

· 快报 ·

聚偏二氯乙烯负载金鸡纳碱催化剂的合成及其不对称 Michael 反应的催化性能*

杨莉莉¹ 秦燕燕¹ 崔元臣^{1,2**}

(河南大学¹ 化学化工学院² 特种功能材料实验室 开封 475004)

摘 要 将天然的金鸡纳碱——辛可宁与聚偏二氯乙烯进行接枝反应,制备了聚偏二氯乙烯负载辛可宁的催化剂.将制备的催化剂用于催化不对称 Michael 反应,并探索了溶剂、催化剂用量、温度、底物等不同条件对其催化性能的影响.结果表明,该催化剂在甲苯中有很高的催化活性和较好的立体选择性,Michael 反应中部分产率达到 80% 以上,ee 值达到 72%,且该催化剂具有一定的重复使用性能.

关键词 辛可宁,聚偏二氯乙烯负载,不对称 Michael 反应,相邻叔碳和季碳中心化合物

Michael 反应是有机合成中构建碳-碳键的重要反应之一^[1~7].目前,可用多种手性催化剂毫无困难地构建叔碳中心^[8,9].而构筑含相邻叔碳和季碳中心化合物仍然是一项具有挑战性的工作.三级和四级相邻的立体结构是复杂天然产物中常见的结构.原则上,前手性三元取代碳亲核体与前手性 β -取代 Michael 反应受体在手性催化剂作用下发生的共轭加成,简单的前体一步构筑如此高度密集的结构^[10].然而,这要求催化剂在空间上有较高的对映选择性和非对映选择性,分子间碳碳键形成的同时构建了四级和三级相邻的立体结构.目前只有少数几种催化剂可以通过 Michael 加成反应得到叔碳和季碳相邻的结构,并且有着优秀的选择性. Bartoli 等报道了第一例由天然的金鸡纳碱催化 1,3-二羰基化合物和马来酰亚胺的不对称加成反应,反应生成了高度功能化的产物——相邻叔碳和季碳中心的化合物^[10,11].

虽然金鸡纳生物碱类催化剂可有效催化上述反应,但存在用量大、不易分离、不能循环使用等缺点.因此我们设想将金鸡纳生物碱通过与其它分子共聚或将其固载到聚苯乙烯等有机高分子载体上来解决这个问题^[12].聚合物负载的金鸡纳碱手性催化剂取得了很大的发展,但将其用于构建季碳手性中心的反应较少.并且将聚偏二氯乙烯

作为高分子载体负载有机小分子的催化剂还鲜见报道.本文中,拟合成一系列聚偏二氯乙烯负载辛可宁的催化剂(示意图 1),将其用于催化不对称 Michael 反应,并探索溶剂、催化剂用量、温度及底物等不同条件对其催化性能的影响.

1 试剂与仪器

AgilentTM1100 型液质联用仪(Daiceil Chiralpak AD-H 型分离柱)、AVATAR-360 型傅立叶红外光谱仪(FTIR).

N-苄基马来酰亚胺(99%,重庆威尔德浩瑞医药化工有限公司),碳酸钾(分析纯)、碳酸氢钠(分析纯)、碳酸钠(分析纯)、三乙胺(分析纯)、DABACO(分析纯)、环戊酮-2-羧酸乙酯、2-乙酰基环戊酮、2-甲基乙酰乙酸乙酯、2-乙酰基-1-四氢萘酮、 α -乙酰基- γ -丁内酯(百灵威)、辛可宁(国药试剂).

2 实验步骤

2.1 辛可宁对甲苯磺酸酯(CN-OTs)的制备

在 50 mL 的三口瓶中,加入 0.589 g (2 mmol)辛可宁,15 mL 四氢呋喃和 0.578 mL 三乙胺.上述反应混合液冷至 0℃,慢慢滴加 0.686 g (3.6 mmol)对甲苯磺酰氯的 5 mL 四氢呋喃溶液.滴加完毕后,0℃反应 2.5 h,再室温反应 4 h 直到反应完全(薄层层析监测).抽滤,减压蒸除

* 2012-01-20 收稿,2012-03-05 修稿;** 通讯联系人,E-mail:yuanchencui@126.com

doi:10.3724/SP.J.1105.2012.12011

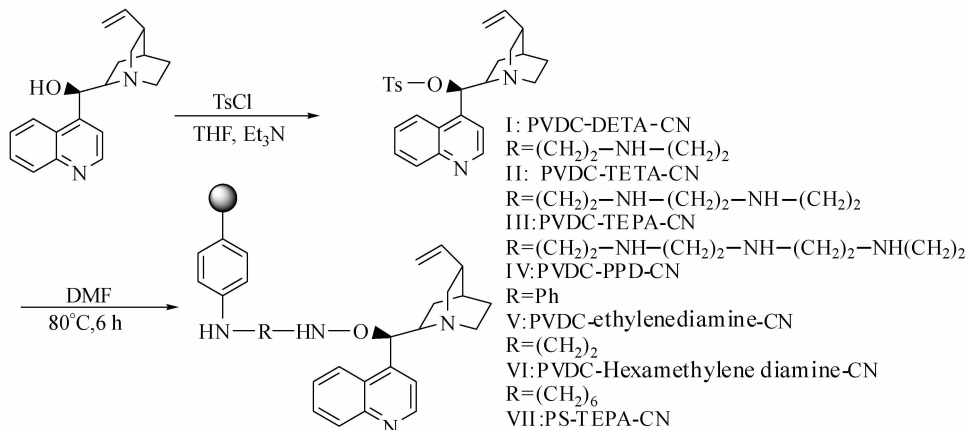
滤液中的四氢呋喃。

2.2 聚偏二氯乙烯四乙烯五胺(PVDC-TEPA)的制备

取聚偏二氯乙烯 1 g, 加入四乙烯五胺 15 mL, 在 70℃ 下反应 4 h. 反应完成后过滤、洗涤、干燥, 得到黑色的聚偏二氯乙烯-四乙烯五胺。

2.3 催化剂 PVDC-TEPA-CN 的制备

将 PVDC-TEPA 颗粒在 DMF 中溶胀过夜. 然后, 将 CN-OTs 溶于 DMF 中再缓慢滴加到 PVDC-TEPA 混合液中. 混合物 80℃ 下搅拌加热 6 h, 过滤、洗涤、干燥, 得到黑色的催化剂 PVDC-TEPA-CN, 合成路线如示意图 1 所示, 其它催化剂制备过程类似。



Scheme 1 Polymer-supported catalysts used in this study

2.4 催化剂用于催化不对称 Michael 反应

在试管中加入一定量的高分子手性催化剂, 0.2 mmol 环戊酮-2-羧酸乙酯和 0.24 mmol 的 *N*-苄基马来酰亚胺, 溶剂 1.5 mL, 在一定温度下搅拌反应. TLC 监测反应完毕后, 过滤, 旋蒸浓缩除去溶剂. 粗产物经柱层析纯化后得到纯品, 用高效液相色谱(HPLC)测定 d. r 和 e. e 值。

催化剂经乙醇、二氯甲烷洗涤后, 直接用于下

一轮反应, 以此来测试催化剂的重复使用性能。

3 催化剂的筛选

利用上述制取催化剂的方法, 以聚偏二氯乙烯为高分子载体, 分别以不同的连接臂接入辛可宁, 以环戊酮-2-羧酸乙酯和 *N*-苄基马来酰亚胺作为底物, 以甲苯为溶剂催化反应, 检验催化效果, 所得结果见表 1。

Table 1 Screening of catalyst for the organocatalytic asymmetric conjugate addition of 1 to *N*-maleimide 2^a

Entry	Catalyst	Time (day)	Yield ^b (%)	d. r ^c (syn/anti)	e. e ^c (%) (syn)
1	I	10	82	60:40	50
2	II	8	67	70:30	64
3	III	10	88	80:20	72
4	IV	13	76	47:53	15
5	V	8	81	62:38	56
6	VI	10	87	68:32	23
7	VII	12	72	84:16	9

^aExperimental conditions (0.2 mmol scale): the reactions were stirred at ambient temperature in undistilled CH_2Cl_2 with a 1:1.2 ratio of 1 to 2;

^bIsolated yield; ^cDetermined by HPLC analysis

由表 1 可知, 多烯多胺作为连接臂时, 四乙烯五胺的催化效果(72% e. e)要好于三乙烯四胺和

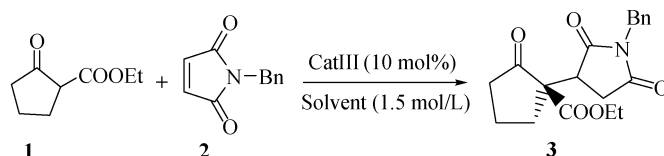
二乙烯三胺(表 1, 1~3 行). 这可能是四乙烯五胺足够长减小了高分子母体对催化中心的影响。

而用对苯二胺作为连接臂分子时,催化效果急剧下降(表 1,4 行). 同样,当间隔臂是乙二胺和己二胺时,产物的对映选择性也不理想(表 1,5~6 行). 但是,同较为常用的聚合物载体-Merrifield 树脂相比,在该反应中聚偏二氯乙烯显然更适合作为高分子载体(表 1,3 行和 7 行).

4 溶剂、催化剂用量、温度对催化剂催化性能的影响

由上述制得的催化剂中选取催化性能最好的催化剂,即聚偏二氯乙烯-四乙烯五胺-辛可宁(PVDC-TEPA-CN),仍然以环戊酮-2-羧酸乙酯和 *N*-苄基马来酰亚胺作为底物,考察不同溶剂对催化剂催化性能的影响,结果见表 2.

Table 2 Screening of reaction conditions for the organocatalytic asymmetric conjugate addition of **1** to *N*-benzylmaleimide **2**^a



Entry	Solvent	Time (day)	Yield ^b (%)	d. r. ^c (syn/anti)	e. e. ^c (%) (syn)
1	CH ₂ Cl ₂	8	86	71:29	68
2	Toluene	8	88	80:20	72
3	THF	7	67	70:30	69
4	Et ₂ O	10	81	78:22	67
5	Hexane	12	74	74:26	62
6	CHCl ₃	7	63	60:40	54
7	CH ₃ CN	15	51	31:69	38
8	MeOH	4	93	36:64	15
9	EtOH	6	92	42:58	26
10 ^d	Toluene	13	90	84:16	69
11 ^e	Toluene	13	87	73:27	67
12 ^f	Toluene	17	82	80:20	75

^aExperimental conditions (0.2 mmol scale); the reactions were stirred at ambient temperature in undistilled solvent with a 1:1.2 ratio of **1** to **2**;

^bIsolated yield; ^cDetermined by HPLC analysis; ^dWith 5 mol% catalyst loading at ambient temperature; ^eWith 2 mol% catalyst loading at ambient temperature; ^fThe reaction was carried at 0°C.

由表 2 可知,在甲苯、二氯甲烷、四氢呋喃、正己烷、乙醚等非极性溶剂中的立体选择性较好,而在甲醇等极性大的溶剂中选择性很差. 极性溶剂可能易与催化剂或底物之间形成氢键,导致立体选择性急剧下降. 从表中可知,催化剂用量减少到 5 mol% 和 2 mol%,反应缓慢,反应 13 天,但仍然能获得 65% 以上的 e. e 值(表 2,10~11 行). 从表中可以看出,低温有利于提高反应的选择性,但反应速率更慢(表 2,12 行).

5 不同底物对催化剂催化性能的影响

我们在优化的反应条件下考察底物的适用范围,用催化剂 III 催化各种 1,3-二羰基化合物和 *N*-苄基马来酰亚胺的反应,结果列于表 3. 环状的 β -酮酯能以较高的产率和立体选择性转化成相应的 1,4-加成产物. 对于非环状的 β -酮酯同样有效,产物有较好的立体选择性,催化剂活性略有降低. β -二酮是一类具有挑战性的底物,目前报道的催化

剂很少能有效的催化,它与 *N*-苄基马来酰亚胺反应也有不错的效果.

6 催化剂的回收使用性能

负载型催化剂较有机小分子而言其突出的优势是能够回收再利用. 催化剂用量固定为 10 mol%,甲苯为溶剂,以环戊酮-2-羧酸乙酯和 *N*-苄基马来酰亚胺为例,考察了催化剂 III 的重复使用性能.

从表 4 可以看出,催化剂 III 具有一定的重复使用性能. 重复使用 3 次,产率和 e. e 值未出现明显的降低,均保持了较好的立体选择性,与 Bartoli 等学者报道的有机小分子催化剂相比^[10,11],选择性虽有些许降低,但从绿色化学和资源节约型化学的角度出发,催化剂 III 具有高分子负载型催化剂的优点,可以回收重复使用多次,而有机小分子催化剂却不易回收使用.

Table 3 Highly stereoselective conjugate addition of 1,3-dicarbonyl compounds **1a~e** to **2** catalyzed by catalyst **III**^a

1a~e + **2** $\xrightarrow[\text{Toluene (1.5 mol/L)}]{\text{CatIII (10 mol\%)}}$ **4a~e**

Entry	1	Time (day)	Yield ^b (%)	d. r ^c (syn/anti)	e. e ^c (%) (syn)
1		3	87	90:10	71
2		4	90	91:9	68
3		4	72	88:12	65
4		5	70	87:13	69
5		6	58	90:10	68

^aExperimental conditions (0.2 mmol scale): the reaction was stirred in undistilled solvent with a 1:1.2 ratio of **1a~e** to **2** at ambient temperature;^bIsolated yield; ^cDetermined by HPLC analysis**Table 4** The reusability of the catalyst **III** in the reaction of ethyl-2-cyclopentanonecarboxylate **1** to *N*-Benzylmaleimide **2**^a

1 + **2** $\xrightarrow[\text{Toluene (1.5 mol/L)}]{\text{CatIII (10 mol\%)}}$ **3**

Entry	Repeat number	Time (day)	Yield ^b (%)	d. r ^c (syn/anti)	e. e ^c (%) (syn)
1	1	10	88	80:20	72
2	2	12	70	75:25	68
3	3	12	80	74:26	69

^aExperimental conditions (0.2 mmol scale): the reactions were stirred at ambient temperature in undistilled solvent with a 1:1.2 ratio of **1** to **2** and Et₃N added; ^bIsolated yield; ^cDetermined by HPLC analysis

7 结论

本文合成了 7 种聚合物负载型催化剂,并将其用于催化 1,3-二羰基化合物和 *N*-苄基马来酰亚胺的 Michael 加成反应. 它们均能催化该反应,其中聚偏二氯乙烯四乙炔五胺负载辛可宁的催化剂 **III** 催化效果最优. 系统地探索了溶剂、催化剂用

量、温度、底物对其催化性能的影响,并考察了催化剂的重复使用性能. 结果表明,这种催化剂在甲苯中表现出较高的立体选择性和活性,获得了 72% 的 e. e 值,88% 的产率以及不错的 d. r 值. 反应条件温和,易于回收,催化剂可以重复使用 3 次,具有一定的重复使用性能.

REFERENCES

- Zhang Weihua (章维华), Yang Chunlong (杨春龙), Wang Minghua (王鸣华). Chinese J Org Chem (有机化学), 2003, 23 (8): 741 ~ 749
- Vakulya B, Varga S, Csampai A. Org Lett, 2005, 7 (10): 1967 ~ 1969
- McCoey S H, Connon S J. Angew Chem, 2005, 117 (39): 6525 ~ 6528

- 4 Bode C M, Ting A, Schaus S E. *Tetrahedron*, 2006, 62(49): 11499 ~ 11505
- 5 Wang B M, Wu F H, Wang Y. *J Am Chem Soc*, 2007, 129(4): 768 ~ 769
- 6 Nojiri A, Kumagai N, Shibasaki M. *J Am Chem Soc*, 2009, 131: 3779 ~ 3784
- 7 Li H, Wang Y, Tang L, Wu F, Liu X, Guo C, Foxman B M, Deng L. *Angew Chem Int Ed*, 2005, 44: 105 ~ 108
- 8 Ogawa S, Yasui H, Tokunaga E, Nakamura S, Shibata N. *Chem Lett*, 2009, 38: 1006 ~ 1007
- 9 Liu Guohua(刘国华), Xue Yunning(薛允宁), Chen Xiaomin(陈晓闽), Fan Qinghua(范青华). *Acta Polymerica Sinica(高分子学报)*, 2006, (2): 371 ~ 376
- 10 Bartoli G, Bosco M, Carlone A, Cavalli A, Locatelli M, Mazzanti A, Ricci P, Sambri L, Melchiorre P. *Angew Chem Int Ed*, 2006, 45: 4966 ~ 4970
- 11 Bartoli G, Bosco M, Carlone A, Locatelli M, Melchiorre P, Sambri L. *Angew Chem Int Ed*, 2005, 44: 6219 ~ 6222
- 12 Qin Y Y, Yang G X, Yang L L, Li J, Cui Y C. *Catal Lett*, 2011, 141: 481 ~ 488

PVDC-SUPPORTED CATALYSTS DERIVED FROM CINCHONA ALKALOIDS FOR ASYMMETRIC MICHAEL REACTIONS

Li-li Yang¹, Yan-yan Qin¹, Yuan-chen Cui^{1,2}

(¹ College of Chemistry and Chemical Engineering,

² Key Laboratory of Ministry of Education for Special Functional Materials, Henan University, Kaifeng 475004)

Abstract New polymer-supported catalysts were developed by common synthetic polymer poly(vinylidene chloride) (PVDC) grafting with natural cinchona alkali——cinchonine. Seven polyvinylidene chloride-bound catalysts were synthesized by cinchonine which activated by *p*-toluenesulfonyl chloride reacted with polyvinylidene chloride——polyamine resin. And they were tested in the challenging conjugate Michael addition between 1,3-dicarbonyl compounds and *N*-benzylmaleimide, forming quaternary carbon and tertiary carbon centers. After the investigation of solvent, amount of catalyst and temperature, the optimal catalyst PVDC-tetraethylenepentamine-cinchonine (PVDC-TEPA-CN) obtained good yield (80%), excellent enantioselectivity (72%) and diastereoselectivity (80:20) at the optimized reaction conditions which were toluene medium, 10 mol% catalyst and room temperature. In addition, the catalyst which was applied to six kinds of challenging substrates had a wide scope of substrates, and it can be recovered and reused for at least 3 cycles without loss of its enantioselectivity.

Keywords Cinchona alkaloids, PVDC-supported catalyst, Asymmetric Michael reaction, Adjacent quaternary and tertiary stereocenters