实验与实践教学

手性锰配合物仿生催化烯烃的不对称环氧化反应研究*
——有机化学综合实验设计及教学

吴 梅,努尔古丽·拉提莆,宋 琪

(中国石油大学(北京)克拉玛依校区 工学院,新疆 克拉玛依 834000)

[摘要]手性锰配合物仿生催化烯烃的不对称环氧化反应是一个有机化学综合实验,由文献调研、有机化合物的合成、结构表征、催化反应条件优化等环节组成。该实验可以强化学生对有机化学基础知识的理解,使学生掌握实验操作技能,同时培养学生的动手操作能力、分析和解决问题的能力、团队协作意识和科研兴趣,对应用型人才的培养具有重要意义。

[关键词]手性锰配合物;仿生催化;有机综合实验;应用型人才

Asymmetric Epoxidation of Olefins with Chiral Bioinspired Manganese Complexes——Design and Teaching of Organic Chemistry Comprehensive Experiment

Wu Mei, Nuerguli Latipu, Song Qi

(*School of Engineering, China University of Petroleum-Beijing at Karamay, Karamay, Xinjiang 834000*)

Abstract: A comprehensive experiment of synthesis and application of chiral bioinspired Manganese complexes on asymmetric epoxidation of olefins is designed. Preliminary investigation, synthesis and characterization of relative compounds, optimization of reaction conditions and development of substrates are included. Students can master fundamental knowledge and experimental skills of organic chemistry. Practical ability, ability to analyze and solve problem, team work experiment and strong interest on scientific research will be fostered through the experiment. It is significant on cultivation of application talent.

Key words: Chiral Manganese complexes; Bioinspired catalysis; Comprehensive organic chemistry experiment; Application talent

[作者简介] 吴梅(1981-),女,副教授,博士。

[通信作者] 吴梅,E-mail:wumei_1121@163.com。

* 基金项目:中国石油大学(北京)克拉玛依校区教育教学研究项目(编号:JG2020010);中国石油大学(北京)克拉玛依校区科研启动项目 (编号:RCYJ2016B-03-003);中国石油大学(北京)克拉玛依校区“大学化学课程群建设”项目(编号:KL331715)。

有机化学实验是化工专业的必修课程，是有机化学理论课的重要补充。目前化工专业开设的有机化学实验多为验证性实验，难度不高且操作简单，不能很好地起到理论联系实际的作用，无法调动学生学习的积极性，也不能有效培养学生分析和解决问题的能力及创新能力。因此，有机化学实验课程的改革十分迫切。近年来，很多高校把开设综合性实验作为有机化学实验改革的有效手段之一[1-2]，这些综合性实验主要来源于教师的科研项目[3-5]。我们结合有机化学教学内容，在实验课程中设计了手性锰配合物的合成和表征实验，并将其应用于 α，β-不饱和烯酮的不对称环氧化反应研究，考察不同条件对反应产率及其立体选择性的影响[6]。实验内容涉及醛的亲核加成、格氏试剂的制备使用、环氧化反应、立体化学及波谱分析的相关知识，实验操作涉及柱层析分离纯化、旋光仪、气相色谱仪、高效液相色谱仪的使用及无水无氧操作等，能够让学生全面了解及应用所学理论知识与操作技能。

一、实验目的

本实验的目的是使学生通过查阅相关文献了解烯烃不对称环氧化反应的意义及研究进展；掌握有机化学理论课相关知识，并利用相关反应合成手性锰配合物；掌握相关化合物的分离纯化、分析表征等手段；同时锻炼利用核磁共振、质谱、旋光仪、气相色谱和液相色谱等手段分析目标化合物的能力，并了解大型仪器设备的工作原理和使用方法。

二、实验原理

该实验的原理是利用醛与胺的缩合反应、亚胺与格氏试剂的反应、亲核取代反应等本科有机化学中常见的化学反应经三步反应合成配体 3（见图 1），配体经 ^{1}H NMR、^{13}C NMR 和 HPLC-MS 进行表征确定结构，然后与 $Mn(OTf)_2$ 作用得到手性锰配合物催化剂。在催化剂作用下，烯烃在氧化剂和添加物作用下发生环氧化反应，得到手性环氧化合物（见图 2），化合物经分离提纯后用气相色谱和高效液相色谱测定 ee 值。

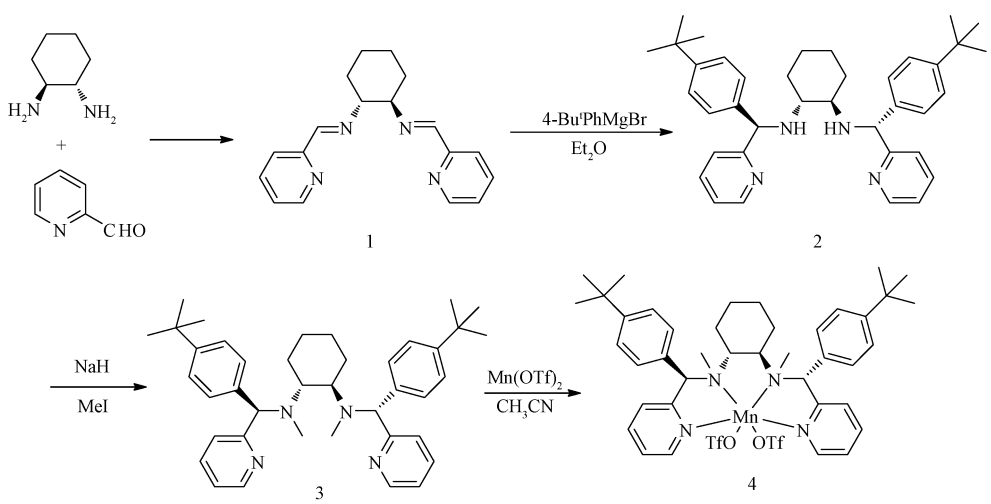

图 1　手性锰配合物的合成

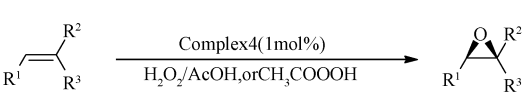

图 2　烯烃的不对称环氧化反应

三、仪器与试剂

（一）仪器

气相色谱仪（Agilent 7890B），气相色谱仪-质谱联用仪（Agilent 公司 6 890N/5 973N GC-MS），核磁共振仪（Bruker Avance Ⅲ），傅立叶变换离子回旋共振质谱仪（Bruker Daltonics APEX Ⅱ 47e FT-ICR），高效液相色谱仪（Waters-Breeze 2487 Dual λ Absorbance Detector and 1525 Binary HPLC Pump）。Chiralpak OD-H，AD-H，OJ-H，OB-H，AS（从迪马公司购买）。柱层析硅胶：200 ～ 300 目。薄板层析硅胶：

GF254 plates(购自烟台江友硅胶公司)。

(二)试剂

石油醚、乙酸乙酯、四氢呋喃、乙醇、乙腈、乙醚、二氯甲烷等溶剂均为分析纯国产试剂,由天津化学试剂公司生产;环己二胺、4-叔丁基溴苯、镁屑、氢化钠、碘甲烷、无水硫酸钠、苯甲醛、苯乙酮、双氧水、乙酸均为国产分析纯试剂;吡啶甲醛和其他醛类、酮类及烯烃类底物购自 Alfa Aessar 公司。

四氢呋喃和乙醚的处理:在钠和二苯甲酮作用下回流至颜色变蓝,用时蒸出。

乙腈和二氯甲烷的处理:在氢化钙作用下搅拌 24h,用时蒸出。

四、实验过程

(一)查尔酮的合成

向配有机械搅拌器的三口瓶中加入苯甲醛 2.28g(21.5mmol)、苯乙酮 2.58g(21.5mmol)、乙醇 10mL、水 12mL,在室温下搅拌 2h,有大量固体出现,过滤得粗产物,干燥后用乙醇重结晶得到纯净的产物。

(二)手性锰配合物的合成

1.化合物 1 的合成

在 Ar 保护下将 10mmol 环己二胺溶于 20mL 二氯甲烷中,将 20mmol 吡啶甲醛溶于 5mL 二氯甲烷并逐滴加入环己二胺中,在室温反应 1h,蒸除溶剂后得淡黄色固体 2.92g,产率为 100%。

2.化合物 2 的合成

将 30mmol 的 4-叔丁基溴苯溶于适量的乙醚,并逐滴加入 30mmol 的 Mg 中制备格氏试剂。将 3mmol 化合物 1 溶于适量的乙醚,并逐滴加入制备的格氏试剂中,溶液颜色变红。滴加完毕后在室温下搅拌 24h,用饱和氯化铵溶液淬灭反应,有机相用无水硫酸钠干燥,蒸除溶剂后用 PET∶EtOAC=3∶1 的洗脱液进行柱层析,得到无色产物 0.847g,产率为 63%。产物结构用 ^{1}H NMR、^{13}C NMR测定,产物分子质量用 HPLC-MS 测定。

3.化合物 3 的合成

在 0℃将 2mmol 化合物 2 溶于 20mL 无水四氢呋喃中,加入 NaH(4.4mmol),1h 后加入 CH_3I(0.76mL)并继续反应 4h,反应结束后用饱和氯化铵淬灭,有机相用无水硫酸钠干燥,蒸除溶剂后用 PET∶EtOAc=3∶1 的洗脱液进行柱层析,得到白色固体 0.76g,产率为 82%。产物用 ^{1}H NMR、^{1}C NMR 测定结构,用 HPLC-MS 测定分子质量,用旋光仪测定比旋光度。

4.化合物 4 的合成

在 Ar 保护下,将 1mmol $Mn(OTf)_2$ 溶于 2mL 乙腈,加入 1.1mmol 的化合物 3,溶液在室温下反应 2h 后抽干溶剂,剩余固体用无水乙醚多次洗涤得到配合物 4。

(三)烯烃的不对称环氧化反应

1.苯乙烯的不对称环氧化反应

在 Ar 保护下,向 Schlenk 反应管中加入 2.5μmol 化合物 4、1mL 乙腈、壬烷(内标)、5eq CH_3COOH 和 0.25mmol 苯乙烯。将 6eq 的 H_2O_2 溶于 0.5mL 乙腈中,并在 0℃下于 2min 内滴加到苯乙烯的乙腈溶液中,反应进行 1h 后用饱和碳酸氢钠中和反应,有机相用无水硫酸钠干燥后,用气相色谱计算产物的产率和测定产物的 ee 值。气相色谱分离条件:CP-Chirasil-Dex-CB column (styrene oxide),N_2 为载气,柱温 100℃。

2.查尔酮的不对称环氧化反应

在 Ar 保护下向反应管中加入 2.5μmmol 配合物 4、1mL 乙腈、5eq CH_3COOH 和 0.25mmol 查尔酮。将 6eq 的 H_2O_2 溶于 0.5mL 乙腈中,并在 0℃下于 2min 内滴加到查尔酮的乙腈溶液中,反应进行 1h 后用饱和碳酸氢钠中和反应,有机相用无水硫酸钠,蒸除溶剂后用 PET∶EtOAc=40∶1 的洗脱液进行柱层析,得到白色产物 51mg,产率为 91%。产物用 HPLC 测定 ee 值。HPLC 分离条件:Chiralcel OD-H,温度为 20℃,254nm,环己烷/异丙醇=98/2,流速为 1.0mL/min。

五、结果与讨论

学生分别构建配合物 4/H_2O_2/CH_3COOH 和配合物 4/CH_3COOOH 催化体系,考察不同反应体系对反应产率和立体选择性的影响;考察氧化剂 H_2O_2 的量对反应产率和立体选择性的影响,并得出结论;在化合物 2 的合成过程中,采用

不同取代基的溴苯反应(如4-甲氧基溴苯、溴苯、2-溴萘和4-溴联苯)得到不同的催化剂,考察催化剂对反应产率和立体选择性的影响,并得出结论;考察烯烃结构中不同电子效应及空间效应的底物对反应产率和立体选择性的影响,并得出结论。

针对实验,教师可设置以下思考题:1.除了CH_3COOOH和CH_3COOH/H_2O_2,还有哪些氧化剂体系?2.有机化合物鉴别的程序是什么?3.在产物2的合成过程中为什么只得到一种构型的产物?4.CH_3COOH/H_2O_2催化体系催化烯烃的不对称环氧化反应的机理是什么?5.有机化学课程中介绍的有机物提纯方法有哪些?

六、实验安排及教学特点

1.教师讲解烯烃的不对称环氧化实验,给出催化体系的催化剂,并要求学生查阅相关文献,了解仿生催化环氧化的研究进展,在两周内拟定合理的实验方案,合成催化剂并优化反应条件,两周后汇报并讨论实验方案。整个过程以学生为主导,教师适时引导。该环节可培养学生的自主学习能力、分析和解决问题的能力,强化学生对有机化学基本反应的理解,同时让学生了解科研程序。

2.学生分两组进行实验。第一阶段两组分别采用不同取代基的溴苯反应合成催化剂,然后应用到苯乙烯的不对称环氧化中,考察催化剂结构对反应产率和立体选择性的影响,并得出结论。第二阶段两组分别以选出的催化剂构建H_2O_2/CH_3COOH和CH_3COOOH催化体系,考察不同反应体系对苯乙烯不对称环氧化反应产率和立体选择性的影响。第三阶段进行底物的拓展,每组分别考察几种不同底物对反应产率和立体选择性的影响,并得出结论。通过实验,学生可以巩固波谱分析知识,并熟练操作气相色谱仪、液相色谱仪、旋光仪和气质联用等设备,学习无水无氧操作、微量实验方法、柱层析和薄板层析等基本操作;同时可以培养动手能力、分析和解决问题的能力及团队协作意识。

3.两组分别进行汇报和讨论,总结实验结果并形成报告。该环节可以提高学生分析实验结果及处理数据的能力。

七、结语

本实验涉及有机化学课程中的教学内容,能够促进课程教学,同时培养学生的实验操作能力。该实验与科研紧密联系,可激发学生对科研的兴趣,培养学生的团队意识、自主学习能力、分析和解决问题的能力,对于培养应用型人才具有重要意义。

(文字编辑:李丽妍)

参考文献:

[1]杨正银,王春明,唐宁,等.面向新世纪的综合化学实验改革思路与实践[J].高等理科教育,2005(6):22-29.

[2]牛焕双,李宇,杜林,等.科研实验转化成综合化学教学实验的探索[J].实验室研究与探索,2014,33(2):150-154.

[3]彭志华,王一蕾,吕志凤,等.有机锰试剂参与的偶联反应研究型综合实验设计[J].实验技术与管理,2018,35(10):45-49,76.

[4]郭婷,王丹,张俞浩,等.综合化学实验:二苯并噻吩衍生物的合成、结构与性质[J].化学教育(中英文),2018,39(20):27-31.

[5]田冬.综合化学实验:提取丁香花中的丁香酚多步合成香兰素[J].化学教育(中英文),2019,40(2):44-47.

[6]Wu Mei, Wang Bin, Wang Shoufeng, et al. Asymmetric epoxidation of Olefins with chiral bioinspired manganese complexes[J]. Organic Letters, 2009, 11(16): 3622-3625.