第16卷 无锡轻工大学学报 Vol. 16
第3期 JOURNAL OF WUXI UNIVERSITY OF LIGHT INDUSTRY 1997 No. 3

手性氨基醇用于苯乙酮的不对称还原研究

刘 湘 李纪国 张 正

(无锡轻工大学化学工程系, 无锡214036) (南京大学化学系, 南京210093)

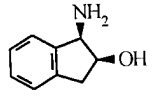
摘要 合成了(1R, 2S)-1-二 基氨基-1, 2-二氢-2-茚醇及其对映体, 首次将此类手性氨基醇用于苯乙酮的不对称还原反应研究, 用温和的还原剂KBH_4, 得到的还原产物1-苯基乙醇其最佳对映体过量值达81%. 同时还调查了反应时间对转化率和对映体过量值的影响, 确定70 h 为最合适的反应时间。

关键词 不对称还原; 手性氨基醇; 苯乙酮; 硼氢化钾

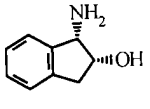
中图分类号 O621.34

0 前 言

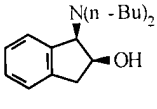
光学活性醇在药物、农药、香料等精细化工方面的应用十分广泛, 近十多年来, 对其各种合成方法的研究日益增多。前手性酮的不对称还原作为制备光学活性醇的方法之一也得到了广泛的探索[1], 在这些还原反应中, 大都利用还原剂如 BH_3和 $LiAlH_4$等与各种手性助剂[2~4]进行反应, 但此类试剂对空气及水分的敏感性[5]限制了它们的工业应用。为寻求合适的反应条件, 作者将用温和的还原剂 KBH_4及手性氨基醇(图1中1a, 1b, 2a, 2b), 在无需隔离空气及水份的条件下, 进行苯乙酮的不对称还原研究; 同时探讨反应时间对苯乙酮转化率及产物对映体过量(enantiomeric excess, 下文简写为 ee)值的影响。



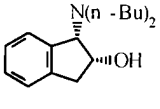
(1R,2S)-1-氨基-1,2-二氢-2-茚醇
1a



(1S,2R)-1-氨基-1,2-二氢-2-茚醇
1b



(1R,2S)-1-二丁基氨基-1,2-二氢-2-茚醇
2a



(1S,2R)-1-二丁基氨基-1,2-二氢-2-茚醇
2b

图1 手性氨基醇结构式

收稿日期: 1996-10-08
第一作者: 刘湘, 男, 1964年5月出生, 工学硕士, 讲师

© 1994-2010 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://

1 实 验

1.1 仪器和试剂

元素分析由 Perkin-Elmer 240C 型元素分析仪测定, 红外光谱由 NICOLET 5DX-FT 红外光谱仪测定, ^{1}H-核磁共振由 XL-200型核磁共振仪测定, 气相色谱由上海分析仪器厂 103 型气相色谱仪测定, 旋光度由日本 ATAGO 公司的POLAX 型旋光仪测定。

手性氨基醇1a 和2a 为美国 Seprecor 公司产品, 旋光度分别为$[\alpha]_D^{25}$= + 61 (C= 1.0, MeOH) 和$[\alpha]_D^{25}$= -61 (C= 1.0, MeOH), 熔点都为115～117℃. 2a 和2b 由下面1.2法合成。KBH_4为意大利进口分装试剂, 余为国产 A.R. 或C.P. 试剂。

1.2 手性氨基醇**2a** 和**2b** 的制备

(1R, 2S)-1-二丁基氨基-1, 2-二氢-2-茚醇(2a) 的制备: 1a(2.98g, 20mmol) 和碳酸钠(4.24g, 40mmol) 溶于乙醇(20ml) 中, 加1-碘丁烷(5.0ml, 40mmol) 于上述悬浮液中, 将此反应混合物加热回流12h, 然后冷至室温, 减压浓缩得残留物, 残留物经柱层析(氯仿/ 石油醚= 1∶3) 后得到油状物2a(2.12g, 41%), $[\alpha]_{25}^{D}$= + 51(C= 1.0, $CHCl_3$). $C_{17}H_{27}NO$, 实测值: C, 78.20; H, 10.20; N, 5.25, 计算值: c, 78.11; H, 10.41; N, 5.36. IR: 3300, 2925. ^{1}H-NMR: 0.9(6H, t, J7.3), 1.3(4H, m), 1.5(4H, m), 2.3(2H, dt, J13.7, 8.2), 2.5(2H, dt, J13.7, 8.0), 2.74(1H, dd, J16.5, 7.1), 3.27(1H, dd, J16.5, 7.8), 4.28(1H, d, J8.0), 4.4～4.35(1H, m), 4.8(1H, OH), 7.2～7.3(4H, m). (1S, 2R)-1-二丁基氨基-1, 2-二氢-2-茚醇(2b) 的制备: 与2a 的制备方法同, $[\alpha]_D^{25}$= -51(C= 1.0, $CHCl_3$).

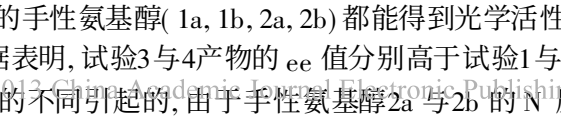
1.3 苯乙酮的一般还原方法

(1S, 2R)-1-二丁基氨基-1, 2-二氢-2-茚醇(1.49g, 10mmol) 和硼氢化钾(0.405g, 7.5mmol) 加至乙醇(20ml) 中, 0℃搅拌30min, 然后把刚蒸过的苯乙酮(1.20g, 10mmol) 溶于95 %乙醇(10ml) 溶液, 在2h 内缓慢滴加到上述混合液中, 维持0℃至反应结束(TLC 与 GC 监测, 约70h), 用1% HCl 溶液淬灭反应, 并在此混合液中滴加1mol/L HCl 溶液至 pH= 4, 然后用乙醚(90ml 分3次) 萃取, 合并醚液用无水硫酸钠干燥, 过滤后减压蒸去溶剂得粗产品, 粗产品用硅胶柱层析(乙醚/ 环已烷= 1∶8洗脱) 得纯产品1.04g, 测$[\alpha]_D^{25}$= + 30.5(C= 7.10, 环戊烷), 与文献值[5]{$[\alpha]_D^{22}$= + 43.1(C= 7.19, 环戊烷), R-(+) 1-苯基乙醇}比较, 产物 ee 值为71%, 构型为 R 型。

2 结果和讨论

2.1 不同的手性氨基醇作手性助剂时对苯乙酮不对称还原的影响

作者用还原剂硼氢化钾(KBH_4) 进行苯乙酮的不对称还原反应, 不需隔绝空气和水分, 反应式如下:



用不同的手性氨基醇(1a, 1b, 2a, 2b) 都能得到光学活性的1-苯基乙醇, 其结果见表1.

表1数据表明, 试验3与4产物的 ee 值分别高于试验1与2产物的 ee 值。这种差异主要由手性氨基醇的不同引起的, 由于手性氨基醇2a 与2b 的N 原子上连上了烷基, 立体障碍大

© 1994-2013 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://

了, 增加了反应过程的立体控制作用, 使某一对映体产物的量增多, 即产物 ee 值升高。另使用构型相反的手性助剂1a 与2b 或2a 与2b 可得到构型相反的产物。

2. 2　反应时间对苯乙酮转化率及**1**–苯基乙醇 **ee** 值的影响

反应时间的长短不仅对苯乙酮的转化率有影响, 而且对1–苯基乙醇的ee 值也有影响。为寻找最合适的反应时间, 我们进行了5组试验, 反应时间从35～120h 不等, 结果见表2.

表**1**　用不同手性氨基醇时苯乙酮的不对称还原结果

试验号	手性氨基醇	分离产率*(%)	ee**(%)	构型
1	1_a	85	71	S
2	1_b	83	71	R
3	2a	84	81	S
4	2b	81	80	R

注: *　经柱层析后的产率, 转化率> 95%(基于 GC 分析)

**　根据产物1–苯基乙醇的最大旋光度 $[\alpha]_D^{25}$= + 43.1(c= 7.19 环戊烷)[5] 计算而得

表2表明转化率随时间增加而增加, 但增加的幅度逐渐减小, 而 ee 值随时间增加却有一定的减少, 因此转化率与 ee 值随时间的变化趋势相反。转化率与 ee 值的关系见图2, 图2中曲线有个转折点, 在此点前 ee 值随转化率的增加下降幅度较小, 此点以后则下降幅度增大, 由于此转折点对应的转化率已达95%, ee 值又未下降很多, 因此, 此点对应的反应时间70h 为最合适的反应时间。

表**2**　转化率及 **ee** 值随时间的变化情况*

试验号	反应时间/h	转化率(%)**	ee(%)***
1	35	60	85
2	60	88	83
3	70	95	81
4	80	96	76
5	120	98	73

注: *　手性氨基醇为2a

**　转化率通过 GC 分析测定

***　根据产物1–苯基乙醇的最大旋光度 $[\alpha]_D^{25}$= + 43.1(c= 7.19 环戊烷)[5] 计算而得

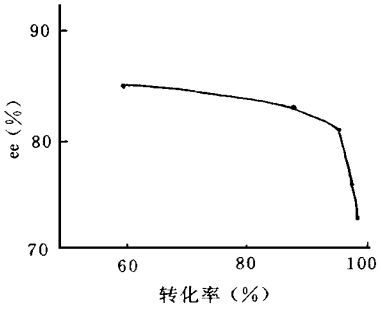


图**2**　转化率与 **ee** 值关系

3　结　　论

本反应使用温和的还原剂硼氢化钾, 四种手性氨基醇——(1R, 2S) –1–氨基–1, 2–二氢–2–茚醇和它的对映体, (1R, 2S) –1–二丁基氨基–1, 2–二氢–2–茚醇和它的对映体——作手性助剂, 进行苯乙酮的不对称还原, 得到的光学活性1–苯基乙醇最高 ee 值达81%, 操作简单, 不需无水无氧条件。产物的 ee 值和反应物的转化率均与反应时间有关, 变化趋势正好相反, 前者随时间增加而降低, 后者则升高, 得出最合适的反应时间为70h. 另外, ee 值还与手性氨基醇的结构有关, N 上连有取代基的(1R, 2S) –1–二丁基氨基–1, 2–二氢–2–茚醇及其对映体有利于反应过程的立体控制, 其诱导的还原产物 ee 值较高。

© 1994-2013 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://

参 考 文 献

1 For reviews: a). Wills M. Chem Soc Rev, 1995, 177. b). Wills M, Strudley, J R. Chem & Ind. 1994, 552. c). Singh V K. Synthesis, 1992, 605

2 Corey E J, Bakshi R K, Shibata S. J Am Chem Soc 1987, 109: 5551

3 Yaping H, Gao Y, Nie X, et al. Tetrahedron Lett. 1994, 35: 6631

4 黄世文, 单自兴, 段标等. 有机化学, 1995, 15: 550

5 Mathre D J, Thompso A S, et al. J Org Chem., 1993, 58: 2880

Study on the Asymmetric Reduction of Acetophenone in the Presence of Chiral Amino Alcohols

Liu Xiang

(Department of Chemical Engineering, Wuxi University of Light Industry, Wuxi 214036)

Li Jiguo Zhang Zheng

(Department of Chemisty, Nanjing Univresity, Nanjing 214093)

Abstract (1R, 2S)-1-Dibutylamino-2-indanol and its enantiomer were synthesized. These chiral amino alcohols were first applied to the asymmetric reduction of acetophenone. Using mild reductant KBH_4, optically active 1-phenylethanol was obtained with enantiomeric excesses up to 81%. The effect of reaction time on conversion and enantiomeric excesses was also investigated and 70 hours was found to be the most suitable reaction time.

Key-words asymmetric reduction; chiral amino-alcohol; acetophenone; potassium borohydride

(责任编辑: 陈 娇)

© 1994-2013 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://