

# 基于 PPM 的氨基酸型 两性水溶性手性膦配体前体的合成

金欣, 刘国兵

(青岛科技大学化工学院, 山东 青岛 266042)

**摘要:** 基于手性膦配体(2*S*,4*S*)-2-二苯膦甲基-4-二苯膦基四氢吡咯(PPM)合成了一种新型的氨基酸型两性水溶性手性膦配体的前体。首先以(2*S*,4*S*)-*N*-Boc-2-对甲苯磺酰氧甲基-4-对甲苯磺酰氧基四氢吡咯(1)为起始原料与二苯基膦化钠反应,再经膦硫化得到(2*S*,4*S*)-*N*-Boc-2-二苯硫膦甲基-4-二苯硫膦基四氢吡咯(2),收率 67.2%;化合物 2 用过量的三氟乙酸处理脱去 Boc 保护基得到(2*S*,4*S*)-2-二苯硫膦甲基-4-二苯硫膦基四氢吡咯(3),收率 94.0%;化合物 3 与 *N*-Boc-*L*-天冬氨酸-4-苄酯缩合得到(2*S*,4*S*)-*N*-[(2'*S*)-2'-叔丁氧酰基-3'-苄氧酰基丙酰基]-2-二苯硫膦甲基-4-二苯硫膦基四氢吡咯(4),收率 95.8%;化合物 4 再用三溴化硼脱去保护基得到目标产物(2*S*,4*S*)-*N*-[(2'*S*)-2'-氨基-3'-羧基丙酰基]-2-二苯硫膦甲基-4-二苯硫膦基四氢吡咯(5),收率 54.2%。

**关键词:** 手性膦配体;氨基酸;两性;合成

**中图分类号:** TQ426.92

**文献标识码:** A

**文章编号:** 0253-4320(2010)01-0068-03

## Synthesis of a precursor compound of zwitterionic water-soluble chiral diphosphines ligands with amino acid moieties based on chiral diphosphines ligand PPM

JIN Xin, LIU Guo-bing

(College of Chemical Engineering, Qingdao University of Science and Technology, Qingdao 266042, China)

**Abstract:** The zwitterionic water-soluble chiral diphosphines ligands with amino acid moieties are synthesized based on chiral diphosphines ligand PPM. The reaction of (2*S*,4*S*)-*N*-Boc-4-(*p*-toluenesulfonyloxy)-2-[(*p*-toluenesulfonyloxy) methyl] pyrrolidine(1) with sodium diphenylphosphine and further treatments with sulfide can give in 67.2% yield the (2*S*,4*S*)-*N*-Boc-4-(diphenylphosphinothioyl)-2-[(diphenylphosphinothioyl) methyl] pyrrolidine (2), which is then converted by treatments with a excess of trifluoroacetic acid to (2*S*,4*S*)-4-(diphenylphosphinothioyl)-2-[(diphenylphosphinothioyl) methyl] pyrrolidine (3) in 94.0% yield. Subsequent reaction of 3 with Boc-Asp(OBzl)-OH affords the (2*S*,4*S*)-*N*-[(2'*S*)-3'-benzyloxycarbonyloxy-2'-(tert-butoxycarbonamido) propionyl]-4-(diphenylphosphinothioyl)-2-[(diphenylphosphinothioyl) methyl] pyrrolidine (4) in 95.8% yield. The removal of protecting groups of 4 with boron tribromide give (2*S*,4*S*)-*N*-{[(2'*S*)-2'-amino-3'-carboxy]propionyl}-4-(diphenylphosphinothioyl)-2-[(diphenylphosphinothioyl) methyl] pyrrolidine in 54.2% yield.

**Key words:** chiral phosphines ligands; amino acid; zwitterionic; synthesis

不对称氢化反应已成为手性合成的核心技术<sup>[1]</sup>。传统的均相不对称氢化反应的缺点是手性贵金属催化剂的分离和循环使用问题难以解决,因此引入了“液-液两相催化”的概念,如水相或水-有机两相氢化<sup>[2]</sup>,以及近几年先后发展的有机氟两相<sup>[3]</sup>、离子液体<sup>[4]</sup>和超临界流体<sup>[5]</sup>两相催化体系。水-有机两相不对称催化是研究最早、取得进展最大的液-液两相催化体系<sup>[6]</sup>,其主要策略是通过设计合成小分子水溶性手性膦配体及催化剂<sup>[7]</sup>,将其“固定”在与产物和原料不相溶的水相而在两相(水/有机)体系中实施反应,在这里水起了催化剂“流动载体”的作用,在反应结束后通过简单的液液分离实现

催化剂的回收。传统的水溶性手性膦配体主要包括 3 种类型:阳离子型、阴离子型和非离子型,而两性离子型的水溶性手性膦配体却鲜有报道。笔者以手性膦配体(2*S*,4*S*)-2-二苯膦甲基-4-二苯膦基四氢吡咯(PPM)作为母体,设计了一类新型的水溶性手性膦配体——氨基酸型两性水溶性手性膦配体,并合成了其前体化合物。

## 1 实验部分

### 1.1 主要试剂与仪器

(2*S*,4*S*)-*N*-Boc-2-对甲苯磺酰氧甲基-4-对甲苯磺酰氧基四氢吡咯(1),按文献[8]制备;其余所

收稿日期:2009-08-25

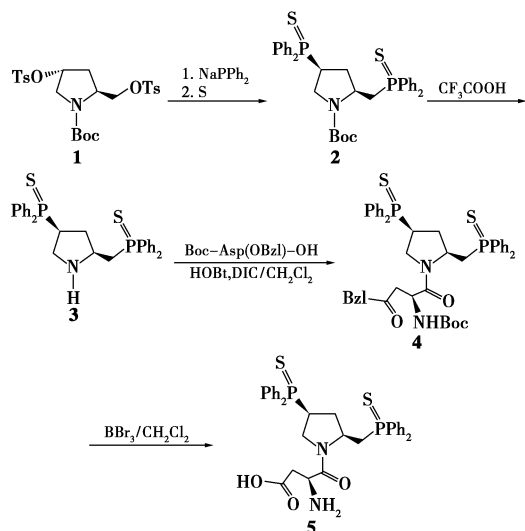
基金项目:国家自然科学基金(20606019)资助项目

作者简介:金欣(1971-),男,博士,副教授,主要从事精细化学品的催化合成研究,0532-84022719, jinx1971@163.com。

用试剂均为试剂级;无氧无水反应所需溶剂都预先经无氧无水处理。Bruker 500 MB 核磁共振仪(NMR);MALDI-TOF 质谱仪(MS)。

## 1.2 合成路线图

合成路线如下:



## 1.3 手性磷配体前体 5 的合成

### 1.3.1 (2*S*,4*S*)-*N*-Boc-2-二苯硫磷甲基-4-二苯硫磷基四氢吡咯(2)的合成

在 100 mL 无氧无水二氧六环中加入 10.8 g 金属钠和 25.9 g 二苯基氯化磷,在氩气保护下回流 15 h,然后将 20 g (2*S*,4*S*)-*N*-Boc-2-对甲苯磺酰氧甲基-4-对甲苯磺酰氧基四氢吡咯(1)的 120 mL 四氢呋喃(THF)溶液缓慢加入形成的黄绿色悬浮液中,室温下搅拌过夜。形成的悬浮液在氮气保护下用 G4 漏斗过滤,再用 200 mL 无氧无水苯洗涤,合并滤液。将上述滤液加入 5.4 g 单质硫中,室温搅拌 2 h,用薄层色谱(TLC)监控反应终点。过滤,旋干滤液得到黄色残留固体 30 g,经层析提纯得到 15.8 g 产物 2,收率 67.2%。 $[\alpha]_D^{20} - 9.67^\circ$  (*c* 0.6, 苯);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 8.0 ~ 7.369 (m, 20H), 4.528 ~ 4.27 (d, 1H), 3.791 (s, 1H), 3.547 ~ 3.468 (m, 1H), 3.087 ~ 2.957 (m, 2H), 2.54 ~ 1.96 (d, 1H), 1.62 ~ 1.56 (m, 2H), 1.458 (s, 9H);  $^{31}\text{P-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 47.084, 46.466, 39.048。

### 1.3.2 (2*S*,4*S*)-2-二苯硫磷甲基-4-二苯硫磷基四氢吡咯(3)的合成

取 0.2 g 化合物 2 溶于 2 mL 三氟乙酸,在 0℃ 下搅拌 1.5 h,然后减压蒸出过量三氟乙酸。加入 15 mL 氯仿,再加入 0.5 mL 30% 氨水,搅拌 5 min,用分液漏斗分出有机层,水洗,无水硫酸镁干燥。过滤,旋干得到 0.16 g 黄色固体,收率 94%,可直接用于

下一步反应。进一步纯化可采用柱层析或制备薄层析。 $[\alpha]_D^{20} + 0.61^\circ$  (*c* 1,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 7.870 ~ 7.383 (m, 20H), 3.631 (m, 1H), 3.270 ~ 3.223 (m, 2H), 3.046 ~ 3.018 (m, 1H), 2.946 ~ 2.904 (m, 1H), 2.717 ~ 2.695 (m, 1H), 2.003 ~ 1.978 (m, 1H), 1.67 ~ 1.56 (m, 1H);  $^{31}\text{P-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 51.259, 39.167。

### 1.3.3 (2*S*,4*S*)-*N*-[(2'*S*)-2'-叔丁氧酰胺基-3'-苄氧酰基丙酰基]-2-二苯硫磷甲基-4-二苯硫磷基四氢吡咯(4)的合成

用 50 mL 二氯甲烷溶解 0.85 g (0.00263 mol) *N*-Boc-*L*-天冬氨酸-4-苄酯(Boc-Asp(OBzl)-OH)和 0.36 g (0.00267 mol) 1-羟基-苯并三氮唑(HOBt),全溶后再将 0.41 mL *N,N'*-二异丙基碳二酰亚胺(DIC)加入上述混合液中。然后加入 1.36 g (0.00263 mol) 化合物 3 的 10 mL 二氯甲烷溶液,室温下反应 2 h,用 TLC 监控反应终点。减压旋干,层析分离提纯得 2.07 g 产物 4,收率 95.8%,熔点 84 ~ 87℃。 $[\alpha]_D^{20} - 20.5^\circ$  (*c* 1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 7.967 ~ 7.405 (m, 25H), 5.3 (d, 1H), 5.069 (s, 2H), 4.628 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.123 (m, 1H), 3.773 (q, 1H), 3.55 (t, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.887 (q, 1H), 2.628 (q, 1H), 2.055 (q, 1H), 2.1 ~ 1.9 (m, 2H), 1.420 (s, 9H);  $^{31}\text{P-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 48.167, 45.491, 39.393, 38.242。

### 1.3.4 (2*S*,4*S*)-*N*-[(2'*S*)-2'-氨基-3'-羧基丙酰基]-2-二苯硫磷甲基-4-二苯硫磷基四氢吡咯(5)的合成

将 2 g 化合物 4 溶于 40 mL 二氯甲烷,冰盐浴冷却至 -10℃,缓慢滴加 24 mL 三溴化硼二氯甲烷溶液(0.846 mol/L),滴完后 0℃ 反应,然后室温再反应 1 h。缓慢滴加水 20 mL,分液漏斗分液,有机层用水洗,无水硫酸镁干燥。过滤,旋干,得黄色晶体。层析分离提纯得 0.83 g 产物 5,收率 54.2%,熔点 204 ~ 207℃。 $[\alpha]_D^{20} + 13.5^\circ$  (*c* 0.96, THF);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 9.54 (s, 1H), 7.755 ~ 7.317 (m, 20H), 4.554 (m, 1H), 4.381 (m, 1H), 4.151 (m, 1H), 3.906 (m, 1H), 3.735 (m, 1H), 3.347 (m, 1H), 2.780 ~ 2.701 (m, 1H), 2.321 (m, 1H), 2.215 (m, 1H);  $^{31}\text{P-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 51.315, 47.405, 38.724, 38.216; MS: 633.1 [M + H]<sup>+</sup>。

## 2 结果和讨论

手性氨基酸是合成手性磷配体的重要来源之

一。以脯氨酸为母体的手性双膦配体 PPM 及衍生物是一种缺乏  $C_2$  轴对称性的膦配体,通过对其结构进行修饰及改进得到的一系列双膦配体在不对称加氢和氢甲酰化反应中表现出很好的不对称诱导活性<sup>[9-10]</sup>。

实验表明,在苯环上直接引入氨基酸基团的难度较大,因此尝试在 PPM 四氢吡咯环的 N 原子上引入氨基酸分子。由于手性膦在合成过程中极易发生氧化生成氧化膦,所有反应、后处理及提纯过程均需在无氧条件下进行,操作难度较大。因此尝试先对膦进行保护,合成目标产物后再脱去保护基的合成方法。通过实验发现,采用硫保护膦生成硫膦化合物不但反应快,操作简单,而且脱保护也很方便,通过 Raney Ni 可以较高产率脱去膦上的硫。

由化合物 1 合成化合物 2 是较关键的一步,首先按文献[8]方法合成手性膦配体 BPPM (PPM 的 N 被 Boc 基团保护),反应要求在无氧无水条件下进行。由于生成大量的盐,反应结束后体系变得非常黏稠,文献的后处理方法是漏斗过滤滤除盐分,然后用大量溶剂洗涤,但过滤非常困难,需要较长时间。笔者对后处理过程进行了改进:反应到达终点后加入少量乙醇除去过量的金属钠,然后加入水,再加入苯进行萃取,盐分溶于水层,有机层分液后再加入单质硫,改进后处理时间大大缩短。

通过分析化合物 2、3、4、5 的  $^{31}\text{P}$ -NMR 可得到一些有益的信息。当以 85% 磷酸作为外标时,游离的叔膦化合物上 P 的化学位移一般呈负值,当膦被氧化或硫化后由于 P 上的电子云密度降低,P 的化学位移会向低场移动,一般呈正值,见表 1。

表 1 化合物 2、3、4、5 的  $^{31}\text{P}$ -NMR 的化学位移

化合物	$^{31}\text{P}$ -NMR 的化学位移 ( $\delta$ )	
	2 位 P	4 位 P
2	39.048	47.084, 46.466
3	39.167	51.259
4	39.393, 38.242	48.167, 45.491
5	38.724, 38.216	51.315, 47.405

从表 1 中可以看出,化合物 2 的 4 位 P 的共振信号发生了裂分,这与 BPPM 的 4 位 P 也发生裂分的情况相符(BPPM, 4-P: -10.5, -10.0)<sup>[8]</sup>,而脱去 Boc 基团的化合物 3 则未发生这种裂分,一般认为这是由于 N 上 Boc 保护基的 2 种构型导致的<sup>[11]</sup>。此外,化合物 4 和 5 的 2 位 P 和 4 位 P 均为双峰,这是由于 N 上所接的氨基酸基团上的手性碳在反应

过程中发生部分消旋形成 2 种差向异构体所致。

### 3 结语

基于手性膦配体 PPM 合成了一种新型的水溶性膦配体——氨基酸型两性水溶性手性膦配体的前体。以 (2*S*,4*S*)-*N*-Boc-2-对甲苯磺酰氧甲基-4-对甲苯磺酰氧基四氢吡咯(1)为起始原料与二苯基膦化钠反应,再经膦硫化得到 (2*S*,4*S*)-*N*-Boc-2-二苯硫膦甲基-4-二苯硫膦基四氢吡咯(2),收率 67.2%;化合物 2 用过量的三氟乙酸处理脱去 Boc 保护基得到 (2*S*,4*S*)-2-二苯硫膦甲基-4-二苯硫膦基四氢吡咯(3),收率 94.0%;化合物 3 与 *N*-Boc-*L*-天冬氨酸-4-苄酯缩合得到 (2*S*,4*S*)-*N*-[(2'*S*)-2'-叔丁氧酰胺基-3'-苄氧酰基丙酰基]-2-二苯硫膦甲基-4-二苯硫膦基四氢吡咯(4),收率 95.8%;化合物 4 再用三溴化硼脱去保护基得到目标产物 (2*S*,4*S*)-*N*-[(2'*S*)-2'-氨基-3'-羧基丙酰基]-2-二苯硫膦甲基-4-二苯硫膦基四氢吡咯(5),收率 54.2%。产物结构通过  $^1\text{H}$ -NMR、 $^{31}\text{P}$ -NMR 和 MS 得到鉴定。

### 参考文献

- [1] 李月明,范青华,陈新滋. 不对称有机反应[M]. 北京:化学工业出版社,2005:92,398.
- [2] Joo F. Aqueous biphasic hydrogenations[J]. Acc Chem Res, 2002, 35: 738 - 745.
- [3] Horvath I T. Fluorous biphasic chemistry[J]. Acc Chem Res, 1998, 31: 641 - 650.
- [4] Welton T. Room-temperature ionic liquids: Solvents for synthesis and catalysis[J]. Chem Rev, 1999, 99: 2071 - 2084.
- [5] Jessop P G, Ikariya T, Noyori R. Homogeneous catalysis in supercritical fluids[J]. Chem Rev, 1999, 99: 475 - 494.
- [6] Dwars T, Oehme G. Complex-catalyzed hydrogenation reactions in aqueous media[J]. Adv Synth Catal, 2002, 344: 239 - 260.
- [7] Sinou D. Asymmetric organometallic-catalyzed reactions in aqueous media[J]. Adv Synth Catal, 2002, 344: 221 - 237.
- [8] Ojima I, Kogure T, Yoda N. Asymmetric hydrogenation of prochiral olefins catalyzed by rhodium effective asymmetric induction complexes with chiral pyrrolidinodiphosphines: Crucial factors for the effective asymmetric induction[J]. J Org Chem, 1980, 45: 4728 - 4739.
- [9] Achiwa K. Asymmetric hydrogenation with new chiral functionalized bisphosphine-rhodium complexes[J]. J Am Chem Soc, 1975, 98: 8265 - 8266.
- [10] Benhamza R, Amrabi Y, Sinou D. Synthesis and application of rhodium complexes of asymmetric water-soluble diphosphine derived from 2-[(diphenylphosphino)methyl]-4-(diphenylphosphino)-pyrrolidine[J]. J Organomet Chem, 1985, 288: C37 - C39.
- [11] Sille J K, Su H, Brechot P, et al. Platinum-catalyzed asymmetric hydroformylation of olefins with (-)-BPPM/SnCl<sub>2</sub>-based catalyst systems[J]. Organometallics, 1991, 10: 1183 - 1189. ■