

三级环氧化物与 PCC 的非对映选择性氧化反应研究

任世阔 樊春安 王保民
窦花妮 王 飞 涂永强*

(兰州大学化学系 应用有机化学国家重点实验室 兰州 730000)

摘要 报道一类新颖的氯铬酸吡啶盐(PCC)与三级环氧化物的非对映选择性氧化反应,就反应的立体选择性、化学选择性和可能的反应机理进行了讨论.该反应不仅可用于制备手性的三级环氧化物,同时还可以用于合成含有手性季碳中心的 1,3-二酮.

关键词 三级环氧化物,氯铬酸吡啶盐(PCC),非对映选择性氧化,1,3-二酮

Diastereoselective Oxidation Reaction between Pyridinium Chlorochromate and Tertiary α -Hydroxy Epoxides

REN Shi-Kuo FAN Chun-An WANG Bao-Min
DOU Hua-Ni WANG Fei TU Yong-Qiang*

(Department of Chemistry, National Laboratory of Applied Organic Chemistry, Lanzhou University, Lanzhou, 730000)

Abstract A novel diastereoselective oxidation reaction between pyridinium chlorochromate and the tertiary α -hydroxy epoxides is described. The stereoselectivity, chemoselectivity and the possible reaction mechanism have been discussed. This reaction could be developed to a synthetic method of chiral tertiary α -hydroxy epoxides as well as 1,3-diones with a quaternary carbon at 2-position.

Keywords tertiary α -hydroxy epoxides, pyridinium chlorochromate, diastereoselective oxidation, 1,3-diones

自从 1981 年 Sharpless 报道了著名的不对称环氧化方法以来^[1],有关一级和二级 2,3-环氧化物的制备及其反应引起了有机合成化学家的广泛兴趣.但是,有关三级 2,3-环氧化物的研究则报道不多^[2,3],可能的原因之一是用 Sharpless 环氧化制备手性的三级环氧化物不是很有效.在最近开展的有关三级环氧化物的反应研究中^[4],我们发现了一类新颖的氯铬酸吡啶盐($\text{CrO}_3\text{Cl}^- \text{PyH}^+$, 简称 PCC)与三级

环氧化物的非对映选择性氧化反应,即在通常条件下(1.5 eq PCC, 室温, CH_2Cl_2 作溶剂),PCC 只与一对环氧化物非对映体之一发生反应,生成不同类型的羰基化合物,而与另一异构体则不发生或很少发生反应,所回收的环氧化物其非对映体过量(d. e. %)值可高达 96%.

1 实验部分

* E-mail: tuyq@lzu.edu.cn

收稿日期:2001-04-09,修回日期:2001-06-17,定稿日期:2001-08-15,教育部“跨世纪人才基金”和国家杰出青年基金(29925205)及创新群体基金资助项目

(Received April 9, 2001. Revised June 17, 2001. Accepted August 15, 2001)

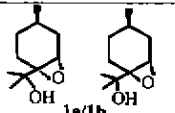
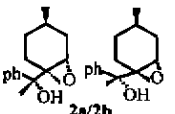
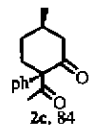
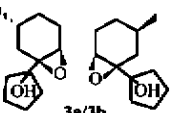
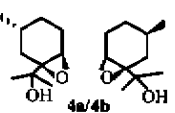
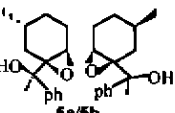
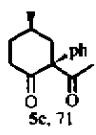
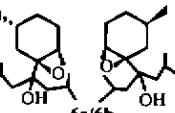
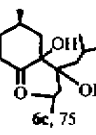
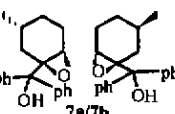
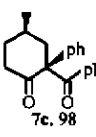
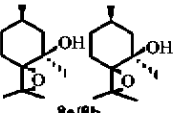
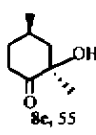
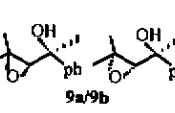
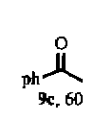
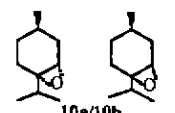
1.1 仪器

^1H 和 ^{13}C NMR 数据采用 Bruker AM-400 MHz 型仪器测定, CDCl_3 作溶剂和内标. GC-MS 数据采

用 HP 5988A 型仪器测定. 非对映体过量 (*d. e.* %) 值采用日本岛津 GC-9AM 仪器测定. 柱层析采用青岛海洋化工厂生产的 200~300 mesh 硅胶.

表 1 PCC 与三级环氧醇的非对映选择性氧化反应实验结果

Table 1 Diastereo-recognizable reaction between α -hydroxy epoxides and PCC

编号	环氧醇 a/b	a/b 相对比例	反应时间 ^{b)}	回收 a/b 的 相对比例/收率 (%) ^{c)}	反应产物 ^{a)} 收率 (%)
1	 1a/1b	61/39	5 h	96/4, 53	—
2	 2a/2b	70/30	4.5 h	92/8, 42	 2c, 84
3	 3a/3b	60/40	5 h	96/4, 54	—
4	 4a/4b	61/39	10 h	96/4, 55	—
5	 5a/5b	56/44	5 h	83/17, 40	 5c, 71
6	 6a/6b	73/27	50 h	46/54, 45	 6c, 75
7	 7a/7b	69/31	25 h	2/98, 25	 7c, 98
8	 8a/8b	47/53	24 h	91/9, 45	 8c, 55
9	 9a/9b	80/20	25 h	—	 9c, 60
10	 10a/10b	60/40	48 h	60/40, 96	—

a) “—”表示反应产物为复杂的混合, 未分离鉴定. b) 该反应时间表示反应体系中未反应的环氧醇非对映体过量 (*d. e.* %) 达到恒定的时间. c) 该收率为 a + b 的总收率.

1.2 三级环醇的制备

所有的三级环醇底物均采用文献方法由薄荷酮或香茅醛制备^[4-8],其结构采用 NMR 确定,相对构型采用 NMR、并结合反应的立体选择性、或与相关的物质比较确定,相对含量采用 ¹H NMR 或 GC 确定。其中 **1a/1b** 由光学纯的薄荷醇得到,而其它底物均由消旋的原料合成。

1.3 三级环醇与 PCC 氧化反应的一般方法

将 0.71 mmol PCC (按照文献方法制备^[9])分批加入剧烈搅拌的三级环醇(0.47 mmol,均为非对映体混合物)的 CH₂Cl₂ (15 mL)溶液中,反应体系继续在室温下搅拌,用 GC 监测直到非对映体过量(*d.e.* %)值稳定,加入等体积的 Et₂O 终止反应,用倾泻法分出有机相,粘稠物再用 Et₂O (2 × 10 mL)洗两次,将合并的有机相浓缩,硅胶柱层析 [V(AcOEt): V(Petroleum) = 1:10 洗脱],分出氧化产物和未反应的环醇底物,所有产物的结构经 ¹H 和 ¹³C NMR 以及 GC-MS 确定(光谱数据如下),相对含量经 ¹H NMR 或 GC 确定,实验结果列于表 1 中。

1.4 氧化产物的光谱鉴定数据

2-乙酰基-2-苯基-5-甲基-环己酮(**2c**)
 δ_{H} : 0.83 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.16(m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.90(s, 3H), 2.30(m, 4H), 2.56(m, 1H), 7.13-7.36(m, 5H). δ_{C} : 21.8, 28.5, 29.4, 31.9, 35.7, 48.7, 70.6, 3 × 127.8, 129.0, 129.2, 137.1, 206.6, 210.5. GC-MS (*m/z*, %): 230(*M*⁺, <1), 188(100), 146(21), 117(20), 115(15), 103(18), 97(13), 91(42), 84(18), 77(17). HRMS calcd for C₁₅H₁₈O₂: 230.1314, found 230.1307.

2-乙酰基-2-苯基-4-甲基-环己酮(**5c**)
 δ_{H} : 0.93 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.38(m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.90(s, 3H), 2.03(m, 1H), 2.31(m, 1H), 2.50(m, 2H), 2.63(m, 1H), 7.14-7.41(m, 5H). δ_{C} : 21.2, 27.1, 28.7, 35.9, 40.0, 41.1, 70.8, 127.7, 127.8, 128.3, 128.5, 129.3, 137.6, 206.5, 211.4. GC-MS (*m/z*, %): 230(*M*⁺, <1), 188(100), 173(15), 146(43), 118(27), 115(13), 103(16), 97(3), 91(21), 77(15), 43(16). HRMS calcd for C₁₅H₁₈O₂: 230.1320, found 230.1307.

2-二异丁基-羧甲基)-2-羟基-4-甲基-环己酮(**6c**) δ_{H} : 0.76(d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.86(d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.88(d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.90(d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.04(d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.18(s, 5H), 1.36(m, 2H), 1.49(m, 4H), 1.63(m, 1H), 1.85(m, 1H), 2.41(m, 1H), 2.51(m, 1H). δ_{C} :

20.4, 22.6, 23.0, 23.2, 24.9, 25.5, 28.8, 29.7, 32.7, 38.7, 38.8, 39.1, 39.2, 67.5, 69.3, 209.0. GC-MS (*m/z*, %): 252(*M*⁺ - 18, 4), 209(2), 196(13), 195(100), 153(6), 143(4), 139(4), 128(23), 125(9), 111(7), 107(6), 97(4), 95(4), 93(5), 86(7), 85(9), 81(7), 69(17). HRMS calcd for C₁₆H₂₈O₂: 270.2159, found 270.2151.

2-苯甲酰基-2-苯基-4-甲基-环己酮(**7c**) δ_{H} : 1.05(d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.66(m, 1H), 1.98(m, 1H), 2.63(m, 4H), 2.74(m, 1H), 7.23-7.51(m, 10H). δ_{C} : 21.3, 27.2, 34.9, 40.3, 43.4, 70.6, 127.2-131.1, 137.5, 137.8, 200.7, 210.9. GC-MS (*m/z*, %): 292(*M*⁺, 6), 129(1), 128(1), 115(2), 105(100), 103(3), 91(5), 89(2), 77(21). HRMS calcd for C₂₀H₂₀O₂: 292.1466, found 292.1463.

2-羟基-2,4-二甲基-环己酮(**8c**) δ_{H} : 0.96(d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.32(m, 1H), 1.38(s, 3H), 2.00(m, 2H), 2.07(m, 1H), 2.40(m, 1H), 2.58(m, 2H), 3.90(b, 1H). δ_{C} : 19.3, 25.6, 29.5, 35.5, 36.6, 49.8, 75.4, 214.3. GC-MS (*m/z*, %): 142(*M*⁺, 9), 98(54), 85(99), 81(9), 71(65), 67(16), 58(67), 55(15), 43(100). HRMS calcd for C₈H₁₄O₂: 142.0968, found 142.0994.

2 结果与讨论

2.1 反应的立体选择性和化学选择性

表 1 列出了 10 对三级环醇与 PCC 反应的实验结果,可以看出多数反应例子(如 1~8)都具有非对映选择性,其非对映体过量(*d.e.* %)值为 8%~96%。但是开链的三级环醇底物 **9a/9b** 却没有表现出非对映选择性,而是完全反应生成断裂产物苯乙酮 **9c**,这很有可能是由于开链底物构象的可变性导致了无固定的空间选择所致。此外,没有 α -羟基取代的简单环氧化物 **10a/10b** 与 PCC 作用 48 h 也观察不到反应,说明对于此类底物 α -羟基的存在可以活化该氧化反应。进一步考察例 1~8,可以发现某些结构与非对映选择性的相关性。例如环醇 **1a/1b** 和 **2a/2b** 都具有类似的羟基和 5-C Me 分布,所以表现出类似的非对映选择性,即环氧与 5-C Me 处于顺式的 **1b** 和 **2b** 被 PCC 优先氧化,而处反式的 **1a** 和 **2a** 则不(或很少)被氧化。在例 3~7 中,羟基和 6-C Me 属于另外一种分布类型,其中例 3~5 中环氧

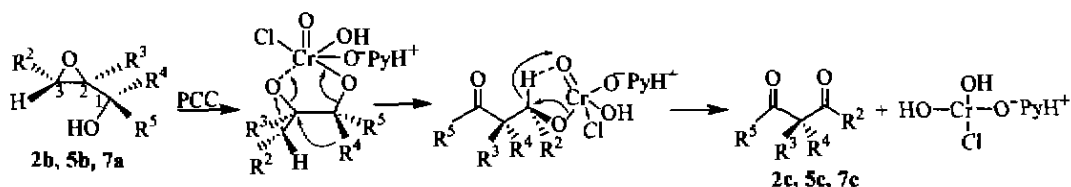
与 6-C Me 处于顺式的 **3b** ~ **5b** 被 PCC 选择性地氧化, 而处反式的 **3a** ~ **5a** 则不(或很少)被氧化. 但是随着 1-C 取代基体积的增加, 这种非对映选择性逐渐减弱(如例 5), 最后出现相反的非对映选择性, 如例 6 中环氧与 6-C Me 处于反式的 **6a** 优先被氧化. 在例 8 中, 环氧醇底物 **8a**/**8b** 属于第三种结构类型, 即羟基所连的碳处于六元环上并靠近具有固定构型的 4-C Me, 所以羟基的构象翻转不象例 1 ~ 7 中那样自如. 其结果是环氧与羟基处于顺式的 **8b** 被 PCC 选择性地氧化, 而处于反式的 **8a** 则很少被氧化.

该氧化反应的化学选择性可大致分成两类. 一是通过重排-氧化产生 1,3-二酮(**2c**, **5c** 和 **7c**), 通常是 1-C 位连有芳基的底物经芳基的迁移产生. 该类产物含有一个手性的季碳, 这在有机合成中具有重要的用途. 另一类是经过环氧开环(**6c** 和 **8c**)或各种 C—C 键断裂形成各种羰基化合物(**9c**). 例 1, 3 和 4 可能涉及更复杂的 C—C 键断裂, 由于实验规模小, 所形成的复杂产物未能分离鉴定. 有关这方面的工作将进一步研究报道.

2.2 可能的反应机制

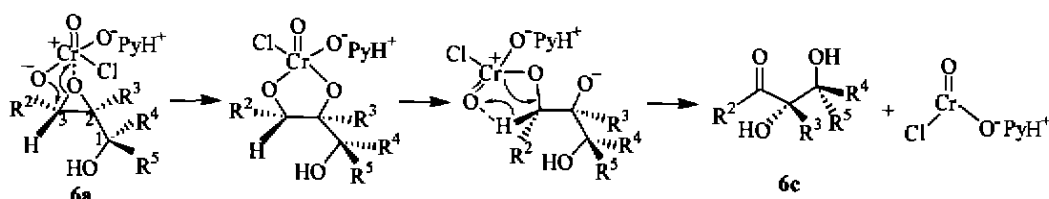
已有的文献报道表明^[10,11], Cr(VI) 试剂的氧化涉及一些复杂, 规律性不强的过程, 其中一些机制仍

建立在推测的基础上. 本文报道的氧化反应可能涉及复杂的 Cr(VI) 与底物中羟基或环氧的配位, C—C 键的重排(或断裂), 基团的迁移, 以及电子转移等过程. 每个环节都会由于底物特定的结构和空间构型的影响而决定反应的非对映选择性和化学选择性. 由于有限的实验证据, 难以得出系统性反应机制, 本文只作一些初步探讨. 首先, 形成具有季碳中心 1,3-二酮(例 2, 5 和 7)的过程可能均涉及一个新颖的半片呐醇的重排-氧化, 如 Scheme 1 所示, PCC 首先底与物 **2b**, **5b** 和 **7a** 的羟基和环氧缩合形成铬酸酯, 使环氧开环和 R⁴ 迁移, 从而完成反应的重排过程, 形成 1-C 位羰基和 2-C 位立体选择性季碳, 最后经过负氢和电子转移形成带季碳的 1,3-二酮 **2c**, **5c** 和 **7c**. 例 6 的反应过程如 Scheme 2 所示, 底物 **6a** 中 1-C 位有两个体积较大的相同取代基(异丁基), 空间相互作用太大, 所以, PCC 直接和环氧配位, 接着环氧从 3-C 位开环, 最后经过负氢和电子转移形成 **6c**. 底物 **8** 的结构不同于以上各类底物, 其三级羟基位于六元环上. 由于六元环上 4-C Me 的空间影响, 导致 PCC 直接反式进攻 3-C 位导致环氧开环, 最后通过 2-C ~ 3-C 键的氧化断裂形成 **8c** (Scheme 3).



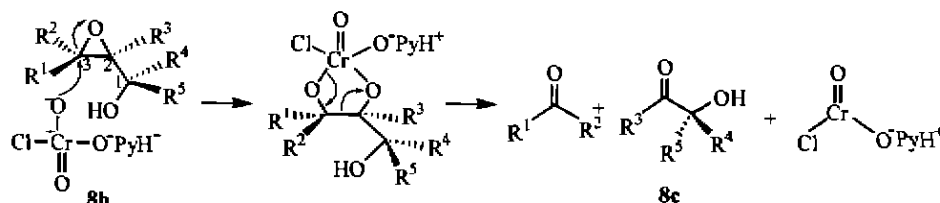
图式 1

Scheme 1



图式 2

Scheme 2

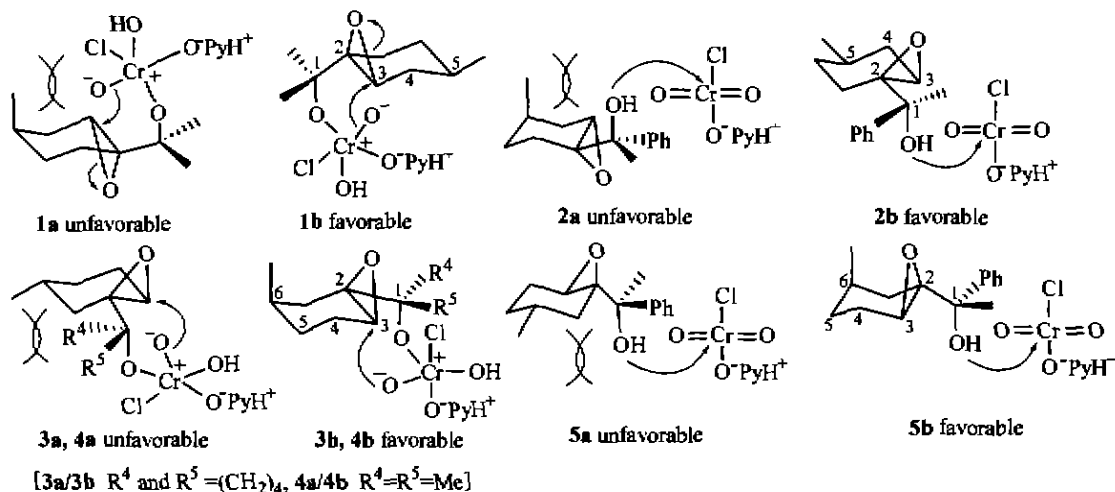


图式 3

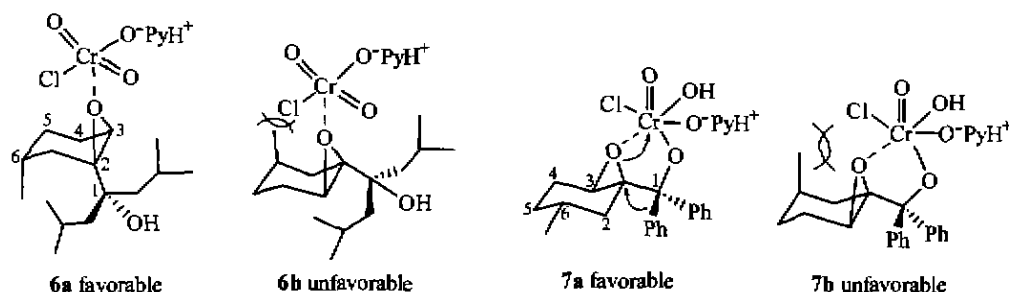
Scheme 3

关于环己烷上的 Me 基团对非对映选择性的影响,我们用图式 4~6 所示的构象式比较来解释.对例 1~5(如 Scheme 4),其共同的控制步骤可能是 PCC 首先与 1-C OH 的配位,所以六元环上的 Me 与 1-C 处于反式的 **1b**~**5b** 优先反应,而处于顺式的 **1a**~**5a** 由于空间障碍则不(或很少)被氧化.对例 6、7 来说,其非对映选择性可以用图式 5 来说明.它们

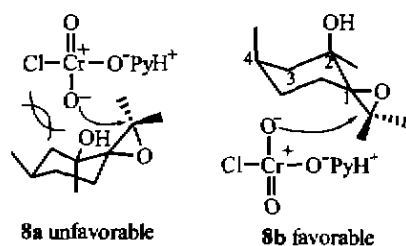
共同之处是 1-C 所连的基团比较大,控制步骤可能不是 PCC 首先与 1-C OH 配位,而是与环氧配位,所以环氧与六元环上 Me 处于反式的 **6a** 和 **7a** 优先反应,而处于顺式的 **6b** 和 **7b** 由于空间障碍却不(或很少)被氧化.在例 8 中(如图式 6),PCC 从环氧的背面接近,所以六元环上 Me 和环氧处于顺式 **8b** 优先被氧化,而处于反式的 **8a** 很少被氧化.



图式 4
Scheme 4



图式 5
Scheme 5



图式 6
Scheme 6

3 结论

本文报道的氯铬酸吡啶盐(PCC)与三级环氧化物的非对映选择性氧化反应是一类新颖的立体选择性有机化学反应.反应优先选择何种异构体、选择性

(d. e. %)的大小、反应具体采取什么途径以及最终形成何种产物,主要取决于环氧化物底物的结构.该反应不仅是一种制备手性三级环氧化物的新方法,而且也是合成某些特殊结构的羰基化合物,特别是带有手性季碳的 1,3-二酮的新方法,具有很好的实用价值.

References

- 1 Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 5974.
- 2 Maruoka, K.; Hasegawa, M.; Yamamoto, H.; Suzuki, K.; Shimazaki, M.; Tsuchihashi, G. - I. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 3827.
- 3 Marson, C. M.; Walker, I. P.; Pickering, J.; Hobson, A. D.;

- Wrigglesworth, R.; Edge, S. J. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 5944.
- 4 Tu, Y. - Q.; Sun, L. - D.; Wang, P. - Z. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 629.
- 5 Nakatani, Y.; Kawashima, K. *Synthesis*, **1978**, (1), 147.
- 6 Lightner, D. A.; Bouman, T. D.; Gawronski, J. K.; Gawronska, K.; Chappuis, J. L.; Crist, B. V.; Hansen, A. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 5314.
- 7 Sternke, J. E.; Chamberlin, A. R.; Bond, F. T. *Tetrahedron Lett.*, **1976**, *34*, 2947.
- 8 O'Connor, G. L.; Nace, H. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, *77*, 1578.
- 9 Piancatelli, G.; Soettri, A.; D'auria, M. *Synthesis*, **1982**, 245.
- 10 Banerji, K. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1978**, (7), 639.
- 11 Sundararaman, P.; Herz, W. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 813.

(Ed. SHEN Hong)

(DONG Hua - Zhen)