

D-甘露醇衍生的手性亚磷酸酯配体：合成及应用于铑催化 α -脱氢氨基酸酯不对称氢化

苗晓^{1,2}, 李海峰¹, 逢增波^{1,2}, 王来来^{1,*}, 金媛

(1. 中国科学院兰州化学物理研究所 羰基合成与选择氧化国家重点实验室, 甘肃 兰州 730000;

2. 中国科学院大学, 北京 100039)

摘要: 以1,2:5,6-双亚环己基-D-甘露醇为手性骨架, 合成含有联苯基团的新型手性 *tropos* 配体; 分别以1,2:5,6-双异丙叉-D-甘露醇和1,2:5,6-双亚环己基-D-甘露醇为原料, 合成系列双齿亚磷酸酯配体, 将这些配体应用于铑催化 α -乙酰氨基肉桂酸甲酯 **5a** 和 α -苯酰氨基肉桂酸甲酯 **5b** 氢化反应中, 考察配体结构, 溶剂, 底物/催化剂的摩尔比对反应对映选择性的影响, 优化了反应条件; 在底物是 α -乙酰胺基肉桂酸甲酯时, 配体的双异丙叉骨架与 (*R*)-联萘部分是匹配组合, 反应对映选择性高达 93.5%。在优化的反应条件下, 尝试七个苯环含不同取代基团的底物, 无论供电子基团在芳环的邻位还是对位, 其氢化产物的对映选择性均高于相应位置为吸电子基团的。

关键词: 双齿亚磷酸酯; 铑配合物; α -脱氢氨基酸酯; 不对称氢化反应

中图分类号: O643.32

文献标志码: A

光学活性 α -氨基酸具有重要的生物活性和独特的生理作用。它是抗生素等药物、农药及食品添加剂的重要前体, 有着广泛的应用。过渡金属配合物催化的不对称氢化反应是合成手性化合物的重要方法^[1-8], 目前一些过程已规模化应用于制备手性药物及其中间体。手性亚磷酸酯配体的合成通常以醇为原料, 具有合成步骤少, 固体状态对空气稳定性好等特点, Rh/手性亚磷酸酯配体配合物在不对称氢化中表现出高活性和高对映选择性^[9-15]。碳水化合物诸如甘露醇来源广泛, 光学纯度高, 具有天然手性结构的碳骨架, 和可进行多重化学修饰的功能基团。通过化学修饰易于获得特定结构的化合物, 因此作为重要的手性单元被广泛用于手性配体的合成^[16-18]。1999年, Reetz等^[19]首次报道具有双脱水 D-甘露醇骨架的手性双齿亚磷酸酯配体(图1), 其在铑催化的不对称氢化中表现出高的对映选择性。2004年, Zheng等^[20]又报道以 D-甘露醇衍生的手性二醇为反应物, 经3步反应得到配体(图1)。该配体的铑配合物催化 α -脱氢氨基酸酯不对称氢化, ee 值可达到 98%; 用于催化烯胺和衣康酸二甲酯的氢化, ee 值高于 99%。

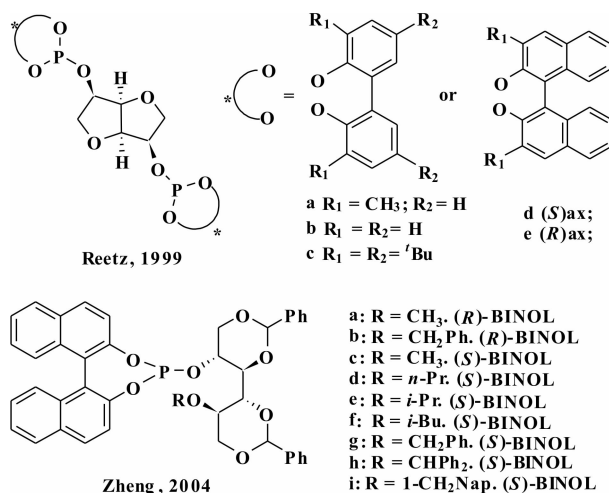


图1 部分 D-甘露醇衍生的手性亚磷酸酯配体

Fig. 1 Some chiral phosphite ligands derived from dianhydro-D-mannitol

我们分别以1,2:5,6-双异丙叉-D-甘露醇、1,2:5,6-双亚环己基-D-甘露醇为手性骨架, 合成双齿亚磷酸酯配体 **1a-1b** 和 **2a-2b**(图2), 成功将这些配体用于铜催化有机锌对环状烯酮的不对称1,4-共轭加成^[21], 和铑催化衣康酸二甲酯的不对称氢

收稿日期: 2014-06-26; 修回日期: 2014-09-10.

基金项目: 国家自然科学基金(No. 20673130, 20773147, 21073211, 21174155).

作者简介: 苗晓(1988-), 女, 硕士.

* 通讯联系人, E-mail: wll@liep.cas.cn.

化^[22], 结果表明甘露醇骨架和联萘基团之间存在协同效应, 在一定程度上影响反应的对映选择性.

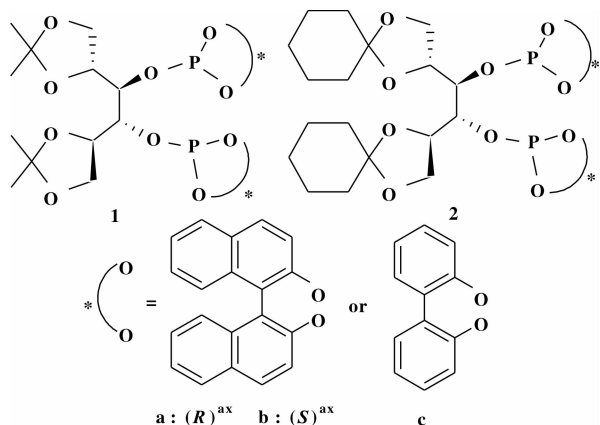


图 2 甘露醇衍生的手性双齿亚磷酸酯配体

Fig. 2 The chiral diphosphite ligands derived from D-mannitol

在手性亚磷酸酯配体合成过程中, 2, 2'-联苯酚与手性 1, 1'-联-2-萘酚比较, 价格较低, 2, 2'-联苯酚已经取代手性 1, 1'-联-2-萘酚, 用于手性亚磷酸酯配体合成. 尽管联苯基团没有手性, 然而由于配体结构中别的手性单元诱导, 形成阻转异构的非对映体, 一些含有联苯基团的亚磷酸酯配体在烯烃的不对称氢化中显示高催化活性和对映选择性^[23-24]. 因此, 在配体 **1a-1b** 和 **2a-2b** 合成工作的基础上, 我们以甘露醇为手性骨架, 合成含有联苯基团的手性双齿亚磷酸酯配体 **1c**^[25] 和新型双齿配体 **2c**. 为了拓展烯烃底物范围, 我们合成 α -乙酰氨基肉桂酸甲酯 **5a** 和 α -苯酰氨基肉桂酸甲酯 **5b** 等含不同取代基的底物**5c-5i**, 将上述配体应用于

铑催化的这些底物的催化氢化中, 结果发现, 在优化的条件下, 采用配体 **1a**/Rh(I) 为催化剂, 对于 α -脱氢氨基酸酯衍生物的不对称氢化, 可以获得 63.1% ~ 85.6% 的对映选择性. 该类催化剂为天然或非天然手性 α -氨基酸的合成提供了一种简便、有效的方法.

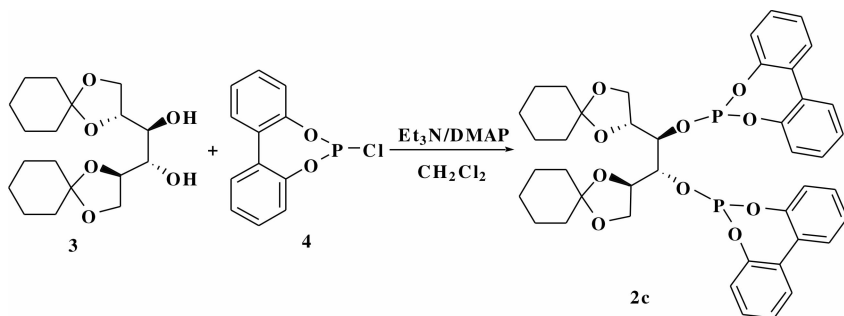
1 实验部分

1.1 仪器和试剂

熔点仪: X-4 数字显示显微熔点测定仪; 旋光仪: PerkinElmer, Model 341 LC; 核磁共振仪: Bruker AM 400 M; 高分辨质谱仪: Bruker Daltonics micr OTOF-Q II; 气相色谱仪: 英麟 Acme 6100, 色谱柱为 Chiralsil-L-Val 柱(25 m $\times$ 0.25 mm I. D. $\times$ 0.25 μ m film thickness); 石油醚, 乙酸乙酯, 甲苯, 四氢呋喃, 甲醇, 二氯甲烷, 丙酮, 西陇化工有限公司; 甲苯和四氢呋喃均用金属钠/二苯甲酮回流, 氮气氛下蒸馏; 二氯甲烷用 CaH_2 回流, 氮气氛下蒸馏; 甲醇用镁条/碘回流, 氮气氛下蒸馏; 丙酮用高锰酸钾回流, 再用无水碳酸钾干燥后蒸馏; [Rh(COD)₂] BF_4 按文献^[26]方法制备; α -脱氢氨基酸甲酯等底物按文献^[27-31]方法制备.

1.2 手性亚磷酸酯配体 **1a-1c** 和 **2a-2c** 的合成

配体 **1a-1c** 和 **2a-2b**(图 2) 的合成参考我们前期研究工作^[21], 通过 D-甘露醇衍生物和联芳基亚磷酰氯一锅法即可简单方便合成光学纯配体 **1a-1c** 和 **2a-2b**. 新型手性 *tropos* 配体 **2c** 的具体合成步骤如下:



1) 亚磷酰氯 4 的合成

在 N_2 气氛下, 向 100 mL Schlenk 瓶中加入 279.3 mg 2,2'-联苯酚, 用甲苯(5 mL $\times$ 3)共沸除水 3 次, 加入 10 mL 甲苯搅拌溶解, 然后缓慢滴加新蒸的 PCl_3 (3.8 mL), 反应在 110 $^\circ\text{C}$ 回流 3 h, 经薄层层析(TLC)检测联苯酚反应完全, 在真空下抽干溶剂和过量的 PCl_3 , 得到黄色油状物. 然后向此

黄色油状物中加入甲苯(10 mL), 真空抽除甲苯, 重复操作 3 次, 以便除尽过量的 PCl_3 , 再转移至另一 Schlenk 瓶中, 真空干燥, 产物为黄色粘稠物, 将其保存于充满氮气的 Schlenk 瓶中, 未经纯化直接用于后续配体的合成. ^{31}P NMR: δ 180.17 ppm.

2) 1,2:5,6-di-*O*-cyclohexylidene-3,4-bis[1,1'-biphenyl-2,2'-diyl]phosphite-D-mannitol(**2c**) 配体的

合成

称 1,2:5,6-双亚环己基-D-甘露醇 **3** (206 mg, 0.6 mmol) 和 4-二甲氨基吡啶 DMAP (14.6 mg, 0.12 mmol) 于 100 mL 的 Schlenk 瓶中, 真空干燥约 4 h, 于 5 mL 二氯甲烷中溶解后, 置于 -15 °C 冰盐浴, 向其中加入溶有手性亚磷酸氯 **4** (376.8 mg, 1.5 mmol) 的 5 mL 二氯甲烷溶液, 搅拌均匀后, 缓慢滴加三乙胺 0.34 mL, 并保持 -15 °C 反应 0.5 h, 然后在室温下反应 1 h, 减压抽干溶剂, 加入 15 mL 甲苯充分搅拌, 过滤, 母液浓缩, 柱层析分离, 得到配体 **2c**, 241 mg, 收率 52.2%. Mp. 53 ~ 55 °C; $[\alpha]_D^{20} = +4.4$ (*c* 0.32, CH₂Cl₂); ³¹P NMR (161 MHz, CDCl₃): δ 152.51; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.36-1.45 (m, 5H), 1.59-1.71 (m, 15H), 4.03 (dd, *J* = 5.4, 8.7 Hz, 2H), 4.10 (dd, *J* = 6.2, 8.7 Hz, 2H), 4.40 (dd, *J* = 6.0, 12.7 Hz, 2H), 4.63 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.14-7.18 (m, 3H), 7.22-7.28 (m, 6H), 7.32 (td, *J* = 1.8, 7.7 Hz, 3H), 7.41-7.46 (m, 4H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 23.8, 24.0, 25.2, 29.7, 34.6, 36.4, 66.5, 73.9, 75.8, 110.3, 122.1, 125.1, 128.2, 129.0, 129.1, 129.8, 137.9, 149.1, 149.2. ESI-MS: 793.2 (*m/z* + Na).

1.3 α-脱氢氨基酸酯衍生物的不对称氢化

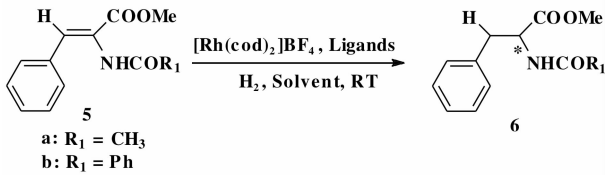
在充满氩气的手套箱内, 将 [Rh(COD)₂]BF₄ (1.01 mg, 0.0025 mmol) 和手性配体 (0.0025 × 1.1 mmol) 加入 10 mL 的反应管中, 在室温下加入无水二氯甲烷 2 mL 搅拌配合 1 h, 将其转移到含有脱氢氨基酸甲酯的干燥玻璃衬管中, 搅拌溶解. 然后将装有反应混合物的衬管放入不锈钢反应釜中, 经氮气置换两次, 氢气置换 3 次后充入氢气至设定压力. 在室温下搅拌反应 15 h, 放气, 过短硅胶柱滤除催化剂. 氢化产物经 GC-MS 测定转化率, GC 测对映选择性.

2 结果与讨论

2.1 配体筛选

以 [Rh(COD)₂]BF₄ 为催化剂前体, 在 3 MPa 氢气压力下, 选用二氯甲烷为溶剂, 将手性磷配体 **1-2** 应用于 α-乙酰氨基肉桂酸甲酯 **5a** 和 α-苯酰氨基肉桂酸甲酯 **5b** 的不对称氢化中, 结果列于表 1 中. 结果表明, 在设定的反应时间里, 转化率几乎

表 1 配体结构对 α-脱氢氨基酸酯氢化对映选择性的影响
Table 1 Effect of ligand structure on the enantioselectivity for the hydrogenation of α-dehydroamino acid esters



Entry	Substrate	Ligands	Conv. ^a /%	ee ^b /%(conf.)
1	5a	1a	>99.9	85.6(<i>S</i>)
2	5a	1b	>99.9	71.9(<i>R</i>)
3	5a	1c	>99.9	61.4(<i>R</i>)
4	5a	2a	>99.9	43.6(<i>R</i>)
5	5a	2b	>99.9	38.8(<i>S</i>)
6	5a	2c	>99.9	64.6(<i>R</i>)
7	5b	1a	>99.9	74.5(<i>S</i>)
8	5b	1b	>99.9	69.0(<i>R</i>)
9	5b	1c	>99.9	67.5(<i>R</i>)
10	5b	2a	>99.9	54.8(<i>R</i>)
11	5b	2b	>99.9	47.5(<i>S</i>)
12	5b	2c	>99.9	69.1(<i>R</i>)

Reaction: [Rh(cod)₂]BF₄ 0.0025 mmol, ligand/Rh = 1.1, substrate/Rh = 100, *P*(H₂) = 3 MPa, CH₂Cl₂ 2 mL, RT, 15 h.
a. The conversions were determined by GC-MS.
b. The data on enantiomeric excess were measured by GC with Chiralsil-L-Val column (25 m × 0.25 mm × 0.25 μm film thickness). The absolute configuration of the products was determined by comparison with authentic sample.

都大于 99.9%. 含有 1,2:5,6-双异丙叉-D-甘露醇骨架的配体 **1a** 对 α-乙酰氨基肉桂酸甲酯 **5a** 的氢化反应的对映选择性达 85.6% (*S*) (entry 1). 当使用含(*S*)-联萘基团的配体 **1b** 时, 氢化反应的对映选择性有所降低, 为 71.9% (*R*) (entry 2). 配体 **1c** 是用联苯基团替换了配体 **1a** 的联萘部分, 对映选择性显著降低, 给出 61.4% (*R*) (entry 3). 但使用含 1,2:5,6-双亚环己基-D-甘露醇骨架的配体 **2a** 和 **2b** 时, 获得中等的对映选择性 (entries 4 and 5), 分别为 43.6% (*R*) ee 和 38.8% (*S*) ee, 相应氢化产物的构型分别与配体 **1a** 和 **1b** 的产物相反, 产物构型出现如此现象, 可能是由于甘露醇手性骨架略有不同所造成的, 而含有联苯基团的配体 **2c** 给出 64.6% (*R*) ee (entry 6). 将这些配体用于底物 **5b** 的不对称氢化, 配体 **1a** 取得 74.5% ee

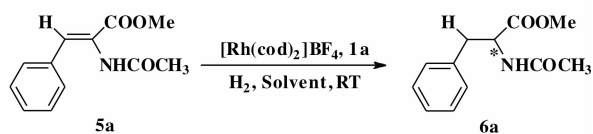
(*S*) (entry 7), 而具有(*S*)-联萘基团的配体 **1b** 诱导能力低于 **1a**, 69.0% (*R*) ee (entry 8). 具有 1,2:5,6-双亚环己基-D-甘露醇骨架的配体 **2a** 和 **2b** 分别给出 54.8% (*R*) 和 47.5% (*S*) 的对映选择性 (entries 10 and 11), 含有联苯基团的配体 **2c** 获得 69.1% (*R*) ee (entry 12 vers 9). 从上述结果不难看出: 配体 **1a** 的手性骨架与(*R*)-联萘基团是匹配组合; 与配体 **2** 相比, 配体 **1** 显示出更高的立体诱导能力; 配体 **1a** 和 **1b** 以及配体 **2a** 和 **2b** 的联萘酚构型决定了产物的构型, 而对于配体 **1c** 和 **2c**, 氢化产物构型主要取决于配体中甘露醇骨架的构型.

2.2 反应条件对氢化反应的影响

采用配体 **1a**, 考察了不同反应条件对于 α -乙酰氨基肉桂酸甲酯 **5a** 不对称催化氢化的影响, 结果列于表 2 中. 研究发现不同溶剂对反应的对映选择性影响较大. 以二氯甲烷为溶剂时, 氢化反应的 ee 值为 85.6% (entry 1), 当选择甲醇和丙酮为溶剂时, 反应的对映选择性有所降低, 分别为 56% 和 67.2% (entries 2 and 3), 而当选用四氢呋喃(entry 4)为溶剂时, 反应却没有发生, 这主要是由于催化剂在其中的溶解性不好所致. 同时, 我们考察了底

表 2 反应条件对 α -乙酰氨基肉桂酸甲酯 **5a** 不对称氢化的影响

Table 2 Effect of reaction conditions on the hydrogenation of compound **5a**



Entry	Sub./Rh.	Solvent	Conv. ^a (%)	ee(%)/(conf.) ^b
1	100	CH ₂ Cl ₂	>99.9	85.6(<i>S</i>)
2	100	MeOH	80	56(<i>S</i>)
3	100	Acetone	>99.9	67.2(<i>S</i>)
4	100	THF	nd	nd
5	50	CH ₂ Cl ₂	>99.9	93.5(<i>S</i>)
6	500	CH ₂ Cl ₂	>99.9	75.5(<i>S</i>)

Reaction conditions: [Rh(cod)₂]₂BF₄ 0.0025 mmol, ligand/Rh = 1.1, *P*(H₂) = 3 MPa, solvent 2 mL, room temperature, 15 h.

a. Determined by GC-MS;

b. Determined by GC with Chiralsil-L-Val column (25 m × 0.25 mm I. D. × 0.25 μm film thickness), and the absolute configuration of the product was determined by comparison with authentic sample.

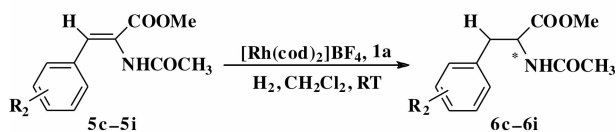
物与催化剂的比率对于催化氢化的对映选择性的影响. 我们发现, 将反应底物与催化剂的比率提高到 500, 催化氢化反应的对映选择性略有降低, 约为 75.5% (entry 6). 当反应底物与催化剂的比率降为 50 时, 催化氢化反应显示出高对映选择性, ee 值可达 93.5% (entry 5).

2.3 反应底物的拓展

在优化的反应条件下, 考察配体 **1a** 对各种取代的 α -脱氢氨基酸酯 **5c-5i** 的催化性能, 结果列于表 3. 结果表明, α -脱氢氨基酸酯苯环上取代基电子效应对反应对映选择性产生一定影响. 2-位氯原子取代的底物 **5c** 的氢化取得 64.9% ee, 对于 2-位甲氧基取代的底物 **5g**, 氢化反应对映选择性有所提高, 达到了 74.9% (entries 5 vers 1). 4-位吸电子取代的底物 **5d-5f**, 反应的对映选择性分别为 67.4%、63.1% 和 66.8% (entries 2-4), 而 4-位供电子取代的底物 **5h** 和 **5i**, 获得好的对映选择性, 分别为 75.0% 和 76.8% (entries 6, 7). 总之, 在芳环的邻位和对位含有供电子取代基团底物的氢化产物的对映选择性均高于相应位置为吸电子取代基团的底物, 这与 Zheng 等^[20]报道的结果一致.

表 3 α -脱氢氨基酸酯衍生物的不对称氢化

Table 3 Asymmetric hydrogenation of α -dehydroamino acid esters



Entry	Substrate	Conv. ^a (%)	ee(%)/(conf.) ^b
1	R ₂ = 2-Cl (5c)	>99.9	64.9(<i>S</i>)
2	R ₂ = 4-Cl (5d)	>99.9	67.4(<i>S</i>)
3	R ₂ = 4-F (5e)	>99.9	63.1(<i>S</i>)
4	R ₂ = 4-Br (5f)	>99.9	66.8(<i>S</i>)
5	R ₂ = 2-OMe (5g)	>99.9	74.9(<i>S</i>)
6	R ₂ = 4-OMe (5h)	>99.9	75.0(<i>S</i>)
7	R ₂ = 4-Me (5i)	>99.9	76.8(<i>S</i>)

Reaction conditions: [Rh(cod)₂]₂BF₄ 0.0025 mmol, ligand/Rh = 1.1, substrate/Rh = 100, *P*(H₂) = 3 MPa, CH₂Cl₂ 2 mL, room temperature, 15 h.

a. Determined by GC-MS;

b. Determined by GC with Chiralsil-L-Val column (25 m × 0.25 mm I. D. × 0.25 μm film thickness), and the absolute configuration of the product was determined by comparison with authentic sample.

3 结论

合成基于甘露醇骨架的新型 *tropos* 配体, 以及甘露醇和 1,1'-联-2-萘酚为原料制备的双齿亚磷酸酯配体, 将这些配体应用于铑催化 α -脱氢氨基酸酯衍生物的不对称氢化中, 发展了一个新的催化体系. 催化剂均表现出高催化活性, 反应获得中等到好的对映选择性. 具有异丙叉甘露醇骨架的配体显示出更好的立体诱导能力; 配体 **1a** 的手性骨架与 (*R*)-联萘基团之间的匹配组合是获得高对映选择性的关键因素; 配体的联萘酚构型决定产物的构型, 而 *tropos* 配体的甘露醇骨架直接决定其氢化产物的构型.

参考文献:

- [1] a. Tang W J, Zhang X M. New chiral phosphorus ligands for enantioselective hydrogenation [J]. *Chem Rev*, 2003, **103**: 3029–3070.
b. Zhou Ya(周亚), Zhang Jing(张劲), Liu Yan-lin(刘艳玲), *et al.* The graft of chiral amino alcohol onto poly(menthyl vinyl ketone) and their asymmetric induction in the Henry reaction[J]. *J Mol Catal(China)* (分子催化), 2013, **27**(6): 493–501.
c. Wang Li-ninbg(王黎明), Chang Sheng(昌盛), Jin Ying(金瑛). Cinchona alkaloid derivatives catalyzed asymmetric aza-friedel-crafts reaction of β -naphthol with tosylamines[J]. *J Mol Catal(China)* (分子催化), 2013, **27**(6): 502–506.
- [2] a. Aghmiz M, Aghmiz A, Díaz Y, *et al.* C_2 -symmetric diphosphinite ligands derived from carbohydrates. The strong influence of remote stereocenters on asymmetric rhodium-catalyzed hydrogenation [J]. *J Org Chem*, 2004, **69**: 7502–7510.
b. Yang Chao-fen(杨朝芬), Yang Jun(杨俊), Zhu Yan-qin(朱艳琴), *et al.* Asymmetric hydrogenation of acetophenone and its derivatives catalyzed by L-proline modified Ir/ γ - Al_2O_3 [J]. *J Mol Catal(China)* (分子催化), 2013, **27**(6): 507–514.
c. Lv Cheng-wei(吕成伟), Wang Shou-feng(王寿峰), Miao Cheng-xia(苗成霞), *et al.* 均相 Salen 类配合物催化不对称氧化反应研究进展[J]. *J Mol Catal(China)* (分子催化), 2012, **26**(4): 376–389.
- [3] a. Duan Zheng-chao(段正超), Wang Lian-zhi(王联芝), Hu Xiang-ping(胡向平), Zheng Zhuo(郑卓). 衍生于手性双二茂铁乙胺的单齿亚磷酸酯配体在不对称催化氢化中的应用[J]. *J Mol Catal(China)* (分子催化), 2012, **26**(4): 328–332.
b. Zhao Shan-shan(赵姗姗), Lu Hua(卢华), Zhang Yue-cheng(张月成), *et al.* Application of D(-)-Dipyrldimethyl tartaric acid amide in the synthesis of esomeprazole through asymmetric oxidation [J]. *J Mol Catal(China)* (分子催化), 2012, **26**(1): 46–51.
c. Jiang He-yan(蒋和雁), Chen Hua(陈华). Asymmetric hydrogenation of aromatic ketones catalyzed by cinchona- and PPh₃-modified Ru/ γ - Al_2O_3 [J]. *J Mol Catal(China)* (分子催化), 2013, **27**(2): 99–106.
d. Ding Hao(丁浩), Gao Bao-jiao(高保娇), Cheng Wei(程伟). Studies on characters of catalytic asymmetric epoxidation of styrene by new polymer-immobilized chiral salen Mn(III) complex[J]. *J Mol Catal(China)* (分子催化), 2013, **27**(2): 115–123.
- [4] a. Castillón S, Claver C, Díaz Y. C_1 and C_2 -symmetric carbohydrate phosphorus ligands in asymmetric catalysis [J]. *Chem Soc Rev*, 2005, **34**: 702–713.
b. Zhang Xue-qin(张学勤), He Nian-zhi(何年志), Xiao Mei-tian(肖美添), *et al.* Asymmetric hydrogenation of ethyl-2-oxo-4-phenylbutyrate on Pt-Ir/ Al_2O_3 catalyst[J]. *J Mol Catal(China)* (分子催化), 2013, **27**(4): 342–348.
c. Xiang Shuang-long(项双龙), Yang Xiao-jun(杨小俊), Zhang Yu-lian(张育莲), *et al.* Preparation and application of coconut shell activated carbon covalently immobilized palladium complexes[J]. *J Mol Catal(China)* (分子催化), 2013, **27**(1): 55–62.
d. Zhang Hong-Ying(张红英), Yan Xue-ming(颜雪明). 功能化 MCM-41 负载双卤氮钯催化剂的制备及其在 Suzuki 偶联中的应用[J]. *J Mol Catal(China)* (分子催化), 2013, **27**(5): 400–405.
- [5] Kurihara K, Yamamoto Y, Miyauro N. A chiral bidentate phosphoramidite (Me-BIPAM) for Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation of α -dehydroamino esters, enamides, and dimethyl itaconate [J]. *Tetrahedron Lett*, 2009, **50**: 3158–3160.
- [6] van Leeuwen P W N M, Kamer P C J, Claver C, Pàmies, *et al.* Phosphite-containing ligands for asymmetric catalysis [J]. *Chem Rev*, 2011, **111**: 2077–2118.
- [7] Coll M, Pàmies O, Dieguez M. Asymmetric Rh-catalyzed hydrogenation using a furanoside phosphite - phosphoramidite and diphosphoramidite ligand library [J]. *Dalton Trans*, 2012, **41**: 3038–3045.
- [8] Hu Juan(胡娟), Wang Dao-yong(王道永), Zheng Zhuo(郑卓), Hu Xiang-ping(胡向平). 苯乙胺衍生的手性膦-亚磷酸酯配体在 Rh-催化 α -烯醇酯磷酸酯

- 的不对称催化氢化中的应用 [J]. *J Mol Catal* (分子催化), 2012, **26**: 487–492.
- [9] Jackson R, Thompson D J. Asymmetric hydrogenation using readily prepared chiral sugar diphosphiniterrhodium complexes [J]. *J Org Chem*, 1978, **159**: C29–C31.
- [10] Lyubimov S E, Safronov A S, Tyutyunov A A, *et al.* Carboranylphosphites as new ligands for Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation [J]. *Russ Chem Bull Int Ed*, 2008, **57**: 345–348.
- [11] Benessere V, Litto R D, De Roma A, Ruffo F. Carbohydrates as building blocks of privileged ligands [J]. *Coord Chem Rev*, 2010, **254**: 390–401.
- [12] Diéguez M, Pàmies O, Ruiz A, *et al.* Carbohydrate derivative ligands in asymmetric catalysis [J]. *Coord Chem Rev*, 2004, **248**: 2165–2192.
- [13] Ionescu G, van der Vlugt J I, Abbenhuis H C L, *et al.* Synthesis and applications of chiral phosphite ligands derived from incompletely condensed silsesquioxane backbones [J]. *Tetra: Asy*, 2005, **16**: 3970–3975.
- [14] Axet M R, Benet-Buchholz J, Claver C, *et al.* New C_2 -symmetric diphosphite ligands derived from carbohydrates: Effect of the remote stereocenters on asymmetric catalysis [J]. *Adv Synth Catal*, 2007, **349**: 1983–1998.
- [15] Lyubimov S E, Zhuraviskii R P, Rozenberg V I, *et al.* First chiral [2. 2] paracyclophane- derived phosphite ligands: synthesis and application in asymmetric reactions [J]. *Russ Chem Bull Int Ed*, 2008, **57**: 137–139.
- [16] Diéguez M, Pàmies O, Claver C. Ligands derived from carbohydrates for asymmetric catalysis [J]. *Chem Rev*, 2004, **104**: 3189–3215.
- [17] Wang L L, Guo R W, Li Y M, *et al.* Rhodium-catalyzed asymmetric hydroformylation of vinylarenes with novel chiral P,N-ligands derived from 1,2;5,6-di-O-cyclohexylidene-d- mannitol [J]. *Tetra: Asy*, 2005, **16**: 3198–3204.
- [18] Boysen M M K. Carbohydrates as synthetic tools in organic chemistry [J]. *Chem Eur J*, 2007, **13**: 8648–8659.
- [19] Reetz M T, Neugebauer T. New Diphosphite Ligands for catalytic asymmetric hydrogenation: The crucial role of conformationally enantiomeric diols [J]. *Angew Chem Int Ed*, 1999, **38**: 179–181.
- [20] 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**: 2355–2361.
- [21] Zhao Q L, Wang L L, Xing A P. Synthesis of novel diphosphite ligands derived from d-mannitol and their application in Cu-catalyzed enantioselective conjugate addition of organozinc to enones [J]. *Tetra: Asy*, 2010, **21**: 2993–2998.
- [22] Zhao Q L, Miao X, Wang L L. Enantioselective hydrogenation of functionalized olefins catalyzed by Rh-chiral bidentatephosphite complexes [J]. *Tetra: Asy*, 2013, **24**: 104–107.
- [23] Diéguez M, Pàmies O, Ruiz A, *et al.* Novel diphosphite derived from D-glucose-furanose provides high regio- and enantioselectivity in Rh-catalysed hydroformylation of vinyl arenes [J]. *Chem Commun*, 2000, **17**: 1607–1608.
- [24] Diéguez M, Ruiz A, Claver C. Tunable furanoside diphosphite ligands. A powerful approach in asymmetric catalysis [J]. *Dalton Trans*, 2003, 2957–2963.
- [25] Buisman G J H, Kamer P C J, van Leeuwen P W N M. Rhodium catalysed asymmetric hydroformylation with chiral diphosphite ligands [J]. *Tetra: Asy*, 1993, **7**: 1625–1634.
- [26] Schenk 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.
- [27] Johnson II E M, Lawton D G. US [P], 20120122792, 2012.
- [28] Blott A H. 9-Acetyanthracene [J]. *Org Synth*, 1950, **30**: 1–2.
- [29] Branko S J, Sarada S, Dustin K A, *et al.* [J]. *Synth Commun*, 2007, **37**: 1709–1714.
- [30] Willans C E, Mulders J M C A, de Vries J G, *et al.* Ligand-free palladium catalysed Heck reaction of methyl 2-acetamido acrylate and aryl bromides as key step in the synthesis of enantiopure substituted phenylalanines [J]. *J Org Chem*, 2003, **68**: 494–497.
- [31] Wagaw S, Rennels R A, Buchwald S L. Palladium-catalyzed coupling of optically active amines with aryl bromides [J]. *J Am Chem Soc*, 1997, **119**: 8451–8458.
- [32] Zhao Yu-jun (赵玉军), Wang You-qing (汪游清), Zhou Yong-gui (周永贵) 二茂铁衍生的手性硫磷配体在铈催化喹啉不对称氢化中的应用 [J]. *Chin J Catal.* (催化学报), 2005, **26**: 737–739.

Chiral Diphosphite Ligands Derived from D-mannitol: Synthesis and Their Application in the Rh-Catalyzed Enantioselective Hydrogenation of α -Dehydroamino Acid Esters

MIAO Xiao^{1,2}, LI Hai-feng¹, PANG Zeng-bo^{1,2}, WANG Lai-lai^{1*}, JIN Yuan

(1. State Key Laboratory for Oxo Synthesis and Selective Oxidation, Lanzhou Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000, China;

2. University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100039, China)

Abstract: A new *tropos* ligand based on the 1,2:5,6-di-*O*-cyclohexylidene-D-mannitol and 2,2'-dihydroxybiphenyl was easily synthesized. And some chiral diphosphite ligands based on D-mannitol derivatives were also prepared. They were all successfully applied to the Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation of methyl (*Z*)-2-acetamidocinnamate (**5a**) and methyl (*Z*)-2-benzoylamidocinnamate (**5b**). The effect of ligand structure, solvent and the ratio of substrate/catalyst on enantioselectivity were examined. The stereochemically matched combination of 1,2:5,6-di-*O*-isopropylidene-D-mannitol and (*R*)-binaphthyl was essential to afford 93.5% ee for the hydrogenation of **5a**. Hydrogenation of α -dehydroamino acid esters with electron-donating substituents on the phenyl ring gave higher enantioselectivity than those with electron-withdrawing substituents, no matter these substituents are at the *ortho* or *para* position of the phenyl ring.

Key words: diphosphites; Rh-complex; α -dehydroamino acid esters; asymmetric hydrogenation

欢迎订阅《分子催化》

《分子催化》是由中国科学院主管、科学出版社出版,由中国科学院兰州化学物理研究所主办的向国内外公开发行的学术刊物. 主要报导有关分子催化方面的最新进展与研究成果. 辟有学术论文、研究简报、研究快报及进展评述等栏目. 内容侧重于络合催化、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. 工业催化过程中均相催化剂、固载化的均相催化剂、固载化的酶催化剂等的活化、失活和再生,以及用于新催化过程的催化剂的优选与表征等方面的稿件,本刊也很欢迎. 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师生. 欢迎相关专业人员投稿.

本刊为双月刊,每逢双月末出版,大16开本,约16万字,每册定价25.00元.

本刊为国内外公开发行. 中国标准刊号: ISSN 1001-3555/CN 62-1039/06. 邮发代号: 54-69. E-mail 信箱: FZCH@licp.cas.cn 网址: www.jmcchina.org 通过兰州市邮局发行. 亦可向本刊编辑部直接函购.

本部地址: 甘肃兰州市中国科学院兰州化学物理研究所《分子催化》编辑部

邮政编码: 730000; 电话: (0931) 4968226; 传真: (0931) 8277088.