

L-Proline Derived New Thiourea Catalysts Catalyzed Addition Alkylation of Benzaldehyde

Jun Jia¹, Guogui Liu², Xingwang Wang^{2*}

¹Analysis and Testing Center, Soochow University, Suzhou Jiangsu

²College of Chemistry, Chemical Engineering and Materials Science, Soochow University, Suzhou Jiangsu
Email: *wangxw@suda.edu.cn

Received: Mar. 9th, 2020; accepted: Mar. 24th, 2020; published: Mar. 31st, 2020

Abstract

In this paper, a series of L-proline derived chiral thioureas were designed and synthesized. Then the resulting catalysts were applied into the 1,2-addition reaction of diethylzinc to benzaldehyde, which provided 1-phenylpropan-1-ol with good to excellent yields, albeit with moderate enantioselectivity. The catalytic system is featured with high efficiency, low cost as well as mild reaction conditions, and it was proved to be an effective and convenient route for the synthesis of chiral aromatic alcohols.

Keywords

Asymmetric Catalysis, Chiral Thiourea, 1,2-Addition, Diethylzinc, Chiral Alcohol

L-脯氨酸衍生的新型硫脲催化剂催化苯甲醛的加成烷基化

贾俊¹, 刘国桂², 王兴旺^{2*}

¹苏州大学, 分析测试中心, 江苏 苏州

²苏州大学, 材料与化学化工学部, 江苏 苏州
Email: *wangxw@suda.edu.cn

*通讯作者。

收稿日期：2020年3月9日；录用日期：2020年3月24日；发布日期：2020年3月31日

摘要

本文以L-脯氨酸衍生的手性硫脲为催化剂，对苯甲醛与二乙基锌的不对称1,2-加成烷基化反应进行了研究。我们发现在最优化的催化剂反应条件下，该反应可以以高收率和中等的对映选择性得到1-苯基-1-丙醇化合物。该催化体系具有高效、低成本、反应条件温和等特点，为合成手性芳基醇类化合物提供了一条有效、方便的路径。

关键词

不对称催化，手性硫脲，1,2-加成，二乙基锌，手性醇

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/>

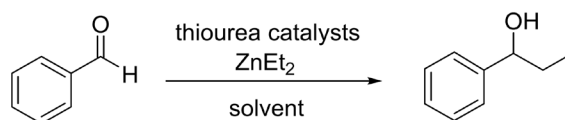


Open Access

1. 引言

具有光学活性的手性醇是合成许多天然产物和药物的重要医药中间体[1] [2] [3]，如1-苯基-1-丙醇是一种利胆药能促进胆汁的分泌，有利消化，增加食欲，排除结石，降低胆固醇，适用于胆囊炎，胆道感染，胆结石，胆道术后综合症，高胆固醇血症[4] [5]。传统的制备法是从消旋的芳香醇经多级拆分得到，该方法不仅步骤繁琐，且浪费试剂。另外，也可以直接通过芳香酮的不对称氢转移氢化，一步合成单一一对映体的芳香醇，较前者这种方法简化了生产步骤，节省成本，具有很大的经济效益。

除此之外，由手性催化剂催化的二乙基锌对醛的不对称加成反应也是合成手性醇的重要方法[6] [7] [8]。该方法的关键就是设计和合成具有高效催化活性的手性配体和手性催化剂[9] [10] [11]。近年来人们设计并合成许多高效的手性配体来催化该类反应。1989年日本东京大学 Yoshioka [12]课题组首次报道了金属锌钛与环己二胺磺酸络合物催化的二乙基锌对苯甲醛的不对称乙基化反应。该催化体系催化的炔基锌对苯甲醛的加成反应能以优秀的收率和对映选择性得到1-苯基-1-丙醇。接着很多催化体系被应用于此类加成反应，1997年美国麻省理工大学 Fu [13]课题组报道了由含二茂铁结构的手性醇催化的二乙基锌对醛的加成；1999年 Seebach [14]课题组采用自主装固载手性配体与 $Ti(OiPr)_2Cl_2$ 作用得到相应的固载催化剂(PTADDOL-Ti)，并用该催化剂催化二乙基锌对苯甲醛的加成反应，得到几乎定量的产率和优秀的对映选择性，值得一提的是该固载催化剂在重复使用二十次后，催化该反应所得产物的对映选择性几乎不变；1999年美国俄亥俄州立大学 Paquette [15]课题组报道了由苯并双桥环磺酰胺配体催化的二乙基锌对醛的加成反应，该反应在手性配体与 $Ti(O-iPr)_4$ 作用得到相应的催化剂。2001年 Schinnerl [16]将手性噁唑啉配体应用于二乙基锌对苯甲醛的加成反应之中，获得了优秀的催化效果。2003年 Yus [17]课题组将1,3-二苄胺和樟脑磺酸手性醇的双磺酰胺配体应用于二乙基锌对酮的加成反应。2004年 Rozenberg [18]合成了系列面手性 Salen 配体，并用该配体催化二乙基锌对苯甲醛的加成。鉴于L-脯氨酸是天然的廉价的手性源，我们课题组尝试由L-脯氨酸衍生一系列手性硫脲氢键催化剂，并首次应用于二乙基锌对醛的不对称加成烷基化反应，目前以良好的收率和中等的对映选择性得到1-苯基-1-丙醇化合物(图1)。



Figur 1. 1,2-Addition reation of diethylzinc to benzaldehyde

图 1. 二乙基锌对苯甲醛的 1,2-加成反应

2. 实验部分

2.1. 仪器与试剂

本实验操作是首先对反应瓶进行充分干燥后, 然后充入氮气再分别加入反应物进行反应。合成催化剂以及催化反应所涉及的溶剂, 例如甲苯、四氢呋喃、乙醚、二氯甲烷、正己烷均按照试剂手册处理的方法进行标准干燥处理后使用[19]。

本实验合成的催化剂 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 波谱的鉴定是采用美国瓦里安公司的 UNITY INOVA 400 型 400 MHz 和 NMRststem 型 300 MHz 核磁共振谱仪在上测定, 使用 CDCl_3 或者 d_6 -DMSO 作为溶剂。对映体过量通过 Waters 1525 型 HPLC 测定; 比旋光在美国鲁道夫公司的 Autopol 型旋光仪上测定。质谱是使用 Micromass 公司的 TOF-MS 型 EI 电离源高分辨质谱仪或者美国瓦里安公司的 Saturan2200 型离子阱质量检测器 LC-MS 测定。

2.2. 实验方法

反应管经过烘箱加热, 在双排管氦气置换条件下, 加入 *L*-脯氨酸衍生的硫脲催化剂 **1** (0.02 mmol), 然后反复置换氦气数次, 再加入正己烷(0.2 mL)溶解手性催化剂, 然后将上述溶液降温至 0°C 并缓慢逐滴加入加成烷基化试剂 Et_2Zn (0.8 mL, 0.8 mmol, 1.0 M 正己烷溶液), 氦气氛围中加入苯甲醛(0.2 mmol), 搅拌半小时后, 反应温度逐渐升至室温, 室温条件下搅拌约 24 小时, TLC 检测原料基本消失, 加入 2 mL 水淬灭该反应, 加入乙酸乙酯萃取反应液 (10 mL \times 3), 合并上层有机相, 使用无水 Na_2SO_4 干燥, 旋蒸浓缩反应液后硅胶柱层析分离产品(流动相 PE/EA = 30/1), 得到无色油状产物。

3. 结果与讨论

3.1. 反应条件的优化与筛选

3.1.1. 反应媒介的筛选

我们首先对空白反应进行了考察, 也就是在不加入任何手性催化剂条件下, 对二乙基锌和苯甲醛两反应底物的反应进行试验。我们发现无催化剂加入条件下, 以正己烷为溶剂常温下反应一天, 仅能以 10% 的产率得到目标化合物 1-苯基-1-丙醇(表 1 中 6)。在其它的反应条件不变的情况下, 我们使用苯基取代的 *L*-脯氨酸硫脲 **1h** 作为催化剂, 发现能以 80% 的产率和 32% 的对映选择性得到目标产物(表 1 中 4)。由于反应媒介对反应的活性和立体选择性有很大的影响, 因此我们对反应的溶剂进行了考察(表 1)。经过对反应溶剂的初步筛选, 我们发现正己烷作反应溶剂时的催化结果是最好的, 其它的有机溶剂如甲苯、四氢呋喃、乙醚、二氯甲烷均不如正己烷理想。然而当使用钠丝处理过的无水四氢呋喃作为反应溶剂时, 该反应催化活性是最高的, 能以 84% 的产率得到最终产物 1-苯基-1-丙醇。值得注意的是, 它的对映选择性却与二氯甲烷、正己烷、乙醚等其他溶剂的对映选择性是相反的, 原因可能是在反应过程中四氢呋喃与催化剂或者反应中间体作用, 导致产物的对映选择性发生了改变(表 1 中 2)。

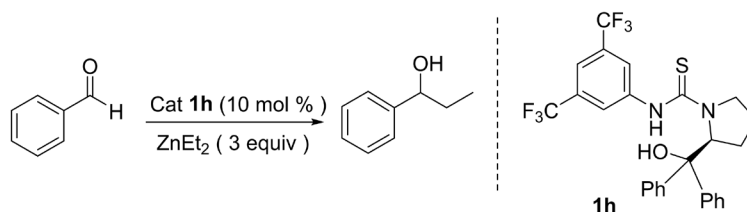
3.1.2. 反应条件的筛选

我们以正己烷为反应溶剂, 以苯基取代的 *L*-脯氨酸硫脲 **1h** 作为催化剂, 然后对反应中的烷基化加

成底物二乙基锌的用量进行了筛选(表 2)。二乙基锌用量从一当量到八当量,在筛选过程中,我们观察到当二乙基锌使用量是苯甲醛底物使用量的四当量时,该反应的催化结果是最好的,反应以 82% 产率和 33% 对映选择性得到产物(表 2 中 4)。继续增加底物烷基化加成试剂二乙基锌用量时,该反应的催化活性没有发生明显变化,反应的对映选择性也没有增加(表 2 中 5 和 6)。

Table 1. Screening of different solvents^a

表 1. 对反应溶剂进行的筛选^a

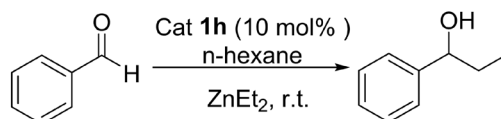


序号	溶剂	收率(%) ^b	对映选择性(%) ^c
1	甲苯	72	5
2 ^d	四氢呋喃	84	3
3	乙醚	47	rac
4	正己烷	80	32
5	二氯甲烷	62	16
6 ^e	正己烷	10	rac

^a 催化剂 **1h** (0.02 mmol, 10 mol %), 二乙基锌(0.8 mmol), 苯甲醛(0.20 mmol), 正己烷(0.4 mL), 室温下搅拌 24 小时。^b 分离产率。^c 手性 HPLC 检测。^d 相反的对映异构体。^e 没有加催化剂。

Table 2. Screening of the amount of ZnEt_2 ^a

表 2. 对二乙基锌用量进行的筛选^a



序号	ZnEt_2 用量	收率(%) ^b	对映选择性(%) ^c
1	1	48	19
2	2	62	26
3	3	80	32
4	4	82	33
5	6	85	33
6	8	85	34

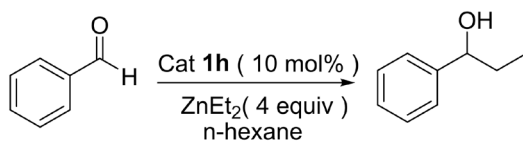
^a 催化剂 **1h** (0.02 mmol, 10 mol %), 二乙基锌、苯甲醛 (0.20 mmol)、正己烷(0.4 mL) 室温下搅拌 24 小时。^b 分离产率。^c 手性 HPLC 检测。

我们以 10 mol % 的 *L*-脯氨酸硫脲 **1h** 作为催化剂, 正己烷为反应溶剂, 反应底物二乙基锌和苯甲醛的用量比为四当量的前提下, 继续考察底物的浓度对反应结果的影响(表 3)。我们通过改变溶剂正己烷的用量来调整底物浓度, 发现当正己烷用量为 0.2 毫升, 也就是底物浓度是 0.2 M 时催化效果比较好能

以 85% 的产率和 33% 的对映选择性得到目标产物(表 3 中 1)。继续降低底物的浓度时, 反应的对映选择性和产率都会随之降低(表 3 中 2~4)。

Table 3. Screening of substrate concentrations^a

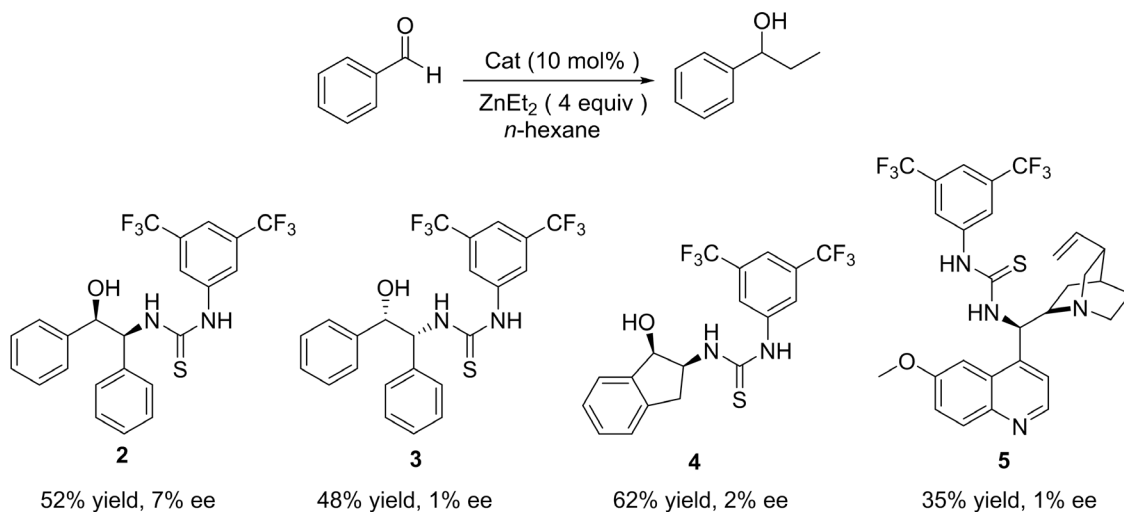
表 3. 对反应底物浓度进行的筛选^a



序号	底物浓度(mol·L ⁻¹)	收率(%) ^b	对映选择性(%) ^c
1	0.2	85	33
2	0.17	67	29
3	0.14	60	29
4	0.125	63	23

^a 催化剂 **1** (0.02 mmol, 10 mol %)、二乙基锌(0.8 mmol)、苯甲醛(0.20 mmol)、正己烷(0.2~0.8 mL), 室温下搅拌 24 小时。^b 分离产率。^c 手性 HPLC 检测。

我们以 10 mol % 的催化剂用量, 正己烷为反应溶剂, 反应底物二乙基锌和苯甲醛的用量比为四当量的反应条件下, 然后对我们课题组现有的其它手性骨架的硫脲催化剂进行了考察(图 2)。(1*R*,2*S*)-2-氨基-1,2-二苯基乙醇骨架的硫脲最高能以 52% 的产率和 7% 的对映选择性得到目标产物。茛菪醇和金鸡纳碱骨架的硫脲催化产物的对映选择性更低, 几乎是消旋的产物。总之, 其它骨架的硫脲催化的对映选择性都没有 *L*-脯氨酸衍生的硫脲催化效果好。



^a 催化剂 **2~5** (0.02 mmol, 10 mol %)、二乙基锌(0.8 mmol)、苯甲醛(0.20 mmol)、正己烷(0.2 mL), 室温下搅拌 24 小时。^b 手性 HPLC 检测。^c 相反的对映异构体。

Figure 2. Screening of different chiral catalysts^a

图 2. 对不同手性骨架的催化剂进行初步考察^a

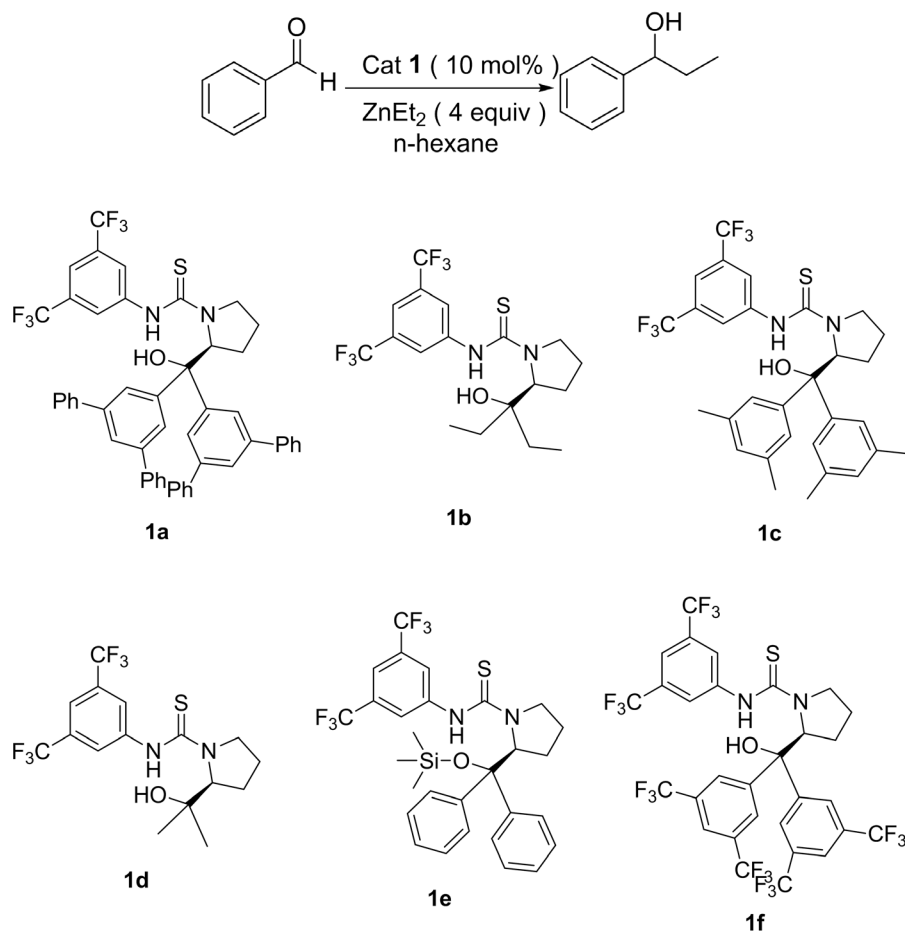
3.1.3. *L*-脯氨酸衍生的硫脲催化剂的进一步考察

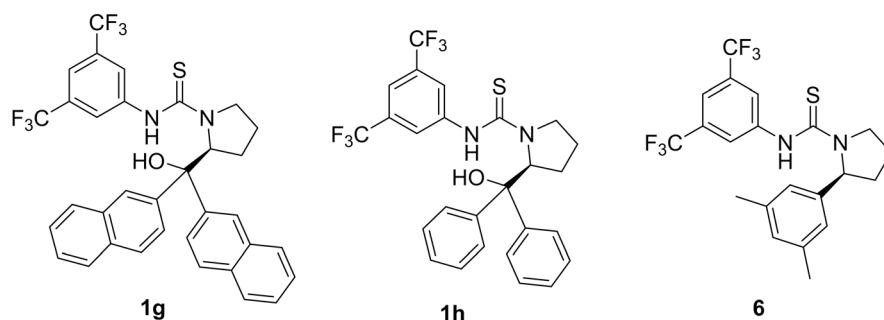
我们以正己烷为反应溶剂, 反应底物二乙基锌和苯甲醛的用量比为四当量, 底物苯甲醛的浓度为 0.2

M 和 10 mol % 的催化剂用量条件下, 对 *L*-脯氨酸衍生的硫脲催化剂苯环上取代基的电子效应和空间位阻进行了细致的考察。首先, 我们想通过增加苯环上取代基的体积来影响产物的对映选择性, 但是, 当取代基为大位阻的 3,5-二苯基苯基(**1a**)和 2-萘基(**1g**)取代基时, 该催化反应的反应活性没有降低, 但是对映选择性反而大幅度降低, 分别为 11%ee 和 15%ee (表 4 中 1 和 7)。然后, 我们考察了取代基的电子效应, 发现 **1f** 中吸电子基团 3,5-双三氟甲基苯基作为取代基时, 反应仅能以 26% 的产率和 26% 的对映选择性得到最终产物 1-苯基-1-丙醇(表 4 中 6)。然后我们设想, 能否可以通过降低苯环取代基的体积来提高反应的立体选择性呢? 于是我们合成了二乙基催化剂 **1b** 和 3,5-双甲基苯基催化剂 **1d**, 并立即应用于催化该烷基化加成反应, 我们观察到降低取代基体积, 仍然没能达到提高该反应对映选择性的目的, 其对映选择性仅有 8% 和 25% (表 4 中 2 和 4)。然后将催化剂 **1h** 的羟基经过三甲基硅基一步保护后, 就方便转变成催化剂 **1e**, 然后将该催化剂应用于催化该反应。令我们高兴的是, 我们发现该催化剂在不影响反应活性的情况下, 反应产物的产率为 88%, 反应的对映选择性从 30% 提高到 45% (表 4 中 5)。然后我们进一步研究了该类 *L*-脯氨酸衍生的硫脲催化剂骨架上的羟基部分对反应的对映选择性的影响, 然后我们合成了不含羟基的催化剂 **6**, 然后将该催化剂应用于催化该反应, 我们发现仅能以 4% 的对映选择性得到产物。在不改变手性骨架情况下, 从催化的结果比较可以看出, 羟基上的氧原子配位作用对反应的对映选择性上发挥了很大的作用(表 4 中 9)。

Table 4. Screening of *L*-proline derived thiourea catalysts^a

表 4. 筛选 *L*-脯氨酸衍生的硫脲催化剂^a





序号	催化剂(10 mol%)	产率(%) ^b	对映选择性(%) ^c
1 ^d	1a	66	11
2 ^d	1b	87	8
3 ^d	1c	83	7
4 ^d	1d	77	25
5	1e	88	45
6 ^d	1f	26	23
7	1g	70	15
8	1h	68	30
9 ^d	6	87	4

^a 催化剂 **1** (0.02 mmol, 10 mol %)、二乙基锌(0.8 mmol)、苯甲醛(0.20 mmol)、正己烷(0.2 mL), 室温下搅拌 24 小时。^b 分离产率。^c 手性 HPLC 检测。^d 相反的对映异构体。

4. 结论

总之, 本文报道了 L-脯氨酸衍生的新型硫脲催化剂催化苯甲醛与二乙基锌的不对称加成烷基化反应, 在最优化的反应条件下, 可以实现 88% 的收率和 45% 的对映选择性得到光学活性的 1-苯基-1-丙醇化合物。我们将 L-脯氨酸衍生的新型硫脲催化剂与常见的手性骨架的硫脲催化剂进行了对比, 发现明显优于其它手性骨架的硫脲催化剂。通过对 L-脯氨酸衍生的新型硫脲催化剂的电子效应和位阻效应进行了初步的考察, 发现通过三甲基硅基保护羟基的催化剂给出最好的催化效果。该类型手性催化体系具有成本低、效率高、反应条件温和等特点, 为进一步用该方法合成手性醇类化合物提出了一条方便的合成路线。

基金项目

国家自然科学基金资助项目(21272166)。

参考文献

- [1] Hasegawa, J., Nanba, H., Yasohara, Y. and Federsel, H.J. (2010) Application of a Multiple-Enzyme System for Chiral Alcohol Production. In: Blaser, H.-U., Ed., *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale*, 2nd Edition, Springer, Berlin, 81-109. <https://doi.org/10.1002/9783527630639.ch6>
- [2] Huisman, G. W., Liang, J. and Krebber, A. (2010) Practical Chiral Alcohol Manufacture Using Ketoreductases. *Current Opinion in Chemical Biology*, **14**, 122-129. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2009.12.003>
- [3] 曾嵘, 杨忠华, 姚善涇. 生物催化羰基不对称还原合成手性醇的研究及应用进展[J]. 化工进展, 2004, 23(11): 1169-1173.
- [4] Piccirillo, S., Satta, M., Catone, D., Scuderi, D., Paladini, A., Rondino, F., Speranza, M. and Guidoni, A.G. (2004) Mass Resolved Laser Spectroscopy of Micro-Solvated R-(+)-1-Phenyl-1-Propanol: A Chiral Molecule of Biological

- Interest. *Physical Chemistry Chemical Physics*, **6**, 2858-2862. <https://doi.org/10.1039/b316737b>
- [5] Bielawska, A., Greenberg, S.M., Perry, D., Jayadev, S., Shayman, J.A., McKay, C. and Hannun, Y.A. (1996) (1*S*,2*R*)-D-Erythro-2-(*N*-Myristoylamino)-1-Phenyl-1-Propanol as an Inhibitor of Ceramidase. *The Journal of Biological Chemistry*, **271**, 12646-12654. <https://doi.org/10.1074/jbc.271.21.12646>
- [6] Gilheany, D. and Bieszcza, B. (2015) Preparation of Chiral Diamine Compounds as Ligands for the Preparation of Chiral Alcohol and Chiral Amine. WO 2015181182 A1 20151203.
- [7] Ahmad, I.S. and Mallah, A.R. (2017) Advances in Asymmetric Oxidative Kinetic Resolution of Racemic Secondary Alcohols Catalyzed by Chiral Mn(III) Salen Complexes. *Chirality*, **29**, 798-810. <https://doi.org/10.1002/chir.22768>
- [8] Wu, H.-L., Chang, C.-A., Wu, P.-Y. and Uang, B.-J. (2017) Recent Developments in Zn-Catalyzed Asymmetric Addition Reaction to Ketones: Syntheses of Chiral Tertiary Alcohols. *Tetrahedron Letters*, **58**, 706-710. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2017.01.034>
- [9] Foubelo, F., Najera, C. and Yus, M. (2015) Catalytic Asymmetric Transfer Hydrogenation of Ketones: Recent Advances. *Tetrahedron: Asymmetry*, **26**, 769-790. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2015.06.016>
- [10] Tomasz, B. (2015) Enantioselective Dialkylzinc-Mediated Alkynylation, Arylation and Alkenylation of Carbonyl Groups. *Coordination Chemistry Reviews*, **299**, 83-150. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2015.03.025>
- [11] Li, L., Lu Z., Wu M., Yuan, L., Guan, H. and Zhang, M. (2009) Aldo-Keto Reductase Superfamily and Its Application for Chiral Alcohol Asymmetric Synthesis. *Chemistry & Bioengineering*, **26**, 62-67.
- [12] Yoshioka, M., Kawakita, T. and Ohno, M. (1989) Asymmetric Induction Catalyzed by Conjugate Bases of Chiral Proton Acid as Ligands: Enantioselective Addition of Dialkylzinc-Orthotitanate Complex to Benzaldehyde with Catalytic Ability of a Remarkable High Order. *Tetrahedron Letters*, **30**, 1657-1660. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)99546-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)99546-7)
- [13] Dosa, P.I., Ruble, J.C. and Fu, G.C. (1997) Planar-Chiral Heterocycles as Ligands in Metal-Catalyzed Processes: Enantioselective Addition of Organozinc Reagents to Aldehydes. *The Journal of Organic Chemistry*, **62**, 444-445. <https://doi.org/10.1021/jo962156g>
- [14] Sellner, H. and Seebach, D. (1999) Dendritically Cross-Linking Chiral Ligands: High Stability of a Polystyrene-Bound Ti-TADDOLate Catalyst with Diffusion Control. *Angewandte Chemie International Edition*, **38**, 1918-1920. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-3773\(19990712\)38:13/14<1918::AID-ANIE1918>3.0.CO;2-3](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3773(19990712)38:13/14<1918::AID-ANIE1918>3.0.CO;2-3)
- [15] Paquette, L.A. and Zhou, R.J. (1999) Synthesis of Enantiopure C_2 -Symmetric VERDI Disulfonamides and Their Application to the Catalytic Enantioselective Addition of Diethylzinc to Aromatic and Aliphatic Aldehydes. *The Journal of Organic Chemistry*, **64**, 7929-7934. <https://doi.org/10.1021/jo990984e>
- [16] Schinnerl, M., Seitz, M., Kaiser, A. and Reiser, O. (2001) New Applications of Bis(oxazoline) Ligands in Catalysis: Asymmetric 1, 2- and 1, 4-Addition of ZnR_2 to Carbonyl Compounds. *Organic Letters*, **3**, 4259-4262. <https://doi.org/10.1021/ol016925g>
- [17] Yus, M., Ramon, D.J. and Prieto, O. (2003) Synthesis of New C_2 -Symmetrical Bis-(Hydroxycamphorsulfonamide) Ligands and Their Application in the Enantioselective Addition of Dialkylzinc Reagents to Aldehydes and Ketones. *Tetrahedron: Asymmetry*, **14**, 1103-1114. [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(03\)00045-4](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(03)00045-4)
- [18] Danilova, T.I., Rozenberg, V.I., Starikova, Z.A. and Bräse, S. (2004) Planar-Chiral Salen and Hemisalen [2.2] paracyclophane Ligands for Asymmetric Diethylzinc Addition to Aldehydes. *Tetrahedron: Asymmetry*, **15**, 223-229. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2003.11.031>
- [19] Armarego, W.E. and Chai, C.L.L. (2003) Purification of Laboratory Chemicals. 5th Edition, Butterworth-Heinemann, Oxford. <https://doi.org/10.1016/B978-075067571-0/50008-9>