

频哪醇合成新进展

李有桂 蒋昌盛 尤田耙*

(中国科学技术大学化学系 合肥 230026)

摘 要 本文综述了合成频哪醇的方法,介绍了不同催化体系的催化效果和立体选择性的差异,着重介绍了低价钐、低价钛、三甲基氯硅烷等新的合成频哪醇反应的机理和立体选择性。

关键词 频哪醇 催化体系 还原偶联

The Recent Progress in the Synthesis of Pinacol

LI Yougui, JIANG Changsheng, YOU Tianpa

(Department of Chemistry, University of Science & Technology of China, Hefei 230026)

Abstract Methods for synthesizing of pinacol are reviewed, the difference of catalytic effects and stereoselectivity with various catalytic systems are introduced in this paper. Highlights are laid on the mechanism and stereoselectivity of new synthetic methods catalyzed by low valent Samarium, Titanium and Trimethyl chlorosilane, etc.

Key words Pinacol, Catalytic system, Reductive coupling

频哪醇是有重要的机合成中中间体,特别是具有手性的频哪醇,它是合成手性天然产物和药物的重要原料。Pradimicinone、 β -阻断剂(S)-Propranolol、白三烯拮抗剂SKF104353、Paclitaxel和C2-对称性HIV生物酶抑制剂等^[1]都是成功地运用了合成频哪醇反应而合成的药物。具有手性的频哪醇以及由它生成的手性二胺、手性冠醚、手性双膦配体等^[2]还可以作为不对称合成的手性助剂。

醛、酮的还原偶联是合成频哪醇的重要的方法,也是有机化学反应中形成C—C键的重要方法之一。从首次合成频哪醇到现在已有140年的历史,在20世纪70年代之前,合成频哪醇的方法主要是电化学方法和Na、Mg等活泼金属在非质子介质中使醛、酮进行还原偶联反应的方法;70年代,以钛为主的过渡金属及其化合物组成的催化体系逐渐用于频哪醇的合成;80年代,应用广泛,特别是在近10年来,以金属及其化合物作为合成频哪醇的催化体系有了很大的发展,不仅使脂肪族的醛、酮的还原偶联作用效果有了很大的改善、产率有明显提高,而且大大地提高了立体控制效果。本文对近年来合成频哪醇的方法按所用的催化体系不同进行分类评述。

1 由碱土金属Mg组成的催化体系

Zhang等^[3]用Mg-NH₄Cl饱和水溶液组成的催化体系对芳香醛的催化效果很好,产率最高达到96%,dl/meso的比值可达4:1,此反应在室温下、空气中即可进行,反应条件比较温和。不

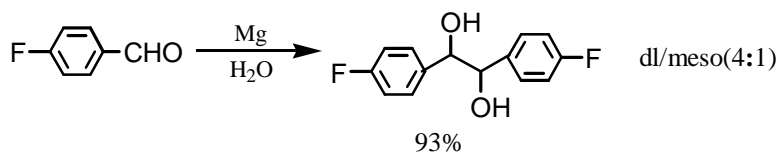
李有桂 男, 32岁, 硕士生, 现从事不对称催化研究。E-Mail: liy@mail.ustc.edu.cn

*联系人

国家自然科学基金资助项目(29872035)

2000-09-04 收稿, 2000-11-21 修回

足之处是不适用于脂肪醛、酮及位阻大的芳香酮底物，反应时间较长。如：



2 由金属 Al 组成的催化体系

最近 Li 等^[4]用 Al/KF/H₂O 组成的催化体系对芳香醛的催化效果较好，此体系反应的条件温和、产率较高，但不足之处是 dl/meso 的比值较低，见表 1。

表 1 用 Al/KF/H₂O 还原偶联芳香醛

序号	醛	产率/%	dl/meso	序号	醛	产率/%	dl/meso
1	PhCHO	76	52/48	5	p-CH ₃ C ₆ H ₄ CHO	92	55/45
2	m-ClC ₆ H ₄ CHO	87	50/50	6	m-CH ₃ C ₆ H ₄ CHO	90	52/48
3	p-CF ₃ C ₆ H ₄ CHO	75	55/45	7	o-CH ₃ C ₆ H ₄ CHO	93	52/48
4	p-MeOC ₆ H ₄ CHO	100	57/43				

3 由 IIIA 金属铟 (In) 组成的催化体系

Lim 等^[5]用 In 与水或与 H₂O / 叔丁醇组成的催化体系在声波的作用下可使芳香醛发生很好的还原偶联作用，见表 2。

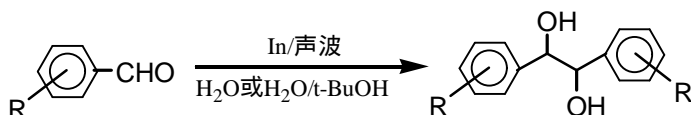


表 2 在声波的作用下用 Ln-H₂O 或 Ln-H₂O / t-BuOH 还原偶联芳香醛

序号	R-	反应条件 ^a	反应时间/hr	产率/%	dl/meso
1	H	A	8	70.3	1.7
2	H	A(无声波)	48	20.0	2.0
3	3-CH ₃	B	11	57.5	2.0
4	4-CH ₃	A	9	80.3	5.5
5	2-F	B ^b	10	57.8	0.5
6	4-F	A	10	50.8	2.0
7	2-Cl	B	12	50.0	4.0
8	3-Cl	B	12	56.5	1.0
9	4-Cl	B	16	83.1	1.0
10	4-Br	B	20	78.6	0.5
11	4-CF ₃	B	22	82.0	0.5

a: 125W 功率下发射的 47kHz 的声波

b: H₂O/t-BuOH (2:1)

A: H₂O

B: H₂O/t-BuOH (1:1)

从表 1 中可见，声波的作用是很大的，在声波的作用下，反应的时间缩短、产率提高、dl/meso 的比值增加，同时芳环上的取代基对反应的结果有很大的影响，但此催化体系不适用于脂肪醛、酮及固态芳香酮。

4 由金属锡(Sn)的有机金属氢化物(Bu_3SnH)为催化的体系

Hays 等^[6]用 Bu_3SnH 对醛、酮进行分子内的频哪醇合成反应生成的频哪醇主要是顺式邻二醇。其反应机理如图 1:

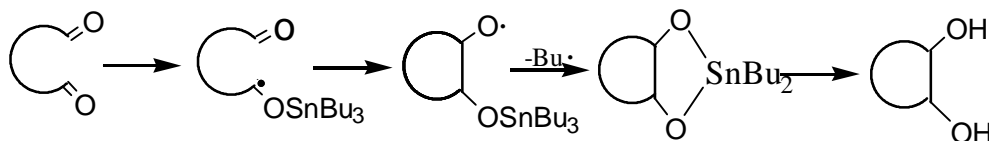
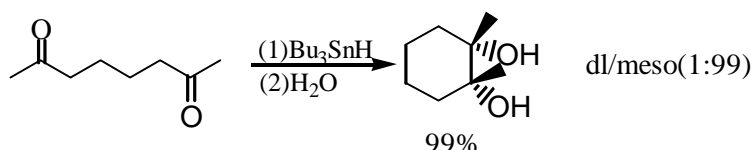


图 1 用 Bu_3Sn 合成频哪醇

用 Bu_3SnH 合成频哪醇的产率可高达 99%。如:



5 由过渡金属及其化合物组成的催化体系

5.1 由钐 (Sm) 及其化合物组成的催化体系

金属钐 (Sm) 及其化合物 ($\text{SmI}_2, \text{SmBr}_2$ 等) 组成的催化体系几年发展很快, 它们使醛、酮发生还原偶联反应的机理可用图 2 表示:

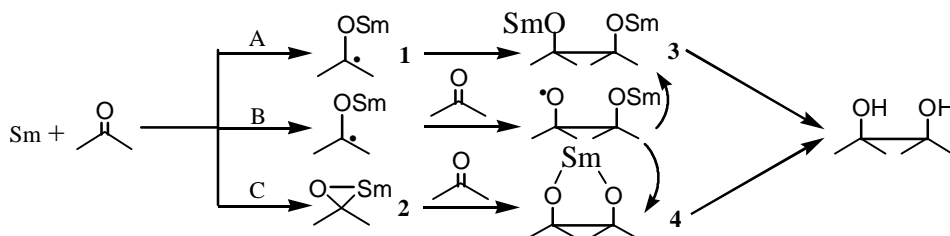


图 2 Sm 催化下合成频哪醇反应机理

羰基的还原偶联有三种可能: 步骤 A 是两个羰基自由基发生二聚生成频哪醇; 步骤 B 是生成的羰基自由基再与羰基作用生成另外一种自由基, 再进一步反应生成频哪醇; 步骤 C 是 Sm 与羰基生成三元环状中间体 2, 此中间体再与羰基作用生成五元环状中间体 4, 然后水解生成频哪醇。生成频哪醇有 dl 与 meso 异构体, 如是分子内还原偶联则有顺式与反式异构体, 其异构体的比例在不同的催化剂作用下是不相同的。在醛、酮还原偶联的过程中有两种副反应可能发生: 一是生成的 1 或 2 很容易生成一元醇; 二是生成的中间体 3 会发生消除反应而生成 McMurry 烯。

由 Sm 及其化合物组成的合成频哪醇的催化体系主要有 $\text{SmI}_2\text{-Mg/TMSCl}$ 、 Sm(Hg)/THF 、 $\text{Sm-I}_2/\text{MeOH}$ 或 $\text{Sm-I}_2\text{-Ti(O}^i\text{Pr)}_4/\text{MeOH}$ 、 $\text{SmI}_2(\text{LiBr-LiCl})/\text{THF}$ 、 $\text{Sm-I}_2/\text{THF-NH}_4\text{Cl}$ 、 SmBr_2/THF 等, 它们对芳香醛有很好的作用效果, 如 $\text{Sm-I}_2\text{-Ti(O}^i\text{Pr)}_4/\text{CH}_3\text{OH}$ ^[7]对芳香醛的作用产物的产率高并且 meso/dl 的值可达 11.5, 见表 3:

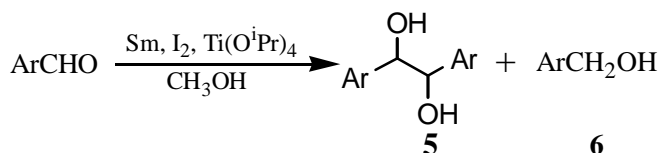
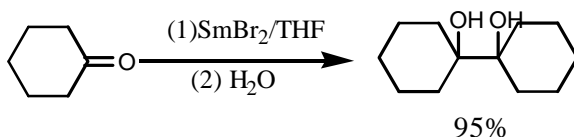


表 3 辈子用 $\text{Sm-L}_2\text{-Ti}(\text{Opr-i})_4/\text{CH}_3\text{OH}$ 还原偶联芳香醛

序号	Ar	产率/%	meso/dl	6/%
1	p-CNC ₆ H ₄	92	2.9	Trace
2	p-ClC ₆ H ₄	92	4.6	7
3	p-CH ₃ OC ₆ H ₄	91	6.2	—
4	p-CH ₃ C ₆ H ₄	95	6.4	Trace
5	C ₆ H ₅	91	10.5	—
6	o-CH ₃ OC ₆ H ₄	90	8.8	8
7	2,6-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃	96	1.0	Trace
8	o-HOC ₆ H ₄	10	0.3	88

指 5 的产率

而 $\text{SmBr}_2/\text{THF}^{[8]}$ 能对脂肪酮起作用, 如:



5.2 由低价钛组成的催化体系

由低价钛组成的合成频哪醇的催化体系是近年来应用最多的一种体系, 其反应机理^[9]如图 3。首先低价态的钛被还原为零价的钛, 常用的还原剂有 Na、Li、Mg、Zn、Zn-Cu、Mg-HgCl₂、LAH、NaBH₄ 等; 然后从零价钛上转移的一个电子与羰基作用形成自由基负离子 (可通过 ESR 光谱检测验证^[9]), 接着两个羰基自由基负离子发生二聚合生成 A₁ 或 A₂ (在低温下能分离得到^[9]), A₁ 或 A₂ 遇水则生成频哪醇 (有 dl 与 meso 异构); A₁ 或 A₂ 沿 c 步, d 步反应, 则生成 Z-或 E-式烯烃。所以生成频哪醇和生成烯烃是两个竞争反应, 适当地控制好反应条件, 可有利于频哪醇的生成。如: 用 TiCl₄/Mg-Hg 催化环戊酮, 频哪醇的产率可达 95%^[10]。

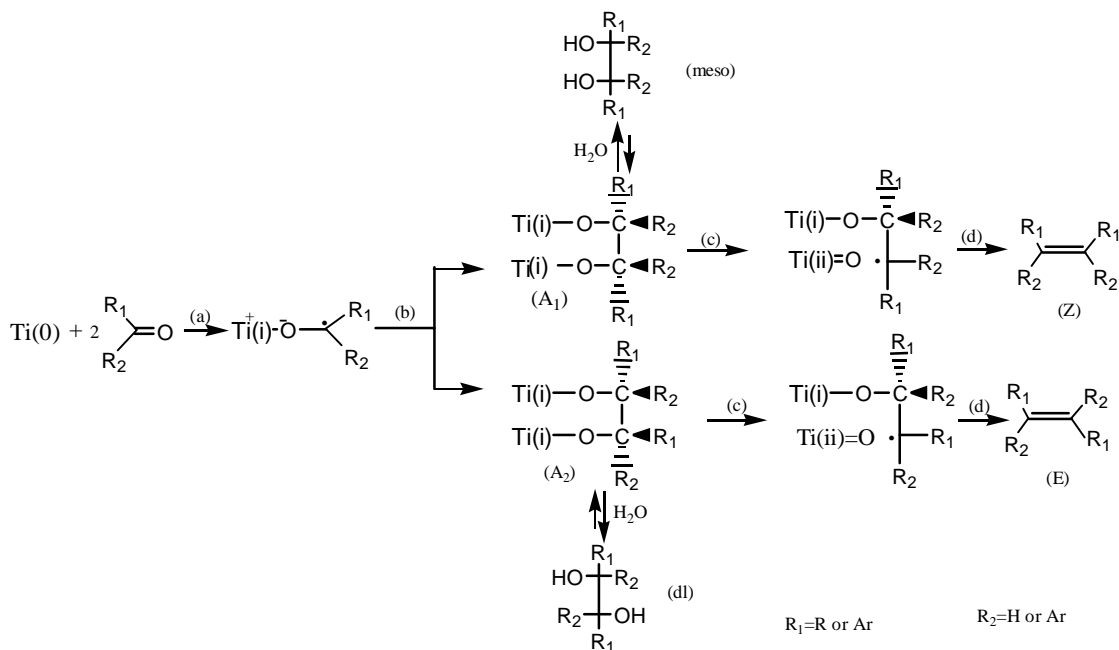
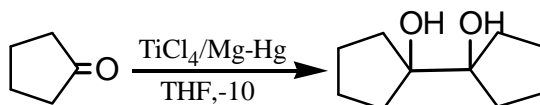


图 3 低价钛合成频哪醇的反应机理



对于同一个反应，用不同的低价钛催化剂，所得的结果也不同，见表 4^[10]。

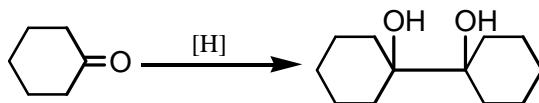


表 4 环己酮在不同的低价钛催化下合成频哪醇的反应

催化剂	产率/%	催化剂	产率/%
TiCl ₄ /Mg(Hg)	93	TiCl ₃ /Mg	45
TiCl ₄ /Zn	24	TiCl ₃ /LiAlH ₄	100(烯烃)

上述催化体系只有 TiCl₄/Mg(Hg)的催化能力强，但它们无立体控制效果。Barden^[11]用钛的配合物可得产率高、dl/meso 比值大的产物，见表 5。此反应虽有高的产率和高的立体选择性，但仅适用于芳香醛，对于脂肪醛、酮及芳香酮无作用。

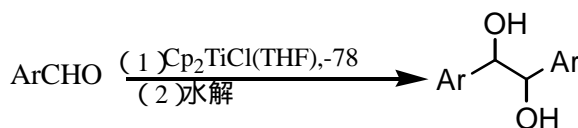


表 5 用 Cp₂TiCl(THF)还原偶联芳香醛

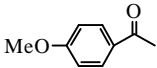
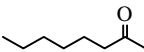
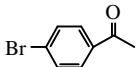

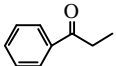

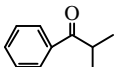

ArCHO	产率/%	dl/meso
PhCHO	95	49
p-FC ₆ H ₄ CHO	91	49
p-BrC ₆ H ₄ CHO	91	19
p-MeC ₆ H ₄ CHO	93	49
糠醛	82	99
肉桂醛	88	49

Gansäne 等^[12]用(Cp₂TiCl)₂MnCl₂对芳香醛进行还原偶联，其产率高，dl/meso 的比值大，但其不足之处与 Cp₂TiCl(THF)相同。用 TiCl₄-Zn/Me₃CCN^[13]催化合成频哪醇不仅适用于芳香酮，用于脂肪酮的效果也很好，但 dl/meso 的比值不大，见表 6。



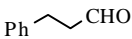
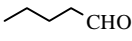
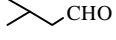
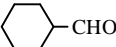
表 6 用 TiCl₂-Zn/Me₃CCN 催化还原酮

序号	酮	产率/%	dl/meso	序号	酮	产率/%	dl/meso
1		93	71:29	6		87	50:50

2		93	79:21	7		97	50:50
3		90	66:34	8		90	39:61
4		94	68:32	9		87	65:35
5		83	98:2	10		61	23:77

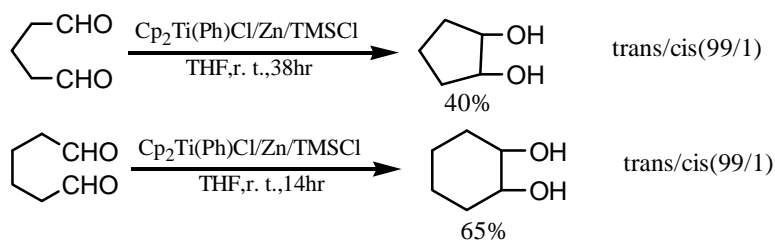
最近 Mukaiyama 等^[14]用 $\text{TiBr}_2/\text{Cu}/t\text{-BuCN}$ 作为催化体系对芳香族醛和脂肪族醛的作用效果都很好, 且 dl/meso 的比值也很大, 见表 7。

表 7 用 $\text{TiBr}_2/\text{Cu}/t\text{-BuCN}$ 催化还原醛

序号	酮	产率/%		序号	酮	产率/%	
		7dl/meso	8			7dl/meso	8
1	PhCHO	95[96/4]	2	5		82[80/20]	7
2	p-Cl-PhCHO	97[99/1]	0	6		70[74/26]	17
3	p-MeO-PhCHO	74[94/6]	13	7		75[75/25]	-
4	Ph-CH=CH-CHO	80[91/9]	12	8		70[95/5]	23

5.3 由过渡金属与 TMSCl 组成的催化体系


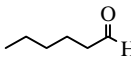

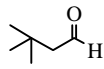
TMSCl 在有机合成反应中的应用非常广泛, 近年来被用于合成频哪醇的催化体系, 起到了很好的立体控制作用。Yamamoto Y 等^[15]用 $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{Ph})\text{Cl}/\text{Zn}/\text{TMSCl}$ 的作还原剂合成频哪醇, 主要生成反式邻二醇, 与 Bu_3SnH 的催化结果相反。



用 $\text{Cp}_2\text{VCl}_2/\text{Zn}/\text{TMSCl}$ ^[16]对脂肪醛作用可以得到高产率、高 dl/meso 值的频哪醇, 见表 8。

表 8 用 $\text{Cp}_2\text{VCl}_2/\text{Zn}/\text{TMSCl}$ 催化还原脂肪醛

序号	酮	产率/%	dl/meso	序号	酮	产率/%	dl/meso
1		89	91:9	4		100	85:15

2		71	90:10	5		97	64:36
3		67	94:6	6		100	56:44

Groth 等^[17]用 $\text{Ce}(\text{O}^i\text{Pr})_3/\text{ZnEt}_2/\text{TMSCl}$ 组成的催化体系对芳香醛的催化效果很好, 相对与其它催化体系对脂肪醛的催化效果较好, 同时所得到的 dl/meso 的比值也很大。见表 9。

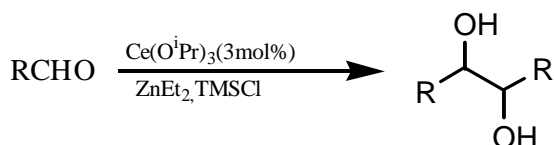
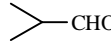
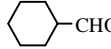
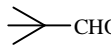

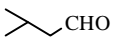
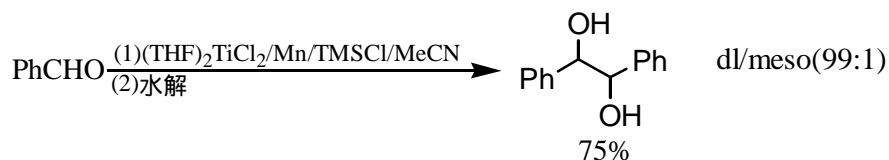


表 9 用 $\text{Ce}(\text{O}^i\text{Pr})_3/\text{ZnEt}_2/\text{TMSCl}$ 催化还原醛

序号	酮	产率/%	dl/meso	序号	酮	产率/%	dl/meso
1	PhCHO	84	97:3	7		62	92:8
2	p-ClC ₆ H ₄ CHO	76	98:2	8		64	98:2
3	p-NCC ₆ H ₄ CHO	74	94:6	9		71	96:4
4	p-MeOC ₆ H ₄ CHO	73	95:5	10		65	95:5
5	Ph-CH ₂ CHO	57	90:10				
6		54	88:12				



5.4 由 NbCl_3 组成的催化体系

用 $\text{TiCl}_2(\text{THF})_2/\text{Mn}/\text{TMSCl}$ ^[18]对芳香醛进行催化反应, dl/meso 的比值很大, 如: Szymoniak 等^[19]用 NbCl_3/THF 对脂肪醛进行还原偶联, 频哪醇的产率虽不高, 但 dl/meso 的比值可达 19:1, 见表 10。

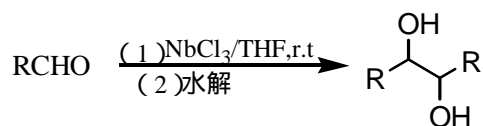
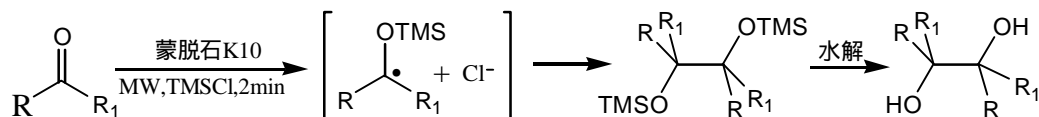


表 10 用 NbCl_3/THF 还原偶联脂肪醛

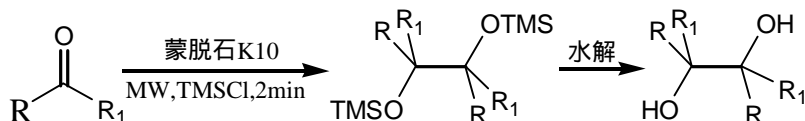
R	产率/%	dl / meso
Et	19	9.0
n-Pentyl	25	9.0
i-Pr	30	7.3
s-Pentyl	22	9.0
t-Bu	71	>19.0

6 在微波, 无溶剂条件下合成频哪醇的催化体系^[20]

微波技术在有机合成中的应用是一种新的合成技术。它具有环保、经济、省时的特点。醛、酮在微波的作用下生成频哪醇的反应机理简单表示如下:



醛、酮的羰基在微波的作用下发生振动, π 键断裂生成游离基, 游离基与体系中的 TMSCl 作用生成 $\text{RR}_1\text{C}\cdot\text{-OTMS}$, 然后偶联再水解生成相应的频哪醇。微波法合成频哪醇的实例见表



11。

表 11 在微波作用下合成频哪醇

序号	反应物	产率/%	dl/meso	序号	反应物	产率/%	dl/meso
1		85	0.62	5		82	1.23
2		90	0.71	6		66	-
3		80	1.0	7		68	-
4		81	1.75	8		50	0.56

从表中见, 微波对芳香醛的还原偶联的效果比较好, 对脂肪醛、酮和芳香酮的作用效果不理想, 同时 dl/meso 的值很小, 最高仅 1.75。

综上所述, 频哪醇的合成方法在有机合成中已有许多种, 随着新的催化体系的发现与频哪醇应用范围的推广, 频哪醇的合成将在有机合成中发挥更大的作用。

参考文献

- [1] Lohray B B. Tetrahedron:Asym., 1991,3(11): 1317~1349.
 [2] 孙晓莉, 李晓晔, 张生勇. 化学通报, 1998, 12: 10~20.
 [3] Zhang W H, Li C J. J.Chem.Soc.Perkin Trans,1, 1998,3131~3132.

- [4] Li L H, Chan T H. *Organic Letters*, 2000, 2(8): 1129~1132.
- [5] Lim H J, Keum G, Kang S B et al. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 4367~4368.
- [6] Hays D S, Gregory C F. *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, 117: 7283~7284.
- [7] Yanda R, Negoro R, Yanda K et al. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38(18): 3271~3274.
- [8] Lebrum A, Namy J L, Kagan H B. Samarium dibromide, an efficient reagent for the pinacol coupling reaction, 1993, 34(14): 2311~2314.
- [9] Dieter L. *Chem. Review*, 1989, 88: 83~897.
- [10] Corey E J, Danheiser R L, Chandrasekaran S. *J. Org. Chem.*, 1976, 41(2): 260~265.
- [11] Barden M C, Schwartz J. *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, 118: 5484~5485.
- [12] Gansauer A, Daniel B. *J. Org. Chem.*, 1998, 63: 2070~2071.
- [13] Teruaki M, Akifumi K, Isamu S. *Chem. Letters*, 1998, 1107~1108.
- [14] Mukaiyama T, Kagayama A, Igarashi K. *Chemistry Letters*, 2000, 336~337.
- [15] Yamaoto Y, Hattori R, Itoh K. *Chem. Commun.*, 1999, 825~826.
- [16] Hirao T, Asahara M, Muguruma Y et al. *J. Org. Chem.*, 1998, 63: 2812~2813.
- [17] Groth U, Jeske M. *Chem. Int. Ed.* 2000, 39(3): 574576.
- [18] Bandini M, Cozzi P G, Morganti S et al. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 1997~2000.
- [19] Szymoniak J, Besancon J, Moise C. *Tetradron*, 1994, 50(9): 2841~2843.
- [20] Bolourtchian M, Zadmand R, Saidi M. *Syn. Commun.*, 1998, 28(11): 2017~2020.