

## 综 述

## 负载化的手性双噁唑啉配体在不对称催化中应用

陈晓闽<sup>\*</sup>, 杨佰远, 张毅立, 屈 雪, 吴广龙, 张靖坤

(中国科学院化学研究所分子科学中心, 北京 100080)

**摘要:** 负载化的手性双噁唑啉配体广泛应用于不对称催化领域, 具有小分子配体所不具备的可回收再利用的特点。本文主要介绍了不同类型的负载化手性双噁唑啉配体以及它们在不对称催化领域中的应用。

**关键词:** 双噁唑啉; 负载化; 不对称催化

## 引 言

不对称催化是有机化学的前沿领域和发展方向, 而如何设计合成高效的手性配体是不对称催化研究的关键所在。近三十年来, 新型手性配体的研究一直是不对称催化研究最为活跃也是最具成果的研究领域, 已合成和报道了几千个不同的手性配体, 其中具有  $C_2$  轴对称的双噁唑啉是最受瞩目的配体之一。从 1989 年该类配体(见图 1)首次被引入不对称催化领域以来, 就因为其制备的简易性(可由手性氨基醇方便合成)及结构的可调性, 成为手性配体研究的重点<sup>[1]</sup>。双噁唑啉配体能与大量不同价态的金属离子配位, 形成确定结构的金属络合物催化剂。这些催化剂在不对称环丙烷化反应<sup>[2]</sup>、Diels-Alder 反应<sup>[3]</sup>、氢化硅烷化<sup>[4]</sup>、Mukaiyama Aldol 反应<sup>[5]</sup>等反应中有着广泛的应用, 具有对映选择性高和反应条件温和的优点, 但该类催化剂有个主要缺点: 催化剂与反应底物的比例较高(一般为 1-10mol%), 因此如何分离和回收金属催化剂是当前研究的重点。针对这个问题, 近十年的研究成果表明利用负载的方法, 即将手性双噁唑啉催化剂负载在特定的材料上来解决催化剂的分离和回收再利用是行之有效的途径<sup>[6-8]</sup>。根据负载基体材料性质的不同, 负载方法可分为两大类: 一、配体通过共价键的结合负载在可溶性(反应条件下)的高分子载体上。反应结束后, 通过沉淀或超滤回收催化剂。这类高分子主要是可溶的支链聚合物以及树状分子; 二、配体或金属催化剂通过共价键的结合或离子间的交换作用负载于不溶性的基体上, 主要有交联高分子聚合物和无机材料如二氧化硅、粘土等。反应结束后, 同样通过简单的沉淀或超滤回收催化剂。

本文从催化剂主要应用的几类反应出发, 根据负载分类法, 对该类配体的负载化进展作一简要评述。

## 1 负载化的双噁唑啉配体在不对称环丙烷化反应中的应用

近三十年来烯烃的不对称环丙烷化反应一直是不对称催化领域的一个重要研究课题, 在手性配体的设计、合成、催化反应机理、催化方法等方面获得了许多规律性的认识<sup>[9]</sup>。

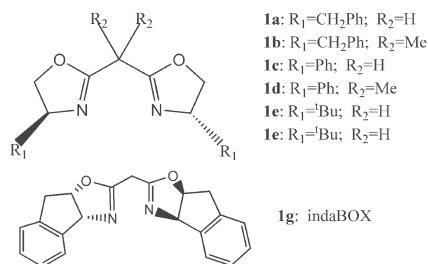
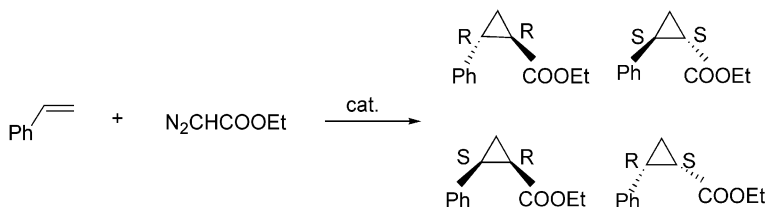


图 1 几类手性双噁唑啉配体

Figure 1 Several chiral bis(oxazoline) ligands



Scheme 1 苯乙烯与重氮乙酸乙酯的不对称环丙烷化反应

Scheme 1 The asymmetric cyclopropanation reaction of styrene and ethyl diazoacetate

### 1.1 不溶性聚合物负载的手性双(噁唑啉)配体

Burguete 研究组<sup>[10]</sup>在这个领域作了较为系统的工作, 取得了较好的研究成果。通过配体 **1c**、**1e** 桥上亚甲基的双烷基化, 得到了小分子配体 **2a**、**2b**, 并以三种不同的方法得到了高分子配体 **4**、**5**、**6**, 并与苯乙烯共聚得共聚高分子配体 **3** (见图 2), 用于催化反应(见表 1)。

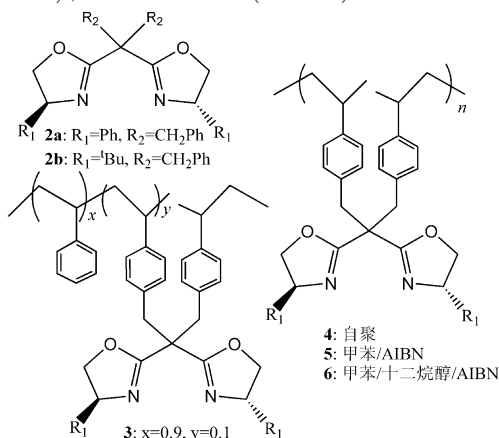


图 2 高分子负载的双(噁唑啉)配体

Figure 2 Polymer-supported bis(oxazoline) ligands

表 1 手性双(噁唑啉)催化剂用于苯乙烯环丙烷化反应的部分结果

Table 1 Some results obtained from cyclopropanation reaction of styrene catalyzed by chiral bis(oxazoline)

| Entry | ligand | yield( %) | trans/cis | % ee( trans) | % ee( cis) |
|-------|--------|-----------|-----------|--------------|------------|
| 1     | 2a     | 32        | 70/30     | 50           | 40         |
| 2     | 3a     | 28        | 60/40     | 46           | 42         |
| 3     | 4a     | 45        | 47/53     | 51           | 52         |
| 4     | 5a     | 28        | 66/34     | 61           | 55         |
| 5     | 6a     | 49        | 53/47     | 57           | 53         |
| 6     | 2b     | 46        | 32/68     | 70           | 79         |
| 7     | 4b     | 51        | 35/65     | 75           | 72         |
| 8     | 5b     | 34        | 39/61     | 77           | 73         |
| 9     | 6g     | 35        | 44/56     | 69           | 75         |

可以看出: 共聚所得配体 **3** 除了 trans/cis 选择性下降外, 其反应活性和对映选择性均与小分子配体 **2** 相当; 自聚所得高分子配体的活性取决于其制备的方法: 热力学自聚的配体 **4** 所得产物的 trans/cis 比有所下降, 但其反应活性与对映选择性均高于相应的高分子配体 **3** 和小分子配体 **2**, 并开始表现出对顺式异构体的倾向; 甲苯或甲苯和十二烷醇里得到的配体 **5**、**6** 均表现出优异的催化选择性, 优于小分子配体 **2**, 聚合物的网络结构在这里对催化剂起了正作用。所有高分子催化剂都能通过简单过滤分离回收, 不需补加铜离子直接用于下一轮催化反应, 结果基本不变。

为了深入研究负载方法对催化剂活性的影响, Burguete 等<sup>[11]</sup>以配体 **1a**、**1c**、**1e** 为基础, 以两种途径得到了高分子负载的配体: 一、直接在桥上引入苯乙烯-二乙烯基苯聚合物, 得配体 **7**; 二、首先得到对乙烯基苯双取代的小分子配体 **8**, 利用自聚或共聚得到一系列高分子手性配体 **9**、**10**、**11** (见图 3)。催化结果表明: 由于交联体系的存在, 隐蔽了手性单元, 并且可能使手性单元结构发生扭曲, 铜离子不易与活性中心配位, 阻碍了金属-配体螯和物的生成。与相对应的小分子配体相比, 配体 **7** 用于催化反应, 由于金属配位率低, 转化率、选择性均下降。相应地, 通过聚合得到的具有交联结构的手性双(噁唑啉)配体 **9**、**10**、**11** 的催化结果能与相应的小分子相当, 并具有多次回收活性基本不变的优势。在反应中发现随着交联剂链的增长, 配体 **10** 催化的反应的对映选择性相应提高。为了说明交联程度对反应的影响, Burguete 在桥上进行了单烷基化, 再交联负载化得配体 **12**、**13** 用于环丙烷化反应, 遗憾的是反应活性较低, 且没有系统的规律。

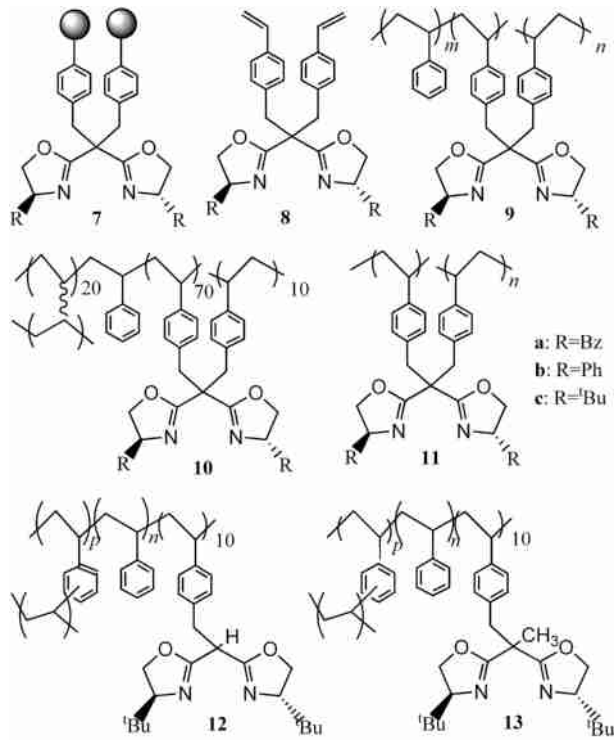


图 3 几种不同类型的高分子负载的手性双(噁唑啉)配体

Figure 3 Different types of polymer-supported chiral bis(oxazoline) ligands

为了进一步研究高分子催化剂体系中金属与配体的络和情况, Burguete 和合作者<sup>[12]</sup>专门研究了配体 **8b**、**9b**、**11b** 的催化活性。在环丙烷化反应中, 自聚所得的高分子配体 **11b** 与相应小分子配体 **8b** 相比, 尽管顺反比有所降低, 但对映选择性有所提高; 非均相配体 **9b** 随着手性单元数的增加, 对映选择性降低, 而非对映选择性几乎不变。为了进一步说明不同类型的高分子载体对不对称环丙烷化的转化率和立体选择性的影响, 研究者合成了一系列不同交联体系、不同手性单元数的非均相配体, 结果发现利用多枝化的树状分子作为交联剂得到的配体 **14** (见图 4) 用于催化反应时, 可得到与均相高分子配体 **11b** 相当的收率和选择性, 而且与 **11b** 相比, 相同重量的催化剂中手性单元数降低, 这说明单位双(噁唑啉)的利用率提高, 得到了手性配体的最大经济性。同时, 催化剂回收后, 催化活性基本不变。

Comejo 等<sup>[13]</sup>进行了首例吡啶-双(噁唑啉)配体的高分子负载化。在吡啶环上引入乙烯基, 利用 Frechet 法, 同苯乙烯、二乙烯基苯进行嵌段共聚, 通过改变交联程度和聚合体系得到了三种高分子配体: **P1** (溶剂: 甲苯), **P2** (高交联度, 溶剂: 甲苯/十二烷醇), **P3** (低交联度, 溶剂: 甲苯/十二烷醇)。 **P1**、**P2**、**P3** 分别与钌盐配位, 用于苯乙烯与重氮乙酸乙酯间不对称环丙烷化反应的研究。结果发现: **P3** 与 **P1** 相比, 产物的 trans/cis 比和 ee 值下降, 说明聚合反应的体系影响负载化催化剂的催化活性。 **P1**-Ru 得到了最佳的反应结果 [收率 % = 31; trans/cis = 85/15; ee % (trans) = 85], 略低于相应的小分子配体 **15**, 但 cis 的 ee 值 (41%)

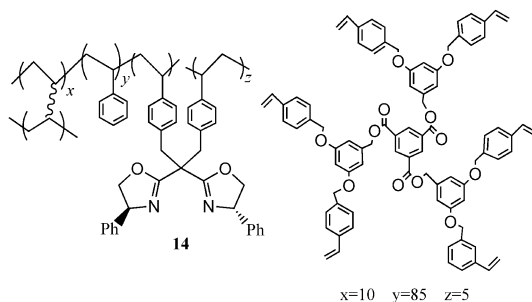


图4 树状大分子交联的高分子配体

Figure 4 Crosslinked dendritic polymer-supported ligands

有大幅度降低。聚合体系对 **P2** 的影响不大,说明 **P3** 的部分失活是由于配体交联度的增大,钌难于接近活性中心。Comejo 对催化剂 **P1-Ru** 进行了回收,第一次回收后催化剂保持了原有的活性和选择性,但第二次回收后,活性和选择性均有大幅度下降。

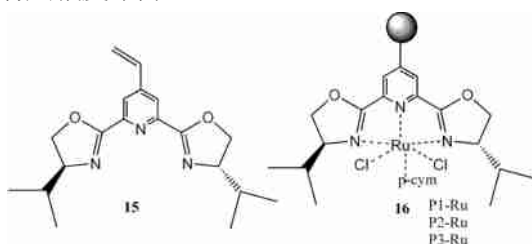


图5 吡啶-双噁唑啉高分子配体

Figure 5 Polymer-supported pyridine-bis(oxazoline) ligands

## 1.2 无机物负载的手性双噁唑啉配体

一般来说,手性催化剂通过离子交换作用负载于无机物载体上相对于通过共价键与有机基体结合显得相对容易,因为它不需要对配体进行功能化。双噁唑啉-金属离子复合物能通过静电作用嫁接到阳离子固体上,形成非均相手性配体。

Fraile 等<sup>[14]</sup>把配体 **1b** 负载于不同类型的粘土上,结果发现在二氯甲烷溶液中,催化剂活性优于相应的小分子催化剂。在硝基乙烷溶液中回收该催化剂,铜离子流失程度较高,但反应活性和选择性无变化;再次回收时,催化剂中铜离子的含量基本不变,但活性略有下降。用 **1d** 代替 **1b**,反应所得 trans 产物的 ee 值提高,而 cis 的 ee 值下降,并表现出轻微的 cis 优势。

Fraile 等<sup>[15]</sup>利用三种不同的无机粘土(Lap, Ben, K10)与双噁唑啉配体 **1b**、**1e** 结合,研究了铜盐种类、溶剂以及配体结构对催化剂活性的影响。结果说明双噁唑啉配体能与粘土稳定结合,在适当溶剂中取得与小分子配体相当的催化效果。一部分负载化的催化剂能通过简单的过滤回收,再次用于催化反应,活性不变。

Fraile 等<sup>[16]</sup>利用静电作用,把配体 **1d**、**1e** 负载于三种不同的载体上: a: nafion 有机载体; b: nafion-silica 有机-无机纳米复合物; c: lap 型无机粘土。在二氯甲烷溶液里,用于环丙烷化的催化研究。发现对配体 **1d** 来讲, b 负载型催化剂活性最好, ee 值达 58%(trans), 47%(cis), 与均相小分子配体相当,而且该负载型催化剂可以回收利用,活性无损失。就配体 **1e** 而言, c 负载型催化剂表现了最佳催化活性, ee 值达 69%(trans) 和 64%(cis)。

Fernandez 等<sup>[17]</sup>用配体 **1d** 负载于 Lap 型无机粘土,研究了不同极性的溶剂对催化效果的影响,发现了出人意料的结果(见表 2)。

从上表可以看出:无论对小分子催化剂还是负载型催化剂而言,苯乙烯作溶剂都可提高环丙烷化反应的收率,因为过量的苯乙烯可抑制反应过程中中间体卡宾的自聚。就溶剂的选择性(二氯甲烷与苯乙烯)而论,粘土负载型催化剂表现出与小分子催化剂明显的差异:在苯乙烯溶剂里,产物出现明显的 cis 选择性,trans 的 ee 大幅度下降,而 cis 的构型发生逆转(Entry 4)。不同溶剂的不同催化结果说明溶剂的选择对产物的 trans/cis 比影响很大。

表 2 不同溶剂下苯乙烯环丙烷化反应的催化结果  
Table 2 Results obtained from the catalytic cyclopropanation reaction of styrene in different solvents

| entry | Solvent                                        | trans/cis | %ee( trans)     | % ee( cis)      | % yield |
|-------|------------------------------------------------|-----------|-----------------|-----------------|---------|
| 1     | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> <sup>a</sup>   | 71/29     | 54 <sup>d</sup> | 42 <sup>f</sup> | 33      |
| 2     | Styrene <sup>a</sup>                           | 69/31     | 55 <sup>d</sup> | 42 <sup>f</sup> | 41      |
| 3     | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> <sup>b</sup>   | 61/39     | 49 <sup>d</sup> | 24 <sup>f</sup> | 28      |
| 4     | Styrene <sup>b</sup>                           | 31/69     | 7 <sup>d</sup>  | 34 <sup>f</sup> | 40      |
| 5     | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> <sup>b,c</sup> | 60/40     | 45 <sup>d</sup> | 22 <sup>f</sup> | 27      |
| 6     | Toluene <sup>b</sup>                           | 40/60     | 3 <sup>d</sup>  | 21 <sup>f</sup> | 15      |
| 7     | n-C <sub>6</sub> H <sub>14</sub> <sup>b</sup>  | 31/69     | 3 <sup>d</sup>  | 33 <sup>g</sup> | 10      |
| 8     | n-C <sub>7</sub> F <sub>16</sub> <sup>b</sup>  | 32/68     | 1 <sup>e</sup>  | 30 <sup>g</sup> | 22      |

注: a: 1d-Cu(OTf)<sub>2</sub>; b: 1d-Lap-Cu(OTf)<sub>2</sub>; c: Entry 4 负载化配体的回收后再利用; 环丙烷化的产物构型: d, (1S, 1S); e, (1R, 2R); f, (1R, 2S); g, (1S, 2R)

Clarke<sup>[18]</sup> 用高表面积的多孔硅酸盐 MCM-41、MCM-48 作为基体, 利用 Si—O 键的作用合成了负载化的配体 **18**、**19**。催化结果说明铜盐负离子的不同对催化反应有着直接的影响: 较少用量的 **18**-CuCl<sub>2</sub> 催化剂表现出优于小分子催化剂的化学活性和对映选择性, 而 **19**-Cu(OTf)<sub>2</sub> 活性则略低于相应的小分子催化剂; 回收利用催化剂时, 前者失活较快, 后者较慢, 但产物的 ee 值和 trans/cis 比都略有下降。

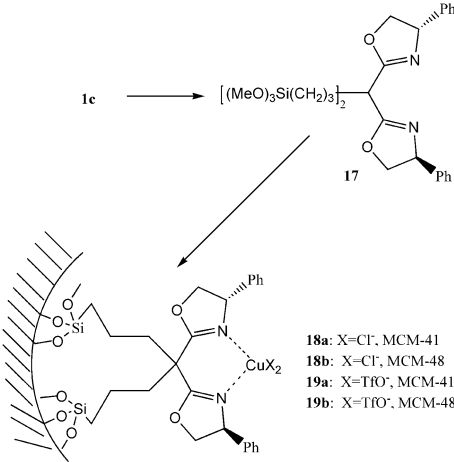


图 6 多孔硅酸盐负载的配体

Figure 6 Mesoporous silica-supported ligands

Burguet 等<sup>[11]</sup> 在无机物负载方面也作了许多工作, 发现双烷基化或对乙烯基苄基化的双咪唑啉配体 **8**、**20** 很容易嫁接到功能化的二氧化硅基体 **21** 上, 形成非均相手性负载型催化剂 **22**、**23**。研究者以两种不同的途径 A 和 B 进行了小分子配体的负载化(见图 7)。

催化结果表明负载化的催化剂活性依赖于负载化的具体方法。途径 A 所得到的负载化催化剂的收率随着 R 基团的变化有所增加, 但铜盐与配体的结合率下降, 而途径 B 所得催化剂的铜盐含量高于途径 A(接近 50%)。所有负载型催化剂与小分子催化剂相比, 反应产物的顺反选择性接近, 但 ee 值下降。就不同负载方法比较, 在产物的对映选择性上, A 优于 B。就间隔基团(乙烷基与对乙烯基苄基)而言, 双咪唑啉的亚甲基桥上的取代基结构对催化剂活性有着明显的影响: 对于小分子催化剂, 基团增大, 产物的对映选择性下降; 对于负载型催化剂, 取代基大小对催化结果影响不大。

1.3 可溶性高分子负载的手性双咪唑啉配体

选择一种合适的可溶性高聚物作为载体, 能把均相反应与非均相反应的优点结合起来。功能化的聚乙二醇(mPEG)是一类优异的可溶性高分子载体。PEG 能在许多溶剂中溶解, 这使得催化反应均相进行, 取得较高的对映选择性和活性。同时 PEG 不溶于一些溶剂如乙醚, 这使得催化剂能通过简单的沉淀过

表 3 多孔硅酸盐负载的催化剂用于环丙烷化反应的催化结果

Table 3 Results obtained from the catalytic cyclopropanation reaction using mesoporous silica-supported catalysts

| Catalyst                                | Cu (mol%) | run | Yield /% | trans/cis | ee (cis) /% | ee (trans) /% |
|-----------------------------------------|-----------|-----|----------|-----------|-------------|---------------|
| <b>1c</b> : CuCl <sub>2</sub> (homo)    | 1         | 1   | 19.5     | 1.99      | 23          | 21            |
| <b>1c</b> : Cu(OTf) <sub>2</sub> (homo) | 1         | 1   | 46.3     | 2.05      | 49          | 58            |
| <b>18a</b>                              | 0.10      | 1   | 38.7     | 1.89      | 48          | 54            |
|                                         |           | 2   | 23.7     | 1.80      | 48          | 52            |
| <b>19a</b>                              | 0.24      | 1   | 47.4     | 1.95      | 46          | 51            |
|                                         |           | 2   | 46.6     | 1.78      | 42          | 45            |
| <b>18b</b>                              | 0.16      | 1   | 36.6     | 1.69      | 46          | 51            |
|                                         |           | 2   | 27.8     | 1.63      | 44          | 46            |
| <b>19b</b>                              | 0.64      | 1   | 32.3     | 1.93      | 50          | 54            |
|                                         |           | 2   | 31.0     | 1.79      | 46          | 48            |

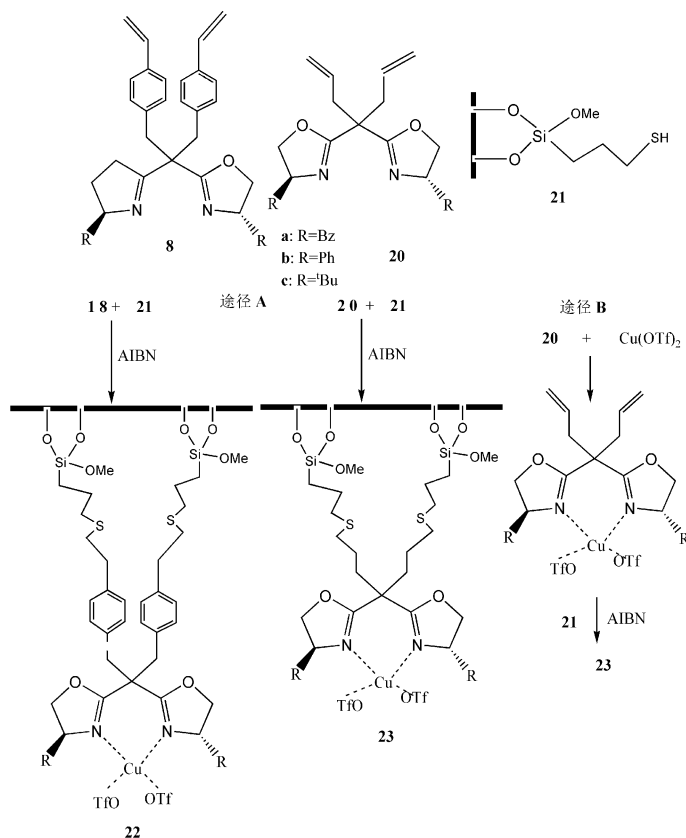


图 7 手性双噁唑啉催化剂的不同负载法

Figure 7 Different supporting methods of chiral bis(oxazoline) catalysts

滤回收。

Glos 和 Reiser<sup>[19]</sup>报道了一类新的双噁唑啉配体(氮杂-双噁唑啉配体 **24**、**25**), 并把它负载于 mPEG 进行催化研究(配体 **26**)。

催化结果说明 **25b** 是一类最有效的氮杂-双噁唑啉配体( Table 4)。配体 **26** 在非对映选择性和对映选择性上都与 **25b** 类似, 这说明氮杂-双噁唑啉配体的负载化对催化剂的活性没有影响。在所有的配体中, 配体 **26** 最为有效( Table 5)。反应结束后, 配体 **26** 回收再利用十多次, 在不补加铜盐和苯肼的情况下, trans 产物的 ee 值维持在 87—90%, cis 产物在 81—85% 之间, 这说明 **26** 对环丙烷化反应来讲是一类有效

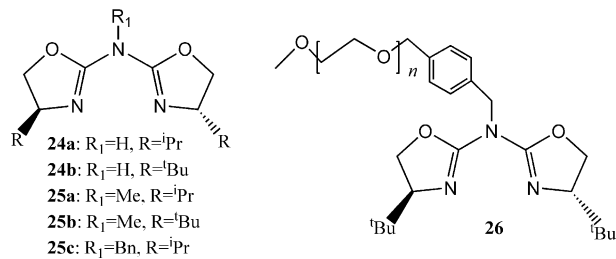


图 8 PEG 负载型的氮杂-双𪛇唑啉手性配体

Figure 8 PEG-immobilized chiral azabis(oxazoline) ligands

的、可多次回收的优良配体。

表 4 苯乙烯和重氮乙酸甲酯的催化结果

Table 4 Catalytic results of styrene and methyl diazoacetate

| entry | Ligand | % yield | trans/cis | % ee( trans) | % ee( cis) |
|-------|--------|---------|-----------|--------------|------------|
| 1     | 24a    | 85      | 62/38     | 56           | 42         |
| 2     | 25a    | 78      | 66/34     | 66           | 44         |
| 3     | 25c    | 44      | 64/36     | 62           | 47         |
| 4     | 24b    | 75      | 67/33     | 87           | 80         |
| 5     | 25b    | 82      | 73/27     | 92           | 84         |
| 6     | 26     | 69      | 71/29     | 91           | 87         |

表 5 1,1-二苯基乙烯和重氮乙酸甲酯的环丙烷化

Table 5 The cyclopropanation reaction of 1,1-diphenylethylene and methyl diazoacetate

| Entry | Ligand | % yield | % ee |
|-------|--------|---------|------|
| 1     | 24a    | 70      | 47   |
| 2     | 25a    | 49      | 56   |
| 3     | 24b    | 63      | 86   |
| 4     | 25b    | 41      | 83   |
| 5     | 26     | 78      | 90   |

Annunziata 等<sup>[20]</sup> 也利用了 PEG 的特性合成可溶性负载型配体 **27**, 在 CuOTf 的存在下, 在二氯甲烷溶剂里可取得 77/23 的 trans/cis 比, 63% 的收率, 91% 的 ee 值。配体的催化活性低于氮杂型配体 **26**。

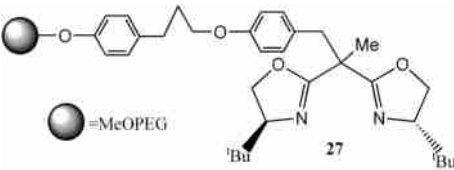
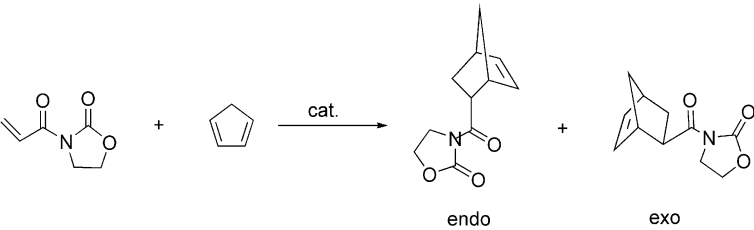


图 9 PEG 负载型的手性双𪛇唑啉配体

Figure 9 PEG-immobilized chiral bis(oxazoline) ligand



Scheme 2 Diels-Alder 反应

Scheme 2 Diels-Alder reaction

## 2 负载化的手性双唑啉配体在 Diels-Alder 反应中的应用

### 2.1 不溶性载体负载型手性双唑啉配体

Hallman 和 Moberg<sup>[21]</sup> 把配体 **28** 嫁接到 ArgoGel(聚氧乙烯与聚苯乙烯的共聚物)凝胶上(配体 **29**), 用于锌催化的 Diels-Alder 反应的研究。室温下, 配体 **28**、**29** 都有很好的反应活性, 但遗憾的是, 配体 **29** 得到的是外消旋的产物。-78 °C 下, 使用配体 **29**, 反应极缓慢, 48h 后才有微量产物生成; 而配体 **1d** 仅用 15h 就可使反应转化完全。配体 **29** 在低温下活性的降低可能是由于载体 ArgoGel 刚性较强, 低温下溶胀度较小, 导致聚合物的表面积减小, 隐蔽了活性中心。

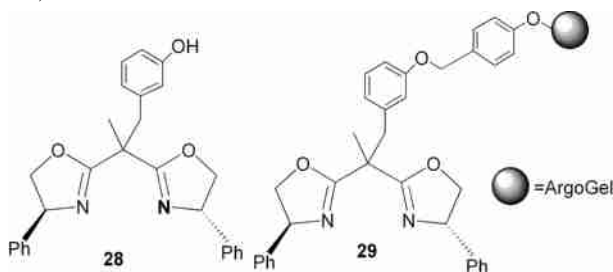


图 10 不溶高分子负载的手性双唑啉配体

Figure 10 Insoluble polymer-supported chiral bis(oxazoline) ligands

Rechavi 和 Lemaire<sup>[22,23]</sup> 报道了首例负载于无机二氧化硅表面的 inda-双唑啉手性配体 **30**。0 °C 下, **30**-Cu(OTf)<sub>2</sub> 催化剂经真空干燥, 反复回收使用, 1~3 次取得了 65%~73% 的 ee 值, 但第 4 次选择性大幅度下降(ee 值为 17%), 这可能是由于催化剂对水的敏感性和二氧化硅的高吸水性所造成。为了解决这个问题, 研究者用 Cu(ClO)<sub>4</sub>·6H<sub>2</sub>O 取代 Cu(OTf)<sub>2</sub>, 发现回收的催化剂不再必象前者那样严格干燥而直接用于下一次催化反应, 催化活性基本不变。为了提高反应活性和立体选择性, 用 TMS 基团保护配体 **30** 的二氧化硅基体表面的自由 OH 基, 再用于催化反应, 室温下取得了 81% 的 ee 值, -78 °C 时 ee 值达到了 92%, 接近小分子配体的催化活性, 并且此时催化剂的用量(5, 10, 20mol%) 对反应结果基本无影响(68%, 71%, 71%)(见表 6)。

Rechavi 和 Lemaire<sup>[23]</sup> 又报道了聚氨酯负载的配体 **31**。该配体是由配体 **1g** 通过共聚的方法得到的。配体 **31** 多次反复回收利用, 反应基本定量进行, 但第四次回收时, 产物无对映选择性(见表 6)。

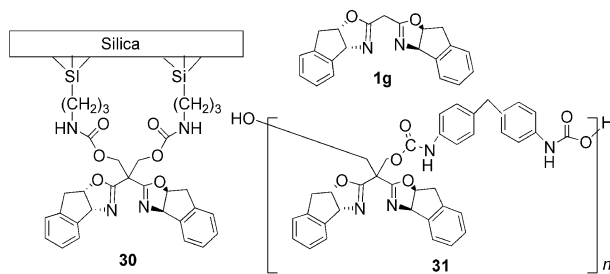


图 11 负载化的 inda-双唑啉手性配体

Figure 11 Immobilized chiral inda-bis(oxazoline) ligands

Park 等<sup>[24]</sup> 合成了基于配体 **32** 的多孔二氧化硅负载型非均相配体 **33**、**34**。在 Diels-Alder 反应中, 用 TMS 保护的 **34**-Cu(OTf)<sub>2</sub> 络合物作催化剂, 随着温度的降低, 产物的非对映选择性和 ee 值增大(表 6, Entries 2~4)。进一步的研究表明, 铜盐的用量对催化活性无影响(表 6, Entry 5), 而且在不加铜盐的情况下, 配体 **34** 也有一定的催化活性(表 6, Entry 6)。在 -78 °C 时, 产物的 ee 值最高(75%), 而 endo/exo 的选择性高于相对应的小分子配体 **32**。对无 TMS 保护的配体 **33** 来说, 其催化活性优于 TMS 基保护的配体 **34**(表 6, Entries 7, 8)。这两类负载型配体均能方便、简单的回收再利用, 并保持原有的反应活性和选择性。

表 6 负载化的 inda-双𪔐唑啉手性配体用于典型 Diels-Alder 反应的结果

| Table 6 The results of Immobilized chiral inda-bis(oxazoline) ligands used in typical Diels-Alder reaction |                                                      |           |          |             |         |        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------|----------|-------------|---------|--------|
| entry                                                                                                      | metal                                                | ligand    | Cycle(℃) | conv(h) (%) | (%)endo | (%) ee |
| 1                                                                                                          | Cu(OTf) <sub>2</sub> <sup>a</sup>                    | <b>30</b> | 1 (−78)  | 82 (48)     | 96      | 87     |
| 2                                                                                                          |                                                      |           | 1 (0)    | 97 (1)      | 89      | 65     |
| 3                                                                                                          |                                                      |           | 2 (0)    | 53 (1)      | 90      | 72     |
| 4                                                                                                          |                                                      |           | 3 (0)    | 65 (1)      | 88      | 69     |
| 5                                                                                                          |                                                      |           | 4 (0)    | 19 (1)      | 89      | 17     |
| 6                                                                                                          | Cu(ClO) <sub>4</sub> ·6H <sub>2</sub> O <sup>b</sup> | <b>30</b> | 1 (0)    | 96 (1)      | 86      | 70     |
| 7                                                                                                          |                                                      |           | 2 (rt)   | 97 (1)      | 85      | 65     |
| 8                                                                                                          |                                                      |           | 3 (−15)  | 97 (1)      | 90      | 85     |
| 9                                                                                                          |                                                      |           | 4 (0)    | 100 (1)     | 88      | 79     |
| 10                                                                                                         | Cu(OTf) <sub>2</sub> <sup>a,c</sup>                  | <b>31</b> | 1        | 100         | 89      | 51     |
| 11                                                                                                         |                                                      |           | 2        | 99          | 90      | 56     |
| 12                                                                                                         |                                                      |           | 3        | 99          | 90      | 56     |
| 13                                                                                                         |                                                      |           | 4        | 99          | 87      | 0      |

a: 反应在氮气保护下, 无水二氯甲烷溶液里进行。通过离心或过滤的方法回收催化剂, 在真空中完全干燥后再次使用。b: 催化剂通过离心或过滤回收后直接用于下一轮催化反应。c: 反应在−78℃下进行 4h 后, 自然升至室温, 搅拌过夜。

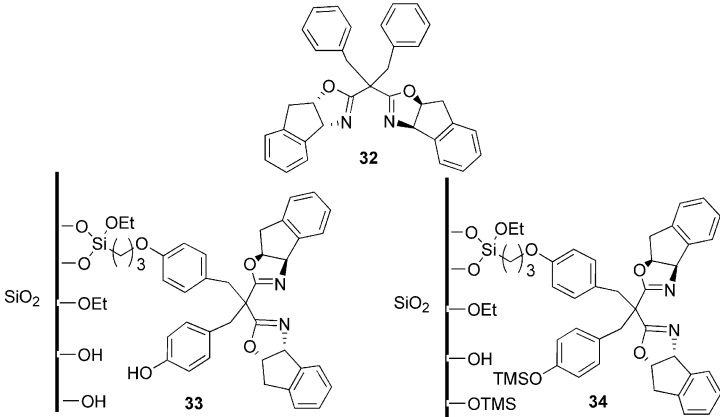


图 12 多孔硅胶负载的手性双𪔐唑啉配体

Figure 12 Mesoporous silica-supported chiral bis(oxazoline) ligands

表 7 硅胶负载的手性双𪔐唑啉配体催化 Diels-Alder 反应的结果

| Table 7 The results of Diels-Alder reaction catalyzed by silica-supported chiral bis(oxazoline) ligands |                           |           |       |           |          |               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------|-------|-----------|----------|---------------|
| Entry                                                                                                   | Cu(OTf) <sub>2</sub> mol% | ligand    | T (℃) | yield (%) | Endo/exo | Endo (% , ee) |
| 1                                                                                                       | 10                        | <b>32</b> | −78   | 96        | 9: 1     | 88            |
| 2                                                                                                       | 10                        | <b>34</b> | 0     | 99        | 9: 1     | 11            |
| 3                                                                                                       | 10                        | <b>34</b> | −50   | 99        | 9: 1     | 50            |
| 4                                                                                                       | 10                        | <b>34</b> | −70   | 97        | 12: 1    | 65            |
| 5                                                                                                       | 30                        | <b>34</b> | −70   | 97        | 11: 1    | 65            |
| 6                                                                                                       | —                         | <b>34</b> | −70   | 22        | 10: 1    | —             |
| 7                                                                                                       | 10                        | <b>34</b> | −78   | 99        | 13: 1    | 75            |
| 8                                                                                                       | 10                        | <b>33</b> | −78   | 99        | 17: 1    | 78            |

2.2 可溶性载体负载的手性双𪔐唑啉配体

树状大分子是一类新型的大分子, 具有非常规整、精致的结构, 其分子的体积、形状以及功能基都可以得到精确的调控。树状大分子由核心区、枝化单元和外围基团组成, 可通过枝化单元的逐步重复反应合成得到<sup>[25]</sup>。Mark 和 Chow<sup>[26, 27]</sup> 合成了 4 个不同代数的聚醚型树状分子, 与非手性双𪔐唑啉配体结合得到树状分子负载的大分子配体 **35—38**, 用于 Diels-Alder 反应的动力学研究。结果 **G0**、**G1** 和 **G2** 作配体时, Diels-Alder 反应的速率常数  $\kappa$  基本保持不变, 但以 **G3** 为配体时,  $\kappa$  值突然下降。这可能是由于随着树状分子代数的增加, 体积增大, 两个树状分子取代基间的空间排斥力也随之增大, 在一定程度上会阻碍底物分子接近催化剂活性, 从而降低了催化剂的活性。

Annunziata 等<sup>[29]</sup> 把可溶性高分子负载的手性配体 **27** 用于 Diels-Alder 反应的研究, 发现取得了很好的

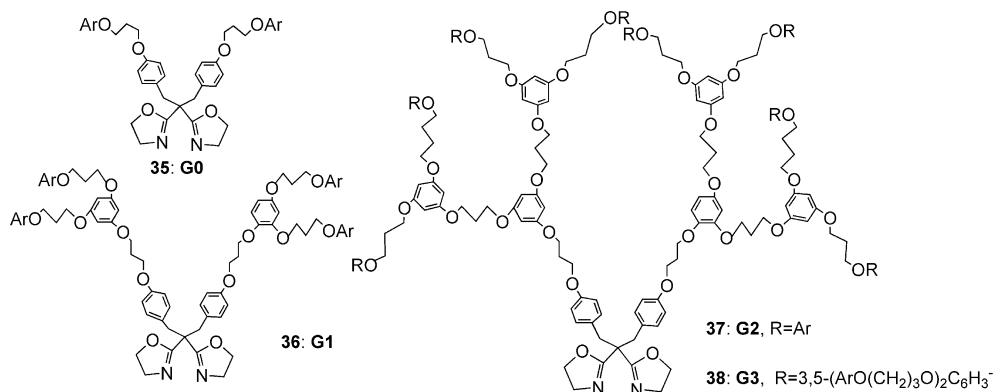
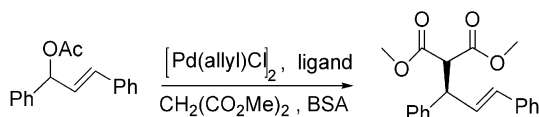


图 13 树状分子负载的双噁唑啉配体

Figure 13 Dendrimer-supported bis(oxazoline) ligands

反应活性和 *endo*/*exo* 立体选择性, 但产物的对映选择性较低(0 ~ 45%)。

### 3 其它不对称催化反应中的应用



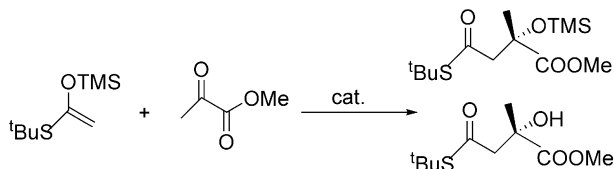
Scheme 3 Allylic Substitution 反应

Scheme 3 Allylic Substitution reaction

#### 3.1 Allylic Substitution 反应

Hallman 和 Moberg<sup>[21]</sup> 把具有 *C*<sub>1</sub> 对称性的配体 **29** 用于这个反应时, 虽然产物的收率为 28% ~ 70%, 但是 R 异构体的 ee 值达到 94% ~ 95%; 而采用具有 *C*<sub>2</sub> 对称轴的小分子配体 **1d**, 底物的转化率为 67% ~ 95%, R 异构体的 ee 值达 95% ~ 96%。这说明尽管对称性下降, 但负载化的配体 **29** 保持了小分子配体的对映选择性。而且, 在 DMSO 体系中, 用饱和 KCN 溶液洗除金属钯后, 配体 **29** 可反复使用, 催化活性不变。

#### 3.2 Mukaiyama Aldol 反应



Scheme 4 Mukaiyama Aldol 反应

Scheme 4 Mukaiyama Aldol reaction

Orlandi 等<sup>[28]</sup> 合成了高分子负载的手性双噁唑啉配体 **40**, 并用于 Mukaiyama Aldol 反应。与小分子配

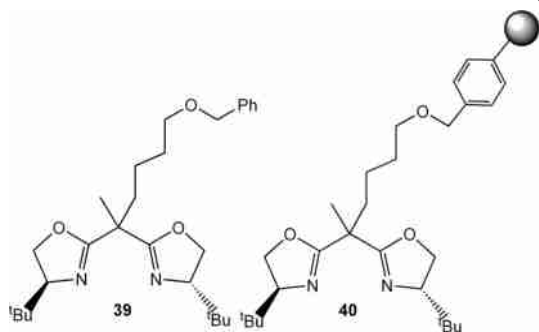
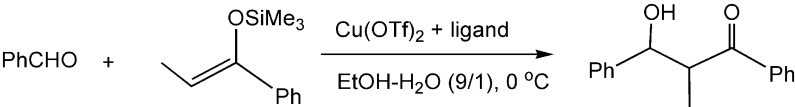


图 14 高聚物负载的手性双噁唑啉配体

Figure 14 Polymer-supported chiral bis(oxazoline) ligands

体 **1e**、**39** 相比较, 配体 **40** 的反应活性有所降低(收率 90%), 但所得产物的立体选择性基本不变。反应结束后, 经过简单的过滤、洗涤, 能定量回收催化剂。回收的催化剂在下一次使用前, 如果补加一定量的  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ , 即使经过四次回收, 产物的 ee 值基本不变, 但收率有所下降(90% ~ 52%)。如不补加  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ , 在延长反应时间的条件下, 仍能得到 93% 的 ee 值和 97% 的收率。

Yang 等<sup>[29]</sup> 合成了 4 代聚醚型树状分子负载的手性双噁唑啉配体 **41** 和 **42**, 用于水相 Mukaiyama Aldol 反应的研究。这类催化剂保持了小分子催化剂原有的催化活性, 即树状分子代数的变化不影响催化结果。反应结束后, 通过简单的沉淀回收 **41b**· $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  和 **41c**· $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  催化剂, 直接用于下一次反应, 产物的收率与 ee 值均有较大程度下降。进一步的研究正在进行中。



Scheme 5 苯甲醛与烯醇硅醚的水相 Mukaiyama Aldol 反应

Scheme 5 Mukaiyama Aldol reaction in aqueous media between benzaldehyde and silyl enol ether

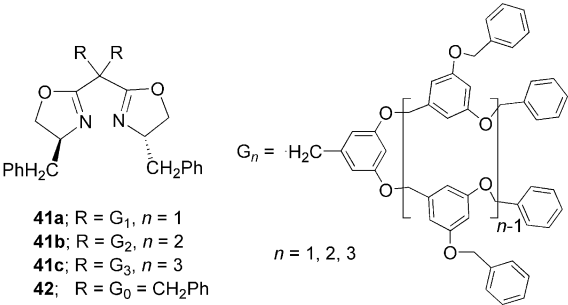
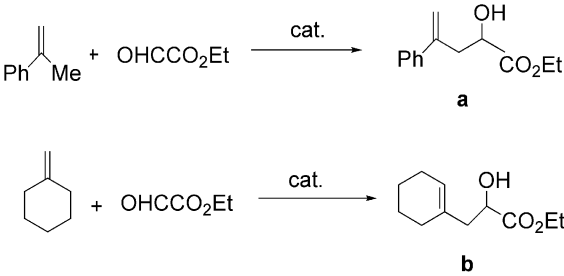


图 15 聚醚型树状大分子负载的手性双噁唑啉配体

Figure 15 F chet-type dendrimer supported chiral bis(oxazoline) ligands

3.3 Ene 反应

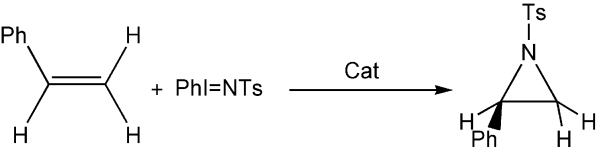


Scheme 6 Ene 反应

Scheme 6 Ene reaction

Annunziata 等<sup>[20]</sup> 用配体 **27** 与  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  的复合物催化 ene 反应, 产物 **a**、**b** 的收率分别为 96 和 91%, ee 值为 95 和 87%, 与无负载的小分子催化活性相当。

3.4 Aziridination 反应



Scheme 7 Aziridination 反应

Scheme 7 Aziridination reaction

Langham 等<sup>[30]</sup> 基于沸石-Y 基体, 进行了双噁唑啉配体 **1c**、**1e**、**43**、**44** 的负载化, 报道了首例利用异相催化剂进行 Aziridination 反应的催化研究。研究结果表明随着反应温度的下降, 反应的选择性提高, 同时催化剂用量的适量减少不会影响反应的收率和选择性。用乙腈作溶剂, 反应得到消旋的产物, 这是由于

乙腈比配体 **1e** 更易与铜离子配位; 改用苯乙烯作溶剂时, 产物的 ee 值有所回升。配体 **1c** 与 **43** 比较, **1c** 所得产物的 ee 值为 10%, 而 **43** 也得到消旋产物, 这是因为配体 **43** 的体积较大, 影响了配体与沸石的结合, 同时这也说明反应是在沸石的微孔中进行。配体 **44** 的选择性最好, 产物的 ee 值为 61%。所有负载化的配体都能通过简单的过滤、干燥回收, 无须补加配体, 反应活性基本保持不变。

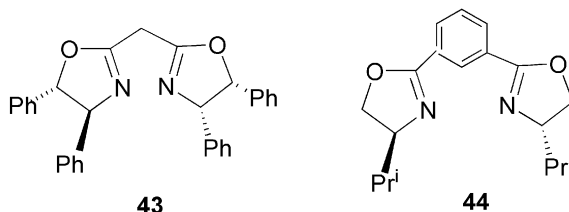
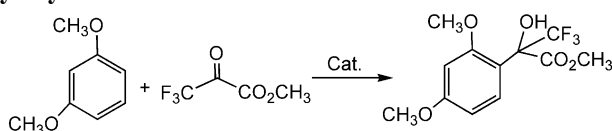


图 16 小分子双𪔐唑啉配体

Figure 16 Bis(oxazoline) ligands

### 3.5 Friedel-Crafts hydroxyalkylation



Scheme 8 Friedel-Crafts hydroxyalkylation 反应

Scheme 8 Friedel-Crafts hydroxyalkylation reaction

Coma 等<sup>[31]</sup> 在 MCM-41 型硅酸盐、无定形和多孔二氧化硅基体上, 进行了手性配体 **45** 的负载化, 用于 Friedel-Crafts 氢化硅烷化反应, 所得产物的 ee 值和收率均高于小分子配体。采用 MCM-41 型硅酸盐负载型配体进行反应, 产物的 ee 值小于采用相应的二氧化硅负载型配体所得到的反应结果, 说明 MCM-41 型硅酸盐基体上的自由 OH 基团对反应有负作用。催化剂回收再利用时, 反应的转化率略有下降, 而产物的 ee 值增加。

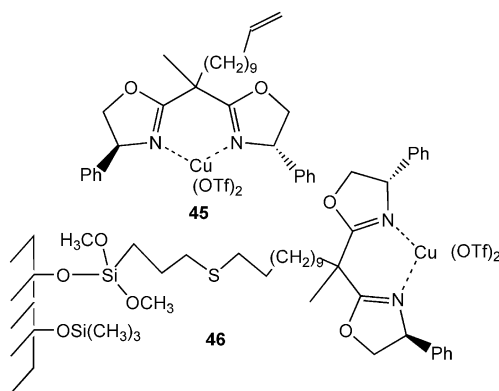


图 17 不同负载型配体

Figure 17 The different immobilized ligands

表 8 负载型配体用于 Friedel-Crafts 烷基化反应的结果

Table 8 Results of the enantioselective Friedel-Crafts alkylation using immobilized ligands

| catalyst                  |       | Conversion / % | Mass balance / % | ee / % |
|---------------------------|-------|----------------|------------------|--------|
| <b>45</b> SO <sub>2</sub> | Fresh | 72             | > 95             | 92     |
| <b>45</b> MCM-41          | Fresh | 77             | > 95             | 82     |
|                           | Fresh | 73             | > 95             | 84     |
|                           | Fresh | 44             | 94               | 72     |

## 4 结论

在许多不对称催化反应中, 基于可溶性、不溶性高聚物以及无机载体的负载型手性双𪔐唑啉配体显

示了优于小分子或与小分子相当的催化活性,并能通过简单的方法进行分离回收。探索并开发简单可行的负载方法,提高催化剂的回收利用将是今后努力的方向。

## 参考文献:

- [ 1 ] Ghosh A K, Mathivanan P, Cappiello J. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1998, 9, 1.
- [ 2 ] (a) Lowenthal R E, Abiko A, Masamune S. *Tetrahedron Lett*, 1990, 31, 6005.  
(b) Lowenthal R E, Masamune S. *Tetrahedron Lett*, 1991, 32, 7373.
- [ 3 ] Corey E J, Imai N, Zhang H. *J Am Chem Soc*, 1991, 113, 728.
- [ 4 ] Wu J H, Radinov R, Porter N A. *J Am Chem Soc*, 1995, 117, 11029.
- [ 5 ] Evans D A, Murry J A, Kozlowski M C. *J Am Chem Soc*, 1996, 118, 5814.
- [ 6 ] Kral U, Dwaars T. *Trends Biotechnol*, 2001, 19, 442.
- [ 7 ] Clapham B, Reger T S, Janda K D. *Tetrahedron*, 2001, 57, 4637.
- [ 8 ] Nozaki H, Moriuti S, Takaya H, Noyori R. *Tetrahedron Lett*, 1966, 5239.
- [ 9 ] Dole M P. *Chem Rev*, 1998, 98, 911.
- [ 10 ] Burguete M I, Fraile J M, Garcia J I, Garcia-Verdugo E, Luis S V, Mayoral J A. *Org Lett*, 2000, 2, 3905.
- [ 11 ] Burguete M I, Fraile J M, Garcia J I, Garcia-Verdugo E, Herrerias C I, Luis S V, Mayoral J A. *J Org Chem*, 2001, 66, 8893.
- [ 12 ] Burguete M I, Diez-Barra E, Fraile J M, Garcia J I, Garcia-Verdugo E, Gonzalez R, Herrerias C I, Luis S V, Mayoral J. *Bio & Med Chem Lett*, 2002, 12, 1821.
- [ 13 ] Cornejo A, Fraile J M, Garcia J I, Garcia-Verdugo E, Gil M J, Legarreta G, Luis S V, Martinez-Merino V, Mayoral J A. *Org Lett*, 2002, 4(22): 3927.
- [ 14 ] Fraile J M, Garcia J I, Mayoral J A, Tamai T. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1997, 8, 2089.
- [ 15 ] Fraile J M, Garcia J I, Mayoral J A, Tamai T. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1998, 9, 3997.
- [ 16 ] Fraile J M, Garcia J I, Mayoral J A, Tamai T, Hammet M A. *J Cat*, 1999, 186, 214.
- [ 17 ] Fernandez A I, Fraile J M, Garcia J I, Herrerias C I, Mayoral J A, Salvatella L. *Cat Commun*, 2001, 2, 165.
- [ 18 ] Clarke R J, Shannon I J. *Chem Commun*, 2001, 1936.
- [ 19 ] Gbs M, Reiser O. *Org Lett*, 2000, 2, 2045.
- [ 20 ] Annunziata R, Benaglia M, Cinquini M, Cozzi F, Pitill M. *J Org Chem*, 2001, 66, 3160.
- [ 21 ] Hallman K, Moberg C. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2001, 12, 1475.
- [ 22 ] Rechavi D, Lemaire M. *Org Lett*, 2001, 3, 2493.
- [ 23 ] Rechavi D, Lemaire M. *J Mol Cat A: Chem*, 2002, 182—183, 239.
- [ 24 ] Park J K, Kim S W, Hyeon T, Kim B M. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2001, 12, 2931.
- [ 25 ] (a) Bolm C, Gerlach A. *Eur J Org Chem*, 1998, 21; (b) Pu L. *Chem Rev*, 1998, 98, 2045.
- [ 26 ] Mak C C, Chow H F. *Macromolecule*, 1997, 30, 1228.
- [ 27 ] Chow H F, Mak C C. *J Org Chem*, 1997, 62, 5116.
- [ 28 ] Orlandi S, Mandoli A, Pini D, Salvadori P. *Angew Chem Int Ed*, 2001, 40, 2519.
- [ 29 ] Yang B Y, Chen X M, Deng D J, Zhang Y L, Fan Q H. *Tetrahedron Lett*, 2003, 44, 3535.
- [ 30 ] Langham C, Piaggio P, Bethell D, Lee D F, McMorn P, BulmanPage P C, Willock D J, Sly C, Hancock F E, King F, Hutchings G J. *Chem Commun*, 1998, 1601.
- [ 31 ] Coma A, Garcia H, Moussaif A, Sabater M J, Zribet R, Redouane A. *Chem Commun*, 2002, 1058.

## The Progress of Immobilized Chiral Bis(oxazoline) Ligands in Asymmetric Catalysis

CHEN Xiao-min, YANG Bai-yuan, ZHANG Yi-li, QU Xue, WU Guang-long, ZHANG Jing-kun  
(*Center for Molecular Science, Institute of Chemistry, The Chinese Academy of Sciences, Beijing 100080, China*)

**Abstract:** Chiral bis(oxazoline) immobilized on different supports through different strategies serve as versatile catalysts in a variety of asymmetric reactions, behaving good properties of recovery and reuse in some cases. This review summaries the above progress.

**Key words:** Bis(oxazoline); Immobilization; Asymmetric catalysis