

手性环状二胺催化的不对称 Diels-Alder 反应

朱其明^{1,2}, 黄汉民^{*1}, 夏春谷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 100039)

摘要: 研究了一种结构新颖、合成路线简单的手性二胺催化的 Diels-Alder 反应, 考察了各种 Brønsted 酸助催化剂、温度、溶剂和手性二胺分子中不同的取代基对反应的影响. 研究结果表明: 该类催化剂在催化 Diels-Alder 反应中表现出较高的催化活性和中等的立体选择性.

关键词: 手性二胺; Brønsted 酸; Diels-Alder 反应; 不对称催化

中图分类号: O643.3

文献标识码: A

手性配体的设计和合成是不对称催化研究的重要方向之一, 手性胺在众多类型的手性配体中是较为重要的一种, 它们在金属催化的和小分子催化的多类不对称催化反应中均显示了优异的催化性能^[1]. 具有较强的刚性、合适的电子性能特征是设计高效手性配体的关键因素之一. 最近, 我们设计合成了一类刚性较强的手性环状二胺, 它们在 Ni 催化的丙二酸酯对硝基烯的不对称 Michael 加成反应中显示了较好的催化活性和立体选择性^[2].

不对称 Diels-Alder 反应是构建复杂手性环状分子最有力的方法之一, 在天然产物及各种药物分子的合成中得以广泛应用. 长期以来作为不对称 Diels-Alder 反应的催化剂, 由手性配体和 Lewis 酸金属构建的手性 Lewis 酸催化剂一直是人们研究最多的催化剂^[3]. 但是由于金属催化剂在催化反应中会带来重金属污染. 采用小分子催化剂而不用金属催化剂可以避免这一缺陷. MacMillan 研究小组率先利用手性 Brønsted 酸能活化亲二烯体的特性^[4], 发展了用手性咪唑啉酮和强的 Brønsted 酸活化 α , β 不饱和醛形成亚胺正离子中间体, 该亚胺正离子中间体进一步与活性较高的二烯体发生环加成的策略, 实现了手性胺和 Brønsted 酸共同催化的不对称 Diels-Alder 反应. 根据 MacMillan 的催化策略, 将由我们设计合成的新型手性环状二胺与 Brønsted 酸相结合, 并应用于 Diels-Alder 反应, 取得了一些较满意的结果.

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

以 (1*R*, 2*R*)-1,2-二邻羟基苯基乙二胺为原料按照文献^[2]中的合成路线合成各种所需手性二胺 (图 1, 1a-1f). HClO_4 (70%) 和 HCl (36.5%) 为白银良友化学试剂有限公司生产. HBr (40%), $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ (98%) 和肉桂醛均为国药集团化学有限公司生产. 环戊二烯为 Fluka 试剂. 实验中使用的仪器为 BRUKER-DRX400M 核磁共振仪和 Agilent 1200 高效液相色谱仪.

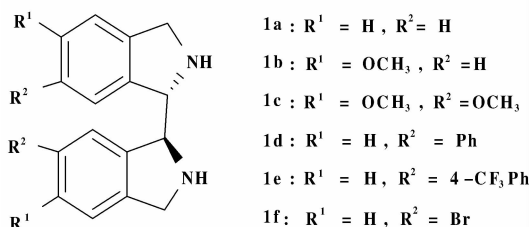


图 1 新型环状手性二胺

1.2 肉桂醛与环己二烯的 Diels-Alder 反应

在氩气气氛下, 将手性二胺 (10%) 和所选定的酸 (20%) 溶于甲醇和水 (19/1, 2 mL) 的混合溶剂中. 将新蒸馏的肉桂醛 (0.5 mmol) 加入到该溶液中, 并搅拌 1 ~ 3 min 后加入新处理的环戊二烯 (1.5 mmol), 在设定的反应温度下, 继续搅拌 12 ~ 36 h. 薄层色谱法检测肉桂醛反应完全后, 向反应体

收稿日期: 2010-10-23; 修回日期: 2010-12-30.

作者简介: 朱其明, 男, 生于 1974 年, 博士研究生.

* 通讯联系人: Tel: 0931-4968326, E-mail: hmhuang@licp.cas.cn.

系中加入 50 mL 乙醚稀释, 然后将有机相分别用水洗、饱和食盐水洗。蒸去溶剂, 将所得到的缩醛产物置于 5 mL 混合溶剂(TFA:H₂O:CHCl₃ = 1:2:2)中, 室温下, 搅拌反应 2 h。其后, 加入饱和的 NaHCO₃ 溶液中和, 用乙醚萃取, 有机相用无水 Na₂SO₄ 干燥, 蒸去溶剂后得到的粗产品用柱层析分离得到油状物 4。用 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 确定油状物 4 的结构: δ 1.54-1.57 (m, 1.4H), 1.60-1.63 (m, 0.6H), 2.58-2.60 (m, 0.7H), 2.97-2.99 (br s, 0.3H), 3.08-3.12 (m, 0.6H), 3.21-3.22 (br s, 1.4H), 3.33 (s, 0.3H), 3.71 (dd, *J*₁ = 4.8 Hz, *J*₂ = 8.4 Hz, 0.7H), 6.06 (dd, *J*₁ = 2.8 Hz, *J*₂ = 5.6 Hz, 0.7H), 6.16 (dd, *J*₁ = 3.2 Hz, *J*₂ = 5.6 Hz, 0.3H), 6.32 (dd, *J*₁ = 3.2 Hz, *J*₂ = 5.6 Hz, 0.7H), 6.41 (dd, *J*₁ = 3.2 Hz, *J*₂ = 5.6 Hz, 0.3H), 7.13-7.32 (m, 5H), 9.60 (d, *J* = 2.0 Hz, 0.3H), 9.92 (d, *J* = 2.0 Hz, 0.7H)。

1.3 产物分析

产物经 ¹H-NMR 确定后, 置于无水甲醇中用 NaBH₄ 还原成醇。还原后产物用高效液相色谱法分析进一步确定反应的对映体选择性及非对映体选择性。(分析条件为: Chiralcel OJ-H 柱, 流速: 1 mL/min, 洗脱剂: 正己烷: 异丙醇 = 85:15, 波长: 210 nm)。

2 结果与讨论

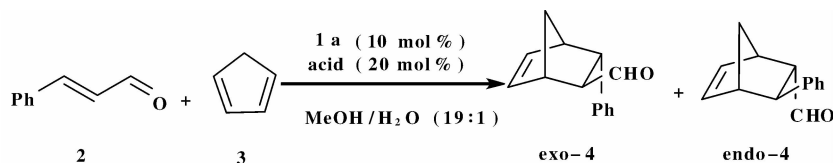
用肉桂醛与环戊二烯的环化加成反应来评价催化剂的活性和选择性。考察各种酸、反应温度、溶剂及手性二胺分子中不同取代基对反应活性和立体选择性的影响。

2.1 各种酸对反应的影响

首先考察各种酸助催化剂对反应的影响, 实验结果如表 1 所示。从表 1 中数据可以看出: 酸性的强弱对反应的影响非常大。当反应中加入酸性特强的浓度为 20% 的 HClO₄ 或者酸性不太强的三氟乙酸 (TFA) 时, 催化剂表现出中等的立体选择性和较低的反应活性 (Table 1, entry 1, yield: 26%; entry 2, yield: 47%)。而在强酸性的 TfOH (三氟甲磺酸)、HCl 和 HBr 体系中, 催化剂在保持中等的对映体选择性和非对映体选择性的同时, 其活性却有了明显的提高, 且在强酸性的 HCl 体系中反应的活性和立体选择性相对较好 (Table 1, entries 3, 4 and 5, 收率分别为: 76%, 92% 和 70%)。与强酸性的 HCl 体系相反, 当催化剂在 20% HI 体系中, 反应基本上不发生 (Table 1, entry 6)。从上述实验可以看出, 以 HCl 作为助催化剂时, 反应的结果相对较好。这可能是由于酸性太强或太弱不利于 Brønsted 酸、手性二胺与醛形成亚胺正离子活性中间体。下面我们选择 HCl 作为 Brønsted 酸用于其它反应条件的考察。

表 1 酸和温度对反应的影响^a

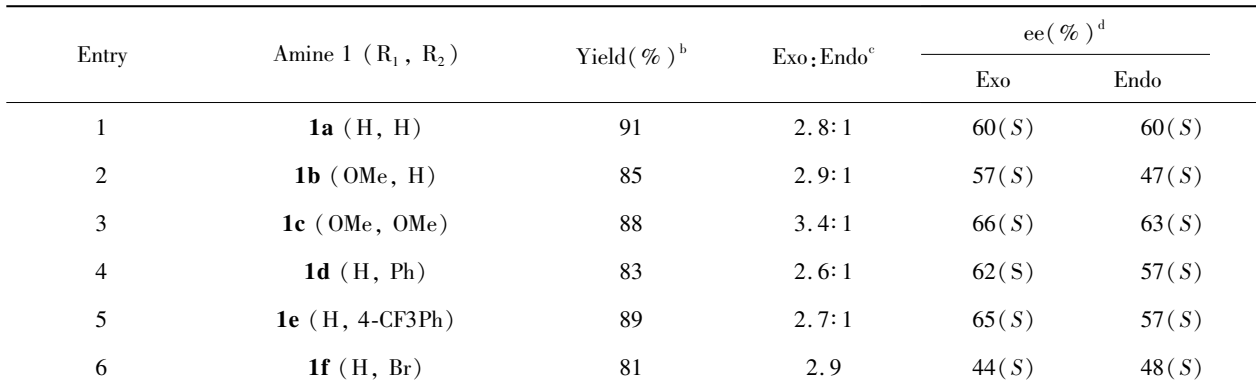
Table 1. The effect of different acids and temperature^a



Entry	Acid	T (°C)	Time (h)	Yield (%) ^b	Exo: Endo ^c	ee (%) ^d	
						Exo	Endo
1	HClO ₄	0	36	26	1.7:1	59(S)	69(S)
2	TFA	0	36	47	3:1	70(S)	60(S)
3	TfOH	0	36	76	3.3:1	62(S)	61(S)
4	HCl	0	36	92	2.8:1	64(S)	55(S)
5	HBr	0	36	70	2.9:1	61(S)	62(S)
6	HI	0	36	—	—	—	—
7	HCl	25	12	91	2.8:1	60(S)	60(S)

^a Unless otherwise shown, the reaction was conducted with 10 % of catalyst (1a), 20 % of acid, 0.5 mol of 2, and 1.5 mol of 3 at rt in the methanol/H₂O (2 mL, 19:1). ^b Isolated yield of a mixture of exo-4 and endo-4. ^c Determined by ¹H NMR. ^d The ee was determined by chiral HPLC. ^e Absolute configuration, see reference 4a.

的电子特性,同时手性催化剂的空间立体结构也发生了改变.

Table 3 The effect of substitutes on the chiral diamines^a

3 结 论

[2] Zhu Qiming (朱其明), Huang Hanmin (黄汉民), Shi Dengjian (史登健), *et al. Org. Lett.* [J], 2009, **11**: 4 536 – 4 539

[3] (a) Oppolzer W. *Angew. Chem. Int. Ed.* [J], 1984, **23**: 876 – 889
(b) Kagan H, Riant O. *Chem. Rev.* [J], 1992, **92**: 1 007 – 1 019
(c) Corey E J, *Angew. Chem., Int. Ed.* [J], 2002, **41**: 1 650 – 1 667
(d) Melchiorre P, Marigo M, Carlone A, *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* [J], 2008, **47**: 6 138 – 6 171

[4] (a) Ahrendt K A, Borths C J, MacMillan D W C. *J. Am. Chem. Soc.* [J], 2000, **122**: 4 243 – 4 244
(b) Northrup A B, MacMillan D W C. *J. Am. Chem. Soc.* [J], 2002, **124**: 2 458 – 2 460
(c) Cavill J L, Peters J E, Tomkinson N C O. *Chem. Commun.* [J], 2003: 728 – 729
(d) Wilson R M, Jen W S, MacMillan D W C. *J. Am. Chem. Soc.* [J], 2005, **127**: 11 616 – 11 617
(e) Hayashi Y, Samanta S, Gotoh H, *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* [J], 2008, **47**: 6 634 – 6 637

参考文献:

- [1] (a) Lucet D, Le Gall T, Mioskowski C. *Angew. Chem., Int. Ed.* [J], 1998, **37**: 2 580 – 2 627
- (b) Bennani Y L, Hanessian S. *Chem. Rev.* [J], 1997, **97**: 3 161 – 3 195
- (c) Fache F, Schulz E, Tommasino L, Lemaire M. *Chem. Rev.* [J], 2000, **100**: 2 159 – 2 231
- (d) Douthwaite R E. *Coord. Chem. Rev.* [J], 2007, **251**: 702 – 717
- (e) Kizirian J C. *Chem. Rev.* [J], 2008, **108**: 140 – 205

Application of the Novel Chiral Diamines in Diels-Alder Reaction

ZHU Qi-ming^{1,2}, HUANG Han-min^{1*}, XIA Chun-gu¹

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

2. *Graduate School of the Chinese Academy of Sciences, Beijing 100039, China*)

Abstract: A series of chiral diamines with novel rigid structure have been successfully applied in the Diels-Alder reaction. The effect of reaction conditions such as Brønsted acid, temperature, solvent and different substitutes on the diamines was also extensively investigated. The results showed that the Diels-Alder reaction processed smoothly with high yield and moderate enantiomeric excess under the optimized reaction conditions.

Key words: chiral diamine; brønsted acid; diels-Alder reaction; asymmetric catalysis