

奎宁与钴(II) 手性络合物用于前手性酮的不对称催化还原

刘 湘*

(无锡轻工大学化工系 无锡 214036)

李纪国 张 正

(南京大学化学系 南京)

关键词 手性络合物, 不对称还原, 前手性芳香酮

前手性酮的不对称催化还原作为光学活性醇的制备方法得到了广泛的研究^[1,2], 在这些还原反应中大都利用还原剂 BH_3 、 LiAlH_4 等与各种手性配体形成络合物进行反应, 尽管效果较好, 但此类手性试剂对空气及水份十分敏感^[3], 需要较苛刻的反应条件. 此外, 除了催化氢化外, 手性过渡金属络合物用于催化不对称还原的报道极少, 我们在普通还原剂存在下, 利用手性生物碱与过渡金属的络合物来催化还原苯乙酮^[4], 由于使用的手性配体为天然易得的金鸡纳生物碱类, 各自有近似对映体的立体异构体, 这样根据所需要的旋光方向可选择适用的手性生物碱. 另外, 由于使用的手性络合物为 *in situ* 制备, 易于操作, 且还原剂为温和的 KBH_4 , 反应条件易控制. 本文将此类手性络合物催化剂用于芳香性前手性酮系列化合物的研究, 并探讨了还原剂强度与用量, 反应温度和时间等因素对反应的影响.

仪器为上海分析仪器厂 103 型色谱仪, ATAGO 公司 POLAX 型旋光仪.

0. 324 g 奎宁(1 mmol) 和 0. 119 g $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0. 5 mmol) 的 95% 乙醇(20 mL) 溶液在室温下搅拌 5 h, 冷至 0 °C, 加入 0. 405 g 硼氢化钾(7. 5 mmol) 搅拌 10 min, 把刚蒸过的 1. 20 g 苯乙酮(10 mmol) 溶于 95% 乙醇(10 mL) 溶液, 在 2 h 内缓慢滴加到上述混合液中, 维持 0 °C 至反应结束(TLC 与 GC 监测, 约 70 h), 用 1% HCl 溶液淬灭反应, 并在此混合液中滴加 1 mol/L HCl 溶液至 pH= 4, 然后用乙醚(30 mL $\times$ 3) 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, 再用硅胶柱层析(乙醚/ 环己烷= 1 : 9 洗脱) 得纯产品 1. 03 g, 测 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +22. 4$ ($c = 7. 10$, 环戊烷), 文献值^[5] { $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +43. 1$ ($c = 7. 19$, 环戊烷), R- (+) -1-苯基乙醇} 比较, 产物 *ee* (enantiomeric excess) 值为 52%, 构型为 R 型.

LiAlH_4 为还原剂, 在干燥的氮气氛下进行反应, 溶剂为 THF, 苯乙酮及 THF 经脱水处理. 反应温度及时间根据需要而改变.

结果与讨论

前手性酮的不对称催化还原 选择 6 种有代表性的芳香酮($p\text{-R}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{COR}_1$), 用 10% (mol) (-) -奎宁与 5% (mol) CoCl_2 的手性络合物作催化剂, 结果列于表 1. 从表中数据可知, 不同的芳香酮其产物仲醇的分离产率变化不大, 而 *ee* 值有变化且与原芳酮的结构有关, 苯环上连有供电子基团的芳酮(样品 3 与 4) 与连有吸电子基团的芳酮(样品 5) 比较, 前者产物的 *ee* 值比后者产物的 *ee* 值高, 而且 *ee* 值高低与基团的供或吸电子能力强弱也有关, 例如甲氧基的供电子能力大于甲基, 产物的 *ee* 值也高. 这种影响主要与酮羰基上氧的电荷密度有关^[8], 氧上电荷密度越高与手性络合物催化剂中钴(II) 配位形成过渡态时越容易, 使 KBH_4 进攻时有较高的选择性而导致产物有较高的 *ee* 值. 因此, 前手性酮带有如供电子基这种有利于羰基氧上电荷密度提高的因素, 则产物 *ee* 值就高, 反之则低. 另一方面 R_1 与 R_2 体积大也影响产物的 *ee*

值, 因为手性配体(-) - 奎宁本身的结构较大, 而 R₁ 与 R₂ 的体积大则阻碍羰基氧与 Co(II) 的配位, 这种影响最终导致产物的 ee 值略有下降. 故苯丙酮比苯乙酮还原产物的 ee 值略低, α- 溴苯乙酮既带有吸收电子基, 比苯乙酮的体积也略大, 故其产物的 ee 下降得较多.

表 1 前手性酮的催化不对称还原结果

样品	R ₁	R ₂	分离产率/ %	ee ^a / %	构型
1	CH ₃	H	86	52	R
2	CH ₃ CH ₂	H	87	49	R
3	CH ₃	CH ₃	87	52	R
4	CH ₃	CH ₃ O	83	56	R
5	CH ₃	Br	84	46	R
6	BrCH ₂	H	82	44	S

- a. 基于产物仲醇的最大旋光度(下同):
- (R) -1- 苯基乙醇的[α]_D²⁵ = + 43. 1(c = 7. 19, 环戊烷)^[5];
- (R) -1- 苯基丙醇的[α]_D²⁰ = + 45. 6(c = 5. 15, CHCl₃)^[6];
- (R) -1- 对甲基乙醇的[α]_D²⁵ = + 43. 8(c = 0. 914, MeOH)^[3];
- (R) -1- 对甲氧基苯乙醇的[α]_D²⁵ = + 41. 0(c = 1. 609, MeOH)^[3];
- (R) -1- 对溴苯基乙醇的[α]_D²⁵ = + 32. 9(c = 1. 392, MeOH)^[3];
- (S) -α- 溴苯基乙醇的[α]_D²⁵ = + 39. 0(c = 8. 0, CHCl₃)^[7].

还原剂还原能力强弱及用量对反应的影响 表 2 数据表明, 还原剂还原能力强, 尽管可缩短反应时间并提高转化率, 但对分离产率没有大的影响, 却对产物的 ee 值影响很大. 一般来说, 金属离子由于形成络合物可使其还原电位降低, 而难于被还原, 但由于 LiAlH₄ 的还原能力强, 容易把络合物中 Co(II) 还原为 Co(0), 破坏了手性络合物, 使过渡态无合适的手性环境, 促使产物的 ee 值大幅度下降(样品 5~8), 而 KBH₄ 还原能力弱, 对产物 ee 值影响较小(样品 1~4). 另一方面, 还原剂的用量对反应也有影响, 一般还原剂需过量, 但过量较多则 ee 值反而略下降(样品 1), 量少(样品 4) 则产率下降. 综合考虑产物的分离产率与 ee 值, 最佳的 KBH₄ 用量为苯乙酮用量的 75% (mol), 即硼氢化钾中氢与苯乙酮的当量比为 3 : 1. 而用 LiAlH₄ 则产物的 ee 值太低, 不适合我们所研究的反应.

表 2 还原剂用量及种类对反应的影响^a

样品	还原剂(% mol)	反应时间/h	转化率/ %	分离产率/ %	%ee
1	KBH ₄ (100)	72	97	87	48
2	KBH ₄ (75)	72	95	86	52
3	KBH ₄ (50)	72	77	68	52
4	KBH ₄ (25)	72	50	44	51
5	LiAlH ₄ (100)	36	98	80	10
6	LiAlH ₄ (75)	36	95	86	13
7	LiAlH ₄ (50)	36	90	82	18
8	LiAlH ₄ (25)	36	80	71	17

a. 底物为苯乙酮, 催化剂为(-) - 奎宁(10% mol) 与 CoCl₂(5% mol) 的手性络合物, 温度 0 °C, 溶剂分别为 95% EtOH (KBH₄ 用) 与 THF (LiAlH₄ 用), 由于 KBH₄ 在 THF 中还原能力极差, 而 LiAlH₄ 在 EtOH 中又不能使用, 故选用两种不同的溶剂, 而这种溶剂极性差异对反应的影响本文未加考虑. 产物构型都为 R 型.

反应温度与时间变化对反应的影响 反应温度与时间变化对反应的影响, 结果列于表 3.

从表中数据可知, 反应温度越高, 转化率达到 95% 所需的时间越短, 而 ee 值随着温度的升高却很快下降直至 0. 这可能由于温度越高能量越高, 一方面手性络合物与酮形成的过渡态越不稳定, 还原过程手性环境变差, 使产物的 ee 值下降; 另一方面, 由于温度高, KBH₄ 与酮不经

过手性过渡态而直接反应生成消旋产物的速度加快, 总结果使 *ee* 值下降. 表中样品 4~9 数据表明, 温度不变时, 反应时间对转化率与分离产率的影响较大, 时间短, 则转化率与分离产率都低(样品 4, 5), 越接近反应终点转化率与产率的提高越困难. 而样品 4~9 的数据却表明反应时间对 *ee* 值的影响较小, 随着时间增加略有下降, 因此反应时间也并非越长越好. 综合考虑分离产率与 *ee* 值, 0 °C、70 h 为较合适的反应温度与反应时间.

表 3 不同的反应温度与时间对反应的影响*(产物构型为 **R** 型)

样品	温度/ °C	反应时间/h	转化率/ %	分离产率/ %	% <i>ee</i>
1	50	1	> 95	73	0
2	25	18	> 95	87	15
3	10	48	> 95	87	38
4	0	40	65	57	54
5	0	60	88	79	53
6	0	70	> 95	86	52
7	0	72	> 95	86	52
8	0	80	> 95	87	52
9	0	100	> 95	87	50
10	- 10	120	> 95	84	58

参 考 文 献

1 Wills M. *Chem Soc Rev*, 1995: 177

2 Singh V K. *Synthesis*, 1992: 605

3 Mathre D J, Thompson A S, Douglas A W *et al.* *J Org Chem*, 1993; **58**: 2880

4 刘湘, 李纪国, 张正. 分子催化, 待发表

5 Yamaguchi S, Mosher H S. *J Org Chem*, 1973; **38**: 1870

6 Pickard R H, Kenyon J. *J Chem Soc*, 1914; **105**: 1115

7 Imuta M, Kawai K, Ziffer H. *J Org Chem*, 1980; **45**: 3352

8 Vries E F J, Brussee J, Kruse C G *et al.* *Tetrahedron: Asymmetry*, 1994; **5**: 377

Catalytic Asymmetric Reduction of Prochiral Ketones
in the Presence of Chiral Quinine-Co(II) Complex

Liu Xiang*

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

Li Jiguo, Zhang Zheng

(Department of Chemistry, Nanjing University, Nanjing)

Abstract A chiral complex, *in situ* prepared from (-) -quinine and CoCl₂ was used as catalyst for asymmetric reduction of aromatic prochiral ketones: *p* -R₂C₆H₄COR₁ (R₁, R₂ shown in Tab. 1) and some products with moderate enantiomeric excesses were obtained. Effects of KBH₄ and LiAlH₄ as reductant and reaction temperature and time on the reaction were investigated.

Keywords chiral complex, asymmetric reduction, aromatic prochiral ketone