

手性噻唑烷-铑(I)配合物催化的苯乙酮 不对称硅氢化反应

李弘* 姚金水 何炳林

(南开大学吸附与分离功能高分子材料国家重点实验室 高分子化学研究所 天津 300071)

摘要 由 *L*-半胱氨酸甲酯与 α -吡啶甲醛缩合制备了 2-(α -吡啶基)-4-羧甲基-1,3-噻唑烷手性配体。用该手性配体与 $[\text{Rh}(\text{COD})]_2$ 反应原位生成的 Rh(I) 配合物为催化剂进行了苯乙酮的不对称硅氢化反应。反应的化学产率达 91%，光学产率达 82.1% e. e.。考察了各种反应条件对催化剂性能的影响。

关键词 不对称硅氢化, 手性噻唑烷, 苯乙酮, 铑

近年来关于催化不对称硅氢化反应的研究已成为国际上均相催化不对称合成领域的一个研究热点, 许多高活性、高选择性手性催化剂的发现, 使酮类的催化不对称硅氢化反应可以极高的化学产率和光学产率获得手性醇, 有的甚至可以达到近乎定量的结果。由于这一反应在药物化学等领域具有重要的应用前景, 从而成为不对称合成领域中方兴未艾的研究课题。国内此前未见关于不对称硅氢化反应的研究工作报告, 我们首先进行了这方面的研究工作。

1 实验

α -吡啶甲醛按文献[1,2]方法制备, *L*-半胱氨酸甲酯盐酸盐按文献[3,4]方法制备, $[\text{Rh}(\text{COD})]_2$ 按文献[5]方法制备, Ph_2SiH_2 按文献[6]方法制备。

产物的气相色谱定量分析用 SP-2305 型气相色谱仪(北京分析仪器厂)进行, 固定相为 102 硅烷化白色担体, 固定液为 10% 聚乙二醇, 载气 H_2 , $\phi 2 \times 1000$ 柱, 柱温 160 $^\circ\text{C}$, 气化温度 160 $^\circ\text{C}$, 检测温度 180 $^\circ\text{C}$, 热导检测器。产物的旋光分析用 WZZ-15 型数字式自动旋光仪(上海物理光学仪器厂)。红外光谱用 NICOLET-170S 型付立叶变换红外光谱仪(美国产)测定。核磁共振谱用 UNITY plus-400 型核磁共振谱仪(美国 Varian 公司产品)测定, CDCl_3 为溶剂, TMS 为内标。

1.1 配体的制备及表征

10.0g(58.3mmol) *L*-半胱氨酸甲酯盐酸盐溶于 60mL 无水甲醇-苯(1:2)混合液中, 加入 8mL 三乙胺(58.3mmol)和 5.5mL(57.9mmol) α -吡啶甲醛及 5g 无水硫酸钙, 室温搅拌反应 15h, 真空浓缩除去溶剂, 以 150mL 无水乙醚提取, 过滤除去三乙胺盐酸盐及硫酸钙沉淀物, 以 20mL 无水乙醚洗涤两次, 合并滤液和洗涤液, 以无水 Na_2SO_4 干燥。蒸除乙醚, 得到的

* 男, 56 岁, 教授

收稿日期: 1996-07-12, 天津市自然科学基金资助研究课题

粗产品为棕红色粘稠液体。

在一内径 2.5cm 的玻璃柱中装填 8cm 高柱层析用硅胶,以石油醚-苯(2:1)混合液为洗脱剂,将以上制得的粗产品进行柱层析,洗除前面的部分杂质以后逐渐增加洗脱剂中苯的含量,最终获得产物 7.8g,为一黄红色粘稠液体。 $[\alpha]_D^{20} - 33.6$ (c 2.5, 丙酮), $C_{10}H_{12}N_2O_2S$ (计算值:C, 53.54; H, 5.40; N, 12.49; S, 14.29. 实测值:C, 53.36; H, 5.27, N, 12.30, S, 14.12) ν_{\max} : 1737.6(s, C=O), 3424.4(s, NH) cm^{-1} . δ_H : 3.80, 3.83(3H, s, COOCH₃, 42:58), 5.84, 5.66(1H, d, PyCH, 42:58), 7.6(1H, m, Py-3H), 7.2~7.4(2H, m, Py-4H, Py-5H), 8.58(1H, m, Py-6H), 3.1~4.6(3H, m, SCH₂CH).

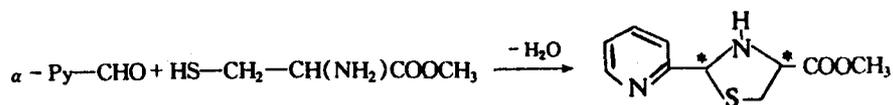
1.2 催化剂制备及催化反应

10mg[Rh(COD)]₂(0.04mmol Rh)和 0.24mmol 手性配体溶解于 1mL(8mmol)苯乙酮中,氮气氛下搅拌得到棕红色溶液。

将以上制得的催化剂溶液冷至 0℃,加入 1.7mL(8.8mmol)二苯基硅烷,慢慢升温至室温,搅拌反应 24h. 将反应混合物于冰浴中冷却至 0℃,加入 10mL 丙酮,2.5mL 10% 盐酸及足够量的丙酮,0℃下搅拌水解 2h. 室温再反应 30min 后加入 5mL 饱和 Na₂CO₃ 水溶液中和,以 30mL 乙醚提取两次,合并抽提液并以无水 MgSO₄ 干燥. 然后蒸除乙醚再减压精馏,以气相色谱和旋光测定法分别求得反应的化学产率和光学产率。

2 结果与讨论

手性噻唑烷配体按下式合成:



Py = 吡啶基

苯乙酮的不对称硅氢化反应如下:



在所合成的手性噻唑烷配体分子中除 4-C 位 *L*-半胱氨酸酯的手性结构以外,在 2-C 位另外生成了一个手性中心,由于 *L*-半胱氨酸酯在反应过程中提供了一个手性诱导环境,因此得到的产品在 2-C 位上并非外消旋化的,而是一种构型的产物占优势即(2*S*4*R*/2*R*4*R* ≠ 1),由¹H NMR 谱上 2-C 位上质子的化学位移(δ 5.84 和 5.66)处及 4-C 上羧甲基质子(COOCH₃)的化学位移(δ 3.80 和 3.83)处积分值可知两种异构体比率为 58:42.

我们曾经证明^[7]2-C* 手性中心对于不对称硅氢化反应的手性诱导效应没有贡献,而且即使起始手性噻唑烷配体的 2-C* 为单一构型,如 2*S*,也会在铑配合物[Rh(COD)]₂ 催化作用下发生快速外消旋化,最终成为 2*SR*,即 2-C* 为二种构型非对映异构体的混合物. 因此本文采用 2*SR*4*R* 手性噻唑烷配体与[Rh(COD)]₂ 反应生成的原位催化剂进行苯乙酮的催化不对称硅氢化反应。

催化反应结束后,由GC和 $^1\text{H NMR}$ 二种方法求得反应的化学产率为91%(化学产率=产物 α -苯乙醇摩尔数/原料苯乙酮摩尔数).根据产物 α -苯乙醇的旋光度测定值按下式求得反应的光学产率.

$$\text{光学产率}(\% \text{ e. e.}) = \frac{\alpha \cdot V \cdot M_s}{[\alpha]_D^{20} \cdot W \cdot M_p \cdot P} \times 100\%$$

α : 产物 α -苯乙醇旋光度测定值, V : 测定溶液体积(mL)

M_s : 苯乙酮摩尔质量

M_p : α -苯乙醇摩尔质量

W : 样品重量

P : 化学产率

计算后求得本反应的光学产率为82.1% e. e. (R),即 R 构型产物达91%以上.为了系统研究该手性催化剂的催化不对称硅氢化反应性能,我们考察了各种反应条件的影响.

2.1 反应时间的影响

用薄层层析对反应过程进行监测[以正己烷/乙醚(5:1)作展开剂,苯乙酮 $R_f=0.2$, Ph_2SiH_2 $R_f=0.7$,中间物硅醚的 $R_f=0.6$,最终产物 α -苯乙醇的 $R_f=0.1$],可观察到经20多个小时反应后底物苯乙酮基本消失.为了准确地考察反应时间对反应的影响,分别对不同反应时间的产物进行定量分析(如前所述,用GC及 $^1\text{H NMR}$ 二种方法求得反应化学产率,由旋光度测定按前述公式求得反应的光学产率),结果列于表1.

表1 反应时间的影响*

反应时间(h)	化学产率(%)	光学产率(% e. e.)
1	8	82.0(R)
2	22	82.2(R)
3	33	82.1(R)
4	40	81.9(R)
6	51	82.2(R)
8	59	82.3(R)
12	72	82.1(R)
16	84	82.0(R)
20	90	82.4(R)
24	91	82.1(R)
28	91	82.1(R)

* 反应条件:温度 $0\sim 25^\circ\text{C}$, $[\text{Rh}]/[\text{配体}]=1/6$ (摩尔比)

$[\text{Rh}]/[\text{苯乙酮}]=1/200$ (摩尔比); $[\text{苯乙酮}]/[\text{Ph}_2\text{SiH}_2]=1/1$ (摩尔比)

由表1可见,随着反应时间的延长反应的化学产率逐渐增加,反应24小时后化学产率不再增加,而反应的光学产率则基本不随反应时间改变.这说明反应的进行是一开始即生成占优势构型的光学异构体,而不是先生成外消旋体后再发生构型的转化.

2.2 反应温度的影响

用薄层层析法对反应过程进行监测,反应温度对反应时间、反应化学及光学产率的影响结果列于表2.

实验结果表明,随着反应温度的降低反应达到相同化学产率所需时间增加.与此同时反应的光学产率也随之略有增加,这可能是由于不对称催化要求底物(苯乙酮)与催化中心金属原子(Rh)以特定的空间取向配位并且对继而进行的 Ph_2SiH_2 分子与键合苯乙酮分子中羰基的加成方向有严格的要求,而低温显然有利于特定有序构型的保持.

表 2 反应温度的影响*

温度(°C)	时间(h)	化学产率(%)	光学产率(% e. e.)
25	24	91	82.1(R)
0	45	90	84.2(R)
-15	88	90	86.5(R)
-20	100	91	87.2(R)
-34	120	91	88.1(R)

* 其它反应条件同表 1.

2.3 配体用量的影响

曾有文献报道吡啶取代的西佛碱类手性配体与 $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ 反应生成的催化剂在催化不对称硅氢化反应时减小配体的用量会显著降低其手性诱导作用, 导致反应光学产率的明显降低^[8]. 本文合成的手性噻唑烷配体的用量对催化不对称硅氢化反应的影响结果列于表 3.

表 3 配体用量的影响*

$[\text{Rh}]/[\text{配体}]$ (摩尔比)	化学产率(%)	光学产率(% e. e.)
1/1.0	91	21.8(R)
1/1.2	91	45.2(R)
1/1.6	92	72.1(R)
1/2.0	91	75.3(R)
1/3.0	91	77.8(R)
1/4.0	92	79.5(R)
1/5.0	92	80.8(R)
1/6.0	91	83.1(R)
1/7.0	91	83.2(R)

* 其它反应条件同表 1

由表 3 所列实验结果可以看出, 配体过量对于获得高的光学产率是非常必要的. 当 $[\text{Rh}]/[\text{配体}]$ 为 1/1.0 时催化剂的手性诱导效应很差, 反应的光学产率仅为 21.8% e. e., 当 $[\text{配体}]/[\text{Rh}]$ 大于 1 时反应的光学产率明显上升. 当 $[\text{配体}]/[\text{Rh}]$ 为 6.0 时反应的光学产率达到 83.1% e. e., 再继续增加配体用量反应光学产率不再改变. 实验结果同时表明配体过量对反应的化学产率影响不大.

2.4 催化剂用量的影响

在以上讨论的催化反应中催化剂用量均为 0.5mol%, 即 $[\text{Rh}]/[\text{底物}]$ 摩尔比为 1/200, 为了进一步考察催化剂浓度对苯乙酮不对称硅氢化反应的影响, 进行了下面的实验(表 4).

实验结果表明随着反应介质中催化剂浓度的降低, 反应的化学产率和光学产率都有所下降, 在 $[\text{Rh}]/[\text{苯乙酮}]$ 摩尔比为 1/100~1/400 的范围内, 这种下降趋势并不明显. 只有当 $[\text{Rh}]/[\text{苯乙酮}]$ 摩尔比小于 1/1600 时反应的化学和光学产率才呈明显下降趋势. 这说明本文合成的手性催化剂的催化不对称硅氢化反应效率是相当高的.

2.5 催化剂稳定性考察

一价铑很容易被氧化成高价态, 这是否为一价铑配合物催化剂活性降低的直接原因是催化学家关心的问题^[9,10]. 在上述所有实验里不对称硅氢化反应均在高纯氮气中进行, 原位产生的手性噻唑烷一铑(I)配合物的不对称硅氢化催化性能良好. 但当反应于空气中进行时, 所有催化剂都仅在反应的最初阶段表现出一定的催化活性, 之后便完全失活, 导致反应的化学产率和光学产率大幅度下降. 如果在开始不对称硅氢化反应前将催化剂于空气中老化处理 1

小时, 催化剂便完全没有不对称硅氢化催化活性. 这一结果显然表明氧化会导致催化剂的失活, 因此催化不对称硅氢化反应应在严格无氧的条件下进行.

表 4 催化剂浓度的影响*

[Rh]/[苯乙酮](摩尔比)	化学产率(%)	光学产率(% e. e.)
1/100	94	83.5(R)
1/200	91	82.1(R)
1/400	90	80.2(R)
1/800	88	78.1(R)
1/1600	86	75.2(R)
1/3200	43	71.2(R)

* 反应条件: 25°C, 24h, 其它反应条件同表 1

References

- 1 G. Kobayashi, S. Furukawa, *Pharm. Bull.*, **1953**, *1*, 437.
- 2 E. P. Papadopoulos, A. Jarrar, C. H. Issidorides, *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 615.
- 3 R. G. Web, M. W. Haskell, C. H. Stammer, *J. Org. Chem.*, **1969**, *34*, 576.
- 4 L. G. Maillard, P. Muller, R. Zoui, *Fr. P* 1241102, **1960**. [*Chem. Abstr.*, **1961**, *55*, 25782f].
- 5 J. Chatt, and L. M. Venanz, *J. Chem. Soc.*, **1957**, 4735.
- 6 R. A. Benkeser, H. Landesman, D. J. Foster, *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, *74*, 648.
- 7 LI Hong, YAO Jinshui, HE Binglin, *Science in China (Series B)*, **1997**, *40*, 485.
- 8 H. Brunner, R. Becker, G. Riepl, *Chem. Ber.*, **1984**, *117*, 1330.
- 9 I. Ojima, T. Kogure, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1977**, (13), 428.
- 10 T. H. Johnson, K. C. Hein, S. Thomen, *J. Mol. Catal.*, **1981**, *12*, 37.

Asymmetric Hydrosilation of Acetophenone Catalyzed by a Chiral Thiazolidine-Rhodium(I) Complex

LI Hong* YAO Jin-Shui HE Bing-Lin

(The State Key Laboratory of Functional Polymeric Materials for Adsorption and Separation,
Institute of Polymer Chemistry, Nankai University, Tianjin, 300071)

Abstract A chiral ligand of 2-(α -pyridyl)-4-carbomethoxy-1, 3-thiazolidine was synthesized by condensation of *L*-methyl cysteinate with α -pyridylaldehyde. The Rh(I) complex generated *in situ* by reaction of the chiral ligand with $[\text{Rh}(\text{COD})]_2$ was used to catalyze the asymmetric hydrosilation of acetophenone. The chemical and optical yields of the reaction are up to 91% and 82.1% e. e. respectively. The influences of reaction conditions on the behaviour of the catalyst were examined.

Keywords asymmetric hydrosilation, chiral thiazolidine, acetophenone, rhodium