

·综述与进展·

在水介质中进行的 Barbier-Grignard 反应

廖联安^{1*} 李正名²

(1 厦门大学化学系 福建 361005; 2 南开大学元素有机化学研究所 天津 300071)

摘要 综述了铜、锌、锡等金属(试剂)诱导的,在水介质中进行的 Barbier-Grignard 反应,并讨论了该反应的化学选择性、区域选择性和立体选择性。

关键词 Barbier-Grignard 反应,水介质,铜

The Barbier-Grignard Reaction in Aqueous Media

LIAO Lian-An^{*1} LI Zheng-Ming²

(1 Department of Chemistry, Xiamen University, 361005 Fujian; 2 Institute of Elemento-Organic, Nankai University, 300071 Tianjin)

Abstract Indium, Zinc, Tin and other metals mediated Barbier-Grignard reactions are reviewed. The chemoselectivity, regioselectivity and diastereoselectivity of the reactions are discussed.

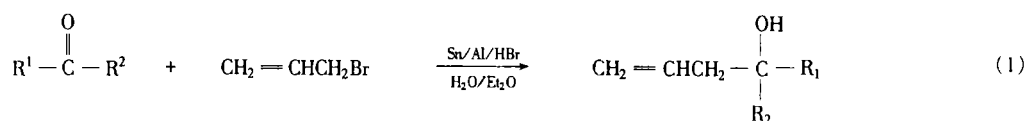
Key words Barbier-Grignard reaction, Aqueous Media, Indium

有机金属试剂和它们的反应已广泛地应用在化学的各个领域中, Barbier-Grignard 反应是指醛酮的羰基与现场产生的有机金属试剂(Barbier)或有机金属试剂(Grignard)的反应,是生成新碳-碳键最重要的反应之一。但它们通常对水和空气高度敏感,需在水无氧条件下操作,使用易燃的非极性溶剂,若底物有活泼氢还需先行保护;这使它们的应用受到很大的限制。通常难以想象在水介质中进行有机金属反应;但水做为有机反应的溶剂,具有显著的经济、安全、高效和环保优势;且人们已熟知生物体内酶催化的反应都是在水介质中高效地进行。可见“水能载舟,亦能覆舟”;早在 1905 年人们就发现可在水中制备芳基氯化汞^[1],六十年代发现可在水中大量制备三苯基氯化锡^[2],尤其是七十年代末,发现可在 95% 乙醇中进行羰基的烯丙基化反应^[3],这说明了有些金属有机化合物对水是相当稳定的,也显

示了在极性质子溶剂(包括水)中进行有机金属反应的可能性。因此,八十年代以来,不少科学工作者致力于研究发展在水中进行的有机反应,已取得很大的进展^[4-6];本文将介绍在水介质中进行的 Barbier-Grignard 反应的研究进展。

1 锡诱导的 Barbier-Grignard 反应

1983 年 Nokami 等^[7]发现水能促进锡诱导的羰基烯丙基化反应;例如,苯甲醛与烯丙基溴化锡在 1:1 的乙醚-水混合物反应 1.5 小时,产率 75%;而在纯有机溶剂中,如乙醚,苯,乙酸乙酯等,即使反应时间延长到 10 小时,产率都小于 50%。他们发现,将羰基化合物直接与烯丙基溴,金属锡和催化量的氢溴酸和铝粉在 1:1 的乙醚-水体系中进行反应,得到较理想的产率(表 1);但使用烯丙基氯,则不成功。



Received 1998-12-07; Revised 1999-05-10; Accepted 1999-05-24.

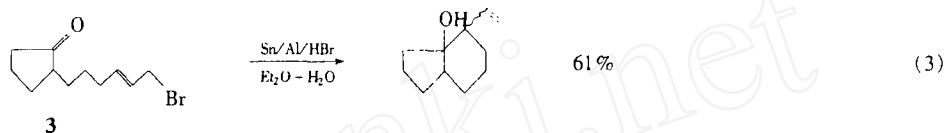
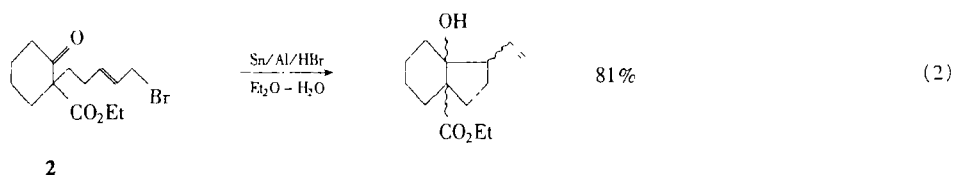
表 1 锡诱导的羰基烯丙基化

Tab. 1 Tin mediated allylations of carbonyl bond

R ¹	Ph ⁻	n-C ₅ H ₁₁ ⁻	CH ₃ CH=CH ⁻	-(CH ₂) ₅ ⁻	n-C ₆ H ₁₃	Ph
R ²	H	H	H		CH ₃	CH ₃
产率(%)	73	70	57	76	58	50

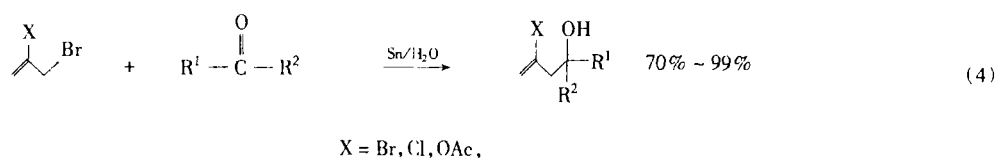
同样,亦可在分子内进行上述反应。如化合物 2 和 3 在锡、铝和氢溴酸的存在下,在醚—水体系中可顺利进行分子内环化反应,生成对应的五和六元

环化合物^[8]。醛可以进行类似的分子内 Barbier - Grignard 反应^[9]。



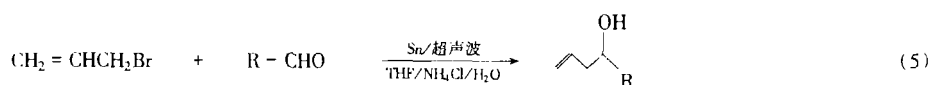
后来的研究表明,当使用乙醇—水—乙酸体系代替乙醚—水体系,即可用价廉的烯丙基氯代替烯丙基溴进行锡—铝诱导的 Barbier - Grignard 反应^[10];提高反应温度即可不用加入铝粉^[11];2-位

取代的烯丙基溴,在锡的诱导下,亦可顺利地于羰基底物进行烯丙基化反应;且底物上的氰基或酯基均不受反应的影响^[12]。



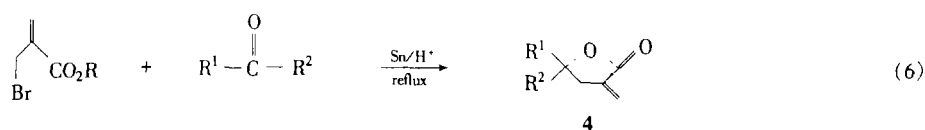
超声波能促进锡诱导的烯丙基溴的 Barbier - Grignard 反应^[13];使用超声波后,不用铝粉和氢溴酸即可顺利反应;将反应溶剂改为 THF—饱和氯化铵

水溶液可大大提高反应的产率;且当底物同时有酮和醛基团存在时,反应高选择地发生在醛羰基上。

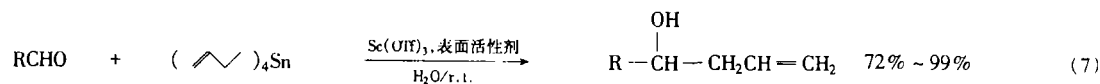


溴甲基丙烯酸酯与羰基化合物在 Sn/Al^[14], SnCl₂/HOAc^[15]或 SnCl₂/Amberlyst15^[16]诱导下在水介

质中回流反应,可得理想产率的 α-甲烯基-γ-丁内酯(4);(4)是重要的精细有机化工中间体。



最近, Kobayashi 等报道^[17], 三氟乙酸铈可促进十个反应例子, 产率 72% ~ 99%。
四(烯丙基)锡与醛在胶束体系中的烯丙基化反应,



2 锌诱导的 Barbier - Grignard 反应

在 1977 年报道^[6]醛或酮在锌诱导下可在 95% 乙醇中进行烯丙基化后, 1987 年 Einhorn 等报道^[18]在饱和氯化铵水溶液—THF 体系中, 醛和酮在锌的

诱导下, 可顺利与烯丙基卤反应得理想产率的 Barbier - Grignard 反应产物(见表 2)。

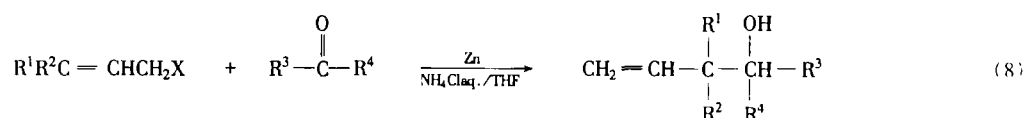


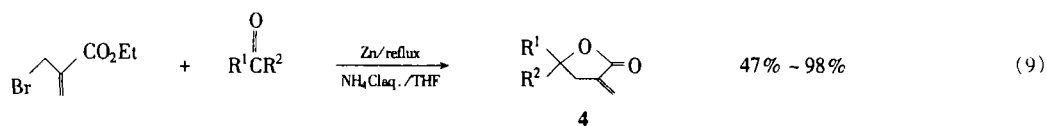


表 2 锌诱导的羰基烯丙基化
Tab.2 Zinc mediated allylations of carbonyl bond

R ¹	H	Me	Me	Me	H	H
R ²	H	Me	Me	H	H	H
X	Br	Cl	Cl	Br	Br	Cl
R ³	Ph	<i>n</i> -C ₄ H ₉	<i>i</i> -C ₃ H ₇	-(CH ₂) ₅ -		
R ⁴	H	Me	H		Me	Me
产率(%)	100	84	95	100	89	58

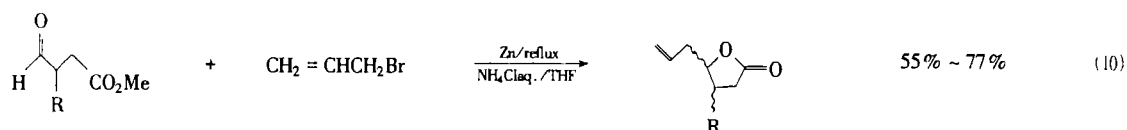
Benezra 等报道^[19], (2-溴甲基)丙烯酸乙酯与醛或酮在锌诱导下, 在氯化铵饱和水溶液—THF 体系中回流反应可顺利得到 α-甲烯基-γ-丁内酯

(4), 产率 47% ~ 98%; 而在纯 THF 中反应, 产率仅 15% 左右。



Kunz 和 Reissig 报道^[20]了 γ-氧代羧酸酯的类

似反应, 产率 55% ~ 77%。

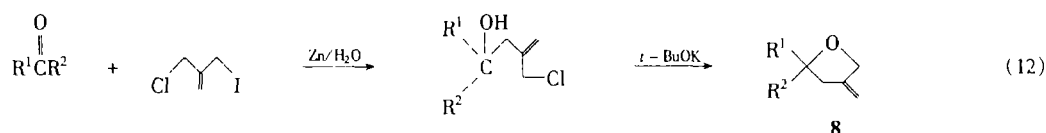
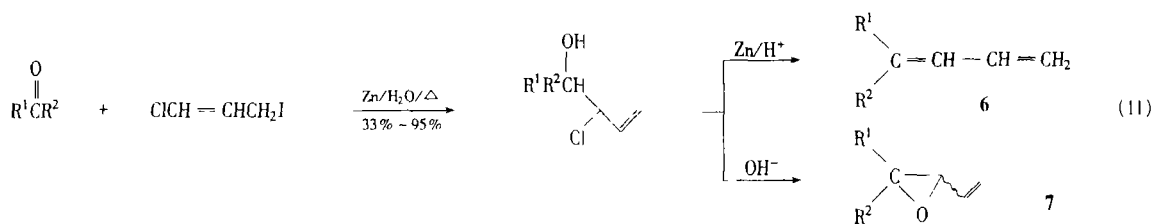


用锌诱导在水中的 Barbier - Grignard 反应, 1,3-

二氯丙烯可与羰基化金物反应生成中等产率的共轭

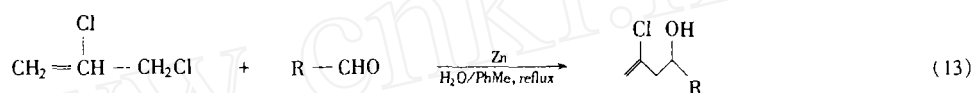
1,3-丁二烯衍生物(6)^[21];用3-碘-1-氯丙烯可大大地提高反应的产率,烯丙基化产物用酸处理得6,用碱处理得烯基环氧化合物(7)。同样,羰基

化合物与3-碘-2-氯甲基丙烯反应后再用碱处理,可得2-甲烯基四氢呋喃衍生物(8)^[22]。



Oda等报道^[23]在H₂O-PhMe体系回流条件下,锌促进2,3-二氯-1-丙烯的烯丙基化反应;用锡代替锌,则反应

不进行;若体系没有水存在,反应亦不进行。用活化的锌粉可促进反应的进行^[24]。



3 铟诱导的 Barbier-Grignard 反应

1991年, Li和Chan报道^[25]了第一个铟诱导在水中进行 Barbier-Grignard 反应。与锌和锡相比,铟诱导反应不需

酸,热或超声波等作为促进剂;反应在室温条件下平稳地进行,也无需使用有机溶剂;表3为部分结果。

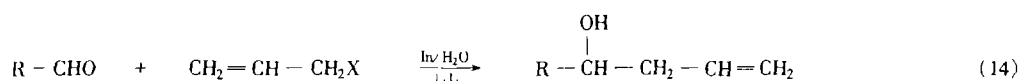


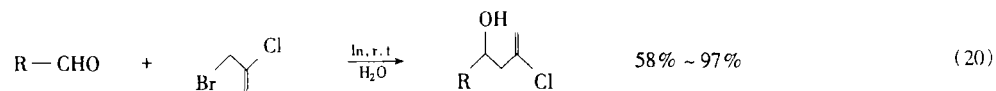
表3 铟诱导的羰基烯丙基化

Tab.3 Indium mediated allylations of carbonyl bond

R	Ph	Ph	Ph	4-ClC ₆ H ₄	MeCH(OH)-	PhCH(Me)-	HOCH ₂ C(Me) ₂ -	HOCH ₂ CH ₂ -
X	I	Br	Cl	Br	Br	Br	Br	Br
产率(%)	97	95	60	94	85	72	85	95

铟诱导的反应条件极为温和,象缩醛这样敏感的基团存在也不会影响反应;而用锌、锡或其它金属诱导时,缩醛无法保留。铟诱导的 Barbier-Grignard

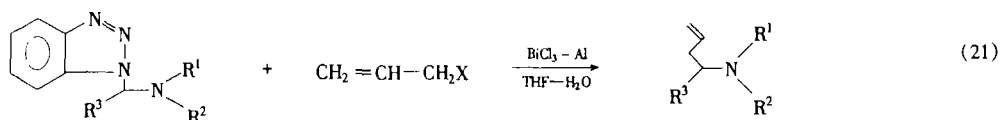
反应在水中即可进行,若在无水 THF 中反应,则产率明显下降且付产物增多^[26];用0.1 mmol HCl 代替水可提高反应速率^[27]。



4 铋和其它金属诱导的 Barbier - Grignard 反应

铋的活性比铟、锌等金属弱;但它与锡相似,在铝粉和氢溴酸的促进下,可诱导苯乙醛与烯丙基溴在 THF/H₂O 体系中的 Barbier - Grignard 反应,产率 90%^[34];若仅用 THF 作溶剂,产率大大下降。

Katritzky 等报道^[35],缩胺(9)在 BiCl₃ - Al 诱导下,可在 THF - H₂O 中进行烯丙基化,得到良好产率的胺;用苄卤代替烯丙基卤也能进行同样的反应。



Akiyama 报道^[42],烯丙基锗在催化量的三氟乙酸铈存在下,在硝基甲烷-水体系中与醛可顺利进

行 Barbier - Grignard 反应;而在无水条件下反应,产率显著下降。

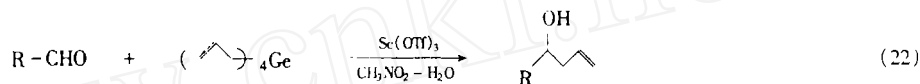



表 5 锗诱导的烯丙基化反应

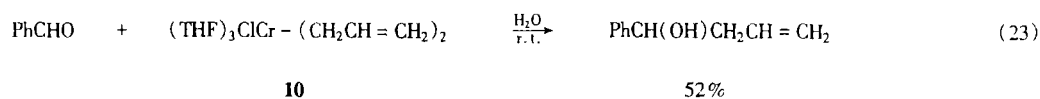
Tab.5 Germanium mediated allylations of carbonyl bond

R	Ph	4 - NO ₂ C ₆ H ₄	4 - ClC ₆ H ₄	PhCH ₂ CH ₂ -	n - C ₁₁ H ₂₃ -		PhCO -
产率* (%)	94(64)	99	100	92(33)	92(45)	75	87

* 括号内为在纯硝基甲烷反应时的产率

铅和镉亦可用于 Barbier - Grignard 反应,但活性低得多^[2]。Kauffmann 报道^[36]烯丙基铬化合物(10)

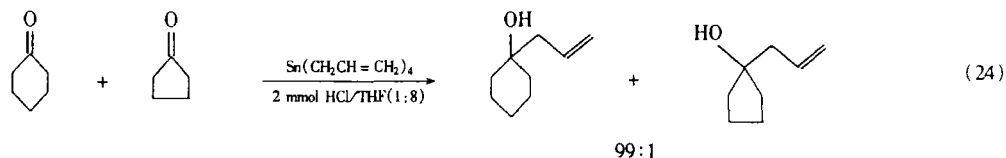
可与醛在水中进行烯丙基化反应。



5 金属诱导 Barbier - Grignard 反应的选择性

在水介质中进行的 Barbier - Grignard 反应的化学选择性显著高于经典的方法。醛在酮存在下可选

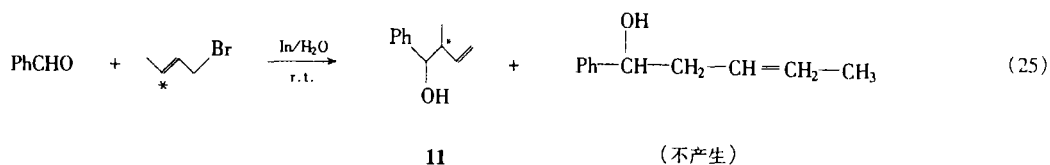
择性地烯丙基化;甚至环己酮可在环戊酮存在下选择性地烯丙基化^[37,42]。



锡诱导的在水中进行的醛或酮的烯丙基化反应,其它基团如酯基、羰基、酰胺基、氰基、邻苯二甲酰亚胺基、缩醛、磷酸酯等基团都不受反应的影响^[2,38],这些基团可以在底物分子中,亦可在烯丙卤分子中。

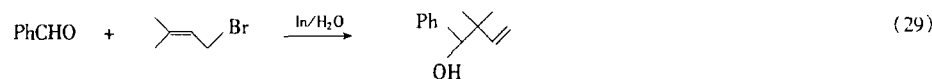
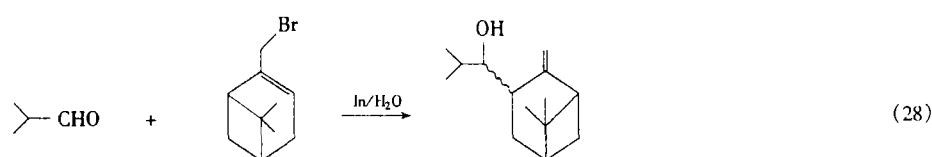
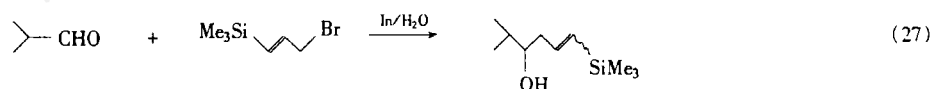
锡诱导的取代烯丙卤的 Barbier - Grignard 反应具有如下的区域选择性结果^[39]。

(1)一般来讲,反应在 γ -位上进行形成 C-C 键。如苯甲醛与 1-溴-丁-2-烯反应,只得产物(11)。



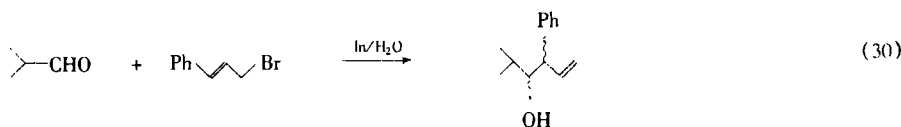
(2)区域选择性与取代基的体积有关而与取代基的多少无关。大的取代基如叔丁基,硅基等,反应

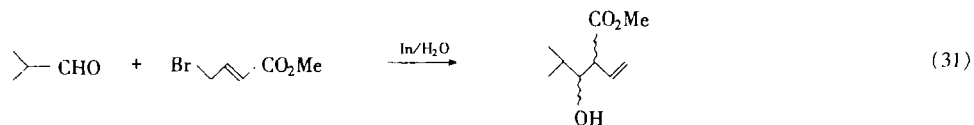
发生在原子上(即卤素取代的碳原子上);而小取代基则通常发生在 γ -位上。如以下几个反应。



(3)区域选择性不受取代基共轭双键的影响。例如, *E*-肉桂基溴和 4-溴-*E*-巴豆酸酯与异丁

醛反应,都得到去共轭的产物。

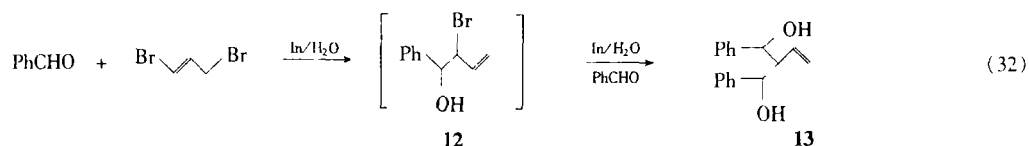




(4) 区域选择性和双键的构型无关。无论 *E* 或 *Z*-肉桂基溴, 与异丁醛反应的产物产率都一样。

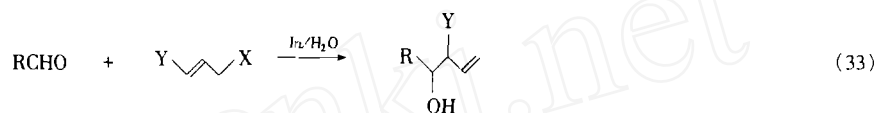
(5) 区域选择性与取代基在双键上的起始位置

无关。例如, 1,3-二溴丙烯与苯甲醛在铜水体系中反应, 中间态产物 **12** 溴在 α -位上, 但进一步反应却专一地生成 1,1-双烯丙基化产物 (**13**)



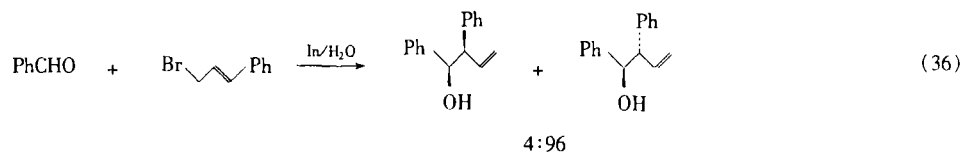
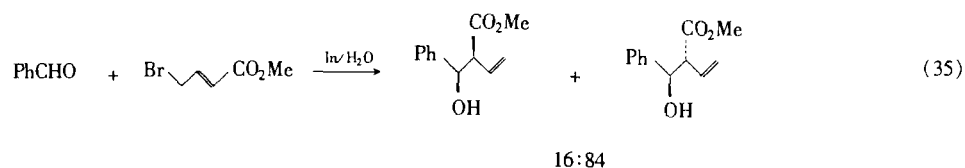
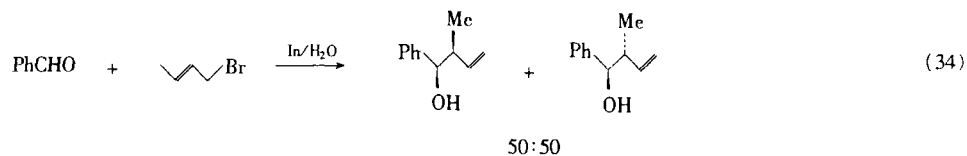
关于铜诱导的水中进行 Barbier - Grignard 反应的立体选择性问题, 已进行了较多的研究。以下分

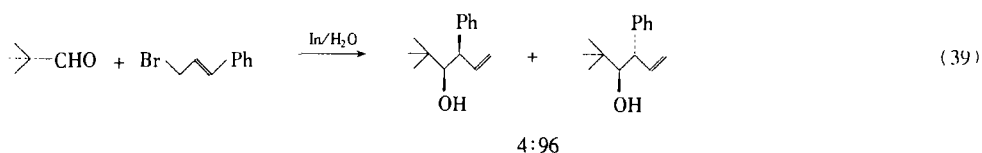
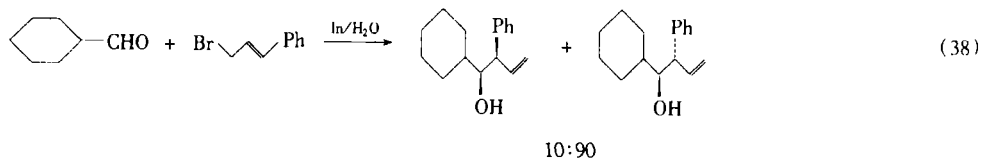
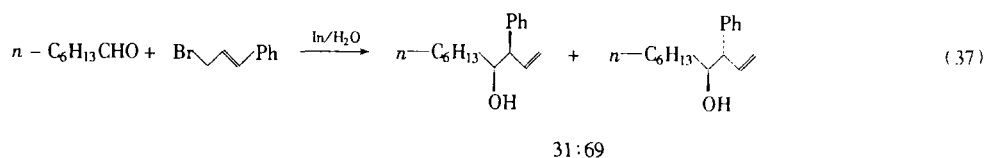
几种情况加以讨论。



这种情况下反应的立体选择性由醛和烯丙基上的取代基所决定; 但与烯丙基双键的几何构型无关。以下列苯甲醛的三个反应(式 34 ~ 36)为例, 选择性可以从 1:1 到以 *anti*-为主 (*anti*:*syn* = 96:4)^[39]; 不管是 *E* 或 *Z*-肉桂基溴, 都得到相同的立体异构体。

因此, 肉桂基溴与不同醛的反应, 立体选择性则由醛上烷基的体积大小所决定, 体积越大, *anti*-选择性越高; 见下式 37 ~ 39, 醛的取代基体积增大, *anti*-产物比例提高。





同样,肉桂基氯与醛在 $\text{SnCl}_2\text{-Al}$ 诱导下于 $\text{THF-H}_2\text{O}$ 体系中反应,产物也是以 *anti*-为主,最高达到 $90:10^{[40]}$ 。

Loh 报道^[43],1-三氟甲基烯丙基溴与醛在铟的诱导下在水中反应,具有明显的 *anti*-立体选择性;但当 R 基因上有位置合适的供电子基,则表现为明显 *syn*-立体选择性。

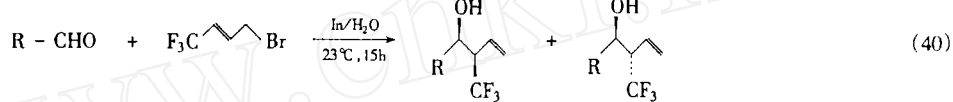


表 6 铟诱导的 Barbier - Grignard 反应的立体选择性

Tab.6 The diastereo selectivity of Indium mediated Barbier-Grignard reaction


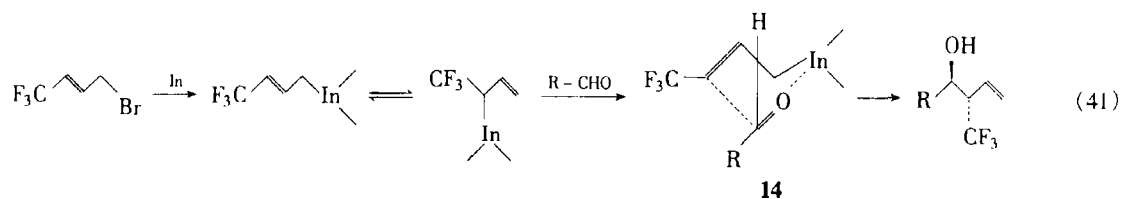
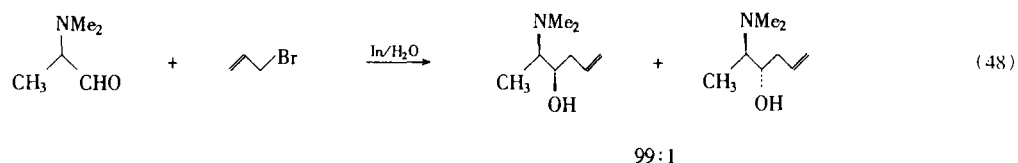
R	Ph		3-Py	2-Py	HO ₂ C-
产率(%)	87	90	95	88	80
<i>syn</i> : <i>anti</i>	8:92	0:100	0:100	100:0	96:4

表 6 的结果可由如下的反应中间态来说明。通常烯丙卤铟化后,根据 Cram 规则,与醛反应生成过渡态稳定的六员环中间体(14);继续反应为产物则有明显的 *anti*-选择性。而当 R 为 2-Py 基或

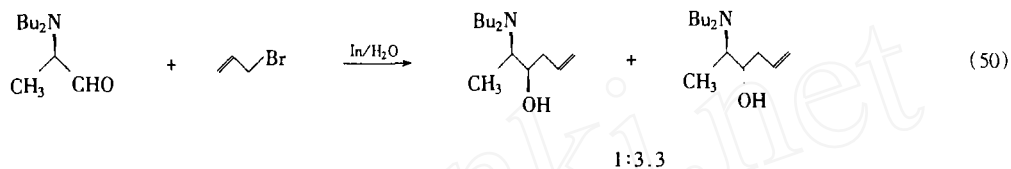
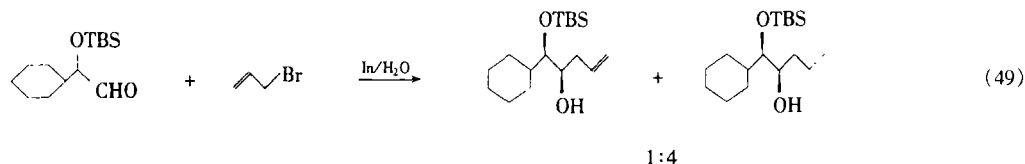
-CO₂H 时,吡啶环上的氮原子和 -CO₂H 中的氧原子可与铟配位,形成中间态(15)和(16);继续反应则产物为 *syn*-选择性。



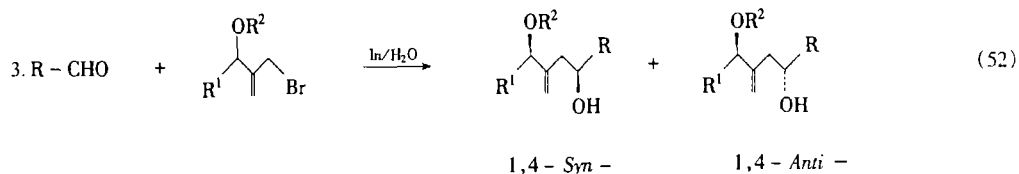
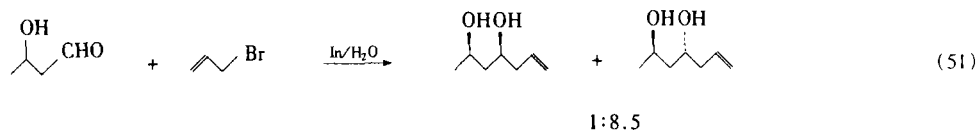


而当氧或氮上取代基团太大时,得到的产物仍以 *anti* - 为主,似乎络合中间态 **17** 在水中不存在

(若在有机溶剂中反应,仍以 *syn* - 产物为主)^[47,48]。



同样, β -羟基丁醛的烯丙基化产物亦以 *anti* - 为主^[45]。



对上述 1,4 - 不对称诱导的情况,Paquette 等进行了研究^[49];他们发现,反应以 *syn* - 选择性为主,当 R^2 为 TBS 时,*syn* - 选择性都达到 90:10 以上,大部分为 95:5 以上;当 R^2 为氢或甲基等较小的基团时,*syn* - 选择性下降。表 7 为部分结果。

Paquette 等还研究了如下另一类(式 53)1,4 - 不

对称诱导烯丙基化^[50],发现与上述反应类似,当 R^2 为 TBS 时,以 *syn* - 选择性为主;但当 R^2 为氢时,产物则以 *anti* - 选择性为主; $\text{R}^2 = \text{CH}_3$ 时,选择性不明显。 $\text{R}^2 = \text{H}$ 时,反应速度远快于 $\text{R} = \text{TBS}$ 的底物,产率良好。

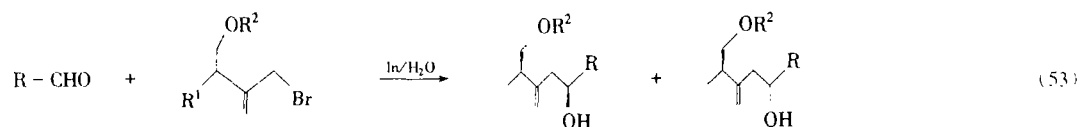
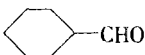
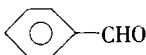


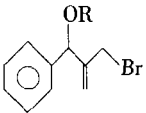
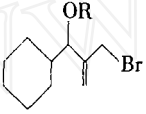


表 7 铟诱导 1,4-不对称烯丙基化

Tab.7 Indium induced 1,4 - asymmetric allylations

烯丙基溴	R	R		
				
		<i>syn</i> : <i>anti</i> (括号内为产率%)		
	TBS	91:9(54)	89:11(64)	91:9(25)
	CH ₃		59:41(61)	
	H	59:41(53)	54:46(70)	56:44(70)
	TBS	93:7(84)	87:13(64)	
	CH ₃		66:34(72)	89:11(26)
	H	60:40(79)	61:39(83)	65:35(38)
	TBS	99:1(50)	99:1(90)	99:1(74)
	CH ₃		69:31(76)	
	H	35:65(80)	50:50(87)	50:50(69)

与经典的 Barbier - Grignard 反应相比,在水介质中进行反应具有很多优点;如经济(水是最便宜的溶剂),安全,不需无氧无水操作,不需处理易燃的有机溶剂,不需保护底物或反应物上的活泼氢,提高反应速度和反应的选择性,减少溶剂对环境的污染等等。尤其是铟诱导的 Barbier - Grignard 反应,可在水中于室温下平稳进行,使得这类金属有机反应的工业化得以简便高效地进行,极大地扩展了该反应的应用范围。因此,开展在水中进行的有机反应的研究,将是有机合成化学和有机化学工业的重要课题。

References

- W Peters. *Ber.*, **1905**, 38, 2567
- K Sisido, S Kozima, T Hanada. *J. Organomet. Chem.*, **1967**, 9, 99; **1968**, 11, 503
- T A Killinger, N A Boughton, T A Runge, J Wolinsky. *J. Organomet. Chem.*, **1977**, 124, 131
- A Lubineau, J Auge, Y Queneau. *Synthesis*, **1994**, (8), 741
- ~ 760
- C J Li. *Tetrahedron*, **1996**, 52, 5643
- C J Li, T H Chan. **1997** 《*Organic Reactions in Aqueous Media*》, John Wiley & Sons, Inc
- J Nokami, J Otera, T Sudo, R Okawara. *Organometallics*, **1983**, 2, 191
- J Nokami, S Wakabayashi, R Okawara. *Chem. Lett.*, **1984**, 869
- J Y Zhou, Z G Chen, S H Wu. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1994**, 2783
- K Uneyama, N Kamaki, A Moriya, S Torii. *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 5396
- S H Wu, B Z Huang, T M Zhu, D Z Yiao, Y L Chu. *Acta Chim. Sinica*, **1990**, 48, 372
- T Mandai, J Nokami, T Yano, Y Yoshinaga, J Otera. *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 172
- C Petrier, J Einhorn, J L Luche. *Tetra. Lett.*, **1985**, 26, 1449
- J Nokami, T Tamaoka, H Ogawa, S Wakabayashi. *Chem. Lett.*, **1986**, 541
- K Uneyama, K Ueda, S Torii. *Chem. Lett.*, **1986**, 1201

- 16 P Talaga, M Schaeffer, C Benezra, J L Stampf. *Synthesis*, **1990**, 530
- 17 S Kobayashi, T Wakabayashi, H Oyamada. *Chem. Lett.*, **1997**, 831
- 18 C Einhorn, J L Luche. *J. Organomet. Chem.*, **1987**, 322, 177
- 19 H Mattes, C Benezra. *Tetra. Lett.*, **1985**, 26, 5697
- 20 T Kunz, H U Reissig. *Liebigs. Ann. Chem.*, **1989**, 891
- 21 T H Chan, C J Li. *Organometallics*, **1990**, 9, 2649
- 22 C J Li, T H Chan. *Organometallics*, **1991**, 10, 2548
- 23 Y Oda, S Matsuo, K Saito. *Tetra. Lett.*, **1992**, 33, 97
- 24 A Durant, J L Delplaneke, R Winand, J Reisse. *Tetra. Lett.*, **1995**, 36, 4257
- 25 C J Li, T H Chan. *Tetra. Lett.*, **1991**, 32, 7017
- 26 S Araki, S J Jin, Y Idou, Y Butsugan. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1992**, 65, 1736
- 27 E Kim, D M Gordon, W Schmid, G M Whitesides. *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 5500
- 28 T H Chan, C J Li, M C Lee, Z Y Wei. *Can. J. Chem.*, **1994**, 72, 1181
- 29 P K Choudhury, F Foubelo, M Yus. *Tetra. Lett.*, **1998**, 39, 3581
- 30 T H Chan, M C Lee. *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 4228
- 31 C J Li. *Tetra. Lett.*, **1995**, 36, 517
- 32 D L Chen, C J Li. *Tetra. Lett.*, **1996**, 37, 295
- 33 P Bernardelli, L A Paquette. *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 8284
- 34 M Wada, H Ohki, K Y Akiba. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1990**, 63, 1738
- 35 A R Katrizky, S M Allin. *Synth. Commun.*, **1995**, 25, 2751
- 36 T Kauffmann., R Abeln., D Wingbermuehle. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1984**, 23, 730
- 37 A Yanagisawa, H Inoue, M Morodome, H Yamamoto. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 10356
- 38 T H Chan, Y C Xiu. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1996**, 905
- 39 M B Isaac, T H Chan. *Tetra. Lett.*, **1995**, 36, 8957
- 40 K Uneyama, H Nanbu, S Torii. *Tetra. Lett.*, **1986**, 27, 2395
- 41 X H Yi, Y Meng, C J Li. *Tetra. Lett.*, **1997**, 38, 4731
- 42 T Akiyama, J Iwai. *Tetra Lett.*, **1997**, 38, 853
- 43 T P Loh, X R Li. *Tetra. Lett.*, **1997**, 38, 869
- 44 T H Chan, C J Li. *Can. J. Chem.*, **1992**, 70, 2726
- 45 L A Paquette, T M Mitgel. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 1931
- 46 L A Paquette, P C Lobben. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 1917
- 47 L A Paquette, T M Mitgel, M B Isaac, C F Crasto, W W Schomer. *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 4293
- 48 L A Paquette, T M Mitgel. *Tetra. Lett.*, **1995**, 36, 6863
- 49 L A Paquette, G O Bennett, A Chhatriwalla, M B Isaac. *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 3370
- 50 L A Paquette, G D Bennett, M B Isaac, A Chhatriwalla. *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 1836

(QIN X Q; DONG L J)