

萘基取代的手性双噁唑啉-铜(I)络合物催化下 环烯烃不对称烯丙基氧化反应的研究*

周子牛^{1,2}, Merritt B Andrus²

(1. 浙江医药高等专科学校, 浙江 宁波 315100;

2. Department of Chemistry and Biochemistry, Brigham Young University, Provo, Utah 84602, USA)

摘要: 阐述了萘基取代丙二酰衍生的手性双噁唑啉 (Box) 和吡啶为中心的双噁唑啉 (PyBox) 手性配体的合成方法, 及它们的铜 (I) 络合物与对硝基过苯甲酸特丁酯在环己烯的不对称烯丙基氧化反应中的催化应用。并对双噁唑啉配体的侧链取代基与反应活性和选择性的内在联系进行了深入的探讨。结果表明, 当 1-萘基取代的双噁唑啉铜 (I) 作为催化剂时, 反应活性得到极大提高 (分离产率 75%), 同时能保持极好的对映体选择性 (85%)。通过对原始数据的研究, 建立了双噁唑啉配体的侧链取代基与反应活性和选择性的内在联系。

关键词: 手性双噁唑啉-铜; 烯丙基氧化; 不对称催化

中图分类号: O621.3 文献标志码: A 文章编号: 0529-6579 (2012) 04-0061-07

Asymmetric Allylic Oxidation of Cyclic Olefins Using Naphthyl-substituted Bisoxazoline-Copper (I) Catalysts

ZHOU Ziniu^{1,2}, Merritt B Andrus²

(1. Zhejiang Pharmaceutical College, Ningbo 315100, China;

2. Department of Chemistry and Biochemistry, Brigham Young University, Provo, Utah 84602, USA)

Abstract: Synthesis of naphthyl substituted malonyl-derived (Box) and pyridine-based bisoxazolines (PyBox) as well as their applications in the asymmetric allylic oxidation of cyclohexene with *t*-butyl *p*-nitroperbenzoate have been carried out, with significantly improved reactivity (75%) while maintaining very good enantioselectivity (85%) using the ligand with 1-naphthyl group as the side chain on oxazoline ring. The correlations between the nature of the substituents on the bisoxazolines and the reactivity/selectivity have been established.

Key words: chiral bisoxazoline-copper; allylic oxidation; asymmetric catalysis

C-H 键氧化在烯丙基酯类化合物的合成应用近几年越来越受到重视^[1-4], 其中典型例子有 Kharasch 的铜催化烯烃的烯丙基氧化反应^[5]。烯丙基氧化其独特优势在于烯丙基酯产物中仍保留双键官能团, 它可作为烯烃不对称环氧化和双羟基化反应最有效的互补合成反应。不对称烯丙基氧化已成为白三稀 B4 和双鞭甲藻毒素的全合成中最为关键的反应步骤^[6-7]。

在上世纪 90 年代中期, 由于成功运用手性双

噁唑啉 (简称 Box) - 铜 (I) 催化剂, 使不对称烯丙基氧化反应在对映体选择性方面有了重大突破^[8-9]。从而使人们为进一步提高对映体选择性和反应活性, 对各种配体进行了大量的探索和研究^[10-16]。例如, 除了双噁唑啉外的三噁唑啉作为配体时, 只有在环戊烯为底物的情况下才能获得较高的选择性, 而以吡啶为中心的双噁唑啉 (简称 PyBox) 铜 (II) 在丙酮溶液中先与苯胂作用再应用到反应中, 反应活性得到很大提高, 但选择性并

* 收稿日期: 2012-03-23

基金项目: 美国国家科学基金资助项目 (CHE-9501867)

作者简介: 周子牛 (1966 年生), 男, 博士, 讲师; E-mail: zzn806@yahoo.com

不理想。使用二芳香基双甲基双噁唑啉铜对反应活性和选择性都有一定的提升但幅度不大。近期所报道蒈稀衍生的 2, 2' - 二吡啶也用于这一反应, 其中当环己烯为底物时, 反应活性极其优秀, 产率高达 96%, 但是选择性一般。其它的非双噁唑啉配体在这个反应中的应用最近也有报道, 只有反应选择性得到了一定程度的提高。但所有研究表明当对映体选择性提高了, 反应活性就会降低, 反之亦然。所以到目前为止, 仍没有发现一种全能的配体, 它既能提高反应活性同时又能获得高的对映体选择性。

Andrus 课题组^[16]自从上世纪 90 年代第一个把双噁唑啉成功运用到烯丙基氧化反应中以来, 对双噁唑啉铜体系对反应的对映体选择性的影响进行了更深入的研究, 并首次报道了对不同的环烯炔使用不同的双噁唑啉体系即可得到非常高的选择性 (94% ~ 99%)。例如, 在环烯炔为底物的情况下, 选择性为 99% 的反应选择性可通过运用 2, 2' - 二乙基 - 二苯基双噁唑啉铜的催化体系获得。但在应用双噁唑啉铜催化烯丙基反应的机理研究方面的文献报道比较有限。

本文通过大量实验研究, 应用新合成的支链为萘基取代的双噁唑啉铜配合物在催化环烯炔的烯丙基氧化时, 大大提高了反应活性, 并保持了极高的选择性。同时结合 Jørgensen^[17]关于 Box-Cu(II) 配合物的构型研究, 根据我们使用双噁唑啉铜催化体系所获得的原始数据和运用¹³C-NMR 进行反应机理研究所获信息, 对双噁唑啉配体的侧链取代基与反应活性和选择性的内在联系进行了探讨。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

所有化学试剂均为试剂级。所有溶剂都经过干燥并使用前在氮气保护下蒸馏纯化。具体操作如下: 乙腈、二氯甲烷、吡啶或三乙胺与 CaH₂ 回流纯化, THF 则与钠/二苯甲酮回流纯化, DMF 与 DMSO 则用 0.4 nm 分子筛干燥。反应初始原料和试剂分别购于美国 Aldrich, Lancaster, 以及 Frontiers Inc. 公司。对硝基过苯甲酸特丁酯根据文献^[18]报道制备。环烯炔用 CaH₂ 蒸馏并经铝吸附柱纯化后使用。用于纯化的柱色谱使用格尔硅胶 60 (60 ~ 230 目), 径向展开色谱为 1 或 2 mm 厚度, 所使用固定相为 EMD Science (USA) 出品的含石膏 PF₂₅₄ 硅胶 (230 ~ 400 目)。300 MHz 或 500 MHz 核磁共振仪 (Varian, USA), MAT 95 XP 高分

辨率质谱仪 (Thermo Electron Corp., USA), Perkin-Elmer FTIR 红外仪 (USA), Perkin-Elmer 241 MC 旋光仪 (USA) 和 LD Meltemp 熔点仪 (USA)。对映体过量率测定所用手性柱为 Chiralpak[®] ADTM 或者 Chiralcel[®] OD-H。

1.2 实验过程

1.2.1 烯炔的不对称烯丙基氧化反应 所有烯丙基氧化反应都通过以下步骤进行: 在室温并氮气保护下由手性配体和六氟磷化铜 (I) 溶解在脱气的乙腈里形成络合物 ($x = 15\%$), 其浓度为 0.2 mol/L^[19]。加入 4.25 mmol 的烯炔后再于 -20 °C 时加入 0.85 mmol 的过酸酯。反应进度根据 TLC 所示的过酯的消耗进行控制。文章所示产率均为分离产率, 产物的对映体选择性通过手性 HPLC 经过同外消旋混合物比较后所得。通常情况下, 反应所用配体都可回收 (回收率为 85%) 再用。在所有情况下, (S) - 产物都是由 (S, S) - 配体作用所得^[18-20]。

1.2.2 萘基取代的双噁唑啉配体的合成 (1S) - N - (特丁氧基羰基) - 1 - (2-萘基) - 2-羟基-乙胺 (2) 的制备^[21-23]。氨基甲酸叔丁酯 (0.36 g, 3.1 mmol) 的正丁醇 (4 mL) 溶液分别和 $\varphi = 1.6\%$ NaOH 和次氯酸叔丁酯搅拌下反应 5 min 后, 所得反应溶液冷却至 0 °C。而后, 加入 (DHQ)₂PHAL (40 mg, 0.05 mmol, 0.05 mol) 溶于正丁醇 (3.5 mL) 的溶液。所得反应混合物为均相无色溶液。将 2 - 乙烯基萘 (0.154 g, 1.0 mmol) 和 7 mL 的正丙醇混合而成的悬浊液加入, 然后再一次性加入 K₂OsO₂ (OH)₂。所得反应混合物变成略带绿色的浑浊液体, 搅拌 40 min 以后, 反应混合物变为淡绿黄色。继续搅拌 100 min 后, TLC 显示反应物已经消耗完毕, 因此往反应混合物加入 10 mL 饱和 Na₂SO₃ 水溶液。沉淀形成后, 所得悬浊液过滤。把滤液里的有机相分出后, 水相用乙酸乙酯萃取。有机相和萃取液经合并后用饱和盐水洗涤, 所得水相再经乙酸乙酯萃取, 萃取液合并至有机相, 用无水 Na₂SO₄ 干燥。减压蒸去溶剂后用柱色谱分离纯化 ($\varphi = 20\% \sim 50\%$ EtOAc/hexanes) 得到白色晶状固体产物 (0.17 g, 收率 60%); θ_{mp} 154 ~ 155 °C; $[\alpha]_D^{25} = +95.0^\circ$ ($c = 0.5$, $\varphi = 95\%$ EtOH); $R_f = 0.16$ ($\varphi = 30\%$ EtOAc/hexanes); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.85 ~ 7.81 (m, 4H), 7.50 ~ 7.46 (m, 2H), 7.41 (dd, 1H, $J = 8.0, 1.5$ Hz), 5.37 (br s, 1H), 4.95 (br s, 1H), 3.93 (br s, 2H), 2.32 (br s, 1H, OH),

1.45 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 156.3, 133.5, 133.1, 128.9, 128.1, 127.9, 126.6, 126.5, 126.3, 125.6, 124.9, 80.3, 67.1, 57.1, 28.6; HRMS (EI) $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ [M^+] 计算值 287.1521, 实测值 287.1526。

(1S)-*N*-(特丁氧基羰基)-1-(1-萘基)-2-羟基-乙胺 (**3**), 收率 60%。 θ_{mp} 161 ~ 162 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +90.0^\circ$ ($c = 0.5$ mol/L, $\varphi = 95\%$ EtOH); $R_f = 0.17$ ($\varphi = 30\%$ EtOAc/hexanes); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.09 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 7.87 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 7.81 ~ 7.79 (m, 2H), 7.57 ~ 7.44 (m, 4H), 5.64 (br s, 1H), 5.37 (br s, 1H), 4.01 (br s, 2H), 2.40 (br s, 1H, OH), 1.45 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 156.4, 135.2, 134.3, 130.9, 129.2, 128.7, 126.8, 126.1, 125.4, 123.6, 123.0, 80.3, 66.4, 53.1, 28.6; HRMS (FAB) $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{Na}$ [$\text{M}^+ + \text{Na}$] 计算值 310.1398, 实测值 310.1414。

(1S)-1-(2-萘基)-2-羟基-乙胺 (**4**) 的制备。室温下将上述制备的化合物 **2** (0.1 g, 0.35 mmol) 搅拌下溶解于 HCl/1, 4-二氧六环溶液里 (4 mol/L, 2 mL) 形成澄清的淡黄色溶液。1 min 后, 析出淡棕黄色沉淀。持续反应直至 TLC 上不再有反应物点。混合物溶剂除去后得到一浅黄色固体, 用饱和 NaHCO_3 洗涤后二氯甲烷萃取。合并的萃取液用无水 Na_2SO_4 干燥。减压蒸去溶剂后即得到较纯的浅黄色固体产品 (收率 99%)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.82 (d, 3H, $J = 8.5$ Hz), 7.77 (s, 1H), 7.49 ~ 7.42 (m, 3H), 4.21 (br s, 1H), 3.81 (br s, 1H), 2.19 (br s, 3H, OH and NH_2); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 140.3, 133.6, 133.1, 128.6, 127.9, 127.8, 126.3, 126.2, 125.3, 124.9, 68.2, 57.6; HRMS (EI) $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}$ [M^+] 计算值 187.0997, 实测值 187.0990。

(1S)-1-(1-萘基)-2-羟基-乙胺 (**7**), 收率 92%。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.11 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 7.87 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.80 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 7.59 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.55 ~ 7.46 (m, 4H), 4.91 (br s, 1H), 3.94 (br s, 1H), 3.69 ~ 3.65 (m, 1H), 2.23 (br s, 3H, OH 和 NH_2); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 138.6, 134.1, 131.1, 129.3, 128.1, 126.5, 125.9, 125.7, 122.9, 122.8, 67.6, 52.9; HRMS (EI) $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}$ [M^+] 计算值 187.0997, 实测值 187.0988。

(S)-*N,N'*-双[1-(羟甲基)-1-(2-萘基)]-2,2-二甲基-1,3-丙烷二酰胺 (**5**)^[24], 白色固体产物 (收率 30%)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.75 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz), 7.71 ~ 7.68 (m, 4H), 7.47 ~ 7.41 (m, 4H), 7.32 ~ 7.25 (m, 4H), 5.31 ~ 5.27 (m, 2H), 4.00 (dd, 2H, $J = 11.5, 4.0$ Hz), 3.91 ~ 3.87 (m, 2H), 1.55 (s, 6H); HRMS (FAB) $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ [$\text{M}^+ + \text{Na}$] 计算值 493.2098, 实测值 493.2100。

2,2-双{2-[4(S)-2-萘基-1,3-噁唑啉基]}丙烷 (**6**)^[24], 白色固体产物 (收率 50%)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.78 (m, 6H), 7.71 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 7.46 ~ 7.37 (m, 6H), 5.43 (dd, 2H, $J = 10, 8.5$ Hz), 4.76 (dd, 2H, $J = 10, 8.5$ Hz), 4.28 (m, 2H), 1.75 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 170.8, 139.9, 133.6, 133.1, 128.9, 128.1, 127.9, 126.3, 126.1, 125.8, 124.8, 75.6, 69.9, 39.3, 24.8; HRMS (FAB) $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ [$\text{M}^+ + \text{Na}$] 计算值 457.1888, 实测值 457.1905。

2,2-双{2-[4(S)-1-萘基-1,3-噁唑啉基]}丙烷 (**8**) 的合成。将萘基取代 β -氨基醇 **7** (0.14 g, 0.76 mmol) 的氯苯溶液在氮气保护下加入一个含有刚热融化的 ZnCl_2 (0.31 g, 2.3 mmol) 和二甲基丙二腈 (0.036 g, 0.38 mmol) 的 50 mL 两口圆底烧瓶中。反应混合物加热回流 48 h。所得黄色溶液冷却至室温后, 在激烈搅拌下加入 12 mL 饱和 NH_4Cl 溶液直至混合物成均相。收集有机相并用乙酸乙酯萃取水相, 合并后经无水 Na_2SO_4 干燥。过滤、减压蒸去溶剂后用柱色谱分离纯化 ($\varphi = 10\% \sim 30\%$ EtOAc/hexanes) 得到淡黄色固体产品 (0.101 g, 收率 61%)。本品在室温下不太稳定, 101 mg 产品部分分解后可重新纯化可得到 82 mg 产品。 ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 170.8, 139.9, 138.6, 134.1, 129.1, 128.1, 126.5, 126.0, 124.8, 123.7, 122.9, 75.6, 69.9, 39.5, 24.8。

N^2, N^6 -双[(S)-2-羟基-1-(2-萘基)乙基]吡啶-2,6-二酰胺 (**9**) 的合成。0 °C 及氮气保护下, 在一个含有氨基醇 **4** (279 mg, 1.49 mmol) 的二氯甲烷 (14 mL) 和三乙胺 (0.54 mL, 3.88 mmol) 的溶液里加入 2,6-吡啶-二酰氯 (152 mg, 0.745 mmol) 的二氯甲烷 (3.5 mL) 溶液。反应混合物呈深黄色澄清液体, 搅拌 1 h 后反应完全 (TLC 显示无底物点)。加 10 mL 二氯甲烷稀释后,

加入 36 mL 饱和 NaHCO_3 溶液洗涤。水相用二氯甲烷萃取, 合并后的有机相用饱和盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 减压蒸去溶剂后用柱色谱分离纯化得到黄色固体产品 (0.15 g, 收率 40%, $R_f = 0.68$ ($\varphi = 85\%$ EtOAc/hexanes)); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.77 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz), 8.30 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7.99 (m, 2H), 7.84 ~ 7.75 (m, 7H), 7.48 ~ 7.43 (m, 5H), 5.40 (d, 2H, $J = 7$ Hz), 4.08 (m, 4H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 163.8, 148.8, 139.5, 136.3, 133.5, 133.1, 129.1, 128.1, 127.9, 126.7, 126.4, 125.8, 125.4, 124.8, 66.6, 56.0; HRMS (FAB) $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_4$ [$\text{M}^+ + \text{H}$] 计算值 506.208 0, 实测值 506.207 5。

N^2, N^6 -双 [(S)-2-羟基-1-(1-萘基)乙基]吡啶-2, 6-二酰胺 (**10**), $R_f = 0.50$ ($\varphi = \sim 95\%$ EtOAc/hexanes); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.62 (d, 2H, $J = 6.5$ Hz), 8.29 (dd, 2H, $J = 7.5, 2.0$ Hz), 8.13 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 7.98 ~ 7.79 (m, 4H), 7.56 ~ 7.49 (m, 5H), 7.41 (m, 2H), 6.05 ~ 6.03 (m, 2H), 4.08 (m, 4H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 163.8, 148.7, 139.4, 134.5, 134.4, 130.9, 129.3, 128.9, 126.9, 126.3, 125.5, 123.8, 122.9, 65.9, 52.4; HRMS (FAB) $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4\text{Na}$ [$\text{M}^+ + \text{Na}$] 计算值 528.189 9, 实测值 528.191 0。

2, 6-双-[(4S)-2-萘基-4, 5-二氢-2-噁唑基]-吡啶 (**11a**) 的制备。按照合成配体 (**6**) 的方法进行。 $R_f = 0.39$ ($\varphi = 60\%$ EtOAc/Hexanes); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.78 ~ 7.96 (m, 3H), 7.87 ~ 7.31 (m, 12H), 7.19 ~ 7.08 (m, 2H), 6.57 (m, 2H), 4.98 (m, 2H), 4.47 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 162.5, 144.7, 141.8, 139.7, 135.0, 133.3, 133.0, 129.6, 128.5, 128.2, 127.8, 126.8, 126.3, 125.8, 124.7, 71.5, 60.6; HRMS (FAB) $\text{C}_{31}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2\text{Na}$ [$\text{M}^+ + \text{Na}$] 计算值 492.168 8, 实测值 492.167 8。

2, 6-双-[(4S)-1-萘基-4, 5-二氢-2-噁唑基]-吡啶 (**11b**) 的制备 $R_f = 0.47$ ($\varphi = 100\%$ EtOAc); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.48 (d, 2H, $J = 13$ Hz), 7.99 (t, 1H, $J = 13$ Hz), 7.92 ~ 7.79 (m, 6H), 7.61 ~ 7.44 (m, 8H), 6.19 (t, 2H, $J = 17$ Hz), 5.18 (dd, 1H, $J = 17, 14.5$ Hz),

4.36 (t, 2H, $J = 14.5$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 163.9, 147.0, 138.2, 137.7, 134.0, 130.7, 129.2, 128.2, 126.6, 125.9, 123.7, 122.9, 75.4, 67.1; HRMS (FAB) $\text{C}_{31}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2\text{Na}$ [$\text{M}^+ + \text{Na}$] 计算值 492.168 8, 实测值 492.168 7。

2 结果与讨论

2.1 萘基取代手性双噁唑啉配体的合成

带萘基 (1-位或 2-位) 丙二酰衍生的 Box 配体合成中的关键步骤是萘基取代的 β -氨基醇的合成。Sharpless 的不对称氨基化反应^[20-22]是烯烃在羟基亚氨基钨化合物的作用下转化为相应的 β -氨基醇的反应, 因此, 它便成为制备 β -氨基醇的最有效工具。其中所需的试剂次氯酸特丁酯可根据文献 [23] 制得, 然后经无水 CaCl_2 干燥备用。根据图 1 所示, BOC 保护的手性 β -氨基醇 (**2** 和 **3**) 可分别从相应的萘乙烯通过不对称氨基化反应获得, 随后经 4 mol/L HCl (1, 4-二氧六环溶液) 在室温下处理 BOC 脱保护后获得高纯度而无需纯化的 β -氨基醇 (**4** 和 **7**)。氨基醇 **4** 与 2, 2'-二甲基丙二酰氯及三乙胺快速反应生成相应的羟基酰胺 **5**, 羟基酰胺 **5** 经过对甲苯磺酰氯, 三乙胺, 及催化量的 4-二甲氨基吡啶 (DMAP) 的联合作用下生成含 2-萘基的 Box 配体 **6**。但是, 氨基醇 **4** 与 2, 2'-二甲基丙二酰氯的反应由于过于激烈导致产物 **5** 的收率偏低 (30%), 且当另一氨基醇 **7** 与 2, 2'-二甲基丙二酰氯反应时, 即使反应温度降到 -20 $^\circ\text{C}$, 其收率也在同一水平 (37%)。为了解决这一问题, 发现可用 2, 2'-二甲基丙二腈在无水二氯化锌作用下与氨基醇反应直接就生成了目标配体 (如图 1 所示 **8**)。这一反应使得从乙烯萘底物到目标产物萘基 Box 的合成反应步骤缩短到仅仅 3 步。

2.2 萘基取代以吡啶为中心的手性双噁唑啉配体的合成

以吡啶为中心的萘基取代的双噁唑啉 (Py-Box) 并没有报道过。为了扩大 Box 配体在不对称烯丙基氧化反应中的应用范围, 合成了萘基取代的 PyBox (如图 2 所示)。类似于前述萘基取代 Box 的合成, 萘基取代 β -氨基醇通过不对称氨基化反应获得后分别与 2, 6-吡啶二甲酰氯反应得到相应的二羟基二酰胺产物。然后, 二羟基二酰胺经过对甲苯磺酰氯, 三乙胺, 及催化量的 DMAP 的联合作用下生成含萘基的 PyBox 配体 **11**。

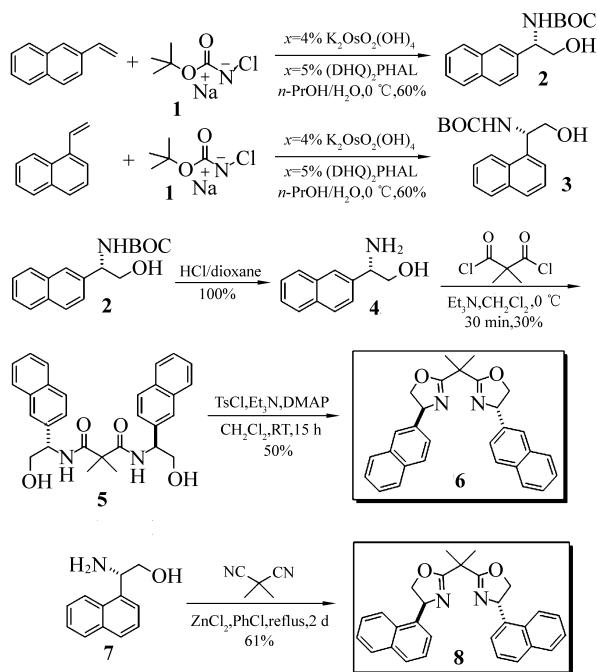


图 1 萘基取代手性双噁唑啉配体的合成

Fig. 1 Synthesis of naphthyl-substituted chiral bisoxazoline ligands

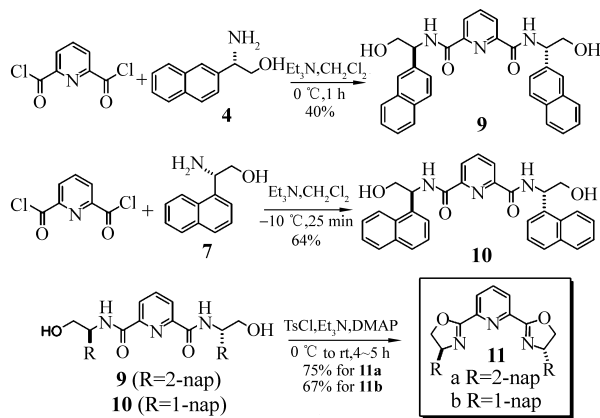


图 2 萘基取代吡啶为中心的手性双噁唑啉配体的合成

Fig. 2 Synthesis of naphthyl-substituted pyridine-based chiral bisoxazoline ligands

2.3 萘基取代双噁唑啉-铜(I)催化下环己烯的不对称烯丙基氧化

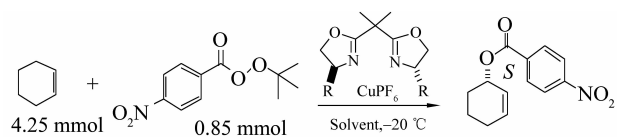
对新合成的 Box 配体 **6** 和 **8**, 进行了不对称烯丙基氧化的初步研究。用环己烯为底物, 铜(I)-Box 为催化剂, 及对硝基过苯甲酸特丁酯为氧化剂, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下所获产物分别获得较好和极好的对映体选择性(分别为 80% 和 85%, 见表 1)。更重要的是, 配体 **8**-Cu(I) 催化体系显示出了极好的反应活性, 其分离收率达 75%, 这是 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 反应里得到的最好收率。且从反应的 TLC 所显

示, 只有产物点的现象表明, 反应物对硝基过苯甲酸特丁酯已经消耗完毕, 反应完全, 这与以前高选择性反应里总留有反应物的现象形成鲜明对比。同时新制备的配体在原来的反应最佳溶剂乙腈里不能完全溶解, 因此, 在配体 **6** 参与的所有反应的溶剂为乙腈和二氯甲烷的混合溶剂, 而配体 **8** 则只能溶于氯仿-二氯甲烷的混合溶剂(体积比为 3:1)中。使用两个配体在同一反应对反应活性上的最大区别在于其结构的不同, 尤其是在配体-Cu(II)-苯甲酸酯中间体形成时的结构区别。假设两个特丁基分别占据了第二和第四象限, 那么自由基在进攻时就会选择在第一和第三象限进行, 如此所形成的 Cu(III) 中间体再经过重排而获得 S-构型产物, 同时 Cu(I)-Box 催化剂获得重生。由此可见, Box-Cu(II)-甲苯酸盐络合物在三维空间的几何构象就变得尤为关键。根据已发表的 ^{13}C -NMR 机理研究结果显示, 铜-配体的络合要比铜-配体-烯炔络合物的形成更为有利。因此, 反应的选择性最有可能是 在反应过程中烯丙基自由基接近 Box-Cu(II)-甲苯酸盐络合物的时候所决定的。如果以 2, 2'-二甲基-二(特丁基)双噁唑啉配体为例的话, 烯丙基自由基会进攻 Box-Cu(II)-甲苯酸盐络合物里位阻较小的两个象限以避免位阻极大的特丁基, 根据 Jørgensen^[17]关于 $[\text{CuX}_2\{(\text{S}, \text{S})\text{-R-Box}\}]$ ($\text{R} = t\text{-Bu}, \text{Ph}; \text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$) 配合物的几何构象研究结果显示, 两类络合物在空间都呈现出一种扭曲的平面正方形构象, 只是特丁基为取代基时扭曲程度更高, 使得上下两个特丁基都处于近直立键位置(也就是两个基团都靠近 y 轴)从而使得整个络合物变得有“刚性”(而若配体处于自由的未和铜离子配位时, 两个 t-Bu 都处于平伏键位置, 这时配体就变得“松弛”), 而苯基为取代基时, 由于络合物扭曲程度较低些, 所以一个苯基处于近直立键(靠近 y 轴)而另一个则处于近平伏键位置(靠近 x 轴)因而变得较为“松弛”。从 Jørgensen 的结果可以看出, 同是刚性或松弛的基团间的相互作用对反应往往是有促进作用的, 反之, 则产生不利影响。这种现象在我们的反应里也得到很好的体现。当烯丙基氧化反应中 Box-Cu(II)-苯甲酸酯络合物形成的时候, 从它受到体积较小并具有一定刚性的烯丙基自由基的进攻到生成产物在速度上以配体侧链取代基为 t-Bu 的情况下要比侧链取代基为 Ph 的情况快, 因为处于进攻位置的体积小而刚性的烯丙基自由基和 $[\text{CuX}_2\{(\text{S}, \text{S})\text{-Ph-Box}\}]$ 的处于近平伏键的松弛的 Ph 产生了不利的相互作用导致

反应速度下降。并且,这种相互作用使得从 Cu(II) 到 Cu(III) 中间体的形成过程产生了一定程度的可逆性,导致整个反应速度下降,产率降低。事实也正是如此,例如以环己烯和环戊烯为反应底物时用含 *t*-Bu 为侧链的 Box 为配体的产率分别达到 61% 和 52%,比相应用含 Ph 为侧链的 Box 为配体的产率都要高。另外,这种 Cu(III) 中间体的形成过程中所增加的可逆性显然会降低催化剂的周转次数从而也导致产率降低。但在另一方面,这种可逆性在 Cu(III) 中间体的形成中的存在可能会增强对映区分,而使得通过 Cu(III) 中间体获得的产物具有更高的对映体选择性。因此可以预计,当催化剂里 Box 的侧链基团为苯基时,反应的选择性应该比相对应 Box 的侧链基团为特丁基时高,这已从原先的结果中可以得到证实^[16]。从以上所述反应中 Box 配体来看,噁唑啉环上的取代基是苯基时反应的选择性一般来说较高。这可能跟噁唑啉环上的苯基比相应的特丁基更加“松弛”-也就是更有弹性有关^[17]。因此,如果在噁唑啉环上引入一个比苯基大得多的芳香基团如萘基,那么所得的 Box 有可能对反应的活性或选择性产生更积极的作用。另外,通过研究萘基基团在本反应中所起作用对反应机理的研究可以提供有用的信息。这就是我们选择合成并使用萘基取代的 Box 的重要原因。所以,可以推测,1-萘基取代基在配体 - Cu(II) - 苯甲酸酯中间体形成时产生更加刚性的构象,换句话说,2-萘基取代时则比 1-萘基的情况更加松弛或有弹性,另外,2-萘基的体积要更大些而 1-萘基显然在结构上要更紧凑些。

表 1 用二甲基双噁唑啉铜 (I) 络合物催化下环己烯的不对称烯丙基氧化

Table 1 Asymmetric Allylic oxidation of cyclohexene catalyzed by *gem*-dimethyl bisoxazolines copper (I) complex



序号	R	反应溶剂 (V: V)	t/d	y/% ¹⁾	对映体 选择性/% ²⁾
1	1-萘基	CHCl ₃ /CH ₂ Cl ₂ (3:1)	5	75	85
2	2-萘基	CH ₃ CN/CH ₂ Cl ₂ (1:1)	7	40	80
3	配体 11a	CH ₂ Cl ₂	6	41	27

1) *y* 为经柱色谱纯化后的分离产率;

2) 对映体选择性量值由手性正相 HPLC 测定

正因为如此,在使用含 1-萘基取代的配体-Cu(I) 体系时,其催化剂周转次数得到了增加,使得反应活性增强所以反应产率大为提高。虽然反应的对映体选择性不可能仅仅取决于 Cu(III) 中间体形成过程的可逆性,但是这一过程的可逆性对选择性的影响从我们的实验结果来看是必然存在的。

以吡啶为中心的萘基取代 PyBox 也应用到了与上述相同的反应中。结果显示,所观察到的产率和反应选择性都较低,这可能跟配体的稳定性有关。配体 **11a** 和 **11b** 在室温都易分解,含 2-萘基的 **11b** 尤为严重。另外,两个配体在乙腈或氯仿里的溶解度很小,这必然严重影响反应活性和选择性,何况乙腈据报道是在 Box-Cu 催化体系里最为理想的溶剂^[4]。虽然如此,如果对反应条件进行优化,使得它们在反应过程中相对稳定,那么反应的产率和选择性必然会得到提高,这些工作再加上扩大配体 **6** 和 **8** 在不对称烯丙基反应中的应用范围和研究便成为下一步工作的中心。

3 结 语

本文详细报道了萘基取代丙二酰衍生的手性双噁唑啉 Box 配体、吡啶为中心的萘基取代手性 Py-Box 配体的合成方法,及它们在环己烯的不对称烯丙基氧化反应中的应用。研究发现,在配体合成过程中,通过充分利用 Sharpless 的不对称氨基化反应,及 2,2'-二甲基丙二腈在无水二氯化锌作用下与氨基醇反应,可直接生成丙二酰衍生的手性双噁唑啉配体,从而使从乙烯萘底物到目标产物萘基 Box 的合成反应缩短至仅需 3 个步骤,并可使关键中间体 BOC 保护的 β -氨基醇从相应的烯炔一步获得。研究还发现,所有配体在铜 (I) 催化的环己烯不对称烯丙基氧化反应中,以手性 1-萘基取代 Box 配体-铜 (I) 为催化体系时,反应活性得到极大提高 (分离产率 75%),并能保持极好的对映体选择性 (85%)。同时结合 Jørgensen^[17] 关于 Box-Cu(II) 配合物的构型研究,并根据使用双噁唑啉铜催化体系所获得的原始数据和运用 ¹³C-NMR 进行反应机理研究所获信息^[17],建立了双噁唑啉配体的侧链取代基与反应活性和选择性的内在联系。

参考文献:

- [1] CHEN M S, PRABAGARAN N, LABENZ N A, et al. Serial ligand catalysis: A highly selective allylic C - H oxidation[J]. J Am Chem Soc, 2005, 127 (19): 6970

- 6971.
- [2] COVELL D J, WHITE M C. A chiral Lewis acid strategy for enantioselective allylic[J]. *Angew Chem*, 2008, 47(34): 6448-6451.
- [3] THIERY E, AOUF C, BELLOY J, et al. Palladium-catalyzed allylic acyloxylation of terminal alkenes in the presence of a base[J]. *J Org Chem*, 2010, 75(5): 1771-1774.
- [4] HENDERSON W H, CHECK C T, PROUST N, et al. Allylic oxidations of terminal olefins using a palladium thioether catalyst[J]. *Org Lett*, 2010, 12(4): 824-827.
- [5] KHARASCH M S, SOSNOVSKY G. The reactions of *t*-Butyl Perbenzoate and olefins - a stereospecific reaction [J]. *J Am Chem Soc*, 1958, 8(3): 756.
- [6] HAYES R, WALLACE T W. A simple route to methyl 5S-(benzyloxy)-6-oxohexanoate, a key intermediate in leukotriene synthesis [J]. *Tetrahedron Lett*, 1990, 31(23): 3355-3356.
- [7] ALVAREZ E, DIAZ M T, PEREZ R, et al. Simple designs for the construction of complex trans-Fused polyether toxin frame-works. A linear strategy based on entropically favored oxirane ring enlargement in epoxycycloalkenes followed by carbon-carbon or carbon-oxygen bond-forming cyclizations [J]. *J Org Chem*, 1994, 59(10): 2848-2876.
- [8] ANDRUS M B, ARGADE A B, CHEN X, et al. The asymmetric Kharasch reaction. catalytic enantioselective allylic acyloxylation of olefins with chiral copper(I) complexes and *tert*-butyl perbenzoate [J]. *Tetrahedron Lett*, 1995, 36(17): 2945-2948.
- [9] GOKHALE A S, MINIDIS A B E, PFALTZ A. Enantioselective allylic oxidation catalyzed by chiral bisoxazoline-copper complexes[J]. *Tetrahedron Lett*, 1995, 36(11): 1831-1834.
- [10] SEKAR G, DATTA GUPTA A, SINGH V K. Asymmetric Kharasch reaction; catalytic enantioselective allylic oxidation of olefins using chiral pyridine bis(diphenyloxazoline) - copper complexes and *tert*-butyl perbenzoate [J]. *J Org Chem*, 1998, 63(9): 2961-2967.
- [11] DATTA GUPTA A, SINGH V K. Catalytic enantioselective allylic oxidation of olefins with copper complexes of chiral nonracemic bis(oxazolonyl) pyridine type ligands [J]. *Tetrahedron Lett*, 1996, 37(15): 2633-2636.
- [12] ANDRUS M B, ASGARI D, SCLAFANI J A. Efficient Synthesis of 1,1'-binaphthyl and 2,2'-bi-*o*-tolyl-2,2'-bis(oxazoline) s and preliminary use for the catalytic asymmetric allylic oxidation of cyclohexene[J]. *J Org Chem*, 1997, 62(26): 9365-9368.
- [13] ANDRUS M B, ASGARI D. Asymmetric allylic oxidation with biarylbisoxazoline-copper(I) catalysis [J]. *Tetrahedron*, 2000, 56(32): 5775-5780.
- [14] MALKOV A V, BELLA M, LANGER V, et al. PIN-DY: A novel, pinene-derived bipyridine ligand and its application in asymmetric, copper(I)-catalyzed allylic oxidation[J]. *Org Lett*, 2000, 2(20): 3047-3049.
- [15] RAMALINGAM B, NEUBURGER M, PFLTZ A. Synthesis of chiral C_2 -symmetric methylene- and boron-bridged bis(imidazolines)[J]. *Synthesis*, 2007, 2007(4): 572-582.
- [16] ANDRUS M B, ZHOU Z. Highly enantioselective copper-bisoxazoline-catalyzed allylic oxidation of cyclic olefins with *tert*-butyl *p*-nitroperbenzoate[J]. *J Am Chem Soc*, 2002, 124(30): 8806-8807.
- [17] THORHAUGE J, ROBERSON M, HAZELL R G, et al. On the intermediates in chiral bis(oxazoline) copper(II)-catalyzed enantioselective reactions—experimental and theoretical investigations[J]. *Chem Eur J*, 2002, 8(8): 1888-1898.
- [18] ANDRUS M B, CHEN X. Catalytic enantioselective allylic oxidation of olefins with copper(I) catalysts and new perester oxidants [J]. *Tetrahedron*, 1997, 53(48): 16229-16240.
- [19] BECKWITH A L, ZAVITSAS A A. Allylic oxidations by peroxy esters catalyzed by copper salts. The potential for stereoselective syntheses[J]. *J Am Chem Soc*, 1986, 108(26): 8230-8234.
- [20] KAZLAUSKAS R J. Substrate modification to increase the enantioselectivity of hydrolases. A route to optically-active cyclic allylic alcohols[J]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1993, 4(5): 879-888.
- [21] REDDY K L, SHARPLESS K B. From styrenes to enantiopure α -arylglycines in two steps[J]. *J Am Chem Soc*, 1998, 120(6): 1207-1217.
- [22] LI G, LENINGTON R, WILLIS S, et al. New synthesis of Evans chiral oxazolidinones by using Sharpless AA reaction[J]. *J Chem Soc: Perkin Trans I*, 1998(11): 1753-1754.
- [23] EVANS D A, PETERSON G S, JOHNSON J, et al. An improved procedure for the preparation of 2,2-Bis[2-[4(*S*)-*tert*-butyl-1,3-oxazolonyl]]propane[(*S,S*)-*tert*-butylbis(oxazoline)] and derived copper(II) complexes [J]. *J Org Chem*, 1998, 63(13): 4541-4544.