

• 研究简报 •

4-二甲氨基吡啶手性类似物 2-[2-(4-二甲氨基吡啶基)]环己醇的合成

王金柱^a 刘启宾^b 周永贵^{*,b}

(^a焦作职工医学院化学教研室 焦作 454000)

(^b中国科学院大连化学物理研究所 大连 116023)

摘要 从2-[2-(4-氯吡啶基)]环己酮出发, 经NaBH₄还原, 然后再与二甲胺水溶液反应得到消旋的2-[2-(4-二甲氨基吡啶基)]环己醇, 采用(L)-DTTA(二对甲基苯甲酰基酒石酸)进行拆分得到对映纯的路易斯碱催化剂 4-二甲氨基吡啶类似物 (1*R*,2*S*)-2-[2-(4-二甲氨基吡啶基)]环己醇.

关键词 路易斯碱; 4-二甲氨基吡啶; 拆分

Synthesis of Chiral 4-Dimethylaminopyridine Analogue 2-(4-Dimethylaminopyridin-2-yl)cyclohexanol

Wang, Jinzhu^a Liu, Qibin^b Zhou, Yonggui^{*,b}

(^aJiaozuo Zhigong Medical College, Jiaozuo 454000)

(^bDalian Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences, Dalian 116023)

Abstract Chiral 4-dimethylaminopyridine (DMAP) analogue (1*R*,2*S*)-2-(4-dimethylaminopyridin-2-yl)-cyclohexanol can be conveniently synthesized via reduction, amination and resolution with *p*-toluoyl-*L*-tartaric acid from the readily available known 2-(4-chloropyridin-2-yl)cyclohexanone as starting material.

Keywords Lewis base; DMAP; resolution

手性的路易斯酸催化剂已经被化学工作者广泛关注, 但手性路易斯碱催化剂的发展是近年来才开始受到重视. 4-二甲氨基吡啶(DMAP)作为一类非常有用的亲核路易斯碱催化剂, 长期以来都是作为非手性催化剂进行使用, 其手性版本从20世纪90年代直到近年来才逐渐受到重视. 1996年, Vedejs小组^[1]最先发展了修饰的DMAP路易斯碱催化剂, 在DMAP的2位引入了一个手性基团. 在催化2-芳基乙醇类底物的动力学拆分中*S*值最好可以达到45, 且催化剂在反应结束后可以定量回收. 随后Vedejs小组^[2]在2位修饰的基础上, 发展了3位带有大位阻的高活性DMAP催化剂. 在吡内酯底物的酰基转移反应中取得了高达95% *ee*. 2005年, Johannsen小组^[3]发展了二茂铁衍生的DMAP催化剂. 作者同时考察了二茂铁取代基在DMAP的2位和3位时

对反应活性和对映选择性的影响. 结果表明, 2位修饰的催化剂在2-苯基乙醇和吡内酯底物中都没有反应活性; 而3位修饰的催化剂在上述两类底物中也都显示了非常差的对映选择性. Spivey小组^[4]发展了3位接有大位阻β-苯基萘的类DMAP催化剂, 在顺式环己烷骨架的4位取代苯甲酸单酯类底物与异丁酸酐的动力学拆分中给出了*S*值最好为19.7. 2006年, Richards小组^[5]发展了3位接有大位阻二茂钴骨架的路易斯碱催化剂. 在吡内酯底物的酰基转移反应中取得了中等的对映选择性. 自1996年以来, Fu小组^[6]相继发展了一系列二茂铁衍生的在DMAP的2,3位修饰的亲核催化剂. 作者通过改造下面茂环上取代基的大小, 在二级醇的动力学拆分中取得了最好可以大于200的*S*值. 此外, 该类催化剂在吡内酯的酰基转移^[6a]、甲醇对烯酮的加成^[6a]、二级胺类底

* E-mail: ygzhou@dicp.ac.cn

Received August 12, 2009, revised September 18, 2009; accepted December 4, 2009.

物^[6b]和二氢吡啶类底物^[6c]的动力学拆分等多个反应中都取得了良好到优秀的对映选择性. Fuji 小组^[7]发展了手性中心距离吡啶氮原子较远的手性亲核催化剂. 采用 5 mol% 催化剂在顺式环己烷骨架的 4 位取代苯甲酸单酯类底物与异丁酸酐的动力学拆分中最好 *S* 值为 12.3. Campbell 小组^[8]发展了 α -甲基脯胺酸衍生的手性亲核催化剂. 在顺式环己烷骨架的 4 取代苯甲酸单酯类底物与异丁酸酐的动力学拆分中最好 *S* 值为 18.8. 目前, 在 DMAP 的 2 位、3 位(或 2,3 位)和 4 位都有修饰的例子. 结合我们小组以前合成带有手性环己烷骨架的氮磷配体的工作, 我们设计了在 DMAP 的 2 位带有环己烷骨架的亲核催化剂 **1**. 在本工作中, 我们将报道手性 DMAP 类似物 2-[2-(4-二甲氨基吡啶基)]环己醇(**1**)的合成和拆分.

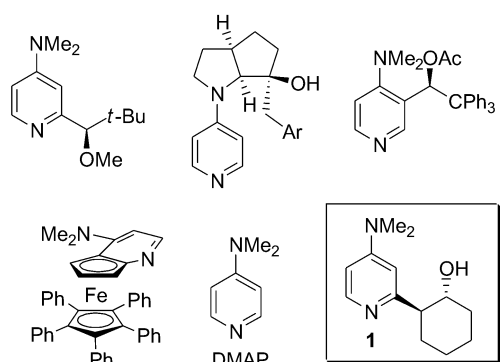


图 1 DMAP 手性类似物的设计

Figure 1 Design of chiral DMAP analogue

1 实验部分

1.1 4-氯吡啶氮氧化物的合成

氮气保护下, 在 250 mL 三口瓶内加入吡啶氮氧化物(18.8 g, 0.20 mol)和浓 H_2SO_4 (53 mL), 冷却至 0 °C, 滴加浓 HNO_3 (70 mL, 0.94 mol)和浓 H_2SO_4 (53 mL)混合溶液. 滴毕, 升温至 160 °C 反应. 当温度升至 130 °C 左右时, 开始有棕红色气体 NO_2 产生. 反应至不再有 NO_2 气体产生时(约 3.5 h), 停止反应. 冷却至 0 °C 以下, 采用 10 mol/L NaOH 溶液调节 $\text{pH}=7$, 在此过程中, 有大量黄色固体析出, 过滤得到 8.8 g 产物, 收率 32%.

氮气保护下, 在 500 mL 三口瓶内加入 4-硝基吡啶氮氧化物(31.0 g, 0.22 mol)和过量的 CH_3COCl (250 mL, 3.5 mol). 搅拌均匀后 50 °C 反应 1 h. 冷却至室温后倒入冰水中, 加入固体 K_2CO_3 调节 $\text{pH}=8$, 氯仿(80 mL \times 3)萃取分液, 饱和食盐水洗, 无水 Na_2SO_4 干燥. 旋干后得到黄色粉末状固体^[11]12.9 g, 收率 45%, m.p. 150 °C (dec.); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.21 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J=7.1$ Hz, 2H).

1.2 2-[2-(4-氯吡啶基)]环己酮(2)的合成

氮气保护下, 在 100 mL 三口瓶内, 依次加入 4-氯吡啶氮氧化物(5.37 g, 41.5 mmol), 吗啉环己烯胺(13.9 g, 83.0 mmol)及干燥的 CHCl_3 (42 mL). 搅拌均匀后, 冷却至 0 °C 左右, 滴加 PhCOCl (5.8 mL, 49.8 mol), 滴加过程中放热明显, 溶液渐变为橘红色. 滴毕, 室温搅拌反应 3 d. 随后, 将反应液倒入 83 mL 20% HCl 水溶液中, 加入过程中溶液很快变为黄色. 室温搅拌反应 1 h, 分液. 有机层旋干后合并入水层, 依次加入苯和乙醚混合溶剂萃取, 弃去有机层, 水层加入固体 KOH 中和至强碱性($\text{pH}=11\sim 12$). 氯仿萃取, 饱和食盐水洗, 无水 Na_2SO_4 干燥. 旋干有机溶剂后, 柱层析 [V (石油醚) : V (乙酸乙酯) = 10 : 1] 得到 2-[2-(4-氯吡啶基)]环己酮黄色油状液体^[9]7.6 g, 收率 86%. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.45 (d, $J=6.2$ Hz, 0.38H), 8.22 (d, $J=5.6$ Hz, 0.62H), 7.19~7.20 (m, 0.75H), 7.10 (d, $J=1.8$ Hz, 0.62H), 7.00 (dd, $J=5.6, 1.8$ Hz, 0.62H), 3.82 (dd, $J=11.8, 5.4$ Hz, 0.38H), 2.30~2.58 (m, 4H), 1.73~2.17 (m, 4H).

1.3 2-[2-(4-氯吡啶基)]环己醇(3)的合成

改进的文献^[9]方法操作: 氮气保护下, 在 100 mL 三口瓶内, 依次加入 2-[2-(4-氯吡啶基)]环己酮(**2**) (7.6 g, 36.2 mmol)和 95% EtOH (50 mL), 搅拌均匀后, 分批加入 NaBH_4 (1.4 g, 36.2 mmol), 室温下搅拌 5 min, 此过程中溶液颜色由淡黄色迅速变为无色, 并伴有明显的放热, TLC 检测反应完毕. 减压除去乙醇, 加入水和二氯甲烷(30 mL \times 3)分液, 饱和食盐水洗, 无水 Na_2SO_4 干燥. 减压除去有机溶剂后得到顺式和反式非对映异构体混合物. 柱层析 [V (石油醚) : V (乙酸乙酯) = 15 : 1~10 : 1] 得到 *cis*-**3** 后, 改换为乙酸乙酯作洗脱剂得到 *trans*-**3**, 产率 52%.

(±)-顺式-2-[2-(4-氯吡啶基)]环己醇(*cis*-**3**): 白色固体, m.p. 65~66 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.37 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.17~7.19 (m, 2H), 5.56 (br s, 1H), 4.27 (s, 1H), 2.69~2.74 (m, 1H), 1.96~2.03 (m, 2H), 1.81~1.84 (m, 2H), 1.39~1.59 (m, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 19.6, 26.2, 27.9, 32.6, 48.3, 68.1, 122.1, 123.5, 144.9, 149.2, 167.1; HRMS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ClNO}$ 211.0764, found 211.0760.

(±)-反式-2-[2-(4-氯吡啶基)]环己醇(*trans*-**3**): 白色固体, m.p. 70~72 °C (文献值^[9] 79~80 °C); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.41 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.17 (dd, $J=5.3$ Hz, 1.8 Hz, 1H), 3.86~3.91 (m, 1H), 2.61~2.66 (m, 1H), 2.11~2.14 (m, 1H), 2.01~2.04 (m, 1H), 1.79~1.84 (m, 2H), 1.36~1.52 (m, 4H).

1.4 外消旋 2-[2-(4-二甲氨基吡啶基)]环己醇(1)的合成

将反式 2-[2-(4-氯吡啶基)]环己醇(3) (6.5 g, 31 mmol)加入 130 mL 33% HNMe₂ 水溶液后, 置于高压釜内, 升温至 100 °C 密封反应 36 h, TLC 显示反应完毕. 旋干溶液后, 加入氯仿(30 mL×3)萃取, 2 mol/L NaOH 溶液洗, 饱和食盐水洗, 无水 Na₂SO₄ 干燥. 减压除去有机溶剂后柱层析[V(CHCl₃): V(MeOH)=10:1~5:1] 得到(±)-反式-2-[2-(4-二甲氨基吡啶基)]环己醇(*trans*-1), 白色固体 5.6 g, 收率 83%. m.p. 114~116 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.03 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J*=7.1, 2.6 Hz, 1H), 6.60 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 3.73~3.76 (m, 1H), 3.22 (s, 6H), 2.96~3.04 (m, 1H), 2.12~2.17 (m, 1H), 1.92~1.95 (m, 1H), 1.67~1.82 (m, 3H), 1.36~1.49 (m, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 24.9, 25.4, 31.1, 36.0, 40.3, 50.4, 73.2, 104.7, 105.4, 139.1, 157.5, 157.6; HRMS calcd for C₁₃H₂₀N₂O 220.1576, found 220.1584.

1.5 手性 2-[2-(4-二甲氨基吡啶基)]环己醇(1)的合成

氮气保护下, 在 100 mL 圆底烧瓶内加入消旋的 1 (2.6 g, 11.8 mmol)和甲醇(30 mL), 搅拌下完全溶解后, 再加入(*L*)-DTTA(二对甲基苯甲酰基酒石酸, 4.6 g, 12.0 mmol). 在加入(*L*)-DTTA 的过程中, 有大量白色固体从溶液中析出, 反应液温度略有上升. 加毕升温回流搅拌 30 min, 油浴内自然降至室温过夜. 过滤, 用少量甲醇(3 mL)洗涤, 收集的固体(4.4 g)进行第二次重结晶. 加入 45 mL 甲醇, 回流 30 min, 在油浴中自然降至室温过夜. 此操作再分别用 30, 24 和 24 mL 甲醇(所得固体都用 3 mL 甲醇洗涤). 真空干燥后, 得到无色晶状非对映异构体盐 1.8 g. 加入 1 mol/L KOH/CH₂Cl₂ 室温搅拌后, 萃取、干燥、柱层析分离得到白色晶状对映纯产物 0.65 g, 收率 50%(基于对映纯产物的理论量). [α]_D²⁰ = -21.4 (*c* 0.90, CHCl₃); >99% *ee*. HPLC [Chiralcel AS-H column, V(*i*-PrOH)/V(hexane)=40/60, 0.8 mL·min⁻¹, 30 °C, 254 nm]: *t*_(1R,2S) = 6.8 min, *t*_(1S,2R) = 7.9 min.

2 结果与讨论

路易斯碱 DMAP 手性类似物 1 可以由消旋的反式 4-二甲氨基吡啶醇(1)通过与手性酒石酸衍生物拆分剂通过成盐拆分的方法获得. 消旋的反式 4-二甲氨基吡啶醇 1 可以由反式 4-氯吡啶醇 3 通过与二甲胺水溶液反应制备. 4-氯吡啶醇可以按照文献[9]由 4-氯吡啶酮 2 经 NaBH₄ 还原得到, 而 4-氯吡啶酮 2 也可以按照文献[9~11]由商业提供的起始原料环己酮和吡啶氮氧化物经过 3 步获得.

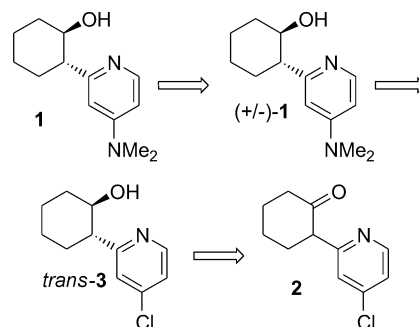


图 2 DMAP 手性类似物 1 的反合成分析

Figure 2 Retrosynthetic analysis of DMAP analogue 1

按照已知文献[9~11], 从环己酮和吡啶氮氧化物经过 3 步即可合成 4-氯吡啶酮 2. 在 4-氯吡啶酮 2 的还原时, 文献[9]报道了加入等量的 NaBH₄ 在乙醇中回流反应共 3.5 h 后可以得到 3 (文献没有给出收率), 我们在实验中发现, 按照文献条件的确可以得到反式 4-氯吡啶醇(3), 除此之外, 还得到了顺式 4-氯吡啶醇(3). 用 95% 的乙醇作溶剂, 该还原反应在室温下 5 min 内就可以完成, 得到顺式和反式异构体的比例为 33:67, 以反式产物为主, 顺式和反式产物可以方便地通过柱层析分离. 参考类似文献[12], 反式 4-氯吡啶醇 3 在过量二甲胺水溶液中 100 °C 密闭反应可以顺利地得到 4-二甲氨基吡啶醇(1), 收率 83%(图 3).

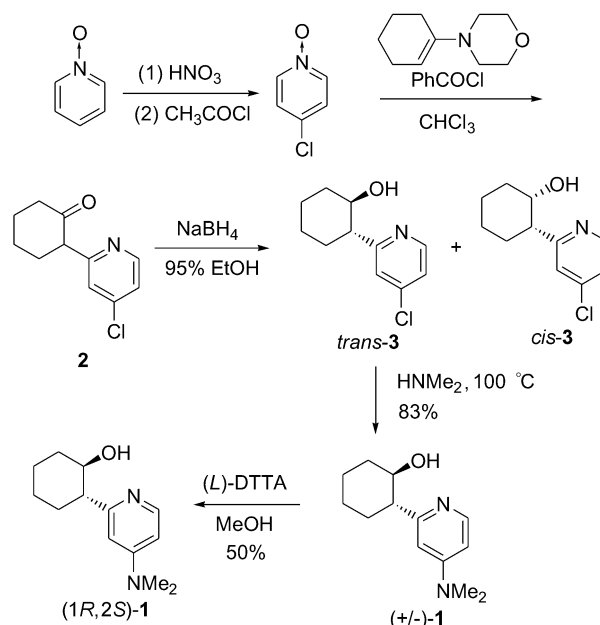


图 3 手性 DMAP 类似物 1 的合成和拆分

Figure 3 Synthesis and resolution of DMAP analogue 1

最初希望对 4-氯吡啶醇(3)进行拆分, 在尝试了很多拆分试剂后都没有成功, 推测可能是由于 4-位氯原子的吸电子效应使得吡啶氮原子上的碱性有所降低而不

能成盐析出. 当外消旋化合物 **1** 与酒石酸在乙醇中尝试拆分时, 发现采用简单的酒石酸不能够成盐析出, 经过尝试, 发现采用酒石酸衍生的拆分试剂(*L*)-DTTA 在甲醇中可以很快成盐析出, 析出来的非对映异构体盐在甲醇中重结晶三次可以得到对映选择性 >99% 的盐, 经过碱解离后得到 >99% *ee* 的手性 DMAP 类似物(1*R*,2*S*)-**1**.

3 结论

从 2-[2-(4-氯吡啶基)]环己酮出发, 经 NaBH_4 还原, 然后再与二甲胺水溶液反应得到消旋的 2-[2-(4-二甲氨基吡啶基)]环己醇, 采用(*L*)-DTTA 进行拆分得到对映纯的路易斯碱催化剂 DMAP 类似物(1*R*,2*S*)-2-[2-(4-二甲氨基吡啶基)]环己醇. 其中, 合成的关键步骤是采用(*L*)-DTTA 的成盐拆分. 路易斯碱催化剂 **1** 在不对称合成中的应用^[13], 目前正在进行中.

References

- 1 Vedejs, E.; Chen, X. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1809.
- 2 Shaw, S. A.; Aleman, P.; Vedejs, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13368.
- 3 Seitzberg, J. G.; Dissing, C.; Sotofte, I.; Norrby, P.-O.; Johannsen, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8332.
- 4 Spivey, A. C.; Zhu, F.; Mitchell, M. B.; Davey, S. G.; Jarvest, R. L. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7379.
- 5 Nguyen, H. V.; Butler, D. C. D.; Richards, C. J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 769.
- 6 For recent reviews: (a) Fu, G. C. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 412.
(b) Fu, G. C. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 542.
(c) Arp, F. O.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14264.
- 7 Kawabata, T.; Nagato, M.; Takasu, K.; Fujii, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3169.
- 8 Priem, G.; Pelotier, B.; Macdonald, S. J. F.; Anson, M. S.; Campbell, I. B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3844.
- 9 Matsugi, M.; Itoh, K.; Nojima, M.; Hagimoto, Y.; Kita, Y. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 5551.
- 10 Desjardins, S. Y.; Cavell, K. J.; Hoare, J. L.; Skelton, B. W.; Sobolev, A. N.; White, A. H.; Keim, W. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *544*, 163.
- 11 Ochiai, E. *J. Org. Chem.* **1953**, *18*, 534.
- 12 (a) Busto, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3427.
(b) Busto, E.; Gotor-Fernandez, V.; Gotor, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1007.
- 13 (a) Zhu, S.; Pang, W.; Xin, C.; Zhu, S. *Chin. J. Chem.* **2007**, *25*, 233.
(b) Wang, Z.; Ye, X.; Wei, S.; Wu, P.; Zhang, A.; Sun, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 999.
(c) Pei, D.; Wang, Z.; Wei, S.; Zhang, Y.; Sun, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5913.
(d) Wang, Z.; Cheng, M.; Wu, P.; Wei, S.; Sun, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3045.
(e) Wang, C.; Wu, X.; Zhou, L.; Sun, J. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8789.

(Y0908121 Li, L.; Lu, Z.)