

手性聚醚催化烯烃的高对映选择性环氧化反应研究

张安林^{1,2*}, 许 慧², 潘春跃^{1*}, 邓泽平², 彭媛媛²

(1. 中南大学 化学化工学院, 湖南 长沙 410083;

2. 湖南华腾制药有限公司 博士后科研流动站协作研发中心, 湖南 长沙 410083)

摘要:以单噁唑啉和环氧氯丙烷为原料, 可以成功制备一系列结构稳定并带有可调节位阻侧链的均相固载型聚醚催化剂. 固载型聚醚结构保证了催化剂能均匀地分散在大多数有机介质中, 增强了其对有机底物的吸附性和配位作用, 显著提高了其在有机溶剂中的催化活性. 聚醚催化剂成功催化了烯烃在四氢呋喃中的不对称环氧化反应, 对映选择性好, 收率高(ee 值高达 98%, 收率高达 96%). 此外, 该聚醚催化剂可以很容易地被回收和循环使用至少 10 次, 而催化活性不会出现显著地降低.

关键词: ee 值; 苯乙烯; 回收; 不对称环氧化; 聚醚

中图分类号: O626.24

文献标志码: A

不对称催化剂体系通常很昂贵, 往往涉及有毒的重金属元素. 因此, 从工业生产实践中成本控制 and 环境影响角度考虑, 催化剂体系能方便地从催化反应系统中分离出来并实现连续的催化循环或重新利用引起了人们的极大兴趣^[1-4]. 与小分子有机催化剂相比, 固载型手性催化剂可以通过相对简单的回收和再利用来提高对映选择性催化过程的效率. 固载型催化剂还可以方便地在罐式反应器或流式反应器中进行不对称诱导反应以实现手性化合物的批量生产^[5-12]. 但是, 目前为止, 仅有少数高效的固载型手性催化剂应用于不对称催化, 尤其是烯烃的对映选择性环氧化领域^[13]. 为了减轻不对称环氧化反应体系的纯化负担和环境影响, 一些基于固载型催化剂的可循环氧化体系已被开发出来^[14-16]. 有机凝胶^[17]、固体树脂^[18-19]和纤维^[20]是高分子有机材料, 可作为固定催化剂的传统载体, 但是它们在参与催化反应后处理方面存在困难, 并且可重复使用性较弱. 值得一提的是, 均相有机载体如可溶性聚乙二醇类固载型聚醚已成功应用于昂贵的手性催化剂的回收和再循环^[21]. 通过在聚合物链的每个单体

单元中掺入手性有机催化剂, 形成了催化剂-载体均相体系, 该均相体系具有水热稳定性, 并在有机合成应用中展示出较高的固载率和较强的催化活性^[22-26].

固载型手性聚醚催化剂可通过简单的萃取, 沉降和过滤方便地从反应体系中分离出来^[27-31]. 此外, 由于对制备手性环氧化物的可持续和环境友好方法的要求不断提高, 发展低毒高效的聚醚型催化体系尤为重要. 在这方面, 手性锌配合物可以被认为是用于这种系统的优选催化剂. 然而, 到目前为止, 仅有少数手性锌配合物作为烯烃不对称环氧化催化剂的例子见诸报道^[32]. 我们在先前的研究中发现一些常规金属介导的聚醚催化型不对称催化反应可得到令人鼓舞的结果^[33]. 鉴于此, 我们尝试构建一个具有高效不对称环氧化诱导能力的锌-聚醚-噁唑啉催化体系. 我们合成了一系列重复单元中含有两个立体异构中心的新型聚醚噁唑啉配体 **L1a-L6a**. 其中, **L1a-L2a** 衍生于外消旋的环氧氯丙烷, 其聚醚主链的手性碳为外消旋, 而 **L3a-L6a** 在聚醚链中具有非外消旋的手性碳中心. **L3b-L6b** 和

收稿日期: 2020-08-24; 修回日期: 2020-09-16.

基金项目: 国家自然科学基金(GrantNo. 21674129, 21636010); 中央引导地方科技发展专项(2018CT5006); 湖南省创新创业科技投资项目(2018GK5002) (National Natural Science Foundation of China(GrantNo. 21674129, 21636010); The Central Government Guides Local Science and Technology Development Projects (2018CT5006); Hunan Innovation and Entrepreneurship Technology Investment Project (2018GK5002)).

作者简介: 张安林(1986-), 男, 博士, 主要从事绿色不对称催化和合成研究, E-mail: zal@mail.tu.edu.vn (Zhang An-lin (1986-), male, PhD, Mainly engaged in research on green asymmetric catalysis and synthesis, E-mail: zal@mail.tu.edu.vn).

* 通讯联系人, E-mail: zal@mail.tu.edu.vn.

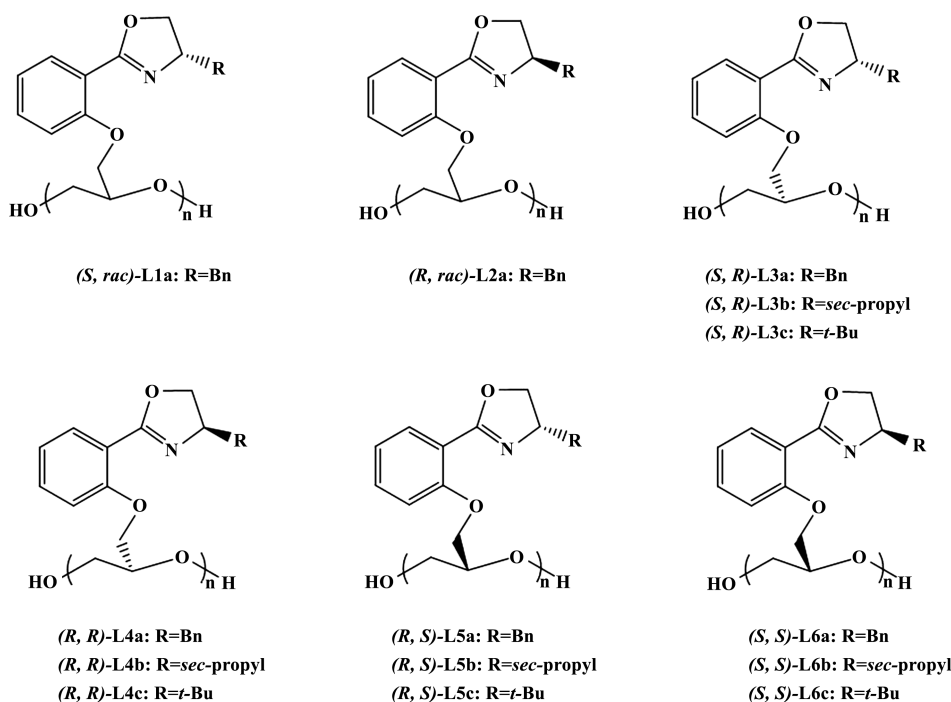


图 1 手性聚醚-噁唑啉配体 L1-6 的结构

Fig.1 Structure of the chiral polyether-oxazoline ligands L1-6

L3c-L6c 相对 **L3a-L6a** 具有不同的空间位阻结构。我们致力于通过探索手性聚醚主链和官能化噁唑啉侧基在诱导对映选择性过程中的协同效应来获得具有固定构型骨架的聚醚-噁唑啉配体的最佳构象。

1 实验部分

1.1 总则

文中所有提及的化学原料均通过市售渠道获得并按要求使用。在使用前，将四氢呋喃(THF)、二氯甲烷(CH_2Cl_2)和 PhCH_3 用干燥剂干燥并在氮气保护下重蒸。手性纯和外消旋的环氧氯丙烷(ECH)购自 Sigma-Aldrich 公司。使用 BRUKER AVANCE 400 MHz 核磁共振仪以及氘代氯仿获得 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 光谱。使用 ATAGO POLAX-2L 5223 数字自动旋光仪在 365 nm 波长下检测手性化合物的旋光纯度。GPC 分析是在 SHIMADZU-GPC 系统上进行的，该系统由 DG4404 型脱气机，LC-20AD 泵，RID-20A 检测器和 RPL-D2000-plus 柱温箱组成，并使用两个串联的 Sepax Mono GPC-100 凝胶柱(样品浓度 = 5.0 mg/mL; 流速 = 1.0 mL/min)，使用 APSC 提供的聚苯乙烯校准分子量。利用手性液相色谱柱(Chiralpak AD-H, Chiralcel OD-H, DAI-

CEL OJ-H, DAICEL CHIRALCEL OD-3) 和 Astec CHIRALDEX B-DM SUPELCO 毛细管气相色谱柱通过 HPLC 和 GC 分析确定 *R* 和 *S* 型环氧化产物的 ee 值。

1.2 2'-(2,3-环氧丙氧基)苯基-4-烷基-1,3-噁唑啉

1.2.1 (*R*) 和 (*S*)-2-(邻羟基苯基)-4-烷基-1,3-噁唑啉(*R*)-**9a** / **9b** / **9c** 和 (*S*)-**9a** / **9b** / **9c** 在 N_2 气氛下，将 2-羟基苯腈 **7** (1.0 g, 5.23 mmol)，相应的手性氨基醇 **8** (6.3 mmol)，干燥的 ZnCl_2 (0.018 g, 0.13 mmol) 溶解在无水甲苯 (20 mL) 中。将反应体系在 110 $^\circ\text{C}$ 下搅拌 22 h。然后通过减压蒸馏除去轻组分，并将残余物与 25% 氢氧化钠充分混合 30 min。混合物用 CH_2Cl_2 萃取，二氯甲烷相干燥后过滤，滤液浓缩后的粗品通过硅胶柱色谱法(石油醚：乙酸乙酯 = 5 : 1)深度纯化，得到产物 **9**。

(*S*)-2-(邻羟基苯基)-4-苄基-1,3-噁唑啉，(*S*)-**9a**：产率：92%， $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -72.4$ ($c = 10$ mg/mL, THF)，(*R*)-**9a**：产率：90%， $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +71.6$ ($c = 10$ mg/mL, THF)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 12.22 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.45-7.34 (m, 3H), 7.34-7.29 (m, 3H), 7.18-6.98 (m, 1H), 6.92 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.66 (dd, $J =$

13.8, 7.4 Hz, 1H), 4.46(t, J=9.0 Hz, 1H), 4.20(t, J=7.9 Hz, 1H), 3.15(dd, J=12.6, 5.8 Hz, 1H), 2.88(dd, J=14.0, 8.0 Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 165.72, 159.76, 137.60, 133.44, 129.28, 128.69, 128.07, 126.73, 110.44, 71.23, 66.78, 41.95.

(S)-2-(邻羟基苯基)-4-异丙基-1,3-噁唑啉, (S)-**9b**: 产率: 96%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -83.25$ (c=4 mg/mL, THF), (R)-**9b**: 产率: 94%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +82.12$ (c=4 mg/mL, THF). ^1H NMR (400 MHz) (δ , $\times 10^{-6}$): 12.32(1H, OH), 7.63-7.61(dd, J=7.9 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.35(dd, J=8.8 Hz, 2.2 Hz, 1H), 7.02(dd, J=9.2 Hz, 1.3 Hz, 1H), 6.87-6.83(m, 1H), 4.45-4.38(m, 1H), 4.15-4.08(m, 2H), 1.77(m, 1H), 1.04(d, J=7.2 Hz, 3H), 0.95(d, J=7.0 Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz): δ 163.4, 158.8, 132.2, 126.9, 125.6, 117.5, 115.6, 71.6, 69.8, 33.1, 18.7.

(S)-2-(邻羟基苯基)-4-叔丁基-1,3-噁唑啉, (S)-**9c**: 产率: 92%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -80.14$ (c=4 mg/mL, THF). (R)-**9c**: 产率: 90%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +81.33$ (c=4 mg/mL, THF). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 11.59(brs, 1H, OH), 7.63(dd, J=1.6 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.36(dt, J=2.2 Hz, 8.2 Hz, 1H), 6.98(dd, J=0.62 Hz, 8.8 Hz, 1H), 6.87(dt, J=0.92 Hz, 8.0 Hz, 1H), 4.36(dd, 1H, J=9.0 Hz, 9.8 Hz), 4.22(t, J=7.8) Hz, 1H), 4.11(dd, 1H, J=8.2 Hz, 10.0 Hz), 0.97(s, 9H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): 165.2, 160.0, 133.3, 128.1, 118.6, 116.8, 110.7, 75.1, 68.1, 33.7, 25.8.

1.2.2 2'-(2,3-环氧丙氧基)苯基-4-烷基-1,3-噁唑啉 (S, rac)-**13a**, (R, rac)-**13a** 和 (R/S, R/S)-**13a/13c/13c** 向溶解有 **9** (25 mmol), 溴化四丁基铵 (5 mmol) 和 KOH (25 mmol) 的水 (100 mL) 溶液中添加 **10** (3.5 mL, 30 mmol). 反应混合物在室温下剧烈搅拌反应 24 h. 反应完成后, 将物料冷却至 10 $^{\circ}\text{C}$, 过滤并用乙腈洗涤滤饼, 滤液通过减压浓缩除去溶剂. 粗产物通过柱色谱 (硅胶, 0.050 ~ 0.038 mm, EA: PE = 1:5) 进一步纯化, 得到 **13** (70%~74%), 为白色固体.

2'-(2,3-环氧丙氧基)苯基-4-苄基-1,3-噁唑啉 **13a**: (S, rac)-**13a**, 产率 60.5%, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -78.4$ (c=5 mg/mL, THF); (R, rac)-**13a**, 产率 69%, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} =$

+81.6 (c=5 mg/mL, THF); (R, R)-**13a**, 产率 65.2%, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +92.5$ (c=5 mg/mL, THF); (S, S)-**13a**, 产率 66.1%, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -102.5$ (c=5 mg/mL, THF); (R, S)-**13a**, 产率 65%, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +100.8$ (c=5 mg/mL, THF); (S, R)-**13a**, 产率 67%, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -101.2$ (c=5 mg/mL, THF), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71(d, J=7.7 Hz, 1H), 7.35-7.20(m, 5H), 7.21-7.06(m, 3H), 4.66(d, J=7.2 Hz, 1H), 4.25-4.11(m, 2H), 4.05-3.94(m, 2H), 3.66(d, J=8.8 Hz, 1H), 3.34-3.23(m, 1H), 3.15-3.08(m, 1H), 2.84(dd, J=13.5, 6.4 Hz, 1H), 2.56(dd, J=14.0, 8.6 Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 155.94, 141.18, 134.52, 129.32, 128.39, 127.31, 126.67, 126.08, 125.22, 122.95, 121.61, 120.92, 73.71, 71.75, 69.67, 55.28, 40.63, 30.32.

2'-(2,3-环氧丙氧基)苯基-4-异丙基-1,3-噁唑啉 **13b**: (R, R)-**13b**, 产率 68.0%, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +112.0$ (c=5 mg/mL, THF); (S, S)-**13b**, 产率 70.1%, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -116.8$ (c=5 mg/mL, THF); (R, S)-**13b**, 产率 65%, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +96.8$ (c=5 mg/mL, THF); (S, R)-**13b**, 产率 74.4%, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -108.5$ (c=5 mg/mL, THF). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.63(d, J=7.6 Hz, 1H), 7.26(t, J=6.8 Hz, 1H), 7.16-6.93(m, 2H), 4.69(d, J=7.18 Hz, 1H), 4.35(dd, J=8.22, 6.91 Hz, 1H), 4.15(d, J=12.8 Hz, 1H), 4.07(dd, J=8.48, 3.5 Hz, 1H), 3.95(d, J=12.8 Hz, 1H), 3.75(d, J=9.1 Hz, 1H), 3.23(t, J=8.2 Hz, 1H), 2.78(dd, J=10.2, 7.2 Hz, 1H), 1.57(dt, J=13.5, 6.8 Hz, 1H), 0.84(dd, J=13.9, 7.0 Hz, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 155.76, 134.96, 128.92, 125.07, 122.68, 121.41, 74.45, 73.56, 68.78, 56.85, 40.15, 32.36, 19.34.

2'-(2,3-环氧丙氧基)苯基-4-叔丁基-1,3-噁唑啉 **13c**: (R, R)-**13c**, 产率 72.2%, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +97.2$ (c=5 mg/mL, THF); (S, S)-**13c**, 产率 75.2%, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -108.4$ (c=5 mg/mL, THF); (R, S)-**13c**, 产率 78.0%, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +111.7$ (c=5 mg/mL, THF); (S, R)-**13c**, 产率, 79.1%, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -105.4$ (c=5 mg/mL, THF), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.55(d, J=7.5 Hz, 1H), 7.24-7.12(m, 1H), 7.09-6.88(m, 2H), 4.62(d, J=6.8 Hz, 1H), 4.34-4.24(m, 1H), 4.08(dd, J=10.2, 5.5 Hz, 2H), 3.89(d, J=

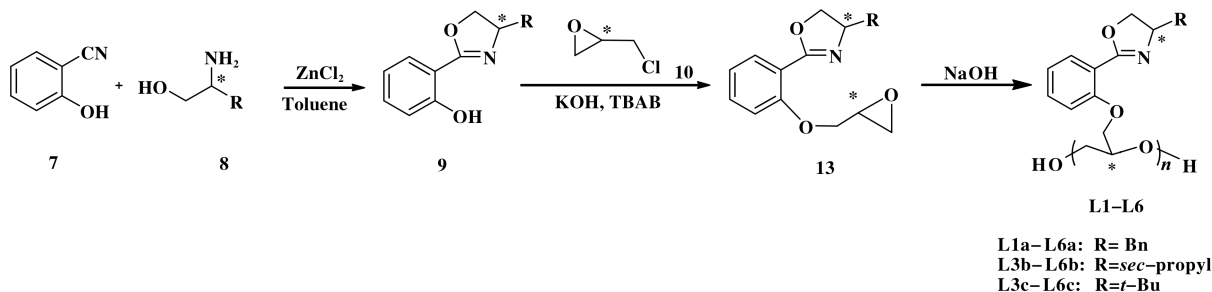
12.58 Hz, 1H), 3.79-3.62 (m, 1H), 3.29-3.08 (m, 1H), 2.66 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 0.73 (s, 9H) ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 155.82, 134.88, 128.81, 125.55, 122.48, 121.23, 75.82, 73.58, 66.74, 57.76, 43.14, 34.24, 26.12.

2 结果与讨论

2.1 手性聚醚-噁唑啉配体 L1-6 的制备

根据图示 1 中所示的合成路线制备单体单元 **13**. 首先, 在无水甲苯中, 少量干燥的 ZnCl_2 催化手性氨基醇 **8** 与 2-羟基苯腈 **7** 在 110 $^\circ\text{C}$ 的条件下环合, 得到 2-(邻-羟基苯基)-4-烷基-1,3-噁唑啉 **9**. 其次, 在催化量的四丁基溴化铵 (TBAB) 的存在下, 2-(邻-羟基苯基)-4-烷基-1,3-噁唑啉 **9** 经氢氧化钠处理, 得到相应的 2-(邻-羟基苯基)-4-烷基-1,3-噁唑啉钠盐过渡态. 环氧氯丙烷 (ECH) **10** 与 2-(邻-羟基

苯基)-1,3-噁唑啉钠盐过渡态反应生成手性单体单元 2'-(2,3-环氧丙氧基)-苯基-4-烷基-1,3-噁唑啉 **13**. **13** 与 NaOH (0.08 mol/L) 在无水甲苯 (120 $^\circ\text{C}$) 中的聚合反应得到目标聚醚-噁唑啉配体 **L1-L6** 获得了良好的收率 (82%~92%). 为了优化和筛选聚合物配体结构, 按照相同的方法分别合成了一系列噁唑啉环上带有苄基, 异丙基和叔丁基的配体 **L1a-L6a**, **L3b-L6b** 和 **L3c-L6c** (图示 1). 之所以选择苄基, 异丙基和叔丁基作为噁唑啉环上的取代基, 是因为与其它复杂的氨基醇底物相比, 苯甘氨酸, 缬氨酸和叔亮氨酸便宜且更容易获得. 另一方面, 我们推测在噁唑啉环上简单引入一系列不同位阻的取代基可能会引起聚醚链的空间位阻特性快速有效地微调, 从而提高聚醚在不对称催化过程中的手性诱导能力. 所有这些新化合物的结构均通过 NMR, MS, GPC 和元素分析进行了表征.



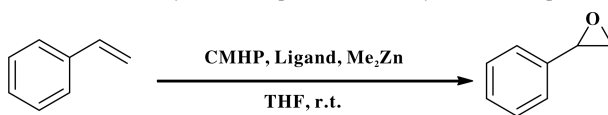
图示 1 手性聚醚-噁唑啉配体 L1-L6 的合成

Scheme 1 Synthesis of the chiral polyether-oxazoline ligands L1-L6

2.2 手性配体 L1-6 催化烯烃不对称环氧化

我们先前报道了一组手性高分子聚醚金属配合物催化的羰基化合物的不对称有机反应, 获得了对映体选择性高达 99% ee 的手性产物^[33-35]. 鉴于此, 我们旨在研究类似结构的聚醚 **L1-L6** 及其金属配合物在烯烃与烷基过氧化物的不对称环氧化中的应用, 以期获得更广泛的关于此类配体在催化不对称合成中的活性信息. 我们在此揭示了一种高效的催化体系, 该体系为二甲基锌和一系列手性聚醚形成的配体, 用于催化烯烃不对称环氧化获得相应的手性环氧化物. 值得一提的是, 有机锌参与的许多不对称催化反应通常副反应较少并表现出很高的催化活性和对映选择性, 因此有机锌经常作为配位金属的首选来源. 最初, 我们以苯乙烯与 CMHP 的反应为模型. 为了评估可溶性聚醚配体的选择性, 在室温条件下, 聚醚配体 **L1-L6** (0.2 mol/L) 和 Me_2Zn

(0.2 mol/L) 在 THF 中催化苯乙烯环氧化反应, 结果总结在表 1 中. 可以看到, 所有环氧化反应均能顺利进行, 并且以 CMHP 作为氧化剂, 聚醚-噁唑啉配合物 **L1a-L2a** 投料量为 20% (摩尔分数) 时, 环氧化物的收率较高. 在氮气氛下的 CMHP/THF 均质系统中, **L1a-L2a** 经过 24 h 使苯乙烯底物完全环氧化, 所获得的环氧产物 ee (分别为 39% 和 45%) 相对较低 (表 1, Entry 1 和 Entry 2). 而对于含有手性非外消旋碳中心的聚醚来说, **L3a-L6a** 的活性显著增加, 苯乙烯环氧化产物 ee 值为 59%~71%, 对映选择性明显提高 (表 1, Entry 3-6). 因此, 结合我们以前其它手性聚醚催化剂的手性诱导结果^[33], 可以推测 **L1-L6** 的聚醚主链中的手性碳构型与不对称环氧化反应的活性和对映选择性息息相关. 总而言之, 在主链中具有手性非外消旋碳中心的聚醚-噁唑啉配体诱导的环氧化反应比外消旋

表 1 锌介导的手性配体 **L1-6** 诱导苯乙烯的不对称环氧化Table 1 Examples of the zinc-mediated asymmetric epoxidation of styrene in the presence of chiral ligands **L1-6**

Entry ^a	Ligand	Yield ^b / %	ee ^c / %	Configuration ^d
1	L1a	85	39	<i>S</i>
2	L2a	85	45	<i>R</i>
3	L3a	92	61	<i>S</i>
4	L4a	93	67	<i>S</i>
5	L5a	90	63	<i>S</i>
6	L6a	93	59	<i>R</i>
7	L3b	85	75	<i>R</i>
8	L4b	90	71	<i>R</i>
9	L5b	90	73	<i>R</i>
10	L6b	92	72	<i>R</i>
11	L3c	93	86	<i>R</i>
12	L4c	96	81	<i>S</i>
13	L5c	95	83	<i>S</i>
14	L6c	98	83	<i>S</i>

a. Reactions were performed with: $n(\text{styrene})/n(\text{CMHP})/\text{Me}_2\text{Zn}/\text{Ligand} = 1/2/0.2/0.2$; Reaction time: 24 h; Reaction temperature: rt; b. The isolated yield; c. Enantiomeric excess was determined by GC using Astec CHIRALDEX B-DM SUPELCO; d. The absolute configuration was assigned by comparing their specific rotations or the GC elution order with data from the literature.

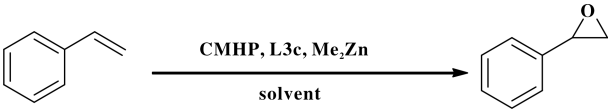
聚醚主链催化剂体系催化的环氧化反应更有效, 产物能获得更高的 ee 值。例如, **L1a** 与 CMHP/ Me_2Zn 体系 24 h 诱导苯乙烯的环氧化反应获得了 39% ee (表 1, Entry 1), 而在 **L3a** 催化下, 苯乙烯的环氧化经过 24 h 获得了 61% ee (表 1, Entry 3)。对于带有苄基的聚醚噁唑啉配体的环氧化反应, ee 值 (表 1, 39%~67%, Entry 1-6) 并不高。当将噁唑啉的取代基设计为异丙基时, **L3b-L6b** 与 CMHP/ Me_2Zn 催化的环氧化反应的对映选择性提高到 71%~75% ee (表 1, Entry 7-10)。而聚醚 **L3c-L6c** 带有叔丁基, 其诱导的苯乙烯环氧化反应可实现 93%~98% 的产率和 81%~86% ee (表 1, Entry 11-14)。从表 1 所示结果来看, 带有叔丁基单元的配体 **L3c-L6c** 在 CMHP/ Me_2Zn 体系中催化的苯乙烯不对称环氧化的总反应速率比其它类似的聚醚-噁唑啉催化剂快得多, 获得较高的产量和 ee 值 (表 1, Entry 11-14

与 Entry 1-10 的对比)。聚醚 **L3c-L6c** 的活性增强主要归因于噁唑啉部分中存在的叔丁基单元, 使聚醚链具有更适合的金属配位能力。在所有的聚醚配体中, **L3c** 被认为是最有效的配体, 催化不对称环氧化反应获得 86% ee 和 93% 的收率 (表 1, Entry 14)。

众所周知, 不对称反应的对映选择性受温度, 溶剂种类和催化剂用量等诸多影响。为了评估这些影响因素, 我们研究了手性聚合物配体 **L3c** 在不同反应条件下催化苯乙烯与 CMHP 的不对称反应。结果示于表 2。我们选择四氢呋喃, 二氯甲烷和甲苯来考察溶剂作用。在甲苯中进行的反应仅产生 90% 的收率和 65% ee 的苯乙烯氧化物 (表 2, Entry 1), 而在二氯甲烷中进行的反应则提供了收率和 ee 值略高的产物 (表 2, Entry 2)。相比之下, 四氢呋喃被认为是最合适的溶剂体系。当使用四氢呋喃作为溶剂时, 产物 ee 值达到 89%, 产率为 93% (表 2,

表 2 锌介导的手性配体 **L3c** 诱导的苯乙烯不对称环氧化反应的条件优化

Table 2 Optimization of the zinc-mediated asymmetric epoxidation of styrene in the presence of chiral ligand **L3c**



Entry	Solvent	T/ ℃	CMHP/ (mol · L ⁻¹)	Me ₂ Zn/ (mol · L ⁻¹)	L3c / (mol · L ⁻¹)	Yield/ % ^a	Ee/ % ^b	Config ^c
1	Toluene	rt	2	0.2	0.1	90	65	<i>R</i>
2	CH ₂ Cl ₂	rt	2	0.2	0.1	92	69	<i>R</i>
3	THF	rt	2	0.2	0.1	93	86	<i>R</i>
4	THF	0	2	0.2	0.1	90	87	<i>R</i>
5	THF	-20	2	0.2	0.1	80	89	<i>R</i>
6	THF	0	1.5	0.2	0.1	70	87	<i>R</i>
7	THF	0	2.5	0.2	0.1	98	69	<i>R</i>
8	THF	0	2	0.1	0.1	88	80	<i>R</i>
9	THF	0	2	0.25	0.1	91	88	<i>R</i>
10	THF	0	2	0.2	0.2	90	92	<i>R</i>
11	THF	0	2	0.2	0.3	88	92	<i>R</i>
12	THF	0	2	0.2	0.4	88	90	<i>R</i>

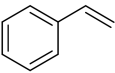
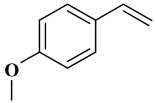
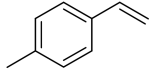
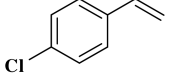
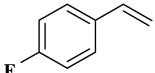
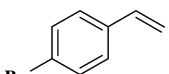
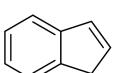
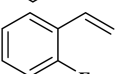
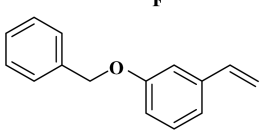
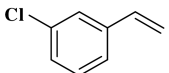
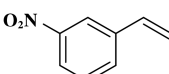
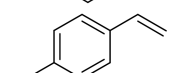
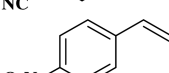
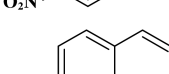
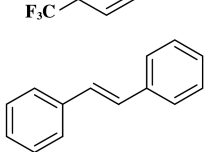
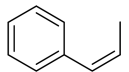
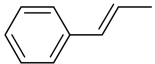
a. Isolated yields; b. Enantiomeric excess was determined by GC using Astec CHIRALDEX B-DM SUPELCO; c. The absolute configurations of the products were determined by comparison to the literature data, Reaction time; 24 h.

Entry 3). 然后, 我们检查了温度对该反应的影响, 发现较低温度下的 ee 值略有增加(表 2, Entry 3–5). 当反应在 0 ℃ 进行时, 目标产物获得 90% 的收率和 87% 的 ee 值. 但是, 当反应温度降至 -20 ℃ 时, 环氧产物收率降低至 80%, ee 为 89%(表 2, 第 5 项). 氧化剂的剂量对反应的对映选择性至关重要(表 2, Entry 5 和 7–10). 1.5 mol/LCMHP 得到的相应产物的产率为 70%, ee 为 87%(表 2, Entry 6). 将 CMHP 的量增加到 2.5 mol/L, 虽然产量相当高, 但 ee 值迅速下降(表 2 Entry 7). 此外, 将 Me₂Zn 的量减少至 10%(摩尔分数)时, ee 值降低至 80%(表 2, Entry 8). 在 25%(摩尔分数) Me₂Zn 的存在下, 获得的环氧产品的 ee 值和收率均略有增加(表 2, Entry 9). 聚醚催化剂的量也对环氧化反应的催化活性和选择性有强烈影响. 催化剂在 0 ℃ 时剂量从 0.1 增加到 0.4 , 导致对映选择性大幅提高(ee 为

90%~92%), 而产率基本没有变化(88%~90%)(表 2, Entry3, 10–12).

鉴于 **L3c** 在催化活性和对映选择性方面取得了最优结果, 该配体被用于研究不对称环氧化的烯烃底物的应用范围. 所有反应均通过氮气氛围保护, 在 20%(摩尔分数) **L3c** 和 20%(摩尔分数) Me₂Zn 的存在下于 0 ℃ 的 THF 中进行 24 h 反应, 结果总结于表 3 中. 如表 3 所示, 对于大多数烯烃底物, **L3c** 显示出令人满意的对映体选择性. 对位带有吸电子取代基的取代苯乙烯的环氧化, 其结果比具有对位给电子基团的苯乙烯氧化更好(表 3, Entry 1–6). 例如, 将底物由 4-甲基苯乙烯替换成 4-氯苯乙烯时, ee 值从 86% 增加到 95%(表 3, Entry 3 和 4). 在 4-溴苯乙烯的环氧化中, 对映选择性的最佳结果为 98% ee(表 3, Entry 6), 这比以苯乙烯为底物获得的 96% ee 还高. 在相同条件下对茚进行了检测, 得到了中等偏上的

表 3 均相催化剂 (**L3c**) 催化的以 CMHP 为氧化剂的烯烃不对称环氧化Table 3 Asymmetric epoxidation of alkenes catalyzed by homogeneous catalysts (**L3c**) with CMHP as oxidant systems^a

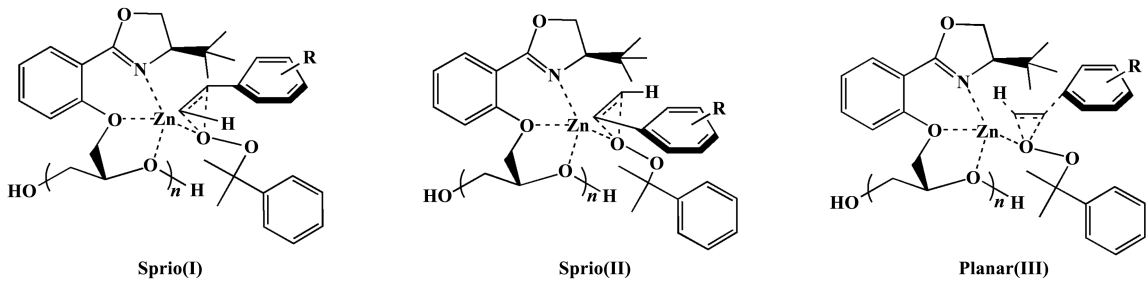
Entry	Substitute	Yield ^b /%	Ee/%	Config. ^f
1		90	92 ^c	<i>R</i>
2		92	88 ^d	<i>R</i>
3		86	86 ^d	<i>R</i>
4		89	95 ^d	<i>R</i>
5		90	96 ^c	<i>R</i>
6		96	98 ^c	<i>R</i>
7		95	86 ^d	1 <i>R</i> , 2 <i>S</i>
8		90	86 ^c	<i>R</i>
9		94	93 ^d	<i>R</i>
11		95	98 ^d	<i>R</i>
12		92	96 ^d	<i>R</i>
13		85	92 ^c	<i>R</i>
14		92	94 ^c	<i>R</i>
15		96	91 ^c	<i>R</i>
16		86	80 ^e	<i>R</i>
17		89	85 ^e	<i>R</i>
18		86	60 ^e	<i>R</i>

a. All reactions were conducted at 0 °C in THF in the presence of 20% **L3c** and 20% Me₂Zn under nitrogen for 24 h; b. Isolated yield; c. The ee was determined by chiral GC (Astec CHIRALDEX B-DM SUPELCO); d. The ee was determined by HPLC analysis (Chiralpak AD-H, Chiralcel OD-H or DAICEL OJ-H); e. ee was determined by HPLC analysis (DAICEL CHIRALCEL OD-3 column); f. The absolute configurations of the products were determined by comparison to the literature data.

对应选择性(86%ee)(表 3, Entry7).

我们早期的研究实验^[33]表明, 聚醚 **L3c** 的对映选择性诱导效应可能是源于两个因素: 首先, 在过渡态下, 烯烃的芳基与聚醚催化剂的噁唑啉部分存在空间位阻. 其次, 在聚醚主链上存在基于锌的

配位作用. 对于烯烃环氧化过程, 形成螺环 sprio I 可能是首选的过渡态, 螺环 II 和平面 III 是竞争性过渡态(图示 2). 对于邻位取代的苯乙烯(表 3, Entry 8), 其环氧化反应的对映选择性比苯乙烯本身要差, 这很可能是由于形成螺环sprioI过渡态过



图示 2 烯烃与聚醚-噁唑啉 **L3c** 环氧化的可能竞争过渡态

Scheme 2 Possible competing transition states for the epoxidation of olefins with polyether-oxazoline **L3c**

程中, 苯环上取代基与噁唑啉部分之间的负空间效应所致, 从而导致对映选择性的直接降低. 对于间位取代的苯乙烯(表 3, Entry 9–12), 苯环上的取代基似乎更加有利于螺环 sprio I 过渡态的形成, 导致总体 ee 值升高. 对于对位取代的苯乙烯(表 3, Entry 13–15), 取代基不会对环氧化过渡态的竞争产生明显影响, 因此其参与的反应获得类似于苯乙烯的 ee 值. 但是, 吸电子烯烃比给电子烯烃的对应环氧化产物具有更高的 ee 值, 这很可能是由于改善的二级轨道相互作用所产生的, 其极大地有利于螺 I 或 II 过渡态. 就对映选择性而言, 反式烯烃的氧化比顺式烯烃的氧化更有效. 这一发现意义重大, 因为目前众所周知的手性催化剂通常对顺式烯烃更有效^[34]. 例如, 当在 CMHP 环氧化条件下, 使用 Zn(II) 配合物 **L3c** 进行底物反式二苯乙烯环氧化时, 获得 80%ee. 然而, 其它大多数配体在相同条件下表现出不超过 36%ee 的对映选择性(表 3, Entry 16)^[35]. 通过(Z)-甲基苯乙烯和(E)-甲基苯乙烯环氧化对比, 发现底物(Z)-甲基苯乙烯显示出更高的对映选择性. 并且, **L3c** 对(E)-甲基苯乙烯也显示出中等对映选择性(表 3, Entry 17–18), 而已见报道的其它金属配合物催化剂对(E)-甲基苯乙烯环氧化的对应选择性极差^[36].

为了考察固载型手性聚醚-噁唑啉催化剂的可回收性和重复利用性, 我们选择反复利用回收的催化剂 **L3c** 催化苯乙烯的环氧化反应. 每次催化过程完成后, 通过向反应混合物中批量添加冰冷的异丙醇使 **L3c** 沉淀出来. 白色沉淀通过抽滤漏斗进行简

单抽滤并用冰的异丙醇洗涤两次. 将白色固体彻底真空干燥后即可用于下一次重复催化环氧化实验. 此外, 合并收集滤液并测量滤液中催化剂的浸出率. 从表 4 中实验结果可以发现第 3 次循环利用之后, 通过高效液相色谱法未检测到滤液中的聚醚催化剂成分浸出. 表 4 中的数据显示了 10 个连续循环利用周期后转化率和对应选择性仅略有下降(转化

表 4 催化剂 **L3c** 在苯乙烯不对称环氧化中的循环再利用

Table 4 The recycles of catalyst **L3c** in the asymmetric epoxidation of styrene^a

Cycle	Catalyst leached ^{bf} /%	Yield ^c /%	Ee ^{de} /%
1	5	90	92
2	2	90	92
3	N.D.	90	92
4	N.D.	89	91
5	N.D.	88	91
6	N.D.	89	91
7	N.D.	88	91
8	N.D.	87	90
9	N.D.	88	90
10	N.D.	86	90

a. All reactions were conducted at 0 °C in THF in the presence of 20% reclaimed **L3c** and 20% Me₂Zn under nitrogen for 24 h; b. Determined by high performance liquid chromatography; c. Isolated yield; d. Determined by GC using a Astec CHIRALDEX B-DM SUPELCO; e. Expoxide configuration R; f. N.D. = Not Detected

率: 从 90% 降至 86%; ee: 从 92% 降至 90%). 少许的变化可能是由于催化剂再生过程中的有形损失或在烯烃环氧化条件下催化剂的稍许老化和不断搅拌可能导致催化剂连续循环过程中的活性和对映选择性下降. 此外, 由于经过几次循环环氧化过程后, 具有不同形状和尺寸的聚醚催化剂分子内和分子间的通道, 微孔和空腔被少部分堵塞, 因此可能影响配位过渡态的形成进而导致活性降低.

3 结论

总而言之, 通过开发并利用一系列聚醚-噁唑啉研究各种取代苯乙烯的不对称环氧化反应, 发现给电子官能化苯乙烯和吸电子官能化苯乙烯都获得了高对映选择性. 同时, 催化剂 **L3c** 可以循环使用 10 次而不会严重降低催化活性. 这些噁唑啉-聚醚催化剂对于烯烃不对称环氧化的催化能力和有效性, 为开发新型可回收再利用的高效手性聚合物催化剂开辟了新的方向. 未来的研究将进一步深入了解环氧化过程中, 聚醚主链与聚醚噁唑啉侧链之间的相互协同作用, 并充分探索这些手性聚醚所适用的更广泛有效的催化反应类型.

参考文献:

- [1] a. Fraile J M, García J I. Noncovalent immobilization of enantioselective catalysts [J]. *Chem Rev*, 2009, **109**(2): 360–417.
b. Wang Li-ming (王黎明), Chen Zhe (陈哲), Zhao Mei-jun (赵美君), *et al.* Thiourea derivatives organocatalyzed asymmetric michael addition reaction of anthrone with nitroalkenes (硫脲衍生物有机催化蒽酮与硝基烯烃的不对称 Michael 加成反应) [J]. *J Mol Catal (China)* (分子催化), 2018, **32**(2): 187–193.
c. An Shi-yun (安士云), Wei Zhao (魏钊), Zhang Jin-long (张金龙), *et al.* Recent progress in asymmetric catalytic friedel-crafts reaction of pyrroles (基于吡咯骨架的不对称傅克反应研究进展) [J]. *J Mol Catal (China)* (分子催化), 2020, **34**(3): 261–271.
- [2] Wolf C, Hawes P A. A high-throughput screening protocol for fast evaluation of enantioselective catalysts [J]. *J Org Chem*, 2002, **67**(8): 2727–2729.
- [3] Kyriakou G, Beaumont S K, Lambert R M. Aspects of heterogeneous enantioselective catalysis by metals [J]. *Langmuir*, 2011, **27**(16): 9687–9695.
- [4] Zeng X P, Cao Z Y, Wang Y H, *et al.* Catalytic enantioselective desymmetrization reactions to all-carbon quaternary stereocenters [J]. *Chem Rev*, 2016, **116**(12): 7330–7396.
- [5] Han H, Janda K D. Soluble polymer-bound ligand-accelerated catalysis: Asymmetric dihydroxylation [J]. *J Am Chem Soc*, 1996, **118**(32): 7632–7633.
- [6] Iida H, Iwahana S, Mizoguchi T, *et al.* Main-chain optically active riboflavin polymer for asymmetric catalysis and its vapochromic behavior [J]. *J Am Chem Soc*, 2012, **134**(36): 15103–15113.
- [7] Parvez M M, Haraguchi N, Itsuno S. Synthesis of cinchona alkaloid-derived chiral polymers by mizoroki-heck polymerization and their application to asymmetric catalysis [J]. *Macromolecules*, 2014, **47**(6): 1922–1928.
- [8] Fan Q, Ren C, Yeung C, *et al.* Highly effective soluble polymer-supported catalysts for asymmetric hydrogenation [J]. *J Am Chem Soc*, 1999, **121**(32): 7407–7408.
- [9] Li X, Chen W, Hems W, *et al.* Asymmetric hydrogenation of ketones with polymer-supported chiral 1,2-diphenylethylenediamine [J]. *Org Lett*, 2003, **5**(24): 4559–4561.
- [10] Sekiguti T, Iizuka Y, Takizawa S, *et al.* Polymer-supported bisBINOL ligands for the immobilization of multi-component asymmetric catalysts [J]. *Org Lett*, 2003, **5**(15): 2647–2650.
- [11] Malkov A V, Figlus M, Kocovský P. Polymer-supported organocatalysts: Asymmetric reduction of imines with trichlorosilane catalyzed by an amino acid-derived formamide anchored to a polymer [J]. *J Org Chem*, 2008, **73**(11): 3985–3995.
- [12] Chiwara V I, Haraguchi N, Itsuno S. Polymer-immobilized catalyst for asymmetric hydrogenation of racemic α -(N-Benzoyl-N-methylamino) propiophenone [J]. *J Org Chem*, 2009, **74**(3): 1391–1393.
- [13] Zhu Y, Wang Q, Cornwall R G, *et al.* Organocatalytic asymmetric epoxidation and aziridination of olefins and their synthetic applications [J]. *Chem Rev*, 2014, **114**(16): 8199–8256.
- [14] Jia Z, Fu X, Luo Y, *et al.* Chiral salen Mn(III) complex axial coordination immobilized on diamine modified alsp and highly efficient large-scale epoxidation of olefins as a recoverable catalyst [J]. *J Inorg Organomet Polym*, 2012, **22**(2): 415–422.
- [15] Huang X, Fu X, Jia Z, *et al.* Synthesis of layered crystalline AlSP and its immobilized chiral salen Mn(III) catalysts applicated in the large scale asymmetric epoxidation of olefins [J]. *J Porous Mater*, 2013, **20**(4): 809–820.

- [16] Yoshida J, Itami K. Tag strategy for separation and recovery[J]. *Chem Rev*, 2002, **102**(10): 3693–3716.
- [17] Jia M, Seifert A, Thiel W R. Sol-gel synthesis of oxodiperoxo molybdenum-modified organic-inorganic materials for the catalytic epoxidation of cyclooctene[J]. *J Catal*, 2004, **221**(2): 319–324.
- [18] Yamaguchi S, Miyamoto K, Yahiro H. Catalytic oxidation of benzene to phenol with hydrogen peroxide over Fe-terpyridine complexes supported on a cation exchange resin[J]. *Catal Commun*, 2018, **116**: 48–51.
- [19] Peng C, Lu X H, Ma X T, *et al.* Highly efficient epoxidation of cyclohexene with aqueous H_2O_2 over powdered anion-resin supported solid catalysts[J]. *J Mol Catal A: Chem*, 2016, **423**: 393–399.
- [20] Stolle A, Ondruschka B, Morgenthal I, *et al.* Metallic short fibers for liquid-phase oxidation reactions[J]. *J Mol Catal A: Chem*, 2011, **335**(1/2): 228–235.
- [21] Dickerson T J, Reed N N, Janda K D. Soluble polymers as scaffolds for recoverable catalysts and reagents[J]. *Chem Rev*, 2002, **102**(10): 3325–3344.
- [22] Hu X, Fu X, Xu J, *et al.* A novel layered organic polymer-inorganic hybrid zinc poly(styrene-phenylvinylphosphonate)-phosphate immobilized chiral salen Mn(III) catalyst large-scale asymmetric epoxidation of unfunctionalized olefins[J]. *J Org Chem*, 2011, **69**(15/16): 2797–2804.
- [23] Zhang H, Li C. Asymmetric epoxidation of 6-cyano-2,2-dimethylchromene on Mn(salen) catalyst immobilized in mesoporous materials[J]. *Tetrahedron*, 2006, **62**(28): 6640–6649.
- [24] Zhang K, Farha O K, Hupp J T, *et al.* Complete double epoxidation of divinylbenzene using Mn(porphyrin)-based porous organic polymers[J]. *ACS Catal*, 2015, **5**(8): 4859–4866.
- [25] Valodkar V B, Tembe G L, Ram R N, *et al.* Catalytic asymmetric epoxidation of unfunctionalized olefins by supported Cu(II)-amino acid complexes[J]. *Catal Lett*, 2003, **90**(1/2): 91–94.
- [26] Matkiewicz K, Bukowska A, Bukowski W. Hydroxyl functionalized methacrylic terpolymers as supports for Mn(III) salen catalysts and their application in asymmetric epoxidation[J]. *J Inorg Organomet Polym*, 2012, **22**(2): 332–341.
- [27] Bergbreiter D E. Using soluble polymers to recover catalysts and ligands[J]. *Chem Rev*, 2002, **102**(10): 3345–3384.
- [28] Liu H, Shi L, Chen Q, *et al.* Synthesis of MeO-PEG-supported ferrocenyloxazoline ligands and their application in asymmetric catalysis[J]. *Acta Chim Sinica*, 2013, **71**(1): 40–43.
- [29] Li X, Chen W, Hems W, *et al.* Asymmetric hydrogenation of ketones with polymer-supported chiral 1,2-diphenylethylenediamine[J]. *Org Lett*, 2003, **5**(24): 4559–4561.
- [30] Chai L T, Wang Q R, Tao F G. The synthesis of supported proline-derived ligands and their application in asymmetric diethylzinc addition to aldehydes[J]. *J Mol Catal A: Chem*, 2007, **276**(1/2): 137–142.
- [31] Zhao W X, Liu G J, Wang J, *et al.* Synthesis of MeO-PEG2000-supported chiral ferrocenyl oxazoline carbinol ligand and its application in asymmetric catalysis[J]. *Tetrahedron: Asymmetr*, 2016, **27**(22/23): 1139–1144.
- [32] a. Jarzynski S, Utecht G, Lesniak S, *et al.* Highly enantioselective asymmetric reactions involving zinc ions promoted by chiral aziridine alcohols[J]. *Tetrahedron: Asymmetr*, 2017, **28**(12): 1774–1779.
b. Zhang Jian(张 建), Zhao Yuan(赵 苑), Li Ang(李 昂), *et al.* Preparation of Mo(VI) schiff base functionalization mesoporous SiO_2 and catalytic olefin epoxidation(席夫碱 Mo(VI)功能化介孔 SiO_2 的制备及其催化烯烃环氧化研究)[J]. *J Mol Catal (China)*(分子催化), 2018, **32**(1): 70–78.
- [33] Huang C, Yang N, Zhang A, *et al.* Enantioselective inductivity of optically active helical poly[3-(9-alkyl-fluoren-9-yl)propylene oxide]s in the addition of methyl-lithium to aldehydes[J]. *Polymer*, 2012, **53**(16): 3514–3519.
- [34] Sasaki H, Irie R, Hamada T, *et al.* Rational design of Mn-salen catalyst (2): Highly enantioselective epoxidation of conjugated cis olefins[J]. *Tetrahedron*, 1994, **50**(41): 11827–11838.
- [35] Li Z K, Liang L, Yang L, *et al.* Asymmetric epoxidation catalyzed by Cr(III)-binaphthyl schiff base complexes[J]. *J Mol Catal A: Chem*, 2005, **235**(1/2): 108–113.
- [36] Kobayashi Y, Obayashi R, Watanabe Y, *et al.* Unprecedented asymmetric epoxidation of isolated carbon-carbon double bonds by a chiral fluorinated Fe(III) salen complex: Exploiting fluorophilic effect for catalyst design[J]. *Eur J Org Chem*, 2019, **13**: 2401–2408.

Highly Enantioselective Asymmetric Epoxidation of Olefins Catalyzed by Chiral Polyethers

ZHANG An-lin^{1,2*}, XU Hui², PAN Chun-yue^{1*}, DENG Ze-ping², PENG Yuan-yuan²

(1. *College of Chemistry and Chemical Engineering, Central South University, Changsha 410083, China;*

2. *Postdoctoral Scientific Research Cooperative R&D Center of Hunan Huateng Pharmaceutical Co. LTD, Changsha 410083, China*)

Abstract: Based on a series of stable polyethers derived from single oxazolines and epichlorohydrins, the immobilized homogeneous catalysts with adjustable steric hindrance of the oxazoline side chains have been successfully prepared. Polyether-immobilized structure ensures that the catalysts can be well dispersed in most of organic medium, which enhances the adsorption and coordination of organic substrate and significantly improves the reactivity in solvent. The polyether-catalysts have successfully catalyzed the asymmetric epoxidation of olefins in tetrahydrofuran with high enantio-selectivity and yield (up to 98% ee and 96% yield). Moreover, the catalysts can be easily recovered and recycled at least ten times without significant loss of catalytic activity.

Key words: enantiomeric excess; styrene; recovery; asymmetric catalysis; polyether