

文章编号: 1001-3555 (2012)06-0487-06

苯乙胺衍生的手性磷-亚磷酰胺酯配体在 Rh-催化 α -烯醇酯磷酸酯的不对称氢化反应中的应用

胡娟, 王道永, 郑卓, 胡向平*

(中国科学院大连化学物理研究所, 辽宁 大连 116023)

摘要: 将苯乙胺衍生的手性磷-亚磷酰胺酯配体应用在 Rh-催化 α -烯醇酯磷酸酯的不对称氢化反应中, 考察了配体结构及反应条件对反应结果的影响, 并在优化的条件下研究了各种底物的适用范围, 产物的对映选择性最高 >99% ee.

关键词: 不对称催化; 铑; 磷-亚磷酰胺酯配体; α -烯醇酯磷酸酯; 氢化

中图分类号: O643.32 **文献标识码:** A

手性 α -羟基磷酸由于能模仿生物体内羧酸酯和酰胺的水解过渡态而具有多种生物活性, 其衍生物可用作酶抑制剂、抗菌剂、抗生素、抗癌药物及农用杀虫剂和除草剂等^[1]. 因此这类化合物的不对称合成一直都受到有机化学界和药物化学界的广泛关注^[2-3]. 催化不对称氢化由于其内在的高效性及原子经济性, 在手性化合物的合成中占有举足轻重的地位^[4]. 但其在手性 α -羟基磷酸的不对称合成中的应用却直到最近十多年里才开始受到关注. 1999年, Burk 等以 Me-DuPHOS 为手性配体, 首次利用烯醇酯磷酸酯的 Rh-催化不对称氢化, 合成了手性 α -羟基磷酸酯衍生物^[5]. 该方法对烷基取代的 α -烯醇酯磷酸酯的氢化非常有效, 获得了 86% ~ 92% ee 的对映选择性. 但对芳基取代底物的氢化却未显示出任何活性. 尽管该方法存在底物适用范围窄、催化活性不高等缺陷, 但该工作开辟了利用不对称

催化氢化合成手性 α -羟基磷酸的新途径. 在随后的几年里, 许多手性配体被用于该不对称催化氢化反应^[6-15], 以期改善芳基取代的 α -烯醇酯磷酸酯氢化的效果, 但始终未能取得重要突破. 在我们最近的研究中, 我们利用一类基于 1,2,3,4-四氢-1-萘胺骨架的手性磷-亚磷酰胺酯配体 [(R_c, R_a)-THNA-Phos **1**, 图 1], 成功实现了芳基取代的 α -烯醇酯磷酸酯的 Rh-催化不对称氢化, 产物的对映选择性高达 >99% ee^[16]. 但该配体存在以下一些缺点: 1) 合成配体所需的手性 1,2,3,4-四氢-1-萘胺价格昂贵; 2) 配体优化困难, 难以在 N-原子和苯环上引入其它基团; 3) 与 Rh 形成的催化剂活性不高, 在芳基取代的 α -烯醇酯磷酸酯的不对称氢化中, S/C 最高只能达到 1 000. 因此, 寻找合成价格相对便宜、易于优化及更高活性的手性配体成为我们后续研究工作的重点.

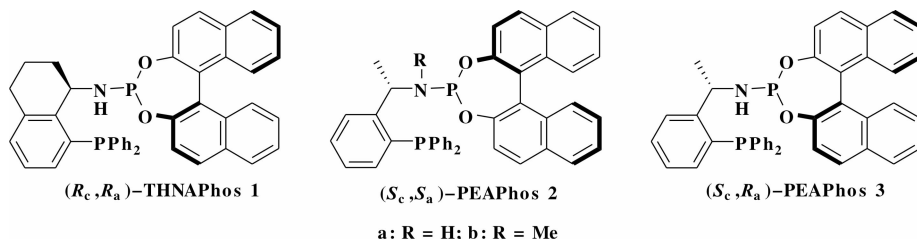


图 1 手性磷-亚磷酰胺酯配体

Fig. 1 Chiral phosphine-phosphoramidite ligands

收稿日期: 2012-10-20; 修回日期: 2012-11-23.

基金项目: 国家自然科学基金 (No. 20972156).

作者简介: 胡娟, 女, 生于 1975, 硕士研究生.

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

在前期的研究中,我们发展了一类基于苯乙胺骨架的手性膦-亚磷酰胺酯配体, (S_c, S_a)-PEAPhos **2** (图 1)^[17]. 该类配体与 (R_c, R_a)-THNAPhos 在结构上具有较高的相似性, 但 (S_c, S_a)-PEAPhos 由廉价的手性苯乙胺为原料制备, 且在结构上表现出更强的柔性. 我们因此推测该配体在 Rh-催化的 α -烯醇酯磷酸酯的不对称氢化中将显示出与 (R_c, R_a)-THNAPhos 相似的对映选择性但更高的催化活性. 研究结果证明了我们的推测, (S_c, S_a)-PEAPhos 在一系列 Rh-催化的 α -烯醇酯磷酸酯的不对称氢化中显示出高达 99% ee 的对映选择性, 且 S/C 高达 5 000.

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

液相色谱仪: Agilent 1100, 色谱柱为 Chiralcel OD-H 和 Chiralpak AD-H 柱; 试剂均为市售化学纯或分析纯; 溶剂在使用前按标准方法进行干燥和脱氧处理; $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ 按文献[18]方法制备; α -烯醇酯磷酸酯按文献[5]方法制备.

1.2 Rh-催化不对称氢化反应

在一充满氮气的手套箱内, 将 1.0 mg (0.0025

mmol) $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ 和 0.00275 mmol 手性膦-亚磷酰胺酯配体溶于 1 mL 二氯甲烷中, 室温搅拌 10 ~ 15 min. 将 0.25 mmol α -烯醇酯磷酸酯底物溶于 1 mL 二氯甲烷中, 并将其加入到上述制备的催化剂溶液中. 将反应液转移到 300 mL 的不锈钢高压釜中, 将反应釜带出手套箱, 经氢气置换 3 次后, 充入氢气至 1×10^6 Pa 反应压力后闭釜. 室温反应 24 h 后, 小心释放氢气, 脱去溶剂后, GC 或 ^1H NMR 测定转化率. 反应液经硅胶柱层析得氢化产品, 其光学纯度通过手性 HPLC 测得. 消旋产物可以通过用 PPh_3 与 $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ 制得的催化剂制备得到.

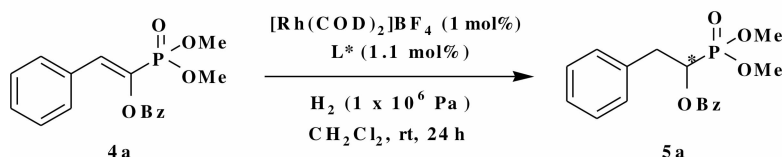
2 结果与讨论

2.1 配体结构对不对称氢化反应的影响

以 α -苯甲酰氧基- β -苯基乙烯基膦酸二甲酯 **4a** 为标准底物, 考察了手性膦-亚磷酰胺酯配体的骨架结构对 Rh-催化不对称氢化反应的影响. 反应在 1×10^6 Pa 氢气压力下, 以二氯甲烷为溶剂室温反应 24 h, 催化剂用量为 1%. 催化剂由 1% $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ 和 1.1% 手性配体原位反应制备. 结果列于表 1 中.

表 1 配体结构对 Rh-催化 α -苯甲酰氧基- β -苯基乙烯基膦酸二甲酯的不对称氢化反应的影响

Table 1 The effect of ligand structure on the Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation of dimethyl α -benzoyloxy- β -phenylethenylphosphonate



Entry	Ligand	S/C	Conversion ^a (%)	Ee ^b (%)
1	(S_c, S_a)-PEAPhos 2a	100	>99	91
2	(S_c, S_a)-PEAPhos 2b	100	>99	>99
3	(S_c, R_a)-PEAPhos 3	100	>99	41
4	(R_c, R_a)-THNAPhos 1	100	>99	>99
5 ^c	(S_c, S_a)-PEAPhos 2b	5 000	>99	90
6 ^c	(R_c, R_a)-THNAPhos 1	5 000	<10	- ^d

a. Conversion was determined by GC or ^1H NMR.

b. Ee were determined by HPLC on a chiralpak AD-H column.

c. A H_2 pressure of 5×10^6 Pa.

d. Not determined due to low conversion.

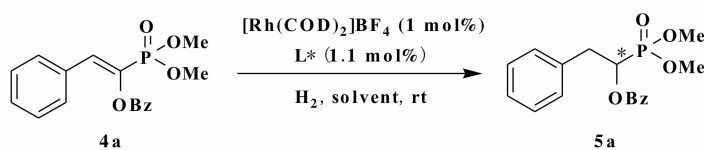
表 1 中的数据表明, 手性膦-亚磷酸酯配体 (S_c, S_a)-PEAPhos **2** 对 α -苯甲酰氧基- β -苯基乙烯基磷酸二甲酯 **4a** 的氢化具有很好的手性诱导能力. 当配体氮原子上的取代基为 H 原子时, 能获得 91% ee 的立体选择性 (entry 1). 特别是当在配体氮原子上引入甲基后, 配体的立体选择性得到显著提高, ee 值高达 >99% (entry 2). 但使用 (S_c, R_a)-PEAPhos **3** 为手性配体时, 立体选择性却显著降低 (entry 3). 这些研究结果表明: 1) 配体的结构对 Rh-催化不对称氢化反应具有很大的影响, 配体 (S_c, S_a)-PEAPhos **2b** 显示出最高的立体诱导能力; 2) 配体中 (S)-中心手性和 (S)-轴手性是匹配的构型; 3) 与 (R_c, R_a)-THNAPhos **1** 相比, (S_c, S_a)-PEAPhos **2b** 显示出相同的手性诱导能力 (entry 2 vers entry 4). 进一步降低催化剂用量至 S/C 为 5000, (S_c, S_a)-PEAPhos **2** 依旧显示出高催化活性和优异的立体选择性; 而相应的 (R_c, R_a)-THNAPhos **1** 却几乎没有催化活性. (S_c, S_a)-PEAPhos **2b** 是目前为止所知的在 α -烯醇酯磷酸酯的不对称催化氢化中具有最高活性的手性配体.

2.2 反应条件对不对称氢化反应的影响

在配体结构对催化反应影响的考察中, 我们发现氮上带有甲基的 (S_c, S_a)-PEAPhos **2b** 显示出最高的立体选择性和催化活性. 我们因此以 (S_c, S_a)-**2b** 为配体, 考察了反应条件对催化氢化反应的影响, 结果列于表 2 中. 研究表明, 溶剂对该催化反应具有显著的影响 (entries 1-4). 以二氯甲烷和甲醇为溶剂, 氢化反应显示出优异的立体选择性和催化活性 (entries 1 and 3). 但当反应在 THF 中进行时, 仅得到 89% 的转化率和 56% ee 的对映选择性 (entry 2). 而当以甲苯为溶剂时, 反应完全不能进行, 这可能与催化剂在甲苯中不能溶解有关 (entry 4). 氢气压力对氢化反应的活性和立体选择性影响较少. 当反应在 0.1×10^6 Pa 和 2×10^6 Pa 的氢气压力下反应时, 都能获得完全转化和优异的立体选择性 (entries 5 and 6). 氢化反应速率随时间的延长而减慢, 这可能是由于反应液中底物浓度降低的原因. 如当反应进行 1 h 后, 就有 85% 的原料转化为产物; 而当反应进行 12 h, 仍有极少量的原料存在 (entries 7 and 8).

表 2 反应条件对 Rh-催化 α -苯甲酰氧基- β -苯基乙烯基磷酸二甲酯的不对称氢化反应的影响

Table 2 The effect of reaction conditions on the Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation of dimethyl α -benzoyloxy- β -phenylethenylphosphonate



Entry	Solvent	H ₂ pressure (10 ⁶ Pa)	Reaction time (h)	Conversion ^a (%)	Ee ^b (%)
1	CH ₂ Cl ₂	1	24	>99	>99
2	THF	1	24	89	56
3	MeOH	1	24	>99	99
4	Toluene	1	24	— ^c	— ^c
5	CH ₂ Cl ₂	0.1	24	>99	>99
6	CH ₂ Cl ₂	2	24	>99	99
7	CH ₂ Cl ₂	1	1	85	>99
8	CH ₂ Cl ₂	1	12	98	>99

a. Conversion was determined by GC or ¹H NMR.

b. Ee were determined by HPLC on a chiralpak AD-H column.

c. Not determined due to low conversion.

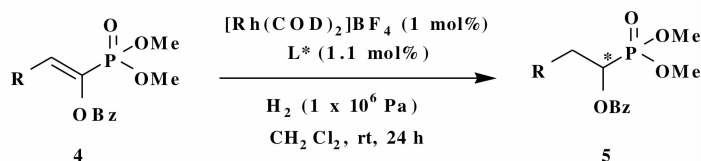
2.3 反应底物的拓展

我们最初在 0.1×10^6 Pa 的压力下考察配体 (S_c, S_a)-**2b** 对各种取代的 α -烯醇酯磷酸酯的催化性能, 但发现有些底物不能转化完全。我们因此将氢气压力提高到 1×10^6 Pa, 重新考察了配体 (S_c, S_a)-**2b** 对各种 β -烷基和 β -芳基取代的 α -烯醇酯磷酸酯的催化性能, 反应结果列于表 3。研究结果表明, 在这一条件下所有底物都能被完全氢化, 且选择性都 $>99\%$ 。对烷基取代的 α -烯醇酯磷酸酯底物 **4a-d**, (S_c, S_a)-**2b** 显示出优异的立体选择性, ee 值都达到或超过 99% (entries 1-4)。对各种苯基取代的 α -烯醇酯磷酸酯底物 **4e-k** 的氢化, (S_c, S_a)-**2b** 也显示出优异的立体选择性, 但苯环上的取代基团

对氢化反应的立体选择性产生一定的影响。如当苯环上的氯原子处于不同位置时, 氢化反应的立体选择性稍有不同。2-氯和4-氯取代的底物 **4e** 和 **4g**, 都给出 $>99\%$ ee 的对映选择性 (entries 5 and 7); 而相应的3-氯取代的底物 **4f**, 给出 97% ee 的对映选择性 (entry 6)。苯环上各种4-位取代基对反应也有一定的影响, 氢化产物的 ee 值在 95% - 99% 之间 (entries 7-11)。 β -1-萘基和2-噻吩基取代的 α -烯醇酯磷酸酯底物 **4l** 和 **4m** 也适用于该催化氢化反应, 分别获得 99% ee 和 93% ee (entries 12 and 13)。这些结果表明在 Rh-催化 α -烯醇酯磷酸酯的氢化反应中, (S_c, S_a)-**2b** 是一个底物普适性好, 高效、高立体选择性的优秀配体。

表 3 手性膦-亚磷酰胺酯配体 (S_c, S_a)-**2b** 在 Rh-催化 α -烯醇酯磷酸酯的不对称氢化反应中的催化性能

Table 3 Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation of α -enol ester phosphonates with (S_c, S_a)-**2b**



Entry	Substrate (R)	Conversion ^a (%)	Selectivity ^a (%)	Ee ^b (%)
1	4a ; R = H	>99	>99	>99
2	4b ; R = Me	>99	>99	>99
3	4c ; R = Et	>99	>99	99
4	4d ; R = n-C ₁₀ H ₂₁	>99	>99	99
5	4e ; R = 2-ClC ₆ H ₄	>99	>99	>99
6	4f ; R = 3-ClC ₆ H ₄	>99	>99	97
7	4g ; R = 4-ClC ₆ H ₄	>99	>99	>99
8	4h ; R = 4-NO ₂ C ₆ H ₄	>99	>99	99
9	4i ; R = 4-FC ₆ H ₄	>99	>99	98
10	4j ; R = 4-BrC ₆ H ₄	>99	>99	95
11	4k ; R = 4-MeOC ₆ H ₄	>99	>99	96
12	4l ; R = 1-naphthyl	>99	>99	99
13	4m ; R = 2-thiophenyl	>99	>99	93

a. Conversion was determined by GC or ¹H NMR;

b. Ee was determined by HPLC on chiralcel OD-H and chiralpak AD-H.

3 结 论

我们将廉价苯乙胺衍生的手性膦-亚磷酸酯配体 PEAPhos 用于 Rh-催化 α -烯醇酯磷酸酯的不对称氢化反应. 研究表明, 在该类配体中 (*S*)-中心手性和 (*S*)-轴手性是匹配的构型; 且当配体氮原子上氢原子被甲基取代后, 所形成的配体 (*S_c*, *S_a*)-PEAPhos **2b** 显示出最高的立体选择性. 与目前报道的效果最好的 (*R_c*, *R_a*)-THNAPhos **1** 相比, (*S_c*, *S_a*)-PEAPhos **2b** 显示出类似的对映选择性及更高的催化活性, 且合成成本更低. 在优化的条件下, (*S_c*, *S_a*)-PEAPhos **2b**/Rh 催化剂能催化一系列 β -芳基和 β -烷基取代的 α -烯醇酯磷酸酯的氢化, 产物的 ee 值高达 >99% ee, S/C 高达 5 000, 这是目前为止在该类不对称氢化反应中取得的最为高效的结果.

参考文献:

[1] Drescher M, Li Y-F, Hammerschmidt F. Enzymes in organic-chemistry 2. Lipase-catalyzed hydrolysis of 1-acyloxy-2-arylethylphosphonates and synthesis of phosphonic acid analogs of L-phenylalanine and L-Tyrosine [J]. *Tetrahedron*, 1995, **51**: 4933-4946

[2] Groger H, Hammer B. Catalytic concepts for the enantioselective synthesis of alpha-amino and alpha-hydroxy phosphonates [J]. *Chem. Eur. J.*, 2000, **6**: 943-948

[3] Kolodiaznyi O I. Asymmetric synthesis of hydroxyphosphonates [J]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2005, **16**: 3295-3340

[4] de Vries J G, Elsevier C J. The Handbook of Homogeneous Hydrogenation [M]. Weinheim: Wiley-VCH, 2007

[5] Burk M J, Stammers T A, Straub J A. Enantioselective synthesis of alpha-hydroxy and alpha-amino phosphonates via catalytic asymmetric hydrogenation [J]. *Org. Lett.*, 1999, **1**: 387-390

[6] Gridnev I D, Higashi N, Imamoto T. Interconversion of monohydride intermediates in Rh(I)-catalyzed asymmetric hydrogenation of dimethyl 1-benzoyloxyethenephosphonate [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, **123**: 4631-4632

[7] Gridnev I D, Yasutake M, Imamoto T, et al. Asymmetric hydrogenation of alpha, beta-unsaturated phosphonates with Rh-BisP* and Rh-MiniPHOS catalysts: Scope and mechanism of the reaction [J]. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2004, **101**: 5385-5390

[8] Liu H, Zhou Y-G, Yu Z - K, et al. Efficient catalytic

asymmetric synthesis of alpha-substituted phenyloxyacetyloxy and aryloxy phosphonates [J]. *Tetrahedron*, 2006, **62**: 11207-11217

[9] Rubio M, Suarez A, Alvarez E, et al. Highly enantioselective hydrogenation of enol ester phosphonates catalyzed by rhodium phosphine-phosphite complexes [J]. *Chem. Commun.*, 2005, 628-630

[10] Rubio M, Vargas S, Suarez A, et al. Tuning of the structures of chiral phosphane-phosphites: Application to the highly enantioselective synthesis of alpha-acyloxy phosphonates by catalytic hydrogenation [J]. *Chem. Eur. J.*, 2007, **13**: 1821-1833

[11] Zhang Z, Tamura K, Mayama D, et al. Three-hindered quadrant phosphine ligands with an aromatic ring backbone for the rhodium-catalyzed asymmetric hydrogenation of functionalized alkenes [J]. *J. Org. Chem.*, 2012, **77**: 4184-4188

[12] Konno T, Shimizu K, Ogata K, et al. Rhodium-catalyzed enantioselective hydrogenation of unsaturated phosphonates by click ferrophos ligands [J]. *J. Org. Chem.*, 2012, **77**: 3318-3324

[13] Zhang J, Dong K, Wang Z, et al. Asymmetric hydrogenation of alpha- or beta-acyloxy alpha, beta-unsaturated phosphonates catalyzed by a Rh(I) complex of monodentate phosphoramidite [J]. *Org. Biomol. Chem.*, 2012, **10**: 1598-1601

[14] Wassenaar J, Reek J N H. Asymmetric hydrogenation of enamides, alpha-enol and alpha-enamido ester phosphonates catalyzed by indol Phos-Rh complexes [J]. *J. Org. Chem.*, 2009, **74**: 8403-8406

[15] Wang D-Y, Huang J-D, Hu X-P, et al. Readily available chiral phosphine-aminophosphine ligands for highly efficient Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation of alpha-enol ester phosphonates and alpha-enamido phosphonates [J]. *J. Org. Chem.*, 2008, **73**: 2011-2014

[16] Wang D-Y, Hu X-P, Huang J-D, et al. Highly enantioselective synthesis of alpha-hydroxy phosphonic acid derivatives by Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation with phosphine-phosphoramidite ligands [J]. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2007, **46**: 7810-7813

[17] Huang J-D, Hu X-P, Duan Z-C, et al. Readily available phosphine-phosphoramidite ligands for highly efficient Rh-catalyzed enantioselective hydrogenations [J]. *Org. Lett.*, 2006, **8**: 4367-4370

[18] Schenck T G, Downes J M, Milne C R C, et al. Bimetallic reactivity-synthesis of bimetallic complexes containing a bis(phosphino) pyrazole ligand [J]. *Inorg. Chem.*,

1985, 24: 2334-2337

Rh-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of α -Enol Ester Phosphonates with 1-Phenylethylamine-Derived Phosphine-Phosphoramidite Ligands

HU Juan, WANG Dao-yong, ZHENG Zhuo*, HU Xiang-ping*

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

Abstract: A series of phosphine-phosphoramidite ligands derived from commercially available, inexpensive chiral 1-phenylethylamine were employed in the Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation of various α -enol ester phosphonates. The results indicated that the ligand (S_c, S_a)-**2b** bearing a Me-group on amino moiety exhibited similar enantioselectivity but superior catalytic activity to (R_c, R_a)-THNAPhos. Excellent enantioselectivities (up to > 99% ee) and high catalytic activity (S/C up to 5 000) have been achieved in the hydrogenation of various β -alkyl and β -aryl substituted substrates, demonstrating the high potential of this phosphine-phosphoramidite ligand in the preparation of optically active α -hydroxyphosphonates

Key words: asymmetric catalysis; rhodium; phosphine-phosphoramidite ligand; α -enol ester phosphonate; hydrogenation

《分子催化》简介

《分子催化》是由中国科学院兰州化学物理研究所主办、中国科学院主管、科学出版社出版的向国内外公开发行的学术性刊物。主要报道有关分子催化方面最新进展与研究成果。辟有学术论文、研究简报、研究快报及综合述评等栏目。内容侧重于配位催化、酶催化、光助催化、催化过程中的立体化学问题、催化反应机理与动力学、催化剂表面态的研究及量子化学在催化学科中的应用等。工业催化过程中的均相催化剂、固载化学的均相催化剂、固载化的酶催化剂等活化、失活和再生；用于新催化过程的催化剂的优选与表征等方面的内容，本刊亦有报道。读者对象主要是科研单位及工矿企业中从事催化工作的科技人员、研究生、高等院校化学系和化工系的师生。

《分子催化》已被美国化学文摘(CA)、俄罗斯化学文摘、中国科学引文数据库、中国化学文献数据库、中国学术期刊文摘、中国化工文摘等国内外文献数据库收录。《分子催化》现为《中文核心期刊要目总览》的中国核心期刊和中国科技核心期刊。曾荣获中科院和甘肃省科委“优秀期刊三等奖”和“优秀科技期刊”奖。

《分子催化》为双月刊，每逢双月末出版，大16开本，约16万字，每册定价20.00元。中国标准刊号：ISSN 1001-3555/CN 62-1039/06。

欢迎订阅，欢迎来稿。