

高分子支载手性催化剂在 Michael 反应中的研究进展

张士英^{1,2}, 卢冠忠², 郭 云²

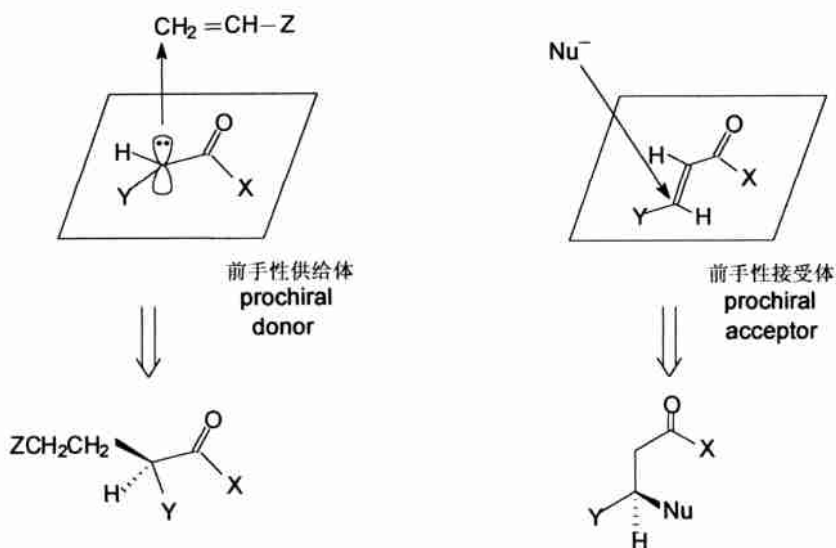
(1. 上海商学院实验中心, 上海 201400; 2. 华东理工大学工业催化研究所, 上海 200237)

摘要: 高分子手性催化剂用于不对称有机合成, 它易与产物分离、可通过适当的处理后回收重复使用; 具有毒性或气味的手性催化剂支载在高分子上后, 使用更加安全和方便; 而且, 适当结构的高分子聚合物可以为不对称反应提供更有利的微环境, 提高立体选择性。正是这些优点, 高分子手性催化剂的研究越来越受到人们的关注。不对称 Michael 反应是形成手性碳-碳、碳-杂键的重要反应, 在有机合成和药物合成中起着重要的作用。本文综述了近年来的高分子手性催化剂在 Michael 反应中的应用及最新进展。

关键词: 手性催化剂; 高分子支载; Michael 反应

手性物质因其特殊的性质和非凡的功能, 在药物^[1]、农药^[2]、香料及食品添加剂^[3]等领域中获得了广泛的应用。此外, 在分子电子学^[4]、分子光学^[5]以及特殊材料^[6]的研究中也引起了人们的普遍关注, 而手性物质的最广泛、最重要的来源是手性催化合成, 它所涉及到的催化剂主要分为小分子手性催化剂和高分子手性催化剂, 两者相比, 前者具有易合成、催化效果好等优点, 但不易分离、易流失而造成环境污染。高分子手性催化剂易分离, 再生后可循环使用; 具有毒性或气味的手性催化剂支载在高分子上后, 使用更加安全和方便; 另外, 适当结构的高分子聚合物可以为不对称反应提供小分子所没有的微环境, 提高光学产率。正是这些诱人的优点, 高分子支载的手性催化剂越来越受到了人们的重视^[7~9]。

Michael 反应是构建碳-碳(杂)键的重要反应, 它有两种反应类型, 一种是羰基的 α -碳在催化剂的作用下, 产生负碳离子或部分负电荷的电子供给体, 然后进攻到带双键的电子接受体上而发生反应。另一种是带负荷或带部分负电荷的电子供给体, 进攻与羰基共轭的双键 β 位而发生加成反应, 如下图所示:

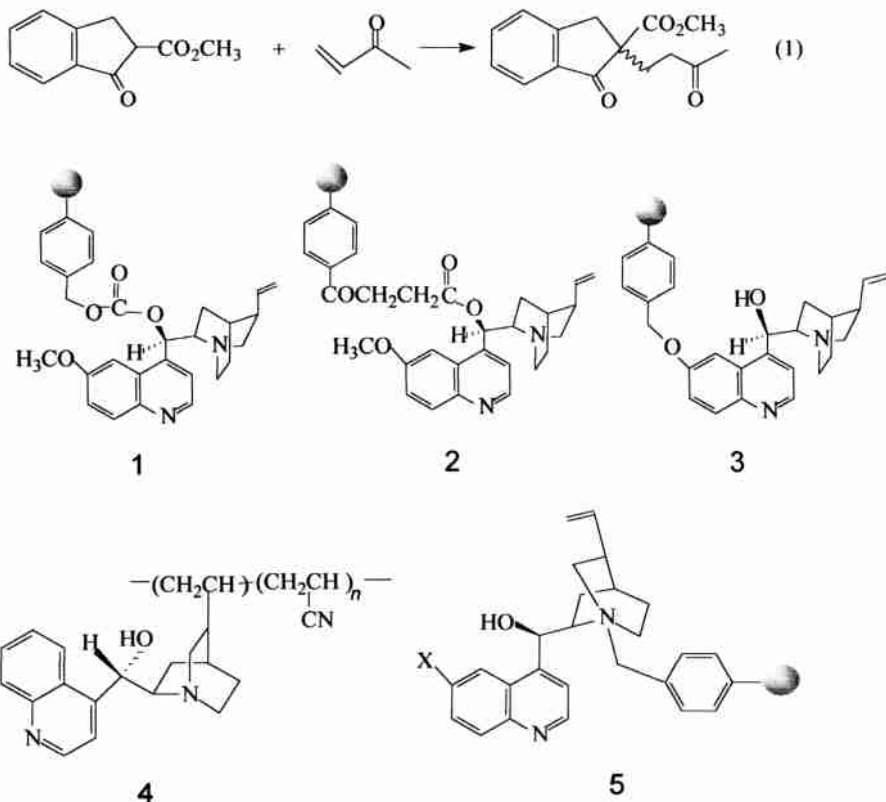


随着手性物质用途的越来越广泛, 不对称碳-碳(杂)键的构建更凸现其重要性, 因此本文着重介绍高分子手性催化剂催化 Michael 反应的研究进展。

作者简介: 张士英(1965—), 女, 上海人, 副教授, 在读博士, 主要从事精细有机合成和高分子手性催化剂的研究, E-mail: sspzsy@online.sh.cn.

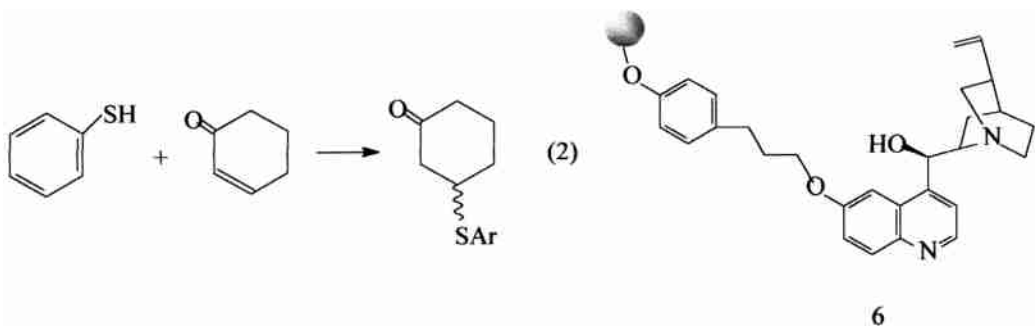
1 高分子支载金鸡纳生物碱

在 高 分 子 支 载 手 性 催 化 剂 的 研 究 中, 要 数 金 鸡 纳 生 物 碱 最 多。 早 在 上 世 纪 七 十 年 代 末, Wynberg 等 首 次 通 过 奎 宁 的 9-位 羟 基 和 6-位 酚 羟 基 与 Merrifield 树 脂 进 行 接 枝 反 应 合 成 了 三 种 不 同 的 手 性 催 化 剂 (1-3), 对 1-氧 代-2-茛 苳 满 甲 酸 甲 酯 与 3-丁 烯-2-酮 进 行 Michael 催 化 加 成 (见 式 1), 该 反 应 具 有 较 好 的 收 率, 但 ee 值 最 高 为 10%。 Burri 等 用 金 鸡 纳 生 物 碱 和 丙 烯 腈 进 行 共 聚 反 应 得 催 化 剂 (4), 对 于 上 述 相 同 的 反 应, 立 体 选 择 性 达 到 了 42%, 但 相 应 小 分 子 的 金 鸡 纳 生 物 碱 辛 可 尼 催 化 反 应, 其 立 体 选 择 性 为 76%。 分 析 认 为: 手 性 催 化 剂 的 不 对 称 羟 基 部 位 的 空 间 位 阻 对 催 化 选 择 性 影 响 很 大, 较 小 的 空 间 位 阻 有 利 于 手 性 催 化 剂 与 反 应 物 结 合, 起 到 不 对 称 诱 导, 提 高 反 应 的 立 体 选 择 性。



80 年 代, Hodge 等^[10,11] 发 表 多 篇 报 道, 他 们 将 金 鸡 纳 碱 生 物 碱 通 过 氮 原 子 支 载 到 Merrifield 树 脂 上, 形 成 高 分 子 手 性 季 铵 盐 催 化 剂 (5) 等, 同 样 对 上 述 反 应 进 行 催 化, 所 得 的 ee 值 最 高 为 27%。

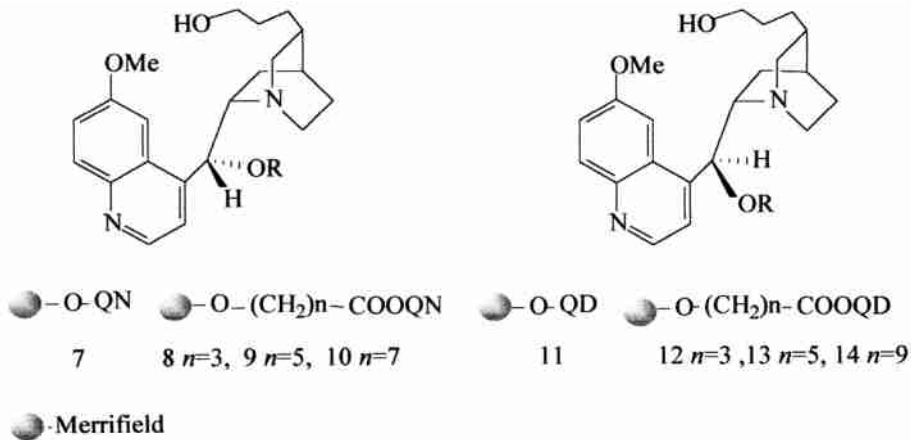
Danelli 等^[12] 采 用 亲 水 性 的 聚 乙 二 醇, 对 奎 宁 进 行 负 载, 所 得 的 高 分 子 催 化 剂 (6) 用 于 环 己 烯 酮 和 硫 酚 的 不 对 称 催 化 加 成 (见 式 2), ee 值 只 有 22%。 而 Wynberg 等 用 奎 宁 对 同 样 的 反 应 进 行 催 化, ee 值 为 41%, 也 就 是 说 负 载 后 的 催 化 立 体 选 择 性 明 显 降 低。 分 析 原 因 认 为: 聚 乙 二 醇 骨 架 部 分 地 阻 止 了 催 化 剂 与 环 己 烯 酮 氢 键 的 形 成, 从 而 降 低 了 立 体 选 择 性。



从 上 可 以 看 出, 人 们 尝 试 了 不 同 类 型 的 高 分 子 载 体, 如 亲 水 性 载 体 或 疏 水 性 载 体; 不 同 的 接 入 位 置,

如从 3-位、6-位或 9-位接入高分子载体,不同的接入途径,如通过接枝反应或共聚反应,但得到的金鸡纳碱类高分子手性催化剂,其催化反应的立体选择性都没有得到突破性进展。

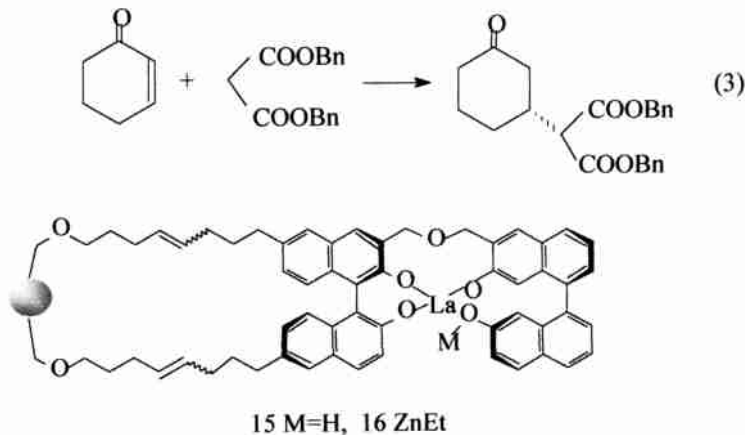
Rowan 等^[13]将奎宁、奎尼丁的结构进行改造,先将 9 位上的羟基保护起来,然后将 3-位的乙烯基进行硼氢化反应得端位羟基,通过此羟基与 Merrifield 树脂接起来得到催化剂(7, 11),发现其催化的立体选择性最高可达 45%,进一步在树脂与手性小分子之间插入 ω -羟基酸等(8-10, 12-14),希望减少高分子的立体阻碍,让配体与反应物很好地结合,结果发现分子间隔为 5 个碳时,催化剂对反应(式 1)的立体选择性最高可达 87%以上。如果高分子与配体的间隔(也称手臂)加长或缩短,或将手臂部分改成芳环,选择性都会降低^[14]。



通过在高分子载体与手性配体之间接入不同的手臂来调节催化剂的空间效应和电子效应,使手性催化剂和反应物完美结合,达到理想的催化效果,该解释在其它的手性催化反应也得到了证实^[15~17],这一突破性的进展为高分子手性催化剂的研究奠定了新的基础。

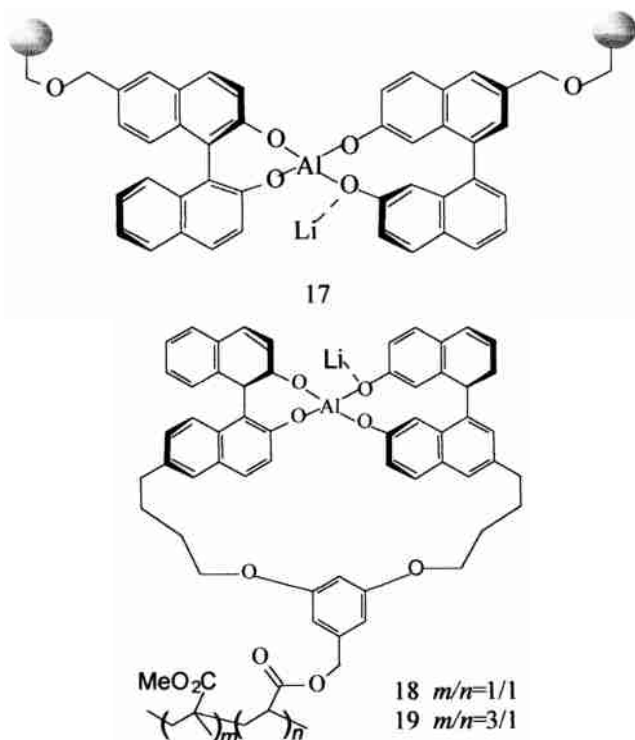
2 高分子支载手性联萘酚

联萘酚的金属络合物能很好地催化 Michael 反应,Matsunaga 等^[18]利用联萘酚衍生物与含分子间隔的 Merrifield 树脂作用形成高分子手性催化剂(15-16),催化丙二酸二苄酯与环己烯酮的加成反应(见式 3),后者的收率高于前者,两者的催化立体选择性没有明显的差异,ee 值为 66%左右,比相应的小分子催化剂的立体选择低^[19],分析认为是由于有机溶剂不能很好地溶胀高分子,以至于手性催化剂很难与反应底物接触。另外发现,增加催化剂负载量或提高反应温度都会加快反应,提高反应收率,但降低了反应的立体选择性,表明立体选择性与反应速度呈反比关系。研究发现,分子间隔部分应不含酯基或酰胺基等,否则对配位中心有强烈的影响,对立体选择性催化不利。



Sasai 等^[20]将 6-溴代联萘酚与对乙烯基苄氯作用形成单体,该单体通过共聚反应得聚合物,该聚合物与 $LiAlH_4$ (1:1) 在 THF 中作用形成高分子络合物(17),催化环己烯酮与丙二酸二苄酯加成反应(式 3),ee

值可达到 95%, 但收率只有 14%。催化剂具有良好立体选择性的原因是 6-取代, 导致了 C₂ 的强不对称性, 在反应中起到良好的不对称诱导。研究发现, LiAlH₄ 与聚合物的比例为 2:1 时, LiAlH₄ 过量, 目的是保证金属络合物的充分生成, 所得高分子催化剂催化上述反应, ee 值为 90%, 收率可提高到 45%。如果在低温下, 同时在反应体系中加入适量的正丁基锂, 制得的高分子金属络合物, ee 值为 81%, 而收率达 79%, 虽然立体选择性有所下降, 但收率大大提高, 从经济角度认为是值得的。而 Sasai 等^[23] 用类似的催化剂催化同样反应得到了 78% 的收率, ee 值为 93%。



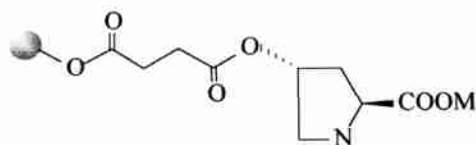
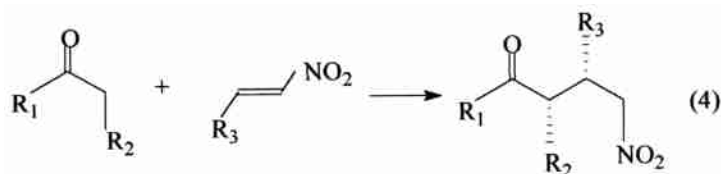
2003 年, Sasai 等^[21] 通过共聚反应合成了催化剂 (18) 和 (19), 对环己烯酮和丙二酸二苄酯进行不对称催化反应时 (式 3), 化学收率分别为 36% 和 91%, ee 值分别为 96% 和 93%, 前者催化收率低的原因是手性部位的空间位阻大 (18, $M_w=48000$, 由 1 当量手性单体与 1 当量 MMA 共聚而成。), 当 1 当量手性单体与 3 当量的 MMA 共聚时 (19, $M_w=16000$), 活性部位的位阻减小, 催化活性明显增加, 收率提高了 60%。如果将手性催化剂直接支载在聚乙烯上, 形成线性高分子催化剂, 优点是制备容易, 但产物的收率仅为 27%, 产物为外消旋体^[22]。而用树枝状大分子作载体, 具有良好的不对称催化活性, 但它合成步骤长, 收率低, 限制了其应用^[23]。通过共聚反应制备高分子手性催化剂, 可避免线性高分子和树枝状高分子的不足之处。

这类催化剂的特点是催化的立体选择性普遍较好, 但相对于生物碱而言合成比较困难, 目前的研究集中在金属络合物, 它们回收后重复使用的立体选择性是否下降有待进一步的研究, 对 Michael 反应的种类研究还比较少。

3 高分子支载手性脯氨酸

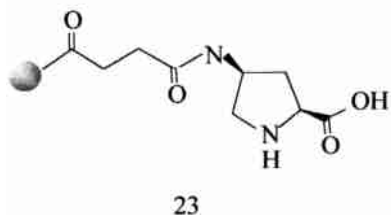
近年来, 出现了将 4-羟基脯氨酸负载在聚乙二醇上, 催化不对称 Michael 反应合成 γ -硝基酮 (见式 4), 具有一定立体催化活性。Benaglia 等^[24] 用催化剂 (20-22), 即铷盐、钠盐和铵盐, 对环己酮、环戊酮和丙酮与 2-硝基苯乙烯等进行催化反应, 发现用钠盐催化的选择性最好, 其顺反比例最高达 95:5, 而 ee 值最高为 35%, 如直接用脯氨酸催化, ee 值最高可达 57%。对于不同的溶剂进行摸索, 发现用甲醇比较理想。回收利用催化剂, 化学收率和立体选择性都有所降低。

上海有机所赵刚等^[25] 将 4-羟基脯氨酸进行结构修饰, 所得衍生物支载到聚乙二醇上得催化剂 (23-24),

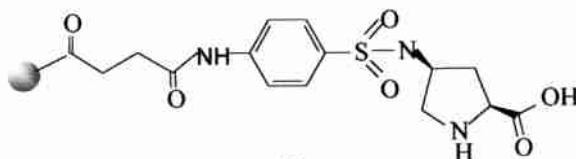
20 M=Rb, 21 M=Na, 22 M=NH₄

用其催化上述反应(见式 4),共催化合成了 15 个化合物,ee 值最高可达 86%,比未支载的脯氨酸的催化选择性高。回收的催化剂重复使用二次,化学收率和立体选择性没有明显下降。分析认为:23-24 催化剂中的酰胺或磺酰胺和羧酸结构中都含有氢,与反应底物如 2-硝基苯乙烯可以形成氢键,有利于起到立体诱导作用。而且改进后的催化剂在结构上更稳定,重复使用还能保持其催化活性。

虽然这类催化剂的研究只在近年出现,对载体的研究种类也不多,但脯氨酸类原料易得,所取得的初步研究结果为进一步的研究提供了良好的前景。



23



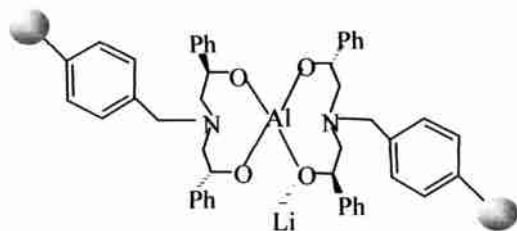
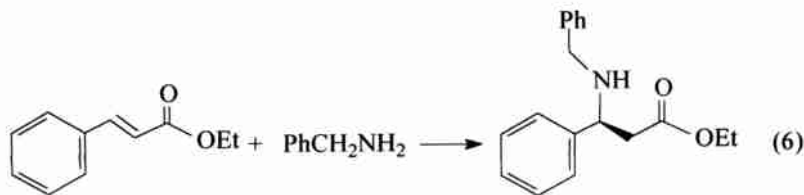
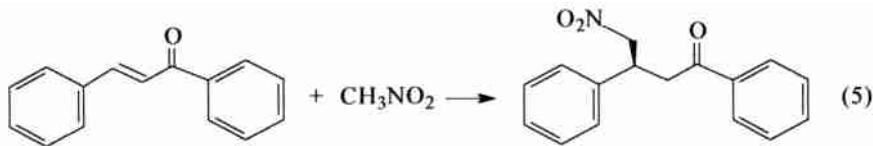
24

4 高分子支载手性 β-二羟基胺

Sundararajan 等^[26]采用高分子支载的手性 β-二羟基胺与四氢化锂铝形成杂二金属复合物(25, 26),催化不同的 Michael 加成反应,发现用催化剂(25)的立体选择性要比催化剂(26)好,这与催化剂(18, 19)的情况相反,认为较大的高分子结构能更好地起到立体限制,而相应的小分子催化剂催化查耳酮与硝基甲烷加成时(见式 5),只获得了 5.3%的立体选择性,用 25 催化的立体选择性可达 51%。如果催化苯丙烯酸乙酯与苄胺的加成(见式 6),则能获得 81%的立体选择性。而且与小分子催化相比,所需的压力低(常压反应),反应时间短等优点^[27]。分析认为:该高分子手性催化剂之所以有良好反应活性和立体选择性,一方面是由于高分子聚合物适当的立体阻碍,另一方面可能是由于形成环状复合物后,活性部位氧的孤对电子易暴露在外,容易与反应物中的亲核试剂形成氢键,起到不对称限制的作用,导致了反应具有良好的立体选择性。回收的催化剂加入氢化铝锂再生后重复使用,但立体选择性有所下降。

由于这类催化剂易合成,同时具有良好的立体选择性,因此很快引起了学者们的注意,目前对该类催化剂研究并不多,但采用这类催化剂应用于的碳-碳(杂)键的形成应用研究较多,立体选择性效果值得肯定,但这类高分子催化剂的缺点是搅拌时容易破碎成粉末,使回收困难,这也是今后改进的方向。

从上述高分子支载的手性催化剂来看,有些方面的研究已经接近或超过小分子催化剂的催化结果,并且显示出高分子所特有的优势。但是很多方面,由于高分子的结构特点,也带来一些负面的影响,如反应时间长,合成困难,立体选择性普遍比小分子催化剂低,有的通过对载体结构与配体之间的间隔链的改善,使高分子支载的手性催化剂的发展已经有了长足的进步,也为今后的研究提供了方向。另外目前比较多的高分子手性催化剂含有金属,这不仅对环境不友好,而且在搅拌反应中易破碎而难于回收,这也是今后高分子手性催化剂的改进方向。近年来,出现了无机高分子作为载体用于高分子手性催化剂的制备,这将是很好的发展方向,因为无机高分子载体具有良好化学稳定性和热稳定性,来源方便、价格低廉,载体种类繁多,但稳定性不如接枝或共聚反应形成的高分子手性催化剂,近年来出现了一些无机载体负



25 styrene:DVB=1:4
26 styrene:DVB=1:8

载手性催化剂催化有机反应的研究报道^[28~30]。例如 Coma 等^[31]将辛可尼丁或辛可尼支载到 MCM-41 上,对 2-氧代环戊基甲酸乙酯与丁烯酮进行 Michael 催化反应,两者的立体选择性分别为 80% 和 48%,已比较接近未支载的手性催化剂的催化立体选择性。随着介孔材料的开发利用,很有可能它们为负载手性催化剂用于手性合成提供广阔的前景^[32]。

综观高分子手性催化剂在 Michael 反应中的发展过程,越来越意识到其潜在的应用前景。国际上的研究已逐渐走向应用阶段,国内的研究也已取得一定的进展。总之,无任从经济效益角度考虑,还是从环境保护方面考虑,高分子支载的手性催化剂和 Michael 反应都是值得我们关注和研究。相信高分子手性催化剂用于 Michael 反应将合成更多的手性中间体、药物、香精、香料等精细化工产品,也为其它领域的研究提供更多的手性物质。

参考文献:

- [1] 赵思太, 藏恒昌, 赵桂森. 中国新药杂志, 2005, 14(3): 373-374.
- [2] 章维华, 杨春龙, 王鸣华, 等. 有机化学, 2003, 23(8): 741-749.
- [3] 沈宗旋, 张浩, 张雅文. 化学研究, 2004, 15(4): 59-65.
- [4] 张大勇, 李剑峰, 刘仓理, 等. 应用激光, 2005, 25(5): 1331-1375.
- [5] 林志立, 胡建东. 光子学报, 2006, 35(6): 893-897.
- [6] 徐生求, 段永法. 空军雷达学院学报, 2001, 15(1): 45-48.
- [7] 王云普, 李全莲, 张发爱, 等. 高分子通报, 2005, 2(18): 18-28.
- [8] Hansen N M L, Jankova K, Hvilsted S. Eur Polymer J, 2007, 43: 255-293.
- [9] Stefan B, Frank L, Robert E Z. Adv Synth Catal, 2003, 345: 869-929.
- [10] Hodge P, Khoshdel E, Warerhouse J. J Chem Soc Perkin Trans I, 1983, 2205-2209.
- [11] Hodge P, Khoshdel E, Warerhouse J. J Chem Soc Perkin Trans I, 1985, 2327-2331.
- [12] Danelli T, Annunziata R, Benaglia M, et al. Tetrahedron: Asymmetry, 2003, 14(4): 461-467.
- [13] Rowan S J, Sanders J K M. J Org Chem, 1998, 63(5): 1536-1546.
- [14] Alvarez R, Hourdin M A, Cave C, et al. Tetrahedron Lett, 1999, 40(39): 7091-7094.
- [15] Watanabe M, Soai K J. J Chem Soc Perkin Trans I, 1994, 837-842.
- [16] Pini D, Petri A, Salvadori P. Tetrahedron: Asymetry, 1993, 4(11): 2351-2354.
- [17] Petri A, Pini D, Salvadori P. Tetrahedron Lett, 1995, 36(9): 1549-1552.
- [18] Matsunaga S, Ohshima T, Shibasaki M. Tetrahedron Lett, 2000, 41(44): 8473-8478.

- [19] Kim Y S, Matsunaga S, Das J, et al. J Am Chem Soc, 2000, 122(27); 6506~6507.
- [20] Jayaprakash D, Sasai H. Tetrahedron: Asymmetry, 2001, 12(18); 2589~2595.
- [21] Sekiguti T, Lizuka Y, Sasai H, et al. Org Lett, 2003, 5(15); 2647~2650.
- [22] Sato I, Shibata T, Ohtake K, et al. Tetrahedron Lett, 2000, 41(17); 3123~3126.
- [23] Arai T, Sekiguti T, Sasai H, et al. Tetrahedron: Asymmetry, 2002, 13(19); 2083~2087.
- [24] Benaglia M, Cinquini M, Cozzi F, et al. J Mole Catal A: Chem, 2003, 204~205; 157~161.
- [25] Gu L Q, Wu Y Y, Zhao G, et al. J Mole Catal A: Chem, 2006, 263; 186~194.
- [26] Sundararajan G, Prabhakaran N. Org Lett, 2001, 3(3); 389~392.
- [27] Funabashi K, Saida Y, Kanai M, et al. Tetrahedron Lett, 1998, 39(41); 7557~7558.
- [28] Felder M, Giffels G, Wandrey C. A. Tetrahedron: Asymmetry, 1997, 8(12); 1975~1977.
- [29] Beadham I, Dhar D., Chandrasekaran S. Proc Indian Acad Sci (Chem Sci), 2003, 115; 365~368.
- [30] Sung J B, Sang W K, Taeghwan H. Chem Commun, 2000, (1); 31~32.
- [31] Coma A, Iborra S, Rodriguez I, et al. Catal Lett, 2002, 82(3-4); 237~242.
- [32] Trong O D, Danumah C, Kaliaguine S. Appl Catal A: General, 2003, 253(2); 545~602.

Advances in Asymmetric Michael Addition by Polymer-Supported Chiral Catalysts

ZHANG Shi-ying^{1,2}, LU Guan-zhong², GUO Yun²

(1. Experimental center, Shanghai business college, Shanghai 201400, China; 2. Institute of Industrial Catalysis,
East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China)

Abstract: Polymer-supported chiral catalysts have broad applications in organic synthesis. The primary advantage is their ease of separation from the reaction mixture which allows very efficient recovery and reuse of the catalysts. When toxic or odorous reagents are attached to polymer supports, handling and processing of these chemicals becomes much safer and simpler. Moreover, the proper polymer may provide a respectively small space for asymmetric reaction, enhancing stereo-selectivity. So polymer-supported chiral catalysts have attracted more and more attention. Asymmetric Micheal reaction, an important carbon-carbon and carbon-hetero atom forming reaction, plays an essential role in organic synthesis and drug synthesis. In this paper, their application and the latest progress in Michael reaction were reviewed.

Key words: Chiral catalyst; Polymer-supported; Michael reaction