

相转移催化不对称碳烷化研究

——光学活性的二氢吡啶酮类衍生物的合成

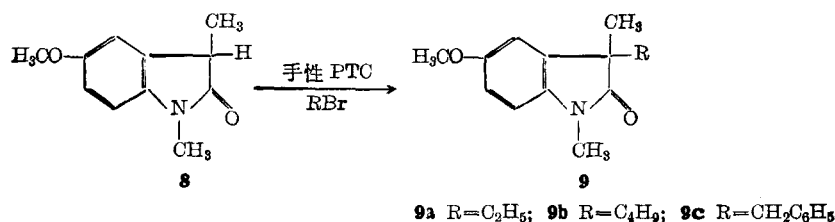
陈邦华* 纪庆娥

(军事医学科学院药理毒理研究所, 北京)

本文报道了手性季铵盐 **1—7** 催化溴代烷与 1, 3-二甲基-5-甲氧基-2-二氢吡啶酮 (**8**) 的不对称 3-C 烷化反应, 并通过研究不同的催化剂结构、溶剂、温度及溴代烷结构对产物光学活性的影响, 讨论了不对称诱导机理。

用手性相转移催化剂(手性 PTC)诱导不对称反应, 是近年来发展起来的一种简便可行的方法, 颇受人们重视^[1]。该方法的成败与反应条件密切相关^[2-4]。本文以具光学活性的氯化 *N*-苄基辛可宁等七种季铵盐为手性 PTC(**1—7**), 研究了(±)1, 3-二甲基-5-甲氧基-2-二氢吡啶酮(**8**)的不对称 3-C 烷化反应。

8 与溴代烷在适当的溶剂系统中, 于碱性条件下经手性 PTC 催化, 即可得到光学活性的碳烷化产物 1, 3-二甲基-3-烷基-5-甲氧基-2-二氢吡啶酮(**9**)。 **9** 的光学活性随 PTC 结构不同而有差异, 也受到溶剂、温度及溴代烷结构等的影响。



实 验

温度计未经校正。比旋度用 Perkin-Elmer 243 B 型仪(灵敏度为千分之二)测定; 元素分析用 Carlo Erba 1106 型仪测定; ¹H NMR 在 JNM-GX400(400 MHz)型仪上测定, 以 CDCl₃ 为溶剂、TMS 为内标; MS 在 MAT 711 型仪上测定。

手性 PTC (−)氯化 *N*-苄基-*N*-甲基麻黄碱(**1**)^[5]、(−)氯化 *N*-苄基奎宁(**2**)^[2]、(+)氯化 *N*-苄基奎尼丁(**3**)^[6]、(+)氯化 *N*-苄基辛可宁(**4**)^[6]及(−)氯化 *N*-苄基辛可尼丁(**5**)^[3]都按文献方法合成。

(+)溴化 *N*-对硝基苄基辛可宁(**6**) 参照文献[3]方法制备。产物为白色固体, 粗产物产率为 98%, 经 EtOH 重结晶, 产率 80%, m. p. 202—204°C, [α]_D²⁰ +198°(c 0.5, EtOH), C₂₆H₂₈BrN₃O₃ (计算值: C, 61.18; H, 5.53; Br, 15.65; N, 8.23。实测值: C, 61.30; H, 5.45; Br, 15.98; N, 8.05), *m/z*: 429([M-Br-1]⁺, 10.85%), 136([OH₂C₆H₄NO₂]⁺, 基峰)。

(-)-溴化 *N*-对硝基苄基辛可尼丁(7) 参照文献[3]方法制备。产物为白色固体,粗产物产率为98%,经 EtOH 重结晶,产率85%, m. p. 216—218°C, $[\alpha]_D^{20} -166^\circ$ (c 0.25, H₂O), C₂₆H₂₈BrN₃O₃·H₂O (计算值: C, 59.09; H, 5.72; Br, 15.12; N, 7.95. 实测值: C, 59.49; H, 5.52; Br, 14.99; N, 7.98). m/z : 429([M-Br-1]⁺, 1.20%), 136([CH₂C₆H₄NO₂]⁺, 基峰).

(±)1, 3-二甲基-5-甲氧基-2-二氢吡啶酮(8) 参照文献[7, 8]方法,以对-乙氧基乙酰苯胺为原料,经 *N*-甲基化、水解乙酰基、*N*-α-溴丙酰化、环合及酚羟基甲基化共5步反应制得。m. p. 85—86°C(文献值^[9]: 86°C). δ_H : 1.43(3H, d, $J=8$ Hz, CHCH₃), 3.13(3H, s, NCH₃), 3.35(1H, q, $J=8$ Hz, CHCH₃), 3.73(3H, s, OCH₃), 6.7—6.9(3H, m, ArH) ppm.

1, 3-二甲基-3-烷基-5-甲氧基-2-二氢吡啶酮(9a—9c) 将 8(0.003 mol)、RBr(0.012 mol)、手性 PTO(0.0003 mol) 与所选有机溶剂混合,在通 N₂ 及搅拌下缓缓滴加 50% KOH 水溶液或加入固体 K₂CO₃,于选定的温度下剧烈搅拌反应数小时。分出有机层,用无水 MgSO₄ 干燥。蒸除溶剂,粗产品经减压蒸馏后再用柱层析或直接柱层析分离纯化[100—200 mesh 硅胶装柱, 1:1 Et₂O:石油醚 (b. p. 60—90°C) 为洗脱液],即可得到 9 的纯品,收率在 75% 以上。

1, 3-二甲基-3-乙基-5-甲氧基-2-二氢吡啶酮(9a) 浅黄色液体,产率约 82%, b. p. 172—176°C/5 mmHg(文献值^[10]: 162—164°C/10 mmHg). δ_H : 0.6(3H, t, $J=6$ Hz, CH₂CH₃), 1.32(3H, s, CCH₃), 1.41—1.92(2H, m, CH₂CH₃), 3.17(3H, s, NCH₃), 3.78(3H, s, OCH₃), 6.7—6.9(3H, m, ArH) ppm. 以 4 为 PTO, 不同溶剂系统、不同反应温度条件下反应,产物均无光学活性(见表 1)。

1, 3-二甲基-3-丁基-5-甲氧基-2-二氢吡啶酮(9b) 浅黄色液体,产率约 80%, b. p. 100—102°C/0.01 mmHg. C₁₅H₂₁NO₂ (计算值: C, 72.84; H, 8.56; N, 5.66. 实测值: C, 72.47; H, 8.56; N, 5.72). δ_H : 0.76(3H, t, $J=7$ Hz, CH₂CH₃), 0.93—1.91[6H, m, (CH₂)₃CH₃], 1.33(3H, s, CCH₃), 3.18(3H, s, NCH₃), 3.80(3H, s, OCH₃), 6.72—6.78(3H, m, ArH) ppm. m/z : 247([M]⁺, 59.65%), 191([M-C₄H₉]⁺, 98.95), 190([M-C₄H₉]⁺, 基峰). 以不同 PTO、不同温度及不同溶剂系统条件反应,可得到有不同光学活性的产品,其结果见表 1。

1, 3-二甲基-3-苄基-5-甲氧基-2-二氢吡啶酮(9c) 浅黄色液体,产率约 95%, b. p. 145—147°C/0.3 mmHg, 纯品长时间放置可逐渐固化。C₁₈H₁₉NO₂ (计算值: C, 76.84; H, 6.81; N, 4.98. 实测值: C, 76.62; H, 6.80; N, 4.85). δ_H : 1.48(3H, s, OCH₃), 2.92(3H, s, NCH₃), 2.95—3.09(2H, 2d, $J=13$ Hz, CH₂), 3.73(3H, s, OCH₃), 6.46—7.04(8H, m, ArH) ppm. m/z : 281([M]⁺, 26.93%), 190([M-CH₂C₆H₅]⁺, 基峰), 91([CH₂C₆H₅]⁺, 16.64). 以 4 为 PTO, CH₂Cl₂-50% KOH 或 C₆H₆-50% KOH 为溶剂, 40°C 反应,均可得到不同程度光学活性的产品(见表 1)。

产物的光学收率及构型 9b 和 9c 未见文献报道,其光学收率(即 ee%) 的确定较困难。我们通过在 400 MHz 核磁共振仪上测定 9b、9c 的氢谱时加入光学活性位移试剂 Eu(TFO), 的方法,可测得 9b 的光学收率为: 68% ($[\alpha]_D^{20} = -10.2^\circ$), 37% ($[\alpha]_D^{20} = +5^\circ$), 并以前者为基准,推算出不同比旋度时 9b 的光学收率(见表 1)。但未能测出 9c 的光学收率。

文献[11]报道,(-)-1, 3-二甲基-3-乙基-5-乙氧基-2-二氢吡啶酮为 *S* 构型。9b 与该化合物为同系物,据“同系规则”^[12]推测,左旋光的 9b 也应为 *S* 构型,右旋光的 9b 则应为 *R* 构

表1 手性 PTC 催化二氢吡啶酮类衍生物的不对称碳烷化

产物	PTC	反应溶剂系统	反应温度(°C)	$[\alpha]_D^{25}$	ee(%)
9a	4	CH_2Cl_2 -50% KOH	40	0(0.42)	
	4	C_6H_6 -50% KOH	40	0(2.42)	
	4	C_6H_6 -50% KOH	27	0(2.62)	
9b	1	C_6H_6 -50% KOH	14	+0.6(3.00)	4
	1	C_6H_6 -50% KOH	40	0(3.00)	0
	2	C_6H_6 -50% KOH	40	+0.13(3.00)	0.87
	3	C_6H_6 -50% KOH	40	-1.13(3.00)	7.5
	3	C_6H_6 -50% KOH	25	-2.5(3.00)	17
	4	C_6H_6 -无水 K_2CO_3	40	-5(3.00)	33
	4	C_6H_6 -50% KOH	40	-5.42(2.33)	36
	4	C_6H_6 -50% KOH	14	-5.42(2.00)	36
	4	C_6H_6 -50% KOH	0	-7.26(2.12)	48
	4	CH_2Cl_2 -50% KOH	14	0(3.00)	0
	4	CH_2Cl_2 -50% KOH	40	0(2.60)	0
	5	C_6H_6 -50% KOH	0	+2.53(3.00)	17
	5	C_6H_6 -50% KOH	40	+2.67(3.00)	18
	5	C_6H_6 -50% KOH	80	+0.4(3.00)	2.7
	5	过量溴丁烷-无水 K_2CO_3	40	+0.27(3.00)	1.8
	5	CH_3CN -50% KOH	0	0(3.00)	0
	6	C_6H_6 -50% KOH	14	-10.2(3.00)	68
	6	C_6H_6 -50% KOH	40	-3.5(3.00)	23
	7	C_6H_6 -50% KOH	14	+5.0(3.00)	53
	7	C_6H_6 -50% KOH	40	+4.77(3.00)	32
9c	4	C_6H_6 -50% KOH	40	+8(1.50)	
	4	CH_2Cl_2 -50% KOH	40	+4(2.00)	

* 以 EtOH 为溶剂, 20°C 左右测定, 括号内数据为重量比体积浓度。

型。如果根据“旋光性和构型间关系的规则”^[13]推测, 也可得出相同的结论。另外, 据后一规则推测, 右旋光的 **9c** 可能为 *R* 构型。

结果和讨论

实验结果表明, 本类反应的立体选择性与手性 PTC 结构、反应溶剂、温度及溴代烷结构有关。

手性 PTC 由表 1 可知, 以 **1—7** 分别催化 **8** 与溴丁烷反应所得产物 **9b** 的光学活性差异很大, 以 **1、2、3** 为 PTC 时 **9b** 光学活性较低, **6、7** 为 PTC 时 **9b** 光学活性较高。 **9b** 的构型也因 PTC 构型不同而不同。

手性 PTC 对碳烷化反应的不对称诱导可能是通过与反应底物 **8** 形成复合物, 从而因立体阻碍使其与溴丁烷的反应有立体选择性。PTC 手性中心构型不同时, 与底物复合的方向相反, 从而导致产物构型的改变。 **1** 的不对称诱导作用较差。这可能是由于 **1** 为柔性分子, 与底物复合后产生的立体阻碍较小之故。 **6、7** 效果较好, 则可能是由于其结构中的硝基使季铵氮正电性增强, 更有利于与底物复合。

反应溶剂 极性弱时 (如 C_6H_6), 产物光学活性较高; 极性较强时, 产物光学活性低或无

光学活性。这是因为溶剂极性强时,溶剂化作用强,不利于 PTC 与底物复合,降低了不对称诱导作用。而溶剂极性弱时溶剂化作用小,有利于不对称诱导。

反应温度 温度较低时产物光学活性较高。因为温度高时反应速度快,降低了反应的立体选择性;温度低时反应速度慢,有利于不对称诱导。

溴代烷结构 三种溴代烷在相同条件下与 **8** 反应所得产物光学活性大小顺序为: **9c** > **9b** > **9a**。即烷基体积大时产物光学活性高。这种影响与立体阻碍有关。烷基体积较小,向底物与 PTC 所形成的复合物进攻时,受到的立体阻碍较小,反应的立体选择性低;体积较大时,则因立体阻碍较大,容易发生立体有择反应。此外,烷基体积较小时,产物易发生消旋化,也可能是 **9a** 无光学活性的原因之一。

综上所述,这类不对称碳烷化反应,以低极性溶剂、较低温度、溴代烷体积较大、**6** 或 **7** 为 PTC 时,产物的光学活性较高。

此外,当以 CH_2Cl_2 -50% KOH 为溶剂系统,用 **4** 催化 **8** 与溴丁烷反应时,还得到了两种副产物 **9d** ($\text{R}=\text{CH}_2\text{Cl}$), **9e** ($\text{R}=\text{OH}$) (其结构均经元素及光谱分析证实)。**9d** 的生成显然是由于溶剂参与了碳烷化反应所致;**9e** 的生成则可能是因 **8** 在碱性条件下易被空气氧化所致。**9e** 亦有光学活性。 $[\alpha]_D^{20} +1.72^\circ (c\ 2.15, \text{EtOH})$, 说明该氧化副反应可能也受到了 PTC 的不对称诱导。

本工作得到宋鸿铨教授的热情指导和帮助,特此致谢。

参 考 文 献

- [1] 陈邦华, 纪庆娥, 国外药学——合成药、生化药、制剂分册, 1986, 346.
- [2] Colonna, S.; Fornasier, R., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1978, 371.
- [3] Colonna, S.; Re, A.; Wynberg, H., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1981, 547.
- [4] Dolling, U.; Davis, P.; Grabowski, E. J. J., *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, 106, 446.
- [5] Julia, S.; Ginebreda, A.; Guixar, J.; Masana, J.; Tomas, A.; Colonna, S., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1981, 574.
- [6] Jacobs, W. A.; Heidelberger, M., *J. Am. Chem. Soc.*, 1919, 41, 2090.
- [7] 纪庆娥, 韦耀良, 医药工业, 1983, 8, 7.
- [8] Julian, P. L.; Pikel, J., *J. Am. Chem. Soc.*, 1935, 57, 563.
- [9] Колосов, М. Н.; Преображенский, Н. А., *Ж. общ. химии*, 1953, 23, 1563.
- [10] Колосов, М. Н.; Преображенский, Н. А., *Ж. общ. химии*, 1953, 23, 1779.
- [11] Hill, R. K.; Newkome, G. R., *Tetrahedron*, 1969, 25, 1249.
- [12] 叶秀林, 立体化学, 高等教育出版社, 北京, 1983, 第 263 页.
- [13] 周志华, 汤 杰, 乔兴忠, 戴金水, 化学通报, 1987, 1, 11.

Asymmetric C-alkylation by Chiral Phase-transfer Catalysis

Synthesis of Optically Active Derivatives of 2-Indolinone

Chen Bang-Hua* Ji Qing-E

(Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing)

Abstract

By using different chiral quaternary ammonium salts (1—7) as phase-transfer catalysts, the asymmetric C-alkylation of 1, 3-dimethyl-5-methoxy-2-indolinone (8) with various alkyl bromides is reported. The influences of chemical structure of catalysts and alkylating agents, solvents, reaction temperatures on the optical activity of the products were studied and mechanism of asymmetric induction was discussed.