

中文摘要

微反应器模拟细胞空腔及酶的催化功能是当前化学研究中的一个前沿领域，环糊精作为一种重要的微反应器越来越受到人们的重视。它是由D-(+)葡萄糖以 α -1,4糖苷键结合而形成的一类环状低聚糖($n=6, \alpha$; $n=7, \beta$; $n=8, \gamma$)，形似中空的圆筒，腔内是醚键和碳氢键，具疏水性，腔外含有羟基，具亲水性。环糊精能与多种无机或有机分子在水溶液中发生包合作用，其手性微环境能够催化诱导不对称化学反应，同时利用其在水中的溶解性，充当逆相转移催化剂，提高反应的选择性。环糊精微反应器中发生的反应以水为介质，避免了有机溶剂和金属催化剂的使用，操作方便，反应条件温和，符合绿色化学的发展要求。本文选择了还原反应、氧化反应及其缩合反应为探针反应，研究了这些反应在环糊精微反应器中的反应规律，获得了以下几个方面的结果：

1. 系统考察了环糊精微反应器存在下，苯乙酮衍生物中取代基团对不对称还原反应的影响。研究中发现当苯乙酮上连有取代基团且在低温条件下进行不对称还原反应时，对映体选择性得到提高，产物醇的绝对构型与取代基团的位置有关，苯乙酮及其间位、对位衍生物还原产物绝对构型为 *S* 型，邻位衍生物所得产物为 *R* 型。苯乙酮衍生物的对映体选择性是取代基团的大小、氢键作用、空间位阻等协同作用的结果。根据取代基团的性质以及取代位置，提出了底物在 β -环糊精微反应器内中的可能定位机理。

2. 在 NaBH_4 还原胺/酮/环糊精形成的三元包合物体系中，考察了胺的类型， β -环糊精、苯乙酮和环己胺的摩尔比以及反应温度对苯乙酮不对称还原反应的影响。实验结果表明，较之酮/环糊精形成的二

元包合物体系，加入环己胺，产物醇的绝对构型发生了翻转(从 *S* 型变为 *R* 型)，当 β -环糊精、苯乙酮和环己胺的摩尔比为 2:1:3，反应温度为 -5°C ，*R*(+)-1-苯乙醇对映体过量率达到 20%；而没有环己胺，*S*(-)-1-苯乙醇对映体过量率仅为 6%。

3. 查尔酮及其衍生物是一类重要的有机中间体，常规的合成方法产率一般不高，反应条件苛刻。在此我们研究了以水为反应溶剂，以环糊精逆相转移催化绿色无污染合成查尔酮的新方法，产率最高可达 90%。该方法避免了使用强碱，反应体系易与产物分离，催化剂可以循环使用。

4. 研究了环糊精微反应器中的苯甲醇氧化制备苯甲醛的反应。实验结果表明，环糊精在此反应中充当了逆相转移催化剂的作用，通过一锅法高选择性地合成了苯甲醛，具有反应条件温和、无环境污染、操作简单、用水作为溶剂、环糊精可以循环使用等优点。在反应温度为 25°C ，反应时间为 10 h， β -环糊精、苯甲醇、NBS 的摩尔比为 2:1:2 时，苯甲醛的产率可达 83.7%。

关键词：环糊精；微反应器；有机合成；逆相转移催化剂

ABSTRACT

It's a new topic for chemists to research on modeling the function of cell's environment and enzymes via microreactors. As an important microreactor, cyclodextrin(CD) is attracting more and more attention. Cyclodextrins are a class of cyclic oligosaccharide molecules normally comprised of six(α), seven(β) or eight(γ) α -1,4 linked D(+)-glucopyranose unite, in which the interior surface of the cavity is hydrophobic and the external surface is hydrophilic. They are well known for their ability to form inclusion complexes with a wide variety of guest molecules ranging from organic molecules to inorganic compounds and ions in aqueous solution. Cyclodextrins can be used as chiral microreactors because of their ability of asymmetric induced chemical reactions. Cyclodextrins are also efficient inverse phase transfer catalysts(IPTC) for they are soluble in water and can form inclusion complexes with hydrophobic organic compounds. These processes occur in water, which is attractive as an environmentally benign solvent, which avoids the environmental pollution from organic solvents and metal catalysts. The reaction condition is mild and the operation is convenient and simple. In this thesis, we investigated the behavior of asymmetric reduction, oxidation, condensation in microreactor of cyclodextrins, the research results are as follows:

1. Effects of substituent groups in the presence of microreactors of cyclodextrins on asymmetric reduction of acetophenone derivatives have been studied. The results indicated that substituent groups and low reaction temperature improved enantioselectivity for this asymmetric reaction. Absolute configuration of the resulting alcohols are depending

upon the positions of substituent groups, preponderant absolute configuration of acetophenone and its *meta*- and *para*-derivatives was the *S* while the prevailing absolute configuration was the *R* in the case of the *ortho*-derivatives. Effects of enantioselectivity of substituted acetophenones were due to the combination of bulkiness of substituent groups, hydrogen bonding, space steric hindrance and so on. In addition, preferential orientations of the substrate included inside the microreactor of β -cyclodextrin are suggested from above results.

2. While the three-component inclusion complex is asymmetric reduced by the NaBH_4 , the effect factors on asymmetric reduction of the acetophenone such as the kind of amides, molar ratio of the β -Cyclodextrin/ketone/anime, temperature have been examine. Compared with binary system, the results indicated that cyclohexanamine enhanced chiral induction and inverted alcohol configuration. *R*(+)-1-phenylethanol was produced in 20% enantiometric excess for a molar ratio β -CD:acetophenone:cyclohexanamine of 2:1:3, the reaction temperature is -5°C ; the *S*(-) enantiomer in 6% enantiometric excess in the absence of cyclohexanamine.

3. Chalcone and its derivatives are important organic intermediates. A new green method was studied for synthesis of Chalcones using microreactor of cyclodextrin as the inverse phase transfer catalysts and refluxed in water, the isolated yield was up to 90%. The method precludes the use of either strong base and product can be easily separated. The catalyst can be recycled with no pollution to the environment.

4. Benzyl alcohol was oxidized to benzaldehyde under a mild condition in microreactor of cyclodextrins. The results showed that microreactor of cyclodextrins can be regarded as inverse efficient phase

transfer catalysts for the oxidation of benzyl alcohol, this method is a direct one-pot synthesis under mild conditions, without pollution to the environment, the experimental steps are simple, cyclodextrins can be recovered and reused without loss of activity. Yield of benzaldehyde was up to 83.7% when the reaction temperature is 25 °C, reaction time is 10 h, the molar ratio of the β -cyclodextrin, benzyl Alcohol and NBS is 2:1:1.

Key words: Cyclodextrins; Microreactor; Organic synthesis;

Inverse phase transfer catalysts

湖南师范大学学位论文原创性声明

本人郑重声明：所呈交的学位论文，是本人在导师的指导下，独立进行研究工作所取得的成果。除文中已经注明引用的内容外，本论文不含任何其他个人或集体已经发表或撰写过的作品成果。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中以明确方式标明。本人完全意识到本声明的法律结果由本人承担。

学位论文作者签名：于红杰 2019年6月9日

湖南师范大学学位论文版权使用授权书

本学位论文作者完全了解学校有关保留、使用学位论文的规定，研究生在校攻读学位期间论文工作的知识产权单位属湖南师范大学。同意学校保留并向国家有关部门或机构送交论文的复印件和电子版，允许论文被查阅和借阅。本人授权湖南师范大学可以将本学位论文的全部或部分内容编入有关数据库进行检索，可以采用影印、缩印或扫描等复制手段保存和汇编本学位论文。

本学位论文属于

- 1、保密□，在_____年解密后适用本授权书。
- 2、不保密□。

(请在以上相应方框内打“√”)

作者签名：于红杰 日期：2019年6月9日
导师签名：于红杰 日期：2019年6月9日

第一章 绪论

1.1 微反应器的简述

1.1.1 微反应器的研究背景

提高化学反应的选择性是合成化学的主题,在诸多提高反应选择性的方法中,利用微反应器(或称为纳米反应器)控制反应已显示出良好的前景。“chemistry in nanoscopic reactors”,“chemistry in organized and constrained media”,“chemistry in micro-heterogeneous systems”,“chemistry in oriented systems”等专业术语在文献^[1-5]中大量出现,所表达的是同一命题,即利用微反应器控制反应,提高反应选择性。所使用的微反应器包括:环状配体化合物的空穴(环糊精、冠醚、杯芳烃等),分子聚集体(胶束、反胶束、LB膜、囊泡、液晶等)以及多孔固体(分子筛、硅胶、氧化铝、粘土等)。另外,根据反应的需要,设计制备新型的微反应器,或对已有的微反应器进行修饰的研究也已有文献报道。在许多情况下,微反应器中进行的化学反应和均相溶液中进行的反应不同,均相溶液中进行的反应是反应物分子某一活泼基团无选择性地进攻分子中的其他部位(分子内反应)或另一分子的任一部位(分子间反应),反应的选择性是由分子中被进攻部位本身的反应活性和空间位阻决定的。在微反应器中反应物在分子水平上有一定取向和有序排列,同时,微反应器限制反应物分子和反应中间体的运动,这种取向、排列和限制作用将影响和决定反应方向和速度。

细胞及生物酶的催化是一个重要的生物现象,也是极为重要的过程^[6-7]。化学家设计合成的微反应器是在分子层次上对空腔的微环境及催化过程进行模拟再现,这有助于深入了解空腔环境对空腔中的底物反应活性的影响,弄清在微反应器中客体分子的反应活性与其自由

状态有很大的差别，深入研究其作用机理，为合成化学提供新的方法和途径。虽然目前分子反应器的研究在国际上尚处于较初期的研究阶段，但它们显示了反应选择性高、产率高等优点，有着非常诱人的前景。可以看到有关这一领域的研究多数还停留在笼状结构的组装和对客体分子的识别，客体分子的反应性研究得还不多；而空腔结构的配合物对客体分子的识别和客体分子的性质研究的有关报道不多；作为微反应器本身重复使用也没有得到重视，国内在该领域研究还较少。开展分子微反应器的研究对超分子识别、金属超分子体组装和超分子催化研究有重要的学术意义和应用价值。

1.1.2 微反应器的分类

文献报道的微反应器主要包括沸石分子筛^[8]、超支化大分子囊泡^[9]、生物胶束^[10]、笼状蛋白^[11]、共价键连接的及自组装构建的反应器等，目前国内外的研究主要集中在共价键连接和自组装两种方法来构建不同空腔、不同尺寸的微反应器的设计与合成方面，两者各有优缺点，由共价键构建的体系，可以定向合成空腔稳定、尺寸大小一定的微反应器，但是合成过程中涉及多步的反应，具有一定的难度；而自组装的体系，小分子之间由氢键或配位键连接，但不一定确定其组装的方式并按设想的自组装成微反应器。

由共价键构建的反应器主要是基于环糊精^[12]、环聚甘脲^[13]、杯芳烃^[14]等及其衍生物，作为超分子化学中的主体分子，这些分子具有一定尺寸的疏水穴腔，上下边缘可进行适当的基团修饰，引入能与底物发生的活性基团，从而使配位作用、疏水效应、氢键以及功能基团产生协同作用。而自组装的体系主要是氢键键合^[15]或者金属与多齿配体的配位^[16]，构成笼状、穴状或柱状的反应器，其表面有多个窗口，一些离子和小分子可以自由的出入，其重要特征是选择性的包容一些分子、进行分子识别以及加速分子间的反应。

1.1.3 微反应器在有机合成中的应用

由于微反应器具有特殊的疏水空腔，以及内部的活性单元，具有多方面的应用和研究价值。根据主体与底物之间的选择性识别，是其作为分子容器的本身应用，也是超分子化学研究的一项核心研究内容，如手性主体对于客体异构性的选择^[17]；对于中性及阳性分子的固定^[18]等。同时也可以对底物分子进行多种催化反应，如 C-H 键活化（烯键醛化）^[19]、烯烃[2+2]光致聚合反应^[20]、加速 Diels-Alder 反应^[21]、顺式-溴化加成^[22]以及促进分子重排^[23]等。

1.2 环糊精化学概述

环糊精(Cyclodextrins,简称 CDs)是由葡萄糖转移酶(CGT)作用于淀粉所产生的一组环状低聚寡糖。Villiers^[24]于 1891 年首次发现。1903 年 Schardinger^[25]采用分离的菌株消化淀粉得到两种晶体化合物，根据它们与 I₂-KI 显色的不同将其命名为 α -环糊精(α -CD)和 β -环糊精(β -CD)。1936 年至 1953 年间，Freudenberg 和 Cramer^[26]提出并确定了 CDs 的结构，从而为开创环糊精化学奠定了基础。目前 CDs 已经发展成为超分子化学中最重要的研究主体之一。

1.2.1 环糊精的结构

CDs 是以 D-吡喃糖为单元，由 α -(1,4)-糖苷键连的环状分子，常见的为含有 6~8 个吡喃糖单元构成的 CDs，分别称为 α -、 β -、 γ -CD(图 1-1)。其中 β -CD 因其普遍易得、价格低廉而应用广泛。

CDs 分子中 D-吡喃糖单元均以椅式构象相连，由于在椅式构象中各糖单元不能围绕糖苷键自由旋转，因而 CDs 分子呈截顶圆台形花环状。其 C-2 和 C-3 原子上的仲羟基均位于环状分子的一个边缘(第一面)，而 C-6 伯羟基则排在另一个边缘(第二面)。吡喃糖环 C-3, C-5 的氢原子位于空腔内并覆盖配糖键氧原子，使空腔内部成为疏水性空间，而 CDs 外侧和边缘由于众多羟基的聚集而呈亲水性。不同的是

β -CD 分子中 C-2 上的羟基易与相邻吡喃糖单元上的 C-3 上的羟基形成氢键环^[27]，该环形氢键带使分子具有相当的刚性，进一步稳定了 β -CD 的分子构象，并使 β -CD 在溶解性等性质上与 α -、 γ -CD 存在一定的差异。

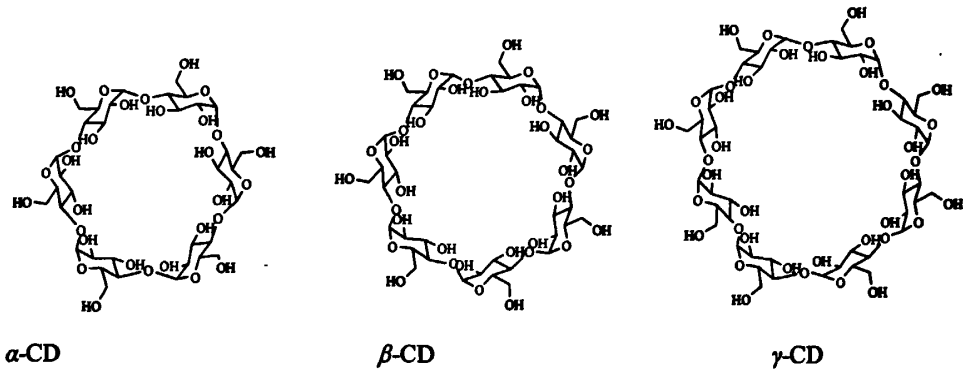


图 1-1 α -、 β -、 γ -CD 的分子结构示意图

Scheme 1-1 The molecular structures of α -、 β -、 γ -cyclodextrin

1.2.2 环糊精的性能与应用

CDs 分子的特殊结构决定了其具有独特的性能。不同种类的 CDs 之间其性质也存在着较大的差异， α -、 β -、 γ -CD 的性质比较如表 1-1 所示^[25-27]。

CDs 分子拥有这样独特的结构，使得 CDs 分子作为主体模型，可以从无机到有机化合物，从中性到离子型的化合物，以及包括稀有气体等在内的一系列客体分子发生包合作用。相应的包合稳定程度将随着客体分子的极性、立体结构和构象等因素的不同而表现出一系列的差异性。另外，当一些客体分子的立体尺寸明显超出 CDs 内腔时，CDs 还可以通过对客体分子部分基团或边链作用而产生一定的识别效果。影响包合物的稳定能力的重要因素除了 CDs 与客体分子自身的性能特点以外，还与 CDs 和客体分子在包合时的温度以及所处的介质组成等有关。温度越高，介质中的有机溶剂成分越多，则 CDs 与客体分子所形成的包合物稳定性就越弱。包合后形成的包结物具有

许多特点, 比如: 溶解性能、化学性能、pKa, 值、扩散性能电化性能、以及光化学性能等, 也都将随之发生一定的变化, 具体的变化情况与客体分子的结构性能和特点具有重要关系。

许多天然和人工合成的化合物分子经过尚未完全清楚的物理化学作用, 被部分或全部包进 CDs 的空腔形成复合物。不过, 一般认为, 在包结复合物形成时, 一般涉及的作用力主要有四种:

1. 环糊精空腔与客体分子上的疏水部位之间的范德华力作用。
2. 环糊精羟基与客体分子上极性基团之间氢键的作用。
3. 包结复合物形成过程中, 环糊精空腔内处于高能状态的水分子的释放。
4. 环糊精环骨架的张力能的释放。

表 1-1 α -, β -, γ -CD 的性质比较
Table 1-1 The general property of α -, β -, γ -CD

性质	α -CD	β -CD	γ -CD
葡萄糖单元	6	7	8
分子量	972	1135	1297
$[\alpha]_D^{25}/^\circ$	150.5 \pm 0.5	162.5 \pm 0.5	177.4 \pm 0.5
溶解度/g (100ml 水, 室温)	14.5	1.85	23.2
空腔直径/ Å	4.7-5.3	6.0-6.4	7.5-8.3
外圆周直径/ Å	14.6 \pm 0.4	15.4 \pm 0.4	17.5 \pm 0.4
空腔深度/ Å	6.7	7.0	7.0
空腔大致体积/ Å^3	174	262	427
1.0 gCD 空腔大致体积/mL	0.1	0.14	0.2
水中结晶形状	六角板状	单斜晶平行四边形	方形棱柱状
含结晶水数目	6-7.5	11-12	13.3
结晶水/wt%	10.2	13.2-14.5	8.13-17.7
水解最大速率 V_{\max}/min^{-1}	5.8	166	2300
熔点/ $^\circ\text{C}$	295-300(分解)	290-300(分解)	>300

化合物分子被环糊精空腔包结时, 大大减少了其与周围环境的接

触，可以起到许多特殊的作用，并且在工业生产中得到广泛的应用。

目前已知的作用有以下几个方面：

1.使挥发性物质长期保持稳定

- ①降低挥发性物质的挥发性，并保持其气味、风味；
- ②将有毒液态物质制成固体，容易保存，减少毒害；
- ③除去发臭物质的臭气，并改善加工和使用条件；
- ④调节芳香物质和其他挥发性物质的释放。

2.使受热、光、氧不稳定的物质稳定化

- ①使不耐热物质在高温中保持稳定；
- ②使紫外线和可见光下不稳定性物质保持稳定；
- ③使易被氧化和分解的物质稳定。

3.改变物质的物理、化学性质

- ①增大难溶或不溶于水的物质的溶解度；
- ②防止色素、荧光变化；
- ③掩盖怪味、苦味，增加物质的使用价值；
- ④易自行分解、潮解、粘性物质稳定性的改善；

4.水不溶物的乳化、液化，如油、脂肪、脂肪酸等的乳化

5.液体变固体，如烃、醇、酯、油、脂肪等

6.用做有机化学的催化剂，物质的分离、分析、医疗化验

此外，环糊精糖基转换酶也可以用于工业生产。这些作用的多样性使环糊精在人工模拟酶的构筑^[27,28]、人工膜技术^[29]、生命活性物质的手性拆分^[30]、有机催化合成^[31,32]等研究领域有着广泛的应用前景。

1.3 以环糊精为主体的微反应器

J.M.Lehn 在他的诺贝尔化学演讲中指出：“分子识别、转化和传输是超分子物种基本功能”。这一论述充分说明了分子识别在超分子化学中的核心作用。所谓识别是指受体(主体)对底物(客体)的选择性

键合并产生某种特定功能的过程。不是靠传统的共价键力，而是靠非共价键力的分子间的作用力，如范德华力(包含一偶极、偶极-偶极和偶极-诱导偶极相互作用)、疏水相互作用和氢键等。这一类似于生命过程中的酶与底物、蛋白质与核酸、激素与受体、抗原与抗体的作用。因此，人工合成受体的分子识别研究有助于我们了解生命过程中受体与底物间非共价键力相互作用的本质及酶的催化作用机理。分子识别主要可分为对离子客体的识别和对分子客体的识别，而以人工合成受分子识别主要包括冠醚、环糊精、杯芳烃叶琳等大环化合物选择性键合客体形分子的过程。环糊精及其衍生物作为一类重要的超分子主体化合物，它们具有不同尺寸的疏水性内腔和亲水的表面，而且具有手性的微环境，可以选择性键合各种有机、无机以及生物分子形成主-客体或超分子配合物，很适合做微反应器。因此，环糊精及其衍生物分子识别的深入研究对于从化学观点再现生物过程功能也具有重要意义。

1.3.1 模拟酶的分子识别

环糊精是由吡喃葡萄糖单元构成的环状化合物^[33]，作为一种天然的产物最先由Villiers于1891发现^[34]，直到1954年Cramer将其作为酶模型微反应器组成来研究^[35]。因其独特的手性疏水空腔和亲水外壁以及多样的选择性修饰，环糊精以及衍生物受到了众多领域和学科研究者的广泛关注。利用环糊精以及衍生物作为酶模拟反应^[36]，许多研究组已成功地模拟了水解酶^[37]，胰凝乳蛋白酶^[38]、核糖核酸酶^[39]、转氨酶^[40]、碳酸酐酶^[41]等多种酶模型。而通过环糊精修饰引入金属活性位点的催化体系也有较多的报道^[42]。

1.3.2 环糊精微反应器中的有机合成反应

环糊精通过糖苷键首尾相连形成的大环化合物。CDs能与多种客体形成超分子包合物。它不仅是分子识别领域中的优良主体，同时也

是仿酶研究中不可多得的半天然受体。经过选择性修饰的环糊精衍生物,在结构(疏水区域的拓展)和性质(功能基团的引入)方面得到了进一步的完善,因此特别适合于模拟酶的研究。环糊精分子具有类似于天然酶的疏水空腔,它本身就可以催化一些化学反应,例如酯的水解反应、卤素的烷基化、Diels-Alder 反应等,本部分就 CDs 微反应器中发生的有机合成反应作一综述。

1.3.2.1 环糊精微反应器中的还原反应

任维衡等^[43]报道了由 β -CD、顺丁烯二酸酐、氯乙酸和氯化镍反应合成 β -CD衍生物的 Ni^{2+} 的配合物(图1-2),并以此配合物模拟还原酶成功地将顺丁烯二酸酐催化加氢合成丁二酸(图1-3),此合成具有反应条件温和、高效、产率高等特点。该反应产率为73.3%,比文献^[44]报道的高温、高压、Raney Ni催化条件下的产率高15.1%,而不加催化剂时,产率仅为10%。

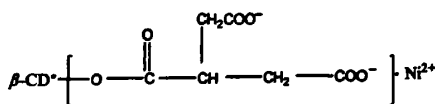


图 1-2 β -CD衍生的还原酶
Scheme1-2 β -CD derived reductases

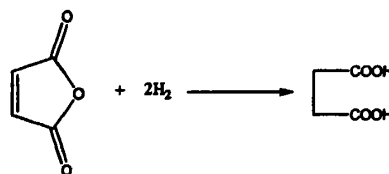


图 1-3 还原酶催化氢化反应
Scheme1-3 Reductases catalyzed hydrogenization reaction

郝壁萍等^[45]报道了在35%KOH 溶液中 β -CD催化对硝基氯苯,合成了还原产物4,4'-二氯氧化偶氮苯(图1-4)。该反应在80°C 反应8h,产率可达78%,无 β -CD催化时产率为0。反应中, β -CD可将对硝基氯苯包结到空腔中,抑制了对硝基氯苯的升华,同时将其转移到水相中,使反应得以顺利进行,起到了相转移催化剂的作用。

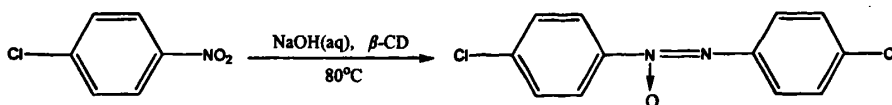


图 1-4 β -环糊精催化4,4'-二氯氧化偶氮苯的合成
Scheme1-4 β -CD-catalyzed synthesis of 4,4'-dichloroazoxybenzene

Schlatter^[46]等合成了 β -CD衍生物与钌的配合物2和3, 用于催化芳酮的不对称还原反应(图1-5)。化合物2为催化剂时, 得到的产物为R型, 产物的对映选择性差, ee值仅47%。化合物3为催化剂时, 得到的产物为S型, 产物的对映选择性好, ee值高达97%。底物分子的羰基通过氢键与N和Ru形成六元环的过渡态, 芳环深入 β -CD的空腔, 起到了固定底物分子的作用。同时发现, 对位取代基团 R_3 对ee值和产率有较大的影响, 而 R_4 基本无影响。如为H时, 产物的产率较高, 但对映选择性差。 R_3 为 CH_3 、Cl和t-Bu时, 产物的产率相对较低, 但对映选择性好。这可能是由 R_3 的空间位阻导致底物分子与 β -CD空腔相匹配的合适程度不同引起的。该反应具有操作简便、催化剂用量少、产物对映选择性高等优点。

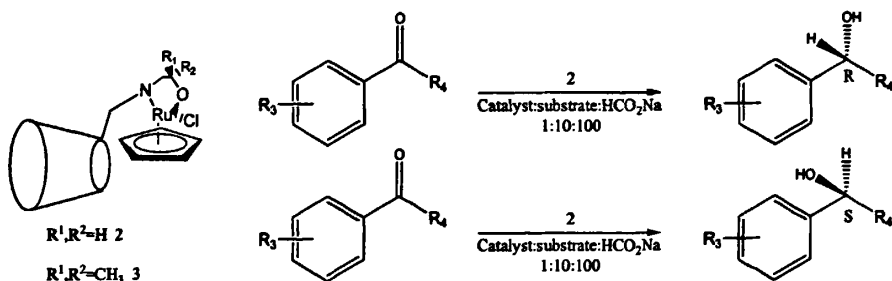


图 1-5 化合物 2 和 3 催化芳酮的立体选择性还原反应

Scheme 1-5 Enantioselective reduction of ketones with the catalyst 2, 3 and HCO_2Na

1.3.2.2 环糊精微反应器中的氧化反应

邓芳等^[47]研究了 β -CD 的诱导作用下, 丙酮与 Oxone[®]原位产生

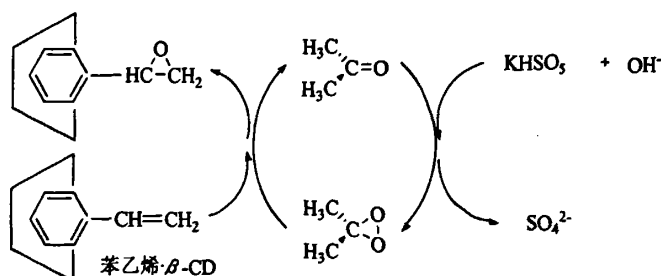


图 1-6 β -CD 存在下丙酮/Oxone[®]对苯乙烯的不对称环氧化反应

Scheme 1-6 acetone/Oxone[®]-catalyzed asymmetric epoxidation of styrene in the presence of β -CD

的二氧杂环丙烷能实现苯乙烯的不对称环氧化(图1-6)。反应中 β -CD对苯乙烯反应部位产生立体识别作用。在 β -CD/底物的摩尔比为3:1时, e.e.值最高可达到29%。

Surendara等^[48]发现在 β -CD的手性诱导下, 环氧环丙烷、氮杂环丙烷等在水溶液中与邻碘酰基苯甲酸(IBX)作用, 可选择性地将原料氧化成 α -羟基酮或 α -氨基酮, 收率高达92%(图1-7)。

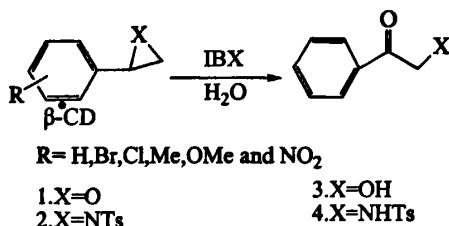


图1-7 β -CD催化环氧环丙烷和氮杂环丙烷的氧化反应
Scheme 1-7 β -Cyclodextrin-catalyzed oxidation of oxiranes and aziridines

肖自胜等^[49]研究了酮与环糊精手性协同催化作用下, 用非手性酮与过氧硫酸氢钾原位产生的二氧杂环丙烷实现了对包含在环糊精手性微反应器中苯乙烯的不对称环氧化反应(图1-8)。在优化条件下, 环氧苯乙烯的e.e.值最高可达到46%。

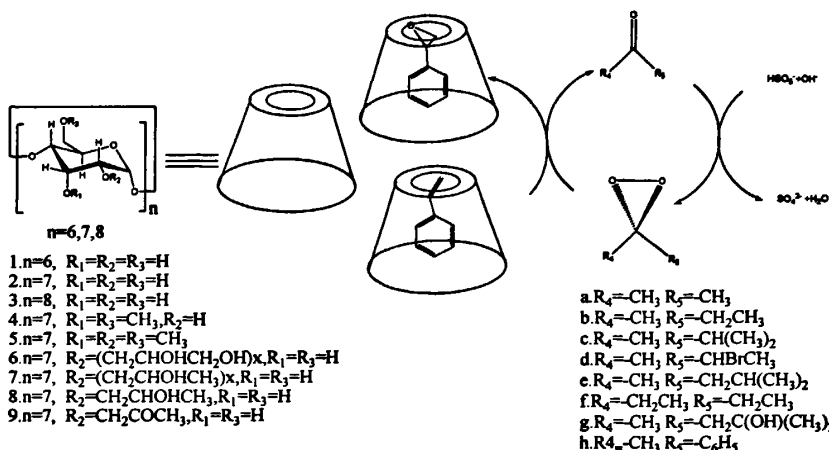


图 1-8 包合物中苯乙烯的不对称环氧化反应历程
Scheme 1-8 Asymmetric epoxidation mechanism of the inclusion complexes of styrene and CDs

Rossi等^[50]报道FeBr₃-CDs复合体系可高化学选择催化氧化硫醇或硫醚生成砜类化合物(图1-9)，且产率较高。反应中FeBr₃-CDs复合体与底物分子选择性地形成稳定的包合物。同时还发现γ-CD-FeBr₃复合物循环利用的催化效果很好，重复使用5次以上，催化活性仅降低5%。

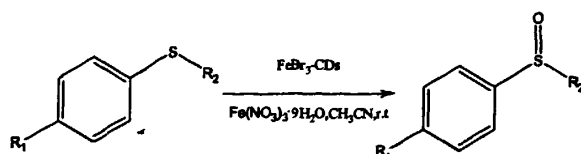


图1-9 三溴化铁-环糊精催化氧化反应

Scheme1-9 FeBr₃-CDs-catalyzed oxidation reaction

沈静茹等^[51]以β-CD的二间羧基苯磺酸酯与FeCl₃形成配合物，再与H₂O₂作用构筑了新型的模拟酶催化体系(图1-10)。该模拟酶在催化苯胺氧化成硝基苯时，催化速率是FeCl₃·H₂O₂体系的91倍。该模拟酶还能有效地将葡萄糖催化氧化为葡萄糖酸^[62]，每摩尔模拟酶平均催化速率是FeCl₃·H₂O₂的74倍。该模拟酶制备简单，可反复使用，是一种较理想的模拟酶。以该模拟酶为催化剂在50℃，酸性条件下，可成功地将糠醛催化氧化成糠酸^[63]。

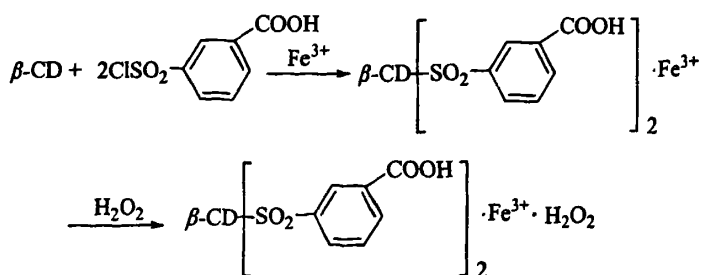


图1-10 FeCl₃·H₂O₂-β-CD氧化酶的合成过程

Scheme1-10 The preparation process of oxidase of FeCl₃·H₂O₂-β-CD

1.3.2.3 环糊精微反应器中的加成反应

周红英等^[52]介绍了用 β -CD为相转移催化剂、Pd(OAc)₂/PPh₃/*p*-TsOH为催化体系催化烯烃与一氧化碳的亲电加成反应,可选择性地生成正构型的产物(图1-11),这是由CD的特殊结构决定的。因此CD的加入可以调节两种产物的比例。将此催化体系用于不同结构的烯烃时,发现烯烃的活性顺序为苯乙烯>庚烯>环己烯。

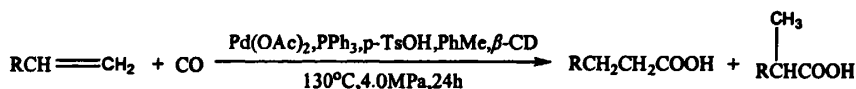


图1-11 β -CD催化烯烃的加氢羧基化反应
Scheme1-11 β -CD-catalyzed hydrocarboxylation of olefins

梁本喜等^[53]报道 β -CD复合催化芳醛的加成反应,以苯甲醛为原料,与三氯甲烷和氢氧化钠作用,合成了 α -羟基苯乙酸(图1-12)。由于 β -CD的复合催化,反应产物选择性提高,产率比未加 β -CD时提高15%。该反应中,底物分子与 β -CD形成复合物后,可改善底物分子的溶解度和反应性,使反应顺利进行,同时又可抑制副反应的发生。肖敏等^[54]报道由 β -CD/BTEAC协同相转移催化上述反应,产率由不足50%提高至80%。

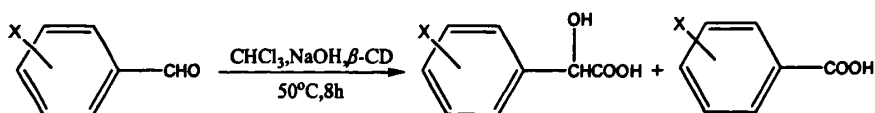


图1-12 β -CD催化扁桃酸的合成
Scheme1-12 β -CD-catalyzed synthesis of α -phenylhydroxyacetic acid

1.3.2.4 环糊精微反应器中的酯化反应

高文华等^[55]以 β -CD为相转移催化剂合成邻苯二甲酸丁苄酯(BBP图1-13),BBP的产率比不加催化剂时的产率有显著的提高,可达到75%,且反应介质碱性(NaOH>Na₂CO₃)越强,产率越高。该反应中, β -CD将苄基氯包含在空腔内转移到水相中,使反应更容易进行,起

到了催化酯化作用。

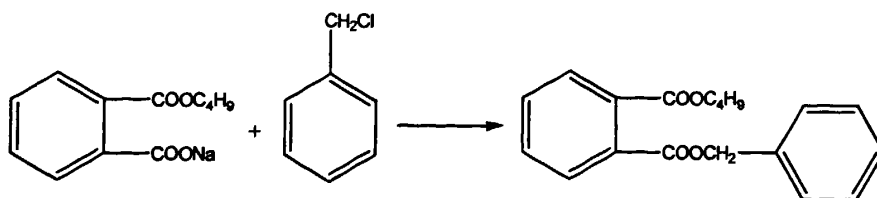


图1-13 β -CD催化邻苯二甲酸丁苄酯的合成

Scheme1-13 β -CD-catalyzed synthesis of BBP

魏太保等^[56]以 β -CD为相转移催化剂催化合成硫氰酸苄酯(图1-14), 反应温度为100℃, 产率61.5%, 比不加 β -CD催化时高17.3%。 β -CD可与苄基氯形成复合物, 将其转移到水相中和硫氰酸钠反应, 使反应顺利进行。

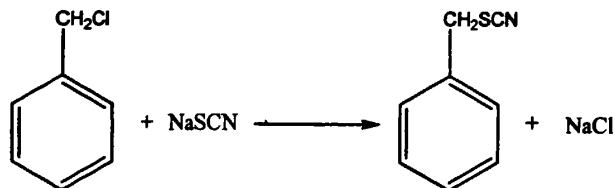


图1-14 β -CD催化硫氰酸苄酯的合成

Scheme1-14 β -CD-catalyzed synthesis of benzyl thiocyanate

王永健等^[57]以季胺化 β -CD聚合物为相转移催化剂催化合成硫氰酸苄酯, 反应温度为74℃, 产率高达94.5%; 无CD聚合物催化时, 反应不能进行。

1.3.2.5 环糊精微反应器中的水解反应

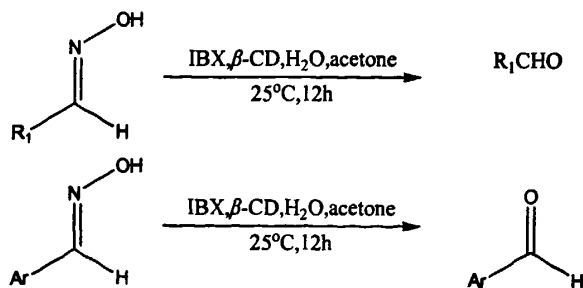


图1-15 β -CD催化去肟化反应

Scheme1-15 β -CD-catalyzed deoxygenation of oximes with IBX

Krishnaveni等^[58]报道在 β -CD复合诱导催化下,系列醛、酮肟与2-碘酞苯甲酸(IBX)作用生成相应醛酮(图1-15),反应产率较高,一般在85%以上。 β -CD有选择性地与底物分子进行复合,该复合作用取决于底物分子的大小、形状、疏水性及分子的匹配程度等。底物分子与 β -CD空腔的匹配程度好,催化效果好,产率高,反之亦然。芳基与 β -环糊精空腔的匹配程度大于烷基与 β -CD空腔的匹配程度,因此取代基团 R_1 和Ar对产率的影响为芳基>烷基。

Krishnaveni等^[59]报道 β -CD存在下,中性条件下芳香缩醛的去保护反应,生成相应的芳醛(图1-16)。 β -CD与底物分子复合后,通过氢键的作用活化了醛缩醇结构,有利于底物分子的分解,产率一般在80%以上。该反应改进了以往此类反应的缺点,且 β -CD可回收重复使用,利于工业化生产。

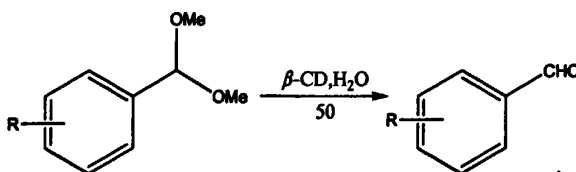


图1-16 β -CD催化芳香缩醛的去保护反应
Scheme1-16 β -CD-catalyzed deprotection of aromatic acetals

1.3.2.6 环糊精微反应器中的 Tsuji-Trost 反应

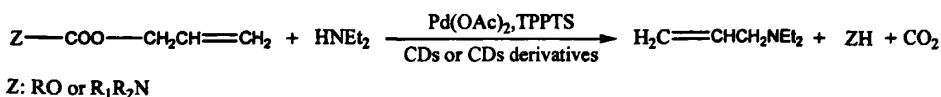


图1-17 β -CD催化Tsuji-Trost 反应
Scheme1-17 β -CD -catalyzed Tsuji-Trost reaction

Bricout等^[60]报道甲基- β -CD催化的Tsuji-Trost反应(图1-17),发现(2,6-二-O-甲基)- β -CD可作为高效的底物选择剂和相转移催化剂,大大提高反应速率。底物的选择性取决于底物和(2,6-二-O-甲基)- β -CD的空腔的匹配程度,匹配程度越好,选择性越好,反之越差。Torque等

[61]对上述反应作了进一步的工作,介绍了系列甲基化、羟丙基化CD衍生物对该反应的影响结果,发现 α -CD和 β -CD衍生物对底物的选择性较好,可提高反应速率;而 γ -CD由于其较大的空腔对底物的选择性较差,催化效率差。

1.3.2.7 环糊精微反应器中的偶联反应

Lidia等[62]合成了以 β -CD为“盖帽”的金属钯纳米颗粒作为催化剂催化卤代芳烃与苯基硼酸的Suzuki偶联反应,生成联苯(图1-18),产率77%~98%。取代基R和X均对产率有所影响,X为I时,取代基R: $-\text{NO}_2$ > $-\text{OCH}_3$ > $-\text{OH}$; R不变,取代基团: I > Br 。碘代二茂铁和苯基硼酸可发生类似的Suzuki偶联反应,生成苯基二茂铁(图1-18),产率为70%。

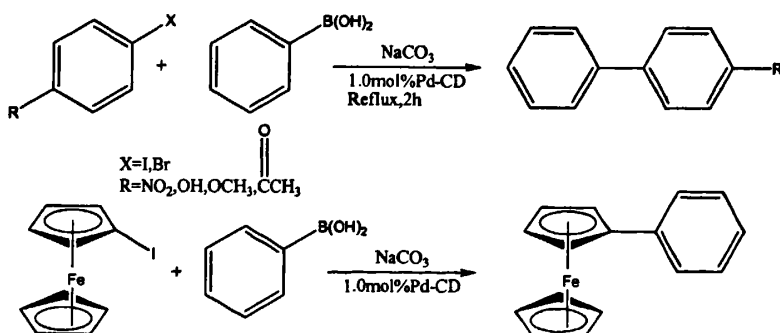


图1-18 β -CD-钯催化Suzuki偶联反应

Scheme1-18 β -CD - palladium catalyzed Suzuki cross-coupling reaction

1.4 本论文研究的目的、意义以及主要内容

1.4.1 本论文的研究目的和意义

环糊精模拟酶微反应器催化反应以水为介质,避免了有机溶剂和金属催化剂的使用,反应路线简单,操作简便,反应条件温和,符合绿色化学的发展要求。本文中的研究工作,在前人和本课题组以前的工作基础上,进一步对环糊精作为微反应器在有机合成中的应用进行

研究。加氢、氧化以及缩合反应是重要的有机反应，本文选择这三种类型的反应作为探针反应来研究具有广泛的意义，揭示了环糊精在有机合成中新的应用价值，同时也丰富了环糊精化学的内容，不仅具有一定的理论研究价值，而且具有一定的实际应用前景。

1.4.2 本论文研究的主要内容有如下几个方面：

(1) CDs 模拟酶微反应器在不对称还原反应中的应用

在 β -CD 和苯乙酮衍生物形成的二元包合体系中， NaBH_4 作为还原剂，考察了 β -CD 用量、反应的温度、不同种类的环糊精、不同取代基的类型以及取代基取代位置对苯乙酮衍生物不对称还原反应的影响，并对取代基在 CDs 空腔中的可能定位进行了探讨。

在 β -CD 和苯乙酮以及环己胺形成的三元包合体系中， NaBH_4 作为还原剂，考察了第三元物质种类，第三元物质的用量以及反应温度等对不对称还原反应的影响。

(2) CDs 模拟酶微反应器在查尔酮缩合反应中的应用

在 CDs 模拟酶微反应器存在下，以苯甲醛和苯乙酮衍生物为原料，弱碱碳酸钾为催化剂，以水作为溶剂回流情况下逆相转移催化合成了查尔酮衍生物，取得了较好的产率，弄清楚了芳香化合物上取代基对产率的影响，并对反应机理做了探讨。

(3) CDs 模拟酶微反应器在氧化反应中的应用

考察了 β -CD 用量、氧化剂用量、反应温度、反应时间对苯甲醇以及苯甲醇取代物氧化反应的影响，并对反应机理进行了可能探讨。

CDs 由于外围的羟基在水中具有一定的溶解性，而其内部存在疏水性的空腔，决定了 CDs 对一些有机物有增溶作用；同时环糊精由于外围的羟基与反应底物相互作用，他本身也是一种催化剂，另外由于反应底物是在 CDs 疏水空腔中存在，因此提供了反应场所，起到了微反应器的作用，本论文研究结合了 CDs 的诱导作用以及上述催

化作用和增溶作用、构建了一个具有模拟酶微反应器，研究了其在有机反应中的应用，从而为开拓一些新的仿酶模型化合物及在催化反应中对部位的特殊选择性以及催化性能的研究提供重要的理论参考。

第二章 β -CD 诱导苯乙酮衍生物不对称还原反应中的取代基效应

2.1 前言

潜手性酮的不对称还原已有许多较为成熟的方法,例如,通过手性修饰的金属氢化物,或是在手性环境中使用非手性试剂等^[63-64]。但是这些不对称还原反应所用的手性金属络合催化剂往往昂贵、有毒、难以制备,在手性药物合成过程中需要的条件很严格,导致其使用受到限制。因此寻找安全、有效、无毒的合成方法变得尤为重要。

酶催化反应具有的高效性和高选择性一直以来受到化学工作者的青睐,CDs因其结构的特殊性在模拟酶的构筑方面得以广泛的应用^[64]。在模拟酶微型反应器^[65,66]研究成为当今化学研究热点之一的今天,CDs催化不对称合成反应,已愈来愈受到人们的关注^[67],利用CDs构筑酶模型,通过仿生催化实现不对称合成,它们可选择性包合各种有机分子形成主客体包合物,而且对反应部位也具有识别作用,在反应中产生不对称诱导。利用环糊精诱导不对称反应,已经被视为很有前途的的仿生合成。

β -CD 诱导潜手性酮的不对称还原已有相关报道^[68-71],但对潜手性芳香酮取代基效应对诱导不对称还原反应研究的较少^[72-74]。本文对取代基效应对 β -CD 诱导的不对称还原反应进行了初步的研究,并对取代基在 β -CD 空腔中的可能定位进行了推测。

2.2 实验部分

2.2.1 原料及仪器

Agilent 6890N 气相色谱仪,安捷伦科技有限公司,FID 检测器,

HP-CHIRAL 全甲基 β -环糊精手性毛细管柱(30 m \times 0.319 mm \times 0.25 μ m, 编号: K054903); DF-101S 型集热式恒温加热磁力搅拌器, 巩义市英峪予华仪器厂; 旋转蒸发仪, 上海亚荣生化仪器厂; SHZ-D(III) 循环水式真空泵, 巩义市英峪予华仪器厂; TGL-16G 台式高速离心机, 湖南星科科学仪器有限公司。

苯乙酮(中国医药集团上海化学试剂公司); 邻甲基苯乙酮、对甲基苯乙酮、间甲基苯乙酮、邻甲氧基苯乙酮、对甲氧基苯乙酮、间甲氧基苯乙酮(天津市光复精细化工研究所); α -CD (广东泰龙生化科技有限公司, 使用前重结晶二次); β -CD(上海三浦化工公司); γ -CD(广东泰龙生化科技有限公司, 使用前重结晶二次); 苯、盐酸、乙腈(湖南师大化学实业公司); 其他试剂为百灵威试剂公司 AR 级试剂。

2.2.2 包合物的制备

在0.2 mol/L的 NaCO_3 溶液中, 加入适量 β -CD, 搅拌加热溶解至室温, 一并加入酮(固体样品先溶于少量的乙腈中), 混合物在室温下搅拌24 h, 所得包合物未经处理, 直接用于下一步反应。

2.2.3 酮的不对称还原反应

往上述包合物中加入2倍摩尔量酮的 NaBH_4 , 在5 $^\circ\text{C}$ 时反应12 h。用6 mol/L盐酸中和后, 加苯(3 \times 5 mL)超声提取有机物, 离心沉降后合并提取液, 无水 Na_2SO_4 干燥, 用气相色谱仪分析产物组成, 校正面积归一法计算酮的转化率和产物的ee值。反应图式如(图2-1)所示。



图 2-1 β -CD 存在下, NaBH_4 对苯乙酮衍生物的不对称还原过程
Figure 2-1 Asymmetric reduction pathway of substituted acetophenones in the presence of β -CD

2.2.4 色谱检出方法

色谱柱: HP-CHIRAL 全甲基化 β -环糊精手性毛细管柱(30 m \times 0.319 mm \times 0.25 μ m, 编号: K054903);

柱温: 120 $^{\circ}$ C; 柱压: 80 kPa; 气化室温度: 250 $^{\circ}$ C;

载气: 高纯 N₂; 载气流速: 1.2 mL/min;

检测器: 氢火焰检测器; 检测器温度: 250 $^{\circ}$ C;

进样方式: 分流进样; 分流比: 20:1; 进样量: 0.2 μ L。

对映选择性的计算:

$$\% \text{ e.e.} = \frac{|[R]-[S]|}{|[R]+[S]|} \cdot 100\%$$

其中: [R]、[S]分别是对映体色谱峰面积。

2.3 结果与讨论

2.3.1 β -CD 用量与反应温度对苯乙酮衍生物不对称还原的影响

用 NaBH₄ 作还原剂, 对与芳香酮原位生成的包合物进行不对称还原, 考察了 β -CD 用量与反应温度对苯乙酮衍生物不对称还原反应的影响, 实验结果如表 2-1 所示。

由表 2-1 的 Entry 1, 2, 3 可以看出, 当 β -CD 与酮的摩尔比由 1:1 变为 2:1 时, 苯乙酮, 对甲基苯乙酮, 对甲氧基苯乙酮还原产物的 ee 值从 6%, 38%, 8% 分别提高到 8%, 45%, 13%, 提高 β -CD 用量增加了产物 ee 值的选择性。其原因是在溶液中包合物的形成是一个平衡过程, 提高 β -CD 的用量, 有利于反应向包合物生成方向进行, 从而使更多的酮分子被包合。只有被包合的分子才能被诱导发生不对称还原反应; 而在 β -CD 腔外进行的芳香酮还原反应, 不产生手性诱导。由 Entry 2, 3, 4 可以看出, 在相同 β -CD 与酮摩尔比时, 降低反应温度增加了 ee 值的选择性, 如反应温度由 25 $^{\circ}$ C 降低到 5 $^{\circ}$ C 时, 对甲

基苯乙酮还原产物的 ee 值从 32% 提高到 45%，反应温度由 5 °C 降低到 -5 °C 时，对氟苯乙酮还原产物的 ee 值从 25% 提高到 31%。这是由于低温不仅有利于包合物的稳定，而且可以降低包合在环糊精中酮分子的可运动性，使其受到环糊精的诱导作用加强，从而使不对称反应具有较高的选择性^[77]。

表 2-1 β -CD 用量与反应温度对苯乙酮衍生物的不对称还原的影响
Table 2-1 Effects of the amount of β -CD and temperature on asymmetric reduction of acetophenone derivatives

Entry	R	Molar ratio	ee(%)	Conversion(%)	Configuration
1	H	1:1	6	>99	S
		2:1	8	>99	S
2	<i>p</i> -CH ₃	1:1	38	97	S
		2:1	45	>99	S
		2:1 ^a	32	98	S
3	<i>p</i> -OCH ₃	1:1	8	92	S
		2:1	13	99	S
		2:1 ^a	5	98	S
4	<i>p</i> -F	2:1	25	>99	S
		2:1 ^b	31	>99	S
5	<i>p</i> -Cl	2:1	20	>99	S
		2:1 ^b	18	>99	S

Conditions: Reactions time is 12 h; Temperature is 5 °C unless specified; Determined based on relative peak areas of alcohol and unreacted ketone in GC. Molar ratio β -CD: ketone; ^{a,b}The value of the reaction product at 25 °C and -5 °C.

Absolute configuration of all the resulting alcohols by comparison of the sign of rotation with those of the known compounds^[75-76].

2.3.2 β -CD 诱导对位卤代苯乙酮的不对称还原

由表 2-2 可知，当苯乙酮对位有卤素取代基时，对映体选择性明显得到提高 (*p*-I 例外)，这表明 β -CD 和对位取代底物之间有很强的主客体效应。比较 Entry 4, 5, 6, 7 卤素对位取代苯乙酮发生的不对称反应，ee 值随取代基团的电负性降低而降低，其中氟取代给出产物的 ee 值最高，而碘取代给出产物的 ee 值不足 5%。其原因可能是对

表 2-2 β -CD 存在下 NaBH_4 对对位卤代苯乙酮的不对称还原

Table 2-2 Asymmetric reduction of *p*-halogen acetophenones in the presence of β -CD by aqueous NaBH_4

Entry	R	Molar ratio	ee(%)	Conversion (%)	Configuration
1	H	2:1	8	>99	S
4	<i>p</i> -F	2:1	31	>99	S
5	<i>p</i> -Cl	2:1	20	>99	S
6	<i>p</i> -Br	2:1	18	>99	S
7	<i>p</i> -I	2:1	5	>99	S

Reaction conditions: a) β -CD/ketone molar ratio was 2:1.

b) Reaction time was 12h.

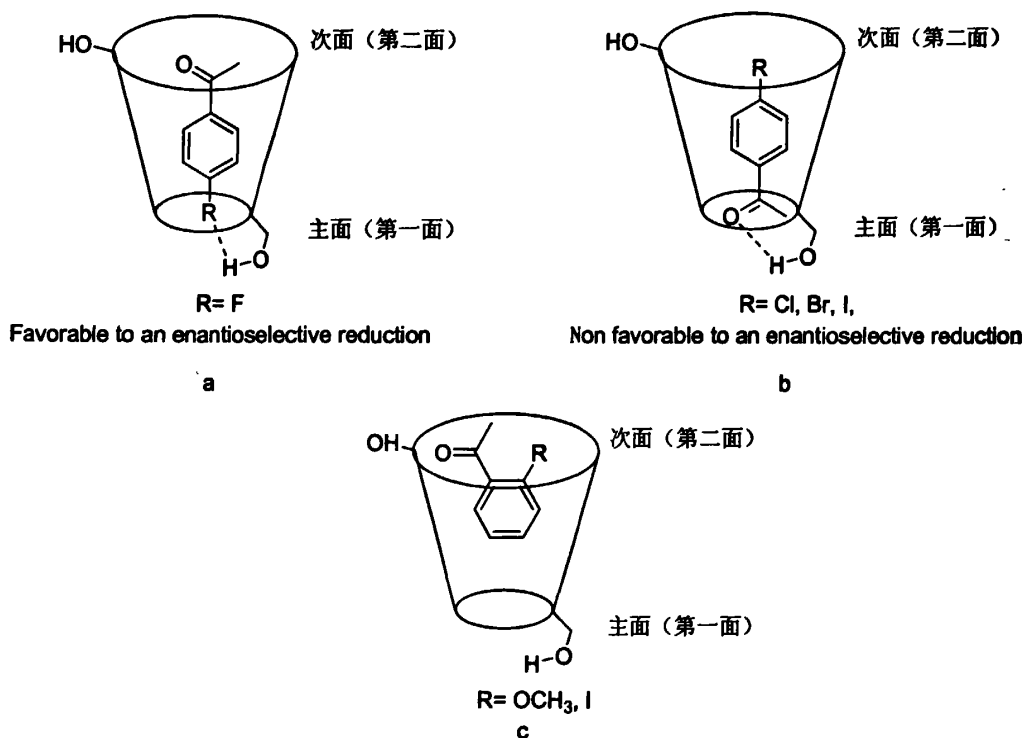


图 2-2 取代苯乙酮在 β -CD 空腔中的定位推测

Figure 2-2 Suggested orientations of substituted acetophenones in the cavity of the β -CD

位取代苯乙酮衍生物进入环糊精空腔有图 2-2a, 图 2-2b 两种方式存在, 氟取代基基团小, 更易从窄口的第一面进入; 且氟电负性强, 与第一面上的羟基更易形成氢键, 同时羰基氧又与第二面上的羟基形成

氢键，这都增加了包合物的稳定性^[78]，此时图 2-2a 方式成了主导进入方式，第二面的不对称环境要大于第一面，故此方式对对映体选择是有利的。而碘取代基团的电负性很弱，且基团较大使其主导进入方式为图 2-2b，这种方式于对映体选择是不利的。同时随着基团的增大，客体分子进入空腔程度的减弱也不利于不对称反应的发生，导致了产物的 ee 值的下降。

2.3.3 β -CD 存在下 NaBH_4 对邻、间、对位取代苯乙酮的不对称还原

为了进一步了解 β -CD 诱导下不同位置取代对苯乙酮的不对称还原反应的影响，以邻、间、对位取代苯乙酮作为底物，考察了 β -CD 的不对称诱导性能。

表 2-3 β -CD 存在下 NaBH_4 对邻、间、对位取代苯乙酮的不对称还原
Table 2-3 Asymmetric reduction of *ortho*-、*meta*-、*para*-substitued acetophenones in the presence of β -CD by aqueous NaBH_4

R	ee (%)				Configuration			
	CH ₃	OCH ₃	NO ₂	I	CH ₃	OCH ₃	NO ₂	I
<i>ortho</i>	10	18	18	27	R	R	R	R
<i>meta</i>	13	10	8		S	S	S	
<i>para</i>	45	13	3	5	S	S	S	S

Reaction conditions: a) β -CD/ketone molar ratio was 2:1.

b) Reaction time was 12h.

由表 2-3 可以看出，邻位取代苯乙酮的还原产物构型为 *R* 型，而间位、对位取代还原产物为 *S* 型，构型的不同表明 $\text{H}_3\text{B-H}$ 对羰基是从不同的面进行进攻，因此推测邻位与对位、间位取代苯乙酮在 β -CD 底物中的定位是不一样的。比较 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 和 $-\text{I}$ ，邻位取代的 ee 值要高于对位和间位，而且他们的绝对构型也不同。这可能是因为邻位取代引起强的位阻效应，使分子结构“拥挤”，且 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{I}$ 形成氢键很弱，这样邻位取代苯乙酮就从第二面进入 β -CD 空腔，以图 2-2c

进入为主导方式, *o*-OCH₃, *o*-I 基团的位阻较大, 使得 H₃B-H 对羰基面的进攻方式与对位和间位取代羰基面进攻方式相反, 位阻也有利于包合物的稳定, 增强了对映面的选择性, 故邻位 ee 值要大于对位和间位; 但甲基苯乙酮的对位要明显高于邻位和间位, 这可能是因为甲基较小, 其进入 β-CD 空腔方式与对氟苯乙酮进入空腔方式类似。

2.3.4 不同环糊精诱导苯乙酮衍生物的不对称还原

为进一步了解不同环糊精诱导性能, 比较了 α-、β-、γ-CD 诱导一系列苯乙酮衍生物的不对称还原反应, 如表 2-4。

表 2-4 不同环糊精存在下 NaBH₄ 对苯乙酮衍生物的不对称还原
Table 2-4 Asymmetric reduction of acetophenone derivatives in the presence of different cyclodextrins by aqueous NaBH₄

R	Molar ratio	CDs	Ee(%)	Configuration
H	2:1	α-CD	4	S
		β-CD	8	S
		γ-CD	-	-
<i>p</i> -CH ₃	2:1	α-CD	3	S
		β-CD	45	S
		γ-CD	5	S
<i>p</i> -OCH ₃	2:1	α-CD	3	S
		β-CD	13	S
		γ-CD	1	S
<i>p</i> -F	2:1	α-CD	8	S
		β-CD	31	S
		γ-CD	6	S
<i>o</i> -OCH ₃	2:1	β-CD	18	R
		γ-CD	6	R
<i>m</i> -OCH ₃	2:1	β-CD	10	S
		γ-CD	4	S
<i>p</i> -NO ₂	2:1	β-CD	3	S
		γ-CD	3	S

Reaction conditions: a) β-CD/ketone molar ratio was 2:1.

b) Reaction time was 12h.

由表 2-4 可以看出, α-、γ-CD 诱导苯乙酮衍生物的不对称还原,

产物的ee值最高不过8%，这可能是由于 α -CD的手性内腔(0.47-0.53 nm)较小，不能够产生有效包合故产物的ee值较低； γ -CD则可能是由于其内腔(0.75-0.83 nm)过大，底物在其内腔中难于固定^[79]，NaBH₄在对映面进攻时， γ -CD无法对其实现手性诱导作用，故产物的ee值更低。

2.3.5 典型 β -CD包合物中羰基伸缩振动峰的红外数据

β -CD与苯乙酮及其衍生物以的包合物FT-IR分析，记录包合物中羰基伸缩振动峰如表2-5所示。

表2-5 β -CD与苯乙酮及其衍生物包合物与相应酮羰基伸缩振动峰波数比较
Table 2-5 Wave number values of the carbonyl vibration in inclusion compounds compared to those of the corresponding ketones

R	$\nu_{\text{C=O}}$ (cm ⁻¹)					
	<i>ortho</i>		<i>meta</i>		<i>para</i>	
	Free	Included	Free	Included	Free	Included
H	1692	1688	1692	1688	1692	1688
CH ₃	1689	1688	1690	1673	1688	1683
OCH ₃	1681	1674	1690	1685	1684	1678
NO ₂	1711	1690	1684	1678	1694	1697
Cl	1700	1699				
Br	1704	1706				

由表2-5比较可知，形成包合物的羰基的伸缩振动吸收峰与相应苯乙酮及其衍生物羰基的伸缩振动吸收峰存在着一定的差异，其中形成包合物的羰基伸缩振动吸收峰向低频方向移动（*o*-Br, *p*-NO₂例外），这是客体分子与 β -CD内腔发生范德华力、氢键、偶极-偶极等弱相互作用的结果，这也表明 β -CD和苯乙酮及其衍生物发生了包合作用，形成了包合物。

2.4 小结

研究了取代基对苯乙酮不对称还原反应的影响，取代基效应的大

小是客体分子在 β -CD空腔中的定位方式，氢键，疏水作用，位阻以及基团大小等协同作用的结果。由于动力学原因，取代基在 β -CD空间中的定位还受到诸多因素的影响，对取代基定位规则以及其他芳香酮不对称还原作用规律正在进一步研究当中。

第三章 环己胺促进的 β -CD 诱导芳香酮的不对称还原反应

3.1 前言

CD 存在的不对称的疏水空腔, 它们不仅能对底物包结, 而且对反应部位也具有识别作用, 而在反应中产生不对称诱导。如果客体分子大小与 CDs 空腔尺寸匹配, 分子的极性小于水, 则有可能代替环内的水分子进入空腔或者部分进入形成包合物, 由于底物在空腔应有一定的间隙和斜度, 这样进攻试剂在反应中具有不对称的选择性^[80]。然而通过形成包合物在适当的位置创造一个潜手性中心来诱导不对称反应的发生是很困难的。

现有的研究大多是在环糊精的 2, 3, 6 位引入基团从而立足于提高面选择性^[81-84]。我们目前试图限制 β -CD 空腔内客体分子的运动以期来修饰环糊精从而提高其手性诱导能力, 即在空腔内加入第三元物质与客体分子一起被包合或者部分被包合形成共客体。第三元物质指的是不与体系中的任何物质发生反应。我们选择胺类物质作为第三元物质所做研究发现, 它们对客体分子的面选择性以及产物构型都有不同程度的影响。

3.2 实验

3.2.1 原料及仪器

Agilent 6890N 气相色谱仪, 安捷伦科技有限公司, FID 检测器, HP-CHIRAL 全甲基 β -环糊精手性毛细管柱(30 m \times 0.319 mm \times 0.25 μ m, 编号: K054903); DF-101S 型集热式恒温加热磁力搅拌器, 巩义市英峪予华仪器厂; 旋转蒸发仪, 上海亚荣生化仪器厂; SHZ-D(III) 循环水式真空泵, 巩义市英峪予华仪器厂; TGL-16G 台式高速离心

机, 湖南星科科学仪器有限公司。

叔丁胺、二乙胺、苯胺(中国医药集团上海化学试剂公司); 叔丁醇、环己醇、仲丁醇、2-辛醇(天津市光复精细化工研究所); DMF、异丙醇、2-辛醇、环己胺(湖南师大化学实业公司); 其他试剂为百灵威试剂公司 AR 级试剂。

3.2.2 包合物的制备

在 0.2 mol/dm^3 的 NaCO_3 溶液中, 加入适量环糊精, 搅拌加热溶解至室温, 一并加入酮(固体样品先溶于少量的乙腈中)和第三元物质, 混合物在室温下搅拌24 h, 所得包合物不进行进一步处理。

3.2.3 酮的不对称还原反应

往上述三元体系中加入2倍摩尔量酮的 NaBH_4 , 在 5°C 时反应12 h。用 6 mol/dm^3 盐酸中和后, 加苯($3 \times 5 \text{ mL}$)超声提取有机物, 离心沉降后合并提取液, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 用Agilent6890N型气相色谱仪分析产物组成, 计算酮的转化率和产物的ee值。

3.3 结果与讨论

3.3.1 第三元物质的影响

表 3-1, 表 3-2 为第三元物质对 β -CD 包合物中苯乙酮的不对称还原的影响。可以看出, 加入的第三元物质绝大部分都降低了产物的 ee 值, 产物的绝对构型由 *S* 向 *R* 构型转化。其中苯胺使得 ee 值降低尤为显著。这可能是加入的第三元物质像苯胺等在刚开始包合过程中就和苯乙酮有很大的竞争包合作用, 而且一直占居主导作用, 使得绝大部分苯乙酮只能够在空腔外发生还原反应, 而受到 β -CD 诱导的苯乙酮很少, 而又由于空腔外反应速度远大于空腔内反应速度, 从而加快了反应速率, 但却使得 ee 值极大的降低。还有些胺(像叔丁胺)与 β -CD 空腔的结合很弱, 这样对产物的 ee 值影响也不大。这种现象不是

表 3-1 不同的胺对 β -CD 包合物中苯乙酮的不对称还原的影响
 Table 3-1 Effect of different of amides on asymmetric reduction of acetophenone- β -CD

Amide	None	叔丁胺	环己胺	二乙胺	DMF	苯胺
Conv(%)	>99	97	>99	97	87	>99
ee(%)	6	5	13	4	5	2
Configuration	S	S	R	S	S	S

Reactions time is 12 h; Temperature is 5°C; NaBH₄, 1.2 mmol; Acetophenone, 0.6 mmol; Amide, 0.6 mmol. Total volume of the solvent, 10 mL. Determined based on relative peak areas of carbinol and unreacted ketone in GC.

表 3-2 不同的醇对 β -CD 包合物中苯乙酮的不对称还原的影响
 Table3-2 Effect of different of alcohols on asymmetric reduction of acetophenone- β -CD

Alcohol	None	叔丁醇	2-辛醇	异丙醇	仲丁醇	环己醇
Conv(%)	>99	>99	>99	>99	>99	90
ee(%)	6	6	3	1.3	6	4
configuration	S	R	S	S	S	S

Reaction conditions: a) β -CD/ketone/alcohol molar ratio was 1:1:1.

b) Reaction time was 12h.

c) Temperature is 5°C.

由溶剂效应引起的，因为加入的很少量胺并不能够改变反应的平衡。然而我们也惊喜的发现叔丁醇，环己胺不仅提高了产物的ee值，而且使得产物绝对构型也发生了转化。究其原因可能是加入的第三种物质极有可能与苯乙酮一并被包合到空腔当中去，第三种物质与包结了苯乙酮后的 β -CD仍然有不同程度的匹配，形成三元包合物这样使客体分子更加稳定，从而提高了面选择性。同时构型的转化也说明了H₃B-H对羰基面的进攻改变了方向。有文献报道^[85,86]还原产物的构型及旋光方向，与底物中羰基邻位基团(R)结构有关，当R进入 β -CD疏水

腔时,还原得到左旋产物;当R处于疏水腔边缘时,则得到右旋产物。在二元包合物中,苯乙酮中羰基附近的甲基能够完全进入疏水腔,而在三元包合物中,由于环己胺的存在产生位阻,使得甲基只能够在疏水腔边缘。目前还不能够确定到底哪类醇,哪类胺能够与 β -CD以及客体一起形成包合物,因为三元包合物的形成与主体、客体、共客体的结构和形状,以及氢键等都有很大关系。

3.3.2 环己胺用量的影响

为了进一步了解第三元物质对手性诱导的影响,我们重点对环己胺进行了考察。表 3-3 为环己胺用量对 β -CD 包合物中苯乙酮的不对称还原的影响。

表 3-3 环己胺用量对 β -CD 包合物中苯乙酮的不对称还原的影响
Table3-3 Effect of the amount of cyclohexanamine on asymmetric reduction of acetophenone- β -CD

Mol ratio	1:1:0	1:1:1	2:1:0	2:1:2	2:1:3	2:1:5	2:1:10
Conv(%)	>99	>99	>99	95	97	>99	>99
ee(%)	6	13	8	13	15	1	0.4
Configuration	S	R	S	R	R	R	R

Reaction conditions: a) molar ratio for β -CD/ acetophenone /cyclohexanamine

b) Reaction time was 12h.

c) Temperature is 5°C.

可以看出,环己胺的用量对产物的 ee 值以及产物绝对构型构型都有很大的影响,体系中加入环己胺,产物绝对构型较之二元体系就发生了变化。当 β -CD:苯乙酮:环己胺摩尔比为 2:1:3 时 ee 值达到最高 15%,但当继续提高环己胺比例,ee 值减小,甚至降低到 0。原因可能是随着环己胺量的不断增多,苯乙酮与环己胺一并被包合的同时,也发生了竞争作用,使得一部分苯乙酮只能够在腔外被还原,但 β -CD 腔外是没有手性诱导能力的。同时适当的增大 β -CD 量也能够

提高产物的 ee 值，这是因为包合物的形成是个平衡过程，提高 β -CD 的比例，使得反应向着包合物的方向进行。

3.3.3 反应温度的影响

从表3-4我们可以看出，随着温度的降低，产物的 ee 值逐渐增大，当温度为 -5°C 时，ee 值可达 21%，说明反应温度对对应体的选择性有很大影响，这是由于低温不仅有利于包合物的稳定，而且可以降低包

表 3-4 反应温度对 β -CD 包合物中苯乙酮的不对称还原的影响
Table3-4 Effect of temperature on asymmetric reduction of acetophenone- β -CD

T/ $^{\circ}\text{C}$	25	15	5	0	-5
Conv(%)	>99	97	>99	97	97
ee(%)	7	12	15	18	20
Configuration	R	R	R	R	R

Reaction conditions: a) β -CD/ acetophenone /cyclohexanamine molar ratio is 2:1:3.

b) Reaction time was 12h.

合在环糊精中酮分子的可运动性，使其受到环糊精的诱导作用加强，提高不对称反应的选择性。因此低温对此不对称还原反应是有利的。

3.3.4 包合物的 FT-IR 分析

从图 3-1 比较可知：(1) 羰基的伸缩振动吸收峰出现在 $1650\text{-}1750\text{ cm}^{-1}$ 区域，而 β -CD 和环己胺在此区域没有吸收峰。无论在二元体系还是三元体系，都出现了羰基峰，但与苯乙酮相比，他们都向低频方向移动了一点 (1692.90 cm^{-1} 减小到 1688.83 cm^{-1})，原因可能是由于主客体之间发生了范德华力、氢键等弱作用结合；另外他们的峰强度都减弱，三元包合物减弱程度更大些，这是由于加入环己胺使得客体分子（苯乙酮）在 β -CD 内腔中更加难于流动，导致苯环振动受到抑制。这些都说明他们决不是简单的物理混合，而是被包合到 β -CD 的空腔

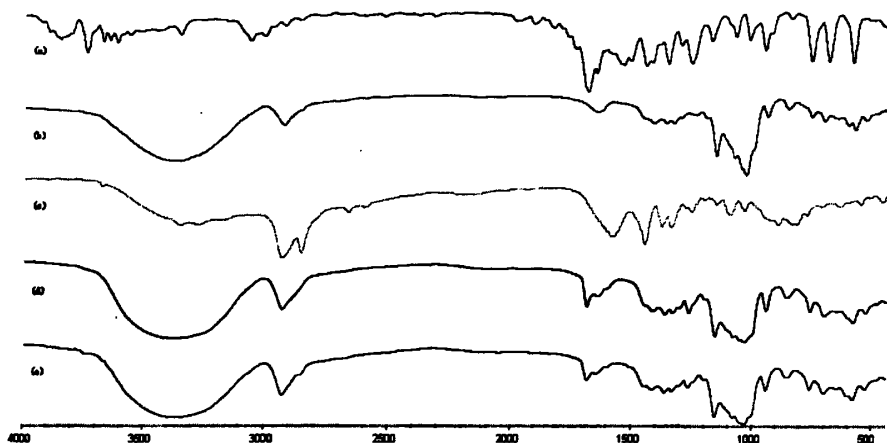


图 3-1 试样的红外光谱

Figure 3-1 The FT-IR spectra of samples

(a) Acetophenone (b) β -cyclodextrin (c) Cyclohexanamine (d) Binary Inclusion complex
(e) Ternary Inclusion complex

中，形成二元、三元包合物。(2) 比较 $2800-3000\text{cm}^{-1}$ 区域，在三元包合物的红外谱图上增加了一个 2850.92cm^{-1} 肩峰，这个多出的肩峰归于环己胺中 C-H 键的伸缩振动。(3) 二元包合物和三元包合物他们的羰基峰在同一位置(1685.83cm^{-1})出现，这可能是加入的环己胺并不在羰基附近，只有这样羰基才不会受到的影响，这说明环己胺可能只是部分的被包结。以上都从不同程度证明形成了三元包合物。

3.3.5 不同环糊精存在下的不对称还原反应

表 3-5 为不同环糊精在环己胺存在下对 β -CD 包合物中苯乙酮不对称还原的影响。

可以看到 α -CD, β -CD, γ -CD 都能够不同程度的诱导苯乙酮发生不对称还原反应,其中尤其以 β -CD 的诱导作用最好, ee 值可高达 13%。此外, α -CD 诱导苯乙酮发生不对称还原反应产物构型也为 R, 加入环己胺并没有改变产物的绝对构型。由于 α -CD 的空腔 ($0.47-0.53\text{nm}$) 较小, 加入环己胺与苯乙酮发生竞争包合作用, 使苯乙

表 3-5 不同环糊精在环己胺存在下对 β -CD 包合物中苯乙酮不对称还原影响
Table3-5 Effect of various cyclodextrins in the presence of cyclohexylamine on asymmetric reduction of acetophenone- β -CD

Substrate	Cyclodextrin	ee(%)		Configuration	
		-	+	-	+
Acetophenone	α -CD	4	1	R	R
	β -CD	6	13	S	R
	γ -CD	—	1	—	R

+ : in the present of cyclohexylamine ; - : in the absence of cyclohexylamine

Reaction conditions: a) β -CD/ acetophenone /alcohol molar ratio was 1:1:1.

b) Reaction time was 12h.

c) Temperature is 5 °C.

酮在腔外发生还原反应从而降低产物 ee 值； γ -CD 这可能是由于其内 (0.75-0.83nm)腔过大，苯乙酮在其内腔中难于固定^[78]，即使加入环己胺作用也不大，导致 γ -CD 无法对其实现手性诱导作用，故产物的 ee 值更低。

3.3.6 环己胺促进对位取代苯乙酮的不对称还原反应

为了进一步探讨环己胺在 β -CD手性诱导不对称反应中所起的作用，我们考察其对对位取代苯乙酮不对称还原的影响。

表3-6 环己胺对 β -CD包合物中对位苯乙酮不对称还原的影响

Table3-6 Effect of cyclohexylamine on asymmetric reduction of *p*-substituted acetophenone- β -CD

Substrate	ee(%)		Configuration	
	-	+	-	+
苯乙酮	6	13	S	R
对甲基苯乙酮	38	31	S	S
对甲氧基苯乙酮	8	5	S	S
对氟苯乙酮	25	11	S	S
对硝基苯乙酮	3	18	S	S

+ : in the present of cyclohexylamine ; - : in the absence of cyclohexylamine

Reaction conditions: a) β -CD/ ketone /alcohol molar ratio was 1:1:1.

b) Reaction time was 12h.

c) Temperature is 5 °C.

由表3-6可以看出，在上述还原反应中，体系中加入环己胺，改

变了苯乙酮还原产物的绝对构型，也提高了其产物的ee值；但是当苯乙酮对位连有取代基团，还原产物的绝对构型没有发生改变，但却降低了产物ee的值 (*p*-NO₂例外)，它们之间不仅仅发生了竞争的包合作用，也可能是形成了环己胺-BH₃中间体作为还原剂，乃至氢键，范德华力，静电效应都对此现象有很大的影响。目前对这一复杂机理仍然在研究当中。

3.4 小结

研究发现像环己胺这样的第三元物质通过形成三元包合物，能够提高环糊精手性诱导能力，改变产物绝对构型。可以预测，只要第三种物质的形状和结构能够最大限度的限制环糊精的空间，环糊精的诱导能力一定能够得到极大提高。

第四章 查尔酮合成中环糊精逆相转移的研究

4.1 前言

查尔酮及其衍生物是芳香醛酮发生交叉羟醛缩合的产物,是合成多种天然化合物重要的有机中间体,其本身也有重要的药理作用。合成查尔酮的方法很多,通常是以甲醇或无水乙醇为反应溶剂,由苯乙酮及其衍生物与芳香醛在碱或酸作用下缩合而成。经典的合成方法是使用强碱如醇钠或者强酸在无水乙醇中催化苯乙酮和苯甲醛的羟醛缩合,该反应体系对设备腐蚀较大,产物不易分离且污染严重;近年来也有报道采用金属有机化合物^[87]、NaOH 和1-丁基-3-甲基咪唑六氟磷酸盐^[88]、KF-Al₂O₃^[89]等作为碱性催化剂在溶液中合成查尔酮,但催化剂制备较困难,价格比较昂贵,反应时间较长,且产率不高。为了降低查尔酮合成反应中有机溶剂和强酸、强碱的污染,提高反应产率,本文考察了绿色合成新方法。

逆相转移催化剂,指把有机反应物从有机相转送到水相,在水相中进行反应。CDs每个葡萄糖单元的C-2和C-3上的仲羟基处于第二面上,而C-6上的伯羟基处于第一面上,整个环糊精分子形成一个空腔,腔内除了醚键之外,就是碳氢键,所以是疏水性的。而环糊精本身由于羟基伸向外面而是亲水性的,能溶于水中,由于以上结构特点,环糊精内腔具有路易斯碱的性质,能与一些大小匹配的分子形成包合物,对许多有机反应具有逆相转移催化作用。

本文用水为反应介质在CD作为逆相转移催化剂条件下有机合成查尔酮,效果较好。以水代替有机溶剂有很多优点,如水不易燃烧,容易处理,没有毒性,经济,来源广泛等,用无水碳酸钾代替强碱,避免了使用强碱的缺点。该方法反应温度温和,化学选择性强,产物

易分离，合成方法简单，其合成原理如图4-1：

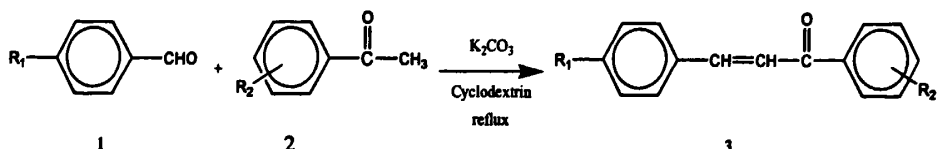


图4-1 CD存在下合成查尔酮

Figure4-1 Synthesis of chalcone derivatives in the presence of cyclodextrin

4.2 实验部分

4.2.1 原料及仪器

Agilent 6890N 气相色谱仪，安捷伦科技有限公司；FID 检测器；HP-5 型毛细管色谱柱。

β -CD 由上海三浦化工公司生产； α -CD 和 γ -CD 购自广州泰龙生物科技有限公司；使用前重结晶两次；苯甲醇，分析纯，上海瑞捷化学试剂有限公司；其他药品均为分析纯。

4.2.2 查尔酮的合成

称取 1 mmol CD 置于烧瓶中，加入适量蒸馏水，水浴加热到 50℃，搅拌 1h 使之溶解成透明溶液；加入 1 mmol 的碳酸钾，并逐滴加入 1 mmol 的苯乙酮和 1.5 mmol 苯甲醛的混合物（或者它们的衍生物，固体溶于 1 mL 乙醇溶液中），滴加时间为 1 h，然后继续搅拌 5 h 后，在回流下反应 10 h。加二氯甲烷(3×10 ml) 超声提取有机物，抽滤后合并提取液，提取液倒入分液漏斗中，静置分层，上层为水相，下层为有机相。分出有机相后用无水 Na₂SO₄ 干燥，旋转蒸发得粗产物，用 95%乙醇重结晶，计算产率。

4.3 结果与讨论

4.3.1 相转移催化剂对产率的影响

由表4-1和表4-2可以看出相转移催化剂对反应有显著的影响。在

没有相转移催化剂时,产率仅有30%,而加入相转移催化剂后产率可达81.3%,这是因为在没有相转移催化剂存在时,反应混合物呈油水两相,水中的碱不能有效夺取油相中的苯乙酮的活性甲基上的氢,这样也就没有负碳离子产生,故反应不能顺利进行。但不同类型的相转移催化剂对反应的影响不同。加入季铵盐类型相转移催化剂后产率可达64%,而加入环糊精微反应器逆相转移催化剂后高达81.3%,且熔点也较好。

表4-1 不同季铵盐对一锅法合成查尔酮产率的影响
Table 4-1 One-pot synthesis of chalcone using various quaternary ammonium salt in water at reflux

R ₁	R ₂	相转移催化剂	产率(%)	熔点(°C)
		空白	30.0	113~115
		四甲基氯化铵	38.3	114~116
Cl	H	苄基三乙基氯化铵	61.2	112~114
		四丁基溴化铵	35.4	114~116
		十八烷基二甲基苄基氯化铵	64.7	113~115

注:反应物为对氯苯甲醛和苯乙酮,产品熔点文献值为114~116°C,其他条件同4.2.2项合成方法。

表4-2 不同环糊精对一锅法合成查尔酮产率的影响
Table 4-2 One-pot synthesis of chalcone using various CDs in water at reflux

R ₁	R ₂	相转移催化剂	产率(%)	熔点(°C)
		none	30.0	113~115
		α -CD	81.3	114~116
Cl	H	β -CD	72.9	114~114
		* β -CD	23.3	114~116
		γ -CD	53.7	113~115

* in the absence of K₂CO₃

此外从表4-2可以得出在没有加入碱性催化剂K₂CO₃情况下,仍然有产物生成,产率达23.3%,这可能是环糊精内腔具有路易斯碱的性质导致。

4.3.2 β -CD逆相转移催化可能机理探讨

与传统的相转移催化剂相比,逆相转移催化剂具有两大优点,(1)

含水的催化剂溶液易于分离和循环；(2) 如果在反应温度下有机反应物是液相，则不需要其他的有机溶剂。本文选择 β -CD逆相转移催化缩合反应，其机理可能为：

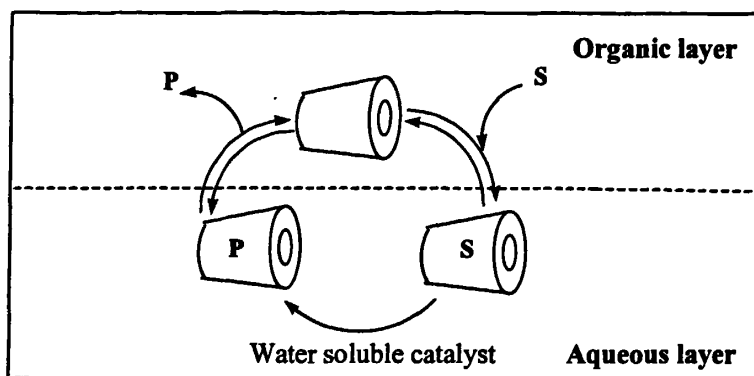


图4-2 β -CD微反应器逆相转移催化机理
Figure4-2 Mechanism for β -CD as inverse phase transfer catalyst

从底物与空腔的匹配来看，底物(S)中苯环的直径与 β -CD空腔直径0.65 nm相对较适宜，可以进入 β -CD的空腔形成包合物。此反应有两种底物分子，其可能同时进入同一空腔，或者分开被空腔包合。由于 β -CD的外部是亲水性的，因此所形成的包合物可转移到水相中与水溶性的催化剂进行反应，反应过后，通过萃取产物(P)被释放到有机相中，然后离解生成查尔酮及其衍生物和 β -CD。实际上， β -CD在上述过程中起到了逆相转移催化剂的作用，即将有机物转移到水相中，与水相中的试剂反应，其过程与正常的相转移催化相反。在本文所研究缩合反应中， γ -CD其空腔直径(0.79 nm)明显与分子不相匹配，导致其催化能力不如 β -CD和 α -CD。

此外，从环糊精在水中的溶解性来看，其中 β -CD溶解度反常的低，这是因为 β -CD分子中C-2上的羟基易与相邻吡喃糖单元上的C-3上的羟基形成氢键环^[27]，该环形氢键带使分子具有相当的刚性，进一步稳定了 β -CD的分子构象，导致 β -CD在溶解性低于 α -、 γ -CD。从

表 4-2 可以看出 α -CD 逆相转移合成查尔酮产率 (81.3%) 要明显高于 β -CD (72.9%), 当 β -CD 用量增加到一定时并不能够改变其在水相中的浓度, 而 α -CD 水中溶解性比 β -CD 大的多, 导致其逆相转移能力不如 α -CD。

4.3.3 反应温度对缩合反应产率的影响

因为便宜易得, 我们选择 β -CD 逆相转移催化剂作为研究对象。在苯乙酮用量为 1 mmol (0.120 g)、苯甲醛用量为 (0.162 g)、反应时间为 12 h、 β -CD 用量为 1 mmol (1.135 g), K_2CO_3 用量为 0.5 mmol (0.691 g) 条件下, 研究了不同反应温度查尔酮产率的变化, 所得结果见图 4-3。

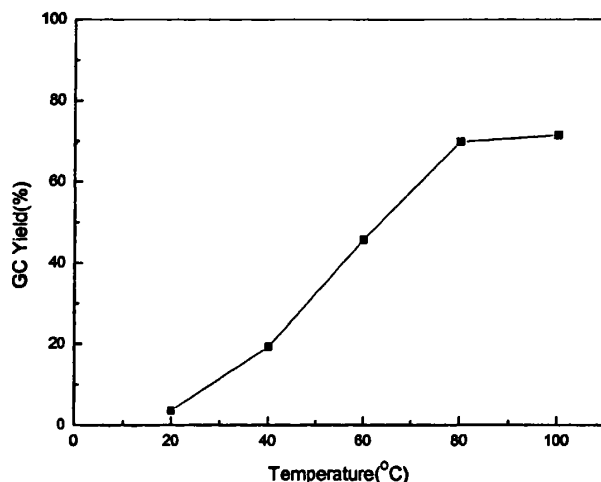


图4-3 反应温度对收率的影响

Figure4-3 Influence of reaction temperature on the yield of chalcone

由图4-3可以看出查尔酮缩合反应产物的产率在100°C时产率最高达71.5%, 随着温度升高继续升高, 溶剂挥发且产率降低到54.9%, 这是因为温度升高, 分子的布朗运动增加, 活动性增加, 客体分子不能够被 β -CD稳定的包合; 此外在高温下会产生副反应, 如苯乙酮自身缩合、苯甲醛发生歧化, 最终导致收率很低; 而温度过低会使缩合反应很难进行且时间很长, 因此本反应适宜温度为100°C。

4.3.4 反应时间对缩合反应产率的影响

在苯乙酮为用量 1 mmol(0.120 g)、苯甲醛用量为 1.5 mmol(0.162 g)、反应温度为 120°C、 β -CD 用量为 1 mmol(1.135 g), K_2CO_3 用量为 0.5 mmol(0.691 g)条件下, 研究了不同反应时间查尔酮产率的变化, 所得结果见图 4-4。

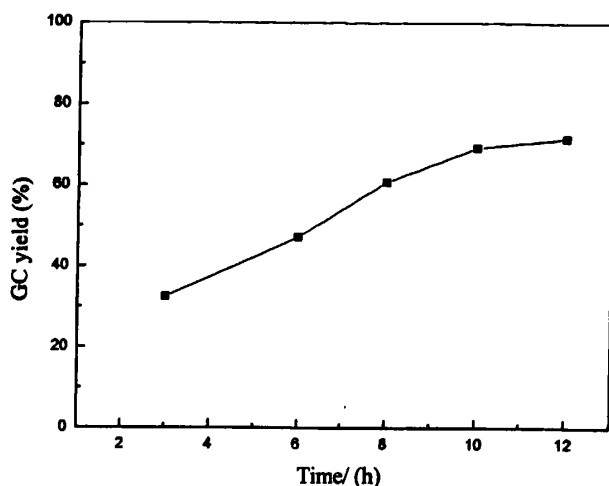


图4-4 反应时间对收率的影响

Figure4-4 Influence of reaction time on the yield of chalcone

从图 4-4 可知, 查尔酮的收率随着时间的增加而升高。当反应时间从 3 h 增加到 12 h 时候, 查尔酮收率得到显著提高, 当反应时间为 12 h 时, 查尔酮收率为 71.5%, 再继续延长反应时间, 查尔酮的收率没有什么变化。

4.3.5 其他反应条件对缩合反应产率的影响

表4-3 其他反应条件对产率的影响

Table4-3 Influence of other reaction conditions on the yield of chalcone

Temperature/°C	Time(h)	β -CD(mmol)	K_2CO_3	yield(%)
120	12	0.5	0.5	48.7
		1.0	0.5	71.5
		1.0	1.0	82.7
		1.0	2.0	63.0
		1.5	1.0	83.4

为了进一步优化 β -CD催化Claisen-Schmidt缩合反应条件, 在苯乙酮为用量1 mmol(0.120 g)、苯甲醛用量为1.5 mmol(0.162 g)条件下,

我们对 β -CD用量和 K_2CO_3 用量进行考察。

从表4-3可以看出, β -CD的用量从0.5 mmol增加到1.0 mmol时, 产率达到显著提高, 高达82.7%, 此后再增加用量产率变化不大。其原因是因为在溶液中包合物的形成是一个平衡过程, 提高 β -CD的比例, 有利于客体分子进入 β -CD微反应器。 K_2CO_3 用量在1.0 mmol时, 产率最高, 用量增加, 碱性增强, 反而会加大副反应发生使产品纯度下降。

4.3.6 β -CD催化查尔酮衍生物的合成

为了进一步考察 β -CD催化Claisen-Schmidt缩合反应的有效性, 我们合成了一系列查尔酮衍生物。见表4-4。

表4-4 水溶液中, β -CD催化合成查尔酮衍生物

Table 4-4 One-pot synthesis of chalcones derivatives using β -CD in water at reflux

Entry	R ₁	R ₂	Reaction Time (h)	Yield ^a (%)
1	H	H	12	71.5 ^b
2	H	<i>p</i> -CH ₃	12	75.4 ^b
3	H	<i>p</i> -OCH ₃	12	70.3 ^b
4	H	<i>m</i> -NO ₂	12	73.3
5	Cl	H	12	72.9
6	Cl	<i>p</i> -CH ₃	12	77.2
7	Cl	<i>p</i> -OCH ₃	12	78.9
8	Cl	<i>p</i> -NO ₂	12	67.0
9	Cl	<i>p</i> -F	12	78.5
10	Cl	<i>p</i> -Cl	12	63.5
11	Cl	<i>m</i> -NO ₂	12	71.8
12	Cl	<i>m</i> -OCH ₃	12	70.0
13	NO ₂	H	12	73.2
14	NO ₂	<i>p</i> -CH ₃	12	84.1
15	NO ₂	<i>p</i> -OCH ₃	12	91.8
16	NO ₂	<i>p</i> -F	12	79.7
17	NO ₂	<i>p</i> -Cl	12	68.7
18	NO ₂	<i>m</i> -NO ₂	12	65.7
19	(CH ₃) ₂ N	H	12	48.8
20	(CH ₃) ₂ N	<i>p</i> -CH ₃	12	55.8
21	(CH ₃) ₂ N	<i>p</i> -OCH ₃	12	60.4

^a 1.5 mmol of benzaldehyde and 1.0 mmol of acetophenone, 1.0 mmol of catalyst and 1.0 mmol K_2CO_3 at 120°C for 12 h.

^b Gas yield.

结果发现芳醛和芳酮上的取代基对产率影响很大。当芳醛上有吸电子基团而芳酮上有推电子基团时，产率较高(entry 13-15)，相反，产率较低(entry 14-16)。这主要是因为羟醛缩合反应是个亲核加成过程。吸电子基团的吸电子效应增强了芳醛上羰基碳原子的亲电性，羰基碳原子更容易被具有推电子基团的芳酮受进攻。此外取代基在对位时较邻位和间位的空间位阻小，因而反应更容易进行。

4.4 小结

在水溶液中，以CDs作为逆相转移催化剂，可实现绿色无污染的查尔酮合成，由于此反应体系易于产物分离，反应时间短，反应产率较高，CDs可以循环使用，几乎无环境污染产物产生，是一种环境友好并且有实际应用价值的查尔酮合成新方法。

第五章 环糊精微反应器中苯甲醇氧化制备苯甲醛

5.1 前言

苯甲醛是一种无色或淡黄色液体，具有苦杏仁香味，俗称苦杏仁油。它是一种重要的有机化工中间体，主要用于医药、染料、农药和香料等行业。生产苯甲醛的传统方法一般是采用甲苯氯化水解法制苯甲醛和甲苯在金属催化剂作用下直接选择性氧化为苯甲醛^[90,91]，前者工艺流程长、产物分离困难、产品中含氯元素且排放出腐蚀性气体和有机废物，严重污染环境；后者简单，但产率低。随着人们日益对环保要求越来越高，同时医药、香料行业也需要大量无氯苯甲醛，因此，研究和开发更为经济合理的绿色化合成工艺是生产苯甲醛的必然趋势。

CD酶微型反应器可以通过与客体分子的选择性包合起到发挥“微胶囊”型相转移催化剂的作用，该包合作用与客体分子的大小、形状、疏水性及分子的匹配程度等有关，只有当客体分子与环糊精空腔的几何形状相匹配时，形成的包合物才稳定。这表明环糊精对底物具有一定的识别能力，因而成为优良的人工酶模型，以上特点使得环糊精在有机反应中显示出了高效的催化性能，并在有机合成中得到日益广泛的应用。

N-溴代丁二酰亚胺(NBS)氧化醇大都是在无水溶剂、酸性或碱性介质中进行且选择性不高。本文采用环糊精作为模拟酶微反应器，NBS作为氧化剂，水作为溶剂，在室温的条件下一锅法进行了催化苯甲醇氧化制备苯甲醛的研究（图5-1），该反应具有反应条件温和、选择性高、后处理容易、CDs可循环利用等优点。

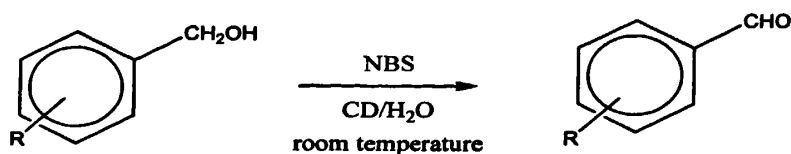


图 5-1 β -CD 存在下, NBS 对苯甲醇及其取代物的氧化
Figure 5-1 Oxidation of alcohols with NBS in the present of CD in water

5.2 实验部分

5.2.1 仪器及原料

Agilent 6890N 气相色谱仪, 安捷伦科技有限公司; FID 检测器; HP-5 型毛细管色谱柱。Varian 3900 气-质联用仪, 安捷伦科技有限公司; 梅特勒—托利多上海有限公司。

苯甲醇、邻溴苯甲醇、邻羟基苯甲醇、对甲基苯甲醇、对甲氧基苯甲醇、对硝基苯甲醇(上海瑞捷化学试剂有限公司); 其他药品均为分析纯。

5.2.2 包合物的制备

称取 1 mmol 环糊精置于烧瓶中, 加入 15 mL 蒸馏水, 水浴加热到 50°C, 搅拌使之溶解成透明溶液; 并逐滴加入 1 mmol 的苯甲醇于 (溶于 1 mL 丙酮) 溶液中, 滴加时间为 1 h, 然后冷却至室温继续搅拌 5 h, 所得包合物不进行进一步处理。

5.2.3 苯甲醇的氧化

往上述体系中加入 1 mmol 的 NBS, 在室温下反应 10 h。加乙酸乙酯(3×10 ml) 超声提取有机物, 抽滤后合并提取液, 提取液倒入分液漏斗中, 静置分层, 上层为有机相, 下层为水相。分出有机相后用无水 Na_2SO_4 干燥, 旋转蒸发得产物, 用 Agilent 6890N 型气相色谱仪分析产物组成, 计算苯甲醛的收率。

5.3 结果与讨论

5.3.1 β -CD用量对反应的影响

因为便宜易得，我们首先选择 β -CD微反应器作为研究对象。在苯甲醇为1 mmol(0.108 g)、NBS的用量为1 mmol(0.178 g)、反应时间为10 h、反应温度为25 °C的条件下，考察了 β -CD用量对苯甲醇氧化反应的影响，见图4-2。

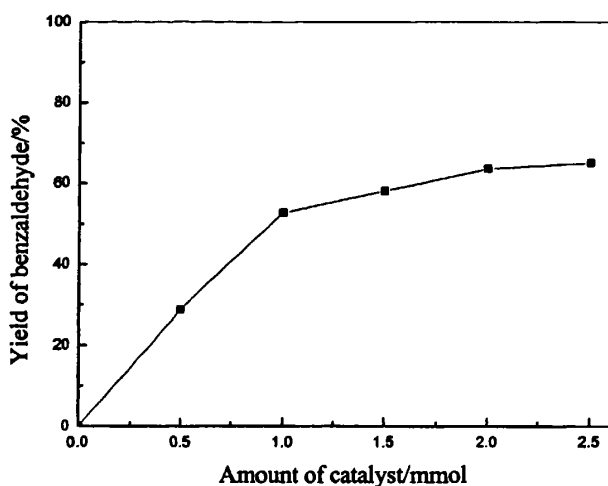


图5-2 β -CD用量对苯甲醛收率的影响

Figure5-2 Effect of amount of β -CD on oxidation of benzyl alcohol

从图 5-2 可知， β -CD 用量从 0 mmol 增至 2.5 mmol 时，苯甲醛的收率明显提高。如果不加入 β -CD，此反应则不能够进行，当 β -CD 用量达到 2 mmol 时，此时苯甲醛收率达到 63.6%，继续增加环糊精用量，苯甲醛收率增幅不大。其原因可能是在溶液中包合物的形成是一个平衡过程，提高 β -CD 的比例，有利于客体分子进入微反应器，从而更多的客体分子被包合，也只有进入微反应器的客体分子才能发生氧化反应。同时也说明在该氧化体系中， β -CD 用量是化学计量的。

在不加入 β -CD的情况下，反应没有发生，说明了 β -CD在反应中扮演一个很关键的“角色”。Krishnaveni等^[92]假设反应机理为：环糊

首先客体分子进入 β -CD的空腔，并通过氢键(图5-3)定位将反应物包含于其中，氢键的形成弱化了苯甲醇上O-H键，增强了NBS上Br夺取苯甲醇上的H能力， C_7H_7O 再失去 H^+ 变成苯甲醛。

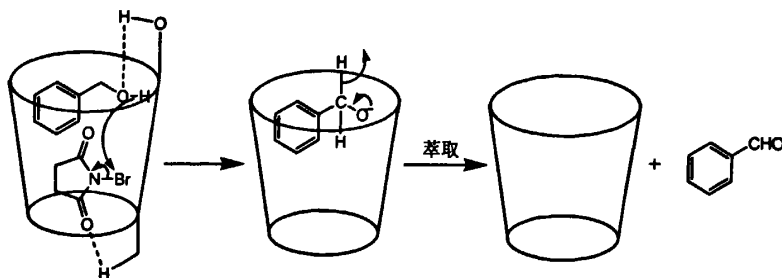


图5-3 β -CD微反应器催化苯甲醇氧化机理
Figure5-3 Mechanism for benzyl alcohol oxidation by catalyst with NBS in microreactor of β -cyclodextrin

5.3.2 氧化剂(NBS)用量对反应的影响

在苯甲醇用量为1 mmol(0.108 g)， β -CD用量为2 mmol(2.270 g)，反应时间为10 h、反应温度为 $25^\circ C$ 的条件下，考察了NBS用量对苯甲醇氧化反应的影响，见图5-4。

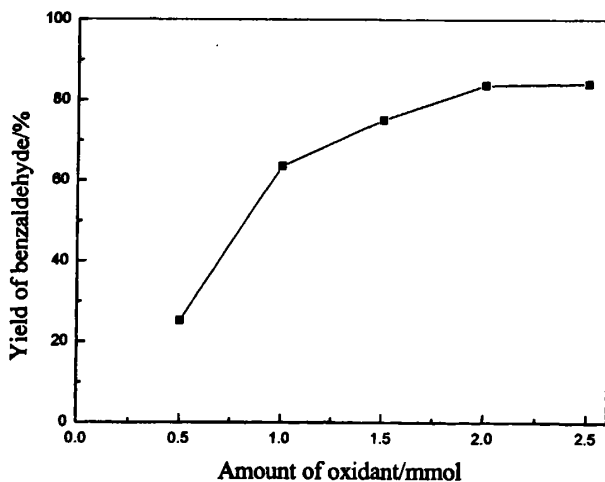


图5-4 氧化剂量对苯甲醛收率的影响
Figure5-4 Effect of oxidizing agent on oxidation of benzyl alcohol

从图5-4可知，NBS用量从0.5 mmol增加到2.5 mmol时，苯甲醛的收率也显著提高，当NBS用量达到2 mmol时，苯甲醛的收率可达

83.7%。再提高NBS用量, 苯甲醛收率没有什么变化。

5.3.3 温度对反应的影响

在苯甲醇为1mmol(0.108 g)、NBS的用量为2 mmol(0.356 g)、 β -CD的用量为2 mmol(2.270 g)、反应时间为10 h的条件下, 考察了温度对苯甲醇氧化反应的影响, 见图5-5。

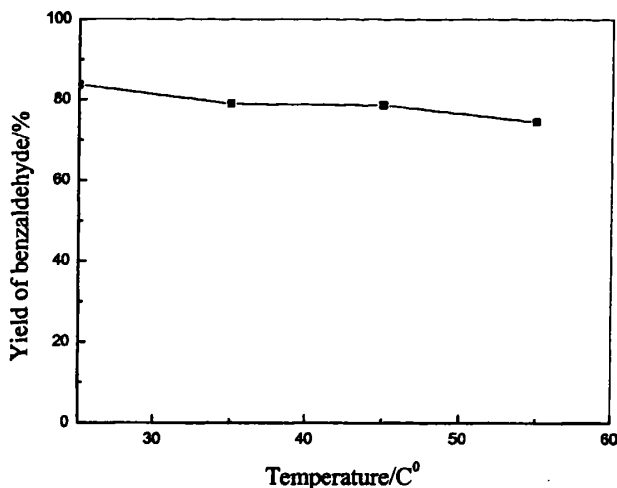


图5-5 反应温度对苯甲醛收率的影响

Figure5-5 Effect of reaction temperature on oxidation of benzyl alcohol

从图5-5可以看出, 随着温度的升高, 苯甲醛的收率略有下降, 这是由于 β -CD与客体分子形成的包合物在反应混合液中存在解离-包合的竞争平衡过程, 温度升高, 分子的布朗运动增加, 活动性增加, 它对包合效果的影响是两方面的: 分子活动性增加有利于包合主客分子的碰撞, 这对包合是有利的, 但是同时分子运动过于剧烈时, 客体分子不能被 β -CD稳定的包合。在室温条件下此反应就可以顺利完成, 这也是此类反应的一大优势。

5.3.4 时间对反应的影响

在苯甲醇为 1 mmol(0.108 g)、NBS 的用量为 2 mmol(0.356 g)、

β -CD 的用量为 2 mmol(2.270 g)、反应温度为 25 °C 的条件下, 考察了时间对苯甲醇氧化反应的影响见图 5-6。

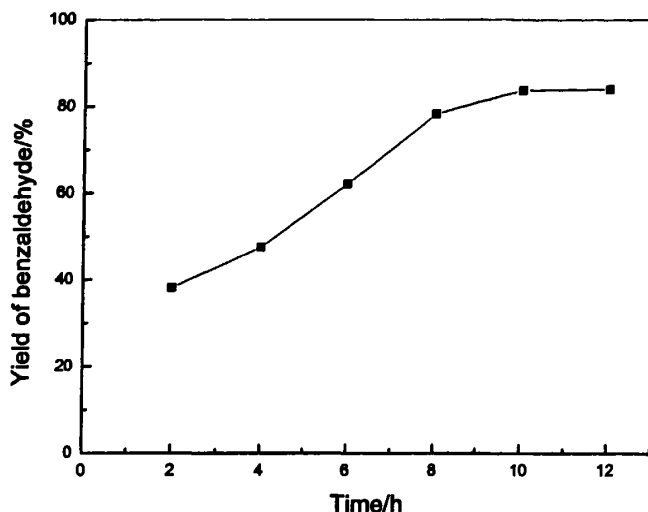


图5-6 反应时间对苯甲醛收率的影响
Figure 5-6 Effect of reaction time on oxidation of benzyl alcohol

从图 5-6 可知, 苯甲醛的收率随时间的增加而升高。当反应时间从 2 h 增加到 12 h 时候, 苯甲醛收率得到显著提高, 当反应时间为 10 h 时, 苯甲醛收率为 83.7%, 再继续延长反应时间, 苯甲醛的收率没有什么变化。

5.3.5 不同环糊精微反应器对苯甲醇氧化反应的影响

为了进一步了解不同环糊精微反应器催化性能, 比较了 α -、 β -、 γ -CD 作为微反应器相转移催化对苯甲醇氧化制备苯甲醛的影响。考察了不同环糊精模拟反应器相转移催化对苯甲醇氧化反应的影响, 见表 5-1。

从表 5-1 可以看出, 在环糊精微反应器模拟相转移催化苯甲醇氧化制备苯甲醛过程中, 选择性都很高, 提高 α -、 β -、 γ -CD 以及 NBS 的比例都可以提高苯甲醛的收率。但它们作为微反应器仍然表现出不同之处。由表 5-1 可知, 就 α -CD 模拟微反应器相转移催化苯甲醇氧

化制备苯甲醛而言，摩尔比为 1:1:1 时，其催化效果不如其它两种环糊精，摩尔比提高至 2:1:2，其催化效果比其它两种环糊精都高，这可能是因为 α -CD 的内腔较小，在开始包合的过程中苯甲醇和 NBS 同时进入空腔相对困难，随着 α -CD 和 NBS 二者量的增大，平衡向着进入微反应器的方向，同时内腔相对较小也使得苯甲醇和 NBS 反应位点较近，因而更多有效氧化反应发生，催化效率随之提高，收率明显提高。

表 5-1 不同环糊精对苯甲醇氧化反应的影响
Table5-1 Effects of different cyclodextrin on oxidation of benzyl alcohol

Substrate	Molar ratio	CDs	yield(%)	Selectivity(%)
苯甲醇	0:1:1	/	0	0
	1:1:1	α -CD	37.0	>99
		β -CD	52.7	>99
		γ -CD	61.4	>99
	1:1:2	α -CD	84.6	>99
		β -CD	58.1	>99
		γ -CD	88.2	>99
	2:1:2	α -CD	96.8	>99
		β -CD	83.7	>99
γ -CD		90.5	>99	

Molar ratio= CD:Benzy alcohol:NBS

对于 γ -CD，摩尔比从 1:1:2 提高到 2:1:2 苯甲醛的收率增幅不是很大，这可能是因为 γ -CD 内腔过大，使得苯甲醇和 NBS 二者进入空腔相对容易，在反应达到平衡后再提高二者的比例，苯甲醛的收率增幅不是很大。 β -CD 内腔介于 α -CD 和 γ -CD 之间，其表现出来的催化效果相对较低。可见，客体分子是否与空腔相匹配是环糊精作为酶微反应器催化此类反应的关键。

此外， β -CD 催化苯甲醇氧化制备苯甲醛，条件最优情况下产物苯甲醛的产率都低于 α -CD 和 γ -CD，这可能与三者在水中的溶解度不同有关，其中 β -CD 溶解度反常的低，当用量增加到一定时并不能

够改变其在水相中的浓度，导致其催化能力不如 α -CD 和 γ -CD。

相比于 α -CD, γ -CD, β -CD 因其价格便宜易得，这也使得其在催化各种反应中更被广泛的运用。因此，在本实验中，我们仍然主要选择作为微反应器来研究此氧化反应。

5.3.6 β -CD 存在下 NBS 对苯甲醛衍生物的氧化

为了进一步了解 β -CD 微反应器的催化性能，我们考察了在其存在下，NBS 对苯甲醛衍生物的氧化反应。见表 5-2。

表 5-2 β -CD 存在下 NBS 对苯甲醛的衍生物的氧化
Table 5-2 Oxidation of benzyl alcohol derivatives with NBS in the presence of β -CD in water

Entry	Substrate (R)	Time (h)	Yield ^a (%)
1	H	12	83.7 ^b
2	<i>o</i> -Br	12	66.7
3	<i>o</i> -OH	12	91.0
4	<i>p</i> -OCH ₃	12	81.4
5	<i>p</i> -CH ₃	12	92.6
6	<i>p</i> -NO ₂	12	87.4

^a The crude product was purified by repeated recrystallization then obtained the yield.

^b Catalyst was recovered and reused for three consecutive runs in this reaction

从表 5-2 可知，无论是苯环上连有供电子基团还是拉电子基团，都得到了较高的产率，这表明此类反应在苯环上有官能团的情况下仍然适用，不受电子效应的影响。

5.4 小结

β -CD 作为微反应器催化苯甲醇氧化制备苯甲醛，具有高效、高区域选择性、反应条件温和、简单可控、环境友好等优点。尽管环糊精模拟催化醇类化合物的氧化尚有一些需要解决的问题(例如机理的完善、寻找匹配分子等)，但此类反应以水作为溶剂具有传统有机介质不可比拟的优良性质。因此，随着相关研究的进一步深入，将显示出环糊精作为催化剂在催化方面的诱人前景。

本论文利用 CDs 独特疏水空腔与客体分子选择性的包合发挥其“微胶囊”型相转移催化剂的作用，同时 CDs 对反应部位具有识别作用等特性，研究了 CDs 微反应器中发生的还原反应、氧化反应以及缩合反应，通过对相关因素的考察，获得了一些重要的结论。

首先研究了 CDs 微反应器中发生的不对称还原反应，系统地考察了环糊精微反应器存在下，苯乙酮衍生物中取代基团对不对称还原反应的影响。发现在低温条件下进行不对称还原反应时，对映体选择性得到提高，苯乙酮及其间位，对位衍生物还原产物绝对构型为 *S* 型，邻位衍生物所得产物为 *R* 型。此外，根据取代基团的性质以及取代位置推测了底物在 β -环糊精微反应器内的可能定位。

在 NaBH_4 还原胺/苯乙酮/环糊精形成的三元包合物体系中，发现较之苯乙酮/环糊精形成的二元包合体系，加入环己胺，产物醇构型发生了翻转(从 *S* 型变为 *R* 型)，且苯乙醇的对映体的 *ee* 值与加入第三元物质的量有关。

其次研究了 CDs 微反应器中发生的缩合反应，通过合成查尔酮及其衍生物，发现在水为反应溶剂下回流，以环糊精微模拟逆相转移催化剂的绿色无污染合成查尔酮，产率最高可达 90%。该方法避免了使用强碱，反应体系易于产物分离，催化剂可以循环使用，可实现绿色无污染合成。

最后研究了 CDs 微反应器中发生的氧化反应，采用环糊精微反应器中苯甲醇氧化制备苯甲醛，发现环糊精微反应器中一锅法合成苯甲醛，具有反应条件温和、无环境污染、操作简单、用水作为溶剂、环糊精可以循环使用等优点，且苯甲醛的产率可高达 96.8%。

参考文献

- [1] Tung, C.H., J.Q.Guan. Remarkable product selectivity in photosensitized oxidation of alkenes within Nafion membranes [J]. *J Am Chem Soc*, 1998, 120(46): 11874-11879
- [2] Tung, C.H., J.Q.Guan. Regioselectivity in the photocycloaddition of 9-substituted anthracenes incorporated within nafion membranes [J]. *J Org Chem*, 1998, 63(17): 5857-5862
- [3] Tung, C.H., J.Q.Guan. Modification of photochemical reactivity by Nafion. Photocyclization and photochemical cis-trans isomerization of azobenzene [J]. *J Org Chem*, 1996, 61(26): 9417-9421
- [4] Li, H.R., L.Z.Wu., C.H.Tung. Reactions of singlet oxygen with olefins and sterically hindered amine in mixed surfactant vesicles [J]. *J Am Chem Soc*, 2000,122(11): 2446-2451
- [5] Li, H.R., L.Z.Wu., C.H.Tung. Vesicle-controlled selectivity in photosensitized oxidation of olefins [J]. *Chem Commun*, 2000, 12(10): 1085-1086
- [6] Williams, H.S. Modern Development of the Chemical and Biological Sciences Volume IV [M], New York:Harper and Brothers, 1904: 124
- [7] Fischer, E. Einfluss der Configuration auf die Wirkung der Enzyme [J]. *Ber Dt Chem Ges*, 1894, 27(1): 2985- 2993
- [8] Chen, H.T., Z.W.Li., P.Z.Li. Bin Chen [J]. *Acc Chem Res*, 2003, 36(1): 39-47
- [9] Bosman, A.W., H.M.Janssen., E.W.Meijer. About Dendrimers: Structure, Physical Properties, and Applications [J]. *Chem Rev*, 1999, 99(7): 1665-1688
- [10] Groves, J.T., R.Neumann. Membrane-spanning steroidal metalloporphyrins as site-selective catalysts in synthetic vesicles [J]. *J Am Chem Soc*, 1987, 109(16): 5045-5047
- [11] Niemeyer, C.M. Nanoparticles, Proteins, and Nucleic Acids: Biotechnology Meets Materials Science [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2001, 40(18): 4128-4158
- [12] Breslow, R., S.D.Dong. Biomimetic Reactions Catalyzed by Cyclodextrins and Their Derivatives [J]. *Chem Rev*, 1998, 98(5): 1997-2012
- [13] Kim, K. Mechanically interlocked molecules incorporating cucurbituril and their

- supramolecular assemblies [J]. *Chem Soc Rev*, 2002, 31(2): 96-107
- [14] Ikeda, A., S.Shinkai. Novel Cavity Design Using Calix[n]arene Skeletons: Toward Molecular Recognition and Metal Binding [J]. *Chem Rev*, 1997, 97(5): 1713-1734
- [15] Fujita, M., K. Umemoto., M.Yoshizawa et al. Molecular paneling via coordination [J]. *Chem Commun*, 2001, 5(6): 509-518
- [16] Heinz, T., D.M.Rudkevich., J.J.Rebek. Pairwise selection of guests in a cylindrical molecular capsule of nanometer dimensions [J]. *Nature*, 1998, 394(13): 764-766
- [17] Nuckolls, C., F.Hof., T.Martin et al.Chiral Microenvironments in Self-Assembled Capsules [J]. *J Am Chem Soc*, 1999, 121(44): 10281-10285
- [18] Rondelez, Y., M.N.Rager., A. Duprat. Calix[6]arene-Based Cuprous“Funnel Complexes”: A Mimic for the Substrate Access Channel to Metalloenzyme Active Sites [J]. *J Am Chem Soc*, 2002, 124(7): 1334-1340
- [19] Arndtsen, B.A, R.G.Bergman., T.A .Mobley. Selective Intermolecular Carbon-Hydrogen Bond Activation by Synthetic Metal Complexes in Homogeneous Solution [J]. *Acc Chem Res*, 1995, 28(3): 154-162
- [20] Yoshizawa, M., Y.Takeyama., T.Okano. Cavity-Directed Synthesis within a Self-Assembled Coordination Cage: Highly Selective[2+2]Cross-Photodimerization of Olefins [J]. *J Am Chem Soc*, 2003, 125(1): 243-3247
- [21] Kusakawa, T., T.Nakai., T.Okano et al. Remarkable Acceleration of Diels-Alder Reactions in a Self-Assembled Coordination Cage [J]. *Chem lett*, 2003, 32(3): 284-285
- [22] Steinfeld, G., V.Loza., B.Kersting. cis-Bromination of Encapsulated Alkenes [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2003, 42(20): 2261-2263
- [23] Fiedler, D., R.G.Bergman., K.N.Raymond. Supramolecular Catalysis of a Unimolecular Transformation: Aza-Cope Rearrangement within a Self-Assembled Host [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2004, 43(2): 6748-6751
- [24] Szejtli, J. Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry [J]. *Chem Rev*, 1998, 98(5): 1743-1754
- [25] 童林芸. 环糊精化学-基础与应用 [M]. 北京: 科学出版社, 2001: 12-16

- [26] 刘育, 尤长城, 张衡益. 超分子化学-合成受体的分子识别与组装 [M]. 天津: 南开大学出版社, 2001:166-169
- [27] 操锋, 任勇, 华维一, 马坤芳, 郭寅龙. 利用人工模拟酶环糊精催化羧酸酯水解反应的研究进展 [J]. *有机化学*, 2002, 22(11): 827-834
- [28] 叶秀林, 化工百科全书(第10卷) [M]. 北京: 化学工业出版社, 1996: 860-861
- [29] Gong, Y.H., H.K.Lee. Application of cyclam-capped β -cyclodextrin bonded silica particles as a chiral stationary phase in capillary electrochromatography for enantiomer separations [J]. *J Anal Chem*, 2002, 57(12): 1348-1354
- [30] 黄乃聚, 尤晨, 章道道. 环糊精在有机合成中的应用 [J]. *有机化学*, 1987, 7(6): 482-488
- [31] Takahashi, K. Organic reactions mediated by cyclodextrins [J]. *Chem Rev*, 1998, 98(5): 2013-2034.
- [32] Breslow, R., S.D.Dong. Biomimetic reactions catalyzed by cyclodextrins and Their derivatives [J]. *Chem Rev*, 1998, 98(5): 1997-2012
- [33] Biwer, A., G.Antranikian., E.Heinze. Enzymatic production of cyclodextrins [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2002, 59(6): 609-617
- [34] Villiers, A. Sur la transformation de la fécule en dextrine par le ferment butyrique [J]. *Compt Rend Fr Acad Sci*, 1891, 112(8): 435-438
- [35] Cramer, F. Einschlussverbindungen [M]. Berlin: Springer-Verlag, 1954: 1-20
- [36] Breslow, R., S.D.Dong. Biomimetic Reactions Catalyzed by Cyclodextrins and Their Derivatives [J]. *Chem Rev*, 1998, 98(5): 1997-2011
- [37] Lee, S., A.A.Ueno. Cyclodextrins Bearing Two Imidazole Moieties as Hydrolysis Enzyme Model [J]. *Chem Lett*, 2000, 29(3): 258-259
- [38] McGarraghy, M., R. Darcy. Effects of Cyclodextrins on Chymotrypsin Action [J]. *Inclu Phenom Mac Chem*, 2004, 49(1-4): 259-264
- [39] Breslow, R., C.Schmuck. Goodness of Fit in Complexes between Substrates and Ribonuclease Mimics: Effects on Binding, Catalytic Rate Constants, and Regiochemistry [J]. *J Am Chem Soc*, 1996, 118(28): 6601-6604
- [40] Bredow, R., A.W.Czarnik., M.Lauer. Mimics of Transaminase Enzymes [J]. *J Am Chem Soc*, 1986, 108(8): 1969-1979
- [41] Tabushi, I., Y.Kuroda., A.Mochizuki. The first successful carbonic anhydrase

- model prepared through a new route to regiospecifically bifunctionalized cyclodextrin [J]. *J Am Chem Soc*, 1980, 102(3): 1152-1153
- [42] a) Armspach, D., D.Matt. Metal-Capped-Cyclodextrins:Squaring the Circle [J]. *Inorg Chem*, 2001, 40(14): 3505-3509; b) Akkaya, E. U., A. W.Czarnik. Synthesis and reactivity of cobalt(III)complexes bearing primary-and secondary-side cyclodextrin binding sites[J]. *J Am Chem Soc*, 1988,110(25): 8553-8554
- [43] 赵明刚, 郝爱友, 王建英. 有机合成中的催化性能[J]. *化学通报*, 2005, 68(1): 1-8.
- [44] 赵何为, 宋承炎. 精细化工实验 [M]. 上海: 华东化工学院出版社, 1992:137-139
- [45] 郝壁萍, 马运萍. β -环糊精存在下合成 4,4'-二氯氧化偶氮苯的新方法[J]. *山东大学学报*, 1996, 19(3): 312~314.
- [46] Sakurab, H., N.Inomata., Y.Tanaka. Asymmetric reduction of ketones with crystalline cyclodextrin complexes of amine-boranes [J]. *J Org Chem*, 1989, 54(14): 3482-3484
- [47] 邓芳, 兰支利, 尹笃林, 肖自胜. β -环糊精存在下二氧杂环丙烷对苯乙烯不对称环氧化 [J]. *化学通报*, 2006, 69(5): 362-364
- [48] Surendra, K., N. S.Krishnaveni., M.A.Reddy., K.R.Rao. Highly selective oxidative cleavage of β -cyclodextrin-epoxide/aziridine complexes with IBX in water [J]. *J Org Chem*, 2003, 68(23): 9119- 9121
- [49] 肖自胜, 兰支利, 尹笃林, 刘芳, 李传华. 环糊精手性微反应中苯乙烯的对称环氧化反应 [J]. *催化学报*, 2007, 28(5): 469-473
- [50] Rossi, L.I., R.H.Rossi. FeBr₃-cyclodextrin complexes as efficient and chemoselective catalysts for sulfoxidation reactions [J]. *Applied Catalysis A: General*, 2004, 267(1-2): 267-272
- [51] 沈静茹, 雷灼霖, 丁志刚. 用 β -环糊精构筑新型催化剂 [J]. *合成化学*, 1998, 6(2): 211-214
- [52] 周红英, 陈静, 徐小红等. 烯烃与一氧化碳的亲电加成反应 β -CD 为相转移催化 [J]. *分子催化*, 1998, 12(6): 453-457.
- [53] 梁本喜, 王树信, 村松由起子等. β -CD 复合催化芳醛的加成反应 [J]. *化学世界*, 1995, 7(10): 363-365.

- [54] 肖敏, 王树信, 胡芳等. 环糊精与季盐协同增效羟基苯乙酸的相转移催化合成 [J]. *化学试剂*, 1997, 19(5): 270-272
- [55] 高文华, 郭锡坤, 余穗军. 相转移催化合成邻苯二甲酸丁苄酯的研究 [J]. *汕头大学学报*, 1998, 13(1): 13-16.
- [56] 魏太保, 张有明, 王建林. β -环糊精催化下合成硫氰酸苄酯 [J]. *西北师范大学学报*, 1999, 35(1): 47-49.
- [57] 王永健, 张政朴, 何炳林. 环糊精聚合物的高分子效应 [J]. *化学进展*, 2001, 22(10): 278-282.
- [58] Krishnaveni, N.S., K.Surendra., Y.V.D Nageswar. Supramolecular Catalysis of Organic Reactions Involving Cyclodextrins [J]. *Synthesis*, 2003, 13(79):1968-1970
- [59] Krishnaveni, N.S., M.A.Redd., Y.V.DNageswar et al. Highly Efficient Deprotection of Aromatic Acetals under Neutral Conditions Using β -Cyclodextrin in Water [J]. *J Org Chem*, 2003, 68(5): 2018-2019.
- [60] Bricout, H., L.carbon, D. Bormann et al. Unexpected Effect of Cyclodextrins on Water-Soluble Rhodium Complexes [J]. *Catalysis Today*, 2001, 66(2-4): 355-361.
- [61] Torque, C., H.Briccoat., F.Hapiot et al. Substrate-selective aqueous organometallic catalysis. How size and chemical modification of cyclodextrin influence the substrate selectivity [J]. *Tetrahedron*, 2004, 60(32): 6487-6493.
- [62] Lidia, S., L.Jian., A.E.Kaifer. Cyclodextrin-Capped Palladium Nanoparticles as Catalysts for the Suzuki Reaction [J]. *Langmuir*, 2003, 19(2): 483-485.
- [63] 袁德其, 谢如刚. 利用环糊精构筑酶模型研究的新进展 [J]. *有机化学*, 1992, 12(2): 126-138
- [64] 孙伟, 陈敏东, 夏春谷. 手性 Salen-Co(II)配合物催化芳香酮不对称还原反应研究 [J]. *分子催化*, 2002, 16(2): 144-146
- [65] Chen, H.L., B.Zhao., Z.B.Wang. Cyclodextrin in artificial enzyme model, rotaxane, and nano-material fabrication [J]. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 2006, 56(1): 17-21
- [66] 沈静茹, 雷灼霖, 孙小梅, 林慧云, 丁志刚. 模拟酶微型反应器中糠醛催化氧化为糠酸 [J]. *合成化学*, 2001, 9(5): 419-423
- [67] Durai, M.C., S.Annalakshmi., K.Pitchumani., C.Srinivasan. Effect of

- cyclodextrin complexation in bromine addition to unsymmetrical olefins: evidence for participation of cyclodextrin hydroxyl groups [J]. *Org Biomol Chem*, 2005, 3(6): 1008-1012
- [68] Fornasier, R., F.Reniero., P.Scrimin et al. Asymmetric reductions by sodium borohydride of ketone- β -cyclodextrin complexes [J]. *J Org Chem*, 1985, 50(17): 3209-3211
- [69] Toda, F., K. Kiyoshige., M. Yagi. NaBH₄ reduction of ketones in the solid state [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1989, 28(1): 320-321
- [70] Chung, W.S., N. J.Two., J.Silver. Modification of face selectivity by inclusion in cyclodextrins [J]. *J Am Chem Soc*, 1990, 112(3): 1202-1205
- [71] Sakuraba, H., K.Natori., Y.Tanaka. Asymmetric oxidation of alkyl aryl sulfides in crystalline cyclodextrin complexes[J]. *J Org Chem*, 1991, 56(13): 4124-4129
- [72] Colonna, S., A.Manfred., R.Annunziata et al. Biomimetic asymmetric synthesis. Enantioselective Weitz-Scheffer epoxidation of vitamin K₃ and analogs in the presence of cyclodextrins [J]. *J Org Chem*, 1990, 55(23): 5862-5866
- [73] Guy, A., J.Doussot., R.Garreau. Selective ring-opening reaction of styrene oxide with lithium azide in the presence of cyclodextrins in aqueous media [J]. *Tetrahedron Asymmetry*, 1992, 3(2): 247-250
- [74] VanEtten, R.L, J.F.Sebastian., G.A.Clowes. Acceleration of phenyl ester cleavage by cycloamyloses. A model for enzymic specificity [J]. *J Am Chem Soc*, 1967, 89(13): 3242-3253
- [75] Pickard, S.T., H.E.Smith. Optically active amines. Application of the benzene chirality rule to ring-substituted phenylcarbinamines and carbinols[J]. *J Am Chem Soc*, 1990, 112(15): 5741-5747
- [76] Brown, H.C., B.T.Cho., W.S.Park. Chiral synthesis via organoboranes.15. Selective reductions.42.Asymmetric reduction of representative prochiral ketones withpotassium9-O-(1,2:5,6-di-O-isopropylidene-.alpha.-D-glucofuranosyl)-9-borat abicyclo[3.3.1]nonane [J]. *J Org Chem*, 1988, 53(6): 1231-1238
- [77] Hattori, K., K.Takahashi., Sakai.N. Enantioface Differentiating Reduction of Keto Acid in the Presence of 6-Deoxy-6-amino- β -cyclodextrin with NaBH₄ in Aqueous Media [J]. *Bull Chem Soc Jpn*, 1992, 65(10): 2690-2696

- [78] Connors, K.A, S.F.Lin., A.B.Wrong. Potentiometric study of molecular complexes of weak acids and bases applied to complexes of Cyclodextrin with para-Substituted Benzoic Acids [J]. *J Pharm Sci*, 1982, 71(2): 217-222
- [79] Wang, Z.X., Y.Shi. A pH Study on the Chiral Ketone Catalyzed Asymmetric Epoxidation of Hydroxyalkenes [J]. *J Org Chem*, 1998, 63(9): 3099-3104
- [80] Hattori, K., K.Takahashi., N.Sakai. Enantioface Differentiating Reduction of Keto Acid in the Presence of 6-Deoxy-6-amino- β -cyclodextrin with NaBH₄ in Aqueous Media [J]. *Bull Chem Soc Jpn*, 1992, 54(14): 2690-2696
- [81] Torque, C., H.Bricout., F.Hapiot., E.Monflier. Substrate-selective aqueous organometallic catalysis. How size and chemical modification of cyclodextrin influence the substrate selectivity [J]. *Tetrahedron*, 2004, 60(31): 6487-6493
- [82] Takahashi, K., K.Hattori. Asymmetric reactions with cyclodextrins [J]. *J Inclusion Phenom Mac Chem*, 1994, 17(1): 1-24
- [83] Ravichandran, R., S.Divakar. β -cyclodextrin and its derivatives mediate selectivity in reduction of (R)-(+)-pulegone with sodium dithionite [J]. *J Inclusion Phenom Mol Recog Chem*, 1994, 18(4): 369-375
- [84] Szente, L., J.Szejtli. Effect of cyclodextrin complexation on the reduction of menthone and isomenthone [J]. *J Inclusion Phenom*, 1987, 5(4): 439-442
- [85] 郭生金. 环糊精催化诱导不对称合成新进展[J]. *化学试剂*, 1996, 18(2):92-97
- [86] 张永敏, 徐伟亮, β -环糊精对酮的不对称诱导还原 [J]. *杭州大学学报*, 1988, 15(3): 376-377
- [87] 李良助, 赵志刚, 袁音芳等. 应用芳基锂合成查尔酮 [J]. *高等学校化学学报*, 1992, 13 (8) : 1071-1074
- [88] Pilar, F., G.Hermenegildo., L.Antonio. Assessment of the suitability of imidazolium ionic liquids as reaction medium for base catalysed reactions case of knoevenagel and claisen2schmidt reactions [J]. *Journal of Molecular Catalysis A : Chemical*, 2004, 214: 137-142
- [89] 陆文兴, 颜朝国, 顾惠芬. 查尔酮 KF₂Al₂O₃ 催化合成 [J]. *化学试剂*, 1995, 17 (4) : 253
- [90] 柳艳修, 宋华, 王宝辉. 甲苯直接氧化制苯甲醛研究进展 [J]. *工业催化*, 2005, 2(13): 24-28

- [91] 葛欣, 张惠良, 范军. 铈钼氧化物对甲苯气相选择氧化制苯甲醛的催化性能 [J]. *催化学报*, 1998, 1(19): 43-46
- [92] Krishnaveni, N.S., K.Surendra., K.R.Rao. A simple and highly selective biomimetic oxidation of alcohols and epoxides with N-bromosuccinimide in the presence of β -CD in water [J]. *Adv Synth Catal*, 2004, 346(10): 346-350

攻读硕士学位期间发表的论文

- [1] 于红杰, 兰支利, 尹笃林, 欧建雄, 杨春华. β -环糊精微反应器中苯甲醇氧化制备苯甲醛[J], 湖南师范大学自然科学学报, 2008, 31(4): 78-80
- [2] 于红杰, 兰支利, 尹笃林, 欧建雄, 杨春华. β -环糊精诱导苯乙酮衍生物不对称还原反应中的取代基效应 [J], 分子催化, 已接受

致 谢

值此论文完成之际，谨向所有指导和帮助过我的师长、同学、朋友、亲人表示衷心的感谢！

本论文是在兰支利老师的悉心指导和亲切关怀下才得以完成的。兰老师在学业方面给予了我耐心细致的指导和帮助，在生活方面给予我无微不至的关怀和支持，使我在这三年的硕士学习期间理论知识和实际动手能力都得到了很大的提高。兰老师严谨的治学态度，渊博的专业知识和锐意进取的工作精神为我树立了良好的榜样，这将使我终生受益，在此谨向恩师致以真诚的感谢和深深的敬意！

在实验过程中，精细催化与合成研究所的尹笃林教授、伏再辉教授、毛丽秋副教授、喻宁亚博士、段春生老师给予了我很大的帮助，同时还得到了欧建雄、欧兰英、杨春华等同学的大力协助与支持，在此谨向他们表示诚挚的谢意！

于红杰

湖南长沙