

一个新手性氨基醇的制备*

周文明, 刘永红, 杨新娟, 马亚团

(西北农林科技大学 生命科学学院, 陕西 杨凌 712100)

[摘 要] 以 S-缬氨酸和对-二甲苯为原料, 经卤代、Friedel-Crafts 酰基化和非对映选择还原, 制备了新的手性配体(1R, 2S)-3-甲基-1-(2, 5-二甲苯)苯基-2-氨基-1-丁醇, 总收率为 43.7%。

[关键词] S-缬氨酸; 对-二甲苯; 氨基醇

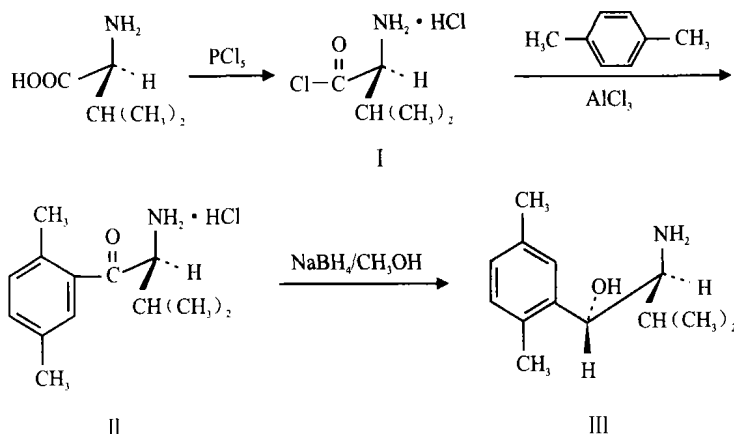
[中图分类号] O 626.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-9387(2005)05-0108-03

手性氨基醇作为手性配体应用于许多不对称反应中, 如不对称还原^[1,2], 不对称 1, 2-加成^[3], 不对称 1, 4-加成^[4], 不对称烷基化及 Reformatsky 反应^[5]等, 因此, 制备手性氨基醇具有重要意义。手性氨基醇的制备主要有 2 种方法: 一种是从没有旋光性的原料出发, 合成出氨基醇后进行拆分; 另一种是以天然手性化合物为原料进行合成, 其中用得最多也是

最重要的, 是以氨基酸为原料进行的合成。本试验以 S-缬氨酸为原料, 先制成酰氯盐酸盐, 然后与对-二甲苯发生 Friedel-Crafts 酰基化反应生成相应的手性氨基醇(III), 化合物结构经 IR、¹HNMR 及元素分析予以确证, 其合成路线如下:



1 实验部分

1.1 仪器与试剂

仪器 Shimadzu IR-435 型红外光谱仪; JEOL FX-90Q 型核磁共振仪; ST-02 型元素分析仪; Polartron D-elopton Schmidt+Haensch 型旋光仪; Varian-5060 型高效液相色谱仪(色谱柱: 150 mm × 40 mm C₁₈柱; 流动相: CH₃OH-H₂O (体积比 9:1); 柱温: 40℃; 紫外检测: 230 nm; 流速 1.0 mL/min); Yanagimoto 型熔点仪, 温度计未经校正。试剂 S-缬氨酸为进口试剂(Sigma 公司); 其

余均为市售 AR 级试剂; CCl₄ 及对-二甲苯加 P₂O₅ 回流后蒸出。

1.2 化合物 I 的合成

按文献[6]的方法合成, 得白色固体, m. p. 270 (分解), 收率 85.7%。¹HNMR (CDCl₃): 1.18 (3H, d), 1.30 (3H, d), 2.16~2.88 (1H, m), 4.44 (1H, d), 8.88 (3H, br)。

1.3 化合物 II 的合成

在氮气保护下, 向 100 mL 三口瓶中加入 40 mL 干燥的对-二甲苯和 5.2 g (0.03 mol) 化合物 I,

* [收稿日期] 2004-11-24

[基金项目] 杨凌农业开发基金资助项目(2003JA 20)

[作者简介] 周文明(1966-), 男, 湖南桑植人, 副教授, 主要从事有机合成和天然产物化学研究。

搅拌下加入 8.0 g (0.06 mol) 无水三氯化铝, 室温搅拌 30 min 后, 升温至 80 ° 反应 4 h, 冷至室温, 将反应混合物倾入由 150 g 碎冰和 15 mL 浓盐酸组成的混合物中。分出水层, 有机层用 60 mL 水提取 1 次, 向合并的水层中加入 50 mL 浓盐酸, 然后减压浓缩 (温度不超过 60 °) 至有结晶出现, 停止浓缩, 0 ° 放置 2 h, 抽滤, 固体用乙醚洗涤, 干燥后得白色晶体 5.2 g, m. p. 209~210 ° (分解), 收率 71.7%, $[\alpha]_D^{20} = +52$ (c1.0, 水) $^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD} = 10/1$): δ 9.1 (3H, d), 1.04 (3H, d), 2.12~2.64 (7H, m), 5.20 (1H, d), 6.90~7.46 (3H, m), 8.80 (3H, br)。

1.4 化合物 III 的合成

向 250 mL 三口瓶中加入 4.6 g (0.019 mol) 化合物 II 及 60 mL 甲醇, 冷至 5 °, 分批加入 0.36 g (0.0093 mol) NaBH_4 , 整个过程温度不超过 10 °。加完后, 于 10~15 ° 下继续搅拌 1 h, 减压蒸去溶剂, 向残留物中加入 50 mL 三氯甲烷, 10 mL 水及 2 mol/L 碳酸氢钠 10 mL, 搅拌 30 min, 分出有机层,

用水洗 3 次, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸去溶剂得无色粘稠状物 2.8 g, 收率 71.1%, $[\alpha]_D^{20} = -21.7$ (c1.0, CHCl_3), d.e. 96%; IR (cm^{-1} , KBr 压片): 3350, 3150, 2950, 2870, 1580, 1500, 1480, 1180, 1040, 810; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.8 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), δ 9.6 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.80~2.20 (1H, m), 2.27 (6H, s), 2.86 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.68 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 6.80~7.4 (3H, m); 元素分析 (%): 测定值 (计算值) C 75.09 (75.30), H 9.87 (10.21), N 6.73 (6.76)。

2 结果与讨论

2.1 合成方法

S-缬氨酰氯盐酸盐 (I) 由 S-缬氨酸与五氯化磷反应制得, 溶剂一般用四氯化碳, 也可用乙酰氯。用四氯化碳作溶剂时, 四氯化碳须无水处理, 若直接用市售分析纯试剂, 则收率降低。不同条件下的反应结果见表 1。所制备的 S-缬氨酰氯盐酸盐经五氧化二磷干燥后, 直接用于下步反应, 无需进一步精制。

表 1 不同条件下用 PCl_5 制备 S-缬氨酰氯盐酸盐 (I)

Table 1 Preparation of S-valine chloride hydrochloride (I) from PCl_5 under different conditions

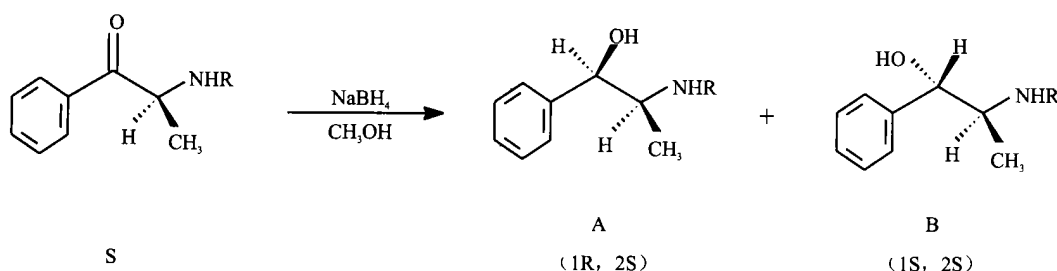
原料 Material	溶剂 Solvents	反应温度/ Temperature	反应时间/h Time	收率/% Yield
S-缬氨酸 S-Valine	乙酰氯 Acetyl chloride	15~20	5	81.4
S-缬氨酸 S-Valine	四氯化碳 (P_2O_5 干燥) Carbon tetrachloride	20~25	24	85.7
S-缬氨酸 S-Valine	四氯化碳 Carbon tetrachloride	20~25	24	77.0

S-2-氨基-3-甲基-1-(2,5-二甲基)苯基-1-丁酮盐酸盐 (II) 由 S-缬氨酰氯盐酸盐 (I) 与对二甲苯发生 Friedel-Crafts 反应制得。作者曾以二硫化碳作溶剂, 在 0 °、室温和回流条件下进行试验, 结果均未发生反应。考虑到酰氯盐酸盐的活性较低, 直接采用对二甲苯为溶剂, 提高反应温度 (80 °), 结果得到了所需产物, 催化剂用无水三氯化铝, 其用量为酰氯盐酸盐的 2~3 倍。反应条件的提高主要是因为: 缬氨酰氯盐酸盐的活性较低, 需提高反应温度才

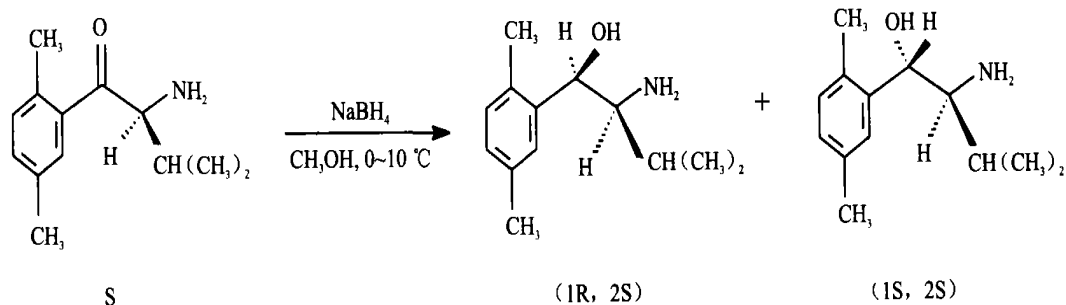
能反应。分子中有氨基, 能与催化剂发生反应, 所以无水三氯化铝的量至少要加倍。

2.2 目标物的构型

有手性中心紧邻羰基的开链羰基化合物, 在手性中心的诱导下 (1,2-不对称诱导), 能发生高度非对映选择还原^[7], 还原产物的构型可通过 Felkin-Anh 模式预测, 对于 α -氨基酮, 选择性受 N-取代情况的影响, α -伯氨基和仲氨基酮的还原产物主要是下面的非对映体 (A)^[8]:



当 R 为 H 时, $m_A = m_B = 95.5$, 当 R 为苄基时, 利用 HPLC 对合成目标物 III 进行分析, 其异构
 $m_A = m_B = 100.0$, 体质量比为 98:2, 初步确定产物构型为 (1R, 2S):



[参考文献]

- [1] Shinichi Itsuno, Koichi Ito, A kira Hirao, et al A symmetric reduction of aliphatic ketones with the reagent prepared from (S)-(-)-2-Amino-3-methyl-1, 1-diphenylbutan-1-ol and borane[J]. J Org Chem, 1984, 49: 555- 557.
- [2] Itsuno S, Hirao A, Nakahama S, et al A symmetric synthesis using chirally modified borohydride Part 1. Enantioselective reduction of aromatic ketones with the reagent prepared from borane and (S)-valinol[J]. J Chem Soc, Perkin Trans I, 1983: 1673- 1676
- [3] Jan G Batelaan, Hendrik J Hageman, Jan Verbeek. The photodecomposition of α -nitratomethylbenzoil as studied by ESR[J]. Tetrahedron Lett, 1987, 28: 2163- 2166
- [4] Kenso Soai, Yasuhiro Kawase A symmetric synthesis of β -hydroxyesters by the enantioselective reformatsky reaction in the presence of chiral aminoalcohols[J]. Tetrahedron: A symmetry, 1991, 2: 781- 784
- [5] Kenso Soai, Yuji Hirose, Shuichi Sakata Highly enantioselective synthesis of β -hydroxy nitriles by the cyanomethylation of aldehydes using DPM PM as a chiral catalysts or ligand[J]. Tetrahedron: A symmetry, 1992, 3: 677- 680
- [6] Kenneth D Kopple, Joseph J Kate The synthesis of poly- α -amino acids in anhydrous hydrogen fluoride[J]. J Am Chem Soc, 1956, 78: 6199- 6205
- [7] Ronald R Sauers, Karsten Krogh-Jespersen. Analysis of norrish type II reactions by molecular mechanics methodology[J]. Tetrahedron Lett, 1989, 30: 527- 530
- [8] Tramontini M. Stereoselective synthesis of diastereomeric amino alcohols from chiral aminocarbonyl compounds by reduction or by addition of organometallic reagents[J]. Synthesis, 1982, 605: 1673- 1676

Preparation of a new chiral amino alcohol

ZHOU Wen-ming, LIU Yong-hong, YANG Xin-juan, MA Ya-tuan

(College of Life Sciences, Northwest A & F University, Yangling, Shaanxi 712100, China)

Abstract: A new chiral ligand (1R, 2S)-3-methyl-1-(2, 5-dimethyl) phenyl-2-Amino -1-butanol was synthesized from S-Valine and p-Xylene based on halogenation, Friedel-Crafts reactions and diastereoselective reduction. The total yield was 43.7%.

Key words: S-Valine; pXylene; amino alcohol