

由 (*S*)-和 (*R*)-天冬氨酸合成 (*R*)-和 (*S*)- (2-苄氧乙基)环氧乙烷的改良方法

张合胜^{a, b} William Kitching^b

(^a 湖北大学化学与材料科学学院 武汉 430062 ^b 澳大利亚昆士兰大学化学系, 布里斯班 4072, 澳大利亚)

关键词 苄氧乙基环氧乙烷, 天冬氨酸, 不对称合成

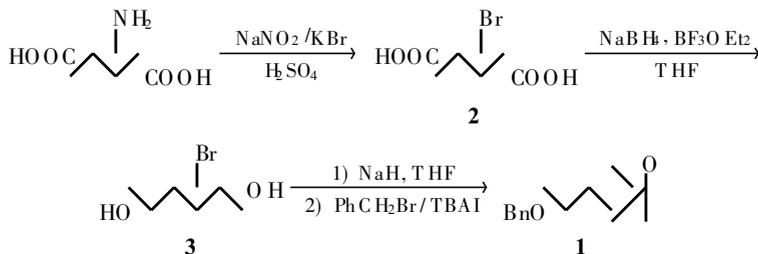
中图分类号: O621

文献标识码: A

文章编号: 1000-0518(2002)03-0304-03

(*R*)-(2-苄氧乙基)环氧乙烷 (**1**) 是许多重要的生物活性化合物制备的中间体或起始原料, 如用于 milbemycin^[1], (*R*)-和 (*S*)-Lipoic acid^[2] 以及 (*R*)-和 (*S*)-腺苷基-1, 8-二氨基-一硫代辛烷的合成^[3]. 最近该手性环氧化合物被用来合成高效抗癌化合物 Spongistatin^[4].

但至今仍缺乏高化学产率和高光学纯的制备方法. Rapoport 等^[5] 报道了制备 (*R*)-(2-苄氧乙基)环氧乙烷的新方法, 他们从 (*S*)-天冬氨酸开始, 经过溴化氢取代, 硼烷还原和环氧化成酯等步骤合成了目标化合物. 这一方法与其它方法相比, 具有步骤少, 条件温和, 化学产率和光学纯度均高的优点. 但是当我们重复文献方法尝试将溴代丁二酸用硼烷还原为溴代丁二醇时, 用市售的硼烷-四氢呋喃溶液一直未能达到还原目的. 后来将新蒸的三氟化硼-乙醚溶液慢慢滴进硼氢化钠的四氢呋喃溶液制得硼烷, 这样得到的硼烷-四氢呋喃溶液活性很高, 很顺利地将溴代丁二酸 **2** 还原为溴代丁二醇 **3**. 经过改良的 Rapoport 方法合成路线如下:



合成的总产率为 58%, 手性 GC 表明光学纯度大于 99%.

用同样的方法还从 (*R*)-天冬氨酸出发合成了 **1** 的 (*S*)-型对映异构体.

仪器和试剂: ¹H NMR 和 ¹³C NMR 谱由 Bruker AC-200 型核磁共振仪 (瑞士) 测定, CDCl₃ 为溶剂, TMS 为内标, IR 由 Perkin Elmer 397 仪 (美国 PE 公司) 测定, GC/MS 由 HP5890 型仪 (美国 HP 公司) 测定, 熔点由瑞士 Bi-chi 溶点仪测定, 旋光度由 Perkin Elmer 241 仪 (美国 PE 公司) 测定. (*S*)-和 (*R*)-天冬氨酸系 Aldrich 公司产品.

(*S*)-溴代丁二酸 (**2**): 参照文献 [5] 的方法, 在反应瓶中加入 8.5 g (*S*)-天冬氨酸 (64 mmol) 和 35 g 溴化钾 (294 mmol), 再滴加 165 mL 硫酸 (2.5 mol/L), 将混合物搅拌至溴化钾全部溶解, 得到的溶液冷至 -5°C, 滴加 8 g 亚硝酸钠 (116 mmol) 于 17 mL 水中的溶液, 生成的混合物于 -5°C 继续搅拌 2 h, 待反应混合物升至室温后, 用乙酸乙酯萃取, 萃取液依次用 1% 硫代硫酸钠溶液、食盐水洗, 以无水硫酸镁干燥, 减压蒸去溶剂后, 得到白色粉状固体 **2**, 10.35 g, 产率 82%. mp 172~176°C (文献值^[5] 178~180°C).

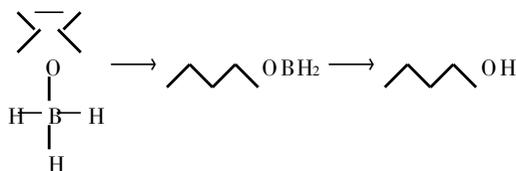
(S)-2-溴-1,4-丁二醇 (3): 在 0°C 和 N₂ 气保护下,将 7 mL 三氯化硼乙醚络合物(重蒸过, 5 mmol) 逐滴加入到 1.5 g 硼氢化钠 (39 mmol) 于 15 mL 无水四氢呋喃的溶液中,滴加完毕后,反应混合物在室温下继续搅拌 5 min,然后在 0°C 下,逐滴加入 1.2 g (S) 溴代丁二酸 (7 mmol) 于 15 mL 四氢呋喃的溶液,反应混合物在室温下继续搅拌 3 h,然后滴加 30 mL 甲醇,生成的乳浊液回流 1 h,减压蒸去溶剂,残留物用乙醚洗 (30 mL × 5),减压浓缩得淡黄色油状物 3, 1.02 g. ¹H NMR, W 1.94 (m, 1H), 2.21~2.20 (m, 1H), 3.67~3.81 (m, 4H), 4.16~4.22 (m, 1H), 4.82 (brs, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃), W 39.0, 54.7, 60.5, 67.9, 波谱数据与报道值一致^[5], 3 已足够纯,直接用于下面的反应.

(R)-(2-苄氧乙基)环氧乙烷 (1): 按文献 [5] 的方法制备. 在 N₂ 气保护下,在反应瓶中加入 20 g 氢氧化钠 (50% 矿物悬浮液, 1.67 mmol) 和 250 mL 四氢呋喃,生成的悬浮液冷至 -10°C,加入 19 g (S) 溴-1,4-丁二醇 (113 mmol) 于 30 mL 四氢呋喃的溶液,反应混合物在 -10°C 搅拌 25 min 后,加入 5 g 碘化四丁铵 (TBAI) (14 mmol) 和 17 mL 苄基溴 (143 mmol),反应混合物在 -5°C 继续搅拌 5 min 后,在室温下继续搅拌 1 h,然后滴加饱和氯化铵溶液. 反应混合物用乙酸乙酯 (150 mL × 3) 萃取,萃取液依次用 1% 硫代硫酸钠溶液和食盐水洗,用无水硫酸镁干燥,减压蒸去溶剂后残留物用硅胶柱层析得 (R)-(2-苄氧乙基)环氧乙烷 1, 12.2 g, 产率 71% (以溴代丁二酸计),为无色油状液体. $[\alpha]_D^{25} = +16.3^\circ$ (c = 2.77, CHCl₃) [文献值^[5] $[\alpha]_D = +16.9^\circ$ (c = 2.51, CHCl₃)]. ¹H NMR, W 1.68~1.99 (m, 1H), 2.49~2.53 (dd, 1H, J = 5.0, 2.7 Hz), 2.75~2.79 (t, 1H, J = 4.5 Hz), 3.01~3.10 (m, 2H), 3.58~3.64 (t, 2H, J = 5.9 Hz), 4.52 (s, 2H), 7.28~7.34 (m, 5H); ¹³C NMR, W 32.9, 47.1, 50.1, 67.0, 73.1, 127.6, 127.8, 128.4, 138.2; GC/MS, m/z: 178 (M⁺, 1), 177 (5), 91 (100), 79 (17). 波谱数据与文献报道值一致^[5].

(S)-(2-苄氧乙基)环氧乙烷按上述方法由 (R) 天冬氨酸出发制备. $[\alpha]_D^{20} = -16.7^\circ$ (c = 3.26, CHCl₃) [文献值^[6] $[\alpha]_D^{23} = -15.6^\circ$].

结果与讨论

硼烷可以将羧酸还原为醇. 但发现在长期放置的市售硼烷-四氢呋喃溶液中有丁醇存在, 这表明很可能发生了下面的分解反应:



而采用三氯化硼-乙醚化物与硼氢化钠在无水四氢呋喃中反应,新制得的硼烷溶液发生副反应的可能性大为降低,因而具有很高的反应活性. 另外对硼烷还原反应产物的后处理和分离也做了较大改进. 即加入甲醇回流,再蒸去甲醇和四氢呋喃,然后用乙醚提取溴代丁二醇,这样就避免了原方法中因加入水而引起的溴代丁二醇的流失(因为溴代丁二醇极易溶于水). 经过这些改进,由天冬氨酸可以更方便、更有效地制备 (2-苄氧乙基)环氧乙烷.

参 考 文 献

- 1 Street S D A, Yeates C, Kocinski P, et al. *J Chem Soc Chem Commun* [J], 1985 1 386
- 2 Brookes M H, Golding B T, Hudson A T. *J Chem Soc Perkin Trans 1* [J], 1988 9
- 3 Liu C, Coward J K. *J Med Chem* [J], 1991, 34 2 094
- 4 (a) Guo J, Duffy K J, Stevens K L, et al. *Angew Chem Int Ed Engl* [J], 1998, 37: 187
(b) Hayward M M, Roth R M, Duffy K J, et al. *Angew Chem Int Ed Engl* [J], 1998, 37 190
- 5 Frick J A, Klassen J B, Bathe, et al. *Synthesis* [J], 1992, (7): 621
- 6 Jakob B, Voss G, Gerlach H. *Tetrahedron Asym* [J], 1996, 7 3 255

A Modified Synthesis of (*R*)- and (*S*)-(2-Benzyloxyethyl) oxirane from (*S*)- and (*R*)-Aspartic Acid

ZHANG He-Sheng^{* a,b}, William Kitching^b

^aFaculty of Chemical and Material Science, Hubei University, Wuhan 430062;

^bDepartment of Chemistry, The University of Queensland, Brisbane, Qld 4072, Australia)

Abstract (*R*)- and (*S*)-(2-benzyloxyethyl) oxirane **1** were prepared from (*S*)- and (*R*)-aspartic acid by modification of the procedure described by Rapoport. Aspartic acid was converted into bromosuccinic acid **2** by treatment with sodium nitrite/potassium bromide/sulfuric acid, the diacid **2** was then reduced with freshly prepared boron trifluoride ethyl ether complex to bromodiol **3**, which was further treated with sodium hydride and benzylbromide/TBAI (tetrabutylammonium iodide) to afford (2-benzyloxyethyl) oxirane. This procedure has shown the good yield, mild condition and excellent enantiomeric purity of the product.

Keywords (benzyloxyethyl) oxirane, aspartic acid, asymmetric synthesis

启 事

本刊面向科研院所、大专院校和工矿企业,发行面已覆盖全国包括港澳台地区,并一直由中国国际图书贸易总公司向国外发行。在本刊刊登广告极有利于拓宽其产品的销售面。同时可以通过本刊代为厂家向用户单位在改进产品质量或开发新产品起咨询作用。

本刊自 1983 年创刊以来,其文章即为国内外权威文摘刊物(如美国的 C. A.、俄罗斯的 PЖ、瑞士的 E. A. 等)逐期摘引,有其广泛的影响。刊发广告,有利于提高其产品及其厂家的知名度,进一步开拓市场,扩大销售量。

欢迎来函来电,商定广告事宜。

《应用化学》编辑部

地址:长春市人民大街 159 号,邮编 130022

联系电话:(0431) 5262016, 5262330

E-mail yyhx@ciac.jl.cn