

芳基乙酮酸薄荷醇酯的合成及不对称 Henry 反应

向纪明^{1,2}, 李宝林¹

(1. 陕西师范大学化学与材料学院, 药用植物资源与天然药物化学教育部重点实验室, 西安 710062;

2. 安康学院化学化工系, 安康 725000)

摘要 以钛酸四乙酯为催化剂, 芳基乙酮酸乙酯与天然 *L*-薄荷醇进行酯交换, 合成了 8 个含手性基团的芳基乙酮酸薄荷醇酯; 在手性基团的立体选择性控制下, 芳基乙酮酸薄荷醇酯与硝基甲烷进行不对称 Henry 反应, 合成了 7 个 (2*R*)-2-羟基-2-芳基-3-硝基丙酸薄荷醇酯新化合物, 用 IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, MS 和元素分析表征了化合物结构. 用高效液相色谱经手性柱分析了不对称反应效果, 缩合反应的非对映体过量在 46.5% ~ 64.2% 之间, 表明可以通过立体选择性控制产物构型.

关键词 α -芳基酮酸酯; *L*-薄荷醇; 酯交换; 不对称 Henry 反应

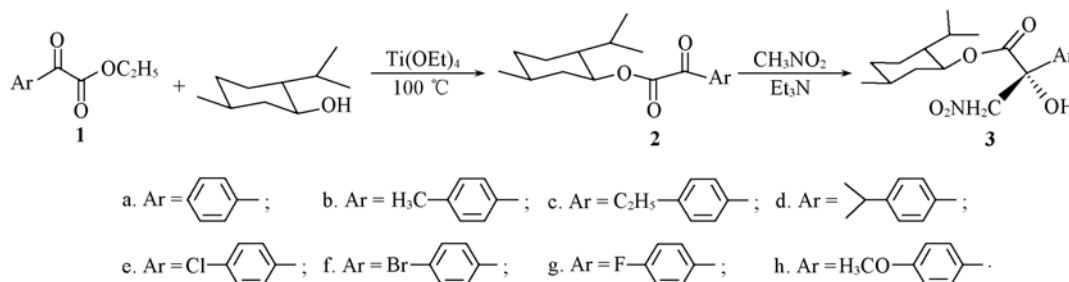
中图分类号 O621.3

文献标识码 A

文章编号 0251-0790(2010)01-0068-06

Henry 反应主要是指在碱性催化剂作用下, 羰基化合物与有 α -氢的硝基化合物进行的缩合反应^[1], 是碳碳键形成的重要反应. 反应的结果是使碳链增长, 并在分子中引入硝基和羟基双官能团. 反应产物 β -硝基醇经还原、氧化和脱水等反应, 可分别得到 β -氨基醇、硝基酮和硝基烯烃等重要的中间体^[2], 可用于复杂天然产物^[3]和重要用途有机物的合成^[4]. 不对称 Henry 反应作为一种有效的立体选择性碳链增长反应已在不对称药物合成中得到广泛应用, 例如用于抗艾滋病新药沙奎那韦 (Saquinavir)^[5] 和 HIV 蛋白酶抑制剂 Amprenavir^[6] 等的不对称合成. 用 α -酮酯进行 Henry 反应比一般醛酮反应更容易进行, 主要是因为 α -酮酯分子中因酯基的吸电子作用使羰基碳的正电性增强, 有利于亲核加成反应的进行. 用 α -酮酯与硝基烷烃进行 Henry 反应, 可得到含硝基、酯基和羟基 3 种官能团的化合物, 是获得多官能团的有效方法之一, 具有广阔的应用前景^[7,8]. 因 α -酮酯的酮羰基碳是潜手性碳, 加成之后变成手性碳, 可作为不对称药物合成的重要中间体^[9]. 其不对称合成的有效方法之一是在 α -酮酯分子中引入手性辅助剂, 利用手性辅助剂的立体选择性控制和硝基化合物进行不对称 Henry 反应, 达到不对称合成的目的. 天然薄荷醇是一种光学活性手性醇, 廉价易得, 来源丰富, 作为手性辅助剂具有良好的立体选择性控制效果^[10], 在不对称辅助合成中得到广泛应用.

本文用芳基乙酮酸乙酯与 *L*-薄荷醇在一定条件下进行酯交换反应, 得到含手性基的芳基乙酮酸薄荷醇酯^[11]; 利用其手性基团的立体选择性控制与硝基甲烷进行不对称 Henry 反应, 主要得到 (2*R*)-2-羟基-2-芳基-3-硝基丙酸薄荷醇酯新化合物, 合成路线如 Scheme 1 所示.



Scheme 1 Synthetic routes of menthyl *R*-2-hydroxy-2-aryl-3-nitropropionate

收稿日期: 2009-04-07.

基金项目: 教育部科学技术研究重点项目(批准号: 105153)资助.

联系人简介: 李宝林, 男, 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事有机合成与天然产物研究. E-mail: baolinli@snnu.edu.cn

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

瑞士 Bruker AM-300 超导核磁共振仪, TMS 为内标; 美国 Nicolet FTIR 200 红外光谱仪; 日本 Shimadzu 高效液相色谱仪; 德国 Vario EL III 元素分析仪; ZAB-HS 质谱仪; WRS-2S 显微熔点仪; WZZ-3 数字式自动旋光仪. 芳基乙酮酸乙酯按文献[12,13]方法合成; *L*-薄荷醇购自国药集团化学试剂有限公司, 其构型为(1*R*,2*S*,5*R*)-(–)-2-异丙基-5-甲基环己醇; 其它试剂均为分析纯. 柱层析硅胶及薄层硅胶(GF₂₅₄)由青岛海洋化工厂硅胶分厂生产.

1.2 芳基乙酮酸薄荷醇酯(2)合成的一般步骤

在装有冷凝管的 250 mL 三口烧瓶中加入 0.05 mol 芳基乙酮酸乙酯、0.075 mol 薄荷醇、10 mmol 钛酸四乙酯及 30 mL 甲苯, 于 110 °C 恒温磁力搅拌反应, 每隔 30 min, 通入 N₂ 气吹扫出生成的乙醇, 恒温搅拌 10 h, 不断有甲苯与乙醇被吹出, 用 TLC(体积比为 9:1 的石油醚和乙酸乙酯混合液为展开剂)监测反应过程. 反应完成后, 用旋转蒸发器蒸出剩余溶剂甲苯. 浓缩液加硅胶制样后, 进行柱层析分离, 用 *V*(石油醚):*V*(乙酸乙酯)=9:1 溶剂洗脱, 收集第一洗脱部分, 蒸去溶剂后, 得到目标产物.

苯乙酮酸薄荷醇酯(2a)为淡黄色固体, 产率 68%, m. p. 43 ~ 44 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -45.6^{\circ}$ (*c* 0.51, CHCl₃ 为溶剂); IR(KBr), $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 2963, 2854, 1723(酮 C=O), 1670(酯 C=O), 1597, 1517, 1452, 1370, 1203, 710, 681; ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃), δ : 7.97(d, *J*=7.5 Hz, 2H, Ph—H), 7.66(t, *J*=7.0 Hz, 1H, Ph—H), 7.52(t, *J*=7.5 Hz, 2H, Ph—H), 5.01(m, 1H, O—C—H), 2.18(d, *J*=11.2 Hz, 1H), 1.96(t, *J*=5.2 Hz, 1H), 1.73(d, *J*=11.2 Hz, 2H), 1.62 ~ 1.53(m, 2H), 1.25 ~ 1.10(m, 3H), 0.96(d, *J*=6.5 Hz, 6H), 0.85(d, *J*=6.9 Hz, 3H); ¹³C NMR(300 MHz, CDCl₃), δ : 186.78, 163.89, 134.74, 132.62, 129.90(2C), 128.88(2C), 76.98, 46.87, 40.67, 34.08, 31.55, 26.20, 23.40, 21.94, 20.65(2C).

对甲苯乙酮酸薄荷醇酯(2b)为淡黄色液体, 产率 70%, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -52.4^{\circ}$ (*c* 0.55, CHCl₃ 为溶剂); IR(KBr), $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 2961, 2869, 1728(酮 C=O), 1697(酯 C=O), 1605, 1513, 1455, 1200, 1176, 840; ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃), δ : 7.85(d, *J*=7.8 Hz, 2H, Ph—H), 7.27(d, *J*=7.8 Hz, 2H, Ph—H), 4.97(m, 1H, O—C—H), 2.39(s, 3H, —CH₃), 2.17 ~ 2.14(m, 1H), 1.99 ~ 1.92(m, 2H), 1.71 ~ 1.60(m, 2H), 1.52 ~ 1.45(m, 2H), 1.21 ~ 1.10(m, 2H), 0.89(d, *J*=6.6 Hz, 6H), 0.84(d, *J*=6.9 Hz, 3H); ¹³C NMR(300 MHz, CDCl₃), δ : 186.38, 164.06, 146.01, 130.76, 129.95(2C), 129.60(2C), 76.67, 46.82, 40.62, 34.05, 31.50, 25.90, 23.35, 22.22, 20.96, 16.48(2C).

对乙基苯乙酮酸薄荷醇酯(2c)为淡黄色液体, 产率 65%, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -64.6^{\circ}$ (*c* 0.51, CHCl₃ 为溶剂); IR(KBr), $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 2961, 2871, 1728(酮 C=O), 1684(酯 C=O), 1606, 1570, 1456, 1370, 1208, 1175, 846; ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃), δ : 7.91(d, *J*=7.9 Hz, 2H, Ph—H), 7.33(d, *J*=7.9 Hz, 2H, Ph—H), 5.01(m, 1H, O—C—H), 2.70(q, *J*=7.5 Hz, 2H, —CH₂—), 2.17 ~ 1.98(m, 3H), 1.71 ~ 1.52(m, 2H), 1.26(t, *J*=7.5 Hz, 3H, —CH₃), 1.23 ~ 1.20(m, 2H), 0.96 ~ 0.92(m, 2H), 0.90(d, *J*=6.9 Hz, 6H), 0.82(d, *J*=4.8 Hz, 3H); ¹³C NMR(300 MHz, CDCl₃), δ : 186.40, 164.09, 158.21, 132.10, 130.11(2C), 128.45(2C), 76.67, 46.86, 40.66, 34.09, 31.53, 29.12, 26.17, 23.38, 21.94, 20.65, 16.17(2C).

对异丙基苯乙酮酸薄荷醇酯(2d)为淡黄色液体, 产率 65%, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -54.0^{\circ}$ (*c* 0.59, CHCl₃ 为溶剂); IR(KBr), $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 2971, 2868, 1729(酮 C=O), 1682(酯 C=O), 1605, 1455, 1387, 1369, 1182, 857; ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃), δ : 7.93(d, *J*=7.8 Hz, 2H, Ph—H), 7.37(d, *J*=7.8 Hz, 2H, Ph—H), 5.02(m, 1H, O—C—H), 2.99(h, *J*=6.6 Hz, 1H), 2.21 ~ 2.17(m, 1H), 1.98 ~ 1.91(m, 2H), 1.75 ~ 1.72(m, 2H), 1.53 ~ 1.37(m, 2H), 1.28(d, *J*=6.6 Hz, 6H), 1.17 ~ 1.07(m, 2H), 0.91(d, *J*=6.3 Hz, 6H), 0.86(d, *J*=6.9 Hz, 3H); ¹³C NMR(300 MHz, CDCl₃), δ : 186.40,

164.11, 156.64, 130.19(2C), 127.05(2C), 126.35, 76.7, 46.85, 40.66, 34.09, 31.54, 26.16, 23.70, 23.38, 21.95, 20.66(2C), 16.17(2C).

对氯苯乙酮酸薄荷醇酯(2e)为淡黄色固体,产率72%, m. p. 54~56 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -68.1^{\circ}$ (*c* 0.40, CHCl₃ 为溶剂); IR(KBr), $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 2954, 2872, 1736(酮 C=O), 1687(酯 C=O), 1589, 1456, 1371, 1178, 845; ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃), δ : 7.93(d, *J*=7.8 Hz, 2H, Ph—H), 7.47(d, *J*=7.8 Hz, 2H, Ph—H), 4.81(m, 1H, O—C—H), 2.06~2.03(m, 1H), 1.89~1.85(m, 1H), 1.70~1.67(m, 2H), 1.51~1.47(m, 2H), 1.18~1.04(m, 3H), 0.90(d, *J*=6.3 Hz, 6H), 0.82(d, *J*=7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR(300 MHz, CDCl₃), δ : 185.60, 158.17, 140.02, 137.45, 131.25(2C), 129.29(2C), 77.70, 46.69, 40.24, 34.02, 31.39, 26.38, 23.42, 21.88, 20.50(2C).

对溴苯乙酮酸薄荷醇酯(2f)为淡黄色固体,产率72%, m. p. 68~70 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -36.9^{\circ}$ (*c* 0.46, CHCl₃ 为溶剂); IR(KBr), $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 2963, 2850, 1747(酮 C=O), 1690(酯 C=O), 1584, 1486, 1454, 1399, 1168, 841; ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃), δ : 7.88(d, *J*=8.4 Hz, 2H, Ph—H), 7.67(d, *J*=7.8 Hz, 2H, Ph—H), 5.00(m, 1H, O—C—H), 2.15~2.06(m, 1H), 1.94~1.77(m, 1H), 1.73~1.58(m, 2H), 1.54~1.39(m, 2H), 1.27~1.13(m, 3H), 0.94(d, *J*=6.6 Hz, 6H), 0.85(d, *J*=6.6 Hz, 3H); ¹³C NMR(300 MHz, CDCl₃), δ : 186.52, 163.21, 132.32, 131.54(2C), 130.03(2C), 128.90, 77.26, 46.83, 40.61, 34.04, 31.55, 26.22, 23.37, 21.94, 20.65(2C).

对氟苯乙酮酸薄荷醇酯(2g)为无色油状液体,产率70%, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -53.0^{\circ}$ (*c* 0.65, CHCl₃ 为溶剂); IR(KBr), $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 2956, 2871, 1729(酮 C=O), 1693(酯 C=O), 1589, 1507, 1456, 1313, 1201, 858; ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃), δ : 7.99(q, *J*=5.7 Hz, 2H, Ph—H), 7.13(t, *J*=8.4 Hz, 2H, Ph—H), 4.94(m, 1H, O—C—H), 2.12~2.09(m, 1H), 2.03~1.85(m, 1H), 1.68~1.65(m, 2H), 1.50~1.43(m, 2H), 1.18~0.94(m, 3H), 0.88(d, *J*=7.2 Hz, 6H), 0.81(d, *J*=9.8 Hz, 3H); ¹³C NMR(300 MHz, CDCl₃), δ : 184.76, 168.34, 158.12, 132.74(2C), 129.07, 116.30(2C), 76.90, 46.78, 40.53, 33.99, 31.46, 26.14, 23.32, 21.83, 20.41(2C).

对甲氧基苯乙酮酸薄荷醇酯(2h)为金黄色固体,产率70%, m. p. 55~56 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -38.7^{\circ}$ (*c* 0.51, CHCl₃ 为溶剂); IR(KBr), $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 2955, 2870, 1728(酮 C=O), 1677(酯 C=O), 1599, 1511, 1458, 1309, 1209, 1166, 839; ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃), δ : 7.96(d, *J*=6.6 Hz, 2H, Ph—H), 6.97(d, *J*=6.9 Hz, 2H, Ph—H), 4.97(m, 1H, O—C—H), 3.88(s, 3H), 2.19~2.15(m, 1H), 1.96(m, 1H), 1.74~1.71(m, 2H), 1.56~1.52(m, 2H), 1.24~1.05(m, 3H), 0.94(d, *J*=6.6 Hz, 6H), 0.84(d, *J*=6.6 Hz, 3H); ¹³C NMR(300 MHz, CDCl₃), δ : 185.29, 164.94, 164.21, 132.37(2C), 125.61, 114.25(2C), 76.66, 55.60, 46.83, 40.64, 34.08, 31.53, 26.16, 23.37, 21.95, 20.65(2C).

1.3 (2R)-2-羟基-2-芳基-3-硝基丙酸薄荷醇酯(3)的一般合成步骤

在50 mL圆底烧瓶中加入5 mmol 芳基乙酮酸薄荷醇酯、50 mmol 硝基甲烷、10 mmol 三乙胺及5 mL 二氯甲烷,室温搅拌36~72 h,用TLC(体积比为9:1的石油醚和乙酸乙酯混合液为展开剂)监测反应过程,反应完成后,于60 °C以下旋蒸回收溶剂,浓缩液加硅胶制样后,进行柱层析分离,用*V*(石油醚):*V*(乙酸乙酯)=9:1溶剂洗脱,脱去溶剂后,得到目标产品.

(2R)-2-羟基-2-苯基-3-硝基丙酸薄荷醇酯(3a)为白色针状固体,产率86%, m. p. 84.6~85.8 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -53.5^{\circ}$ (*c* 0.28, 丙酮为溶剂); IR(KBr), $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 3500(O—H), 2956, 2872, 1731(C=O), 1562, 1493, 1450, 1378, 1272, 1231, 736, 698; ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃), δ : 7.97~7.36(m, 5H, Ph—H), 5.33(d, *J*=13.9 Hz, 1H), 4.85(m, 1H, O—C—H), 4.73(d, *J*=13.9 Hz, 1H), 2.02(s, 1H, O—H), 1.72~1.69(m, 3H), 1.44~1.38(m, 3H), 1.03~0.90(m, 2H), 0.86(d, *J*=6.5 Hz, 6H), 0.74(d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.53(d, *J*=6.8 Hz, 1H); ¹³C NMR(300 MHz, CDCl₃), δ : 171.40, 136.67, 129.04, 128.70(2C), 125.21(2C), 80.52, 78.22, 76.07, 47.21,

40.70, 34.07, 31.42, 25.66, 22.87, 20.69, 15.46(2C); MS(FAB), m/z : 349(M^+ , 20), 331($M^+ - H_2O$, 100); 元素分析(% , $C_{19}H_{27}NO_5$ 计算值): C 65.40(65.32), H 7.78(7.79), N 4.10(4.01).

(2*R*)-2-羟基-2-对甲苯基-3-硝基丙酸薄荷醇酯(3b)为白色固体, 产率66%, m. p. 45.4 ~ 46.5 °C, $[\alpha]_D^{20} = -47.7^\circ$ (c 0.42, 丙酮为溶剂); IR(KBr), $\tilde{\nu}/cm^{-1}$: 3481(O—H), 2957, 2873, 1732(C=O), 1561, 1457, 1380, 1271, 1234, 1146, 836; 1H NMR(300 MHz, $CDCl_3$), δ : 7.46(m, 2H, Ph—H), 7.20(d, $J=7.2$ Hz, 2H, Ph—H), 5.32(d, $J=14.0$ Hz, 1H), 4.85(m, 1H, O—C—H), 4.69(t, $J=14.0$ Hz, 1H), 2.36(s, 3H, —CH₃), 2.10(s, 1H, O—H), 1.71(m, 3H), 1.45(m, 3H), 1.09 ~ 0.99(m, 2H), 0.90(d, $J=6.5$ Hz, 6H), 0.80(d, $J=7.9$ Hz, 3H), 0.56(d, $J=6.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR(300 MHz, $CDCl_3$), δ : 171.56, 138.99, 133.92, 129.45(2C), 125.14(2C), 80.51, 78.04, 75.91, 47.17, 40.05, 34.05, 31.41, 25.61, 22.85, 21.88, 20.72, 15.50(2C); MS(FAB), m/z : 363(M^+ , 18), 345($M^+ - H_2O$, 100); 元素分析(% , $C_{20}H_{29}NO_5$ 计算值): C 66.12(66.09), H 7.98(8.04), N 3.91(3.85).

(2*R*)-2-羟基-2-对乙苯基-3-硝基丙酸薄荷醇酯(3c)为白色固体, 产率62%, m. p. 89.7 ~ 90.9 °C, $[\alpha]_D^{20} = -50.0^\circ$ (c 0.60, 丙酮为溶剂); IR(KBr), $\tilde{\nu}/cm^{-1}$: 3497(O—H), 2956, 2872, 1731(C=O), 1560, 1510, 1457, 1381, 1274, 1235, 1145, 829; 1H NMR(300 MHz, $CDCl_3$), δ : 7.48(m, 2H, Ph—H), 7.21(t, $J=4.3$ Hz, 2H, Ph—H), 5.35(d, $J=13.9$ Hz, 1H), 4.84(m, 1H, O—C—H), 4.73(d, $J=13.9$ Hz, 1H), 2.66(q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.12(s, 1H, O—H), 1.70 ~ 1.66(m, 3H), 1.46 ~ 1.42(m, 3H), 1.22(t, $J=7.2$ Hz, 3H, —CH₃), 1.05 ~ 1.01(m, 2H), 0.92(d, $J=6.4$ Hz, 6H), 0.74(d, $J=5.8$ Hz, 3H), 0.53(d, $J=6.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR(300 MHz, $CDCl_3$), δ : 171.64, 145.23, 134.33, 128.20(2C), 125.28(2C), 80.52, 77.86, 75.89, 47.16, 40.05, 34.07, 31.41, 28.44, 25.52, 22.84, 21.93, 20.70(2C), 15.47; MS(FAB), m/z : 377(M^+ , 14), 359($M^+ - H_2O$, 100); 元素分析(% , $C_{21}H_{31}NO_5$ 计算值): C 66.64(66.82), H 8.32(8.28), N 3.80(3.71).

(2*R*)-2-羟基-2-对异丙基-3-硝基丙酸薄荷醇酯(3d)为无色黏稠状液体, 产率60%, $[\alpha]_D^{20} = -50.7^\circ$ (c 0.44, 丙酮为溶剂); IR(KBr), $\tilde{\nu}/cm^{-1}$: 3480(O—H), 2958, 2871, 1730(C=O), 1562, 1457, 1417, 1378, 1269, 1228, 1141, 840; 1H NMR(300 MHz, $CDCl_3$), δ : 7.49(m, 2H, Ph—H), 7.25(m, 2H, Ph—H), 5.37(d, $J=13.8$ Hz, 1H), 4.84(m, 1H, O—C—H), 4.75(d, $J=13.8$ Hz, 1H), 2.92(h, $J=6.6$ Hz, 1H), 2.12(s, 1H, O—H), 1.69 ~ 1.67(m, 3H), 1.48 ~ 1.36(m, 3H), 1.24(d, $J=6.6$ Hz, 6H), 1.07 ~ 1.02(m, 2H), 0.92(d, $J=6.3$ Hz, 6H), 0.73(d, $J=4.3$ Hz, 3H), 0.51(d, $J=6.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR(300 MHz, $CDCl_3$), δ : 171.67, 149.84, 134.47, 126.69(2C), 125.25(2C), 80.50, 77.85, 75.84, 47.18, 40.07, 34.07, 31.42, 25.50, 23.81, 22.83, 21.87, 20.71(2C), 15.47(2C); MS(FAB), m/z : 391(M^+ , 10), 373($M^+ - H_2O$, 100); 元素分析(% , $C_{22}H_{33}NO_5$ 计算值): C 67.38(67.49), H 8.42(8.50), N 3.51(3.58).

(2*R*)-2-羟基-2-对氯苯基-3-硝基丙酸薄荷醇酯(3e)为淡黄色黏状液体, 产率87%, $[\alpha]_D^{20} = -45.7^\circ$ (c 0.43, 丙酮为溶剂); IR(KBr), $\tilde{\nu}/cm^{-1}$: 3480(O—H), 2959, 2873, 1736(C=O), 1563, 1480, 1455, 1375, 1229, 1144, 833; 1H NMR(300 MHz, $CDCl_3$), δ : 7.52(m, 2H, Ph—H), 7.33(d, $J=6.5$ Hz, 2H, Ph—H), 5.28(d, $J=15.0$ Hz, 1H), 4.82(m, 1H, O—C—H), 4.64(d, $J=15.0$ Hz, 1H), 2.03(s, 1H, O—H), 1.67 ~ 1.64(m, 3H), 1.48 ~ 1.40(m, 3H), 1.02 ~ 0.95(m, 2H), 0.87(d, $J=5.5$ Hz, 6H), 0.77(d, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.54(d, $J=6.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR(300 MHz, $CDCl_3$), δ : 171.00, 135.60, 135.50, 128.79(2C), 126.83(2C), 80.27, 78.30, 75.69, 47.10, 39.99, 33.97, 31.37, 25.70, 22.81, 21.87, 20.65(2C); MS(FAB), m/z : 383(M^+ , 29), 385[($M+2$)⁺, 10], 365($M^+ - H_2O$, 100); 元素分析(% , $C_{19}H_{26}ClNO_5$ 计算值): C 59.51(59.45), H 6.88(6.83), N 3.69(3.65).

(2*R*)-2-羟基-2-对溴苯基-3-硝基丙酸薄荷醇酯(3f)为白色黏状液体, 产率84%, $[\alpha]_D^{20} = -41.4^\circ$

(*c* 0.49, 丙酮为溶剂); IR (KBr), $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 3473 (O—H), 2958, 2870, 1734 (C=O), 1561, 1488, 1455, 1377, 1228, 1142, 831; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ : 7.49 ~ 7.20 (m, 4H, Ph—H), 5.28 (d, $J=14.2$ Hz, 1H), 4.81 (m, 1H, O—C—H), 4.65 (d, $J=14.2$ Hz, 1H), 2.06 (s, 1H, O—H), 1.86 ~ 1.68 (m, 3H), 1.49 ~ 1.41 (m, 3H), 1.07 ~ 0.96 (m, 2H), 0.88 (d, $J=6.2$ Hz, 6H), 0.77 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.55 (d, $J=6.4$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ : 170.94, 135.84, 131.81 (2C), 127.17 (2C), 123.40, 80.21, 78.38, 75.77, 47.11, 40.01, 33.99, 31.39, 25.74, 22.84, 21.94, 20.71 (2C); MS (FAB), m/z : 429 (M^+ , 26), 427 [$(\text{M}+2)^+$, 25], 411 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 100), 409 (98); 元素分析 (% , $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{BrNO}_5$ 计算值): C 53.33 (53.28), H 6.20 (6.12), N 3.20 (3.27).

(2*R*)-2-羟基-2-对甲氧苯基-3-硝基丙酸薄荷醇酯 (**3h**) 为淡粉色固体, 产率 75%, *m. p.* 91.5 ~ 93.2 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -50.0^\circ$ (*c* 0.44, 丙酮为溶剂); IR (KBr), $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 3509 (O—H), 2957, 2871, 1729 (C=O), 1609, 1559, 1511, 1466, 1376, 1256, 1181, 1145, 839; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ : 7.52 ~ 7.45 (m, 2H, Ph—H), 6.92 ~ 6.88 (q, $J=3.9$ Hz, 2H, Ph—H), 5.28 (d, $J=14.1$ Hz, 1H), 4.83 (m, 1H, O—C—H), 4.67 (d, $J=15.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H, O—CH₃), 2.08 (s, 1H, O—H), 1.76 ~ 1.69 (m, 3H), 1.49 ~ 1.37 (m, 3H), 1.08 ~ 0.96 (m, 2H), 0.86 (d, $J=6.0$ Hz, 6H), 0.77 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 0.56 (d, $J=6.6$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ : 171.58, 160.07, 128.76, 126.57 (2C), 114.09 (2C), 80.54, 78.25, 75.76, 55.31, 47.05, 40.07, 34.04, 31.41, 25.93, 22.85, 21.93, 20.74 (2C); MS (FAB), m/z : 379 (M^+ , 23), 361 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 100); 元素分析 (% , $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_6$ 计算值): C 63.40 (63.31), H 7.79 (7.70), N 3.73 (3.69).

2 结果与讨论

2.1 酯交换条件的选择

对于芳基乙酮酸乙酯与薄荷醇的酯交换反应, 因薄荷醇体积较大, 酯交换较慢, 需要用钛酸四乙酯作催化剂, 在较长的反应时间和较高的反应温度才能完成. 通过反复实验, 经薄层分析发现, 在 110 °C 反应 10 h, 反应基本完全, 再增加反应时间, 反应产率不再增加; 进一步提高反应温度, 反应物的颜色会逐渐加深, 副反应增多. 在酯交换反应中, 薄荷醇的用量应适当过量, 否则酯交换不完全. 这是由于反应过程中薄荷醇先与催化剂钛酸四乙酯中的乙氧基发生交换所致^[14], 当薄荷醇的用量为苯乙酮酸乙酯的 1.5 倍时, 产率最高. 催化剂钛酸四乙酯参与了反应过程, 其用量少于 15% (摩尔分数), 交换速率将大大降低; 催化剂摩尔分数大于 30% 对交换反应没有太多的帮助; 20% 催化剂效果较好. 交换出的乙醇可用氮气吹出, 促使交换反应完全. 当苯环对位有吸电子基团时, 交换反应更容易进行, 产率相对较高; 反之当苯环上有供电子基团时, 交换反应相对较难进行, 产率相对较低.

2.2 Henry 反应及其立体选择性

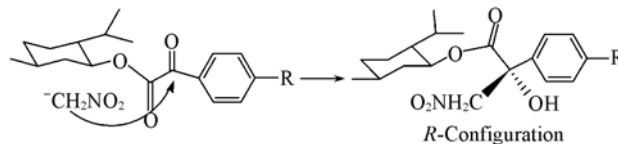
在三乙胺催化下, α -酮酯与硝基甲烷的 Henry 反应比一般的底物酮更容易进行, 这与反应物结构有密切关系^[15]. 由于 α -酮酯分子中酯基的吸电子作用使邻位羰基碳上的正电性增加, 使得 Henry 反应活性增大, 所以反应在常温下就能方便地进行. 当苯环对位上有供电子基团 (如烷基 **3b**, **3c**, **3d**) 时, 反应时间更长, 产率也有所降低; 但当苯环对位上有吸电子基 (如卤素 **3e**, **3f**) 时, 反应时间相对会短一些, 产率也会有所提高. 因为反应物中有体积较大的薄荷酯基, 空间位阻较大, 总体反应时间较长. 提高反应温度会引起缩合产物的脱水反应, 所以在常温下进行反应, 其反应结果见表 1.

Table 1 Results of Henry reaction of α -ketoesters and nitomethane

Product	Reactive time/h	Yield (%)	<i>d. e.</i> (%)
3a	48	86	52.8
3b	72	66	63.4
3c	72	62	64.2
3d	72	60	63.6
3e	36	87	47.2
3f	36	84	46.5
3h	72	75	48.1

根据 Prelog 规则^[16], α -酮酯的优势构象是 2 个羰基处于反向共平面, 大基团接近处于 2 个羰基所在平面中, 芳基乙酮酸薄荷醇酯呈现优势构象 (Scheme 2), 碳负离子主要从空间较小的一侧进攻 (即纸平面前方), 此方向进攻为优势构象产物, 主要得到 *R* 构型过量产物. 用高效液相色谱仪经手性柱测

定了 Henry 反应的非对映体过量值, 用紫外检测器在波长 228 nm 检测, Chiralcel 150 mm × 4.6 mm OD-H 手性柱, 柱温 30 °C, 洗脱剂为 *V*(正己烷): *V*(异丙醇) = 90:10, 恒温洗脱, 洗脱液流量为 0.5 mL/min. 结果表明, 芳基乙酮酸薄荷醇酯与硝基甲烷在三乙胺催化下的缩合反应的非对映体过量(*d. e.*)值见表 1. 可以看出, 当苯环对位有供电子取代基(如烷基 **3b**, **3c**, **3d**)时, 反应所需时间会延长, 但非对映体过量却有所增加; 当苯环对位有吸电子取代基(如卤素 **3e**, **3f**)时, 反应所需时间会缩短, 非对映体过量也有所降低. 经薄荷酯基立体控制的不对称 Henry 反应的非对映体过量都超过 40%, 达到了立体选择性控制.



Scheme 2 Conversion of configuration

按照文献[17]的方法, 手性辅助剂 *L*-薄荷醇很容易用 LiOH 在 THF-H₂O 溶液中于室温水解除去, 水解过程中不会引起外消旋化, 可以方便地得到手性药物中间体 2-羟基-2-芳基-3-硝基丙酸.

参 考 文 献

- [1] Henry L., Hebd C. R. . C. R. Hebd Seances Acad. Sci. [J], 1895, **120**: 1265—1268
- [2] Luzzio F. A. . Tetrahedron[J], 2001, **57**: 915—945
- [3] Ballini R. . J. Chem. Soc. , Perkin Trans. 1[J], 1991: 1419—1421
- [4] Askin D. , Wallace M. A. , Vacoo J. P. , *et al.* . J. Org. Chem. [J], 1992, **57**: 2771—2773
- [5] Gohring W. , Gokhale S. , Hilpert H. . Chimia[J], 1996, **50**: 532—537
- [6] Corey E. J. , Zhang F. Y. . Angew. Chem. Int. Ed. [J], 1999, **38**: 1931—1934
- [7] Kubyda I. , Raczko J. , Jurczak J. . J. Org. Chem. [J], 2004, **69**(8): 2844—2850
- [8] Christina C. , Karsten J. , Rita G. H. , *et al.* . J. Org. Chem. [J], 2002, **67**: 4875—4881
- [9] LI H. M. , Wang B. M. , Li D. . J. Am. Chem. Soc. [J], 2006, **128**: 732—733
- [10] Basavaiah D. , Krishna P. R. . Tetrhedron[J], 1995, **51**(44): 12169—12178
- [11] Michael J. R. , Albert W. K. , Bridget D. R. , *et al.* . Tetrahedron[J], 2005, **61**: 4419—4425
- [12] Xiang J. M. , Li B. L. . Chin. Chem. Lett. [J], 2009, **20**(1): 55—57
- [13] XIANG Ji-ming(向纪明), LI Bao-Lin(李宝林). Chin. J. Org. Chem. (有机化学)[J], 2009, **29**(3): 392—395
- [14] Krasik P. . Tetrahedron Lett. [J], 1998, **39**: 4223—4226
- [15] WANG Ya-Jun(王亚军), SHEN Zong-Xuan(沈宗旋), ZHANG Ya-Wen(张雅文), Chin. J. Org. Chem. (有机化学)[J], 2006, **26**(9): 1291—1294
- [16] Stork G. , Paterson I. . J. Am. Chem. Soc. [J], 1982, **104**: 4686—4688
- [17] Xiang Y. B. , Ken S. , Michel B. . J. Org. Chem. [J], 1993, **58**: 993—994

Synthesis and Asymmetric Henry Reaction of Menthyl Arylgyoxylate

XIANG Ji-Ming^{1,2}, LI Bao-Lin^{1*}

(1. School of Chemistry and Materials Science, Key Laboratory of Medicinal Plant Resource & Natural Pharmaceutical Chemistry of Ministry of Education, Shaanxi Normal University, Xi'an 710062, China;
2. Department of Chemistry and Chemical Engineering, Ankang University, Ankang 725000, China)

Abstract In the presence of titanium(IV) tetraethoxide, eight chiral menthyl arylgyoxylates were prepared by transesterification of ethyl arylgyoxylates and the natural (1*R*,2*S*,5*R*)-(–)-menthol. Seven new menthyl (2*R*)-2-hydroxy-2-aryl-3-nitropropionates were synthesized by the Henry reaction of menthyl arylgyoxylates and nitromethane. The structures of the products were characterized by IR, ¹H NMR, ¹³C NMR spectroscopy, MS and elemental analysis. The diastereoselectivities were analyzed by HPLC with chiral column. The diastereomeric excess(*d. e.*) of the condensation reactions were between 46.5%—64.2%, achieve diastereoselectivities control to the structure.

Keywords α-Arylketoester; *L*-Menthol; Transesterification; Asymmetric Henry reaction

(Ed.: H, J, Z)