

文章编号: 1001-3555 (2012)04-0328-05

衍生于手性双二茂铁乙胺的单齿亚磷酰胺配体 在不对称催化氢化中的应用

段正超^{1*}, 王联芝¹, 胡向平^{2*}, 郑卓²

(1. 湖北民族学院, 湖北 恩施 445000; 2. 中科院大连化学物理研究所, 辽宁 大连 116023)

摘要: 研究了衍生于手性双二茂铁乙胺的手性单齿亚磷酰胺配体的铑络合物催化剂在烯酰胺、 β -脱氢氨基酸酯、衣康酸酯以及 α -脱氢氨基酸酯的不对称氢化中的应用, 结果显示该催化剂具有较好的催化性能, 对烯酰胺类底物最高获得了96%的ee值, 对 β -脱氢氨基酸酯类底物最高获得了86%的ee值, 对衣康酸酯最高获得了75%的ee值, 对 α -脱氢氨基酸酯类底物最高获得了95%的ee值。

关键词: 单齿亚磷酰胺配体; 烯酰胺; β -脱氢氨基酸酯; α -脱氢氨基酸酯; 不对称氢化

中图分类号: O643.32 文献标识码: A

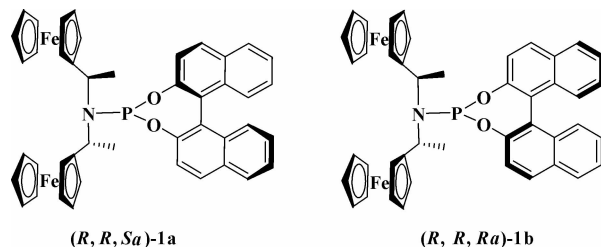
不对称催化氢化是合成许多天然有机化合物的有效手段, 因其具有高效的原子经济性而得到了广泛的研究. 双齿膦配体在其中扮演了很重要的角色, 并取得了极大的成功, 例如 BINAP、DuPhos、BICP 等双齿膦配体在不对称氢化反应中都表现出极高的活性和光学选择性^[1-7]. 但近年来, 单齿配体的发展, 也使其在不对称氢化反应中得到了较大的应用, 一系列的手性单齿亚磷酰胺、亚磷酸酯配体被合成并应用于铑催化不对称氢化中^[8-21], 取得了令人满意的结果.

最近, 我们报道了衍生于手性双二茂铁乙胺的单齿亚磷酰胺配体 **1** 在铜催化的二乙基锌对环烯酮以及硝基烯的不对称共轭加成中表现出了很好的催化性能^[22]. 为了拓展该配体在不对称催化反应中的应用, 我们考察了其在功能化的烯炔, 如烯酰胺、 β -脱氢氨基酸酯、衣康酸酯以及 α -脱氢氨基酸酯等底物的不对称催化氢化中的应用情况, 结果显示, 配体 **1** (图1) 在这几类底物的氢化反应中也表现出了较好的催化性能, 获得了最高96%的ee值.

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

气相色谱仪: HP 4890D; 手性柱: Chiral select



(R, R, Sa)-1a

(R, R, Ra)-1b

图1 手性单齿亚磷酰胺配体

Fig. 1 Chiral monodentate phosphoramidite ligands

1000, 30 m \times 0.25 mm; γ -DEX 225 column, 30 m \times 0.25 mm; Varian Chirasil-L-Val column, 30 m \times 0.25 mm; 反应釜: Parr 300 mL 不锈钢釜; 手套箱: MBRAU.

二氯甲烷: Aldrich 试剂; 氢气为钢瓶气, 纯度为99.999%, 未经纯化直接用于加氢.

其它所用药品均为 AR 或 CP 级试剂. 配体 **1** 按文献[22]方法合成; 底物按文献[23]合成.

1.2 不对称催化氢化的通用方法

在充满氮气的手套箱内, 将 2.0 mg (0.005 mmol) $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ 和 0.011 mmol 手性配体溶于 1 mL 二氯甲烷中, 室温下搅拌 5 min 后, 加入 0.25 mmol 底物溶于 1 mL 二氯甲烷的溶液, 上述反应器转移到 300 mL 的不锈钢高压釜中, 闭釜将其取出手套箱, 经氢气置换 3 次, 充入氢气至设定反应

收稿日期: 2012-04-16; 修回日期: 2012-05-18.

基金项目: 教育部重点项目 (No. 211111)、湖北省中青年项目 (No. Q2011902) 及湖北民族学院基金 (MY2010T003, MY2010B009) 资助.

作者简介: 段正超, 男, 1976 年生, 博士, 副教授, 研究方向为不对称催化合成.

* 通讯联系人, E-mail: dzhch168@163.com; xiangping@dicp.ac.cn.

压力后闭釜. 在室温下反应 24 h 后小心释放出氢气, 从高压釜中取出小反应器, 减压除去二氯甲烷溶剂, 经硅胶柱层析得到氢化产物, 其光学纯度及转化率由 GC 色谱分析. 消旋产物用 PPh_3 与 $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ 原位制得的催化剂或用 Pd/C 催化剂制备. 所有氢化产物的色谱分析条件参考文献[23].

2 结果与讨论

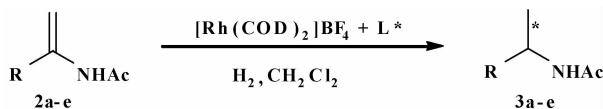
2.1 烯酰胺的不对称催化氢化

首先, 我们考察了配体 **1** 在烯酰胺的不对称催化氢化中的应用情况. 以 α -乙酰氨基苯乙烯为底

物, 发现在该不对称催化氢化反应中, 配体 **1** 表现出了较好的催化活性及中等的手性诱导能力. 配体结构的中心手性与轴手性是否匹配对氢化产物的 ee 值影响明显, 对手性结构匹配的配体 **1a**, 获得了 59% 的 ee 值; 但对于不匹配的配体 **1b**, 仅获得了 14% 的 ee 值. 随后, 我们以 **1a** 为配体, 考察了其在其它烯酰胺底物的不对称氢化反应中的情况, 发现配体 **1a** 对一系列烯酰胺底物均具有较好的手性诱导能力, 获得了 90% 以上的 ee 值, 底物中苯环上取代基的电子效应对反应活性及对应选择性均没有明显的影响.

表 1 烯酰胺底物 **2** 的不对称催化氢化^a

Table 1 Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation of enamides **2**^a



Entry	Ligand	Substrate	Ee% (config) ^b
1	1a	2a ($R=\text{Ph}$)	59 (S)
2	1b	2a ($R=\text{Ph}$)	14 (R)
3	1a	2b ($R=p\text{-ClC}_6\text{H}_4$)	91 (S)
4	1a	2c ($R=p\text{-BrC}_6\text{H}_4$)	94 (S)
5	1a	2d ($R=p\text{-MeC}_6\text{H}_4$)	93 (S)
6	1a	2e ($R=p\text{-MeOC}_6\text{H}_4$)	96 (S)

^a $p(\text{H}_2) = 1.0 \text{ MPa}$; $T = 20 \text{ }^\circ\text{C}$; reaction time: 12 h; substrate : $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$: L = 1 : 0.01 : 0.022. Full conversions were achieved in all cases. ^b Determined by chiral capillary GC on a Supelco Chiral select 1 000 column. The absolute configuration was assigned by comparison of the optical rotation with reported data.

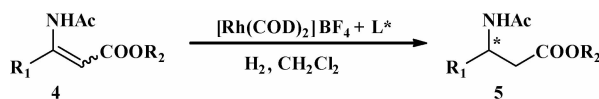
2.2 β -乙酰氨基丙烯酸酯的不对称催化氢化

相对于烯酰胺来说, β -乙酰氨基丙烯酸酯的不对称催化氢化更具有挑战性. 虽然之前有很多关于 β -乙酰氨基丙烯酸酯的不对称氢化的报道^[24-32], 但大部分都局限于对 E-式底物能获得好的结果, 而对 Z-式底物能获得好结果的报道却相对较少. 我们试着将配体 **1** 应用于 β -乙酰氨基丙烯酸酯的不对称催化氢化反应中, 结果见表 2.

首先, 我们考察了配体 **1a** 和 **1b** 对底物 (E)-**4a** 的催化性能, 发现配体 **1a** 和 **1b** 具有相似的反应活性及相似的手性诱导能力. 但对于 Z 式构型的底物 (Z)-**4a**, 由配体 **1a** 形成的催化剂却表现出了极差的催化活性, 即使在 8.0 MPa 的氢气压力下, 底物也未能反应. 然而, 由 (R, R, Ra)-**1b** 与铑形成的

催化剂, 对底物 (Z)-**4a** 表现出了较好的催化性能, 并获得了 79% 的对映选择性. 对苯基取代的 β -脱氢氨基酸酯底物 **4b**, 配体 **1b** 形成的催化剂也表现出了较配体 **1a** 更好的催化效果.

由上述配体筛选的结果, 我们将配体 (R, R, Ra)-**1b** 与铑形成的催化剂进一步应用到其他 β -脱氢氨基酸酯的不对称催化氢化中, 考察了其对一系列 Z-式的 β -芳基- β -乙酰氨基酯的不对称催化性能. 结果显示, 该催化剂对所考察的底物均能获得较好的催化效果, 获得了 73% ~ 81% 的 ee 值, 当苯环上的取代基为供电子基时, 产物的对映选择性略高于苯环上含有吸电子取代基的底物. 说明该催化剂对芳基取代的 β -脱氢氨基酸酯类底物, 无论是对芳环上取代基的空间位阻还是电子效应均有较好的适应性.

表2 β -脱氢氨基酸酯4的不对称氢化^aTable 2 Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation of β -dehydroamino acid derivatives **4**^a

Entry	Ligand	Substrate (R_1, R_2)	Conv. (%)	Ee. (%) (config.) ^b
1 ^c	1a	(E)- 4a (Me, Me)	94	86 (R)
2 ^c	1b	(E)- 4a (Me, Me)	100	84 (S)
3 ^d	1a	(Z)- 4a (Me, Me)	<5	— ^e
4 ^d	1b	(Z)- 4a (Me, Me)	83	79 (S)
5 ^d	1a	(Z)- 4b (Ph, Et)	61	73 (S)
6 ^d	1b	(Z)- 4b (Ph, Et)	100	77 (R)
7 ^d	1b	(Z)- 4c (<i>p</i> -MeC ₆ H ₄ , Me)	91	80 (R)
8 ^d	1b	(Z)- 4d (<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ , Me)	100	78 (R)
9 ^d	1b	(Z)- 4e (<i>m</i> -MeOC ₆ H ₄ , Me)	93	81 (R)
10 ^d	1b	(Z)- 4f (<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ , Me)	100	73 (R)
11 ^d	1b	(Z)- 4g (<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ , Et)	90	79 (R)

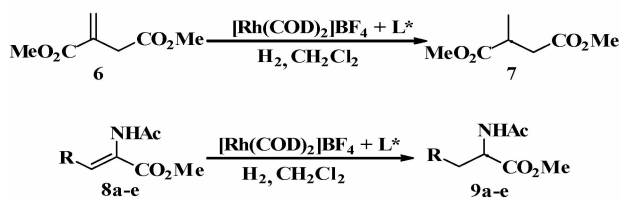
^aSubstrate: $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4 : \text{L}^* = 1 : 0.02 : 0.044$; room temperature. ^bDetermined by chiral capillary GC on a Supelco Chiral select 1 000 column. The absolute configuration was assigned by comparison of the GC retention times with GC data in the literature.

^c $p(\text{H}_2) = 1.0$ MPa; reaction time: 12 h. ^d $p(\text{H}_2) = 8.0$ MPa; reaction time: 24 h. ^eNot determined because of low reactivity.

2.3 衣康酸二甲酯及 α -脱氢氨基酸酯的不对称催化氢化

为了进一步考察配体**1a**及**1b**在不对称催化氢

化反应中的应用, 我们将其应用于衣康酸二甲酯及 α -脱氢氨基酸酯的不对称氢化反应中, 结果见表3.

表3 衣康酸酯6及 α -脱氢氨基酸酯8的不对称催化氢化^aTable 3 Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation of dimethyl itaconate **6** and α -dehydroamino acid derivatives **8**^a

Entry	Ligand	Substrate	Ee% (config.) ^b
1	1a	6	75 (S)
2	1b	6	64 (R)
3	1a	8a ($R = \text{Ph}$)	14 (S)
4	1b	8a ($R = \text{Ph}$)	95 (R)
5	1b	8b ($R = p\text{-ClC}_6\text{H}_4$)	81 (S)
6	1b	8c ($R = o\text{-ClC}_6\text{H}_4$)	84 (S)
7	1b	8d ($R = p\text{-MeOC}_6\text{H}_4$)	73 (S)
8	1b	8e ($R = o\text{-MeOC}_6\text{H}_4$)	90 (S)

^a $p(\text{H}_2) = 1.0$ MPa; $T = 20$ °C; reaction time: 12 h; substrate: $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4 : \text{L}^* = 1 : 0.01 : 0.022$. Full conversions were achieved in all cases. ^bDetermined by chiral capillary GC on a γ -DEX 225 column for **7** and a Varian Chirasil-L-Val column for **9**. The absolute configuration was assigned by comparison of the optical rotation with reported data.

从表3结果可知, 配体 **1a** 对衣康酸二甲酯的不对称催化氢化表现出了较好的催化性能, 获得了75%的 ee 值。对 α -脱氢氨基酸酯的氢化反应, 配体 **1b** 中的轴手性与中心手性是匹配的, 底物中苯环上的取代基的电子效应及空间效应对产物的对应选择性影响不明显, 均能获得中等程度的 ee 值。

3 结 论

单齿亚磷酸胺配体 **1** 在不对称催化氢化反应中表现出了较好的催化性能, 对铑催化的烯酰胺、 β -脱氢氨基酸酯、衣康酸酯以及 α -脱氢氨基酸酯等底物的不对称氢化反应均能取得较好的催化效果, 在不同的催化反应体系中, 配体结构的中心手性与轴手性的匹配关系不同。手性单齿配体 **1** 在其它不对称反应中的应用正在进一步研究中。

参考文献:

- [1] Brown J M. In *Comprehensive Asymmetric Catalysis* [M]. Jacobsen E N, Pfaltz A, Yamamoto H Eds. Springer; Berlin, Germany, 1999. 1: Chapter 5.1
- [2] Ohkuma T, Kitamura M, Noyori R. In *Catalytic Asymmetric Synthesis* [M]. Ojima I. Ed. 2nd Ed. Wiley-VCH; New York, 2000. Chapter 1
- [3] Tang W, Zhang X. New chiral phosphorus ligands for enantioselective hydrogenation [J]. *Chem. Rev.*, 2003, **103**: 3 029–3 069
- [4] Noyori R, Takaya H. BINAP: An efficient chiral element for asymmetric catalysis [J]. *Acc. Chem. Res.*, 1990, **23**: 345–350
- [5] Burk M J. Modular phospholane ligands in asymmetric catalysis [J]. *Acc. Chem. Res.*, 2000, **33**: 363–372
- [6] Tang W, Zhang X. A chiral 1,2-bisphospholane ligand with a novel structural motif: applications in highly enantioselective Rh-catalyzed hydrogenations [J]. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2002, **41**: 1 612–1 614
- [7] Tang W, Zhang X. Highly efficient synthesis of chiral β -amino acid derivatives via asymmetric hydrogenation [J]. *Org. Lett.*, 2002, **4**: 4 159–4 161
- [8] Reetz M T, Mehler G. Highly enantioselective Rh-catalyzed hydrogenation reactions based on chiral monophosphite ligands [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2000, **39** (21): 3 889–3 890
- [9] Hannen P, Militzer H C, Vogl E M, et al. New monodentate chiral phosphite ligands for asymmetric hydrogenation [J]. *Chem. Comm.*, 2003, (17): 2 210–2 211
- [10] Reetz M T, Sell T, Meiswikel A, et al. A new principle in combinatorial asymmetric transition-metal catalysis: mixtures of chiral monodentate P ligands [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2003, **42**(7): 790–793
- [11] Junge K, Oehme, G, Mosees A, et al. Synthesis of new chiral monodentate phosphines and their use in asymmetric hydrogenation [J]. *Tetrahedron Lett.*, 2002, **43**(28): 4 977–4 980
- [12] Zeng Q, Liu H, Chan A C S, et al. Highly enantioselective hydrogenation of α -dehydroamino acids by rhodium complex with H-8-MonoPhos [J]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2002, **13**(2): 115–117
- [13] Pena D, Minaard A J, Fenriga B L, et al. Mono-versus bidentate ligands in rhodium-catalyzed asymmetric hydrogenation. a comparative rate study [J]. *Org. Lett.*, 2003, **5**(4): 475–478
- [14] Huang H M, Zheng Z, Luo H L, et al. Chiral monophosphites derived from carbohydrate: conformational effect in catalytic asymmetric hydrogenation [J]. *Org. Lett.*, 2003, **5**(22): 4 137–4 139
- [15] Huang H M, Zheng Z, Luo H L, et al. A novel class of P–O monophosphite ligands derived from d-mannitol: broad applications in highly enantioselective Rh-catalyzed hydrogenations [J]. *J. Org. Chem.*, 2004, **69**(7): 2 355–2 361
- [16] Huang H M, Liu X C, Zheng Z, et al. Carbohydrate-derived monophosphite ligands for Rh-catalyzed enantioselective hydrogenation of α - and β -dehydroamino acid esters [J]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2004, **15**(13): 2 011–2 019
- [17] van den Berg M, Minnaard A J, Schudde E P, et al. Highly enantioselective rhodium-catalyzed hydrogenation with monodentate ligands [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**: 11 539–11 540
- [18] Peña D, Minnaard A J, de Vries J G, et al. Highly enantioselective rhodium-catalyzed hydrogenation of β -dehydroamino acid derivatives using monodentate phosphoramidites [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**: 14 552–14 553
- [19] Fu Y, Xie J H, Hu A G, et al. Novel monodentate spiro phosphorus ligands for rhodium-catalyzed hydrogenation reactions [J]. *Chem. Commun.*, 2002, 480–481
- [20] Hu A G, Fu Y, Xie J H, et al. Monodentate chiral spiro phosphoramidites: efficient ligands for rhodium-catalyzed enantioselective hydrogenation of enamides [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2002, **41**: 2 348–2 350
- [21] Fu Y, Guo X X, Zhu S F, et al. Rhodium-catalyzed

- asymmetric hydrogenation of functionalized olefins using monodentate spiro phosphoramidite ligands [J]. *J. Org. Chem.*, 2004, **69**: 4 648–4 655
- [22] Zou D Y, Duan Z C, Hu X P, *et al.* New bis(1-ferrocenylethyl) amine-derived monodentate phosphoramidite ligands for highly enantioselective copper-catalyzed 1,4-conjugate addition [J]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2009, **20**: 235–239
- [23] Zhou X M, Huang J D, Luo L B, *et al.* Readily available chiral phosphine aminophosphine ligands derived from 1-phenylethylamine for Rh-catalyzed enantioselective hydrogenations [J]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2010, **21**: 420–424
- [24] Hu X P, Zheng Z. Practical Rh(I)-catalyzed asymmetric hydrogenation of β -(acylamino) acrylates using a new unsymmetrical hybrid ferrocenylphosphine-phosphoramidite ligand; crucial influence of an N—H proton in the ligand [J]. *Org. Lett.*, 2005, **7**: 419–422
- [25] Zhou Y G, Tang W, Wang W B, *et al.* Highly effective chiral ortho-substituted BINAPO ligands (*o*-BINAPO): applications in Ru-catalyzed asymmetric hydrogenations of β -aryl-substituted β -(acylamino) acrylates and β -keto esters [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**: 4 952–4 953
- [26] Holz J, Monsees A, Jiao H, *et al.* Synthesis of a new chiral bisphospholane ligand for the Rh(I)-catalyzed enantioselective hydrogenation of isomeric β -acylamido acrylates [J]. *J. Org. Chem.*, 2003, **68**: 1 701–1 704
- [27] You J, Drexler H J, Zhang S, *et al.* Preparation and asymmetric hydrogenation of β -aryl-substituted β -acylaminoacrylates [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2003, **42**: 913–916
- [28] Drexler H J, You J, Zhang S. Chiral beta-amino acid derivatives via asymmetric hydrogenation [J]. *Org. Process Res. Dev.*, 2003, **7**: 355–361
- [29] Wu J, Chen X, Guo R, *et al.* Ru-catalyzed highly enantioselective hydrogenation of β -alkyl-substituted β -(acylamino)acrylates [J]. *J. Org. Chem.*, 2003, **68**: 2 490–2 493
- [30] Wu H P, Hoge G. Highly enantioselective asymmetric hydrogenation of β -acetamido dehydroamino acid derivatives using a three-hindered quadrant rhodium catalyst [J]. *Org. Lett.*, 2004, **6**: 3 645–3 647
- [31] Liu D, Zhang X. Practical P-chiral phosphane ligand for Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation [J]. *Eur. J. Org. Chem.*, 2005, 646–649
- [32] Tang W, Wang W, Chi Y, *et al.* A bisphosphine ligand with stereogenic phosphorus centers for the practical synthesis of β -aryl- β -amino acids by asymmetric hydrogenation [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2003, **42**: 3 509–3 511

Chiral Bis(1-ferrocenylethyl) amine-derived Monophosphoramidite Ligands for Rh-catalyzed Asymmetric Hydrogenation

DUAN Zheng-chao^{1*}, WANG Lian-zhi¹, HU Xiang-ping^{2*}, ZHENG Zhuo²

(1. Hubei University for Nationalities, Enshi 445000, China;

2. Dalian Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences, Dalian 116023, China)

Abstract: Chiral monodentate phosphoramidite ligands have been successfully used in the rhodium-catalyzed asymmetric hydrogenation of various enamides, β -dehydroamino acid esters, α -dehydroamino acid esters and dimethyl-itaconate. Up to 96% ee for enamides, 86% ee for β -dehydroamino acid esters, 75% ee for dimethyl itaconate and 95% ee for α -dehydroamino acid esters were obtained.

Key words: monodentate phosphoramidite ligands; enamides; β -dehydroamino acid esters; α -dehydroamino acid esters; asymmetric hydrogenation