

新手性氨基醇催化二乙基锌 对芳香醛的不对称加成反应

周忠强^{1,2}

(1. 中南民族大学化学与材料科学学院, 催化材料科学湖北省重点实验室, 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: 由天然樟脑合成了两个新的手性氨基醇, 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, 其中一个化合物 **4b** 催化苯甲醛和二乙基锌的加成反应获得了 85% 化学产率和 73% e. e.。

关键词: 氨基醇; 二乙基锌; 加成

中图分类号: O621.34; TQ24

文献标识码: A

文章编号: 0253-4320(2005)08-0043-03

Enantioselective addition of diethylzinc to aromatic aldehydes with new chiral amino alcohols as ligands

ZHOU Zhong-qiang^{1,2}

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

Abstract: Two new chiral amino alcohols were synthesized from (+)-camphor, and their application to the enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes was described. One of the ligands showed a good asymmetric induction in the catalysis of the reaction of benzaldehyde, and provides a yield of 85% and 73% e. e.

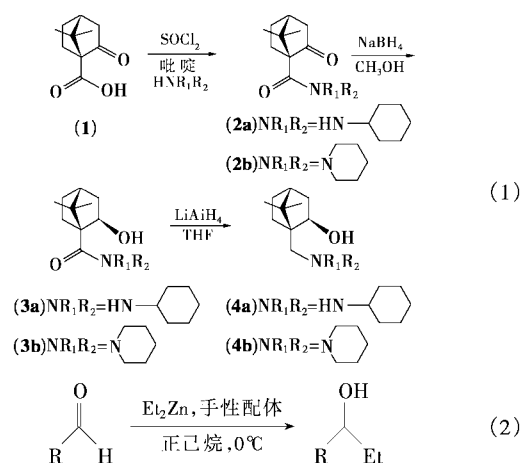
Key words: amino alcohol; diethylzinc; addition

醛与二烷基锌的加成反应是一类很重要的延长碳链的反应^[1-2], 由天然樟脑和天然氨基酸制备的手性氨基醇是催化烷基锌对醛的不对称加成的重要配体^[3-15], 但绝大多数氨基醇只对醛(特别是芳香醛)的不对称烷基化反应有效, 因而开发广泛底物适应性的手性催化剂或手性催化体系是不对称烷基化研究领域中有待解决的难题。同时, 合成方法简单、价格相对低廉、容易回收的手性氨基醇也很少见。这个领域的大部分研究工作是设计新的手性氨基醇。笔者由天然樟脑出发, 设计合成了 2 个新的手性氨基醇, 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。

1 实验部分

1.1 反应式

手性氨基醇的合成见式(1), 二乙基锌对芳香醛的对映选择性加成见式(2)。



1.2 仪器与试剂

产物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。核磁共振氢谱(¹H-NMR)用 Varian Mercury 300(300 MHz)型核磁共振谱仪测定, CDCl₃ 作溶剂, 四甲基硅烷作内标。旋光度用 WZZ-1 旋光仪在 20℃测定。二乙基锌(15%的己烷溶液)购自 Acros。溶剂按照标准

方法纯化。

1.3 氨基醇的合成

1.3.1 (1*S*)-7,7-二甲基二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸-2-酮(**1**)的合成

由天然(+)-樟脑按文献方法^[16-17]制备,产物熔点 228 ~ 230℃。[α]_D²⁰ = + 26.2 (*c* = 0.65, CH₃OH)。IR(KBr), ν/cm^{-1} : 3 500 ~ 2 500, 2 970, 1 751, 1 695, 1 419, 1 311, 1 019, 937。

1.3.2 (1*S*)-7,7-二甲基二环[2.2.1]庚烷-1-*N*-环己基酰胺-2-酮(**2a**)的合成

圆底烧瓶中加入 3.64 g 化合物(**1**)和 8 mL 二氯亚砷,室温下搅拌 2 h,再温和回流 1 h,减压蒸去多余的二氯亚砷,得到酰氯。将 4 mL 吡啶和 20 mmol 环己胺加入到 10 mL 苯中,冷至 0℃,搅拌下滴加上述酰氯的 10 mL 苯溶液,滴加完后继续在 0℃ 搅拌 8 h。加入 20 mL 水和 20 mL 乙酸乙酯,分出有机层,水层用乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取,合并有机相,无水硫酸镁干燥。蒸去溶剂,剩余物以硅胶柱层析(氯仿与乙酸乙酯体积比 1:1)得产物(**2a**),产率 82%,熔点 47 ~ 48℃。[α]_D²⁰ = + 57.9 (*c* = 0.38, CHCl₃)。IR(KBr), ν/cm^{-1} : 3 334, 2 919, 2 847, 1 731, 1 654, 1 526, 1 449 cm^{-1} 。¹H-NMR, δ : 0.94(s, 3H), 1.09 ~ 1.28(m, 3H), 1.22(s, 3H), 1.29 ~ 1.66(m, 7H), 1.86 ~ 2.16(m, 5H), 2.44 ~ 2.56(m, 2H), 3.81(m, 1H), 7.49(s, 1H)。

1.3.3 (1*S*)-7,7-二甲基二环[2.2.1]庚烷-1-哌啶基酰胺-2-酮(**2b**)的合成

将 4 mL 吡啶和 20 mmol 六氢吡啶加入到 10 mL 苯中,冷至 0℃,搅拌下滴加上述酰氯的 10 mL 苯溶液,滴加完后继续在 0℃ 搅拌 8 h。加入 20 mL 水和 20 mL 乙酸乙酯,分出有机层,水层用乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取,合并有机相,无水硫酸镁干燥。蒸去溶剂,剩余物以乙醇重结晶得产物(**2b**),产率 81.9%,熔点 91 ~ 93℃。[α]_D²⁰ = - 23.5 (*c* = 0.51, CHCl₃)。IR(KBr), ν/cm^{-1} : 2 924, 2 852, 1 736, 1 618, 1 439, 1 367, 1 250, 988。¹H-NMR, δ : 1.15(s, 3H), 1.19(s, 3H), 1.40 ~ 1.59(m, 7H), 1.82 ~ 2.02(m, 4H), 2.19 ~ 2.23(m, 1H), 2.42 ~ 2.48(m, 1H), 3.85(s, 4H)。

1.3.4 (1*S*,2*R*)-2-羟基-7,7-二甲基二环[2.2.1]庚烷-1-*N*-环己基酰胺(**3a**)的合成

将 2.63 g(10 mmol)化合物(**2a**)加入到冷至 -10 ~ -15℃ 的 30 mL 甲醇中,分次加入 0.76 g(20

mmol)硼氢化钠。在此温度下搅拌 8 h。减压蒸去溶剂,加入 20 mL 水和 20 mL 乙酸乙酯。分出水层,乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取。合并乙酸乙酯,无水硫酸镁干燥。滤去干燥剂,蒸去溶剂得到粗产物。粗产物用丙酮重结晶后得(**3a**),产率 90%,熔点 110 ~ 112℃。[α]_D²⁰ = - 14.9 (*c* = 0.47, CHCl₃)。IR(KBr), ν/cm^{-1} : 3 247, 2 924, 1 618, 1 547, 1 454, 1 388, 1 342。¹H-NMR, δ : 1.02(s, 3H), 1.07 ~ 1.18(m, 4H), 1.25(s, 3H), 1.33 ~ 1.45(m, 3H), 1.59 ~ 1.75(m, 3H), 1.77 ~ 1.85(m, 3H), 1.88 ~ 2.01(m, 4H), 3.85(m, 1H), 4.04(d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.04(s, 1H), 6.03(s, 1H)。

1.3.5 (1*S*,2*R*)-2-羟基-7,7-二甲基二环[2.2.1]庚烷-1-哌啶基酰胺(**3b**)的合成

按照制备化合物(**3a**)的方法,由化合物(**2b**)制备。粗产物用乙酸乙酯重结晶后得(**3b**),产率 92%,熔点 156 ~ 158℃。[α]_D²⁰ = + 4.35 (*c* = 0.46, CHCl₃)。IR(KBr), ν/cm^{-1} : 3 370, 2 924, 1 593, 1 424, 1 362, 1 255, 1 045。¹H-NMR, δ : 1.07(s, 3H), 1.08 ~ 1.12(m, 1H), 1.38(s, 3H), 1.48 ~ 1.66(m, 8H), 1.75 ~ 2.01(m, 1H), 2.04 ~ 2.07(m, 4H), 3.51 ~ 3.65(m, 4H), 4.16 ~ 4.22(m, 1H)。

1.3.6 (1*S*,2*R*)-1-(*N*-环己基胺甲基)-2-羟基-7,7-二甲基二环[2.2.1]庚烷(**4a**)的合成

四氢铝锂(23 mmol, 0.87 g)分次加入到化合物(**3a**)(2.65 g, 10 mmol)的 40 mL 四氢呋喃溶液中,回流 24 h。冰浴冷却,慢慢加入 30 mL 乙酸乙酯,然后依次加入 0.87 mL 水,0.87 mL 15%(质量分数)氢氧化钠和 2.6 mL 水。搅拌 1 h,抽滤,滤饼以乙酸乙酯洗涤,滤液用无水硫酸镁干燥。去溶剂,剩余物硅胶柱层析,用乙酸乙酯与氯仿体积比 1:1 洗脱得产物(**4a**),产率 87%。[α]_D²⁰ = - 52.9 (*c* = 0.34, CHCl₃)。IR(KBr), ν/cm^{-1} : 3 416, 2 924, 2 852, 1 449, 1 122, 1 070。¹H-NMR, δ : 0.88(s, 3H), 1.05 ~ 1.11(m, 4H), 1.22(s, 3H), 1.27 ~ 1.46(m, 5H), 1.61 ~ 1.96(m, 10H), 2.34 ~ 2.42(m, 1H), 2.67 ~ 2.71(d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.97 ~ 3.01(d, *J* = 12 Hz, 1H), 3.91 ~ 3.95(dd, *J* = 3.6 Hz, 7.8 Hz, 1H)。

1.3.7 (1*S*,2*R*)-1-哌啶基甲基-2-羟基-7,7-二甲基二环[2.2.1]庚烷(**4b**)的合成

按照制备(**4a**)的方法,由化合物(**3b**)制备,产率 91%。[α]_D²⁰ = - 28.7 (*c* = 1.78, CHCl₃)。IR(KBr), ν/cm^{-1} : 3 390, 2 929, 2 873, 1 449, 1 352, 1 306,

1.260, 1.070. $^1\text{H-NMR}$, δ : 0.80 (s, 3H), 0.83 ~ 0.90 (m, 1H), 0.98 ~ 1.06 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.23 ~ 1.35 (m, 3H), 1.41 ~ 1.50 (m, 3H), 1.53 ~ 1.61 (m, 4H), 1.62 ~ 1.73 (m, 3H), 1.78 ~ 1.84 (m, 1H), 2.23 ~ 2.27 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 2.35 (br, 1H), 2.57 (br, 1H), 2.68 ~ 2.72 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.94 ~ 3.98 (dd, $J = 3.6$ Hz, 7.8 Hz, 1H)。

1.4 氨基醇催化二乙基锌对芳香醛的对映选择性加成反应

将 0.5 mmol 手性氨基醇(4a)或(4b)加到 8 mL 己烷中,冰水浴冷却(约 0℃),氮气保护,用注射器加入 11.4 mL 二乙基锌。搅拌 30 min,加入 5 mmol 醛。所得混合物在 0℃继续搅拌 3 h。加入 10 mL 5%的盐酸,乙醚(20 mL × 3)萃取,合并有机相,饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥。蒸去溶剂,剩余物进行蒸馏得到醇^[18]。

2 结果与讨论

2.1 氨基醇的合成

(1S)-(+) -10-樟脑磺酰氯容易从价廉易得的天然樟脑制备^[16],用高锰酸钾氧化(1S)-(+) -10-樟脑磺酰氯即可得到(1S)-7,7-二甲基二环[2.2.1]庚烷-1-羧酸-2-酮(1)^[17]。在吡啶催化下,(1)与胺反应以较好的产率得到樟脑酰胺(2a)和(2b)。在化合物(2a)和(2b)的合成中,中间体酰氯无需分离,只需将剩余的二氯亚砷蒸去即可,痕量的二氯亚砷可采用与苯共沸的方法除去。用硼氢化钠还原(2a)和(2b)得到羟基樟脑酰胺(3a)和(3b),硼氢化钠一定要分次加入。另外,反应温度应控制在 -10℃以下,此步反应樟脑骨架上的羰基被还原成羟基,产生一个新的手性中心,温度过高会使异构体的产率增加而降低目标产物的产率。由于(3a)和(3b)是固体,生成的副产物和没有反应的底物易于通过重结晶除去。产物纯化后,与羟基直接相连的碳原子即 2 位上的氢的 $^1\text{H-NMR}$ 只有一种峰,表明(3a)和(3b)均为单一异构体。以四氢铝锂还原酰胺(3a)和(3b),在四氢呋喃中回流 24 h 可得到具有刚性结构的新手性氨基醇(4a)和(4b),见式 1。

2.2 氨基醇催化二乙基锌对芳香醛的对映选择性加成反应

以(4a)和(4b)作为催化剂,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(见式 2)。反应采用 10% (摩尔分数)手性氨基醇,在 0℃于己烷中进行,实验结果见表 1。从表 1 可知,

氨基醇(4b)比氨基醇(4a)的对映选择性要好。最好的结果为(4b)催化苯甲醛与二乙基锌的加成反应获得了 73% e.e.,这表明叔胺比仲胺的催化性能要好。通过与文献 $[\alpha]_D$ 数据进行比较,所有的加成产物都是 R 构型。有关这些配体的其他应用^[20]的研究正在进行中。

表 1 氨基醇(4a)和(4b)催化二乙基锌对芳香醛的对映选择性加成反应

序号	催化剂	R	产率/%	光学纯度 ^① /%	构型 ^②
1	(4a)	Ph	56	6 ^③	R
2	(4b)	Ph	85	73 ^③	R
3	(4a)	4-Cl-Ph	58	9 ^④	R
4	(4b)	4-Cl-Ph	64	46 ^④	R
5	(4a)	4-Me-Ph	65	4 ^⑤	R
6	(4b)	4-Me-Ph	68	67 ^⑤	R
7	(4a)	4-MeO-Ph	73	7 ^⑥	R
8	(4b)	4-MeO-Ph	48	44 ^⑥	R

注:①与文献旋光值比较确定;②绝对构型通过与文献比旋光值的方向比较而确定;③文献[19] 87.5% e.e., $[\alpha]_D^{20} = +42.9$ ($c = 3.58$, CHCl_3);④文献[19] 96.9% e.e., $[\alpha]_D^{20} = +26.4$ ($c = 5.27$, C_6H_6);⑤文献[19] 95.7% e.e., $[\alpha]_D^{20} = +39.3$ ($c = 3.65$, C_6H_6);⑥文献[19] 95.8% e.e., $[\alpha]_D^{20} = +35.4$ ($c = 4.84$, C_6H_6)。

参考文献

- [1] Noyori R. *Asymmetric catalysis in organic synthesis* [M]. New York: John Wiley & Sons, 1994. 255 - 297.
- [2] Soai K, Niwa S. [J]. *Chem Rev*, 1992, 92: 833 - 856.
- [3] Hui X, Chen C, Gau H. [J]. *Chirality*, 2005, 17: 51 - 56.
- [4] Gonzalez Sabin J, Gotor V, Rebollo F. [J]. *Tetrahedron Asymmetry*, 2004, 15: 1335 - 1341.
- [5] Boyle G A, Govender T, Kruger H G, *et al.* [J]. *Tetrahedron Asymmetry*, 2004, 15: 2661 - 2666.
- [6] Gonsalves A, Serra M, Murtinho D, *et al.* [J]. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 2003, 195: 1 - 9.
- [7] Da C, Han Z, Ni M, *et al.* [J]. *Tetrahedron Asymmetry*, 2003, 14: 659 - 665.
- [8] Bastin S, Ginj M, Brocard J, *et al.* [J]. *Tetrahedron Asymmetry*, 2003, 14: 1701 - 1708.
- [9] Wolf C, Francis C J, Hawes P A, *et al.* [J]. *Tetrahedron Asymmetry*, 2002, 13: 1733 - 1741.
- [10] Couty F, Prim D. [J]. *Tetrahedron Asymmetry*, 2002, 13: 2619 - 2624.
- [11] Kim T J, Lee H Y, Ryu E S, *et al.* [J]. *Journal of Organometallic Chemistry*, 2002, 649: 258 - 267.
- [12] Hu Q S, Sun C, Monaghan C E. [J]. *Tetrahedron Letters*, 2002, 43: 927 - 930.
- [13] Zhong Y, Lei X, Lin G. [J]. *Tetrahedron Asymmetry*, 2002, 13: 2251 - 2255.
- [14] Vilaplana M J, Molina P, Arques A, *et al.* [J]. *Tetrahedron Asymmetry*, 2002, 13: 5 - 8.

(下转第 47 页)

AX8900, 熔融指数 6 g/10 min, 法国阿托化学公司; 微米碳酸钙 (micron-CaCO₃), 平均粒径 0.46 μm, 上海大恒化工有限公司; 纳米碳酸钙 (nano-CaCO₃), 平均粒径 30 nm, 内蒙古蒙西高新材料股份有限公司; 硬脂酸, 市售。

双螺杆挤出机, TSSJ-25/32 型, 成都晨光塑料机械研究所; 注塑机, PS40E5ASE 型, 日精树脂工业株式会社; 缺口制样机, XQZ-1 型, 承德精密检测仪器制造厂; 数显组合式冲击试验机, 承德精密试验机厂; 电子拉力机, 4045 型, 深圳新三思试验机厂; 扫描电子显微镜, X-650 型, 日本电子公司。

1.2 试样制备

将高速混合器预热至 80℃ 以上, 加入 CaCO₃ 和适量硬脂酸进行表面处理。然后将干燥 PBT、E-MA-GMA 与 CaCO₃ 在双螺杆挤出机上熔融挤出造粒, 再注塑成标准试样用于分析测试。

1.3 分析测试

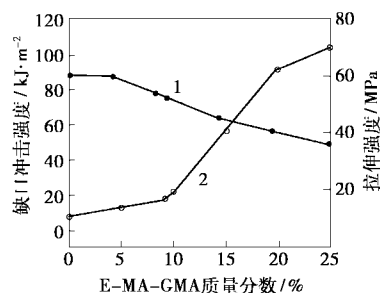
拉伸性能测试按 GB 1040-92 标准; 冲击强度按 GB 1043-93 标准。断裂形貌观察采用将注塑成型的样条置于液氮中 40 min, 从样条中部沿垂直于流动方向脆断, 然后将脆断面置于温度为 70~75℃ 的二甲苯溶液中, 2.5 h 后取出, 以刻蚀掉弹性体相。将刻蚀后的表面和冲击断面真空喷金, 在扫描电子显微镜上观察并拍照。

2 结果与讨论

2.1 PBT/E-MA-GMA 共混体系的力学性能

E-MA-GMA 质量分数对 PBT/E-MA-GMA 共混体系力学性能的影响如图 1 所示。随着 E-MA-GMA 用量的增加, 共混物的缺口冲击强度有显著提高, 当 E-MA-GMA 质量分数达到 8.5% 以后, 共混体系出现明显的脆/韧转变。当 E-MA-GMA 质量分数为 15% 时, 其冲击强度达到 53.9 kJ/m²。当 E-MA-GMA 质量分数进一步增加到 20% 时, 其缺口冲击强度继续增加到 91 kJ/m²。之后, 随着 E-MA-GMA 用量的增加, 冲击强度提高幅度变得比较平缓。而拉伸强度随 E-MA-GMA 量的增加而呈下降

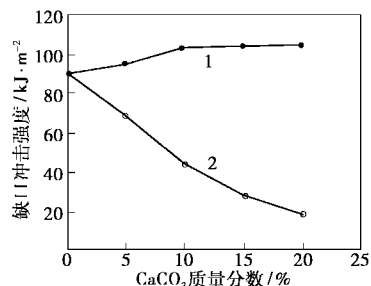
趋势。



1—拉伸强度; 2—缺口冲击强度

图 1 PBT/E-MA-GMA 共混体系的力学性能

图 2 给出了 2 种粒径 CaCO₃ 分别与 E-MA-GMA 并用制备得到的复合材料 (E-MA-GMA 质量分数均为 20%) 的缺口冲击强度随 CaCO₃ 含量变化的关系曲线。从图 2 可看出, 随着纳米 CaCO₃ 含量的增加, 复合材料的缺口冲击强度呈线性下降趋势, 逐渐由韧性断裂转为脆性断裂特征。相反, 随着微米 CaCO₃ 含量的增加, 复合材料的缺口冲击强度呈现出上升的趋势。当微米 CaCO₃ 质量分数达到 10% 时, 复合材料的缺口冲击韧性达到 103 kJ/m², 比 PBT/E-MA-GMA (质量比 80:20) 共混物的缺口冲击强度 (91 kJ/m²) 提高 14.4%。之后体系的冲击强度上升的趋势变缓, 但仍然呈超高韧性特征。



1—微米 CaCO₃; 2—纳米 CaCO₃

图 2 CaCO₃ 含量对复合材料冲击强度的影响

图 3 给出了这两种粒径 CaCO₃ 分别与 E-MA-GMA 并用制得复合材料 (E-MA-GMA 质量分数均为 20%) 的拉伸强度随 CaCO₃ 含量变化的关系曲线。2 种粒径的 CaCO₃ 填充复合材料的拉伸强度都

(上接第 45 页)

- [15] Goanvic D L, Holler M, Pale P. [J]. *Tetrahedron Asymmetry*, 2002, 13: 119-121.
- [16] Bartlett P D, Knox L H. D, *L*-camphorsulfonyl chloride[A]. in: *Organic Synthesis*[M]. Volume 45. New York: John Wiley & Sons, 1965. 14-16.
- [17] Bartlett P D, Knox L H. D, *L*-ketopinic acid[A]. in: *Organic Synthesis* [M]. Collective Volume 5. New York: John Wiley & Sons, 1973. 689-

691.

- [18] Hwang C D, Uang B J. [J]. *Tetrahedron Asymmetry*, 1998, 9: 3979-3984.
- [19] Dai W, Zhu H, Hao X. [J]. *Tetrahedron Asymmetry*, 2000, 11: 2315-2337.
- [20] 翁文, 周宏英, 傅宏祥, 等. [J]. *有机化学*, 1998, 18(6): 509-520.