

文章编号: 1001-3555 (2013) 02-0099-08

金鸡纳碱衍生物修饰的负载钌催化剂催化 芳香酮不对称加氢

蒋和雁^{1*}, 陈 华^{2*}

(1. 重庆工商大学 药物化学与化学生物学研究中心, 重庆高校催化理论与应用技术市级重点实验室, 重庆 400067;
2. 四川大学 化学学院有机金属络合催化研究所 绿色化学及技术教育部重点实验室, 四川 成都 610064)

摘要:以金鸡纳碱衍生物作为手性修饰剂, 研究了三苯基膦 (tpp) 稳定的 1.0% Ru/ γ -Al₂O₃ 催化剂催化芳香酮多相不对称加氢, 考察了稳定剂种类、修饰剂种类、金属负载量、溶剂、碱添加剂种类等因素对不对称加氢反应的影响. 结果表明, 金鸡纳碱衍生物对 1.0% Ru/ γ -Al₂O₃/2tpp 催化剂具有较好的修饰作用, 在优化的反应条件下苯乙酮及其衍生物加氢反应的对映选择性达 78% ~ 98%, 2-乙酰基噻吩加氢反应的对映选择性可达 80%, 2-乙酰基呋喃加氢反应的对映选择性可达 75%.

关键词: 钌; 金鸡纳碱; 芳香酮; 不对称加氢

中图分类号: O643.32 **文献标志码:** A

光学活性的仲醇是合成许多生理活性药物的重要中间体, 从这类化合物出发可以合成许多不同用途的有机化合物如手性药物, 农药及香精等^[1-2]. 由于芳基烷基酮分子除酮羰基外不具有能和催化剂中心金属原子进行配位的辅助功能基, 导致这类酮催化加氢的对映选择性不高^[3-4]. Noyori 等人^[5-6]报道采用 Ru(II)-binap-diamine-KOH 催化体系, 可以实现芳基烷基酮催化加氢较高的催化活性和对映选择性. 然而, 均相催化剂的分离和循环使用仍是困扰人们的一个难题. 为了解决上述问题, 均相催化剂多相化是当前该领域的主要研究方向. 例如可以通过化学键联方法将脯氨酸衍生物^[7]、手性双膦^[8-9]和手性二胺^[10-11]等接枝到高聚物和无机载体上, 再和金属组分整合. 但这种化学键联的手性配体制备复杂, 在溶液中手性膦配体会逐渐氧化而失去配位作用, 并引起金属流失. 另一方面, 利用手性试剂修饰负载型金属催化剂来制备高催化活性和对映选择性的催化剂, 具有容易制备、价格便宜等优点. 目前, 手性试剂修饰负载金属催化体系在不对称加氢方面比较成功的有 3 个反应: 酒石酸修饰的兰尼镍催化剂 Ni/TA 用于 β -酮酸酯的不对称加

氢^[12]; 金鸡纳生物碱修饰的负载铂催化剂用于 α -酮酸酯的不对称加氢^[13]; 金鸡纳生物碱修饰的负载钯催化剂用于前手性双键的不对称加氢^[14]. 但是手性试剂修饰负载金属催化剂用于不含官能团的芳基烷基酮不对称催化加氢的对映选择性还不高, 相关的研究报道也较少. Baiker 等^[15]报道的负载金属催化剂对苯乙酮不对称加氢的 ee 值最高不超过 30%. Chen 等^[16-25]制备了以 (S)-联萘二苯膦((S)-binap) 和三苯基膦 (tpp) 为助剂的负载型金属催化剂 Ru/ γ -Al₂O₃/(S)-binap 和 Ru/ γ -Al₂O₃/2tpp, 用 (1S, 2S)-DPEN 或金鸡纳碱衍生物作手性修饰剂修饰负载催化剂用于苯乙酮等底物不对称加氢, 获得了较高的催化活性和对映选择性, 为了进一步加深对金鸡纳碱衍生物作手性修饰剂修饰负载型催化剂的认识, 拓展该催化体系底物的适用范围, 我们以金鸡纳碱衍生物修饰钌催化剂 1.0% Ru/ γ -Al₂O₃/2tpp 为基础, 通过 ICP-AES、TEM、XPS、BET、IR 等测试以较深入的认识催化体系本质, 考察稳定剂种类、手性修饰剂种类、金属负载量、溶剂、碱添加剂种类等对催化性能的影响, 并测试其催化苯乙酮及其衍生物、杂环芳香酮的不对称加氢

收稿日期: 2013-02-05; 修回日期: 2013-03-06.

基金项目: 国家自然科学基金 (No. 21201184)、重庆市科委自然科学基金计划 (No. CSTC, 2011BA5025)、重庆工商大学科研启动基金 (No. 2010-56-14)、重庆市百名学术学科领军人才培养计划和重庆市科技创新团队 (No. KJTD201020) 资助项目.

作者简介: 蒋和雁 (1981-), 男, 副教授, 博士.

* 通讯联系人, E-mail: scuhchen@163.com; orgjiang@163.com.

性能.

1 实验部分

1.1 试剂及实验条件

芳香酮均为 Acros 公司产品. 高纯度氢气 (>99.99%), 三苯基膦(tpp)和其它试剂均为分析纯, $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ (太原日用化工研究所) 比表面积为 $154\text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$, 1.0% Ru/ $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ /2tpp 根据文献[18]合成, 金鸡纳碱衍生物根据文献[26]合成. 催化剂金属百分含量用 Jarre-Ash, Division IACP 9000 (N + M) (ICP-AES)测定. 负载型 1.0% Ru/ $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ /2tpp 催化剂金

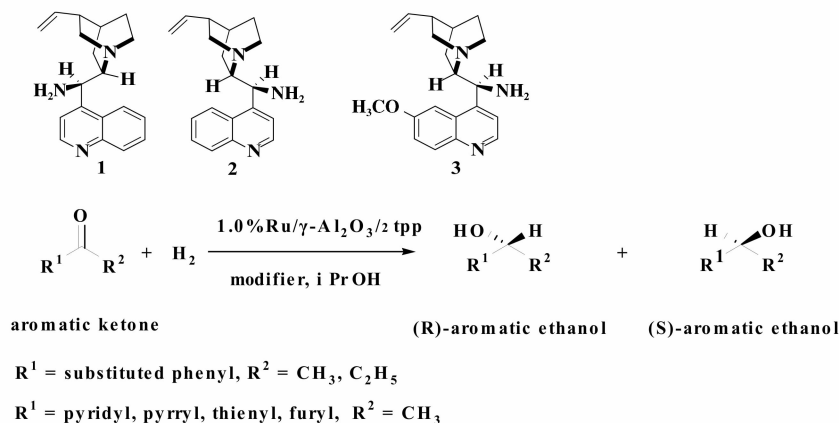


图 1 使用的金鸡纳碱衍生物 1, 2 和 3 作为修饰剂及 1.0% Ru/ $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ /2tpp 催化芳基烷基酮不对称加氢反应

Fig. 1 Modifiers of 1, 2, and 3 were used and the general reaction on the 1.0% Ru/ $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ /2tpp catalyst

1.3 产物分析

底物转化率和产物的对映选择性用气相色谱仪分析, 手性毛细管色谱柱为 $\beta\text{-CD}^{\text{TM}}$ (30 m $\times$ 0.25 mm $\times$ 0.15 μm , 美国 Supelco 公司), 色谱柱温为 110 $^{\circ}\text{C}$, 氢火焰离子化检测器.

产物的 ee (%) 值按下式计算:

$$\text{ee}(\%) = 100[\text{C}(\text{R}) - \text{C}(\text{S})] / [\text{C}(\text{R}) + \text{C}(\text{S})]$$

其中 C(R) 和 C(S) 代表 R 或 S 构型产物的含量.

2 结果与讨论

2.1 催化剂的表征

经 ICP-AES 测定 1.0% Ru/ $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ /2tpp 负载型催化剂中金属钌含量为 1.0%.

用高分辨透射电镜 (HRTEM) 测定负载型 1.0% Ru/ $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ /2tpp 催化剂 Ru 金属颗粒大小, 得到的结果见图 2^[18], 1.0% Ru/ $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ /2tpp 催化剂上 Ru 金属呈纳米线状分布, 平均直径为 4.8 nm.

属颗粒大小用 TECNAI F30 (FEI 公司) 高分辨透射电镜 (HRTEM) 测定. 负载型 1.0% Ru/ $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ /2tpp 催化剂中钌的价态分析用英国 Kratos 公司生产的 XAM800 多功能表面分析系统 (MgK α , 1253.6 eV).

1.2 不对称加氢反应

将一定量的负载金属催化剂 (1.0% Ru/ $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ /2tpp, 20 mg)、溶剂、芳基烷基酮底物、碱添加剂和修饰剂加入到 20 mL 带磁力搅拌的高压反应釜中, 抽真空并充氢气置换数次, 充氢气到预定压力. 在所需要的温度下搅拌反应一定时间后高速离心分离出催化剂. 其加氢反应式见图 1.

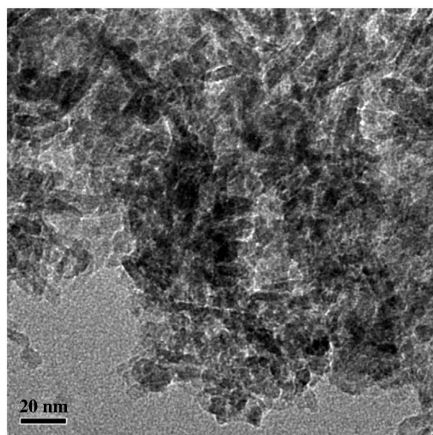


图 2 1.0% Ru/ $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ /2tpp 的 HRTEM 图片

Fig. 2 HRTEM Photograph of 1.0% Ru/ $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ /2tpp

XPS 分析表明所制备的负载型 1.0% Ru/ $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ /2tpp 催化剂中金属 Ru 被还原为零价态 (Ru 3d_{5/2} = 280.0 eV)^[18]. 催化剂中 Al 保持 $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ 中 Al 的价态, 同时, XPS 分析也表明在所制备的负载

膦 (tftpp) 或供电子基团的三(对甲氧基苯基)膦 (motpp) 做稳定剂时, 催化反应活性比用 tpp 做稳定剂时降低明显, 对映选择性也只达到 70% 和 45%; 当用非手性双膦配体 bisbi 作为稳定剂时, 所制备的固体催化剂在简单芳香酮不对称加氢上催化活性较低, 对映选择性中等, 当用非手性双膦配体 bdpx 作为稳定剂时, 所制备的固体催化剂在简单芳香酮不对称加氢上无论是催化活性还是对映选择性都很低; 尝试用水溶性的 tppts 作稳定剂时, 催化活性和对映选择性比用 tpp 时降低明显, 这可能由于在催化剂制备过程中它们在异丙醇中的溶解度差异引起的. 稳定剂的调变引起的催化剂在苯乙酮不对称加氢上活性及对映选择性的明显变化, 显示了催化体系的高度专一性.

2.3 手性修饰剂结构对反应的影响

在鸡纳碱修饰的 $\text{Pt}/\text{Al}_2\text{O}_3$ 催化体系中, 人们发现, 修饰剂结构的微小变化都会对催化反应的活性、对映选择性, 甚至底物不对称反应的构型产生影响^[28]. 在多相催化体系中因修饰剂改变而引起的反应性能的变化有助于我们对催化体系反应机理的理解. 例如 10, 11-二氢辛可尼定在 α -酮酯的不对称加氢上相对于辛可尼定往往展示出更高的活性和对映选择性. 又如在 α -酮酯的不对称加氢上, 烷氧基(甲氧基、乙氧基)辛可尼定作为修饰剂相对于辛可尼定可以获得相当的对映选择性, 但对映选择性随着由醚所形成的位阻增大而急剧下降, 甚至发生构型反转^[29]. 为了探索苯乙酮多相不对称加氢反应中与 1.0% $\text{Ru}/\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3/2\text{tpp}$ 催化剂相匹配的手性修饰剂, 我们考察了鸡纳碱衍生前后的配体作为手性修饰剂对反应的影响, 结果见表 2. 可以看出, 作为修饰剂, 将鸡纳碱结构中的羟基转变为氨基, 对苯乙酮不对称加氢反应活性和对映选择性都比较有利. 在衍生后的三个手性修饰剂中, 辛可宁衍生的修饰剂 **1** 展示出最好的手性诱导能力. 由辛可尼定衍生的修饰剂 **2** 展示出高的配体加速作用, 但对映选择性相比辛可宁衍生的修饰剂 **1** 明显降低. 为了对配体加速作用较好的修饰剂 **2** 引入位阻来调变其手性诱导能力, 我们制备了修饰剂 **3**. 出乎意料的是当由奎宁衍生的修饰剂 **3** 用于苯乙酮不对称加氢时, 其对映选择性进一步降低, 同时反应活性也大幅度降低. 这些实验事实说明了在多相催化体系中催化剂和底物之间的高度专一性.

为了进一步考察修饰剂结构变化对反应活性和

对映选择性的影响, 我们将修饰剂 **1** ~ **3** 中 10, 11 位双键进行加氢. 发现 10, 11 位双键加氢后在苯乙酮不对称加氢上展示出更高的活性, 但手性诱导能力普遍有所下降. 这说明修饰剂 **1** ~ **3** 中的 10, 11 位双键在苯乙酮不对称加氢上有利于获得更高对映选择性的手性诱导环境的形成.

表 2 修饰剂结构对苯乙酮不对称加氢催化反应的影响

Table 2 Effect of different modifiers on asymmetric hydrogenation of acetophenone			
Modifiers	Yield / %	ee / %	Configuration
1	99	83	S
1 ^a	>99	81	S
2	>99	45	R
2 ^a	>99	44	R
3	30	13	R
3 ^c	45	13	R
cinchonine ^b	8	2	R
cinchonidine ^b	16	4	R
quinine ^b	18	2	R

The reaction conditions are the same as in Table 1. a. The terminal double bond of modifier was hydrogenated, reaction was carried out at 40 °C for 3 h; b. Reaction was carried out at 40 °C for 20 h; c. The terminal double bond of modifier was hydrogenated

2.4 催化剂中金属 Ru 含量对反应的影响

由于金属含量的多少和它的分散度决定着催化剂表面活性中心数目, 对于颗粒非常小的金属纳米簇合物, 金属含量必须在一个合适的范围, 才能保证纳米粒子的尺寸范围和在载体表面的均匀分散, 使催化剂具有良好的催化活性和对映选择性. 金属含量过少或分散度不高, 形成的催化活性中心少; 金属含量过高或纳米粒子在载体表面的团聚, 会使金属颗粒变大, 影响催化剂表面金属的分散度和金属在载体表面的形态, 从而影响催化剂的性能.

表 3 给出了不同含量的负载 Ru 催化剂对苯乙酮不对称加氢的结果, 可以看出, 随着 Ru 含量从 0.5% 增加到 3.0%, 苯乙酮加氢产物的对映选择性在担载量为 1.0% 时, 获得最高值, 当 $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ 上负载钌含量进一步升高时, 催化反应的对映选择性稍有下降, 这可能是由于金属含量的增加, 使 Ru 在

载体表面的分散度受到影响,导致对映选择性有一定程度下降,但这种变化不大.因此在后边讨论变化规律时,均采用 1.0% Ru/ γ -Al₂O₃/2tpp 催化剂.

表 3 金属 Ru 含量对苯乙酮不对称加氢催化反应的影响
Table 3 Effect of different Ru content on asymmetric hydrogenation of acetophenone employing cinchona derivative **1** as a modifier

Content	Yield/%	ee/%	Configuration
0.5% Ru/ γ -Al ₂ O ₃ /2tpp	60	81	S
1.0% Ru/ γ -Al ₂ O ₃ /2tpp	99	83	S
1.5% Ru/ γ -Al ₂ O ₃ /2tpp	>99	82	S
2.0% Ru/ γ -Al ₂ O ₃ /2tpp	>99	82	S
3.0% Ru/ γ -Al ₂ O ₃ /2tpp	>99	81	S

The reaction conditions are the same as in Table 1 except the content of metal Ru. Reaction time: 5 h

2.5 溶剂对反应的影响

溶液中进行的多相不对称加氢反应是一个溶剂-反应物-催化剂之间相互作用的复杂过程,以往报道中指出,在很多时候溶剂对反应的影响非常显著.溶剂对苯乙酮不对称催化反应的影响如表 4 所示,显然,反应在异丙醇中进行时,催化剂表现出了最好的催化活性和对映选择性.如果催化反应在甲醇、乙醇溶剂中进行,其活性相对于异丙醇中的下降明显,但仍可获得较好的对映选择性.如果催化反应在水、甲苯溶剂中进行,无论是反应活性还是对映选择性都很低.金鸡纳碱衍生物修饰的负载钌催化体系对溶剂的专一性体现了溶剂-反应物-催化剂之间相互作用的复杂性.

表 4 溶剂对苯乙酮不对称加氢催化反应的影响
Table 4 Effect of different solvents on asymmetric hydrogenation of acetophenone employing cinchona derivative **1** as a modifier

Solvent	Yield/%	ee/%	Configuration
MeOH	10	65	S
EtOH	36	78	S
<i>i</i> PrOH	99	83	S
H ₂ O	4	5	S
THF	2	50	S
Toluene	1	9	S

The reaction conditions are the same as in Table 1 except the solvent. Reaction time: 5 h

2.6 碱对反应的影响

各种碱添加剂对反应影响的结果见表 5.结果表明,同很多均相催化体系^[5-6]、多相催化体系^[30-31]一样,对于负载型 1.0% Ru/ γ -Al₂O₃/2tpp 催化剂,碱添加剂的引入有助于加速催化反应进行.碱金属氢氧化物作为碱时,苯乙酮加氢无论是反应速度还是对映选择性的顺序都为 KOH>NaOH>LiOH. LiOH 作碱时反应活性的急剧下降说明了 1.0% Ru/ γ -Al₂O₃/2tpp 体系中较强碱的存在对反应活性有利. *t*BuOK 作为碱时活性较低,这可能与 *t*BuOK 中较大的位阻有关,但催化反应获得了与 KOH 作为碱相当的对映选择性.

表 5 碱添加剂对苯乙酮不对称加氢催化反应的影响
Table 5 Effect of different bases on asymmetric hydrogenation of acetophenone employing cinchona derivative **1** as a modifier

Base	Yield/%	ee/%	Configuration
<i>t</i> BuOK	17	80	S
LiOH	2.2	40	S
NaOH	96	78	S
KOH	99	83	S

The reaction conditions are the same as in Table 1 except the base. Reaction time: 5 h

2.7 底物扩展

考察了以手性配体 **1** 修饰的负载型 1.0% Ru/ γ -Al₂O₃/2tpp 催化剂上底物的适用范围,结果见表 6.底物催化加氢产物的构型及对映选择性随着底物结构的变化而变化.总体来说,手性修饰剂 **1** 诱导产生的是 S 构型的产物.

2.7.1 苯乙酮及其衍生物的不对称加氢 表 6 中 (entry 1-4)为苯乙酮及其衍生物的不对称加氢.对比苯乙酮和苯丙酮的催化加氢 (entry1-2),烷基体积的增大对反应活性影响不大,但产物对映选择性略有下降.芳环邻位引入取代基有利于催化反应手性诱导能力的提升,邻溴苯乙酮催化加氢获得了 92% ee 值,邻甲氧基苯乙酮加氢产物的 ee 值高达 98%.

2.7.2 杂环芳香酮的不对称加氢 表 6 中 entry 5-6 是乙酰基处于吡啶环上不同位置的底物的不对称加氢结果.当底物为 2-乙酰吡啶时,反应进行缓慢,所获得对映选择性非常低 (6%).当底物为 4-乙酰

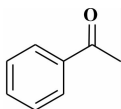
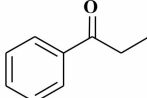
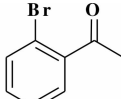
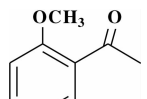
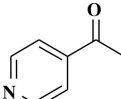
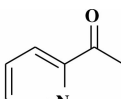
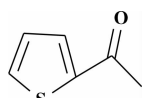
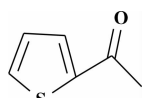
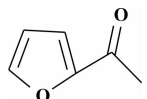
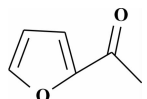
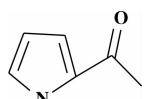
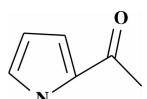
吡啶时反应活性提高比较明显, 对映选择性也达到了 35%. 反应活性和对映选择性的差异可能与电子效应和底物在催化剂表面的吸附状态不同有关. 吡啶环上的 N 可与 Ru 配位, 吡啶环与中心金属 Ru 的作用比苯环与 Ru 的作用强, 当乙酰基处于吡啶氮原子的邻位时, 吡啶环中的氮和羰基中的氧可能同时与一个 Ru 原子配位形成较稳定的五元环螯合物, 因此它的反应活性较低. 而当乙酰基处于吡啶中氮原子的对位时, 吡啶环中的氮和羰基中的氧不可能同时与一个 Ru 原子配位, 因此底物分子反应活性较高. 但和苯乙酮相比, 由于吡啶与金属 Ru 的作用较强, 其转化率仍要低一些. 吡啶与 Ru 的这种相互作用, 同时也影响到手性修饰剂 **1** 在催化剂表面的吸附状态, 减弱了它的手性诱导作用, 使对映选择性下降^[16].

表 6 中(entry 7-12)列出了具有芳香性的五元芳杂环(杂原子分别是 S, O, N)乙酮, 在金鸡纳碱衍生的配体 **1** 修饰的 1.0% Ru/ γ -Al₂O₃/2tpp 催化体系中所获得的转化率和 对映选择性, 2-乙酰基噻吩和 2-乙酰基呋喃在此催化体系中的反应活性较高, 而 2-乙酰基吡咯底物在同样的条件下转化率较低, 原因可能有如下方面, 其一: 可能是由于五元杂环的芳香性差异导致了酮羰基电子云密度不同, 从而影响它们的催化活性. 总体来说, 芳杂环电子密度大于苯环, 使羰基的缺电性减弱, 从而对加氢反应不利, 反应活性下降. 3 种杂芳酮中以噻吩芳环上的电子云密度最小更接近苯环, 它的酮羰基缺电性在 3 种杂芳酮中相对较大, 表现出较高的加氢反应活性, 吡咯环上氮原子和呋喃环上的氧原子相比, 氮原子的给电子共轭效应比氧原子的大, 吸电子诱导效应比氧的小, 使得吡咯环上电子云密度增大, 2-乙酰吡咯的酮羰基的电子云密度变大, 从而使 2-乙酰吡咯的反应的活性最低. 其二: 由于吡咯环的电子云密度和酮羰基的电子云密度比底物 2-乙酰基噻吩和 2-乙酰基呋喃中的大, 它在催化剂表面的吸附, 覆盖了催化剂的活性中心. 当这种吸附键过强的时候, 反应分子不易脱附, 因此底物难以转化. 另外, 在相同条件下与苯乙酮加氢产物的对映选择性相比, 2-乙酰噻吩、2-乙酰呋喃加氢产物所获对映选择性相对于苯乙酮加氢产物低. 这种变化反映了芳杂基乙酮中辅助基团与中心金属的配位能力差异, 电子因素可能在此起到了主导作用. 在适当降低反应温度和延长反应时间的条件下, 2-乙酰基噻吩

催化加氢产物的 ee 值达到了 80% (表 6, entry 8), 2-乙酰基呋喃催化加氢产物的 ee 值达到了 75% (表 6, entry 10). 催化体系在 2-乙酰基吡咯的不对称加氢中获得中等的手性选择性(表 6, entry 12).

表 6 1.0% Ru/ γ -Al₂O₃/2tpp/modifier **1** 催化体系底物扩展^a

Table 6 Enantioselective hydrogenation of aromatic ketones catalyzed by 1.0% Ru/ γ -Al₂O₃/2tpp/modifier **1** system^a

Entry	Substrate	Yield/%	ee/%	Configuration ^b
1		99	83	S
2		99	78	S
3		>99	92	S
4		>99	98	S
5		34	6	S
6		92	35	S
7		23	62	S
8 ^c		90	80	S
9		48	63	S
10 ^d		98	75	S
11		6	30	S
12 ^c		40	54	S

a. Reaction was carried out at 40 °C using cinchona derivative **1** as chiral modifier. Substrate : in a 2 mL *i*PrOH solution at [0.43 mol/L], P_{H₂}: 6.0 MPa. Substrate/Ru/cinchona derivative **1** = 500 : 1 : 2. [KOH] = 0.18 mol L⁻¹. Reaction time: 5 h; b. Determined by sign of rotation; c. Reaction was carried out at 30 °C for 48 h, P_{H₂}: 8.0 MPa; d. Reaction was carried out at 20 °C for 48 h, P_{H₂}: 8.0 MPa

3 结 论

金鸡纳碱衍生物修饰的负载型 1.0% Ru/ γ - Al_2O_3 /2tpp 催化剂在催化苯乙酮及其衍生物和杂环芳香酮不对称加氢反应中表现出较高的催化活性和良好的对映选择性. 生成苯基烷基醇的 ee 值可高达 98%; 噻吩烷基醇 ee 值可达 80%; 呋喃烷基醇 ee 值达到 75%. 通过 ICP-AES、TEM、XPS、BET、IR 等分析手段对所选用的催化体系的本质进行了较深入的分析.

参考文献:

- [1] Noyori R, Ohkuma T. Rapid, productive and stereoselective hydrogenation of ketones [J]. *Pure Appl Chem*, 1999, **71**: 1493–1501.
- [2] Wang Lai-lai (王来来), Liu Quan-jie (刘全杰), Xia Chun-gu (夏春谷), *et al.* 负载型手性钌催化剂的制备和在苯乙酮不对称加氢反应中的应用 [J]. *J Mol Catal (China) (分子催化)*, 2000, **14**: 25–28.
- [3] Wang Lai-lai (王来来), Lu Shi-jie (吕士杰), Xia Chun-gu (夏春谷). 负载(S)-脯氨酸手性固相催化剂制备和在不对称加氢反应中的应用 [J]. *J Mol Catal (China) (分子催化)*, 2000, **14**: 345–348.
- [4] Noyori R, Ohkuma T. Asymmetric catalysis by architectural and functional molecular engineering: practical chemo- and stereoselective hydrogenation of ketones [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2001, **40**: 40–73.
- [5] Ohkuma T, Ooka H, Ikariya T, *et al.* Preferential hydrogenation of aldehydes and ketones [J]. *J Am Chem Soc*, 1995, **117**: 10417–10418.
- [6] Doucet H, Ohkuma T, Murata K, *et al.* *trans*-[RuCl₂(phosphane)₂(1,2-diamine)] and chiral *trans*-[RuCl₂(diphosphane)(1,2-diamine)]: shelf-stable precatalysts for the rapid, productive, and stereoselective hydrogenation of ketones [J]. *Angew Chem Int Ed*, 1998, **37**: 1703–1707.
- [7] Hu J, Zhao G, Ding Z. Enantioselective reduction of ketones catalyzed by polymer-supported sulfonamide using NaBH₄/Me₃SiCl (or BF₃ · OEt₂) as reducing agent [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2001, **40**: 1109–1111.
- [8] Ohkuma T, Takeno H, Honda Y, *et al.* Asymmetric hydrogenation of ketones with polymer-bound BINAP/diamine ruthenium catalysts [J]. *Adv Synth Catal*, 2001, **343**: 369–375.
- [9] Hu A, Yee G T, Lin W. Magnetically recoverable chiral catalysts immobilized on magnetite nanoparticles for asymmetric hydrogenation of aromatic ketones [J]. *J Am Chem Soc*, 2005, **127**: 12486–12487.
- [10] Itsuno S, Tsuji A, Takahashi M. Preparation of the enantiopure 1,2-diamine monomer and its polymerization: the efficient polymeric chiral ligand of an asymmetric hydrogenation catalyst [J]. *J Polym Sci*, 2004, **42**: 4556–4562.
- [11] Bayston D J, Travers C B, Polywka M E C. Synthesis and evaluation of a chiral heterogeneous transfer hydrogenation catalyst [J]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1998, **9**: 2015–2018.
- [12] Studer M, Blaser H U, Exner C. Enantioselective hydrogenation using heterogeneous modified catalysts: an update [J]. *Adv Synth Catal*, 2003, **345**: 45–65.
- [13] Tao Guo-zhong (陶国忠), Xie Bao-geng (谢宝赓), Shi Ming-liang (石铭亮). 奎宁修饰型 Pt/ Al_2O_3 催化丙酮酸乙酯不对称加氢反应: 乙酸溶剂与甲苯溶剂的比较 [J]. *J Mol Catal (China) (分子催化)*, 2009, **23**: 523–528.
- [14] Tungler A, Fogassy G. Catalysis with supported palladium metal, selectivity in the hydrogenation of C=C, C=O and C=N bonds, from chemo- to enantioselectivity [J]. *J Mol Catal A*, 2001, **173**: 231–247.
- [15] Hess R, Vargas A, Mallat T, *et al.* Inversion of enantioselectivity in the platinum-catalyzed hydrogenation of substituted acetophenones [J]. *J Catal*, 2004, **222**: 117–128.
- [16] Niu Wei-ling (牛渭玲), Tao Ming (陶明), Chen Li (陈丽), *et al.* 均相苯乙酮加氢反应研究 [J]. *J Mol Catal (China) (分子催化)*, 2003, **17**: 380–384.
- [17] TAO Ming (陶明), Xiong Wei (熊伟), Chen Hua (陈华), *et al.* Ru-BDPX-DPEN 催化芳香酮的不对称氢化反应 [J]. *J Mol Catal (China) (分子催化)*, 2007, **21**: 260–263.
- [18] Tang B, Xiong W, Liu D R, *et al.* Asymmetric hydrogenation of aromatic ketones catalyzed by (1S, 2S)-DPEN-modified Ru-PPh₃/ γ - Al_2O_3 catalyst [J]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2008, **19**: 1397–1401.
- [19] Yang C F, Jiang H Y, Feng J, *et al.* Asymmetric hydrogenation of acetophenone catalyzed by cinchonidine stabilized Ir/SiO₂ [J]. *J Mol Catal A*, 2009, **300**: 98–102.
- [20] Huang Yan-yi (黄艳轶), Ma Hong-xia (马红霞), Xiong Wei (熊伟), *et al.* 辛可尼定修饰的铂纳米簇合物催化丙酮酸甲酯不对称加氢反应的研究 [J]. *J Mol Catal (China) (分子催化)*, 2003, **17**: 409–413.
- [21] Zhou Li-mei (周丽梅), Jiang Xiao-hui (蒋晓慧), Qi Xiao-long (綦晓龙), *et al.* Rh-TPPTS/CTAB-MMT 催

- 化剂的制备及其催化长链烯烃氢甲酰化反应性能研究 [J]. *J Mol Catal (China)* (分子催化), 2012, **26**: 399–405.
- [22] Jiang H Y, Chen H, Li R X. Cinchona-modified Ru catalysts for enantioselective heterogeneous hydrogenation of aromatic ketones [J]. *Catal Commun.*, 2010, **11**: 584–587.
- [23] Jiang H Y, Yang C F, Li C, *et al.* Heterogeneous enantioselective hydrogenation of aromatic ketones catalyzed by cinchona- and phosphine-modified iridium catalysts [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2008, **47**: 9240–9244.
- [24] Jiang H Y, Sun B, Zheng X X, *et al.* Heterogeneous selective hydrogenation of *trans*-4-phenyl-3-butene-2-one to allylic alcohol over modified Ir/SiO₂ catalyst [J]. *Appl Catal A*, 2012, **421–422**: 86–90.
- [25] Jiang He-yan (蒋和雁), Chen Hua (陈华). 金鸡纳碱衍生物修饰的负载钌-铑双金属催化剂催化芳香酮不对称加氢 [J]. *Acta Chim Sinica* (化学学报), 2012, **70**: 297–302.
- [26] He W, Zhang B L, Jiang R, *et al.* Novel recoverable catalysts for asymmetric transfer hydrogenation [J]. *Tetrahedron Lett*, 2006, **47**: 5367–5370.
- [27] Kovtunov K V, Beck I E, Bukhtiyarov V I, *et al.* Observation of parahydrogen-induced polarization in heterogeneous hydrogenation on supported metal catalysts [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2008, **47**: 1492–1495.
- [28] Blaser H U, Jalett H P, Lottenbach W, *et al.* Heterogeneous enantioselective hydrogenation of ethyl pyruvate catalyzed by cinchona-modified Pt catalysts: effect of modifier structure [J]. *J Am Chem Soc*, 2000, **122**: 12675–12682.
- [29] Hoxha F, Königsmann L, Vargas A, *et al.* Role of guiding groups in cinchona-modified platinum for controlling the sense of enantiodifferentiation in the hydrogenation of ketones [J]. *J Am Chem Soc*, 2007, **129**: 10582–10590.
- [30] Perosa A, Tundo P, Selva M. Multiphase heterogeneous catalytic enantioselective hydrogenation of acetophenone over cinchona-modified Pt/C [J]. *J Mol Catal A*, 2002, **180**: 169–175.
- [31] Chen H Y, Hao J M, Wang H J, *et al.* (*R,R*)-DPEN-modified Ru/ γ -Al₂O₃-an efficient heterogeneous catalyst for enantioselective hydrogenation of acetophenone [J]. *J Mol Catal A*, 2007, **278**: 6–11.

Asymmetric Hydrogenation of Aromatic Ketones Catalyzed by Cinchona- and PPh₃-Modified Ru/ γ -Al₂O₃

JIANG He-yan^{1*}, CHEN Hua^{2*}

(1. Key Laboratory of Catalysis Science and Technology of Chongqing Education Commission, Research Center of Pharmaceutical Chemistry and Chemical Biology, Chongqing Technology and Business University, Chongqing 400067, China;

2. Key Lab of Green Chemistry and Technology, Ministry of Education, The Institute of Homogeneous Catalysis, College of Chemistry, Sichuan University, Chengdu 610064, China)

Abstract: The asymmetric hydrogenation of aromatic ketones catalyzed by cinchona- and PPh₃-modified 1.0% Ru/ γ -Al₂O₃ was studied. The effects of different stabilizers, different modifiers, different ruthenium content, different solvents and base additives on the asymmetric hydrogenation of aromatic ketones were investigated in detail. The results showed that cinchona alkaloids had good modification effects on the 1.0% Ru/ γ -Al₂O₃/2tpp catalyst. Under the optimum conditions, the hydrogenation enantioselectivities of acetophenone and its derivatives were 78% ~ 98%. The enantioselectivity of the hydrogenation product of 2-acetothiophene could reach 80%. The enantioselectivity of the hydrogenation product of 2-acetofuran could reach 75%.

Key words: ruthenium; cinchona alkaloids; aromatic ketones; asymmetric hydrogenation