

Synthesis of (S)-3,3'-Bis(Piperidin-1-ylmethyl)-H₈BINOL

Jiafan Tang*, Mingming Mao, Shiwei Fu

Key Lab for Green Chemical Process of Ministry of Education, School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan Hubei
Email: Jiafantang@126.com

Received: Apr. 23rd, 2020; accepted: May 6th, 2020; published: May 13th, 2020

Abstract

A concise one-pot synthetic method was developed to prepare (S)-3,3'-bis(piperidin-1-ylmethyl)-octahydrobinaphthol (H₈BINOL) by Mannich-type reaction. In the solvent methanol, (S)-3,3'-bis(piperidin-1-ylmethyl) octahydrobinaphthol was obtained in high yield of up to 81.1% using cheap and readily available piperidine hydrochloride to replace the controlled chemical piperidine.

Keywords

Synthesis, Mannich-Type Reaction, H₈BINOL

3,3'-双(哌啶-1-甲基)八氢联萘酚的合成

汤佳凡*, 毛明明, 符世玮

武汉工程大学化工与制药学院, 绿色化工过程教育部重点实验室, 湖北 武汉
Email: Jiafantang@126.com

收稿日期: 2020年4月23日; 录用日期: 2020年5月6日; 发布日期: 2020年5月13日

摘要

开发了一种通过类曼尼希反应制备3,3'-双(哌啶-1-甲基)八氢联萘酚简捷的一锅法合成方法。在溶剂甲醇中, 使用廉价易得的哌啶盐酸盐替代管制品哌啶, 以高达81.1%的收率得到3,3'-双(哌啶-1-甲基)八氢联萘酚。该法不仅反应条件温和, 后处理操作简单, 而且收率高。

*通讯作者。

关键词

合成, 类曼尼希反应, 八氢联萘酚

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

八氢联萘酚(H_8 BINOL, **1**, 图 1)可经过简单的催化氢化反应从 1,1'-联萘酚(BINOL, **2**, 图 1)中获得。由于 sp^3 碳原子的存在, H_8 BINOL 的空间体积增大, 芳香环上的电子密度增加, 使得这种化合物在空间结构和电子云密度上都与 BINOL 有很大的不同。在过去的二十年中, 手性 3,3'-双取代八氢联萘酚衍生物(H_8 BINOLs)也被广泛应用于手性分子的荧光识别和不对称合成催化中[1] [2] [3] [4]。例如, 2011 年, Pu 研究组曾报道了基于 H_8 BINOL-胺化合物的合成, 并将其应用于扁桃酸(MA)的对映选择性荧光识别研究中[2]。此外, H_8 BINOL 衍生物还可用于不对称合成和催化中。例如, (*S*)-3,3'-双(吡咯烷甲基)八氢联萘酚((*S*)-**3**, 图 1)和(*S*)-3,3'-双(哌啶-1-甲基)八氢联萘酚((*S*)-**4**, 图 1), 作为高对映选择性催化剂, 已用于乙烯基碘化物[5]或芳基碘化物[6]与醛的不对称合成反应。

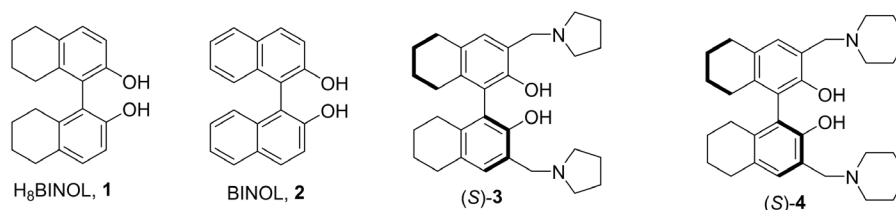


Figure 1. BINOL and its derivatives

图 1. BINOL 及其衍生物

然而, 这样一类在手性分子识别和不对称合成催化中有较大利用价值的化合物, 也面临着一些问题和挑战。例如, H_8 BINOLs 的早期合成方法通常采用多步的类曼尼希反应, 其原子经济性差, 操作繁琐, 后处理过程中的污染严重且溶剂较难回收。2015 年, Gu 和 Pu 等[7]开发了一种简单有效的一锅合成 3,3'-双(吡咯烷甲基)八氢联萘酚的方法, 克服了这些问题。但是该方法采用的反应溶剂是毒性较大、较难购买的化学管制品氯仿, 且该法是否可应用于 3,3'-双(哌啶-1-甲基)八氢联萘酚的合成并无报道。

于是, 我们尝试采用容易获得的甲醇替代之前一锅法中的氯仿作为溶剂, 并使用哌啶盐酸盐替代之前文献[6]报道中使用的较难购买的管制品哌啶作为底物, 如图 2 所示。令我们高兴的是, 该反应在甲醇中也能很好的进行, 并以高收率得到了(*S*)-**4**。此合成方法可促进手性 3,3'-双(哌啶-1-甲基)八氢联萘酚在不对称合成与催化以及手性分子荧光识别中的应用。

2. 实验方法

2.1. 主要仪器与试剂

熔点使用 SGW X-1 显微熔点仪测定, 1H NMR 用 Brucker AV 400 型核磁共振仪测定, 并以四甲基硅

烷(TMS)作为化学位移值的内标, CDCl_3 为溶剂。

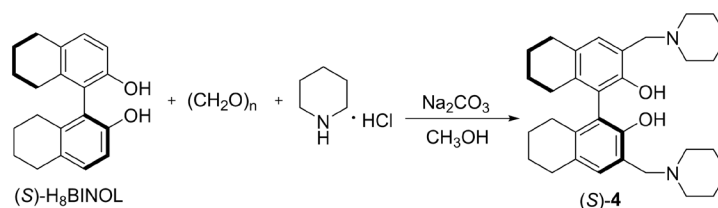


Figure 2. The synthetic route of (S)-4
图 2. (S)-4 的合成路线

实验所需的原料和试剂购买于阿拉丁和国药集团化学试剂有限公司, 未经进一步处理。

2.2. (S)-3,3'-二(哌啶-1-甲基)八氢联萘酚((S)-4)的合成

分别称取 200 mg (0.679 mmol, 1 eq) (S)- H_8BINOL 粉末, 64.14 mg (2.037 mmol, 3 eq) 多聚甲醛, 247.72 mg 哌啶盐酸盐固体(2.037 mmol, 3 eq), 215.90 mg 碳酸钠粉末(2.037 mmol, 3 eq)和 5 mL 甲醇加入到 25 mL 装有回流管的两口烧瓶中, 搅拌使其溶解, 再在氩气保护下将混合液加热至回流, 一段时间后, 通过 TLC 监测反应已经完成。待反应液冷却后加入乙酸乙酯(25 mL)和水(25 mL)分层, 有机层用 H_2O (2×25 mL) 和饱和食盐水(25 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 并在减压下浓缩, 粗品经柱层析纯化得到目标化合物(S)-4。白色固体, 收率为 81.1%。熔点: $161.1\sim 165.0^\circ\text{C}$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.68 (s, 2H), 3.78~3.74 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H), 3.53~3.49 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H), 2.73~2.69 (m, 4H), 2.41~2.34 (m, 9H), 2.19~2.12 (m, 2H), 1.79~1.42 (m, 22H)。 $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 152.75, 135.56, 128.36, 127.06, 124.12, 118.84, 62.37, 53.94, 29.41, 27.07, 25.77, 24.24, 23.47, 23.26。

3. 结果与讨论

以往文献报道的 H_8BINOLs 多采用氯仿作为溶剂, 毒性较大, 对人体多个器官有害, 而且目前氯仿在我国属于易制毒化学品被管制, 其采购存在一定的不便。为了找到更好的替代溶剂, 我们首次选择容易获得的甲醇作为溶剂, 替代之前发现的合成 H_8BINOLs 所利用的毒性较大的氯仿。同时哌啶也被作为易制毒化学品被管制, 于是我们采用市场上廉价易得的哌啶盐酸盐作为底物, 并加入一定量的碳酸钠作为碱参与反应。令人满意的是, 采用(S)- H_8BINOL 、多聚甲醛, 哌啶盐酸盐和碳酸钠为原料的类曼尼希反应一锅合成法中, 该反应在甲醇溶剂中能很好的进行, 且产物收率可高达 81.1%。

4. 结论

改进了(S)-3,3'-双(哌啶-1-甲基)八氢联萘酚的类曼尼希反应合成法, 以促进其在手性分子识别和不对称催化中的应用。该法中使用甲醇作为溶剂和哌啶盐酸盐作为反应物替代了文献报道中使用的氯仿和哌啶(管制化学品)。该法不仅反应条件温和, 后处理操作简单, 收率较高, 而且反应原料和溶剂廉价易得。

基金项目

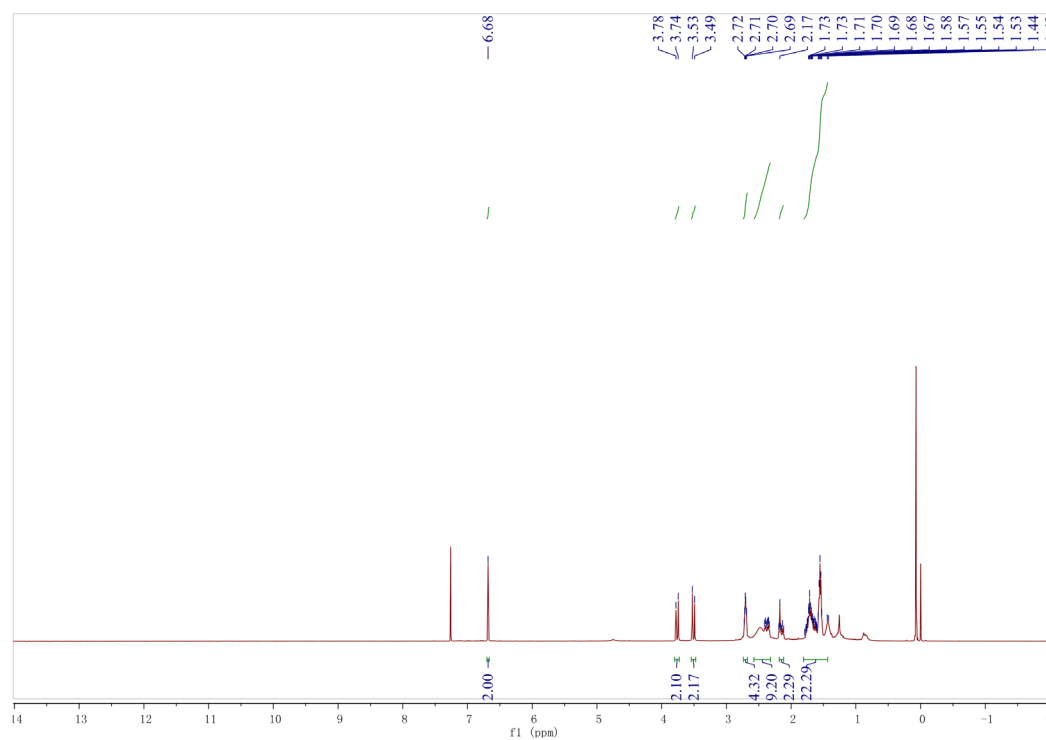
武汉工程大学研究生创新基金(CX2019008)。

参考文献

- [1] Yu, S. and Pu, L. (2010) Pseudoenantiomeric Fluorescent Sensors in a Chiral Assay. *Journal of the American Chemical Society*, **132**, 17698-17700. <https://doi.org/10.1021/ja1086408>

-
- [2] Yu, S., De Berardinis, A.M., Turlington, M., *et al.* (2011) Study of the Fluorescent Properties of Partially Hydrogenated 1,1'-bi-2-Naphthol-Amine Molecules and Their Use for Enantioselective Fluorescent Recognition. *Journal of Organic Chemistry*, **76**, 2814-2819. <https://doi.org/10.1021/jo200226k>
- [3] Wang, C., Anbaei, P. and Pu, L. (2016) Highly Enantioselective Fluorescent Recognition of Both Unfunctionalized and Functionalized Chiral Amines by a Facile Amide Formation from a Perfluoroalkyl Ketone. *Chemistry—A European Journal*, **22**, 7255-7261. <https://doi.org/10.1002/chem.201600238>
- [4] Terry, L.-T., Au-Yeung, Chan, S.-S., *et al.* (2003) Partially Hydrogenated 1,1'-Binaphthyl as Ligand Scaffold in Metal-Catalyzed Asymmetric Synthesis. *Advanced Synthesis & Catalysis*, **345**, 537-555. <https://doi.org/10.1002/adsc.200202192>
- [5] De Berardinis, A.M., Turlington, M. and Pu, L. (2011) Activation of Vinyl Iodides for the Highly Enantioselective Addition to Aldehydes. *Angewandte Chemie*, **50**, 2368-2370. <https://doi.org/10.1002/anie.201007351>
- [6] De Berardinis, A.M., Turlington, M., Ko, J., *et al.* (2010) Facile Synthesis of a Family of H₈BINOL-Amine Compounds and Catalytic Asymmetric Arylzinc Addition to Aldehydes. *The Journal of Organic Chemistry*, **75**, 2836-2850. <https://doi.org/10.1021/jo1000516>
- [7] Gu, S.X., Huang, W.C., Wu, X.D., *et al.* (2015) Simple and Efficient One-Step Synthesis of a Highly Enantioselective Catalyst 3,3'-di(Pyrrolidinylmethyl)-H₈BINOL. *Synthetic Communications*, **45**, 1541-1545. <https://doi.org/10.1080/00397911.2015.1030032>

附录

 ^1H NMR of compound (S)-4 ^{13}C NMR of compound (S)-4