

新手性氨基醇在酮的对映选择还原中的应用

周文明

(西北农业大学基础科学系, 陕西杨凌 712100)

陈馥衡

(中国农业大学应用化学系, 北京 100094)

摘 要 用一个新的氨基醇 (1R, 2S)-2-氨基-3-甲基-1-(2, 5-二甲基苯基)-1-丁醇为手性配体, 硼烷为还原剂, 研究了 2, 2', 4'-三氯苯乙酮和 2-咪唑基-2', 4'-二氯苯乙酮的对映选择还原。并讨论了催化剂用量、温度对还原效果的影响。

关键词 手性氨基醇, 硼烷, 对映选择还原

中图分类号 O62

前手性酮的对映选择还原是不对称合成中非常重要的一类反应, 在众多的还原方法中, 最引人注目的是近十几年来发展起来的以手性噁唑硼烷 (Chiral Oxazaborolidine) 为催化剂, 硼烷作还原剂的方法。其优点在于: 催化剂制备方便; 适用范围广; 化学收率和光学收率高; 反应条件温和, 操作简便; 可预测产物的立体构型; 催化剂的手性配体易于回收^[1]。典型的还原方法一般有两种, 一种是先制备好催化剂, 还原时把催化剂加到 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 或 $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ 的四氢呋喃溶液中, 然后滴加酮的四氢呋喃溶液; 另一种也称原位 (in situ) 制备, 是把手性氨基醇加到过量的硼烷的四氢呋喃溶液中, 生成的手性噁唑硼烷催化剂不予分离, 然后滴加酮的四氢呋喃溶液。两种方法在还原效果上没有明显差异。

2-咪唑基-1-(2, 4-二氯苯基)乙醇是合成杀菌剂抑霉唑的前体, 可由 2, 2', 4'-三氯苯乙酮的还原产物与咪唑反应而得, 也可由 2-咪唑基-2', 4'-二氯苯乙酮直接还原而得。廖卫等^[2]用光活性氨基醇 2-(二苯基羟甲基)吡咯烷为手性配体, BH_3 作还原剂, 研究了 2, 2', 4'-三氯苯乙酮的对映选择还原。而 2-咪唑基-2', 4'-二氯苯乙酮的对映选择还原还未见报道。

本文以一个新的手性氨基醇 (1R, 2S)-2-氨基-3-甲基-1-(2, 5-二甲基苯基)-1-丁醇^[3]为手性配体, BH_3 为还原剂, 催化剂原位制备, 研究了 2, 2', 4'-三氯苯乙酮和 2-咪唑基-2', 4'-二氯苯乙酮的对映选择还原, 化学收率和光学收率都较高。

1 材料与方法

1.1 仪器和试剂

TEOL FX-90Q 型核磁共振仪; ST-02 型元素分析仪; Polortron-D-Eloptron Schmidtt-Haensch 旋光仪; Yanagimoto 型熔点仪, 温度计未校正。 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 为进口试剂 (美国 Sigma 公司, 浓度 1 mol/L); THF 经钠/二苯酮回流, 使用前加 LiAlH_4 蒸出; 手

收稿日期 1997-11-26

作者简介 周文明, 男, 1966 年生, 讲师, 博士

性氨基醇自制^[3]。

1.2 2-咪唑基-2',4'-二氯苯乙酮的对映选择还原

在氮气保护下,100 mL三口瓶中放置 0.42 g (0.002 mol) (1R,2S)-2-氨基-3-甲基-1-(2,5-二甲基苯基)-1-丁醇及 20 mL 无水四氢呋喃,在搅拌下滴加 22 mL (0.022 mol) 1 mol/L 的 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 溶液。加完后继续搅拌 1 h,然后滴加 2.55 g (0.01 mol) 2-咪唑基-2',4'-二氯苯乙酮在 20 mL 无水四氢呋喃中的溶液,约 40 min 加完,加完后,继续搅拌 2 h,小心加入 10 mL 甲醇,再搅拌 10 min,减压蒸去溶剂,加入 20 mL 水和 30 mL 三氯甲烷,依次用 100 g $\cdot$ L⁻¹ 盐酸、饱和碳酸氢钠洗涤。最后,用水洗涤有机层,无水硫酸钠干燥,减压蒸去溶剂,得草黄色粗品 2.4 g (收率 94.1%),用 950 mL $\cdot$ L⁻¹ 乙醇重结晶,得无色针状结晶 2.1 g,熔点 112~113 $^{\circ}\text{C}$,收率 82.4%, $[\alpha]_D^{20} = +62.0^{\circ}$ (C 1.0, CH_3OH), 62% e. e. [文献^[2]: $[\alpha]_D^{20} = +100.10^{\circ}$ (C 1.5, CH_3OH)] ¹H NMR (CDCl_3): 3.80~4.30 (2H, m, - CH_2 -), 4.88 (1H, s, -OH), 5.12~5.24 (1H, m, -CH-), 6.88~7.48 (6H, m, 苯环及咪唑环上 H)。元素分析 (%): 测定值 (计算值): C 51.71 (51.38), H 4.00 (3.92), N 10.85 (10.89)。

1.3 2,2',4'-三氯苯乙酮的对映选择还原

在氮气保护下,100 mL三口瓶中放置 20 mL (0.02 mol) 1 mol/L 的 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 溶液,滴加 2.1 g (0.01 mol) (1R,2S)-2-氨基-3-甲基-1-(2,5-二甲基苯基)-1-丁醇在 20 mL 四氢呋喃中的溶液。滴完后,室温搅拌 1 h,然后滴加 2.24 g (0.01 mol) 2-氯-(2,4-二氯苯基)乙酮在 15 mL 无水四氢呋喃中的溶液,约 40 min 滴完;滴完后 5 min, TLC 检测,原料点消失,继续搅拌 30 min,小心加入约 10 mL 甲醇,搅拌 10 min,减压蒸去溶剂,残留物用 50 mL 乙醚溶解,依次用 100 g $\cdot$ L⁻¹ 盐酸、饱和食盐水和饱和碳酸氢钠洗涤,最后再用饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,减压蒸去乙醚,得无色油状物 2.25 g (100%),放置后固化,用正己烷重结晶两次,得 1.5 g 白色针状晶体。熔点 52~55 $^{\circ}\text{C}$,收率 66.7%, $[\alpha]_D^{20} = +40.0^{\circ}$ (C 1.2, 乙醇) 78.9% e. e. [文献值^[2]: 熔点 60~61 $^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_D^{20} = +50.7^{\circ}$ (C 1.2, 乙醇)] ¹H NMR (CDCl_3): 2.72 (1H, s, -OH), 3.40~3.96 (2H, m, - CH_2Cl), 5.16~5.32 (1H, m, -CH-), 7.24~7.60 (3H, m, 苯环上 H)。

2 结果与讨论

2,2',4'-三氯苯乙酮的还原效果与氨基醇用量及反应温度有一定关系 (表 1)。在作者的实验范围内反应温度为 0 $^{\circ}\text{C}$,原料配比 (摩尔比) 为催化剂:还原剂:酮 = 0.1:1:1 时,光学收率最高 (e. e. 82.2%);催化剂与酮的摩尔比从 0.1:1 到 1:1,对光学收率影响不大,而当降为 0.05:1 时,光学收率明显下降 (e. e. 52.7%);反应温度在 0 $^{\circ}\text{C}$ 和 20 $^{\circ}\text{C}$ 时,光学收率变化不大,但当温度为 50 $^{\circ}\text{C}$ 时,光学收率下降到 69.0%。以上各种条件下,化学收率都较高,反应速度很快,当酮滴加完后 5 min, TLC 检测,原料点消失。粗产物收率接近定量。

2-咪唑基-2',4'-二氯苯乙酮的对映选择还原,其光学收率较低 (e. e. 62.0%),而且还还原剂硼烷的量至少两倍于酮,才能反应完全 (TLC 检测)。

表 1 温度、催化剂用量对还原效果的影响

基醇：酮：BH ₃ ·THF (摩尔比)	反应温度 (℃)	反应时间 (h)	两次重结晶后 收率(%)	[α] _D ²⁰	e. e. (%) [*]
0.05: 1: 1.05	20	2	68.0	+ 26.7°	52.7
0.1: 1: 1.1	20	2	71.1	+ 40.0°	78.9
	0	2	68.0	+ 41.7°	82.2
	20	2	66.7	+ 40°	78.9
0.5: 1: 1.5	50	2	67.6	+ 35.0°	69.0
	20	2	66.7	+ 40.0	78.9

注: * 基于 S-2-氯-1-(2,4-二氯苯基)乙醇的最大比旋光度 [α]_D²⁰ = + 50.7° (C 1.2,乙醇)^[2].

参 考 文 献

1 Corey E J, Bakshi R K. A new system for catalytic enantioselective reduction of achiral ketones to chiral alcohols. *Tetrahedron Lett.*, 1990, 31, 611~ 614

2 廖永卫,李鸿勋.光活性益康唑和咪康唑的对映体选择性合成及其抗真菌活性. *药化学报*, 1993, 28 22~ 27

3 周文明.麦角甾醇生物合成抑制剂的合成及生物活性研究 [博士学位文].北京: 中国农业大学, 1997

A New Chiral Amino Alcohol used in the
Enantioselective Reduction of Ketones

Zhou Wenming¹ Chen Fuheng²

(¹ Department of Basic Science, Northwestern Agricultural University, Yangling, Shaanxi 712100)

(² Department of Applied Chemistry, China Agricultural University, Beijing 100094)

Abstract A new amino alcohol (1R, 2S)-2-amino-3-methyl-1-(2, 5-dimethyl phenyl)-1-butanol, as a chiral ligand, was used in the enantioselective reduction of 2, 2', 4'-trichloroacetophenone and 2-imidazol-2', 4'-dichloroacetophenone. The effect of the amount of catalyst and reaction temperature on enantioselectivity of the reduction were discussed.

Key words chiral amino alcohol, borane, enantioselective reduction