

文章编号:1008-1542(2012)01-0023-04

# 外消旋环氧化合物的水解动力学拆分研究

许苗云, 黄道伟, 刘惠娴, 张 越

(河北科技大学化学与制药工程学院, 河北石家庄 050018)

**摘 要:**外消旋环己二胺与 *L*-(+)-酒石酸反应得化合物 1, 化合物 1 与 3,5-二叔丁基水杨醛缩合, 得到手性配体(化合物 2), 化合物 2 与  $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  反应生成 Salen-Co(II) 催化剂, 然后经氧化得到 Salen-Co(III)(OAc) 催化剂。末端环氧化合物在 Salen-Co(III)(OAc) 催化下进行水解动力学拆分, 所得的手性二醇 ee 值达到 99.7%。

**关键词:**外消旋环己二胺; 3,5-二叔丁基水杨醛; 水解动力学拆分; 手性二醇

中图分类号:R914.5 文献标志码:A

## Hydrolysis kinetic resolution of racemic epoxides

XU Miao-yun, HUANG Dao-wei, LIU Hui-xian, ZHANG Yue

(College of Chemical and Pharmaceutical Engineering, Hebei University of Science and Technology, Shijiazhuang Hebei 050018, China)

**Abstract:** Product 1 is produced by reaction of racemic diaminocyclohexane with *L*-(+)-tartaric acid, then it is condensed with 3,5-di-tert-butyl salicylaldehyde to give chiral Ligand 2, after which 2 reacts with  $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ , and then it is converted to Salen-Co(III)(OAc) by oxidation. Research in hydrolytic kinetic resolution of racemic terminal epoxides by Salen-Co(III)(OAc) catalyst is conducted, and the ee value of chiral diol is of up to 99.7%.

**Key words:** racemic diaminocyclohexane; 3,5-di-tert-butyl salicylaldehyde; hydrolysis kinetic resolution; chiral diol

具有光学活性的环氧乙烷类化合物及其对应的二醇类化合物在药物合成和精细化工等方面具有极高的应用价值。目前,光学活性药物主要集中在治疗心血管疾病、中枢神经系统疾病、抗病毒以及抗肿瘤疾病上<sup>[1-2]</sup>,其中在治疗心血管类疾病的药物中, $\beta$ -受体阻滞剂上具有 *R* 构型的苯乙二醇类化合物是一类重要的药物合成中间体。

外消旋环氧化合物的水解动力学拆分是获得光学活性环氧化合物和光学活性二醇类化合物的有效方法之一<sup>[3]</sup>,Salen 催化剂是近年来环氧化合物水解动力学拆分应用较多的催化剂,将 Salen 催化剂应用于外消旋环氧化合物拆分,效果明显。催化剂合成路线见图 1。笔者将 Salen 催化剂应用于含芳环结构的环氧化合物 4,5,6 的水解动力学拆分(见图 2),所得光学活性的手性二醇的 ee 值高,旋光度和文献值相符,为获得带有芳环结构的手性二醇提供了一种方法。

## 1 实验部分

### 1.1 仪器和试剂

上海 PerkinElmer Model 341 Polarimeter 数字式自动旋光仪,Agilent Technologies 高效液相色谱仪,

收稿日期:2011-07-01;修回日期:2011-11-22;责任编辑:陈书欣

作者简介:许苗云(1982-),女,河北保定人,硕士研究生,主要从事有机合成、药物及其中间体合成方面的研究。

通讯作者:张 越教授。E-mail: yuezhang02@163.com

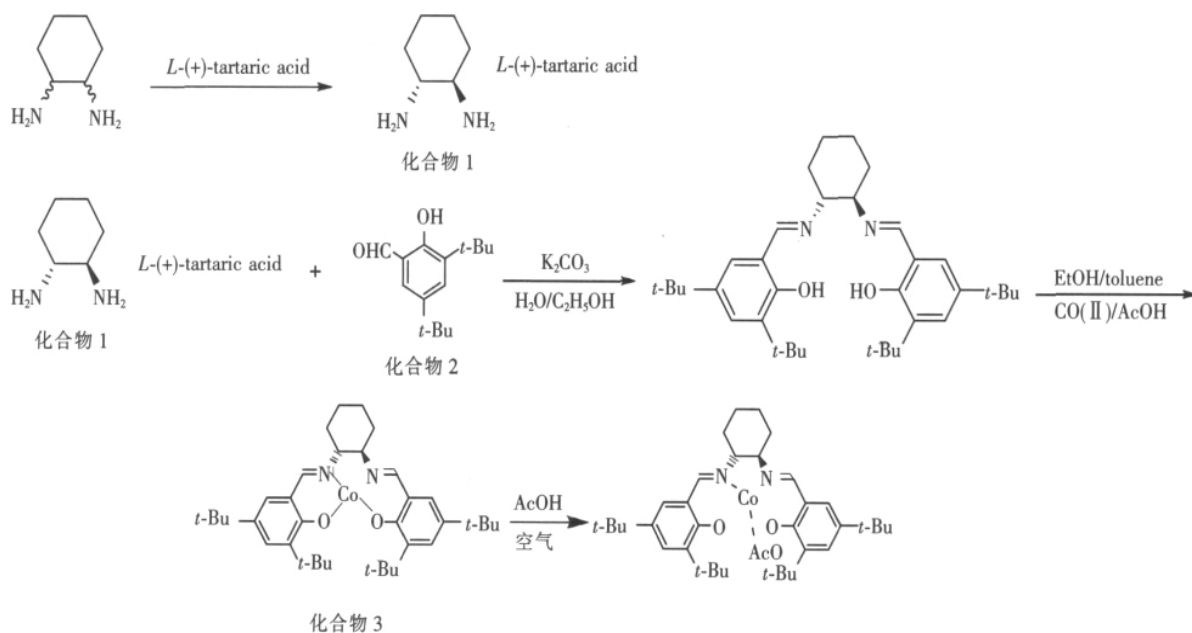


图1 催化剂合成路线

Fig. 1 Synthetic route of catalysts

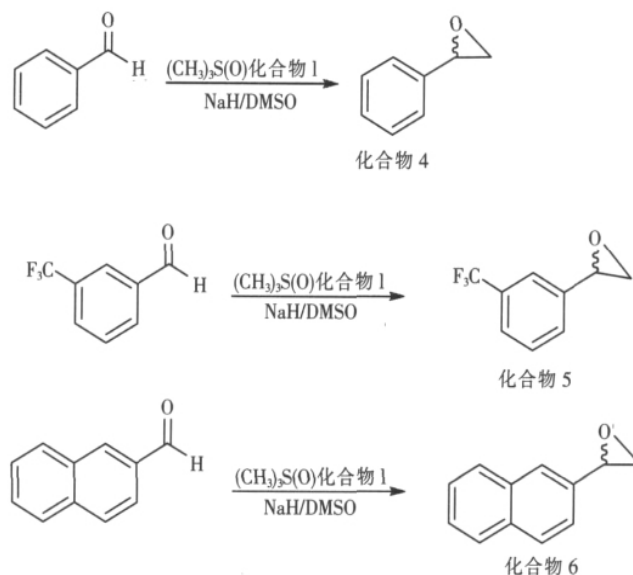


图2 环氧化物的合成

Fig. 2 Synthesis of epoxides

Varian Mercury Plus 400 MHz 核磁共振谱仪,上海大塞璐药物手性技术有限公司 AY-H 和 OD-H 型号手性柱。实验所用试剂均为分析纯。

## 1.2 催化剂的合成

### 1.2.1 (*R,R*)-环己二胺-(*L*)-酒石酸盐

氮气保护下,于室温加入 *L*-(+)-酒石酸 134.4 g,去离子水 255.6 mL,待加热到  $68\text{ }^\circ\text{C}$  时开始滴加环己二胺 204.3 g。0.5 h 滴加完毕后,加入醋酸 45 mL,然后降温至  $2\text{ }^\circ\text{C}$ ,抽滤,回收滤液。将滤饼依次用 100 mL 水和 200 mL (50 mL  $\times$  4) 甲醇洗涤,干燥得到固体 66.2 g,以 *L*-(+)-酒石酸计收率为 30.1%, $[\alpha]_D^{20}$  为  $+11.2^\circ$  (质量浓度为 50 g/L,  $CH_3OH$ ),熔点为  $271\sim 272\text{ }^\circ\text{C}$ 。

### 1.2.2 Salen-Co(II) 催化剂合成

将 60.0 g (*R,R*)-环己二胺-(*L*)-酒石酸盐、67.5 g 碳酸钾、300 mL 水、1.2 L 乙醇,加入四口瓶中,加热至溶解。滴加 3,5-二叔丁基水杨醛溶液(114.2 g 溶于 500 mL 乙醇中),滴加完毕后加热至回流,TLC 监测( $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=1:1$ )反应完毕后,降温、抽滤,将滤饼用 50 mL 乙醇洗涤,再经干燥、丙酮重结晶得 107.0 g 化合物 2,以(*R,R*)-环己二胺-(*L*)-酒石酸盐计收率为 80.5%。IR(KBr):2 957,2 871,1 627,1 590,1 471,1 440,1 358,1 268,1 158,835  $\text{cm}^{-1}$ 。熔点为 201~205  $^{\circ}\text{C}$ , $[\alpha]_D^{20} = -315^{\circ}$  H NMR(400 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :1.27(*s*,18H),1.41(*s*,18H),1.45~1.50(*m*,2H),1.67~2.00(*m*,6H),3.27~3.36(*m*,2H),6.96~6.99(*d*,2H),7.28~7.31(*d*,2H),8.32(*s*,2H),13.67(*s*,2H)。

将 2.7 g 化合物 2 和 30 mL 二氯甲烷加入至 100 mL 三口瓶中,室温条件下滴加 1.5 g 四水醋酸钴的甲醇溶液,滴加完毕,室温反应 1 h,降至 0  $^{\circ}\text{C}$ ,过滤,滤饼用 20 mL(10 mL $\times$ 2)甲醇(温度低于 5  $^{\circ}\text{C}$ )洗涤,得 2.7 g 橘红色固体(化合物 3),以化合物 2 计收率为 90%,熔 230  $^{\circ}\text{C}$ ,IR(KBr):2 952.3,2 867.0,1 595.7,1 527.2,1 424.4,572.1,543.6  $\text{cm}^{-1}$ 。

### 1.2.3 (*S,S*)-环己二胺回收

将 1.2.1 所得的(*R,R*)-环己二胺-(*L*)-酒石酸盐反应回收的母液浓缩,冰浴降温至 0  $^{\circ}\text{C}$  以下,缓慢加入 40 mL 氢氧化钠溶液(4 mol/L),加完后,撤去冰浴缓慢升至室温,并继续搅拌 2 h,100 mL(25 mL $\times$ 4)二氯甲烷萃取、无水硫酸钠干燥、抽滤,滤液旋蒸得黄色液体 10 g。HPLC:95%,MS: $[M+H]^+ = 115.1$ 。 $[\alpha]_D^{20}$  为 +24.5 $^{\circ}$ (文献值为 +25.5 $^{\circ}$ ,质量浓度为 50 g/L,HCl),即(*S,S*)-环己二胺,可用作(*S,S*)-Salen-Co(III)(OAc)催化剂合成的原料。

### 1.3 外消旋环氧化合物的合成方法

化合物 4 的合成:在 500 mL 三口瓶中加入 3.1 g 及 NaH,55 mL 的 DMSO,搅拌至无气体产生,开始滴加三甲基碘化亚砷的 DMSO 溶液(17.1 g 三甲基碘化亚砷溶于 110 mL DMSO 中),至体系无气体产生时,冰浴降温至 5  $^{\circ}\text{C}$ ,滴加苯甲醛的 DMSO 溶液(13.6 g 苯甲醛溶于 50 mL DMSO 中),滴加完毕,TLC 监测( $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=10:1$ )反应完毕后,加入 200 mL 水,用 200 mL(50 mL $\times$ 4)二氯甲烷萃取、干燥、浓缩得黄色黏稠状固体,然后加入 30 mL 石油醚打浆、过滤,烘干得固体 14.0 g,以苯甲醛计收率为 91%,沸点为 193~194  $^{\circ}\text{C}$ ,HPLC:95%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :2.61(*s*,3H),7.45~7.49(*m*,2H),7.55~59(*m*,1H),7.95~98(*m*,2H)。

化合物 5 和化合物 6 的合成方法同化合物 4,以原料间三氟甲基苯甲醛、2-萘甲醛计收率分别为 75%,87%。这些环氧化物结构已经通过 $^1\text{H NMR}$ 确证,纯度 $\geq 95\%$ 。

化合物 5:沸点为 317~318  $^{\circ}\text{C}$ ,纯度为 98%(HPLC)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :2.78(*dd*, $J=2.4$  Hz 和 5.6 Hz,1H),3.18(*m*,1H),3.92(*dd*, $J=2.4$  Hz 和 3.6 Hz,1H),7.46~7.47(*m*,2H),7.54~7.57(*m*,2H)。

化合物 6:熔点为 55~56  $^{\circ}\text{C}$ ,纯度为 96%(HPLC)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :2.90(*dd*, $J=2.8$  Hz 和 5.6 Hz,1H),3.22(*dd*, $J=4$  Hz 和 5.6 Hz,1H),4.02(*dd*, $J=4$  Hz 和 6 Hz,1H),7.31~7.34(*m*,1H),7.44~7.51(*m*,2H),7.80~7.83(*m*,4H)。

### 1.4 外消旋环氧化物水解动力学拆分

外消旋末端环氧化物水解动力学拆分反应方程见图 3。

在 100 mL 单口瓶中加入 0.5% eq Salen-Co(II) 催化剂,将其溶解在 10 eq 甲苯中,加入 0.02 eq 醋酸,将反应液在室温下敞口搅拌 0.5 h,溶液由橘红色(Salen-Co(II))变为深棕色(Salen-Co(III)(OAc)),减压除掉易挥发物质后,加入 1 eq 外消旋环氧化物,搅拌、溶解、降温至 0  $^{\circ}\text{C}$ ,然后滴加 0.55 eq 水,将反应体系升至室温,HPLC 监测反应至环氧化物含量恒定,加入 10 eq 二氯甲烷,水洗(5 eq $\times$ 4),浓缩水相得手性二醇。

水解动力学拆分所得手性二醇类化合物核磁图谱如下。

*S*-苯乙二醇  $^1\text{H NMR}$ (400 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :2.57~3.18(*m*,2H),3.60~3.74(*m*,2H),4.79(*dd*, $J=3.6$  Hz 和 8.4 Hz,1H),7.26~7.34(*m*,5H)。

*R*-苯乙二醇  $^1\text{H NMR}$ (300 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :2.04~2.16(*m*,2H),3.76(*m*,2H),4.83(*dd*, $J=3$  Hz 和 6 Hz,1H),7.26~7.38(*m*,5H)。

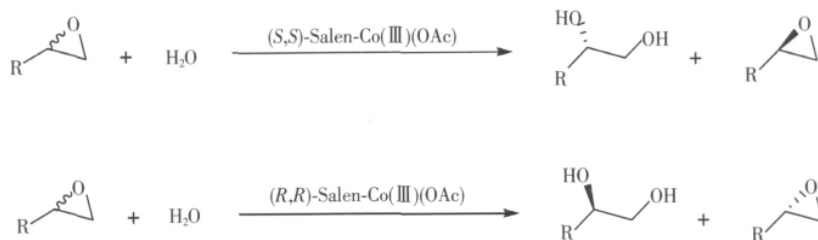


图3 水解动力学拆分反应

Fig. 3 Reaction of hydrolytic kinetic resolution

S-间三氟甲基苯乙二醇  $^1\text{H NMR}(300\text{ MHz CDCl}_3) \delta$ : 2.51(*s*, 2H), 3.64(*dd*,  $J=9\text{ Hz}$  和  $12\text{ Hz}$ , 1H), 3.81(*dd*,  $J=3\text{ Hz}$  和  $12\text{ Hz}$ , 1H), 4.89(*dd*,  $J=3\text{ Hz}$  和  $6\text{ Hz}$ , 1H), 7.26~7.65(*m*, 4H)。

R-间三氟甲基苯乙二醇  $^1\text{H NMR}(300\text{ MHz CDCl}_3) \delta$ : 2.19(*s*, 2H), 3.66(*m*, 1H), 3.82(*d*, 1H), 4.90(*d*,  $J=6\text{ Hz}$ , 1H), 7.26~7.66(*m*, 4H)。

S- $\beta$ -萘乙二醇  $^1\text{H NMR}(400\text{ MHz CDCl}_3) \delta$ : 3.53(*t*,  $J=5.6\text{ Hz}$ , 2H), 4.72(*m*, 2H), 5.35(*d*, 1H), 7.46~7.88(*m*, 7H)。

R- $\beta$ -萘乙二醇  $^1\text{H NMR}(400\text{ MHz CDCl}_3) \delta$ : 3.52(*d*, 2H), 4.72(*m*, 2H), 5.35(*s*, 1H), 7.44~7.89(*m*, 7H)。

水解动力学拆分所得结果如表 1 所示。

表 1 外消旋末端环氧化物水解动力学拆分结果

Tab. 1 Results of hydrolytic kinetic resolution of racemic epoxides

种类	化合物	构型	$n(\text{催化剂})/\%$	$n(\text{H}_2\text{O})/\%$	溶剂	时间/h	温度/ $^{\circ}\text{C}$	收率/ $\%$	ee 值/ $\%$	$[\alpha]_D^{25}$
4	1,2-Diol	R	0.8	0.55	—	12	25	41	99.5	-34.3
		S	0.8	0.55	—	12	25	40	99.7	+33.1
5	1,2-Diol	R	0.8	0.55	—	12	25	39	97.2	-23.4
		S	0.8	0.55	—	12	25	40	92.6	+24.1
6	1,2-Diol	R	0.8	0.55	THF	12	25	38	99.2	-64.5
		S	0.8	0.55	THF	15	25	43	97.3	+33.4

拆分化合物文献中的旋光值如下:(R)-4,  $[\alpha]_D^{25} = -37.3^{[4]}$  (质量浓度为 43.3 g/L,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ); (S)-4,  $[\alpha]_D^{25}$  为  $+45.6^{[5]}$  (质量浓度为 10.2 g/L,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ ); (R)-5,  $[\alpha]_D^{25}$  为  $-42.3^{[6]}$  (质量浓度为 9.8 g/L,  $\text{CHCl}_3$ ); (S)-5 (无文献报道); (R)-6,  $[\alpha]_D^{21}$  为  $-33.7^{[5]}$  (质量浓度为 12.0 g/L,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ ); (S)-6  $[\alpha]_D^{21}$  为  $+32.4^{[7]}$  (质量浓度为 9.8 g/L,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ )。

## 2 结果与讨论

在合成 (R,R)-Salen-Co(II) 催化剂中回收的环己二胺与 L-(+)-酒石酸反应母液, 经无机碱碱化, 完全水解后用二氯甲烷萃取、干燥、抽滤、脱溶剂后得油状物即 (S,S)-环己二胺, 可用于 (S,S)-Salen-Co(II) 催化剂合成的原料。

外消旋环氧化物 4、化合物 5、化合物 6 的合成中, 虽然拆分的收率不是很高, 但是所得产物的 ee 值最高达 99.7%, 所得光学活性手性二醇的旋光度和文献报道值相符, 从而为带有芳环结构的手性二醇及环氧化合物的获得提供了一种方法。

### 参考文献:

- [1] 韩新峰. 国际抗肿瘤药物市场趋势及制剂技术进展[J]. 河北工业科技(Hebei Journal of Industrial Science and Technology), 2010, 27(3): 207-209.

(下转第 31 页)

### 3 结果与讨论

在合成实验中,在常温、常压的一般实验条件下,搅拌反应的时间控制为 6~7 h,用 TLC 跟踪监测反应终点,经过纯化后得到的目标化合物用质谱进行鉴定。该合成方法未见文献报道,工艺稳定可靠、条件温和、原料绿色安全,操作简单,可应用于阿司匹林、吲哚美辛和乙酰基咪唑烷酮进行酰化缩合合成 2-(1-乙酰基-2-咪唑酮-3-羰基)乙酸苯酯和 1-乙酰基-3-(2-(1-(4-氯)-5-甲氧基-2-甲基-1H-咪唑基)乙酰基)-2-咪唑烷酮。

应用酰氯法的收率较高<sup>[6]</sup>,反应中应注意接收尾气及相应处理。薄层色谱法在监测有无新化合物生成中作用明显,有助于了解反应终点。酰氯及 TEBA,EDC,DMAP 等物质均易吸潮变质,故需确保无水反应条件才能保证实验的成功。柱色谱分离纯化时,单独使用薄层色谱的展开剂不能使其分离<sup>[7]</sup>,本实验中应用极性从小到大的溶剂,分离效果令人满意。

在化合物组的给药剂量设计上,参考了目前临床常用的治疗老年性痴呆药甲磺酸阿米三嗪萝巴新片的剂量,其临床剂量为 2 次/d,每次 40 mg,确定了目标化合物的给药剂量为 1.6 mg/(kg·d)。

水迷宫实验可排除其分泌物或排泄物对其他动物的影响,因此结果更为可靠。从实验结果看,目标化合物 A 组的小鼠学习成绩和记忆成绩均有显著提高,说明目标化合物 A 有增强小鼠学习和记忆的功能。

#### 参考文献:

- [1] 沈 博,李晓光. 非甾体抗炎药的进展[J]. 吉林医药学院学报(Journal of Jilin Medical College), 2009, 30(2): 110-112.
- [2] 田志敏. 非甾体抗炎药物及其制剂的研究进展[J]. 实用中西医结合临床(Practical Clinical Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine), 2007, 7(1): 92-93.
- [3] UEFUJI K, ICHIKURA T, MOCHIZUKI H. Increased expression of interleukin alpha and cyclooxygenase22 in human gastric cancer: A possible role in tumor progression[J]. Anticancer Res, 2005, 25(5): 3 225-3 230.
- [4] 许慧君,张兰桐. 非甾体抗炎药的研究进展及其不良反应[J]. 河北医科大学学报(Journal of Hebei Medical University), 2007, 28(1): 73-75.
- [5] 张全意,罗俊芳. 老年痴呆症的预防与药物治疗[J]. 新疆中医药(Xinjiang Journal of Traditional Chinese Medicine), 2003, 21(3): 37-38.
- [6] 信建峰,马吉海,张树芬. 酰氯制备方法综述[J]. 河北化工(Hebei Chemical Industry), 2006, 29(11): 16-18.
- [7] 肖玉秀,廖晓燕,梅 洁,等. 非水毛细管电泳法分离分析非甾体抗炎药物[J]. 中国现代应用药学杂志(Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy), 2006, 23(6): 480-482.
- [8] 王 伟,许 祺,杜秀芳,等. 高效液相色谱法同时测定安神补脑液中淫羊藿苷和二苯乙烯苷的含量[J]. 河北科技大学学报(Journal of Hebei University of Science and Technology), 2010, 31(5): 403-405.
- [9] 王淑月,于 涛,耿官富. 非甾体抗炎药中间体合成技术研究[J]. 河北科技大学学报(Journal of Hebei University of Science and Technology), 2004, 25(4): 24-25.

#### (上接第 26 页)

- [2] 苏 宁,张方林,龚跃法. 非酶催化动力学拆分的研究进展[J]. 有机化学(Chinese Journal of Organic Chemistry), 2007, 27(11): 1 345-1 351.
- [3] FURROW M E, SCHAUS S E, JACOBSEN E N. Practical access to highly enantioenriched C-3 building blocks via hydrolytic kinetic resolution[J]. Journal of Organic Chemistry, 1998, 63(20): 6 776-6 777.
- [4] MANZOCCHI A, FIECCHI A, SANTANIELLO E. Stereochemical control of bakers' yeast mediated reduction of a protected 2-hydroxy ketone[J]. Journal of Organic Chemistry, 1988, 53(18): 4 405-4 407.
- [5] MANGOLD J B, ABDEL-MONEM M M. Stereochemical aspects of conjugation reactions catalyzed by rat liver glutathione S-transferase isozymes[J]. Journal of Medicinal Chemistry, 1983, 26(1): 66-71.
- [6] OHKUMA T, UTSUMI N, WATANABE M, et al. Asymmetric hydrogenation of  $\alpha$ -hydroxy ketones catalyzed by MsDPEN-C\* pIr(III) complex[J]. Organic Letters, 2007, 9(13): 2 565-2 567.
- [7] HOWE R, MOORE R H, RAO B S.  $\beta$ -adrenergic blocking agents. 14. microbiological reduction of isopropylaminomethyl 2-naphthyl ketone to (R)-(-)-2-isopropylamino-1-(2-naphthyl) ethanol and related reductions[J]. Journal of Medicinal Chemistry, 1973, 16(9): 1 020-1 023.