

## SBA-15 固载脯氨酸催化剂的制备及其在不对称 Mannich 反应中的应用

孙彩霞, 李海岗, 吴海虹, 刘月明, 吴鹏

(华东师范大学化学系上海市绿色化学与化工过程绿色化重点实验室, 上海 200062)

**摘要:** 以 4-羟基-L-脯氨酸为原料合成了脯氨酸衍生物, 并将其固载于介孔 SBA-15 分子筛上制备了 Pro/SBA-15 催化剂. 用 X 射线衍射、 $N_2$  吸附-脱附、扫描电镜和红外光谱等手段对 Pro/SBA-15 催化剂进行了表征, 并考察了催化剂在不对称 Mannich 反应中的催化性能. 结果表明, 固载脯氨酸不影响 SBA-15 的有序介孔结构, 只是其孔径、孔体积和 BET 比表面积有所减小, 在不对称 Mannich 反应中具有较高的催化活性和对映选择性. 与均相催化相比, 以对硝基苯甲醛为反应物时可得到较高的分离收率(80%)和中等的对映选择性( $ee = 60\%$ ). 催化剂通过简单分离后可重复使用 4 次以上, 其催化性能基本保持不变.

**关键词:** 4-羟基-L-脯氨酸; SBA-15 分子筛; 负载型催化剂; 不对称 Mannich 反应; 对硝基苯甲醛

中图分类号: O643 文献标识码: A

## Immobilization of L-Proline on SBA-15 and Its Application in Asymmetric Mannich Reaction

SUN Caixia, LI Haigang, WU Haihong\*, LIU Yueming, WU Peng

(Shanghai Key Laboratory of Green Chemistry and Chemical Processes, Department of Chemistry, East China Normal University, Shanghai 200062, China)

**Abstract:** The novel Pro/SBA-15 catalyst was prepared using SBA-15 zeolite as the support to immobilize L-proline (Pro) derivatives, which was synthesized from 4-hydroxy-L-proline. The Pro/SBA-15 catalyst was characterized by X-ray diffraction,  $N_2$  adsorption-desorption, scanning electron microscopy, and infrared spectroscopy. The catalytic performance of the catalyst was measured for asymmetric Mannich reaction. The results indicated that the mesoporous structure of SBA-15 was not affected by immobilization, however, the pore diameter, pore volume, and BET surface area were decreased. The Pro/SBA-15 catalyst had higher catalytic activity and enantioselectivity. Using 4-nitrobenzaldehyde as the reactant, the Mannich reaction product was obtained with high yield (80%) and moderate enantioselectivity ( $ee = 60\%$ ). The supported catalyst could be easily separated from the reaction system and reused at least four times without loss of activity and enantioselectivity.

**Key words:** 4-hydroxy-L-proline; SBA-15 zeolite; supported catalyst; asymmetric Mannich reaction; 4-nitrobenzaldehyde

介孔分子筛在光学、磁学及催化领域都具有潜在的应用价值, 因此一直是材料科学研究的热点之一, 但这些分子筛较低的水热稳定性限制了它们的应用. 赵东元等<sup>[1]</sup>以三嵌段聚合物为模板剂合成了

具有较高水热稳定性的介孔 SBA-15 分子筛, 它有一定的孔径(4.6~30 nm)和较厚的孔壁, 稳定性优于 MCM-41<sup>[2]</sup>和 MCM-48. 将高活性物质负载到介孔分子筛上是合成新型介孔催化材料的常用方法,

收稿日期: 2007-09-14. 第一作者: 孙彩霞, 女, 1981 年生, 硕士研究生.

联系人: 吴海虹. Tel: (021) 62238510; E-mail: hhwu@chem.ecnu.edu.cn.

基金来源: 国家自然科学基金(20602012, 20533010); 上海市科委项目(07QA14017, 06SR07101); 上海市重点学科建设项目(B409).

在多相催化中已显现出很好的性能. 由于 SBA-15 具有优良的热稳定性和水热稳定性, 因而被用作许多活性物质的载体<sup>[3,4]</sup>.

近几年来, 发现脯氨酸及其衍生物在多种不对称催化反应中表现出优异的催化性能, 以其为代表的有机小分子在不对称催化反应中发展迅速, 逐渐成为有机合成的热点之一. 有机小分子直接用于催化不对称反应, 反应条件比较温和, 且不需要任何金属试剂就可实现高效不对称转化<sup>[5]</sup>. 将有机小分子固化后应用于催化不对称反应可简化反应产物的纯化过程, 并可实现催化剂的重复使用<sup>[6~10]</sup>. 目前负载有机小分子所研究的载体主要集中于高分子聚合物材料上, 但仍存在难以过滤、回收困难等缺点, 因此在很大程度上限制了其应用. 用无机载体固载有机小分子的研究较少, 而且主要集中在考察不对称 Aldol 反应上. Mannich 反应是合成含氮化合物的重要有机反应之一, 在合成  $\beta$ -氨基羰基化合物(酮、酸、酯)与  $\alpha$ -氨基酸等一系列化合物以及  $\alpha$ 、 $\beta$ -不饱和羰基化合物中有着广泛的应用; 而不对称 Mannich 反应更是引起了化学家的关注<sup>[11]</sup>. List<sup>[12]</sup> 发现脯氨酸可高效催化醛-胺-酮(醛)三组分的不对称 Mannich 反应, 避免了传统的预先将供电体酮(醛)转化成烯醇金属盐或烯醇硅醚, 或预先将醛和

胺转化成亚胺的繁琐步骤与苛刻条件; 但是, 催化剂难以回收和重复使用. 均相催化剂的固载化可以很好地解决这个难题. 基于此, 本文通过嫁接方式将修饰后的 4-羟基-L-脯氨酸固载于 SBA-15 上, 制备了新型 Pro/SBA-15 催化剂, 考察了其在醛-胺-羰基丙酮三组分不对称 Mannich 反应中的催化性能.

## 1 实验部分

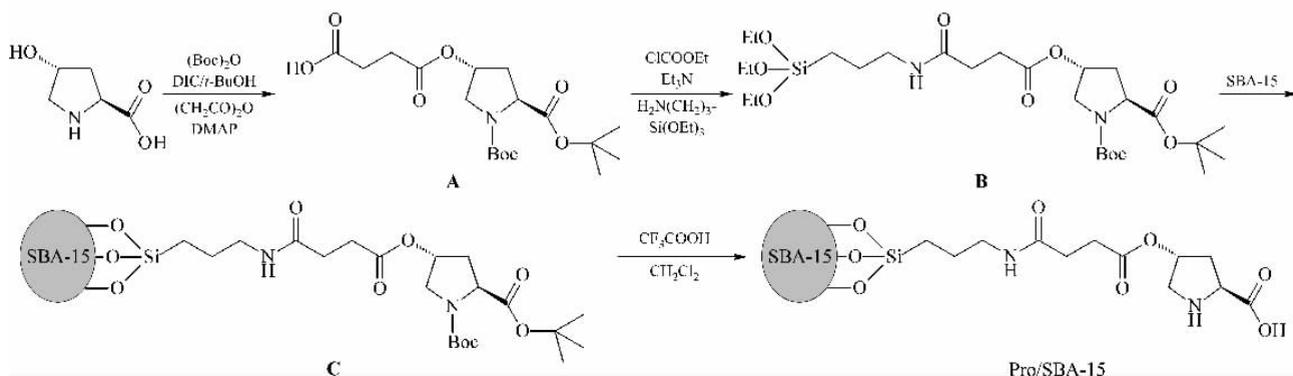
### 1.1 催化剂的制备

#### 1.1.1 SBA-15 的合成

参照文献[13]合成 SBA-15 分子筛. 以三段共聚物  $\text{EO}_{20}\text{PO}_{70}\text{EO}_{20}$  (P123,  $M_r = 5\,800$ , Aldrich) 为模板剂, 以正硅酸乙酯 (TEOS, AR, 上海化学试剂公司) 为硅源, 在酸性条件下合成 SBA-15 分子筛. 将 P123 (2 g) 加入到盐酸 (60 ml, 2 mol/L)-蒸馏水 (15 ml) 混合溶液中, 在 40 °C 水浴中搅拌 1 h 使其溶解, 然后加入 TEOS (4.17 ml), 继续搅拌 5 h. 将上述混合物装入带有聚四氟乙烯内衬的不锈钢反应釜中, 在 100 °C 下静置晶化 48 h. 晶化产物用蒸馏水洗涤并抽滤, 烘干后以 1 °C/min 的速率升温至 550 °C, 焙烧 16 h, 即得到 SBA-15 分子筛.

#### 1.1.2 Pro/SBA-15 的制备

Pro/SBA-15 催化剂制备过程如图式 1 所示.



图式 1 Pro/SBA-15 催化剂的制备过程

Scheme 1 Preparation process of Pro/SBA-15 catalyst

((Boc)<sub>2</sub>O — di-*tert*-butyl dicarbonate, DIC — 1,3-diisopropylcarbodiimide, DMAP — dimethylaminopyridine.)

将 *N*-Boc-L-羟基脯氨酸叔丁酯 (0.77 g), 丁二酸酐 (0.40 g), 4-二甲氨基吡啶 (0.08 g), 三乙胺 (0.41 g) 混合后溶于二氯甲烷 (10 ml) 中并搅拌 24 h<sup>[14]</sup>. 将水加入到上述反应液中, 水层用二氯甲烷萃取两次, 合并有机相, 并依次用水和饱和食盐水洗, 无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 旋干有机相, 剩余物通过柱层析分离纯化, 即得化合物 A (收率 77%), 并用<sup>1</sup>H

NMR 谱 (Bruker DRX500 型核磁共振谱仪) 确认其结构.

将化合物 A (2.35 g) 和三乙胺 (0.59 g) 溶于四氢呋喃 (40 ml) 中, 并将混合液冷却至 0 °C, 逐滴加入氯甲酸乙酯 (0.63 g), 在 5~10 °C 保持 0.5 h, 再降温至 0 °C, 逐滴加入到  $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{Si}(\text{EtO})_3$  (1.28 g)-THF (10 ml) 混合溶液中, 并搅拌 1 h<sup>[15]</sup>.

减压蒸除溶剂, 加入乙酸乙酯(50 ml)和水(10 ml), 水层用 EtOAc 萃取(20 ml $\times$ 4), 合并 EtOAc 相, 用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液洗(10 ml $\times$ 3), 水洗(10 ml $\times$ 3), 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 减压蒸除溶剂, 即得黄色油状化合物 **B** (收率 77%), 并用 <sup>1</sup>H NMR 谱确认化合物 **B** 的结构。

将 SBA-15(1.50 g)放入烧瓶中, 90 °C 下抽真空 4 h, 然后将化合物 **B**(2.60 g)-无水甲苯(50 ml)混合物加入到烧瓶中, 回流 24 h<sup>[16]</sup>。减压蒸除溶剂, 依次用甲苯、甲醇和丙酮充分洗涤, 烘干后即得化合物 **C**(3 g)。

将化合物 **C**(3 g)溶于二氯甲烷中, 搅拌片刻, 在 0 °C 下逐滴加入三氟乙酸<sup>[17]</sup>, 然后室温下搅拌 24 h, 旋干, 抽滤, 并用 2% NEt<sub>3</sub>-98% THF 混合溶液充分洗涤, 烘干后即得白色 Pro/SBA-15 分子筛。

### 1.2 催化剂的表征

分子筛和催化剂样品的晶相结构在 Bruker D8 ADVANCE 型 X 射线衍射仪上测定。N<sub>2</sub> 吸附-脱附在 Quantachrome Autosorb-3B 型自动吸附仪上测定, 并用 BET 法计算样品的比表面积, 用 BJH 模型计算样品的孔径和孔体积。样品的形貌用 Hitachi S-4800 型扫描电镜观测。样品的精细结构在 Nicolet NEXUS670 型红外光谱仪上测定。

### 1.3 不对称 Mannich 反应

在圆底烧瓶(25 ml)中依次加入 Pro/SBA-15(165 mg), 对甲氧基苯胺(国药集团化学试剂有限公司, 1.1 mmol)和醛(1 mmol)抽真空后充 N<sub>2</sub>, 加入羟基丙酮(Alfa Aesar, 纯度 95%, 1 ml)-二甲亚砜(9 ml)的混合液, 并搅拌 12 h。反应结束后, 滤除催化剂, 浓缩反应液后通过柱层析分离产物。产物结构及 d.r. 值(非对映异构体的比例)通过核磁共振谱仪测定。产物的对映选择性在 Waters 1225 型高效液相色谱仪上测定。

将滤出的催化剂依次用四氢呋喃、甲醇和丙酮充分洗涤、烘干后, 直接用于下一次不对称 Mannich 反应。

## 2 结果与讨论

### 2.1 催化剂的晶相结构

图 1 为 SBA-15 分子筛和 Pro/SBA-15 催化剂的 XRD 谱。可以看出, SBA-15 显示清晰的(100), (110)和(200)晶面的衍射峰, 说明样品具有有序的 P6 mm 六方相结构。Pro/SBA-15 的(100)晶面的衍

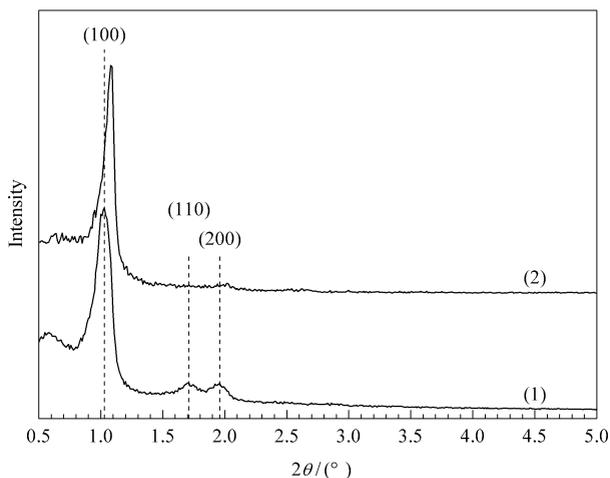


图 1 SBA-15 分子筛和 Pro/SBA-15 催化剂的 XRD 谱

Fig 1 XRD patterns of SBA-15 zeolite (1) and Pro/SBA-15 catalyst (2)

射峰虽稍向高角度方向位移, 且各峰的强度稍有减弱, 但仍然保持有较高的有序介孔。

### 2.2 催化剂的孔结构性质

图 2 为 SBA-15 分子筛和 Pro/SBA-15 催化剂的 N<sub>2</sub> 吸附-脱附等温线。可以看出, 分子筛和催化剂均具有典型的介孔特征, 即 Pro/SBA-15 催化剂仍保持有 SBA-15 分子筛规整的孔道结构。

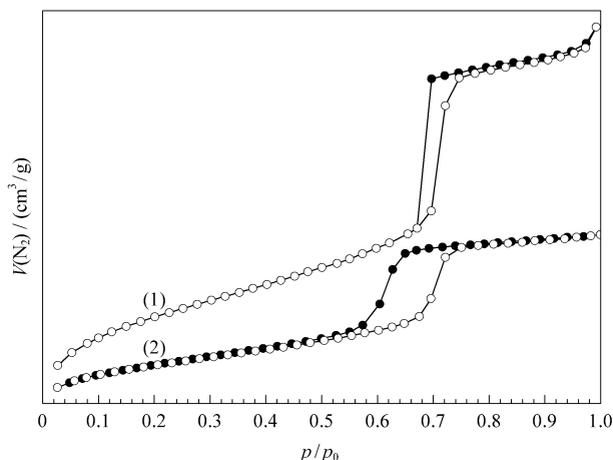


图 2 SBA-15 分子筛和 Pro/SBA-15 催化剂的 N<sub>2</sub> 吸附-脱附等温线

Fig 2 N<sub>2</sub> adsorption-desorption isotherms of SBA-15 zeolite (1) and Pro/SBA-15 catalyst (2)

与 SBA-15 分子筛相比, Pro/SBA-15 催化剂的 N<sub>2</sub> 吸附量明显降低。表 1 为 SBA-15 分子筛和 Pro/SBA-15 催化剂的孔结构性质。可以看出, 与 SBA-15 分子筛相比, Pro/SBA-15 催化剂的 BET 比表面积、孔体积和孔径均有所减小。这进一步说明脯氨

酸衍生物成功地键合到 SBA-15 孔道内,致使 Pro/SBA-15 催化剂的孔结构性质变差,导致  $N_2$  吸附量明显降低。

表 1 SBA-15 分子筛和 Pro/SBA-15 催化剂的孔结构性质

Table 1 Pore structure properties of SBA-15 zeolite and Pro/SBA-15 catalyst

Sample	$A_{\text{BET}}/(\text{m}^2/\text{g})$	$V_{\text{p}}/(\text{cm}^3/\text{g})$	$d_{\text{p}}/\text{nm}$
SBA-15	852	1.09	6.0
Pro/SBA-15	340	0.47	5.5

### 2.3 催化剂的形貌

图 3 为 SBA-15 分子筛和 Pro/SBA-15 催化剂的 SEM 照片。可以看出,Pro/SBA-15 催化剂有效地保持着 SBA-15 分子筛的竹节状形貌,固载有机小分子后的催化剂依然是高度有序的六方介孔结构,与母体 SBA-15 的结构相同。

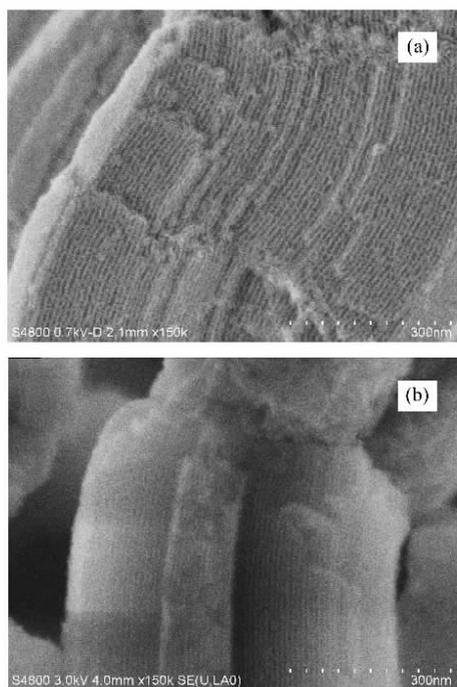


图 3 SBA-15 分子筛和 Pro/SBA-15 催化剂的 SEM 照片

Fig 3 SEM images of SBA-15 zeolite (a) and Pro/SBA-15 catalyst (b)

### 2.4 催化剂的精细结构

图 4 为 SBA-15 分子筛和 Pro/SBA-15 催化剂的 FT-IR 谱。可以看出,与 SBA-15 分子筛相比,Pro/SBA-15 催化剂显示出有来自脯氨酸中羰基的特征峰( $1736 \text{ cm}^{-1}$ )。这进一步证明该有机小分子已成功嫁接于 SBA-15 上。

### 2.5 Pro/SBA-15 的催化性能

表 2 为不同样品在不对称 Mannich 反应中的催

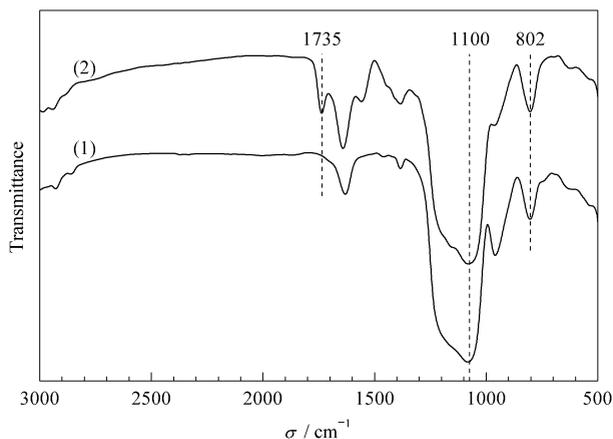


图 4 SBA-15 分子筛和 Pro/SBA-15 催化剂的红外光谱

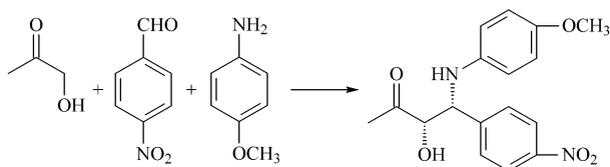
Fig 4 FT-IR spectra of SBA-15 zeolite (1) and Pro/SBA-15 catalyst (2)

化性能。可以看出,同样以对硝基苯甲醛-对甲氧基苯胺-羟基丙酮三组分进行不对称 Mannich 反应,以 4-羟基-L-脯氨酸为均相催化剂时,可得到较高的分离收率(76%)和中等的对映选择性( $ee = 55\%$ );SBA-15 体系中几乎检测不到有产物生成;而 Pro/SBA-15 催化剂上可得到较高的分离收率(82%)和对映选择性( $ee = 63\%$ )。同时,负载型催化剂可从反应体系中简便分离并重复使用,经重复使用 4 次之后,其催化性能基本保持不变。

表 3 为 Pro/SBA-15 在不对称 Mannich 反应中对不同底物的催化性能。可以看出,当 R 为吸电子

表 2 不同样品在不对称 Mannich 反应中的催化性能

Table 2 Catalytic performance of different samples for asymmetric Mannich reaction



Sample	Reused No.	Y/%	ee (%)	d. r.
4-Hydroxy-L-proline	0	76	55	3
SBA-15	0	0	0	0
Pro/SBA-15	0	82	63	4
Pro/SBA-15	1	80	60	4
Pro/SBA-15	2	83	60	4
Pro/SBA-15	3	80	63	4

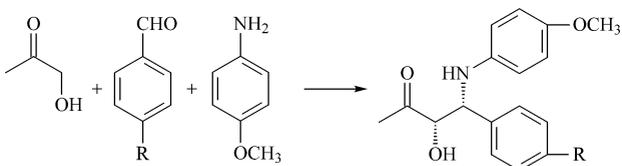
Reaction conditions:  $n(p\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{NH}_2):n(\text{R-CHO}):n(\text{cat}) = 1.1:1:0.1$ ,  $n(\text{R-CHO}) = 1 \text{ mmol}$ ,  $V(\text{MeCO-CH}_2\text{OH}) = 1 \text{ ml}$ ,  $V(\text{DMSO}) = 9 \text{ ml}$ ,  $\theta = \text{RT}$ ,  $t = 12 \text{ h}$ .

Y — Isolated yield; ee — Enantioselectivity determined by HPLC; d. r. — Diastereoisomer ratio( $n((3\text{S},4\text{R}))/n((3\text{R},4\text{S}))$ ) determined by  $^1\text{H NMR}$ ; DMSO — dimethyl sulfoxide.

基团时,产物有较高的分离收率和对映选择性;当 R 为供电基团时,反应活性较低. 这符合 Mannich 反应的规律.

表 3 Pro/SBA-15 在不对称 Mannich 反应中  
对不同底物的催化性能

Table 3 Catalytic performance of different Pro/SBA-15 for various substrates in asymmetric Mannich reaction



R	t/h	Y/%	ee(%)	d. r.
CN	7	74	50	4
Cl	6	74	55	3
Br	12	81	60	4
OH	48	42	41	4
CH <sub>3</sub>	48	45	46	4
Ph	12	40	45	3

The reaction conditions are the same as in Table 2.

### 3 结论

将脯氨酸衍生物固载到 SBA-15 上制备的 Pro/SBA-15 催化剂保持有 SBA-15 分子筛高度有序的六方介孔结构,并在不对称 Mannich 反应中表现出较高的催化活性和中等的对映选择性. 同时, Pro/SBA-15 催化剂经简单过滤即可从反应体系中分离,重复使用 4 次以上催化性能基本保持不变. 负载型催化剂上产物的对映选择性还有待进一步提高.

### 参 考 文 献

- Zhao D Y, Huo Q Sh, Feng J L, Chmelka B F, Stucky G D. *J Am Chem Soc*, 1998, **120**(24): 6024
- Ayala V, Corma A, Iglesias M, Sanchez F. *J Mol Catal*

- A, 2004, **221**(1/2): 201
- Sahoo S, Kumar P, Lefebvre F, Halligudi S B. *J Mol Catal A*, 2007, **273**(1/2): 102
- Espinosa M, Pacheco S, Rodriguez R. *J Non-Cryst Solids*, 2007, **353**(26): 2573
- 傅滨,肖玉梅,覃兆海,董燕红,李楠. 有机化学(Fu B, Xiao Y M, Qin Zh H, Dong Y H, Li N. *Chin J Org Chem*), 2006, **26**(7): 899
- Huang K, Xue L, Huang M Y, Jiang Y Y. *Polym Adv Technol*, 2001, **12**(11/12): 647
- Lesma G, Danieli B, Passarella D, Sacchetti A, Silvani A. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2003, **14**(16): 2453
- Reger T S, Janda K D. *J Am Chem Soc*, 2000, **122**(29): 6929
- Jayaprakash D, Sasai H. *Tetrahedron Asymmetry*, 2001, **12**(18): 2589
- Altava B, Burguete M I, Garcia-Verdugo E, Luis S V, Salvador R V, Vicent M J. *Tetrahedron*, 1999, **55**(44): 12897
- Bur S K, Martin S F. *Tetrahedron*, 2001, **57**(16): 3221
- List B. *J Am Chem Soc*, 2000, **122**(38): 9336
- 吴淑杰,黄家辉,吴通好,宋科,王虹苏,邢丽红,徐海燕,徐玲,管景奇,阚秋斌. 催化学报(Wu Sh J, Huang J H, Wu T H, Song K, Wang H S, Xing L H, Xu H Y, Xu L, Guan J Q, Kan Q B. *Chin J Catal*), 2006, **27**(1): 9
- Corma A, Iglesias M, Mohino F, Sanchez F. *J Organometal Chem*, 1997, **544**(2): 147
- Alcon M J, Corma A, Iglesias M, Sanchez F. *J Organometal Chem*, 2002, **655**(1/2): 134
- Sreekanth P, Kim S-W, Hyeon T, Kim B-M. *Adv Synth Catal*, 2003, **345**(8): 936
- Miao W S, Chan T H. *Adv Synth Catal*, 2006, **348**(12/13): 1711

(Ed WGZh)