

表面上和纳米孔道内以及乳液中的手性催化

韩涤非, 杨启华, 李 灿

(中国科学院大连化学物理研究所催化基础国家重点实验室, 辽宁大连 116023)

摘要: 多相手性催化是合成手性化合物的有效途径之一, 开发高活性、高选择性的多相手性催化剂并应用于不对称催化反应是兼具基础科学和应用科学背景的重要研究方向. 本文综述了近年来具有代表性的固体表面上、纳米孔道内以及手性乳液体系中的多相手性催化研究进展, 着重对本实验室近年来在该领域中的探索研究进行了介绍, 涉及的重要手性催化反应包括氢化、氢转移、氢甲酰化、环氧化、环氧化物水解动力学拆分、Aldol 反应和 Diels-Alder 反应等. 我们的研究表明, 手性修饰纳米粒子催化剂上的手性氢化反应可以获得 95% ee 以上的手性选择性以及高达 $20\,000\text{ h}^{-1}$ 的 TOF, 手性氢甲酰化反应得到 90% ee 的手性选择性; 在手性催化剂组装的乳液体系中, 催化不对称 Aldol 反应获得高达 99% ee 的手性选择性, 催化活性得到显著提升, 乳液氢转移反应的 TOF 可达 $3\times 10^5\text{ h}^{-1}$; 在纳米孔中多个手性环氧化反应的例子显示出孔道效应能够显著提高手性选择性, 并发现在纳米反应器中的环氧化物水解动力学拆分反应显示出催化剂协同活化效应, 使催化反应的活性大幅度提高. 本文还讨论了表面、界面上以及孔道中的催化剂组装、孔道限阈以及多中心协同效应等因素对多相手性催化反应性能的影响.

关键词: 多相手性催化; 不对称催化; 表面; 纳米孔道; 手性乳液; 组装; 限阈; 协同活化效应

中图分类号: O643

文献标识码: A

Heterogeneous Chiral Catalysis on Surfaces, in Nanopores and with Chiral Emulsions

HAN Difei, YANG Qihua, LI Can*

(State Key Laboratory of Catalysis, Dalian Institute of Chemical Physics, The Chinese Academy of Sciences, Dalian 116023, Liaoning, China)

Abstract: Heterogeneous chiral catalysis is one of the potential strategies for the synthesis of chiral chemicals. To develop high efficient and selective heterogeneous chiral catalysts is of both scientific interests and application potentials. In this review, we present the research progress of heterogeneous chiral catalysis on surfaces, in nanopores, and with emulsions and mainly focuses on the recent progresses on chiral hydrogenation, hydrogen transfer, hydroformylation, epoxidation, hydrolytic kinetics resolution, Aldol reaction, Diels-Alder reaction, enzyme catalytic reaction, etc. made in this laboratory. The chirally modified nanocatalysts can catalyze hydrogenation of α -ketoester with $20\,000\text{ h}^{-1}$ TOF and more than 95% ee; up to 90% ee can be obtained for the hydroformylation on chirally modified Rh nanocatalysts. Asymmetric Aldol reaction in chiral emulsion gives 99% ee and increased activity. Up to $3\times 10^5\text{ h}^{-1}$ TOF can be achieved for emulsion hydrogen transfer. The pore effects can remarkably improve the catalytic performance for a few chiral epoxidation reactions in nanopores. An obvious cooperative activation effect was found for the hydrolytic kinetics resolution of epoxides in nano reactors, which results in the increased catalytic activity. Several crucial factors such as catalyst assembly, pore confinement, and cooperative activation effects, which may influence the catalytic performance, are discussed.

Key words: heterogeneous chiral catalysis; asymmetric catalysis; surface; nanopore; chiral emulsion; assembly; confinement; cooperative activation effect

收稿日期: 2008-08-25.

联系人: 李 灿. Tel: (0411)84379070; Fax: (0411)84694447; E-mail: canli@dicp.ac.cn.

基金来源: 国家自然科学基金创新群体(20621063); 国家自然科学基金(20773123); 中荷科学战略合作联盟项目(2008DFB50130).

©1994-2018 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>

具有手性增值能力的手性催化反应因其在精细化学品生产和手性药物合成等领域的重要作用引起了人们广泛的兴趣^[1~3]。均相手性催化在过去几十年中取得了巨大的进展^[4~12]，但在催化剂分离、循环以及产物纯化等方面所遇到的困难往往限制其在实际工业中的应用。多相手性催化过程有助于解决上述困难，相对易于实现工业连续生产，因而受到学术界和工业界的广泛关注。尽管如此，多相手性催化科学并未得到充分发展，其主要原因是：传统的多相化固载方法通常从某种程度上改变均相手性催化剂的结构，进而影响手性催化性能；反应底物存在扩散限制，难于接近多相催化活性中心，导致催化活性降低；催化剂活性组分的流失也是多相催化体系经常面临的问题。这些因素限制了多相手性催化的快速发展。

近年来的多相手性催化研究显示出了良好的结果和潜在的工业应用前景，通过开发新的多相化方法能够在制备出高效多相手性催化剂的同时获得高手性诱导能力。部分多相手性催化剂甚至表现出与相应均相催化体系相似乃至更高的催化活性和手性选择性，催化剂稳定性也得到显著提高，显示出良好的工业应用潜力。

本实验室近年来致力于发展新多相化方法以及多相手性催化体系，开展了基于固体表面、纳米孔道以及乳液体系的多相手性催化研究，涉及的重要手性催化反应包括氢化、氢转移、氢甲酰化、环氧化、环氧化物水解动力学拆分、Aldol 反应、Diels-Alder 反应以及酶催化手性反应等^[13~15]。研究结果表明，手性修饰 Pt 纳米催化剂上的 α -酮酸酯手性氢化反应可以获得 95% ee 以上的手性选择性以及高达 20 000 h⁻¹ 的 TOF^[16]；手性膦配体修饰的铑纳米催化剂上的手性氢甲酰化反应得到 90% ee 的手性选择性和 100% 的区域选择性，并观察到配体加速效应^[17, 18]；在双亲型手性催化剂组装的乳液体系中，脯氨酸催化的不对称 Aldol 反应获得高达 99% ee 的手性选择性，催化活性也显著提高^[19]；基于双亲型高聚物催化剂的乳液氢转移反应则显示出高达 30 倍的速率加速作用，TOF 可达 3×10^5 h⁻¹^[20]；在纳米孔道中固载 Sharpless 和 Salen 催化剂的多个手性环氧化反应的例子显示出孔道效应能够显著提高手性选择性^[21~27]；纳米反应器中的环氧化物水解动力学拆分反应显示出的催化剂协同活化效应使手性反应的活性大幅度提高^[28~30]。

本文简要综述并讨论近年来具有代表性的固体表面上、纳米孔道内以及手性乳液体系中多相手性催化研究进展，着重对本实验室在该领域中取得的研究进展进行了介绍，阐述载体表面、纳米孔道以及乳液界面的催化剂组装、限阈以及协同催化效应等重要因素对其所涉及的手性催化反应性能的影响。

1 固体表面手性催化

固体表面进行多相不对称催化反应主要是通过手性分子的修饰营造手性环境。当手性分子在金属表面吸附时，可能在表面上自组装为特殊二维排列，形成手性通道，从而形成表面手性环境，可能诱导反应底物在金属表面上的立体选择性反应(图 1)。

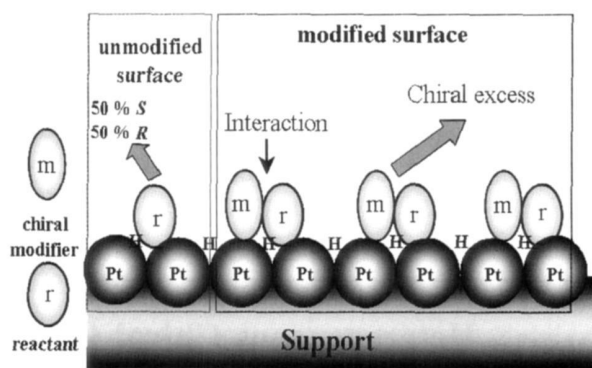


图 1 手性修饰金属表面不对称诱导示意图

Fig 1 Asymmetric induction on chiral metal surface

1.1 手性修饰金属催化剂上的氢化反应

到目前为止人们研究过的手性修饰多相不对称催化氢化体系很多，比较成功的主要有用于 α -官能化的酮酸酯或二酮底物不对称氢化的镍/酒石酸 (Ni/TA) 体系 (ee 值可达 98.6%)^[31~33]；用于 α -官能化的酮类底物不对称氢化的铂/金鸡纳生物碱 (Pt/Cinchona alkaloid) 体系 (ee 值高达 98%)^[34, 35]；以及用于某些潜手性碳碳双键底物不对称氢化的钯/金鸡纳生物碱 (Pd/Cinchona alkaloid) 体系 (最高的 ee 值可达 94%)，这一反应体系往往得到中等程度的手性选择性^[36, 37]。我们将着重介绍具有代表性的铂/金鸡纳生物碱体系以及近年来新出现的表面手性催化体系。

1.1.1 金鸡纳 (Cinchona) 类生物碱修饰的铂催化剂体系 (Cinchona/Pt)

1978 年，Orto 等^[38]报道了金鸡纳生物碱修饰的铂催化剂可以高活性、高选择性催化 α -酮酸酯的不对称氢化反应。金鸡纳生物碱修饰铂体系

催化 α -位官能化的酮类底物不对称氢化逐渐成为具有代表性的固体表面手性催化体系之一^[39], 人们围绕这个体系进行了大量的研究工作^[40]. 到目前为止, 结果最好的仍然是金鸡纳类生物碱修饰的铂催化剂体系对 α -酮酸衍生物的不对称催化氢化反应. 在优化的实验条件下丙酮酸甲酯(MEPY)或丙酮酸乙酯(ETPY)不对称氢化的 ee 值高达 95%, 用于某些带活性基团的酮类底物的不对称氢化时也可以获得高于 90% 的 ee 值, 但用于其它类型的反应底物时 ee 值则相对较低.

研究者以丙酮酸甲酯或丙酮酸乙酯在 Cinchona/Pt 催化剂上的不对称氢化为模型反应(图 2)对 Cinchona/Pt 体系进行了系统研究, 得到许多规律性结果. 金鸡纳生物碱结构的主要特征如图 3 所示, 最常用的两种为辛可尼啶(Cinchonidine, CD)和辛可宁(Cinchonine, CN), 迄今最好的反应结果是在 CD 及其衍生物的手性诱导下生成 (*R*)-构型主导的产物; 在 CN 及其衍生物的手性诱导下生成 (*S*)-构型过量的产物. 这类手性修饰剂在 Pt 表面只是简单地非解离吸附, 并没有腐蚀作用. 它的引入有两种方式, 一种是反应前预修饰于 Pt 催化剂上, 另一种是直接加入反应混合物中进行原位修饰. 在反应体系中加入适量浓度的手性修饰剂能大幅度提高反应的活性和手性选择性. 然而, Cinchona/Pt 体系上苯乙酮及其衍生物的不对称氢化反应却由于金鸡纳生物碱的加入导致反应速率降低^[41].

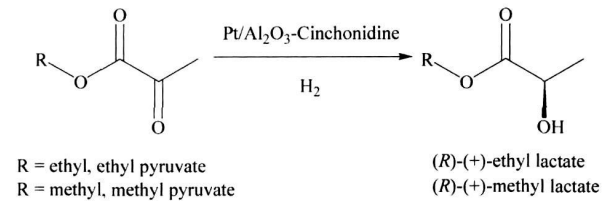


图 2 MEPY 或 ETPY 在 Cinchonidine-Pt/ γ - Al_2O_3 上的氢化

Fig 2 Enantioselective hydrogenation of methyl pyruvate (MEPY) or ethyl pyruvate (ETPY) on cinchonidine-modified Pt/ γ - Al_2O_3 catalyst

许多类型的手性修饰剂都可以成功诱导酮酸酯类底物不对称氢化反应的进行. 这些修饰剂的基本特点是和一个大芳香基团相连的一个或多个立体中心附近有一个碱性的 N 原子. 高效手性修饰剂拥有能与铂金属表面发生强吸附的芳香环状结构, 能够活化底物酮基的氮原子以及一个或多个提供手性诱导能力以及结构刚性因素的骨架立体中心^[42]. 天

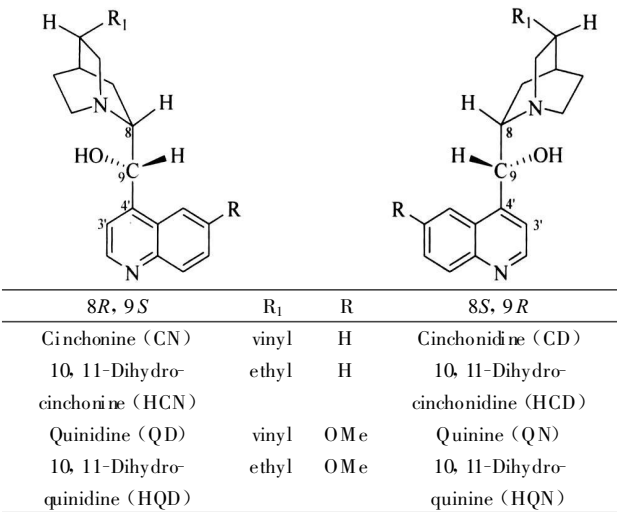


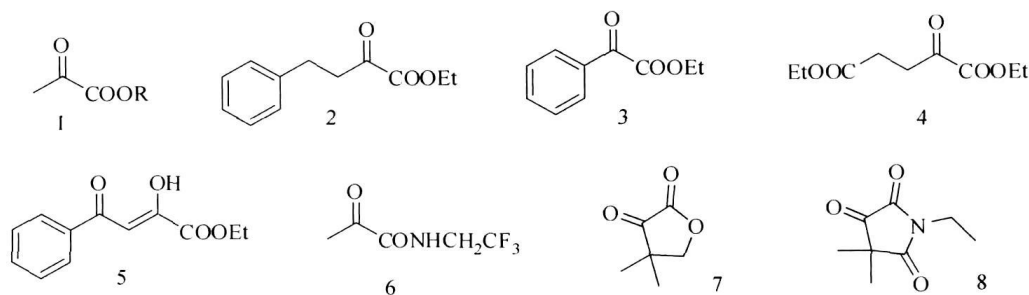
图 3 金鸡纳生物碱的结构

Fig 3 Structures of the parent cinchona alkaloid families

然生物碱及其衍生物^[43~46]、手性胺^[47, 48]、氨基酸或酚^[49, 50]、有机金属化合物^[51, 52]等修饰剂均在研究中得到应用.

近些年来, Cinchona/Pt 催化体系的反应底物范围得到拓宽. 辛可尼啶生物碱及其衍生物修饰铂催化剂对 α -酮酸酯底物均能得到超过 90% ee 的手性诱导能力, 对其它底物如一些带有三氟甲基取代基的酮类底物、 α -酮缩醛以及 α -酮醚等的不对称氢化反应也表现出很高的手性诱导能力(表 1)^[53~59]. 反应底物的潜手性酮羰基 α -位存在吸电子基团有利于获得良好的催化反应性能, 因此该体系适合的反应底物是 α -位官能化的酮类, 如 α -酮酸衍生物、 α -酮醚和 α -缩醛酮等类底物.

该催化体系最好的溶剂是乙酸或甲苯, 酸、碱助剂有助于提高催化反应性能. 中等以下分散度的 Pt/ Al_2O_3 催化剂或铂粒子大小为 1~2 nm 的铂胶体催化剂都能得到高的 ee 值. 本实验室系统研究了手性修饰金属表面上的催化不对称氢化反应, 特别是催化剂铂粒子大小以及金属铂与载体之间相互作用对催化氢化反应性能的影响^[16]. 采用两种方法制备了铂粒子尺度可控的 Pt/ γ - Al_2O_3 催化剂, Pt 粒子粒径为 2.4~23.3 nm, 选择辛可尼啶修饰 Pt 催化剂上的 2-氧-4-苯基丁酸乙酯(EOPB)等 α -酮酸酯类潜手性羰基化合物的不对称氢化作为模型反应体系(图 4). 结果表明, 干式还原法制备的催化剂具有较强的金属-载体相互作用. 辛可尼啶主要是通过喹啉环的大 π 键吸附在铂表面, 将电子转移到 Pt

表 1 不同结构的 α -酮酸衍生物取得的最佳手性选择性Table 1 Best ee for various α -keto acid derivatives^[53-59]

Substrate	ee (%)	Catalyst	Modifier	Solvent	Reaction condition
1	98	Pt colloids	CD	AcOH	4×10^6 Pa, 25 °C
2	97	5% Pt/Al ₂ O ₃ (E 4759)	MeOHCD	AcOH	1×10^6 Pa, 25 °C
3	96	5% Pt/Al ₂ O ₃ (E 4759)	MeOHCD	AcOH	1×10^6 Pa, 25 °C
3	94	5% Pt/Al ₂ O ₃ (Aldrich)	HCD	AcOH	5.8×10^5 Pa, 17 °C
4	98	5% Pt/Al ₂ O ₃ (E 4759)	HCD	AcOH/toluene	2.5×10^6 Pa, 0 °C
5	96	5% Pt/Al ₂ O ₃ (JMC 94)	MeOHCD	AcOH	2×10^6 Pa, 20 °C
6	86	5% Pt/Al ₂ O ₃ (JMC 94)	HCD	toluene	6×10^6 Pa, 25 °C
7	60	5% Pt/Al ₂ O ₃ (E 4759)	CD	AcOH	6×10^6 Pa, rt
8	92	5% Pt/Al ₂ O ₃ (E 4759)	CD	toluene	7×10^6 Pa, -13 °C
9	91	5% Pt/Al ₂ O ₃ (E 4759)	CD	toluene	7×10^6 Pa, 17 °C

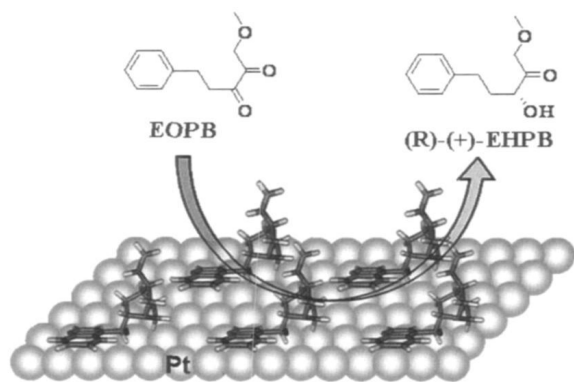


图 4 辛可尼啉修饰铂催化剂上的酮酸酯氢化反应

Fig 4 Hydrogenation of EOPB on cinchonidine chirally modified Pt/Al₂O₃^[16]

的 d 轨道上。铂粒子的大小及其分散度不是影响产物手性选择性的决定性因素,但 Pt 和 Al₂O₃ 之间的相互作用是影响 Pt/ γ -Al₂O₃ 手性催化性能的关键因素之一。纠正了文献中只强调铂粒子大小对催化性能产生影响的看法。目前,我们在丙酮酸乙酯的氢化反应中能够获得高于 95% 的手性选择性,苯基丁酮酸乙酯的手性氢化反应可以得到高达 20 000 h⁻¹ 的反应活性。研究表明,可以通过控制催化剂的表面及孔道结构、金属粒子大小及其与载体间的相互作用,调变金属粒子表面电子状态,实现手性分子在金属表面上的有序组装,形成二维和三维手性

空间,从而大幅度提高手性识别和手性诱导能力,获得高性能多相手性催化剂。

1.1.2 脯氨酸修饰的 Pd 催化剂体系 (Proline/Pd)

钯催化剂对环状的异佛尔酮 (isophorone) 分子中 C=C 双键加氢具有最好的活性和化学选择性, C=O 双键的加氢可被完全抑制。在钯催化剂上,在相同优化反应条件下,脯氨酸是比金鸡纳生物碱等传统手性修饰剂更为合适的助剂,可以得到更高的立体选择性^[60, 61]。脯氨酸修饰的 Pd 催化剂上异佛尔酮不对称加氢反应可以得到高达 99% 的 ee 值,但 Proline/Pd 体系用于环外不饱和酮的不对称氢化时,转化率和手性选择性都不高。因此 Proline/Pd 体系催化的异佛尔酮不对称加氢反应常被用作对该体系进行研究的模型反应。

Lambert 等^[62, 63] 的研究表明, (*S*)-脯氨酸在异佛尔酮不对称加氢反应中表现出优异催化性能的主要原因是动力学拆分作用 (图 5)。反应的第一步是异佛尔酮在 Pd 上发生消旋化的 C=C 键加氢反应,生成外消旋的氢化产物,第三步是 (*S*)-脯氨酸与 *R* 构型缩合反应产物再次发生更为快速的 C=C 键加氢,使 *R* 构型的产物被快速消耗,而使 *S* 构型产物留在溶液中。反应过程的手性诱导源于动力学拆分,因此虽然产物的手性选择性能接近 100%, 反应收率却最多只能接近 50%。

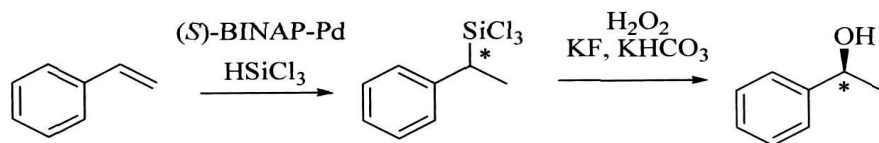


图 7 (S)-BINAP 配体稳定的钯纳米粒子催化剂上的氢硅烷化反应

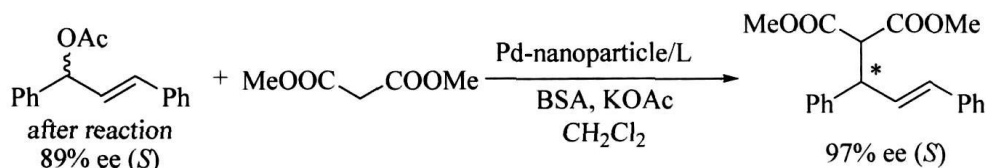
Fig 7 Hydrosilylation of styrene on BINAP-stabilized Pd nanoparticles^[68]

图 8 手性双亚磷酸酯配体稳定钯纳米粒子上的烯丙基取代反应

Fig 8 Allylic alkylation on Pd nanoparticles stabilized by a chiral diphosphate^[69]

用本质尚未得到揭示^[72]. 手性双膦配体修饰的 Co-Rh/C 催化剂能够诱导不对称 Pauson-Khand 反应. 最有效配体为 (2*S*, 4*S*)-(-)-2, 4-双二苯基膦戊烷 ((*S*, *S*)-BDPP), 对于不同的烯炔底物取得了相似或高于均相体系的产率和对映选择性^[73], 尽管如此包括均相反应在内的手性识别机理尚不清楚 (见图 9).

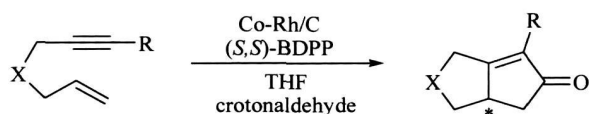


图 9 手性配体修饰双金属催化剂上的 Pauson-Khand 反应

Fig 9 Intramolecular Pauson-Khand reactions on charcoal-supported Co-Rh bimetallic nanoparticles chirally modified by (*S*, *S*)-BDPP^[73]((*S*, *S*)-BDPP: (2*S*, 4*S*)-(-)-2, 4-bis(diphenylphosphino)-pentane.)

1.2.5 手性修饰铑催化剂上的不对称氢甲酰化反应

不对称氢甲酰化反应将潜手性烯烃、CO 和氢气转化为高附加值含氧官能化的手性醛. 该转化过程是一类高效且原子经济的 C—C 键形成反应, 其产物醛可以进一步转化为醇、酸、酯等手性中间体, 在精细化学品和手性药物合成领域具有重要价值, 开发性能优异的氢甲酰化催化剂是一项极富挑战性的研究课题. 本实验室^[17, 18]采用手性膦配体修饰或稳定金属纳米粒子的方法制备多相手性催化剂, 在苯乙烯和乙酸乙烯酯的催化不对称氢甲酰化反应中表现出相似或高于均相有机金属配合物催化剂的反应活性、区域和手性选择性 (图 10).

在众多氢化反应中表现出优异手性选择性的 (*R*)-BINAP 配体修饰催化剂得到中等的手性诱导能力, (*R*, *R*)-Ph-BPE 配体修饰的铑纳米催化剂在烯炔氢甲酰化反应中表现出最高的手性选择性, 获得高达 90% ee 和 98% 的支链醛区域选择性, 是最好的多相手性氢甲酰化研究结果之一. 该双齿配体磷原子间为乙基连接臂连接, 在空间特征和咬合角上与其它配体有较大区别, 形成表面配位络合物种较之前述配体拥有更少的环内原子数. 其磷杂环骨架结构和苯基取代基使得该配体与金属中心配位后在空间上具有更为刚性的单一手性环境, 从而具有最佳的手性诱导能力.

此外, (*S*, *S*)-DIOP 以及 (*R*, *R*)-BPB 配体修饰的催化剂显示出高于未修饰催化剂的反应活性, 表现出配体加速反应效应. ³¹P 固体核磁、CO 探针分子原位红外光谱以及表面增强拉曼光谱等表征结果表明, 具有螯合能力的手性双膦配体通过配位作用较强烈地吸附于铑金属纳米粒子表面, 从而诱导铑表面的不对称氢甲酰化反应. 我们提出了手性修饰表面多金属原子中心协同催化的多相手性催化氢甲酰化反应机理 (图 11), 并尝试 6-甲氧基-2-萘乙烯等具有工业应用潜力的烯炔底物的多相不对称氢甲酰化反应.

1.3 其它表面手性催化研究

1.3.1 手性 Diels-Alder 反应

通过吸附作用和表面反应, 可以将手性有机酸碱催化剂固载到氧化硅或者氧化铝表面上. 通过氢键作用将金属双恶唑啉配合物固载于氧化硅表面用于催化 Diels-Alder 反应, 可得到高达 96% 的 ee

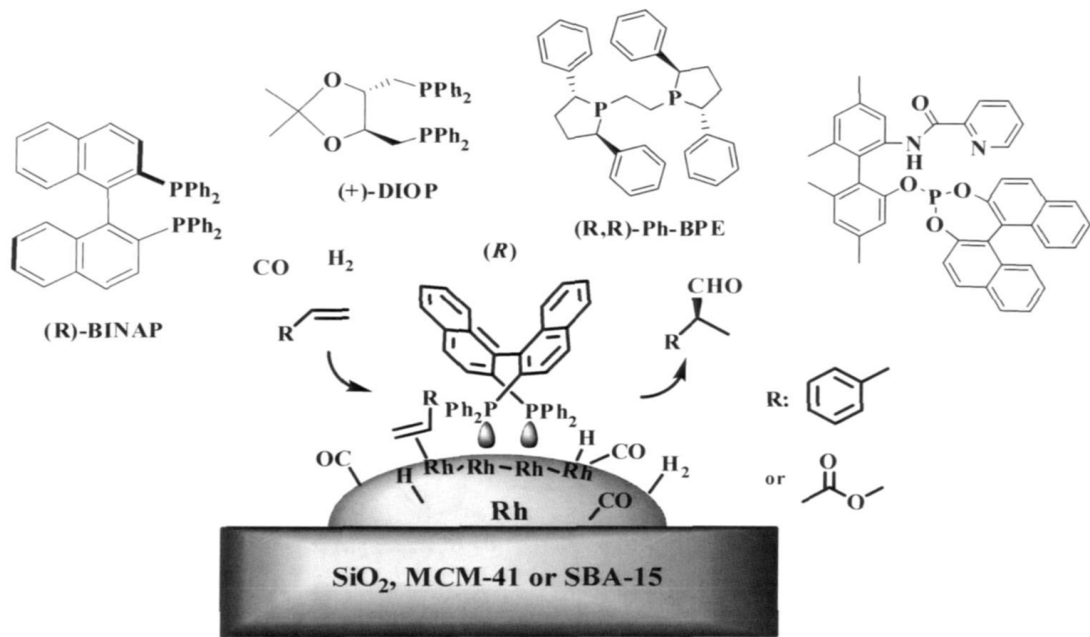


图 10 手性修饰或稳定铑纳米催化剂上的不对称氢甲酰化反应

Fig 10 Asymmetric hydroformylation on chirally modified/ stabilized Rh nanocatalysts^[17, 18]

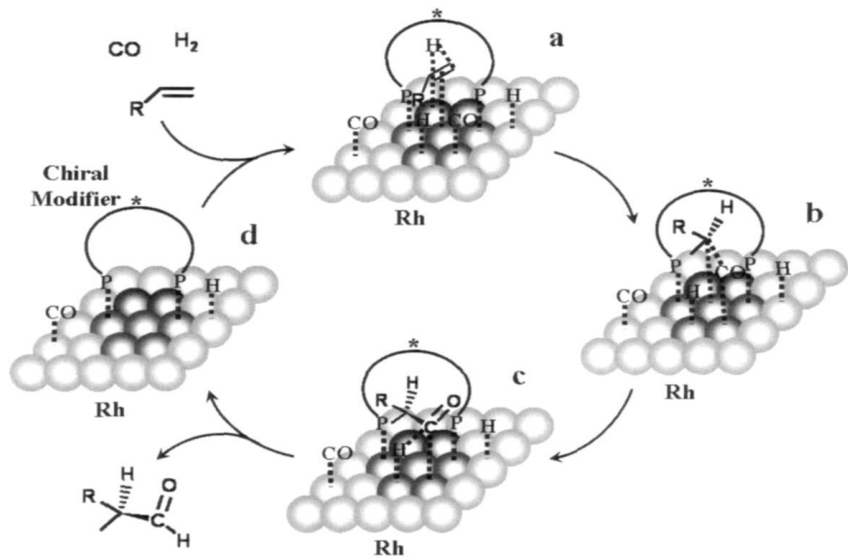


图 11 手性修饰 Rh/SiO₂ 催化剂上不对称氢甲酰化反应机理模型示意图

Fig 11 A proposed mechanism for the asymmetric hydroformylation on chiral Rh/SiO₂ catalyst^[17]

值^[74]。所得到的多相催化剂用于催化室温下 3-((E)-2-丁烯酰基)-1, 3-噁唑啉-2-酮和环戊二烯的手性 D-A 反应得到 93 % 的对映体选择性, 这也是目前多相催化剂用于此类反应的最好结果(图 12), 该多相催化剂能够稳定回收使用三次, 保持手性选择性不变。

有趣的是, 通过氢键作用负载 (S)-PhBOX-Cu(II) 配合物催化剂进行 D-A 反应可以观察到产物

的构型发生反转, 我们通过理论计算对这一现象的机理进行了解释(图 13)。计算表明, 反应中间体 PhBOX-Cu(II)-dienophile 的几何构型变化是非常灵活的, 处于四面体和方形平面的动态平衡中。因为这种几何构型的变化所需要的能量较低(2.1 kJ/mol), 诸多因素如表面 Lewis 酸或碱基团以及表面形态对 BOX 配体几何构型的限制作用等都有可能

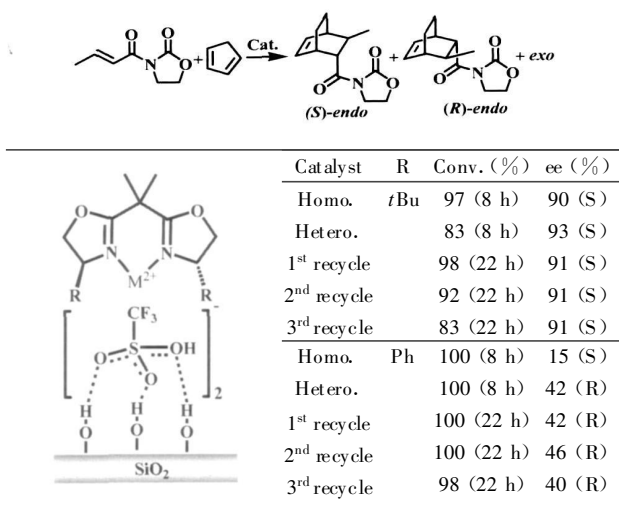


图 12 固载双噁唑啉催化剂上的不对称 Diels-Alder 反应

Fig 12 Asymmetric Diels-Alder reaction on immobilized

PhBOX-Cu(II) bis(oxazoline) catalysts^[74]

1.3.2 氧化物吸附手性分子催化不对称反应

手性分子修饰的金属催化剂用于不对称氢化反应是多相不对称反应研究的热点, 得到广泛深入的研究. 最近几年来, 有研究者发现手性分子修饰的氧化物能够用于一些非加氢不对称催化反应, 尽管受到的关注还很少, 却具有重要意义. 最近, Choudary 等^[75]发现, 将手性二醇或手性二胺吸附在纳米氧化镁上可以形成有效的 Henry 和 Michael 反应催化剂(图 14), 得到了与均相催化剂相当的结果. 手性修饰剂的羟基或氨基与 MgO 表面的羟基形成氢键是诱导手性产生的基本条件. 对 MgO 样品进行硅烷化之后, 手性选择性完全丧失, 反应活性也有所降低, 这说明 Brönsted 酸性的羟基对手性诱

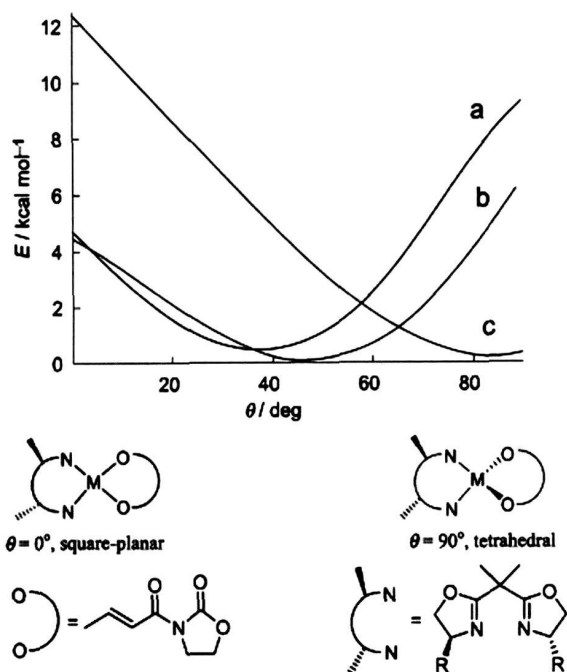


图 13 固载双噁唑啉催化剂上 Diels-Alder 反应构型反转的理论计算

Fig 13 Theoretical study of configuration reversal of the Diels-Alder reaction on immobilized (S)-PhBOX-Cu(II) complex^[74]

(a) *t*BuBOX-Cu(II)-dienophile (b) PhBOX-Cu(II)-dienophile (c) PhBOX-Zn(II)-dienophile

(The dihedral angle θ refers to the angle between the plane of N-M-N and that of O-M-O.)

导具有决定性作用, 而且能增强 Henry 反应和 Michael 反应的催化活性, 而此类反应催化活性一般来说主要由 MgO 表面的 Lewis 酸碱性质决定. 后来 Choudary 等^[76]又将纳米晶氧化镁和氧化铜吸附二胺类手性分子催化体系扩展到了丙酮和芳香醛的

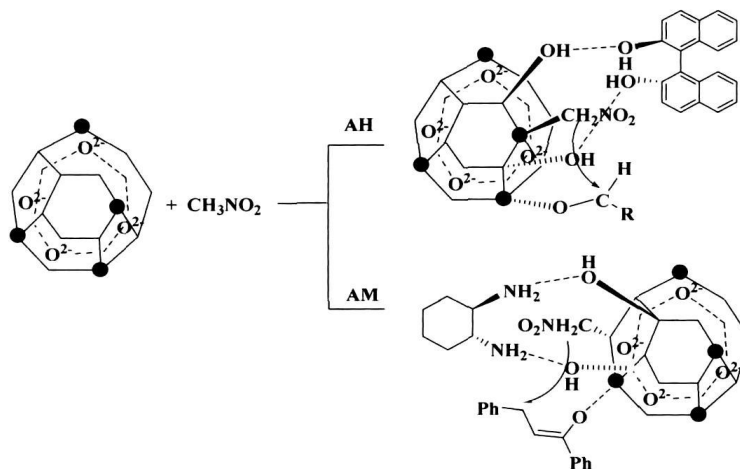


图 14 手性二醇或二胺修饰的纳米 MgO 催化的不对称 Henry 和 Michael 反应

Fig 14 Proposed mechanism for asymmetric Henry and Michael reactions catalyzed by nanocrystalline MgO^[75]

不对称 Aldol 反应中, 也取得了良好的结果.

本实验室的研究发现, L-脯氨酸等手性有机分子吸附在 $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ 表面上能够形成一种新的多相手性催化剂, 它可以催化丙酮与对硝基苯甲醛的表面不对称直接 Aldol 反应. 令人意外的是, Aldol 反应产物的绝对构型由以 L-脯氨酸单独为催化剂时的 R 构型 (68% ee, 80% yield) 变为 $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ 存在下的 S 构型 (21% ee, 78% yield). 当以其它几种芳香醛为 Aldol 反应底物时, Aldol 反应产物的构型也发生了翻转. 而且, 以其它氨基酸吸附在 $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ 表面为催化剂时, 这种翻转现象同样发生^[77].

这说明 L-脯氨酸与 $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ 表面相互作用形成了具有更高活性的有机-无机手性催化剂, 它以不同于均相催化的反应机理催化手性 Aldol 反应. 这样的反应机理可能与 L-脯氨酸在 $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ 上的吸附有关, 通过吡啶预吸附和表面硅烷化等方法对 $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ 表面进行改性的研究表明: L-脯氨酸/ $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ 体系是通过双功能活化机理来催化手性 Aldol 反应的, 即吸附的脯氨酸骨架上的氨基基团活化 Aldol 反应底物中的醛, 氧化铝表面上的羟基活化另一反应底物酮. L-脯氨酸的氨基和 $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ 表面的羟基都参与了反应底物的活化和手性诱导的翻转 (图 15).

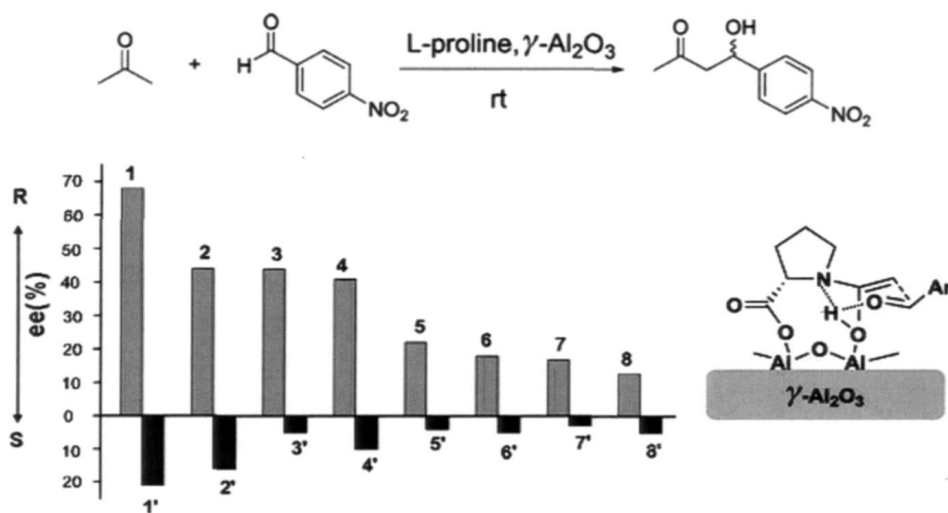


图 15 $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ 吸附 L-脯氨酸等氨基酸催化丙酮与对硝基苯甲醛的不对称直接 Aldol 反应及其构型反转现象

Fig 15 The chiral configuration reversal observed for chiral aldol reactions on amino acids (e. g. L-proline) adsorbed $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ ^[77]

- 1: L-proline; 1': L-proline/ $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$; 2: L-leucine; 2': L-leucine/ $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$; 3: L-alanine; 3': L-alanine/ $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$;
4: L-tryptophan; 4': L-tryptophan/ $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$; 5: L-phenylalanine; 5': phenylalanine/ $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$; 6: L-threonine;
6': L-threonine/ $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$; 7: L-glutamine; 7': L-glutamine/ $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$; 8: L-lysine; 8': L-lysine/ $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$

1.4 手性修饰催化剂上的表面科学研究

研究手性修饰剂分子在金属粒子表面的吸附和配位状态对催化剂手性诱导能力影响, 借助扫描隧道显微镜 (STM) 以及表面谱学方法研究手性修饰剂在金属表面的修饰和组装. 理解固体催化剂表面上不对称催化反应机理是多相催化和表面科学研究的重要方向之一. 由于目前仍旧缺乏有效手段来研究原位反应条件下金属表面上反应底物和手性修饰剂之间的相互作用, 理论计算也难于模拟各个反应组分在金属表面的吸附和反应模式, 所以目前对手性诱导过程中手性修饰剂与金属催化剂相互作用的理

解还不够深入. 但是, 通过低能量电子衍射 (LEED)、X 射线光电子能谱 (XPS)、X 射线吸收精细结构光谱 (XANES)、扩展 X 射线吸收精细结构光谱 (EXAFS)、STM 以及理论计算等手段来研究手性修饰剂和底物在金属表面的吸附行为^[78], 特别是最近通过衰减全反射 (ATR) 红外光谱技术来研究准原位条件下负载铂催化剂表面手性修饰剂 CD 的吸附行为以及反应底物与手性修饰铂催化剂之间的相互作用等^[79] 都预示着此领域的研究正在深入进行.

对于手性修饰反应体系中手性修饰剂和适用范畴的拓展以及手性诱导形成机理的研究引起了海内外学者的广泛关注. 近年来直接利用金属的高密勒指数晶面本身具有的不对称性进行多相不对称催化研究的例子较多^[80]. 国内在本领域的研究虽然起

步较晚,但也取得了一定的进展.刘汉范等^[81]以及李贤均等^[82]分别在相关领域开展了研究. Raval 等^[83]运用高分辨表面分析技术(LEED 和 STM 等)对(*R,R*)-酒石酸在 Cu(110)表面吸附行为的研究发现:酒石酸通过其两个羧基吸附在金属 Cu(110)表面,另外两个羟基通过氢键作用自组装形成了超分子链.在一定条件下, (*R,R*)-酒石酸吸附层形成的二维序列破坏了金属表面本身的对称性,形成了扩展的手性表面,即多个“手性通道”(图 16).正是这些“手性通道”,在多相不对称氢化反应过程中决定了反应底物在金属表面的吸附取向,导致生成 *R*-对映体过量的反应产物.

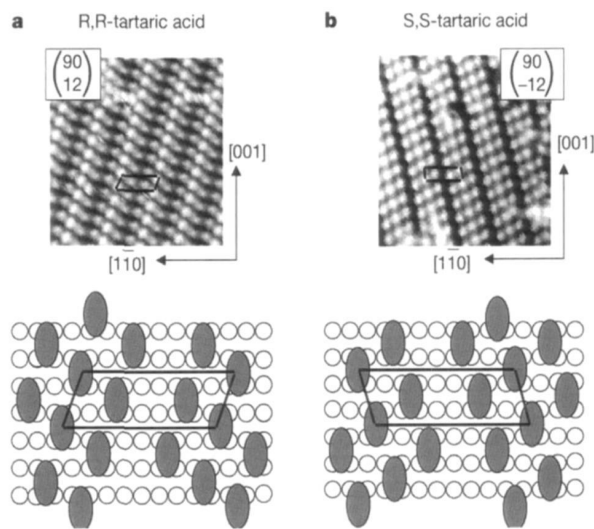


图 16 手性酒石酸在铜(110)表面上的手性吸附的 STM 表征结果

Fig 16 STM images showing mirror chiral surfaces created by (*R,R*)- and (*S,S*)-TA adsorbed on Cu(110)^[83]

白春礼等^[84]运用 STM 等表面分析技术观察到手性分子辛可尼啶在 Cu(111)表面上的吸附和自组装行为(图 17),为手性分子在表面上吸附、自组装以及手性识别机制研究提供了有力证据.

另外,利用理论计算模拟手性分子对金属表面的修饰行为,可以研究在实验条件下无法观测到的可能存在反应中间体的相对势能和结构以及反应过渡态等.尽管如此,大多数研究都只局限于 Cinchona/Pt 催化剂上酮酸酯不对称氢化反应过程中的手性诱导,并且通常都以 ETPY 和 MEPY 的不对称氢化反应为例来研究反应过程中的手性识别.另外,由于缺乏原位反应条件下的光谱研究结果,许多机理模型都是在调变反应底物和修饰剂结构的基础上提出来的,仅有少数模型来源于理论模拟和计算

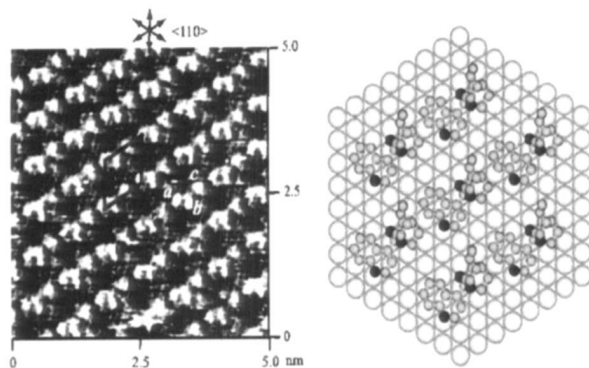


图 17 铜表面吸附辛可尼啶的高分辨 STM 结果和相应的结构模型

Fig 17 High-resolution STM image and proposed structural model of cinchonidine molecules on Cu(111)^[84]

结果^[85].

使用具有较大取代基团的手性修饰剂时,酮酸酯底物的立体以及电子作用对催化氢化反应性能产生较大影响^[86,87].因为手性修饰剂较大的立体位阻导致部分手性位点被占据,同时导致奎宁环上的氮原子位置发生位移.底物分子上的供电电子取代基则有利于获得更高的手性诱导能力.

手性修饰金属表面的修饰配体立体识别与均相有机金属配合物中的手性配体立体定向具有相似之处,但手性修饰体系具有更大的结构不确定性.手性修饰剂分子并非与表面单一金属原子发生作用,而是在表面多金属原子中心上进行组装.多相金属表面存在拥有多种配位及吸附能力的表面位点,修饰剂和底物同时受到来自表面的限阈作用以及电子效应.因此,通过均相有机金属催化研究无法完全理解多相金属表面手性催化反应过程.对手性修饰表面催化氢化机理特别是手性选择性诱发原因的研究提供了许多机理模型^[88],最广为接受的模型是由 Baiker 等^[89,90]提出的,他们认为修饰剂与底物在金属表面上的直接相互作用导致对映选择性识别的发生(图 18).

理论计算对手性修饰剂和反应底物 1:1 作用模型的模拟虽然可以预测手性选择性的结果^[91],但所计算出的手性修饰剂对反应活化能的降低却并不大,远不能形成“配体加速效应”^[92].本实验室利用衰减全反射(ATR)红外光谱的研究发现^[93],当无其它物质存在时,丙酮酸乙酯与 Pt/Al₂O₃ 接触时会在 Pt 上发生分解,在氧化铝上发生缩合和水解等副反应(图 19).这些副反应的产物都能阻塞 Pt 表面的活性位,从而造成 Pt 催化剂的中毒. Pt/Al₂O₃ 表

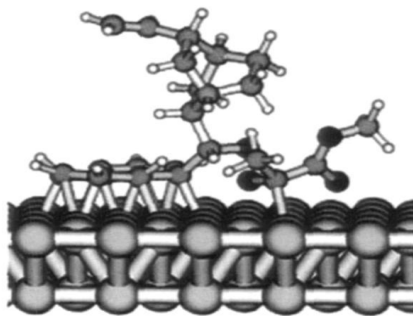
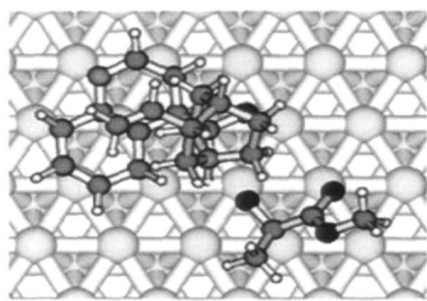
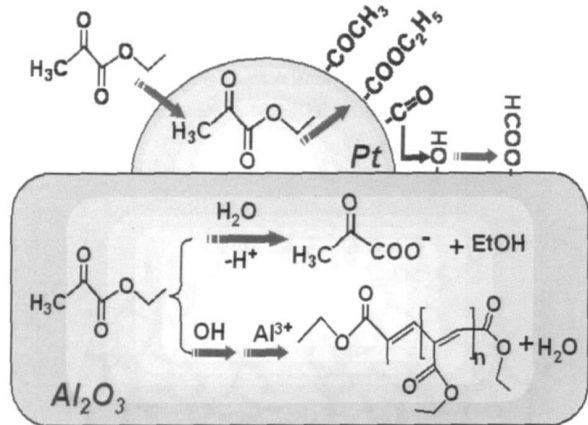


图 18 铂吸附辛可尼啶以及丙酮酸甲酯的吸附作用模型

Fig 18 The adsorption models for CD and α -ketoester on Pt^[89, 90]

面氢(溢流氢)的存在能在一定程度上抑制丙酮酸乙酯的副反应. 手性修饰剂辛可尼啶的单独存在能在一定程度上抑制丙酮酸酯的分解, 但并不能抑制丙酮酸乙酯的水解和缩合反应. 修饰剂辛可尼啶和反应物溢流氢的同时存在能完全抑制丙酮酸酯在 Pt/ Al_2O_3 表面上副反应的发生, 使催化剂免于副反应造成的中毒, 这使我们对辛可尼啶“配体加速效应”的本质原因有了新的认识.

图 19 丙酮酸乙酯在 Pt/ Al_2O_3 表面上的副反应Fig 19 Side reactions of ETYP on Pt/ Al_2O_3 ^[91]

2 纳米孔道手性催化

2.1 介孔材料固载手性金属配合物

介孔氧化硅由于具有高的比表面积、可调的大孔径(2~50 nm)和有序的孔结构, 因此成为固载均相手性催化剂研究中的良好载体材料. 介孔氧化硅孔道内表面丰富的羟基为多种金属配合物的固载提供了可能, 大的孔径能够满足反应物和产物的自由扩散, 有序的孔结构可以使负载的手性催化剂均匀

分散和高度隔离. 固载到介孔氧化硅纳米孔道内的多相手性催化剂被广泛应用于不对称氢化、环氧化、烷基化、Aldol 反应等一系列有机反应中. 在某些情况下, 限阈在纳米孔道中的催化剂可以表现出比均相催化剂更高的活性和手性选择性.

将手性 Mn(salen) 催化剂固载到介孔硅材料上进行非官能化烯烃的不对称环氧化反应是研究的一个热点. 我们通过苯氧基和磺酸基, 将一些手性的 Mn(salen) 催化剂轴向固载于介孔材料的纳米孔道内、外表面上^[23~27]. 在对非官能化烯烃的不对称环氧化反应中, 固载于纳米孔道内的催化剂比固载在外表面上的催化剂表现出更高的活性和手性选择性. 并且通过柔性丙磺酸基嫁接的 Mn(salen) 催化剂要比通过刚性的苯磺酸基嫁接的催化剂表现出更高的反应活性和手性选择性(图 20). 这可能是由于嫁接链的电子效应和空间效应对不对称反应过渡态产生了一定影响.

轴向固载于介孔硅载体纳米孔道内的手性 Mn(salen) 催化剂进行非官能化烯烃的不对称环氧化反应, 增加嫁接链的长度可以提高反应的转化率、化学选择性和手性选择性(图 21). 但是固载于外表面上手性的 Mn(salen) 催化剂进行非官能化烯烃的不对称环氧化反应, 增加嫁接链的长度仅只是提高转化率和化学选择性, 基本不改变产物手性选择性. 另外, 纳米孔道内表面用甲基修饰可以提高反应的 TOF 值和产物的 ee 值, 原因是用甲基修饰增加了孔道的亲油性, 提高了反应物和产物的扩散速度, 从而提高了转化率^[13~15, 94]. 更重要的是纳米孔中反应微环境的改变可能影响不对称反应的手性选择性, 正如在均相反应中使用不同的溶剂会得到不同的反应结果. 因此, 纳米孔道内表面疏水修饰增加

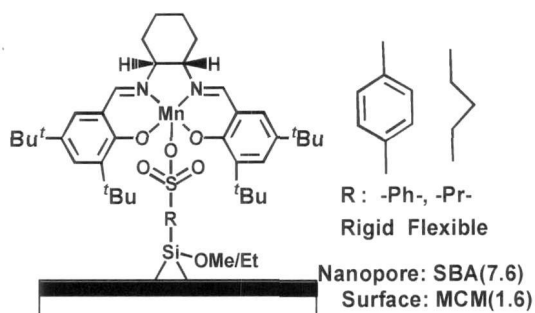
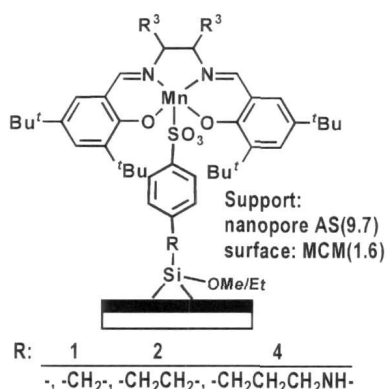


图 20 在 1-苯基环己烯不对称环氧化反应中柔性丙磺酸基嫁接到介孔孔道中的 $\text{Mn}(\text{salen})$ 催化剂比刚性的苯磺酸基嫁接的催化剂具有更高的手性选择性

Fig 20 $\text{Mn}(\text{salen})$ grafted in nanopores of mesoporous silica via flexible propyl groups showing higher ee values for the asymmetric epoxidation of 1-phenylcyclohexene compared with that grafted via rigid phenyl group^[27]



Catalyst	Time (h)	Conv. (%)	ee (%)
$\text{Mn}(\text{salen})\text{Cl}$	6	95.5	82.3
$\text{PhSO}_3\text{Mn}(\text{salen})/\text{MCM}(1.6)$	24	87.9	22.1
$\text{PrSO}_3\text{Mn}(\text{salen})/\text{MCM}(1.6)$	24	90.2	44.9
$\text{PrSO}_3\text{Mn}(\text{salen})/\text{SBA}(7.6)$	24	93.1	60.1



En.	Catalyst	Conv. (%)	ee (%)	TOF (h ⁻¹)
1	$\text{Mn}(\text{salen})\text{Cl}$	97.0	80.1	10.8
2	9.7AS-2- $\text{PhSO}_3\text{Mn}(\text{salen})$	88.8	78.7	2.5
3	9.7AS(Me)-2- $\text{PhSO}_3\text{Mn}(\text{salen})$	98.3	86.5	10.9
4	9.7AS-4- $\text{PhSO}_3\text{Mn}(\text{salen})$	87.3	82.6	2.4
5	9.7AS(Me)-4- $\text{PhSO}_3\text{Mn}(\text{salen})$	100	90.6	14.8
6	1.6MCM-4- $\text{PhSO}_3\text{Mn}(\text{salen})$	76.8	71.1	2.1

图 21 不同长度的嫁接链将手性 $\text{Mn}(\text{salen})$ 催化剂固载于 AS(9.7) 纳米孔道内和 MCM(1.6) 外表面上进行不对称环氧化反应

Fig 21 Asymmetric epoxidation on $\text{Mn}(\text{salen})$ immobilized in the nanopores of AS(9.7) and on the external surface of MCM(1.6) with different linkage lengths (modification of nanopores with methyl groups can further improve the TOF and ee values.)^[29]

了孔道内表面的亲油性, 从而提高了转化率, 化学选择性和手性选择性.

Malek 等^[95, 96] 利用分子动力学模拟研究了 MCM-41 介孔内的氧代- $\text{Mn}(\text{salen})$ 催化剂对顺式和反式甲基苯乙烯的不对称环氧化反应(图 22). 计算结果对 salen 配体、底物、嫁接链和 MCM-41 孔道限阈效应带来的电子和空间影响提供了新的认识. 结果表明, $\text{Mn}(\text{salen})$ 催化剂对顺式和反式 β -甲基苯乙烯的手性诱导能力是不同的, 对后者的手性诱导能力比前者高的多. 尽管固载的 $\text{Mn}(\text{salen})$ 催化剂对反式 β -甲基苯乙烯的手性诱导能力高于均相 $\text{Mn}(\text{salen})$ 催化剂, 但是反应路径倾向于诱导顺式 β -甲基苯乙烯的手性反应(图 23). MCM-41 孔道通过影响 $\text{Mn}(\text{salen})$ 的几何构型降低了反应能垒, 并且增强了手性选择性.

Kureshy 等^[97~99] 研究了手性催化中介孔材料纳米孔道的限阈效应. 采用苯乙烯为底物, NaClO

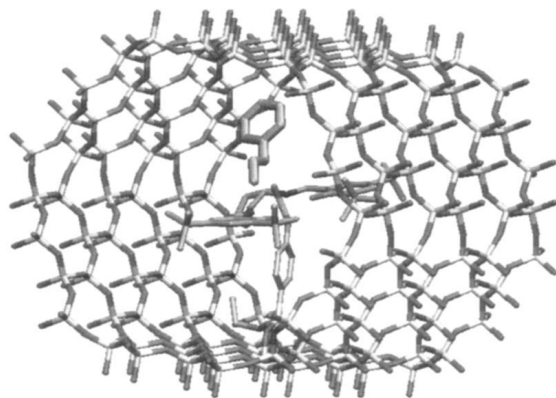


图 22 氧代- $\text{Mn}(\text{salen})$ 催化剂和反式 β -甲基苯乙烯同时固定在 MCM-41 孔道内 [OACM(tr) 体系]

Fig 22 An oxo- $\text{Mn}(\text{III})(\text{salen})$ complex anchored in a MCM-41 channel along with a docked trans-olefin [OACM(tr) system]^[95]

为氧化剂进行不对称环氧化反应, 结果表明, 固载于 MCM-41 和 SBA-15 纳米孔道中的手性 $\text{Mn}(\text{salen})$

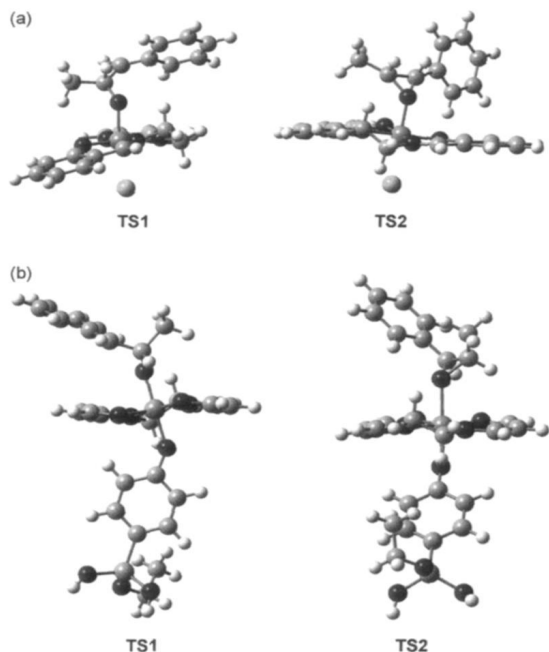


图 23 TS1(过渡态 1)和 TS2(过渡态 2)的优化几何构型

Fig 23 Optimized geometry of TS1 (transition state 1) and TS2 (transition state 2) for homogeneous (a) and heterogeneous (b) Mn-salen catalyst^[98]

催化剂(图 24)表现出比均相更高的手性选择性(70% ee vs 45% ee). 当采用空间体积较大的烯烃, 如 6-氟基-2, 2-二甲基色烯, 也可以得到与均相结果相当的手性环氧化产物, 并且催化剂循环 4 次后催化活性和手性选择性也没有明显降低.

Liu 等^[100]研究了手性催化中不同孔径的限阈效应. 采用非官能化烯烃为底物、间氯过氧苯甲酸为氧化剂、固载的手性 Mn(salen)为催化剂进行不对称环氧化反应. 结果表明, 反应转化率和产物的 ee 值与载体的孔径具有直接联系, 大孔径的介孔硅

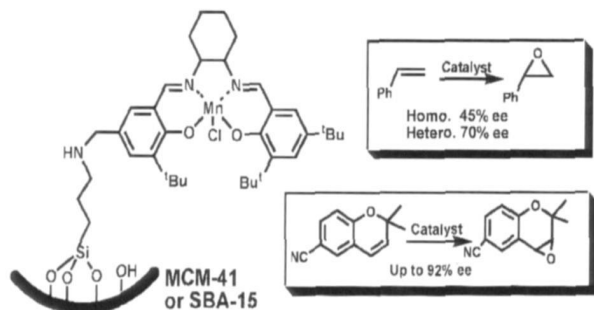


图 24 固载于 MCM-41 和 SBA-15 纳米孔道中的手性 Mn(salen)催化剂的不对称环氧化反应

Fig 24 Asymmetric epoxidation on chiral Mn(salen) catalyst immobilized in the nanopores of MCM-41 and SBA-15^[97~99]

材料负载的 Mn(salen)催化剂通常可以获得很高的转化率. 当催化剂负载在 MCM-41 上时, 产物的 ee 值随着孔径的增大而增加. 然而当采用 MCM-48 为载体时, 只有在反应底物和载体孔径相匹配时才能获得比较高的手性选择性.

Anderson 等^[101]将磺化的手性 Mn(salen)催化剂引入到 Zn-Al 水滑石层间进行多相不对称环氧化反应(图 25). 这种多相 Mn(salen)催化剂对多取代的苯乙烯和环状烯烃表现出高活性和手性选择性. 例如, 当采用 1-甲基环己烯为底物时, 可以获得高达 94% 的转化率, 68% 的 ee 值, 90% 的化学选择性和 234 h⁻¹ 的 TOF 值. 在层状化合物纳米孔中的催化剂可以得到与均相催化剂相当的结果, 并且催化剂可以分离和回收.

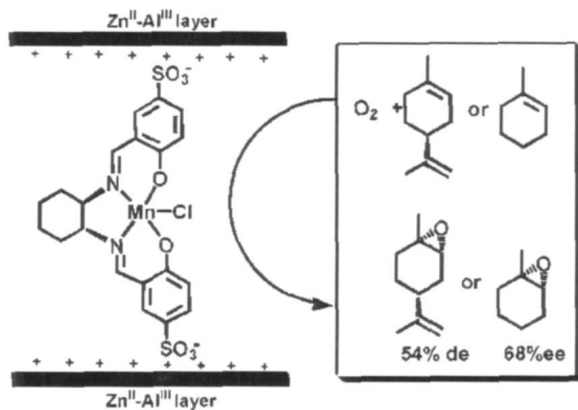


图 25 通过静电作用固载到 Zn-Al 水滑石层间的手性 Mn(salen)催化剂对多取代苯乙烯和环状烯烃进行的不对称环氧化反应

Fig 25 Chiral sulfonato-salen-Mn(III) complex immobilized in cationic Zn-Al layered double hydroxides for the asymmetric epoxidation of various substituted styrenes and cyclic alkenes^[101]

Thomas 等^[102~104]将手性 Rh(I)配合物通过离子交换法限阈在纳米孔道内制得多相催化剂并用于 α -酮的不对称氢化反应. 使用这种多相手性催化剂进行的反应可以得到 77% 的 ee 值, 而其相应均相催化剂的产物几乎是消旋体. 原因可能是纳米孔道的限阈效应增加了不对称氢化的手性诱导能力.

Caps 等^[105]利用化学气相沉积法(CVD)将非手性的簇状物 Os₃(CO)₁₂ 固载到 MCM-41 纳米孔道中. 实验证明, 多相化的非手性催化剂前体原位生成了手性物种, 在不加任何手性配体的条件下, 使用 N-甲基吗啉氮氧化物(NMO)为氧化剂, 反式-1, 2-二苯乙烯为底物进行双羟化反应, 倾向于生成

(*S,S*) 立体构型的 1,2-二苯基-1,2-乙二醇产物, ee 值高达 90%。其可能的原因是由于在化学气相沉积的过程中, MCM-41 孔道内的非手性的 $\text{Os}_3(\text{CO})_{12}$ 的对称性被自发破坏, 导致在表面形成了新的手性物种。

Hutchings 等^[106, 107] 通过离子交换法将手性双噁唑啉修饰的铜催化剂引入到 Y 型分子筛的孔道内。采用这种催化剂进行苯乙烯的不对称氮杂环丙烷化反应, 产物的 ee 值可达 77% (均相为 28% ee)。分子筛的笼状结构产生的限阈效应增加了手性修饰剂的不对称诱导能力。当这种多相催化剂催化亚甲基环戊烷和乙醛酸的反应时, 可以获得高达 93% 的 ee 值, 而相同条件下的均相反应仅得到 57% 的 ee 值。

研究表明, 纳米孔道限阈效应增加不对称反应的手性诱导能力是由于在纳米孔中底物、手性配体和金属中心相互作用得到增强所导致的。限阈效应不仅源于纳米孔道, 而且嫁接链的电子和空间效应也会影响催化剂的手性诱导能力, 并且纳米孔中的反应微环境也对反应活性有一定影响(图 26)。

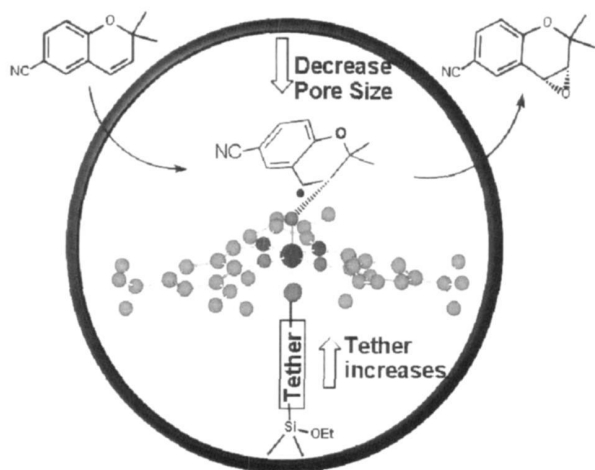


图 26 纳米孔道中环氧化反应影响手性催化的因素

Fig 26 The factors originated from the pores influencing the chiral epoxidation^[26]

由于纳米孔尺寸、嫁接链和反应微环境的影响, 纳米孔中多相不对称催化反应机理和均相体系有所不同。基于均相 $\text{Mn}(\text{salen})$ 催化不对称环氧化的机理^[108~112] 和纳米孔中多相不对称环氧化的结果^[23~27], 我们提出了纳米孔中不对称环氧化的机理(图 27)。烯烃接近固载的 $\text{Mn}(\text{V})$ 金属中心形成自由基中间体, 并直接形成顺式环氧化产物或者旋转形成反式环氧化产物。固载在纳米孔道内的 Mn

(salen) 催化剂可以有效阻止均相反应中存在的非活性二聚体 $\text{Mn}(\text{IV})\text{-O-Mn}(\text{IV})$ 的形成。因此, 纳米孔中的活性物种在催化 6-氰基-2,2-二甲基色烯的不对称环氧化反应中可以得到比均相更高的 TOF 值和 ee 值 (14.8 h^{-1} vs 10.8 h^{-1} , 90.6% ee vs 80.1% ee)。值得注意的是, 在纳米孔中自由基中间体的翻转受到限制, 因此可以得到比均相反应更高的产物顺/反比结果。

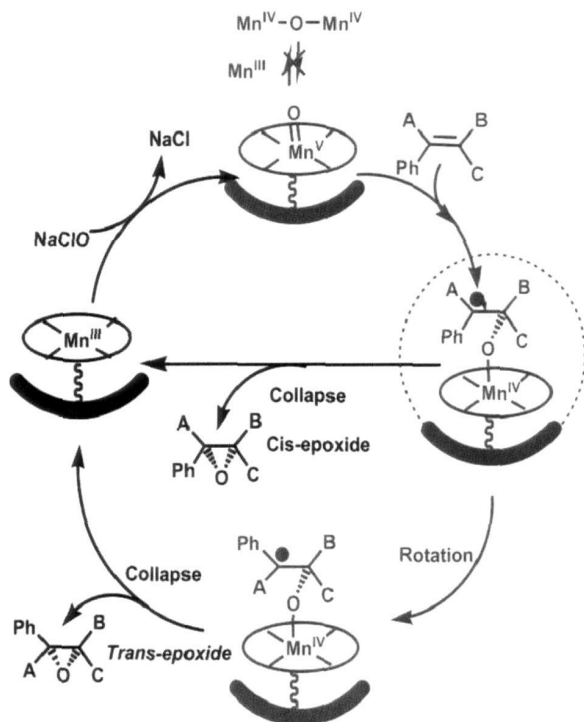


图 27 纳米孔中多相不对称环氧化反应的机理

Fig 27 A proposed mechanism of the asymmetric epoxidation in nanopores^[27]

2.2 介孔有机硅材料固载手性金属配合物

介孔硅材料作为一种独特的载体广泛用于手性催化剂的固载。最近, 研究者^[113~115] 利用 $(\text{R}'\text{O})_3\text{-SiR}(\text{OR}')_3$ 为前体成功合成出了有机-无机杂化介孔硅材料(PMOs)。与传统的无机介孔硅材料相比, 有机基团均匀分布在骨架中的 PMOs 具有更高的机械和水热稳定性。PMOs 材料纳米孔道的表面亲疏水性质可以通过调变形成孔壁的有机基团的种类和数量进行调变, 且手性催化剂也可以嵌入 PMOs 孔壁, 形成既具有类似均相反应的微环境, 又没有破坏纳米孔结构的多相手性催化剂。手性金属配合物在 PMOs 纳米孔道中的固载为发展高效的固体手性催化剂提供了新的契机。

2.2.1 手性配体桥联在骨架中的 PMOs

Garéa 等^[116, 117]报道了以 CTAB 为模板剂, 以双硅烷化的联萘(图 28 化合物 2 或 3)或环己基有

机硅前体(图 28 化合物 4)与正硅酸乙酯 (TEOS) 为混合硅源在碱性条件下通过共缩聚方法合成了手性配体嵌入 PMOs 孔壁的有序介孔材料。

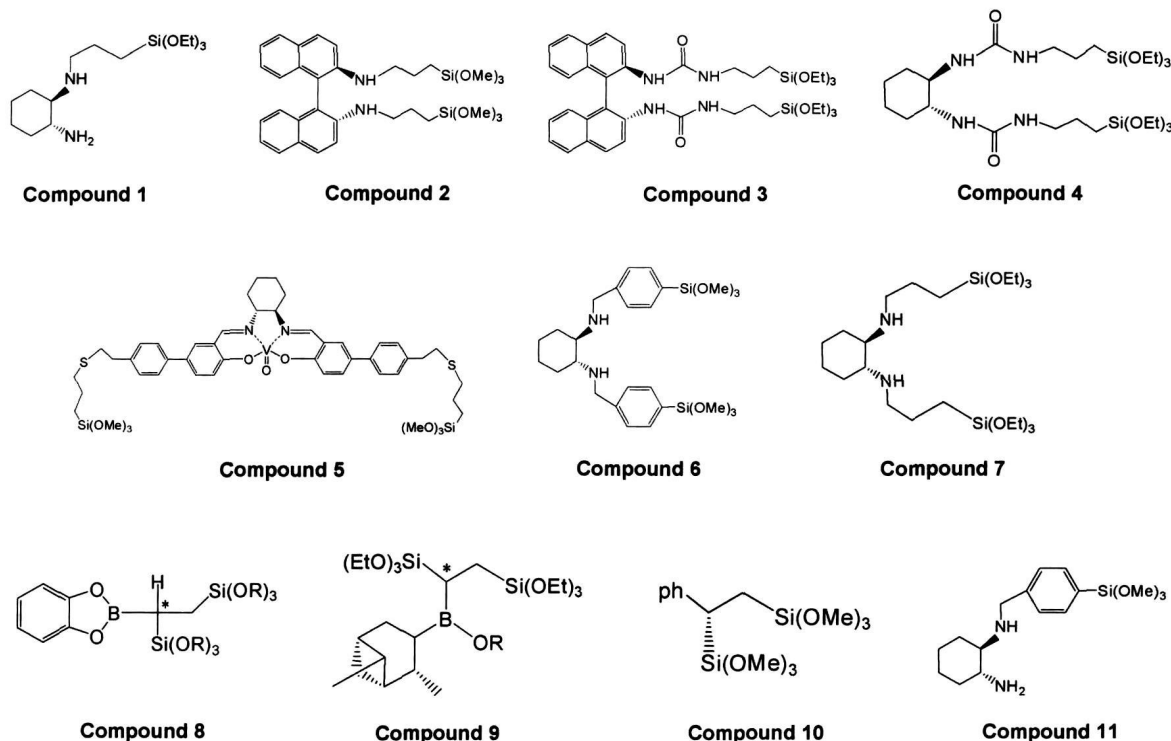


图 28 含有手性配体的有机硅前体

Fig 28 Potential organosilane precursors containing chiral ligands

通过平面偏振光检测证明 PMOs 中存在手性基团。采用环己基有机硅酯前体合成的 PMOs 在 11-甲酰基-12-甲基二苯并桶烯的 di- π -甲烷重整反应中可以得到 11% 的转化率和 24% 的手性选择性(图 29)。

Corma 研究组^[118]通过双硅烷化的 VO(salen)配合物前体(图 28 中化合物 5)和 TEOS 在碱性条件下共缩聚, 得到了骨架中含有手性 VO(salen)的 MCM-41 催化剂。在苯甲醛的氰硅烷化反应中, 可

以得到 30% 的 ee 值, 但这一结果低于用嫁接法合成催化剂的反应结果。这可能是由于孔壁对手性催化剂的束缚及孔壁骨架中桥联的手性配体难以接近。

最近, 我们分别采用 *N, N'*-双-[4-(三甲氧基硅基)丙基]-(*-*)-(1*R*, 2*R*)-环己二胺和 *N, N'*-双-[4-(三甲氧基硅基)苯基]-(*-*)-(1*R*, 2*R*)-环己二胺为前体, CTAB 为模板剂, 在碱性条件下和 TEOS 共缩聚形成介孔有机硅材料(图 30)^[119]。

将 [Rh(cod)Cl]₂ 与以上含手性配体的介孔硅材料配位制备成多相手性催化剂用于不对称氢转移反应。采用苯乙酮为底物、异丙醇为氢源, 苯基为嫁接链的介孔有机硅为载体制备的手性催化剂得到 93% 的转化率和 27% 的 ee 值, 而以丙基为嫁接链的载体制备的催化剂仅得到 16% 的转化率和 8% 的 ee 值。这可能是由于靠近 (1*R*, 2*R*)-环己二胺氮原子的苯基的刚性和吸电子性质对反应产生的影响。通过调变材料的孔尺寸和介孔结构, 纳米孔中催化剂的活性和手性选择性可能会得到提高。但是, 调变手性有机硅材料的介孔结构仍然存在着很大挑战,

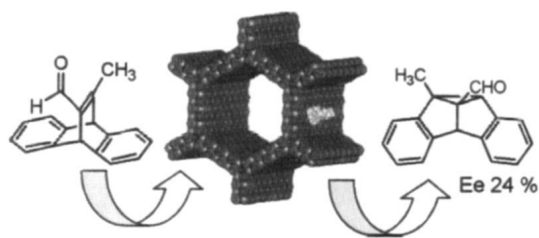


图 29 二苯并桶烯在化合物 4 和 TEOS 通过共缩聚法合成的手性 PMOs 中的手性反应活性

Fig 29 Photoreactivity of dibenzobarene in chiral PMOs synthesized by co-condensation of compound 4 with TEOS^[117]

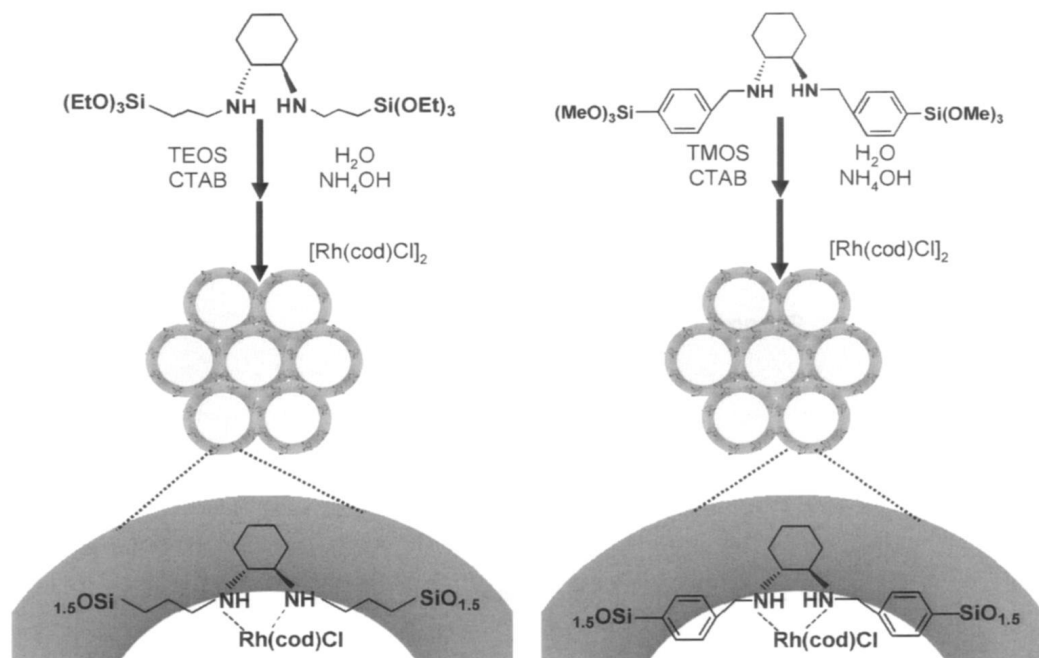


图 30 碱性条件下反式-(1*R*, 2*R*)-环己二胺为前体合成含 Rh 的介孔硅材料的步骤

Fig 30 Preparation procedures for Rh-containing mesoporous silicas with trans-(1*R*, 2*R*)-diaminocyclohexane in the wall under basic conditions^[119]

因为体积较大和柔性的手性桥联配体会抑制有序介孔结构的形成。

2.2.2 手性基团悬挂在纳米孔中的 PMOs

在 PMOs 孔壁中引入亲油性的桥联基团能赋予材料特殊的吸附性能并调变孔内的微环境, 从而影响催化活性。将 *N*[(三乙氧基硅基)丙基]-(-)-(1*R*, 2*R*)-环己二胺(图 28 中化合物 1)和 (MeO)₃SiCH₂-CH₂Si(OMe)₃(BTME)在碱性条件下共缩聚, 能够得到手性配体悬挂于孔壁的乙烷桥联介孔 PMOs 材料^[120]。将 [Rh(cod)Cl]₂ 和以上含手性基团的有机硅材料配位形成多相手性催化剂。采用苯乙酮为底物、异丙醇为氢源进行不对称氢转移反应, 得到 96% 的转化率和 23% 的 ee 值。如果采用纯硅材料进行固载, 仅得到 48% 的转化率和 14% 的 ee 值。介孔有机硅材料具有高活性的原因可能是由于乙基桥联之后具有特殊的吸附性能和物理性质, 特别是亲油性增强而导致的。

最近, Jiang 等^[121]采用 *N*[(三乙氧基硅基)苯基]-(-)-(1*R*, 2*R*)-环己二胺(图 28 中化合物 11)为前体、BTME 为硅源、P123 为模板剂在酸性条件下用共缩聚法合成了 (1*R*, 2*R*)-环己二胺官能化的乙烷桥联的手性介孔 (7.5 nm) 有机硅材料。悬挂在孔内的 (1*R*, 2*R*)-环己二胺进一步和对甲苯磺酰氯进

行反应(图 31), 然后和 [RhCp*Cl₂]₂ 配位形成多相手性催化剂。采用苯乙酮为底物, 在 HCOONa-H₂O 体系中进行不对称氢转移反应, 可以得到 53% 的转化率和 68% 的 ee 值。而如果有机硅材料不经过与对甲苯磺酰氯反应进行后修饰, 直接用作载体制备的催化剂, 在相同反应条件下仅得到 18% 的转化率和 38% 的 ee 值。

2.3 纳米反应器封装手性金属配合物催化剂

封装方法与一般的固载方法相比, 最大的优势在于金属配合物催化剂不需要任何的功能化修饰, 催化剂与载体之间没有强的相互作用, 在反应过程中, 催化剂可以在一定空间内自由移动, 最大程度保持催化剂的本征特性。

2.3.1 纳米反应器封装的手性催化剂

自上世纪 70 年代起, “瓶中造船”方法已成为一种有效的将金属配合物封装到固体材料中的方法, 采用的载体主要以沸石分子筛为主^[122]。但直到 1997 年 Ogunwumi 等^[123]和 Sabater 等^[124]才首次报道了将手性催化剂通过“瓶中造船”的方法封装到分子筛中用于不对称环氧化反应。沸石分子筛小的孔径 (< 2 nm) 限制了它们在涉及大分子催化过程中的应用。介孔材料具有与沸石分子筛相似的孔笼结构以及更大的孔道尺寸 (2~50 nm), 是优良的手

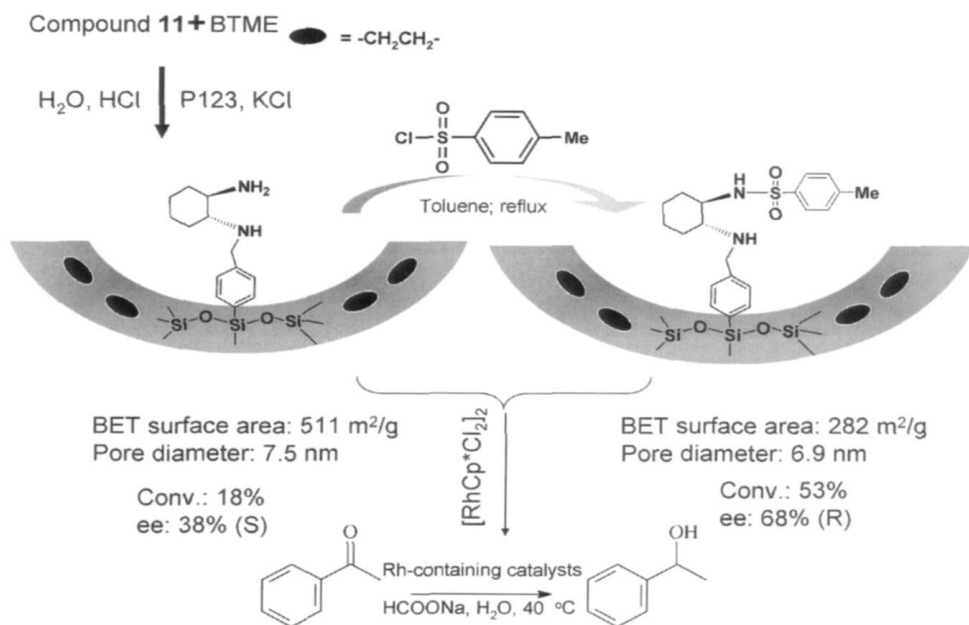


图 31 孔道中含有(1*R*, 2*R*)-环己二胺的介孔有机硅材料与对苯甲磺酰氯反应进行后修饰过程以及苯乙酮的不对称氢转移

Fig 31 Post-synthesis modification of mesoporous organosilica with (1*R*, 2*R*)-diaminocyclohexane in the pore by reacting with *p*-toluenesulfonyl chloride and after modification, the catalytic performance in the asymmetric transfer hydrogenation of acetophenone is improved^[12]

性催化剂载体。例如 SBA-16^[125~127]、FDU-12^[128] 和 FDU-1^[129]。这些具有笼状结构的介孔硅材料不仅具有可以调变的孔笼尺寸(SBA-16: 4~8 nm; FDU-12: 10~22 nm), 并且具有可调变三维交错孔通道。

因此以 SBA-16 为载体, 我们开展了在纳米笼中封装手性催化剂的研究工作。首先用硅烷化的方法控制 SBA-16 孔口尺寸, 而后用“瓶中造船”的方法将手性 Co(salen) 催化剂封装在 SBA-16 纳米孔道中(图 32)^[29]。将催化剂用于端烯环氧化物的水解动力学拆分反应(HKR), 得到产物的 ee 值高达 96%。催化剂循环 10 次, 催化活性和手性选择性没有明显降低, 实验结果表明催化剂在 SBA-16 纳米孔道中可以稳定存在。

“瓶中造船”的方法和控制孔口尺寸技术相结合为封装大尺寸金属催化剂提供了很好的应用前景。但是这种方法还是存在一些问题, 比如“瓶中造船”的方法会在载体内产生其它物种而引发副反应; 并且这种方法仅适用于在温和条件下, 一到两步就可以完成封装的金属配合物。针对以上问题, 我们发展了将手性金属催化剂直接封装在纳米反应器中的方法(图 33)^[30]。将手性金属催化剂通过浸渍或者

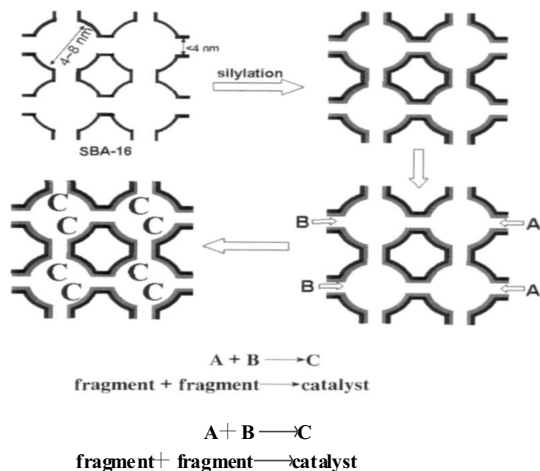


图 32 用“瓶中造船”的方法将手性 Co(salen) 催化剂封装在苯基修饰的 SBA-16 孔道内的过程

Fig 32 The general process for encapsulation of chiral Co(Salen) in the cages of phenyl-modified SBA-16 through the “ship in a bottle” synthesis^[29]

吸附引入到 SBA-16 的笼状孔道内, 而后根据催化剂、底物和产物的尺寸对孔口进行后修饰, 使孔口尺寸小于手性金属催化剂, 但大于反应物和产物分子^[130~131]。这种催化剂的优点在于催化剂封装在笼状纳米反应器中, 而反应底物和产物可以通过后修饰的孔口自由出入, 例如, 将手性 Co(Salen) 和 Ru-

TSDPEN 通过以上方法封装在 SBA-16 笼状纳米反应器中进行环氧化物的水解动力学拆分和酮类底物的手性氢转移反应,可以得到与均相反应相当的反应活性和手性选择性,催化剂循环 10 次以上活性和手性选择性基本不降低。

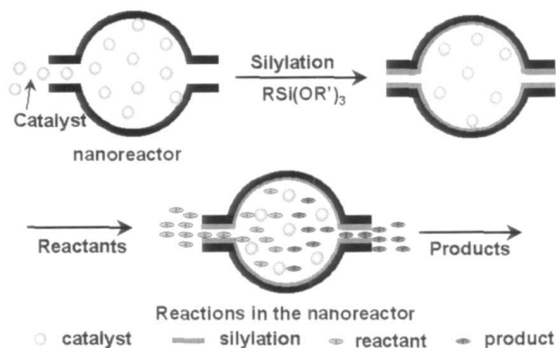


图 33 通过入口修饰将手性催化剂封装在纳米反应器中的制备过程

Fig 33 General process for encapsulation of chiral catalyst within the nanoreactor cage of mesoporous silicas followed by tailoring the pore entrance size through silylation, which prevents the catalyst from leaching, while allows reactants and products diffuse through the pore entrance freely.^[30]

2.3.2 纳米反应器中的协同活化效应

有研究者认为当两个或多个活性中心适当接近,通过控制反应过渡态可以很大程度的提高均相手性催化反应的活性和手性选择性,比如酶催化反应^[132, 133]。如果这种协同活化效应可以在多相不对

称催化过程中实现,那么就有可能发展出高活性和高对映体选择性的多相手性催化剂。然而,由于在固体催化剂上难于控制催化剂适当接近的同时保持催化活性中心的相对构型,因此在固体催化剂上产生协同活化效应较为困难。此前有文章报道^[134~136],当催化剂被限制在一个空间内,如分子筛的笼状孔道中,可以迫使催化剂的适当接近以及底物与手性中心发生相互作用。手性催化剂在笼中可以自由移动,调变手性催化剂的负载量和种类可以实现催化剂适当接近的同时保持活性中心的存在,因此在介孔硅材料的纳米笼中封装手性催化剂有可能产生协同催化效应。

最近,我们^[28]将两个或者更多的手性 Co(salen) 分子封装在 SBA-16 的一个纳米笼中,将这种催化剂用于环氧化物的水解动力学拆分实验。结果表明,封装后的催化剂表现出显著的协同活化效应,大大提高了催化活性(图 34)。

催化本征活性(TOF)随着纳米笼中催化剂分子数量的增加而提高,当一个纳米笼中达到 5 个 Co(salen) 分子后,活性达到最高并基本保持不变(图 34)。这表明催化剂的协同活化效应伴随着纳米笼中的 Co(salen)分子的拥挤得到增强,限阈在纳米笼中的 Co(salen)分子可以自由移动并且适当的接近,当一个 Co(salen)分子活化水分子时,另一个 Co(salen)分子能够同时活化环氧化物,从而获得高活

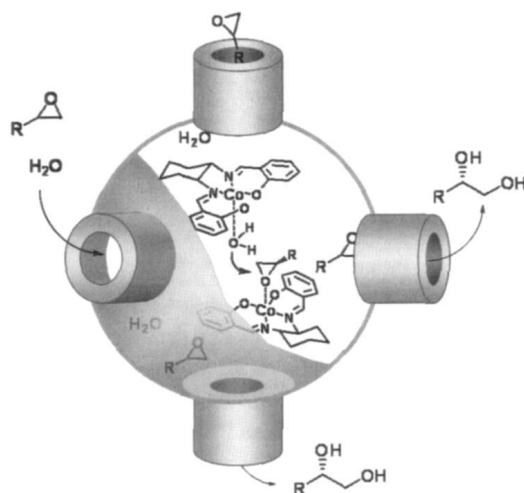
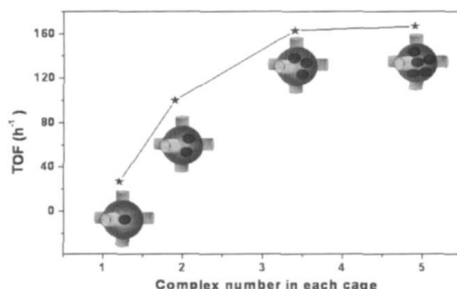


图 34 限阈在 SBA-16 纳米笼中的 Co(salen)对环氧化物进行水解动力学拆分以及纳米笼中 Co(salen)分子的个数和 Co(salen)/SBA-16 催化活性的关系

Fig 34 The hydrolytic kinetics resolution of epoxides on Co(salen) complexes confined in the nanocage of SBA-16 and the catalytic activity of Co(salen)/SBA-16 as a function of Co(salen) number in each cage. For clarity, the four *tert*-butyl groups on the 3, 5, 3', 5'-positions of the salen ligand, the CH₃COO group of Co(salen), and the propyl groups on the surface of SBA-16 are omitted.^[28]



性和高手性选择性。

为了进一步理解纳米笼中的协同活化效应, 我们采用高比例的底物环氧丙烷/催化剂(S/C)进行水解动力学拆分实验, 对比均相催化剂 Co(salen)和多相催化剂 Co(salen)/SBA-16 (Co 含量 0.157%) 的性能差异(图 35)。当 S/C 为 4 000 :1 时, 均相 Co(salen)催化剂的 TOF 值为 113 h^{-1} ; 反应转化率 34%; 而多相 Co(salen)/SBA-16 催化剂的 TOF 值为 163 h^{-1} , 反应转化率为 49%。当 S/C 增加到 12 000 :1 时, 均相 Co(salen)催化剂的 TOF 值由 113 h^{-1} 下降到 35 h^{-1} , 反应转化率由 34% 下降到 7%, 产物 ee 值由 98% 下降到 89%; 多相 Co(salen)/SBA-16 催化剂的 TOF 值有所增加(固体催化剂反应时需要一个诱导期), 反应的转化率为 50%。产物 ee 值为 98%。因此, 限阈在纳米笼中的 Co(salen)催化剂由于协同活化效应的存在, 特别在高的底物和催化剂比例下, 可以获得比均相反应更高的催化活性和手性选择性。

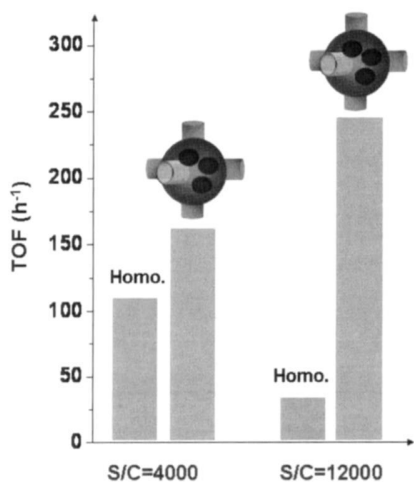


图 35 均相 Co(salen)催化剂和多相 Co(salen)/SBA-16 催化剂对环氧丙烷的水解动力学拆分结果

Fig 35 Hydrolytic kinetic resolution of racemic propylene oxide on homogeneous Co(salen) catalyst and heterogeneous Co(salen)/SBA-16 catalyst^[28]

2.4 介孔材料固载酶催化手性反应

生物催化剂相对于化学催化剂, 具有反应条件温和、效率高、选择性高的特点, 近年来在有机合成, 特别是手性合成中的应用逐渐引起广泛关注^[137~139]。然而, 大多数酶都是蛋白质, 因此在反应过程中容易失活、稳定性不高, 反应完毕后的产物分离纯化也有一定困难, 此外, 酶作为催化剂的成本

也相对较高, 这些不利因素限制了酶催化在工业中的大规模应用。酶固定化是解决这些问题的有力手段之一^[140~141]。相对于自由酶, 酶的固定化能够提高大多数酶的稳定性, 有利于酶催化剂多次或连续使用、分离和回收, 并能够调变酶的活性、选择性, 使其免于微生物的污染和降解。从上世纪 50 年代, 人们开始致力于固载酶的制备, 选择合适的载体、条件和适当的酶来制备满足特定反应过程的固载酶依然是一个非常有意义的研究课题^[142]。

磁性纳米粒子由于尺寸小、易于控制和分离, 在酶的固定化领域逐渐引起关注。2003 年, 研究者首次开发出磁性纳米粒子固载酶, 并考察了其活性和稳定性^[143]。2005 年, 高勇等^[144]将脂肪酶通过共价键嫁接到氨基修饰的磁性纳米粒子表面, 并首次应用于手性酸消旋体的拆分。结果表明, 相对于自由酶, 固载酶的活性降低, 这是由于蛋白质氨基和载体表面醛基形成共价键造成酶结构的变化所引起的。固载酶稳定性大大提高, 使用 28 d 活性依然没有表现出明显的降低。虽然负载于尺寸为微米级聚合物上的固载酶也具有较好的长期稳定性, 但其活性比负载于磁性载体上的固载酶有所降低。

介孔材料由于具有较大的比表面积, 大且可调的孔径, 一经发现就引起了广泛的关注。介孔材料的孔道尺寸在 2~50 nm 之间可调, 材料表面富含羟基, 易于官能化, 是大分子酶固定化的优良载体^[145]。2006 年, Han 等^[146]制备了具有三维连通孔道结构的泡沫状介孔硅微球, 通过硅烷化表面修饰后, 采用高压法将脂肪酶组装到其纳米孔道中。酶分子在孔道内的良好分散, 以及表面疏水性基团和酶分子的弱相互作用有利于酶分子活性结构的保持。同时, 由于纳米孔道的限阈作用, 酶受外界环境破坏作用减弱。因此, 得到的固载酶在手性醇的拆分中表现出高的反应活性和稳定性。由于材料具有很好的球形结构, 将其填充到液相色谱柱内进行固定床连续反应, 也取得了较好的结果。

将磁性纳米粒子和介孔材料结合在一起, 得到的材料兼具两种材料的双重优势。本实验室^[147]将磁性纳米粒子和具有三维连通孔道结构的泡沫状介孔材料结合起来, 并进一步通过表面修饰, 制备出适合于脂肪酶固载的磁性疏水介孔材料(图 36)。所制备的固载酶在手性醇的拆分中表现出高的活性和稳定性, 固载酶在反应结束后可以通过简单的磁性分离实现催化剂的循环使用。

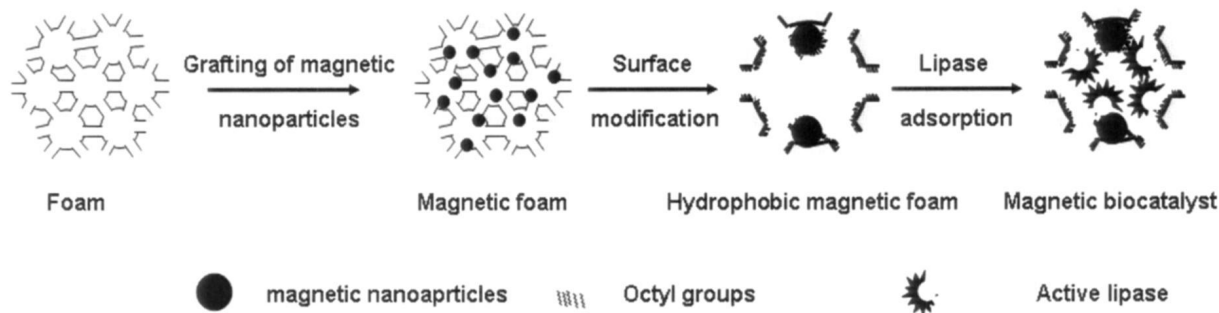


图 36 可磁性分离的固载酶催化剂的制备

Fig 36 Preparation of magnetically recyclable immobilized enzyme catalysts^[147]

脂肪酶被广泛应用于手性化合物的拆分, 然而由于酶在有机相中难于分散, 活性非常低, 稳定性也较差. 有机聚合物在酶固定化研究中也有较多的应用, 2006 年, Kobayashi 研究组^[148]将脂肪酶包裹在亲水性聚合物内, 并将其应用于手性醇的拆分. 长期发展形成了多样化的酶固定化策略, 随着材料科学和生物技术的发展, 制备高效、稳定并适用于工业生产的固载酶依然是未来研究的重要方向.

3 乳液手性催化

发展多相手性催化剂的另一种方法是采用液液两相体系, 底物和催化剂溶解在互不相溶的两相中, 反应主要发生在两相界面. 反应完成后, 通过相分离实现产物的分离和催化剂的回收使用, 其中最具代表性的是水油两相体系. 利用水作为反应的溶剂, 具有廉价、安全、环境友好, 易于通过相分离技术实现产物分离和催化剂的回收, 整个反应过程更加绿色经济等优点. 但是低的两相界面面积以及扩散限制降低了反应效率. 本实验室最近发展了手性乳液催化的方法, 在水油两相体系中, 利用油水双亲性催化剂分子在界面组装形成纳米到微米级的分子聚集体作为“微反应器”催化手性反应, 实现调变反应性能、产物分离和催化剂的回收使用等目的.

利用胶束为媒介进行不对称催化反应的例子很多, 但是由于胶束体系不稳定, 在加入溶剂时通常会发生解离, 而且胶束的尺寸通常在几十纳米的范围内, 从胶束体系中分离产物, 同时实现催化剂的回收是非常困难的. Kragl 等^[149]尝试了在胶束中进行不对称氢化, 并利用薄膜过滤的方法成功实现了胶束催化剂的回收使用(图 37). 他们利用三嵌段的大分子表面活性剂组装成胶束体系, 用催化剂 Rh-

BPPM 进行 α -脱氢氨基酸酯的不对称氢化, 反应完成后, 通过薄膜超滤的方法, 实现产物分离和催化剂的回收. 如图 37 所示, 在胶束体系中, 第一次反应时, 手性选择性存在诱导期, 在随后的循环中, 手性选择性几乎完全保持. 在循环的过程中观察到活性逐渐降低, 可能主要由于催化剂的分解而不是催化

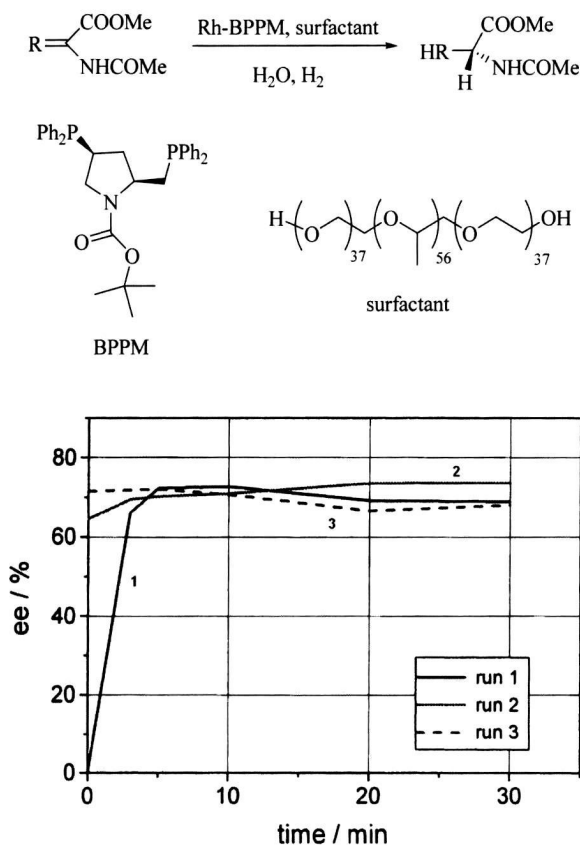


图 37 胶束体系中组装手性 Rh-BPPM 催化剂连续循环三次氢化反应对映异构体过量

Fig 37 Enantiomeric excess for three consecutive hydrogenation batches of substrate 1 with recovery of chiral catalyst Rh-BPPM assembled in micelles^[149]

剂的流失所导致.

最近 Deng 等^[150] 利用胶束为反应媒介实现了苯乙酮的水相不对称氢转移反应. 在使用多种表面活性剂时, 反应的 TOF 由两相的 59 h^{-1} 增加到 69 h^{-1} . 有趣的是, 作者观察到当表面活性剂 CTAB 在水中达到一定浓度时, 反应体系形成稳定的胶体(图

38), 作者认为这些胶体是由大量胶束聚集而成. 反应完成后, 利用正己烷萃取产物, 在胶体中的催化剂可以通过过滤分离并继续使用. 催化剂经过 9 次循环使用, 手性选择性几乎完全保持, 但在开始的 7 次循环使用时, 反应时间从最初的 6 h 延长到 24 h, 继续循环使用, 反应无法完全转化.

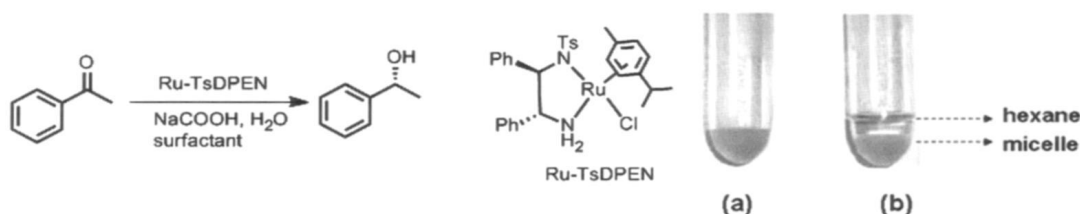


图 38 胶束中进行苯乙酮的多相不对称氢转移反应

Fig 38 Asymmetric transfer hydrogenation of acetophenone in micelles^[150]

(a) Image of reaction performed in micelles. (b) Image of recycling of catalyst

胶束体系在不对称反应中, 尤其是在水油两相反应体系中有许多优点, 但是为了使反应有效的进行, 通常需要大量的表面活性剂, 这在经济上和反应后的纯化处理中都是不利的. 而利用胶束体系有效进行产物分离和催化剂回收的实例非常少, 这些都取决于胶束自身的特点. 人们也尝试将胶束聚合, 使其更加稳定, 或者将双亲性分子负载在固体表面, 但成功的例子极少.

微乳体系具有与胶束类似的性质, 但是其对底物的增溶能力更强. 由于微乳体系通常需要使用表面活性剂、助表面活性剂, 同时在热力学上比较稳定, 所以微乳体系的分离回收非常困难. 通过精心设计反应体系可以方便地实现产物的分离, Land-

fester^[151] 最近利用微乳作为反应媒介, 成功地应用到脂肪酶拆分消旋的 α 和 β -氨基酸酯. 利用表面活性剂(1% Lutensol AT 50)、正十六醇和水在超声条件下形成微乳体系, 将脂肪酶组装在微乳的界面形成纳米反应器(图 39). 所用的微乳体系表现了显著提高的反应效率, 底物的浓度最高可以达到 827 g/L , 在两相体系中需要 15 h 完成反应, 而微乳体系只需要 6 h 即可完全转化, 这主要归功于微乳体系大的界面面积. 拆分所得的 β -苯丙氨酸的 ee 值大于 99.4%. 值得注意的是在这个微乳反应体系中, 由于产物是极性较大的氨基酸, 在反应完成后, 产物会自动地从微乳体系中沉淀出来, 实现分离.

乳液反应体系同样具有增溶底物、提供大的接

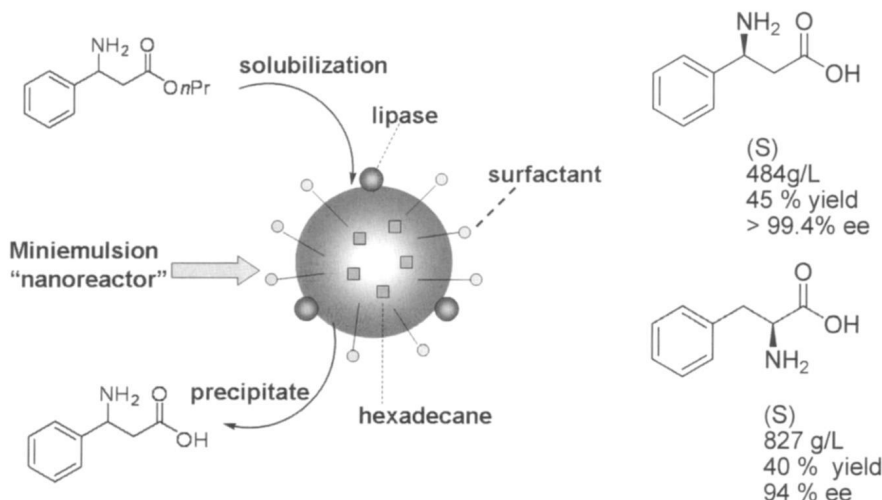


图 39 脂肪酶在微乳体系中的氨基酸酯的水解动力学拆分反应

Fig 39 Kinetic resolution of amino acid ester in microemulsions with lipase^[151]

触面积和克服底物扩散限制的作用。由于乳液体系是热力学不稳定的体系, 很容易通过不同的方法破乳, 实现产物的分离甚至是催化剂的回收使用。这方面代表性的工作是 Kobayashi 等^[152, 153] 利用表面活性剂型 Lewis 酸催化剂 (Lewis-acid surfactant catalyst, LASC) 进行的 C—C 键形成反应。他们将 Sc 盐的反荷离子用十二烷基硫酸根置换, 制备了具有催化功能的表面活性剂 Sc(DS)₃, 这类催化剂能够在水中有效地催化烯醇硅醚和醛的 Aldol 反应 (图 40)。研究发现水对这类反应有明显的促进作用, 在甲醇、*N,N*-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、乙醚和甲苯中的转化率远远低于在水中的转化率。反应在水中的高活性一方面归因于催化剂在水中形成了许多小的乳滴, 能够有效的增溶反应底物 (图 40(a)); 另一方面可能是由于水自身的独特性质促进反应活性。反应中形成的乳液体系既可以通过用低极性的有机溶剂萃取, 也可以利用离心的方法实现产物的分离 (图 40(b)), 但是没有给出循环实验的结果。Kobayashi 等^[152, 153] 进一步将这种方法应用到不对称 Aldol 反应中, 利用表面活性剂型的 Lewis 酸催化剂 Cu(DS)₂ 在 20 h 反应时间后得到 76% 的转化率和 69% ee, 而在两相体系中分别仅为 23% 和 58%。

除了常见的小分子表面活性剂外, 大分子聚合物在构建双亲性催化剂时具有独特的优势。由于聚合物的组成和比例可调, 既可以方便的引入催化活

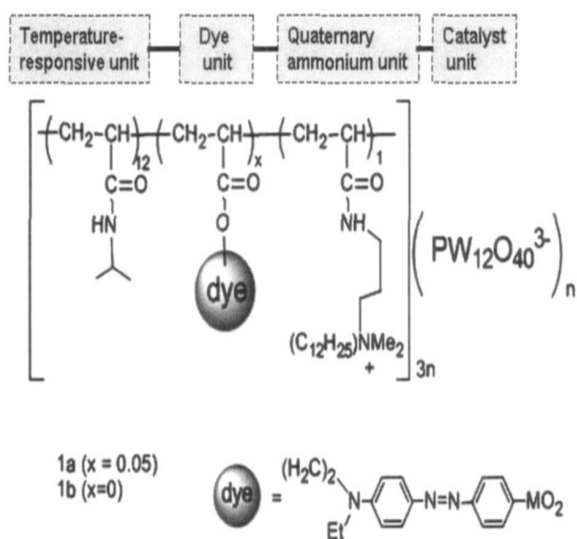


图 40 乳液体系催化 Aldol 反应

Fig 40 Emulsion catalytic Aldol reaction^[152, 153]

(a) Microscope image of emulsion composed of Sc(DS)₃, H₂O and benzaldehyde; (b) Image of separated phases after centrifugation of the reaction mixture

性中心, 又可以根据实际需要调节催化剂的亲水-亲油性。Ikigami^[154] 构建了一种多功能的双亲性聚合物催化剂, 并应用于醇的氧化反应中。如图 41 所示, 催化剂含有温控单元、染料标记单元、季铵盐调节单元和催化剂活性中心单元。

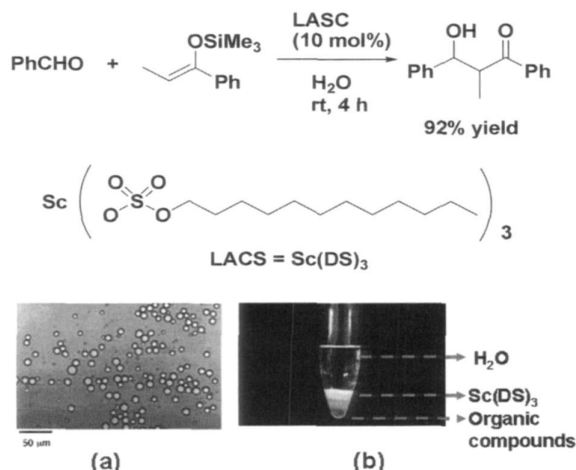


图 41 温控型聚合物负载杂多酸催化剂

Fig 41 Thermomorphic polymer-supported PW₁₂O₄₀^[154]

催化剂在不同的溶剂中表现出不同的性质, 在水中几乎不溶解, 但升温到 90 °C 时产生明显的乳化现象 (图 42(a)); 在甲苯中完全不溶解 (图 42(b)); 在叔丁醇中完全溶解 (图 42(c)). 以 H₂O₂ 为氧化剂, 在芳香醇的氧化反应中发现, 在水中有乳化情况下的转化率为 92%, 而在甲苯中转化率仅有 10%, 而在 *t*BuOH 中为 34%。该体系分离回收方便, 当反应温度降低到室温时, 催化剂可以从水中聚集析出 (图 42(d)). 催化剂重复使用三次, 活性没有明显降低。

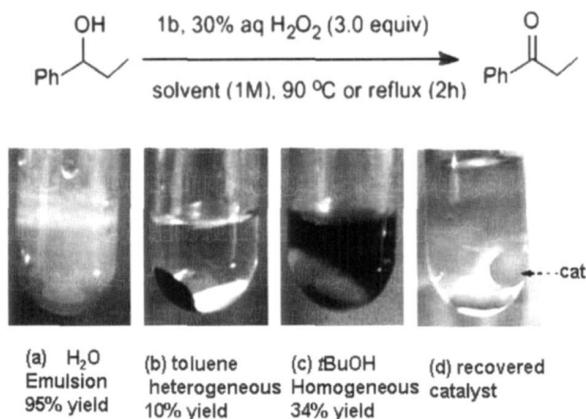


图 42 温控型聚合物催化剂氧化芳香醇

Fig 42 Oxidation of aromatic alcohol with a thermomorphic polymer-supported PW₁₂O₄₀^[154]

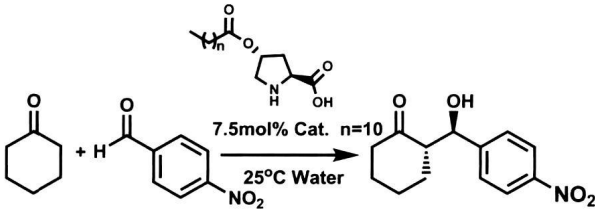
最近我们实验室利用乳液反应体系在超深度脱硫和醇类选择性氧化领域取得了很好的进展, 并进一步将乳液催化的方法拓展到不对称直接 Aldol 反应中. Barbas 等^[155] 设计双亲性的手性二胺催化剂, 用于不对称 Aldol 反应取得了高达 88% 的 de 值, 99% 的 ee 值, 但是没有给出可能的原因.

我们详细考察双亲性脯氨酸催化剂在醛、酮底

物的不对称直接 Aldol 反应中的作用^[19], 重点考察了乳液的形成条件及其稳定性对催化反应性能的影响, 发现在一定的油水比例下, 反应活性明显增加, 而手性选择性从均相的 78% 增加到 99%, 如表 2 所示. 通过调变碳链的长度(亲水亲油性)发现, 相对稳定的乳液体系更有利于提高反应的活性和手性选择性.

表 2 双亲型乳液手性催化剂催化环己酮与对硝基苯甲醛的 Aldol 反应

Table 2 Aldol reaction of cyclohexanone with *p*-nitrobenzaldehyde catalyzed by the amphiphilic chiral organocatalyst^[19]



Entry	Reaction media	Time (h)	Yield (%)	de (%)	ee (%)	Emulsion stability
1	organic solvents ^a	14	< 5	n. d	n. d	no emulsion
2	neat	36	30	86	78	no emulsion
3	W/O emulsion (b)	14	97	94	> 99	metastable
4	O/W emulsion (d)	24	95	92	99	metastable

^a Organic solvents= DMSO, MeOH, THF, CH₃CN

基于前述实验结果, 我们提出在乳液体系中的不对称直接 Aldol 反应的模型(图 43): 水油两相体系在具备表面活性剂功能的双亲性催化剂作用下形成乳液, 从而维持一个较大且稳定的两相界面, 活性中心均匀地分布在这个界面上, 导致反应活性的增加. 同时, 双亲性催化剂在水、油相间自组装成一个有序的“手性”界面, 导致反应的立体选择性和手性选择性增加.

由于这种集成了表面活性剂与催化剂功能的双亲性催化剂在一定条件下具有潜在的重复使用的可

能, Siyutkin 等^[156] 设计了离子液型双亲催化剂, 催化剂回收 5 次依然能保持其活性和立体选择性.

最近我们尝试将乳液催化体系应用到醛类底物的氢转移反应中^[29], 合成了双亲性的聚合物催化剂 Ir-PTsEN(图 44). 催化剂 Ir-PTsEN 在水油两相体系中可以形成稳定的乳液, 能够显著提高醛类底物的氢转移反应活性, TOF 高达 $3.0 \times 10^5 \text{ h}^{-1}$. 进一步通过荧光显微镜等方法进行表征, 发现大部分催化剂组装在乳球界面, 同时实现底物增溶和可接触活性中心增加. 反应完成后, 用低极性的溶剂进行萃取实现产物分离, 催化剂可以循环使用, 活性有所降低.

利用双亲性分子在水油界面组装的聚集体, 如胶束、微乳和乳液作为反应媒介可以提高反应的活性, 一定条件下可以明显增加反应的选择性. 其主要由于以下作用导致: 1) 增溶作用, 常规有机反应底物在水中的溶解度很低, 双亲分子形成的聚集体可以在水中形成局部憎水区域, 从而有效地提高反应底物和催化剂在水溶液中的浓度, 这种增溶作用既可能促进反应, 也可能抑制反应; 2) 媒介效应, 双亲性分子组装聚集体通常是一个从表面强极性的水性环境逐渐过渡到内核的弱极性环境的微反应器, 其中的电荷密度、亲疏水环境、粘度等都明显不同于

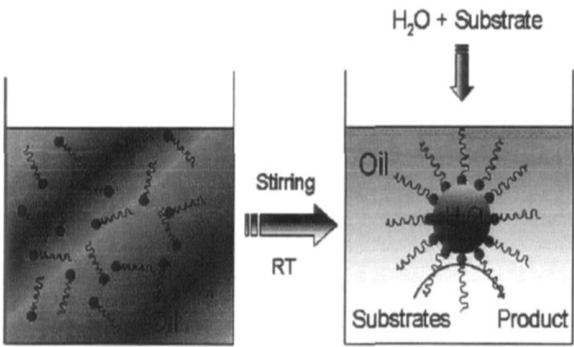


图 43 双亲性催化剂在乳液体系中催化不对称直接 Aldol 反应的示意图

Fig 43 Schematic description of direct asymmetric aldol reaction using an amphiphilic chiral organocatalyst assembled on emulsion droplets^[19]

水和常见的有机溶剂,从而影响反应的过渡态,调变反应的选择性。我们最近的工作表明,乳液催化具

有高活性和绿色友好的优点,有可能成为多相不对称催化合成的一种有效方法。

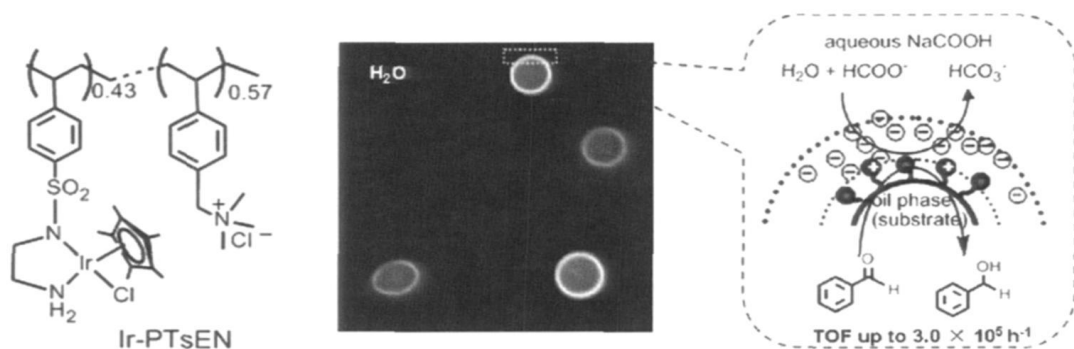


图 44 催化剂 Ir-PTsEN 在乳液界面组装的荧光显微镜照片及其催化醛的氢转移反应机理

Fig 44 Fluorescence micrograph of catalyst Ir-PTsEN assembled at the interface of emulsion and possible mechanism of transfer hydrogenation of aldehydes^[20]

4 结论和展望

本文综述了固体表面上、纳米孔道内和乳液体系中的多相手性催化研究最新进展,介绍手性修饰金属催化剂,纳米孔道共价键联、静电吸附、封装手性催化剂,合成有机无机杂化介孔手性催化材料,两亲型手性催化剂乳液组装等获得多相手性催化剂的方法,着重讨论了以上多相体系中的催化剂组装和限阈效应对其所涉及的手性反应性能的影响。研究表明,对于一些反应体系,手性催化剂在表面和界面上的组装以及纳米孔道限阈效应能够显著提升反应的活性和手性选择性。手性配体修饰铑催化剂表面上的氢甲酰化反应能够获得高达 90% ee 的手性选择性和 98% 的支链醛区域选择性,适当的配体修饰催化剂表现出高于未修饰催化剂的反应活性,显示出配体加速效应;SBA-16 纳米孔道封装 Co(salen) 催化剂上的环氧丙烷水解动力学拆分反应,表现出了显著高于均相体系的反应活性,纳米孔道的空间限阈效应强化了手性催化过程的协同活化作用;可磁性分离的介孔材料固载酶催化手性拆分反应得到高于自由酶的活性和接近完全的手性选择性;脯氨酸衍生双亲型手性催化剂在形成乳液的条件下可以催化直接不对称 Aldol 反应,活性显著增加且手性选择性从水油两相体系的 78% 增加到乳液体系的 99%。这些手性催化体系的研究为开发多相手性催化剂提供了新的方法。

多相手性催化体系中存在范德华力、氢键作用、物理吸附、亲疏水作用以及表面手性组装等弱相互

作用,这些相互作用的能量与两个对映异构体的手性过渡态之间的能量差值处于相同量级(通常小于 15 kJ/mol),其存在能够显著影响手性过渡态之间的能量差,从而大幅度改变手性选择性,甚至逆转产物手性构型。

表面、界面或孔道作用不仅能够影响决定产物立体构型的手性环境,同时也会影响底物和产物向反应活性中心的动力学扩散,当催化剂粒子或孔道尺寸降至纳米范畴,纳米尺度效应及相应的电子作用将成为影响催化性能的主要因素。此外,催化活性位附近的微环境也会对催化性能产生显著影响。多相体系中的溶剂作用由于受到表面、孔道以及乳液的组装、空间限阈以及亲油亲水性质的影响也会显著不同于均相催化体系,并对手性催化性能产生重要影响。

大量研究致力于精确调控催化中心的微环境来设计合成高效多相手性催化剂。例如对于纳米反应器固载手性金属配合物催化剂而言,表面亲疏水性、反应器尺寸和刚性结构、催化剂与孔道相互作用以及手性催化剂在纳米反应器中的数量和类型都将显著影响催化反应性能,特别是手性选择性。正如我们在实验中所观察到的,纳米反应器的孔道限阈和协同活化作用导致了优异的催化活性和手性选择性。前面提到的诸多因素为提升多相手性催化性能提供了多样性的设计思路,这些认识对进一步发展多相手性催化体系具有指导意义。

手性修饰表面、纳米孔道以及手性乳液中的多相手性催化具有重要的科学意义和应用潜力,该领

域的研究正处于发展阶段, 尚有许多科学问题有待深入研究: 1) 手性配体在表面上的吸附、组装以及表面手性环境的形成; 2) 表面手性中心的协同催化以及配体加速作用; 3) 纳米反应器中的多催化中心协同催化效应及动力学研究; 4) 纳米孔道空间限阈和电子效应影响催化反应性能的本质; 5) 两亲性催化剂在乳液界面的组装及其对活性和手性选择性的促进作用; 6) 手性有机催化剂、生物催化剂的多相化组装及催化性能研究. 在此基础上发展新的多相手性催化剂合成策略, 制备基于手性表面、纳米孔道以及乳液体系的高效手性催化剂.

致谢 向松、李晓红、张慧东、钟琳、王红、杨恒权、张磊和蒋冬梅博士以及李军、刘鹏、陈志坚、张艳梅、刘志敏、高强、王长号等同学先后参与了多相手性催化课题的研究工作, 部分同学对本文的撰写给予了有益帮助, 在此对他们表示感谢.

参 考 文 献

- 1 Stinson S C. *Chem Eng News*, 2001, **79**(50): 79
- 2 Rouhi A M. *Chem Eng News*, 2003, **81**(18): 45
- 3 Rouhi A M. *Chem Eng News*, 2004, **82**(24): 47
- 4 Ohkuma T, Ishii D, Takeno H, Noyori R. *J Am Chem Soc*, 2000, **122**(27): 6510
- 5 Yan Y J, Zhang X M. *J Am Chem Soc*, 2006, **128**(22): 7198
- 6 Zhang W C, Zhang X M. *Angew Chem, Int Ed*, 2006, **45**(33): 5515
- 7 Sandoval C A, Ohkuma T, Utsumi N, Tsutsumi K, Murata K, Noyori R. *Chem Asian J*, 2006, **1**(1-2): 102
- 8 Sandoval C A, Ohkuma T, Muniz K, Noyori R. *J Am Chem Soc*, 2003, **125**(44): 13490
- 9 Wang W B, Lu S M, Yang P Y, Han X W, Zhou Y G. *J Am Chem Soc*, 2003, **125**(35): 10536
- 10 Jacobsen E N, Pfaltz A, Yamamoto H. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*. Vol. 1. Berlin: Springer, 1999
- 11 Noyori R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*. New York: Wiley, 1994
- 12 Ojima I. *Catalytic Asymmetric Synthesis*. New York: VCH Publishers, 1999
- 13 Li C. *Catal Rev*, 2004, **46**(3-4): 419
- 14 Li C, Zhang H D, Jiang D M, Yang Q H. *Chem Commun*, 2007, (6): 547
- 15 Yang Q H, Han D F, Yang H Q, Li C. *Chem Asian J*, 2008, (8): 1214
- 16 Li X H, You X, Ying P L, Xiao J L, Li C. *Top Catal*, 2003, **25**(1-4): 63
- 17 Han D F, Li X H, Zhang H D, Liu Z M, Li J, Li C. *J Catal*, 2006, **243**(2): 318
- 18 Han D F, Li X H, Zhang H D, Liu Z M, Hu G S, Li C. *J Mol Catal A*, 2008, **283**(1-2): 15
- 19 Zhong L, Gao Q, Gao J B, Xiao J L, Li C. *J Catal*, 2007, **250**(2): 360
- 20 Li J, Zhang Y M, Han D F, Jia G Q, Gao J B, Zhong L, Li C. *Green Chem*, 2008, **10**: 608
- 21 Xiang S, Zhang Y L, Xin Q, Li C. *Angew Chem, Int Ed*, 2002, **41**(5): 821
- 22 Xiang S, Zhang Y L, Xin Q, Li C. *Chem Commun*, 2002, (22): 2696
- 23 Zhang H D, Xiang S, Li C. *Chem Commun*, 2005, (9): 1209
- 24 Zhang H D, Xiang S, Xiao J L, Li C. *J Mol Catal A*, 2005, **238**(1-2): 175
- 25 Zhang H D, Zhang Y M, Li C. *Tetrahedron: Asymmetric*, 2005, **16**(14): 2417
- 26 Zhang H D, Li C. *Tetrahedron*, 2006, **62**(28): 6640
- 27 Zhang H D, Zhang Y M, Li C. *J Catal*, 2006, **238**(2): 369
- 28 Yang H Q, Zhang L, Zhong L, Yang Q H, Li C. *Angew Chem, Int Ed*, 2007, **46**(36): 6861
- 29 Yang H Q, Zhang L, Su W G, Yang Q H, Li C. *J Catal*, 2007, **248**(2): 204
- 30 Yang H Q, Li J, Yang J, Liu Z M, Yang Q H, Li C. *Chem Commun*, 2007, (10): 1086
- 31 Tai A, Sugimura T. In: De Vos D E, Vanketecom I F J, Jacobs P A eds. *Chiral Catalyst Immobilization and Recycling*. Weinheim: Wiley-VCH, 2000. 173
- 32 Sugimura T. *Catal Surv Jpn*, 1999, **3**: 37
- 33 Osawa T, Harada T, Takayasu O. *Curr Org Chem*, 2006, **10**(13): 1513
- 34 Blaser H U, Jalett H P, Wiehl J. *J Mol Catal*, 1991, **68**(2): 215
- 35 Studer M, Blaser H U, Exner C. *Adv Synth Catal*, 2003, **345**(1-2): 45
- 36 Osawa T, Harada T, Tai A. *Catal Today*, 1997, **37**(4): 465
- 37 Sugimura T, Nakagawa S, Tai A. *Bull Chem Soc Jpn*, 2002, **75**(2): 355
- 38 Orito Y, Imai S, Niwa S. Preprints of the 43rd Catalysis Forum. Japan, 1978. 130
- 39 Baiker A, Blaser H U. In: Ertl G, Knözinger H, Weitkamp J eds. *Handbook of Heterogeneous Catalysis*. Vol 5. Weinheim: Wiley-VCH, 1997
- 40 Mallat T, Orglmeister E, Baiker A. *Chem Rev*, 2007, **107**(11): 4863
- 41 Hess R, Mallat T, Baiker A. *J Catal*, 2003, **218**(2): 453
- 42 Orglmeister E, Bürgi T, Mallat T, Baiker A. *J Catal*, 1994-2018 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

- 2005, **232**(1): 137
- 43 Busygin I, Toukonitty E, Leino R, Murzin D Y. *J Mol Catal A*, 2005, **236**(1-2): 227
- 44 Busygin I, Toukonitty E, Sillanpaa R, Murzin D Y, Leino R. *Eur J Org Chem*, 2005, (13): 2811
- 45 Margitfalvi J L, Talas E. *Appl Catal A*, 2006, **301**(2): 187
- 46 Cserényi S, Felföldi K, Balázsik K, Szölösi G, Bucsí I, Bartók M. *J Mol Catal A*, 2006, **247**(1-2): 108
- 47 黄艳轶, 马红霞, 熊伟, 陈华, 李贤均. 催化学报 (Huang Y Y, Ma H X, Xiong W, Chen H, Li X J. *Chin J Catal*), 2004, **25**(12): 962
- 48 熊伟, 黄艳轶, 陈华, 李贤均. 化学学报 (Xiong W, Huang Y Y, Chen H, Li X J. *Acta Chim Sin*), 2005, **63**(20): 1927
- 49 Orglmeister E, Mallat T, Baiker A. *Adv Synth Catal*, 2005, **347**(1): 78
- 50 Marinas A, Mallat T, Baiker A. *J Catal*, 2004, **221**(2): 666
- 51 Vetere V, Faraoni M B, Santori G F, Podesta J, Casella M L, Ferretti O A. *J Catal*, 2004, **226**(2): 457
- 52 Vetere V, Faraoni M B E, Santori G F, Podesta J U, Casella M L, Ferretti O A. *Catal Today*, 2005, **107-108**: 266
- 53 Schürch M, Künzle N, Mallat T, Baiker A. *J Catal*, 1998, **176**(2): 569
- 54 Künzle N, Szabo A, Schürch M, Wang G Z, Mallat T, Baiker A. *Chem Commun*, 1998, (13): 1377
- 55 Török B, Felföldi K, Balázsik K, Bartók M. *Chem Commun*, 1999, (17): 1725
- 56 Studer M, Burkhardt S, Blaser H U. *Chem Commun*, 1999, (17): 1727
- 57 Studer M, Blaser H U, Burkhardt S. *Adv Synth Catal*, 2002, **344**(5): 511
- 58 Studer M, Okafor V, Blaser H U. *Chem Commun*, 1998, (9): 1053
- 59 Von Arx M, Mallat T, Baiker A. *Catal Lett*, 2002, **78**(1-4): 267
- 60 Farkas G, Sipos E, Tungler A, Sarkany A, Figueiredo J L. *J Mol Catal A*, 2001, **170**(1-2): 101
- 61 Fodor K, Tungler A, Mathe T, Szabo S, Sheldon R A. *Catal Org React*, 1998, **75**: 115
- 62 McIntosh A I, Watson D J, Lambert R M. *Langmuir*, 2007, **23**(11): 6113
- 63 McIntosh A I, Watson D J, Burton J W, Lambert R M. *J Am Chem Soc*, 2006, **128**(22): 7329
- 64 Mhadgut S C, Torok M, Esquibel J, Torok B. *J Catal*, 2006, **238**(2): 441
- 65 Zhan E S, Li S, Xu Y D, Shen W J. *Catal Commun*, 2007, **8**(8): 1239
- 66 Li S, Zhan E S, Li Y, Xu Y D, Shen W J. *Catal Today*, 2008, **131**(1-4): 347
- 67 Blaser H U, Boyer S K, Pittelkow U. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1991, **2**(7): 721
- 68 Tamura M, Fujihara H. *J Am Chem Soc*, 2003, **125**(51): 15742
- 69 Jansat S, Gomez M, Philippot K, Muller G, Guiu E, Claver C, Castillon S, Chaudret B. *J Am Chem Soc*, 2004, **126**(6): 1592
- 70 Felpin F X, Landais Y. *J Org Chem*, 2005, **70**(16): 6441
- 71 Reimann S, Mallat T, Baiker A. *J Catal*, 2008, **254**(1): 79
- 72 Park K H, Son S U, Chung Y K. *Chem Commun*, 2003, (15): 1898
- 73 Park K H, Chung Y K. *Adv Synth Catal*, 2005, **347**(6): 854
- 74 Wang H, Li C. *Tetrahedron*, 2006, **62**(5): 1025
- 75 Choudary B M, Ranganath K V S, Pal U, Kantam M L, Sreedhar B. *J Am Chem Soc*, 2005, **127**(38): 13167
- 76 Choudary B M, Kantam M L, Ranganath K V S, Mahendar K, Sreedhar B. *J Am Chem Soc*, 2004, **126**(11): 3396
- 77 Zhong L, Xiao J L, Li C. *J Catal*, 2006, **243**(2): 442
- 78 Bonello J M, Williams F J, Lambert R M. *J Am Chem Soc*, 2003, **125**(9): 2723
- 79 Bonalumi N, Burgi T, Baiker A. *J Am Chem Soc*, 2003, **125**(44): 13342
- 80 Horvath J D, Gellman A J. *J Am Chem Soc*, 2002, **124**(10): 2384
- 81 Zhang J, Yan X P, Liu H F. *J Mol Catal A*, 2001, **175**(1-2): 125
- 82 Ma H X, Chen H, Zhang Q, Li X J. *J Mol Catal A*, 2003, **196**(1-2): 131
- 83 Lorenzo M O, Baddeley C J, Muryn C, Raval R. *Nature*, 2000, **404**(6776): 376
- 84 Xu Q M, Wang D, Wan L J, Bai C L, Wang Y. *J Am Chem Soc*, 2002, **124**(48): 14300
- 85 Ferri D, Bürgi T, Baiker A. *J Catal*, 2002, **210**(1): 160
- 86 Szöri K, Balázsik K, Felföldi K, Bartók M. *J Catal*, 2006, **241**(1): 149
- 87 Diezi S, Reimann S, Bonalumi N, Mallat T, Baiker A. *J Catal*, 2006, **239**(2): 255
- 88 Mallat T, Orglmeister E, Baiker A. *Chem Rev*, 2007, **107**(11): 4863
- 89 Vargas A, Bürgi T, Baiker A. *J Catal*, 2004, **226**(1): 69
- 90 Bargi T, Baiker A. *Acc Chem Res*, 2004, **37**(11): 909
- 91 Avery K A, Mann R, Norton M, Willock D J. *Top*

- Catal, 2003, **25**(1-4): 89
- 92 Toukonitty E, Murzin D Y. *J Catal*, 2006, **241**(1): 96
- 93 Liu Z M, Li X H, Ying P L, Feng Z C, Li C. *J Phys Chem C*, 2007, **111**(2): 823
- 94 Baleizao C, Gigante B, Garcia H, Corma A. *Tetrahedron*, 2004, **60**(46): 10461
- 95 Malek K, Jansen A P J, Li C, van Santen R A. *J Catal*, 2007, **246**(1): 127
- 96 Malek K, Li C, van Santen R A. *J Mol Catal A*, 2007, **271**(1-2): 98
- 97 Kureshy R I, Ahmad I, Khan N H, Abdi S H R, Pathak K, Jasra R V. *J Catal*, 2006, **238**(1): 134
- 98 Kureshy R I, Ahmad I, Khan N H, Abdi S H R, Pathak K, Jasra R V. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2005, **16**(21): 3562
- 99 Kureshy R I, Ahmad I, Khan N H, Abdi S H R, Singh S, Pandia P H, Jasram R V. *J Catal*, 2005, **235**(1): 28
- 100 Yu K, Gu Z C, Ji R N, Lou L L, Ding F, Zhang C, Liu S X. *J Catal*, 2007, **252**(2): 312
- 101 Bhattacharjee S, Anderson J A. *Adv Synth Catal*, 2006, **348**(1-2): 151
- 102 Raynor S A, Thomas J M, Raja R, Johnson B F G, Bell R G, Mantle M D. *Chem Commun*, 2000, (19): 1925
- 103 Raja R, Thomas J M, Jones M D, Johnson B F G, Vaughan D E W. *J Am Chem Soc*, 2003, **125**(49): 14982
- 104 Jones M D, Raja R, Thomas J M, Johnson B F G, Lewis D W, Rouzaid J, Harris K D M. *Angew Chem, Int Ed*, 2003, **42**(36): 4326
- 105 Caps V, Paraskevas I, Tsang S C. *Chem Commun*, 2005, (13): 1781
- 106 Caplan N A, Hancock F E, Bulman P P C, Hutchings G J. *Angew Chem, Int Ed*, 2004, **43**(13): 1685
- 107 Taylor S, Gullick J, McMorn P, Bethell D, Bulman P C, Hancock F E, King F, Hutching G Js. *J Chem Soc, Perkin Trans*, 2001, (9): 1714
- 108 Chang S, Lee N H, Jacobsen E N. *J Org Chem*, 1993, **58**(25): 6939
- 109 Palucki M, Pospisil P J, Zhang W, Jacobsen E N. *J Am Chem Soc*, 1994, **116**(20): 9333
- 110 Chang S, Galvin J M, Jacobsen E N. *J Am Chem Soc*, 1994, **116**(15): 6937
- 111 Srinivasan K, Michaud P, Kochi J K. *J Am Chem Soc*, 1986, **108**(9): 2309
- 112 De B B, Lohray B B, Sivaram S, Dhal P K. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1995, **6**(9): 2105
- 113 Inagaki S, Guan S, Fukushima Y, Ohsuna T, Terasaki O. *J Am Chem Soc*, 1999, **121**(41): 9611
- 114 Melde B J, Holland B T, Blanford C F, Stein A. *Chem Mater*, 1999, **11**(11): 3302
- 115 Asefa T, MacLachlan M J, Coombs N, Ozin G A. *Nature*, 1999, **402**(6764): 867
- 116 Alvaro M, Benitez M, Das D, Ferrer B, Garcia H. *Chem Mater*, 2004, **16**(11): 2222
- 117 Benitez M, Bringmann G, Dreyer M, Garcia H, Ihmels H, Waideich M, Wissel K. *J Org Chem*, 2005, **70**(6): 2315
- 118 Baleizao C, Gigante B, Das D, Alvaro M, Garcia H, Corma A. *Chem Commun*, 2003, (15): 1860
- 119 Jiang D M, Yang Q H, Wang H, Zhu G R, Yang J, Li C. *J Catal*, 2006, **239**(1): 65
- 120 Jiang D M, Yang Q H, Yang J, Zhang L, Zhu G R, Su W G, Li C. *Chem Mater*, 2005, **17**(24): 6154
- 121 Jiang D M, Gao J S, Yang Q H, Yang J, Li C. *Chem Mater*, 2006, **18**(25): 6012
- 122 Herron N. *Inorg Chem*, 1986, **25**(26): 4714
- 123 Ogunwumi S B, Bein T. *Chem Commun*, 1997, (9): 901
- 124 Sabater M, Corma A, Domenech A, Forriés V, Gardéa H. *Chem Comm*, 1997, (14): 1285
- 125 Kim M J, Ryoo R. *Chem Mater*, 1999, **11**(2): 487
- 126 Kim T W, Ryoo R, Kruk M, Gierszal K P, Jaroniec M, Kamiya S, Terasaki O. *J Phys Chem B*, 2004, **108**(31): 11480
- 127 Kim J M, Sakamoto Y, Hwang Y K, Kwon Y U, Terasaki O, Park S E, Stucky G D. *J Phys Chem B*, 2002, **106**(10): 2552
- 128 Fan J, Yu C, Lei J, Zhang Q, Li T C, Tu B, Zhou W Z, Zhao D Y. *J Am Chem Soc*, 2005, **127**(31): 10794
- 129 Yu C, Yu Y, Zhao D Y. *Chem Commun*, 2000, (7): 575
- 130 Yang H Q, Zhang G Y, Hong X L, Zhu Y Y. *Microporous Mesoporous Mater*, 2004, **68**(1-3): 119
- 131 Kruk M, Antochshuk V, Matos J R, Mercuri L P, Jaroniec M. *J Am Chem Soc*, 2002, **124**(5): 768
- 132 Ma J A, Cahard D. *Angew Chem, Int Ed*, 2004, **43**(35): 4566
- 133 Sammis G M, Danjo H, Jacobsen E N. *J Am Chem Soc*, 2004, **126**(32): 9928
- 134 Joy A, Ramamurthy V. *Chem Eur J*, 2000, **6**(8): 1287
- 135 Joy A, Uppili S, Netherton M R, Scheffer J R, Ramamurthy V. *J Am Chem Soc*, 2000, **122**(4): 728
- 136 Poon T, Turro N J, Chapman J, Lakshminarasimhan P, Lei X, Adam W, Bosio S G. *Org Lett*, 2003, **5**(26): 2025
- 137 Koeller K M, Wong C H. *Nature*, 2001, **409**(6817): 232
- 138 Margolin, A L. *Enzyme Microb Technol*, 1993, **15**(4): 266

- 139 Tao J, Burkart M D. *Chim Oggi Chem Today*, 2007, **25**(2): 3
- 140 Bornscheuer U T. *Angew Chem, Int Ed*, 2003, **42**(29): 3336
- 141 Mateo G, Palomo J M, Fernandez-Lorente G, Guisan J M, Fernandez-Lafuente R. *Enzyme Microb Technol*, 2007, **40**(6): 1451
- 142 Cao L Q. *Curr Opin Chem Biol*, 2005, **9**(2): 217
- 143 Dyal A, Loos K, Noto M, Chang S W, Spagnoli C, Shafi K V P M, Ulman A, Cowman M, Gross R A. *J Am Chem Soc*, 2003, **125**(7): 1684
- 144 Gardimalla H M R, Mandal D, Stevens P D, Yen M, Gao Y. *Chem Commun*, 2005, (35): 4432
- 145 Yiu H H P, Wright P A. *J Mater Chem*, 2005, **15**(35-36): 3690
- 146 Han Y, Lee S S, Ying J Y. *Chem Mater*, 2006, **18**(3): 643
- 147 Zhang Y M, Li J, Han D F, Zhang H D, Liu P, Li C. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, **365**(4): 609
- 148 Kobayashi J, Mori Y, Kobayashi S. *Chem Commun*, 2006 (40): 4227
- 149 Dwars T, Haberland J, Grassert I, Oehme G, Kragl U. *J Mol Catal A*, 2001, **168**(1-2): 81
- 150 Wang F, Liu H, Cun L F, Zhu J, Deng J G, Jiang Y Z. *J Org Chem*, 2005, **70**(23): 9424
- 151 Groger H, May O, Husken H, Georgeon S, Drauz K, Landfester K. *Angew Chem, Int Ed*, 2006, **45**(10): 1645
- 152 Manabe K, Mori Y, Wakabayashi T, Nagayama S, Kobayashi S. *J Am Chem Soc*, 2000, **122**(30): 7202
- 153 Kobayashi S, Manabe K. *Acc Chem Res*, 2002, **35**(4): 209
- 154 Hamamoto H, Suzuki Y, Yamada Y M A, Tabata H, Takahashi H, Ikegami S. *Angew Chem, Int Ed*, 2005, **44**(29): 4536
- 155 Mase N, Nakai Y, Ohara N, Yoda H, Takabe K, Tanaka F, Barbas C F. *J Am Chem Soc*, 2006, **128**(3): 734
- 156 Siyutkin D E, Kucherenko A S, Stuchkova M I, Zlotin S G. *Tetrahedron Lett*, 2008, **49**(7): 1212