

α -芳族酮酸钛盐与锂试剂还原反应研究

段新方 尹承烈*

(北京师范大学化学系 北京 100875)

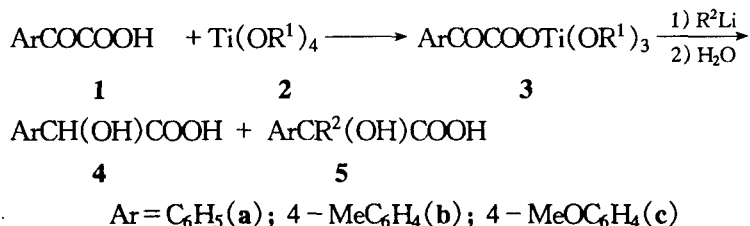
摘要 本文通过脂肪族和芳香族两类不同锂试剂 R^2Li 与酮酸钛盐 $ArCOCOOTi(OR^1)_3$ 的反应,对新型钛调整体系中的还原反应进行了进一步研究.结果表明:锂试剂对体系还原与加成比例的影响与酮酸钛盐中醇配体的影响相比显得较为微弱;同时还证实了在钛调整体系的还原反应中起还原作用的氢原子只可能来自体系酮酸钛盐醇配体 OR^1 或锂试剂 R^2Li 两者中与杂原子相连的碳原子.

关键词 还原,加成,钛羧酸盐, α -酮酸, α -羟基羧酸

在前文中^[1],我们主要报道了酮酸及钛酸醇酯 $Ti(OR^1)_4$ 对体系加成-还原比例的影响,在本文中我们将集中探讨锂试剂对体系加成与还原比例的影响,因为锂试剂作为体系反应的两种反应物之一,必然对体系加成与还原比例产生至关重要的影响,而且这也是我们最终探明该体系新的还原反应机理的重要基础.

1 结果和讨论

在我们新近开发的新型钛调整体系中,由于钛体系中 TiX_3 调整器对反应亲核试剂和亲电试剂的综合调整,使得体系中锂试剂不但可以和 α -酮酸钛盐中的 α -酮酸发生加成反应,而且还可以发生一种新的还原反应;同时在实验中我们还发现:因酮酸、锂试剂、钛酸醇酯 $Ti(OR^1)_4$ 的不同,体系加成与还原的比例也随之不同^[1].



我们从 α -酮酸(1)出发,通过与钛醇酸酯(2)的交换反应得到 α -酮酸钛盐(3),对化合物 3 不作分离,直接与锂试剂 R^2Li 进行反应,最后对体系反应所得的还原产物 4 与加成产物 5 的比例进行测定.我们首先选用三种酮酸 1a,1b,1c 的异丙醇钛羧酸盐即 $R^1 = Pr^i$ 与脂肪族和芳香族两类不同锂试剂反应,对其加成还原比例进行探讨,结果发现,除 1c 外,大部分为单一的还原反应(见表 1 第 3,第 5,第 7 行).此外,我们又对 1a 的另两种不同醇配体酮酸钛盐

* 1995-04-04 收到.修改稿 1995-10-16 收到.国家自然科学基金及国家教委博士点基金资助项目.第 I 报见化学学报,1995,4,411.

$\text{C}_6\text{H}_5\text{COCO}^-\text{Ti}(\text{OR}^1)_3$ ($\text{R}^1 = \text{Et}, \text{Bu}^t$) 与锂试剂反应的还原与加成比例进行了研究(结果见表 1 第 2, 第 4 行). 从表 1 中 1a 栏所列的实验结果可以看出: 对于同种醇配体的酮酸钛盐而言, 锂试剂对反应加成与还原比例的影响很小, 即不同锂试剂对还原-加成比例的影响, 与酮酸钛盐中醇氧配体种类的影响相比显得较为微弱. 在 1a 的上述反应中有一实验结果却颇为重要: 当 $\text{R}^1 = \text{Bu}^t$, $\text{R}^2 = \text{Bu}^t$ 或 Ar 时, 体系只发生了单一的加成反应(产物均为单一 5a), 这就意味着当体系中 R^1 和 R^2 的与杂原子相连的碳($\text{OR}^1: ^*\text{C}-\text{O}$; $\text{R}^2\text{Li}: ^*\text{C}-\text{Li}$) 都不含氢原子时, 体系只发生单一的加成反应. 这一反应事实可为我们认识还原反应的机理提供重要的信息, 即还原反应中起还原作用的氢原子可能只来源于体系中 R^1 或 R^2 中与杂原子相连的碳原子.

为了更加确凿地证明上述推论, 我们又对另两种酮酸 1b, 1c 进行同样的实验, 反应结果表明体系依然只发生单一的加成反应(见表 1 第 6, 第 8 行, 产物分别为单一 5b 和 5c), 据此我们可以得出一个肯定的结论: 体系中起还原作用的氢原子只可能来自体系内部醇配体 OR^1 或锂试剂的 R^2 两者的与杂原子相连碳原子, 这为我们对体系所发生的新的还原反应机理的揭示提供了重要的实验依据.

由上述反应事实可看出, 在这新型的钛调整体系中, 由于钛调整器的优良调整, 使得锂试剂与 α -酮酸钛盐在不同的反应条件下分别或同时发生两种反应还原与加成反应, 从而可使我们使用一种酮酸最终获得该种酮酸相应的两种 α -羟基羧酸产物. 这一点对我们设想的通过不对称反应最终获得具有光学活性的 α -羟基羧酸来说, 具有积极的意义. 这不仅在于钛调整体系具有良好的不对称诱导能力, 而且还在于这个体系所提供的反应可能使我们使用一种酮酸同时获得两种光学活性的 α -羟基羧酸.

表 1 酮酸钛盐与锂试剂反应的加成与还原比例(4:5)*

No.		$\text{R}^2 = \text{Me}$	Et	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	<i>s</i> -Bu
1a	$\text{R}^1 = \text{Et}$	5a	1:2.2	1:2.3	1:1.92	1:1.99
	$\text{R}^1 = \text{Pr}^i$	1:2.5	4a	4a	4a	4a
	$\text{R}^1 = \text{Bu}^t$	5a	1:6.4	1:6.3	1:5.8	1:5.7
1b	$\text{R}^1 = \text{Pr}^i$	4b	4b	4b	4b	4b
	$\text{R}^1 = \text{Bu}^t$					
1c	$\text{R}^1 = \text{Pr}^i$	5c	1:1.0	1:1.3	1:1.1	1:1.4
	$\text{R}^1 = \text{Bu}^t$					
No.		<i>t</i> -Bu	C_6H_5	4-MeC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	2-MeOC ₆ H ₄
1a	$\text{R}^1 = \text{Et}$	1:1.89	1:3.4	1:3.1	1:3.0	1:3.0
	$\text{R}^1 = \text{Pr}^i$	4a	4a	4a	4a	
	$\text{R}^1 = \text{Bu}^t$	5a	5a	5a	5a	5a
1b	$\text{R}^1 = \text{Pr}^i$	4b	4b	4b	4b	
	$\text{R}^1 = \text{Bu}^t$	5b	5b	5b	5b	
1c	$\text{R}^1 = \text{Pr}^i$	1:1.3	1:1.8	1:1.9	1:1.6	
	$\text{R}^1 = \text{Bu}^t$	5c	5c	5c	5c	

* 反应温度 = $-20 \sim -30^\circ\text{C}$; 4:5 表示化合物 4 与化合物 5 的摩尔比.

由同一种锂试剂与 α -酮酸钛盐作用同时发生了加成和还原反应, 从而得到这两个反应产物的混合物, 那么锂试剂的用量无疑将是影响这两个产物比例的重要因素之一. 在实验中, 我们将锂试剂的用量由不足量增加到大过量, 对这一因素的影响进行考查, 结果发现, 就总体而言, 锂试剂用量增大时, 加成比例逐渐增加(见表 2).

表2 锂试剂用量对还原加成比例的影响

锂试剂量(酮酸盐:锂试剂)	还原加成比例(4:5)	锂试剂量(酮酸盐:锂试剂)	还原加成比例(4:5)
1:0.50	1:0.54*	1:1.25	1:4.6
1:0.75	1:0.98	1:1.50	1:9.9**
1:1.0	1:1.98	1:2.0	5a**

* 锂试剂不足量时(1:0.50),产物混合物中含有未反应的酮酸. ** 锂试剂大过量时(1:1.50;1:2.0),产物混合物的¹H NMR谱中有少量的杂质峰,1:2.0时杂质峰较多,因为此时谱图中没有观察到 $\delta=5.0$ 左右的还原产物峰,所以可认为此时未发生还原反应. 酮酸=1a, R¹=Et, R²=n-Bu, T=-20~-30℃.

表2的反应结果并不难理解,如果我们将体系的还原作用看作是由于体系中存在的 ate-配合调整作用而导致锂试剂改性所引起,那么当锂试剂过量时,锂试剂总会有一部分不能发生 ate-配合作用,因而也就不能被调整改性.这部分未改性的锂试剂自然会发生正常的亲核加成反应,而且锂试剂过量越多,未发生配合作用的锂试剂就越多,加成比例也随之增高.

在对 R-Ti(OR¹)₃ 型钛试剂的研究中,有人曾发现 R-Ti(OR¹)₃ 的反应性能如对映体过量率等与制备该化合物所用的格氏试剂或锂试剂的纯度以及添加物有较大的关系^[2].鉴于上述原因,我们对锂试剂的纯度及添加物对加成还原比例的影响做了研究,结果见表3.

表3 锂试剂纯度及添加物对还原加成比例的影响

锂试剂(添加物)	4:5
新制清亮	1:1.98
久置微浊	1:1.57
久置浑浊	1:1.48
n-BuLi + LiCl(等摩尔)	1:1.84
n-BuLi + LiOEt*	5a
n-BuLi + LiOEt**	5a

* 苯乙酮酸与 Ti(OEt)₄ 于室温下交换反应 1~2h 后,不做共沸处理,亦即未除去交换产生的等摩尔的 EtOH,直接加入两倍于酮酸量的锂试剂,按通法进行反应. ** 在苯乙酮酸与 Ti(OEt)₄ 共沸交换反应之后,取两倍于酮酸量的锂试剂,加入与酮酸等量的绝对无水乙醇,按通法进行反应. 酮酸为苯乙酮酸 1a,反应温度为 -20~-30℃, R¹=Et, R²=n-Bu.

表3所列的实验结果表明,当体系中加入含有供电性较强配体的添加物如 LiOEt 时,体系的加成反应比例急剧增加,这可能是 RO⁻ 的加入,分散了高价配位钛原子的正电荷,从而减弱了它与锂试剂形成 ate-配合物的倾向,使锂试剂被调整而改性的可能性变小,因而使加成反应的比例增加.

综上所述,通过对锂试剂种类、用量、纯度以及添加物对体系还原与加成比例影响的研究,使我们对钛调整体系所发生的新的还原反应有了进一步的认识,并为我们探明该反应的机理提供了重要的实验基础.

2 实验

实验中所用的溶剂均经金属钠干燥处理,氩气气氛下蒸馏封存.熔点由 Yanaco m. p. -500 型显微熔点测定仪测定(未做校正);核磁氢谱由 JEOL FX-90Q 型仪测定, TMS 做内标,

氘代氯仿或丙酮做溶剂;红外光谱由 HITACHI 260-50 型仪测定.元素分析由 Perkin-Elmer 240c 型仪测定,质谱(FAB MS)由 Ky-Ky-Zhp-5 型仪测定.

2.1 $\text{Ti}(\text{OR}^1)_4$ 的制备

实验中所用的钛酸醇酯 $\text{Ti}(\text{OR}^1)_4$ ($\text{R}^1 = \text{Et}, i\text{-Pr}, t\text{-Bu}$) 均按文献^[3]中的专利方法合成.由于钛酸醇酯对空气及湿气极为敏感,所以一经制备,立即将其配制成为一定浓度的苯溶液,并通氩气封存.

2.2 α -酮酸的制备(1a~1c)

α -酮酸 1a~1c 均由相应的 α -羰基腈水解而得. α -羰基腈由酰氯和氰化钾按文献合成.所得到的酮酸熔点与文献值^[4]相同.

2.3 酮酸钛盐与锂试剂反应的通法

在 250mL 的四口圆底烧瓶中,设氩气入口,安装韦氏分馏装置及冷凝尾接系统,尾接管接内装浓硫酸的气体洗气瓶后与大气相通,磁力搅拌.体系安装好后通氩气充分烘烤干燥.加入 80mL 绝对无水甲苯(或苯),用移液管量入 10mmol 钛酸醇酯($\text{Ti}(\text{OR}^1)_4$)的苯溶液,随后加入 10mmol 的酮酸,室温搅拌数分钟后热浴加热体系,利用共沸物除去交换所产生的醇.交换反应后得浅黄色(或深棕色)粘稠液体.撤去分馏装置,安装低温温度计.再加 20mL 无水甲苯溶解,液氮丙酮浴将体系温度冷却至 -40°C 左右,用注射器滴加 10.5mmol 的锂试剂溶液(正庚烷或乙醚溶液),体系颜色迅速变为深褐色(或墨绿色).将体系温度维持在 $-40 \sim -30^\circ\text{C}$ 范围内,保温反应 1h,过夜回至室温.反应后体系呈浅黄色(或浅棕色)溶液或微浊液.于上述体系中加入 50mL $3\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 盐酸溶液(或饱和酒石酸水溶液),剧烈搅拌数小时,分出有机层,水相用乙醚提取 2~3 次,合并的有机层用 10% 碳酸氢钠水溶液提取,酸化碱性水溶液,乙醚提取,无水硫酸镁干燥后除去乙醚.为了避免纯化可能给加成与还原产物比例所带来的影响,减压抽净溶剂后,直接进行核磁氢谱的测定.在谱图中,还原产生的羟基羧酸的 α -氢在 $\delta = 5.0$ (TMS 做内标)左右有一个单峰(1H);对于脂肪族锂试剂如正丁基锂加成产生的羟基羧酸,其正丁基在 $\delta = 0.74 \sim 1.36$ 之间有多重峰(9H),根据积分曲线即可计算出两个羟基羧酸的摩尔比,对于其它锂试剂的反应也可按照类似的方法计算出加成与还原比例.

a. 对于完全发生还原反应的情形(见表 1,酮酸为 1a,1b 和 1c, $\text{R}^1 = i\text{-Pr}$),除去乙醚即可得到白色或浅色固体,稍做纯化处理,熔点即可达到文献值.红外光谱及核磁氢谱与标准谱图完全相同.

b. 关于实验中反应的化学产率,可以根据所得到产物的重量以测得的比例分别计算出加成反应与还原反应的产率.本文中反应的化学总产率在 70~85% 之间.

c. 实验中我们选用了 3 种酮酸(1a,1b,1c),通过快速柱层析(硅胶 H, 2:1 乙醚-石油醚做展开剂),我们将这三种酮酸与不同锂试剂反应得到的加成与还原产物混合物进行了分离,得到了相应的羟基羧酸纯品,由此计算出的还原与加成反应的比例和核磁法所得的基本吻合.在分离得到的这些羟基羧酸中,已见文献报道化合物的熔点与文献值相符,红外及核磁氢谱与标准图相同.另有 5 个 α -羟基羧酸(1a 与 $t\text{-BuLi}$ 加成物 5at; 1b 与 $s\text{-BuLi}$, $t\text{-BuLi}$ 加成物 5bs, 5bt; 1c 与 $s\text{-BuLi}$, $t\text{-BuLi}$ 的加成物 5cs, 5ct) 为未见文献报道的新化合物,表 4 分别列出了它们的熔点、元素分析、红外光谱、核磁氢谱及质谱(FAB MS)数据.

表 4 未见报道的 α -羟基羧酸熔点及谱图

化合物	m. p. (°C)	IR (KBr, disk, cm ⁻¹)	¹ H NMR (TMS, Me ₂ CO- <i>d</i> ₆ , δ)	元素分析 (%) (计算值) (实验值)	FABMS [M-H ⁺]
5at	105~106	3540(OH)	1.02[9H, s, C(CH ₃) ₃]	C(69.19)H(7.75)	207
		2900(COOH)	3.4(2H, s, OH + COOH) *	C(69.44)H(8.01)	
		1690(CO)	7.27~7.80(4H, m, C ₆ H ₄)		
5bt	119~119.5	3550	1.01[9H, s, C(CH ₃) ₃]	C(70.24)H(8.16)	221
		2900	2.31(3H, s, CH ₃)	C(70.36)H(8.21)	
		1690	3.2(2H, s, OH + COOH)		
			AB system $\delta_A = 7.13, \delta_B = 7.65$ $J_{AB} = 8.8(4H, dd, C_6H_4)$		
5bs	139~140	3400	0.62~1.04(9H, m, C ₄ H ₉)	C(70.24)H(8.16)	221
		2900	2.30(3H, s, CH ₃)	C(70.19)H(8.34)	
		1720	3.25(2H, s, OH + COOH)		
			AB system $\delta_A = 7.14, \delta_B = 7.56$ $J_{AB} = 8.4(4H, dd, C_6H_4)$		
5ct	129~129.5	3400	109[9H, s, C(CH ₃) ₃]	C(65.33)H(7.61)	237
		2900	3.78(3H, s, OCH ₃)	C(65.37)H(7.57)	
		1705	3.96(2H, s, COOH + OH)		
			AB system $\delta_A = 6.87, \delta_B = 7.69$ $J_{AB} = 9.2(4H, dd, C_6H_4)$		
5cs	102~102.5	3400	0.63~1.03(9H, m, C ₄ H ₉)	C(65.53)H(7.61)	237
		2900	3.4(2H, s, OH + COOH)	C(65.75)H(7.48)	
		1715	3.8(3H, s, CH ₃)		
			AB system $\delta_A = 6.90, \delta_B = 7.60$ $J_{AB} = 8.8(4H, dd, C_6H_4)$		

* 由两个活泼氢形成的峰与重水交换后消失.

参考文献

- 1 段新方, 尹承烈, 化学学报, 1995, 53, 411.
- 2 D. Seebach, K. B. Albert, S. Martin, A. Wonnacott, *Pure Appl. Chem.*, 1983, 55, 1807.
- 3 J. L. Leslie, *Brit. Pat.*, 997 892, 1963 [*Chem. Abstr.*, 1965, 63, 11361].
- 4 Glaxo Laboratories Ltd., *Fr. Pat.*, 1 556 822 [*Chem. Abstr.*, 1970, 72, 66960f].

A Reductive Reaction Between Titanates of α -Keto Aromatic Acids and Li Reagents

DUAN Xin-Fang YIN Cheng-Lie *

(Department of Chemistry, Beijing Normal University, Beijing, 100875)

Abstract Titanates of α -keto aromatic carboxylic acids $ArCOCOOTi(OR^1)_3$ have been prepared to react with a series of Li reagents R^2Li and the ratios of mole between reduction and addition have been investigated. The results indicate that the influence of R^2Li on the ratios between the two reactions is quite weaker than that of OR^1 . It is also concluded that the hydrogen which reduces the keto acids to mandelic acids comes only from α -carbons of R^1 or R^2 .