新型手性PNO配体的合成及其在酮的不对称氢化中的应用

张绍科^{1†}, 段亚南^{2†}, 曾立尧¹, 温佳琳¹, 张绪穆^{1*}

1. 南方科技大学化学系, 深圳市小分子药物发现与合成重点实验室, 深圳 518055;

2. 化学与精细化工广东省实验室, 汕头 515031

† 同等贡献

* 联系人, E-mail: zhangxm@sustech.edu.cn

2021-06-04 收稿, 2021-06-15 修回, 2021-06-16 接受, 2021-07-13 网络版发表

深圳市小分子药物发现与合成重点实验室项目(ZDSYS20190902093215877)、中国博士后科学基金会(2020M672690)和广东省自然科学基金(2018A030310222)资助

摘要 设计并合成了一种新型的PNO配体. 该配体具有原料易得、合成简单、易于纯化等优点. 通过市售的手性原料经过三步简单反应便可得到该配体. 该配体与 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2(\text{COD}, 1,5\text{-环辛二烯})$ 在四氢呋喃(THF)中混合可原位获得手性催化剂, 催化苯乙酮及其衍生物的不对称氢化反应. 该反应体系所得到的手性醇产物的产率最高可达>99%, ee值最高可达99%. 该催化剂对烷基芳基酮能够展现出很好的催化效率, 但是对于双烷基酮氢化的手性控制并不理想. 在一个较大规模的反应中(12 g底物), 催化转化数(TON)可达100000.

关键词 不对称氢化, 手性, 酮, 膦配体, Ugi胺, 脯氨酸

催化, 尤其是过渡金属均相催化在化学合成中扮演着极其重要的角色. 在现代化学中, 为了得到更强功能性的产物, 控制反应的立体化学选择性也成为了科研工作者的重点关注点^[1-3]. 酮的不对称氢化得到手性二级醇便是其中一个重要方向. 手性二级醇作为手性砌块可以用于很多药物以及调味料、香料等精细化学品的合成与生产^[4-6]. 比如, 本课题组以酮的不对称氢化为基础优化了合成度洛西汀(Duloxetine)^[7]和伊折麦布(Ezetimibe)^[8]的新方法, 前者是十分畅销的抗抑郁药物, 后者是重要的抗高血脂药.

不对称氢化肇始于20世纪六、七十年代, 相对于烯烃底物, 酮的不对称氢化的研究进展在初期相对缓慢. 大部分过渡金属催化的酮的不对称氢化都需要有

导向基团存在, 无导向基团的催化体系很少^[9,10]. 直到20世纪80年代开始, Noyori课题组^[11,12]陆续报道了一系列基于BINAP-Ru(II)(BINAP=1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦)络合物的催化体系, 成为了酮的不对称氢化领域里程碑意义的研究. 此后, 世界各地的研究者对酮的不对称氢化开展了广泛的研究, 并报道了很多更高效的, 适用于不同类型底物的催化体系(图1). 1993年Burk等人^[13]开发的BPE配体对 β -羧基酯的羰基有很好的氢化效果并可得到>98%的ee值(enantiomeric excess, 对映体过量). 1999年, Imamoto课题组^[14]报道了一种亚甲基桥连的双膦手性配体, 该配体对酮羰基的不对称氢化有很好的效果, 可以得到80%~97%的ee值. 从2002年开始, Zhou课题组^[15]发展了一系列螺环骨架膦配体, 其中

引用格式: 张绍科, 段亚南, 曾立尧, 等. 新型手性PNO配体的合成及其在酮的不对称氢化中的应用. 科学通报, 2021, 66: 3318-3324

Zhang S K, Duan Y N, Zeng L Y, et al. Ir-catalyzed asymmetric hydrogenation of ketones using novel PNO phosphine ligands (in Chinese). Chin Sci Bull, 2021, 66: 3318-3324, doi: 10.1360/TB-2021-0543

图 1 酮的不对称氢化配体示例

Figure 1 Selected examples of successful ligands for the asymmetric hydrogenation of ketones

SDP对酮的不对称氢化有极好的效果且很高的转化数(TON=100000, ee=98%, TON为转化数). 2014年, Morris课题组^[16]报道了一种基于手性PNP配体的铁络合物可用于烷基酮的不对称氢化, ee值最高可达85%. 本课题组^[17]从1997年开始也致力于酮的不对称氢化的配体开发, 并报道了一系列成功的手性膦配体. 2003年本课题组^[18]报道的Binapine手性双膦配体用于2-吡啶基酮的氢化有着极好的效果, 以4-氯苯基-2-吡啶基甲酮为例, 其在温和条件下用铑催化可以得到当量收率和99%的ee值(TON=4450). 2016年开始本课题组^[19]报道了基于Ugi胺的系列配体, 其中*f*-amphox在温和条件下对不同种类的酮均具有极好的不对称氢化效果, 且在保持>99%的ee值的同时TON可以达到1000000. 此外, 2012年, Zhang课题组^[20]报道的基于二茂铁和二茂钌的面手性的PN系列配体对于简单酮的不对称氢化也有极好的效果, 可以得到>99%的ee值.

上述配体已例证了世界各地的研究者对酮的不对称氢化研究的卓越成就, 大多数的酮都能找到与之匹配的催化体系获得很高产率和ee值的二级醇. 上述研究表明, 金属铱的三齿配体配合物是一类成功适用于酮的不对称氢化的高效催化剂. 然而, 目前已报道的三齿配体合成依然存在以下一个或多个不足之处: (1) 合成条件苛刻、(2) 不易纯化、(3) 合成成本高. 这些因素也恰恰是一个配体应用于工业化的重要制约因素. 基

于此, 我们尝试通过合成新的手性配体去解决这些问题. 我们认为脯氨酸可以应用于手性三齿配体的合成中. 一方面, 作为商业可得的手性砌块, 手性脯氨酸衍生物被越来越多地用于高效调控各类合成中对映选择性的配体或添加剂^[21-23]. 另一方面, Ugi胺也是最为高效的配体骨架之一, 研究者依托此骨架开发了众多行之有效的配体^[24,25].

1 实验

(i) 配体的合成. 开始阶段, 我们设计了一种包含Ugi胺和脯氨酸手性片段的新型的PNO配体, 该配体从市售的原料出发, 通过三步简单的反应便可得到(图2). 以L1的合成为例, 第一步, 在一个100 mL的Schlenk瓶中加入Ugi胺(10 mmol, 2.2910 g)和50 mL Et₂O. 将反应瓶降温至0°C后, 滴加*n*BuLi(10 mmol, 6.25 mL, 1.6 mol/L己烷). 滴加完毕后, 将反应瓶升至室温搅拌1 h. 然后, 将反应瓶降温至-78°C, 滴加Ph₂PCl(10 mmol, 1.8 mL). 滴加完毕后, 将反应瓶升至室温搅拌4 h. 用Et₂O萃取可得1. 第二步, 将上一步所得1加入一个10 mL的Schlenk管中, 并加入2 mL Ac₂O, 将反应管加热至90°C搅拌1 h. 反应管置于-5°C冰箱中过夜, 过滤出所析出的固体即为2. 两步总收率为80%. 第三步, 在一个10 mL的Schlenk管中依次加入2(1 mmol, 456.1 mg)、(R)-二-(2-萘基)脯氨酸(2 mmol,

图2 (网络版彩色)配体的合成

Figure 2 (Color online) Synthesis of ligands

707.0 mg)、 Et_3N (4 mmol, 556 μL) 和 1 mL MeOH. 将反应管加热至 70°C 搅拌 16 h 后有固体析出, 将此固体过滤出即可得 **L1** (561.9 mg, 75%). 以同样的方法可得 **L2** (515.9 mg, 56%).

(ii) 苯乙酮的不对称氢化. 氩气保护的手套箱中, 在一个 3 mL 的小瓶中依次加入 KOtBu (5% (mol), 2.8 mg)、0.5 mL THF 溶液 (包含 0.05% (mol) $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ 和 0.1% (mol) **L2** 和苯乙酮 (0.5 mmol, 58 μL). 然后, 将小瓶放入高压釜中并封闭高压釜. 往高压釜中充入 80 bar (1 bar = 0.1 MPa) H_2 后, 室温下搅拌 24 h. 将高压釜移出油浴, 冷却后, 在通风橱内缓慢放出反应釜中残余氢气, 然后打开反应釜. 反应液经旋干除掉大部分溶剂, 粗产品由快速硅胶柱分离得产品.

2 结果与讨论

2.1 条件优化

在得到 **L1** 和 **L2** 之后, 根据本课题组^[26]对苯乙酮不对称氢化的成功经验, 以 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ 为金属前体、 $i\text{PrOH}$ 为溶剂、 KOtBu 为碱在室温下测试了 **L1** 对苯乙酮 (**4a**) 的不对称氢化活性 (表1). 初步尝试的实验结果证实了本文设计的可行性, **4a** 达到了 99% 的转化率, 反应得到 ee 值为 92% 的 *R* 构型 **5a**. 接下来, 为了提高 **5a** 的对映选择性, 对影响反应的关键因素如溶剂和碱的类型等进行了探究. 然而, 将溶剂换成其他的醇或者乙酸乙酯 (EA) 时, **4a** 都几乎没有转化; 用 CH_3CN 作溶剂时, **4a** 也不能完全转化, 且 ee 值只有 37%; 我们又测试了 CH_2Cl_2

和 1,4-二氧六环作为溶剂的反应效果, 然而, **5a** 的 ee 值也没有明显提升. 最终, 四氢呋喃 (THF) 作为溶剂成功地得到了极好的反应效果, **4a** 的转化率可以达到 99%, 产物的 ee 值可以达到 98%.

考虑到碱的种类也是影响苯乙酮不对称氢化的关键因素, 我们测试了其他类型的碱对该反应的影响. 研究发现, 碱的种类对于 **4a** 的转化率和 **5a** 的 ee 值有很大影响. 例如, 用 KOMe 、 NaOH 或 Cs_2CO_3 作为碱时, **4a** 的转化率和 **5a** 的 ee 值都与 KOtBu 作碱时相当; 用 K_2CO_3 或 NaOtBu 作为碱时, **5a** 的 ee 值会有轻微降低; 用 LiOtBu 作为碱时, **4a** 的转化率会显著降低.

在 THF 作为溶剂、 KOtBu 作碱的条件下, 降低催化剂的用量至 $\text{S/C}=1000$, **4a** 转化率降低到了 79%, **5a** 的 ee 值也降低到了 55%. 在同样的条件下把 **L1** 替换成 **L2**, 却可以得到 92% 的 **4a** 转化率和 91% 的 **5a** 的 ee 值, 证明脯氨酸骨架上取代基的不同对配体活性的重大影响. 升高 H_2 压力至 80 bar, 可以增加 **5a** 的 ee 值至 98%. 碱的用量降低至 5% (mol), 可以得到与碱量为 10% (mol) 时相当的结果.

通过对上述影响反应的关键因素的考察, 我们得到了该催化体系的最优反应条件, $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ 为金属前体、**L1** 为配体、0.5 mL THF 为溶剂、5% (mol) KOtBu 为碱、 H_2 压力为 80 bar、反应温度为室温、反应时间为 24 h.

2.2 底物拓展

得到最优的反应条件之后, 我们将该反应体系扩

表 1 苯乙酮不对称氢化的条件优化

Table 1 Reaction conditions screening for the asymmetric hydrogenation of acetophenone

序号	溶剂	碱	转化率(%) ^{a)}	ee(%) ^{b)}
1	<i>i</i> PrOH	KOtBu	99	92
2	MeOH	KOtBu	<5	3
3	EtOH	KOtBu	<5	5
4	EA	KOtBu	NR	-
5	CH ₃ CN	KOtBu	70	37
6	CH ₂ Cl ₂	KOtBu	99	94
7	1,4-二氧六环	KOtBu	99	93
8	THF	KOtBu	99	98
9	THF	KOMe	99	97
10	THF	NaOH	99	97
11	THF	Cs ₂ CO ₃	99	98
12	THF	K ₂ CO ₃	99	94
13	THF	NaOtBu	99	92
14	THF	LiOtBu	55	11
15 ^{c)}	THF	KOtBu	79	55
16 ^{d)}	THF	KOtBu	92	91
17 ^{d,e)}	THF	KOtBu	93	98
18 ^{d,e,f)}	THF	KOtBu	93	98

a) 转化率通过核磁测试以 N,N -二甲基甲酰胺(DMF)为内标所得; b) ee值由高效液相色谱(HPLC)测试所得; c) $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (0.05%(mol)), L1(0.1%(mol)); d) $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (0.05%(mol)), L2(0.1%(mol)); e) H₂(80 bar); f) KOtBu(5%(mol)).

展到了其他苯乙酮的类似物的不对称氢化上(图3)。含有不同取代基的取代苯乙酮以及其他芳基酮都成功转化成了对应的 R 构型二级醇。比如, 邻氟、间氯、对溴和对甲氧基苯乙酮都成功转化成了相应的 R 构型二级醇**5b~5e**, 产率最高可以达到>99%, ee值为97%~99%。其他类型的芳基酮, 如三氟甲基苯基酮、2-萘乙酮和3,4-亚甲二氧苯乙酮也都成功转化成了对应的手性醇**5f~5h**, 产率可以达到93%~95%, ee值为94%~98%。烷基酮和杂环酮也可以转化, 但所得醇的ee值较低, 且杂环酮所得醇**5j**的产率较低。值得一提的是, 把苯乙酮上的甲基替换成更高碳数的碳链, 反应也可以顺利的发生, 如以81%的产率和99%的ee值得到**5k**。然而, 烷基链上有氯原子

取代时, 比如3-氯苯丙酮, 仅能得到<1%的转化。

2.3 大剂量反应和高TON实验

考虑到成功的合成方法多是以是否能够工业化为重要检验指标, 所以我们开展了该反应体系对苯乙酮氢化的大剂量反应(12 g规模)。如图4所示, 结果表明, 该反应体系十分高效, 在S/C=100000时依然能够得到99%产率的**5a**, 且ee值保持在99%。

3 结论

本文利用市场上容易购得的手性脯氨酸衍生物和Ugi胺经过三步简单的反应合成了一种高效的手性

图3 苯乙酮及其类似物的不对称氢化. 产率和相应的ee值由手性HPLC或GC获得

Figure 3 Asymmetric hydrogenation of different ketones. Data given refer to the yields of isolated products and the corresponding ee values which were obtained by chiral HPLC or GC

图4 苯乙酮不对称氢化的大剂量反应

Figure 4 Gram scale synthesis of (*R*)-2-phenylethanol. ee value was obtained by chiral HPLC

PNO配体. 该配体可以用铱催化的苯乙酮及其类似物的不对称氢化以合成光学纯的*R*构型二级醇. 所发展的催化体系可以兼容不同的官能团得到55%~>99%的产

率和14%~99%的ee值. 该反应体系的转化数可达10万. 因方便的催化剂合成和较高的TON, 该反应体系有很大的工业应用潜力.

参考文献

- Stephan D W. Catalysis, FLPs, and beyond. *Chem*, 2020, 6: 1520–1526
- Beller M. Introduction: First row metals and catalysis. *Chem Rev*, 2019, 119: 2089
- Thayer A M. Chiral catalysis. *Chem Eng News*, 2005, 83: 40–58
- Li Y Y, Yu S L, Shen W Y, et al. Iron-, cobalt-, and nickel-catalyzed asymmetric transfer hydrogenation and asymmetric hydrogenation of ketones. *Acc Chem Res*, 2015, 48: 2587–2598
- Wu X F, Xiao J L. Aqueous-phase asymmetric transfer hydrogenation of ketones—A greener approach to chiral alcohols. *Chem Comm*, 2007, 24: 2449–2466
- Noyori R, Ohkuma T. Asymmetric catalysis by architectural and functional molecular engineering: Practical chemo- and stereoselective hydrogenation of ketones. *Angew Chem Int Ed*, 2001, 40: 40–73
- Liu D, Gao W Z, Wang C J, et al. Practical synthesis of enantiopure γ -amino alcohols by rhodium-catalyzed asymmetric hydrogenation of β -secondary-amino ketones. *Angew Chem Int Ed*, 2005, 44: 1687–1689

- 8 Hu Y, Yin X G, Chen Z Y, et al. Highly enantioselective Ir/f-amphox-catalyzed hydrogenation of ketoamides: Efficient access to chiral hydroxy amides. *Org Chem Front*, 2018, 5: 2000–2003
- 9 Takaya H, Noyori R. *Comprehensive Organic Synthesis*. Oxford: Pergamon, 1991
- 10 Rylander P N. *Hydrogenation Methods*. London: Academic Press, 1985
- 11 Sandoval C A, Ohkuma T, Muñiz K, et al. Mechanism of asymmetric hydrogenation of ketones catalyzed by BINAP/1,2-diamine-ruthenium(II) complexes. *J Am Chem Soc*, 2003, 125: 13490–13503
- 12 Noyori R, Takaya H. BINAP: An efficient chiral element for asymmetric catalysis. *Acc Chem Res*, 1990, 23: 345–350
- 13 Burk M J, Harper T G P, Kalberg C S. Highly enantioselective hydrogenation of beta-ketoesters under mild conditions. *J Am Chem Soc*, 1995, 117: 4423–4424
- 14 Yamanoi Y, Imamoto T. Methylene-bridged P-chiral diphosphines in highly enantioselective reactions. *J Org Chem*, 1999, 64: 2988–2989
- 15 Xie J H, Wang L X, Fu Y, et al. Synthesis of spiro diphosphines and their application in asymmetric hydrogenation of ketones. *J Am Chem Soc*, 2003, 125: 4404–4405
- 16 Lagaditis P O, Sues P E, Sonnenberg J F, et al. Iron(II) complexes containing unsymmetrical P-N-P' pincer ligands for the catalytic asymmetric hydrogenation of ketones and imines. *J Am Chem Soc*, 2014, 136: 1367–1380
- 17 Wan F, Tang W J. Phosphorus ligands from the Zhang lab: Design, asymmetric hydrogenation, and industrial applications. *Chin J Chem*, 2020, 39: 954–968
- 18 Yang H L, Huo N N, Yang P, et al. Rhodium catalyzed asymmetric hydrogenation of 2-pyridine ketones. *Org Lett*, 2015, 17: 4144–4147
- 19 Wu W L, Liu S D, Duan M, et al. Iridium catalysts with f-amphox ligands: Asymmetric hydrogenation of simple ketones. *Org Lett*, 2016, 18: 2938–2941
- 20 Guo H, Liu D L, Butt N A, et al. Efficient Ru(II)-catalyzed asymmetric hydrogenation of simple ketones with C2-symmetric planar chiral metallocenyl phosphinoxazoline ligands. *Tetrahedron*, 2012, 16: 3295–3299
- 21 Golub T P, Merten C. Stereochemistry of the reaction intermediates of prolinol ether catalyzed reactions characterized by vibrational circular dichroism spectroscopy. *Chem Eur J*, 2020, 26: 2349–2353
- 22 Imai K, Takayama Y, Murayama H, et al. Asymmetric synthesis of α -alkylidene- β -lactams through copper catalysis with a prolinol-phosphine chiral ligand. *Org Lett*, 2019, 21: 1717–1721
- 23 Takayama Y, Ishii T, Ohmiya H, et al. Asymmetric synthesis of β -lactams through copper-catalyzed alkyne-nitrone coupling with a prolinol-phosphine chiral ligand. *Chem Eur J*, 2017, 23: 8400–8404
- 24 Dong W W, Li Y N, Chang X, et al. Chiral Ugi-type amines: Practical synthesis, ligand development, and asymmetric catalysis. *ACS Catal*, 2020, 10: 12954–12959
- 25 Zeng L Y, Yang H X, Zhao M L, et al. C1-symmetric PNP ligands for manganese-catalyzed enantioselective hydrogenation of ketones: Reaction scope and enantioinduction model. *ACS Catal*, 2020, 10: 13794–13799
- 26 Yu J F, Duan M, Wu W L, et al. Readily accessible and highly efficient ferrocene-based amino-phosphine-alcohol (f-amphol) ligands for iridium-catalyzed asymmetric hydrogenation of simple ketones. *Chem Eur J*, 2017, 23: 970–975

Summary for “新型手性PNO配体的合成及其在酮的不对称氢化中的应用”

Ir-catalyzed asymmetric hydrogenation of ketones using novel PNO phosphine ligands

Shaoke Zhang^{1†}, Yanan Duan^{2†}, Liyao Zeng¹, Jialin Wen¹ & Xumu Zhang^{1*}¹ Shenzhen Key Laboratory for the Discovery and Synthesis of Small Molecular Drugs, Department of Chemistry, Southern University of Science and Technology, Shenzhen 518055, China;² Chemistry and Chemical Engineering Guangdong Laboratory, Shantou 515031, China

† Equally contributed to this work

* Corresponding author, E-mail: zhangxm@sustech.edu.cn

The asymmetric hydrogenation of ketones continue to be a hot research topic because of the importance of secondary chiral alcohols in the production of pharmaceuticals and many other products. For example, based on the asymmetric hydrogenation of ketones, our group has synthesized Duloxetine and Ezetimibe, which were important and best selling antidepressant and antihyperlipidemic drugs. On the other hand, phosphine ligands were found to be the critical factor to increase the activity of metal catalysts. Thus, since the successful application of BINAP by Noyori and co-workers, hundreds of phosphine ligands have been developed for the more efficient transformation of ketones into chiral alcohols. For example, BPE ligand reported by Burk group in 1993, Miniphos ligand synthesized by Imamoto and coworkers in 1999, series of SDP ligands developed by Zhou group since 2002, were both efficient and successful ligands for the asymmetric transformation of different ketones. Since 1997, our group also contributed many improved ligands for this reaction, such as, Binapine, f-amphox, et al. Despite significant achievements, there are still some questions to be solved in this area. For example, the synthesis of needed ligands demands harsh reaction conditions and expensive starting materials, and sometimes the purification of the corresponding ligands was hard. Thus, new ligands or new synthetic methods are still in need for the more efficient transformation. Recently, we got interested in the introduction of prolinols as building blocks for the modification of ligands to control the enantioselectivity of this transformation. As a class of commercial available chiral building blocks, prolinol and its derivatives were increasingly applied as ligands or additives in the controls of enantioselectivity of organic transformations. In this context, combining our long standing interests in the developing of ferrocene based ligands, we designed and synthesized some novel PNO type phosphine ligands through three simple steps. Notably, the applied starting materials for these ligands were both commercially available chiral building blocks. The corresponding ligands have the advantages of easily available starting material, convenient synthesis, and simple purification. With these ligands in hand, we tested their catalytic activity on Ir-catalyzed asymmetric hydrogenation of acetophenone, which gave 99% conversion and high ee value of the product. Encouraged by these positive results, we further optimized the reaction conditions including the solvent, base species, H₂ pressure, and the catalyst loading. THF was the best solvent among the test solvents. Since most of the tested base species giving similar results, we assumed base has only slight effect on both the conversion of acetophenone and the enantioselectivity of corresponding product. In some additional reaction conditions screening experiments, we found that a higher H₂ pressure or a higher catalyst loading was favorable for the conversion of acetophenone and the enantioselectivity of corresponding product. Thereafter, various different ketones were tested using the optimal reaction conditions. This catalytic system was compatible well with halide substitutions, methoxy groups, and -CF₃ groups, and also possible for the application in the transformation of heterocycles. Herein, an efficient and practical protocol was developed for the asymmetric hydrogenation of ketones. The proposed catalytic system gave the corresponding chiral secondary alcohols in up to >99% yield, 99% ee, and 100000 TON. In view of the high efficiency and easy synthesis of the ligand, we assume this work has remarkable potential regarding industrial process in the near future.

asymmetric hydrogenation, chiral, ketone, phosphine ligand, Ugi's amine, prolinoldoi: [10.1360/TB-2021-0543](https://doi.org/10.1360/TB-2021-0543)