

文章编号: 1001-3555(2013)06-0493-09

接枝于聚薄荷基丙烯酸醇的手性氨基醇的合成及其对 *Henry* 反应的不对称催化作用的研究

周亚, 张劲, 刘艳玲, 杨利文, 阳年发*

(湘潭大学 化学学院, 环境友好化学与应用省部共建教育部重点实验室, 湖南 湘潭 411105)

摘要: 一种新型的旋光活性的氨基醇类聚合物被合成出来. 以旋光活性聚薄荷基乙烯基酮为原料, 将聚薄荷基乙烯基酮用氢化铝锂还原后得到聚薄荷基丙烯酸醇 (poly-MPO), poly-MPO 与氢化钠反应后与环氧氯丙烷反应得到固载环氧丙烷的 poly-MPO. 将固载环氧丙烷的 poly-MPO 与各种类型的胺反应得到接枝于聚薄荷基丙烯酸醇的手性氨基醇 (poly-MPO)-APO. 将其应用在催化不对称 *Henry* 反应中得到了高产率、中等选择性的产物.

关键词: 手性氨基醇; 合成; 聚薄荷基乙烯基酮; *Henry*

中图分类号: O643.32 **文献标志码:** A

手性化合物的合成在不对称催化中有着十分重要的应用, 因而引起了人们的热切关注. 这些年来, 国内外学者已经报道了许多高催化性能的手性催化剂, 但大部分是小分子手性催化剂. 由于绝大部分手性催化剂都比较昂贵, 而小分子手性催化剂又不便于回收利用, 使得催化成本很高. 为了降低不对称催化成本, 新型的可回收手性催化剂成为人们的焦点. 聚合物类催化剂由于其在完成催化反应后容易回收再生且能重复使用, 因而被人们广泛开发和研究. 迄今为止已经报道了许多高分子负载的手性催化剂. 范青华等^[1]对可溶性的高分子负载手性催化剂的合成和应用做了综述. 尽管高分子负载的手性催化剂的催化效果相对于小分子手性催化剂来说普遍不高, 但是其回收再利用的特点足够引起人们的关注. 随着研究的深入, 人们一定会不断提高高分子负载的手性催化剂的催化效果.

Nitroaldol 反应又称为 *Henry* 反应, 由 Henry 等^[2]在 1895 年首次报道, 是一个经典的 C—C 成键反应. 其加成产物 β -硝基醇是一个重要的中间体, 可通过后续的反应形成多种基团, 如通过氧化反应得到相应的醛、酮或羧酸, 通过还原反应得到氨基化合物. 因而 *Henry* 反应被广泛用于医药中间体和天然产物的合成. 自从 Shibasaki^[3]在 1992 年报道了第一例不对称催化的 *Henry* 反应之后, 许多针对

不对称 *Henry* 反应的小分子手性催化剂被陆续报道出来. 如噁唑啉类^[4-5]、氨基醇类^[6-7]、含氮杂环类^[8-9]、二胺类^[10-11]及生物碱^[12-13]催化剂. 但尚无方便回收再使用的高分子手性催化剂催化不对称的 *Henry* 反应的报道.

我们课题组成功合成了薄荷基乙烯基酮 (MVK), 用阴离子聚合和自由基聚合两种方法将 MVK 进行了聚合得到了聚薄荷基乙烯基酮 (poly-MVK), 并证明无论是阴离子聚合还是自由基聚合得到的 poly-MVK 在溶液中都能保持稳定的螺旋结构^[14-15]. 我们通过螺旋的 poly-MVK 侧链的羰基, 将氨基醇催化剂接入聚合物上, 用这种负载于聚合物上的氨基醇作为不对称的 *Henry* 反应的手性配体.

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

¹H NMR 谱和 ¹³C NMR 谱以 CDCl₃ 作溶剂, TMS 作内标在 Bruker 公司的 AV-400 核磁共振仪上测试. 气-质联用分析在 Agilent 7890A Gas Chromatograph 上测定. 比旋光度在 PerkinElmer Polarimeter model 341 上测试. 产物 ee 值经高效液相色谱分析: Dionex P680 HPLC, Chiracel: emoji: OD

收稿日期: 2013-10-20; 修回日期: 2013-11-15.

基金项目: 国家自然科学基金(基金号 21172186), 湖南省教育厅(项目号 12C0389)资助项目.

作者简介: 周亚(1989-), 男, 硕士研究生.

* 通讯联系人, yangliwen_0519@163.com * nfyang@xtu.edu.cn.

(Daicel Chemical Ind., Ltd, 25 cm × 0.46 cm), 流动相为正己烷/异丙醇 = 85/15 (V/V), 流速 0.8 mL/min, 手性柱 OD-H, 柱温 15 °C.

四氢呋喃, 甲苯为市售国产分析纯试剂, 经过金属钠回流除水后使用; 聚薄荷基乙烯基酮 (poly-MVK) 按文献[15]制备; 对甲氧基苯甲醛、对氯苯甲醛、2-甲氧基苯甲醛、3-甲氧基苯甲醛、2-萘甲醛购自国产阿拉丁试剂公司, 苯甲醛为市售分析纯试剂, 都是新蒸后立即使用; 其余试剂均为市售分析纯, 使用前经常规干燥处理.

1.2 聚薄荷基乙烯基酮固载氨基醇的合成

(1) poly-MVK 的还原

往 100 mL 圆底瓶中加入 2.5 g (13 mmol) poly-MVK 和 1.0 g (26 mmol) 四氢铝锂. 在氩气保护下加入 60 mL 四氢呋喃. 将混合物于 25 °C 下磁力搅拌反应 24 h. 加入饱和氯化铵溶液分解未反应的四氢铝锂. 将反应混合物减压浓缩至干, 得到灰白色固体. 往灰白色固体中加入乙醚和饱和氯化铵溶液, 充分搅拌使至固体全部溶解. 分液, 收集有机相. 有机相用去离子水洗至中性后用无水硫酸钠干燥. 过滤除去干燥剂后, 减压蒸除溶剂, 得到白色固体. 往白色固体中加入 30 mL 甲醇, 于超声波中振荡 20 min 后过滤, 干燥得到白色固体 2.45 g. 即聚(1-薄荷基-2-丙烯-1-醇).

(2) 聚(1-薄荷基-2-丙烯-1-醇)接枝环氧丙烷

往装有恒压滴液漏斗的 50 mL 圆底瓶中加入 1.0 g 聚(1-薄荷基-2-丙烯-1-醇)和 0.6 g 氢化钠. 在氩气保护下加入 20 mL 四氢呋喃. 混合物在 25 °C 磁力搅拌反应 24 h. 然后在 60 °C 滴加 4 mL 环氧氯丙烷, 约 2 min 滴完. 滴完后继续在 60 °C 搅拌反应 24 h. 加入水淬灭反应. 将反应混合物减压浓缩至干. 加入乙醚和水, 充分搅拌混合物使之溶解. 分液, 收集有机层. 有机层用水洗至中性后用无水硫酸钠干燥. 过滤除去干燥剂. 滤液浓缩后用大量的甲醇以沉降聚合物. 抽滤, 滤饼干燥后得到淡黄色接枝环氧丙烷的聚(1-薄荷基-2-丙烯-1-醇)固体 0.9 g. 即 (poly-MPO)-MO

(3) (poly-MPO)-APO 的合成

往装有磁力搅拌装置的 50 mL 单口瓶中加入 5.0 g 聚(1-薄荷基-2-丙烯-1-醇)负载的环氧丙烷、0.04 mol 胺和 25 mL 干燥的甲苯. 回流反应 24 h. 反应结束后, 待反应瓶中液体冷却至室温, 将反应瓶中的溶液滴加到 10 倍溶剂体积的甲醇中,

得到大量黄色沉淀. 过滤除去甲醇得到聚合物. 聚合物用少量溶剂溶解再在甲醇中沉降一次. 抽滤, 滤饼干燥后得黄色 (poly-MPO)-APO. 其中由环己胺、N-甲基苯胺、N-乙基苯胺、苯胺、二苯胺和苄胺为原料得到的产物分别标记为 (poly-MPO)-APOa、(poly-MPO)-APOb、(poly-MPO)-APOc、(poly-MPO)-APOd、(poly-MPO)-APOe 和 (poly-MPO)-APOf.

(poly-MPO)-(S)-APOa 4.856 g: $[\alpha]_{365}^{25} = -158.0$ ($c = 2 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, THF); $M_n = 6146$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, δ , ppm): 0.89–2.01 (br), 2.58 (br), 2.76 (br), 3.13 (br), 3.56 (br). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 75.7 (br), 69.5 (br), 56.7 (br), 51.1 (br), 44.7–41.2 (br), 38.4–32.9 (br), 27.9–21.8 (br), 16.2 (br).

(poly-MPO)-(R)-APOa 4.460 g: $[\alpha]_{365}^{25} = -138.0$ ($c = 2 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, THF); $M_n = 6148$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, δ , ppm): 0.89–2.01 (br), 2.58 (br), 2.76 (br), 3.13 (br), 3.56 (br). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 75.7 (br), 69.5 (br), 56.7 (br), 51.1 (br), 44.7–41.2 (br), 38.4–32.9 (br), 27.9–21.8 (br), 16.2 (br).

(poly-MPO)-(R/S)-APOa 4.856 g: $[\alpha]_{365}^{25} = -142.0$ ($c = 2 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, THF); $M_n = 6100$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, δ , ppm): 0.89–2.01 (br), 2.58 (br), 2.76 (br), 3.13 (br), 3.56 (br). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 75.7 (br), 69.5 (br), 56.7 (br), 51.1 (br), 44.7–41.2 (br), 38.4–32.9 (br), 27.9–21.8 (br), 16.2 (br).

(poly-MPO)-(S)-APOb 4.627 g: $[\alpha]_{365}^{25} = -123.6$ ($c = 2 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, THF); $M_n = 5633$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, δ , ppm): 0.89–2.52 (br), 2.75 (br), 2.96 (br), 3.13–4.00 (br), 6.71 (br), 7.21 (br). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 149.9 (br), 129.1 (br), 116.9 (br), 112.5 (br), 75.7 (br), 69.5 (br), 56.2 (br), 51.0 (br), 43.5–33.0 (br), 29.7–21.8 (br), 16.3 (br).

(poly-MPO)-(S)-APOc 4.257 g: $[\alpha]_{365}^{25} = -166.3$ ($c = 2 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, THF); $M_n = 5796$; ^1H

NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ , ppm): 0.88–2.74 (br), 3.05–3.97 (br), 6.69 (br), 7.18 (br). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 148.2 (br), 129.2 (br), 116.3 (br), 112.9 (br), 75.4 (br), 69.4 (br), 53.0–51.6 (br), 43.4–32.0 (br), 28.6–21.2 (br), 16.2 (br), 11.6 (br).

(poly-MPO)-(S)-APOd 4.597 g: $[\alpha]_{365}^{25} = -150.0$ ($c = 2 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, THF); $M_n = 6913$; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ , ppm): 0.89–2.50 (br), 2.76 (br), 3.13–3.93 (br), 6.60–6.70 (br), 7.17 (br). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 148.6 (br), 129.4 (br), 117.9 (br), 113.4 (br), 76.0 (br), 69.8 (br), 51.4 (br), 44.3–41.6 (br), 38.7–32.8 (br), 28.7–21.9 (br), 16.5 (br).

(poly-MPO)-(S)-APOe 4.797 g: $[\alpha]_{365}^{25} = -137.0$ ($c = 2 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, THF); $M_n = 6130$; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ , ppm): 0.89–2.76 (br), 3.52–3.81 (br), 7.29 (br). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 140.3 (br), 128.4 (br), 128.1 (br), 126.9 (br), 75.8 (br), 69.6 (br), 54.1 (br), 51.6 (br), 43.5–41.3 (br), 38.1–32.8 (br), 28.1–21.7 (br), 16.2 (br).

(poly-MPO)-(S)-APOf 4.497 g: $[\alpha]_{365}^{25} = -143.1$ ($c = 2 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, THF); $M_n = 6136$; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ , ppm): 0.89–2.51 (br), 3.50–3.73 (br), 7.27 (br). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 138.2 (br), 129.4 (br), 128.9 (br), 126.1 (br), 76.7 (br), 68.6 (br), 58.5–56.7 (br), 43.5–41.3 (br), 37.5–32.7 (br), 28.2–21.5 (br), 15.9 (br).

1.3 poly-MVK 衍生物固载的氨基醇诱导反应

往装有磁力搅拌装置的 25 mL 反应瓶中加入 0.25 g 聚合物和 0.020 g (0.1 mmol) 醋酸铜, 用氩

气置换反应瓶内的空气. 用注射器向反应瓶内注入 15 mL 无水 THF. 开动搅拌器搅拌 3 h 后, 用注射器向反应瓶内注入向反应瓶中加入 1.0 mL (20 mmol) 硝基甲烷和 0.151 g (1.0 mmol) 对硝基苯甲醛, 加完后, 在 25 °C 下搅拌反应 48 h. 反应完毕将反应混合物在旋转蒸发仪上减压浓缩. 向浓缩液中倒入 20 mL 甲醇得到绿色悬浮液. 将绿色悬浮液在超声波下震荡 10 min, 然后过滤. 保存滤饼以便再生重复使用. 滤液经旋转蒸发仪减压浓缩后用柱色谱分离(用乙酸乙酯:石油醚 = 1/5 的混合溶剂洗脱), 得到加成产物 1-对硝基苯基-2-硝基乙醇. 加成产物的 ee 值用 HPLC 测试(手性柱 OD-H, 流速 0.8 mL/min, 柱温 15 °C, 流动相为正己烷/异丙醇 (V/V) = 85/15, 紫外检测器, 254 nm).

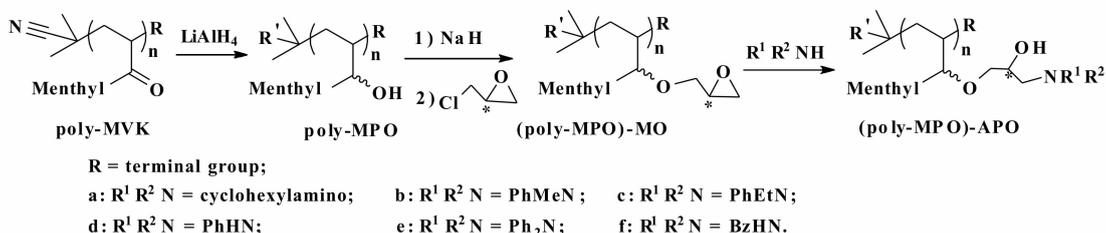
1.4 poly-MVK 衍生物固载的氨基醇再生

poly-MVK 衍生物固载的氨基醇的回收再生方法: 于 Henry 反应回收的聚合物 (0.25 g) 中加入 2 mL 二氯甲烷溶剂, 使聚合物完全溶解, 滤去不溶部分. 搅拌下将滤液逐滴滴加到 20 mL 的甲醇溶液中, 得到白色沉淀. 将白色沉淀抽滤, 滤饼用甲醇洗涤两次. 滤饼重复上述溶解-沉淀过程一次. 得到的聚合物在 60 °C 下干燥过夜, 聚合物回收率: 89% ~ 90%.

2 结果与讨论

2.1 poly-MVK 接枝氨基醇

poly-MVK 接枝氨基醇的合成路线如图式 1 所示. 先将 poly-MVK 支链上的羰基还原成羟基, poly-MVK 变成聚(1-薄荷基-2-丙烯-1-醇) [poly(1-menthyl-propen-1-ol)], 简写成: poly-MPO], poly-MPO 上羟基与氢化钠反应转变成 poly-MPO 钠盐, 然后 poly-MPO 钠盐与环氧氯丙烷反应得到 Poly-MPO 负载的环氧丙烷 [poly-MPO-loaded methyloxirane, 简写成 (poly-MPO)-MO], (poly-MPO)-MO

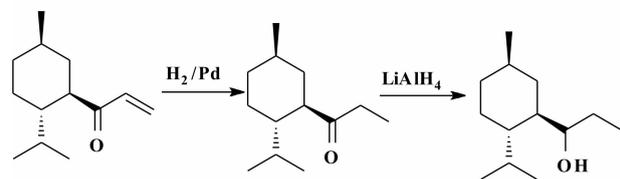


图式 1 poly-MVK 衍生物固载氨基醇

Scheme 1 Amino Alcohol onto Poly(menthyl vinyl ketone)

与胺在甲苯中回流反应开环得到接枝氨基醇的聚合物, 简写成 (poly-MPO)-APO. 所用的胺有环己胺、N-甲基苯胺、N-乙基苯胺、苯胺、二苯胺和苄胺, 由这些胺开环得到的接枝氨基醇的聚合物分别简写成: (poly-MPO)-APOa, (poly-MPO)-APOb, (poly-MPO)-APOc, (poly-MPO)-APOd, (poly-MPO)-APOe 和 (poly-MPO)-APOf.

2.1.1 poly-MVK 中羰基的还原 poly-MVK 中羰基的还原, 并不是一件容易的事情. 我们首先尝试用催化加氢的办法将羰基转变成醇(CHOH), 由于羰基邻近薄荷基的大位阻, 还原没有成功. 其它的还原剂, 如 NaBH_4 , NaH , Na/EtOH 等也试过, 都不能将该羰基还原. 最后我们使用最强的还原剂才把羰基转变成仲醇(CHOH). 通过比较聚合物还原前后的 NMR 谱特征峰来判断还原反应是否完成. poly-MVK 的 ^{13}C NMR 谱中[图 2 曲线(1)], 在 215 ppm 处有羰基特征峰, 在 poly-MVK 还原产物的 ^{13}C NMR 谱中[图 2 曲线(2)], 215 ppm 处有羰基特征峰消失; 而 poly-MVK 还原产物的 ^1H NMR 谱中[图 1 曲线(2)]在 3.7 ppm 处出现一个新峰即羟基



图式 2 poly-MPO 羰基构型的确定

Scheme 2 The configuration determination of poly-MPO

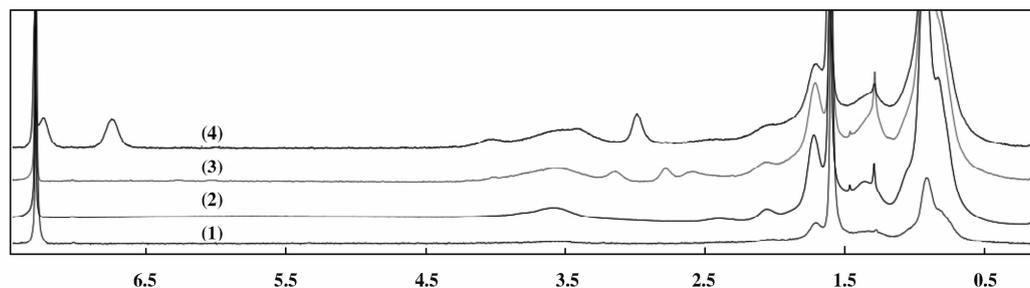


图 1 聚合物的 ^1H -NMR 图谱

Fig. 1 ^1H NMR spectra of the polymers

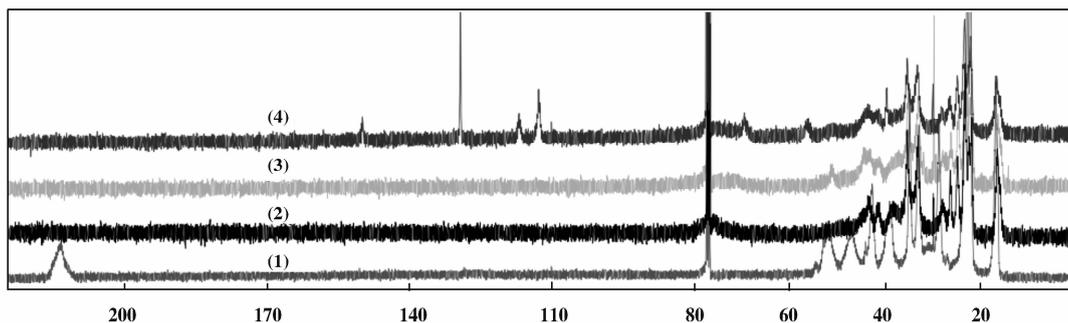
- (1): the spectrum of poly-MVK (in CDCl_3); (2): the spectrum of the polymer resulting from the reduction of poly-MVK, which was designated as poly-MPO; (3): the spectrum of the polymer resulting from the reaction of poly-MPO sodium salt with (R)-epichlorohydrin, which was designated as (R)-(poly-MPO)-MO; (4): the spectrum of the polymer resulting from the reaction of (poly-MPO)-MO with N-methylaniline, which was designated as (poly-MPO)-APOb.

碳上的质子信号, 而在 poly-MVK 的 ^1H NMR 谱中[图 1 曲线(1)]没有该信号, 这说明 poly-MVK 的还原产物是 poly-MPO.

poly-MPO 中羟基碳的构型的确定, 我们将单体薄荷基乙烯基酮经过 H_2/Pd 加成及 LiAlH_4 还原成 1-薄荷基丙醇 $[\alpha]_D^{25} = -30.0$ ($c = 1.01 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, MeOH), 并通过气-质联用分析仪确定其 d_r 值为 68 : 32. 将 1-薄荷基丙醇与苯甲酰氯反应成酯并分离, 再水解成醇, 得到其中含量较多的 1-薄荷基丙醇 $[\alpha]_D^{25} = -40.0$ ($c = 1.02 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, MeOH), 通过对比已知的 1-薄荷基乙醇^[16]确定其构型为 S.

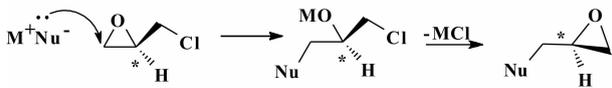
2.1.2 环氧基的接入 还原得到的 poly-MPO 用氢化钠转变成醇的钠盐后很容易与环氧氯丙烷反应接入环氧基, 得到 (poly-MPO)-MO.

产物由下面的核磁共振氢谱(图 1)和碳谱(图 2)得到证实. 图 1 中, 曲线(2)是 poly-MVK 还原产物 poly-MPO 的氢谱图, 曲线(3) poly-MVK 还原产物 poly-MPO 的钠盐与 (R)-环氧氯丙烷反应产物的氢谱; 与曲线(2)相比, 曲线(3)上多了 2.58、2.76 和 3.15 ppm 3 个峰, 这 3 个峰就是 2,3-环氧丙基上 3 个与氧相连的碳原子上的质子信号. 图 2 中, 曲线(2)是 poly-MVK 还原产物 poly-MPO 的碳谱, 曲线(3)是 poly-MPO 的钠盐与环氧氯丙烷反应产物的碳谱; 与曲线(2)相比, 曲线(3)在 52 ppm 处多了 1 个峰, 即环氧碳的峰. 因此我们断定该产物就是 (poly-MPO)-MO.

图2 聚合物的 ^{13}C -NMR 图谱Fig. 2 ^{13}C NMR spectra of the polymers

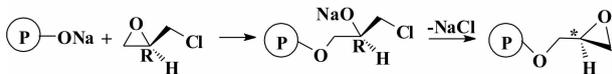
(1): the spectrum of poly-MVK (in CDCl_3); (2): the spectrum of the polymer resulting from the reduction of poly-MVK, which was designated as poly-MPO; (3): the spectrum of the polymer resulting from the reaction of poly-MPO sodium salt with (*R*)-epichlorohydrin, which was designated as (*R*)-(poly-MPO)-MO; (4): the spectrum of the polymer resulting from the reaction of (poly-MPO)-MO with *N*-methylaniline, which was designated as (poly-MPO)-APOb.

我们课题组已证明^[17], 在试剂 M^+Nu^- 与环氧氯丙烷的反应中, 亲核试剂 Nu^- 只进攻环氧基团的 CH_2 , 生成开环的烷氧基金属化合物, 然后烷氧基金属化合物的氧原子再进攻氯原子所在的碳, 取代氯原子, 重新关环形成环氧基. 由于进攻不发生在手性碳原子, 因而环氧基团的手性碳原子的构型不发生变化, 只是环氧基氧连接的另一个碳原子变了(图式3).



图式3 亲核试剂对环氧氯丙烷取代反应的机理
Scheme 3 The mechanism of nucleophilic substitution with Epichlorohydrin

根据这一机理, 在 poly-MPO 钠盐与环氧氯丙烷反应生成的 (poly-MPO)-MO 的反应中, 环氧基团的手性碳原子的绝对构型没有发生变化(见图式4).



图式4 poly-MPO 钠盐与环氧氯丙烷反应
Scheme 4 The reaction of poly-MPO sodium salt with Epichlorohydrin

因此, 当我们使用 (*R*)-环氧氯丙烷时, 我们得到 (poly-MPO)-(*R*)-MO; 使用 (*S*)-环氧氯丙烷时, 我们得到 (poly-MPO)-(*S*)-MO, 使用外消旋环氧氯

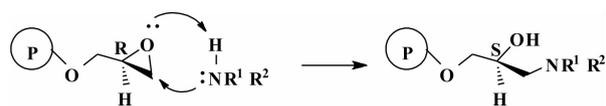
丙烷时, 我们得到 (poly-MPO)-(*R/S*)-MO.

2.1.3 氨基的接入 胺与 (poly-MPO)-MO 反应也能顺利进行, 其产物也由 NMR 谱确定.

图1中的曲线(4)是 (poly-MPO)-MO 与 *N*-甲基苯胺反应产物的氢谱, 与 (poly-MPO)-MO 的氢谱相比, 曲线(4)在 6.7 ppm 和 7.2 ppm 处多了 2 个苯环上的特征峰. 图2中的曲线(4)在 (poly-MPO)-MO 与 *N*-甲基苯胺反应产物的碳谱[图2曲线(4)]中比 (poly-MPO)-MO 的碳谱[图2曲线(3)]在 112、116、129 和 149 ppm 处多了苯环上的特征峰. 这些都说明 (poly-MPO)-MO 与 *N*-甲基苯胺反应生成了接枝甲基苯基氨基醇的聚合物 (poly-MPO)-APOb.

同样, 我们用 NMR 图谱确定了 (poly-MPO)-APOa, (poly-MPO)-APOb, (poly-MPO)-APOc, (poly-MPO)-APOd, (poly-MPO)-APOe 和 (poly-MPO)-APOf 的结构.

胺与 (poly-MPO)-MO 反应与醇钠与环氧氯丙烷的反应类似, 氮原子进攻 (poly-MPO)-MO 中的环氧基位阻小的 CH_2 一端, 反应过程如图式5所示.



图式5 (poly-MPO)-(*R*)-MO 与胺生成 (poly-MPO)-(*S*)-APO
Scheme 5 The synthesis of (poly-MPO)-APO

反应没有涉及环氧基手性碳上的化学键,因此环氧基手性碳的构型没有发生变化,但由于原来环氧基上的非手性碳 CH_2O 变成了 CH_2N ,所以原来环氧基上的手性碳的构型符号由 *R* 变成 *S*. 因此 (poly-MPO)-(*R*)-MO 与胺反应后生成 (poly-MPO)-(*S*)-APO, (poly-MPO)-(*S*)-MO 与胺反应后生成

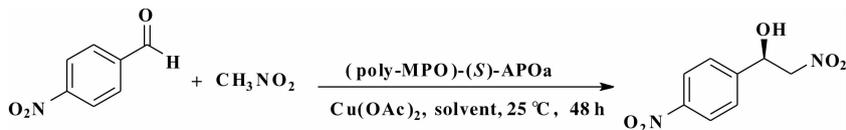
(poly-MPO)-(*R*)-APO, (poly-MPO)-(*R/S*)-MO 与胺反应后生成 (poly-MPO)-(*S/R*)-APO.

2.2 (poly-MPO)-APO 的不对称诱导作用

我们首先用 (poly-MPO)-APOa 诱导硝基甲烷与硝基苯甲醛的不对称 Henry 反应,实验结果列于表 1.

表 1 (poly-MPO)-(*S*)-APOa 诱导的硝基甲烷与硝基苯甲醛的不对称 Henry 反应

Table 1 The asymmetric Henry reaction induced by (poly-MPO)-APOa^a



Entry	Solvent	Product		
		Yield/% ^b	ee ^c	Config ^d
1	THF	93.7	46	<i>R</i>
2	Toluene	77.6	19	<i>R</i>
3	DCM	43.8	12	<i>R</i>
4 ^e	THF	94.0	35	<i>R</i>
5 ^f	THF	92.0	18	<i>R</i>

a. all reactions were carried out with 1.0 mmol 4-nitrobenzaldehyde and 20 equiv. of nitromethane in 10 mL solvent with 10 mol% $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 0.25 g (poly-MPO)-(*S*)-APOa;

b. isolated yields purified by chromatography on silica column;

c. the enantiomeric excesses were determined by HPLC analysis using a chiral column;

d. the absolute configuration was assigned by comparison of the sign of the specific rotation with that reported by literatures;

e. the reaction was carried out with (poly-MPO)-(*R/S*)-APOa;

f. the reaction was carried out with (poly-MPO)-(*R*)-APOa.

2.2.1 溶剂对反应的影响 溶剂对反应影响很大,用甲苯或二氯甲苯作溶剂,反应的对映选择性不好,且产率也降低,尤其是二氯甲烷做溶剂,产率降到 43.8% (见表 1 中的 entry 2 和 3). 合适的溶剂是四氢呋喃.

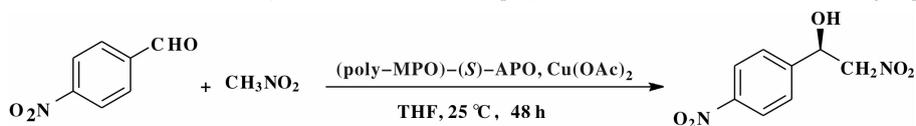
2.2.2 poly-MPO-APO 中羟基碳的构型对反应选择性的影响 值得注意的是,不管接枝基团的构型是 *S* 还是 *R*, Henry 反应的主要产物都是 *R* 构型. 当接枝基团的构型是外消旋体 (即 *S/R*) 时, *R* 构型产物的 ee 为 35%, 比接枝基团是 *S* 构型时略低一点 (比较表 1 的 entry 4 和 entry 1), 而当接枝基团的构型是 *R* 时主要产物的构型还是 *R*, 只是 ee 值降到 18%. 对映选择性对接枝基团构型这种依赖关系说明: 聚合物主体的立体化学对反应的立体选择性

起主导作用,接枝基团构型对反应的立体选择性起次要作用, *S* 构型接枝基团对聚合物主体结构的立体选择性起了促进作用, *R* 构型接枝基团对聚合物主体结构的立体选择性产生了抑制作用.

2.3 (poly-MPO)-(*S*)-APO 对映选择性

(poly-MPO)-APO 的氨基结构对其诱导的 Henry 反应的对映选择性有显著影响, 6 个 (*R*)-(poly-MPO)-APO 对 Henry 反应的对映选择性诱导结果列于表 2.

接枝的氨基为环己胺基时,反应的对映选择性最好,其产物 ee 值为 46%. 接枝的氨基为 *N*-甲基苯胺基时,反应的对映选择性次之,产物 ee 值为 35%.

表 2 不同氨基的 (poly-MPO)-APO 诱导的不对称 *Henry* 反应Table 2 The asymmetric *Henry* reaction induced by (poly-MPO)-APO with different amino group^a

Entry	Polymer	Product		
		Yield/% ^b	ee ^c	Config ^d
1	(poly-MPO)-(S)-APOa	93.0	46	<i>R</i>
2	(poly-MPO)-(S)-APOb	65.0	35	<i>R</i>
3	(poly-MPO)-(S)-APOc	45.0	23	<i>R</i>
4	(poly-MPO)-(S)-APOd	87.0	17	<i>R</i>
5	(poly-MPO)-(S)-APOe	86.0	15	<i>R</i>
6	(poly-MPO)-(S)-APOf	76.0	9	<i>R</i>

a. all reactions were carried out with 1.0 mmol 4-nitrobenzaldehyde and 20 equiv. of nitromethane in 10 mL THF with 10 mol % $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 0.25 g (poly-MPO)-(S)-APO at 25 °C for 48 h;

b. isolated yields purified by chromatography on silica column;

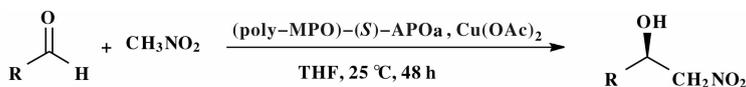
c. the enantiomeric excesses were determined by HPLC analysis using a chiral column;

d. the absolute configuration was assigned by comparison of the sign of the specific rotation with that reported by literatures.

2.4 (poly-MPO)-(S)-APO 对不同醛的诱导作用

(poly-MPO)-(S)-APOa 对不同的醛的 *Henry* 反应的对映选择性诱导差别较大, 结果列于表 3。当

苯环上含有取代基时, 含邻位取代基醛的反应对映选择性比含间位取代基醛的好, 含对位取代基醛的反应对映选择性又比含邻位取代基的醛好。

表 3 (poly-MPO)-(S)-APOa 诱导的不同的醛的不对称 *Henry* 反应Table 3 Asymmetric *Henry* reaction of different aldehydes induced by (poly-MPO)-(S)-APOa^a

Entry	<i>R</i>	Yield/% ^b	ee ^c	Config ^d
1	4-nitrophenyl	96	46	<i>R</i>
2	Phenyl	45	42	<i>R</i>
3	3-methoxyphenyl	58	7	<i>R</i>
4	2-methoxyphenyl	60	21	<i>R</i>
5	4-methoxyphenyl	52	35	<i>R</i>
6	4-methylphenyl	79	40	<i>R</i>

a. all reactions were carried out with 1.0 mmol aldehyde and 20 equiv. of nitromethane in 10 mL THF with 10 mol % $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 0.25 g (*R*)-(poly-MPO)-APOa at 25 °C for 48 h;

b. isolated yields purified by chromatography on silica column;

c. the enantiomeric excesses were determined by HPLC analysis using a chiral column;

d. the absolute configuration was assigned by comparison of the sign of the specific rotation with that reported by literatures.

2.5 (poly-MPO)-APOa 的回收、再生和重复使用

我们把在从 *Henry* 反应中回收 (poly-MPO)-(S)-APOa 进行如下的再生简单的处理: 将回收的聚合物溶于二氯甲烷, 过滤除去铜盐后将二氯甲烷溶液倒入甲醇中以重新沉淀出聚合物, 用过滤法收集聚合物, 滤饼干燥后即得再生的聚合物. 将回收再生的聚合物重新用于诱导对硝基苯甲醛与硝基甲烷的不对称 *Henry* 反应, 考察其对映选择性诱导作用, 结果列于表 4.

表 4 回收再生的 (poly-MPO)-(S)-APOa 对对硝基苯甲醛与硝基甲烷的 *Henry* 反应不对称诱导作用

Table 4 The recycling and the reuse of (poly-MPO)-(S)-APOa in *Henry* reaction^a

Recycling times	Yield/% ^b	ee/% ^c
1	88	45
2	87	44
3	85	45
4	87	43
5	89	44

a. all reactions were carried out with 1.0 mmol aldehyde and 20 equiv. of nitromethane in 10 mL THF with 10 mol % Cu(OAc)₂ · H₂O, 0.25 g (poly-MPO)-(S)-APOa at 25 °C for 48 h;

b. isolated yields purified by chromatography on silica column;

c. the enantiomeric excesses were determined by HPLC analysis using a chiral column.

从表 4 中可以看出聚合物重复使用 5 次, 反应产率和对映选择性没有多大的变化. 这说明 (poly-MPO)-(S)-APOa 在重复回收使用过程中结构没有发生变化.

3 结 论

利用 poly-MVK 中羰基, 我们成功地将氨基醇嫁接到聚合物上, 合成出来 (poly-MPO)-APO. (poly-MPO)-APO 对 *Henry* 反应有对映选择性诱导作用, 得到了高产率和中等选择性的诱导产物. 聚合物主体的立体化学结构对反应的立体选择性起主导作用, 接枝基团构型对反应的立体选择性起次要作用, S 构型接枝基团对聚合物主体结构的立体选择性起了促进作用, R 构型接枝基团对聚合物主体结

构的立体选择性产生了抑制作用.

参考文献:

- [1] Liu Ji (刘继), Yang Nian-fa (阳年发), Fan Qing-hua (范青华). Soluble polymer-supported homogeneous catalysts (可溶性高分子负载催化剂) [J]. *Progress In Chemistry* (化学进展), 2010, **22**(7): 1457-1470.
- [2] a. Henry L, Hebd C R. Formation synthétique d'alkoolnités [J]. *C R Hebd Seances Acad Sci*, 1895, **120**: 1265-1268.
b. Feng C, Gao N, Wang Y, et al. Recent advances in asymmetric Henry reactions [J]. *J Mol Catal (China)* (分子催化), 2011, **25**(4): 354-385.
- [3] Sasai H, Suzuki T, Arai S, Shibasaki M. Basic character of rare earth metal alkoxides. utilization in catalytic C-C bond-forming reactions and catalytic asymmetric nitroaldol reactions [J]. *J Am Chem Soc*, 1992, **114**: 4418-4420.
- [4] Christensen C, Juhl K, Hazell R G, Jorgensen K A. Copper-catalyzed enantioselective Henry reactions of α -keto esters: an easy entry to optically active β -nitro- α -hydroxy esters and β -amino- α -hydroxy esters [J]. *J Org Chem*, 2002, **67**: 4875-4881.
- [5] Evans D A, Seidel D, Rueping M, et al. A new copper acetate-bis(oxazoline)-catalyzed, enantioselective Henry reaction [J]. *J Am Chem Soc*, 2003, **125**: 12692-12693.
- [6] Constable E C, Zhang G. Enantioselective catalysts for the Henry reaction: fine-tuning the catalytic components [J]. *New J Chem*, 2009, **33**: 2166-2173.
- [7] Xiong Y, Wang F, Huang X, et al. A new copper(I)-tetrahydropyridine-catalyzed asymmetric Henry reaction and its extension to the synthesis of (S)-norphenylephrine [J]. *Chem Eur J*, 2007, **13**: 829-833.
- [8] Noole A, Lippur K, Metsala A, Kanger T. Enantioselective Henry reaction catalyzed by Cu^{II} salt and bipiperidine [J]. *J Org Chem*, 2010, **75**: 1313-1316.
- [9] Bureš F. Probing electronic and regioisomeric control in an asymmetric Henry reaction catalyzed by camphor-imidazole ligands [J]. *Tetrahedron Lett*, 2009, **50**: 3042-3045.
- [10] Arai T, Takashita R, Endo Y. Asymmetric Syn-Selective Henry reaction catalyzed by the sulfonyldiamine-CuCl-pyridine system [J]. *J Org Chem*, 2008, **73**: 4903-4906.
- [11] Bandini M, Benaglia M, Sinisi R. Recoverable PEG-supported copper catalyst for highly stereocontrolled nitroaldol condensation [J]. *Org Lett*, 2007, **9**: 2151-2153.

- [12] Kim H Y, Oh K. Brucine-derived amino alcohol catalyzed asymmetric Henry reaction: an orthogonal enantioselectivity approach[J]. *Org Lett*, 2009, (11): 5682-5685.
- [13] Zielifiska-Blajet M, Skargewski J. New chiral thiols and C₂-symmetrical disulfides of Cinchona alkaloids: ligands for the asymmetric Henry reaction catalyzed by Cu^{II} complexes[J]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2009, **20**: 1992-1998.
- [14] Wu S, Yang N F, Yang L W, Cao J. A novel type of optically active helical polymers: synthesis and characterization of poly(a, b-unsaturated ketone) [J]. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 2010, **48** (6): 1441-1448.
- [15] Wu S, Yang N F, Yang L W, *et al.* Optically active helical polymer from radical polymerization of menthyl vinyl ketone[J]. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 2011, **49**(1): 293-299.
- [16] Yamamoto, Kenichi. 日本(P), 2000034243. 2000.
- [17] Sun Y K, Yang N F, Liu J, *et al.* Single-handed helical polyethers synthesized via anionic polymerization of optically active 3-(9-alkylfluoren-9-yl) propene oxides [J]. *Polymer*, 2010, **51**: 5712-5718.

The Graft of Chiral Amino Alcohol onto Poly(Menthyl Vinyl Ketone) and Their Asymmetric Induction in the *Henry* Reaction

ZHOU Ya, ZHANG Jing, LIU Yan-lin, YANG Li-wen, YANG Nian-fa

(Key Laboratory of Environmentally Friendly Chemistry and Applications of Ministry of Education, College of Chemistry, Xiangtan University, Xiangtan 411105, China)

Abstract: Several optically active polymers bearing chiral amino alcohol moiety [(poly-MPO)-APO] were successfully prepared. The single-handed helical poly(menthyl vinyl ketone) was reduced into poly(1-menthyl-2-propen-1-ol) (poly-MPO) in the presence of lithium aluminum hydride, and reacted with epichlorohydrin to give methyloxirane-loading poly-MPO [(poly-MPO)-MO], then was reacted with amine to obtain target optically active polymers. (poly-MPO)-APO were employed as chiral catalysts for asymmetric *Henry* reaction with moderate enantioselective.

Key words: chiral amino alcohol; poly(menthyl vinyl ketone); *Henry*