手性Mn(III)-Salen配合物催化的2-芳基环烷醇的高对映选择性氧化动力学拆分

徐大乾, 孙强盛, 夏春谷, 孙伟*

中国科学院兰州化学物理研究所, 羰基合成与选择氧化国家重点实验室, 兰州 730000

*通讯作者, E-mail: wsun@licp.cas.cn

收稿日期: 2018-08-03; 接受日期: 2018-09-14; 网络版发表日期: 2018-11-12

中国科学院前沿科学重点研究计划(编号: QYZDJ-SSW-SLH051)和国家自然科学基金(编号: 21473226, 21773273)资助项目

摘要 本文发展了一种通过氧化动力学拆分获得光学活性2-芳基环烷醇的方法: 该体系以*N*-溴代丁二酰亚胺为氧化剂, 简单易得的手性Mn(III)-salen配合物(0.5 mol%)为催化剂. 该方法底物适用性广、具有高度的立体控制且易于进行克级规模的反应, 为光学活性2-芳基环烷醇类化合物的合成提供了一种高效、实用的方法.

关键词 Mn(III)-salen配合物, 氧化动力学拆分, 2-芳基环烷醇, *N*-溴代丁二酰亚胺

1 引言

光学活性仲醇是有机合成中的重要基元结构, 也是天然产物和药物合成中有用的合成砌块或目标分子^[1]. 因此, 如何高效地制备光学活性的仲醇引起了科研工作者的广泛关注. 化学家开发了包括潜手性酮的不对称氢化(asymmetric hydrogenation, AH)、氧化动力学拆分(oxidative kinetic resolution, OKR)等众多方法. 尽管在先前的报道中, 过渡金属配合物催化潜手性酮的AH反应因其极高的催化性能^[2,3]成为最有效的方法之一, 但AH反应的应用范围在某些情况下仍然有限, 如外消旋2-芳基环烷酮的AH反应可以通过动态动力学拆分以高收率和对映选择性得到顺式-2-芳基环烷醇, 但是很难得到反式产物^[4].

光学活性的2-芳香取代的环烷醇是一类在不对称合成中被广泛应用的手性辅剂^[5], 其具有两个手性中

心, 存在4个对映异构体, 发展一种有效合成所有构型的环烷醇的方法仍具有极大难度^[6]. 在这种情况下, 通过动力学拆分的方法将外消旋醇转化为对映体纯产物成为一种可供选择的方法^[7-9]. 其中, 氧化动力学拆分反应是一种具有吸引力的获得手性醇的催化途径^[10-12]. 2008年, Stoltz课题组^[10c,10d]曾经报道使用鹰爪豆碱/钨体系催化OKR (图1(a))制备反式-2-苯基环己醇的方法. 最近, Iwabuchi课题组^[13]发现使用手性胺氧化物作为催化剂, 既可以高对映选择性地实现顺式2-取代环烷醇的氧化动力学拆分, 也能高对映选择性地实现反式2-取代环烷醇的氧化动力学拆分(图1(b)). 但该体系涉及的手性胺氧化物制备步骤繁琐, 而且催化剂的用量也比较高. 因此, 发展一种更为有效且简单实用的方法合成这类化合物显得尤为重要. 此前, 我们报道了一种利用手性Mn(III)-salen配合物催化消旋仲醇的OKR策略, 该拆分反应以水或CH₂Cl₂/H₂O为反

引用格式: Xu D, Sun Q, Xia C, Sun W. Highly enantioselective oxidative kinetic resolution of 2-arylcycloalkanol catalyzed by chiral Mn(III)-salen complexes. *Sci Sin Chim*, 2018, 48: 1619–1626, doi: 10.1360/N032018-00174

图1 2-芳基环烷醇的氧化动力学拆分(网络版彩图)
Figure 1 Oxidative kinetic resolution of secondary 2-arylcycloalk-
anols (color online).

应介质, 使用 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 作为氧化剂, 催化量的溴化物盐作为重要添加剂. 该方法成功地拆分了一系列包括取代的1-苯基乙醇和 RCHOHCH_3 型仲醇, 反应的对映选择性可高达99.9%, 为这些化合物的合成提供了一种有效方法^[14]. 2010年, Corey及其合作者^[15]对该OKR催化体系的机理做了详细研究, 证明 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 、溴化物盐在 H_2O 中原位得到的正溴离子物种, 在OKR反应中起到了至关重要的作用. 在Corey的机理研究启发下, 我们进一步发展了以*N*-溴代琥珀酰亚胺(NBS)为氧化剂的Mn(III)-salen配合物催化仲醇OKR体系. 该方法可以适用于各种仲醇, 特别是对于不能很好地通过Mn(III)-salen/ $\text{PhI}(\text{OAc})_2/\text{Br}^-/\text{H}_2\text{O}$ 催化体系实现OKR反应的邻取代苯乙醇类化合物, 取得了优异的结果. 通过对比, 2-芳基环烷醇与 α -苯乙醇类化合物具有相似结构, 因此我们认为该体系将适用于2-芳基环烷醇的OKR反应. 本文系统研究了手性Mn(III)-salen配合物/NBS催化体系在取代2-芳基环烷醇OKR反应中的应用. 结果表明, 该体系不仅可以成功实现反式-2-芳基环烷醇氧化动力学拆分反应, 同样也可用于顺式异构

体氧化动力学拆分反应, 以>99%的对映选择性得到光学活性仲醇(图1(c)). 由于Mn(III)-salen配合物可以方便地获得相应的两种对映异构体, 因此, 使用相应的手性锰催化剂, 可以方便地获得2-芳基环烷醇的各种对映异构体.

2 实验部分

2.1 试剂与仪器

所有药品试剂均为市售且无需进一步纯化.

消旋2-芳基环烷醇均按照文献方法合成^[13]. 使用的石油醚的沸程为60~90℃. 薄层色谱(TLC)分析使用预制硅胶板. 核磁共振氢谱(^1H NMR)和碳谱(^{13}C NMR)数据由Bruker AVANCE 400 MHz核磁共振仪(德国)测定, 四甲基硅烷(TMS)作内标. 核磁数据中化学位移用ppm表示, 耦合常数(*J*)用Hz作单位, 字母s、d、t、m分别表示单峰、双峰、三重峰、多重峰. 高分辨质谱在Bruker micrQTOF-Q^{II}仪器上测定. 对映异构体过量(ee)值通过气相色谱(GC)分析或手性高效液相色谱(HPLC)分析获得, GC为Agilent 7890A (美国), HPLC为Waters-Breeze (2487双 λ 吸光度检测器和1525二元HPLC泵, 美国). 气相手性色谱柱为CP-Chirasil-Dex CB柱, 液相手性色谱柱为OD-H、AD-H和OJ-H, 均购自大赛璐公司(Daicel Chemical Industries, Ltd, 日本).

2.2 实验方法

消旋二级醇**1a~1p**根据文献报道的方法制备^[13,16,17], Mn(III)-Salen配合物**C1~C3**和(*S,S*)-**C1**根据文献报道的方法制备^[18a,19]. 反式或顺式-2-芳基环烷醇氧化动力学拆分通用方法: 向10 mL反应管中加入消旋的2-芳基环烷醇(0.25 mmol)、Mn(III)-salen配合物(0.5 mol%)、1 mL水和1 mL二氯甲烷的混合溶剂, 再依次加入KOAc (0.225 mmol, 0.90 equiv.)和NBS (0.187 mmol, 0.75 equiv.). 室温下反应2~4 h后, 用10 mL乙酸乙酯萃取3次, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥后除去溶剂并柱层析得到光活醇.

克级反应拆分反式-2-苯基环己醇: 向100 mL反应管中加入消旋的反式-2-苯基环己醇(8 mmol, 1.4 g)、Mn(III)-salen配合物(0.5 mol%)、20 mL水和20 mL二氯甲烷的混合溶剂, 再依次加入KOAc (7.2 mmol, 0.90 equiv.)和NBS (6.0 mmol, 0.75 equiv.). 室温下反

应4 h后, 用10 mL的乙酸乙酯萃取3次, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥后除去溶剂并柱层析得到光活醇460 mg, 转化率为67%, ee值>99%.

(1*R*,2*S*)-2-苯基-1-环己醇(**2a**)^[13a], 收率为44%, >99% ee, $[\alpha]_D^{25} = -55$ (c 1.5, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32~7.20 (m, 2H), 7.19~7.14 (m, 3H), 3.58 (td, $J=9.7, 3.8$ Hz, 1H), 2.38~2.31 (m, 1H), 2.05~2.02 (m, 1H), 1.80~1.77 (m, 2H), 1.73~1.65 (m, 1H), 1.55~1.18 (m, 5H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 143.2, 128.7, 127.9, 126.8, 74.4, 53.2, 34.4, 33.3, 26.0, 25.0 ppm. HRMS (ESI-MS) 计算值C₁₂H₁₇O [M+H]⁺: 177.1279, 实测值: 177.1276.

(1*R*,2*S*)-2-(4-甲基-苯基)-1-环己醇(**2b**)^[20], 收率为42%, 94% ee, $[\alpha]_D^{25} = -38$ (c 0.2, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.07 (s, 4H), 3.58~3.53 (m, 1H), 2.31 (ddd, $J=16.6, 10.1, 5.1$ Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.05~2.02 (m, 1H), 1.79~1.74 (m, 2H), 1.70~1.66 (m, 1H), 1.50 (s, 1H), 1.48~1.37 (m, 1H), 1.34~1.23 (m, 3H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 140.1, 136.4, 129.5, 127.7, 74.4, 52.8, 34.4, 33.4, 26.1, 25.1, 21.0 ppm. HRMS (ESI-MS) 计算值C₁₃H₁₉O [M+H]⁺: 191.1436, 实测值: 191.1431.

(1*R*,2*S*)-2-(4-甲氧基-苯基)-1-环己醇(**2c**)^[20], 收率为47%, 97% ee, $[\alpha]_D^{25} = -57$ (c 0.15, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.19~7.11 (m, 2H), 6.91~6.86 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.60 (td, $J=10.1, 4.3$ Hz, 1H), 2.41~2.34 (m, 1H), 2.13~2.09 (m, 1H), 1.86~1.82 (m, 2H), 1.77~1.73 (m, 1H), 1.54~1.29 (m, 4H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 158.4, 135.1, 128.7, 114.1, 74.5, 55.2, 52.3, 34.3, 33.4, 26.1, 25.0 ppm. HRMS (ESI-MS) 计算值C₁₃H₁₉O₂ [M+H]⁺: 207.1385, 实测值: 207.1380.

(1*R*,2*S*)-2-(4-氯-苯基)-1-环己醇(**2d**)^[20], 收率为50%, 84% ee, $[\alpha]_D^{25} = -7.5$ (c 0.27, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.22~7.14 (m, 2H), 3.65~3.62 (m, 1H), 2.44~2.38 (m, 1H), 2.11~2.09 (m, 1H), 1.86~1.81 (m, 2H), 1.76~1.74 (m, 1H), 1.52~1.29 (m, 4H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 141.9, 132.4, 129.2, 128.8, 74.4, 52.5, 34.6, 33.3, 25.9, 25.0 ppm. HRMS (ESI-MS) 计算值C₁₂H₁₆ClO [M+H]⁺: 211.0890, 实测值: 211.0886.

(1*R*,2*S*)-2-(4-氟-苯基)-1-环己醇(**2e**)^[13a], 收率为45%, 99% ee, $[\alpha]_D^{25} = -40$ (c 0.26, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.22~7.19 (m, 2H), 7.04~6.99 (m, 2H), 3.63~3.58 (m, 1H), 2.44~2.38 (m, 1H), 2.11~2.10 (m, 1H), 1.85~1.82 (m, 2H), 1.47~1.45 (m, 1H), 1.47~1.30 (m, 4H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 162.9, 160.5, 139.0, 129.2, 129.2, 115.6, 115.4, 74.5, 52.4, 34.5, 33.5, 26.0, 25.0 ppm. HRMS (ESI-MS) 计算值C₁₂H₁₆FO [M+H]⁺: 195.1185, 实测值: 195.1180.

(1*R*,2*S*)-2-(4-苯基-苯基)-1-环己醇(**2f**)^[5e], 收率为46%, 99% ee, $[\alpha]_D^{25} = -55$ (c 0.3, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59~7.56 (m, 4H), 7.45~7.41 (m, 2H), 7.35~7.32 (m, 3H), 3.74~3.68 (m, 3H), 2.49 (ddd, $J=13.2, 10.1, 3.5$ Hz, 1H), 2.16~2.14 (m, 1H), 1.92~1.87 (m, 2H), 1.81~1.77 (m, 1H), 1.63~1.50 (m, 2H), 1.48~1.33 (m, 3H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 142.3, 140.8, 139.7, 128.7, 128.2, 127.5, 127.1, 127.0, 74.4, 52.8, 34.5, 33.3, 26.0, 25.1 ppm. HRMS (ESI-MS) 计算值C₁₈H₂₁O [M+H]⁺: 253.1592, 实测值: 253.1588.

(1*R*,2*S*)-2-(4-叔丁基-苯基)-1-环己醇(**2g**), 收率为36%, 98% ee, $[\alpha]_D^{25} = -25$ (c 0.17, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 3.71~3.59 (m, 1H), 2.40 (ddd, $J=13.2, 10.0, 1H$), 2.12~2.10 (m, 1H), 1.87~1.83 (m, 2H), 1.77~1.73 (m, 1H), 1.66~1.36 (m, 4H), 1.31 (s, 9H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 149.5, 140.0, 127.5, 125.6, 74.4, 52.6, 34.4, 34.3, 33.2, 31.4, 26.1, 25.0 ppm. HRMS (ESI-MS) 计算值C₁₆H₂₄ONa [M+Na]⁺: 255.1719, 实测值: 255.1720.

(1*R*,2*S*)-2-(4-三氟甲基-苯基)-1-环己醇(**2h**), 收率为37%, 92% ee, $[\alpha]_D^{25} = -37$ (c 0.3, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 3.65~3.60 (m, 1H), 2.47~2.41 (m, 1H), 2.05~2.03 (m, 1H), 1.80~1.76 (m, 2H), 1.72~1.68 (m, 1H), 1.54~1.21 (m, 4H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 147.8, 128.2, 125.6, 125.6, 125.5, 125.5, 74.2, 52.9, 34.8, 33.2, 25.8, 24.9 ppm. HRMS (ESI-MS) 计算值C₁₃H₁₅F₃ONa [M+Na]⁺: 267.0970, 实测值: 267.0968.

(1*R*,2*S*)-2-(3-甲基-苯基)-1-环己醇(**2i**)^[17], 收率为37%, 94% ee, $[\alpha]_D^{25} = -34$ (c 0.6, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26~7.09 (m, 4H), 3.80~3.74 (m,

1H), 2.79~2.73 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.15~2.09(m, 1H), 1.89~1.84 (m, 1H), 1.80~1.73 (m, 2H), 1.66 (s, 1H), 1.49~1.25 (m, 4H) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 141.4, 137.1, 130.6, 126.5, 126.2, 125.4, 74.3, 34.5, 33.1, 26.2, 25.1, 19.8 ppm. HRMS (ESI-MS) 计算值 $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{ONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 213.1250, 实测值: 213.1247.

(1*R*,2*S*)-2-(1-萘基)-1-环己醇(**2j**)^[20], 收率为41%, 98% ee, $[\alpha] = -35$ (c 0.3, CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.80~7.68 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.40~7.31 (m, 3H), 3.72~3.66 (m, 1H), 2.56~2.49 (m, 1H), 2.09~2.05 (m, 1H), 1.87~1.80 (m, 2H), 1.74~1.70 (m, 1H), 1.60~1.50 (m, 2H), 1.42~1.28 (m, 3H) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 140.7, 133.6, 132.6, 128.5, 127.6, 127.6, 126.7, 126.1, 125.9, 125.5, 74.3, 53.3, 34.4, 33.3, 26.1, 25.1 ppm. HRMS (ESI-MS) 计算值 $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 227.1435, 实测值: 227.1943.

(1*R*,2*R*)-2-苯基-1-环己醇(**2k**)^[13a], 收率为43%, 97% ee, $[\alpha] = -210$ (c 1.0, CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41~7.21 (m, 5H), 4.00 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 2.76~2.71 (m, 1H), 2.08~2.00 (m, 1H), 1.98~1.95 (m, 1H), 1.90~1.87(m, 1H), 1.70~1.59 (m, 3H), 1.54~1.51 (m, 1H), 1.43~1.36 (m, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 144.0, 128.5, 127.8, 126.5, 70.6, 48.0, 32.9, 26.2, 24.3, 19.6 ppm. HRMS (ESI-MS) 计算值 $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 177.1279, 实测值: 177.1277.

(1*R*,2*S*)-2-苯基-1-环戊醇(**2l**)^[13a], 收率为49%, 81% ee, $[\alpha] = -77$ (c 0.2, CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36~7.28 (m, 2H), 7.28~7.15 (m, 3H), 4.14 (q, $J=7.2$ Hz, 1H), 2.89~2.83 (m, 1H), 2.18~2.03 (m, 2H), 1.95~1.68 (m, 5H) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 143.3, 128.5, 127.4, 126.4, 80.4, 54.4, 33.9, 31.8, 21.7 ppm. HRMS (ESI-MS) 计算值 $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 163.1123, 实测值: 163.1120.

(1*R*,2*S*)-2-(4-氟-苯基)-1-环戊醇(**2m**)^[13a], 收率为42%, 98% ee, $[\alpha] = -45$ (c 0.5, CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25~7.15 (m, 2H), 7.08~6.92 (m, 2H), 4.10 (q, $J=7.3$ Hz, 1H), 2.89~2.82 (m, 1H), 2.15~2.09 (m, 2H), 1.93~1.58 (m, 5H) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 162.7, 160.3, 138.9, 138.8, 128.7, 128.6, 115.3, 115.1, 80.4, 53.5, 33.9, 31.9, 21.6 ppm. HRMS (ESI-MS) 计算值 $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{FONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$:

203.0843, 实测值: 203.4846.

(1*R*,2*S*)-2-(4-三氟甲基-苯基)-1-环戊醇(**2n**), 收率为40%, 80% ee, $[\alpha] = -13.5$ (c 0.8, CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 4.10 (q, $J=7.2$ Hz, 1H), 2.88 (dd, $J=17.7$, 7.9 Hz, 1H), 2.44~1.97 (m, 2H), 1.95~1.56 (m, 5H) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 147.6, 127.7, 125.5, 125.4, 125.4, 125.3, 80.3, 54.1, 34.3, 31.7, 21.8 ppm. HRMS (ESI-MS) 计算值 $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{ONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 253.0811, 实测值: 253.0813.

N-*boc*-(3*R*,4*S*)-3-羟基-4-苯基吡咯(**2o**)^[13a], 收率为48%, 67% ee, $[\alpha] = +10.3$ (c 0.2, CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36~7.24 (m, 5H), 4.33~4.32 (m, 1H), 3.92~3.85 (m, 1H), 3.81~3.70 (m, 1H), 3.58~3.45 (m, 1H), 3.34~3.20 (m, 2H), 1.48 (s, 9H) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 154.5, 128.8, 127.4, 127.2, 79.7, 52.1, 51.9, 51.5, 50.4, 49.6, 28.5 ppm. HRMS (ESI-MS) 计算值 $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 264.1600, 实测值: 264.1605.

(3*R*,4*S*)-3-羟基-4-苯基四氢呋喃(**2p**)^[13a], 收率为44%, 66% ee, $[\alpha] = -2.4$ (c 0.1, CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37~7.28 (m, 2H), 7.27~7.17 (m, 3H), 4.44~4.37 (m, 1H), 4.33 (dt, $J=21.4$, 10.7 Hz, 1H), 4.10 (dd, $J=9.8$, 5.2 Hz, 1H), 3.93 (dd, $J=9.0$, 5.9 Hz, 1H), 3.85~3.76 (m, 1H), 3.35~3.22 (m, 1H) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 140.5, 128.8, 127.3, 126.9, 79.5, 74.6, 73.3, 54.6 ppm. HRMS (ESI-MS) 计算值 $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 165.0916, 实测值: 165.0911.

(*R*)-2-苯基-1-环己酮(**3a**)^[13a], 收率为47%, 90% ee, $[\alpha] = +100$ (c 0.28, EtOH). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.25 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.19~7.09 (m, 2H), 3.61 (dd, $J=12.1$, 5.4 Hz, 1H), 2.63~2.37 (m, 2H), 2.36~2.21 (m, 1H), 2.15 (dt, $J=15.4$, 4.9 Hz, 1H), 2.03 (ddt, $J=12.5$, 9.1, 4.4 Hz, 2H), 1.93~1.69 (m, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 210.2, 138.7, 128.5, 128.3, 126.9, 57.4, 42.2, 35.1, 27.8, 25.3.

3 结果与讨论

首先, 我们以反式-2-苯基环己醇作为模板底物,

系统研究了氧化拆分反应的最优条件, 反应均在室温下、混合溶剂($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}=1/1$, v/v)中进行. 当使用0.5 mol%的C1作为催化剂, 0.75当量的NBS作为氧化剂和0.9当量的KOAc作为添加剂时, 我们发现反应进行2 h便能得到很好的结果, 反应的对映选择性可达到>99% ee (表1, 序号1~3). 随后, 我们在该条件下考察了不同结构手性Mn(III)-salen配合物对反应的影响. 结果表明, C1是该反应体系的最佳催化剂, 在优化条件下转化率为56%, 对映选择性为>99% (表1, 序号3, $k_{\text{rel}}=48.8$). 此外, 其他Mn(III)-salen配合物都可以顺利地催

化此反应, 得到相似的转化率(54%)和略低的选择性. 例如, 使用市售的Jacobsen催化剂(C4)可得到91% ee (表1, 序号6).

我们观察到如Mn(III)-salen配合物的R₁位具有大体积取代基(如叔丁基), 该配合物不利于OKR反应的立体控制. 另外, 当使用Mn(III)-salen配合物(*S,S*)-C1时可得到具有62%转化率和99% ee的相反构型的反式醇(表1, 序号7, $k_{\text{rel}}=20.0$). 这表明反式-2-苯基环己醇的两种对映体均可以通过使用不同构型手性Mn(III)-salen配合物获得. 此外, 我们还研究了几种NBS的类似物作为氧化剂的情况. *N*-溴代邻苯二甲酰亚胺可成功拆分仲醇, 但对映选择性较低(表1, 序号8, 80% ee). 此外, 1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(DBDMH)以优异的对映选择性实现了该反应(表1, 序号9, 98.7% ee). 我们之前使用PhI(OAc)₂作为氧化剂并且使用KBr作为添加剂的方法, 仅获得23%的转化率和7% ee (表1, 序号10)^[12].

随后在最优条件下, 我们研究了一系列2-芳基环烷醇类化合物的氧化动力学拆分. 首先, 带有不同苯基取代基的六元环底物1a~1i都可被有效地拆分, 无论取代基电性如何, 对反应影响均不大, 均可获得优异的对映选择性(>99% ee)和令人满意的 k_{rel} 值(高达80.1, 图2, 2f). 间甲基苯基取代底物1i也得到94% ee. 大位阻底物2-萘基取代的环烷醇1j也能被成功地拆分, 对映选择性达到98%. 令人高兴的是, 使用这种OKR方法也可以顺利地拆分顺式-2-苯基环己醇1k, 得到96% ee^[4,13a]. 总之, 基于Mn-salen(III)配合物/NBS的OKR体系可以很好地被应用到反式和顺式-2-苯基环己醇(1a和1k)的氧化拆分. 另外, 用这种OKR方法研究了几个2-苯基取代的五元环醇. 如图2 (1l~1n)所示, 这些醇的对映选择性氧化拆分均可平稳进行, 但苯环上的取代基团对映选择性有较大的影响. 例如, 反式-2-(4-氟苯基)环戊醇1m的OKR在标准条件下得到98% ee. 2-芳基取代的杂环醇, 如反式-4-苯基-3-四氢呋喃醇1o和反式-4-苯基-3-吡咯烷醇1p的OKR都显示出良好的对映选择性. 尽管对于这些化合物的结果不能令人满意, 但可与Iwabuchi等^[13a]报道的有机催化剂体系结果相当.

为进一步证明该方法的实用性, 我们进行了克级实验反应, 如图3所示. 反式-2-苯基环己醇1a可顺利地进行OKR并得到产率为33%, ee大于99% ($k_{\text{rel}}=19.2$)的手性醇. 另外, 可以在常规反应条件下获得55%收率和

表1 催化剂及氧化剂筛选^{a)}

Table 1 Screening of the catalysts and oxidants^{a)}

(R,R)-salen-Mn(III) complexes C1: R ₁ = H, R ₂ = <i>t</i> -Bu C2: R ₁ = <i>t</i> -Bu, R ₂ = H C3: R ₁ = Br, R ₂ = <i>t</i> -Bu C4: R ₁ = <i>t</i> -Bu, R ₂ = <i>t</i> -Bu				
(S,S)-C1				
entry	cat.	conv. (%) ^{b)}	ee (%) ^{c)}	k_{rel} ^{d)}
1 ^{e)}	C1	48	91	13.9
2 ^{f)}	C1	52	95	56.4
3	C1	56	>99	48.8
4	C2	55	94	26.6
5	C3	58	96	21.0
6	C4	62	91	10.5
7	(S,S)-C1	62	-99	20.0
8 ^{g)}	C1	57	80	9.6
9 ^{h)}	C1	64	99	16.9
10 ⁱ⁾	C1	23	7	—

a) 反应条件: 0.5 mol% Mn(III)-salen配合物, 消旋2-芳基环烷醇(0.25 mmol), 1 mL水和1 mL二氯甲烷的混合溶剂, 再依次加入KOAc (0.225 mmol, 0.90 equiv.)和NBS (0.187 mmol, 0.75 equiv.), 室温反应2 h; b) 通过气相色谱测定转化率并计算醇的分离收率(entries 3和7); c) 通过手性气相色谱柱测定; d) $k_{\text{rel}}=\ln[(1-\text{conv.})(1-\text{ee})]/\ln[(1-\text{conv.})(1+\text{ee})]$; e) 使用0.5当量的NBS; f) 使用0.6当量的NBS; g) 使用0.75当量的*N*-Bromo phthalimine; h) 使用0.6当量1,3-二溴-5,5-二甲基海因(dibromo-5,5-dimethylhydantoin); i) 使用1.0 mol% C1, 0.75当量PhI(OAc)₂, 8 mol% KBr, 室温下反应2 h

图3 克级规模试验

Figure 3 Gram-scale experiment for the OKR of trans-2-phenylcyclohexanol.

图2 底物范围。催化剂(0.5 mol%), **1** (0.25 mmol), (1 mL) H₂O, CH₂Cl₂ (1 mL), NBS (0.187 mmol, 0.75 equiv.), KOAc (0.225 mmol, 0.90 equiv.), 室温下反应2 h, 根据醇的分离收率计算转化率

Figure 2 Substrate scope. Catalyst (0.5 mol%), **1** (0.25 mmol), (1 mL) H₂O, CH₂Cl₂ (1 mL), NBS (0.187 mmol, 0.75 equiv.), KOAc (0.225 mmol, 0.90 equiv.), reaction for 2 h at room temperature, the conversion rate was calculated according to the separation yield of alcohol.

图4 合成手性酮3a

Figure 4 Synthesis of chiral ketone **3a**.

70% ee的氧化产物酮**3a** (表1, 序号3)。当NBS使用量减少至0.5当量(相对于醇反式-**1a**)时, 则以47%分离收率和90% ee得到手性酮**3a** (图4)。

4 结论

本文在室温下以简单易得的手性Mn(III)-salen配合物作催化剂, 以NBS为氧化剂, 建立了一种取代2-芳基环烷醇的高对映选择性氧化动力学拆分体系。值得注意的是, 反式或顺式-2-苯基环己醇的拆分均可以通过这种OKR方法得到很好地解决。该方法具有底物适用范围广泛, 高度的立体控制以及易于扩大到克级规模的特点, 是一种获得高对映选择性取代环烷醇的实用方法。同时, 通过氧化剂用量的调整, 也可以高达90% ee获得2-苯基环己酮类衍生物。本实验室还在进一步研究这一氧化体系的用途, 希望该体系能用于复杂环状醇类化合物的氧化动力学拆分反应中。

参考文献

- (a) Corey EJ, Kurti L. *Enantioselective Chemical Synthesis: Methods, Logic, and Practice*. New York: Academic Press, 2014. (b) Jacobsen EN, Pfaltz A, Yamamoto H. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*. Berlin: Springer-Verlag, 1999
- (a) Noyori R, Hashiguchi S. *Acc Chem Res*, 1997, 30: 97–102; (b) Noyori R, Ohkuma T. *Angew Chem Int Ed*, 2001, 40: 40–73; (c) Tang W, Zhang X. *Chem Rev*, 2003, 103: 3029–3070; (d) Ikariya T, Blacker AJ. *Acc Chem Res*, 2007, 40: 1300–1308; (e) Xie JH, Zhou QL. *Acc Chem Res*, 2008, 41: 581–593; (f) Morris RH. *Chem Soc Rev*, 2009, 38: 2282–2291
- Xie JH, Liu XY, Xie JB, Wang LX, Zhou QL. *Angew Chem Int Ed*, 2011, 50: 7329–7332
- Xie JH, Liu S, Huo XH, Cheng X, Duan HF, Fan BM, Wang LX, Zhou QL. *J Org Chem*, 2005, 70: 2967–2973

- 5 (a) Whitesell JK. *Chem Rev*, 1992, 92: 953–964; (b) Whitesell JK, Chen HH, Lawrence RM. *J Org Chem*, 1985, 50: 4663–4664; (c) Miller AK, Hughes CC, Kennedy-Smith JJ, Gradl SN, Trauner D. *J Am Chem Soc*, 2006, 128: 17057–17062; (d) Al Hazmi AM, Sheikh NS, Bataille CJR, Al-Hadedi AAM, Watkin SV, Luker TJ, Camp NP, Brown RCD. *Org Lett*, 2014, 16: 5104–5107
- 6 (a) Zhao Y, Weix DJ. *J Am Chem Soc*, 2015, 137: 3237–3240; (b) Dong X, Weickgenannt A, Oestreich M. *Nat Commun*, 2017, 8: 15547; (c) Wang L, Akhiani RK, Wiskur SL. *Org Lett*, 2016, 17: 2408–2411
- 7 (a) Vedejs E, Jure M. *Angew Chem Int Ed*, 2005, 44: 3974–4001; (b) Keith JM, Larrow JF, Jacobsen EN. *Adv Synth Catal*, 2001, 343: 5–26; (c) Wills M. *Angew Chem Int Ed*, 2008, 47: 4264–4267; (d) Müller CE, Schreiner PR. *Angew Chem Int Ed*, 2011, 50: 6012–6042; (e) Pellissier H. *Adv Synth Catal*, 2011, 353: 1613–1666
- 8 (a) Wurz RP. *Chem Rev*, 2007, 107: 5570–5595; (b) France S, Guerin DJ, Miller SJ, Lectka T. *Chem Rev*, 2003, 103: 2985–3012
- 9 (a) Birman VB, Uffman EW, Jiang H, Li X, Kilbane CJ. *J Am Chem Soc*, 2004, 126: 12226–12227; (b) Li X, Liu P, Houk KN, Birman VB. *J Am Chem Soc*, 2008, 130: 13836–13837; (c) Cao H, Zhu XH, Wang D, Sun Z, Deng Y, Hou XF, Zhao D. *ACS Catal*, 2015, 5: 27–33; (d) Aida H, Mori K, Yamaguchi Y, Mizuta S, Moriyama T, Yamamoto I, Fujimoto T. *Org Lett*, 2012, 14: 812–815; (e) Mandai H, Murota K, Mitsudo K, Suga S. *Org Lett*, 2012, 14: 3486–3489
- 10 (a) Jensen DR, Pugsley JS, Sigman MS. *J Am Chem Soc*, 2001, 123: 7475–7476; (b) Mueller JA, Sigman MS. *J Am Chem Soc*, 2003, 125: 7005–7013; (c) Ferreira EM, Stoltz BM. *J Am Chem Soc*, 2001, 123: 7725–7726; (d) Ebner DC, Trend RM, Genet C, McGrath MJ, O'Brien P, Stoltz BM. *Angew Chem Int Ed*, 2008, 47: 6367–6370; (e) Radosevich AT, Musich C, Toste FD. *J Am Chem Soc*, 2005, 127: 1090–1091; (f) Pawar VD, Bettiger S, Weng SS, Kao JQ, Chen CT. *J Am Chem Soc*, 2006, 128: 6308–6309; (g) Li YY, Zhang XQ, Dong ZR, Shen WY, Chen G, Gao JX. *Org Lett*, 2006, 8: 5565–5567; (h) Chen T, Jiang JJ, Xu Q, Shi M. *Org Lett*, 2007, 9: 865–868; (i) Arita S, Koike T, Kayaki Y, Ikariya T. *Angew Chem Int Ed*, 2008, 47: 2447–2449; (j) Muthupandi P, Alamsetti SK, Sekar G. *Chem Commun*, 2009, 92: 3288; (k) Hamada S, Wada Y, Sasamori T, Tokitoh N, Furuta T, Kawabata T. *Tetrahedron Lett*, 2014, 55: 1943–1945; (l) Miao C, Li XX, Lee YM, Xia C, Wang Y, Nam W, Sun W. *Chem Sci*, 2017, 8: 7476–7482
- 11 (a) Hamada T, Irie R, Mihara J, Hamachi K, Katsuki T. *Tetrahedron*, 1998, 54: 10017–10028; (b) Masutani K, Uchida T, Irie R, Katsuki T. *Tetrahedron Lett*, 2000, 41: 5119–5123; (c) Kunisu T, Oguma T, Katsuki T. *J Am Chem Soc*, 2011, 133: 12937–12939; (d) Mizoguchi H, Uchida T, Katsuki T. *Angew Chem Int Ed*, 2014, 53: 3178–3182; (e) Ahmad I, Shagufta I, AlMallah AR. *Chirality*, 2017, 29: 798–810
- 12 (a) Sun W, Wang H, Xia C, Li J, Zhao P. *Angew Chem Int Ed*, 2003, 42: 1042–1044; (b) Li Z, Tang ZH, Hu XX, Xia CG. *Chem Eur J*, 2005, 11: 1210–1216; (c) Sun W, Wu X, Xia C. *HCA*, 2007, 90: 623–626; (d) Cheng Q, Deng F, Xia C, Sun W. *Tetrahedron-Asymmetry*, 2008, 19: 2359–2362
- 13 (a) Murakami K, Sasano Y, Tomizawa M, Shibuya M, Kwon E, Iwabuchi Y. *J Am Chem Soc*, 2014, 136: 17591–17600; (b) Tomizawa M, Shibuya M, Iwabuchi Y. *Org Lett*, 2009, 11: 1829–1831
- 14 (a) Kantam ML, Ramani T, Chakrapani L, Choudary BM. *J Mol Catal A-Chem*, 2007, 274: 11–15; (b) Pathak K, Ahmad I, Abdi SHR, Kureshy RI, Khan NH, Jasra RV. *J Mol Catal A-Chem*, 2007, 274: 120–126; (c) Kureshy RI, Ahmad I, Pathak K, Khan NUH, Abdi SHR, Prathap JK, Jasra RV. *Chirality*, 2007, 19: 352–357; (d) Han F, Zhao J, Zhang Y, Wang W, Zuo Y, An J. *Carbohydrate Res*, 2008, 343: 1407–1413; (e) Zhang Y, Gao B, Zhou Q, Zhao J. *Catal Lett*, 2014, 144: 1797–1802; (f) Zhang Y, Zhou Q, Ma W, Zhao J. *Catal Commun*, 2014, 45: 114–117; (g) Tan R, Dong Y, Peng M, Zheng W, Yin D. *Appl Catal A-General*, 2013, 458: 1–10; (h) Bera PK, Maity NC, Abdi SHR, Khan NH, Kureshy RI, Bajaj HC. *Appl Catal A-General*, 2013, 467: 542–551; (i) Maity NC, Kumar Bera P, Saravanan S, Abdi SHR, Kureshy RI, Khan NH, Bajaj HC. *ChemPlusChem*, 2014, 79: 1426–1433
- 15 Brown MK, Blewett MM, Colombe JR, Corey EJ. *J Am Chem Soc*, 2010, 132: 11165–11170
- 16 González-Sabín J, Gotor V, Rebollo F. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2004, 15: 481–488. (f) Faigl F, Kovács E, Balogh D, Holczbauer T, Czugler M, Simándi B. *Cent Eur J Chem*, 2014, 12: 25–32
- 17 Shepherd TA, Aikins JA, Bleakman D, Cantrell BE, Rearick JP, Simon RL, Smith ECR, Stephenson GA, Zimmerman DM, Mandelzys A, Jarvie KR, Ho K, Deverill M, Kamboj RK. *J Med Chem*, 2002, 45: 2101–2111
- 18 (a) Larrow JF, Jacobsen EN, Gao Y, Hong Y, Nie X, Zepp CM. *J Org Chem*, 1994, 59: 1939–1942; (b) McGarrigle EM, Gilheany DG. *Chem Rev*, 2005, 105: 1563–1602
- 19 Xu D, Wang S, Shen Z, Xia C, Sun W. *Org Biomol Chem*, 2012, 10: 2730–2732
- 20 Cheng X, Yang B, Hu X, Xu Q, Lu Z. *Chem Eur J*, 2016, 22: 17566–17570

Highly enantioselective oxidative kinetic resolution of 2-arylcycloalkanol catalyzed by chiral Mn(III)-salen complexes

Daqian Xu, Qiangsheng Sun, Chungu Xia, Wei Sun*

State Key Laboratory for Oxo Synthesis and Selective Oxidation, Lanzhou Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000, China

**Corresponding author (email: wsun@licp.cas.cn)*

Abstract: A highly enantioselective method toward oxidative kinetic resolution of 2-arylcycloalkanol has been established, wherein easily available chiral Mn(III)-salen complex (0.5 mol%) serves as an efficient catalyst and NBS as oxidant. This method represents a successful and practical example for enantioselective production of substituted 2-arylcycloalkanol owing to its broad substrate scope, high stereocontrol as well as easy extending to gram scale.

Keywords: Mn(III)-salen, OKR, 2-arylcycloalkanol, NBS

doi: [10.1360/N032018-00174](https://doi.org/10.1360/N032018-00174)