

可回收手性配体催化烯烃不对称氨基化反应研究

南鹏娟¹, 陈晶¹, 孙晓莉^{2*}

(1. 陕西师范大学化学与材料学院, 陕西 西安 710062; 2. 第四军医大学化学教研室, 陕西 西安 710032)

摘要:一种可重复使用的非支载型金鸡纳生物碱衍生物配体与金属钕形成原位催化剂用于催化5种肉桂酸甲酯类烯烃的不对称氨基化(AA)反应, 表现了对映选择性(91% ~ 96%)和反应活性(52% ~ 72%)。在以对甲基肉桂酸甲酯为底物的AA反应中, 采用了两种不同的回收方法, 均能有效地进行配体的回收和再利用, 配体的催化活性和对映选择性基本保持不变。该手性配体用于催化AA反应, 可以制备光学活性的 α -氨基酸酯类化合物。

关键词:可回收的非支载型配体; AA反应; 手性 β -氨基醇; 手性 α -氨基酸酯

中图分类号: O643

文献标识码: A

在金鸡纳生物碱衍生物存在下, 钕催化的不对称氨基化(asymmetric aminohydroxylation, AA)反应是最重要的不对称催化反应之一^[1-3]。该反应仅通过一步就把烯烃直接转化为手性 β -氨基醇。 β -氨基醇在手性药物、天然产物、精细化学品以及手性配体的合成中具有广泛的用途^[4]。因此AA反应的研究备受人们的关注。

但是AA反应很复杂, 钕和配体价格昂贵, 限制了AA反应的工业化生产。因此有效地回收AA反应的催化剂显得尤为重要。近年来, 已报道的可回收和重复使用的手性配体多为高聚物配体, 但是高聚物配体合成路线长, 负载量小, 催化活性低^[5-13]。

我们课题组报道过可回收非支载型手性配体 $[\text{QN}(\text{OH})_2]_2\text{AQN}$ 1(图1)催化烯烃的AD反应。该配体在AD反应中回收重复使用5次后, 仍保持高的催化活性^[14]。基于此, 我们又考察了配体1在烯烃AA反应中的催化活性、化学选择性、区域选择性和对映选择性及回收情况。实验结果发现配体1不仅具有极高的对映选择性和专一的化学、区域选择性, 而且配体1可以得到有效的回收和重复使用。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

奎宁(QN)为上海试剂二厂产品, 对二氟苯、氨基甲酸苄酯、多聚磷酸和 $\text{K}_2\text{O}_5\text{O}_2(\text{OH})_4$ 为Acros试剂; 肉桂酸甲酯为Aldrich试剂; 对氯、对氟、对甲基

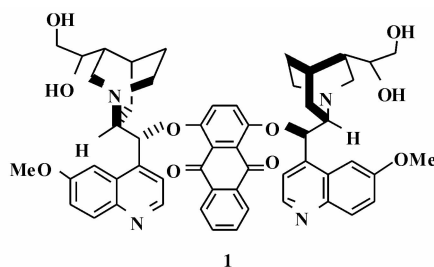


图1 配体1的结构

Fig. 1 The structure of ligand 1

和对甲氧基肉桂酸甲酯由相应肉桂酸按常规方法自己合成, 其余均为国产AR或CP试剂。XR-1显微熔点仪, 温度计未经校正。Perkin-Elmer343型自动旋光仪。Perkin-Elmer 1760-X型红外分光光度计。Varian INOVA-400型核磁共振波谱仪。Bruker Apex II和ZAB-HS型质谱仪。Waters Breeze高效液相色谱仪。

1.2 配体的合成及AA反应

1.2.1 配体合成 配体 $[\text{QN}(\text{OH})_2]_2\text{AQN}$ 按文献^[14]方法合成, 产率84%, m. p. 166.5-168.5 °C。¹H NMR及¹³C NMR结果与其结构相符。次氯酸叔丁酯按文献^[15]方法制备, 黄色液体, 产率70%。用碘量法测定其纯度为99%。次氯酸叔丁酯现用现制, 也可盛于棕色玻璃瓶内, 于4 °C以下贮存, 但不能超过2个月。

1.2.2 配体1催化5种肉桂酸甲酯类烯烃的AA反应 于50 mL圆底烧瓶中加入溶于4 mL正丙醇的氨基甲酸苄酯(0.469 g 3.1 mmol)溶液和NaOH溶

液(0.122 g 溶于 7.5 mL 水), 滴加新制备的次氯酸叔丁酯 0.35 mL(3.05 mmol), 室温搅拌, 然后加入溶有配体 1(49 mg 0.05 mmol)的 3.5 mL 正丙醇溶液. 5 min 后加入烯烃(0.104 g 1 mmol)和 $K_2[OsO_2(OH)_4]$ (14.7 mg 0.04 mmol), 反应液呈绿色. 反应结束后(TLC 监测), 反应混合物用冰水浴冷却, 加 20 mL 饱和亚硫酸钠溶液, 继续搅拌 15 min, 升至室温, 再搅拌 30 min. 静置分层, 水相用乙酸乙酯萃取(15 mL $\times$ 3), 合并有机相, 分别用 20 mL 水和 50 mL 盐水洗涤, 无水 $MgSO_4$ 干燥, 减压浓缩, 硅胶柱层析分离产品, 洗脱剂为正己烷: 乙酸乙酯 = 8: 2.

1.2.3 配体 1 催化对甲基肉桂酸甲酯 AA 反应的回收实验

方法一: 于 50 mL 圆底烧瓶中加入溶于 4 mL 正丙醇的氨基甲酸苄酯(0.469 g 3.1 mmol)溶液和 NaOH 溶液(0.122 g 溶于 7.5 mL 水), 滴加新制备的次氯酸叔丁酯 0.35 mL(3.05 mmol), 室温搅拌, 然后加入溶有配体 1(49 mg, 0.05 mmol)的 3.5 mL 正丙醇溶液. 此时反应液为均相. 5 min 后, 加入对甲基肉桂酸甲酯(0.176 g, 1 mmol)和 $K_2OsO_2(OH)_4$ (14.7 mg, 0.04 mmol), 反应液呈绿色. 反应结束后(TLC 监测), 反应混合物用冰水浴冷却, 加入 20 mL 饱和亚硫酸钠溶液, 继续搅拌 15 min, 升至室温, 再搅拌 30 min, 静置分层. 水相用乙酸乙酯萃取(15 mL $\times$ 3), 合并有机相, 分别用 20 mL 水和 50 mL 饱和食盐水洗涤, 无水 $MgSO_4$ 干燥, 抽滤减压浓缩剩有 1~2 mL 溶剂时, 加入 25~35 mL 无水乙醚, 烧瓶中有大量白色絮状物产生, 静置 2 h 后, TLC 监测乙醚层已无配体吸收, 抽滤, 无水乙醚洗

涤, 可得回收配体, 真空干燥称重. 回收的配体用于下一轮 AA 反应.

方法二: 于 50 mL 三颈瓶中加入溶于 4 mL 正丙醇的氨基甲酸苄酯 0.469 g(3.1 mmol)溶液和 NaOH 溶液(0.122 g 溶于 7.5 mL 水), 再加入新制备的次氯酸叔丁酯 0.35 mL(3.05 mmol), 室温搅拌. 然后加入溶有配体 1(49 mg, 0.05 mmol)的 3.5 mL 正丙醇溶液. 此时反应液为均相. 5 min 后, 加入对甲基肉桂酸甲酯(0.176 g, 1 mmol)和 $K_2OsO_2(OH)_4$ (14.7 mg, 0.04 mmol), 反应液呈绿色. 反应结束后(TLC 监测), 减压蒸去正丙醇, 然后加入乙醚萃取(15 mL $\times$ 2), 乙醚层用无水 $MgSO_4$ 干燥, 硅胶柱层析分离. 水层补加正丙醇 7.5 mL, 氨基甲酸苄酯 0.469 g(3.1 mmol), 次氯酸叔丁酯 0.35 mL(3.05 mmol)和适量的 NaOH 溶液(pH = 11). 然后加入肉桂酸异丙酯 0.190 g(1 mmol)和 $K_2OsO_2(OH)_4$ 14.7 mg(0.04 mmol)进行下一次反应. 同样的操作进行了 4 次.

2 结果与讨论

2.1 配体 1 催化 5 种肉桂酸甲酯类烯烃的 AA 反应

AA 反应是在手性钨催化剂(手性配体和 OsO_4 原位配位而成)存在下将氮和氧两种杂原子加成到烯烃分子中, AA 反应涉及化学选择性(AD 反应产物 C 对 AA 反应产物 A 和 B)、区域选择性(产物 A 对 B)和立体选择性(A 或 B 的对映体过量百分数). 我们研究小组金瑛等^[15]报道的以 N-氯代氨基甲酸苄酯为氧化-供氮试剂, 手性配体 $[QN(OH)_2]_2$ PYDZ 催化烯烃的不对称氨基羟化反应, 得到了区域选择性很高的产物 B(β -氨基酸酯)图 2.

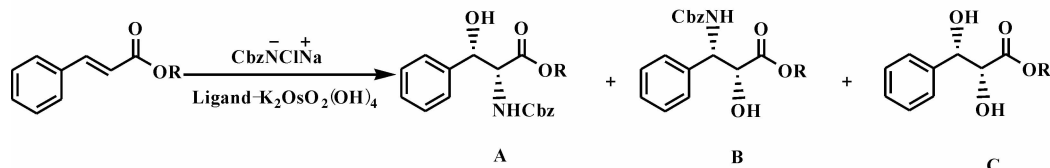


图 2 配体 $[QN(OH)_2]_2$ PYDZ 和 $K_2OsO_2(OH)_4$ 催化烯烃的 AA 反应

Fig. 2 Asymmetric Aminohydroxylation of Olefins using $[QN(OH)_2]_2$ PYDZ and $K_2OsO_2(OH)_4$

本文仍选用 N-氯代氨基甲酸苄酯作氧化-供氮试剂, 采用正丙醇/水(V/V = 1)溶剂体系, 配体 1 催化 5 种烯烃的 AA 反应, 底物: 配体: $K_2[OsO_2(OH)_4]$: N-氯代氨基甲酸苄酯的物质的量之比为 1:0.05:0.04:3.1. 得到了区域选择性很高的产物 A

(α -氨基酸酯)图 3.

根据反应速率与化学产率评价配体的催化活性, 通过产物的对映体过量值(e. e. 值)考察配体的立体选择性. 反应结果汇集于表 1.

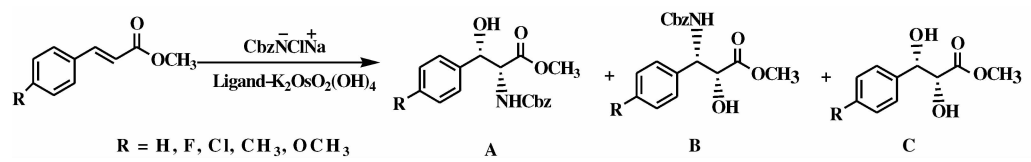


图 3 配体 1 和 $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$ 催化烯烃的 AA 反应

Fig. 3 Asymmetric Aminohydroxylation of Olefins using ligand 1 and $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$

表 1 室温下配体 1 催化五种肉桂酸甲酯的 AA 反应

Table 1 Asymmetric aminohydroxylation of five methyl cinnamates catalyzed by ligand 1 at room temperature

No.	Olefins	Time/t	yield % ^a	A: B	e. e% ^b	¹ H NMRδ
1		2.0	67	91:1	93	7.35 ~ 7.25 (m, 10H), 5.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.87 (br, 1H)
2		1.5	72	87:13	95	7.35 ~ 6.98 (m, 9H), 5.55 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.05 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.58 (br, 1H)
3		2.2	60	96:4	91	7.36 ~ 7.23 (m, 9H), 5.56 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.03 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.18 (br, 1H)
4		2.0	52	97:3	96	7.36 ~ 7.12 (m, 9H), 5.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.61 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.27 (br, 1H)
5		2.0	67	76:24	93	7.36 ~ 7.24 (m, 9H), 5.53 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.04 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.61 (br, 1H)

a Isolated yields. b The e e values were determined by chiral HPLC. (Chiralcel OD-H) : 1: V(i-PrOH)/V(hexane) = 1.5:8.5, qV = 0.6 mL/min, tR(min) = 29.9 (major), 34.0 (minor); 2: V(i-PrOH)/V(hexane) = 1.5:8.5, qV = 0.6 mL/min, tR(min) = 28.3 (major), 31.4 (minor); 3: V(i-PrOH)/V(hexane) = 1.5:8.5, qV = 0.6 mL/min, tR(min) = 30.7 (major), 39.4 (minor); 4: V(i-PrOH)/V(hexane) = 1.5:8.5, qV = 0.6 mL/min, tR(min) = 12.8 (major), 15.9 (minor); 5: V(i-PrOH)/V(hexane) = 1.5:8.5, qV = 0.6 mL/min, tR(min) = 17.9 (major), 22.0 (minor).

反应结果显示苯环上的对位取代基对反应的对映选择性影响不大，但对于区域选择性而言，对位有无取代基和什么类型的取代基都影响反应的区域选择性(表 1)。对甲基肉桂酸甲酯的区域选择性最高(97:3)，而对甲氧基肉桂酸酯最低(76:24)。总之，配体 1 催化的五种肉桂酸甲酯的 AA 反应获得了优异的对映选择性和一般至优秀的区域选择性，明显优于文献[4]报道的结果。同时，与 Li 和金的

催化体系相反，本催化体系得到的主产物是 α -氨基酸酯，而不是 β -氨基酸酯。

2.2 配体 1 在对甲基肉桂酸甲酯 AA 反应中的回收及重复使用情况

以对甲基肉桂酸甲酯为底物采用两种不同的方法，考察了配体 1 在 AA 反应中的回收和重复使用

情况。
方法一：反应结束后，加入 Na_2SO_3 终止反应，反应液用乙酸乙酯萃取，萃取液经干燥、浓缩后，搅拌下滴加干燥乙醚使配体沉淀析出，过滤回收配体。回收的配体用于下一次 AA 反应，这样重复回收并使用 5 次。其回收情况如下表 2。

表 2 配体 1 催化对甲基肉桂酸甲酯 AA 反应回收使用情况
Table 2 Reuse of ligand 1 in AA reaction by using p-methyl methyl cinnamate as the substrate

No.	yield(%)	e. e. (%)	Recovery(%)
1	52	96	93
2	50	95	91
3	51	94	92
4	52	95	93
5	50	96	91

从表中结果可以看出，配体 1 重复使用 5 次，催化活性没有明显下降，光学产率为 91% ~ 96%，配体回收率大于 90%。
方法二：反应结束后，减压蒸去正丙醇，水层用乙醚萃取。这样产品易溶于乙醚而转溶于醚层，

配体不溶于乙醚仍然留在水层，补加 $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$ 和其它反应物质即可进行下一次反应。配体 1 重复使用 4 次，其反应活性和对映选择性没有明显改变。其回收情况如下表 3。

表 3 配体 1 催化对甲基肉桂酸甲酯 AA 反应回收使用情况
Table 3 Reuse of ligand 1 in AA reaction by using p-methyl methyl cinnamate as the substrate

Run	1	2	3	4	5
yield(%)	52	50	51	52	52
e. e. (%)	96	94	95	96	95

相比之下，这种方法操作简便易行，配体几乎没有流失，提高了利用率。

3 结 论

我们将一种可回收和重复使用的非支载型金鸡纳生物碱衍生物配体用于 5 种烯烃的 AA 反应。表现了对映选择性 (91% ~ 96%) 和反应活性 (52% ~ 72%)。在以对甲基肉桂酸甲酯为底物的不对称氢羟化反应中，采用了两种不同的回收方法，均能有效地进行配体的回收和再利用。配体价廉易得，为制备光学活性的 α -氨基酸酯类化合物提供了一条途径，也为推动 AA 反应的工业化提供了有力依据。

参考文献：

[1] Jacobsen E N, Marko I, Mungall W S, Schroder G, Sharpless K B. *Am. Chem. Soc [J]*, 1988, **110** (6): 1 968
[2] Li G. G., Hubert H A, Sharpless K B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl [J]*, 1996, **35**(4): 451
[3] Tao B, Schlingloff G, Sharpless K B. *Tetrahedron Lett [J]*, 1998, **39**(17): 2 507
[4] Kolb H. C, Vannieuwenhze M S, Sharpless K B. *Chem Rev [J]*, 1994, **94**(8): 2 483
[5] Nandan E, Phukan P, Pais G C. *Indian J Chem [J]*, 1999, **38**(B): 287
[6] Mandolin A, Pini D, Agostini A. *et al. Tetrahedron: Asym [J]*, 2000, **11**(20): 4 039

- [7] Yang X W, Liu H Q, Xu M H. *et al. Tetrahedron: Asym* [J], 2004, **15**(12): 1 915
- [8] Rudolph J, Sennhenn P C, Vlaar C P, Sharpless K B. *J. Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* [J], 1996, **35**, 451
- [9] Sharpless K B, Amberg W, Beller M, Chen H, Hartung J, Ukita T. *J. Org. Chem.* [J], 1991, **56**(15): 4 585
- [10] Sharpless K B, Amberg W, Bennani Y L, Crispino G A, Hartung. *J Org Chem*[J], 1992, **57**: 2 768
- [11] Andersson M A, Epple R, Sharpless K B. *J Angew Chem Int Ed.* [J], 2002, **41**(3): 472
- [12] Irina Motorina, Cathleen M, Crudden. *J Organic Letters.* [J], 2001, **3**(15): 2 325
- [13] Choong Eui. Song, Jung Woon. Yang Sang gi. Lee. *J Tetrahedron:Asymmetry.* [J], 1996, **7**(3): 645
- [14] Nan Peng-juan(南鹏娟), Cheng Si-kun(程司堃), Sun Xiao-li(孙晓莉). *Chinese Journal of Catalysis(催化学报)* [J], 2005, **26**(3): 199
- [15] Cheng S K, Kuang Y Q, Lu L H, Zhang S Y. *Chem. J. Chin. Univ*[J], 2004, **25**(4): 651
- [16] Jin Ying(金 瑛), Yao Zhi-Jun(姚志军), Sun Xiao-Li(孙晓莉)等. *Chinese Journal of Organic Chemistry(有机化学)* [J], 2007, **27**(5): 602

Study on the Asymmetric Aminohydroxylation of Olefins Catalyzed by a Free Recoverable and Reusable Ligand

NAN Peng-juan¹, CHEN Jin¹, SUN Xiao-li²

(1. *School Of Chemistry Materials Science, Shaanxi Normal University, Xi'an 710062, China;*

2. *The Fourth Military Medical University Department of Chemistry, Xi'an 710032, China)*

Abstract: A reusable free cinchona alkaloid derivative ligand was applied to asymmetric aminohydroxylation (AA) of 5 five methyl cinnamates with 91% -96% e. e. and 52% -72% yields. In the AA reaction of methyl cinnamates, this ligand can be easily recovered and reused without any significant loss in its catalytic efficiency by two defferent methods. this ligand was applied to the catalytic asymmetric aminohydroxylation to produce enantioselective α -aminoacid esters.

Keywords: reusable free ligand; AA reaction; chiral β -amino alcohol; chiral α -aminoacid ester