文章编号: 1008-1542(2005) 03-0203-05

脯氨酸催化的直接不对称 Mannich 反应

史兰香[1], 张宝华[2], 梁宏伟[3], 谢英花[1], 石文兰[4]

(1. 河北科技大学化学与制药工程学院, 河北石家庄　050018; 2. 石家庄市铜铝制品厂, 河北石家庄 050011; 3. 河北科技大学人事处, 河北石家庄　050018; 4. 河北工业职业技术学院信息工程与自动化系, 河北石家庄　050091)

摘　要: 综述了近年来脯氨酸催化的直接不对称 Mannich 反应的研究进展, 阐述了对反应底物范围的扩大及反应条件对 Mannich 反应的影响, 还讨论了其优缺点, 并对其发展加以展望。

关键词: Mannich 反应; 脯氨酸; 不对称合成; 催化

中图分类号: TQ131. 1+ 3　　文献标识码: A

Prolin-catalyz d dir ct asymm tric Mannich r actions

SHI Lan-xiang[1], ZHANG Bao-hua[2], LIANG Hong-w i[3], XIE Ying-hua[1], SHI W n-lan[4]

(1. Coll g of Ch mical and Pharmac utical Engin ring, H b i Univ rsity of Sci nc and T chnology, Shijiazhuang H b i 050018, China; 2. Shijiazhuang Copp r and Alum imum Products Factory, Shijiazhuang H b i 050011, China; 3. P rsonn l D-vision, H b i Univ rsity of Sci nc and T chnology, Shijiazhuang H b i 050018, China; 4. D partm nt of Information Engin r-ing and Automatization, H b i Institut of Vocation and T chnology, Shijiazhuang H b i 050091, China)

Abstract: Th r c nt progr ss s in prolin-catalyz d dir ct asymm tric Mannich r actions ar r vi w d. Th ff cts of sub-strat s and r action conditions ar discuss d in d tail. Th futur p rsp ctiv s ar d scrib d.

Key words: Mannich r action; prolin ; asymm tric synth sis; catalysis

化学界最终的研究目标和挑战是以简单易得原料通过化学的手段转化成功能化的光学纯物质, 以适应人类物质生活的需要, 因此手性合成的研究近 20 年来已成为化学界的热门领域。Mannich 反应是建立 C-C 键的同时形成 C-N 键的重要反应, 它在合成 β-氨基羰基化合物、α-氨基酸、β-氨基酸、γ-氨基醇等系列含氮化合物中有着广泛的应用, 而不对称 Mannich 反应尤其引起了化学家的关注。本文就近年来有机小分子催化剂——脯氨酸催化的不对称 Mannich 反应研究予以介绍。

早在 20 世纪 70 年代初, 有人就发现氨基酸可立体选择性地催化 Robinson 成环反应并将其应用到天然产物手性模块的合成中, 但并未引起重视, 直到 20 世纪末, 美国 Scripps 研究所的 LIST[1,2] 等发现脯氨酸可在 1 锅中有效地催化未经修饰的醛、胺和酮(醛) 3 组分的不对称 Mannich 反应。该方法避免了传统的不对称 Mannich 反应的将供电体酮(醛) 先转化成其烯醇金属盐或烯醇硅醚(本步骤要求低温、溶剂绝对干燥) 与醛和胺先转化成其亚胺的繁琐步骤与苛刻的反应条件。

1　脯氨酸催化的 1 锅 3 组分直接 Mannich 反应发生的条件

以 2 种不同的未修饰的醛与胺在脯氨酸催化下的 Mannich 反应为例讨论。1 锅中 3 组分间可能发生的

收稿日期: 2004-10-28; 修回日期: 2005-04-12; 责任编辑: 陈玉堂
基金项目: 国家自然科学基金资助项目(20472008)
作者简介: 史兰香(1965-) , 女, 河北唐县人, 副教授, 博士, 主要从事药物化学方面的研究。

反应见图 1。

从上述可能存在的众多反应中, 欲使直接不对称 Mannich 反应顺利进行, 必须满足: 1) 胺与一种醛形成亚胺的速度远远大于与另一种醛形成亚胺的速度, 即 $K_1 \gg K_2$; 2) K(cross-Mannich) > K(self-Mannich) > K(cross-Aldol) > K(self-Aldol); 3) 另一种醛与胺形成烯胺的反应(K_3)必须避免。

CORDOVE 等在最初的实验中发现[3], 将脯胺酸与上述 3 组分直接混合在 1 锅反应, 结果会有大量的分子间 Aldol 产物、自身 Aldol 产物产生。为了提高反应的选择性, 采用先将一种醛与脯氨酸反应 15 min, 然后将预先冷却的溶于溶剂中的另一种醛缓慢加入, 得到了较好的结果, 可使分子间 Aldol 产物控制在 10% 以下。

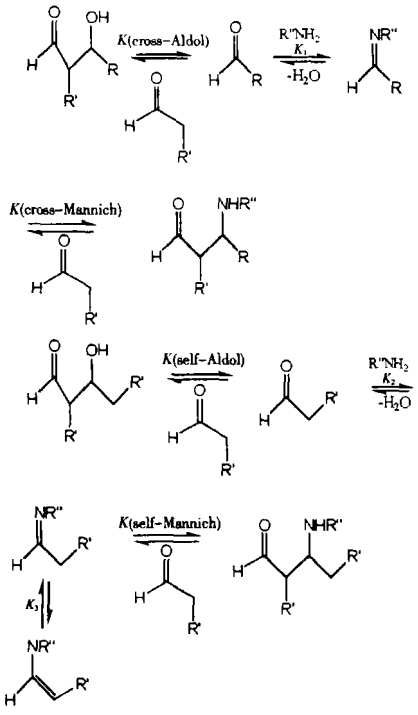


图 1 2 种未修饰的醛与胺 3 组分体系可能发生的反应

Fig. 1 Potential different reaction pathways occurring in a reaction between two different unmodified aldehydes

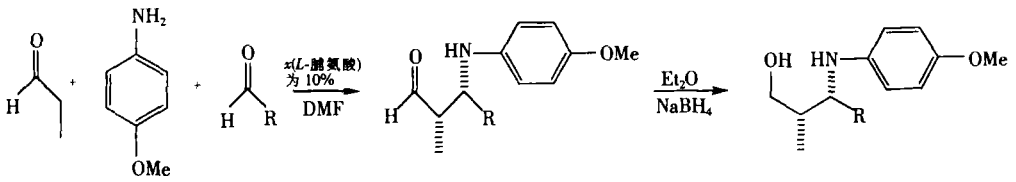
2 反应组分的影响

2.1 Mannich 受电体醛组分的影响

CORDOVE 等以丙醛作为供电体, 以其他醛作为受电体来讨论脯氨酸催化的 Mannich 反应中受电体醛的影响及其适用范围[3], 同时本反应将不稳定的 Mannich 产物还原为 γ-氨基醇以便分离(见表 1)。结果表明: 芳香醛尤其是吡啶甲醛、呋喃甲醛可作为良好的 Mannich 受电体, 但脂肪醛如环己基甲醛、异丁醛等位阻较大的醛仅得 Aldol 产物, 且 Mannich 产物仅占微量, 其原因可能是其位阻较大, 在该条件下得不到稳定的亚胺。

表 1 1 锅 3 组分直接不对称分子间 Mannich 反应

Tab. 1 One-pot, three-component, direct catalytic asymmetric cross-mannich reaction



序 号	R	温度/℃	收率/%	m(syn)∶ m(anti)	值/%
1	p-$NO_2C_6H_4$	4	41	> 19∶ 1	99
2	p-$NO_2C_6H_4$	0	46	> 19∶ 1	> 99
3	C_6H_5	0	66	10∶ 1	88
4	C_6H_5	- 20	80	> 10∶ 1	98
5	p-CNC_6H_4	- 20	88	> 10∶ 1	> 99
6	p-ClC_6H_4	- 20	88	> 10∶ 1	> 99
7	p-BrC_6H_4	- 10	65	> 10∶ 1	99
8	p-$MeOC_6H_4$	- 20	50	> 10∶ 1	55
9	糠基	- 20	80	4∶ 1	84
10	2-吡啶基	- 20	86	> 10∶ 1	> 99
11	3-吡啶基	- 20	80	> 10∶ 1	> 99
12	环己烷	- 20	痕量	-	-
13	异丙基	- 20	痕量	-	-
14	Et	- 20	82	> 10∶ 1	94

值为对映体过量值; syn 表示顺式产物; anti 表示反式产物; 下同

2.2 Mannich 供电体醛、酮的影响[4]

NOTZ 等的研究实验表明脯氨酸催化下, 芳香醛与直链脂肪醛作为 Mannich 供电体均可顺利发生不对称 Mannich 反应, 且以同向(syn) Mannich 产物为主(见图 2)。

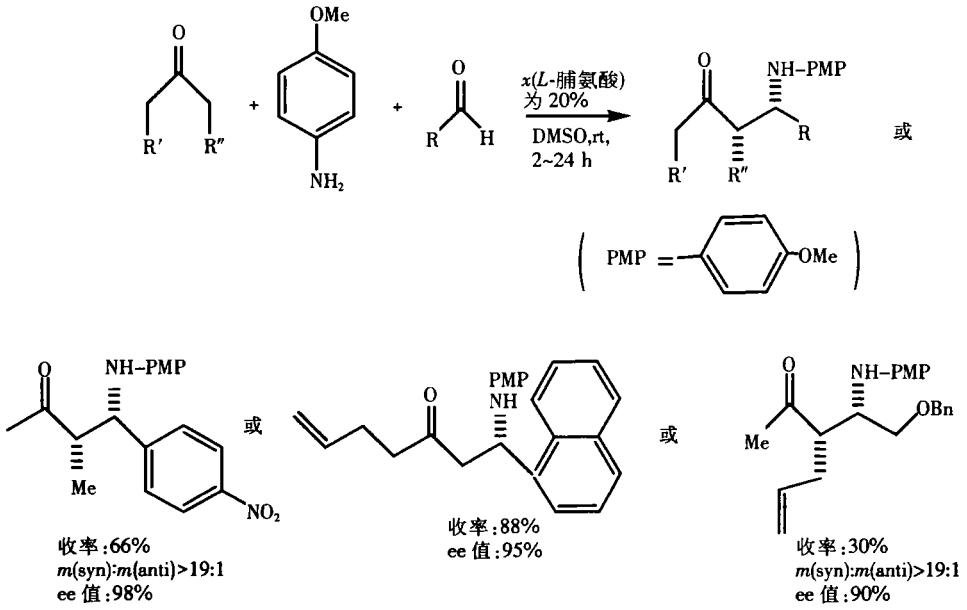
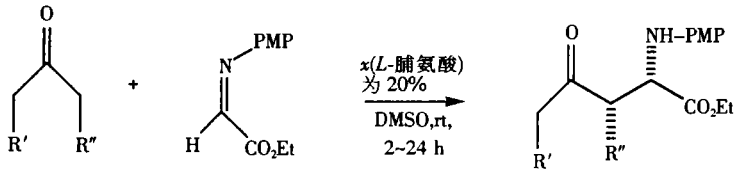


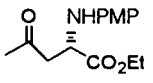
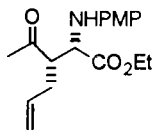
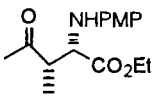
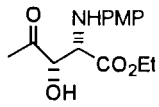
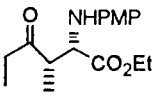
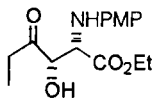
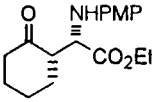
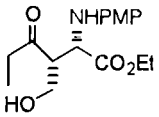
图 2　酮、醛与对甲氧基苯胺的 1 锅 3 组分 Mannich 反应

Fig. 2　One-pot, three-component Mannich-type reaction between selected ketone donors, aldehyde acceptors, and p-anisidine

表 2　各种酮对 Mannich 反应的影响

Tab. 2　Effect of ketones on Mannich reaction



序号	产　物	收率/%	m(syn)∶m(anti)	ee 值/%	序号	产　物	收率/%	m(syn)∶m(anti)	ee 值/%
1		82		95	5		79	>19∶1	>99
2		72	>19∶1	>99	6		62	>19∶1	99
3		47	>19∶1	>99	7		68	≈4∶1	98
4		81	>19∶1	>99	8		59	>19∶1	>99

通过对以甲氧基苯胺(PMP-NH_2)与乙醛酸乙酯形成的亚胺与各种酮的反应为模型考察酮的影响(见表 2),结果表明:各种结构的酮均可产生单一的同向 Mannich 产物且具高的 ee 值。不对称酮的 α 位取代基多

的一侧具有高的反应选择性。

2.3 胺组分的影响

胺组分的作用最终是在产物的形成中提供氮原子。这就要求胺不仅能顺利地发生 Mannich 反应而且易经反应转化成游离氨基以便进一步反应。由于芳香胺中的芳基在 Mannich 反应后可通过硝酸铈铵(CAN)或 $PhI(OAc)_2$ 氧化脱除[1,2,5]，使芳胺必将成为 Mannich 反应的首选，所以对各种芳胺进行了考察[3](见表 3)。结果表明：对甲氧基苯胺是最佳胺组分。

3 溶剂的影响

3.1 有机溶剂的影响[5]

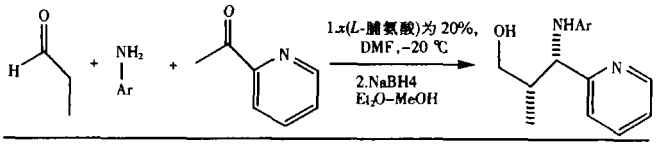
CORDOVE 等以脯氨酸催化的对甲氧基苯胺与乙醛酸乙酯形成的亚胺与异戊醛反应为模型，考察了有机溶剂对 Mannich 反应的影响(表 4)，结果显示：对该 Mannich 反应大多数极性非质子溶剂都适用，其中以四氢呋喃(THF)与二氧六环(dioxane)为最好。

3.2 离子液为溶剂的 Mannich 反应[6]

BARBAS Ⅲ 报道了以离子液($[bmim]BF_4$)为溶剂在室温下进行的 Mannich 反应，得到了高收率和中等的 ee 值及中等的 dr 值(syn ∶ anti)产物(见表 5)。

表 3 芳香胺对 1 锅 3 组分直接不对称 Mannich 反应的影响

Tab. 3 One-pot, three-component, direct catalytic cross-Mannich reactions with aromatic amines

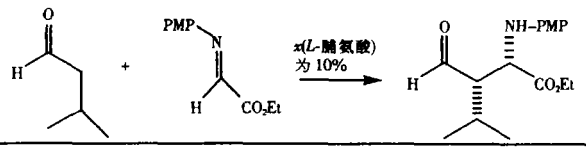


序号	R	收率/ %	m(syn) ∶ m(anti)	ee 值/%
1	p-$MeOC_6H_4$	85	>19 ∶ 1	>99
2	C_6H_5	78	>19 ∶ 1	>99
3	p-BrC_6H_4	82	>10 ∶ 1	>99
4	m-BrC_6H_4	56	>10 ∶ 1	99
5	p-IC_6H_4	65	>10 ∶ 1	>99

ee = 对映体过量值

表 4 溶剂对 Mannich 反应的影响

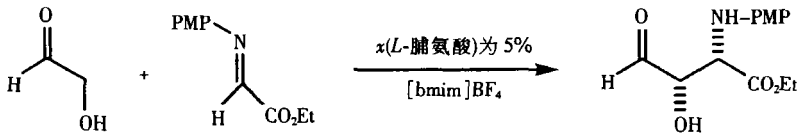
Tab. 4 Solvent screen for the Mannich-type reaction of aldehydes with α-Imino ethyl glyoxylate



序号	溶 剂	收率/%	ee 值/%
1	DMSO	81	87
2	Et_2O	70	80
3	$CHCl_3$	62	74
4	EtOAc	75	88
5	THF	79	88
6	THF(4 ℃)	75	92
7	dioxane	81	93
8	dioxane(4 ℃)	82	96

表 5 离子液中脯氨酸催化的不对称 Mannich 反应

Tab. 5 Proline-catalyzed direct asymmetric mannich reactions in $[bmim]BF_4$ with hydroacetone



序号	溶剂	温度/℃	时间/min	收率/%	m(syn) ∶ m(anti)	ee 值(syn)/%	ee 值(anti)/%
1	$[bmim]BF_4$	22	30	97	68 ∶ 32	3	24
2	$[bmim]BF_4$	0	180	50	67 ∶ 33	0	25
3	$[bmim]BF_4$	−20	180	20	67 ∶ 33	2	39
4	$[bmim]BF_4$	22	30	93	58 ∶ 42	3	37

3.3　含水有机溶剂的影响[7]

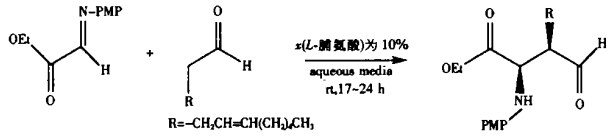
基于化学反应最终向绿色化学转变的思想, BARBAS Ⅲ尝试了以脯氨酸为催化剂, 对甲氧基苯胺与乙醛酸乙酯形成的亚胺与醛在含水溶剂中的 Mannich 反应, 发现在大多数有机溶剂与水形成的溶剂系统中仍能得到较好的结果(见表 6) 。

3.4　直接不对称 **Mannich** 产物的应用

HAYASHI[8] 等报道了醛、醛、胺 1 锅 3 组分的 Mannich 反应, 得到了高收率、高　值的 β-氨基醛, 产物可经还原得到高光学活性的 β-　氨基醇。LIST[1] 以 α-羟基丙酮、4-甲氧基苯胺和醛为原料用 *L*-脯氨酸直接催化不对称 Mannich 反应, 所得产物经化学处理可得到许多重要的手性模块。如: 该 Mannich 产物与三光气反应再用硝酸铈铵处理, 得到中间体恶唑啉酮, 经 Ba y r-Villig r 反应得到 5-乙酰基恶唑啉酮, 该中间体经水解可得到高光学纯的 α-氨基酸, 经 $NaBH_4$ 还原可得到高光学纯的顺式-1, 2-氨基醇。

表 6　脯氨酸催化的水中 Mannich 反应

Tab. 6　Prolin-catalyz d asymm tric Mannich r actions in aqu ous m dia



序号	溶　剂	收率/%	*m*(syn)∶ *m*(anti)	值/%
1	1/9H_2O/THF	88	> 19∶ 1	> 99
2	1/9H_2O/dioxan	89	> 19∶ 1	> 99
3	1/9H_2O/CH_3CN	67	> 19∶ 1	> 99
4	1/9H_2O/EtOH	57	10∶ 1	95
5	1/9H_2O/DMF	40	> 19∶ 1	99

4　展　望

脯氨酸催化的直接不对称 Mannich 反应与传统的 Mannich 反应相比操作简单, 对映体选择性高, 符合原子经济性与绿色化学的要求。脯氨酸廉价易得, 无毒, 催化范围广, 可以预见, 其将在不对称合成中发挥巨大作用。

参考文献:

[1] LIST B njamin. Th dir ct catalytic asymm tric thr -compon nt Mannich r action[J]. J Am Ch m Soc, 2000, 122: 9 336-9 337.

[2] LIST B, PORJALICV P, BILLER W T, t al. Th prolin-catalyz d dir ct asymm tric thr -compon nt Mannich r action: scop , optimization, and application to th highly nantios l ctiv synth sis of 1, 2-amino alcohols[J]. J Am Ch m Soc, 2002, 124: 827-833.

[3] CORDOVE Armando. Th dir ct catalytic asymm tric cross-Mannich r action: a highly nantios l ctiv rout to 3-amino alcohols and α-amino acid d rivativ s[J]. Ch m Eur J, 2004, 10: 1 987-1 997.

[4] NOTZ Wolfgang, TANAKA Fuji , BARBAS Ⅲ Carlos F. Enamin-bas d organiocatalysis with prolin and diamin s: th d v lopm nt of dir ct catalytic asymm tric aldol, mannich, micha l, and Di ls-Ald r r actions[J]. Accounts of Ch mical R s arch, 2004, 37 (8): 580-591.

[5] CORDOVE Armando, NOTZ Wolfgang, BARBAS Ⅲ Carlos F, t al. A highly nantios l ctiv amino acid-catalyz d rout to functionaliz d α-amino acids[J]. J Am Ch m Soc, 2002, 124, 1 844-1 843.

[6] CHOWDARI Naidu S, RAMACHARY D B, BARBAS Carlos F Ⅲ. Organocatalysis in ionic liquids: highly ffici nt *L*-prolin-catalyz d dir ct asymm tric mannich r actions involving k ton and ald hyd nucl ophil s[J]. Synl tt, 2003, (12): 1 906-1 909.

[7] CORDOVE Armando, BARBAS Ⅲ Carlos F. Dir ct organocatalytic asymm tric Mannich-typ r actions in aqu ous m dia: on-pot Mannich-allylation r action[J]. T trahydron L tt rs, 2003, (44): 1 923-1 926.

[8] HAYASHI Yujiro, TSUBOI Wataru, ASHIMINE Itaru, t al. Th dir ct and nantios l ctiv , on-pot, thr -compon nt, cross-Mannich r action of ald hyd s[J]. Ang w Ch m Int Ed, 2003, 42: 3 677-3 680.