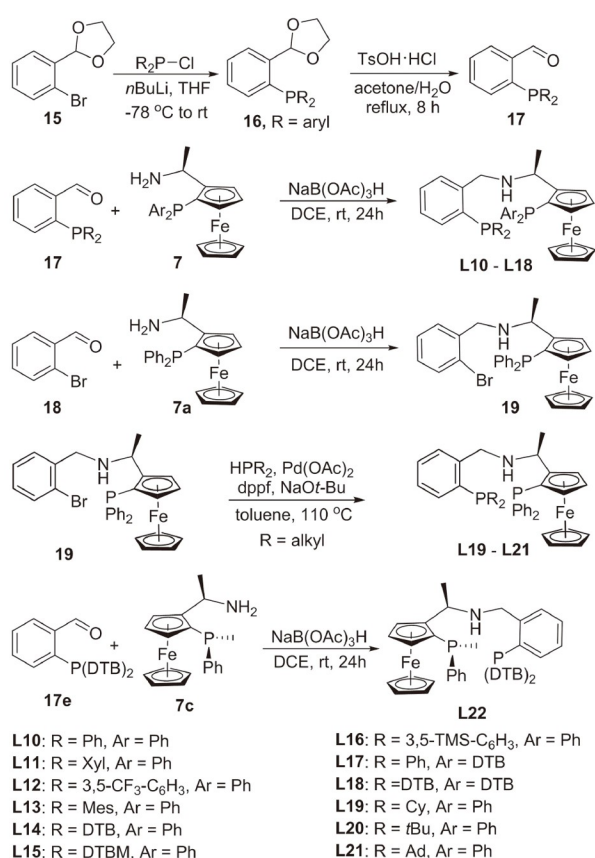


图 5 基于二茂铁骨架PNP类型手性配体的合成

Figure 5 Synthesis of ferrocene-based PNP type ligands.

L10~L18可以通过中间体17和7的一步还原胺化得到, 中间体17可以通过中间体15的磷化和缩醛脱保护顺利得到. 配体L19和L20可以通过中间体19和磷氢钡催化的偶联反应合成得到, 很明显化合物19可以通过中间体7和邻溴苯甲醛18的还原胺化高效合成得到. 此外, 我们也通过化合物7c和17e的还原胺化一步合成了具有磷中心手性的配体L22.

在顺利拿到这些基于二茂铁骨架的手性PNP配体以后, 我们以异丙醇为溶剂甲醇钾为碱对这些配体催化效果进行了详细的考察, 相关结果总结在了图6中. 配体L10仅能获得22%的对映选择性, 转化率也仅有22%. 当改变配体中苯基上磷的位阻时, 反应的活性和对映选择性都有了很大的改变, 配体L11可以获得42%的ee和51%的转化率. 进一步增加磷上的取代基为2,4,6-三甲基苯基时(L12), 反应的转化率提高到了99%, 但是对映选择性却发生了翻转(-25% ee). 当苯

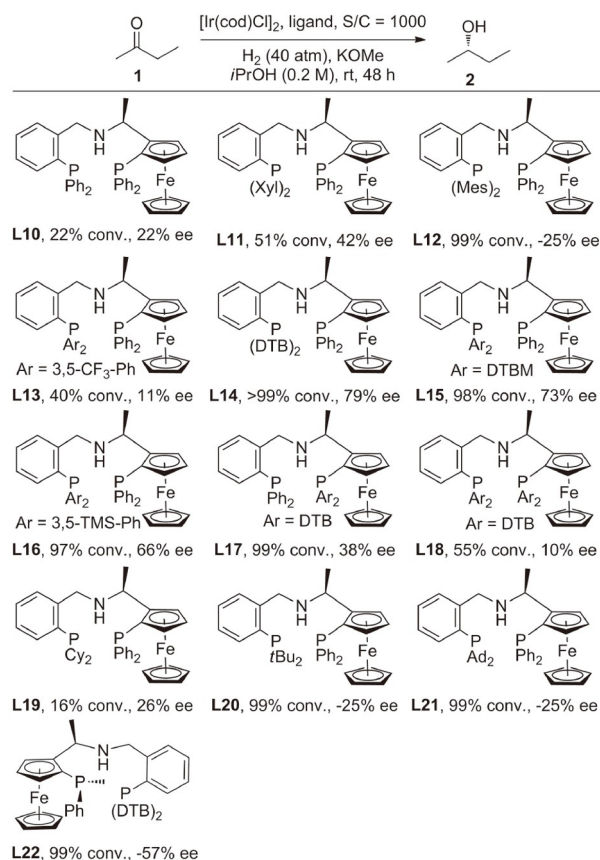


图 6 基于二茂铁骨架PNP类型配体的催化效果

Figure 6 Evaluation of the efficacy of the ferrocene-based PNP ligands.

环上磷的取代基为缺电子的3,5-二氟甲基苯基(**L13**)时, 反应的转化率和对映选择性分别降低到了40%和11%。令我们惊喜的是, 当苯环磷上的取代基的位阻进一步增加到3,5-二叔丁基苯基时(**L14**), 反应的对映选择性增加到了79%。在该结果的鼓舞下, 我们进一步增加了磷上取代基的位阻, 当取代基为DTBM(**L15**)和3,5-二甲基硅基苯(**L16**)时, 反应的对映选择性反而有了一定的下降, 分别为73%和66%。当改变二茂铁上磷的位阻时, 反应的对映选择性急剧下降。我们也考察了苯环上磷原子取代基是环己基(**L19**)、金刚烷基(**L20**)和叔丁基(**L21**)等烷基取代基的情况, 反应的对映选择性分别为26%、-25%和-25%。含有磷手性中心的配体**L22**可以获得99%的转化率和-57%

的对映选择性。

3 结论

综上所述, 基于二茂铁骨架的手性多齿配体, 我们对2-丁酮的3D不对称氢化进行了详细的研究, 我们早期开发的f-amphox、f-ampha、f-amphol等配体的对映选择性控制非常差。我们新开发了一系列基于二茂铁骨架的手性PNN配体和PNP配体。这些配体合成路线简单, 可以获得较好的手性控制, 其中PNN配体的对映选择性可以达到47%, PNP配体的对映选择性可以达到79%。目前, 我们正在开发新的手性多齿配体以期能够进一步提高该反应的对映选择性。

补充材料

本文的补充材料见网络版chemcn.scichina.com。补充材料为作者提供的原始数据, 作者对其学术质量和内容负责。

参考文献

- (a) Liu D, Gao W, Wang C, Zhang X. *Angew Chem Int Ed*, 2005, 44: 1687–1689; (b) Liu D, Zhang X. *Eur J Org Chem*, 2005, 2005(4): 646–649; (c) Hu Q, Zhang Z, Liu Y, Imamoto T, Zhang W. *Angew Chem Int Ed*, 2015, 54: 2260–2264; (d) Yang H, Huo N, Yang P, Pei H, Lv H, Zhang X. *Org Lett*, 2015, 17: 4144–4147; (e) Nagel U, Roller C. *Z für Naturforsch B*, 1998, 53: 267–270
- (a) Ohkuma T. *Proc Jpn Acad Ser B*, 2010, 86: 202–219; (b) Ohkuma T, Kurono N, Arai N. *Bull Chem Soc Jpn*, 2019, 92: 475–504; (c) Genet J-P, Phansavath P, Ratovelomanana-Vidal V. *Isr J Chem*, 2021, 61: 409–426
- (a) Bartoszewicz A, Ahlsten N, Martín-Matute B. *Chem Eur J*, 2013, 19: 7274–7302; (b) Yang XH, Xie JH, Zhou QL. *Org Chem Front*, 2014, 1: 190–193; (c) Xie JH, Bao DH, Zhou QL. *Synthesis*, 2015, 47: 460–471; (d) Hou CJ, Hu XP. *Org Lett*, 2016, 18: 5592–5595; (e) Qin C, Hou CJ, Liu H, Liu YJ, Huang DZ, Hu XP. *Tetrahedron Lett*, 2018, 59: 719–722; (f) Wei DQ, Chen XS, Hou CJ, Hu XP. *Synth Commun*, 2019, 49: 237–243; (g) Wan YB, Hu XP. *Org Lett*, 2022, 24: 5797–5801; (h) Zheng Z, Cao Y, Chong Q, Han Z, Ding J, Luo C, Wang Z, Zhu D, Zhou QL, Ding K. *J Am Chem Soc*, 2018, 140: 10374–10381; (i) Chen GQ, Lin BJ, Huang JM, Zhao LY, Chen QS, Jia SP, Yin Q, Zhang X. *J Am Chem Soc*, 2018, 140: 8064–8068
- (a) Elangovan S, Garbe M, Jiao H, Spannenberg A, Junge K, Beller M. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55: 15364–15368; (b) Garbe M, Junge K, Walker S, Wei Z, Jiao H, Spannenberg A, Bachmann S, Scalone M, Beller M. *Angew Chem Int Ed*, 2017, 56: 11237–11241; (c) Garbe M, Wei Z, Tannert B, Spannenberg A, Jiao H, Bachmann S, Scalone M, Junge K, Beller M. *Adv Synth Catal*, 2019, 361: 1913–1920; (d) Kallmeier F, Irrgang T, Dietel T, Kempe R. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55: 11806–11809; (e) Zeng L, Yang H, Zhao M, Wen J, Tucker JHR, Zhang X. *ACS Catal*, 2020, 10: 13794–13799; (f) Zhang L, Tang Y, Han Z, Ding K. *Angew Chem Int Ed*, 2019, 58: 4973–4977; (g) Zhang L, Wang Z, Han Z, Ding K. *Angew Chem Int Ed*, 2020, 59: 15565–15569; (h) Ling F, Hou H, Chen J, Nian S, Yi X, Wang Z, Song D, Zhong W. *Org Lett*, 2019, 21: 3937–3941; (i) Widegren MB, Harkness GJ, Slawin AMZ, Cordes DB, Clarke ML. *Angew Chem Int Ed*, 2017, 56: 5825–5828; (j) Widegren MB, Clarke ML. *Catal Sci Technol*, 2019, 9: 6047–6058
- (a) Noyori R, Ohkuma T. *Angew Chem Int Ed*, 2001, 40: 40–73; (b) Ohkuma T, Ooka H, Hashiguchi S, Ikariya T, Noyori R. *J Am Chem Soc*, 1995, 117: 2675–2676; (c) Ohkuma T, Ooka H, Ikariya T, Noyori R. *J Am Chem Soc*, 1995, 117: 10417–10418
- Xie JH, Liu XY, Xie JB, Wang LX, Zhou QL. *Angew Chem Int Ed*, 2011, 50: 7329–7332
- Wu W, Liu S, Duan M, Tan X, Chen C, Xie Y, Lan Y, Dong XQ, Zhang X. *Org Lett*, 2016, 18: 2938–2941
- Yu J, Duan M, Wu W, Qi X, Xue P, Lan Y, Dong XQ, Zhang X. *Chem Eur J*, 2017, 23: 970–975

- 9 Yu J, Long J, Yang Y, Wu W, Xue P, Chung LW, Dong XQ, Zhang X. *Org Lett*, 2017, 19: 690–693
- 10 Liang Z, Yang T, Gu G, Dang L, Zhang X. *Chin J Chem*, 2018, 36: 851–856
- 11 (a) Gu G, Yang T, Lu J, Wen J, Dang L, Zhang X. *Org Chem Front*, 2018, 5: 1209–1212; (b) Gu G, Lu J, Yu O, Wen J, Yin Q, Zhang X. *Org Lett*, 2018, 20: 1888–1892; (c) Gong Q, Wen J, Zhang X. *Chem Sci*, 2019, 10: 6350–6353; (d) Tan X, Zeng W, Wen J, Zhang X. *Org Lett*, 2020, 22: 7230–7233; (e) Yin C, Pan Y, Zheng L, Lin B, Wen J, Zhang X. *Org Chem Front*, 2021, 8: 1223–1226; (f) Gu G, Yang T, Yu O, Qian H, Wang J, Wen J, Dang L, Zhang X. *Org Lett*, 2017, 19: 5920–5923; (g) Hu Y, Wu W, Dong XQ, Zhang X. *Org Chem Front*, 2017, 4: 1499–1502; (h) Wu W, Xie Y, Li P, Li X, Liu Y, Dong XQ, Zhang X. *Org Chem Front*, 2017, 4: 555–559; (i) Wu W, You C, Yin C, Liu Y, Dong XQ, Zhang X. *Org Lett*, 2017, 19: 2548–2551; (j) Tian D, Li C, Gu G, Peng H, Zhang X, Tang W. *Angew Chem Int Ed*, 2018, 57: 7176–7180; (k) Wang S, Yu Y, Wen J, Zhang X. *Synlett*, 2018, 29: 2203–2207; (l) Yin C, Wu W, Hu Y, Tan X, You C, Liu Y, Chen Z, Dong XQ, Zhang X. *Adv Synth Catal*, 2018, 360: 2119–2124; (m) Wang J, Shao PL, Lin X, Ma B, Wen J, Zhang X. *Angew Chem Int Ed*, 2020, 59: 18166–18171
- 12 Yu J, Huang F, Fang W, Yin C, Shi C, Lang Q, Chen GQ, Zhang X. *Green Synthesis Catal*, 2022, 3: 175–178
- 13 Keinan E, Hafeli EK, Seth KK, Lamed R. *J Am Chem Soc*, 2002, 108: 162–169
- 14 Schlatter A, Kundu MK, Woggon WD. *Angew Chem Int Ed*, 2004, 43: 6731–6734
- 15 Li J, Tang Y, Wang Q, Li X, Cun L, Zhang X, Zhu J, Li L, Deng J. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 18522–18525
- 16 Zhang X, Huang K, Hou G, Cao B, Zhang X. *Angew Chem Int Ed*, 2010, 49: 6421–6424
- 17 Wang H, Zhang Y, Yang T, Guo X, Gong Q, Wen J, Zhang X. *Org Lett*, 2020, 22: 8796–8801

Development of ferrocene-based tridentate ligands for the asymmetric hydrogenation of 2-butanone

Wei Fang^{1†}, Renwei Xiao^{1†}, Jingyuan Song¹, Gen-Qiang Chen^{2*}, Xumu Zhang^{1*}

¹ Department of Chemistry, Southern University of Science and Technology, Shenzhen 518055, China;

² Academy for Advanced Interdisciplinary Studies, Southern University of Science and Technology, Shenzhen 518000, China

†These authors contributed equally to this work.

*Corresponding authors (email: chengq@sustech.edu.cn; zhangxm@sustech.edu.cn)

Abstract: Despite various catalytic systems developed for the asymmetric hydrogenation of ketones, few of them works well for the asymmetric hydrogenation of aliphatic ketones. Herein a series of PNN and PNP type tridentate ligands based on ferrocene were developed and the iridium complex of these ligands were tested in the asymmetric hydrogenation of 2-butanone and up to 79% ee was achieved.

Keywords: tridentate ligands, asymmetric hydrogenation, ferrocene, 2-butanone

doi: [10.1360/SSC-2022-0221](https://doi.org/10.1360/SSC-2022-0221)