

脂肪族酯基选择性还原模型的建立

吕晓洁^{1,2}, 蒋举兴^{1,2}, 任洁¹, 朱华结¹

(1 中国科学院昆明植物研究所植物化学与西部植物资源持续利用国家重点实验室,

有机合成与天然产物实验室, 昆明 650204

2 中国科学院研究生院, 北京 100039)

摘要 以不同烷基取代的酯作为模型, 对其进行 NaBH_4 还原研究. 不同取代基酯的起始反应温度和半衰期显示出了明显的差别和一定的选择性; 用 B3LYP/6-31+ + G(d, p) /HF/6-31G(d, p)方法计算得到的过渡态能量与实验得到的活化能变化趋势一致; 实验中观察到了奇偶碳效应; 对 NaBH_4 还原酯基的溶剂影响进行了初步研究.

关键词 脂肪族酯; 选择性还原反应; 过渡态能量; 半衰期; 奇偶碳效应

中图分类号 O621.25⁺4.2 O641.12⁺1 文献标识码 A 文章编号 0251-0790(2008)03-0537-05

结构复杂的天然产物中常常含有多个酯基, 选择性地还原其中的一个酯基是天然产物结构修饰过程中经常遇到的问题. NaBH_4 是一个广泛使用的还原剂, 在现代有机合成中扮演着重要角色^[1~21]. 通常 NaBH_4 可以选择性还原反应活性有明显差别的化合物, 如选择性还原酯、酰胺、腈和硝基等基团中的一个^[22~33]. 对于选择性还原几个酯基中的一个酯基的研究报道尚不多见^[34~37]. 我们曾经报道了关于 NaBH_4 选择性还原一系列 α -取代酯的研究结果^[38~39]. 但是关于 NaBH_4 选择性还原一系列脂肪族酯的研究还未见报道. 我们在系列还原反应中, 观察到了奇偶碳效应 (Odd-even carbon effect). 由酯基还原得到的羟基类化合物是十分重要的有机合成中间体, 也是重要的医药合成中间体. 随着基因学和蛋白质学的飞速发展, 越来越多的新靶点被发现, 因此需要合成结构复杂的新颖分子. 本文以不同烷基取代的酯为模型, 对其进行 NaBH_4 还原, 为天然产物结构改造和活性分子合成奠定基础.

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

Bruker DRX 500 核磁共振仪, 500 MHz (溶剂为 CDCl_3 , 内标为 TMS); Waters 2695-2996 高效液相色谱仪; GF-254 薄层析硅胶板 (烟台市芝罘黄务硅胶开发试验厂); 柱层析硅胶 200~300 目 (青岛海洋化工厂产品). 所用试剂如无特殊说明均为市售化学纯或分析纯级. 无水溶剂均按标准程序处理.

1.2 实验过程

1.2.1 酯的合成 在圆底烧瓶中加入 1.0 mol 酸, 于室温加入 1.1 mol SOCl_2 , 加热回流 1 h 降温至室温, 加入 1.0 mol 醇, 回流 2 h. 在冰浴下滴加饱和 Na_2CO_3 水溶液至水层显碱性. 酯层用水洗涤 (10 mL \times 3), 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 蒸馏, 得到产物酯, 平均产率为 90%.

1.2.2 酯的还原 在压力釜中加入 2.0 mmol 酯、10 mL 无水二乙二醇二甲醚、76 mg 2.0 mmol NaBH_4 和 0.5 mL 甲苯. 将混合物加热到 40 $^\circ\text{C}$, 使 NaBH_4 完全溶解. 反应物在 2×10^5 Pa 的氮气保护下, 于 70~160 $^\circ\text{C}$ 的恒温油浴中搅拌. 2 h 后用 3 mol/L HCl 在冰浴冷却下终止反应. 多余的 HCl 用饱和

收稿日期: 2007-05-09

基金项目: 云南省科学技术委员会基金 (批准号: 2005B0048M)、中国科学院院地合作基金 (批准号: YZ-06-01) 和中国科学院“百人计划”资助.

联系人简介: 朱华结, 男, 博士, 研究员, 主要从事天然有机化学、应用计算化学在药物化学研究中的应用.

E-mail: hjzhu@mail.kib.ac.cn

Na_2CO_3 水溶液中中和. 溶液用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液用 HPLC 检测. 通过与内标甲苯比较, 可以得到未反应酯的百分比.

1.2.3 半衰期的测定 在圆底烧瓶中加入 2.0 mmol 酯、10 mL 无水二乙二醇二甲醚、76 mg 2.0 mmol NaBH_4 和 0.5 mL 甲苯. 将混合物加热到 40 $^{\circ}\text{C}$, 使 NaBH_4 完全溶解. 反应物在氮气保护下于 70~160 $^{\circ}\text{C}$ 的恒温油浴中搅拌. 每隔一段时间取出 1 mL 反应液, 用 3 mol/L HCl 在冰浴冷却下终止反应. 多余的 HCl 用饱和 Na_2CO_3 水溶液中中和. 溶液用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液用 HPLC 检测. 通过与内标甲苯比较, 可以得到未反应酯的百分比.

1.2.4 溶剂在还原反应中的作用 在室温下将粉末状的 NaBH_4 (288 mg 7.8 mmol) 和酯 **2** (1180 mg 7.87 mmol) 加到压力釜中, 在 202650 Pa 的氮气保护下, 于 176 $^{\circ}\text{C}$ 的恒温油浴中搅拌. 3 h 后用 3 mol/L HCl 在冰浴中终止反应. 用乙酸乙酯萃取, 有机相用水洗涤 (10 mL \times 3), 用无水 Na_2SO_4 干燥, 减压蒸馏除去乙酸乙酯, 经硅胶柱层析得到未反应的酯 **2** (1078 mg 转化率约 8%). 酯 **3** 的操作与酯 **2** 相同, 其转化率在此温度下小于 5%.

2 结果与讨论

2.1 起始反应温度的测定

在溶剂二乙二醇二甲醚中进行 NaBH_4 还原酯的反应, 共还原了 12 个酯 (其结构见 Scheme 1), 反应 2 h 后用 HPLC 检测反应程度, 内标为甲苯, 结果列于表 1. 由表 1 可见, 含不同取代基酯的起始反



1 $\text{R}_1 = -\text{H}$; **2** $\text{R}_1 = -\text{CH}_3$; **3** $\text{R}_1 = -\text{CH}_2\text{CH}_3$; **4** $\text{R}_1 = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; **5** $\text{R}_1 = -\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; **6** $\text{R}_1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; **7** $\text{R}_1 = -\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; **8** $\text{R}_1 = -\text{CH}(\text{CH}_3)_3$; **9** $\text{R}_2 = -\text{H}^{[14]}$; **10** $\text{R}_2 = -\text{CH}_3$; **11** $\text{R}_2 = -\text{CH}_2\text{CH}_3$; **12** $\text{R}_2 = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; **13** $\text{R}_2 = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$.

Scheme 1 Structures of the esters

Table 1 Experimental reduction on-set temperatures for thirteen esters*

Compound	$t_{\text{on-set}}/^{\circ}\text{C}$	Compound	$t_{\text{on-set}}/^{\circ}\text{C}$	Compound	$t_{\text{on-set}}/^{\circ}\text{C}$	Compound	$t_{\text{on-set}}/^{\circ}\text{C}$	Compound	$t_{\text{on-set}}/^{\circ}\text{C}$
1	-27	4	61	7	76	10	74	13	64
2	67	5	60	8	85	11	79		
3	57	6	75	9	-17	12	69		

* Reactions for determining the initial appearance ($\leq 5\%$ yield) were run in diglyme for 2 h for esters. Conversions were determined by HPLC using toluene as the internal standard. The temperature required for the first appearance of alcohol (on-set temperature) was employed. data of ester **9** was quoted from our previous report.

应温度有明显的差别, 起始反应温度和酯的反应活性一致, 这说明 NaBH_4 对这些酯的还原有选择性. 丙酸苄酯 **3** 的起始反应温度为 57 $^{\circ}\text{C}$, 戊酸苄酯 **6** 的起始反应温度为 75 $^{\circ}\text{C}$, 这两个酯的起始反应温度的差别主要是由取代基的位阻决定的, 位阻越大反应越困难. 实验中, 丁酸苄酯 **4**、异戊酸苄酯 **7** 和特戊酸苄酯 **8** 的取代基位阻逐渐增大, 其起始反应温度也逐渐增高, 分别为 61、76 和 85 $^{\circ}\text{C}$.

甲酸苄酯 **1** 的起始反应温度比其它酯大约低 80 $^{\circ}\text{C}$, 这和以前得到的结论一致^[38, 39]. 随着碳链的增长, 从乙酸苄酯 **2**、丙酸苄酯 **3**、正丁酸苄酯 **4** 到正戊酸苄酯 **6**, 起始反应温度变化曲线见图 1. 当 $\text{R} = \text{Et}$ 时 (丙酸苄酯), 温度曲线达到最低点 (转折点). 通过一些甲酯的起始反应温度实验发现, 随着碳链的增长, 从乙酸甲酯 **10** 到正丁酸苄酯 **13** 在 $\text{R} = \text{Et}$ 时同样出现温度曲线的转折点 (最高点) (丙酸甲酯). 甲酯系列的起始反应温度的变化不像苄酯系列那么明显, 这可能是由于甲基体积比苄基

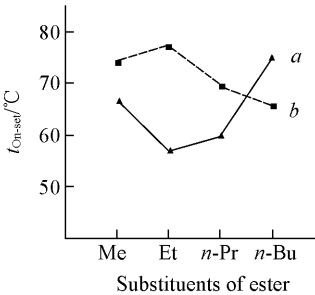


Fig 1 Change tendency of on-set temperatures in benzyl(a) and methyl esters(b)

小的缘故. 理论研究结果表明, 取代基体积越大, 反应能垒越高, 起始反应温度也越高, 但实验结果表明, 甲酯系列的反应温度比苄酯系列高, 甲酸甲酯的起始反应温度比甲酸苄酯的高 10 ℃. 温度曲线一直到 R= Pr(正丁酸甲酯和正丁酸苄酯) 后才发生交叉, 正戊酸苄酯 **6** 的温度比正戊酸甲酯 **13** 高 11 ℃.

在研究不同取代基对手性催化剂对映选择性催化加成反应的影响时(从 Me 到 *n*-Bu)发现, 当两个手性催化剂的取代基都为乙基时, 分别得到 *R* 型和 *S* 型产物的最高 *e* 值^[40]. 虽然还原反应和催化加成反应完全不同, 但取代基对两个反应的影响呈现出一致的变化. 取代基对反应的影响不完全取决于其体积的大小, 当取代基体积较小时, 对反应的影响可能和取代基碳的数目有关, 在对映选择性催化反应中称为奇偶碳效应^[40]. 我们在系列酯的还原反应中也发现存在奇偶碳效应. 从理论分析看, 这是由于反应的过渡态能量不同造成的, 但目前的计算还不支持这一结果.

2 2 半衰期的测定

为了进一步论证上述结果, 测定了部分酯还原的半衰期. 在溶剂二乙二醇二甲醚中进行 NaBH₄ 还原酯的反应, 每隔一段时间, 取出部分反应液, 用 HPLC 检测以确定反应程度, 内标为甲苯.

$$k_1 t = \ln(a - x) + \text{Constant} \tag{1}$$

$$k_2 t = 1/(a - x) + \text{Constant} \tag{2}$$

式中, *a* 是酯的起始反应浓度, *x* 是反应一段时间后酯的浓度, *t* 是反应时间, *k*₁ 是一级反应速率常数, *k*₂ 是二级反应速率常数. 分别用 ln(*a* - *x*) 和 1/(*a* - *x*) 对 *t* 作图, 1/(*a* - *x*) 对 *t* 作图可得到一条直线. 这说明 NaBH₄ 还原酯的反应是一个二级反应. 1/(*a* - *x*) 对 *t* 作图得到的直线斜率即为二级反应速率常数(图 2), 半衰期结果列于表 2 结果表明, 反应活性与起始反应温度的影响基本一致.

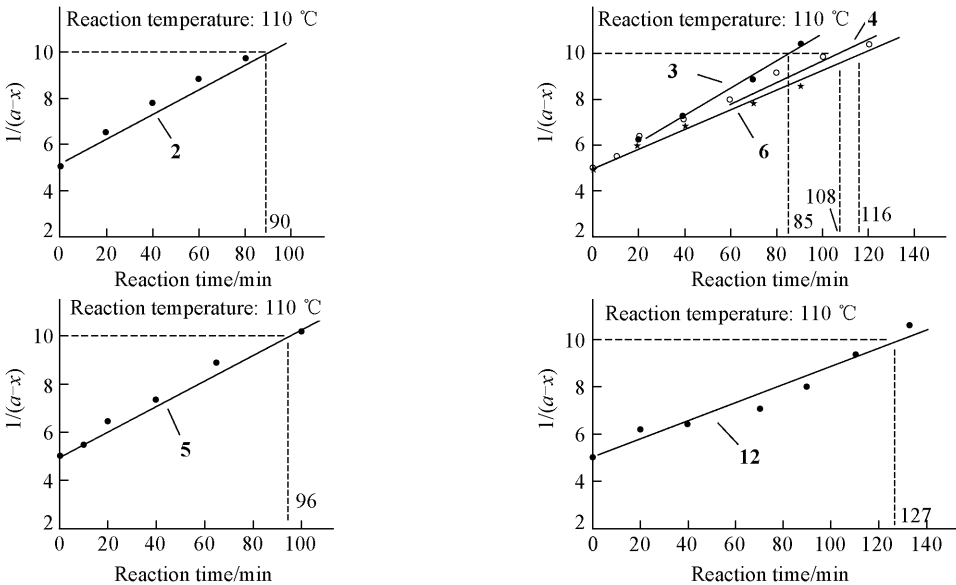


Fig 2 Plot of reciprocal conversions against time for esters reduction with sodium borohydride in diglyme
a is ester's original concentration(0. 2 mol/L); *x* is ester's concentration after *t*; *t*_{1/2} is half life period[*x* = 0. 1 mol/L, 1/(*a* - *x*) = 10].

Table 2 Half life period(*t*_{1/2}) of esters

C am pl	<i>t</i> _{1/2} /m in	<i>T</i> /℃	$\Delta E^{\ddagger a}$ (Exp) / (kJ• mol ⁻¹)	$\Delta E^{\ddagger}_{\text{HF}}$ (Calcd) / (kJ• mol ⁻¹)	C am pl	<i>t</i> _{1/2} /m in	<i>T</i> /℃	$\Delta E^{\ddagger a}$ (Exp) / (kJ• mol ⁻¹)	$\Delta E^{\ddagger}_{\text{HF}}$ (Calcd) / (kJ• mol ⁻¹)
1	6	15	45. 1	80. 6	8	80	84	95. 3	— ^b
2	90	110	81. 1	— ^b	9	— ^c	—	—	86. 9
3	85	110	80. 2	—	10	—	—	76. 9	117. 0
4	108	110	84. 4	—	11	—	—	88. 2	120. 8
5	96	110	83. 1	—	12	—	—	86. 9	119. 9
6	116	110	85. 2	—	13	127	110	—	120. 8
7	— ^c	—	88. 2	—					

a. The activation energetics were calculated from the Arrhenius equation. *b*. TS structures were not found. *c*. the half life time were not obtained due to the low boiling points of the esters

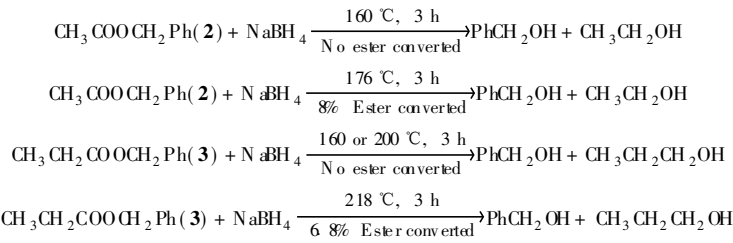
2 3 反应活化能的计算

根据阿伦尼乌斯公式 $\Delta E^\ddagger = R \ln(k_{T_2}/k_{T_1}) (1/T_1 - 1/T_2)^{-1}$ ，计算得到反应活化能，结果列于表 2。由于实验误差，正戊酸甲酯 13 的活化能没有得到。上式中 R 是气体摩尔常数， k_{T_1} 是反应温度为 T_1 时得到的反应速率常数， k_{T_2} 是反应温度为 T_2 时得到的反应速率常数。

按照文献 [38-39] 的方法 [HF/6-31G(d,p)] 计算得到几个酯在气态条件下的过渡态能量。利用 PCM 模型用 B3LYP/6-31++G(d,p) 方法^[41] 得到 THF 条件下的过渡态能量。尝试用 B3LYP/6-31G(d,p) 理论计算过渡态能量没有成功。采用 B3LYP/6-31++G(d,p)/HF/6-31G(d,p) 方法计算得到的过渡态能量列于表 2。THF 条件下得到的过渡态能量比二乙二醇二甲醚中的高 16.7~28.0 kJ/mol^[38-39]，本文实验结果表明，计算得到的 THF 中的过渡态能量比实验得到的高 33.4~41.8 kJ/mol。

2 4 反应中溶剂的作用

溶剂二乙二醇二甲醚在反应中有十分重要的作用。在二乙二醇二甲醚中甲酸甲酯 9 的起始反应温度仅为 -17℃，但是 NaBH₄ 与甲酸甲酯 9 在 30℃ 下搅拌数小时，没有明显的变化。在没有二乙二醇二甲醚存在的情况下，乙酸苄酯 2 和丙酸苄酯 3 与 NaBH₄ 于 160℃ 混合搅拌 3 h 没有反应发生。升温至 176℃，乙酸苄酯 2 只有 8% 的转化率；升温至 218℃，丙酸苄酯 3 仅有 6.8% 的转化率，反应式见 Scheme 2。



Scheme 2 Esters 2 and 3 were reduced by sodium borohydride without solvent (isolated yields)

上述结果表明 NaBH₄ 在酯中的溶解性很差，造成反应温度大幅度增高。过低的氢负离子的浓度无疑会导致反应速率的降低，当反应速率降低到一个极限时，可以看作是反应不会发生。但是乙酸苄酯 2 在没有溶剂的情况下的起始反应温度比丙酸苄酯 3 的温度高，这与在二乙二醇二甲醚存在下的结果相反，造成这个现象的原因目前还在研究中。

参 考 文 献

[1] Brown H. C., Hydroboration[M], New York: W. A. Benjamin Inc., 1962

[2] Kanth J. V. B., Periasamy M., J Org Chem. [J], 1991, **56** 5964—5965

[3] Mancheño M. J., Sierra M. A., Gómez-Gallego M., *et al.* Organometallics [J], 1999, **18** 3252—3254

[4] LN RongHui(林荣辉), ZHANG Yong-M in(张永敏), ZHOU ZiN iu(周子牛). Chem. J Chinese Universities(高等学校化学学报) [J], 1990 **11**(8): 889—890

[5] Periasamy M., Thirumalaikum ar M., J Organomet Chem. [J], 2000 **609** 137—151

[6] Zhu H. J., Lu K. T., Sun G. R., *et al.* New J Chem. [J], 2003, **27** 409—413

[7] Zhu H. J., Pittman Jr C. U., Synth. Commun. [J], 2003, **33** 1733—1750

[8] Schlesinger H. I., Brown H. C., Hoekstra H. R., *et al.* J Am. Chem. Soc [J], 1953 **75** 199—204

[9] AbdelM agid A. F., Reductions in Organic Synthesis[C], Washington DC: ACS Symposium Series 641, 1996: 167

[10] Gatling S. C., Jackson J. E., J Am. Chem. Soc [J], 1999, **121** 8655—8656

[11] Das D., Roy S., Das P. K., Org Lett [J], 2004 **6** 4133—4136

[12] Björklund F., Boutelle J., Gatenbeck S., *et al.* Tetrahedron [J], 1985, **41** 1347—1352

[13] Brown H. C., Narasimhan S., Choi Y. M., J Org Chem. [J], 1982, **47** 4702—4708

[14] Soai K., Oikawa A., J Org Chem. [J], 1986, **51** 4000—4005

[15] McNulty J., Mao J., Tetrahedron Lett [J], 2002, **43** 3857—3861

[16] Jin H. X., Liu H. H., Zhang Q., *et al.* J Org Chem. [J], 2005 **70** 4240—4247

[17] Brown M. S., Rapoport H., J Org Chem. [J], 1963 **28** 3261—3263

[18] Ramachandran P. V., Pitre S., Brown H. C., J Org Chem. [J], 2002 **67** 5315—5319

- [19] Fraga C. A. M., Teixeira L. H. P., Menezes C. M. de S., *et al.* Tetrahedron[J], 2004, **60**: 2745—2755
- [20] Ranu B. C., Samanta S. J Org Chem. [J], 2003, **68** 7130—7132
- [21] Miriyal B., Bhattacharya S., Williamson J. S. Tetrahedron[J], 2004, **60** 1463—1471
- [22] Brindaban C. R., Sampak S. J Org Chem. [J], 2003, **68** 7130—7132
- [23] Oldendorf J., Haufe G. Eur J Org Chem. [J], 2006, 4463—4472
- [24] Du J X., Huang H. Y., Huang P. Q. Tetrahedron: Asymmetry[J], 2004, **15**: 3461—3466
- [25] Haklar P., Ray J K. Org Lett [J], 2005, **7**: 4341—4343
- [26] Salunkhe A. M., Veenaraghavan R. P., Brown H. C. Tetrahedron[J], 2002, **58** 10059—10064
- [27] Ranu B. C., Chakraborty R. Tetrahedron Lett [J], 1990, **31** 7663—7664
- [28] YANG GuiChun(杨桂春), CHEN ZuXing(陈祖兴), HUANG JirXia(黄锦霞), *et al.* Chin. Org Chem. (有机化学) [J], 2001, **21** 473—467
- [29] Fujii H., Oshima K., Utinoto K. Chem. Lett [J], 1991: 1847
- [30] Vama R. S., Saini R. K. Tetrahedron Lett [J], 1997, **38** 4337—4338
- [31] Flanken J. M., Collins C. J., Lanz M., *et al.* Org Lett [J], 1999, **1** 799—801
- [32] McGearry R. P. Tetrahedron Lett [J], 1998, **39** 3319—3322
- [33] Wilkinson H. S., Tanoury G. J., Wald S. A., *et al.* Tetrahedron Lett [J], 2001, **42** 167—170
- [34] Khan F. A., Dash J. J Org Chem. [J], 2003, **68** 4556—4559
- [35] Rosseto R., Babak N., Hajlu J. Tetrahedron Lett [J], 2004, **45** 7371—7373
- [36] Trost B. M., Li Y. J Am. Chem. Soc [J], 1996, **118** 6625—6633
- [37] Kasturi T. R., Pragnacharyulu P. V. P. Tetrahedron[J], 1992, **48** 4431—4438
- [38] Li L. C., Jiang J X., Ren J., *et al.* Eur J Org Chem. [J], 2006 1981—1990
- [39] Ren J., Li L. C., Liu J K., *et al.* Eur J Org Chem. [J], 2006 1991—1999
- [40] Zhu H. J., Jiang J X., Saobo S., *et al.* J Org Chem. [J], 2005, **70** 261—267
- [41] Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B., *et al.* Gaussian 03 User's Reference [CP], Pittsburgh PA: Gaussian Inc., 2003

Chemoselective Reduction Model of Aliphatic Esters with Sodium Borohydride

LÜ Xiao-Jie^{1,2}, JIANG Ju-Xing^{1,2}, REN Jie¹, ZHU Hua-Jie^{1*}

(1. Organic Synthesis and Natural Product Laboratory, State Key Laboratory of Phytochemistry and Plant Resources in West China,

Kunming Institute of Botany, Chinese Academy of Sciences, Kunming 650204, China;

2. Graduate School of the Chinese Academy of Sciences, Beijing 100039, China)

Abstract Sodium borohydride has been widely used in different organic reductions due to its moderate chemical activity. The reductions of ester with sodium borohydride could produce various alcohols as intermediates for further reactions. The esters with different alkyl substituents are used as the models in sodium borohydride reductions, and on-set temperatures, half-life periods and transition state(TS) energies were obtained experimentally. Some of the TS energetics were computed using B3LYP/6-31++G(d,p)/HF/6-31G(d,p) method. The differences of on-set temperatures among these esters were substantial and some observed selectivities were obtained when the aliphatic substituents changed from Me, Et, *n*-Pr to *n*-Bu. Odd-even carbon effect, which was first mentioned in our previous report in enantioselective additions of diethylzinc to benzaldehyde, was observed again in the reductions. Traditionally, organic theory uses the size of the substituents to explain the reaction TS energy order. However, the traditional theory can not be used to explain the observed odd-even carbon effect. The reason for this effect happened in different reactions is still unknown. Furthermore, the effect of solvent in the reductions was investigated primarily.

Keywords Aliphatic esters; Chemoselective reduction; Transition state energy; Half-life period; Odd-even carbon effect (Ed: H, J, Z)