

环戊-2-烯酮的研究

I. 环戊-2-烯酮与醛反应的区域选择及非对映立体选择性

Campbell, M. M. Brown, D. W. 张晓安*

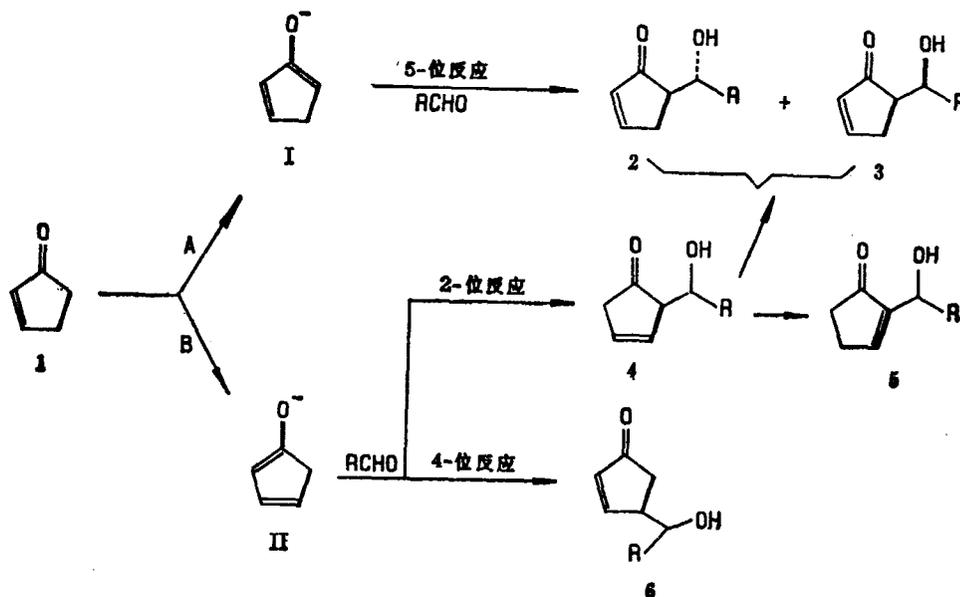
(伯斯大学化学系, 英国)

本文系统研究了环戊-2-烯酮在碱性条件下与醛类的羟醛缩合反应, 并通过结构及过渡态的分析, 解释了所得的这类反应的区域及非对映立体选择性。

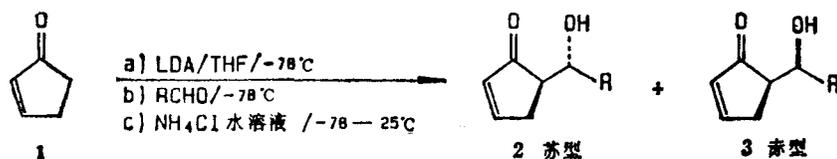
关键词: 环戊-2-烯酮, 反应区域选择性, 反应非对映立体选择性。

环戊-2-烯酮(1)是一种非常有用的双官能团化合物, 它经常被用于天然产物及药物的全合成^[1], 羟醛缩合是它最重要的反应类型之一。近年来人们对许多类化合物的羟醛缩合反应立体选择性做了较深入的研究^[2], 但迄今为止, 还没有见到对环戊-2-烯酮羟醛缩合反应立体选择性进行系统研究的文献报道。

本文研究环戊-2-烯酮在碱性条件下与醛的羟醛缩合, 考察反应条件对其立体选择性的影响。由于环戊-2-烯酮的特殊结构, 它的2-、4-、5-位均有可能经由A或B两种途径参与反应。途径A是经由横交共轭的(cross-conjugated)烯醇负离子(I)与醛在5-位上进行羟醛缩合, 生成一对非对映体2和3; 而途径B则经由延续共轭(extend-conjugated)的烯醇负离子(II)与醛在2-位或4-位上反应生成混合物2、3、4、5或6。为了确定反应的立体选择性, 我们首先考察了这类反应在动力学条件下(LDA/THF/-78°C)的立体行为。将环戊-2-烯酮的



四氢呋喃(THF)溶液在低温下(-78°C)用二异丙氨基锂(LDA)或二异丙氨基钠(SDA),二异丙基钾(PDA), 氢化钠(NaH)处理, 然后让生成的烯醇负离子与不同的醛反应. 从粗产物的¹H NMR 及 IR 分析中, 没有发现可能的产物 4, 5, 6^[3]. 在上述反应条件下, 仅得到一对非对映立体异构体(2a-2f)和(3a-3f).



a R=甲基; b R=乙基; c R=异丙基; d R=苯基; e R=苄基; f R=正癸基

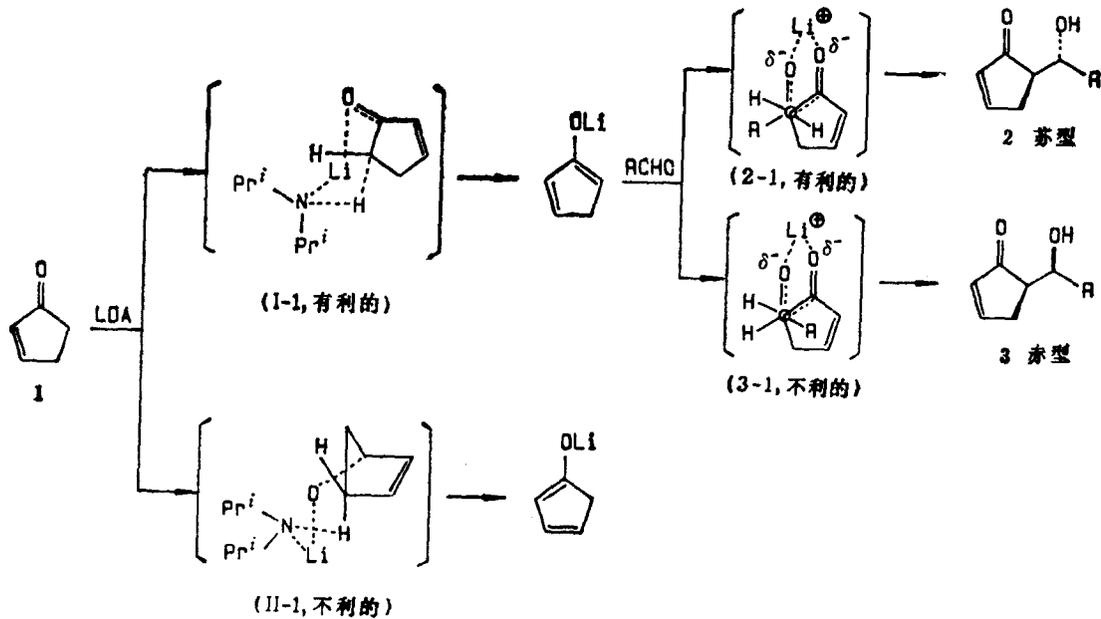
表 1 环戊-2-烯酮的烯醇负离子与醛反应的非对映立体选择性

| No | RCHO (R) | 反 应 条 件 ^(c) | | | 羟醛缩合产物 (2+3) | |
|----|-------------|------------------------|---------------|--------------------------|-------------------------------------|--|
| | | 反应温度 (°C) | 反应时间 (min) | 产率 ^(a) (%) | 苏型 2/赤型 3 的比率 ^(b) (%) | |
| 1 | 甲基 | -78 | 10 | 67 | 75:25 | |
| 2 | 甲基 | -78 | 25 | 86 | 68:32 | |
| 3 | 乙基 | -78 | 1 | 45 | 79:21 | |
| 4 | 乙基 | -78 | 25 | 64 | 76:24 | |
| 5 | 异丙基 | -78 | 10 | 68 | 93:7 | |
| 6 | 苯基 | -78 | 25 | 73 | 76:24 | |
| 7 | 苄基 | -78 | 25 | 55 | 84:16 | |
| 8 | 正癸基 | -78 | 25 | 93 | 82:18 | |
| 9 | 异丙基 | -78 | 10 | 32 | 88:12 | |
| 10 | 异丙基 | -78 | 10 | 76 | 85:15 | |
| 11 | 异丙基 | -78 | 10 | 75 | 79:21 | |

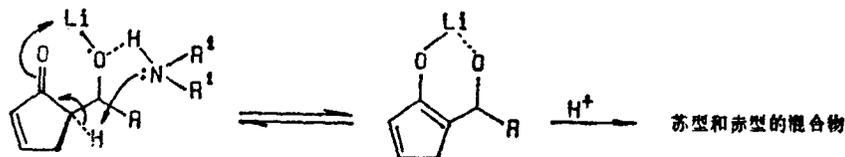
(a) 此产率为分离净化后产物的收率; (b) 该比率由毛细管气相色谱 GO AI Model 93 分析测定; (c) 反应中所用的金属碱分别为: 1-8 号 LDA; 9 号 NaH; 10 号 SDA; 11 号 PDA.

实验结果(表 1)表明: 1. 这类反应是区域有择的. 反应仅发生在环戊-2-烯酮的 5-位上, 这又似乎进一步说明横交共轭的烯醇负离子(I)是该反应条件(动力学控制)下优先的脱质子化产物^[4]. 2. 该反应又是立体有择的, 苏型异构体 2 为反应的主要产物. 这类反应的立体选择性似乎可由 Zimmerman Transition state^[5] 模型完好地解释(见图式 1). 由于金属离子能够非常有效地整合环型椅式六中心过渡状态, 使得环戊-2-烯酮脱质子化过程及生成的烯醇负离子与醛反应都有一定的选择性. 从羟醛缩合反应过渡状态的构象式(2-1)和(3-1)的分析中可知, 醛(RCHO)的 R 基决定着反应的非对映立体选择性, R 基越庞大, 苏型产物的选择性就越高, 至于在反应的非对映立体选择性方面 LDA>SDA>PDA 的原因目前尚不清楚. 3) 反应的非对映立体选择性与反应时间成反比. 这可能是由于在该反应条件下, 苏型与赤型异构体之间存在着一种以二异丙胺为媒介的质子交换的平衡转换(见图式 2), 而这种质子交换产物 7 的量与时间成正比.

为了进一步证明这种平衡转换是否存在, 我们选用了已知比率(苏型/赤型)的羟醛缩合产物 8, 用等摩尔的 LDA 在 THF 中脱质子化, 由毛细管气相色谱及氢核磁共振谱来检测不同时间及不同反应温度下苏型/赤型异构体间比率变化的情况, 结果见表 2. 实验结果进一步表明了苏型/赤型异构体之间确实存在着一种平衡转换, 但这种平衡转换在低温(-78°C)进行的很



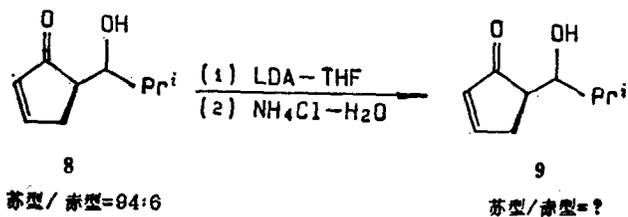
图式 1



图式 2

缓慢, 在室温下进行较迅速.

以上所涉及的羟醛缩合都是在金属碱作用下进行的, 实验结果似乎都与金属离子螯合的椅式六中心过渡状态的假说 (Zimmerman 模型)^[5]相吻合. 为了解这类羟醛缩合反应在无金



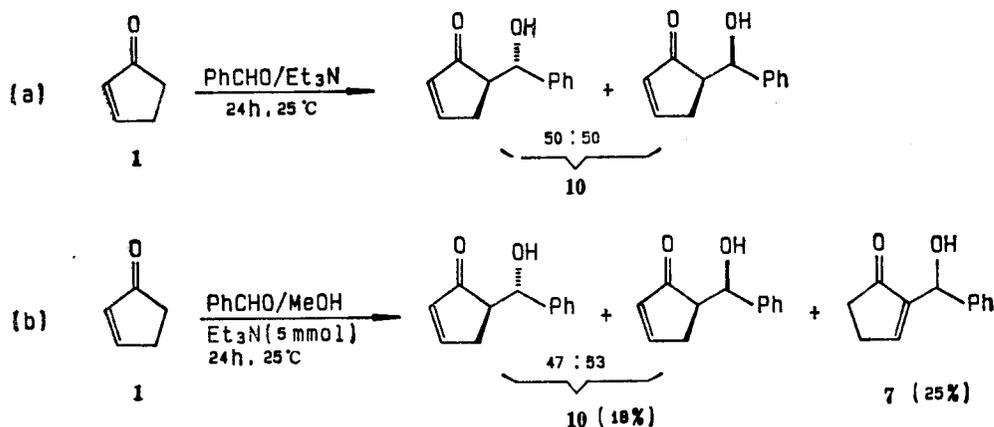
图式 3

表 2 碱性条件下, 羟醛缩合产物 8 的苏型/赤型异构体的比率与反应温度及时间的关系

| No | 起始物 8 的苏型/赤型比率 | 反 应 条 件 | | 产物 9 的苏型/赤型比率 ^(a) |
|----|----------------|---------|---------|------------------------------|
| | | 时间 (h) | 温度 (°C) | |
| 1 | 94:6 | 0 | -78 | 94:6 |
| 2 | 94:6 | 1 | -78 | 89:11 |
| 3 | 94:6 | 4.5 | -78 | 85:15 |
| 4 | 94:6 | 4.5 | -78 | |
| | | +1 | 25 | 50:50 ^(b) |

(a) 此比率由毛细管气谱 GC AI Model 93 和氢核磁共振谱测定; (b) 该反应条件下的产物 9 收率很低, 大部分产物为无法检测的胶状物.

属螯合情况下的立体选择性, 我们进行如下两个实验. 在实验(a)中, 大部分起始物 **1** 被回收, 产物 **10** 为一对苏型/赤型 (1:1) 异构体的混和物; 在实验(b)中, 除了获得一对非对映体 **10** (18%) 外, 同时得到一种新的羟醛缩合产物 **7** (25%). 虽然目前对产物 **7** 主要生成的机制和整个反应过程尚不完全清楚, 但从上面的事实中似乎可以得出两点结论: 1) 在无金属螯合情况下, 反应无立体选择性. 2) 在质子性溶剂 (MeOH) 中, (b) 反应似乎是受热力学控制, 环戊-2-烯酮首先在 4-位脱质子, 生成一个延续共轭的烯醇负离子 (II), 而 II 与苯甲醛在 2-位反应生成一个不稳定的脱共轭的羟醛缩合产物 **4**, 产物 **10** 和 **7** 是由脱共轭的 **4** 双键迁移转变而成.



图式 4

实 验

红外光谱用 Perkin-Elmer 1310 测定; 核磁共振用 JEOL GX270 测定; 质谱用 VG 7070 E 测定; 元素分析用 Carlo Erba Elemental Analyzer 1106 测定; 毛细管气相色谱用 GC AI Model 93, 测定 [DB-1, 60 × 0.25 mm, 程序柱温: 80°C (5 min) ... (5°C/min) ... 155°C ... (20°C/min) ... 275°C (5 min). 进样器温度: 220°C. 检测器 (FID) 温度 275°C]. 反应中使用的溶剂及试剂均经过脱氧处理, 反应在氮气保护下进行.

环戊-2-烯酮在 LDA 作用下与醛的反应 100 mL 圆底烧瓶, 通氮下加入 THF 15 mL 及二异丙胺 0.77 mL (5.4 mmol), 冷到 0°C, 在搅拌下滴加丁基锂己烷溶液 3.4 mL (1.6 mol·L⁻¹, 5.4 mmol), 在 0°C 搅拌 1h, 冷到内温 -78°C, 滴加环戊-2-烯酮 (410 mg, 5 mmol) 的 THF (5 mL) 溶液, 加完后, 在 -78°C 搅拌 10 min, 然后滴加醛 (5 mmol) 的 THF 溶液, 加完后继续在该温度下搅拌一段时间 (参见表 1), 然后迅速加入饱和氯化铵水溶液 (15 mL), 并给予剧烈震荡, 用乙醚提取, 合并乙醚提取液, 用饱和氯化钠水洗, 无水硫酸镁干燥, 抽去溶剂, 粗品用柱色谱 (硅胶) 纯化 得浅黄色油状物, 产率为 45—93% (参见表 1). 下列化合物均由上述方法合成:

5-(1'-羟基乙基)-环戊-2-烯酮 浅黄色油状物 [一对非对映异构体混和物, 苏型 **2a**/赤型 **3a** = 68:32], 产率 86% (327 mg). ν_{\max} (薄膜): 3460, 1685, 1590 cm⁻¹. 苏型异构体 (**2a**) δ_{H} (CDCl₃, TMS): 7.78 (1H, dt, J = 6.0 和 2.5 Hz, 3-H), 6.21 (1H, dt, J = 6.0 和 2.0 Hz, 2-H), 4.18 (1H, br s, 1'-OH), 3.74 (1H, m, 6-H), 2.96 (1H, ddd, J = 18.5, 7.0 和 2.5 Hz, 4-H), 2.70 (1H, m, 5-H), 2.52 (1H, m, 4-H), 0.99 (3H, d, J = 7.0 Hz,

2'-H) ppm; 赤型异构体 **3a** δ_{H} : 7.79(1H, dt, $J=6.0$ 和 2.5 Hz, 3-H), 6.26(1H, dt, $J=6.0$ 和 2.0 Hz, 2-H), 4.20(1H, m, 1'-H), 3.30(1H, br s, 1'-OH), 2.68—2.80(2H, m, 4-H, 5-H), 2.40(1H, m, 4-H), 1.06(3H, d, $J=7$ Hz, 2'-H) ppm. $m/z(\text{CI})$: 127[M+1]⁺, 109[127-H₂O]⁺, 83[C₅H₆O+1]⁺.

5-(1'-羟基丙基)-环戊-2-烯酮 浅黄色油状物[一对非对映异构体混和物, 苏型 **2b**/赤型 **3b**=76:24], 产率 64%(448 mg). ν_{max} (薄膜): 3450, 1685, 1590, 1370 cm⁻¹. 苏型异构体 **2b** δ_{H} (CDCl₃, TMS): 7.78(1H, dt, $J=6.0$ 和 2.5 Hz, 3-H), 6.20(1H, dt, $J=6.0$ 和 2.0 Hz, 2-H), 4.20(1H, br s, 1'-OH), 3.70(1H, ddd, $J=10.5$, 4.5 和 2.0 Hz, 1'-H), 2.94(1H, ddd, $J=18.5$, 7.0 和 2.5 Hz, 4-H), 2.70(1H, m, 5-H), 2.50(1H, m, 4-H), 1.38—1.90(2H, m, 2'-H), 0.98(3H, t, $J=7.0$ Hz, 3'-H) ppm; 赤型异构体 **3b** δ_{H} : 7.79(1H, dt, $J=6.0$ 和 2.5 Hz, 3-H), 6.25(1H, dt, $J=6.0$ 和 2.0 Hz, 2'-H), 4.22(1H, m, 1'-H), 3.32(1H, br s, 1'-OH), 2.68—2.80(2H, m, 4-H, 5-H), 2.40(1H, m, 4-H), 1.40—1.90(2H, m, 2'-H), 1.04(3H, t, $J=7.0$ Hz, 3'-H) ppm. $m/z(\text{CI})$: 141[M+1]⁺, 123[141-H₂O]⁺, 83[C₅H₆O+1]⁺.

5-(1'-羟基-2'-甲基丙基)-环戊-2-烯酮 浅黄色油状物[一对非对映异构体混合物, 苏型 **2c**/赤型 **3c**=93:7], 产率 68%(524 mg). ν_{max} (薄膜): 3470, 1690, 1585 cm⁻¹. 苏型异构体 **2c** δ_{H} (CDCl₃, TMS): 7.78(1H, dt, $J=6.0$ 和 2.5 Hz, 3-H), 6.18(1H, dt, $J=6.0$ 和 2.0 Hz, 2-H), 4.22(1H, br s, 1'-OH), 3.50(1H, dd, $J=9.5$ 和 3.0 Hz, 1'-H), 2.84(1H, ddt, $J=20.0$, 7.5 和 2.0 Hz, 4-H), 2.40(1H, dq, $J=20.0$ 和 2.0 Hz, 4-H), 2.48(1H, ddd, $J=9.5$, 7.5 和 2.5 Hz, 5-H), 1.72(1H, Septet of doublets, $J=7.0$ 和 3.0 Hz, 2'-H), 1.02(3H, d, $J=7$ Hz, 3'-H), 0.90(3H, d, $J=7$ Hz, 3''-H) ppm. $m/z(\text{CI})$: 155[M+1]⁺, 137[155-H₂O]⁺, 83[C₅H₆O+1]⁺.

5-(1'-羟基苄基)-环戊-2-烯酮 浅黄色油状物[一对非对映异构体混合物, 苏型 **2d**/赤型 **3d**=76:24], 产率 73%(687 mg). ν_{max} (薄膜): 3460, 3030—3080, 1680, 1585 cm⁻¹. 苏型异构体 **2d** δ_{H} (CDCl₃, TMS): 7.62(1H, dt, $J=6.0$ 和 2.5 Hz, 3-H), 7.21(5H, m, Ar-H), 6.14(1H, dt, 6.0 和 2.0 Hz, 2-H), 4.68(1H, br s, 1'-OH), 4.60(1H, d, $J=9.5$ Hz, 1'-H), 2.66(1H, ddd, $J=9.5$, 7.5 和 2.5 Hz, 5-H), 2.44(1H, ddt, $J=20.0$, 7.5 和 2.5 Hz, 4-H), 2.21(1H, dq, $J=20.0$ 和 2.5 Hz, 4-H) ppm; 赤型异构体 **3d** δ_{H} : 7.67(1H, dt, $J=6.0$ 和 2.5 Hz, 3-H), 7.20(5H, m, Ar-H), 6.10(1H, dt, $J=6.0$ 和 2.0 Hz, 2-H), 5.30(1H, dd, $J=4.5$ 和 3.0 Hz, 1'-H), 3.16(1H, br s, 1'-OH), 2.70(1H, dq, $J=20.0$ 和 2.5 Hz, 4-H), 2.56(1H, dt, $J=7.5$ 和 2.5 Hz, 5-H), 1.34(1H, ddt, $J=20.0$, 7.5 和 2.5 Hz, 4-H) ppm. $m/z(\text{CI})$: 189[M+1]⁺, 107[C₇H₇O]⁺, 83[198-107]⁺.

5-(1'-羟基-2'-苯基乙基)-环戊-2-烯酮 浅黄色油状物[一对非对映异构体混和物, 苏型 **2e**/赤型 **3e**=84:16], 产率 55%(556 mg), C₁₃H₁₄O₂(计算值: C, 77.2; H, 6.98. 实测值: C, 77.2, H, 6.95). ν_{max} (薄膜): 3450, 3020—3060, 1690, 1595 cm⁻¹. 苏型异构体 **2e** δ_{H} (CDCl₃, TMS): 7.74(1H, dt, $J=6.0$ 和 2.5 Hz, 3-H), 7.30(5H, m, Ar-H), 6.20(1H, dt, $J=6.0$ 和 2.0 Hz, 2-H), 4.03(1H, m, 1'-H), 3.96(1H, br s, 1'-OH), 2.97(1H, m, 2'-H), 2.81(1H, m, 2'-H), 2.82—2.92(1H, m, 4-H 或 5-H), 2.55—2.38(2H, m, 4-H 和/或 5-H) ppm; 赤型异构体 **3e** δ_{H} : 7.78(1H, dt, $J=6.0$ 和 2.5 Hz, 3-H), 7.27(5H,

m, Ar-H), 6.20(1H, dt, $J=6.0$ 和 2.0Hz , 2-H), 4.43(1H, m, 1'-H), 2.82(2H, m, 2'-H), 2.64—2.76(2H, m, 4-H 或 5-H), 2.40(1H, m, 4-H 或 5-H)ppm. $m/z(\text{CI})$: 203[M+1]⁺, 185[203-H₂O]⁺, 121[PhCHCHOH]⁺, 83[203-121]⁺.

5-(1'-羟基十一烷基)-环戊-2-烯酮 浅黄色油状物[一对非对映异构体混合物, 苏型 **2f**/赤型 **3f**=81:19], 产率 72%(1.03g). C₁₆H₂₈O₂(计算值: C, 76.1; H, 11.2. 实测值: C, 75.8; H, 11.1). ν_{max} (薄膜): 3460, 1680, 1580 cm⁻¹. 苏型异构体 **2f** $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$: 7.76(1H, dt, $J=6.0$ 和 2.5Hz , 3-H), 6.20(1H, dt, $J=6.0$ 和 2.0Hz , 2-H), 4.20(1H, br s, 1'-OH), 3.70(1H, m, 1'-H), 2.84(1H, ddt, $J=19.0$, 7.5 和 2.0Hz , 4-H), 2.34—2.46(2H, m, 4-H, 5-H), 1.50(2H, m, 2'-H), 1.22—1.34(16H', br s, 3'-H 到 10'-H), 0.88(3H, t, $J=7\text{Hz}$, 11'-H)ppm; 赤型异构体 **3f** δ_{H} : 7.78(1H, dt $J=6.0$ 和 2.5Hz , 3-H), 6.18(1H, dt, $J=6.0$ 和 2.0Hz , 2-H), 4.16(1H, dt, $J=5.5$ 和 3.5Hz , 1'-H), 2.68—2.78(2H, m), 2.24(1H, m), 1.90(1H, br s, 1'-OH), 1.48(2H, m, 2'-H), 1.22—1.34(16H, br s, 3'-H 到 10'-H), 0.88(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$, 11'-H)ppm. $m/z(\text{CI})$: 253[M+1]⁺, 235[253-H₂O]⁺, 171[C₁₁H₂₃O]⁺, 83[253-171]⁺.

2-(1'-羟基苄基)-环戊-2-烯酮(7) 由图式 4(b)和反应获得一浅黄色油状物(235mg), 产率 25%. ν_{max} (薄膜): 3450, 1685 cm⁻¹. $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3, \text{TMS})$: 7.25—7.37(6H, m, Ar-H 和 3-H), 5.50(1H, s, 1'-H), 3.85(1H, br s, 1'-OH), 2.54(2H, m, 4-H), 2.38(2H, m, 5-H)ppm. $\delta_{\text{C}}(\text{CDCl}_3, \text{TMS})$: 209.6(1-C), 159.6(3-C), 147.8(2-C), 141.5[苯基的碳(1''-C)], 128.4(2''-C, 6''-C), 127.7(4''-C), 126.3(3''-C, 5''-C), 69.5(1'-C), 35.2(4-C), 26.6(5-C)ppm. m/z : 188[M]⁺, 170[M-H₂O]⁺.

参 考 文 献

- [1] Smith, A. B.; Branca, S. J.; Pilla, N. N.; Gnaciaro, M. A., *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 1855 and references therein.
 [2] (a) Mukaiyama, T., *Org. React.*, **1982**, *28*, p. 203.
 (b) Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Taber, T. R., "Topics in Stereochemistry", Vol. B. Ed. by Allinger, N.L.; Eliel, E. L.; Wilen, S. H., Wiley-Interscience, New York, **1982**, p. 1.
 (c) Heathcock, C. H., "Asymmetric Synthesis", Vol. 3, Ed. by Morrison, T. D., Academic Press, Inc., New York, **1983**, p. 1.
 [3] Zhang, Xiao An, *Ph. D. Thesis*, University of Bath, Bath, **1987**.
 [4] Zhang, X. A.; Campbell, M. M.; Brown, D. W., *Chinese Chemical Lett.*, **1991**, 印刷中.
 [5] Zimmerman, H. E.; Traxler, M. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *79*, 1920.

Studies on Cyclopent-2-enone

I. The Region- and Diastereoselectivities of Aldol Reaction of Cyclopent-2-enone and Aldehydes

Campbell, M. M. Brown, D. W. Zhang, Xiao-An*

(Department of Chemistry, University of Bath, U. K.)

Abstract

The aldol reaction of cyclopent-2-enone with aldehydes under base conditions has been systematically studied. The obtained region- and diastereoselectivities has been explained by structure and transition state analysis.