

双芳烃桥连 salen 配体的合成及其钛配合物在硅脒对醛的不对称加成反应中的应用

熊东路^{1,2}, 王寿峰¹, 孙伟^{1*}

(1. 中国科学院兰州化学物理研究所 羰基合成与选择氧化国家重点实验室, 甘肃 兰州 730000;

2. 中国科学院研究生院, 北京 10039)

摘要: 新型双芳烃桥连的 salen 钛配合物是一种高活性的催化三甲基硅脒醛不对称加成反应的催化剂, 底物与催化剂用量比率可达 1 000:1. 由 (*R,R*)-1,2-环己二胺和 3,5-二叔丁基水杨醛合成的催化剂 4 在催化三甲基硅脒醛不对称加成反应中达到 87% 的对映选择性.

关键词: Salen Ti; 双芳烃桥连; 脒; 三甲基硅脒

中图分类号: O643. 32

文献标识码: A

脒醇类化合物分子中既包含有脒基, 又包含有羟基, 并且它很容易控制转化成大量在生物学上非常重要的化合物, 包括 α -羟基酸、 α -羟基酯, α -羟基醛、 α -羟基酮, α -胺基酸和 β -胺基醇. 这些化合物广泛地应用于合成药品、农化产品、调味品和香料等精细化学品^[1]. 把脒化物加成到羰基化合物上形成脒醇在有机化学上是一种最基本的碳-碳键形成反应. 自从 1908 年第一例用杏仁萃取物实现氢脒酸对苯甲醛不对称加成反应的报道以来^[2], 发展出了大量用酶催化合成具有光学活性的脒醇的方法. 然而, 生成廉价, 高效, 适应性广的催化剂依然是一大挑战. 特别是设计合成手性 Lewis 酸、碱或者酸碱双功能化的催化剂, 高对映选择性生成具有光学活性的脒醇前景更加广阔.

在过去几十年里, 科学家在脒化物对羰基化合物不对称加成生成脒醇类化合物的反应中做了大量工作^[1, 3-10]. Belokon' 和 North 小组^[11]在 1999 年发展了从环己二胺合成而得到的 salen Ti 配合物应用于硅脒醛对苯甲醛的不对称加成反应当中. 他们研究发现, 微量或者是痕量添加剂(比如, 水)的存在, 对这种不对称加成反应是至关重要的. 水的加入可以使两个 salen Ti 单元形成一种 di- μ -oxo-Ti-salen 的分子内双氧桥结构(如图 1). 在硅脒醛的不对称加成反应中, 在室温下, 0.1% 的催化剂的用量

时, 一个小时内几乎完全转化. 对芳香醛和脂肪醛能够分别达到 50% ~ 88% 和 52% ~ 66% 的对映选择性.

作为我们关于双芳烃桥连的 salalen 配体方面研究工作的继续, 又考虑到 di- μ -oxo-Ti-salen 催化剂在硅脒醛的不对称加成反应上的高效性. 我们计划合成一种配体, 这种配体能够使两个 salen 单元融合到一个分子当中. 这样, 它们的钛配合物就会在一个分子内形成 di- μ -oxo-Ti-salen 的结构. 当我们在开展这个工作的时候, 丁奎岭小组报道了他们在硅脒醛不对称加成方面非常杰出的工作(如图 1)^[12]. 我们的催化剂的设计理念与丁奎岭小组不谋而合, 但是合成策略却不相同.

1 实 验

1.1 仪器和试剂

Bruker Avance III 400 MHz 核磁共振仪, TMS 为内标, CDCl_3 为溶剂, 气相色谱仪: Agilent 6820, 手性柱 CP-Chirasil-Dex CB chiral column (25 m $\times$ 0.32 mm). 柱层析硅胶为 0.071 ~ 0.050 mm. 高分辨质谱仪: Bruker Daltonics micrO TOF-Q^{II}.

二氯甲烷用 CaH_2 干燥, 配体按照文献方法制备^[13, 14]. 三甲基硅脒, 各种醛购买自 Alfa Aesar 公司.

收稿日期: 2010-10-14; 修回日期: 2010-11-12.

作者简介: 熊东路, 男, 生于 1978 年, 博士.

* 通讯联系人, E-mail: wsun@licp.cas.cn.

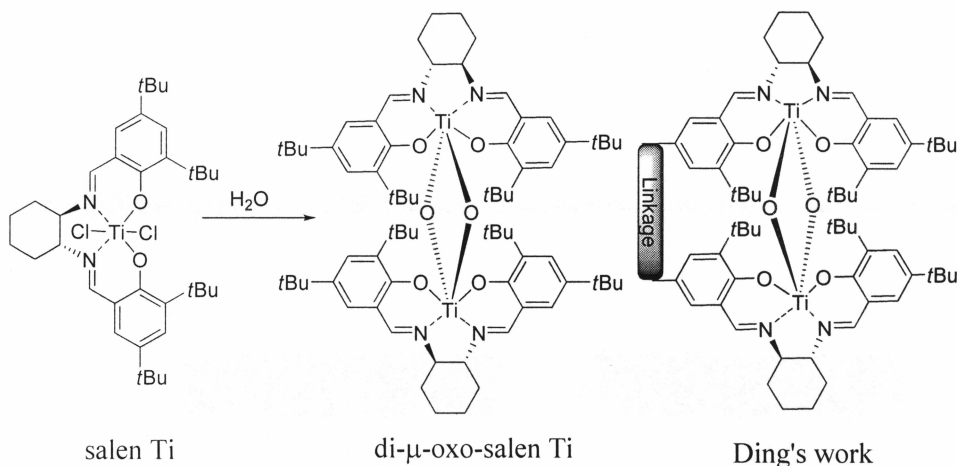


图1 di-μ-oxo-Ti-salen 结构的配合物

Fig. 1 The structure of the di-μ-oxo-Ti-salen complexes

1.2 催化剂制备

催化剂的合成路线如(图2)所示. 二聚的 salen

配体 **3**^[13-14] 可以很容易从两个当量的二胺单盐 **1**^[15] 和一个当量的二醛 **2**^[16] (*R*)-3,3'-二甲酰基-

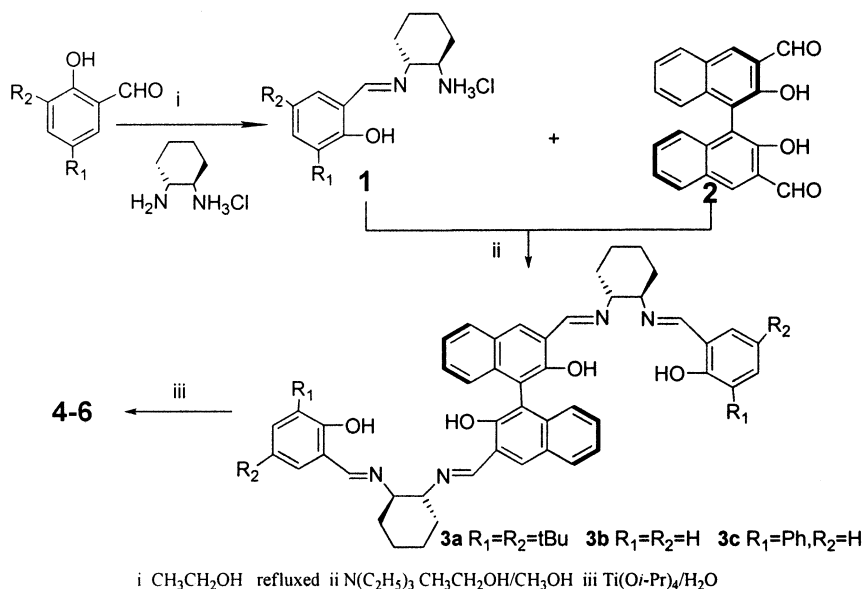


图2 催化剂的合成

Fig. 1 The synthesis of the catalysts

2,2'-二羟基-1,1'联萘酚在两个当量的三乙胺存在下,用乙醇做溶剂加热回流缩合而成. 然后,再把配体 **3** 与两个当量的 Ti(Oi-Pr)₄ 在绝对无水的二氯甲烷中反应 4 h, 然后再加入几滴水继续反应 3 h. 除掉溶剂再用乙醚洗两次就得到催化剂 **4 ~ 6** (图3).

3a: $[\alpha] = -105^\circ$ ($c = 0.00978$, CH₂Cl₂)
¹H NMR (CDCl₃) δ13.81(s, 2H), 12.93(s, 2H), 8.59-6.98 (m, 18H), 3.44 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.14-1.98 (br, m, 4H), 1.92-1.78 (br, m, 4H), 1.74-1.60 (br, m, 4H), 1.49 (s, 18H),

1.47-1.38 (br, m, 4H), 1.26 (s, 18H) ¹³C NMR (CDCl₃): δ166.13, 165.83, 157.99, 153.66, 139.90, 138.49, 137.45, 136.36, 133.68, 130.00, 127.66, 126.76, 126.04, 124.87, 124.50, 122.13, 117.85, 116.52, 72.40, 34.94, 34.03, 33.25, 31.40, 29.43, 24.34. HRMS (ESI-MS): m/z : calcd for C₆₄H₇₉N₄O₄: 967.6096, found: 967.6063 [M + H]⁺.

3b: $[\alpha] = -71.9^\circ$ ($c = 0.025$, CH₂Cl₂) ¹H NMR (CDCl₃) δ13.19 (d, 2H), 8.50-6.79 (m, 22H), 3.28 (m, 4H), 1.94-1.28 (m, 20H) ¹³C

NMR (CDCl₃) δ165.05, 160.92, 154.42, 135.11, 133.55, 133.38, 132.13, 131.45, 131.36, 128.89,

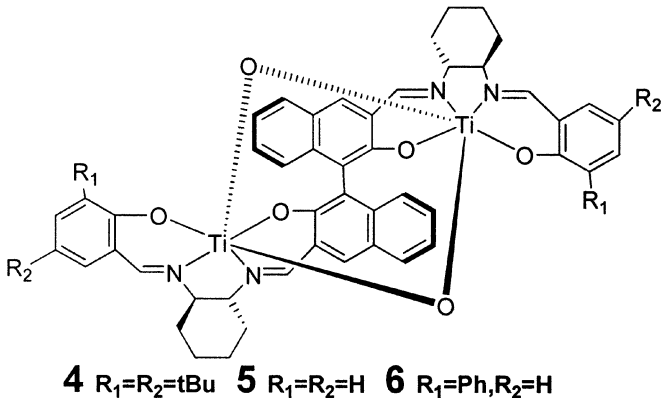


图 3 文中用到的催化剂

Fig.3 The catalysts used in the research

128.26, 127.50, 124.61, 124.38, 123.23, 120.57, 124.70, 124.42, 123.30, 120.62, 118.75, 118.57, 116.73, 116.35, 72.63, 53.43, 32.96, 116.44, 116.39, 73.15, 72.62, 72.34, 33.15, 24.11 HRMS(ESI-MS): m/z: calcd for C₄₈H₄₇N₄O₄: 743.3592, found: 743.3555 [M+H]⁺. 32.99, 32.78, 24.15 HRMS(ESI-MS): m/z: calcd for C₆₀H₅₅N₄O₄: 895.4218, found: 895.4187 [M+H]⁺.

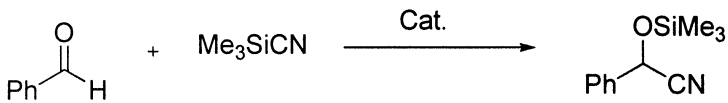
3c: [α]_D²⁰ = -232.4° (c=0.023, CH₂Cl₂) ¹H NMR (CDCl₃) δ13.72 (d, 2H), 13.17 (d, 2H), 8.50-6.82 (m, 26H), 3.28 (m, 4H), 1.94-1.28 (m, 26H) ¹³C NMR (CDCl₃) δ164.90, 158.43, 154.43, 137.81, 135.16, 133.58, 133.40, 133.18, 130.96, 130.86, 129.62, 129.58, 129.31, 128.87, 128.24, 128.21, 127.54,

2 结果与讨论

利用我们合成的配合物 **4** ~ **6** 探索了它们催化三甲基硅腈对苯甲醛的加成反应的情况. 结果列在表 1 当中. 首先, 催化剂 **4** ~ **6** 都能较好地催化苯甲

表 1 不同催化剂催化苯甲醛腈醇化反应

Table 1 Cyanosilylation of Benzaldehyde with Various Salen Ti Complexes^a



Entry	Catalyst (amount%)	T (°C)	Solvent	Conversion ^b	ee ^c
1	6(0.1%)	0	CH ₂ Cl ₂	100	18
2	5(0.1%)	0	CH ₂ Cl ₂	100	10
3	4(0.1%)	0	CH ₂ Cl ₂	100	87
4	4(0.01%)	0	CH ₂ Cl ₂	70	15
5	4(1%)	0	CH ₃ CN	100	64
6	4(1%)	0	THF	84	82
7	4(1%)	0	PhMe	100	68
8	4(1%)	0	CH ₂ Cl ₂	100	86
9	4(0.1%)	-20	CH ₂ Cl ₂	100	88
10	4(0.1%)	-40	CH ₂ Cl ₂	100	86

a. Reaction was carried out at 0 °C for 12 h with catalysts (0.001% ~ 1%) and benzaldehyde (1 mmol), trimethylsilyl cyanide (1.5 eq)
b. Determined by GC analysis, n-nonane as internal standard. c. Determined by GC analysis with a CP-Chirasil-Dex CB chiral column (25 m×0.32 mm)

醛硅腈化(表 1, 第 1 – 3 行). 其次, 催化剂 **4** 是催化剂 **4** ~ **6** 当中效果最好的一种. 用它做催化剂时, 当催化剂用量从 0.1% 降到 0.01% 时, 转化率降到了 70%, 而对映选择性降到了 15% (表 1, 第 3, 4 行). 我们选用催化剂 **4**, 对反应溶剂和反应温度进行了筛选. 发现这个反应在二氯甲烷中进行效果最佳(表 1, 第 7 – 10 行). 而温度对反应影响不大:

表 2 三甲基硅腈对各种醛的加成

Table 2 Asymmetric Addition of Trimethylsilyl Cyanide to Various Aldehyde^a

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{H} \end{array} + \text{Me}_3\text{SiCN} \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2/0^\circ\text{C}]{\text{Cat.}} \begin{array}{c} \text{OSiMe}_3 \\ | \\ \text{R}-\text{C}-\text{CN} \end{array}$$

Entry	Substrate (<i>R</i>)	Time (h)	Yield (%) ^b	Ee (%) ^c	Configuration ^d
1	C ₆ H ₅	12	87	87	<i>R</i>
2	2-MeOC ₆ H ₄	12	87	84	<i>R</i>
3	2-BrC ₆ H ₄	12	95	52	<i>R</i>
4	4-ClC ₆ H ₄	12	52	80	<i>R</i>
5	4-MeOC ₆ H ₄	12	66	84	<i>R</i>
6	2-ClC ₆ H ₄	12	92	76	<i>R</i>
7	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	24	70	40	<i>R</i>
8	2-MeC ₆ H ₃	12	87	64	<i>R</i>
9	4-MeC ₆ H ₄	12	93	84	<i>R</i>
10	3-MeC ₆ H ₄	12	78	71	<i>R</i>
11	3-MeOC ₆ H ₄	12	82	58	<i>R</i>
12	4-CF ₃ C ₆ H ₄	12	88	80	<i>R</i>
13	<i>t</i> -Bu	12	75	50	<i>R</i>
14	2-furyl	12	35	68	<i>R</i>
15	2-Py	12	94	46	<i>R</i>
16	PhCH = CH	24	12	20	<i>R</i>

- a. Reaction was carried out at 0 °C complex **4** (0.1%), aldehyde (1 mmol), trimethylsilyl cyanide (174 uL, 1.5 eq), 0.5 mLCH₂Cl₂ as solvent reacted for 12 h
- b. Isolated yield
- c. Determined by GC with a CP-Chirasil-Dex CB chiral column (25 m × 0.32 mm)
- d. The absolute configurations were assigned by comparing optical rotations and/or GC elution order with known literature data

的苯甲醛(表 2, 第 1 – 12 行), 无论是吸电子的取代基(如: -CF₃)或是给电子的取代基(如: -Cl, -Br, -OMe, -Me 等)都能够得到较好的收率和大于 80% 的 ee 值. 苯甲醛比取代苯甲醛的反应效果更佳, 特别是二号位取代的苯甲醛, 取代基对对映选择性影响很大(表 2, 第 1, 6, 7 行). 这种催化剂同时也能催化芳杂环的醛(如: 2-吡啶甲醛, 2-咪唑甲醛能够很好地转化成相应的产物并且分别得到 46% 和 68% 的对映选择性). 该催化体系还可以用

温度从 0 °C 降到 -20 °C 或 -40 °C 转化率和 对映选择性都没有明显变化(表 1, 第 3, 9, 10 行). 这样我们就得出了该反应的最优催化反应条件.

我们在最优的反应条件下对底物进行了扩充. 用催化剂 **4** 催化的三甲基硅腈对不同结构的醛的不对称加成反应的结果列在表 2 中. 各种不同取代

于对脂肪醛的腈醇化反应, 比如特戊醛也能得到 75% 的收率和 50% 的 ee 值(表 2, 第 13 行), 但是对共轭醛的催化效果却比较差(表 2, 第 16 行).

尽管我们的催化体系在硅腈对醛的不对称加成反应有一定效果, 但没有达到预期想要达到的结果. 和前人报道的结果相比较, 我们的催化效果还有一定的差距. 这些差距的产生主要源自于催化剂的结构. 我们设计的催化剂的桥链有抑制氧桥断裂而造成催化剂失活的作用. 但是我们的桥链是融合

到 salen 钛的单元中的, 从而使得形成双氧桥结构的单元空间很小, 在形成双氧桥结构时分子的扭曲程度很大, 这样催化剂分子的张力就很大, 稳定性就大大降低了. 如果要达到更好的催化效果, 就应该减小催化剂分子的刚性, 设计合成出更加稳定的分子内的双氧桥结构的 salen 钛催化剂, 从而使金属中心的协同催化作用更好的体现出来.

3 结 论

我们合成了一系列双芳烃桥连的具有分子内双氧桥结构的 salen Ti 配合物. 在催化硅腈对醛的不对称加成反应中有比较好的催化效果, 催化剂的用量能达到千分之一, 对映选择性最高能达到 87%. 虽然和已报道的催化剂比较存在一定差距. 但是为更好地设计合成高效的硅腈对醛不对称加成反应的催化剂指引了方向.

参考文献:

- [1] Brunel J M, Holmes I P. *Angew. Chem., Int. Ed.* [J], 2004, **43**(21): 2 752 – 2 778
- [2] Rosenthaler L. *Biochem. Z.* [J], 1908, **14**: 238
- [3] Yang F, Wei S, Chen C A, *et al. Chem. Eur. J.* [J], 2008, **14**(7): 2 223 – 2 231
- [4] Kurono N, Arai K, Uemura M, *et al. Angew. Chem., Int. Ed.* [J], 2008, **47**(35): 6 643 – 6 646
- [5] Davie E A C, Mennen S M, Xu Y, *et al. Chem. Rev.* [J], 2007, **107**(12): 5 759 – 5 812
- [6] Qin Y -C, Liu L, Pu L. *Org. Lett.* [J], 2005, **7**(12): 2 381 – 2 383
- [7] Tian S -K, Chen Y, Hang J, *et al. Acc. Chem. Res.* [J], 2004, **37**(8): 621 – 631
- [8] Shibasaki M, Yoshikawa N. *Chem. Rev.* [J], 2002, **102**(6): 2 187 – 2 210
- [9] Casas J, Nájera C, Sansano J M, *et al. Org. Lett.* [J], 2002, **4**(15): 2 589 – 2 592
- [10] Hamashima Y, Sawada D, Kanai M, *et al. J. Am. Chem. Soc.* [J], 1999, **121**(11): 2 641 – 2 642
- [11] Belokon Y N, Caveda-Cepas S, Green B, *et al. J. Am. Chem. Soc.* [J], 1999, **121**(16): 3 968 – 3 973
- [12] Zhang Z, Wang Z, Zhang R, *et al. Angew. Chem., Int. Ed.* [J], 2010, **49**(38): 6 746 – 6 750
- [13] Widger P C B, Ahmed S M, Hirahata W, *et al. Chem. Commun.* [J], 2010, **46**(17): 2 935 – 2 937
- [14] Hirahata W, Thomas R M, Lobkovsky E B, *et al. J. Am. Chem. Soc.* [J], 2008, **130**(52): 17 658 – 17 659
- [15] Campbell E J, Nguyen S T. *Tetrahedron Lett.* [J], 2001, **42**(7): 1 221 – 1 225
- [16] Zhang H -C, Huang W -S, Pu L. *J. Org. Chem.* [J], 2000, **66**(2): 481 – 487

The Synthesis of Biaryl-bridged Salen Ligands and Their Application in Ti-Catalyzed Asymmetric Addition of Trimethylsilyl Cyanide to Aldehydes

XIONG Dong-lu^{1,2}, WANG Shou-feng¹, SUN Wei^{1*}

(1. State Key Laboratory for Oxo Synthesis and Seletive Oxidation, Lanzhou Institute of Chemical Physics,
Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000, China;

2. Graduate University of Chinese Academy of Science, Beijing 100049, China)

Abstract: The Biaryl-bridged Salen Ti complexes are a high active catalyst at substrate-to-catalyst ratios as high as 1 000:1 in the reaction of asymmetric addition of trimethylsilyl cyanide to aldehydes, and the optimal catalyst 4 derived from (*R,R*)-1,2-diaminocyclohexane and 3,5-di-*tert*-butyl-2-hydroxybenzaldehyde produces trimethylsilyl ethers of cyanohydrins with up to 87% enantiomeric excess at ambient temperature.

Key words: salen Ti; biaryl-bridged; trimethylsilyl cyanide; aldehydes