

文章编号: 1001-3555(2015)04-0299-08

联萘酚衍生 C_3 对称的手性配体的合成及其在诱导二乙基锌与芳基醛的不对称加成反应中的应用

朱维君, 刘大财, 阳年发*, 杨利文*

(湘潭大学 化学学院, 环境友好化学与应用省部共建教育部重点实验室, 湖南 湘潭 411105)

摘要: 合成了一种新型可重复使用的含手性联萘酚的 C_3 对称树状小分子配体(L_1), 并将 L_1 用于诱导二乙基锌和芳基醛的不对称加成反应. 获得的二级醇最高的对映选择性为 91% ee, 产物最高收率达 99%. 反应完成后, 只需要经过简单的萃取和洗涤过程就可实现对配体 L_1 高回收率的回收. 配体 L_1 重复使用 5 次其催化活性和对映选择性没有明显变化.

关键词: C_3 对称; 芳香醛; 二乙基锌; 不对称加成

中图分类号: O643.32 **文献标志码:** A

相互作用的实体之间的对称特性对不对称催化的对映选择性有非常大的影响. C_2 对称分子是研究的最多的, 已经有大量关于这方面的文献及综述报道^[1]. 关于 C_2 对称分子已经研究得相当成熟, 而有关三重旋转对称和更高级旋转对称分子的报道相当少, 只有少数有关高级对称手性分子制备方面的综述^[2]. Mark 等^[3]指出 C_2 对称的配体为底物提供 2 个不等价的配位点, 而 C_3 对称的配体为底物只提供一类配位点(3 个), 且这 3 个配位点是等价的, 因而立体选择性好. 他们合成了 C_3 -对称的三(1-磷杂环戊基甲基)甲烷和三(磷杂环戊-1-基乙基)胺, 并研究了 C_3 -对称的三(1-磷杂环戊基甲基)甲烷与铈的配合物催化(Z)- α -乙酰氨基肉桂酸甲酯的氢化反应, 发现用这种催化剂催化得到的产物的 ee 值高达 89%. 1997 年, Chan 等^[4]合成了 C_3 -对称的三(2-噁唑啉基甲基)胺配体并用这种配体作为二乙基锌对醛加成不对称诱导剂, 得到了 ee 值为 72-90% 的产物. 周健等^[5]合成了伪 C_3 -对称的 1-(2-噁唑啉基)-2,2-二(2-噁唑啉基)丙烷配体, 并用这种配体与铜形成的配合物诱导吡啶对苄叉基丙二酸二乙酯的不对称加成反应, 得到了 ee 值高达 94% 的产物, 且使用这种配体可以通过改变溶剂而改变产物的绝对构型. 我们课题组张安林等^[6]合成

了 C_3 -对称的三(2-羟基烷基)胺, 并考察了这种 C_3 对称的醇胺在末端炔对醛加成中的对映选择性诱导作用, 发现加成产物的 ee 值高达 95%.

BINOL(手性联萘酚)及其衍生物具有非常稳定的手性构型和优异的立体选择催化活性, 已经成功用于诱导多种不对称反应^[7]. 范青华等^[8-11]更合成了多种含手性联萘磷的树状分子并研究了他们合成的树状分子在不对称催化反应中的应用.

我们合成了含 3 个联萘酚基的 C_3 对称的树状分子配体(S)- L_1 (见图 1), 并考察了(S)- L_1 配体在二乙基锌对芳基醛加成反应中的不对称诱导作用.

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

^1H NMR 谱和 ^{13}C NMR 谱以 CDCl_3 作溶剂, TMS 作内标在 Bruker 公司的 AV-400 核磁共振仪上测试; 色-质联用分析在 Agilent 7890A Gas Chromatograph 上测定; 比旋光度在 PerkinElmer Polarmeter model 341 上测试; 产品 ee 值经高效液相色谱分析 [Dionex P680 HPLC, Chiracel: emoji; OD (Daicel Chemical Ind., Ltd, 25 cm \times 0.46 cm), 流动相为正己烷和异丙醇, 手性柱 OD-H, 柱温 25 $^\circ\text{C}$]; 熔点

收稿日期: 2015-07-22; 修回日期: 2015-08-20.

基金项目: 国家自然科学基金(No. 21172186)资助项目; 国家教育部博士点基金(No. 20134301110004).

作者简介: 朱维君(1987-), 男, 硕士生. E-mail: 94951655@qq.com.

* 通讯联系人, E-mail: nfyang@xtu.edu.cn.

(m. p.)用 X-4 型数字显微熔点仪测定;元素分析(EA)用 Vario EL 型元素分析仪测定.

试剂为市售分析纯;催化反应用溶剂四氢呋喃(THF)和甲苯经金属钠回流进行干燥处理;催化反应用二氯甲烷(CH_2Cl_2)经氢化钙回流进行干燥处理;醛和 $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$ 用前经重新蒸馏;苯甲醛、对氯苯甲醛、对溴苯甲醛、对氟苯甲醛、3-甲氧基苯甲醛、2-甲氧基苯甲醛、1-萘甲醛、2-萘甲醛、苯丙醛、肉桂醛、对硝基苯甲醛、对甲氧基苯甲醛、对甲基苯甲

醛、吡啶-2-甲醛均购自阿拉丁试剂公司; $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$ 、一水合对甲苯磺酸($\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$)、18-冠-6 购自阿拉丁试剂公司;三(4-苯酚)乙烷、甲基磺酰氯(MsCl)、 LiCl 购自安奈吉化学试剂公司.

1.2 手性配体的合成

我们合成了 C_3 对称的配体(S)- L_1 . 为了突出 C_3 对称催化的优势,我们还合成了 C_1 对称的配体(S)- L_2 , 并与 C_3 对称的配体(S)- L_1 进行了比较. 配体的具体合成路线如图 1 所示.

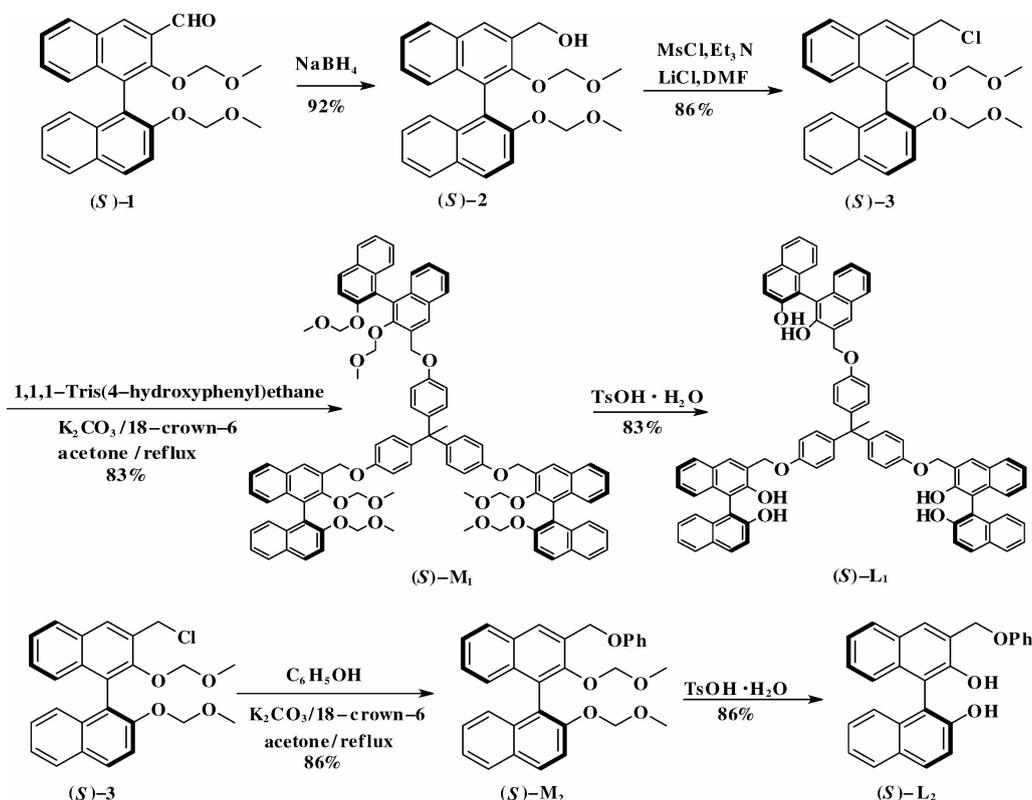


图 1 配体(S)- L_1 和(S)- L_2 的合成

Fig. 1 Synthetic route of (S)- L_1 and (S)- L_2

1.2.1 (S)-3-氯甲基-2,2'-二甲氧基甲氧基-1,1'-联萘(3)的合成 在 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 下,往溶有(S)-3-羟甲基-2,2'-二甲氧基甲氧基-1,1'-联萘(2)^[12](7.85 g, 19.4 mmol)的甲苯(150 mL)溶液中依次加入三乙胺(9.5 mL, 67.8 mmol)和甲基磺酰氯(MsCl , 3.7 mL, 48.5 mmol). 在 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 下搅拌 1.5 h 后,将 LiCl (2.05 g, 48.5 mmol)的 DMF (120 mL)溶液逐滴滴入到反应中,滴加完后在常温($25\text{ }^\circ\text{C}$)下继续反应 2 h. 将反应用水(50 mL)淬灭后,分出有机层,将水层用乙酸乙酯(80 mL \times 3)萃取,合并有机相,将有

机相用饱和食盐水(30 mL \times 2)洗涤后用无水硫酸钠干燥. 过滤除去干燥剂后减压浓缩除去溶剂得粗产物. 粗产物通过柱色谱(固定相:粒径 0.071~0.050 mm 硅胶;洗脱剂:V(乙酸乙酯):V(石油醚)=1:3)分离得纯的(S)-3-氯甲基-2,2'-二甲氧基甲氧基-1,1'-联萘淡黄色固体 7.05 g,产率 86%. m. p. $116\text{ }^\circ\text{C} \sim 118\text{ }^\circ\text{C}$, $[\alpha]_{365}^{25} = -1\ 600.0$ ($c = 2.0$, THF), $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.01 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 4.58 (s, 1H), 4.68 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 5.05 (d, $J = 5.9$

Hz, 1H), 5.12 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.26 (s, 2H), 7.38 (dd, $J = 16.7, 7.8$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.98 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 42.72, 56.10, 56.93, 94.84, 99.50, 116.43, 120.29, 124.32, 125.44, 125.85, 125.93, 126.85, 127.00, 128.07, 128.16, 129.71, 130.18, 130.39, 130.84, 131.09, 133.95, 134.14, 152.05, 152.95. Elem. Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{ClO}_4$: C, 71.00, H, 5.48, Cl, 8.38; Found: C, 71.04, H, 5.42, Cl, 8.40.

1.2.2 C_3 对称的手性手性联萘酚树状分子 (S)- M_1 的合成 在 5 mL 的丙酮中依次加入 (S)-3-氯甲基-2,2'-二甲氧基甲氧基-1,1'-联萘(3) (4.23 g, 10 mmol), 1, 1, 1-三(4-苯氧基)乙烷 (1.01 g, 3.3 mmol), 碳酸钾 (1.52 g, 11 mmol) 和 18-冠-6 (10 mg, 0.04 mmol). 在氩气保护下, 将混合物加热回流约 48 h, 冷却至室温过滤, 滤渣用二氯甲烷洗涤 (5 mL \times 3). 合并有机相, 减压蒸馏除去滤液中的大量溶剂, 将浓缩后的溶液逐滴滴加到 10 倍溶剂体积的甲醇中, 出现大量的白色固体沉淀. 抽滤得白色固体. 将白色固体溶解于二氯甲烷 (4 mL) 中, 再在甲醇中沉淀. 上述溶解-沉淀后处理反复进行 3 次, 得到纯的 C_3 对称的手性联萘酚树状分子 (S)- M_1 白色固体. 固体在 45 $^\circ\text{C}$ 下干燥 12 h, 得 4.05 g, 产率 83%. m. p. 150 ~ 152 $^\circ\text{C}$, $[\alpha]_{365}^{25} = -626.5$ ($c = 2.0$, THF), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.16 (s, 3H), 2.93 (s, 9H), 3.15 (s, 9H), 4.56 (d, $J = 5.6$ Hz, 3H), 4.67 (d, $J = 5.5$ Hz, 3H), 5.02 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 5.11 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 5.41 (s, 6H), 7.02 (dd, $J = 30.4, 8.5$ Hz, 12H), 7.20 (dd, $J = 16.0, 8.4$ Hz, 12H), 7.43-7.32 (m, 6H), 7.58 (d, $J = 9.0$ Hz, 3H), 7.88 (dd, $J = 13.3, 8.3$ Hz, 6H), 7.96 (d, $J = 9.0$ Hz, 3H), 8.14 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 30.88, 50.63, 56.09, 56.87, 66.06, 94.93, 99.65, 114.14, 116.56, 121.00, 124.32, 125.23, 125.59, 125.60, 125.83, 126.36, 126.92, 128.04, 128.22, 128.56, 129.75, 129.88, 130.06, 130.78, 131.04, 133.67, 134.05, 142.19, 151.91, 152.96, 156.96. ESI MS m/z : 1 287 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, Elem. Anal. Calcd for $\text{C}_{95}\text{H}_{84}\text{O}_{15}$: C, 77.85, H, 5.78; Found: C, 77.83, H, 5.80.

1.2.3 C_3 对称的手性联萘酚树状分子 (S)- L_1 的合成 在装有磁力搅拌子的 250 mL 圆底烧瓶中依次加入 (S)- M_1 (1.47 g, 1 mmol), CH_2Cl_2 (60 mL) 和 MeOH (60 mL), 搅拌下加入一水合对甲苯磺酸 ($\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$, 1.14 g, 6 mmol). 反应混合物在 40 $^\circ\text{C}$ 搅拌反应 10 h. 停止反应, 将反应混合物冷却到室温, 用水 (50 mL) 淬灭反应后分离出有机层. 将水层用二氯甲烷 (40 mL \times 3) 萃取. 合并有机相. 将合并的有机相用饱和食盐水 (20 mL \times 2) 洗涤后用无水硫酸钠干燥. 有机相过滤除去干燥剂后减压浓缩除去溶剂. 浓缩物通过柱色谱 (固定相: 粒径 0.071 ~ 0.050 mm 硅胶; 洗脱剂: V (甲醇) : V (二氯甲烷) = 1 : 30) 分离得纯的淡黄色 C_3 对称手性联萘酚树状分子 (S)- L_1 固体 1.01 g, 产率 83%. m. p. 176 ~ 177 $^\circ\text{C}$, $[\alpha]_{365}^{25} = -951.0$ ($c = 2.0$, THF), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.15 (s, 3H), 5.06 (s, 3H), 5.37 (s, 6H), 5.53 (s, 3H), 6.99 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 7.04 (s, 6H), 7.15 (s, 6H), 7.39 (d, $J = 7.5$ Hz, 15H), 7.90 (s, 6H), 7.98 (d, $J = 8.6$ Hz, 3H), 8.13 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 30.80, 50.85, 66.16, 111.09, 111.52, 114.29, 117.83, 124.06, 124.20, 124.35, 124.36, 125.73, 127.45, 127.49, 128.16, 128.54, 129.20, 129.45, 129.49, 129.83, 131.41, 133.07, 133.44, 142.39, 150.75, 152.68, 156.6. Found: C, 82.96, H, 5.05. ESI MS m/z : 1 223 $[\text{M} + \text{Na}]^+$. Elem. Anal. Calcd for $\text{C}_{83}\text{H}_{60}\text{O}_9$: C, 82.98, H, 5.03; Found: C, 88.97, H, 5.90.

1.2.4 C_1 对称联萘酚衍生物 (S)- M_2 的合成 在 5 mL 的丙酮中依次加入 (S)-3-氯甲基-2,2'-二甲氧基甲氧基-1,1'-联萘(3) (2.12 g, 5 mmol), 苯酚 (0.42 g, 4.5 mmol), 碳酸钾 (0.76 g, 5.5 mmol) 和 18-冠-6 (5 mg, 0.02 mmol). 在氩气保护下, 将反应混合物加热回流约 8 h. 冷却至室温, 加入 15 mL 水, 减压蒸馏除去丙酮. 将反应混合物用二氯甲烷 (15 mL \times 3) 萃取, 萃取液用饱和食盐水 (10 mL \times 2) 洗涤后用无水硫酸钠干燥. 然后减压蒸除溶剂得粗产物. 粗产物通过柱色谱 (固定相: 粒径 0.071 ~ 0.050 mm 硅胶; 洗脱剂: V (乙酸乙酯) : V (石油醚) = 1 : 3) 分离得纯的 C_1 对称的联萘酚衍生物 (S)- M_2 的无色油状液体 1.86 g, 产率 86%. $[\alpha]_{365}^{25} = -500.0$ ($c = 2.0$, THF), ^1H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ : 2.95 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 4.57 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.13 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 6.98 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.20 (t, $J = 10.1$ Hz, 3H), 7.44–7.27 (m, 5H), 7.59 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.89 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.98 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 56.09, 56.85, 66.22, 95.04, 99.68, 115.08, 116.66, 120.74, 121.14, 124.38, 125.30, 125.70, 125.91, 126.45, 126.98, 128.12, 128.29, 128.68, 129.73, 129.87, 130.13, 130.80, 131.13, 133.84, 134.18, 134.18, 153.11, 159.05. ESI MS m/z : 503 [M + Na]⁺. Elem. Anal. Calcd for C₃₁H₂₈O₅: C, 77.48, H, 5.87; Found: C, 77.46, H, 5.89.

1.2.5 C₁ 对称联萘酚衍生物(S)-L₂的合成 在50 mL 圆底烧瓶中依次加入(S)-M₂(1.20 g, 2.5 mmol), CH₂Cl₂(15 mL) 和 MeOH(15 mL). 搅拌下加入一水合对甲苯磺酸(TsOH · H₂O, 0.96 g, 5 mmol). 将反应混合物在40 °C 搅拌反应8 h. 用TLC 跟踪反应. 原料点消失后, 停止反应. 将反应用水(15 mL)淬灭后分离出有机层. 将水层用二氯甲烷(15 mL×3)萃取. 合并有机相, 将有机相用饱和食盐水(10 mL×2)洗涤后用无水硫酸钠干燥. 有机相过滤除去干燥剂后减压浓缩除去溶剂, 残留物用快速硅胶柱层析(固定相: 粒径0.071 ~ 0.050 mm 硅胶; 洗脱剂: V(乙酸乙酯) : V(石油醚) = 1 : 6) 分离得纯的淡黄色固体化合物(S)-L₂(0.84 g, 86%). m. p. 64 ~ 65 °C, [α]₃₆₅²⁵ = -798.0 (c = 2.0, THF), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 5.09 (s, 1H), 5.44–5.34 (m, 2H), 5.52 (s, 1H), 7.00 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 18.0, 8.2$ Hz, 4H), 7.26–7.50 (m, 7H), 7.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.99 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 66.10, 111.07, 111.50, 115.13, 117.82, 121.36, 124.05, 124.18, 124.28, 124.36, 125.71, 127.45, 127.49, 128.47, 128.53, 129.25, 129.41, 129.51, 129.62, 131.43, 133.05, 133.46, 150.71, 152.73, 158.61. ESI MS m/z : 415 [M + Na]⁺. Elem. Anal. Calcd for C₂₇H₂₀O₃: C, 82.63, H, 5.14; Found: C, 82.61, H, 5.16.

1.3 醛和二乙基锌的不对称加成反应

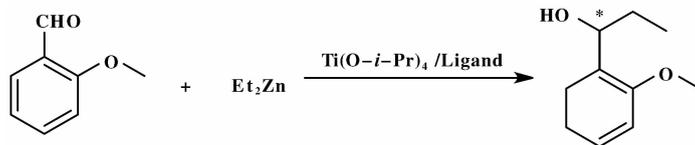
氩气氛围下, 往溶有(S)-L₁(60 mg, 0.05

mmol)的二氯甲烷或者甲苯(5 mL)溶液中逐滴加入钛酸异丙酯(0.14 mL, 0.45 mmol). 将混合物在25 °C下搅拌30 min后, 往其中缓慢滴加二乙基锌(3 mL, 1 mol/L in hexane, 3 mmol). 加完后将反应混合物在25 °C下搅拌1.5 h. 待反应混合物降温至0 °C后缓慢加入相应的醛(1 mmol). 将反应混合物在25 °C下继续反应20 h后倒入20 mL 甲醇中, 然后过滤, 滤渣用甲醇洗涤多次后保存以备后续回收. 滤液蒸除甲醇溶剂后得粗产品. 粗产品经柱层析(固定相: 粒径0.071 ~ 0.050 mm 硅胶; 洗脱剂: V(乙酸乙酯) : V(石油醚) = 1 : 9) 分离得相应的光活性二级醇^[13–15].

2 结果与讨论

2.1 二乙基锌与芳基醛反应的条件优化

以2-甲氧基苯甲醛为底物, 对该反应进行了反应条件探索, 结果列于Table 1. 我们分别考察了在加成反应中Ti(O-*i*-Pr)₄与配体的相对用量, 催化剂的用量, 溶剂种类以及反应温度对反应的影响. 未加入Ti(O-*i*-Pr)₄时产率和产物的ee值都很低, 分别为56%和53%(entry 1). 随着Ti(O-*i*-Pr)₄与配体的比例的增加产率和ee值都有较为明显提升, 当配体L₁与Ti(O-*i*-Pr)₄的比例为1 : 9时产率和ee值都最大, 分别为96%和87%(entry 5). 随后再增加Ti(O-*i*-Pr)₄的量, 产率有明显的下降趋势, 但其ee值变化不大(entry 6, 7). 在同一溶剂体系中, 增加催化剂的用量, 在开始提高了反应的立体选择性, 然而当催化剂的用量增加到一定程度后, 催化剂用量再增加, 对反应的立体选择性提高的幅度将越来越小. 如Table 1中的entry 5和entry 9所示, 5%和7.5%的催化剂用量得到了相同的立体选择性. Toluene和CH₂Cl₂都是较好的溶剂. 最后我们考察了反应温度对反应的影响, 我们把反应温度分别降低至0 °C和-20 °C, 发现降低反应温度对对映选择性影响不大, 但产率下降的较为明显. 因此我们把最佳反应温度设置在常温(25 °C). C₁对称的配体L₂在最佳反应条件下的催化效果与C₃对称的配体L₁相比, ee值有明显下降, 为67%(entry 14), 从而说明了C₃对称的配体确实有助于提高催化的对映选择性. 综合考虑上述因素, 最终我们选定的最优条件是RCHO : Ti(O-*i*-Pr)₄ : L₁ : ZnEt₂ = 1.0 : 0.45 : 0.05 : 3.0, 反应温度为常温(25 °C), 溶剂为Toluene和CH₂Cl₂.

表 1 配体 L_1 催化 2-甲氧基苯甲醛与二乙基锌的不对称加成反应条件优化Table 1 Optimization of asymmetric reaction of diethylzinc with 2-Methoxybenzaldehyde catalyzed by L_1 ^a

Entry	Solvent	Ligand /(mol%)	T /°C	L_1 / $Ti(O-i-Pr)_4$	Yield /% ^b	Ee /% ^c
1	Toluene	5.0	25	1 : 0	56	53
2	Toluene	5.0	25	1 : 3	76	76
3	Toluene	5.0	25	1 : 5	90	79
4	Toluene	5.0	25	1 : 7	96	83
5	Toluene	5.0	25	1 : 9	96	87
6	Toluene	5.0	25	1 : 11	76	86
7	Toluene	5.0	25	1 : 13	37	86
8	Toluene	2.5	25	1 : 9	95	81
9	Toluene	7.5	25	1 : 9	86	87
10	CH_2Cl_2	5.0	25	1 : 9	93	87
11	THF	5.0	25	1 : 9	67	54
12	Toluene	5.0	0	1 : 9	90	87
13	Toluene	5.0	-20	1 : 9	10	88
14 ^d	Toluene	15.0	25	1 : 3	95	67

a. Reactions were carried out for 20 h under homogeneous reaction condition using 3.0 mmol Et_2Zn , and 1.0 mmol substrate in 5 mL of solvent; b. Isolated yield; c. Determined by HPLC using Chiralcel OD-H column (25 cm \times 0.46 cm); d. L_2 was used as ligand.

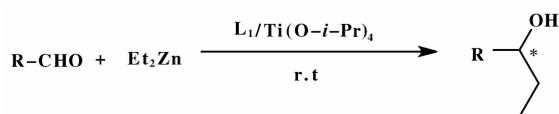
2.2 底物扩展

底物拓展实验结果列于 Table 2. 从 Table 2 中的 entry 3-10 我们可以发现在苯环对位上带有如 F, Cl, Br, CF_3 的吸电子取代基, 有利提高反应的对映选择性, 但当其对位为强吸电子取代基 NO_2 , 所得的二级醇产率降低的较为明显, 对映选择性也略有下降(entry 11, 12); 邻对位带有如 CH_3O 和 CH_3 的给电子取代基的芳香醛与之相比 ee 值有轻微的下降, 但总的来说还是获得了很高的立体选择性, 其产物 ee 值在 80% ~ 88% 之间; 但当底物换成间甲氧基苯甲醛(entry 19, 20) 或者换成带芳基的脂肪醛: 肉桂醛(entry 21, 22) 和苯丙醛(entry 23, 24) 时, 其产物 ee 值相比下降低较为明显, 其产物 ee 值在 67% ~ 78% 之间. 2-萘甲醛的加成产物(entry 27, 28) ee 值比 1-萘甲醛(entry 25, 26) 要低, 我们认为这是由于二者空间位阻差异引起的. 而对于杂环

的吡啶-2-甲醛, 由于氮原子离反应点的距离较近导致手性催化剂表现出较差的对映选择性^[16], 产物 ee 值为 43% (entry 29, 30). 总之从实验结果来看, 配体 L_1 对大部分芳香醛体现出了良好的手性诱导效应.

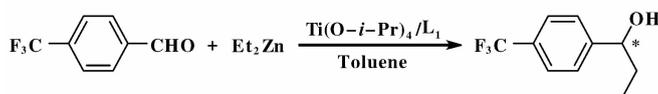
2.3 C_3 对称的配体 L_1 的回收和重复使用

我们将催化反应中回收的滤渣 (1.0 g) 溶于二氯甲烷 (15 mL) 中, 用浓盐酸 (3×10 mL) 洗涤后, 再用饱和食盐水 (2×10 mL) 洗涤, 用无水硫酸镁干燥. 将有机层过滤除去干燥剂, 滤液经减压蒸馏除去溶剂即可得再生的配体 L_1 . 将该回收再生的配体用于诱导二乙基锌对芳香醛的不对称加成, 考察其对映选择性诱导作用, 结果列于 Table 3. 从 Table 3 中可以看出配体 L_1 被循环使用 5 次, 催化反应的产率和 ee 值几乎不变, 这说明回收的 L_1 的催化活性和对映选择性都没有明显的变化.

表2 C_3 对称的配体 L_1 催化的二乙基锌与不同种类醛的对映选择性加成反应Table 2 Enantioselective addition of diethylzinc to various aldehydes catalyzed by C_3 -symmetric ligand L_1 ^a

Entry	R	Solvent	Yield/% ^b	Ee/% ^c	Config ^d
1	Ph	Toluene	95	85	S
2	Ph	CH ₂ Cl ₂	93	76	S
3	4-Chlorophenyl	Toluene	90	91	S
4	4-Chlorophenyl	CH ₂ Cl ₂	91	91	S
5	4-Bromophenyl	Toluene	90	89	S
6	4-Bromophenyl	CH ₂ Cl ₂	90	89	S
7	4-Fluorophenyl	Toluene	93	90	S
8	4-Fluorophenyl	CH ₂ Cl ₂	92	90	S
9	4-Trifluorophenyl	Toluene	90	90	S
10	4-Trifluorophenyl	CH ₂ Cl ₂	90	90	S
11	4-nitrophenyl	Toluene	37	82	S
12	4-nitrophenyl	CH ₂ Cl ₂	25	83	S
13	4-Methoxyphenyl	Toluene	95	80	S
14	4-Methoxyphenyl	CH ₂ Cl ₂	92	81	S
15	4-Methylphenyl	Toluene	93	88	S
16	4-Methylphenyl	CH ₂ Cl ₂	95	88	S
17	2-Methoxyphenyl	Toluene	99	87	S
18	2-Methoxyphenyl	CH ₂ Cl ₂	99	87	S
19	3-Methoxyphenyl	Toluene	99	72	S
20	3-Methoxyphenyl	CH ₂ Cl ₂	95	68	S
21	2-Phenylvinyl	Toluene	99	70	S
22	2-Phenylvinyl	CH ₂ Cl ₂	99	67	S
23	3-Phenylpropyl	Toluene	97	75	S
24	3-Phenylpropyl	CH ₂ Cl ₂	96	78	S
25	1-Naphthyl	Toluene	95	88	S
26	1-Naphthyl	CH ₂ Cl ₂	95	83	S
27	2-Naphthyl	Toluene	94	75	S
28	2-Naphthyl	CH ₂ Cl ₂	93	70	S
29	2-Py	Toluene	88	43	S
30	2-Py	CH ₂ Cl ₂	88	43	S

a. RCHO/ L_1 /Ti(O-*i*-Pr)₄/Et₂Zn = 1.0/0.05/0.45/3.0, Reaction time: 20 h, Reaction temperature: 25 °C; b. Isolated yield; c. Determined by HPLC using Chiralcel OD-H column (25 cm × 0.46 cm); d. Determined by the sign of the specific rotation.

表3 C_3 对称的配体 L_1 的回收与再利用Table 3 The recycling and reuse of C_3 -symmetric ligand L_1 

Cycle	1	2	3	4	5
Ligand(%) ^a	94	95	96	93	94
Yield(%) ^b	90	90	88	89	90
ee(%) ^c	89	87	87	88	87

a. Isolated yield by recuperation; b. Isolated yield; c. Determined by HPLC using Chiralcel OD-H column (25 cm × 0.46 cm).

3 结论

我们成功合成了一种新型的可回收再利用联萘酚衍生 C_3 对称的手性树状小分子配体 L_1 。该配体合成过程简单、高效。该 C_3 对称的手性树状分子配体对二乙基锌与芳基醛的加成反应具有良好的对映选择性诱导作用, 其 ee 最高可达 91%。配体 L_1 被回收重复利用催化活性和对映选择性都没有明显降低。

参考文献:

- [1] a. WKtesell J K. C_2 symmetry and asymmetric induction [J]. *Chem Rev*, 1989, **89**(7): 1581–1590.
b. Yang Chao-fen (杨朝芬), Yang Jun (杨俊), Zhu Yan-qin (朱艳琴), *et al.* Asymmetric hydrogenation of acetophenone and its derivatives catalyzed by L-proline modified Ir/ γ - Al_2O_3 (L-脯氨酸修饰的铱催化苯乙酮及其衍生物不对称加氢反应) [J]. *J Mol Catal (China)* (分子催化), 2013, **27**(6): 507–514.
c. Miao Xiao (苗晓), Wang Lai-lai (王来来). New progress of transition metal/phosphorous ligands catalyzed asymmetric hydrogenation (过渡金属/磷配体催化不对称氢化反应研究进展) [J]. *J Mol Catal (China)* (分子催化), 2014, **28**(3): 282–293.
- [2] a. Nakazaki M. The synthesis and stereochemistry of chiral organic molecules with high symmetry [J]. *Top Stereochem*, 1984, **15**: 199–251.
b. Zhou Ya (周亚), Zhang Jing (张劲), Liu Yan-lin (刘艳玲), *et al.* The graft of chiral amino alcohol onto poly(menthyl vinyl ketone) and their asymmetric induction in the Henry reaction (接枝于聚薄荷基丙烯醇的手性氨基醇的合成及其对 Henry 反应的不对称催化作用的研究) [J]. *J Mol Catal (China)* (分子催化), 2013, **27**(6): 493–501.
- [3] Burk M J, Harlow R L. New chiral C_3 -symmetric tripodal phosphanes [J]. *Angew Chem Int Ed Eng*, 1990, **29**(12): 1462–1464.
- [4] Chan T H, Zheng G Z. C_3 -symmetric oxazolonyl ligand as catalyst in the enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes [J]. *Can J Chem*, 1997, **75**(6): 629–633.
- [5] Zhou J, Ye M C, Huang, Z Z, *et al.* Controllable enantioselective friedel-crafts reaction between indoles and alkylidene malonates catalyzed by pseudo C_3 -symmetric trisoxazoline copper (II) complexes [J]. *J Org Chem*, 2004, **69**(4): 1309–1320.
- [6] Zhang An-Lin, Zhang jing, Yang Li-Wen, *et al.* Synthesis of enantiopure C_3 -symmetric bulky trialkanolamines and their enantioselective inductivity during the alkynylation of aldehydes Journal of organometallic chemistry [J]. *J Org Chem*, 2015, **775**: 88–93.
- [7] Pu L. 1,1'-Binaphthyl dimers, oligomers, and polymers: molecular recognition, asymmetric catalysis, and new materials [J]. *Chem Rev*, 1998, **98**(7): 2405–2494.
- [8] Wang Z J, Deng G J, Fan Q H, *et al.* Enantioselective hydrogenation of quinolines catalyzed by Ir (BINAP)-cored dendrimers: dramatic enhancement of catalytic activity [J]. *Org Lett*, 2007, **9**(7): 1243–1246.
- [9] Liu J, Feng Y, Fan Q H, *et al.* Design and synthesis of janus-type chiral dendritic diphosphanes and their applications in asymmetric hydrogenation [J]. *Eur J Org Chem*, 2012, **2012**(34): 6737–6744.
- [10] Ma B D, Liu J, Fan Q H, *et al.* Synthesis of dendritic BINAP ligands and their applications in the asymmetric hydrogenation: exploring the relationship between catalyst structure and catalytic performance [J]. *Acta Chim Sin* (化学学报), 2013, **71**(4): 528–534.
- [11] Tang W J, Huang Y Y, Fan Q H, *et al.* Dendritic monophos: synthesis and application in Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation [J]. *Tetra: Asy*, 2006, **17**(4): 536–

- 543.
- [12] Zhang An-Lin, Yu Zeng-Da, Yang Nian-Fa. Chiral polyethers derived from BINOL and ECH as highly enantioselective and efficient catalysts for the borane reduction of prochiral ketones [J]. *J Mol Catal A: Chem*, 2015, **398**: 407–412.
- [13] Revu O, Prasad K R. 2-Pyridylsulfonamides as effective in the asymmetric alkylation of aldehydes with diethylzinc [J]. *Tetra*, 2013, **69**(39): 8422–8428.
- [14] Peng Dan (彭丹), Zong Qiao (宗乔), Yang Nian-fa (阳年发), Yang Li-wen (杨利文). Asymmetric addition of triethylminium to aldehydes catalyzed by titanium-poly [(S)-3-vinyl-2,2'-1,1'-binaphthyl] complexes (聚 [(S)-3-乙烯基-2,2'-二羟基-1,1'-联萘] 的钛配合物催化三乙基铝对醛的不对称加成反应) [J]. *J Mol Catal (China)* (分子催化), 2015, **29**(2): 118–125.
- [15] Cardellicchio C, Ciccarella G, Naso F, *et al.* Use of readily available chiral compounds related to the betti base in the enantioselective addition of diethylzinc to aryl aldehydes [J]. *Tetra*, 1999, **55**(51): 14685–14692.
- [16] Dai W M, Zhu H J, Hao X J. Chiral ligands derived from abrine. Part 6: Importance of a bulky N-alkyl group in indole-containing chiral β -tertiary amino alcohols for controlling enantioselectivity in addition of diethylzinc toward aldehydes [J]. *Tetra: Asy*, 2000, **11**(11): 2315–2337.

Synthesis of Enantiopure C_3 -symmetric Ligand Derived from BINOL and Its Application in Enantioselective Addition of Diethylzinc to Aromatic Aldehydes

ZHU Wei-jun, LIU Da-cai, YANG Nian-fa, YANG Li-wen

(Key Laboratory of Environmentally Friendly Chemistry and Applications of Ministry of Education, College of Chemistry, Xiangtan University, Xiangtan 411105, China)

Abstract: A novel, recoverable C_3 -symmetric dendritic small molecular ligand (L_1) containing BINOL has been synthesized to conduct the enantioselective addition of diethylzinc to aromatic aldehydes. The optically active secondary alcohols were obtained with up to 91% ee and up to 99% yield. After the reaction was finished, the dendritic ligand L_1 was recovered with a high yield by simple extraction and washing process. The recycled dendritic ligand was reused for five times without loss of catalytic activity as well as enantioselectivity.

Key words: C_3 -symmetric; aromatic aldehyde; diethylzinc; enantioselective addition