

• 研究简报 •

Boc 或 Cbz 保护的 *L*-脯氨酸衍生物的稳定性

王 阁 曹小辉 孙慧超 陈立功*

(天津大学化工学院 天津 300072)

摘要 近年来, *L*-脯氨酸衍生物催化的不对称 Michael 加成反应已经成为手性催化研究领域的热点. 而在 *L*-脯氨酸衍生物的合成中, 常常涉及到 *L*-脯氨酸氨基的保护. 为此, 研究了 Boc 和 Cbz 保护的脯氨酸衍生物的稳定性, 发现 Boc 保护的 *L*-脯氨酸在羟基被取代为易离去基团时, 就变得不稳定, 在 67 °C 就发生分子内环合生成化合物 γ -丁内酯; 而 Cbz 保护的 *L*-脯氨酸衍生物的稳定性好得多, 在 140 °C 且有三乙胺存在时, 才会发生类似的分子内环合反应.

关键词 脯氨酸衍生物; 稳定性; Cbz 保护; Boc 保护; 环合

Stability of Cbz or Boc Protected *L*-Prolinol Derivatives

Wang, Ge Cao, Xiaohui Sun, Huichao Chen, Ligong*

(School of Chemical Engineering, Tianjin University, Tianjin 300072)

Abstract Recently, the asymmetric Michael addition mediated by the derivatives of *L*-prolinol has been a big hit in the field of asymmetric synthesis. However, the protection of the amino group of *L*-prolinol is a key step and often involved in the synthesis of *L*-prolinol derivatives. Thus, the stability of Cbz or Boc protected *L*-prolinol derivatives is investigated. It was found that when the hydroxyl group of Boc protected *L*-prolinol is replaced by easily leaving group, it is unstable and cyclization proceeds effectively to give γ -butyrolactone at 67 °C; however, Cbz protected *L*-prolinol derivatives are more stable, similar cyclization will happen at 140 °C in the presence of triethylamine.

Keywords derivative of prolinol; stability; Cbz protection; Boc protection; cyclization

近年来, *L*-脯氨酸衍生物作为手性迈克尔加成反应催化剂的研究引起了人们极大的兴趣^[1]. 各种各样的 *L*-脯氨酸衍生物不断被设计合成出来, 并在催化手性迈克尔加成反应时取得了良好的效果. 其中大部分催化剂都是以 *L*-脯氨酸作为基础原料来合成的, 而且在合成中, 大都涉及到脯氨酸上氨基的保护.

文献中一般是用 Boc 或 Cbz 来保护 *L*-脯氨酸的氨基^[1], 然而我们在 *L*-脯氨酸衍生物的合成中发现 Boc 或 Cbz 保护的 *L*-脯氨酸衍生物在一定的条件下不稳定, 为后续的合成增添了许多困难. 为此, 本文对 Boc 和 Cbz 保护 *L*-脯氨酸及其衍生物的热稳定性进行了较深入的研究, 如 Scheme 1 所示.

1 实验部分

1.1 实验仪器

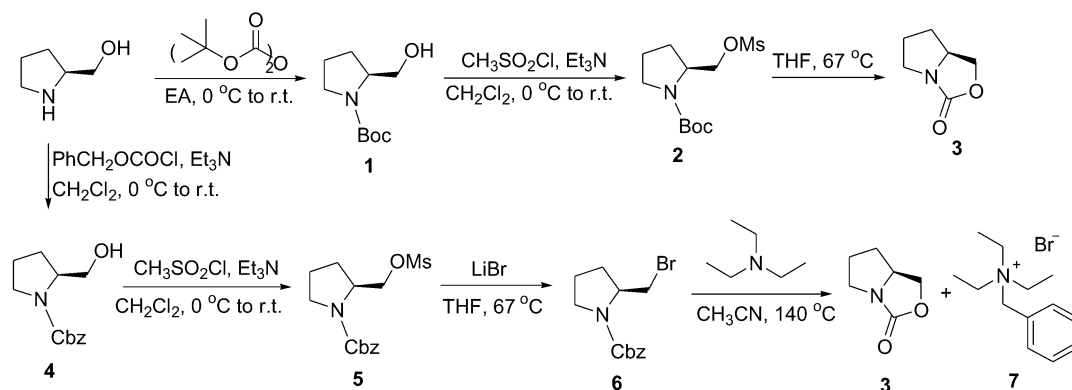
VARIAN INOVA500MHz 核磁共振波谱仪; LCQ Advanted MAX 质谱仪.

1.2 Boc 保护的 *L*-脯氨酸(1)的合成

将 15.2 g (0.15 mol) *L*-脯氨酸溶于 80 mL 乙酸乙酯中, 冰盐浴冷却到 0 °C 后, 滴加 43.6 g (0.20 mmol) 碳酸二叔丁酯的 20 mL 乙酸乙酯溶液. 滴加完毕后缓慢升温至室温, 搅拌反应 2 h. 反应液依次用 50 mL 1 mol·L⁻¹ 盐酸溶液和饱和食盐水(50 mL×2)洗涤后, 无水硫酸镁

* E-mail: lgchen@tju.edu.cn

Received September 29, 2010; revised December 31, 2010; accepted February 10, 2011.



Scheme 1

干燥. 过滤去除干燥剂后, 旋转蒸发去除溶剂, 残余物用石油醚重结晶得到无色晶体 23.2 g^[2], 产率 77.1%. m.p. 60~62 °C (文献值^[2] 62~64 °C); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.47 (s, 9H), 1.57~1.58 (m, 1H), 1.81~1.83 (m, 2H), 2.01~2.03 (m, 1H), 3.33~3.36 (m, 1H), 3.45~3.47 (m, 1H), 3.58~3.61 (m, 2H), 3.94~3.96 (m, 1H).

1.3 Boc 保护的 *L*-脯氨酸甲磺酸酯(2)的合成

将以上获得的 39.0 g (0.19 mol) 化合物 1 溶于 195 mL 的二氯甲烷中, 然后加入 27.4 g (0.27 mol) 三乙胺, 冰盐浴冷却到 0 °C 后, 滴加入 31.1 g 甲基磺酰氯 (0.27 mol) 的 80 mL 二氯甲烷溶液, 滴加完毕后搅拌过夜. 反应液依次用水 (100 mL×2), 1 mol·L⁻¹ 盐酸 (100 mL×2) 溶液和饱和食盐水 (100 mL×2) 洗后, 用无水硫酸镁干燥, 然后过滤去除干燥剂, 最后旋转蒸发去除溶剂得到淡黄色油状物. 然后用柱层析提纯 (乙酸乙酯), 得无色粘稠油状物 49.05 g^[2], 产率 90.5%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.41 (s, 9H), 1.81~1.98 (m, 4H), 2.96 (s, 3H), 3.30 (s, 2H), 4.06 (s, 1H), 4.23~4.24 (m, 2H).

1.4 (S)-四氢吡咯[1,2-*c*]噻唑-3(1*H*)-酮(3)的合成

将以上获得的 8.4 g (0.03 mol) 化合物 2 溶于 90 mL 的干燥的四氢呋喃 (THF) 中, 加入 9.3 g (0.09 mol) 一水合溴化锂, 在氮气保护下, 回流搅拌反应 20 h 后, 减压除去 THF, 然后加入二氯甲烷 (45 mL×2) 洗涤得到的粘稠物, 搅拌 15 min 后过滤, 去除不溶的盐, 然后柱层析分离 [*V*(乙酸乙酯): *V*(石油醚)=1:2], 得到化合物 8 约 1.17 g, 产率 14.8%, 化合物 3 约 3.05 g, 产率 79.5%.

化合物 8^[2]: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.46 (s, 9H), 1.79~1.92 (m, 2H), 1.99~2.02 (m, 2H), 3.23~3.43 (m, 3H), 3.56~3.64 (m, 1H), 3.99~4.03 (m, 1H).

化合物 3^[6]: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.40~1.48 (m, 1H), 1.87~1.95 (m, 1H), 2.00~2.08 (m, 2H), 3.14 (dt, *J*=9.0, 3.5 Hz, 1H), 3.60 (dt, *J*=9.0, 3.5 Hz, 1H), 3.85~3.90 (m, 1H), 4.13 (dd, *J*=9.0, 8.0 Hz, 1H), 4.49

(dd, *J*=9.0, 8.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 25.90, 30.91, 45.97, 59.67, 67.99, 161.95; MS (ESI) *m/z*: 128.1 (*M*⁺+1).

1.5 Cbz 保护的 *L*-脯氨酸(4)的合成

将 15.2 g (0.15 mol) *L*-脯氨酸, 20.2 g (0.20 mol) 三乙胺溶于 100 mL 二氯甲烷中, 冰盐浴冷却到 0 °C 后, 滴加 34.1 g (0.20 mol) 氯甲酸苄酯, 滴加完毕后缓慢升温至室温, 搅拌过夜. 反应液依次用 1 mol·L⁻¹ 盐酸溶液 (50 mL) 和饱和食盐水 (50 mL×2) 洗涤后, 用无水硫酸镁干燥, 然后过滤去除干燥剂, 最后旋转蒸发去除溶剂得到淡黄色油状物. 然后用柱层析提纯 [*V*(乙酸乙酯): *V*(石油醚)=1:4], 得无色粘稠油状物 29.4 g^[7], 产率 83.4%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.58~1.64 (m, 1H), 1.77~1.90 (m, 2H), 1.99~2.04 (m, 1H), 3.37~3.40 (m, 1H), 3.42~3.67 (m, 4H), 5.15 (s, 2H), 7.30~7.37 (m, 5H).

1.6 Cbz 保护的 *L*-脯氨酸甲磺酸酯(5)的合成

将以上获得的 5.5 g (0.023 mol) 化合物 4 溶于 60 mL 二氯甲烷中, 滴加 3.03 g (0.030 mol) 三乙胺, 冰盐浴冷却到 0 °C 后, 滴加 3.21 g (0.028 mol) 甲磺酰氯的 20 mL 二氯甲烷溶液, 缓慢升温至室温后搅拌 18 h. 反应液中加入 50 mL 水, 分液后水相用二氯甲烷 (20 mL×3) 萃取. 合并有机相, 依次用 1 mol·L⁻¹ 盐酸溶液 (50 mL), 饱和食盐水 (50 mL×2) 洗涤后, 加无水硫酸镁干燥. 然后过滤去除干燥剂后旋转蒸发去除溶剂, 得无色油状物 7.3 g^[7], 产率 99.4%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.84~2.02 (m, 4H), 2.93 (s, 3H), 3.42~3.49 (m, 2H), 4.09~4.22 (m, 1H), 4.27~4.38 (m, 2H), 5.12~5.18 (m, 2H), 7.26~7.40 (m, 5H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 155.22, 137.71, 136.89, 128.97, 128.88, 128.83, 128.76, 128.64, 128.55, 128.31, 128.13, 69.75, 69.61, 67.49, 67.12, 56.54, 55.87, 47.41, 47.09, 37.22, 37.13, 28.83, 27.99, 24.04, 23.17.

1.7 (S)-2-溴甲基-吡咯烷-1-碳酸苄酯(6)的合成

将上面获得的 3.11 g (0.01 mol) 化合物 **5** 溶于 30 mL 四氢呋喃中, 加入 3.15 g (0.03 mol) 一水合溴化锂, 在氮气保护下加热回流反应, 16 h 后, 基本反应完全. 先减压除掉四氢呋喃, 然后加入 20 mL 二氯甲烷和 10 mL 水分层, 水相用二氯甲烷(5 mL×2)萃取, 合并有机相, 依次用水(10 mL×2)、饱和食盐水(20 mL×2)洗有机相, 无水硫酸镁干燥, 然后过滤去除干燥剂后旋转蒸发去除溶剂, 得无色油状物, 然后柱层析[V(乙酸乙酯):V(石油醚)=1:4]分离得到纯品 2.4 g^[8], 产率 80.5%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.81~2.01 (m, 4H), 3.27~3.67 (m, 4H), 4.10~4.14 (m, 1H), 5.11~5.21 (m, 2H), 7.32~7.37 (m, 5H).

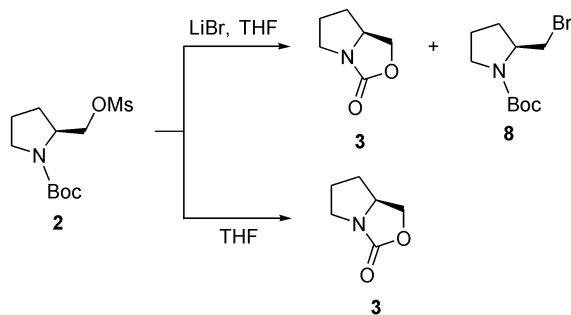
1.8 苄基三甲基溴化铵(7)的合成

在 50 mL 的高压釜中, 加入 2.98 g (0.01 mol) 上述化合物 **5** 和 4.7 g (0.047 mol) 三乙胺及 15 mL 的乙腈, 氮气保护下, 加热到 140 °C 反应 10 h, 基本反应完全. 先减压除去乙腈和过量的三甲胺, 柱层析直接分离[V(甲醇):V(二氯甲烷)=1:10]得到产品约 1.82 g^[9], 收率 62.7%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.45 (t, *J*=6.5 Hz, 9H), 3.43 (q, *J*=7.0 Hz, 6H), 4.78 (s, 2H), 7.40~7.56 (m, 5H).

2 结果与讨论

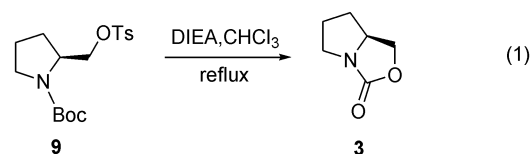
2.1 Boc 保护的 L-脯氨酸及其衍生物的稳定性

我们在合成 L-脯氨酸衍生物的过程中, 首先要合成化合物 **8**, 根据 Chi 和 Katzenellenbogen^[2]的报道, 化合物 **2** 和溴化锂在四氢呋喃中回流 20 h 后能够以 76% 的收率制备化合物 **8** (Scheme 2). 然而当我们重复此实验时, 发现化合物 **8** 的收率仅仅只有 15% 左右, 而另一未知产物的收率却高达 80%, 经过核磁氢谱、碳谱和质谱的鉴定, 推测其结构应该是如 Scheme 2 所示的化合物 **3**^[6]. 为什么此反应主要生成化合物 **3** 而非化合物 **8** 呢?

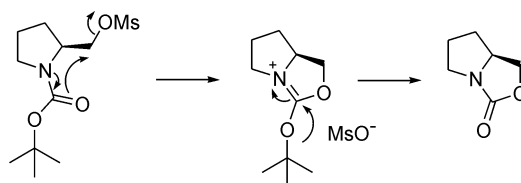


Scheme 2

众所周知, Boc 保护一般是在强酸下, 如三氟乙酸^[3]或氯化氢的乙酸乙酯^[4]溶液中脱除, 或通过 180 °C 的高温^[5]来脱除, 这说明在 100 °C 左右, 中性或碱性环境下, Boc 保护基是比较稳定的. 是否是溴化锂的存在使得化合物 **2** 不稳定呢? 为此我们进行了不加溴化锂的实验, 结果大部分化合物 **2** 仍然转变成了化合物 **3** (Scheme 2), 这说明化合物 **2** 仅仅是对热不稳定. 接着我们又进行了化合物 **1** 在 THF 中回流的实验, 发现没有任何反应发生, 这说明氨基连碳的邻碳上基团的性质对 Boc 保护 L-脯氨酸衍生物的稳定性起着至关重要的作用. Curran 和 Rowe 等^[6]报道了化合物 **9** 在碱性条件下, 三氯甲烷中回流也得到化合物 **3**, 其反应方程式如 Eq. 1, 与我们的实验结果类似.



我们推测反应的机理如 Scheme 3 所示.



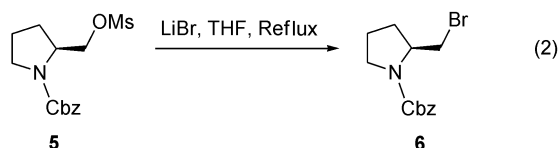
Scheme 3

实验结果表明 Boc 保护的 L-脯氨酸在 67 °C 是比较稳定的, 而当羟基被取代为容易离去的基团时, 同样在 67 °C, 就会发生环合反应, 生成化合物 **3**.

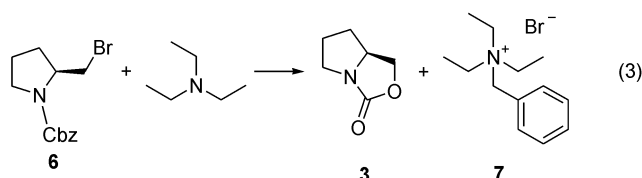
2.2 Cbz 保护的 L-脯氨酸及其衍生物的稳定性

在对 Boc 保护的 L-脯氨酸及其衍生物的稳定性进行研究后, 我们又进一步对 Cbz 保护的 L-脯氨酸及其衍生物的稳定性进行了研究. 众所周知, Cbz 保护基一般是在钯-碳的催化下, 加氢脱除^[10], 对酸、碱, 高温都是比较稳定的. 然而, Curran 和 Rowe 等^[6]提到了当 Cbz 保护的氨基的 β 位有易离去基团时, Cbz 保护在碱性条件下并不稳定. 为了进一步研究其热稳定性, 我们选用化合物 **5** 和溴化锂在四氢呋喃中回流, 成功地得到了化合物 **6**, 并无化合物 **3** 生成(Eq. 2), 这说明 Cbz 保护的 L-脯氨酸甲磺酸酯(**5**)的热稳定性要比 Boc 保护的 L-脯氨酸甲磺酸酯(**2**)高得多.

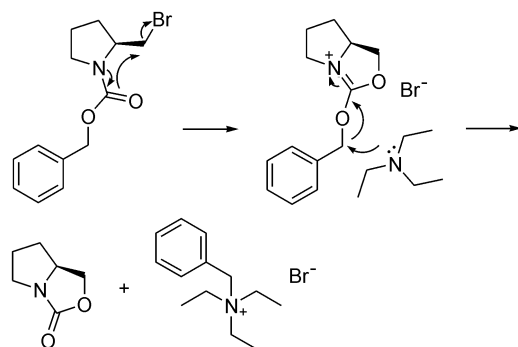
为了进一步研究 Cbz 保护的 L-脯氨酸衍生物的热稳定性, 我们选择化合物 **6** 为反应物并改换溶剂为乙腈,



加入了三乙胺作为催化剂, 在高压釜中, 于 140 °C 反应二十多小时后, 大部分化合物 **6** 都转变成了化合物 **3** 和化合物 **7** (Eq. 3).



我们推测反应的机理如 Scheme 4 所示.



Scheme 4

实验结果表明 Cbz 保护的 L-脯氨酸衍生物在 67 °C 是比较稳定的, 但是当温度提高到 140 °C, 在三乙胺的存在下, 会发生类似的环合反应, 生成化合物 **3** 和化合物 **7**.

3 结论

对 Boc 和 Cbz 保护的 L-脯氨酸及其衍生物的热稳定性进行了研究, 发现 Boc 保护的 L-脯氨酸在醇羟基被取代为容易离去的基团时, 就变得不稳定, 中性条件下在 67 °C 左右就发生环合, 生成化合物 γ -丁内酯; Cbz 保护的 L-脯氨酸衍生物的热稳定性要高的多, 但当温度升高到 140 °C 以上, 同时有三乙胺存在时, 也会发生类似的环合反应.

References

1 (a) Sunil, V. P.; Keyur, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9624.

(b) Wang, C.; Yu, C.; Liu, C.; Peng, Y. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2363.
 (c) Mase, N.; Thayumanavan, R.-W.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2527.
 (d) Zu, L.; Wang, J.; Li, H.; Wang, W. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3077.
 (e) Chen, H.; Wang, Y.; Wei, S.; Sun, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1308.
 (f) Ni, B.; Zhang, Q.; Headley, A. D. *Green Chem.* **2007**, *9*, 737.
 (g) Li, P.; Wang, L.; Wang, M.; Zhang, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1157.
 (h) Luo, S.; Mi, X.; Zhan, L.; Liu, S.; Xu, H.; Cheng, J.-P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3093.
 (i) Luo, S.; Zhang, L.; Mi, X.-L.; Qiao, Y.-P.; Cheng, J.-P. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9350.
 (j) NI, B.; Zhang, Q.; Dhungana, K.; Headley, A. D. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1037.
 (j) NI, B.; Zhang, Q.; Headley, A. D. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1249.
 (k) Xu, D.-Q.; Luo, S.-P.; Wang, Y.-F.; Xia, A.-B.; Yue, H.-D.; Wang, L.-P.; Xu, Z.-Y. *Chem. Commun.* **2007**, 4393.
 (l) Luo, S.; Mi, X.; Liu, S.; Xu, H.; Cheng, J.-P. *Chem. Commun.* **2006**, 3687.
 (m) Xu, D.-Q.; Wang, B.-T.; Luo, S.-P.; Yue, H.-D.; Wang, L.-P.; Xu, Z.-Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1788.
 (n) Li, P.; Wang, L.; Zhang, Y.; Wang, G. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7633.
 (o) Zhang, Q.; Ni, B.; Headley, A. D. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5091.
 (p) Wu, L.-Y.; Yan, Z.-Y.; Xie, Y.-X.; Niu, Y.-N.; Liang, Y.-M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2086.
 2 Chi, D. Y.; James, P. O. N.; Anderson, C. J.; Welch, M. J.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 928.
 3 Lundt, B. F.; Johansen, N. L.; Volund, A.; Markussen, J.; *Int. J. Pept. Prot. Res.* **1978**, *12*, 258.
 4 Stahl, G. L.; Walter, R.; Smith, C. W. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2285.
 5 (a) Rawal, V. H.; Jones, R. J.; Cava, M. P. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 19.
 (b) Wasserman, H. H.; Berger, G. D.; Cho, K. R. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1411.
 6 Curran, T. P.; Pollastri, M. P.; Abelleira, S. M.; Messier, R. J.; McCollum, T. A.; Rowe, C. G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5409.
 7 Widiarti, T.; Hiraga, Y.; Kojima, S.; Abe, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1861.
 8 Mori, M.; Washioka, Y.; Urayama, T.; Yoshiura, K.; Chiba, K.; Ban, Y. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4058.
 9 Floris, T.; Kluson, P.; Bartek, L.; Pelantova, H. *Appl. Catal. A: Gen.* **2009**, *366*, 160.
 10 Bergmann, M.; Zervas, L. *Ber.* **1932**, *65*, 1192