

铱的氯桥双核配合物作为均相催化剂在有机合成中的应用

赵 婧, 晏彩先, 常桥稳, 雷 婧, 张向慧, 余 娟, 姜 婧, 叶青松, 刘伟平*
(昆明贵金属研究所 稀贵金属综合利用新技术国家重点实验室, 昆明 650106)

摘要: 铱的氯桥双核配合物—1,5-环辛二烯氯化铱二聚体 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ 由于具有独特的催化性质, 已作为均相催化剂, 广泛应用于各类有机合成反应进行重要药品和精细化工产品的制备。这些反应包括烷基化反应, 氢化反应, 氧化反应及环加成反应。 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ 催化剂具有适用底物范围广、原料易得, 对映选择性高的优点。本文对 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ 催化的反应类型、应用和相关的反应机理进行介绍和总结。

关键词: 催化化学; 1,5-环辛二烯氯化铱二聚体 ($[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$); 均相催化剂; 应用; 机理

中图分类号: O614.82⁺5, TQ138.2⁺5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0676(2014)02-0064-13

Applications of Chloride-bridged Dimeric Complex of Iridium as the Homogeneous Catalyst in Organic Synthesis

ZHAO Jing, YAN Caixian, CHANG Qiaowen, LEI Jing, ZHANG Xianghui,
YU Juan, JIANG Jing, YE Qingsong, LIU Weiping*

(State key Laboratory of Advanced Technology for Comprehensive Utilization of Platinum Metals,
Kunming Institute of Precious Metals, Kunming 650106, China)

Abstract: (1,5-cyclooctadiene) chloroiridium(I) dimer ($[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$) is a newly developed homogeneous catalyst with great catalytic activity and good selectivity, and has been widely used in a wide variety of organic reactions involved in production of some important medicine and chemical reagents. The organic reactions include alkylation, hydrogenation, oxidation and cycloaddition. Herein, the applications of $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ in organic synthesis and related catalytic mechanisms are introduced and discussed.

Key words: catalytic chemistry; (1,5-cyclooctadiene) chloroiridium(I) dimer ($[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$); homogeneous catalyst; classification; application; reaction mechanism

铂族金属包括钌、铑、钯、铱、铼、铂 6 个元素, 因具有独特的 d 电子构型, 可形成一类特殊结构的有机金属配合物, 从而促进许多化学反应顺利进行, 是石油化工、精细化工、环境治理和生物制药的重要催化剂^[1]。相对同族的铑而言, 铱的均相催化配合物研究滞后、报道较少。其实, 铱的均相催化配合物也具有高催化活性和高选择性的优点加之其价格相对廉价, 在一些重要的有机合成反应中(如 Caltiva 法生产醋酸)已替代铑均相催化剂在工业上得到应用。1,5-环辛二烯氯化铱二聚体($[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$)是最近开发的一种新型有机金属催化剂, 具有多种催化效应, 引起学术界和工业界的广泛关注, 经过研究和试验, 已在

收稿日期: 2013-09-05

基金项目: 国家科技支撑计划课题(2012BAE06B08); 国家院所技术开发专项(2013EG115008); 云南省院所技术开发专项(2012CF013); 云锡科技计划项目(2012-57A)

第一作者: 赵 婧, 女, 硕士研究生, 研究方向: 铂族金属均相催化剂的研究开发。E-mail: joywind.7@qq.com

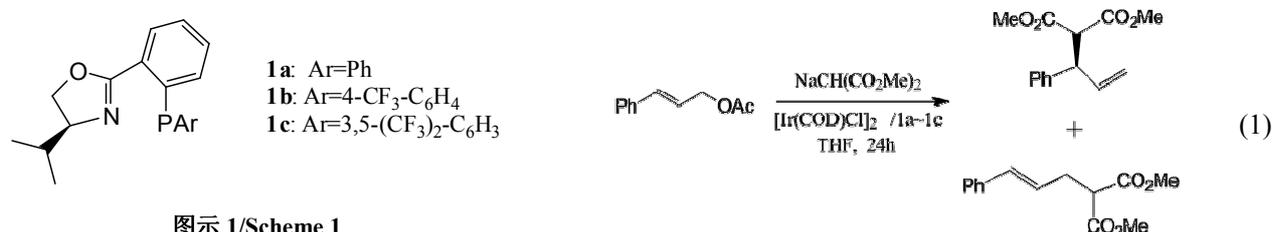
*通讯作者: 刘伟平, 男, 教授, 研究方向: 铂族金属功能配合物的研究开发。E-mail: liuweiping0917@126.com

些重要药品和精细化工产品的合成中得到应用。同时, 相关催化反应机制的研究也取得了重要进展。为此, 有必要对 1,5 环辛二烯氯化铱二聚体($[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$)的应用和相关反应机制作一介绍和总结。

1 烷基化反应

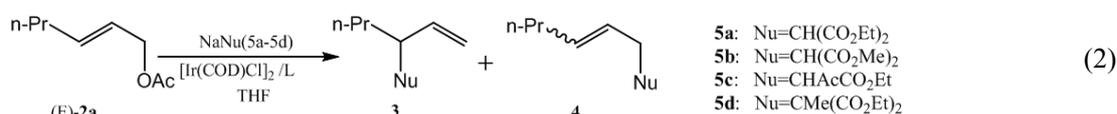
烷基化反应是合成碳碳单键的一种方法, 被广泛应用于构建复杂的有机分子^[2]。含碳试剂在手性配体和过渡金属形成的催化剂的作用下能够容易进攻烯丙基衍生物, 并且亲核试剂趋向进攻烯丙基的末端。铱配合物为催化剂的该类反应得到含支链的手性化合物, 并且具有较高的对映选择性, 在有机合成反应中有着重要意义。

Janssen 等^[3]首次报道了在 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ 和手性双齿磷噁唑啉(图示 1)形成的催化体系下芳基取代的烯丙基酯与亲核试剂丙二酸二甲酯的钠盐发生烯丙基烷基化反应(式(1))。该反应中配体 1b 的效果最好, 支链产物的产率达 99%, 对映选择性(ee 值)为 91%。

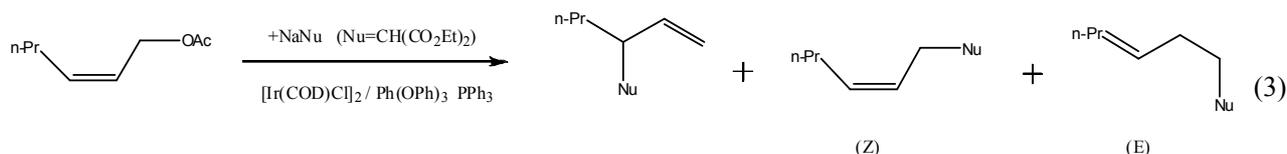


图示 1/Scheme 1

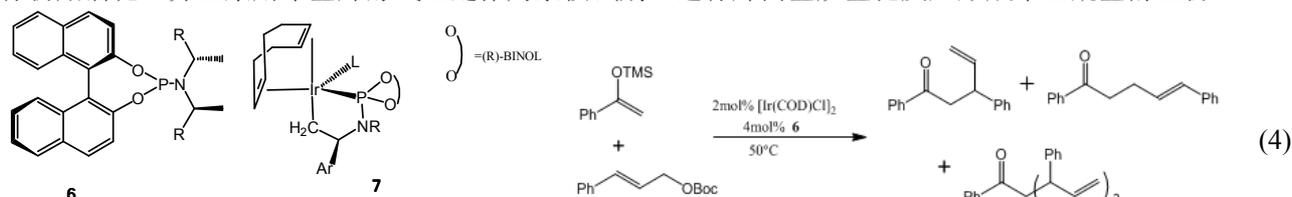
Takeuchi 等^[4]报道了烯丙基酯 2a 与丙二酸酯的钠盐 5a~5d 的烯丙基烷基化反应(见式(2))。当引入不同含磷配体时, 对产物的产量和选择性有一定的影响。催化体系($[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2/\text{P}(\text{O}Ph)_3$ (其中 $\text{P}/\text{Ir}=1\sim 2$)可使烯丙基端基的烷基化取代产物的选择性提高到 96%。核磁共振数据揭示了该催化体系的活性物质为 $\text{Ir}(\text{COD})(\text{P}(\text{O}Ph)_3)\text{Cl}$, 由于配体 $\text{P}(\text{O}Ph)_3$ 的 π 受电子效应促进取代烯丙基端正碳离子的形成, 使得亲核基团易于进攻该位置形成目标产物。



烯丙基体系中的碳碳双键上的几何构型对烯丙基的区域选择性烷基化有一定的影响。实验(式(3))证明: 加入 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$, 产物主要保持 Z 构型, 与反应物几何构型一致^[5]。



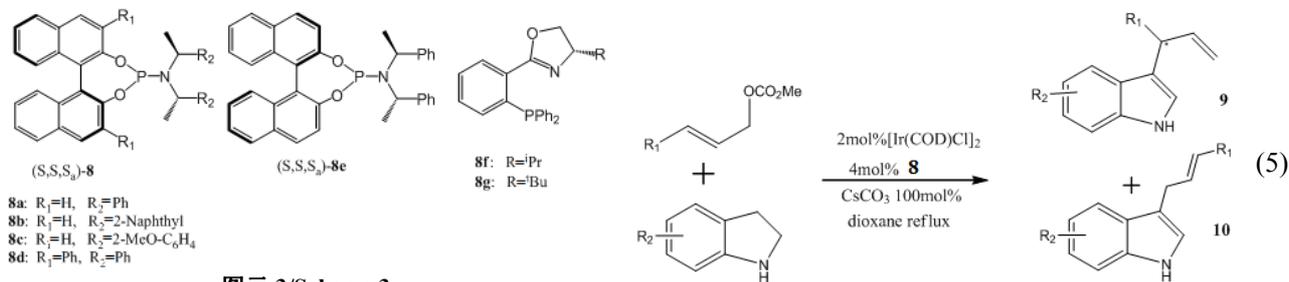
Greaning 等^[6]在 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ 与配体 6(图示 2)形成的催化体系下进行烯丙基酯的烷基化反应(式(4))。他们指出配体与金属配合物形成一种环状金属配合物 7, 由于此配合物的活性很高, 配体参与反应时不需进行初始活化, 并且采用苯基烯醇式硅醚作为亲核试剂, 进行烯丙基烷基化反应形成苯乙酰基衍生物。



图示 2/Scheme 2

Liu 等^[7]研究了吡啶和烯丙基酯的烷基化反应(式(5))。合成的吡啶对映衍生物在高生物活性天然产物和生物制药方面具有重要作用。该团队研究了与 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ 形成催化体系的诸多配体 8a~8g(图示 3), 研究结果表明配体 8a 效果最优, 反应时间短, 产率高, 产物 9 和 10 的产率比值达 97:3, ee 值达 92%。该反应

在不同溶剂(如甲苯、二氯甲烷、DMF、DME、CH₃CN、dioxane 等)以及不同的反应温度下,发现添加 CsCO₃ 且在 dioxane 中进行回流效果最好。



2 不对称烯丙基氨基化反应

过渡金属配合物催化碳氮键的形成对于含有 α -氮原子的药物和生物活性物质的合成相当重要。在众多的过渡金属催化剂中,铱催化的烯丙基氨基化反应所需条件温和,区域选择性和对映选择性都较高,已经成为一种合成光学活性的烯丙基胺的有效方法^[8-9]。

Takeuchi^[2]对铱催化烯丙基酯与二级胺的氨基化反应进行了研究(式(6)),结果表明在配体与金属配合物的物质的量之比为 2 时,不同溶剂对 [Ir(COD)Cl]₂ 催化不对称烯丙基酯与哌啶的氨基化反应有明显的影响(见表 1)。

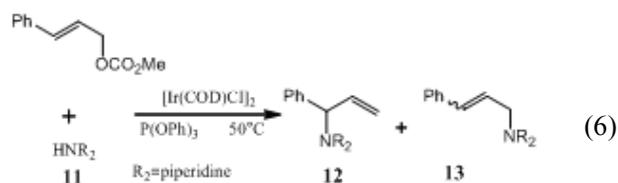


表 1 不同溶剂对产物产率和选择性的影响

Tab.1 Effect of different solvents on the yield and selectivity

Solvent	EtOH	MeOH	Acetone	CH ₂ Cl ₂	THF	Dioxane	benze
yield	95%	84%	71%	90%	25%	39%	58%
12:13	95:5	92:8	96:4	80:20	89:11	91:9	85:15

溶剂通过稳定的 Ir- π -烯丙基中间体或反应的过渡态影响烯丙基氨基化反应的选择性(图示 4),以甲醇、乙醇作溶剂时能得到很好的效果,而在丙酮中反应产率有所下降,在 THF 和 dioxane 中产率下降明显。用极性试剂对反应更有利,原因在于底物与亲核试剂进行 S_N2 反应,中间体的电荷密度比反应物大,极性试剂能稳定过渡态,从而促进反应。

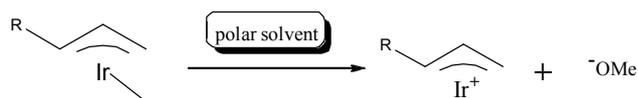


图 4/Scheme 4

Ohmura 等^[10]用配体 14~16 (图示 5)与 [Ir(COD)Cl]₂ 形成催化体系进行不对称烯丙基氨基化反应(式(7))。该催化体系对烯丙基酯的氨基化反应有较高的活性,同时支链产物 19 的 ee 值高,但区域选择性合成需控制条件。室温条件下摩尔分数为 2% 的配体(R_a,R_c,R_c)-14 与摩尔分数为 1% 的 [Ir(COD)Cl]₂ 组成催化体系,反应底物 17 和 Morpholine (3.0 摩尔当量)在乙醇溶剂中反应,1 h 后产物 19/20 的产率比值为 99:1,而 12 h 后比值为 67:33,24 h 后比值为 23:77,到 60 h 后降至 10:90。不同配体对反应体系有较明显影响,配体 14 效果最好,反应活性高。其他芳香族和芳香杂环取代的底物与苯胺的氨基化反应的支链产物的产率和 ee 值均较高。

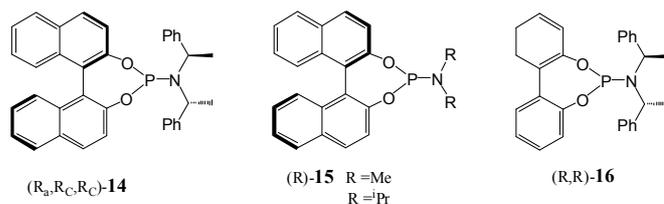
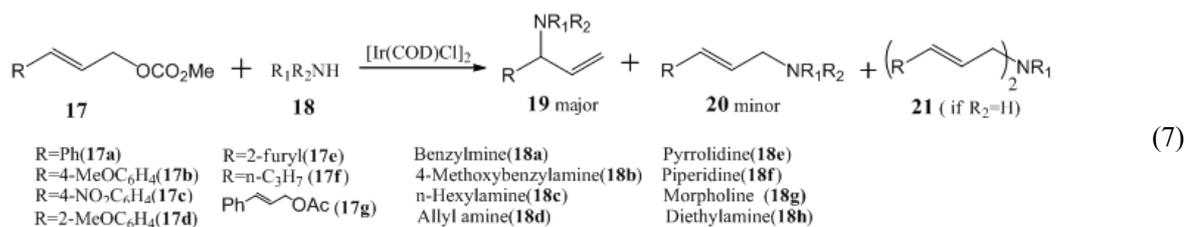
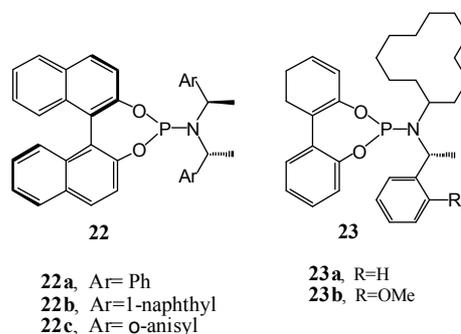


图 5/Scheme 5

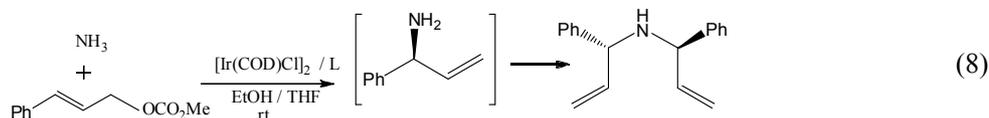


Ohmura 团队还研究了溶剂对该反应的影响, 在室温下, 底物 17a 与 18a (1.2~1.3 摩尔当量) 反应, 不同溶剂中的反应活性为 DMF, EtOH(1~2 h 后完全反应) > MeOH, THF, CH₃CN(8~10 h) > CH₃NO₂, DME(20~24 h) > CH₂Cl₂, NEt₃(48 h) > 1,4-dioxane, Et₂O, toluene (72 h 后仍未完全反应)。除 NEt₃ 和 CH₃NO₂ 外, 在其他溶剂中发生氨基化反应的区域选择性都很高(产物 19/20/21=(98~94):(1~4):(0~3))。不同溶剂中的对映选择性为 THF, Et₂O (95% ee), DME (84% ee) > toluene, 1,4-dioxane, CH₂Cl₂ (80%~77% ee) > CH₃NO₂ (65% ee) > MeOH (52% ee)。在极性溶剂 DME、EtOH 和 MeOH 中反应较快但 ee 值较低, 总的来说 THF 是最佳选择(最合适的平衡比率和对映选择性)。

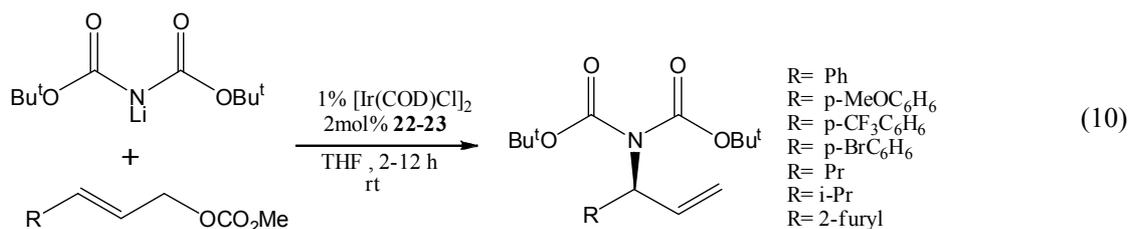
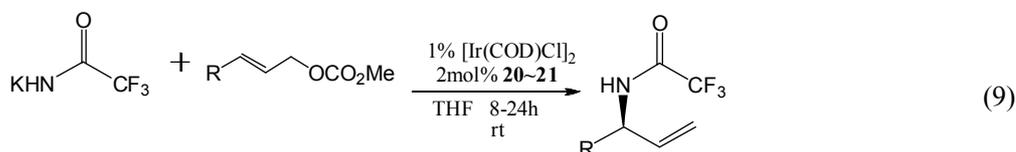
Pouy 等^[11]报道了催化不对称的烯丙基酯与氨及酰胺的氨基化反应。用氨作为亲核试剂时的氨基化反应(式(8)), 反应过程中烯丙基酯完全转化, 生成二烯丙基胺, 产率为 93%, ee 值达 99%。该组以三氟乙酰胺的钾盐作亲核试剂在配体 20a 与 [Ir(COD)Cl]₂ 形成的催化体系下, 与烯丙基酯反应(式(9)), 18 h 后产率为 68%, ee 值为 96%。若用三氟乙酰胺的锂盐或钠盐作亲核试剂时产率分别是 44% 和 53%, 比用三氟乙酰胺钾盐作亲核试剂的产率低。在此基础上, 该组还比较了多种配体 (图示 6), 发现配体变化对产率的影响不大, 但配体 23b 参与反应时所用时间短且有较高的 ee 值。



图示 6/Scheme 6



该研究组又以三氟乙酰胺的钾盐作亲核试剂在配体 22a 与 [Ir(COD)Cl]₂ 形成的催化体系下, 与烯丙基酯反应(式(9)), 18 h 后产率为 68%, ee 值为 96%。若用三氟乙酰胺的锂盐或钠盐作亲核试剂时产率分别是 44% 和 53%, 比用三氟乙酰胺钾盐作亲核试剂的产率低。在此基础上, 该组还比较了多种配体, 发现配体变化对产率的影响不大, 但配体 23b 参与反应时所用时间短且有较高的 ee 值。以 LiNBoc₂ 为亲核试剂时进行该类反应(式(10)), 配体 L3 参与反应, 只需 1.5 h 产率为 84%, ee 值达 98%。但催化剂必须在 50°C 下在 PrNH₂ 中活化 30 min。



Defieber 等^[12]用常见的氨基磺酸作为氮源进行烯丙基醇的氨基化反应(式(11)), 并提出了可能的反应机理(见图 1)。

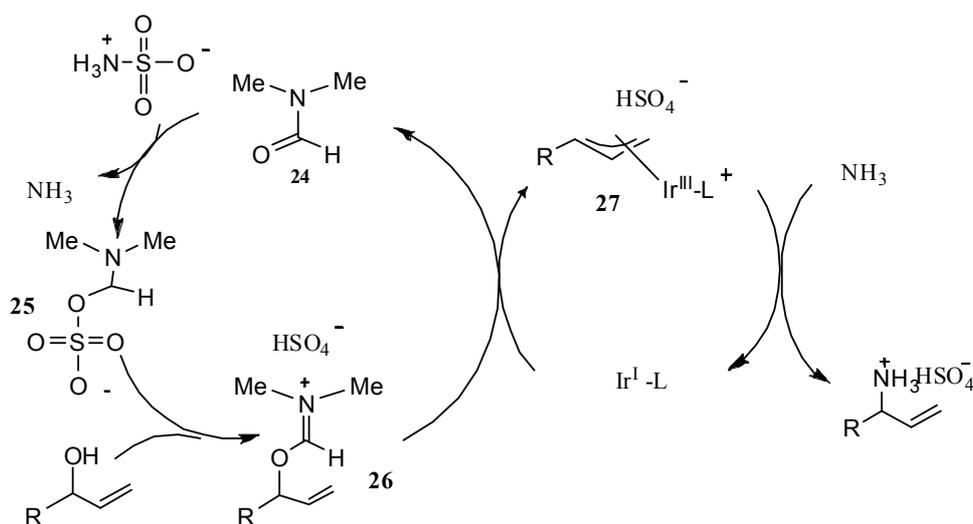
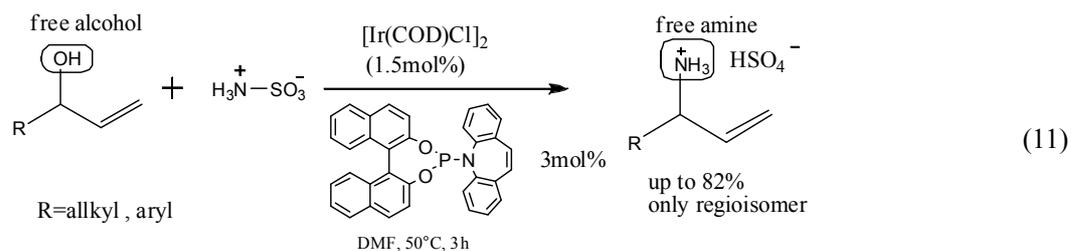


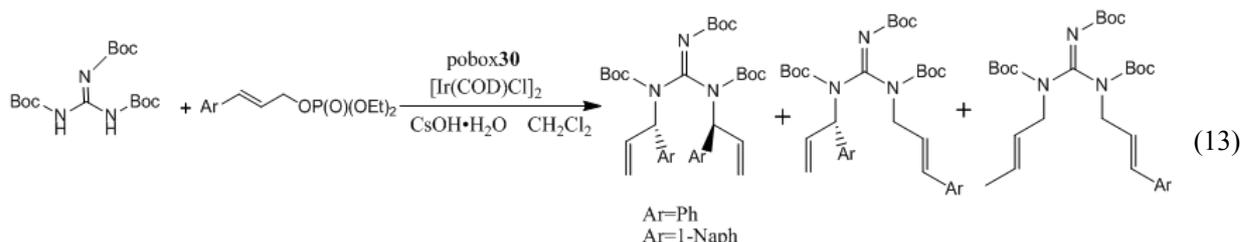
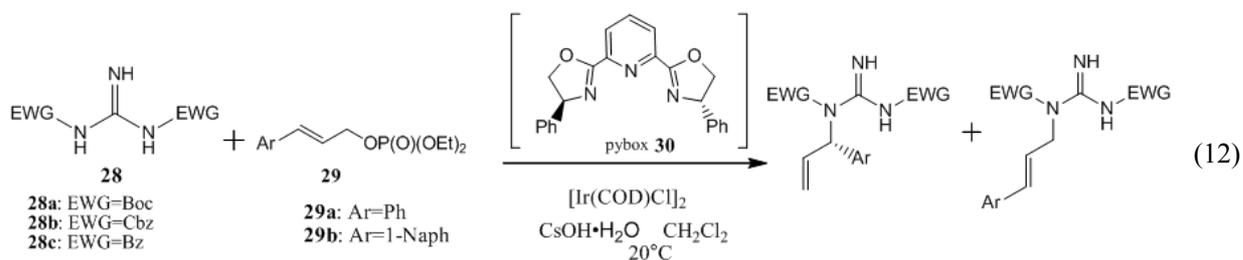
图 1 以氨基磺酸为氮源的烯丙基醇氨基化反应机制

Fig.1 The conversion mechanism of allylic alcohol into allylic amine with the use of sulfamic acid

他们认为此反应是由 *N,N*-二甲基甲酰胺 24 与氨基磺酸发生缩合反应, 形成活性中间体 25, 随后与烯丙醇反应形成 26, 再与铱配合物及配体形成的催化体系发生氧化加成反应生成 27, 27 有较强的亲电性, 易受氨的亲核攻击, 从而得到烯丙基胺产物完成催化循环。

胍基存在于许多具有生物活性天然产物和药物的相关化合物、衍生物中, 并在其中起关键作用。此外胍类化合物可在有机合成中作为有机强碱或有机催化剂, 因此人们对该类化合物的研究有浓厚的兴趣^[13]。

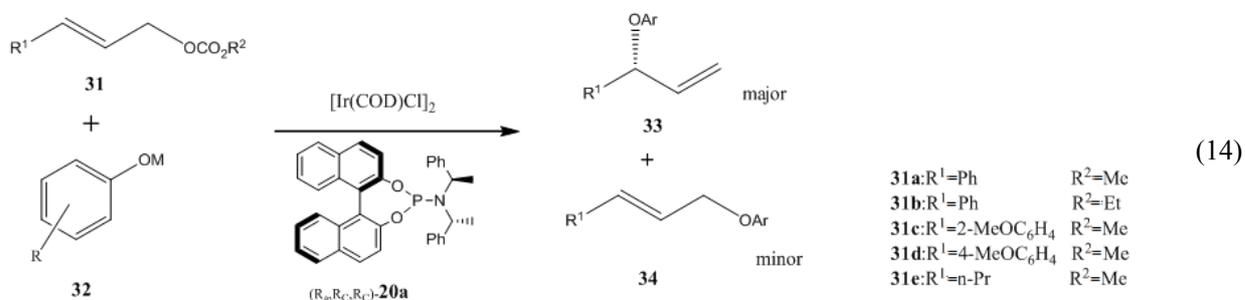
Miyabe 等^[14]报道了 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ 与手性配体 *pybox* 30 催化胍基衍生物与烯丙基酯的取代反应。由于胍类衍生物中氮原子上的取代基不同而发生一取代(式(12))和二取代(式(13))。



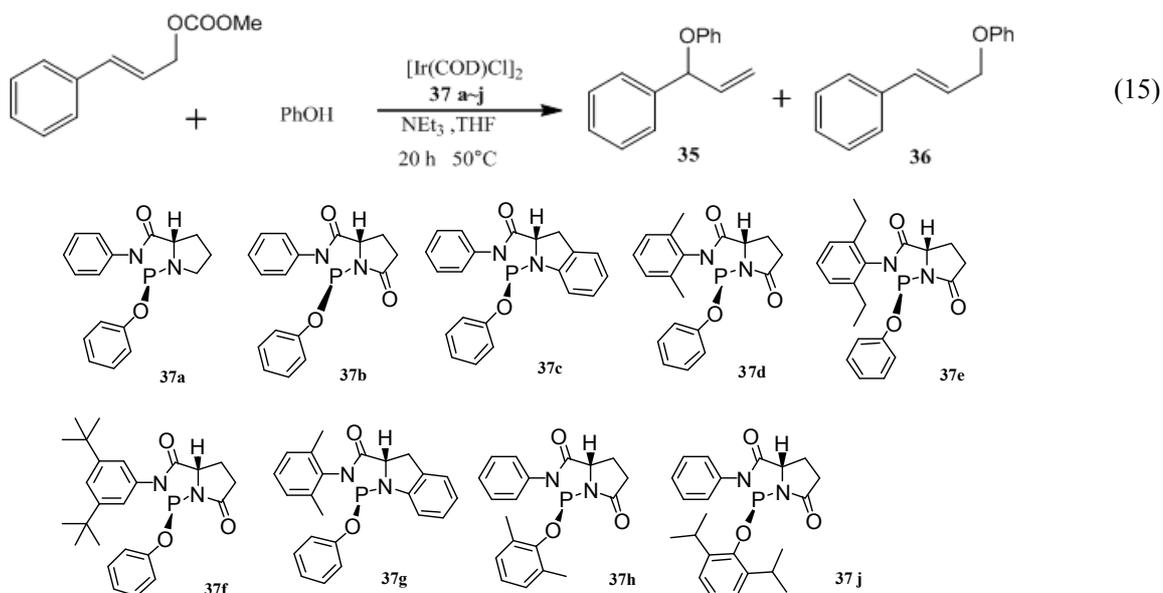
3 不对称烯丙基醚化反应

烯丙基苯基醚常用于作 Claisen 重排反应的前驱体, 也用于具有生物活性分子的合成, 因此有普遍通用性的合成烯丙基苯基醚的方法有较高综合利用价值^[15]。

Lopez 等^[16]报道了在 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ 与配体 L (20a) 形成的催化体系下, 烯丙基酯的醚化反应(式(14))。他们研究了亲核试剂对反应的影响。在合成手性支链产物时, 若以苯酚为亲核试剂时需加入三乙胺, 这种碱的加入, 可生成亲核性较强的苯酚盐, 还可防止因含氢氧根的碱的加入而导致的酯交换反应。而加入位阻较大的胺时反应速度和对应选择性都降低。苯酚钠作为亲核试剂时, 醚化反应的对应选择性和区域选择性较高, 室温下苯酚钠与 31a 由于酯交换反应影响, 产率较低仅为 40%。而与位阻稍大的 31b 反应时无酯交换反应影响, 产率提高到 76%。若用苯酚锂作为亲核试剂与 31b, 50°C 反应 20 h 后, 产物 33 与 34 的产率比值达 96:4, 支链产物 33 的产率为 86%, ee 值达 96%。亲核试剂的取代基对反应也有较大影响, 如在苯氧基的对位有强吸电子基团硝基或氰基时, 醚化反应不发生。



Kimura 等^[17]报道了手性磷氮配体和 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ 催化体系催化烯丙基酯与苯酚的醚化反应(式(15))。研究发现亚氨基磷酸盐配体 37a~37j (图示 7) 的立体结构会影响醚化。产物的立体化学结构受配体上 N-芳基和 P-氧芳基上取代基的影响。当取代基的体积较大(空间位阻大)使得 ee 值下降。比较 a~j 配体对反应的影响, 配体 h 有较高的产率和对映选择性(ee 值)但区域选择性略低。配体 d 有较高的区域选择性和对映选择性, 其中产物的区域选择性之比为(35/36=97:3), 但产率较低。



图示 7 / Scheme 7

他们还提出了可能的反应机理(如图 2 所示): $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ 与亚氨基磷酸盐配体(37a~37j) A 配合形成 η^3 -(1-苯基)-丙烯基铱(III)配合物 B, 苯氧负离子亲核攻击取代烯丙基酯末端, 并释放一个阴离子 X (Cl 或

OMe), 得到目标产物铱(I)配合物 C, C 与烯丙基酯及氧化加成, 再一次形成配合物 B, 再由苯氧负离子亲核攻击完成催化循环。

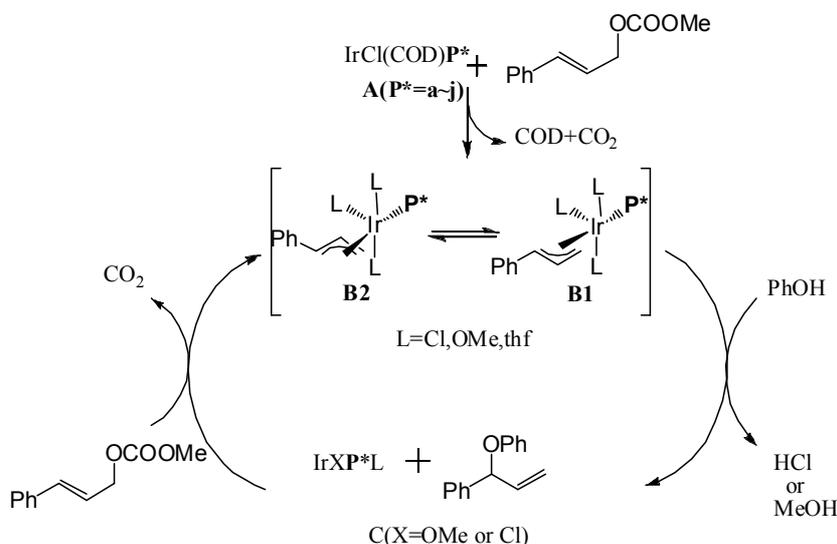
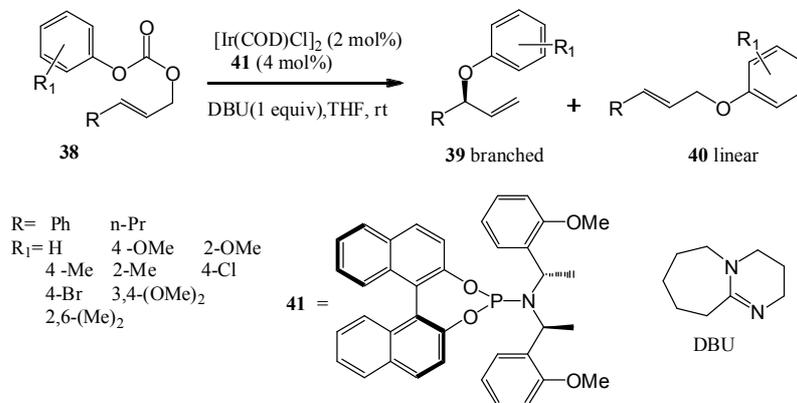


图 2 烯丙基酯与苯酚醚化反应机理

Fig.2 The reaction mechanism of the allylic etherification with phenol

Kim 等^[18]研究了铱催化不对称烯丙基酯脱羧醚化反应(图示 8)。在有机合成中, 芳基烯丙基酯在 aryl-claisen [3,3]- σ 重排反应和 Friedel-Crafts 型环化反应中起重要作用。该团队在手性磷氮配体和 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ 催化体系下研究了芳基烯丙基酯芳基上的不同取代基 R_1 与烯丙基上不同取代基 R 对醚化反应的影响。



图示 8/Scheme 8

不同配体的反应产率相近(70%~85%), 而当 38 取代基 R 为 Ph 时产物 ee 值为 99%, 较 R 为 n-Pr 时高。在芳基烯丙基酯研究基础上, 他们又研究了 PMP 烯丙基酯的脱羧醚化反应, 即将 PMP 作为固定芳基改变烯丙基上的取代基 R , R 为线性、支链或环烷基, 或是含醚、卤化物、双键及三键官能团的烷基, 以及含吸电子或供电子的芳基。该反应在温和的条件下即可发生, 且均有客观的反应产率(75%~91%)和较高的对映选择性(ee 值为 75%~99%), 尤其是当 R 为含吸电子或供电子的芳基, 区域选择性高达 99:1。

4 氧化反应

氧化反应是合成醇、酮、酸酐、环氧化物等含氧有机物的重要方法。目前, 对氧化反应的研究着重于反应进行完全、选择绿色环境友好的氧化剂以及合适的催化体系^[19]。近年来, 铱配合物 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ 催化氧化过程中, 发现了许多催化氧化能力较好的催化体系, 并且有较高的区域选择性和立体选择性^[20]。

Cami-Kobeci 等^[21]借用 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ 与 dppp 配体形成催化体系, 催化氧化伯醇反应思路, 将苄基醇用于间接的 wittig 催化反应得相应的苄基醛(式(16)), 再与 wittig 试剂反应最终得 N-烷基苯胺, 反应路径如图3所示。该反应的转化率达 90%。

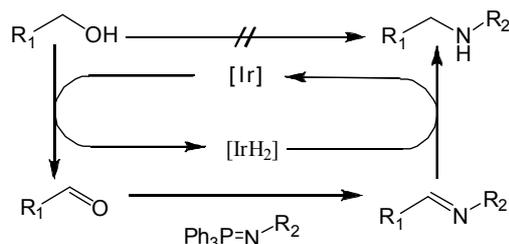
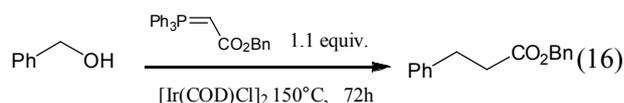
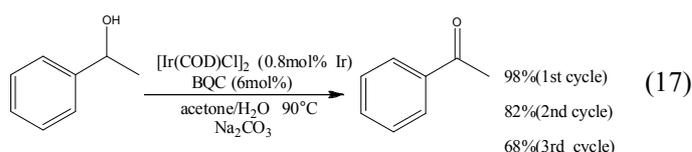
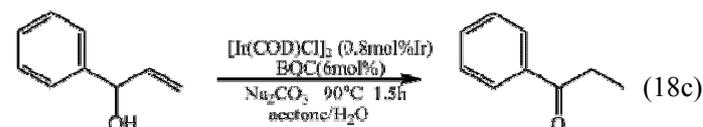
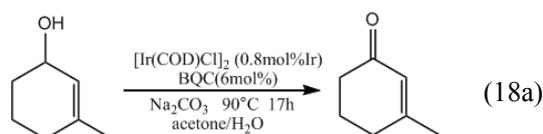
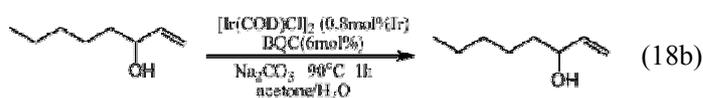


图3 间接氮杂 wittig 反应路线合成 N-烷基苯胺
Fig.3 Conversion of alcohols into N-alkyl anilines via an indirect aza-wittig reaction

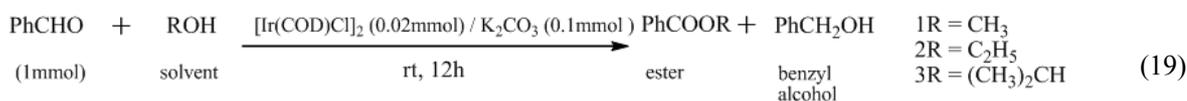
Nait 等^[22]报道了在 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ 与 2,2'-联喹啉-4,4'-二羧酸(BQC)为催化体系(该体系溶于水)以丙酮为氧化剂的二级醇的氧化反应(式(17))。进行3次重复回收水相催化反应, 转化率分别为 98%、82%和 68%。



Ajiou 等^[23]改变底物进行氧化反应研究(式(18a~c)), 发现 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ 与 BQC 为催化体系对不饱和醇氧化反应有极好促进作用, 转化率高达 100%。



Kiyooka 等^[24]对醛氧化反应进行了研究, 利用醇作溶剂, 添加 K_2CO_3 , 将苯醛直接氧化酯化(式(19))。



当溶剂为仲醇时, 由于空间位阻较大, 导致产率下降, 就此, 他们说明了该反应的反应机理(图4)。苯甲醛与 Ir 配位形成中间体 b, 含被金属激活的羰基官能团。甲氧基使分子内发生亲核迁移得 c。c 发生 β -氢消除形成酯和铱的氢化物 d, 而 d 又与苯甲醛作用得 f, f 与溶剂如甲醇作用生成苯甲醇和中间体 a, 完成催化循环。该氧化反应中的中间体 c、e、g 处于平衡态, 大量的甲醇溶剂则是该催化循环的驱动力。

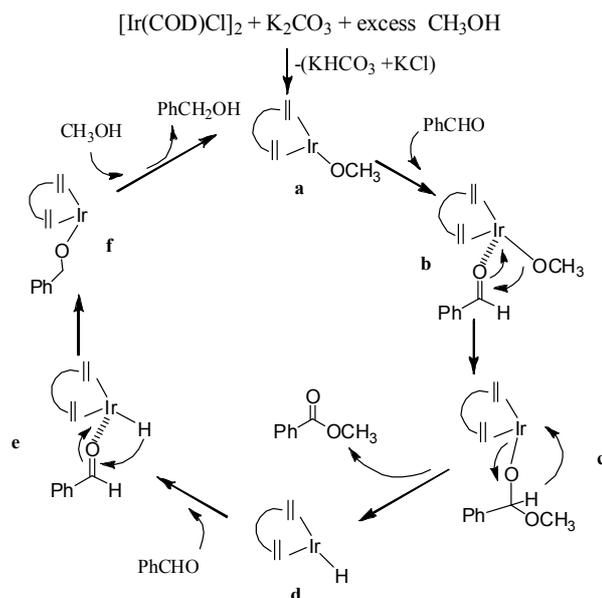
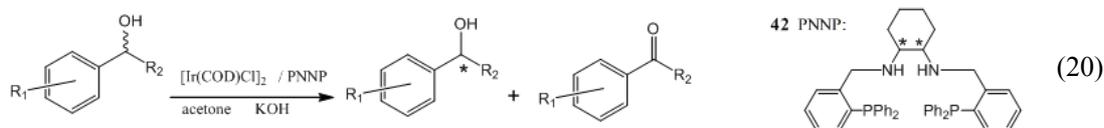


图4 过量甲醇中苯甲醇氧化酯化反应机理

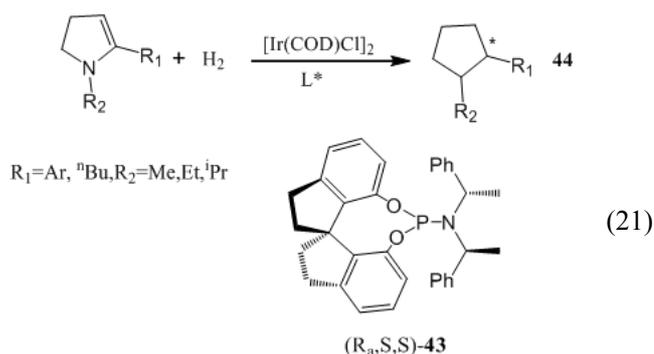
Fig.4 A plausible reaction mechanism of the oxidative esterification of benzaldehyde with excess methanol

Li 等^[25]以 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ 与 42 手性 PNNP 形成催化体系, 在丙酮为氧化剂的条件下, 对仲醇的氧化反应进行了研究(式(20))。该反应的转化率可达 69%, ee 值高达 98%。

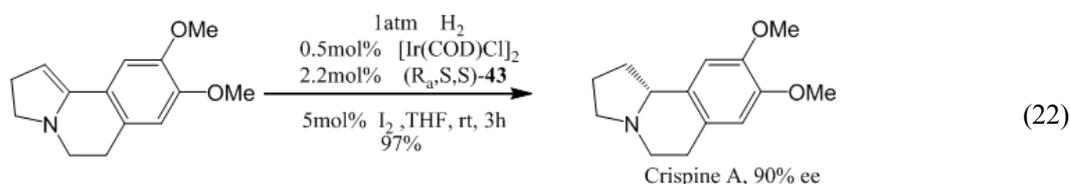


5 不对称氢化反应

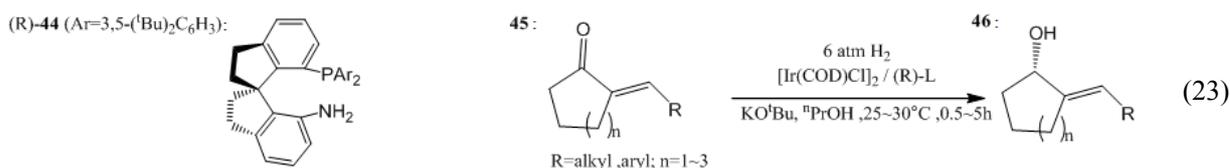
张俊芳等^[26-27]用 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ 螺环亚磷酰胺配体 43 (式(21))组成催化体系, 催化 N,N-二烷基烯胺加氢反应合成具光学活性的环状叔胺 44。在 50 atm, THF 溶剂中转换率达 100%, ee 值为 92%。研究发现, dioxane、DME、THF 等是较适合的溶剂, 且适量加入 I_2 可获得较高的转化率和对映选择性。 I_2 的作用在于使铱(I)的前驱体配合物氧化形成铱(III)配合物。在反应底物中, 取代基 R_2 对反应产物的对映性无影响, 而 R_1 为苯基或取代苯基时产率较高 >90%, ee 值 82%~97%。



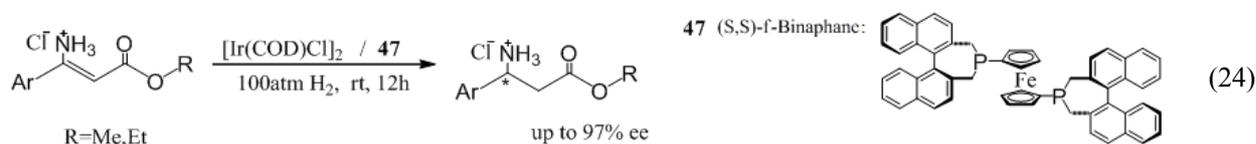
同时, 该催化体系也适用于六元环或稠环的烯胺的加氢反应, 如三环烯胺加氢反应生成异喹啉生物碱 Crispine A^[28] (式(22)), 产率达 97%, ee 值为 90%。



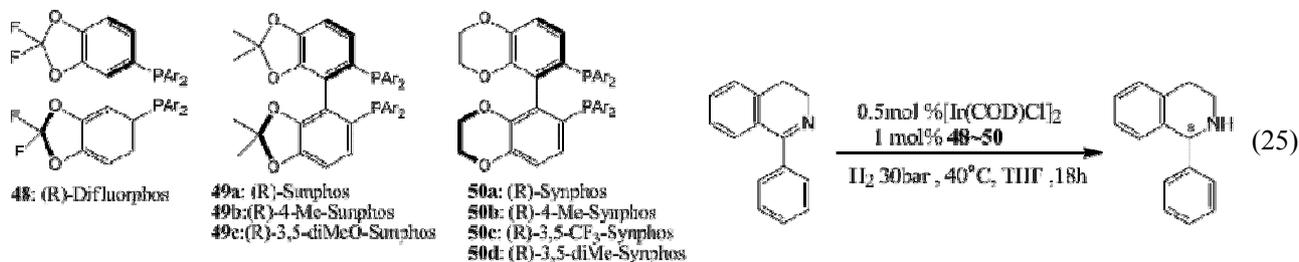
Xie J B 等^[29]报道了 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ 螺环氨基磷配体 44 催化烯丙基环烷酮不对称氢化得到手性烯丙醇(式(23))。在 ${}^n\text{PrOH}$ 溶剂中转化率达 100%, 产率为 98%, ee 值高达 97%。该催化体系可使 Ir 催化剂的负载量下降到 0.01%(摩尔分数)。同时该反应类型可应用到外环的烯丙醇、芳甲基环醇以及消炎药物 loxoprofen(罗索洛芬)的活性中间体。



合成手性氨基酸一般需要 N-保护基的螯合协助从而得到较高的反应活性和对映选择性, 但要引入冗余的酰基, 最后还需将其去除。而用无保护基的烯胺酯进行催化加氢反应能方便的合成对映纯氨基酸。Hou Guohua 等^[30]研究了 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ 催化无保护基的烯胺酯加氢反应(式(24))。该团队筛选了多种催化反应配体, 发现配体 47 (S,S)-f-Binaphane 能获得良好的对映选择性和高的转换率并且催化底物广。与此同时溶剂为合适比例时才有较高的转换率和 ee 值, 当溶剂为 $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 2:1$ 时, ee 值高达 97%。而 H_2 压力不足时, 反应转换不完全, 对对映选择性无影响。

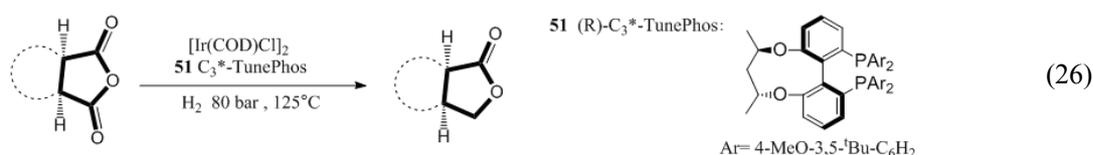


Berhal 等^[31]用 1-苯基-DHIQ(二氢异喹啉)为底物, 在 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ 与不同的二膦配体 48~50 (图示 9)组成催化体系下进行氢化反应(式(25))。二膦配体的立体结构尤其是磷上的取代基对该反应的 ee 值有明显影响, 即为空间位阻效应的影响。配体 50a、50b 较之 48、49, ee 值略有提高, 从 35%左右提高到 42%~46%, 而配体 50c、50d 在 P-苯环上有 3,5-二烷基取代基的配体, ee 值显著提高达 69%~71%, 即 Trabesinger^[32]提及的“3,5-二烷基效应”。



图示 9/Scheme 9

Liu 等^[33]研究了内消旋-环酐的加氢去对称化反应(式(26)), 利用 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ 与 51 C₃*-TunePhos 组成的催化体系, 该配体带有的位阻基团为刚性二联苯基膦配体。实验发现, $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ 是该反应中高效的催化剂, 即便是降低催化剂使用负载后, 底物与催化剂之比 S/C 从 0.1 降低到 0.02 时, 亦可实现完全转换并且有较高的 ee 值(达 91%)。



此外, 在扩大底物实验中, 尝试了一系列的双环、三环的内消旋内酯等化合物, 发现均有极高的转化率(>99%)和 ee 值(87%~99%), 提出了可能的反应机理(如图 5 所示)。

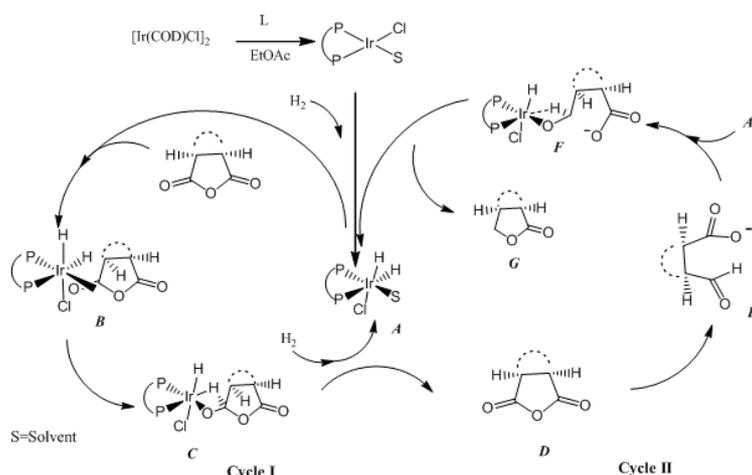


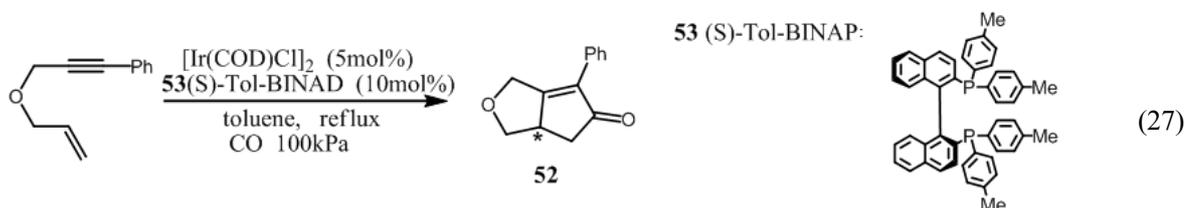
图 5 内消旋-环酐加氢去对称化反应机理

Fig.5 The mechanism of hydrogenation desymmetrization reaction of meso-anhydrides

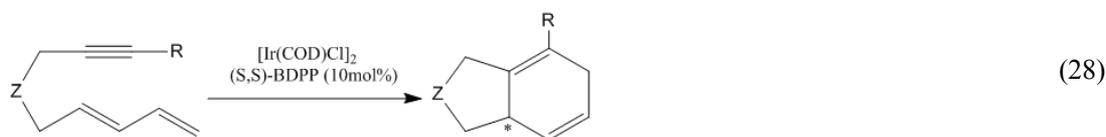
6 环反应

通过环加成与开环反应构建分子碳环、杂环骨架是有机合成的核心内容之一^[34]。环加成反应可将直链化合物直接变成环状化合物且原子利用率高, 而将铱配合物作催化剂催化环加成或开环反应具有高的对映性, 反应时间短, 能提高转换率等优势^[35-36]。

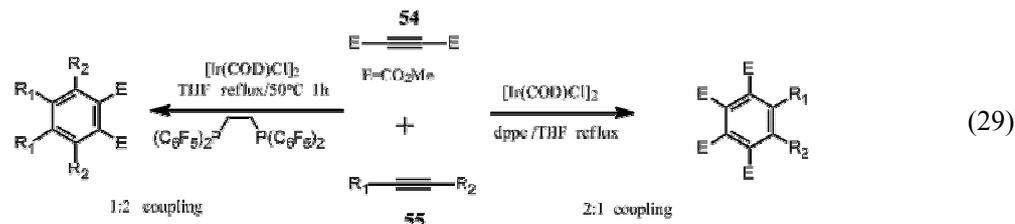
Shibata 等^[35]研究了用 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ 与手性二膦配体催化烯炔分子的 Pauson-Khand 型反应(式(27)),得到一系列具有高对映选择性的手性环戊烯酮化合物。尝试多种不同膦配体组成催化体系进行催化实验,发现配体(S)-Tol-BINAD 效果最好, ee 值达 93%。



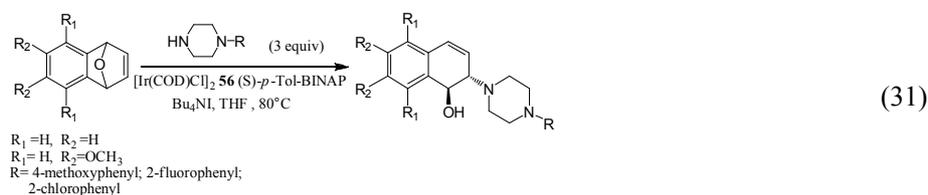
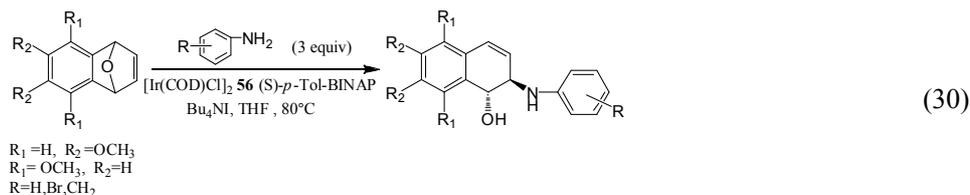
Shibata^[37]在此基础上,改用含二烯底物在上述铱与二膦配体(S,S)-BDPP 催化体系下反应(式(28)),得手性环二烯类化合物。研究过程中发现选用乙酸乙酯作溶剂时,反应 2 h, ee 值即可达 90%,选用沸点较高的乙酸酯类化合物,如 AcO-t-Bu 可将反应时间缩短至 1 h,且 ee 值可达 95%以上。



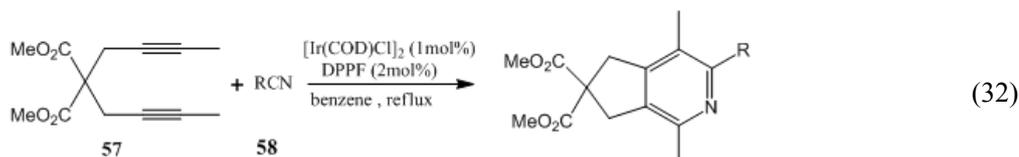
Takeuchi 等^[38]研究了高选择性的交叉偶合[2+2+2]环加成反应。当反应底物比例不同时反应产物不同, 54 与 55 的比例分别为 2:1 和 1:2 时,产物如式(29)所示,该反应类型可用于多取代苯的衍生物。

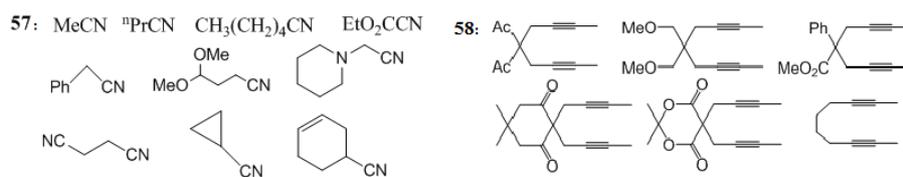


Cheng 等^[39]报道了氧杂苯并降冰片烯与亲核试剂芳香伯胺或 N-取代的各种哌嗪在 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ 与配体(S)-p-Tol-BINAP 组成的催化体系下进行的开环反应(式(30)~(31))。亲核试剂上取代基的种类及位置对反应的产率影响不大,产率约为 95%;而对 ee 值影响显著,当 R 为 H 时 ee 值较高为 78%,其余 ee 值为 33%~60%。



Onodera 等^[40]报道了 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ 与配体 DPPF 或(R)BINAP 催化 α,ω -二炔和腈类化合物的[2+2+2]环加成反应(式(32))。该团队较系统地探究了不同的反应底物包括烷基腈、苄基腈等以及不同取代基的二炔(图示 10),发现该催化体系使用方便、不需预处理,反应产物产率均较高,除烷基腈略低,其余产率达 80%以上。





图示 10/Scheme 10

7 结论与展望

综上所述, $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ 为铱的一种氯桥双核配合物, 作为均相催化剂可促使许多有机合成反应沿着设定的方向进行, 具有高效、高选择性和多能的优点, 同时相对廉价, 用途会越来越广。除了 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ 应用开发外, 人们还针对不同反应的要求, 通过改变配体的类型和取代基及其空间结构来提高催化体系的催化活性, 以适应不同的催化反应的需要。特别是在手性合成方面 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ 及其衍生物将具有更加重要的应用前景^[15]。

目前, 对此类均相催化反应的催化体系的研究还将不断深入, 一方面是寻找和设计更加高效的配体, 使均相催化反应能在温和的条件下进行, 降低对反应条件的限制, 以适应工业生产需求; 另一方面进一步完善催化循环机理^[20], 更好地控制立体选择性和专一性。

参考文献:

- [1] 潘再富, 刘伟平, 陈家林, 等. 铂族金属均相催化剂的研究和应用[J]. 贵金属, 2009, 30(3): 42-49.
Pan Z, Liu W, Chen J, et al. Research and application of platinum metal homogeneous catalysts[J]. Precious Metals, 2009, 30(3): 42-49.
- [2] Takeuchi R. Iridium complex-catalyzed highly selective organic synthesis[J]. Synlett, 2002, 2002(12): 1954-1965.
- [3] Janssen J P, Helmchen G. First enantioselective alkylations of monosubstituted allylic acetates catalyzed by chiral iridium complexes[J]. Tetrahedron Letters, 1997, 38(46): 8025-8026.
- [4] Takeuchi R, Kashio M. Iridium complex-catalyzed allylic alkylation of allylic esters and allylic alcohols: unique regio- and stereoselectivity[J]. J Am Chem Soc, 1998, 120(34): 8647-8655.
- [5] Takeuchi R. Iridium complex-catalyzed allylic alkylation [J]. Polyhedron, 2000, 19(5): 557-561.
- [6] Graening T, Hartwig J F. Iridium-catalyzed regio- and enantioselective allylation of ketone enolates[J]. J Am Chem Soc, 2005, 127(49): 17192-17193.
- [7] Liu W B, He H, Dai L X, et al. Ir-catalyzed regio- and enantioselective friedel-crafts-type allylic alkylation of indoles[J]. Organic Letters, 2008, 10(9): 1815-1818.
- [8] Leitner A, Shu C, Hartwig J F. Editing the stereochemical elements in an iridium catalyst for enantioselective allylic amination[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of USA, 2004, 101(16): 5830-5833.
- [9] Welter C, Dahnz A, Brunner B, et al. Highly enantioselective syntheses of heterocycles via intramolecular Ir-catalyzed allylic amination and etherification[J]. Organic Letters, 2005, 7(7): 1239-1242.
- [10] Ohmura T, Hartwig J F. Regio- and enantioselective allylic amination of achiral allylic esters catalyzed by an iridium-phosphoramidite complex[J]. J Am Chem Soc, 2002, 124(51): 15164-15165.
- [11] Pouy M J, Leitner A, Weix D J, et al. Enantioselective iridium-catalyzed allylic amination of ammonia and convenient ammonia surrogates[J]. Organic Letters, 2007, 9(20): 3949-3952.
- [12] Defieber C, Ariger M A, Moriel P, et al. Iridium-catalyzed synthesis of primary allylic amines from allylic alcohols: Sulfamic acid as ammonia equivalent[J]. Angewandte Chemie International Edition, 2007, 46(17): 3139-3143.
- [13] 高海翔, 鲁润华, 汪汉卿. 胍基化合物研究进展[J]. 有机化学, 2001, 21(7): 485-492.
Gao H, Lu R, Wang H, et al. Progress in study of guanidines[J]. Chinese Journal of Organic Chemistry, 2001, 21(7): 485-492.
- [14] Miyabe H, Yoshida K, Reddy V K, et al. Palladium- or iridium-catalyzed allylic substitution of guanidines: convenient and direct modification of guanidines[J]. J

- Org Chem, 2008, 74(1): 305-311.
- [15] 吴钰娟, 杨定乔, 龙玉华. 铱催化不对称烯丙基取代反应的研究进展[J]. 有机化学, 2009, 29(10): 1522-1532.
Wu Y, Yang D, Long Y. Progress in iridium-catalyzed asymmetric allylic substitution reactions[J]. Chinese Journal of Organic Chemistry, 2009, 29(10): 1522-1532.
- [16] López F, Ohmura T, Hartwig J F. Regio- and enantioselective iridium-catalyzed intermolecular allylic etherification of achiral allylic carbonates with phenoxides[J]. J Am Chem Soc, 2003, 125(12): 3426-3427.
- [17] Kimura M, Uozumi Y. Development of new P-chiral phosphorodiamidite ligands having a pyrrolo [1,2-c] diazaphosphol-1-one unit and their application to regio- and enantioselective iridium-catalyzed allylic etherification[J]. J Org Chem, 2007, 72(3): 707-714.
- [18] Kim D, Reddy S, Singh O V, et al. Ir (I)-catalyzed enantioselective decarboxylative allylic etherification: A general method for the asymmetric synthesis of aryl allyl ethers[J]. Organic Letters, 2013, 15(3): 512-515.
- [19] Cami-Kobeci G, Williams J M J. Conversion of alcohols into N-alkyl anilines via an indirect aza-Wittig reaction[J]. Chemical Communications, 2004 (9): 1072-1073.
- [20] 涂清强, 杨定乔. 铱催化氧化反应的研究进展[J]. 有机化学, 2010, 30(008): 1164-1174.
Tu Q, Yang D. Progress in iridium-catalyzed oxidation reaction[J]. Chinese Journal of Organic Chemistry, 2010, 30(008): 1164-1174.
- [21] Cami-Kobeci G, Williams J M J. Conversion of alcohols into n-alkyl anilines via an indirect aza-wittig reaction[J]. Chemical Communications, 2004(9): 1072-1073.
- [22] Nait Ajjou A. First example of water-soluble transition-metal catalysts for oppenauer-type oxidation of secondary alcohols[J]. Tetrahedron Letters, 2001, 42(1): 13-15.
- [23] Ajjou A N, Pinet J L. Oppenauer-type oxidation of secondary alcohols catalyzed by homogeneous water-soluble complexes[J]. Canadian Journal of Chemistry, 2005, 83(6/7): 702-710.
- [24] Kiyooka S, Wada Y, Ueno M, et al. [IrCl(cod)]₂-catalyzed direct oxidative esterification of aldehydes with alcohols [J]. Tetrahedron, 2007, 63(51): 12695-12701.
- [25] Li Y Y, Zhang X Q, Dong Z R, et al. Kinetic resolution of racemic secondary alcohols catalyzed by chiral diamino-diphosphine-Ir(I) complexes[J]. Organic Letters, 2006, 8(24): 5565-5567.
- [26] 张俊芳, 杨定乔, 龙玉华. 铱催化不对称氢化反应的研究进展[J]. 有机化学, 2009, 29(6): 835-835.
Zhang J, Yang D, Long Y. Progress in iridium-catalyzed asymmetric hydrogenation reactions[J]. Chinese Journal of Organic Chemistry, 2009, 29(6): 835-835.
- [27] Hou G H, Xie J H, Yan P C, et al. Iridium-catalyzed asymmetric hydrogenation of cyclic enamines[J]. J Am Chem Soc, 2009, 131(4): 1366-1367.
- [28] 邓婕, 高雅英. 综述异喹啉类生物碱分离与分析研究进展[J]. 化工时刊, 2010, 24(1): 45-50.
Deng J, Gao Y. Recent developments in isoquinoline alkaloids isolation and analysis[J]. Chemical Industry Times, 2010, 24(1): 45-50.
- [29] Xie J B, Xie J H, Liu X Y, et al. Highly enantioselective hydrogenation of alpha-arylmethylene cycloalkanones catalyzed by iridium complexes of chiral spiro aminophosphine ligands[J]. J Am Chem Soc. 2010, 132(13): 4538-4546.
- [30] Hou Guohua, Li Wei, Ma Miaofeng, et al. Highly efficient iridium-catalyzed asymmetric hydrogenation of unprotected β -enamine esters[J]. J Am Chem Soc, 2010, 132(37): 12844-12846.
- [31] Berhal F, Wu Z, Zhang Z, et al. Enantioselective synthesis of 1-aryl-tetrahydroisoquinolines through iridium catalyzed asymmetric hydrogenation[J]. Organic Letters, 2012, 14(13): 3308-3311.
- [32] Trabesinger G, Albinati A, Feiken N, et al. Enantioselective homogeneous catalysis and the "3, 5-dialkyl meta-effect". MeO-BIPHEP complexes related to heck, allylic alkylation, and hydrogenation chemistry[J]. J Am Chem Soc, 1997, 119(27): 6315-6323.
- [33] Liu T L, Li W, Geng H, et al. Catalytic enantioselective desymmetrization of meso cyclic anhydrides via iridium-catalyzed hydrogenation[J]. Organic Letters, 2013, 15(7): 1740-1743.
- [34] Kezuka S, Okado T, Niou E, et al. Iridium complex-catalyzed reaction of 1, 6-enynes: cycloaddition and cycloisomerization[J]. Organic Letters, 2005, 7(9): 1711-1714.
- [35] Shibata T, Takagi K. Iridium-chiral diphosphine complex catalyzed highly enantioselective Pauson-Khand-type reaction[J]. J Am Chem Soc, 2000, 122(40): 9852-9853.

(下转第 81 页)