

## XÚC TÁC L-PROLINAMIDE ỨNG DỤNG TRONG PHẢN ỨNG MANNICH

Lê Tín Thanh<sup>(1)</sup>, Phạm Dương Thanh Sang<sup>(1)</sup>, Lê Thanh Thanh<sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup>Trường Đại học Sư phạm Thành phố Hồ Chí Minh; <sup>(2)</sup> Trường Đại học Thủ Dầu Một  
Ngày nhận bài 20/3/2017; Ngày gửi phản biện 30/3/2017; Chấp nhận đăng 30/6/2017

Email: letinthan.sp@gmail.com

---

### Tóm tắt

Bài báo trình bày kết quả về khả năng xúc tác của L-prolinamide trong phản ứng Mannich để tổng hợp hợp chất  $\beta$ -amino carbonyl 1,3-diphenyl-3-(phenylamino)propan-1-one. Kết quả cho thấy L-prolinamide có khả năng xúc tác cho phản ứng Mannich. Xúc tác prolinamide và sản phẩm  $\beta$ -amino carbonyl được định danh bằng phổ IR và <sup>1</sup>H-NMR.

**Từ khóa:** L-proline, prolinamide, phản ứng Mannich, hợp chất  $\beta$ -amino carbonyl.

### Abstract

#### L-PROLINAMIDE CATALYSIS FOR MANNICH REACTION

The results of catalytic ability of L-prolinamide for Mannich reaction are presented. The obtained results showed that L-prolinamide was able to catalyze for Mannich reaction. The structure of prolinamide and  $\beta$ -amino carbonyl compound was confirmed by IR and <sup>1</sup>H-NMR spectral data.

---

## 1. Mở đầu

Phản ứng Mannich là một trong những phương pháp quan trọng trong tổng hợp hữu cơ để tổng hợp các hợp chất  $\beta$ -amino ketone và  $\beta$ -amino acid, là những hợp chất trung gian trong tổng hợp các hợp chất có hoạt tính sinh học quan trọng [1] (ví dụ các  $\beta$ -peptide [2]). Xúc tác hữu cơ phi đối xứng là xúc tác thân thiện với môi trường, được ứng dụng nhiều để tổng hợp các đồng phân lập thể tinh khiết, và cũng là một trong những lĩnh vực đang được quan tâm nghiên cứu trong tổng hợp hữu cơ [3]. Một vài nghiên cứu cho thấy rằng việc sử dụng L-proline và dẫn xuất L-proline trong các phản ứng tạo liên kết carbon-carbon đem lại hiệu quả cao, như phản ứng aldol hóa [4], phản ứng Michael [5]... Trong đó, xúc tác trong phản ứng Mannich cũng được nghiên cứu rất nhiều nhưng ít các nghiên cứu về việc sử dụng xúc tác là dẫn xuất của L-proline [6].

## 2. Thực nghiệm

### 2.1. Thiết bị và hóa chất

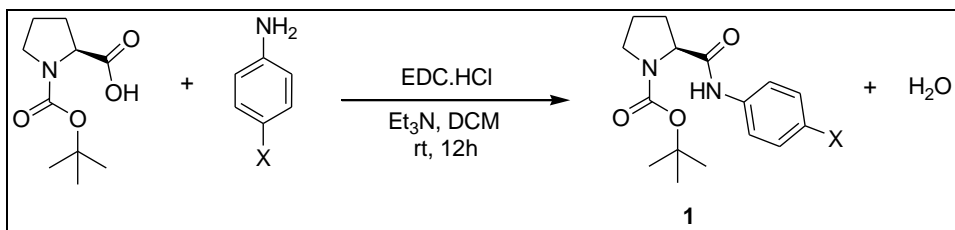
Nhiệt độ nóng chảy được đo trên máy Gallenkamp tại phòng thí nghiệm Hoá Đại cương, Trường Đại học Sư phạm Thành phố Hồ Chí Minh. Phổ IR được đo trên máy đo phổ IR SHIMADZU FTIR 8400S tại phòng Phân tích trung tâm, Trường Đại học Sư phạm Thành phố Hồ Chí Minh. Phổ <sup>1</sup>H-NMR của các hợp chất được ghi trên máy Bruker Avance - 500MHz trong dung môi CDCl<sub>3</sub>, được thực hiện tại Phòng NMR, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên

(Đại học Quốc gia Hà Nội). Các hóa chất thương mại (Acros Organics, Sigma Aldrich) với độ tinh khiết cao và được sử dụng mà không cần tinh chế lại.

## 2.2. Phương pháp nghiên cứu

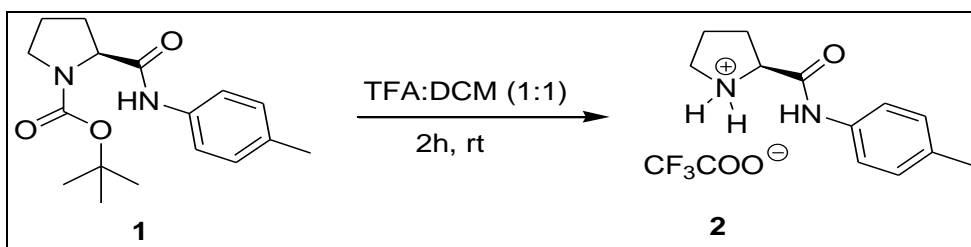
### 2.2.1. Điều chế xúc tác

#### Tổng hợp (*S*)-*tert*-butyl 2-(*p*-tolylcarbamoyl)pyrrolidine-1-carboxylate **1**



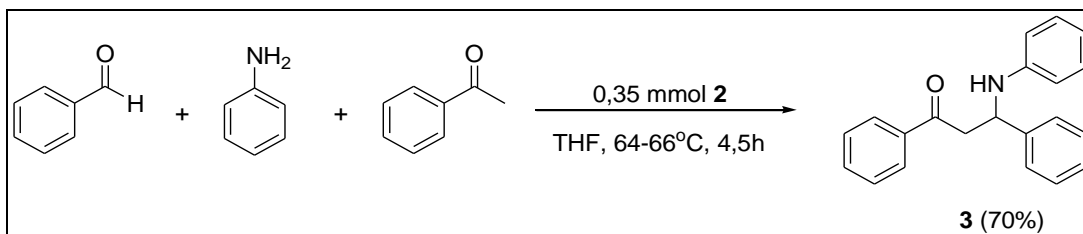
*p*-Toluidine (160 mg; 1,5 mmol) được hòa tan trong dichloromethane (DCM) (10 ml) và triethylamine (0,2 mL; 1,5 mmol) được thêm vào sau đó. [4] Sau khi khuấy hỗn hợp 5 phút, cho tiếp *N*-Boc-*L*-proline (322 mg; 1,5 mmol) và EDC.HCl (287 mg; 1,6 mmol) vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy dưới khí quyển nitơ trong 12 giờ. Hỗn hợp sau phản ứng được rửa với nước cất (10ml) rồi chiết bằng ethyl acetate, pha hữu cơ được làm khan bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Tiến hành cô quay dưới áp suất thấp để loại dung môi, sản phẩm *N*-Boc-*L*-prolinamide sạch được tách ra bằng phương pháp sắc kí cột với dung môi là hexane (hex): ethyl acetate (EA). Sản phẩm (*S*)-*tert*-butyl 2-(*p*-tolylcarbamoyl)pyrrolidine-1-carboxylate **1** (37%) thu được có dạng rắn màu hồng nhạt, nhiệt độ nóng chảy là 178-180°C. Sản phẩm được định danh bằng phổ IR và <sup>1</sup>H-NMR.

#### Tổng hợp pyrrolidine-2-carboxylic acid (4'-methylphenyl)-amide trifluoroacetate **2**



*N*-Boc-*L*-prolinamide **1** (106 mg, 0,35mmol) được hòa tan trong trifluoroacetic acid (TFA)/dichloromethane (DCM) (v:v 1:1) (1 mL) khuấy dưới khí quyển nitơ tại nhiệt độ phòng trong 2 giờ.[4] Sau đó hỗn hợp phản ứng được cô quay dưới áp suất thấp để loại dung môi và sử dụng xúc tác *L*-prolinamide **2** dưới dạng muối. Sản phẩm được định danh bằng phổ IR và <sup>1</sup>H-NMR.

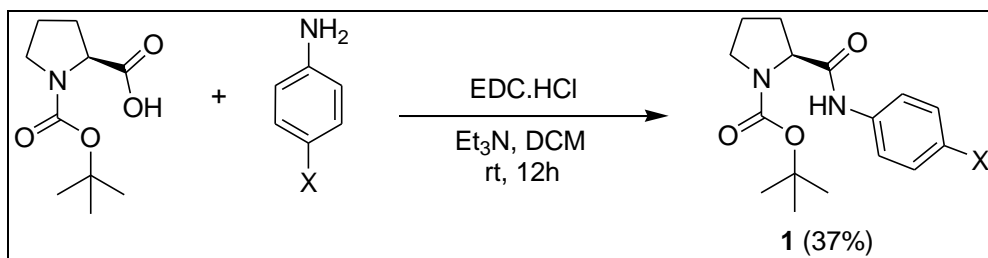
### 2.2.2. Ứng dụng *L*-prolinamide làm xúc tác trong phản ứng Mannich



Hòa tan benzaldehyde (106 mg; 1,0 mmol), aniline (102 mg; 1,1 mmol), acetophenone (360 mg; 3,0 mmol) và xúc tác **2** (0,35 mmol) trong 1 mL tetrahydrofurane (THF).[4] Phản ứng được tiến hành dưới điều kiện khí quyển nitơ ở nhiệt độ 64-66°C trong 4,5 giờ. Hỗn hợp sau phản ứng được rửa bằng dung dịch NH<sub>4</sub>Cl (10ml) và chiết bằng ethyl acetate (20 ml x 3). Pha hữu cơ được làm khan bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, cô quay dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm 1,3-diphenyl-3-(phenylamino)propan-1-one **3** (70%) được kết tinh lại trong hexane và ethyl acetate. Sản phẩm thu được có dạng rắn màu trắng, nhiệt độ nóng chảy là 166-167°C. Sản phẩm được định danh bằng phổ IR và <sup>1</sup>H-NMR.

### 3. Kết quả và thảo luận

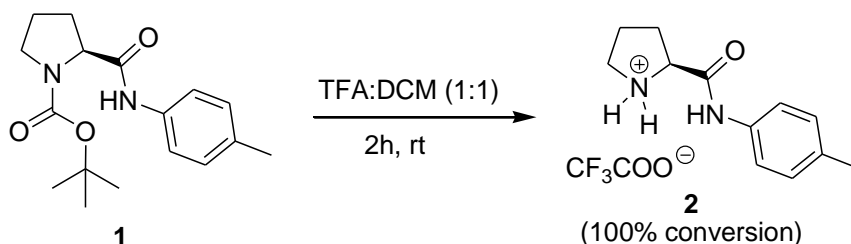
#### 3.1. Tổng hợp *N*-Boc-*L*-prolinamide **1**



Phản ứng ghép cặp peptide giữa *N*-Boc-*L*-proline và *p*-toluidine sử dụng EDC.HCl như tác nhân ghép cặp. Hợp chất *N*-Boc-*L*-prolinamide **1** tổng hợp được có hiệu suất 37%.

Dựa vào phổ <sup>1</sup>H-NMR (dung môi CDCl<sub>3</sub>) của hợp chất **1**, tín hiệu tại δ = 9,34 ppm có cường độ tích phân bằng 1 dạng *singlet* được quy kết cho proton linh động của NH. Các tín hiệu *doublet* tại δ = 7,39 ppm (*J* = 7,5 Hz) và δ = 7,11 ppm (*J* = 7,5 Hz) đều có cường độ tích phân bằng 2 được quy kết cho các proton của nhân thơm. Các cụm tín hiệu tại δ = 4,20-4,55 ppm (1H, *multiplet*), δ = 3,20-3,62 ppm (2H, *multiplet*), δ = 2,54 ppm (1H, *broad*) và δ = 1,93 ppm (3H, *multiplet*) được quy kết cho proton của CH và CH<sub>2</sub> vòng pyrrolidine. Các tín hiệu *singlet* tại δ = 2,30 ppm và tại δ = 1,47 ppm có cường độ tích phân lần lượt bằng 3 và 9 được quy kết cho proton CH<sub>3</sub> của nhóm CH<sub>3</sub>-arene và CH<sub>3</sub> của nhóm *tert*-butyl. Trên phổ hồng ngoại IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) của *N*-Boc-*L*-prolinamide **1**, ta thấy xuất hiện các mũi của liên kết C=O amide tại 1672 cm<sup>-1</sup> chứng tỏ các nhóm acid carboxylic trong proline đã ghép cặp với nhóm amino của *p*-toluidine. Ngoài ra, các mũi hấp thụ tại 3323 cm<sup>-1</sup> và 3286 đặc trưng cho dao động N-H. Trong vùng 2877-2974 cm<sup>-1</sup>, phổ xuất hiện các vân hấp thụ đặc trưng cho các liên kết C<sub>sp3</sub>-H.

#### 3.2. Tổng hợp pyrrolidine-2-carboxylic acid (4'-methylphenyl)-amide trifluoroacetate **2**



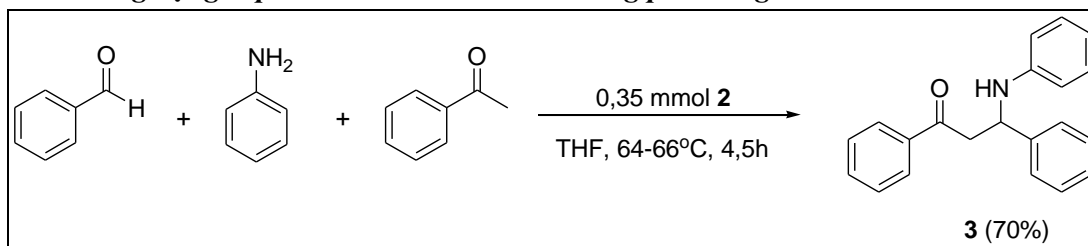
*N*-Boc-*L*-prolinamide **1** được gỡ nhóm bảo vệ Boc bằng acid trifluoroacetic (TFA) trong DCM (tỉ lệ thể tích 1:1) dưới điều kiện khí trơ tại nhiệt độ phòng. Sản phẩm sau khi gỡ bảo vệ

thu được dưới dạng muối trifluoroacetate. Hỗn hợp sản phẩm sau phản ứng không qua quá trình tinh chế sản phẩm mà được sử dụng trực tiếp làm xúc tác cho phản ứng Mannich.

Kết quả chấm sắc ký bằng mỏng chỉ thấy xuất hiện một vết duy nhất của muối trifluoroacetate. Thêm vào đó, trên phổ  $^1\text{H-NMR}$  không còn tín hiệu của nhóm *tert*-butyl. Điều này chứng tỏ độ chuyển hoá của các quá trình gỡ bỏ nhóm Boc là 100%. Do sản phẩm không được tinh chế nên chúng tôi tiến hành định danh sản phẩm gỡ bảo vệ **2** thông qua phổ  $^1\text{H-NMR}$  của hỗn hợp sau phản ứng.

Tín hiệu *singlet* tại  $\delta = 9,97$  ppm (1H) được quy kết cho proton linh động của  $\text{NHCO}$ . Hai tín hiệu *singlet* tại  $\delta = 9,45$  ppm (1H) và  $\delta = 7,74$  ppm (1H) được quy kết cho các proton linh động của  $^+\text{NH}_2$ . Các tín hiệu tại  $\delta = 7,30$  ppm (2H, *doublet*,  $J = 8,5$  Hz),  $\delta = 7,07$  ppm (2H, *doublet*,  $J = 8,5$  Hz) được quy kết cho các proton của nhân thơm. Các tín hiệu tại  $\delta = 4,70$  ppm (1H, *singlet*), 3,25 – 3,45 ppm (2H, *multiplet*),  $\delta = 2,40 - 2,50$  ppm (1H, *multiplet*),  $\delta = 2,02 - 2,15$  ppm (1H, *multiplet*) và  $\delta = 1,90 - 2,02$  ppm (2H, *multiplet*) được quy kết cho proton của CH và  $\text{CH}_2$  vòng pyrrolidine.

### 3.3. Ứng dụng L-prolinamide làm xúc tác trong phản ứng Mannich



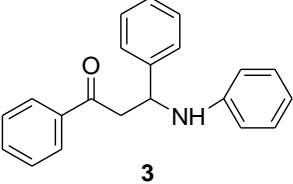
Xúc tác prolinamide **2** được sử dụng làm xúc tác cho phản ứng Mannich ba thành phần của benzaldehyde, aniline và acetophenone để tổng hợp base Mannich 1,3-diphenyl-3-(phenylamino)propan-1-one **3**. Phản ứng được tiến hành trong dung môi THF tại nhiệt độ 64-66°C trong 4,5h. Sản phẩm base Mannich 1,3-diphenyl-3-(phenylamino)propan-1-one **3** được cô lập với hiệu suất 70%. Kết quả cho thấy prolinamide **2** xúc tác tốt cho phản ứng Mannich.

### 3.4. Định danh sản phẩm base Mannich

Sản phẩm base Mannich, 1,3-diphenyl-3-(phenylamino)propan-1-one **3**, được xác định cấu trúc dựa vào phổ IR và  $^1\text{H-NMR}$ . Phổ IR của **3** xuất hiện các vân hấp thụ phù hợp với các liên kết đặc trưng trong sản phẩm. Vân hấp thụ sắc nhọn ở khoảng  $3387\text{ cm}^{-1}$  đặc trưng cho dao động hóa trị của liên kết N-H trong phân tử. Các đỉnh hấp thụ tại  $1674\text{ cm}^{-1}$  đặc trưng cho dao động hóa trị của nhóm C=O. Các vân hấp thụ của  $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$  no thể hiện ở vùng  $2877\text{-}2916\text{ cm}^{-1}$ . Trong vùng  $1450\text{-}1388\text{ cm}^{-1}$ , phổ xuất hiện các vân hấp thụ đặc trưng cho các liên kết C=C của vòng benzene. Các vân hấp thụ vùng  $3024\text{-}3055\text{ cm}^{-1}$  chứng tỏ có các liên kết  $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ .

Phổ  $^1\text{H-NMR}$  của sản phẩm thêm một lần nữa khẳng định cấu trúc của sản phẩm base Mannich. Theo kết quả phổ  $^1\text{H-NMR}$  trình bày trong bảng 1, các tín hiệu từ 6,56 ppm đến 7,90 ppm được quy kết cho các proton của nhân thơm (3 vòng thơm). Proton của nhóm  $\text{CH}_2$  cho các tín hiệu tại  $\delta = 3,53\text{-}3,41$  ppm có cường độ tích phân bằng 2 tách mũi *multiplet*. Tín hiệu tại  $\delta = 5,00$  ppm có cường độ tích phân bằng 1 dạng *doublet-doublet* ( $J = 5$  Hz;  $J = 2,5$  Hz) được quy kết cho proton của CH. Proton linh động của NH cho tín hiệu tại  $\delta = 4,63$  ppm với cường độ tích phân bằng 1 dạng *singlet*. Các kết quả quy kết trên hoàn toàn phù hợp với số liệu đã công bố trước đây.[7]

**Bảng 1:** Số liệu phổ  $^1\text{H-NMR}$  (dung môi  $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$ , ppm và  $J$ , Hz) của 1,3-diphenyl-3-(phenylamino)propan-1-one **3**

 <b>3</b>										
$\text{H}_{\text{Ar}}$	$\text{H}_{\text{Ar}}$	$\text{H}_{\text{Ar}}$	$\text{H}_{\text{Ar}}$	$\text{H}_{\text{Ar}}$	$\text{H}_{\text{Ar}}$	$\text{H}_{\text{Ar}}$	$\text{H}_{\text{Ar}}$	CH	NH	$\text{CH}_2$
7,90 ( <i>d</i> , 2H, $J=7,5$ )	7,56 ( <i>t</i> , 1H, $J=7,5$ )	7,45- 7,42 ( <i>m</i> , 4H)	7,32 ( <i>t</i> , 2H, $J=7,5$ )	7,23 ( <i>t</i> , 1H, $J=7,5$ )	7,08 ( <i>t</i> , 2H, $J=7,5$ )	6,66 ( <i>t</i> , 1H, $J=7,5$ )	6,56 ( <i>d</i> , 2H, $J=7,5$ )	5,00 ( <i>dd</i> , 1H, $J=5$ , $J=2,5$ )	4,63 ( <i>br</i> , 1H)	3,53-3,41 ( <i>m</i> , 2H)

#### 4. Kết luận

Từ Boc-*L*-proline đã tổng hợp thành công xúc tác pyrrolidine-2-carboxylic acid (4'-methylphenyl)-amide trifluoroacetate **2**. Xúc tác được sử dụng trực tiếp dưới dạng muối trifluoroacetate cho phản ứng Mannich tạo sản phẩm 1,3-diphenyl-3-(phenylamino)propan-1-one với hiệu suất tương đối tốt (70%).

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] M. Arend, B. Westermann, N. Risch, "Modern Variants of the Mannich Reaction", *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1044–1070.
- [2] S. Krauthäuser, L. A. Christianson, D. R. Powell, S. H. Gellman, "Antiparallel Sheet Formation in  $\beta$ -Peptide Foldamers: Effects of  $\beta$ -Amino Acid Substitution on Conformational Preference" *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 11719–11720; b) D. Seebach, M. Overhand, F. N. M. Kühnle, D. Martioni, L. Oberer, U. Hommel, H. Widmer, " $\beta$ -Peptides: Synthesis by *Arndt-Eistert* homologation with concomitant peptide coupling. Structure determination by NMR and CD spectroscopy and by X-ray crystallography. Helical secondary structure of a  $\beta$ -hexapeptide in solution and its stability towards pepsin", *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 913–941
- [3] S. B. Tsogoeva, "Recent Advances in Asymmetric Organocatalytic 1,4-Conjugate Additions", *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2007(11), 1701–1716. b) A. Dondoni, A. Massi, "Asymmetric Organocatalysis: From Infancy to Adolescence", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4638–4660.
- [4] S. Sathapornvajana, T. Vilaivan, "Prolinamides derived from aminophenols as organocatalysts for asymmetric direct aldol reactions", *Tetrahedron*, **2007**, 63, 10253–10259.
- [5] Y. Wang, J. Lin, K. Wei, "Aromatic *L*-prolinamide-catalyzed asymmetric Michael addition of aldehydes to nitroalkenes", *Tetrahedron: Asymmetry*, **2014**, 25, 1599–1604.
- [6] B. List, P. Pojarliev, W. T. Biller, Harry J. Martin, "The Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Three-Component Mannich Reaction: Scope, Optimization, and Application to the Highly Enantioselective Synthesis of 1,2-Amino Alcohols", *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 827–833.
- [7] M. P. Pachamuthu, K. Shanthi, R. Luque, A. Ramanathan, "A solid acid catalyst for three component coupling reactions at room temperature", *Green Chem.* **2013**, 15, 2158–2166.