

高分子支载的手性催化剂在不对称有机反应中的应用进展*

雷耀辉 李 弘** 何炳林

(吸附与分离功能高分子材料国家重点实验室,南开大学高分子化学研究所,天津,300071)

提要 本文评述了近年来高分子支载的手性催化剂在不对称氢化、不对称还原、不对称烷基化、不对称 Diels-Alder 加成以及不对称二羟基化等有机反应中的应用进展。

关键词 不对称有机反应, 高分子手性催化剂

近年来, 不对称有机合成在基础研究和工业应用方面取得了很大的发展。大量的不对称合成方法在工业生产中的广泛应用大大促进了医药工业和香料工业的发展, 也使得食品工业可用光学活性的食物添加剂, 农业上可用信息素和昆虫拒食剂来控制虫害^[1,2]。

光学纯化合物的合成有几种方法^[3,4]。利用手性催化剂催化的不对称合成具有反应条件温和、可大规模处理高浓度底物、生产效率高、光学选择性好等优点, 从而引起了广泛的重视。该方法已成功用于许多有机反应, 如 $C=O$, $C=C$ 和 $C=N$ 双键的还原(如不对称氢化, 硅氢化等), $C=C$ 双键的氧化(如不对称环氧化, 二羟基化等)以及各种 $C-C$ 键的形成反应(如醛醇缩合, Diels-Alder 反应, 环丙烷化及氢甲酰化反应等)^[5,6]。虽然已有许多均相催化剂可用于催化上述反应, 但由于均相催化剂具有易流失, 分离回收困难, 操作复杂, 不适于连续化操作等缺点, 因此对高分子支载的手性催化剂的研究势在必行, 并且已在某些方面取得了显著进展。李弘等^[7]已对高分子支载的手性催化剂催化的不对称硅氢化, 不对称氢甲酰化等反应进行了详细的综述。本文拟就从不对称氢化, 不对称还原, 不对称烷基化, 不对称 Diels-Alder 以及不对称二羟基化反应等五个方面对该领域近年来取得的成就做一简要评述。

1 不对称氢化反应

氢化反应在不对称合成中是特别有用的反应。一些均相手性金属配合物催化剂已成功用于手性药物, 氨基酸等的合成^[8,9]。相比之下对非均相氢化催化剂的研究则数量较少。现将一些典型的高分子手性配体列举如图 1 所示, 由这些配体与 $Rh(I)$ 形成的配合物催化不对称氢化反应的结果如表 1 所示。

高分子结构的构筑非常重要, 首先要考虑高分子骨架与反应底物和反应溶剂的相容性。如高分子手性配体 1 与 $Rh(I)$ 形成的手性配合物对 α -乙酰胺基肉桂酸的氢化几乎无催化作用^[10~11]。这是因为交联聚苯乙烯骨架在极性溶剂乙醇中收缩塌陷, 使底物分子无法渗入与催化活性中心接近。当在高分子上引入带有极性基羟基的甲基丙烯酸羟乙酯单元时(如高分子配体 2~4), 所形成的催化剂在反应溶剂乙醇中能很好地溶胀, 催化氢化反应的立体选择性可达到相对应均相催



雷耀辉 男, 1972 年生。1997 年毕业于西北师范大学化学系, 获应用有机化学硕士学位。同年至今在南开大学高分子化学研究所攻读博士学位。在何炳林院士、李弘教授指导下从事手性高分子金属配合物催化的不对称有机合成反应的研究工作。

* 天津自然科学基金资助研究课题;

** 通讯联系人。

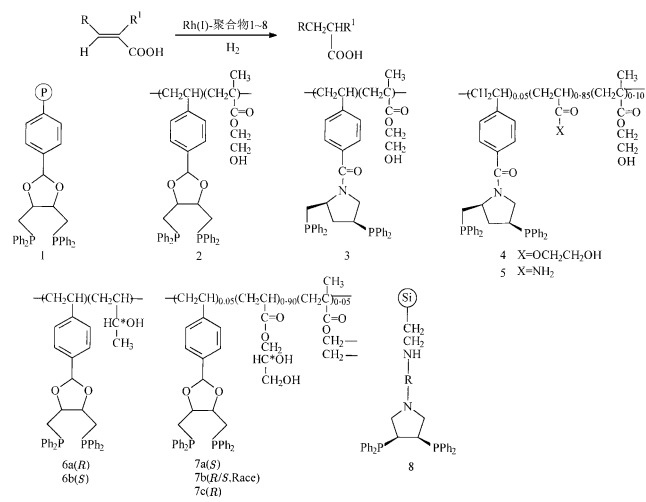


图 1 催化不对称氢化反应用高分子手性配体 1~8

形成的配合物催化剂所证明^[16,17]。在四氢呋喃溶剂中侧链手性醇结构的一种对映体可以使氢化反应的对映体选择性提高,而另一对映体可使对映体选择性降低。当侧链手性醇以消旋体的形式存在时则氢化对映体选择性位于前两者之间。

表 1 高分子支载手性催化剂催化的不对称氢化反应结果

高分子配体	底物		溶剂	转化率 /%	光学产率 /% ee	产物构型
	R	R'				
1	Ph	NHAc	EtOH	—	—	—
2	Ph	NHAc	EtOH		86(81) *	R
3	Ph	NHAc	EtOH		70	R
3	H	CH ₂ COOH	EtOH		82(89)	S
4	Ph	NHAc	EtOH		91(91)	R
5	Ph	NHAc	EtOH		64	R
6a	Ph	NHAc	C ₆ H ₆ /EtOH	70	83(81)	R
6a	H	NHAc	C ₆ H ₆ /EtOH	100	75	R
6b	H	NHAc	C ₆ H ₆ /EtOH	100	76	R
6b ^{***}	H	NHAc	C ₆ H ₆ /EtOH	100	74	R
6a	H	NHAc	THF	28	40	R
6b	H	NHAc	THF	22	24	R
7b	H	NHAc	EtOH	93	64(73)	S
7a	H	NHAc	THF	32	19	S
7b	H	NHAc	THF	31	21	S
7c	H	NHAc	THF	36	27	S
8	Ph	NHAc	EtOH		95(99)	S

* 括号中为均相催化结果;

** 第三次循环使用。

化剂的水平^[12~15]。但是极性基团的极性也必需适中,如含有侧链酰胺结构的高分子配体 5^[14]中胺基对铑的竞争配位使催化氢化反应对映体选择性大大降低。

高分子配体 2~4 在持续使用过程中脂基会发生水解或醇解。为此 Stittle 等通过在高分了子骨架上引入更为稳定的极性单元得到了高分子配体 6^[16]。该配体与 Rh(I) 形成的催化剂在循环使用过程中,对映体选择性几乎不减。

在高分子侧链上也可引入手性醇结构。从原理上讲,该手性结构与催化部位的相互作用有可能利于立体选择性的提高。这可被高分子手性配体 6, 7 与 Rh(I)

1986年, Nagel 等人合成了一种硅胶支载的手性双膦配体 8, 其与铈形成的催化剂用于 α -乙酰胺基肉桂酸的不对称氢化反应时光学产率可达 95% 以上^[18]。

2 不对称还原反应

近年来利用均相手性辅助剂和还原剂(LiAlH_4 , NaBH_4 , BH_3) 对前手性酮的不对称还原反应已取得了很大的进展, 光学活性醇的对映体过量可达 90% 以上。对于由高分子支载手性辅助剂与 LiAlH_4 , NaBH_4 , BH_3 形成的还原剂也进行了许多研究。侧链上含有手性胺醇结构^[19]或双醇结构^[20]的高分子与 LiAlH_4 形成的手性还原体系用于前手性酮的还原时光学产率最高达 50%。主链或侧链上含有手性羧基, 手性胺基醇结构^[21, 22]或手性季铵盐结构^[23]的高分子与 NaBH_4 形成的还原体系用于前手性酮的还原时光学产率可达 75%。侧链上含有手性胺基醇结构的高分子与 BH_3 形成的手性还原体系用于前手性酮的还原时光学产率可达 97%^[24~27], 用于脞的还原时光学产率可达 99%^[28~29]。以上三种还原体系均为化学计量还原试剂, 这里不再赘述。

1987年 Corey 等^[30]在 Itsuno 等^[31]研究的基础上发现噻唑硼烷(9~12) (如图2) 本身无还原能力, 但当加入过量硼烷后, 便成为一种高效的立体选择性还原催化剂。用于前手性酮的还原时光学产率几乎定量。最近对于高分子支载噻唑硼烷催化剂也有了許多研究。催化剂 13 在催化还原苯丙酮时, 苯丙醇光学产率可达 75%, 与相应均相催化剂的立体选择性(76% ee) 相当^[32]。Felder 制备的可溶性高分子支载噻唑硼烷 14 用于苯乙酮的不对称还原时光学产率高达 97%。而且该催化剂在膜反应器中可实现连续不对称还原操作^[33]。

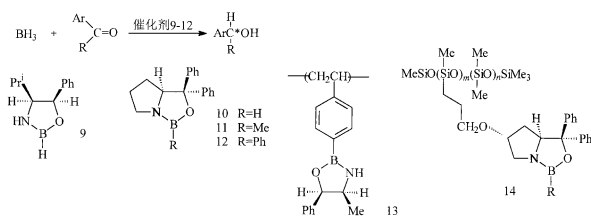


图2 催化不对称硼氢化还原反应手性催化剂 9~14

3 不对称烷基化反应

醛的烷基化反应是合成光学活性醇的重要方法之一^[34]。手性胺基醇是不对称烷基化反应优良的催化剂。好几种高分子支载的手性胺基醇可使不对称烷基化反应光学产率达到 80% 以上(如图3)。

催化剂 15 在催化芳香醛的烷基化时手性醇的光学产率达 89%^[35], 手性醇的构象与使用催化剂 16 和 17^[36]时相反。说明产物醇的构象由催化剂中羟基所在碳的构象决定。这三种催化剂在用于脂肪醛的烷基化时效果都不甚理想, 而催化剂 18 无论是对脂肪醛还是对芳香醛, 催化烷基化对映体选择性都较高^[37]。这可能是由于催化剂中长的“手臂”使催化活性点自由度增大的缘故。催化剂 22 比 23 的催化对映体选择性高出许多, 这种“手臂”效应更为明显^[38]。

1987年, Itsuno 等合成的催化剂 19 使芳香醛的烷基化对映体过量达 95%^[39]。后来又把催化剂 20 用于催化芳香醛的烷基化时对映体过量最高可达 99%。催化剂 20 中的伯胺基与醛先形成 Schiff-碱, 加速了二乙基锌对醛的对映体选择性加成^[40]。

另外使用催化剂 21^[41], 24^[42], 25^[43]也可得到中等程度的光学产率。当把手性胺基醇负载于氧化铝(28)、硅胶(29)或聚苯乙烯包裹硅胶(30)等载体之上时催化烷基化光学产率可达中等程度^[44]。

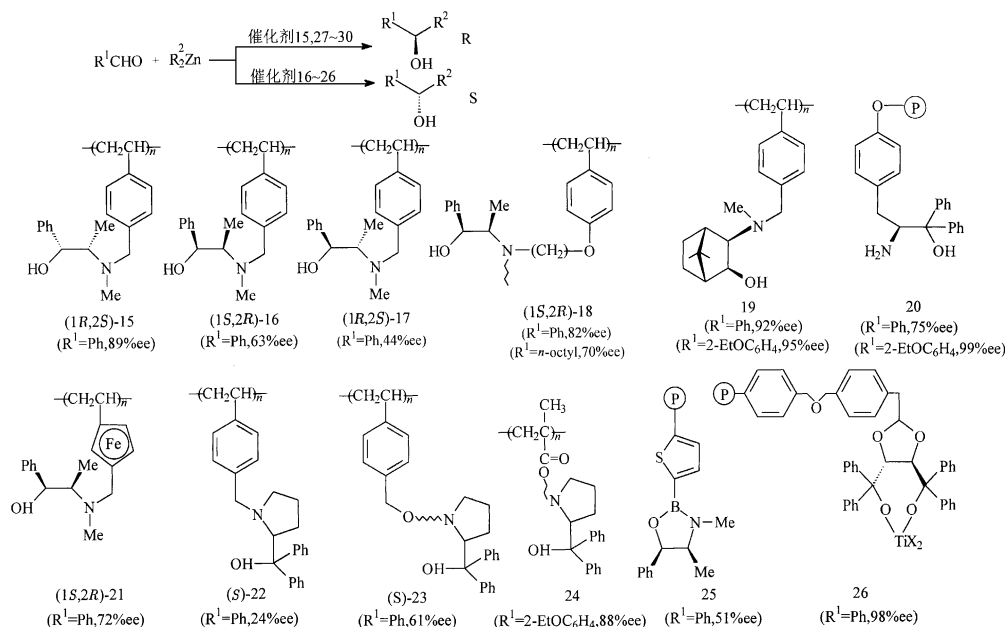


图 3 催化不对称烷基化反应用高分子手性催化剂 15~26

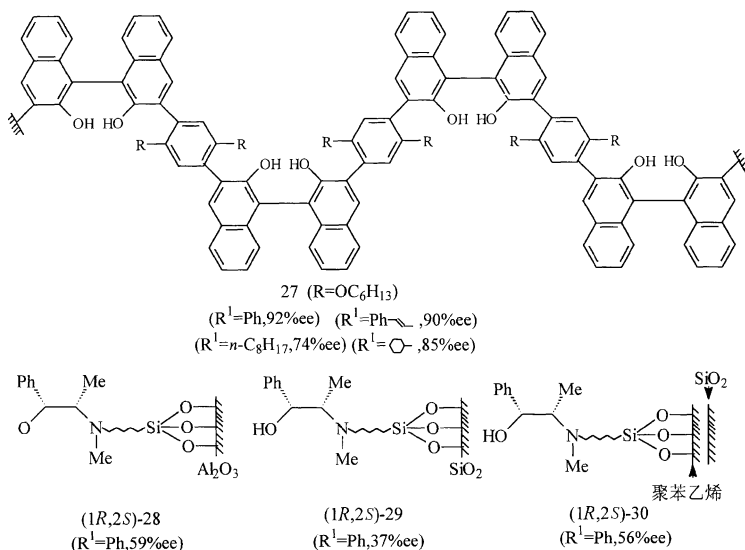


图 4 催化不对称烷基化反应用高分子手性催化剂 27~30

以上的催化剂均为高分子支载手性胺基醇。最近 Seebach 等把 DIOP-Ti 配合物支载于 Merrifield 树脂上合成的非均相催化剂 26 在催化苯甲醛的烷基化反应中对映体过量可达 98% 以上^[45]。

在传统的手性高分子催化剂的合成过程中,通常都采用把小分子催化剂通过化学修饰或共聚反应担载于非手性的、立体无规的高分子之上的方法。这样获得的高分子支载手性催化剂的催化立体选择性往往都要降低。最近 Huang 等^[46]合成了以聚联二萘酚为骨架的手性高分子催化剂 27(如图 4)。催化位点在分子链上排列有序,催化活性中心的微观环境能够很好的控制。该催化剂无论

是对芳香醛还是对脂肪醛都有很高的催化烷基化对映体选择性,而且催化剂性能比较稳定,醛上的取代基对光学产率影响不大。

4 不对称 Diels-Alder 反应

手性 Lewis 酸已被成功地应用于不对称催化 Diels-Alder 反应^[47]。常用的 Lewis 酸主要是由 Al, Ti, B 等与一些手性配体如胺基醇、二醇、双萘酚、*N*-磺酰胺基酸以及 α 羟基酸等形成的配合物。

Itsuno 等发现高分子支载手性胺基醇及二醇与 BH_2Br 或 BH_3 形成的 Lewis 酸用于催化甲基丙烯醛与环戊二烯的 Diels-Alder 反应时,反应的对映体选择性很低($< 25\%$ ee)^[48],使用高分子支载手性磺酰胺基酸(31)(如图5)与 BH_3 形成的 Lewis 酸时,反应的对映体过量可达 65%。后来通过改变高分子 31 合成中使用的交联剂合成了几种新的高分子配体 32~35^[49]。其中高分子配体 32 与 BH_3 形成的 Lewis 酸用于催化同一反应时可获得 84% 的对映体过量,效果与 Helmchen 报道的相应均相催化剂相当(86% ee)。当使用高分子配体 33~35 与 BH_3 形成的催化剂时发现,高分子配体中烷氧醚链越长,反应的对映体过量越高,最高可达 95%,比相应均相催化剂的选择性还要好。这可能与醚链的溶剂化效应有关^[49]。

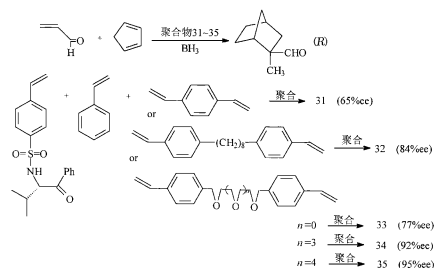


图5 催化不对称 Diels-Alder 反应
用高分子手性配体 31~35

5 不对称二羟基化反应

自 1988 年 Sharpless 开创了金鸡纳生物碱配体加速催化的(Ligand-accelerated Catalytic)烯的不对称二羟基化反应以来^[50],烯烃的不对称二羟基化反应获得了巨大的发展^[51]。但由于 OsO_4 的毒性很大,同时反应中 OsO_4 和金鸡纳的消耗量也很大,使这一反应的大批量实施受到了限制。最近有几个研究小组把高分子支载的金鸡纳 OsO_4 配合物用于了催化烯烃的不对称二羟基化,催化剂可以循环使用,展现了可喜的应用前景。

首先 Sharpless 通过单体共聚合成了聚合物 36(如图6)。用于催化反-1,2-二苯乙烯二羟基化反应时反应速度很慢^[52]。这可能由于金鸡纳结构距离高分子主链骨架太近,空间拥挤所致。随后 Sharpless 等又制备了聚合物 37~39^[52],在金鸡纳结构与高分子主链间引入一个长的“手臂”,结果发现它们能很好地催化上一反应,反应产物对映体过量依次可达 82%, 87% 和 86%。

使用高分子支载金鸡纳催化剂时,第二氧化剂和溶剂对反应的立体选择性影响很大。均聚物 40a, b 催化反-1,2-二苯乙烯二羟基化时,使用 $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ 作为第二氧化剂, *t*-BuOH/ H_2O 作为溶剂可得较高的光学产率(见表2),而使用 NMO(*N*-methylmorpholine-*N*-oxid)作为第二氧化剂, Aceton/water 作为溶剂则使光学产率大大降低^[53]。当聚合物的极性增加时,它与极性反应介质的相容性也会增加,因此采用具有极性骨架的高分子 41 和 42 催化剂时,在上述两种反应介质中均能得到较高的光学产率^[53]。

最近, Song 等合成了高分子支载的双金鸡纳生物碱催化剂 43^[54] 和 44^[55](如图7),使 1,2-二苯乙烯及苯基丙烯酸甲酯的不对称二羟基化光学产率达 99% 以上。催化剂 44 机械性能和热性能都良好,在多次重复使用时产物对映体过量降低很少。

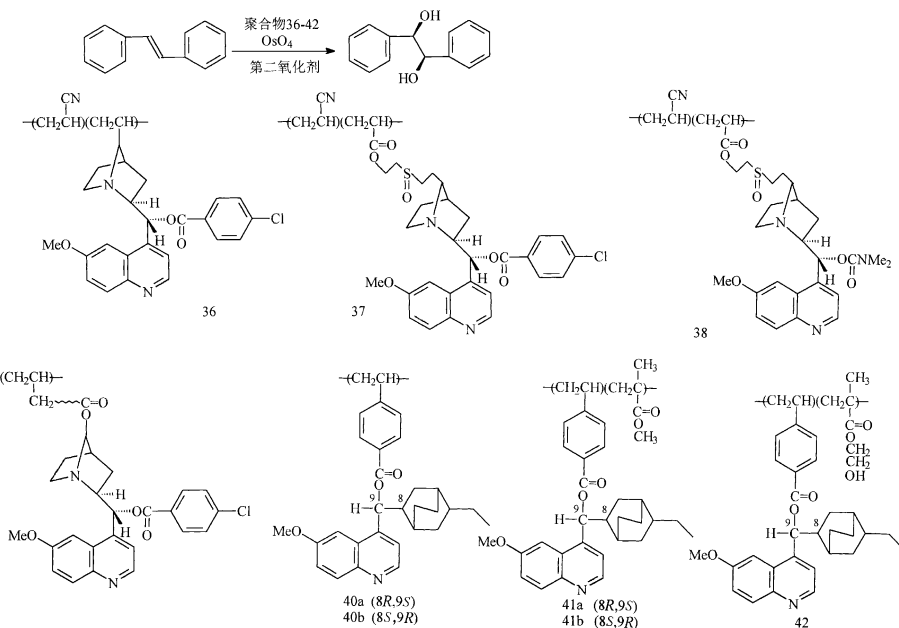


图 6 催化不对称二羟基化反应应用高分子手性配体 36~42

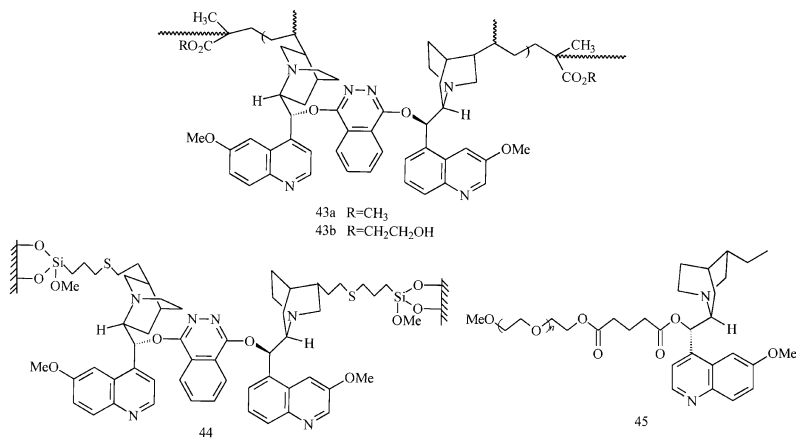


图 7 催化不对称二羟基化反应应用高分子手性配体 43~45

表 2 第二氧化剂对不对称二羟基化反应催化结果的影响

高分子催化剂	第二氧化剂	反应时间/h	转化率/%	光学产率/%ee	构型
40a	NMO	20	81	70	R,R
40a	K ₃ Fe(CN) ₆	20	80	89	R,R
40b	NMO	20	80	59	S,S
40b	K ₃ Fe(CN) ₆	20	82	93	S,S
41a	NMO	18	80	89	S,R
41a	K ₃ Fe(CN) ₆	26	84	79	S,R
41b	NMO	18	83	89	R,S
41b	K ₃ Fe(CN) ₆	26	80	83	R,S
42	NMO	28	87	85	S,R
42	K ₃ Fe(CN) ₆	20	86	90	S,R

上述高分子支载金鸡纳催化剂均为不溶性的。导致反应时间延长,立体选择性相对均相催化剂有所降低,而且催化剂用量也较大。鉴于上述情况,Han 等合成了可溶性的高分子催化剂⁴⁵。该催化剂使 1,2-二苯乙烯的不对称二羟基化反应时间缩短到 5h(使用催化剂 39 时需反应 48h),光学产率可达 88%,与相应均相催化剂相当^[56]。最近他们又把双金鸡纳担载于 MeO-PEG 之上制得的可溶性催化剂在催化不对称二羟基化反应中可获得定量的光学产率。

6 结束语

利用高分子支载的手性催化剂要获得高的立体选择性,高分子骨架的构筑至关重要。当把小分子催化剂担载于高分子载体之上时,从宏观上看,催化剂变成了固相,但从分子水平上看,它又与可溶性均相催化剂类似。这样就导致了所得催化剂具有介于均相和异相两类催化剂中间的一些性质。因此高分子手性催化剂的制备必须是在吸收综合两类催化剂的优点的同时,又要减少以至于消除它们固有的缺陷。

对于高分子骨架必备的性质目前尚无定论,但人们通过大量的实验达成了以下共识。

从化学角度讲,高分子载体对反应试剂必须惰性;低分子催化剂被担载到高分子之上后仍具有较好的灵活移动性(可通过在低分子手性催化剂与高分子载体骨架间引入长的手臂或间隔链的方法来实现);载体的极性与反应试剂及溶剂相当。这样高分子载体充分溶胀,反应底物容易渗入高分子与催化活性中心附近,实现“准”均相催化。

从工程学的角度讲,载体的孔度、比表面、热传递性能、机械性能以及热稳定性都非常重要。

总之,对于高分子支载手性催化剂的研究已取得了很大的成就。利用许多高分子手性催化剂都可得到 90% 以上的光学产率。而且催化剂在多次循环使用过程中对映体选择性很少降低。可以说,高分子支载手性催化剂在实际生产中的应用已为期不远了。

7 参考文献

- 1 Collin A N, Sheldrak G N, Crosby J. Chirality in Industry: The Commercial Manufacture and Applications of Optically Active Compounds, New York: John Wiley, 1995
- 2 何煦昌. 中国医药工业杂志, 1997, 28: 519
- 3 Sheldon R A. Chirotechnology, New York: Marcel Dekker Inc, 1993
- 4 杨振云, 张贻亮. 中国医药工业杂志, 1996, 27: 469
- 5 Negishi E, Ito M. Stereoselective Synthesis, VCH: Weinheim, 1995
- 6 杨振云. 金属有机化学与催化. 北京: 化学工业出版社, 1997, 198
- 7 李弘, 何炳林. 离子交换与吸附, 1997, 13: 103
- 8 Ojima I, Hirai K. Asymmetric Synthesis, New York: Academic Press, 1985, Vol 5
- 9 Noyori R. Acta Chem Scand, 1996, 50: 103
- 10 Dumout W, Doulin J C, Dang T P, Kagan H B. J Am Chem Soc, 1973, 95: 8295
- 11 Strukul G, Boniventon M, Gernia E, Palladino N. Inorg Chim Acta 1975, 12: 15
- 12 Takaishi N, Imai H, Stittle J K. J Am Chem Soc, 1978, 100: 264
- 13 Achiwa K. Chem Lett, 1978: 905
- 14 Baker G L, Fritschel S J, Stittle J K. J Org Chem, 1981, 46: 2960
- 15 Baker G L, Fritschel S J, Stittle J K. J Org Chem, 1981, 46: 2954
- 16 Matsuda T, Stittle J K. J Am Chem Soc, 1978, 100: 268
- 17 Deschenaux B, Stittle J K. J Org Chem, 1985, 50: 2299

- 18 Nagel U · Angew Chem Int Ed Engl, 1984, 23; 435
- 19 Villedon-Denaide F, Lecavalier P, Fréché J M J · Polym Bull, 1996, 15; 491
- 20 Lecavalier P, Bald E, Jiang Y, Fréché J M J, Hodge P · React Polym, 1985, 3; 315
- 21 Akelah A, Sherrington D C · Polym Comm, 1983, 24; 147
- 22 Adjidjonou K, Caze C · Eur Polym J, 1995, 31; 749
- 23 Adjidjonou K, Caze C · Eur Polym J, 1994, 30; 395
- 24 Itsuno S, Ito K, Hirao A, Nakahama S · J Chem Soc: Perkin Trans, 1, 1984; 2887
- 25 Itsuno S · Bull Chem Soc Jpn, 1985, 58; 1669
- 26 Itsuno S, Nakano M, Ito K, Kirao A · J Chem Soc: Perkin Trans, 1, 1985; 2615
- 27 Itsuno S, Ito K, Maruiyama T · Bull Chem Soc Jpn, 1986, 59; 3329
- 28 Itsuno S, Sakurai Y, Shimizu K, Ito K · J Chem Soc: Perkin Trans, 1, 1990; 1859
- 29 Itsuno S, Sakurai Y, Ito K · Polymer, 1987, 28; 1005
- 30 Corey E J, Bakshi K R, Shibata S · J Am Chem Soc, 1987, 109; 5551
- 31 Itsuno S, Ito K · J Org Chem, 1984, 49; 555
- 32 Caze C, Moualij N E, Hdge P, Lock C J, Ma J B · J Chem Soc: Perkin Trans, 1, 1995; 345
- 33 Felder M, Giffels G, Wandrey C · Tetrahedron Asymmetry, 1997, 8; 1975
- 34 Soai K, Niwa S · Chem Rew, 1992, 92; 833
- 35 Soai K, Niwa S, Watanabe M · J Org Chem, 1988, 53; 927
- 36 Soai K, Niwa S, Watanabe M · J Chem Soc: Perkin Trans, 1, 1989; 109
- 37 Soai K, Watanabe M · Tetrahedron Asymmetry, 1991, 2; 97
- 38 Watanabe M, Soai K · J Chem Soc: Perkin Trans, 1, 1994; 837
- 39 Itsuno S, Fréché J M J · J Org Chem, 1987, 52; 4140
- 40 Itsuno S, Sakurai Y, Ito K, Maruyama T, Nakahama S, Fréché J M J · J Org Chem, 1990, 55; 304
- 41 Watanabe M, Araki S, Butsugan Y, Uemura M · Chem Epress, 1990, 5; 761
- 42 Dreishach C, Wischnewski G, Kragl U, Wandrey C · J Chem Soc: Perkin Trans, 1, 1995; 875
- 43 Moualij N E, Caze C · Eur Polym J, 1995, 31; 193
- 44 Soai K, Watanabe M, Yamamoto A · J Org Chem, 1990, 55; 4832
- 45 Seebach D, Marti R E, Hiutermann T · Helv Chim Acta, 1996, 79; 1711
- 46 Huang W S, Hu Q S, Zheng X F, Anderson J, Pu L · J Am Chem Soc, 1997, 119; 4313
- 47 Kagan H B, Riant O · Chem Rev, 1992, 92; 1007
- 48 Itsuno S, Kamahori K, Watanabe K, Koizumi T, Ito K · Tetrahedron Asymmetry, 1994, 5; 523
- 49 Kamahori K, Ito K, Itsuno S · J Org Chem, 1996, 61; 8321
- 50 Jacobsen E N, Marko I, Mungall W S, Schrider G, Sharpless K B · J Am Chem Soc, 1988, 110; 1968
- 51 Kolb J C, VanNieuwenhze M S, Sharpless K B · Chem Rev, 1994, 116; 2483
- 52 Kim B M, Sharpless K B · Tetrahedron Lett, 1990, 31; 3003
- 53 Song C E, Ron E J, Lee R S, Kim I O · Tetrahedron Asymmetry, 1995, 6; 2687
- 54 Song C E, Yang J W, Ha H J, Lee R S · Tetrahedron Asymmetry, 1996, 7; 645
- 55 Song C E, Yang J W, Ha H J · Tetrahedron Asymmetry, 1997, 8; 841
- 56 Han H, Janda K D · J Am Chem Soc, 1996, 118; 7632

Advances in Asymmetric Organic Reactions Catalyzed by Polymer Supported Chiral Catalysts

Lei Yaohui, Li Hong, He Binglin

(*The State key Laboratory of Functional Polymeric Materials for Adsorption And Separation, Institute of Polymer Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071, PRC*)

Summary Recent advances in asymmetric organic reactions such as hydrogenation, reduction, alkylation, Diels-Alder reaction and dihydroxylation etc. catalyzed by polymer supported chiral catalysts are reviewed in this paper with 55 references.

Key words Asymmetric organic reaction, Polymer supported chiral catalyst

(上接第 24 页)

Molecular Design, Synthesis and Properties of Polyoxyethylene-containing Amphiphilic Block and Graft Copolymers

Xie Hongquan

(*Department of Chemistry, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430074*)

Summary Molecular design and synthesis of various amphiphilic block and graft copolymers containing polyoxyethylene segments and polystyrene or poly(meth)acrylate segments, including diblock, ABA and BAB triblock, star-shaped block, multiblock, as well as two kinds of graft copolymers with uniform grafts, were reviewed. Special properties of these copolymers, such as amphiphilic properties, complexing with alkali metal ions, microphase separation etc. were summarized.

Key words Block copolymer, Graft copolymer, Amphiphilic copolymer, Polyoxyethylene

(上接第 56 页)

chitosan and its derivatives) ever since 1982 are reviewed. Fiber spinning from lyotropic liquid crystalline solutions of chitin and its derivatives and its prospects of application are introduced. And it is concluded that chitin and its derivatives have made up a novel family of liquid crystalline biological macromolecules besides celluloses.

Key words Chitin, Chitosan, Derivatives, Biological macromolecules, Liquid crystalline polymers, Lyotropic, Cholesteric phase, Fiber spinning