

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580008758.9

[51] Int. Cl.

C07D 487/22 (2006.01)

C07D 301/06 (2006.01)

B01J 31/18 (2006.01)

B01J 31/26 (2006.01)

B01J 31/28 (2006.01)

B01J 31/32 (2006.01)

[43] 公开日 2007年3月21日

[11] 公开号 CN 1934115A

[22] 申请日 2005.3.18

[21] 申请号 200580008758.9

[30] 优先权

[32] 2004.3.18 [33] US [31] 60/553,972

[86] 国际申请 PCT/CN2005/000342 2005.3.18

[87] 国际公布 WO2005/087776 英 2005.9.22

[85] 进入国家阶段日期 2006.9.18

[71] 申请人 香港大学

地址 中国香港薄扶林道

[72] 发明人 支志明 黄文健

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王颖煜 范 赤

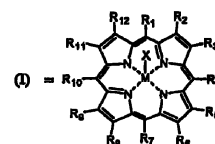
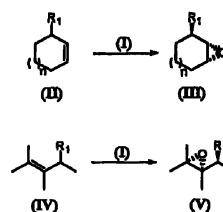
权利要求书 3 页 说明书 21 页 附图 1 页

[54] 发明名称

使用金属卟啉催化剂的烯丙位取代烯烃的非立体选择性环氧化

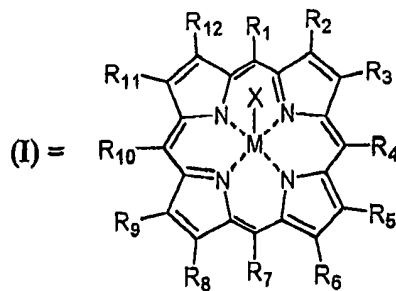
[57] 摘要

烯丙位取代的烯烃的非立体选择性环氧化, 使用金属卟啉作为催化剂提供高的反式选择性(即, 反: 顺式环氧化物比例)。多种带有不同的烯丙位取代基的环烯烃被证明能有效地环氧化, 以优良的反式选择性(高达 > 98%) 和好的收率(高达 99%) 得到相应的反式环氧化物。带有不同烯丙位取代基的非环烯丙位烯烃被有效地环氧化, 以优良的赤式选择性得到相应的赤式环氧化物。金属卟啉催化的反应较常规的使用间氯过氧苯甲酸作为氧化剂的方法显示出高出 20 倍的反式选择性。



1.从烯丙位取代的烯烃合成反式/赤式环氧化物的方法，其包括如下步骤：用催化量的金属卟啉作为制备环氧化物的催化剂催化氧化剂与所述烯烃的反应，其中所述烯烃具有通式 $R-CH(R_1)-CH=CH-CH-R$ ，其中各碳原子任选是取代的且两个R基团可以与它们所连接的碳原子连接形成5-,6-,7-,8-或9-元环，其自身可以与另一个环稠合， R_1 是烯丙位取代基，其选自卤素，杂原子，羟基，烷氧基，取代的羟基，羧基，羰基，氰基，甲硅烷基，硼，含磷的，含硫的，氨基，取代的氨基，硝基，烷基，取代的烷基，芳基，取代的芳基，杂芳基，和取代的杂芳基基团。

2.权利要求1的方法，其中金属卟啉是式(I)的金属配合物：



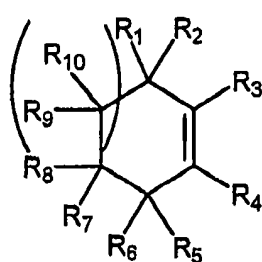
其中M选自Mn,Ru,Fe,Os,Rh,Ir,Nb,Mo,Ti或Re;

其中X选自Cl,CO, O^{2-} (氧), N^{3-} (叠氮基), NR(酰亚胺)(其中R=烷基,芳基,磺酰基或乙酰基),或弱配位配体;

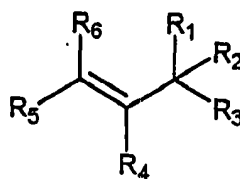
其中各 R_1-R_{12} 独立地选自氢,卤素,杂原子,烷基,取代的烷基,芳基,取代的芳基,杂芳基,和取代的杂芳基基团。

3.权利要求2的方法，其中催化剂连接在惰性固体载体上。

4.权利要求3的方法，其中烯烃是如下之一：



(II)



(IV)

其中 R_1 是烯丙位取代基，选自卤素，杂原子，羟基，烷氧基，取代的羟基，羧基，羰基，氰基，甲硅烷基，硼，含磷的，含硫的，氨基，取代的氨基，硝基，烷基，取代的烷基，芳基，取代的芳基，杂芳基，取代的杂芳基基团和磷；

其中各 R_2 - R_{10} 独立地选自氢，卤素，杂原子，羟基，烷氧基，取代的羟基，羧基，羰基，氰基，甲硅烷基，硼，含磷的，含硫的，氨基，羧基，羰基，氰基，氨基，取代的氨基，硝基，烷基，取代的烷基，芳基，取代的芳基，杂芳基，和取代的杂芳基基团；

其中式II中的 R_5 和 R_6 也可以是桥氧基；和

其中 n 是0,1,2,3或4。

5.权利要求4的方法，在如下溶剂存在下进行，所述溶剂选自乙腈，水，二氯甲烷，氯仿，甲醇，叔丁醇，苯，甲苯，二甲苯，氯苯或其混合物。

6.权利要求5的方法，其中氧化剂选自过氧化氢及其衍生物，臭氧，2,6-二氯吡啶N-氧化物，过酸，次氯酸钠，叔丁基过氧化物，亚碘酰苯，氧和空气。

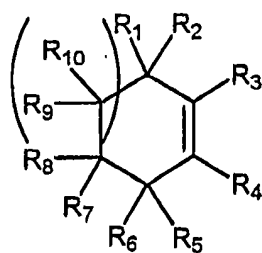
7.权利要求6的方法，其中反应在从约 0°C 到 60°C 的温度范围内进行。

8.权利要求7的方法，其中氧化剂是过氧化氢或臭氧且反应用碳酸氢铵或碳酸氢钠缓冲。

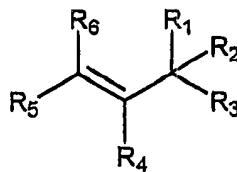
9.权利要求1的方法，其中催化剂连接在惰性固体载体上。

10.权利要求2的方法，其中 M 是 Mn 或 Ru 。

11.权利要求1的方法，其中烯烃是下式之一：



(II)



(IV)

其中 R_1 是烯丙位取代基，选自卤素，杂原子，羟基，烷氧基，取代的羟基，羧基，羰基，氰基，甲硅烷基，硼，含磷的，含硫的，氨基，取代的氨基，硝基，烷基，取代的烷基，芳基，取代的芳基，杂芳基，取代的杂芳基基团和磷；

其中各 R_2 - R_{10} 独立地选自氢，卤素，杂原子，羟基，烷氧基，取代的羟基，羧基，羰基，氰基，甲硅烷基，硼，含磷的，含硫的，氨基，取代的氨基，硝基，烷基，取代的烷基，芳基，取代的芳基，杂芳基，和取代的杂芳基基团；

其中式II中 R_5 和 R_6 也可以是桥氧基；和

其中 n 是0, 1, 2,3或4。

12. 权利要求1的方法，在如下溶剂存在下进行，所述溶剂选自乙腈，水，二氯甲烷，氯仿，甲醇，叔丁醇，苯，甲苯，二甲苯，氯苯或其混合物。

13. 权利要求1的方法，其中氧化剂选自过氧化氢及其衍生物，臭氧，2,6-二氯吡啶N-氧化物，过酸，次氯酸钠，叔丁基过氧化物，亚碘酰苯，氧和空气。

14. 权利要求1的方法，其中反应在从约 0°C 到 60°C 的温度范围内进行。

15. 权利要求1的方法，其中过氧化氢或臭氧用作氧化剂且反应用碳酸氢铵或碳酸氢钠缓冲。

16. 权利要求1的方法，其中催化剂表现出的产物转换数从50到3,000。

使用金属卟啉催化剂的烯丙位取代烯烃的非立体选择性环氧化

本申请基于2004年3月18日提交的美国临时申请系列号60/553,972的优先权。

发明领域

本发明涉及使用空间上庞大的金属卟啉作为用于烯丙位取代烯烃的非立体选择性环氧化的高效催化剂。

发明背景

开发用于烯丙位取代烯烃高度非立体选择性环氧化的高效的方法具有非常的重要性，因为其环氧化物是用于有机合成以及构造生物学活性天然产物和手性药物的通用的结构单元。

已知，某些烯丙基烯烃的反式环氧化物是以下物质制备中的关键的合成中间体/原料：人造的有用的手性1,2-二胺 [Demay,S.; Kotschy,A.; Knochel,P.Synthesis, 2001,863]，构造刚性的肉碱类似物 [Hutchison,T.L. ; Saeed,A. ; Wolkowicz,P.E. ; McMillin,J.B. ; Brouillette,W.J. Bioorg.Med.Chem., 1999,7,1505]，DNA的环戊烷类似物 [Ahn,D.-R. ; Mosimann,M. ; Leumann,C.J. , J.Org.Chem. , 2003,68,7693]，新制癌菌素抗生素的核心结构 [Tanaka,H.; Yamada,H.; Matsuda,A.; Takahashi,T., Synlett., 1997, 381]，生物学活性天然产物，例如(+)-epiepoformin [Tachihara,T.; Kitahara,T., Tetrahedron, 2003, 59, 1773]，和一些畅销的FDA批准的HIV-蛋白酶抑制剂 [Ghosh,A.K.; Bilcer,G.; Schiltz,G., Synthesis, 2001, 15, 2203]。

另外，某些环烯烃的反式环氧化物是生物学活性天然产物的基本结构单元，例如(+)-bromoxone [Block,O.; Klein,G.; Altenbach,H.-J.; Brauer,D.J., J.Org.Chem., 2000, 65, 716]，(-)-环顶环氧菌素 [Li,C.; Pace,E.A.; Liang,M.-C.; Lobkovsky,E.; Gilmore,T.D.; Porco,J.A., Jr., J.Am.Chem.Soc. , 2001,123,11308]，和(+)-环氧对苯二酚A和B [Shoji,M.; Yamaguchi,J.; Takeya,H.; Osada,H.; Hayashi,Y. , Angew.Chem.Int.Ed., 2002,41,3192]。

通过在其顺基定向羟基 (syn-directing) 与氧化剂之间的氢键作用, 在烯丙基醇的顺式选择性环氧化方面已经取得了重要进展。通常, 通过使用过酸例如间-氯过氧苯甲酸(m-CPBA)作为氧化剂可以方便地得到高度顺式选择性的环氧化物(顺式:反式环氧化物比例>20:1)[对于高度顺式选择性环氧化的综述, 参见: hoveyda,A.H.; Evans,D.A.; Fu,G.C., Chem.Rev., 1993,93,1307。Adam,W.; Wirth,T., Acc.Chem.Res., 1999,32,703]。

对于没有顺式定向基团的烯丙位取代的烯烃的环氧化来说, 通过在底物与氧化剂之间的空间相互作用将得到反式环氧化物作为主要产物。但是, 通过使用常见的氧化剂如m-CPBA与双环氧乙烷得到的反式选择性(即, 反式:顺式环氧化物比例)通常较低(即, 反式:顺式<20:1)。因此, 开发烯丙基烯烃高度反式选择性的环氧化的经济而有效的方法成为有机合成中的重要挑战。

最近, 已有报道在某些选定的N-保护的2-环己烯-1-胺的非立体选择性环氧化方面进行了系统的研究 [O'Brien,P.; Childs,A.C.; Ensor,G.J.; Hill,C.L.; Kirby,J.P.; Dearden,M.J.; Oxenford,S.J.; Rosser,C.M., Org.Lett., 2003,5,4955]。已经报道对于烯丙位取代的烯烃的反式选择性环氧化, 双环氧乙烷 (dioxiranes) (或者独立地, 或者由酮和过硫酸氢钾试剂在原位产生) 可作为温和而有效的氧化剂[参见: Miyata,N.; Kurihara,M.; Ito,S.; Tsutsumi,N., Tetrahedron Lett., 1994,35,1577。Murray,R.W.; Singh,M.; Williams,B.L.; Moncrieff,H.M., Tetrahedron Lett., 1995,36,2437。Murray,R.W.; Singh,M.; Williams,B.L.; Moncrieff,H.M., J. Org. Chem., 1996,61,1830。Yang,D.; Jiao,G.-S.; Yip,Y.-C.; Wong,M.-K., J.Org.Chem., 1999,64,1635]。甲基三氧化铼(MTO)已经用于环状烯丙基烯烃的非立体选择性环氧化 [Adam,W.; Mitchell,C.M.; Saha-Moller,C.R.Eur.J.Org.Chem.1999,785]。其反式选择性低的主要原因可能归于氧化剂与底物的弱/中度空间相互作用。

金属卟啉催化的烯烃环氧化已经成为广泛研究的对象 [Meunier,B., Chem.Rev., 1992,92,1411。Mansuy,D., Coord.Chem.Rev., 1993,125,129。Dolphin,D.; Traylor,T.G.; Xie,L.Y., Acc.Chem.Res., 1997,30,251]。

根据上述应当理解，金属卟啉催化剂已经用于烯烃的对映选择性环氧化。

金属卟啉已经用作区位与形状选择性的烯烃环氧化的催化剂 [Groves, J.T.; Nemo, T.E., *J. Am. Chem. Soc.*, 1983, 105, 5786。Collman, J.P.; Brauman, J.I.; Meunier, B.; Hayashi, T.; Kodadek, T.; Raybuck, S.A., *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, 107, 2000。Groves, J.T.; Neumann, R., *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, 109, 5045。Collman, J.P.; Zhang, X.; Hembre, R.T.; Brauman, J.I., *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, 112, 5356]。

手性铁与锰卟啉已经用于对映选择的烯烃环氧化 [Groves, J.T.; Myers, R.S., *J. Am. Chem. Soc.*, 1983, 105, 5791。Mansuy, D.; Battoni, P.; Renaud, J.P.; Guerin, P., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1985, 155。Oamalley, S. Kodadek T., *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, 111, 9176。Grove, J.T.; Viski, P., *J. Org. Chem.*, 1990, 55, 3628。Naruta, Y.; Tani, I.; Ishihara, N.; Maruyama K., *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, 113, 6865。Halterman, R.L.; Jan, S.-T., *J. Org. Chem.*, 1991, 56, 5253。Knoishi, K.; Oda, K.-I.; Nishida, K.; Aida, T.; Inoue Zhang, X.-M.; Lee, V.J.; Uffelman, E.S.; Brauman, J.I., *Science*, 1993, 261, 1404。Collman, J.P.; Wang, Z.; Straumanis, A.; Quelquejeu, M., *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, 121, 460]。

手性钨-卟啉已经用作烯烃的对映选择环氧化的有效催化剂 [Gross, Z.; Ini, S., *J. Org. Chem.*, 1997, 62, 5514。Berkessel, A.; Frauenkron, M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 1, 1997, 2265。Gross, Z.; Ini, S., *Org. Lett.*, 1999, 1, 2077。Zhang, R.; Yu, W.-Y.; Lai, T.-S.; Che, C.-M., *Chem. Commun.*, 1999, 409。Gross, Z.; Ini, S., *Inorg. Chem.*, 1999, 38, 1446。Zhang, R.; Yu, W.-Y.; Wong, K.-Y.; Che, C.-M., *J. Org. Chem.*, 2001, 66, 8145。Zhang, R.; Yu, W.-Y.; Sun, H.-Z.; Liu, W.-S.; Che, C.-M., *Chem. Eur. J.*, 2002, 8, 2495]。

另外，已有报道说负载的多卤化金属卟啉是实用的而且可循环的烯烃环氧化催化剂且具有特别高的转换数 [Groves, J.T.; Bonchio, M.; Carofiglio, T.; Shalyaev, K., *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, 118, 8961。Liu, C.-J.; Li, S.-G.; Pang, W.-Q.; Che, C.-M., *Chem. Commun.*, 1997, 65。Che, C.-M.; Liu, C.-J.; Yu, W.-Y.; Li, S.-G., *J. Org. Chem.*, 1998, 63, 7364。Che, C.-M.; Yu, X.-Q.; Huang, J.-S.; Yu, W.-Y.; , *J. Am. Chem. Soc.*,

2000,122,5337. Che,C.-M.,Zhang J.L., Org.Lett., 2002,4,1911].

但是也有少量关于使用金属卟啉催化剂用于烯丙位取代烯烃的非立体选择性环氧化方面的报道。有报道称在用钌卟啉作为催化剂的3,4,6-三O-乙酰基-D-己烯糖和2-(Boc-氨基)-1-苯基丁-3-烯的环氧化中可以得到高的非立体选择性[Che,C.-M.; Liu,C.-J.; Yu,W.-Y.; Li,S.-G., J.Org.Chem., 1998,63,7364. Che.C.-M.; Yu,X.-Q.; Huang,J.-S.; Yu,w., J.Am.Chem.Soc., 2000,122,5337. Che,C.-M.; Zhang,J.-L., Org.Lett., 2002,4,1911]。3,4,6-三O-乙酰基-D-己烯糖的环氧化只生成 α -环氧化物,我们相信这归因于庞大的卟啉配体与底物环上的三个乙酰基之间的强立体相互作用。另一方面,2-(Boc-氨基)-1-苯基丁-3-烯的环氧化所得的苏式选择性看来是缘于底物NHBoc基与卟啉催化剂金属氧中心之间所形成的氢键。

已有将铁卟啉用作一些羟基保护的脂环族手性烯丙基醇的非立体选择性环氧化催化剂的报道,见: Adam,W.;Stegmann,V.R.;Saha-Moller,C.R.J.Am.Chem.Soc.1999,121,1879.对于这些羟基保护的烯丙基醇,环氧化得到赤式选择性。赤式选择性可能归因于底物与催化剂之间的空间效应。

鉴于天然产物和手性药物合成过程中,烯丙位取代烯烃环氧化时显著的反式选择性,急需开发新的,实用的,有效的合成合成上有用的环氧化物的方法。

附图简述

图1列出了可用于本发明的五种金属卟啉。

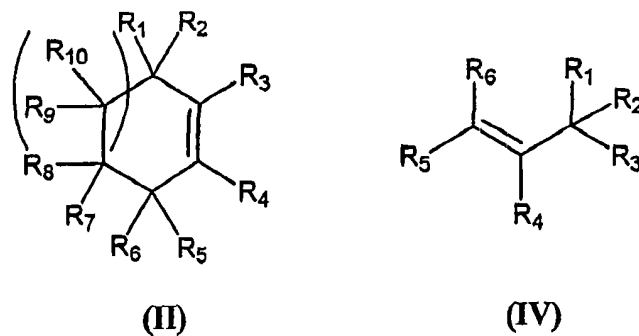
发明详述

本发明中,如果适当地选择底物与配体,基于底物与庞大的卟啉配体之间的强空间相互作用,可以得到高的反式选择性的环氧化。

广义而言,从烯丙位取代的烯烃合成反式/赤式环氧化物的方法包括在催化量的作为催化剂的金属卟啉存在下催化烯烃与氧化剂的反应以制备环氧化物。为优选得到反式/赤式环氧化物,必须适当地选择烯烃和催化剂。除了选择烯烃和催化剂之外,可以使用现有技术的试剂和工艺。

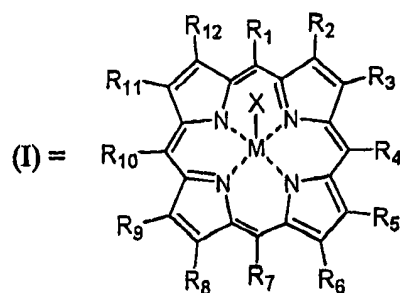
用于本发明的烯烃是如式 $R-CH(R_1)-CH=CH-CH-R$ 所示的烯丙位取代的烯烃，其中 R_1 是适当的烯丙位取代基。这些烯烃的 R 基中各碳原子任选是取代的且两个 R 基可以与它们所连接的碳原子一起连接形成5-,6-,7-,8-或9-元环，其自身可以与另一个环稠合。

因此，烯烃可以是环状的烯丙位取代的烯烃(例如:式II)或非环状的烯丙位取代的烯烃(例如:式IV):



其中 R_1 是烯丙位取代基，其选自卤素，杂原子，羟基，烷氧基，取代的羟基，羧基，羰基，氰基，甲硅烷基，硼(boro)，氨基，取代的氨基，硝基，烷基，取代的烷基，芳基，取代的芳基，杂芳基，取代的杂芳基和磷基；各 R_2-R_{10} 独立地选自氢，卤素，杂原子，羟基，烷氧基，取代的羟基，羧基，羰基，氰基，甲硅烷基，硼，氨基，取代的氨基，硝基，烷基，取代的烷基，芳基，取代的芳基，杂芳基，和取代的杂芳基；式II中 R_5 和 R_6 也可以是氧基。式II中，环可以是5元，7元，8元，9元(即，n可以是0, 1, 2, 3或4)，或 R 取代基可以连接形成稠环。不限于以上所述，杂原子可以是，例如，氧，氮，硅，硼，硒，磷或硫，而各个片断上的取代基可以是烷基，芳基，卤素，羟基，氧，烷氧基，羧基，羰基，氰基，氨基，硝基，杂烷基和/或杂芳基。

除本说明书下文实施例描述的烯烃以外，一些可以使用的烯烃包括:



其中M选自Mn,Ru,Fe,Os,Rh,Ir,Nb,Mo,Ti或Re; X选自Cl,CO, O^{2-} (氧络oxo), N^3 (叠氮, nitrido), NR(酰亚胺)(其中R=烷基, 芳基, 磺酰基或乙酰基), 或弱配位配体; 且其中 R_1 - R_{12} 选自各种取代基, 它们可以相同或不同, 并且彼此独立地选自氢, 卤素, 杂原子, 烷基, 取代的烷基, 芳基, 取代的芳基, 杂芳基和取代的杂芳基。不限于以上所述, 杂原子可以是, 例如, 氧, 氮或硫, 而各个取代的片断上的取代基可以是烷基, 芳基, 卤素, 羟基, 氧(oxo), 烷氧基, 羧基, 羰基, 氰基, 氨基, 硝基, 杂烷基和/或杂芳基。典型的催化剂示于图1中。

这样的催化剂可以连接到惰性固体载体上以便起到可循环催化剂的作用(如Merrifield树脂, 聚乙二醇树脂, 多齿聚合物, 和MCM-41)。

不受限于理论, 看来卟啉环苯基上的邻位取代基与 R_1 以及任何邻近烯烃不饱和位的取代基的相对大小对选择性具有最大的影响。已经注意到, 在烯烃 R_1 和邻位取代基的空间尺寸提高时反式选择性通常增加。优选, 基团的选择使得烯烃能够接近催化剂的金属中心, 不论是从正面还是从侧面, 均具有最小的空间阻碍。

所述方法可以在溶剂存在下进行, 所述溶剂例如乙腈, 水, 二氯甲烷, 氯仿, 甲醇, 叔丁醇, 苯, 甲苯, 二甲苯, 氯苯或其混合物。

典型的氧化剂包括过氧化氢及其衍生物, 过硫酸氢钾制剂($2KHSO_5 \cdot KHSO_4 \cdot K_2SO_4$), 2,6-二氯吡啶N-氧化物, 过酸, 次氯酸钠, 叔丁基过氧化物, 亚碘酰苯(iodosylbenzene), 氧和空气。在环氧化使用过氧化氢或过硫酸氢钾制剂($2KHSO_5 \cdot KHSO_4 \cdot K_2SO_4$)作为氧化剂时, 系统优选使用碳酸氢铵或碳酸氢钠缓冲。

通常, 环氧化在约0-60°C温度范围内进行。

本发明的开发首先使用[Mn(TDCPP)Cl](1)作为催化剂, 环境友好的过氧化氢(H_2O_2)作为氧化剂, 对 $Si^tBu(CH_3)_2$ 保护的环己烯-1-醇3c进

行环氧化。锰卟啉是公知的对简单烯烃用 H_2O_2 进行环氧化的有效催化剂[参见例如:Battioni,P.; Renaud,J.P.; Baryton,J.F.; Reina-Artiles,M.; Fort,M.; Mansuy,D, J.Am.Chem.Soc., 1988,110,8462。 Battioni,P.; Mansuy,D., J.Chem.Soc.,Chem.,Commun., 1994,1035。 Poriel,C.; Ferrand,Y.; LeMaux,P.; Rault-Berthelot,J.; Simonneaux,G., Tetrahedron Lett., 2003,44,1759]。用35%的 H_2O_2 水溶液,在 $\text{NH}_4\text{HCO}_3/\text{CH}_3\text{CN}$ 水溶液中处理3c和1(1.2mol%)的 CH_3CN 溶液时,以88%的分离后的收率得到反式和顺式环氧化物4c。利用毛细管GC分析,测得反式选择性(即,反式:顺式环氧化物比例)为33:1(表1,项目3)。对于使用重碳酸盐活化的 H_2O_2 对 MnSO_4 盐催化的烯烃环氧化来说,参见: Burgess,K.; Lane,B.S., J.Am.Chem.Soc., 2001,123,2933。 Lane,B.S.; Vogt,M.; DeRose,V.J.; Burgess,K., J.Am.Chem.Soc., 2002,124,11946。

表1.使用 H_2O_2 对环烯烃3a-3n进行的非立体选择性环氧化^a

项目	烯烃	R_1	R_2	环氧化物收率% ^b	反: 顺式环氧化物比例 ^c	$m\text{-CPBA}^d$
1	3a	OH	H	59 ^e	4:1	1:7
2	3b	OAc	H	71	5:1	2:1
3	3c	$\text{OSi}^t\text{Bu}(\text{CH}_3)_2$	H	88	33:1 ^e	5:1
4	3d	$\text{OSi}^t\text{Bu}(\text{Ph})_2$	H	64 ^f	16:1	4:1
5	3e	OH	CH_3	52 ^g	9:1	1:10
6	3f	OAc	CH_3	69 ^{h,f}	25:1	3:1
7	3g	$\text{OSi}^t\text{Bu}(\text{CH}_3)_2$	CH_3	80 ^f	>99:1	8:1
8	3h	$\text{OSi}^t\text{Bu}(\text{Ph})_2$	CH_3	57 ^{h,f}	28:1	3:1
9	3i	COOMe	H	97 ^e	4:1	1:1
10	3j	$\text{COOC}_6\text{H}_{11}$	H	92 ^e	11:1	1:1
11	3k	$\text{COOCH}(\text{Ph})_2$	H	74	35:1	1:1
12	3l	$\text{N}(\text{Boc})_2$	H	90 ^e	30:1	n.d. ^j
13	3m	$\text{OSi}^t\text{Bu}(\text{CH}_3)_2$	-	82 ^e	18:1	1:1
14	3n	OCH_2Ph	-	83 ^e	10:1	2:1

^a除非另有陈述,所有环氧化反应如下进行:在室温下,向烯烃

(0.25mmol)和1(3 μ mol)的CH₃CN(4mL)溶液中加入预先混合的0.8M NH₄HCO₃水溶液(0.5mL)、CH₃CN(0.5mL)和35%H₂O₂(0.125mL)。

^b基于烯烃完全消耗的分选收率,而根据¹HNMR分析形成<5%的烯酮。

^c由¹HNMR测定。

^d环氧化在CH₂Cl₂中进行3小时,烯烃:m-CPBA:NaHCO₃的摩尔比为1:1.5:3。

^e由GC测定。

^f根据¹HNMR分析,形成7-15%的烯酮。

^g根据¹HNMR测到10%的3-甲基2-环己烯酮。

^h基于87%的烯烃转化率的分离收率。

ⁱ基于84%的烯烃转化率的分离收率。

^j未检测到环氧化物。

用于3C的非立体选择性环氧化的其它锰卟啉催化剂的活性在相同的反应条件下检测。发现,[Mn(TDCPP)Cl](1)显示出最好的催化活性(环氧化物收率为88%)和反式选择性(33:1)。当[Mn(TMP)Cl](3)用作催化剂时,观察到22:1的反式选择性和56%的环氧化物收率(基于16%的转化)。虽然发现[Mn(TTP)Cl](5)显示出差的催化活性(转化率<5%),但是其全氟化的类似物(即,[Mn(TFPP)Cl](4)却以适中的催化活性(基于25%转化率时收率为61%)给出12:1的反式选择性。应该注意到的是,所有的金属卟啉催化剂较m-CPBA都显示出更高的反式选择性。

根据这些有价值的数数据,使用1作为催化剂检验了其他的底物。3g(R₁=OSi^tBu(CH₃)₂,R₂=CH₃)的催化氧化得到80%的环氧化物收率而反式选择性>99:1(表1,项目7)。已知m-CPBA和双环氧乙烷是用于烯烃环氧化常见的氧化剂。发现,3c和3g与m-CPBA反应得到反式-4c和反式4g时的反式选择性分别为5:1和8:1。根据文献,3c和3g在双环氧乙烷介导的环氧化中得到的反式选择性分别是13:1[Miyata,N.; Kurihara,M.; Ito,S.; Tsutsumi,N., Tetrahedron Lett., 1994,35,1577]和20:1[Yang,D.; Jiao,G.-S.; Yip,Y.-C.; Wong,M.-K., J.Org.Chem., 1999,64,1635]。据我们所知,1-催化的3c和3g环氧化的反式选择性是迄今取得最好的结果。

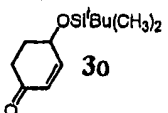
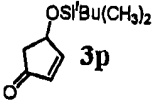
我们发现,反式选择性取决于取代基R₁和R₂的大小。虽然1-催化的

3c($R_1=OSi^tBu(CH_3)_2, R_2=H$)的环氧化得到优良的反式选择性(反式:顺式=33:1), 但是发现, 相关的用3a($R_1=OH, R_2=H$)和3b($R_1=OAc, R_2=H$)的反应却显示出较低的非立体选择性(反式:顺式~5:1)。若使用3d($R_1=OSi^tBu(Ph)_2, R_2=H$)作为底物, 1-催化的反应得到与3c的相关反应数值相比较低的非立体选择性(16:1)。对于3e-h的催化环氧化也遇到类似的取代基相关性。有趣的是, 3e-h($R_2=CH_3$)的环氧化得到的反式选择性显著地高于3a-d ($R_2=H$)。应该注意到的是, 在所有情况下均以适中到良好的收率有选择地得到反式环氧化物, 其反式选择性较m-CPBA介导的反应好得多。

以1作为催化剂, 还进行了烯丙基酯和胺的催化环氧化。如表1所示, 3k($R_1=COOCH(Ph)_2, R_2=H$)的环氧化得到35:1的反式选择性。但是, 用m-CPBA作为氧化剂, 3i-k的氧化仅仅得到反式/顺式环氧化物等摩尔的混合物。在1-催化的条件下, 胺3l($R_1=N(Boc)_2, R_2=H$)可以很容易地选择性地(反式:顺式=30:1)转化为其反式环氧化物。对于1-催化的环戊烯-1-醇3m($R_1=OSi^tBu(CH_3)_2$)和3n($R_1=OCH_2Ph$)的环氧化来说, 分别得到18:1和10:1的反式选择性。

另外, 还检测了[Ru(TDCPP)CO](2)用于烯丙位取代的环己烯的环氧化催化活性(表2)。3a的2-催化的环氧化提供顺式环氧化物作为主要产物(反式:顺式=1:5)。假定金属-氧代中间体, 所观察到的顺式选择性可能归于 CH_2Cl_2 中顺式定位OH的氢键作用。与1相比, 发现2在催化环氧化中得到高得多的反式选择性: 其中, 3c(>99: 1), 3i(8: 1), 以及3m(71: 1)。有趣的是, 在2-催化的环氧化条件下, 烯酮3o唯一地转化为反式环氧化物, 而烯酮3p的类似反应却得到相应的反式环氧化物(反式:顺式=44:1)作为主要产物。值得注意的是, 在不牺牲反式选择性的条件下, 3p的2-催化的环氧化可以取得高达3,000的高的产物转换数。

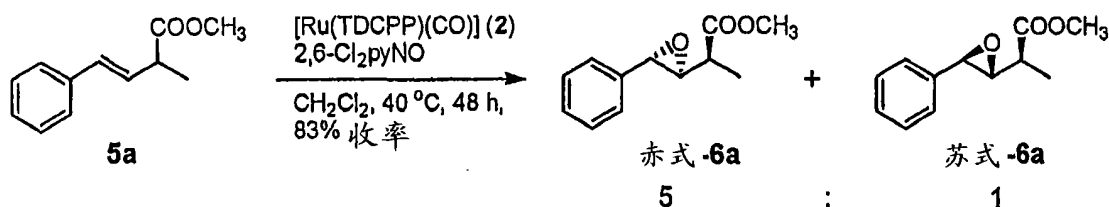
表2.使用2,6-二氯吡啶N-氧化物的2-催化的环烯烃的非立体选择性环氧化

项目	烯烃	转化率% ^b	环氧化物收率% ^b	反:顺式环氧化物比 ^b
1	3a	92	86	1:5
2	3c	100	85	>99:1
3	3i	97	65	8:1
4	3m	100	99	71:1
5	 3o	91	85	仅仅是反式
6	 3p	94	85	44:1

^a所有的环氧化反应均在氮气气氛下, CH₂Cl₂中于40℃下进行48小时, 其中2:2,6-Cl₂PyNO:烯烃的摩尔比为1:150:100。

^b由¹HNMR通过内标法测定。

除了环状烯丙基烯烃外, 还测试了使用2,6-二氯吡啶N-氧化物的脂肪族烯丙位取代的烯烃5a的非立体选择性环氧化。



在2-催化的环氧化条件下,以高收率得到赤式环氧化物6a作为主要产物(赤式6a:苏式6a=5:1)。赤式选择性高于m-CPBA介导的5a的环氧化(赤式6a:苏式6a=1.6:1)。另外,使用1作为催化剂,臭氧作为氧化剂,以93%的转化率和70%的收率得到6a(赤:苏=6:1)。

由于空间庞大的金属卟啉催化剂在烯丙基烯烃的环氧化中显示出高的非立体选择性,注意力放在了烯丙位端烯烃的环氧化中1的活性上。使用"1+臭氧"路线,端烯丙基基醇7a可以以5.7:1的赤式选择性被环氧化为8a(见下表3,项目1),而用H₂O₂作为端基氧化剂时可以取得更高的赤式选择性(7.8:1)(项目2)。对于更庞大的烯丙基醇7b来说,用臭

氧和 H_2O_2 作为氧化剂时进行的1-催化的环氧化可以分别以7:1和9:1的赤式选择性得到环氧化物8b(项目3和4)。注意, m-CPBA只能得到赤式和苏式环氧化物8a和8b的1:1混合物。就我们所知, 7a和7b的1-催化的环氧化的赤式选择性是迄今所得最好的结果。[参考: Kurihara,M.; Ishii,K.; Kasahara,Y.; Kameda,M.; Pathak,A.K.; Miyata,N., Chem.Lett., 1997,1015]。

还检测了其他种类端烯烃的非立体选择性环氧化反应。文献检索显示, 某些赤式氨基环氧化物是合成某些FDA认可的抗HIV药物的关键性结构单元。[Ghosh,A.K.; Bilcer,G.; Schiltz,G., Synthesis, 2001,15,2203]。特别是, 苯丙氨酸衍生的赤式氨基环氧化物已经用作用于构造saquinavir和amprenavir的关键合成中间体。目前, 这些赤式环氧化物可以由 β -卤代醇的闭环反应[Rotella,D.P., Tetrahedron Lett., 1995,36,5453。Albeck,A.; Estreicher,G.I., Tetrahedron, 1997,54,5325。Kim,B.M.; Bae,S.J.; So,S.M.; Yoo,H.T.; Chang,S.K.; Lee,J.H.; Kang,J.Org.Lett., 2001,3,2349。Wang,D.; Schwinden,M.D.; Radesca,L.; Patel,B.; Kronenthal,D.; Huang,M.-H.; Nugent,W.A., J.Org.Chem., 2004,69,1629], 和其他方法得到 [Parkes,K.E.B.; Bushnell,D.J.; Crackett,P.H.; Dunsdon,S.J.; Freeman,A.C.; Gunn,M.P.; Hopkins,R.A.; Lambert,R.W.; Martin,J.A.等, J.Org.Chem., 1994,59,3656。Branalt,J.; Kvarnstrom,I.; Classon,B.; Samuelsson,B.; Nilroth,U.; Danielson,U.H.; Karlen,A.; Hallberg,A., Tetrahedron Lett., 1997,38,3483。Aguilar,N.; Moyano,A.; Pericas,M.A.; Riera,A., J.Org.Chem., 1998,63,3560。Kurihara,M.; Ishii,K.; Kasahara,Y.; Miyata,N., Tetrahedron Lett., 1999,40,3183]。但是, m-CPBA的环氧化只能得到苏式为主的环氧化产物[Luly,J.R.; Dellaria,J.F.; Plattner,J.J.; Soderquist,J.L.; Yi,N., J.Org.Chem., 1987,52,1487。Jenmalm,A.; Berts,W.; Li,Y.-L.; Luthman,K.; Csoeregh,I.; Hacksell,U., J.Org.Chem., 1994,59,1139。Romeo,S.; Rich,D.H., Tetrahedron Lett., 1994,35,4939]。本发明之前, 没有可以得到主要是赤式氨基环氧化物的直接的环氧化方法。

如表3所示, "1+臭氧"氧化体系可以以高收率实现邻苯二甲酰亚胺保护的烯丙基胺7c-e以及Boc保护的烯丙基胺7f的赤式选择性环氧化。

对于带有苄基的7c的环氧化，可以以基于88%的转化率96%的分离收率，3.4:1的赤式选择性得到环氧化物8c，而m-CPBA得到苏式为主的环氧化物8c的选择性为1:3。这是第一个通过7c的直接环氧化可以得到赤式为主的8c的实例。通过在0℃进行环氧化，可以得到3.6:1的赤式选择性(表3，项目6)。对于带有异丙基的7d的环氧化，观察到赤式选择性提高到5:1，表明这种环氧化对 α -取代基的空间庞大程度敏感。对于7e和Boc保护的7f，分别观察到1.8:1和1.4:1的赤式选择性(项目8和9)。应该注意的是，m-CPBA在环氧化中会得到苏式为主的环氧化物：其中，7d(1:3)，7e(1:4)，7f(1:13)。

表3. 锰卟啉催化的烯丙位端烯烃7的环氧化^a

7 $X = O, N$
 $Y = \text{烷基}$

赤式-8 + 苏式-8

项目	烯烃	%转化率 ^b	%收率 ^b	$E:T$ -环氧化物比例 ^b		
				1	m-CPBA ^c	
1		7a	100	35	5.7:1	1:1
2 ^d			93	62	7.8:1	
3		7b	100	61	7:1	1:1
4 ^d			77	78	9:1	
5		7c	88	93(96) ^e	3.4:1	1:3
6 ^f			80	91	3.6:1	
7		7d	86	87	5:1	1:3
8		7e	85	82	1.8:1	1:4
9		7f	89	88	1.4:1	1:13

^a除非另有陈述,所有的环氧化反应均如下进行:在室温下,于1小时内向烯烃(0.1mmol),NH₄OAc(0.05mmol)和催化剂(0.5μmol)的CH₃CN溶液中加入臭氧(0.13mmol)和NH₄HCO₃(0.4mmol)。

^b通过¹H NMR测定。

^c环氧化在CH₂Cl₂中进行,烯烃/*m*-CPBA/NaHCO₃摩尔比率为1:2:3。

^d在室温下向烯烃(0.2mmol),NH₄HCO₃(0.03mmol)和1(2μmol)的CH₃CN(4ml)溶液中加入预混合的NH₄HCO₃(0.6mmol)、CH₃CN(0.5ml)、H₂O₂(0.5ml)和35%H₂O₂(0.1ml)的溶液(反应时间:2小时)。

^e基于88%的转化率的分离收率。

^f在0℃反应5小时。

总之,已经研制出通过空间庞大的金属卟啉催化剂而进行的烯丙位取代烯烃的高度反式选择性环氧化的经济而有效的方法。该方法提供多种合成上有用的反式环氧化物的便利途径。

实施例1

使用锰卟啉(1)作为催化剂,H₂O₂作为氧化剂的反式选择性环氧化物的直接合成方法如下。通过注射泵在室温下于1.5小时,向含有[Mn(TDCPP)Cl](1)(3.0mg,0.003mmol)和3c(53.0mg,0.25mmol)及CH₃CN(4mL)的圆底烧瓶中加入预混合的35%H₂O₂(0.125mL),NH₄HCO₃水溶液(0.8M,0.5mL)和CH₃CN(0.5mL)的溶液。搅拌1小时后,反应混合物用饱和的Na₂S₂O₃水溶液(1mL)稀释并用正己烷(4x20mL)萃取。合并的有机层用无水MgSO₄干燥,通过硅胶短垫过滤,并在负压下浓缩。通过毛细管GC分析确定反式-4c与顺式-4c的比例。残余物通过闪蒸柱色谱纯化(5%的EtOAc/正己烷),得到无色油状的反式-4c和顺式-4c的环氧化物混合物(49mg,收率88%,基于烯烃完全转化)。

实施例2

使用钌卟啉(2)作为催化剂,2,6-Cl₂pyNO作为氧化剂的反式选择性环氧化物的直接合成方法:在氮气氛下向含有3c(53.0mg,0.25mmol)的无水CH₂Cl₂溶液(4mL)中加入[Ru(TDCPP)(CO)(MeOH)](2)(2.6mg,0.0025mmol)和2,6-Cl₂pyNO(61.5mg,0.38mmol)。在40℃搅拌

48小时后,将反应混合物在负压下浓缩。残余物中加入作为内标物的4-氯苯,然后有机产物通过¹HNMR谱分析并定量。¹HNMR测定反式-4c:顺式-4c的比例为>99:1。基于烯烃的完全转化,反式-4c和顺式-4c环氧化物的收率是85%。

环烯烃3b-3d,3f-3g,3i,和3l-3p的光谱数据和以下文献报道的一样:

3b, 3f	Pearson, A. J.; Hsu, S.-Y. <i>J. Org. Chem.</i> 1986 , <i>51</i> , 2505.
3c, 3g	Corey, E. J.; Venkateswarlu, A. <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 1972 , <i>94</i> , 6190.
3d	Detty, M. R.; Seidler, M. D. <i>J. Org. Chem.</i> 1981 , <i>46</i> , 1283.
3i	Davies, S. G.; Whitham, G. H. <i>J. Chem. Soc. Perkin Trans. I</i> 1976 , 2279.
3l	van Benthem, Rolf A. T. M.; Michels, J. J.; Hiemstra, H.; Nico Speckamp, W. <i>Synlett.</i> 1994 , 368.
3m	Ahn, D.-R.; Mosimann, M.; Leumann, C. J. <i>J. Org. Chem.</i> 2003 , <i>68</i> , 7693.
3n	Crotti, P.; Di Bussolo, V.; Favero, L.; Macchia, F.; Pineschi, M. <i>Eur. J. Org. Chem.</i> 1998 , 1675.
3o	Tachihara, T.; Kitahara, T. <i>Tetrahedron</i> 2003 , <i>59</i> , 1773.
3p	Curran, T. T.; Hay, D. A.; Koegel, C. P. <i>Tetrahedron</i> 1997 , <i>53</i> , 1983.

环氧化物4a-4g, 4i和4m-4p的光谱数据和文献报道的一样。

4a, 4b, 4e, 4f, 和 4i	Murray, R. W.; Singh, M.; Williams, B. L.; Moncrieff, H. M. <i>J. Org. Chem.</i> 1996 , <i>61</i> , 1830.
4c	Kurihara, M.; Ito, S.; Tsutsumi, N.; Miyata, N. <i>Tetrahedron Lett.</i> 1994 , <i>35</i> , 1577.

4d	Demay, S.; Kotschy, A.; Knochel, P. <i>Synthesis</i> 2001, 863.
4g	Yang, D.; Jiao, G.-S.; Yip, Y.-C.; Wong, M.-K. <i>J. Org. Chem.</i> 1999, 64, 1635.
4m	Ahn, D.-R.; Mosimann, M.; Leumann, C. J. <i>J. Org. Chem.</i> 2003, 68, 7693.
4n	Crotti, P.; Di Bussolo, V.; Favero, L.; Macchia, F.; Pineschi, M. <i>Eur. J. Org. Chem.</i> 1998, 1675.
4o	Tachihara, T.; Kitahara, T. <i>Tetrahedron</i> 2003, 59, 1773.
4p	<i>trans</i> -4p: Tanaka, H.; Yamada, H.; Matsuda, A.; Takahashi, T. <i>Synlett.</i> 1997, 381. <i>cis</i> -4p: Theil, F. <i>Tetrahedron: Asymmetry</i> 1995, 6, 1693.

环烯烃3h, 3j和3k的制备方法以及表征数据

3h

将 3-甲基-2-环己烯-1-醇 (0.49g, 5mmol), TBDPSCI(1.01g, 5.5mmol), 咪唑(0.5g, 7.3mmol)的无水DMF(5mL)溶液在室温下搅拌16小时。混合物用EtOAc(50mL)稀释, 用1N HCl, 饱和的NaHCO₃溶液以及盐水洗涤, 并在负压下浓缩。残余物通过闪蒸柱色谱纯化(1%的EtOAc/己烷), 得到烯烃3h(1.4g, 4.0mmol, 收率80%)。无色油状物, 分析TLC(硅胶60)(10%EA/己烷)

$R_f = 0.58$; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70–7.68 (m, 4H), 7.43–7.24 (m, 6H), 5.35 (s, 1H), 4.21 (br s, 1H), 1.94–1.79 (m, 1H), 1.78–1.72 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.60–1.53 (m, 2H), 1.46–1.37 (m, 1H), 1.06 (s, 9H); ¹³C NMR (75.47 MHz, CDCl₃) δ 136.91, 135.87, 135.82, 134.79, 134.73, 129.41, 129.39, 127.44, 127.42, 125.32, 67.83, 31.93, 30.01, 27.05, 23.59, 19.58, 19.20; IR (KBr) 2931, 1472, 821 cm⁻¹; EIMS m/z 360 (M⁺), 298 (M⁺

-C₄H₉); C₂₃H₃₀OSi的HRMS(EI), 计算值: 360.2066, 实测值:

360.2062。

3j

将环己-2-烯酸(0.4g,3.2mmol), 环己醇(0.635g,6.4mmol), DMAP(0.195g,1.6mmol), EDCI(0.92g,4.8mmol)的无水CH₂Cl₂(10mL)溶液在室温下搅拌6小时。反应混合物用CH₂Cl₂(70mL)稀释, 用H₂O洗涤(2x10mL), 并用无水NaSO₄干燥。反应混合物经过滤, 并在负压下浓缩。残余物通过闪蒸柱色谱纯化(3%EtOAc/己烷), 得到烯烃3j(0.5g,2.4mmol,收率75%)。无色油状物, TLC分析(硅胶60)(10%EA/己烷)。

$R_f = 0.50$; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.85–5.74 (m, 2H), 4.81–4.77 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.02 (m, 2H), 1.92–1.64 (m, 7H), 1.60–1.26 (m, 7H); ¹³C NMR (75.47 MHz, CDCl₃) δ 174.00, 129.36, 124.65, 72.36, 41.39, 31.51, 25.43, 25.32, 24.67, 23.59, 20.80; IR (KBr) 1722 cm⁻¹; EIMS *m/z* 208 (M⁺); HRMS (EI), 对于 C₁₃H₂₀O₂, 计算值:208.1463, 测量值:208.1443.

(环己-2-烯酸的合成参见: Davies,S.G.; Whitham,G.H., J.Chem.Soc. Perkin Trans., 11976,2279)

3k

将环己-2-烯酸(0.48g,3.8mmol), 二苯基甲醇(1.4g,7.6mmol), DMAP(0.23g,1.9mmol), EDCI(1.1mg,5.7mmol)和无水CHCl₂(10mL)的溶液在室温下搅拌6小时。反应混合物用CH₂Cl₂(70mL)稀释, 用H₂O洗涤(2x10mL), 并用无水Na₂SO₄干燥。反应混合物经过滤, 并在负压下浓缩。残余物通过闪蒸柱色谱纯化(3%EtOAc/己烷), 得到烯烃3k(0.77g,2.6mmol,收率69%)。无色油状物, 分析TLC(硅胶60)(10%EA/己烷)

$R_f = 0.58$; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34–7.26 (m, 10H), 6.88 (s, 1H), 5.86–5.83 (m, 2H), 3.22–3.20 (m, 1H), 2.04–1.75 (m, 5H), 1.63–1.56 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (75.47 MHz, CDCl_3) δ 173.77, 140.85, 140.80, 130.25, 128.91, 128.26, 128.24, 127.49, 127.42, 124.50, 77.20, 41.72, 25.67, 25.07, 21.18; IR (KBr) 1715 cm^{-1} ; EIMS m/z 292 (M^+), 167 ($\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_9\text{O}_2$); HRMS (EI), 对于 $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_2$, 计算值: 292.1463, 测量值: 292.1455.

环氧化物4h,及4j-41的表征数据

反式-4h及顺式-4h的混合物

无色油状物, 分析TLC(硅胶60)(10%的EA/己烷),

反式-4h $R_f = 0.28$, 顺式-

4h $R_f = 0.25$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.96–7.66 (m, 4H), 7.45–7.34 (m, 6H), 4.02–3.96 (m, 1H), 2.93 (br s, $4/5 \times 1\text{H}$), 2.87 (br s, $1/5 \times 1\text{H}$), 1.85–1.35 (m, 5H), 1.29 (s, $4/5 \times 3\text{H}$), 1.26–1.13 (m, 1H), 1.22 (s, $1/5 \times 3\text{H}$), 1.09 (s, $4/5 \times 9\text{H}$), 1.08 (s, $1/5 \times 9\text{H}$); $^{13}\text{C NMR}$ (100.61 MHz, CDCl_3) δ 135.78, 135.70, 134.04, 133.86, 129.68, 129.65, 129.56, 127.62, 127.55, 127.52, 29.96, 29.39, 28.04, 27.66, 26.95, 26.89, 24.05, 23.36, 19.70, 19.17, 15.68; IR (KBr) 2933, 1472, 822 cm^{-1} ; EIMS m/z 366 (M^+), 309 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$); HRMS (EI), 对于 $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}$, 计算值: 366.2015, 测量值: 366.2015.

反式4j

无色油状物, 分析TLC(硅胶60)(10%的EA/己烷),

$R_f = 0.31$; $^1\text{H NMR}$ (400

MHz, CDCl_3) δ 4.86–4.80 (m, 1H), 3.41 (d, $J = 3.9\text{ Hz}$, 1H), 3.22–3.20 (m, 1H), 2.87–2.84 (dd, $J = 8.6, 5.6\text{ Hz}$, 1H), 2.08–2.03 (m, 1H), 1.85–1.69 (m, 6H), 1.57–1.25 (m, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (100.62 MHz, CDCl_3) δ 172.97, 72.80, 52.36, 52.24, 40.91, 31.49, 31.43, 25.32, 23.94, 23.78, 23.55, 23.53, 16.80; IR (KBr) 1728 cm^{-1} ; EIMS m/z 224 (M^+); HRMS (EI), 对于 $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_3$, 计算值: 224.1412, 测量值: 224.14037.

顺式4j

无色油状物, 分析TLC(硅胶60)(10%的EA/己烷),

$R_f = 0.25$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.88–4.84 (m, 1H), 3.45 (t, $J = 3.5$ Hz, 1H), 3.21–3.19 (m, 1H), 2.83–2.78 (m, 1H), 1.90–1.82 (m, 4H), 1.76–1.67 (m, 3H), 1.61–1.23 (m, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (100.62 MHz, CDCl_3) δ 172.24, 72.75, 52.26, 52.18, 41.13, 31.50, 31.47, 25.40, 23.53, 23.58, 23.35, 21.29, 18.91; IR (KBr) 1734 cm^{-1} ; EIMS m/z 125 ($\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}$); HRMS (EI), 对于 $\text{C}_7\text{H}_9\text{O}_2$, 计算值: 125.0603, 测量值: 125.0602.

反式4k

无色油状物, 分析TLC(硅胶60)(20%的EA/己烷),

$R_f = 0.38$; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.35–7.26 (m, 10H), 6.92 (s, 1H), 3.45 (d, 3.5 Hz, 1H), 3.21–3.19 (m, 1H), 3.01 (dd, $J = 8.8, 6.5$ Hz, 1H), 2.08–2.01 (m, 1H), 1.91–1.87 (m, 1H), 1.86–1.70 (m, 1H), 1.49–1.33 (m, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75.47 MHz, CDCl_3) δ 172.85, 140.44, 140.37, 128.97, 128.95, 128.43, 128.38, 127.46, 127.36, 77.60, 52.65, 52.56, 41.26, 24.29, 24.12, 17.17; IR (KBr) 1732 cm^{-1} ; EIMS m/z 308 (M^+), 183 ($\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_9\text{O}_2$); HRMS (EI), 对于 $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_3$, 计算值: 308.1412, 测量值: 308.1407.

顺式-4k

无色油状物, 分析TLC(硅胶60)(20%的EA/己烷),

$R_f = 0.30$; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.39–7.23 (m, 10H), 6.94 (s, 1H), 3.54 (t, $J = 3.4$ Hz, 1H), 3.24–3.21 (m, 1H), 2.95–2.89 (m, 1H), 1.91–1.85 (m, 2H), 1.80–1.64 (m, 1H), 1.61–1.57 (m, 2H), 1.29–1.22 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (75.47 MHz, CDCl_3) δ 171.79, 140.20, 140.13, 128.44, 128.40, 127.87, 127.71, 127.20, 126.82, 77.14, 52.12, 51.95, 41.27, 23.23, 21.32, 18.90; IR (KBr) 1738 cm^{-1} ; EIMS m/z 308 (M^+), 183 ($\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_5\text{O}_2$); HRMS (EI), 对于 $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_3$, 计算值: 308.1412, 测量值: 308.1405.

反式-4I

无色油状物, 分析TLC(硅胶60)(10%的EA/己烷),

$R_f = 0.67$; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.32 (dd, $J = 10.8, 6.3$ Hz, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.22 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 2.12–2.07 (m, 1H), 1.79–1.68 (m, 2H), 1.52 (s, 18H), 1.48–1.43 (m, 2H), 1.42–1.26 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (75.47 MHz, CDCl_3) δ 152.97, 83.31, 57.54, 54.18, 53.25, 28.57, 25.90, 24.68, 16.81; IR (KBr) $1738, 1698\text{ cm}^{-1}$; EIMS m/z 257 ($\text{M}^+ + 1 - \text{C}_4\text{H}_9$); HRMS (EI), 对于 $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{N}(\text{M}^+ + 1 - \text{C}_4\text{H}_9)$, 计算值: 257.1263, 测量值: 257.1261.

实施例3

使用 $[\text{Ru}(\text{TDCPP})\text{CO}](2)$ 作为催化剂, 2,6- Cl_2pyNO 作为氧化剂的赤式选择性环氧化物的直接合成方法如下。在氮气氛围下向含有5a(0.2mmol)的无水 CH_2Cl_2 溶液(3ml)中加入 $[\text{Ru}(\text{TDCPP})\text{CO}](2)$ (2 μmol)和2,6- Cl_2pyNO (0.26mmol)。40 $^\circ\text{C}$ 搅拌48小时后, 将反应混合物在负压下浓缩。残余物中加入作为内标物的1,1-二苯乙烯, 有机产物用 $^1\text{H NMR}$ 谱分析并定量。 $^1\text{H NMR}$ 测得赤式-6a:苏式-6a环氧化物的比例是5: 1。基于82%的烯烃转化率, 赤式-6a和苏式-6a的合并收率是83%。

实施例4

使用 $[\text{Mn}(\text{TDCPP})\text{Cl}](1)$ 作为催化剂, 臭氧作为氧化剂的赤式选择

性环氧化物的直接合成法如下。向含有[Mn(TDCPP)Cl](1)(0.5 μ mol), 5a(0.1mmol)和乙酸铵(0.05mmol)及CH₃CN(3mL)与H₂O(2ml)的溶液的圆底烧瓶中加入臭氧(0.13mmol)和碳酸氢铵(0.4mmol)的混合物。在室温下搅拌2小时后,反应混合物用饱和的Na₂S₂O₃水溶液(1mL)稀释,并用正己烷萃取(4x20mL)。合并的有机层用无水Na₂SO₄干燥,过滤,并在负压下浓缩。残余物中加入作为内标物的1,1-二苯乙烯,有机产物用¹H NMR谱分析并定量。¹H NMR测得赤式-6a:苏式-6a环氧化物的比例是6:1。基于93%的烯烃转化率,赤式-6a和苏式-6a的合并收率是70%。

实施例5

使用[Mn(TDCPP)Cl](1)作为催化剂,臭氧作为氧化剂的赤式选择性环氧化物的直接合成法如下。向含有[Mn(TDCPP)Cl](1)(0.5 μ mol), 7c(0.1mmol)和乙酸铵(0.05mmol)及CH₃CN(3mL)和H₂O(2mL)的溶液的圆底烧瓶中加入臭氧(0.13mmol)和碳酸氢铵(0.4mmol)的混合物。在室温下搅拌1小时后,反应混合物用饱和的Na₂S₂O₃水溶液(1毫升)稀释,并用正己烷萃取(4x20mL)。合并的有机层用无水Na₂SO₄干燥,过滤,并在负压下浓缩。残余物中加入作为内标物的4-溴氯苯,然后有机产物通过¹H NMR谱分析并定量。¹H NMR测得赤式-8c:苏式-8c环氧化物的比例是3.4:1。基于88%的烯烃转化率,赤式-8c和苏式-8c的合并收率是93%。残余物通过闪蒸柱色谱纯化(20%EtOAc/己烷),得到赤式-8c和苏式-8c环氧化物的混合物(24.7毫克,收率96%,基于88%的转化率),固体。

在不背离本发明精神和范围的前提下可对其进行各种变化和修改。在此描述的各种实施方案仅仅用于说明而不想限定本发明。

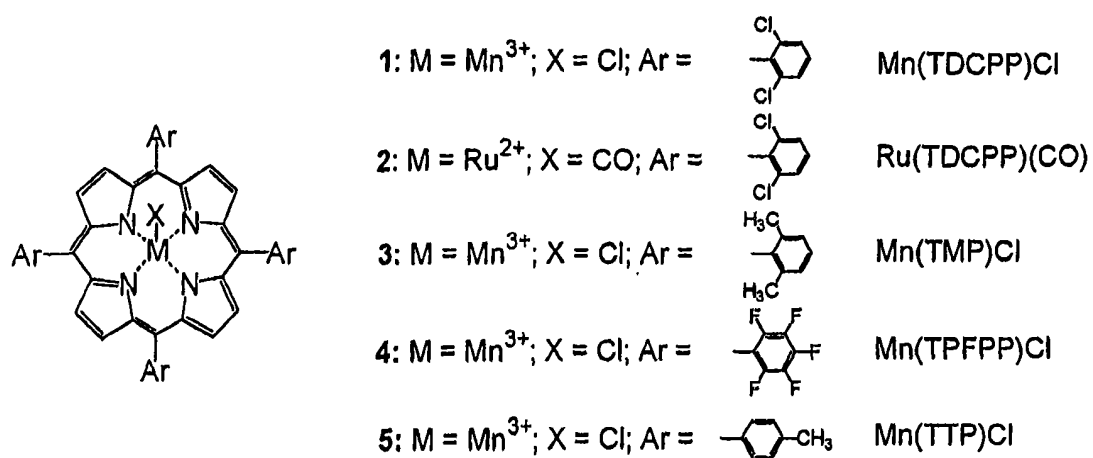


图 1