

• 研究简报 •

(S)-2-(吡咯烷基-2)-1-苯并咪唑的合成
及其对Aldol反应的催化作用^{*}

陈刚^{1,3}, 汪冶², 杨小生², 郝小江^{2,3}

(1. 西安石油大学 化学化工学院, 陕西 西安 710065)

2. 贵州省与中国科学院天然产物化学重点实验室, 贵州 贵阳 550002

3. 中国科学院 昆明植物研究所 植物化学与西部植物资源持续利用国家重点实验室, 云南 昆明 650204)

摘要: L-脯氨酸与邻苯二胺反应合成了(S)-2-(吡咯烷基-2)-1-苯并咪唑(1), 其结构经¹H NMR和MS表征。1与X(酸或联萘酚)复配制得复合催化体系(1-X)。以丙酮和N-甲基靛红的Aldol反应为模板考察了1-X的催化活性。研究结果显示, 除1-OTf的催化活性较低以外, 其余1-X均具有较高的催化活性, 最高产率高于99%。Aldol反应产物具有一定的手性过量, 结合过渡态结构分析了手性过量的原因。

关键词: (S)-2-(吡咯烷基-2)-1-苯并咪唑; N-甲基靛红; Aldol反应; 催化活性

中图分类号: O626.22

文献标识码: A

文章编号: 1005-1511(2010)06-0738-03

Synthesis of (S)-2-(pyrrolidin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazole and Its Catalysis in the Aldol Reaction

CHEN Gang^{1,3}, WANG Yile², YANG Xiaosheng², HAO Xiaojiang^{2,3}

(1. College of Chemistry and Chemical Engineering, Xi'an Shiyou University, Xi'an 710116, China)

2. Key Laboratory of Chemistry for Natural Products of Guizhou Province and Chinese Academy of Sciences,

Guangzhou 550002, China; 3. State Key Laboratory of Phytochemistry and Plant Resources in West China

Kunming Institute of Botany, Chinese Academy of Sciences, Kunming 650204, China)

Abstract (S)-2-(pyrrolidin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazole(1) was synthesized by the condensation of L-proline and o-phenylenediamine. The structure was characterized by ¹H NMR and MS. 1 composed with X (acids or bir1, 1'-naphthol) to form composite catalyst system(1-X). The catalytic activities of 1-X were investigated in the Aldol reaction of acetone with N-methyl isatin. The results showed that 1-X exhibited more catalytic activities except 1-OTf and the highest yield was more than 99%. The products of the Aldol reaction were enantiomeric excess and the reason was analyzed based on the possible transition state.

Keywords (S)-2-(pyrrolidin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazole; N-methyl isatin; Aldol reaction; catalytic activity

丙酮与靛红的Aldol加成产物3羟基-3-(2'-氧-丙基)-吲哚-2酮(2)作为依赖于水杨酸途径的信号传导分子, 可显著激活烟草对TMV产生系

统获得抗性^[1]。List等^[2]以丙酮和对硝基苯甲醛的反应为模型报道了第一例脯氨酸催化的不对称直接羟醛反应, 认为理想的催化剂应该是具有吡

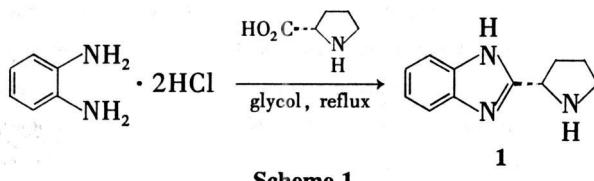
* 收稿日期: 2010-06-01

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(50874092); 西安石油大学博士科研启动项目(Z08008)

作者简介: 陈刚(1977-), 男, 汉族, 山东淄博人, 讲师, 主要从事有机合成及天然产物开发的研究。Tel 029-88382693, E-mail gangchen@xsys.edu.cn

咯烷环仲氨结构的氨基酸。目前研究者们对L-脯氨酸及其衍生物在不对称合成中的应用研究非常关注^[3~5], 它们在Aldol反应、Mannich反应和Michaelis反应中也被广泛应用。

本文通过L-脯氨酸与邻苯二胺的缩合反应合成了(S)-2-(吡咯烷基-2)-1-苯并咪唑(1, Scheme 1), 其结构经¹H NMR和MS表征。**1**与X(酸或联萘酚)复配形成复合催化体系(**1-X**), 以丙酮和N-甲基靛红的Aldol缩合反应为模板考察了**1-X**的催化活性。



1 实验部分

1.1 仪器与试剂

VARIAN NOVA 500 MHz型核磁共振仪(CDCl₃-CD₃OD为溶剂, TMS为内标); HEWLETT PAKARD 2110型质谱仪; HP-1100型高效液相色谱仪(AD手性柱, 柱温20℃, 洗脱液正己烷-异丙醇, 紫外分光光度计检测波长255 nm)。

L-脯氨酸, 邻苯二胺, 乙二醇, 三氟甲磺酸(OTf), 三氟乙酸(TFA), 对甲苯磺酸, (S)-扁桃酸, (+)-L酒石酸, (S)-(-)-1,1-联萘酚和(R)-(+)-1,1-联萘酚均为分析纯; 色谱用硅胶, 青岛海洋化工厂。

1.2 1的合成^[6,7]

在反应瓶中加入邻苯二胺250 mg(2.3 mmol)的盐酸(2 mol·L⁻¹, 10 mL)溶液, 蒸干后加入乙二醇10 mL和L-脯氨酸230 mg(2.0 mmol), 搅拌下回流反应12 h, 倒入水(100 mL)中, 用浓氨水调至pH 8~9, 有大量灰白色沉淀析出, 过滤, 滤饼经硅胶柱层析[洗脱剂: V(石油醚):V(乙酸乙酯)=1:1]纯化得灰白色粉末**1** 254 mg产率68%, [α]_D²⁰-125°(c 1.00, 甲醇); ¹H NMR δ 7.60(m, 2H), 7.27(m, 2H), 5.04(t, J=8.0 Hz, 2H), 3.30~3.58(m, 2H), 2.61(m, 1H), 2.40(m, 1H), 2.24(m, 2H); EIMS m/z 187(M⁺)。

1.3 1-X的制备

在反应瓶中加入**1** 187 mg(1 mmol), 按X和

1的摩尔比[r=n(X):n(**1**)]为1:1(或2:1)加入X, 甲醇20 mL, 搅拌使其溶解后于室温反应2 h, 减压蒸去溶剂制得复合催化体系**1-X**。

1.4 **1-X**催化Aldol缩合反应

在反应瓶中加入N-甲基靛红0.3 mmol丙酮5 mL和**1-X**[w(**1-X**)=m(**1-X**)/m(反应物)×100% = 20%], 搅拌下于-20℃反应。减压蒸去丙酮, 用减压柱层析[洗脱剂: V(石油醚):V(乙酸乙酯)=6:1]分离得白色粉末**2**。

2 结果与讨论

反应条件同1.4, 以**1-X**催化丙酮与N-甲基靛红的Aldol缩合反应, **1-X**与**2**产率的对应关系见表1。由表1可见, **1**能高效催化该Aldol反应, 即使在低温(-20℃)下反应4 h, 产率也高达92%。其可能的过渡态M₁如Chart 1所示。

表1 **1-X**催化Aldol反应^{*}

Table 1 The catalysis of **1-X** in the Aldol reaction

1-X	X	t/h	2 产率/%	ee/%	构型
1	-	4	92	2	S
I	OTf	72	78	46	S
II	TFA	4	>99	27	S
III	对甲苯磺酸	48	98	0	S
IV	(S)-扁桃酸	4	93	37	S
V	L-(+)-酒石酸	24	>99	28	S
IV'	L-(+)-酒石酸	12	>99	4	R
VI	(S)-(-)-1,1-联萘酚	4	>99	13	R
VI'	(R)-(+)-1,1-联萘酚	4	93	6	R
VII	(R)-(+)-1,1-联萘酚	4	>99	3	R

* N-甲基靛红0.3 mmol丙酮5 mL, w(**1-X**)=20%, 于-20℃反应t h. **1-X**: r=n(X):n(**1**)=2:1, 其余r=1:1; ee由HPLC测定

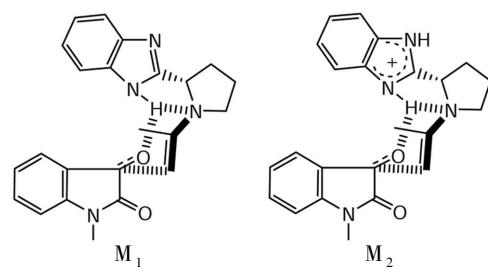


Chart 1

1H 作催化剂的产率较低, 原因可能是 **OTf** 除了作为强酸能与 **1** 形成盐之外, 其氟原子还能够与 **1** 形成氢键, 影响了 **1** 与丙酮的结合, 导致催化活性降低。其余 **1-X** 催化的产率都比较高, 与 **OTf** 不同, 其余酸或联萘酚只起到与 **1** 形成盐的作用促进过渡态 **M₂** (Chart 1) 的形成, 因而表现出较高的催化活性。

1 单独催化的产物几乎没有手性过量。强酸 (TFA, **OTf**) 与 **1** 的摩尔比 [$r = n(X) : n(1)$] 为 1:1 时形成的盐 (**1H** 和 **1HI**) 能够提高产物的 *ee* 值, 这可能是因为 **1** 的苯并咪唑上只有一个氮原子上有可以形成氢键的氢原子, 而这个氢原子在协助稳定过渡态 **M₁** 方面发挥了重要作用^[2], 因而需要苯并咪唑旋转到特定位置才能够使该氢原子发生作用。**1H** 和 **1HI** 中咪唑上的两个氮原子上都有可以与分子内吡咯烷上氮原子和 *N*-甲基靛红中氧原子形成氢键的氢原子, 其空间位置可变范围较大, 有利于形成稳定的过渡态 **M₂**, 所以产物具有较高的 *ee* 值。但 *X* 若为空间位阻过大的强酸 (如 **1-III**), 则不利于产物 *ee* 值的提高。

1-IV ~ **1-VII** 也有很好的催化作用, 其中 **1-IV** 和 **1-V** 催化的产物 *ee* 值较高, **1-VI** 和 **1-VII** 催化的产物 *ee* 值较低。

总体而言, *X* 为酸时, 催化的产物 *ee* 值较高; *X* 为联萘酚时, 产物 *ee* 值较低; *X* 的酸性强或为 (*S*) 和 *L* 构型有助于产物 *ee* 值的提高。

r 对产物的 *ee* 值也有显著影响, **1-X** ($r = 1:1$) 催化的产物 *ee* 值高于 **1-X'** ($r = 2:1$)。最特殊的是 **1** 与 *L*-(+) -酒石酸复合, **1-V** 催化的产物为 (*S*) 构型, **1-V'** 则对应 (*R*) 构型。这可能是两个分子协同作用的结果^[11], 其反应的机制有待于进一步研究。

另外, **1-V** 和 **1-VI'**, **1-VI** 和 **1-VII'** 催化的产物均为 (*R*) 构型, 并且 *ee* 值变化不大, 并未体现出 *X* 的手性助催化作用, 这可能与联萘酚酸性较弱不能与 **1** 形成稳定的复合物有关。

3 结论

合成了 **1**, **1** 与多种酸或联萘酚形成复合物 **1-X**; **1-X** 催化丙酮与 *N*-甲基靛红的 Aldol 反应。研究结果发现, **1-X** 在低温下能够有效地催化该 Aldol 反应, 最高产率大于 99%, *ee* 值不高, 并通

过过渡态的结构对可能的原因进行了分析。

参考文献

- [1] Y M Li, Z K Zhang, Y T Jia, et al. 3-acetyl-β-hydroxyoxindole: A new inducer of systemic acquired resistance in plants [J]. Plant Biotechnology Journal, 2008, **6**: 301–308.
- [2] B List, R A Lemer, C F Barbas III. Proline-catalyzed direct asymmetric Aldol reactions [J]. Journal of the American Chemical Society, 2000, **122**: 2395–2396.
- [3] K Sakthivel, W Notz, T Buj, et al. Amine acid catalyzed direct asymmetric Aldol reactions: A bioorganic approach to catalytic asymmetric carbon–carbon bond-forming reactions [J]. Journal of the American Chemical Society, 2001, **123**: 5260–5267.
- [4] L Hoang, S Bahmanyar, K N Houk, et al. Kinetic and stereochemical evidence for the involvement of only one proline molecule in the transition states of proline-catalyzed intramolecular Aldol reactions [J]. Journal of the American Chemical Society, 2003, **125**: 16–17.
- [5] B Alcaide, P Ahendroş, A Lună, et al. Proline catalyzed diastereoselective direct Aldol reaction between 4-oxoazetidine-2-carbaldehydes and ketones [J]. The Journal of Organic Chemistry, 2006, **71**: 4818–4822.
- [6] G Chen, Y Tang, M Meng, et al. Microwave-assisted synthesis of chiral benzimidazoles [J]. Journal of the Chemical Society of Pakistan, 2009, **31**(5): 791–793.
- [7] 崔文辉, 张有明, 魏太保. 2-芳基甲基苯并咪唑类化合物的合成 [J]. 合成化学, 2006, **14**(4): 364–367.
- [8] M Amq, R J Zaragoza, L R Domingo. Density functional theory study of the 5-pyrrolidin-2-yltetrazole-catalyzed Aldol reaction [J]. Tetrahedron: Asymmetry, 2005, **16**: 2764–2770.
- [9] A Hartikka, P I Arvidsson. Rational design of asymmetric organocatalysts: increased reactivity and solvent scope with a tetrazolic acid [J]. Tetrahedron: Asymmetry, 2004, **15**: 1831–1834.
- [10] G F Zhong, J H Fang, C F Barbas III. Amine alcohol catalyzed direct asymmetric Aldol reactions: Enantioselective synthesis of anti-α-fluor-β-hydroxy ketones [J]. Tetrahedron Letters, 2004, **45**: 5681–5684.
- [11] Y Zhou, Z X Shan. (*R*)- or (*S*)-Bis-2-naphthol assisted L-proline catalyzed direct Aldol reaction [J]. Tetrahedron: Asymmetry, 2006, **17**: 1671–1677.