文章编号：1001-3555(2011)06-0485-04

BoPhoz 类膦-氨基膦配体在 Rh-催化 β-脱氢氨基酸酯的不对称氢化反应中的应用

曾培玮[1,2]，邓　军[2]，曹　忠[1]，郑　卓[2]，胡向平[2*]
（1. 长沙理工大学　化学与生物工程学院，湖南 长沙 410004；
2. 中国科学院大连化学物理研究所，辽宁 大连 116023）

摘　要： 将 BoPhoz 类膦-氨基膦配体应用在 Rh-催化 β-脱氢氨基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，产物的对映选择性达 81% ee.

关　键　词： 膦-氨基膦配体；铑；氢化；不对称催化；β-脱氢氨基酸酯
中图分类号： O643.32　　**文献标识码：** A

β^3-氨基酸是许多肽及具有重要生理活性化合物如抗生素的重要结构单元[1-3]. 大多数 β^3-氨基酸具有一个以上的手性中心，因此发展不对称催化的方法来立体选择性地合成手性 β^3-氨基酸具有十分重要的意义. 许多类催化不对称反应如氢化、Mannich 反应、共轭加成、Friedel - Crafts 烷基化等已被用于 β^3-氨基酸的不对称合成中[4-9]. 其中，催化不对称氢化由于其内在的高效性及原子经济性，而受到越来越多的关注并取得了很大的成功. 在 β^3-氨基酸的不对称催化氢化合成中，许多手性配体包括双膦、膦-亚膦酰胺酯配体、膦-亚磷酸酯配体、单齿亚磷酰胺酯配体等都显示出很高的催化活性和立体选择性[4-9]. 但很少有膦-氨基膦配体在 β^3-氨基酸的不对称催化氢化合成应用的报道.

BoPhoz 是最早应用于催化不对称反应中的膦-氨基膦配体[10]. 该类配体合成简便而且很容易进行结构修饰，并在多类不饱和 C = C 双键催化不对称氢化反应中显示出优异的催化活性和立体选择性，如 β-脱氢氨基酸酯、衣糠酸二甲酯、烯酰胺等[11-15]. 但这类配体在 β-脱氢氨基酸酯的不对称催化氢化反应中的应用还未见文献报道. 在最近的研究中，我们对 BoPhoz 进行了一系列的结构修饰并将其应用于多类挑战性底物如 β-脱氢氨基酸酯、乙烯基膦酸酯、4-膦酰基丁烯酸酯等的 Rh-催化不对称氢化反应中[16-19]. 优化的 BoPhoz 类膦-氨基膦配体大多显示出更高的活性和立体选择性. 我们将一系列 BoPhoz 类膦-氨基膦配体(图 1)首次应用于 Rh-催化 β-脱氢氨基酸酯的不对称催化氢化反应

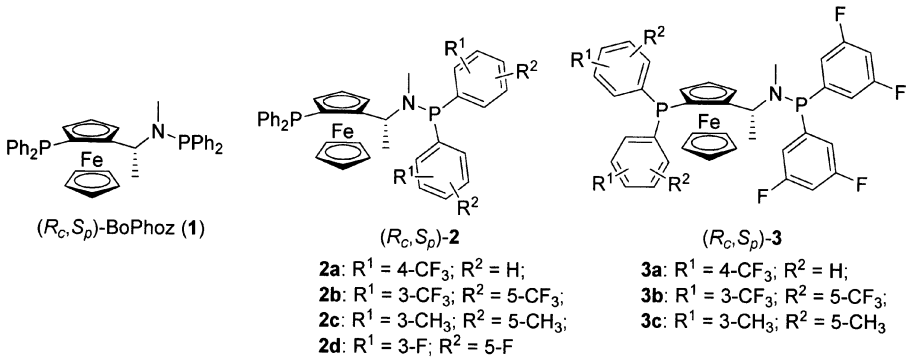


图 1 BoPhoz 及其衍生物

Fig. 1 BoPhoz and its derivatives

收稿日期： 2011-11-24；**修回日期：** 2011-12-15.
基金项目： 国家自然科学基金(No. 20973145).
作者简介： 曾培玮，男，生于 1987，硕士研究生.
* 通讯联系人，E-mail：xiangping@dicp.ac.cn.

中，并考察了配体结构对该反应的影响.

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

气相色谱仪：Agilent 4890，色谱柱为手性 Select1000 毛细管柱(30 m × 0.25 mm)；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；$[Rh(COD)_2]BF_4$ 按文献[20]方法制备；β-脱氢氨基酸酯按文献[21]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 2.0 mg (0.005 mmol) $[Rh(COD)_2]BF_4$ 和 0.0055 mmol 手性配体溶于 1 mL 二氯甲烷中，室温搅拌 10 ~ 15 min 后. 将 0.5 mmol β-脱氢氨基酸酯底物溶于 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，充入氢气至设定反应压力后闭釜. 室温反应 24 h 后，小心释放氢气，反应液经硅胶柱层析得氢化产品，其光学纯度和转化率可通过色谱测得. 消旋产物可以通过用 PPh_3 与 $[Rh(COD)_2]BF_4$ 制得的催化剂制备得到.

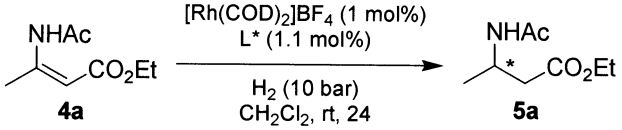
2 结果与讨论

2.1 配体结构对不对称氢化反应的影响

以(Z)-3-乙酰氨基-2-丁烯酸乙酯为标准底物考察了 BoPhoz 及其衍生物的催化性能. 反应在 10 bar 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% $[Rh(COD)_2]BF_4$ 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(Z)-3-乙酰胺基-2-丁烯酸乙酯的不对称氢化反应的影响

Table 1 The effect of ligand structure in the Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation of ethyl (Z)-3-acetamido-2-butenoate



Entry	Ligand	Conv. (%)[a]	Ee (%)[a]
1	1	>99	32
2	**2a**	>99	71
3	**2b**	<10	–[b]
4	**2c**	>99	21
5	**2d**	>99	72
6	**3a**	>99	56
7	**3b**	<10	–[b]
8	**3c**	>99	78

a. Conversion and ee were determined by GC on a chiral select1000 capillary column;

b. Not determined due to low conversion.

表 1 中的数据表明，BoPhoz 对(Z)-3-乙酰氨基-2-丁烯酸乙酯的手性诱导能力并不理想，仅能获得 32% ee 的立体选择性(entry 1). 当在 BoPhoz 氨基膦部分的苯基上引入 4-三氟甲基后，配体的立体选择性得到显著提高，ee 值达到 71%(entry 2). 但在氨基膦部分苯基的 3，5-位均引入三氟甲基后，催化活性却显著降低，转化率低于 10%(entry 3). 同样，引入 3，5-二甲基后，反应的立体选择性也没有提高(entry 4). 当在 3，5-位引入 F-取代基，氢化反应的立体选择性进一步提高到 72% ee(entry 5). 我们接着考察了 BoPhoz 二苯基膦部分对不对称催化氢化反应的影响. 不管在 4-位还是 3，5-位引入三氟甲基取代基，都对催化反应产生了不利影响(entries 6 – 7). 但 3，5-二甲基的存在能够对不对称氢化反应的立体选择性产生积极影响，产物的 ee 值达到 78%(entry 8). 这些实验结果表明，BoPhoz 类配体的结构对 Rh-催化不对称氢化反应具有很大的影响，配体 **3c** 显示出最高的立体诱导能力.

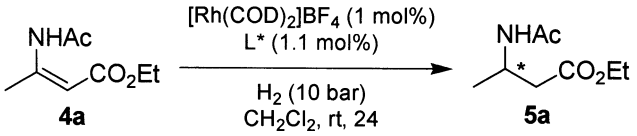
2.2 反应条件对不对称氢化反应的影响

在配体筛选中，我们发现在 BoPhoz 配体中二苯基膦部分上引入 3，5-二甲基和在氨基膦部分的苯基上引入 3，5-二氟取代基能显著提高不对称氢

化反应的立体选择性. 我们接着考察了反应条件对催化氢化反应的影响. 结果列于表 2 中. 结果表明，

表 2 反应条件对 Rh-催化(Z)-3-乙酰胺基-2-丁烯酸乙酯的不对称氢化反应的影响

Table 2 The effect of reaction conditions in the Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation of ethyl (Z)-3-acetamido-2-butenoate



Entry	solvent	H_2 pressure (bar)	Conv. (%)[a]	Ee (%)[a]
1	CH_2Cl_2	10	>99	78
2	THF	10	>99	68
3	MeOH	10	>99	70
4	Toluene	10	>99	73
5	i-PrOH	10	>99	67
6	CH_2Cl_2	1	97	71
7	CH_2Cl_2	5	>99	77
8	CH_2Cl_2	20	>99	75

a. Conversion and ee were determined by GC on a chiral select1000 capillary column

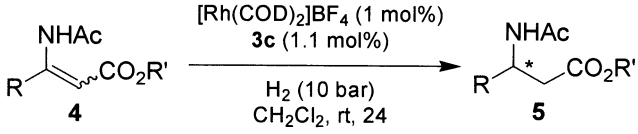
溶剂对反应的影响不大，都能获得完全转化和较好的立体选择性(entries 1－5). 其中二氯甲烷显示出更高的立体选择性. 氢气压力对氢化反应的活性有一定影响，但对立体选择性影响较少(entries 6－8). 我们因此选择二氯甲烷为优化的反应溶剂，10 bar 为优化的氢气压力.

2.3 反应底物的拓展

在优化的反应条件下，我们考察了配体 **3c** 对多种 β-脱氢氨基酸酯底物的催化性能，特别是更具挑战性的 β-芳基-β-脱氢氨基酸酯底物. 反应结果列于表 3. 与目前已报道的大多数配体不同的

表 3 BoPhoz 类膦-氨基膦配体 3c 在 Rh-催化 β-脱氢氨基酸酯的不对称氢化反应中的催化性能

Table 3 Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation of β-dehydroamino acid derivatives with **3c**



Entry	Substrate (R, R')	Conv. (%)[a]	Ee (%)[b]
1	(Z)-**4a** (Me, Et)	>99	78
2	(E)-**4b** (Me, Et)	>99	29
3	(Z)-**4c** (Ph, Et)	>99	70
4	(Z)-**4d** (4-$MeOC_6H_4$, Me)	>99	81
5	(Z)-**4e** (4-$MeOC_6H_4$, Et)	>99	70
6	(Z)-**4f** (4-ClC_6H_4, Et)	>99	60
7	(Z)-**4g** (3-MeC_6H_4, Me)	>99	76
8	(Z)-**4h** (2-MeC_6H_4, Me)	>99	55
9	(Z)-**4i** (3-$MeOC_6H_4$, Et)	>99	72

a. Conversion was determined by GC;

b. Ee was determined by GC on chiral Select1000 capillary column and HPLC on chiralcel OD-H and chiralpak AD-H.

是[9]，BoPhoz 类配体 **3c** 对(E)-β-脱氢氨基酸酯底物 **4b** 显示出更低的立体选择性，ee 值仅为 29%；而相应的(Z)-式底物的氢化能够获得 78% ee. 为了进一步验证 BoPhoz 类配体 **3c** 对(Z)-式 β-脱氢氨基酸酯底物的催化性能，我们考察了其对更具挑战性的(Z)-β-芳基-β-脱氢氨基酸酯底物的催化性能.

实验结果表明，配体 **3c** 对各种(Z)-β-芳基-β-脱氢氨基酸酯底物都显示高的催化活性和较好的立体选择性，氢化反应的立体选择性最高达81% ee.

3 结 论

我们将 BoPhoz 类膦-氨基膦配体首次用于 Rh-催化β-脱氢氨基酸酯的不对称氢化反应中. 研究表明，配体结构、催化反应条件等对催化氢化反应的活性和立体选择性具有显著的影响. 在优化的配体和反应条件下，一系列β-脱氢氨基酸酯底物被完全氢化，产物的 ee 值最高达到81%. 研究还表明，相对于(E)-β^3-脱氢氨基酸酯底物，BoPhoz 类配体对(Z)-底物显示出更高的立体选择性.

参考文献:

[1] Hart D J, Ha D-C. *Chem. Rev.* [J], 1989, **89**: 1 447 – 1 465

[2] Guenard D, Voegelein F G, Potier P. *Acc. Chem. Res.* [J], 1993, **26**: 160 – 167

[3] Cole D C. *Tetrahedron* [J], 1994, **50**: 9 517 – 9 582

[4] Drexler H-J, You J, Zhang S, *et al. Org. Process Res. Dev.* [J], 2003, **7**: 355 – 361

[5] Liu M, Sibi M P. *Tetrahedron* [J], 2002, **58**: 7 991 – 8 035

[6] Juaristi E, Soloshnok V. Enantioselective Synthesis of β-Amino Acids [M]. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc., 2005

[7] Ma J-A. *Angew. Chem. Int. Ed.* [J], 2003, **42**: 4 290 – 4 299

[8] Seebach D, Beck, A K, Capone S, *et al. Synthesis* [J], 2009, 1 – 32

[9] Weiner B, Szymanski W, Janssen D B, *et al. Chem. Soc. Rev.* [J], 2010, **39**: 1 656 – 1 691

[10] Boaz N W, Debenham S D, Mackenzie E B, *et al. Org. Lett.* [J], 2002, **4**: 2 421 – 2 424

[11] Boaz N W, Debenham S D, Mackenzie E B, *et al. J. Org. Chem.* [J], 2005, **70**: 1 872 – 1 880

[12] Li X S, Jia X, Xu L J, *et al. Adv. Synth. Catal.* [J], 2005, **347**: 1 904 – 1 908

[13] Boaz N W, Ponasik J A, Large S E. *Tetrahedron: Asymmetry* [J], 2005, **16**: 2 063 – 2 066

[14] Zanotti-Gerosa A, Kinney W A, Grasa G A, *et al. Tetrahedron: Asymmetry* [J], 2008, **19**: 938 – 944

[15] Chen W P, Mbafor W, Roberts S M, *et al. J. Am. Chem. Soc.* [J], 2006, **128**: 3 922 – 3 923

[16] Deng J, Duan Z-C, Huang J-D, *et al. Org. Lett.* [J], 2007, **9**: 4 825 – 4 828

[17] Deng J, Hu X-P, Huang J-D, *et al. J. Org. Chem.* [J], 2008, **73**: 2 015 – 2 017

[18] Wang D-Y, Hu X-P, Deng J, *et al. J. Org. Chem.* [J], 2009, **74**: 4 408 – 4 410

[19] Duan Z-C, Hu X-P, Zhang C, *et al. J. Org. Chem.* [J], 2010, **75**: 8 319 – 8 321

[20] Schenck T G, Downes J M, Milne C R C, *et al. Inorg. Chem.* [J], 1985, **24**: 2 334 – 2 337

[21] Achiwa K, Soga T. *Tetrahedron Lett.* [J], 1978, **19**: 1 119 – 1 120

Rh-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of β-(Acylamino)acrylates with BoPhoz-type Ligands

ZENG Pei-wei[1], DENG Jun[2], CAO Zhong[1], ZHENG Zhuo[2], HU Xiang-ping[2*]

(1. *School of Chemistry and Biological Engineering, Changsha University of Science and Technology, Changsha* 410004, *China*;

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

Abstract: A series of BoPhoz-type phosphine-aminophosphine ligands were employed in the Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation of β-(acylamino)acrylates. The results indicated that the structure of BoPhoz-type ligands has a significant influence on this hydrogenation, and ligand **3c** bearing bis[(3, 5-difluoro)phenyl]phosphinoamino moiety and bis[(3, 5-dimethyl)phenyl]- phosphino moiety showed the best enantioselectivity. Under the optimal conditions, a variety of β-(acylamino)acrylates were hydrogenated in enantioselectivities of up to 81% ee.

Key words: phosphine-aminophosphine ligands; rhodium; hydrogenation; asymmetric catalysis; β-(acylamino)acrylate