

CBS 催化硼烷胺配合物不对称还原法 制备 (S)-3-氯-1-苯基-1-丙醇

白 灵 肖 鸽 卓广澜*

(浙江理工大学化学系 杭州 310018)

摘 要 分别以 *R*- α , α -二苯基脯氨酸、(1*R*,2*S*)-2-氨基-1,2-二苯基乙醇和(1*R*,2*S*)-(-)-1-氨基-2-茛醇为催化剂,以多种硼烷胺配合物为还原剂,由 β -氯代苯乙酮不对称合成 (S)-3-氯-1-苯基-1-丙醇,收率 88.3% ~ 93.8%, e. e. 值为 81.6% ~ 87.7%。用硼烷胺配合物代替硼烷-THF 和硼烷二甲硫醚,稳定性好,容易计量和安全操作。

关键词 硼烷胺配合物, CBS 催化, (S)-氯苯基丙醇, 氟西汀

中图分类号: O622.3

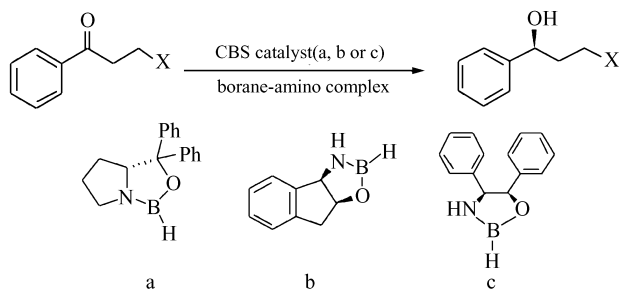
文献标识码: A

文章编号: 1000-0518(2012)09-1087-03

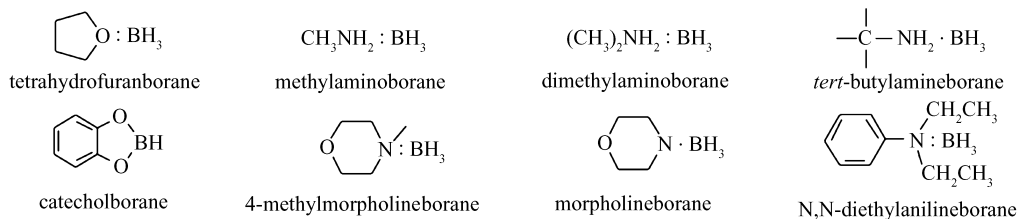
DOI: 10.3724/SP.J.1095.2012.00451

自 1987 年 Corey 等^[1-2]确定 CBS (Corey-Bakshi-Shibata) 催化剂为不对称还原反应机理以来, CBS 已被用于许多手性物质合成反应的催化剂, 所用的还原剂均为 BH_3 -THF 或硼烷二甲硫醚配合物。因前者极不稳定, 常温放置易分解, 会释放强毒性及易燃易爆的硼烷; 后者虽比 BH_3 -THF 稳定, 但长时间保存会产生恶臭气味, 且二者的浓度不易控制而难于准确计量投料^[3-4]。虽然已有改进其稳定性的研究报道^[5-6], 但仍存在原料难得或价格昂贵等缺点, 限制了其工业应用。(S)-3-氯-1-苯基-丙醇是合成氟西汀和托莫西汀等抗抑郁药物的关键中间体, Corey^[7]、Padiya^[8] 和 Lapisa^[9] 等曾用 CBS 为催化剂将氯代苯丙酮手性还原取得了很好的结果, 但因使用的硼烷二甲硫醚或 BH_3 -THF 配合物存在易燃易爆或释放剧毒物等缺点, 因而限制了该方法的工业应用。

本文用安全易得的胺硼烷为还原剂, 用 β -氯代苯丙酮为潜手性体原料, 分别用 *R*- α , α -二苯基脯氨



Scheme 1 Synthesis of (S)-3-chloro-1-phenyl-1-propanol by using CBS catalysts

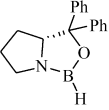
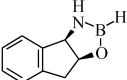
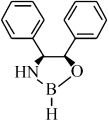


Scheme 2 Borane-amino complexes

醇、(1*R*,2*S*)-(-)-1-氨基-2-茛醇和(1*R*,2*S*)-2-氨基-1,2-二苯基乙醇为催化剂 (Scheme 1 a,b,c),以不同硼烷胺配合物 (Scheme 2) 为还原剂合成了 (*S*)-3-氯-1-苯基-1-丙醇。

不同手性噁唑硼烷 a、b 和 c 及不同硼烷胺配合物的反应产率和光学收率列于表 1。从表 1 可看出, 3 种催化剂的产率接近,但光学收率有较大差别。a 和 b 明显优于 c。在相同条件下,用 c 作催化剂时,ee 值仅为 46%。而用 a 作催化剂,不论化学产率,还是光学收率,均优于 c。故选择 a 作为催化剂考察不同硼烷胺配合物为还原剂对产率的影响,结果列于表 2。

表 1 不同催化剂对产率及光学纯度的影响
Table 1 Effect of various catalysts on the yield and optical purity

Catalyst	Temperature/℃	Time ^a /h	Equiv BH ₃ ^b	Equiv catalyst	Yield/%	ee/% ^c
	0 ~ 5	0.5	0.6	0.1	93.6	85.4
	0 ~ 5	0.5	0.6	0.1	90.3	83.3
	0 ~ 5	0.5	0.6	0.1	86.0	46.0

a. the time of dropwise addition, and reaction time is 30 min; b. borane-tetrahydrofuran complex; c. enantiomeric excesses were determined by chiral HPLC-UV (CHIRALPAK AD).

表 2 不同硼烷胺配合物对不对称还原的影响^a
Table 2 Effect of various borane-amino complexes on asymmetry reduction^a

Entry	Borane-amino complex	Equiv BH ₃ complex	Yield%	ee/%
1	Tetrahydrofuran-borane	0.6	92.5	85.4
2	Aminomethane-borane	1.0	88.3	83.1
3	Dimethylamine-borane	1.0	89.0	83.4
4	<i>t</i> -Butylamine-borane	1.0	92.1	87.7
5	Catechol-borane	1.1	93.8	81.6
6	Morpholine-borane	1.0	92.1	87.5
7	4-Methylmorpholine-borane	1.0	90.9	82.5
8	<i>N,N</i> -Diethylaniline-borane	1.0	93.6	86.7

a. borane-THF reduction system^[7], 0.6 equiv of borane, yield 99%, ee 82%; borane-Me₂S reduction system^[9], excess of borane, yield 89%, ee 82%.

从表 2 可以看出,几种硼烷胺配合物的还原效果基本相同,收率和 ee 值均较高。证明这些硼烷胺配合物有较好的还原性和手性选择性,由于该类配合物为固体,比硼烷-THF 体系更易储存。但按计量比计算,硼烷胺配合物的用量要高于硼烷 THF 配合物,可能是由于这些硼烷胺配合物与底物的配合力不够强,使一部分硼烷无法参与还原反应,只有在相对过量的硼烷配合物存在下,才能使反应完成,综合考虑还是硼烷胺配合物比硼烷 THF 配合物更有优势。

实验部分

样品熔点用 X-4 型数字显微熔点仪(北京泰克仪器有限公司)测定;旋光度用 Rodolph Autopol IV 型微量旋光仪(美国鲁道夫公司)测定;¹H NMR 谱用 AVANCE AV 400MHz 型核磁共振谱仪(瑞士 BRUKER 公司)测定;溶剂 THF 经 CaH₂ 脱水处理,其它试剂均为化学纯或分析纯。

各种硼烷-胺配合物均参考文献方法^[10-13]由现场制备的硼烷与相应的胺合成,如吗啉硼烷配合物的制备:在1000 mL 三口瓶中加入三氟化硼乙醚 126 mL(1 mol), -5 ℃ 下缓慢滴加硼氢化钠(37.8 g,1 mol)的二乙二醇二甲醚溶液,控制滴加速度与吸收速度相当,将产生的 BH₃ 气体通过缓冲瓶导入装有 86 mL 吗啉与 420 mL 无水 THF 的溶液的三口瓶中。通完后采用活性氢测硼烷胺配合物的浓度约为 2 mol/L,密封,置冰箱冷冻保存备用。

(*S*)-3-氯-1-苯基-1-丙醇的合成: 往反应瓶中加入手性氨基醇 1 mmol, 30 °C 下, 反复几次抽真空充 N₂ 后, 向反应瓶中注射硼烷胺配合物(*a*、*b* 或 *c* 约 1 mmol/L) 的 THF 溶液 5 mL, 升温回流 20 min 后, 降至室温, 冰浴冷却下, 缓慢注射 1.7 g (10 mmol) β-氯代苯丙酮的 THF 溶液 5 mL 和胺硼烷配合物的 THF 溶液 6 mL (浓度约 1 mmol/L), 30 min 内加完。相同温度下搅拌 30 min, 反应结束后, 向反应液中加入 2 mol/L 盐酸 20 mL 和二氯甲烷 20 mL, 混合分液, 有机层用水洗至中性, 再用饱和食盐水洗涤后, 加无水硫酸钠干燥。过滤, 减压蒸除溶剂, 得粘稠状物, 用石油醚(60 ~ 90 °C) 重结晶, 得(*S*)-3-氯-1-苯基-丙醇白色固体 1.61 g, 收率 93.6%, 熔点 55 °C, 旋光值 $[\alpha]_D^{25} - 20.5$ (文献值^[7] mp 57 °C, $[\alpha]_D^{25} - 24$), 85.4% ee。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz), δ: 7.21 ~ 7.31 (m, 5H, Ar—H), 4.76 ~ 4.79 (t, 1H, *J* = 6.2 Hz, CHOH), 3.39 ~ 3.62 (m, 2H, CH₂Cl), 1.92 ~ 2.13 (m, 2H, CH₂)。

参 考 文 献

- [1] Corey E J, Bakshi R K, Shibata S. Highly Enantioselective Borane Reduction of Ketones Catalyzed by Chiral Oxazaborolidines. Mechanism and Synthetic Implications[J]. *J Am Chem Soc*, 1987, **109**(18): 5551-5553.
- [2] Corey E J, Helal C J. Reduction of Carbonyl Compounds with Chiral Oxazaborolidine Catalysts: A New Paradigm for Enantioselective Catalysis and a Powerful New Synthetic Method[J]. *Angew Chem Int Ed*, 1998, **37**: 1986-2012.
- [3] Salunkhe A M, Burkhardt E R. Highly Enantioselective Reduction of Prochiral Ketones with *N,N*-Diethylaniline·Borane (DEANB) in Oxazaborolidine-catalyzed Reductions[J]. *Tetrahedron Lett*, 1997, **38**(9): 1523-1526.
- [4] Salunkhe A M, Burkhardt E R. *N,N*-Diethylaniline·Borane, an Efficient Reducing Agent for Reduction of Representative Functional Groups[J]. *Tetrahedron Lett*, 1997, **38**(9): 1519-1522.
- [5] Brown H C, Murray L T. Effect of Structure on the Reactivities of Representative Borane-Amine Complexes in Typical Reactions Such as Hydrolysis, Hydroboration, and Reduction[J]. *Inorg Chem*, 1984, **23**(18): 2746-2753.
- [6] Cho B T, Shin S H. Highly Enantioselective Synthesis of Multifunctionalized Allylic Building Blocks *via* Oxazaborolidine-catalyzed Borane Reduction[J]. *Tetrahedron*, 2005, **61**(29): 6959-6966.
- [7] Corey E J, Reichard G A. Enantioselective and Practical Syntheses of *R*- and *S*-Fluoxetine[J]. *Tetrahedron Lett*, 1989, **30**(39): 5207-5210.
- [8] Padiya K, Gagare P, Gagare M, *et al.* Asymmetric Synthesis of (*R*)-Fluoxetine: A Practical Approach Using Recyclable and *in-situ* Generated Oxazaborolidine Catalyst[J]. *Chinese J Chem*, 2009, **27**(6): 1137-1140.
- [9] Lapisa A A M, de Fátima A Â, Martins J E D, *et al.* Asymmetric Reduction of Prochiral Ketones Using *in situ* Generated Oxazaborolidine Derived from (1*S*, 2*S*, 3*R*, 4*R*)-3-Amino-7, 7-dimethoxynorbornan-2-ol. An efficient Synthesis of Enantiopure (*R*)-Tomoxetine[J]. *Tetrahedron Lett*, 2005, **46**(3): 495-498.
- [10] Brown H C. Borane-*N,N*-dialkylaniline Hydroboration Agents; US, 005543569, A[P], 1996-08-06.
- [11] Brown H C. Economical and Convenient Procedures for the Synthesis of Catecholborane; US, 6204405, B1[P], 2001-03-20.
- [12] Brown H C. 1,3,2-Benzodioxaborole, a Convenient Monofunctional Hydroborating Agent. A Simple New Synthesis of Alkaneboronic Esters and Acids from Olefins *via* Hydroboration[J]. *J Am Chem Soc*, 1971, **93**(7): 1816-1818.
- [13] Bonham J, Drago R S. Trimethylamine-Borane, (Dimethylamino) Borane, and *N,N',N''*-Trimethylborazine[J]. *Inorg Synth*, 1967, **9**: 8-12.

Asymmetric Synthesis of (*S*)-3-Chloro-1-phenyl-1-propanol Using Borane Amine Complex-CBS as Catalyst

BAI Ling, XIAO Ge, ZHUO Guanglan*

(Department of Chemistry, Zhejiang Science-Technique University, Hangzhou 310018, China)

Abstract (*S*)-3-Chloro-1-phenyl-1-propanol was synthesized asymmetrically by using catalysts (*R*)-α,α-diphenyl-2-pyrrolidinemethanol, (1*R*, 2*S*)-2-amino-1,2-diphenylethanol and (1*R*, 2*R*)-1-amino-2-indanol with amine borane complexes, with a yield of 88.3% ~ 93.8%, ee% 81.6 ~ 87.7. These amine borane complexes are more stable and safe than the borane-tetrahydrofuran complex and borane-methyl sulfide complex.

Keywords borane amine complex, CBS catalyst, (*S*)-chlorophenylpropanol, fluoxetine