

DOI: 10.13718/j.cnki.xdzk.2016.03.018

一类新颖的 6-氨基奎宁衍生的多功能催化剂的合成及其表征^①

侯文端, 彭云贵

西南大学 化学化工学院, 重庆 400715

摘要: 首次设计合成了一类新颖的 6-氨基奎宁衍生的多功能有机小分子催化剂, 该类催化剂同时具有叔氮、硫脲、磺酰胺 3 种基团, 并通过核磁共振对其结构进行了表征.

关键词: 有机小分子; 多功能; 核磁共振

中图分类号: O625.2

文献标志码: A

文章编号: 1673-9868(2016)03-0110-04

近 10 多年以来, 有机小分子催化不对称反应得到了快速的发展. 与生物酶和金属催化相比, 有机小分子催化剂具有制备简单、成本低、稳定易储存、环境友好等优点. 其催化模式涉及到共价键催化、氢键催化、离子键催化等. 到目前为止, 小分子催化剂的种类也越来越多, 包括有单功能催化剂、双功能催化剂及双催化剂等^[1-2]. 近几年, 多功能催化剂也得到了大的发展, 并成功用于多种有机不对称催化反应^[3-5]. 本研究设计合成了一类新颖的 6-氨基奎宁衍生的多功能有机小分子催化剂, 该催化剂同时含有叔氮、硫脲、磺酰胺 3 种基团. 该类催化剂用于催化不对称反应正在进一步研究中. 其合成路线见图 1.

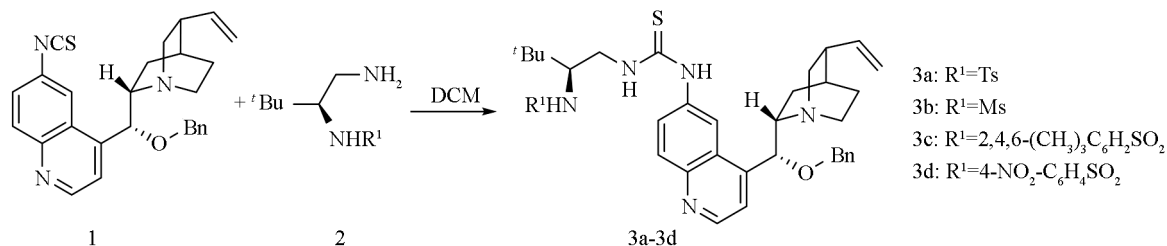


图 1 6-氨基奎宁衍生的多功能有机小分子催化剂的合成路线

1 实验部分

1.1 原料的合成

1.1.1 化合物 1 的合成

按文献合成 6-氨基奎宁(化合物 4)^[6]. 在氩气保护下, 将 DCC (1.1 mmol) 加入到化合物 4 (1 mmol) 的无水 THF (30 mL) 溶液中. 冷却至 -10 °C, 慢慢滴加入二硫化碳 (10 mmol). 升至室温, 反应 2 d, 减压除去溶剂, 直接上样, 先用洗脱剂(V(PE):V(EA)=2:1)过柱, 再用氯仿洗脱, 得淡黄色泡沫状固体化

① 收稿日期: 2015-01-20

基金项目: 国家自然科学基金(21172180).

作者简介: 侯文端(1985-), 男, 四川达州人, 博士研究生, 主要从事有机合成与不对称有机催化.

合物 1(图 2), 收率为 45%.

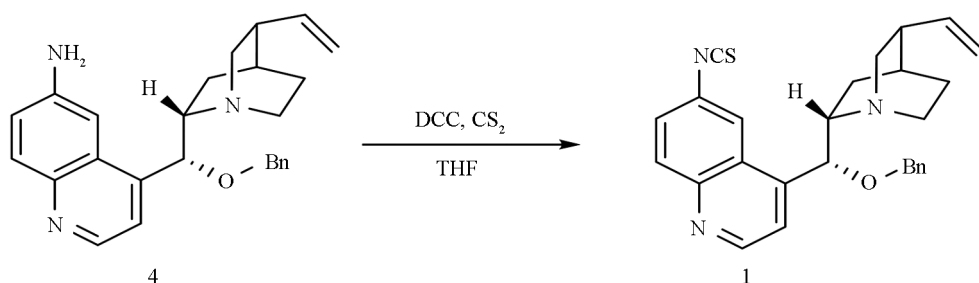


图 2 化合物 1 的合成路线

1.1.2 化合物 2 的合成

在冰浴条件下, 用滴液漏斗向(L)-叔亮氨酸酸(化合物 5)(10 mmol)、 NaBH_4 (25 mmol)的 THF 溶液(8 mL)慢慢滴加入 I_2 (10 mmol)的 THF(4 mL)溶液. 换上回流冷凝装置, 回流 18 h, 冰浴 20 min, 加甲醇至澄清, 再搅拌 30 min, 减压除去溶剂, 加入 20 mL 20% KOH, 搅拌 4 h, 用二氯甲烷萃取(100 mL $\times$ 3), 用无水硫酸钠干燥, 得产品氨基醇(化合物 6), 收率为 95%~99%.

直接将化合物 6(10 mmol)溶解在在氯仿(25 mL)中, 冰浴下加入 Boc_2O (10 mmol), 反应过夜, 经 TLC 监测反应完全后, 减压除去溶剂, 柱层析得 Boc 保护的氨基醇(化合物 7), 收率为 85%~95%.

在氩气保护条件下, 向 Boc 保护的化合物 7(8 mmol)、 PPh_3 (8 mmol)、邻苯二甲酰亚胺(8 mmol)的 THF(40 mL)溶液中慢慢滴加 DIAD(1.05 mmol)的 THF(10 mL)溶液. 室温搅拌过夜, 经 TLC 监测反应完全后, 减压除去溶剂, 柱层析分离得到中间产物(化合物 8).

在冰浴和氩气保护条件下, 向中间产物 8(1 mmol)、三乙胺(2.2 mmol)的二氯甲烷溶液中, 加入 R^2Cl (1.1 mmol), TLC 监测反应完全后, 旋干. 柱层析分离得白色固体, 加入乙醇(5 mL). 在回流条件下, 加入水合肼(0.5 mL), 待溶液析出大量固体, 经 TLC 监测反应完全, 加入乙酸乙酯(40 mL), 用水洗、饱和氯化铵洗、饱和氯化钠洗, 再用无水硫酸钠干燥、抽滤、旋干得产物 2a-2d(图 3), 两步收率为 60%~85%.

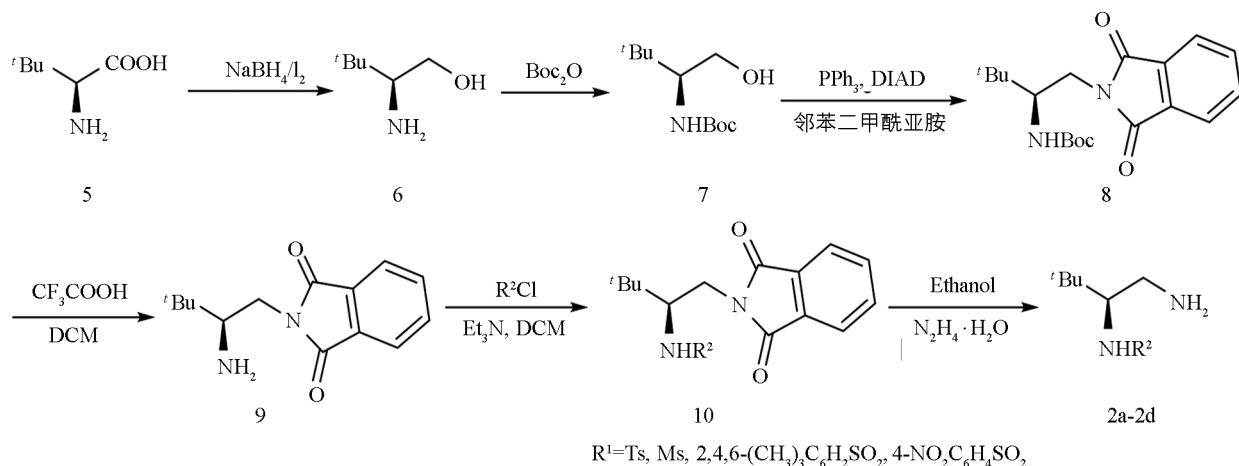


图 3 化合物 2 的合成路线

1.2 多功能催化剂(3a-3d)的合成

在冰浴条件下, 将溶于 2 mL 二氯甲烷的化合物 2(1.01 mmol)慢慢滴加入溶于 5 mL 二氯甲烷的化合物 1(1 mmol)中, 然后升至室温, 经 TLC 监测, 反应约 3~24 h. 减压除去溶剂, 直接进行柱层析分离. 得到白色固体.

3a, 收率: 83%, mp 135–138 °C; $[\alpha]_{25}^D = -87.6$ (c=0.25, DCM); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.85 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H),

7.65 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.38~7.11 (m, 7H), 7.05 (s, 1H), 5.69 (dd, $J=16.6$, 7.8 Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.87 (t, $J=15.5$ Hz, 2H), 4.36 (dd, $J=19.1$, 11.7 Hz, 2H), 3.99 (dd, $J=11.8$, 4.8 Hz, 1H), 3.70 (d, $J=13.7$ Hz, 1H), 3.17 (ddd, $J=57.2$, 27.8, 18.9 Hz, 4H), 2.60 (t, $J=11.4$ Hz, 2H), 2.26 (s, 4H), 1.94~1.15 (m, 6H), 0.75 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 181.98, 150.00, 146.62, 143.20, 141.63, 138.10, 137.99, 131.62, 129.49, 128.38, 127.61, 127.41, 127.33, 127.07, 114.47, 71.22, 62.73, 60.90, 56.85, 45.36, 43.23, 39.92, 34.50, 29.71, 27.89, 27.48, 26.69, 21.48.

3b, 收率: 91%, mp 128–130 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -60.0$ ($c=0.25$, DCM); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.86 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 8.29~8.00 (m, 2H), 7.78 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.43~7.17 (m, 5H), 6.97 (s, 1H), 5.70 (dd, $J=17.2$, 8.0 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.91 (t, $J=12.7$ Hz, 2H), 4.40 (q, $J=11.4$ Hz, 2H), 4.20~3.88 (m, 1H), 3.66 (d, $J=13.8$ Hz, 1H), 3.38 (dd, $J=11.0$, 3.5 Hz, 2H), 3.26~2.95 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.75~2.43 (m, 2H), 2.35~1.15 (m, 8H), 1.09~0.76 (m, 9H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 182.31, 150.19, 146.86, 146.43, 141.48, 137.85, 135.32, 131.93, 128.46, 127.75, 127.52, 127.36, 127.00, 114.67, 77.26, 71.27, 63.05, 60.91, 56.79, 45.14, 43.15, 42.06, 39.84, 34.57, 29.71, 27.81, 27.39, 26.82.

3c, 收率: 84%, mp 143–145 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -93.2$ ($c=0.25$, DCM); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.84 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.13 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 7.39~7.07 (m, 7H), 6.85 (s, 2H), 5.66 (dd, $J=17.2$, 8.2 Hz, 2H), 4.86 (t, $J=13.8$ Hz, 2H), 4.43 (dd, $J=38.0$, 11.5 Hz, 2H), 4.06~3.90 (m, 1H), 3.73 (d, $J=13.7$ Hz, 1H), 3.17 (ddd, $J=53.0$, 31.8, 24.0 Hz, 5H), 2.76~2.60 (m, 1H), 2.53 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.18~1.08 (m, 7H), 0.69 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 182.28, 150.13, 146.87, 141.81, 141.52, 138.30, 138.15, 135.25, 131.80, 128.36, 127.55, 127.40, 127.15, 118.65, 114.45, 71.16, 62.86, 61.13, 56.75, 45.42, 43.22, 39.86, 34.53, 27.85, 27.42, 26.56, 23.12, 20.90.

3d, 收率: 55%, mp 148–150 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -79.2$ ($c=0.25$, DCM); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.87 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 8.52~7.82 (m, 7H), 7.54 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.34~7.21 (m, 5H), 6.91 (s, 1H), 5.69 (dd, $J=17.1$, 8.1 Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.90 (t, $J=14.3$ Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.11 (dd, $J=14.1$, 7.0 Hz, 2H), 3.58 (d, $J=13.9$ Hz, 1H), 3.42 (dd, $J=11.1$, 3.5 Hz, 2H), 3.16 (s, 1H), 3.00 (t, $J=11.7$ Hz, 1H), 2.63 (d, $J=9.9$ Hz, 2H), 2.25 (s, 1H), 2.11~1.02 (m, 6H), 0.80 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 182.19, 150.11, 149.56, 147.12, 146.03, 141.12, 137.63, 131.81, 128.49, 128.10, 127.84, 127.45, 126.91, 126.70, 124.23, 114.86, 77.48, 77.05, 76.63, 71.34, 63.92, 60.79, 56.53, 44.59, 39.68, 34.63, 27.76, 27.16, 26.70.

2 结果与讨论

通过有效的方法成功合成出新颖的多功能有机小分子化合物 3a–3d. 该类化合物同时具有叔氮、硫脲和磺酰胺 3 种基团, 其结构经核磁共振得到确认. 接下来, 我们将对该化合物的不对称催化活性进行研究, 以期望其能够有效地催化不对称反应.

参考文献:

- [1] DALKO P I, MOISAN L. In the Golden Age of Organocatalysis [J]. Angew Chem Int Ed, 2004, 43(39): 5138–5175.
- [2] DONDONI A, MASSI A. Asymmetric Organocatalysis: From Infancy to Adolescence [J]. Angew Chem Int Ed, 2008, 47(25): 4638–4660.

- [3] 钊永明, 李佳丽, 彭云贵. 羟脯氨酸衍生的双功能催化剂的合成与应用 [J]. 西南大学学报(自然科学版), 2012, 34(7): 48—52.
- [4] WANG C J, DONG X Q, ZHANG Z H, et al. Highly Anti-Selective Asymmetric Nitro-Mannich Reactions Catalyzed by Bifunctional Amine-Thiourea Bearing Multiple Hydrogen Bonding Donors [J]. J Am Chem Soc, 2008, 130(27): 8606—8607.
- [5] ZHANG Z H, DONG X Q, CHEN D, et al. Fine-Tunable Organocatalysts Bearing Multiple Hydrogen Bonding Donors for Construction of Adjacent Quaternary and Tertiary Stereocenters via a Michael Reaction [J]. Chem Eur J, 2008, 14(29): 8780—8783.
- [6] LIU Y, SUN B F, WANG B, et al. Catalytic Asymmetric Conjugate Addition of Simple Alkyl Thiols to α , β -Unsaturated N-Acylated Oxazolidin-2-Ones with Bifunctional Catalysts [J]. J Am Chem Soc, 2009, 131(2): 418—419.

Synthesis and Characterization of the Novel Multifunctional Catalysts of 6-Amino-Quinine Derivatives

HOU Wen-duan, PENG Yun-gui

School of Chemistry and Chemical Engineering, Southwest University, Chongqing 400715, China

Abstract: A series of novel multifunctional organocatalysts of 6-amino-quinine derivatives were designed and synthesized, which contained the functional groups of tertiary amines, thiourea and sulfonamide. Their structures were characterized by NMR.

Key words: organocatalyst; multifunctional; NMR

责任编辑 潘春燕

