

文章编号: 1001-3555 (2008) 05-0413-05

亲电试剂诱导的半频呐醇重排反应

文树光^{1,2}, 梁永民^{1,3*}

(1. 中国科学院兰州化学物理研究所 固体润滑国家重点实验室, 甘肃 兰州 730000;

2. 中国科学院研究生院, 北京 100039;

3. 兰州大学 化学化工学院, 甘肃 兰州 730000)

摘要:研究了1-炔基-2, 3-环氧基醇在亲电试剂(I^+)作用下的反应, 反应经历了环化/重排过程, 产物经鉴定为2, 3-二氢-5-碘吡喃-4-酮类化合物. 在此反应中, 水的加入是促使反应快速单一进行的重要因素.

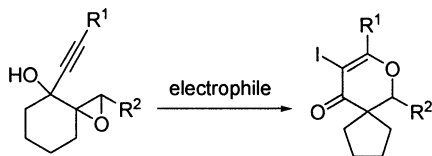
关键词:串连反应; 亲电环化; 半频呐醇重排; 2, 3-环氧基醇

中图分类号: O621.25; O643.3

文献标识码: A

串连反应是指在同一容器中, 相同条件下连续进行的两个或两个以上的独立反应^[1]. 它是一种一步构造多个C-C键的有效方法, 具有原子经济性, 可以节省时间、人力, 防止废弃物的产生, 在天然产物合成中得到广泛应用^[2]. 半频呐醇重排是一类重要的有机反应^[3], 它可以快速且立体可控的构建相对复杂的有机分子, 如 aldol 产物^[4], 二醇^[5], 酮^[6], β -胺基酮^[7], β -卤代酮^[8]等均可由半频呐醇重排生成. 近几年来, 串联反应的深入研究使得半频呐醇重排的应用更加广泛, 尤其2, 3-环氧基醇更受到人们的关注.

近来, 我们曾报道过1-炔基-2, 3-环氧基醇在Cu(II)/碘催化下在甲醇中合成多取代呋喃的反应^[9], 在进一步研究中我们发现, 螺环类环氧化合物可以在亲电试剂作用下生成2, 3-二氢-5-碘吡喃-4-酮类的产物(Scheme 1).



图式 1
Scheme 1

1 实验部分

1.1 试剂及仪器

熔点用熔点仪测定, 温度计未经校正; 1H NMR

和 ^{13}C NMR 使用 Varian Mercury-300 MHz 或400 MHz 型核磁共振仪测定, $CDCl_3$ 为溶剂, TMS 为内标, 单位为 ppm. 所有反应均用薄层层析 (TLC) 跟踪监测, 显色剂采用5% 硫酸的乙醇溶液、5% 磷钼酸的乙醇溶液或碘缸, 反应产物用硅胶柱纯化. 薄层层析硅胶 (GF₂₅₄) 和柱层析硅胶 (0.071 ~ 0.050 mm) 均为山东青岛海洋化工厂产品. 所用的乙酸乙酯和石油醚均为工业品, 使用前经干燥后重蒸.

1.2 底物的制备

底物参照文献方法合成^[9, 10], 先将环己酮与醛反应生成烯酮, 再与格氏试剂反应生成烯炔醇, 然后用间氯过氧苯甲酸环氧化得到所需底物, 合成过程如图示2所示 (Scheme 2).

1.3 由环化重排反应制备2, 3-二氢-5-碘吡喃-4-酮

将底物 **1** (0.2 mmol) 溶于2 mL 乙腈/水 (40:1) 中, 然后加入氯化碘 (0.60 mmol), 反应在15 °C 搅拌5 min, TLC 检测反应已经完成, 用5 mL 饱和 $Na_2S_2O_3$ 淬灭, Et_2O 萃取 (2 × 10 mL), 合并的有机层用饱和食盐水洗, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩, 然后经柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 95/5) 可得产物 **2**.

2 结果与讨论

我们以 **1a** 为例尝试在不同条件下的反应 (Table 1). 将 **1a** 与3 倍量 I_2 、3 倍量 $NaHCO_3$ 在乙

收稿日期: 2008-03-20; 修回日期: 2008-05-21.

基金项目: 国家自然科学基金 (20672049, 20621091) 资助项目.

作者简介: 文树光, 男, 生于1980年, 博士生.

* 通讯联系人, E-mail: liangym1@hotmail.com.

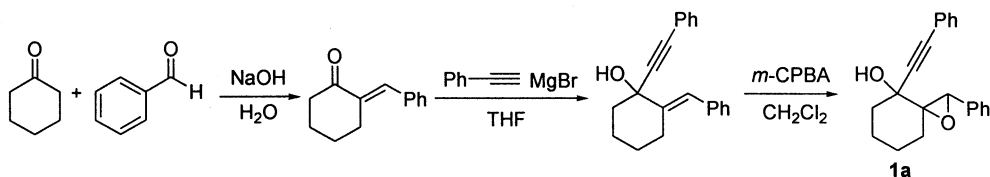
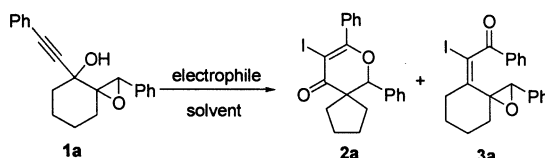
图式 2 底物 **1a** 的合成Scheme 2 Synthesis of substrate **1a**

表 1 亲电试剂引发的串连反应的条件优化

Table 1 Optimization of electrophile induced tandem reaction conditions^a

Entry	[I] (equiv)	Additives	Solvent	Yield (%)	
				2a	3a
1 ^b	I ₂ (3.0)	NaHCO ₃	CH ₃ CN	60	23
2	ICl (3.0)	NaHCO ₃	CH ₃ CN	64 (1: 0.24) ^c	
3	ICl (3.0)	Na ₂ CO ₃	CH ₃ CN	67 (1: 0.29) ^c	
4	ICl (3.0)	HOAc	CH ₃ CN	60 (1: 0.35) ^c	
5	ICl (3.0)	H ₂ O	CH ₃ CN	71	0
7	ICl (3.0)	H ₂ O	CH ₃ OH	66	0
8	ICl (3.0)	H ₂ O	THF	30 ^d	0
9	ICl (3.0)	H ₂ O	CH ₃ NO ₂	0	0
10	ICl (3.0)	H ₂ O	Dioxane	0	0
11	ICl (1.5)	H ₂ O	CH ₃ CN	40	0

^a All the reactions were run with 0.1 mmol **1a**, 3 equiv electrophile, 3 equiv additive in 1 mL solvent at 15 °C for 5 min unless otherwise specified; water was used in the ratio of 1/40 of the solvent.

^b The reaction was run for 12 h. ^c The ratio (**2a**: **3a**) was determined by ¹HNMR.

^d About 14% of **1a** was recovered.

腈中反应, 12 h 后将反应物分离, 环化重排产物 **2a** 得到 60% 的产率, 另外副产物烯酮 **3a** 也分离得到 23%。然后我们尝试其它的亲电试剂, 原料 **1a** 在 ICl 作用下没有反应, 然而向体系中加入 NaHCO₃ 后反应很快在 5 min 内结束, 产物总收率为 64% (**2a**: **3a** = 1: 0.24)。其它添加剂也作了测试, Na₂CO₃ 和 HOAc 得到类似的结果, 然而在试验中我们发现, 用含水的溶剂反应时 **3a** 不会生成, 这大大简化了分离步骤。于是我们采用乙腈/水 (40: 1) 作溶剂, 在 3 倍量 ICl 作用下, **2a** 分离得到 71% 的产率。在甲醇或四氢呋喃溶剂中产率较低, 而在二氧六环或硝基甲烷中, 原料完全分解, 无产物生成。

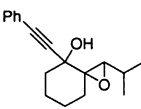
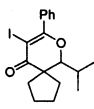
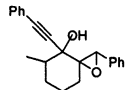
在优化条件下, 我们对反应的底物进行了扩展 (Table 2)。带各种不同取代基的芳基炔都可以适用于此反应, 尽管底物 **1b** 含活泼的乙酰基, **2b** 仍然

分离得到 44% 的产率 (entry 2); 含有供电子和吸电子取代基的底物也得到不错的产率, 对甲基和对氯的芳基炔分别得到 77% 和 82% (entry 3, 4)。相对不活泼烷基炔同样能进行此反应, **2e** 可以分离得到 55% 的产率 (entry 5), 可见 I⁺ 具有非常高的反应活性。改变环氧上的取代基反应也可以顺利进行, 由表 2 可以看到无论是对氯苯基还是异丙基都可得到不错的产率 (entry 6, 7)。当烷基环上带有甲基时, **2** h 分离得到了 62% 的收率。

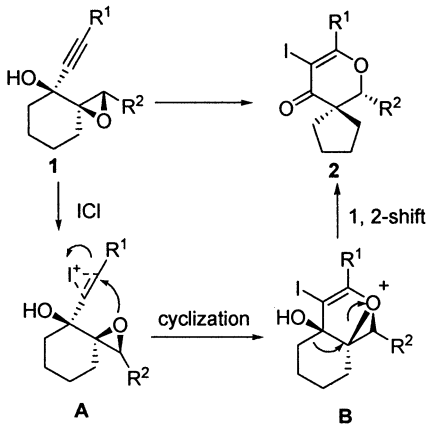
我们推测反应经历了如下过程 (Scheme 3): 炔键在亲电试剂作用下形成碘鎓离子中间体 A, 然后受环氧上的孤对电子活化的炔键进攻, 环化生成氧鎓离子中间体 B, 进而经历半频呐醇重排过程, 烷基发生 1, 2-迁移, 得到产物 **2**, 环化过程具有非常好的区域选择性, 没有五元环生成。

表 2 由 1-炔基-2, 3-环氧基醇合成 2, 3-二氢-5-碘吡喃-4-酮^a
Table 2 Synthesis of 2, 3-dihydro-5-iodopyran-4-one from 1-alkynyl-2, 3-epoxy alcohol^a

$$\text{1} \xrightarrow[\text{MeCN, H}_2\text{O}]{\text{ICl}} \text{2}$$

Entry	Substrate			Product	Yield (%) ^b	
	R ¹	R ²	No.			
1	Ph	Ph	1a	2a	71	
2	<i>p</i> -AcPhPh	1b	2b	44		
3	<i>p</i> -MePhPh	1c	2c	77		
4	<i>p</i> -ClPhPh	1d	2d	82		
5	<i>n</i> Pent	Ph	1e	2e	55	
6	Ph	<i>p</i> -ClPh	1f	2f	70	
7			1g^c		2g	53
8			1h		2h	62

^a All the reactions were run with 0.2 mmol **1a**, 3 equiv ICl in 2 mL wet CH₃CN at 15 °C for 5 min; water was used in the ratio of 1/40 of CH₃CN. ^b Isolated yield. ^c The mixture of diastereoisomers were used.



图式 3 反应机理

Scheme 3 Reaction mechanism

3 结 论

综上所述，我们成功的用 2, 3-环氧基炔醇在 ICl 作用下合成了碘代二氢吡喃酮类化合物，反应具有良好的区域选择性，反应速度快，产物单一，具有广泛的适用性. 反应机理经历了连续的碘环化/半频呐醇重排的过程，该研究工作拓展了半频呐醇重排反应方法.

产物数据表征如下.

2a: 固体，收率 71%，mp 128 ~ 130 °C；¹H

NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.66 ~ 7.64 (m, 2H), 7.48 ~ 7.36 (m, 8H), 5.49 (s, 1H), 2.31 ~ 2.17 (m, 1H), 1.94 ~ 1.84 (m, 2H), 1.78 ~ 1.53 (m, 3H), 1.40 ~ 1.30 (m, 1H), 1.27 ~ 1.15 (m, 1H); ¹³C NMR (75 MHz): δ 193.2, 170.3, 135.5, 135.3, 131.1, 129.7, 128.9, 128.4, 128.3, 127.9, 87.3, 55.7, 32.9, 30.5, 25.7; IR (neat, cm⁻¹) 2 952, 2 868, 1 668, 1 552, 1 447, 1 280, 1 049, 698. Anal. Calcd for C₂₁H₁₉IO₂: C, 58.62; H, 4.45. Found: C, 58.67; H, 4.72.

2b: 固体，收率 44%，mp 58 ~ 60 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.00 (d, J = 8.1, 2H), 7.75 (d, J = 8.1, 2H), 7.39 ~ 7.35 (m, 5H), 5.52 (s, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.31 ~ 1.93 (m, 1H), 1.93 ~ 1.88 (m, 2H), 1.79 ~ 1.56 (m, 3H), 1.42 ~ 1.34 (m, 1H), 1.26 ~ 1.18 (m, 1H); ¹³C NMR (75 MHz): δ 197.2, 192.9, 169.0, 139.6, 138.5, 134.9, 129.9, 129.0, 128.4, 128.3, 127.8, 87.6, 55.7, 32.9, 30.4, 26.7, 25.7; IR (neat, cm⁻¹): 2 954, 2 869, 1 683, 1 570, 1 553, 1 268, 1 050, 732. Anal. Calcd for C₂₃H₂₁IO₃: C, 58.49; H, 4.48. Found: C, 58.52;

H, 4.67.

2c: 液体, 收率 77%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.52 (d, $J = 8.1$, 2H), 7.34 ~ 7.28 (m, 5H), 7.15 (d, $J = 8.1$, 2H), 5.40 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.23 ~ 2.14 (m, 1H), 1.89 ~ 1.72 (m, 2H), 1.68 ~ 1.47 (m, 3H), 1.30 ~ 1.21 (m, 1H), 1.16 ~ 1.05 (m, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz): δ 193.3, 170.4, 141.8, 135.3, 132.5, 129.8, 128.8, 128.4, 128.3, 87.0, 76.2, 55.8, 32.7, 30.4, 25.7, 21.6; IR (neat, cm^{-1}): 2 955, 2 869, 1 683, 1 667, 1 552, 1 279, 1 050, 732. Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{IO}_2$: C, 59.47; H, 4.76. Found: C, 59.35; H, 4.73.

2d: 固体, 收率 82%, mp 116 ~ 118 $^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.63 (d, $J = 8.1$, 2H), 7.39 ~ 7.36 (m, 7H), 5.49 (s, 1H), 2.27 ~ 2.23 (m, 1H), 1.92 ~ 1.85 (m, 2H), 1.75 ~ 1.55 (m, 3H), 1.40 ~ 1.32 (m, 1H), 1.25 ~ 1.14 (m, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz): δ 193.1, 169.0, 137.2, 135.0, 133.7, 131.2, 129.0, 128.4, 128.2, 87.3, 55.7, 32.8, 30.4, 25.7; IR (neat, cm^{-1}): 2 954, 2 869, 1 670, 1 597, 1 551, 1 485, 1 050, 733. Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClIO}_2$: C, 54.27; H, 3.90. Found: C, 54.35; H, 3.67.

2e: 液体, 收率 55%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.40 ~ 7.32 (m, 5H), 5.26 (s, 1H), 2.79 ~ 2.60 (m, 2H), 2.22 ~ 2.15 (m, 1H), 1.88 ~ 1.49 (m, 7H), 1.34 ~ 1.25 (m, 5H), 1.19 ~ 1.09 (m, 1H), 0.90 ~ 0.85 (m, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz): δ 192.5, 175.6, 135.3, 128.8, 128.3, 128.2, 86.7, 55.0, 38.5, 32.7, 31.1, 30.5, 26.1, 25.8, 22.3, 13.9; IR (neat, cm^{-1}): 2 956, 2 866, 1 671, 1 567, 1 452, 1 307, 1 011, 703. Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{IO}_2$: C, 56.61; H, 5.94. Found: C, 56.73; H, 5.82.

2f: 固体, 收率 70%, mp 131 ~ 132 $^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.58 ~ 7.57 (m, 2H), 7.41 ~ 7.24 (m, 7H), 5.39 (s, 1H), 2.24 ~ 2.15 (m, 1H), 1.80 ~ 1.76 (m, 2H), 1.63 ~ 1.48 (m, 3H), 1.30 ~ 1.11 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz): δ 192.9, 170.1, 135.2, 134.8, 133.7, 131.2, 129.7, 128.5, 127.9, 86.4, 76.6, 55.6, 32.8, 30.4, 25.7; IR (neat, cm^{-1}): 2 956, 2 869,

1 669, 1 553, 1 490, 1 280, 1 051, 733. Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClIO}_2$: C, 54.27; H, 3.90. Found: C, 54.35; H, 3.78.

2g: 液体, 收率 53%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.72 ~ 7.69 (m, 2H), 7.48 ~ 7.41 (m, 3H), 4.30 (d, $J = 3.6$, 1H), 2.20 ~ 2.12 (m, 2H), 2.05 ~ 1.99 (m, 1H), 1.94 ~ 1.58 (m, 6H), 1.19 (d, $J = 8.1$, 3H), 1.01 (d, $J = 8.1$, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz): δ 192.6, 170.2, 135.9, 130.9, 129.3, 128.0, 90.8, 75.5, 55.4, 37.0, 30.3, 30.2, 26.1, 25.2, 21.9, 17.9; IR (neat, cm^{-1}): 2 962, 2 872, 1 670, 1 554, 1 320, 1 280, 1 062, 697. Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{IO}_2$: C, 54.56; H, 5.34. Found: C, 54.72; H, 5.31.

2h: 固体, 收率 62%, mp 34 ~ 36 $^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.49 ~ 7.33 (m, 10H), 5.55 (s, 1H), 2.63 (s, 1H), 2.43 ~ 2.36 (m, 1H), 2.27 ~ 2.18 (m, 1H), 1.92 ~ 1.78 (m, 2H), 1.69 ~ 1.66 (m, 1H), 1.50 ~ 1.25 (m, 2H), 1.13 (d, $J = 6.9$, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz): δ 192.6, 169.1, 136.7, 135.8, 130.9, 129.5, 129.1, 128.7, 127.8, 84.9, 57.5, 43.7, 33.0, 31.4, 23.1, 16.5; IR (neat, cm^{-1}): 2 958, 2 874, 1 665, 1 554, 1 304, 1 055, 732, 697. Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{IO}_2$: C, 59.47; H, 4.76. Found: C, 59.73; H, 4.52.

参考文献:

- [1] a Ho T L. Tandem Organic Reactions[M], Wiley: New York, 1992
b Tietze L F, Beifuss U. *Angew. Chem.* [J], 1993, **105**: 137 ~ 170
c Bunce R A. *Tetrahedron* [J], 1995, **51**: 13 103 ~ 13 159
d Tietze L F. *Chem. Rev.* [J], 1996, **96**: 115 ~ 136
e Parsons P J, Penkett C S, Shell A J. *Chem. Rev.* [J], 1996, **96**: 195 ~ 206
f Nicolaou K C, Montagnon T, Snyder S A. *Chem. Commun.* [J], 2003, 551 ~ 564
g Wasilke J C, Obrey S J, Baker R T, *et al.* *Chem. Rev.* [J], 2005, **105**: 1 001 ~ 1 020
- [2] Nicolaou K C, Edmonds D J, Bulger P G. *Angew. Chem. Int. Ed.* [J], 2006, **45**: 7 134 ~ 7 186
- [3] a Snape T J. *Chem. Soc. Rev.* [J], 2007, **36**: 1 823 ~

- 1 842
b Zhou Wen-juan (周文娟), Gao Jin-bao (高金宝),
Xue Qing-song (薛青松), *et al. J. Mol. Catal. (China)*
(分子催化)[J], 2006, **20**(2): 119 ~ 124
- [4] a Marson C M, Khan A, Porter R A, *et al. Tetrahedron Lett.* [J], 2002, **43**: 6 637 ~ 6 640
b Jung M E, Heuvel A v d, Leach A G, *et al. Org. Lett.* [J], 2003, **5**: 3 375 ~ 3 378
c Jung M E, Hoffmann B, Rausch B, *et al. Org. Lett.* [J], 2003, **5**: 3 159 ~ 3 161
- [5] Hu X D, Fan C A, Tu Y Q, *et al. Angew. Chem., Int. Ed.* [J], 2004, **43**: 1 702 ~ 1 705
- [6] Cho S Y, Cha J K. *Org. Lett.* [J], 2000, **2**: 1 337 ~ 1 339
- [7] a Wang B M, Song Z L, Tu Y Q, *et al. Org. Lett.* [J], 2002, **4**: 363 ~ 366
b Li X, Wu B, Tu Y Q, *et al. Synlett* [J], 2003, 623 ~ 626
- [8] a Wang B M, Fan C A, Tu Y Q, *et al. Synlett* [J], 2003, 1 497 ~ 1 499
b Wang M, Wang B M, Tu Y Q, *et al. Chem. Commun.* [J], 2005, 5 580 ~ 5 582
- [9] Wen S G, Liu W M, Liang Y M. *Synthesis* [J], 2007, 3 295 ~ 3 300
- [10] Shu X Z, Liu X Y, Liang Y M, *et al. Adv. Synth. Catal.* [J], 2007, **349**: 2 493 ~ 2 498

Study on Electrophile Induced Semi-pinacol Rearrangement Reaction

WEN Shu-guang^{1, 2}, LIANG Yong-min^{1, 3*}

- (1. State Key Laboratory of Solid Lubrication, Lanzhou Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Science, Lanzhou 730000, China;
2. Graduate School of Chinese Academy of Science, Beijing 100039, China;
3. State Key Laboratory of Applied Organic Chemistry, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

Abstract: We have investigated the reaction of 1-alkynyl-2, 3-epoxy alcohol with the reagent of electrophile(I^+). 2, 3-dihydro-5-iodopyran-4-one was produced as expected. A tandem cyclization/ rearrangement mechanism was proposed for this reaction. Wet solvent is an important factor for which the reaction proceeds quickly and exclusively.

Key words: Tandem; Electrophilic cyclization; Semi-pinacol rearrangement; 2, 3-Epoxy alcohol