



不对称催化环氧化 技术及催化剂

(第一册)

夏清华 周丹 鲁新环 葛汉青◎编著



科学出版社

不对称催化环氧化技术及催化剂

(第一册)

夏清华 周丹 鲁新环 葛汉青 编著



科学出版社

北京

内 容 简 介

本书按照不同的催化体系归纳总结,将不对称合成和催化环氧化活性中心的建构理念及技术进步进行了系统的梳理。全书内容包括引言、均相催化技术及催化剂、多相催化技术及催化剂、结语,书后有参考书目和附录。

本书可作为有机合成化学、药物化学等研究领域的科研工作者、高校教师、研究生、本科生、企业研发人员等的重要参考书。

图书在版编目(CIP)数据

不对称催化环氧化技术及催化剂.第一册 / 夏清华等编著. —北京:科学出版社, 2017

ISBN 978-7-03-051202-4

I. ①不… II. ①夏… III. ①催化—研究 IV. ①O643.3

中国版本图书馆CIP数据核字(2016)第311269号

责任编辑: 丁 里 / 责任校对: 何艳萍
责任印制: 张 伟 / 封面设计: 迷底书装

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

北京中石油彩色印刷有限责任公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2017年2月第 一 版 开本: 720×1000 B5

2017年2月第一次印刷 印张: 9 1/2

字数: 214 000

定价: 49.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

前 言

不对称合成和催化在药物化学、农业化学和精细化工领域发挥着越来越重要的作用，而手性药物合成更是引起了学术研究和工业生产的广泛关注。在大多数情况下，生物体系能自动将一对对映体分辨为不同的物质，并且两个对映体会引起不同的反应，即对映体之一可能是临床疗效非常好的药品，而另一个则具有非常高的毒性。生命科学领域日新月异的快速发展使得精细合成化学面对越来越多的挑战，需要引进新技术来克服。目前手性技术也正在高速发展，据估计现在每 5 个新开发的药物中有 4 个是单一旋光异构体。新的手性技术几乎每天出现，并且现在正在开发的药物中有超过 80% 的药品要求至少一步手性合成步骤。在许多获得光学纯手性化合物的途径中，最具挑战性的是不对称催化。这是因为每个手性催化剂分子能创造百万级的手性产物分子，其作用相当于生物体系中的生物酶。K.B. Sharpless 独享 2001 年诺贝尔化学奖一半的奖金正是由于他在手性催化环氧化领域的杰出贡献。经过 40 多年的发展，科学工作者已经成功发展了很多相当有效的均相和多相手性催化剂和技术，在此领域工作的研究者也渴望系统地了解和学习这些成功的经验。然而，如何将这些手性催化环氧化活性中心的建构理念及技术进步进行系统梳理，并介绍给相关领域的科学工作者，是一个很大的挑战。笔者在日本和新加坡学习、工作了 10 余年，积累了一些相关的知识，经过反复酝酿，决定按不同的催化体系进行归纳总结，同时绘制出了全部的化学结构式，更方便研究者和学习者作为参考书查阅和了解。如果能起到抛砖引玉的作用，笔者将非常欣慰！

本书文献收集的截止时间为 2005 年，决定先整理出版，定为第一册，随后将进一步收集、整理、归纳近 10 年来的文献，撰写第二册介绍最新的进展和成果，以飨读者。夏清华(湖北大学)为本书总撰稿人，周丹(湖北大学)为统稿人，鲁新环(湖北大学)和葛汉青(中国石油兰州化工研究中心)收集了全部的文献并绘制了全部的图表。最终能成书除了团队成员的通力合作外，也得到了湖北大学化学化工学院湖北省重点学科(化学)建设经费的资助和科学出版社的鼎力支持，在此一并致谢。

由于笔者水平有限，书中不妥和疏漏之处在所难免，恳请专家和读者批评指正。

夏清华

2016 年 11 月于武汉

有机功能分子合成与应用教育部重点实验室(湖北大学)

目 录

前言

| | |
|-----------------------|----|
| 1 引言 | 1 |
| 2 均相催化技术及催化剂 | 3 |
| 2.1 Sharpless 催化体系 | 3 |
| 2.1.1 手性钛催化剂 | 4 |
| 2.1.2 手性钒催化剂 | 7 |
| 2.2 卟啉催化体系 | 12 |
| 2.2.1 卟啉铁配合物 | 13 |
| 2.2.2 卟啉钒配合物 | 17 |
| 2.2.3 卟啉锰配合物 | 19 |
| 2.2.4 卟啉钼配合物 | 23 |
| 2.3 salen 催化体系 | 24 |
| 2.3.1 锰和镉的 salen 配合物 | 24 |
| 2.3.2 钴的 salen 配合物 | 30 |
| 2.3.3 钯的 salen 配合物 | 31 |
| 2.3.4 钌的 salen 配合物 | 31 |
| 2.4 BINOL 催化体系 | 32 |
| 2.4.1 铜的 BINOL 配合物 | 32 |
| 2.4.2 铱的 BINOL 配合物 | 36 |
| 2.4.3 钌和钐的 BINOL 配合物 | 37 |
| 2.4.4 钙的 BINOL 配合物 | 38 |
| 2.5 手性羰基化合物催化体系 | 40 |
| 2.5.1 简单的手性酮催化剂 | 40 |
| 2.5.2 多羟基化合物衍生的手性酮催化剂 | 46 |
| 2.5.3 手性醛催化剂 | 53 |
| 2.6 手性亚胺鎓盐催化体系 | 54 |
| 2.7 其他均相催化体系 | 58 |
| 2.7.1 钼的过氧化配合物 | 59 |
| 2.7.2 锂的配合物 | 60 |

| | | |
|----------|----------------------|------------|
| 2.7.3 | 镁的配合物 | 62 |
| 2.7.4 | 锌的配合物 | 63 |
| 2.7.5 | 钨的配合物 | 66 |
| 2.7.6 | 甲基三氧络铈 | 69 |
| 2.7.7 | 镍的配合物 | 69 |
| 2.7.8 | 铈叶立德 | 70 |
| 3 | 多相催化技术及催化剂 | 77 |
| 3.1 | 担载型 Sharpless 催化体系 | 77 |
| 3.1.1 | 不可溶聚合物担载的钛配合物 | 78 |
| 3.1.2 | 有机-无机杂化物担载的钛配合物 | 80 |
| 3.1.3 | 二氧化硅担载的钨配合物 | 82 |
| 3.1.4 | 二氧化硅担载的酪蛋白钴配合物 | 83 |
| 3.2 | 担载型卟啉催化体系 | 84 |
| 3.3 | 担载型 salen(金属)催化体系 | 85 |
| 3.3.1 | 聚合物担载的 salen 配合物 | 86 |
| 3.3.2 | 二氧化硅担载的 salen 配合物 | 92 |
| 3.3.3 | MCM-41 担载的 salen 配合物 | 94 |
| 3.3.4 | 螺旋型聚合物担载的 salen 配合物 | 101 |
| 3.3.5 | “笼中造船”俘获型 salen 配合物 | 102 |
| 3.3.6 | 树枝状大分子担载的 salen 配合物 | 105 |
| 3.4 | 相转移催化体系 | 108 |
| 3.4.1 | 传统的相转移催化体系 | 109 |
| 3.4.2 | 氟的双相催化体系(FBS) | 119 |
| 3.5 | 其他多相催化体系 | 121 |
| 3.5.1 | 担载型 BINOL 催化体系 | 121 |
| 3.5.2 | 聚氨基酸催化体系 | 125 |
| 3.5.3 | 聚合物担载的氨基酸铜(II)配合物 | 125 |
| 3.5.4 | 纳米氧化镁晶体催化剂 | 126 |
| 3.5.5 | TBHP+KF/氧化铝催化体系 | 126 |
| 4 | 结语 | 128 |
| | 参考书目 | 129 |
| | 附录 | 145 |

1 引 言

Sharpless 被授予了 2001 年度的诺贝尔化学奖，以奖励他对推动不对称催化环氧化领域的发展所做出的杰出贡献。迄今，不对称催化环氧化技术已被广泛地尊崇为过去的 30 年中出现的最重要的实用技术之一。科学家的基础发明已经极大地扩展了不对称合成的范畴，并且为一系列药物产品的定向合成提供了坚实的技术基础，如抗生素、消炎药剂以及其他药物。

对于光学纯的复杂分子，特别是生物活性化合物的合成，手性环氧化合物是非常重要的基本构成单元^{1,2}。无论从学术背景还是工业应用方面来看，不对称催化环氧化技术对于手性化合物的合成都是特别有用的。这是因为手性催化剂的作用就像生物酶，一个手性催化剂分子通常能诱导百万数量级的手性产物分子³，以至于开发能够高效率地诱导手性中心的手性催化剂一直是不对称合成领域的一项重要任务。使用极少量的手性催化剂(通常底物/催化剂的物质的量比为 100~1000 或者更高)，即能从简单并容易利用的前驱体生产所需的光学纯有机化合物有极其重要的现实意义^{4,5}。已经发现几个含金属的手性催化剂能够有效地催化大量烯丙醇类、 α,β -不饱和酯类和简单烯烃化合物类结构中的 C=C 键的环氧化⁶⁻⁸。

1965 年，Henbest 等使用一种手性过氧酸作氧化剂实施了烯烃的氧化实验。虽然只获得了大约 10% 的产物 ee 值(对映体过量)，然而这已是历史以来第一例不对称环氧化的研究⁹。20 世纪 80 年代早期，Katsuki 和 Sharpless 有了一个里程碑式的发现，即烯丙醇环氧化物的光学对映体能够有效地、可预知地由烯丙醇分子催化生产，其催化剂体系由二乙基酒石酸酯(DET)、四异丙基钛酸酯[Ti(OⁱPr)₄]和叔丁基过氧化氢(TBHP)组成¹⁰。其后，相继取得了许多催化其他类别烯烃的环氧化反应的重要技术进步。

在均相催化体系中，反应一般能有效地实施并获得高产物收率和高 ee 值，但冗长复杂的纯化分离步骤是不可避免的。一般来说，回收和再循环使用昂贵的均相手性催化剂是相当困难的。然而，在多相催化体系中，反应混合物能相当容易地通过简单过滤操作即与固体催化剂分离；并且在一些情况下，催化剂能被重复使用好几次而没有明显的活性损失。这些优点赋予了多相催化体系更方便的潜在工业应用价值。自从 Merrifield¹¹ 报告了第一个低聚肽化合物的固相合成以来，许多研究小组已经开展了更广泛的研究，并且开发了各种类别的多相不对称环氧化催化剂，如可溶和不可溶的聚合物负载的催化剂¹²⁻²²、有机-无机杂化物负载的催

化剂²³⁻³¹、树枝状大分子负载的催化剂等³²⁻³⁴。与均相催化剂相比，多相催化剂也有一些缺点，如具有较低的反应活性，且制备较困难等。因此，出现了一些同时具有均相和多相催化剂优点的新型催化剂体系，包括“笼中造船”装载型包络催化剂^{35,36}、含氟的两相催化剂^{37,38}及室温离子液体等³⁹。

本书系统地总结了均相和多相不对称催化环氧化技术与催化剂在过去几十年的发展历程，力图为广大工作在不对称催化领域的同行提供一个方便的平台和宽广的视野来理解和掌握相关的技术进步。

2 均相催化技术及催化剂

2.1 Sharpless 催化体系

如图 1 所示,来源于香叶醇 1 的四个环氧化合物(可组成消旋体 2 和 3)可以通过改进区域选择性或化学选择性制备,而每一个对映异构体的形成则要求提高反应的对映选择性。对于该反应, Henbest 等在 1957 年就发现配位在 C₁ 位的氧取代基引发了 C₁ 的电子失活,进而诱发了过氧酸在 6,7-位双键位置的选择配位并形成了消旋体 3⁴⁰。1973 年, Michaelson 等成功地打破了以香叶醇环氧化反应为代表的区域选择性方面的难题;然而,早期被过渡金属和烷基氢过氧化物所催化的香叶醇 1 的环氧化仅高选择性地生成了 2,3-位的环氧化合物,即消旋体 2⁴¹。而 Katsuki 和 Sharpless 在 1980 年报道了钛催化剂所催化的带烯丙型羟基基团的烯烃将不对称环氧化成为产物 2 或 ent-2,从而解决了与对映选择性相关的诸多问题中的一个方面¹⁰。

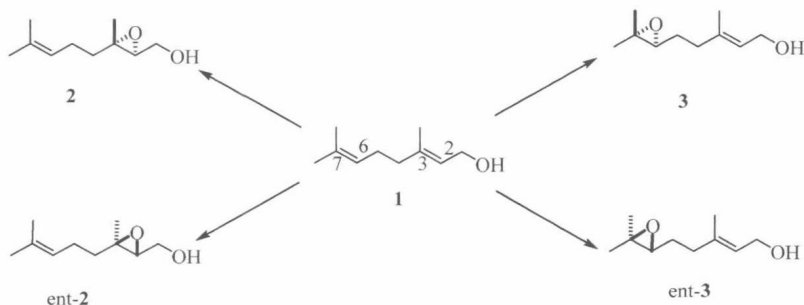


图 1 香叶醇的区域选择和对映选择的单环氧化反应⁴²

上述相关技术难题或难点的解决才真正唤起了许多研究小组对于不对称环氧化的研究兴趣。20 世纪 80 年代, Sharpless 等首先引入了含手性配体的过渡金属钼、钛和钒的配合物催化剂,形成了 Sharpless 不对称环氧化体系的雏形。在主催化剂 Ti(OⁱPr)₄、氧化剂 TBHP 和一个手性酒石酸酯添加剂 DET 的存在下,烯丙醇类化合物被高收率地转化为超过 90% ee 值的手性环氧化产物。然而,这个催化体系隐含一个主要的缺陷,即只具有相当低的转化数,这刺激研究者产生了寻找更有效的催化剂体系的兴趣。对于烯丙醇类的环氧化,许多其他的催化剂体系也被

发现是有效的, 如由金属钒配合物和异羟肟酸衍生物组成的体系等⁴³⁻⁴⁷, 但仍然以 Sharpless 的催化体系研究得最多^{10,48}。

2.1.1 手性钛催化剂

自从 1980 年被 Sharpless 等发现以来, 烷氧基钛(IV)酸酯配合物作为烯丙醇类化合物的不对称环氧化反应的催化剂在过去的 20 年中已经经历了一个快速的膨胀过程¹⁰。对于 Sharpless 环氧化过程机理的了解也是最深刻的, 其中手性配体是影响对映选择性的关键因素⁴⁹⁻⁵¹。与金属催化的方法学无关, 氢过氧化物的结构在控制手性环氧化物的对映选择性的水平上总是扮演非常重要的角色, 这导致了结构多样的烷基过氧化氢的开发⁵²。在早期的 Sharpless 环氧化反应中, 氧的供体是非手性的 TBHP, 而手性诱导则来源于催化量的、具有 C_2 对称性的光学活性酒石酸酯的贡献^{10,50}。能够想象, 在没有手性添加剂酒石酸酯存在的情况下, 如果光学活性的氢过氧化物被用作氧化剂, 那它们的作用将不仅是氧的供体, 而且也是“不对称性”的诱导源。当作为氧化剂的光学活性有机氢过氧化物被用来提供手性环境时, 非手性的二醇配体必须同时使用作为添加剂以便控制烯烃分子和氧的供体在含钛配合物的组装过程中的配位取向。一般来说, 光学活性的有机氢过氧化物能通过噻唑烷衍生物⁵³和烯丙基锡烷类化合物⁵⁴的 1O_2 光氧化, 或者通过不饱和配糖物的氧化获得⁵⁵。当手性的氢过氧化物被应用于钛催化的烯丙醇类的环氧化反应时仅获得了不到 20% ee 值, 但糖类衍生的手性有机氢过氧化物则诱导了大约 50% ee 值的选择性^{56,57}。

其他的研究者也陆续报告了相似的工作。Adam 等 1997 年在由钛催化的一系列前手性烯丙醇的不对称环氧化反应中应用了光学活性的有机氢过氧化物(4、5 和 6b)作为氧的供体以及一些多齿配体作为非手性的添加物。依据底物的不同, 环氧化物的收率分别能达到 63%~97%, 但最高的 ee 值不超过 50%⁵²。在同一年, Lattanzi 等也报告了几个咪喃基氢过氧化物(6)在各种烯丙醇的 Sharpless 不对称环氧化反应中的应用⁵⁸。结果表明对映选择性的水平强烈地依赖靠近反应活性中心的取代基的性质, 这个观察与 Corey⁵⁹ 和 Sharpless 等^{49,50}的发现是一致的。叔取代或烷基取代的氢过氧化物已经被实验证实是获得高 ee 值的一个保证^{52,60,61}。然而, 这一反应体系存在一个固有的缺陷, 即底物的结构中须带有起协同作用的功能团才能获得高的对映选择性。2002 年, Lattanzi 等进一步发现当叔取代的 1-咪喃-异丙基氢过氧化物被用作各种烯丙醇的不对称环氧化的氧源时, 能获得非常高的 >98% ee 值。反应结果列于表 1⁶², 在序号 1 和 4 的实验中加入了化学计量的手性催化剂, 因而分别获得了 95% ee 值和 >98% ee 值; 而在序号 2 和 5 的实验中使用了低于化学计量的催化剂, 对映选择性的水平也较低, 分别为 85% ee

值和 97% ee 值。发生这一现象是令人深思的,至少说明催化剂使用量的多少会稍微影响对映选择性的高低。另外,从表 1 中还能观察到底物的种类、配体的种类和反应时间的长短都将直接影响产物收率和对映选择性。在相同的条件下,配体 L-DIPT 比配体 L-DET 更有利于环氧化产物收率的增加和对映选择性的提高。

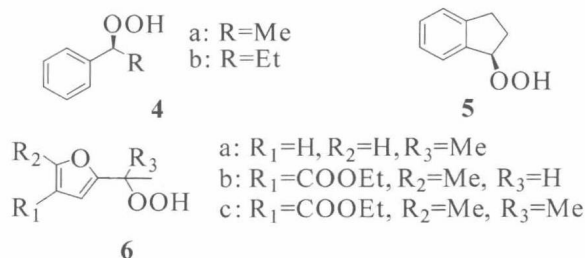
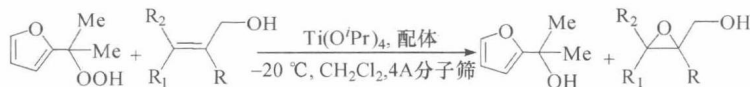


表 1 催化剂 6a 催化的烯醇的不对称环氧化^a

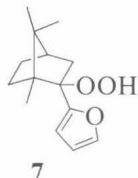


| 序号 | 底物 | 配体 | 时间/h | 收率/% | ee/% |
|----|----|--------|------------------|------|------|
| 1 | | L-DET | 2.5 ^b | 80 | 95 |
| 2 | | L-DET | 22 ^c | 45 | 85 |
| 3 | | L-DIPT | 21 ^c | 58 | 91 |
| 4 | | L-DET | 2.5 ^b | 90 | >98 |
| 5 | | L-DIPT | 27 ^c | 87 | 97 |
| 6 | | L-DIPT | 27 ^c | 69 | 98 |
| 7 | | L-DIPT | 21 ^c | 64 | 96 |

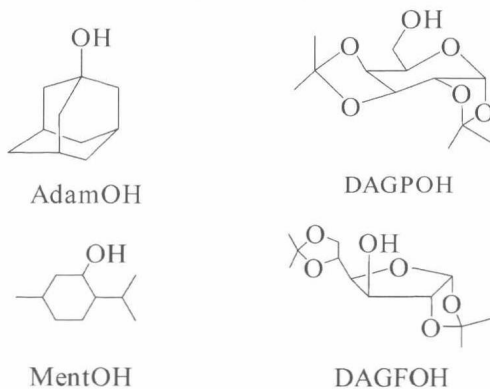
a. 实验详情请参阅文献 62; b. 化学计量条件; c. 催化条件。

2003 年, Lattanzi 等首先宣布了一个光学纯的叔取代氢过氧化物 7 的合成。这个合成的起始有机物为 2-茛酮, H₂O₂ 分子中的羟基基团通过一个立体定向的亲核取代历程键合到醇分子的手性碳中心, 形成光学纯的叔取代氢过氧化物。这个化合物与 TADOOH 不同, 在它的结构中活性的过氧基(—OOH)直接结合到了手性碳中心⁶³。出乎意料地, 当如此制备的叔取代的手性氢过氧化物被用于各种烯丙醇分子的不对称环氧化反应中作为氧源和手性源时, 仅获得了 59% 的收率和中等的 46% ee 值。然而值得注意的是, 由叔取代的手性氢过氧化物转化而来的叔取代的手性醇中间体能够在环氧化反应结束时被孤立, 并再循环重新氧化为叔取

代的手性氢过氧化物。这也因此提供了一条非常有价值的节省昂贵手性源的技术路线。但在多齿二醇化合物(作为非手性配体)存在的情况下,使用光学活性的氢过氧化物总是获得比 Sharpless 催化体系低得多的对映选择性。



因此,一些研究者的兴趣转去开发新的手性烷氧基钛酸酯化合物。Pérez 等在 2003 年报告了一个手性烷氧基钛(IV)酸酯化合物家族的合成,这些化合物包括 $[\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_3(\text{OR})]_2$ [$\text{OR}=\text{AdamO}$ (8)、DAGPO(9)、DAGFO(10)或 MentO(11)]、 $[\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_2(\text{OR})_2]_2$ [$\text{OR}=\text{AdamO}$ (12)、DAGPO(13)、DAGFO(14)或 MentO(15)]和 $\text{Ti}(\text{OR})_4$ [$\text{OR}=\text{AdamO}$ (16)、DAGPO(17)、DAGFO(18)或 MentO(19)]⁶⁴。这些化合物的制备可以通过下列两个不同的途径实施:①在三乙胺(Et_3N)催化下的 $\text{TiCl}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ 或 $\text{TiCl}_2(\text{O}^i\text{Pr})_2$ 与 ROH 之间的置换反应;②选用 $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ 与高沸点醇 ROH 发生醇交换反应。其中,ROH 代表金刚烷醇(AdamOH)、1,2:3,4-di-*O*-异丙叉- α -D-半乳糖基-吡喃醇(DAGPOH)、1,2:5,6-di-*O*-异丙叉- α -D-葡萄糖基-呋喃醇(DAGFOH)或(-)-(1*R*,2*S*,5*R*)-薄荷醇(MentOH)。



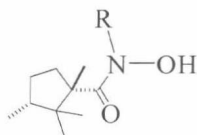
一般来说,大多数 $\text{Ti}(\text{OR})_4$ (OR 代表 OMe、OEt 或 O^nBu) 在溶液状态时单核、双核和三核物种之间能保持一个平衡态,且在室温时三核物种占主要地位;然而随着烷氧基配体(如 $\text{OR}=\text{O}^i\text{Pr}$ 或 O^tBu) 立体尺寸的增加,单核物种的比例将处于压倒性优势地位。我们知道,糖类化合物是天然的手性配体,且易组装过渡金属配合物形成一个具有三维结构特点的受体空腔;更重要的是,如此形成的分子实体将同时拥有糖类和金属配合物的本质特性。基于这些信念,一些含钛(IV)的手性路易斯酸性配合物已经被合成,并在肉桂醇的不对称环氧化反应中收到了较好的

催化效果。例如,来源于双丙酮半乳糖的配合物 **13** 催化获得了 65% 的收率和 22% ee 值,而来源于双丙酮葡萄糖的配合物 **14** 则获得了 60% 的收率和 17% ee 值。对于获得如此低的对映选择性的深层原因,研究者根据固体核磁和变温核磁实验结果给出了一个合理的解释。他们认为由于 **13** 和 **14** 的环状特性比 **8** 的大,体积庞大的烷氧基配体具有立体阻碍效应,钛物种不能如预计的那样完全地配位到糖类的受体空位,致使一部分钛物种以低取代的二聚 $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_{4-n}(\text{OR})_n$ ($n=1, 2$) 和高取代的单核 $\text{Ti}(\text{OR})_4$ 的形式存在于溶液和固体状态⁶⁵; 这些含钛物种仍然催化了环氧化反应的发生,但其产物却是消旋的。

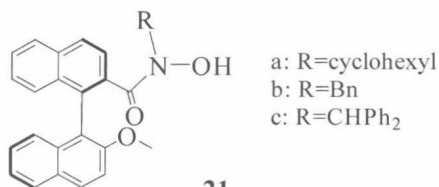
2.1.2 手性钒催化剂

迄今为止,已经报道了大量基于手性钒(V)配合物催化剂和 TBHP 氧化剂的不对称环氧化反应^{4,43,45-47,66-69}, 其中仍以各类烯丙醇的环氧化最为著名^{41,66,67,69}。大量的研究证实,烷基过氧化钒(V)配合物是催化体系 $\text{VO}(\text{acac})_2/\text{TBHP}$ ^{41,70-72} 或 $\text{VO}(\text{acac})_2/\text{配体}/\text{TBHP}$ ^{46,73,74} 在反应过程产生的中间体。实际上,在钛基催化剂出现之前,Sharpless 研究组就已经开发了手性异羟肟酸钒配合物催化剂 **20**⁴³, 并催化了环氧化反应,获得了约 50% ee 值。几年以后,他们再次发现使用脯氨酸衍生的异羟肟酸作为手性配体能显著提高对映选择性至约 80% ee 值⁷²。但 Yamamoto 等在 1999 年报告的工作中成功地使用了一个新的来源于 2,2'-联萘酚的手性异羟肟酸 **21** 作为单价态的配体与一个钒配合物进行配位反应,制得了一个新的催化剂,它在烯丙醇的环氧化反应中诱导产生了高达 94% ee 值⁴⁵。为了进一步探索这些新型催化剂的应用潜力,广泛地试验了它们对于不同取代方式的各种烯丙醇分子的环氧化反应的催化效能。研究表明,由三异丙氧基钒酰 $[\text{VO}(\text{O}^i\text{Pr})_3]$ 和配体 **21c** 配位制备的催化剂能顺利地催化一系列 3,3'-二取代的各种烯丙醇分子的环氧化,获得了 70%~87% 的产物收率和 41%~78% ee 值。然而,对于各种 2,3-二取代的烯丙醇底物的环氧化,无论底物是否带有芳香环取代基,都能得到高约 90% ee 值。我们知道,在钛/酒石酸酯组成的催化剂体系中,分子筛必须同时加入以除去反应中生成的水,但分子筛的使用也会产生一些负效应,如降低了反应速率和选择性等。然而值得注意的是,在钒/手性配合物组成的催化剂体系中,完全不需要分子筛^{49,75}。从结构上分析,可能手性钒配合物的几个特点在提高反应速率和对映选择性方面起了重要的作用,这些特点包括起始钒物种的氧化价态、异羟肟酸的配位能力以及金属的键合位与氧化剂分子之间的 π -相互作用或立体排斥作用。为了进一步提高钒基催化剂的催化效率,Yamamoto 等在 2000 年又开发了一个与配合物 **22**⁴⁶ 结构相似的、新的手性异羟肟酸配体家族。实验观察到产物的选择性随着氨基酸副链的空间阻碍效应的增加而逐渐提高,并在使用 *tert*-亮氨酸衍生的

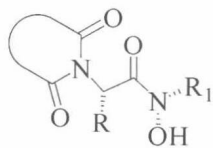
异羟肟酸作为配体时获得了最佳的结果。同时发现当 1,8-萘基-二羰基保护的异羟肟酸配体结构副链中的部分 L- α -氨基酸基团被亚氨基取代时, 所获得的配体在 2,3-二苯基-2-丙烯-1-醇的环氧化反应中诱导了 87% ee 值。然而对于同一个反应, 如果 *N*-二(1-萘基)甲基取代的异羟肟酸配体中靠近金属配位中心的芳香烃基团被改变时, 所获得的最高 ee 值达 96%。



20

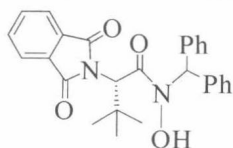


21



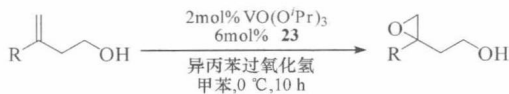
22

在以前报道的其他金属基催化剂上, 高烯丙醇类化合物的不对称环氧化很难实施⁷⁶⁻⁷⁸。然而, 钒基配合物能非常有效地催化该反应的发生, 并高立体选择性地生成相应的环氧醇产物⁷⁹。对于各种二取代的烯丙醇分子的环氧化, 以 Yamamoto 等由三异丙氧基钒和 α -氨基酸基的异羟肟酸配体原料制备的手性钒配合物 **23** 最为有效, 获得的产物收率 >95% 和高达 96% ee 值^{45,46,78}。2003 年, 他们再次报道了这个手性催化剂能用于催化 3-位单取代的高烯丙醇类的不对称环氧化。结果列于表 2 中, 产物收率为 42%~89%⁸⁰, 对映选择性为 84%~91% ee 值, 都不是特别突出。重要的是, 其中较高的对映选择性是由异丙苯基过氧化氢 (CMHP) 氧化剂获得的, 而 TBHP 氧化剂带来了极低的仅 8% ee 值。



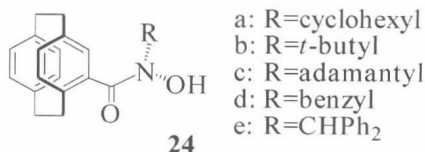
23

表 2 使用 23 作为配体时高烯丙醇的不对称环氧化



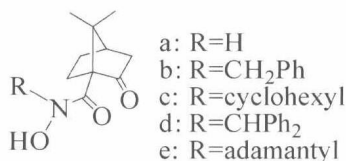
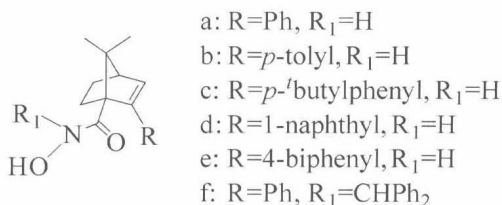
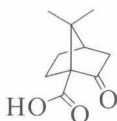
| 序号 | 高烯丙醇 | 收率/% | ee/% |
|----|------|------|------|
| 1 | | 58 | 84 |
| 2 | | 77 | 90 |
| 3 | | 89 | 90 |
| 4 | | 70 | 89 |
| 5 | | 42 | 91 |

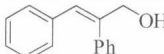
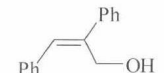
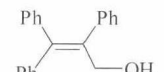
除上述描述的手性配体外,还开发了一些带有其他特性的手性配体。Bolm 等在 2000 年第一个发表了带有平面型二聚二甲苯—羧酸手性配体 **24** 的钒基配合物催化剂在各种烯丙醇分子的不对称环氧化反应中的应用⁴⁷。如果用 **24c** 作催化剂,甚至连简单的 TBHP 末端氧化剂都能用来环氧化(*E*)-2-甲基-3-苯基-2-丙烯-1-醇,产生 71% ee 值的环氧醇产物。为了分辨与配合物 **24** 氮原子上的取代基 R 有关的最优化配体结构,用这些手性配体与三异丙氧基钒酰[VO(O^{*i*}Pr)₃]形成的钒基配合物催化剂在甲苯溶剂中催化了(*E*)-2-甲基-3-苯基-2-丙烯-1-醇的环氧化,其中氧化剂是 CMHP。反应结果显示全部配合物 **24** 都获得了收率>86%的环氧化合物,但对映选择性都不高,仅为 32%~52% ee 值。非常有趣的是,与 Yamamoto 的配体 **21** 特性不同,位于配合物 **24** 氮原子上庞大的脂肪烃取代基而不是芳香烃基团有助于显著地提高对映选择性,并且 *S,S*-构型的配体诱导了(*S,S*)-构型的对映异构体占绝对优势的环氧化产物。



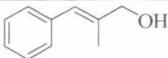
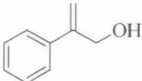
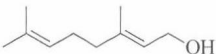
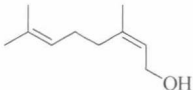
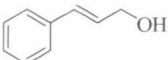
紧接着 Wu 等在 2002 年报道了来源于(+)-酮基蒎酸的手性异羟肟酸配体 **25** 和

26 的钒催化剂的合成及在各种烯丙醇分子的不对称环氧化反应中的催化应用⁸¹。由于衍生于(+)-酮基蒎酸**27**且其氮原子上带有不同取代基的手性异羟肟酸配体**25**具有相当低的对映选择性,不得不通过在其蒎烷骨架的 C₂ 位引入大尺寸的取代基来对它的结构进行改造以便获得高的对映选择性。这是一个双叉的研究战略:既研究了位于一个被改性的蒎烷部分立体环境的 N-取代基对选择性的影响,又研究了位于蒎烷结构的 C₂ 位取代基的尺寸大小对选择性的影响。因此,从原料(+)-酮基蒎酸**27**也合成了具备所要求的结构特征的手性异羟肟酸配体**26**。如表 3 的结果所示,当这些配体的钒基配合物催化剂被应用于各种烯丙醇化合物的不对称环氧化反应中时,获得了 46%~89% ee 值。

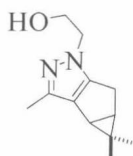
**25****26****27**表 3 使用 **26e** 作为配体时烯丙醇的不对称环氧化

| 序号 | 烯丙醇 | 收率/% | ee/% |
|----|---|------|------|
| 1 |  | 89 | 89 |
| 2 |  | 88 | 73 |
| 3 |  | 80 | 46 |

续表

| 序号 | 烯丙醇 | 收率/% | ee/% |
|----|---|------|------|
| 4 |  | 86 | 55 |
| 5 |  | 91 | 81 |
| 6 |  | 83 | 46 |
| 7 |  | 85 | 55 |
| 8 |  | 70 | 56 |

2003年, Bryliakov等又合成了一种全新的手性吡唑基乙醇配体28⁹。当它与[VO(acac)₂]或[VO(O^{*n*}Bu)₃]相互作用形成的钒(V)配合物被用来催化(-)-**R**-芳樟醇与TBHP的氧化反应时,产生了具有中等非对映体过量(de值)的(2**S**,3**R**)-和(2**R**,3**R**)-构型的单环氧化产物。通常情况下,这个反应在室温的反应速率非常慢,在49 h内仅有55%的底物被转化;然而在手性配体28与钒形成的活性配合物的催化下,反应速率和de值都显著提高,其中最大的56% de值在20 °C的甲苯溶剂中取得。Adam等也报道了非手性的钒(V)配合物催化的一级烯丙醇类化合物的不对称环氧化并获得了72% ee值⁸²。这个工作中的手性控制源由光学活性的TADDOL衍生的有机氢过氧化物29和30提供。更重要的是,完成反应后光学活性的TADDOL能被100%回收,且没有可探测的对映异构体纯度的损失,这个技术显示了再生手性氧源的可能性。同时,这个工作也描述了在以手性有机氢过氧化物为氧源的钒催化的环氧化反应中,存在一个与非手性的异羟肟酸配体联合作用的、氢键键合的分子控制产物对映面的模板效应。迄今,这个新颖的发现已经极大地刺激了应用于钒基催化剂催化的不对称环氧化反应的更有效的羟基功能化的有机氢过氧化物的开发。



28