DOI:10.19789/j.1004-9398.2016.01.019

樟脑衍生的手性离子液体的合成及其在不对称环氧化中的应用*

张红英[1,2] 颜雪明[1]**

(1. 南华大学化工学院,湖南 衡阳 42102; 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,设计并合成了一种天然樟脑衍生的手性离子液,并对其结构进行了表征,将该樟脑衍生的手性离子液应用于催化芳醛与苄溴的不对称环氧化,结果表明该新型离子液具有良好的不对称催化性能和循环使用性能,对该类樟脑衍生的手性离子液的分子结构与催化活性的关系还有待于进一步的研究.

关键词: 离子液,樟脑,不对称环氧化.

中图分类号: O624.42, O625.63

杂环化合物在现代有机合成中占有极其重要的地位,尤其是环氧丙烷化合物,被公认为是有机合成中最具代表性、应用最为广泛的合成中间体之一. 环氧丙烷化合物具有开环容易、反应活性高等特点,利用其开环反应很容易将其转化为带有各类官能团的分子结构;利用其易于制备和开环的特点,可以用作保护基团;利用开环反应的高立体、区域选择性,可以立体、区域选择性地合成各种有机化合物. 目前,手性环氧丙烷合成的主要方法有 Sharpless 不对称环氧化反应[1],不对称 Darzen 反应等[2],以及 Corey-Chaykovsky 环氧化反应[3],近年来,环氧化合物制备的方法学是倍受关注[4,5].

离子液体是一种极性液体,对大多数有机和无机化合物都有良好的溶解性能,同时具有不挥发性、不易燃、热稳定等优点,作为绿色溶剂受到了化学家的广泛关注[6]. 手性离子液体(CIL)就是在离子液分子结构中引入手性结构单元而制成的离子液衍生物,CIL 可应用在手性鉴别、外消旋化合物的选择性拆分等领域,同时它在电化学分离与分析、气相色谱、金属有机化合物和酶的合成等方面也得到了广泛应用[7-9]. 另外,将手性离子液应用于不对称催化反应也是当前催化合成研究的热点领域[10].

樟脑是一种重要的天然手性源分子,许多小分子催化剂和手性配体就是从樟脑衍生而来的,并广泛应用在不对称合成和催化反应中[11-14]. 我们课题组曾以天然樟脑为手性源合成了一种结构新颖的含硫手性离子液,并将其应用于催化芳醛与苄溴的不对称环氧化,结果表明该新型含硫手性离子液具有良好的不对称催化性能和循环使用性能[15]. 作为该研究的拓展与深入,我们进一步设计并合成樟脑衍生的手性离子液催化剂,并研究其在 Corey-Chaykovsky 环氧化反应中的应用.

樟脑衍生的手性离子液的合成路线如图1所示.

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

所有原料与试剂均为分析纯,制备薄层用的硅胶(GF254)和柱层析硅胶(200~300目)均为青岛海洋化工厂产品,樟脑磺酰氯等,Yanaco 显微熔点测定仪,Bruker ARX-300 MHz 型核磁共振仪($CDCl_3$ 为溶剂).

1.2 樟脑衍生的手性离子液的合成

1.2.1 L-樟脑磺酰氯的还原[15]

在100 mL 乙醚中溶解 0.13 g(3.4 mmol) $LiAlH_4$,液氮冷却至 -78 ℃,缓慢滴入由 2.0 g(10 mmol) L-樟脑磺酰氯溶于50 mL 乙醚组成的溶液,滴加完后,反应混合液缓慢升温至室温,再反应

收稿日期:2015-05-08

* 湖南省教育厅科学研究资助项目(14C0157);衡阳市科技发展计划项目(2013KJ06);南华大学博士启动基金项目(2012XQD32)

** 通讯作者

(C)1994-2019 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

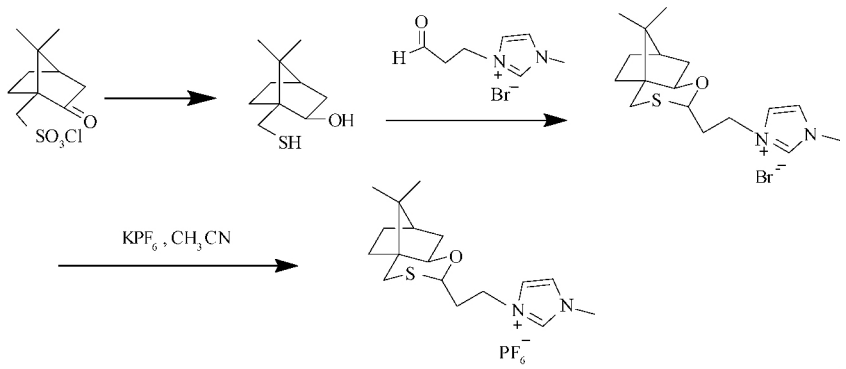


图 1　樟脑衍生的手性离子液的合成路线示意图

2 h. 过滤，滤液减压旋干，剩余物用硅胶柱层析分离得浅黄色固体产物 1.04 g，产率 56%. ^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ(ppm): 3.99(t,1H, $J_{1,2}$ = 4.5, $J_{1,3}$ = 9.2), 2.80(m,1H), 2.57(m,1H), 2.00(s,1H), 1.79(m,3H), 1.71(m,1H), 1.46(m,1H), 1.29(m,2H), 1.06(s,3H), 0.84(s,3H).

1.2.2　N-甲基咪唑取代 3-溴丙醛的季胺盐的合成

将 3-溴丙醛(13.7 g,0.1 mol) 分批加入 50 mL 无水乙腈中，滴加甲基咪唑(8.2 g,0.1 mol)，搅拌下加热回流，TLC 跟踪反应进行，反应完后，减压将溶剂旋干，剩余物用无水乙醚洗，干燥得到白色固体(20.8 g, 95%). ^{1}H NMR (300 MHz, D_2O) δ(ppm): 8.92(s,1H), 7.75(s,2H), 5.03(t,2H), 3.72(s,3H), 2.4(t,2H).

1.2.3　樟脑衍生咪唑季胺盐的合成

将上述 L-樟脑磺酰氯的还原产物(0.38 g,2 mmol)，N-甲基咪唑取代 3-溴丙醛的季胺盐(0.438 g, 2 mmol)，一水合对甲苯磺酸 (0.04 g, 0.054 mmol)，溶于苯(50 mL) 和甲醇(10 mL) 混合溶剂中. 混合物回流 12 h，减压下除去溶剂，剩余油状物采用柱层析提纯 (甲醇: 二氯甲烷 = 1∶5) 得到白色固体 0.658 g，产率 85%. ^{1}HNMR (CD_3OD) δ(ppm): 8.92(s,1H), 7.75(s,2H), 3.88(t,1H), 3.72(m,3H), 2.77(m,1H), 2.36(s,2H), 1.80 ~ 1.84(m,3H), 1.24 ~ 1.49 (m,8H), 0.99 (s,6H). MS (ESI) m/z, Calcd for $C_{17}H_{27}BrN_2OS$ $[M-Br]^+$: 387.38, found: 387.15.

1.2.4　樟脑衍生的手性离子液的合成

氮气保护下，将中间体樟脑衍生咪唑季胺盐(0.519 g, 1.34 mmol)，KPF_6(0.25 g, 1.34 mmol)，溶于 40 mL 乙腈中，混合物回流 24 h，过滤，减压蒸去乙腈，真空干燥过夜，得到离子液体 0.575 g，产率 95%.

2　结果与讨论

2.1　合成实验

我们在还原 L-樟脑磺酰氯的时候，尝试了硼氢化钠、$LiAlH_4$、二异丁基氢化铝(DIBAH) 等多种还原试剂，结果表明 $LiAlH_4$ 的效果最好，但还原产物还是会同时得到 exo 型和 endo 型产物. 条件实验研究表明，反应开始温度越低、低温反应时间越长，exo 型产物的比例就越大，控制好反应温度和低温反应时间可以得到 4∶1 的 exo-和 endo-2 位羟基的混合物. 实验过程中，滴加完 $LiAlH_4$ 还原试剂后，让反应液自然升至室温再反应 2 h，目的是使原料 L-樟脑磺酰氯尽量反应完全.

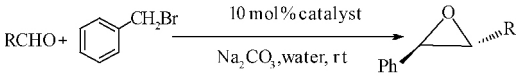
2.2　催化实验

在合成了上述手性离子液后，我们首先尝试该手性离子液在水溶液中催化 Corey-Chaykovsky 不对称环氧化反应，探索其催化具有不同取代基的芳香醛与苄溴反应的催化性能，实验结果见表 1. 由表中的实验数据可以看出，该樟脑衍生的手性离子液催化剂在 Corey-Chaykovsky 环氧化反应中具有一定的较好活性. 当苯环上有吸电子取代基时，产率和 ee 值较低，而当苯环上有供电子基甲基取代时，产率和 ee 值均为中等，这与我们前面的研究[15] 是一致的. 值得一提的是如果当苯甲醛的 2,6 位有取代基时，无论是吸电子基还是供电子基，都可以得到较高的立体选择性和对映选择性(见表 1 中的序号 6,9,10).

总体上，该樟脑衍生的手性离子液催化剂对 Corey-Chaykovsky 环氧化具有较好的催化活性，但由上述实验数据表明，本论文中制备的樟脑衍生的手性离子液的催化活性明显低于我们在文献 [15] 制备的同类型催化剂，其主要原因我们分析可能是催化剂结构差异所致，手性樟脑结构单元和咪唑结构

(C)1994-2019 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

表 1 樟脑衍生的手性离子液催化芳香醛与苄溴的不对称环氧化



序号	底物芳醛	产率(%)[a]	反式/顺式[b]	ee 值(%)[c]
1	PhCHO	72	92:8	81
2	p-FPhCHO	65	93:7	68
3	p-ClPhCHO	71	88:12	64
4	p-BrPhCHO	63	86:14	58
5	2-ClPhCHO	56	80:20	54
6	2,6-ClPhCHO	73	92:8	89
7	p-NO_2PhCHO	58	89:11	47
8	p-MePhCHO	70	92:8	76
9	2,6-MePhCHO	82	97:3	95
10	2,6-NO_2PhCHO	75	86:14	88

a 分离产率,b 由 ^{1}HNMR. 确定,c 由使用手性 OD-H 柱的 HPLC 确定

单元之间的连接部分对其催化性能起到了决定性作用,本论文中的催化剂连接手性樟脑结构单元和咪唑结构单元是链状-CH_2-CH_2-,相对于文献[15]催化剂中的连接单元苯基而言,在空间结构上具有较大自由度,从而导致了催化产物在立体选择性和对映选择性两方面都比较低.

2.3 离子液的循环使用

我们以苯甲醛和苄溴的环氧化为反应模型,对该手性离子液的回收和循环使用性能进行了初步研究. 催化反应结束后,我们采用乙醚萃取反应产物及未反应完全的原料,由于手性离子液催化剂在乙醚中几乎不溶解,所以通过萃取就能将催化剂和产物成功的分离. 然后在萃余相中再加入反应物进行下一轮反应,由下表可看出,催化剂循环套用 4 次,其催化活性仍然较高,但继续套用则活性迅速降低直至消失,我们推测,这很可能是由于经过多次萃取分离操作,离子液催化剂的剂量大大损失所致.

表 2 樟脑衍生的手性离子液在不对称环氧化反应中的重复使用性能

循环次数	反应时间(h)	产率(%)[a]	ee 值(%)[b]
1	24	72	81
2	24	68	81
3	24	65	76
4	24	57	78
5	24	25	72

a 分离产率,b 由使用手性 OD-H 柱的 HPLC 确定

3 结 论

在前期研究基础之上,我们利用价格便宜、来源丰富的天然樟脑为手性源,设计合成了一类结构新颖的樟脑衍生的手性离子液,并对其分子结构进行了确证. 将该樟脑衍生的手性离子液应用于 Corey-Chaykovsky 不对称环氧化,结果表明该离子液对各类芳醛与苄溴的不对称环氧化具有良好的催化能力,而且具备良好的循环使用性能. 综合分析相关研究表明,手性樟脑结构单元和咪唑结构单元之间的连接部分对催化性能起到了决定性作用,有关该类型催化剂的结构与催化性能的关系我们正做进一步的深入研究.

参 考 文 献

[1] Katsuki T, Sharpless K B. The First Practical Method for Asymmetric Epoxidation [J]. J Am Chem Soc, 1980, 102(18): 5974.

[2] Yliniemelä A, Brunow G, Flügge J, et al. A Cyclic Transition State for the Darzen Reaction [J]. J Org Chem, 1996, 61(19): 6723.

[3] Corey E J, Chaykovsky M J. Dimethyloxosulfonium Methylide ($(CH_3)_2SOCH_2$) and Dimethylsulfonium Methylide ($(CH_3)_2SCH_2$). Formation and Application to Organic Synthesis [J]. J Am Chem Soc, 1965, 87(6): 1353.

[4] Zhu Y, Wang Q, Cornwall R G, et al. Organocatalytic Asymmetric Epoxidation and Aziridination of Olefins and Their Synthetic Applications [J]. Chem Rev, 2014, 114(16), 8199.

[5] 冀汝南. 可循环手性 Mn(Ⅲ) salen 催化剂催化烯烃不对称环氧化反应研究 [D]. 南开大学博士学位论文, 2013 年.

[6] 乐长高,谢宗波. 离子液体的合成及其在有机合成中的应用 [M]. 北京:科学普及出版社, 2010.

[7] 曹霞, 乐长高. 手性离子液体的合成 [J]. 有机化学, 2010, 30(6): 816.

[8] Parvulescu V I, Hardacre C. Catalysis in Ionic Liquids [J]. Chem Rev, 2007, 106: 2615.

[9] Greaves T L, Drummond C J. Protic Ionic Liquids: Properties and Applications [J]. Chem Rev, 2008, 108: 206.

[10] 张龙. 官能化手性离子液的设计、合成及其在不对称有机催化研究 [D]. 南开大学博士学位论文, 2010 年.

(C)1994-2019 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

[11] Li A H, Dai L X, Hou X L, et al. Preparation of Enantiomerically Enriched (2R,3R)-or (2S,3S)-trans-2,3-Diaryloxiranes via Camphor-Derived Sulfonium Ylides [J]. J Org Chem, 1996, 61: 489 - 493.

[12] Saito T, Akiba D, Sakairi M, et al. Preparation of a Novel, Camphor-derived Sulfide and its Evaluation as a Chiral Auxiliary Mediator in Asymmetric Epoxidation via the Corey - Chaykovsky Reaction [J]. Tetrahedron Lett, 2001, 42: 57 - 59.

[13] Solladie-Cavallo A, Diep-Vohuule A. A Two-Step Asymmetric Synthesis of (R)-Monoaryl Epoxides Using a Chiral Oxathiane as a Recoverable Reagent: Application to the Preparation of (R)-. beta. -Adrenergic Compounds [J]. J Org Chem, 1995, 60: 3494 - 3498.

[14] Gui Y, Li J, Guo C S, et al. New Chiral Organosulfur Catalyst for Highly Stereoselective Synthesis of Epoxides [J]. Adv Synth Catal, 2008, 16: 2483 - 2487.

[15] 颜雪明，张红英，龙威. 一种新型含硫手性离子液的合成及其在不对称环氧化中的应用 [J]. 应用化工，2013，42(7): 1199.

The Synthesis of Camphor-derivative Chiral Ionic Liquid and Its Application in Asymmetric Oxidation

Zhang Hongying [1,2]　Yan Xueming[1]

(1. College of Chemistry and Chemical Engineering, University of South China, Hengyang 421001;
2Hengyang Finace Economics and Industry Polytechnic, Hengyang 421002)

Abstract

With natural camphor as chiral source, a novel structure of Camphor-derivatived chiral ionic liquid was designed and synthesized, and it was applied to the catalytic asymmetric epoxidation of aromatic aldehyde with benzyl bromide. The results showed that this new type of Camphor-derivatived chiral ionic liquid has good asymmetric catalytic and recycling performance. The relationship between molecular structure and catalytic activity of this Camphor-derivatived ionic liquid was discussed.

Key words: ionic liquid, camphor, asymmetric epoxidation.

(C)1994-2019 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net