

可回收(*S*)-脯氨酸衍生物在催化查尔酮类化合物不对称环氧化反应中的催化性能研究

柳文敏¹, 刘雪英², 何 炜², 刘 鹏², 张生勇²

(1. 南阳师范学院 化学与制药工程学院, 河南 南阳 473061;

2. 第四军医大学 药理学系 化学教研室, 陕西 西安 710032)

摘 要: 将以 L-脯氨酸为原料合成的光学活性脯氨酸衍生物((*S*)-2-吡咯烷基- α, α -二(α -萘基)甲醇 1), 作为有机小分子催化剂, 在催化 8 种 α, β -不饱和酮的不对称环氧化反应中表现出较好的立体选择性(58.0 ~ 84.6% ee)和催化活性(58.0 ~ 89.7%). 反应结束后, 通过简单的酸碱调整, 可使催化剂回收和重复使用. 循环使用 5 次, 催化剂的回收率均在 93 ~ 97% 之间, 催化剂的催化活性和立体选择性无明显改变.

关 键 词: 环氧化反应; (*S*)-脯氨酸衍生物; 不对称催化; α, β -不饱和酮

中图分类号 O643.32

文献标识码 A

目前催化 α, β -不饱和酮的不对称环氧化反应是制备光学活性 α, β -环氧酮类化合物的一种重要方法. 在所有的催化剂—金属有机催化剂^[1~4]、相转移催化剂^[5~7]、多肽催化剂^[8,9]中, 金属有机催化剂是研究最多、最主要和最有效的催化剂, 并且取得世人瞩目的成就, 有些已被应用于工业生产.

在金属有机催化剂蓬勃发展的同时, 不含金属的有机小分子催化剂由于具有容易操作和一些“绿色”的优点, 近几年来, 越来越受到关注, 正在成为化学领域继金属有机催化剂之后研究的另一热点.

有机催化是指使用低于化学计量的不含金属的有机小分子进行的催化反应^[10]. 20 世纪 70 年代, Hajos 小组^[11]和 Wiechert 小组^[12]分别报道了应用简单的 L-脯氨酸进行催化的高效和高对映选择性的分子内羟醛缩合反应, 此后很长一段时期, 有机催化反应未引起大家的重视. 直到 2000 年, List 等^[13]用脯氨酸催化分子间 Aldol 反应, 得到大于 96% ee 的对映选择性后, 有机催化的研究得到了前所未有的发展. 因此, 设计与合成结构简单、高效、价廉和可回收的有机小分子催化剂是化学工作者目前追求的目标之一.

我们以天然光学物质 L-脯氨酸为原料合成的脯氨酸衍生物 (*S*)-2-吡咯烷基- α, α -二(α -萘基)甲

醇 1, 作为有机小分子催化剂, 在催化 8 种 α, β -不饱和酮的不对称环氧化反应中表现出较好的立体选择性(58.0 ~ 84.6% ee)和催化活性(58.0 ~ 89.7%). 反应结束后, 通过简单的酸碱调整, 可使催化剂回收, 催化剂的回收率均在 93 ~ 97% 之间. 循环使用 5 次, 催化剂的催化活性和立体选择性无明显改变.

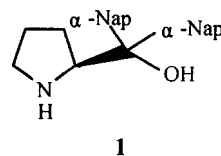


图 1 (*S*)-2-吡咯烷基- α, α -二(α -萘基)甲醇的化学结构

Fig. 1 Structure of (*S*)-2-(di- α -naphthylhydroxyl methyl)pyrrolidine

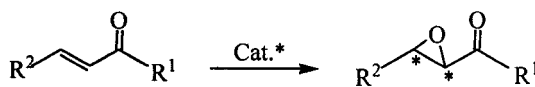


图 2 α, β -不饱和酮的不对称环氧化反应
Fig. 2 Catalytic enantioselective epoxidation of α, β -enones

收稿日期: 2006-10-31; 修回日期: 2006-12-15.

基金项目: 国家自然科学基金项目(No. 20572131).

作者简介: 柳文敏, 女, 生于 1969 年, 博士, 副教授, E-mail: liuw1969@163.com.

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

L-脯氨酸(生化试剂,上海源聚生物试剂有限公司);20% 氢氧化钡-炭(陕西开达化工有限责任公司);氯苄(上海试剂厂);氯化亚砷(西安试剂厂); α -溴萘(西安试剂厂);对甲氧基苯甲醛(Aldrich 试剂);对甲氧基苯乙酮、对溴苯乙酮和叔丁基过氧化氢(TBHP)为南京天尊化工试剂公司提供;正己烷和异丙醇为色谱纯,Krume 产品; α 、 β -不饱和酮按文献^[14]制备.其余试剂均为国产的 A.R 或 C.P 级.

四氢呋喃用二苯酮和金属钠处理;苯及甲苯用 4 Å 分子筛干燥后,再加金属钠回流;正己烷用金属钠回流,均为随蒸随用;其他试剂按常规方法处理.

熔点用 XR-1 显微熔点仪测定,温度计未经校正;旋光度用 Perkin Elmer 343 型自动旋光仪测定;IR 用 Bruker EQUINOX 55 型红外光谱仪测定,KBr 涂片;¹H NMR 用 Varian INOVA 400 型仪测定,TMS 为内标,用 CDCl₃ 溶剂;Agilent 1100 高效液相色谱仪;Chiralcel OD-H、Chiralcel AD-H、Chiralcel OJ-H 手性色谱柱.

1.2 手性催化剂的合成及催化反应

1.2.1 (S)-2-吡咯烷基- α 、 α -二(α -萘基)甲醇 **1** 的合成 按文献[15]方法制备.白色固体,产率 89.0%. m. p. 75 ~ 76 °C, $[\alpha]_D^{25} = -70^\circ$ (c 2, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.7 ~ 7.1 (m, 14H, Ar-H), 4.2 (t, 1H, *CH), 3.1 ~ 2.9 (m, 2H, C₅-H₂), 1.9 ~ 1.5 (m, 5H, C₃-2H, C₄-2H, NH); ¹³C NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 25.5, 27.7, 46.5, 72.8, 83.2, 123.7, 124.2, 124.7, 125.1, 127.3,

128.2, 128.6, 128.8, 134.6, 135.1.

1.2.2 手性 β -氨基醇催化 α 、 β -不饱和酮的不对称环氧化反应(以催化查尔酮的环氧化反应为例)

在 Schlenk 中,加入 159 mg(0.45 mmol)**1** 和 2 mL 新蒸的氯仿,溶解.再分别加入 312 mg(1.5 mmol)查尔酮、8 mL 新蒸的正己烷及 0.400 mL(4.04 mmol)TBHP,在室温下搅拌,用 TLC 检测反应.加入 10 mL 1 mol/L HCl 调至 pH $\approx$ 1~2,正己烷提取.有机层减压抽去溶剂,得粗产物,用硅胶柱分离,洗脱剂用石油醚/乙酸乙酯(体积比 9: 1),得 (2R, 3S)-(-)-环氧-1,3-二苯基丙酮,262 mg, m. p. 87 ~ 89 °C, $[\alpha]_D^{25} = -170.4^\circ$ (c 0.85, CHCl₃) (文献[16] m. p. 89 ~ 91 °C, $[\alpha]_D^{25} = -268^\circ$ (c 1, CHCl₃)), 化学产率 78.0%, HPLC 测得 ee 值为 68.1%. 和文献对照知其构型为 (2R, 3S).

将上述正己烷提取后的水层中,慢慢滴加饱和 Na₂CO₃ 调整溶液 pH $\approx$ 10,用 CHCl₃ 提取,减压抽去溶剂得催化剂.

所有不对称环氧化产物的结构都经 IR 和 ¹H MNR 分析确证为预期化合物.

1.2.3 催化剂回收和重复使用情况 重复 1.2.2 实验操作,将回收的催化剂继续用于 1.5 mmol 查尔酮的不对称环氧化反应,重复使用 5 次,每次反应结束后,通过简单的酸碱调整,使催化剂回收.测定反应的化学产率和产物的光学纯度.

2 结果与讨论

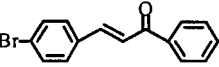
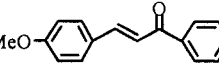
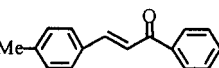
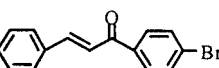
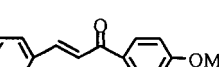
室温下,以正己烷作溶剂、TBHP 作氧化剂,当催化剂与查尔酮类的物质的量之比为 30 % 时,8 种 α 、 β -不饱和酮的不对称环氧化反应结果见表 1.

表 1 1 催化 8 种 α 、 β -不饱和酮的不对称环氧化反应

Table 1 Catalytic enantioselective epoxidation of eight α 、 β -enones promoted by **1**

No.	Substrate	Time (h)	Epoxides		
			Yield (%)	% ee (config.) ^b	¹ H NMR, δ_H
1		120	78.0	68.1 ^c (2R,3S)	1 685, 1 594
					4.08 (s, 1H, C *H), 4.30 (d, J =
					1 524, 1 452
					1.5 Hz, 1H, C *H), 7.25 ~ 8.02
2		118	86.0	73.2 ^d (2R,3S)	1 233
					(m, 10H, PhH)
					1 688, 1 601
					4.07 (s, 1H, C *H), 4.26 (d, J =
3		120	83.0	69.9 ^e (2R,3S)	1 511, 1 449
					1.4 Hz, 1H, C *H), 7.07 ~ 8.02
					1 223
					(m, 9H, PhH)
					1 682, 1 595
					4.07 (s, 1H, C *H), 4.25 (d, J =
					1 576, 1 491
					1.5 Hz, 1H, C *H), 7.26 ~ 8.02
					1 223
					(m, 9H, PhH)

(续表 1)

4		140	89.7	69.1 ^c (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)	1 683, 1 594 1 487, 1 445 1 223 1 684, 1 598	4.05 (s, 1H, C * H), 4.24 (d, J = 1.4 Hz, 1H, C * H), 7.24 ~ 8.01 (m, 9H, PhH)
5		200	60.9	84.6 ^d (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)	1 511, 1 461 1 215 1 678, 1 596	3.79 (s, 3H, OCH ₃), 4.07 (s, 1H, C * H), 4.25 (d, J = 1.5 Hz, 1H, C * H), 7.26 ~ 8.07(m, 9H, PhH)
6		190	82.1	58.0 ^c (2 <i>R</i> , 3 <i>S</i>)	1 448, 1 424 1 234 1 676, 1 582,	2.38 (s, 3H, CH ₃), 4.04 (s, 1H, C * H), 4.29 (d, J = 1.3 Hz, 1H, C * H), 7.19 ~ 8.01 (m, 9H, PhH)
7		140	83.1	67.4 ^c (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)	1 489, 1 454 1 237 1 688, 1 602	4.07 (d, J = 1.3 Hz, 1H, C * H), 4.23 (d, J = 1.6 Hz, 1H, C * H), 7.35 ~ 7.90(m, 9H, PhH)
8		190	58.0	68.8 ^d (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)	1 492, 1 443 1 225	3.88 (s, 3H, OCH ₃), 4.08 (s, 1H, C * H), 4.29 (d, J = 1.5 Hz, 1H, C * H), 7.40 ~ 8.05 (m, 9H, PhH)

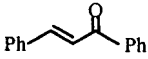
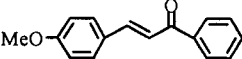
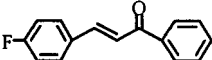
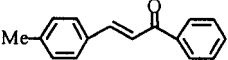
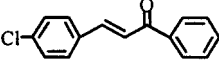
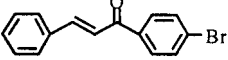
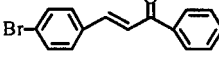
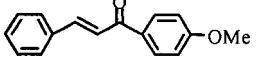
^aIsolated yield after flash column chromatography on silica gel
^bAbsolute configurations were determined by comparison of the HPLC retention times or optical rotations with those reported in the literature
^cThe ee values were determined by HPLC analysis using a chiral Chiralcel OD-H column with hexane /2-propanol mixture as the eluent.

No. 1: hexane / 2-propanol = 99.4 / 0.6(V: V), flow rate, 1.0 mL/ min, t_R = 23.6 min (major), 22.4 min (minor),
No. 4: hexane / 2-propanol = 99.2 / 0.8(V: V), flow rate, 1.0 mL/ min, t_R = 32.3 min (major), 29.9 min (minor),
No. 6: hexane / 2-propanol = 99.2 / 0.8(V: V), flow rate, 1.0 mL/ min, t_R = 22.3 min (major), 19.8 min (minor),
No. 7: hexane / 2-propanol = 99.2 / 0.8(V: V), flow rate, 1.0 mL/ min, t_R = 30.4 min (major), 33.6 min (minor)

^dThe ee values were determined by HPLC analysis using a chiral Chiralcel OJ-H column with hexane /2-propanol mixture as the eluent.
No. 2: hexane / 2-propanol = 99.3 / 0.7(V: V), flow rate, 0.8 mL/ min, t_R = 103.6 min (major), 82.6 min (minor),
No. 5: hexane / 2-propanol = 90/10(V: V), flow rate, 0.8 mL/ min, t_R = 63.6 min (major), 50.5 min (minor),
No. 8: hexane / 2-propanol = 90/10(V: V), flow rate, 0.8 mL/ min, t_R = 60.8 min (major), 64.8 min (minor)

^eThe ee value was determined by HPLC analysis using a chiral Chiralcel AD-H column with hexane /2-propanol = 99.4/0.6 (V: V) mixture as the eluent, flow rate, 0.8 mL/ min, t_R = 64.5 min (major), 80.2 min (minor)

表 2 α, β-不饱和酮的不对称环氧化反应中催化剂 1 的回收情况
Table 2 Recovery of catalyst 1 in epoxidation Yield (%)

Substrate	Catalyst 1		Substrate	Catalyst 1	
	Mass (mg)	Recovery (%)		Mass (mg)	Recovery (%)
	154	96.9		148	93.1
	154	96.9		149	93.7
	148	93.1		148	93.1
	153	96.2		153	96.2

由表 1 可以看出,当 R^2 的苯环上连有吸电子基(—F、—Br、—Cl)或无取代基时,立体选择性相差不大(68.1 ~ 73.2% ee,表 1, No. 1 ~ 4);当 R^2 的苯环上连有—CH₃时,立体选择性较差(58.0% ee,表 1, No. 6);当 R^2 的苯环上连—OCH₃时,立体选择性最好(84.6% ee,表 1, No. 5);然而当 R^1 的苯环上连有—OCH₃时,所得环氧化物的立体选择性较差(68.8% ee,表 1, No. 8);当—Br 无论在哪一个苯环上时,都可得到相近的结果(69.1% ee, 67.4% ee,表 1, No. 4 和 7)。

8 种 α , β -不饱和酮的不对称环氧化反应后催化剂的回收情况见表 2,回收率均大于 93%。

以查尔酮为标准底物,将催化剂 **1** 重复用于不对称环氧化反应,结果见表 3。循环使用 5 次后,环氧化产物的光学纯度无明显变化。

表 3 催化剂 **1** 的重复使用

Table 3 Reuse of catalyst **1**

No.	Yields ^a	Recovery of catalyst	ee ^b (%)
1	78.2	96.9	68.0
2	77.3	95.2	67.8
3	76.7	96.2	67.7
4	77.4	96.2	66.3
5	75.3	94.8	66.9

^aIsolated yield after flash column chromatography on silica gel

^bThe ee values were determined by HPLC analysis using a chiral Chiralcel OD-H column with hexane /2-propanol = 99.4 / 0.6 (V: V) mixture as the eluent, flow rate, 1.0 mL/ min, t_R = 23.6 min (major), 22.4 min (minor)

3 结 论

我们从天然光学物质 L-脯氨酸为原料合成了一种可回收及重复利用的有机小分子催化剂。这种催化剂性质稳定,回收方法简便易行,回收率高,在催化 α , β -不饱和酮的不对称环氧化反应中表现出较好的立体选择性和催化活性,为制备光学活性的 α , β -环氧酮类化合物提供了一种实用的简便方法。

参考文献:

[1] Bougauchi M, Watanabe S, Arai T, *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* [J], 1997, **119**(9): 2 329 ~ 2 320

[2] Daikai K, Kamaura M, Inanaga J. *Tetrahedron Lett.* [J], 1998, **39**(40): 7 321 ~ 7 322

[3] Nemoto T, Ohshima T, Yamaguchi K, *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* [J], 2001, **123**(12): 2 725 ~ 2 732

[4] Wang X W, Shi L, Li M X, *et al.* *Angew. Chem. Int. Ed.* [J], 2005, **44**(39): 6 362 ~ 6 366

[5] Arai S, Tsuge H, Shioiri T. *Tetrahedron Lett.* [J], 1998, **39**(41): 7 563 ~ 7 566

[6] Ooi T, Ohara D, Tamura M, *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* [J], 2004, **126**(22): 6 844 ~ 6 845

[7] Jew S S, Lee J H, Jeong B S. *Angew. Chem. Int. Ed.* [J], 2005, **44**(9): 1 383 ~ 1 385

[8] Flood R W, Geller T P, Petty, S A, *et al.* *Org. Lett.* [J], 2001, **3**(5): 683 ~ 686

[9] Yi H, Zou G, Li Q, *et al.* *Tetrahedron Lett.* [J], 2005, **46**(34): 5 665 ~ 5 668

[10] Fu Bin(傅 滨), Xiao, Yu-mei(肖玉梅), Qin Zhao-hai(覃兆海), *et al.* *Chin. J. Org. Chem.* (有机化学) [J], 2006, **26**(7): 899 ~ 905

[11] (a) Hajos Z G, Parrish D R. DE 21026237, 1971 [Chem. Abstr. 1971, 75, 129414r]

(b) Hajos Z G, Parrish D R. *J. Org. Chem.* [J], 1974, **39**(12): 1 615 ~ 1 621

[12] Eder U, Sauer G, Wiechert R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* [J], 1971, **10**: 496 ~ 497

[13] List B, Pojarliev P, Castello C. *Org. Lett.* [J], 2001, **3**(3): 573 ~ 575

[14] Kohler E P, Chadwell H M. *Organic Syntheses Coll. Vol. I* [M], New York: John Willey & Sons, 1941, 78 ~ 79

[15] Liu Wen-min(柳文敏), Jiang Ru(姜 茹), Jin Ying(金 瑛), *et al.* *J. Mol. Catal.* (分子催化) [J], 2006, **20**(3): 198 ~ 202

[16] Kumaraswamy G, Sastry M N V, Jena N, *et al.* *Tetrahedron: Asymmetry* [J], 2003, **14**(23): 3 797 ~ 3 803

A New Recyclable Prolinol Derivative for the Asymmetric Organocatalytic Epoxidation of α , β -Enones

LIU Wen-min¹, LIU Xue-ying², HE Wei², LIU Peng², ZHANG Sheng-yong²

(1. College of Chemistry and Pharmaceutical Engineering, Nanyang Normal University, Nanyang 473061, China;
2. Department of Chemistry, School of Pharmacy, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China)

Abstract: Starting from (S)-proline, a new (S)-prolinol derivative, (S)-2-(di- α -naphthylhydroxyl methyl) pyrrolidine **1**, was prepared and applied in the organocatalytic asymmetric epoxidation of eight α , β -enones. The organocatalyst displayed high enantioselectivities (58.0% ~ 84.6%) and catalytic reactivities (58.0% ~ 89.7% yields). The catalyst was recovered almost by a simple acid-base adjustment and reused for five cycles without obvious decreased enantioselectivities and catalytic reactivities, with 93% ~ 97% recovery of catalyst.

Key words: Epoxides; Asymmetric catalysis; L-Proline derivatives; α , β -Enones

中文核心期刊要目总览 (2004 年版)

O6 化学类核心期刊表

序号	刊 名	序号	刊 名	序号	刊 名
1	高等学校化学学报	9	理化检验. 化学分册	17	分子催化
2	分析化学	10	应用化学	18	分析测试学报
3	化学学报	11	高分子学报	19	化学物理学报
4	化学通报	12	有机化学	20	计算机与应用化学
5	中国科学. B 辑, 化学	13	无机化学学报	21	化学试剂
6	物理化学学报	14	分析试验室	22	结构化学
7	光谱学与光谱分析	15	色谱	23	化学研究与应用
8	催化学报	16	冶金分析	24	化学进展