

# Synthesis of Novel Chiral Triethylenetetramine-*N, N, N', N'', N''', N''''*-hexa-[2-(1-hydroxybutanyl)] acetoamide and Their Application in Asymmetric Hydrosilylation

Weijie Li

Department of Chemistry, Hanshan Normal University, Chaozhou  
Email: [weijieli1688@126.com](mailto:weijieli1688@126.com)

Received: Mar. 31<sup>st</sup>, 2014; revised: Apr. 10<sup>th</sup>, 2014; accepted: Apr. 18<sup>th</sup>, 2014

Copyright © 2014 by author and Hans Publishers Inc.

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

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



Open Access

---

## Abstract

Triethylenetetramine-*N, N, N', N'', N''', N''''*-hexaacetic acid reacted with (*R*)- or (*S*)-2-amino-1-butanol for 16 h at 145°C under the protection of nitrogen atmosphere, and gave novel chiral compounds (*R*)-(+)- or (*S*)-(-)-triethylenetetramine-*N, N, N', N'', N''', N''''*-hexa-[2-(1-hydroxybutanyl)] acetoamide in the yields of 69.5% and 71.3%, respectively. With the above chiral compounds and [Rh(COD)Cl]<sub>2</sub> as chiral catalysts, the asymmetric hydrosilylation of acetophenone was investigated. The experimental results showed that they had remarkable catalytic activities, but the enantioselectivities of the reaction were low (only 37%*ee*).

## Keywords

Triethylenetetramine-*N, N, N', N'', N''', N''''*-hexaacetic Acid,  
Triethylenetetramine-*N, N, N', N'', N''', N''''*-hexa-[2-(1-hydroxybutanyl)]acetoamide,  
Synthesis, Asymmetric Hydrosilylation

---

# 新型手性 $N, N, N', N'', N''', N''''$ -六-[2-(1-羟丁基)]三乙四胺六乙酰胺的合成及其在不对称氢硅化反应中的应用

李伟杰

韩山师范学院化学系, 潮州

Email: [weijieli1688@126.com](mailto:weijieli1688@126.com)

收稿日期: 2014年3月31日; 修回日期: 2014年4月10日; 录用日期: 2014年4月18日

## 摘要

在 $N_2$ 保护下, 三乙四胺六乙酸分别与(*R*)-或(*S*)-2-氨基-1-丁醇在 $145^\circ\text{C}$ 下反应16 h, 合成了新的手性化合物(*R*)-(+)-或(*S*)-(-)- $N, N, N', N'', N''', N''''$ -六-[2-(1-羟丁基)]三乙四胺六乙酰胺, 产率分别为69.5%和71.3%。运用上述手性化合物与 $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ 作手性催化剂, 探讨了其在苯乙酮的不对称氢硅化反应中的催化活性, 结果显示其具有较明显的催化活性, 但反应的对映选择性较低(仅为37%*ee*)。

## 关键词

三乙四胺六乙酸,  $N, N, N', N'', N''', N''''$ -六-[2-(1-羟丁基)]三乙四胺六乙酰胺, 合成, 不对称氢硅化

## 1. 引言

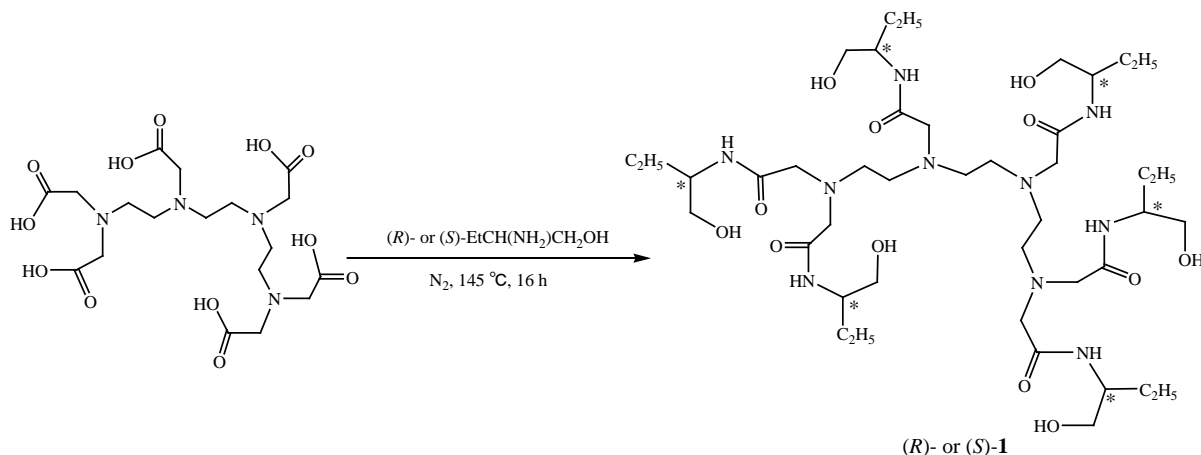
手性多元酰胺醇是重要的精细化工中间体, 广泛用于合成手性多噁唑啉[1]-[8]。手性多元酰胺醇的合成方法已见文献报道, 主要有三种方法: (1) 以多元羧酸为原料, 经酰化后与手性  $\beta$ -氨基醇反应, 合成了手性多元酰胺醇[2] [6]。该方法副反应多, 产率低。(2) 以多元羧酸为原料, 与手性  $\beta$ -氨基醇直接反应, 合成手性多元酰胺醇。该方法副反应少, 后处理简便, 产率较高[7]。(3) 以多元羧酸酯为原料, 与手性  $\beta$ -氨基醇直接反应, 合成手性多元酰胺醇[1] [6]。该方法副反应少, 产率较高, 但要先制备多元羧酸酯, 而多元羧酸酯的合成难度较大。上述文献报道方法仅见于手性二至五元酰胺醇的合成, 而六元酰胺醇的合成仍未见文献报道。本文采用第二种方法来合成新的手性六元酰胺醇  $N, N, N', N'', N''', N''''$ -六-[2-(1-羟丁基)]三乙四胺六乙酰胺[(*R*)-**1** 或(*S*)-**1**]。以三乙四胺六乙酸为原料, 与(*R*)-或(*S*)-2-氨基-1-丁醇作用, 一步反应合成了目标物, 其合成路线见图 1。

并以苯乙酮为反应底物模型, 二苯基硅烷为氢硅化试剂, 初步研究了新合成的手性配体(*R*)-**1** 或(*S*)-**1** 与 $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ 在苯乙酮的不对称氢硅化反应中的催化活性(见图 2)。

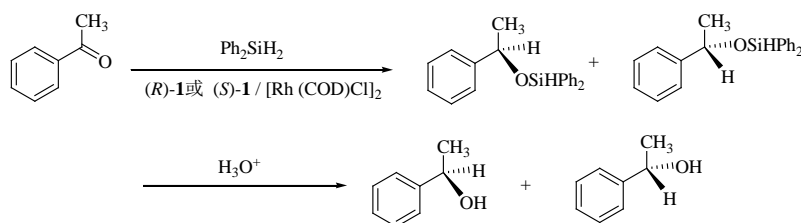
## 2. 实验方法

### 2.1. 主要仪器与试剂

Vector 22 型 FT-IR 红外光谱仪; Varian UNITY INOVA-500 型核磁共振仪, TMS 为内标; LCQ DECA



**Figure 1.** Synthesis of chiral triethylenetetramine- $N, N, N', N'', N''', N''''$ -hexa-[2-(1-hydroxybutanyl)]acetamide  
**图 1.** 手性  $N, N, N', N'', N''', N''''$ -六-[2-(1-羟丁基)]三乙四胺六乙酰胺的合成



**Figure 2.** Asymmetric hydrosilylation of acetophenone  
**图 2.** 苯乙酮的不对称氢硅化反应

XP 液相色谱-质谱联用仪; Polartronic HNQW5 旋光仪; Agilent HP-1100 HPLC (手性柱: Daicel Chiralcel OJ-H)。(*R*)-或(*S*)-2-氨基-1-丁醇 (Fluka 公司); 异丙醇和正己烷为市售 GC 级; 其它均为市售 AR 级试剂。

## 2.2. 手性 $N, N, N', N'', N''', N''''$ -六-[2-(1-羟丁基)]三乙四胺六乙酰胺[(*R*)-1 或(*S*)-1]的合成

在 50 mL 圆底烧瓶中, 加入 1.00 g (2.02 mmol)三乙四胺六乙酸和 1.30 g (14.58 mmol) (*R*)- 或(*S*)-2-氨基-1-丁醇, 在氮气保护 145 °C 下搅拌 16 h。冷却, 以乙醇作洗脱剂, 用 200~300 目硅胶进行柱层析, 蒸除洗脱剂, 得产物(*R*)-1 或(*S*)-1。

(*R*)-(+)- $N, N, N', N'', N''', N''''$ -六-[2-(1-羟丁基)]三乙四胺六乙酰胺[(*R*)-1]: 无色油状粘稠液, 产率为 69.5%,  $[\alpha]_D^{25} = +853$  ( $c = 0.13$ , EtOH); IR (KBr,  $\text{v}/\text{cm}^{-1}$ ): 3302, 3089, 2966, 2935, 2877, 1653, 1561, 1461, 1381, 1059;  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$ : 0.92~0.97 (m, 18H), 1.44~1.50 (m, 6H), 1.62~1.67 (m, 6H), 2.73~2.76 (m, 12H), 3.25 (s, 8H), 3.28 (s, 4H), 3.53~3.60 (m, 12H), 3.81~3.85 (m, 6H), 其中 12 个活泼氢被氘代了; ESI-MS,  $m/z$  (%): 922 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100)。

(*S*)-(-)- $N, N, N', N'', N''', N''''$ -六-[2-(1-羟丁基)]三乙四胺六乙酰胺[(*S*)-1]: 无色油状粘稠液, 产率为 71.3%,  $[\alpha]_D^{25} = -856$  ( $c = 0.15$ , EtOH);  $^1\text{H-NMR}$  和 ESI-MS 同(*R*)-1。

## 2.3. 苯乙酮的氢硅化反应

手性配体(*R*)-1[(*S*)-1] (0.10 mmol)、 $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  (0.15 mmol)、苯乙酮(2.0 mmol)和 THF (10.0 mL) 在氮气保护下室温搅拌 1 h, 然后在 -5 °C 下加入二苯基硅烷 (3.2 mmol), 随后继续在此温度下反应至苯乙酮消失。反应混合液中加入甲醇 (1.0 mL), 然后在 0 °C 下加入稀盐酸酸化, 分出有机层, 水层用乙醚萃取, 合并有机层, 用无水硫酸镁干燥。蒸除溶剂, 残留物以氯仿作洗脱剂, 用 200~300 目硅胶进行柱层

析, 蒸除洗脱剂, 得产物。

(*R*)-1-苯基乙醇: 产率为 98%,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +16.2$  ( $c = 5.0$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ), HPLC 分析(手性柱: Daicel Chiralcel OJ-H, 流动相: 2% 异丙醇/正己烷, 流速: 1.0 mL/min, 保留时间:  $t_{\text{R}}$  (minor) = 10.5 min,  $t_{\text{R}}$  (major) = 13.0 min) 给出异构体的 *ee* 值为 36%。<sup>1</sup>H-NMR (300M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 1.37 (d,  $J = 6.79$  Hz, 3H), 3.05 (br s, 1H), 4.76 (q,  $J = 6.04$  Hz, 6.79 Hz, 1H), 7.18~7.40 (m, 5H); ESI-MS,  $m/z$  (%): 123 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100)。

(*S*)-1-苯基乙醇: 产率为 97%,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -15.8$  ( $c = 5.0$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ), HPLC 分析(手性柱: Daicel Chiralcel OJ-H, 流动相: 5% 异丙醇/正己烷, 流速: 0.5 mL/min, 保留时间:  $t_{\text{R}}$  (major) = 22.0 min,  $t_{\text{R}}$  (minor) = 25.1 min) 给出异构体的 *ee* 值为 35%。<sup>1</sup>H-NMR (300M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 1.35 (d,  $J = 6.79$  Hz, 3H), 3.08 (br s, 1H), 4.71 (q,  $J = 6.04$  Hz, 6.79 Hz, 1H), 7.15~7.23 (m, 5H); ESI-MS,  $m/z$  (%): 123 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100)。

### 3. 结果与讨论

#### 3.1. 手性 *N, N, N', N'', N''', N'''*-六-[2-(1-羟丁基)]三乙四胺六乙酰胺[(*R*)-1 或(*S*)-1]的合成

手性多元酰胺醇的合成已见文献报道[1] [2] [4]-[7], 其中以多元羧酸与手性氨基醇直接反应一步合成手性多元酰胺醇的方法比较简便、副反应少和产率高[7]。但该方法仅见于手性五元或五元以下的酰胺醇的合成。本文采用上述相似的方法来制备新型手性六元酰胺醇。以三乙四胺六乙酸为原料, 在氮气保护 145°C 下与(*R*)- 或(*S*)-2-氨基-1-丁醇搅拌 16 h, 一步反应合成了(*R*)-(+)-*N, N, N', N'', N''', N'''*-六-[2-(1-羟丁基)]三乙四胺六乙酰胺[(*R*)-1]或(*S*)-(-)-*N, N, N', N'', N''', N'''*-六-[2-(1-羟丁基)]三乙四胺六乙酰胺[(*S*)-1], 产率分别为 69.5% 和 71.3%, 产物经 IR、<sup>1</sup>H-NMR 和 ESI-MS 谱确证。

#### 3.2. 苯乙酮的不对称氢硅化反应

酮的不对称氢硅化反应已见文献报道[9] [10]。但使用手性多元酰胺醇作为催化剂进行的酮不对称氢硅化反应仍未见文献报道。本文以苯乙酮为反应底物模型, 二苯基硅醚为氢硅化试剂, 研究了新制备的手性六元酰胺醇(*R*)-1 或(*S*)-1 与  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  对苯乙酮的催化氢硅化反应, 并考察了溶剂、反应时间、反应温度、配体及其用量等因素对反应对映选择性的影响, 结果见表 1。

从表 1 可知: (1) 在苯乙酮的不对称氢硅化反应中, 手性六元酰胺醇(*R*)-1 或(*S*)-1 对反应具有较明显的催化作用, 但反应的对映选择性较低(*ee* 值最高仅为 37%), 而产物的绝对构型与形成(*R*)-1 或(*S*)-1 的原

**Table 1.** Asymmetric hydrosilylation of acetophenone catalyzed by ligand 1 and  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$   
**表 1.** 配体 1 和  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  催化苯乙酮的不对称氢硅化反应

排序	配体	溶剂	反应时间(h)	反应温度(°C)	配体/苯乙酮(mol%)	产率 <sup>a</sup> (%)	<i>ee</i> <sup>b</sup> (%)	产物构型 <sup>b</sup>
1	( <i>R</i> )-1	THF	120	-10	5.0	88	37	<i>R</i>
2	( <i>R</i> )-1	THF	90	-5	5.0	98	36	<i>R</i>
3	( <i>R</i> )-1	THF	72	0	5.0	92	27	<i>R</i>
4	( <i>R</i> )-1	THF	60	室温	5.0	98	19	<i>R</i>
5	( <i>R</i> )-1	$\text{CHCl}_3$	90	-5	5.0	81	30	<i>R</i>
6	( <i>R</i> )-1	$\text{CH}_3\text{OH}$	90	-5	5.0	85	28	<i>R</i>
7	( <i>R</i> )-1	THF	90	-5	6.0	99	37	<i>R</i>
8	( <i>R</i> )-1	THF	90	-5	4.0	87	32	<i>R</i>
9	( <i>S</i> )-1	THF	90	-5	5.0	97	35	<i>S</i>

<sup>a</sup> 反应条件:  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  (0.15 mmol), 苯乙酮 (2.0 mmol), 二苯基硅醚 (3.2 mmol) 和溶剂 (10 mL); <sup>b</sup> 产物的绝对构型和 *ee* 值通过 HPLC (手性柱: Daicel Chiralcel OJ-H 柱) 分析决定。

$\beta$ -氨基醇的构型一致。(2) 影响苯乙酮不对称氢硅化反应对映选择性的因素较多, 包括溶剂、反应时间、反应温度、配体及其用量等。对配体(*R*)-**1**而言, 考虑溶剂效应, 反应倾向于使用 THF 作溶剂为佳。而反应时间、反应温度和配体用量对苯乙酮的氢硅化反应的对映选择性有较大的影响。反应温度升高, 反应时间缩短, 但产物的 *ee* 值下降; 配体的用量增加, 产物的化学产率增加, 产物的 *ee* 值增大。

总之, 以 THF 为溶剂, 配体(*R*)-**1** 与  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  在催化苯乙酮与二苯基硅烷的不对称氢硅化反应中, 配体的用量为 5 mol% (相对于苯乙酮的量而言),  $-5^\circ\text{C}$  下反应 90 h, 产物的化学产率为 98%, *ee* 值仅为 36%。在相似的反应条件下, 配体(*S*)-**1** 与  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  对苯乙酮与二苯基硅烷的不对称氢硅化反应也具有较明显的催化作用, 产物的化学产率为 97%, *ee* 值为 35%。

#### 4. 结论

(1) 以三乙四胺六乙酸为原料, 在  $\text{N}_2$  保护  $145^\circ\text{C}$  下分别与(*R*)-或(*S*)-2-氨基-1-丁醇搅拌反应 16 h, 一步反应合成了目标物(*R*)-**1** 或(*S*)-**1**。该方法在无溶剂条件下进行, 后处理方便, 产率较高。

(2) 配体(*R*)-**1** 或(*S*)-**1** 与  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  作手性催化剂, 在苯乙酮与二苯基硅烷的不对称氢硅化反应中显示较明显的催化活性, 但反应的对映选择性较低(最高仅为 37%*ee*)。

#### 参考文献 (References)

- [1] Kawasaki, K. and Katsuki, T. (1997) Enantioselective allylic oxidation of cycloalkenes by using Cu(II)-tris(oxazoline) complex as a catalyst. *Tetrahedron*, **53**, 6337-6350.
- [2] Kim, S.G. and Ahn, K.H. (2000) Novel artificial receptors for alkylammonium ions with remarkable selectivity and affinity. *Chemistry-A European Journal*, **6**, 3399-3401.
- [3] Kim, S.G., Kim, K.H., Jung, J., Shin, S.K. and Ahn, K.H. (2002) Unprecedented chiral molecular recognition in a  $\text{C}_3$ -symmetric environment. *Journal of the American Chemical Society*, **124**, 591-596.
- [4] Ann, K.H., Ku, H.Y., Kim, Y., Kim, S.G., Kim, Y.K., Son, H.S. and Ku, J.K. (2003) Fluorescence sensing of ammonium and organoammonium ions with tripodal oxazoline receptors. *Organic Letters*, **5**, 1419-1422.
- [5] Zhou, J. and Tang, Y. (2002) Sidearm effect: Improvement of the enantiomeric excess in the asymmetric Michael addition of indoles to alkylidene malonates. *Journal of the American Chemical Society*, **124**, 9030-9031.
- [6] Zhou, J. and Tang, Y. (2005) The development and application of chiral trisoxazolines in Asymmetric catalysis and molecular recognition. *Chemical Society Reviews*, **34**, 664-676.
- [7] 李伟杰, 许遵乐 (2006) 新型手性多元  $\beta$ -酰胺醇的合成. *化学通报*, **12**, 937-940.
- [8] Zhang, Y.J., Wang, F. and Zhang, W. (2007) Chelation-induced axially chiral palladium complex system with tetraoxazoline ligands for highly enantioselective Wacker-type cyclization. *The Journal of Organic Chemistry*, **72**, 9208-9213.
- [9] Kuang, Y., Sun, X., Chen, H., Liu, P. and Jiang, R. (2009) A novel planar chiral N-heterocyclic carbene-oxazoline ligand for the asymmetric hydrosilylation of ketones. *Catalysis Communications*, **10**, 1493-1496.
- [10] Li, W.J., Xu, Z.L. and Qiu, S.X. (2010) Concise methods for the synthesis of chiral polyoxazolines and their application in asymmetric hydrosilylation. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, **6**, 1-9.