

(R,R) -1,2-双[(2-甲氧基苯基)苯基膦]乙烷的合成

孙雨安¹, 李宁¹, 陈辉^{1,2}, 张银龙², 黄晓娜¹, 李振兴¹, 杨瑞娜²

(1.郑州轻工业学院 材料与化学工程学院, 郑州 450001; 2.河南省科学院 化学研究所有限公司, 郑州 450002)

摘要:以苯基二氯化磷为基础原料, 经与甲醇反应后发生阿布佐夫重排得到甲基苯基亚磷酸酯, 然后与五氯化磷反应生成甲基苯基磷酰氯; 甲基苯基磷酰氯与手性辅助试剂 5 反应, 然后再与 2-甲氧基苯基溴化镁反应生成具有单一构型的 (S) -(2-甲氧基苯基)甲基苯基氧化膦. 膦氧化物 7 经二异丙基氨基锂(LDA)锂化, 再通过氯化铜偶联, 最后与三氯硅烷和三丁胺反应以 89.5% 收率和 98.3/1.7 *dr* 值(两个非对映异构体的比值)得到目标产物 (R,R) -1, 2-双[(2-甲氧基苯基)苯基膦]乙烷.

关键词: (R,R) -1,2-双[(2-甲氧基苯基)苯基膦]乙烷; 合成; 手性辅助试剂; 甲基苯基磷酰氯

中图分类号: O627.51

文献标志码: A

近年来, 手性有机膦配体参与的不对称催化反应在合成生物医药中间体、食品添加剂以及功能材料等领域有着广泛的用途^[1-3]. 其中, 手性 1,2-双[(2-甲氧基苯基)苯基膦]乙烷{1,2-Bis[(dimethoxyphenyl)phenylphosphino]ethane, DIPAMP} 作为一类重要的有机双膦配体, 其铑配合物催化不对称氢化合成左旋多巴是第一个工业化生产工艺^[4]. DIPAMP 不仅仅可以应用到烯烃以及酮类化合物的不对称氢化, 在不对称环加成等反应中也效果显著^[5-7]. 关于手性 DIPAMP 的合成研究已有报道. 最初手性 DIPAMP 是通过甲基苯基磷酰氯与手性薄荷醇反应, 然后经过多次重结晶得到单一构型的手性中间体, 再与邻甲氧基苯基溴化镁反应得到手性(2-甲氧基苯基)甲基苯基氧化膦[(2-Methoxyphenyl)methyl(phenyl)phosphine oxide, PAMPO], 最后经偶联还原得到手性 DIPAMP^[8]. 该方法在合成手性 PAMPO 步骤需多次重结晶, 使得收率较低(小于 20%). 后来 Knowles 等^[4]以亚磷酸三甲酯为原料合成(2-甲氧基苯基)甲基磷酰氯, 后与手性薄荷醇等多步反应合成 DIPAMP. 该方法尽管相比之前方法在收率方面有较大提高, 但是(2-甲氧基苯基)甲基磷酰氯的合成极其繁琐^[4]. Imamoto^[9]和 Schmidt^[10]等报道了通过制备色谱合成手性膦硼中间体来得到 DIPAMP, 该方法成本比较高, 制约了此类双膦配体的产业化生产.

本文以苯基二氯化磷为基础原料, 首先合成甲基苯基磷酰氯, 然后与手性辅助试剂 5 反应, 再与邻溴苯甲醚取代合成具有单一构型的 (S) -(2-甲氧基苯基)甲基苯基氧化膦. 得到的单一构型的膦氧化物经二异丙基氨基锂(Lithium diisopropylamide, LDA)锂化, 再通过氯化铜偶联, 最后通过三氯硅烷和三丁胺还原得到目标产物 (R,R) -1,2-双[(2-甲氧基苯基)苯基膦]乙烷. 该路线采用噁唑烷酮 5 作为手性辅助试剂, 反应过程中对映选择性更好, 后处理简单, 克服了传统合成方法的不足, 更利于规模化放大. 合成路线如图 1 所示.

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

Bruker Avance 400 M 超导核磁共振谱仪(瑞士 Bruker 公司); 超高效液相色谱(Waters ACQUITY)与

收稿日期: 2018-01-24; 修回日期: 2018-05-04.

基金项目: 国家自然科学基金(21502045); 河南省科技创新杰出青年基金(174100510018); 河南省科技开放合作项目(182106000015; 172106000063).

作者简介: 孙雨安(1964-), 男, 河南郑州人, 郑州轻工业学院教授, 主要从事分析测试技术方向研究, E-mail: sya@zzuli.edu.com.

通信作者: 陈辉(1984-), 男, 河南省科学院化学研究所副研究员, 主要从事有机膦合成方法学研究, E-mail: hchen@kingorgchem.com.

质谱(Thermo FisherOrbitrap)联用仪;大赛璐键合型手性柱(CHIRALPAK IC);实验所用试剂均为市售分析纯试剂,中间体化合物 **5** 的合成参考文献方法[11].

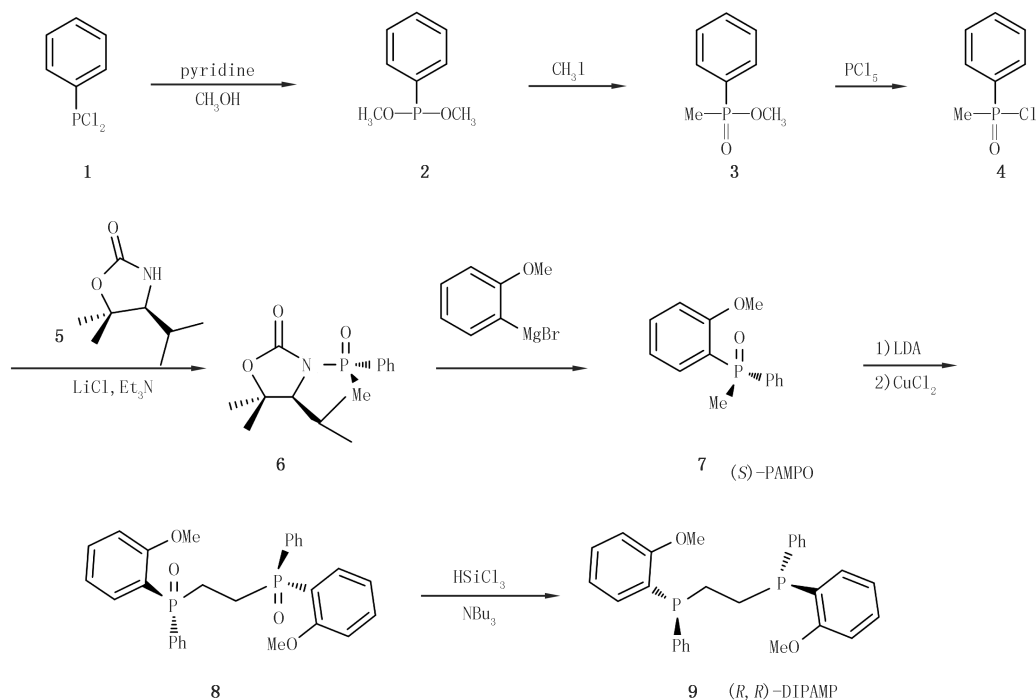


图 1 (*R,R*)-DIPAMP 合成路线

1.2 合成与表征

1.2.1 化合物 **2** 合成

在氩气保护下,于 250 mL Schlenk 瓶加入正己烷 100 mL,吡啶(17.7 g,0.22 mol),冰浴下滴加苯基二氯化磷(20 g,0.11 mol),体系逐渐变浑浊,滴加完毕后反应 2 h,然后继续滴加甲醇(7.17 g,0.22 mol),体系中逐渐有白色固体生成,滴加完毕后过夜搅拌.氩气保护下,用砂芯漏斗抽滤,滤饼用 20 mL 正己烷洗涤,合并滤液,减压蒸馏得到浅黄色透明液体 17.8 g,收率 94%.³¹P NMR(CDCl₃,162 MHz) δ :165.1.¹H NMR(400 MHz,CDCl₃) δ :7.65~7.41(m,2H,ArH),7.42~7.35(m,3H,ArH),3.57(d,6H,OCH₃,³J_{PH}=10.6 Hz);¹³C NMR(100 MHz; CDCl₃) δ :142.1(d,*J*=19.2 Hz),130.6(d,*J*=21.4 Hz),130.1,128.7(d,*J*=4.9 Hz),62.8(d,*J*=11.2 Hz),17.6(d,*J*=5.3 Hz).HRMS *m/z* (ESI)理论值 C₈H₁₂O₂P [M+H]⁺:171.057 5,实测值:171.057 2.

1.2.2 化合物 **3** 合成

在氩气保护下,于 250 mL Schlenk 瓶加入甲苯 100 mL,化合物 **2**(15 g,88.7 mmol),油浴加热到 70 °C,滴加 0.5 mL 碘甲烷和 50 mL 甲苯的混合溶液,反应 2 h 后基本反应完全.减压蒸馏除去甲苯后,160 °C 减压蒸馏得到 14.5 g 无色液体,收率 96.7%.³¹P NMR(CDCl₃,162 MHz) δ :45.2.¹H NMR(CDCl₃,400 MHz) δ :7.85~7.74(m,2H,ArH),7.58~7.46(m,3H,ArH),3.63(d,3H,OCH₃,³J_{PH}=10.9 Hz),1.68(d,3H,CH₃,²J_{PH}=14.5 Hz);¹³C NMR(100 MHz; CDCl₃) δ :131.6(d,*J*=3.3 Hz),130.9(d,*J*=9.7 Hz),130.2(d,*J*=126.2 Hz),128.5(d,*J*=11.8 Hz),50.5(d,*J*=6.1 Hz),14.8(d,*J*=101.6 Hz).HRMS *m/z* (ESI)理论值 C₈H₁₂O₂P [M+H]⁺:171.057 5,实测值:171.057 1.

1.2.3 化合物 **4** 合成

在氩气保护下,于 250 mL Schlenk 瓶加入五氯化磷(17.1 g,90.2 mmol),四氯化碳 50 mL,冰浴下滴加化合物 **3**(14 g,82 mmol),体系由浑浊逐渐变澄清.反应 3 h 后基本反应完全,减压蒸馏除去溶剂后,140 °C 减压收集馏分,得到 12.6 g 无色液体,收率 88%.³¹P NMR(CDCl₃,162 MHz) δ :53.0.¹H NMR(CDCl₃,

400 MHz) δ : 7.94~7.85(m, 2H, ArH), 7.63~7.48(m, 3H, ArH), 2.25(d, 3H, CH₃, ²*J*_{PH} = 14.0 Hz); ¹³C NMR(100 MHz; CDCl₃) δ : 133.5(d, *J* = 3.1 Hz), 132.4(d, *J* = 118.3 Hz), 129.6(d, *J* = 12.4 Hz), 128.9(d, *J* = 14.1 Hz), 23.5(d, *J* = 84.6 Hz). HRMS *m/z* (ESI)理论值 C₇H₉ClOP [M+H]⁺: 175.008 0, 实测值: 175.006 8.

1.2.4 化合物 6 合成

在氩气保护下,于 250 mL Schlenk 瓶加入化合物 5(9.8 g, 62 mmol), 四氢呋喃(Tetrahydrofuran, THF)100 mL, 三乙胺(8.15 g, 80.6 mmol), 氯化锂(2.88 g, 68.2 mmol), 冰浴下滴加化合物 4(12 g, 68.9 mmol), 体系中产生少量白烟并且变为黄色浑浊.反应过夜后反应完全,滴加 50 mL 饱和氯化铵溶液淬灭反应,分液,水相用 50 mL 乙酸乙酯萃取 2 次,合并有机相用无水硫酸镁干燥,减压旋蒸后得粗品,在乙醚中重结晶得到 15.5 g 类白色粉末,收率 85%.熔点: 129.2~130.7 °C; ³¹P NMR(162 MHz, CDCl₃) δ : 34.2; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 8.15~8.09(2H, m), 7.61~7.49(3H, m), 3.98(1H, dd, *J*₁ = 3.3, *J*₂ = 2.0 Hz), 2.08(3H, d, *J* = 14.4 Hz), 1.97(1H, m), 1.52(3H, s), 1.48(3H, s), 0.77(3H, d, *J* = 6.9 Hz), 0.73(3H, d, *J* = 6.9 Hz); ¹³C NMR(100 MHz; CDCl₃) δ : 157.6(d, *J* = 8.1 Hz), 132.9(d, *J* = 121.8 Hz), 132.6(d, *J* = 2.4 Hz), 131.2(d, *J* = 11.5 Hz), 128.6(d, *J* = 13.5 Hz), 84.6(d, *J* = 6.0 Hz), 68.6, 29.9, 28.7, 21.6, 20.3, 16.8(d, *J* = 87.1 Hz), 16.5; HRMS *m/z* (ESI)理论值 C₁₅H₂₃NO₃P [M+H]⁺: 296.141 6, 实测值: 296.140 2.

1.2.5 化合物 7 合成

在氩气保护下,于 250 mL Schlenk 瓶加入镁粉(2.4 g, 0.1 mol), 10 mL THF, 邻溴苯甲醚(2 g, 10.8 mmol), 1 mL 1,2-二溴乙烷,待反应开始后,将剩余的邻溴苯甲醚(16.7 g, 89.2 mmol)溶于 40 mL THF 中滴加进去,反应 2 h 后基本完全.冰浴下,将化合物 6(15 g, 50 mmol)溶于 50 mL THF 滴加到上述格氏试剂中,反应过夜.用 50 mL 1 mol/L 盐酸淬灭反应,分液,水相用 40 mL 二氯甲烷萃取 2 次,合并有机相用无水硫酸镁干燥后旋蒸,得油状粗品.过层析柱提纯,展开剂为 V(正己烷):V(乙酸乙酯)=1:3,得白色固体 10.3 g, *ee* 值(对映异构体过量)97.2%,收率 83.7%.熔点: 129.4~130.3 °C. ³¹P NMR(162 MHz, CDCl₃) δ : 34.6; ¹H NMR(400 MHz; CDCl₃) δ : 7.97(1H, m), 7.78~7.72(2H, m), 7.56~7.41(4H, m), 7.13(1H, t, *J* = 7.5 Hz), 6.90(1H, m), 3.76(3H, s), 2.04(3H, d, *J*_{H-P} = 13.3 Hz); ¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃) δ : 160.5(d, *J* = 3.9 Hz), 135.6(d, *J* = 2.2 Hz), 134.0(d, *J* = 118.3 Hz), 133.5(d, *J* = 7.6 Hz), 132.3(d, *J* = 3.1 Hz), 130.6(d, *J* = 11.5 Hz), 128.2(d, *J* = 13.8 Hz), 120.5(d, *J* = 12.6 Hz), 118.9(d, *J* = 112.4 Hz), 111.5(d, *J* = 7.6 Hz), 55.7, 16.2(d, *J* = 75.1 Hz).手性高效液相色谱[High Performance Liquid Chromatography, HPLC; 大赛璐键合型手性柱 CHIRALPAK® IC, V(正己烷):V(异丙醇)=3:1, 254 nm] 33.2(*R* 构型), 34.6(*S* 构型); HRMS *m/z* (ESI)理论值 C₁₄H₁₆O₂P [M+H]⁺: 247.088 8, 实测值: 247.088 1.

1.2.6 化合物 8 合成

在氩气保护下,于 250 mL Schlenk 瓶加入化合物 7(10 g, 40.6 mmol), 无水 THF 100 mL, 冰浴下滴加 LDA(19 mL 正丁基锂正己烷溶液 2.5 mol/L 滴入 49 g 二异丙胺的 50 mL THF 中), 体系逐渐变黄色,滴加完后,冰浴下搅拌 1 h, 加入无水氯化铜(7 g, 52.1 mmol), 反应自然恢复到室温,过夜搅拌.滴加 50 mL 3 mol/L 盐酸淬灭反应,分液,下层水相用 50 mL 二氯甲烷萃取 2 次,合并有机相,无水硫酸镁干燥后浓缩,甲苯中重结晶得白色固体 7.1 g, 收率 71.3%.熔点: 202.6~204.1 °C. ³¹P NMR(CDCl₃, 162 MHz) δ : 34.6. ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.81~7.52(m, 4H), 7.50~7.36(m, 8H), 7.31~7.21(m, 6H), 3.82(s, 6H), 1.85(m, 4H); ¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃) δ : 161.8(d, *J* = 4.1 Hz), 137.2(d, *J* = 2.6 Hz), 135.2(d, *J* = 121.2 Hz), 134.8(d, *J* = 7.8 Hz), 132.5(d, *J* = 3.6 Hz), 130.6(d, *J* = 11.7 Hz), 129.6(d, *J* = 13.4 Hz), 122.3(d, *J* = 13.1 Hz), 119.2(d, *J* = 118.5 Hz), 112.4(d, *J* = 7.8 Hz), 55.9, 16.5(d, *J* = 58.2 Hz). HRMS *m/z* (ESI)理论值 C₂₈H₂₉O₄P₂ [M+H]⁺: 491.154 1, 实测值: 491.153 7.

1.2.7 化合物 9 合成

在氩气保护下,于 250 mL Schlenk 瓶加入化合物 8(4.9 g, 0.01 mmol), 100 mL 无水甲苯, 11 g 三丁胺, 加热到 70 °C, 然后在该温度下向体系中缓慢加入 8 g 三氯硅烷,滴加完毕后在 70 °C 反应 2 h, 然后降温至 30 °C, 向体系中缓慢滴加质量分数 25% NaOH 溶液,滴加完毕后分液,水相用 50 mL 乙酸乙酯萃取 2 次,

合并有机相,无水硫酸镁干燥后浓缩得粗品,二氯甲烷甲醇重结晶得化合物 94.1 g, *dr* 值 98.3%, 收率 89.5%。熔点: 104.3~105.8 °C; ^{31}P NMR(CDCl_3 , 162 MHz) δ : -21.8; ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 6.9~7.98(m, 18H), 3.82(s, 6H), 4.26(d, 4H, $J = 5.2\text{ Hz}$)。 ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ : 161.0(d, $J = 3.5\text{ Hz}$), 133.2(d, $J = 2.6\text{ Hz}$), 132.6(d, $J = 42.4\text{ Hz}$), 131.5(d, $J = 3.4\text{ Hz}$), 129.6, 128.3, 128.2(d, $J = 6.8\text{ Hz}$), 120.8, 116.2(d, $J = 6.5\text{ Hz}$), 110.1(d, $J = 33.6\text{ Hz}$), 55.5, 12.6(d, $J = 13.2\text{ Hz}$)。手性 HPLC [大赛璐键合型手性柱 CHIRALPAK® IC, V (正己烷): V (异丙醇) = 98:2, 254 nm] 27.6(*RS* 构型), 32.5(*RR* 构型)。HRMS m/z (ESI) 理论值 $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{P}_2[\text{M}+\text{H}]^+$: 459.164 3, 实测值: 459.164 1。

2 结果与讨论

2.1 甲基苯基膦酰氯的合成

对于甲基苯基膦酰氯的合成^[12],在碘甲烷催化的阿布佐夫重排步骤,对文献报道方法^[8]进行了改进,采用甲苯作为反应溶剂来代替无溶剂反应,这样使得重排的速度与反应过程更易于控制,生成的甲基苯基亚膦酸甲酯 3 与五氯化磷反应,可以以 88% 的收率得到甲基苯基膦酰氯 4。

2.2 (*R,R*)-1,2-双[(2-甲氧基苯基)苯基膦]乙烷 9 的手性合成

对于(*R,R*)-1,2-双[(2-甲氧基苯基)苯基膦]-乙烷 9 的合成,关键在于中间体 PAMPO 的手性合成控制。我们选择手性噁唑烷酮 5 作为手性辅助试剂^[13],经与甲基苯基膦酰氯在 LiCl 和三乙胺的条件下反应后,得到噁唑烷酮膦氧化物的 *dr* 值为 95/5,这相比传统的手性辅助试剂手性薄荷醇或者手性龙脑(*dr* 值约为 80/20)都有较大程度提高。经乙醚中重结晶得到单一构型的中间体 6 与 2-甲氧基苯基溴化镁反应后,以 83% 的收率得到手性(2-甲氧基苯基)苯基甲基氧化膦,其 *ee* 值 97.2%,构型几乎不发生改变。该路线另外一个有利之处在于,反应后手性噁唑烷酮 5 与手性氧化膦在极性方面有较大的差别,经过简单的柱层析分离即可回收再利用。

得到(*S*)-(2-甲氧基苯基)甲基苯基氧化膦 7 后,利用 Mislow 等^[14]发展的方法,经 LDA 锂化,再与无水氯化铜氧化偶联得到化合物 8,然后经三氯硅烷和三丁胺体系还原得到构型翻转的产物(*R,R*)-1,2-双[(2-甲氧基苯基)苯基膦]乙烷 9^[15]。采用三丁胺代替常用的三乙胺作为碱^[12],可以有效地减少内消旋体的生成。

3 结 论

本文采用手性噁唑烷酮 5 作为手性辅助合成试剂,与甲基苯基膦酰氯反应合成(*S*)-(2-甲氧基苯基)甲基苯基氧化膦,然后经氧化偶联和还原得到目标产物(*R,R*)-1,2-双[(2-甲氧基苯基)苯基膦]乙烷,并通过核磁共振、高分辨质谱对结构进行了鉴定和表征。该路线与以往路线相比,减少了繁琐的重结晶步骤以及手性制备柱分离过程,合成过程中对映选择性更好。该路线对于此类配体在催化领域的进一步应用具有很好的促进作用。

参 考 文 献

- [1] Newton C G, Wang S, Oliveira C C, et al. Catalytic enantioselective transformations involving C-H bond cleavage by transition-metal complexes[J]. Chem Rev, 2017, 117: 8908-8976.
- [2] Fu W, Tang W. Chiral monophosphorus ligands for asymmetric catalytic reactions[J]. ACS Catal, 2016, 6: 4814-4858.
- [3] 陈辉, 张银龙, 杨振强, 等. 含二萘并膦杂环二烯结构的双膦配体的合成[J]. 河南师范大学学报(自然科学版), 2016, 44: 79-81.
- [4] Knowles W S. Asymmetric Hydrogenations [J]. Angew Chem Int Ed, 2002, 41(1): 1998-2007.
- [5] Knowles W S, Sabacky M J, Vineyard B D, et al. Asymmetric hydrogenation with a complex of rhodium and a chiral bisphosphine[J]. J Am Chem Soc, 1975, 97: 2567-2568.
- [6] Genet J P, Pinel C, Mallart S, et al. (*R,R*)-dipamp-ruthenium(II)(2-methylallyl)₂: synthesis and selected use in asymmetric hydrogenation[J]. Tetrahedron Lett, 1992, 33: 5343-5346.
- [7] Shaghafi M B, Grote R E, Jarvo E R. Oxazolidinesynthesis by complementary stereospecific and stereoconvergent methods[J]. Org Lett, 2011, 13: 5188-5191.
- [8] Korpiun O, Lewis R A, Chickos J, et al. Synthesis and Absolute configuration of optically active phosphine oxides and phosphinates[J]. J

- Am Chem Soc, 1968, 90: 4842-4846.
- [9] Imamoto T, Oshiki T, Onozawa T, et al. Synthesis and reactions of phosphine-boranes; synthesis of new bidentate ligands with homo-chiral phosphine centers via optically pure phosphine-boranes[J]. J Am Chem Soc, 1990, 112(13): 5244-5252.
- [10] Schmidt U, Riedl B, Griesser H, et al. A useful synthesis of (*R,R*)-1,2-ethane diylbis[(*o*-methoxyphenyl)phenylphosphine] the ligand of the enantioselective catalyst [Rh(COD)(DIPAMP)]⁺ BF₄⁻ [J]. Synthesis, 1991, 1991(8): 655-657.
- [11] Bull S D, Davies S G, Jones S, et al. Asymmetric alkylations using SuperQuat auxiliaries-an investigation into the synthesis and stability of enolates derived from 5,5-disubstituted oxazolidin-2-ones[J]. J Chem Soc, Perkin Trans 1, 1999, 30(28): 387-398.
- [12] Chelouan A, Recio R, Álvarez E, et al. Stereoselective synthesis of P-stereogenic N-phosphinyl compounds[J]. Eur J Org Chem, 2016, 2: 255-259.
- [13] Adams H, Collins R C, Jones S, et al. Enantioselective preparation of P-chiral phosphine oxides[J]. Org Lett, 2011, 13(24): 6576-6579.
- [14] Vineyard B D, Knowles W S, Sabacky M J, et al. Asymmetric hydrogenation: rhodium chiral bisphosphine catalyst[J]. J Am Chem Soc, 1977, 99(18): 5946-5952.
- [15] Juge S, Genet J P. Asymmetric synthesis of phosphinates, phosphine oxides and phosphines By Michaelis Arbusov rearrangement of chiral oxazaphospholidine[J]. Tetrahedron Lett, 1989, 30(21): 2783-2786.

A new method for the synthesis of (*R,R*)-1,2-bis[(dimethoxyphenyl)phenylphosphino]ethane

Sun Yuan¹, Li Ning¹, Chen Hui², Zhang Yinlong², Huang Xiaona¹, Li Zhenxing¹, Yang Ruina²

(1. College of Materials and Chemical Engineering, Zhengzhou University of Light Industry, Zhengzhou 450001, China; 2. Institute of Chemistry, Henan Academy of Sciences, Zhengzhou 450002, China)

Abstract: A new method for the synthesis of (*R,R*)-1,2-bis[(2-methoxyphenyl)phenylphosphino]ethane was developed. Basing on the reaction of Arbusov rearrangement, methyl methylphenylphosphinate, which was obtained from dichlorophenylphosphine and methyl alcohol, reacted with phosphorus pentachloride to form methylphenylphosphinic chloride. Methylphenylphosphinic chloride successively reacted with oxazolidinone 5 and then with 2-methoxyphenylmagnesiumbromide to get (*S*)-(2-methoxyphenyl) methylphenylphosphine oxide as a single configuration. PAMPO 7 was coupled by the action of LDA and copper chloride, and then reduced with trichlorosilane and tributylamine to obtain target product with 89.5% yield and 98.3/1.7 *dr* value.

Keywords: (*R,R*)-1,2-Bis[(dimethoxyphenyl)phenylphosphino]ethane; synthesis; chiral auxiliary reagent; methylphenylphosphinic chloride

[责任编辑 赵晓华]