

新型手性羟基磺酰胺催化二乙基锌 对芳香醛的不对称加成反应

周忠强^{1,2}, 郭娅静¹

(1. 中南民族大学化学与材料科学学院 湖北省催化材料科学重点实验室, 湖北 武汉 430074;
2. 武汉大学化学与分子科学学院, 湖北 武汉 430072)

摘要:设计并由天然樟脑合成了3个新的C₂对称的同时具备双磺酰胺和羟基磺酰胺结构的手性羟基磺酰胺配体, 并对其在二乙基锌对芳香醛的对映选择性加成中的催化性能进行了研究, 其中一个催化对氯苯甲醛和二乙基锌的加成反应获得了84%化学产率和51% e. e.。

关键词:羟基磺酰胺; 二乙基锌; 催化; 加成

中图分类号: O621.34; TQ24

文献标识码: A

文章编号: 0253-4320(2005)06-0037-03

Enantioselective addition of diethylzinc to aromatic aldehydes with novel chiral hydroxysulfonamide as ligands

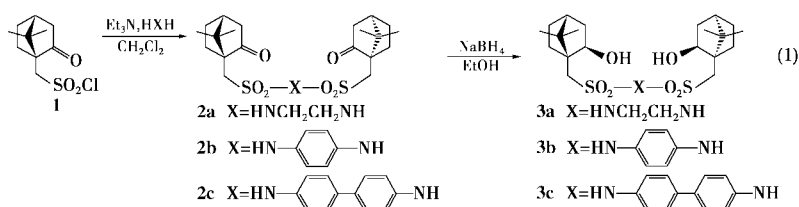
ZHOU Zhong-qiang^{1,2}, GUO Ya-jing¹

(1. Hubei Provincial Key Laboratory for Catalysis and Material Science, College of Chemistry and Material Science, South-Central University for Nationalities, Wuhan 430074, China; 2. College of Chemistry and Molecular Sciences, Wuhan University, Wuhan 430072, China)

Abstract: Three novel chiral hydroxysulfonamides, which have C₂ axis and both disulfonamide and hydroxysulfonamide structures, are designed and synthesized from natural camphor, and their use as ligands in the titanium tetraisopropoxide-promoted enantioselective addition of diethylzinc to aromatic aldehydes is studied. One of the ligands shows a good asymmetric induction in the catalysis of the reaction of *p*-chlorobenzaldehyde to provide *sec*-alcohol with 84% of a yield and 51% e. e.

Key words: hydroxysulfonamide; diethylzinc; catalysis; addition

光学活性醇是药物、农药、香料等的重要合成中间体, 醛类与烷基锌进行不对称加成是制备光学活性醇最有效的方法之一, 所以催化醛类与烷基锌进行不对称加成制备光学活性醇具有很重要的应用价值。目前可用于该反应的手性配体类型有氨基醇、哌嗪、二胺、四级铵盐、1,2-二醇、 β -羟基磺、噻唑烷、氨基硫醇、二硫化物、二硒化物、过渡金属络合物等。多种双磺酰胺已被成功用于催化烷基锌对醛的对映选择性加成^[1], Ramon等^[2-3]报道羟基磺酰胺可以催化上述反应。手性配体中C₂对称轴结构能有效地减少可能参与竞争的非对映异构过渡态的数目^[4]。据此笔者设计合成了C₂对称的同时具备双磺酰胺和羟基磺酰胺结构的配体, 并考察了它们在二乙基锌对芳香醛的对映选择性加成中的催化性能。



1.1 仪器与试剂

熔点用提勒管法测定, 温度计未校正。红外光谱(IR)用 Nexus 470 型红外光谱仪测定, 溴化钾压片。核磁共振氢谱(¹H-NMR)用 Varian Mercury 300 型核磁共振谱仪测定, 四甲基硅烷作内标。旋光度用 WZZ-1 旋光仪测定。二乙基锌(15%的己烷溶液)和四异丙氧基钛, 购自 Acros。溶剂按照标准方法纯化。(1S)-(+) -10-樟脑磺酰氯按文献[5]中的方法制备。

1.2 配体的合成

1.2.1 樟脑磺酰胺 2a、2b、2c 的制备

一般步骤: 将三乙胺(4.24 g, 42 mmol)和二胺

合成目标物配体 3a、3b、3c 的反应式如下:

(10 mmol, **2a**: 乙二胺, **2b**: 对苯二胺, **2c**: 联苯胺) 加到 50 mL 反应瓶中, 然后加入 5 mL 二氯甲烷。冷至 0℃, 搅拌下滴加(1S)-(+) -10-樟脑磺酰氯 **1** (5.20 g, 20.8 mmol) 的二氯甲烷(25 mL) 溶液, 约 1 h 加完。加完后让反应混合物自然升温至室温, 继续搅拌 3 h。将反应混合物倒入 1 mol/L 的柠檬酸溶液(50 mL) 中, 水层用二氯甲烷(3 × 50 mL) 萃取, 合并有机相, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸去溶剂得粗产物。

化合物 **2a** 的粗产物以乙酸乙酯重结晶, 产率 81.7%。熔点 132 ~ 134℃。[α]_D = +33.3 (*c* = 0.51, CHCl₃)。IR (KBr), ν : 3 283, 2 955, 2 878, 1 721, 1 434, 1 332, 1 280, 1 142, 1 065 cm⁻¹。¹H-NMR (CDCl₃), δ : 0.85 (s, 6H), 0.87 (s, 6H), 1.38 ~ 1.44 (m, 2H), 1.81 ~ 2.11 (m, 8H), 2.21 ~ 2.38 (m, 4H), 2.92 (d, *J* = 15 Hz, 2H), 3.44 (d, *J* = 15 Hz, 2H), 3.36 (m, 4H), 5.76 (br, 2H)。

化合物 **2b** 粗产物以乙酸乙酯重结晶, 产率 74.9%, 熔点 114 ~ 116℃。[α]_D = +86.8 (*c* = 0.68, CHCl₃)。IR (KBr), ν : 3 247, 3 088, 2 960, 1 741, 1 511, 1 398, 1 332, 1 152, 1 050 cm⁻¹。¹H-NMR (CDCl₃), δ : 0.88 (s, 6H), 0.97 (s, 6H), 1.45 ~ 1.49 (m, 2H), 1.96 ~ 2.22 (m, 10H), 2.43 ~ 2.50 (m, 2H), 2.88 (d, *J* = 15.3 Hz, 2H), 3.37 (d, *J* = 15.3 Hz, 2H), 7.27 (s, 4H), 7.84 (s, 2H)。

化合物 **2c** 粗产物以乙醇重结晶, 产率 81.9%, 熔点 250 ~ 252℃。[α]_D = +91.3 (*c* = 0.46, CHCl₃)。IR (KBr), ν : 3 231, 3 032, 2 950, 2 883, 1 746, 1 608, 1 490, 1 454, 1 337, 1 147, 922 cm⁻¹。¹H-NMR (CDCl₃), δ : 0.86 (s, 6H), 0.96 (s, 6H), 1.45 ~ 1.52 (m, 2H), 1.64 ~ 2.19 (m, 10H), 2.43 ~ 2.49 (m, 2H), 2.90 (d, *J* = 15.3 Hz, 2H), 3.40 (d, *J* = 15.3 Hz, 2H), 7.35 ~ 7.54 (m, 8H), 7.87 (s, 2H)。

1.2.2 羟基樟脑磺酰胺 **3a**、**3b**、**3c** 的制备

一般步骤: 樟脑磺酰胺(10 mmol) 加入到 50 mL

乙醇中, 冷至 0℃, 在激烈搅拌下分次加入 2.64 g 硼氢化钠。所得混合物搅拌 10 h。蒸去乙醇, 剩余物用 50 mL 水溶解, 乙酸乙酯(3 × 50 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂得粗产物。

化合物 **3a** 的粗产物中加入乙醚搅拌, 过滤得白色粉状固体, 产率 71.1%, 熔点 179 ~ 181℃。[α]_D = -40 (*c* = 0.55, CHCl₃)。IR (KBr), ν : 3 528, 3 262, 2 939, 1 444, 1 311, 1 147, 1 070 cm⁻¹。¹H-NMR (CDCl₃), δ : 0.84 (s, 6H), 0.90 ~ 0.91 (d, 2H), 1.06 (s, 6H), 1.10 ~ 1.51 (m, 4H), 1.66 ~ 1.84 (m, 8H), 2.94 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H), 3.33 (br, 6H), 3.50 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H), 4.06 (br, 2H), 5.71 (br, 2H)。

化合物 **3b** 的粗产物以甲醇重结晶, 产率 71.8%, 熔点 222 ~ 224℃。[α]_D = -33.9 (*c* = 0.62, CHCl₃)。IR (KBr), ν : 3 446, 3 149, 3 078, 2 955, 2 924, 1 501, 1 398, 1 321, 1 270, 1 142, 1 070 cm⁻¹。¹H-NMR (DMSO-d₆), δ : 0.70 (s, 6H), 0.92 (s, 6H), 0.83 ~ 1.02 (m, 2H), 1.31 ~ 1.74 (m, 12H), 2.79 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H), 3.52 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 4.66 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H), 7.18 (s, 4H), 9.62 (s, 2H)。

化合物 **3c** 粗产物以乙醇-水重结晶。产率 69.7%, 熔点 274 ~ 276℃。[α]_D = -51.4 (*c* = 0.35, CHCl₃)。IR (KBr), ν : 3 534, 3 257, 3 037, 2 945, 1 618, 1 490, 1 388, 1 326, 1 137, 1 070, 917 cm⁻¹。¹H-NMR (DMSO-d₆), δ : 0.73 (s, 6H), 0.93 (s, 6H), 1.04 (m, 2H), 1.35 ~ 1.77 (m, 12H), 2.87 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H), 3.34 (br, 2H), 3.59 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H), 3.89 ~ 3.91 (m, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H), 7.59 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H), 9 ~ 11 (2H)。

1.3 二甲基锌对芳香醛的对映选择性加成反应的一般步骤

惰气保护下将四异丙氧基钛(1 mmol) 加到羟基樟脑磺酰胺 **3a**、**3b** 或 **3c**(0.5 mmol) 的甲苯(5 mL) 溶液中, 所得混合物在 60 ~ 70℃ 加热 0.5 h, 冷至 20℃,

(上接第 36 页)

杨醛双脘和 1,4-二氧喹啉甲脘-丙酮双脘对稗草的株防效表现较明显, 而对油菜株防效较弱。

参考文献

- [1] Karayannis N M, Pytlewski L L. [J]. Coordination Chemistry Reviews, 1973, 11(2): 93 - 159.
[2] Crawford P W, Scamehorn R G. [J]. Chemico-Biological Interactions,

1986, 60(1): 67 - 84.

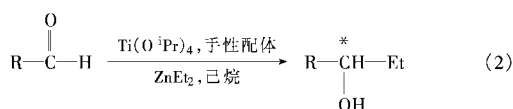
- [3] Cihák R, Srb V. [J]. Mutation Research/Genetic Toxicology, 1983, 116 (2): 129 - 135.
[4] Ganley B, Chowdhury G, Bhansali J. [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2001, 9(9): 2395 - 2401.
[5] 马敬中, 李健洪, 游红. [J]. 华中农业大学学报, 2002, 21(1): 91 - 94.
[6] 黄影欣. 植物化学保护实验指导 [M]. 北京: 中国农业出版社, 1993. 66 - 69. ■

真空除去甲苯和产生的醇。将得到的浆状物(或固体)溶解在 15 mL 己烷中,保持温度在 20℃,搅拌下加入 5.5 mmol 四异丙氧基钛,9 mmol 二乙基锌(10.3 mL),5 min 后加入相应的醛(5 mmol)。所得混合物在 20℃ 搅拌 3 h,加入 1 mL 甲醇,继而加入 20 mL 饱和氯化铵溶液,过滤,水层用乙酸乙酯(3 × 50 mL)萃取。合并有机相,无水硫酸镁干燥。蒸去溶剂,减压蒸馏得到加成产物^[6]。

2 结果与讨论

2.1 配体的合成

(1*S*)-(+) -10-樟脑磺酰氯 **1** 容易从价廉易得的天然樟脑制备^[5]。在三乙胺催化下,**1** 与二胺反应以较好的产率得到樟脑磺酰胺 **2a**、**2b**、**2c**,产物均为固体,重结晶即可纯化。在 0℃ 用硼氢化钠还原 **2a**、**2b**、**2c** 得到羟基樟脑磺酰胺 **3a**、**3b**、**3c**。此过程中,樟脑骨架上的羰基被还原成羟基,产生一个新手性中心。产物纯化后,与羟基直接相连的碳原子即 2 位上的氢的 ¹H-NMR 只有一种峰,表明 **3a**、**3b**、**3c** 均为单一异构体。



2.2 羟基樟脑磺酰胺催化二乙基锌对芳香醛的对映选择性加成反应

以将 **3a**、**3b**、**3c** 与四异丙氧基钛混合制备的络合物作为催化剂,考察了二乙基锌对不同芳香醛的对映选择性加成反应。反应采用 10% 摩尔分数的手性配体,在室温下于己烷中进行,实验结果见表 1。

可知配体 **3b** 比配体 **3a** 和 **3c** 的对映选择性要好,最好的结果为 **3b** 催化对氯苯甲醛与二乙基锌的加成反应获得了 51% e. e. (对映体过量),这表明 2 个羟基磺酰胺单元之间的距离对催化反应有重要影响。2 个羟基磺酰胺单元之间的距离过大或过小都不利于催化反应的对映选择性。对 2 个羟基磺酰胺单元之间的距离进行调节很有可能使配体的催化性

能得到提高。反应底物对位取代基的电子性质对催化反应有一定影响。带有给电子基团的底物,如甲基、甲氧基取代的苯甲醛在反应中的对映选择性较差。相反带有吸电子基团的苯甲醛的对映选择性较好。这可能是由于电子效应的原因^[7]。通过与文献 $[\alpha]_D$ 数据进行比较,所有的加成产物都是 *S* 构型。有关这些配体的其他的应用及结构优化的研究正在进行中。

表 1 **3a**、**3b**、**3c** 与 $\text{Ti}(\text{OPr})_4$ 的络合物催化二乙基锌对芳香醛的对映选择性加成反应

| 序号 | 配体 | R | 产率/% | e. e./% | 构型 ^① |
|----|-----------|------------------|------|-----------------|-----------------|
| 1 | 3a | Ph | 78 | 26 ^② | <i>S</i> |
| 2 | 3b | Ph | 75 | 49 ^② | <i>S</i> |
| 3 | 3c | Ph | 58 | 18 ^② | <i>S</i> |
| 4 | 3a | <i>p</i> -Cl-Ph | 89 | 29 ^③ | <i>S</i> |
| 5 | 3b | <i>p</i> -Cl-Ph | 84 | 51 ^③ | <i>S</i> |
| 6 | 3c | <i>p</i> -Cl-Ph | 81 | 34 ^③ | <i>S</i> |
| 7 | 3a | <i>p</i> -Me-Ph | 86 | 28 ^④ | <i>S</i> |
| 8 | 3b | <i>p</i> -Me-Ph | 80 | 46 ^④ | <i>S</i> |
| 9 | 3c | <i>p</i> -Me-Ph | 85 | 18 ^④ | <i>S</i> |
| 10 | 3a | <i>p</i> -MeO-Ph | 82 | 16 ^⑤ | <i>S</i> |
| 11 | 3b | <i>p</i> -MeO-Ph | 73 | 25 ^⑤ | <i>S</i> |
| 12 | 3c | <i>p</i> -MeO-Ph | 78 | 17 ^⑤ | <i>S</i> |

注:①绝对构型通过与文献比旋光值的方向比较而确定;②文献^[8] e. e. 98%, $[\alpha]_D^{25} = -47.6$ ($c = 6.11, \text{CHCl}_3$);③文献^[8] e. e. 93%, $[\alpha]_D^{25} = -23.5$ ($c = 0.82, \text{C}_6\text{H}_6$);④文献^[9] e. e. 91%, $[\alpha]_D^{25} = -39.3$ ($c = 5.0, \text{C}_6\text{H}_6$);⑤文献^[8] e. e. 90%, $[\alpha]_D^{25} = -32.1$ ($c = 1.25, \text{C}_6\text{H}_6$)。

参考文献

- [1] Lake F, Moberg C. [J]. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2003, 39: 436 - 452.
- [2] Ramon D J, Yus M. [J]. *Tetrahedron Asymmetry*, 1997, 8: 2479 - 2496.
- [3] Ramon D J, Yus M. [J]. *Tetrahedron Letters*, 1998, 39: 1239 - 1242.
- [4] Whitesell J K. [J]. *Chem Rev*, 1989, 89: 1581 - 1590.
- [5] Bartlett P D, Knox I. H. D, *L*-Camphorsulfonyl Chloride [A]. In: *Org Synth*, Volume 45[M]. New York: John Wiley & Sons, 1965. 14 - 16.
- [6] Hwang C D, Uang B J. [J]. *Tetrahedron Asymmetry*, 1998, 9: 3979 - 3984.
- [7] Zhang H, Xue F, Mak T C, *et al.* [J]. *J Org Chem*, 1996, 61: 8002 - 8003.
- [8] Kitamura M, Suga S, Kawai K, *et al.* [J]. *J Am Chem Soc*, 1986, 108: 6071 - 6072.
- [9] Ishizaki M, Fujita K, Shimamoto M, *et al.* [J]. *Tetrahedron Asymmetry*, 1994, 5: 411 - 424. ■

您想了解粉体加工技术及相关行业信息吗?

请浏览 中国粉体工业信息网 www.chinapowder.cn

粉碎 分级 纳米颗粒制备 混合 分散 改性 造粒 干燥 烧结 散料输送 储存 粉体检测 粉尘爆炸控制等

010 - 62772725 62772135 (Fax)

清华大学材料系逸夫技术科学楼 2713 室