

手性二价钌络合物催化不对称转移氢化合 成左旋—(S)—1—(2—咪喃基)乙醇

胡永洲 黄亦佳 (浙江医科大学药系, 杭州, 310006)

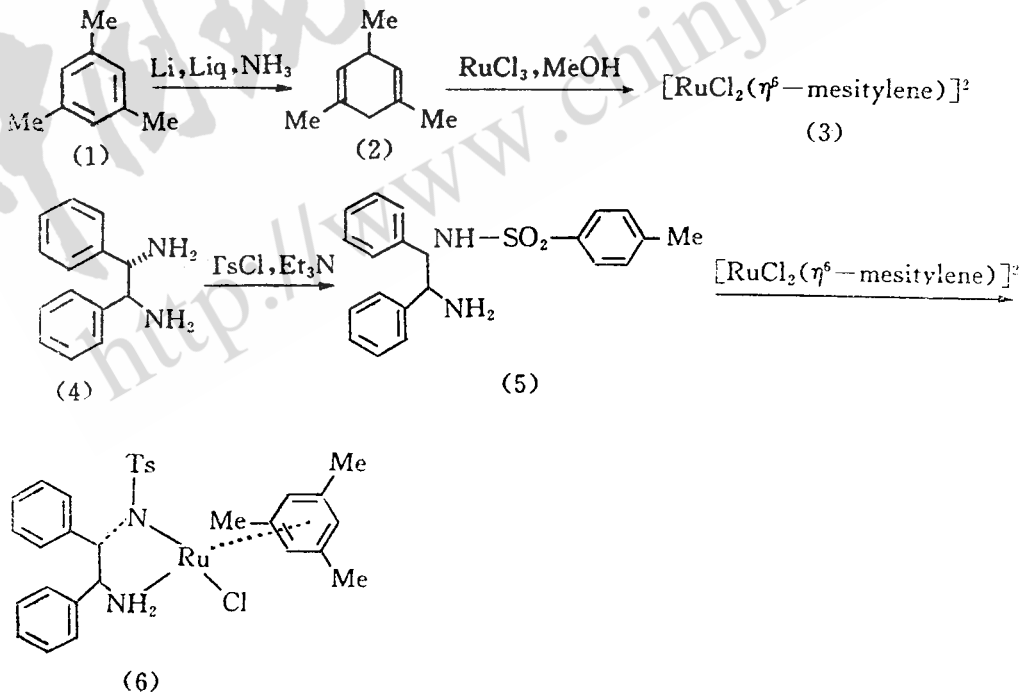
摘要 在手性二价钌络合物(6)催化下经不对称转移氢化合成了左旋—(S)—1—(2—咪喃基)乙醇(8)。催化
剂(6)由均三甲苯经 Birch 还原后, 与三氯化钌反应转化成二聚 η^6 -均三甲苯二氯化钌(3), 再与(1S, 2S)-N-(对
甲苯磺酰基)-二苯乙二胺(5)络合而得。

关键词 手性二价钌络合物 催化剂 不对称转移氢化 左旋—(S)—1—(2—咪喃基)乙醇

左旋—(S)—1—(2—咪喃基)乙醇(8)是合成抗肿瘤药物阿霉素, L-鼠李糖等一系列具生物活性化合物的基本原料^[1,2]。该化合物的制备方法主要有: 消旋邻苯二甲酸单1-(2-咪喃基)乙醇酯用哇宁拆分、水解法^[3], 动力学控制的 Sharpless 氧化法^[4], 不对称催化氢化法^[5]等等。但多数方法所得产物存在着光学纯度不高, 收率低或催化剂用量大等缺点。最近, 日本学者 Fujii 等报道^[6], 利用手性二价钌络合物作为不对称转移氢化催化剂, 在甲酸-三乙胺体系中可制得高光学纯度的左旋—(S)—1—(2—咪喃基)乙醇。但未见具体制备及分离纯化方法的报道。

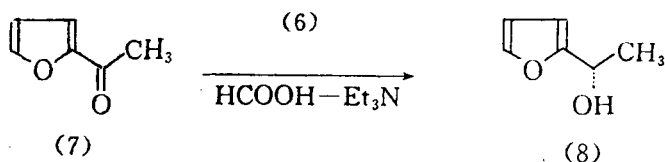
笔者参照 Fujii 的方法, 成功地合成了催化剂—手性二价钌络合物及目标化合物。

催化剂的合成是以均三甲苯为原料, 经 Birch 还原得 1, 3, 5-三甲基-1, 4-环己二烯(2)。(2)与 RuCl_3 在无水甲醇中加热回流生成二聚 η^6 -均三甲苯二氯化钌(3), 再经与 (1S, 2S)-N-(对甲苯磺酰基)-1, 2-二苯基乙二胺(5)络合即得催化剂(6)。化合物(5)的合成方法未见文献报道, 笔者发现, 当 (1S, 2S)-1, 2-二苯基乙二胺(4)与等摩尔量的对甲苯磺酰氯在三乙胺存在下于室温反应可得收率为 82% 的单对甲苯磺酰胺(5)。



2-乙酰基呋喃(7)于甲酸-三乙胺混合液中在室温条件下经手性二价钕络合物催化转移氢化, 得左

旋-(S)-1-(2-呋喃基)乙醇。



实验部份

熔点未经校正, 用 Kolfer block 熔点测定仪测定。IR 用 Perkin-Elmer 红外光谱仪测定。 ^1H 、 ^{13}C NMR 用 Bruker-400, 300, 200 核磁共振仪测定。柱层析硅胶来源于 Merck-60 (230—240 目)。TLC 板为 Silica Merck 60F-254 薄层层析预制板。 ^{13}C NMR 谱 s', d', t' 和 q' 分别表示该碳原子连有 0, 1, 2 或 3 个氢质子。

1 手性二价钕络合物(6)

1.1 1, 3, 5-三甲基-1, 4-环己二烯(2)

将金属锂(3.0 g, 0.43 mol)分批慢慢地加到液氨(150 ml)中, 然后把均三甲苯(12.5 g, 0.10 mol)、叔丁醇(27.5 ml)、和四氢呋喃(30 ml)的混合液滴加到锂—液氨混合液中, 然后按文献^[7]进行反应和后处理。常压分馏, 收集150~152°C之馏份, 得无色液体9.0 g, 收率74%{文献^[7]收率41%, b. p 148~150°C/712 mmHg}。 ^1H NMR(200 MHz, CDCl_3) δ 1.04(d, J=6.5 Hz, 3H), 1.70(s, 6H), 2.45(d, J=6.0 Hz, 2H), 2.78(m, 1H), 5.35(s, 2H)。

1.2 二聚 η^6 -均三甲苯二氯化钕(3)

化合物(2)(0.8 ml, 6.5 mmol), RuCl_2 (147.5 mg, 0.65 mmol)与无水甲醇混合后, 按文献^[7]反应和处理, 得红棕色固体(3)180 mg, 收率95%。mp 294~296°C(dec.) {文献^[7]收率90%, mp 296°C}。 ^1H NMR(200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.12(s, 9H), 5.41(s, 3H)。

1.3 (1S, 2S)-(-)-1, 2-二苯基乙二胺(5)

(1S, 2S)-(-)-1, 2-二苯基乙二胺(4)(25.0 mg, 0.117 mmol), 三乙胺(33 μl , 0.234 mmol)与 CH_2Cl_2 (0.6 ml)混合后, 冰浴冷到 0°C。搅拌下将对甲苯磺酰氯(22.5 mg, 0.117 mmol)分批加入

到上述混合物中, 室温搅拌反应 2 h 后, 将饱和碳酸氢钠溶液(0.1 ml)加入到反应液中, 得到的混合液用乙酸乙酯(15 ml \times 2)提取。提取液用饱和氯化钠溶液(4 ml)洗, 分出有机层, 用无水硫酸钠干燥, 减压回收溶剂后, 残留物用硅胶柱层析分离纯化(洗脱剂: 1:2 乙酸乙酯-己烷), 减压回收洗脱液后, 经真空干燥, 得白色结晶状固体(5) 35.5 mg, 收率 82%, mp 126~128°C。 ^1H NMR(300 MHz, CD_2Cl_2) δ 2.35(s, 3H), 4.12(d, J=3.4 Hz, 1H), 4.31(m, 1H), 6.05(brs, 1H), 7.02(d, J=7.5 Hz, 2H), 7.10—7.24(m, 10H), 7.32(d, J=7.6 Hz, 2H)。

1.4 手性二价钕络合物(6)

化合物(3)(23.0 mg, 0.039 mmol)、单对甲苯磺酰胺(5)(28.8 mg, 0.078 mmol)、三乙胺(22 μl , 0.157 mmol)于异丙醇(0.8 ml)中加热至 80°C 搅拌反应 1 h。冷至室温后, 减压回收溶剂, 所得粗品无需进一步纯化即可用于下一步反应。

粗品经乙醇重结晶, 过滤, 干燥后得桔黄色结晶 36.3 mg。收率 75%, mp 220°C~222°C(dec.) {文献^[6] mp 220.1~222.3°C}。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 2.25(s, 3H), 2.41(s, 9H), 3.71(m, 1H), 3.79(d, J=11.0 Hz, 1H), 4.05—4.10(brs, 2H), 5.29(s, 3H), 6.69(d, J=7.6 Hz, 2H), 6.75(d, J=7.9 Hz, 2H), 6.82—7.18(m, 8H), 7.40(d, J=7.6 Hz, 2H)。

2 左旋-(S)-1-(2-呋喃基)乙醇(8)

将 2-乙酰基呋喃(7)(1.15 g, 10.5 mmol)、手性二价钕络合物(6)(38.0 mg, 0.061 mmol)先后加到甲酸-三乙胺(5:2)混合液中, 室温搅拌反应直至 TLC(展开剂: 2:3 乙醚-己烷)表明无原料, 然后将反应液冷却到 0°C, 用饱和碳酸氢钠水溶液中和至 pH=7, 中和液用乙醚(20 ml \times 2)提取, 醚液经饱和氯化钠溶液(10 ml)洗后, 用无水硫酸钠干燥,

减压回收溶剂, 残留液用硅胶柱层析分离纯化(洗脱剂: 1:3乙醚-己烷), 洗脱液经减压回收, 得无色油状物(8)1.0 g, 收率85%, $[\alpha]_{D_{25}} = -23.42$ (C 1.08, EtOH){文献^[3] $[\alpha]_D = -17$ (C6, EtOH)}; IR(CH₂Cl₂涂膜法) δ 3355, 2980, 1149, 1068, 1009, 737 cm⁻¹; ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.54 (d, J = 6.5 Hz, 3 H)°Cl.98 (brs, 1 H), 4.88(q, J = 6.5 Hz, 1 H), 6.23 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 6.33(dd, J = 3.0, 1.9 Hz, 1 H), 7.37 (d, J = 1.3 Hz, 1H); ¹³CNMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ 21.13 (q'), 63.36 (d'), 104.96 (d'), 110.00 (d'), 141.67 (d'), 157.65 (s').

参 考 文 献

- 1 Sammes PG, and Thetford D, Synthesis of (L)-daunosamine and related amino sugars. *J Chem Soc Perkin Trans. 1*, 1998: 111
- 2 Street LJ., Bromide SM., and Sammes PG., Total synthesis of (±)-bulnesene via intramolecular cycloaddition of a 2-substituted 3-oxidopyrylium. *J Chem Soc Perkin Trans 1*, 1985: 1725
- 3 Duveen DI., and Kenyon J., The resolution of α -furylmethylcarbinol. *J Chem Soc.*, 1936: 621

- 4 Kametani T., Tsubuki M., Tatsuzaki Y. et al., Synthesis of optically active 2-furylmethanols as useful chiral building blocks and its application to the synthesis of (5R, 6S)-6-acetoxyhexadecan-5-olide and (+)-disparlure. *J Chem Soc Perkin Trans. 1*, 1990: 639
- 5 Brown HC., Cho BT., and Park WS., Chiral synthesis via organoboranes 15. Selective reductions 42. Asymmetric reduction of representative prochiral ketones with potassium 9-0-(1,2,5,6-dio-0-isopropylidene- α -D-glucofuranosyl)-9-boratabicyclo[3,3,1]-nonane. *J Org Chem.* 1988. 53:1231
- 6 Fujii HC., Hashiguchi S., Uematsu N. et al Ruthenium(II)-catalyzed asymmetric transfer hydrogenation of ketones using a formic acid triethylamine mixture. *J Am Chem Soc.*, 1996, 118:2521
- 7 Bennett MA., and Smith AK., Arene ruthenium (II) complexes formed by dehydrogenation of cyclohexadienes with ruthenium (III) trichloride. *J Chem Soc Dalton Trans.*, 1974:233

收稿日期: 1997-02-03

Synthesis of (-)-(s)-1-(2-Furyl) Ethanol by Chiral Ruthenium (II)

Complexes Catalyzed Asymmetric Transfer Hydrogenation

Hu Yongzhou, Huang Yijia

(Pharmacy School, Zhejiang Medical University, Hangzhou 310031)

Abstract (-)-(s)-1-(2-furyl) ethanol(8) was synthesized by chiral ruthenium(II) complexes (6) catalyzed asymmetric transfer hydrogenation of 2-acefylfuran(7). Chiral ruthenium(II) complexes was prepared via Birch reduction of mesitylene, followed by reaction with RuCl_2 and complexation with (1s,2s)-N-(p-tolylsulfonyl)-1, 2-diphenylenediamine(5).

Key words chiral ruthenium(II) complexes, catalyst, asymmetric transfer hydrogenation, (-)-(s)-1-(2-furyl) ethanol