

•化学实验•

doi: 10.3866/PKU.DXHX201808002

www.dxhx.pku.edu.cn

手性有机小分子催化剂 **6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑**的合成——介绍一个大学有机化学综合实验

谢芳, 张振锋, 章焱, 张万斌*

上海交通大学化学化工学院, 上海市手性药物与分子工程重点实验室, 上海 200240

摘要: 介绍一个由科研成果转化形成的综合有机化学实验——一类手性双环咪唑类亲核有机小分子催化剂的合成及结构表征。该合成实验以咪唑和丙烯醛为原料, 在催化量的乙酸存在下, 合成手性双环咪唑醇外消旋体。然后利用固定化酶 Nov435 对该外消旋体进行乙酰化动力学拆分获得光学纯双环咪唑醇酯及醇类化合物。最后通过测定熔点、旋光度、红外(IR)光谱、核磁共振(^1H NMR、 ^{13}C NMR)和高分辨质谱仪(HRMS)对产物结构进行表征, 并利用高效液相色谱(HPLC)对光学纯双环咪唑醇酯及醇类化合物的光学纯度进行了测定。本实验涵盖了合成、结构表征和光学纯度测定等实验技能训练及动力学拆分及不对称催化酶促反应等专业知识的学习, 不仅有益于提高学生的综合实验能力, 也可以开拓学生的视野。

关键词: 双环咪唑; 动力学拆分; 有机小分子催化剂

中图分类号: G64; O6

Synthesis of Chiral Organocatalysts Possessing a Skeleton of **6,7-Dihydro-5H-pyrrolo[1,2-a]imidazole**: A Comprehensive College Chemistry Experiment

XIE Fang, ZHANG Zhenfeng, ZHANG Ye, ZHANG Wanbin *

Shanghai Key Laboratory for Molecular Engineering of Chiral Drugs, School of Chemistry and Chemical Engineering, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, P. R. China.

Abstract: A new and comprehensive chemistry experiment was introduced, which was developed based on our research work. Chiral bicyclic imidazole nucleophilic catalysts were synthesized from the readily available starting materials, imidazole and acrolein, and were separated easily by kinetic resolution using Nov435. The structures were identified by IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, HRMS, melting point measurements and optical rotations. This experiment covers training in experimental skills such as synthesis, structural characterization and optical purity measurements. This is not only beneficial to improve the comprehensive experimental ability of the students but also broadens their vision.

Key Words: Bicyclic imidazole; Kinetic resolution; Organocatalyst

有机化学是一门不折不扣的实验学科, 其实验教学, 特别是基础有机化学实验教学有着悠久的历史和丰富的积累。随着近年来中国经济实力的快速提升和包括化学在内的各科学领域的崛起, 以及对本科生科研能力越来越高的需求, 对于实验教学也提出了越来越高的要求, 其中综合有机化学实验课程的设计与创新就成了目前有机化学实验教学中极具关注性的课题。上海交通大学化学化工

收稿: 2018-08-02; 录用: 2018-10-16; 网络发表: 2018-10-19

*通讯作者, Email: wanbin@sjtu.edu.cn

学院有机化学教研组是一个由一线科研人员组成的教学团队,为了提高学生的综合实验能力,特别是提高学生的科研兴趣和创新能力,近年来尝试将最新的具有自主知识产权的科研成果融入到本科实验的教学中。

手性叔胺类亲核催化剂的发展历史悠久,同时具有多样性、稳定性和高效性等优点,从而使它成为手性有机小分子催化剂家族中的重要分支之一。因此设计合成高对映选择性和高催化活性的手性叔胺类催化剂成为研究的热点。近年来我们团队研发了一类新型手性双环咪唑类亲核催化剂^[1](图1,右),该类手性叔胺亲核催化剂在不对称 Steglich 重排反应^[1]、二级醇的酯化动力学拆分^[2,3]和不对称磷酸化反应^[4]中都获得了不错的催化效果,研究结果发表在《美国化学会志》(*Journal of the American Chemical Society*)等重要的化学学术期刊上,而且该手性双环咪唑催化剂骨架被美国 Merck 公司应用于一类重要的三期临床抗丙肝病毒核苷类新药(Protide, MK-3682)的高效合成中,相关工作发表在 *Science* 期刊上^[5]。该类手性双环咪唑类亲核催化剂(如:(*R*)-7-乙酰氧基-6,7-二氢-5*H*-吡咯并[1,2-*a*]咪唑和(*R*)-7-羟基-6,7-二氢-5*H*-吡咯并[1,2-*a*]咪唑(图1,中和左))合成步骤短,所用原料、试剂便宜易得,实验操作简便,可重复性好,而且涉及手性化合物的合成、分离纯化、动力学拆分、结构表征及对映选择性的测定等多个重要环节,非常适合于本科生的综合有机合成实验教学,为有机化学实验教学提供了一个可选择课程。通过本实验,不仅可以提高学生的综合实验操作技能,还能让学生接触到前沿的科学研究,激发学生对科学研究的兴趣和潜能。

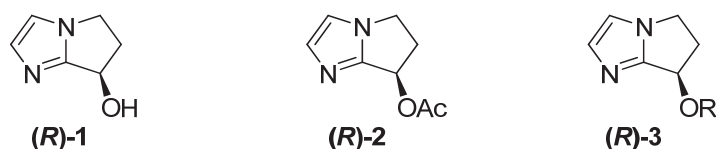


图1 基于6,7-二氢-5*H*-吡咯并[1,2-*a*]咪唑骨架的手性双环咪唑亲核有机小分子催化剂的结构式

1 实验目的

(1) 掌握文献的查阅方式。通过查阅文献,了解获取光学纯手性化合物的常用方法,了解手性叔胺类路易斯碱催化剂的发展历史以及双环咪唑类化合物的合成方法。

(2) 熟悉迈克尔加成反应、亲核加成反应、酰基化反应和酯的水解反应原理,掌握手性双环咪唑醇外消旋体的制备方法。

(3) 熟悉动力学拆分获取光学纯化合物的基本原理,掌握手性双环咪唑醇外消旋体的动力学拆分方法。

(4) 掌握薄层色谱监测反应与柱色谱分离的实验操作。

(5) 掌握红外光谱仪、核磁共振仪、旋光仪、高效液相色谱仪和高分辨质谱仪等仪器的原理、基本操作和相应的谱图分析。

2 实验方案

首先利用咪唑对丙烯醛进行迈克尔加成,再进行分子内亲核加成得到双环咪唑醇的外消旋体 **1**。然后利用固定化酶对其进行乙酰化动力学拆分得到光学纯的7-乙酰氧基取代的手性双环咪唑催化剂 (*R*)-**2**。进一步水解可得到光学纯的手性双环咪唑醇 (*R*)-**1**(图2)。手性双环咪唑醇的7-羟基可进一步修饰得到更多不同取代的手性双环咪唑催化剂。

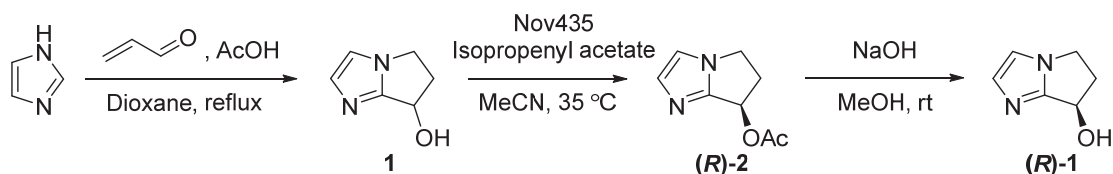


图2 6,7-二氢-5*H*-吡咯并[1,2-*a*]咪唑的合成方案

3 仪器和试剂

仪器：磁力搅拌器，圆底烧瓶，色谱柱，薄层板，旋转蒸发仪，紫外灯(254 nm)，阿贝折光仪，旋光仪(Rudolph Research Analytical Autopol VI automatic polarimeter)，红外光谱仪(PerkinElmer Spectrum 100 FT-IR Spectrometer)，核磁共振仪(Varian MERCURY plus-400 spectrometer, TMS 内标)，高分辨质谱仪(ACQUITY™ UPLC & Q-TOF MS Premier)，高效液相色谱仪(Shimadzu LC-2010CHT，手性柱：Daicel CHIRALCEL OD-H)。试剂：咪唑(化学纯)，丙烯醛(化学纯)，二氧六环(分析纯)，乙酸(化学纯)，固定化酶 Nov435，乙酸异丙烯酯(化学纯)，氢氧化钠(化学纯)，二氯甲烷(分析纯)，乙酸乙酯(分析纯)，石油醚(分析纯)。

4 实验步骤

4.1 第一步实验^[1]

化合物 **1** 的合成：在 50 mL 两口瓶中加入咪唑(1.63 g, 23.9 mmol)，注入溶剂二氧六环(25 mL)和添加剂乙酸(0.1 mL, 1.7 mmol)，搅拌溶解后在室温下一次性注入丙烯醛(2.45 mL, 36.6 mmol, 1.5 eq)，然后加热回流 6 h。反应结束后蒸除溶剂得到淡黄色固体，然后经硅胶层析柱($V_{\text{乙酸乙酯}}/V_{\text{甲醇}} = 3/1$, $R_f = 0.40$)分离得到白色固体 **1**。上述淡黄色固体也可以用丙酮重结晶，同样能得到白色固体 **1**。对其进行熔点、核磁共振、高分辨质谱和高效液相测试。

4.2 第二步实验^[6]

动力学拆分：在干燥的 10 mL 两口瓶中将 **1** (5 mmol, 620.7 mg)和乙酸异丙烯酯(5 mmol, 500.6 mg)溶于 5 mL 乙腈，投入固定化酶 Nov435 (620.7 mg)，在 35 °C 条件下搅拌 3 h。然后将反应混合物在硅藻土上过滤，少量乙腈冲洗。滤液用旋转蒸发仪蒸除溶剂后用柱层析($V_{\text{乙酸乙酯}}/V_{\text{甲醇}} = 30/1$, $R_f = 0.38$)分离纯化得到无色液体化合物(**R**)-**2**。该无色液体在低温下放置后可以慢慢变成固体。对其进行旋光度、核磁共振、红外光谱、高分辨质谱和高效液相的测试。

4.3 第三步实验

化合物(**R**)-**2** 的水解反应：将化合物(**R**)-**2** (166.2 mg, 1 mmol)溶解在 3 mL 甲醇中，加入固体 NaOH (40.0 mg, 1 mmol)，室温下搅拌 2 h。反应液用旋转蒸发仪蒸除挥发性溶剂后经硅胶层析柱($V_{\text{乙酸乙酯}}/V_{\text{甲醇}} = 3/1$, $R_f = 0.40$)分离得到白色固体(**R**)-**1**。对其进行熔点、旋光度和高效液相测试。

5 结果与讨论

图 3 是实验中合成的 3 个咪唑类化合物，其旋光度、核磁共振、红外光谱、高分辨质谱和高效液相的测试结果分别如下文所述。

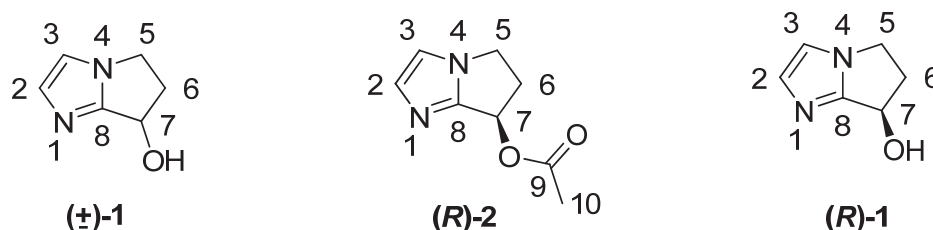


图 3 6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑的结构式

7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑(**1**) (图 3, 左)的熔点、核磁共振、高分辨质谱和高效液相的数据如下：白色固体(2.66 g, 产率为 56%)。熔点：137–139 °C。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.07 (d, $J = 1.2$ Hz, 1 H, Imi-C³H), 6.85 (d, $J = 1.2$ Hz, 1 H, Imi-C²H), 5.23 (dd, $J = 3.2$ Hz, 7.2 Hz, 1 H, OC⁷H), 4.24–4.16 (m, 1 H, NC⁵H₂), 3.98–3.88 (m, 1 H, NC⁵H₂), 3.00–2.88 (m, 1 H, C⁶H₂), 2.64–2.54 (m, 1 H,

C^6H_2)。 ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 156.4 (C^8), 132.5 (C^2), 114.3 (C^3), 63.6 (C^7), 43.2 (C^5), 36.3 (C^6)。HRMS (EI): 计算得 $C_6H_8N_2O$ [M^+] m/z = 124.0637, 实际测得 m/z = 124.0638。高效液相分析(如图 4 和表 1 所示): 大赛璐 OD-H 型手性柱, 25 cm \times 4.6 μ m, 0.5 mL \cdot min $^{-1}$, $V_{\text{异丙醇}}/V_{\text{正己烷}}$ = 10/90, 230 nm。

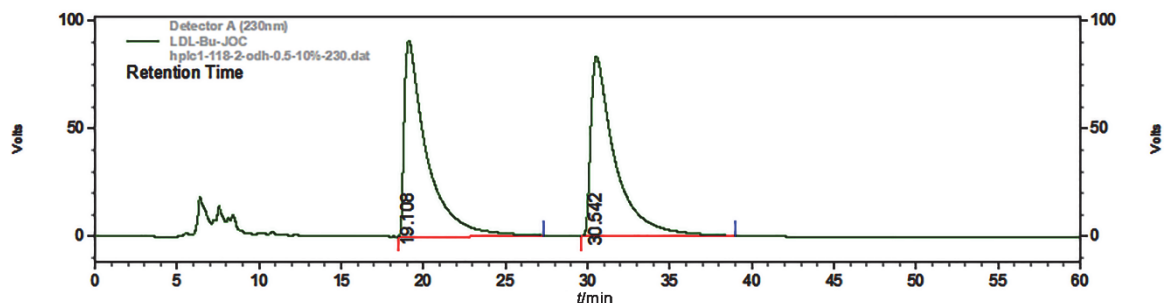


图 4 消旋体 1 的高效液相色谱图

表 1 消旋体 1 的高效液相色谱出峰时间和面积积分百分比

Peak	Retention Time/min	Area/%
1	19.108	50.194
2	30.542	49.806

(*R*)-7-乙酰氧基-6,7-二氢-5*H*-吡咯并[1,2-*a*]咪唑((*R*)-**2**)(图 3, 中)的旋光度、核磁共振、红外光谱、高分辨质谱和高效液相的数据如下: 无色液体(340.7 mg, 产率为 41%)。 $[\alpha]_D^{20}$ = +39° (c 0.129, MeOH)。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.19 (s, 1H, Imi- C^3H), 6.97 (s, 1H, Imi- C^2H), 5.99 (dd, J = 7.2 Hz, 2.4 Hz, 1H, OC 7H), 4.22–4.11 (m, 1H, NC 5H_2), 4.05–3.95 (m, 1H, NC 5H_2), 3.14–3.01 (m, 1H, C^6H_2), 2.61–2.49 (m, 1H, C^6H_2), 2.11 (s, 3H, $C^{10}H_3$)。 ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 169.8 (C^9), 150.5 (C^8), 134.0 (C^2), 115.2 (C^3), 66.6 (C^7), 42.4 (C^5), 34.3 (C^6), 20.5 (C^{10})。 IR (thin film): ν 3433, 2974, 1736, 1523, 1372, 1238 cm^{-1} 。 HRMS (ESI): 计算得 $C_8H_{11}N_2O_2$ ($M+H$) $^+$ 167.0821, 实际测得 167.0832。高效液相分析(如图 5 和表 2 所示): 99.8% *ee*, 大赛璐 OJ 型手性柱, 25 cm \times 4.6 μ m, 0.5 mL \cdot min $^{-1}$, $V_{\text{异丙醇}}/V_{\text{正己烷}}$ = 10/90, 230 nm。

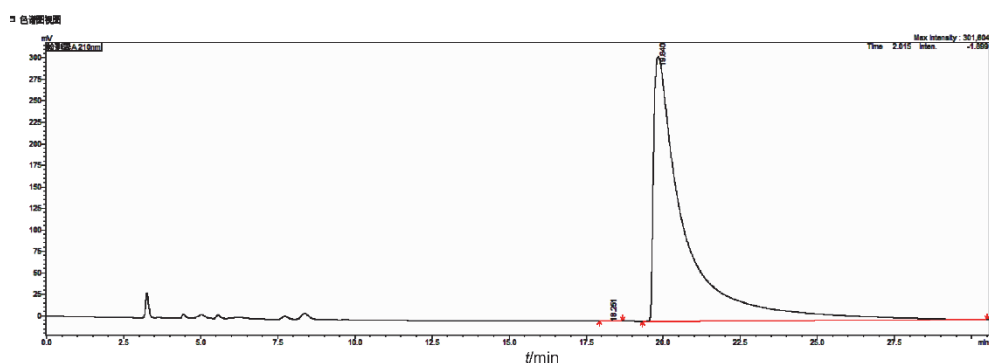


图 5 (*R*)-**2** 的高效液相色谱图

表 2 (*R*)-**2** 的高效液相色谱出峰时间和面积积分百分比

Peak	Retention Time/min	Area/%
1	18.251	0.027
2	19.840	99.973

(*R*)-7-羟基-6,7-二氢-5*H*-吡咯并[1,2-*a*]咪唑(*R*)-1(图 3, 右)的熔点、旋光度和高效液相的数据如下: 白色固体(122.9 mg, 产率为 99%)。熔点: 129–132 °C。 $[\alpha]_D^{20} = +11^\circ$ (MeOH, $c = 0.480$)。高效液相分析(如图 6 和表 3 所示): $ee > 99\%$, 大赛璐 OD-H 型手性柱, 25 cm × 4.6 μm, 0.5 mL·min⁻¹, $V_{\text{异丙醇}}/V_{\text{正己烷}} = 10/90$, 230 nm。

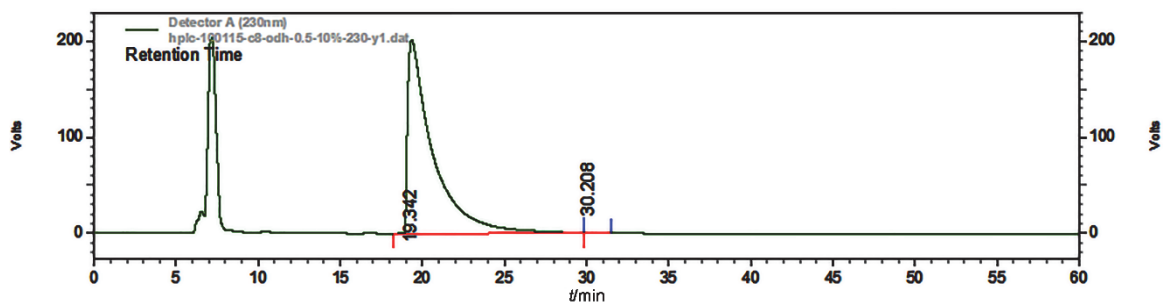


图 6 (*R*)-1 的高效液相色谱图

表 3 (*R*)-1 的高效液相色谱出峰时间和面积积分百分比

Peak	Retention Time/min	Area/%
1	19.342	99.961
2	30.208	0.039

6 实验注意事项

- (1) 第一步反应中丙烯醛的一次性加入对保证反应获得较高收率非常重要, 加入后迅速升温至反应温度, 否则容易导致副产物生成。另外, 延长反应时间, 可提升产率。如反应 36 h, 产率为 81%。
- (2) 第二步反应过滤可直接用普通滤纸, 回收的固定化酶可重复利用。
- (3) 第三步反应产物易溶于水, 切勿加水后进行萃取操作, 会导致产率大大降低。

7 实验组织运行建议

(1) 本实验是一个涉及到多步反应、结构表征以及对映选择性等多项内容的综合实验, 适于面向化学系高年级本科生开设。建议将学生分为 2 人一组进行本实验。建议指导教师和助教充分做好预实验。

(2) 实验前建议为学生提供一篇与本实验内容直接相关的期刊论文(参考文献[1]), 学生以此为线索, 查阅相关文献, 了解获取光学纯手性化合物的常用方法, 理解动力学拆分获取光学纯手性化合物的原理。总结双环咪唑类化合物的合成方法。

(3) 实验开始之前, 指导学生了解用于实验监控的薄层色谱板(TLC板)的各种显色方法和适用范围。了解各种纯化手段。了解所要选用的仪器(红外光谱仪、核磁共振仪、旋光仪、高效液相色谱仪和高分辨质谱仪)的测试原理和基本操作方式。

(4) 要求学生每人自行设计一个双环咪唑类化合物的合成路线。指导教师和学生讨论并点评各种合成路线。确定具体的合成路线及实验方案, 并对其中的反应机理进行分析讲解。为实验的顺利进行做好理论上的铺垫。

(5) 合成实验分为三步, 其中第一步是手性双环咪唑醇外消旋体的合成, 考虑到丙烯醛有刺激性气味, 实验要严格在通风橱中进行, 并且用注射器添加试剂。第一步反应投料量相对较大, 建议 2 组同学合在一起进行。另外, 延长回流反应时间, 可提升产率。第二和第三步反应则可采用微量实验方式进行。三步反应均用 TLC 板监控反应(紫外(254 nm)显色)。反应结束后进行相应的后处理及

柱层析纯化,测定产物的熔点、旋光度、 $^1\text{H NMR}$ 、 $^{13}\text{C NMR}$ 、IR、HRMS 和 HPLC。在教师指导下,独立完成谱图分析和化合物结构推测,并与文献报道的该化合物的已知图谱进行比较,最终确定产物结构。特别强调的是通过 HPLC 测试,可知 **1** 为外消旋体(第一步反应的单离产物),**(R)-2** 和**(R)-1** 为光学纯化合物(第二、三步反应的产物),通过本实验加强对对映异构体、外消旋体、旋光度、对映体过量百分数等概念的理解。

(6) 可以根据学时、学生实验能力以及学校所具有的设备条件,对实验内容进行调整。例如,只安排第一步合成实验及相关测试或第一和第二步实验合成及相关测试。可减少测试的项目,也可只对最终产物进行表征,例如,只对**(R)-2** 或**(R)-1** 进行熔点、旋光度、 $^1\text{H NMR}$ 、 $^{13}\text{C NMR}$ 、IR、HRMS、HPLC 的测试。

(7) 实验报告建议强调对实验结果的分析与讨论,从而提高学生的科研思维能力。还可以设置开放型的思考题,引导学生对实验中获得**(R)-1** 化合物进行进一步衍生化,设计更多的不同特性的催化剂。

8 结语

本文介绍了一种通过动力学拆分的方式合成手性叔胺类亲核催化剂的实验课程,实验内容涵盖了手性化合物的合成、分离纯化、光学拆分、结构表征及对映选择性的测定等多个重要环节,所用原料、试剂便宜易得。通过这样一个实验过程,能加深学生对多步合成、光学拆分、光学活性、反应进程监测与判断、薄层色谱和柱色谱的应用、结构与手性表征等相关知识的理解,也能提高学生的综合化学实验能力。本实验内容源于本校的科研成果,从实验背景到实验内容的延伸能提高学生的科研兴趣和创新力。

本实验已在上海交通大学化学化工学院综合有机化学实验课程中进行了 2 年的教学实践,并还在不断的改进与完善中。学生反映通过该综合实验收获良多,不仅提高了综合实验能力,还加深了对于手性概念、不对称催化酶促反应及动力学拆分等专业知识的学习,拉近了基础知识与前沿科学的“距离”。

参 考 文 献

- [1] Zhang, Z.; Xie, F.; Jia, J.; Zhang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15939.
- [2] Wang, M.; Zhang, Z.; Liu, S.; Xie, F.; Zhang, W. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 3164.
- [3] Wang, M.; Zhang, Z.; Xie, F.; Zhang, W. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 3163.
- [4] Liu, S.; Zhang, Z.; Xie, F.; Butt, N. A.; Sun, L.; Zhang, W. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 329.
- [5] Dirocco, D. A.; Ji, Y.; Sherer, E. C.; Klapars, A.; Reibarkh, M.; Dropinski, J.; Mathew, R.; Maligres, P.; Hyde, A. M.; Limanto, J.; Brunskill, A.; Ruck, R. T.; Campeau, L.-C.; Davies, I. W. *Science* **2017**, *356*, 426.
- [6] Wang, M.; Zhang, X.; Ling, Z.; Zhang, Z.; Zhang, W. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 1381.