

酮的不对称还原的研究进展

叶向阳 郭奇珍 廖联安 张洪奎 陈明德

(厦门大学化学系, 361005)

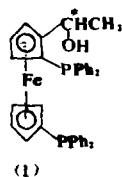
综述了近年来羰基化合物的不对称还原的研究进展, 给出了八种用于羰基化合物不对称还原的手性配体, 以及它们在合成上的应用。同时对还原机理进行了初步探讨。

关键词: 酮的不对称还原 羰基化合物 手性配体 还原机理 研究进展

近年来, 对羰基化合物(如脂肪酮、芳香酮等)的不对称还原成手性醇进行了深入的研究, 并取得了一定的进展。其本质是使用手性配体与氢化物一起作为还原的协同试剂。衡量一个手性配体的好与坏, 主要从两方面考虑。第一, 是否具有高度的立体选择性, 也就是产物的对映异构体过量百分比(即 e. e. 值)是否足够大; 第二, 手性配体是否具有实用性。实用的试剂应该是容易获得, 价格便宜, 且使用后可以大部回收, 在合成的过程中不发生外消旋化等等。本文研究了八种手性配体在羰基化合物的不对称还原中的应用, 分别介绍如下。

1 手征性二茂铁膦

在二茂铁的茂环上引入手性中心即得手征性的二茂铁化合物。常见的有 BPPFOH (1), 其结构如下:



用(R)-(S)-BPPFOH和铑阳离子络

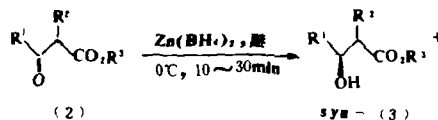
合物作为催化剂, 催化苯乙酮等酮类化合物的氢化反应, 可得到(R)-构型的醇, 光学产率高达83%。产生立体选择性的原因, 可能是底物的羰基与配体的羟基形成C=O·····H-O氢键, 从而导致刚性非对映体过渡态的形成^[1]。

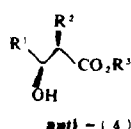
BPPFOH-Rh⁺催化下酮的不对称还原:

酮	MeCCOOH	MeC-Ph
催化剂	(R)-(S)-1-Rh ⁺	(R)-(S)-1-Rh ⁺
反应条件	20°C/16h	0°C/8h
醇		
产率(%)	100	96
光学产率(%)	83	43
绝对构型	R	R

2 硼氢化锌

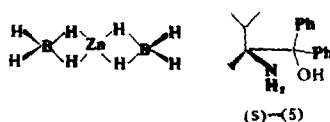
近年来报道的一种新硼氢化物试剂Zn(BH₄)₂, 对含氧官能团酮的还原具有高的立体选择性。胡艾希等^[2]综述了硼氢化锌在不对称合成中的应用。该试剂对β-酮酸酯, β-羟基酮, α, β-环氧酮, β-酮酰胺等化合物中的羰基的还原具有高度的立体选择性。例如:



用 $Zn(BH_4)_2$ 还原 2

R ¹	Ph	
R ²	Me	
R ³	Me	PhCH ₂
3:4	>99: <1	>99: <1
产率(%)	98	85

$Zn(BH_4)_2$ 只对含氧官能团酮的还原具有选择性,而对一般的酮则没有。这可由 $Zn(BH_4)_2$ 的结构来说明。用 X-射线晶体结构分析 $Zn(BH_4)_2$ 的结构表明,Zn 原子具有空轨道,而含氧官能团具有两个可提供电子对的配位原子,Zn 与两个氧原子配位形成环状过渡态(Zn 和两个氧处于同一平面),这时内部氢化物从位阻较小的一方进攻羰基,出现较高选择性产物。

 $Zn(BH_4)_2$ 的结构

3 (S)-(-)-2-氨基-2,3-二甲基-1,1-二苯基丁醇-1(5)

许多胺-硼络合物在有机合成中广泛用作还原试剂,这是由于它们有着高度的选择性、稳定性,并能溶解于大部分溶剂中之故。利用手性胺-硼络合物对酮进行不对称还原已取得一定的进展。Itsuno 等^[3]用(S)-5/ BH_3 还原芳香酮,得到了高的立体选择性醇,见表 1。

若利用上述试剂还原脂肪酮,选择性略差一些,具体结果见表 2^[4]。

从表 2 中可以看出,取代甲基酮中取代基的位阻愈大时,其还原醇的产率愈高。

手性配体(S)-5 在反应结束后易于被分

离和回收,回收后的试剂可重复使用,未发生外消旋化现象。有关(S)-5 的合成方法如下^[4]:

表 1 (S)-5/ BH_3 还原芳香酮

酮	醇	
	光学产率(%)	绝对构型
	94	R
	94	R
	96	R
	100	R
	91	S*

* 使用(R)-5/ BH_3 还原的结果

表 2 用(S)-5/ BH_3 还原脂肪酮^①

酮	醇	
	光学产率(%)	绝对构型
$CH_3(CH_2)_3COCH_3$	55	R
$CH_3(CH_2)_4COCH_3$	56	R
$CH_3(CH_2)_5COCH_3$	58	R
$(CH_3)_2CHCOCH_3$	60	R
$(CH_3)_2CHCH_2COCH_3$	61	R
$(CH_3)_3CCOCH_3$	73	R
$(CH_3)_3CCOCH_3$	78 ^②	

①在 THF 中,30℃ 反应 2h。

②在 0℃ 下反应。

(S)-缬氨酸甲酯的盐酸盐 13.4g (0.08mol) 在冰水浴下逐滴滴加苯基溴化镁的 THF 溶液[100.5g(0.64mol) 溴苯和 17g (0.7mol) 镁在 THF 中于室温下搅拌 5h 制得。]混合后依次加入冰水,2NHCl 溶液和氨水进行分解,分解完全后,分出 THF 层,水层用 EtOAc 萃取四次,合并有机层,用无水 $MgSO_4$ 干燥,蒸除溶剂得淡黄色固体,在乙醇-水(10:1V/V)中重结晶得无色晶体 11.5g,产率 56%, $m \cdot p$ 94~95℃, $\alpha_D^{25} - 127.7^\circ(C, 0.639, CHCl_3)$ 。

4 (S)-2,2'-二羟基-6,6'-二甲基联苯(6)

Suda 等^[5]用(S)-6作为手性配体与胺类一起协同修饰硼烷,得到手性的硼-胺络合物(S)-7。

利用(S)-7来还原芳香酮可得到(S)构型的芳香醇,具体结果见表3。

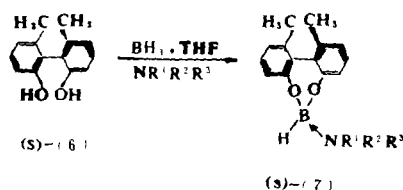
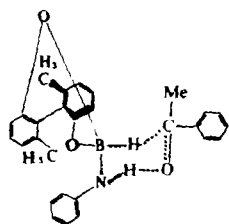


表3 用7还原PhCR所得的结果

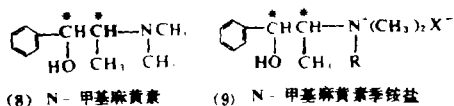
R	手性试剂		反应条件		醇		
	7的构型	胺	温度(°C)	时间(h)	产率(%)	光学产率(%)	绝对构型
CH ₃	R	3-NO ₂ C ₆ H ₄ NH ₂	0	48	98	84	R
CH ₃	S	3-NO ₂ C ₆ H ₄ NH ₂	0	2	84	65	S
C ₂ H ₅	R	C ₆ H ₅ NH ₂	0	24	45	48	R
C ₃ H ₇	R	C ₆ H ₅ NH ₂	0	24	42	51	R
t-C ₄ H ₉	S	C ₆ H ₅ NH ₂	0	24	39	19	S

实验中添加胺的作用是与硼烷生成络合物,使用伯芳胺或仲芳胺一般均可提高光学产率。反应可能的过渡态如下所示。



用(S)-6/苯胺/BH₃还原苯乙酮的过渡态

5 N-甲基麻黄素及其季铵盐



早在1976年,Masse等^[6]就报道,在水/1,2-二氯乙烷的两相系中,采用手征性N-甲基麻黄素铵盐(9(R=C₁₂H₂₅, X=Br)催化苯乙酮的硼氢化还原,可得到旋光活性的醇,光学产率为39%。

其实,手征性的N-甲基麻黄素本身就可作为羰基化合物不对称还原的手性配体。Kawasaki等^[7]利用(1R,2S)-(-)-N-甲基麻

黄素/LiAlH₄还原 α,β -不饱和环酮得到高旋光活性的环烯醇(73%~98%e.e.)。在反应过程中,加入2-乙氨基吡啶作为添加剂,见表4。

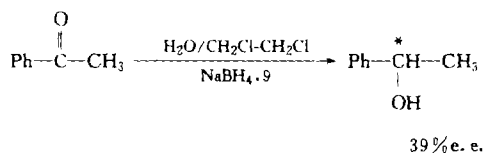


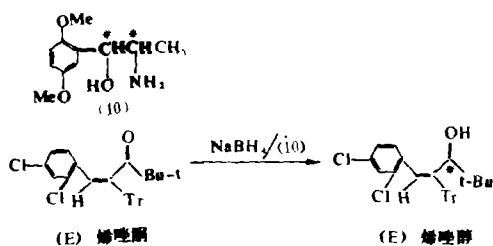
表4 (一)-8/LiAlH₄还原 α,β -不饱和环酮*

酮	醇		
	化学产率(%)	光学产率(%)	绝对构型
	81	98	R
	82	96	R
	57	90	R
	74	73	R
α -四氢萘酮	93	96	R
α -四氢萘酮	84	93	R
2,3-二氢-1-萘酮	86	81	R

* 乙醚作溶剂, -78°C反应3h

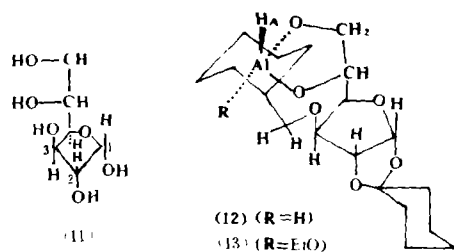
市售的盐酸麻黄素经碱处理得游离的麻黄素,后者在甲酸的存在下与甲醛溶液反应制得 N-甲基麻黄素。(一)-N-甲基麻黄素 $m \cdot p \cdot 85 \sim 86^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{25} = -30.2^\circ$ 。

日本专利报道^[8],用麻黄素类似物 10 为配体, NaBH_4 为还原剂,可将 (E)-烯唑酮还原成手性烯唑醇(一种高效农用杀菌剂),光学收率达 88%~90%。



6 3-O-环己基-1,2-亚环己基- α -D-呋喃型葡萄糖

葡萄糖含有多个羟基,在呋喃型葡萄糖 11 中,若 1,2,3 位上的羟基分别用缩酮和醚基保护起来,剩下的两个羟基就可用来络合 LAH,形成手性络合物,用此手性络合物来还原酮或肟,就可得到相应的手性醇。



例如,3-O-环己基-1,2-亚环己基- α -D-呋喃型葡萄糖/ LiAlH_4 络合物(12)。Landor 等^[9]用 12 还原某些酮,所得结果列于表 5。

若 12 用 EtOH 修饰,则可得络合物 13,用 13 还原酮,可得(R)-构型的醇,见表 6。这是因为整个葡萄糖成刚性物,酮只能以特定的方向靠近 H_A ,而 H_A 则以位阻小的一方进攻羰基碳,从而导致手性诱导。

表 5 用 12 还原酮

酮	醇	
	e. e. (%)	绝对构型
	8.4	S
	28.6	S
	36.0	S
	12.1	S
	42.8	S
	13.8	S
	25.4	S
	15.3	S

表 6 用 13 还原酮

酮	醇	
	e. e. (%)	绝对构型
	36.2	R
	50.7	R
	43.5	R
	38.0	R

7 N,N'-二苯甲酰基胱氨酸

$\text{N,N}'$ -二苯甲酰基胱氨酸(14)具有两个手性碳。近年来,Soai 等^[9]报道用 (S,S')-14 和 LiBH_4 一起还原某些酮,可得选择性高的手性醇,见表 7。

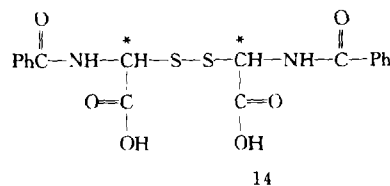





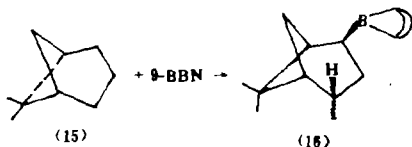
表7 用(S,S')-14/LiBH₄还原酮

酮	醇			
	化学产率(%)	光学产率(%)	e. e. (%)	绝对构型
	94	92	86	R
	98	92	90	R
	44	101	76	R

若用(R,R')-14/LiBH₄还原则可得(S)-构型的醇。








8 (+)- α -蒎烯

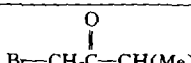
(+)- α -蒎烯(15)和9-BBN(9-硼双环[3,3,1]壬烷)加成生成手性(+)-B-3-蒎烷基-9-硼双环[3,3,1]壬烷(16,称为(+)-Alpine-硼烷)。



Brown等^[11]用16还原 α -卤代酮,得到好的光学产率,见表8。

表8 用16还原 α -卤代酮

酮	反应时间(天)	醇		
		化学产率(%)	光学产率(%)	绝对构型
	6~8	91	88.5	R
	4	95	86	R
	2	60	86	R
	3	95	88	R
	2~3	60	88	R
	3~4	90	83	R
	45	57	32	R

酮	14	60	61	R
				

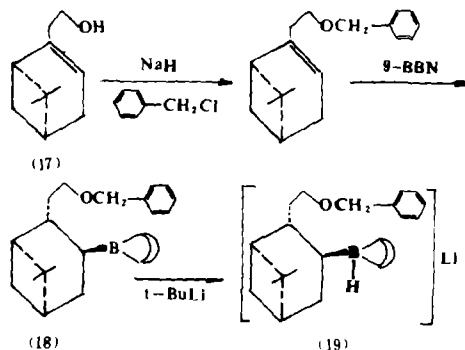
Midland等^[12]用16对炔基酮进行不对称还原也得到好的结果,见表9。

表9 用16还原炔基酮

酮, R-C \equiv C-R'	醇			
	R	R'	产率(%)	e. e. (%)
	C ₆ H ₅	n-C ₄ H ₉	72	89
	CH ₃	C ₆ H ₅	98	72
	n-Pr	n-C ₆ H ₁₃	68	77
	n-C ₅ H ₁₁	n-Bu	66	78
	n-C ₅ H ₁₁	H	70	92
	CH(CH ₃) ₂	H	78	91

若使用(-)- α -蒎烯/9-BBN还原酮,则可得(S)-构型的醇。

由于(-)- α -蒎烯很贵,而且得到高的旋光纯度很困难, Midland等^[12,13]使用诺卜醇(17)替代。17先与苄基氯作用生成醚,然后再与9-BBN加成得NB-Enantrane(诺卜苄醚基9-硼双环[3,3,1]壬烷)(18),18再与叔丁基锂作用生成NB-Enantride(19)((18)的氢化锂络合物)。18和19均是好的还原剂,对羰基化合物的不对称还原具有较高的选择性,见表10,表11。



9 其它手性配体





用于羰基化合物不对称还原的手性配体还

有 20, 21。

表 10 用 18 还原炔基酮

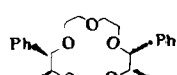
酮 RCO-C≡C-R'		醇	
R	R'	e. e. (%)	绝对构型
CH ₃	ph	86	S
n-C ₅ -H ₁₁	H	95	S
n-C ₅ -H ₁₁	CO ₂ C ₂ H ₅	91	S
n-C ₅ -H ₁₁	CH ₃	91	S
n-C ₅ -H ₁₁	Si(CH ₃) ₃	96	S
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	94	S
环己基	n-C ₅ -H ₁₁	96	S

表 11 用 19 还原某些酮

酮	醇	
	e. e. (%)	绝对构型
	70	S
2-辛酮	79	S
	76	S
	68	S
	50	S



(20)



(21)

Corey 等^[14]用 20 和硼烷组成络合物还

原苯乙酮, 得(S)-构型的 1-苯基乙醇, 产率大于 99%, e. e. 值为 95%。Stoddart^[15]用于手性冠醚 21 氨/硼烷络合物还原苯乙酮, 得(S)-构型的 1-苯基乙醇, e. e. 值为 90%。

参 考 文 献

- 1 向进福, 王冀英. 化学试剂, 1989, 11(5): 284
- 2 胡艾希, 曾昭琼. 化学试剂, 1989, 11(1): 21
- 3 Itsuno S. et al. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1983, (19): 469
- 4 Itsuno S. et al. *J. Org. Chem.*, 1984, 49(3), 555
- 5 Suda H. et al. *Tetrahedron Lett.*, 1983, 24(14): 1513
- 6 Mass, J. P. et al. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1976, (12): 438
- 7 Kawasaki M. et al. *J. Chem. Lett.*, 1984(2): 239~242
- 8 J P 6210024
- 9 Landor S R. et al. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1984, 493~496
- 10 Soai K. et al. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1984(20): 413
- 11 Brown H C. et al. *J. Org. Chem.*, 1983, 48(10): 1784
- 12 Midland M M. et al. *Tetrahedron*, 1984, 40(8): 1371
- 13 Midland M M. et al. *J. Org. Chem.*, 1982, 47: 2495
- 14 Corey E M. et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, 109: 5551
- 15 Stoddart J F. *Biochem. Soc. Trans.*, 1987, 15: 1188

(收稿日期: 1994-11-16)

征订 1994 年《精细石油化工》合订本

现有少量 1994 年 1~6 期《精细石油化工》合订本, 定价 40 元(含邮费、包装费、发行费、邮件附加费), 数量很少, 欲购从速。请将款邮寄到天津市大港区, 邮编 300271, 《精细石油化工》编辑部, 款到即寄。