

新型树状结构手性联二萘酚衍生物的合成及催化性能研究

范青华¹, 杨夕强¹, 刘国华¹, 陈晓闽¹, 陈新滋²

(1. 中国科学院化学研究所分子科学中心, 北京 100080

2. 香港理工大学应用生物及化学科技系, 香港)

摘要 报道了树状结构的手性联二萘酚 (BINOL)配体的合成及其在二乙基锌对醛的不对称加成反应中的应用. (*R*)-2, 2'-二羟基-1, 1'-联萘-3, 3'-二羧酸与末端为氨基的 Frechet 聚芳醚型树状分子经缩合反应, 以中等产率得到 0- 3代的树状分子配体, 用 ¹H NMR, IR和 MALDI-TOF质谱进行了结构表征. 这些树状手性配体与 Ti(OPrⁱ)₄在无水甲苯溶液中形成的配合物是二乙基锌对醛不对称加成反应的高效催化剂, 树状分子载体的体积对催化剂的对映选择性没有明显的影响. 以邻氯苯甲醛为底物时, 反应的对映选择性随树状分子代数的增加而有所提高.

关键词 1, 1-联萘-2-酚; 树状手性大分子; 不对称催化

中图分类号 O625.23

文献标识码 A

文章编号 0251-0790(2003)02-0274-04

高分子负载手性催化剂有可能解决催化剂的分离和回收问题, 近年来得到了广泛的应用^[1]. 然而, 传统的以交联高分子树脂负载的手性催化剂往往导致催化剂的催化活性和对映选择性下降, 成功的例子很少^[2-4]. 最近, 以可溶性大分子为载体, 设计合成用于“均相催化-两相分离”的负载型手性催化剂取得了较大进展^[5,6]. 其中, 树状大分子载体由于具有精确可控、可剪裁的三维结构以及特殊的物理化学性能而引起人们的极大兴趣^[7]. 最近, 我们报道了系列树状结构的手性 BINAP^[6]和 BINOL^[8]配体的合成, 及其在不对称催化氢化和加成反应中的应用, 结果显示了明显的“树状分子载体”效应. 但在树状结构 BINOL配体与 Ti(OPrⁱ)₄形成的配合物催化的二乙基锌对醛的不对称烷基化反应中, 产物的 *e.e.* 值随着树状分子的代数增加而减少, 呈现负的“树状分子载体”效应.

为了进一步调节由联二萘骨架与其 3, 3'位上连接的树状分子载体所形成的手性微环境, 优化树状结构的手性 BINOL配体的手性诱导性能, 本文设计合成了一系列新的树状结构 BINOL衍生物, 并以二乙基锌对醛的不对称加成反应作为模型反应, 初步研究了所合成的树状大分子手性配体的手性诱导性能.

1 结果与讨论

1.1 配体的合成

合成路线如 Scheme 1所示.

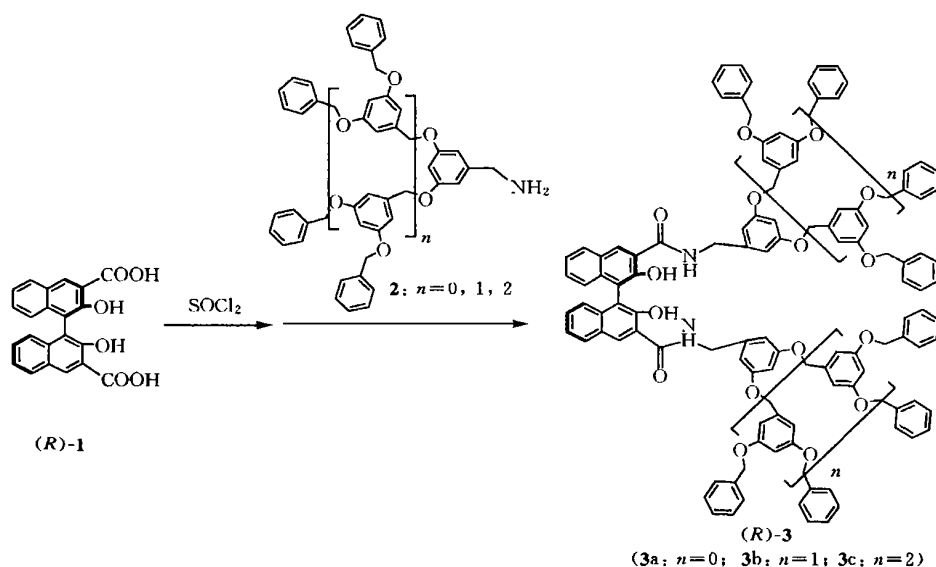
文献 [9]中已报道很多手性 BINOL的衍生物, 功能化的位置一般选择在萘环的 3, 3'位或 6, 6'位, 我们选择 3, 3'位取代羧酸的 BINOL衍生物 (*R*)-1为研究对象, 目的在于使树状分子载体更靠近活性中心, 为研究载体结构与配体性能的关系提供基础. 化合物 (*R*)-1参照文献 [10]方法合成. 胺端基树状分子化合物 2由溴端基的 Frechet型树状分子^[11]经盖布瑞尔 (Gabriel)方法转换而成. 化合物 (*R*)-1与 SOCl₂反应生成酰氯, 然后与化合物 2反应得到树状结构手性联二萘酚衍生物 (*R*)-3, 反应产率及化合物 3的 MALDI TOF质谱测定值和比旋光值列于表 1.

收稿日期: 2001-12-03.

基金项目: 国家自然科学基金 (批准号: 29904009和 20132010)资助.

联系人简介: 范青华 (1966年出生), 男, 博士, 副研究员, 从事不对称合成研究. E-mail: fanqh@infoc3.icas.ac.cn

©1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>



Scheme 1 Route of synthesis

不同代数的化合物 3 均经 $^1\text{H NMR}$, IR 和 MADALI-TOF-MS 表征. 不同代数化合物 3 都给出了具有很好分辨率的 $^1\text{H NMR}$ 谱图, 表明树状结构的手性 BINOL 分子在溶液中保持了原有的 C_2 对称性. 由表 1 可以看出, 这些树状结构 BINOL 衍生物的质谱结果同计算值相符, 进一步证明化合物 3 为单分散的树状大分子. 化合物 3 的比旋光值和摩尔比旋光值 (表 1) 结果表明, 随树状结构的代数增加, 其比旋光值 $[\alpha]_D$ 减少, 而摩尔比旋光值没有特别明显的变化, 说明这些树状结构 BINOL 衍生物的手性主要源于 BINOL 分子中的轴不对称中心.

Table 1 Characterization of chiral dendritic BINOLs (R)-3

Compd	Yield (%)	Calcd. mass	Mass found [M+ Na] ⁺	$[\alpha]_D^{20}$ (c 1.0, CHCl ₃)	Molar rotation
(R)-3a	60.0	976.37	999.69	+ 52.0	508.1
(R)-3b	75.0	1 824.71	1 849.36	+ 22.0	401.8
(R)-3c	72.0	3 521.38	3 545.65	+ 10.0	352.4

1.2 配体 3 与四异丙基氧钛的配合物催化二乙基锌对醛的不对称加成反应

为了考察所合成的配体的催化性能, 选择二乙基锌对醛的不对称加成作为模型反应, 经过实验优化出反应条件, 即在催化反应中, 使用相对底物 20% (摩尔分数) 的手性配体和 80% (摩尔分数) 的四异丙基氧钛, 在甲苯中低温反应 7 h. 反应结果列于表 2.

Table 2 Asymmetric addition of diethylzinc to aldehydes catalyzed by the dendritic BINOL ligands 3 in the presence of $\text{Ti}(\text{OPr}^i)_4$

Entry	Ligand	Aldehyde	Conv. (%)	<i>e.e.</i> (%)	Entry	Ligand	Aldehyde	Conv. (%)	<i>e.e.</i> (%)
1	3a	PhCHO	97	71.7 (73.7) ^[8]	6	3c	2-Cl-PhCHO	> 99	72.8
2	3b	PhCHO	99	65.8 (53.8) ^[8]	7	3a	3-Cl-PhCHO	> 99	51.9
3	3c	PhCHO	> 99	70.1 (52.2) ^[8]	8	3b	3-Cl-PhCHO	> 99	46.5
4	3a	2-Cl-PhCHO	> 99	67.6	9	3c	3-Cl-PhCHO	98	45.7
5	3b	2-Cl-PhCHO	> 99	69.2					

从表 2 可以看出, 不同代数的树状分子配体 3 与 $\text{Ti}(\text{OPr}^i)_4$ 生成的配合物催化剂均表现出很高的反应活性及较好的对映体选择性. 特别值得注意的是随着树状分子载体代数的增加, 亦即体积的增大, 产物的 *e.e.* 值没有明显的降低, 并且在以邻氯苯甲醛为底物时, 产物的 *e.e.* 值还有所提高 (见表 2). 这与我们近期报道的以醚键为连接基团的 3, 3'-位连有树状分子载体的 BINOL 衍生物的手性诱导性能不同^[8], 其手性诱导性能随着树状分子载体代数的增加而明显降低. 这可能是因为一方面与醚键相比, 连接基团酰胺键的刚性增加, 有助于形成较稳定的活性中间体; 另一方面, 连接基团酰胺键中

的 N-H 可能参与了 Ti 或 Zn 离子的配位作用, 从而改变了催化活性中间体的结构或构象. 这也正是我们在配体设计时所考虑的, 连接基团酰胺键对催化活性的影响正在进一步研究中.

总之, 通过在 BINOL 分子萘环骨架的 3, 3' 位连接树状分子, 成功合成了系列树状大分子 BINOL 衍生物, 它们的钛配合物催化剂在催化二乙基锌对醛的不对称加成反应中表现出较好的催化活性和对映体选择性. 更重要的是提供了一种优化和回收手性配体或金属催化剂的方法, 即通过剪裁树状分子载体结构, 调节手性微环境, 从而达到优化配体手性诱导性能的目的.

2 实验部分

2.1 仪器与试剂

Bruker IFS 25 傅里叶变换红外光谱仪; Bruker DM X300 (300 MHz) 核磁共振谱仪; AA-10R 自动旋光测定仪; Varian 6000 气相色谱仪 [Supelco U-Dex 120 GLC (0.25 mm × 30 m) 手性色谱柱].

甲苯经金属钠重蒸后使用, 二氯甲烷经氯化钙处理重蒸后使用. 底物醛在实验前用氯化钙重蒸. 所有的实验在氮气保护下进行.

2.2 化合物 (R)-3a~(R)-3c 的合成

在 50 mL 两口烧瓶中, 加入 0.3 g (0.8 mmol) (R)-1, 10 mL 二氯亚砷, 加热回流 4 h, 冷却, 减压除去二氯亚砷. 加入 5 mL 二氯甲烷, 冷至 0 °C, 滴加 1.535 g (4.8 mmol) 化合物 2 (n=0) 的 5 mL 二氯甲烷溶液, 滴加完毕后, 反应 0.5 h. 然后加入 5% 盐酸酸化终止反应, 用二氯甲烷萃取 3 次, 每次 10 mL, 合并有机相, 分别用饱和碳酸氢钠、水及饱和氯化钠洗涤, 经无水硫酸钠干燥; 柱分离 [V(石油醚): V(乙酸乙酯) = 1:1] 得淡黄色固体 (R)-3a 0.485 g, 产率 60%. m.p. 82~83 °C; $[\alpha]_D^{20} = +52$ (c 1, CHCl₃); IR (KBr, ν/cm^{-1}): 3 372, 3 080, 2 863, 1 651, 1 595, 1 532, 1 452, 1 296, 1 262, 1 152, 1 028, 802, 738; ¹H NMR (CDCl₃), W 11.9 (s, 2H), 8.07 (s, 2H, BINOL-H), 7.68 (d, J = 7.7 Hz, 2H, BINOL-H), 7.39~7.21 (m, 26H, Ar-H), 7.09 (d, J = 8.04 Hz, 2H, BINOL-H), 6.61~6.55 (m, 6H, Ar-H), 4.99 (s, 8H, Ph-CH₂), 4.60 (dd, J₁ = 5.3 Hz, J₂ = 14.3 Hz, 2H, Ph-CH₂), 4.52 (dd, J₁ = 5.3 Hz, J₂ = 14.2 Hz, 2H, Ph-CH₂); MALDI-TOF-MS, m/z: 999.69 [M+Na]⁺.

化合物 (R)-3b 为淡黄色固体, 产率 75%. m.p. 80~81 °C; $[\alpha]_D^{20} = +22$ (c 1, CHCl₃); IR (KBr, ν/cm^{-1}): 3 356, 3 033, 2 873, 1 650, 1 595, 1 529, 1 451, 1 295, 1 152, 1 053, 831, 737; ¹H NMR (CDCl₃), W 12.1 (s, 2H), 8.05 (s, 2H, BINOL-H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 2H, BINOL-H), 7.40~7.29 (m, 40H, Ar-H), 7.22~7.09 (m, 8H, Ar-H), 6.69~6.58 (m, 18H, Ar-H), 5.01~4.92 (m, 24H, Ph-CH₂), 4.53~4.49 (dd, J₁ = 5.3 Hz, J₂ = 14.3 Hz, 2H, Ph-CH₂), 4.77~4.70 (dd, J₁ = 5.3 Hz, J₂ = 14.3 Hz, 2H, Ph-CH₂); MALDI-TOF-MS, m/z: 1 849.36 [M+Na]⁺.

化合物 (R)-3c 为淡黄色固体, 产率 72%. m.p. 78~80 °C; $[\alpha]_D^{20} = +10$ (c 1, CHCl₃); IR (KBr, ν/cm^{-1}): 3 380, 3 031, 2 870, 1 726 1 596, 1 448, 1 297, 1 151, 1 044, 829, 738; ¹H NMR (CDCl₃), W 12.0 (s, 2H), 8.05 (s, 2H), 7.68 (s, 2H, BINOL-H), 7.43~7.10 (m, 88H, Ar-H), 6.70~6.52 (m, 42H, Ar-H), 5.07, 4.99, 4.95 (s, 56H, Ph-CH₂), 4.60 (dd, J₁ = 5.4 Hz, J₂ = 14.4 Hz, 2H, Ph-CH₂), 4.48 (dd, J₁ = 5.4 Hz, J₂ = 14.4 Hz, 2H, Ph-CH₂); MALDI-TOF-MS, m/z: 3 545.65 [M+Na]⁺.

2.3 催化反应过程

在氮气保护下, 将化合物 3a (24.4 mg, 0.025 mmol) 溶于 1 mL 甲苯中, 10 min 后加入 40 μ L Ti(OPrⁱ)₄ (0.10 mmol), 于室温搅拌 10 min, 加入 0.375 mL (1.0 mol/L) 二乙基锌的正己烷溶液, 继续搅拌 10 min; 冰浴冷却至 0 °C, 加入 13 μ L (0.125 mmol) 的苯甲醛, 反应 7 h; 反应完毕后, 加入 2.0 mL (1.0 mol/L) 的盐酸溶液终止反应, 过滤除去不溶物, 分出有机层, 依次用饱和碳酸氢钠溶液、水及饱和氯化钠溶液洗涤, 有机层用无水硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 过短硅胶柱得到无色的 1-苯基-1-

丙醇油状物. 在气相色谱仪上用手性柱 (Chiral BETA DEXTM 120, 0.25 mm \times 30 m) 分析产物的 *e. e.* 值. 通过与已知物对比确定产物为 *R* 构型.

参 考 文 献

- [1] Fan Q. H., Li Y. M., Chan A. S. C.. Chem. Rev. [J], 2002, **102** 3 385– 3 466
- [2] Yang X. W., Su W., Liu D. X. *et al.*. Tetrahedron [J], 2000, **56** 3 511– 3 516
- [3] WANG Heng-Shan(王恒山), SU Wu(粟 武), LIU Da-Xue(刘大学) *et al.*. Chem. J. Chinese Universities(高等学校化学学报) [J], 2000, **21**(10): 1 524– 1 526
- [4] Hu J., Zhao G., Yang G. *et al.*. J. Org. Chem. [J], 2001, **66** 303– 304
- [5] Fan Q. H., Ren C. Y., Yeung C. H. *et al.*. J. Am. Chem. Soc. [J], 1999, **121** 7 407– 7 408
- [6] Fan Q. H., Chen Y. M., Chen X. M. *et al.*. Chem. Commun. [J], 2000 789– 790
- [7] Astruc D., Chardac F. Chem. Rev. [J], 2001, **101** 2 991– 3 023
- [8] Fan Q. H., Liu G. H., Chen X. M. *et al.*. Tetrahedron Asymmetry [J], 2001, **12** 1 559– 1 565
- [9] Pu L.. Chem. Rev. [J], 1998, **98** 2 405– 2 494
- [10] Kitajima H., Ito K., Aoki Y. *et al.*. Bull. Chem. Soc. Jpn. [J], 1997, **70** 207– 217
- [11] Hawker C. J., Féchet J. M. J. J. Am. Chem. Soc. [J], 1990, **112** 7 638– 7 647

Synthesis of New Dendritic Chiral BINOL Ligands and Their Applications in Enantioselective Lewis Acid Catalyzed Addition of Diethylzinc to Aldehydes

FAN Qing-Hua^{*}, YANG Xi-Qiang¹, LIU Guo-Hua¹, CHEN Xiao-Min¹, Albert S. C. Chan²
(1. Center for Molecular Science, Institute of Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100080, China; 2. Open Laboratory of Chirotechnology and Department of Applied Biology and Chemical Technology, Hong Kong, China)

Abstract The series of new dendritic chiral BINOL ligands(**3**) were synthesized by condensation reaction of (*R*)-2, 2'-dihydroxy-1, 1'-binaphthyl-3, 3'-dicarboxylic acid(**1**) and Féchet-type poly(aryl ether) dendrons(**2**) with an amino group at the focal point in moderate reaction yields. All ligands were characterized by ¹H NMR, IR and MALDI-TOF-MS spectra, which clearly demonstrated the formation of monodispersed dendritic BINOLs. The titanium complexes of these dendritic ligands obtained by mixing(**3**) with Ti(OPr^{*i*})₄ in dry toluene were found to be efficient catalysts in asymmetric addition of diethylzinc to aldehydes. The size of the dendritic wedges did not significantly influence the enantioselectivity of the catalyst. Most interestingly, when *ortho*-chlorobenzaldehyde was used as substrate, we found that enantioselectivity increased slightly with increasing generation of the dendrimers.

Keywords 1, 1'-BINOL; Chiral dendrimer; Asymmetric catalysis

(Ed.: H, J, Z)