

文章编号: 1001-7453(1999)03-0094-04

# 手性还原剂用于苯乙酮的不对称还原研究

刘 湘<sup>1</sup>,朱同胜<sup>1</sup>,鲍明伟<sup>2</sup>

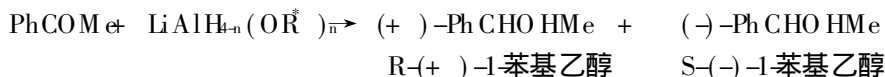
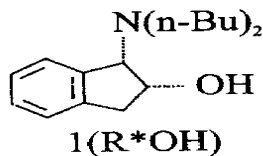
(1.无锡轻工大学化工系,江苏无锡 214036; 2.无锡教育学院,江苏无锡 214063)

**摘要:** (1*S*, 2*R*)-1-二丁氨基-1,2-二氢-2-茛茱醇 ( $R^*OH$ )与氯化铝锂形成的手性试剂首次用于苯乙酮的不对称还原研究.根据手性试剂制备后的使用方法(方法 A 立即使用;方法 B 回流 10 min 后使用),苯乙酮还原后可分别给出对映体过量值达 60%~76% 的不同主产物 R-(+)-1-苯基乙醇和 S(-)-1-苯基乙醇.研究了反应物物质的量之比(LiAlH<sub>4</sub>: R<sup>\*</sup>OH: PhCOMe)对立体选择性的影响,当反应物物质的量之比为 1.0:1.50:1.50 时有较高的对映体过量值和转化率.这种手性还原剂为不对称合成光学活性醇提供了一种选择.

**关键词:** 不对称还原;苯乙酮;(1*S*, 2*R*)-1-二丁氨基-1,2-二氢-2-茛茱醇;氯化铝锂;R-(+)-1-苯基乙醇;S(-)-1-苯基乙醇

中图分类号: O621.34 文献标识码: A

光学活性醇在药物、香料、农药等化工领域的应用越来越广,近年来,对它们的各种合成方法进行了较多的研究,其中前手性酮的不对称还原作为制备光学活性醇的方法得到了较大的发展<sup>[1,2]</sup>.许多还原反应都涉及到金属氢化物这类还原剂,Cervinka 等<sup>[3]</sup>用氯化铝锂与手性生物碱奎宁(物质的量之比 1:1)形成的手性试剂进行苯乙酮的还原,得到了对映体过量值(enantiomeric excess, 简称为 *Ee*)为 48% 的 R 构型产物.作者将手性氨基醇 (1*S*, 2*R*)-1-二丁氨基-1,2-二氢-2-茛茱醇 (1, R<sup>\*</sup>OH)与氯化铝锂生成的手性试剂用于苯乙酮的不对称还原研究<sup>[4-6]</sup>.



同一种手性试剂的两种使用方法,可分别得到相反构型的主产物 R-(+)-1-苯基乙醇或 S(-)-1-苯基乙醇.改变反应物的物质的量之比可得到不同 *Ee* 值的产物,手性氨基醇可回收重复使用,此还原反应缩短了反应时间,提高了对映选择性,各方面都比 Cervinka 的方法好许多,具有一定的应用前景.

收稿日期: 1998-09-10; 修订日期: 1999-05-15

作者简介: 刘湘(1964年5月生),男,江苏无锡人,理学硕士,副教授.

# 1 实验

## 1.1 仪器和试剂

10型气相色谱仪 上海分析仪器厂制; WZZ-型自动旋光仪 上海物理光学仪器厂制;

手性氨基醇 1 笔者自行合成<sup>[6]</sup>. 苯乙酮及乙醚经脱水处理.

## 1.2 对映体过量值的测定

对映体过量值可用比旋光度的测定值与已知的最大比旋光度值之比求得, 即:  $Ee = [\alpha]_{测定} / [\alpha]_{最大}$

已知 R-(+)-PhCHOHMe 的最大  $[\alpha]_D^{20}$  为 + 43.1° (C = 7.19, 环戊烷), 根据产物的  $[\alpha]_D^{20}$  的测定值就可计算 Ee, 但作者在实验中发现如产物中含有未反应完的苯乙酮则会增大  $[\alpha]_D^{20}$  的测定值, 引起较大的误差. 因此作者测定了一系列含一定比例苯乙酮的 R-(+)-1-苯基乙醇的  $[\alpha]_D^{20}$ , 以苯乙酮的含量为横坐标,  $[\alpha]_D^{20}$  为纵坐标, 作出两者的关系图 1, 以备后面的实验查用. S-(-)-1-苯基乙醇的情况相同, 只是  $[\alpha]_D^{20}$  为负值.

## 1.3 还原方法 A

反应在干燥的氮气气氛中进行. 手性氨基醇 R-OH (3.92 g, 15 mmol) 的乙醚溶液 (10 mL) 在 0°C 被加到 LiAlH<sub>4</sub> (0.38 g, 10 mmol) 的乙醚溶液 (20 mL) 中, 当一半 R-OH 被加入时, 逐渐形成白色糊状沉淀. 3 min 后将苯乙酮 (0.90 g, 7.5 mmol) 的乙醚溶液 (5 mL) 滴加到上述有沉淀的试剂中, 沉淀溶解得到透明的溶液, 此混合物保持 12 h 后用少量水水解 (气体放出), 然后加稀酸溶解 R-OH (另回收), 分出乙醚液, 用水洗 3 次, MgSO<sub>4</sub> 干燥, 浓缩得淡黄色油状物 0.78 g, 经 GC 测定不含未还原的苯乙酮, 转化率大于 98%, 产率为 87%, 测出  $[\alpha]_D^{20}$  为 + 32.8° (C = 0.70, C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>), 此淡黄色油状物即为产物 R-(+)-1-苯基乙醇, Ee = 76%.

## 1.4 还原方法 B

反应在干燥的氮气气氛中进行. 手性氨基醇 R-OH (3.92 g, 15 mmol) 的乙醚溶液 (10 mL), 在室温被加到 LiAlH<sub>4</sub> (0.38 g, 10 mmol) 的乙醚 (20 mL) 溶液中, 立即产生沉淀, 回流 2~3 min 后沉淀消失, 在总共回流 10 min 后把苯乙酮 (0.90 g, 7.5 mmol) 的乙醚溶液 (5 mL) 加入到上述试剂中, 此混合物在室温放置 12 h 后按方法 A 次序处理, 得 0.83 g 油状物, 测  $[\alpha]_D^{20}$  为 - 36.7° (C = 0.75, C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>), 经 GC 分析含 40% 1-苯基乙醇和 60% 苯乙酮. 含 60% 苯乙酮时, 对应的  $[\alpha]_D^{20}$  为 - 54.0°, 见图 1. 此时应以 - 54.0° 为最大值, 由此算出 Ee = 68%.

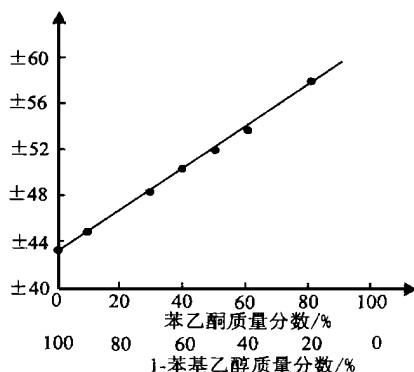


图 1 比旋光度与 1-苯基乙醇和苯乙酮含量的关系

# 2 结果和讨论

## 2.1 最大 $[\alpha]_D^{20}$ 与产物 1-苯基乙醇中苯乙酮含量的关系

还原反应结束后, 不需把未反应的苯乙酮分离出, 可直接测定  $[\alpha]_D^{20}$  来计算真实的 Ee

值. 例: 某反应结束后, 测得  $[\Gamma]_D^{20}$  为  $-35.0^\circ$  ( $C = 5.0, C_5H_{10}$ ),  $E_e = \frac{[\Gamma]_{D\text{测定}}}{[\Gamma]_{D\text{最大}}} = \frac{-35.5}{-43.1} = 81\%$ ; 经 GC 测定, 产物中含未反应苯乙酮 20%, 可在图 1 中查得相应的  $[\Gamma]_D^{20} = -46.7^\circ$ , 以此为最大值, 算出真实的不对称过量值  $E_e = \frac{-35.5}{-43.1} = 73\%$ .

## 2.2 不同的还原方法与主产物构型的关系

从表可知, 主产物的构型随不同的还原方法而完全相反, A 法与 B 法的主要差异是, A 法中生成的手性试剂  $LiAlH_n(O^*R)_n$  以沉淀形式在 3 min 内即用于苯乙酮的还原; 而 B 法中生成的手性试剂  $LiAlH_n(O^*R)_n$  回流 10 min 后才参与反应, 即使改变反应物的物质的量之比及反应的温度, 仍然得到这种相反构型的主产物. 这可由反应过程中经历了不同过渡态来解释, A 法中形成了沉淀状的手性试剂, 而 B 法中手性试剂是以溶液形式参与反应的, 说明是两种不同构型的手性试剂, 由此经历了两种不同构型的过渡态, 故而生成了两种构型完全相反的主产物. 有关手性试剂中  $n$  的数值及过渡态的结构还有待于进一步确定.

表 1 还原方法对主产物构型的影响

试验号	方法	物质的量 /mol			反应温度 / $^\circ C$	转化率 %	$E_e$ %	主产物构型
		LiAlH <sub>4</sub>	R <sup>*</sup> OH	PhCOMe				
1	A	1.0	1.50	0.75	0	> 98	60	R
2	A	1.0	2.25	0.75	0	> 98	76	R
3	A	1.0	1.50	0.75	室温	> 98	48	R
4	A	1.0	2.25	0.75	室温	> 98	58	R
5	B	1.0	1.50	0.75	0	37	66	S
6	B	1.0	2.25	0.75	0	35	81	S
7	B	1.0	1.50	0.75	室温	43	52	S
8	B	1.0	2.25	0.75	室温	40	68	S

## 2.3 反应物物质的量之比对立体选择性的影响

如表 2 所示, 改变  $LiAlH_4$ 、 $R^*OH$ 、 $PhCOMe$  三者的物质的量之比, 得到了不同  $E_e$  值的产物. 选择这样的物质的量之比的依据是使  $LiAlH_4$  的还原当量大于  $R^*OH$  和  $PhCOMe$  两者的当量和 (试验 1 除外), 如试验 6, 10, 11, 16 为 4:3:75, 其余的试验按一定比例减小. 从表 2 中数据可知, 较佳的  $LiAlH_4$  与  $R^*OH$  物质的量之比为 1:1.5~2.25, 此时产物的  $E_e$  值都大于 60%, 在此区间之外则  $E_e$  值小于 40%. 从经济角度考虑, 底物  $PhCOMe$  的用量越高越好 (最高的为试验 6, 但转化率略低些),  $R^*OH$  的用量则越少越好. 综合考虑底物的用量、 $E_e$  值与转化率, A 法最佳的反应物之比为  $v(LiAlH_4):v(R^*OH):v(PhCOMe) = 1.0:1.50:1.50$ . B 法主产物尽管  $E_e$  值较高, 但转化率太低, 应用上受到较大限制, 不过其构型的反转有助于进行理论方面的研究.

表 2 反应物物质的量之比对立体选择性的影响

试验号	方法	物质的量 /mol			反应温度 / $^\circ C$	转化率 %	$E_e$ %	主产物构型
		LiAlH <sub>4</sub>	R <sup>*</sup> OH	PhCOMe				
1	A	1.0	0.75	0.75	室温	> 98	34	R
2	A	1.0	0.75	1.50	室温	> 98	28	R
3	A	1.0	0.75	2.25	室温	> 98	23	R
4	A	1.0	1.50	0.75	0	> 98	60	R
5	A	1.0	1.50	1.50	0	> 98	68	R
6	A	1.0	1.50	2.25	0	88	64	R
7	A	1.0	1.85	0.75	0	> 98	68	R
8	A	1.0	1.85	1.50	0	> 98	72	R
9	A	1.0	2.25	0.75	0	> 98	76	R
10	A	1.0	2.25	1.50	0	95	70	R

续表 2 反应物物质的量之比对立体选择性的影响

试验号	方法	物质的量 /mol			反应温度 /℃	转化率 /%	Ee /%	主产物构型
		LiAlH <sub>4</sub>	R*OH	PhCOMe				
11	A	1.0	3.00	0.75	0	> 98	39	R
12	A	1.0	3.00	1.50	0	60	29	R
13	B	1.0	1.50	0.75	0	37	66	S
14	B	1.0	1.50	1.50	0	35	61	S
15	B	1.0	2.25	0.75	室温	40	68	S
16	B	1.0	2.25	1.50	室温	32	62	S

## 参考文献:

- [1] WILLS M. Recent developments in asymmetric synthesis [J]. Chem Soc Rev, 1995, 177~ 185
- [2] SINGH V K. Practical and useful methods for the enantioselective reduction of unsymmetrical ketones [J]. Synthesis, 1992, 605~ 617
- [3] CERVIN KA O, ě bryová A, Brozova I. Asymmetric reduction of p-Alkylacetophenones [J]. Collect Czech Chem Commun, 1986, 51: 684~ 686
- [4] 刘湘,李纪国,张正.金鸡纳生物碱的金属络合物用于苯乙酮的不对称催化还原 [J].分子催化, 1997, 11: 305
- [5] 刘湘,李纪国,张正.奎宁与钴(II)手性络合物用于前手性酮的不对称催化还原 [J].应用化学, 1997, 14(4): 88
- [6] 刘湘,李纪国,张正.手性氨基醇用于苯乙酮的不对称还原研究 [J].无锡轻工大学学报, 1997, 16(3): 59~ 62

## Study on the Asymmetric Reduction of Acetophenone in the Presence of Chiral Reducing Agent

LIU Xiang<sup>1</sup>, ZHU Tong-sheng<sup>1</sup>, BAO Ming-wei<sup>2</sup>

(1. Department of Chemical Engineering, Wuxi University of Light Industry, Jiangsu Wuxi 214036; 2. Wuxi Education College, Jiangsu Wuxi 214063)

**Abstract** A chiral reagent prepared by (1S, 2R)-1-dibutylamino-2-indanol (R\*OH) and lithium aluminum hydride was first applied to the asymmetric reduction of acetophenone. Depending upon used procedure of the chiral reagent after its preparation (Procedure A: immediately using. Procedure B: using after refluxing for ten minutes), reduction of acetophenone gave different primary product R-(+)-1-phenylethanol and S-(-)-1-phenylethanol in 60~ 76% enantiomeric excesses. Effect of molar ratio of reagent (LiAlH<sub>4</sub>: R\*OH: PhCOMe) on stereoselectivity was also investigated. There was a higher Ee value and conversion when molar ratio of reagent was 1.0:1.50:1.50. With this chiral reducing agent we have realized a generally useful method for asymmetric synthesis of carbinols with enantiomeric purities.

**Key words** asymmetric reduction; acetophenone; (1S, 2R)-1-dibutylamino-2-indanol; lithium aluminum hydride; R-(+)-1-phenylethanol; S-(-)-1-phenylethanol