

1-S-二苯基膦-2-R-二(3,5-二甲基苯基)膦二茂铁的合成

申永存,徐维赞

(武汉理工大学化学工程学院制药工程系,湖北 武汉 430070)

摘要:以廉价的二茂铁为原料经乙酰化、还原、酯化、胺解、拆分等反应得 R-N,N-二甲基胺乙基二茂铁,经锂化等多步反应得到高立体选择性的 1-S-二苯基膦-2-R-二(3,5-二甲基苯基)膦二茂铁。整个反应过程操作简单,收率达 14.6%。产品结构经氢谱、碳谱、磷谱确证。研究表明:该路线可行,能够满足工业化大生产的要求。

关键词:1-S-二苯基膦-2-R-二(3,5-二甲基苯基)膦二茂铁;手性二茂铁类双膦配体;合成

中图分类号:TQ460.31

文献标识码:A

doi:10.3969/j.issn.1674-2869.2010.05.006

0 引言

自上世纪 70 年代以来,不对称催化氢化一直是国内外科学工作者关注的焦点和研究的热点^[1-4]。在不对称催化中,双膦配体是一种常用的催化剂配体,大多数双膦配体易被氧化,而二茂铁类双膦配体则相对稳定,已被广泛应用于大规模不对称催化氢化反应中^[5-6]。1-S-二苯基膦-2-R-二(3,5-二甲基苯基)膦二茂铁((R)-(S)-PPF-Pxyl₂)(1)是其代表之一,瑞士先正达公司已成功用于除草剂的规模化生产中^[7]。为了推动我国除草剂的发展,笔者开展该产品的工艺研究。

关于双膦配体(1)的合成,文献报道^[6]以二茂铁为原料经多步合成,但是路线中采用了多次柱层析分离纯化的方法,不适用于工业化生产。为此笔者在现有文献的基础上^[6-9]对手性二茂铁类双膦配体的合成方法进行改进,采用“一锅烩”的方法完成还原、酯化、胺解等反应,得到的混合物经

减压蒸馏得到高纯度的 N,N-二甲基胺乙基二茂铁(6),化合物(6)经拆分、二苯基膦化、膦代等步骤合成 1-S-二苯基膦-2-R-二(3,5-二甲基苯基)膦二茂铁(1),实现了一种方法简单、产率高、成本低、可产业化的手性二茂铁类双膦配体 1 的合成方法。

本实验的技术路线是:以二茂铁(2)为原料经乙酰化、还原、酯化生成化合物乙酰氧乙基二茂铁(5),化合物(5)与二甲胺置换反应生成 N,N-二甲胺乙基二茂铁(6),(6)通过手性酸拆分得 2-R-N,N-二甲胺乙基二茂铁(6)和 2-S-二甲胺乙基二茂铁(6),2-R-N,N-二甲胺乙基二茂铁(6)与丁基锂反应得二茂铁的锂盐,再与二苯基氯化膦(8)反应生成占绝对优势构型的 1-S-二苯基膦-2-R-N,N-二甲胺乙基二茂铁(7),(7)与二(3,5-二甲基苯基)膦(9)反应,生成双膦配体 1-S-二苯基膦-2-R-二(3,5-二甲基苯基)膦二茂铁(1)。合成路线如图 1 所示。

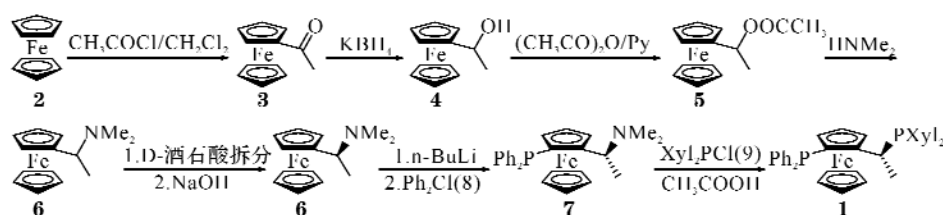


图 1 1-S-二苯基膦-2-R-二(3,5-二甲基苯基)膦二茂铁的合成路线

Fig. 1 Synthesis of (R)-(S)-PPF-Pxyl₂

1 实验部分

1.1 仪器与药品

Bruker Avance 500 DMX 核磁共振仪(TMS 为

内标,CDCl₃ 为溶剂);Agilent 1100 Series 液相色谱仪;Agilent 6890 Series 气相色谱仪;日本分光株式会社 Jasco P1010 旋光仪;北京泰克有限公司 X-4 型数字显示熔点仪。

收稿日期:2009-06-22

作者简介:申永存(1966-),男,湖北武汉人,教授,博士,硕士研究生导师。研究方向:新药的合成与筛选、不对称合成、抗病毒药物的合成及工艺研究。

二苯基氯化膦(8)与二(3,5-二甲基苯基)膦(9)均从北京百灵威化学试剂有限公司购得,其他药品及试剂均为市售化学纯或工业级药品。

1.2 实验方法

1.2.1 2-N,N-二甲胺乙基二茂铁(6)的合成

向装有机械搅拌、回流冷凝管、滴液漏斗的250 mL的三口瓶中加入18.6 g(0.1 mol)二茂铁(2)、10 g(0.12 mol)氧化锌、60 mL二氯甲烷,开始缓慢滴加7.8 mL(0.11 mol)乙酰氯,加毕,室温下反应2 h后将反应液水洗,水层用50 mL二氯甲烷萃取两次,有机层,干燥、浓缩,向残留物中加入5.4 g(0.1 mol)硼氢化钾,25 mL甲醇,升温至60℃反应,TLC跟踪反应原料消失即毕,减压回收甲醇,向残留物中加入14 mL(0.1 mol)醋酐、16 mL吡啶,室温搅拌反应,TLC跟踪反应原料消失即毕,减压回收醋酐及吡啶,向剩余物中再加入40 mL甲醇和41 mL33%(0.3 mol)的二甲胺水溶液,室温搅拌反应4 h,反应体系用乙酸乙酯和水萃取,浓缩回收溶剂,残留物减压蒸馏收集110℃(0.07 kPa)馏分约20.5 g(6),收率80%,GC分析含量约不低于99%。¹H NMR(CDCl₃): δ 4.08~4.03(m, 9H), 3.54(q, J=6.9 Hz, 1H), 2.02(s, 6H), 1.38(d, J=7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR(CDCl₃): δ 87.5, 69.8, 69.0, 67.8, 67.6, 67.3, 59.1, 41.0, 16.5。

1.2.2 2-N,N-二甲胺乙基二茂铁(6)的拆分

向250 mL单口烧瓶中加入51.4 g(0.2 mol)2-N,N-二甲胺基乙基二茂铁(6)、30.0 g(0.2 mol)L-(-)-酒石酸和100 mL甲醇,搅拌回流溶解,溶解完后开始每小时降温2℃,24 h后有固体析出,过滤得固体30 g。重复以上操作一次,得固体27 g。用100 mL水溶解,缓慢加入稀氢氧化钠水溶液调pH至8~9,加入乙酸乙酯萃取,合并有机层,浓缩回收溶剂,剩余物减压蒸馏得23.0 g 2-R-N,N-二甲胺乙基二茂铁(6),收率45%。GC分析含量不低于99%。 $[\alpha]_D^{25} = +14.1^\circ$ (c=1.6, 乙醇)。(文献^[10]值+14.2)(光学纯度99.3%)¹H NMR(CDCl₃): δ 4.08~4.03(m, 9H), 3.54(q, J=6.9 Hz, 1H), 2.02(s, 6H), 1.38(d, J=7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR(CDCl₃): δ 87.5, 69.8, 69.0, 67.8, 67.6, 67.3, 59.1, 41.0, 16.5。

1.2.3 1-S-二苯基膦-2-R-N,N-二甲胺基乙基二茂铁(7)的合成

向100 mL反应瓶中加入3.6 g(14 mmol)2-R-N,N-二甲胺基乙基二茂铁(6)和15 mL无水乙醚,在氮气保护下,加入12.4 mL(1.4 mol/L)(17 mmol)的丁基锂。室温下反应2 h,然后加入6.2 g(28 mmol)的二苯基氯化膦(8)的10 mL乙醚溶液,然后回流反应4 h,冷却至0~5℃,

用浓盐酸溶液调溶液至强酸性,溶液水层用乙醚萃取,水层用氢氧化钠溶液调至弱碱性,用苯萃取,有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩,剩余物中加入甲醇,过滤,干燥得产物(7)2.8 g,收率45%。 $[\alpha]_D^{25} = -360.5^\circ$ (c=0.6, CHCl₃)(文献^[6]值-361)(光学纯度99.9%)¹H NMR(CDCl₃): δ 1.19(d, 3H, J=3 Hz), 1.77(s, 6H), 3.9(s, 5H), 3.56~4.39(m, 4H), 6.88~7.71(cm, 10H)。

1.2.4 1-S-二苯基膦-2-R-二(3,5-二甲基苯基)膦二茂铁(1)的合成

在氮气保护下,将2 g(4.5 mmol)化合物(7)用1 mL冰醋酸溶解,加入2.2 g(8 mmol)化合物(9),在60℃反应5 h后,减压回收溶剂,剩余物中加入甲醇得产品(1)2.6 g,收率为90%,HPLC分析其含量不低于97%。 $[\alpha]_D^{25} = -338.50^\circ$ (c=0.6, CHCl₃)(文献^[11]值-339)(光学纯度99.9%)¹H NMR(CDCl₃): δ 1.46(m, 3H), 2.19(s, 6H), 2.27(s, 6H), 3.72(m, 1H), 3.84(s, 5H), 4.03(m, 2H), 4.24(m, 1H), 6.77(m, 1H), 6.85~7.00(m, 5H), 7.10~7.20(m, 5H), 7.35~7.45(m, 3H), 7.60~7.70(m, 2H)。 ³¹P NMR(CDCl₃): δ -25.2(d, J=19 Hz), 6.5(d, J=19 Hz)。

2 结果与讨论

本实验以二茂铁为原料经付克酰化反应得到乙酰二茂铁,研究了氯化铝、氯化锌、三氯化硼的乙醚溶液等路易斯酸催化下的乙酰化反应,结果表明氧化锌最理想,付克酰化反应收率可达95%以上,而在其他路易斯酸催化下,容易产生二取代的杂质,其收率也仅为35%~80%。

乙酰二茂铁经硼氢化钾还原、醋酐酯化、二甲胺氨解等反应合成化合物(6),可在同一反应器中完成,无需经柱层析纯化,减少了操作步骤、提高了反应效率,收率达到80%左右。

3 结 语

本实验对手性双膦配体1-S-二苯基膦-2-R-二(3,5-二甲基苯基)膦二茂铁的合成工艺进行改进,简化了操作,保证了产品质量,为工业化生产提供了切实可行的技术支持,为除草剂在我国的规模化生产提供了保证。

参考文献:

- [1] 宋庆宝,东宇.二茂铁手性膦配体研究的一些进展[J].有机化学,2007,27(1):66-71.
- [2] Arrayas R G, Adrio J, Carretero J C. Recent App-

- lications of Chiral Ferrocene Ligands in Asymmetric Catalysis[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2006, 45(46): 7674–7715.
- [3] Manuel A F, Shen Q L, Hartwig J F. Highly Efficient and Functional Group Tolerant Catalysts for the Palladium-Catalyzed Coupling of Aryl Chlorides with Thiols[J]. *Chem Eur J*, 2006, 12(30): 7782–7796.
- [4] Colacot T J. A Concise Update on the Applications of Chiral Ferrocenyl Phosphines in Homogeneous Catalysis Leading to Organic Synthesis[J]. *Chem Rev*, 2003, 103(8): 3101–3118.
- [5] Feng X D, Pugin B, Blaser H U, et al. Josiphos Ligands with an Imidazolium Tag and their Application for the Enantioselective Hydrogenation in Ionic Liquids[J]. *Adv Synth Catal*, 2007, 349(10): 1803–1807.
- [6] Hayashi T, Mise T, Yamamoto K. Asymmetric Synthesis Catalyzed by Chiral Ferrocenylphosphine-Transition Metal Complexes. I. Preparation of Chiral Ferrocenylphosphines[J]. *Bull Chem Soc Jpn*, 1980, 53(4): 1152–1156.
- [7] Dorta R, Broggini D, Stoop R. Chiral Xyliphos Complexes for the Catalytic Imine Hydrogenation Leading to the Metolachlor Herbicide: Isolation of Catalyst Substrate Adducts[J]. *Chem Eur J*, 2004, 10(1): 267–278.
- [8] Togni A, Breutel C, Schnyder A. A Novel Easily Accessible Chiral Ferrocenyldiphosphine for Highly Enantioselective Hydrogenation, Allylic Alkylation, and Hydroboration Reactions. [J]. *J Am Chem Soc*, 1994, 116(9): 4062–4066.
- [9] Tappe K, Knochel P. New Efficient Synthesis of Taniaphos Ligands: Application in Ruthenium- and Rhodium-Catalyzed Enantioselective Hydrogenations. [J]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2004, 15(1): 91–102.
- [10] Marquarding D, Klusacek H, George G, et al. Correlation of Central and Planar Chirality in Ferrocene Derivatives [J]. *J Am Chem Soc*, 1970, 92(8): 5389–5393.
- [11] Blaser H U, Bridgen W, Pugin B, et al. Solvias Josiphos Ligands: from Discovery to Technical Applications[J]. *Topics in Catalysis*, 2002, 19(1): 3–16.

Synthesis of (R)-1-[(S)-2-(Diphenylphosphino)ferrocenyl]ethyl-di-3,5-xylolphosphine

SHEN Yong-cun, XU Wei-yun

(Department of Pharmaceutical Engineering, Wuhan University of Technology, Wuhan 430070, China)

Abstract: The cheap ferrocene was used as the starting material to synthesize (R)-N, N-Dimethyl-1-ferrocenylethylamine by F-C acylation, reduction, esterification, amination and resolution. (S)-1-N, N-dimethyl-[2-(R)-(diphenylphosphino)ferrocenyl]ethylamine was obtained by high enantioselective reaction of (R)-N, N-Dimethyl-1-ferrocenylethylamine and Ph_2Cl , then the target compound (R)-1-[(S)-2-(diphenylphosphino)ferrocenyl]ethyl-di-3,5-xylolphosphine was manufactured by substitution of Xyl_2PH and (S)-1-N, N-dimethyl-[2-(R)-(diphenylphosphino)ferrocenyl]ethylamine. The total yield was 14.6% and its purity was 97%. The structure was confirmed by $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, $^{31}\text{P-NMR}$. The results showed that the route is feasible, the operation is simple, safe, and yield of the product is higher. The synthesis route could meet the demands of large industrial production.

Key words: (R)-1-[(S)-2-(Diphenylphosphino)ferrocenyl]ethyl-di-3,5-xylolphosphine; chiral ferrocenyldiphosphine ligands; synthesis

本文编辑:张 瑞