

· 研究原著 ·

文章编号 1000-2790(2006)09-1150-03

奎宁和辛可宁衍生物的合成及其在不对称双羟化反应中的催化作用

何 炜 刘 鹏 金 瑛 辛春艳 张生勇 (第四军医大学药理学系化学教研室 陕西 西安 710033)

Synthesis of quinine and cinchonine derivatives and their catalytic performance in asymmetric dihydroxylation

HE Wei LIU Peng JIN Ying XIN Chun-Yan ZHANG Sheng-Yong
Department of Chemistry, School of Pharmacy, Fourth Military
Medical University, Xi'an 710033, China

【Abstract】 AIM: To synthesize 2 novel chiral ligands derived from cinchona alkaloids and study their catalytic performance in asymmetric dihydroxylation (AD) of 5 olefins. **METHODS:** Inexpensive quinine and cinchonine were transformed to 9-NH₂-quinine and 9-NH₂-cinchonine, which reacted with 4-chlorobenzoyl chloride to afford 2 novel chiral ligands. The AD reactions of olefins were performed in H₂O-tBuOH (1:1) using the 2 ligands-K₂O₈O₂(OH)₄ as catalysts. **RESULTS:** The applications of the 2 ligands in AD of 5 olefins produced 5 corresponding chiral diols, respectively in 87% - 95% yields and 76% - 93% enantiomeric excess. **CONCLUSION:** 2 novel stable chiral ligands were synthesized by simple and inexpensive methods. When they were used in catalytic AD, high yields and enantiomeric excess of the products were observed.

【Keywords】 quinine; cinchonine; asymmetric dihydroxylation

【摘要】目的:合成两种新的金鸡纳生物碱类衍生物配体并将其用于催化五种烯烃的不对称二羟化反应,考察催化效果。方法:以价廉易得的奎宁和辛可宁为原料,经过结构转换得到9-氨基奎宁和9-氨基辛可宁,进而与对氯苯甲酰氯反应制得两种新型手性配体,并将其用于催化烯烃的不对称双羟化反应。结果:在五种烯烃的不对称双羟化反应中,化学产率为87%~95%,对映体过量值为76%~93%。结论:两种对氯苯甲酰氯类新型手性配体合成方法简便、成本低廉、性质稳定,对烯烃的不对称二羟化反应有较强的催化活性和光学选择性。

【关键词】 奎宁; 辛可宁; 不对称双羟化反应

收稿日期 2005-12-30; 接受日期 2006-01-20

基金项目 国家自然科学基金面上项目(20372083); 陕西省自然科学基金项目(2002B20)

通讯作者 张生勇。Tel: (029) 84776945 Email: syzhang@fmmu.edu.cn
作者简介 何 炜, 博士生(导师张生勇), 讲师。Tel: (029) 84774473

Ext. 805 Email: hewei_chem@yahoo.com.cn

【中图分类号】O625.6

【文献标识码】A

0 引言

不对称二羟化反应(asymmetric dihydroxylation, AD)是一类重要的催化不对称反应^[1],它不仅是许多手性药物,如紫杉醇 C13 侧链、美托洛尔、普萘洛尔、氨苄青霉素、昆虫激素和维生素 D 活性代谢物合成中的关键步骤^[2],而且还为不对称催化反应中新型配体的合成提供了必需的手性砌块^[3]。研究该反应的核心问题之一是手性配体的设计与合成。迄今为止,文献已经报道了许多行之有效的配体,但是有些配体制备复杂、分离难度大、价格昂贵,因此设计合成简单、价廉和高效的手性配体仍然是目前的研究重点^[4]。本研究以天然金鸡纳生物碱奎宁和辛可宁为原料,将其结构中的活性基团羟基转换为碱性更强的氨基,与对氯苯甲酰氯反应得到新的手性配体 1 和 2 (图 1),考察这两种配体在 AD 反应中的催化活性及不对称诱导作用。

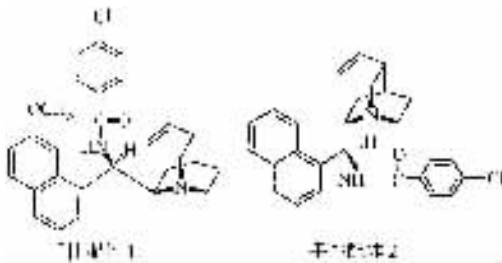


图 1 手性配体的结构

1 材料和方法

1.1 材料 奎宁,辛可宁(上海化学试剂二厂,德国进口试剂分装);叠氮化钠(西安试剂厂,化学纯);甲磺酰氯,对氯苯甲酰氯(Acros 试剂);甲磺酰胺(E)-二苯乙烯,苯乙烯, α -甲基苯乙烯(E)- β -甲基苯乙烯, β -萘乙烯,钨酸钾(Aldrich 试剂);其余试剂为国产 AR 或 PC 级试剂,用前均经纯化处理。XRC-1 显微熔点仪(四川大学科学仪器厂),温度计未经校正;PERKIN-ELMER 343 型自动旋光仪(美国 PE 公司);INOVA-400 型核磁共振波谱仪(美国 VARIAN),未作特殊说明者均以 CDCl₃ 为溶剂,TMS 为基准物质;Apex II 和 ZAB-HS 型质谱仪(美国 Bruker);III 型元

素分析仪(德国 Viro EL) ,600E 型高效液相色谱仪(美国 Waters) Turbochrom 数据处理;检测波长 220 nm) ;Chiralcel OJ , OD , OB-H , AD , OD-H 手性色谱柱(日本 Daicel) .

1.2 方法

1.2.1 奎宁甲磺酸酯的制备 按文献 [5] 的方法, 在 250 mL 的三口瓶中, 加入 3.89 g (12 mmol) 奎宁, 70 mL 四氢呋喃(经钠和二苯甲酮回流处理过) 和 7 mL 三乙胺. 上述反应混合液冷至 0℃, 慢慢滴加 0.93 mL (12 mmol) 甲磺酰氯的 10 mL 四氢呋喃溶液. 滴加完毕后, 0℃ 反应 2.5 h, 再室温反应 4 h 直到反应完全(薄层层析监测). 抽滤, 减压蒸除滤液中的四氢呋喃, 余物用 1 mol/L HCl 酸化至 pH=5, 水相用乙酸乙酯萃取 3 次, 无水硫酸镁干燥. 蒸除乙酸乙酯溶剂后得油状粗产物, 粗产物再经快速柱层析(Et₂O/MeOH = 9:1) 得白色晶体 2a 4.35 g, 产率为 90%(图 2).

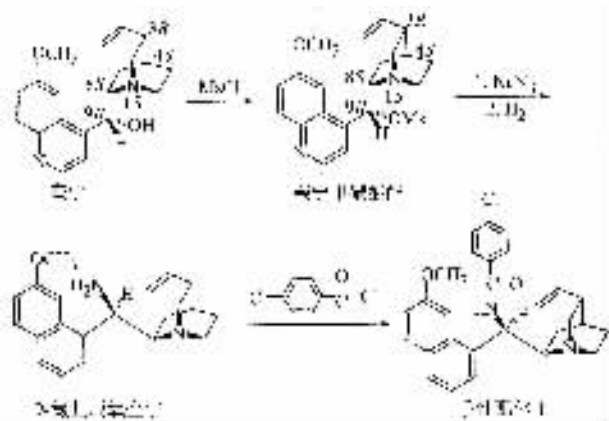


图 2 手性配体 1 的合成路线图

1.2.2 9-氨基脱氧奎宁的制备 将奎宁甲磺酸酯溶于 27 mL DMF 中, 加入 NaN₃ (420 mg, 6.4 mmol), 85~90℃ 搅拌 21 h. 向反应液中加入 20 mL 水, 用 30 mL 乙酸乙酯萃取 3 次. 有机层再用水洗, 无水硫酸镁干燥. 减压蒸除溶剂得红色胶状物. 将上述粗产物溶解在绝对甲醇中(0.1 mmol/mL), 加入催化量的 10% Pd/C, 室温下用高纯 H₂ 常压催化氢化直到反应完全(TLC 检测). 反应液经短的中性 Al₂O₃ 填充柱过滤, 滤去不溶物, 并旋转蒸除溶剂. 余物经快速柱层析(EtOAc/MeOH = 10:1) 分离得淡黄色油状物 9-氨基脱氧奎宁, 产率为 82%(图 2).

1.2.3 手性配体 1 的合成 将 9-氨基脱氧奎宁(485 mg, 1.5 mmol) 溶于 25 mL 二氯甲烷和 10 mL 三乙胺中, 0℃ 下慢慢滴加对氯苯甲酰氯溶液(25 mg, 1.8 mmol 溶于 5 mL THF 中). 滴加完毕, 继续室温搅拌, 用薄层层析跟踪反应(展开剂为乙酸乙酯: 甲醇 =

9:1) 直到反应完全(约需要 46 h). 反应完毕后, 向反应液中加入 25 mL 二氯甲烷稀释, 有机相用 10% 的碳酸钠水溶液洗 3 次(20 mL × 3), 无水碳酸钠干燥. 蒸除溶剂后, 油状粗产物经快速柱层析(EtOAc/MeOH = 10:1) 得白色固体, 即为手性配体 1 450 mg, 产率 81%(图 2).

1.2.4 手性配体 2 的合成 以辛可宁为原料, 按照上述方法合成手性配体 2.

1.2.5 手性配体 1 和 2 催化的烯烃不对称双羟化反应 于 50 mL 三颈瓶中加入 0.98 g (3 mmol) K₃[Fe(CN)₆], 0.41 g (3 mmol) K₂CO₃, 0.01 mmol 配体, 0.8 mg (2.0 μmol) K₂O₈O₂(OH)₄, 95 mg CH₃SO₂NH₂ (1 mmol) (端烯不加), 1 mmol 烯烃, 6 mL 水和 6 mL 叔丁醇, 0℃ 搅拌反应, 薄层层析检测反应进程. 反应完全后, 加入 1.5 g Na₂SO₃, 搅拌 1 h, 加入 10 mL 乙酸乙酯, 搅拌分层. 水层用乙酸乙酯萃取(15 mL × 3), 合并有机层, 用 2 mol/L KOH 10 mL 洗涤(端烯不用 KOH), 再用水洗至中性, 无水 MgSO₄ 干燥, 减压浓缩, 硅胶柱层析分离(正己烷/乙酸乙酯 = 7:3) (图 3).

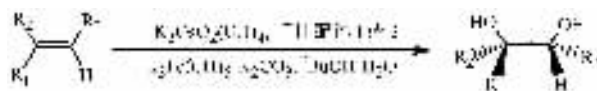


图 3 K₂O₈O₂(OH)₄ 和手性配体 1、2 催化的烯烃不对称双羟化反应

1.2.6 催化反应结果的评价方法 催化反应的结果是由反应产物的对映体过量值来衡量的. 本研究所选烯烃经不对称双羟化反应所得手性二醇的对映体过量值是按照文献 [9] 由高效液相色谱测定.

2 结果

2.1 手性配体 1 的波谱数据 该物质熔点为 110~112℃, 总率为 60%, [α]_D²⁰ 为 +56.6 (c = 0.5, CHCl₃). IR (KBr) (cm⁻¹) 3420, 2938, 2870, 1650, 1586, 1475. ¹H NMR δ: 0.99~1.15 (m, 1 H), 1.29~1.65 (m, 4 H), 2.45~2.65 (m, 1 H), 2.85~3.13 (m, 4 H), 3.96 (s, 3 H), 5.35 (m, 2 H), 5.95 (ddd, J = 17.0, 10.0, 6.5 Hz, 1 H), 6.25 (m, 2 H), 7.35~8.02 (m, 9 H), 8.71 (d, J = 4.5, 1 H). MS (EI): m/z = 461, 322, 306, 160, 82.

2.2 手性配体 2 的波谱数据 该物质熔点为 133~135℃, 总产率 43%. [α]_D²⁰ 为 +250.0 (c = 0.5, CHCl₃). IR (KBr) (cm⁻¹) 3320, 2935, 1640, 1515. ¹H NMR δ: 0.96~1.09 (m, 1 H), 1.30~1.70 (m, 4 H),

2.25~2.41(m, 1H), 2.80~3.15(m, 5H), 5.12(m, 2H), 5.39(br s, 1H), 6.95(m, 1H), 7.25~8.16(m, 9H), 8.39(d, J=7.6, 1H), 8.89(d, J=4.1, 1H). MS (EI): m/z = 397, 276, 262, 157, 136, 105.

2.3 不对称催化反应的结果 手性配体 1 和 2 在钨

酸钾的存在下,对 5 种烯烃进行了不对称二羟化反应.结果显示,这两种新型手性配体都可以有效地催化不对称双羟化反应,对 5 种烯烃均表现出高的催化活性(化学产率为 87%~95%)和不对称诱导作用(对映体过量值为 76%~93%) (表 1).

表 1 手性配体 1 和 2 催化的烯烃不对称双羟化反应

项目	配体	底物	时间 (h)	产率 (%)	对映体过量值 (%)	核磁共振谱数据 (CDCl ₃ , 400 MHz)
1	1	(E)-二苯乙烯	20	95	93	82.54 (br s, 2 H), 4.72 (s, 2 H), 7.12~7.26 (m, 10 H)
2	2	(E)-二苯乙烯	20	93	87	82.54 (br s, 2 H), 4.72 (s, 2 H), 7.12~7.26 (m, 10 H)
3	1	苯乙烯	24	90	83	83.27 (br s, 2 H), 3.59~3.72 (m, 2 H), 4.76~4.79 (m, 1 H), 7.27~7.36 (m, 5 H)
4	2	苯乙烯	24	86	76	83.27 (br s, 2 H), 3.59~3.72 (m, 2 H), 4.76~4.79 (m, 1 H), 7.27~7.36 (m, 5 H)
5	1	α-甲基苯乙烯	24	92	87	81.53 (s, 3 H), 2.21 (br s, 2 H), 3.62~3.65 (d, J=11.2 Hz, 1 H), 3.79~3.82 (d, J=15.2 Hz, 1 H), 7.28~7.47 (m, 5 H)
6	2	α-甲基苯乙烯	24	87	79	81.53 (s, 3 H), 2.21 (br s, 2 H), 3.62~3.65 (d, J=11.2 Hz, 1 H), 3.79~3.82 (d, J=15.2 Hz, 1 H), 7.28~7.47 (m, 5 H)
7	1	(E)-β-甲基苯乙烯	24	95	85	81.04 (d, J=6.2 Hz, 3 H), 2.69 (s, 2 H), 3.81~3.87 (m, 1 H), 4.34 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 7.28~7.37 (m, 5 H)
8	2	(E)-β-甲基苯乙烯	24	89	77	81.04 (d, J=6.2 Hz, 3 H), 2.69 (s, 2 H), 3.81~3.87 (m, 1 H), 4.34 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 7.28~7.37 (m, 5 H)
9	2	(E)-肉桂酸乙酯	24	90	90	81.27 (m, 3 H), 2.62 (br s, 2 H), 4.27 (m, 2 H), 4.36 (d, J=2.8 Hz, 1 H), 5.00 (d, J=2.8 Hz, 1 H), 7.30~7.42 (m, 5 H)
10	2	(E)-肉桂酸乙酯	24	87	85	81.27 (m, 3 H), 2.62 (br s, 2 H), 4.27 (m, 2 H), 4.36 (d, J=2.8 Hz, 1 H), 5.00 (d, J=2.8 Hz, 1 H), 7.30~7.42 (m, 5 H)

3 讨论

烯烃的不对称双羟化反应经过近十年的发展已取得重大发展.具有良好催化效果的配体主要是金鸡纳生物碱衍生物类手性配体.在讨论配体的构效关系时, Kolb 等^[6]曾指出 C9 位的氧原子对于配体与四氧化钨的结合是必需的,当其被碳原子取代时,配合物稳定性会显著下降.本研究将金鸡纳生物碱 9 位氧原子用氮原子取代,并在 9-N 位引入芳香取代基,所得配合物性质稳定,在不对称双羟化反应中亦表现出良好的催化活性和对映选择性.另外,通过对配体 1 和 2 的催化反应进行比较,我们也发现喹啉环上的甲氧基有利于提高反应速度和立体选择性,这一结论与 Kolb 等^[7]所揭示的规律相符.

总之,本研究以价廉易得的天然金鸡纳生物碱奎宁和辛可宁为原料,以温和的反应条件简便地合成了两种适合不对称双羟化反应的手性配体,为烯烃 AD 反应的配体家族增加了两个新成员,与 Jacobsen 等^[8]报道的类似配体对氯苯甲酸奎宁酯相比,所得手性配体 1 和 2 催化的双羟化反应化学产率高,立体选择性也提高了近 10 个百分点.

【参考文献】

- [1] 李月明, 范清华, 陈新滋. 不对称有机反应[M]. 北京: 化学工业出版社, 2005: 93-108.
- [2] 郑虎. 药物化学[M]. 5 版, 北京: 人民卫生出版社, 2004: 105-110.
- [3] Cheng SK, Zhang SY, Wang PA, et al. Homogeneous catalytic asymmetric dihydroxylation of olefins induced by an efficient and recoverable polymer-bound ligand QN-AQN-OPEG-OMe[J]. Appl Organometal Chem, 2005, 19: 975-979.
- [4] 张生勇, 郭建全. 不对称催化反应[M]. 北京: 科学出版社, 2002: 93-95.
- [5] Röper S, Franz MH, Hoffmann MR. Preparation of enantiopure 1-azabicyclo[3.2.2]nonanes functionalized at carbon C3, from cinchonine and cinchonidine[J]. J Org Chem, 2003, 68: 4944-4946.
- [6] Kolb HC, Andersson PG, Sharpless KB. Toward an understanding of enantioselectivity in the osmium catalyzed asymmetric dihydroxylation Kinetics[J]. J Am Chem Soc, 1994, 116(4): 1278-1291.
- [7] Kolb HC, van Nieuwenhze MS, Sharpless KB. Catalytic asymmetric dihydroxylation[J]. Chem Rev, 1994, 94: 2483-2547.
- [8] Jacobsen EN, Marko I, Mungall WS, et al. Asymmetric dihydroxylation via ligand-accelerated catalysis[J]. J Am Chem Soc, 1988, 110(6): 1968-1970.