

文章编号: 1006-2467(2021)09-1058-06

DOI: 10.16183/j.cnki.jsjtu.2021.038

# 新型 C3-含硅基取代手性脯氨酸型 催化剂的高效构筑

谭富欣, 李子昊, 周 佳, 张书宇

(上海交通大学 化学化工学院; 薄膜与微细技术教育部重点实验室;  
上海市手性药物分子工程重点实验室, 上海 200240)

**摘 要:** 为将 C-H 活化策略应用于手性有机催化剂的开发, 选择以 *L*-脯氨酸为原料、C(sp<sup>3</sup>)-H 硅烷化反应为关键步骤, 设计合成了两种新型的 C3-三甲基硅基取代的手性脯氨酸催化剂, 并将其分别应用于对硝基苯甲醛与丙酮的分子间不对称 aldol 反应和亚胺与  $\beta$ -甲基丁醛的分子间不对称 Mannich 反应, 均可以良好对映选择性实现目标产物的合成. 该策略有效丰富了脯氨酸结构的修饰手段, 为新型含硅小分子催化剂的开发提供了新方法.

**关键词:** C(sp<sup>3</sup>)-H 硅烷化; 脯氨酸; 有机催化

**中图分类号:** O 621.3

**文献标志码:** A

## Efficient Construction of Novel C3-Silyl Substituted Chiral Proline Catalysts

TAN Fuxin, LI Zihao, ZHOU Jia, ZHANG Shuyu

(School of Chemistry and Chemical Engineering; Key Laboratory of Thin Film and Microfabrication Technology of the Ministry of Education; Shanghai Key Laboratory for Molecular Engineering of Chiral Drugs, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China)

**Abstract:** In order to apply the C-H activation strategy to the development of chiral organic catalysts, two novel C3-trimethylsilyl substituted chiral proline catalysts are designed and synthesized using *L*-proline as the starting material and C(sp<sup>3</sup>)-H silylation as the key step, which are applied to the asymmetric aldol reaction of *p*-nitrobenzaldehyde with acetone and the asymmetric Mannich reaction of imine with  $\beta$ -methylbutyraldehyde, respectively. Both target products can be synthesized with a good enantioselectivity. This strategy effectively enriches the means of structural modification of proline and provides a new method for the development of new silicon-containing organic catalysts.

**Key words:** C(sp<sup>3</sup>)-H silylation; proline; organic catalysis

不对称催化作为一种强有力的合成策略, 在合成化学<sup>[1]</sup>、材料科学<sup>[2]</sup>和药物化学<sup>[3]</sup>等领域应用广

泛, 一直以来深受广大化学家的青睐. 其中, 有机小分子催化作为金属催化和酶催化的重要补充手段,

收稿日期: 2021-02-05

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(22071147)

作者简介: 谭富欣(1995-), 男, 河南省南阳市人, 硕士生, 主要从事有机合成方法学的研究.

通信作者: 张书宇, 男, 特别研究员, 博士生导师, 电话(Tel.): 021-54747808; E-mail: zhangsy16@sjtu.edu.cn.



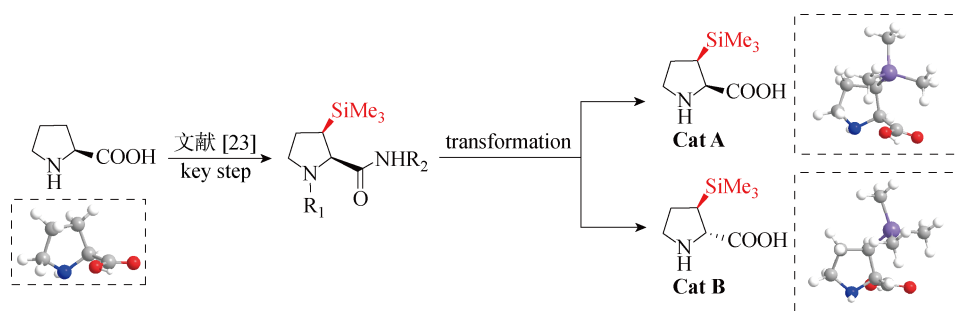


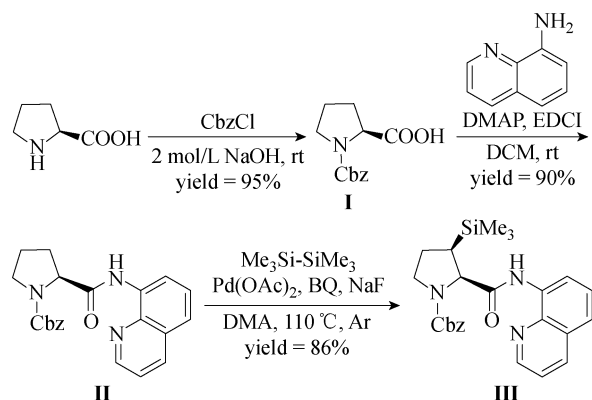
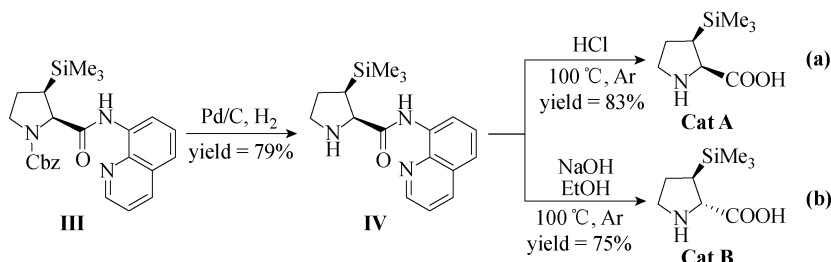
图 2 催化剂结构设计及模拟

Fig. 2 Design and structural simulation of catalysts

选择性控制提供重要的辅助作用,同时也在一定程度上支持了催化剂结构设计的合理性。

首先,以简单的 *L*-脯氨酸为起始原料合成了 C3-SiMe<sub>3</sub> 取代的脯氨酸衍生物中间体 **III**, 具体的合成路线如图 3 所示。其中:CbzCl 为苄氧羰基氯;rt 为室温;DMAP 为 4-二甲氨基吡啶;EDCI 为 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐;DCM 为二氯甲烷;Pd(OAc)<sub>2</sub> 为醋酸钯;BQ 为对苯醌;DMA 为二甲胺;Ar 为氩气;yield 为收率。首先,利用苄氧羰基(Cbz)保护 *L*-脯氨酸中的氨基得到中间产物 **I**, 随后 **I** 与辅助剂 8-氨基喹啉反应得到 (S)-2-(喹啉-8-氨基甲酰)吡咯烷-1-甲酸苄酯 **II**, 然后利用文献 [23] 开发的钯催化酰胺导向的羰基 β 位 C(sp<sup>3</sup>)-H 直接硅烷化反应,与六甲基二硅烷反应即可得到关键中间体 (2R,3R)-2-(喹啉-8-氨基甲酰)-3-(三甲基硅基)吡咯烷-1-甲酸苄酯 **III**。随后,中间体 **III** 在 Pd/C 催化作用下脱除 Cbz 保护基团得到酰胺中间体 **IV**, 在后续的辅助基 8-氨基喹啉脱除过程中发现,在酸性条件下进行脱除可以使得 C2 位手性中心的构型基本保持,后续通过结晶纯化即可顺利获得 **Cat A**, 如图 4(a) 所示。当用碱脱酰胺时, C2 位手性中心会发生不同程度的翻转,而 C3 位构型不变。通过条件筛选发现,在 NaOH 的乙醇溶液中脱除辅助基时可以使 C2 位的手性中心完全翻转,获得 **Cat B**, 如图 4(b) 所示。

为了考察 **Cat A**、**Cat B** 的催化性能,本文尝试将 **Cat A** 应用于对硝基苯甲醛与丙酮的不对称 aldol 反应<sup>[35]</sup>, 36 h 后可以 57% 的收率和 90.05 : 9.5 的对映体比率(er)实现目标产物的合成, 如图 5(a) 所示, 其中:toluene 为甲苯;*x* 为摩尔分数。将 **Cat B** 应用于亚胺与 3-甲基丁醛的不对称 Mannich 反应<sup>[36-37]</sup> 中, 36 h 后可以 60% 的收率和 99.5 : 0.5 的对映体比率实现目标产物的合成, 如图 5(b) 所示。其中:DMSO 为二甲基亚砜;dr 表示非对映选择性。以上结果初步展示了 C3-SiMe<sub>3</sub> 取代的手性脯氨酸催化剂良好的催化性能, 有关该催化剂的进一步应用研究及结构开发正在进行中。

图 3 中间体 **III** 的合成路线Fig. 3 Synthetic route of intermediate **III**图 4 **Cat A** 和 **Cat B** 的合成路线Fig. 4 Synthetic routes of **Cat A** and **Cat B**

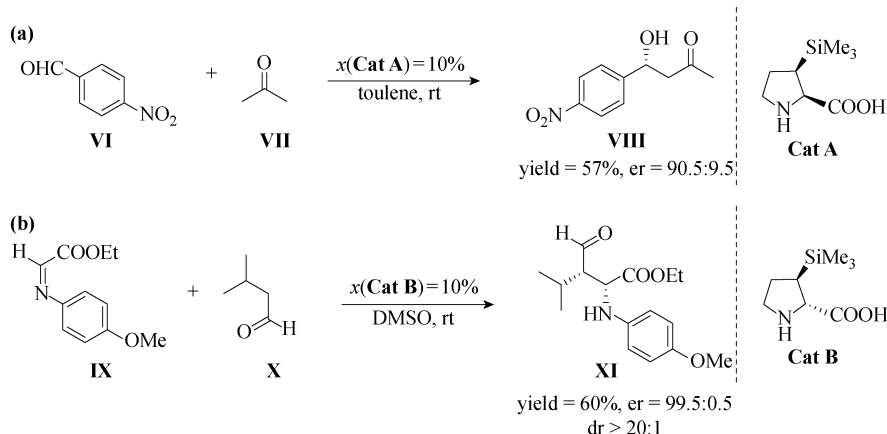


图5 Cat A 和 Cat B 的应用

Fig. 5 Applications of Cat A and Cat B

## 2 实验部分

### 2.1 化合物 I 的制备

在 50 mL 茄型瓶中,将 *L*-脯氨酸 (20 mmol, 2.30 g) 溶于 NaOH 溶液 (12 mL, 2 mol/L) 中, 0 °C 下向体系中缓慢滴加氯甲酸苄酯 (22 mmol, 3.75 g, 3.14 mL). TLC (薄层层析色谱) 确定反应完成后, 向体系中加入 10 mL 乙酸乙酯, 分离出有机相, 水相用乙酸乙酯 (3×5 mL) 萃取, 合并有机相并用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩除去溶剂后, 粗产品利用硅胶柱色谱分离纯化即可得化合物 **I** (4.73 g, 产率 95%).

### 2.2 化合物 II 的制备

在 100 mL 茄型瓶中, 将化合物 **I** (10 mmol, 2.49 g) 溶于干燥的二氯甲烷 (30 mL) 中, 随后向体系中依次加入 8-氨基喹啉 (10 mmol, 1.44 g)、4-二甲氨基吡啶 (3 mmol, 366 mg), 体系冷却至 0 °C 后缓慢加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (15 mmol, 2.88 g), 室温下反应过夜. TLC 确定反应完成后, 向体系中加入饱和碳酸氢钠溶液 (35 mL), 分离出有机相, 水相用乙酸乙酯 (3×20 mL) 萃取, 合并有机相无水硫酸钠干燥后过滤除去固体, 减压浓缩除去溶剂后的粗产品利用硅胶柱色谱分离纯化, 即可得化合物 **II** (3.38 g, 产率 90%).

### 2.3 化合物 III 的制备

在 25 mL 茄型瓶中, 将化合物 **II** (4 mmol, 1.50 g) 溶于 8 mL 干燥的 *N*-甲基吡咯烷酮中, 随后向体系中依次加入 Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.4 mmol, 83.2 mg)、对苯醌 (16 mmol, 1.73 g)、六甲基二硅烷 (40 mmol, 5.84 g, 7.95 mL)、NaF (4.8 mmol, 201.6 mg), Ar 保护下 110 °C 下反应 24 h. TLC 确定反应完成后, 冷却至室温, 加入 5 mL 水, 分离出

有机相, 水相用乙醚 (3×5 mL) 萃取, 合并有机相并用饱和碳酸钠溶液洗涤、无水硫酸钠干燥、减压浓缩除去有机相后, 粗产品经硅胶柱色谱分离纯化即可得到化合物 **III** (1.54 g, 产率 86%).

### 2.4 化合物 IV 的制备

100 mL 茄型瓶中将化合物 **III** (3.3 mmol, 1.48 g) 溶于 30 mL 甲醇中, 向体系中加入 Pd/C (质量分数  $w(\text{Pd})=5\%$ , 150 mg), 室温条件 H<sub>2</sub> 氛围下反应过夜. TLC 确定反应完成后, 硅藻土过滤、减压浓缩除去溶剂, 粗产品经硅胶柱色谱分离即可得化合物 **IV** (816.4 mg, 产率 79%).

### 2.5 Cat A 的制备

15 mL 干燥带磁子的反应管中将化合物 **IV** (0.2 mmol, 62.6 mg) 溶于 2 mL 浓盐酸中, 100 °C、Ar 保护下反应 48 h. TLC 确定反应完成后减压浓缩, 随后向体系中加入水, 并用少量 1 mol/L NaOH 溶液调节体系 PH 至中性, 水相用乙酸乙酯 (3×5 mL) 萃取, 合并有机相依次用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥, 减压浓缩除去溶剂, 粗产品用硅胶柱色谱分离纯化, 产物重结晶后即可得 **Cat A** (31.1 mg, 产率 83%).

**Cat A** (2R, 3R)-3-(trimethylsilyl) pyrrolidine-2-carboxylic acid

白色固体. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  4.3 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 3.7-3.6 (m, 1H), 3.3-3.1 (m, 1H), 2.3-2.1 (m, 1H), 1.9-1.8 (m, 1H), 1.8-1.6 (m, 1H), 0.3-0.1 (m, 2H), 0.1 (s, 7H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  176.3, 66.5, 48.9, 33.4, 28.8, -0.6. HRMS: calculated for C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>Si [M + H<sup>+</sup>]: 188.1107; found: 188.1105.

其中: s 为单重峰; d 为双重峰; m 为多重峰;  $J$

为自旋耦合的量度称为自旋的耦合常数; $\delta$ 为化学位移.

## 2.6 Cat B 的制备

15 mL 干燥带磁子的反应管中将化合物 **IV** (0.2 mmol, 62.6 mg), NaOH (4 mmol, 160 mg) 溶于 2 mL 的无水乙醇中, 100 °C、Ar 保护下反应 24 h. TLC 确定反应完成后减压浓缩, 随后向体系中加入水稀释, 二氯甲烷(3×5 mL)萃取, 分离出有机相, 水相用适量氢离子交换树脂调节 PH 至中性, 随后水相用乙酸乙酯(3×5 mL)萃取, 合并有机相无水硫酸钠干燥, 减压浓缩除去溶剂, 粗产品用硅胶柱色谱分离纯化即可得 **Cat B** (28.1 mg, 产率 75%).

**Cat B**: (2S, 3R)-3-(trimethylsilyl) pyrrolidine-2-carboxylic acid

白色固体.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  3.7 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 3.4-3.3 (m, 1H), 3.3-3.2 (m, 1H), 2.3-2.2 (m, 1H), 1.9-1.7 (m, 1H), 1.5-1.4 (m, 1H), 0.1 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  174.8, 64.8, 46.1, 30.6, 27.9, -3.9. HRMS: calculated for  $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{Si}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 188.1107; found: 188.1108.

## 3 结语

本文以 *L*-脯氨酸为起始原料, 利用 Pd 催化直接  $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$  硅烷化反应为关键步骤, 设计合成了两种新型的 C3-SiMe<sub>3</sub> 取代的脯氨酸催化剂, 并用核磁共振波谱、高分辨质谱对其进行结构表征, 其催化性能也分别通过对硝基苯甲醛和丙酮的分子间 aldol 反应、亚胺与  $\beta$ -甲基丁醛的分子间 Mannich 反应得到了成功验证. 通过这种直接 C-H 键活化的方式在脯氨酸结构中引入硅基取代基丰富了脯氨酸结构的衍生手段, 同时也为开发新型的含硅有机小分子催化剂提供了新的途径.

## 参考文献:

- [1] LIN Q F, LI L J, LUO S Z. Asymmetric electrochemical catalysis[J]. *Chemistry—A European Journal*, 2019, 25(43): 10033-10044.
- [2] AGUILERA D A, TANCHOUX N, FOCHI M, *et al.* Blue chemistry. marine polysaccharide biopolymers in asymmetric catalysis: Challenges and opportunities[J]. *European Journal of Organic Chemistry*, 2020, 2020(25): 3779-3795.
- [3] ROSSI S, PORTA R, BRENNA D, *et al.* Stereoselective catalytic synthesis of active pharmaceutical ingredients in homemade 3D-printed mesoreactors[J]. *Angewandte Chemie*, 2017, 129(15): 4354-4358.
- [4] KAMER P C J, VOGT D, THYBAUT J. Contemporary catalysis: Science, technology, and applications[M]. Cambridge, UK: Royal Society of Chemistry, 2017.
- [5] OLIVEIRA V, CARDOSO M, FOREZI L. Organocatalysis: A brief overview on its evolution and applications[J]. *Catalysts*, 2018, 8(12): 605.
- [6] VOGEL P, LAM Y H, SIMON A, *et al.* Organocatalysis: Fundamentals and comparisons to metal and enzyme catalysis[J]. *Catalysts*, 2016, 6(9): 128.
- [7] SEEBACH D. Organic synthesis—Where now? [J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 1990, 29(11): 1320-1367.
- [8] HAJOS Z G, PARRISH D R. Asymmetric synthesis of bicyclic intermediates of natural product chemistry [J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 1974, 39(12): 1615-1621.
- [9] LIST B, LERNER R A, BARBAS C F. Proline-catalyzed direct asymmetric aldol reactions[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2000, 122(10): 2395-2396.
- [10] LIU J, WANG L. Recent advances in asymmetric reactions catalyzed by proline and its derivatives[J]. *Synthesis*, 2017, 49(5): 960-972.
- [11] CHAUHAN P, MAHAJAN S, ENDERS D. Achieving molecular complexity via stereoselective multiple domino reactions promoted by a secondary amine organocatalyst [J]. *Accounts of Chemical Research*, 2017, 50(11): 2809-2821.
- [12] TAN S P, LI F, PARK S, *et al.* Carbocyclization of heterosubstituted alkynes via the memory of chirality: Access to  $\text{C}\alpha$ -substituted proline derivatives[J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 2019, 84(22): 14436-14450.
- [13] MORTENSEN M, HUSMANN R, VERI E, *et al.* Synthesis and applications of silicon-containing  $\alpha$ -amino acids[J]. *Chemical Society Reviews*, 2009, 38(4): 1002-1010.
- [14] RÉMOND E, MARTIN C, MARTINEZ J, *et al.* Silicon-containing amino acids: Synthetic aspects, conformational studies, and applications to bioactive peptides[J]. *Chemical Reviews*, 2016, 116(19): 11654-11684.
- [15] CARUANA L, KNIEP F, JOHANSEN T K, *et al.* A new organocatalytic concept for asymmetric  $\alpha$ -alkylation of aldehydes [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2014, 136(45): 15929-15932.
- [16] MUKAIYAMA T, ISHIKAWA H, KOSHINO H,

- et al.* One-pot synthesis of (—)-oseltamivir and mechanistic insights into the organocatalyzed Michael reaction[J]. **Chemistry-A European Journal**, 2013, 19(52): 17789-17800.
- [17] HUSMANN R, JÖRRES M, RAABE G, *et al.* Silylated pyrrolidines as catalysts for asymmetric Michael additions of aldehydes to nitroolefins[J]. **Chemistry-A European Journal**, 2010, 16(42): 12549-12552.
- [18] ZHAN B B, FAN J, JIN L, *et al.* Divergent synthesis of silicon-containing peptides via Pd-catalyzed post-assembly  $\gamma$ -C(sp<sup>3</sup>)-H silylation[J]. **ACS Catalysis**, 2019, 9(4): 3298-3303.
- [19] XUE W C, OESTREICH M. Copper-catalyzed decarboxylative radical silylation of redox-active aliphatic carboxylic acid derivatives[J]. **Angewandte Chemie International Edition**, 2017, 56(38): 11649-11652.
- [20] KAN S B, LEWIS R D, CHEN K, *et al.* Directed evolution of cytochrome c for carbon-silicon bond formation: Bringing silicon to life[J]. **Science**, 2016, 354(6315): 1048-1051.
- [21] YU J Q, SHI Z J. Topics in current chemistry 292: C-H activation[M]. Heidelberg, Germany: Springer-Verlag, 2010.
- [22] SAINI G, KAPUR M. Palladium-catalyzed functionalizations of acidic and non-acidic C(sp<sup>3</sup>)-H bonds-recent advances[J]. **Chemical Communications**, 2021, 57(14): 1693-1714.
- [23] PAN J L, LI Q Z, ZHANG T Y, *et al.* Palladium-catalyzed direct intermolecular silylation of remote unactivated C(sp<sup>3</sup>)-H bonds[J]. **Chemical Communications**, 2016, 52(89): 13151-13154.
- [24] BAI H Y, MA Z G, YI M, *et al.* Palladium-catalyzed direct intermolecular amination of unactivated methylene C(sp<sup>3</sup>)-H bonds with azodiformates via bidentate-chelation assistance[J]. **ACS Catalysis**, 2017, 7(3): 2042-2046.
- [25] PAN J L, CHEN C, MA Z G, *et al.* Stereoselective synthesis of Z-vinylsilanes via palladium-catalyzed direct intermolecular silylation of C(sp<sup>2</sup>)-H bonds[J]. **Organic Letters**, 2017, 19(19): 5216-5219.
- [26] 练鹏飞, 王训辉, 张书宇. 基于惰性 C(sp<sup>3</sup>)-H 胺化反应设计合成新型伯胺-硫脲有机催化剂[J]. **上海交通大学学报**, 2020, 54(12): 1335-1339.
- LIAN Pengfei, WANG Xunhui, ZHANG Shuyu. Design and synthesis of a novel primary amine-thiourea organocatalyst based on unactivated C(sp<sup>3</sup>)-H amination reaction[J]. **Journal of Shanghai Jiao Tong University**, 2020, 54(12): 1335-1339.
- [27] VIGNOLA N, LIST B. Catalytic asymmetric intramolecular  $\alpha$ -alkylation of aldehydes[J]. **Journal of the American Chemical Society**, 2004, 126(2): 450-451.
- [28] KLEIN C, HÜTTEL W. A simple procedure for selective hydroxylation of L-proline and L-pipecolic acid with recombinantly expressed proline hydroxylases[J]. **Advanced Synthesis & Catalysis**, 2011, 353(8): 1375-1383.
- [29] HAYASHI Y, YAMAGUCHI J, HIBINO K, *et al.* A highly active 4-siloxypyrrolidine catalyst for asymmetric synthesis[J]. **Advanced Synthesis & Catalysis**, 2004, 346(12): 1435-1439.
- [30] KUNZ R K, MACMILLAN D W C. Enantioselective organocatalytic cyclopropanations. The identification of a new class of iminium catalyst based upon directed electrostatic activation[J]. **Journal of the American Chemical Society**, 2005, 127(10): 3240-3241.
- [31] VIVET B, CAVELIER F, MARTINEZ J. Synthesis of silaproline, a new proline surrogate[J]. **European Journal of Organic Chemistry**, 2000, 2000(5): 807-811.
- [32] HALLAND N, HAZELL R G, JØRGENSEN K A. Organocatalytic asymmetric conjugate addition of nitroalkanes to  $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated enones using novel imidazole catalysts[J]. **The Journal of Organic Chemistry**, 2002, 67(24): 8331-8338.
- [33] LIU P, CHEN D Y, ZHANG S Y, *et al.* Organocatalytic diastereoselective multicomponent domino Knoevenagel/Diels-Alder reaction: Synthesis of densely functionalized spiro[5.5]undecane[J]. **Current Organic Synthesis**, 2015, 12(1): 88-94.
- [34] CHOWDHURY R, DUBEY A K, GHOSH S K. Ag(I)-Fesulphos-catalyzed enantioselective synthesis of 3-silylproline derivatives[J]. **The Journal of Organic Chemistry**, 2019, 84(5): 2404-2414.
- [35] KANO T, TAKAI J, TOKUDA O, *et al.* Design of an axially chiral amino acid with a binaphthyl backbone as an organocatalyst for a direct asymmetric aldol reaction[J]. **Angewandte Chemie International Edition**, 2005, 44(20): 3055-3057.
- [36] NOTZ W, TANAKA F, WATANABE S I, *et al.* The direct organocatalytic asymmetric mannich reaction: Unmodified aldehydes as nucleophiles[J]. **The Journal of Organic Chemistry**, 2003, 68(25): 9624-9634.
- [37] CHOWDARI N S, RAMACHARY D B, BARBAS C F. Organocatalysis in ionic liquids: Highly efficient L-proline-catalyzed direct asymmetric mannich reactions involving ketone and aldehyde nucleophiles[J]. **Synlett**, 2003(12): 1906-1909.

(本文编辑:石易文)