

水解动力学拆分外消旋环氧氯丙烷——手性单核 Salen-Co(Ⅲ)络合物的制备

郝小燕,徐巧,李连友,余从焯,周智明*(北京理工大学化工与环境学院,北京 100081)

中图分类号:TQ462.7

文献标识码:A

文章编号:1007-7693(2005)07-0615-02

环氧化合物是一类非常重要的有机物^[1],尤其是末端环氧化合物在有机合成中有重要用途,用来合成各种各样的有机物,更重要的是光活性的环氧化合物^[2,3],如S-(+)-环氧氯丙烷,是制备手性药物,生物试剂,化学试剂的重要中间体,在光活性有机物的合成中有着广泛的应用。外消旋的末端环氧氯丙烷是价廉易得的,水解动力学拆分外消旋环氧氯丙烷是吸引人的,简单和经济,在拆分过程中水是唯一的试剂,不加任何溶剂。我们已经成功地合成了Salen-Co(Ⅲ)络合物(Scheme 1),在水解动力学拆分外消旋环氧氯丙烷中,被证明它是一种有效的不对称催化剂。在它的催化下,外消旋环氧氯丙烷组分中S-(+)-型和R-(-)-型的环氧化物与水的反应速度大小不相同,最理想的结果是50%的D-(-)-型被水解得到50%的D-(-)-3-氯-1,2-丙二醇,同时释放出50%的S-(+)-环氧氯丙烷,这两个手性产物都是合成手性药物的重要中间体,这种HKR以式(1)表示:

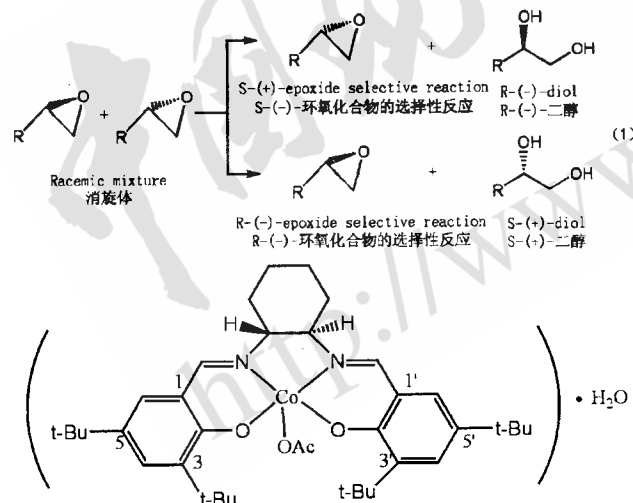


图1 (R,R)-(-)-Salen-Co(Ⅲ)OAc·H₂O或(R,R)-(-)-1a应用 环氧化,环氧化物开环,D-A反应等

Fig 1 (R,R)-(-)-Salen-Co(Ⅲ)OAc·H₂O or (R,R)-(-)-1a Use epoxidation, epoxide, Diels-Alder et. al

1 材料

醋酸钴(CP),Co(OAc)₂·4H₂O,冰醋酸(AR),重蒸环氧氯丙烷,去离子水,非天然L-(+)-酒石酸,环己二胺(99%)(cis-/trans- 30/69),重结晶3,5-二叔丁基水杨醛,碳酸钾(AR),二氯甲烷(AR),氯仿(AR),庚烷(CP)。

2 (R,R)-(-)-1,2-二氨基环己烷单L-(+)-酒石酸盐(简称单盐)(R,R)-(-)-1,2-二氨基环己烷的拆分,比旋光度的测定

1mol的非天然L-(+)-酒石酸加入400mL去离子水,再一份一份地加入环己二胺,(99%,cis-/trans- = 30/69),成盐反应是放热的,70℃有粘稠状物生成,保持90℃的温度,待溶液清亮,逐滴滴入100mL的冰醋酸,这也是放热的反应,温度在90℃,不能超过此温度,随着醋酸的加入即有沉淀生成,再保持90℃,搅拌3~4h,降温至3℃,再搅拌1h,过滤,用4×5mL MeOH洗涤、干燥、用1:10的去离子水重结晶,收率60%~70%,白色粉末,单盐的比旋光度的测量,在测量都要把单盐转化为二胺及其衍生物,我们将起转化二胺的双盐酸盐,将12.5g重结晶的单盐,加入25mL 4mol/L的NaOH中,加入75mL CH₂Cl₂,常温搅拌1h,用分液漏斗分出有机层,在此油层中加入12mol/L的0.54mL盐酸,再加入99.46mL的去离子水,分出水层,二胺双盐酸的浓度约为0.54%, $[\alpha]_{298}^{20} = -16.68$ (C 0.54 H₂O),这与文献值相近。m. p = 202~203℃(Thiele管)。

用同样的操作,使用D-(-)-酒石酸可以拆分(S,S)-(+)-1,2-二氨基环己烷。

3 (R,R)-1((R,R)-(-)-1)的制备

直接用(R,R)-(-)-1,2-二氨基环己烷单L-(+)-酒石酸盐与重结晶的3,5-二叔丁基水杨醛在H₂O和MeOH中按式(3)反应得到配位体(R,R)-1,减少了分离反式1,2-二氨基环己烷带来的消旋和因此而产生的产量损失,效果较好。29.7g(R,R)-(-)-1,2-二氨基环己烷单L-(+)-酒石酸盐

通讯作者:周智明(1961-),男,教授,博士生导师,化工与环境学院院长,主要从事不对称催化及手性药物研究,E-mail:zzm@bit.edu.cn

31.2g 的 K_2CO_3 , 150mL 去离子水, 搅拌至溶解, 加入 600mL 乙醇, 出现雾状混合物, 加热回流, 慢慢滴加 53.7g 250mL 的 3,5-二叔丁基水杨醛乙醇溶液, 慢慢冷却至 5℃ 以下, 在 3℃ 搅拌 1h, 过滤, 空气干燥, 溶于 500mL CH_2Cl_2 中, 用 2 × 150 去离子水, 150mL 的饱和食盐水洗涤, 除去水相, 用无水 $MgSO_4$ 干燥, 旋转蒸发(0.065Mpa, t 20℃), 得黄色结晶, 用 1:25 的丙酮重结晶, 产率: 80-81%, $\nu = 315(C-CH_2Cl_2)$ IR (KBr) cm^{-1} : 2960, 2869 (苯环, 亚甲基), 1631 (苯环), 1595, 1468, 1439 (C=N), 1362, 1271, 1174, 829, 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.24-1.42 (d, 2 × 18H, t-Bu), 1.20-1.98 (m, 8H, 环己烷环上), 3.32-3.35 (m, 2H, 手性中心), 7.00-7.26 (d, 2 × 2H, 苯环), 7.31-8.31 (s, 2H, 亚胺碳上)。

4 Salen-Co 络合物的制备

我们采用了两种方法都可以得到 (R,R)-(–)-Salen-Co (III)-OAc · H_2O 简化为 (R,R)-1a, 第一种方法分两步进行, 第一步先制得分离产品 (R,R)-(–)-Salen-Co (II) 络合物, 第二步在此络合物中加入醋酸, 通入空气氧化制得标题物。第二种方法为一锅制备法, 将第一、第二步连续在同一反应体系中进行, 并不分离二价钴络合物, 下面介绍两步方法:

4.1 (R,R)-(–)-Salen-Co (II) 络合物的制备

在 2L 的圆底烧瓶中加入 21.2g (R,R)-1 的 400mL 甲苯溶液, 12.92g 的 $Co(OAc)_2 \cdot 4H_2O$ 的 400mL 乙醇溶液, 通 N_2 脱氧, 加热, 搅拌, 100℃ 回流 50min, 自然冷却, 经处理得红色结晶, 反应用 TLC 追踪, $R_f = 0.68(CH_2Cl_2$: 乙醇, 7:1), $R_f = 0.42$ (乙酸乙酯: 丙酮, 7:3), 展开的前沿都有少量前沿物存在, 可能是分解出少量的 3,5-二叔丁基水杨醛所至, 产物直接用作下步的氧化原料。

4.2 (R,R)-(–)-Salen-Co (III)-OAc · H_2O 的制备

将 2.4.1 中制得的 Salen-Co (II) 17.4g 加 260mL 甲苯溶解, 加入 3.38g 的冰醋酸, 通入空气氧化 12h, 旋转蒸发除去甲苯, 真空干燥, 加入 CH_2Cl_2 溶解, 用水洗涤, 无水 $MgSO_4$ 干燥后, 加入正庚烷, 少数情况下得到深棕色结晶体, 多数下结晶不会生成, 把它蒸干, 并不影响催化效果。Salen-Co (II) → Salen-Co (III) 几乎是定量的。为深棕色晶体, m. p. 在 110℃ 附近分解。傅立叶 IR 光谱 (KBr) cm^{-1} , 3451. 2, 2952. 7, 2905. 15, 2866. 17, 1827. 41, 1717. 20 (-CO-), 1596. 89, 1596. 50, 1527. 3, 1464. 16, 1428. 58, 1388. 73, 1359. 26, 1320. 15, 1260. 00, 1254. 10, 1254. 16, 1201. 60, 1175. 50, 785. 54, 559. 47, 543. 38, 这些吸收峰中特性的吸收峰是 1717. 20 (-CO-), 这是一个弱峰, 透过率不大于 80 的红外图中不易观察。请研究者特别关注。

值得提及的是, 在一锅合成中, 所使用的溶剂不是甲苯, 而是 DMF 得到的手性 (R,R)-(–)-Salen-Co (III)-OAc · H_2O 是深棕色固体, 产率为 70%, 颜色比从甲苯中得到的浅一些, 但其质量与两步方法中得到的一样。这两种方法得到的 (R,R)-Salen-1a 在不对称催化环氧氯丙烷的 HKR 中是高度选择性的。

企图得到 (R,R)-Salen-1a 的重结晶产品, 一般是较困难的, 作者多次使用 CH_2Cl_2 溶解, 加入正庚烷均未得结晶产物, 将溶液蒸干, 并不影响其催化水解动力学拆分的效果。

5 外消旋环氧氯丙烷的水解动力学拆分

外消旋的环氧氯丙烷是由等量的 R-(–)-与 S-(+)-环氧氯丙烷组成, 加入的水量为外消旋环氧氯丙烷的 0.45 或 0.55 当量, 不对称催化剂的量为 0.2% ~ 0.3% (以底物计)。反应时间: 0℃ 时 4 ~ 5d。水解反应过程用非手性气相色谱监测, 确定反应终点。产品的分离和纯制是使用减压蒸馏, 较高的真空度下, 低温分离 S-(+)-环氧氯丙烷, 升温再分离 R-(–)-3-氯-1,2-丙二醇。S-(+)-环氧氯丙烷的产率为 30% ~ 40%, 对映异构过量 ee% > 95% (以 = -33(C 4. 22 MeOH) 计), R-(+)-3-氯-1,2-丙二醇的产率 30% ~ 32%, ee% ≈ 97% (以 = 7.3(C 2 H_2O) 计)。上述的结果表明, 我们课题组研制的 (R,R)-Salen-1a 有高水平的对映异构体选择性, 然而催化剂的回收再利用还存在一些问题, 我们已着手解决, 目前, 此项技术已被生产单位录用。

参考文献

- [1] De Bont, J. A. . Asymmetry. [J], 1993, 4: 1331.
- [2] Wu M. h. , Jacobsen E. N. . J. Org. Chem. [J], 1998, 63: 5252.
- [3] Leighton L. , Jacobsen E. N. . J. Org. Chem. [J], 1996, 61: 389.
- [4] Hinterding K. , Jacobsen E. N. . J. Org. Chem. [J], 1999, 64: 2164.
- [5] Blaser H. U. . Chem. Commun. [J], 2003, 196.
- [6] Nishiaga A. , Sekine Y. , Mashino T. *et al.* . Journal of Inorganic Biochemistry [J], 1995, 59: 299.
- [7] Liu zhi-chang(刘志昌), liu fan(刘凡), lu yan(卢彦). *et al.* . Journal of Leshan Teacher's College(乐山师范学院学报)[J], 2002, 17(4): 30.
- [8] Paluck M. , Finney M. S. , Pospisil P. J. *et al.* . J. Org. Chem. Soc. [J], 1998, 120: 948.
- [9] Whkey T. A. . J. Org. Chem. [J], 1980, 45(21): 4214.
- [10] Hansen K. B. , Leighton J. L. , Jacobsen E. N. . J. Am. Chem. Soc. [J], 1996, 118: 10924.
- [11] Martinez C. E. , Leighton J. L. , Carsten D. H. *et al.* . J. Am. Chem. Soc. [J], 1995, 117: 5897.
- [12] Annis D. A. , Jacobsen E. N. . J. Am. Chem. Soc. [J], 1999, 124: 4147.
- [13] Tokunaga M. , Larrow J. f. , Kakuichi F. *et al.* . Science [J], 1997, 277(15): 936.
- [14] Liu Tao(刘涛), Ruan Wen-Juan(阮文娟), Zhang Yu-Ling(张玉玲). Chineses J. Cat. [J], 2001, 22(5): 497.
- [15] Schaus S. E. , Jacobsen E. N. . Tetrahedron lett. [J], 1996, 37: 7937.
- [16] Kureshy R. I. , Khan N. H. , Abdi S. H. R. *et al.* . J. Mol. Cat. [J], 2002, 179: 73.
- [17] Cote-Hamilton D. J. . Science [J], 2003, 14: 1702.

收稿日期: 2005-04-30