

锆氢化反应的研究

II. 锆氢化试剂高立体选择性还原炔醇

钱长涛* 邓道利 周惠芬 史丽萍

(中国科学院上海有机化学研究所)

本文报道了炔醇的锆氢化反应。炔醇和两分子锆氢化试剂在室温反应可使还原产物高选择性地停留于烯醇,所得顺式烯醇的立体选择性高达100%。直链脂族 α -炔醇锆氢化产物的产率为79~88%。当炔醇的羟基远离炔键时,由于减少了空间位阻使锆氢化产物的产率有所提高;在炔醇的 α 碳上有甲基取代基时,由于增加了空间障碍而使顺式烯醇产率下降。此外,后者在强酸介质中,部分异构化为反式烯醇及少量烯丙基型重排产物。本法是从炔醇合成顺式烯醇的一种新方法,它的主要特点是反应条件温和,立体选择性好以及产率较高。

引 言

直链脂族顺式烯醇是有机合成中有用的中间体^[1],一般采用 Lindlar 氢化或 P-2Ni 氢化的方法来合成。这些合成法均需氢气源及毒化剂,氢化产物还带有少量的反式异构体,有时甚至会生成一些饱和醇^[2,3]。近年来, Schwartz 等^[4]所发现的锆试剂已发展成为一种新的有用的试剂^[5,6],它对炔烃的加成具有极高的顺式加成立体化学特征^[7]。过去我们在研究双烯醇的锆氢化反应中,发现该反应的区域选择性高达100%^[8];而用区域选择性较好的硼氢化试剂 9-硼双环[3,3,1]-壬烷(9-BBN)与双烯醇反应,其结果比 $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$ 差得多^[9]。本文报道炔醇的锆氢化反应,我们发现炔醇的锆氢化亦具有极高的立体选择性^[10]。当炔醇与两分子锆氢化试剂反应时,可得到全顺式单烯醇,这是从炔醇合成顺式烯醇的一种新方法。我们发现炔醇中羟基和炔键的相对位置对锆试剂的加成活性有一定影响;另外,炔醇的 α 碳上有烷基取代基时,不但烯醇的产率下降,而且当质解条件由弱酸改为强酸时,还会发生异构化及烯丙基重排。对炔醇与不同摩尔比的锆氢化试剂的反应亦进行了研究。

结果与讨论

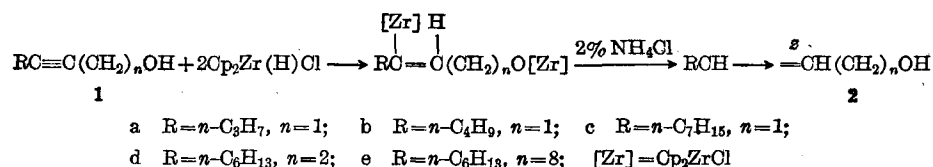
锆氢化试剂 $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$ ($\text{Cp} = \eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$) 与炔醇(摩尔比 2:1)的反应

我们首先用两摩尔锆氢化试剂在室温下与 2-庚炔-1-醇(1b)反应,生成黄色不饱和有机锆络合物,接着用 2% NH_4Cl 水溶液质解,产物经气液色谱及已知样品对照鉴定,并

1982年9月23日收到。

* 通讯联系人。

测定了它的 IR, ^1H NMR 及 MS 数据, 表明产物为单一的 *Z*-2-庚烯-1-醇(2b), 而 *E*-2-庚烯-1-醇及饱和庚醇均未被检出, 即选择性达 100%, 产率为 85%。其它几种直链脂族炔醇的反应, 也得到相似的结果(见表 1)。说明这种高度立体选择性还原在直链脂族炔醇中有一定的普遍性, 其反应如下式所示:



为了研究不同结构炔醇的锆氢化反应, 我们合成了 α 碳上有不同取代基的脂族炔醇 $\text{n}-\text{C}_4\text{H}_9\text{C}\equiv\text{CCH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ (1f)、 $\text{n}-\text{C}_4\text{H}_9\text{C}\equiv\text{CC}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ (1g)、 $\text{n}-\text{C}_4\text{H}_9\text{C}\equiv\text{CC}(\text{CH}_3)(i\text{-Pr})\text{OH}$ (1h) 和 $\text{n}-\text{C}_4\text{H}_9\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)(t\text{-Bu})\text{OH}$ (1i), 其结果列于表 1。

表 1 炔醇锆氢化的结果*
(The results of hydrozirconation of alkynols)

炔 醇 (Alkynol)	酸 解 产 物 (Products)	顺式:反式 (<i>Z</i> : <i>E</i>)	产 率 (%) ^c (Yield, %)
1a	2a	100:0	88
1b	2b	100:0	85
1c	2c	100:0	79
1d	2d	100:0	95(83) ^d
1e	2e	100:0	90
1f	2f	100:0	63
1f	2f:2f' ^a	96:4 ^b	
1g	2g	100:0	33
1g	2g:2g' ^a	71:29 ^b	
1h	2h	100:0	28
1i	2i	100:0	5

* 锆氢化试剂:炔醇=2:1(molar ratio), 反应温度 25°C, 反应时间 4 h, 2% NH_4Cl 水溶液质解。

a. 相应的 *Z*-, *E*-烯醇; b. 3 *N* HCl 质解, 产物用 1% PEG, $\phi 0.36\text{mm} \times 32\text{m}$ 毛细管色谱柱进行分析; c. VPC 得率, 按峰面积比计算, 未考虑校正因子; d. 50°C, 反应时间 2 min.

从表 1 可看出, 直链脂族炔醇的锆氢化, 当炔键离羟基较远时, 其反应产率甚高, 立体选择性亦好。这可能是由于炔醇的羟基和锆试剂反应生成的庞大 $\text{O}[\text{Zr}]$ 基团离炔键较远, 炔键的空间位阻为小, 从而有利于锆试剂对炔键的加成。因此 1d, 1e 锆氢化产物的产率比 1a, 1b, 1c 稍高些。当直链脂族炔醇的 α 碳上有甲基取代时, 烯醇产率开始下降; 随着甲基取代基的增多或取代基体积的增大, 烯醇产率则显著下降, 1i 锆氢化的烯醇产率仅为 5%, 这清楚说明了位阻效应对炔醇锆氢化的影响。

从表 1 还可看出, 1d 在 50°C 下仅反应 2 分钟, 产率即达 83%, 这说明适当提高温度可使反应速率有很大的提高。1f, 1g, 1h 和 1i 锆氢化后用 2% NH_4Cl 水溶液质解得到全顺式烯醇, 但产率甚低, 如将 1g 锆氢化后改用 3 *N* HCl 强酸性质解, 经 GC-MS 及 ^1H NMR 鉴定, 除主要得到顺式烯醇 2g 外, 还得到了部分反式烯醇 2g' 及少量烯丙基重排产物。它们的生成是由于在强酸质解条件下, 顺式烯醇 2g 与质子作用, 生成烯丙基型阳离

子 $n\text{-BuCH}=\overset{\oplus}{\text{C}}\text{H}-\text{C}(\text{CH}_3)_2$, 接着与水作用发生异构化反应及烯丙基重排反应而生成反式烯醇 **2g'** 及重排产物 $n\text{-C}_4\text{H}_9\overset{\text{c}}{\text{C}}\text{HOHCH}=\overset{\text{b}}{\text{C}}(\overset{\text{a}}{\text{CH}_3})_2$, 后者的 $^1\text{H NMR}$ 化学位移值分别为: δ_{Ha} 1.64~1.66 ppm, δ_{Hb} 5.07 ppm, δ_{Hc} 4.27 ppm. 可见在强酸介质中, 烯丙醇的稳定性顺序是伯烯醇 > 仲烯醇 > 叔烯醇, 因而顺式烯丙基叔醇最容易发生异构化反应及烯丙基重排反应, 相同条件下烯丙基伯醇则不发生这些反应.

我们将 2-甲基-2-甲氧基-3-辛炔进行锆氢化, 只得到单一的顺式烯醚, 从而从另一个侧面证明了上述解释.

$\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$ 与炔醇等摩尔反应

锆试剂和双烯醇等摩尔反应时, 双烯醇的羟基 100% 与锆试剂反应^[8], 然而我们发现炔醇与锆试剂等摩尔反应时, 锆试剂除了优先和羟基反应外, 还发生部分锆试剂对炔键的加成. 我们将等摩尔 $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$ 与 **1b** 在室温下反应, 得到的无色透明清液用 2% NH_4Cl 水溶液质解, 结果除得到 **1b** 外, 还得到 **2b**.

以等摩尔锆氢化试剂和其他几个炔醇反应, 也得到类似结果(表 2).

表 2 等摩尔锆氢化试剂和炔醇的反应结果^a

(The results of hydrozirconation of alkynols using equal mole of $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$)

炔 醇 (Alkynol)	产 物 (Product)	产 率 (%) ^b (Yield, %)	回 收 炔 醇 (%) (Regenerated alkynol, %)
1d	2d	22	78
1b	2b	13	87
1f	2f	6	94
1g	2g	4	96

a. $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$:炔醇=1:1 molar ratio, 反应温度 25°C, 反应时间 1h; b. VPC 得率, 按峰面积计算, 未考虑校正因子.

从表 2 可见, 等摩尔锆试剂和炔醇的反应, 的确存在着炔醇的羟基和炔键的竞争, 而炔键发生加成反应的相对活性与它和羟基的相对位置及炔醇 α 碳上的取代基有关. **1d** 中炔键的电荷密度较高而且空间位阻又小, 因此烯醇产率最高, 它的相对活性居首位. 比较 **1b**, **1f**, **1g** 可明显看出位阻效应的影响, 它们的相对活性为: **1d** > **1b** > **1f** > **1g**.

$\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$ 与炔醇(摩尔比 2.3:1)的反应

当 $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$ 与 **1b** 以 2.3:1 摩尔比反应时(25°C, 2h), 由于锆试剂略过量而使反应产率大大提高, 未发现有饱和醇生成, 这可能由于炔醇锆氢化所生成的烯基锆配合物, 不仅具有很大的空间障碍, 而且所生成的 $-\text{OH}=\text{O}[\text{Zr}]$ 的烯键在电性上也不利于与 $\text{Zr}-\text{H}$ 的加成, 所以它不能继续锆氢化为烷基锆配合物, 因此就不能生成饱和醇. 其它炔醇如 **1d**, **1f**, **1g** 的锆氢化反应, 也有类似结果, 产物 **2b**, **2d**, **2f**, **2g** 的 VPC 得率分别为 100, 100, 93, 38%.

一些炔醇化合物及典型炔醇化合物锆氢化产物的 IR、 $^1\text{H NMR}$ 及 MS 数据分别列于表 3、表 4 中.

表 3 一些炔醇的 IR、¹H NMR 及 MS 数据
(The data of IR and ¹H NMR and MS of some alkynols)

炔 醇 (Alkynol)	IR(kCl, cm ⁻¹)	¹ H NMR(CCl ₄ , δppm)	MS (m/z)
1b	2210(C≡C), 3310(OH)	0.93(3H, t, CH ₃), 1.45[4H, m, (CH ₂) ₂], 2.19(2H, m, CH ₂ C≡C), 3.72(1H, s, OH), 4.15(2H, t, CH ₂ OH)	112(M ⁺), 111(M ⁺ -1), 97 (M ⁺ -CH ₃), 79(M ⁺ -CH ₃ - H ₂ O)
1d	2210(C≡C), 3350(OH)	0.90(3H, t, CH ₃), 1.30, [8H, m, (CH ₂) ₄], 2.11(2H, m, CH ₂ C≡C), 2.34(2H, m, CH ₂ CH ₂ OH), 3.59(3H, m, CH ₂ OH, OH)	155(M ⁺ +1), 139(M ⁺ -CH ₃), 121(M ⁺ -CH ₃ -H ₂ O)
1f	2250(C≡C), 3350(OH)	0.92(3H, t, CH ₃), 1.38[7H, m, CH ₃ CHOH, (CH ₂) ₂], 2.16(2H, m, CH ₂ C≡C), 3.35(1H, s, OH), 4.42(1H, m, CHOH)	126(M ⁺), 125(M ⁺ -1), 111 (M ⁺ -CH ₃)
1g	2230(C≡C), 3350(OH)	0.92(3H, t, CH ₃), 1.43[10H, m, CH ₃ COCH ₃ , (CH ₂) ₂], 2.14(2H, t, CH ₂ C≡C), 3.18(1H, s, OH)	140(M ⁺), 139(M ⁺ -1), 125 (M ⁺ -CH ₃), 107(M ⁺ -CH ₃ - H ₂ O)
1h	2230(C≡C), 3400(OH)	0.95[9H, t, CH ₃ OH ₂ , (CH ₃) ₂ C], 1.33 (3H, s, CH ₃ COH), 1.46[4H, m, (CH ₂) ₂], 1.70(1H, m, CHCOH), 2.17(2H, t, CH ₂ C≡C), 2.44(1H, s, OH)	167(M ⁺), 152(M ⁺ -CH ₃), 124(M ⁺ -C ₃ H ₇)
1i	2230(C≡C), 3450(OH)	0.92[12H, t, CH ₃ CH ₂ , (CH ₃) ₃ C], 1.33 (3H, s, CH ₃ COH), 1.46[4H, m, (CH ₂) ₂], 1.82(1H, s, OH), 2.17(2H, t, CH ₂ C≡C)	183(M ⁺ +1), 167(M ⁺ -CH ₃), 149(M ⁺ -CH ₃ -H ₂ O), 125(M ⁺ - C ₄ H ₉)

表 4 典型炔醇锆氢化产物的 IR、¹H NMR 及 MS 数据
(IR, ¹H NMR and MS of hydrozirconation product of several typical alkynols)

烯 醇 Enol	IR(kCl, cm ⁻¹)	¹ H NMR(CCl ₄ , δppm)	MS(m/z) ^b
2b	720(CH=CH), 3350(OH)	0.92(3H, t, CH ₃), 1.34[4H, m, (CH ₂) ₂], 1.75(1H, s, OH), 2.04(2H, m, CH ₂ C=C), 4.09(2H, m, CH ₂ OH), 5.05(2H, m, Jz=7.4 Hz, CH=CH)	96(M ⁺ -H ₂ O), 81(M ⁺ -H ₂ O- CH ₃)
2f(2f') ^a	760, 970 (CH=CH), 3350(OH)	0.91(3H, t, CH ₃), 1.14(3H, m, CH ₃ COH), 1.33[4H, m, (CH ₂) ₂], 2.04(3H, m, OH, CH ₂ C=C), 4.50(1H, m, CHOH), 5.31~ 5.54(2H, m, CH=CH)	Z 式 128(M ⁺), 113(M ⁺ -CH ₃), 110(M ⁺ -H ₂ O) E 式 128(M ⁺), 113(M ⁺ -CH ₃), 110(M ⁺ -H ₂ O)
2g(2g') ^a	750, 960 (CH=CH), 3400(OH)	0.90(3H, t, CH ₃), 1.43(6H, m, (CH ₃) ₂ COH), 1.78[4H, m, (CH ₂) ₂], 2.18 (2H, m, CH ₂ C=C), 4.60(1H, s, OH), 5.40~5.60(2H, m, CH=CH)	Z 式 142(M ⁺), 127(M ⁺ -CH ₃), 124 (M ⁺ -H ₂ O), 109(M ⁺ -CH ₃ -H ₂ O) E 式 142(M ⁺), 127(M ⁺ -CH ₃), 124 (M ⁺ -H ₂ O), 109(M ⁺ -CH ₃ -H ₂ O)

a. 用 3N HCl 质解烯基锆中间体所得产物; b. GC-MS 分析.

实 验

IR 用 Specord 75 型仪测定。 ^1H NMR 用 XL 200 型仪测定。MS 用 Finnigan 4021 型仪及 JMS-D300 型仪测定。GC-MS 用 Varian 3700 型气液色谱仪接 Varian MAT 212 型质谱仪测定, 制备色谱用上海分析仪器厂 102G 型气相层析仪。GC 用上海分析仪器厂 103 型仪测定, 所用柱为 $\phi 2\text{ mm} \times 6\text{ m}$, 8% XE-60 涂于 Chromosorb W AW-DMCS (80~100 目), 对直链脂族烯醇的顺、反异构体经已知样品对照, 达到很好的分离效果, 对 **1f** 和 **1g** 的反应产物用 1% PEG $\phi 0.36\text{ mm} \times 32\text{ m}$ 毛细管色谱柱进行分析, 顺、反异构体能很好地分离, 经已知样品对照, 按面积归一法计算定量。直链炔醇系本所第一研究室昆虫激素组及金坛县昆虫激素研究所提供, 样品经重蒸馏或制备色谱提纯。 α -甲基取代炔醇由己炔的格氏试剂和醛, 酮反应制得, 典型炔醇, 如 **1b**, **1f**, **1g** 等的钨氢化产物均用 Lindlar 氢化(或 P-2Ni 氢化)及 Na/液 NH_3 (或 LAH)还原 **1b**, **1f**, **1g** 获得顺、反式烯醇进行对照鉴定, 其余炔醇的钨氢化产物均用已知顺式烯醇对照样品鉴定。

炔醇的钨氢化及 2% NH_4Cl 水溶液质解

0.5 mmol $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$ 悬浮于 3 mL 苯中, 加入 0.25 mmol **1b**, 25°C 搅拌 4h, 反应液变为黄色或橙黄色, 然后加入 1 mL 2% NH_4Cl 水溶液, 室温搅拌后生成乳白色悬浮液, 静置。分出上层清液, 水层用乙醚提取三次(每次 3 mL), 合并有机层, 用适量水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥过夜, 浓缩后进行色谱分析, 结果见表 1。

炔醇的钨氢化及 3 N HCl 质解

钨试剂与 **1f** 用量及反应条件同上, **1f** 钨氢化后也得到黄色液体, 然后加入 1 mL 3 N HCl, 搅拌后黄色消失并分层。水层用乙醚提取, 合并有机层, 用 5% Na_2SO_4 水溶液洗涤, 再用水洗到中性, 干燥, 浓缩, 分析结果见表 1。

本工作得到黄耀曾教授的指导, 特此致谢。

参 考 文 献

- [1] O. A. Henrick, *Tetrahedron* **33**, 1845 (1977).
- [2] E. J. Corey, "Organic Syntheses", Vol. 46, p.89, New York, John Wiley and Sons, Inc. 1966.
- [3] O. A. Brown, V. K. Ahuja, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 553 (1973).
- [4] (a) J. Schwartz, J. A. Labinger, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **15**, 333 (1976); (b) D. B. Carr, J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 3521 (1979).
- [5] 吉藤正明, 有机合成化学协会志(日), **35**, 675 (1977).
- [6] 钱长涛, 未发表.
- [7] D. W. Hart, T. F. Blackburn, J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 679 (1975).
- [8] 钱长涛, 刘开文, 周惠芬, *化学学报* **40**, 165 (1982).
- [9] 钱长涛, 刘开文, *有机化学* 267 (1983).
- [10] 钱长涛, 邓道利, 周惠芬, *有机化学* 42 (1983).

STUDY ON THE HYDROZIRCONATION REACTION

II. HIGHLY STEREOSELECTIVE REDUCTION OF ALKYNOLS
WITH HYDROZIRCONATION REAGENT

QIAN CHANG-TAO* DENG DAO-LI ZHOU HUI-FEN SHI LI-PING

(Shanghai Institute of Organic Chemistry, Academia Sinica)

ABSTRACT

Straight-chain aliphatic *Z*-enols have been conveniently synthesized by the hydrozirconation of alkynols under mild conditions. Gas chromatographic analysis showed that the products of the reaction are not contaminated with any detectable amount of *E*-enols nor the corresponding saturated alcohols. *Z*-alkenols thus synthesized are $\text{RCH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ [$n=1$, $\text{R}=\text{n-C}_3\text{H}_7$, $\text{n-C}_4\text{H}_9$, $\text{n-C}_6\text{H}_{13}$, $\text{n-C}_7\text{H}_{15}$; $n=2$, $\text{R}=\text{n-C}_6\text{H}_{13}$; $n=8$, $\text{R}=\text{n-C}_6\text{H}_{13}$]. The yield of the *Z*-enols is 79~88% when $n=1$. If the hydroxyl group is remote from the triple bond, the yield is higher. The yield of the enol is apparently decreased when $n=1$ and with α -alkyl substituents on alkynols (See Table 1 of Chinese Text). It seems that this is due to the steric effect of the bulky O [Zr] group. All *Z*-enols were obtained by protonolysis of the hydrozirconation products of the substituted α -alkyl alkynols with 2% NH_4Cl solution. However, by using 3*N* HCl instead of 2% NH_4Cl solution during protonolysis, a mixture of *Z*- and *E*-enols and allylic rearrangement product was obtained.

The formation of *E*-enol and allylic rearrangement product not only depends upon the condition of protonolysis but is also relevant to the presence of alkyl substituents on the α -carbon atom. The process may be visualized as follows; namely:

The formation of carbonium ion in 3*N* HCl solution: $[\text{n-Bu}\overset{\gamma}{\text{C}}\text{H}=\text{CH}-\overset{\alpha}{\text{C}}(\text{CH}_3)_2]^+$

Nucleophilic attack on α -carbon with isomerization to give $\text{n-BuCH}=\overset{E}{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$.

And attack on γ -carbon resulting in allylic rearrangement product $\text{n-BuCH}(\text{OH})\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$.

On the other hand, the hydrozirconation of 2-methyl-2-methoxy-3-octyne produced only *Z*-vinyl ether. This result supports our assumption mentioned above.