

新型手性膦配体的合成及其在 1,4-共轭加成反应中的应用

万 博^{1,2}, 赵庆鲁^{1,2}, 王来来¹¹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 730000²中国科学院研究生院, 北京 100049

摘要: 以联萘酚和大位阻的金刚烷酰氯为原料, 经两步合成了系列新型手性单齿亚磷酸酯配体, 并应用于铜催化的二乙基锌对环烯酮的不对称 1,4-共轭加成反应. 结果表明, 产物收率和对映选择性最高分别为 95% 和 61%. 配体 (S)-(2-(adamantane-1-carboxylic acid)-1,1'-binaphthalen-2'-yl)-((S)-1,1'-binaphthalen-2,2'-yl)phosphite [(S,S)-3a] 的两个 (S)-联萘酚构型是匹配的组合, 产物的绝对构型主要由配体中 2,2'-二氧磷-1,1'-联萘酚的构型控制.

关键词: 不对称 1,4-共轭加成; 单齿亚磷酸酯; 2-环己烯酮; 二乙基锌; 对应选择性

中图分类号: O643

文献标识码: A

Synthesis of Chiral Bulky Monophosphite Ligands and Their Application in Cu-Catalyzed Asymmetric Conjugate Addition of Diethylzinc to Cyclic Enones

WAN Bo^{1,2}, ZHAO Qinglu^{1,2}, WANG Lailai^{1,*}

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

²Graduate University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

Abstract: A series of new bulky monophosphite ligands were synthesized from axially chiral BINOL and highly sterically hindered adamantanecarbonyl chloride. These ligands were applied to the Cu-catalyzed asymmetric 1,4-conjugate addition of diethylzinc to cyclic enones and were found to have moderate enantioselectivities (up to 61% ee). The stereochemically matched combination of (S)-BINOL in ligand (S)-(2-(adamantane-1-carboxylic acid)-1,1'-binaphthalen-2'-yl)-((S)-1,1'-binaphthalen-2,2'-yl)phosphite induces a moderate enantioselectivity. The sense of enantioselectivity is mainly controlled by the configuration of the 2,2'-o,o-(1,1'-binaphthyl)-dioxo-phosphite moiety of the ligands.

Key words: asymmetric 1,4-conjugate addition; bulky monophosphite; 2-cyclohexenone; diethylzinc; enantioselectivity

有机金属试剂对 α,β -不饱和羰基化合物的不对称共轭加成是形成 C-C 键的重要反应之一^[1~4], 其加成产物可用于制备天然产物和具有生理活性的药物或中间体, 如 Muscone^[5~7], Clavularin B^[8,9] 和 Pumiliotoxin C^[10]等. 1993 年, Alexakis 等^[11]首次报道了铜-膦(III)体系催化的不对称 1,4-共轭加成反应. 随后, 许多手性膦配体, 如手性亚膦酰胺配体^[1,12~14]、

手性亚膦酸酯配体^[15~17]和手性 P,N 配体^[18~21]不断被合成并成功用于该反应. 然而, 该反应中不同有机铜活性物种之间存在动力学平衡, 如果某个活性较高的铜物种使产物消旋化, 则势必降低反应的对映选择性^[22,23]. 因此, 设计合成出可使底物迅速反应并能抑制副反应发生的新的手性催化剂仍十分重要.

最近, Reetz 等^[24]报道了一种具有金刚烷基团的

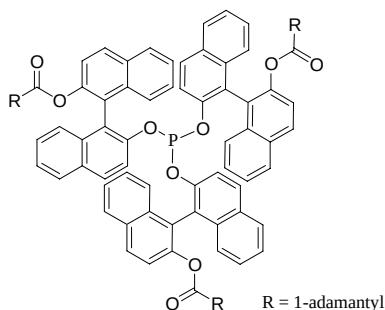
收稿日期: 2010-01-11.

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, 20773147).

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

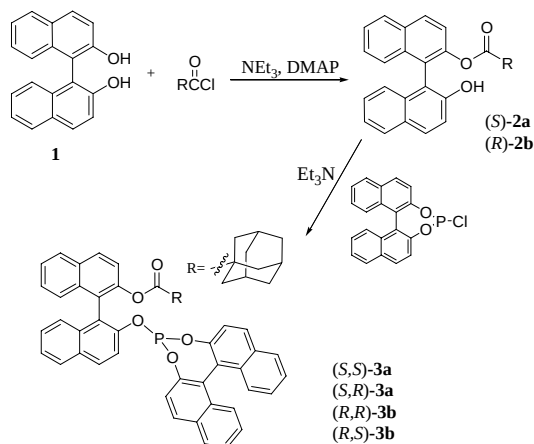
螺旋结构的 C_3 对称的单齿亚磷酸酯配体 (见图式 1), 其在铑催化的不对称氢化反应中表现出较高的对映选择性. 受此工作启发, 我们尝试将大位阻的金刚烷基引入到配体中, 以期增加配体的刚性. 本文设计并合成了系列新型的含大位阻基团的手性单齿亚磷酸酯配体, 并应用于铜催化的二乙基锌对环烯酮的不对称 1,4-共轭加成反应中.



图式 1 C_3 对称结构的单齿亚磷酸酯配体

Scheme 1. Helical C_3 -symmetric monophosphite ligand.

如图式 2 所示, 光学纯的单齿亚磷酸酯配体 (S,S)-3a, (S,R)-3a, (R,R)-3b 和 (R,S)-3b 可在三乙胺存在下, 由化合物 2 和氯膦在四氢呋喃 (THF) 中反应得到. 在氮气气氛下的纯化过程中, 所有配体在硅胶上均较稳定, 室温下对空气不敏感. 化合物 2 按文献 [24] 方法由光学纯的 1,1'-联萘-2,2'-二醇 (BINOL) 得到. 合成配体 (S,S)-3a 的过程如下: 在干燥的 Shlenk 瓶中加入 (S)-2a (1 mmol), THF (10 ml) 和 Et_3N (1 mmol), 冷却至 0 °C, 将 (S)-BINOL 衍生的氯膦 (1.1 mmol) 的 THF 溶液逐滴加入到上述溶液中, 室温下



图式 2 手性单齿亚磷酸酯配体的合成

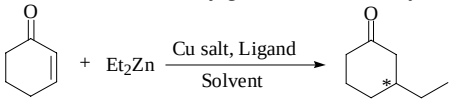
Scheme 2. Synthesis of chiral bulky monophosphites.

反应过夜, 过滤掉白色沉淀 $Et_3N \cdot HCl$, 减压蒸除溶剂, 粗产物经闪色谱分离 (甲苯淋洗), 得白色泡沫状固体, 产率 50%. (S,S)-3a: Mp. 232~233 °C; $[\alpha]_D^{20} = +92$ (c 0.2, $CHCl_3$); ^{31}P NMR (161 MHz, $CDCl_3$) δ 145.16; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.24~1.36 (m, 9H), 1.46~1.49 (m, 3H), 1.66 (s, 3H), 6.59 (d, $J = 8.8$, 1H), 7.18~7.53 (m, 15H), 7.70 (d, $J = 8.8$, 1H), 7.87~7.96 (m, 6H), 8.03 (d, $J = 8.8$, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 26.54, 35.10, 36.76, 39.44, 119.61, 119.69, 120.66, 120.81, 121.06, 121.38, 121.41, 121.48, 121.51, 122.75, 123.20, 123.25, 123.74, 124.01, 124.05, 124.56, 124.86, 125.15, 125.25, 125.69, 125.80, 125.83, 125.94, 127.1, 128.46, 128.78, 129.14, 129.77, 130.11, 130.44, 130.52, 131.29, 131.69, 132.68, 132.72, 145.94, 145.97, 146.47, 146.55, 146.62, 174.31. ESI-MS: 763.0 ($m/z+1$).

本文以铜催化的二乙基锌对 2-环己烯酮的不对称 1,4-共轭加成反应来测试配体的手性诱导能力. 基于前期研究结果^[25,26], 本文以 $Cu(OTf)_2$ 为铜盐, 分别以 (S,S)-3a, (R,S)-3b, (R,R)-3b 和 (S,R)-3a 为配体, 于 0 °C 下在乙醚中进行加成反应 (表 1, 实验 1~4). 不对称 1,4-共轭加成反应的通用方法如下: 在氮气气氛下, 将铜盐和配体溶于 4 ml 乙醚中, 室温搅拌 1 h, 冷却至 0 °C, 加入烯酮底物和 Et_2Zn (1.1 mol/L 的甲苯溶液), 于 0 °C 反应 4 h. 加入 2 ml 盐酸溶液 (2.0 mol/L) 淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取 (5 ml $\times$ 3), 合并有机相, 依次用饱和 $NaHCO_3$ 溶液和饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩后得加成产物 3-乙基环己酮. 反应中未检测到 1,2 加成产物的生成. 其中以 $Cu(OTf)_2$ 和配体 (S,S)-3a 原位制得的催化剂效果最好, 产率为 88%, ee 值为 61% (实验 1). 当用非对映异构体 (R,S)-3b 代替 (S,S)-3a 进行上述反应时, ee 值很低 (实验 2), 表明配体 (S,S)-3a 中的两个 (S)-联萘酚构型是匹配的组合. 当配体 (R,R)-3b 和 (S,R)-3a 用于不对称共轭加成反应时, 产物构型发生翻转 (实验 3 和 4). 显然, 加成产物的绝对构型取决于配体中 2,2'-二氧膦-1,1'-联萘酚的构型, 这和 Hu 等^[19,20]关于亚磷酸酯-吡啶体系的结果类似.

由表 1 还可以看出, 以乙醚为溶剂时, 产物 ee 值为 61%, 高于以非配位型甲苯 (47% ee, 实验 5) 和二氯甲烷 (20% ee, 实验 6) 为溶剂时的结果. 然而, 当反应在四氢呋喃中进行时, 得到消旋化产物 (实验 7). 文献 [26,27] 表明铜盐对反应性能的影响很大. 但本

表 1 铜催化的二乙基锌对 2-环己烯酮的不对称 1,4-共轭加成反应
 Table 1 Cu-catalyzed enantioselective conjugate addition of diethylzinc to 2-cyclohexenone



Entry	Ligand	Cu salt	$n(\text{ligand})/n(\text{Cu})$	Solvent	$t/^\circ\text{C}$	Conversion ^a (%)	Yield ^a (%)	ee ^b (%) (Configuration ^c)
1	(S,S)- 3a	Cu(OTf) ₂	2	ether	0	>99	88	61 (S)
2	(R,S)- 3b	Cu(OTf) ₂	2	ether	0	>99	86	33 (S)
3	(R,R)- 3b	Cu(OTf) ₂	2	ether	0	>99	80	44 (R)
4	(S,R)- 3a	Cu(OTf) ₂	2	ether	0	>99	91	38 (R)
5	(S,S)- 3a	Cu(OTf) ₂	2	toluene	0	>99	46	47 (S)
6	(S,S)- 3a	Cu(OTf) ₂	2	CH ₂ Cl ₂	0	>99	52	20 (S)
7	(S,S)- 3a	Cu(OTf) ₂	2	THF	0	15.3	11	racemic
8	(S,S)- 3a	(Cu(OTf) ₂) ₂ ·C ₆ H ₆	2	ether	0	>99	88	55 (S)
9	(S,S)- 3a	Cu(OTf) ₂	2	ether	−20	>99	73	44 (S)
10	(S,S)- 3a	Cu(OTf) ₂	2	ether	−40	>99	85	55 (S)
11	(S,S)- 3a	Cu(OTf) ₂	2	ether	20	>99	92	36 (S)
12	(S,S)- 3a	Cu(OTf) ₂	1	ether	0	>99	84	55 (S)
13	(S,S)- 3a	Cu(OTf) ₂	4	ether	0	>99	95	53 (S)

Reaction conditions: Cu salts 0.01 mmol, ZnEt₂ 1.2 mmol, 2-cyclohexenone 0.5 mmol, solvent 4 ml, 4 h.

^aDetermined by a GC using dodecane as internal standard with a SE-30 column (50 m × 0.25 mm).

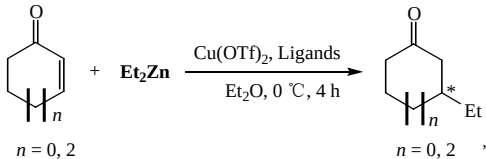
^bThe enantiomeric excess of the product determined by a GC with a ChiralDEX A-TA column (50 m × 0.25 mm)

^cThe absolute configuration of the product 3-ethylcyclohexanone determined by comparison with authentic materials.

文以 Cu(OTf)₂ 和 (CuOTf)₂·C₆H₆ 为铜盐时反应结果相近 (实验 1,8). 当反应温度从 0 °C 降到 −40 °C 时, 产物 ee 值并不高; 但当反应在 20 °C 进行时, ee 值明显降低 (实验 9~11). 同时还考察了配体与铜盐比例对反应性能的影响, 发现当用 4 倍量的配体时, 尽管产率增至 95%, 但对映选择性却有所降低 (实验 13).

表 2 铜催化的二乙基锌对 2-环戊烯酮和 2-环庚烯酮的不对称 1,4-共轭加成反应

Table 2 Cu-catalyzed enantioselective conjugate addition of diethylzinc to 2-cyclopentenone and 2-cycloheptenone



Entry	n	Ligand	Conversion ^a (%)	ee ^a (%) (Configuration)
1	0	(S,S)- 3a	29	22 (S)
2	2	(S,S)- 3a	>99	33 (S)

Reaction conditions: Cu(OTf)₂ 0.01 mmol, ligand 0.02 mmol, ZnEt₂ 1.2 mmol, cyclic enone 0.5 mmol, ether 4 ml, 4 h.

^aConversion and ee values of 3-ethylcyclopentenone were determined by GC with a ChiralDEX A-TA column (50 m × 0.25 mm). Conversion and ee values of 3-ethylcycloheptenone were determined by GC with a ChiralDEX DEX-CB column (25 m × 0.25 mm). The absolute configuration of the product was determined by comparison with authentic materials.

为了拓宽底物的适用范围, 本文采用性能最好的配体 (S,S)-**3a**, 在优化条件下尝试了 Et₂Zn 与 2-环戊烯酮和 2-环庚烯酮的不对称 1,4-共轭加成反应. 结果表明 (表 2) 配体 (S,S)-**3a** 用于上述反应时效果不及对 2-环己烯酮的结果.

综上所述, 本文以轴手性的联萘酚和大位阻的金刚烷酰氯为原料合成了系列新型的手性单齿亚膦酸酯配体, 并用于铜催化二乙基锌对环烯酮的不对称 1,4-共轭加成反应, 产物的 ee 值最高可达 61%. 这些配体在其他不对称催化反应中的应用有待于进一步拓展.

谨以此文祝贺陈新滋院士 60 岁生日.

参 考 文 献

- Alexakis A, Backvall J E, Krause N, Pamies O, Dieguez M. *Chem Rev*, 2008, **108**: 2796
- Jerphagnon T, Pizzuti M G, Minnaard A J, Feringa B L. *Chem Soc Rev*, 2009, **38**: 1039
- Feringa B L. *Acc Chem Res*, 2000, **33**: 346
- Rositter B E, Swingle N M. *Chem Rev*, 1992, **92**: 771
- Scafato P, Cunsolo G, Labano S, Rosini C. *Tetrahedron*, 2004, **60**: 8801
- Iuliano A, Scafato P, Torchia R. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2004, **15**: 2533
- Ito K, Eno S, Saito B, Katsuki T. *Tetrahedron Lett*, 2005, **46**: 3981

- 8 Degrado S J, Mizutani H, Hoveyda A H. *J Am Chem Soc*, 2001, **123**: 755
- 9 Mizutani H, Degrado S J, Hoveyda A H. *J Am Chem Soc*, 2002, **124**: 779
- 10 Dijk E W, Panella L, Pinho P, Naasz R, Meetsma A, Minnaard A J, Feringa B L. *Tetrahedron*, 2004, **60**: 9687
- 11 Alexakis A, Frutos J C, Mangeney P. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1993, **4**: 2427
- 12 Mata Y, Dieguez Y, Pamies O, Biswas K, Woodward S. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2007, **18**: 1613
- 13 Dieguez M, Ruiz A, Claver C. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2001, **12**: 2861
- 14 Zhang W C, Wang C J, Gao W Z, Zhang X M. *Tetrahedron Lett*, 2005, **46**: 6087
- 15 Liang L, Au-Yeung T T L, Chan A S C. *Org Lett*, 2002, **4**: 3799
- 16 Liang L, Yan M, Li Y M, Chan A S C. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2004, **15**: 2575
- 17 Liang L, Chan A S C. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2002, **13**: 1393
- 18 Hu X, Chen H, Zhang X. *Angew Chem Int Ed*, 1999, **38**: 3518
- 19 Hu Y C, Liang X M, Wang J W, Zheng Z, Hu X Q. *J Org Chem*, 2003, **68**: 4542
- 20 Wan H H, Hu Y C, Liang Y X, Gao S, Wang J W, Zheng Z, Hu X Q. *J Org Chem*, 2003, **68**: 8277
- 21 Hu Y C, Liang Y M, Wang J W, Zheng Z, Hu X Q. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2003, **14**: 3907
- 22 Wang L L, Li Y M, Yip C W, Qiu L Q, Zhou Z Y, Chan A S C. *Adv Synth Catal*, 2004, **346**: 947
- 23 Zhao Q L, Wang L L, Kwong F Y, Chan A S C. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2007, **18**: 1899
- 24 Reetz M T, Guo H C, Ma J A, Goddard R, Mynott R J. *J Am Chem Soc*, 2009, **131**: 4136
- 25 Alexakis A, Trevitt G P, Bernardinelli G. *J Am Chem Soc*, 2001, **123**: 4358
- 26 Alexakis A, Benhaim C, Rosset S, Humam M. *J Am Chem Soc*, 2002, **124**: 5262