

(S)-2-吡咯烷基甲醇衍生物的合成及其催化二乙基锌和醛的不对称加成反应

柳文敏, 王平安, 姜 茹, 张生勇

(第四军医大学药理学系化学教研室, 西安 710032)

摘要 以天然 L-脯氨酸为原料, 经酯化、氨基保护、格氏反应和催化氢解等 4 步反应合成了光学活性的 β -氨基醇. 将其作为催化剂用于二烷基锌和醛的不对称加成反应, 分别考察了催化剂结构、用量、溶剂、反应温度等因素. 结果表明, 当催化剂质量分数为 5%, 甲苯作溶剂, 在 $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下, 以 (S)-N-苄基-2-吡咯烷- α, α -二(α -萘基)甲醇(**3**)作催化剂时, 所得仲醇的对映体过量(e. e.)最高为 82%, 产率高达 100%.

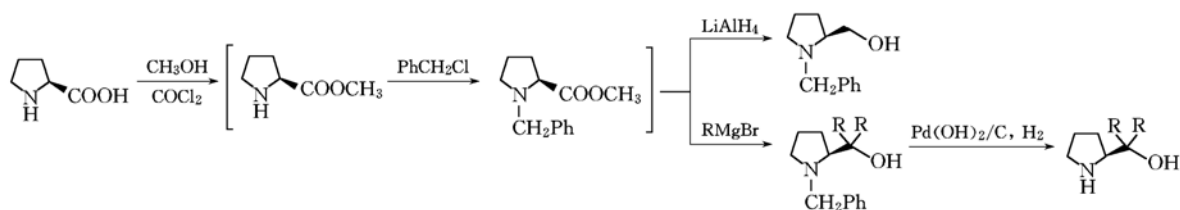
关键词 L-脯氨酸; 不对称加成; 手性 β -氨基醇; 催化; 二乙基锌

中图分类号 O621

文献标识码 A

文章编号 0251-0790(2006)09-1656-04

手性 β -氨基醇是优秀的有机催化剂^[1], 能够立体选择性地催化环氧化反应^[2]、Henry 反应^[3]和不对称形成 C—C 键等^[4]; 也是一类重要的手性配体, 其过渡金属配合物催化剂广泛用于不对称催化还原反应^[5]. 手性 β -氨基醇也是构成拟肾上腺素等许多药物的手性砌块^[6]. 因此, 探索手性 β -氨基醇的合成方法一直备受关注. 本文以 L-脯氨酸为原料, 经酯化、氨基保护、格氏反应和催化氢解等 4 步反应方便地合成了光学纯脯氨酸衍生物 (Scheme 1), 并将其用于催化二乙基锌与芳香醛的不对称加成反应. 考察了催化剂的结构、用量和反应温度等对该反应对映选择性的影响, 其中催化剂 **3** 以高达 82% e. e. 和 100% 化学产率获得了一组手性芳香仲醇.



Scheme 1 Syntheses of chiral pyrrolidinylmethanol derivatives from L-proline

2. R = Ph; 3. R = 1-Naphthyl; 4. R = Ph; 5. R = 1-Naphthyl.

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

L-脯氨酸(上海源聚生物试剂有限公司); 二乙基锌、邻甲氧基苯甲醛和 α -萘甲醛 (Alfa 试剂); 对甲氧基苯甲醛 (Aldrich 试剂). 四氢呋喃、苯和甲苯按常规方法处理. XR-1 显微熔点仪; Perkin Elmer 343 自动旋光仪; Bruker EQUINOX 55 红外光谱仪; Varian INOVA 400 核磁共振仪; PE-2400 元素分析仪; Waters 2487 高效液相色谱仪; Chiralcel OD, AS 手性色谱柱.

1.2 化合物的合成

1.2.1 N-苄基-L-脯氨酸甲酯的合成 在配有冷凝管和无水氯化钙干燥管的 250 mL 三颈瓶中, 加入 2.30 g (20 mmol) L-脯氨酸和 120 mL 甲醇. 冰浴冷却至 $0\sim 5\text{ }^{\circ}\text{C}$, 磁力搅拌, 滴加 5.2 mL (60 mmol) 新

收稿日期: 2005-10-08.

基金项目: 国家自然科学基金(批准号: 20572131, 20302014)资助.

联系人简介: 张生勇(1939 年出生), 男, 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事不对称催化反应的研究.

E-mail: syzhang@fmmu.edu.cn

蒸氯化亚砷, 回流 8 h, 冷却至室温. 加入无水碳酸钠 6.4 g (60 mmol), 回流后, 滴加 2.3 mL (20 mmol) 新蒸氯化苄, 继续回流 12 h. 过滤除去固体 Na_2CO_3 , 减压除去溶剂, 得黄色半固化物 4.55 g, 粗产品未经纯化直接用于下步反应.

1.2.2 (S)-*N*-苄基-2-吡咯烷甲醇(**1**)的合成 在 N_2 气保护下, 在 250 mL 三颈烧瓶中加入 2.0 g LiAlH_4 和无水 THF 100 mL, 搅拌. 在 0 °C 下滴加上一步中得到的粗产品的 50 mL THF 溶液, 回流 28 h. 滴加 10 mL 水淬灭反应. 然后加入 50 mL 2 mol/L 氢氧化钠溶液和 200 mL 水. 抽滤, 分出有机层, 水层用氯仿提取 (20 mL \times 3), 用无水硫酸钠干燥. 过滤, 减压除去溶剂, 剩余物用硅胶柱分离, 以三氯甲烷/甲醇 (体积比 15:1) 为洗脱剂, 得无色透明液体 1.95 g, $[\alpha]_{\text{D}} = -69.2^\circ$ (neat), 光学纯度 95.2% *e. e.* (以 $[\alpha]_{\text{D}} = -72.7^\circ$ 为基础计算^[7]). 从 *L*-脯氨酸到化合物 **1** 的三步总产率为 51.0%.

1.2.3 (S)-*N*-苄基-2-吡咯烷- α, α -二苯基甲醇(**2**)的合成 在配有冷凝管、无水氯化钙干燥管、滴液漏斗的 250 mL 三颈瓶中, 加入 0.96 g (40 mmol) 镁粉和两粒碘, 在 N_2 气保护下, 慢慢滴加 4.2 mL (40 mmol) 新蒸溴苯及 100 mL THF 的混合溶液, 保证反应液呈微沸状态. 滴加完毕, 回流 5 h. 冰浴冷却, 将 1.2.1 节中得到的粗产品溶于 20 mL THF 中, 在 0 °C 下滴加到格氏试剂中. 升至室温, 搅拌 6 h. 冰浴冷却, 加入 30 mL 饱和氯化铵溶液, 搅拌, 过滤. 分出有机相, 用氯仿萃取 (30 mL \times 3), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥. 过滤, 减压蒸馏除去溶剂, 得黄色粘稠状粗产物. 用无水乙醇重结晶, 得到无色透明晶体(**2**) 3.63 g, m. p. 113 ~ 115 °C, $[\alpha]_{\text{D}} = +72.8^\circ$ (*c* 1, CH_2Cl_2) (文献^[8]值 m. p. 115 ~ 116 °C; $[\alpha]_{\text{D}} = +67.0^\circ$). 从 *L*-脯氨酸到化合物 **2** 的三步总产率为 52.8%.

1.2.4 (S)-*N*-苄基-2-吡咯烷- α, α -二(α -萘基)甲醇(**3**)的合成 用 5.6 mL (40 mmol) 新蒸 α -溴萘代替溴苯, 其余操作同 1.2.3 节, 得到淡黄色晶体(**3**) 3.42 g, m. p. 172 ~ 174 °C, $[\alpha]_{\text{D}} = +205^\circ$ (*c* 2, CHCl_3), $^1\text{H NMR}$, δ : 6.83 ~ 8.71 (m, 19H, Ar—H), 4.98 (s, 1H, OH), 4.42 (s, 1H, *C2—H), 2.94 (s, 2H, PhCH_2), 2.30 ~ 2.65 (m, 2H, C5—2H), 1.82 ~ 1.10 (m, 4H, C3—2H, C4—2H); $^{13}\text{C NMR}$, δ : 26.5, 31.6, 55.8, 60.5, 69.6, 69.8, 123.6, 125.2, 126.0, 126.8, 127.3, 127.9, 128.6, 128.7, 129.2, 132.6, 134.6, 135.0, 139.4, 141.7; 元素分析实测值(% , $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{NO}$ 计算值): C 86.58 (86.65), H 6.43 (6.59), N 3.25 (3.16). 从 *L*-脯氨酸到化合物 **3** 的三步总产率为 38.6%.

1.2.5 (S)-2-吡咯烷- α, α -二苯基甲醇(**4**)的合成 向 250 mL 三颈瓶中加入 10.3 g (0.03 mol) 化合物 **2**、0.13 g 的质量分数为 20% 的氢氧化钡-炭、100 mL 甲醇和 4 mL (0.035 mol) 冰醋酸, 氢气压力 0.1 MPa, 室温, 磁力搅拌, 按常规进行催化氢解. 36 h 后停止搅拌, 抽滤, 滤液用 1 mol/L 氢氧化钠溶液调节至 pH 值为 9 ~ 10, 减压除去甲醇. 用氯仿萃取 (30 mL \times 3), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥. 过滤, 减压蒸去溶剂, 得 7.32 g 粗产物. 用正己烷重结晶, 得 6.56 g 化合物 **4** (白色固体), 产率 86.5%, m. p. 74 ~ 75 °C, $[\alpha]_{\text{D}} = -69^\circ$ (*c* 3, CHCl_3) (文献^[9]值 74.0 ~ 74.8 °C, $[\alpha]_{\text{D}} = -68^\circ$).

1.2.6 (S)-2-吡咯烷- α, α -二(α -萘基)甲醇(**5**)的合成 以 13.3 g (0.03 mol) 化合物 **3** 为原料, 按 1.2.5 节操作, 得白色固体 9.43 g, 产率 89.0%. m. p. 75 ~ 76 °C, $[\alpha]_{\text{D}} = -70^\circ$ (*c* 2, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$, δ : 7.7 ~ 7.1 (m, 14H, Ar—H), 4.2 (t, 1H, *CH), 3.1 ~ 2.9 (m, 2H, C5— H_2), 1.9 ~ 1.5 (m, 5H, C3—2H, C4—2H, NH). $^{13}\text{C NMR}$, 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. 元素分析实测值(% , $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NO}$ 计算值): C 84.78 (84.95), H 6.63 (6.56), N 4.02 (3.96).

1.3 二乙基锌与醛的加成反应

以催化剂 **3** 催化二乙基锌与苯甲醛的加成反应为例. 在 Schlenk 中加入 0.1 mmol (44.3 mg) 催化剂 **3**, 用氮气置换 5 次, 再加入 4.6 mL 无水甲苯, 冷却至 0 °C, 滴加质量分数为 15% 的二乙基锌正己烷溶液 4.6 mL (4 mmol), 搅拌 30 min. 冷却至 -10 °C, 滴加新蒸的苯甲醛 0.204 mL (2 mmol). 在此温度下搅拌 20 h 后, 升至室温, 继续搅拌 4 h, 用 TLC 监测反应. 在 0 °C 下, 加入 10 mL 1 mol/L HCl 淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取 (10 mL \times 4), 合并有机相, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 减压蒸馏除去溶剂. 剩余物用硅胶柱层析分离, 洗脱剂为正己烷/乙酸乙酯 (体积比 4:1), 得无色液体 1-苯基-1-丙醇 252.2 mg, 产率 92.0%, HPLC 测得 *e. e.* 值为 79.6%.

2 结果与讨论

从脯氨酸到 *N*-苄基保护的脯氨酸衍生物, 用“一锅煮”的方法, 操作简便, 3 步总产率高达 52.8%; 去保护基时, 产率 89.0%, 整个过程可用重结晶提纯. 5 种脯氨酸衍生物催化二乙基锌与苯甲醛的不对称加成反应的结果(表 1)显示, 催化剂的结构不同, 不对称加成反应的结果也不同. 用 (*S*)-2-吡咯烷基甲醇衍生物作催化剂时, 立体选择性较差; 用 (*S*)-*N*-苄基-2-吡咯烷基-甲醇衍生物作催化剂时, 立体选择性较好; α 取代基越大, 立体选择性越好. 以化合物 **3** 为催化剂进一步考察了 10 种醛与二乙基锌的不对称加成反应, 结果(表 2)表明, 当芳环上无取代基或有吸电子基(—F, —Br, —Cl)时, 立体选择性较好(表 2 中 No. 1, 4~7 和 10); 而芳环上有供电子基(—CH₃, —OCH₃)时, 立体选择性较差; 当底物为共轭醛时, 立体选择性介于二者之间(表 2 中 No. 9). 同时, 取代基在邻位或对位时, 对立体选择性影响不太明显.

Table 1 Enantioselective addition of diethylzinc to benzaldehyde^a

Entry	Catalyst (molar fraction, %)	Yield ^b (%)	<i>e. e.</i> ^c (%) (config. ^d)
1	1 (5)	86.2	36.1 (<i>S</i>)
2	2 (5)	91.9	49.9 (<i>S</i>)
3	3 (5)	99.5	79.6 (<i>S</i>)
4	4 (5)	44.1	31.0 (<i>S</i>)
5	5 (5)	88.9	21.4 (<i>S</i>)

a. The reactions were run at $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 20 h, then warmed to r. t. gradually with stirring for 4 h; $n(\text{benzaldehyde}):n(\text{Et}_2\text{Zn}) = 1.0:2.0$, solvent: toluene/hexane (volume ratio = 1:1); *b.* based on isolated product; *c.* the *e. e.* values were determined by HPLC; *d.* the configurations were determined by comparing the sign of specific rotations with the known compounds.

Table 2 Enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes with catalyst 3

No.	Substrate	Yield (%) ^a	<i>e. e.</i> (%) ^b (config. ^c)	IR, $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$	¹ H NMR, δ
1	PhCHO	99.5	80 (<i>S</i>)	3 370	0.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH ₃), 1.71—1.85 (m, 2H, CH ₂), 2.26 (s, 1H, OH), 4.57 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H, C*H), 7.26—7.38 (m, 5H, Ph—H)
2	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ CHO	79.5	62 (<i>S</i>)	3 396	0.79 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH ₃), 1.56—1.75 (m, 2H, CH ₂), 1.94 (s, 1H, OH), 3.59 (s, 3H, OCH ₃), 4.42 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H, C*H), 6.75—7.17 (m, 4H, Ph—H)
3	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄ CHO	65.2	32 (<i>S</i>)	3 377	0.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH ₃), 1.71—1.87 (m, 2H, CH ₂), 1.93 (s, 1H, OH), 2.35 (s, 3H, CH ₃), 4.55 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H, C*H), 7.14—7.26 (m, 4H, Ph—H)
4	<i>p</i> -FC ₆ H ₄ CHO	100.0	68 (<i>S</i>)	3 363	0.87—0.92 (m, 3H, CH ₃), 1.66—1.85 (m, 2H, CH ₂), 1.94 (s, 1H, OH), 4.58 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H, C*H), 6.98—7.36 (m, 4H, Ph—H)
5	<i>o</i> -BrC ₆ H ₄ CHO	100.0	66 (<i>S</i>)	3 359	0.97—1.02 (m, 3H, CH ₃), 1.66—2.03 (m, 2H, CH ₂), 2.16 (s, 1H, OH), 4.98—5.03 (m, 1H, C*H), 7.09—7.54 (m, 4H, Ph—H)
6	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄ CHO	97.7	65 (<i>S</i>)	3 361	0.89 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH ₃), 1.67—1.82 (m, 2H, CH ₂), 2.09 (s, 1H, OH), 4.54 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H, C*H), 7.18—7.47 (m, 4H, Ph—H)
7	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ CHO	100.0	82 (<i>S</i>)	3 361	0.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH ₃), 1.65—1.81 (m, 2H, CH ₂), 2.22 (s, 1H, OH), 4.55 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H, C*H), 7.23—7.31 (m, 4H, Ph—H)
8	<i>o</i> -MeOC ₆ H ₄ CHO	81.5	64 (<i>S</i>)	3 369	0.81 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH ₃), 1.61—1.75 (m, 2H, CH ₂), 1.94 (s, 1H, OH), 3.60 (s, 3H, OCH ₃), 4.45 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H, C*H), 6.84—7.18 (m, 4H, Ph—H)
9	(<i>E</i>)-PhCH=CHCHO	92.4	75 (<i>S</i>)	3 365	0.96 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH ₃), 1.65—1.83 (m, 2H, CH ₂), 2.00 (s, 1H, OH), 3.82—4.55 (m, 1H, C*H), 5.82—6.64 (m, 2H), 7.24—7.35 (m, 5H, Ph—H)
10	1-Naphthaldehyde	65.0	66 (<i>S</i>)	3 381	0.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH ₃), 1.71—1.85 (m, 2H, CH ₂), 2.22 (s, 1H, OH), 4.52 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H, C*H), 7.26—8.1 (m, 7H, Ph—H)

a. Isolated yield after flash column chromatography on silica gel; *b.* the *e. e.* values were determined by HPLC; *c.* the configurations were determined by comparing the sign of specific rotations with the known compounds.

催化剂用量、溶剂及反应温度对催化反应对映选择性的影响结果见表 3. 以正己烷作溶剂时, 加成反应的对映选择性为 67.1% *e. e.*; 用 THF 作溶剂时, 得到 61.8% *e. e.*; 用苯或甲苯作溶剂时分别得到 78.3% *e. e.* 和 79.6% *e. e.*. 说明溶剂对立体选择性的影响较大. 然而温度在 $-20 \sim 0$ °C 时, 对反应的结果影响不大. 催化剂摩尔分数为 5% ~ 15% 时, *e. e.* 变化很小.

Table 3 Effects of solvent, reaction temperature and the amount of catalysts on the asymmetric addition of diethylzinc to benzaldehyde with catalyst **3**

Entry	Catalyst (molar fraction, %)	Solvent (volume ratio)	<i>t</i> /°C ^a	Yield (%) ^b	<i>e. e.</i> ^c (%) (config. ^d)
1	3 (5)	Hexane	-10	86.4	67.1(S)
2	3 (5)	Benzene/hexane(1:1)	-10	90.2	78.3(S)
3	3 (5)	THF/hexane(1:1)	-10	91.8	61.8(S)
4	3 (5)	Toluene/hexane(1:1)	0	92.4	79.4(S)
5	3 (5)	Toluene/hexane(1:1)	-20	92.6	79.0(S)
6	3 (5)	Toluene/hexane(1:1)	-10	99.5	79.6(S)
7	3 (10)	Toluene/hexane(1:1)	-10	93.5	79.6(S)
8	3 (15)	Toluene/hexane(1:1)	-10	98.6	79.4(S)

a. The reactions were run at $-10 \sim 0$ °C for 20 h then warmed to r. t. gradually with stirring for 4 h; *b.* based on isolated product; *c.* the *e. e.* were determined by HPLC; *d.* the configurations were determined by comparing the sign of specific rotations with known compounds.

以天然 *L*-脯氨酸为原料经 4 步反应合成了一组光学活性的 β -氨基醇. 该方法具有产率高、光学纯度高、成本低廉等优点. 同时, 将该类催化剂用于二烷基锌和醛的不对称加成反应, 取得了较好的效果, 为合成光学活性芳香仲醇提供了一种切实有效的方法.

参 考 文 献

- [1] Dalka P. I., Moisan L. . *Angew. Chem. Int. Ed.* [J], 2004, **43**(39): 5138—5175
- [2] Jones G., Richards C. J. . *Tetrahedron Lett.* [J], 2001, **42**(32): 5553—5555
- [3] Palomo C., Oiarbide M., Laso A. . *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* [J], 2005, **44**(25): 3881—3884
- [4] ZHANG Sheng-Yong(张生勇), GUO Jiang-Quan(郭建权). *Asymmetric Catalysis(不对称催化反应)* [M], Beijing: Science Press, 2002: 374—412
- [5] Lou R. L., Mi A. Q., Jiang Y. Z. *et al.* . *Tetrahedron*[J], 2000, **56**(32): 5857—5863
- [6] ZHENG Hu(郑虎). *Pharmaceutical Chemistry, 5th Ed.* (药物化学) [M], Beijing: People's Health Press, 2004: 105—110
- [7] Aldrich Organics. *Catalog Handbook of Fine Chemicals, International Edition* [M], Milwaukee: Aldrich Chemical Company, 1998/1999: 179
- [8] Xu Q. Y., Zhu G. M., Pan X. F. *et al.* . *Chirality*[J], 2002, **14**(9): 716—723
- [9] Corey E. J., Bakshi R. K., Shibata S. . *J. Am. Chem. Soc.* [J], 1987, **109**(18): 5551—5553

Synthesis of Chiral Pyrrolidinylmethanol Derivatives and Its Catalysis in the Asymmetric Addition of Diethylzinc to Aldehydes

LIU Wen-Min, WANG Ping-An, JIANG Ru, ZHANG Sheng-Yong*

(Department of Chemistry, School of Pharmacy, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China)

Abstract Chiral β -amino alcohols, using *L*-proline as raw material, were synthesized by esterization, protection of amino-group, Grignard reaction and catalytic hydrogenolysis. They were used as chiral catalysts in the asymmetric addition of diethylzinc to aldehydes. The effects of the amount structure of and the catalysts, solvent and reaction temperature on enantioselectivity were also studied. When the molar fraction of catalyst 5% was relative to aldehyde was used, with toluene as solvent at -10 °C, (*S*)-*N*-benzyl-2-(di- α -naphthyl-hydroxymethyl)pyrrolidine (**3**) was successfully applied to the catalytic enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes to give sec-alcohols in a good to high yields up to 82% enantiomeric excesses.

Keywords *L*-Proline; Asymmetric addition; Chiral β -aminoalcohols; Catalysis; Diethylzinc

(Ed.: H, J, Z)