

· 研究简报 ·

大位阻二胺基膦配体的合成

林朝阳, 黄 涛, 徐 光, 贾 安*
(黄河科技学院 医学院, 河南 郑州 450000)

摘要: 以取代苯胺为起始原料, 依次经缩合反应和硼氢化钠还原制得 1,2-二胺(**4a**, **4b**); **4a** 和 **4b** 分别与苯基二氯化膦经亲核取代反应合成了两个新型的大位阻二氨基膦配体, 其结构经 ^1H NMR, ^{13}C NMR, ^{31}P NMR 和 HR-MS(ESI-TOF) 表征。

关 键 词: 胺基; 膦配体; 偶联反应; 合成

中图分类号: O621.3

文献标志码: A

DOI: 10.15952/j.cnki.cjsc.1005-1511.2017.01.16221

Synthesis of Novel Bulky Steric Diaminephosphine Ligands

LIN Chao-yang, HUANG Tao, XU Guang, JIA An*
(Medical College, Huanghe Science and Technology College, Zhengzhou 450000, China)

Abstract: Two novel sterically hindered diamine ligands were synthesized by nucleophilic substitution reaction of dichlorophenylphosphine with 1,2-diamines which were obtained by nucleophilic addition-elimination and reduction using substituted anilines as starting materials. The structures were characterized by ^1H NMR, ^{13}C NMR, ^{31}P NMR and HR-MS(ESI-TOF).

Keywords: amine; phosphine ligand; coupling reaction; synthesis

目前, 过渡金属催化的偶联反应^[1-4]面临的主要问题有底物拓展、温度及催化剂的用量等, 这些问题均受到配体的影响, 一个好的配体能够在很大程度上解决以上问题, 所以研究人员将注意力放在了配体的开发上。膦配体是有机金属催化反应中一类非常重要的配体^[5-10], 磷原子的电子效应和周边空间位阻效应影响着有机金属化合物的催化反应活性。在开发的大量膦配体中, 胺基膦配体并未受到重视, Verkade 小组^[11-13]开发了三胺基大位阻膦配体, 该配体在多个过渡金属催化的偶联反应中表现良好的催化活性, 目前已经商业化。香港科技大学 Kwong 等^[14-16]设计合成了一类以吡啶为配基的单胺基膦配体, 并且在

Suzuki 反应中有很好的催化活性。除此之外, Ackermann 等^[17-19]合成了一类新的二胺基氯化膦和二胺基氧化膦配体, 并发现其在 C—C 和 C—N 键偶联反应中有很好的催化活性。相对于整个氨基膦配体的开发研究来说, 以上研究工作显得较少, 以致于该研究方向并没有被深入研究。

鉴于此, 本文拟通过合成结构新颖、催化活性良好的二胺基膦配体, 并深入研究这一类配体的相关性质。分别以 2,4,6-三甲基苯胺(**1a**)和 2,6-二异丙基苯胺(**1b**)与乙二醛(**2**)经缩合反应制得亚胺(**3a**, **3b**); **3a** 和 **3b** 分别经硼氢化钠还原制得 1,2-二胺(**4a**, **4b**); **4a** 和 **4b** 分别与苯基二氯化膦(**5**)经亲核取代反应合成了两个新型的大

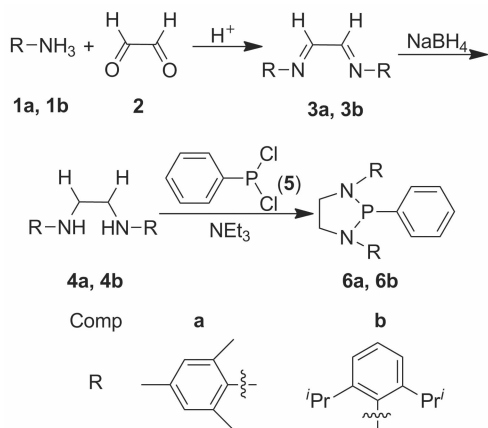
收稿日期: 2016-08-30

基金项目: 河南省科技攻关计划项目(162103210003)

作者简介: 林朝阳(1986 -), 男, 汉族, 河南郑州人, 博士研究生, 主要从事有机合成、药物合成的研究。E-mail: linchaoyang1021@163.com

通信联系人: 贾安, 博士, 副教授, E-mail: jiaan930008@sina.com

位阻二氨基膦配体(**6a** 和 **6b**, Scheme 1), 其结构经 ^1H NMR, ^{13}C NMR, ^{31}P NMR 和 HR-MS(ESI-TOF) 表征。



Scheme 1

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

Bruker-NMR 400 MHz 型核磁共振仪(氘代氯仿为溶剂, TMS 为内标); QSTAR Elite 型四级杆飞行时间串联质谱仪。

所用试剂均为分析纯, 其中二氯甲烷和三乙胺在氢化钙存在下回流并重新蒸馏。

1.2 合成

(1) **4a** 和 **4b** 的合成(以 **4a** 为例)

在圆底烧瓶中依次加入 **1a** 40.00 g (296 mmol) 和 40% 乙二醛水溶液 21.46 g (148 mmol), 搅拌下加入无水乙醇 300 mL 和几滴甲酸, 于室温反应 48 h (有黄色沉淀生成)。过滤, 滤饼用冷无水甲醇洗涤, 干燥得 **3a** 37.00 g, 产率 86%。

将 **3a** 5.84 g 加至圆底烧瓶中, 加入无水甲醇 100 mL, 搅拌下于室温分 10 批加入 NaBH_4 7.56 g, 加毕, 反应 2 h; 升温至回流, 反应 4 h。蒸除甲醇, 残余物加入乙醚 150 mL, 用水洗涤, 干燥, 过滤, 滤饼用无水乙醇重结晶得 **4a** 5.50 g。

用类似方法合成 **4b**。

4a: 淡黄色固体, 产率 93%; ^1H NMR δ : 6.69(s, 4H), 3.47(s, 4H), 2.32(s, 2H), 2.12(s, 4H); ^{13}C NMR δ : 142.2, 129.2, 128.7, 126.0, 49.6, 21.9, 18.2。表征数据与文献^[20]报道一致。

4b: 淡黄色固体, 产率 85%; ^1H NMR δ :

7.14 ~ 7.07 (m, 6H), 3.40 ~ 3.33 (m, 4H), 3.17 (s, 4H), 1.26 (d, $J = 6.8$ Hz, 24H); ^{13}C NMR δ : 139.4, 130.9, 124.6, 124.1, 49.6, 28.7, 23.3。表征数据与文献报道一致^[7]。

(2) **6a** 和 **6b** 的合成(以 **6a** 为例)

在三口瓶中加入 **4a** 1.48 g (5 mmol), 抽真空换氮气两次, 注入干燥二氯甲烷 30 mL, 于室温搅拌使其溶解; 注入干燥三乙胺 15 mL, 反应 5 min; 注入 **5** 0.68 mL, 于室温反应 15 h。加水 10 mL, 依次用二氯甲烷(2 × 30 mL)萃取, Na_2SO_4 干燥, 蒸干, 残余物经硅胶柱层析[梯度洗脱剂: V(PE): V(EA) = 10:1 ~ 2:1]纯化得 **6a** 1.40 g。

用类似方法合成 **6b**。

6a: 黏稠状液体, 产率 70%; ^1H NMR δ : 8.09(s, 1H), 7.77 ~ 7.71(m, 2H), 7.58 ~ 7.50(m, 1H), 7.50 ~ 7.45(m, 2H), 6.93(s, 1H), 6.85(s, 1H), 6.76(s, 1H), 3.53 ~ 3.42(m, 2H), 3.09 ~ 2.92(m, 2H), 2.49(s, 3H), 2.20(s, 3H), 2.13(s, 3H), 2.08(s, 3H), 2.06(s, 6H); ^{13}C NMR δ : 141.9, 141.7, 137.4, 137.0, 134.0, 133.2, 129.2, 128.7, 128.5(d, $J_{\text{P-C}} = 10.0$ Hz), 128.2, 126.0, 59.1, 21.9, 18.9; ^{31}P NMR δ : 22.0; HR-MS(ESI-TOF) m/z : Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{P}$ $\{[\text{M} + \text{H}]^+\}$ 403.227 0, found 403.225 8。

6b: 白色固体, 产率 75%; ^1H NMR δ : 7.82 ~ 7.76(m, 2H), 7.60 ~ 7.32(m, 3H), 7.30 ~ 7.22(m, 2H), 7.14 ~ 7.12(m, 1H), 7.02(s, 3H), 3.70 ~ 3.64(m, 1H), 3.55 ~ 3.47(m, 2H), 3.15 ~ 3.05(m, 4H), 2.89(s, 1H), 1.32(d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.23(d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.14 ~ 1.00(m, 15H), 0.99(d, $J = 3.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR δ : 141.7, 139.1, 137.4, 137.0, 134.0, 133.5, 133.2, 128.7, 128.5(d, $J_{\text{P-C}} = 10.0$ Hz), 128.2, 124.6, 124.1, 59.1, 29.0, 23.3; ^{31}P NMR δ : 23.2; HR-MS(ESI-TOF) m/z : Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{P}$ $\{[\text{M} + \text{H}]^+\}$ 487.315 5, found 487.316 2。

2 结果与讨论

以 **1** 和 **2** 反应很容易制得大位阻席夫碱 **3**, 通过结晶进行分离纯化。**3** 经温和的还原剂硼氢化钠还原得大位阻 1,2-邻二胺 **4**, 反应条件温和

且最终产物易分离纯化。在该反应过程中,因 **5** 对水和空气较为敏感,因此需要对反应所需要溶剂、反应装置及试剂进行严格的无水无氧处理,并且反应需要在严格的无水无氧条件下进行,否则会出现因磷原子被氧化而导致的非五元环的产物。由于 **1a** 和 **1b** 中苯胺上的取代基不同,继而决定了大位阻二氨基膦配体 **6a** 和 **6b** 在有机金属化合物中具有不同的电子效应和空间效应。

3 结论

以大位阻的苯胺和乙二醛为原料,首次合成了两个新型的大位阻二胺基膦配体。该类二氨基膦配体的开发对有机金属催化的偶联反应有潜在的应用价值,本课题组将继续开发具有手性的大位阻二氨基膦配体进行深入研究。

参考文献

- [1] Neumann H, Beller M. Palladium-catalyzed carbonylation reactions of aryl halides and related compounds [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2009, **48**(23):4114–4133.
- [2] Yang L, Huang H M. Transition metal catalyzed direct addition of unactivated C—H bonds to polar unsaturated bonds[J]. *Chem Rev*, 2015, **115**(9):3468–3517.
- [3] Rudolph A, Lautens M. Secondary alkyl halides in transition-metal-catalyzed cross-coupling reactions[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2009, **48**(15):2656–2670.
- [4] Jana R, Pathak T P, Sigman M S. Advances in transition metal (Pd, Ni, Fe)-catalyzed cross-coupling reactions using alkyl-organometallics as reaction partners [J]. *Chem Rev*, 2011, **111**(3):1417–1492.
- [5] 唐除痴,李康应,周正洪. 不对称合成中手性膦配体的研究进展(I) [J]. *化学研究*, 1999, **10**(01):6–16.
- [6] 唐除痴,李康应,周正洪. 不对称合成中手性膦配体的研究进展(II) [J]. *化学研究*, 1999, **10**(02):5–9.
- [7] 任玉杰,陈惠麟,胡英,等. 高效手性膦配体的合成及应用[J]. *合成化学*, 2002, **10**(1):1–7.
- [8] 董建霞,杨定乔,韩英锋,等. 钯-手性膦配体催化剂在烯炔不对称催化反应中的应用[J]. *合成化学*, 2006, **14**(4):329–336.
- [9] Qaseem N, Tobias R, Darius P, *et al.* Chiral phosphine-phosphite ligands in the enantioselective 1,4-addition of Grignard reagents to α,β -unsaturated carbonyl

compounds[J]. *Tetrahedron*, 2011, **22**(8):87–892.

- [10] Héctor F, Pablo E, Armen P, *et al.* Phosphine-phosphinite and phosphine-phosphite ligands: Preparation and applications in asymmetric catalysis[J]. *Chem Rev*, 2011, **11**(3):2119–2176.
- [11] You J S, Verkade J G. A general method for the direct α -arylation of nitriles with aryl chlorides[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2003, **42**(41):5051–5053.
- [12] Zhou Y B, Verkade J G. Highly efficient ligands for the palladium-assisted double *N*-arylation of primary amines for one-sep construction of carbazoles[J]. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 2010, **352**(4):616–620.
- [13] So H K, Kim K, Verkade J G. A tuned bicyclic proazaphosphatane for catalytically enhanced *N*-arylation reactions with aryl chlorides [J]. *Eur J Org Chem*, 2015, **2015**(9):1954–1960.
- [15] Kwong F Y, Lam W H, Yeung C H, *et al.* A simple and highly efficient *P*, *O*-type ligand for Suzuki-Miyaura cross-coupling of aryl halides [J]. *Chem Commun*, 2004, **2004**(17):1922–1923.
- [16] Zheng B, Jia Z T, Walsh J P. Palladium-catalyzed direct α -arylation of methyl sulfones with aryl bromides[J]. *Org Lett*, 2013, **15**(7):1690–1693.
- [17] Ackermann L, Born R. Modular diamino- and dioxophosphine oxides and chlorides as ligands for transition-metal-catalyzed C—C and C—N couplings with aryl chlorides [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2005, **44**(16):2444–2447.
- [18] Ackermann L. Catalytic arylations with challenging substrates: From air-stable HASPO preligands to indole syntheses and C—H bond functionalizations[J]. *Synlett*, 2007, **2007**(4):507–526.
- [19] Yu C C, Chan Y H, Ya H L, *et al.* Computational and ^{31}P NMR studies of moisture-metastable cyclic diamminophosphine oxide preligands[J]. *Polyhedron*, 2016, **105**(17):123–136.
- [20] Steven B, Jason S, Brian L, *et al.* Efficient and recyclable monomeric and dendritic Ru-based metathesis catalysts[J]. *J Am Chem Soc*, 2000, **122**(34):8168–8179.
- [21] Gabriela A, Mihai S, Steven P, *et al.* Amination reactions of aryl halides with nitrogen-containing reagents mediated by palladium/imidazolium salt systems [J]. *J Org Chem*, 2001, **66**(23):7729–7737.