

[研究简报]

手性螺环单磷配体在不对称氢甲酰化反应中的应用

樊保敏¹, 谢建华², 周章涛², 张齐², 涂永强¹, 周其林²

(1. 兰州大学化学化工学院, 功能有机分子化学国家重点实验室, 兰州 730000;

2. 南开大学元素有机化学研究所, 元素有机化学国家重点实验室, 天津 300071)

关键词 氢甲酰化; 不对称催化; 单磷配体; 铑

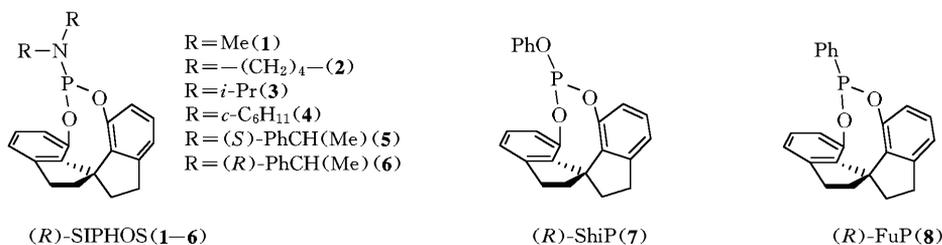
中图分类号 O62; O643

文献标识码 A

文章编号 0251-0790(2006)10-1894-03

不对称氢甲酰化反应是在手性催化剂作用下, 烯烃化合物同二氧化碳和氢气反应生成光学活性的支链醛的过程, 反应的原子经济性为 100%。由于光学活性的支链醛在制药、液晶材料、精细化工品等领域具有广泛的应用^[1,2], 不对称氢甲酰化反应一直是基础研究和工业应用研究的热门领域。但是, 自从 1972 年不对称氢甲酰化反应被首次报道^[3,4]以后, 在很长一段时间内研究进展较为缓慢。其困难在于该反应对化学选择性(氢甲酰化/氢化)、区域选择性(支链醛/直链醛)和对映选择性(*e* 值)等三个方面都有较高的要求。为了在这三个方面同时获得高选择性, 很多科研小组采取了各种手段, 其中最为主要的是寻找各种有效的手性配体。迄今为止, 已有各式各样的手性双齿磷配体被应用于不对称氢甲酰化反应^[5], 其中有一些已获得了很大的成功^[6,7]。相比较, 手性单磷配体在不对称氢甲酰化反应中的应用研究较少。唯一的例子是 Ojima 小组报道的手性联苯亚磷酸酰胺类配体在丙烯腈化合物的氢甲酰化反应中具有较好的选择性^[8]。

手性单磷配体由于其合成方便、选择性好等特点, 最近被重新认识, 并且在不对称催化氢化等反应中表现出巨大的应用前景。在过去的几年里, 我们研究小组曾设计并合成了一系列具有螺二氢茚骨架的亚磷酸酰胺酯、亚磷酸酯、亚磷酸酯等手性螺环单磷配体(见 Scheme 1), 并将其应用于不对称氢化反应^[9,10]、1,4 加成反应^[11]、分子内 Pauson-Khand 反应^[12]、格氏试剂的开环反应^[13]以及烯丙基取代反应^[14]等不对称反应当中, 获得了较好的手性控制。为了进一步拓展这些手性配体在不对称反应中的应用范围, 本文研究了手性螺环单磷配体在铑催化苯乙烯衍生物的氢甲酰化反应中的选择性。



Scheme 1 Chiral monodentate spirophosphorus ligands

1 实验部分

1.1 试剂与仪器 Rh(acac)(CO)₂ 购自 Fluka 试剂公司, 直接使用; 手性螺环亚磷酸酰胺酯、亚磷酸酯、亚磷酸酯配体按文献 [10, 11, 14] 方法合成; H₂ 气纯度为 99.999% (信息产业部第 46 电子研究所); CO 气体纯度为 99.97% (北京马尔蒂科技有限公司); 苯乙烯为分析纯, 使用前重蒸; 其它芳基烯烃购自 Aldrich 试剂公司并直接使用, 所有溶剂在使用前均按标准方法处理。反应区域选择性与产物

收稿日期: 2005-09-27.

基金项目: 国家自然科学基金 (批准号: 20532010) 资助.

联系人简介: 周其林 (1957 年出生), 男, 博士, 教授, 博士生导师, 从事不对称合成和手性药物研究.

E-mail: qlzhou@nankai.edu.cn

的 e_e 值测定使用 Agilent 6890N 型气相色谱仪, SUPELCO 公司的 BETA DEXTM 225 (30 m \times 0.25 mm \times 0.25 μ m), BETA DEXTM 120 (30 m \times 0.25 mm \times 0.25 μ m) 手性气相色谱柱, 反应收率采用内标法测定.

1.2 氢甲酰化反应 将 Rh(acac)(CO)₂ (2.0 mg, 7.8×10^{-3} mmol)、手性单磷配体 (23.4×10^{-3} mmol) 和 0.4 mL 溶剂加到反应管中, 将反应管放入高压反应釜内. 用 CO 置换釜内气体 3 次, 通入 CO/H₂ (体积比 1:1) 合成气至 1.2 MPa 将体系于 50 °C 搅拌活化 10 h 后, 降至室温, 放出釜内气体, 加入苯乙烯 (0.17 mL, 1.6 mmol) 和 0.4 mL 溶剂. 再次通入 CO/H₂ 合成气至 3.0 MPa, 并在室温下反应至压力不再下降 (约 24 h). 加入内标 (正十三烷), 滤除反应液中的催化剂后进行气相色谱分析.

2 结果与讨论

以苯乙烯为标准底物, 选用氢甲酰化反应中最常用的 Rh(acac)(CO)₂ 为催化剂前体^[6,7,8], 在以 THF 为溶剂、CO/H₂ 初始压力为 1.2 MPa、油浴温度为 40 °C 的条件下对亚磷酸酰胺酯 1、亚磷酸酯 7 和亚膦酸酯 8 三类螺环手性单磷配体进行了筛选 (表 1). 虽然这三类配体都能使反应进行, 但是只有 SIPHO 配体 1 给出较高的区域选择性和对映选择性以及较高的产率. 对 SIPHOS 类配体的结构进行进一步优化发现, 当配体中氮原子上的取代基由甲基改变为异丙基时, 产物的 e_e 值由 20% 增加至 35%. 进一步增大氮原子上的取代基时, 反应产物的 e_e 值又开始下降. 因此, 选择氮原子上取代基体积适中的 SIPHOS-*i*-Pr(3) 配体进一步对铑催化苯乙烯氢甲酰化反应进行研究.

Table 1 Comparison of chiral ligands in the hydroformylation reaction^a

| $\text{Ph-CH=CH}_2 + \text{CO/H}_2 \xrightarrow{\text{Rh(acac)(CO)}_2/\text{Ligand}} \begin{matrix} \text{CHO} \\ \\ \text{Ph-CH-CH}_2 \\ \text{Branched (B)} \end{matrix} + \begin{matrix} \text{CHO} \\ \\ \text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2 \\ \text{Linear (L)} \end{matrix}$ | | | | | | | | | | | |
|--|--------|------------------------|--------------|--------------|--------------------------|-------|--------|------------------------|--------------|--------------|--------------------------|
| Entry | Ligand | Yield (%) ^b | <i>n</i> (B) | <i>n</i> (L) | e_e (%) ^{c,d} | Entry | Ligand | Yield (%) ^b | <i>n</i> (B) | <i>n</i> (L) | e_e (%) ^{c,d} |
| 1 | 1 | 82 | 92 | 8 | 20 | 5 | 3 | 87 | 93 | 7 | 35 |
| 2 | 7 | 96 | 82 | 18 | 8 | 6 | 4 | 93 | 94 | 6 | 30 |
| 3 | 8 | 13 | 91 | 9 | 4 | 7 | 5 | 9 | 90 | 10 | 0 |
| 4 | 2 | 46 | 81 | 19 | 10 | 8 | 6 | 91 | 89 | 11 | 8 |

^a Styrene/Rh(acac)(CO)₂/ligand molar ratio is 200:1:3, volume ratio of CO to H₂ is 1:1, 1.2 MPa, THF, 40 °C, 12 h; ^b determined by GC analysis using tridecane as the internal standard; ^c determined by GC analysis with a chiral capillary column (BETA DEXTM 225); ^d the configuration of the products was assigned as *R* by comparison of the optical rotation with the data in literature

以化合物 3 为配体, 进一步优化反应条件 (表 2). 对溶剂的筛选结果表明, 溶剂对反应的区域选择性影响并不大, 各种溶剂中得到的产物支链醛/直链醛的摩尔比都在 94:6 至 93:7 之间. 溶剂对反应的对映选择性影响也较小, 产物的 e_e 值为 29% ~ 35%. 受溶剂影响较大的是催化剂的活性, 在配位能力较强的溶剂中, 如 THF、乙醚和二氧六环, 甲酰化产物的收率很高; 在芳香性的甲苯溶剂中, 反应也可以很好地进行; 但在二氯甲烷和二氯乙烷等弱配位溶剂中, 以及螯合型溶剂乙二醇二甲醚中, 产物的收率较低. 综合各种因素, 二氧六环是最佳反应溶剂. 通过研究合成气压力对反应的影响, 发现当合成气压力从 1.2 MPa 上升到 3.0 MPa 时, 产物的 e_e 值从 35% 上升至 40%. 进一步将合成气压力提高至 6.0 MPa 时, 反应的区域选择性和对映选择性基本保持不变. 由温度实验发现, 反应不仅可以在室温下进行, 而且此时反应的区域选择性、对映选择性和甲酰化产物的收率等都达到最高. 因此, 最佳反应条件为以 SIPHOS-*i*-Pr 为配体, 二氧六环为溶剂, 合成气压力为 3.0 MPa, 反应温度为室温.

在上述反应条件下, 对各种取代苯乙烯的氢甲酰化反应进行了考察 (表 3). 结果表明, 对绝大多数

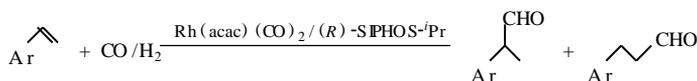
Table 2 Optimization of the reaction conditions^a

| Entry | Solvent | $p(\text{CO/H}_2) / \text{MPa}^b$ | Temp. / °C | Yield (%) | <i>n</i> (B) | <i>n</i> (L) | e_e (%) |
|-----------------|---------------------------------|-----------------------------------|------------|-----------|--------------|--------------|-----------|
| 1 | THF | 1.2 | 40 | 87 | 93 | 7 | 35 |
| 2 | Et ₂ O | 1.2 | 40 | 91 | 93 | 7 | 29 |
| 3 | CH ₂ Cl ₂ | 1.2 | 40 | 66 | 94 | 6 | 31 |
| 4 | Toluene | 1.2 | 40 | 96 | 94 | 6 | 32 |
| 5 | DME | 1.2 | 40 | 51 | 93 | 7 | 29 |
| 6 | DCE | 1.2 | 40 | 22 | 94 | 6 | 30 |
| 7 | Dioxane | 1.2 | 40 | 98 | 94 | 6 | 35 |
| 8 | Dioxane | 3.0 | 40 | 90 | 95 | 5 | 40 |
| 9 | Dioxane | 3.0 | 60 | 96 | 92 | 8 | 31 |
| 10 ^c | Dioxane | 3.0 | r t | 99 | 96 | 4 | 41 |
| 11 | Dioxane | 6.0 | 40 | 94 | 95 | 5 | 39 |

^a $n(\text{Styrene}) : n[\text{Rh(acac)(CO)}_2] : n[(R)\text{-SIPHOS-}i\text{-Pr}] = 200 : 1 : 3$, 12 h; ^b $n(\text{CO})/n(\text{H}_2) = 1 : 1$; ^c 24 h

数苯乙烯衍生物,反应的产率都很高.取代基位阻对反应的对映选择性影响较大,对位取代时,产物的 e_e 值较高,其中对甲氧基苯乙烯反应的对映选择性最高, e_e 值达到 44%;邻位取代时,产物的 e_e 值最低.底物上有吸电子取代基时反应活性较低,特别是对三氟甲基苯乙烯,反应需要 72 h 才能完成,而且对映选择性也只有 17%.在同样条件下,2-萘乙烯也可以发生氢甲酰化反应,并且反应的产率和区域选择性都很好,但是对映选择性较低, e_e 值只有 15%.

Table 3 Asymmetric hydroformylation of styrene derivatives



| Entry | Ar | t/h | Yield (%) | $n(\text{B})$ | $n(\text{L})$ | e_e (%) | Entry | Ar | t/h | Yield (%) | $n(\text{B})$ | $n(\text{L})$ | e_e (%) |
|-------|------------------------------|-----|-----------|---------------|---------------|-----------|-------|-----------------|-----|-----------|---------------|---------------|-----------|
| 1 | Ph | 24 | 99 | 96 | 4 | 41 | 7 | <i>m</i> -MePh | 36 | 91 | 95 | 5 | 36 |
| 2 | <i>p</i> -MePh | 24 | 88 | 95 | 5 | 43 | 8 | <i>m</i> -MeOPh | 24 | 92 | 95 | 5 | 37 |
| 3 | <i>p</i> -MeOPh | 24 | 95 | 94 | 6 | 44 | 9 | <i>m</i> -ClPh | 48 | 96 | 97 | 3 | 24 |
| 4 | <i>p</i> -ClPh | 24 | 82 | 97 | 3 | 41 | 10 | <i>o</i> -MeOPh | 24 | 88 | 90 | 10 | 14 |
| 5 | <i>p</i> -BrPh | 36 | 70 | 97 | 3 | 33 | 11 | <i>o</i> -ClPh | 36 | 97 | 93 | 7 | 23 |
| 6 | <i>p</i> -CF ₃ Ph | 72 | 97 | 97 | 3 | 17 | 12 | 2-Naphthyl | 48 | 96 | 97 | 3 | 15 |

参 考 文 献

- [1] Gladiali S., Bayon J. C., Claver C. Tetrahedron: Asymmetry[J], 1995, 6(7): 1453—1474
- [2] Consiglio G.; Ed. Ojima I. Catalytic Asymmetric Synthesis[M], New York: VCH Publishers, 1993: 273—302
- [3] Tanaka M., Watanabe Y., Mitsudo T. A. *et al.* Chem. Lett [J], 1972: 483—485
- [4] Ogata I., Ikeda Y. Chem. Lett [J], 1972: 487—488
- [5] Breit B., Seiche W. Synthesis[J], 2001: 1—36
- [6] Nozaki K., Sakai N., Nanno T. *et al.* J. Am. Chem. Soc [J], 1997, 119: 4413—4423
- [7] Breeden S., Cole-Hamilton D. J., Foster D. F. *et al.* Angew. Chem. Int. Ed [J], 2000, 39(22): 4106—4108
- [8] Hua Z. H., Vassar V. C., Choi H. *et al.* PNAS[J], 2004, 101(15): 5411—5416
- [9] Hu A. G., Fu Y., Xie J. H. *et al.* Angew. Chem. Int. Ed [J], 2002, 41(13): 2348—2350
- [10] Fu Y., Hou G. H., Xie J. H. *et al.* J. Org. Chem. [J], 2004, 69: 8157—8160
- [11] Zhou H., Wang W. H., Fu Y. *et al.* J. Org. Chem. [J], 2003, 68: 1582—1584
- [12] Fan B. M., Xie J. H., Li S. *et al.* Adv. Synth. Catal [J], 2005, 347(6): 759—762
- [13] Zhang W., Wang L. X., Shi W. J. *et al.* J. Org. Chem. [J], 2005, 70: 3734—3736
- [14] Shi W. J., Wang L. X., Fu Y. *et al.* Tetrahedron: Asymmetry[J], 2003, 14(24): 3867—3872

Application of Chiral Spiro Monophosphorus Ligands in Rhodium-catalyzed Asymmetric Hydroformylation

FAN Bao-Min¹, XIE Jian-Hua², ZHOU Zhang-Tao², ZHANG Qi², TU Yong-Qiang¹, ZHOU Qi-Lin^{2*}

(1. State Key Laboratory of Applied Organic Chemistry, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China;

2. State Key Laboratory of Elemento-organic Chemistry, Institute of Elemento-organic Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071, China)

Abstract The application of three types of chiral spiro monophosphorus ligands in rhodium-catalyzed asymmetric hydroformylation was investigated. The chiral spiro phosphoramidite ligands (SIPHOS) were found to be efficient in this reaction, and the alkyl groups on the amino moiety of SIPHOS ligands played a critical role in the control of regio-selectivity and enantioselectivity of the reaction, with *i*-Pr being the best choice. Under the optimized reaction conditions, styrene and its derivatives could successfully react as substrates in excellent yields and regio-selectivities, and modest level of enantioselectivities.

Keywords Hydroformylation; Asymmetric catalysis; Monophosphorus ligand; Rhodium

(Ed: H, J, Z)