

НЕІЗОГПСИЧНІ ПЕРЕТВОРЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ГРУП РЕАКЦІЇ ОКИСНЕННЯ

Сучасні методи
органічного синтезу



“Modern Oxidation Methods” Ed.: Bäckvall, J.-E.
Wiley-VCH, Weinheim, 2004

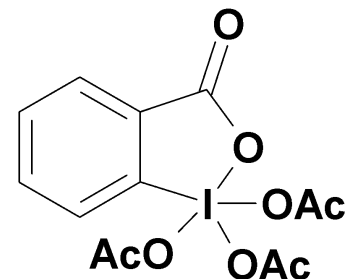
Класифікація функціональних груп

Рівень 0	Рівень 1	Рівень 2	Рівень 3
$R-CH_2-CH_3$	$R-CH_2-CH_2-X$ $R-CH=CH_2$	$\begin{array}{c} R-CH-CH_2 \\ \quad \\ X \quad X \end{array}$ $\begin{array}{c} R-CH-CH \\ \diagdown \quad \diagup \\ Y \end{array}$ $R-C \equiv C-H$ $R-CH=CH-X$ $\begin{array}{c} R-CH_2-C-H \\ \\ Y \end{array}$ $\begin{array}{c} R-C-CH_3 \\ \\ Y \end{array}$	$\begin{array}{c} R-CH_2-C-X \\ \\ Y \end{array}$

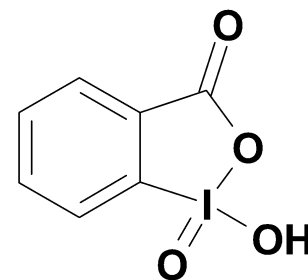
Окиснення спиртів

- Реагент Джонса ($\text{CrO}_3\text{--H}_2\text{SO}_4\text{--ацетон}$, до кислоти)
- Реагент Колінза ($\text{CrO}_3\text{--py}$)
- PCC ($\text{pyH}^+\text{CrO}_3\text{Cl}^-$)
- PDC ($(\text{pyH})_2\text{Cr}_2\text{O}_7$)
- Реагент Сверна ($\text{DMSO--}(\text{COCl})_2$)
- Реагент Паріх-Дерінга ($\text{DMSO--SO}_3\text{--py/TEA}$)
- Реагент Пфіцнера-Моффата (DMSO--DCC/EDC)
- MnO_2
- Реагент Десса-Мартіна
- IBX (2-йодоксибензойна кислота)
- Реагент Лея (TRAP--NMO , $\text{NPr}_4\text{RuO}_4\text{--}N\text{-оксид } N\text{-метилморфоліну}$)
- $\text{RuCl}_3\text{--NaIO}_4$ (до кислоти)

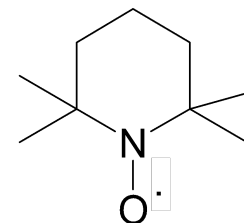
3 □ TEMPO–NaClO тощо (до кислоти, іноді до альдегіду)



Dess-Martin periodinane



IBX



TEMPO

Окиснення карбонільних сполук

Окиснення альдегідів

- Реагент Джонса ($\text{CrO}_3\text{--H}_2\text{SO}_4\text{--ацетон}$)
- $\text{Ag}_2\text{O--NaOH}$
- Реагент Пінніка ($\text{NaClO}_2\text{--(Na}_2\text{HPO}_4\text{)--2,3-диметилбутен}$)
- $\text{MnO}_2\text{--NaCN}$

Окиснення кетонів

З розривом C—C зв'язку

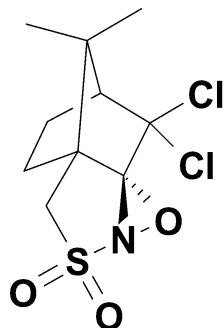
- Окиснення за Байєром-Вілігером (MCPBA тощо)
- Галоформна реакція (NaClO/NaBrO)

За α -положенням

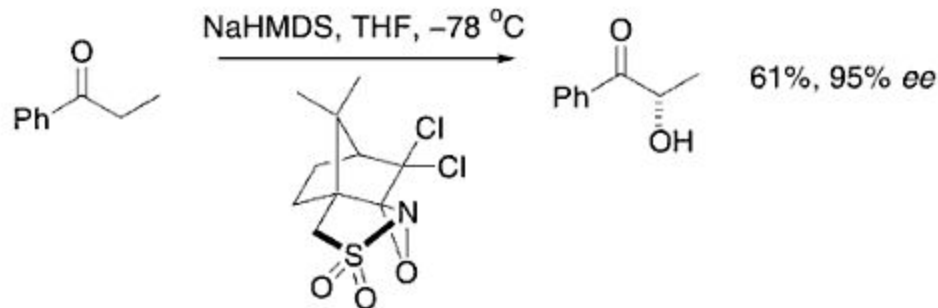
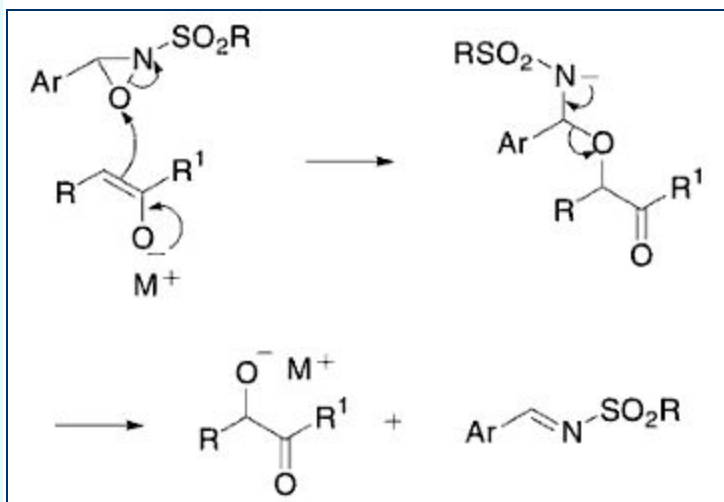
- | | |
|---|--|
| □ Окиснення SeO_2 | □ Окиснення за Саягусою – Іто |
| □ Окиснення за Руботтомом
(Si-енолят, MCPBA) | (Si-енолят, $\text{Pd(OAc)}_2\text{--(інший окисник)}$) |
| | □ Окиснення оксазиридином Девіса |

α-Гідроксилювання енолятів

Оксазиридины Девіса



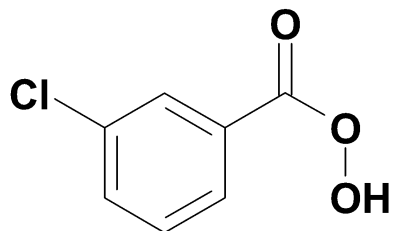
Davis oxaziridine



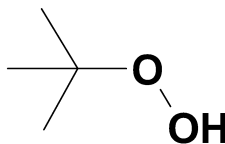
Епоксидування алкенів

Неенантіоселективні методи

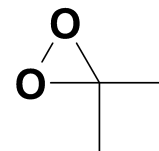
- MCPBA
- TBHP у присутності перехідних металів
($\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$, $\text{VO}(\text{acac})_2$, $\text{Mo}(\text{CO})_6$)
- H_2O_2 або TBHP у присутності основи
- DMDO (*in situ* з ацетону та оксону)



MCPBA



TBHP

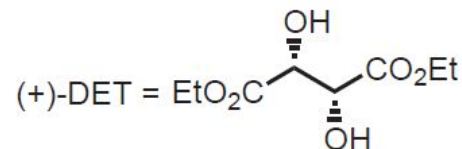
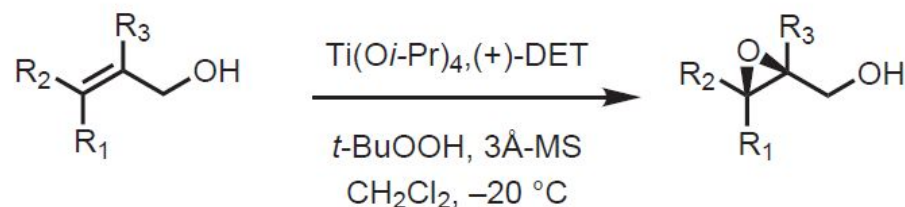


DMDO

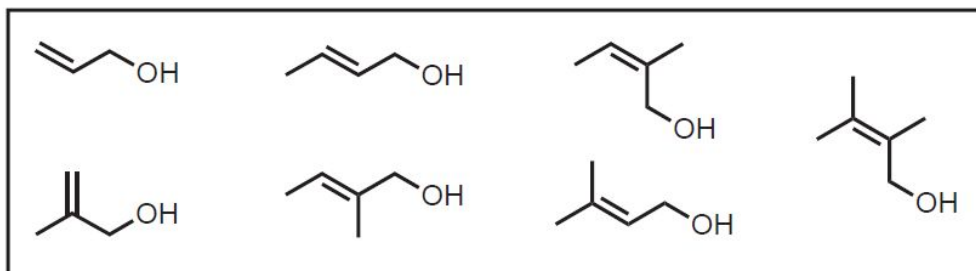
Oxone –
 $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$

Епоксидування алкенів

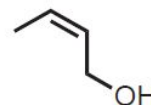
Епоксидування за Шарплесом



- 5-10 mol% catalyst in the presence of 3 or 4 Å-MS.
- 10-20 mol% excess tartarate vs. Ti(Oi-Pr)_4 required.
- (+)- and (–)-DET are readily available and inexpensive.
- (+)- and (–)-DIPT, diisopropyl tartarate, are also available and sometimes lead to higher selectivity.

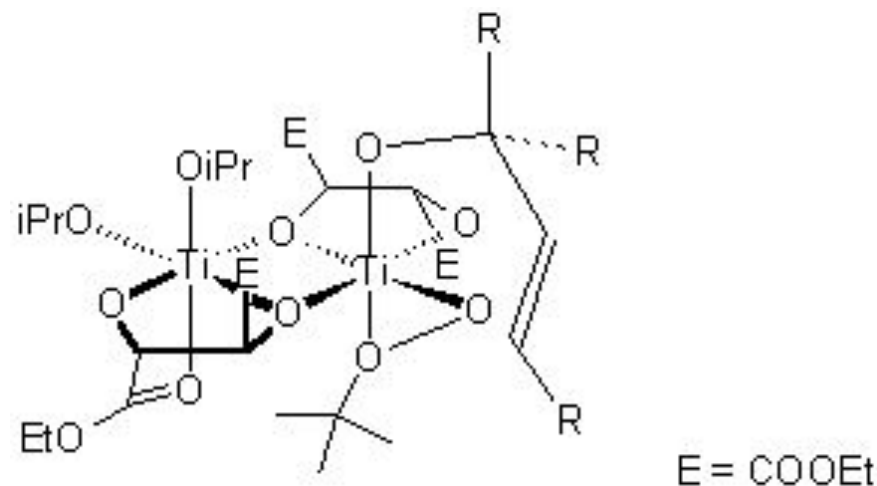
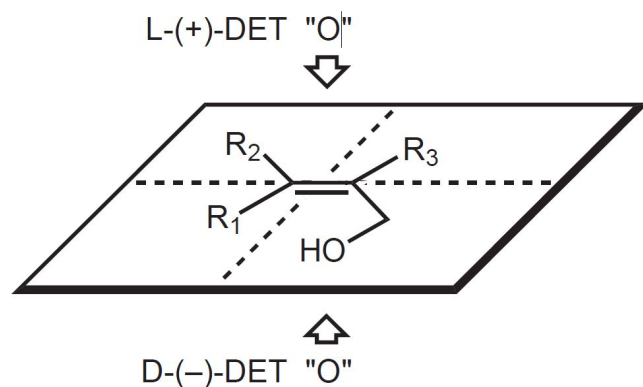


- Z-disubstituted olefins are least reactive and selective.

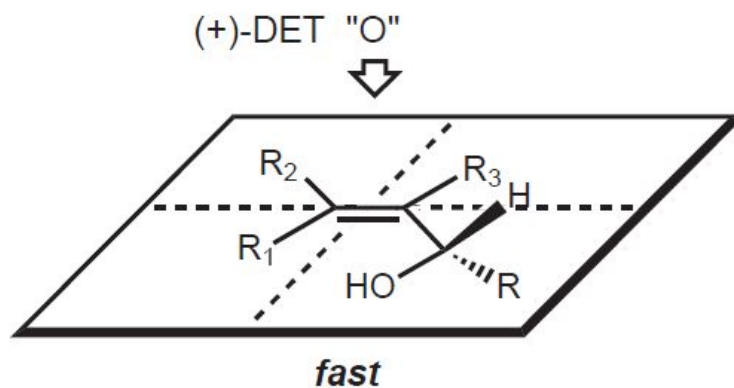
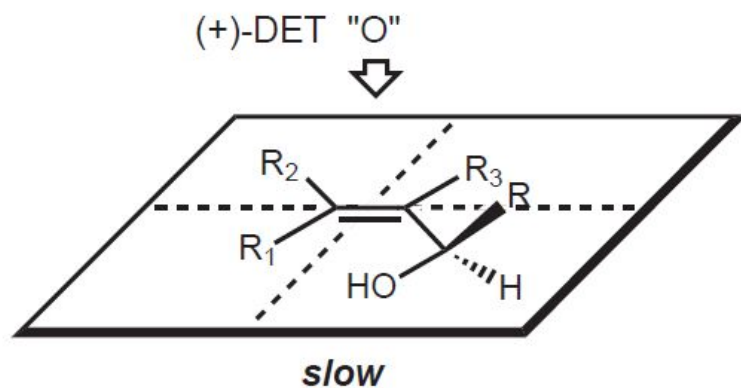


Епоксидування алкенів

Епоксидування за Шарплесом

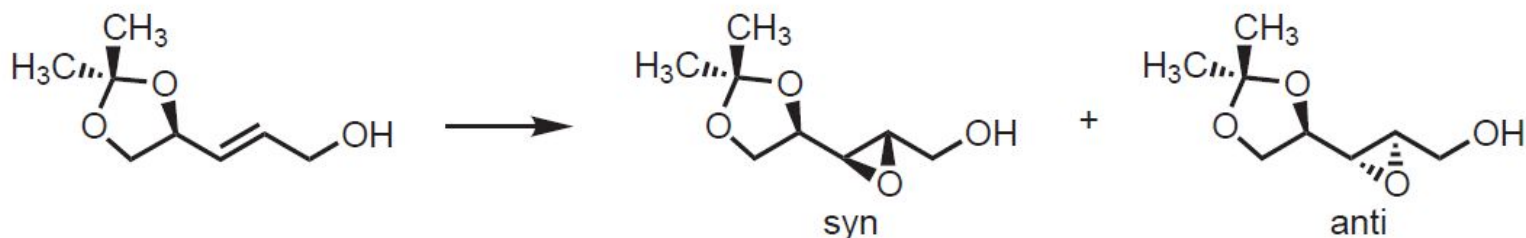


Кінетичне розділення



Епоксидування алкенів

Епоксидування за Шарплесом



Reagent

Ratio (syn : anti)

Ti(OiPr)₄-TBHP

1 : 2.3

Ti(OiPr)₄-(-)-DIPT-TBHP

1 : 90

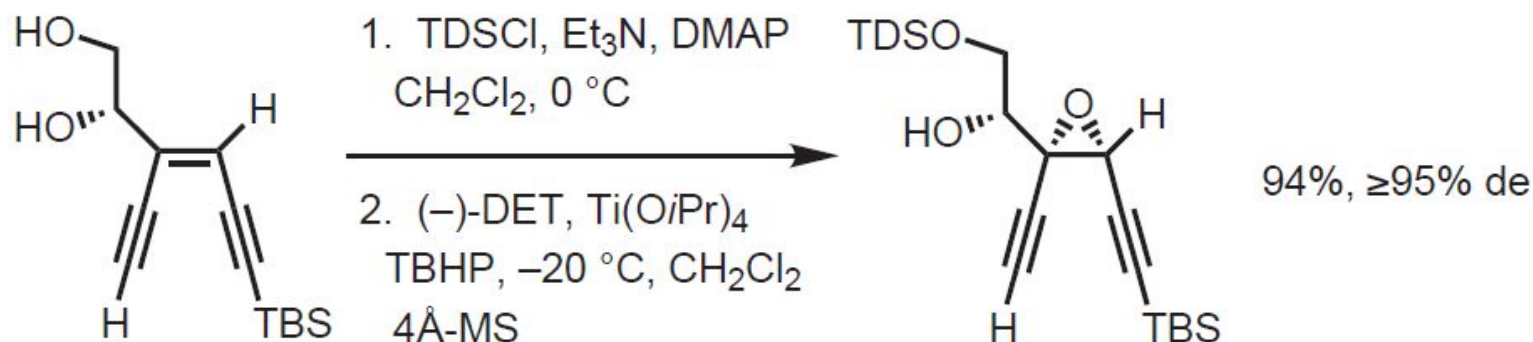
MATCHED

Ti(OiPr)₄-(+)-DIPT-TBHP

22 : 1

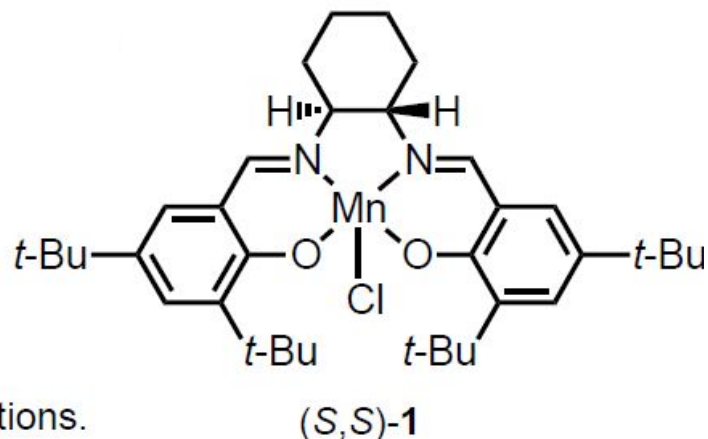
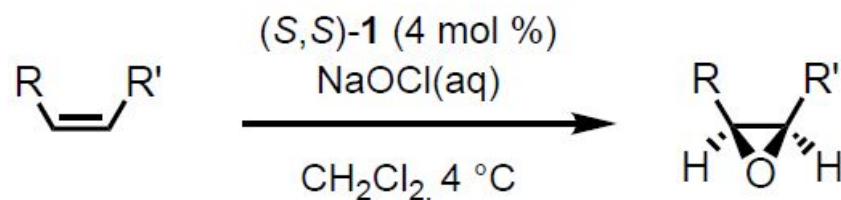
MISMATCHED

Приклад: синтез хромофору (+)-неокарциностатину



Епоксидування алкенів

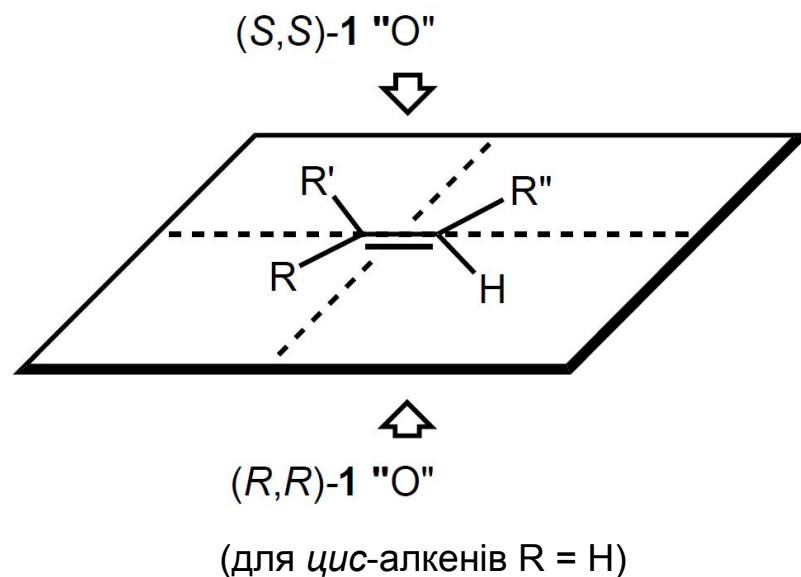
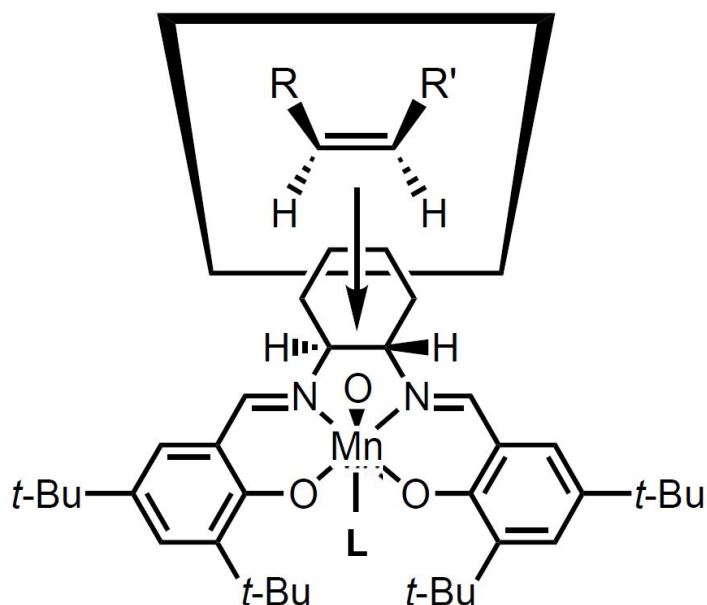
Епоксидування за Якобсеном



- Selectivity is determined through nonbonded interactions.
- In general, R is aryl, alkenyl or alkynyl and R' is a bulky group.
- cis-Disubstituted conjugated olefins are epoxidized with high levels of enantioselectivity.
- *trans*-Disubstituted olefins react more slowly and with diminished selectivity.
- Terminal olefins are poor substrates.
- A lot of trisubstituted alkenes are epoxidized with high levels of enantioselectivity
- High enantioselectivities are not yet general for tetrasubstituted alkenes but may be attained in certain cases
- Addition of substoichiometric amounts of 4-phenylpyridine *N*-oxide improves both catalyst selectivity and turnover numbers.

Епоксидування алкенів

Епоксидування за Якобсеном

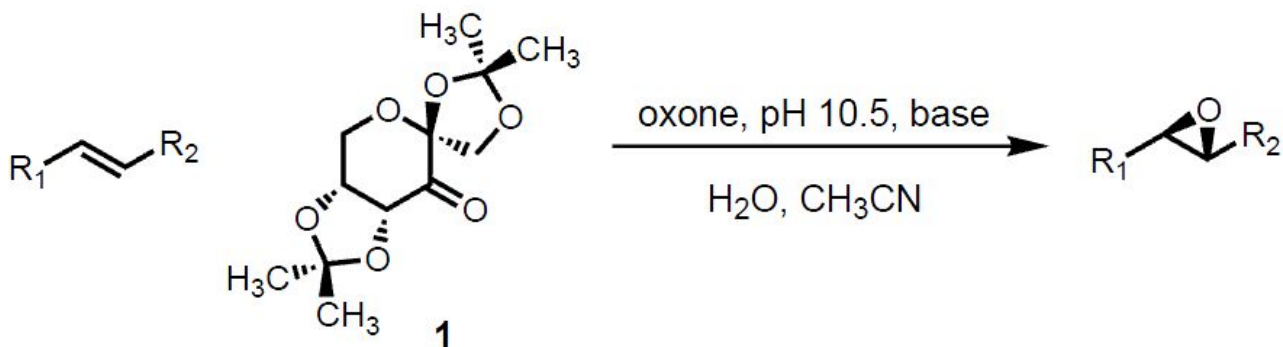


Linker, T. "The Jacobsen – Katsuki Epoxidation and Its Controversial Mechanism"
Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **1997**, 36, 2060–2062.

Katsuki, T. "Some Recent Advances in Metallosalen Chemistry" *Synlett* **2003**, 281–297

Епоксидування алкенів

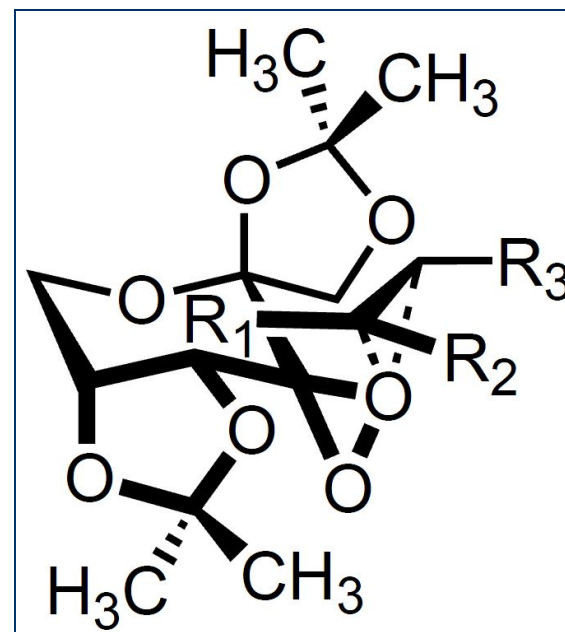
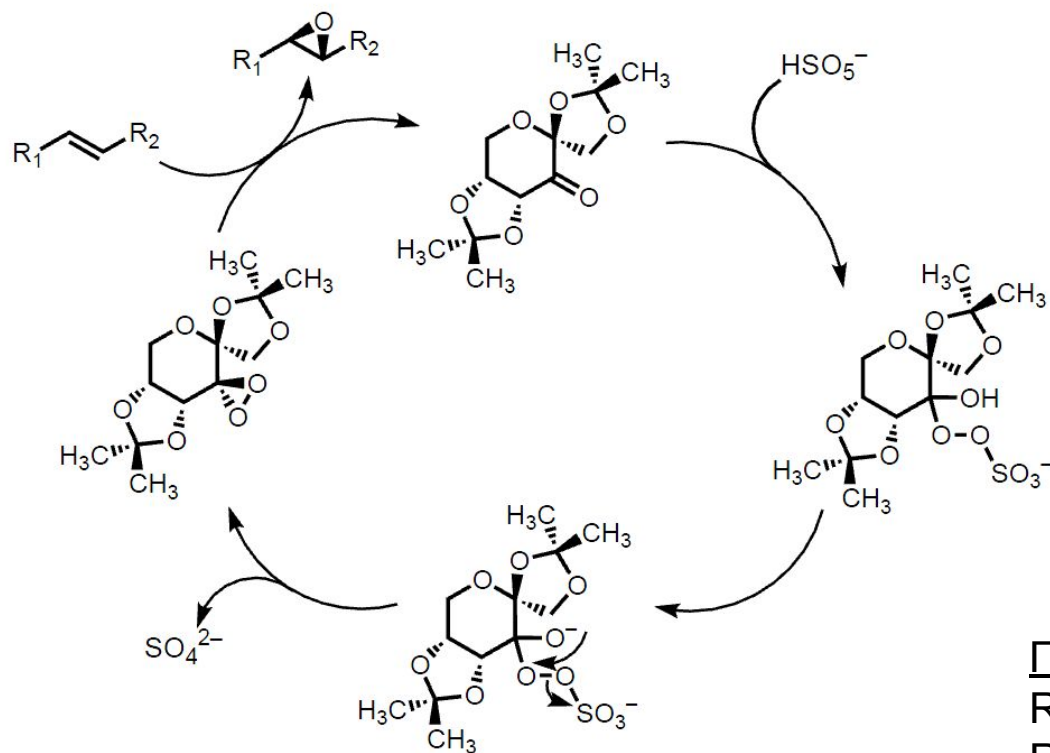
Епоксидування за Ши



- Useful for epoxidation of trans-disubstituted and trisubstituted olefins, is **NOT** efficient for conjugated cis-disubstituted olefins and styrenes.
- Ketone **1** can be readily prepared from D-fructose by ketalization (acetone, $HClO_4$, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 53%) and oxidation (PCC, $23\text{ }^\circ\text{C}$, 93%). L-Fructose can be prepared in 3 steps from readily available L-sorbose.
- Ketone **1** can be used catalytically (20–30 mol %). Oxone is used as the stoichiometric oxidant but H_2O_2/CH_3CN can also be used.
- The optimum pH is 10.5 (adjusted by addition of K_2CO_3).
- Dimethoxymethane (DMM) and CH_3CN (2:1 v/v) solvent mixtures generally provide higher ee's.
- Reaction temperatures range from -10 to $20\text{ }^\circ\text{C}$.

Епоксидування алкенів

Епоксидування за Ши



Підвищення е.е.:

R_1 : менші за розміром (крім Ph)

R_3 : більші за розміром

Цис-гідроксилування алкенів

Неенантіоселективні методи

- OsO_4 – окисник, що використовується найчастіше
- Використовується без співокисника або разом з хлоратами (KClO_3 , $\text{Ba}(\text{ClO}_3)_2$) та *N*-оксидами (NMO , $\text{Me}_3\text{N}^+\text{O}^-$)
- Іноді додають піридин або TMEDA

Енантіоселективне гідроксилування за Шарплесом

AD-mix- α

$\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ (3 mmol)
 K_2CO_3 (3 mmol)
 $(\text{DHQ})_2\text{-PHAL}$ (0.01 mmol)
 $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$ (0.002 mmol)

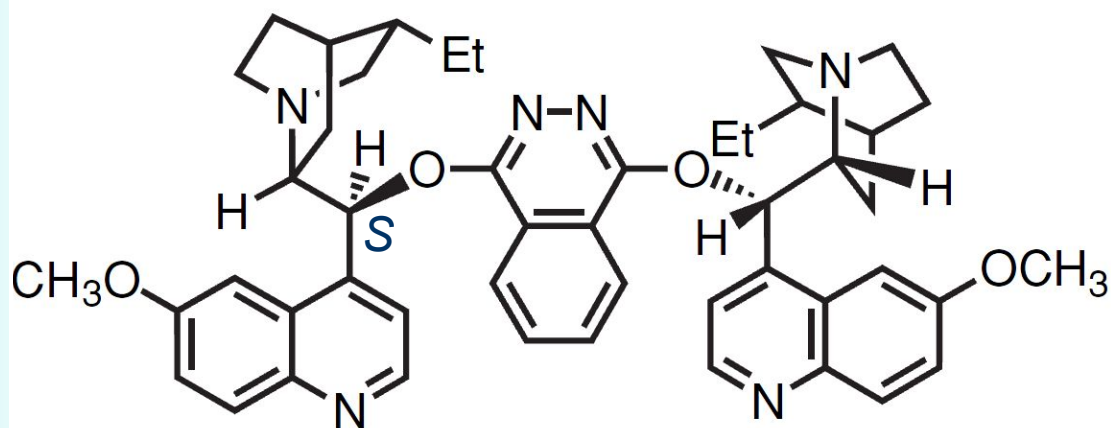
AD-mix- β

$\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ (3 mmol)
 K_2CO_3 (3 mmol)
 $(\text{DHQD})_2\text{-PHAL}$ (0.01 mmol)
 $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$ (0.002 mmol)

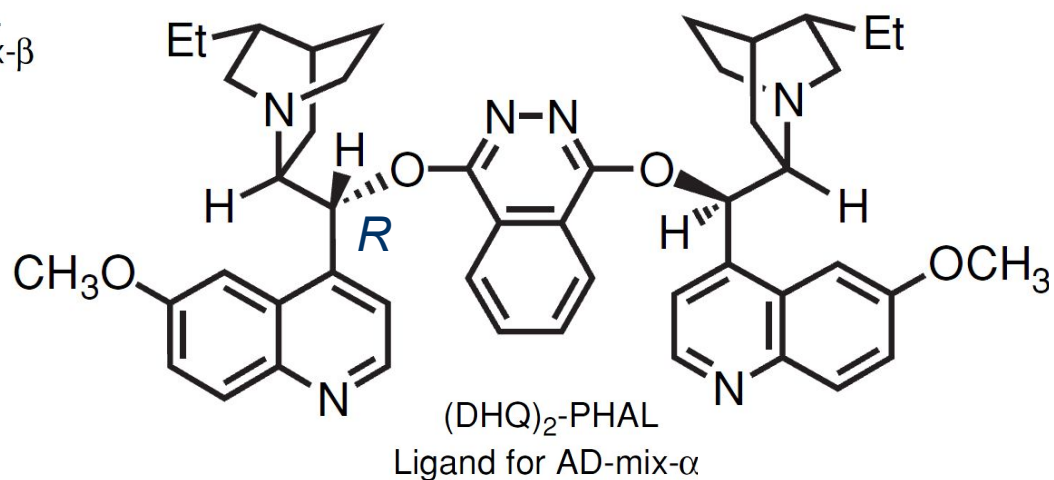
Умови: алкен (1 ммоль), *t*-BuOH – H_2O (1:1), 0 °C, 6 – 24h

Цис-гідроксилювання алкенів

Енантіоселективне гідроксилювання за Шарплесом

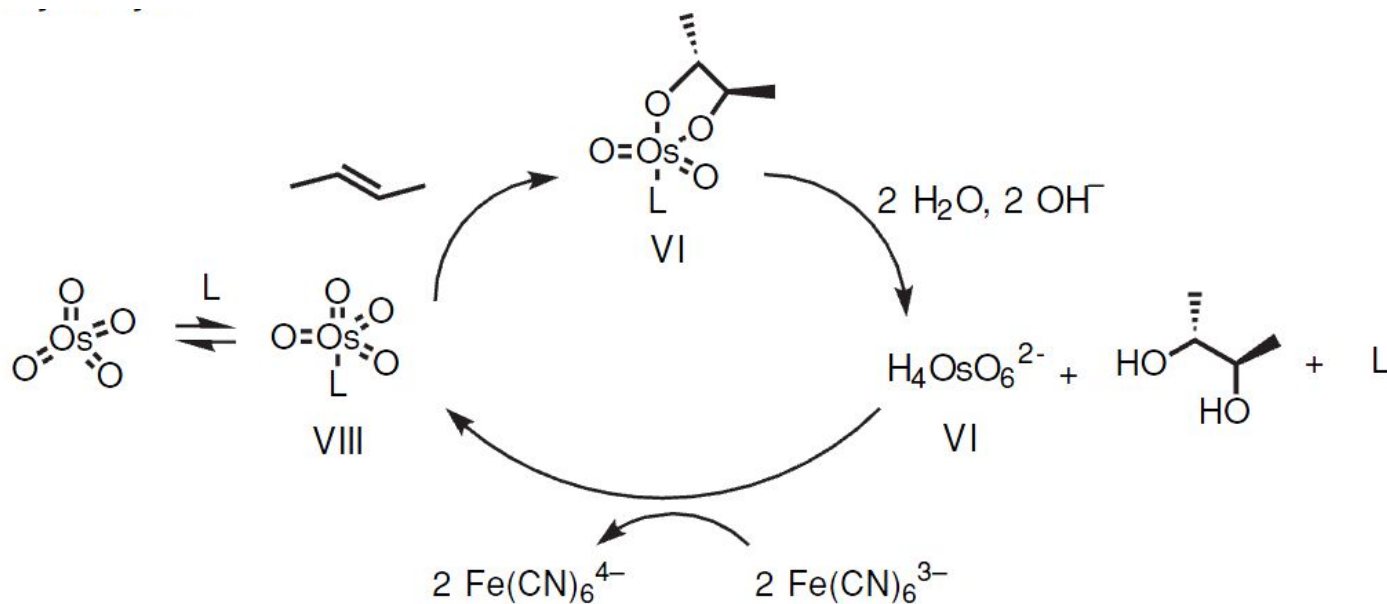
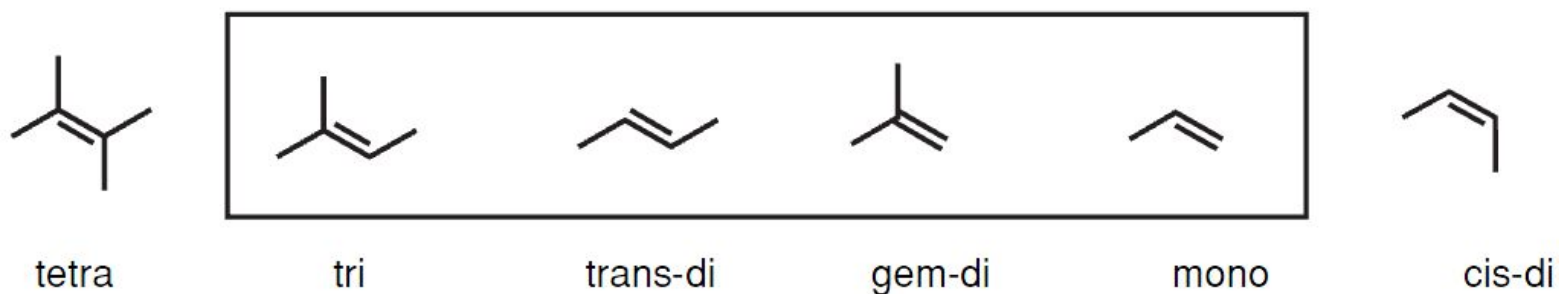


DHQD: **Di**Hydro**Quini****D**ine
DHQ: **Di**Hydro**Quin****i**ne
PHAL: **Ph**t**A**l**A**zine



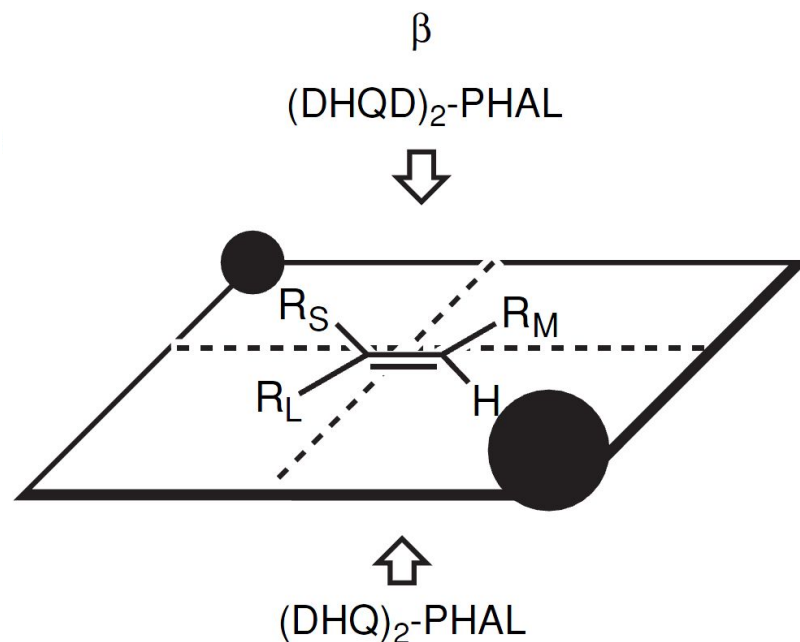
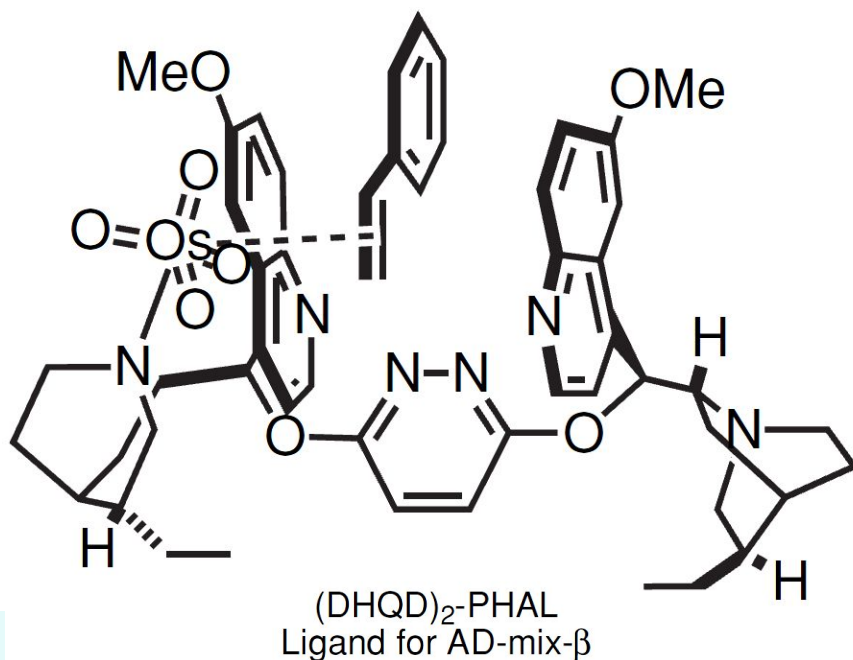
Цис-гідроксилювання алкенів

Енантіоселективне гідроксилювання за Шарплесом



Цис-гідроксилювання алкенів

Енантіоселективне гідроксилювання за Шарплесом



Kolb, H. C.; Van Nieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. "Catalytic Asymmetric Dihydroxylation"
Chem. Rev. **1994**, *94*, 2483-2547.

Інші реакції окиснення

**Окиснення алкенів з розривом C=C зв'язку
(а також 1,2-діолів тощо)**

□ Озон (O_3 , Me_2S)

□ Реагент Лем'є – Джонсона ($OsO_4 - NaIO_4$)

□ $Pb(OAc)_4$

□ $RuCl_3 - NaIO_4$

Алільне окиснення алкенів

□ NBS

□ SeO_2

Окиснення ароматичних сполук до хінонів

□ CAN (церіямонійнітрат, $(NH_4)_2Ce(NO_3)_6$)

□ $PhI(OCOCF_3)_2$

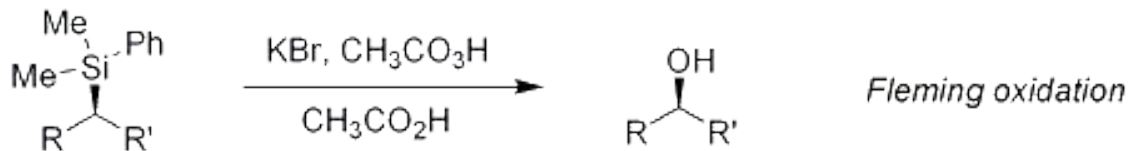
□ Існує до десятка реагентів, всі не універсальні

Окиснення елементорганічних сполук

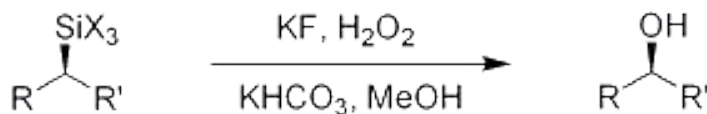
Окиснення сульфурвмісних сполук

- NaIO_4 (сульфід до сульфоксиду)
- $\text{RuCl}_3\text{--NaIO}_4$ (сульфіт до сульфату)
- MCPBA (сульфід до сульфоксиду або сульфону)
- H_2O_2 (сульфід до сульфону)
- Оксазиридин Девіса (сульфід до сульфоксиду)

Окиснення за Тамао-Флемінгом



Fleming oxidation



Tamao(-Kumada) oxidation