

聚合物负载金鸡纳碱类手性相转移催化剂 制备手性 α -氨基酸研究进展

李 乐, 张政朴*, 朱晓夏

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

摘要:近年来, 基于聚合物载体易分离、可重用等优点, 聚合物负载催化剂得到了迅速的发展。本文就聚合物负载金鸡纳碱类催化剂在制备手性 α -氨基酸上的应用进行了讨论, 并对本领域未来的发展作一展望。

关键词:不对称合成; 聚合物负载; 手性催化剂; 相转移; 金鸡纳碱

几十年来, 不对称合成领域一直是众多化学家和科研人员研究的热点。不对称催化作为不对称合成领域中的重要分支, 始终占据着不可替代的作用。随着近年来生命科学和其它相关产业对手性物质的需求日益增多, 高效、经济且环境无害的手性催化剂成为世界关注的焦点。

聚合物负载手性催化剂具有容易分离、反应条件温和、可重用等优点, 相对于小分子手性催化剂, 它们更接近于实际的工业生产。同时, 高分子骨架的引入, 也增高了催化剂本身的稳定性。基于这些考虑, 聚合物负载手性催化剂开始受到更多研究者的青睐。本文将主要介绍聚合物负载金鸡纳碱类催化剂在手性 α -氨基酸制备反应中最新进展以及未来的发展趋势。

1 金鸡纳碱类手性催化剂简介

金鸡纳碱类物质是下述四类物质的总称(如图 1 所示), 一系列以金鸡纳碱为母体的衍生物已被应用于不对称烷基化、麦克尔加成、不对称双羟基化、不对称环丙烷化、不饱和酮环氧化反应、Darzen 反应等多个不对称合成反应^[1], 是一类研究较多的高效手性催化剂。

2 金鸡纳碱手性催化剂在甘氨酸酯衍生物不对称烷基化中的应用

1989 年 O'Donnell 等首先将金鸡纳碱类物质用于手性 α -氨基酸制备反应^[2](如图 2 所示)。他们利用手性相转移催化的方法将甘氨酸酯衍生物不对称烷基化, 从而制备了一系列天然的和非天然的手性 α -氨基酸。

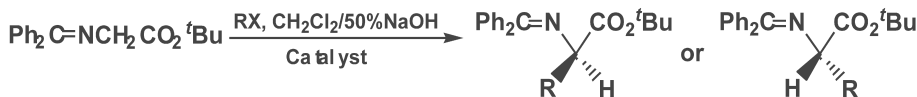


图 2/ Figure 2

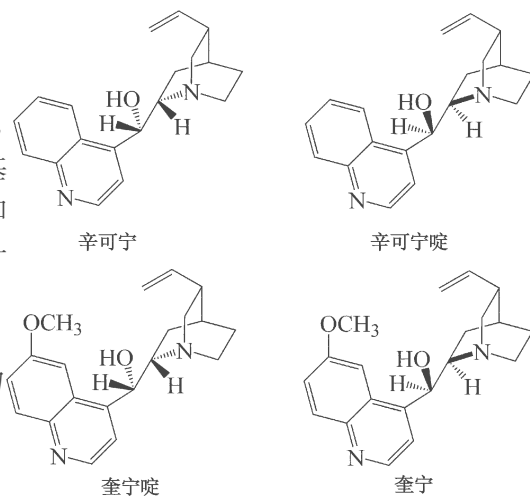


图 1 四种天然金鸡纳碱

Figure 1 Structures of natural cinchona

基金项目:国家自然科学基金资助项目(29774012);

作者简介:李乐(1980-), 男, 河南郑州人, 南开大学硕士研究生, 主要从事聚合物负载催化剂研究;

* 通讯联系人。

研究表明,当使用 Cat1 和 Cat2 作为烷基化反应的手性催化剂时(如图 3 所示),分别得到很高的化学产率(75%~85%)和较高的 ee 值(42%~66%)。

进一步研究得出,烷基化的反应机理如下^[3]:

首先,底物分子在两相界面与强碱发生去质子过程,生成烯醇负离子;然后,烯醇负离子与催化剂阳离子生成紧密离子对;由于催化剂阳离子巨大的位阻作用,使得烯醇负离子的一面完全被遮挡,这使得亲核试剂只能从底物分子的另一面进攻,从而形成了不对称烷基化产物。

1997 年, Lygo 的和 Corey 的研究小组分别独立发现了新的金鸡纳碱类手性相转移催化剂^[4~6](如图 4 所示)。他们使用了体积更为庞大的蕙亚甲基取代先前的苄基和金鸡纳碱的奎宁环桥头氮原子形成季铵盐,同时分别用苄基和烯丙基取代羟基上的氢。这类新型的催化剂达到了近乎完美的催化效果, ee 值超过 92%(最高可达 99.5%),化学产率也很高(最高达到 91%)。

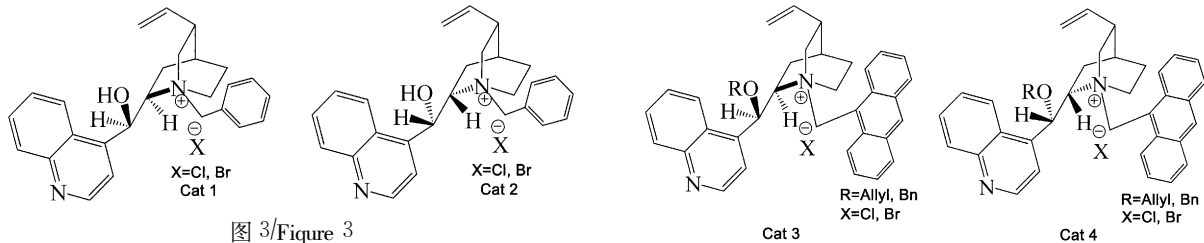


图 3/Figure 3

图 4/Figure 4

Corey 通过晶体的 X 射线分析^[5],得到了如下的催化剂分子立体构型(如图 5 所示)。这一发现不仅揭示了与桥头氮相连的大基团对于烷基化反应的不对称催化过程具有非常重要的作用,而且奠定了后来聚合物负载金鸡纳碱类手性催化剂设计理论的基础。

在经过了近 10 年的研究和发展之后,研究者就影响甘氨酸酯衍生物反应的因素达成了以下共识:

(1)反应溶剂一般使用二氯甲烷和水,但由于二氯甲烷毒性相对较大,也常用毒性较低的甲苯代替二氯甲烷作为有机相。使用甲苯和氯仿体积比 7:3 的混合溶剂时,能够得到最优的 ee 值。最近,有报道只使用水和少量表面活性剂作为反应溶剂的无有机溶剂体系,并且可以取得了较好的催化效果^[7];

(2)强碱性条件有利于反应的进行。实验多采用 50% 氢氧化钠或氢氧化钾水溶液, Corey 等使用碱性更强的 CsOH·H₂O 或 KOH 固体可以得到更好的结果;

(3)低温有利于提高不对称烷基化反应的手性选择性。实验中常使用 -78℃ 作为反应温度。当使用强碱溶液而不是固体时,考虑到 0℃ 时水溶液将结冰,一般选择 3℃~25℃ 作为反应温度;

(4)搅拌速度的影响也是不可忽视的。较快的搅拌速度虽然对转化率没有提高作用,但是却能大大加快反应速度^[8]。

3 聚合物负载的金鸡纳碱手性相转移催化剂的分子设计

根据 O'Donnell 的分子模型计算证实^[9],位阻效应和电子效应是影响小分子金鸡纳碱型手性催化剂的主要因素,而其中位阻效应又起到了至关重要的作用。在 O'Donnell 的分子模型中,他将催化剂分子分为 5 个部分进行讨论,分别是桥环相联的双键、奎宁环、羟基或相连基团、桥头氮联的大基团和喹啉环。结果表明,桥头氮联的大基团和奎宁环对催化性能贡献最大。

Corey 和 Lygo 的催化剂 Cat3 和 Cat4 提供了有力的证明,体积较大的蕙环使得以氮原子为中心的四面体的一个面完全被遮挡,从而增强了催化剂的立体选择性;同样,体积很大的奎宁环也起到了同样的作用。同时,金鸡纳碱分子上的羟基或相连基团的作用也不可低估,它们挡住了以氮原子为中心的四面体的另一个面。实验证实,当使用苄基和烯丙基成醚键时,催化剂的性能相差不大,甚至体积较小的烯丙

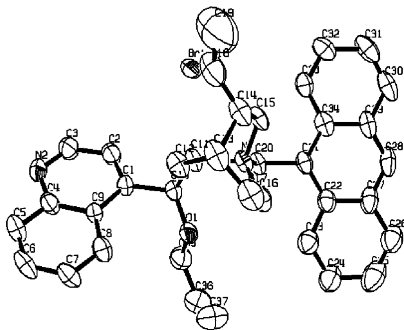


图 5/Figure 5

基性能更好一些。相比而言,分子中的双键对整个催化性能的贡献是微乎其微的,甚至是副作用。这一点 Lygo 已经通过实验进行了证实^[10,11],Lygo 制备了去掉了双键的金鸡纳碱型催化剂,结果表明,催化能力并没有什么显著的改变。值得说明的是,喹啉环的作用不同于其它基团。在 O'Donnell 的计算中,喹啉环对于整个手性诱导过程的贡献很小,但是, Lygo 证明了缺少了喹啉环的催化剂是很不成功的。这说明喹啉环对于整个催化剂分子的贡献并不是通常认为的体积效应和电子效应,而是起到了一个支架的作用,它使得底物分子能够从一定的方向接近催化剂正离子并和它发生结合,形成紧密离子对。

4 聚合物负载金鸡纳碱手性相转移催化剂的发展

4.1 第一代(如图6所示)

1999年,基于 Lygo 和 Corey 等的结论,即桥头氮相连的大基团有利于不对称诱导过程, Hodge 和张政朴等开创性地用 Merrifield 树脂代替氯甲基苄与桥头氮相连形成季铵盐,得到了一种新的聚合物负载的手性相转移催化剂^[12,13]。尽管这一类新的聚合物负载催化剂和相应的小分子对比组比较化学收率和光学收率都不够理想(最高 ee 值为 27%),但是这是第一例报道的用于催化制备 α -氨基酸的聚合物负载金鸡纳碱手性催化剂,为研究新的手性相转移催化剂提供了新的思路,具有重大的研究价值。

2000年, Najera 研究组将这类聚合物负载催化剂进行了进一步的优化,通过使用不同交联度和氯含量的 Merrifield 树脂(1%交联度和 1.7mmolCl/g),使得催化剂的化学收率和光学收率得到提高(ee 值最高可达 58%)^[14]。同时,通过使用 *N*-二苯基甲叉基甘氨酸异丙酯作为反应底物, ee 值可进一步提高到 90%。

4.2 第二代(如图7所示)

尽管第一代聚合物负载金鸡纳碱类手性相转移催化剂充分利用了高分子载体易于分离、可重复使用的优点,但是这类聚合物负载催化剂与小分子催化剂相比,在催化性能上有着较大的差距。这是由于新引入的聚合物载体独立于原有的水相和有机相,使得底物以及其它试剂的扩散受到很大的限制,从而降低了不对称催化的效果。另一个可能的原因是高分子骨架的体积过于庞大,以至于不仅阻挡了以氮原子为中心的四面体的一个面,更把应该留给底物分子的一面遮挡住了,这使得形成离子对的过程受到了影响。鉴于这种缺陷,怎样减小高分子载体对催化剂不对称诱导的影响成为众多研究者亟需解决的问题。

在高分载体与小分子催化剂中间引入间隔臂或是间隔分子是减小高分子母体影响的常用方法。基于这方面的因素考虑, Cahard 等对催化剂结构作出了新的改进。

2001年, Cahard 等以亚甲基长链作为手臂分子,将其引入到聚合物载体和催化剂之间,取得了较好的催化效果^[15,16]。当手臂分子含有四个碳时,催化剂的不对称催化能力最优(ee 值可达 81%)。

4.3 第三代

尽管带有间隔分子的第二代催化剂在催化性能上比前一代有了一定的提高,但是和小分子催化剂相比仍有一定的差距。为了使得聚合物负载催化剂的性能进一步的提高,一些研究者试图从其它角度进行尝试。和前两代催化剂不同,第三代催化剂在载体选择和载体接入位点上都作出了一些改变^[17~19]。

2001年, Cahard 等以 Corey 和 Lygo 的小分子催化剂为蓝本,保留了已被证明对不对称诱导过程有重要作用的亚甲基苄基集团,而从金鸡纳碱分子上的羟基入手,连接聚合物载体,从而得到了新一代的聚合物负载手性催化剂^[17](如图8所示)。这种新的催化剂 ee 值能达到 94%。值得一提的是,与通常的手性催化相反^[20],不同立体构型的催化剂所得到的产物全部为 S 构型。除此之外,催化剂重复使用五次,所得产物的 ee 值从 94%下降到 74%。

2002年,在金鸡纳碱不同的接入位点上, Cahard 都进行了大量的研究工作^[18]。实验表明,喹啉环羟

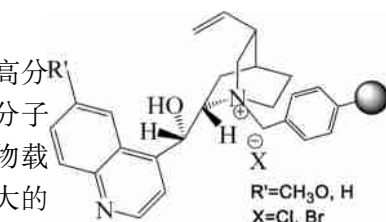


图6/ Figure 6

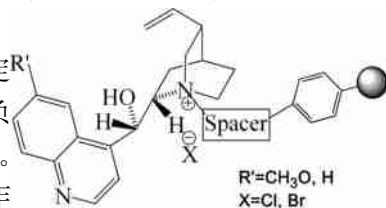


图7/ Figure 7

基和奎宁环双键接入载体时,催化性能较差。当喹啉环羟基处接入载体时,反应产物基本为消旋产物。

2003 年, Benaglia 等使用了亲水性的 PEG 载体替代了常用的聚苯乙烯进行了负载(如图 9 所示),但是结果并不令人满意^[19]。这种现象可以通过以下两点加以解释。第一,由于 PEG 载体增加了有机相的极性从而阻止了紧密离子对的形成,使得手性选择性降低;第二,PEG 载体能增加无机离子在有机相中的溶解度,使得有更多的无机阳离子对催化剂-底物离子对形成了竞争,从而导致一些非手性烷基化反应的进行。



图 8/ Figure 8

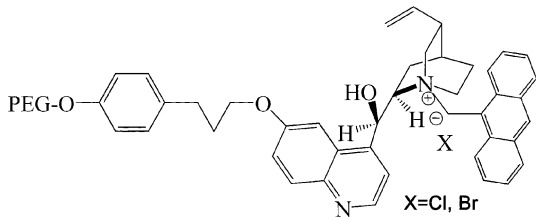


图 9/ Figure 9

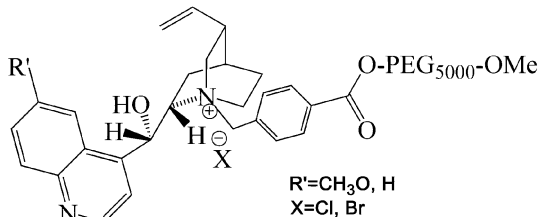


图 10/ Figure 10

最近, Cahard 组又使用 PEG 载体对此类催化剂进行了最新的修饰^[21](如图 10 和图 11 所示)。在这些新催化剂中,尽管也使用了可溶性的 PEG 载体,但与 Benaglia 不同, Cahard 使用了一些酯键去联接载体。虽然酯键容易水解,但是可以通过无水的固-液反应来加以阻止。

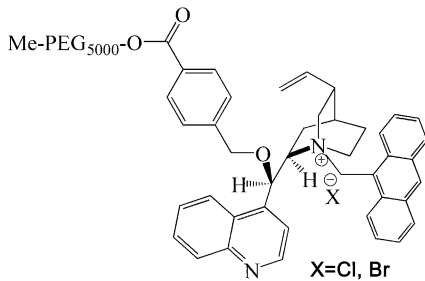
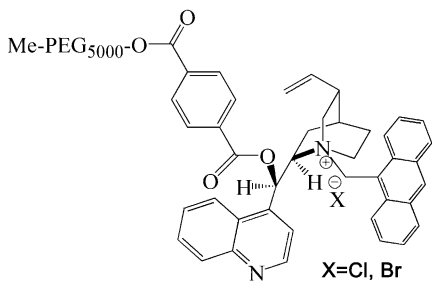


图 11/ Figure 11

5 聚合物负载金鸡纳碱手性催化剂的发展方向

在聚合物负载催化剂中,聚合物载体是一个不同于有机相和水相的第三相,使原来的液-液相转移催化反应变成液-液-固相转移催化反应。它的引入使形成紧密离子对的手性诱导过程产生了困难,即催化剂阳离子和底物负离子的接近有了一定的困难,从而导致负载催化剂的性能较之小分子有较大幅度的下降。由于亲核进攻试剂、底物和催化剂分子之间的扩散受到聚合物母体的限制,因此使用交联度适中的大孔树脂比较有利于解决扩散问题。

手臂分子是另一种减小聚合物母体影响的方法。据文献报道使用不同长度的亚甲基碳链作为手臂分子可以一定程度提高催化剂的催化能力。

研究者也尝试使用亲水性的 PEG 载体负载催化剂,但效果并不理想。但是,PEG 作为一种可溶性的聚合物,为今后研究建立了一个新的方向。

选择桥头氮原子之外的其它位点接入高分子载体,也提供了一条具有吸引力的研究思路。

聚合物载体不同于一般的小分子基团,它的体积比小分子高出几个数量级,所以它并不完全满足小分子催化剂设计中的体积效应。因此,更加准确的理解聚合物载体在手性催化中的作用是催化剂分子设计中的关键。

6 结束语

在5年时间内,聚合物负载的金鸡纳碱手性催化剂已经过了三代的发展。就目前而言,尽管其在手性选择性方面还不能和小分子催化剂媲美,但是在性能上,每一代催化剂都比前一代有所提高,距离发现具有理想性能的负载催化剂和提出完整的催化剂分子设计理论已为时不远。

参考文献:

- [1] 韩建新,张政朴,何炳林. 功能高分子学报, 2000, 2; 219.
- [2] O'Donnell M J, Benett W D, Wu S. J Am Chem Soc, 1989, 111; 2353~2356.
- [3] O'Donnell M J, Wu S, Huffman J C. Tetrahedron, 1994, 50; 4507~4518.
- [4] Lygo B, Wainwright P G. Tetrahedron Lett, 1997, 38; 8598~8598.
- [5] Corey E J, Xu F, Noe M C. J Am Chem Soc, 1997, 119; 12414~12415.
- [6] Corey E J, Bo Y, Busch~Petersen J. J Am Chem Soc, 1998, 120; 13000~13001.
- [7] Okino T, Takemoto Y. Org Lett, 2001, 3; 1515~1517.
- [8] 戴姆洛夫. 相转移催化反应, 北京:化学工业出版社, 1988.
- [9] Lipkowitz K B, Cavanaugh M W, Baker B, et al. J Org Chem, 1991, 56; 5181~5192.
- [10] Lygo B, Crosby J, Lowdon T R, et al. Tetrahedron, 2001, 57; 2391~2402.
- [11] Lygo B, Crosby J, Lowdon T R, et al. Tetrahedron, 2001, 57; 2403~2409.
- [12] Wang Y M, Zhang Z P, Zhen Z, et al. Chin J Polym Sci, 1998, 16; 356 361.
- [13] Zhang Z P, Wang Y M, Wang Z, et al. Reactive & Functional Polymers, 1999, 41; 37~43.
- [14] Chinchilla R, Mazon P, Najera C. Tetrahedron: Asymmetry, 2000, 11; 3277~3281.
- [15] Cahard D, Thierry B, Plaquevent J-C. <http://www.mdpi.net/ecsoc/2000>, ECSOC~4 Proceedings, poster A32.
- [16] Thierry B, Plaquevent J-C, Cahard D. Tetrahedron: Asymmetry, 2001, 12; 983~986.
- [17] Thierry B, Paramelle D, Cahard D. <http://www.mdpi.net/ecsoc/2002>, ECSOC-6 Proceedings, poster B01.
- [18] Thierry B, Perrard T, Cahard D. Synthesis, 2001, 11; 1742~1746.
- [19] Danelli T, Annunziata R, Benaglia M, et al. Tetrahedron: Asymmetry, 2003, 14; 461~467.
- [20] O'Donnell M J, Delgado F, Pottorf R S. Tetrahedron 1999, 55; 6347~6362.
- [21] Thierry B, Plaquevent J-C, Cahard D. Tetrahedron: Asymmetry 2003, 14; 1671 1677.

Advances in the Asymmetric Synthesis of α -Amino Acids Catalysed by Polymer-supported Chiral Cinchona Phase Transfer Catalysts

LI Le, ZHANG Zheng-pu^{*}, ZHU Xiao-xia

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

Abstract: In recent years, polymer-supported catalysts develop very rapidly due to their advantages such as easily separating and recycling. In this paper, the applications of polymer-supported cinchona derived chiral catalysts in the synthesis of α -amino acids have been discussed. Moreover, the latest progress and the trend of further development in the field also have been reported.

Key words: Asymmetric synthesis; Polymer supported; Chiral catalyst; Phase transfer, Cinchona