

文章编号:1673-0062(2011)02-0070-04

新型樟脑衍生的硒叶立德的合成及其 在不对称环丙烷合成中的应用

颜雪明¹, 肖新荣¹, 张红英²

(1. 南华大学 化学化工学院, 湖南 衡阳 421001; 2. 衡阳财经工业职业技术学院 材料系, 湖南 衡阳 421001)

摘要:以天然樟脑为手性源,在强碱作用下与甲基硒溴顺利反应得到 *exo* 型为主的硒醚产物,再经还原及与不饱和的烯丙基溴反应合成了新型结构的手性硒盐,该手性硒盐在强碱作用下能够形成硒叶立德,将其应用于手性环丙的不对称合成研究,实验结果表明具有很好的非对映选择性和对映选择性.

关键词:环丙烷;硒叶立德;不对称合成

中图分类号:0624.42;0625.63

文献标识码:A

The Synthesis of Novel Chiral Selenonium Ylides From Camphor and the Research of Their Applications in Asymmetric Synthesis of Cyclopropanes

YAN Xue-ming¹, XIAO Xin-rong¹, ZHANG Hong-ying²

(1. School of Chemistry and Chemical Engineering, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China;

2. Department of Materials Science and Engineering, Hengyang Finance Economics and Industry Vocational College, Hengyang, Hunan 421001, China)

Abstract: Natural camphor was used as chiral source and the *exo* configuration selenium ether was synthesized as the main product through the reaction of camphor with methyl selenium bromide in the presence of the alkali. After the reduction and the following reaction with unsaturated allylbromides, novel chiral organic selenium salt was synthesized successfully. Chiral selenonium ylides can be formed in situ from this selenium salt. When applied to the asymmetric synthesis of cyclopropanations, good stereoselective and enantioselectivity were gained.

key words: cyclopropane; selenonium ylides; asymmetric synthesis

环丙烷化合物作为自然界存在的最小的环状化合物,是重要的有机合成中间体,环丙烷也是许

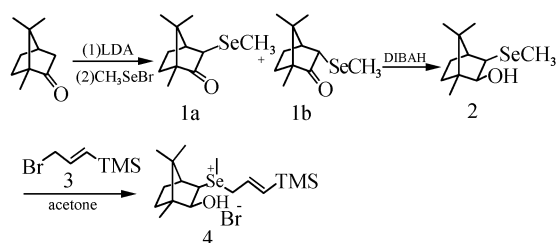
多天然产物的基本结构单元^[1-3],并且可以通过许多化学反应转化成多取代的环丙烷^[4]和非环化合

收稿日期:2011-04-02

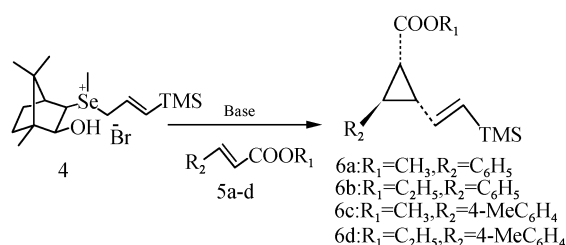
作者简介:颜雪明(1976-),男,江西永新人,南华大学化学化工学院讲师,博士. 主要研究方向:不对称合成,金属催化.

物^[5]等许多重要的中间体.近年来,对拟除虫菊酯这类含有手性环丙烷结构的可光降解、低毒性杀虫剂的研究,使得多取代环丙烷的不对称合成成为研究的热点^[6-7].烯烃的不对称环丙烷化反应从机理上可分为以下三类:西蒙斯—史密斯反应(Simmons-Smith reaction)^[8]、金属催化的重氮化合物与烯烃的反应^[9]、以及不对称的叶立德环丙烷化反应^[10-11].2002年唐勇^[12-14]等人用樟脑衍生的硫叶立德,碲叶立德与一系列 α,β -不饱和酯、酮和腈反应,得到反式为主的高对映选择性的手性环丙烷.然而硒叶立德用于不对称环丙烷化方面的报道稀少^[15-16],本文通过对天然樟脑结构的衍生合成了一种新型结构的手性硒叶立德,并将其应用于手性环丙烷的不对称合成.

手性硒醚和硒盐的合成:



手性环丙烷的合成:



1 实验部分

1.1 化合物 1a 的合成

在 100 mL 烧瓶中加入 24 mmol 二烷基二硒和 10 mL THF,冷却至 -10°C 后,向其中慢慢滴加入 1.92 g(24 mmol)单质溴,立即得到黄棕色的烷基硒溴的四氢呋喃溶液,保持 -10°C 备用. N_2 保护下,向三口烧瓶加入 160 mL THF 和 7.36 mL 二异丙胺(48 mmol),冷却至 -78°C ,滴加正丁基锂的正己烷溶液(24 mL,2.0M,48 mmol).加完后继续搅拌 5 min,慢慢滴加入 7.3 g(48 mmol)溶于 15 mL THF 的 D-樟脑,保持 -78°C 下搅拌 1 h.迅速加入上述烷基硒溴溶液,加完后继续反应 1 h,倾入 400 mL 盐酸溶液(0.5N),用乙醚萃取(200 mL $\times$ 3),合并有机层,有机层依次用水、饱

和碳酸氢钠和饱和氯化钠洗涤.无水硫酸镁干燥,蒸除溶剂,硅胶柱层析得到 1a(乙醚:石油醚=1:20),产率 75%,无色油状物. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +52.9^{\circ}$ ($c=1.0$, EtOH). $^1\text{H NMR } \delta$ (ppm): 2.98(s, 1H), 2.35(s, 3H), 2.19(d, $J=4.1$, 1H), 2.06–1.07(m, 4H), 0.98(s, 3H), 0.94(s, 3H), 0.92(s, 3H). MS(EI) m/z (%): 246(72.16) $[\text{M}^+]$, 203(11.27), 200(2.45), 135(85.50), 123(100.00), 83(84.50), 55(75.51). IR(KBr) ν (cm^{-1}): 2959, 2873, 1742, 1449, 1391, 1373, 1045, 1031.

1.2 化合物 2 的合成

将化合物 1a(28 mmol)溶于 120 mL 二氯甲烷, N_2 保护下慢慢滴加 24 mL 25% 的二异丁基铝氢(42 mmol),滴完后继续搅拌 1 h.倾入饱和氯化铵溶液(360 mL),用 $30\sim 60^{\circ}\text{C}$ 石油醚萃取(200 mL $\times$ 3),合并有机层,有机层先后用盐酸(2M,200 mL $\times$ 3)和饱和碳酸氢钠(200 mL $\times$ 3)洗涤,无水硫酸镁干燥,蒸除溶剂,硅胶柱层析(乙酸乙酯:石油醚=1:10)得到 2,产率 71%,无色油状物. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -17.2^{\circ}$ ($c=1.0$, EtOH). $^1\text{H NMR } \delta$ (ppm): 3.58(d, $J=7.5$, 1H), 3.16(d, $J=7.5$, 1H), 2.67(br, 1H), 2.01(s, 3H), 1.99(d, $J=3.3$, 1H), 1.79–1.76(m, 1H), 1.54–1.45(m, 1H), 1.16–1.06(m, 2H), 1.03(s, 3H), 0.98(s, 3H), 0.80(s, 3H). MS(EI) m/z (%) = 248(68.36) $[\text{M}^+]$, 233(6.60), 177(1.68), 135(54.94), 109(89.81), 95(96.84), 43(100.00). IR(KBr) ν (cm^{-1}): 3425, 2951, 1474, 1456, 1390, 1370, 1289, 1092.

1.3 手性樟脑硒盐 4 的合成

将手性硒醚 2(9.7 mmol)和(E)-3-溴-1-三甲基硅基-1-丙稀(1.88 g,9.7 mmol)混合在 5 mL 丙酮中,冰浴下搅拌过夜.产生大量白色沉淀,抽滤,滤饼用 20 mL 无水乙醚洗涤.所得固体用二氯甲烷—无水乙醚重结晶,得到手性硒盐 4,白色固体,mp $173\sim 175^{\circ}\text{C}$. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +157.6^{\circ}$ ($c, 1.00$, ethanol). $^1\text{H NMR } (\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm): 6.56(d, $J=18.3$ Hz, 1H), 6.31(br, 1H), 6.08–5.97(m, 1H), 4.81(dd, 1H, $J=6.6$ Hz, $J=4.2$ Hz), 4.69–4.62(m, 1H), 4.07–4.03(m, 2H), 2.62(s, 3H), 1.91–1.87(m, 2H), 1.58–1.50(m, 1H), 1.20(s, 3H), 1.14–1.05(m, 2H), 1.01(s, 3H), 0.86(s, 3H), 0.12(s, 9H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ (ppm) 148.1, 131.4, 65.7, 50.7, 48.3, 47.9, 44.9, 32.3, 29.2, 21.7, 21.6, 14.5, 11.7, 0.8. MS (EIS, positive mode) m/z : 361.1 ($\text{M} - \text{Br}$).

1.4 手性烯基环丙烷的 6a-d 的制备

氮气保护下,将手性硒盐 4 (1 mmol) 悬浮在四氢呋喃 (5 mL) 中,控制温度在 -78°C 左右,先后滴入六甲基二硅基胺基锂的甲苯溶液 (1 mL, 1.0M) 和 1.1 mL 六甲基磷酰胺 (6 mmol),搅拌 5 min,加入 1.0 mmol α, β -不饱和酯 5 (按文献 [17] 制备) 溶于 0.5 mL 四氢呋喃的溶液,搅拌 5 ~ 7 h 后加入 0.5 mL 水淬灭反应,混合物经短硅胶柱过滤,用乙酸乙酯淋洗,淋洗液浓缩后柱层析,可分离得到手性环丙烷 6a-d.

6a: $\text{trans/cis} = 86/14$, 白色固体,产率 75%, $\text{mp } 73 - 75^\circ\text{C}$. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.33 - 7.19 (m, 3H), 7.14 - 7.11 (m, 2H), 6.18 - 6.09 (m, 1H), 5.99 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.81 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 2.33 - 2.30 (m, 2H), 0.08 (s, 9H). MS (EI): m/z 274 (M^+), 259, 227, 170, 142, 89, 73, 59. HPLC analysis (Chiralcel AD-H, Hexane/ i -PrOH = 95/5, 0.5 mL/min, 210 nm), t_r (major) = 12.11 min, t_r (minor) = 15.48 min, 77% ee.

6b: $\text{trans/cis} = 90/10$, 无色油状物,产率 75%, ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.33 - 7.12 (m, 5H), 6.12 - 6.09 (m, 1H), 5.94 (d, $J = 18.6$ Hz, 1H), 4.19 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.81 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 2.33 - 2.29 (m, 2H), 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) 0.08 (s, 9H). MS (EI): m/z 288 (M^+), 273, 215, 170, 142, 135, 115, 103, 73, 59. HPLC analysis (Chiralcel AD-H, Hexane/ i -PrOH = 99/1, 0.5 mL/min): t_r (major) = 7.67 min, t_r (minor) = 9.82 min, 81% ee.

6c: $\text{trans/cis} = 96/\text{ }$, 白色固体,产率 72%, $\text{mp } 46 - 47^\circ\text{C}$. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.11 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.18 - 6.09 (m, 1H), 5.93 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.79 (t, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.30 - 2.27 (m, 2H), 0.08 (s, 9H). MS (EI): m/z 288 (M^+), 273, 184, 169, 156, 141, 115, 89, 73, 59. HPLC analysis (Chiralcel OD-H, Hexane/ i -PrOH = 99/1, 0.5 mL/min): t_r (major) = 11.27 min, t_r (minor) = 18.46 min, 87% ee.

6d: $\text{trans/cis} = 91/9$, 无色油状物,产率 83%. ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 7.09 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.16 - 6.07 (m, 1H), 5.90 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 4.17 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.76 (t, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.27 - 2.23 (m, 2H), 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.05 (s, 9H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ (ppm) 170.8, 141.8, 136.2, 136.1, 132.8, 129.1, 126.0, 60.6, 37.0, 31.8, 30.9, 20.9, 14.3. HRMS (ESI, positive mode) Calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{SiNa}$ ($\text{M} + \text{Na}$): 325.1594; Found: 325.1602. HPLC analysis (Chiralcel AD-H, Hexane/ i -PrOH = 99.8/0.2, 0.5 mL/min): t_r (minor) = 14.91 min, t_r (major) = 17.80 min, 93% ee.

2 结果与讨论

2.1 手性樟脑衍生的硒盐的合成探索及其单晶图

在强碱的作用下,天然樟脑与甲基硒溴顺利反应同时得到 *exo* 型产物 1a 和 *endo* 型产物 1b. 实验探索表明,当反应的温度越高、反应时间越长,甲基硒溴的用量越大时,*endo* 型产物 1b 的比例就越大. 当我们选择反应的温度为 -78°C ,甲基硒溴和烯醇负离子比例为 1:1,反应时间为 1h,两种异构体产物的比例 1a (*exo*): 1b (*endo*) > 9:1. 1a 结构中的羰基用氢化锂铝或者硼氢化钠等还原成羟基时,得到 *exo* 型和 *endo* 型的混合物,而采用大位阻的二异丁基氢化铝 (DIBAL) 时,从其核磁图可以判断出得到的是纯 *exo* 构型产物 2. 硒醚 2 与溴化物 3 反应非常容易,得到等量的硒盐 4,在甲醇中进行单晶培养,其单晶衍射结构图如图 1.

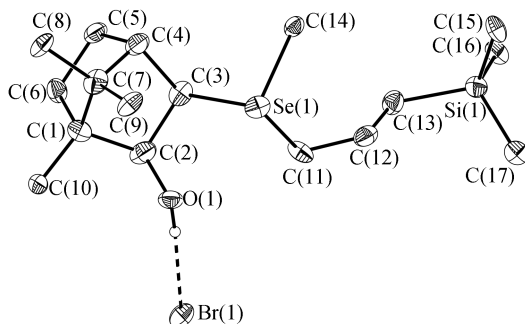


图 1 *exo* 构型硒盐 4 的晶衍射结构图

Fig. 1 X-ray structure of *exo* camphor-derived selenonium salt 4

2.2 exo 型手性硒叶立德的不对称环丙烷化反应

我们起初试想采用普通碱如氢氧化钠、叔丁醇钾、氢化钠等与硒盐 4 反应生成硒叶立德,然后再与肉桂酸甲酯 5a 反应以得到环丙烷化合物,但并没有得到环丙烷产物. 然而用 LDA(二异丙氨基锂)作碱时,却得到了反式为主的手性环丙烷化合物 6a,尽管反应的产率并不高,但有较好的对映选择性($ee(\%) = 77$)和非对映选择性($trans/cis = 86/14$). 进一步的研究发现,用 LiHMDS(六甲基二硅基胺基锂)替代 LDA,不仅大大提高了产率,而且顺反比例和 ee 值也有较大提高. 对反应的溶剂体系进行优选发现,THF 作溶剂时,加入 3 倍于 LiHMDS 摩尔数的 HMPA(六甲基磷酸三胺),反应的产率可进一步得到提高,很有可能是 HMPA 络合 LiHMDS 分子中的锂原子,从而增强了其碱性,促使了反应产率的提高. 采用其他的不饱和酯 5b-d,作为底物同样能够得到以反式为主的环丙烷产物,而且具有较高的对映选择性.

3 结 论

我们以廉价的天然樟脑为手性原料成功合成了新型的 exo 构型的手性硒盐,并得到了其单晶结构,利用该新型硒盐在特定碱的作用下形成的有机硒叶立德进一步与不饱和的酯反应,得到了较高的对映选择性和非对映选择性的环丙烷产物,该方法经济适用,具有潜在的开发应用价值.

参考文献:

- [1] Goldschmidt Z, Crammer B. Vinylcyclopropane rearrangements[J]. Chem. Soc. Rev., 1988, 17: 229-267.
- [2] Salaun J, Baird M S. Biologically active cyclopropanes and cyclopropenes[J]. J. Curr. Med. Chem., 1995, 2: 511-542.
- [3] Faus R. Fascinating natural and artificial cyclopropane architectures[J]. Angew. Chem. Int. Ed., 2001, 40: 2251-2253.
- [4] Davies H M L. Tandem cyclopropanation/cope rearrangement; a general method for the construction of seven-membered rings[J]. Tetrahedron, 1993, 49(24): 5203-5223.
- [5] Nonhebel D C. The chemistry of cyclopropylmethyl and related radicals[J]. Chem. Soc. Rev., 1993, 22(5): 347-359.
- [6] Salaun J. Optically active cyclopropanes[J]. Chem. Rev., 1989, 89(5): 1247-1270.
- [7] Lautens M, Klute W, Tam W. Transition metal-mediated cycloaddition Reactions[J]. Chem. Rev., 1996, 96(1): 49-92.
- [8] Davies H M L, Antoulinakis E. Org. React. [M]. New York: John Wiley & Sons, 2001.
- [9] Fang W H, Phillips D L, Wang D Q, et al. A density functional theory investigation of the Simmons-Smith cyclopropanation Reaction; examination of the insertion reaction of zinc into the C-I bond of CH₂I₂ and subsequent cyclopropanation Reactions[J]. J. Org. Chem., 2002, 67(1): 154-160.
- [10] Cluet F, Haudrechy A, Leber P, et al. Synthesis of potentially antiviral cyclopropyl nucleosides[J]. Synlett, 1994, 11: 913.
- [11] Badiani K, Lightfoot P, Gani D. Synthesis and mode of action of 1-substituted trans-cyclopropane 1,2-dicarboxylic acids; inhibitors of the methylaspartase reaction[J]. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1996, 5: 675-680.
- [12] Huan Ye S, Xia Z Z, Tang C A, et al. A novel chiral sulfonium ylide; highly enantioselective synthesis of vinylcyclopropanes[J]. J. Am. Chem. Soc., 2002, 124(11): 2432-2433.
- [13] Liao W W, Li K, Tang Y. Controllable diastereoselective cyclopropanation. enantioselective synthesis of vinylcyclopropanes via chiral telluronium ylides[J]. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125(43): 13030-13031.
- [14] Liao W W, Duan X M, Tang Y. A facile reaction of imines with telluronium allylide; highly stereoselective synthesis of vinylaziridines[J]. Chem. Commun., 2004, 42(13): 1516-1517.
- [15] Lotz W W, Gosselck J. Darstellung und einige umsetzungen des dimethyl-phenacyl-selenoniumylids[J]. Tetrahedron, 1973, 29(6): 917-919.
- [16] 韩汛, 叶龙武, 孙秀丽. 碲、硒叶立德在立体选择性小环化反应中的应用[J]. 有机化学, 2009, 29(3): 309-320.
- [17] Blatt A H. Org. Synth. Coll. Vol. II. [M]. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons; 1951, 78-100.