

钯-手性磷酸接力催化的一锅三步串联反应合成手性四氢喹啉

梁仁校^{1,*}, 钟哲¹, 金张灵¹, 史丽娟¹, 贾义霞^{1,2,*}

¹浙江工业大学化工学院, 杭州 310014

²天津理工大学化学化工学院, 天津 300384

摘要: 设计钯-手性磷酸接力催化体系, 以邻碘苯胺和苯基烯丙醇为原料, 通过“一锅三步”串联反应高效合成手性2-苯基四氢喹啉, 实验无需中间体分离, 降低了手性四氢喹啉的合成难度并提高反应经济性, 与单一催化反应相比, 协同接力催化具有操作简单、反应高效等优点。将协同接力催化的科学前沿引入本科实验教学, 融入节能减排和绿色化学等课程思政元素, 能拓宽学生的科学视野, 激发其学习兴趣并提升创新能力。此外, 实验涵盖格氏反应、Heck反应、亚胺缩合反应、不对称氢转移反应等理论知识以及薄层色谱、柱层析色谱、旋转蒸发仪、核磁共振仪、高效液相色谱仪、旋光仪等分析分离设备的操作使用, 能综合提升学生的理论水平、实验技能和科学思维能力, 促进科研与教学相融合。

关键词: 接力催化; 串联反应; 不对称合成; 四氢喹啉

中图分类号: G64; O6

A Palladium/Chiral Phosphoric Acid Relay Catalysis for the One-Pot Three-Step Synthesis of Chiral Tetrahydroquinoline

Renxiao Liang^{1,*}, Zhe Zhong¹, Zhangling Jin¹, Lijuan Shi¹, Yixia Jia^{1,2,*}

¹ College of Chemical Engineering, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China.

² School of Chemistry and Chemical Engineering, Tianjin University of Technology, Tianjin 300384, China.

Abstract: we establish a relay catalysis strategy utilizing Pd(OAc)₂/chiral phosphoric acid catalyst for the efficient synthesis of optically active 2-phenyl tetrahydroquinoline via a one-pot three-step domino reaction of 2-iodoaniline with allylic alcohol, eliminating the need for intermediate isolation. Compared to conventional single catalysis methods, this cooperative relay catalysis offers advantages of simplicity and high efficiency. Introducing scientific frontiers such as cooperative relay catalysis into experimental teaching, along with principles of green chemistry and energy saving, broadens students' scientific perspectives, ignites their passion for learning, and enhances their innovation capabilities. Furthermore, this experiment encompasses fundamental theoretical knowledge including Grignard reactions, Heck reactions, imine condensations, and asymmetric hydrogen transfers, alongside practical analytical techniques such as thin-layer chromatography (TLC), column chromatography, nuclear magnetic resonance (NMR), rotary evaporation, high-performance liquid chromatography (HPLC), and polarimetry. Through this comprehensive experiment, students' theoretical understanding, experimental skills, and scientific reasoning abilities are enriched, fostering the integration of scientific research and teaching.

Key Words: Relay catalysis; Domino reaction; Asymmetric synthesis; Tetrahydroquinoline

收稿: 2023-11-06; 录用: 2024-01-05; 网络发表: 2024-03-28

*通讯作者, Emails: liangrx@zjut.edu.cn (梁仁校); yxjia@zjut.edu.cn (贾义霞)

基金资助: 2023年大学生学科竞赛项目(GZ23301010002)

1 引言

随着科技的不断进步,手性功能分子的精确构筑已成为合成化学的研究热点,是国家优先发展的前沿领域之一,在手性化学品合成和制药等领域具有广阔的应用前景。将相关综合实验引入化学基础教学中,不仅能夯实学生的专业基础,有助于培养其科学素养和创新意识,还能吸引更多学生关注前沿科学并投身其中。

催化剂具有活性中心专一、效率高等特点,能高选择性实现化学反应转化,减少副反应的发生。通过设计、发展催化反应,可精准高效制备功能分子^[1]。目前,催化反应在本科实验教学中已有较多案例,如安息香的绿色催化氧化^[2]、催化氢化制备氢化肉桂酸等^[3]。然而,单一催化剂反应体系在理论上限制了高附加值功能分子的快速合成。利用催化剂的反应专一性,设计多个催化剂协同接力的有机合成反应,通过依次实现各自催化转化过程,发展一锅多步串联反应^[4],可实现高附加值功能分子的高效精准合成。此类反应无需分离反应中间体,具有操作简便、高选择性、高原子经济性等优点,能够减少反应步骤、简化操作、降低成本、实现高效率转化,符合原子经济性和绿色化学理念,是现代有机合成领域的理想反应模式。

目前,过渡金属^[5]与有机小分子^[6]是主要的两类催化剂,并各具优缺点:过渡金属的d电子层容易失去或夺取电子,可发生多样性的氧化还原反应,但反应时间长,反应速率较低;而有机小分子催化剂则具有反应条件温和、环境友好等优点,适用于活化含不同官能团的底物,但难以活化惰性化学键,二者在性质上具有互补性。从简单原料出发,将过渡金属和有机小分子催化剂融合,可望发展新型接力催化串联反应,合成高附加值功能分子^[7]。

为落实本科实验教学中节能减排和绿色环保等课程思政要求,本实验将前沿科学融入本科教学中,基于钯与手性磷酸的协同接力催化体系^[8],利用简单、易得的原料,高效、快速地合成高附加值手性四氢喹啉(图1)^[9]。在该接力催化反应中,钯催化发生第一步Heck反应^[10],随后亚胺缩合得到亚胺中间体,并在手性磷酸催化下,通过不对称氢转移反应^[11]获得目标产物(图2)。该串联反应在同一个反应容器中进行,将多步反应巧妙地设计为一锅反应,避免中间体的分离纯化,能有效减少溶剂的消耗和后处理废弃物的排放,极大地提高了反应的步骤经济性。

本实验为综合性实验,涉及格氏试剂制备和接力催化串联反应的操作,集合成、分离、结构表征和应用为一体,具有一定挑战性。通过本实验的学习,学生能进一步加深对格氏反应的理解应用,并学习协同接力催化反应的原理和操作,既实现课本知识的巩固、迁移运用,又提升综合实验操作能力,能够培养学生的创新意识和动手能力,提升其科学素养、科研能力和团队意识,是全面实施素质教育的有效形式。

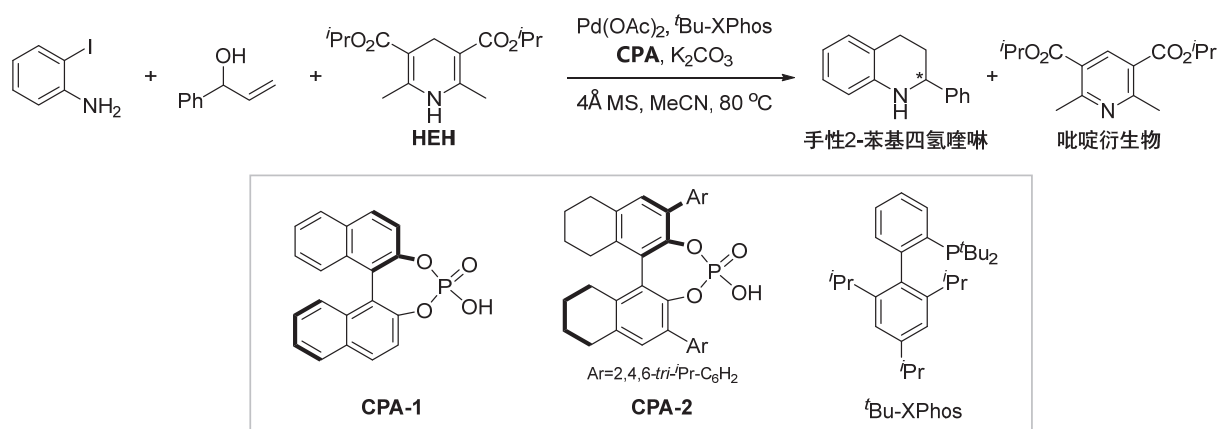


图1 钯-手性磷酸接力催化合成手性2-苯基四氢喹啉

1 Å = 0.1 nm

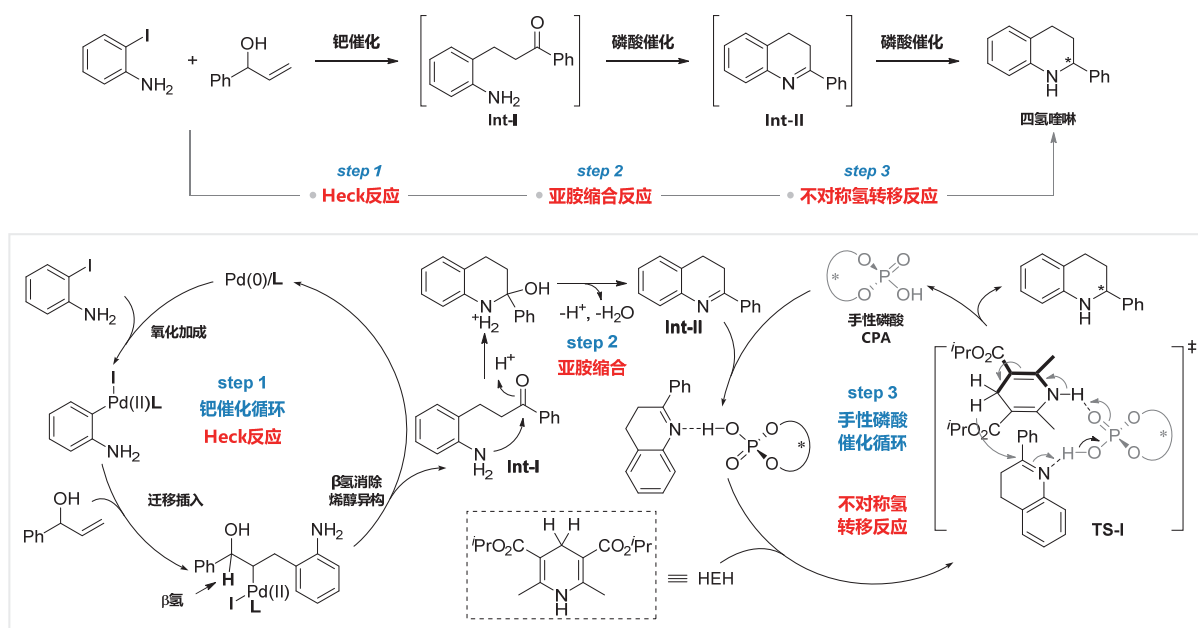


图2 钯-手性磷酸接力催化反应的可能机理

2 实验部分

2.1 实验目的

- 1) 能够说明Grignard反应、Heck反应的原理及注意事项，以及不对称氢转移反应的应用等；
- 2) 能够设计从易得原料出发，利用接力催化多组分一锅多步串联反应合成手性四氢喹啉；
- 3) 具备无水无氧操作、薄层色谱法跟踪反应和柱色谱分离等基本实验操作能力；
- 4) 能够在有机合成中熟练使用旋转蒸发仪、高效液相色谱仪、旋光仪等仪器。

2.2 实验原理

本综合实验以邻碘苯胺和1-苯基-2-丙烯-1-醇为原料，通过Pd(OAc)₂和手性磷酸接力催化的一锅三步串联反应，合成手性2-苯基四氢喹啉化合物。如图1所示，^tBu-XPhos为配体，碳酸钾作碱，4 Å分子筛为添加剂时，反应在乙腈溶剂中顺利发生，其中汉斯酯(HEH)作为还原剂最终转化为吡啶衍生物。

上述钯-手性磷酸接力催化反应可能经历三步串联反应过程(图2)，依次如下：1) Heck反应：醋酸钯现场还原并与^tBu-XPhos配位形成活性催化剂(Pd(0)/L)，随后与邻碘苯胺氧化加成生成芳基钯中间体。该中间体与1-苯基-2-丙烯-1-醇依次发生迁移插入、β氢消除和烯醇-酮互变异构生成酮中间体Int-I；2) 亚胺缩合反应：酮中间体在磷酸催化下发生分子内亚胺缩合反应得到亚胺中间体Int-II；3) 不对称氢转移反应：Int-II在手性磷酸CPA作用下与汉斯酯(HEH)发生不对称氢转移反应，经过渡态I(TS-I)实现氢转移，将亚胺还原为相应的2-苯基四氢喹啉产物，汉斯酯则被氧化为吡啶。在该过程中，手性磷酸的酸性位点(质子)通过与亚胺氮原子形成氢键来增强亚胺的亲电性，碱性位点(P=O)与汉斯酯氮上的氢原子形成氢键来增强其亲核性，诱导汉斯酯4-位负氢进攻活化的亚胺，从而实现氢转移反应。手性磷酸催化剂骨架结构的不同及3,3'-位取代基的大小能影响手性诱导模型的空间结构，从而控制氢转移的立体选择性。其中，使用CPA-1为催化剂时，反应的对映选择性接近消旋，而使用CPA-2时，反应则能获得高对映选择性。

反应中的1-苯基-2-丙烯-1-醇以苯甲醛和乙烯基溴化镁溶液通过格氏反应获得(图3)。

2.3 试剂或材料

实验所用主要试剂如表1所示。

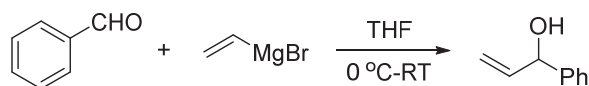


图3 1-苯基-2-丙烯-1-醇的制备

表1 实验主要试剂

试剂名称	结构式	CAS号	纯度	品牌
苯甲醛		100-52-7	99.5%	上海凌峰
四氢呋喃		109-99-9	99.5%	天津永大
乙烯基溴化镁(1.0 mol·L ⁻¹ in THF)		1826-67-1	99%	安徽安耐吉化学
邻碘苯胺		615-43-0	99.87%	上海毕得医药
2-二叔丁膦基-2',4',6'-三异丙基联苯('Bu-XPhos)		564483-19-8	98%	上海毕得医药
2,6-二甲基-1,4-二氢-3,5-吡啶二羧酸二异丙酯		57582-47-5	99%	上海毕得医药
(<i>R</i>)-1,1'-联萘酚磷酸酯(CPA-1)		39648-67-4	≥ 98% 99% <i>ee</i>	上海大赛璐药物手性技术有限公司
(4 <i>r</i> ,13 <i>bR</i>)-6-羟基-4,8-双(2,4,6-三异丙基苯基)-10,11,12,13-四氢苯并萘并[1,2- <i>f</i>][1,3,2]二氧杂磷6-氧化物(CPA-2)		929294-27-9	≥ 98% 99% <i>ee</i>	上海大赛璐药物手性技术有限公司
乙腈	CH ₃ CN	75-05-8	99.5%	天津永大
无水碳酸钾	K ₂ CO ₃	584-08-7	99.0%	天津永大
4 Å分子筛	Na ₂ O·Al ₂ O ₃ ·2SiO ₂ ·9/2H ₂ O	70955-01-0	-	上海毕得医药
乙酸钯	Pd(OAc) ₂	3375-31-3	99.9%	上海毕得医药

2.4 仪器和表征方法

2.4.1 主要仪器

本实验中使用到的主要仪器见表2。

表2 主要仪器

仪器名称	型号	制造商
电子天平	JB/T 5374-1991	瑞士梅特勒托利多集团
磁力加热搅拌器	MR-Tec	德国海道尔夫(Heidolph)公司
旋转蒸发器	MLG3	德国海道尔夫(Heidolph)公司
紫外分析仪	ZF-7	上海嘉鹏科技有限公司
旋光仪	Autopol I	美国鲁道夫公司
高效液相色谱仪	1260	美国安捷伦科技有限公司
核磁共振仪	500 MHz	德国布鲁克公司

2.4.2 表征方法

本实验所合成的手性2-苯基四氢喹啉产物通过核磁共振仪、旋光仪和手性高效液相色谱仪进行

表征。其中，核磁共振氢谱(^1H NMR)和碳谱(^{13}C NMR)表征产物结构，旋光仪测定光学样品的比旋光度，手性高效液相色谱仪(HPLC)测定对映体过量值(ee)。

具体测试条件分别为：1) 以 CDCl_3 为溶剂、TMS为内标，使用布鲁克核磁共振仪测定产物的 ^1H NMR和 ^{13}C NMR谱；2) 在 $25\text{ }^\circ\text{C}$ 下，以二氯甲烷为溶剂，钠灯为光源，使用鲁道夫旋光仪测定光学产物的比旋光度；3) 使用手性高效液相色谱仪测定光学产物的对映体过量值，手性色谱柱为Phenomenex Lux 5u Cellulose-1 column ($25\text{ cm} \times 0.46\text{ cm ID}$)，流动相为 $V(\text{正己烷}) : V(\text{异丙醇}) = 98 : 2$ ，流速 $0.7\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ，柱温 $40\text{ }^\circ\text{C}$ ，检测波长 254 nm 。对映异构体的保留时间分别为 $t_1 = 20.769\text{ min}$ ， $t_2 = 28.457\text{ min}$ (以CPA-1为例)。

2.5 实验步骤/方法

2.5.1 合成1-苯基-2-丙烯-1-醇的实验步骤

在干燥洁净的 100 mL 三颈烧瓶中放入磁力搅拌子，依次加入 1.0 mL 苯甲醛(9.8 mmol)和 10 mL 无水四氢呋喃，并安装恒压滴液漏斗和干燥管。将三颈烧瓶置于冰水浴中搅拌，并往恒压滴液漏斗中加入 15 mL 乙烯基溴化镁溶液($1.0\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的四氢呋喃溶液)。随着乙烯基溴化镁溶液的逐滴滴加，体系由无色逐渐变为黄色。滴加完毕后，反应体系在冰水浴中继续搅拌 10 min ，随后升温至室温搅拌 20 min 。薄层色谱监测反应结束后，用 20 mL 饱和 NH_4Cl 溶液淬灭，经硅藻土过滤后分液，下层水相用 10 mL 乙酸乙酯萃取3次。合并有机相，经硫酸镁干燥后旋转蒸发仪浓缩，干法装柱、湿法上样，粗产品通过柱色谱分离提纯，洗脱剂为石油醚(PE)：乙酸乙酯(EA) = $10 : 1$ (体积比)， $R_f = 0.4$ ，得到淡黄色澄清液体 1.206 g ，收率为 92% 。

2.5.2 合成2-苯基四氢喹啉的实验步骤

在一带有磁力搅拌子的 25 mL 干燥史莱克管中，依次加入预先活化的 200 mg 4 \AA 分子筛、 2.2 mg $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 8.5 mg $t\text{-Bu-XPhos}$ 、 7.0 mg CPA-1或 15.2 mg CPA-2、 84.3 mg 汉斯酯、 43.0 mg 邻碘苯胺和 51.2 mg K_2CO_3 。 N_2 置换后继续加入 40.2 mg 1-苯基-2-丙烯-1-醇及 2.0 mL 乙腈， $80\text{ }^\circ\text{C}$ 下封管搅拌反应 4 h (薄层色谱监测至邻碘苯胺消失)。粗产品经硅藻土过滤及乙酸乙酯洗涤后，加入一勺硅胶拌样，干法装柱、干法上样，经柱层析分离纯化，洗脱剂为石油醚(PE)：乙酸乙酯(EA) = $100 : 1$ (体积比)， $R_f = 0.5$ ，得2-苯基四氢喹啉 25.5 mg 或 27.2 mg ，收率为 61% 或 65% 。

3 结果与讨论

3.1 核磁表征化合物结构

通过核磁共振谱对2-苯基四氢喹啉进行了结构表征。

核磁氢谱 ^1H NMR (图4)及其归属情况如下：

^1H NMR (500 MHz , CDCl_3) δ 7.42–7.36 (m, 4H, ArH), 7.33–7.29 (m, 1H, ArH), 7.05–7.02 (m, 2H, ArH), 6.67 (td, $J = 7.4, 1.2\text{ Hz}$, 1H, ArH), 6.56 (d, $J = 7.4\text{ Hz}$, 1H, ArH), 4.46 (dd, $J = 9.4, 3.3\text{ Hz}$, 1H, CH), 4.06 (brs, 1H, NH), 2.98–2.92 (m, 1H, CH_2), 2.79–2.73 (m, 1H, CH_2), 2.17–2.12 (m, 1H, CH_2), 2.05–1.98 (m, 1H, CH_2)。

核磁碳谱 ^{13}C NMR(图5)及其归属情况如下：

^{13}C NMR (125 MHz , CDCl_3) δ 144.8 (C, Ar), 144.7 (C, Ar), 129.3 (C, Ar), 128.6 (C, Ar), 127.4 (C, Ar), 126.9 (C, Ar), 126.6 (C, Ar), 120.9 (C, Ar), 117.2 (C, Ar), 114.0 (C, Ar), 56.3 (CH), 31.0 (CH_2), 26.4 (CH_2)。

3.2 比旋光度的测定

旋光性是手性化合物的特征属性，测定比旋光度能够表征手性化合物使偏振光发生偏转的角度和方向，偏振光向右偏转用“+”表示，向左偏转则用“-”表示。我们对所合成的2-苯基四氢喹啉进行了比旋光度的测定。如表3所示，两种催化剂获得的产物均为左旋，使用CPA-2的产物比旋光度大于CPA-1。

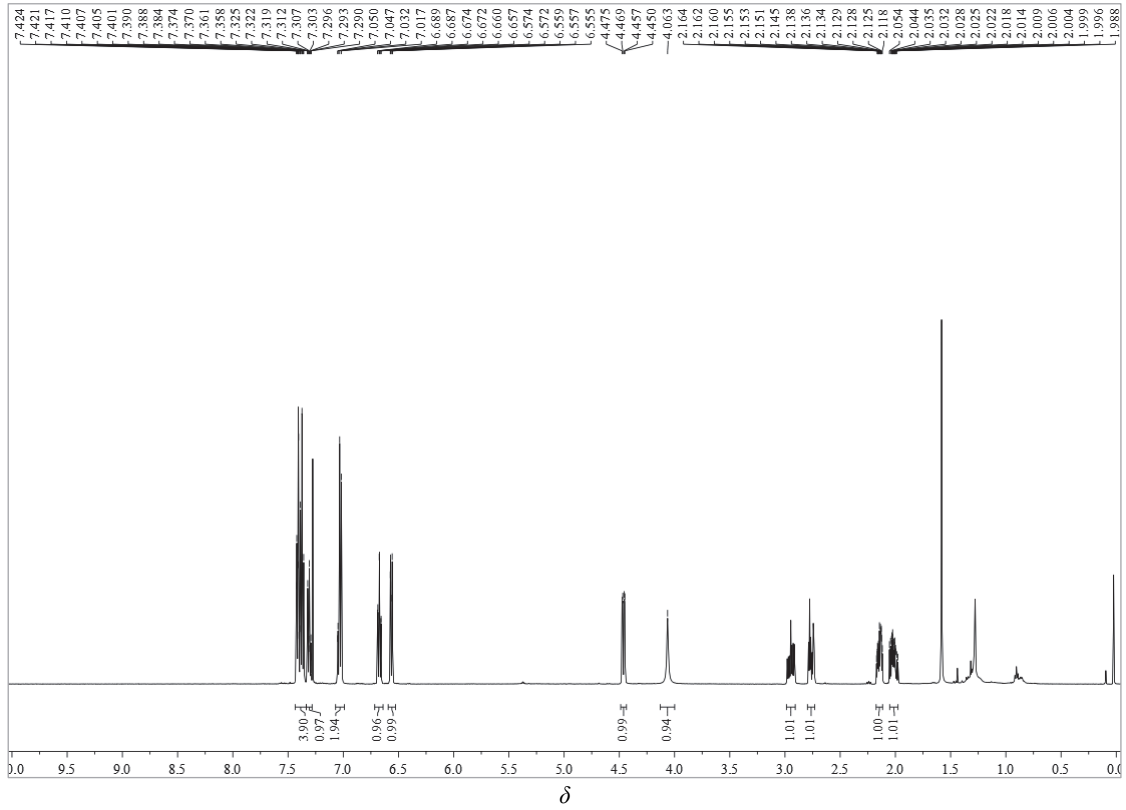


图4 2-苯基四氢喹啉的¹H NMR谱图

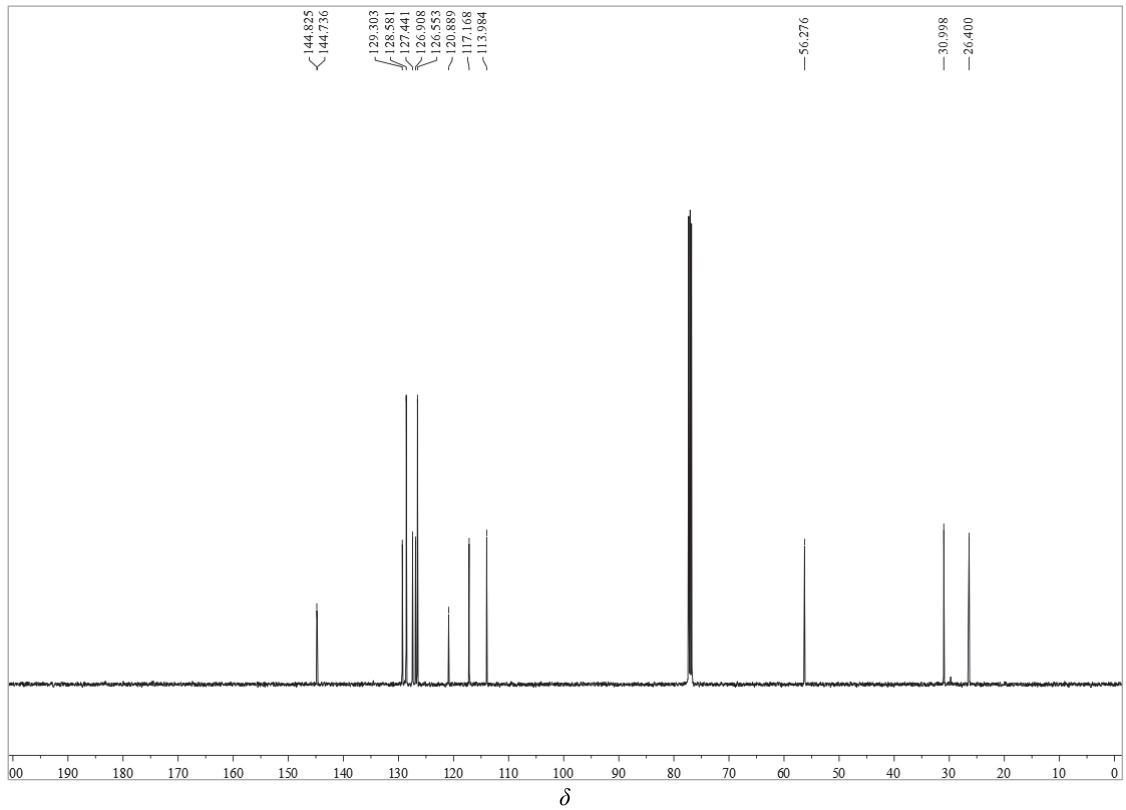


图5 2-苯基四氢喹啉的¹³C NMR谱图

表3 2-苯基四氢喹啉溶液的比旋光度

序号	手性磷酸催化剂	c (g/100 mL), 溶剂	产物比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$
1	CPA-1	$c = 0.5$, CH_2Cl_2	-1.1
2	CPA-2	$c = 0.5$, CH_2Cl_2	-25.3

3.3 手性高效液相色谱分析

手性高效液相色谱(HPLC)是测定化合物对映体过量值的常用方法。如图6, 我们首先对外消旋样品(由老师提供)进行分离, 获得保留时间分别为20.789 min和28.430 min(液相条件见2.4.2)。随后, 我们对不同手性磷酸催化得到的产物进行分析, 发现两个样品的峰面积比分别为54.5 : 45.5和96 : 4, 对应9% (CPA-1, 图7)和92% (CPA-2, 图8)的 ee 值。

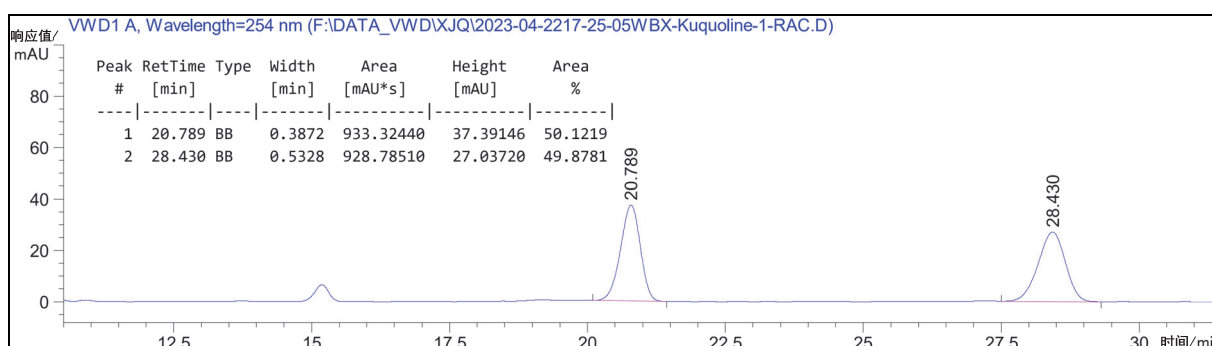


图6 消旋2-苯基四氢喹啉的HPLC谱图

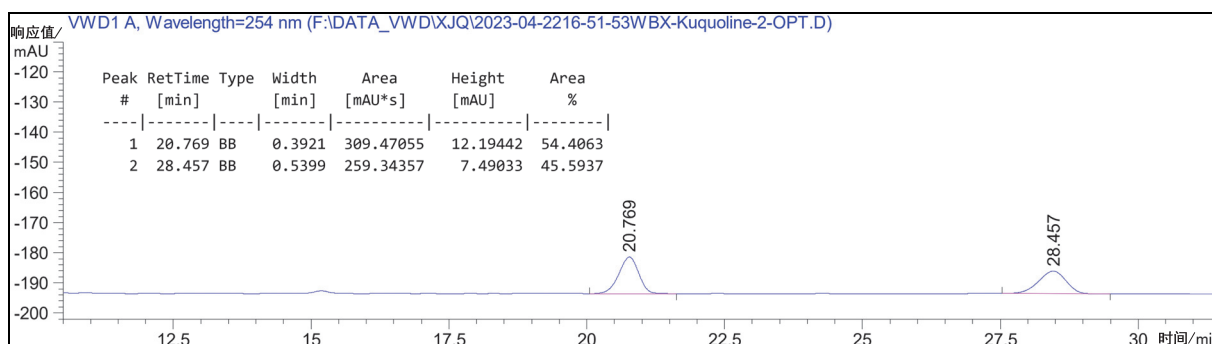


图7 以CPA-1为催化剂合成的手性2-苯基四氢喹啉的HPLC谱图

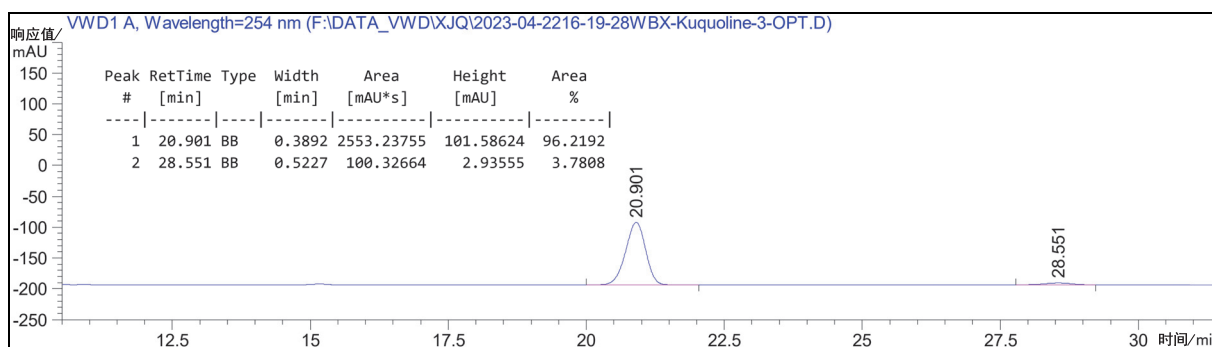


图8 以CPA-2为催化剂合成的手性2-苯基四氢喹啉的HPLC谱图

3.4 学时说明及思考题

3.4.1 学时说明

本综合实验共需时长11 h，具体如下：

1) 制备1-苯基-2-丙烯-1-醇原料。

实验方案讨论0.5 h、实验准备0.5 h、反应0.5 h、后处理及分离纯化1.5 h，共3 h。

2) 合成2-苯基四氢喹啉。

实验方案讨论0.5 h、实验准备0.5 h、反应4 h、后处理及分离纯化1.5 h；使用核磁共振仪、旋光仪和手性高效液相色谱仪等对产物进行结构表征、比旋光度测定及 ee 值测定等约需1.5 h，共8 h。

3.4.2 实验实施方案

参与实验的学生2人一组，两人共同合作开展实验及表征，具体内容如表4所示。

表4 实验内容安排表

实验安排	教学内容	训练	课时
第一部分	1. 实验背景学习	1. 了解实验背景	
	2. 制备1-苯基-2-丙烯-1-醇	2. 巩固合成技能	
第二部分	1. 实验背景学习	1. 学习实验背景和反应原理	共11 h
	2. 合成手性2-苯基四氢喹啉	2. 探讨实验方案	
	3. 前沿知识探讨	3. 提高查阅文献及总结能力	
	4. 实验结果讨论分析	4. 锻炼结果分析能力	
	5. 手性2-苯基四氢喹啉的表征	5. 学习结构表征及数据解析	

教学过程中可根据实际情况，仅选择CPA-1为催化剂学习相关实验操作技能(常规实验教学开设)，或同时选择CPA-1和CPA-2两种催化剂进行对照实验，使在学习相关操作技能的同时，认识催化剂在对映选择性控制中的重要作用，理解比旋光度与 ee 值的对应关系(个性化拔高教学开设)。

值得注意的是，2-苯基四氢喹啉合成反应过程中的4 h可安排前沿知识探讨，课前布置以下问题：

1) 调研过渡金属或有机小分子催化反应在现有实验教材中的选用情况(可图书馆查找相关书籍，由学生陈述或ppt演示)；

2) 查阅国内外著名课题组在过渡金属和有机小分子领域开展的研究工作，如诺贝尔奖获得者(注：本实验涉及的Heck反应和手性磷酸催化分别获得2010年和2021年诺贝尔化学奖)；

3) 讨论接力催化反应的研究进展和现有催化模式的种类；

4) 探讨本实验方案的优缺点及改进空间。

3.4.3 思考题

1) 除本实验所采用的方法，还有什么方法能实现手性四氢喹啉的合成？

2) 本实验是否可用分步催化方式实现，即先用钯催化剂催化生成反应中间体后，再加入手性磷酸催化剂获得目标产物？

3) 利用协同接力催化方法，通过设计不同原料，还可以合成哪些手性环状化合物？

4) 除使用手性催化剂催化反应获得手性化合物外，还有哪些实验手段或方法获得手性化合物？

4 结语

本实验是利用钯-手性磷酸协同接力催化“一锅三步”串联反应高效精准合成手性四氢喹啉的有机综合实验。实验所采用的反应原料简单易得，所涉及反应包括格氏反应、Heck反应、亚胺缩合反应以及不对称氢转移反应，其中格氏反应和亚胺缩合反应为本科基础有机化学中的内容，Heck

反应及不对称氢转移反应为前沿热点。该综合实验的实施既能巩固相关基础知识，又能激发学生的学习兴趣。此外，实验中还包含薄层色谱、柱色谱等基本操作及核磁共振、高效液相色谱和旋光测定等分析表征手段，可有效提高学生的综合实验技能，激发其科学精神和创新意识。

5 创新性/特点/特色声明

- 1) 将钯-手性磷酸接力催化“一锅三步”串联反应开发为本科教学实验；
- 2) 融入协同接力催化、Heck反应、不对称氢转移反应等现代前沿理论知识；
- 3) 设计了手性化合物的合成、表征方法，有利于提高综合实践能力。

参 考 文 献

- [1] 邢其毅, 裴伟伟, 徐瑞秋, 裴坚. 基础有机化学. 第4版. 北京: 北京大学出版社, 2017: 1121-1154.
- [2] 强根荣, 金红卫, 盛卫坚. 新编基础化学实验(II)——有机化学实验. 第3版. 北京: 化学工业出版社, 2020: 170-172.
- [3] 杨丽娟, 永明, 周永云, 黄超. 有机化学实验——从基础到综合进阶. 北京: 科学出版社, 2020: 86-89.
- [4] Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, *96* (1), 115.
- [5] D'Souza, D. M.; Müller, T. J. J. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36* (1), 1095.
- [6] Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40* (20), 3726.
- [7] Shao, Z.; Zhang, H. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38* (9), 2745.
- [8] 吴祥, 李明丽, 龚流柱. 化学学报, **2013**, *71* (8), 1091.
- [9] 郭辉, 庄玉伟, 王颖, 曹健, 郭晓战, 张国宝. 化工进展, **2012**, *31* (10), 2288.
- [10] Cabri, W.; Candiani, I. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28* (1), 2.
- [11] You, S.-L. *Chem. Asian J.* **2007**, *2* (7), 820.