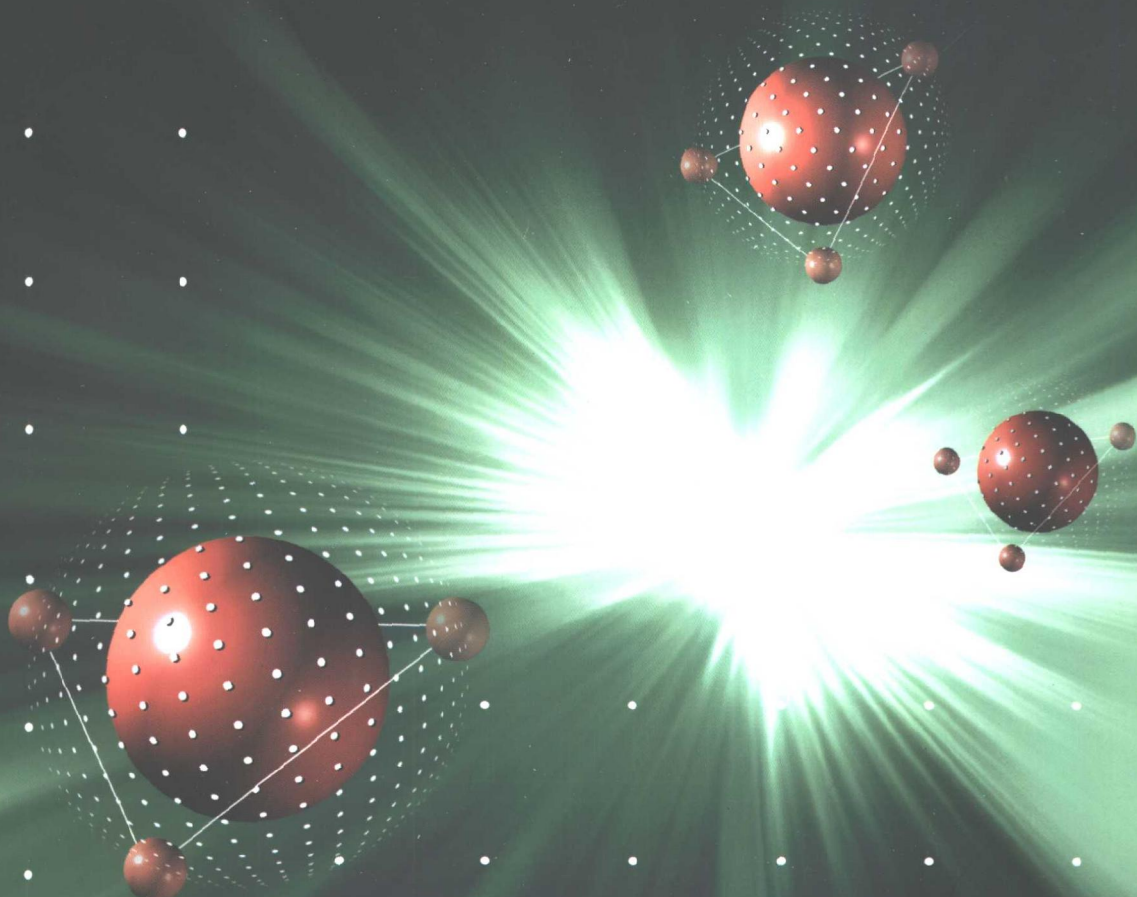


● 李月明 范青华 陈新滋 著

不对称有机反应——

催化剂的回收与再利用



2

 化学工业出版社

不对称有机反应 ——催化剂的回收与再利用

李月明 范青华 陈新滋 著

化学工业出版社
·北京·

(京)新登字 039 号

图书在版编目(CIP)数据

不对称有机反应——催化剂的回收与再利用/李月明,
范青华, 陈新滋著. —北京: 化学工业出版社, 2003. 7
ISBN 7-5025-4497-6

I. 不… II. ①李… ②范… ③陈… III. ①催化
剂-回收 ②催化剂-利用 IV. TQ426

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2003)第 042842 号

不对称有机反应——催化剂的回收与再利用

李月明 范青华 陈新滋 著

责任编辑: 何曙霓

责任校对: 顾淑云

封面设计: 蒋艳君

*

化学工业出版社出版发行

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

发行电话: (010) 64982530

<http://www.cip.com.cn>

*

新华书店北京发行所经销

北京云浩印刷有限责任公司印刷

三河市延风装订厂装订

开本 880 毫米×1230 毫米 1/16 印张 20 字数 494 千字

2003 年 7 月第 1 版 2003 年 7 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-4497-6/TQ·1735

定 价: 48.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

前 言

手性是自然界的基本属性，构成生命体系生物大分子的基本单元例如碳水化合物、氨基酸等大部分都是手性分子。生物体内的酶和细胞表面的受体也是手性的，因而具有生物活性的物质例如香精/料、农药、医药等，当它们与其受体相互作用时大多都以手性方式进行。这种授体与受体之间的相互作用，使得很多手性药物的对映体都以不同方式参与作用并产生不同的结果。正因为如此，不对称有机合成反应在各个领域中越来越受到人们的重视。

不对称催化反应的真正发展也就是过去三十多年的时间，可以说是手性科技中最重要的发展之一。在过去的三十多年里，人们对各种化学键生成的反应，诸如 C—H、C—C、C—O、C—N 键等生成的反应等都进行了系统的研究，并合成了各种各样的催化剂。这些催化剂许多都含有手性配体的过渡金属配合物，其中很多对上述这些反应都非常有效。尽管不对称催化技术在实验室中越来越成功，但目前仅有极少数成为成熟的工艺应用于工业生产中，绝大多数的手性中间体或手性的产物仍然通过天然的手性起始物来合成，或者通过外消旋物的拆分得到。造成这种现象的原因很多，其中之一是用于不对称催化反应的催化剂的价格比较昂贵，而目前工业生产中还缺乏有效的方法来实现这些贵重的催化剂的回收与再利用。

将均相催化剂以共价键的方式键联在不溶性高分子载体可以实现催化剂的固载。这种方式的优点是显而易见的：由于催化剂是固载在不溶性高分子载体上的，通过简单的过滤就可以实现催化剂与反应体系的分离，从而在某种程度上简化了这些通常毒性非常高或价格非常昂贵的催化剂的回收，使得这些固载的催化剂可以应用在某些流动床类的工艺中。正因为这种方法简便易行，在不对称催化反应的初期颇受研究者的青睐。但是这种催化剂固载的方法也具有其局限性，其中最主要的是当均相催化剂固载到不溶性高分子上时，其催化活性及立体选择性等往往都有很大程度的降低，这对于从事不对称合成研究的人来说无疑是非常遗憾的。近年来，日益恶化的环境问题使得使用可回收催化剂进行反应以及尽量使用环境友好的催化剂及反应介质进行反应重新受到人们的重视，人们发展了各种不同的方法对各种催化剂进行固载，或采用各种不同环境友好的反应介质进行反应，以期减低化学反应对环境的破坏，同时也通过催化剂的回收和再利用进一步降低化学反应的生产成本。

本书将以各种不对称有机合成反应为线索，着重介绍近年来各种不对称有机化学反应中的催化剂的回收与再利用，并通过对反应结果进行比较来探讨影响固载催化剂的催化活性及立体选择性的各种因素。本书将介绍不对称还原反应、不对称氧化反应、不对称 C—C 键生成反应等，每章均以反应类型为线索，首先简单介绍该反应的发展及研究现状，然后介绍用于该类反应的催化剂的回收及再利用的不同方法，通过固载及非固载催化剂进行反应时催化活性及立体选择性的比较，找出影响固载催化剂效能的主要因素，为进一步改善固载催化剂的性能提供一些线索。

本书通过介绍用于各种不对称催化反应的催化剂的固载及其性能的比较，希望为从事不对称催化反应的研究人员提供一些帮助。本书各章都列出了相应的参考文献，按照作者的习惯，参考文献的格式采用了美国化学会的格式，而没有按照出版社的要求使用国内的通用格式。这一点还望读者多多原谅。

在结束本前言之前，作者愿借本书的一角对香港理工大学及香港大学资助委员会“卓越研究领域”对本书完成所给予的资助表示衷心的感谢，并对化学工业出版社各位同仁表示深深的谢意，感谢他们的大力支持与合作，使得本书得以出版。作者李月明愿将本书呈献给南开大学化学系王积涛教授，以感谢他多年来的培养和教诲。虽然本书已经脱稿，但作者们并不感到任何轻松。对本书中可能出现的任何差错，作者深表歉意，同时也衷心希望读者不吝赐教，以使我们的工作做得更好。

李月明 范青华 陈新滋
于香港理工大学
2003年3月

本书常用术语 (中英文对照)

(-)-sparteine	(-)-鹰爪豆碱
(S)-propranolol	(S)-普萘洛尔
AIBN	偶氮异丁腈
aldol 反应	羟醛缩合反应
aminohydroxylation	氨基羟基化反应, 氨羟基化反应
AMPS	3-(三乙氧基硅基)丙胺
ArgoPore	大孔高度交联的聚乙烯类聚合物
asymmetric olefin metathesis	烯烃的不对称易位反应
bentonite	膨润土
bis(oxazoline)	双噁唑啉
(3R, 4R)-bis(diphenylphosphin)pyrrolidine, PyrPhos	(3R, 4R)-二(二苯基磷)吡咯烷
bisphenol A	双酚 A
bite angle	螯合角
CBS	硼杂噁唑啉类化合物
chalcone	查耳酮
chiral auxiliary	手性辅助基团
Cinchonidine	辛可尼定
Cinchonine	辛可宁
cloud point	浊点
COD, cod	1,5-环辛二烯
controlled pore glass, CPG	多孔玻璃珠
dihydrocinchonidine	二氢辛可尼定
dihydroxylation	双羟基化反应
dimethyl itaconate	衣康酸二甲酯
diphenylnitron	二苯基硝酮
enantiomeric excess, ee	对映体超量, 对映体过量
<i>endo</i>	内型
ephedrine	麻黄碱
epoxidation	环氧化反应
estrone	雌酮
<i>exo</i>	外型
FABMS	快原子轰击质谱
fluorous biphasic system, FBS	氟两相
fluorous reverse phase silica gel	氟代的反相硅胶
hexamethyldisilazane, HMDZ	六甲基氮杂二硅烷
hyperbranched polymer	超分枝高分子
Ibuprofen	布洛芬
iso/normal	异正比
K 10-montmorillonite, K-10	蒙脱石
kinetic dynamic resolution	动态的动力学拆分

Laponite	兰膨
living free radical polymerization	活性自由基聚合
major groove	大沟
<i>m</i> -CPBA	间氯过氧苯甲酸
minor groove	小沟
monolithic column	整体柱, 原位柱
Montmorillonite K	蒙脱石或膨润土
<i>N,N</i> -diethylgeranylamine	<i>N,N</i> -二乙基牻牛儿胺
<i>N,N</i> -diethylnerylamine	<i>N,N</i> -二乙基橙花胺
Nafion	全氟磺酸树脂
Naproxen	萘普生
nitron	硝酮
norephedrine	去甲麻黄碱
oxazaborolidine	硼杂噁唑啉
PDMS	聚二甲基硅氧烷
psi	压力单位, 每平方英寸磅, 1psi = 6894.76 Pa
pyruvate	丙酮酸酯
Quinidine	奎尼丁
Quinine	奎宁
Raney nickel	兰尼镍
ring opening metathesis polymerization	烯烃开环易位聚合
semicorrin	半咕啉, 一种手性配体
“ship-in-bottle”	“瓶中之舟”
silsesquioxane	倍半硅氧烷
silylcyanide	氰基硅烷
sol-gel	溶胶
supported aqueous phase, SAP	固载的水相
trityl	三苯甲基

目 录

第 1 章 可回收催化剂用于不对称催化氢化反应	1
1.1 不溶性高分子固载催化剂用于不对称催化氢化反应.....	2
1.2 无机载体固载的催化剂用于不对称催化氢化反应.....	7
1.3 固载在薄膜上的手性催化剂.....	9
1.4 手性可溶性大分子用于不对称催化氢化反应.....	10
1.5 应用于催化氢化的两相反应.....	16
1.6 用于水相催化氢化反应的碳水化合物类手性配体.....	21
1.7 固载在水溶性高分子载体上的手性催化剂用于不对称催化氢化反应.....	23
1.8 在离子液体及超临界二氧化碳中进行的不对称催化氢化反应.....	25
1.9 烯胺的不对称异构化反应.....	29
1.10 小结.....	31
第 2 章 可回收催化剂用于烯烃的不对称氢甲酰化反应	39
2.1 高分子固载催化剂用于不对称氢甲酰化反应.....	39
2.2 水溶性催化剂用于不对称氢甲酰化反应.....	45
2.3 固载的树状分子催化剂用于氢甲酰化反应.....	50
2.4 小结.....	51
第 3 章 前手性羰基化合物的不对称还原反应	57
3.1 前手性羰基化合物的不对称催化氢化反应.....	57
3.2 固载催化剂应用于酮的不对称氢转移反应.....	67
3.3 固载催化剂用于酮的硼烷还原反应.....	78
3.4 可溶性大分子催化剂用于酮的硼烷还原反应.....	82
3.5 小结.....	85
第 4 章 不对称双羟基化及相关反应	93
4.1 不对称双羟基化反应.....	93
4.1.1 不溶性高分子固载催化剂用于不对称双羟基化反应.....	93
4.1.2 无机载体固载催化剂用于不对称双羟基化反应.....	99
4.1.3 固载四氧化钨用于不对称双羟基化反应.....	104
4.1.4 可溶性大分子催化剂应用于不对称双羟基化反应.....	106
4.2 不对称氨基羟基化反应.....	109
4.3 不对称环氧化反应.....	110
4.3.1 不溶高分子载体固载催化剂用于非官能化烯烃的不对称环氧化反应.....	111
4.3.2 无机载体固载催化剂应用于不对称环氧化反应.....	117
4.3.3 手性薄膜应用于不对称环氧化反应.....	121
4.3.4 可溶性大分子催化剂应用于不对称环氧化反应.....	123
4.3.5 离子液体中的不对称环氧化反应.....	125

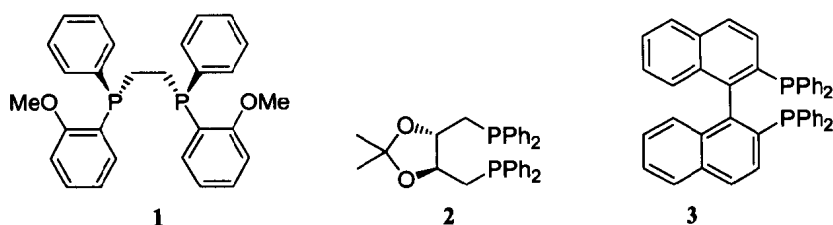
4.3.6	氟两相体系中的不对称环氧化反应.....	126
4.3.7	α,β -不饱和酮的不对称环氧化反应.....	127
4.3.8	高分子载体固载催化剂应用于 Sharpless 不对称环氧化反应.....	128
4.4	环氧化合物的不对称开环反应(动力学拆分).....	130
4.5	小结.....	139
第 5 章	不对称烯丙基取代反应	147
5.1	不溶高分子载体固载的催化剂用于不对称烯丙位取代反应.....	147
5.2	两亲载体固载的催化剂用于不对称烯丙基取代反应.....	153
5.3	氟两相催化体系及离子液体中的不对称烯丙基烷基化反应.....	157
5.4	小结.....	159
第 6 章	不对称环丙烷化反应	163
6.1	高分子载体固载的催化剂用于不对称环丙烷化反应.....	163
6.2	无机载体固载的催化剂用于不对称环丙烷化反应.....	170
6.3	离子液体和超临界体系中的不对称环丙烷化反应.....	173
6.4	小结.....	175
第 7 章	不对称环加成反应	179
7.1	固载催化剂用于不对称环加成反应.....	179
7.2	固载催化剂用于不对称杂-Diels-Alder 反应.....	191
7.3	可回收催化剂用于不对称 1,3-偶极加成反应.....	194
7.4	小结.....	199
第 8 章	不对称 1,4-共轭加成反应	205
小结	216
第 9 章	不对称羟醛缩合反应 (Aldol 反应)	219
9.1	不溶载体固载的催化剂用于不对称羟醛缩合反应.....	219
9.2	可溶性大分子用于不对称羟醛缩合反应.....	223
9.3	直接的不对称羟醛缩合反应.....	225
9.4	水相的不对称羟醛缩合反应.....	226
9.5	固载的不对称羟醛缩合反应.....	229
9.6	不对称 Alder Ene-反应.....	231
9.7	小结.....	233
第 10 章	羰基的不对称亲核加成反应	237
10.1	不溶高分子载体固载的催化剂用于二烷基锌对羰基的对映选择性加成反应.....	237
10.2	无机载体固载的手性配体用于二乙基锌对醛的立体选择性加成反应.....	252
10.3	可溶性大分子用于二烷基锌对芳香醛的立体选择性加成反应.....	256
10.4	氟两相条件下二乙基锌对醛的立体选择性加成反应.....	273
10.5	不对称烯丙基化反应及其他亲核加成反应.....	275
10.6	小结.....	282
第 11 章	烯烃的不对称易位反应	293
小结	301
作者索引	304
主题索引	307

第 1 章

可回收催化剂用于不对称催化氢化反应

不对称氢化反应是工业上第一个使用的不对称催化反应，也是目前研究得最深入、最广泛的专题之一。不对称催化氢化技术的发展可以追溯到上个世纪 60 年代末。1968 年，Horner^[1]和 Knowles^[2]首次独立报道了均相不对称氢化反应。Wilkinson 类催化剂及相关结构的化合物与手性膦配体如 $P(C_6H_5)(n-C_3H_7)(CH_3)$ 配位后得到改良，用这类手性过渡金属配合物进行烯烃的催化氢化反应，反应的立体选择性为 3%~15%。虽然在当时的情况下产物的 ee 不高，但这些结果奠定了均相不对称催化氢化这一概念的基础。Knowles 等人对手性配体进行进一步改进，以铑的 DiPAMP(1) 配合物为催化剂通过催化氢化反应制备 L-多巴^[3]，创造了极大的经济效益，Knowles 更因此而获得了 2001 年的诺贝尔化学奖。

Kagan 等人发明的具有 C_2 -对称性的手性膦配体 DIOP(酒石酸衍生物类手性配体，化合物 2) 在不对称催化氢化的历史中占有非常重要的地位^[4]。使用 DIOP-Rh(I) 络合物为催化剂进行 α -(酰氨基)丙烯酸/酯的不对称催化氢化反应，产物丙氨酸的 ee 高达 80%。这一结果说明构成催化氢化催化剂重要组成部分的手性配体，磷原子上的手征性对反应的立体选择性并非必需的。DIOP 结构的特殊性为后来设计制备具有 C_2 -对称性的手性膦配体 BINAP(3) 打下了基础^[5]，继 BINAP 之后，含有 C_2 -对称性骨架的膦配体已经成为手性膦配体的主流。



此后的三十多年中，研究人员投入了大量的精力合成手性膦配体。这些手性膦配体的过渡金属配合物尤其是铑、钌和铱的配合物在很多前手性底物的不对称催化氢化反应中都表现出了优异性能，它们在各种不同底物的催化氢化反应中一般都表现出非常高的催化活性及立体选择性。但这些手性配体和手性催化剂价格往往非常昂贵，而且绝大多数的配体/催化剂对空气很敏感，很容易被氧化。手性膦配合物的这些局限性使得其回收和再利用比较困难，从而限制了它们在大规模工业生产中的应用。

Kagan 和 Stille 等人最早从事不对称催化氢化反应催化剂的固载。Kagan 采用 Merrifield 树脂进行手性配体的固载，Stille 等人则采用含有酒石酸衍生物的苯乙烯与各种不同单体进行共聚，成功获得了不溶性高分子固载的手性催化剂^[6]。与相应的非固载催化剂相比，固载催化剂在大多数情况下都表现出较低的催化活性及立体选择性。造成这种结果的原因可能是高分子载体对催化剂的性能产生了一些不利影响。含有手性配体的单体与苯乙烯共聚的结果往往使催化剂包结在高分子的内部，使得反应底物与催化剂的接触受到限制从而降低固载催化剂的催化活性。另一方面，高分子载体所产生的空间效应往往对催化剂产生不利的影响，从而降低反应的立体选择性。可溶性高分子固载催化剂及树状分子催化剂在一定程度上解决了载体溶胀的问题，使得一相反应两相分离成为可能，但总的来说手性配体的制备都比较繁

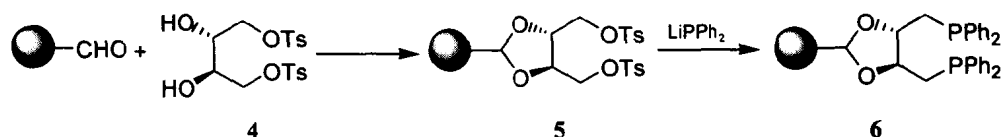
琐, 人们必须对相应的手性配体进行修饰才能得到用于聚合反应/树状分子合成的单体, 而这种修饰过程有时候甚至比手性配体的合成更困难。此外, 人们还采用了吸附、离子对及分子筛空腔捕获等方法来实现手性催化剂的固载^[7]。这些方法大大简化了固载催化剂的制备过程, 但所得到的催化剂一般仅限于某些特定的反应体系而不能推广。使用超临界体系、离子液体体系及氟两相体系进行反应可在一定程度上解决手性配体的修饰问题, 但总的来说这些方法还不很成熟。可以说对于从事不对称催化氢化的研究人员是任重而道远。

早期的工作已经被多次综述^[8,9], 本章将先对 Kagan 及 Stille 等人的工作做一简单介绍, 然后主要介绍这一领域的最新进展。

1.1 不溶性高分子固载催化剂用于不对称催化氢化反应

Merrifield 在 1963 年发明了多肽的固相合成^[10,11]。在这种方法的启发下, 人们开始探索手性催化剂的固载。最初的工作始于 Kagan 等人, 他们成功地将手性磷配体 DIOP 固载到交联的聚苯乙烯小球上^[12]。Merrifield 树脂用 DMSO 氧化将氯甲基转化为醛基, 含有醛基的树脂与酒石酸衍生物 **4** 作用得到键连在 Merrifield 树脂上的酒石酸衍生物 **5**, 后者与二苯基磷锂作用得到聚苯乙烯固载的 DIOP 配体 **6**(式 1-1)。

式 1-1



利用固载 Rh-DIOP 进行 C=C 双键的不对称催化氢化反应, 固载催化剂表现出一定的活性, 但反应基本上不具有立体选择性。例如 α -甲基苯乙烯的不对称催化氢化反应, 在室温下进行 12h 可定量完成, 但产物只有 1.5% ee。对过滤回收的催化剂重复使用, 催化剂的活性有所降低, 产物的 ee 则只有 0.5%。在当时的条件下, Kagan 测定产物 ee 的方法比较粗糙, 他们通过比旋光比较来确定产物的 ee。这种方法得到的 ee 会有一些偏差, 但所得到的氢化产物基本上不具有光学活性也是显而易见的。使用固载催化剂对其他底物进行氢化反应, 产物的 ee 一般也都在 5% 以下。尽管这些结果与后来的固载催化剂相比微不足道, 但在当时的特定历史条件下仍然是开创性的。

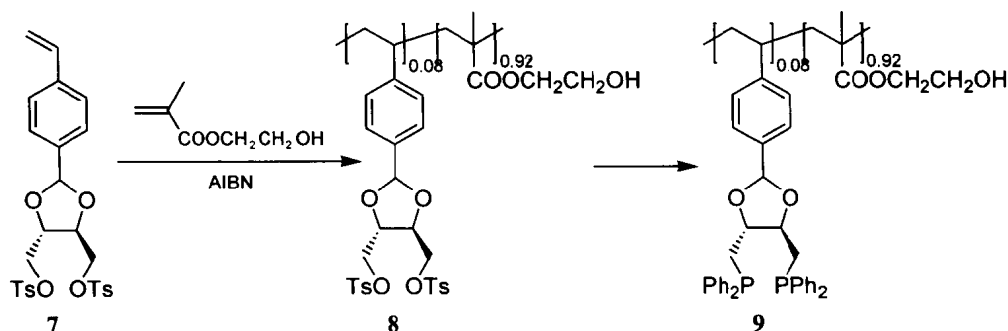
Rh-DIOP 配合物可以作为催化剂进行酮的不对称硅氢化反应。在均相催化的条件下使用二烷基二氢硅烷对苯乙酮进行不对称硅氢化反应, 产物的 ee 最高达到 58%。用固载催化剂进行同样的反应, 首次反应的结果与使用非固载催化剂时相当。对催化剂进行重复使用时产物的 ee 渐渐降低。考虑到催化剂的回收是在空气中进行, 催化剂的氧化可能是其活性及立体选择性降低的主要原因。

Stille 认为 Kagan 的固载催化剂与非固载催化剂相比性能较差, 其原因可能是由于载体所带来的负面影响。Merrifield 类载体在非极性溶剂中可较好地溶胀, 从而使得芳香酮的不对称硅氢化反应得以完成并给出与非固载催化剂相当的结果, 但在极性溶剂中这类载体却较难溶胀, 使得底物的传质受到影响。他们认为在载体中引入极性质子性环境会提高载体可溶胀的程度, 进而提高固载的 DIOP 类催化剂的催化活性^[13]。

他们采用酒石酸衍生物官能化的苯乙烯 **7** 与 α -甲基丙烯酸的乙二醇单酯共聚, 得到了聚

(苯乙烯-丙烯酸酯)载体固载的酒石酸衍生物 **8**。磷基团的引入可在共聚前通过 **7** 与二苯基磷钠等亲核试剂反应来实现, 但在强碱性条件下苯乙烯倾向于发生阴离子聚合使得反应结果复杂化, 因此 Stille 等人在制备固载催化剂时先进行共聚反应, 然后再用固载的酒石酸衍生物 **8** 与二苯基磷钠作用得到固载的 DIOP 手性配体 **9**(式 1-2)。采用这种方法得到的固载催化剂在醇等极性溶剂中可较好地溶胀, 同时通过过滤可很容易地回收。

式 1-2



将所得到的固载催化剂用于不同底物的不对称催化氢化反应, 这种骨架中含有羟基的载体表现出较好的溶胀特性, 而相应的固载催化剂进行反应也取得了令人满意的结果。与 Kagan 的固载催化剂相比反应的立体选择性有大幅度的提高, 产物的 ee 只是略低于非固载 DIOP 进行反应的结果。固载催化剂的回收方法对回收催化剂的表现有很大的影响。当催化剂的回收在氮气气氛中进行时, 回收催化剂的催化活性及立体选择性均与首次使用时相当; 而在空气中过滤时由于固载催化剂的部分氧化使回收催化剂的催化活性及立体选择性均有不同程度的降低(表 1-1)。

表 1-1 固载手性配体 **9** 用于不同底物的不对称催化氢化反应

底物	温度/°C	时间/h	ee/%	底物	温度/°C	时间/h	ee/%
	28 (25)	5	52~60 (73)		20~26	48	34.6
	22~25	5	53.2	催化剂在空气中回收 	25	24	86 (81)
催化剂在氮气中回收 	24~29	24	47.4		25	24	58~64 (63)
催化剂在空气中回收							

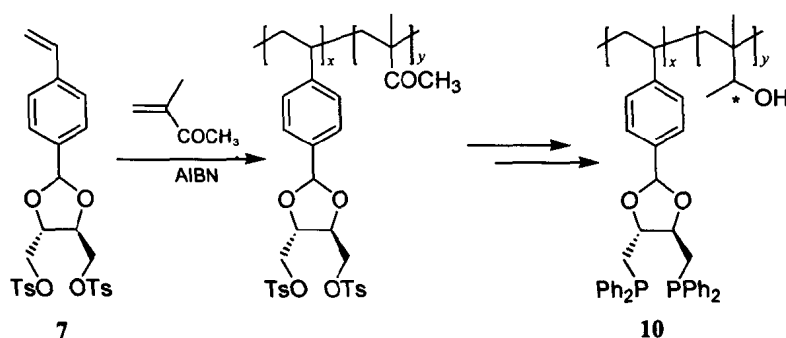
括号内数据为非固载 DIOP 进行反应的结果。

这类固载催化剂可以重复使用若干次。其局限性是反复重复使用时催化剂慢慢降解, 其原因可能是在反应条件下乙二醇酯慢慢发生酯交换或水解。为解决这一问题, 同时也为进一步研究高分子骨架对固载催化剂性能的影响, Stille 在固载催化剂的载体中引入手性醇官能团^[14]。酒石酸衍生物 **7** 与甲基乙烯基酮共聚, 在骨架中引入酮羰基。完成固载 DIOP 的制备后, 这些酮羰基通过不对称硅氢化反应转化为相应(R)-或(S)-构型的仲醇, 得到了骨架中含有手性仲醇的固载手性配体 **10**(式 1-3)。

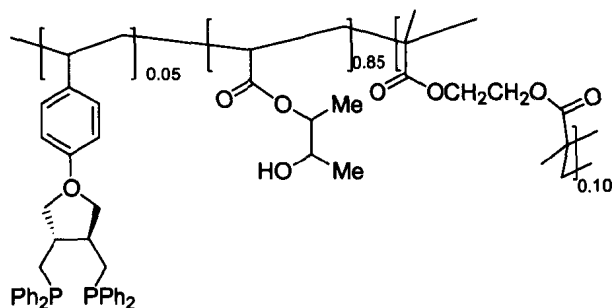
将所得到的固载催化剂用于脱氢氨基酸的不对称催化氢化反应, 反应在乙醇中进行时表现出较好的催化活性及立体选择性, 反应结果与使用非固载 DIOP 时相当。在四氢呋喃中

进行催化活性及立体选择性较差，向四氢呋喃中加入乙醇则可大大提高反应速度及反应的立体选择性。固载催化剂的回收可通过过滤完成，在惰性气氛中回收的催化剂在重复使用时催化剂的活性只是略有降低，而其立体选择性则基本上保持不变。当底物 α -乙酰氨基丙烯酸的不对称催化氢化反应在四氢呋喃中进行时，Stille 等人观察到骨架上的仲醇对反应立体选择性的影响。例如采用非固载的 DIOP 在四氢呋喃中进行反应时产物的 ee 在 7% 左右，而采用固载催化剂进行反应，当骨架上的仲醇为(R)-构型时产物的 ee 为 40%(转化率为 28%)，骨架上的仲醇为(S)-构型时产物的 ee 为 24%(转化率为 22%)。其原因可能是由于骨架上的羟基对反应过渡态造成一些有利的影响，这应该是最早的关于骨架对反应立体选择性产生影响的报道。当同样的底物在醇溶液中反应时，载体骨架上的手性仲醇对反应的立体选择性不产生影响。其原因可能是反应介质中大量的醇削弱了骨架上羟基对反应的影响。

式 1-3



Stille 等人还通过 7 与手性 2,3-丁二醇的丙烯酸单酯及乙二醇的 α -甲基丙烯酸二酯共聚，在骨架中引入手性的 2,3-丁二醇官能团^[15]。他们采用(S,S)-、(R,R)-及外消旋-2,3-丁二醇进行反应，得到固载手性配体 11a~c。在进行 α -乙酰氨基丙烯酸的不对称催化氢化反应时，同样观察到载体的官能团对固载催化剂性能的影响。遗憾的是，这些固载手性配体进行反应的立体选择性比较低，使这类反应失去了实际意义。



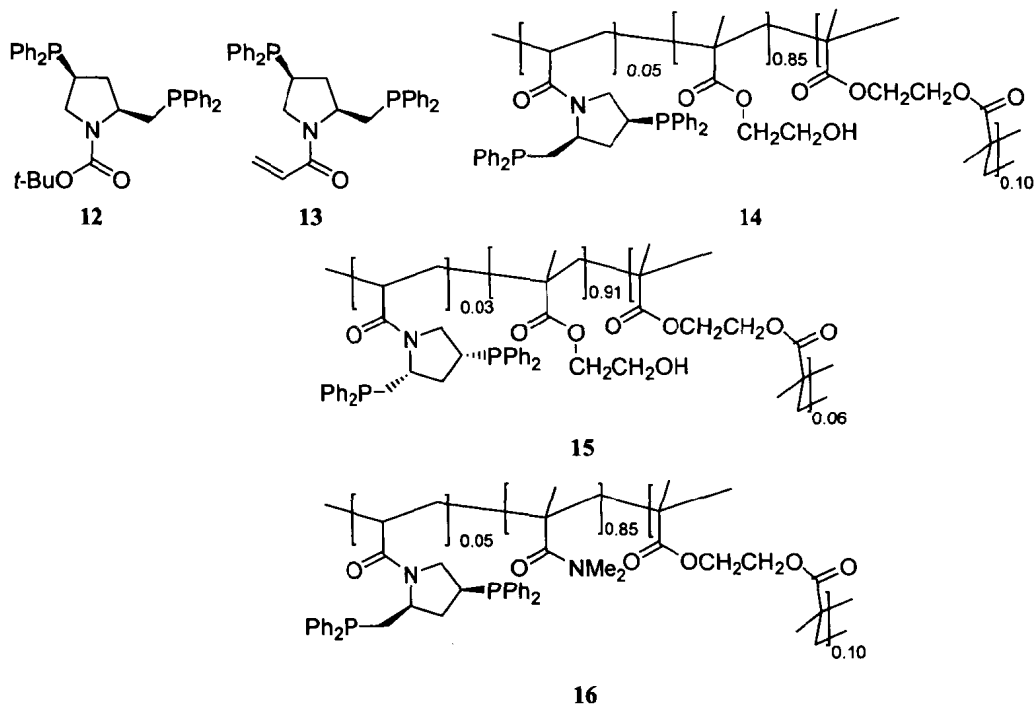
11 [所使用的丁二醇: a. (S,S)-2,3-丁二醇;

b. (R,R)-2,3-丁二醇; c. 外消旋-2,3-丁二醇]

Stille 等人还从 4-羟基脯氨酸出发制备了固载的手性配体 BPPM^[16]。非固载的 BPPM(12) 在脱氢氨基酸的不对称催化氢化反应中给出了较好的结果，产物的 ee 最高达到 93%。他们在 BPPM 的氮原子上引入丙烯酰胺，得到手性配体单体 13，该化合物与丙烯酸乙二醇酯/丙烯酰胺在自由基引发剂存在下共聚得到固载的手性配体 14~16。固载手性配体 14 和 15 的手性单元互为对映异构体，其骨架中含有羟基，固载手性配体 16 中的羟乙基官能团则替换为酰胺基。

将这些固载手性配体用于铑配合物催化下脱氢氨基酸的不对称催化氢化反应，对映体手性配体 14 和 15 进行反应，除产物的绝对构型相反外，产物的 ee 基本接近，而且这些结

果与非固载催化剂得到的结果一致^[17]。



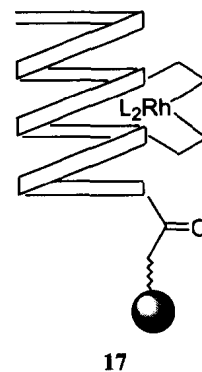
在进行 α -乙酰氨基肉桂酸的不对称催化氢化反应时，载体骨架骨架中含有羟基与否对反应的立体选择性有较大的影响。当骨架中含有羟基时(手性配体 14 和 15)，反应的立体选择性与使用非固载催化剂时一致；当骨架中不含有羟基时(固载手性配体 16)产物的 ee 则低得多(表 1-2)。其原因可能是在反应过程中载体中的酰胺基团参与配位，从而给反应带来一些不利的影响。从这些结果可以看出载体的特性对固载催化剂性能的影响。采用过滤的方法固载催化剂可以很容易地回收，并基本上保持原有的催化活性及立体选择性。

表 1-2 固载手性配体 14~16 用于脱氢氨基酸的不对称催化氢化反应

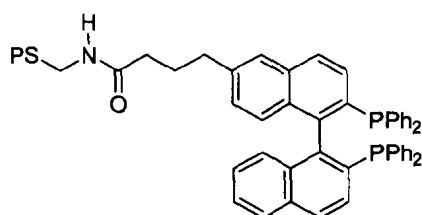
底物	手性配体	ee (非均相)/%	ee (均相)/%	底物	手性配体	ee (非均相)/%	ee (均相)/%
	14	91 (R)	91 (R)		14	33 (R)	—
	15	90 (S)			16	35 (R)	
	16	64 (R)					
	14	83 (R)	87 (R)		14	88 (R)	86 (R)
	15	87 (S)			15	88 (S)	

Gilbertson 等人将铑的配合物固载到寡肽上，利用肽链的 α -螺旋结构的手性来诱导不对称催化氢化反应^[18]。使用 Merrifield 树脂进行肽链的固相合成后，在固载的肽链上引入有机膦官能团^[19]，得到肽链上的双膦配体 17。这类固载催化剂在进行 α -乙酰氨基丙烯酸甲酯的不对称催化氢化反应时底物的转化率为 100%，遗憾的是产物的 ee 最高只有 9%。尽管这种方法没有实际意义，但利用肽链的 α -螺旋的手性诱导不对称催化反应也不失为一种大胆的尝试。

Bayston 报道了高分子固载的 BINAP(18)。他们将这一手性配体用于 β -酮酸酯及脱氢氨基酸的不对称催化氢化反应中^[20]。他们采用聚



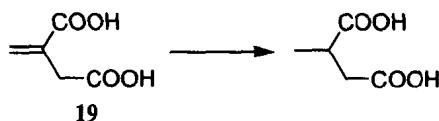
苯乙烯作为催化剂的载体，为了降低高聚物对催化剂催化性能的影响，他们将 BINAP 与高聚物通过一四碳酸链加以隔离。他们从 BINOL 开始，烷基化保护羟基后，通过 Friedal-Crafts 反应在其 6-位引入丁酸官能团，再通过一系列反应将 BINOL 的羟基转化为二苯基磷，从而完成了 BINAP 衍生化。官能化的 BINAP 再通过常规反应以酰胺键连接到聚苯乙烯载体上。



18

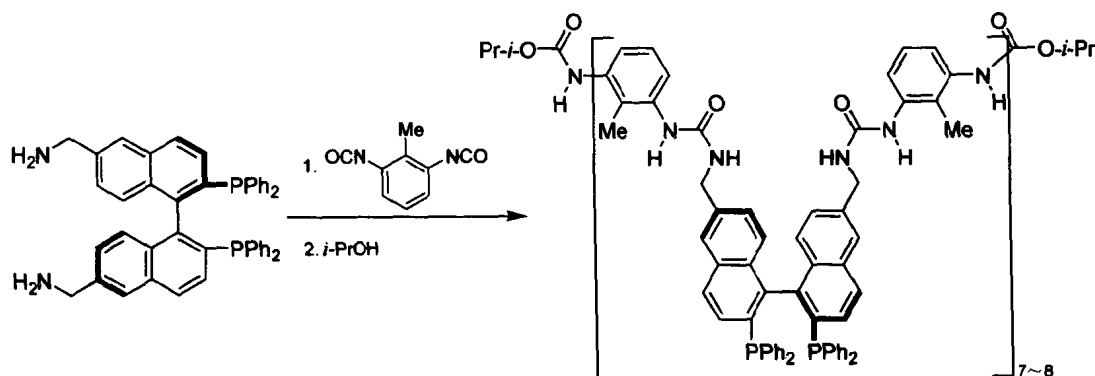
将该固载的手性磷配体用于 C=C 双键的不对称催化氢化反应，结果一般比使用非固载催化剂时要差一些。例如 α -乙酰胺基丙烯酸进行不对称催化氢化反应，产物的 ee 为 64%，衣康酸(19)进行不对称催化氢化反应(式 1-4)，产物的 ee 为 56%。使用这种固载催化剂进行反应，过滤将催化剂与反应体系分离后，产物中一般不含有催化剂(过渡金属)，从而大大简化了产物的提纯，同时回收的固载催化剂一般可重复使用并基本保持原有的性能。

式 1-4



Lemaire 等人则采用另外一种方法来实现催化剂的固载。通过一定的官能化反应，他们在 BINAP 的 6,6'-两个位置引入两个氨甲基，然后再与异氰酸酯类化合物加成得到骨架含有手性磷配体的手性聚合物 20^[21]。首先他们在 BINOL 的 6,6'-位引入两个溴，然后将两个溴用氨基取代，接下来是将 BINOL 转化为 BINAP，这样就完成了官能化 BINAP 的合成。两个氨基通过四氢铝锂还原成氨基以后给出相应的 6,6'-二氨甲基-BINAP，(式 1-5)。

式 1-5



20

将该聚合物的钌配合物用于 β -酮酸酯^[22]和前手性芳基酮^[23]的不对称催化氢化反应，其催化活性及立体选择性均与 BINAP 相当(转化率 100%，ee 为 99%)。将该手性配体用于脱氢氨

基酸的不对称催化氢化反应也取得了与 BINAP 相当的结果(表 1-3)^[24]。

表 1-3 固载催化剂 20 用于脱氢氨基酸的不对称催化氢化反应 (底物:催化剂 = 100:1)

底物	催化剂	压力/MPa	转化率/%	ee/%
CH ₂ =CH(NHAc)COOH	20-RuCl ₂ ·DMF	1	100	70
CH ₂ =CH(NHAc)COOH	BINAP-RuCl ₂ ·DMF	1	100	78
PhCH=CH(NHAc)COOH	20-RuCl ₂ ·DMF	4	100	72
PhCH=CH(NHAc)COOH	BINAP-RuCl ₂ ·DMF	4	100	74

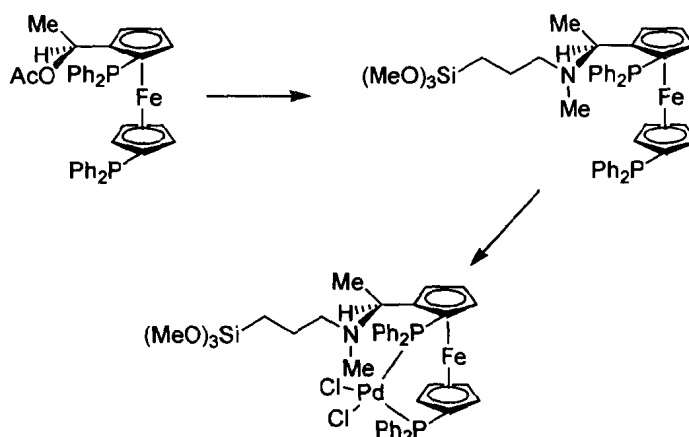
1.2 无机载体固载的催化剂用于不对称催化氢化反应

从 20 世纪 80 年代中开始,人们逐渐探索使用无机材料作为载体来实现手性催化剂的固载。与高分子载体相比,无机载体具有更高的强度及对有机溶剂的稳定性,因此在很大程度上避免了载体的溶胀以及由此而带来的一系列副作用。同时,与交联的高分子载体相比无机载体在反应条件下也表现出高度的稳定性。

Nagel 等人最早使用无机材料作为载体来进行手性催化剂的固载。在 1986 年,他们报道了硅胶固载的 PyrPhos[(3*R*, 4*R*)-二(二苯基膦)吡咯烷]^[25],并将其应用于 α -乙酰胺基肉桂酸及其甲酯的不对称催化氢化反应。反应给出了很高的立体选择性,产物的 ee 超过了 99%。遗憾的是大多数固载催化剂进行反应时结果一般都不很理想。

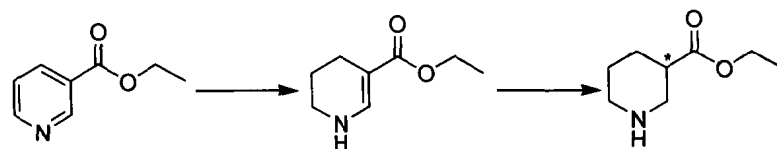
Raynor 等人报道了一个特殊的固载二茂铁类手性膦配体。他们通过化学反应,将该手性膦配体固载到分子筛 MCM-41 空腔的内部(式 1-6 所示为用于固载的二茂铁催化剂前体的合成)^[26]。他们首先通过化学反应,将分子筛表面用二苯基硅烷保护,从而使得催化剂的导入只能发生在分子筛的空腔内部。保护试剂二氯二苯基硅烷由于体积关系不能进入空腔内部。

式 1-6



为了便于比较,他们还将二茂铁催化剂前体与不完全缩合的倍半硅氧烷(incompletely condensed silsesquioxane)反应,得到均相的固载催化剂。他们将这些催化剂用于尼古丁酸乙酯的催化氢化反应(式 1-7)。当二茂铁催化剂单体或均相的倍半硅氧烷固载的催化剂进行反应时所得到的最终产物为外消旋的六氢尼古丁酸乙酯,而固载在 MCM-41 上的催化剂给出的产物略有光学活性(50%转化率, 17%ee)。

式 1-7



Jamis 等人报道了采用中孔硅胶作为载体的固载催化剂^[27]。孔径大小选择的条件主要是保证手性催化剂紧密地位于载体空腔的内部。与其他通过化学键达到固载目的的催化剂不同, Jamis 等人的固载方法通过催化剂与载体之间的 van der Waals 作用, 使催化剂留在空腔内部从而达到催化剂的固载。

与通过化学键固载的催化剂相比, 这种通过 van der Waals 作用固载的催化剂制备过程相对比较简单。用 Rh-(S,S)-BPPM 和 Ru-(R)-BINAP 作为模型催化剂进行不对称催化氢化反应, 不同底物进行反应时产物的 ee 为 40%~50%。衣康酸进行不对称催化氢化反应, 反应在水相中进行, 产物的 ee 较低(低于 20%)。催化剂回收时用水对固体进行洗涤, 回收催化剂的活性及立体选择性基本上保持不变。在水中进行的 α-乙酰胺基肉桂酸不对称催化氢化反应, 由于底物在水中的溶解性较差, 使得反应速度较慢。使用相应的钠盐进行反应, 反应速度加快, 但产物的 ee 略有降低(50%左右)。回收的催化剂在重复使用时发现其催化活性大大降低, 其原因可能是由于在回收过程中用甲醇洗涤固体造成了催化剂的大量流失(约 90%的金属流失)。使用甲醇-水混合体系中进行反应时, 由于底物可较好地溶解, 反应可顺利完成, 但催化剂回收过程中同样造成了金属的流失(约 60%的金属流失)。

因为分子筛在结构上的特殊性, 中孔分子筛 MCM-41 经常被用来作为固载催化剂的载体。相对于催化剂而言, MCM-41 的空腔较大, 其孔径大小可以根据不同的催化剂进行调整, 同时它还有较大的比表面积。de Rege 等人发现^[28], 将 MCM-41 加入到手性催化剂 [(R,R)-Me-DuPHOS]Rh(COD)OTf 的二氯甲烷溶液中, 催化剂的橙黄色很快就消失, 说明催化剂被吸附到分子筛的表面。他们将经过处理的分子筛用于脱氢氨基酸 21a~21c 的不对称催化氢化反应中, 其结果与使用相应非固载催化剂时相当。回收实验表明在一定的条件下, 回收的催化剂其催化活性及立体选择性均未有明显降低(表 1-4)。

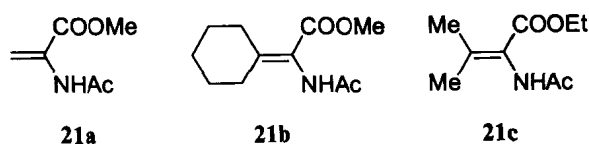


表 1-4 固载及非固载催化剂[(R,R)-Me-DuPHOS]Rh(COD)OTf 催化的 α-脱氢氨基酸不对称催化氢化反应

底物	载体	溶剂	反应温度/℃	抗衡离子	转化率/%	ee/%
21a	MCM-41	正己烷	室温	OTf	>99	99
21a	无	正己烷	室温	OTf	>99	87
21a	无	甲醇	室温	OTf	>99	>99
21b	MCM-41	正己烷	室温	OTf	>99	98
21b	无	正己烷	室温 (50 psi) ^①	BAr _F	92	93
21b	无	甲醇	室温 (90 psi)	OTf	>99	96
21c	MCM-41	正己烷	室温	OTf	>99	98
21c	无	正己烷	室温 (40 psi)	BAr _F	26	85
21c	无	甲醇	室温 (90 psi)	OTf	99	96

① 1psi = 6894.76 Pa。