

高分子载体手性催化剂在不对称碳碳键形成中的应用

窦仁波, 隆 泉, 李晓其, 郑保忠^{*}

(云南大学 化学与材料工程学院 材料科学与工程系, 昆明 650091)

摘要: 根据反应类型, 综述了近年新发现的用于不对称碳碳键形成中的具有较好催化活性和立体选择性的
高分子载体手性催化剂及制备方法。

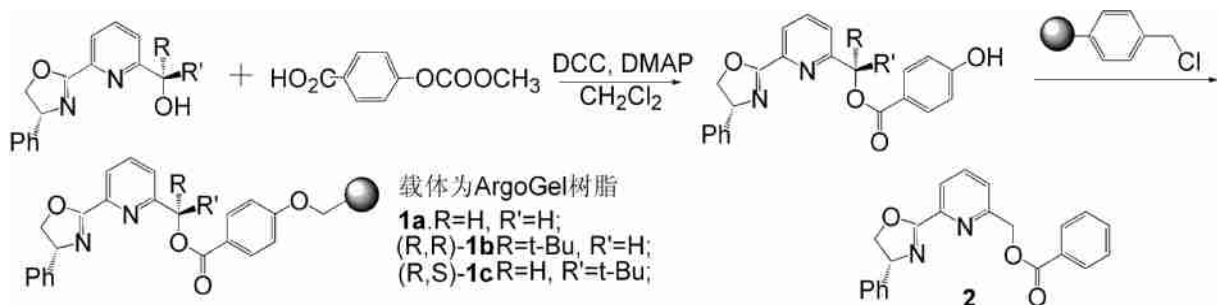
关键词: 高分子载体手性催化剂; 不对称碳碳键形成; 催化活性; 立体选择性

近年, 人们将均相催化剂以不同的链接方式与高分子载体连接以实现催化剂的固载。这种方式的优点是: 通过简单的过滤就可以实现催化剂与反应体系的分离, 使那些价格高昂和(或)有毒的催化剂可以重复再利用, 有利于实现自动化合成。但是这种催化剂固载的方法也有其局限性, 其中最主要的是均相催化剂固载到高分子上时, 其催化活性和立体选择性等均会受到很大程度的影响, 但由于高分子载体手性催化剂自身有很多优点, 该领域的研究已成为不对称合成的研究热点, 经改进已研制了很多性能优良的高分子载体手性催化剂, 有的已用于生产中。其中不对称 C—C 键的形成反应是有机化学中的一类重要反应, 包括天然产物合成在内的不对称合成已成为最具有挑战性的研究领域。为此, 本文将介绍近年来高分子载体手性催化剂在不对称碳碳键形成中的应用研究状况。

1 不对称烯丙基取代反应

早在 1965 年, Tsuji 等^[1]报道了首例烯丙基取代反应。他们发现 π -烯丙基氯化钯与亲核试剂如乙酰乙酸或丙二酸二乙酯作用, 可以发生 C—C 键的形成反应, 在乙酰乙酸或丙二酸二乙酯的 α -位引入烯丙基。随后 20 年里, 人们对这一反应进行了深入研究, 使其成为形成 C—C 键形成的主要方法之一^[2~4]。

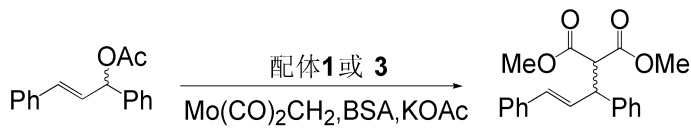
1999 年, Hallman 等^[5]制备了一系列固载的吡啶基螯合性手性配体 **1a-1h**。将手性配体通过一定的隔离基团与 ArgoGel 树脂相连而得到相应的手性配体 **1** (见 Scheme 1)。将固载后催化剂用于 1, 3-二苯基-2-丙烯醇酯的不对称取代反应 (见 Scheme 2)。以 CH_2Cl_2 作溶剂, 2mol% 的 $[(\eta\text{-C}_3\text{H}_5)\text{PdCl}]_2$ 作催化剂, 仅需要 6mol% 的配体 **1** 即可发生反应, 但反应时间长达 7 天。发现固载后的手性催化剂和未固载的手性催化剂 **2** 的活性和立体选择性几乎没变化, 但在固载催化剂中, **1a** 的催化效果明显比 **1b**、**1c** 好, 表明产物的产率和立体选择性很大程度上受配体的构象影响 (见表 1)。



基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (20172044), 云南跨世纪人才项目 (2000YP04);

作者简介: 窦仁波, 27 岁, 云南大学在读研究生, 主要从事高分子载体及其在组合化学中的应用研究。

^{*} 通讯人: E-mail: bzhzheng@ynu.edu.cn.



为提高反应的立体选择性,随后 Hallman 等^[9] 进一步将双噁唑啉连接在 Wang 树脂上得到手性配体 **3**, 为了研究高分子载体对产物立体选择性和活性的影响,他们把 **3** 和相应的非固载手性配体 **4** 分别用于以上 Scheme 2 的反应,发现反应 4 天后,经 **3** 催化得到的产物的 ee 值为 94%~95%,产率为 28%~70%,经 **4** 催化得到的产物的 ee 值为 95%~96%,产率为 67%~95%。值得注意的是,虽然 **3** 是 C₁ 对称性,**4** 是 C₂ 对称性,但立体选择性相当。在反应过程中钼会沉淀,所以阻碍高分子的回收,然而,以 DMSO 作溶剂,用饱和的 KCN 将钼处理后可以回收固载催化剂配体 **3**,且重复使用使用 5 次后立体选择性都没有下降,产率在 29%~94%之间,表明回收后的固载催化剂的活性有增加的趋势。总的说来,以上固载后的双噁唑啉配体虽然立体选择性有很大提高,但反应时间长,且活性低。对于烯丙醇酯与丙二酸酯的取代反应,2003 年, Belda 等^[7] 发现了 TentaGel 树脂固载的双吡啶甲酰胺类手性配体 **5**,不仅产率高于未固载的 **6**,立体选择性明显下降, Hughes 等^[8] 认为可能是记忆效应导致,发现对于此类配体,可用甲苯作溶剂减少这种记忆效应的影响。本反应中,采用甲苯作溶剂, ee 值可达到 89%(见 Scheme 3, 表 2)。

表 1 固载催化剂 **1** 用于催化 1, 3-二苯基-2-丙烯基乙酸酯和丙二酸二甲酯的不对称烯丙基化反应的结果

Table 1 Alkylation of rac-1, 3-diphenyl-2-propenyl acetate by polymer-supported chiral catalyst **1**

催化剂	载体	产率/%	ee/%
1a	TentaGel	60~100	80
(R, R)- 1b	TentaGel	4	66
(R, S)- 1c	TentaGel	3	61
2	—	76~98	77

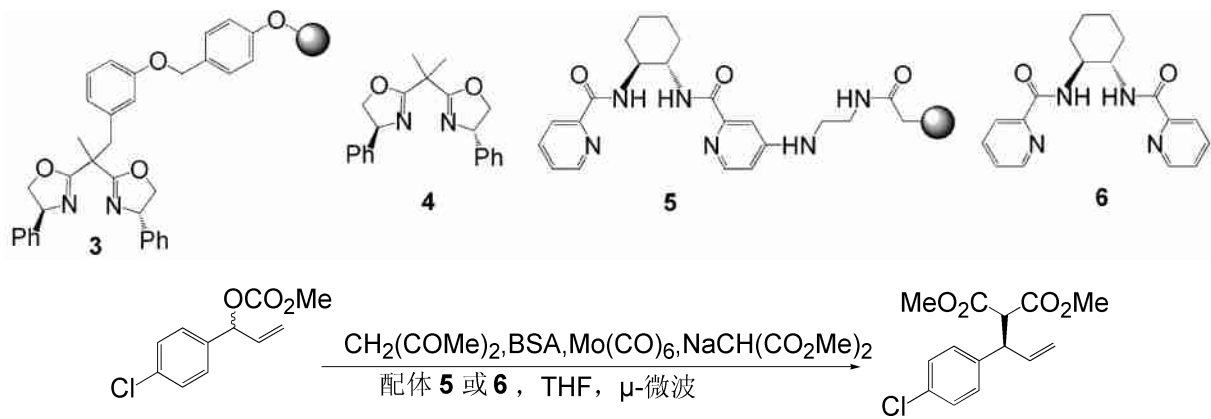


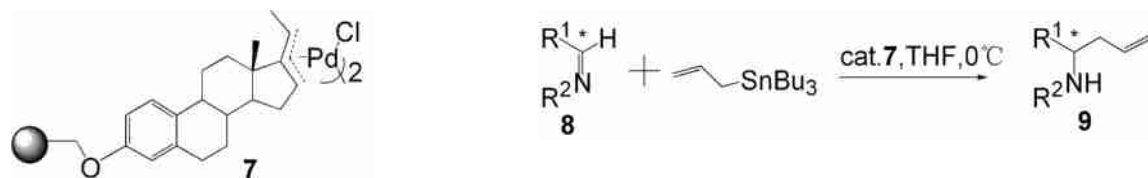
表 2 手性配体 **5** 和 **6** 用于不对称烯丙基化反应的结果

Table 2 Catalytic behavior of chiral ligands **5** and **6** in asymmetric allylic alkylations **1**

配体	THF/mL	PhMe/mL	产率/%	ee/%
(S, S)- 6	2	0	78	96
(S, S)- 5	1	0	95	48
(S, S)- 5	0.5	0.5	95	76
(S, S)- 5 *	0.1	0.9	76	89

* (S, S)-**5** ligand could be reused at least seven times.

Ming 等^[9] 首次制备了 Merrifield 树脂固载的手性 π -烯丙基钼催化剂 **7**, 尝试用于亚胺的不对称烯丙基反应,发现其活性较好,但立体选择性低,且随着 R¹ 和 R² 的不同,其产率和立体选择性有很大差别(见 Scheme 4, 表 3)。

表 3 高分子载体手性 π -烯丙基钯催化剂 **7** 用于亚胺的不对称烯丙基反应结果Table 3 Asymmetric allylation of imines **8** catalyzed by polymer-supported chiral π -allylpalladium catalyst **7**

胺 8	R ¹	R ²	产率 9 /%	ee /%
8a	Ph	Bn	76	42(S)
8b	Ph	Bn	91	42(S)
8c	p-MeOC ₆ H ₄	Bn	45	38(S)
8d	Ph	Pr	24	35(S)
8e	2-萘基	Bn	77	26(S)
8f	PhCH=CH	Bn	77	26(S)

2 羰基的不对称亲核加成反应

早在 20 世纪 80 年代, Oguni 等^[10] 使用一系列的氨基醇进行反应, 使二乙基锌对苯甲醛的加成反应 (见 Scheme 5), 产物的 ee 值最高可达 49%。虽然光学活性收率仅属中等程度, 但手性 β -氨基醇及其它含有羟基/氨基的手性配体存在下的二乙基锌对醛类不对称亲核加成反应方法得到了确立。随后, 化学工作者设法制备了各种手性配体, 使得这一反应可以获得 99% 的对映选择性^[11]。

Frechet 研究小组^[12-13] 首先报道了一系列用于该类反应的高分子载体附载的氨基醇手性配体, 其可通过 Merrifield 树脂 (交联度为 1% ~ 2%) 与手性 β -氨基醇作用简单得到。固载的氨基醇手性配体的甲苯悬浮液用二乙基锌处理 30min 后, 缓慢加入苯甲醛, 反应 60h 后用 1M 盐酸处理, 所得到的粗产物经减压蒸馏提纯, 得到 96% 的加成产物, ee 值为 80%。从表 4 看出, 经固载催化剂进行催化得到的产物的产率一般在 85% 以上, 产物的 ee 值也很高。

表 4 固载手性催化剂作用下的二乙基锌对芳香醛的立体选择性加成反应

Table 4 Asymmetric addition of Et₂Zn to aldehydes in the presence of the chiral ligand **1**

醛	手性配体	反应时间/h	产率/%	ee/%	构型
苯甲醛		48	95	74	R
苯甲醛	同上	62	96	80	R
苯甲醛	同上	62	93	81	R
苯甲醛		73	91	92	S



Vidal-Ferran 等^[14] 采用高分子附载的不同取代氨基醇类手性配体 **10**, 用于二乙基锌对苯甲醛的加成反应, 发现氨基取代基为顺-2, 6-二甲基哌啶的手性配体 **10c** 产物的立体选择性最好, 当载体的交联度为 1%, 氯甲基的装载量为 1mmol/g 时产物的 ee 值高达 69%。他们认为, 造成这样的结果是因为当氨基醇固载到高分子载体时, 会形成锌醇盐二聚体, 根据普遍接受的观点^[15], 这种二聚体在二乙基锌对羰基的不

对称亲核加成反应中是不利的。因此, 应该用低功能化的树脂使锌醇盐最大限度的形成单体而不是二聚体, 以达到最大的催化活性。

对于醛和二乙基锌的反应, 除氨基醇外, 1, 1'-联萘酚(1, 1'-bi-2-naphthol, BINOL)也是一类很好的手性配体, Yang 等^[19]报道了 3-位或 3, 3'-位高分子固载的 BINOL 配体 **11a**、**11b**, 与不同醛进行二乙基锌加成反应, 发现固载后的手性配体 **11a**、**11b** 和未固载的 **11c**、**11d** 相比, 反应时间长, 而催化后得到的产物的产率稍低, 而立体选择性却有所提高, 其原因是: (1) 高分子载体阻碍了催化剂中心和反应物的接触, 导致时间增长, 而产率降低; (2) 高分子载体和 BINOL 的 3-位或 3, 3'-位相连, 使高分子载体和手性催化剂的中心非常接近, 导致催化剂受高分子载体的影响很大而提高了产物的立体选择性^[17]。另外, 在相同条件下, 固载后的手性催化剂 **11a**、**11b** 相比, 经 **11b** 催化后得到的产物的 ee 值普遍较 **11a** 高, 原因是由于在不对称催化反应中, 增加手性配体的刚性能提高催化的效率^[18], **11a** 是 3-位和高分子载体相连, 而 **11b** 是 3, 3'-位和高分子载体相连, 从而增加了手性配体的刚性(见表 5、6)。

表 5 手性配体 **11a** 和 **11c** 在二乙基锌对苯甲醛的加成反应的催化作用

Table 5 Asymmetric reaction of diethylzinc with benzaldehyde catalyzed by polymer-supported Ti-BINOLate **11a** **11c** catalysts

RCHO	11a		11c		11a	11c	11a	11c
	温度/℃	时间/h	温度/℃	时间/h	产率/%	产率/%	ee/%	ee/%
Ph	0	35	0	20	88	92	65	61
4-ClPh	0	35	0	20	94	95	60	33
3-ClPh	0	35	0	20	91	95	55	64
4-MeOPh	0	35	0	20	88	85	51	28
2-ClPh	0	35	0	20	91	93	34	3
3-NO ₂ Ph	0	50	0	40	89	93	79	76
PhCH=CH	0	35	0	20	92	90	35	32

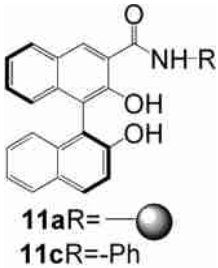
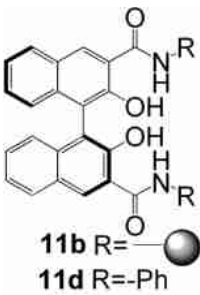


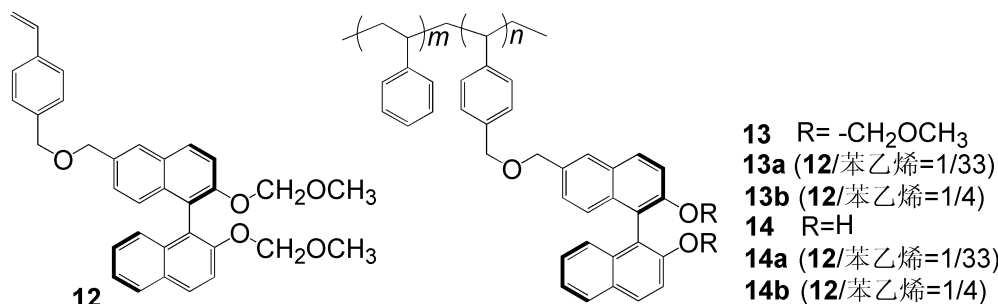
表 6 手性配体 **11b** 和 **11d** 在二乙基锌对苯甲醛的加成反应的催化作用

Table 6 Asymmetric reaction of diethylzinc with benzaldehyde catalyzed by polymer-supported Ti-BINOLate **11b** **11d** catalysts

RCHO	11b		11d		11b	11d	11b	11d
	温度/℃	时间/h	温度/℃	时间/h	产率/%	产率/%	ee/%	ee/%
Ph	0	24	0	15	79	93	15	63
2-ClPh	0	25	—	—	92	—	97	—
3-ClPh	0	24	0	24	89	92	94	94
2-MeOPh	0	24	0	24	89	92	94	—
4-NO ₂ Ph	0	48	—	—	90	—	96	—
PhCH=CH	0	28	0	20	97	89	93	36

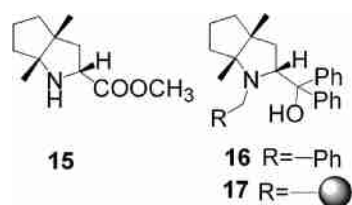


Jayaprakash 等^[19]在光学活性 BINOL 的 6-位引入乙烯基苄基官能团, 形成手性单体 **12**, 再与苯乙烯共聚得到可溶性的上载量不同的聚苯乙烯固载的手性配体 BINOL **13a** 和 **13b**, 并将羟基脱保后得到 **14a** 和 **14b**, 然后将 Ti(O^{*i*}Pr)₄ 溶解于 **14a** 和 **14b** 得到手性催化剂。利用 **14** 进行钛配合物催化下的二乙基锌对苯甲醛的加成反应^[20], 结果发现: (1) 溶剂对催化活性和立体选择性影响很大, 在相同条件下, CH₂Cl₂ 比甲苯为好, 用 CH₂Cl₂ 作溶剂时, 产物的产率为 51%, ee 值为 80%, 而用甲苯作溶剂时, 产率为 22%, ee 值为 36%; (2) 用 10%mol 催化剂得到很高的产率(61%)和立体选择性(ee 值: 83%), 催化剂的用量增加到 20%mol 时, 产率下降很大(14%)和立体选择性也有所下降(ee 值: 83%)。其原因可能是当加大催化剂用量后, 催化活性和立体选择性受高分子载体的影响也迅速增大。



Bmguete 等^[21] 以 **15** 作起始物, 分别合成了非固载氨基醇手性配体 **16**, 以及通过和苯乙烯和二乙烯基共聚得到固载的氨基醇手性配体 **17**, 分别进行二乙基锌对苯甲醛的加成反应, 发现非固载均相催化剂和固载的催化剂两者在产率和立体选择性方面无很大的差别。特别是当其它条件不变时, 采用 10mol% 的 **16** 或 **17** 时, 其催化产物的立体选择性和均相催化剂催化时几乎相同(**16**, 87% ee, **17**, 89% ee)固载的催化剂虽然可重复使用, 但在立体选择性和活性方面略有下降(见表 7)。

表 7 手性配体 **16** 和 **17** 在二乙基锌对苯甲醛的加成反应的催化作用
Table 7 Asymmetric reaction of diethylzinc with benzaldehyde catalyzed by polymer-supported chiral ligands 16, 17



手性配体	mol /% ^b	产率 /%	ee /%
16	2	74	70(R)
16	5	74	75(R)
16	10	85	87(R)
16	20	88	90(R)
17	10	83	89(R)
17^a	10	74	80(R)

a. 催化剂重复使用; b. 相对于苯甲醛的量。

除了用 BINOL、氨基醇作为手性配体外, Shaikh 等^[22] 报道了两种高分子固载的手性氨基-唑啉类配体 **18**、**19**, 研究了二乙基锌对苯甲醛的加成反应中催化剂用量、溶剂、温度, 以及苯环上取代基团对反应的影响, 发现: 在 0℃, 用二氯甲烷: 甲苯(=1:5)为溶剂时, 产物的产率和光学活性最高(见表 8、9)。催化剂 **19** 进行回收利用, 其催化效果几乎没有变化(见表 10)。

表 8 催化剂 **18** 和 **19** 在二乙基锌对苯甲醛的加成反应的催化作用
Table 8 The enantioselective addition of diethylzinc to benzaldehyde employing catalyst 18, 19



手性配体	溶剂	温度 /℃	产率 /%	ee /%
18	甲苯:正己烷(1:1)	-78	46	21(R)
19	甲苯:正己烷(1:1)	-78	52	36(R)
18	甲苯:正己烷(1:1)	-10	60	34(R)
19	甲苯:正己烷(1:1)	0	72	38(R)
18	二氯甲苯:甲苯(1:5)	0	80	84(R)
19	二氯甲苯:甲苯(1:5)	0	90	89(R)
18	二氯甲苯:甲苯(1:5)	30	80	84(R)
19	二氯甲苯:甲苯(1:5)	30	75	50(R)
19	甲苯	0	81	84(R)

2003 年, Christopher 等^[23] 用甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸-2-羟乙基酯进行共聚, 然后经过一系列的反应将(一)麻黄碱接在共聚物上得到了含麻黄碱的手性配体 **20**。将 **20** 用于二乙基锌对苯甲醛的加成反

应, 固载手性配体 **20** 和非固载麻黄碱作催化剂所得到的加成产物的产率和 ee 值相当, 产率达到 80% 以上, ee 值达到 70% 以上。另外, 当他们采用正己烷作溶剂时, 高分子载体溶解, 虽然也有醇产物的生成, 但产率很低, 产物是外消旋的, 表明手性配体和二乙基锌试剂之间没有相互影响。但是, 当采用甲苯作溶剂时, 以上问题表现不突出, 当反应 30h 后, 产物的产率达到 85%, ee 值为 70% (R)。因此, 应特别注意溶剂的选择。

表 9 手性催化剂 **19** 在 Et₂Zn 对含不同取代基的苯甲醛的加成反应

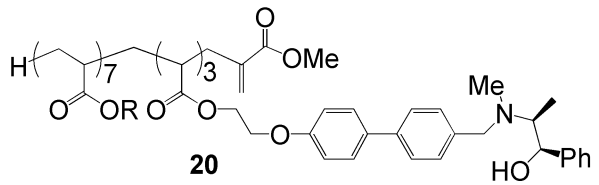
Table 9 Enantioselective addition of diethylzinc to aromatic aldehydes using polymer supported catalyst **19**

醛	产率 /%	ee /%
对氯苯甲醛	92	83 (R)
对甲氧基苯甲醛	86	68 (R)
邻甲氧基苯甲醛	70	43 (R)
反-肉桂醛	75	53 (R)
对- <i>N,N</i> -二甲基氨基苯甲醛	87	76 (R)
9-蒈醛	90	84 (R)
3, 4, 5-三甲氧基苯甲醛	86	90 (R)
壬醛	68	52 (R)

表 10 使用回收的手性催化剂 **19** 催化 Et₂Zn 对苯甲醛的加成反应

Table 10 The enantioselective addition of diethylzinc to benzaldehyde using recycled polymer-supported catalyst **19**

循环次数	产率 /%	ee /%
1	90	89
2	86	84
3	87	85



最近, Shinobu 等^[24] 制备出胶束衍生化的高分子载体固载的手性配体 **22a**, **22b**。制备方法为, 单体 **21** 和苯乙烯共聚后, 再将联萘通过 6-位的苄氯连接到高聚物上得到了手性配体 **22a**, **22b** (见 Scheme 6), 将 **22** 用于二乙基锌对苯甲醛的加成反应, 使用等量的固载手性配体 **22a**, **22b** 和未固载的 BINOL 比较, 产率和 ee 值均明显下降, 但当增大固载手性配体 **22a**, **22b** 用量后, 产率和 ee 值都有很大提高 (见表 11)。Shinobu 给我们提供一种制备高分子固载的新的方法。

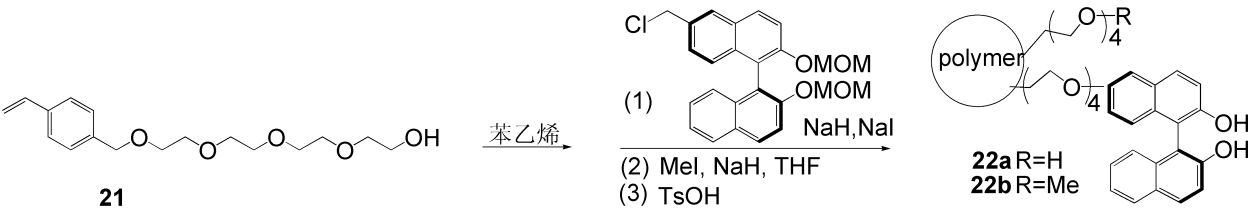


表 11 手性配体 **22** 在二乙基锌对苯甲醛的加成反应中的催化作用

Table 11 Catalytic asymmetric alkylation over spherical polymer-supported Ti-BINOLate complex **22**

配体	Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄ (eq.)	产率 /%	ee /%
22a (9mol /%)	1.0	51	76
22b (9mol /%)	1.0	60	81
22b (18mol /%)	1.0	定量	79
22b (18mol /%)	2.0	96	84
BINOL (9mol /%)	1.0	定量	76

以上说明, 用于二乙基锌对苯甲醛的加成反应的高分子固载的手性催化剂中, 用 BINOL 类催化剂可以得到高立体选择性和高活性的产物, 而且将这些手性配体固载则可进一步简化产物的分离及手性催化剂的回收与再利用。这些优点使得高分子载体的催化剂能用于连续反应器中。

3 不对称 Diels-Alder 反应

Diels-Alder 反应不但可以进行简单的双烯与烯之间的环加成反应外, 而且还可以进行分子内的 [4 + (C)]1994-2019 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>

2] 环加成反应, 杂 Diels-Alder 反应等多种方式, 特别是可以有选择性地形成 4 个手性中心, 因此 Diels-Alder 反应在不对称合成有很重要地位。目前均相催化剂诱导的不对称 Diels-Alder 反应已经取得了很大的成功, 合成化学家进一步试图进行催化剂的固载以便降低反应成本和通过回收毒性较大的催化剂来减少对环境的污染。

Kobayashi 等^[25] 将高分子固载的 BINOL 手性配体用于杂 Diels-Alder 反应。制备方法是先将手性的 BINOL 酚 **23** 通过羟基保护和官能化作用, 在其中一个萘环的 6-位引入羧丁基官能团, 其羧基经氢化铝锂还原为羟基后与 Merrifield 树脂相连固载。保护伯醇羟基后在萘环的 3, 3'-位溴代, 得到的联萘化合物衍生物在碱性条件下与 Merrifield 树脂通过醚键相连, 得到固载的联萘衍生物 ($X = \text{Cl}$ 或 Br)。固载的联萘化合物发生 Suzuki 偶联反应, 在两个萘环的 3, 3'-位引入芳香基团, 得到固载手性配体 **24** (见 Scheme 7)。在制备 **24** 的 Suzuki 偶联反应中, 采用不同的芳基进行反应, 可以得到不同的固载手性配体 **24**。经 $\text{Zr}(\text{O}-t\text{-Bu})_4$ 处理可转化为相应的固载催化剂 **25**, **25** 催化杂-Diels-Alder 反应结果可看出, 手性联萘 3, 3'-位的取代基对反应有较大影响 (见 Scheme 8, 表 12)。其中当 3, 3'-位的取代基为 4-氟苯基时结果最好, 产物的 ee 为 83%。他们还将 Ar 为 3-三氟甲基苯基的 **25** 进行回收并重复使用 3 次后, 发现产率 (97%) 和立体选择性 (90% ee) 仍然很高。Kobayashi 等认为, 3, 3'-位的芳基上的 3-位或 4-位带有如氟或三氟甲基等吸电子基团时反应较好。

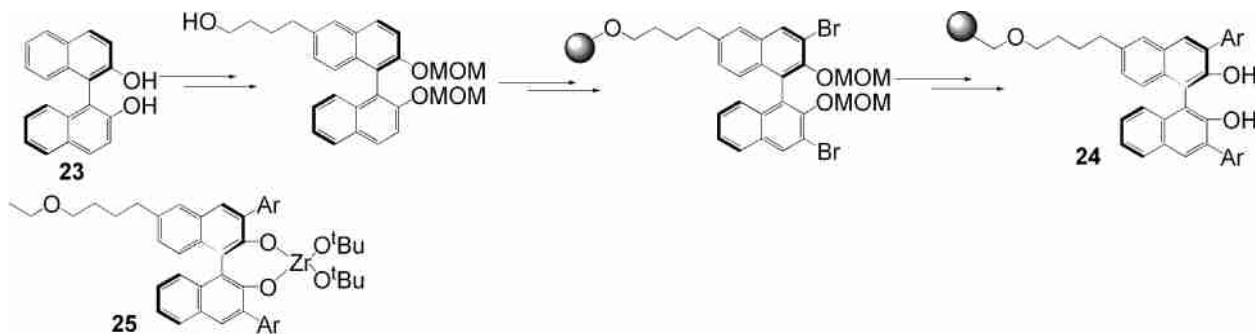
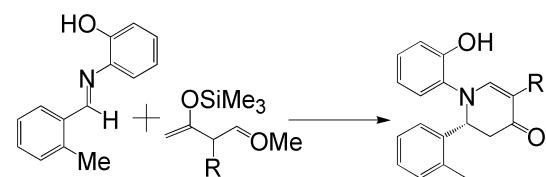


表 12 固载催化剂 **25** 用于杂-Diels-Alder 反应 (Scheme 8)

Table 12 Asymmetric Diels-Alder reaction using polymeric catalyst **25**

Ar	产率/%	ee/%
苯基	61	77
4-联苯基	59	80
四氟苯基	80	83
三氟甲基苯基	87	80
4-乙氧基苯基	63	59



Rita 等^[26] 通过一系列的反应通过间隔基团 (spacer) 和连接分子 (linker) 将双喹啉接在改性的聚乙二醇树脂上得到手性配体 **26**, 并将 **26** 用于环戊二烯与 *N*-丙烯酰喹啉酮的 Diels-Alder 环加成反应 (见 Scheme 9), 产率达到 83%, 内型比外型大于 98 比 2, ee 值为 45%。他们认为造成低立体选择性的原因是: (1) 对于催化 Diels-Alder 反应来说, 具有 C_2 对称性配体是非常有效的^[27], 但手性配体 **26** 不具备; (2) 聚乙二醇上的氧在配体与 Cu 配合时会产生干扰; (3) 由于在制备手性配体 **26** 的过程中, 使用了 CsCO_3 , CsCO_3 和手性配体发生共沉淀, 使 CsCO_3 难以除干净, 从而对造成 **26** 污染; (4) CsCO_3 提供的 CO_3^{2-} 和 Cu^{2+} 易反应, 影响到 Cu^{2+} 和手性配体的配合。

4 不对称 Aldol 反应

Aldol 反应可以建立具有多个相邻手性中心的结构, 因此在天然产物全合成中 Aldol 反应占有重要的

地位。

Kiyooka 等^[28] 采用悬浮聚合的方法制备了聚苯乙烯载体固载的磺酰胺类氨基酸化合物 **27a**、**28a**，手性配体的装载量可通过调节手性配体单体、苯乙烯、对二乙烯基苯的比例来加以控制。将固载的手性配体与硼烷作用得到固载的噁唑硼烷催化剂，并将固载催化剂应用于苯甲醛与硅基烯酮缩醛的不对称 Mukaiyama 反应发现：(1)用二氯甲烷作溶剂时，固载催化剂 **27a**、**28a** 和未固载催化剂 **27b**、**28b** 相比，产物 **29a** 的产率几乎不变，立体选择性却大幅度提高了，但产物 **29b** 的产率和立体选择性均下降很大；(2)采用不同的溶剂，固载催化剂 **27a**、**28a** 相比较，二氯甲烷作溶剂时，产物 **29a** 的立体选择性低，活性较高，四氢呋喃作溶剂时产物 **29a** 立体选择性高，产物的 ee 可达到 90%，但活性却很低；(3)用二氯甲烷作溶剂时，经固载催化剂 **27a**、**28a** 催化后得到的产物 **29a** 的产率和立体选择性随手性配体装载量的增大而减小，而产物 **29b** 的产率和立体选择性却随手性配体装载量的增大而增大，但用四氢呋喃作溶剂时，只得到产物 **29a**，且 **29a** 产率和立体选择性随手性配体装载量的增大而增大(见 Scheme 10，表 13)。

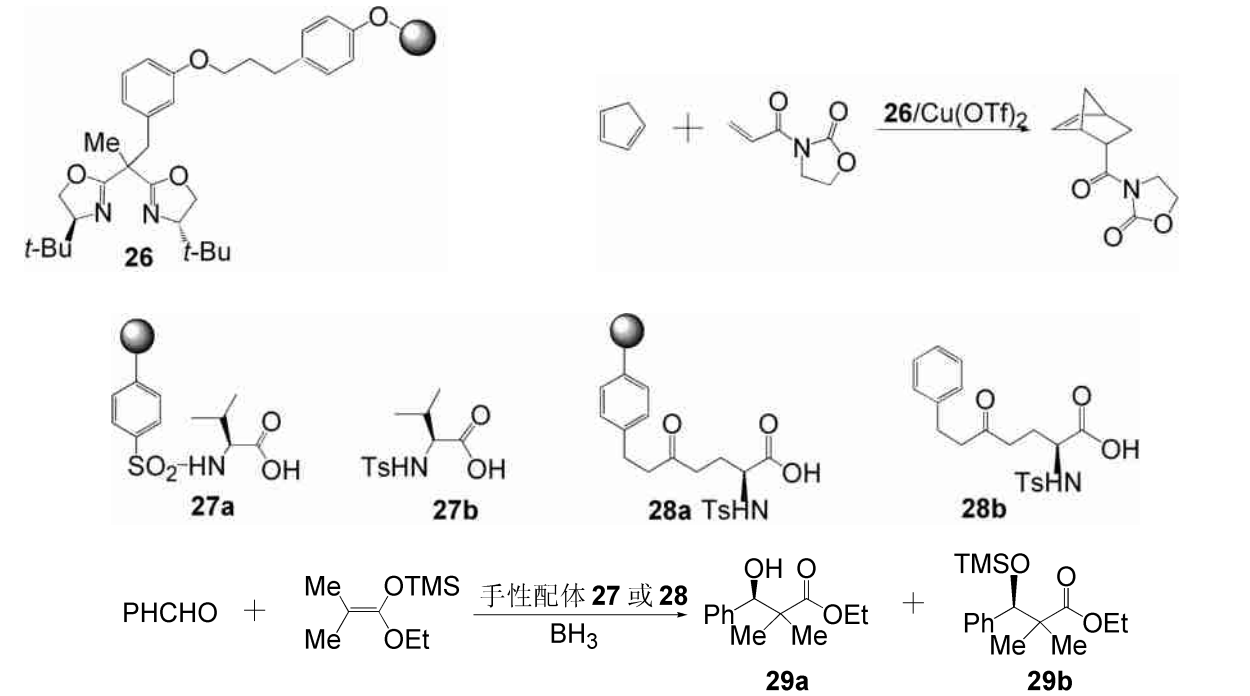


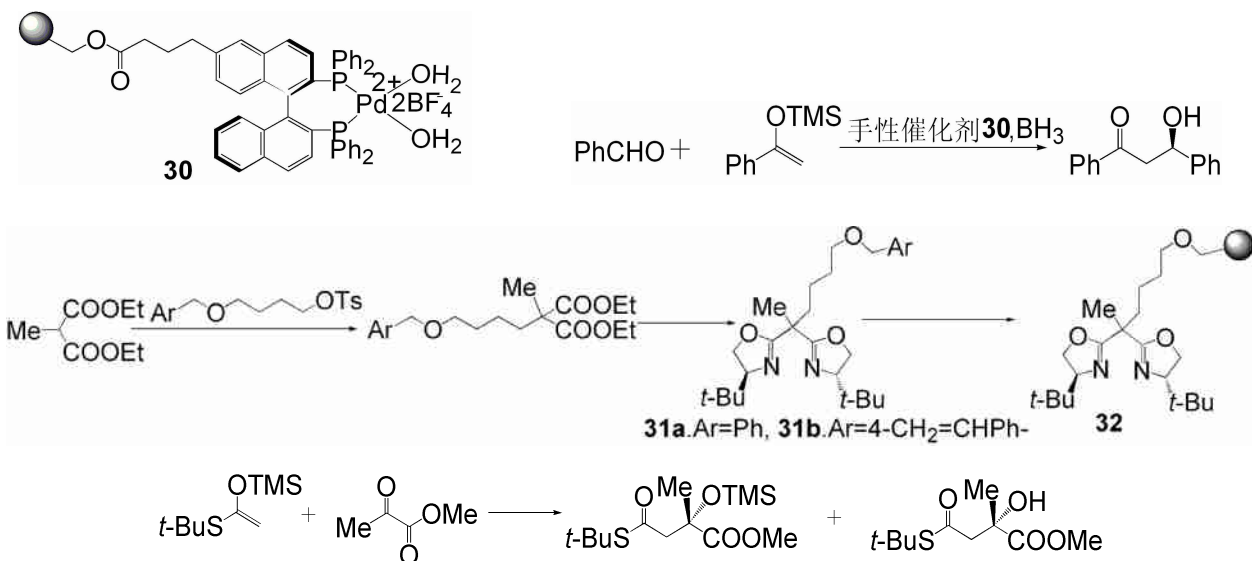
表 13 固载手性配体 **27** 或 **28** 作用下的不对称 Mukaiyama 羟醛缩合反应
Table 13 Asymmetric aldol reactions using polymer supported chiral ligand **27** or **28**

手性配体	(装载量 mmol/g)	溶剂	29a 收率 /%	29a ee /%	29b 收率 /%	29b ee /%
27a	(0.69)	CH ₂ Cl ₂	68	63	13	26
27a	(0.72)	CH ₂ Cl ₂	66	54	26	34
27a	(0.92)	CH ₂ Cl ₂	56	44	40	30
27a	(0.44)	THF	24	58	—	—
27a	(0.77)	THF	28	90	—	—
28a	(0.83)	CH ₂ Cl ₂	32	23	29	8
28a	(0.83)	THF	10	52	—	—
27b		CH ₂ Cl ₂	60	24	95	93
28b		CH ₂ Cl ₂	70	25	74	70

1999 年, Fujii 等^[29] 采用聚苯乙烯固载的 BINAP 手性配体与钯催化剂前体[Pd(MeCN)₄]²⁺ 反应后, 制备了相应的固载催化剂 **30**, 并以二甲基甲酰胺为溶剂, 将 **30** 用于苯甲醛与苯乙酮的烯醇硅醚化合物的 Mukaiyama 反应(见 Scheme 11), 产物的 ee 达到 76%, 与非固载催化剂得到的结果接近, 但固载催化剂的活

性较低, 仅为 74%。在反应体系中加入少量水(0.2 eq)可大大提高反应活性, 产率可达到 94%。

对于不对称 Mannich 反应, 可采用聚苯乙烯固载的双膦唑啉为手性配体^[30], 其制备方法是将 2-甲基丙二酸二乙酯与对甲苯磺酸酯反应, 在丙二酸的 2-位引入带有苯基(作为参比配体)或者是 4-乙烯基苯基(作为手性配体单体)的官能团, 然后将丙二酸二乙酯转化为酰氯后与手性氨基醇反应, 得到含有双膦唑啉的苯乙烯 **31** (Ar=Ph-或 4-CH₂=CHPh-) 的手性配体单体, 最后与苯乙烯及二乙烯基苯共聚, 得到固载的双膦唑啉手性配体 **32** (见 Scheme 12)。把 **32** 用来进行不对称 Mukaiyama 反应 (见 Scheme 13), 结果发现固载的手性配体 **32** 反应 1h 后, 产率可达 90%, 但比非固载的手性配体 **31a** 在反应活性和立体选择性方面均稍低, 但产物的 ee 值也可达 90%。若重复使用 **32**, 从第四次开始催化活性有明显下降。其原因可能是由于催化剂多次重复使用使得分子筛固载催化剂吸湿从而导致反应活性的下降。

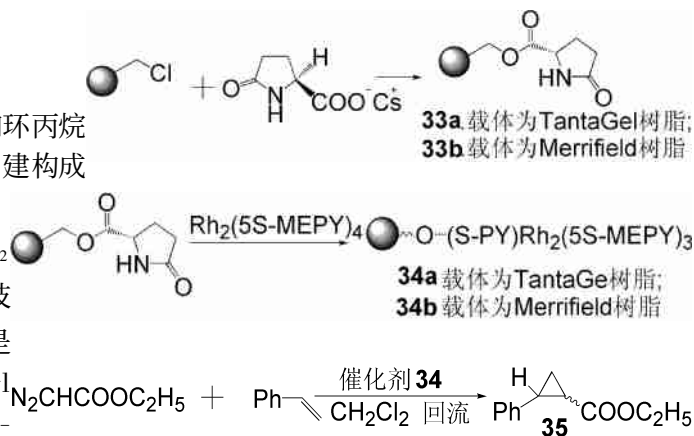


Mukaiyama 反应是非常重要的一类 Aldol 反应。聚苯乙烯固载的磺酰胺类氨基酸化合物与硼烷作用得到的固载的磺酰胺硼烷催化剂, 在 Mukaiyama 反应中, 其立体选择性 (ee 值) 受溶剂的影响非常大, 在二氯甲烷中进行反应, 产物的 ee 值较低, 而在四氢呋喃中则很高, ee 值可达到 90%。BINAP 为手性配体和钯催化剂前体 [Pd(MeCN)₄]²⁺ 得到的聚苯乙烯固载催化剂用于 Mukaiyama 反应, 使用二甲基甲酰胺为溶剂时, 其催化活性较低, 适当加入一些水作溶剂, 能大大提高其催化活性。与用于 Mukaiyama 反应相比, 聚苯乙烯固载的双膦唑啉更适合用于 Mannich 反应, 使用该固载催化剂可以在较短的时间内获得很好的产率和 ee 值。

5 不对称环丙烷化反应

在具有生物活性的天然产物中, 大量存在和环丙烷相类似的结构, 因此, 手性的环丙烷结构单元的建构成为天然产物不对称全合成的重要研究内容之一。

2002 年, Doyle 等^[31] 将手性配体 (S-PY)Rh₂ 分别固载到 Merrifield 树脂和接枝共聚物 TantaGel(PS-PEG)树脂上, 其固载方法是采用在二环己基碳二亚胺 (dicyclohexylcarbodiimide, DCC) 和 1-羟基苯并三唑 (1-hydroxybenzotriazole, 1-HOBt) 作用下, (S)-2-吡



咯酮-1-羧酸的铯盐与 TantaGel 树脂作用, 手性羧酸铯盐与高分子载体反应得到官能化的树脂 **33a**, 直接用与 Merrifield 树脂 (SS)-2-吡咯酮-1-羧酸的铯盐作用得到官能化的树脂 **33b** (见 Scheme 14)。然后用所得到

的官能化的树脂与 $\text{Rh}_2(\text{5S-MEPY})_4$ 发生配体交换反应,即可得到固载的手性配体 **34**(见 Scheme 15), 这些

表 14 固载手性催化剂 **34** 对苯乙烯与重氮乙酸乙酯的不对称环丙烷化反应性能

Table 14 Catalytic cyclopropanation of styrene with ethyl diazoacetate using polymer-supported chiral catalyst **34**

催化剂	装载量/(mmol/g ⁻¹)	催化剂用量 mol /%	35 产率 /%	trans : cis	ee /%	
					trans- 35	cis- 35
$\text{Rh}_2(\text{5S-MEPY})_4$	—	1.0	59	56:44	58	33
34a	0.054	0.8	58	66:34	64	43
34a	0.054	0.8	58	66:34	64	43
34b	0.315	1.0	69	57:43	56	40
34b	0.032	1.0	58	68:32	66	49
34b	0.032	0.35	58	69:31	65	47

固载催化剂进行苯乙烯与重氮乙酸乙酯的不对称环丙烷化反应(见 Scheme 16), 产物 **35** 的产率和立体选择性均与非固载催化剂 $\text{Rh}_2(\text{5S-MEPY})_4$ 接近(见表 14)。重复使用固载催化剂 10 次, 其立体选择性没有显著降低(见图 1)。

Mayoral 等^[32]在双喹啉类手性配体上引入苯乙烯官能团, 得到 **36**, 然后加入交联剂二乙烯基苯进行共聚反应得到手性配体 **37**。同时为比较还制备了非固载的手性配体 **38**, 并用于苯乙烯的环丙烷化反应(见 Scheme 17), 此后, 又将 **36** 和偶氮二异丁睛共聚(AIBN)得到手性配体 **39**, 并同样用于同样的反应^[33]。其反应结果见表 15。可以看出固载后的手性催化剂对产物的产率几乎没有影响, 而 ee 值却有所提高。其原因跟高分子载体固载手性配体的方法有关。

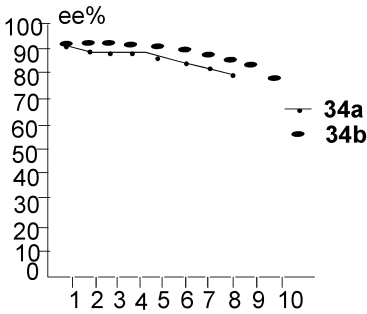
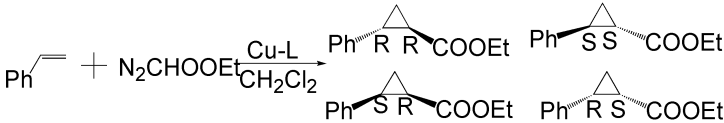
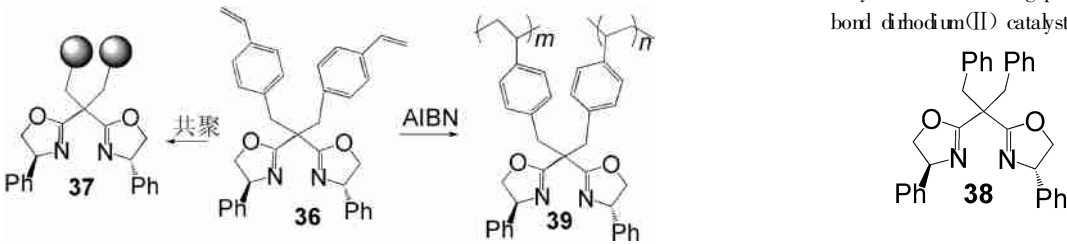


图 1 重复使用催化剂 **34** 的立体选择性

Figure 1 Recovery-reuse outcome from the intramolecular cyclopropanation of allyl diazoacetate using polymer bond dihydum(II) catalyst **34**



总的说来, 固载后的手性催化剂对于环丙烷反应表现了较好的活性和立体选择性。另外, 采用手性配体与高分子单体共聚的方法得到的固载手性催化剂明显好于将手性配体连接在高分子载体的固载手性催化剂, 而且在这些通过共聚方法得到的手性配体中, 氮杂双喹啉类手性配体表现了很好的优越性。

6 Michael 加成

活性亚甲基化合物和 α, β -不饱和羰基化合物在碱性催化剂存在下发生加成缩合, 生成 β 羰烷基类化合物, 此类反应称为 Michael 加成。

表 15 手性配体 **37** **38** **39** 作用下的环丙烷化反应

Table 15 Cyclopropanation reaction using chiral ligand **37** **38** **39**

配体	Cu 装载量 / (mmol ⁺ g ⁻¹)	产率 /%	trans/cis (ratio)	ee /% (trans)	ee /% (cis)
37	0.01	28	1.9	61	55
38	—	32	2.3	50	40
39	0.07	— ^a	0.6	78	72

a. 产率文献未给出

Shigeki 等^[34] 将手性配体 **40** 固载在 高分子载体上得到手性配体 **41a-b**, 并将手性配体 **40**, **41** 用于 Michael 加成(见 Scheme 18), 从表 16 看出, 固载后的手性配体 **41b** 通过改变用量可以提高产物的产率, 而选择性却无法提高, 反而下降了。当采用二氯甲烷作催化剂时, 即使用 50mol% 的催化剂, 其产率也仅有 56%, 这是由于 DME 对聚苯乙烯溶胀性差的影响, 导致反应底物不能很好地和高分子载体手性催化剂相互作用。

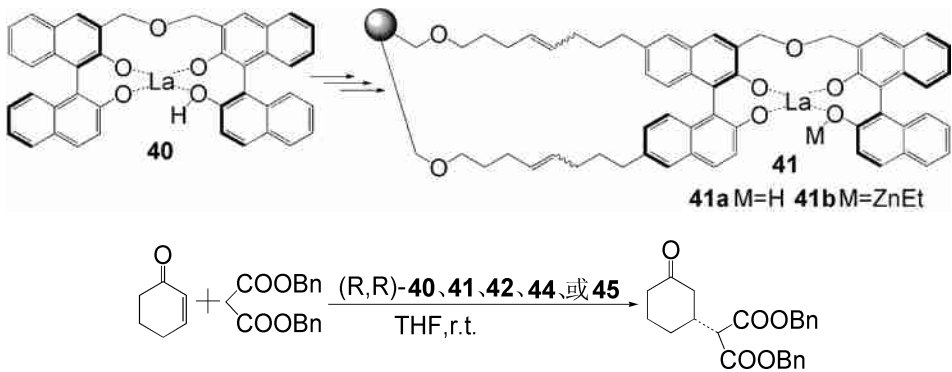
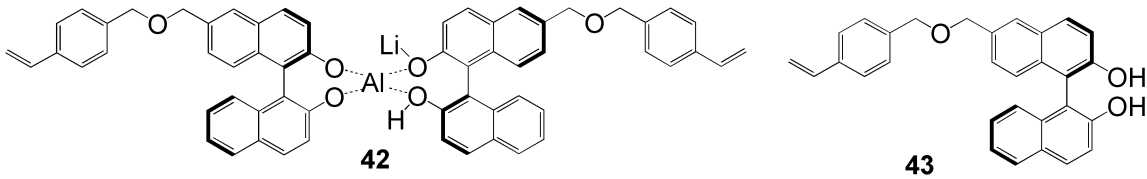


表 16 高分子固载 La-BINOL 手性催化剂 **40** 和 **41** 在 Michael 不对称反应中的应用
Table 16 Catalytic asymmetric Michael reaction promoted by La-linked-BINOL complexes **40** and **41**

催化剂 /mol %	溶剂	温度 /℃	时间/h	产率 /%	ee /%
40 (10)	THF	0	45	53	85
41a (20)	THF	r. t.	72	45	66
41a (50)	DME	r. t.	87	56	78
41b (20)	THF	r. t.	45	72	66

随后, Jayaprakash^[19] 等还制备了 AILi-双(联萘酚氧化物)(ALB)手性催化剂 **42**, 另外, 他们还将 LiAlH₄ 加入到 **43** 中得到固载的手性催化剂 **44**. 通过改变加料顺序(在 0℃下, 将 THF 加入到 LiAlH₄ 和 **43** 的混合物中), 又得到另一种固载手性催化剂 **45**(催化剂 **44**, **45** 的结构尚不明确)。将手性催化剂 **42**, **44**, **45** 分别用于同样的反应(见 Scheme 18), 其结果见表 17。可看出, 固载后的手性催化剂都显示很好的立体选择性, 但其反应活性较差, 且在固载催化剂时, 制备方法对其活性的影响很大。重复使用 **45** 后, 活性下降非常明显。



总之, 用于不对称 Michael 加成反应的固载手性催化剂均表现了很好的立体选择性, 但反应活性很低。因此, 如何提高其活性是我们迫切需要解决的问题。

7 结束语

目前, 高分子载体手性配体的手性部分主要为联萘类、生物碱、唑啉类, 因此种类极少, 而且和均相催化剂相比较, 其催化活性和立体选择性较差, 但是, 由于高分子载体手性催化剂自身有很多特有的优点, 如分离简单, 可重复使用, 还可以实现自动化合成等。另外, 由于近年组合化学的蓬勃发展, 也促使更多的合成化学家关注高分子载体手性催化剂的研究。手性配体是构成手性催化剂的重要组成部分, 因此实现手性催

表 17 手性配体 **42**, **44** 和 **45** 在 Michael 不对称反应中的应用
Table 17 Asymmetric Michael reaction catalyzed by polymer supported catalysts **42**, **44** and **45**

催化剂 /mol %	时间/h	产率 /%	ee /%
42	68	42	99
44	96	14	95
45	67	68	95
45 ^a	89	21	93

a. 重复使用催化剂

化剂的多样性主要取决于手性配体的多样性。因此,将组合化学技术应用于手性配体的结构修饰对不对称合成化学家来说是一个极好的选择。显然,组合化学是一种非常有用的对催化剂结构和催化反应条件进行快速优化筛选的方法,用组合化学对高分子载体手性催化剂的研究,必将进一步促进高分子载体手性催化剂的发展,也将有望解决高分子载体手性催化剂种类单一,催化活性和立体选择性较差的缺点。

参考文献:

- [1] Tsuji J, Takahashi H, Morikawa M. *Tetrahedron Lett*, 1965, 49: 4387.
- [2] Tsuji J. *Tetrahedron*, 1986, 42: 4361.
- [3] Trost B.M. *Acc Chem Res*, 1996, 29: 355.
- [4] Trost B.M. *Chem Pharm Bull*, 2002, 50: 1.
- [5] Hallman K, Macedo E, Nordstrom K, Moberg C. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1999, 10: 4037.
- [6] Hallman K, Moberg C. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2001, 12: 1475.
- [7] Belda O, Lundgren S, Moberg C. *Organic Lett*, 2003, 5(13): 2275.
- [8] Hughes D L, Palucki M, Yasuda N, et al. *J Org Chem*, 2002, 67: 2762.
- [9] Ming B, Hiroyuki N, Yoshinori Y. *Tetrahedron Lett*, 2000 41: 131.
- [10] Oguni N, Omi T. *Tetrahedron Lett*, 1984, 25(26): 2823.
- [11] Pu L, Ye H B. *Chem Rev*, 2001, 101: 757.
- [12] Frechet J M, Bold E, Lecavalier P. *J Org Chem*, 1986, 51(18): 3462.
- [13] Itsuno S M, Frechet J M. *J Org Chem*, 1987, 52(18): 4142.
- [14] Vidal-Ferran A, Bampos N, Moyano A, et al. *J Org Chem*, 1998, 63(18): 6309.
- [15] Noyri R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*. New York: John Wiley & Sons, 1994, 255.
- [16] Yang X Y, Su W, Liu D, Wang H, et al. *Tetrahedron*, 2000, 56: 3511.
- [17] Huang W S, Hu Q, Pu L, et al. *J Am Chem Soc*, 1997, 119, 4313.
- [18] Zhu G, Zhang X. *J Org Chem*, 1998, 63: 3133.
- [19] Jayaprakash D, Sasai H. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2001, 12: 2589.
- [20] Mori M, Nakai T. *Tetrahedron Lett*, 1997, 38: 6233.
- [21] Isabel Burguete M, Garcia-Verdugo E, Martens J, et al. *Org Lett*, 2002, 4(22): 3947.
- [22] Shaikh N S, Deshpande V H, Bedekar A V. *Tetrahedron Lett*, 2002, 43: 5587.
- [23] Christopher W E, David M Haddleton, Martin Wills, et al. *Tetrahedron*, 2003, 59: 5823.
- [24] Shinobu T, Mahesh L P, Hiroaki S, et al. *Tetrahedron Lett*, 2005, 46: 1193.
- [25] Kobayashi S, Kusakabe K, Ishitani H. *Org Lett*, 2000, 2(9): 1225.
- [26] Rita A, Maurizio B, Mauro C, Franco C, Manuela P. *J Org Chem*, 2001, 66: 3160.
- [27] Ghosh G, Celentano G, Cozzi F. *Adv Synth Catal*, 2001, 343: 171.
- [28] Kiyooka S, Kido Y, Kaneko Y. *Tetrahedron Lett*, 1994, 35: 5243.
- [29] Fujii A, Sodeoka M. *Tetrahedron Lett*, 1999, 40: 8011.
- [30] Orlandi S, Mandoli A, Pini D, Salvadori P. *Angew Chem Int Ed*, 2001, 40: 2519.
- [31] Doyle M P, Timmons D J, Tumoris J S, et al. *Organometallics*, 2002, 21(9): 1747.
- [32] Alava B, Burguete M I, Mayoral J A, et al. *React Funct Polym*, 2001, 48: 25.
- [33] Enrique D B, Jose M F, Mayoral J.A. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2003, 14: 773.
- [34] Shigeki M, Takashi O, Masakatsu S. *Tetrahedron Lett*, 2000, 41: 8473.

Polymer-supported Chiral Catalysts in Asymmetric C—C Bond Forming Reactions

DOU Ren-bo, LONG Quan, LI Xiao-qi, ZHENG Bao-zhong

(Department of Material Science and Engineering, Yunnan University, Kunming 650091, China)

Abstract: In this review, we summarized, according to the type of reactions, the very recently discovered polymer-supported chiral catalysts, which showed good catalytic activity and enantioselectivity in asymmetric C—C bond forming reactions and prepared method.

Key words: Polymer-supported chiral catalyst; Asymmetric C—C bond forming; Catalytic activity; Enantioselectivity