

SpinPHOX/Ir(I)催化的 2-羟甲基-3-芳基丙烯酸的不对称氢化

刘旭 韩召斌 王正 丁奎岭*

(中国科学院上海有机化学研究所 金属有机国家重点实验室 上海 200032)

摘要 光学活性的 2-羟甲基-3-芳基丙酸类化合物是许多手性药物的关键合成中间体, 但到目前为止其不对称合成方法大多存在对映选择性不高及/或底物范围有限等问题. 报道了手性 SpinPHOX/Ir(I)络合物在一系列 2-羟甲基-3-芳基丙烯酸的不对称氢化中表现出优良的催化性能, 取得完全的底物转化和良好到优秀的对映选择性(高达 95% *ee*). 对于同一 2-羟甲基-3-芳基丙烯酸底物的不对称氢化, 使用中心手性相同但螺环骨架上的轴手性相反的催化剂分别以优良的对映选择性获得构型相反的产物, 从而为光学活性 2-羟甲基-3-芳基丙酸及相关手性药物的不对称合成提供了一条简便高效的途径.

关键词 铱(I); SpinPHOX 配体; 不对称催化; 氢化; 2-羟甲基-3-芳基丙烯酸; 2-羟甲基-3-芳基丙酸

SpinPHOX/Ir(I) Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of (*E*)-2-(hydroxymethyl)-3-Arylacrylic Acids

Liu, Xu Han, Zhaobin Wang, Zheng Ding, Kuiling*

(State Key Laboratory of Organometallic Chemistry, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032)

Abstract Optically active 3-aryl-2-hydroxymethylpropionic acids are highly useful chiral building blocks for the preparation of some drugs, but so far their asymmetric syntheses are still plagued by modest enantioselectivity and/or limited substrate scope. In the present study, the SpinPHOX/Ir(I) complexes (*S,S*)-**1c** and (*R,S*)-**1e** have been demonstrated to be highly effective for the asymmetric hydrogenation of (*E*)-2-(hydroxymethyl)-3-arylacrylic acids, affording the corresponding optically active 3-aryl-2-hydroxymethylpropionic acids in good to excellent enantiopurities (*ee* up to 95%). Catalyst screening and reaction optimization with (*E*)-2-(hydroxymethyl)-3-phenylacrylic acid **2a** as the model substrate, revealed that the asymmetric hydrogenation was best conducted in dichloromethane at r.t. under 10 atm of hydrogen with (*S,S*)-**1c** as the catalyst, and the presence of 1 equiv. of a suitable organic base (such as triethylamine) was essential for full substrate conversion and excellent product enantioselectivity (94% *ee*). Evaluation of the substrate scope of the protocol was performed using various 2-hydroxymethyl cinnamic acid derivatives **2a**~**2n** with various substituents on the phenyl group. Full conversions and good to high *ee* values were obtained in most cases, irrespective of the electron-withdrawing or -donating nature of the substituent. Using complex (*R,S*)-**1e** as the catalyst under a slightly modified reaction conditions (50 atm H₂, 40 °C), several substrates were hydrogenated in excellent *ee* values but with the sense of chiral induction opposite to those obtained by using (*S,S*)-**1c**. The reaction can be readily scaled up to gram-scale with retention of enantioselectivity. Among the optically enriched hydrogenation products obtained from this procedure, (*S*)-**3a**, (*R*)-**3a** and (–)-**3n** can be used as chiral building blocks for the asymmetric synthesis of pharmaceuticals Alvimopan, Ecadotril, and Fasidotril, respectively. Using this protocol, various (*E*)-2-(hydroxymethyl)-3-arylacrylic acids could be readily hydrogenated in high optical purities, thus providing a facile access to both enantiomers of the chiral 3-aryl-2-hydroxymethylpropionic acids as well as the relevant chiral drugs.

Keywords iridium(I); SpinPHOX ligands; asymmetric catalysis; hydrogenation; (*E*)-2-(hydroxymethyl)-3-arylacrylic acid; 2-hydroxymethyl-3-arylpropionic acid

1 引言

光学活性 2-羟甲基-3-芳基丙酸类化合物是许多手性药物的关键合成中间体(图 1). 例如, (*S*)-2-羟甲基-3-苯丙酸通过几步转化可合成阿韦莫哌(Alvimopan), 该药是 Lilly 公司研发的新型选择性阿片受体拮抗剂, 2008

年通过美国食品和药物管理局(FDA)批准上市, 用于治疗术后胃肠功能紊乱^[1]. (*R*)-2-羟甲基-3-苯丙酸是心房肽酶抑制剂依卡曲尔(Ecadotril)的关键合成中间体, 该药由法国 Bioproject 公司研发, 用于治疗高血压和充血性心力衰竭^[2]. 另一种治疗高血压及心力衰竭新型药物

* E-mail: kding@mail.sioc.ac.cn; Fax: 021-64166128

Received April 23, 2014; published May 29, 2014.

Supporting information for this article is available free of charge via the Internet at <http://sioc-journal.cn>.

Project supported by the Major Basic Research Development Program of China (No. 2010CB833300), the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21121062 and 21232009), the Chinese Academy of Sciences, and the Science and Technology Commission of Shanghai Municipality.

项目受国家重点基础研究发展计划(973 计划)(No. 2010CB833300)、国家自然科学基金(21121062 和 21232009)、中科院及上海市科委资助。

法西多曲(Fasidotril)由法国 Bioprojet 公司研发, 2001 年授权美国礼来公司(Eli Lilly), 目前处于 III 期临床试验, 其结构也可由相应的手性 2-羟甲基-3-芳基丙烯酸构建^[3].

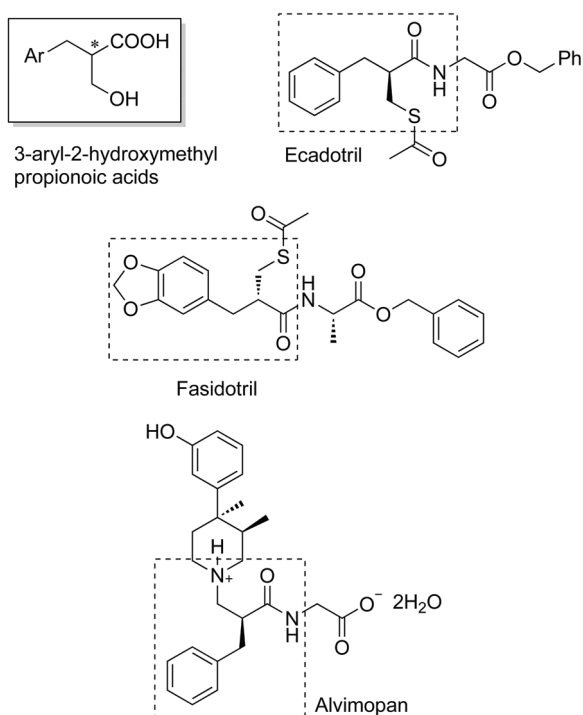


图 1 光学活性 2-羟甲基-3-芳基丙烯酸用作药物合成的手性中间体
Figure 1 Optically active 3-aryl-2-hydroxymethylpropionic acids as chiral intermediates for pharmaceutical syntheses

外消旋的 2-羟甲基-3-芳基丙烯酸虽然可以通过 Pd/C 催化氢化 2-羟甲基-3-芳基丙烯酸^[4]、SmI₂-H₂O 还原环状 1,3-二酯^[5]、或铈(I)-催化肉桂醇氢甲酰化-Pinnick 氧化^[6]等途径获得, 但产物仍须再使用当量的光学活性胺等进行手性拆分^[4], 才能得到相应的光学活性 2-羟甲基-3-芳基丙烯酸. 这样不仅造成了原料和试剂的浪费, 也增加了废物排放和环境污染. 另一方面, 到目前为止用不对称合成方法高效制备光学活性 2-羟甲基-3-芳基丙烯酸类化合物的文献报道尚不多见, 底物范围通常较窄. 2009 年 Boeckman 和 Miller 报道了有机仲胺小分子催化醛的不对称 α -羟甲基化-Pinnick 氧化合成 3-羟基丙酸衍生物, 但其中仅有一例 2-羟甲基-3-芳基丙酸类产物(芳基=苯基, 收率 93%, 90% ee)^[7]. 尽管手性过渡金属络合物催化不对称氢化反应已在手性药物等工业生产上得到了广泛的应用^[8], 但通过不对称催化氢化合成手性 2-羟甲基-3-芳基丙酸衍生物的研究报道还比较稀少, 对映选择性也通常不高. 1998 年 Ohshima 等^[9]报道了首例 2-羟甲基-3-苯基丙烯酸的不对称催化氢化反应, 分别用手性双膦配体 BICPEP 与 Rh 或 Ru 形成的络合物为催化剂, 虽然底物可定量转化, 但对映选择性不高, 2-羟甲基-3-苯丙酸产物的光学纯度只有 27% ee 和 52% ee. 1999 年 Binay 等^[10]在专利中报道了用几种

BINAP/Ru(II)络合物催化 2-羟甲基-3-苯基丙烯酸的不对称氢化的例子, 但产物的 ee 值也只有 56%~68%. 2000 年 Hamada 和 Izawa 等^[11]在专利中报道了[(R)-BINAP-Ru(OAc)₂]催化该底物的不对称氢化, 产物 ee 值只有 61%. 另一方面, 尽管文献中有许多 2-羟甲基-丙烯酸酯不对称催化氢化合成手性 2-羟甲基-丙酸酯(Roche ester)的研究报道^[12], 但对于底物结构相似的 2-羟甲基-3-芳基丙烯酸酯的不对称氢化反应报道却很少见. 2009 年 Reek 等^[12]采用骨架结构中含氢键作用单元的手性单齿亚磷酰胺及非手性芳基膦与 Rh 形成的超分子催化体系, 在 1.0 mol% 催化剂用量和 10 atm 氢气压力下催化 2-羟甲基-3-苯基丙烯酸甲酯的不对称氢化, 产物的 ee 值达 96%, 但反应活性尚不理想, 底物转化率只有 83%. 需要指出的是, 这也是目前为止唯一一例较为成功的 2-羟甲基-3-苯基丙烯酸酯的不对称氢化催化体系. 因此, 对于 2-羟甲基-3-芳基丙烯酸或其衍生物的不对称氢化反应, 发展有较广底物适用性和对映选择性的催化体系, 具有重要意义.

近年来, 一些过渡金属如钌、铑和铱的手性双膦或膦-氮配体络合物在烯基羧酸和不饱和羧酸酯的不对称催化氢化反应中取得了显著的成功^[13]. 尤其是一些手性 Ir 络合物组成的催化体系, 在多种 α,β -不饱和羰基化合物的碳-碳双键(C=C)不对称氢化反应中, 表现出优秀的催化性能和手性诱导效果^[14]. 在手性螺环配体过渡金属络合物不对称催化反应^[15]研究中, 作者小组发展了一类螺[4,4]-1,6-壬二烯骨架的手性膦-噁唑啉配体的铱络合物 SpinPHOX/Ir(I), 在多种 α,β -不饱和羰基化合物和亚胺的不对称氢化中表现出较高的催化活性和良好的手性诱导能力^[16]. 在本文工作中, 我们将该类 SpinPHOX/Ir(I)络合物用于催化 2-羟甲基-3-芳基取代丙烯酸类较困难底物的不对称氢化, 在较温和的反应条件下, 取得了定量的底物转化以及良好到优秀的对映选择性, 从而为光学活性 2-羟甲基-3-芳基丙烯酸的合成提供了一个简便高效的不对称催化途径.

2 结果与讨论

2.1 SpinPHOX/Ir 催化的 2-羟甲基-3-苯基丙烯酸甲酯的不对称氢化

按照我们前期报道的方法, 合成了螺[4,4]-1,6-壬二烯为骨架的膦-噁唑啉 SpinPHOX 配体和它们的阳离子型 Ir(I)络合物(R,S)-1a-e 和(S,S)-1a-d^[16a]. 在 1.0 mol% 的催化剂用量和 50 atm 氢气压力下, 首先初步考察了(R,S)-1 和(S,S)-1 在 2-羟甲基-3-苯基丙烯酸甲酯不对称氢化反应中的催化效果(图 2). 在二氯甲烷中室温下反应 12 h, 虽然底物可完全转化, 但产物的光学纯度只达到中等水平(20%~65% ee, 详见 Supporting Information, Table S1). 我们推测, 若以相应的 2-羟甲基-3-苯基丙烯酸替代该酯作为氢化反应的底物, 则可能会由于其分子

中 COOH 官能团和烯基 C=C 双键与催化剂活性位点之间的多重相互作用, 形成更加有序的过渡态^[13,14c], 有利于实现更好的对映选择性控制. 另外作为氢化产物, 羧酸在合成应用上也较易进行各种衍生化. 在我们前期研究中, 已发现 SpinPHOX/Ir(I) 在 2-芳基取代丙烯酸的不称催化氢化中表现出了良好的不对称诱导能力^[16b]. 这些因素促使我们进一步研究络合物 (*R,S*)-**1a-e** 和 (*S,S*)-**1a-d** 在 2-羟甲基-3-芳基丙烯酸不对称氢化中的催化应用.

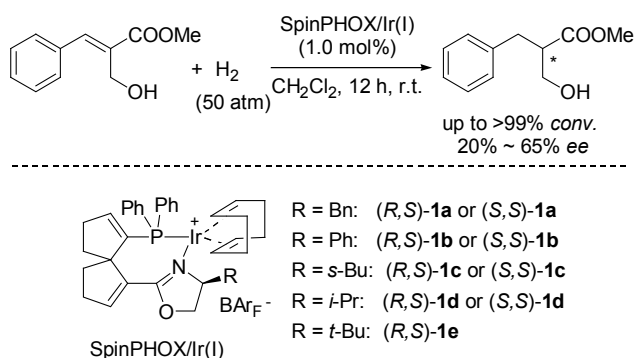


图 2 SpinPHOX/Ir 催化 2-羟甲基-3-苯基丙烯酸甲酯的不对称氢化
Figure 2 SpinPHOX/Ir(I) catalyzed asymmetric hydrogenation of methyl α -(hydroxymethyl)cinnamate

2.2 SpinPHOX/Ir 催化的 2-羟甲基-3-芳基丙烯酸的不称氢化

2.2.1 2-羟甲基-3-芳基丙烯酸的合成

如图 3 所示, 由 Morita-Baylis-Hillman 加成^[17]产物 2-[羟基(芳基)甲基]丙烯酸乙酯衍生物^[18]出发, 经羟基乙酰化保护, 并在硫酸催化下分子内异构化, 现场生成羧基和羟基均有保护基的产物 2-乙酰氧甲基肉桂酸乙酯衍生物, 这些中间体产物不需分离纯化, 简单处理后在 NaOH 的作用下同时脱除两个保护基, 即以良好到优秀(79%~90%)的收率得到一系列取代的 2-羟甲基-3-芳基丙烯酸 **2a~2n**.

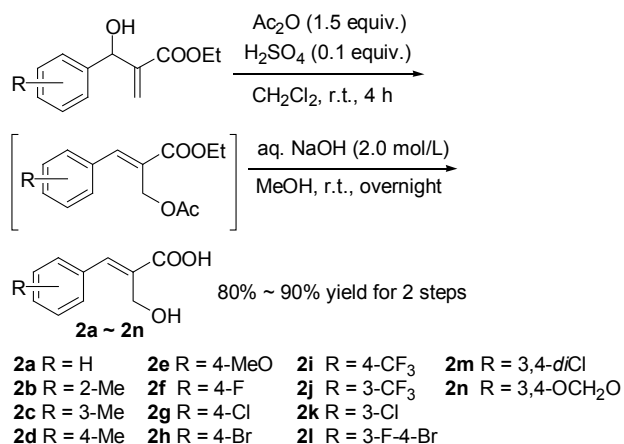


图 3 2-羟甲基-3-芳基丙烯酸 **2a~2n** 的合成
Figure 3 Synthesis of (*E*)-2-(hydroxymethyl)-3-arylacrylic acids **2a~2n**

2.2.2 2-羟甲基-3-苯基丙烯酸 **2a** 的不对称氢化及反应条件优化

前期的研究表明, SpinPHOX/Ir(I)催化的烯炔不对称氢化反应效果常与催化剂配体中螺环骨架上的手性和噁唑啉环上的手性构型匹配与否有关, 即手性匹配的 (*R,S*)-**1** 或 (*S,S*)-**1** 可更有效地活化底物并在反应中产生良好的手性诱导^[16]. 因此, 我们首先以 2-羟甲基-3-苯基丙烯酸 **2a** 为标准底物, 来比较 (*R,S*)-**1a-e** 和 (*S,S*)-**1a-d** 在其不对称氢化反应中的催化性能.

这些氢化反应均以二氯甲烷为溶剂, 添加 1.0 equiv. 的三乙胺, 在 1.0 mol% 的催化剂用量和 50 atm 氢气压力下反应 12 h. 由表 1 中的数据可以看出, 氢化产物 **3a** 的立体构型与其相应的甲酯氢化产物(图 2 及 Table S1, Supporting Information)正好相反, 且取决于催化剂中配体螺环骨架的手性绝对构型. 例如, 螺碳原子构型为 *R* 的催化剂 (*R,S*)-**1a-e** 总是得到 (*R*)-**3a**, 而 (*S,S*)-**1a-d** 总是得到 (*S*)-**3a** (Entries 1~5 vs 6~9); 这表明 SpinPHOX 配体的螺环手性主导反应的立体选择性控制. 在相似的反应条件下, 与 (*R,S*)-**1a-d** 相比, 相应非对映异构的 (*S,S*)-**1a-d** 活性(底物转化率)和/或对映选择性(产物 *ee* 值)普遍较高 (Entries 1 vs 6, 2 vs 7, 3 vs 8, 4 vs 9), 表明螺环和噁唑啉环手性均为 *S* 构型的 (*S,S*)-**1a-d** 在该反应中是手性匹配的催化剂. 另一方面, 对于 (*R,S*)-**1a-e** 催化的反应 (Entries 1~5), 常温下底物转化率(54%~95%)和产物 *ee* 值(24%~92%)均有较大幅度的变化. (*S,S*)-**1a-d** 催化的反应 (Entries 6~9) 也是如此, 表明配体结构中噁唑啉环上取代基种类不同对于反应活性

表 1 2-羟甲基-3-苯基丙烯酸 **2a** 的不对称氢化: 催化剂筛选
Table 1 Catalyst screening for asymmetric hydrogenation of **2a**

| Entry ^a | Catalyst | Conv. ^b /% | <i>ee</i> ^c /% |
|--------------------|---------------------------|-----------------------|--|
| 1 | (<i>R,S</i>)- 1a | 79 | 24 (<i>R</i>) |
| 2 | (<i>R,S</i>)- 1b | 67 | 82 (<i>R</i>) |
| 3 | (<i>R,S</i>)- 1c | 95 | 62 (<i>R</i>) |
| 4 | (<i>R,S</i>)- 1d | 54 | 55 (<i>R</i>) |
| 5 | (<i>R,S</i>)- 1e | 87/>99 ^d | 92 (<i>R</i>)/92 (<i>R</i>) ^d |
| 6 | (<i>S,S</i>)- 1a | 81 | 84 (<i>S</i>) |
| 7 | (<i>S,S</i>)- 1b | >99 | 60 (<i>S</i>) |
| 8 | (<i>S,S</i>)- 1c | >99 | 92 (<i>S</i>) |
| 9 | (<i>S,S</i>)- 1d | 88 | 73 (<i>S</i>) |

^a Conditions: 0.15 mmol **2a**, 50 atm H₂, 1.0 equiv. Et₃N, CH₂Cl₂ (1.5 mL), 1.0 mol% of (*R,S*)- or (*S,S*)-**1**, r.t., 12 h; ^b Determined by ¹H NMR spectroscopy; ^c The *ee* values of hydrogenation products **3a** were determined by chiral HPLC after transformation into its methyl ester with CH₂N₂. The absolute configurations were assigned by comparing their specific rotations with that reported in the literature^[19]; ^d 40 °C.

和选择性也产生显著影响. 采用叔丁基取代噁唑啉环的催化剂(*R,S*)-**1e**时, 以92% *ee*得到产物(*R*)-**3a**, 但常温下底物不能完全转化(87%, Entry 5). 在其它条件保持不变的情况下将反应温度提升至 40 °C后, 底物不仅完全转化, 且反应对映选择性仍保持优秀(92% *ee*, Entry 5). 对于(*S,S*)-**1a-d**催化的**2a**不对称氢化(Entries 6~9), 含仲丁基取代噁唑啉环的(*S,S*)-**1c**表现出最佳的催化活性和手性诱导效果, 以完全的底物转化和优秀的对映选择性(92% *ee*)获得另一手性构型的氢化产物(*S*)-**3a** (Entry 8).

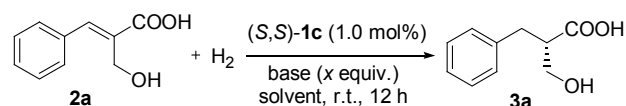
随后以 1.0 mol%的(*S,S*)-**1c**催化 2-羟甲基-3-苯基丙烯酸**2a**的不对称氢化为模型反应, 对氢气压力、溶剂效应、碱性添加剂种类及用量等反应参数的影响进行了考察. 这些氢化反应均在室温下进行 12 h, 结果如表 2 所示. 可以看出, 以等物质的量的三乙胺为添加剂, 当氢气压力由 50 atm 逐渐降至 10 atm 时, 底物**2a**仍可完全转化, 相应产物**3a**的 *ee* 值还略有提高(92%~94%, Entries 1~3). 进一步降低氢气压力至 5 atm 时(Entry 4), 虽然反应的对映选择性依然保持优秀(93% *ee*), 但底物未能完全转化(87%), 因此在下面的反应中固定氢气压力为 10 atm. 在其它条件保持不变的情况下, 反应溶剂的种类对于催化效果有显著的影响(Entries 3, 5~10). 例如, 采用与二氯甲烷结构和性质相近的氯仿或 1,2-二氯乙烷为反应溶剂时, 虽然产物的 *ee* 值只有略微降低(91%), 但底物转化率显著下降(62%和 66%) (Entries 3 vs 5, 6). 反应溶剂为乙酸乙酯时的情形与此相似(Entry 7), 产物的 *ee* 值仍保持优秀(91%), 但底物的转化率进一步下降至 44%. 非极性的甲苯(Entry 8)、质子性的甲醇(Entry 9)或配位性的四氢呋喃(Entry 10)在该反应中表现出不良的溶剂效应, 与二氯甲烷(Entry 3)相比反应活性和对映选择性均有明显下降.

由于不饱和羧酸底物结构中的羧基(COOH)解离程度可能会直接影响到它与催化剂金属中心的结合能力, 所以接下来对(*S,S*)-**1c**催化**2a**的不对称氢化反应中碱性添加剂的种类^[20]和用量进行了考察. 这些反应均在 10 atm 氢气压力下二氯甲烷中室温进行 12 h, 结果总结于表 2 中. 可以看出, 在该反应中碱的种类和用量对催化效果有十分显著的影响(Entries 3, 11~17). 例如, 三乙胺(pKa=10.75)的用量由 1.0 equiv.降至 0.5 equiv.时, 相似条件下底物只有一半的转化, 产物的 *ee* 值也从 94%下降为 86% (Entries 11 vs 3). 若不使用任何碱性添加剂时, 反应甚至完全不能进行(Entry 12). 碱性近似但位阻较大的二异丙基乙胺(DIPEA)与三乙胺的效果近似(Entry 13), 而采用碱性较弱但配位性较强的吡啶(pKa = 5.23), 或在二氯甲烷中溶解度较低的无机碱如 NaHCO₃、K₂CO₃或 KOH 为添加剂时, 在相似条件下反应不能发生(Entries 14~17). 从这些结果可以推断, 在(*S,S*)-**1c**催化的 2-羟甲基-3-苯基丙烯酸**2a**的不对称氢化

反应中, 底物**2a**应是以被碱脱去质子后的羧酸盐形式与催化剂发生作用的, 也就是说底物中的 C=C 双键和羧基与催化剂形成了多个作用位点, 从而有助于提高反应效率和选择性.

表 2 (*S,S*)-**1c**催化 2-羟甲基-3-苯基丙烯酸**2a**的不对称氢化: 反应条件优化

Table 2 Optimization of reaction conditions for (*S,S*)-**1c** catalyzed asymmetric hydrogenation of (*E*)-2-(hydroxymethyl)-3-phenylacrylic acid (**2a**)



| Entry ^a | P_{H_2}/atm | Solvent | Base (x equiv.) | Conv. ^b /% | <i>ee</i> ^c /% |
|--------------------|----------------------|---------------------------------|--------------------------------------|-----------------------|---------------------------|
| 1 | 50 | CH ₂ Cl ₂ | Et ₃ N (1.0) | >99 | 92 |
| 2 | 20 | CH ₂ Cl ₂ | Et ₃ N (1.0) | >99 | 93 |
| 3 | 10 | CH ₂ Cl ₂ | Et ₃ N (1.0) | >99 | 94 |
| 4 | 5 | CH ₂ Cl ₂ | Et ₃ N (1.0) | 87 | 93 |
| 5 | 10 | CHCl ₃ | Et ₃ N (1.0) | 62 | 91 |
| 6 | 10 | DCE | Et ₃ N (1.0) | 66 | 91 |
| 7 | 10 | EA | Et ₃ N (1.0) | 44 | 91 |
| 8 | 10 | toluene | Et ₃ N (1.0) | 48 | 85 |
| 9 | 10 | MeOH | Et ₃ N (1.0) | 75 | 82 |
| 10 | 10 | THF | Et ₃ N (1.0) | 36 | 53 |
| 11 | 10 | CH ₂ Cl ₂ | Et ₃ N (0.5) | 50 | 86 |
| 12 | 10 | CH ₂ Cl ₂ | None | 0 | — |
| 13 | 10 | CH ₂ Cl ₂ | DIPEA (1.0) | >99 | 93 |
| 14 | 10 | CH ₂ Cl ₂ | pyridine (1.0) | 0 | — |
| 15 | 10 | CH ₂ Cl ₂ | NaHCO ₃ (1.0) | 0 | — |
| 16 | 10 | CH ₂ Cl ₂ | K ₂ CO ₃ (1.0) | 0 | — |
| 17 | 10 | CH ₂ Cl ₂ | KOH (1.0) | 0 | — |

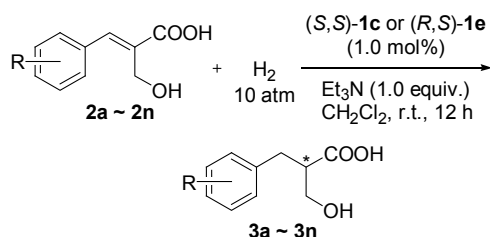
^a Conditions: 0.15 mmol of **2a**, solvent (1.5 mL), 1 mol% of (*S,S*)-**1c**, r.t., 12 h;

^b Determined by ¹H NMR spectroscopy; ^c Determined by chiral HPLC after transformation into its methyl ester with CH₂N₂.

2.2.3 SpinPHOX/Ir(I)催化 2-羟甲基-3-芳基丙烯酸不对称氢化的底物拓展

通过以上的条件优化和催化剂筛选, 该不对称氢化反应的最优条件确定为: 以 1.0 mol% (*S,S*)-**1c**为催化剂, 二氯甲烷为溶剂, 1.0 equiv.的三乙胺为添加剂, 在 10 atm 氢气压力下, 室温反应 12 h (Table 2, Entry 3). 为了检验该催化反应的底物适用性, 在此优化的条件下考察了一系列芳基上带有不同取代基的 2-羟甲基-3-芳基丙烯酸**2a**~**2n**的不对称催化氢化反应. 从表 3 中可以看到, 对于苯基上带各种不同取代基的 2-羟甲基-3-芳基丙烯酸**2a**~**2n**的不对称氢化, 均以近乎定量的底物转化获得相应的氢化产物**3a**~**3n**, 对映选择性良好到优秀(Entries 1~14). 另一方面, 对比苯环上含邻(*o*-)、间(*m*-)和对(*p*-)位甲基的底物**2b**~**2d**的不对称氢化效果(Entries 2~4)可以发现, 底物结构中芳环上取代基与烯

表3 2-羟甲基-3-芳基丙烯酸的不称氢化: 底物拓展
Table 3 SpinPHOX/Ir(I) catalyzed asymmetric hydrogenation of (*E*)-2-(hydroxymethyl)-3-arylacrylic acids



| Entry ^a | Substrate | R | Conv. ^b /% | ee ^c /% |
|--------------------|-----------|--------------------|-----------------------|----------------------------|
| 1 | 2a | H | >99 | 94 (–/S) |
| 2 | 2b | 2-Me | >99 | 41 (–) |
| 3 | 2c | 3-Me | >99 | 90 (–) |
| 4 | 2d | 4-Me | >99 | 92 (–) |
| 5 | 2e | 4-MeO | >99 | 90 (–) |
| 6 | 2f | 4-F | >99 | 93 (–) |
| 7 | 2g | 4-Cl | >99 | 94 (–) |
| 8 | 2h | 4-Br | >99 | 92 (–) |
| 9 | 2i | 4-CF ₃ | >99/>99 ^d | 85 (–)/95 (+) ^d |
| 10 | 2j | 3-CF ₃ | >99/>99 ^d | 86(–)/92(+) ^d |
| 11 | 2k | 3-Cl | >99/>99 ^d | 88 (–)/93(+) ^d |
| 12 | 2l | 3-F-4-Br | >99 | 90 (–) |
| 13 | 2m | 3,4- <i>di</i> Cl | >99/>99 ^d | 86(–)/91 (+) ^d |
| 14 | 2n | 3,4-methylenedioxy | >99 | 90 (–) |
| 15 ^e | 2a | H | >99 | 93 (S) |

^a Conditions: 0.15 mmol of (*E*)-**2**, P_{H_2} = 10 atm, (*S,S*)-**1c** (1.0 mol%), Et₃N (1.0 equiv), CH₂Cl₂ (1.5 mL), r.t., 12 h; ^b Determined by ¹H NMR spectroscopy; ^c The ee values of hydrogenation products **3a**–**3n** were determined by chiral HPLC after the acids were transformed into their corresponding methyl esters with CH₂N₂; ^d (*R,S*)-**1e** (1.0 mol%), P_{H_2} = 50 atm, 40 °C; ^e The reaction was conducted with 1.07 g of **2a**. Yield of isolated **3a**: 93%.

基之间相对位置的远近对于反应的对映选择性表现出很大的影响。例如对于苯环上甲基处于烯基邻位(*o*-)的底物 **2b**, 相应氢化产物 **3b** 的 ee 值中等(40%, Entry 2), 可能是由于此处甲基过于靠近 SpinPhox/Ir(I) 催化剂的反应中心而对选择性产生了不利影响。而对于甲基处于较远的间位(*m*-)的底物 **2c**, 相应产物 **3c** 的 ee 值大幅提升(90%, Entry 3), 但与不带取代基的底物 **2a** 所得结果(94%, Entry 1)相比则略有不及。对于甲基处在更远的烯基对位(*p*-)的底物 **2d** 的氢化, 其反应活性和对映选择性几乎未受影响(Entry 4 vs 1)。与位阻效应相比, 底物中苯环上取代基的电子效应对反应对映选择性的影响并不显著。无论苯环对位为供电子基(*p*-OMe)的底物 **2e**, 还是卤素取代基(*p*-F, *p*-Cl, *p*-Br)的底物 **2f**~**2h**, 相应氢化产物的 ee 值均保持优秀(90%~94%, Entries 5~8)。对于含强吸电子基 CF₃ 的底物 **2i** 和 **2j**、氯原子处于间位的底物 **2k**、以及间位和对位都含卤素取代基的底物 **2l** 和 **2m**, 用(*S,S*)-**1c** 为催化剂也可以良好到优秀的对映选

择性获得相应的产物 **3i**~**3m** (85%~90% ee, Entries 9~13)。对于 3,4-亚甲二氧基取代的底物 **2n** 的不对称氢化, 同样以优秀的对映选择性(90% ee)获得相应的产物 **3n** (Entry 14)。对于 **2i**、**2j**、**2k** 和 **2m** 的不对称氢化, 催化剂(*R,S*)-**1e** 在相对较为剧烈的反应条件下(40 °C, 50 atm 氢气)表现出比(*S,S*)-**1c** 更加优异的对映选择性控制效果, 以 91%~95% ee 获得了相反构型的手性氢化产物 **3i**~**3k** 和 **3m** (Entries 9~11, 13)。在优化条件下, (*S,S*)-**1c** 催化的底物 **2a** (1.07 g) 的氢化放大到克级规模, 仍以定量的转化和 93% 的收率获得相应的产物 **3a** (Entry 15), 其光学纯度(93% ee)也与小量反应基本相同。需要指出的是, 通过该反应得到的氢化产物(*S*)-**3a**、(*R*)-**3a** 和 (–)-**3n** 可作为手性合成砌块分别用于构建图 1 所示的手性药物分子阿韦莫哌(Alvimopan)、依卡曲尔(Ecadotril)和法西多曲(Fasidotril), 表明该反应在合成上的应用价值。

3 结论

SpinPHOX/Ir 络合物(*R,S*)-**1a-e** 和(*S,S*)-**1a-d** 在 2-羟甲基-3-芳基丙烯酸不对称氢化反应中表现出优良的手性诱导能力, 在优化的反应条件下, 对于含多种取代基的底物氢化均取得定量的底物转化和良好到优秀的对映选择性。对于同一 2-羟甲基-3-芳基丙烯酸底物的不对称氢化, 催化剂(*S,S*)-**1c** 和(*R,S*)-**1e** 分别以优良的对映选择性获得构型相反的产物, 从而为光学活性 2-羟甲基-3-芳基丙烯酸及相关手性药物的不对称合成提供了一条简便高效的途径。

4 实验部分

2-羟甲基-3-芳基丙烯酸 2a~2n 的合成: 50-mL 蛋型瓶中, 将 Morita-Baylis-Hillman 反应产物(6.0 mmol)溶于二氯甲烷, 滴加乙酸酐 (0.85 mL, 9.0 mmol), 然后再加入浓硫酸 (0.03 mL, 0.6 mmol), 室温反应 4 h。向体系内加入饱和 NaHCO₃ 水溶液至不再有气泡放出, 二氯甲烷萃取, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤后减压蒸除溶剂。残余物溶于甲醇中, 滴加 2.0 mol/L 的 NaOH 水溶液(8 mL, 16.0 mmol), 室温反应过夜。反应混合物减压蒸除有机溶剂后, 加水(10 mL)稀释, 冰水浴下用 6.0 mol/L 盐酸酸化至 pH < 1, 然后用乙酸乙酯萃取。有机相用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤后减压蒸除溶剂, 残余物用乙酸乙酯/石油醚重结晶, 即得白色固体 2-羟甲基-3-芳基丙烯酸。

2-羟甲基-3-芳基丙烯酸的不称催化氢化: 在氩气氛下, 向一个 10-mL 氢化瓶中加入铱络合物(*R,S*)-或(*S,S*)-**1** (0.0015 mmol), 2-羟甲基-3-芳基丙烯酸(0.15 mmol), 抽换气后加入三乙胺(0.15 mmol)和二氯甲烷

(1.5 mL). 在手套箱中, 将体系置于 Parr 高压反应釜中. 高压反应釜置换氢气三次后, 充至预定的反应压力, 控制一定反应温度和反应时间. 反应结束后, 在通风橱中小心放出剩余氢气, 反应液中取少量样品经 ^1H NMR 分析测定原料转化率. 反应混合物体系用 6.0 mol/L 盐酸水溶液酸化至 $\text{pH} < 1$ 后, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤后减压蒸除溶剂, 残余物用重氮甲烷甲酯化后再用配备手性柱的高效液相色谱测定产物的 *ee* 值.

References

- [1] Delaney, C. P.; Yasothan, U.; Kirkpatrick, P. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2008**, *7*, 727.
- [2] Monteil, T.; Danvy, D.; Sihel, M.; Leroux, R.; Plaquevent, J.-C. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2002**, *2*, 209.
- [3] Bralet, J.; Marie, C.; Gros, C.; Schwartz, J. C.; Lecomte, J. M. *Cardiovasc. Drug Rev.* **2000**, *18*, 1.
- [4] (a) Li, L.; Tian, Q.; Wei, W.; Zhu, H.; Yang, S.; Zhou, X.; Qu, H.; Wu, M. *CN1827598A*, **2006** [*Chem. Abstr.* **2006**, *145*, 377205]; (b) Nohira, H.; Suzuki, T.; Hamada, T.; Izawa, K. *EP906900A1*, **1999** [*Chem. Abstr.* **1999**, *130*, 267147]; (c) Suzuki, T.; Hamada, T.; Izawa, K. *US6242635*, **1999** [*Chem. Abstr.* **1999**, *130*, 267216].
- [5] (a) Guazzelli, G.; De Grazia, S.; Collins, K. D.; Matsubara, H.; Spain, M.; Procter, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7214; (b) Collins, K. D.; Oliveira, J. M.; Guazzelli, G.; Sautier, B.; De Grazia, S.; Matsubara, H.; Helliwell, M.; Procter, D. J. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 10240.
- [6] Lightburn, T. E.; De Paolis, O. A.; Cheng, K. H.; Tan, K. L. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2686.
- [7] Boeckman, R. K.; Miller, J. R. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4544.
- [8] For comprehensive reviews, see: (a) Blaser, H. U. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 17; (b) Noyori, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008; (c) Blaser, H. U.; Malan, C.; Pugin, B.; Spindler, F.; Steiner, H.; Studer, M. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 103; (d) Lennon, I. C.; Moran, P. H. *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* **2003**, *6*, 855; (e) Chen, B.; Dingerdissen, U.; Krauter, J. G. E.; Rotgerink, H.; Mobus, K.; Ostgard, D. J.; Panster, P.; Riermeier, T. H.; Seebald, S.; Tacke, T.; Trauthwein, H. *Appl. Catal., A* **2005**, *280*, 17; (f) Johnson, N. B.; Lennon, I. C.; Moran, P. H.; Ramsden, J. A. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1291; (g) Shimizu, H.; Nagasaki, I.; Matsumura, K.; Sayo, N.; Saito, T. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1385; (h) Zhang, W. C.; Chi, Y. X.; Zhang, X. M. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1278; (i) Palmer, A. M.; Zanotti-Gerosa, A. *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* **2010**, *13*, 698; (j) Ager, D. J.; de Vries, A. H. M.; de Vries, J. G. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3340; (k) Xie, J.-H.; Zhou, Q.-L. *Acta Chim. Sinica* **2012**, *70*, 1427; (谢建华, 周其林, 化学学报, **2012**, *70*, 1427.); (l) Chen, Q. A.; Ye, Z. S.; Duan, Y.; Zhou, Y. G. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 497; (m) Etayo, P.; Vidal-Ferran, A. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 728; (n) Wang, D.; Hou, C.-J.; Chen, L.-F.; Liu, X.-N.; An, Q.-D.; Hu, X.-P. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 1355; (王东, 侯传金, 陈丽凤, 刘小宁, 安庆大, 胡尚平, 有机化学, **2013**, *33*, 1355.)
- [9] Ohshima, S.; Matsumoto, T.; Aoki, Y.; Hirose, T.; Miyashita, A.; Nohira, H. *Enantiomer* **1998**, *3*, 191.
- [10] Binay, P.; Henry, J. C.; Vidal, V.; Genet, J. P.; Dellis, P. *FR2772027A1*, **1999** [*Chem. Abstr.* **1999**, *131*, 170171].
- [11] Hamada, T.; Izawa, K. *JP2000229907A*, **2000** [*Chem. Abstr.* **2000**, *133*, 177020].
- [12] (a) Shimizu, H.; Saito, T.; Kumobayashi, H. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 185; (b) Jeulin, S.; Ayad, T.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genet, J.-P. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1592; (c) Holz, J.; Schaeffner, B.; Spannenberg, A.; Boerner, A.; Zayas, O. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2533; (d) Pautigny, C.; Jeulin, S.; Ayad, T.; Genet, J.-P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Zhang, Z. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2525; (e) Wassenaar, J.; Reek, J. N. H.; Kuil, M. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1610; (f) Breuil, P.-A. R.; Patureau, F. W.; Reek, J. N. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2162; (g) Meeuwissen, J.; Kuil, M.; van der Burg, A. M.; Sandee, A. J.; Reek, J. N. H. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10272; (h) Qiu, M.; Wang, D.-Y.; Hu, X.-P.; Huang, J.-D.; Yu, S.-B.; Deng, J.; Duan, Z.-C.; Zheng, Z. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 210; (i) Fernandez-Perez, H.; Donald, S. M. A.; Munslow, I. J.; Benet-Buchholz, J.; Maseras, F.; Vidal-Ferran, A. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6495; (j) Robert, T.; Schmalz, H.-G.; Abiri, Z.; Sandee, A. J.; Reek, J. N. H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2671; (k) Wassenaar, J.; Kuil, M.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Reek, J. N. H. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6509; (l) Zupancic, B.; Mohar, B.; Stephan, M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3022; (m) Etayo, P.; Nunnez-Rico, J. L.; Vidal-Ferran, A. *Organometallics* **2011**, *30*, 6718; (n) Bellini, R.; Reek, J. N. H. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, *2012*, 4684; (o) Nunnez-Rico, J. L.; Etayo, P.; Fernandez-Perez, H.; Vidal-Ferran, A. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3025; (p) Patureau, F. W.; Worch, C.; Siegler, M. A.; Spek, A. L.; Bolm, C.; Reek, J. N. H. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 59; (q) Pignataro, L.; Bovio, C.; Civera, M.; Gennari, C.; Piarulli, U. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10368.
- [13] For an elegant review, see: Khumsubdee, S.; Burgess, K. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 237.
- [14] For examples, see: (a) Liu, D.; Tang, W. J.; Zhang, X. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 513; (b) Zhou, J. G.; Ogle, J. W.; Fan, Y. B.; Banphavichit, V.; Zhu, Y.; Burgess, K. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 7162; (c) Li, S.; Zhu, S. F.; Zhang, C. M.; Song, S.; Zhou, Q. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8584; (d) Lu, S. M.; Bolm, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 8920; (e) Lu, W. J.; Chen, Y. W.; Hou, X. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 10133; (f) Li, S.; Zhu, S. F.; Xie, J. H.; Song, S.; Zhang, C. M.; Zhou, Q. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1172; (g) Tian, F. T.; Yao, D. M.; Liu, Y. Y.; Xie, F.; Zhang, W. B. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1841; (h) Woodmansee, D. H.; Muller, M. A.; Neuburger, M.; Pfaltz, A. *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 72; (i) Li, J. Q.; Quan, X.; Andersson, P. G. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10609; (j) Ma, B.; Deng, G.; Liu, J.; He, Y.; Fan, Q. *Acta Chim. Sinica* **2013**, *71*, 528; (马保德, 邓国军, 刘继, 何艳梅, 范青华, 化学学报, **2013**, *71*, 528.); (k) Song, S.; Zhu, S. F.; Li, Y.; Zhou, Q. L. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3722; (l) Song, S.; Zhu, S. F.; Pu, L. Y.; Zhou, Q. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 6072. For reviews on Ir-catalyzed asymmetric hydrogenation, see: (m) Cui, X. H.; Burgess, K. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3272; (n) Kallstrom, K.; Munslow, I.; Andersson, P. G. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 3194; (o) Roseblade, S. J.; Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1402; (p) Zhou, Y. G. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1357; (q) Church, T. L.; Andersson, P. G. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 513; (r) Woodmansee, D. H.; Pfaltz, A. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7912; (s) Cadu, A.; Andersson, P. G. *J. Organomet. Chem.* **2012**, *714*, 1. Chirally modified Pd-nanoparticles have also been shown efficient for catalytic hydrogenation of α,β -unsaturated carboxylic acids, for a recent example, see: (t) Chen, C.-H.; Zhan, E.-S.; Li, Y.; Shen, W.-J. *Acta Chim. Sinica* **2013**, *71*, 1505; (陈春辉, 展恩胜, 李勇, 申文杰, 化学学报, **2013**, *71*, 1505.)
- [15] For selected references on the spiro backbone based chiral ligands in asymmetric catalysis, see: (a) Chan, A. S. C.; Hu, W.; Pai, C.-C.; Lau, C.-P.; Jiang, Y.; Mi, A.; Yan, M.; Sun, J.; Lou, R.; Deng, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9570; (b) Xie, J. H.; Zhou, Q. L. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 581; (c) Bajracharya, G. B.; Arai, M. A.; Koranne, P. S.; Suzuki, T.; Takizawa, S.; Sasai, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2009**, *82*, 285; (d) Ding, K.; Han, Z.; Wang, Z. *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 32; (e) *Privileged Chiral Ligands and Catalysts*, Ed.: Zhou, Q.-L., Wiley-VCH, Weinheim, **2011**.
- [16] (a) Han, Z.; Wang, Z.; Zhang, X.; Ding, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 5345; (b) Zhang, Y.; Han, Z.; Li, F.; Ding, K.; Zhang, A. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 156; (c) Shang, J.; Han, Z. B.; Li, Y.; Wang, Z.; Ding, K. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5172; (d) Wang, X. M.; Han, Z. B.; Wang, Z.; Ding, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 936; (e) Wang, X. B.; Guo, P. H.; Wang, X. M.; Wang, Z.; Ding, K. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2900; (f) Liu, X.; Han, Z. B.; Wang, Z.; Ding, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 1978; (g) Han, Z. B.; Wang, Z.; Zhang, X. M.; Ding, K. *Chin. Sci. Bull.* **2010**, *55*, 2840; (h) Han, Z. B.; Wang, Z.; Zhang, X. M.; Ding, K. *Tetrahedron Asymmetry* **2010**, *21*, 1529; (i) Han, Z. B.; Wang, Z.; Zhang, X. M.; Ding, K. *Sci. China-Chem.* **2010**, *40*, 950; (j) Han, Z. B.; Wang, Z.; Ding, K. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1584.
- [17] For reviews, see: (a) Basavaiah, D.; Rao, K. V.; Reddy, R. J. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1581; (b) Basavaiah, D.; Veeraraghavaiah, G. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 68; (c) Wei, Y.; Shi, M. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 6659.
- [18] (a) Aggarwal, V. K.; Mereu, A.; Tarver, G. J.; McCague, R. J. *Org. Chem.* **1998**, *63*, 7183; (b) Mi, X. L.; Luo, S. Z.; Cheng, J. P. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2338; (c) Zhang, T. Z.; Dai, L. X.; Hou, X. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1990; (d) Wang, X. M.; Meng, F. Y.;

- Wang, Y.; Han, Z. B.; Chen, Y. J.; Liu, L.; Wang, Z.; Ding, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 9276.
- [19] Monteil, T.; Danvy, D.; Plaquevent, J.-C.; Duhamel, L.; Duhamel, P.; Gros, C.; Schwartz, J.-C.; Lecomte, J.-M. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 211.
- [20] Ouyang, K.-B.; Xi, Z.-F. *Acta Chim. Sinica* **2013**, *71*, 13. (欧阳昆冰, 席振峰, 化学学报, **2013**, *71*, 13.)
- (Cheng, F.)