

Merrifield 树脂负载的 L-脯氨酰 L-苏氨酸二肽催化剂的合成 及其对不对称 Aldol 反应的催化性能*

曲程科¹ 李煜东¹ 张磊¹ 杨莉莉¹ 崔元臣^{1,2**}

(河南大学¹ 化学化工学院² 特种功能材料教育部重点实验室 开封 475004)

摘 要 制备了 Merrifield 树脂负载的 L-脯氨酰 L-苏氨酸二肽催化剂. 将制备的催化剂用于催化直接不对称 Aldol 反应, 并探索了溶剂、表面活性剂、催化剂用量、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 Tween-20 水溶胶束中有很高的催化活性和较好的立体选择性, Aldol 反应中部分产率达到 85% 以上, e. e. 值达到 78%, 且该催化剂具有一定的重复使用性能.

关键词 L-脯氨酸, L-苏氨酸, Merrifield 树脂, Aldol 反应, 不对称催化

具有光学活性的 β -羟基酮类化合物在药物合成中占有重要地位, 其最为高效的制备途径之一为采用 Aldol 反应, 因而 Aldol 反应一直以来受到学者的广泛关注^[1]. 在传统的有机合成过程中, 一般使用有机金属配合物充当不对称催化剂, 并在许多反应中取得了较高的产率和较好的立体选择性^[2]. 但是, 此类催化剂对水、空气比较敏感, 因此其催化的不对称反应往往需要苛刻的实验条件, 同时, 金属催化剂对环境的污染也是无法忽视的^[3,4]. 因此, 人们一直致力于寻找更为高效、环保的不对称催化剂. 自 2000 年, List 等的开创性工作^[5]以来, 有机小分子不对称催化已成为有机合成领域内新的研究热点^[6~9]. 但是随着研究的深入, 人们发现有机小分子催化依然存在回收重复使用困难、反应后处理复杂、水相中的有效催化难以实现等缺点, 为了解决这些问题, 负载型有机小分子催化剂受到了人们的日益关注^[10~14].

多肽类有机小分子不对称催化剂因其类似生物酶的独特结构而被人们所重视, 但是其相应的负载化研究却鲜有报道^[15], 且学者大多通过氨基酸羧基实现其负载、改性^[16]. 近年来 L-苏氨酸等天然氨基酸在不对称催化领域的应用受到了人们的关注, 并出现了一些高效的催化剂^[17~18]. 本文拟通过 L-苏氨酸的羟基将其负载于 Merrifield 树脂上, 并进而通过酰胺键实现 L-脯氨酰 L-苏氨酸负载型二肽催化剂的合成, 从而保留 L-苏氨酸的

羧基, 增加催化剂中的活性位点, 以利于催化剂与底物之间的交互作用. 然后将此催化剂用于催化不对称 Aldol 反应, 并探索催化剂用量、溶剂、底物等不同条件对其催化性能的影响.

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

AgilentTM1100 型液质联用仪 (Daicel Chiralpak AD-H 型分离柱)、AVATAR-360 型傅立叶红外光谱仪 (FTIR)、Avance400M 型超导核磁共振仪 (Bruker 公司)、X-6 精密显微熔点测定仪.

L-脯氨酸、L-苏氨酸、HATU 等试剂及溶剂均从供应商处购买直接使用.

1.2 催化剂的合成

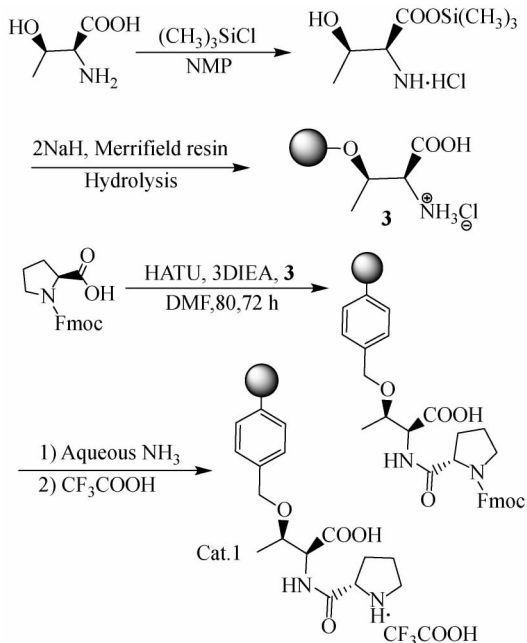
催化剂的合成路线如示意图 1 所示.

在 100 mL 的三口烧瓶中加入 10 mmol L-苏氨酸、10 mmol 三甲基氯硅烷、40 mL 氮甲基吡咯烷酮, 室温搅拌 2 h 得浅黄色液体. 然后将烧瓶转入冰浴并继续搅拌, 10 min 后加入 20 mmol NaH (15 min 内分批加入), 之后将 2.99 g Merrifield Resin (Cl/g 1.23 mmol) 直接加入反应体系, 室温反应 72 h 后升温至 120 °C 继续反应 24 h. 冷却后向体系内加入 30 mL 稀盐酸搅拌脱除保护基. 过滤所得浅黄色固体用甲醇、四氢呋喃、水和氯仿洗涤, 干燥即为化合物 **3**, 其红外图谱见图 1 (FTIR: 3431, 3082, 3059, 3025, 2921, 2849, 1751,

* 2013-02-26 收稿, 2013-05-10 修稿.

** 通讯联系人, E-mail: yuanchencui@126.com

1601, 1492, 1451, 1383, 1265, 1178, 1027, 906, 756, 697, 535 cm^{-1} ; 0.97 mmol/g). 化合物 **3** 经三氟乙酸处理后记为 Cat. **3**.



Scheme 1 Synthesis of the Merrifield resin supported proline-threonine dipeptide catalyst

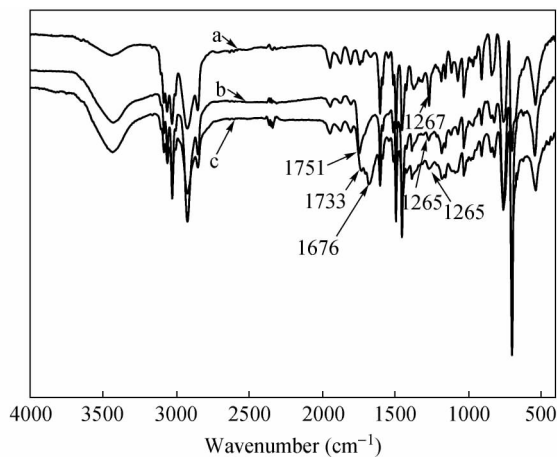


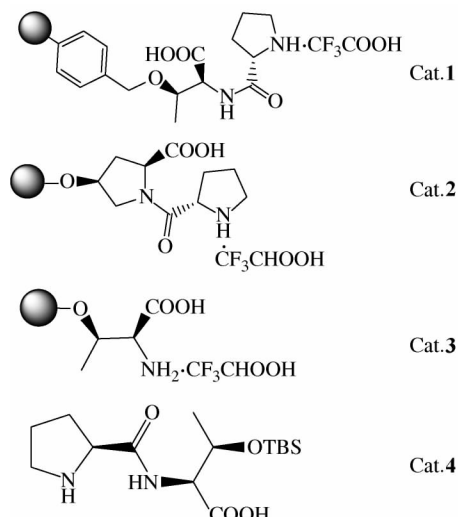
Fig. 1 FTIR spectra of the Merrifield Resin (a), the compound **3** (b) and the compound **4** (c)

取 2 mmol Fmoc-Pro 置于 50 mL 三口烧瓶, 加入 10 mL DMF, 2 mmol HATU, 4 mmol *N,N*-二异丙基乙胺, 0 °C 搅拌 2 h 得浅黄色液体. 取 0.5 g 化合物 **3** (DMF 溶胀) 加入烧瓶, 室温反应 24 h 后升温至 80 °C 继续搅拌 2 h 至反应完全^[19, 20]. 过滤所得黄色固体氨水中脱除保护基后记为化合物 **4**, 其红外图谱见图 1 (FTIR: 3425, 3082, 3059, 3025, 2921, 2849, 1733, 1676, 1601, 1492,

1451, 1381, 1265, 1182, 1086, 1027, 906, 759, 697, 537 cm^{-1}), 其用二氯甲烷、DMF、水和氯仿洗涤, 经三氟乙酸处理后记为 Cat. **1**.

类似方法制取 Merrifield 树脂负载的 L-脯氨酸 L-羟脯氨酸催化剂记为 Cat. **2**.

本文中所探讨的催化剂如示意图 2 所示.



Scheme 2 The catalysts used in this study

1.3 催化剂用于催化不对称 Aldol 反应

取 0.2 mmol 取代苯甲醛加入适量的环己酮, 加入适量催化剂和溶剂, 室温下反应, 并用薄板层析色谱 (TLC) 跟踪反应进程. 反应结束后, 过滤. 滤液用乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有机相, 加入无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋蒸浓缩除去溶剂. 残留物经柱层析纯化后得到所需产物.

催化剂经乙醇、二氯甲烷洗涤后, 可以直接在下一轮反应中使用, 以测定其重复使用性能.

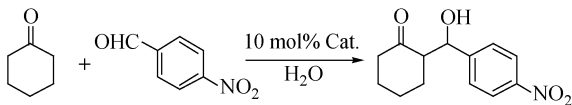
1.4 产物的分析测试

产物的对映异构选择性通常用 e. e. 值来表示, 非对映异构选择性用 d. r. 值来表示. 我们采用正相的 AD-H 手性柱, 选择合适比例的正己烷-异丙醇为流动相, 与外消旋产物做对照, 确定 4 种异构体的保留时间 (t_R), 根据对映异构体峰面积之差算出产物的 e. e. 值, 根据 anti. 异构体与 syn. 异构体峰面积之比算出产物的 d. r. 值.

2 结果与讨论

将合成的催化剂 Cat. **1**, Cat. **2**, Cat. **3** 应用于 4-硝基苯甲醛和环己酮的直接不对称 Aldol 反应考察其催化性能, 其相关数据见表 1.

Table 1 Screening of catalysts for the organocatalytic asymmetric Aldol reaction^a



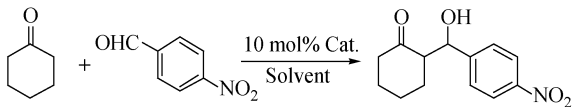
Entry	Cat.	Solvent	Time (day)	Yield ^b (%)	d. r. ^c (syn/anti)	e. e. ^c (%) (anti)
1	Cat. 1	H ₂ O	7	43	14: 86	60
2	Cat. 2	H ₂ O	7	54	44: 56	30
3	Cat. 3	H ₂ O	7	19	52: 48	24
4	L- threonine	H ₂ O	7	—	—	—

^aThe formulae of the catalysts can be found in Scheme 2. Experimental conditions (0.2 mmol scale); The reactions were stirred at ambient temperature in H₂O with a 1:10 ratio of *p*-nitrobenzaldehyde to cyclohexanone; ^bIsolated yield; ^cDetermined by HPLC analysis

从表 1 中数据分析发现, 催化剂 Cat. 1 在水相催化环己酮与对硝基苯甲醛的直接不对称 Aldol 反应时得到了 14: 86 的 d. r. 值和 60% 的 e. e. 值, 其立体选择性明显优于催化剂 Cat. 2、Cat. 3. 我们分析, 出现这样的结果可能是因为 L-苏氨酸作为 L-脯氨酸与 Merrifield 树脂的连接臂较 L-羧脯氨酸有更低的刚性, 使得底物与催化剂之间的相互作用更为充分. 同时由相关数据 (3, 4) 分析, 负载化使得 L-苏氨酸可以催化水相中的直接不对称 Aldol 反应. 但是 Cat. 1 在实现水相中催化的同时其催化活性及立体选择性较羟基简单修饰的 L-脯氨酸-L-苏氨酸二肽催化剂 (Cat. 4) 出现明显降低^[21], 这样的结果可能是因为小分子催化剂的负载化束缚了其与底物的充分接触.

我们还考察了不同溶剂对 Cat. 1 的催化性能的影响, 结果见表 2. 发现, 此催化剂在有机溶剂存在时, 催化反应所得的产率、d. r. 值、e. e. 值均较低, 且数据基本无规律可循. 而水作为溶剂的 Aldol 反应中, 可以得到较好的 d. r. 值及中等的 e. e. 值 (Entry 6). 我们又考察了当水中存在不同表面活性剂的情况下催化剂的性能. 发现在 Tween-20 存在时, 反应产率、e. e. 值有较大提高, d. r. 值无变化. 催化剂在水溶胶束中的特殊表现, 可能来自催化剂本身酰胺结构、羧酸结构、载体及乳化剂形成的独特立体结构, 类似的结构也出现在生物酶的催化机理研究中. 由此, 我们选定 Tween-20 水溶液作为反应溶剂.

Table 2 Screening of Solvents for the organocatalytic asymmetric Aldol reaction^a

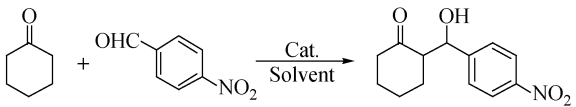


Entry	Solvent	Time (day)	Yield ^b (%)	d. r. ^c (syn/anti)	e. e. ^c (%) (anti)
1	Isopropanol	7	21	53: 47	20
2	Aether petrolei	7	23	57: 43	23
3	Ethylacetate	7	31	58: 42	25
4	DMF	7	13	45: 55	24
5	THF	7	17	59: 41	22
6	H ₂ O	7	43	14: 86	60
7 ^d	SLS-H ₂ O	4	27	16: 84	57
8 ^d	PEG-400-H ₂ O	4	65	15: 85	58
9 ^d	Tween-20-H ₂ O	4	89	14: 86	78
10 ^e	Span-20-H ₂ O	4	86	14: 86	59

^aThe formulae of the catalysts can be found in Scheme 2. Experimental conditions (0.2 mmol scale); The reactions were stirred at ambient temperature in solvent with a 1:10 ratio of *p*-nitrobenzaldehyde to cyclohexanone; ^bIsolated yield; ^cDetermined by HPLC analysis; ^dThe concentration of the aqueous surfactant solution: SLS- H₂O 8 mmol/L, PEG-400-H₂O 10 mmol/L, Tween-20-H₂O 2 mmol/L; ^eSpan-20 was added with a 1:40 ratio of span-20 to *p*-nitrobenzaldehyde

通常,催化剂用量与酮用量会对直接不对称 Aldol 反应的反应速率及选择性有较大影响,依此我们设计相关实验.实验数据见表 3.

Table 3 Screening of reaction conditions for the organocatalytic asymmetric Aldol reaction^a

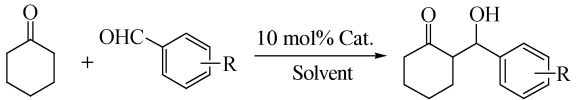


Entry	Cat (mol%)	Cyclohexanone (equiv.)	Time (day)	Yield ^b (%)	d. r. ^c (syn/anti)	e. e. ^c (%) (anti)
1	15	10	4	90	17:83	71
2	5	10	4	75	15:85	59
3	10	5	4	73	15:85	62
4	10	15	4	79	15:85	60
5	10	10	4	89	14:86	78

^aThe formulae of the catalysts can be found in Scheme 2. Experimental conditions (0.2 mmol scale): The reactions were stirred at ambient temperature in Tween-20 water-soluble micelles with a mixture of *p*-nitrobenzaldehyde and cyclohexanone; ^bIsolated yield; ^cDetermined by HPLC analysis

分析表 3 中数据发现,当催化剂用量过大或过小时,反应 d. r. 值变化不甚明显,e. e. 值却出现明显降低.类似的情况也出现在环己酮用量变化的相关实验中.这可能是由于反应速率的影响造成的.由此,我们选定催化剂用量 10 mol%,环己酮用量 10 eq. 为最优反应条件.

Table 4 Investigation of the scope and applicability of the catalyst under the overall optimized reaction conditions^a



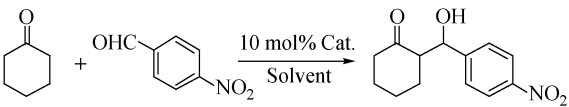
Entry	Aldehyde	Time (day)	Yield ^b (%)	d. r. ^c (syn/anti)	e. e. ^c (%) (anti)
1	<i>p</i> -NO ₂	4	89	14:86	78
2	<i>m</i> -NO ₂	4	77	12:88	60
3	<i>o</i> -NO ₂	4	81	19:81	62
4	2,4-NO ₂	4	78	13:87	72
5	<i>p</i> -OCH ₃	6	43	14:86	57
6	<i>p</i> -CN	6	54	29:71	43
7	<i>p</i> -Cl	8	51	19:81	57
8	<i>p</i> -Br	8	59	20:80	56
9	<i>p</i> -F	8	37	24:76	58

^aThe formulae of the catalysts can be found in Scheme 2. Experimental conditions (0.2 mmol scale): The reactions were stirred at ambient temperature in Tween-20 water-soluble micelles with a 1:10 ratio of aromatic aldehyde to cyclohexanone; ^bIsolated yield; ^cDetermined by HPLC analysis

在最优反应条件下,我们又进行了不同取代醛与环己酮的相关实验,以考察催化剂 Cat. 1 的底物适用性,相关数据见表 4. 其结果显示,催化剂 Cat. 1 均能有效催化不同取代芳香醛参与的不对称 Aldol 反应,并能得到中等的立体选择性.对硝基苯甲醛和 2,4-二硝基苯甲醛参与的反应 d. r. 值、e. e. 值均较优,反应立体选择性随取代基吸电子能力的减弱降低的趋势较为明显.值得注意的是此催化剂在对甲氧基苯甲醛,这种带有给电子取代基的苯甲醛参与的反应中,依然能够得到 14:86 的 d. r. 值和 57% 的 e. e. 值,较其它底物选择性未出现大幅降低.

我们还以对硝基苯甲醛与环己酮的不对称 Aldol 反应为模型反应,考察了此催化剂的重复使用性能.结果见表 5. 由表 5 发现,此催化剂有较好的重复使用性能,催化剂可以至少重复使用 4 次,立体选择性虽较首次出现些许降低,但此后再无明显降低.

Table 5 The reusability of the catalyst **1** in the reaction of *p*-nitrobenzaldehyde with cyclohexanone



Entry	Cycle	R	Yield ^b (%)	d. r. ^c (syn/anti)	e. e. ^c (%) (anti)
1	1	4-NO ₂	89	14: 86	78
2	2	4-NO ₂	85	17: 83	71
3	3	4-NO ₂	83	16: 84	72
4	4	4-NO ₂	78	15: 85	68
5	5	4-NO ₂	75	17: 83	70

^aThe formulae of the catalysts can be found in Scheme 2. Experimental conditions (0.2 mmol scale): The reactions were stirred at ambient temperature in Tween-20 water-soluble micelles with a 1:10 ratio of *p*-nitrobenzaldehyde to cyclohexanone; ^bIsolated yield; ^cDetermined by HPLC analysis

3 结 论

本文合成了 Merrifield 树脂负载型 L-脯氨酰 L-苏氨酸催化剂,将其用于催化环己酮与取代芳香醛的直接不对称 Aldol 反应,系统地探索了溶剂、表面活性剂、催化剂用量、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,此催化剂能有效催化该反应,其在 Tween-20 的水溶液作为溶剂时表现出较高的活性和立体选择性,获得了 89% 的产率,14: 86 的 d. r. 值以及 78% 的 e. e. 值. 反应条件温和,易于回收,催化剂可以重复使用 4 次,具有一定的重复使用性能.

REFERENCES

1 Palomo C,Oiarbide M,Garcia J M. Chem Soc Rev,2004,33:65 ~ 75

2 Yamada Y M A,Yodhikawa N,Sasai H,Shibasakd M. Angew Chem Int Edit,1997,36(17):1871 ~ 1873

3 Yoshikawa N,Yamada Y M A, Das J,Sasai H,Shibasaki M. J Am Chem Soc,1999,121(17):4168 ~ 4178

4 Trost B M,Ito H. J Am Chem Soc,2000,122(48):12003 ~ 12004

5 List B,Lerner R A,Barbas C F. J Am Chem Soc,2000,122(10):2395 ~ 2396

6 Gopalaiah K,Kagan H B. Chem Rev,2011,111(8):4599 ~ 4657

7 Mlynarski J,Paradowska J. Chem Soc Rev,2008,37(8):1502 ~ 1511

8 Hélène P. Tetrahedron,2007,63(38):9267 ~ 9331

9 Liu Guohua(刘国华),Xue Yunning(薛云宁),Chen Xiaomin(陈晓闽),Fan Qinghua(范青华). Acta Polymerica Sinica(高分子学报),2006,(2):371 ~ 376

10 Kristensen T E,Hansen T. Eur J Org Chem,2010,(17):3179 ~ 3204

11 Trindade A F,Gois P M P,Afonso C A M. Chem Rev,2009,109(2):418 ~ 514

12 Gruttadauria M,Giacalone F,Noto R. Chem Soc Rev,2008,37(8):1666 ~ 1688

13 Monge-Marcet A,Cattoen X,Alonso D A,Najera C,Man M W C,Pleixats R. Green Chem,2012,14(6):1601 ~ 1610

14 Yang Lili(杨莉莉),Qin Yanyan(秦燕燕),Cui Yuanchen(崔元臣). Acta Polymerica Sinica(高分子学报),2012,(5):485 ~ 489

15 Wennemers H. Chem Commun,2011,47(44):12036 ~ 12041

16 Ötvös S B,Mándity I M,Fülöp F. J Catal,2012,295:179 ~ 185

17 Wu C,Long X,Li S,Fu X. Tetrahedron: Asymmetry,2012,23(5):315 ~ 328

18 Wu C,Fu X,Li S. Eur J Org Chem,2011,(7):1291 ~ 1299

19 Kaiser E,Colescott R L,Bossinger C D,Cook P I. Anal Biochem,1970,34(2):595 ~ 598

20 Kaiser E,Bossinger C D,Colescott R L,Olsen D B. Anal Chim Acta,1980,118(1):149 ~ 151

21 Chandrasekhar S,Johny K,Reddy C R. Tetrahedron: Asymmetry,2009,20(15):1742 ~ 1745

THE MERRIFIELD RESIN SUPPORTED PROLINE-THREONINE DIPEPTIDE CATALYSTS FOR ASYMMETRIC ALDOL REACTION

Cheng-ke Qu¹, Yu-dong Li¹, Lei Zhang¹, Li-li Yang¹, 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 The Merrifield resin supported proline-threonine dipeptide catalysts were prepared by solid-phase peptide synthesis (SPPS) and the amino acid incorporation was checked by means of the Kaiser or isatin test. The dipeptide catalyst grafted with the Merrifield resin by the hydroxyl group while keeping free the carboxyl group of L-threonine as the nature proline. Then the catalyst was tested in the Aldol reaction between ketones and aromatic aldehydes. In order to find the optimal reaction conditions for this kind of catalysts, the influence of different conditions was explored, such as solvents, surfactants and the amount of the catalyst. It was found that the surfactant can be used to significantly improve the performance of the catalyst (catalytic activity and stereo-selectivity), and this new peptide-based catalyst could efficiently catalyze the Aldol reaction to provide β -hydroxy ketones in good yields with good stereoselectivity. By employing Tween-20 water-soluble micelles as solvent, a medium stereoselectivity was observed at room temperature, up to 14:86 syn. : anti. diastereomeric ratio and up to 78% enantiomeric excess. Besides, the immobilized catalyst can be recovered by simple filtration without the need for catalyst regeneration, and it retained catalytic activity and stereochemical reactivity even after being recycled for 4 times.

Keywords L-proline, L-threonine, Merrifield resin, Aldol reaction, Asymmetric catalysis