

葡萄糖及半乳糖衍生的手性双膦-铑(I)配合物 催化苯乙烯不对称氢甲酰化反应

贾小静², 王来来^{1,2}, 陈新滋¹, 李月明¹

(1 香港理工大学应用生物及化学科技学系, 手性药物合成与开发开放实验室, 香港九龙;

2 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)

摘要: 合成了四个从葡萄糖及半乳糖衍生的手性芳基双膦配体, 制备了手性双膦-铑(I)配合物催化剂, 并将其用于苯乙烯不对称氢甲酰化反应中. 结果表明, 葡萄糖骨架手性中心与联萘基之间有协同作用, 对映体过量值和转化率受配体 C-4 骨架立体中心的绝对构型影响, 而产物的绝对构型则主要由联萘单元控制; 配体 4-双[(*S*)-1, 1'-联萘基-2, 2'-双基]-磷-苯基-3, 6-脱水- β -D-葡萄糖的吡喃糖苷基和联萘基的匹配组合, 给出 41% 的对映体选择性和 74:26(异构/正构)区域选择性.

关键词: 葡萄糖; 半乳糖; 手性芳基双膦配体; 铑配合物; 苯乙烯; 不对称氢甲酰化

中图分类号: O643 文献标识码: A

光学活性醛作为中间体可用于合成生物活性化合物、生物可降解聚合物及液晶材料^[1~4]. 不对称氢甲酰化反应是合成光学活性醛的有效方法之一. 例如, 通过高对映体选择性及区域选择性的苯乙烯或萘乙烯类芳基乙烯的不对称氢甲酰化反应, 可以合成消炎镇痛药物萘普生和布洛芬中间体^[4]. 在该反应中, 手性催化剂必须具有高活性和稳定性、高化学选择性和区域选择性以及高对映异构体选择性.

膦配体修饰的铑和铂/锡催化体系广泛应用于此类反应中^[5]. 然而, 在苯乙烯不对称氢甲酰化反应中, 多数情况下铑催化体系的对映体选择性不高^[6,7], 而铂/锡催化体系的活性及区域选择性则不是很理想^[8,9]. 过去十年中, 两种新的配体, 双齿亚磷酸酯配体^[10~16]和膦-亚磷酸酯配体(BINAPHOS)^[17,18]在此类反应中给出了理想结果. 迄今为止, 尽管 BINAPHOS 配体的制备比较困难, 铑-BINAPHOS 是唯一一种能广泛应用于各种芳基乙烯底物不对称氢甲酰化反应的催化剂. 但该催化体系也有一些不足之处, 如 CO 压力过高以及区域选择性不尽如人意.

近年来, 含有葡萄糖吡喃骨架和轴手性单元的新型螯合双齿亚磷酸酯配体被应用到芳基乙烯的不

对称氢甲酰化反应中, 在温和条件下获得了 91% 的对映体过量和 97:3 的正构/异构比^[14,15]. 最近, 我们报道了含葡萄糖和半乳糖吡喃骨架的新型手性双齿亚磷酸酯配体, 在铜催化的二乙基锌对环烯酮的不对称共轭加成反应中, 获得 88% 的对映体过量^[19].

在扩展手性含葡萄糖和半乳糖吡喃骨架的双齿亚磷酸酯配体的应用范围时, 我们希望找到一种对芳基乙烯不对称氢甲酰化有效的催化体系. 本文报道了四种从葡萄糖和半乳糖吡喃骨架衍生双膦铑配合物的合成, 并将其用于不对称氢甲酰化反应. 研究发现, 手性联萘单元和吡喃骨架立体中心间存在协同作用.

所有的反应均在氮气保护下进行. 甲苯和乙醚用金属钠回流干燥, 吡啶用氯化钙回流干燥. 所有的试剂(包括苯乙烯)使用前都在氮气气氛下蒸馏和脱气. 产物醛的产率和区域选择性由气相色谱-质谱联用仪(HP G1800c GCD, Bexs 色谱柱, 30 m \times 0.25 mm)测定. 将醛经琼斯氧化成酸, 由气相色谱仪(HP 5890, Chrompack β -236M 手性色谱柱, 25 m \times 0.25 mm)测定产物对映体过量值. 产物的绝对构型通过与(*R*)-2-苯基丙酸比较确定.

收稿日期: 2006-12-22. 第一作者: 贾小静, 女, 1980 年生, 硕士研究生.

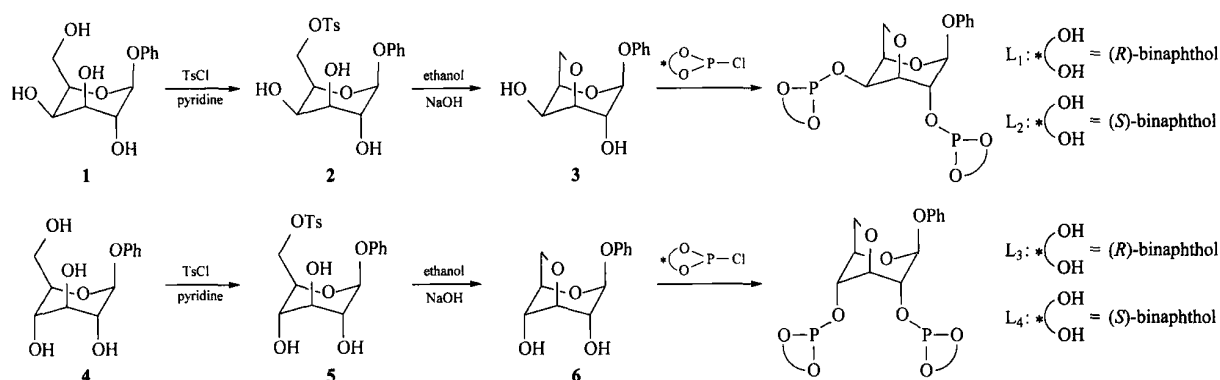
联系人: 王来来. Tel: (0931)4968161; Fax: (0931)4968129; E-mail: wll@lzb.ac.cn.

基金来源: 国家自然科学基金(20343005, 20473107, 20673130).

本文的英文电子版由 Elsevier 出版社在 ScienceDirect 上出版(<http://www.sciencedirect.com/science/journal/18722067>).

含有半乳糖和葡萄糖吡喃骨架的双齿亚磷酸酯配体 $L_1 \sim L_4$ 由苯基 β -D-半乳糖苷(1)和苯基 β -D-

葡萄糖苷(4)通过三步立体选择性合成^[19], 详见图式 1.



图式 1 吡喃骨架的半乳糖手性双膦配体及葡萄糖手性双膦配体的合成

Scheme 1 Synthesis of chiral diphosphite ligands with the pyranoside backbone of galactose (L_1 and L_2) and glucose (L_3 and L_4)

将配体 $L_1 \sim L_4$ 应用于苯乙烯不对称氢甲酰化反应中, 反应转化率及选择性列于表 1. 反应过程中没有检测到苯乙烯的氢化产物和聚合物. 从表中可以看出, 使用配体 L_1 时反应的转化率和绝对对映体选择性很低(实验 1). 而与配体 L_1 有相同联萘基, 但骨架上 C-4 手性中心构型与之相反的配体 L_3 给出了好的转化率和 27% 的对映体选择性, 产物的构型相同(实验 4). 使用配体 L_2 得到相对低的转化率、中等的区域选择性及内消旋产物(实验 2). 与配体 L_2 有相同联萘基, 但骨架上 C-4 手性中心构型与之相反的配体 L_4 给出很高的转化率(达到 79%)和

33% 的对映体选择性(实验 7).

上述比较表明, 手性配体中不同手性成分间存在两种协同作用: 一种存在于 C-2 和 C-4 骨架立体中心之间, 另一种则存在于配体骨架与联萘单元间. 对映体过量值和转化率受配体 C-4 骨架立体中心的绝对构型影响, 而产物的绝对构型则主要由联萘单元控制.

不同 CO/ H_2 压力比、配体/铑摩尔比以及温度对反应区域和对映体选择性的影响也列于表 1. 过高或过低的 CO/ H_2 压力比都将导致低催化活性, 但 CO/ H_2 压力比几乎不影响区域及立体选择性(实验

表 1 $Rh(acac)(CO)_2$ 配体络合物催化苯乙烯不对称氢甲酰化反应

Table 1 Asymmetric hydroformylation of styrene catalyzed by $Rh(acac)(CO)_2$ ligands complexes

Entry	Ligand	$n(L)/n(Rh)$	$p(CO)/MPa$	$p(H_2)/MPa$	Time (h)	Conversion ^a (%)	$n(B)/n(N)^a$	Configuration	ee ^b (%)
1	L_1	1.1	0.5	0.5	5	12.4	77/23	<i>R</i>	7.8%
2	L_2	1.1	0.5	0.5	5	27	82/18	racemic	—
3	L_3	1.1	0.3	0.6	5	35	73/27	<i>R</i>	25%
4	L_3	1.1	0.5	0.5	5	92	77/23	<i>R</i>	27%
5	L_3	1.1	0.6	0.3	5	83	75/25	<i>R</i>	24%
6	L_4	1.1	0.3	0.6	5	70	72/28	<i>S</i>	31%
7	L_4	1.1	0.5	0.5	5	79	66/34	<i>S</i>	33%
8	L_4	1.1	0.6	0.3	5	69	74/26	<i>S</i>	30%
9 ^c	L_4	1.1	0.3	11	10	51	74/26	<i>S</i>	39%
10 ^c	L_4	1.1	0.6	1.7	24	29	75/25	<i>S</i>	40%
11 ^c	L_4	2	0.3	1.7	24	56	71/29	<i>S</i>	31%
12 ^c	L_4	2	0.3	1.7	10	43	74/26	<i>S</i>	41%
13 ^c	L_4	2	0.3	11	10	34	77/23	<i>S</i>	37%

Reaction conditions: styrene 0.049 mL, toluene 0.5 mL; $n(\text{substrate})/n(\text{complex})=955$, $Rh(acac)(CO)_2$ 0.45 μ mol, 40 $^\circ$ C.

^aThe conversion and branch-to-normal (B/N) molar ratio were determined by GC-MS analysis of styrene, 2-phenylpropanal, and 3-phenylpropanal. ^bThe enantiomeric excess (ee) was determined by GC analysis using a chiral capillary column (Chrompack β -236M, 25 m \times 0.25 mm) of the corresponding 2-arylpropionic acids derived by Jones oxidation of the products. The absolute configuration was determined by 2-phenylpropionic acid and the comparison of retention time with an authentic (*R*)-sample. ^cReaction temperature, 17 $^\circ$ C.

3~5 以及 6~8)。这与 Nozaki 等^[17]得到的结果是一致的。提高配体/铑摩尔比使催化活性略有降低, 而区域及立体选择性不受影响(实验 9~13)。这些结果也显示该催化体系很稳定, 不需要使用更多的手性配体。温度升高导致对映体选择性降低(实验 9~13)。

总之, 合成了四个从葡萄糖及半乳糖衍生的手性芳基双膦配体, 制备了手性双膦-铑(I)配合物催化剂, 并首次将其应用于苯乙烯不对称氢甲酰化反应中。配体骨架中 C-4 立体中心对催化剂的活性及立体选择性有较大影响, 该催化体系在氢甲酰化反应中很稳定, 不需要过量的配体。

参 考 文 献

- Beller M, Cornils B, Frohning C D, Kohlpaintner C W. *J Mol Catal A*, 1995, **104**(1): 17
- Agbossou F, Carpentier J F, Mortreux A. *Chem Rev*, 1995, **95**(7): 2485
- Gladiali S, Bayón J C, Claver C. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1995, **6**(7): 1453
- Nozaki K. In: Jacobsen E N, Pfaltz A, Yamamoto H eds. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*. Berlin: Springer, 1999. 382
- van Leeuwen P W N M, Claver C eds. *Rhodium Catalyzed Hydroformylation*. Dordrecht: Kluwer Academic Press, 2000. 284
- Díezguéz M, Pereira M M, Masdeu-Bultó A M, Claver C, Bayón J C. *J Mol Catal A*, 1999, **143**(1-3): 111
- Clark T P, Landis C R, Freed S L, Klosin J, Abboud K A. *J Am Chem Soc*, 2005, **127**(14): 5040
- Stille J K, Su H, Brecht P, Parrinello G, Hegedus L S. *Organometallics*, 1991, **10**(4): 1183
- Consiglio G, Nefkens S C A, Borer A. *Organometallics*, 1991, **10**(6): 2046
- Babin J E, Whiteker G T. WO 9303 839. 1993
- Buisman G J H, van der Veen L A, Klootwijk A, de Lange W G J, Kamer P C J, van Leeuwen P W N M, Vogt D. *Organometallics*, 1997, **16**(13): 2929
- Pàmies O, Net G, Ruiz A, Claver C. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2000, **11**(5): 1097
- Díezguéz M, Pàmies O, Ruiz A, Castillón S, Claver C. *Chem Commun*, 2000 (17): 1607
- Díezguéz M, Pàmies O, Ruiz A, Castillón S, Claver C. *Chem Eur J*, 2001, **7**(14): 3086
- Díezguéz M, Pàmies O, Ruiz A, Claver C. *New J Chem*, 2002, **26**(7): 827
- Wang L L, Guo R W, Li Y M, Chan A S C. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2005, **16**(19): 3198
- Nozaki K, Sakai N, Nanno T, Higashijima T, Mano S, Horiuchi T, Takaya H. *J Am Chem Soc*, 1997, **119**(19): 4413
- Franciò G, Leitner W. *Chem Commun*, 1999, (17): 1663
- Wang L L, Li Y M, Yip C W, Qiu L Q, Zhou Z Y, Chan A S C. *Adv Synth Catal*, 2004, **346**(8): 947

Asymmetric Hydroformylation of Styrene Catalyzed by Pyranoside Diphosphite-Rh(I) Complexes

JIA Xiaojing², WANG Lailai^{1, 2*}, Albert S. C. CHAN¹, LI Yueming¹

(1 Open Laboratory of Chirotechnology of the Institute of Molecular Technology for Drug Discovery and Synthesis, Department of Applied Biology and Chemical Technology, The Hong Kong Polytechnic University, Kowloon, Hong Kong, China;

2 State Key Laboratory for Oxo Synthesis and Selective Oxidation, Lanzhou Institute of Chemical Physics, The Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000, Gansu, China)

Abstract: Several chiral aryl diphosphite ligands derived from pyranoside backbones of glucose and galactose were applied in Rh-catalyzed asymmetric hydroformylation of styrene. A synergic effect between the chiralities of glucose and the binaphthyl moieties was observed. The sense of enantioselectivity is mainly controlled by the binaphthyl moieties, and the chirality of the sugar moiety can also affect the enantioselectivity of the reactions. In the case of the matching combination of phenyl-3, 6-anhydro-β-D-glucopyranoside and binaphthyl moiety, 4-bis[(S)-1, 1'-binaphthyl-2, 2'-diyl]-phosphite-phenyl-3, 6-anhydro-β-D-gluco-pyranoside (L₄), 41% ee and 74:26 of branch-to-normal ratio were obtained.

Key words: glucose; galactose; chiral aryl diphosphite ligand; rhodium complex; styrene; asymmetric hydroformylation

(Ed ChRH)