

## 第四章 不对称氧化反应

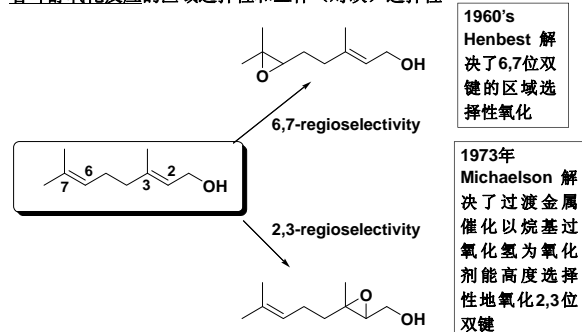
“有机化合物分子中引入电负性原子的反应”

- 1) 历史的回顾
- 2) 不对称环氧化反应
  - 2.1 烯丙醇的不对称环氧化反应
  - 2.2 非官能化烯烃的不对称环氧化反应
- 3) 不对称氮杂环丙烷化反应
- 4) 不对称双羟基化反应
- 5) 不对称氨基基化反应
- 6) 不对称双氨基化反应
- 7) 不对称硼氢化反应
- 8) 不对称氧化反应的“绿色化”
- 9) 不对称去对称化反应

### (一) 历史的回顾

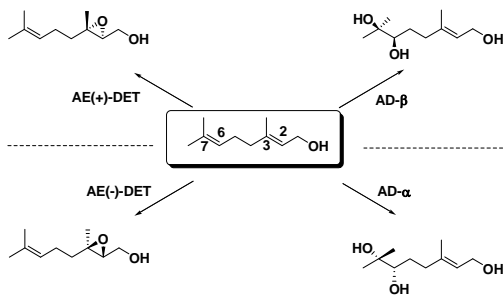
一个挑战性的课题:

香叶醇氧化反应的区域选择性和立体(对映)选择性



1980年 Sharpless-Katsuki发现Ti催化的(烯丙基醇)不对称环氧化反应(AE), 解决了2,3位双键的对映选择性氧化

1987年 Sharpless发展了不对称双羟基化反应(AD), 解决了6,7位双键的对映选择性氧化



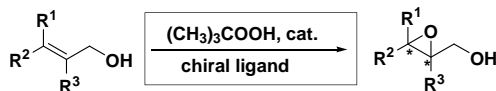
- 1990年 Jacobsen 和 Katsuki 发现 Mn-Salen 催化剂存在下孤立双键烯烃的不对称环氧化反应
- 1996年 Sharpless发展了烯烃的不对称氨基基化反应(AA)
- 2007年 Shi报道了烯烃的不对称双氨基化反应

### (二) 不对称环氧化反应

#### 2.1. 烯丙醇的不对称环氧化反应

(Sharpless 环氧化反应, AE反应)

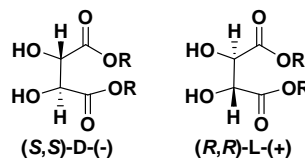
1980年首次报道, 发展成为一个能与酶催化过程相媲美的化学反应, 被誉为不对称反应研究的里程碑。



#### a) 催化剂中心金属的筛选

Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn				
Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd				
La	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg				
Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu
Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lw

#### b) C2对称的手性配体



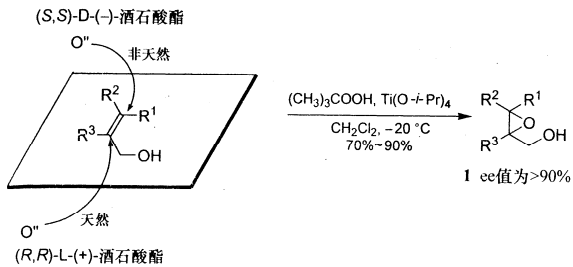
DET, R = Et

DIPT, R = *i*-Pr

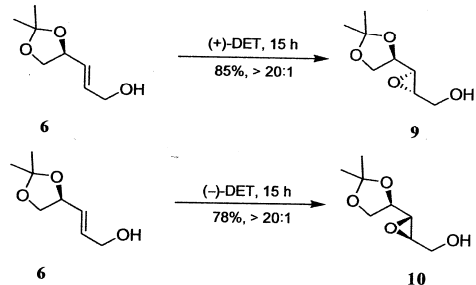
配体抑制(减慢)反应是普遍规律, 而配体加速才有其非凡价值!

c) Sharpless不对称环氧化反应的特点:

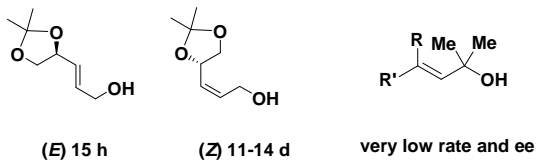
- (1) 高选择性, 在D或L-酒石酸酯作用下, 根据烯丙醇双键的Z-或E-构型, 产物的绝对构型可以预见。



- (2) 对原先存在的手性中心相对不敏感, 取决于使用的酒石酸酯的构型。

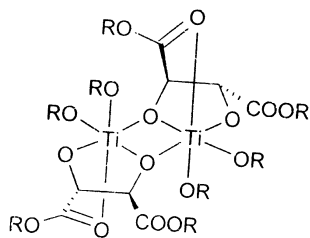
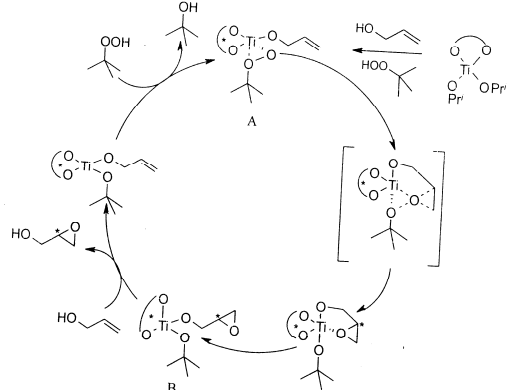


- (3) 反应速率对烯丙醇的立体性质很敏感, (Z)-和(E)-式差别很大。具有1-位取代基的烯丙醇反应很差。



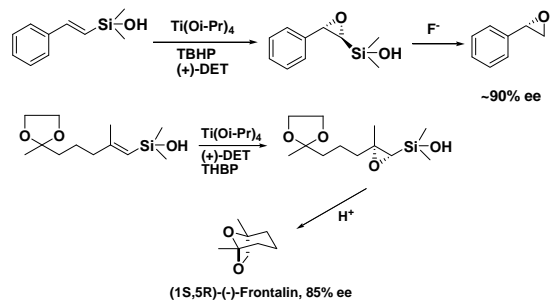
- (4) 产物2,3-环氧醇作为中间体的多样性。但也有局限性。
- (5) 使用4Å分子筛(或其它的吸水剂, 如:  $\text{CaH}_2$ ), 反应可在催化量的试剂作用下进行。

d) Sharpless反应的催化循环

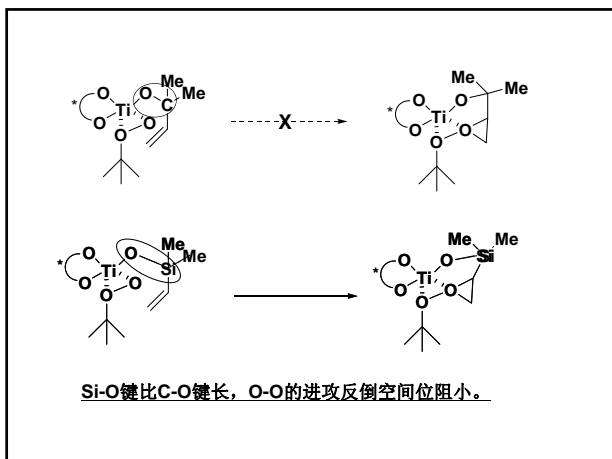


- 1) 双金属催化剂比单一的Ti(IV)反应要快得多。并显示出对映选择性的配体加速作用。
- 2) 对映选择性由Ti(IV)上的手性配体诱导烯丙醇的构象来控制。
- 3)  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ 和酒石酸酯可再生, 实现催化循环。

• 烯基硅醇的不对称环氧化反应



Chan, JCS CC, 1988, 1280;  
Can. J. Chem. 1993, 71, 60

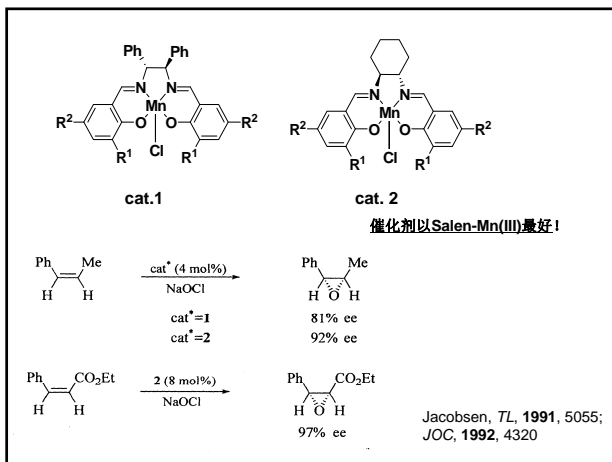
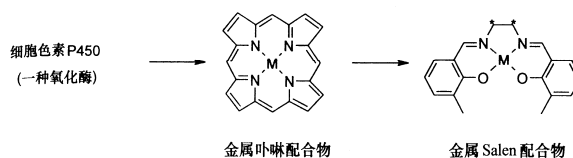


## 2.2. 非官能化烯烃的环氧化反应

- ◆ 常用的氧化剂: 氧化碘苯 (PhIO), 次氯酸钠, 过氧化氢
- ◆ 中心金属: 铬、镍、铁、钨、钴和锰
- ◆ 配体: 氧化酶细胞色素P450→卟啉/金属配合物→Salen-Mn

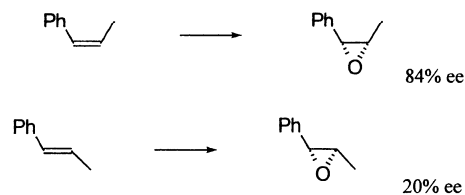
### 2.2.1 Jacobsen不对称环氧化反应

#### a) Jacobsen催化剂--手性salen (双席夫碱)-Mn配合物

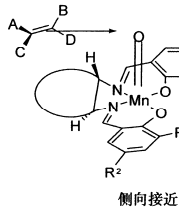
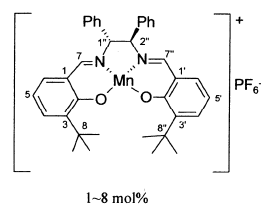


#### b) Jacobsen不对称环氧化反应的特点

- 适用各种取代的烯烃, 但四取代烯烃的不对称环氧化反应是一个难题。
- 以上环氧化反应的一个特点: 顺式烯烃比反式的ee值高



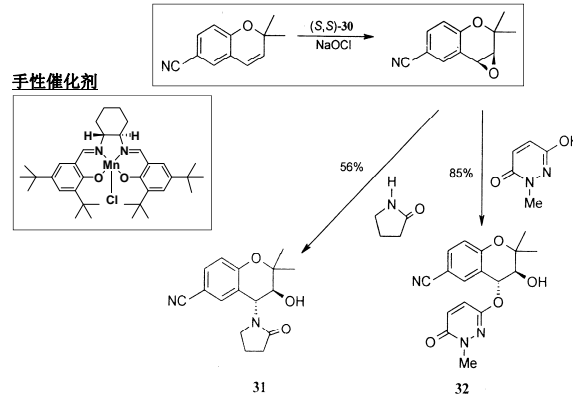
#### c) 反应的立体化学



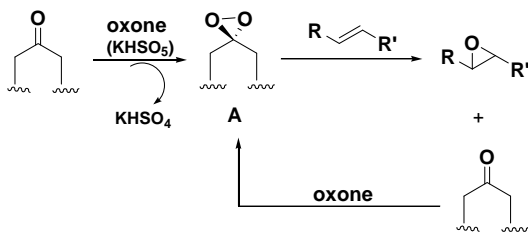
- ◆ 生成氧合锰 (Mn=O) 活性中间体 平面结构 侧向进攻
- ◆ 在C3和C3'位引入体积大的基团, 如叔丁基, 与非对称烯烃底物空间位阻较大的一侧产生排斥作用, 使底物按一定的取向向金属-氧键接近。也解释了为什么顺式烯烃的选择性高于反式。

Jacobsen *Angew*, 1991, 30, 403

#### 实例: 抗高血压药物的合成

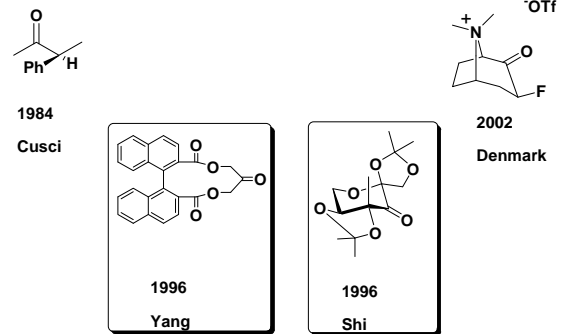


2.2.2 手性酮催化的非官能化烯烃的不对称氧化反应



- Oxone (商品名): 过氧硫酸氢钾制剂 ( $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ )
- A: 二氧杂环丙烷 (dioxirane)

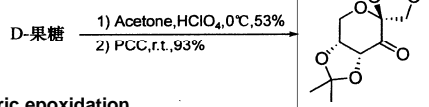
有代表性的手性酮:



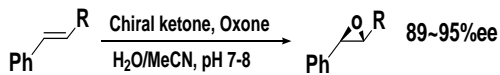
从果糖衍生制得的手性酮 (Yian Shi)

Shi asymmetric epoxidation "Name Reactions", 2ed, p372

Chiral ketones



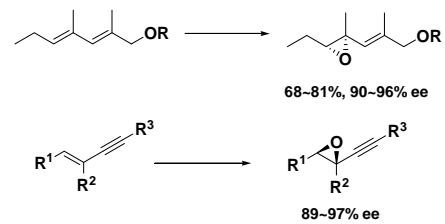
Asymmetric epoxidation



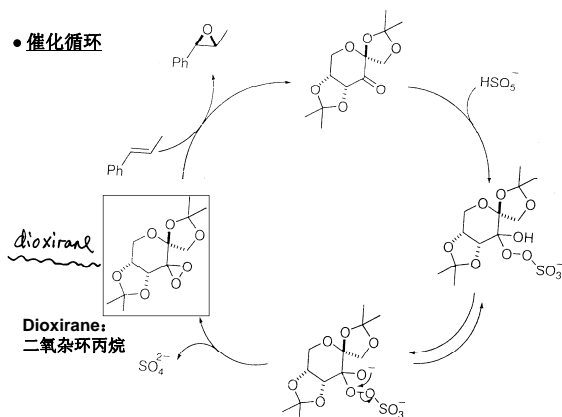
优点: 适于反式烯烃和三取代烯烃、二烯、烯炔及羟基烯烃的环氧化。

对比: Jacobsen反应 对反式和非共轭烯烃不利  
Sharpless反应 对三取代烯烃、二烯和烯炔不利

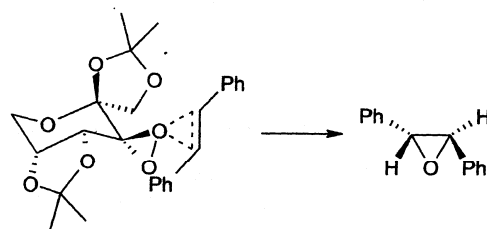
• Shi epoxidation 的区域选择性



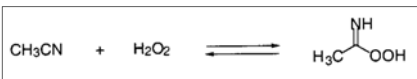
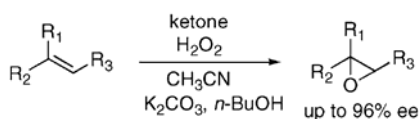
• 催化循环



由此手性酮生成的二氧杂环丙烷 (dioxirane) 有较高的反应活性, 且与底物形成平面的螺旋状过渡态, 有高的立体选择性。

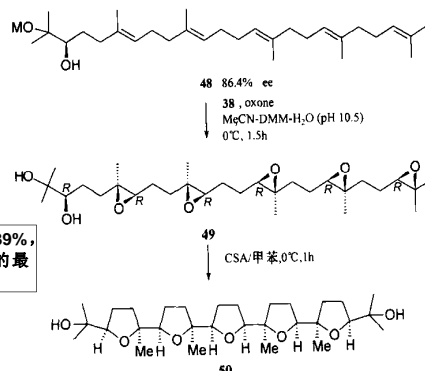


•应用H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>为氧化剂



Shi, JOC, 2007, 72, 6320

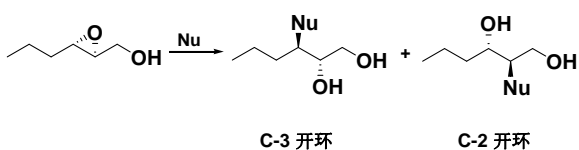
•应用实例：多环醚的合成



JACS, 2000, 122, 4831; 2006, 128, 1056

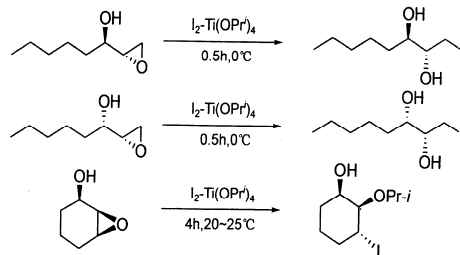
2.2.3. 2,3-环氧醇和环氧化物的选择性开环

开环反应的区域选择性

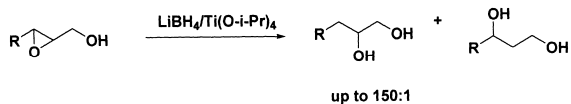


1) Ti试剂促进的开环反应

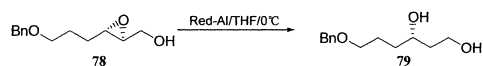
如：X<sub>2</sub>-Ti(O-i-Pr)<sub>4</sub>的开环，生成α-卤代二醇化合物，高度的立体和区域选择性。Ti(O-i-Pr)<sub>4</sub>的加入不仅加快反应，而且提高选择性



2) 由金属氢化物试剂开环

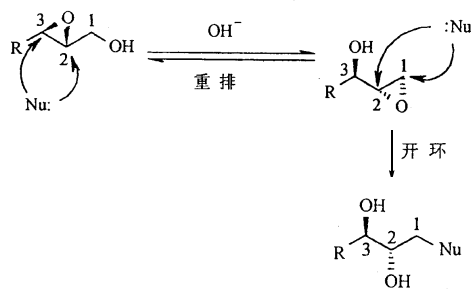


比较：

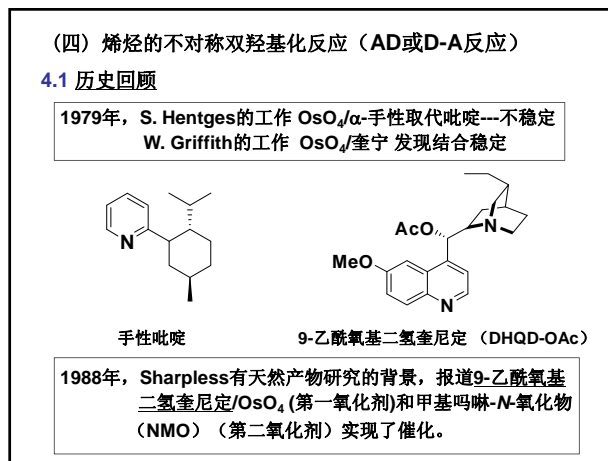
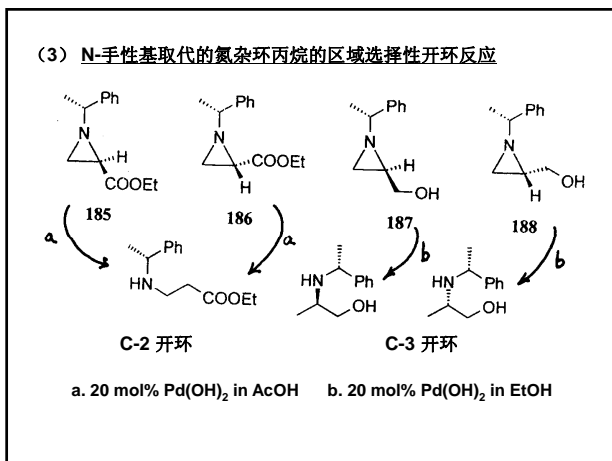
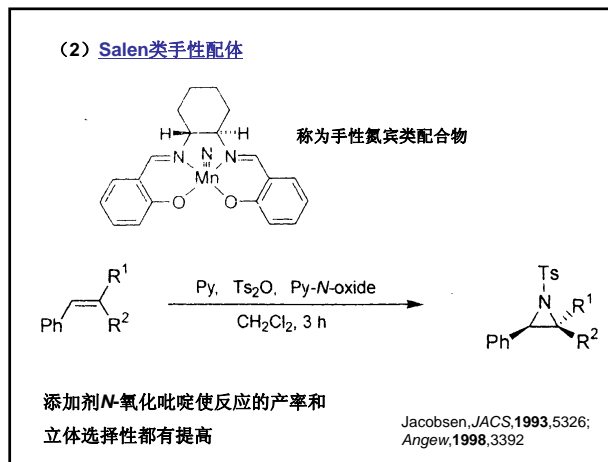
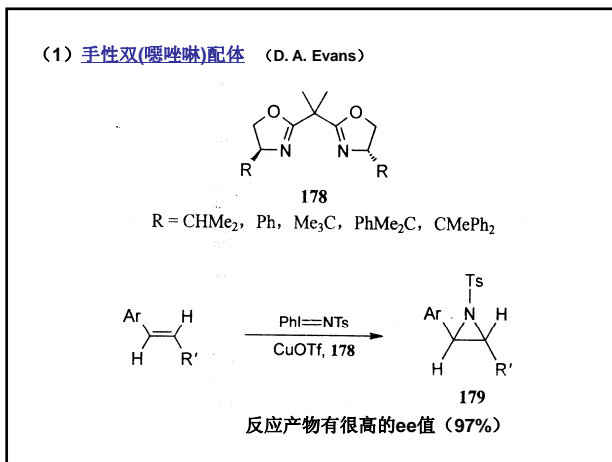
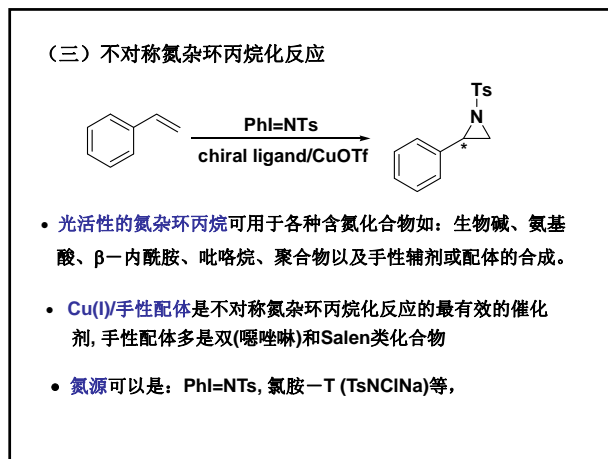
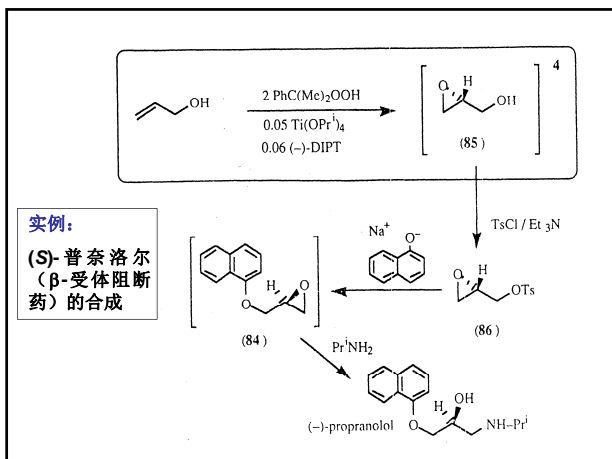


用Red-Al试剂，给出1,3-二醇；  
而DIBAL-H或LiBH<sub>4</sub>/Ti(O-i-Pr)<sub>4</sub>给出1,2-二醇。

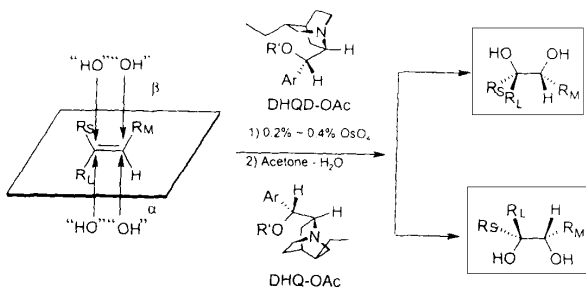
3) Payne重排/开环过程



在碱性条件下发生Payne重排反应，及随后的开环反应



#### 4.2. 双羟基化反应的机理和立体化学

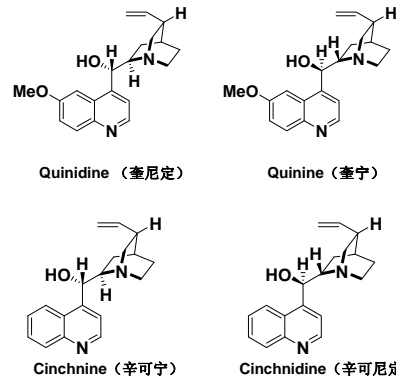


DHQD和DHQD 分别控制双羟基化反应的面选择性。

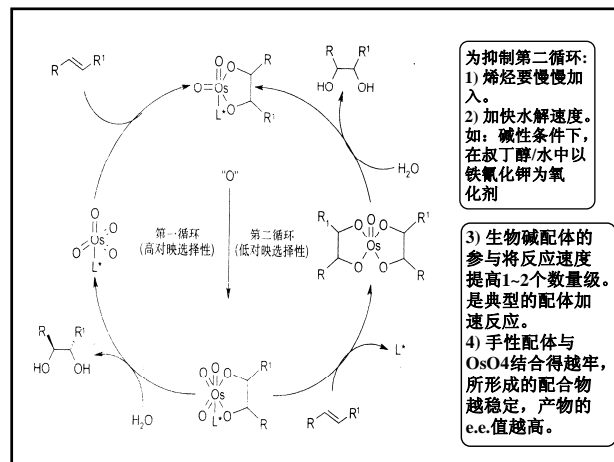
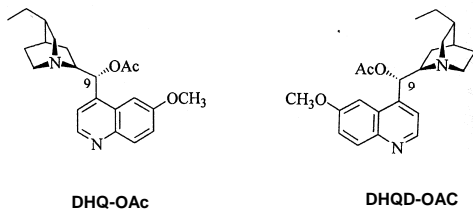
注意: C=C和C=O不同, 有 $\alpha$ -面和 $\beta$ -面的区别。

参看: *J. Org. Chem.* 1992, 57, 2768

#### 手性配体: 金鸡纳生物碱

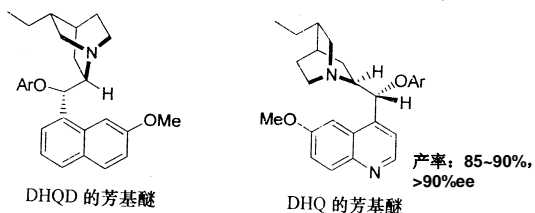


#### 不对称双羟基化反应常用的(氧化)配体



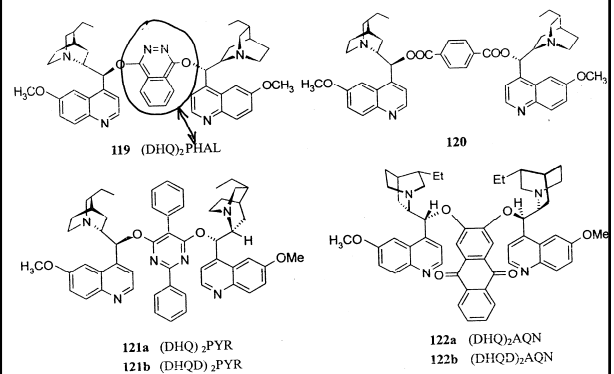
#### 4.3. 探索更优秀的手性配体

##### 芳基醚配体:



优点: 可用铁氰化钾作为第二氧化剂, 极高的对映选择性, 避免了需缓慢加入烯烃的要求。

##### 双生物碱基团手性配体:



优点:

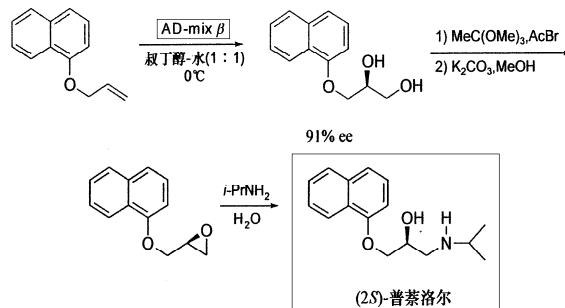
- C2对称性。底物适用范围广
- 可以在室温下反应，也不必缓慢加入烯烃

可购买的用于AD的试剂:

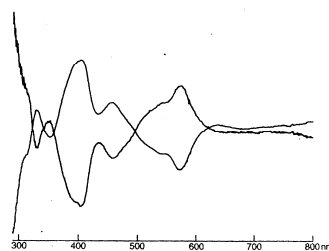
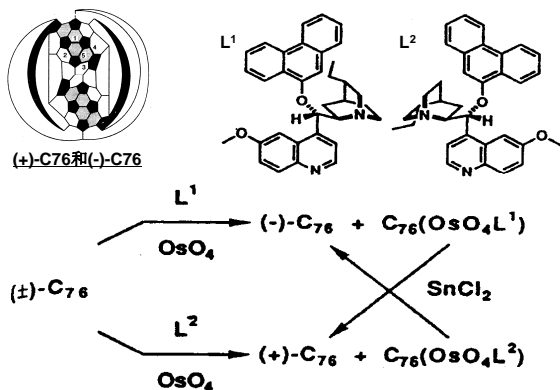
- AD-mix- $\alpha$ : (DHQ)<sub>2</sub>PHAL, K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 铁酸钾
- AD-mix- $\beta$ : (DHQD)<sub>2</sub>PHAL, K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 铁酸钾

#### 4.4. 应用实例

##### • (2S)-普萘洛尔的合成

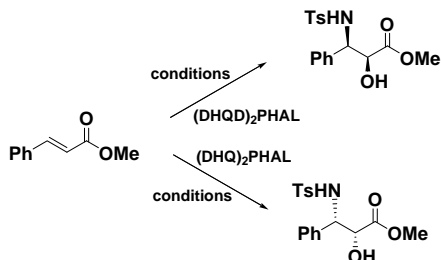


#### • AD应用于动力学拆分 (Hawkins, Science, 1993, 260, 1918)



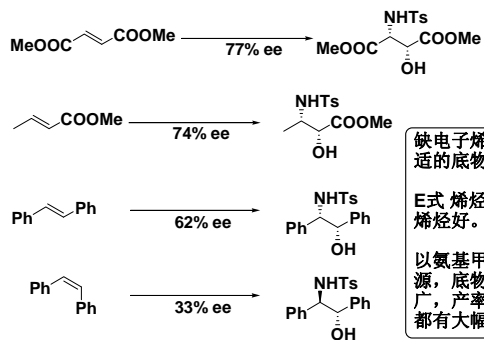
Sharpless 认为: "...产生了第一个对映选择性纯度的碳同素异性体, 这也是迄今为止AD反应最有意义的应用"

#### (五) 不对称氨基基化反应 (AA反应)



- 以双羟基化反应的配体为手性配体, (DHQ)<sub>2</sub>PHAL或 (DHQ)<sub>2</sub>AQN等, 分别得到不同构型的产物。
- 氮源可有: 氨基T [p-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>N(CI)Na<sup>+</sup>]等
- 氧源: 水

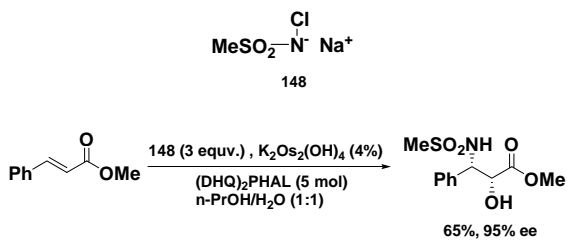
#### 反应举例



缺电子烯烃是较合适的底物。  
E式 烯烃一般比Z式 烯烃好。  
以氨基甲酸酯为氮源, 底物适用范围广, 产率和选择性都有大幅提高。

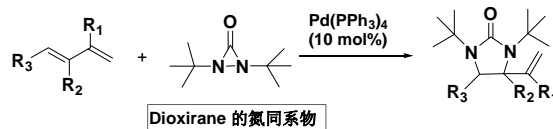


实例：紫杉醇侧链的合成

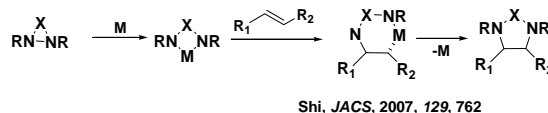


(六) 不对称双氨基化反应

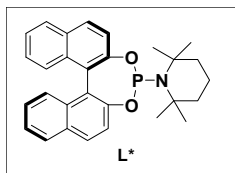
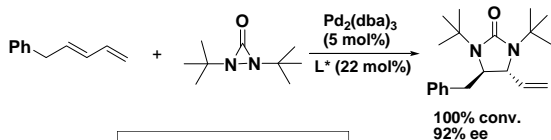
a) 双氨基化反应



反应历程:



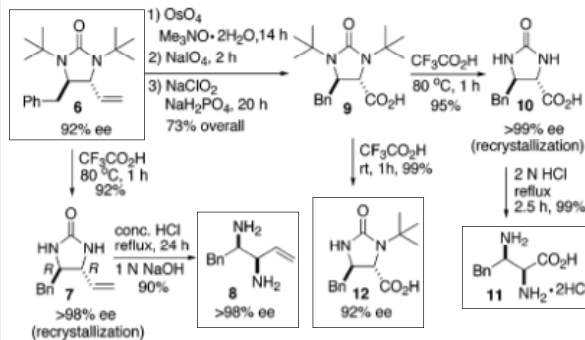
b) 不对称双氨基化反应



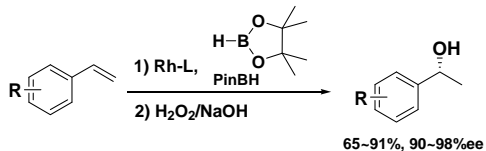
JACS, 2007, 129, 11688

c) 不对称双氨基化的最后结果

Scheme 3

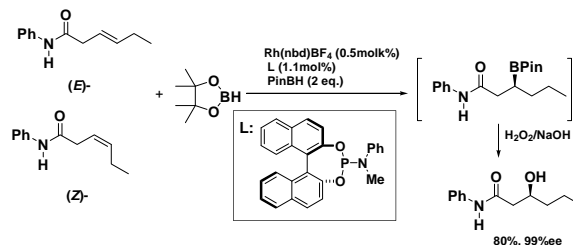


(七) 不对称硼氢化反应



- 以铑催化剂为最佳，在不对称氢化反应中提到的Rh-L都可用于不对称硼氢化反应。
- 硼氢加成化反应遵循“反-Markovnikov”规则。经H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-碱处理得到仲醇，引入一个氧原子。

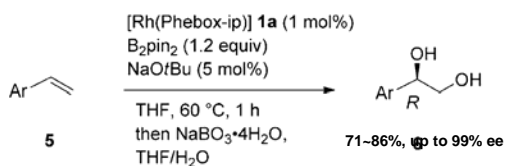
Hayashi, JACS, 1989, 3426



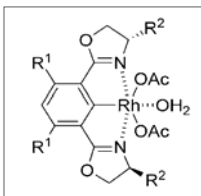
- 底物中双键的(E)-和(Z)-式得到同一构型的产物，相同的产率和ee值。
- 但是，反应温度降至25°C时，(Z)-式的反应速率是(E)-式的四倍。
- 需要易离解的抗衡离子，如：BF<sub>4</sub>

Takaca, JACS, 2008, 3734

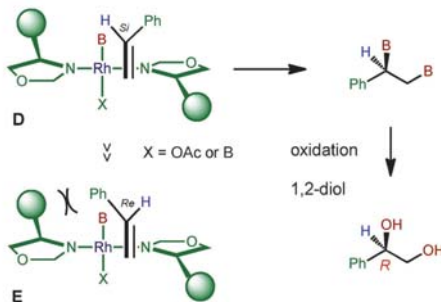
• 二硼烷加成反应



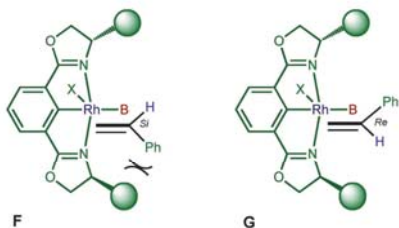
- 手性BOX-Rh催化剂。
- 也适用于烷基烯烃。



Angew. 2013, 52, 11011



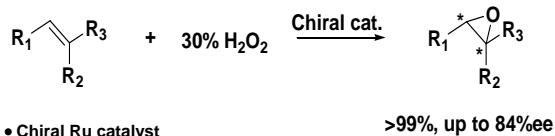
- 从产物的构型反推过渡态的立体化学



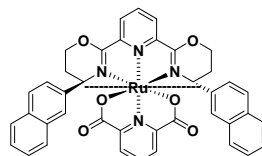
硼烷基处于Equatorial位置, Re面是favored, 产物是S-构型。

(八) 不对称氧化反应的“绿色化”

a) 以过氧化氢为氧化剂



• Chiral Ru catalyst

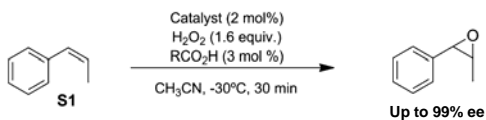


Control selectivity (chiral)

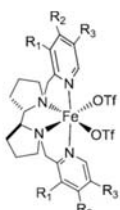
Control activity (achiral)

Angew. 2004, 43, 5255

• Non-heme iron complex

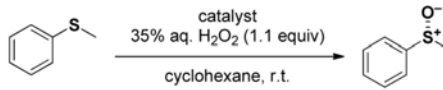


Catalyst:

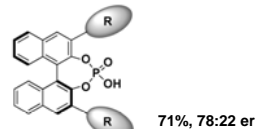
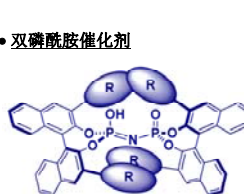


- 从研究P450断裂O-O键的模型入手, 设计non-heme配体-Fe手性催化剂。
- 手性配体的电子效应须与选用的酸相互配合, 催化和立体控制O-O键的断裂。

JACS, 2013, 135, 14871



• 双磷酸胺催化剂

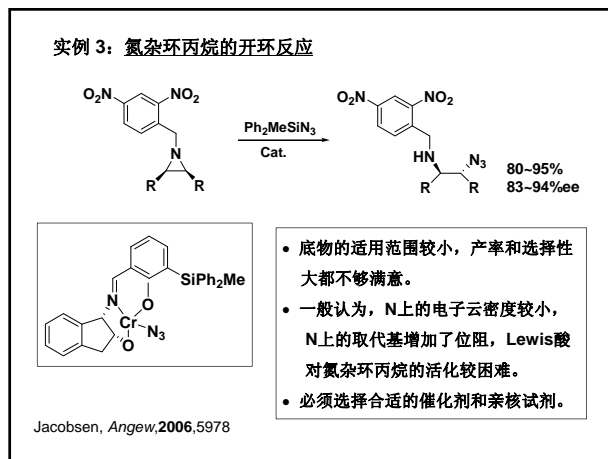
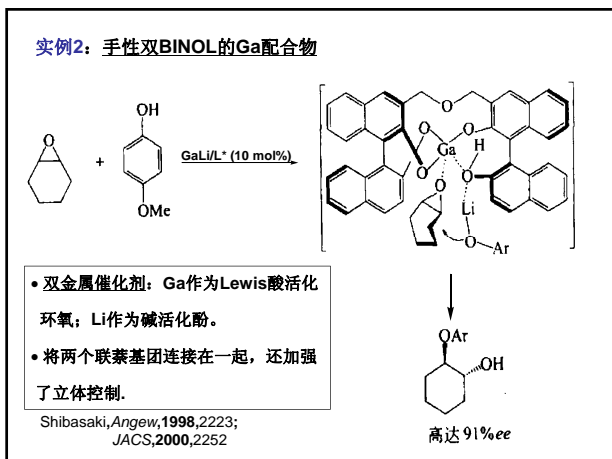
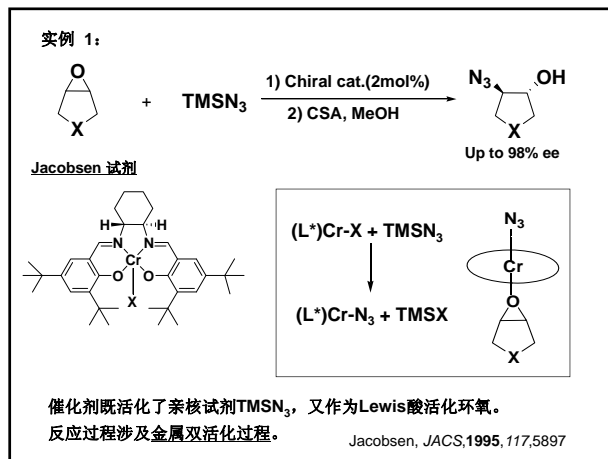
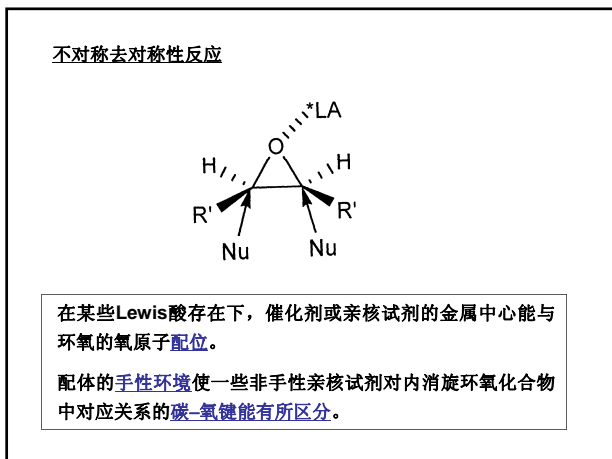
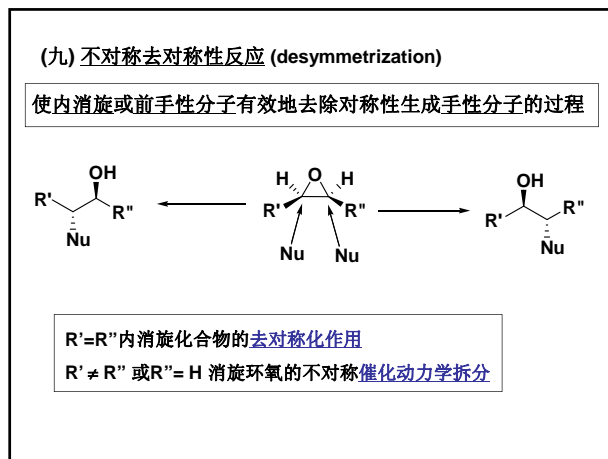
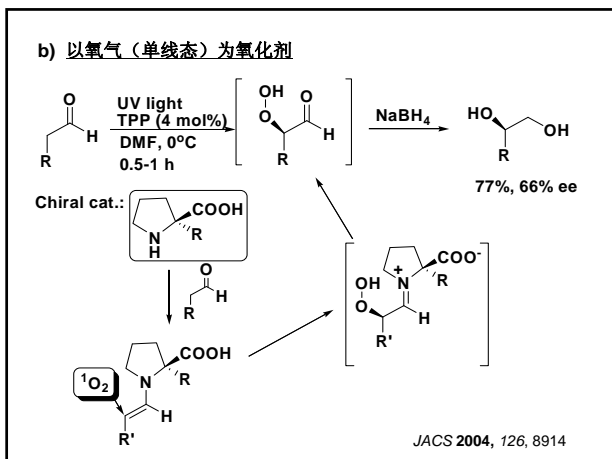


89–99%, up to 99.5:0.5 er

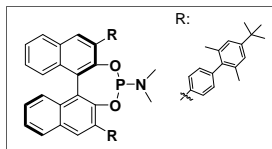
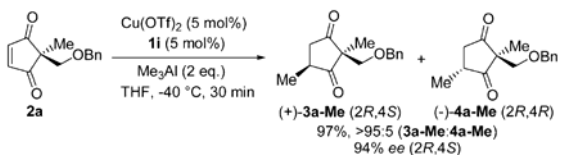


- General and the highest er to date
- Without the formation of O=S=O

List, JACS, 2012, 134, 10765

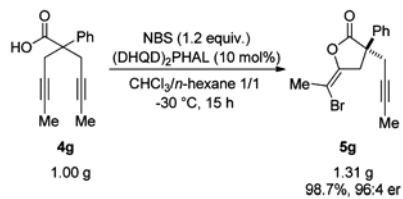


**实例4: Michael加成反应**

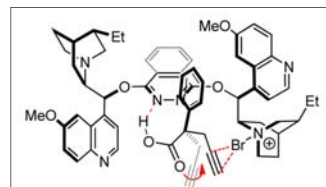


Mikami, JACS, 2012, 134, 10329

**实例5: 前手性双炔不对称去对称性**

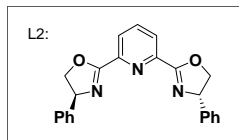
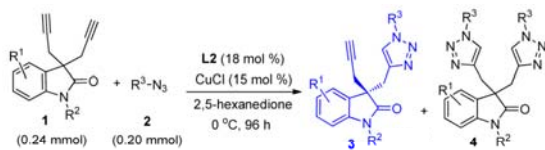


过渡态:



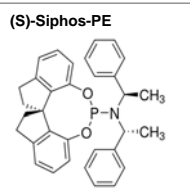
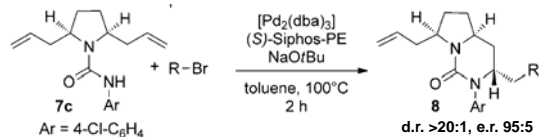
JACS, 2013, 135, 8133

**应用“click反应”的概念作双炔的去对称性**



Zhou, J. JACS, 2013, 135, 10994

**实例6: 前手性双烯丙基化合物的不对称去对称性反应**



- 原有的合成路线需手性辅基, 9步反应。
- 现在的去对称性反应, 从同一原料出发仅需6步, 并且是催化的不对称反应模式。

Angew. 2013, 52, 9247