

硅胶支载的仿生物有机胍盐催化剂 在有机合成中的应用^{*}

李 弘^{*}, 吴 军, 王晨宏

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

摘要:评述了一种新型硅胶支载的有机胍盐的制备方法、结构特点及其在羧酸和氯甲酸酯选择性酯化、羧酸的酰氯化、缩醛的脱保护等有机反应中的应用。

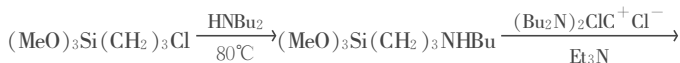
关键词:仿生物有机胍盐, 高分子催化剂

近年来高分子媒介有机合成及生物大分子合成取得的成绩骄人。Merrifield 固相肽合成、固相寡核苷酸、寡糖合成及在聚合物载体上合成穿入式大环化物(轮轴烷、索烃、绳结烷等)都是这一领域中夺目的闪光点^[1]。聚合物媒介合成法打破了化学反应尽可能在均相溶液中进行传统观念, 利用不溶性聚合物为反应载体在反应结束后通过简单过滤就能将试剂或催化剂与产物分离开来, 避免了因蒸馏、重结晶等繁琐分离方法所造成的损失, 简化了处理步骤, 节省了工时, 提高了效率。此外, 以特定裁制的高分子为载体的载体化有机反应尚具有选择性高、副反应少和载体可回收利用等优点, 因而在有机和催化合成中得到了广泛的应用并已显示出广阔的发展前景^[2]。

在各种形式的载体中交联聚苯乙烯是用得最广泛的有机高分子载体, 硅胶则是常用无机高分子载体的代表。有机高分子的特点是反应性功能基支载量高, 但耐热性较差; 硅胶的特点是功能基易近性(底物分子可接近性)及耐热性好, 但功能基支载量较低。最近的研究证明可溶性的氯化六烷基胍是高效的亲核反应催化剂^[3,4], 然而在反应的后处理阶段, 由于其可溶性给产物的分离和纯化带来很大的麻烦。近来法国国家科学研究中心(CNRS)Le Percec 等人以硅胶为载体将烷基胍盐固定化^[5~9], 这种高分子胍盐不仅催化效率高, 更重要的是由于有机胍是人体和动物体内存在的物质(人体中肌酸、精氨酸代谢及储能释能过程均涉及胍盐参与的反应), 因而又是完全无毒的仿生型催化剂, 其研究意义及应用前景是重大的。

1 高分子胍盐的制备原理及结构特点

Le Percec 及其合作者首次合成了硅胶支载的氯化胍盐 **1**(简写为 $\text{SiG}^+ \cdot \text{Cl}^-$)并申请了专利^[5]。制备方法原理如图 1 所示:



基金项目:国家自然科学基金资助项目(20074016)及国家科技部中法先进研究计划(98MX-A02)资助研究项目;

作者简介:李弘(1940—), 男, 青岛人, 教授、博士生导师、催化研究室主任。目前主要从事活性聚合与新材料分子设计、仿生催化合成生物降解聚合物及聚合物媒介不对称合成方面研究工作;



HMDS: 六甲基二硅烷

图 1 硅胶支载有机胍盐催化剂的合成

关于胍盐的精细结构尚有争论,光谱学的研究结果支持三个氮原子环绕的碳原子中心的离域碳正离子结构。高分子胍盐和小分子胍盐具有同样的电子和空间结构特点,如:大的本体体积,正电荷高度的离域性、抗衡负离子的高淌度等。所有这些都大大提高了其抗衡负离子的亲核性和胍盐催化反应的区域选择性,因而可进行亲核催化和高选择性的 Lewis 酸催化。

2 胍盐催化反应及其机理

2.1 位阻酯的合成^[3,8]

受空间位阻因素的制约位阻型酯的选择性合成一直是个难题,在这一方面任何一点改进都不仅在理论上而且在实际上特别是对精细化学品的研究与开发有重要意义。最近 Le Perchee 等发现硅胶负载的氯化六烷基胍可高效地催化位阻羧酸(如:2-乙基己酸,2,4,6-三甲基苯甲酸,2,2-二甲基丙酸等)与位阻氯甲酸酯(如:氯甲酸苯酯,氯甲酸苄酯,氯甲酸 2,2,2-三氯乙基酯等)的反应得到位阻型酯(图 2)。这一反应的特点为:(1)立构专一性(位阻酯 RCOOR' 的 R 基来自位阻羧酸, R' 基来自位阻氯甲酸烷基酯);(2)几近化学定量(产率 95%~98%);(3)反应条件温和(常压, 120°C, 2h~9h);(4)反应后产物的分离、纯化大为简化;(5)催化剂可重复使用。

研究证明这一反应的机理为:(1)胍盐首先与羧酸生成络合物 2;(2)络合物 2 与氯甲酸烷基酯反应生成过渡态 3;(3)过渡态 3 经分子内电子重排脱羧、分解成位阻酰氯 RCOCl 及位阻醇 $\text{R}'\text{OH}$, 后者发生快速脱卤化氢反应生成位阻酯 RCOOR' 4, (图 2)。

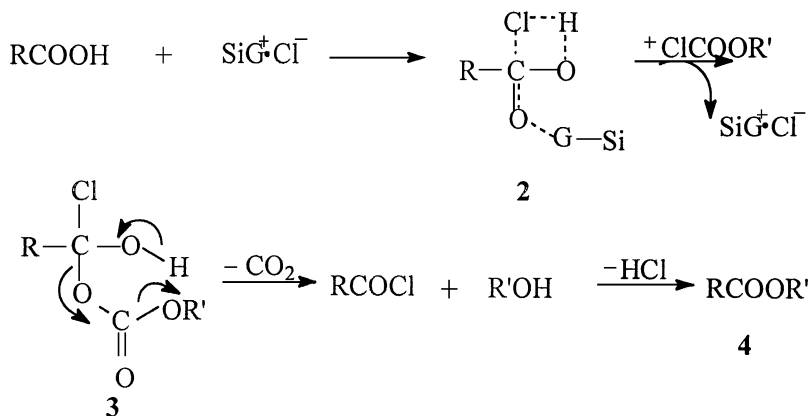


图 2 负载胍盐催化羧酸与氯甲酸酯反应机理

络合物 2 的精细结构尚待研究,初步研究证明催化剂胍盐基中氯负离子与羧酸中羧基碳及羟基氢络合形成四元环状络合结构从而提高了羧基碳的亲核反应性。

2.2 羧酸的酰氯化^[3]

Le Perche 等人应用胍盐及支载的胍盐为催化剂,对羧酸与光气或亚硫酰氯反应的催化性能进行了探讨。研究发现在胍盐催化下强酸和弱酸遵循不同的反应机理,但都以很高的产率得到羧酸酰氯。弱酸性羧酸($\text{PKa} > 3.4$)的反应机理与羧酸和氯甲酸酯反应一致。强酸性羧酸 **5** (如:三氯乙酸,三氟乙酸等)与胍盐催化剂共存时胍盐的抗衡氯离子首先夺取羧基氢原子(快速夺氢反应)导致生成胍盐与羧酸根的络合物 **6**,后者与光气或亚硫酰氯发生缩合反应(决速步骤),最终高产率生成酰氯 **7** (图 3)。应当指出的是,在没有胍盐存在时上述反应不发生。

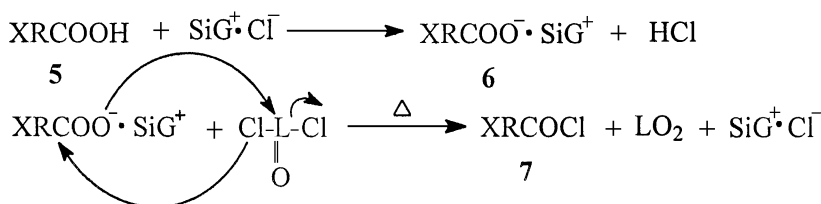


图 3 胍盐催化强酸性羧酸与光气(或亚硫酰氯)反应机理

X 为吸电子取代基;L 为 C 或 S

高分子胍盐催化的亲电子试剂与羧酸的这种高效反应扩大了亲电子反应的范围,尤其是对强酸性羧酸而言,另一方面这种新型催化剂兼具高催化效率和高使用稳定性的双重特点使之具有实际工业应用前景。

2.3 环氧化合物和氯羧化合物的反应^[5]

在环氧化合物和各种不同的亲电子试剂的开环反应中,硅胶支载的高分子胍盐表现出高的化学选择性和区域专一性。在制备 β -氯代酯和 β -氯代氯甲酸酯时,使用此催化剂可在中性条件下反应得到很高的产率,而且此历程提供了产物稳定性和易于分离的特性。

2.3.1 单取代的环氧化合物和光气的反应: β -氯代氯甲酸酯的合成

由环氧化合物和光气合成 β -氯代氯甲酸酯一般用吡啶催化但经常有双 β -氯代碳酸酯副产物生成,且含量高达 30%^[10]。这是由于吡啶不仅能和光气反应而且也能和生成的 β -氯代氯甲酸酯反应。

若使用高分子胍盐为催化剂在温和的反应条件下(50℃, 6h)可近乎定量的得到 β -氯代氯甲酸酯,且对几乎所有的环氧化合物都是如此^[11]。

对带给电子取代基的环氧化合物 **8** (如:缩水甘油丁醚),高分子胍盐催化下发生完全的区域选择性的开环反应, β -氯代氯甲酸酯 **9** 的产率高达 95%。有趣的是产物 β -氯代氯甲酸酯并不进一步与环氧化合物反应^[12] (图 4)。

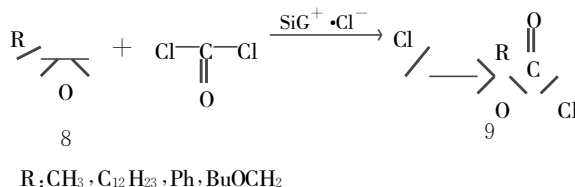


图 4 胍盐催化合成 β -氯代氯甲酸酯

2.3.2 取代的环氧化合物和酰氯的反应

(1) 单取代的环氧化合物: 高分子胍盐在催化环氧化合物和酰氯的反应中表现出高区域选择性,氯进攻环氧基上无取代基的碳,产生相应的羧酸 β -氯代烷基酯,而且产率很高。如丙烯酰氯与单取代环氧化合物反应中因完全没有氯化氢生成故保证了双键的完整性(图 5)。

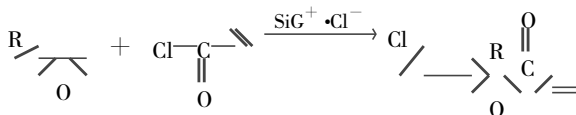


图 5 丙烯酸酯的合成

高分子胍盐催化的氧化苯乙烯 **10** 与酰氯的反应是一个有意义的实例。胍盐与氧化苯乙烯络合生成离域化环丙基碳正离子 **11**，空间位阻效应使得氯负离子优先攻击环氧基中低取代碳原子。当氧化苯乙烯与乙酰氯在分子胍盐催化下反应时，实验结果证明反应优先生成乙酸 1-苯基-2-氯乙基酯 **12**。(图 6)

由于高分子胍盐的正电荷中心具有大的位阻效应，所以其催化反应为位阻和亲电效应二者所控制。后者由于胍盐正电荷在氮原子上的分散而被部分屏蔽。而抗衡氯离子与亲油的笨重有机正离子的结合又是松散的，所以在催化反应中胍盐基中抗衡氯负离子表现出高的亲核性^[13,14]。

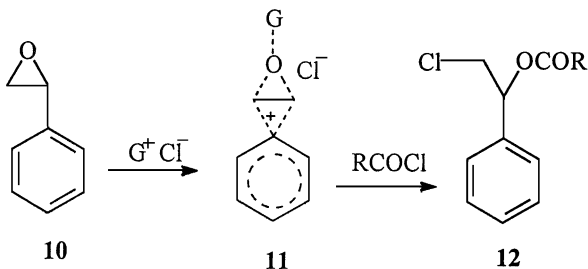


图 6 高分子胍盐催化的氧化苯乙烯与酰氯的反应

(2) 双取代的环氧化合物

1,1-二甲基环氧乙烷：偕二甲基的结构使其具有立体和电荷稳定的特征。与酰氯反应可能的产物有两种，而用 $\text{SiG}^+ \cdot \text{Cl}^-$ 催化时产物以 **13** 为主(70%)。Ashby 等^[12]曾指出，要使环氧基上位阻大的碳发生完全取代需用强路易斯酸，因而说明胍盐催化剂具有强的 Lewis 酸性(图 7)。

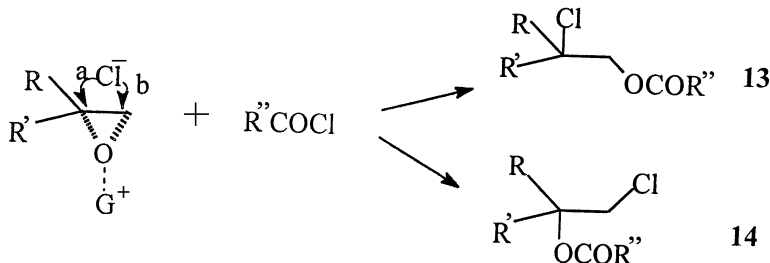


图 7 胍盐的 Lewis 酸性对环氧化合物的活化

氧化 β -蒎烯： β -蒎烯化合物在用 Lewis 酸催化时会发生图 8 所示的异构化反应^[15,16]。使用高分子胍盐催化氧化 β -蒎烯与酰氯的反应时不仅不发生骨架的改变(图 9)，同时氯原子主要被引入到空间拥挤的多取代碳位 **15** (67%)。这突出证明胍盐催化剂抗衡氯负离子的高度亲核性及胍盐碳中心的亲电子性。由于氧化 β -蒎烯骨架具高空间位阻，反应产物的分布证明胍盐催化时环氧化物与胍盐以“片板结构”(sheet plate geometry)缔合。这样抗衡

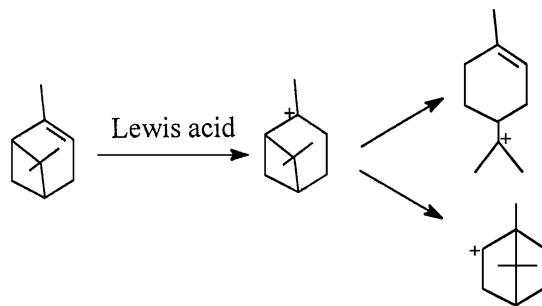


图 8 β -蒎烯在路易斯酸作用下的异构化

氯离子变得高度自由和具有更大的亲核性,可以进攻环氧-胍盐复合物的低端。

高分子胍盐催化剂有许多其他试剂不具备的优点。如反应在完全中性的条件下发生,且经由单一反应途径,对大多数取代环氧化合物底物而言,反应是高区域选择性的。对单取代的环氧化合物,立体效应是最主要的,反应总是发生在低取代的碳原子中心。对于制备用传统方法不易获得的产品,

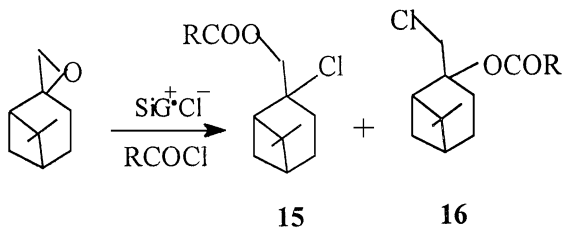


图9 高分子胍盐催化环氧蒎烯与酰氯反应

这是一个非常诱人的途径。如羧酸偕二醚基酯和碳酸偕二醚基酯是合成多种聚合物、染发剂、药物和杀虫剂的中间体,具有很高的合成价值。高分子胍盐在催化取代的 β -氯代氯甲酸酯合成中由于避免了相应碳酸酯的生成也引起了人们极大的兴趣。

2.4 硅胶支载的高分子胍盐-乙酰氯作为羰基化合物的脱保护试剂^[16]

在许多情况尤其是中性条件下,由屏蔽羰基上去除保护基团非常重要。脱保护试剂的应用通常是不可少的,如在天然产物的多步合成中。一般,羰基的恢复是在水性介质中酸性水解,但是这种方法不适用于含酸敏基团的底物。文献报道了一些这方面的试剂,如四氟硼锂^[17],酸性硅胶^[18]等。在无水的介质中,也可用三碘化磷^[19],三甲基氯硅烷-碘化钠^[20,21],四氯化钛^[22]等路易斯酸作脱保护试剂,但最后一种试剂不能使环缩醛去保护。

最近 Le Perche 等发现^[6]在 SiG^+Cl^- 的催化作用下用乙酰氯可成功地使缩醛、缩酮脱保护。反应在室温下进行,反应时间短(1h~6h),醛酮产率高(90%)。环己酮缩乙二醇脱保护产物是环己酮和乙酸 2-氯乙基酯(图 10)。有趣的是在胍盐-乙酰氯作用下酮缩二甲醇(如:1,3,3-三甲氧基丁烷)脱保护生成酮,而如果单用乙酰氯,则无法实现脱保护获取前体酮(图 10)^[23]。这种明显的区别归因于胍盐正离子(G^+)和缩醛氧上的孤对电子的紧密结合^[5],抗衡氯离子会诱使低取代的中心碳原子在 α 位置进行脱烷基,形成类氧鎓中间体。胍盐催化的缩醛(酮)脱保护反应机理如图 11 所示。

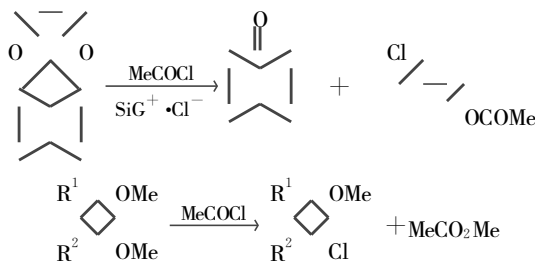


图 10 SiG^+Cl^- 催化的缩醛(酮)脱保护反应

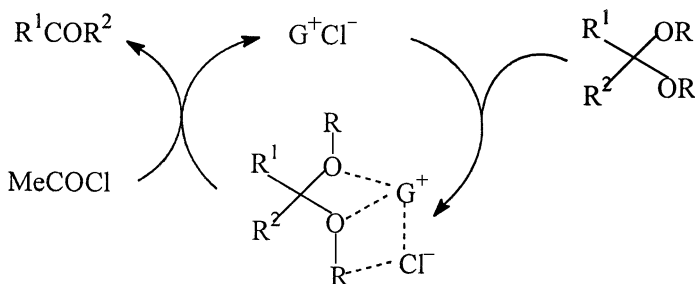


图 11 胍盐催化缩醛(酮)脱保护反应机理

2.5 硅胶支载的高分子胍盐在催化烷基氯甲酸酯分解中的应用^[12,24]

表面活性剂,各种药物,除草剂都是由烷基卤生产的,整个生产过程起始于卤甲酸酯^[25]。近期关于烷基卤的研究集中在光学活性产物的合成上^[26],基于以上的背景和胍盐的催化活性,Le Perchech 等人研究了氯甲酸酯在胍盐存在下的分解反应。在没有热裂解反应发生的条件下, $\text{SiG}^+ \cdot \text{Cl}^-$ 和 HBGCl 都具有高的催化活性。为了研究胍盐催化氯甲酸酯分解的机理,他们选择了具有光学活性的 2-辛基氯甲酸酯,在 SN 型反应中,这是一种典型的确定反应机理的方法。已经证明(S)-2-辛基氯甲酸酯热分解产生(S)-2-氯辛烷是通过一个 SN1 过程来实现的^[27]。只有经过一个完全的 SN2 反应才能得到(R)对映体,实验表明在 $\text{SiG}^+ \cdot \text{Cl}^-$ 存在下,本体反应可获得 96% ee(R)的产物,这说明该反应是 SN2 机理。与之比较,在极性溶剂中进行的产物只有低的光学产率,表明发生了部分离子化的过程。

3 结束语

综上所述,无机高分子硅胶支载的胍盐在催化位阻酯合成、羧酸酰氯化等方面的独特应用,充分显示了胍盐本身及硅胶支载胍盐在催化有机反应方面的优越性。随着在这方面研究的深入,这种新型催化剂必将在催化有机反应方面发挥越来越大的作用。

参考文献:

- [1] R.E 威廉斯·聚合物在有机化学中的应用·李弘,李乃宏,译·北京:化学工业出版社,1986.
- [2] 李弘·第七章 高分子负载催化剂·马建标主编·功能高分子材料·北京:化学工业出版社,2000.
- [3] Gros P, Le Perchech P, Gauthier P, et al·Bull Soc Chim Fr, 1993 130;554.
- [4] Foulon F, Fixari B, Picq D, et al·Tetrahedron Lett, 1997, 38(19);3387.
- [5] Gros P, Le Perchech P, et al·J Org Chem, 1994, 59;4925.
- [6] Gros P, Le Perchech P, Senet J P·J Chem Reasearch (S) 1995, 196.
- [7] Gros P, Le Perchech P, Senet J P·React&Funct Polym, 1995, 26;25
- [8] Gros P, Le Perchech P, Gauthier P, et al·Syn Comm, 1993, 23(13);1835
- [9] Gauthier P, Gros P, Le Perchech P, et al·EP 545774
- [10] Jones J I·J Chem Soc, 1957, 2735.
- [11] (a)katakai R, Iizuka Y·J Org Chem, 1985, 50;715.
(b)Kurita K, Matsuma T, Iwasnka Y·J Org Chem·1976, 41;2070.
- [12] Ashby E C, Cooke B·J Am Chem Soc, 1968, 90(6);1625.
- [13] Remaud G, Martin G·J Phys Chem, 1985, 89;2082.
- [14] Gauvreau J R, Martin G J, et al·J Chem Soc·, Perkin Trans. 2, 1984, 1971.
- [15] (a)Murr B L, Nickon A, et al·J Am Chem Soc, 1967, 89;1730.
(b)Jerkunica J M, Borcics S·J Am Chem Soc, 1967, 89;1732.
- [16] Valkanas G, Iconomou N·Helv Chim Acta, 1963, 46;1089.
- [17] Lipshutz B H, Harvey D H·Synth Commun., 1982, 12;267.
- [18] Huet F, Le Chevalier A, et al·Sythesis, 1978, 63.
- [19] Denis J N, Krief A·Angew Chem Int Ed Engl., 1980, 19;1006.
- [20] Jung M E, Andrus W A, et al·Tetrahedron Lett, 1977, 4175.
- [21] Otah G A, Husain A, Singh B P, et al·J Org Chem., 1983, 48;3667.
- [22] Balme G, Goré J·J Org Chem, 1983, 48;3336.
- [23] Lokensgard J P, Fischer J W, Bartz W J·J Org Chem, 1985, 50;5609.

(下转第 62 页)

- [18] Yan W W, Kirkland J J, et al. Modern Size-exclusion Chromatography, New York: Wiley, 1979.
- [19] Flory P J, Principle of Polymer Chemistry, New York: Cornell University Press, 1953, 313.
- [20] Senish G A, MacKnight W J. Macromolecules, 1980, 13, 106.
- [21] Coleman M M, Lee K H, et al. Macromolecules, 1986, 19, 2149.
- [22] Madams W F. Appl Spectrosc, 1980, 34(3), 345.
- [23] Senish G A, MacKnight W J. Macromolecules, 1980, 13, 106.
- [24] Coleman M M, Lee K H, et al. Macromolecules, 1980, 19, 2149.
- [25] Seymour R W, Cooper S L. Macromolecules, 1973, 6, 48.
- [26] Blackwell J, Lee CD. J Polym Sci. Polym Phys Ed, 1984, 22, 759.
- [27] Leung L M, Koberstein J T. Macromolecules, 1986, 19, 706.
- [28] Yoon S C, Sung Y K, et al. Macromolecules, 1990, 23, 4351.
- [29] Briber R M, Thomas E L. J Macromol Sci Phys, 1983, B22(4), 509.
- [30] Koberstein J T, Stein R S. J Polym Sci Polym Phys Ed, 1983, 21, 1439.

Synthesis and Characterization of Fluoro-modified Polyurethane

LUO Xiang-dong, XU Jian, TANG Wen-hong, DAI Xin-hua, ZHANG Xiao-li

(State Key Laboratory of Polymer Physics and Chemistry, Center for Molecular Science, Institute of Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100080, China)

Abstract: A review was given in synthesis of the fluoro-modified polyurethane based on the polyester and the polyether with different structure. The chemical properties of resultants were also analyzed. The results of different characterization were discussed. It is found that the fluoro-modified polyurethane differs significantly from those of conventional polyurethane with respect to the properties due to their special structure.

Key words: Fluoro-modified polyurethane; Synthesis; Characterization; Fluoropolymer

(上接第 56 页)

- [24] Foulon F, Fixari B, Picq D, Le Perchee P. React Funct polym, 1999, 39(1), 63.
- [25] Rigamonti F. Chem Engin Sci, 1992, 47, 2653.
- [26] Bay E, Bak D A, et al. J Org Chem, 1990, 55, 3415.
- [27] Houssa A H J, Phillips H. J Chem Soc, 1932, 108, 108.

Applications of Silica-supported Guanidine Salts to Organic Synthesis

LI Hong, WU Jun, WANG Chen-hong

(The State Key Laboratory of Functional Polymer Materials for Adsorption and Separation, Institute of Polymer chemistry, Nankai University, Tianjin 300071, China)

Abstract: The preparation and structure of a new type of silica-supported guanidinium chloride and its application to organic synthesis such as hindered ester formation from carboxylic acids and chlorocarbonates, acyl chloride formation from carboxylic acids, and deprotection of actals were reviewed with 27 references.

Key words: Guanidinium salt; Polymer catalyst