

# 固-液相转移条件下前手性酮的不对称还原\*

## Asymmetric Reduction of Prochiral Ketones under Condition of Solid-Liquid Phase-transfer Catalysis

崔建国 何小玉 林翠梧\*\*

Cui Jianguo He Xiaoyu Lin Cuiwu

(广西师范学院化学系 南宁市明秀路 16号 530001)

(Department of Chemistry, Guangxi Teachers College, 16 Mingxiulu, Nanning, Guangxi, 530001, China)

**摘要** 在固-液相转移 (PTC) 条件下,研究了前手性酮的不对称硼氢化还原,对不同的催化剂、反应溶剂、温度及反应底物对不对称诱导的影响进行了调查,结果表明固-液 PTC比液-液 PTC具有更高的光学产率

**关键词** 前手性酮 固-液相转移反应 不对称还原

中图分类号 O 622.4; O 621.34

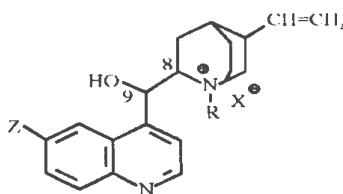
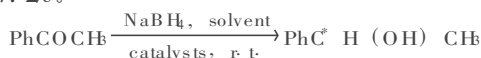
**Abstract** The asymmetric borohydride reduction of prochiral ketones by different kinds of chiral phase-transfer catalysts under the condition of S-L phase-transfer catalysis was explored and the influence of different solvents, temperatures and catalysts to the reaction was investigated. The result showed that higher optical yield was obtained in the condition of S-L phase-transfer catalysis than in that of L-L phase-transfer catalysis.

**Key words** prochiral ketones, solid-liquid phase-transfer catalysis, asymmetric reduction

前手性酮的不对称还原在不对称合成中占有极其重要的地位,特别在具有生理活性的天然产物的合成中有着特殊的应用价值,因此人们一直来都在对这类反应进行不断的研究探讨,以寻求更为有效、具有更高不对称产率的反应方法。使用手性四价铵盐作为催化剂,硼氢化钠作为还原剂,通过相转移反应的方法进行酮的不对称还原,是众多前手性酮类不对称还原方法中的一种。由于它具有反应条件温和、化学产率高、操作简单安全等特点,因而曾引起化学家的极大注意,已有不少文献报道<sup>[1~5]</sup>。但是,报道的所有反应都是在液-液相转移 (L-L PTC) 条件下进行,而使用固-液相转移 (S-L PTC) 反应的方法进行酮的不对称还原,文献中未见报道。这里,使用固-液相转移 (S-L PTC) 反应的方法,我们调查了苯乙酮在一系列手性四价铵盐催化剂存在下的不对称硼氢化反应 (见图 1)。

结果表明,反应在 S-L PTC 条件下比在 L-L PTC 条件下具有更高的对映选择性,反应的光学产

率明显增加。例如,当使用 (-)-N-氯化苄基奎宁作为催化剂、1,2-二氯乙烷作为溶剂时,反应的光学产率达到 11.7%。而在相同条件下,采用 L-L PTC (溶剂: 1,2-二氯乙烷:水=1:1) 时,反应的光学产率只有 7.2%。



催化剂 Catalyst	构型 Configuration				
	X	Z	C-8	C-9	R
(1)	Cl	H	R	S	CH <sub>2</sub> Ph
(2)	Cl	OMe	S	R	CH <sub>2</sub> Ph
(3)	Br	OMe	S	R	CH <sub>2</sub> Ph
(4)	Br	OMe	S	R	<i>p</i> -nitrobenzyl
(5)	Br	H	R	S	<i>p</i> -trifluoromethylbenzyl
(6)	Br	H	R	S	<i>m</i> -trifluoromethylbenzyl
(7)	I	OMe	S	R	CH <sub>3</sub>

图 1 苯乙酮在不同手性相转移催化剂下的相转移催化还原  
Fig. 1 Phase-transfer catalytic reduction of acetophenone under different chiral catalyst

1998-10-14收稿, 1999-10-14修回。

\* 广西教委自然科学基金资助。

\*\* 广西大学化学化工学院, 南宁, 530004 (Institute of Chemistry and Chemical Engineering, Guangxi University, Nanning, Guangxi, 530004).

# 1 结果和讨论

首先,使用 (-)-N-苯基氯化奎宁作为催化剂,我们探索了不同溶剂条件对反应的影响,结果见表 1。在表 1 中的结果表明,低极性和高极性的溶剂并不利于反应的对映选择性,而中等极性的溶剂有利于增加反应的光学产率。当溶剂的极性较低时,它使催化剂和硼氢化钠难以溶剂化,溶解度降低,使得反应的时间延长,同时反应的光学产率较低(看 No. 4)。当 THF 和 CH<sub>3</sub>CN 被使用作为溶剂时,由于催化剂和硼氢化钠的溶解性增加,反应时间缩短,化学产率增加。但是,溶剂的高极性并不利于反应光学产率的提高(看 No. 2 和 No. 6)。这里,中等极性的溶剂 1, 2-二氯乙烷有利于增加反应的光学产率 (No. 5)。

表 1 不同溶剂对反应的影响<sup>a</sup>

Table 1 The influence of different solvents on the reaction

No.	溶剂 Solvent	反应时间 Time (h)	产率 Yield (%)	$[T]_D^{20}$	<i>e. e.</i> (%) <sup>b</sup>
1	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> Cl <sub>2</sub>	72	84	- 3.60	7.8
2	THF	18	93	- 2.87	6.2
3	CHCl <sub>3</sub>	63	85	- 3.87	8.4
4	Benzene	72	89	- 2.06	4.5
5	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub>	60	86	- 5.43	11.7
6	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> CN	62	92	- 1.29	2.8

a. 催化剂: 0.05 mol 量 (相对于每摩尔底物); 反应温度: 室温; b. 最大值:  $[\alpha]_D^{20} = \pm 46.3$  ( $c = 1$ , 甲苯中)。 a. Catalyst: 0.05 mole to the amount of per mole substrate; Reactive temperature: room temperature; b. Max value:  $[T]_D^{20} = \pm 46.3$  ( $c = 1$ , in toluene).

然后,使用 1, 2-二氯乙烷作为溶剂 (-)-N-氯化苯基奎宁作为催化剂,我们探索了温度对反应的影响。表 4 不同的手性相转移催化剂对反应的影响<sup>a</sup>

Table 4 The influence of different chiral phase-transfer catalyst on the reaction

No.	催化剂 Catalyst	反应时间 Time (h) <sup>b</sup>	化学产率 Yield (%)	$[T]_D^{20}$	<i>e. e.</i> (%) <sup>c</sup>	构型 Configuration
12	(1)	60 (6.5)	84 (62)	+ 3.42 (+ 2.62)	7.4 (5.7)	R
13	(2)	70 (2.5)	86 (81)	- 5.43 (- 3.35)	11.7 (7.2)	S
14	(3)	62 (5.5)	86 (80)	- 5.36 (- 4.64)	11.6 (10.0)	S
15	(4)	70 (5.0)	60 (78)	- 4.99 (- 2.32)	10.8 (5.0)	S
16	(5)	23 (-)	89 (-)	+ 3.21 (-)	6.9 (-)	R
17	(6)	39 (-)	91 (-)	+ 2.18 (-)	4.7 (-)	R
18	(7)	48 (12.5)	87 (81)	- 4.52 (- 3.29)	9.8 (7.1)	S

a. 括号内是液-液相转移条件下的反应结果; b. 反应完成时间通过 TLC 检测; c. 最大值:  $[T]_D^{20} = \pm 46.3$  ( $c = 1$ , 甲苯中)。 a. Results in parentheses were obtained under the condition of L-L phase-transfer catalysis; b. Reactive time was checked by T.L.C. c. Max value:  $[T]_D^{20} = \pm 46.3$  ( $c = 1$ , in toluene).

影响。表 2 中的结果表明,高温有利于缩短反应时间,但是并不利于反应光学产率的提高,低温有利于增加反应的光学产率。结果与文献 [6] 的结论相一致。

把氢氧化钠作为添加剂加到反应混合物中,我们探索了碱对反应的影响(表 3)。从表 3 我们能够看到,氢氧化钠的加入使反应时间缩短,但同时也降低了反应的化学产率和光学产率。原因可能是氢氧化钠的存在导致苯乙酮发生羟醇缩合及产物的外消旋化。

Table 2 The influence of temperature on the reaction

No.	反应温度 Temperature (°C)	反应时间 Time (h)	产率 Yield (%)	$[T]_D^{20}$	<i>e. e.</i> (%) <sup>b</sup>
7	0	65	83	- 6.07	13.1
8	25	60	86	- 5.43	11.7
9	50	47	82	- 3.55	7.7

表 3 添加剂对反应的影响<sup>a</sup>

Table 3 The influence of additive on the reaction

No.	添加剂 Additive	反应时间 Time (h)	产率 Yield (%)	$[T]_D^{20}$	<i>e. e.</i> (%) <sup>b</sup>
10	NaOH <sup>d</sup>	12	64	- 4.41	9.5
11	无 Non	70	86	- 5.43	11.7

a. 反应条件: 催化剂: (2); 溶剂: C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>; 温度: 室温; b. 每摩尔底物 0.25 mole NaOH. a. Reactive condition: catalyst (2); Solvent: C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>; Temperature: room temperature; b. Per mole substrate: 0.25 mole NaOH.

根据上面的实验结果,我们选择 1, 2-二氯乙烷作为溶剂,室温作为反应温度,分别调查了不同种类的手性相转移催化剂在固-液 (S-L) 和液-液 (L-L) 条件下对反应的影响,结果见表 4。

从表 4 中的结果, 我们可以得到催化剂的结构和反应的产率之间的相互关系: (1) 奎宁类催化剂的不对称诱导比辛可宁催化剂的不对称诱导要好 (比较 No. 13 和 No. 12); (2) 在催化剂中的负离子对反应的产率没有影响 (比较 No. 13 和 No. 14); (3) 当催化剂中的 R 基团变小时, 催化剂的不对称诱导作用降低 (比较 No. 13 和 No. 18); (4) 随着催化剂中 R 基团吸电子能力增加, 催化剂的不对称诱导能力也随着降低 (比较 No. 14 和 No. 15, No. 12 和 No. 16 No. 17); (5) 催化剂的构型确定了反应中过量对映体的构型 这与 Selastian 所得到的结果相一致<sup>[1]</sup>。另外, 从不同的催化剂在固-液和液-液相转移催化反应条件下的还原结果来看, 同种催化剂, 在固-液反应条件下比在液-液反应条件下的产率都有不同程度的明显提高。

## 2 实验部分

催化剂 (1) (5) (6) 按文献 [7] 方法合成; 催化剂 (2) (3) (4) (7) 按文献 [8] 方法合成; 红外光谱测定采用美国 Nicolet 205 FT-IR 红外光谱仪; <sup>1</sup>H 核磁共振光谱测定采用 JEOL FX-90Q 核磁共振光谱仪, CDCl<sub>3</sub> 为溶剂, TMS 作内标; 旋光度采用 WZZ- II 自动旋光仪测量; 熔点测定采用 X<sub>4</sub> 显微熔点测定仪, 温度计未经校正。其他化学试剂均采用一般常规方法处理。

实验步骤 (一般操作程序):

(1) 固-液相转移催化条件下的不对称还原: 苯乙酮 1.20 g (10 mmol), 1, 2-二氯乙烷 20 ml, 硼氢化钠 0.23 g (6 mmol) 和催化剂 (0.5 mmol) 一起混合在反应瓶中。然后加进 0.2 ml 水。反应混合物在室温搅拌, 反应过程采用硅胶 TLC 控制 (展开剂: 石油醚: 乙醚 = 4: 1), 酮点消失后, 停止反应, 加入少量 0.5 M 盐酸溶液, 中和反应混合物。分离出有机层, 水层用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取 3 次, 合并有机层。然后水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥。过滤, 在旋转蒸发器中蒸出溶剂后, 残液采用硅胶柱层析分离得到产物 (流动相: 乙醚: 石油醚 (60°~ 90°) = 1/4) 反应产物的产率、比旋光度、光学产率分别见各表中所示。产品的 IR  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3360 ( $\gamma_{\text{O-H}}$ ), 3064 ( $\gamma_{\text{Ph-H}}$ ), 2973 和 2882 ( $\gamma_{\text{C-H}}$ ), 1602 和 1489 (苯环的  $\gamma_{\text{C=C}}$ ), 1300 和 1075 (二级醇的  $\gamma_{\text{C-O}}$ ); <sup>1</sup>H-NMR

(90 Hz):  $\delta$  = 1.38 (3H, s, -CH<sub>3</sub>), 2.82 (1H, s, -OH), 4.76 (1H, q, -CH), 7.28 (5H, s, Ph-H)。

(2) 液-液相转移催化条件下的不对称还原: 在反应瓶中加入 1, 2-二氯乙烷 10 ml, 水 10 ml, 苯乙酮 1.20 g (10 mmol), 然后加入催化剂 (0.5 mmol) 一起混合均匀, 待催化剂溶解后, 加进硼氢化钠 0.23 g (6 mmol), 室温下搅拌反应。直到 TLC (流动相: 乙醚: 石油醚 (60°~ 90°) = 1/4) 检验酮点消失后, 停止反应。分离出有机层, 水层用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取 3 次, 合并有机层。然后水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥。过滤。减压蒸去溶剂, 残液用硅胶柱层析分离 (流动相: 乙醚: 石油醚 (60°~ 90°) = 1/4) 得到产物。反应产物的产率、比旋光度、光学产率分别见表 4 中括号所示。

## 参考文献

- 1 Sebastian J, Antonio G, Joan G et al.. Phase-transfer catalysis using chiral catalysts. Influence of the structure of the catalyst on stereoselectivity, J C S Perkin I, 1981, 574.
- 2 Masse J P, Parayre E R, Asymmetric reduction of ketones by phase transfer catalysis, J C S Chem Comm, 1976, 438.
- 3 Colonna S, Fornasier R, Asymmetric reduction in the borohydride reduction of carbonyl compounds by means of chiral phase-transfer catalysts, J C S Perkin I, 1978, 371.
- 4 Hiao A, Mochizuki H, Nakahama S et al.. Asymmetric reduction of ketones with sodium borohydride in the presence of hydroxymonosaccharide derivatives, J Org Chem, 1979, 44 (10), 1720.
- 5 Dehmlow E V, Schrader S, Preparation of new chiral quaternary ammonium salts and their evaluation as enantioselective phase transfer catalysts (1), Polish J Chem, 1994, 68, 2199.
- 6 宓爱巧, 楼荣江, 蒋耀忠. 手性相转移催化剂及其不对称催化反应. 合成化学, 1996, 4 (1), 13.
- 7 包容, 黄文强, 何炳林. (+) - N- 苄基氯化辛可宁合成法的改进. 化学试剂, 1991, 13 (6): 383.
- 8 崔建国, 曾陇梅. 一种奎宁季氨盐的简易合成法. 化学试剂, 1998, 20 (3).

(责任编辑: 蒋汉明)