

## 脯氨酸催化的不对称羟醛缩合反应的改进与拓展

鲁鸿, 翟奕蝶, 成星星, 高钰佳, 魏青\*, 魏颢\*

西北大学化学与材料科学学院, 化学国家级实验教学示范中心, 西安 710127

**摘要:** “脯氨酸催化的不对称羟醛缩合反应”是展现“对映异构”概念的经典实验。然而, 受限于反应物活性和实验设计, “非对映异构”和“外消旋化”等“立体化学”概念未能在实验中体现。为进一步增强实验教学与理论教学的支撑融合, 让学生通过实验充分理解有机化学中“立体化学”章节内容, 我们对该反应进行了改进和拓展: (1) 将常规的两组分反应升级到三组分, 通过芳基醛向高活性醛亚胺的转化, 快速构建含有非对映异构体的连续手性中心产物; (2) 设置相反构型催化剂对照实验, 并通过相反构型产物混合物旋光度的测定, 引入“外消旋化”概念; (3) 引入核磁共振技术测定非对映异构体比例, 加深对“非对映异构”概念的认识。结果表明, 该实验重复性好、时长合适, 内容设计兼具探索性和创新性, 有助于激发学生的科学精神和创新意识, 培养学生进行创新性实验研究的能力。

**关键词:** 不对称催化; 立体化学; 立体选择性; 核磁共振谱图

中图分类号: G64; O6

## Advancements and Expansions in the Proline-Catalyzed Asymmetric Aldol Reaction

Hong Lu, Yidie Zhai, Xingxing Cheng, Yujia Gao, Qing Wei\*, Hao Wei\*

National Demonstration Center for Experiment Chemistry Education, College of Chemistry & Materials Science, Northwest University, Xi'an 710127, China.

**Abstract:** The proline-catalyzed asymmetric aldol reaction stands as a classic experiment illustrating the concept of enantiomerism. However, due to substrate reactivity limitations and experimental constraints, the stereochemical concepts of diastereoisomerism and racemization have not been adequately addressed. To bridge this gap between experimental and theoretical teaching and enhance students' understanding of stereochemistry in Organic Chemistry, we have innovated and expanded the proline-catalyzed asymmetric aldol reaction. Firstly, by upgrading the conventional two-component reaction to a three-component reaction, we efficiently generate diastereomers through the conversion of arylaldehydes to highly reactive aldimines. Secondly, we introduce the stereoselective control of proline through the use of catalysts with opposite chiral configurations, while also incorporating the concept of racemization by mixing products with opposite configurations. Thirdly, we employ nuclear magnetic resonance (NMR) technology to elucidate the diastereoisomerism ratio of the products, facilitating a deeper understanding of diastereoisomerism concepts. Our results demonstrate that this experiment offers excellent repeatability, appropriate duration, and a balance of exploration and innovation. Implementation of this project not only enhances students' scientific inquiry and innovative thinking but also cultivates their ability to conduct innovative experiments.

**Key Words:** Asymmetric catalysis; Stereochemistry; Stereoselectivity; NMR spectroscopy

“立体化学”是本科有机化学教学的重点和难点，如亲核取代反应涉及手性分子立体构型的转化，亲核加成反应涉及手性中心的构建等<sup>[1]</sup>。但在教学过程中发现，这些内容涉及化合物的空间结构，相较于有机化学基本反应更为抽象，学生需要具备一定的立体空间想象能力，不易掌握。有机化学具有很强的实践性，让学生在实验中形成对映异构、非对映异构、旋光性和外消旋化等立体化学概念直观、清晰的认识，已成为有机化学实验教学发展的必然趋势<sup>[2]</sup>。

不对称有机催化具有催化剂易得、催化条件温和、环境友好等特点<sup>[3]</sup>，其活化机制在现有有机化学教材中已有讲述，立体控制模型易于理解，将不对称有机催化反应设计为教学实验可以实现实验教学与理论教学的良好衔接，有助于加深学生对立体化学相关概念的理解。“脯氨酸催化的不对称羟醛缩合反应”<sup>[2,4]</sup>是以Benjamin List教授2000年报道的“脯氨酸催化分子间不对称羟醛缩合反应”为基础设计的教学实验<sup>[5]</sup>。该实验以丙酮和对硝基苯甲醛为原料，在(S)-脯氨酸催化下室温反应3 h后，经萃取和柱层析得到手性 $\beta$ -羟基酮，良好展现了“对映异构”和“旋光性”的概念。然而，受限于反应底物活性，该实验采用 $\alpha$ 取代酮(如 $\alpha$ -羟基丙酮)构建含有非对映异构体的连续手性中心产物需较长反应时间(24–48 h)<sup>[6]</sup>，无法满足本科实验设计时长，难以引入“非对映异构”概念。同时，该实验主要以制备、分离纯化和旋光度测定为教学重点，未涉及催化剂构型对立体选择性控制的探究和外消旋化概念，无法充分实现实验教学与理论教学的支撑、融合。

通过文献调研，我们发现脯氨酸催化的曼尼希反应能够在原有羟醛缩合反应基础上，通过额外苯胺的加入，使苯甲醛转化为高活性醛亚胺参与反应，有效缩短 $\alpha$ 取代酮反应时间，快速构建具有非对映异构体的连续手性中心产物<sup>[7]</sup>。因此，我们拟从以下两方面对现有“脯氨酸催化的不对称羟醛缩合反应”进行改进和拓展(图1)：

(1) 将现有的两组分“羟醛缩合反应”改进为三组分“曼尼希反应”。通过对甲氧基苯胺的加入，在与“脯氨酸催化的不对称羟醛缩合反应”相近的反应时长内，合成具有非对映异构体的连续手性中心产物，并利用核磁共振技术测定非对映异构体比例，在保留原有“对映异构”概念的同时，引入并加深学生对“非对映异构”概念的认识，学习非对映异构体比例测定方法。

(2) 设置相反构型催化剂对照实验。通过同小组学生使用相反构型催化剂进行对照实验，一方面可以让学生探究不同构型催化剂对选择性控制的影响；另一方面也可以通过相反构型产物的混合，让学生直观感受并加深“外消旋化”概念。

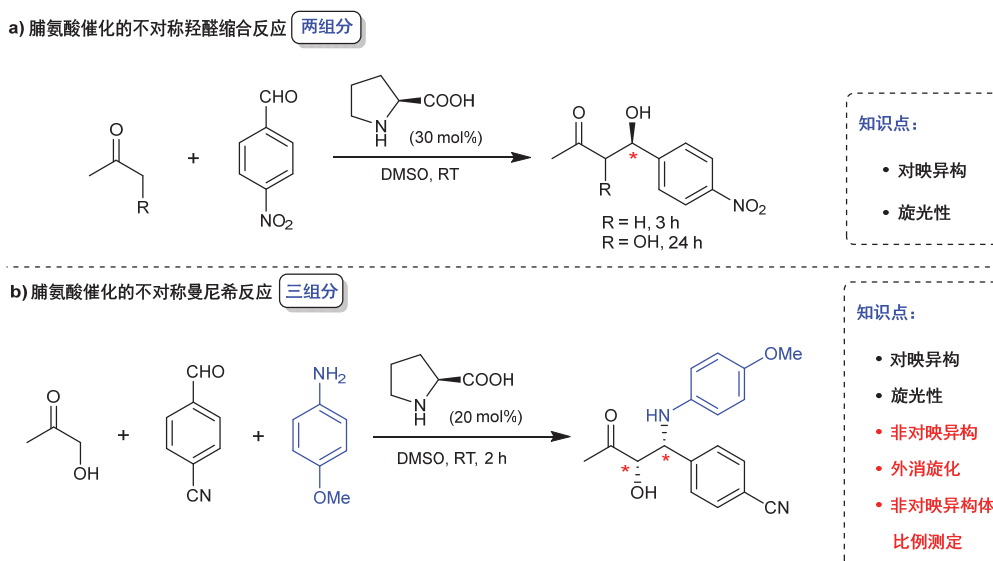


图1 脯氨酸催化的不对称羟醛缩合反应改进与拓展设计

该实验的实施有利于学生学习理解多组分化学反应历程，有助于学生通过催化剂构型对立体选择性影响的探究，建立清晰的“立体化学”概念，培养学生进行创新性实验研究的能力。

## 1 实验部分

### 1.1 实验原理

本实验选取的手性脯氨酸催化三组分不对称曼尼希反应如图2所示， $\alpha$ -羟基丙酮(**1**)、4-氰基苯甲醛(**2**)和4-甲氧基苯胺(**3**)分别在相反构型(*S*)-脯氨酸或(*R*)-脯氨酸催化下，在无水二甲亚砜(DMSO)中反应2 h合成含有两个连续手性中心的 $\alpha$ -羟基- $\beta$ -氨基酮(**5**)。

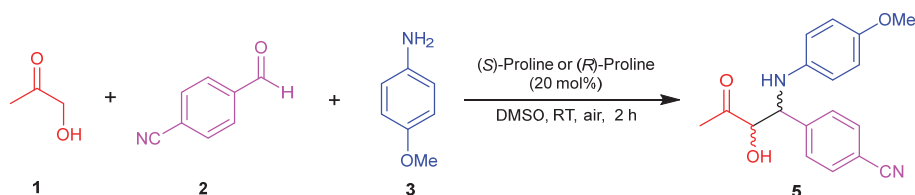


图2 手性脯氨酸催化三组分不对称曼尼希反应

以(*S*)-脯氨酸催化该反应为例来说明具体反应历程(图3)。首先，羟基丙酮(**1**)与(*S*)-脯氨酸脱水缩合、互变异构形成具有亲核性的手性烯胺中间体INT-1；与此同时，4-氰基苯甲醛(**2**)和4-甲氧基苯胺(**3**)在(*S*)-脯氨酸的作用下脱水缩合，原位生成高亲电活性醛亚胺(**4**)。然后，(*S*)-脯氨酸通过其氢键活化和导向作用，诱导烯胺中间体(INT-1)从亚胺 $Re$ 面进攻，得到亚胺碳原子为 $R$ 构型，酮羰基 $\alpha$ 碳原子为 $S$ 构型的亚胺正离子中间体(INT-2)。最后，亚胺正离子(INT-2)水解生成含有连续手性中心的 $\alpha$ -羟基- $\beta$ -氨基酮(**5**)，并释放出催化剂(*S*)-脯氨酸，用于参与下一个催化循环。同理，催化剂(*R*)-脯氨酸反应的立体选择性控制可由(*S*)-脯氨酸类推得出。

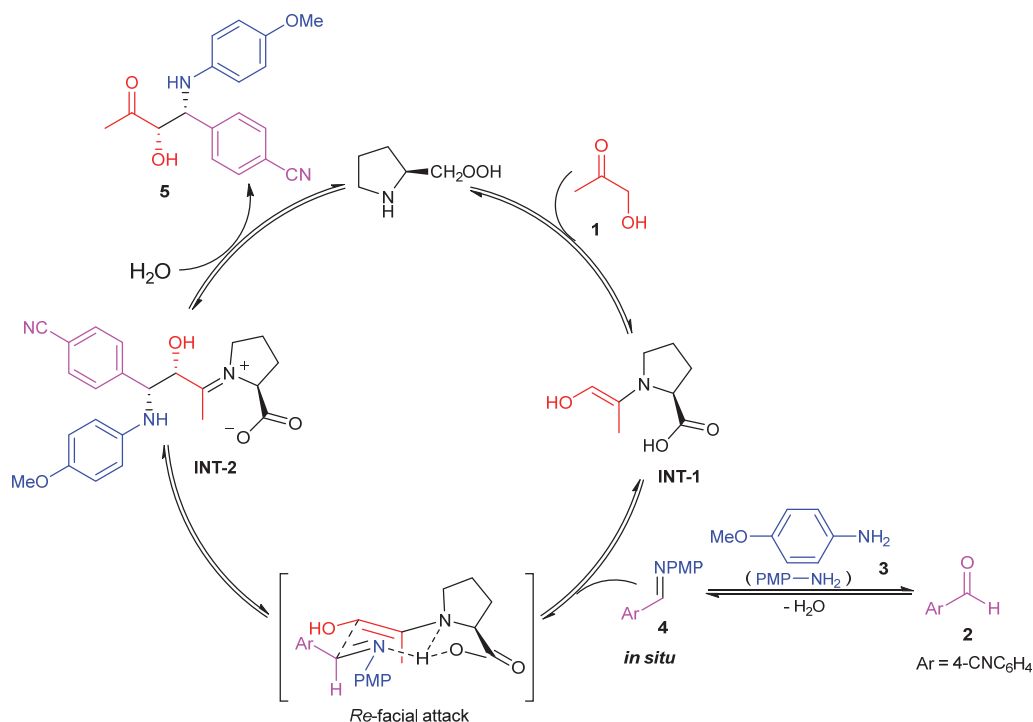


图3 (*S*)-脯氨酸催化三组分不对称曼尼希反应机理

## 1.2 试剂与仪器

实验所需主要试剂与仪器见表1、表2。

表1 主要试剂纯度和制造商

试剂	纯度	制造商
4-氰基苯甲醛	分析纯	安徽泽升科技有限公司
4-甲氧基苯胺	分析纯	安徽泽升科技有限公司
羟基丙酮	分析纯	上海泰坦科技股份有限公司
( <i>S</i> )-脯氨酸	分析纯	安徽泽升科技有限公司
( <i>R</i> )-脯氨酸	分析纯	安徽泽升科技有限公司
二甲基亚砜(DMSO)	分析纯	安徽泽升科技有限公司
氘代氯仿(含TMS)	分析纯	安徽泽升科技有限公司

表2 实验仪器

仪器名称	型号	生产公司
分析天平	ME204	岛津菲律宾工厂
磁力搅拌器	85-1型	上海司乐仪器有限公司
三用紫外分析仪	ZF-6	上海嘉鹏科技有限公司
圆盘旋光仪	WXG-4*	上海大庆光学仪器厂
核磁共振波谱仪	WNMR-I	日本电子

## 1.3 表征方法

本实验通过核磁共振氢谱( $^1\text{H}$  NMR)和碳谱( $^{13}\text{C}$  NMR)对所合成手性 $\alpha$ -羟基- $\beta$ -氨基酮(**5**)结构进行表征; 非对映异构体比例通过 $^1\text{H}$  NMR进行测定; 旋光度使用圆盘旋光仪测定。

具体测试条件如下:

核磁共振仪测定手性 $\alpha$ -羟基- $\beta$ -氨基酮(**5**)的 $^1\text{H}$  NMR和 $^{13}\text{C}$  NMR: 以 $\text{CDCl}_3$ 作为溶剂, TMS为内标。

旋光仪测定手性 $\alpha$ -羟基- $\beta$ -氨基酮(**5**)的旋光度: 测定温度为 $25\text{ }^\circ\text{C}$ , 使用钠光灯, 溶剂为 $\text{CHCl}_3$ 。

## 1.4 实验实施方案

学生2人一组, 每人按照标准操作步骤单独进行实验。学生甲使用(*S*)-脯氨酸, 乙使用(*R*)-脯氨酸, 分别催化上述三组分反应来制备目标产物, 并分别将产物进行核磁共振和旋光度测试。结合实验结果, 进行讨论。

## 1.5 实验步骤

### 1.5.1 手性脯氨酸催化三组分不对称曼尼希反应步骤

以(*S*)-脯氨酸催化为例。在100 mL干燥具塞锥形瓶中分别加入1.0 mL  $\alpha$ -羟基丙酮和9.0 mL干燥二甲基亚砜, 混合均匀, 配制成体积分数10%的 $\alpha$ -羟基丙酮DMSO溶液。

在装有搅拌子的50 mL圆底烧瓶中, 依次称量加入4-氰基苯甲醛(0.131 g, 1.0 mmol), 4-甲氧基苯胺(0.135 g, 1.1 mmol)和(*S*)-脯氨酸(0.023 g, 0.2 mmol), 然后向烧瓶中加入9.0 mL预先配制的体积分数10%的 $\alpha$ -羟基丙酮DMSO溶液。将反应于室温( $25\text{--}30\text{ }^\circ\text{C}$ )下充分搅拌, 用薄层色谱( $V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}}=2:1$ , 紫外显色)监测反应, 至亚胺完全消失(约2 h)。

如图4所示, 从左到右依次为反应时间为0.5 h到2.0 h的检测情况。反应时间为0.5 h时, 体系中的4-氰基苯甲醛已完全转化为亚胺; 反应时间为1.0 h和1.5 h时, 还有部分亚胺未反应; 反应时间为2.0 h时, 中间体亚胺已完全转变为产物。

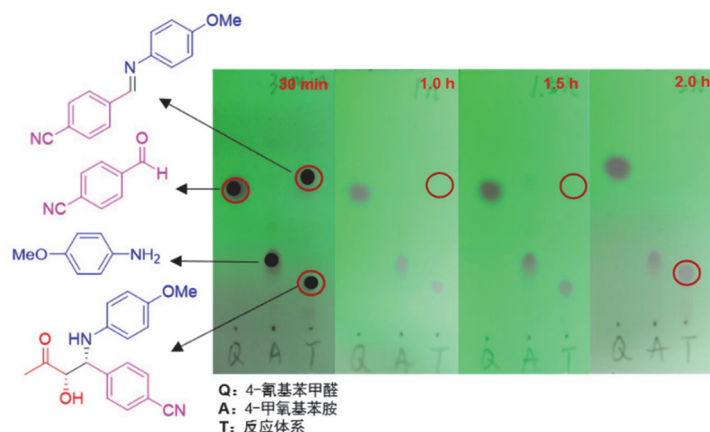


图4 手性脯氨酸催化三组分不对称曼尼希反应薄层色谱

### 1.5.2 分离提纯

反应结束后，向反应瓶中加入15.0 mL饱和氯化铵溶液淬灭反应，搅拌5 min后转移至125 mL分液漏斗。用10.0 mL乙酸乙酯分2-3次洗涤反应瓶，并将有机溶液全部转移至分液漏斗。分液漏斗萃取并保留有机相。水相用15.0 mL乙酸乙酯再次萃取。合并有机相，用无水硫酸钠干燥30 min，过滤至50 mL圆底烧瓶，加入0.5 g硅胶旋转蒸发浓缩，得到含有产物的干硅胶，柱层析(填料为硅胶，湿法装柱，干法上样，洗脱剂为 $V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}}=2:1$ ，约300 mL)分离纯化得淡黄色泡沫状产物，称重计算产率。

## 1.6 产物表征

### 1.6.1 产物比旋光度测定

手性物质旋光度的测定能够表征手性化合物使偏振光发生偏转的角度大小和偏转方向。若一个手性化合物使偏振光向右偏转(用“+”表示)，则它的对映异构体必然使偏振光向左偏转(用“-”表示)。我们对所合成的 $\alpha$ -羟基- $\beta$ -氨基酮(**5**)比旋光度进行测定，结果如表3所示。

表3 化合物5的比旋光度及绝对构型

化合物(来源)	$c$ (g/100 mL), 溶剂	$[\alpha]_D^{25}$	绝对构型
<b>5</b> (文献报道) <sup>[7]</sup>	0.4, CHCl <sub>3</sub>	-5.4 <sup>a</sup>	1 <i>R</i> , 2 <i>S</i>
<b>5</b> (( <i>S</i> )-脯氨酸制备)	1.0, CHCl <sub>3</sub>	-24.8	1 <i>R</i> , 2 <i>S</i>
<b>5'</b> (( <i>R</i> )-脯氨酸制备)	1.0, CHCl <sub>3</sub>	+33.6	1 <i>S</i> , 2 <i>R</i>
<b>5 + 5'</b> (相反构型混合)	1.0, CHCl <sub>3</sub>	+4.0	混合物

<sup>a</sup>文献报道为20 °C测定值

### 1.6.2 产物核磁表征

取最终产品25.0 mg于核磁管中，用0.6 mL氘代氯仿(CDCl<sub>3</sub>，含TMS)溶解，进行核磁表征。 $\alpha$ -羟基- $\beta$ -氨基酮(**5**)的<sup>1</sup>H NMR (图5)、<sup>13</sup>C NMR (图6)及其归属情况如下：

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.47 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H, Ar-H), 7.38 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H, Ar-H), 6.57 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H, Ar-H), 6.35 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H, Ar-H), 4.88 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H, CH(OH)), 4.31 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H, CH(OH)), 3.55 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.24 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)。

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  206.8 (C=O), 152.4 (C, Ar), 145.3 (C, Ar), 139.2 (C, Ar), 132.1 (CH, Ar), 127.9 (CH, Ar), 118.6 (C, CN), 114.9 (CH, Ar), 114.7 (CH, Ar), 110.9 (C, Ar), 79.9 (CH(OH)), 58.6 (CH(NH)), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 24.9 (CH<sub>3</sub>)。

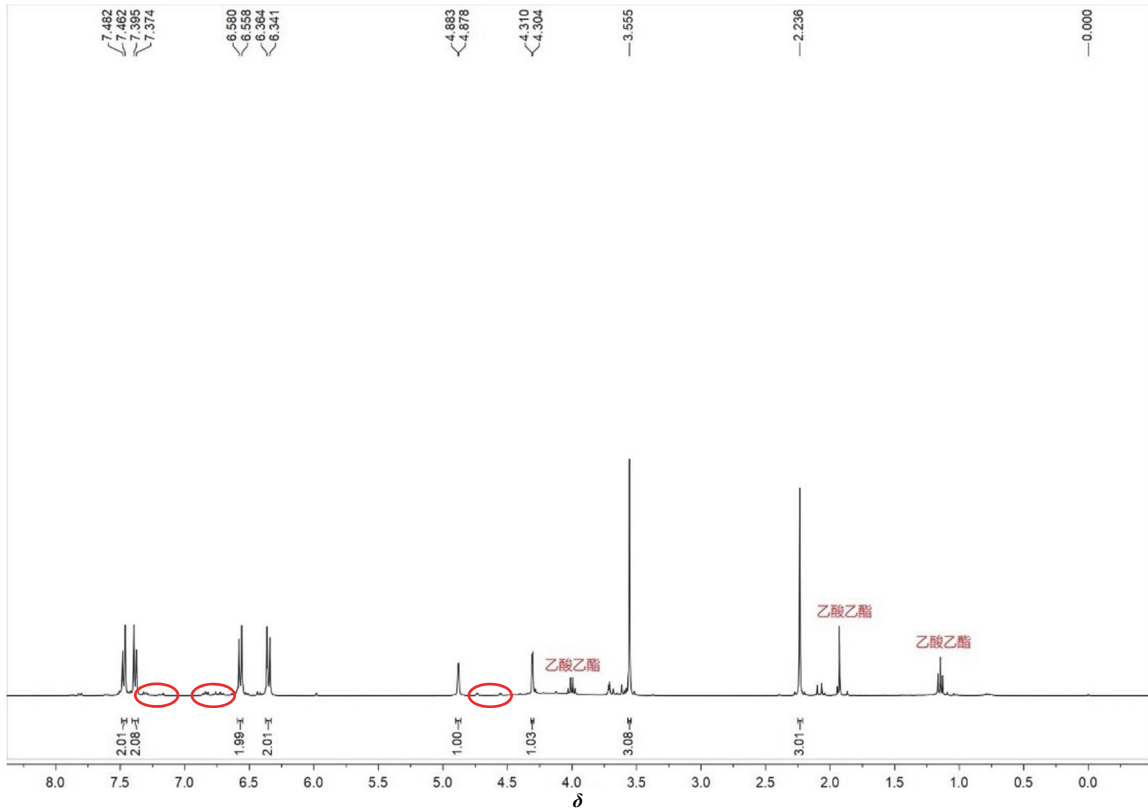


图5  $\alpha$ -羟基- $\beta$ -氨基酮(5)的 $^1\text{H}$  NMR谱图

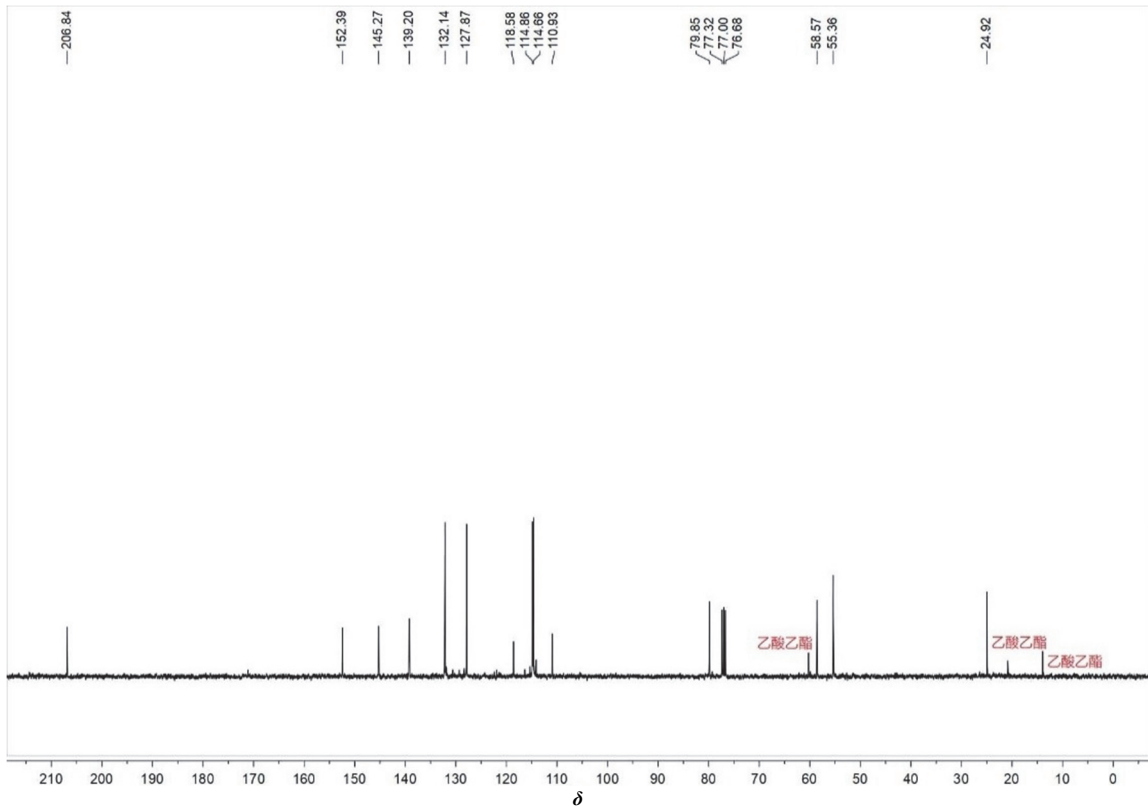


图6  $\alpha$ -羟基- $\beta$ -氨基酮(5)的 $^{13}\text{C}$  NMR谱图

## 2 结果与讨论

### 2.1 产率

本实验产物的分子量 $M_w = 310.35$ ，理论产量为1.0 mmol，即310.4 mg；(S)-脯氨酸催化实际产量为281.3 mg，(R)-脯氨酸催化实际产量为271.9 mg。产率分别为：

$$\text{产率}_{(S)\text{-脯氨酸}} = \frac{281.3 \text{ mg}}{310.4 \text{ mg}} \times 100\% = 90.63\%$$

$$\text{产率}_{(R)\text{-脯氨酸}} = \frac{271.9 \text{ mg}}{310.4 \text{ mg}} \times 100\% = 87.60\%$$

产率较(S)-脯氨酸催化不对称羟醛缩合反应(68%)有较大提升。

### 2.2 比旋光度表征结果分析

由表3可以看出，催化剂(S)-脯氨酸得到的手性 $\alpha$ -羟基- $\beta$ -氨基酮(**5**)与文献具有相同的旋光特性，因此所合成的手性 $\alpha$ -羟基- $\beta$ -氨基酮(**5**)的对映体是以(1*R*, 2*S*)构型为主。而催化剂(R)-脯氨酸得到的手性 $\alpha$ -羟基- $\beta$ -氨基酮(**5**)与催化剂(S)-脯氨酸得到的旋光特性相反(+33.6)，因此其对映体是以(1*S*, 2*R*)构型为主。

两种构型相反 $\alpha$ -羟基- $\beta$ -氨基酮(**5'**)等浓度等体积混合后，混合物比旋光度较(R)-脯氨酸催化产物有大幅降低(+33.6降低至+4.0)，表明发生了外消旋化。

### 2.3 核磁结果及分析

从 $^1\text{H}$  NMR核磁谱图(图5)可观察到，谱图中明显还有另外一套与产物类似的出峰，其特点为：化学位移和耦合常数与产物略有差别，但积分与峰型与产物无异。这些特点与非对映异构体的特征吻合。因此推测，产品中混有目标产物 $\alpha$ -羟基- $\beta$ -氨基酮(**5**)的非对映异构体(**5''**)<sup>[8]</sup>，两种非对映异构体的比例( $d_r$ 值)接近15 : 1 (图7)。

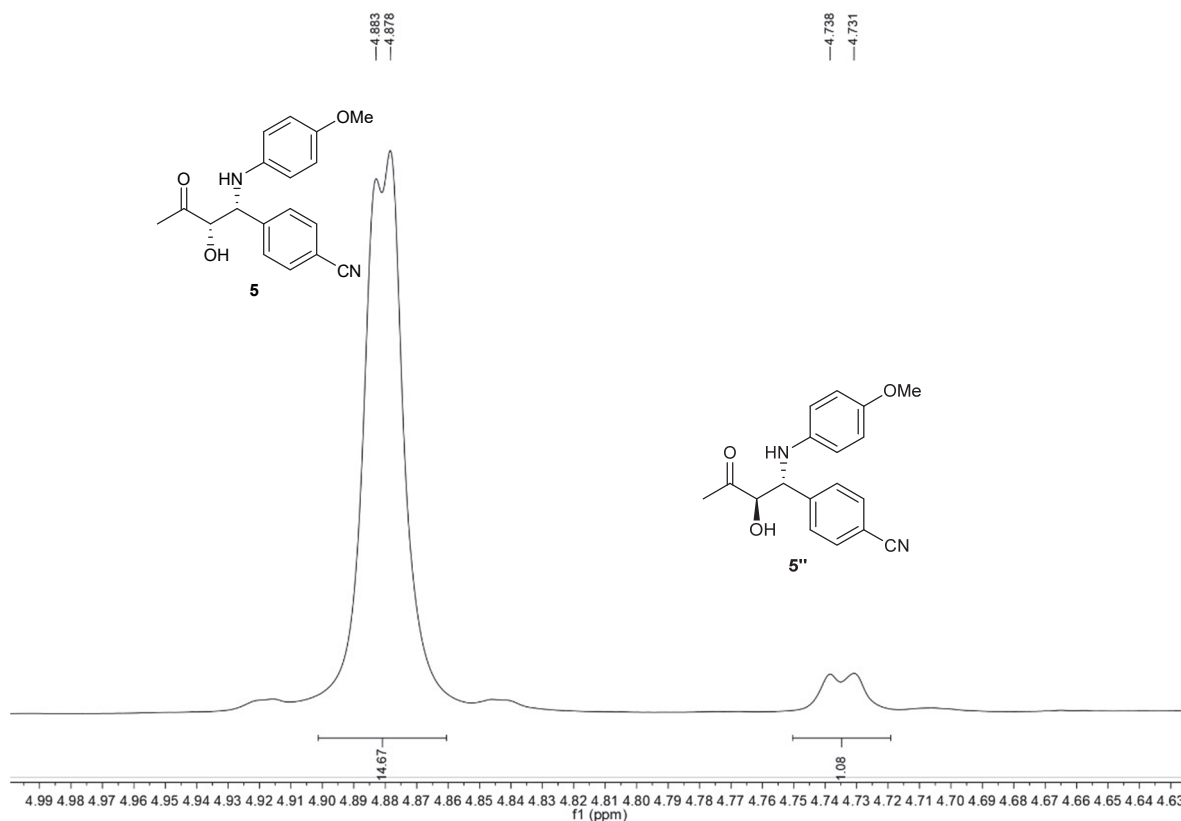


图7  $\alpha$ -羟基- $\beta$ -氨基酮(**5**)的非对映异构体(**5''**)比例测定

## 2.4 实验讨论

在比旋光度测定中,发现两种相反构型催化剂所得产物等体积等浓度混合后未形成外消旋体,测定的比旋光度不为零,分析可能有以下两方面原因:

(1) 两种构型催化剂立体选择性控制能力不同,所得产物的对映体过量(*ee*)值不同。后续可设置高效液相色谱测定对映体过量实验,确定相反构型催化剂的立体选择性控制能力。

(2) 配制混合溶液时因称量误差致使二者溶液的浓度不相同。可平行配制多组溶液进行平行测试,计算平均值,减小误差。

## 3 实验改进效果

通过改进和拓展设计,“脯氨酸催化三组分不对称曼尼希反应”(改进实验)与“脯氨酸催化的不对称羟醛缩合反应”(传统实验)对比如表4所示。

表4 传统实验与改进实验对比

传统实验(验证型)		改进实验(研究型)	改进效果
教学内容	两组分	三组分	学习多组分化学反应历程
1	单一构型催化剂	相反构型催化剂对照实验	探究手性催化剂对立体选择性的控制
2	对映异构体	1. 对映异构体 2. 非对映异构体	1. 学习非对映异构体的构建 2. 引入“非对映异构”概念
3	核磁确定产物结构	1. 核磁确定产物结构 2. 核磁确定非对映异构体比例	1. 掌握非对映异构体比例测定方法 2. 加深“非对映异构”概念理解
4	单一构型旋光度测定	1. 单一构型旋光度测定 2. 相反构型混合物旋光度测定	引入“外消旋化”概念
教学手段	按方抓药 1. 受限于底物活性,无法引入“非对映异构”概念 2. 不涉及“外消旋化”概念	问题导向 1. 突破芳香醛活性限制 2. 设计对照实验 3. 增强学生主动思考和探究能力	1. 芳香醛转化为高活性醛亚胺,快速构建连续手性中心产物,且合成效率由68%提升至90% 2. 观察外消旋化引起比旋光度降低,加深外消旋化概念

## 4 结语

我们对“脯氨酸催化的不对称羟醛缩合反应”实验进行了改进和拓展:(1)通过对甲氧基苯胺的加入,将现有的手性脯氨酸催化的两组分“羟醛缩合反应”改进为三组分“曼尼希反应”,设计了一个合成含有非对映异构体多手性中心产物的实验,引入“非对映异构”概念。(2)通过设置相反构型催化剂对照实验,有助于学生理解手性催化剂对立体选择性的控制模型。(3)测定相反构型产物混合物比旋光度,感受并深入理解“外消旋化”概念。(4)引入核磁共振技术测定非对映异构体比例,加深“非对映异构”概念的理解。

本实验涉及烯胺的形成、曼尼希反应、对映异构、非对映异构、外消旋化、核磁共振解析等有机化学理论教学多个重要知识点。有效结合了现有本科教学案例,又在反应物组分及立体化学内容做了提升,内容具有设计性和创新性。通过学生自身的学习、思考和探究,能激发学生的科学精神和创新意识,培养学生进行创新性实验的研究能力。

## 5 创新与特色

(1) 将脯氨酸催化的不对称曼尼希反应拓展为本科教学实验。

- (2) 充分展现立体化学章节知识点，增强实验教学与理论教学的支撑融合。
- (3) 实验具有探索性和创新性，安全性高，成本低，适用于本科实验教学。

#### 参 考 文 献

- [1] 邢其毅, 裴伟伟, 徐睿秋, 裴坚. 基础有机化学. 北京: 北京大学出版社, 2016.
- [2] 北京大学化学与分子工程学院有机化学研究所. 有机化学实验. 北京: 北京大学出版社, 2015.
- [3] 丁奎岭. 化学学报, **2014**, *72* (7), 755.
- [4] 李志铭, 王全瑞. 大学化学, **2010**, *25* (1), 51.
- [5] List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (10), 2395.
- [6] Córdova, A.; Notz, W.; Barbas, C. F. *Chem. Commun.* **2002**, 3024.
- [7] List, B.; Pojarliev, P.; Biller, W. T.; Martin, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (5), 827.
- [8] Ramasastry, S. S. V.; Zhang, H.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (2), 288.