



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102441431 A

(43) 申请公布日 2012. 05. 09

(21) 申请号 201110299660. 0

C07D 333/22 (2006. 01)

(22) 申请日 2011. 09. 30

C07D 307/46 (2006. 01)

C07D 207/16 (2006. 01)

(71) 申请人 中国科学院长春应用化学研究所
地址 130000 吉林省长春市人民大街 5625 号

(72) 发明人 成燕琴 卞证 康传清 高连勋

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

代理人 魏晓波 逯长明

(51) Int. Cl.

B01J 31/02 (2006. 01)

C07B 37/02 (2006. 01)

C07C 201/12 (2006. 01)

C07C 205/44 (2006. 01)

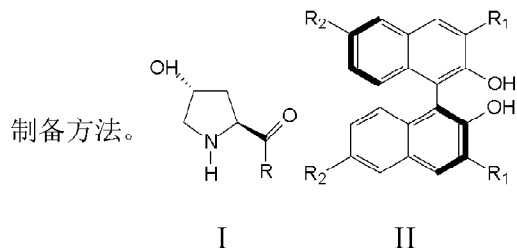
权利要求书 2 页 说明书 7 页

(54) 发明名称

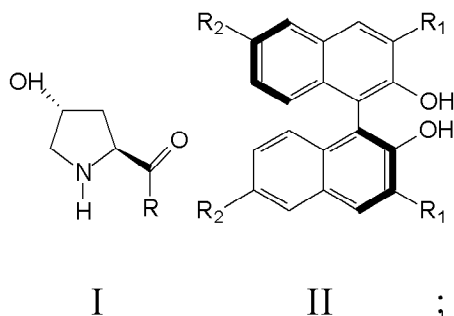
一种迈克尔加成反应用催化剂以及一种硝基脂肪醛的制备方法

(57) 摘要

本发明提供了一种迈克尔加成反应用催化剂, 其特征在于, 包括: 式 I 所示的化合物与式 II 所示的化合物; 其中, R 为二烷基胺基或环烷基胺基; R₁和 R₂分别为氢、溴、碘、苯基、2, 4, 6-三甲苯基、三甲基硅或三苯基硅。本发明提供的催化剂能够催化脂肪醛和硝基烯发生不对称迈克尔加成反应, 得到高产率、高非对映体选择性和高对映体选择性的产物。本发明还提供了一种硝基脂肪醛的



1. 一种迈克尔加成反应用催化剂,其特征在于,包括:式 I 所示的化合物与式 II 所示的化合物;



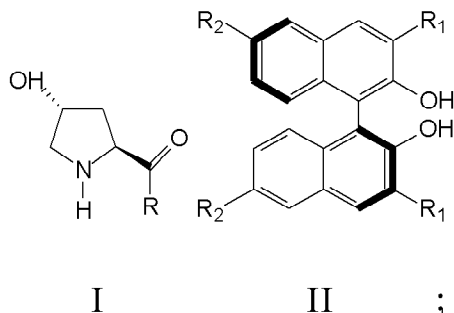
其中,R为二烷基胺基或环烷基胺基; R_1 和 R_2 分别为氢、溴、碘、苯基、2,4,6-三甲苯基、三甲基硅或三苯基硅。

2. 根据权利要求1所述的催化剂,其特征在于,所述二烷基胺基为二甲胺基、二乙胺基、二丙胺基;所述环烷基胺基为1-环戊胺基或1-环己胺基。

3. 根据权利要求1所述的催化剂,其特征在于,所述式 I 所示的化合物与所述式 II 所示的化合物按摩尔比为(1~2):(1~2)。

4. 一种硝基脂肪醛的制备方法,其特征在于,包括:

a) 将式 I 所示的化合物与式 II 所示的化合物混合在溶剂中,得到混合溶液;



其中,R为二烷基胺基或环烷基胺基; R_1 和 R_2 分别为氢、溴、碘、苯基、2,4,6-三甲苯基、三甲基硅或三苯基硅;

b) 将脂肪醛与硝基烯在所述混合溶液中混合,在 0°C 下反应,至所述硝基烯完全消失;

c) 用盐酸淬灭反应,萃取反应产物,干燥后层析分离,得到硝基脂肪醛。

5. 根据权利要求4所述的制备方法,其特征在于,所述脂肪醛为碳原子个数大于3的脂肪醛。

6. 根据权利要求4所述的制备方法,其特征在于,所述硝基烯为芳香硝基烯或脂肪族硝基烯。

7. 根据权利要求4所述的制备方法,其特征在于,所述溶剂为二氯甲烷、异丙醇、甲醇、乙腈、四氢呋喃或水。

8. 根据权利要求4所述的制备方法,其特征在于,所述式 I 所示的化合物的制备方法为:

将双(2-氧代-3-恶唑烷基)次磷酰氯、N-叔丁氧羰基-反-4-羟基-L-脯氨酸与三乙胺在二氯甲烷中混合制得悬浮液;

在冰浴中,搅拌所述悬浮液并将官能化合物和二乙胺的二氯甲烷溶液加入到所述悬浮

液中,反应制得中间体;所述官能化合物包括:二甲胺、二乙胺、二丙胺、1-环戊胺、1-环己胺;

将所述中间体与三氟乙酸在二氯甲烷中混合,经洗涤、萃取、干燥、纯化后得到式 I 所示的化合物。

9. 根据权利要求 4 所述的制备方法,其特征在于,所述式 I 所示的化合物与所述式 II 所示的化合物按摩尔比为 (1 ~ 2) : (1 ~ 2)。

10. 根据权利要求 4 所述的制备方法,其特征在于,所述式 I 所示的化合物与所述式 II 所示的化合物的物质的量之和为所述脂肪醛和硝基烯物质的量之和的 0.5% ~ 1%。

一种迈克尔加成反应应用催化剂以及一种硝基脂肪醛的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及有机化合物合成领域,尤其涉及一种迈克尔加成反应应用催化剂以及一种硝基脂肪醛的制备方法。

背景技术

[0002] 迈克尔加成反应是有机化学中最重要的碳碳连接反应之一,其中脂肪醛与硝基烯不对称迈克尔加成是许多重要有机物如药物中间体合成中的关键路径。自从 Betancort 和 Barbas 报道了第一个使用有机催化剂催化不对称醛和硝基烯进行迈克尔加成反应以来,出现大量的优秀对映体选择性的催化剂,如二苯基脯氨酸硅醚和磺胺吡咯烷等。但是这些催化剂通常具有用量一般都大于 5mol%,且醛一般是大过量(十个当量)。Palomo 等设计基于羟基脯氨酸衍生物的催化剂成功降低了醛的使用量,但催化剂还是需要 5mol%。

[0003] 马大为等发现在 20-50mol% 苯甲酸下水做溶剂,二苯基脯氨酸硅醚用量仅为 0.5-2mol% 即可得到高产率、高非对映体选择性和高对映体选择性(三高)的产物。Bukuo Ni 等发展了水溶性可回收的二苯基脯氨酸硅醚。Helma Wennemers 等用如 H-D-Pro-Pro-Glu-NH₂ 三肽催化剂获得了很优秀的结果,催化剂用量仅为 1-0.1mol% 就可达到三高产物。我们最近发现了一个基于 4-羟基脯氨酸 2-(2-哌啶)吡啶衍生物和联萘酚的催化剂组合体系,用量仅为 0.5-1mol%,同样得到三高产物。

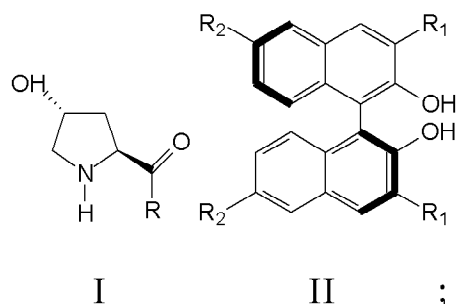
[0004] 当前对于脂肪醛与硝基烯不对称迈克尔加成反应,同时能获得三高产物且催化剂用量小于或等于 1mol% 仅有上面提到的四种类型催化剂,即二苯基脯氨酸硅醚-苯甲酸-水体系,水溶性二苯基脯氨酸硅醚,三肽催化剂和 4-羟基脯氨酸 2-(2-哌啶)吡啶衍生物和联萘酚的催化剂组合体系。这些催化剂也有很多不足之处,如二苯基脯氨酸硅醚的合成通常涉及格氏试剂的使用,并且反应需要使用大量苯甲酸,三肽涉及多肽固相树脂合成,2-(2-哌啶)吡啶的合成步骤也较多,导致催化剂制备相对困难、且成本较高,不适合大规模工业化生产。

发明内容

[0005] 本发明要解决的技术问题在于提供一种迈克尔加成用催化剂以及一种硝基脂肪醛的制备方法,能够得到高产率、高非对映体选择性和高对映体选择性的产物。

[0006] 为了解决以上技术问题,本发明提供了一种迈克尔加成反应应用催化剂,包括:式 I 所示的化合物与式 II 所示的化合物;

[0007]



[0008] 其中, R 为二烷基胺基或环烷基胺基; R_1 和 R_2 分别为氢、溴、碘、苯基、2,4,6-三甲苯基、三甲基硅或三苯基硅。

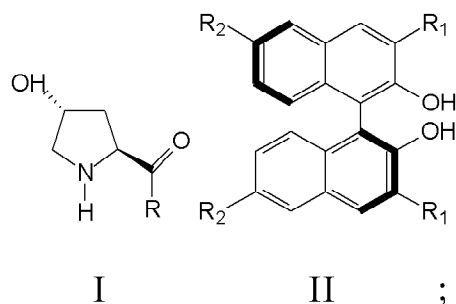
[0009] 优选的,所述二烷基胺基为二甲胺基、二乙胺基、二丙胺基;所述环烷基胺基为1-环戊胺基或1-环己胺基。

[0010] 优选的,所述式 I 所示的化合物与所述式 II 所示的化合物按摩尔比为 (1 ~ 2) : (1 ~ 2)。

[0011] 本发明还提供了一种硝基脂肪醛的制备方法,包括:

[0012] a) 将式 I 所示的化合物与式 II 所示的化合物混合在溶剂中,得到混合溶液;

[0013]



[0014] 其中, R 为二烷基胺基或环烷基胺基; R_1 和 R_3 分别为氢、溴、碘、苯基、2,4,6-三甲苯基、三甲基硅或三苯基硅。

[0015] b) 将脂肪醛与硝基烯在所述混合溶液中混合,在 0°C 下反应,至所述硝基烯完全消失;

[0016] c) 用盐酸淬灭反应,萃取反应产物,干燥后层析分离,得到硝基脂肪醛。

[0017] 优选的,所述脂肪醛为碳原子个数大于 3 的脂肪醛。

[0018] 优选的,所述硝基烯为芳香硝基烯或脂肪族硝基烯。

[0019] 优选的,所述溶剂为二氯甲烷、异丙醇、甲醇、乙腈、四氢呋喃或水。

[0020] 优选的,步骤 c) 具体为:

[0021] 将双(2-氧代-3-恶唑烷基)次磷酸氯、N-叔丁氧羰基-反-4-羟基-L-脯氨酸与三乙胺在二氯甲烷中混合制得悬浮液;

[0022] 在冰浴中,搅拌所述悬浮液并将官能化合物和三乙胺的二氯甲烷溶液加入到所述悬浮液中,反应制得中间体;所述官能化合物包括:二甲胺、二乙胺、二丙胺、1-环戊胺、1-环己胺;

[0023] 将所述中间体与三氟乙酸在二氯甲烷中混合,经洗涤、萃取、干燥、纯化后得到式 I 所示的化合物。

[0024] 优选的,所述式 I 所示的化合物与所述式 II 所示的化合物按摩尔比为 (1 ~

2) : (1 ~ 2)。

[0025] 优选的,所述式 I 所示的化合物与所述式 II 所示的化合物的物质的量之和为所述脂肪醛和硝基烯物质的量之和的 0.5% ~ 1%。

[0026] 本发明提供的迈克尔加成反应应用催化剂,将式 I 所示的化合物与式 II 所示的化合物混合使用,催化硝基烯和脂肪醛进行不对称迈克尔加成反应,得到硝基脂肪醛,由于式 I 所示的化合物具有二级胺基团,能够活化脂肪醛分子醛,式 II 所示的化合物中,联萘酚基团与硝基有氢键作用,不仅起到活化底物加快反应速率的作用,而且能够使产物具有更好的非对映体和对映体选择性。

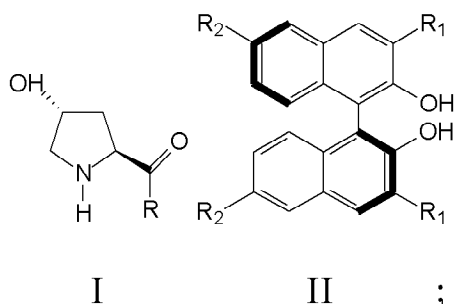
[0027] 本发明还提供了一种硝基脂肪醛的制备方法,使用了式 I 和式 II 所示的化合物组成的催化剂,进行催化反应,由于所述催化剂具有活化醛加快反应速率的作用,且联萘酚能够使产物具有更好的非对映体和对映体选择性。所以,相比较现有技术,本发明提供的制备方法产率高、产物的非对映体选择性和对映体选择性高。

具体实施方式

[0028] 为了进一步了解本发明,下面结合实施例对本发明的优选实施方案进行描述,但是应当理解,这些描述只是为进一步说明本发明的特征和优点而不是对本发明专利要求的限制。

[0029] 本发明提供了一种迈克尔加成反应应用催化剂,包括:式 I 所示的化合物与式 II 所示的化合物;

[0030]

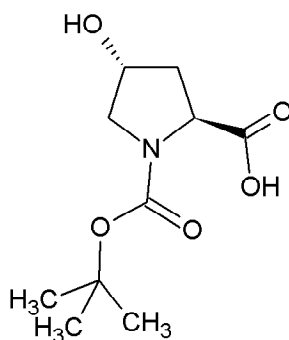


[0031] 其中, R 为二烷基胺基或环烷基胺基; R_1 和 R_2 分别为氢、溴、碘、苯基、2,4,6-三甲苯基、三甲基硅或三苯基硅。

[0032] 按照本发明,所述催化剂为一混合物,包括式 I 所示的化合物,即反-4-羟基-L-脯氨酸衍生物和式 II 所示的化合物(S)-1,1'-联萘酚衍生物两部分。式 I 所示的化合物为将反-4-羟基-L-脯氨酸的羧基团保护的产物,其中 R 为二烷基胺基或环烷基胺基,优选为二甲胺基、二乙胺基、二丙胺基、1-环戊胺基、1-环己胺基。式 II 所示的化合物中 R_1 和 R_2 分别为氢、溴、碘、苯基、2,4,6-三甲苯基、三甲基硅或三苯基硅。

[0033] 反-4-羟基-L-脯氨酸衍生物的合成经由反-羟基-L-脯氨酸经叔丁氧羰基保护氨基得到式 III 所示的化合物,再将羧酸酰胺化或酯化,最后脱氨基保护获得。 R_1 为联萘酚上的 3,3' 位,其上的取代基可通过在 3,3' 位的金属锂化,再进一步衍生化获得, R_2 为联萘酚上的 6,6' 位,其上的取代基可通过 6,6' 位溴代(和锂化),再进一步衍生化获得。

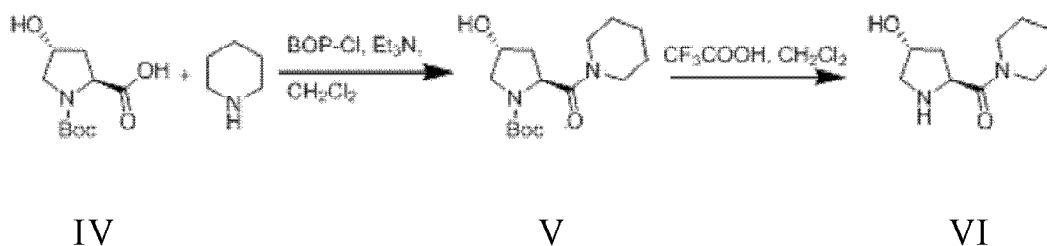
[0034]



III

[0035] 以 R 为 1- 环己胺基 (1- 六氢吡啶基) 为例, 反 -4- 羟基 -L- 脯氨酸酰胺衍生物合成过程如下:

[0036]



IV

V

VI

[0037] 将双 (2- 氧代 -3- 恶唑烷基) 次磷酰氯 (BOP-Cl) 加入 N- 叔丁氧羰基 - 反 -4- 羟基 -L- 脯氨酸 (式 IV 所示的化合物) 和三乙胺的二氯甲烷溶液中, 得到悬浮液, 冰浴下将所得悬浮液搅拌 20 ~ 40min, 然后将六氢吡啶和三乙胺的二氯甲烷溶液在同样温度下滴入所述悬浮液中。进一步搅拌 15 ~ 20h, 反应温度从 0°C 慢慢升到室温。将反应液过滤, 将滤液用二氯甲烷稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤, 水相进一步用二氯甲烷萃取, 结合有机相, 用无水硫酸钠干燥并过滤和浓缩, 得到中间体 N- 叔丁氧羰基 - 脯氨酸衍生物即式 V 所示的化合物, 作为白色固体定量获得, 不需要进一步纯化, 直接在下一步使用。

[0038] 将所述中间体溶于二氯甲烷, 再加入三氟乙酸, 将所得溶液在室温下搅拌 10h, 减压下浓缩除去过量的三氟乙酸, 将剩余物溶于二氯甲烷中, 加入饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 水相进一步用二氯甲烷萃取, 结合有机相, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 再用硅胶快速柱色谱纯化, 所述洗脱液为体积比为 10 : 1 : 0.1 的二氯甲烷、甲醇和三乙胺。得到白色固体, 即式 VI 所示的化合物。两步产率 75-80%。

[0039] 本发明提供的迈克尔加成反应用催化剂, 将式 I 所示的化合物与式 II 所示的化合物混合使用, 催化硝基烯和脂肪醛进行不对称迈克尔加成反应, 得到硝基脂肪醛, 由于式 I 所示的化合物具有二级胺基团, 能够活化脂肪醛分子醛, 式 II 所示的化合物中, 联萘酚基团与硝基有氢键作用, 不仅起到活化底物加快反应速率的作用, 而且能够使产物具有更好的非对映体和对映体选择性。通常情况其他一般的芳香酚也能有比较好的促进反应的功能, 但手性联萘酚表现出突出的提高反应速率和大大增加非对映体和对映体选择性的作用。

[0040] 本发明还提供了一种硝基脂肪醛的制备方法, 包括: a) 将式 I 所示的化合物与式 II 所示的化合物混合在溶剂中, 得到混合溶液;

[0041] 其中, R 为二烷基胺基或环烷基胺基; R₁ 和 R₃ 分别为氢、溴、碘、苯基、2,4,6-三甲

苯基、二甲基硅或三苯基硅。

[0042] b) 将脂肪醛与硝基烯在所述混合溶液中混合,在 0℃下反应,至所述硝基烯完全消失;

[0043] c) 用盐酸淬灭反应,萃取反应产物,干燥后层析分离,得到硝基脂肪醛。

[0044] 按照本发明,所述反应底物是脂肪醛和硝基烯,所述硝基烯优选为芳香硝基烯或脂肪族硝基烯,更优选为具有硝基的苯、呋喃、噻吩及其衍生物。脂肪醛优选为碳数大于 3 的脂肪醛,更优选为丁醛、戊醛、己醛、异丁醛、异戊醛,迈克尔加成反应醛的用量一般小于或等于硝基烯的 1.5 个当量。

[0045] 式 I 所示的化合物和式 II 所示的化合物组成的催化剂组合物用量为所述底物物质的量的 0.5-1%。按照本发明,所述溶剂优选为二氯甲烷、异丙醇、甲醇、乙腈、四氢呋喃或水,更优选为二氯甲烷。反应体系温度较低时会很好控制产物的对映体和非对映体选择性,但过低会延长反应时间,通常在 0℃比较合适。

[0046] 按照本发明,所述式 I 所示的化合物优选为自行制备,优选制备方法为:将双(2-氧代-3-恶唑烷基)次磷酰氯、N-叔丁氧羰基-反-4-羟基-L-脯氨酸与三乙胺在二氯甲烷中混合制得悬浮液;

[0047] 在冰浴中,搅拌所述悬浮液并将官能化合物和三乙胺的二氯甲烷溶液加入到所述悬浮液中,反应制得中间体;所述官能化合物包括:二甲胺、二乙胺、二丙胺、1-环戊胺、1-环己胺;

[0048] 将所述中间体与三氟乙酸在二氯甲烷中混合,经洗涤、萃取、干燥、纯化后得到式 I 所示的化合物。

[0049] 具体步骤为:将双(2-氧代-3-恶唑烷基)次磷酰氯(BOP-Cl)加入N-叔丁氧羰基-反-4-羟基-L-脯氨酸和三乙胺的二氯甲烷溶液中,得到悬浮液,冰浴下将所得悬浮液搅拌 20~40min,然后将六氢吡啶和三乙胺的二氯甲烷溶液在同样温度下滴入所述悬浮液中。进一步搅拌 15~20h,反应温度从 0℃慢慢升到室温。将反应液过滤,将滤液用二氯甲烷稀释,用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤,水相进一步用二氯甲烷萃取,结合有机相,用无水硫酸钠干燥并过滤和浓缩,得到中间体N-叔丁氧羰基-脯氨酸衍生物作为白色固体定量获得,不需要进一步纯化,直接在下一步使用。

[0050] 将所述中间体溶于二氯甲烷,再加入三氟乙酸,将所得溶液在室温下搅拌 10h,减压下浓缩除去过量的三氟乙酸,将剩余物溶于二氯甲烷中,加入饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,水相进一步用二氯甲烷萃取,结合有机相,用无水硫酸钠干燥,减压浓缩,再用硅胶快速柱色谱纯化,所述洗脱液为体积比为 10 : 1 : 0.1 的二氯甲烷、甲醇和三乙胺。得到白色固体。两步产率 75-80%。

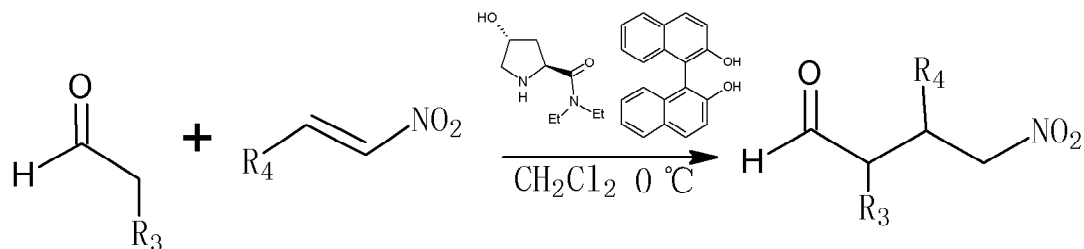
[0051] 所述式 II 所示的化合物 R₁ 为联萘酚上的 3,3' 位,其上的取代基可通过在 3,3' 位的金属锂化然后再进一步衍生化获得,R₂ 为联萘酚上的 6,6' 位,其上的取代基可通过 6,6' 位溴代(和锂化),再进一步衍生化获得。

[0052] 得到催化剂后,进行硝基脂肪醛的制备:以反-4-羟基-N,N-二乙基-L-脯氨酸酰胺、(S)-1,1'-联-2-萘酚为催化剂为例:

[0053] 冰水浴下,反-4-羟基-N,N-二乙基-L-脯氨酸酰胺、(S)-1,1'-联-2-萘酚和反式苯硝基烯的二氯甲烷混合溶液中,加入脂肪醛,反应混合物搅拌至硝基烯完全消失(通过

TLC 确定), 反应时间一般小于 24h。然后加入 HCl 将反应淬灭, 用二氯甲烷萃取三次, 将所得萃取溶液用无水 Na_2SO_4 干燥, 减压下除去溶剂, 将剩余物经快速层析分离纯化, 洗脱剂为石油醚 / 乙酸乙酯, 所述洗脱剂的体积比为 (5 ~ 20) : 1。具体反应过程如方程式所示:

[0054]



[0055] 其中 R_3 为脂肪醛上的取代基, R_4 为硝基烯上的取代基。

[0056] 以下为本发明的具体实施例, 详细阐述本发明方案。

[0057] 实施例 1

[0058] 将 0.33g, 1.3mmol 的 BOP-Cl 与 0.3g, 1.3mmol 的 N-特丁氧羰基-反-4-羟基-L-脯氨酸和 0.3mL, 2.2mmol 三乙胺在含有 3mL 二氯甲烷的反应瓶中混合得到悬浮液, 冰浴下将所得悬浮液搅拌 30 分钟, 然后将 1.3mmol 六氢吡啶和 0.15mL, 1.1mmol 的三乙胺混合在 1mL 二氯甲烷中, 在同样温度下滴入反应瓶中。进一步搅拌 16 小时, 反应温度从 0°C 慢慢升到室温, 将反应液过滤, 将滤液用 10mL 二氯甲烷稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液 (5mL × 2) 和盐水 (5mL × 2) 洗涤, 水相进一步用 10mL 二氯甲烷萃取, 结合有机相, 用无水硫酸钠干燥过滤和浓缩, 得到中间体 N-Boc-脯氨酸衍生物即式 V 所示的化合物, 作为白色固体定量获得, 不需要进一步纯化, 直接在下一步使用。

[0059] 将 0.3g, 0.8mmol 式 V 所示的化合物溶于 7mL 二氯甲烷, 再向二氯甲烷中加入 2mL, 26mmol 三氟乙酸, 将所得二氯甲烷溶液在室温下搅拌 10 小时, 减压下浓缩除去过量的三氟乙酸。将剩余物溶于 20mL 二氯甲烷, 加入饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 水相进一步用二氯甲烷 (3 × 10mL) 萃取, 结合有机相, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 进一步用硅胶快速柱色谱纯化, 洗脱液按体积比为: 二氯甲烷 / 甲醇 / 三乙胺 = 10 : 1 : 0.1。得到白色固体即式 VI 所示的化合物。两步产率 75-80%。

[0060] 冰水浴下, 在一个含有 0.01mmol 反-4-羟基-N, N-二乙基-L-脯氨酸酰胺、0.01mmol (S)-1, 1'-联-2-萘酚衍生物和 1mmol 反式苯硝基烯的 1mL 二氯甲烷混合溶液中, 加入 1.5mmol 丁醛, 反应混合物搅拌至硝基烯完全消失 (通过 TLC 确定), 反应时间一般小于 24 小时。然后加入 1mL 1M HCl 将反应淬灭, 用 4mL 二氯甲烷萃取三次, 将所得萃取溶液用无水 Na_2SO_4 干燥, 减压下除去溶剂, 将剩余物经快速层析分离纯化, 洗脱剂为石油醚 / 乙酸乙酯, 体积比为 20/1-5/1。

[0061] 将得到的产物进行检测, 结果如表 1 所示。

[0062] 实施例 2 ~ 10

[0063] 按照表 1 中 R_3 、 R_4 所列的取代基选取反应原料, 使用实施例 1 的方法进行制备硝基脂肪醛, 得到的产物中产率为 92% - 96%、非对映体比值均大于 95/5, 甚至大于 99/1, 对映体过量值大于 95%, 甚至大于 99%, 这些性能均能说明本发明提供的催化剂催化效率更高, 制备得到的硝基脂肪醛的性能更好。

[0064] 表 1 实施例 1 ~ 13 使用的醛和硝基烯以及产品检测结果

[0065]

实施例	R ₃	R ₄	产率 (%)	非对映体比值 (<i>syn/anti</i>)	对映体过量值 (%)
1	乙基	苯基	95	97/3	97
2	正丁基	苯基	91	95/5	96
3	乙基	对甲苯基	94	>99/1	98
4	乙基	对甲氧苯基	92	99/1	96
5	乙基	间甲氧苯基	96	99/1	98
6	乙基	对溴苯基	91	98/2	96
7	乙基	间硝基苯基	89	98/2	97
8	乙基	对氯苯基	91	97/3	96
9	乙基	2-噻吩基	87	99/1	95
10	乙基	2-呋喃基	93	95/5	>99

[0066] 以上对本发明提供的一种迈克尔加成反应用催化剂以及一种硝基脂肪醛的制备方法进行了详细的介绍,本文中应用了具体个例对本发明的原理及实施方式进行了阐述,以上实施例的说明只是用于帮助理解本发明的方法及其核心思想,应当指出,对于本技术领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明原理的前提下,还可以对本发明进行若干改进和修饰,这些改进和修饰也落入本发明权利要求的保护范围内。