

ORGANIC REACTIONS
FOR DRUG SYNTHESIS
A CONCISE TEXTBOOK

药物合成反应简明教程

魏运洋 罗军 张树鹏 主编



科学出版社

药物合成反应简明教程

魏运洋 罗军 张树鹏 主编

科学出版社

北京

内 容 简 介

本书讨论药物研发和生产过程中涉及的重要有机反应,包括氧化反应、还原反应、卤化反应、亲核碳原子上的烃化、羟烷基化和酰化反应、成烯缩合、烯烃复分解和环丙烷化反应以及构建碳杂键的缩合反应等。重点讨论反应机理、影响因素和实际应用。注重参考近年来出版或发表的相关文献资料和研究论文,反映各类反应的最新进展。

本书可作为高等院校制药工程及其相关专业的高年级本科生教材,也可供相关专业研究生、高校教师和从事药物研发和生产的工程技术人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

药物合成反应简明教程/魏运洋,罗军,张树鹏主编.—北京:科学出版社,2013.7

ISBN 978-7-03-038164-4

I . ①药… II . ①魏… ②罗… ③张… III . ①药物化学-有机合成-化学反应 IV . ①TQ460.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2013) 第 159127 号

责任编辑:刘冉 / 责任校对:包志虹

责任印制:钱玉芬 / 封面设计:耕者设计工作室

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>

骏志印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2013 年 7 月第 一 版 开本:B5 (720×1000)

2013 年 7 月第一次印刷 印张:25 3/4

字数:505 000

定价:98.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

前　　言

《药物合成反应简明教程》根据编者近十年来为南京理工大学制药工程专业本科生讲授药物合成化学的讲义,结合编者多年的教学和科研实践,并参考近年出版的相关教材和发表在国内外重要学术期刊上的大量研究论文编写而成。内容包括氧化反应,还原反应,卤化反应,亲核碳原子上的烃化、羟烷基化和酰化反应,成烯缩合、烯烃复分解和环丙烷化反应以及构建碳杂键的缩合反应等,突出了反应机理和合成应用,特别是在药物和天然产物全合成中的应用。

作为药物使用的有机化合物种类繁多,结构复杂,数量庞大,因此,药物合成反应的内容十分丰富,几乎涉及有机合成的所有反应,任何一部教科书或课程都必须在这些内容中作出取舍。与已出版的同类教材比较,本书在内容的取舍上更加注重吸收有机合成领域的研究成果,包括新反应、新试剂和新合成方法的应用。例如,卤化反应中的含氟化合物的合成、烯烃复分解反应、环丙烷化反应以及缩合反应中的多组分缩合等内容在已出版的同类教材中都鲜有涉及。这些内容的编入,使得本书内容更接近于学科的前沿领域,较能反映当前药物合成领域的发展水平和今后的发展趋势。受限于篇幅,在吸收新内容的同时,难免舍弃一些经典反应的内容,如环加成和重排反应等,好在这些经典反应可以参考很多优秀的同类教科书。

本书在讨论各类合成反应时,特别注重反应机理的分析和讨论,尽量采用规范的符号和箭头来表示相关反应的机理。通过这些机理的表达式,能清楚地看出反应过程中哪些是亲核试剂,哪些是亲电试剂;旧键是如何断裂的,新键是如何生成的;以及反应过程中电荷的转移情况;等等。这些努力或许能帮助读者更好地理解复杂的药物合成反应,提高学习的兴趣和效率。

药物和天然产物的全合成是有机合成领域最富挑战性的工作,分散在国内外许多重要学术期刊上的全合成案例体现了研究者们高超的合成艺术,也是研究者们智慧的结晶。本书在介绍各类合成反应时,从相关文献中选取了大量关于所讨论的反应在药物和天然产物全合成中的应用实例,逐一分析其合成步骤和合成设计思路。希望这些实例所体现出的高超的合成设计水平和艺术能加深读者对所讨论的合成反应的理解,激发学习研究的欲望和创新的热情。

本书第1章和第4~6章由魏运洋编写,第2章由张树鹏编写,第3章由罗军编写,全书由魏运洋统稿。刘海璇、高鹏和沙强分别参与了第1.5节、第1.6节和第5.4节的编写,朱晨杰参与了第1.3节的编写。朱叶峰、葛文雷和朱晨杰共同整理了全书的参考文献。

本书的编写得到了南京理工大学制药与精细化工系许多老师和研究生的支持和帮助,在此表示衷心的感谢!同时感谢南京理工大学教务处、化工学院,以及科学出版社对本书出版给予的支持!

药物合成反应涉及一个庞大的、仍在快速发展的知识体系,限于编者水平,本书在内容的取舍、机理的讨论和全合成案例的分析等方面难免出现疏漏和错误,欢迎读者和同行批评指正。

魏运洋

2013年4月1日于南京

目 录

前言

第1章 氧化反应	1
1.1 芳位、烯丙位和羰基 α 位烃基的氧化	3
1.1.1 用硝酸铈铵氧化	3
1.1.2 用二氧化硒氧化	4
1.1.3 用氮氧杂环丙烷氧化	7
1.1.4 用其他计量氧化剂氧化	9
1.1.5 液相催化分子氧氧化	10
1.2 烯烃的氧化	14
1.2.1 烯烃的环氧化	14
1.2.2 烯烃氧化成1,2-二醇	26
1.2.3 烯烃的氧化断裂	31
1.3 醇的氧化	33
1.3.1 用铬试剂氧化	33
1.3.2 用二甲亚砜氧化	37
1.3.3 用高价碘化物氧化	42
1.3.4 用氮氧自由基氧化	47
1.4 醛、酮的氧化	49
1.4.1 Pinnick氧化	49
1.4.2 Dakin氧化	53
1.5 含氮化合物的氧化	55
1.5.1 伯胺的氧化	55
1.5.2 仲胺的氧化	57
1.5.3 叔胺和芳杂环上氮原子的氧化	58
1.6 含硫化合物的氧化	60
1.6.1 硫醇或硫酚氧化成二硫化物	60
1.6.2 硫醇或硫酚氧化成磺酸衍生物	61
1.6.3 硫醚氧化成亚砜	62
1.6.4 硫醚和亚砜氧化成砜	63
参考文献	63

第2章 还原反应	69
2.1 不饱和烃(烯、炔及芳烃)的还原	69
2.1.1 烯烃的还原	70
2.1.2 炔烃的还原	78
2.1.3 芳烃的还原	82
2.2 醛酮的还原	89
2.2.1 还原成烃的反应	90
2.2.2 还原成醇的反应	94
2.2.3 还原偶联反应	102
2.3 羧酸及其衍生物的还原	105
2.3.1 羧酸和酸酐的还原	105
2.3.2 酰卤的还原	106
2.3.3 酯的还原	107
2.3.4 酰胺的还原	110
2.4 含氮化合物的还原	111
2.4.1 催化氢化法	111
2.4.2 活泼金属还原法	113
2.4.3 含硫化合物为还原剂	115
2.4.4 金属氢化物为还原剂	115
2.5 氢解反应	117
2.5.1 脱卤氢解	117
2.5.2 脱苄氢解	118
2.5.3 开环氢解	118
2.5.4 脱硫氢解	118
参考文献	119
第3章 卤化反应	124
3.1 不饱和烃的卤加成反应	124
3.1.1 烯烃和炔烃的卤加成反应	124
3.1.2 不饱和羧酸及其酯的卤内酯化反应	128
3.1.3 不饱和烃的硼氢化卤解反应	130
3.1.4 杂原子张力环的加成开环卤化反应	136
3.2 芳环、苄位、烯丙位和羰基 α 位的卤取代反应	139
3.2.1 芳环上的卤取代反应	139
3.2.2 苄位和烯丙位的卤取代反应	148
3.2.3 羰基 α 位的卤取代反应	150

3.3 羟基及有关官能团的卤置换反应	153
3.3.1 醇酚羟基的卤置换反应	153
3.3.2 羧羟基的卤置换反应	160
3.3.3 其他官能团的卤置换反应	162
3.4 含氟化合物的合成	165
3.4.1 氟原子的特殊生理活性	165
3.4.2 亲电氟化反应	166
3.4.3 亲核取代氟化反应	176
3.4.4 三氟甲基化和二氟卡宾反应	190
参考文献	194
第4章 亲核碳原子上的烃化、羟烷基化和酰化反应	204
4.1 α 位的烃化反应	204
4.1.1 活性亚甲基化合物的 α 位烃化	205
4.1.2 苯乙腈的烃化	211
4.1.3 醛、酮及羧酸衍生物的 α 位烃化	213
4.2 活泼 α 位的羟烷基化及有关反应	225
4.2.1 羟醛缩合(aldol 缩合)反应	225
4.2.2 金属有机化合物与醛酮的缩合	240
4.2.3 α -卤代酸酯与醛酮的缩合	248
4.3 α 位的酰化反应	252
4.3.1 活性亚甲基化合物的 α 位酰化	252
4.3.2 酮的 α 位酰化	253
4.3.3 酯的 α 位酰化与 Claisen 酯缩合	253
4.4 芳环上的烃化和酰化反应	257
4.4.1 芳烃的烃化	257
4.4.2 芳环上的酰化	259
参考文献	267
第5章 成烯缩合、烯烃复分解和环丙烷化反应	271
5.1 经由羟醛缩合的成烯缩合反应	271
5.1.1 活泼亚甲基化合物与醛酮缩合成烯	271
5.1.2 丁二酸酯与醛酮缩合成烯	275
5.1.3 酸酐与醛酮缩合成烯	277
5.2 叶立德参与的成烯缩合反应	279
5.2.1 Wittig 反应	279
5.2.2 Horner-Wadsworth-Emmons 反应	284

5.2.3 Peterson 烯化反应	287
5.2.4 其他叶立德参与的成烯缩合反应	291
5.2.5 基于氧磷杂四元环中间体的烯烃构型转化	297
5.3 烯烃复分解反应	297
5.3.1 机理	298
5.3.2 烯炔和炔炔复分解	300
5.3.3 催化剂	301
5.3.4 影响烯烃复分解反应的主要因素	304
5.4 环丙烷化反应	310
5.4.1 重氮化合物与烯烃的环加成	310
5.4.2 Simmons-Smith 环丙烷化反应	317
5.4.3 Kulinkovich 环丙醇和环丙胺合成	322
5.4.4 经由 Michael 加成的环丙烷化反应	328
参考文献	331
第 6 章 构建碳杂键的缩合反应	336
6.1 成酯缩合反应	336
6.1.1 羧酸与醇直接缩合成酯	336
6.1.2 活泼酯参与的成酯反应	347
6.1.3 酰酐参与的成酯反应	353
6.1.4 酰氯参与的成酯反应	357
6.2 成肽缩合反应	358
6.2.1 缩合剂存在下羧酸与胺直接成肽	358
6.2.2 酸酐或酰卤与胺缩合成肽	362
6.2.3 氨基的保护	363
6.3 多组分缩合反应	370
6.3.1 Mannich 反应	370
6.3.2 异腈参与的多组分缩合	377
6.3.3 活泼亚甲基化合物参与的多组分缩合	385
参考文献	392
合成实例一览表	396
索引	399

第1章 氧化反应

广义的氧化反应是指化合物失去电子的反应。对于以共价方式成键的有机化合物来说,也可以把碳原子周围电子云密度降低的反应看作氧化反应。例如,用电负性较大的卤素、硝基等取代碳原子上的氢原子,会导致碳原子周围电子云密度降低,因此,卤化、硝化等反应也可以认为是氧化反应。狭义的氧化反应则是指往有机分子中引入氧原子或脱去氢原子的反应。本章讨论狭义概念的氧化反应,即用化学氧化剂往有机分子中引入氧原子或使其脱去氢原子的化学氧化反应,但不包括生物体内由酶催化的生物氧化过程。

氧化反应是氧化剂与被氧化物(底物)之间的反应。氧化剂的种类很多,包括分子氧、无机金属化合物(如高锰酸钾、二氧化锰、铬酸、重铬酸盐、三氧化铬及其吡啶络合物、铬酸酯、氯化铬、二氧化硒、四氧化锇、氧化银等)、无机酸(如硝酸、次氯酸及其盐和酯)、各种过氧化物和过氧酸(如过氧化氢、oxone、有机过氧酸)、高价碘化物(如 IBX、DMP、PIDA、PIFA、HTIB)以及苯醌及其衍生物等。常用的铬试剂、高价碘试剂及醌类氧化剂的结构分别如图 1.1、图 1.2 和图 1.3 所示。

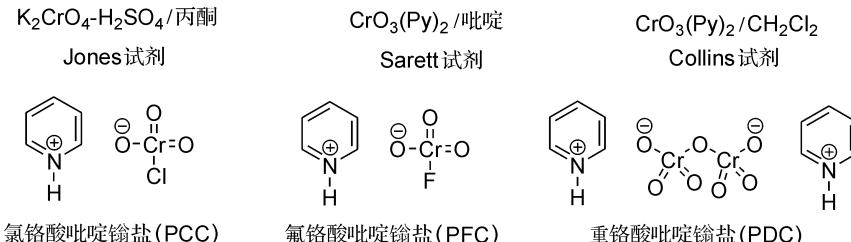


图 1.1 常用的铬试剂

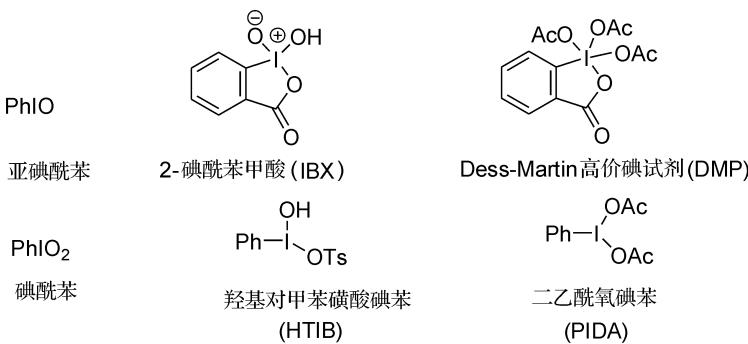


图 1.2 常用的高价碘试剂

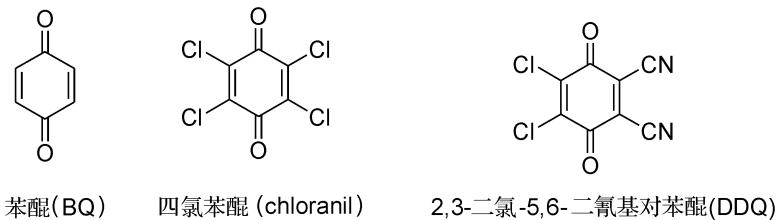
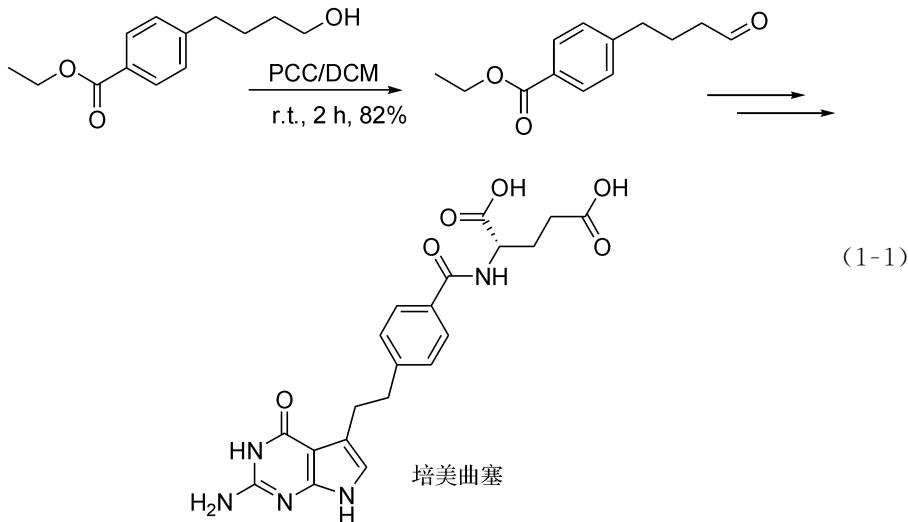


图 1.3 常用的醌类氧化剂

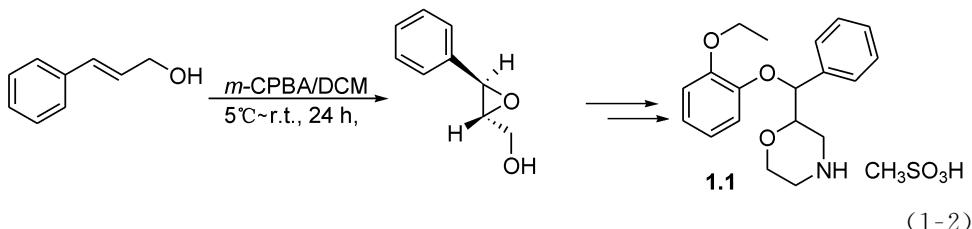
传统的氧化反应大多使用金属氧化物作氧化剂,大量的重金属排放到环境中造成较严重的环境污染。近年来,随着人们环保意识的加强,对绿色氧化方法的研究不断深入,一些新的更加绿色的氧化方法和工艺不断出现,特别是以分子氧、过氧化氢等作氧化剂的催化氧化方法,无过渡金属催化的分子氧氧化方法,以温和低毒的高价碘化合物作氧化剂的氧化方法等受到更加广泛的关注,得到快速发展。

被氧化物包括烃类(烷烃、烯烃、芳烃)、有机含氧化物(醇、醛、酮)、有机硫化物、有机胺以及有机卤化物等。同一氧化剂往往可氧化多种底物,同一底物也可用多种氧化剂氧化。

氧化反应在药物合成中应用非常广泛。例如,培美曲塞(pemetrexed)是抗代谢类抗肿瘤药物,2004年在美国上市,其合成过程涉及苯丁醇衍生物的选择性氧化,选用了PCC作氧化剂^{[1]153}。



又如,化合物 1.1 具有抗焦虑作用,用间氯过氧苯甲酸(*m*-CPBA)氧化相应的烯烃,实现了中间体环氧乙烷衍生物的合成(1-2)^{[1]284}。



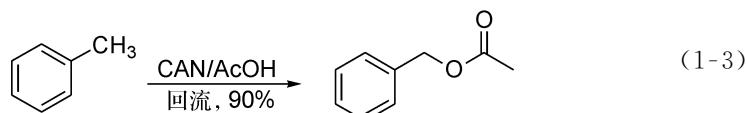
本章根据被氧化物的种类讨论各种氧化反应,介绍这些反应在药物合成中的广泛应用。

1.1 苯位、烯丙位和羰基 α 位烃基的氧化

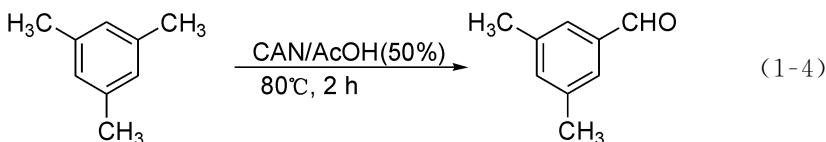
无官能团活化的烷烃在通常条件下不易发生氧化反应,在激烈的条件下(如高温气相)与氧化剂接触可被氧化,反应一般按自由基机理进行,选择性差,通常生成多种产物的混合物,在合成上应用较少。当分子中存在芳环、双键、羰基等官能团时,可以在较温和的条件下发生双键、羰基、芳环的氧化或烯丙位、苯位和羰基 α 位的氧化,反应通常具有较好的选择性,在合成上有重要应用。硝酸铈铵、铬试剂、Davis 氧氮杂环丙烷等多种氧化剂可实现苯位、烯丙位和羰基 α 位烃基的氧化,生成醇、醛、酮、酸等多种产物。

1.1.1 用硝酸铈铵氧化

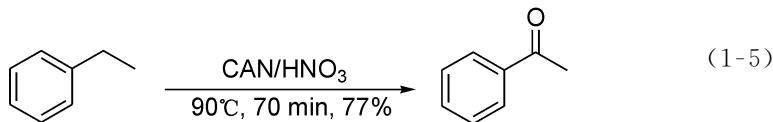
硝酸铈铵[CAN, $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$]是氧化苯位烃基的有效试剂^[2]。硝酸铈铵/无水乙酸体系氧化甲苯生成苯醇(以乙酸酯存在),选择性好。



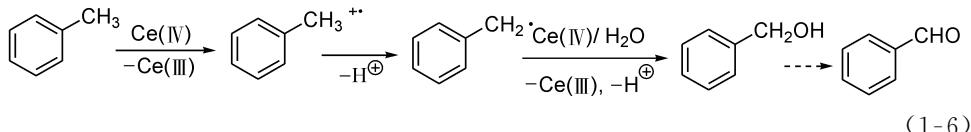
硝酸铈铵/50%乙酸体系可将芳环上有供电基的甲苯氧化成醛,例如,均三甲苯的氧化生成3,5-二甲基苯甲醛,醛基的吸电性有效地避免了其余甲基的氧化。



硝酸铈铵/硝酸体系可将苯位亚甲基氧化成相应的酮,例如:



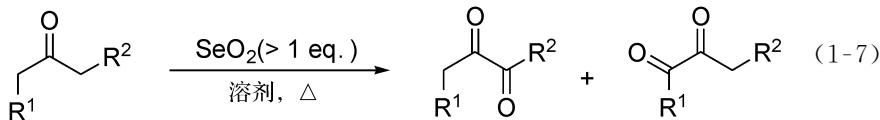
用硝酸铈铵氧化苄位烃基是自由基反应。以甲苯氧化成苄醇和苯甲醛的反应为例,机理可表示如下:



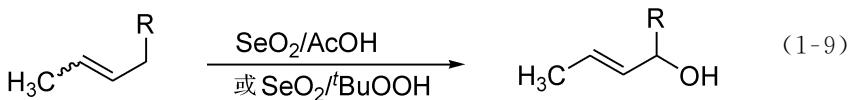
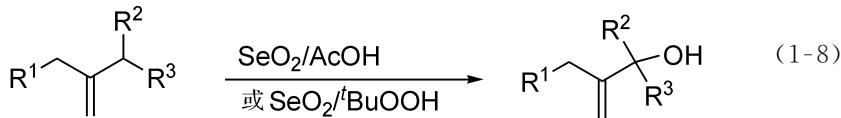
四价铈作为氧化剂先夺取芳烃的一个电子,形成正离子自由基。正离子自由基脱去苄位质子,生成苄基自由基。苄基自由基再被四价铈氧化成苄基正离子,与水结合生成苄醇。苄醇继续氧化生成苯甲醛。

1.1.2 用二氧化硒氧化

二氧化硒可用来氧化烯丙位、苄位和羰基 α 位烃基,称作 Riley 氧化^{[3]318}。二氧化硒氧化羰基 α 位烃基生成邻二酮,反应通式如下:

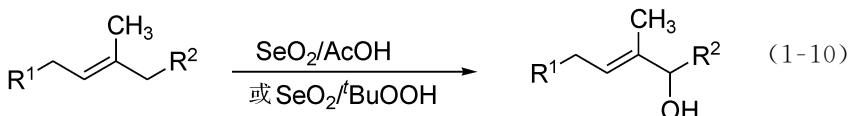


二氧化硒氧化烯丙位烃基生成烯丙醇,反应有很高的位置选择性。对于1,1-二取代烯烃和1,2-二取代烯烃的氧化,烯丙位烃基的活性顺序为 $\text{CH} > \text{CH}_2 > \text{CH}_3$ 。

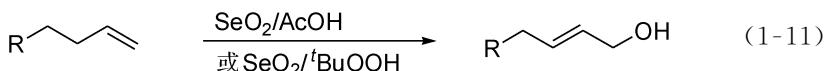


1,2-二取代烯烃的氧化选择性生成E型烯丙醇。

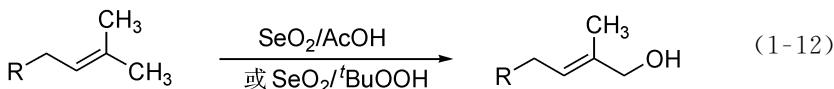
对于1,1,2-三取代烯烃的氧化,反应优先发生在与1位碳原子相连的烯丙位烃基上,活性顺序为 $\text{CH}_2 > \text{CH}_3 > \text{CH}$ 。



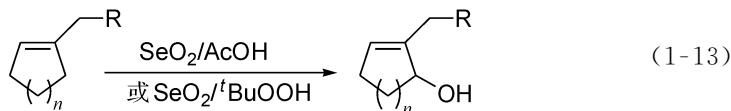
端烯烃的氧化会发生烯丙基重排,生成 *E* 型伯烯丙醇。



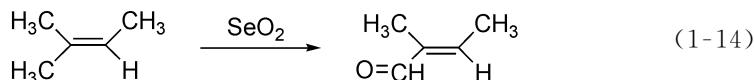
1,1-二甲基烯烃的氧化优先发生在与 2 位烃基处于反式的甲基上,生成 *E* 型烯丙醇。



环烯烃的氧化优先发生在环内与取代基较多的双键碳原子相连的烯丙位上。

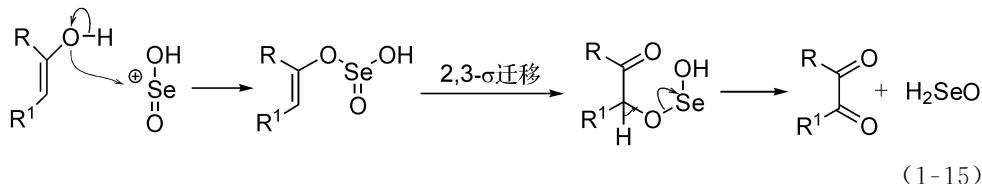


二氧化硒氧化烯丙位烃基的反应通常在乙酸中进行,生成的烯丙醇与乙酸形成酯,可使反应停留在烯丙醇的阶段。否则,可能进一步氧化生成 α,β -不饱和醛或酮,例如 2-甲基-2-丁烯的氧化,可生成 2-甲基-2-丁烯醛[式(1-14)]。

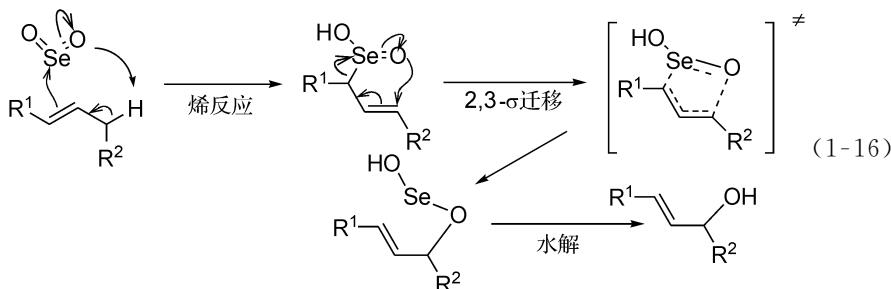


加入叔丁基过氧化氢也可使反应停留在烯丙醇的阶段。

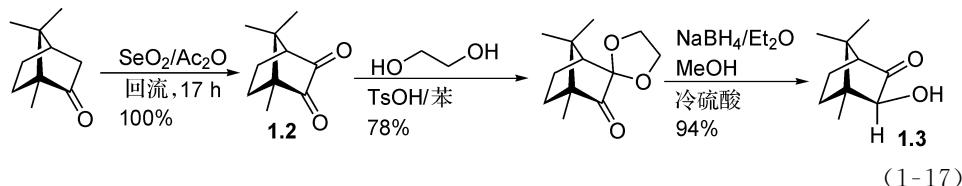
二氧化硒氧化羰基 α 位烃基或烯丙位烃基的关键步骤是 2,3- σ 迁移重排。对于羰基 α 位烃基的氧化,羰基化合物的烯醇式先与质子化的二氧化硒反应生成亚硒酸烯基酯,再经 2,3- σ 迁移重排和消除生成产物[式(1-15)]。



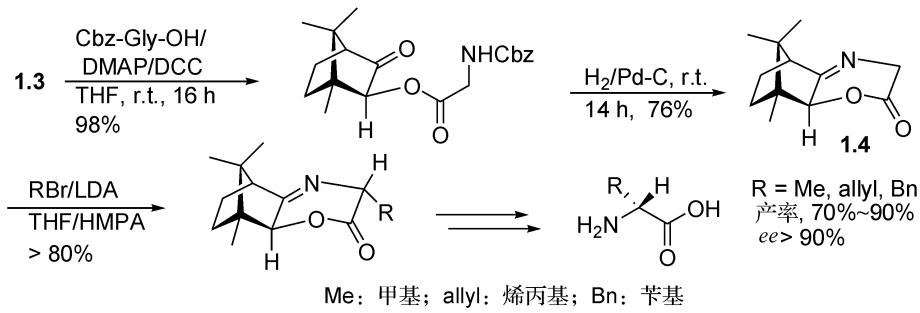
氧化烯丙位烃基时,底物先与二氧化硒发生烯反应(ene reaction),再经 2,3- σ 迁移重排和水解生成产物(1-16)。



Xu 等^[4]以 1,7,7-三甲基二环[2.2.1]2-庚酮为原料,利用二氧化硒实现羰基 α 位的氧化得到 1,7,7-三甲基二环[2.2.1]2,3-庚二酮(**1.2**)。**1.2** 与乙二醇形成缩酮保护其中的一个羰基,用硼氢化钠还原另一羰基为醇(**1.3**)。

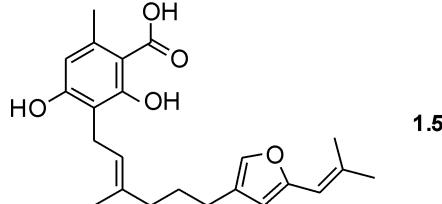


1.3 与苄氧羰基保护的甘氨酸缩合成酯,脱苄氧羰基后发生分子内缩合生成亚胺 **1.4**。在强碱 LDA 存在下,**1.4** 与卤代烃发生羰基 α 位的烃化,再经酯和亚胺的水解生成相应的氨基酸,发展了一条氨基酸的不对称合成路线。

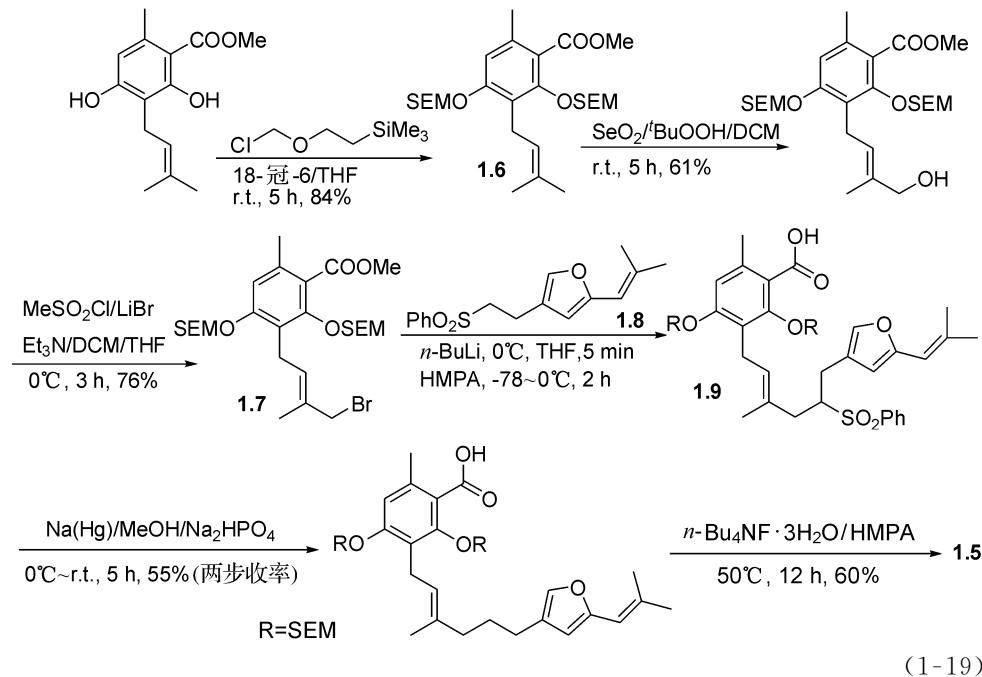


二氧化硒氧化合成冠突孔菌酸(Cristatic acid)

冠突孔菌酸(**1.5**)是潜在的抗生素,结构如下:

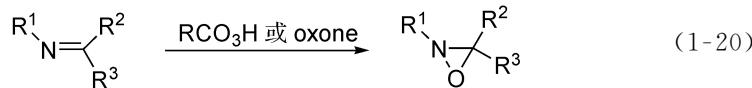


Alois 和 Thomas^[5]通过 1,1-二甲基-2-取代苄基乙烯 **1.6** 的 Riley 氧化成功合成了 *E* 型烯丙醇中间体, 经醇羟基的卤置换反应转变成烯丙基溴化物 **1.7**, 以 **1.7** 为烃化剂与砜衍生物 **1.8** 发生砜的 α 位烃化得中间体 **1.9**, 脱苯磺酰基得目标产物 **1.5**。

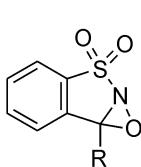


1.1.3 用氮氧杂环丙烷氧化

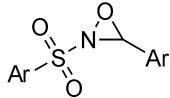
1956年,Emmons用过氧酸氧化亚胺,成功实现了氮氧杂环丙烷的合成^[6]。



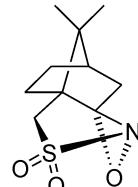
Davis 等^{[3]130,[7,8]}发现,由于环的张力和相对弱的 N—O 键,氮氧杂环丙烷非常活泼,容易在亲核试剂作用下开环,可作为胺化剂或氧化剂使用。如果氮原子上的取代基体积小,亲核试剂通常进攻氮原子,开环生成胺;如果氮原子上的取代基体积大,有吸电子基团存在,亲核试剂通常进攻氧原子,生成亲核试剂被氧化的产物。特别是 *N*-碘酰基氮氧杂环丙烷(**1.10~1.12**)是非常温和的氧化剂,可以将硫醚氧化成砜,将烯烃氧化成环氧化物,将胺氧化成羟胺或氧化胺,将有机金属化合物氧化成醇或酚,称作 Davis 氧化。



1.10



1.11

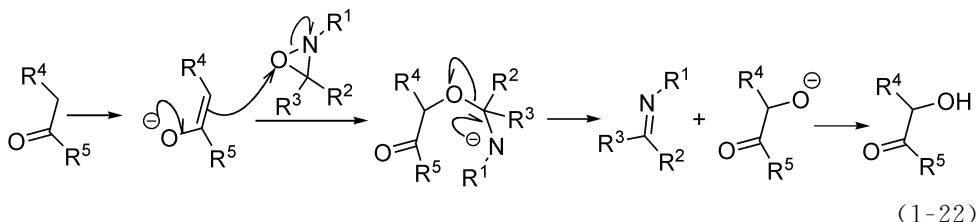


1.12

N-磺酰基氮氧杂环丙烷更广泛的应用则是在强碱存在下氧化羰基 α 位的烃基生成偶姻(acyloin)。例如, Forsyth 等^[9]利用 1.12 作氧化剂,成功合成了冈田软海绵酸(okadaic acid)的关键中间体。

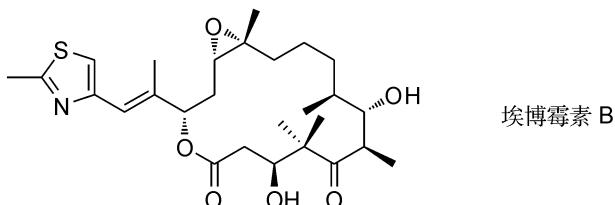


氮氧杂环丙烷氧化羰基 α 位烃基是亲核取代反应。羰基化合物在碱的作用下脱 α 氢生成的负碳离子或烯醇负离子作为亲核试剂进攻 N-磺酰基氮氧杂环丙烷分子中的氧原子导致 N-O 键断裂形成氨基负离子,消除亚胺得产物。

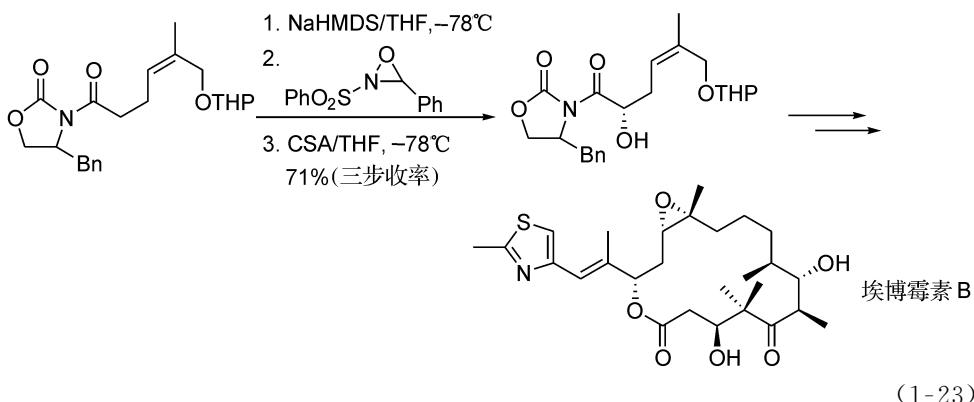


Davis 氮氧杂环丙烷氧化合成埃博霉素 B(Epothilone B)

埃博霉素 B 是潜在的抗菌剂,结构如下:



White 等^[10]报道的合成路线利用 Davis 氮氧杂环丙烷氧化引入了形成大环内酯结构所必需的醇羟基。



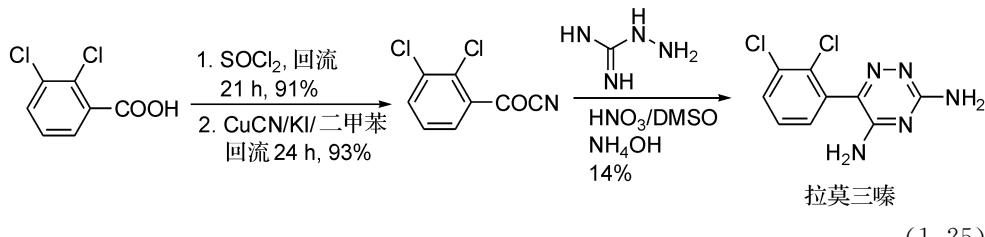
1.1.4 用其他计量氧化剂氧化

(1) 用稀硝酸氧化

硝酸既是硝化剂,又是氧化剂。浓硝酸通常起硝化剂作用,稀硝酸常用作芳位烃基的氧化剂,生成相应的芳甲酸衍生物。例如,在抗癫痫药拉莫三嗪(Lamotrigine)的合成中,利用稀硝酸氧化2,3-二氯甲苯得到中间体2,3-二氯苯甲酸^{[1]318}。

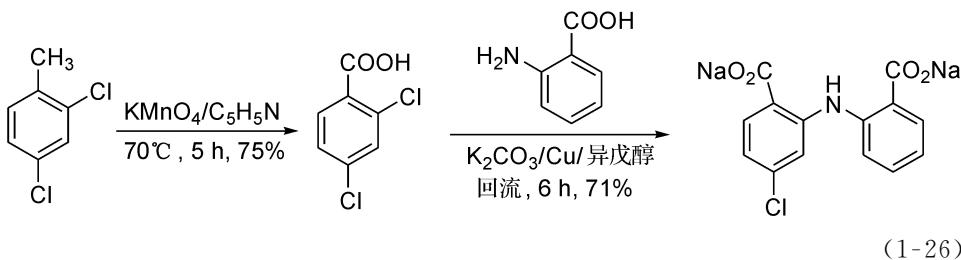


2,3-二氯苯甲酸转变成2,3-二氯苯甲酰氯后与氯化铜反应得中间体2,3-二氯苯甲酰氯,最后与氨基胍缩合得目标产物拉莫三嗪^{[1]318}。



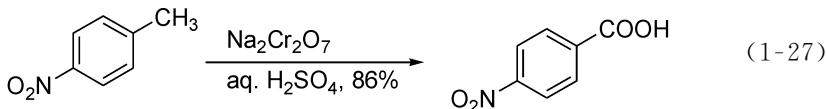
(2) 用高锰酸钾氧化

高锰酸钾也是氧化芳位烃基的传统氧化剂。例如,在非甾体抗炎药氯苯扎利二钠的合成中,利用高锰酸钾氧化2,4-二氯甲苯生成中间体2,4-二氯苯甲酸,与邻氨基苯甲酸偶联得目标产物^{[1]231}。

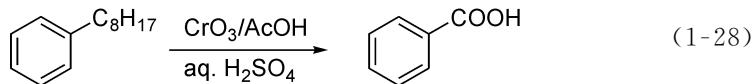


(3) 用铬试剂氧化

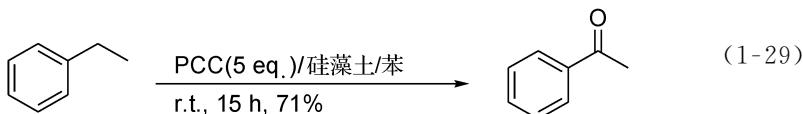
重铬酸盐等铬试剂主要用于烯烃和醇的氧化，将在 1.2 节和 1.3 节中讨论。一定条件下，铬试剂也可用于苄位和烯丙位羟基的氧化。例如，在含水硫酸中用重铬酸钠氧化对硝基甲苯，生成对硝基苯甲酸^[11]：



在含水硫酸和乙酸存在下用三氧化铬氧化辛基苯，反应也发生在苄位，并伴随 C—C 键的断裂，生成苯甲酸：



用氯铬酸吡啶鎓盐(PCC)氧化甲基以外的苄位羟基，反应可停留在酮的阶段，而不发生 C—C 键的断裂，例如^{[12]72-73}：



通常情况下，用 PCC 氧化烯丙位和苄位羟基需要使用 3~5 倍量甚至更多的 PCC，但是，对于环状烯丙醚的氧化，用当量的 PCC 即可高产率地生成 α,β -不饱和内酯，在合成上很有价值^{[12]72-73}。



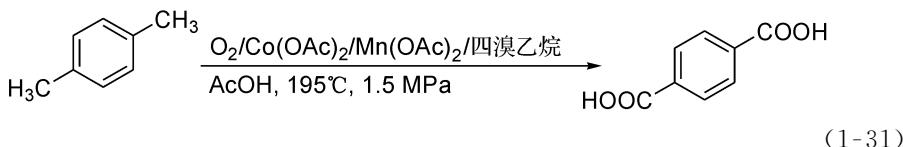
1.1.5 液相催化分子氧氧化

使用化学计量的甚至过量的氧化剂的氧化工艺普遍存在试剂耗量大、成本高等问题。有些氧化剂毒性大(如二氧化硒)，大量使用势必造成严重的环境问题。

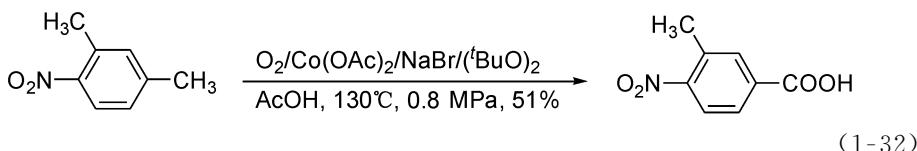
铬试剂和高锰酸钾等长期使用也会造成严重的重金属污染。硝酸腐蚀性强,用稀硝酸氧化对设备要求高,设备投资和维护成本高,产生的氧化氮也会造成大气污染。

化学计量氧化剂氧化存在的这些问题促使人们不断寻求新的氧化剂和氧化方法,以解决人类面临的环境问题。利用空气中的氧气作为氧化剂是最理想的选择。氧分子不活泼,只有在适当的催化剂作用下才能与有机物分子发生氧化反应。因此,以分子氧作氧化剂的关键是寻求合适的催化剂,在气相或液相条件下进行氧化。气相氧化设备较复杂,投资大,比较适合大吨位化工产品的生产。液相氧化设备较简单,适合于药物及中间体等附加值高,吨位小的精细化学品的生产。

对于苯位烃基的催化氧化,较早使用的催化剂为钴-锰-溴催化剂。例如,工业上氧化对二甲苯生产对苯二甲酸就是以乙酸钴、乙酸锰和氢溴酸的混合物作为催化剂,利用分子氧在液相条件下进行氧化。早期,反应温度通常在200℃左右,压力在2.0 MPa以上。后来经过不断改进,如提高催化剂的钴锰比,富氧条件下氧化,反应温度和压力可明显降低。例如,扬子石化邢跃军等对BP-Amoco工艺进行改进,采用氧气体积分数为24%~27%的富氧空气,在195℃,1.5 MPa的条件下氧化,产品收率和纯度优于普通空气氧化的结果^[13]。



在钴-锰-溴催化氧化体系中,乙酸钴和乙酸锰是催化剂,溴化物为助催化剂。单独钴盐或锰盐与助催化剂组成的体系也能用于苯位烃基的氧化。例如,岳彩波等^[14a]用乙酸钴作催化剂,溴化钠和二叔丁基过氧化物为助催化剂,实现了2,4-二甲基硝基苯的选择性氧化,生成3-甲基-4-硝基苯甲酸:



钴-锰-溴催化体系氧化苯位烃基的反应按单电子转移机理进行,反应过程如图1.4所示。

二叔丁基过氧化物等自由基引发剂先分解成自由基,自由基夺取苯位氢生成苯基自由基,苯基自由基与氧结合生成苯基过氧自由基(图1.4反应I),苯基过氧自由基在二价钴的作用下脱去羟基负离子生成芳醛,二价钴失去电子转变成三价钴(图1.4反应II),三价钴夺取底物分子中的氢原子生成苯基自由基,自身被还原为二价钴(图1.4反应III),从而构成催化循环。

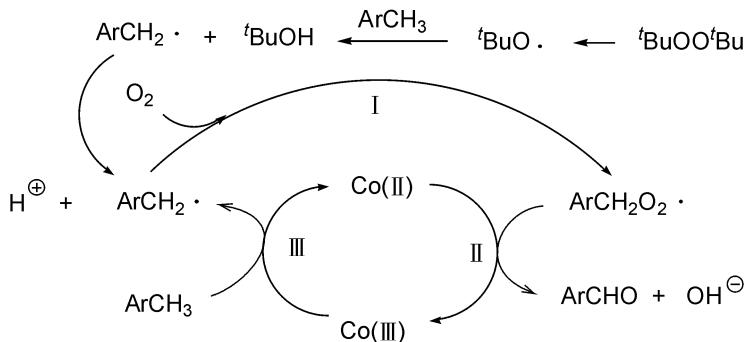
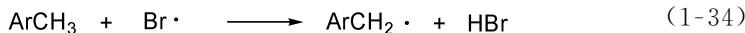
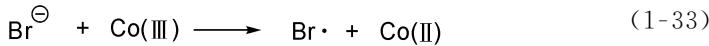
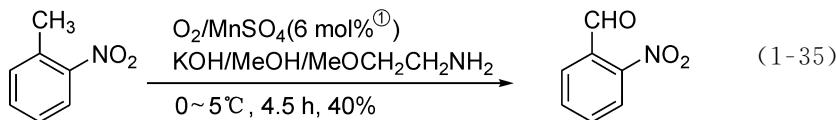


图 1.4 钴催化氧化苄位烃基的催化循环

催化苄位氧化的关键中间体是苄基自由基。溴化物能与 Co(III) 作用，产生溴自由基，溴自由基夺取苄基氢，促进苄基自由基的生成，因此，溴化物对这类反应有很强的助催化作用。

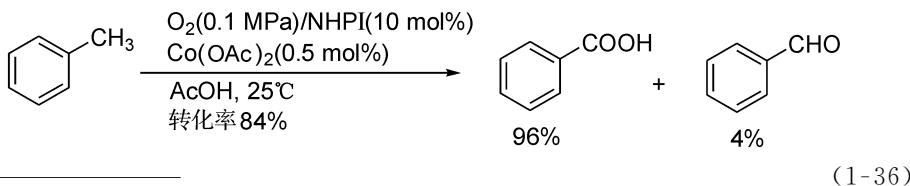


碱性条件下用硫酸锰氧化邻硝基甲苯生成邻硝基苯甲醛：^①



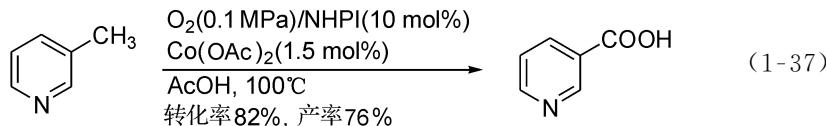
利用电子自旋共振检测到邻硝基苄基自由基，为苄基自由基中间体的存在提供了直接的实验证据^[14b]。

苯甲酸衍生物广泛应用于医药、增塑剂、香料等产品的生产，2000 年全球年产量就已超过 60 万吨^[15]。目前采用的催化体系存在反应条件较苛刻、转化率较低、溴化物助催化剂对设备腐蚀较严重等问题。为了进一步改进液相氧化的工艺，降低反应温度，提高转化率和选择性，近年来开发了一些新的适合苄位氧化的催化剂和助催化剂，其中以 N -羟基邻苯二甲酰亚胺(NHPI)作助催化剂，与 Co(OAc)_2 组成的催化体系，可在常温常压下实现苄位烃基的氧化^[16]。

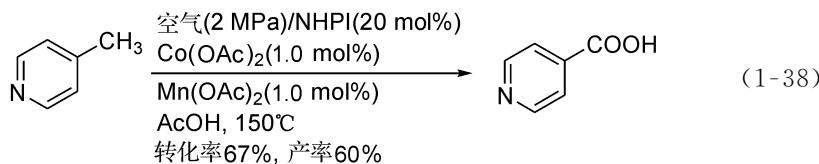


^① mol% 表示物质的量分数，为尊重学科和读者阅读习惯，本书仍用此表达方式，特此说明。

甲基吡啶氧化成吡啶甲酸的反应较甲苯衍生物的氧化困难, NHPI 存在时反应相对较易进行。例如, 在 10 mol% NHPI 存在下, 常压, 100℃ 可将 3-甲基吡啶氧化成烟酸, 转化率 82%。



同样条件下氧化 4-甲基吡啶, 相应吡啶甲酸的收率只有 22%, 在 150℃, 2 MPa 的条件下, 改用 $\text{Co(OAc)}_2\text{-Mn(OAc)}_2$ 混合物催化, 转化率和收率可分别提高至 67% 和 60%。



NHPI 可由邻苯二甲酸酐和羟胺合成, 作为一种廉价易得的有机催化剂近年来受到高度关注。NHPI 在反应中可产生邻苯二甲酰亚胺氮氧自由基(PINO), 后者是非常活泼的自由基, 在夺取底物分子中各种氢的反应中, 活性高于烷基过氧自由基。例如, 夺取苯醇、甲苯、乙苯等底物分子中苯位氢的反应, 相对速率 $k_{\text{PINO}}/k_{t\text{-BuOO}}$ 分别为 87、10.5 和 11.2, 夺取四氢呋喃分子中与氧相连的亚甲基上的氢的反应, 相对速率 $k_{\text{PINO}}/k_{t\text{-BuOO}}$ 为 8.5, 可见在这些自由基夺取氢的反应中, PINO 的活性远高于叔丁基过氧自由基^[16]。

氧化氮、蕙醌等可促进 NHPI 转化成 PINO, 对 NHPI 催化的氧化反应有促进作用。例如, 在硝基甲苯的氧化反应中加入催化量的硝酸, 可分解产生氧化氮, 构成如图 1.5 所示的催化循环。

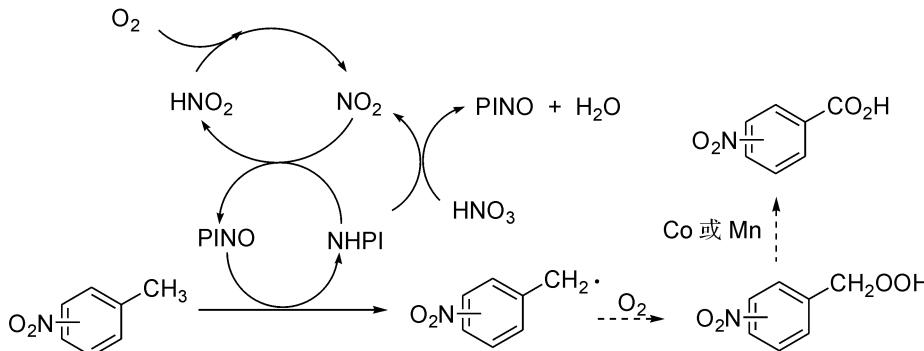


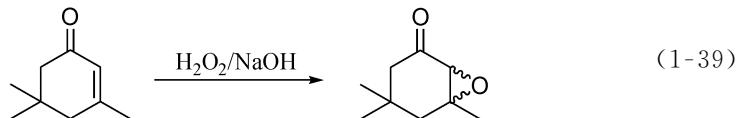
图 1.5 氧化氮促进的 NHPI 催化硝基甲苯苯位氧化机理

1.2 烯烃的氧化

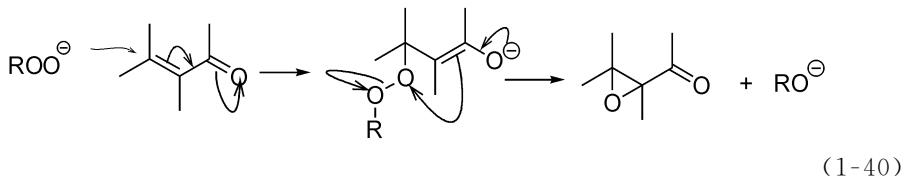
1.2.1 烯烃的环氧化

(1) α,β -不饱和羰基化合物的环氧化^[17]

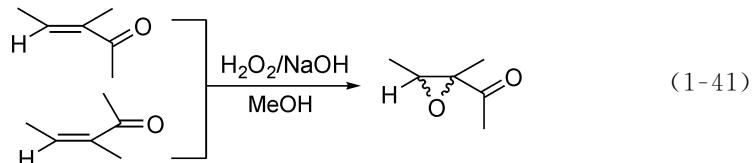
用碱性过氧化氢或叔丁基过氧化氢($t\text{-BuOOH}$)作氧化剂, 可实现 α,β -不饱和羰基化合物的环氧化, 例如:



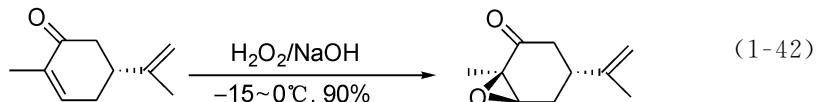
反应经由过氧化物阴离子对 α,β -不饱和羰基化合物的 1,4-加成、加成中间体的环化等步骤, 机理如下:



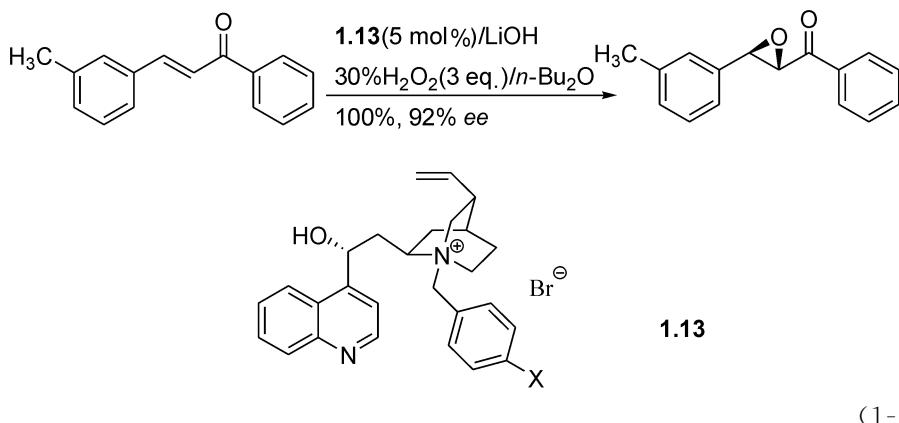
在中间体阶段, 碳-碳单键通过自由旋转可使分子的构型改变, 由不太稳定的构型转变为稳定的构型, 例如以下环氧化反应, 由 Z 构型和 E 构型的烯烃得到同一种环氧化物^[17]。



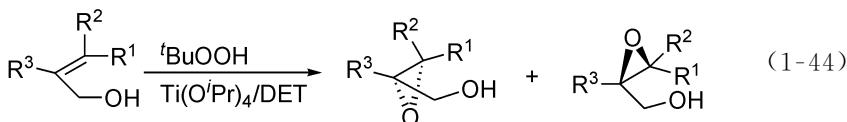
对于环状 α,β -不饱和酮的氧化, 通常在烯键平面位阻小的一边形成环氧键, 例如^[17]:



利用由辛可宁衍生的手性季铵盐(如 1.13)作催化剂可实现 α,β -不饱和羰基化合物的不对称相转移催化环氧化。

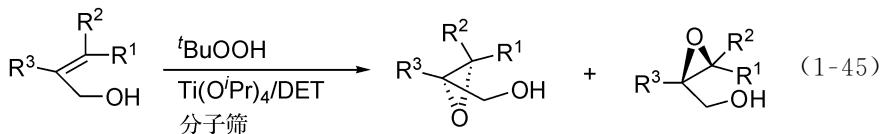
(2) 烯丙醇的不对称环氧化^[18]

1980年,Sharpless等发现,在钛酸异丙酯-酒石酸酯配合物存在下,叔丁基过氧化氢作氧化剂,可实现烯丙醇底物的不对称环氧化,对映选择性大于90%^[18a]。



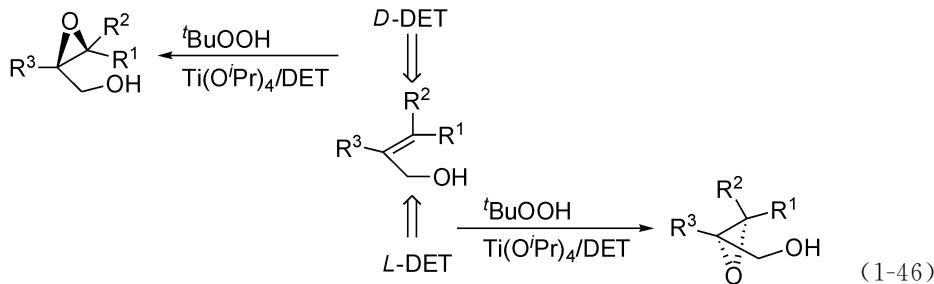
后来,就把这一反应称为 Sharpless 不对称环氧化(Sharpless asymmetric epoxidation, SAE)反应。

在 Sharpless 最初提出的反应条件下,大多数烯丙醇底物的氧化需要使用化学计量的配合物,反应才能进行完全,既不经济,也不利于产物的分离。1986年,Sharpless等又发现分子筛对该反应有很强的促进作用,加入经过200℃活化的分子筛,使用5~10 mol%的配合物就可在同样条件下使环氧化反应进行完全,获得同样的产物收率和对映选择性^[18b]。

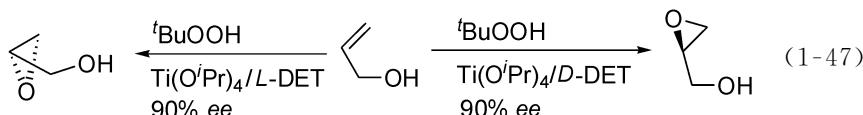


与计量反应相比,催化反应不仅更为经济,产物更容易分离,还可避免后处理过程中加水分解催化剂造成水溶性产物的损失。

Sharpless 不对称环氧化反应是不对称催化反应中最为成功的反应之一,不仅对映选择性高,而且可根据底物结构以及手性酒石酸酯配体的构型来预测产物的构型。将烯丙醇的羟基置于分子右下角,则 D-(−)-酒石酸酯催化时试剂从分子平面上方进攻,L-(+)-酒石酸酯催化时试剂从分子平面下方进攻。



例如,无任何取代基的烯丙醇分别在 *D*-DET 和 *L*-DET 存在下反应生成两种不同构型的环氧醇产物,对映选择性均达到 90%:



Sharpless 不对称环氧化反应是通过一系列配体交换过程实现的,反应机理可表示如下:

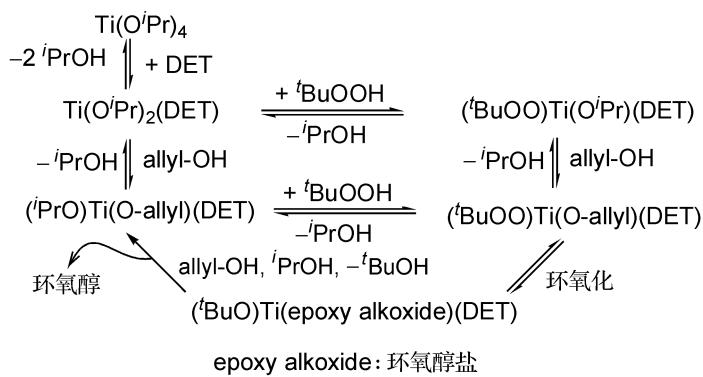
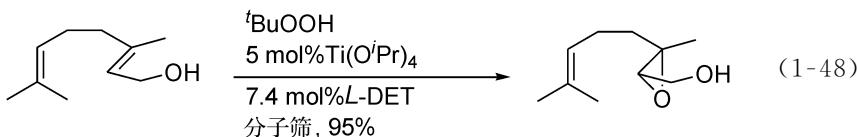
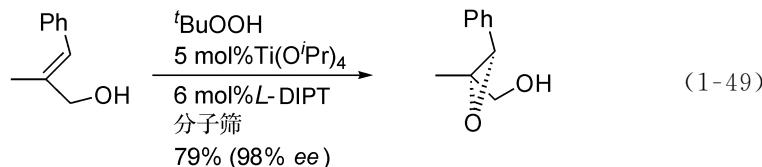


图 1.6 Sharpless 不对称环氧化反应的配体交换机理

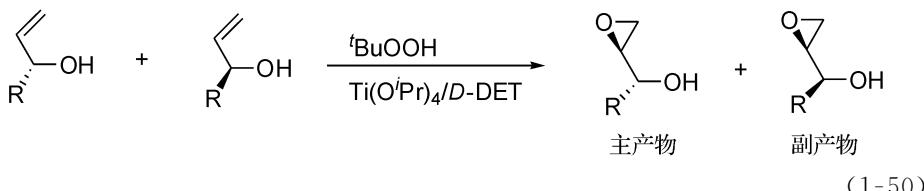
由以上机理可以看出,烯丙醇底物分子中的羟基是保证 Sharpless 不对称环氧化反应成功进行的关键,羟基的存在保证了底物与催化剂可通过配体交换进行配位。配位的结果不仅活化了底物,而且以一定的立化方式将底物锁定到催化剂上,实现不对称环氧化。对于含多个烯键的烯丙醇底物,配位后烯丙醇官能团中的烯键离中心金属原子近,可被选择性氧化,远程的烯键则不被氧化。例如:



除酒石酸乙酯(DET)外,酒石酸异丙酯(DIPT)也可用于 Sharpless 不对称环氧化反应,效果与酒石酸乙酯相同。

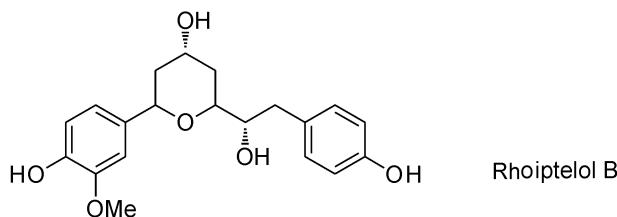


Sharpless 不对称环氧化反应还可用于烯丙醇对映体的动力学拆分,例如^[19]:

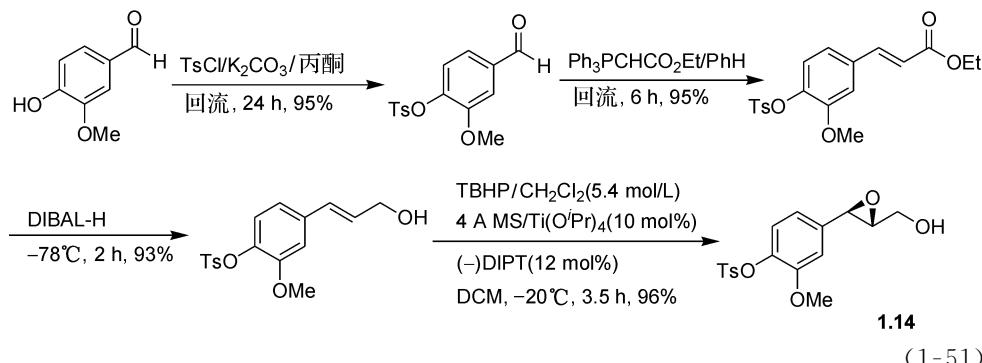


Sharpless 不对称环氧化反应合成 Rhoiptelol B

Rhoiptelol B 是 1,7-二芳基庚烷类化合物,结构如下:

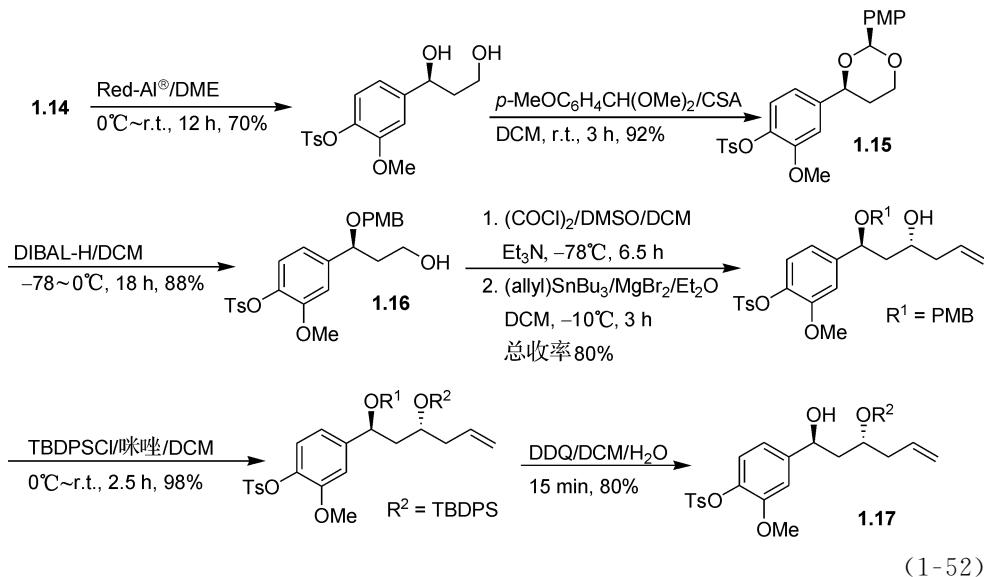


Rhoiptelol B 具有多种生物活性(包括抗菌、抗病毒、抗肿瘤活性),引起了研究者的极大关注。Yadav 等^[20]报道的合成路线以 3-甲氧基-4-羟基苯甲醛为起始原料,经 14 步反应成功合成了 Rhoiptelol B,其中关键的一步是通过 Sharpless 不对称环氧化在苄位引入手性中心,得到关键中间体 1.14 (1-51)。

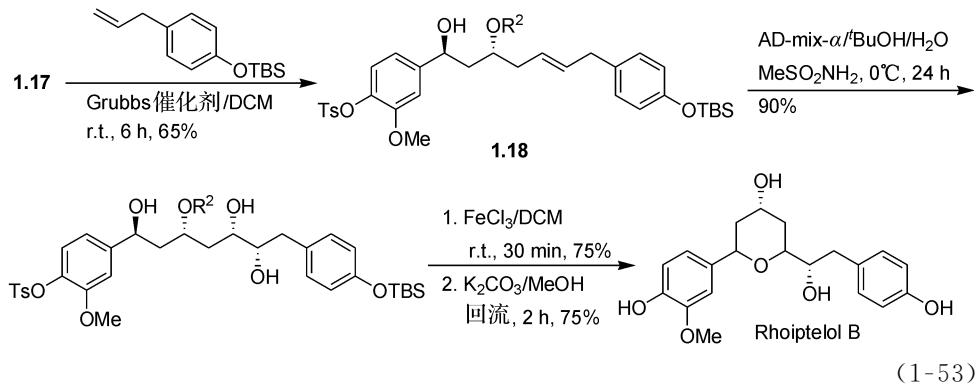


中间体 1.14 经环氧乙烷的还原开环得 β -二醇, β -二醇与对甲氧基苯甲醛和甲

醇的缩醛反应生成新的缩醛 **1.15**, 再经还原开环得对甲氧基苄基(PMB)保护的二醇 **1.16**。**1.16** 的伯羟基经 Swern 氧化成醛, 醛与有机锡加成后再经羟基的保护和脱保护得中间体 **1.17**。



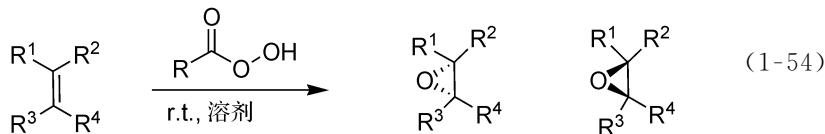
中间体 **1.17** 在第 2 代 Grubbs 催化剂作用下与三丁基硅基保护的对烯丙基苯酚发生烯烃复分解反应得中间体 **1.18**。最后经 Sharpless 不对称双羟基化和分子内的醚化得目标产物 Rhoiptelol B。



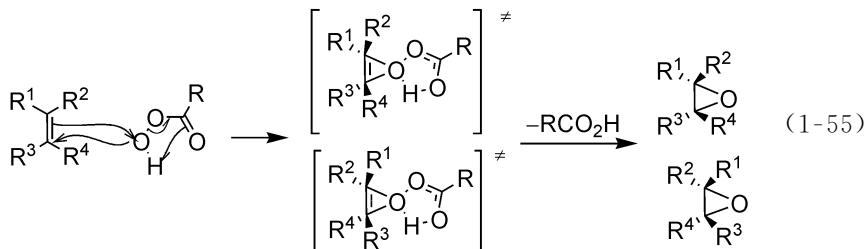
(3) 非官能化烯烃的环氧化

用过氧酸氧化(Prilezhaev 反应)

1909 年, Prilezhaev^{[3]362}发现, 非官能化烯烃可在有机溶剂中室温下被过氧酸氧化成环氧化物, 称作 Prilezhaev 反应。

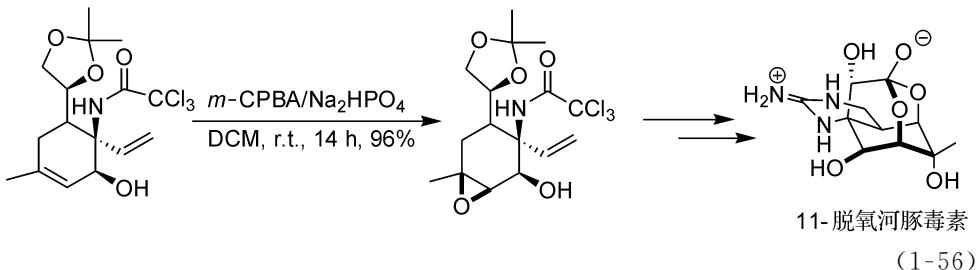


Prilezhaev 反应是氧对双键的同向加成,按协同机理进行:



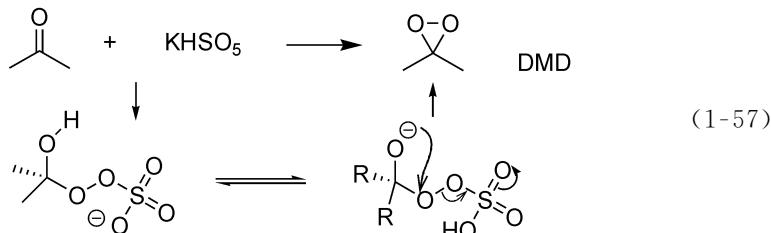
m-CPBA 是常用的过氧酸,其他过氧酸可由过氧化氢和相应羧酸或酸酐原位生成。双键碳上的供电基、过氧酸烃基上的吸电基有利反应。

Prilezhaev 氧化条件下内烯烃较端烯烃易被氧化,可在末端双键存在下选择性氧化多取代双键。例如,在 11-脱氧河豚毒素(11-deoxytetrodotoxin)的合成中,利用 Prilezhaev 反应成功实现了乙烯基环己烯衍生物环内双键的选择性氧化^[21]。

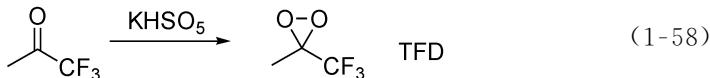


用过氧化酮的环氧化

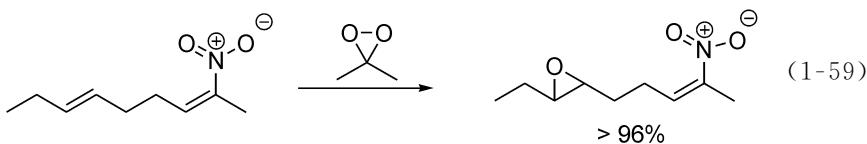
1985 年, Murry 和 Jeyaramana 发现丙酮与过硫酸氢钾(KHSO_5 , oxone)反应生成二甲基过氧化酮(dimethyldioxirane, DMD),并成功地制备了 0.1 mol/L 的二甲基过氧化酮丙酮溶液^[22]。



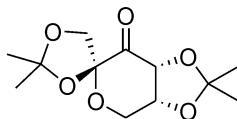
1988年,Curci用类似的方法制备了性能较DMD优越的甲基三氟甲基过氧化酮[methyl(trifluoromethyl)dioxirane, TFD],得到0.65~0.8 mol/L的CF₃COCH₃溶液^[22]。



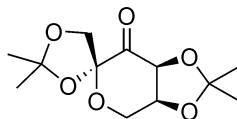
原位生成的过氧化酮是一种温和的氧化剂,可以应用于一系列的氧化反应,特别是可以高选择性地氧化烯烃为环氧化物,例如,2-硝基-2,6-壬二烯与二甲基过氧化酮反应,选择性地生成6位双键被氧化的环氧化物。



1996年,Shi等^[23]由果糖(fructose)合成出手性酮1.19和1.20。

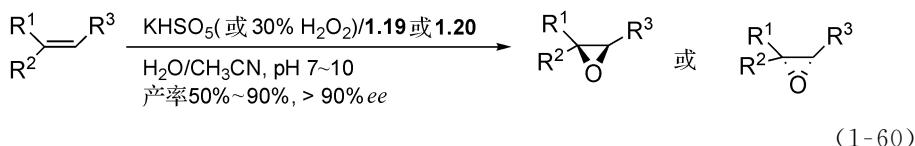


1.19 (由D-fructose合成)



1.20 (由L-fructose合成)

以手性酮1.19或1.20为催化剂,与过硫酸氢钾原位生成手性过氧化酮,实现了手性酮催化的非官能化烯烃的不对称环氧化,称作史一安(Yian Shi)不对称环氧化。



为确保反应顺利进行,必须控制适当的pH(约10.5),pH偏高会导致过硫酸氢钾分解,pH偏低则会加速催化剂的Baeyer-Villiger重排。反应的催化循环及Baeyer-Villiger重排的途径如图1.7所示。

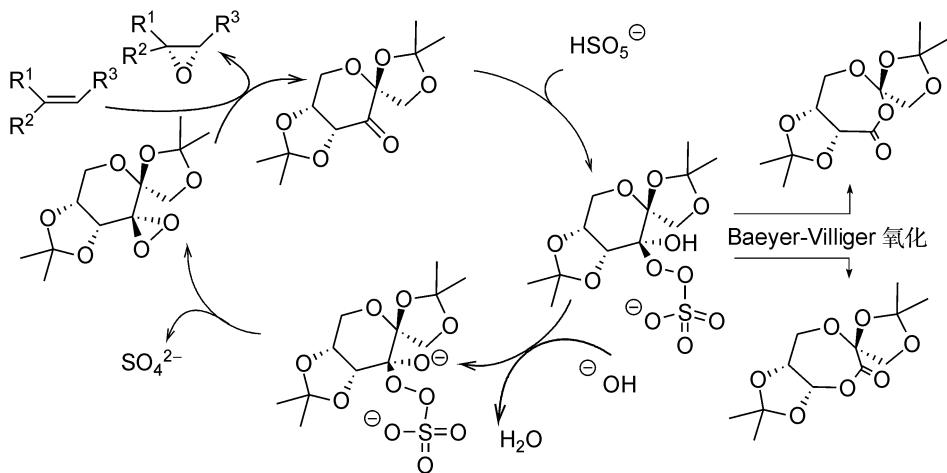
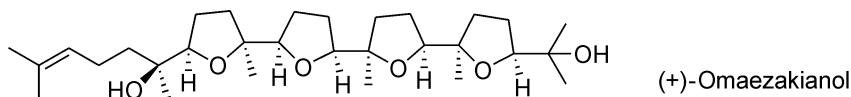


图 1.7 手性酮催化的不对称环氧化机理

史一安不对称环氧化合成(+)-Omaezakianol

Omaezakianol 是氧杂鲨烯(三十碳六烯)类似物, 1995 年从海洋红藻中分离得到, 结构如下:



Morimoto 等^[24] 报道的合成路线将(+)-Omaezakianol 的合成分解成关键中间体 **1.21** 和 **1.22** 的合成。以法尼醇(farnesol)为原料, 利用史一安不对称环氧化成功合成出这两个关键中间体。法尼醇经 Sharpless 不对称环氧化生成中间体 **1.23**。



1.23 经 Parikh-Doering 氧化和 Wittig 反应得三烯 **1.24**。利用史一安不对称环氧化成功实现了 **1.24** 分子中两个多取代双键的选择性氧化, 得关键中间体 **1.21**。