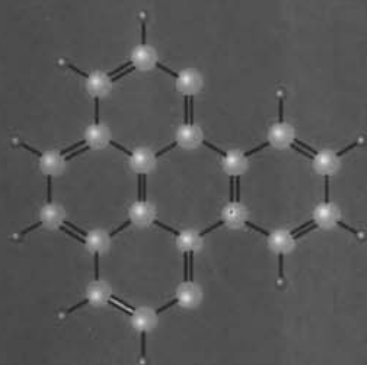
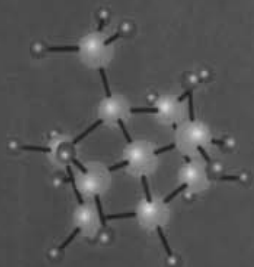
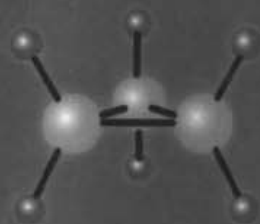


高等医药院校教材

有机合成基础



岳保珍 李润涛 编



北京医科大学出版社

责任编辑 谢琳 张淑琴

封面设计 庄铁朋

ISBN 7-81034-636-9



9 787810 346368 >

ISBN 7-81034-636-9/R·634

定价：32.00 元

高等医药院校教材

有机合成基础

岳保珍 编
李润涛

北京医科大学出版社

YOUJI HECHENG JICHU

图书在版编目 (CIP) 数据

有机合成基础/岳保珍, 李润涛主编. —北京: 北京医科大学出版社, 2000.9

ISBN 7-81034-636-9

I. 有… II. ①岳…②李… III. 有机合成-基本知识 IV. 0621.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2000) 第 66740 号

北京医科大学出版社出版发行

(100083 北京学院路 38 号 北京大学医学部院内)

责任编辑: 谢琳 张淑琴

责任校对: 齐欣

责任印制: 郭桂兰

山东省莱芜市印刷厂印刷 新华书店经销

开本: 787mm × 1092mm 1/16 印张: 20 字数: 504 千字

2000 年 10 月第 1 版 2000 年 10 月第 1 次印刷 印数: 1—3000 册

定价: 32.00 元

(凡购买我社的图书, 如有缺损、倒页、脱页等质量问题者, 请与当地供应部门联系调换)

版权所有 不得翻印

本书由
北京医科大学科学出版基金
资助出版

前 言

本书是由北京医科大学药学院组织，专门为药学专业、药化专业的本科生学习有机合成课程编写的一本教材。也可供有关专业的研究生参考。

有机合成是有机化学中最重要的领域之一。它是药物合成及药物研究的重要工具。本书的目的就是向学生介绍一些重要的有机反应及在合成中的应用。反应众多，难以求全，书中只能就几类重要的反应类型进行讨论。其内容有负碳离子的反应、有机金属化合物、亲核置换反应、氧化反应、还原反应、周环反应等。由于药物中杂环化合物居多，我们设立了杂环合成一章。对于有机合成中的一些重要方面，如有机合成技巧、酶在合成工作中的应用也作了一些介绍。做为医药方面的学生，常会遇到关于多肽、核苷酸合成的问题，书中也在适当的章节进行了简单地说明。同时，我们也列举了一些药物或与药物有关的化合物合成范例，想籍此把学生从简单的合成反应引向实际的合成工作中去。目前最具有吸引力的不对称合成，我们将其分散在各章中，这样可免去泛泛的讨论。

本书可供大约 60 学时的合成化学课使用。书后的习题可供学生学习时参考。

在编写过程中，我们不但参照多年教学中的经验，而且还参考国内外最新的教材及有关反应的最新进展，尽可能将一些新的内容和例子写入书中。不过有机合成化学是一门集基础与应用于一体的课程，使学生既获得足够的基础知识，又获得不断扩展和运用这些知识的能力方面，我们还缺少更多的经验。因此本书在选择内容方面的缺欠望读者及时指正。

编者

于北京医科大学药学院生物有机化学系

1999.7

目 录

第一章 绪论	(1)
1.1 有机合成的历史回顾	(1)
1.2 合成路线的理性推导——逆合成分析	(4)
1.3 有机合成的区域选择性和立体选择性	(7)
1.4 合成方法的发展与复杂分子的合成	(9)
1.5 有机合成与药物研制	(12)
1.6 有机合成文献查阅与检索	(13)
习题	(14)
第二章 负碳离子与碱催化的碳碳键形成	(15)
2.1 碳氢键酸度与负碳离子形成	(15)
2.2 负碳离子形成的区域选择性	(17)
2.3 负碳离子的烃基化反应	(18)
2.4 由醛、酯、酰胺及腈形成的负碳离子烃化反应	(21)
2.5 负碳离子的双重反应部位	(23)
2.6 负碳离子烃化反应中的溶剂效应	(25)
2.7 羰基化合物通过它的含氮衍生物进行烃基化反应	(26)
2.8 负碳离子的共轭加成反应	(30)
2.9 负碳离子和羰基的缩合反应——Aldol 缩合	(32)
2.10 分子内 Aldol 缩合和 Robinson 环化反应	(36)
2.11 Mannich, Knoevenagel 和 Darzens 反应	(38)
2.12 Wittig 及有关反应	(40)
2.13 负碳离子的酰化反应	(45)
习题	(48)
第三章 亲核置换反应	(52)
3.1 烃基化试剂的形成	(52)
3.1.1 磺酸酯	(52)
3.1.2 卤代烃	(52)
3.2 饱和碳原子上的取代反应	(56)
3.3 醚和酯的亲核裂解	(61)
3.4 羧酸衍生物间的相互转化	(62)
3.5 酯和酰胺的制备	(65)
3.6 多肽、糖苷及寡糖合成中的功能基活化	(68)
3.6.1 多肽合成中羧基的活化	(68)
3.6.2 糖苷及寡糖合成中的基团活化	(70)
习题	(74)

第四章 有机金属试剂	(77)
4.1 有机金属试剂的制备通法	(77)
4.2 有机锂试剂和有机镁试剂	(78)
4.2.1 有机锂、有机镁试剂的制备及性状	(78)
4.2.2 有机锂化合物和有机镁化合物的反应及其在合成上的应用	(80)
4.2.2.1 烃的制备	(80)
4.2.2.2 有机镁及有机锂试剂与羰基化合物的反应	(81)
4.2.2.3 有机锂、镁金属试剂形成碳原子与其它原子的键	(85)
4.3 有机锌、汞、镉、铈化合物	(87)
4.3.1 有机锌化合物	(87)
4.3.2 有机汞化合物	(88)
4.3.3 有机镉化合物	(89)
4.3.4 有机铈化合物	(90)
4.4 过渡金属有机化合物	(90)
4.4.1 有机铜化合物	(91)
4.4.2 有机钼化合物	(94)
4.4.3 有机镍化合物	(97)
4.4.4 有机钛化合物	(98)
4.4.5 有机铬化合物	(100)
4.4.6 有机铁化合物	(101)
4.4.7 有机钴化合物	(103)
习题	(103)
第五章 还原反应	(107)
5.1 加氢反应	(107)
5.1.1 催化氢化	(107)
5.1.2 其它氢化转移反应	(111)
5.2 负氢离子供体试剂的还原	(112)
5.2.1 羰基及羧酸衍生物的还原	(112)
5.2.2 其它功能基的还原	(119)
5.2.3 其它负氢离子供体的还原	(120)
5.3 氢原子供体还原	(122)
5.4 用可溶解的金属还原	(124)
习题	(129)
第六章 氧化反应	(133)
6.1 醇的氧化	(133)
6.1.1 铬氧化剂的应用	(133)
6.1.2 锰化合物的应用	(135)
6.1.3 用二甲亚砜和亲电试剂提供的氧化剂的应用	(135)
6.1.4 Oppenauer 氧化	(136)
6.2 碳-碳双键的氧化	(137)

6.2.1 过渡金属氧化剂氧化成邻二醇	(137)
6.2.2 氧化双键成环氧化物	(138)
6.2.3 用单线态氧氧化烯烃	(143)
6.2.4 臭氧氧化烯烃	(144)
6.3 1, 2-二醇的氧化	(145)
6.4 醛、酮的氧化	(146)
6.5 羧酸的氧化脱羧	(149)
6.6 活性碳氢键的氧化	(150)
习题	(153)
第七章 周环反应	(156)
7.1 环加成反应	(156)
7.1.1 $[4+2]$ 环加成	(156)
7.1.2 $[2+2]$ 环加成	(163)
7.1.3 1, 3-偶极加成	(164)
7.2 电环化反应	(165)
7.2.1 含 $4m$ 个 π -电子的体系	(166)
7.2.2 含 $4m+2$ 个 π -电子的体系	(167)
7.2.3 电环化反应的选择规律	(168)
7.2.4 在合成中的应用	(169)
7.3 σ -迁移反应	(169)
7.3.1 $[1, j]$ 迁移	(170)
7.3.2 $[i, j]$ 迁移	(171)
7.4 烯反应	(173)
习题	(174)
第八章 重排反应	(176)
8.1 涉及正碳离子的重排反应	(176)
8.1.1 多烯环化反应	(176)
8.1.2 Pinacol 重排反应	(177)
8.1.3 Favorskii 反应	(179)
8.2 形成卡宾中间体的重排反应	(181)
8.2.1 卡宾的结构与活性	(181)
8.2.2 卡宾的制备	(183)
8.2.3 卡宾的重排反应	(185)
8.3 与氮烯有关的重排反应	(188)
8.3.1 Hofmann 重排反应	(188)
8.3.2 Curtius 和 Schmidt 重排反应	(189)
8.3.3 Beckmann 重排反应	(190)
8.4 与缺电子氧原子有关的重排反应	(191)
8.5 自由基重排反应	(192)
8.6 芳香族化合物重排反应	(193)

习题	(194)
第九章 杂环化合物的合成	(197)
9.1 四员杂环化合物	(197)
9.1.1 环合法	(197)
9.1.2 $[2+2]$ 环加成	(198)
9.2 五员杂环化合物	(199)
9.2.1 含一个杂原子的孤立五员环化合物	(199)
9.2.1.1 Paal-Knorr 合成法	(200)
9.2.1.2 Knorr 反应	(200)
9.2.1.3 Hantzsch 合成法	(201)
9.2.1.4 Hinsberg 反应	(201)
9.2.1.5 三组份催化偶合法合成吡咯衍生物	(202)
9.2.2 苯并单杂五员环化合物	(202)
9.2.2.1 Fischer 合成法	(202)
9.2.2.2 Bischler 合成法	(203)
9.2.2.3 Reisset 合成法	(204)
9.2.3 含两个杂原子的五员单环	(204)
9.2.3.1 唑类化合物的合成	(205)
9.2.3.2 氢化唑类化合物	(206)
9.3 六员杂环化合物	(207)
9.3.1 含一个杂原子的六员环	(207)
9.3.1.1 吡啶及其衍生物	(207)
9.3.1.2 喹啉及其衍生物	(209)
9.3.1.3 异喹啉类化合物	(211)
9.3.1.4 吡喃、吡喃酮及吡喃鎓盐	(213)
9.3.1.5 苯并吡喃类化合物	(215)
9.3.2 含两个或多个杂原子的六员环化合物	(216)
9.3.2.1 嘧啶及衍生物	(217)
9.3.2.2 哒嗪和吡嗪及其衍生物	(217)
9.3.2.3 嘌呤和蝶啶类化合物	(218)
习题	(220)
第十章 有机化合物合成路线设计	(221)
10.1 路线设计是合成的关键	(221)
10.2 逆合成法	(222)
10.3 使用逆合成法应注意的几点	(222)
10.4 一基团拆开	(224)
10.4.1 简单的醇	(224)
10.4.2 由醇衍生的化合物	(226)
10.4.3 简单的烯烃	(227)
10.4.4 芳香酮	(228)

10.4.5	羧酸及其衍生物	(229)
10.4.6	烷烃	(230)
10.5	二基团拆开	(231)
10.5.1	β -羟基羰基化合物	(231)
10.5.2	α , β -不饱和羰基化合物	(232)
10.5.3	1, 3-二羰基化合物	(233)
10.5.4	1, 5-二羰基化合物	(236)
10.5.5	1, 2-二醇	(239)
10.5.6	α -羟基羰基化合物	(240)
10.5.7	1, 4-二羰基化合物	(243)
10.5.8	γ -羟基羰基化合物	(244)
10.5.9	1, 6-二羰基化合物	(245)
10.6	杂环化合物	(246)
10.7	导向基的使用	(247)
10.7.1	活化基	(248)
10.7.2	保护基	(249)
10.7.3	钝化基	(250)
10.7.4	占位基	(251)
10.8	分子对称性的运用	(252)
10.9	合成战略	(255)
10.9.1	平行合成法优先	(256)
10.9.2	路线中反应次序的安排	(257)
	习题	(258)
第十一章	具有复杂结构的化合物合成	(261)
11.1	化学合成中的常用保护基	(261)
11.1.1	羟基的保护	(261)
11.1.2	氨基的保护	(263)
11.1.3	羰基的保护	(264)
11.1.4	羧基的保护	(265)
11.2	立体选择性合成	(266)
11.3	寡核苷酸与多肽合成	(271)
11.3.1	寡核苷酸的合成	(271)
11.3.2	多肽合成	(272)
11.4	药物合成举例	(274)
11.4.1	VB ₆ 的合成	(274)
11.4.2	环氧甾烷的合成	(275)
11.4.3	拉贝洛尔 (Labetalol) 的合成	(276)
11.4.4	蔡普生的合成	(277)
11.5	多步骤化合物合成举例	(279)
11.5.1	VA ₁ 的合成	(279)

11.5.2 表雄甾酮 (Epiandrosterone) 的合成	(281)
11.5.3 Prelog-Djerassi 内酯的合成	(282)
习题	(287)
第十二章 酶在有机合成中的应用	(291)
12.1 酶反应在药物生产中的应用	(291)
12.1.1 VC 的生产	(291)
12.1.2 类皮质激素的制备	(291)
12.1.3 α -生育素 (VE) 的制备	(293)
12.1.4 氨基酸和氨基醇的合成	(296)
12.1.5 抗生素的合成	(296)
12.2 酶反应在有机合成中的应用	(297)
12.2.1 还原反应	(297)
12.2.2 不对称碳碳键形成	(299)
12.2.3 酶催化的酯水解反应	(301)
12.3 催化抗体	(303)
参考文献	(306)

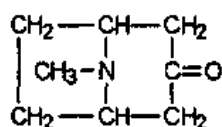
1 绪 论

化学家不仅可以洞察已有分子的特征和化学性能，而且还可以制造出新的分子。这包括了他们从自然界寻找出新的结构，以及在自己的科学领域内设计并合成出许多全新的有机化合物。有机化学的发展使可被合成的分子数目日益增多；它们的结构复杂程度也大大提高。化学向生命科学的延伸阐明了许多生物过程的详细机制。生物大分子多肽、寡核苷酸合成已经实现了仪器操作自动化。酶及其它生物分子识别的研究推动了各种复杂分子的化学合成。在生命科学、疾病与治疗等与人类命运休戚相关的重大研究课题中，化学合成成为最活跃和最富有成效的一个领域。

1.1 有机合成的历史回顾

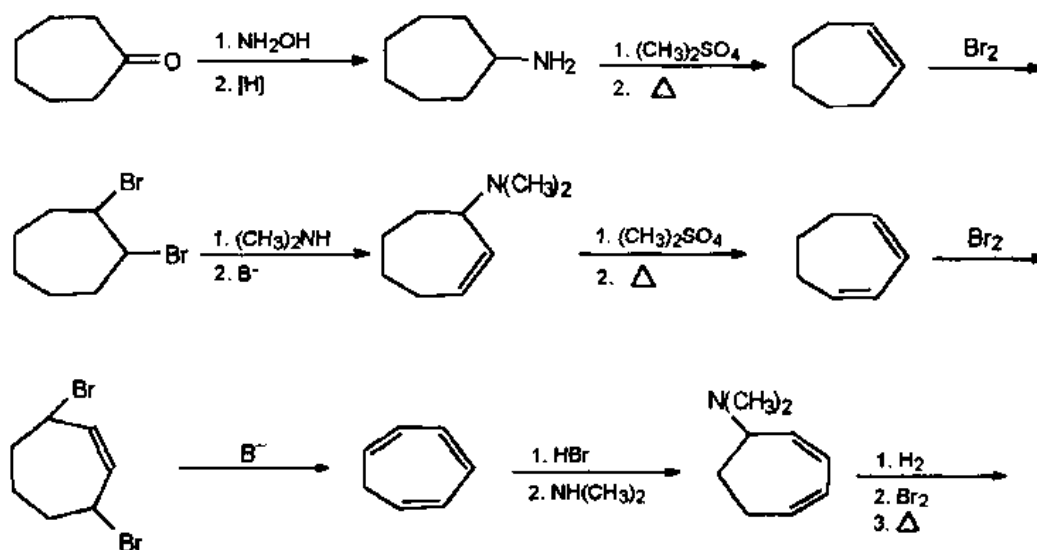
早期的化学合成多是一些简单化合物的制备。例如 Kolbe 于 1845 年合成了醋酸。Beztzel 于 1854 年合成了油酯。Emil Fischer 在 1890 年前后在糖化学研究中合成了六碳糖的各种异构体。由于他在糖化学以及嘌呤等杂环化合物合成中的功绩得到了 1902 年的诺贝尔化学奖。当时的化学合成限于结构简单的化合物。合成方法也比较分散。

1902 年德国化学家 Willstätter 对托品酮的合成是一项很杰出的工作，也是当时合成化学的典范。托品酮是植物莨菪中所含莨菪碱的组成前体，其结构如 (1.1) 所示：



(1.1) 托品酮

这个托品酮合成路线是以环庚酮为原料，经卤化、氨解、甲基化、消除等 20 多步反应。托品酮的合成对于莨菪生物碱结构的确证，以及阿托品作为药物的使用起了重要的作用。下面是它的具体合成路线。



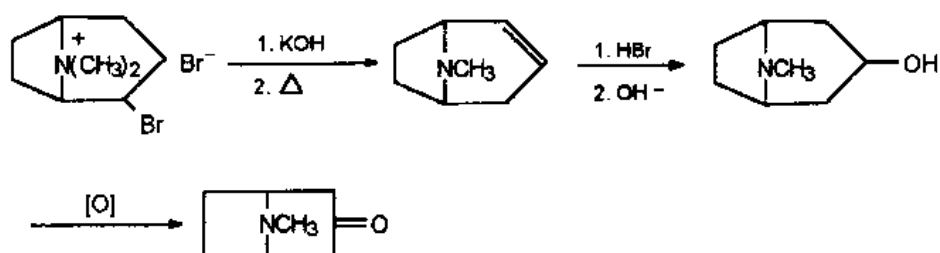
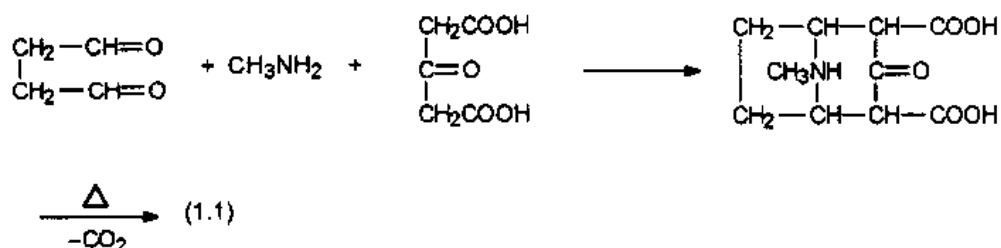
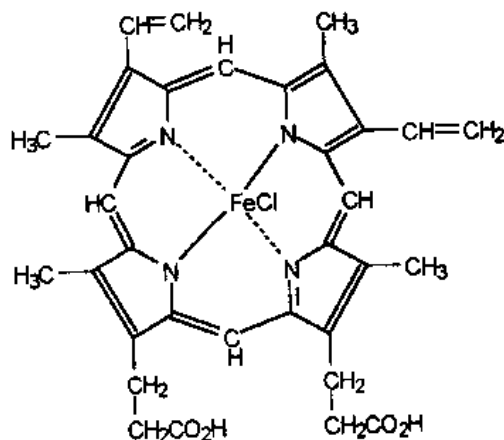


图 1.1 Willstätter 托品酮合成

20 世纪初期至 50 年代之间有机合成工作有了飞跃发展。1917 年英国化学家 Robinson 采用全新而简洁的合成方法合成了托品酮。这条路线是从生源学说角度，模拟自然界植物体合成莨菪碱的过程。以丁二醛、甲胺和丙酮二羧酸为原料经 Mannich 反应一步缩合成环。反应在缓冲水溶液中进行，采用的反应温度及溶液 pH 值均接近天然条件。Robinson 的托品酮合成方法是一直沿用到后来的工业化生产中。其合成路线可按下述反应所示。

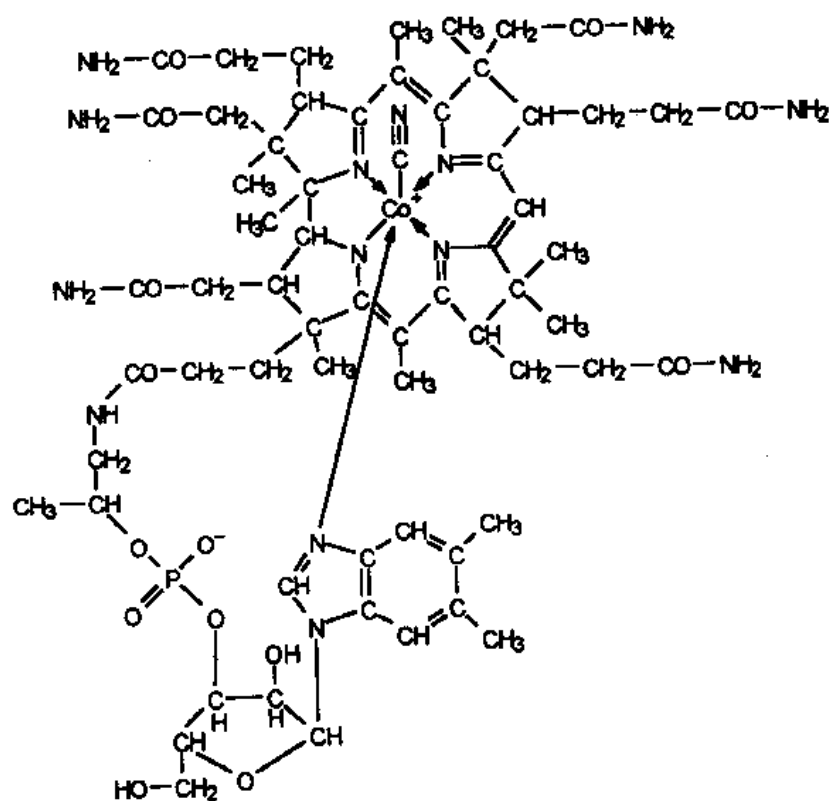


Robinson 的托品酮合成反映了这一时期化学合成的突飞猛进的发展。这时，许多具有很强生物活性的化合物相继被合成。1929 年，诺贝尔奖获得者 Hans Fischer 合成了血红素。血



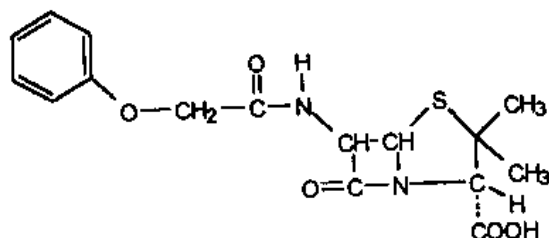
(1.2)

红素 (1.2) 是含有四个吡咯环的复杂结构，其母体称为叶吩。在表彰这项合成成就时称之为“伟大的劳动”。血红素合成是通过对它分解产物的合成而最后加以装配的。它可以从最简单的吡咯化合物作为起始原料。这期间，尤其值得一提的是美国化学家 R.B. Woodward (1917 ~ 1979)。他是一位杰出的合成化学家。其 50、60 年代的工作是先后合成了许多结构复杂的生物碱如金鸡纳碱 (1944)、马钱子碱 (1954) 麦角新碱 (1956) 利血平 (1956) 等。他还在甾体化合物方面作了大量工作。合成了胆甾醇、皮质酮 (1951) 以及羊毛甾醇 (1957) 为甾体激素全合成工业奠定了基础。此外，Woodward 还对抗生素如青霉素 V 以及四环素等进行了化学合成。因为他在有机合成方面的重大贡献获得 1965 年诺贝尔化学奖。VB₁₂ (1.3) 的合成是 Woodward 与 A. Eschenmoser 合作的工作。其结构复杂，分子中含有大量的手性碳原

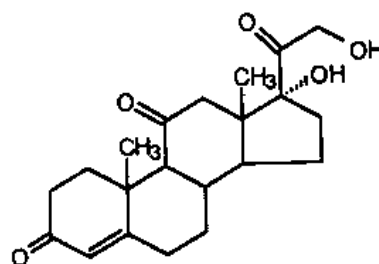


(1, 3)

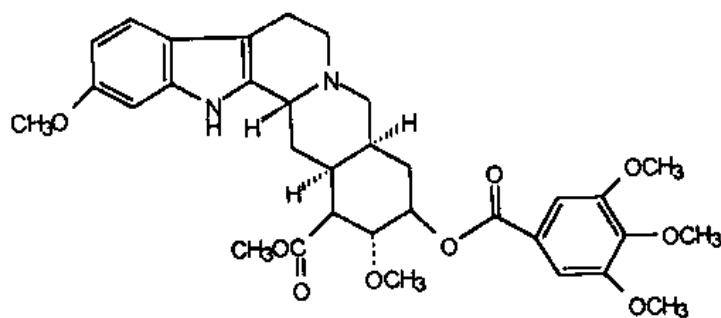
子。合成工作量及难度均很大，全合成工作是 1973 年报道的。在 VB₁₂ 合成中 Woodward 又与量子化学家 R. Hofmann 一起提出了轨道对称守恒的原理。通过 Woodward 的工作可以看到在这一时期合成的化合物结构复杂、有严格的立体构型、具有生物活性。这些复杂化合物成功地被合成标志着有机化合物立体化学发展的新水平。



青霉素 (1, 4)



可的松 (1, 5)



利血平 (1, 6)

60 年代之后，有机化学形成了以反应机制为线索的体系。在任何化合物合成中都以化

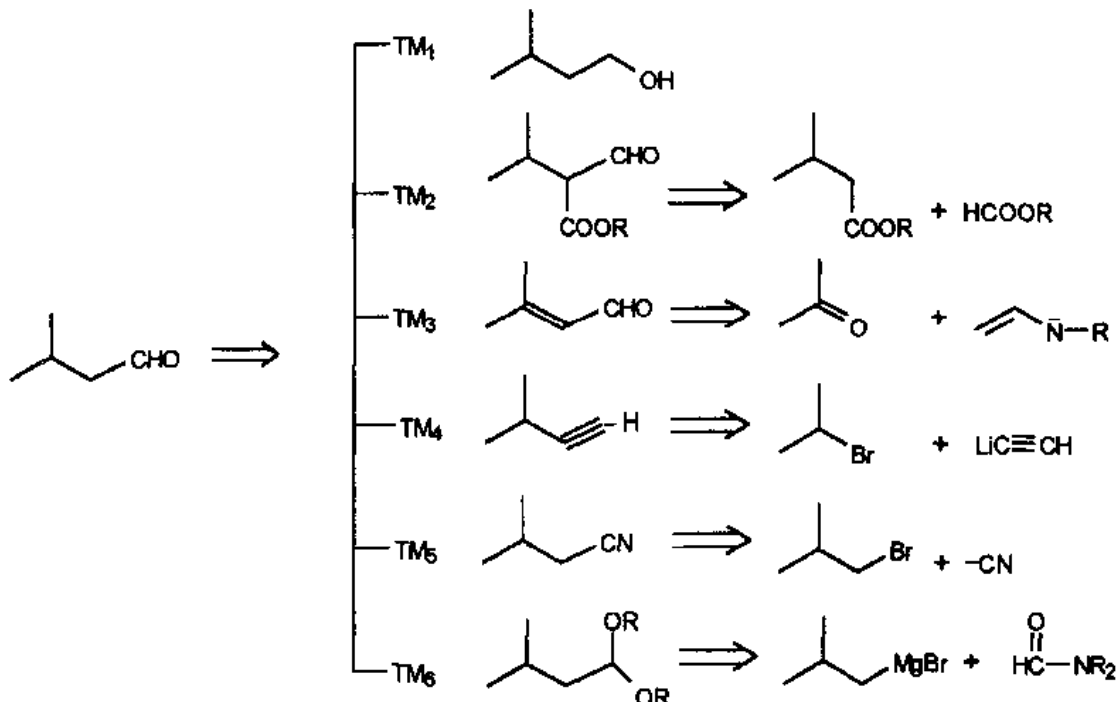
学键形成为中心。著名美国化学家 E.J. Corey 在 1967 年提出了具有严密逻辑的逆合成分析法。它的中心思想是对合成的目标化合物在进行键的剖析过程中可推导出所需的各种可能前体或结构单元（合成子）。进一步剖析可以一直推导出合成时所需的基本化学原料。这种理性推导可以设计出各种复杂目标化合物的合成路线。运用这种方法 Corey 及其同事在天然产物合成中取得了重大成就。其合成领域包括大环内酯如红霉素，以及在医疗工作中极具重要作用的前列腺素合成，与生物合成有关的白三烯的合成等。因为这些有机合成的重大成果，Corey 荣获 1990 年诺贝尔化学奖。此外，Corey 的逻辑推理方法使得用计算机辅助有机合成设计得以实现。

分离方法和结构测定仪器的发展发现了许多小量存在、结构特殊而复杂的有机化合物。化学合成的对象日益增加。有机化学与医学、生物学间的渗透大大提高了有机合成对医药学发展的作用。医药学中重要课题的解决常常藉助于合成化学的手段。药物的研制和开发中有有机合成是关键性的工作。

1.2 合成路线的理性推导——逆合成分析

按照 Corey 的方法，把要合成的化合物称为靶分子。通过对靶分子考察可以推出一系列的前体。这样逐一加以剖析直至寻找出方便的起始原料。在若干个可供使用的方法中再加以选择。这种解决合成问题的推理方式与合成路线是相反方向，因此称逆合成分析。为了与反应式相区别，推导靶分子的每一步前体或原料采用双箭头表示。靶分子通常用 TM (target Molecule) 表示。

我们可以先举一些简单的例子。以 3-甲基丁醛为例：



由上面推导可以看出有多种形成目标化合物途径。显然在这种推导过程中需要熟悉有机合成反应，并且了解它们在使用时的条件。因为推导的目的是在若干可能过程中选择最合理可行的。

复杂化合物的逆合成分析，除了运用上述化学键形成的反应推导，还可运用对天然产物生物合成的模拟、化学降解的产物片断及质谱测定中裂解的碎片等进行逆合成分析，寻找出它们的合成路线。下面我们举几个例子。

脱氧红霉素苷元 B 是一种大环内脂类化合物，其结构如 (1.7) 所示。研究表明它的生物合成过程是由相应的开链羧酸酯如乙酸酯或丙酸酯头尾作用而成环。进一步对这个开链羧酸进行逆合成分析，按生物合成的方式可以推导至丙醛的羟醛缩合反应。逆合成分析由图 1.3 所示。(1.7) 结构式中粗线表明了其中所含丙醛的组分，R 代表糖的结构。

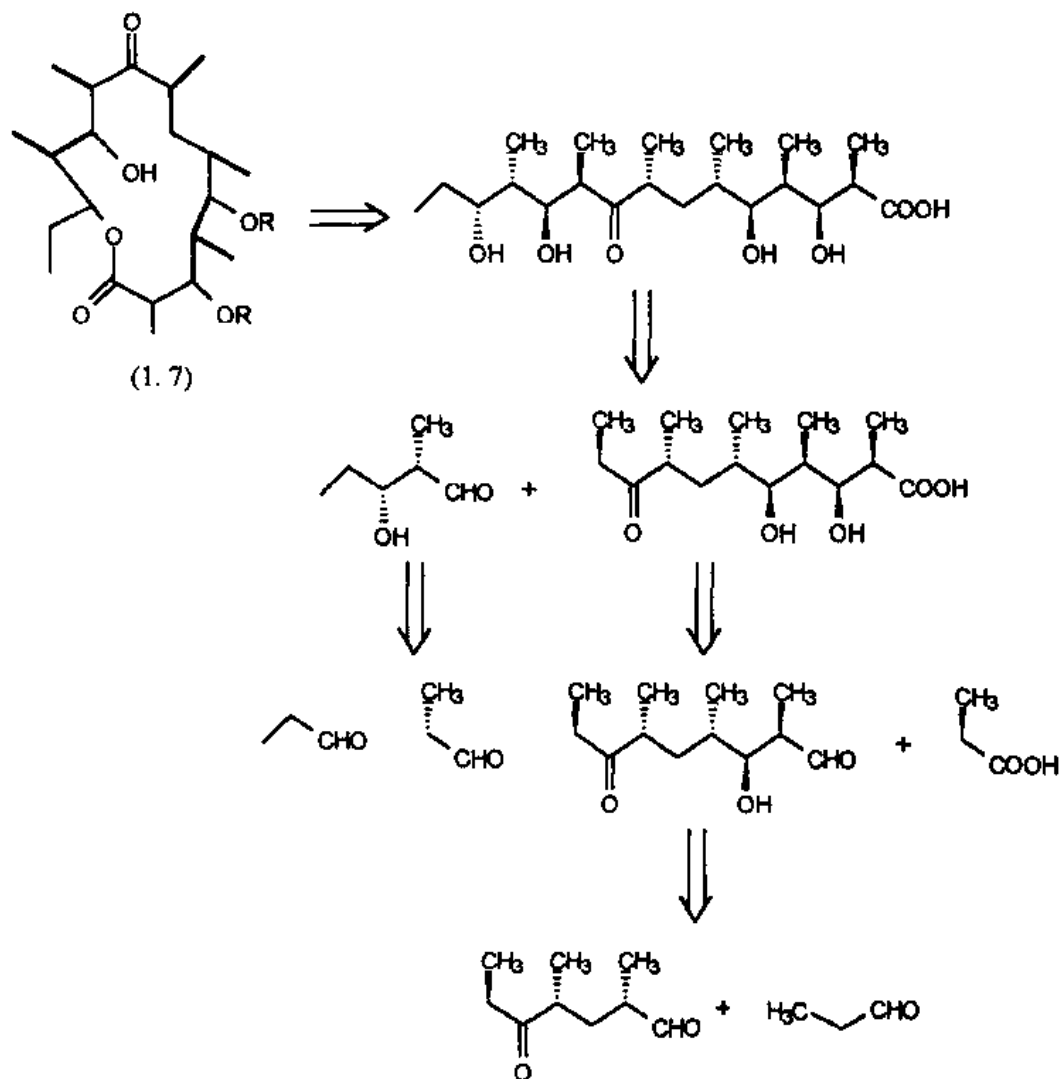
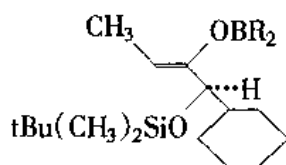


图 1.3 脱氧红霉素苷元 B 的逆合成分析

在脱氧红霉素苷元 B 的合成中使用了丙醛烯醇式的硼酸酯 (R 及 S 构型)，在依次进行手性诱导不对称合成之后完成了它的骨架合成，形成与脱氧红霉素苷元相对应的构型。



1981 年 Woodward 等报告的红霉素全合成是近代化学合成中有代表性工作之一。上述对生物合成的模拟成功地合成了其苷元骨架。

以化学降解进行逆合成分析的例子可以举美国 Virginia 大学的 Hecht 对博来霉素 A₂ (bleomycin A₂) 的合成为例。Bleomycin 是由 Omezawa 等人在 1965 年由链霉菌内分离出的具有很强抗癌活性物质。它的结构为 (1.8) 所示。当将 Bleomycin A₂ 进行化学水解时得到了 9 个结构碎片, 在图 1.4 中对此作了说明。Hecht 合成 Bleomycin A₂ 的路线就是这样确定的。他分别形成这 9 个碎片部分, 再予以连结。这项合成工作是在 80 年代完成的。

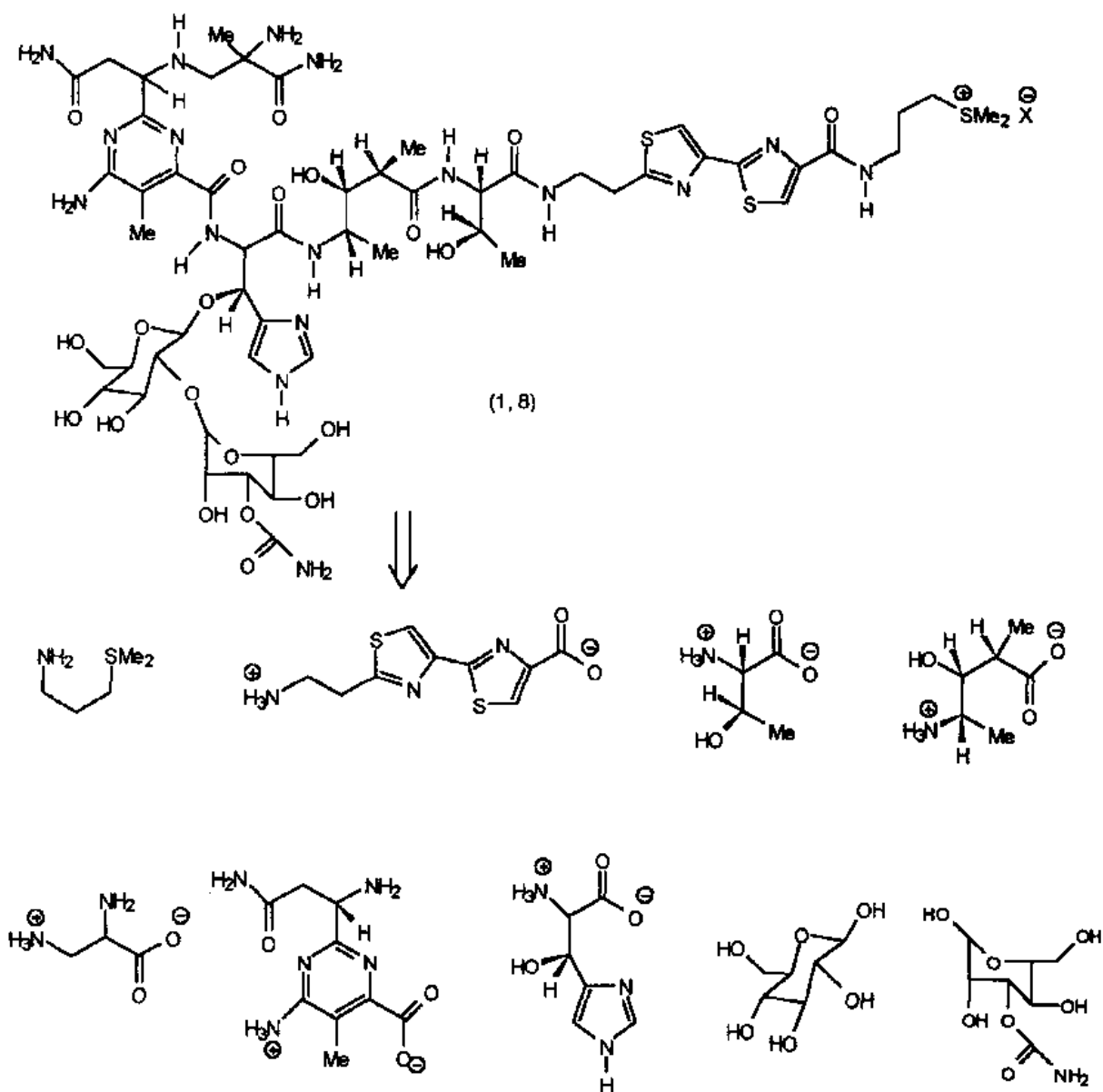


图 1.4 Hecht Bleomycin A₂ 合成的逆合成分析

另外一种逆合成分析的依据是借助于质谱分析中电子轰击化合物形成的碎片分析。质谱分析时分子离子碎片的形成是由于键的断裂。而分子形成与这种断裂有近似相关性。可用于合成路线设计时的参考。但其中主要问题是质谱关键碎片信息的获得及其鉴定。

这种方法是 by Kametani 率先应用于一系列生物碱的合成。例如四氢异喹啉类生物碱, 木番荔枝烯 Xylopinene (1.9) 可以给出下列质谱裂解碎片。图 1.5 表明了通过质谱裂解逆合成分析所选择的合成路线。

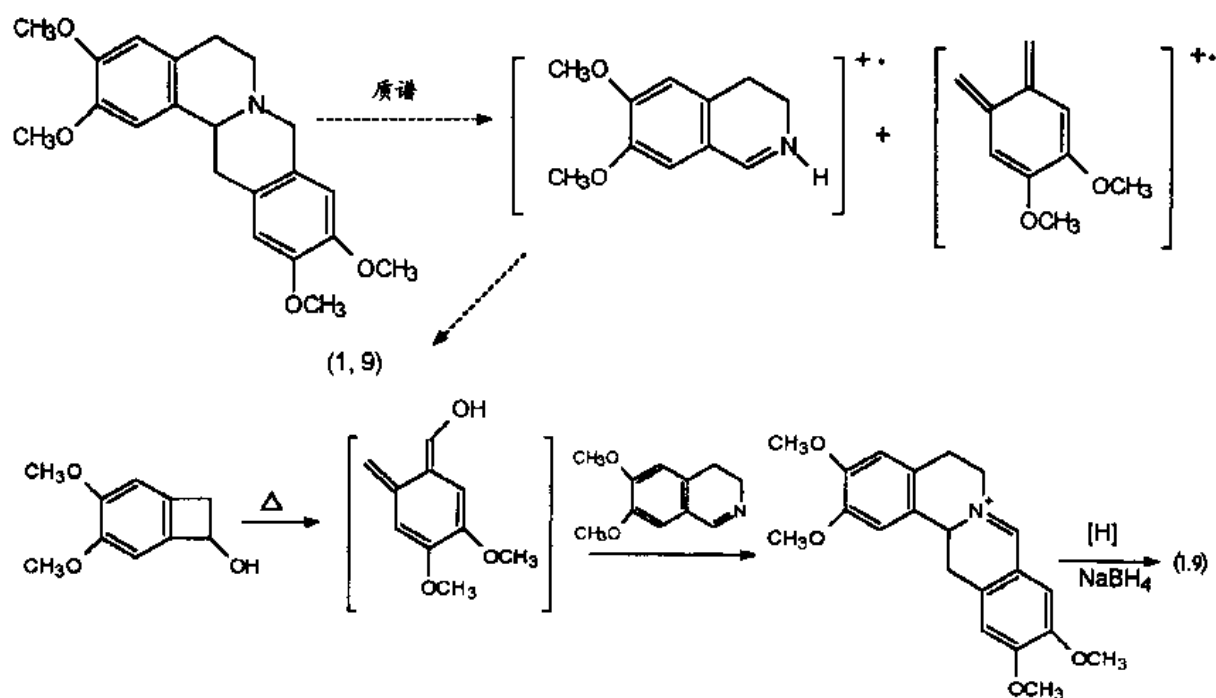


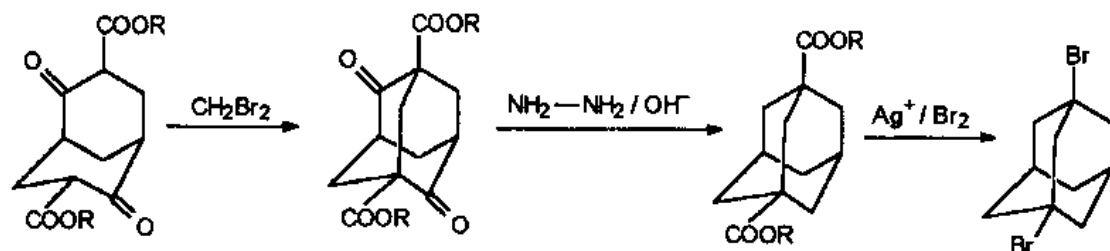
图 1.5 由质谱裂解逆合成分析形成的四氢异喹啉类生物碱合成路线

逆合成分析在有机合成中具有极为重要的地位。它把复杂的分子逐一分解为键的形成。这不仅可以把合成目标与有机化学基本反应系统地连系起来，还可以为合成特定目标而发明一些新型反应。因此逆合成分析是现代有机合成的重要操作手段。

1.3 有机合成反应的区域选择性和立体选择性

反应选择性是合成工作者遇到的主要挑战之一。在合成一个比较复杂的化合物时，都希望分子间反应精确、定向。合成工作中需要运用化学选择性高的反应，比如需要只在特定部位反应的试剂以及得到期望的三维空间关系。这就是化学选择性、区域选择性及立体选择性的问题。

在有机合成工作发展中已经形成了许多选择性很高的可控制反应。例如金刚烷 (1.10) 的合成，由 Prelog 等人在 1941 年通过经典的碳骨架装配和功能基转换等许多步骤，总收率不过 20% 左右。到 1957 年 Von Schleyer 应用饱和烷烃在三氯化铝催化下的重排反应，经环戊二烯的二聚体的氢化产物一步可得金刚烷。这是一个很不寻常的选择性反应。两种金刚烷合成方法如图 1.6 所示。后一反应是 Lewis 酸引起的烃异构转化。



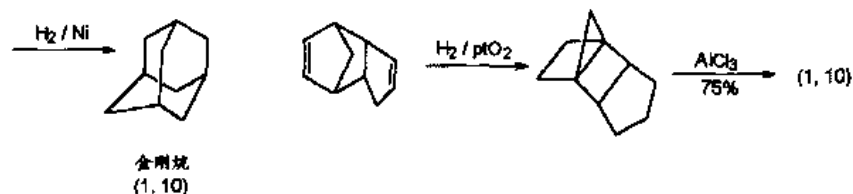
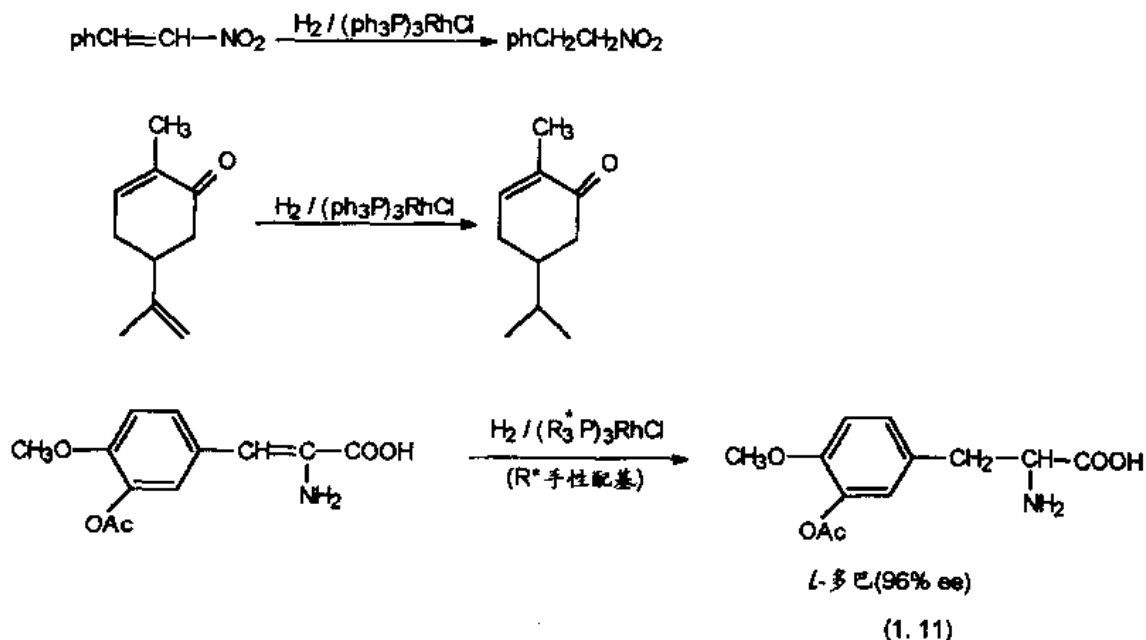
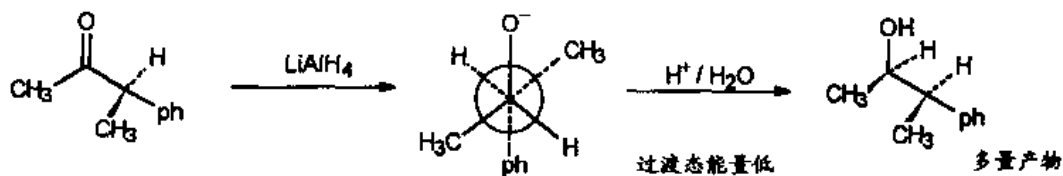


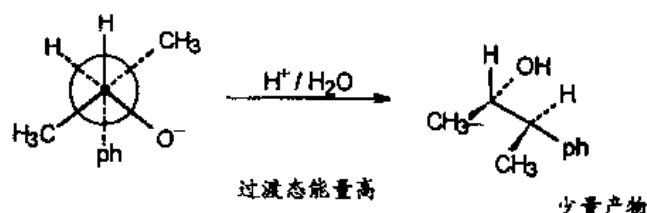
图 1.6 金刚烷的合成方法

均相催化剂的研究是有机合成中提高反应选择性的重要方面。均相催化剂是使一些含金属的化合物通过络合，既能溶解于有机液体中，又能保持催化活性。它的发展不仅使许多基本有机合成工业的产品生产工艺得以改革，在实验室的应用上也具有很大潜力。例如用于催化氢化的均相催化剂是由铑盐与膦化合物组成的。这种催化剂可以在分子内进行部位选择性还原，也可通过手性膦化物配基的引入而形成立体选择性催化作用。例如，对下述不饱和硝基化合物的还原，对具有不同碳碳双键（环内、环外）的还原，以及对取代不饱和氨基酸的不对称还原。*L*-多巴（1.11）是治疗帕金森病的药物。

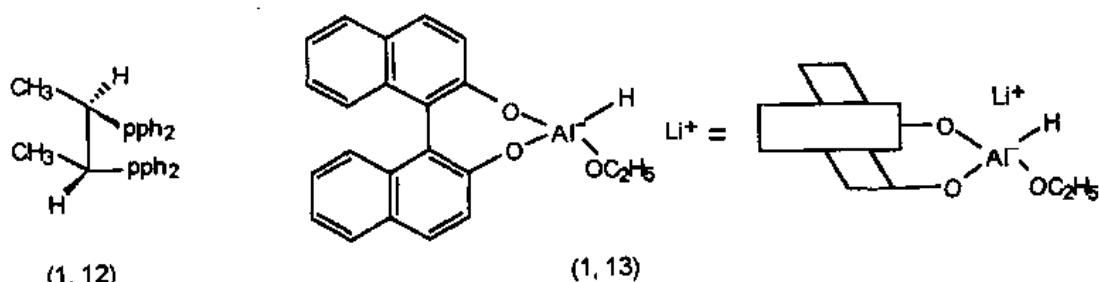


50年代 Cram 和 Prelog 对羰基化合物、羧基羧酸酯的加成反应受手性基团诱导的规则进行了研究。对映体之间之所以能够不等量形成是由反应过渡态因非对映异构而使得能量有差异而引起。例如下述羰基化合物在与氢化锂铝作用时的还原反应可形成两种能量不同的过渡态。显然其中过渡态能量较低的导致产物比例大。





除了在分子内引入手性基团之外，还有许多不对称合成的途径。例如上面介绍的具手性配基的均相催化氢化反应便是一例。可用于作手性配基的有机磷化物如化合物 (1.12)，在 N-乙酰氨基肉桂酸乙酯还原中主要生成 R 构型的 N-乙酰苯丙氨酸乙酯。此外还原试剂中的



氢化锂铝与手性联萘酚相连 (1.13)，由于萘环的庞大体积而有良好的立体选择性。在低温 (-100°C) 下还原苯乙酮时主要形成 R 构型的 α -羟基苯乙醇。

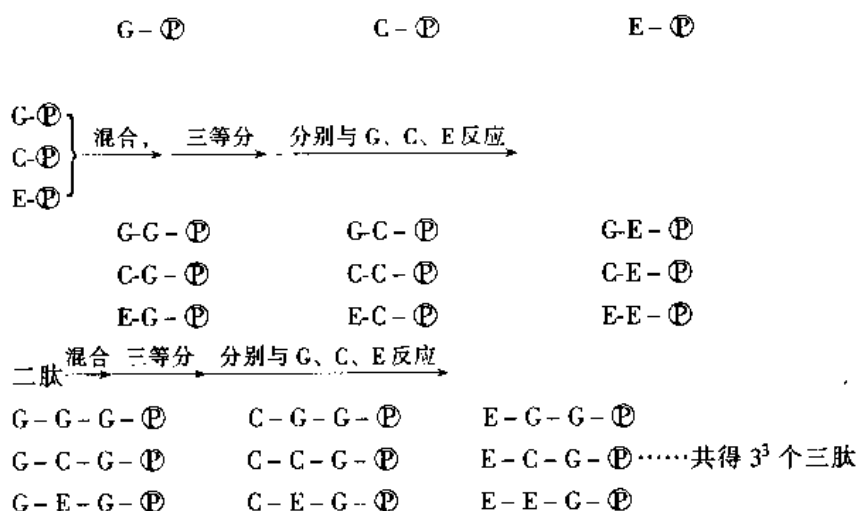
关于立体选择性合成在十一章内还要讨论。在有机合成发展中它占极重要的地位。

1.4 合成方法的发展与复杂分子的合成

现代有机合成的发展为合成简单的或复杂的生物系统分子提供了方法。在生物学和生物技术中广泛应用的肽及核酸合成已被仪器代替而成为常规工作。化学合成技术、方法的改善加速了有机合成的研究水平。在合成方法的发展方面除了上面提到的逆合成分析战略，以及高度选择性的试剂、催化剂的出现之外，还包括很多的内容。现代分离和鉴定技术的应用使合成的化合物快速地被鉴定。在合成化学中计算机起着重大作用。有机分子结构可以在计算机上以二维或三维形式显示它们的图像，用计算机辅助模型进行合成设计以及合成的分析也将成为常规工作。

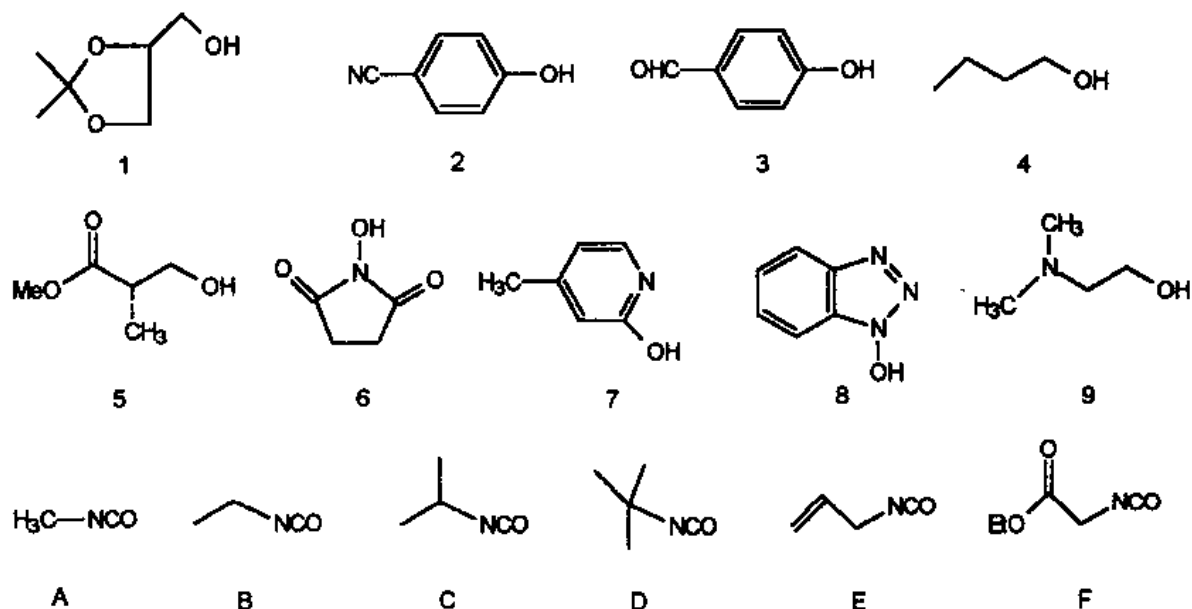
化学合成力求快速、准确、方便。当前对于具有生物活性的分子设计能力大大提高，无疑推动了新药研制工作。在药物开发中以生物学实验为基础的随机筛选也是一个重要途径。近年来发展了一种新的化学合成技术就是组合化学。与那些以单个复杂化合物为合成目标的方法相反。它是采用一些简单的、相似的反应一步合成许多结构类似的分子，先不必经过细致分离，而用于生物学筛选。这种技术称为组合化学，是药物开发中用于生物活性测定以寻找先导化合物的一个有效手段。

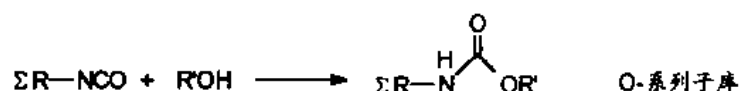
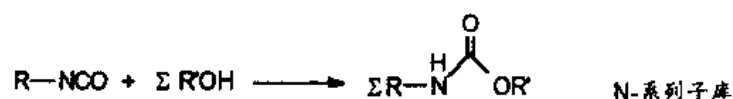
关于组合化学在 Chemical Review (1997.NO.2) 中有详细说明。这里我们简单作一介绍。Lam 等在肽的合成中利用固相载体首先将不同氨基酸连接到载体上面。以三种氨基酸如甘氨酸 (G)、半胱氨酸 (C)、谷氨酸 (E) 为例。P 代表载体。



这样形成一个三肽化合物库, 其中包括 3 个子库。下面可以进行活性筛选。筛选时以混合物进行。例如上面三肽如果在二肽与 C 作用的子库中有活性, 那么第三个氨基酸为半胱氨酸可以确定。继续将由二肽分别与 C 作用得 9 个三肽并以第二个氨基酸分成 3 个子库, 再进行筛选。如果在第二个氨基酸为 G 的子库中有活性, 那么第二个为 G 的顺序可确定。将 C-G 二肽再分别与 G、C、E 反应得 C-G-G、C-G-C、C-G-E 再行筛选。如 C-G-C 有活性即可初步确定, 则用较少量的筛选确定活性结构。因为在 27 个三肽中, 首先分成 3 组。工作量减少了许多。多肽合成中组合合成可依次类推。

组合化学中还有一种方法是利用通常的液相合成反应。例如用两个系列的化合物或结构单元, 组合成各种子库化合物进行筛选。首先让一个系列的第一组分与另一系列的各种结构的混合物进行反应, 形成一个子库。依次反应形成数个子库的化合物或结构。同样将第二系列的每一组分再与第一个系列的混合物反应组成若干子库。筛选时用子库进行活性结构搜寻, 可节约许多工作量。Pirrung 等利用这种方法将下述 9 种醇类化合物与 6 种异氰酸酯反应形成 15 个子库氨基酸甲酯化合物。用以进行乙酰胆碱酯酶抑制活性筛选。

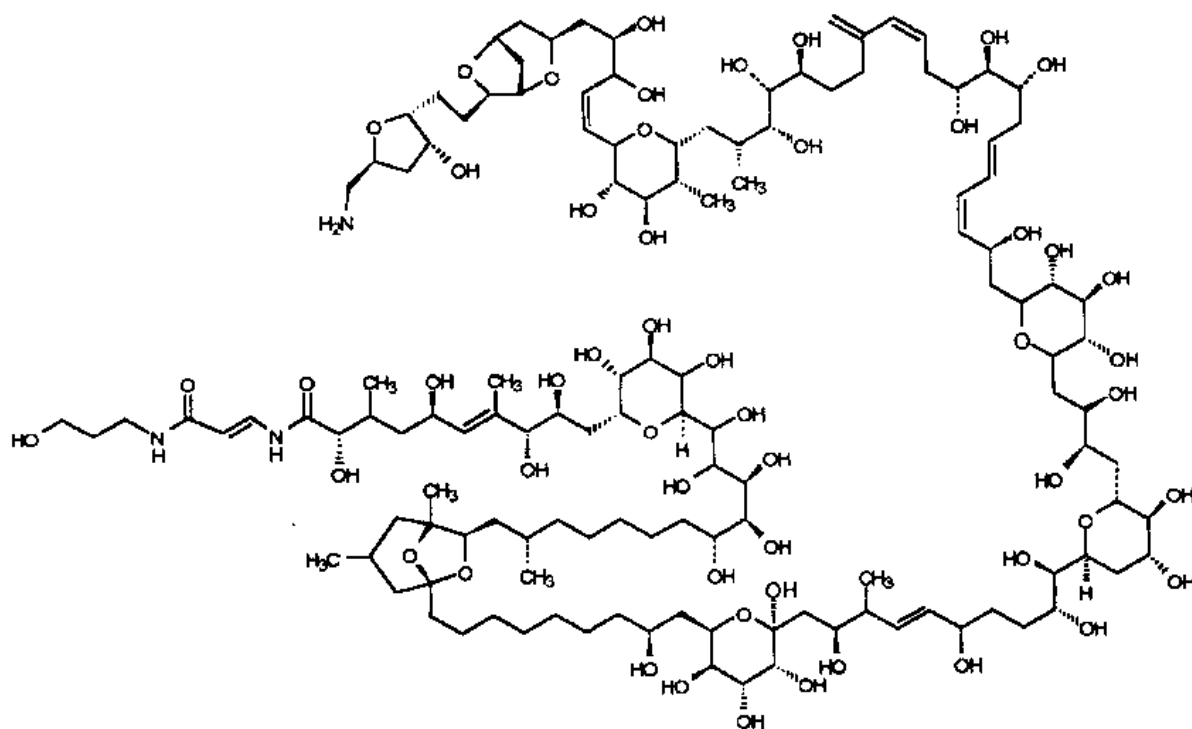




活性筛选结构表明，在醇系列中化合物 6 的 O-子库活性较好。N-系列中 A 子库活性较好。使用纯化合物进行对照实验时，由 6 与 A 形成的氨基酸甲酯是活性最强的化合物。两种筛选结果是相互一致的。

组合化学的方法提示我们化学合成中的方法学改善是很重要的一项工作。

与上述组合化学中使用的简单大量的合成工作不同的另一种合成工作是向最复杂分子的挑战。当前世界上具有高水平的有机合成研究小组多致力于复杂分子的全合成。由 Harvard 大学 Yoshito Kishi 小组提出的珊瑚虫毒素结构，以及它的全合成研究显示了当代有机合成的水平。珊瑚虫毒素 (1.14) 是一种由珊瑚中分离出的天然毒素，静脉注射 0.025 μ g 可使家兔死亡。它剧毒的生物活性，以及复杂的结构都引起对这个具有 128 个碳原子、64 个手性中心的化合物进行全合成探索的兴趣。目前这个工作还在进行之中。



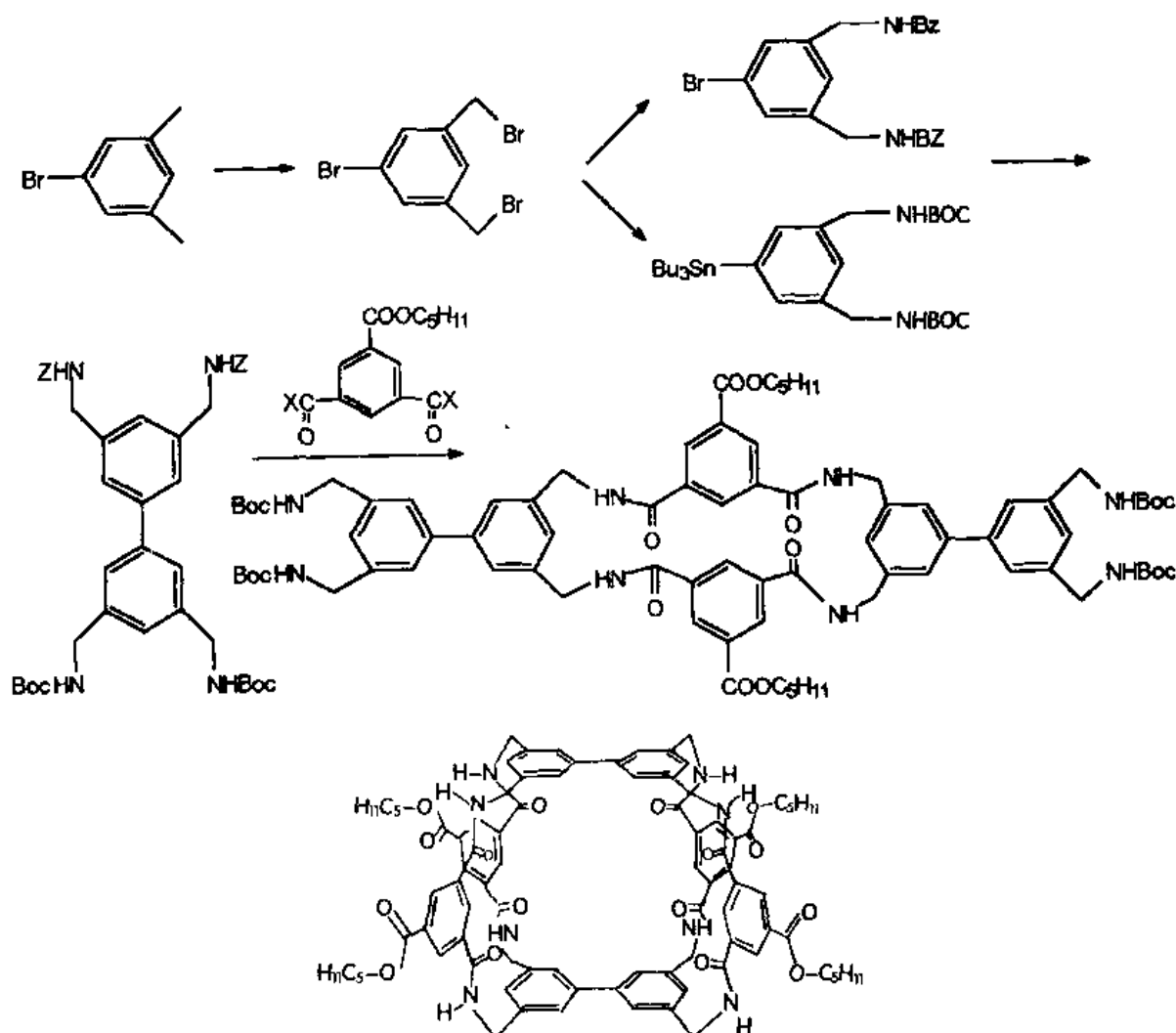
(1.14)

{1.14}

80 年代超分子化学形成了一个新领域。超分子体系是由两个或两个以上的分子借助于分子间作用联接起来的结构。它与酶的催化、生物体系中分子识别以及配基受体间的结合都有关系，因此极受重视。近年来具有特殊结构和功能的超分子合成研究工作很多。

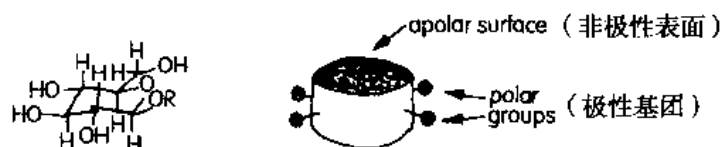
环糊精是由若干糖分子组成的环形化合物。它凹陷的结构形成了一个可以结合其它分子的空腔。例如由 7 个葡萄糖分子组成的环糊精，可以与羧酸酚酯相结合，而成为催化该底物水解的模拟酶。

Davis 等利用下述方法合成了一个三环的糖类化合物受体 (1.15)。它可在氯仿中与 β -D-吡喃葡萄糖相结合。该结构有两个联苯基和 8 个酰胺基。其形成的空腔恰恰能与 β -D-吡喃葡萄糖相结合。分子间作用是由 6 个氢键及糖分子中的碳氢键与苯环 π 键之间形成的。



(1.15)

利用形成的上述三环聚酰胺受体模型进行糖苷的结合研究, 表明该结构在氯仿, 或水溶液中对某些糖苷有良好结合能力。



有机合成与化学催化的结合可以模拟各种生物体系, 无疑这个领域当前成为人们关注的热点。

1.5 有机合成与药物研制

有机合成研究从一开始就把疾病治疗当作重要的研究目标。从上面叙述中已经提到许多具有生物活性的分子被合成的过程。加上合成化学还能提供许多生物活性优于天然物的结构, 因

此有机合成是研制药物的的重要手段。使用历史最悠久的药物阿司匹林-乙酰水杨酸的研制,是1893年由 Felix Hofmann 观察了抑树皮中水杨酸止痛作用之后制备的,这是一个药物发明的古老模式。近代药物化学已形成用生物学机理为基础的药物开发途径。在寻找有效结构时,先导化合物的确立一方面可由自然界提供,而更主要的是由合成提供。每个新药的出现几乎都通过上万个化合物的筛选。药物结构复杂,又常有特定立体构型,因此药物的研制与生产都是极为困难的工作。在世界上各大药物公司中化学合成工作人员都是一支重要力量。

工业生产与实验室合成路线有不同的要求。在工业生产上使用的合成方法希望在液相中连续操作,尽量减少分离步骤。还要尽量使用价格低廉、来源方便的原料。此外安全问题也是工业生产必须考虑的。药物生产除了常常不得不更新品种外还常常面临工艺路线的变动和改革。从事药物研制和生产的人必须关注新合成方法的信息,及时将化学发展的新成果运用到合成工作上。

1.6 有机合成文献查阅与检索

化学合成工作有两种情形。一些合成工作已经有常规方法,如肽的合成及一些杂环化合物合成等。还有一类是结构新颖,需要创造性的工作。当然,两者之间没有明显的界限。有些全新的结构在一定阶段上也使用标准常规合成法。在合成工作中学会使用文献就能使自己有丰富的背景知识可以借鉴,可减少盲目性,也利于自己工作的进一步发展。因此合成工作开始之前查阅有关文献十分必要。

化学合成在文献中已有丰富的积累。现代科学技术的发展又为文献查阅打开了方便之门。化学文献及其查阅已形成一门专门学科。这里我们只简略地加以介绍。

合成化学的研究成果通常以论文形式发表在有关刊物上。这些刊物目前为数众多,加之许多期刊均可包含有机合成内容因此处于十分分散的状况。一些经过收集整理的手册、工具书、参考书对于初入门的人是极有价值的。这里我们首先介绍几本最普通常用的参考书以便大家对合成化学文献有一个初步了解。

可供使用的第一套丛书是《有机合成》(Organic Synthesis),这部大型参考书自1921年创刊以来每年1卷,每10年有一个合订本。截至1983年已有合订本六集。它主要收集当时较成熟和完善的合成方法,以所合成的化合物为标题。由于该书编写者在收集时有专人复核,因此这套书载有大量可靠的合成方法。书写比较细致,参考价值较大。该书除以化合物为索引之外还包括反应类型、分子式及作者索引等。当制备一些基本原料时尤其有实用意义。

第二本书是《有机反应》(Organic Reactions),该书是对重要有机合成反应的收集,自1942年出版,每年1卷已有数10卷。它是专门介绍某些特殊的化学反应的,介绍详尽、材料收集比较完整。对所收集的反应从机理、应用、举例到文献都有所记述。非常有助于某一反应的深入全面了解。自22卷始对一些老的化学反应又增添新内容予以重新介绍。

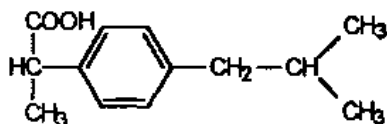
第三本书是《有机合成试剂》(Reagents for Organic Synthesis)。这套书自1967年已陆续出版多集。它主要介绍当时的新化学试剂,介绍它们的性状、制备及应用。在合成中要了解某一个合成试剂的简单介绍时可方便地从此书中查阅。

第四本书为《有机合成方法概要》(Compendium of Organic Synthesis Methods)。该书自1971年至1988年已出版六卷。编集方法是按功能基转换介绍已有的文献。每个反应仅列出一个反应式,附有相关文献。内容简捷便于查找。

可供参考的合成工具书还有很多,例如先后以德文,英文出版的《有机化学合成方法》(Synthetic Methods of Organic Chemistry)。以及用德文编辑的拜耳斯坦《有机化学大全》(Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie)。都是极有价值的参考书。由于它们收集方法特殊,这里难以详细介绍。阅读时可参考有关化学文献书籍。

在合成文献中必须提到的是美国化学文摘 (Chemical Abstract, C.A)。这是一部由美国化学文摘社编辑出版,1907 年创刊的世界性文献。前期每年 1 卷。自 1967 年开始改为周刊、每年 2 卷。它备有多种索引、历史悠久、收集广泛是一部完备的化学检索工具。目前已有其计算机检索光盘可供使用。由 STN (The Scientific & Technical Information Network) 提供的 CA 数据库,提供了 1967 年以后内容,可在网上查询: <http://info.Cas.Org>。

在使用化学文献中必须掌握有关化合物的化学命名。化学命名除了通常采用的 IUPAC 即系统命名法之外,像 C.A 上还有其特殊的命名方式。有关 C.A 上的命名原则可在《索引指南》(Guide Index) 中对照查找。在下述化合物 (1.16) 中如果采用 IUPAC 命名法则应命名为 2-(4'-异丁基苯基-)丙酸。但 C.A 上给出的名称则是苯乙酸, α -甲基-4-(2 甲基丙基)-。这种命名只是为了它收集的方便,我们学会运用就可以了。



利用电子计算机光盘以及 Internet 网上查询,大大加速了文献检索的速度。从事有机合成工作需要及时了解有关文献内容,现代技术为文献检索提供了便利条件。在检索中注意主题词的准确。要掌握与主题词相关的同义词、缩写词等。对要检索内容要作适当的限定,以保证必要材料的获得。

习 题

1.1 解释下列概念

1. 逆合成分析
2. 合成子
3. 不对称合成

1.2 查阅下列化合物的合成路线

1. VB₆
2. N-乙酰-5-甲氧色胺 (melatonin)
3. 前列腺素 (PGE₂)

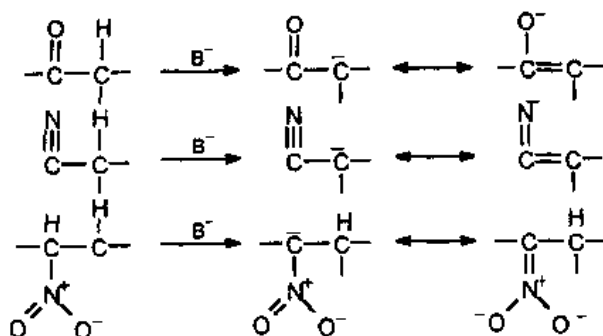
1.3 翻阅下列期刊,指明它们各自的特点

1. Synthesis
2. The Journal of Organic Chemistry
3. Synthetic Communications

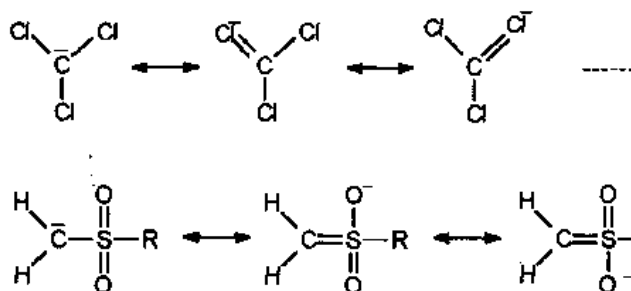
2 负碳离子与碱催化的碳碳键形成

负碳离子是有机分子中的碳氢键失去质子后所形成的共轭碱。它作为一种亲核性碳质体广泛地用于化学合成中碳碳键形成。

通常碳氢键解离度很小，是一种弱酸。尽管由 sp^3 杂化、 sp^2 杂化以及 sp 杂化的碳原子在形成碳氢键时其酸度会有不同，但它们均属弱酸之列。如果碳氢键相邻碳原子上存在吸电子基时，或更确切地说，这些基团能借助诱导效应或共振效应稳定因碳氢键解离而生成的负碳离子时，可增加该碳氢键酸性。例如我们熟悉的羰基、氰基及硝基等。



还有一些可增加相邻碳原子上碳氢键酸性的基团如卤仿中的卤原子、砜基等。它们是诱导效应和共振效应双重作用的结果。因为卤原子除了可以提供低能空 d 轨道以与负碳离子共



振外，它也有较大的电负性。砜基中氧原子也是具较强的 $-I$ 效应。这些基团对相邻碳原子酸度增加的活性顺序为： $-\text{NO}_2 > -\text{CHO} > -\text{C}(=\text{O})-\text{R} > -\text{CN} > -\text{COOR}$ 。认识不同结构中碳氢

键酸度十分重要。下面我们系统地讨论一下各类有机化合物中碳氢键酸度及其负碳离子的形成。

2.1 碳氢键酸度与负碳离子形成

在有机化学中已初步学习了某些碳氢键因结构不同而酸性增加的实例。例如乙炔中的碳氢键由于 sp 杂化的碳原子较 sp^2 、 sp^3 杂化碳对电子吸引能力强，因而呈较强的酸性，它的 pK 值约为 25。酮类化合物中 α -活性碳氢键的 pK 值为 20。受两个活性基影响的碳氢键酸性增加，例如丙二酸二乙酯中亚甲基的 pK 约 13，乙酰乙酸乙酯的活性亚甲基 pK 约 11。需要指出的是一般酸度常用 pK_a 来表示，它是在水溶液中的解离度求得的 $-\log K_a$ 。而碳氢键酸

性很弱，当 $pka > 15$ 时已不可能在水中测量其酸度。因此对弱酸来说只能求得它在有机溶剂中的酸度。即利用一个有机碱，测量对指定碳氢键夺取质子的相对能力。



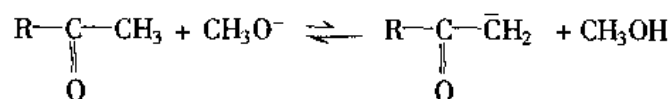
用这种方法测定弱酸酸度时，首先要测定出某些溶剂及其共轭碱的碱度。用这种碱再进一步标定各种弱酸酸度。可以采用的碱如 DMSO/EtO⁻、环己胺/环己胺锂盐等。用以表示碳氢键酸度的 pk 值并不是真正的 pka 值，而是以多种参比碱相比较测定的相对 pk 值。它们的数值只是近似的。

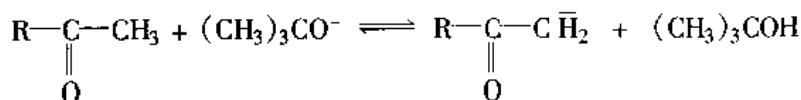
1965 年 Cram 收集了不同作者 McEwen、Streitwieser、Applequist、Dessy 利用不同方法取得的数据，建立了 MSAD 标度。这些数据常可以较为定量地指出一些碳氢键酸度。其数据我们列于表 2.1 中。

表 2.1 一些常见碳酸的近似 pk 值

碳酸 (C-H)	pk
O ₂ NCH ₂ NO ₂	3.6
CH ₃ CH ₂ NO ₂	8.6
$ \begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \parallel \quad \quad \parallel \\ \text{O} \quad \quad \text{O} \end{array} $	9
CH ₃ NO ₂	10.2
$ \begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{C}-\text{CH}_2-\text{COOC}_2\text{H}_5 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} $	10.7
NCCH ₂ CN	11.2
CH ₂ (SO ₂ CH ₂ CH ₃) ₂	12.2
CH ₂ (COOCH ₂ CH ₃) ₂	12.7
	15
$ \begin{array}{c} \text{Ph}-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} $	15.8
$ \begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} $	20
CH ₃ CN	25
Ph ₃ CH	33

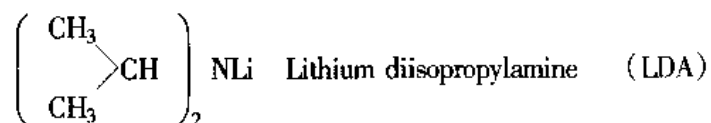
比较某些碳氢键酸度与一些碱的共轭酸酸度时，就有可能估计出这对酸碱反应的平衡位置。举例说一个酮类化合物在质子溶剂中与甲醇钠或乙醇钠反应时，由于酮类化合物的酸性比甲醇、乙醇弱，因此只能形成极少量的负碳离子。但是酮类化合物与叔丁醇钾反应时，因叔丁醇的 pk 值为 19 与酮相当而可以达到如下平衡：





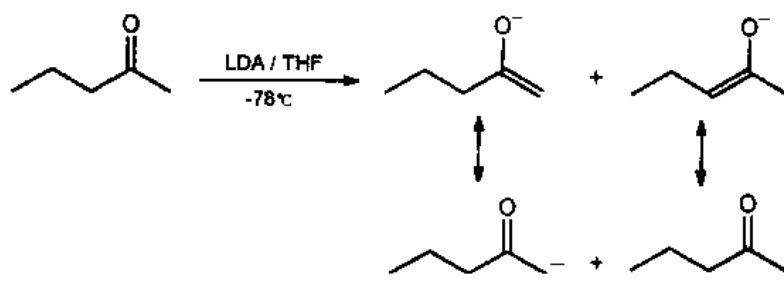
强碱如氨的共轭碱 ($\bar{\text{N}}\text{H}_2$ 共轭酸 pK 约 35)、二乙胺负离子 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\bar{\text{N}}\text{CH}_2\text{CH}_3$ 共轭酸 pK 约 36)、二甲基亚砩负离子 ($\text{CH}_3\text{SCH}_2\bar{\text{S}}\text{CH}_3$ 共轭酸 pK 约 35) 都可以使酮类化合物碳氢键定量地转化为相应负碳离子。因此了解各类化合物碳氢键酸性后, 就可以确定该类化合物形成负碳离子的条件和方法。

二异丙胺基锂也是一个强碱。它可以由丁基锂与二异丙胺制备。这类碱因为有较大位阻而显示较小的亲核性。在作为碱应用时副反应较少。属于这种类型的碱还有六甲基二硅烷胺的锂盐或钠盐等。

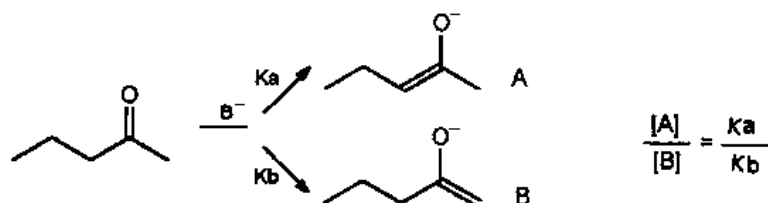


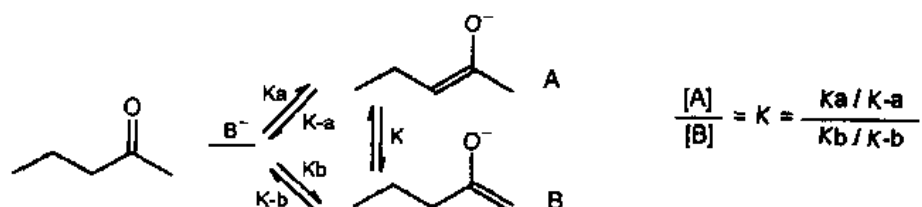
2.2 负碳离子形成的区域选择性

负碳离子中的电荷可以在碳原子及电负性更强的氧、氮元素上非定域分布。因此负碳离子与其相应烯醇离子共振存在。此外在多数有机化合物中被致活基团活化的碳氢键常不止一处。当它们酸度差异不大时, 与碱作用可形成不同部位的负碳离子或烯醇盐。多数场合用烯醇离子的形式表示负碳离子, 有些地方用它们的共振杂化体表示。



为了满足合成的需要, 常需要形成单一部位的烯醇盐。这就需要从形成负碳离子时的条件上加以控制。不同部位负碳离子混合物的相对组分受两种因素制约。其一是形成负碳离子部位碳氢键被碱提取质子的相对速率, 即动力学控制。其二, 当两种负碳离子能相互转化并达到平衡时, 二者的相对热稳定性, 即热力学控制。





不同部位负碳离子形成时可以从反应条件来确定它是受动力学控制或受热力学控制。当反应使用强碱、低温、无过量酮，并使用非质子溶剂时，碳氢键被碱提取质子快速、定量、不可逆，因此这时反应受动力学控制。当过量酮或质子溶剂存在时，负碳离子易于从中接受质子而达到平衡，这时反应条件是负碳离子形成受热力学控制。当动力学控制时负碳离子在位阻较少部位的碳氢键处形成。热力学控制的条件下，两个不同部位的负碳离子可达到平衡，取代基较多的部位的碳氢键易于形成负碳离子。

负碳离子是活泼的中间体。其混合物组分测定是依靠硅烷化之后利用 NMR 光谱或气相色谱测定相应硅烷醚组成来加以确定的。表 2.2 给出了一些酮类化合物不同条件下所得负碳离子组分。

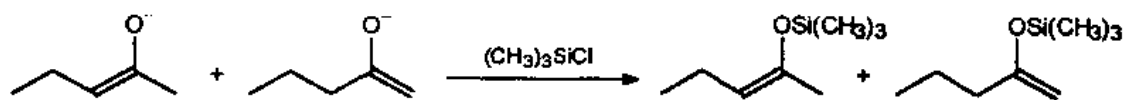


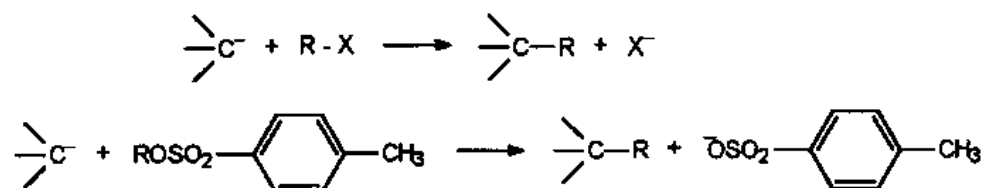
表 2.2 负碳离子形成的组分

动力学控制	28	72
Ph ₃ CLi/二甲氧乙烷		
热力学控制	94	6
Ph ₃ CLi/过量酮存在		
动力学控制		
LDA/二甲氧乙烷	1	99
热力学控制		
Et ₃ N/DMF	78	22
动力学控制		
LDA/THF - 78°C	唯一形式	

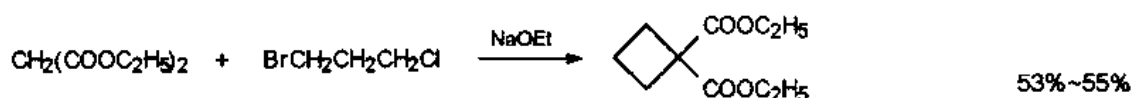
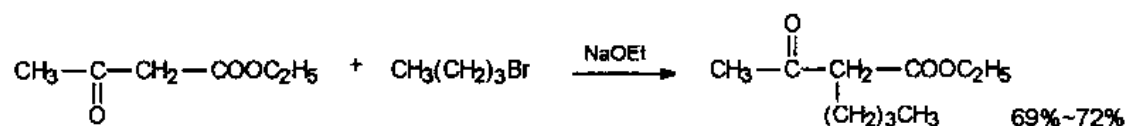
2.3 负碳离子的烃基化反应

负碳离子作为亲核试剂可以通过与卤烃或具有其它离去基团的烃基化试剂作用形成碳碳

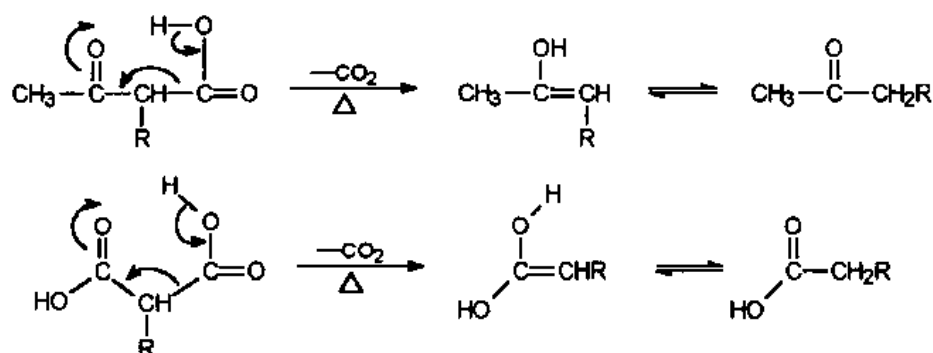
键。



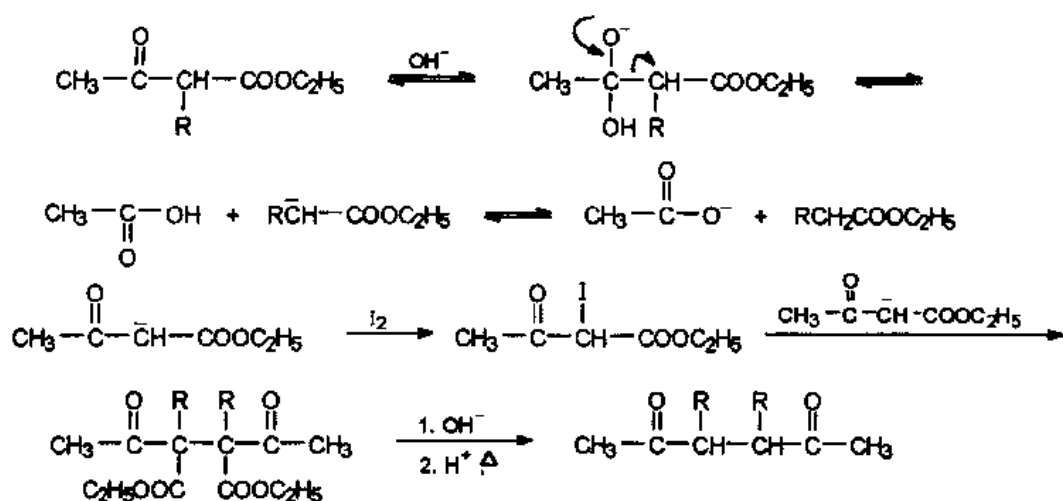
对于具有两个功能基活化的碳氢键，它们的酸性较强。例如 β -二酮、 β -酮酸酯、丙二酸酯等，其活性亚甲基可以使用不太强的碱如醇钠形成负碳离子。然后在卤烃作用下引入烷基。



β -酮酸酯及丙二酸酯水解之后形成的 β -酮酸、丙二酸是不稳定的羧酸，很易脱去二氧化碳生成酮及各种羧酸。从而形成制备取代甲基酮和取代乙酸的一种常用方法。



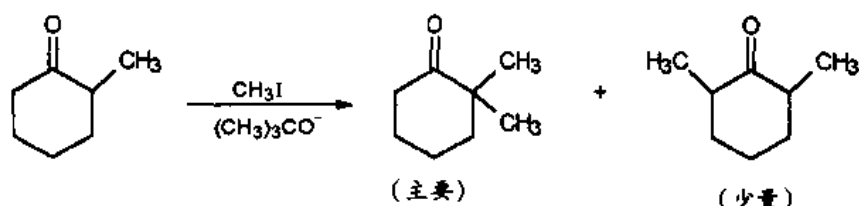
丙二酸二乙酯及乙酰乙酸乙酯进行烷基化之后还有其它合成上的用途。例如利用乙酰乙酸乙酯及其衍生物在强碱或浓碱作用下形成各种取代的乙酸及在碘存在下两分子乙酰乙酸乙酯的缩合形成 γ -二酮的方法。



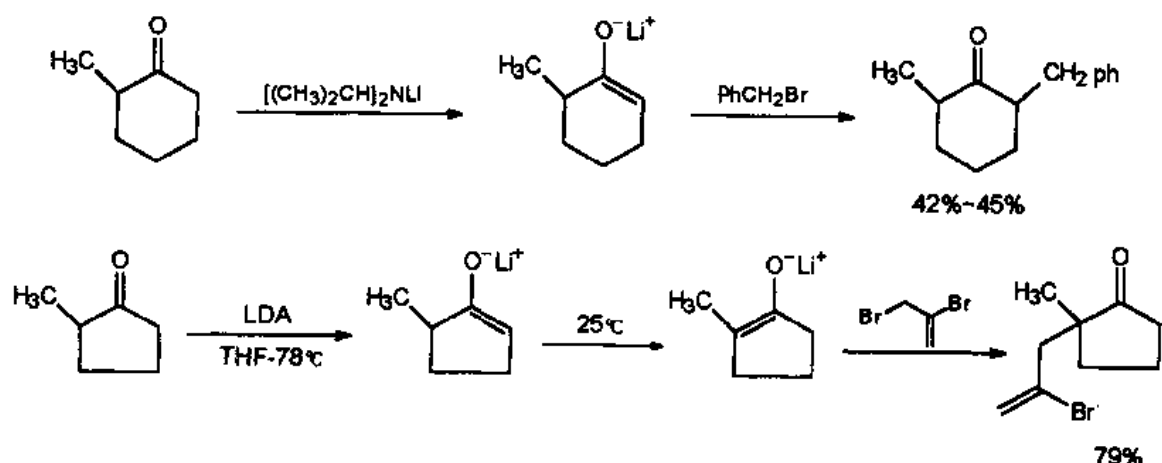
从上述反应中我们可以看到在丙二酸二乙酯或乙酰乙酸乙酯中其中一个基团是起到活化作用的。反应之后加以脱除，从而它们分别起到丙酮负碳离子及乙酸负碳离子等价体的烷基

化反应。

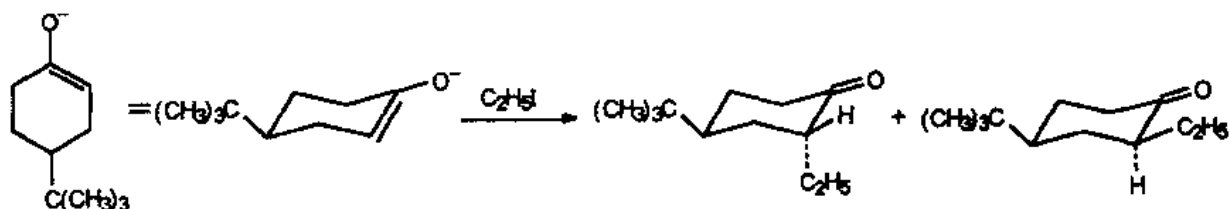
只具有一个活性基的酮类化合物，其负碳离子形成需要较强的碱。当使用强碱时，选择性差。在进行酮的烃基化反应时，常导致多烃基化反应。例如 α -甲基环己酮在叔丁醇钾反应下与碘甲烷反应时生成二甲基酮的混合物，使反应难以在合成中采用。反应发生在多取代的碳



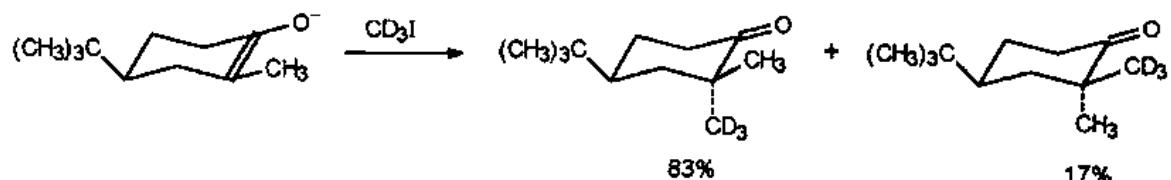
原子上是由于取代较多的碳氢键形成热稳定性较大的负碳离子。在有些反应中，当反应条件加以控制时可以形成具有较好选择部位的烃基化反应。例如下面两个例子。



负碳离子的烃基化反应中通过环酮烃基研究了反应中的立体化学。4-叔丁基环己酮与碱作用生成的负碳离子在与碘乙烷反应时，生成的烃基化产物接近 1:1 的 *cis* 和 *trans*-异构体的比例。

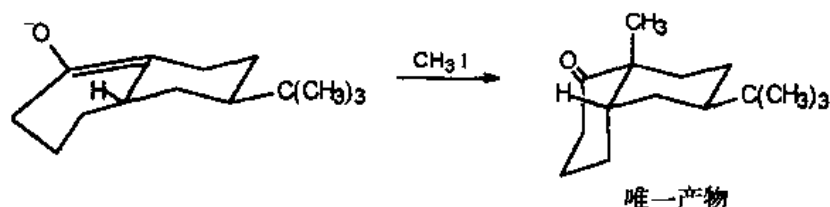


负碳离子部位有取代基时可以增加烃基引入的立体选择性。例如 4-叔丁基-2-甲基环己酮与三氘代碘仿反应时，三氘代甲基由直立键引入为优势产物，*trans*-取代产物占较大比例。



这是由于烃基从直立键引入只需较小的能量。如果由负碳离子上方引入需克服甲基与碳氧键成重叠构象时能量升高。高能态的过渡态导致较少比例的产物生成。

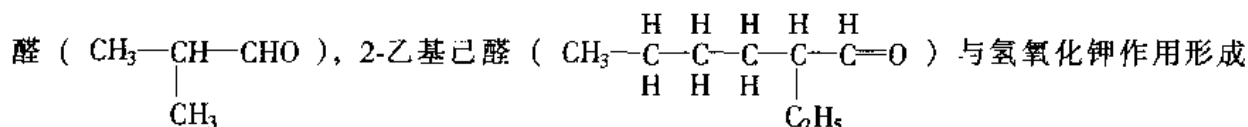
6-取代十氢萘酮在进行骈环部位烃基化反应时，烃基由位阻较小的方向引入：



总之，由各种位置取代基效应形成的构像对于烃化反应的立体选择性影响十分复杂。其中位阻效应起重要的作用。

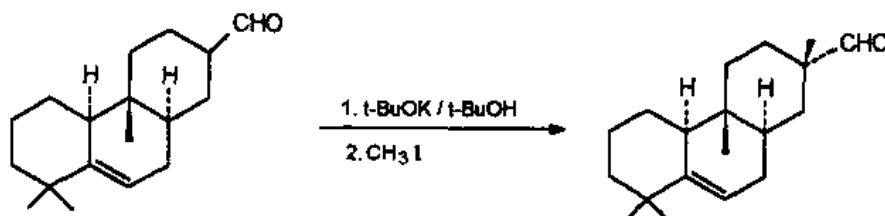
2.4 由醛、酯、酰胺及腈形成的负碳离子烃化反应

醛类化合物由于容易发生羟醛缩合、歧化反应，因此由其烯醇盐进行烃化反应在合成上难以应用，即使应用锂盐也极少成功。但是一些其它的烯醇金属盐，如三正丁基锡与醛的烯醇离子形成的盐在 THF-HMPA 为溶剂时使用活泼的烃化剂，烃化反应收率良好，不过反应速率较慢，反应需要较高的温度和较长的时间。Latez 等发现一些 α, α -二取代醛如 2-甲基丙



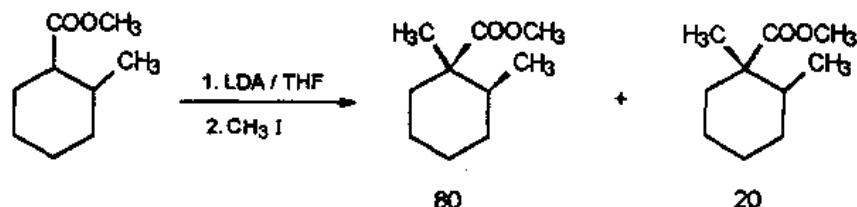
负碳离子后，在 THF 中室温下与活泼烃化剂反应可得到较好收率的烃化产物。含有一个 α -氢的醛与碘甲烷、烯丙氯或氯苄在苯及 50% 氢氧化钠溶液中，加入催化量的四正丁基铵可以得到适量的相应的烃基化产物。

复杂的醛类化合物由于羟醛缩合不易发生，因而烃基化反应能够进行。例如下述三环醛在形成负碳离子后可顺利地引入甲基。

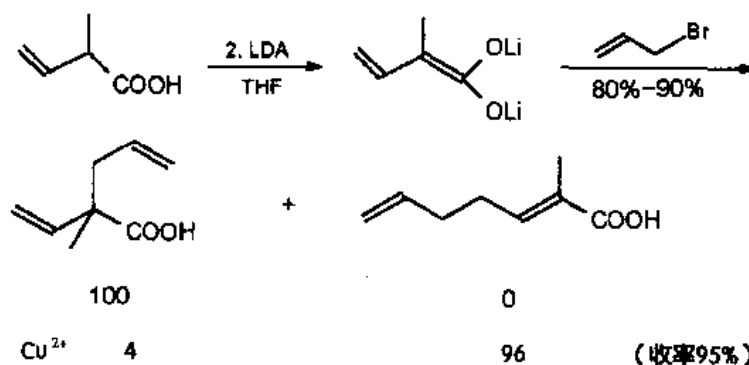
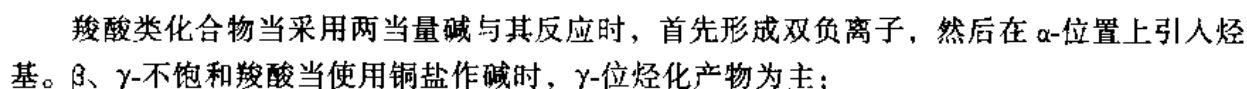


羧酸及其衍生物的 α -活性氢酸性较醛、酮要弱，但与二烷基胺类的碱反应时可以定量地转化成它们相应的负碳离子。酯、内酯、腈、N, N-二取代酰胺在非质子溶剂和 THF 中与 LDA 反应可得到它们的负碳离子。与一些可以进行 $\text{S}_{\text{N}}2$ 烃化反应的试剂反应时可以发生 C-烃化反应。在室温或更低些温度下均可顺利进行。

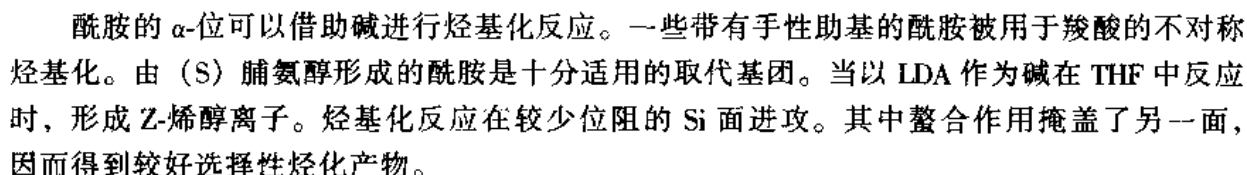
2-取代的环己甲酸酯在碱作用下形成的负碳离子在烃基化时选择 anti-甲基化。

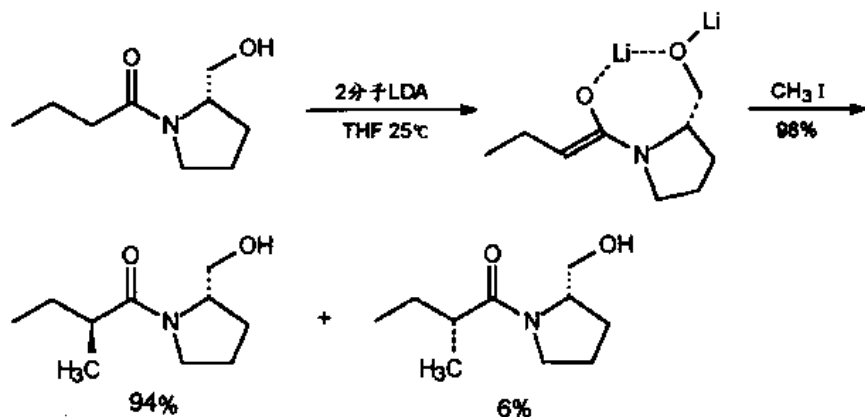


4-取代环己甲酸酯在碱作用下形成的负碳离子进行烃基化反应时，也选择性地进行 anti-烃化。

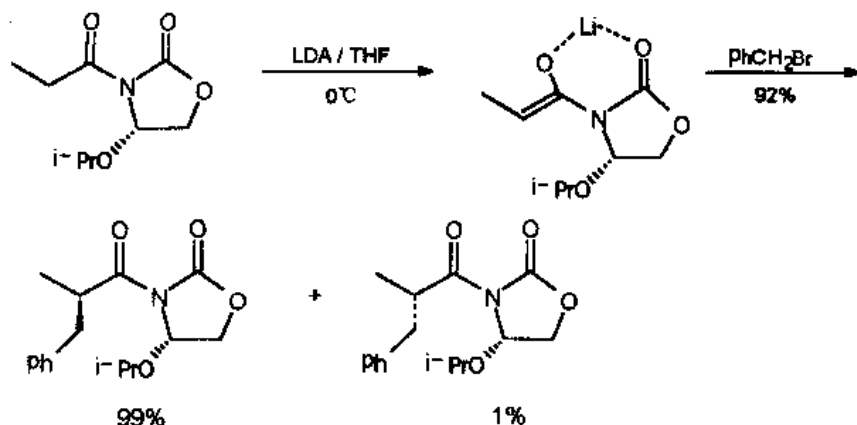


腈类化合物 α -位置的烃化也需在强碱作用下进行。例如下述乙腈及苯乙腈的烃基化反应。



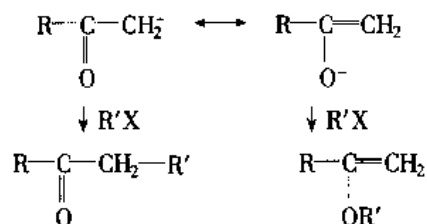


为了克服上述酰胺水解的困难，可以将羧酸形成 N-酰基噁唑烷酮作为手性助基。因为酰亚胺可以在较为缓和条件下水解。

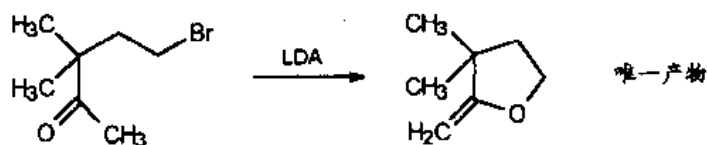


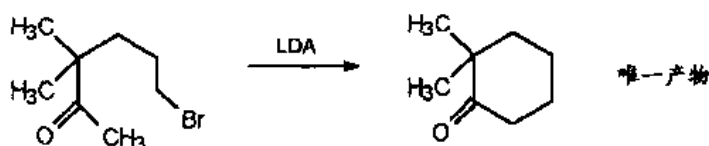
2.5 负碳离子的双重反应部位

负碳离子的电荷在碳及氧原子上非定域分布，因此它是两可性亲核试剂。当进行烃化反应时除可在碳原子上进行烃化外，反应也可在氧原子上进行。



如果从碳与氧上的负电性考虑，负电荷在氧原子上集中更有利。但是影响这两个部位反应的活性因素很多。首先是结构因素，例如下列两个卤代酮在进行分子内负碳离子烃基化反应时因碳链长短而分别在氧或碳上反应：

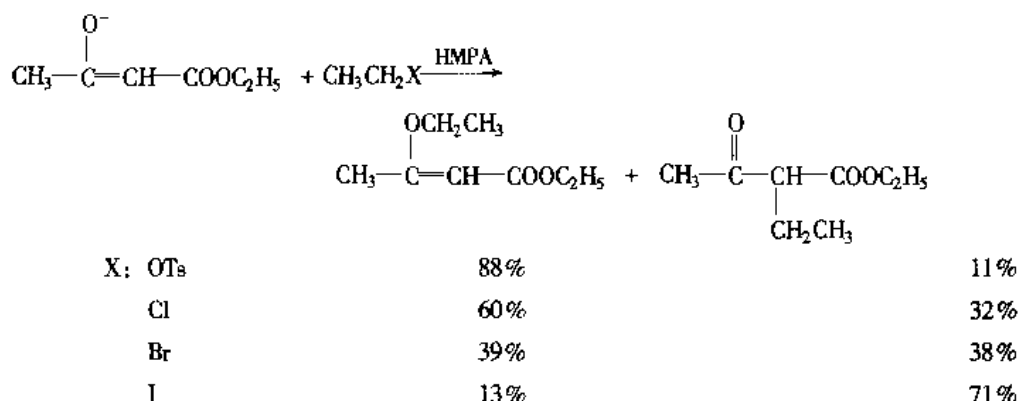




其原因是烃化反应进行时，与离去基相连的碳原子应处于烯醇盐 π 键的上方，以利于 P 轨道进行 S_N2 进攻，形成由溴原子背面进攻的轨道主体排布。这对多一个碳原子的化合物来说，烯醇离子上的碳原子轨道可以满足这种条件，因此形成碳原子上烃基化。当少一个碳原子的卤化物，为满足这种电子排布状况出现较大张力，由氧原子上的孤对电子进攻溴的背面更为容易，因而生成氧原子烃化。

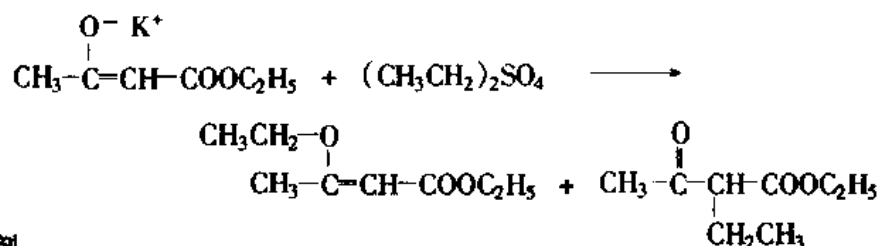


使用的烃化试剂也会影响碳、氧原子的烃化比例。乙酰乙酸乙酯进行乙基化反应时随所用的烃化试剂不同产物有如下比例：



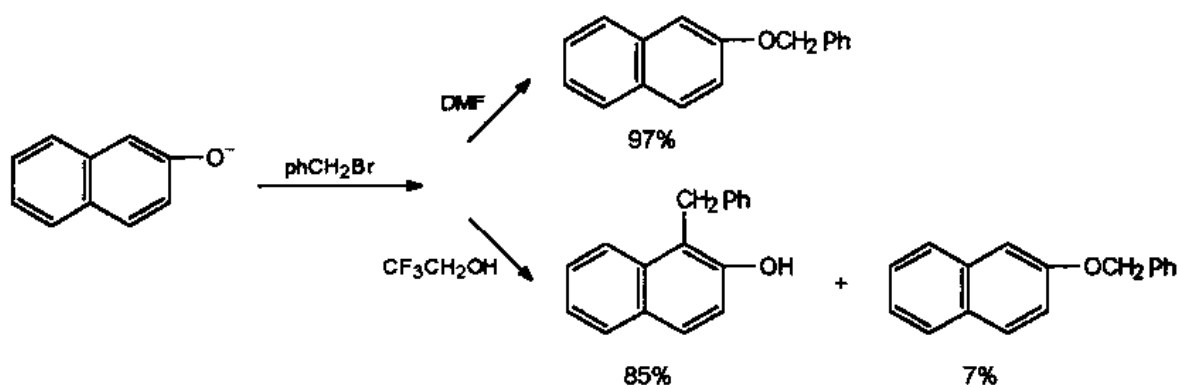
这种不同离去基团对 C、O 烃化部位影响可利用软硬酸碱理论来认识。对于烯醇盐和负碳离子来说氧负离子相比负碳离子是硬碱；而负碳离子体积大，电负性小属于软碱。从烃化试剂来说，磺酸酯和硫酸酯是碳氧键断裂形成正性基团，它们是属硬酸。而碘化物当碳碘断裂时由于碘体积大，电负性小。与碘相连的碳正性部分形成软酸。按软-软、硬-硬作用原理，前者易于进攻负氧离子，后者易于进攻负碳离子。

溶剂效应对于选择烃化部位也很重要。对于极性非质子溶剂，氧负离子处于自由状态，这时易于进行氧原子烃化反应。如果使用质子溶剂氧负离子因氢键而遮盖，易于发生碳原子上的烃基化反应。



溶剂		
HMPA	83%	15%
叔丁醇	0%	94%
THF	0%	94%

酚氧离子是一种特殊的烯醇盐，它倾向于氧原子上的烃化反应。碳原子上的烃化反应会破坏共轭体系，需消耗较大的能量。苯酚的盐在 DMSO、DMF 及醚类溶剂中容易进行氧原子的烃基化反应。在水中以及三氟乙醇等质子溶剂中由于降低了氧原子上的亲核性活度而发生碳原子上的烃化。

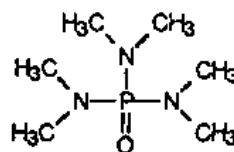
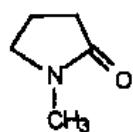


2.6 负碳离子烃化反应中的溶剂效应

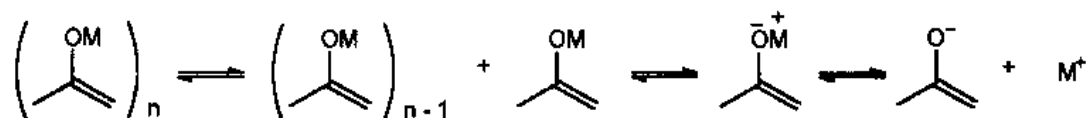
负碳离子烃化反应中溶剂对其反应速率影响很大。当正丁基丙二酸二乙酯的钠盐用溴代正丁烷进行烃化反应时，不同溶剂中的反应速率比较如下：

溶剂	溶剂极性 (ϵ)	相对速率
苯	2.3	1
四氢呋喃	7.3	14
二甲氧乙烷	6.8	80
二甲基甲酰胺	37	970
二甲基亚砜	47	1420

极性非质子溶剂既有利于负碳离子的离解，又不会影响负电荷的活度，因此可大大提高反应速率。这类溶剂除 DMF、DMSO 外还有像 N-甲基吡咯烷酮、六甲基磷酰胺等。



负碳离子是一种盐类化合物。和其它无机盐类似，它们常常藉助极性而聚集存在。溶剂对它们的聚集状态影响很大。负碳离子在溶液中以二聚、三聚、四聚、六聚等聚集体形式或离子对形式以及被溶剂分离的自由离子形式平衡共存。金属离子的性质、溶剂及负碳离子的结构都会影响它们聚集的状态。当溶剂有助于分离它们的离子对时，亲核活度将提高。极性非质子溶剂因有极性有利于离子对的分离；它的负性基团暴露于分子中可使金属离子溶剂化，正性基团掩盖在分子内部使负碳离子处在自由状态。因此在极性非质子溶剂中进行负碳离子烃化反应时反应速率大大增加。

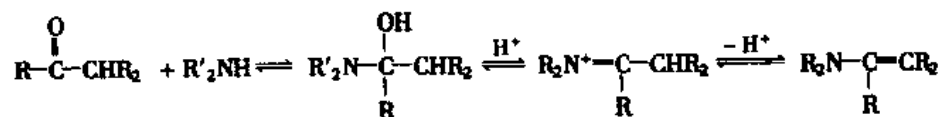


当反应用醚类溶剂，如 THF 中加一些 HMPA 时，会大大提高负碳离子反应的活性。THF 及二甲氧乙烷也是一种极性非质子溶剂，不过它们的介电常数较小，但它仍可藉助氧上孤对电子溶剂化金属离子，因此在上述负碳离子的反应中也时常采用。尤其是这两个溶剂比 DMF 和 DMSO 来说沸点较低，后处理方便而易于使用。

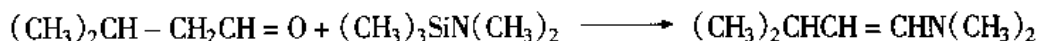
当负碳离子与锂离子形成离子对时，与较小的锂离子结合成紧密的离子对导致亲核活性下降。如果反应中采用冠醚来螯合金属离子，例如 12-冠-4 有良好的螯合锂离子效能，可大大提高负碳离子活性。

2.7 羰基化合物通过它的含氮衍生物进行烃基化反应

Stork 等人引入烯胺类化合物进行烃化。烯胺是由仲胺与羰基化合物反应制得。



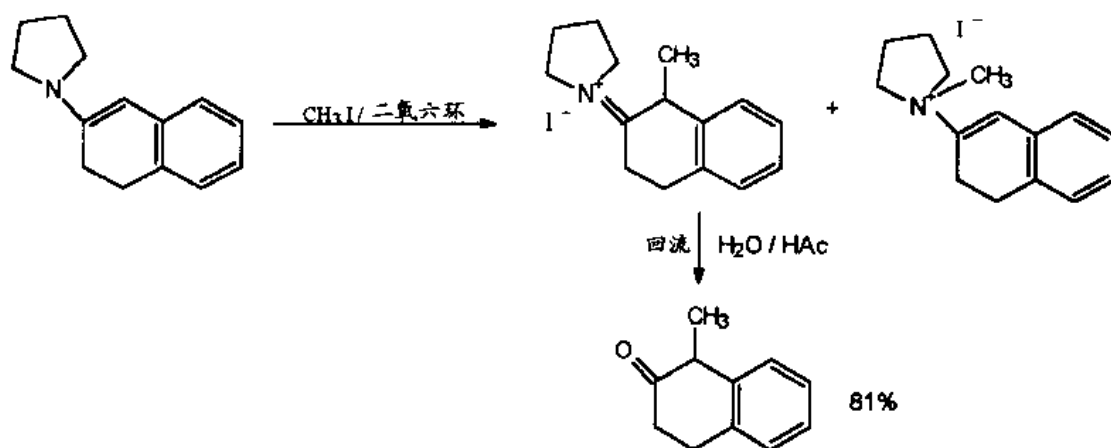
制备烯胺还可将酮类化合物与仲胺混合并加入四氯化钛作脱水剂，这种方法尤其适用于位阻较大的胺被应用时。N-三甲基硅烷胺可与羰基化合物在缓和的条件下形成烯胺：



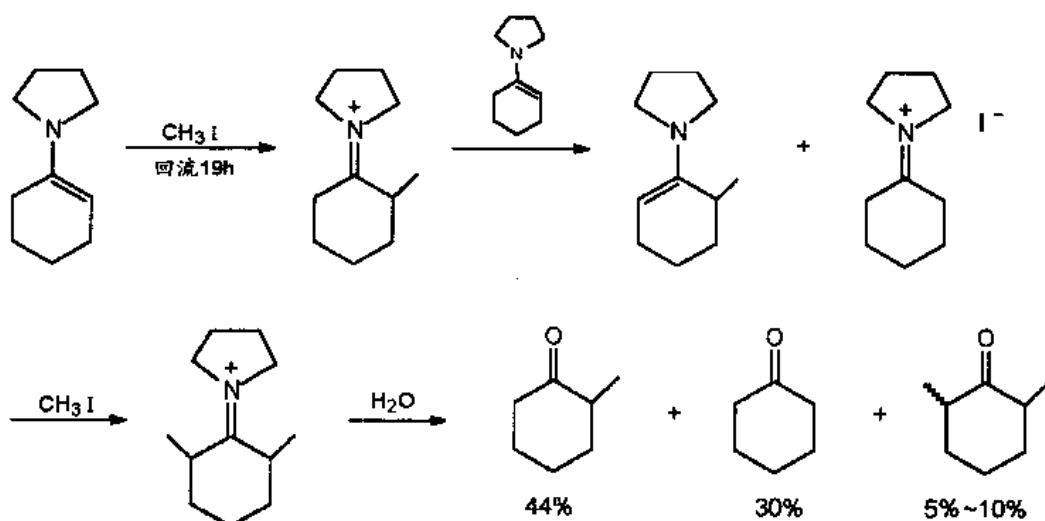
烯胺也是一种两可性亲核试剂，可以在 C 及 N 两个部位进行烃基化反应。当 C 上烃基



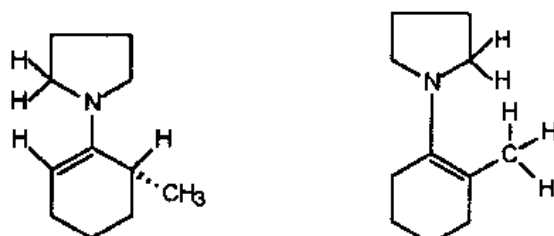
化之后随之进行水解反应可得 α -取代的羰基化合物。



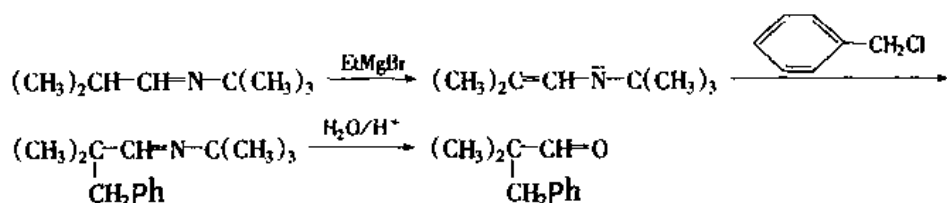
烯胺形成避免了强碱条件。它在进行烃基化反应时也会导致多烃基化产物。下述环己酮的烯胺当形成 C-烃化亚胺盐后可转移一个质子到原料烯胺中，从而进一步进行二烃基化反应：



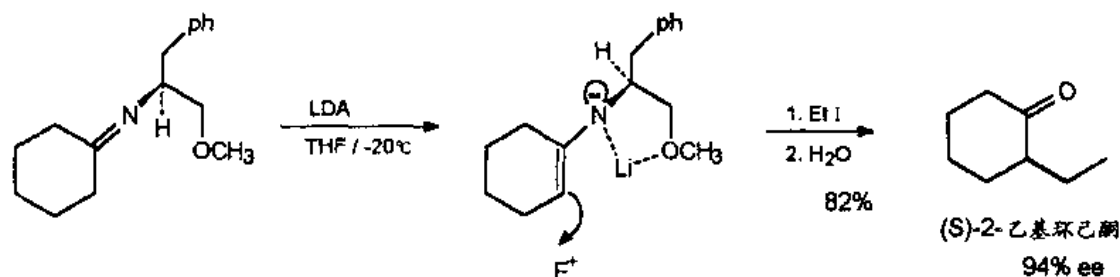
亲电性强的烃化剂如碘甲烷、烯丙基卤化物、卤代苄基化合物等对烯胺 N-上烃化常是可逆的反应。可以通过分子内重排将烯丙基由 N 迁移到 C 上。因此活性烃化剂往往生成高收率的 C-烃化产物。与负碳离子的钠、钾盐常形成热力学控制的烃化产物相反，不对称酮的烯胺烃化反应常在取代较少的部位进行。这是由于当形成烯胺时双键和氮原子要处在一个平面内。如果在取代基较多的碳原子上形成烃化烯胺时分子内将有较大张力。



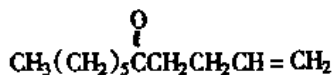
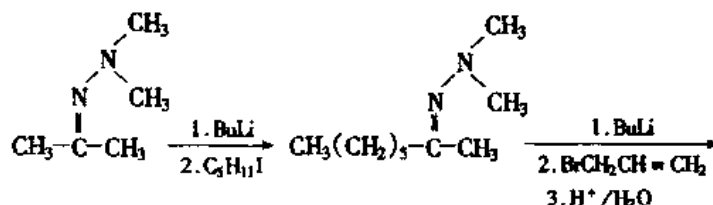
羰基化合物形成的亚胺衍生物与格氏试剂或金属锂化物作用被脱掉质子时可生成亚胺的负碳离子。它与烯胺盐成为共振结构，提供 C-与 N-的强亲核试剂。这类衍生物当使用不活泼的烃化试剂时也能形成高收率的烃基化产物，尤其适用于醛的 α -位烃化。



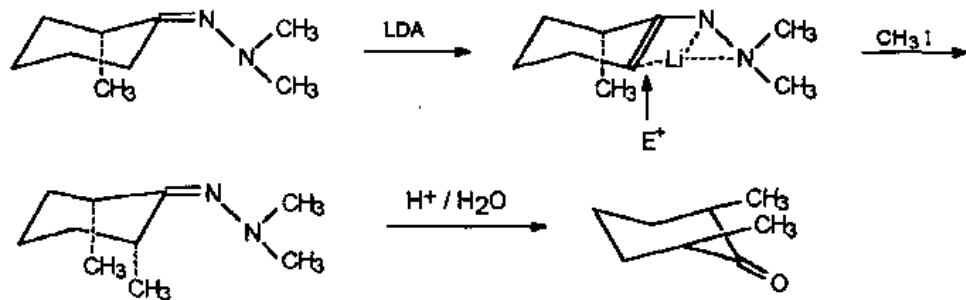
用手性胺形成的亚胺盐进行烃化反应可形成不等量的对映异构体。当有 β -醚基存在时，藉助金属离子形成五元螯环，这种刚性的系统构象，限制烃基化试剂进攻方向。在下述环己酮手性亚胺盐的烃化反应中，烃化试剂从上方进攻 π 键体系：



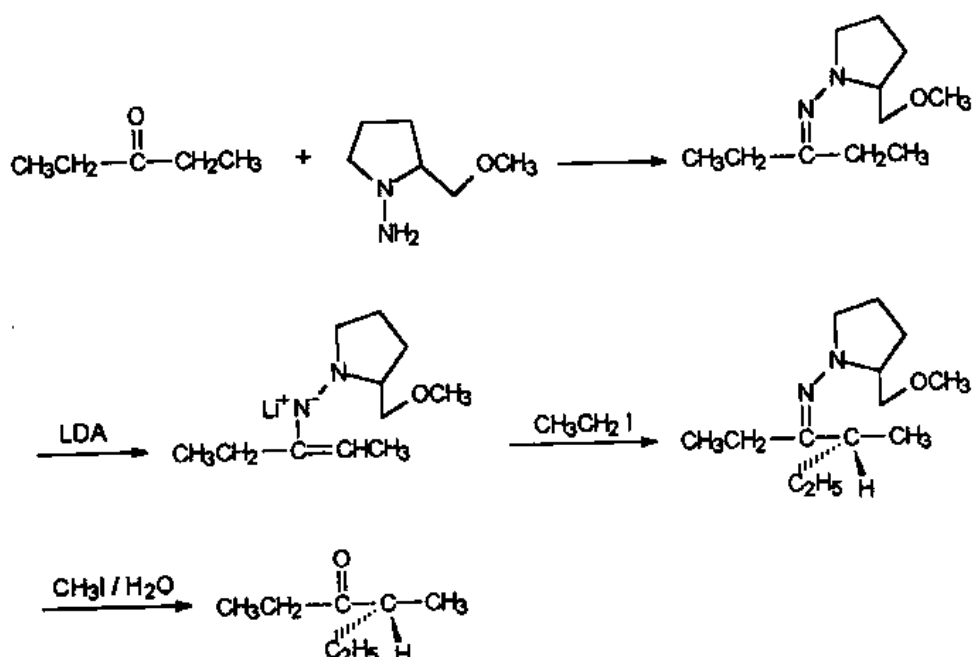
羰基化合物形成的脞衍生物也可形成负碳离子并进行烃基化反应。由于脞比亚胺稳定，尤其适用于合成。甲基酮的 N, N-二甲脞可在甲基上脱去质子，用于非对称酮的合成。



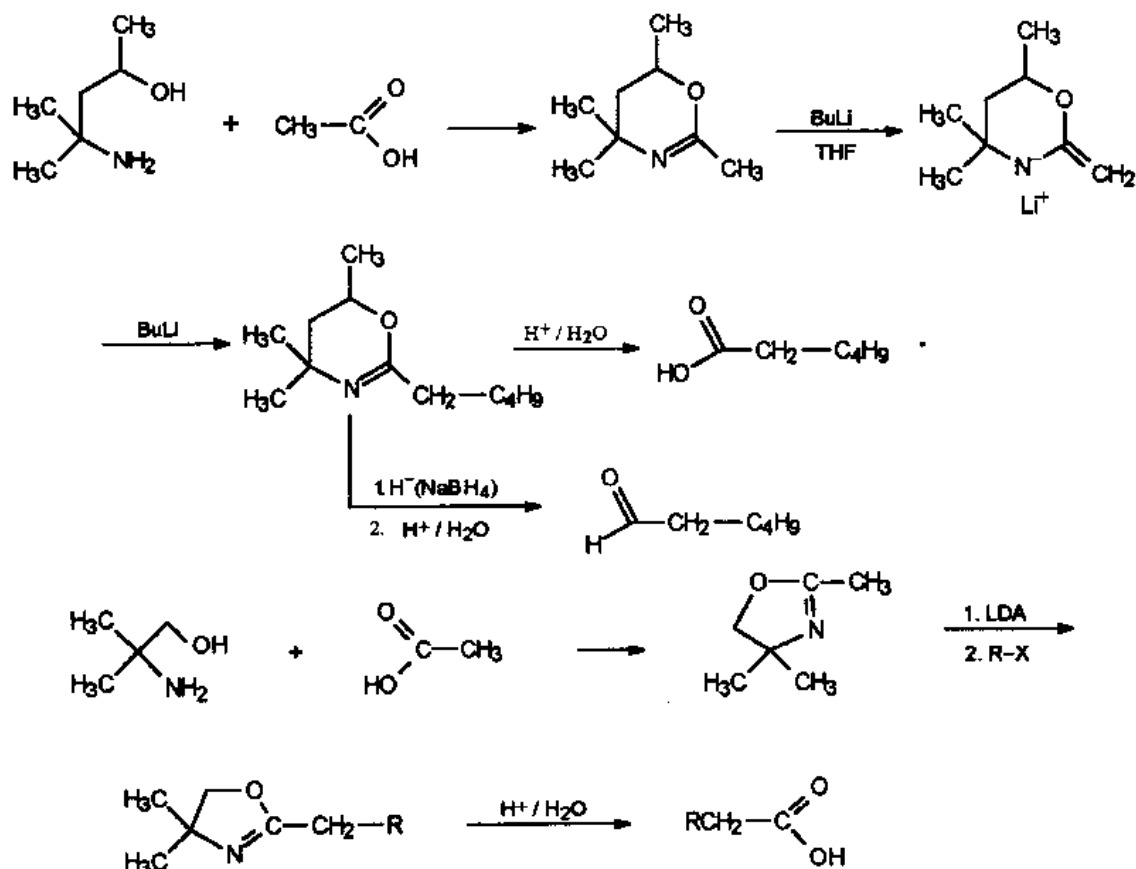
2-甲基环己酮的 N, N-二甲脞当用碘甲烷烃化时，生成顺 2, 6-二甲环己酮。在这个脞的分子内甲基处于伪直立键，烃化反应由螯合结构的反面进攻：

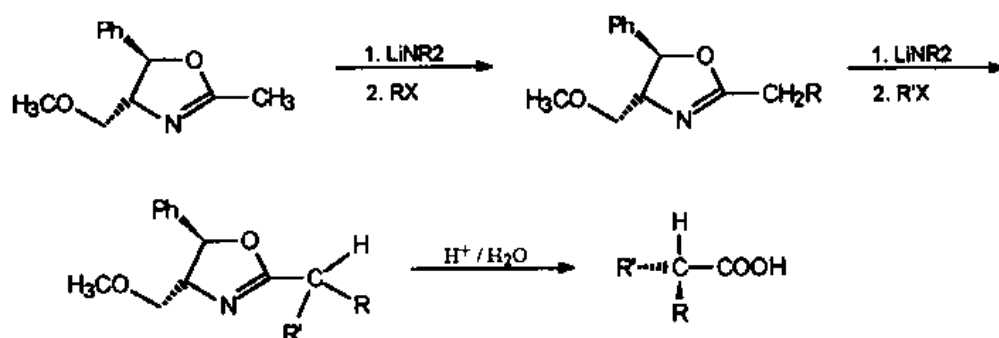


利用手性脞也可进行立体选择性烃化反应。下述戊酮在手性脞作用下生成具光学活性的脞盐。当进行烃化时可形成特定构型的酮。脞的水解比较困难，可用甲基化方法予以脱除。



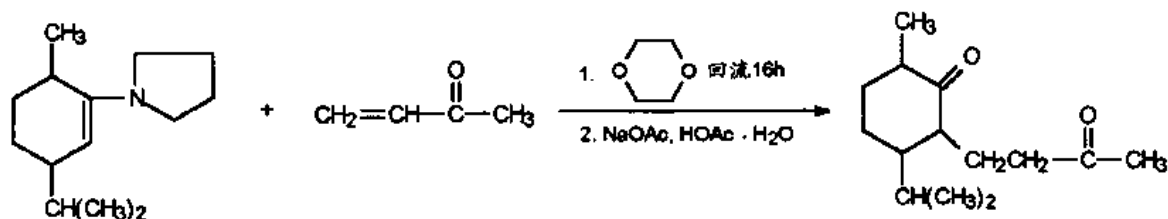
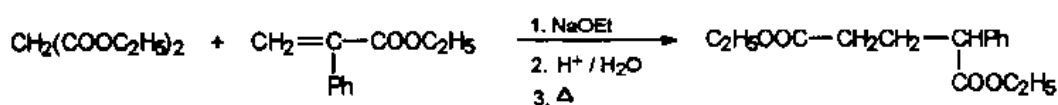
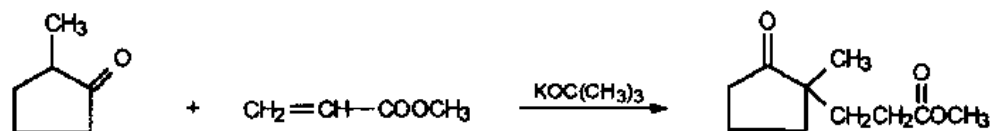
羧酸类化合物与 1, 3-或 1, 2-氨基醇反应时可以形成 1, 3-氧嗪，即嘧啶结构。藉助于 O 或 N 的共振稳定作用可形成稳定的负碳离子，并进一步发生烃基化反应。如果采用手性氨基醇则可进行立体选择性烃基化。结果在羧酸的 α -碳原子上引入烃基。



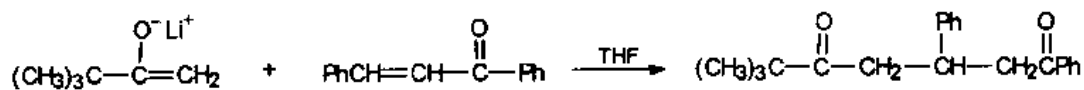
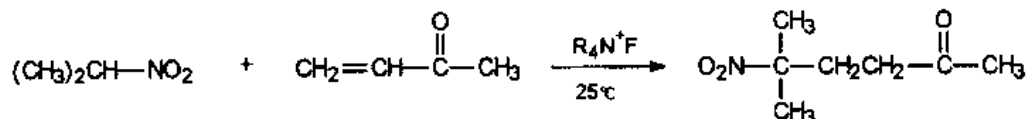


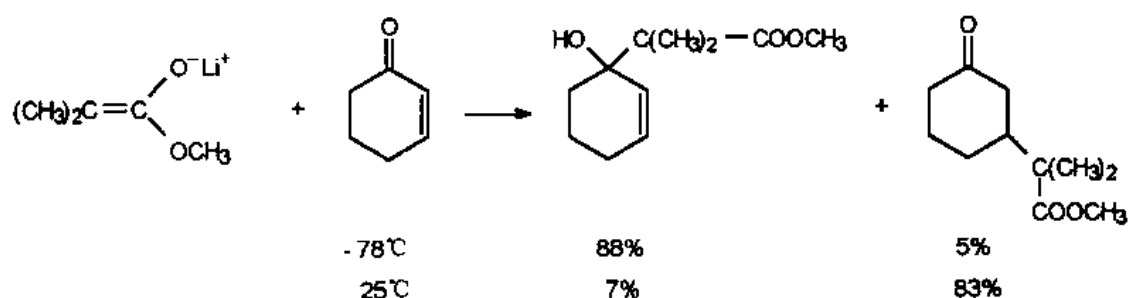
2.8 负碳离子的共轭加成反应

具有 α, β -不饱和键的醛、酮、酯、腈以及硝基、砷类化合物都可被具有亲核性的负碳离子进攻，进行 1, 4-加成反应。反应的结果在碳碳不饱和键上引入负碳离子，导致负碳离子上引入带功能基的烃链。这个反应又叫 Michael 加成反应。由于这个反应每一步都是可逆的，因此只使用催化量的碱就可进行，它属于热力学控制的反应。由单一功能基形成的负碳离子、或由丙二酸二乙酯及烯胺类化合物形成的负碳离子均可进行这类加成反应。

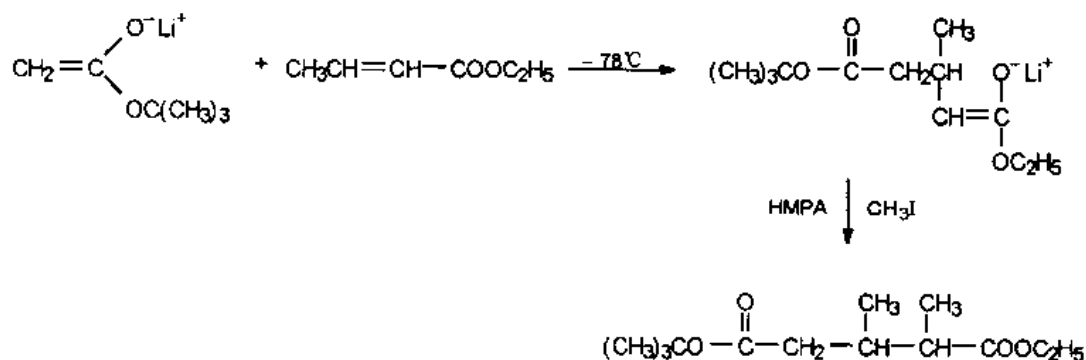


氟离子作为一个碱也常用于催化 Michael 加成反应。使用定量强碱，在动力学条件控制之下首先形成负碳离子也能进行 Michael 加成。不过这时常得到 1, 2-加成产物。当具备平衡条件时，再转化为共轭加成产物。

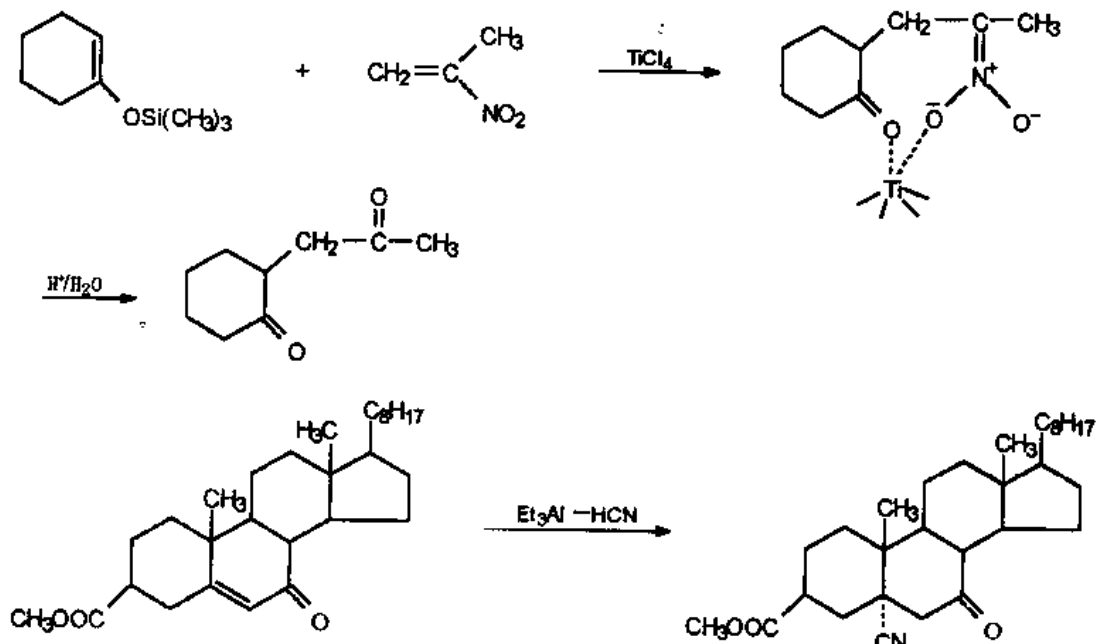


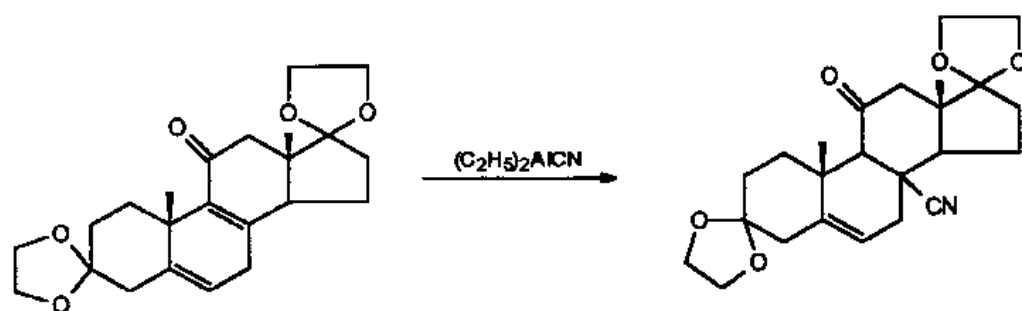


在动力学条件下进行上述加成反应时，1, 4 加成的结果是形成一个新的负碳离子，经质子化得最终产物。因此可用另外一个亲电试剂代替质子发生次级烃化反应。结果在 α , β 不饱和羰基化合物的 α 及 β 位上均引起烃基化。



如果使用烯醇盐的三甲基硅烷醚，则可以在 Lewis 酸的催化下进行共轭加成，例如使用四氯化钛或四氯化锡。氰基负离子也能进行 Michael 加成反应。当进行氰基引入时，除可用氰化钠、氰化钾外还可采用三乙基铝-氰化氢或二乙基氰化铝。

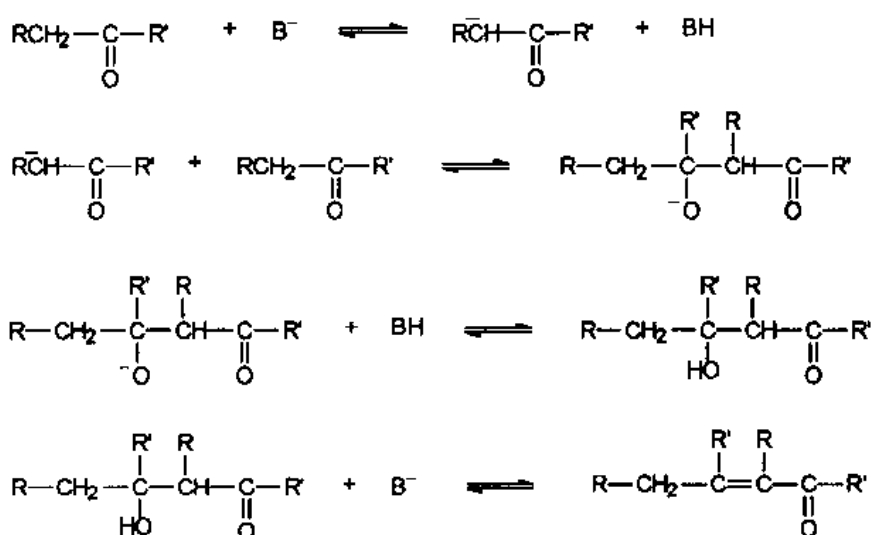




2.9 负碳离子和羰基的缩合反应 - Aldol 缩合

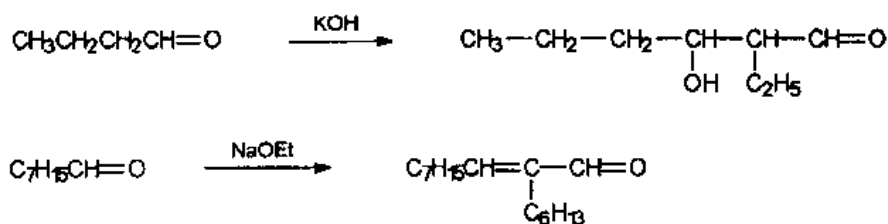
醛、酮类化合物受到酸或碱催化时，可自身反应形成两个分子的加成物羟醛（酮）。有时进一步脱水形成 α, β -不饱和羰基化合物。这就是羟醛缩合，又叫 Aldol 缩合。

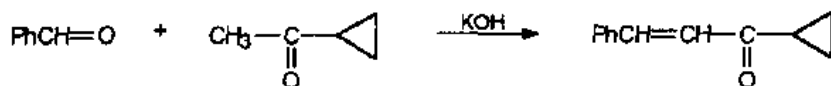
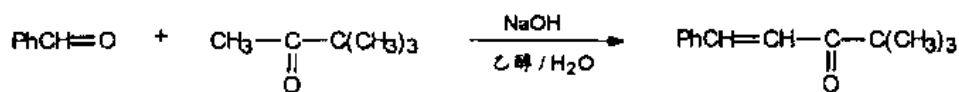
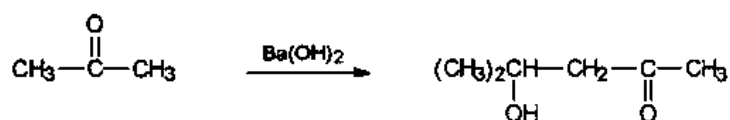
在催化量碱作用下，这个反应是由形成少量的负碳离子引发的平衡反应。反应经过下述几个步骤，碱催化的脱水反应是反应能够进行的关键步骤。



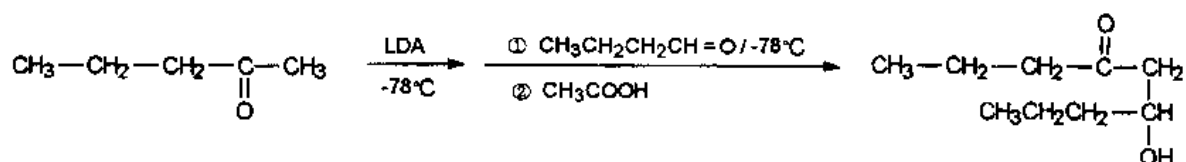
酸也能催化这类缩合反应，反应的引发是由于羰基质子化加强了羰基反应活性。两种情形中不同的是，后者另一羰基组分的加成是由平衡中微量烯醇化的形式进行的。由于酸或碱催化的不同机理，它们可分属于热力学或动力学控制条件，因此当羰基化合物为不对称酮时，会在不同的部位进行缩合。

Aldol 缩合反应中对于混合组分的反应，常因产物复杂而没有合成价值。只有当一个羰基化合物只能提供羰基，而难以提供负碳离子；而另一个羰基化合物羰基活性又较差，只能提供负碳离子时，才能形成比较单一的合成产物。例如通常应用芳香醛的缩合反应有较好的应用价值。这种混合缩合反应又称 Claisen-Schmidt 反应。



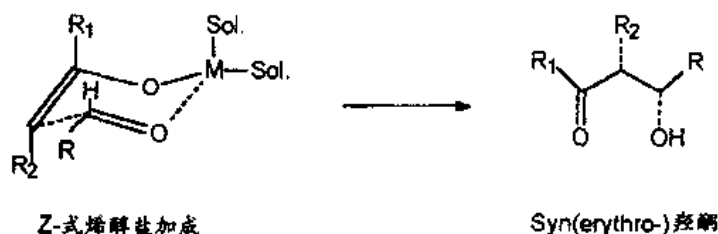
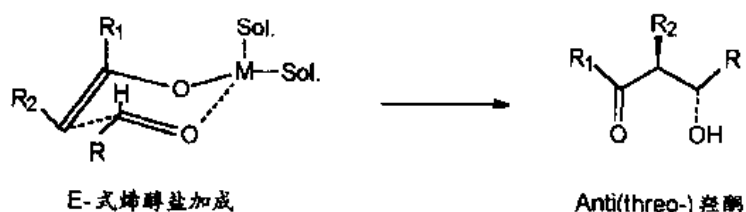


脱水反应引起的消除反应，通常导致形成反式烯烃。碱催化的缩合反应常在取代较少的部位上缩合。不过这种缩合在实际上缺少广泛的应用价值。使用强碱，形成定量的负碳离子从而进行定向缩合反应使 Aldol 缩合大大增加了合成上的使用。这种方式称 directed Aldol 定向缩合反应。例如在一个羰基化合物中低温下加入 LDA，负碳离子在动力学条件下形成后，进一步加入另一个羰基化合物，可在低温下缩合形成专一的加成产物：

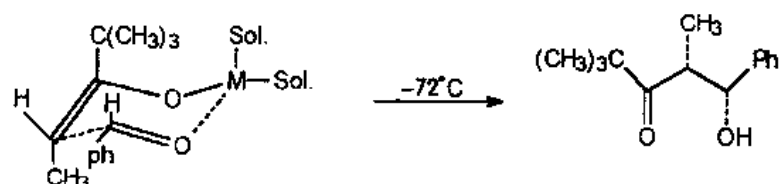


当一个羰基化合物组分形成负碳离子之后，由于它是一个十分活泼的亲核试剂，低温下与醛很易加成。这是一个很好的碳碳键形成的方法。这种方法在合成化学上应用于许多天然物合成。碳碳键形成中的立体化学与加成反应中的椅式环己烷过渡态构像有关。过渡态的构像决定于负碳离子共振结构中烯醇离子的 Z、E 式结构以及金属离子配位的结果。

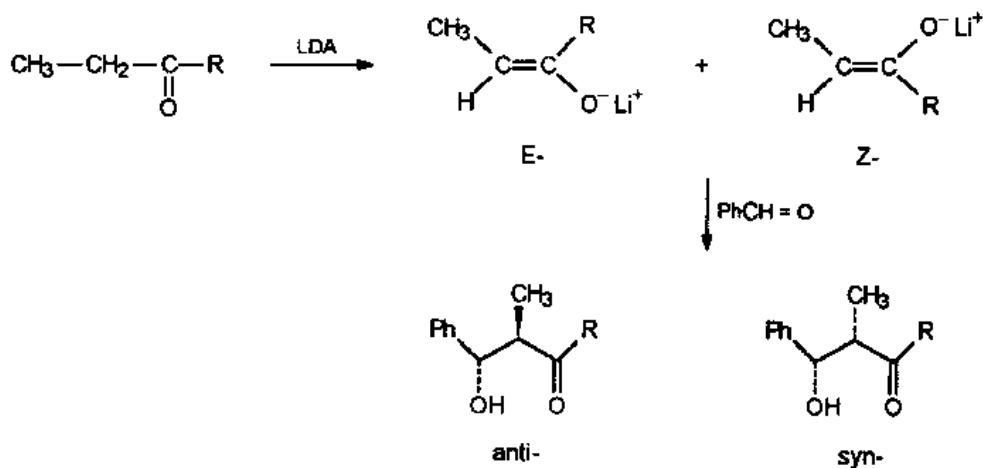
一个酮类化合物形成的烯醇盐结构可有 Z、E 式两种结构。当它们分别与另一分子醛进行加成时可以形成下述两个加成反应的环状过渡态：(Sol. 为溶剂)



2,2-二甲基-3-戊酮在动力学控制条件下主要形成 Z 式异构体烯醇盐。因此它在动力学条件下与苯甲醛加成时得 Syn-加成产物。



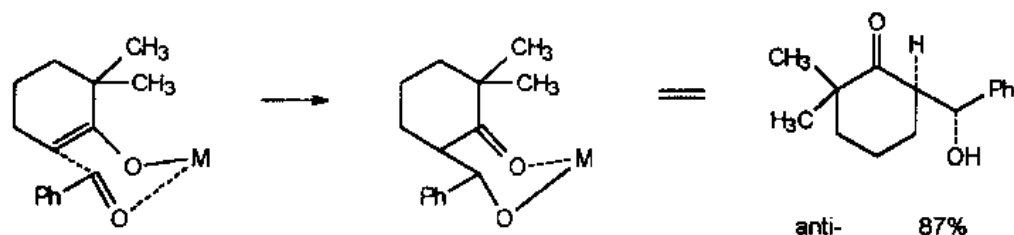
羰基化合物中取代基越大，这种立体化学选择性越强。



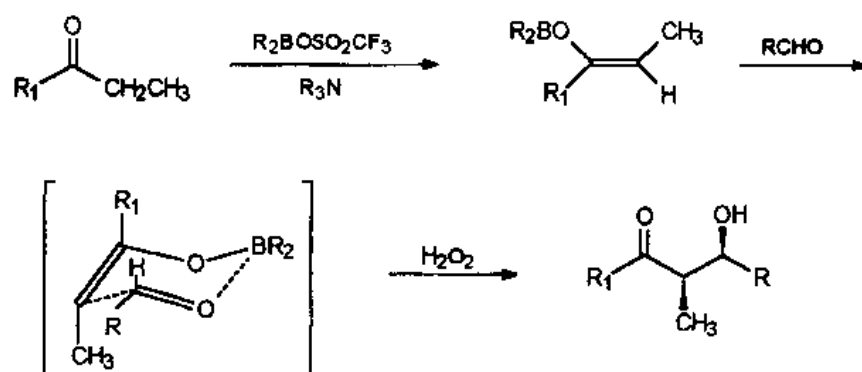
R	E-	Z-	anti-	syn-
C ₂ H ₅ -	70	30	36	64
(CH ₃) ₂ CH-	40	60	18	92
(CH ₃) ₃ C-	2	98	2	98

Aldol 缩合是可逆反应。使用锂盐在室温条件下可促进反应平衡，而形成平衡混合物。上述乙基叔丁基酮形成负碳离子锂盐与苯甲醛加成反应，如果在室温下进行反应产物由较大比例的 Syn-异构体转化为 anti-异构体。因为 E-式烯醇离子加成时环状过渡态甲基处于平伏键，稳定性大。在热力学控制条件下就转化为更稳定的产物。

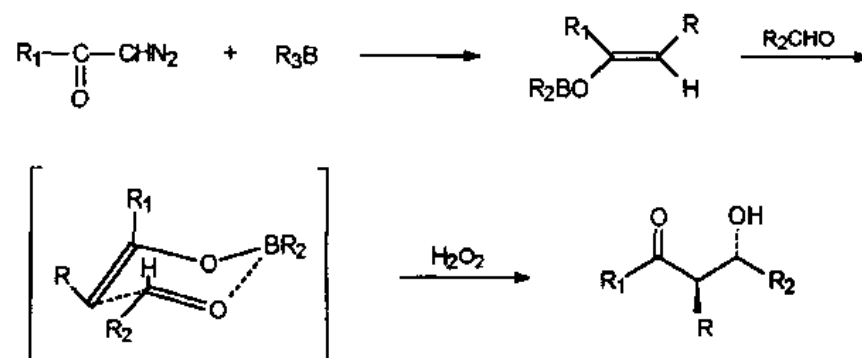
环状酮类化合物形成的烯醇盐只能取 E-式结构。当它与苯甲醛加成时，如果环己酮 α 位置上有取代基，选择性比较大。anti-式产物占主要地位



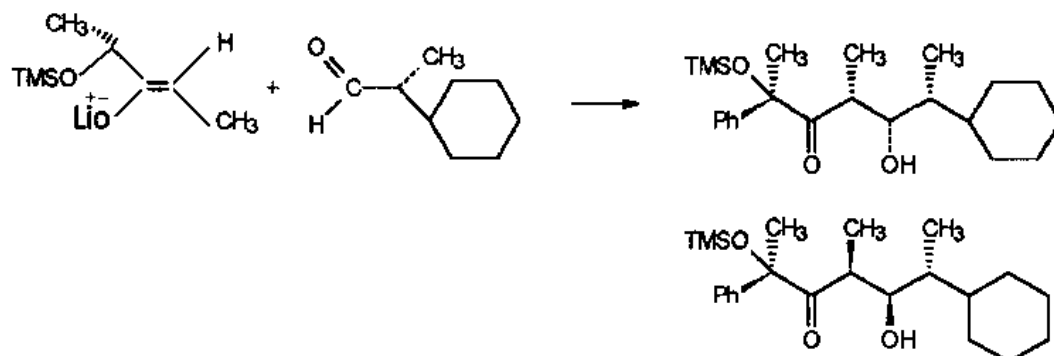
为了改善 Aldol 缩合反应的立体选择性，可由两个方面入手：加强负碳离子形成时的立体选择性，改善加成反应过程中的立体选择性。应用硼化物代替金属离子，在形成硼化合物的烯醇盐（酯）时由于氧硼键结合更具共价键特征，结构比较紧密。使得由立体效应形成的加成选择性增加。酮类化合物与二羟基硼的三氟甲磺酸酯用叔胺作碱反应生成相应的烯醇硼化物。在对许多乙基酮化合物的研究中，上述条件下主要形成 Z-式烯醇硼酸酯。它与醛进一步加成，主要形成 Syn-式加成异构体。



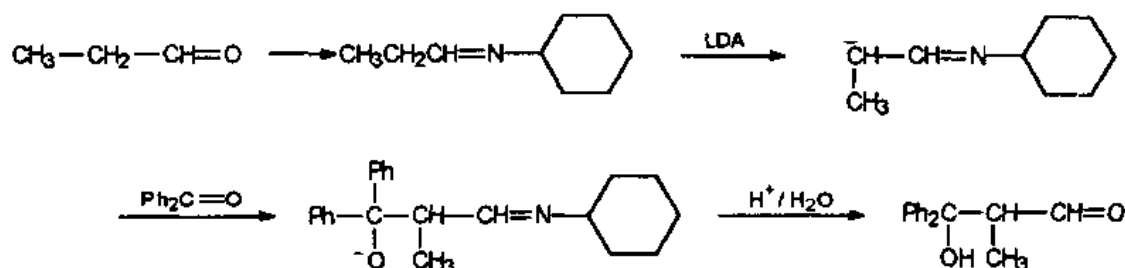
E-式烯醇硼酸酯可由 α -重氮酮和烃基硼烷反应得到。催化量弱碱如酚盐可转化成 Z 式。这样生成的 E-式负碳离子，在 Aldol 缩合反应中主要得 anti-结构产物。



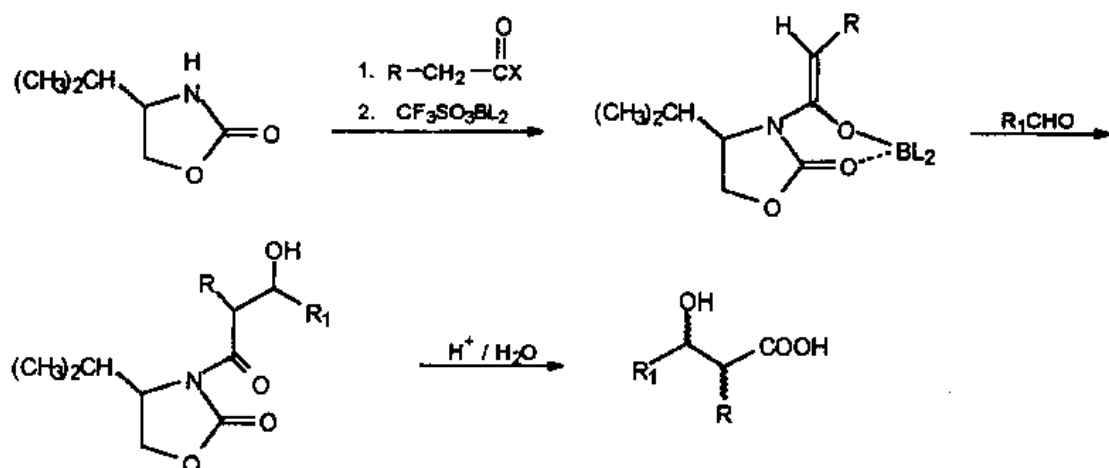
对于上述定向缩合反应，提供羰基化合物组分中如果引入邻近羰基的手性基团可以改善加成反应中的立体化学。这种 Aldol 缩合对于建立多手性中心的结构中很有意义，已成为许多合成工作者经常采用的方法。



醛类化合物难以形成相应的负碳离子。上述定向缩合反应可通过转化为亚胺之后进行。

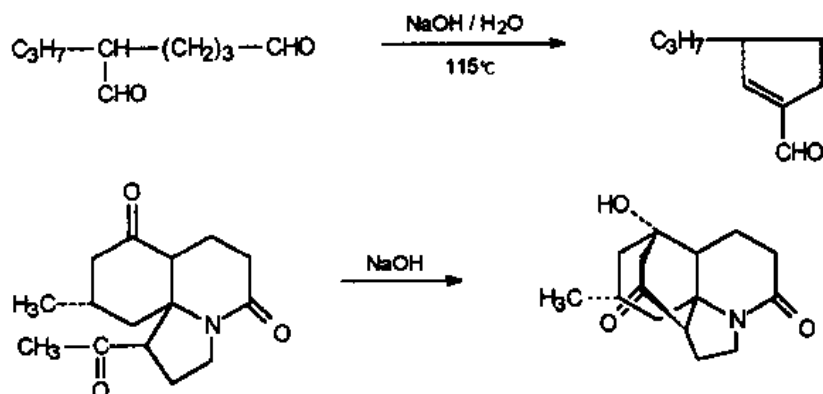


将手性噁唑烷酮的氮原子酰化，并进一步与二烃基硼的三氟甲磺酸酯反应，形成烯醇的硼化物。它在进一步与醛发生 Aldol 缩合时可指导形成产物的立体化学。这个过程由于酰化噁唑烷酮可在随后反应中水解成酸，而用于合成手性 β -羟基酸或它们的酯。

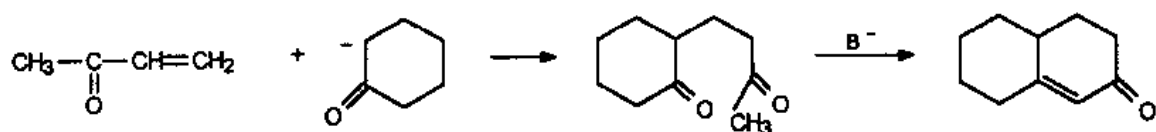


2.10 分子内的 Aldol 缩合和 Robinson 环化反应

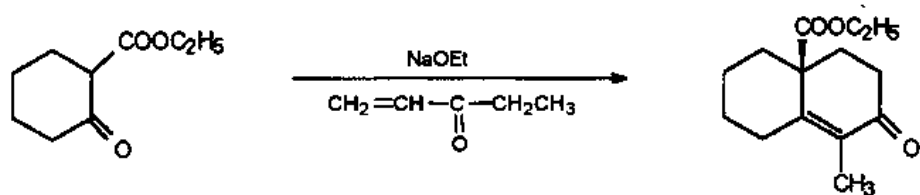
分子内的 Aldol 缩合反应常用于成环反应。由于是分子内反应，进行比较容易。在催化量碱的作用下可形成五元、六元环。

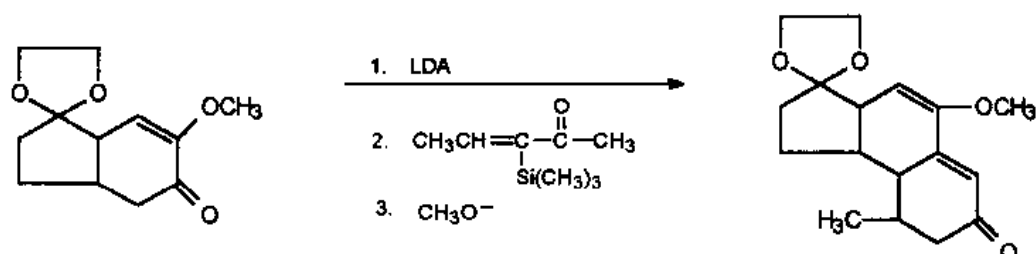
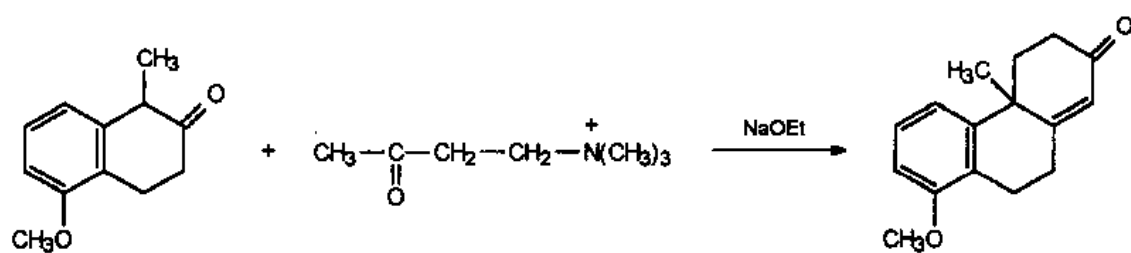


经环酮的负碳离子与 α, β -不饱和酮的共轭加成产物所发生的分子内缩合反应，可以在原来环状结构基础上再引入一个环。这就叫 Robinson 环化法。经常被用来合成多环化合物，如甾类等。

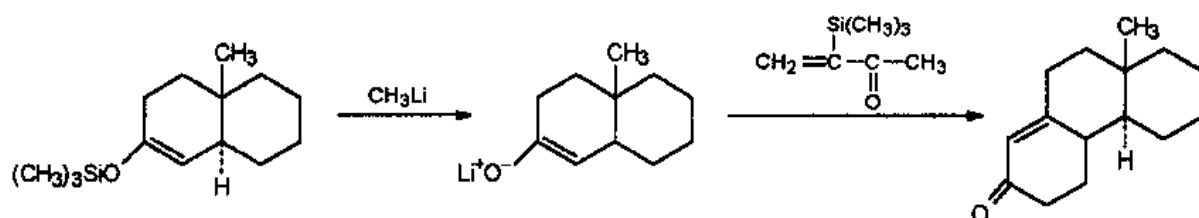


反应可在醇钠的醇溶液中进行。它属于热力学条件下控制的反应。由于加成反应后生成的中间体仍是一个新的负碳离子，可导致许多副反应。因此在进行 Robinson 环化反应时可用不饱和羰基化合物的前体代替，减少由于 α, β -不饱和羰基化合物较大的反应活性带来的副反应。有时在羰基 α -位上用三甲基硅的基团封锁，以防止在这个位置上进一步缩合。

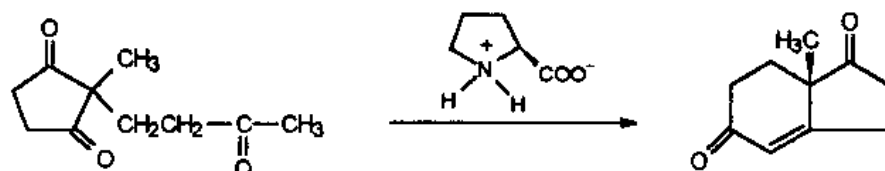




利用烯胺代替负碳离子，可有利于在取代较少的负碳离子上进行环化。使用三甲基硅烷醚保护的烯醇盐，用碱反应可在固定部位进行环化。

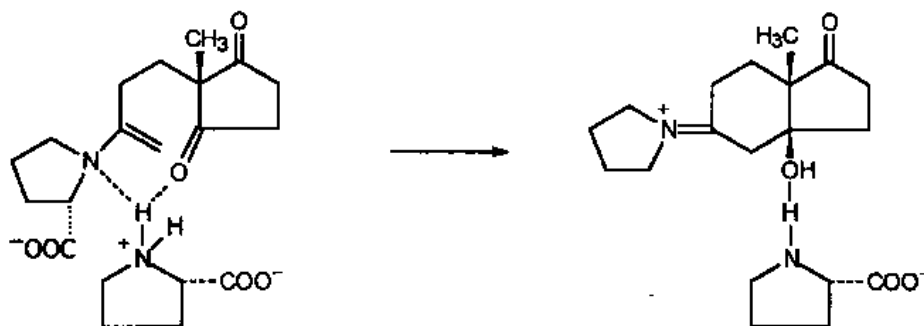


在由 2-甲基-1,3-环戊酮进行 Robinson 环化反应时，形成的产物通常得到具有光学异构体的外消旋体。如果在反应中加入手性添加剂 *L*-脯氨酸，所得产物为 (S)-构型产物。这个产物是重要的化学合成中间体，称为 Wieland-Miescher 酮。这是一个用手性添加剂诱导分子内不对称 Aldol 缩合的例证。



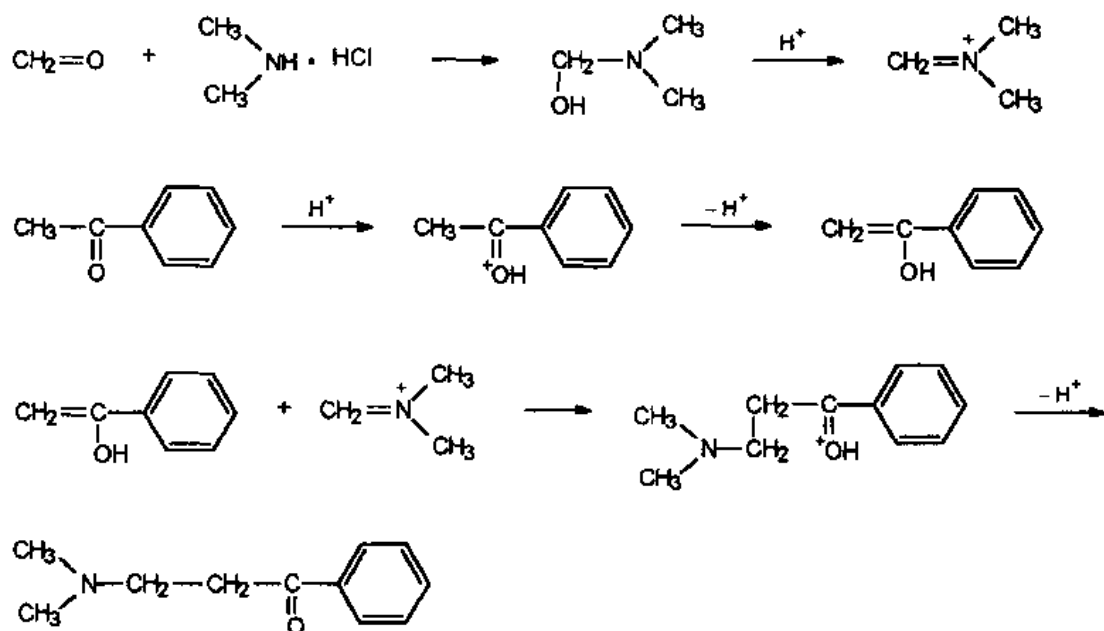
(s)-wieland-Miescher酮

机理研究表明两分子手性添加剂参与了分子内的 Aldol 缩合。其中一分子形成烯胺化合物，另外一分子则起到质子转移作用。它诱导分子内的不对称环化。

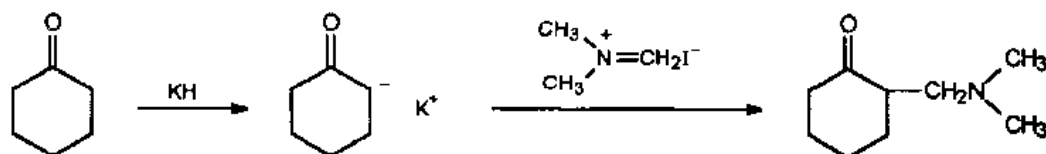


2.11 Mannich、Knoevenagel 和 Darzens 反应

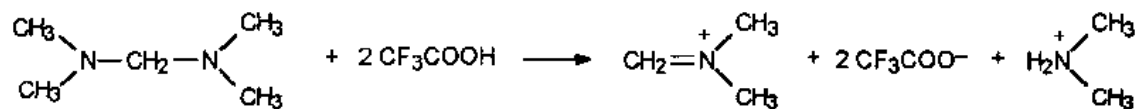
凡是具有亲电性的不饱和键时，都可以和负碳离子形成化学键。Aldol 缩合类似的反应形式很多。例如利用不同的条件形成负碳离子；或者形成除羰基以外的亲电体系。Mannich 反应在一般的情况下指由一分子甲醛、一分子仲胺和一分子有 α -活性氢的羰基化合物在胺盐这样弱酸催化下的缩合反应。甲醛与胺盐在酸催化下生成亚胺离子作为亲电型体，随后与显负性的羰基 α -碳原子相连接成键。



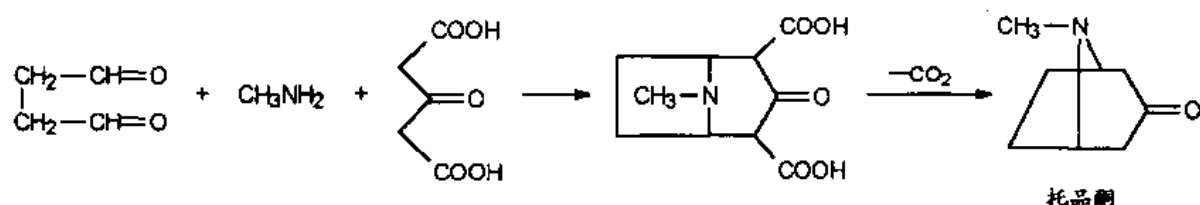
Mannich 反应的最终结果是在羰基化合物的 α -碳原子上引入一个氮甲基。它从反应条件来说应该是在偏酸性条件下进行的缩合反应。不过如果从仲胺的角度来考虑也可看成是碱作用下形成亚胺亲电试剂。有些改进的 Mannich 反应则用由碱作用形成的负碳离子直接与亚胺离子相反应而得。



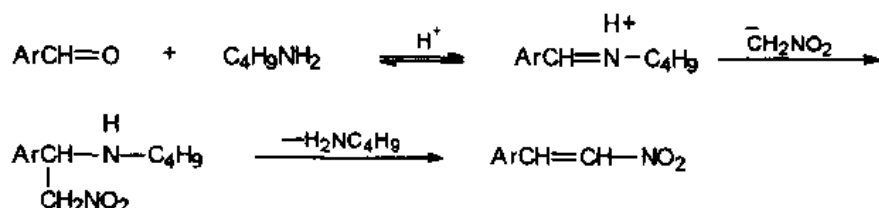
使用二(二甲氨基)甲烷，用三氟乙酸处理则形成三氟乙酸与亚胺形成的盐。碘化物也常被使用，N、N-二甲氨基亚胺的碘化物称“Eschenmoser's Salt”。它们均用于 Mannich 反应中。



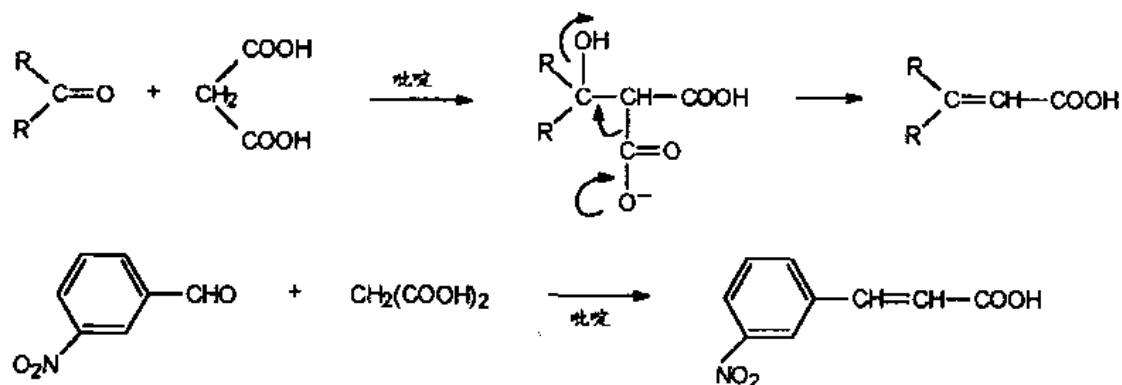
羰基化合物引入氮甲基在合成上很有用途。许多含氮的药物用这种方式合成。甲胺可进一步甲基化形成三甲铵基，在碱作用下消除可得 α 、 β -不饱和羰基化合物。这种被称作 Mannich 碱的化合物用于 Robinson 环化反应中以减少副反应。Robinson 在 1917 年由丁二醛、甲胺和丙酮二羧酸合成托品酮的反应是 Mannich 反应应用较早的成功例证。



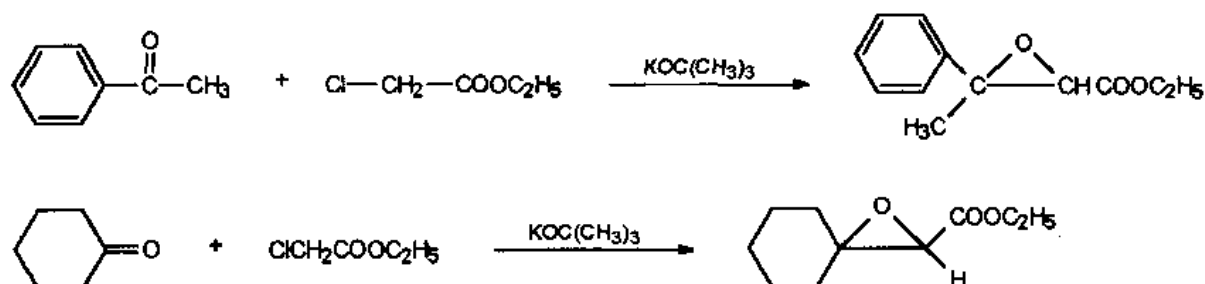
其它由胺催化的反应如 Knoevenagel 反应，反应机理也是由胺与醛在缓冲溶液的条件下缩合生成亚胺盐。具有较强酸性的 α -活性氢化合物在弱碱胺的作用下脱去质子形成负碳离子进一步相互缩合。它常用于丙二酸二乙酯、氰代乙酸酯以及硝基甲烷与芳香醛的缩合反应中。



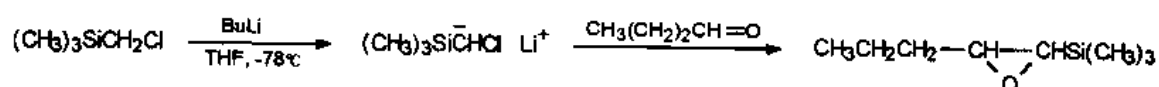
羰基化合物与丙二酸二乙酯或丙二酸也可以在吡啶等弱碱催化下直接发生缩合。当用丙二酸反应时，可直接脱羧，形成 α, β -不饱和羧酸。



Darzens 反应是指由卤代羧酸酯在碱作用下形成负碳离子与羰基加成。加成产物由卤原子的离去及负氧离子的进攻形成环氧乙烷的结构。产物是 α, β -环氧羧酸酯，又称缩水甘油酸酯。



由三甲基硅及卤素稳定的负碳离子也可发生类似的反应。它需用更强的碱在低温下反应。



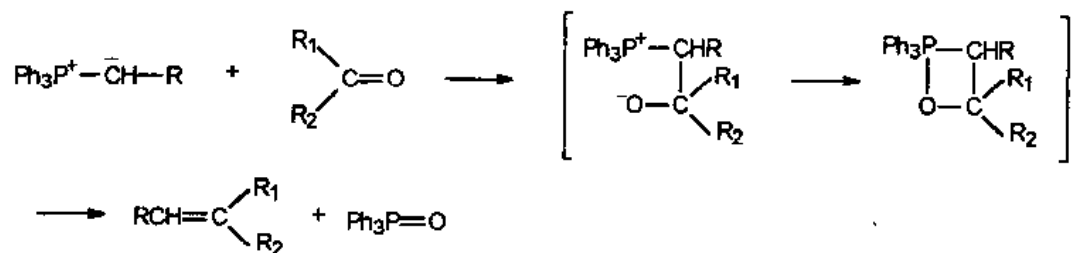
环氧乙烷是一个十分活泼的结构，因此上述反应在合成上很有应用价值。

2.12 Wittig 及有关反应

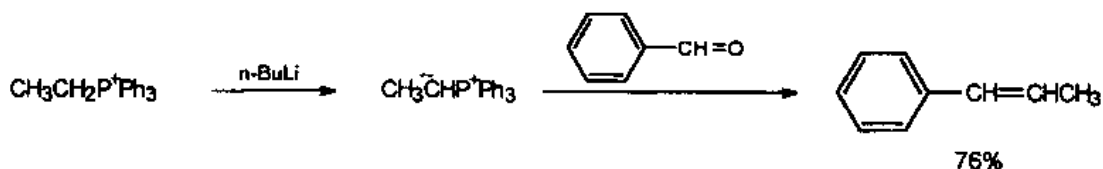
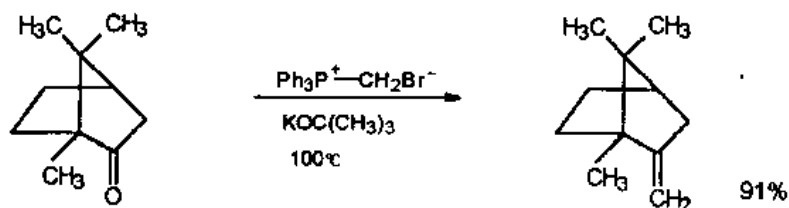
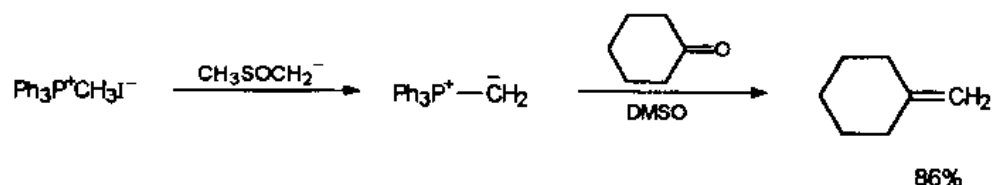
Wittig 反应是涉及到由磷盐稳定的负碳离子向羰基化合物加成的反应。反应的最终结果是形成烯烃。磷化物, 通常如三苯基磷与卤烃作用形成磷盐。磷盐的 α -碳原子上的氢具有一定酸性, 与碱作用则形成由磷盐稳定的负碳离子。这个负碳离子在相邻两个原子上带有相反电荷, 是一种内盐, 被称为 Ylide 即内磷盐。磷 Ylide 和磷烯 Ylene 共振, 因此可用两种限定的结构式表示。但光谱研究表明 Ylene 结构的形式比例较少。



形成 Ylide 采用的碱一般要用较强的碱, 如丁基锂、氢化钠、氨或胺的锂盐等。如果烃基上与负碳离子相邻碳上还有另外一个致活基团时, 由于 α -活性氢酸性较强, 可用弱一点的碱形成负碳离子。磷 Ylide 是一个活泼的亲核试剂, 可和羰基化合物发生加成反应。加成时首先形成一个偶极中间体 betaine, 继而生成环状氧磷烷。由于氧、磷之间可形成强的磷氧双键化合物, 进一步消除掉三苯基氧磷则得到相应烯烃。反应中 Ylide 不需分离, 可直接与羰基化合物作用。



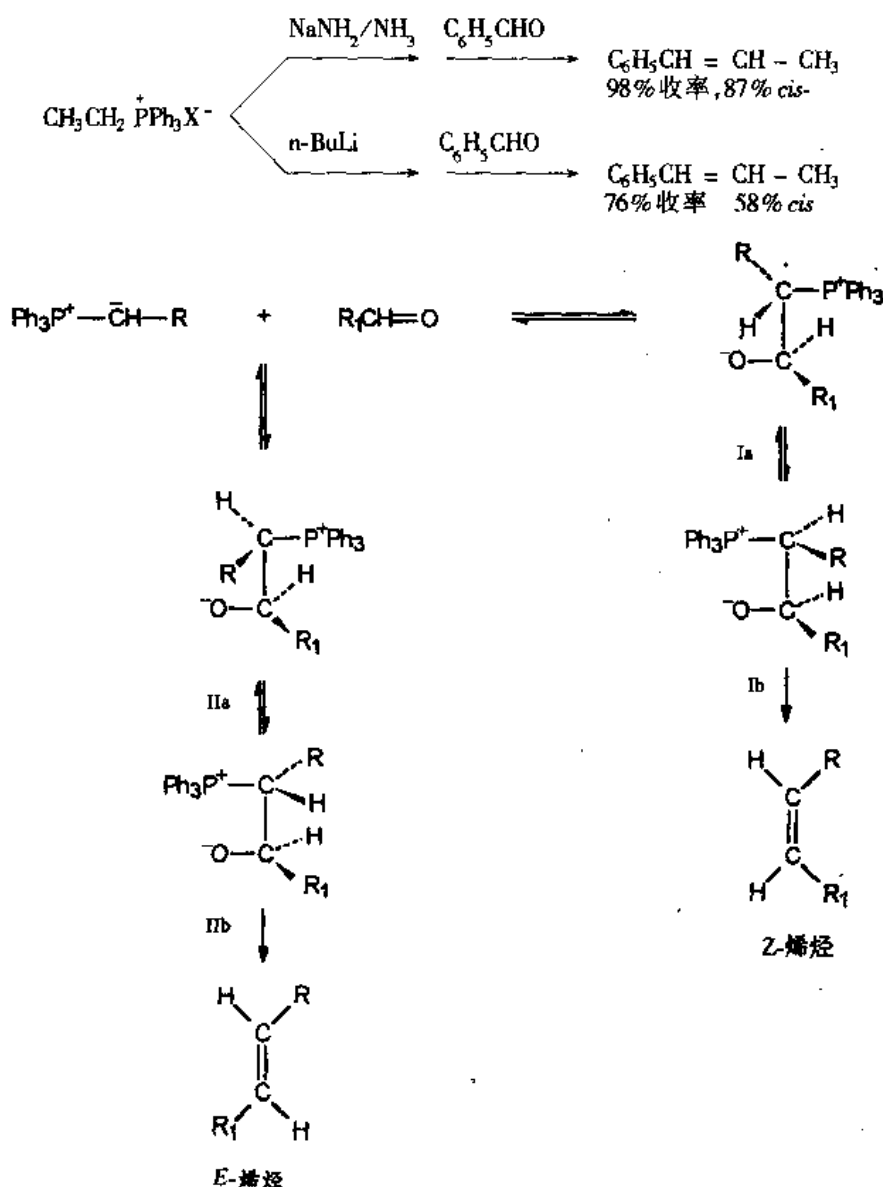
在合成上利用 Wittig 反应把羰基化合物转化成新的烯烃。下面举一些应用实例。



Wittig 反应形成烯烃时可得反式和顺式异构体的混合物。内磷盐用碱作用形成 Ylide 时, 如果烃基部分没有其它活性基团必须用较强的碱作用。这样的 Ylide 十分活泼, 有时可称为不稳定 Ylide。如果内磷盐的烃基部分存在一个致活基团, α -活性氢酸性强。形成 Ylide 时可

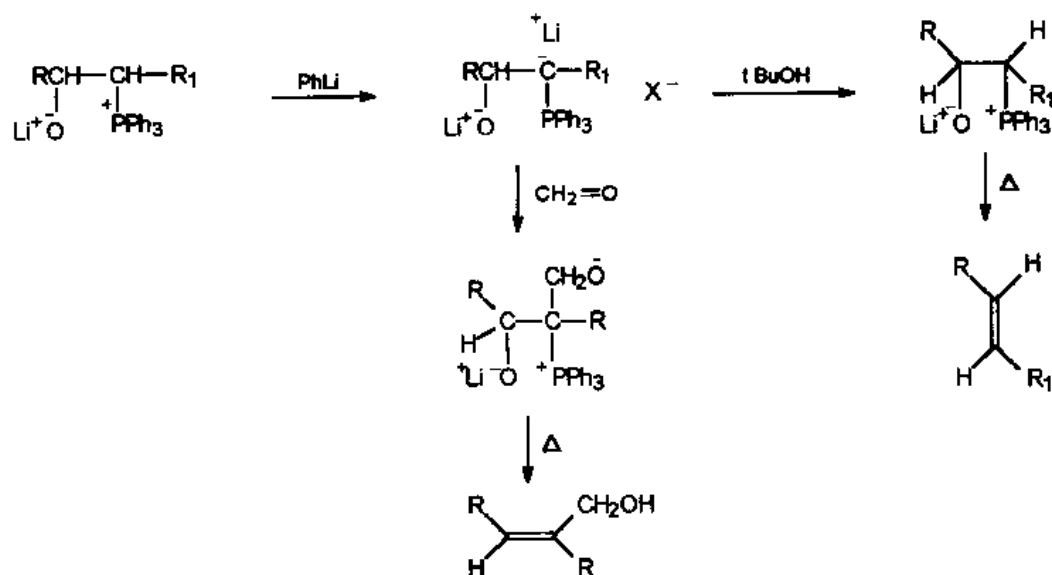
用弱碱，但这样的 Ylide 不太活泼，可称稳定 Ylide。实验结果表明，在进行 Wittig 反应合成烯烃时，不稳定 Ylide 形成 Z-式烯烃。稳定 Ylide 主要形成 E-式烯烃。

Wittig 反应的立体化学选择性，是由加成反应时的立体效应决定的。Ylide 与羰基加成，首先形成活化能比较低的过渡 I_a 式，它属于动力学控制的反应，形成较快。因为三苯基磷位阻大，与氧负离子处在两个方向。这种情况适用于不稳定 Ylide 与羰基加成。当它进一步消除时，需扭转成 I_b 式，最后得 Z-式烯烃。对于稳定的 Ylide 与羰基加成时需较大能量并有达到平衡的条件，这时可得能量较低的加成产物 II_b ，最后生成消除产物为 E-式烯烃。反应中形成锂化物时锂离子与氧负离子形成较强的紧密离子对，因而阻滞环氧烷的分解，结果易于向平衡状态移动，热力学稳定的形式比例增加，可提高 E-式烯烃收率。下述两个反应中可看到锂盐对产物立体化学的影响：

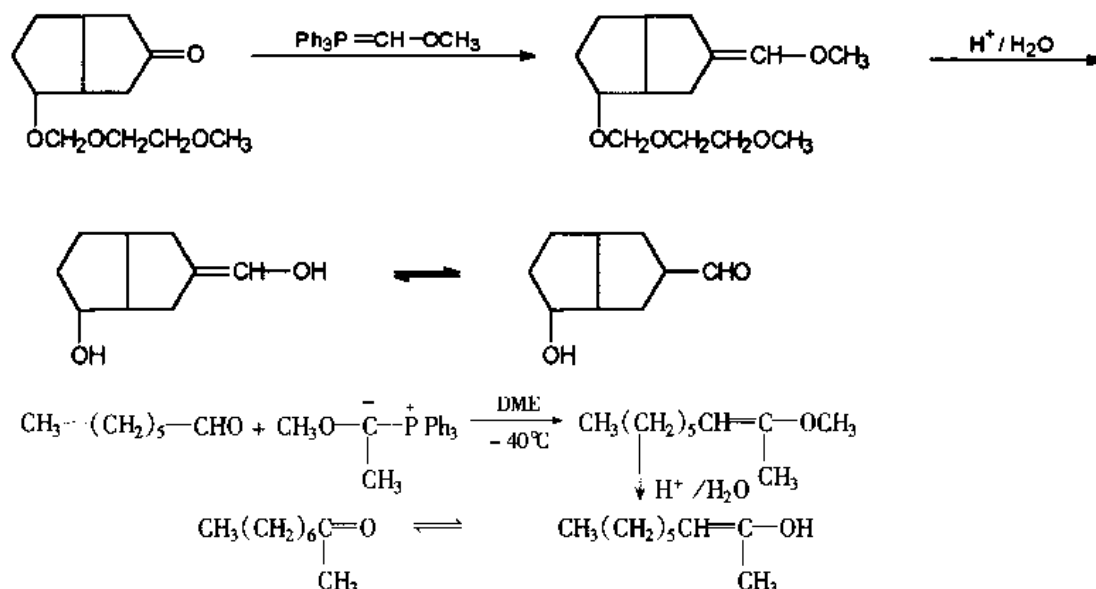


Schlosser 改良法可使不稳定 Ylide 生成 E-式烯烃。方法是在 Ylide 与羰基加成之后，仍放在低温反应，不使其立即消除。用一强碱将它再形成另一新负碳离子，继续加入叔丁醇质子化。利用这种转化中的平衡，生成相对稳定性较强的 threo-式构型产物。再加温后，消除则主要得 E-式烯烃。这种改进在合成上另一种应用则是将锂化后的 betaine 与甲醛加成，可合

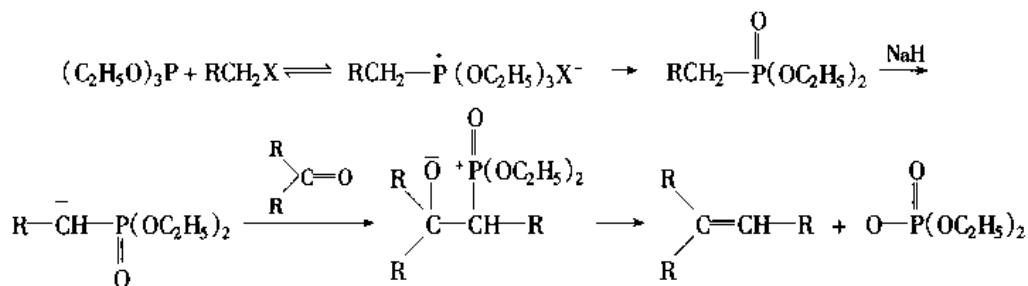
成烯丙醇的衍生物。



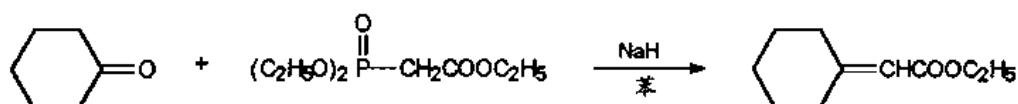
除此之外，Wittig 反应用于合成时还有许多改进。例如由甲氧甲基形成的 Ylide 与羰基化合物反应。可将羰基的碳原子上引入一个新的醛或酮基。



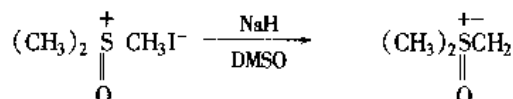
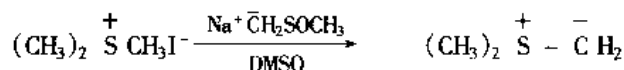
采用亚磷酸酯形成 Ylide，它的亲核性较强。亚磷酸酯在形成鎓盐之后，发生 Arbuzov 重排生成磷酸酯。进一步形成负碳离子与羰基加成。与羰基加成的产物消除掉一分子磷酸酯的盐形成烯烃。副产物溶于水，比三苯基氧膦易于去掉。



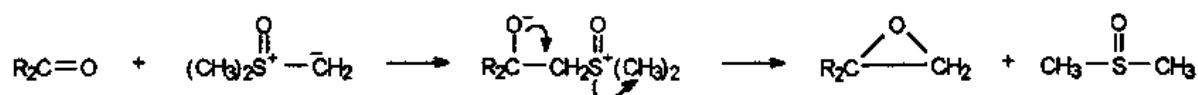
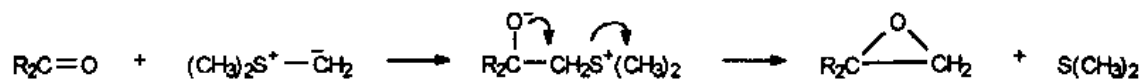
下面举些应用实例：



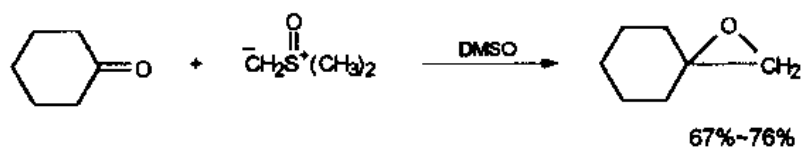
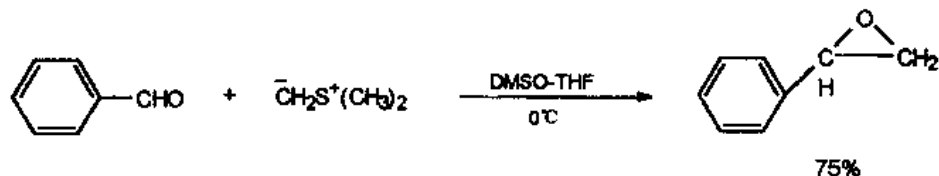
除了由磷盐稳定的负碳离子之外，含其它元素的 Ylide 也被研究过。其中以含硫 Ylide 应用比较多。含硫 Ylide 目前比较常见的是分别以三甲基硫盐和三甲基硫氧盐生成的负碳离子。它们形成的反应式如下：



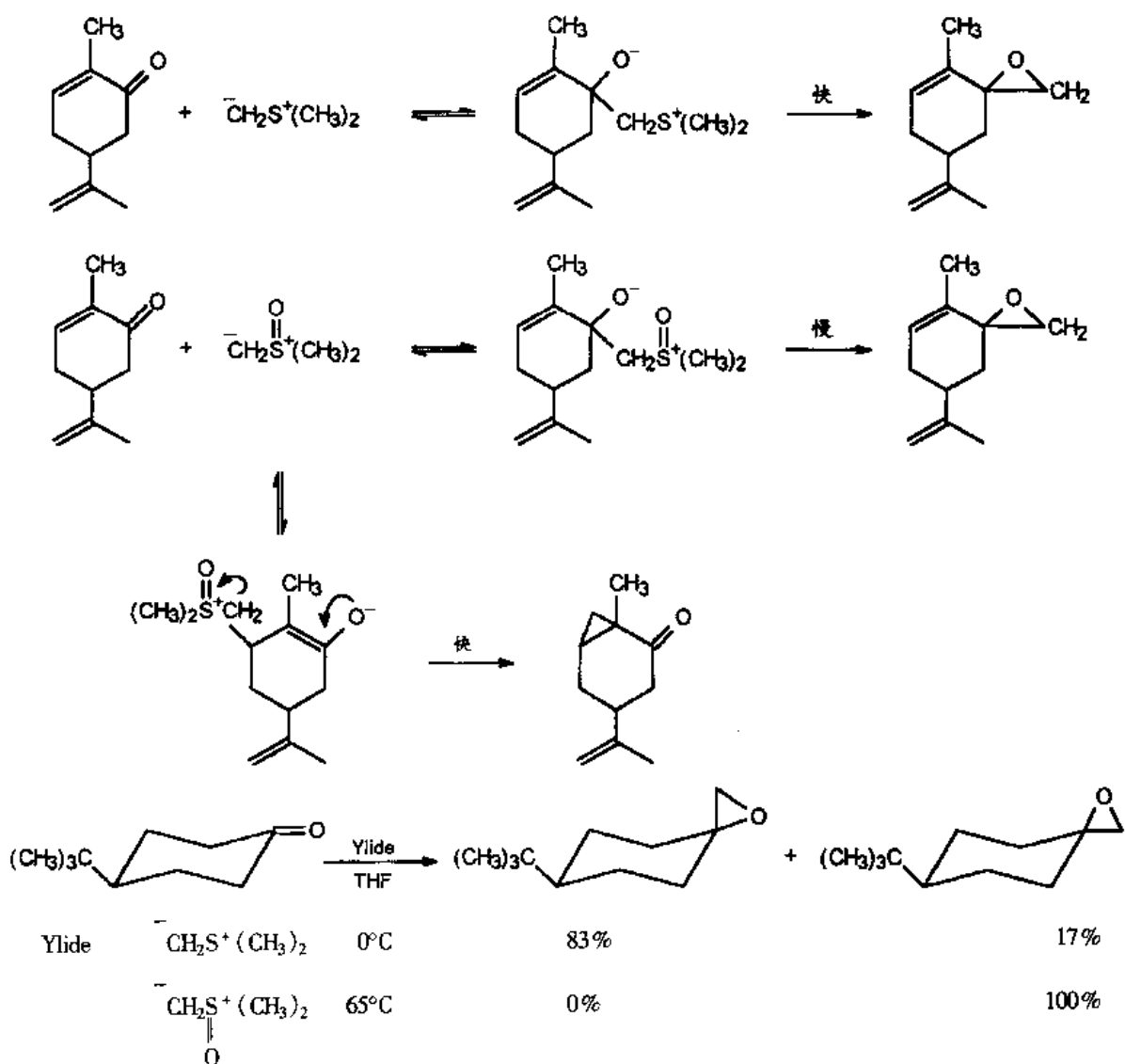
这些含硫 Ylide 也可和羰基化合物加成。含有砷基的 Ylide 属于比较稳定 Ylide。磷、硫内盐之间明显不同在于与羰基加成之后，磷氧键是强化学键易于形成，而硫氧键不太易于形成。因此后者发生硫离子消除，负氧离子进行分子内 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应，生成环氧乙烷结构。



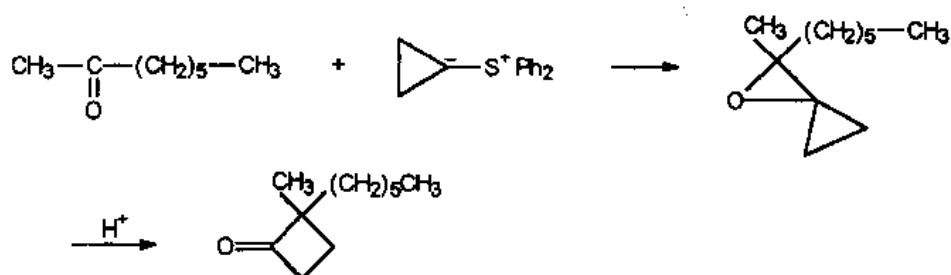
例如：



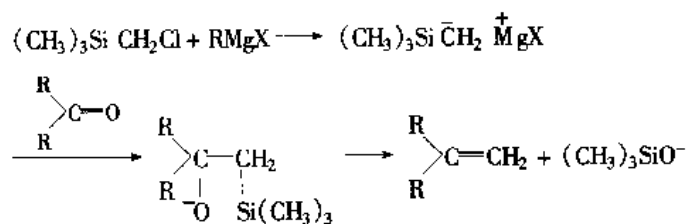
由于两种常用硫 Ylide 稳定性不同，它们在一些反应中表现不同。例如与 α, β -不饱和羰基化合物加成时，由三甲基硫盐生成的 Ylide 主要生成环氧乙烷化合物。而由三甲基硫氧盐生成的 Ylide 主要进行热力学控制的共轭加成产物，生成环丙烷结构的化合物。在与环己酮加成的反应中，三甲基硫盐生成的 Ylide 形成动力学控制的 α 键进攻产物。三甲基硫氧盐的 Ylide 形成热力学控制的 ϵ 键进攻产物。



羰基化合物与环丙基铈盐形成的 Ylide 加成，生成氧代螺环戊烷。经酸催化形成环丁酮衍生物。

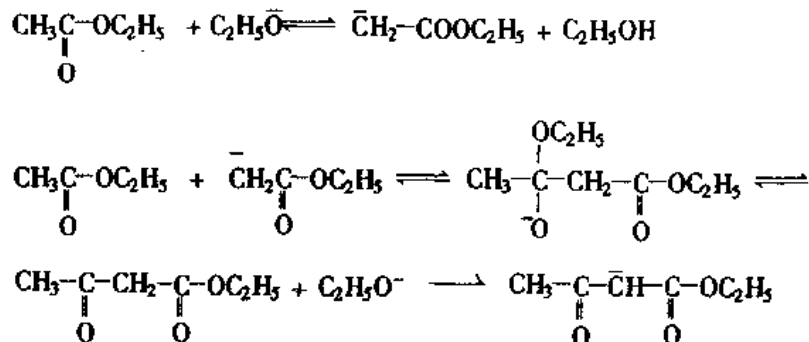


由三甲基硅稳定的负碳离子也可与羰基加成。加成产物消除三甲基硅氧负离子，生成烯烃。

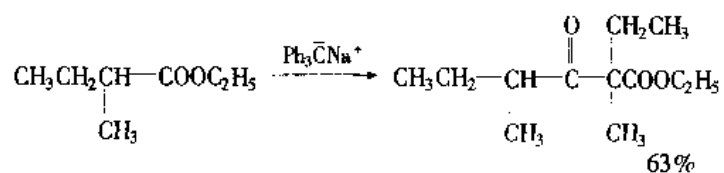


2.13 负碳离子的酰化反应

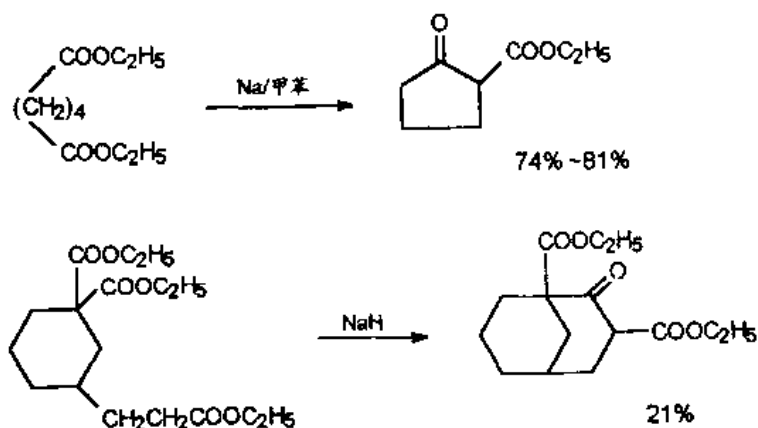
负碳离子作为亲核试剂可和羧酸衍生物反应，经加成、消除而引入酰基。酯缩合反应是由一分子酯将另一分子酯形成的负碳离子酰化的结果。例如乙酸乙酯经 Claisen 酯缩合生成乙酰乙酸乙酯的反应经下述机理进行。

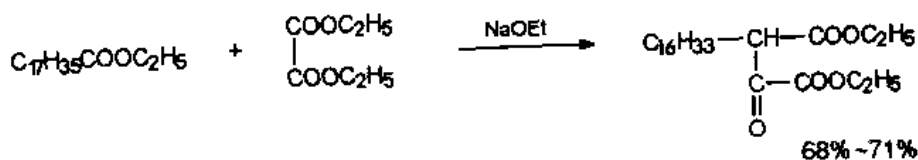
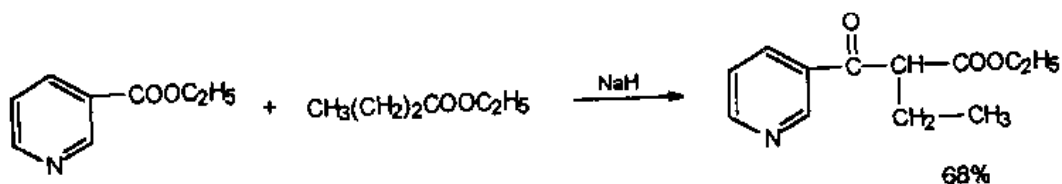


反应中最后一步是一个中和反应。生成的乙酰乙酸乙酯其 α -活性氢酸性增强，可和醇钠反应定量转化为它的负碳离子。反应能进行完全。如果缩合后形成的 β -酮酯没有 α -活性氢，在醇钠作用下不能移动平衡，上述酯缩合就难以进行。这时必须采用强碱，使酯定量形成负碳离子而完成它的酰化。Claisen 酯缩合反应有时可用金属钠或氢化钠作碱。酯中微量醇将它们转化成醇钠。

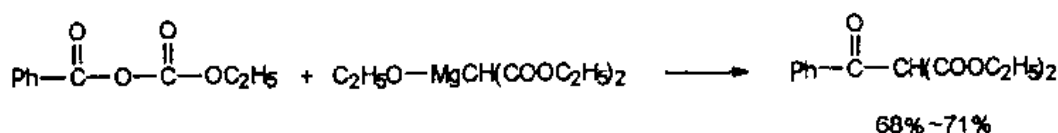
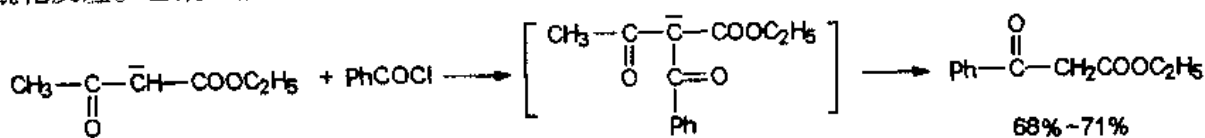


酯缩合反应可在分子内进行，有合适相对位置的二酯可自身缩合，用于五、六元环化合物的制备。这个反应叫 Dieckmann 酯缩合。其它混合羧酸酯进行反应时，其中一个酯组分最好是不具 α -活性氢的酯。这样反应产物比较单一。

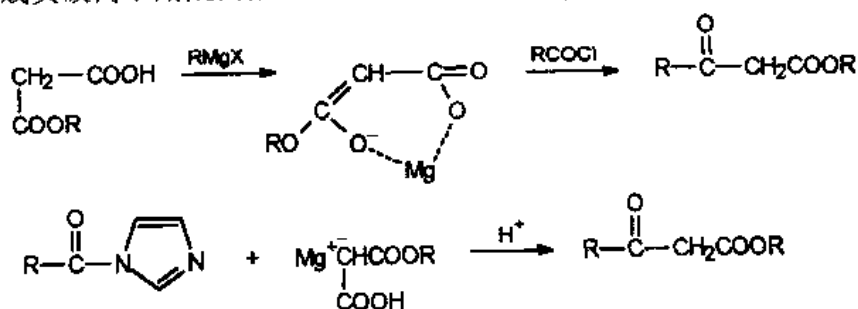




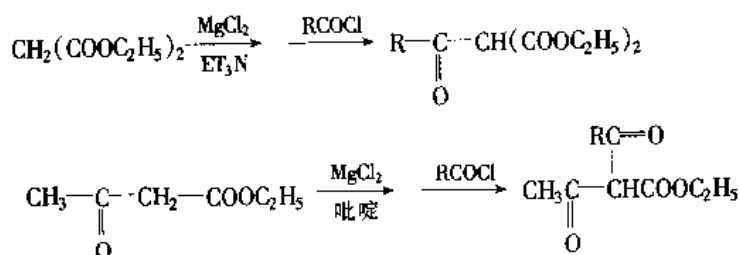
除了用酯进行负碳离子酰化之外，负碳离子可用酰卤、酸酐、酰基咪唑等活泼试剂进行酰化反应。乙酰乙酸乙酯、丙二酸二乙酯生成的负碳离子可以进行酰化反应。



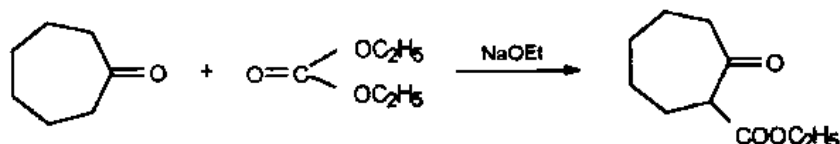
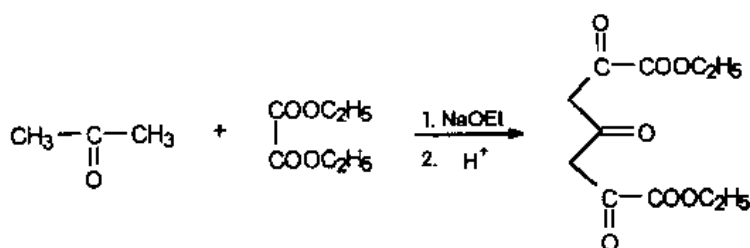
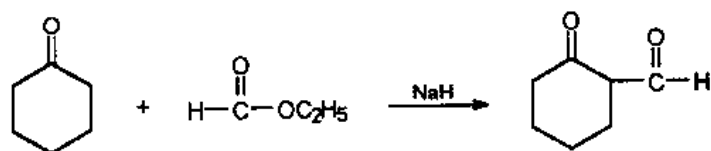
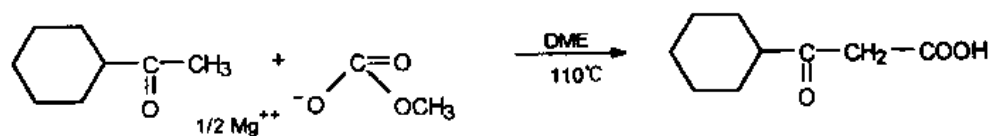
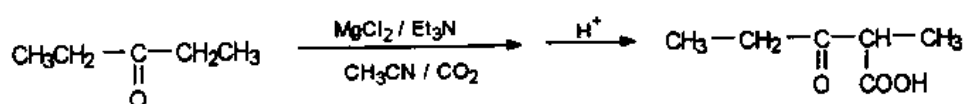
丙二酸二乙酯的镁盐可由丙二酸二乙酯在乙醇中与金属镁反应得到。丙二酸的单酯与格氏试剂反应生成负碳离子用酰卤酰化后可直接脱羧生成 β -酮酸酯。



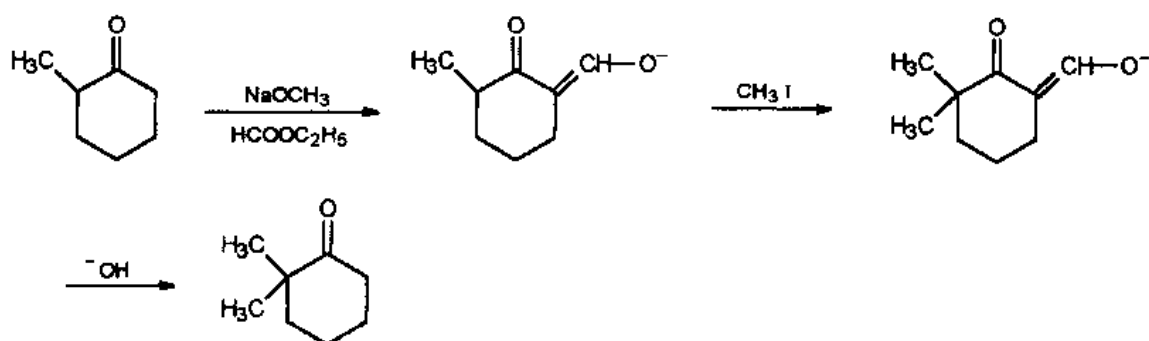
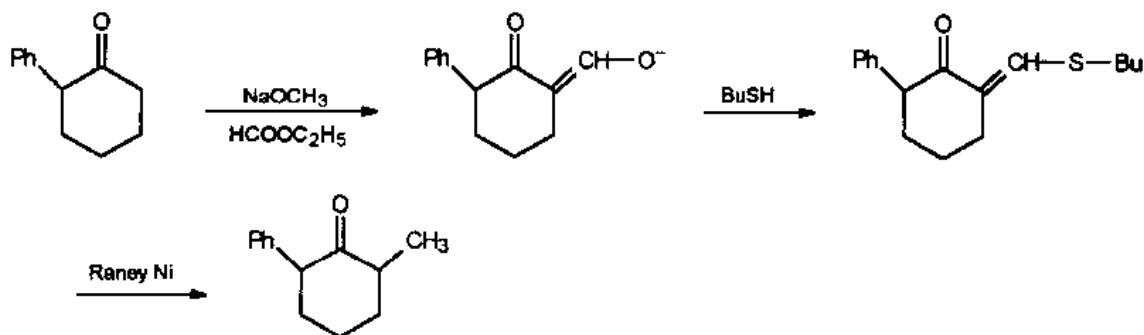
丙二酸二乙酯或乙酰乙酸乙酯在氯化镁和胺存在下可进行负碳离子酰化。



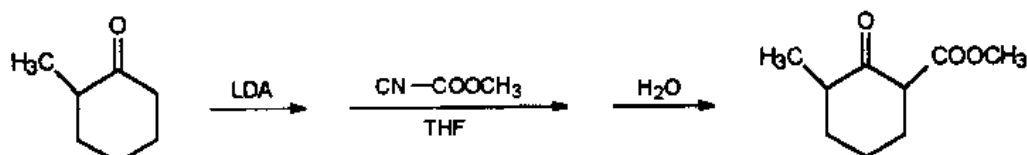
由酮类化合物生成的负碳离子也可进行酰化反应。当与二氧化碳或碳酸单酯作用引入羧基。如果与甲酸酯、草酸酯、碳酸二乙酯作用则分别将负碳离子上引入甲酰基、草酰基和乙氧羰基。



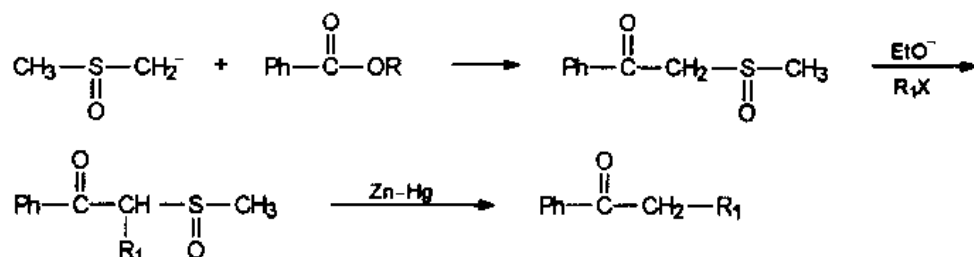
酮的负碳离子与甲酸酯反应时，引入的甲酰基可异构化为烯醇式。在负碳离子上形成的羟亚甲基结构进一步与硫醇反应生成硫醚。羟亚甲基可形成对负碳离子的封锁保护作用。硫醚则可经还原生成甲基。这都可用于合成反应中。



酮的负碳离子除可用碳酸二乙酯引入羧酸酯基外，还可用氰代甲酸酯代替。



二甲基亚砜可形成负碳离子，这个负碳离子也可用酯酰化。生成的 β -酮砜化合物可用锌汞齐还原去掉砜基。它也是具有由双功能基活化的 α -活性氢的化合物。这个反应提供了另一种活化基团的类型，在合成上很有意义。



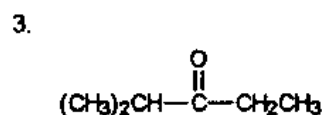
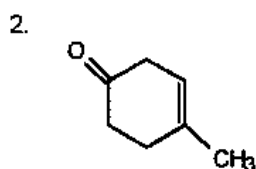
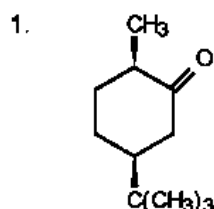
由以上讨论可以看出，在碱作用下形成的负碳离子可以作为亲核试剂与另一个碳的受体进行亲核置换、亲核加成等类型反应藉以形成碳碳键。本章介绍的反应在有机合成上具有重要地位。因为碳骨架合成常常利用这类型的反应。

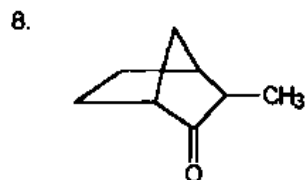
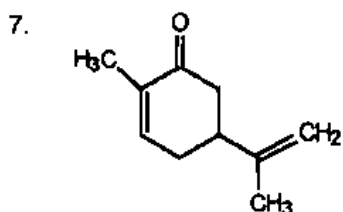
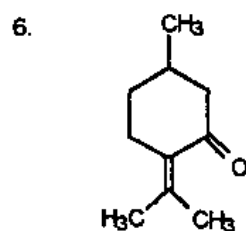
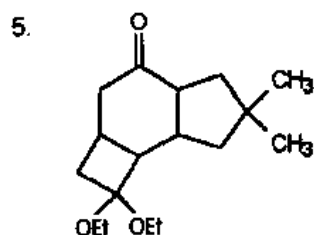
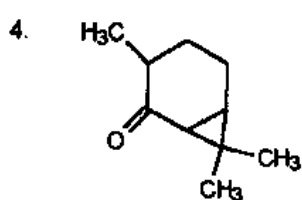
习 题

2.1 按酸度顺序排列下述各组化合物

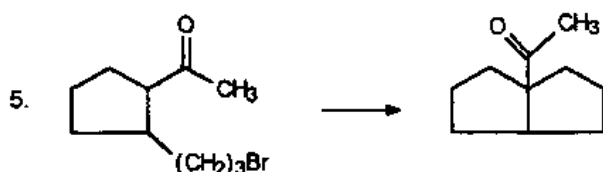
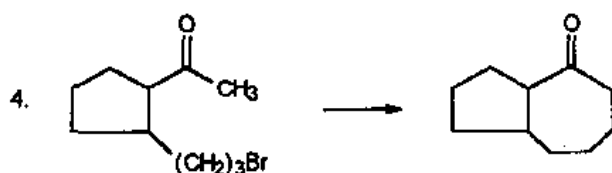
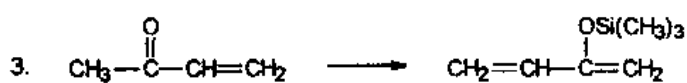
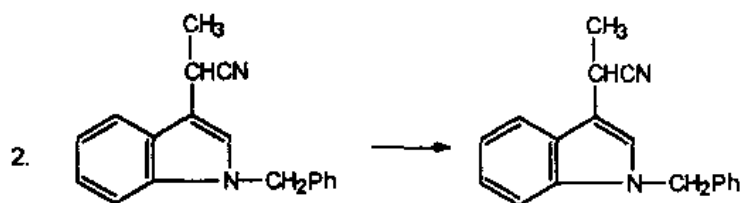
1. $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NO}_2$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{Ph}$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $\text{CH}_2(\text{CN})_2$
2. $[(\text{CH}_3)_2\text{CH}]\text{NH}_2$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CHOH}$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CHPh}$
3. $\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ 、 $\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{OCH}_2\text{Ph}$
4. $\text{Ph}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $(\text{CH}_3)_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CH}_3$ 、 $(\text{CH}_3)_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{Ph}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$

2.2 写出下列各酮类化合物中的可能烯醇盐结构，并指出哪一个是动力学控制的脱质子优势结构，哪一个是比较稳定的结构？



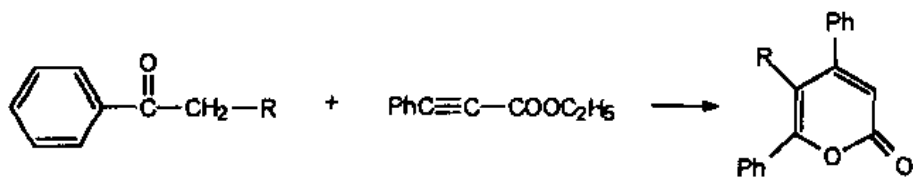


2.3 说明完成下列转换的反应条件



2.4 2,3,3-三苯基丙腈用一摩尔氨钾在液氨中反应，再与氯苄作用形成主要产物为 2-苄基-2,3,3-三苯基丙腈。而用 2 摩尔氨钾反应时，主要生成 2,3,3,4-四苯基丁腈，说明原因。

2.5 取代苯乙酮和苯丙炔酸乙酯在 Michael 加成条件下，形成下列产物，说明其机理。



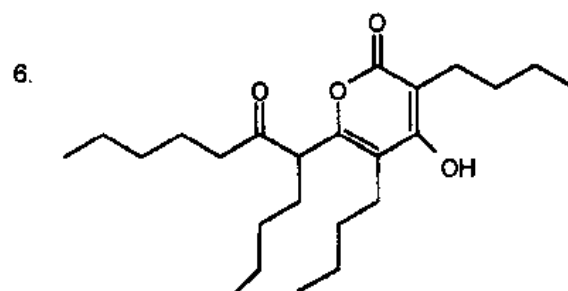
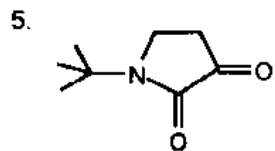
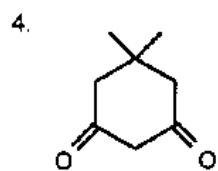
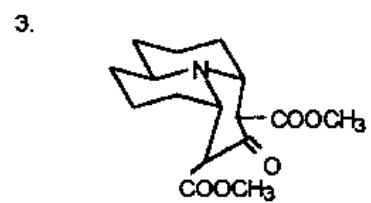
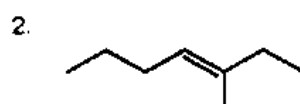
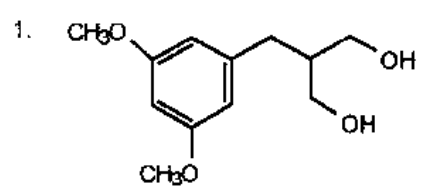
2.6 完成下列反应式

- $$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3 \xrightarrow[2. \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHO}]{1. \text{LDA} / -78^\circ\text{C}} \xrightarrow{3. \text{H}_2\text{O}}$$
- $$\text{furan-2-carbaldehyde} + \text{PhCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3 \xrightarrow{\text{NaOH}}$$
- $$\text{2-methylcyclopentanone} + \text{H}-\text{C}(=\text{O})-\text{OC}_2\text{H}_5 \xrightarrow{\text{Na}}$$
- $$\text{cyclohexyl-C}(=\text{O})\text{CH}_3 + (\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2\text{C}(=\text{O}) \xrightarrow{\text{NaNH}_2}$$
- $$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5 \xrightarrow{\text{NaOCH}_3}$$

2.7 说明如何进行下列转换

- $$\text{gamma-butyrolactone} \longrightarrow \text{HO}(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$$
- $$\text{bicyclic lactone} \longrightarrow \text{bicyclic alcohol}$$
- $$\text{CH}_2(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2 \longrightarrow \text{cyclohexane-1,4-dione}$$
- $$\text{4-methoxyacetophenone} \longrightarrow \text{4-methoxy-3-phenyl-2-propen-1-one}$$
- $$\text{7-(trimethylsilyl)bicyclo[2.2.1]hept-5-ene} \longrightarrow \text{7-methylbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-one}$$

2.8 合成下列化合物



3 亲核置换反应

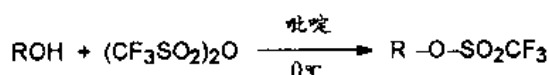
亲核置换反应是在化学合成中完成功能基相互转换时最常遇到的一大类反应。本章将要介绍的除了在饱和碳原子上的亲核置换外还包括羧酸衍生物上不饱和碳原子的置换。

3.1 烃基化试剂的形成

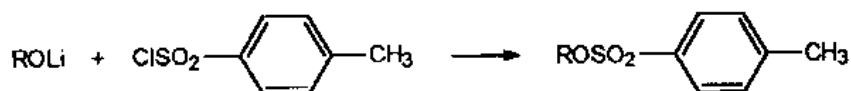
被亲核试剂进攻的碳原子上必须有良好的离去基团。我们所熟悉的离去基如卤代烃中的卤原子、磺酸酯中的磺酸根，它们最为常用。

3.1.1 磺酸酯

磺酸酯是由磺酰氯和醇在吡啶或三乙胺作用下形成的。磺酸酯中常使用的有对甲苯磺酸酯 (tosylate)、甲磺酸酯 (mesylate)；三氟甲磺酸酯 (triflate) 尤为活泼，它可由三氟甲磺酸酐与醇在吡啶中反应得到：

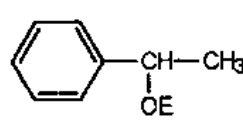
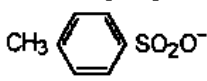


醇锂与磺酰氯反应也不失为制备磺酸酯的良好方法：

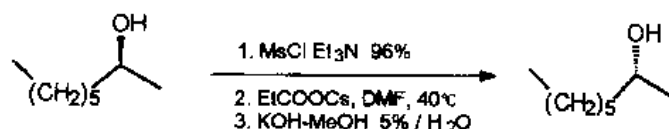


叔醇磺酸酯既不易于制备也不稳定，在制备磺酸酯时常形成烯烃。

磺酸酯是极有用的亲核取代底物，有较高的反应活性，而且在由醇形成磺酸酯时保持醇分子中原有构型和化学结构。三氟甲磺酸酯是一个非常强的离去基团。在研究 1-苯基乙基的酯及卤化物在 80% 乙醇水溶液中 75℃ 时溶剂分解有如下反应相对速度：

E	k 相对
	1.4 x 10 ⁻⁸
	3.7 x 10 ⁻⁴
Br ⁻	14
Cl ⁻	1

烃基磺酸酯如果用羧酸盐进行亲核取代之后再予水解则导致构型翻转，例如下式所示的反应过程：



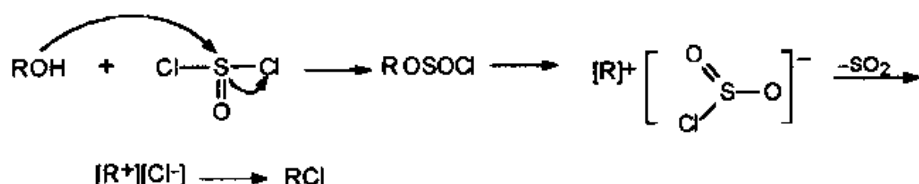
3.1.2 卤代烃

卤代烃中卤原子也是常用的离去基团。醇转化成卤代烃是合成中常用的反应之一。将醇

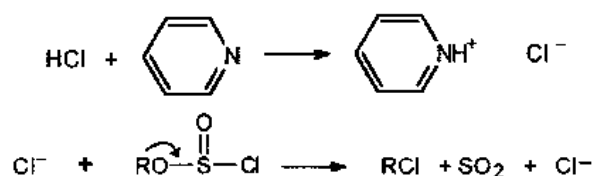
转化为卤代烃时需视醇分子中的取代基及其对酸的敏感度来选择合适的试剂。

稳定的伯醇可用浓盐酸与氯化锌的混合物来制备氯化物，用浓氢溴酸制备溴化物。对于伯醇来说反应是以 S_N2 机制进行，因此消除和重排反应不太明显。叔醇反应时只有当形成的正碳离子不易于重排时才有实用价值。

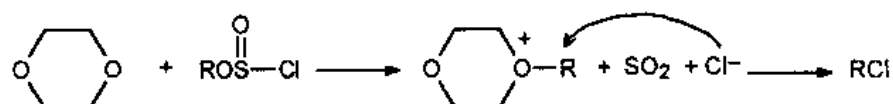
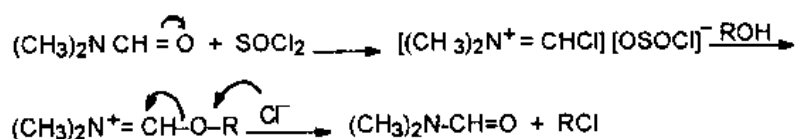
此外卤化常用的试剂还有氯化亚砷、三氯化磷及三溴化磷等。通常氯化亚砷与醇的反应有如下几种方式：醇与氯化亚砷本身反应，过量的氯化亚砷反应完毕蒸出。或与催化量吡啶共同反应，有时可用二甲基甲酰胺作溶剂。在反应中醇与氯化亚砷形成氯化亚硫酸酯，此后它形成紧密离子对，由氯离子进攻形成卤烃并维持其构型。这就是常用的 S_N1 机理。当有催



化量的吡啶时，氯离子在与吡啶结合中形成自由离子，从而进行 S_N2 取代反应导致构型反转。

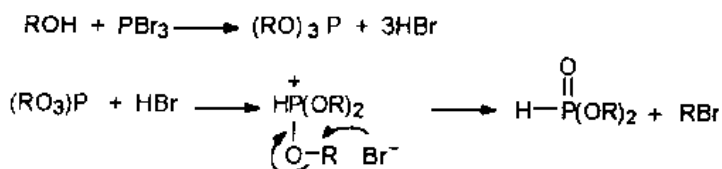


在二甲基甲酰胺中，醇与氯化亚砷作用形成烷氧基亚胺鎓盐，随后氯离子进攻形成氯代烃，手性醇也会导致构型翻转。当有其它亲核性溶剂存在时，溶剂与氯离子的两次进攻可使手性

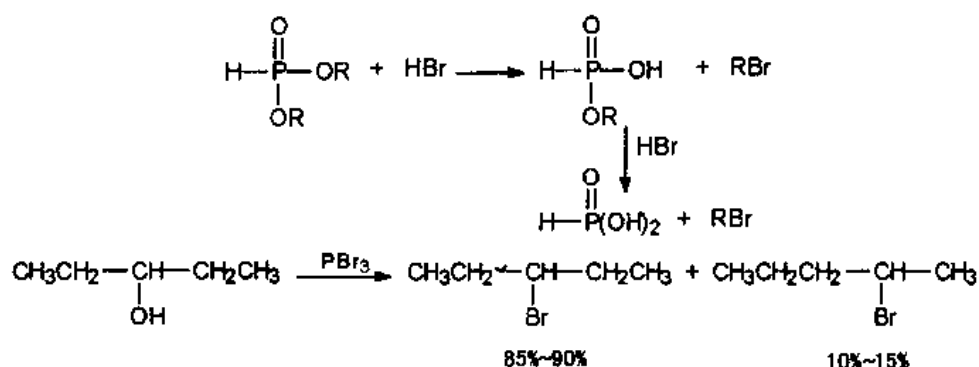


醇的反应中心构型保持。总之醇与氯化亚砷的反应当涉及手性醇时将比较复杂，生成的产物其立体化学会因反应条件不同而情况有变化，这在使用时应予注意。

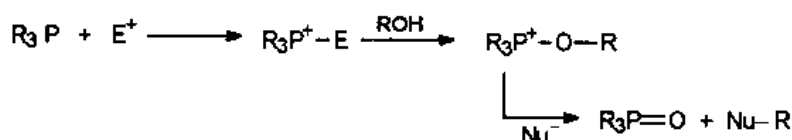
醇与卤化磷的反应，首先生成亚磷酸酯。亚磷酸酯经质子化、阿尔布卓夫 (Arbuzof) 重排得磷酸酯，其中烷基依次被溴离子从背面进攻生成溴代烃。反应的动力是碳氧键裂解形成



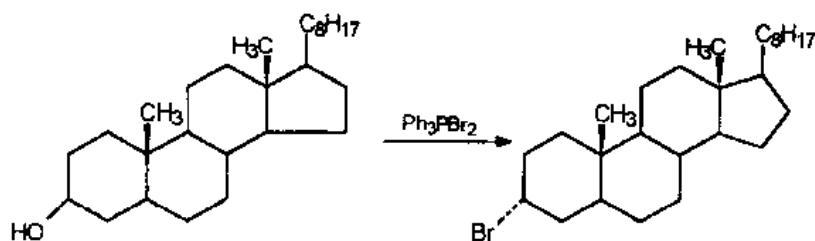
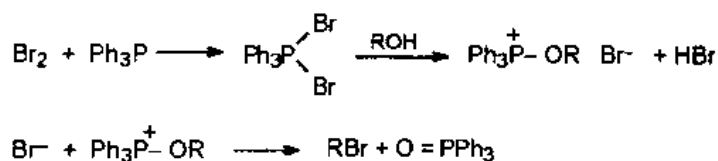
强的磷氧键。溴代烃将使原来手性醇构型转化，但消旋化及重排反应也时有发生。当 2-丁醇转化成 2-溴丁烷时将有 10% ~ 13% 消旋化以及少量溴代叔丁烷生成。取代较多或更长的链重排产物比例增多：



显然上述常规方法不适用于对酸敏感的醇。在卤化反应中有价值的转化方法之一是使醇生成烷氧基磷鎓盐，后者对亲核试剂相当活泼，其原因也是形成强的磷氧键。磷类化合物与亲电试剂反应则形成磷鎓盐，磷鎓盐与醇反应生成烷氧基磷鎓盐。最常用的试剂是利用溴正离子或偶氮二羧酸二乙酯。

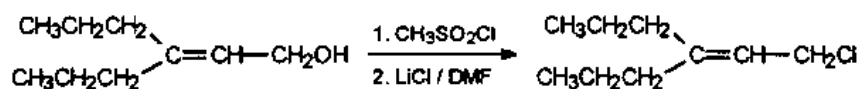


例如三苯基磷与溴按 1:1 的比例与醇反应时，醇可转化为溴化物。反应首先形成五价产物，继而转化为烷氧基磷鎓盐中间体。溴离子进行亲核进攻生成卤代烃和三苯基氧磷。由于在烷氧基磷鎓盐形成时烷氧键并不断裂，溴离子从背面进攻导致手性醇构型的转换。

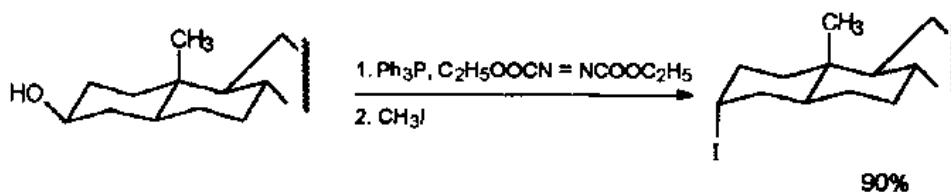
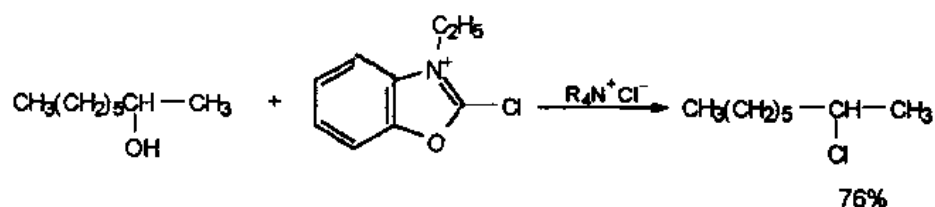
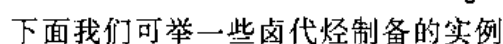
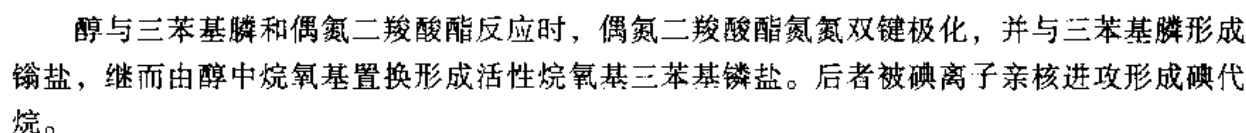
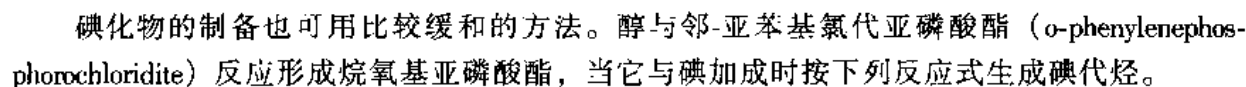


类似的转化醇为卤代烃的试剂还很多。三苯基磷和各种氯化物如四氯化碳，六氯丙酮均可产生氯代磷鎓盐，形成的氯代磷鎓盐与醇反应也形成烷氧基磷鎓盐并随之与氯离子反应而形成卤代烃。

烯丙醇在转化为卤代烃时，往往会导致重排反应，其中有比较适用的方法即首先将其转化为磺酸酯，随后由卤离子亲核取代形成卤代烃。



某些杂环化合物也可起到同样作用，例如 2-氯-3-乙基苯并咪唑鎓盐与醇作用时烷氧基与氯置换，烷氧基被活化可以发生氯离子亲核取代生成卤代烃，杂环形成稳定的 3-乙基-苯并咪唑酮。

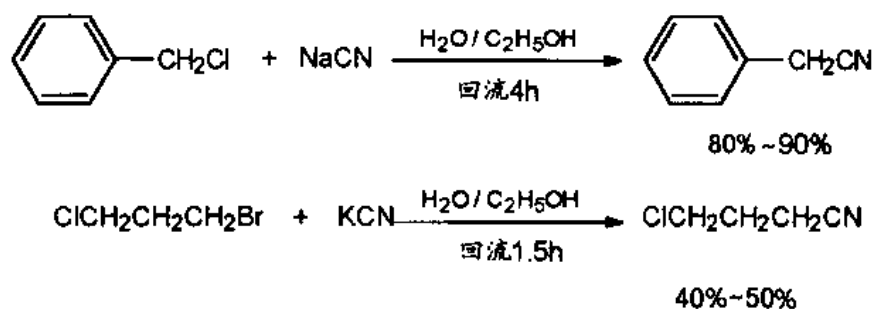


55

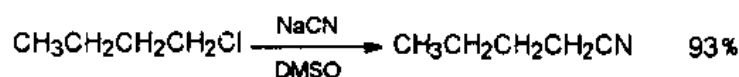
3.2 饱和碳原子上的取代反应

在亲核取代反应中，当离去基及亲核试剂确定之后，如何选择适当条件增加反应物及试剂活度极为重要。上述磺酸酯、溴化物都是常用的反应物；氯化物通常反应较慢除非是苄基氯和烯丙基氯。这类反应中选择溶剂十分重要。烃类及醚类试剂由于对亲核试剂盐的难溶性而不大适用。丙酮、乙腈尽管有极性，但多数离子化合物在其中溶解度较小。醇类溶剂虽然能溶解盐类化合物，但是由于对亲核试剂的溶剂化而降低其活性。极性非质子溶剂尤其是二甲基甲酰胺（DMF）和二甲基亚砜（DMSO）是良好的反应溶剂，它们对于盐类溶解能力较好，由于负极性的部分外露可以使盐的金属离子溶剂化。而正性部分被其它基团遮盖，因而难于使亲核试剂本身溶剂化。这种特性使亲核试剂的反应活度大大提高。不过 DMF 和 DMSO 两个溶剂也因水溶解度较大，沸点高而难以处理，使用不便。另外还有一些极性非质子溶剂如六甲基磷酰胺、N, N-二乙基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮等。除了可以增加亲核试剂的亲核度外还会影响他们之间的活度顺序。卤离子在醇溶剂中 $I^- > Br^- > Cl^-$ ，活性区别十分明显。而在 DMF 中卤离子活度几乎相近。为了改善亲核取代反应的速度还可采用相转移催化。

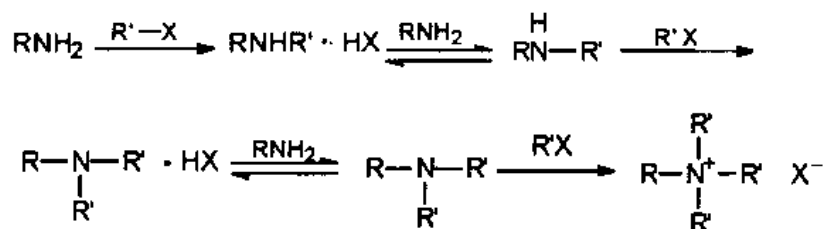
在亲核试剂中碳的亲核试剂除负碳离子外还有氰基。用氰基取代卤烃或磺酸酯是制备腈或羧酸经典的方法。通常是将卤代烃与氰化物在醇-水溶液中共热形成：



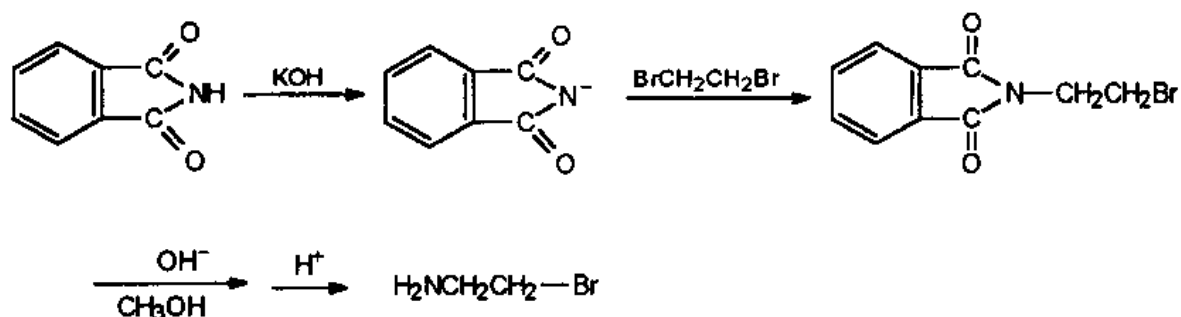
如果反应在极性非质子溶剂中进行，则较快。例如在 DMSO 溶剂中伯卤代烃可在 1 小时内转化为腈：



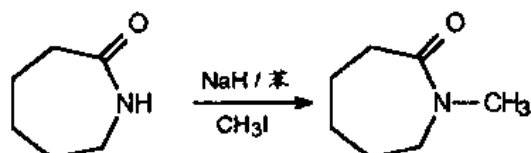
亲核性氮试剂中，卤代烃氨解是最常见反应。这个反应中从合成观点来看并不太有利。因为烃化反应可依次进行直至形成季铵盐，这种反应尤其在卤代烃过量存在情况下易于发



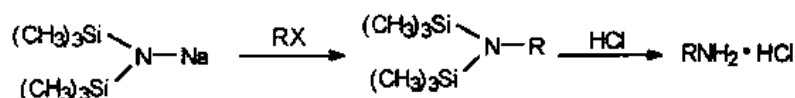
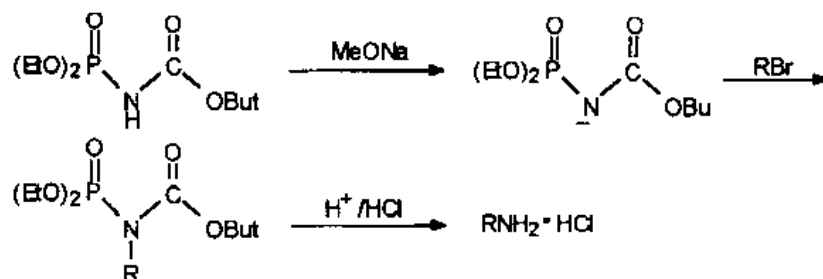
生。反应即使在限量卤代烃存在的情况下，原料胺用于中和生成产物的反应仍然进行很快，导致形成混合产物。因此伯胺形成在合成中常采用还原胺化的方法。Gabriel 合成方法是采用酰亚胺的负离子与卤代烃反应，当取代的邻苯二甲酰亚胺与肼或碱反应时释放出胺。



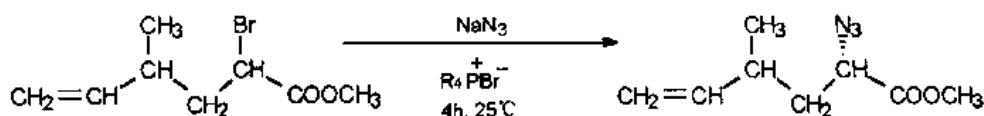
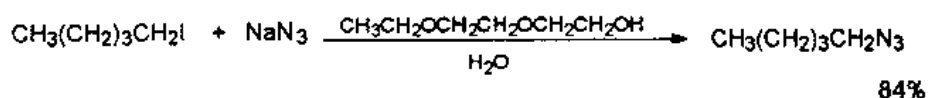
酰胺当用足够强的碱时，也可用卤烃进行烃基化反应：



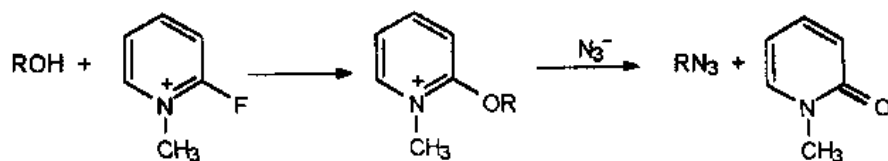
由于 Gabriel 法制胺在水解时需用强碱，因此有改良方法。改良方法采用更易水解的酰亚胺，在酸水解下进行：

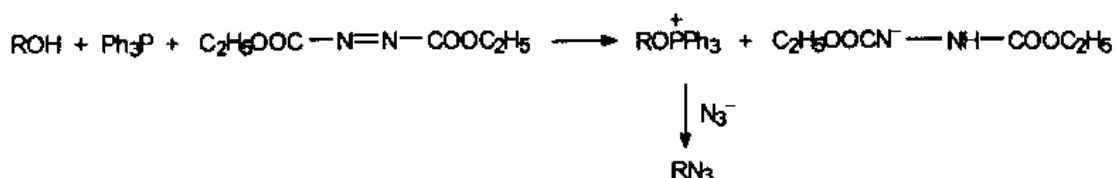


叠氮离子是活泼的氮亲核试剂，由于叠氮离子碱性较弱尤其适用于胺的制备。叠氮化物是制备各种含氮化合物常用的中间体，例如经过还原制备胺等。制备叠氮化物常规方法是由相应的卤代烃与叠氮化钠在 DMSO 或 DMF 中共热生成，有时高沸点醇也可用作反应溶剂。



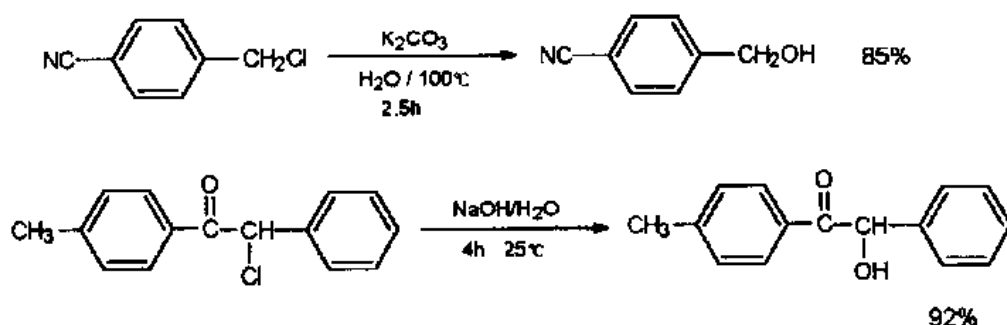
如果由醇制备，可将醇与碘代 2-氟-1-甲基吡啶鎓盐反应形成相应烷氧基取代吡啶鎓盐，随之与叠氮化锂反应则产生烷基叠氮化物。前面叙及有关由醇、偶氮二羧酸酯与三苯基膦共存时形成烷氧基三苯基膦盐被叠氮离子进攻也可形成叠氮化物，这个反应称为 Mitsunobu 反应。



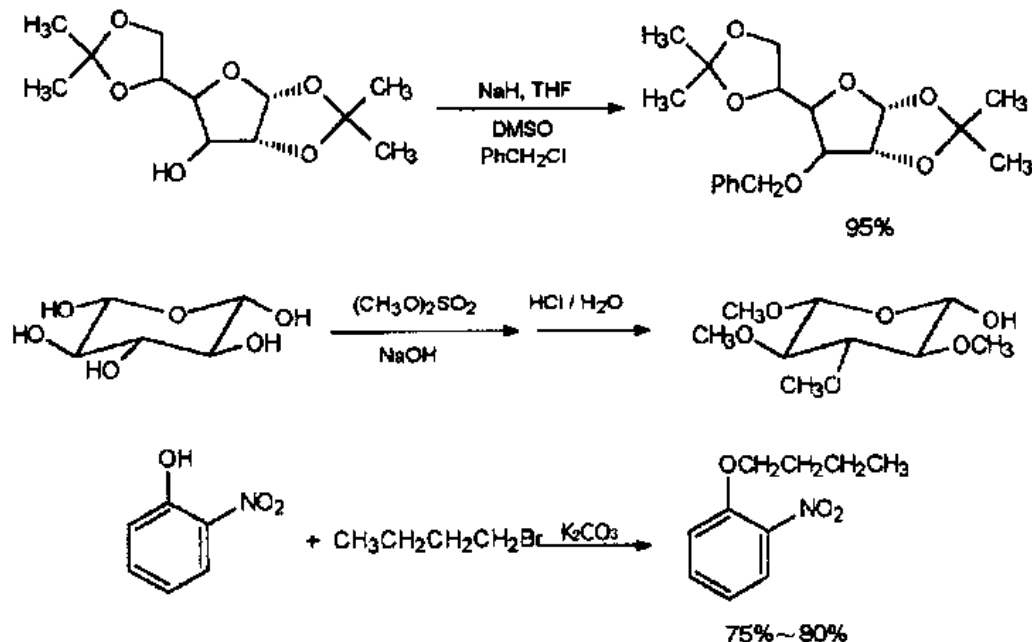


氧亲核试剂有羟基、烷氧基、羧酸根负离子 (HO^- , RO^- , $\text{RC}-\text{O}^-$ 等基团, 它们分

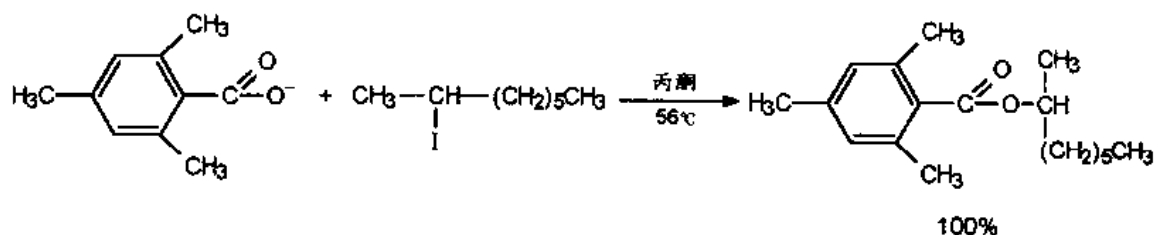
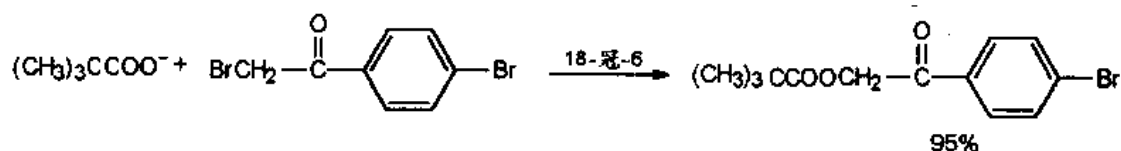
别用以形成醇、醚及酯。其中要注意的是这些基团均显相应的碱性, 因此反应中要注意消除副反应。一般来说由卤代烃制醇不太常见, 只有用氯苄水解成苄醇在合成上是常用的反应之一。它在甲苯氯化或苯环上引入氯甲基之后继之水解可得收率良好的苄醇。



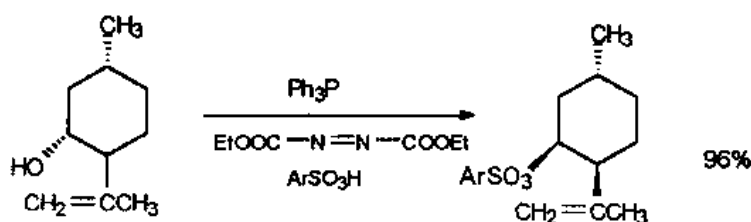
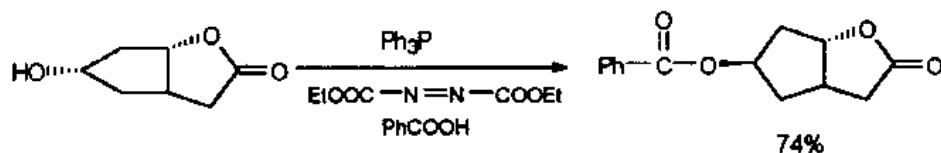
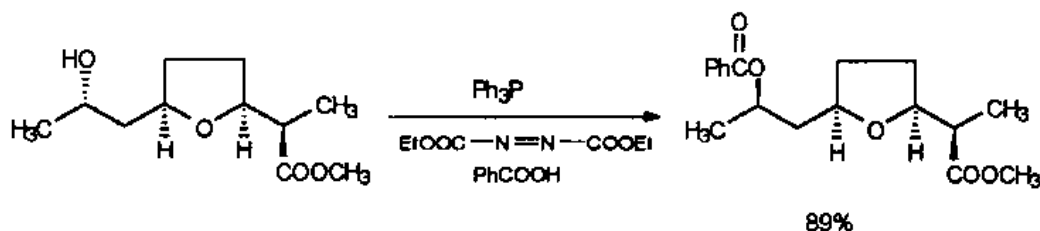
烃基化试剂被烷氧离子进攻可合成醚。例如酚在弱碱如碳酸钠、碳酸钾存在下与碘甲烷、甲基磺酸酯或硫酸二甲酯反应生成苯甲醚。当用醇钠反应时, 其碱性很强使消除反应发生的倾向增加, 不过使用活泼卤烃如形成苄醚时, 反应仍可顺利进行。



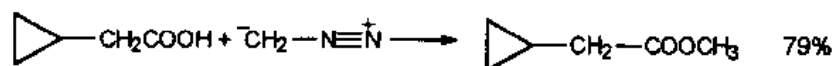
羧酸转化成酯在合成上也可由烃基化试剂与羧酸根负离子反应得到。例如由卤烃和羧酸盐, 或磺酸酯与羧酸盐反应。但羧酸盐不是强有力的亲核试剂, 因此需在极性非质子溶剂中进行或用冠醚催化。羧酸铯盐在极性非质子溶剂中效果更好, 铯盐活度大于钾盐和钠盐。铯盐活度大是因为溶解度良好, 不与负离子结合成紧密离子对。当使用碘化物与羧酸盐反应时, 丙酮是一个良好溶剂。这种方法很适合于制备位阻较大的酯, 直接酸催化酯化法不太适用。



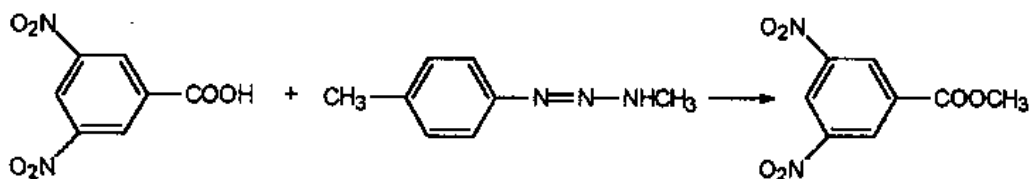
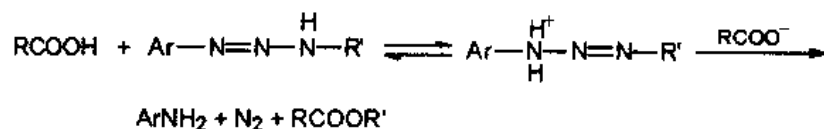
当酸化时需要改变醇的构型，可用活化羟基以羧酸盐取代。活化方法可用 Mitsunobu 试剂，这样所得的酯与原来醇构型相反。与此相似，磺酸酯也可以用同样的途径获得。



如果制备甲酸酯，常用重氮甲烷反应。重氮甲烷也是一种活泼的烃化试剂，它可由多种前体得到，毒性较大是其重要缺欠。用甲基三氮杂苯代替重氮甲烷，它可由伯胺与芳基重氮

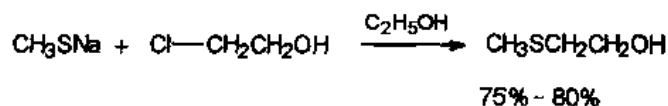


盐制备。烷基三氮杂苯和羧酸中质子结合后形成的活泼烃化剂可在与羧酸根负离子反应中释放伯胺与氮气生成酯。

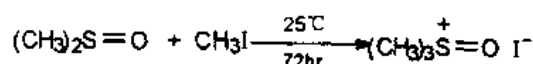
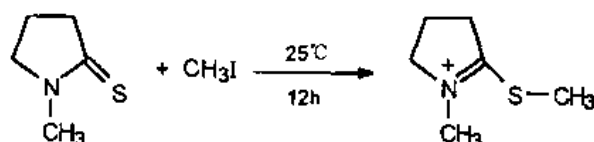
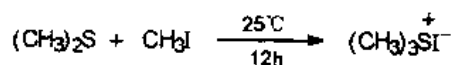


除了上述氧、氮亲核试剂外，硫、磷亲核试剂也常用于合成的置换中。在硫化物中如硫

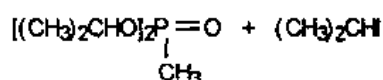
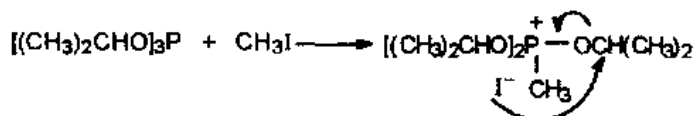
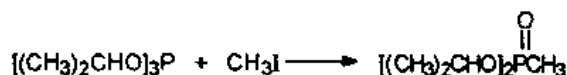
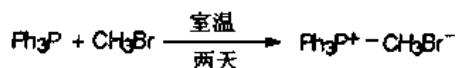
醇的盐是很活泼的亲核试剂，它可被卤烃进行烃基化反应。中性的硫亲核试剂例如硫醚和硫



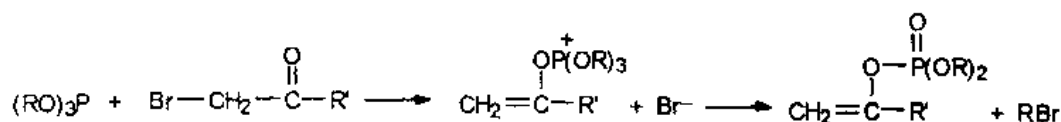
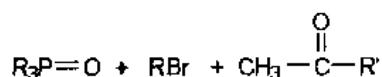
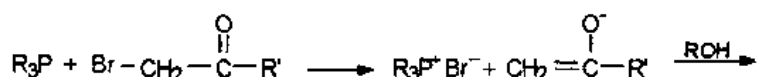
代酰胺。二甲基亚砷也是一种硫亲核试剂，可与碘甲烷反应生成亚砷硫鎓盐。



含磷的亲核试剂与卤烃反应可用于制备各种磷烷。这些中间体常用以进行 Wittig 反应。亚磷酸酯与卤烃的反应，即 Michaelis-Arbuzov 反应；生成的烷氧基磷鎓盐分解形成磷氧键及另一分子卤烃。



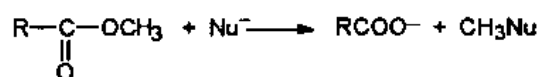
三烷基磷或亚磷酸酯当与 α -溴代酮反应时可竞争性地发生磷被溴正离子进攻。进一步再和醇反应，烯醇盐质子化同时生成卤化物和磷氧化物。



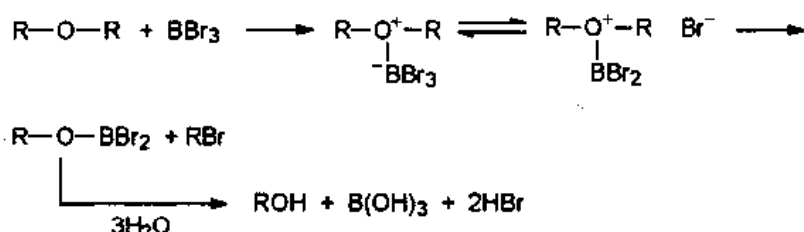
总括上述反应，我们可以看到烃基化试剂可和各种亲核试剂发生饱和碳原子上的置换反应，是很重要的合成反应。烃基化试剂中的离去基活性顺序是磺酸酯 > 碘 > 溴；而烃基部分的影响则是苄基、烯丙基 > 甲基 > 伯烷基 > 仲烷基。叔烷基的卤化物或磺酸酯离子型反应往往占优势。 α -卤代酯、 α -卤代酮及 α -卤代腈对亲核试剂有高活性，因此它们也极易进行亲核置换反应。

3.3 醚和酯的亲核裂解

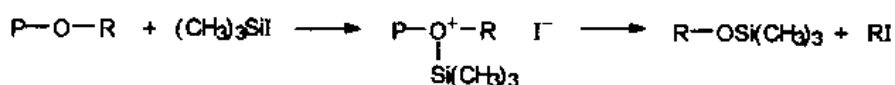
醚和酯的裂解在合成上也是有用的反应。用亲核试剂去进攻可使醚、酯转换回相应的醇和羧酸，这在保护基的脱除中是常用的。



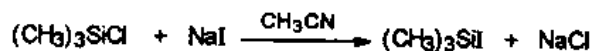
甲醚脱除通常需极强烈的反应条件，例如与氢卤酸共沸。缓和裂解醚的试剂有三溴化硼，二甲基溴化硼、碘代三甲基硅烷和三氟化硼与硫醇结合使用等。三溴化硼裂解醚键的机理是醚与亲电试剂三溴化硼形成加成物，然后由溴离子向此加成物进行亲核进攻。分裂过程随烃基不同可以 $\text{S}_{\text{N}}1$ 或 $\text{S}_{\text{N}}2$ 方式进行。三溴化硼尤其适用于甲醚断裂。



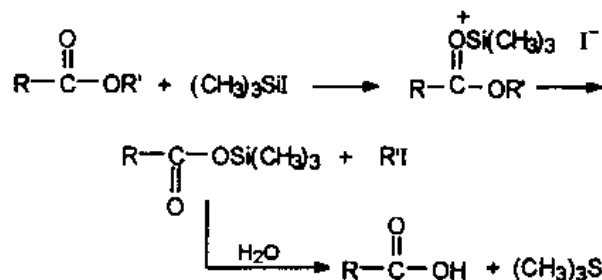
碘代三甲基硅烷分裂甲醚只需在室温下数小时即可，而苯醚及叔丁醚尤其迅速。反应机理也涉及形成一个硅氧鎓盐加成物：



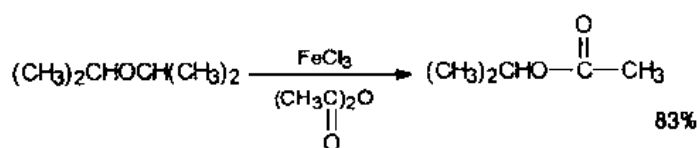
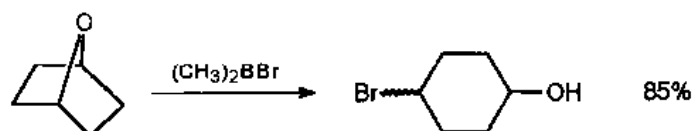
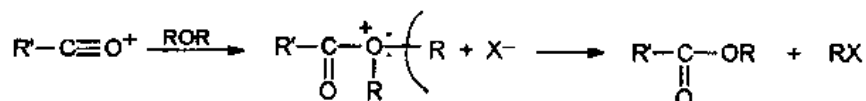
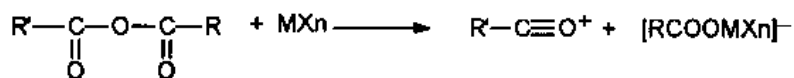
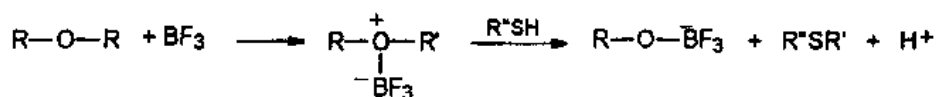
碘代三甲硅烷昂贵且不易存放。它可由氯代三甲硅烷或苯基三甲硅烷按下述方法制备。



碘代三甲硅烷还可用于酯的裂解，生成的三甲硅烷酯极易水解：



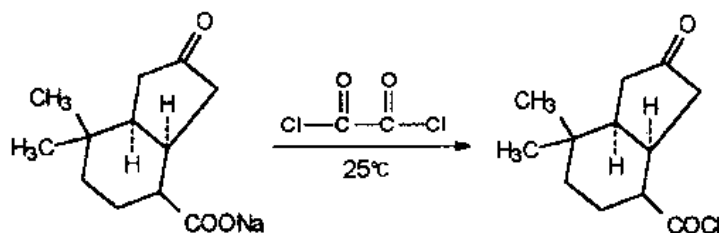
三氟化硼与硫醇结合或酯酐与 Lewis 酸结合其原理均为将醚与亲电试剂反应从而形成强的离去基团，此时在亲核试剂存在下即可形成烷氧键裂解：



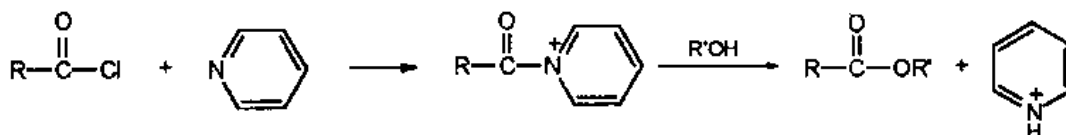
3.4 羧酸衍生物间的相互转化

羧酸衍生物之间的转化例如酯的皂化、酰卤形成、酸酐及酰卤的胺解等。在 multi-step 合成反应中上述转化也需缓和的试剂和反应条件。为此羧酸衍生物的转化发展了许多新方法。

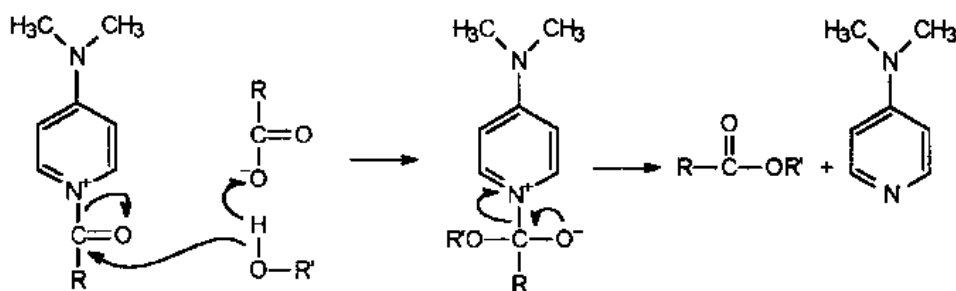
由羧酸转化为活泼酰化试剂的经典方法是酰卤的制备。酰卤可将醇转化成酯，以及将胺转化成酰胺。酰卤制备可由羧酸与氯化亚砷或五氯化磷反应。如果需要缓和的实验条件时可用羧酸盐与草酰氯反应。当使用羧酸盐时反应中可维持中性条件下进行。



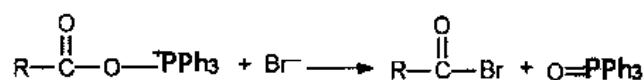
使用酰卤作为酰化试剂时，常常要加入吡啶催化。这里首先生成酰基吡啶，再与醇作用。



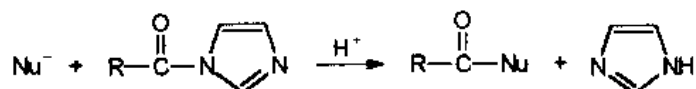
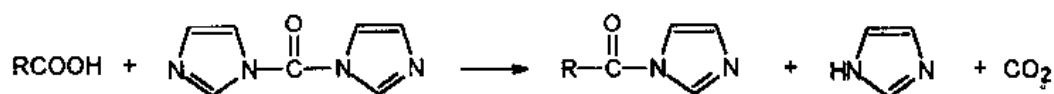
使用 4-二甲氨基吡啶 (DMAP) 作为催化剂时，由于其亲核性及碱性均强于吡啶，可大大增加酸酐和酰卤的反应活性，速度可提高约 4 个数量级。对于叔醇或位阻较大醇的酰化也能顺利完成，而其用量只用理论量的 5% ~ 10% 即可。DMAP 的催化作用也涉及酰基吡啶盐的形成。因此，与酰基相连部分影响酰化试剂活性。当用酸酐酰化时比酰氯要活泼，这是由于羧酸根的负离子碱性强于氯离子，它有助于从醇中吸取质子加速反应。



其它将羧酸转化为活泼酰化试剂可参照醇的活化时所叙述的方法。例如将羧酸、三苯基磷和溴代三氯甲烷共回流时形成中间体酰溴。这组试剂可顺利地将胺转化为酰胺。

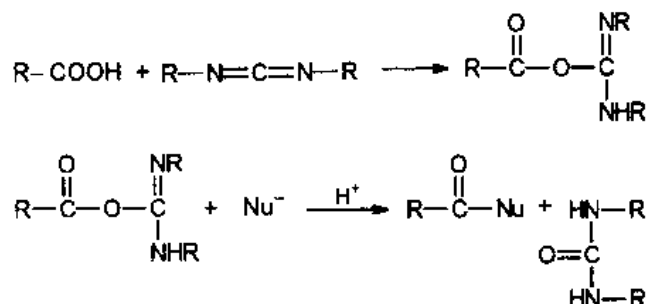


缓和的酰化试剂如 N-酰基咪唑。它活化羧基的原因可归结为两个。一个是咪唑上 SP^2 杂化氮原子由于碱性易质子化，另一个是咪唑的芳香性使酰胺键的共振作用不明显。酰基咪唑分子中的酰基与氮之间键的断裂比较容易。因此咪唑环成了良好的离去基团。咪唑是一个易于分离的化合物，酰基咪唑可由羧酸与羰基二咪唑反应得到。

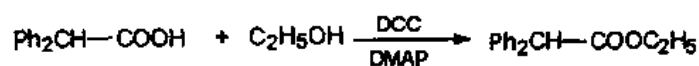


酰基咪唑和醇反应生成酯，与胺反应生成酰胺，前者可加热进行，而后者则在室温下反应即可。这个试剂特别适用于对酸敏感的化合物。

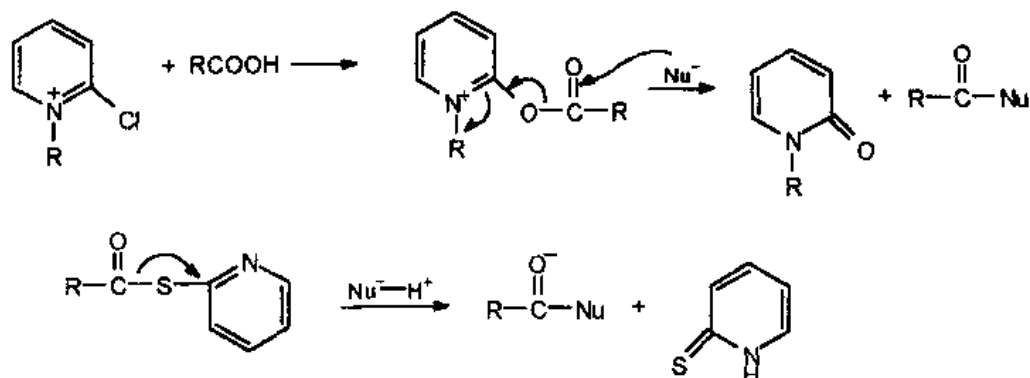
二环己基碳二亚胺 (DCC) 是另一个可将羧酸转化成活泼酰化剂的试剂，这个试剂广泛地应用于多肽合成。其中间过程经过酰基异脲，由于酰基异脲中酰氧键极易裂解将碳氮双键转化为更稳定的碳氧双键而使其酰基活性很高。如果将 DCC 与 DMAP 结合使用则可使羧酸生成酯的反应在室温下完成。



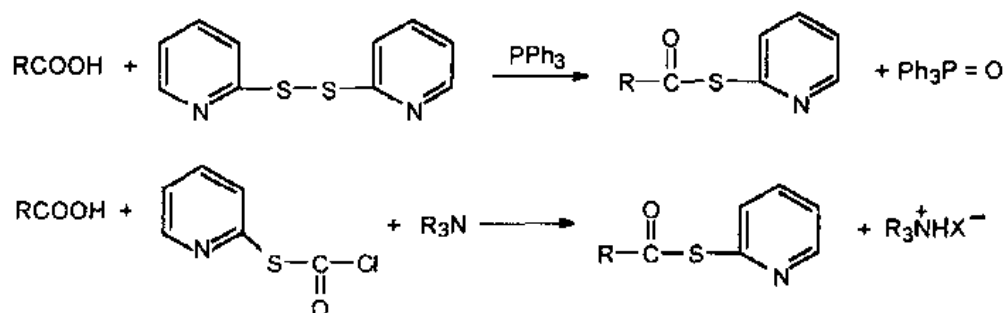
例如二苯乙酸的酯化：



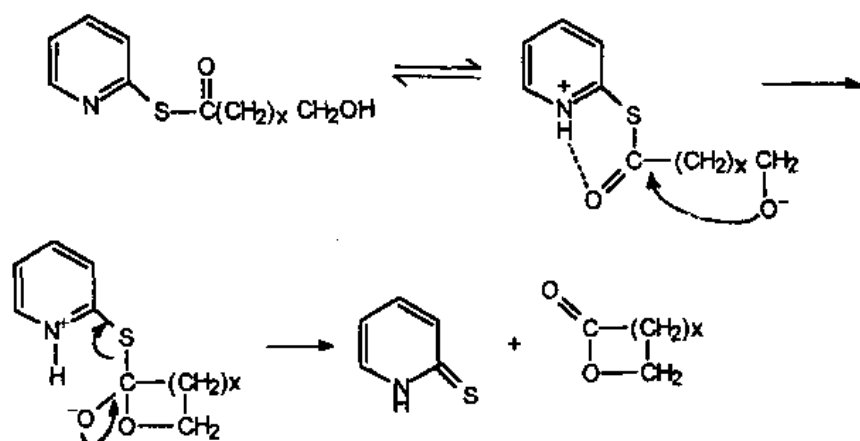
2-氯吡啶鎓盐及吡啶 2-硫醇与羧酸生成的酯也可活化羧酸。羧酸根取代了吡啶鎓盐的氯原子之后，由于可分离出带有氧原子的杂环从而形成一个类酰胺的稳定结构而使亲核试剂进攻酰基比较容易。硫醇羧酸酯也是比较活泼的，这是因为它易于生成比较稳定的吡啶 2-硫酮互变异构体。

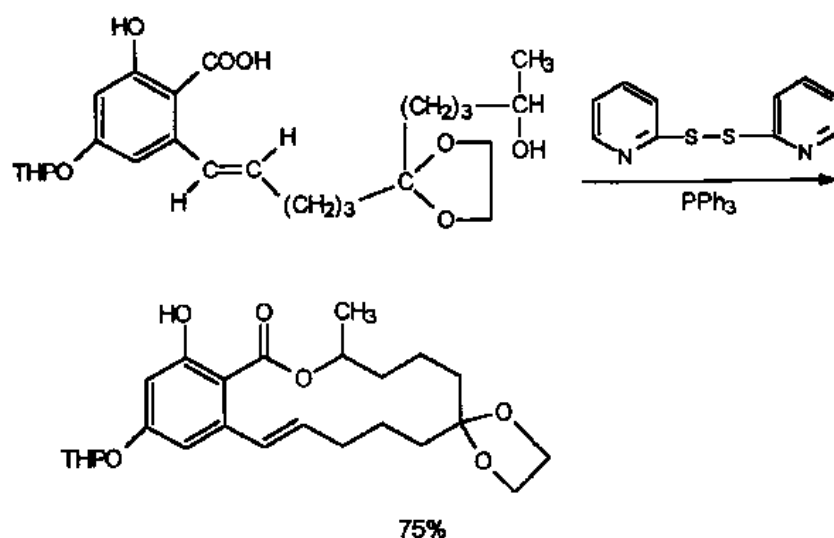


吡啶-2-硫醇酯可以由羧酸和 2, 2'-二吡啶二硫化物、三苯基磷作用制得或由羧酸与 2-吡啶硫代氯甲酸酯制得。

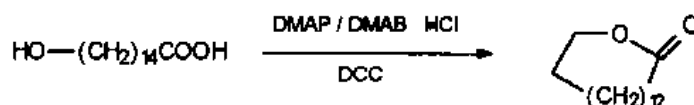


2-吡啶基二硫化物可用于制备大环内酯。这种结构在许多抗生素中存在，由于有敏感基团存在需缓和酰化条件：



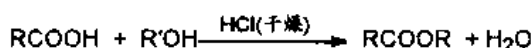


分子内氢键增加了反应活性，大环内酯用这种方法制备收率良好。大环内酯也可用 DCC 在 DMAP 催化下进行关环合成。与小环内酯化一样为了使分子内关环占优势，防止分子间结合，反应在稀溶液中进行。15-羟基-十五碳酸的内酯化反应可用 DCC 和 DMAP 催化进行：

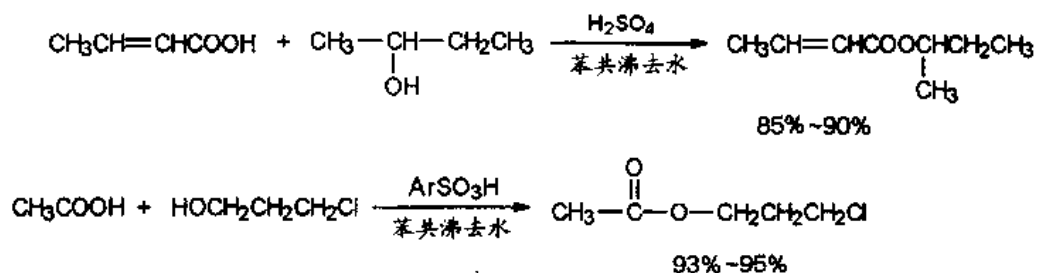


3.5 酯和酰胺的制备

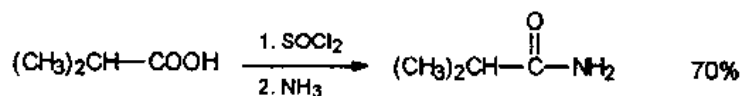
制备酯的方法中酸催化羧酸与醇酯化仍是常用方法。例如 Fischer 酯化法：

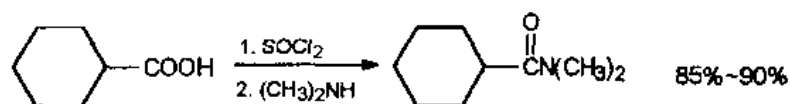


为了促使反应的进行，可以加入过量的价格较便宜的醇的方法，使平衡移动；或者不断蒸去水，采用恒沸蒸馏：

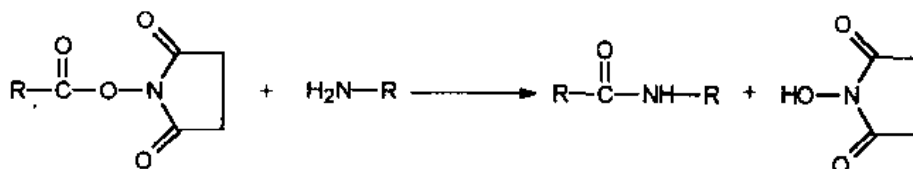


酰胺制备最常用的方法是用活化的酰化试剂与氨或伯、仲胺反应。使用酰卤必须用碱除去生成的酸。大多数胺的酰化使用酸酐可快速地进行反应，因此最常使用。Schotten-Baumann 反应就是将胺与过量酸酐或酰卤在碱性水溶液中共同振摇，这一反应是制备一般酰胺常用的方法：



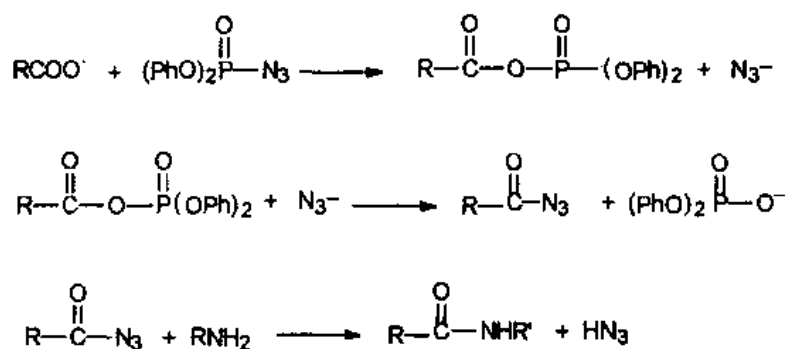


形成酰胺采用活化酰化试剂的方法也较常见，例如多肽的形成常使用碳二亚胺（DCC）进行。由于胺的亲核性较强，使用的离去基可以不必像酰化醇那样活泼。因此像对硝基酚酯、2, 4, 5-三氯酚酯均常用于肽的合成。N-羧琥珀酰亚胺的酰化试剂也用于多肽合成，它可在经过分离纯化之后用于与胺的反应：

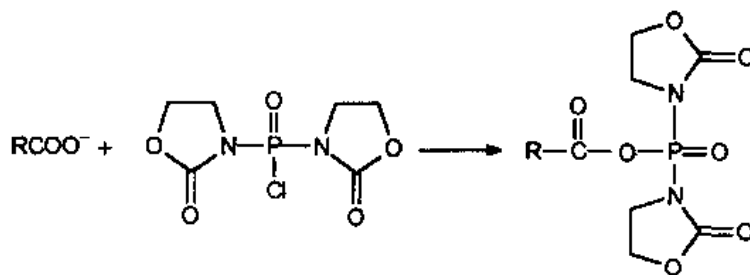


形成的 N-羧琥珀酰亚胺由于溶解于碱很易除去。

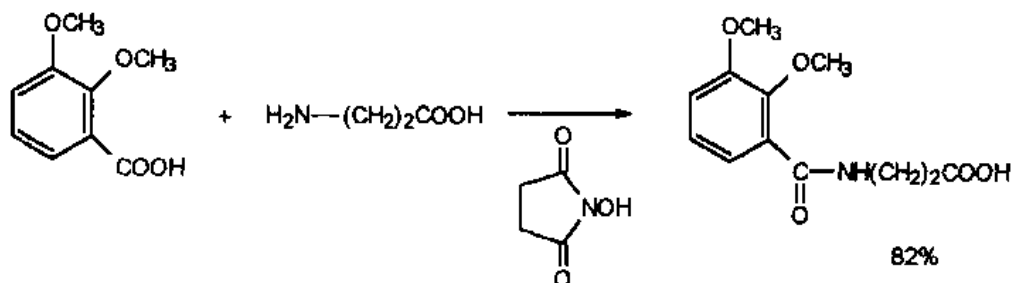
羧酸活化也可以由与磷酸衍生物生成的酸酐来活化。二苯氧基磷酰叠氮可以转化胺为酰胺。中间涉及生成酰基叠氮。羧酸和氯代磷酰胺反应可生成羧酸和磷酸的酸酐，这也是制备

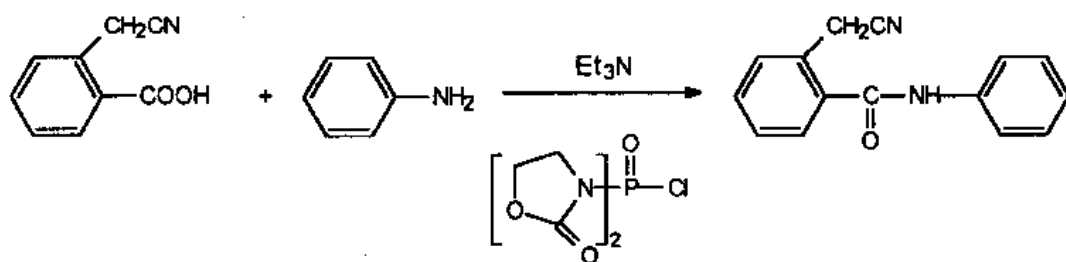


酰胺的有用试剂。

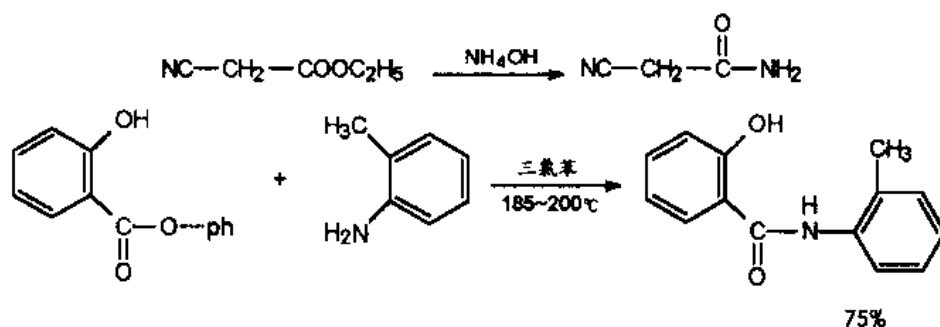


下面是两个酰胺制备的例子：

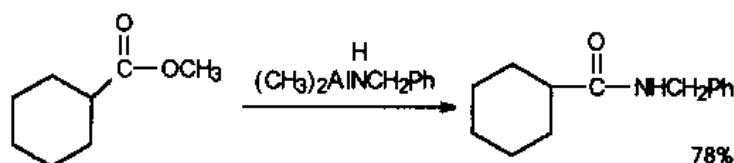




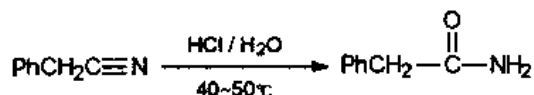
由酯胺解制备酰胺也是可行的，不过反应通常较慢。下述氰代乙酸酯转化为酰胺，由于受氰基影响而使反应比较容易进行。



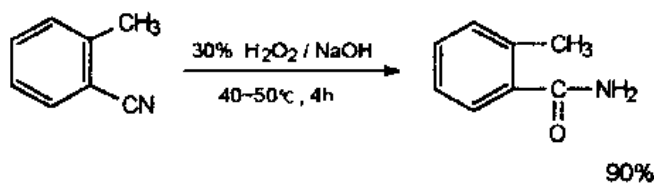
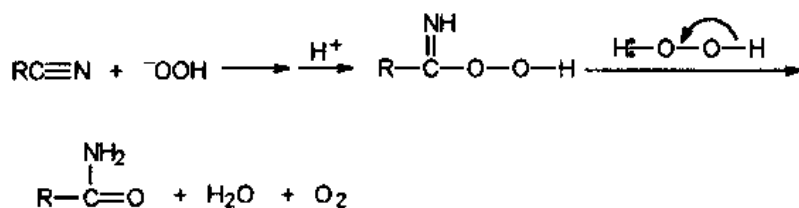
由三甲基铝和胺形成的胺铝盐可将酸在室温下转化成酰胺。反应是由铝氮键转化成强的铝氧键引起。胺的锡盐、钛盐也有同样作用。



氰基在氧化水平上和羧酸是相同的，因此它是制备酰胺的前体。有时可能发生部分水解。



腈如果用过氧化氢的碱性溶液反应也能生成酰胺。过氧化氢是强亲核试剂，加成产物进一步分解成酰胺：



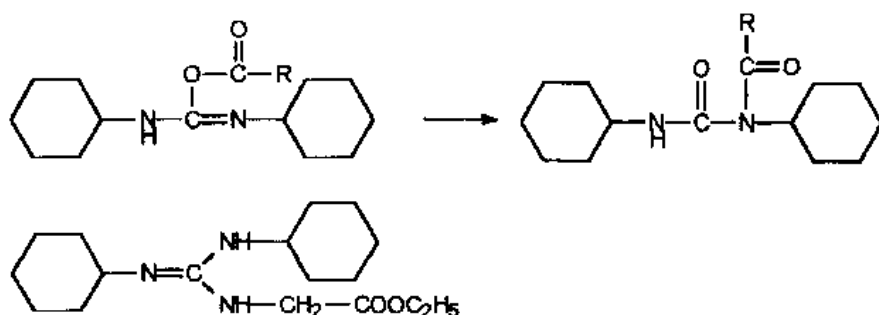
3.6 多肽、糖苷及寡糖合成中的功能基活化

3.6.1 多肽合成中羧基的活化

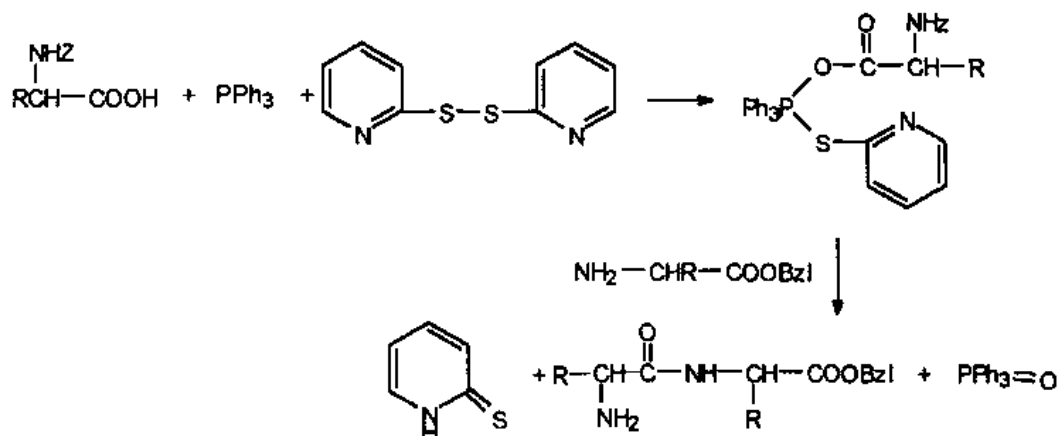
多肽合成中,除了氨基和羧基的保护外,重要的步骤是活化参与反应的羧基,使之与另一分子氨基酸中的自由氨基形成肽键。活化羧基中最常用的试剂是 1955 年由 Sheehan 和 Hess 提出的 DCC 即二环己基碳二亚胺。其机理已在前面叙述过。这种活化法形成的副产物二环己基脲素分离上困难较多。虽然大部分因不溶在有机溶剂中可过滤除去,但少量残留的物质很难与产物分离。因此又发展了一些水溶性的碳二亚胺以改善分离的困难。水溶性的碳二亚胺如 N-乙基-N'-

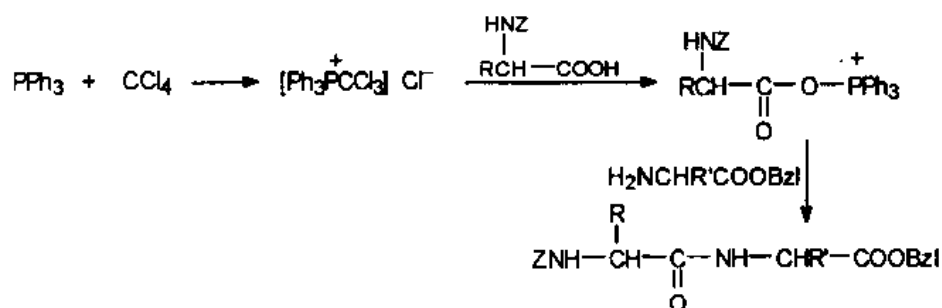
二甲胺丙基碳二亚胺盐酸盐(EDCI),其结构为 $\text{C}_2\text{H}_5\text{N}=\text{C}=\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+\text{H}(\text{CH}_3)_2\text{Cl}^-$ 。

使用碳二亚胺常遇到的副反应是中间体氧酰基脲重排形成 N-酰基脲及脲衍生物。

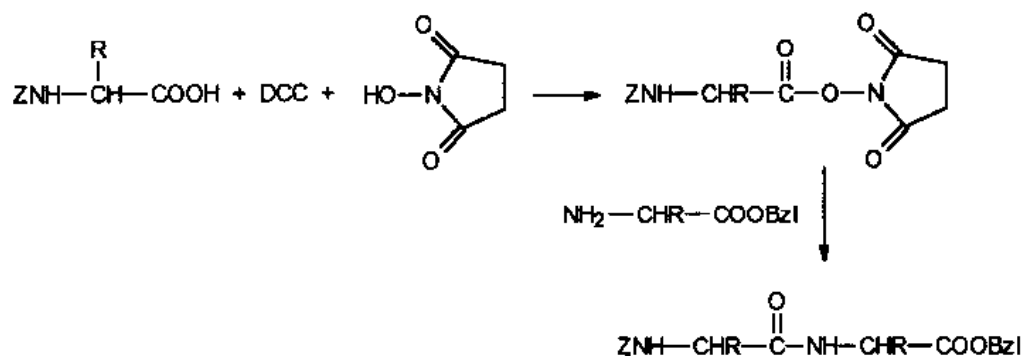


前面还提到过的混合酸酐法是在 50 年代发展起来的方法。它是由保护的氨基酸与氯甲酸乙酯或氯甲酸异丁酯形成的混合酸酐。与磷酸酯生成的混合酸酐,也可采用。以三苯磷-二硫吡啶为试剂的成肽方法,就是一种混合酸酐法。三苯磷与四卤化碳的加成物与羧酸形成的酰氧基三苯基磷盐也用于肽的合成。





1966 年 Wiinsch 和 Dress 发现, 在使用 DCC 合成肽时, 加入 N-OH 琥珀酰亚胺, 可大大提高收率。并可抑制消旋化或 N-酰基脲副反应的发生。

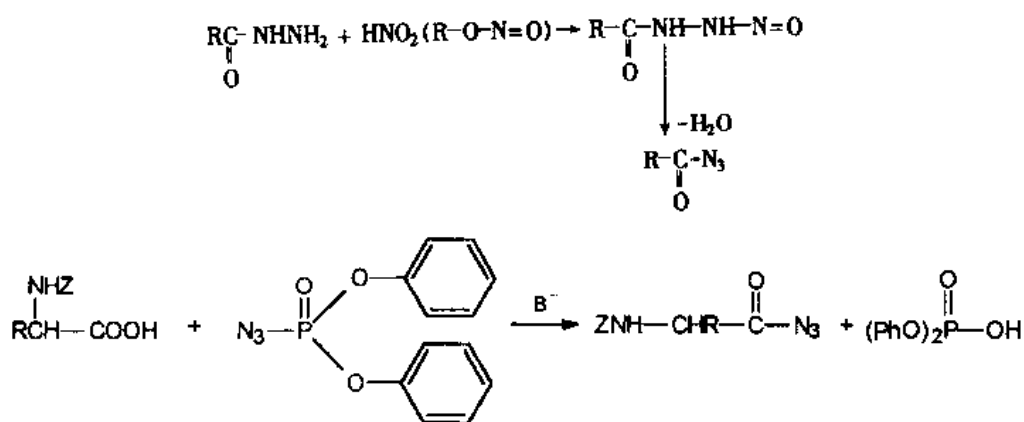


在进一步尝试使用的 N-羟衍生物中, 有 1-羟基苯并三氮唑 (HOBT) 及 3-羟基-4-氧 1, 2, 3 苯并三氮唑 (HOBT) 等。

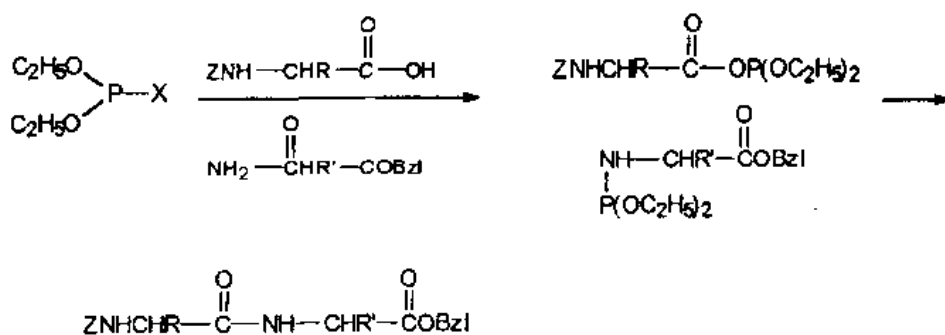


形成酰胺键的活泼酯法: 是在酯基上连有吸电子基, 可促使酰氧键断裂。其中比较常用的是 2, 4, 5-三氯苯酚酯、2, 4, 6-三氯苯酚酯、五氯苯酚酯等。

叠氮化合物法: 使用酰基叠氮生成肽键较少引起消旋化。此外侧链上的羟基、咪唑基、羧基可以不必保护。酰基叠氮可采用酰肼与亚硝酸或亚硝酸酯反应生成。也可用保护氨基的氨基酸与二苯基磷酰叠氮 (DPPA) 交换得到:



只有少数情况使用例如亚磷酰氯等活化剂。因为它同时可使羧基及氨基反应。



由上述多肽合成中羧基活化可以看到其主要原则是增加酰氧键断裂能力，有利于亲核置换反应的发生。

3.6.2 糖苷及寡糖合成中的基团活化

糖分子中 C-1 位半缩醛的羟基可以经活化与另一分子亲核试剂反应生成糖苷键。如果亲核试剂也是糖中的羟基，则生成寡糖键。在这种方式的合成反应中一分子糖化合物作为糖基供体，另一分子非糖或糖类化合物作为糖基受体相互联结成键。糖苷或寡糖合成要比多肽合成还复杂。因为它涉及多个需要保护的羟基以及形成糖苷键的构型可以是 α -苷键或 β -苷键。

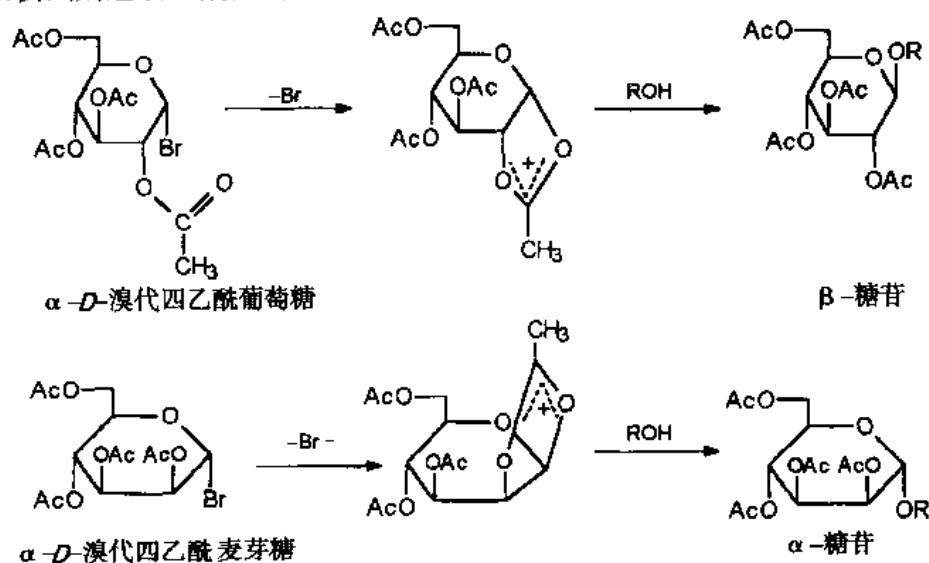
糖分子中 C-1 位半缩醛羟基活化有几种方法，下面分别加以叙述。

3.6.2.1 Fisher-Helfrich 法

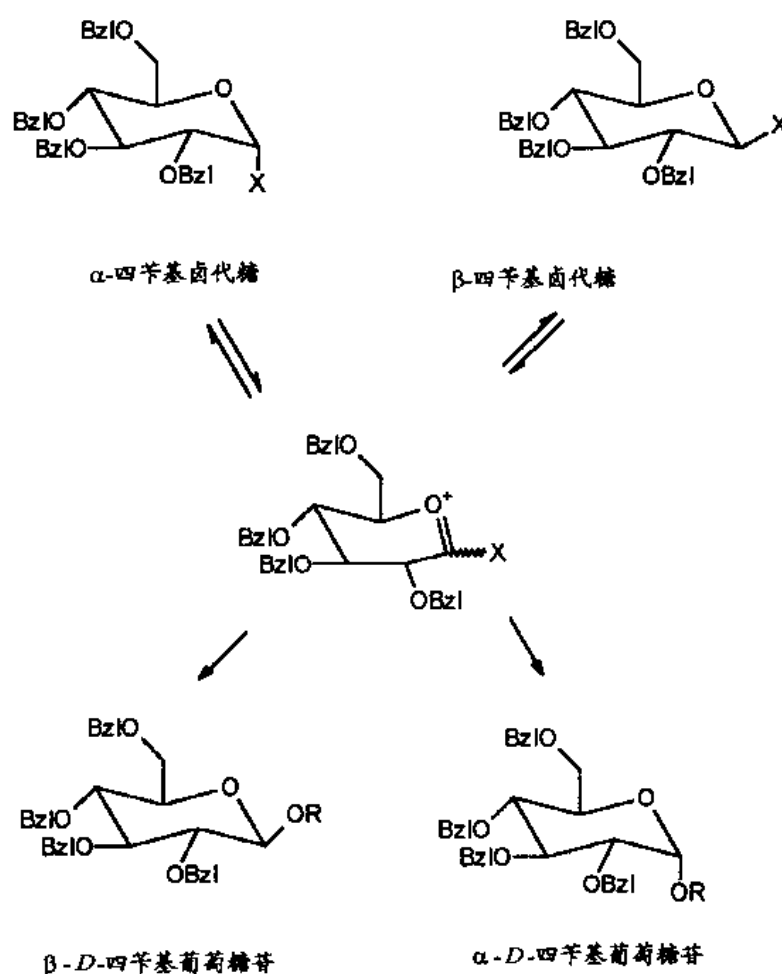
即酸催化法。它是酸催化下的亲核置换反应。例如葡萄糖甲苷制备即用酸性催化剂实现。因为反应需要时间较长，难于用于复杂糖苷合成。

3.6.2.2 Koenigs-Knorr 法 (简称 K-K 法)

经典的方法是早在 1901 年由 Koenigs-Knorr 采用卤代糖和重金属盐与糖基受体反应生成糖苷键。催化剂如 Ag_2CO_3 、 AgClO_4 、 HgBr_2 、 AgSO_3CF_3 、 $\text{Hg}(\text{CN})_2$ 等。形成糖苷的构型与 C-2 位保护基有关。当使用乙酰基保护糖的羟基时，邻基参与反应形成 C-1 与 C-2 位的环状酰鎓离子。亲核试剂进攻环酰鎓离子端基碳，开环形成 1,2-trans 异构体。

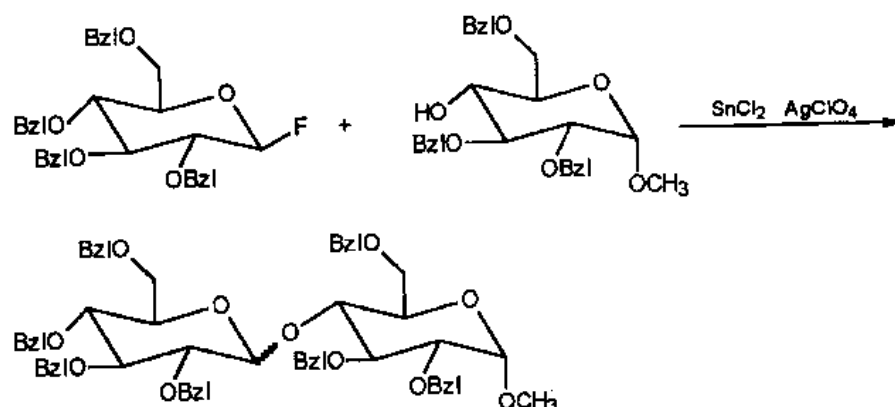


如果羟基保护使用无邻基参与作用的基团时，热力学不稳定的 β -卤代糖反应快，形成 C-1, C-2, *cis* (α -葡萄糖) 糖苷。



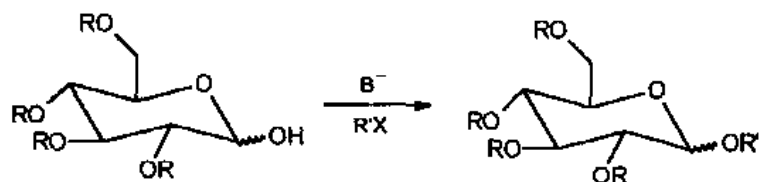
K-K 法用于糖苷键的形成已有很长的历史，且方法多有改进。在糖化学上广泛应用。但它有两个致命弱点：①卤代糖不稳定，常难以制备；②重金属盐剧毒、易爆使用不安全。

1981 年 Mukaiyama 采用氟代糖代替溴代糖与氯代糖。由于氟离子离去能力低，因此它是一种稳定的卤代糖。使用时需用强催化剂。氟代糖的制备可由磺酸酯与 TBAF 即 $(C_4H_9)_4 N^+ F^-$ 制备。 α -四苄基氟代糖与 C-4 羟基自由的 β -苄基葡萄糖甲苷在 $SnCl_2$ 与 $AgClO_4$ 催化下生成二糖。收率可达 91%， α -二糖与 β -二糖比例为 4:1。



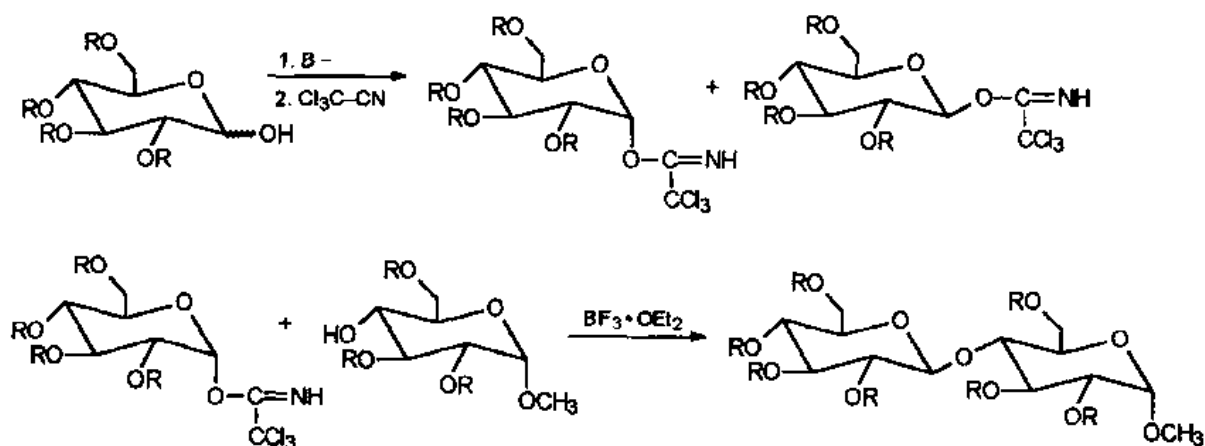
3.6.2.3 直接 C-1 烷基化法

端基羟基在强碱作用下作为亲核试剂与卤烃或磺酸酯反应形成糖苷。使用的碱为强碱，如叔丁醇钾、氢化钠或正丁基锂等。三氟甲磺酸酯是 1-O-烷基化最有用的试剂。



3.6.2.4 三氯乙酰亚胺酯法

80 年代由 Schmidt 提出的三氯乙酰亚胺酯法是在碱作用下，用保护的糖与三氯乙腈加成形成的端基活化中间体。在三氟化硼或磺酸催化下与亲核试剂形成糖苷或寡糖。碱不同可分别得到 α -或 β -三氯乙酰亚胺酯。它们在室温下都比较稳定。虽然这个方法得到广泛应用，但收率不高，而且立体选择性不强。

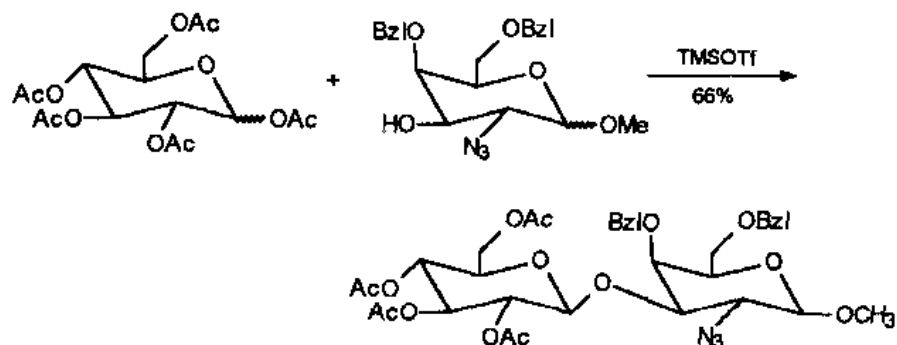


Yield 85% $\alpha : \beta = 1 : 19$

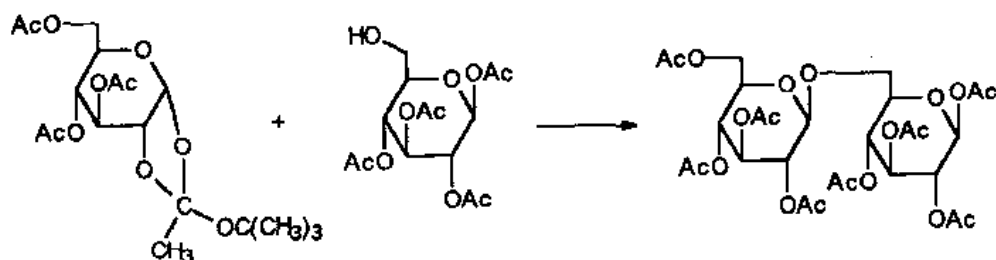
其它的亚胺酯如由 Ishido 引入的异脲基用以活化端基，可和酚、硫酚、羧酸及糖等亲核试剂形成苷键。

3.6.2.5 1-O-乙酰基或原酸酯活化法

使用全乙酰化的糖在强 Lewis 酸催化下可以作为活化基团使用。常用的 Lewis 酸如 TM-SOTf ($(\text{CH}_3)_3\text{SiOSO}_2\text{CF}_3$):

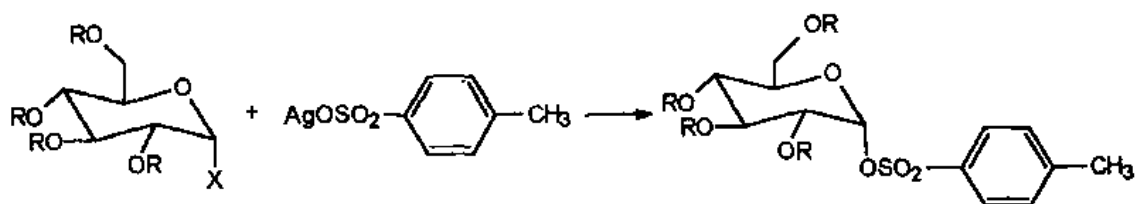


原酸酯可由卤代糖与汞盐作用得到。乙酰化的卤代糖与金属盐生成的环酰磷离子进一步和醇反应生成原酸酯。这个活化基团也用于许多糖苷键合成。



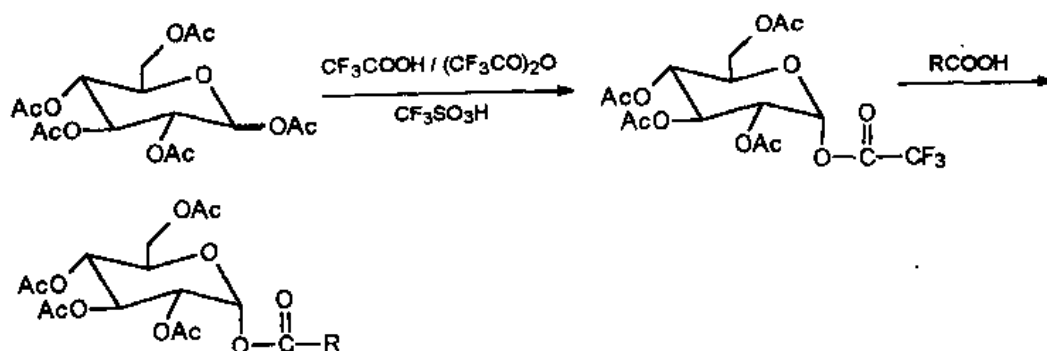
3.6.2.6 1-O-磺酸酯

1-O-对甲苯磺酸酯是活泼的中间体。它可由卤代糖与对甲苯磺酸银作用得到，生成 α -构型磺酸酯。本法立体选择性差，因而未得到广泛应用。



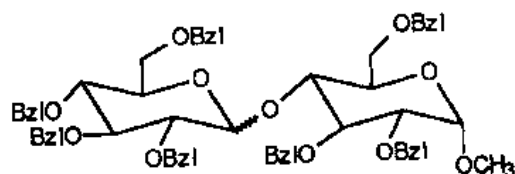
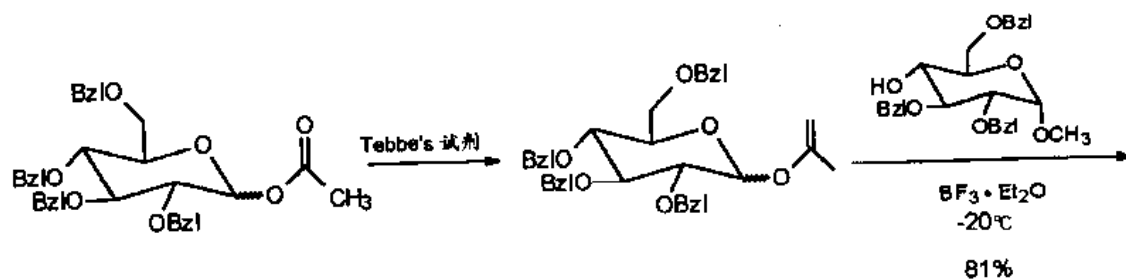
3.6.2.7 1-O-三氟乙酸酯法

Kobayashi 使用乙酰葡萄糖与三氟乙酸酐反应生成 β -1-O-三氟乙酸酯。进一步和羧酸反应形成 β -糖苷。



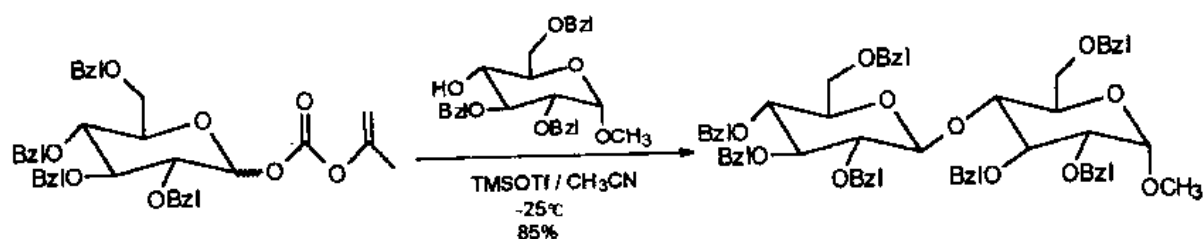
3.6.2.8 1-O-烯醇醚

由于烯醚在酸及 Lewis 酸的作用下易于裂解，因此也可作为活化基团。使用 Tebbe's 试剂 ($\text{CP}_2\text{TiCH}_2\text{AlXR}_2$) 处理 1-O-乙酰基-2,3,4,6-四-O-苄基-D-吡喃葡萄糖，形成 C-1 烯醇醚。它可和各种亲核试剂反应，形成苷键。



$\alpha : \beta = 1 : 4$

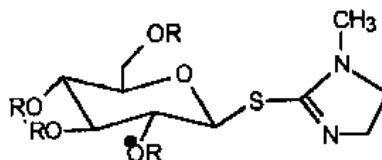
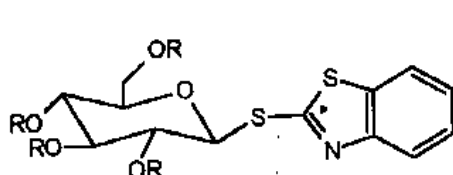
与这个醚活化基团相近的，如异丙烯基糖基碳酸酯，它用于二糖的合成。



$\alpha : \beta = 1 : 5$

3.6.2.9 非氧活化基团的使用

某些 C-1 硫醚在糖基化中引起人们重视。例如下面的杂环硫醚，效果较好。使用时也需重金属盐催化。



习 题

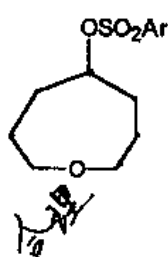
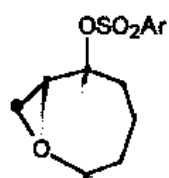
3.1 (R) (-)-5-己烯-2-醇与三苯基膦在四氯化碳中回流得 (+) 5-氯-1-己烯。将 (R) (-)-5-己烯-2-醇转化成其对溴苯磺酸酯，并随后用氯化锂反应，生成 (+) 5-氯-1-己烯。将 (S) (+)-5-己烯-2-醇与 PCl_5 在乙醚中作用得 (-) 5-氯-1-己烯。用反应式说明上述转化。并问 (R) 5-氯-1-己烯的旋光符号如何？

3.2 在研究醇与氯化亚砷的反应产物时，得如下结果，它们是如何得到的？

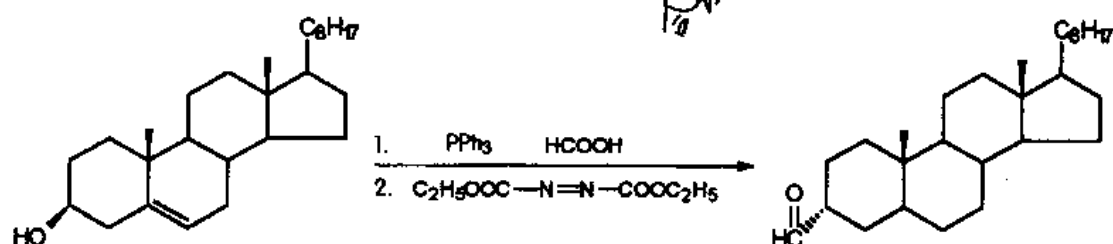


R	未重排 RCl%	重排产物%
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	100	
$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}_2-$	99.7	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{Cl})\text{CH}_3$ 0.3 Cl
$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$	100	$\text{CH}_3-\text{CH}(\text{Cl})(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 1 Cl
$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$	78	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{Cl})-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 11 Cl $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{Cl}$
$(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2-$	2	$\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{Cl}$ 98 Cl
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$	98	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{Cl})-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 2 Cl
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{CH}_3$	90	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{Cl})-\text{CH}_3$ 10 Cl
$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$	5	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{Cl}$ 95 Cl

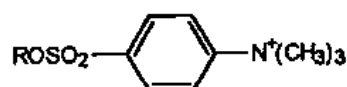
3.3 下列两个化合物进行溶剂分解时的动力学数据是化合物 2 比 1 快 5×10^5 倍, 请说明原因。



3.4 对下列反应提供一个合理的机理



3.5 含有季铵盐结构的磺酸酯, 如下列两个化合物, 对亲核置换反应有高活度。讨论其原因。

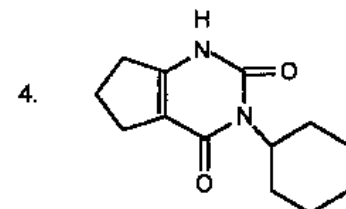
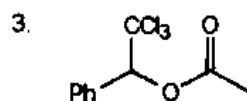
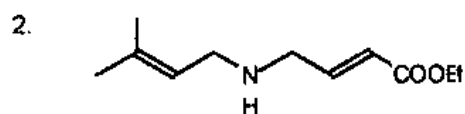
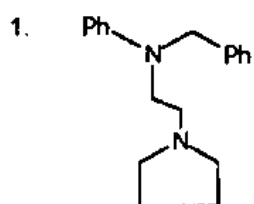


3.6 三苯基氧磷与三氟甲磺酸酐反应可形成一个 1:1 加合物, 并具有离子化合物特征。

当这个化合物与羧酸反应后加入胺时，可形成高收率的酰胺。它是如何活化羧酸的？

3.7 醇与六氯丙酮反应，有二甲基甲酰胺存在时形成高收率的烃基三氯乙酸酯。伯醇反应快，叔醇不反应。说明反应机理。

3.8 合成下列化合物



4 有机金属试剂

有机金属化合物有着悠久历史。它广泛地用于合成始于1900年法国人 Victor Grignard 所发现的镁与卤代烃在乙醚中形成的有机镁试剂。此后有机锂化物也得到了发展。50年代二茂铁的合成导致过渡金属有机化合物的极大发展。过渡金属如铜、钯、镍等有机金属化合物提供了许多极为有用的合成方法。

合成一个化合物时其中心过程可归结为化学键的形成和断裂。有机金属化合物中的碳-金属键可以提供借此将碳与碳,或碳与氧、氮、卤等原子相连接的方法。有机金属化合物及性质和化学反应活性依赖各种金属原子的特性。各种不同的有机金属化合物有广泛的化学键类型及有效的反应活性。依据碳-金属键不同的分裂模式,有机金属化合物是可以提供负碳离子、正碳离子、自由基及卡宾等活性体的良好原料。

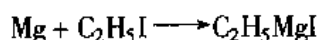
在以 σ -键共价相连的碳-金属键中,共价键离子性能因金属原子不同而不同。以钾、钠、锂、镁、锌、镉来说,它们的碳-金属键离子特征百分数分别为51、47、43、35、18和15。这种离子特征百分数与它们的化学活性相关。钠、钾和锂化合物十分活泼,它们在空气中自燃。而如镉试剂其“有机性能”则十分明显,例如有较大的挥发性,可以蒸馏等。二甲基镉是一种有毒的液体化合物,其沸点为105.7℃。

4.1 有机金属试剂的制备通法

有机碱金属化合物对空气、二氧化碳和水十分敏感。它们的制备需在惰性气体存在下进行。制备中常不需分离,直接在醚类溶剂、己烷中使用。

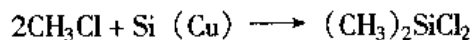
制备时常用的方法有

1. 卤代烃和金属反应,格氏试剂和有机锂试剂都是通过这个方法制备的。



丁基锂的制备可用溴代正丁烷的溶液慢慢加入到锂丝中,于-10℃下反应。反应需在严格无水和惰性气体中进行。制备好的锂试剂需密封保存并在使用时测定其含量。

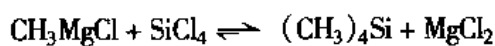
一些不太活泼的金属有机试剂也可采取这种方法进行。例如工业上合成硅烷,可在高温下按下述反应进行:



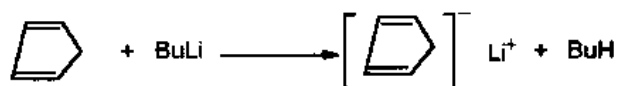
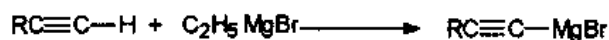
2. 有机金属化合物和卤代烃的交换反应:这种交换反应是用于制备碳原子电负性强一些的金属有机化合物。例如脂肪族锂化物可以和溴代芳烃反应,用来形成芳基锂化物。



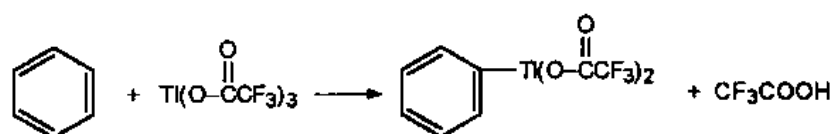
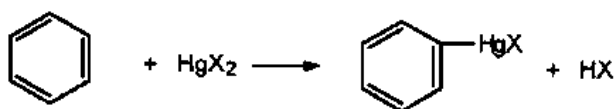
3. 有机金属化合物与金属盐的交换:某些不活泼的金属有机试剂可以用这种方法制备。例如有机镉试剂和有机硅试剂可以用这种方法制备。



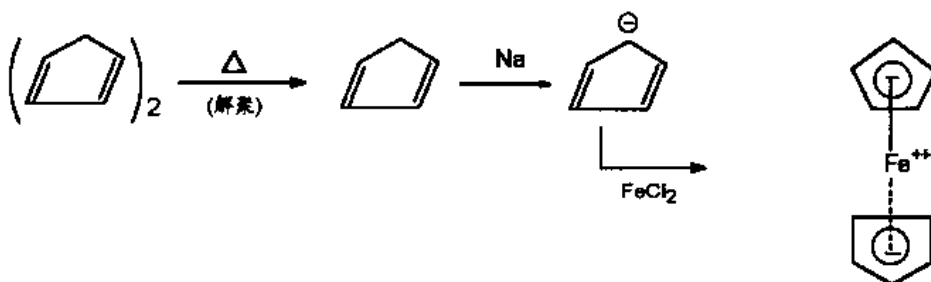
4. 炔的金属化：含具有一定酸性的活泼碳-氢键化合物，在与另外一种金属有机试剂反应时，可以发生交换反应。从广义上来说，这是一种酸碱反应。例如末端炔烃可以和格氏试剂交换。环戊二烯金属化合物的制备均可采用这种方法。添加一些胺类化合物如 N, N, N', N'-四甲基乙二胺可以增强反应活性。



5. 芳香烃和金属盐的作用：用汞、铊等金属盐，可发生芳环上的亲电取代反应。



6. 过渡金属有机化合物的制备：例如二茂铁的制备可以用环戊二烯与金属钠生成其钠盐之后加入氯化亚铁生成。



4.2 有机锂试剂和有机镁试剂

4.2.1 有机锂、有机镁试剂的制备及性状

锂和镁原子是分属于ⅠA和ⅡA族的元素。由于这些金属的高金属性，使与之相连的碳-金属键高度极化。碳原子的较高电负性，决定它是强亲核试剂和强碱性。

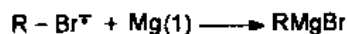
格氏试剂经典的制备方法是用卤化物溶解在无水乙醚中，向洁净表面的镁屑中滴加。从理论上来说烷基、芳基卤化物均可反应，但实际上在进行该反应时与卤烃活度有关。氟化物难以用来制备格氏试剂；碘化物最活泼。因此格氏试剂制备时的引发阶段常常加入少量碘或碘甲烷。对于不太易发生的反应，可以用由钠或钾还原镁离子产生的活性镁来改善反应活性。

乙烯基卤化物在形成格氏试剂时常以沸点较高的四氢呋喃代替乙醚。

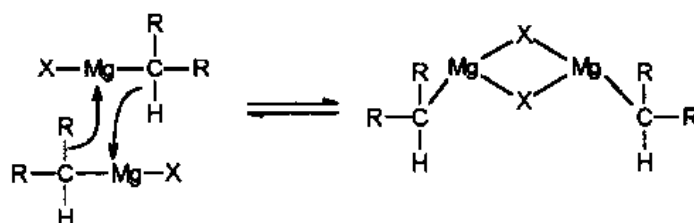
尽管通常都以 RMgX 的结构来表示格氏试剂的组成，但实际上作为溶剂的醚分子却常以 Lewis 酸-碱络合物形式结合在有机镁化合物中。X-光衍射研究表明，在结晶的乙基溴化镁

分子中，无论以单体或二聚体存在时，均含有结合着的乙醚分子，呈 $C_2H_5MgBr \cdot [O(C_2H_5)_2]_2$ 状态。

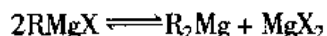
格氏试剂形成的机理目前被认为是在镁表面进行的单电子转移。随之，有机基团快速地与镁离子结合。



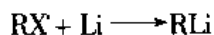
反应部位带有手性的卤代烃当生成格氏试剂时，其立体化学没有规则。两个对映体之间可以形成同一构型组成的有机镁试剂。环丙烷和烯烃卤化物例外，可部分维持原有构型。仲卤代烃的格氏试剂在形成之后，很慢地进行构型的转换。如 Endo-和 exo-降冰片烷基溴化镁在室温下达到平衡需 1 天时间。这种测定可用 NMR 方法来进行。而伯卤代烃形成的镁试剂构型翻转比较迅速。这种构型的翻转与在格氏试剂分子间镁原子上的烃基间交换有关。



二级卤代烃形成格氏试剂时，位阻将阻止桥状离子的形成。因此格氏试剂的组成用下列平衡方式表示更为正确：

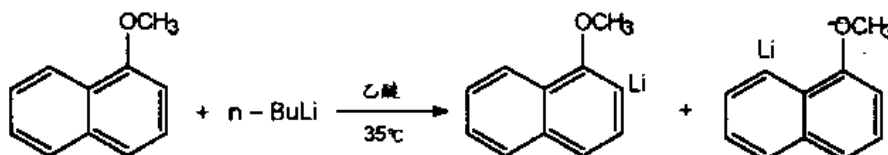


有机锂化物的制备通常也可以采用适当卤化物和金属锂制备。简单分子的烃基锂可用合适的卤化物与金属锂反应来制备。和有机镁化物一样，手性卤代烃在形成锂化物时其反应部位的立体化学失去其原有构型的特性。

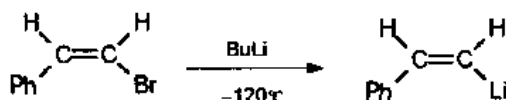


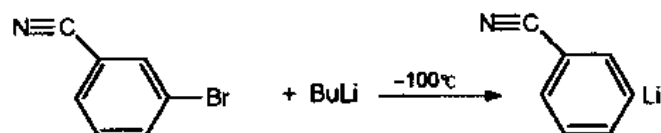
简单的烃基锂，在烃类溶剂中主要以六聚形式存在；在乙醚中以四聚形式存在并且与醚分子配合。苯基锂在环己烷中为四聚。在四氢呋喃中为二聚。当测定苯基锂的晶体时，分子中带有溶剂。四聚体中锂原子和碳原子在一个扭曲的立方体中交替相连。

除了卤原子和金属锂的交换制备方法外，锂化物可利用有一定酸性的活泼氢原子交换反应。苊基和烯丙基氢原子很易进行锂化，因为生成的负碳离子可被共振稳定。可与锂原子配位的基团，对于芳香烃的卤化部位和速度均有影响。

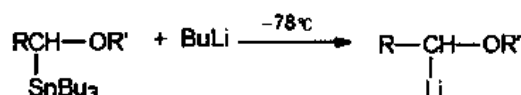
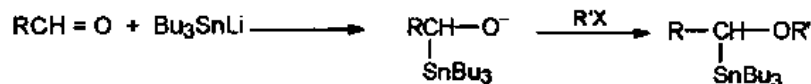


卤原子和金属锂化物的交换反应进行很快，可以在 $-60 \sim -120^\circ\text{C}$ 下进行。一些含有氨基、硝基的芳基锂化物可以用这种方法制备。

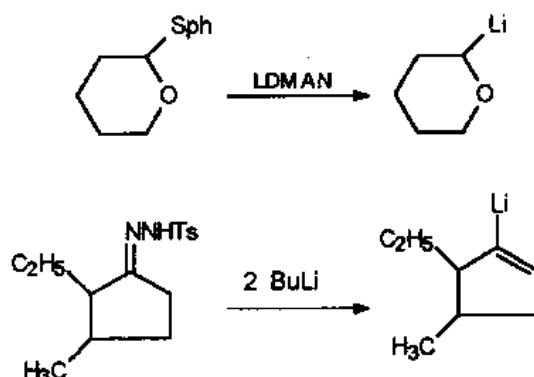




有机锂化物制备还可通过金属的交换方法。这种交换的结果是将较正电性的金属原子连接在电负性较强的碳原子上。锡试剂与锂试剂间的交换在合成上很有用。



此外，利用硫醚的还原以及脞衍生物也可制备锂试剂。使用的还原试剂是蔡或二甲氨基蔡的锂自由基负离子（Lithium radical anion of dimethylaminonaphthalene LDMAN）。



上述酮的对甲苯磺脞用丁基锂处理时生成乙烯基锂的反应叫 Shapiro 反应。

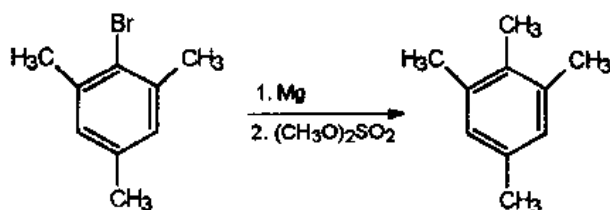
4.2.2 有机锂化物和有机镁化合物的反应及其在合成上的应用

4.2.2.1 烃的制备

有机镁和有机锂试剂与烃化剂反应虽然可以提供形成碳碳键的方法。但是在实用时有许多限定。例如对于格氏试剂来说只有和烯丙基卤化物、苄基卤化物反应收率较好。甲基化在应用硫酸二甲酯时也可以顺利进行。



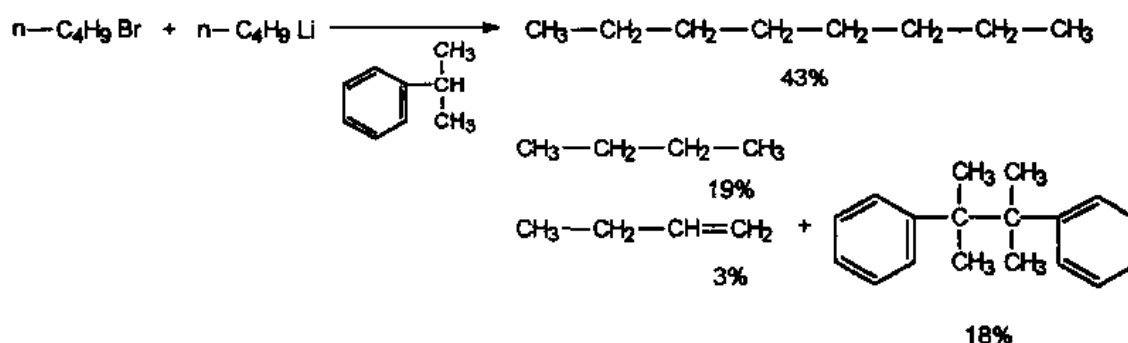
94%
1-戊烯



偏四甲苯

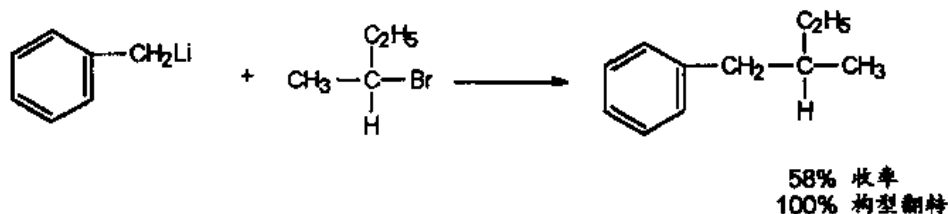
关于锂试剂的偶联反应其机理视结构而异。对于简单的烃基锂和卤代烃之间的反应，其

机理是涉及自由基反应。例如丁基锂和溴代正丁烷间偶联反应中，有自由基被检测出来。由产物也可看到自由基歧化的产物：

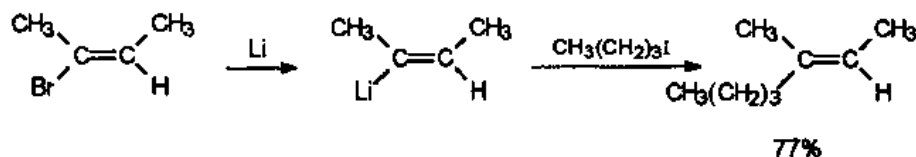


当以烯丙基卤化物和锂试剂反应时，通过环状成键机理。例如以同位素标记的烯丙氯和苯基锂反应，约有 3/4 的产物同位素标记在末端碳原子上。

当烯丙基锂试剂和苄基锂试剂反应时，由于能形成非定域化的负碳离子，因此可能不是通过自由基的机理。当它与二级卤代烃反应时构型翻转的产物占有相当比例。

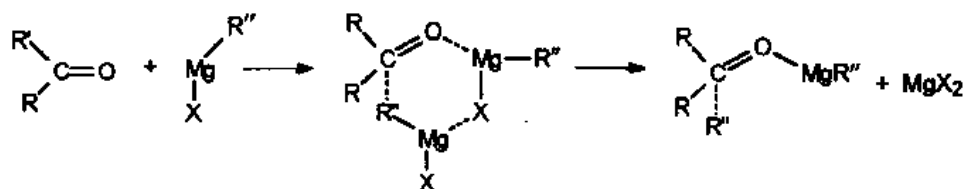


乙烯基锂化物易于形成，可以进一步发生偶联反应：

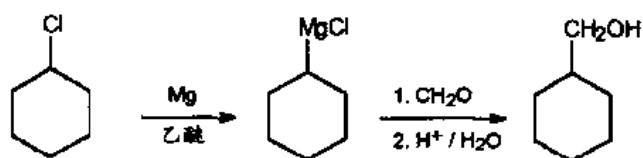


4.2.2.2 有机镁及有机锂试剂与羰基化合物的反应

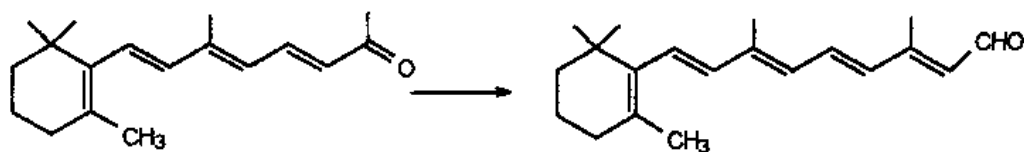
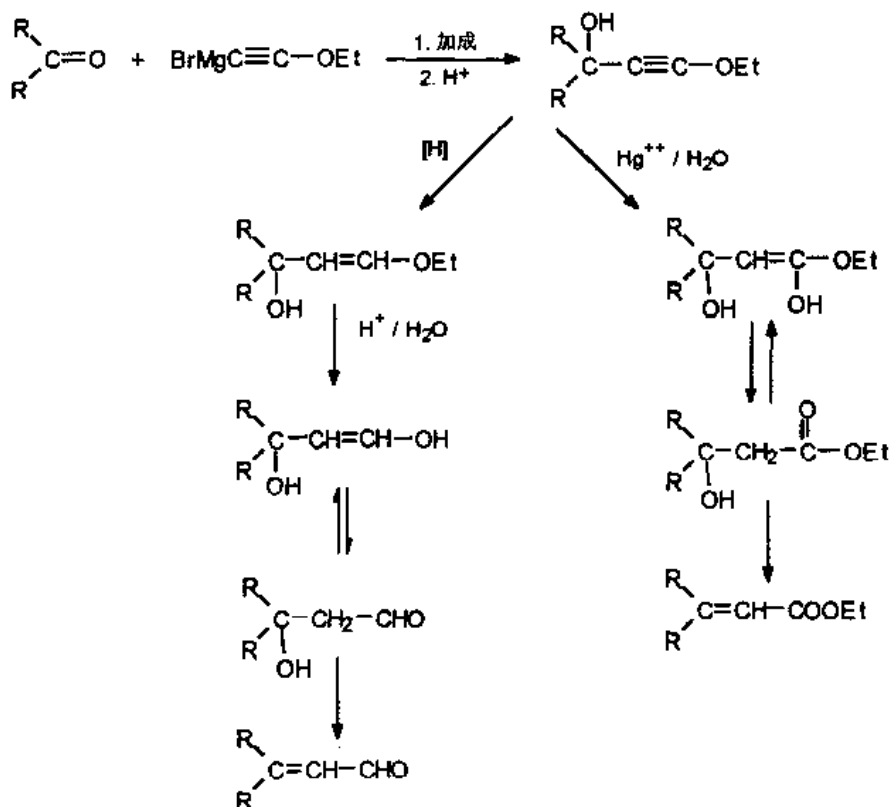
格氏试剂和羰基化合物的反应是最普通的一类反应。反应的机理涉及一个 3 分子的环状过渡态。它提供了广泛的醇类化合物制备方法。



当格氏试剂和甲醛反应时，则生成含多一个碳的伯醇。例如环己甲醇可以环己氯为原料按下法制备。产物收率可达 65%。



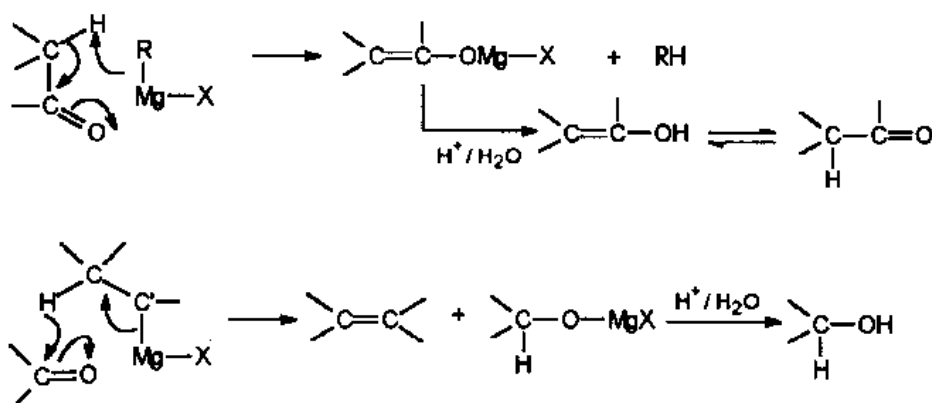
在合成上一个比较有用的试剂是乙氧基乙炔溴化镁。它可和羰基化合物加成，形成的加成物经催化氢化还原之后，所得烯醚水解最终生成 α, β -不饱和醛。如果保留加成产物中的炔经水合则得 α, β -不饱和酯。这个反应在维生素 A 的合成中曾被采用。



尽管格氏试剂和羰基加成是一个可以普遍应用的反应，但它受到结构因素影响很大。有时不能顺利反应，有时会生成副产物。

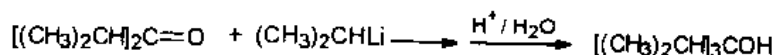
例如位阻较大的酮和位阻大的格氏试剂难以加成。二异丙基酮和甲基溴化镁加成产物收率可达 95%，但相反和异丙基或叔丁基形成的格氏试剂则几乎无法进行加成反应。

此外，带有 α -活泼碳氢键的羰基化合物，其活性氢往往会消耗一分子格氏试剂。格氏试剂当具有 β -氢原子时可以发生负碳离子的 β -消除反应。这些副反应在加成困难的情况下，就会竞争性地突出出来，是我们在合成过程中应予以注意的。

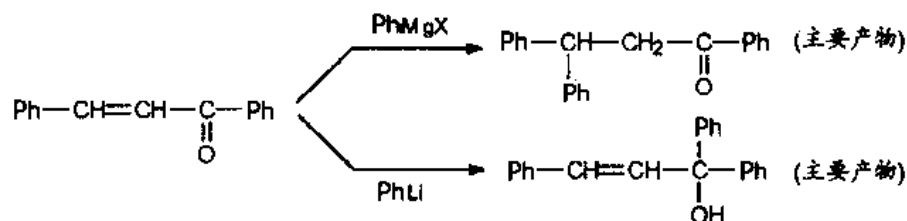
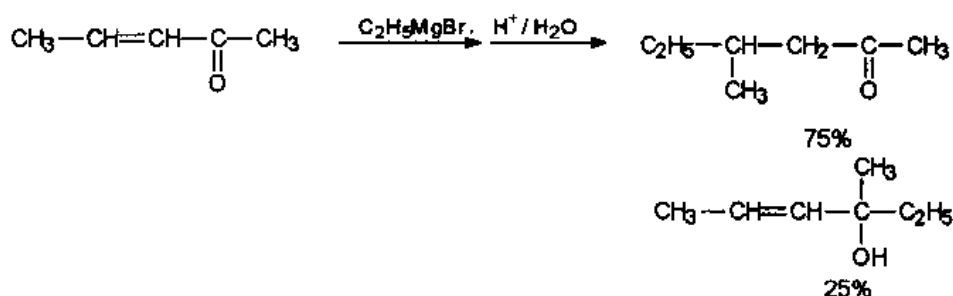


二异丙基酮与叔丁基溴化镁反应时，加成反应不能发生。其中有 35% 的酮被烯醇化，65% 的酮被还原成二异丙基甲醇。

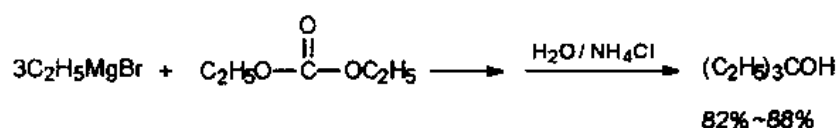
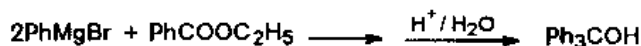
锂试剂与羰基加成比镁试剂活泼。同时它较少受位阻影响。例如上述二异丙基酮和异丙基锂反应时，可以生成三异丙基甲醇。当乙基溴化镁和金刚烷酮反应时，主要为还原产物。而乙基锂可与之加成生成 83% 的叔醇。



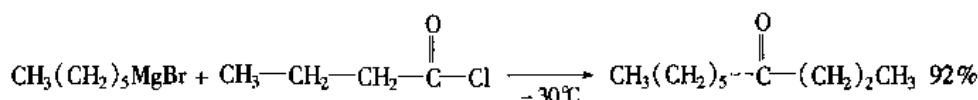
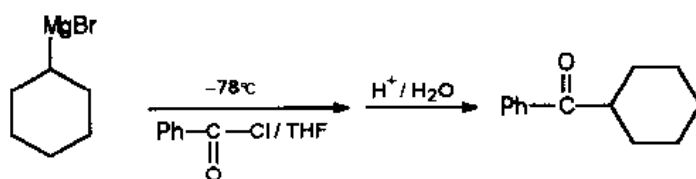
这种位阻效应上的区别，对于 α 、 β -不饱和羰基化合物的加成尤为明显。格氏试剂和 α 、 β -不饱和羰基化合物加成视具体结构而异。当位阻较大的格氏试剂反应时比较容易 1, 4-加成，而有机锂试剂则倾向于 1, 2-加成。



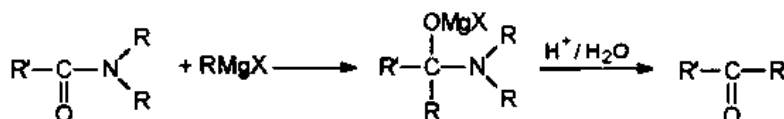
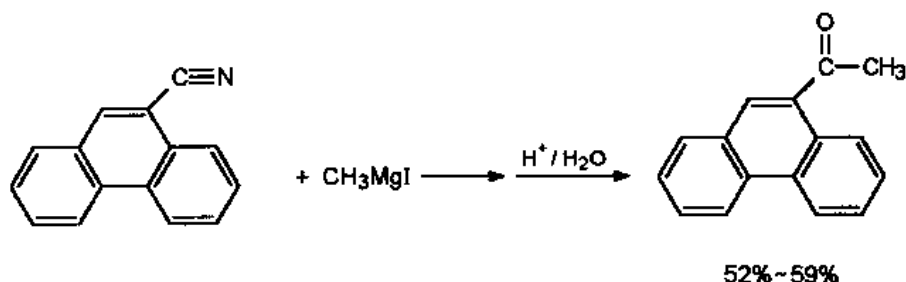
羧酸衍生物也易于和格氏试剂加成。加成反应首先生成酮。再进一步反应则生成叔醇。某些酯是制备叔醇的原料，例如三苯基甲醇可以 90% 左右的收率由苯甲酸乙酯来制备。碳酸酯也有类似的应用。



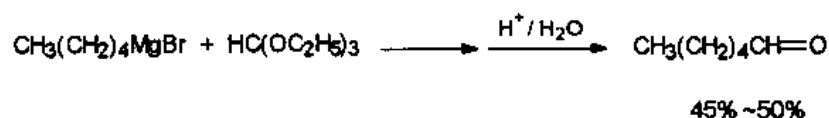
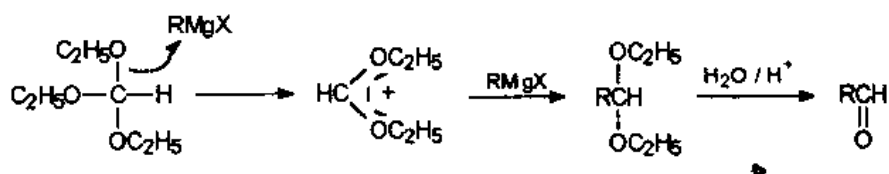
酰卤在常温下可导致叔醇形成。但如果使用 1 分子格氏试剂与酰卤在低温下反应, 可使其停止在生成酮的阶段。



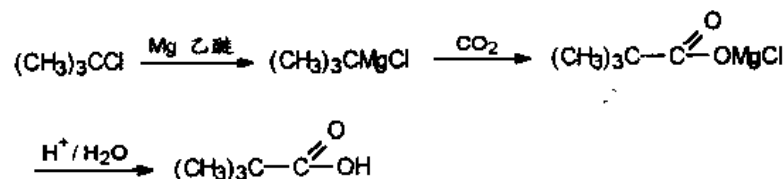
N, N'-二取代酰胺以及腈和格氏试剂反应, 可以停止在生成酮的阶段。因为它们首先生成稳定的加成产物, 水解之后才得酮。



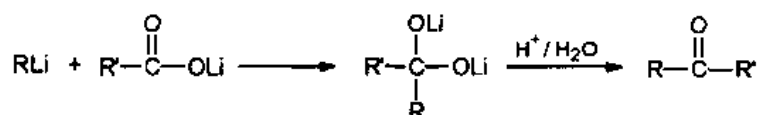
格氏试剂和原甲酸三乙酯反应时, 镁试剂中的镁离子作为 Lewis 酸与乙氧基负离子反应消除掉乙氧负离子。生成的亲电性碳与格氏试剂中烃基结合。生成的缩醛经水解之后可得醛。



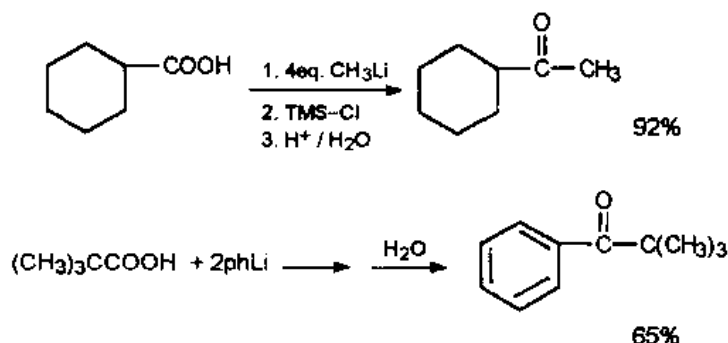
有机锂试剂与格氏试剂的一个不同是它可和羧酸反应用来合成酮。格氏试剂是制备羧酸的良好途径。将制备好的格氏试剂加到干冰表面, 或通入干燥的二氧化碳气体, 得到多一个碳的羧酸盐。经分解生成羧酸。用叔丁基氯可得到 70% 收率的新戊酸。



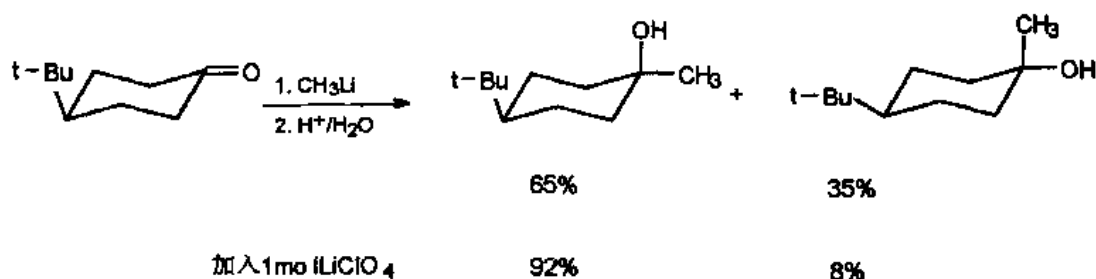
但是锂试剂在与二氧化碳加成生成的羧酸锂盐可以进一步与锂试剂反应生成稳定的二锂加成物, 它是一个稳定的化合物, 水解之后释放出酮。这是一个自羧酸合成酮的可行方法。



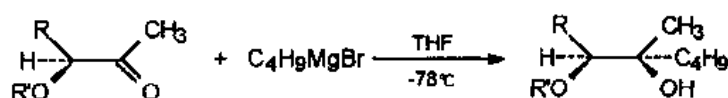
这个反应需在水解之前将所有锂试剂全部消耗完，否则会生成叔醇。叔醇的生成也可用三甲基氯硅烷消耗过量试剂来避免。



当有机锂和有机镁试剂与环己酮加成时，如果位阻不大，立体选择性不太强。不过一般来说仍以 e -键进攻稍占优势。烃基体积越大，这种选择性越强。当用烃基锂反应时，如果加入高氯酸锂，可以增加立体选择性。



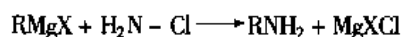
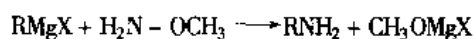
格氏反应和还原反应一样，在羰基化合物中含有 α -手性碳原子时，遵守 Cram 规则。对于下述羰基相邻手性碳原子上有可与金属原子螯合的取代基的情况下，这种螯合作用会决定加成产物的立体选择性。 α -烷氧酮与金属试剂形成螯合作用，然后使进攻试剂从较小的一侧进攻。



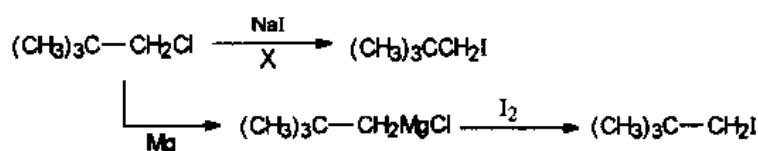
4.2.2.3 有机锂、镁金属试剂形成碳原子与其它原子的键

有机镁、锂试剂在碳碳键形成中是常用的方法。在化学合成中，这些试剂也可以用于形成碳原子与氮、磷、氧、硫等原子之间的键。

金属镁试剂与 O-甲基羟胺或氯胺反应可以生成伯胺。它可以用来制备那些不宜于直接由卤烃与胺反应的叔烃基伯胺。



两分子格氏试剂和丙酮肟反应也可用来制备胺。



4.3 有机锌、汞、镉、铈化合物

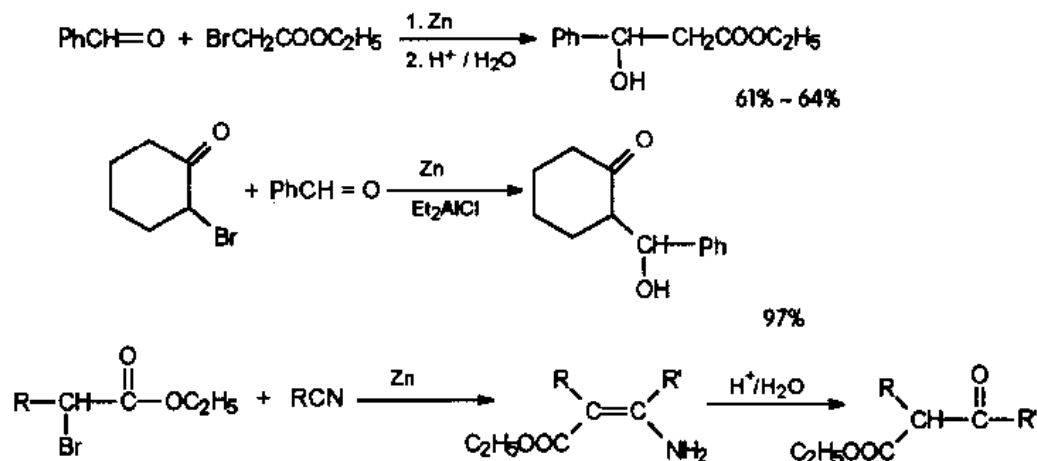
锌、汞和镉均系ⅡB族金属，它们含有充满电子的d轨道，通常显示两价正氧化态比较稳定。其性质与ⅠA和ⅡA族金属有相似之处，在形成的有机金属化合物反应性能方面也大体相近，不过其亲核性能较有机锂、有机镁化物弱。这种性质使它们在合成上有特殊的应用。铈为ⅢB族金属。

4.3.1 有机锌化合物

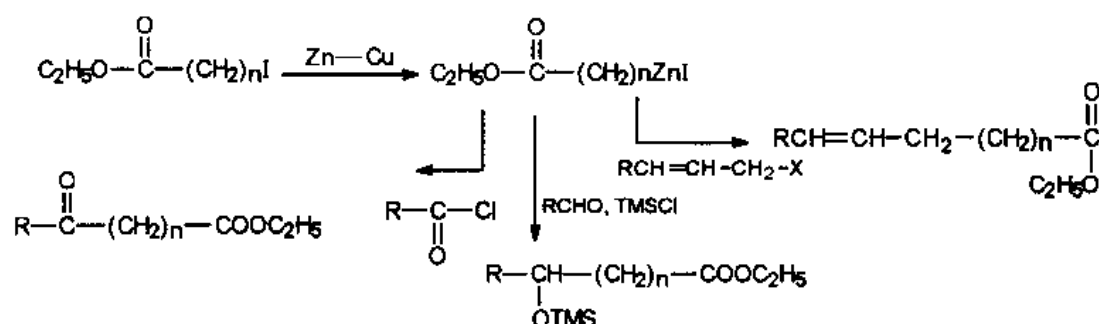
有机锌试剂可以用格氏试剂或锂试剂与金属锌的盐作用制备。有时可由卤化物、金属镁和氯化锌一步制备。或者由卤代烃与锌、铜合金制备。锌化物常是可以蒸馏的液体化合物。

有机锌试剂也可以和羰基加成生成醇，但反应活性较小。一种有意义的立体选择性反应就是利用手性氨基醇和醛与有机锌试剂反应。结果使反应中具有较好的立体选择性，其中氨基醇利用它与锌螯合的作用起到诱导定向合成及活化有机锌的双重功能。

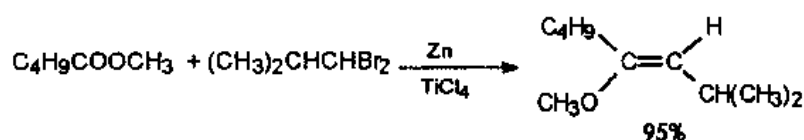
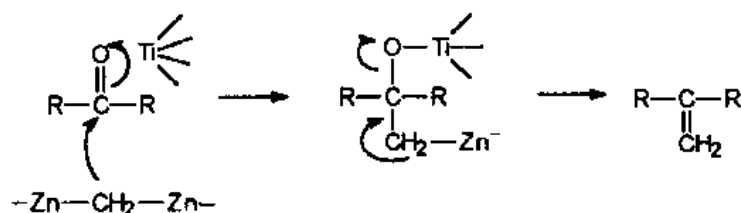
有机锌试剂最有一个反应是 Reformatsky 类型的反应。它是用 α -溴代羧酸酯在锌的作用下与醛酮反应，经加成、水解、消除生成 α, β -不饱和酸酯。类似的反应是由 α -卤代酮与醛的加成或 α -卤代羧酸酯与腈的加成反应。反应中加入 Lewis 酸二乙基氯化铝可使反应在 -20°C 下进行。



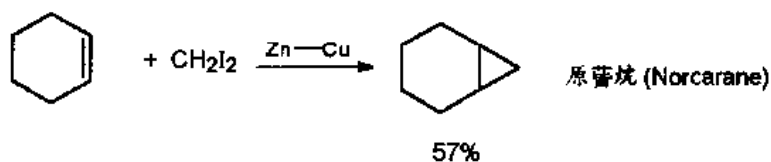
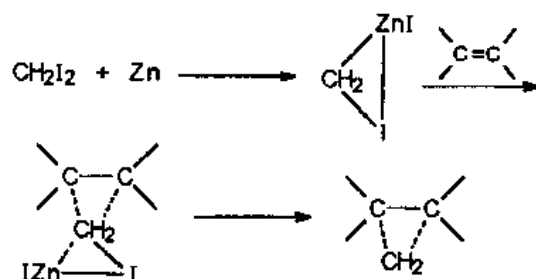
我们可以看到，有机锌试剂可以在不影响酯基的情况下进行反应。类似的反应可以如下述与有酯基存在的卤化物反应，形成有酯基存在的负碳离子，进一步缩合、酰化和烃基化。这对于镁和锂的有机金属试剂的反应是不可能的。



有机锌化合物的另一类重要反应是涉及二卤甲烷的反应。金属锌、二溴甲烷和四氯化钛组合成称之为 Lombardo's 试剂。它可将酮转化为次甲基。其反应机理是在 Lewis 酸四氯化钛作用下，生成的二金属化的试剂对酮羰基进行加成，继之进行 β -消除反应。与酯反应则生成相应的烯醇醚。

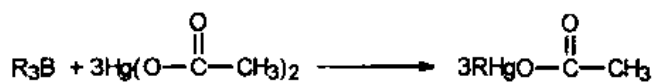
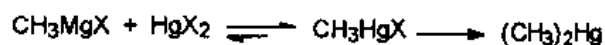


Simmons-Smith 反应是利用二碘甲烷和锌生成卡宾络合物，进一步与碳碳双键加成，形成环丙烷的结构。反应进行时需一价铜离子进行催化。例如由环己烯可合成原薅烷。

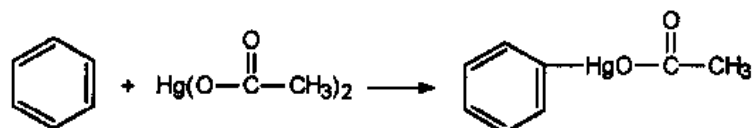


4.3.2 有机汞化合物

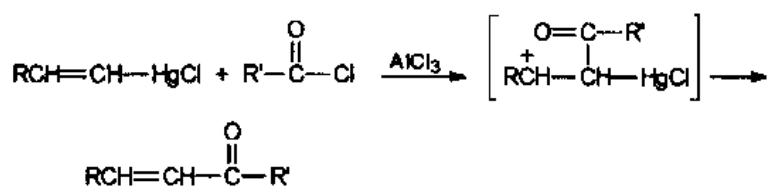
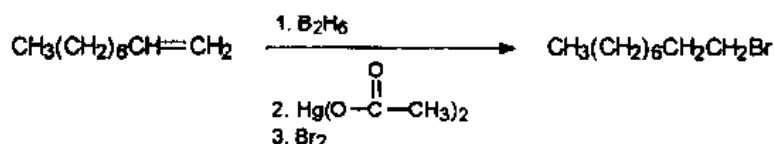
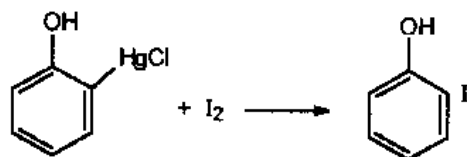
有机汞化合物可以用有机锂和有机镁试剂与汞盐交换制备。汞盐与硼烷反应也可以生成有机汞化合物。



芳香化合物的汞化，只需将芳烃与醋酸汞回流即可在环上引入汞离子。

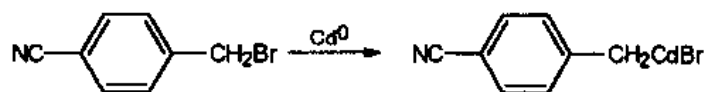
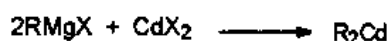


有机汞化合物是亲核性较弱的试剂。通常可用来进行卤化反应。它不能和醛、酮反应。但在 Lewis 酸催化下可与酰卤反应。

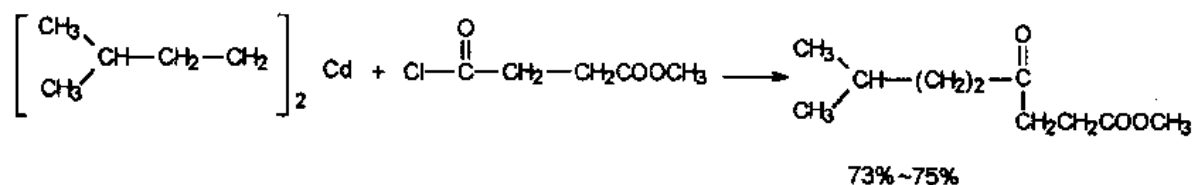


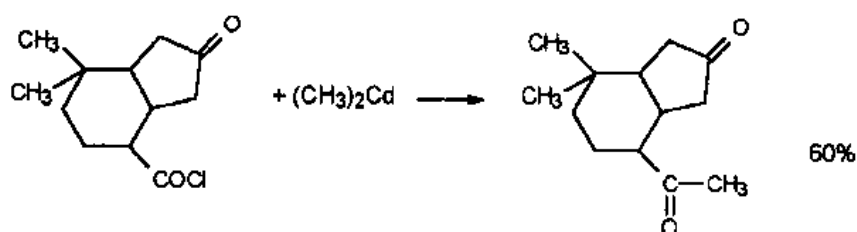
4.3.3 有机镉化合物

有机镉试剂可以由格氏试剂或有机锂试剂与镉盐反应制备。也可由烷基、苄基和芳香基卤化物与通过还原得到的活泼金属镉制备。



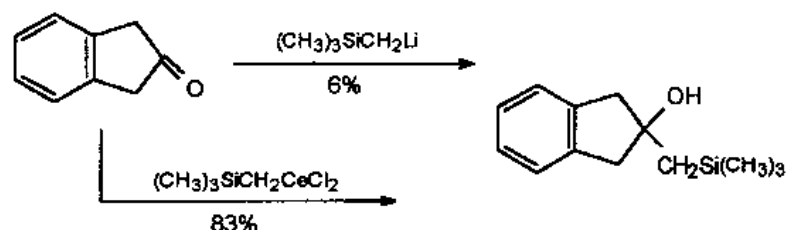
有机镉化合物就活性来说与有机锌相近。它在合成上主要用于酮的制备。它的毒性较大。



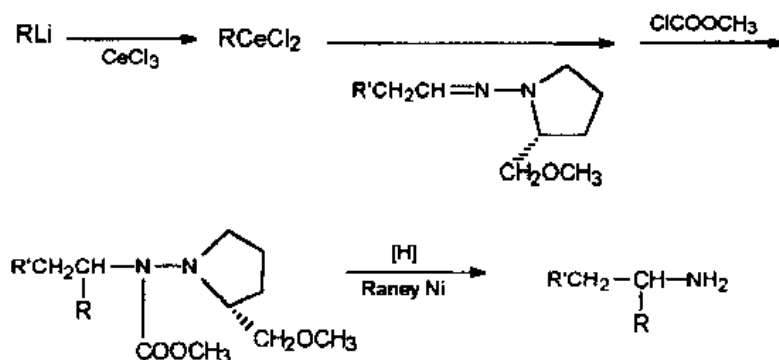


4.3.4 有机铈化合物

近年来有机铈化合物的应用有所进展。有机铈化合物可由有机锂与三氯化铈作用得到。它可以对那些易于烯醇化的羰基化合物加成，因为这种试剂具有强亲核性且脱去质子的倾向较少。例如对2-吲哚酮的加成反应中有机锂试剂收率很低，如换成有机铈试剂可大大提高收率。

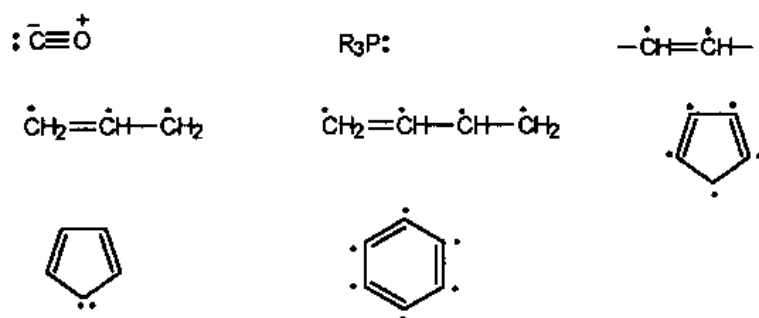


有机铈化合物可与胺加成。对手性胺的加成可用在胺的不对称合成中。



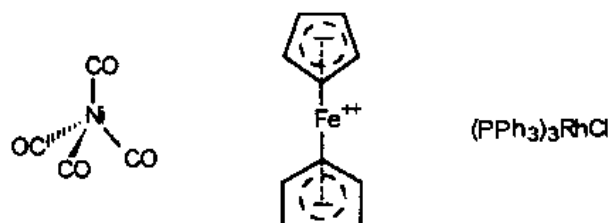
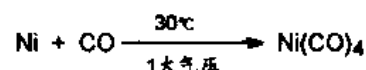
4.4 过渡金属有机化合物

过渡金属和有机化合物反应可以形成稳定的或不稳定的过渡金属有机化合物。过渡金属的原子其外层电子的次层-d轨道可被电子填充。因此它们有接受电子以达到惰性气体价电子层中18个电子的倾向。在常见到的过渡金属原子中，其电子构型可列举如下： $\text{Cr } 3d^5 4s^1$ ， $\text{Fe } 3d^6 4s^2$ ， $\text{Rh } 4d^8 5s^1$ ， $\text{Pd } 4d^{10} 5s^0$ ， $\text{Ni } 3d^8 4s^2$ 。有机化合物作为配体在与过渡金属相结合时可以通过s电子形成 σ -键。例如烃基就是利用这种形式相结合的，它提供金属原子一个电子。不饱和有机化合物，可通过 π 电子向金属原子提供电子，例如乙烯向过渡金属提供2个电子形成配体。这种配体形成时十分复杂，有些情况下金属原子中的d轨道中电子可以反馈到与金属配合的分子中空着的反键轨道上。这种双重的作用使配体与过渡金属原子间的结合十分牢固。经常使用的有机配体有一氧化碳、膦化物、乙烯、烯丙基、环戊二烯负离子及苯等。配体提供的电子数如下：



配体分子用来和过渡金属原子相连的原子数称为 η (hepta) 数。例如上述配体中乙烯为 η^2 、烯丙基 π 键为 η^3 、环戊二烯为 η^5 、苯为 η^6 等。配体分子在与过渡金属原子配合时并不完全等于 18 个价电子数。金属体积较大的原子有时价电子数小于 18。

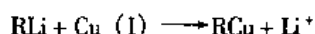
我们可以举一些过渡金属有机化合物的例子。像金属镍和一氧化碳形成的羰基镍，是沸点为 43℃ 的有毒液体。其配体与金属原子的价电子数为 18。环戊二烯负碳离子和氯化亚铁形成的二茂铁 (Ferrocene) 是一个橙



色晶体，也含有 16 个价电子。由三苯基膦与氯化铑在乙醇中形成的 Wilkinson 催化剂，是一个可溶于某些有机溶剂的红色晶体，其价电子为 16。

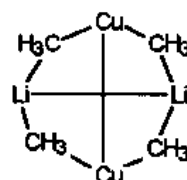
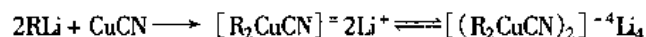
4.4.1 有机铜化合物

早期在研究格氏试剂对 α , β -不饱和酮的加成反应中，发现对于那些能够进行 1, 2-加成反应的如果加入催化量铜盐可导致共轭加成。其机理是形成了有机铜的中间体。其后，使用有机锂试剂与一价铜盐生成有机铜化物。当 2 分子有机锂试剂与一价铜盐反应时，生成有机铜锂化合物，在合成上极为有用。

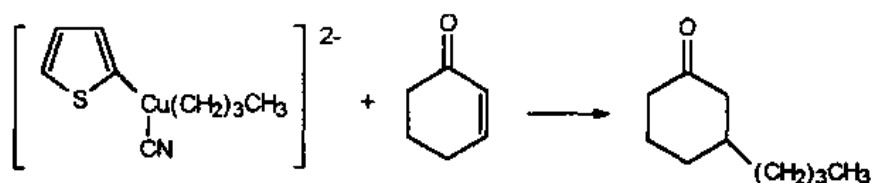


溶液中的二甲基铜锂是以二聚体存在，它由四个甲基分别与铜和锂相连形成四面体的簇状结构。将锂离子用冠醚络合之后，可以观察到 R_2Cu^- 离子的存在。

有一些由不同的有机基团形成的铜锂化合物，它们在合成上有特殊的用途。例如当有机锂试剂和氰化亚铜反应可以形成一种含有氰基的铜锂试剂，它在四氢呋喃中成为如下组成的平衡体。

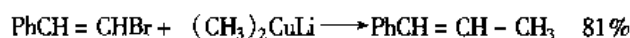


这种铜试剂对热比较稳定。它“富有”配体，因此易于转移掉一个有机基团。烷基和 2-噻吩基形成的氰基铜锂化合物，仅转移一个烃基作为亲核试剂进行反应。



含有酯基和氰基的铜锂试剂制备时不能采用烷基锂。它可由卤烃、一价铜盐与锂萘组成的还原剂共同反应生成。

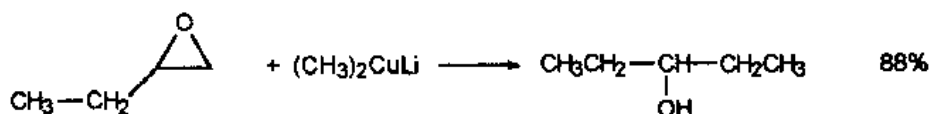
有机铜锂试剂可以和卤烃或磺酸酯发生亲核置换反应；可使环氧乙烷开环；也可发生共轭加成。与独立的羰基不发生反应。甲基酮锂是一个广泛应用于偶联反应的试剂。其它一些铜锂试剂的偶联反应也有较好的收率。



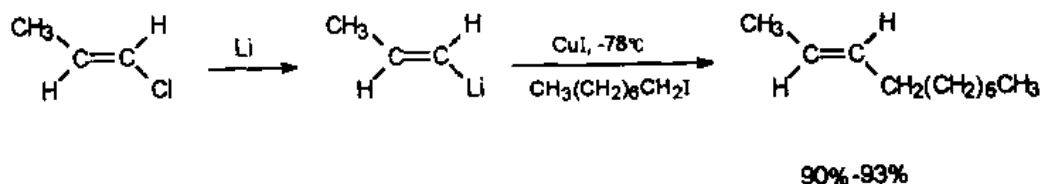
烯丙基的卤化物或磺酸酯与有机铜锂试剂反应时，由于双键部位可和金属试剂配位，因此偶联在双键碳原子上进行，反应产物中双键移位。这种反应可称为 $\text{S}_{\text{N}}2'$ 产物。通常两种产物均有。

环状体系，铜锂试剂的亲核置换形成反式进攻产物。这可能是由于铜的 d 轨道与烯丙基体系中的 π 和 σ -键反键轨道相重叠而引起反式进攻。

烷基铜锂可使环氧乙烷开环，产物收率良好，进攻发生在较少位阻的碳原子上。

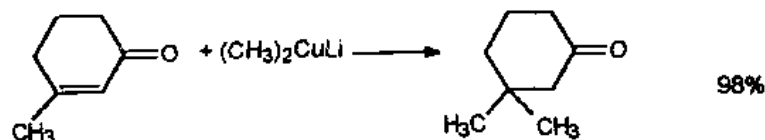


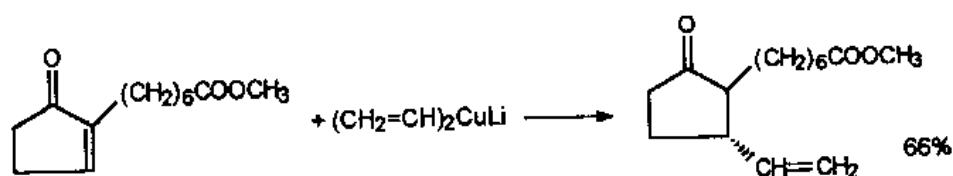
烯基铜锂化物也以较好收率进行偶联反应。



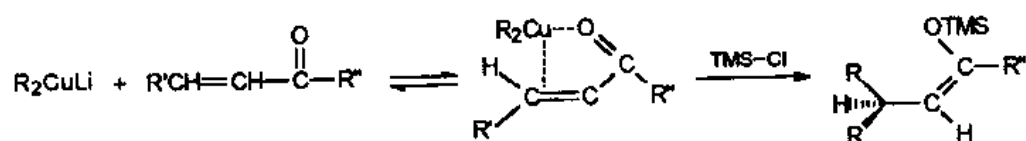
铜锂试剂与二级磺酸酯反应是典型的 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应。与手性化合物反应时产物构型反转。这种偶联反应的机理是首先进行铜原子上的氧化加成反应，得到一个三价高氧化态的中间体，最后再从铜原子上消除掉一个烷基基团。它是过渡金属化学中常有的反应类型。

共轭加成是有机铜锂试剂有用的合成反应之一。

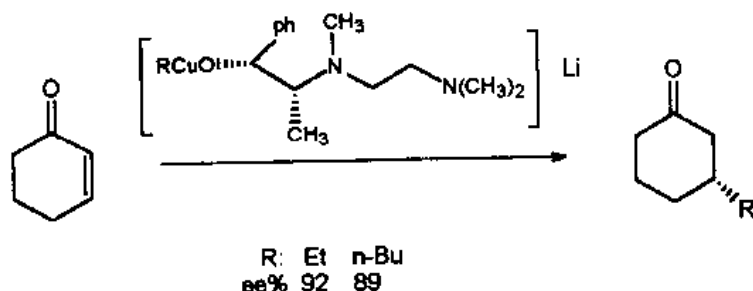




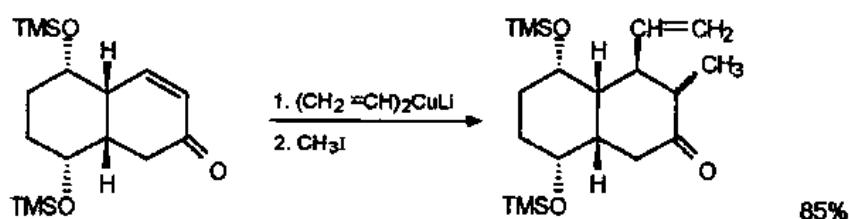
共轭加成反应机理与置换反应机理有类似之处。其中可能有电子快速的转移。不过目前还没有形成自由基的证据。但是越易还原的羰基化合物与铜锂试剂加成越活泼，说明这种机理是可信的。 α 、 β -不饱和酯和腈较 α 、 β -不饱和酮难于还原。它们也不能和铜锂试剂进行共轭加成，虽然这些化合物可以顺利地发生 Michael 加成反应。但是使用 RCu BF_3 有机铜锂试剂时，对共轭酯和腈反应良好。加入三甲基氯硅烷与共轭加成后形成的烯醇生成硅烷醚，也能加速反应。



含有手性配体的铜锂试剂可以进行立体选择性的共轭加成。例如环己烯酮和手性氨基醇形成的配体，可以有相当好的定向加成产物。

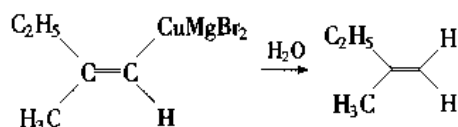
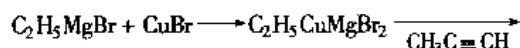
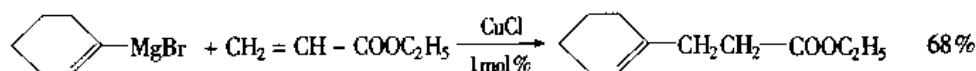
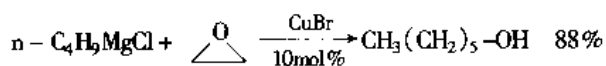


当 α 、 β -不饱和羰基化合物共轭加成之后形成的烯醇盐未经质子化时仍然是一个亲核试剂。因此可以在随后进行 α -位置烃基化反应。这种两者结合起来的反应在合成上也有很多用处。

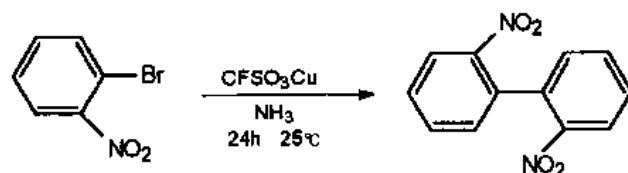


除了 α -位置上继续烃基化之外，还可以与亲电试剂如酰卤，环氧乙烷、醛及酮反应。

在格氏试剂进行 α 、 β -不饱和化合物的加成时，也可用催化量的一价铜盐促进其共轭加成。可以制成铜镁试剂，通常称之为 Normant reagents。由于处于平衡体系之中镁与铜比例催化量即可。铜催化下的格氏试剂在合成上应用的例子很多。



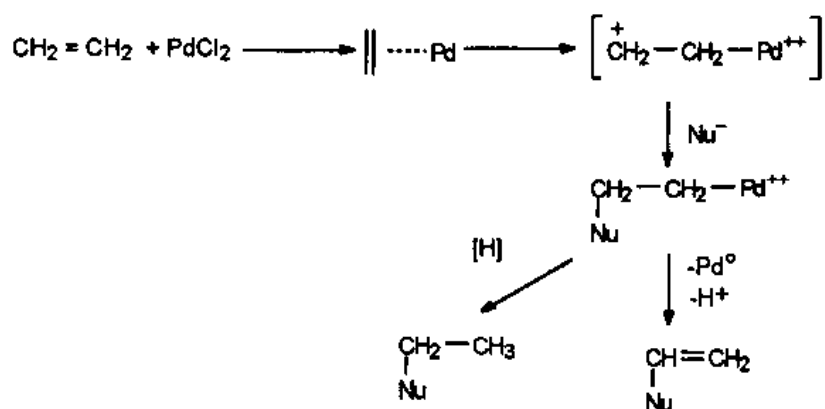
Ullmann 反应曾用于硝基联苯化合物的制备,是由芳卤化物与铜合金加热进行的偶联反应。它需要高温及有吸电子基取代的芳卤化合物。研究表明反应中涉及芳基铜化合物。如果使用三氟甲磺酸铜催化偶联可以在较低的温度下反应。



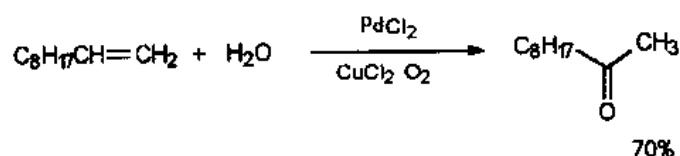
4.4.2 有机钯化合物

钯常以催化量用于有机反应之中。在合成上有机钯中间体的应用日益广泛。

钯盐与烯烃可以生成 π 络合物,结果使亲核试剂易于进攻。这在工业上是很重要的。其反应机理如下:



亲核试剂可以是水、醇、羧酸或胺等。这种反应在工业上可由乙烯制备醛等含氧化合物,称为 Wacker 反应。消除掉的 Pd 可以用氯化亚铜与氧将其氧化,因此反应可看作是氧对烯的氧化反应。反应只需催化量的 Pd^{2+} 即可。实验室中在相同条件下可以用来合成甲基酮。




$$\text{Pd}^0 + \text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2\text{Br} \xrightarrow{\Delta} [\text{C}_3\text{H}_5\text{PdBr}]_2$$

$$\text{RCH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$$

$$\text{RCH}(\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}_2$$

$$\text{PdCl}_2 \rightarrow$$

$$\text{Pd}^0 \rightarrow$$

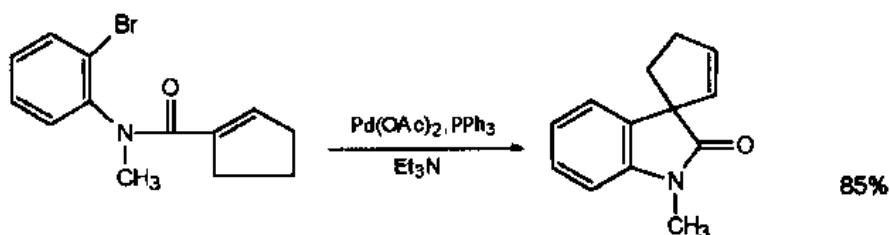
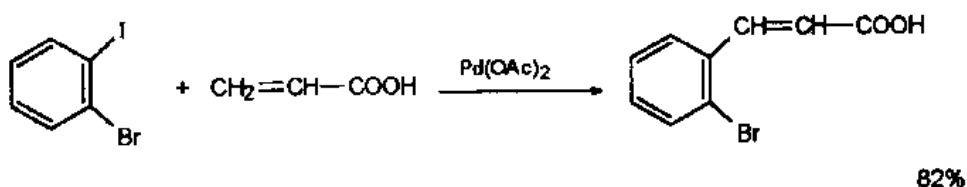
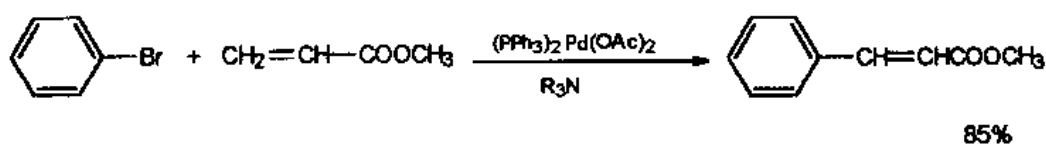
$$\text{R}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}$$

$$\text{Pd}^{++}$$

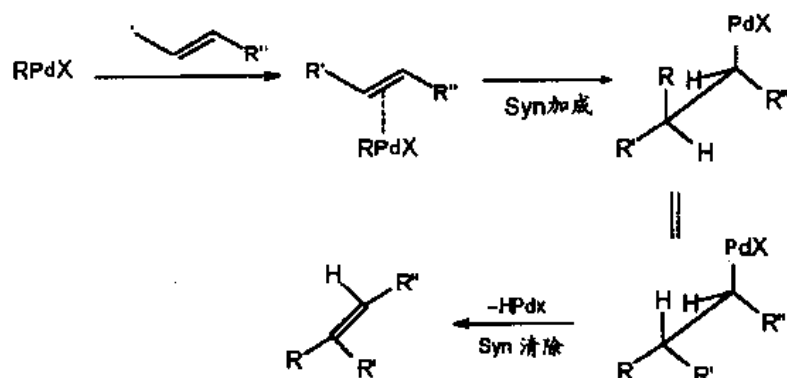
$$2 \left[\text{Pd} \begin{array}{c} \diagup \text{Cl} \\ \diagdown \end{array} \right] \longrightarrow \left[\text{Pd} \begin{array}{c} \diagup \text{Cl} \\ \diagdown \end{array} \text{Pd} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$$
$$\begin{array}{c} \text{R} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} = \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array} \xrightarrow{\text{Nu}^-} \begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ | \quad | \\ \text{R} - \text{C} - \text{CH}_2 - \text{Nu} \\ | \\ \text{Pd}^{++} \end{array} \xrightarrow[-\text{H}^+]{-\text{Pd}^0} \text{R} - \text{CH} = \text{CH} - \text{CH}_2\text{Nu}$$
$$\text{CH}_3\text{OOC}-\text{Cyclohexene}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3 \xrightarrow[\text{NaCH}(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2]{\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4} \text{CH}_3\text{OOC}-\text{Cyclohexene}-\text{CH}(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2$$
$$\text{Ph-S(=O)}_2\text{-CH(COOCH}_3\text{)-CH}_2\text{-C(=O)-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH=CH-CH}_2\text{-O-C(=O)-CH}_3 \xrightarrow[\text{NaH}]{\text{Pd(PPh}_3\text{)}_4} \text{Ph-S(=O)}_2\text{-C(CH}_3\text{)(COOCH}_3\text{)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH=CH-CH}_2\text{-O-C(=O)-CH}_3$$

95

烯炔、芳香烯炔或带有活化基团的如丙烯酸酯等。钯与三苯基膦生成配体可供使用。下面举几个这类反应的实例。

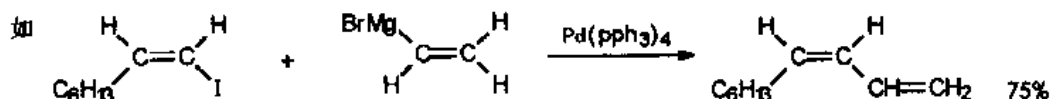
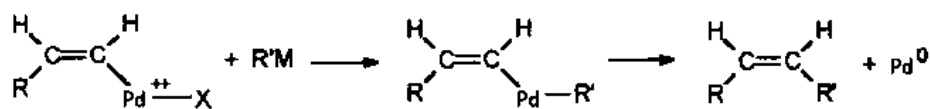


上述反应过程机理是氧化加成和还原消除的过程。反应时在偶联碳原子处可以发生构型的改变。



RPdX 可用碘化物与醋酸钯反应，或由芳汞化合物与醋酸钯反应形成。

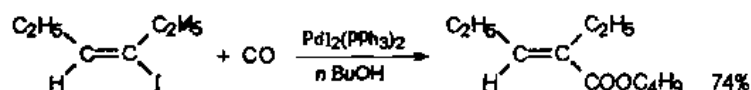
钯也可以催化烯卤与有机金属试剂的偶联反应。四（三苯基膦）钯是常用的催化剂。这个反应也由卤炔生成钯中间体，继之由有机金属试剂提供一个亲核试剂形成碳碳键。



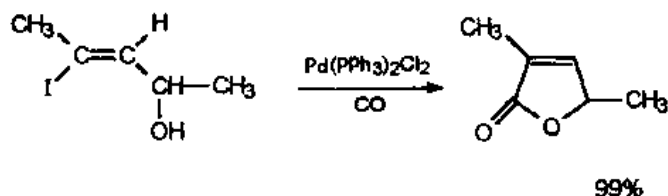
四（三苯基膦）钯与低价铜盐结合可将芳卤与末端炔偶联。这是炔烃的有效合成方法之



有机钯中间体也可完成一氧化碳的插入反应。钯及其他过渡金属常用于这种反应。

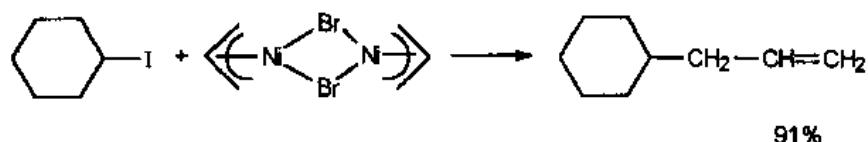
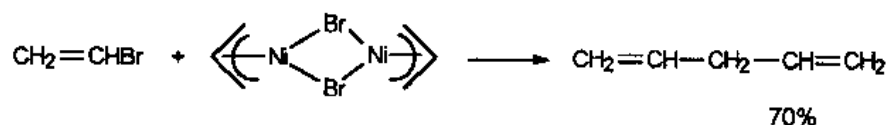
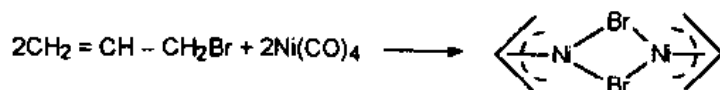


反应中间生成一氧化碳和钯的配体，也属于氧化加成反应，最后两个配基成键。在实验室内如果有合适位置的卤烃与羟基，通过一氧化碳插入可以制备内酯。

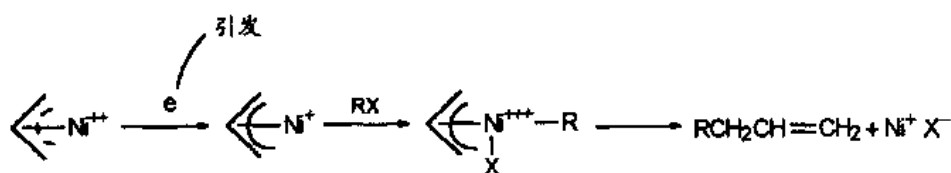


4.4.3 有机镍化合物

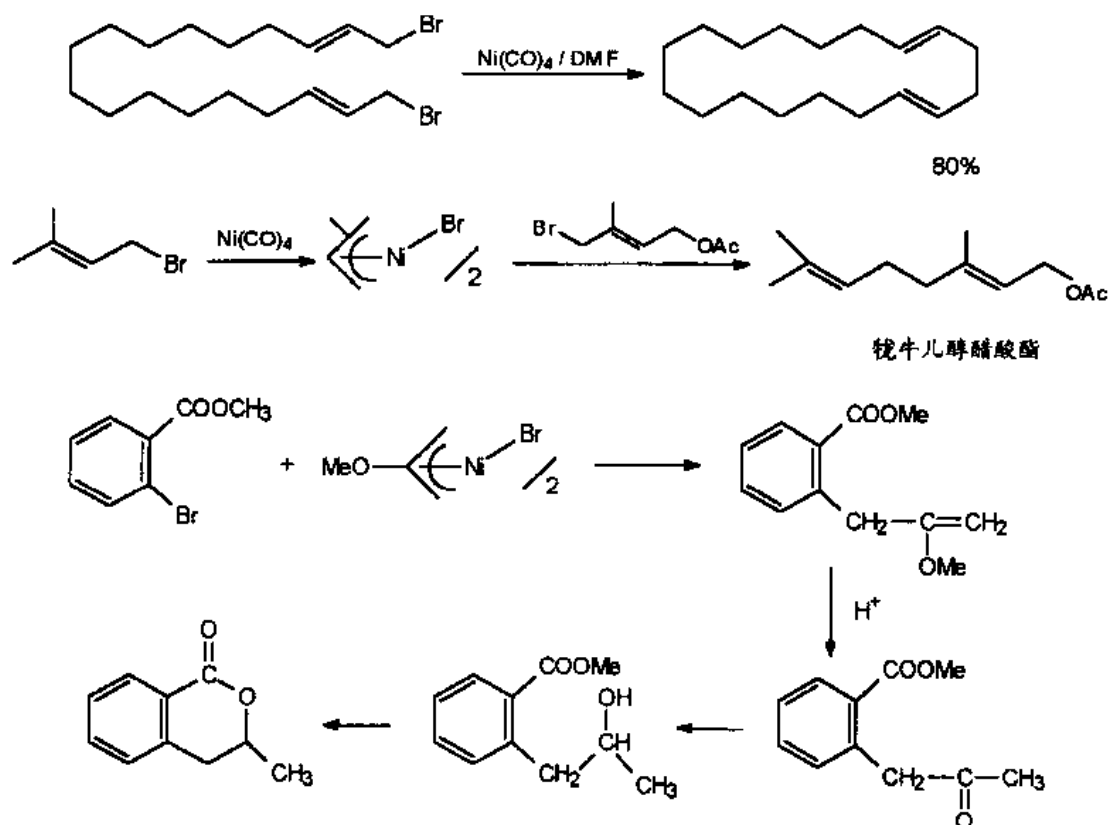
烯丙基卤化物和四羰基镍可生成 π -烯丙络合物。镍的 π -烯丙络合物与卤代烃反应时可以进行偶联反应：



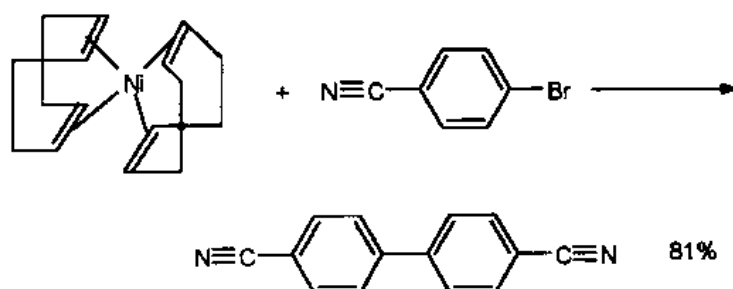
这种偶联反应与镍原子的价态变化有关。其中涉及 Ni^+ 向 Ni^{3+} 之间氧化加成，以及 Ni^{3+} 再向 Ni^+ 的还原。从而使配体之间成键。



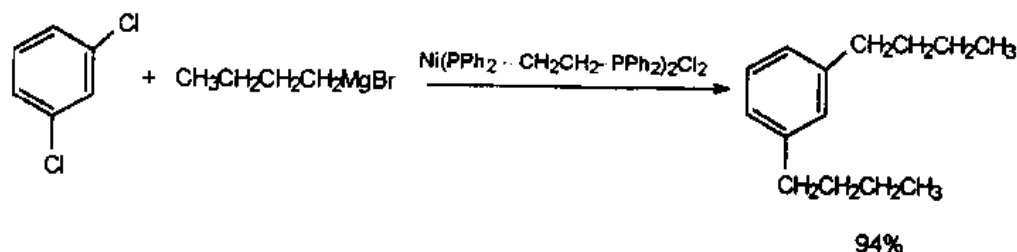
羰基镍引起的偶联反应在极性溶剂中可以用以进行分子内环化。烯丙基化合物与羰基镍在烃类溶剂中可生成 η^3 -烯丙络合物晶体，分离后可用于混合卤代烃偶联。



由金属镍和 1,5-环辛二烯形成的 π -络合物，简写 Ni(COD)_2 (1,5-cyclooctadiene)，毒性小可以代替毒性大的羰基镍。

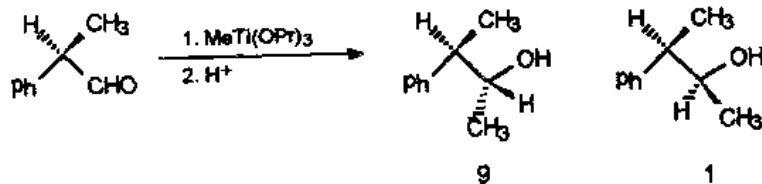
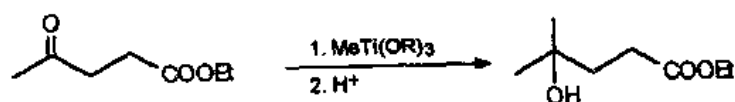


二价镍盐也用于催化格氏试剂的偶联反应。常用一种可溶性的双膦基络合物 $\text{Ni(Ph}_2\text{P-CH}_2\text{CH}_2\text{PPh}_2)_2\text{Cl}_2$ ，它可有效地催化格氏试剂与芳卤化合物偶联。

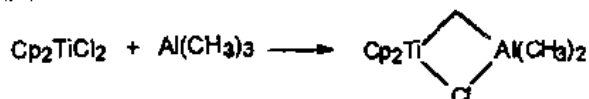


4.4.4 有机钛化合物

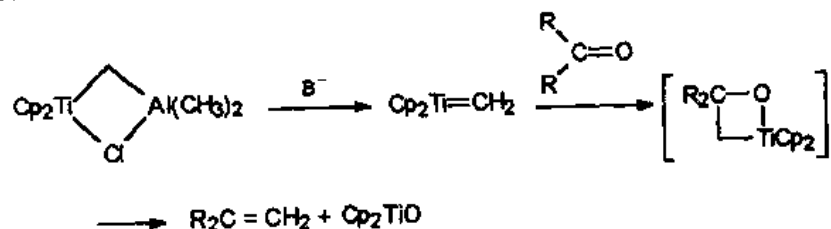
四羟氧钛与氯化钛反应生成钛的卤化物与格氏试剂交换可形成以 σ -键相连的有机钛化合物。有机钛试剂可作为亲核试剂反应。它与格氏试剂相比有两个优点：(1) 当与羰基反应时，不受酯、腈、环氧乙烷、卤原子干扰。(2) 对手性醛的加成有较高的立体选择性。



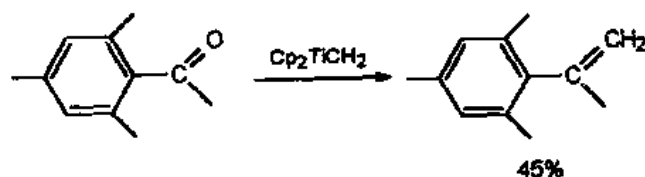
Tebbe's 试剂，二环戊二烯二氯化钛与三甲基铝形成下述结构，称为 Tebbe's 试剂。



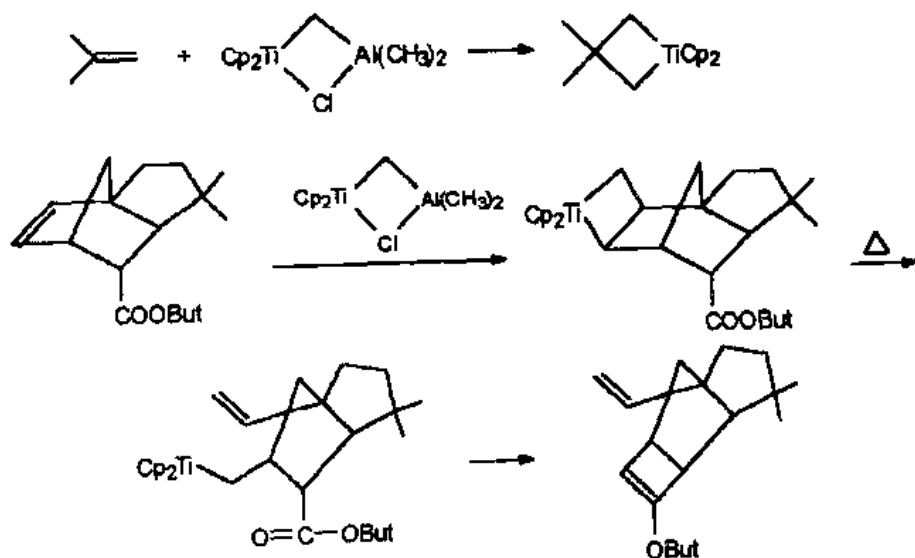
Tebbe's 试剂在碱的作用下，生成的 $\text{Cp}_2\text{Ti}=\text{CH}_2$ 中间体与 Wittig 试剂类似，可与醛、酮、酯、内酯及酰胺中羰基反应，形成亚甲基。



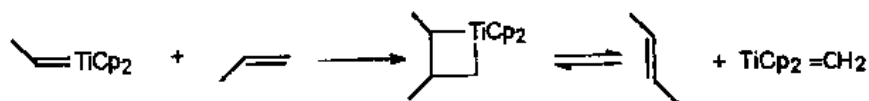
Tebbe's 试剂与 Wittig 试剂相比有两个优点，当 α -碳原子具有可烯醇化的质子，并有手性时，该反应不会影响此 α -碳原子构型。另外一个优点是位阻较大的羰基仍有活性。



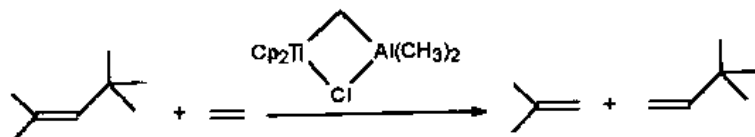
Tebbe's 试剂和烯烃反应，则生成环状金属化合物。张力环状金属化合物又可复分解形成新的金属卡宾络合物。



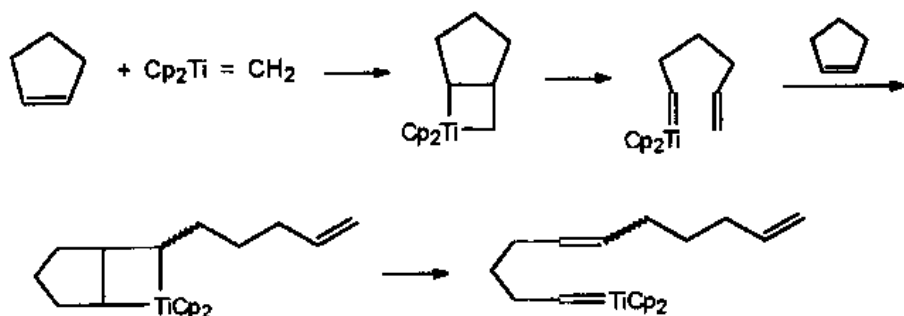
Tebbe's 试剂可以催化烯烃复分解。反应机理是形成金属环状化合物，其后可逆地再分解，生成新的烯烃。



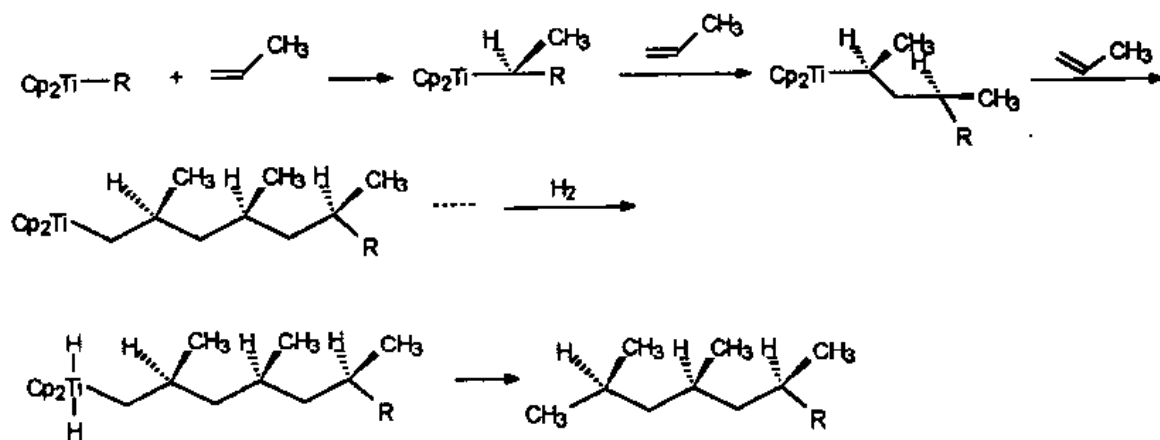
异丁烯二聚体可在 Tebbe's 试剂催化下异构化成新己烯：



利用 Tebbe's 试剂，可使烯烃聚合。例如下述环戊烯的开环复分解聚合 (ring opening metathesis polymerization ROMP)：

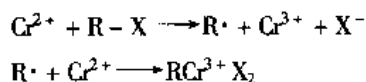


这样反复进行聚合，可得到全反式聚合体。弹性高，可用于轮胎工业。如果引发丙烯聚合，可生成全同立体异构聚丙烯：

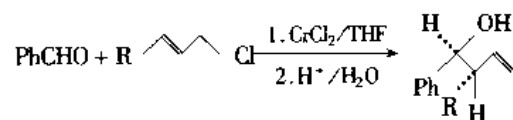


4.4.5 有机铬化合物

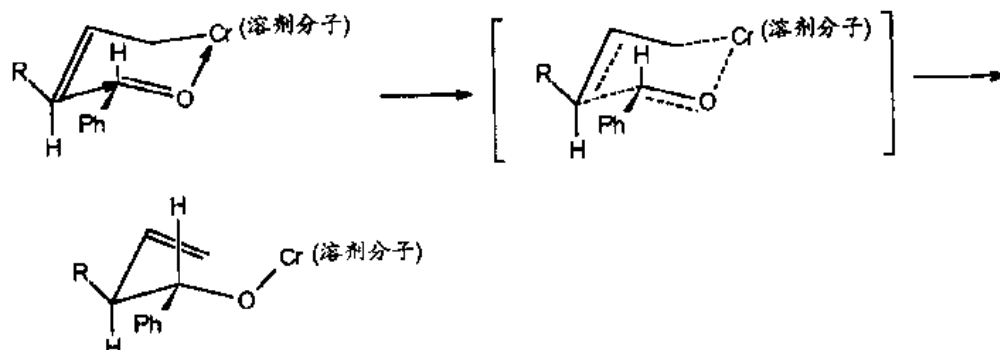
有机铬化合物有两种，一种是含 σ -键的有机铬化合物，一种是 π -络合物。前者制备可用卤烃与氯化亚铬在无水溶剂如 DMF、THF 等于 0°C 反应即可。而后者则用芳烃与六羰基铬共热而形成。



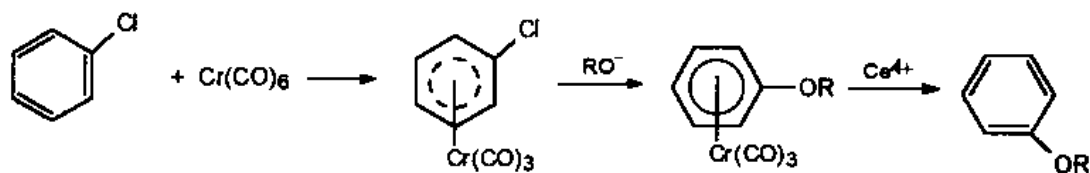
有机铬化合物与格氏试剂有类似的反应。烯丙基卤化物形成的铬试剂与羰基化合物反应时，加成反应在取代较多的碳原子上发生，而且主要生成 *threo* 式产物。



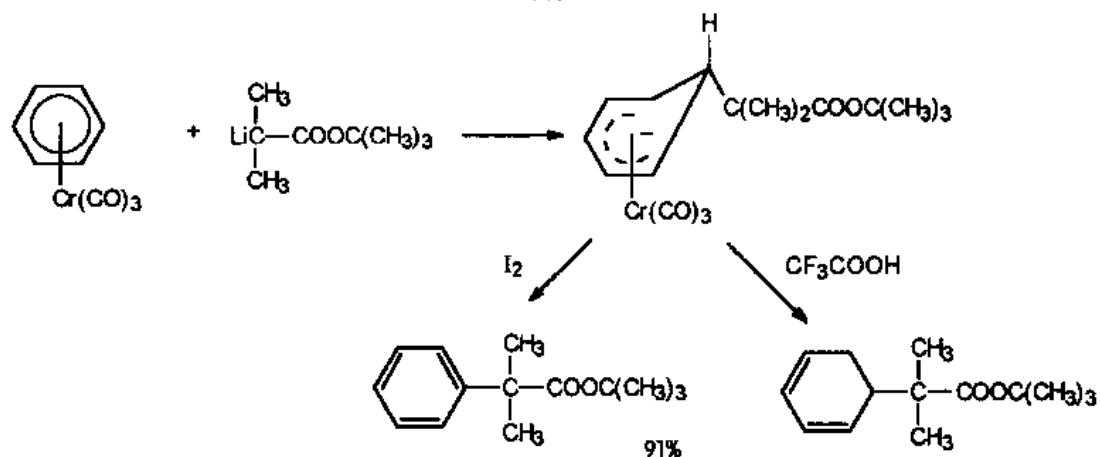
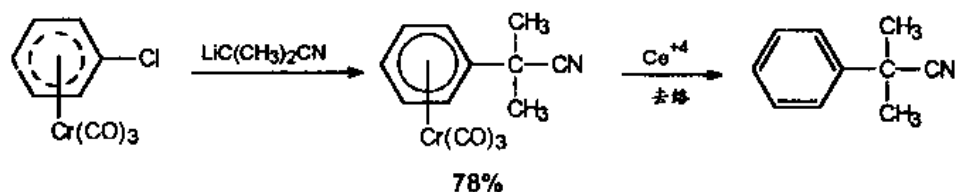
显然，其立体选择性与类椅式过渡态有关。反应中苯基和 R 基占据 e-键构象时，过渡态比较稳定。



芳烃与羰基铬形成的 π -络合物由于芳基铬具有吸电子特征，因此可以活化芳香环上的

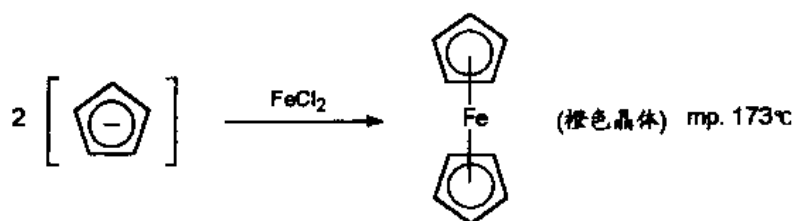


亲核反应。例如发生芳环上的卤原子被负碳离子置换的反应。当芳环上不具备离去基时，中间体可被氧化芳构化。中间产物负碳离子也可被酸捕捉，经质子化生成环己二烯衍生物。

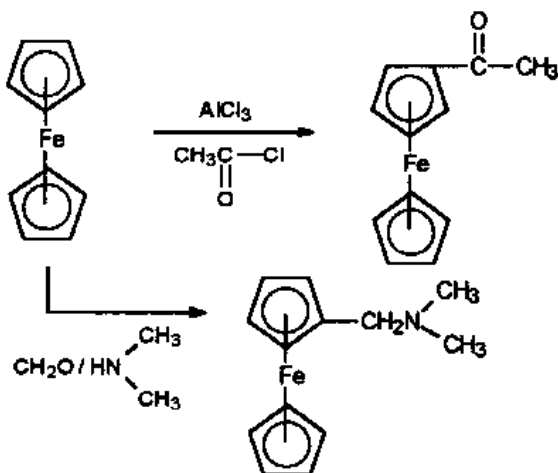


4.4.6 有机铁化合物

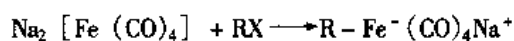
有机铁化合物中比较常用的是二茂铁（Ferrocene），它是由环戊二烯负离子与二价铁盐制备成的中性化合物。



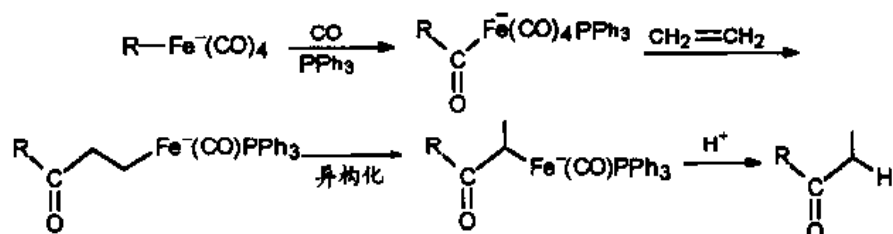
二茂铁是一个对酸和碱十分稳定的化合物。它像许多富电子体系一样可以进行亲电取代反应。



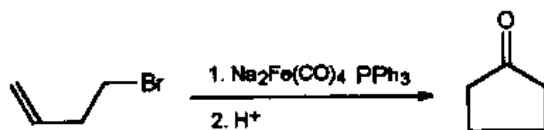
烃基铁化合物可由卤代烃或磺酸酯经亲核置换反应制备。



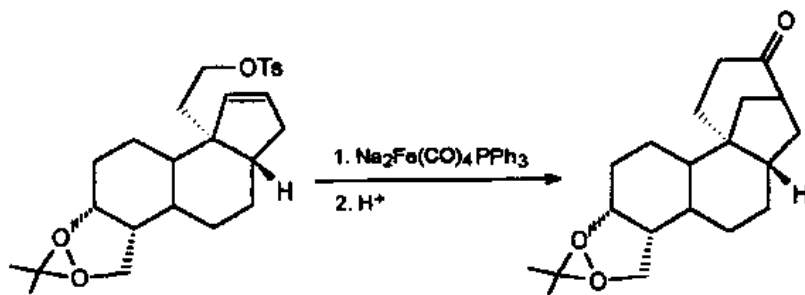
烃基铁和三苯基膦与一氧化碳反应，插入一个配体。进一步与烯烃反应，生成延长碳链的酮类化合物。



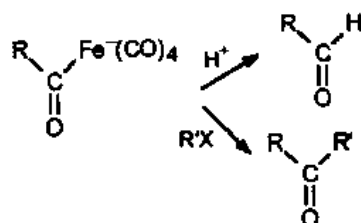
例如用于环戊酮的制备



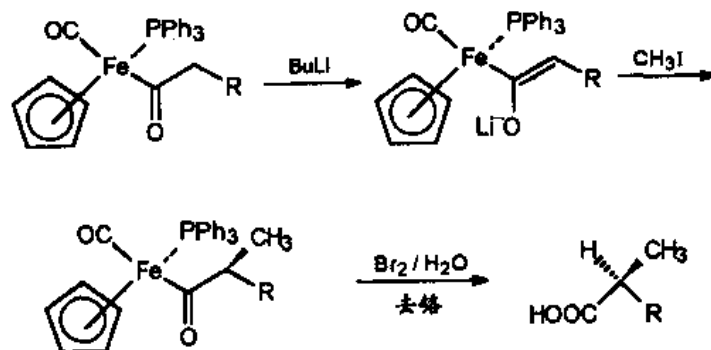
复杂化合物合成中也有应用



酰基铁负离子质子化得醛，烃化得酮。



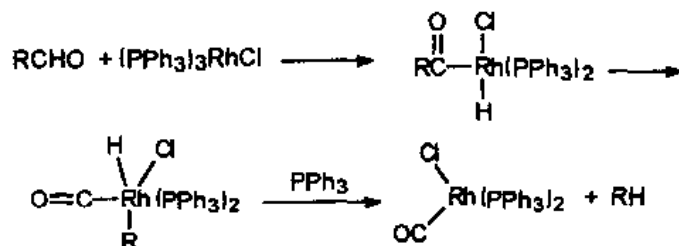
当键合在铁原子上的酰基可以烯醇化时，可以在 α -碳原子上进行立体选择性的烃化反应。立体选择性是由于配体三苯基膦的空间效应所致。



4.4.7 有机铑化合物

最重要的有机铑化合物是 Wilkinson 催化剂。它是由氯化铑、三苯基膦在沸乙醇中生成，其结构如下： $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ 。作为均相催化剂具有许多优点，这将在还原反应中讨论。

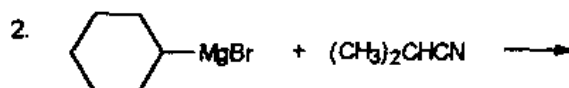
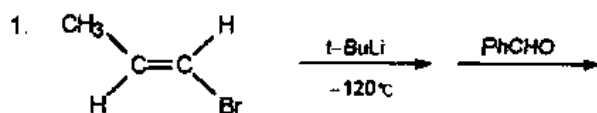
Wilkinson 试剂可用于醛的脱羰：

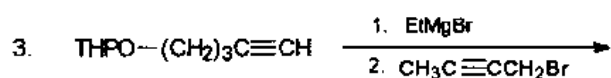


有机过渡金属化合物涉及的金属十分广泛。它们独特的反应在合成上非常有用。尽管许多化合物的结构及反应机理尚不十分明确，但它们在有机合成上的应用是值得研究的一个领域。

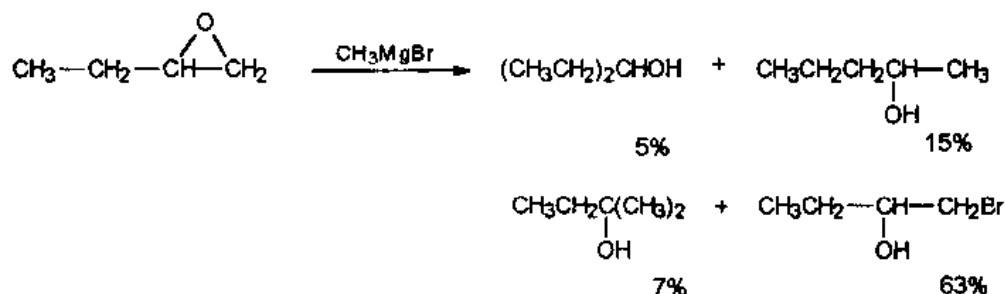
习 题

4.1 完成下列反应式

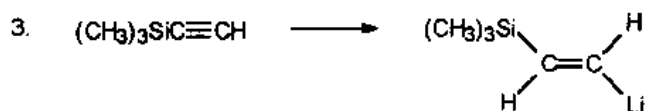
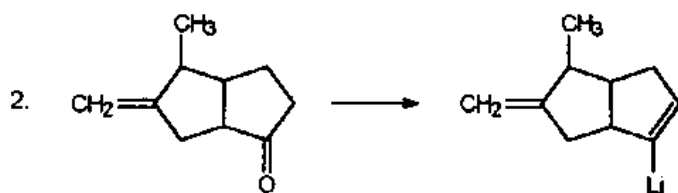




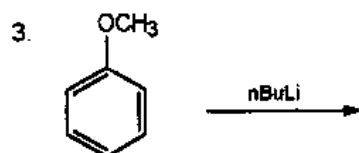
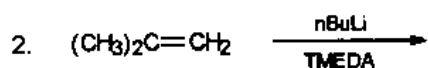
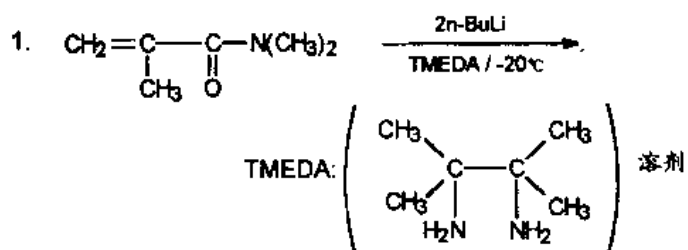
4.2 由 1-丁烯氧化生成的环氧烷化合物与 CH_3Li 反应得 3-戊醇, 收率 90%。但如果使用甲基溴化镁时, 同样反应条件, 产物复杂。解释两种不同金属有机化合物的不同反应情况。

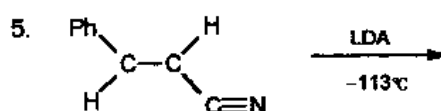


4.3 由指定原料合成下列化合物

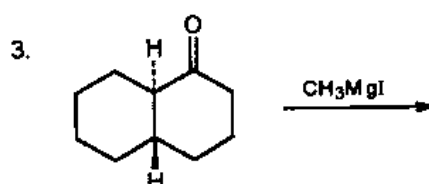
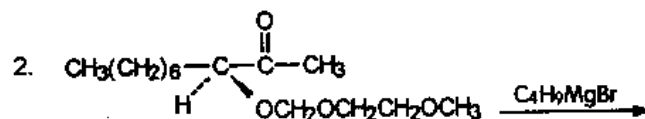
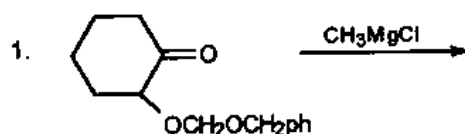


4.4 写出下列锂化反应产物



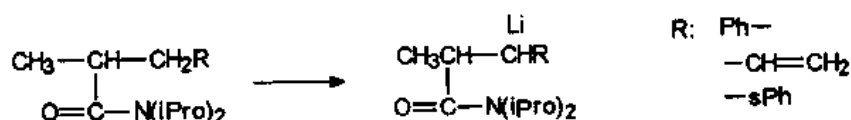


4.5 说明下列反应的产物立体化学结果

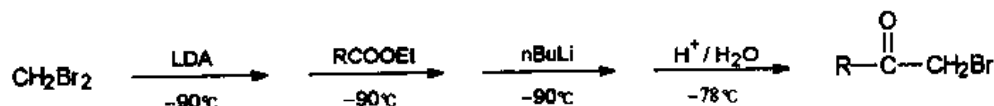


4.6 N-二取代酰胺用仲丁基锂在 TMEDA 中进行锂化反应时， β -碳原子较 α -碳原子锂化容易。但 α -碳原子的酸度要超过 β 位约 9 个 pK_a 值。

试问为什么 β -位是动力学优势锂化部位？

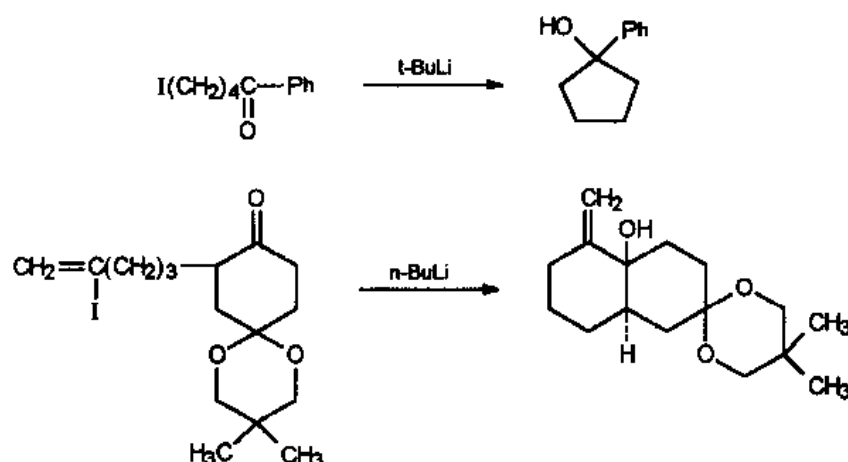


4.7 按下列顺序可转化成溴化甲基酮，写出各步反应中间体。

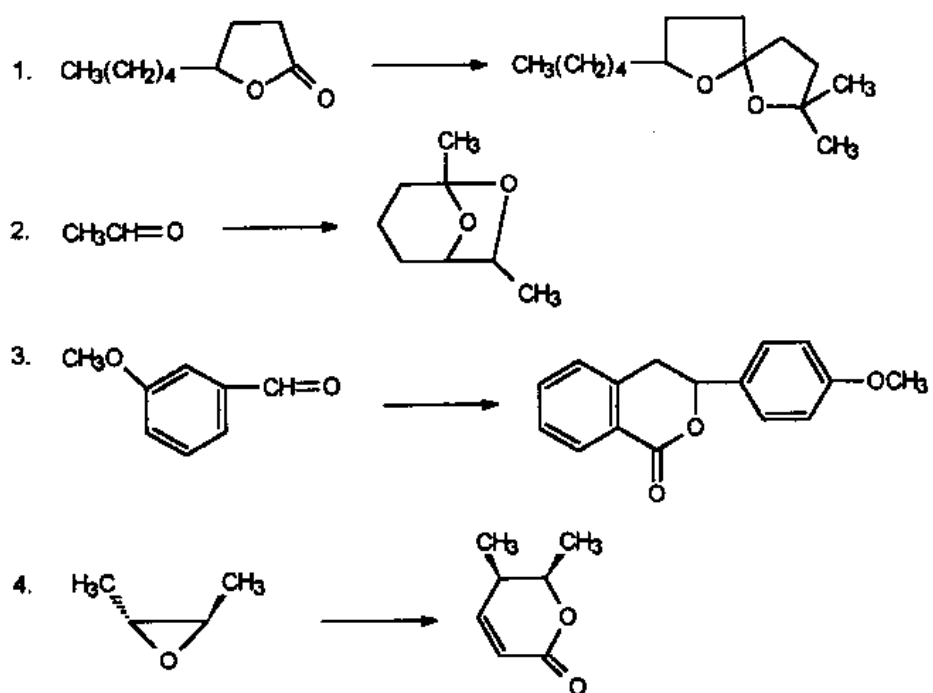


4.8 通常酯和等当量的格氏试剂作用形成叔醇、酮及未反应的酯的混合物。如果加入一当量的 LDA，再与格氏试剂反应形成良好收率的酮。问 LDA 在其中起什么作用？

4.9 经锂卤交换反应形成的锂试剂可以进行分子内的羰基加成反应，下面列举二个例子。说明能够顺利进行本反应的结构要求是什么？



4.10 利用有机金属化合物完成下述转换

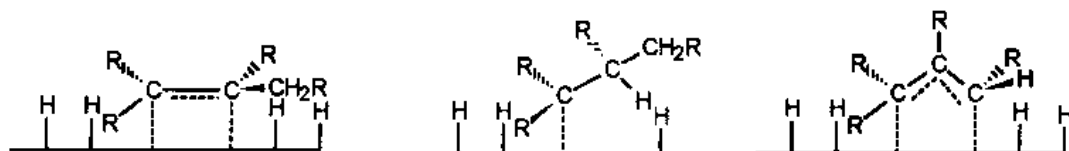


5 还原反应

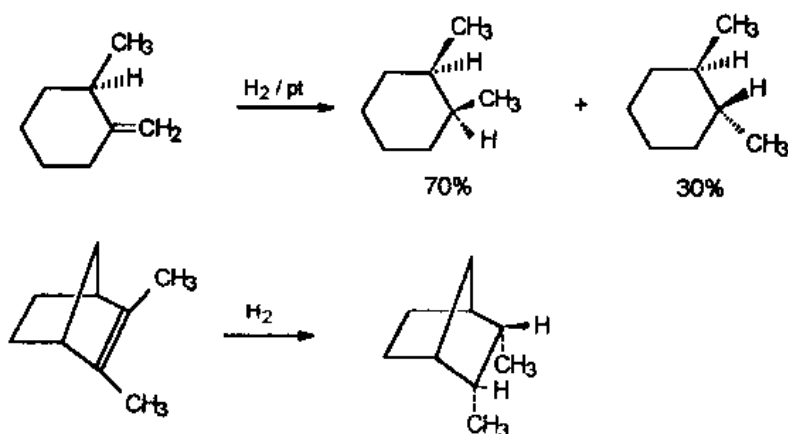
5.1 加氢反应

5.1.1 催化氢化

在碳碳双键上进行催化加氢是一个很容易进行的反应。除位阻很大的情况之外，一般进行很顺利，反应产物也易于分离。常用的催化剂是过渡金属如钯、铂、镍、铑和钌等。使用的催化剂是分散度较好的金属或吸附在支持剂如活性炭上面。关于反应机理一直不是十分清楚，因为在金属表面上的活化状态不像通常溶液中的有机物那样易于研究。不过随着对可溶性催化剂的研究可以推测到非均相催化系统。氢吸附到金属表面时，氢与金属形成氢键很像过渡金属和氢的配合物。烯烃也吸附在金属表面并且形成三种结合方式。首先由双键以 π -键通过双键两个碳原子和金属结合，由 π -键的成键轨道和反键轨道分别和金属的受体和供体轨道相键和。当氢加成之后，形成以 σ -键相键和的中间体。这个中间体如果再得到一个氢原子，则由金属表面解吸附而形成烷烃。有时可导致双键异构化，有氢的交换。这时相当一个烯丙基自由基结合在金属表面上。由金属表面从吸附在金属上的烯烃夺走一个烯丙位氢。形成以 π -键键合在金属上的中间体，最后氢化或双键移位。

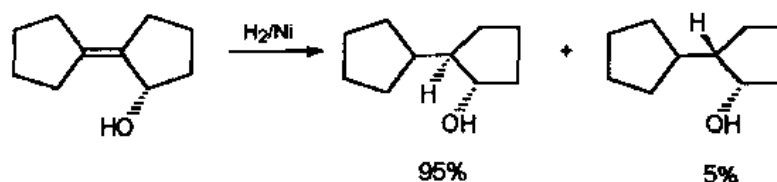
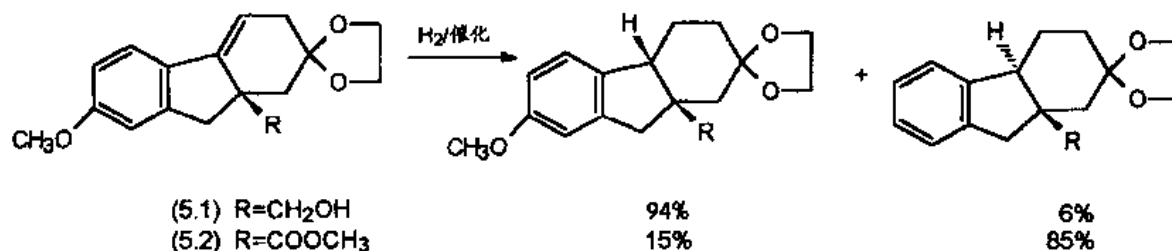


催化加氢的立体化学是 Syn 式加氢，上述加成机理可以理解加氢将在靠近金属同侧进行。在与金属吸附时，会从位阻较少的方向进行。因此通常氢加在位阻少的部位。

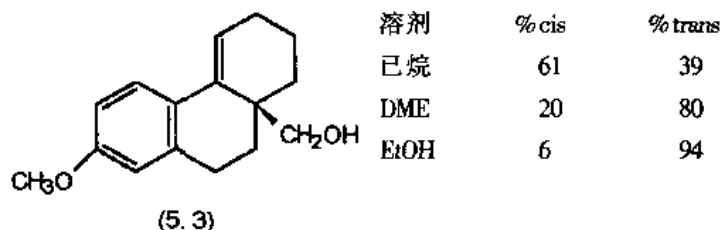


氢化的立体化学受已有的功能基影响。如果有极性功能基存在，可以影响吸附在金属表面的模式。有些实例表明凡有羟基存在的分子，当氢化时，氢由羟基一侧引入分子。这说明羟基与金属表面成键。下述两个化合物分子虽然相同，但氢化产物的立体化学不同。醇主要

生成 cis 骈环，而酯则 trans 骈环。如化合物 (5.1) (5.2) 的还原



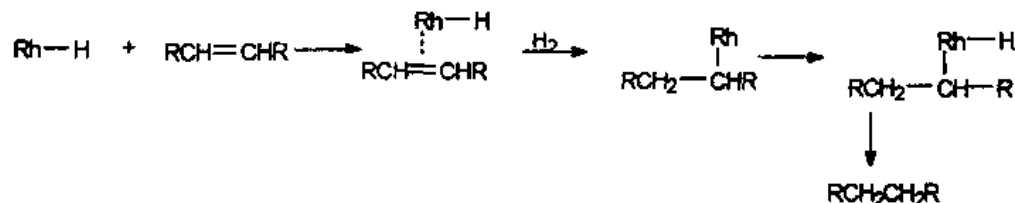
氢化反应的立体化学有时不遵守上述规则。但还没有更好的理论解释。氢化反应的产物的立体化学也受溶剂影响。下面是化合物 (5.3) 在不同溶剂中还原时的 cis/trans 产物比例。



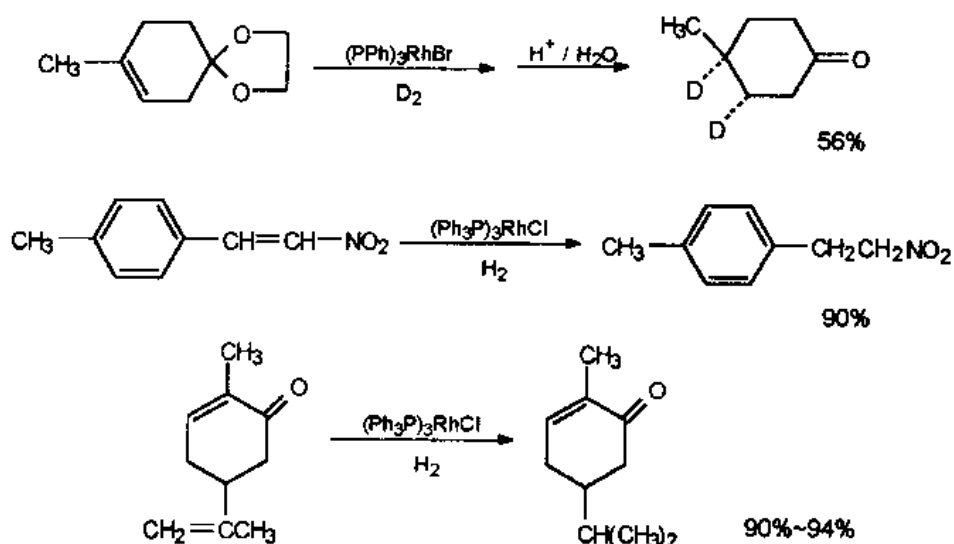
一般来说催化氢化是一个比较单一的反应，通常没有副产物形成。偶尔有烯的异构化，但不影响继续氢化。烯丙位的氢更易发生交换反应，主要是由于形成上述烯丙基 π -金属络合物所致。烯丙基也会发生双键迁移，在氢交换时常常是在由金属表面解吸附下来的氢原子中进行的。

催化氢化常用的催化剂有 Adam's 催化剂，即由 PtO_2 经氢化时形成分散度很高的铂。它在乙醇、乙酸或乙酸乙酯中使用。一般 10g 产物需 0.2g 氧化铂。另外钯也是常用催化剂之一。使用时可用氯化钯制成氯钯酸，经还原而成钯黑。如果加入活性炭稀释，则是钯碳。使用钯、铂催化剂可在常压、室温下进行。Raney Ni 是催化活性较小，但也常用的催化剂。其制备是由镍铝合金与碱作用得到，经洗涤掉铝盐而表面上带有大量的吸附氢(约 $50 \sim 100 \text{ cm}^3/\text{g}$)，因此储存时必须注意，干燥后易燃。使用 Raney Ni 时氢化通常可在一定压力和较高温度下进行。

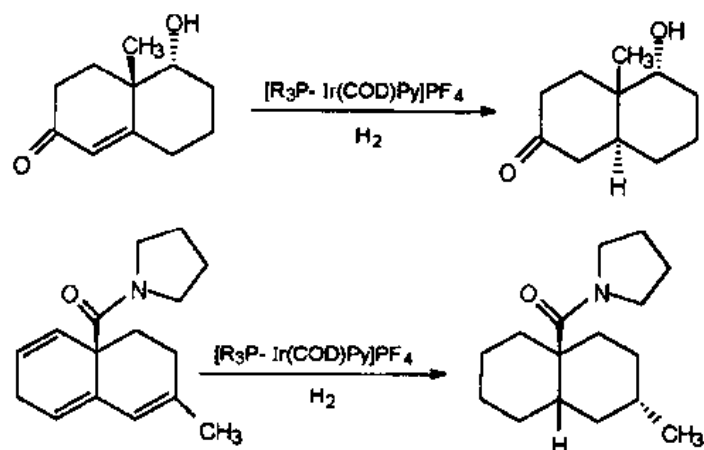
除上述固体金属催化剂之外，还可使用可溶的催化剂，如三(三苯基膦)氯化铑，又称 Wilkinson's 催化剂。使用这种催化剂可以减少双键异构化及氢的交换。催化过程是首先形成 π -络合物，然后氢由铑转移至碳原子上。



配体膦化物的作用是提供形成可溶络合物，调节金属中心活度。其最大的特点是在若干可还原的基团中选择性较强。



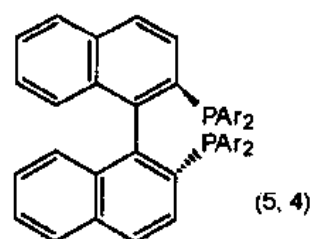
使用均相催化剂催化氢化时，产物立体化学常受原有功能基制约。在使用均相铑催化剂的例子中可以看到原有的羟基、酰胺基都有指导定位作用。氢在加成时都与原功能基取 Syn 的加成方式。其原因是催化剂要与双键和功能基均配位在催化剂上，金属与氢也发生键和。在同一侧氢化比较有利。



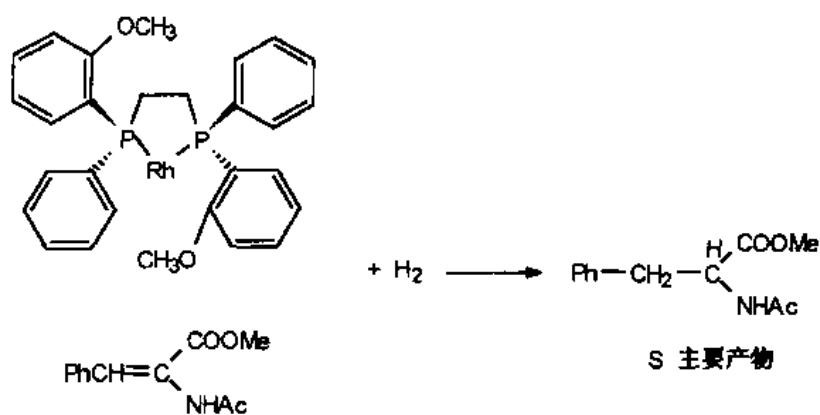
[注] COD: cyclooctadiene; py: pyrazole (吡唑) 均为配基。

由于可溶性催化剂的使用，进行光学活性选择催化氢化得以实现。例如使用 1, 1'-双萘基二膦烷手性配体 (5.4) 的铑催化剂进行氢化时，可以得到光学活性产物。ee% 在 95 以上。

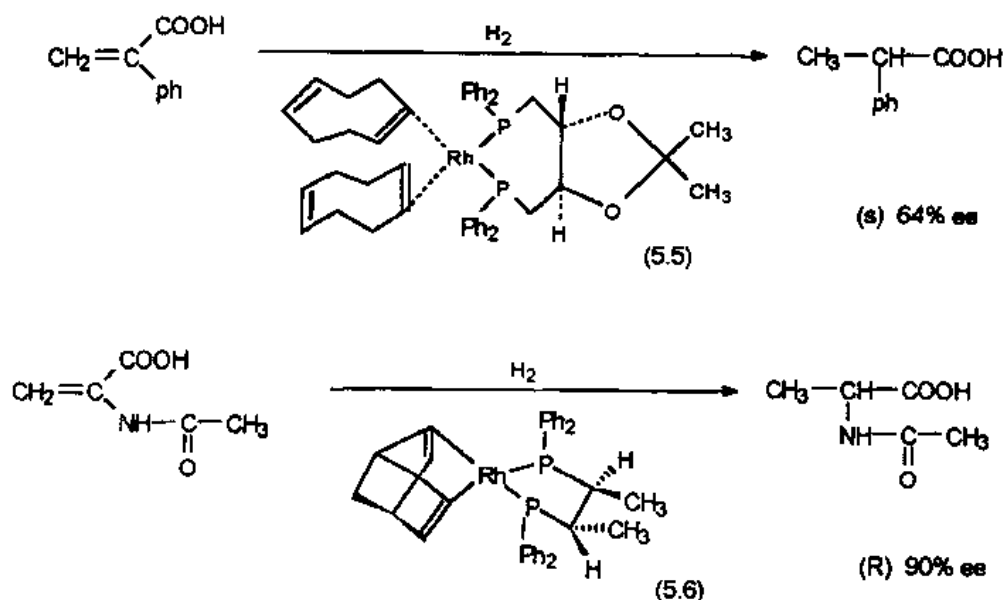
显然，为了增强在氢化时催化剂的定位效能，如果增加一些功能基与金属共配位，可以提高光学纯产物过量百分数。因此在上述双萘基的手性催化剂中往往再引入酰胺、羧酸或烯丙醇等基团。



对于 α -酰胺基丙烯酸转化成 α -氨基酸的手性催化加氢研究最具有实用意义。在它的机理研究中已经证明手性配体的催化剂和反应物可逆地形成两个络合物。加氢之后，形成活性铑-氢化物，最终得到产物。在形成产物过程中藉助动力学控制即氢化络合物形成速度不同而达到立体选择性产物。例如对下述反应进行了较详细的研究。其中比较有趣的现象是当催



化剂与反应物最初生成的络合物主要以导致 R-构型产物的加成方式。但在第二步氢化时，R-构型产物形成速度慢。而 S-构型产物形成快。因此动力学控制使 S-构型产物占优势。反应的结果是产物中间体稳定性与反应活度之间这一对矛盾因素综合的结果。手性催化氢化的发展为这一古老反应在合成上的应用打开了广阔的前景，下面我们列举一些有关应用的实例。



除碳-碳双键之外其它许多基团都可以被催化氢化还原。其中碳碳三键可以被部分还原成 Z-式烯烃。均相及非均相催化剂均可使用。像 Lindlar's 催化剂即用铅毒化了的钯/碳酸钙催化剂，以及由镍盐被硼氢化钠还原后形成的镍-硼催化剂等。铑组成的均相催化剂也能选择还原炔烃至烯。

在其它可还原的基团中，如硝基可迅速地被还原成胺。腈被还原成胺也常使用。醛、酮、酯的还原比较缓慢，因此一般少用。现将一般常用基团的还原条件介绍如下，可供比较。它们之间的还原难易大体为以下顺序：

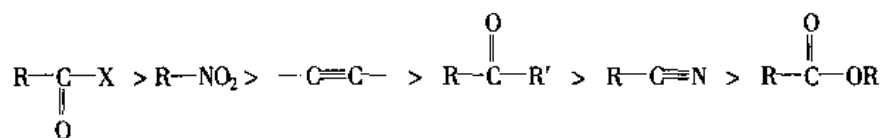
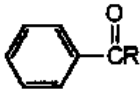
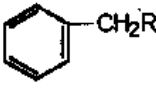
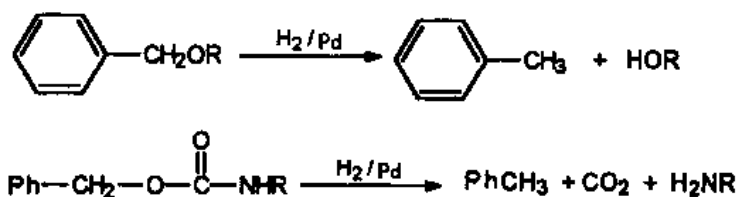


表 5.1 催化氢化各种功能基的条件

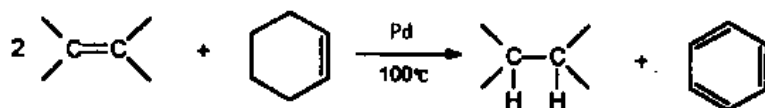
功能基	反应产物	催化剂	反应条件
>C=C<	>CH-CH<	Pd, Pt, Ni, Ru, Rh	室温、常压有位阻者例外
$\text{>C}\equiv\text{C<}$	>CH=CH<	Pd	室温, 常压、失活催化剂
$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$	$\text{R}-\text{CH}(\text{OH})-\text{R}$	Pt, Rh	室温 1 ~ 4atm 高压 50 ~ 100℃
$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{Cl}$	$\text{R}-\text{CHO}$	Pd	室温、常压, 催化剂/喹啉失活
$\text{RC}\equiv\text{N}$	RCH_2NH_2	Ni, Rh	50 ~ 100, 高压
$\text{RC}(=\text{O})\text{OH}$	RCH_2OH	Pd, Ni, Rh	强烈条件
RNO_2	RNH_2	Pd, Pt, Ni	室温, 1 ~ 4atm
		Pt, Rh	5 ~ 10atm, 50 ~ 100℃
		Ni, Pd Pd	100 ~ 200atm, 100 ~ 200℃, 1 ~ 4atm

氢解反应指用氢化去除某些基团的反应。例如在苄基和烯丙位上的基团可用氢解脱去。它常用于保护基的脱除, 如苄醚、苄氧羰酰胺的脱保护等。



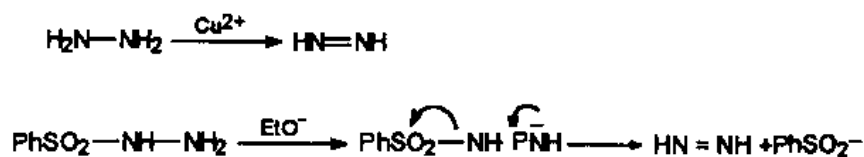
5.1.2 其它氢化转移反应

在氢化反应中除了上述典型的催化氢化反应之外, 还有转移氢化。其中一种情况是仍然使用催化剂, 但不要氢气而是由另一个分子提供分子氢。这些可提供氢分子的化合物如环己烯和肼。



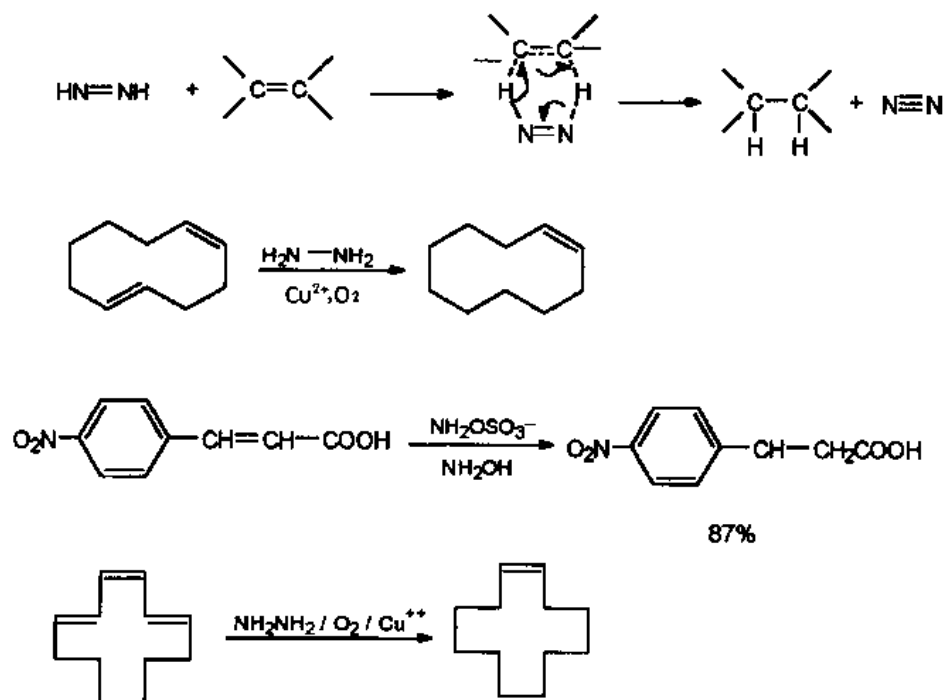
环己烯和肼有脱除掉氢形成苯环和氮气稳定分子的倾向。这种方式可免除氢气使用而易于操作。

另外一种氢转移是用二亚胺进行。二亚胺是一个不稳定的氢供体。在使用前经肼或磺酰肼制得:



二亚胺可以还原碳碳双键, 但对其它易还原的基团如硝基、氰基无效。氢转移机理是通过非

极性环状过渡态，Syn 式加氢。反应速度受烯烃的扭曲张力影响。张力较大的反式碳碳双键有时可进行选择还原。



5.2 负氢离子供体试剂的还原

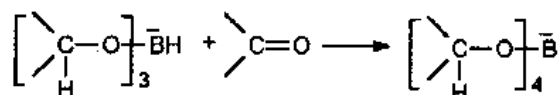
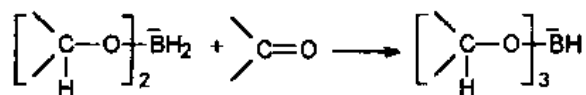
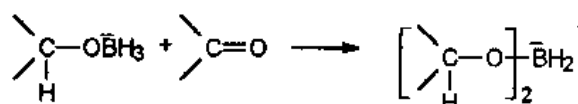
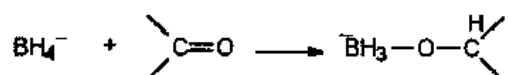
5.2.1 羰基及羧酸衍生物的还原

提供负氢离子的试剂很适用于羰基化合物的还原。其中氢化锂铝和硼氢化钠最为常用。硼氢化钠较缓和，可用于还原羰基化合物，还原酯基比较困难。而氢化锂铝是强的负氢离子供体试剂，除了可还原醛、酮之外，也能还原酯、羧酸、腈和酰胺。这些试剂对于孤立的碳碳双键不能反应。目前使用的这类试剂中还有一些其它衍生物，各有其不同的选择还原能力。可列表进行如下比较。

表 5.2 常用负氢离子供体对各类功能基的还原

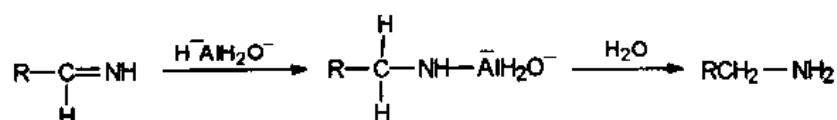
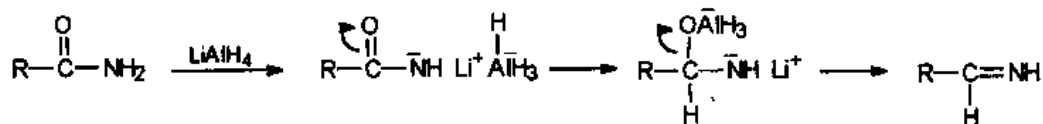
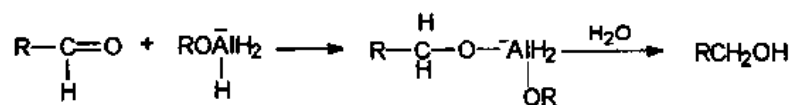
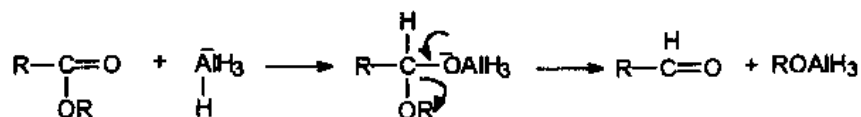
试剂	可还原的基团						
	$\text{C}=\text{N}^+\text{HR}$	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{X}$	$\text{RCH}=\text{O}$	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}$	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OR}$	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$	RCOOR^+O^-
LiAlH_4	$-\text{NH}_2$	$\text{R}-\text{CH}_2\text{OH}$	RCH_2OH	R_2CHOH	RCH_2OH	RCH_2NH_2	RCH_2OH
$\text{LiAlH}[\text{O}(\text{CH}_3)_3]_3$	—	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{CH}}$	RCH_2OH	R_2CHOH	RCH_2OH	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{CH}}$	不反应
NaBH_4	$-\text{NH}_2$	—	RCH_2OH	R_2CHOH	RCH_2OH	不反应	不反应
NaBH_3CN	$-\text{NH}_2$	—	RCH_2OH	不反应	不反应	不反应	不反应
B_2H_6	—	—	RCH_2OH	R_2CHOH	不反应	RCH_2NH_2	RCH_2OH
AlH_3	—	RCH_2OH	RCH_2OH	R_2CHOH	RCH_2OH	RCH_2NH_2	RCH_2OH
$[(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2]_2\text{AlH}$	—	—	RCH_2OH	R_2CHOH	RCH_2O	$\text{R}-\text{CH}=\text{O}$	RCH_2OH

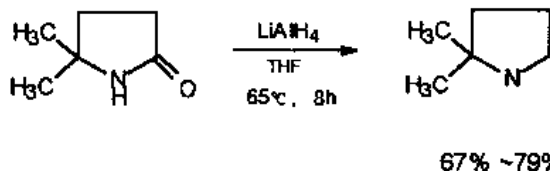
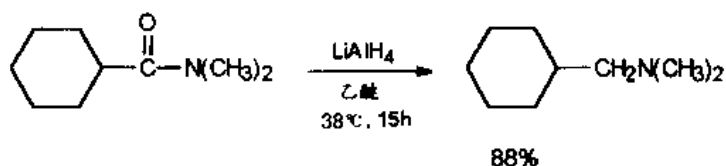
上述氢化物的还原羰基机理是负氢离子的亲核转移。其阳离子参与了羰基活化作用。在还原中四个负氢离子均被转移，因此在还原过程中还原剂形式不断变化。



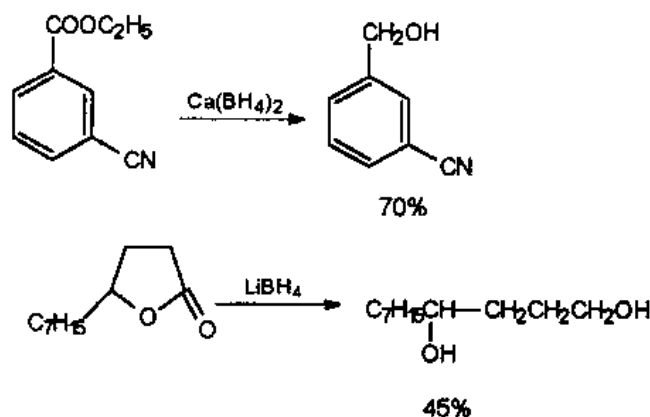
氢化锂铝的反应机理是类似的。但它可和质子溶剂释放出氢气，因此反应应在极性非质子溶剂中进行。在反应终了时，需将生成的烷氧铝盐水解才能释放出产物来。

对于酯和酰胺的还原，中间过程生成相应的醛或亚胺。再进行第二步还原生成醇及胺。利用 LiAlH_4 还原酰胺是制备胺的方法之一。

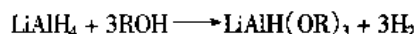
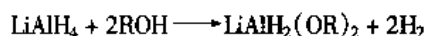




比较 LiAlH_4 和 NaBH_4 的还原反应活度可以看到金属离子及其配体均有影响。锂离子是强的 Lewis 酸，硬度大，使 LiAlH_4 十分活泼。硼氢化锂 (LiBH_4)、硼氢化钙 ($\text{Ca}(\text{BH}_4)_2$) 均比硼氢化钠活泼。这两个试剂可有效地还原酯。

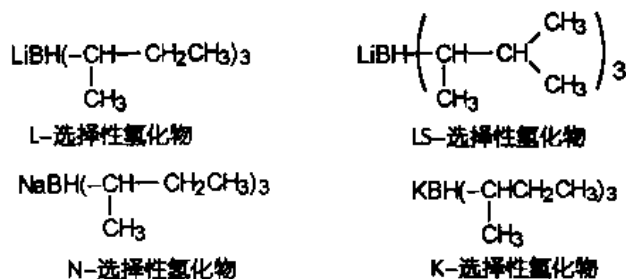


当 LiAlH_4 分子中的氢由烷氧基分别置换时，形成的烷氧基衍生物具有较好的选择度。这些化合物在有机溶剂中，低温下的溶解度也有所增加。例如三叔丁氧基氢化锂铝及二(2-甲氧乙氧基)氢化钠铝 (Red-Al) 在合成上均是有用的试剂。



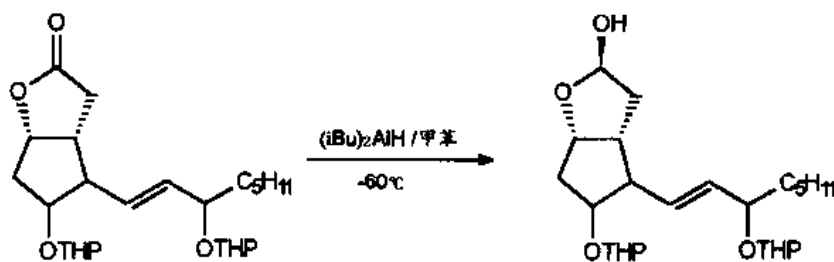
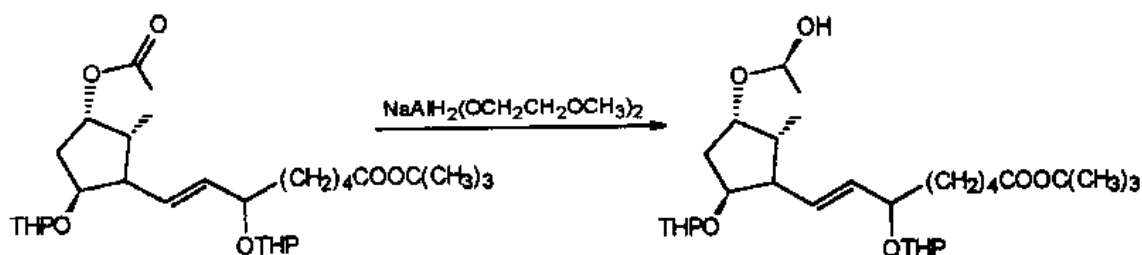
氰基硼氢化钠是硼氢化钠的衍生物。氰基为吸电子基，减小它的反应活度。这个试剂常用于亚胺盐的还原。

还有一类还原试剂，较硼氢化物体积大。其制备方法用三烷基硼烷与锂、钠或钾的氢化物反应。藉助于体积增加，还原选择性增大。它们的商品名称叫选择氢化物 (Selectride)：

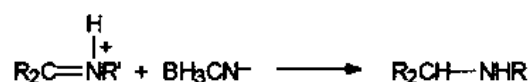


除了硼氢化物和氢化铝的负离子外，中性硼烷和铝烷 (BH_3 、 AlH_3) 也具有负氢供体的性质。他们也可将负氢离子转移。他们作为亲电试剂与负离子型氢化物不同是由于有空的 p 轨道。它们在进行还原时发生 Lewis 酸碱络合物分子内的氢转移。其中最有用的试剂是二异

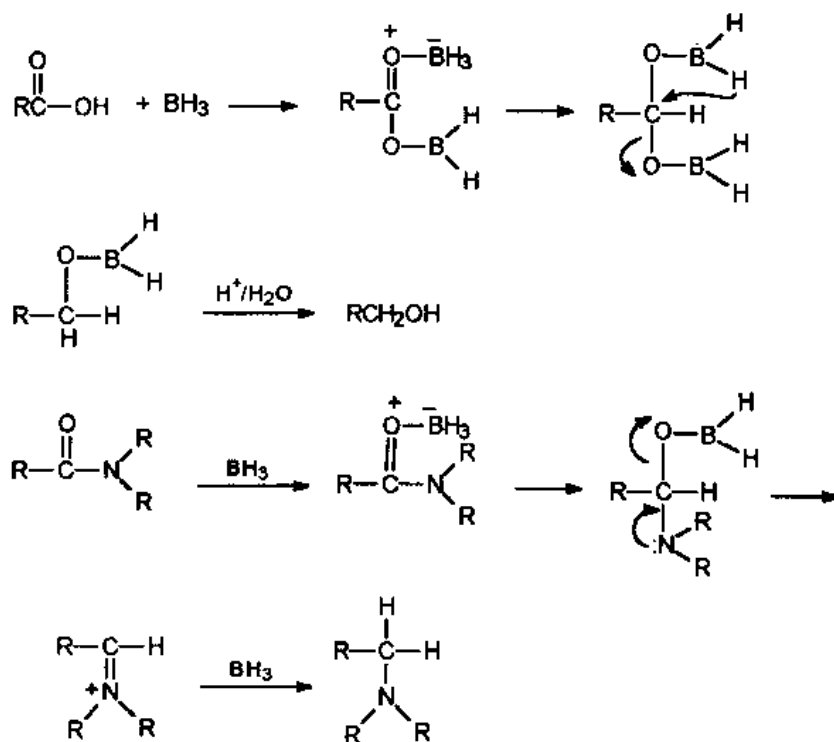
在应用这些还原剂时，使用的原则主要是考虑到选择度和产物立体化学。就选择度而言，有两方面的问题。一个是某功能基的部分还原，另一个就是不同功能基之间选择还原其中的某一个基团。在部分还原中最困难的一个反应就是将羧酸衍生物还原至醛而不过度还原成醇。可以应用具有较大位阻基团的试剂。例如三叔丁基氢化锂铝可将酰卤还原成醛。双(2-甲氧乙氧基氢化钠铝有良好的溶解性能和选择还原能力。即使在 -70°C 下，仍能溶于甲苯。而且可将酯及内酯还原成醛或环状半缩醛。


$$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-\text{C}\equiv\text{N} \xrightarrow[2. \text{H}^+, \text{H}_2\text{O}]{1. (\text{iBu})_2\text{AlH}} \text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-\overset{\text{H}}{\underset{64\%}{\text{C}=\text{O}}}$$

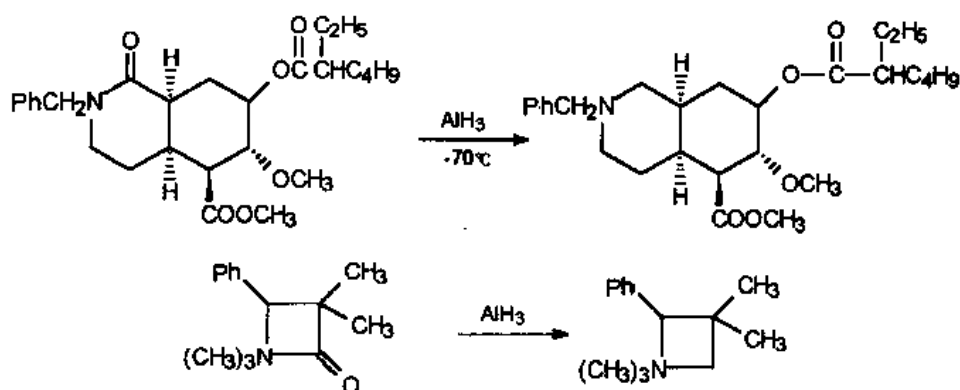
115



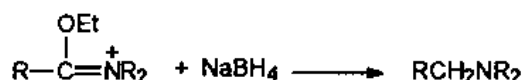
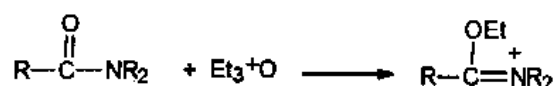
硼烷是一个选择性较好的还原剂。它在十分缓和的条件下将羧酸还原成醇而不影响酯，硝基和氰基也不受影响。硼烷还可以将一或二取代的酰胺还原成胺。它的还原机理与硼烷的亲电性有关，与羧酸或酰胺上的酰基氧键合之后扩大了酰基加成能力。



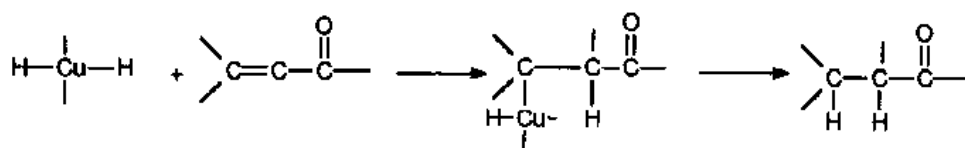
铝烷 AlH₃ 也可用于选择性还原酰胺而不影响酯基。用铝烷还原内酰胺时，生成环胺。当用其它还原剂时常导致开环。



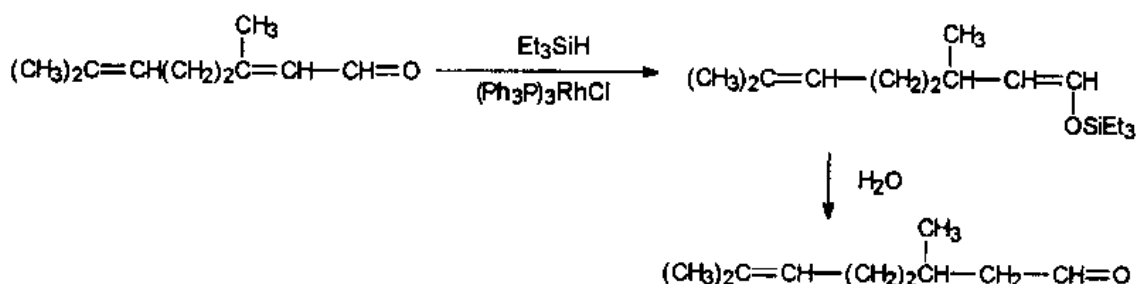
对于二取代酰胺的选择还原还可利用转化成亚胺醚鎓盐的方法提高双键活性。然后只要用硼氢化钠就可以还原成胺。



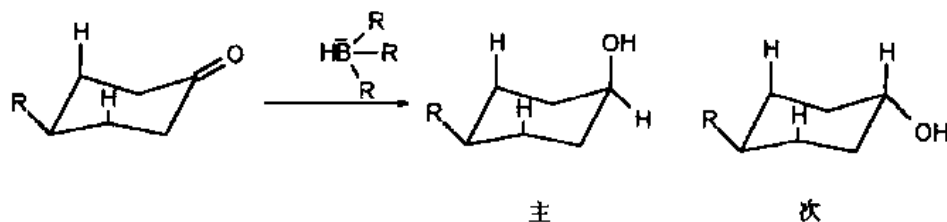
α , β -不饱和羰基化合物当利用氢供体试剂还原时, 可经 1, 2-加成形成不饱和醇, 或 1, 4-加成形成饱和酮再还原成饱和醇。用 $LiAlH_4$ 和 $NaBH_4$ 还原时这二种产物都会形成。如果使用硼氢化钠与氯化铯结合, 可只发生 1, 2-还原。DIBAL 及二烷基硼烷 9-BBN 也主要进行羰基的还原。如果只还原双键可采用催化氢化。氢化物与铜盐形成的试剂可选择地还原双键, 得饱和羰基化合物。这类试剂也可将 α , β -不饱和酯或腈还原成它们相应的饱和化合物。机理可能是形成的铜氢化物进行共轭加成。



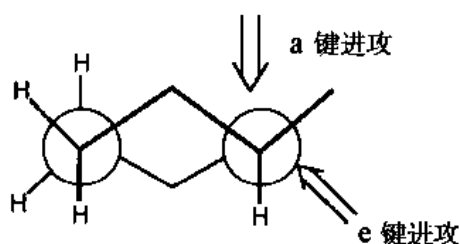
使用 Wilkinson 试剂和三乙基硅烷催化还原, 可将不饱和醛还原成硅烷醚, 水解之后就形成饱和醛。



氢供体试剂还原中另一个重要问题是还原的立体化学。由环己酮还原的研究作得较多。使用位阻较大的试剂, 生成的 α -醇比例较大。这主要由位阻控制, 因为由 e 键方向进攻位阻较小。



使用较少位阻的氢供体试剂还原主要生成 e -醇。虽然 e -醇从稳定性来说较大, 但是环己酮还原是一个放热反应, 活化能很低。它的反应过渡态应该与原料相似, 不会受产物稳定性影响。因而合理的解释是形成 α -醇时氧原子移向直立需经过一个与相邻氢原子的重叠构象, 因此有扭曲张力。而形成 e -醇则没有这种扭曲张力。

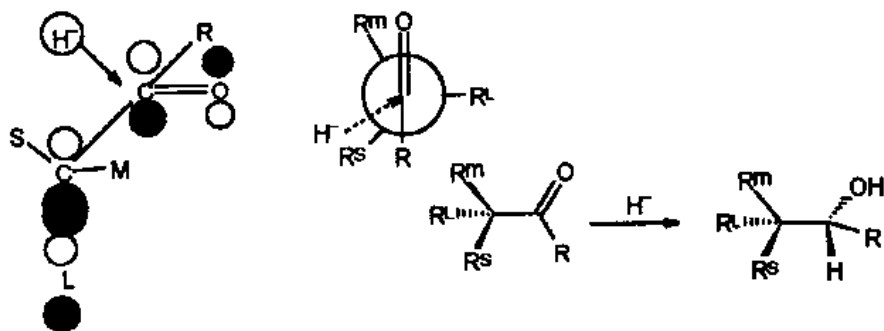


环己酮还原中这两种因素都在起作用。酮或试剂位阻越大的，还原的立体选择性越明显。下表可以看到在环酮还原中的规律：

表 5.3 环酮还原中不同立体异构体产物比例

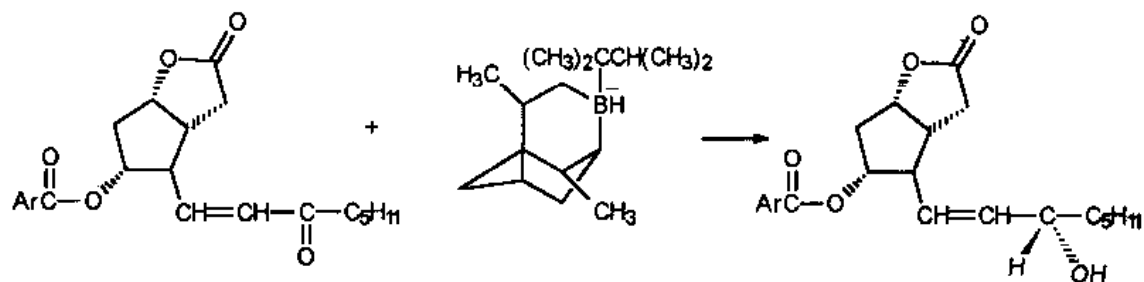
原料	试剂	% a 醇	% e 醇	% a 醇	% e 醇	% endo 醇	% exo 醇
	NaBH_4	20	25	58	86	86	86
	LiAlH_4	8	24	83	89	92	92
	$\text{LiAl}(\text{OM})_3\text{H}$	9	69	-	98	99	99
	$\text{LiAl}(\text{t-BuO})_3\text{H}$	9	36	95	94	94	94
	$\text{Li}(\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)})_3\text{BH}$	93	98	99.8	99.6	99.6	99.6
	$\text{Li}[(\text{CH}_3)_2\text{CH-CH(CH}_3\text{)}]_3\text{BH}$	99	99	-	> 99	-	-

非环醛酮还原受相邻碳原子手性诱导，其定位是在较小的基团一侧进攻。这种优势产物受位阻和立体电子效应的影响。从位阻来说进攻基团由较小的方向进攻。立体电子效应涉及进攻基团负氢离子和羰基 LUMO 的轨道作用。当大基团 L 垂直于羰基时轨道比较稳定。

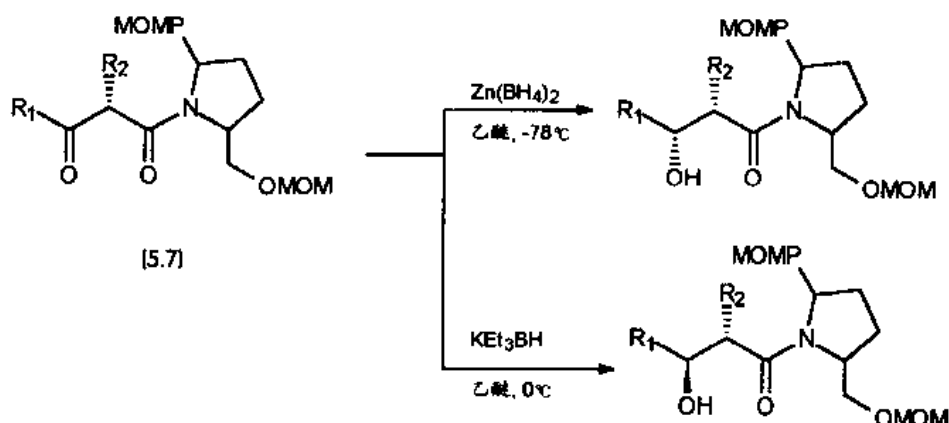


这种构象有利于促成和空 C-L 反键 σ^* -轨道间的相互作用。

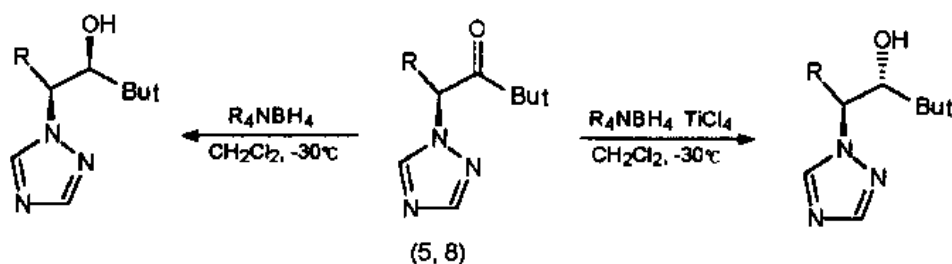
远离还原基团的位阻效应也能影响还原产物的立体化学。在下述前列腺素中间体还原中，使用三烷基硼烷的氢化物，产物优势比例可达 45:1。



使用手性助基可以进行 α -羟基- β 酮酸的立体选择性还原。化合物(5.7)在乙醚中用硼氢化锌还原时,优先生成 Syn 式产物。选择度为 $\geq 97:3$ 。同一化合物使用三乙基硼烷的钾盐则还原成纯的 anti 产物。使用这两种方法可以将经酰化反应生成的产物还原成需要的相应羟基化合物。

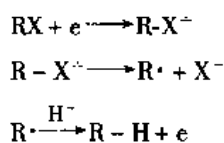


由手性氨基酮可选择性地还原成氨基醇。它在药物合成中十分重要。这类化合物当使用通常的金属氢化物时,还原难以有立体选择性。使用季胺的硼氢化物,选择性十分明显。在下述氨基酮(5.8)还原中,以四烷基铵的硼氢化物为还原剂时得 Syn 式产物。而添加四氯化钛时主要形成 anti 产物。

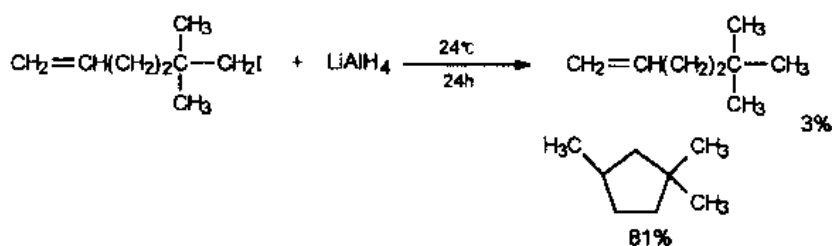


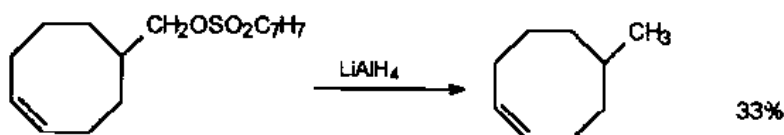
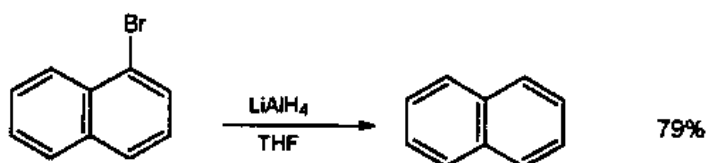
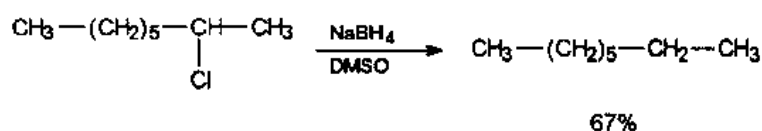
5.2.2 其它功能基的还原

上述负氢离子供体还原剂也可将分子中卤素或磺酸酯用负氢离子置换。铝或硼的化合物均可使用。三烷基硼氢化锂也能用。反应一般在极性非质子溶剂中进行。一般烷基卤原子置换似乎应是 S_N2 机理。芳基和桥碳原子上卤素的还原,以及乙烯基卤还原反应似乎是经单电子自由基过程,因为乙烯基卤化物还原时失去立体化学特征。

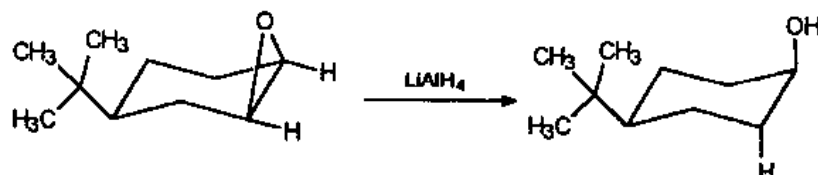
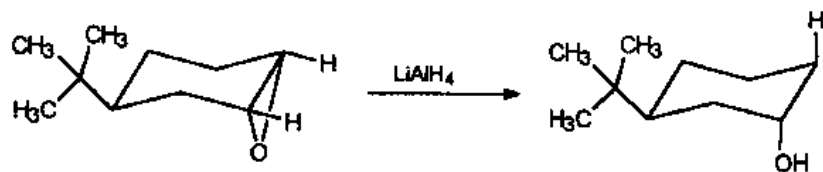


当用位阻较大的 2,2-二甲基-5-己烯基碘化物进行还原置换时,主要产物为环化结构也证明了这种过程。氯化物或磺酸酯在还原时未见环化产物。

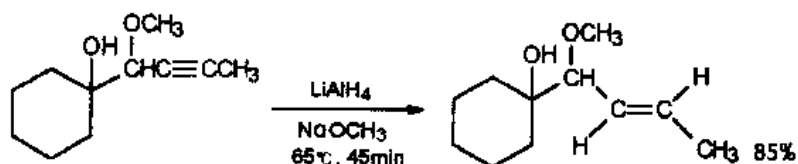
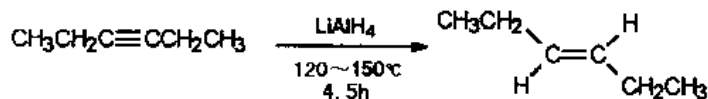




LiAlH_4 可将环氧乙烷还原开环。环己烯形成的环氧环在开环时倾向于 α -键进攻。使用三乙基硼氢化锂可作用于易重排或不活泼的环氧乙烷。



炔烃用 LiAlH_4 还原形成 E-烯烃，可与催化氢化部分还原得 Z-式烯相互补充使用。如果相邻位置上有羟基可大大加速。这可能与羟基参与配位形成环状中间体有关。使用 1:2 LiAlH_4 - NaOCH_3 时可增加还原立体选择性，原因不清。

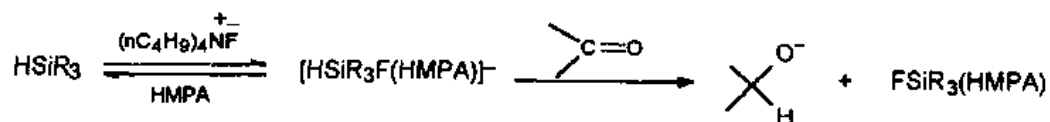


5.2.3 其它负氢离子供体的还原

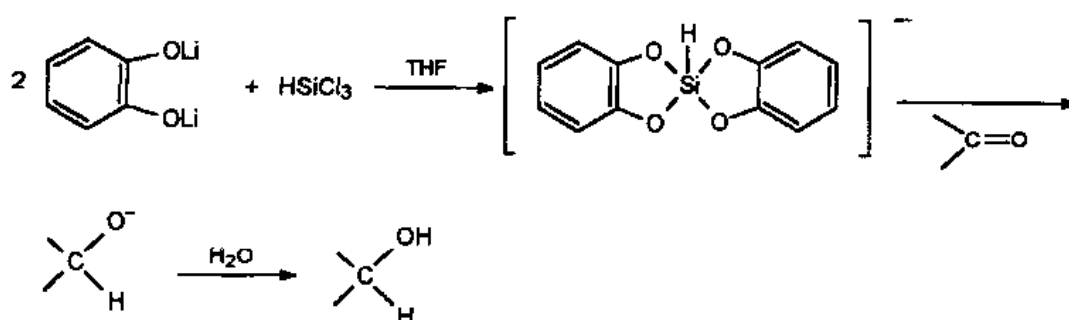
有些化合物中的碳氢键，或硅的氢化物中的硅氢键可在特定条件下提供负氢离子。硅的

氢化物在还原羰基中常被使用。它通常比较稳定，还原时需用过渡金属配合物、氟离子或 Lewis 酸活化。三（三苯基磷）氯化铑可加速 α , β -不饱和羰基化合物的硅氢化反应。加成产物经甲醇解之后可得相应的不饱和醇。使用不同的硅烷，还原部位选择性不同。一氢硅烷比较有利于共轭加成，形成烯醇硅烷醚。例如在使用 Et_3SiH ，或 EtMe_2SiH 时。但使用二氢硅烷如 Ph_2SiH_2 、 Et_2SiH_2 时则只还原羰基形成烯丙醇的化合物。

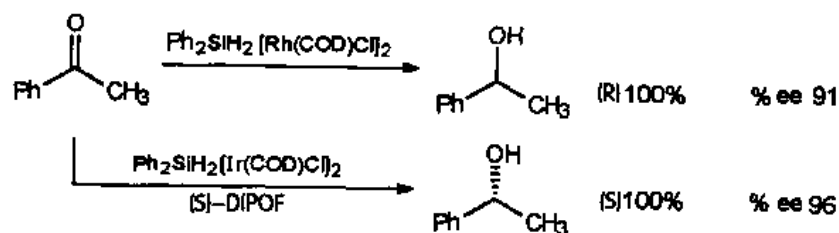
醛和酮可在缓和的条件下使用氢化硅还原，通常使用 PhMe_2SiH ，在极性非质子溶剂中进行，四正丁基氟化铵为催化剂。反应机理研究表明，控速步骤涉及六价硅盐的形成：



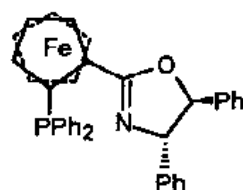
由邻苯二酚的锂盐与三氯氢硅烷形成的五价配位的氢硅试剂可在十分缓和的条件下将醛或酮以高收率还原成相应的醇。



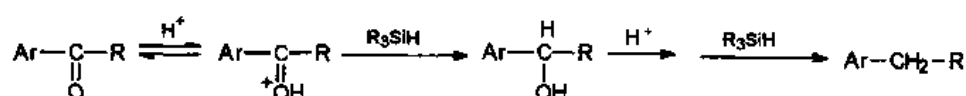
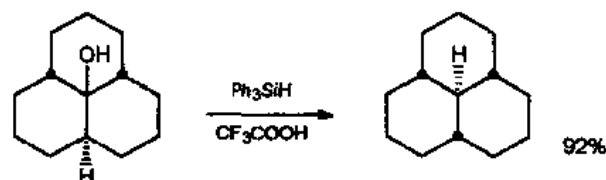
硅的氢化物与过渡金属化合物、手性诱导添加剂结合可以进行不对称还原反应。



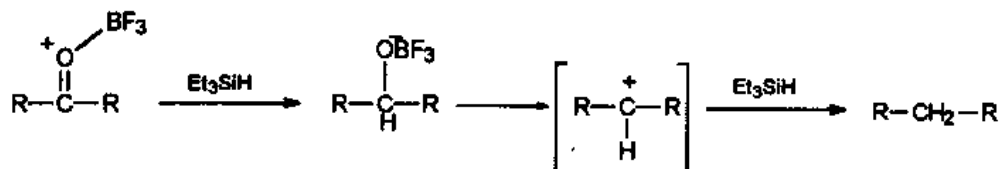
(S) DIPOF



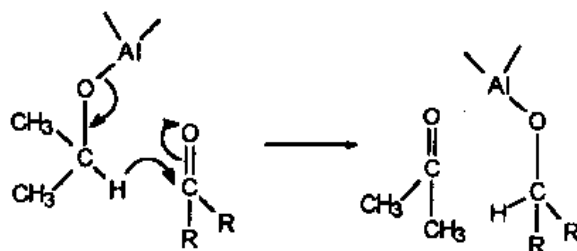
正碳离子和芳香醛酮还原如：



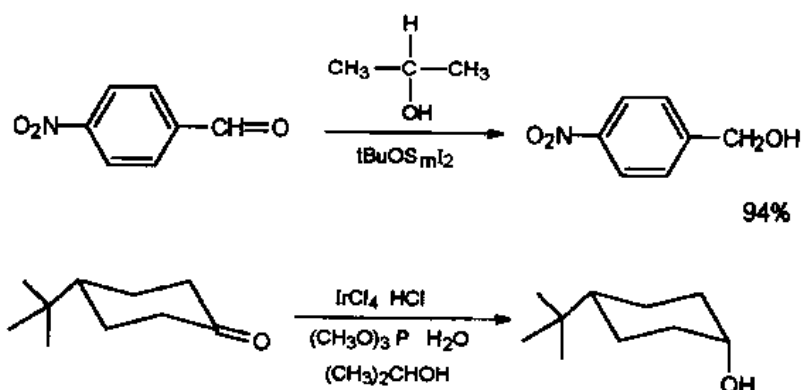
脂肪酮在气体 BF_3 作用下和三乙基氢硅烷作用也能形成烃。



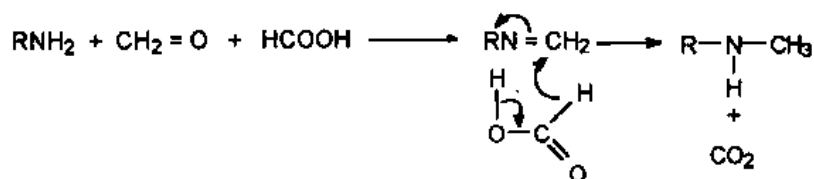
在醇氧化中可利用醇铝进行，这个氧化伴随负氢的失去。实际上在平衡体系中同时有羰基的还原。醇铝可由相连的碳氢键上转移一个负氢离子。这个还原反应叫 Meerwein-Ponndorf-Verley 还原。



一些铜系金属的醇盐如 $t\text{-BuOSmI}_2$ 可催化醇与酮间的氢交换反应。其中异丙醇为还原剂。使用氯化铱作催化剂还原环己酮时，有良好的 a:e 醇比例。

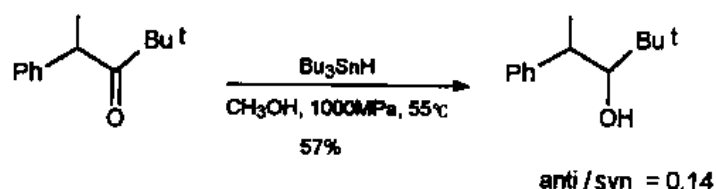


甲酸也能提供负氢离子。它生成稳定的二氧化碳分子是还原的动力。进行胺的还原烃化可将胺与醛首先缩合成亚胺，再用甲酸还原，该反应称作 Clark-Eschweiler 反应。

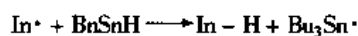


5.3 氢原子供体还原

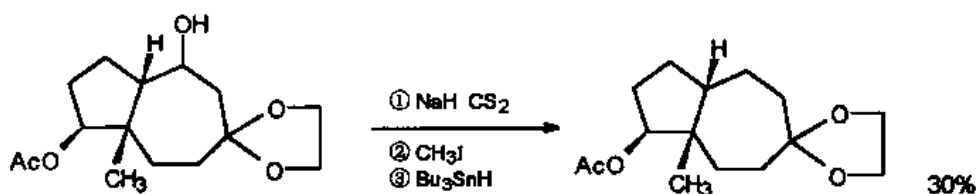
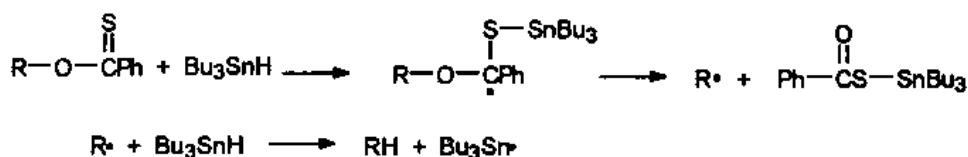
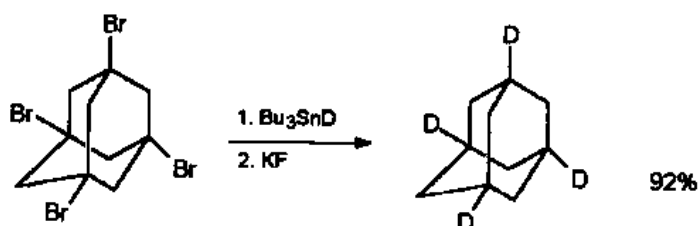
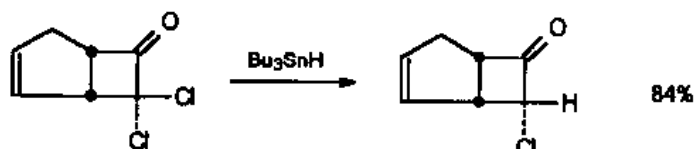
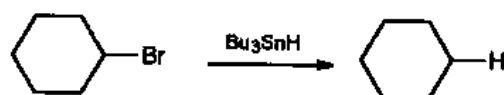
羰基化合物用三正丁基锡的氢化物进行羰基的氢锡化反应。是一类由自由基引发，并为 Lewis 酸或质子酸催化的反应。由酸活化羰基，从而将弱的亲核试剂氢化锡引入羰基。这是一种极性反应的机理。三正丁基锡的三氟甲磺酸盐可用来催化三正丁基锡的氢化物在苯或二氯甲烷中还原醛或酮。位阻较大的酮要求在高压下进行。

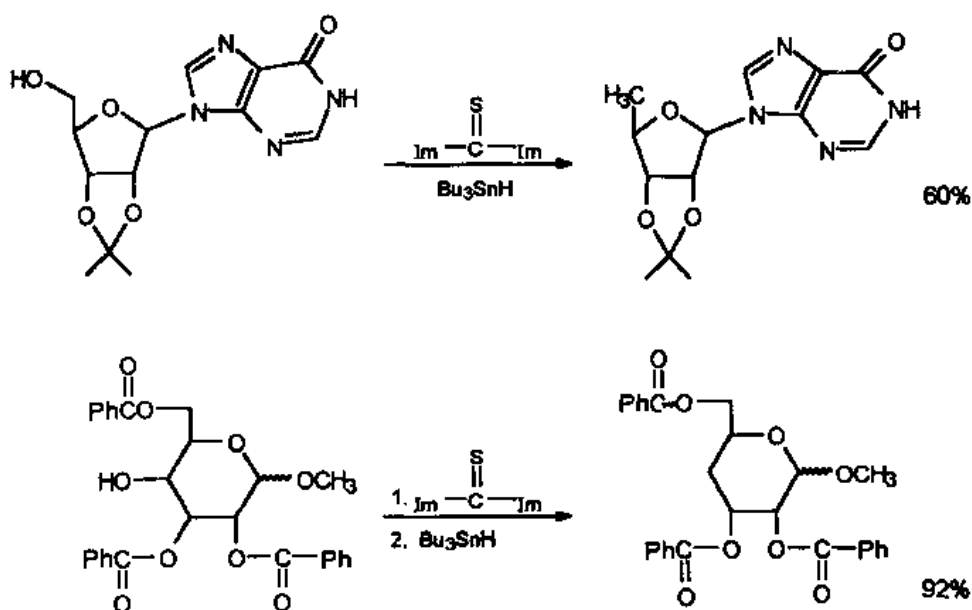


三正丁基氢化锡在自由基引发剂存在下可通过自由基反应进行还原。它可还原置换卤原子。反应顺序是 $\text{RI} > \text{RBr} > \text{RCl} > \text{RF}$ 。这和由卤烃中抽取卤素自由基的反应顺序相一致。



三正丁基氢化锡还能选择的还原多卤化物中的一个卤原子，主要是利用了聚集卤素的活性不同。此外，它还可还原醇的硫代羰基衍生物。由此达到醇的去氧反应。反应也是经提供氢原子而进行的。硫代羰基化合物可用二硫化碳或硫代羰基二咪唑 (Im) 生成。

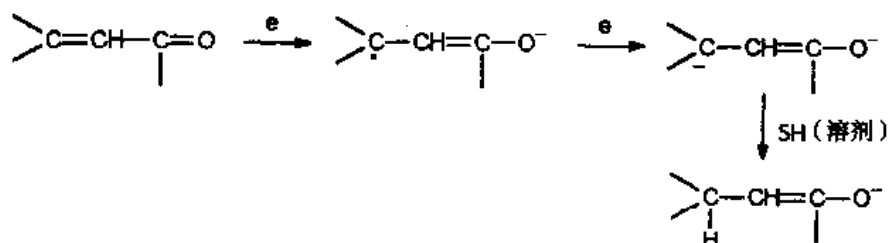




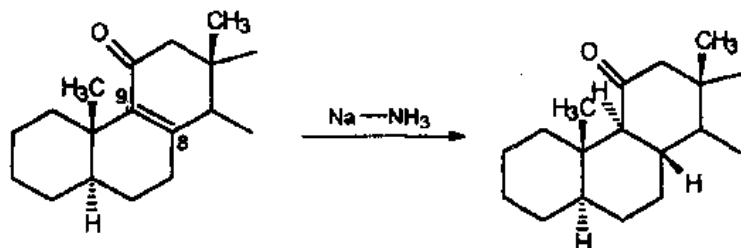
5.4 用可溶解的金属还原

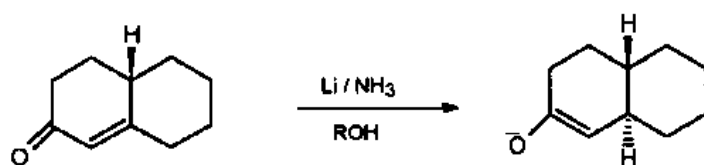
这类还原是由金属提供电子进行还原反应。通常由金属给电子之后,再由质子溶剂得一质子而达到还原过程。常用的金属如钠、锂它们在氨或胺中呈溶解状态。金属锂使用时它在氨或胺中的溶解度较好。溶解的金属,当有机物存在时可接受电子。形成离子的金属如 Na^+ 与 NH_2^- 结合成氨基钠。其中溶有电子使溶液呈蓝色。为了加速反应有时加少量过渡金属离子如 Fe^{++} 。

α, β -不饱和化合物可被金属与氨还原成饱和酮,但以烯醇盐状态存在。一般在反应中加入醇提供质子,加入量是等量的。因为氨比酮是更弱的酸,不易提供质子。共轭双烯也可被



还原,但通常实用价值不大。还原共轭体系时除非用在一些用氢化不太易于进行的情况,像甾体中 $\text{C}_6\text{-C}_9$ 双键或 $\text{C}_8\text{-C}_{14}$ 双键,催化氢化难以进行,而用 Na-NH_3 可方便地还原。而且在还原时两环相联以 *trans* 构型为优势。

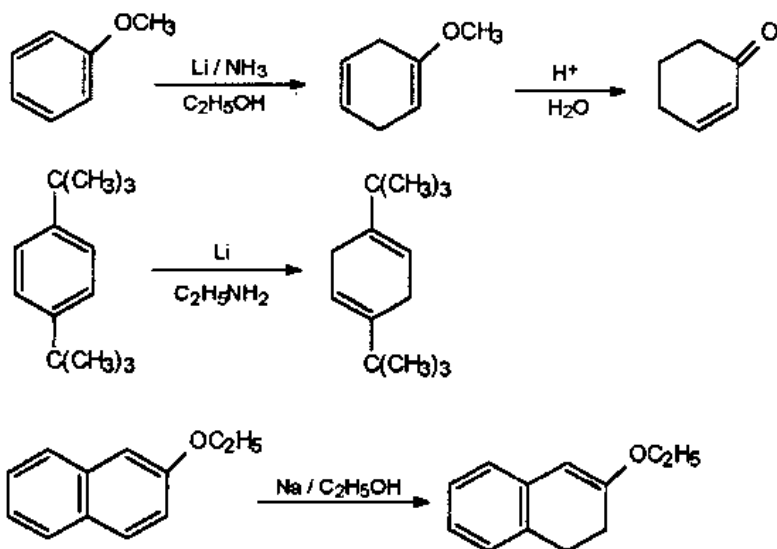




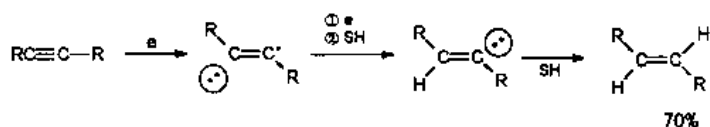
溶解金属另一应用是部分还原芳香化合物。还原是用锂或钠在液氨或醇中进行。反应过程也首先是电子转移，然后质子化。形成的二氢芳香系统难于还原，可停止在这一步骤。通常有斥电子基时使电子转移缓慢。而吸电子基有利于电子转移。这种 Birch 还原最常用于酚、酚醚及苯甲酸盐的还原。环上取代基对于质子化部位常有制约能力。烷氧基形成 2, 5-二氢衍生物，而苯甲酸盐则还原成 1, 4-二氢衍生物。



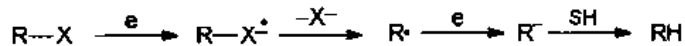
其中甲氧基苯被还原可进一步转化成共轭环己烯酮。Birch 还原的例子可以列举一些。



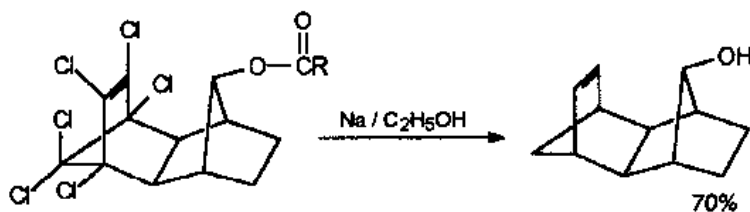
使用钠和氨可以还原炔烃。锂在胺中也可使用。它可将炔还原成 *trans*-烯炔，与炔的部分催化加氢可相互补充使用。生成反式烯炔与反式游离基负离子稳定有关。

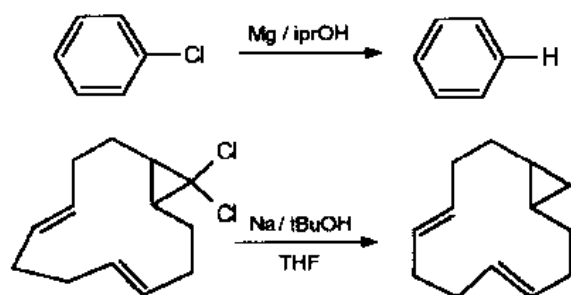


利用溶解金属还原可除去某些功能基。例如卤素脱除可按式进行：

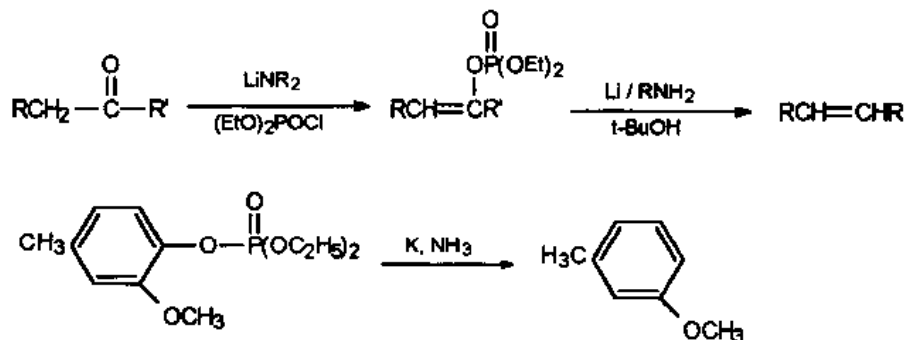


可将二氯或二溴环丙烷转化成环丙烷，因为这些化合物易于从卡宾得到。

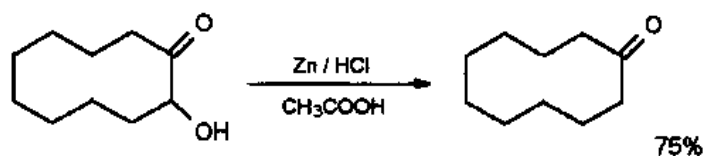
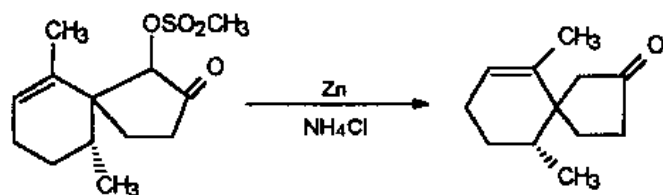
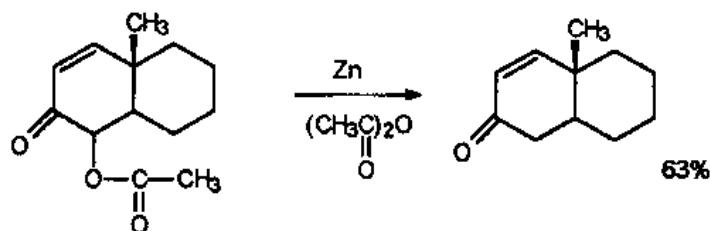
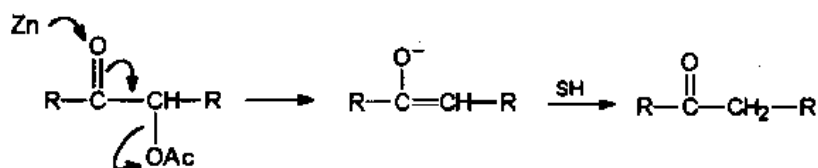




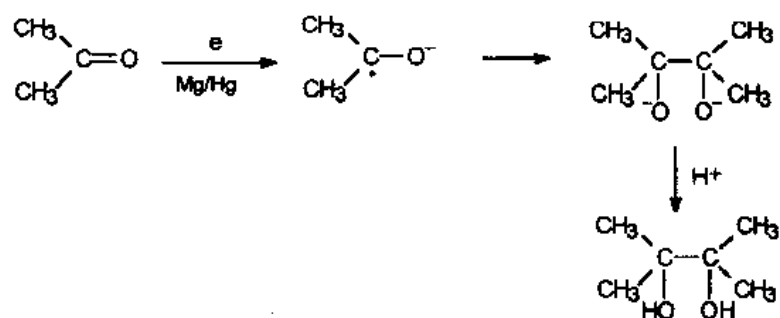
金属还原可除去乙烯基磷酸酯、或芳基磷酸酯。有时可使用金属钛代替钠与液氨共用。还原过程也是电子转移，转移两个电子之后发生 C-O 键断裂。



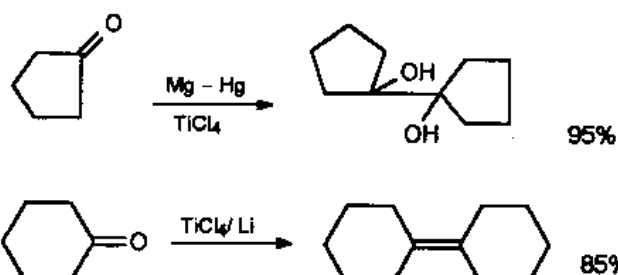
锌和铝汞齐也可用于还原，它们能选择性地除去羰基 α -位的含硫或含氧基团。还原也涉及两个电子转移。反应是协同进行的，因为单独的功能基不能还原。



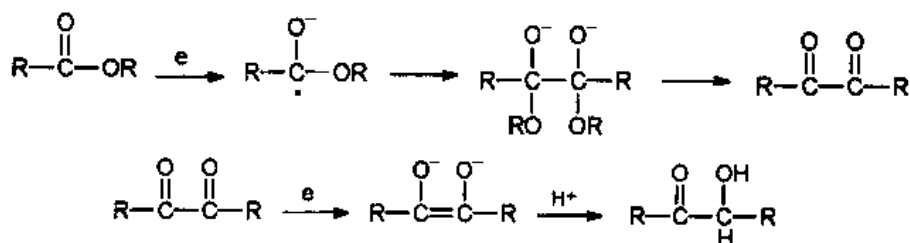
当丙酮使用镁汞齐还原时，是用金属还原羰基化合物形成碳碳键的双分子还原的实例。反应机理是单电子转移形成的自由基偶联起来而形成频哪醇。目前发展的金属钛还原，是由



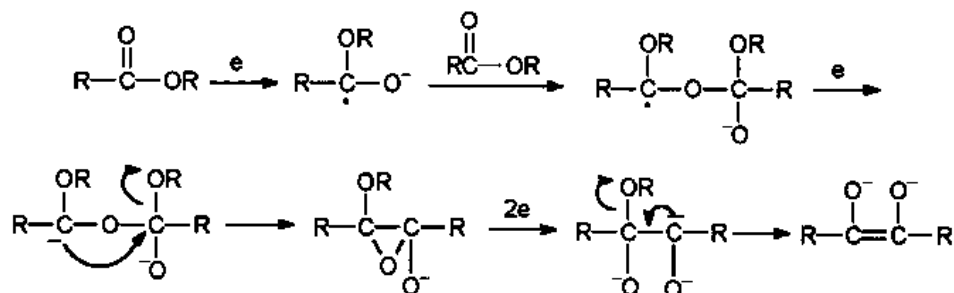
钛盐被还原成金属钛。还原剂可用镁还原，也可用强还原剂如 LiAlH_4 、 Li 或 K 。应用这种方法可以制二醇或烯烃。如果用不等量的不同羰基化合物可以制备不对称的化合物。烯烃是在钛盐参与下进一步还原的产物。



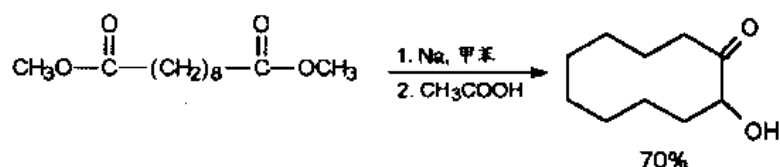
使用金属还原可将酯经双分子还原成 α -羟基酮（安息香）。反应可用钠在惰性溶剂中进行。它可用来制备大环化合物。其形成是单电子转移后形成的自由基进一步偶联的结果。



还有一种可能是形成自由基与另一分子酯加成：

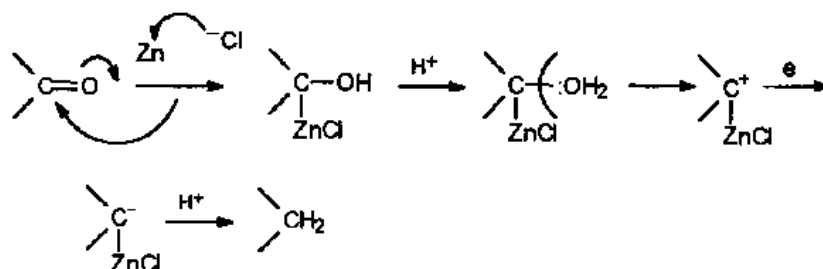


详细机理不管是那一种但反应中有双负离子形成可以证明。如果加入三甲基氯硅烷可以增加反应速度。

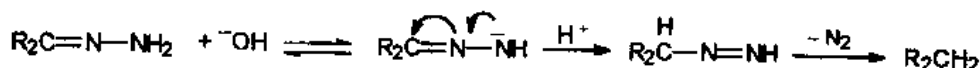


在羰基化合物还原中，将羰基还原成次甲基的反应有两个。其中一个是用锌和浓盐酸即 Clemmensen 还原。Zn 提供电子，酸提供质子。汞齐形成在于提高氢超电压。在去除留体上

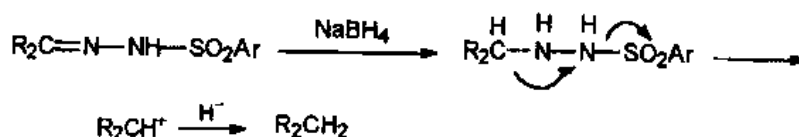
的羰基时采用乙醚饱和的氯化氢溶液结果很好。反应机理与碳-锌键有关。



还原羰基成亚甲基的另一个反应是 Wolff-Kishner 反应。即用碱催化脎的分解。中间形成羟基二亚胺，然后失去氮分解。

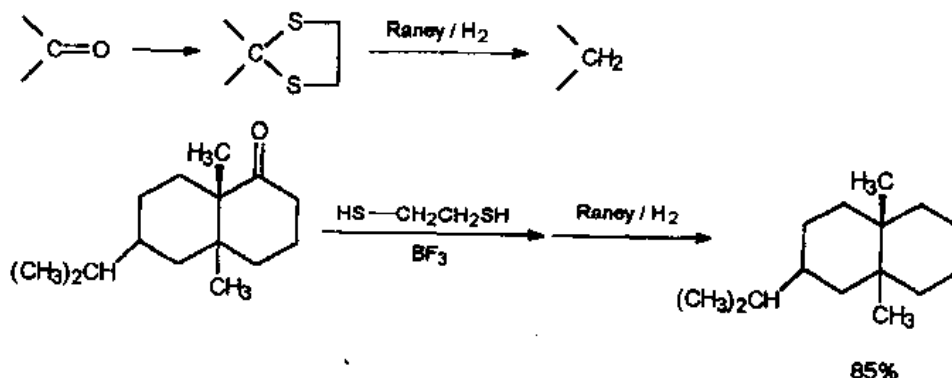


黄鸣龙曾用高沸点溶剂如聚乙二醇来提高反应温度改善这一个反应条件，收效良好。还原对甲苯磺酰脎也能将羰基转化成亚甲基。



还原磺酰脎如果使用氰基硼氢化钠可得较好收率。将羰基化合物与磺酰肼放在一起，加入氰基硼氢化钠。

羰基化合物还原成亚甲基的另一个途径是通过环状硫代缩醛。随后用 Raney Ni 可以还原 C-S 键。或用三正丁基锡氢化物还原。



为了便于记忆，我们将常用还原剂所能使用的范围作一比较。值得提出的是这种比较是相对的，它与具体化合物结构有关；也受反应条件影响，不能绝对化。

还原基团	产物	H ₂ /催化	NaBH ₄	LiAlH ₄	R ₂ AlH	B ₂ H ₆	Li/Na
		易	-	-	可用	可用	-
		易	-	-	可用	可用	反式
		-	-	-	-	-	易

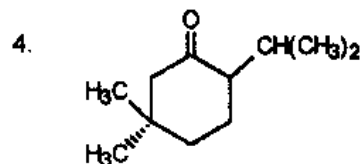
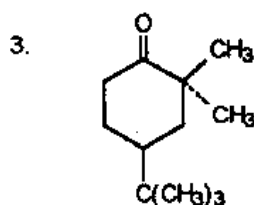
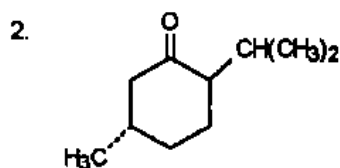
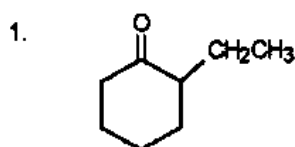
还原基团	产物	H ₂ /催化	NaBH ₄	LiAlH ₄	R ₂ AlH	B ₂ H ₆	Li/NH ₃
		中等	-	易	少用	可用	易
-NO ₂	-NH ₂	中等	-	中等	-	-	易
RCHO	RCH ₂ OH	中等	易	易	可用	易	可用
R ₂ C=O	R ₂ CHOH	中等	易	易	可用	易	可用
RCOOH	RCH ₂ OH	很低	-	易	-	易	-
RCOOR'	RCH ₂ OH	低	-	易	-	低	低
RCOCl	R-CHO	易	很低	中等	易	-	-
RCONR ₂	RCH ₂ NR ₂	低	-	中等	-	易	-
RC≡N	RCH ₂ NH ₂	易	低	易	易	易	可用

(一) 无反应

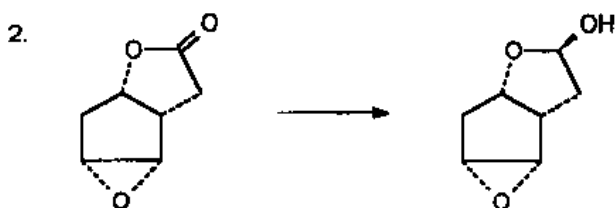
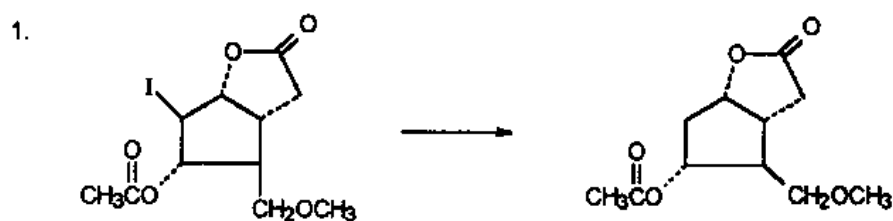
可用：可以反应，但实例少。

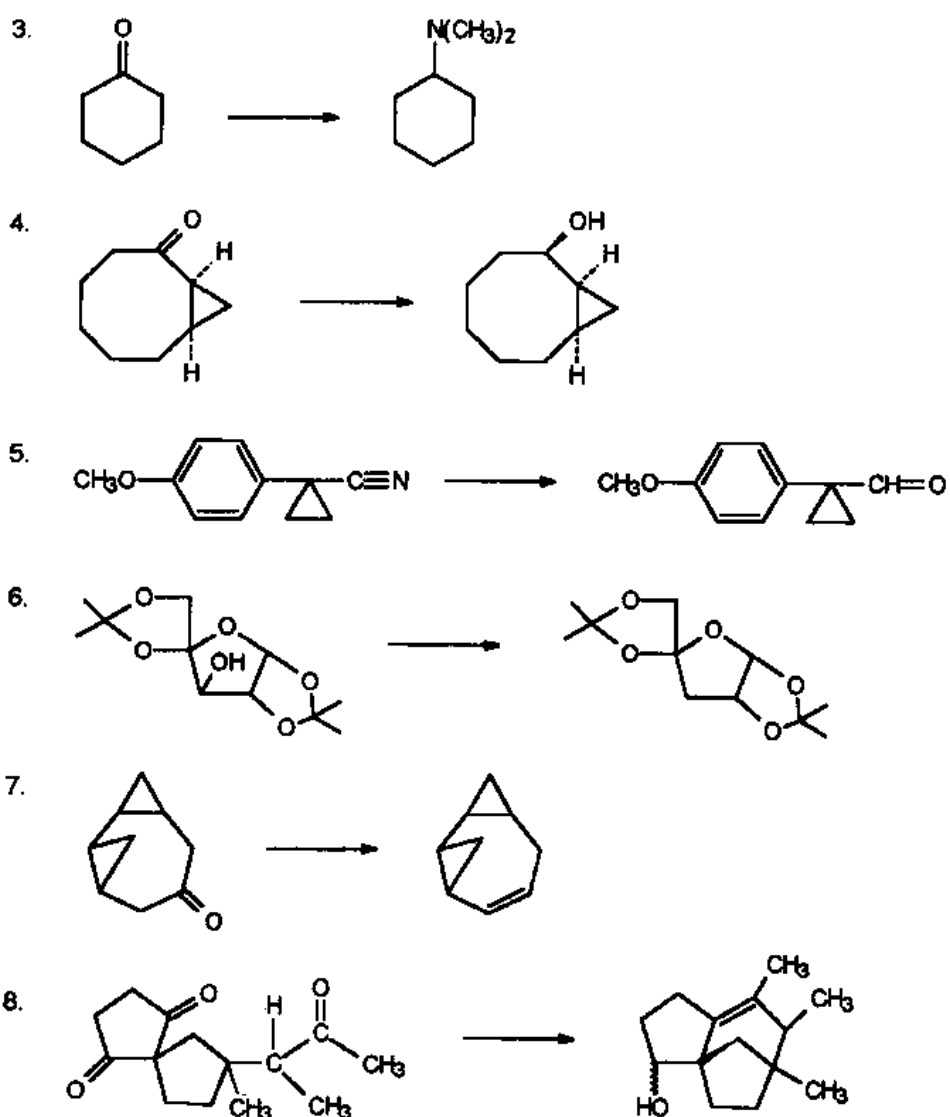
习 题

5.1 说明下列酮类化合物使用 NaBH₄ 还原时所得产物的立体化学。

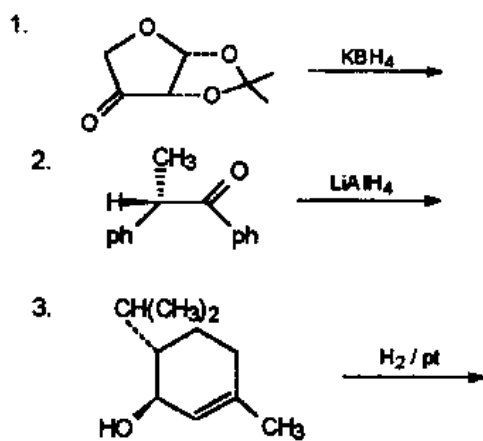


5.2 写出完成下列转换所需试剂

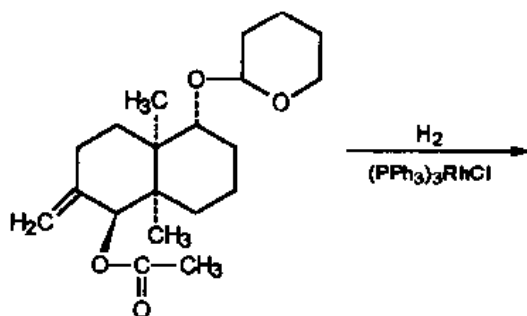




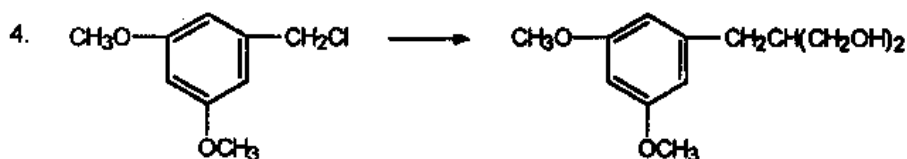
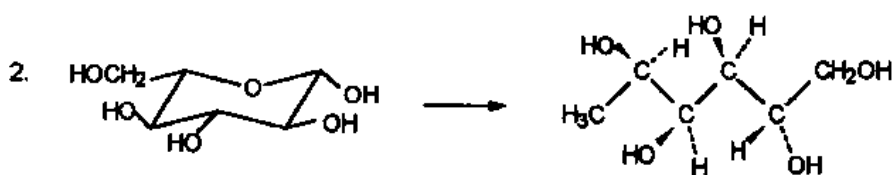
5.3 指明下列反应的立体化学



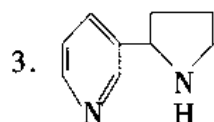
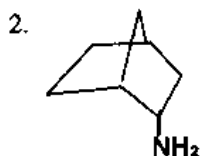
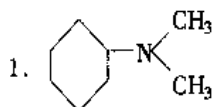
4.



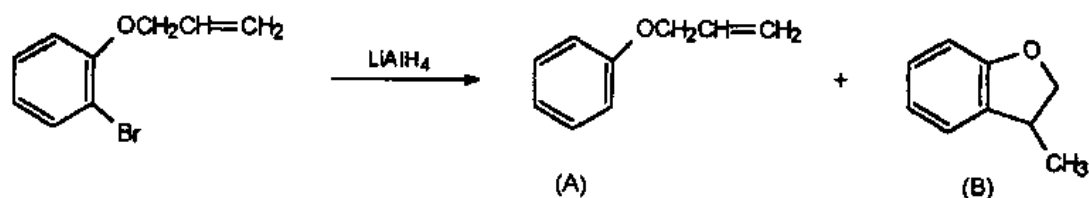
5.4 合成下列化合物，使用指定原料。



5.5 用还原胺化反应制备下列化合物

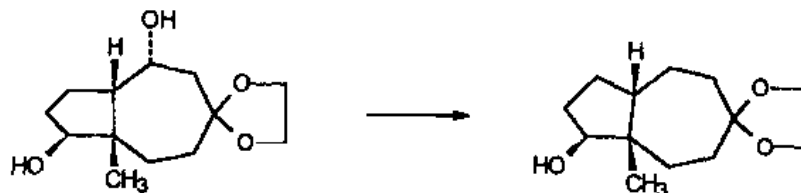


5.6 用 LiAlH_4 还原邻溴苯酚的烯丙醚时，当在乙醚中进行生成下述两个产物 (A)、(B)，(A) 与 (B) 的比例随 LiAlH_4 浓度的增加而增加。如果使用 LiAlD_4 还原时，50% 的 (B) 是一氘代衍生物。说明反应机理，氘代部位在何处？为什么不能全部氘代？

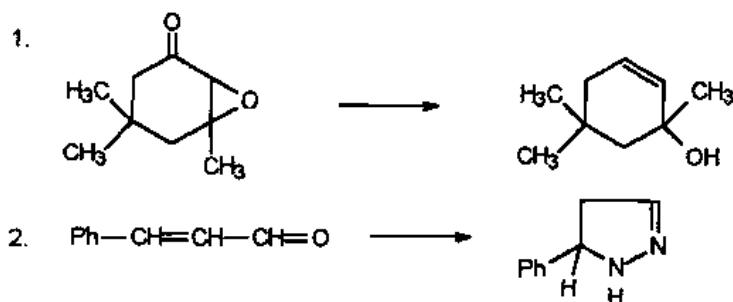


5.7 Birch 还原 3, 4, 5-三甲氧基苯甲酸时, 得到 94% 收率的二氢苯甲酸, 并带有二个甲氧基。指出合理的产物结构。

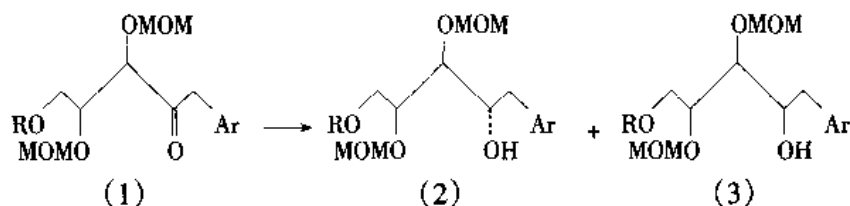
5.8 下列转化可能有几种方法? 比较各种方法的适用性。



5.9 当用 Wolff-Kishner 还原带有其它功能基的酮时, 常不只将 $\text{C}=\text{O} \rightarrow \text{CH}_2$ 为止, 还会形成非予料产物。讨论下列两个化合物形成的机理。



5.10 酮(1)还原时其立体选择性按使用的试剂有如下顺序: $\text{NaBH}_4 < \text{LiAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2 < \text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ 。当使用 $\text{LiHB}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ 还原时, 主要形成其非对映体(3)。讨论立体选择性与试剂结构关系。



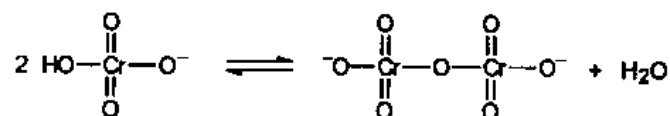
6 氧化反应

氧化反应是指在有机化合物中插入氧原子；或将官能团转化成高氧化态；有些氧化反应是成键电子的部分失去。氧或空气是廉价的氧化剂，常被工业生产采用。实验室中最常用的氧化剂是过渡金属氧化物，它们可以得取电子，降低化学价从而起到氧化作用。

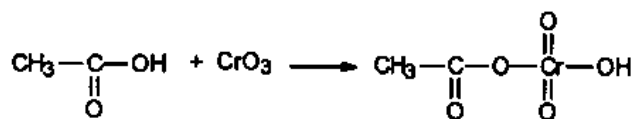
6.1 醇的氧化

6.1.1 铬氧化剂的应用

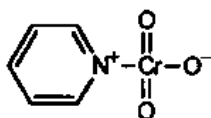
六价铬是醇氧化最常用的试剂。它应用的形式之一是重铬酸盐的酸性水溶液。重铬酸盐在水溶液中形成铬酸离子和重铬酸离子的平衡状态：



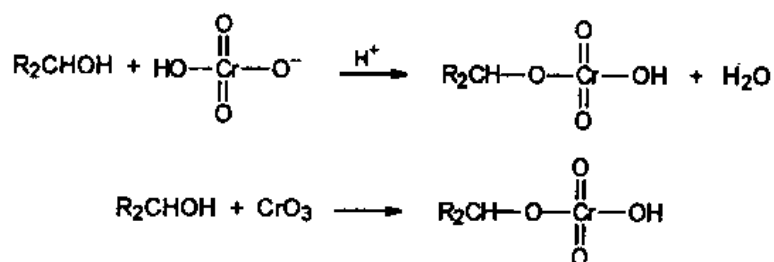
此外铬酐（ CrO_3 ）也是常用的另一种试剂。铬酐是桔红色固体，可在醋酐及吡啶中使用。由于它的强氧化性能，使用时应杜绝与有机溶剂共置，如丙酮、乙醚等，否则会引起爆炸。铬酐或酯是常使用的形式：



又如吡啶与铬酐络合物：

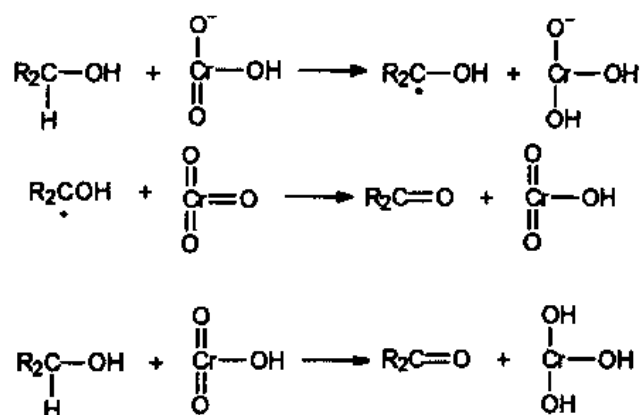


醇与重铬酸在无水溶剂中，或与铬酐反应时，均经中间体铬酸酯。例如：

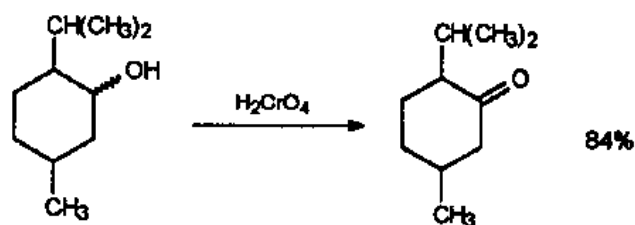
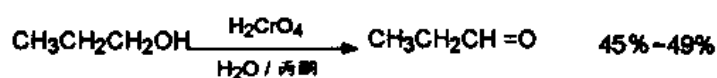


铬酸酯分解，六价铬形成四价铬，醇转化为醛或酮。四价铬通过歧化反应经五价铬转化为三价铬。在反应中可检测出自由基存在。因此反应有单电子转移的过程。例如：

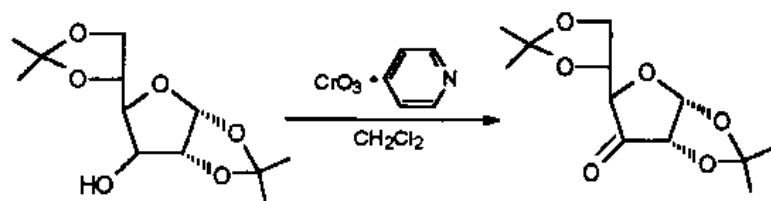
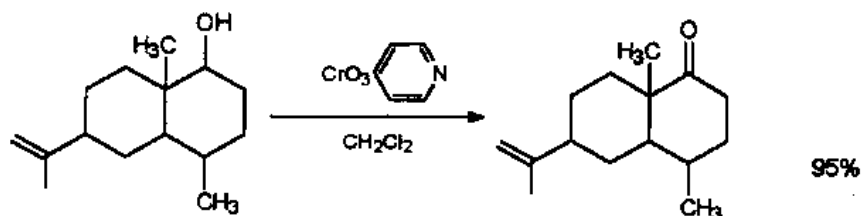




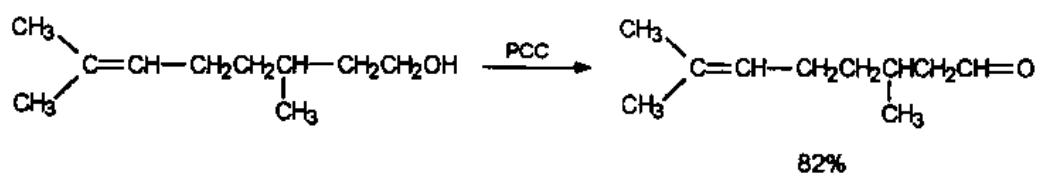
酸性水溶液中的三价铬盐呈绿色，反应后易于处理。在有机溶剂中使用铬酐时，形成的三价铬盐呈难溶状态，后处理工作比较麻烦。简单醇可用铬酸盐的酸性水溶液加入到醇的丙酮溶液中（Jones 试剂），氧化反应易于发生。醇氧化时，为防止生成的醛进一步氧化，可采用将醛慢慢蒸出的办法。例如：



铬酐吡啶形成络合物，经分离与醇的二氯甲烷溶液一起反应，称 Collin 试剂，用于对酸性氧化剂敏感的功能基共存时采用。例如：

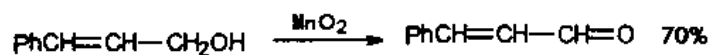


铬酐溶于盐酸中，并加入吡啶形成 $\text{CrO}_3 \cdot \text{HCl} \cdot \text{pyridine}$ 络合物，混悬在二氯甲烷或 DMF 中使用。称为 PCC (Pyridinium Chlorochromate) 试剂。也可用于醇的氧化，尤其适于有烯烃结构存在的醇类化合物的氧化，可不干扰双键。例如：



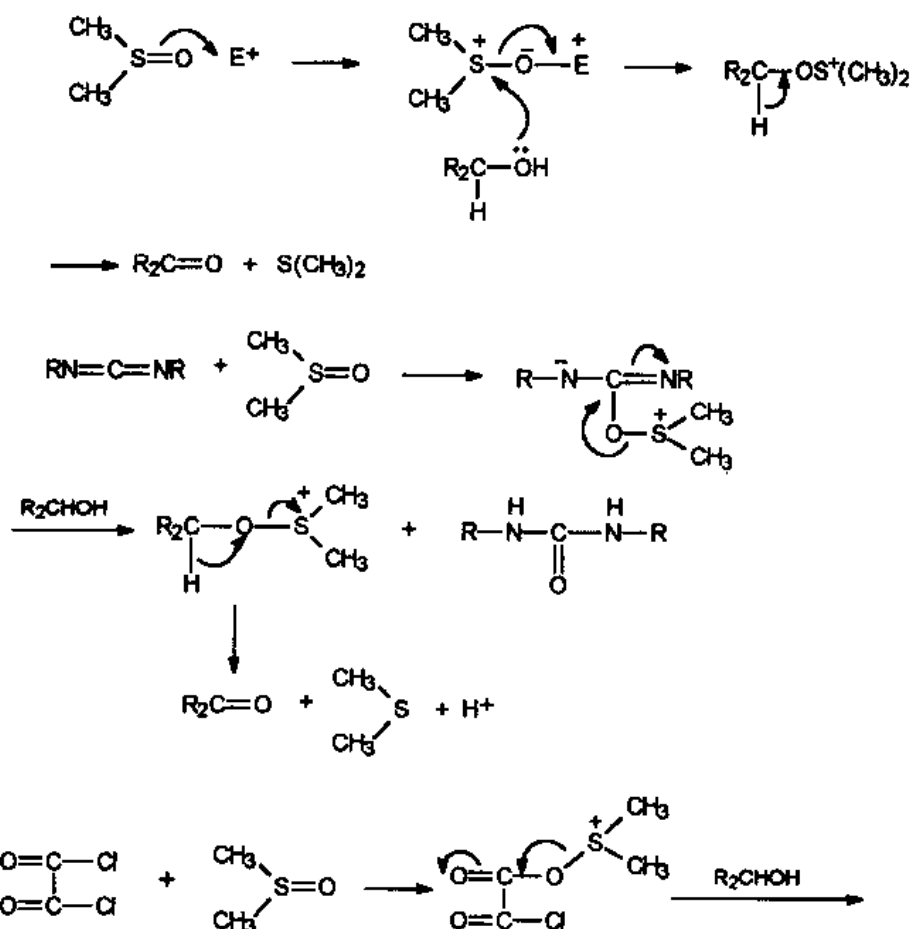
6.1.2 锰化合物的应用

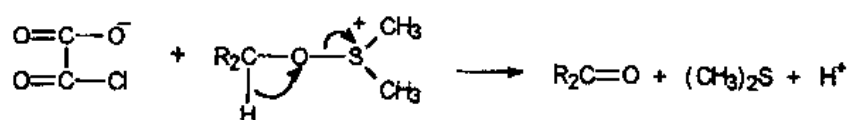
高锰酸钾由于氧化能力强很少用于醇的氧化。二氧化锰却是一个有用的氧化剂。它是由二价锰盐在高锰酸钾的碱性溶液中制备而得。可用于烯丙醇等有活性基团的醇类化合物氧化。



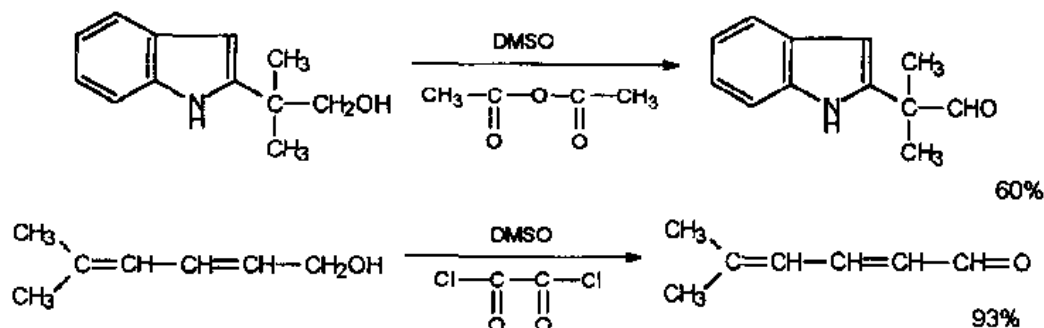
6.1.3 用二甲基亚砷和亲电试剂提供的氧化剂的应用

由二甲基亚砷与另一个亲电性试剂反应可形成多种复合氧化剂。反应机制是在烷氧基上连接二甲硫醚，从而形成可夺取电子的氧硫缩盐，最后形成羰基化合物。可提供亲电试剂的化合物有三氟醋酐、二环己基碳二亚胺（DCC）、草酰氯及三氧化硫等。适用于有对酸敏感基团的醇类的氧化，反应条件比较温和。草酰氯与 DMSO 作氧化剂的反应尤其常用，称 Swern 氧化。例如：



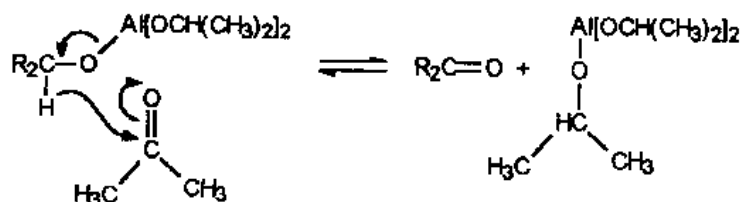
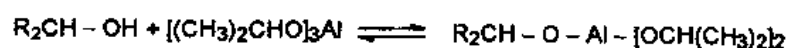


这类氧化剂还可包括更温和的试剂，如二甲硫醚与 N-氯代琥珀酰亚胺以及二甲基亚砷与氯气等。反应机制与上述相似。下面举些以二甲基亚砷和醋酐、草酰氯为氧化剂的例子：

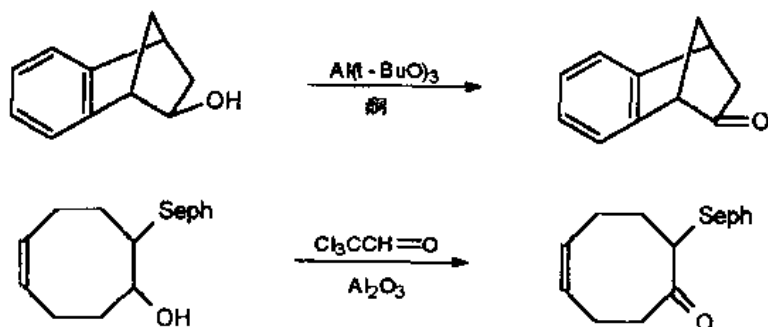


6.1.4 Oppenauer 氧化

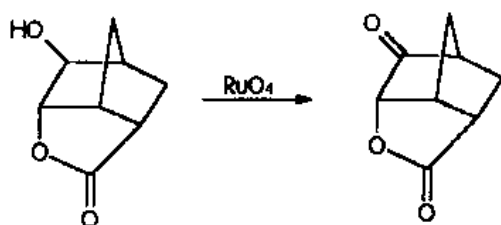
醇类化合物使用醇铝（通常是异丙醇铝），在有酮类化合物（如丙酮）存在的情况下，可自醇中脱去负氢离子、完成醇的氧化。这就是 Oppenauer 氧化反应，其机制可表示如下：



上述反应中丙酮起着接受负氢离子的作用。丙酮可用醛、苄酮及其它易接受负氢离子的化合物代替。这个反应只氧化仲醇，不能氧化伯醇。对于其它易被氧化的基团也极少受干扰。在许多新型温和氧化剂没有发现之前合成上经常采用。下面举两个应用实例：



四氧化钨对于不易于氧化的醇可完成氧化。它氧化性能强，选择性较小。例如：

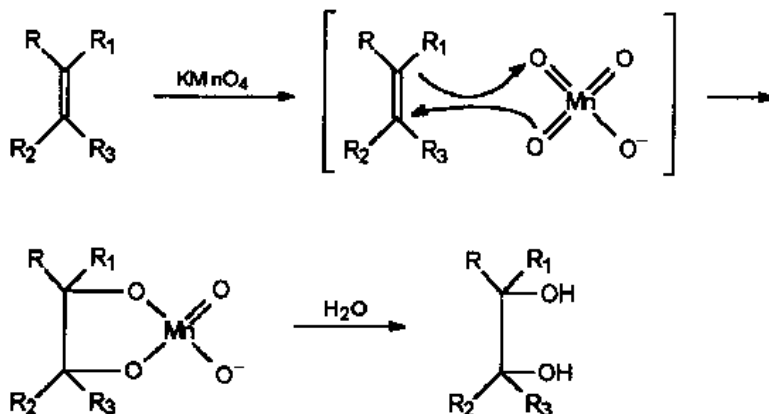


上述 Cr^{6+} 、 Mn^{7+} 等氧化剂在使用中有许多改进的形式。例如，由硅胶支持的 CrO_3 可选择地氧化伯醇至醛，而不会过度氧化成酸。应用时在室温下 15 分钟即可完成。反应之后加以过滤。此外，如喹啉与溴代铬酸，或喹啉与氯代铬酸的镨盐都是将醇氧化为相应的羰基化合物的氧化剂。高锰酸钾在醋酸中，以均相形式将仲醇氧化，反应快速、完全。铬酐与六甲基二硅烷形成的二（三甲基硅烷）铬酸酯，放在支持剂硅胶上也是良好的氧化剂，可将醇氧化成羰基化合物。

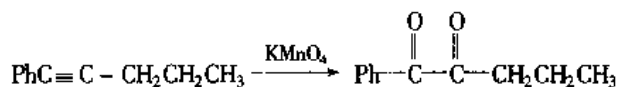
6.2 碳 - 碳双键氧化

6.2.1 过渡金属氧化剂氧化成邻二醇

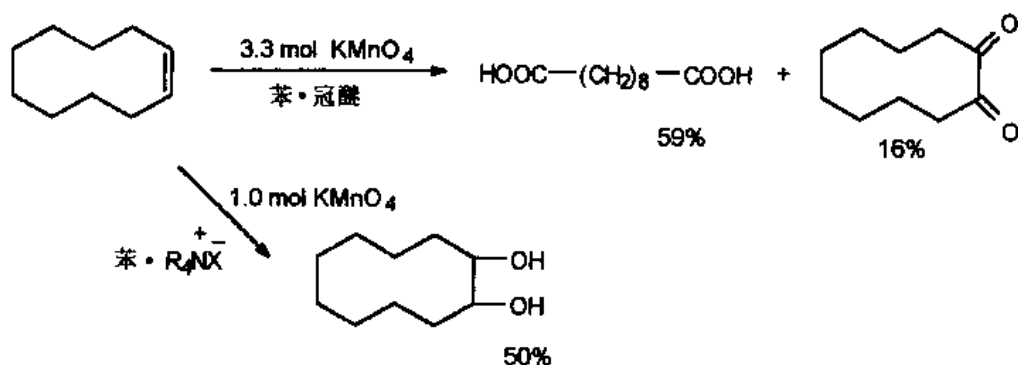
碳 - 碳双键是一个对氧化剂敏感的基团。它可被氧化成邻二醇，氧化成环氧化合物以及断裂成低分子量含氧化合物等。高锰酸钾是最熟知的氧化双键的试剂，由于它氧化进程难以控制，实验室中采用较少。从理论上来说，高锰酸钾作为一种过渡金属化合物有代表意义。由于它普通、易得，因而在工业生产上常乐于采用。高锰酸钾与碳 - 碳双键反应中高锰酸根中的锰原子从双键碳原子上获得一对电子、形成五价锰的环状锰酸酯。锰酸酯水解可得 syn - 二醇，再进一步氧化则形成邻位羟酮，产物受反应时的 pH 值影响。如下所示：



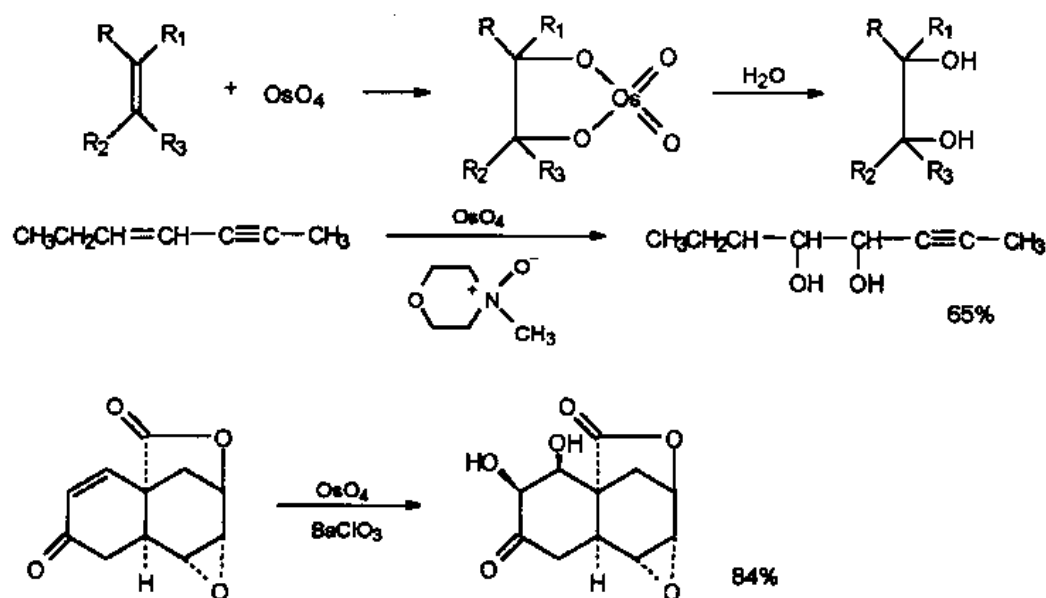
高锰酸钾也可氧化炔烃。可将二取代的炔烃氧化成邻二酮。



高锰酸钾难溶于有机物中，进行氧化反应十分缓慢。为了克服这个困难，可使用相转移催化剂。环癸烯用高锰酸钾氧化时，加入冠醚或季铵盐可分别被氧化成二羧酸、二酮或邻二醇。

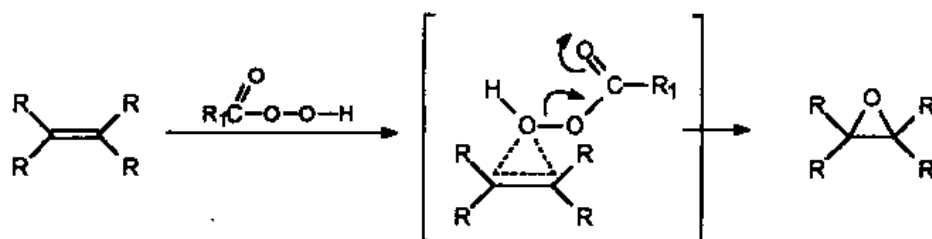


四氧化锇是另一种过渡金属氧化物。它比高锰酸钾有更好的选择性。四氧化锇与双键反应形成环状锇酸酯，经水解得邻二醇。是较好的制备邻二醇的试剂。四氧化锇价格昂贵，因此应用上受到限制。克服这一缺点的办法是使用催化量四氧化锇，并加入氧化剂令其再生。氧化剂可用高氯酸盐或氮氧化物等。例如：

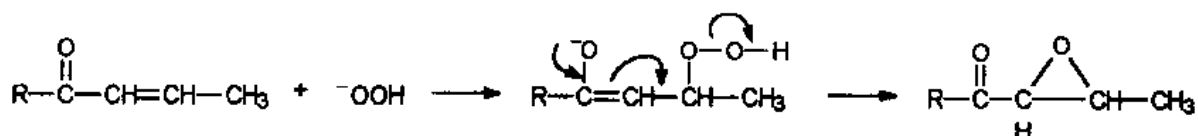


6.2.2 氧化双键成环氧化物

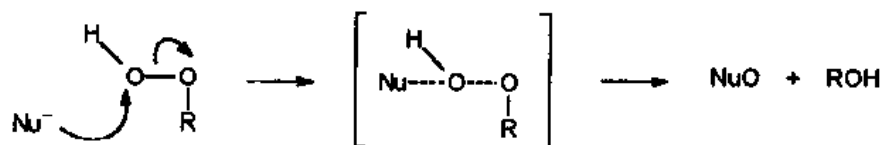
双键转化成环氧乙烷的经典方法是用过氧酸为氧化剂来完成。常用的过氧酸有间氯过氧苯甲酸、单过氧邻苯二甲酸、过氧乙酸、过氧三氟乙酸及过硫酸氢钾等。在氧化反应中，没有发现离子型中间体。在反应速度和溶剂极性之间没有正比关系。产物立体化学是 Syn-加成。可以推断氧化反应以协同方式进行。



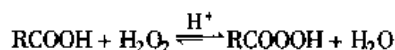
与吸电子基共轭的双键，难于被氧化。需较强的氧化剂，如过氧三氟乙酸，亦可用碱性过氧化氢。当使用过氧化氢氧化时，是以共轭加成的机制进行的。如下所示：



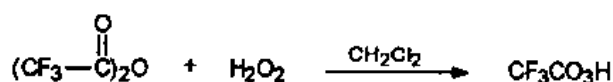
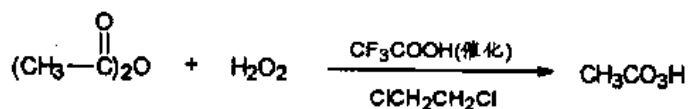
过氧酸分子中的过氧键可以经受亲核试剂进攻而提供一个氧原子到反应物中。



过氧酸的制备通常可用 30% 到 98% 的过氧化氢，在矿酸存在下，直接氧化羧酸得到。例如甲酸、三氟乙酸都是按此法制备而得。

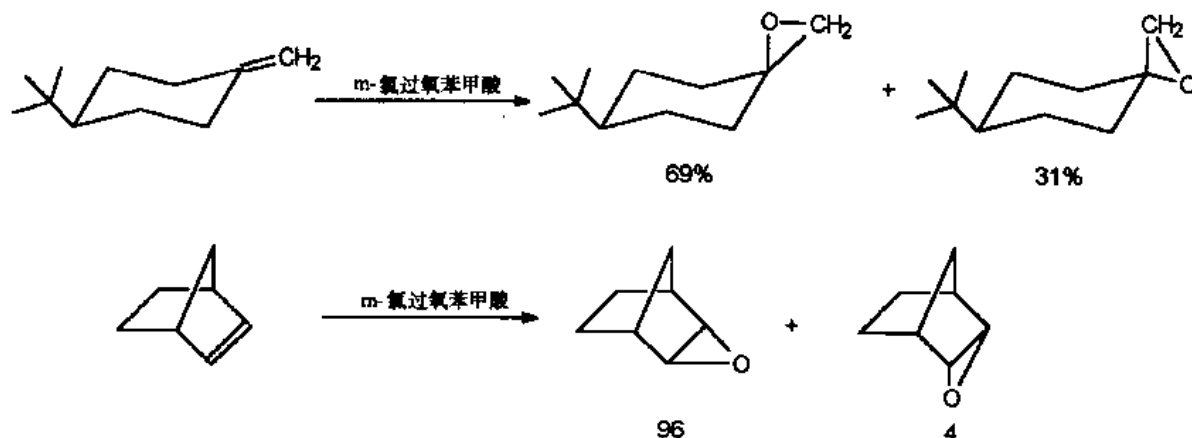


过氧酸的制备也可从相应酸酐或酰氯作原料与过氧化氢反应。例如过氧乙酸或过氧三氟乙酸的制备：

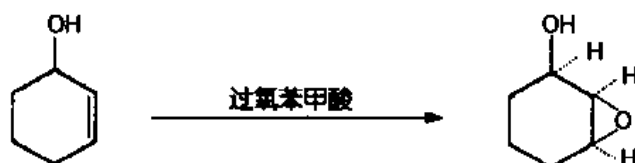


间氯过氧苯甲酸是由苯甲酰氯与 30% 过氧化氢在氢氧化钠存在下制备的，少量硫酸镁具催化作用。其性状为白色固体。有商品出售，因此使用比较方便。

过氧化产物的立体化学受位阻影响。位阻不大的环己烷的环外烯烃氧化形成两种产物。它们的比例相差不大。异冰片烯氧化时，生成 96:4 的 *exo*-/*endo*-产物。反应如下：

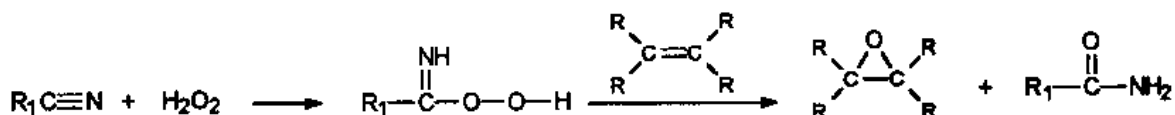


过氧化产物还受取代基的影响。当双键邻位有羟基存在时，环氧乙烷的结构与羟基处在同侧。羟基用氢键参与稳定过渡态。这种效应比位阻影响还要大。例如：

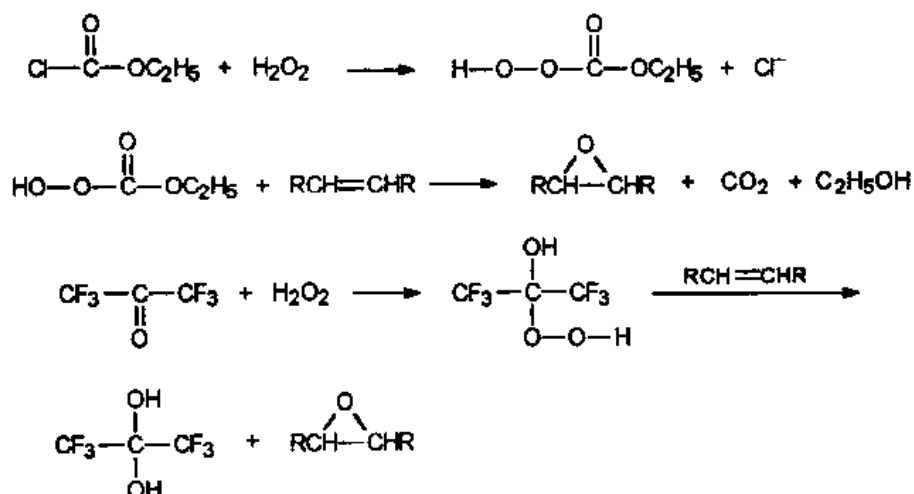




双键在避开酸性条件下进行环氧化时，可用脒过氧化物，即过氧亚胺酸。它将碳-碳双键氧化后本身生成酰胺，双键转化成环氧乙烷结构。形成各种氧化剂的原则是把过氧化氢与一个强离去基相连，以增强活性。反应如下：



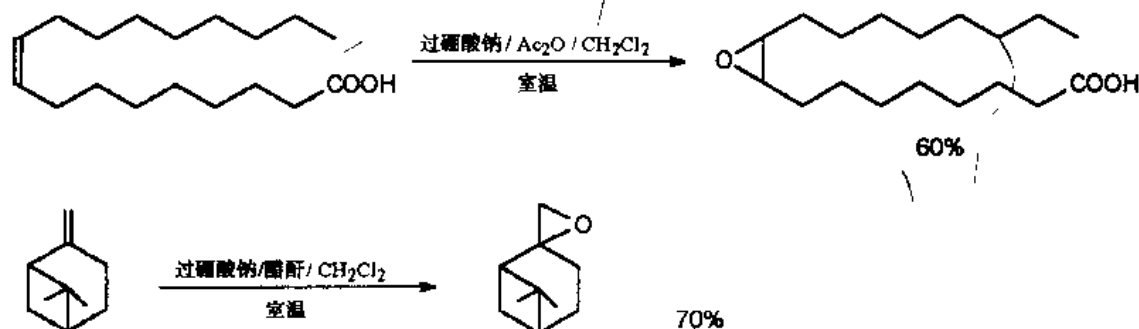
烯烃和氯甲酸乙酯在过氧化氢的碱性缓冲溶液中反应，可将双键氧化成收率良好的环氧乙烷结构。六氟丙酮与过氧化氢的加成产物，也是一个将烯烃中碳-碳双键氧化为环氧乙烷结构的试剂。例如：



过硼酸钠 ($NaBO_2 \cdot H_2O_2 \cdot nH_2O$ 或 $NaBO_3 \cdot 4H_2O$) 是一种硼酸的过氧化物。性状为白色单斜晶的颗粒或粉末，熔点 $63^\circ C$ ，微溶于水 ($pH \sim 11$)，在干燥空气中稳定。由于它在工业上大量使用，因此是一种方便易得的过氧酸氧化剂。

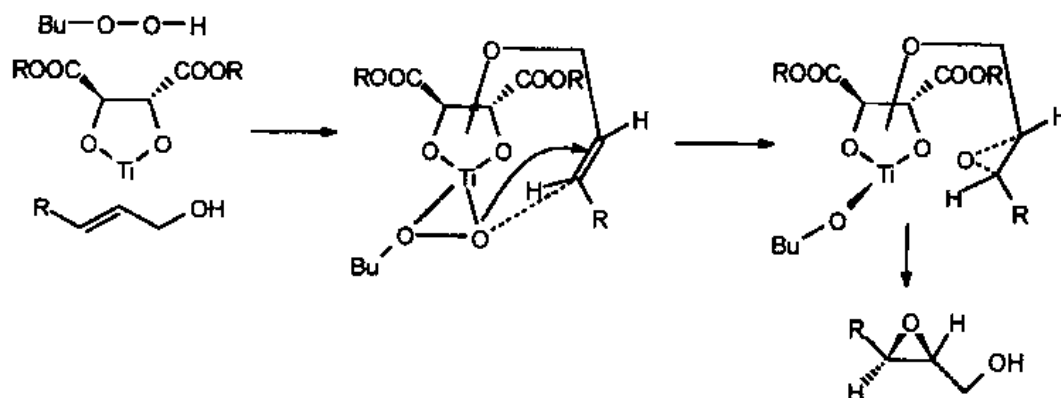
过硼酸钠与其它过氧酸相类似可用于碳-碳双键的氧化，羰基氧化以及含氮有机物的氧化。

含有碳-碳双键的化合物在乙醚及二氯甲烷的溶剂中，室温下即可氧化成相应的环氧化合物。收率良好，尤其适用于一些复杂的天然化合物的氧化。举例如下：

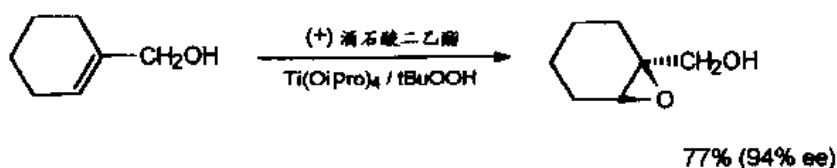
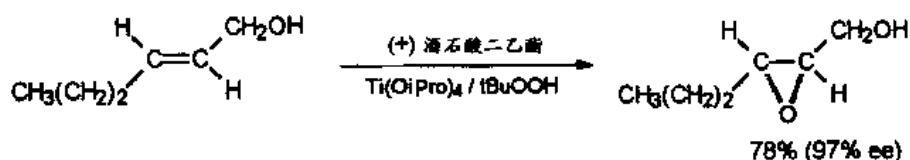


近年来研究了添加过渡金属化合物氧化碳-碳双键的反应。烯丙醇类化合物中醇有协助

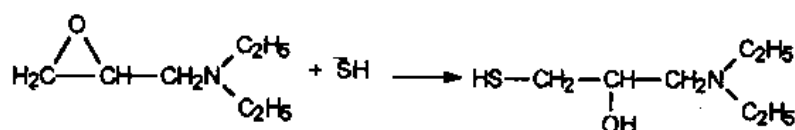
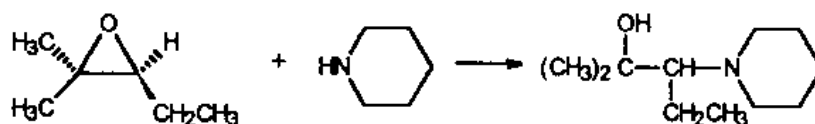
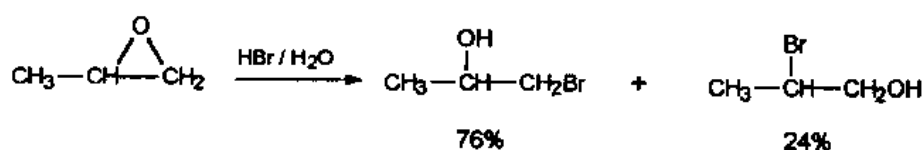
氧化反应定位的作用。钒、钼和钛类化合物作为添加剂可进行立体选择性环氧化反应。Sharpless 不对称环氧化反应是在烯丙醇氧化中, 使用叔丁基过氧化氢、四异丙氧钛并加入光学纯的酒石酸酯则诱导产生高光学纯的环氧化合物。反应机制涉及羟基向过渡金属的配位。酒石酸酯也配位在过渡金属原子上, 从而形成特定构型的立体环境, 对过氧化物进攻起诱导定向作用。环氧乙烷产物的构型因酒石酸酯构型而异。例如:



Sharpless 环氧化反应发展了多种试剂, 以钛的酒石酸酯盐最为普遍。反应如下:

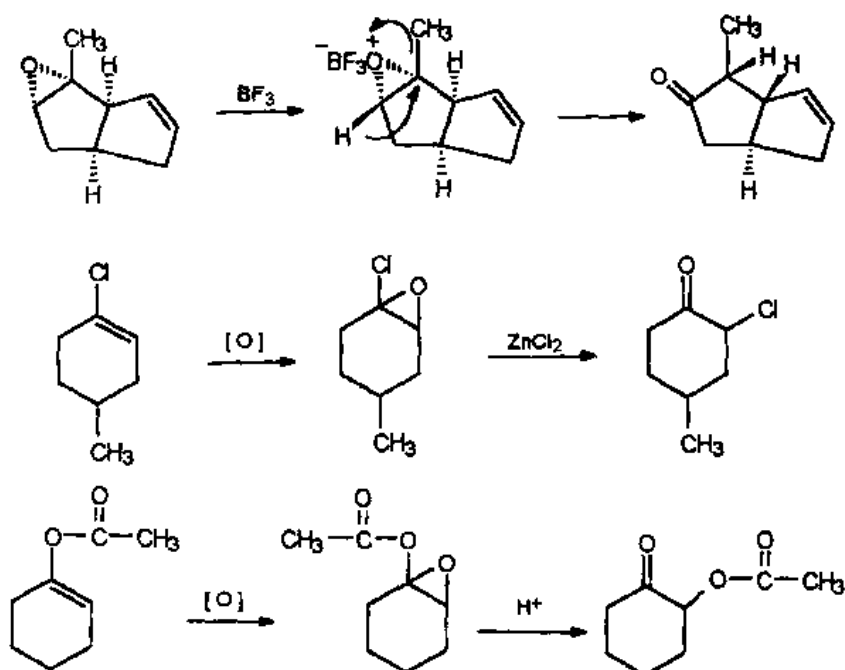


碳-碳双键经氧化生成的环氧乙烷结构在合成上是一个有用的中间体。环氧乙烷在酸性、碱性条件下均可开环, 形成含氧化合物。开环后的正电性碳原子上可接受一个亲核试剂。最简单的开环反应如下:

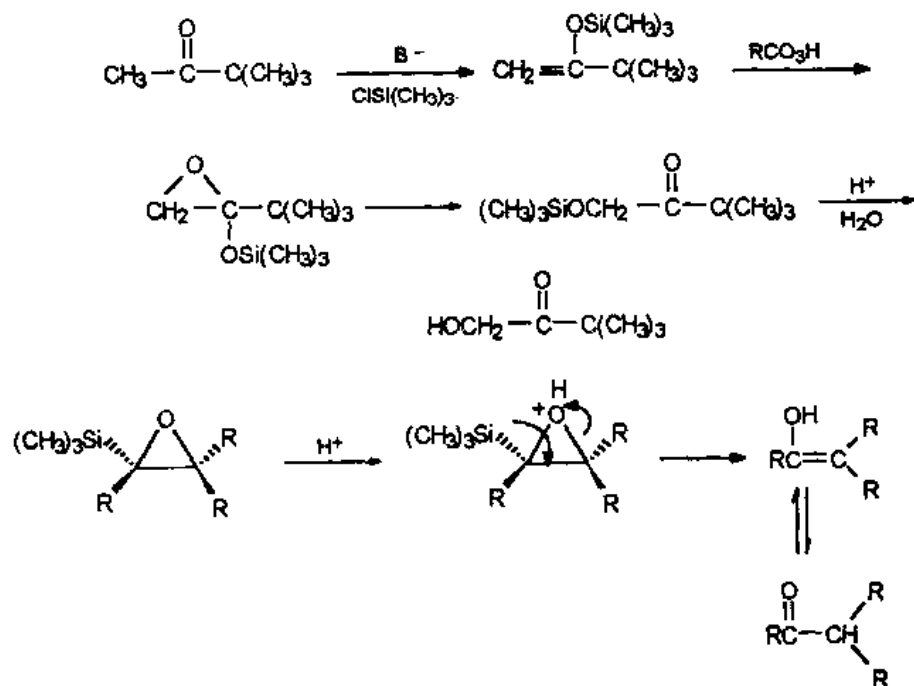


环氧乙烷的另一些反应也是由于开环后形成的亲电中心而引起。可以接受一对电子发生消除生成烯丙醇; 可以接受环氧乙烷碳原子上的氢负离子形成羰基化合物; 可以从外界还原剂

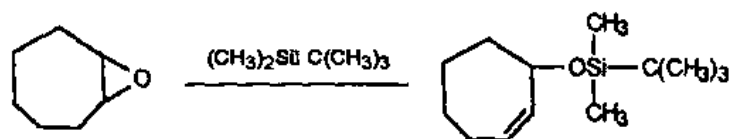
接受氢负离子还原成醇；还可从环氧烷的碳原子上迁移任何一个负性基团。这些反应均构成了环氧乙烷在合成上的实用意义。例如：



烯醇的三甲基硅烷醚在氧化成环氧烷之后可异构化成 α -羟基醛或酮。乙烯基硅烷氧化为环氧烷后经酸性开环可异构化为羰基化合物。例如：

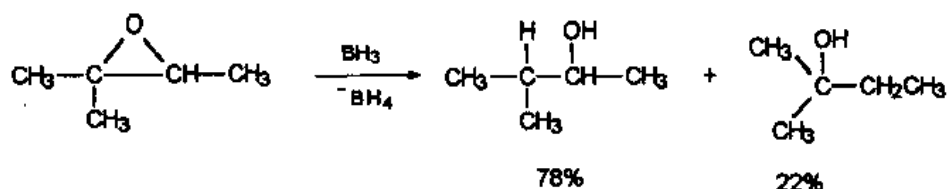


环氧乙烷用碘代硅烷及有机碱处理可形成烯丙醇的硅烷醚。例如：

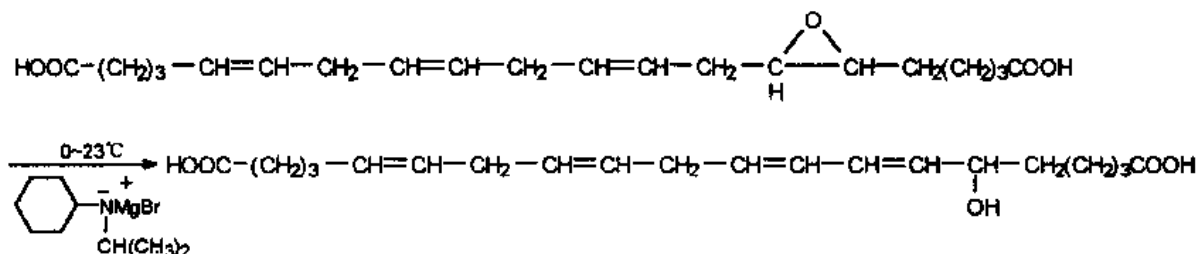
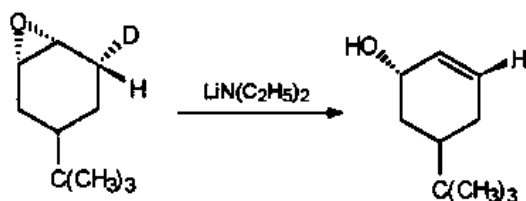


还原环氧乙烷的反应可以用氢化锂铝、金属与胺。使用提供氢负离子的试剂，通常氢加入到取代较少的碳原子上。如果用硼烷反应，在有少量 BH_4^- 离子存在时，氢负离子进攻取代

较多的碳原子。例如：

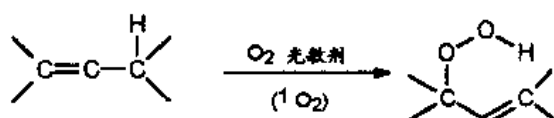


使用亲核性较弱的强碱开环，可在相邻碳原子上消除一个质子而生成烯丙醇。常用的碱如二乙胺锂、2, 2, 6, 6-四甲基哌啶及 N-环己基异丙胺溴化镁等。同位素实验证明，形成双键时与环氧烷在同侧的氢消除。由于过渡态中氧原子及相邻碳上的氢在同侧时能和碱中金属原子配位。反应如下：

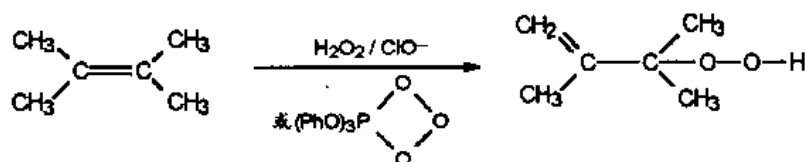


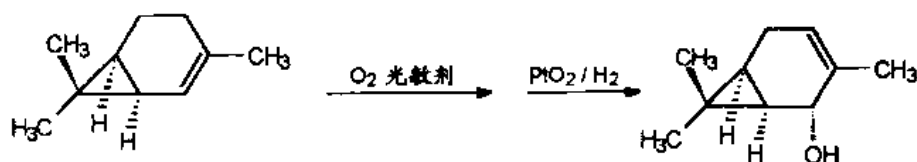
6.2.3 用单线态氧氧化烯烃

烯烃与氧在光敏剂存在下进行辐射，可将烯烃转化成过氧化物。基态氧是三线态氧，与光敏剂反应时激发为单线态氧。多数烯烃可和单线态氧反应，形成双键移位的烯丙基过氧化氢：

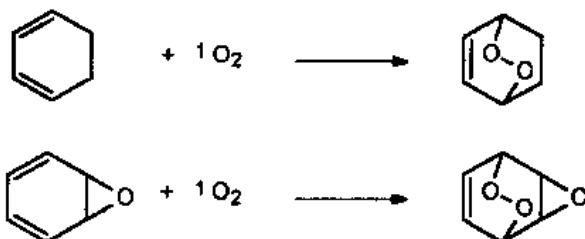


单线态氧除由光敏剂激发形成外，还可由过氧化氢和次氯酸盐作用，或亚磷酸酯与臭氧作用得到。单线态氧衰变成基态氧与溶剂有关。在水中半衰期为 $2\mu\text{s}$ ，而在四氯化碳中则可长达 $700\mu\text{s}$ 。半衰期长的易于和烯烃反应。发生氧化反应时，过氧键在双键位阻小的部位引入，氢则从取代较多的碳原子上消除，还原生成烯丙醇。例如：



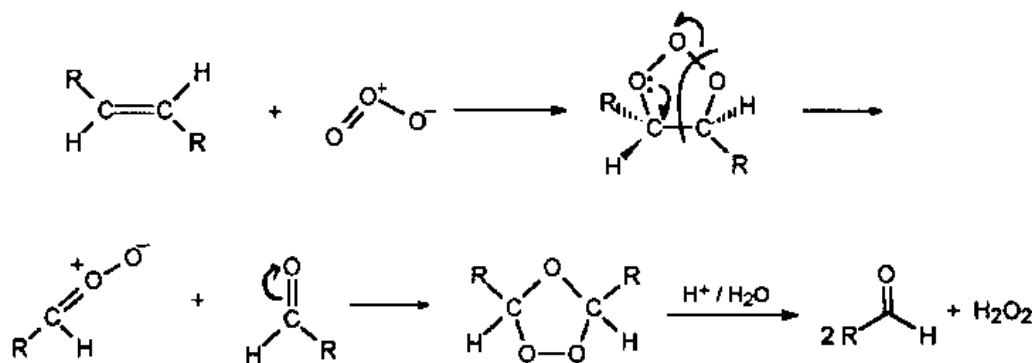


对于共轭双烯，单线态氧则以环加成方式而形成环状过氧化物：

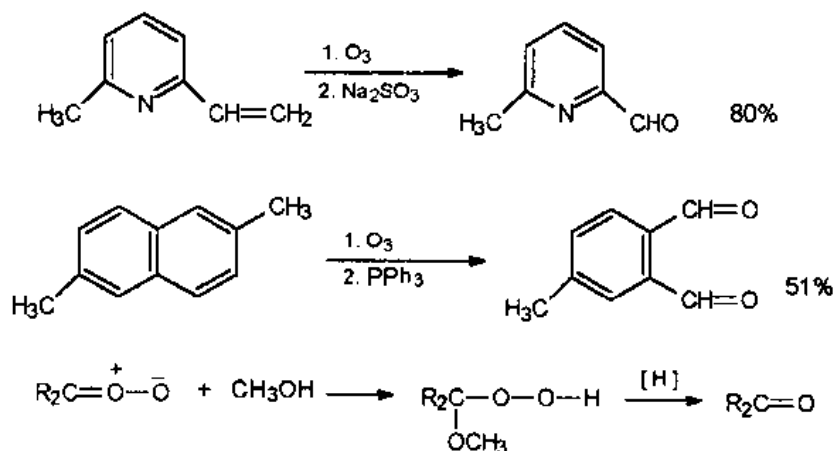


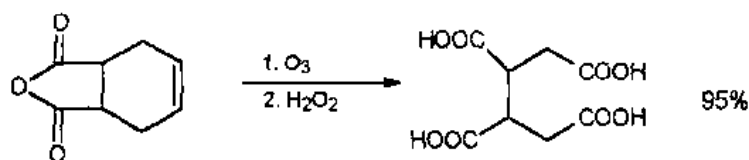
6.2.4 臭氧氧化烯烃

双键用臭氧裂解是断裂碳-碳键常用的一种方法。采用低温光谱技术，提供了臭氧氧化碳-碳双键的中间体的依据。在臭氧氧化时，先形成的产物是1,2,3-三氧五环，是通过1,3-偶极环加成得到的，臭氧分子是一个亲电的1,3-偶极化合物。生成的1,2,3-三氧五环环再进一步重排成1,2,4-三氧五环，经水解得羰基化合物和过氧化氢。例如：



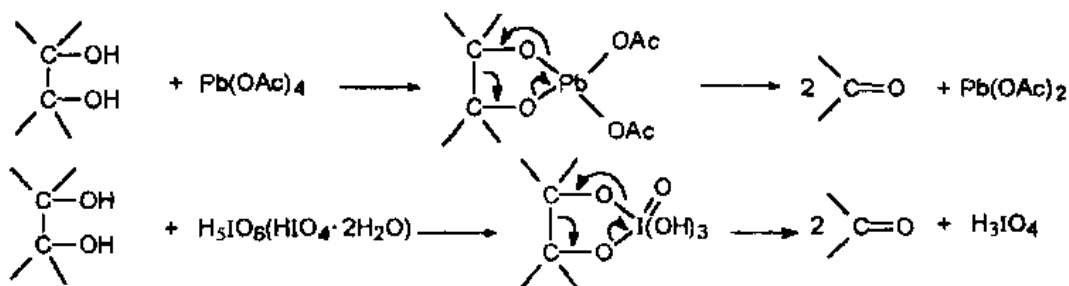
为了防止过氧化反应进行，反应时加入一些还原剂，如二甲硫醚、锌粉或三苯基膦。如果同时加入过氧化氢，双键臭氧化则转化成酸类化合物。臭氧化反应在醇溶剂中进行反应，生成的中间体与醇结合。生成 α -过氧化氢醚，进一步用 LiAlH_4 处理可形成醛类化合物，用来防止过氧化成酸。例如：



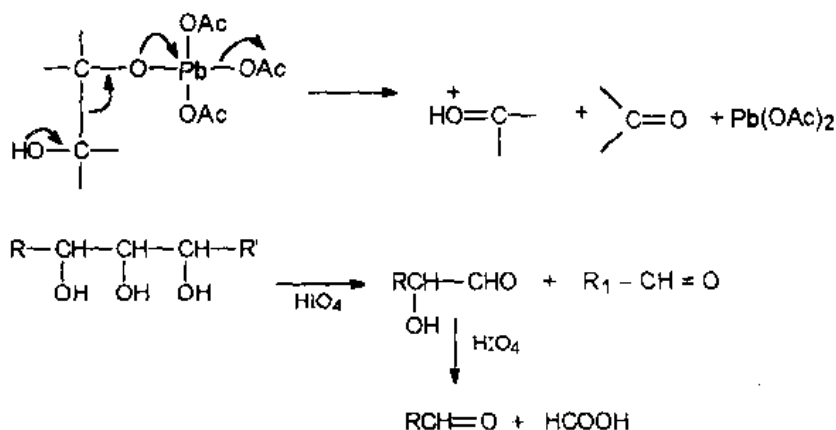


6.3 1, 2-二醇的氧化

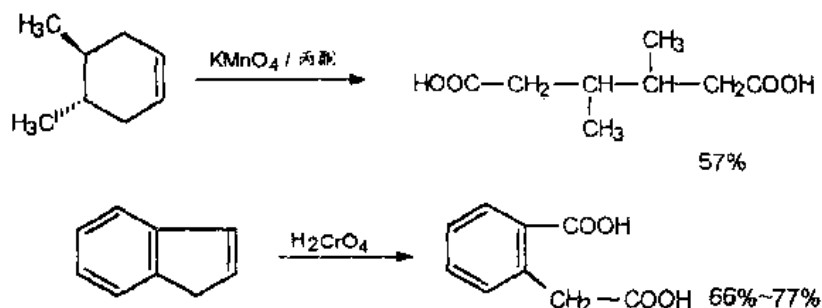
邻位二醇可进一步氧化断裂碳-碳键。常用的氧化剂是四醋酸铅和高碘酸。氧化机制是双电子过程。使六价铅变成四价铅，七价碘变成五价碘。例如：



用过碘酸氧化糖类化合物中的邻二醇，以测定其结构，曾是一个十分有用的反应。*cis*-二醇较 *trans*-二醇易于氧化。（环己烷 1, 2-二醇的氧化中，*cis*-二醇比 *trans*-二醇快 25 倍。）非环状 *trans*-二醇则以下述机制进行：



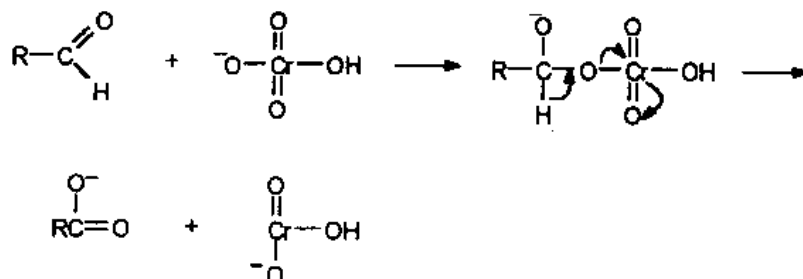
十分稳定的烯烃，即没有其它敏感基团的烯烃，也可用高锰酸钾进行氧化。铬酸也能完成碳-碳双键的氧化反应。例如：



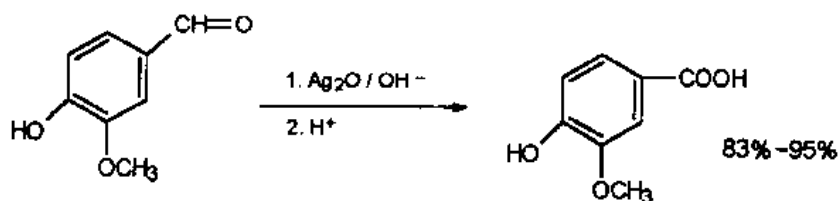
α -氨基醇、 α -酮醇以及 α -二羰基化合物均可被高碘酸氧化。

6.4 醛、酮的氧化

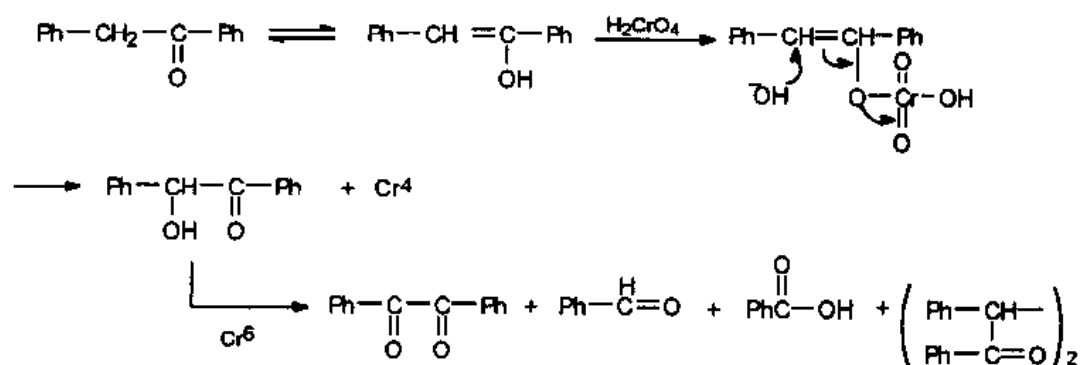
醛的氧化易于进行。高价锰或高价铬均可将醛氧化成酸。用六价铬氧化时，与醛经加成反应生成羟基铬酸酯，消除掉四价铬化物生成酸：



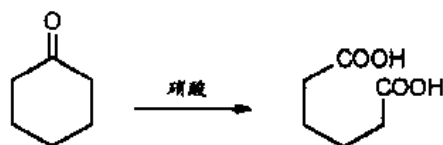
高锰酸钾也能氧化醛，使用时常以叔丁醇为溶剂，在磷酸盐缓冲溶液（PBS）中进行。氧化醛时较好的氧化剂是氧化银，在碱性条件下使用。例如：



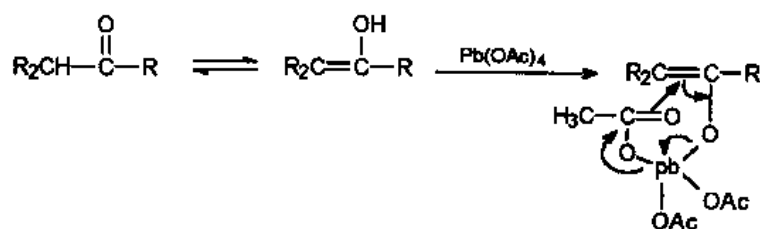
酮的氧化比较困难。氧化剂导致酮碳链的裂解，偶尔用于合成。苯基、苄基酮在用六价铬氧化时，以烯醇式进行。反应产物比较复杂，而且涉及自由基中间体。例如：

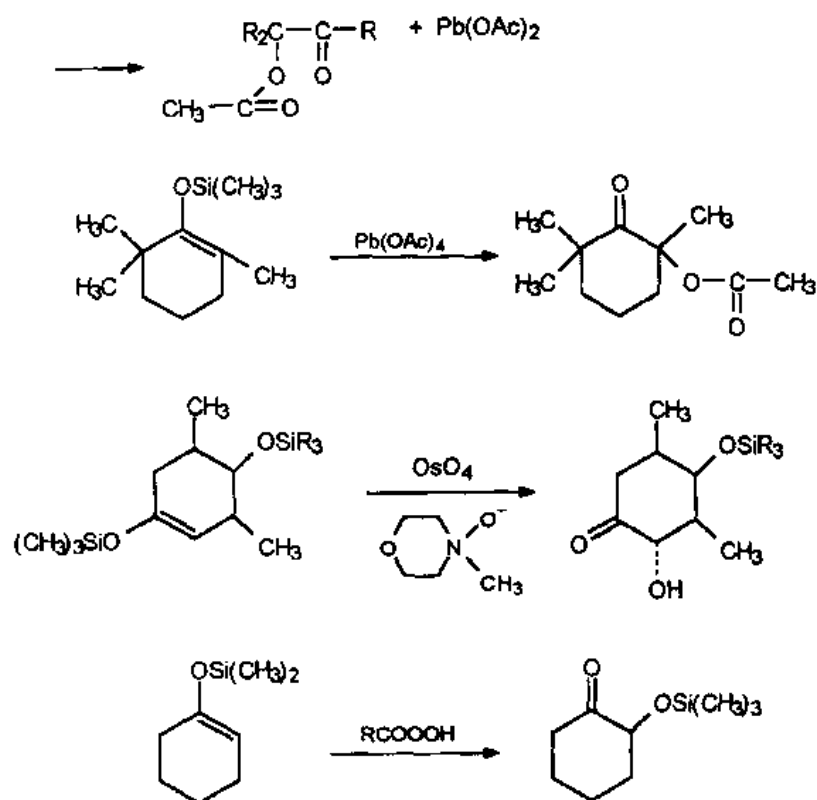


环己酮用硝酸氧化可得环己二羧酸，这是一个有实际意义的合成反应。反应如下：

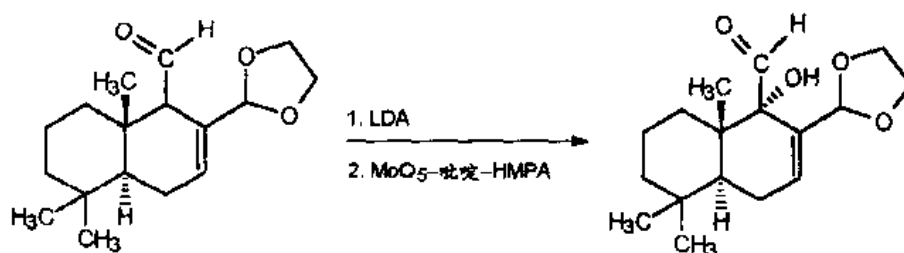


四醋酸铅、四氧化锇、过氧酸等可将烯醇式酮或酮的烯醇式硅烷醚氧化为 α -羟基酮。例如：

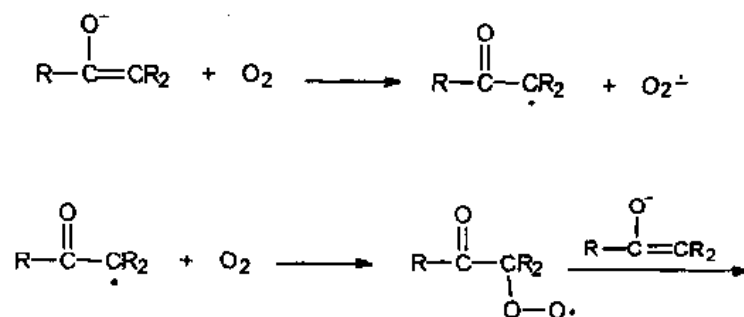


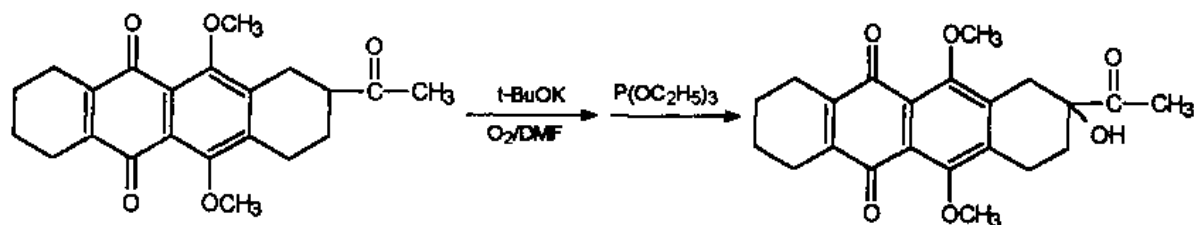


使用五氧化钼、吡啶，在溶剂 HMPA 中也能氧化醛、酮及酯的 α -位为羟基。氧化作用需通过烯醇盐进行。将三氧化钼溶解在过氧化氢中，加入 HMPA 可制得五氧化钼。例如：

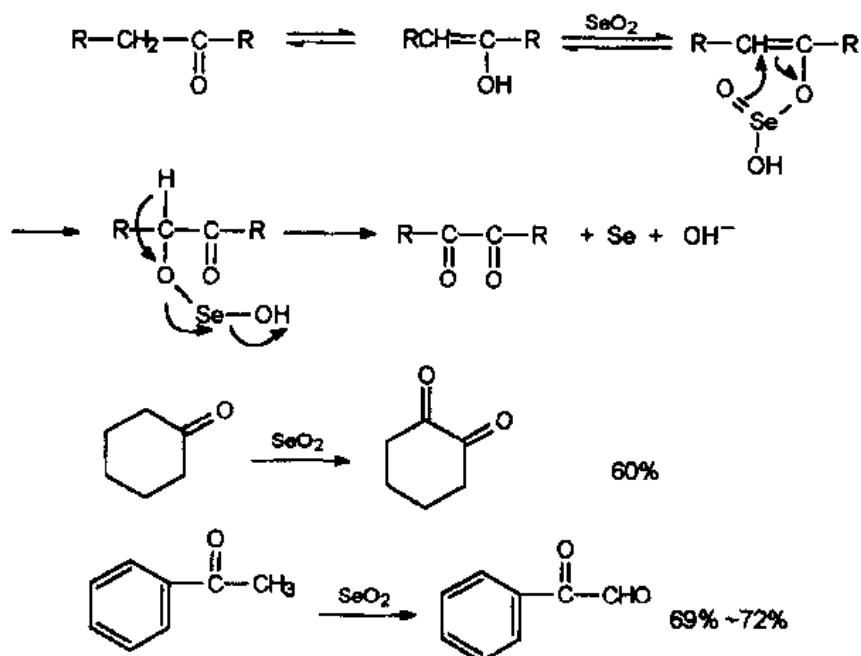


分子氧在强碱条件下，可将酮以烯醇盐进行自由基氧化反应。氧化机制是在 α -氢原子上引入过氧化氢键。在亚磷酸酯还原剂作用下形成羟基。氧化是链反应形式，单个电子由负碳离子转移至氧分子中生成氧自由基。例如：

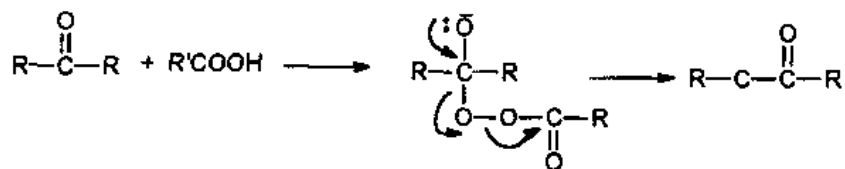




使用二氧化硒可将酮类化合物的 α -氢氧化成羰基，它是制备 α -二酮的方法。其氧化机制也是通过烯醇式进行的。例如：

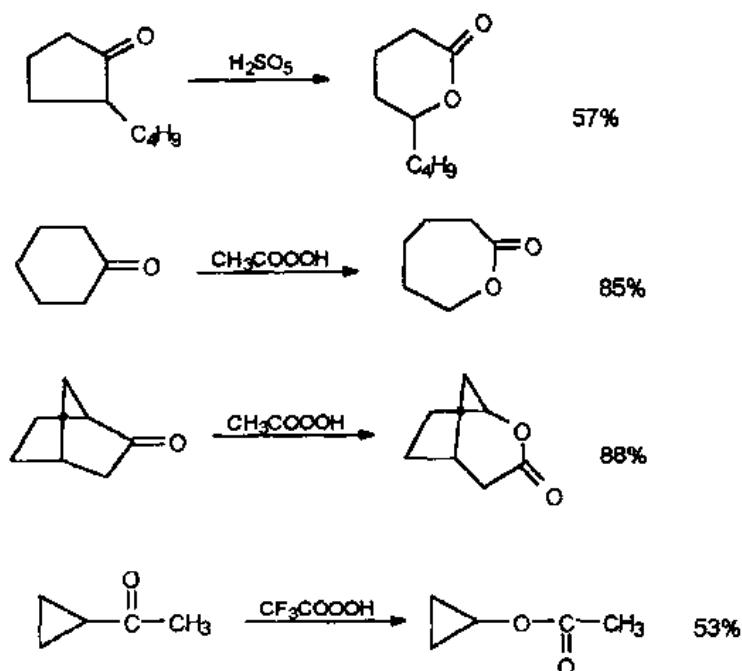


酮类化合物经过氧酸加成，可插入一个氧原子，最后生成酯。反应中的过氧键断裂，分子内发生向亲电氧的重排。这个反应称为 Bayer-Villiger 反应。反应式如下：

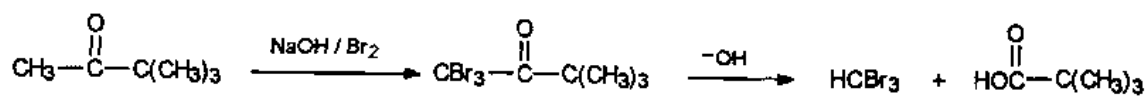


在对称酮的氧化中，产物比较单一。混合酮的氧化反应中，需两个羰基相连基团相差比较悬殊才好。由于是向正性氧上面的迁移，取代较多的烃基容易重排。实验结果表明，大体有如下迁移顺序：叔烃基 > 仲烃基 > 苄基；苯基 > 伯烃基 > 环丙基 > 甲基。凡芳香基上含有供电子基的基团容易迁移。迁移基团中有手性原子时，构型保持，这说明重排是与过氧键断

裂协同发生的。下面举几个应用实例：

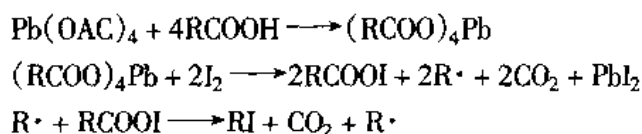


从合成角度说，卤仿反应偶尔被用于甲基酮的氧化。氧化剂是次卤酸盐。反应是 α -活性氢的卤化，三卤代甲基酮在碱作用下水解形成卤仿和相应羧酸。例如：

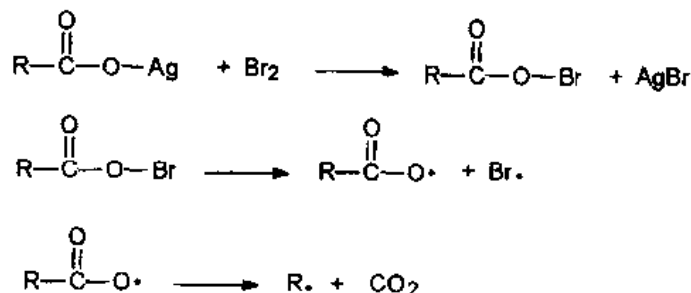


6.5 羧酸的氧化脱羧

羧酸与四醋酸铅和碘作用形成酰基次碘酸，这个化合物很易发生均裂反应。最后生成碘化物和二氧化碳。例如：

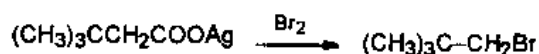
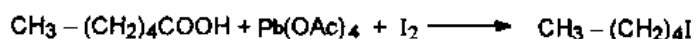


羧酸盐和银盐交换形成的羧酸银盐在四氯化碳溶液中与溴回流加热，则脱去羧基形成少一个碳原子的卤化物。反应也是自由基反应，经过酰基次卤酸中间体，即羧酸与次卤酸的酸酐，加热脱去羧基。例如：



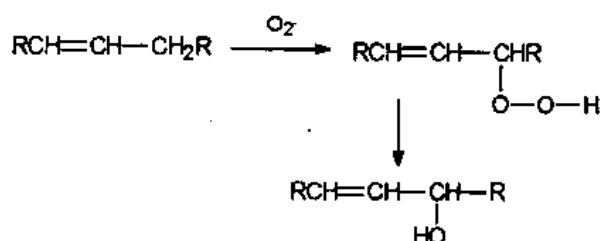


羧酸银盐的脱羧反应通常用于脂肪卤化物的制备，称 Hansdiecker 反应。例如：

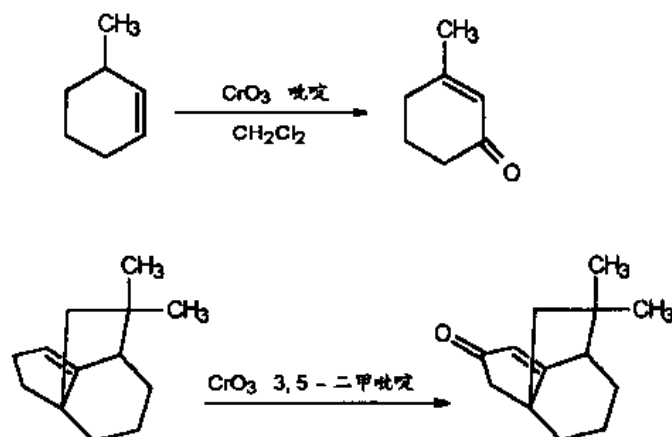


6.6 活性碳氢键的氧化

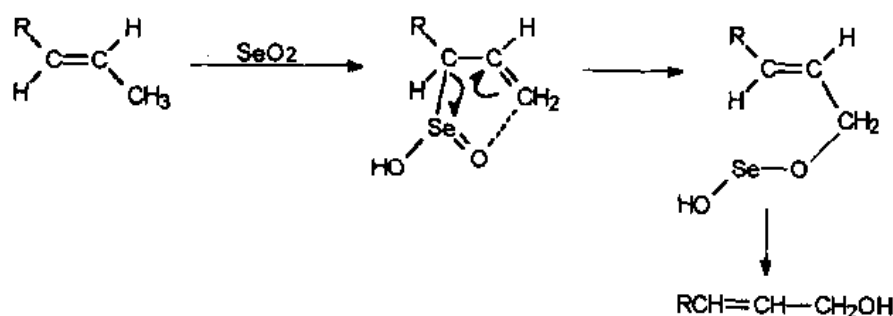
饱和烃中的碳氢键能抗拒氧化，故在室温下与氧的反应几乎难以查觉。对氧化剂如高锰酸钾的作用也相对稳定。因此能够被氧化的碳氢键在烃类化合物中，常指烯丙位上的有一定活泼性的碳氢键。在有自由基引发剂存在时，可形成烯丙基自由基，与氧作用产生烯丙基过氧化物，水解后得醇，此类型反应在基本有机合成工业中很重要，可将烯烃转化为有用的含氧化合物。例如：



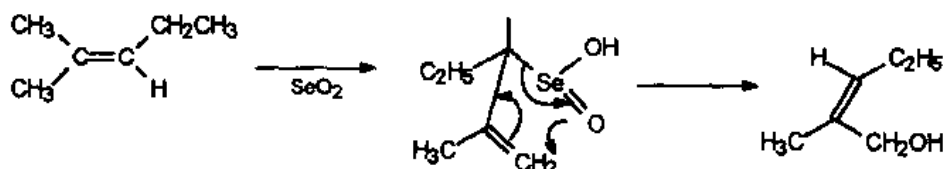
铬酐/吡啶在二氯甲烷中可将烯丙位碳氢键氧化成羰基。实验证明这种氧化为自由基反应。反应时，也有用 3, 5-二甲基吡啶代替吡啶的。例如：



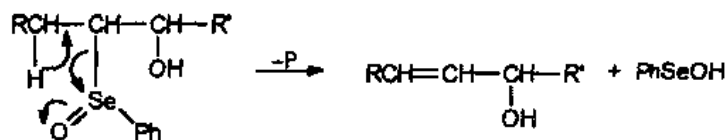
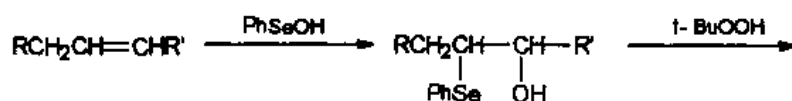
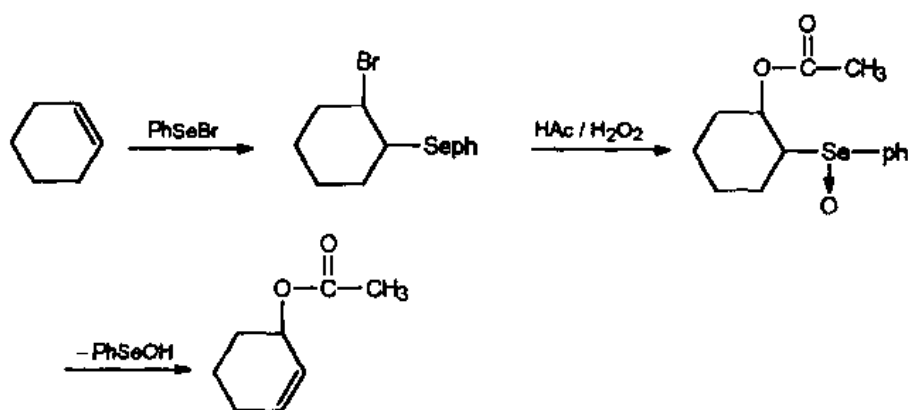
二氧化硒对于氧化烯丙位上碳氢键是常用试剂。反应机制是二氧化硒向烯烃进行亲电加成反应，脱去 α -位碳原子上的氢，形成相邻烯烃的硒酸。继续进行分子内重排成为亚硒酸酯，经水解生成烯丙醇。如果进一步氧化，形成 α, β -不饱和羰基化合物。反应在醋酸中进行时，生成的羟基转化成醋酸酯。反应产物有利于停止在醇的阶段。在叔丁基过氧化氢存在下，用催化量二氧化硒也可将烯丙位碳氢键转化为羟基。例如：



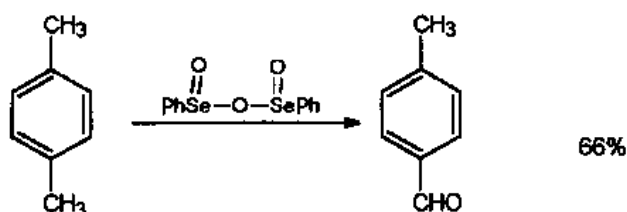
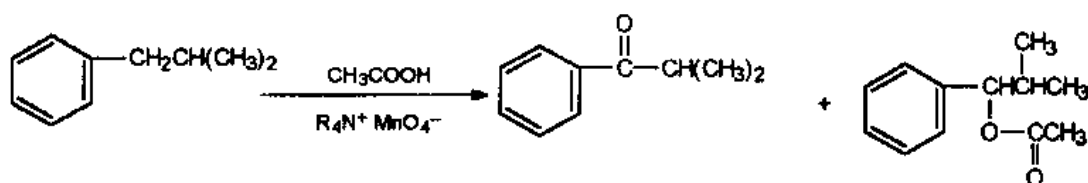
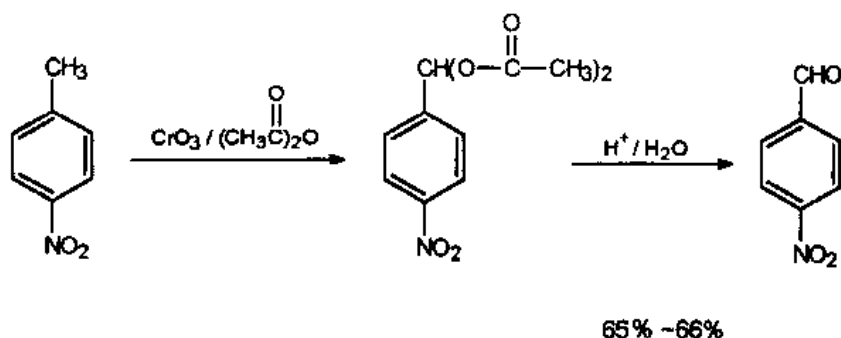
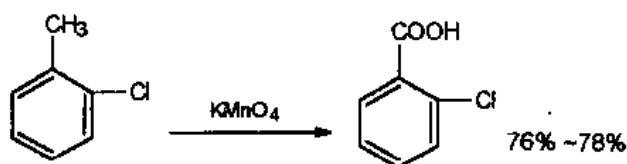
二氧化硒氧化三取代烯烃时，与碳-碳双键中取代较多碳原子相连的烃基上的 α -碳-氢键被氧化。这种选择性与上述二氧化硒亲电加成的机制有关。



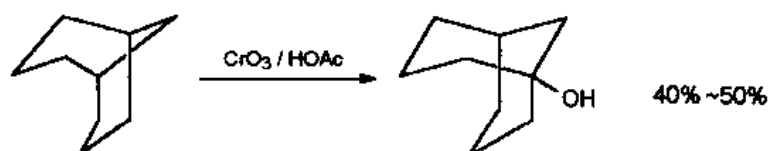
碳-碳双键烯丙位碳氢键还可经芳基硒化物氧化。氧化时首先在碳-碳双键上加成，加成产物进一步被氧化为硒氧化物。经 Syn-消除而形成移位烯烃。反应的结果使原有碳-碳双键上引入含氧基团。例如：



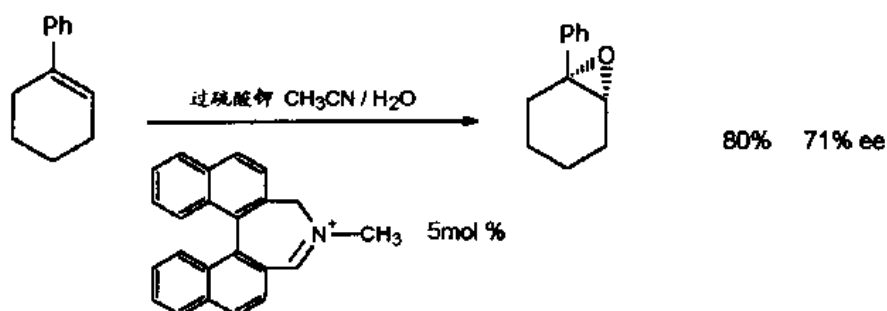
另外一种易于被氧化的碳氢键就是芳环上的甲基，或苄基碳氢键。氧化可在高锰酸钾溶液中进行。铬酐-醋酸混合物可因生成双醋酸酯，而停止在氧化成醛的阶段。高价硒化物也能将芳环上甲基侧键氧化控制在醛的阶段。例如：



双环化合物中的桥头碳氢键有时也易于被氧化，因为它属于叔碳原子。氧化生成相应醇。因它不能继续被氧化，又不易失水，而停止在醇的阶段。张力较大的桥头碳氢键因离子和自由基均难形成，不易发生氧化反应。例如：

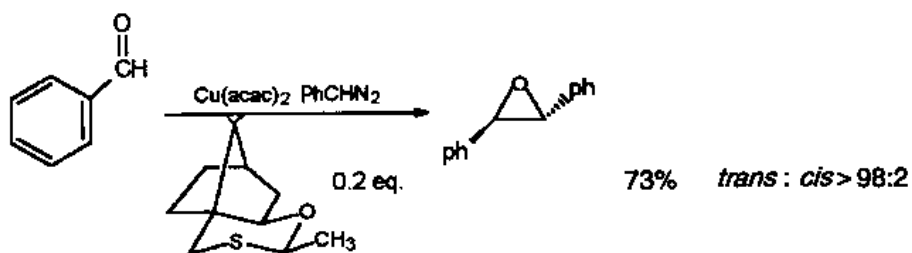


在不对称氧化反应的研究方面亦作了许多工作。除 Sharpless 双键不对称二羟基化反应之外，还发展了一些其它的手性添加剂不对称氧化法。Aggarwal 等采用双蔡基亚胺鎓盐可催化碳-碳双键氧化为环氧乙烷结构，具有良好的对映立体选择度。例如：



醛与重氮化物在光学纯二硫化物的催化下，有乙酰丙酮（acac）的酮盐存在，可形成环

氧乙烷的结构。并且选择性生成 *trans*-结构。例如：

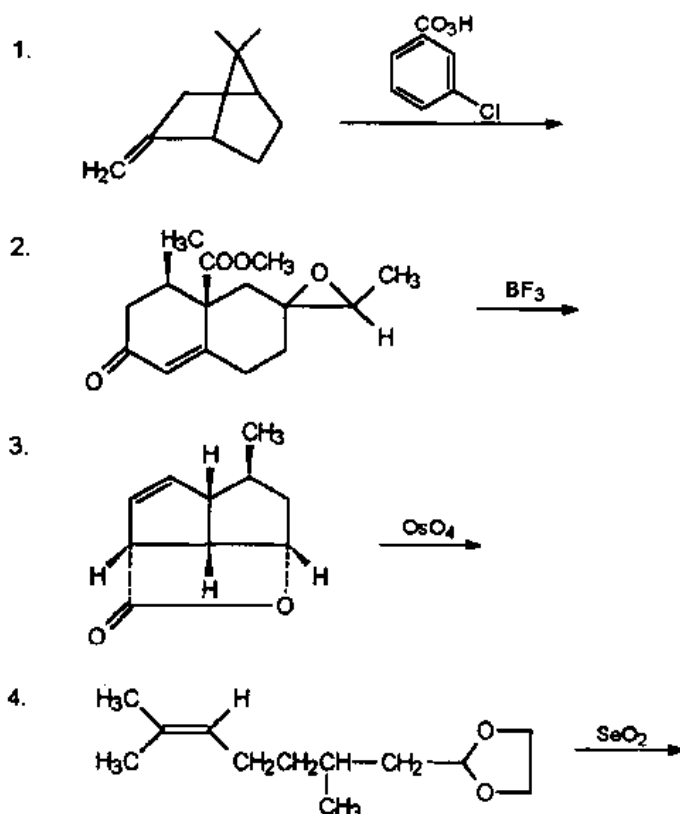


习 题

6.1 指明完成下列转化所需氧化剂

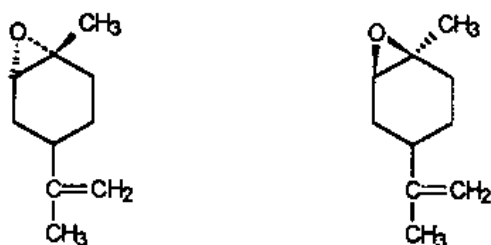
-
-
-
-
-
-

6.2 完成下列反应，注意产物的立体化学

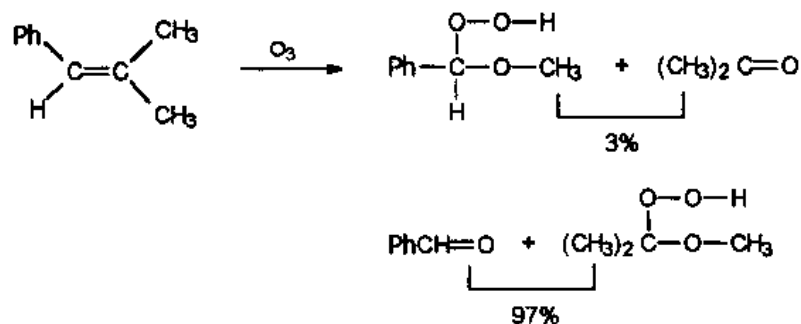


6.3 铬酐氧化环己醇的异构体时，经常是直立羟基比平伏羟基快。例如 *trans*-4-*t*-丁基环己醇较 *cis*-的异构体活性小。*cis*-和 *trans*-3, 3, 5-三甲基环己醇中 *trans*-异构体较 *cis*-异构体快 35 倍，解释原因。

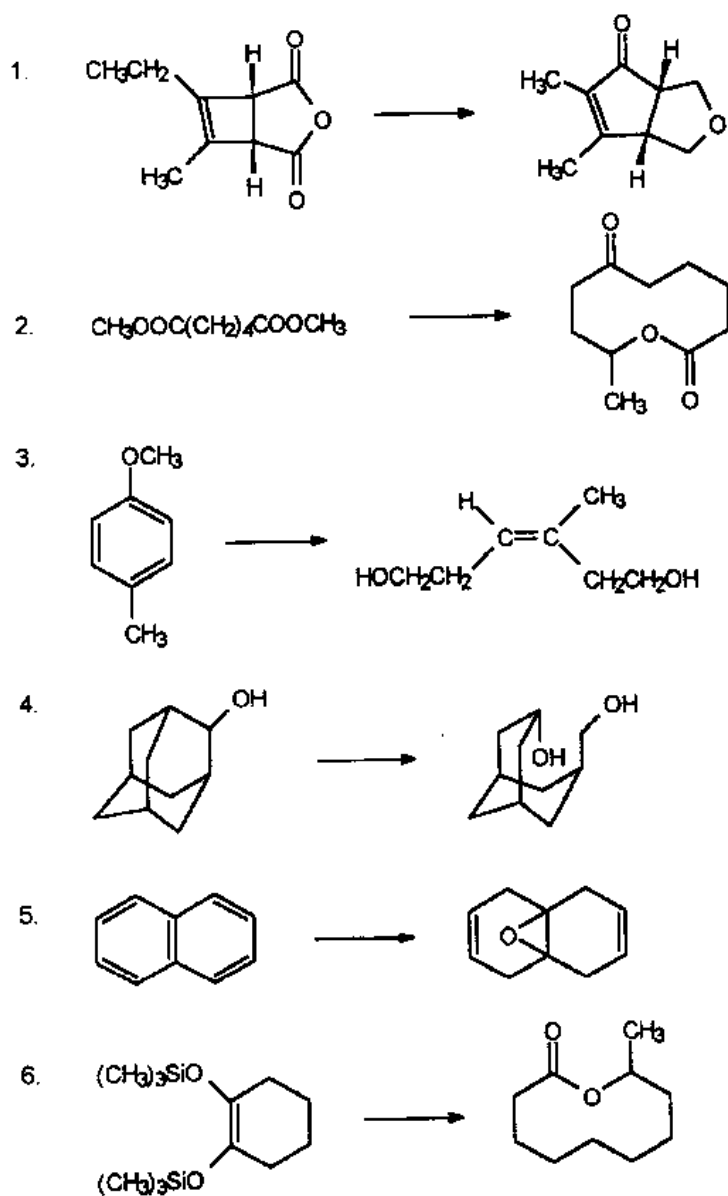
6.4 下面两个异构体分别用二甲胺及氢化锂铝进行开环时，所得产物结构如何？



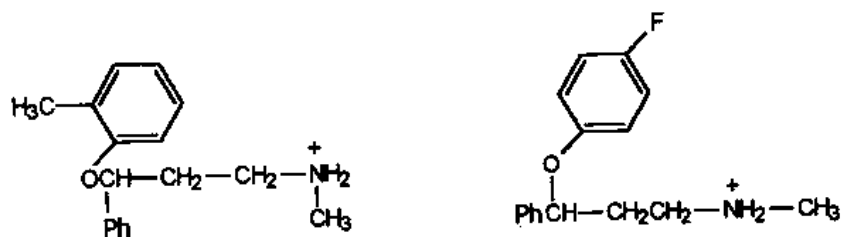
6.5 不对称烯烃在甲醇中进行臭氧化时，裂解方式有选择性，请对下述裂解给予解释。



6.6 利用指定原料合成下列化合物



6.7 下述两个化合物是抗抑郁剂。它们的每一对对映异构体均可由桂皮醇制备，写出其合成路线

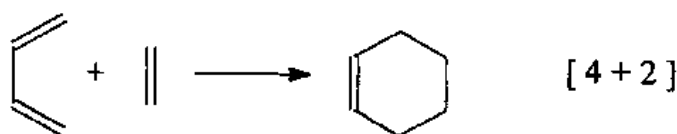


7 周环反应

在加热或光照下，通过环状过渡态进行的协同反应，通称为周环反应（Percyclic reaction）。该类反应具有很好的立体定向性，是有机合成中最有用的反应之一。它包括环加成反应（Cycloadditions）、电环化反应（Electrocyclic reactions）、螯键反应（Chelotropic reactions）、 σ -重排反应（ σ -Rearrangements）和烯反应（Ene-reactions）等。

7.1 环加成反应

环加成反应是在两个 π 电子共轭体系的两端同时生成两个 σ -键而闭合成环的反应。根据两个 π 电子体系中参与反应的 π 电子数目不同，可分为 $[2+2]$ 环加成和 $[4+2]$ 环加成。例如：



7.1.1 $[4+2]$ 环加成

$[4+2]$ 环加成反应，即 Diels-Alder 反应，是构成六员环骨架的重要反应之一。在该反应中，提供 4 个 π -电子的共轭二烯反应组分叫作二烯体（diene），提供 2 个 π -电子的反应组分叫作亲二烯体（dienophile）。二烯体与亲二烯体一起加热，或在惰性溶剂中加热即可反应，反应温度取决于反应物的结构。

7.1.1.1 二烯体

许多二烯体可存在顺型（*cisoid*）和反型（*transoid*）两种构象。但在与亲二烯体反应前必须采取顺型构象才能反应，否则不能反应。

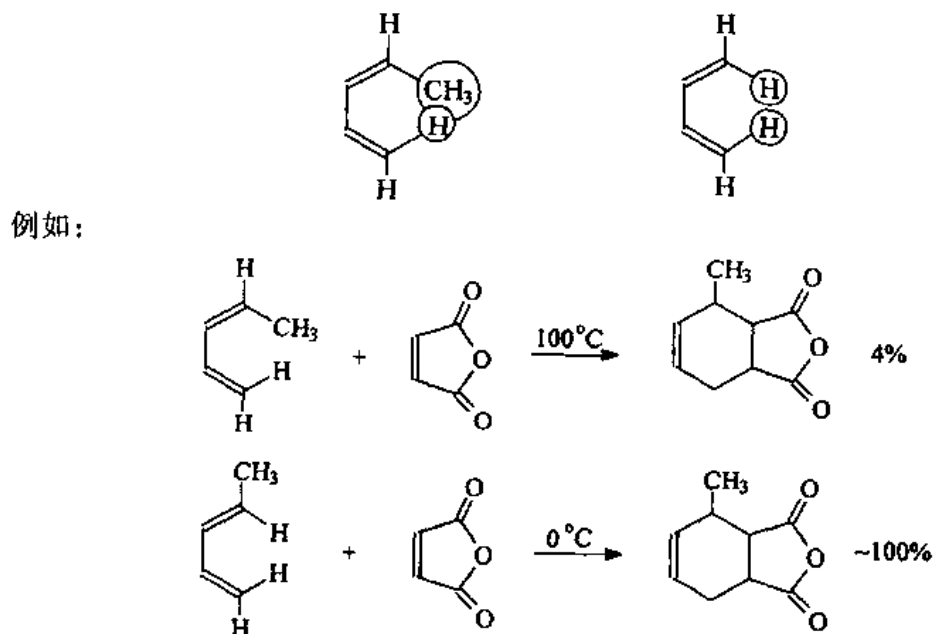


二烯体可分为无环二烯体和环二烯体两类。

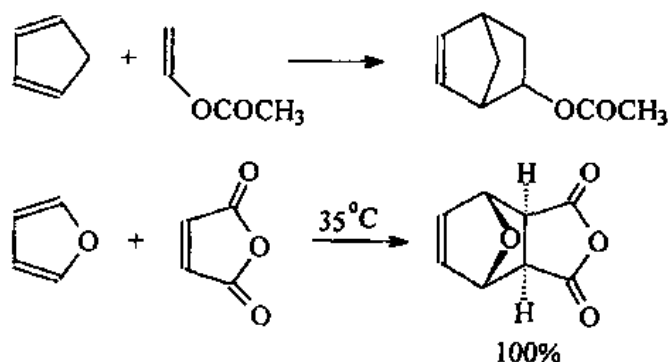
无环二烯体一般容易发生反应，几乎能以定量的产率形成环加成产物。但是二烯体分子中的取代基通过电子效应和位阻效应可影响环加成的速度。通常给电子取代基，如 $-\text{NMe}_2$ ， $-\text{OMe}$ ， $-\text{Me}$ 等，能使反应速度加快。体积较大的取代基若影响二烯体采取顺型构象，会使反应速度降低，甚至不反应。例如，2-甲基丁二烯、2, 3-二甲基丁二烯和 2-叔丁基丁二烯都

能与马来酸酐反应；2, 3-二苯基丁二烯的反应活性就较差；2, 3-二叔丁基丁二烯则根本不反应。然而，1, 3-二叔丁基丁二烯，由于两个取代基之间互不影响，可以采取顺型构象，就很容易与马来酸酐反应。

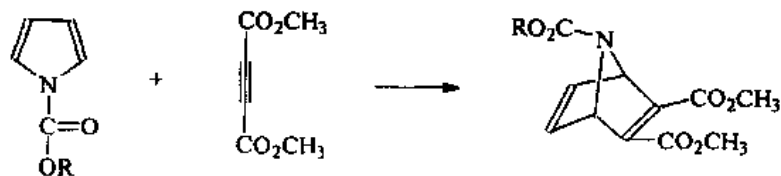
在丁二烯的 1-位上，Z-取代的烷基或芳基可降低反应活性，这是由于它们与 4-位的氢原子之间非键的相互作用，存在位阻效应，如下图所示：



常见的环二烯体是环戊二烯和呋喃，它们都很容易与各种亲二烯体反应，生成桥环化合物。例如：



噻吩及一些简单衍生物在剧烈的条件下与炔类亲二烯体才可以发生 Diels-Alder 反应。吡咯及衍生物一直被认为不能发生 Diels-Alder 反应，但是，最近的研究表明^{*}，N-烷氧羰基吡咯可与活性强的亲二烯体发生 Diels-Alder 反应。例如：



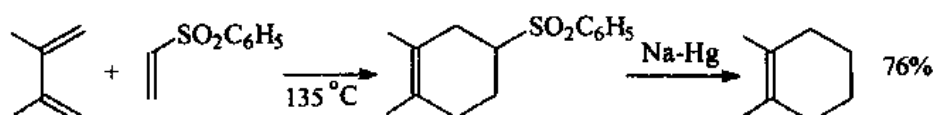
^{*} D.F.Huang and T.Y.Shen, Tetrahedron Lett., 1993, 34, 4477.

7.1.1.2 亲二烯体

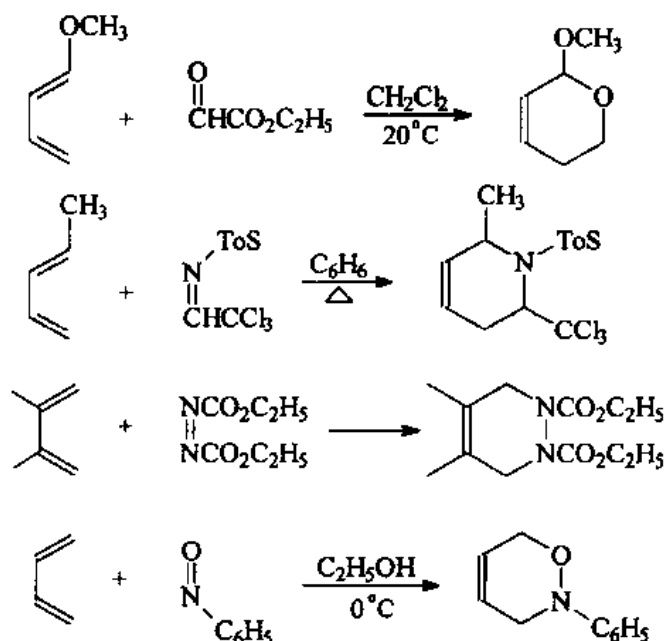
亲二烯体通常是烯烃或炔烃的衍生物。不同的亲二烯体反应活性也不同，这主要取决于

它们的结构。一般来说，双键或三键上连吸电子取代基越多，反应活性就越强。例如，马来酸酐与丁二烯在室温下反应速度较慢，要在沸苯中才能定量地进行反应；而四氰基乙烯在0℃就能非常迅速地与丁二烯反应。同样，乙炔与丁二烯只有在苛刻的条件下才能反应，而丙炔酸、苯基丙炔酸和乙炔二酸就很容易反应。

为了使不活泼的烯烃和炔烃也能在 Diels-Alder 反应中作为亲二烯体，可以利用一些间接的方法，即暂时地引入活化基团，待反应完后再除去。例如，苯基乙烯基砷就可以很方便地作为乙烯的等当体。



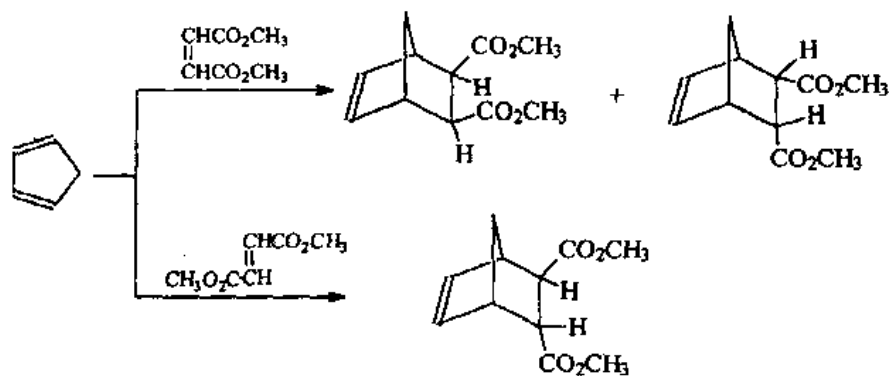
杂亲二烯体，即双键或三键中的一个或两个碳原子被杂原子取代的亲二烯体。如醛、酮、亚胺、肼、亚硝基化合物等都可以作为亲二烯体。例如：



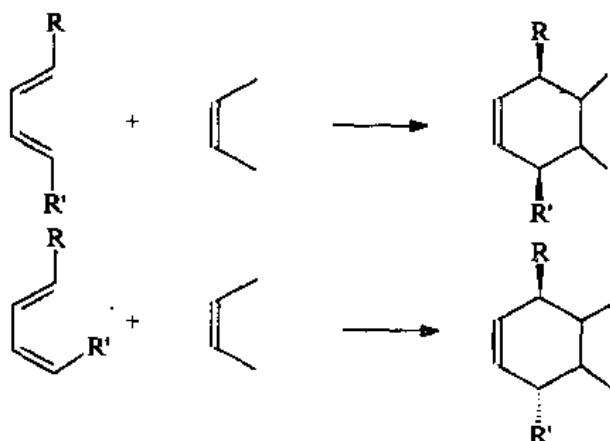
7.1.1.3 立体化学 (Stereochemistry)

环加成反应是高立体选择性的，所得产物的立体构型遵从顺式加成和内型加成两个经验规则。

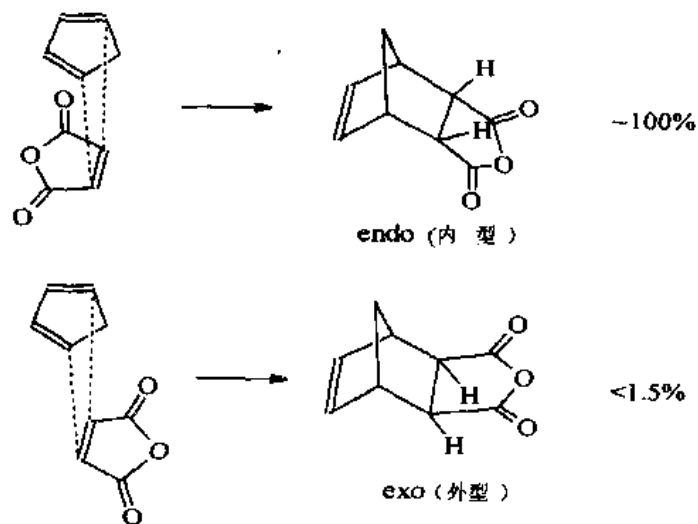
顺式加成规则，即加成产物中亲二烯体和二烯体两者的相对立体构型保持不变。具有反式取代基的亲二烯体将生成取代基互为反式的加成产物；具有顺式取代的亲二烯体将生成取代基互为顺式的加成产物。例如：



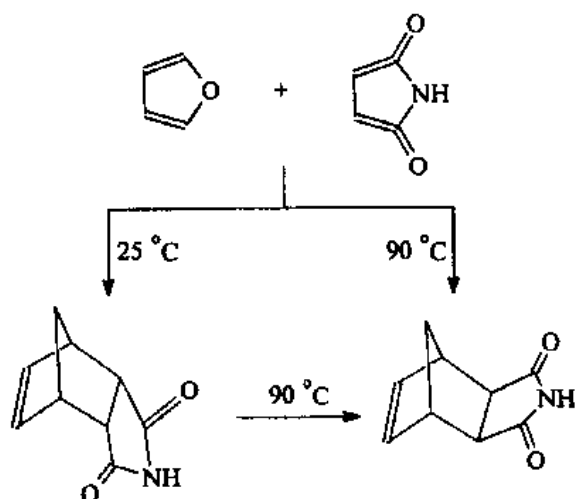
对于二烯体也是同样，在加成产物中1-位和4-位上的取代基仍保留原来的相对构型。例如：



内型加成规则，以马来酸酐与环戊二烯的加成反应为例，根据二烯体和亲二烯体在过渡状态中所处的方式，应该能形成内型（endo）和外型（exo）两种不同构型的产物，而实际上主要生成内型加成产物。这可以通过次级轨道理论进行解释。例如：

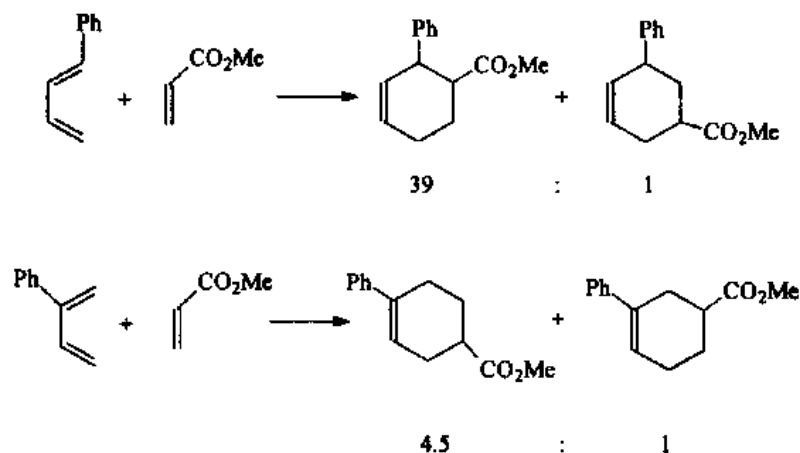


温度的变化会影响内型和外型加成产物的比例，随温度的升高外型异构体的比例会增加。例如：

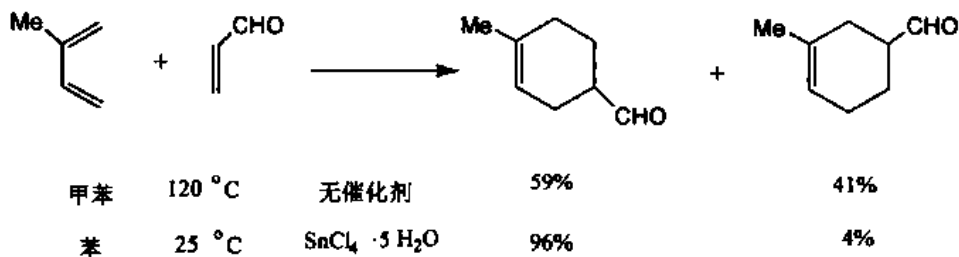


7.1.1.4 区域化学 (Regiochemistry)

当不对称的二烯体和亲二烯体发生 Diels-Alder 反应时，可以有两种加成方式，生成两种反应产物，而实际上有利于生成其中的一种产物。一般来说，1-取代的丁二烯，有利于生成邻位取代的加成物；2-取代的丁二烯有利于生成对位取代的加成物。例如：

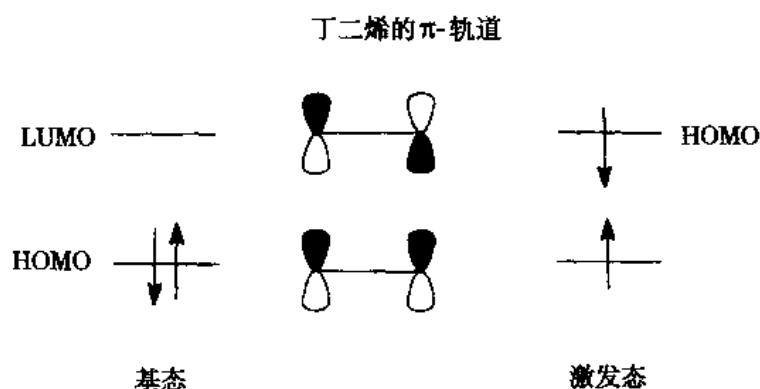
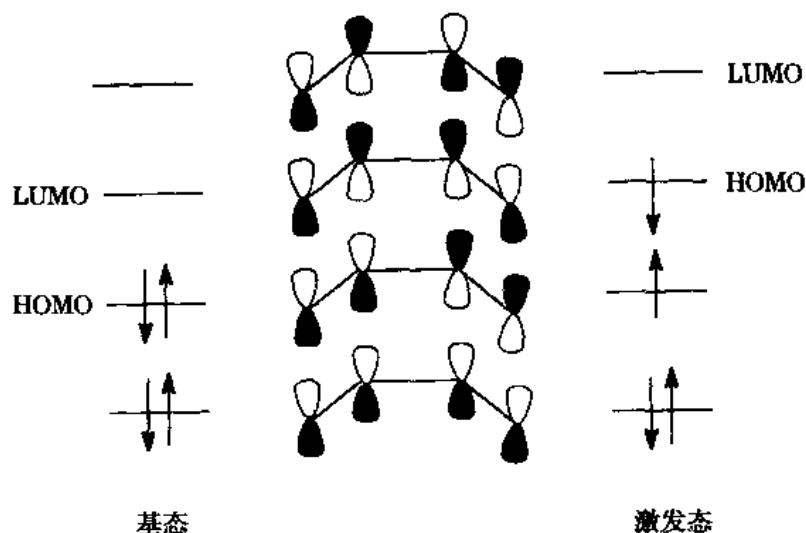


这里值得一提的是，Lewis 酸的存在对所得产物的比例有较大影响，在有些条件下，甚至可以产生非常高的区域选择性。例如：



7.1.1.5 反应机制

用分子轨道对称守恒原理可以对 Diels-Alder 反应的特性给予合理的解释。以 1, 3-丁二烯与乙烯的加成反应为例。下图为丁二烯和乙烯的 π -轨道：



在环加成反应中，由两个分子中的 4 个 π -电子生成两个 σ -键，成键要求两个轨道重叠，一个轨道只能容纳两个电子，因此，只能一个分子的已占轨道（HOMO）与另一分子的未占轨道（LUMO）重叠。根据丁二烯和乙烯的 π -轨道图，可以清楚地看到，只有在基态情况下，分子轨道才能对称，符合成键条件。如下图所示：



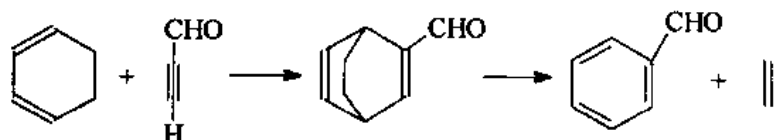
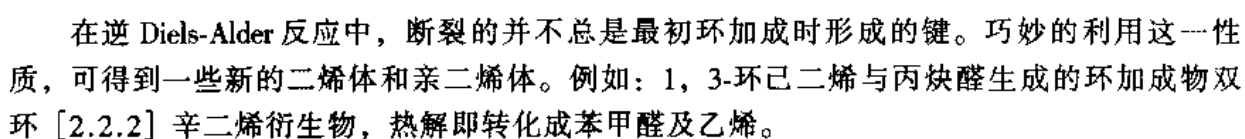
[4+2]环加成反应（热反应）

因此，[4+2] 环加成反应是光反应禁阻，热反应允许。

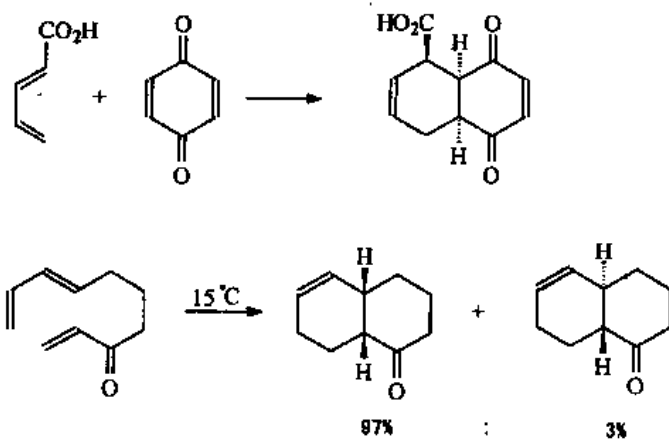
7.1.1.6 逆 Diels-Alder 反应

Diels-Alder 反应是可逆的。在加热时，许多加成产物可以分解成为它们原来的组分。这一性质还是很有用的。例如，蒹类衍生物通过与马来酸酐加成，然后利用该性质进行分解就可以从其它碳氢化合物中分离出来。

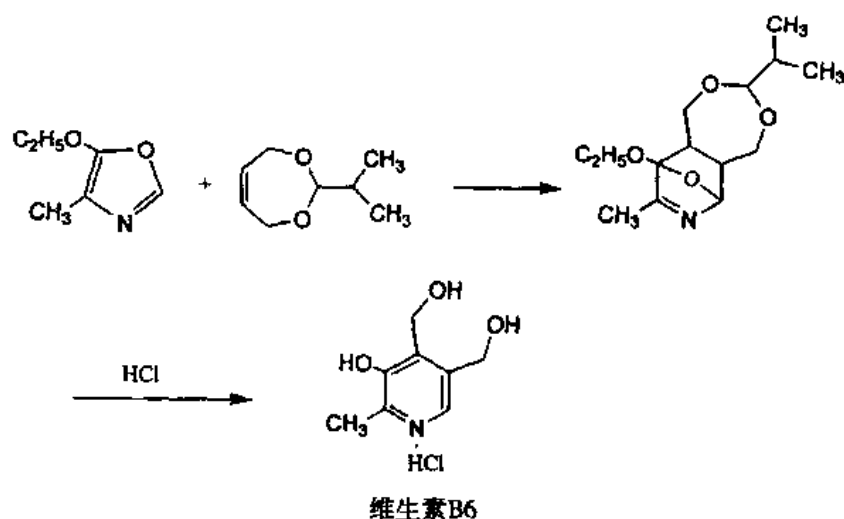
如果将加成物经化学方法加以改造，再进行逆 Diels-Alder 反应，就可获得许多新的化合物。例如环戊二烯的二聚体通过下述步骤进行改造、再解聚，可合成二氢戊搭烯。



该反应在有机合成中的应用非常广泛，一方面是由于利用该反应很容易构成六员环的骨架，另一方面是由于该反应有很高的立体选择性。这里仅举几个例子：



162



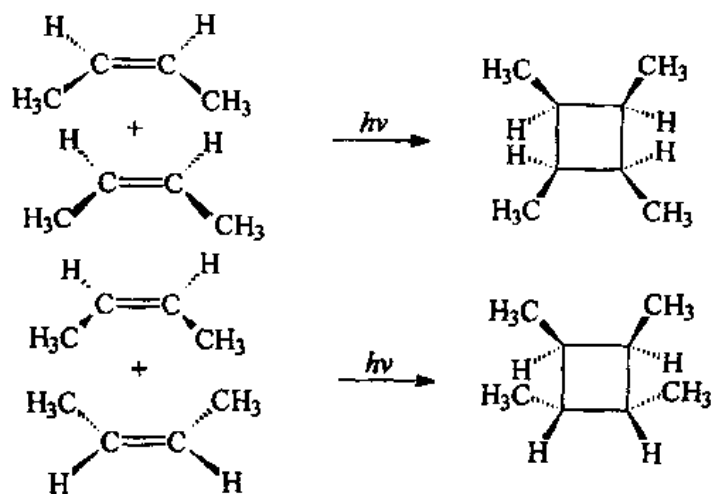
7.1.2 [2+2] 环加成

[2+2] 环加成反应是构成四员环骨架的主要反应，它与 [4+2] 环加成反应相反，热反应禁阻、光反应允许。以两个乙烯分子环化成环丁烷为例，分析乙烯的 π -轨道图，在热反应中，一个乙烯分子的 HOMO 和另一个乙烯分子的 LUMO 之间的位相不同，是轨道对称性禁阻的。在光反应中，一个处于激发态的乙烯分子的 HOMO 与另一个处于基态的乙烯分子的 LUMO 的位相相同，可以重叠成键，因此是轨道对称性允许的。



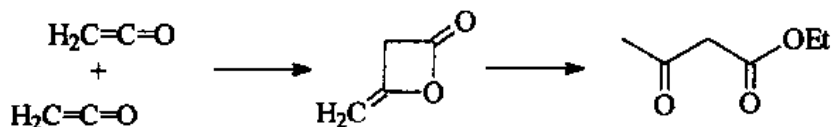
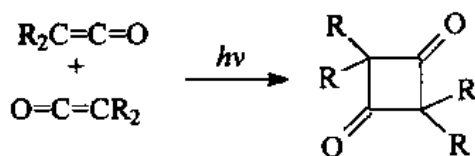
[2+2] 环加成

例如，(Z)-丁烯-2 在光照下生成 1,2,3,4-四甲基环丁烷的两种异构体。

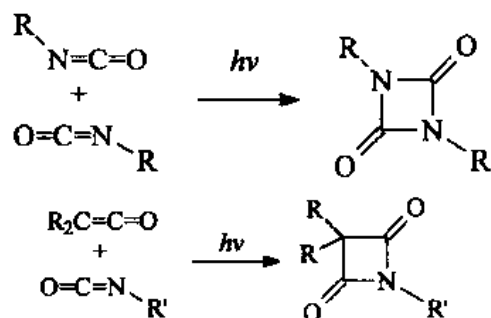


除烯烃外，累积二烯、烯酮 ($\text{RCH}=\text{C}=\text{O}$)、异腈酸酯 ($\text{RN}=\text{C}=\text{O}$) 等，在光照下均可以发生 [2+2] 环加成反应。

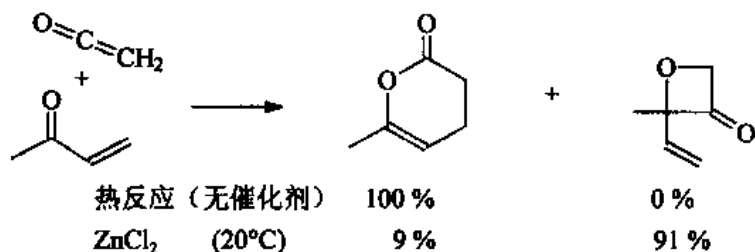
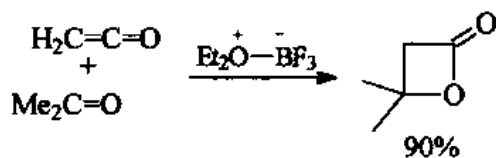
取代烯酮通常生成环丁二酮，而乙烯酮本身二聚时则主要生成 β -内酯。例如：



其他的例子如下：

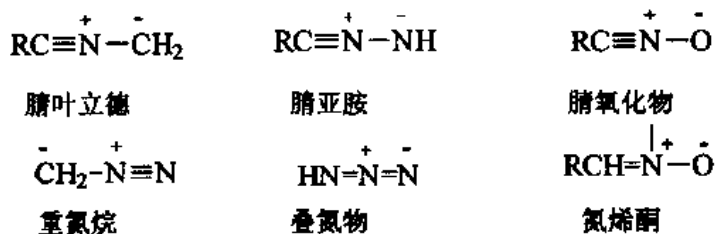


最近研究发现，在 Lewis 酸催化下，烯酮也可以与酮发生 [2+2] 环加成反应，甚至可以将 [4+2] 环加成反应转化成 [2+2] 环加成反应。例如：



7.1.3 1, 3-偶极加成 (1, 3-Dipolar additions)

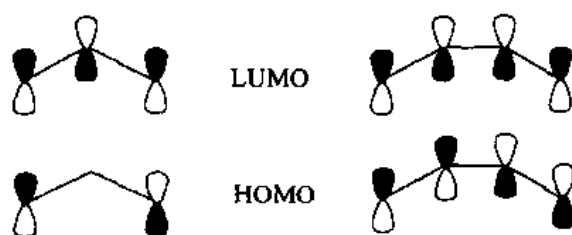
用 1, 3-偶极物代替 [4+2] 环加成反应中的二烯体即为 1, 3-偶极加成反应。1, 3-偶极物是含有 3 原子 4- π 电子共轭体系的化合物，常见的一些 1, 3-偶极物如下：



在 1,3-偶极加成反应中，与 [4+2] 环加成反应中的亲二烯体对应的组分叫亲偶极试剂。在多数情况下，是烯烃或炔烃，但也可以是含杂原子的亲偶极试剂，如亚胺、腈和羰基化合物等。

1, 3-偶极物通常不稳定，一般是在亲偶极试剂存在下制备，制得后不经分离，立即与 1, 3-偶极物进行加成反应。

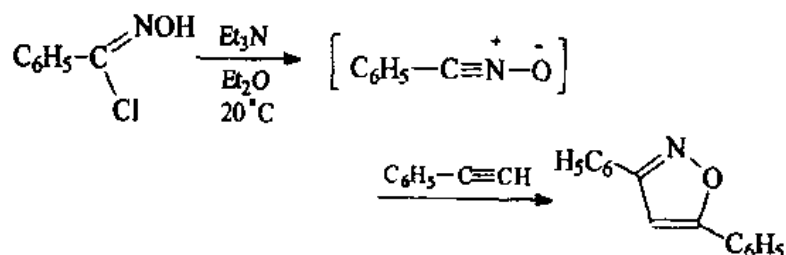
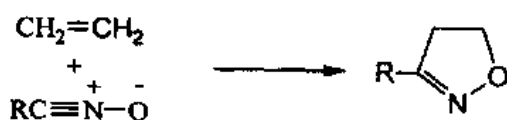
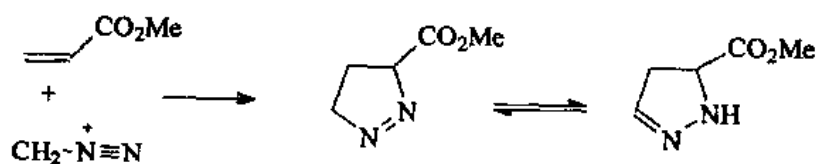
由于 1, 3-偶极物的 HOMO 和 LUMO 的位相与 [4 + 2] 环加成反应中的二烯体相同, 所以该反应也是热反应允许, 光反应禁阻。下边是 1, 3-偶极物和 1, 3-丁二烯基态下的 LUMO 和 HOMO 图。



1,3-偶极物

1,3-丁二烯

1, 3-偶极加成反应是制备五员杂环化合物的重要反应, 例如:

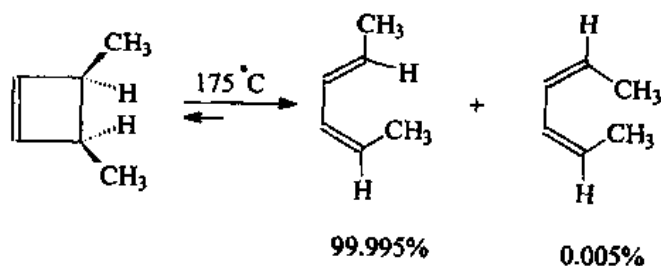


7.2 电环化反应

共轭多烯两端的两个 π -电子生成一个新的 σ -键而环化, 或其逆反应即环烯烃开环变成共轭多烯烃, 都称为电环化反应。例如:



电环化反应有很高的立体选择性, 例如:

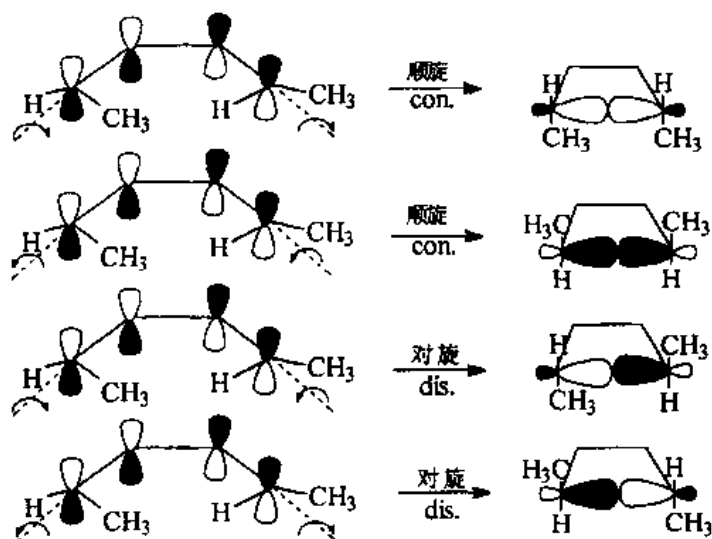
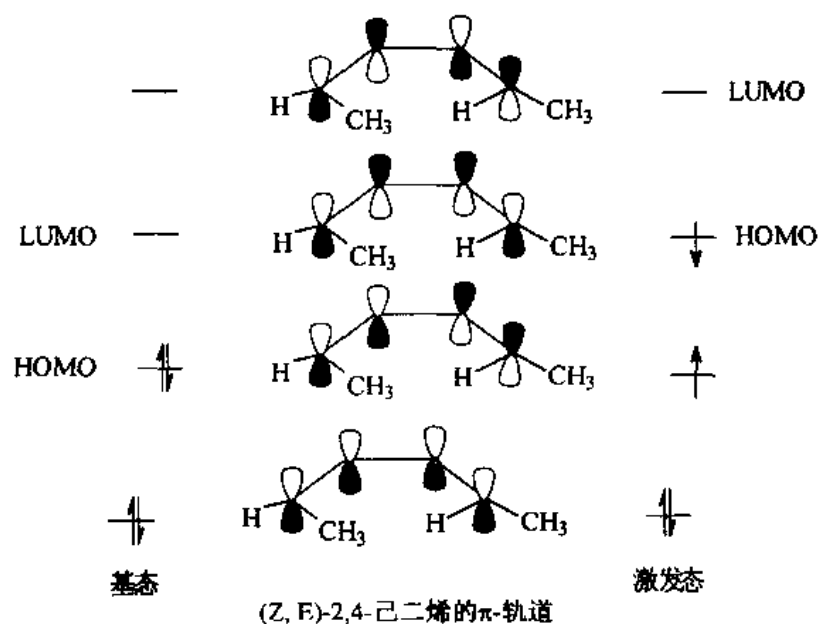


这种高立体选择性与共轭体系中 π -电子的数目有关。

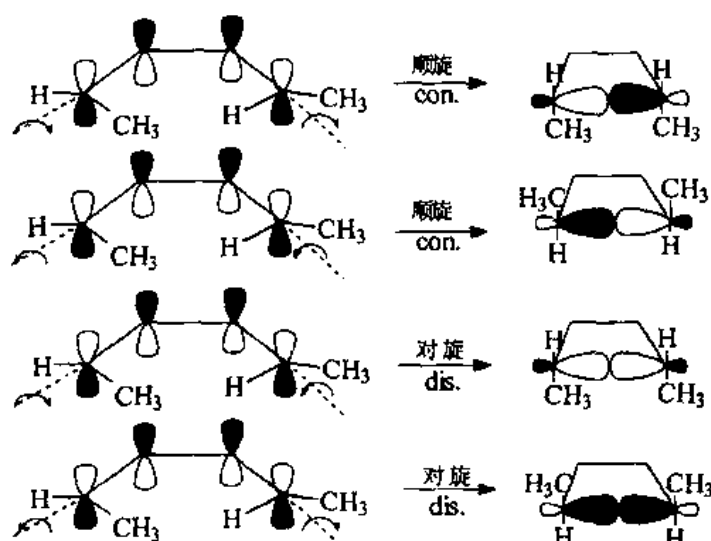
7.2.1 含 $4m$ 个 π -电子的体系

电环化反应是可逆的,根据微观可逆性原则,正反应和逆反应所经过的途径是相同的。下面以 2,4-己二烯的环化反应为例,用前线分子轨道理论进行分析,分析的结果也适用于开环反应。

在电环化反应中,起关键作用的是最高已占轨道 (HOMO),在基态和激发态时, (Z, E)-2,4-己二烯的 π -轨道分别如下:

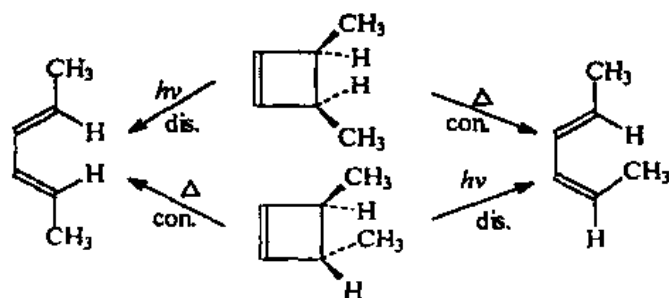


(Z, E)-2,4-己二烯加热变成顺-3,4-二甲基环丁烯



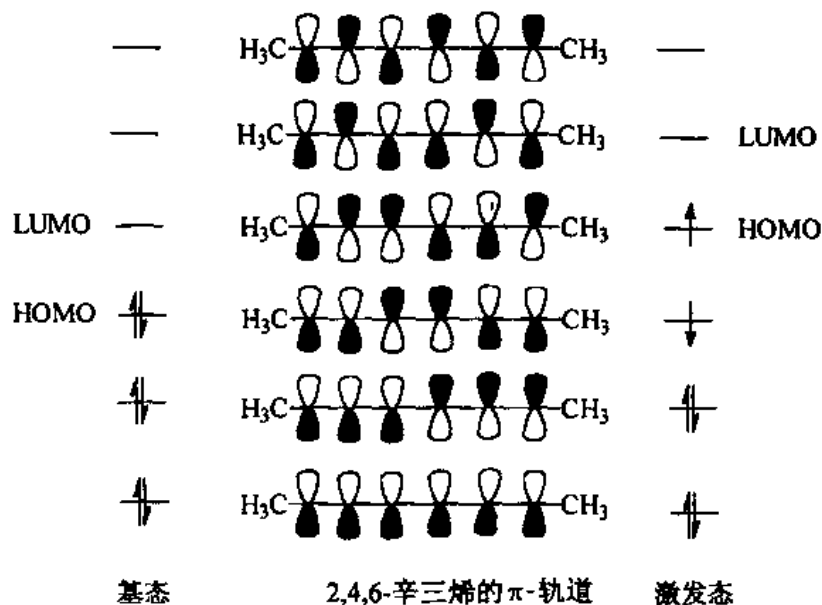
(Z, E)-2,4-己二烯光照变成反-3,4-二甲基环丁烯

下面是 3, 4-二甲基环丁烯的开环反应, 同样符合上述规律。可表示如下:



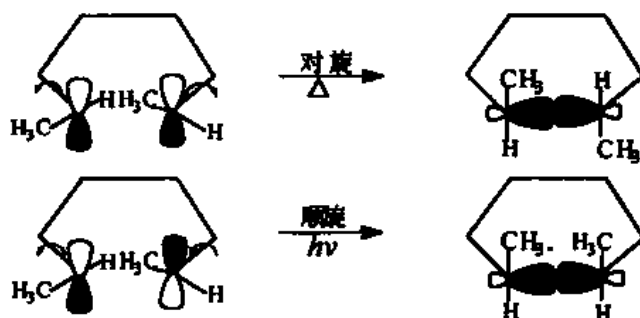
7.2.2 含 $4m+2$ 个 π -电子的体系

以 2, 4, 6-辛三烯为例进行分析, 其分子轨道如下图所示。

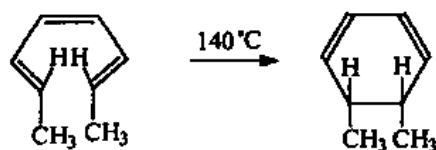


根据 2, 4, 6-辛三烯在基态和激发态下的 HOMO 可发现, 在热反应中, 对旋是轨道对称

性允许的，顺旋是禁阻的；在光反应中，顺旋是轨道对称性允许的，而对旋是禁阻的。



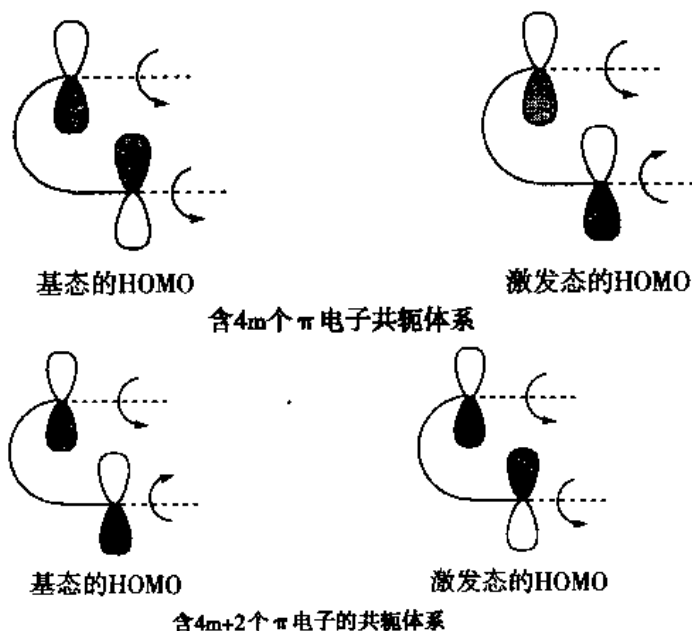
所以，(E, Z, E)-2, 4, 6-辛三烯在 140℃ 下成环，得到的顺-5, 6-二甲基-1, 3-环己二烯纯度在 99.5% 以上。



7.2.3 电环化反应的选择规律

共轭体系中 π -电子的数目不同，电环化反应的选择性也不相同，这是由它们的最高已占轨道（HOMO）的对称性决定的。

含 $4m$ 和 $4m+2$ 个 π -电子的共轭体系，其基态和激发态的最高已占轨道两端的位相分别为：

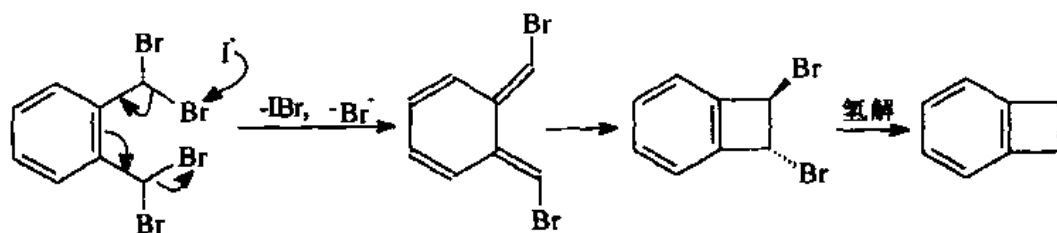


因此，电环化反应的选择规律可归纳如下：

共轭体系	热反应	光反应
$4m$ 个 π 电子体系	顺旋	对旋
$4m+2$ 个 π 电子体系	对旋	顺旋

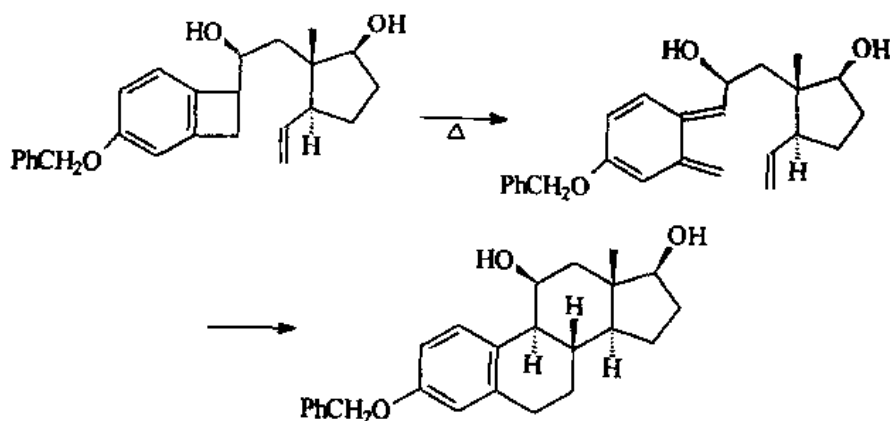
7.2.4 在合成中的应用

例 1. 苯并环丁烯的合成



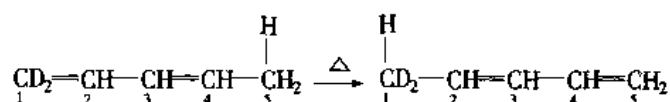
苯并环丁烯是一个隐蔽的共轭二烯，在下例中正是利用它巧妙地合成了一个含有多个不对称中心的天然产物。

例 2.

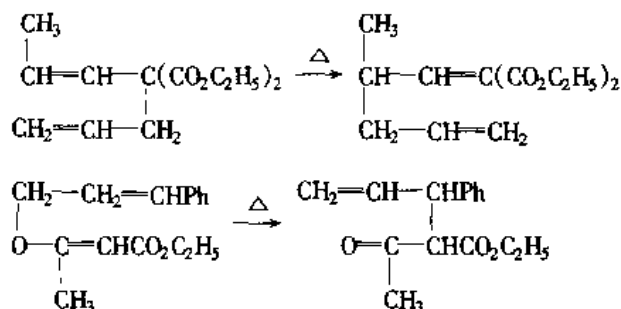


7.3 σ -迁移反应

用氘标记的戊二烯在加热时，C-5上的氢原子迁移到C-1上， π -键也随着迁移。在反应中一个 σ 键迁移到新的位置，因此叫 σ -迁移。

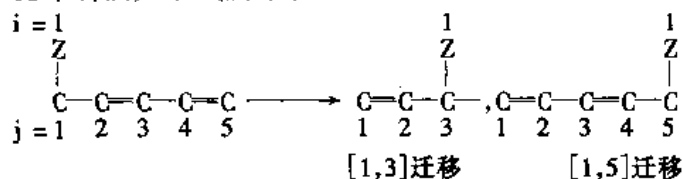


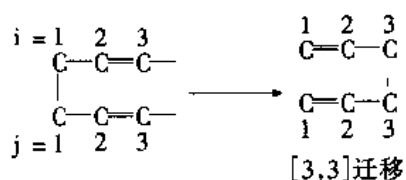
碳-碳键和碳-氧键也可以发生 σ -迁移。例如：



在这些反应中，旧的 σ 键的断裂与新的 σ 键的生成及 π 键的移动是协同进行的。

σ -迁移的系统命名法如下式所示：





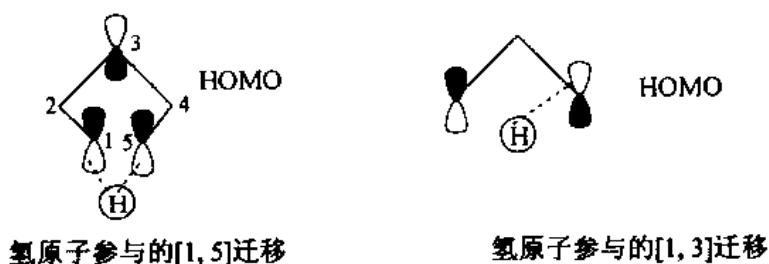
方括号中的数字 $[i, j]$ 表示迁移后 σ -键所连结的两个原子的位置, i, j 的编号分别从作用物中以 σ -键连结的两个原子开始进行。

7.3.1 $[1, j]$ 迁移

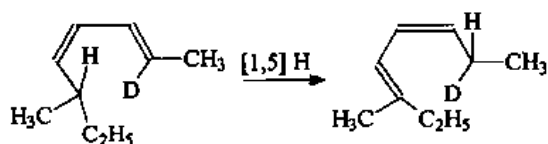
与其他周环反应一样, σ -迁移反应的发生及立体化学都可以用前线分子轨道的对称性进行解释。

7.3.1.1 氢原子参与的 $[1, j]$ 迁移

以戊二烯在加热时发生 $[1, 5]$ - σ -迁移为例, 假定 C-H 键断裂后生成一个氢原子和一个含五个碳的自由基, 自由基的 HOMO 中 C-1 和 C-5 上 p 轨道花瓣的位相是相同的, 而氢原子的 1s 轨道是球形的, 正好适合氢原子与 C-1 断裂的同时与 C-5 成键, 因此同面迁移是允许的。然而, 当发生 $[1, 3]$ - σ 迁移时, 由于 C-1 和 C-3 上 p 轨道花瓣的位相是相反的, 不适合与氢原子球形的 1s 轨道成键, 所以是禁阻的。如图所示:

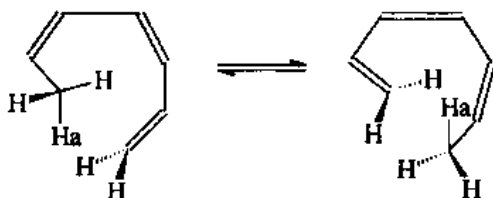


例如:



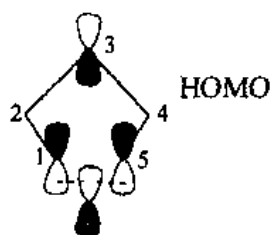
这里应该说明的是, 除 $[1, 3]$ 迁移由于碳链太短, 柔性太小被禁阻外, $1 + j = 4m$ 的体系均可发生异面迁移。

例如:



7.3.1.2 碳原子参与的 $[1, j]$ 迁移

碳原子参与的 $[1, j]$ 迁移与氢原子参与的 $[1, j]$ 迁移不同, 由于碳原子的 2p 轨道是哑铃形的, 所以不管是 $[1, 3]$ 迁移还是 $[1, 5]$ 迁移, 都是轨道对称性所允许的, 所不同的是在 $[1, 5]$ 迁移中迁移碳原子的构型保持不变, 在 $[1, 3]$ 迁移中迁移碳原子的构型要转化。

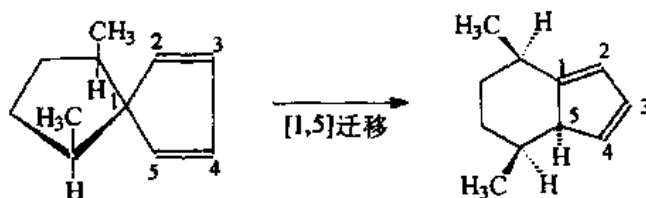
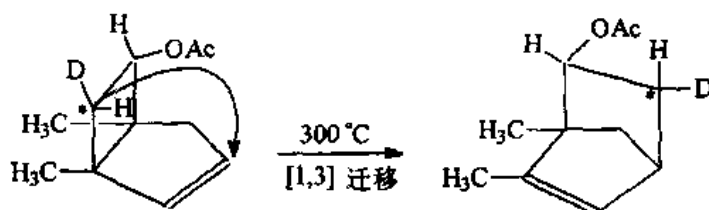


[1, 5] 迁移, 构型不变



[1, 3] 迁移, 构型转化

例如:

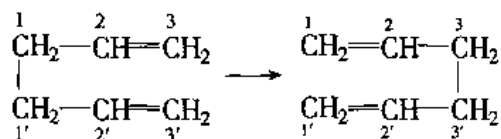


7.3.2 [i, j] 迁移

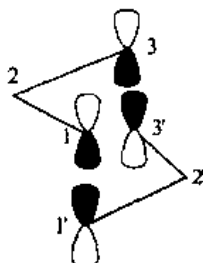
最常见的 [i, j] 迁移反应是 [3, 3] 迁移反应, [3, 3] 迁移反应中最重要的是 Cope 重排和 Claisen 重排。

7.3.2.1 Cope 重排

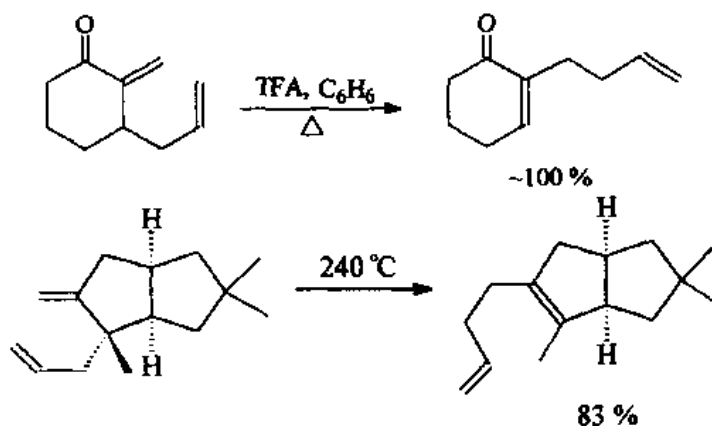
Cope 重排即 1, 5-二烯的 [3, 3] 迁移, 例如:



该反应的发生可做如下解释, 假定 σ -键断裂, 生成两个烯丙自由基, 其最高已占轨道中, 由于 3, 3' 两个碳原子上 p 轨道最靠近的一瓣位相相同, 所以, 在 1, 1' 之间的键开始断裂的同时, 3, 3' 之间就开始成键, 这是分子轨道对称性所允许的。如图所示:



例如:



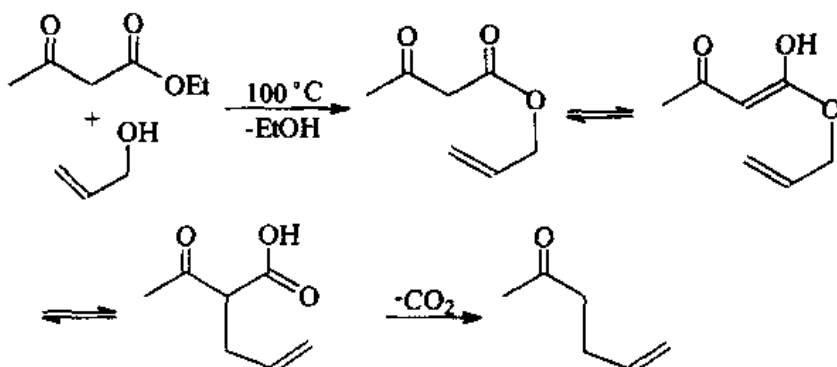
7.3.2.2 Claisen 重排

Claisen 重排是烯丙基烯基醚的 [3, 3] 迁移反应。即 Cope 重排中的一个 CH_2 被氧所代替，其他完全相同。例如：

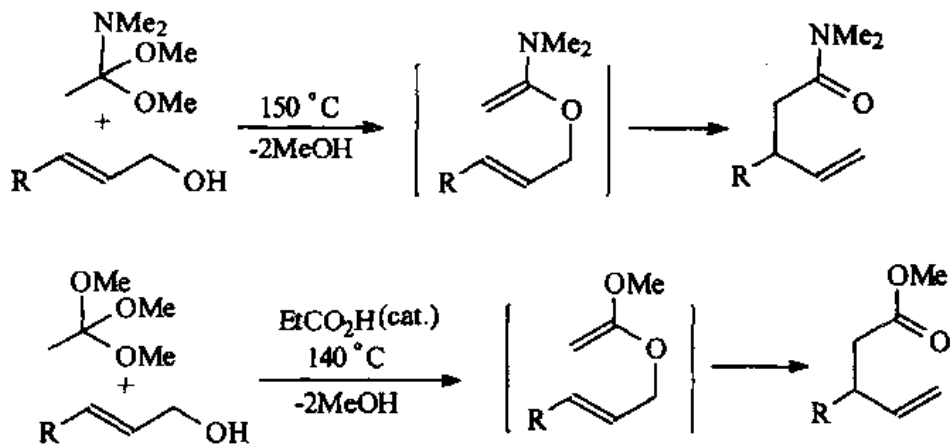


该反应广泛地用于含两个或多个官能团碳链的形成。

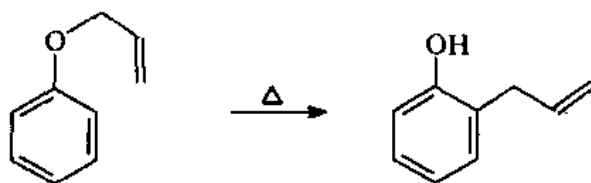
(1) 由 β -酮酯制备 γ, δ -不饱和酮，例如：



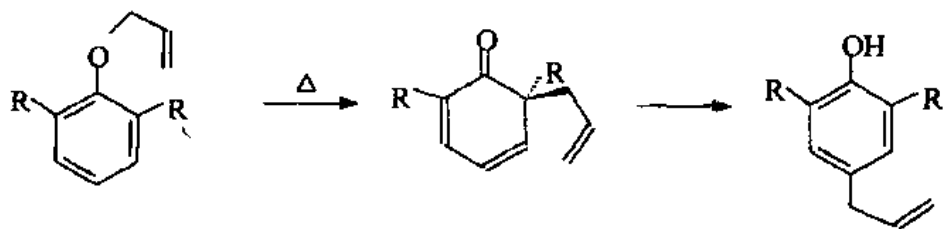
(2) 由烯丙醇制备 γ, δ -不饱和酰胺或 γ, δ -不饱和酯，例如：



苯酚的烯丙基醚也可以发生 Claisen 重排。例如：

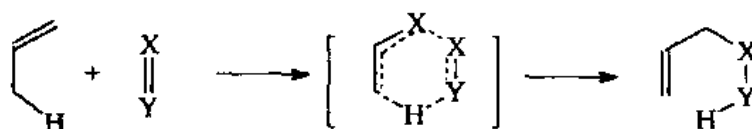


当两个邻位都有取代基时，则发生两次 [3, 3] 迁移，重排到对位。例如：

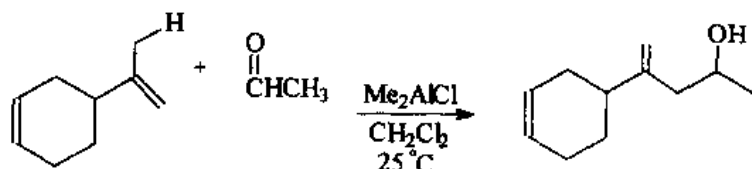
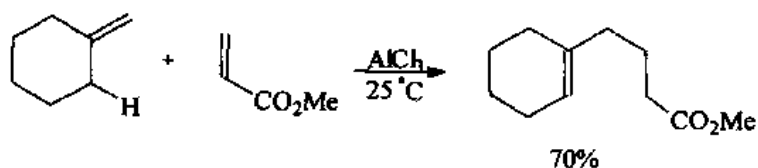
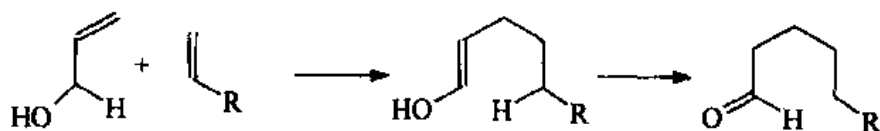


7.4 烯反应 (The ene-reaction)

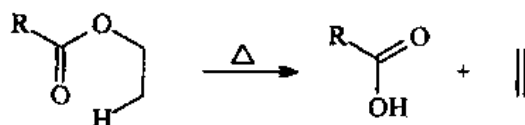
烯反应类似于 Diels-Alder 反应和氢原子的 [1, 5] 迁移反应，只是用带有烯丙基氢原子的烯烃代替 Diels-Alder 反应中的二烯体，反应经过一个六员环状过渡态，然后，随着烯丙基氢原子的 1, 5-迁移，烯烃中双键的位置发生变化。例如：

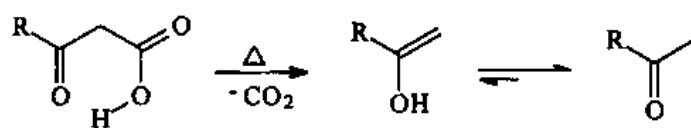


烯反应要求的温度大多数比 Diels-Alder 反应高。然而，多亏许多烯反应能被 Lewis 酸催化，可在较温和的条件下进行，所以在合成中越来越多地得到应用。例如：



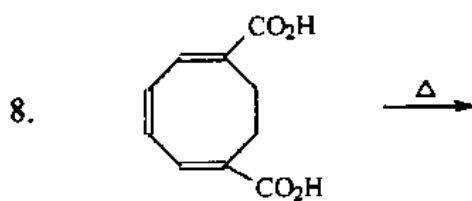
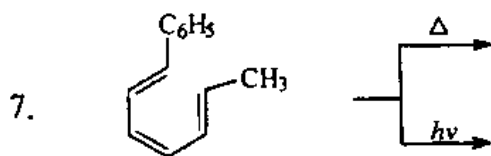
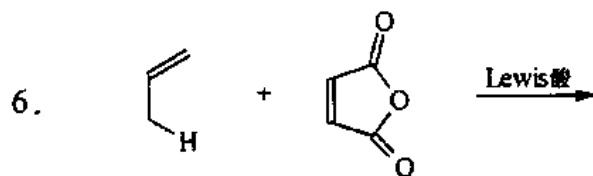
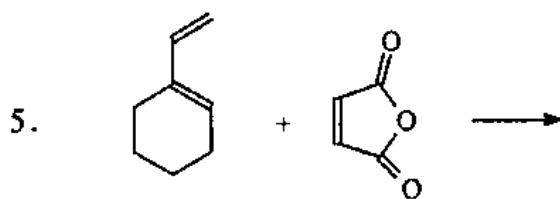
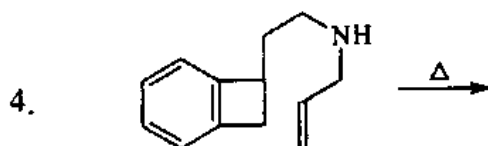
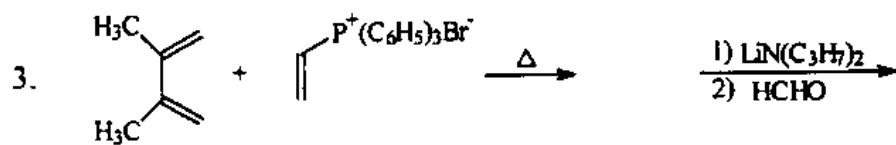
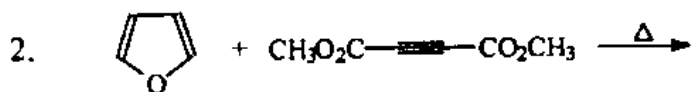
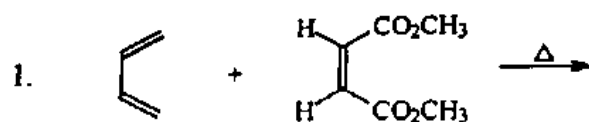
烯反应也是可逆的，例如，酯的热解， β -酮酸的脱羧反应均属于该类反应：

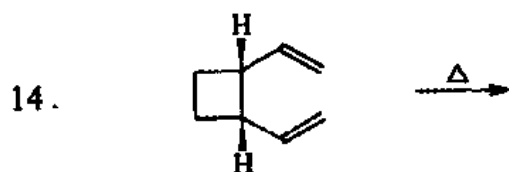
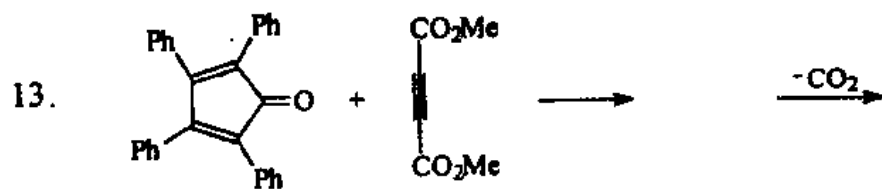
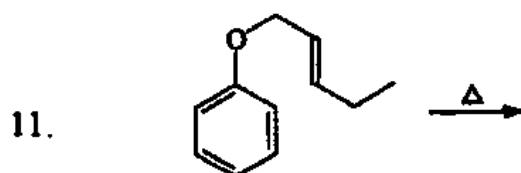
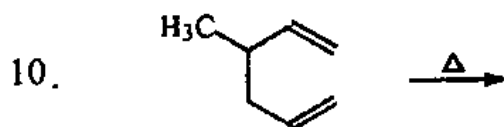
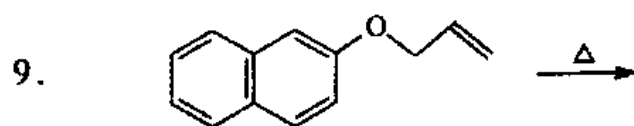




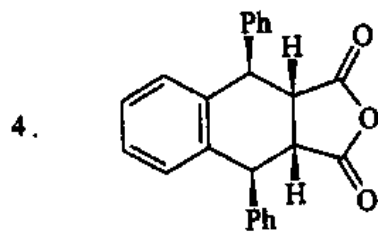
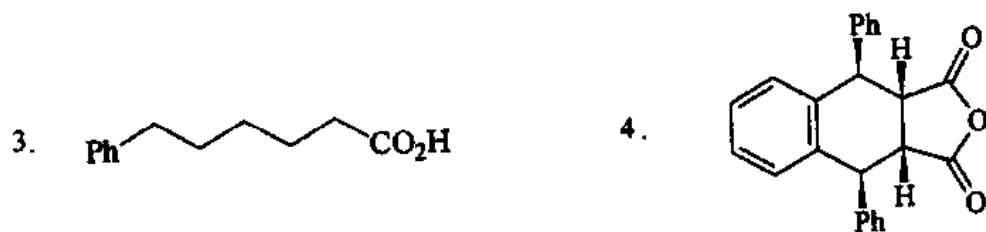
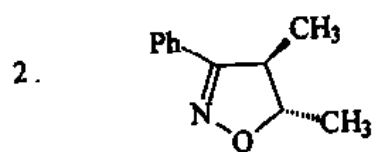
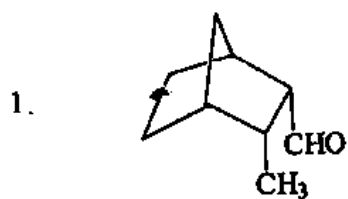
习 题

7.1 写出下列反应的主要产物





7.2 利用周环反应合成下列化合物



8 重排反应

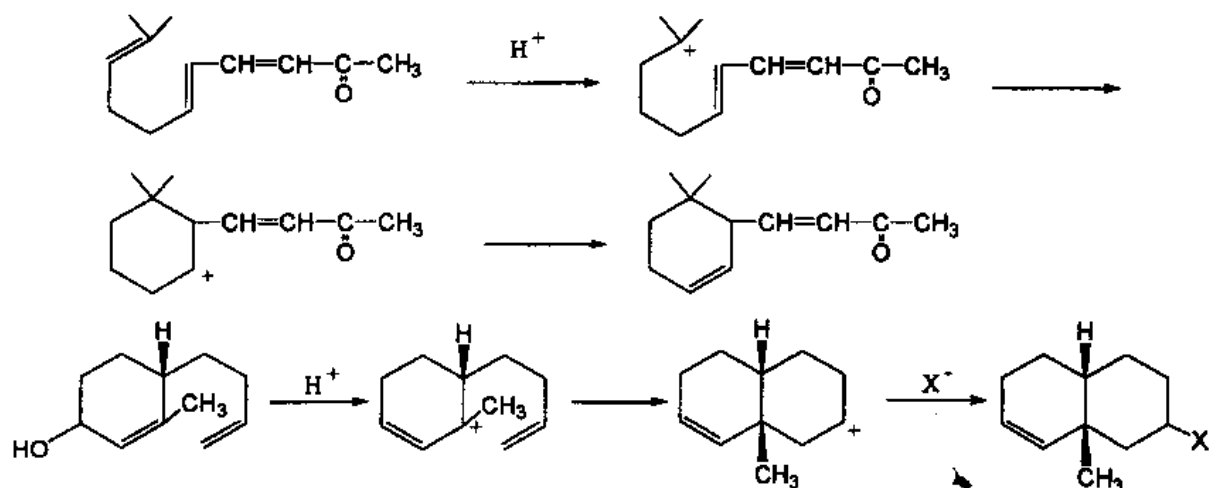
本章将主要介绍分子内的极性重排反应。其中主要包括缺电子体系引起的骨架重排。缺电子体系可以是正性离子、有正电倾向的型体、自由基也可纳入其内。

8.1 涉及正碳离子的重排反应

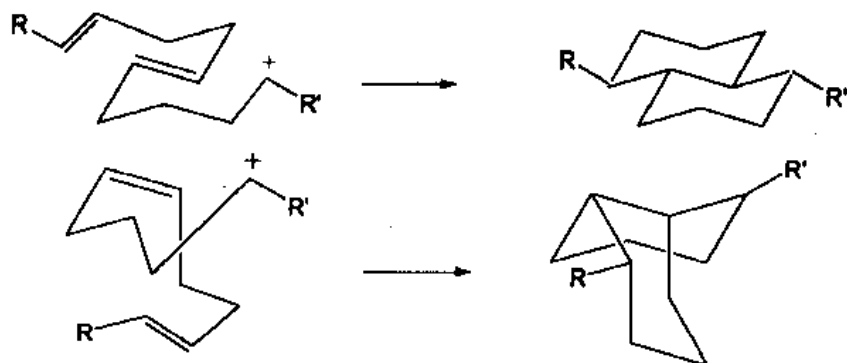
多种有机化学反应可以产生正碳离子。正碳离子形成时有发生重排的倾向。其中有些反应应具有合成应用的价值。

8.1.1 多烯环化反应

当一个分子中含有两个或多个碳碳双键时，如果双键相对位置合适，当其中一个双键被处理形成正碳离子，则形成的这个缺电子体系向另外一个碳碳双键进行亲电加成结果导致骨架变化。变化可以表现为成环反应。最简单的例子是4-紫罗酮的环合以及带有烯基侧键的环己烯类化合物的环合。

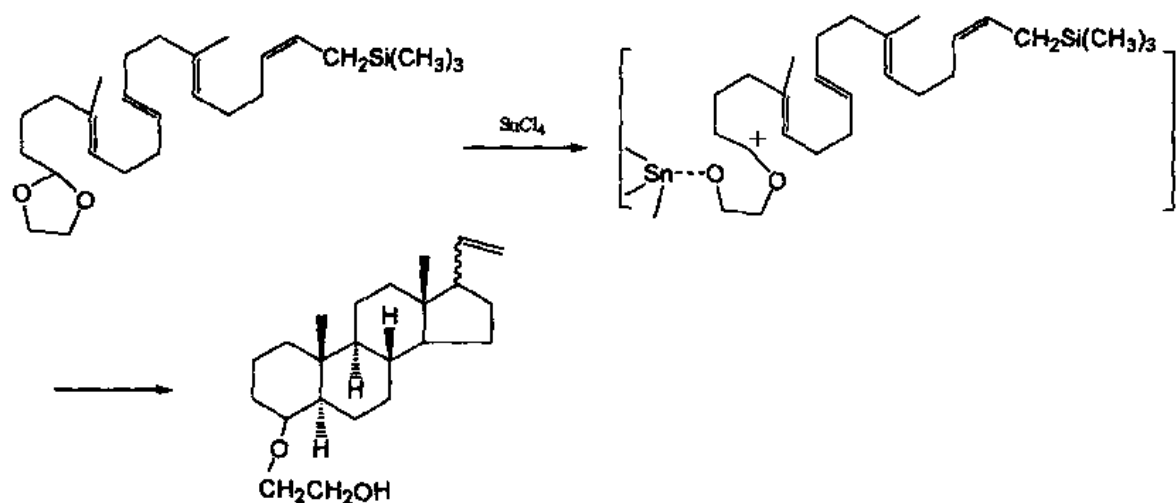


上述环化反应有高度立体选择性。产物立体化学受反应物构象制约。环化时通过椅式构象过渡态，进行背面进攻。

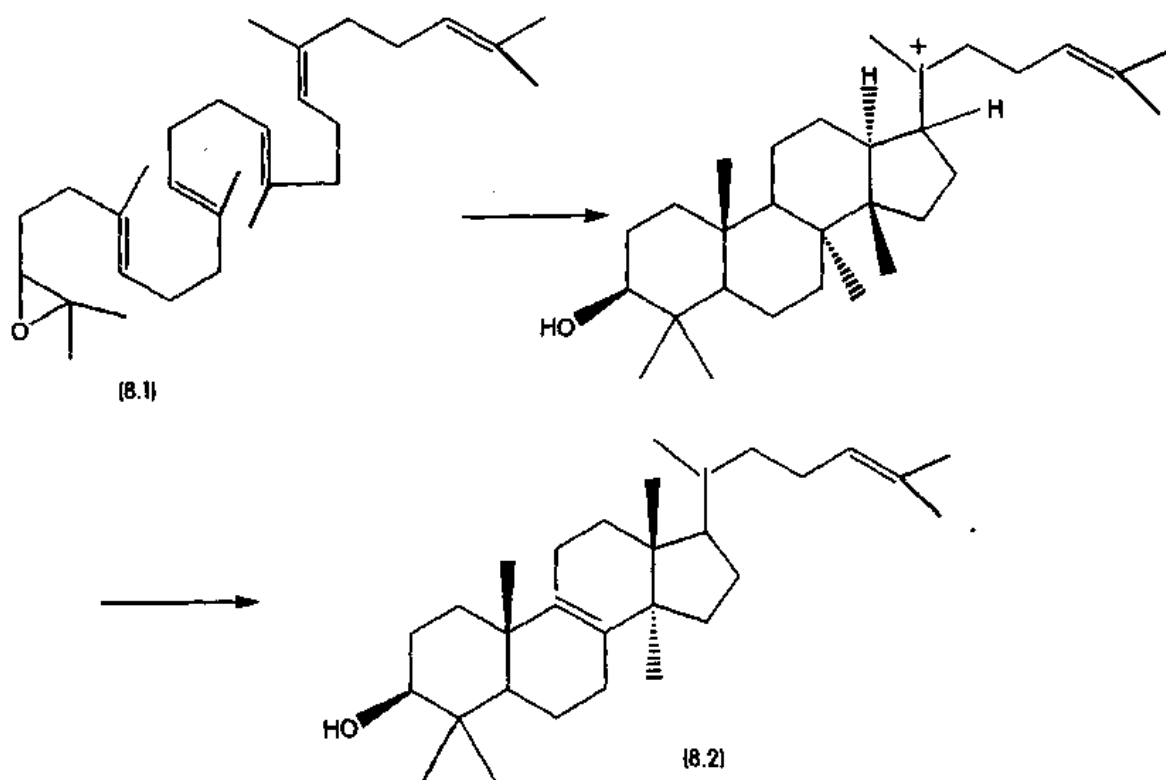


引发形成正碳离子的反应常用缓和的试剂，如金属化合物。这类型反应可用于形成多环

体系。最后一个正碳离子在终止反应时如脱除质子成烯烃，或与溶剂中负离子结合常生成混合物。如果采用烯丙基硅烷保护末端烯烃，则形成的烯烃固定在最后一个碳原子上。下面是由环缩醛与四氯化锡反应时引发的多烯环化。

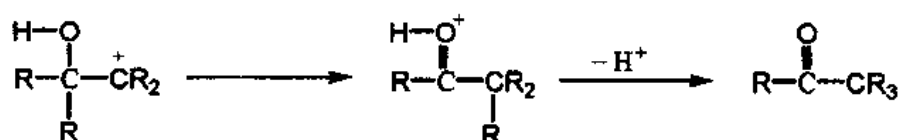


自然界萜类化合物的合成、多环化合物合成经研究证明采用上述类似过程。最突出的例子是 50 年代由 G.Stork 提出的氧化鲨烯 (8.1) 与羊毛甾醇 (8.2) 之间的生物转化机理。其中涉及 H 原子和甲基的迁移。

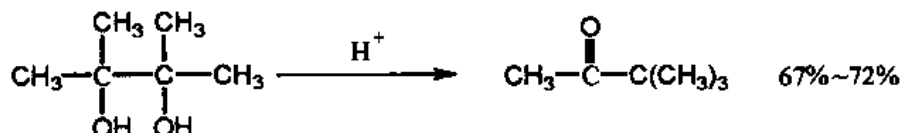


8.1.2 Pinacol 重排反应

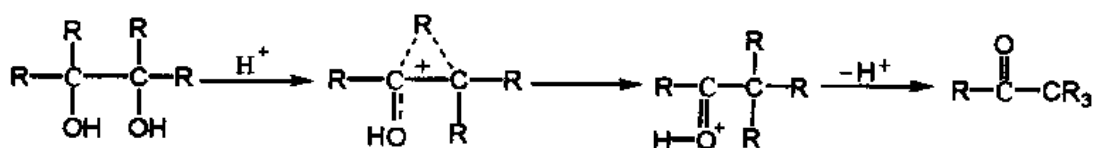
当反应中形成正碳离子时，除了上述由相应双键进行亲电加成外，还可以由迁移 H 原子、烷基、芳基或其它带有一对电子的基团而变得稳定。有些反应，当迁移进行十分有利时，在合成上就有应用价值。例如与可以形成正碳离子的碳相邻碳原子上如果有一个羟基存在时，正碳离子形成后，由羟基形成羰基化合物是一个有利的重排方式。



因此，酸可催化邻二醇形成酮。这就是 Pinacol 重排。经典的例子是 2, 3-二甲基-2, 3-丁二醇（频哪醇）在酸催化下重排成甲基-叔丁基酮的例子。它常用于制备。

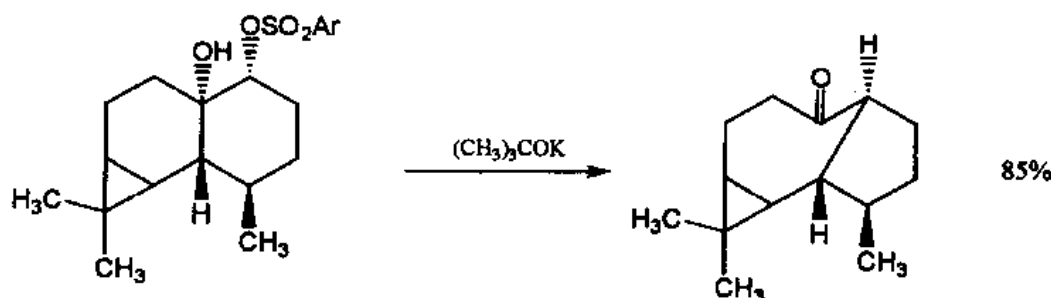


反应机理是由一个羟基质子化之后形成正碳离子。另一个取代基的迁移是在另一羟基提供电子的推助下进行的。

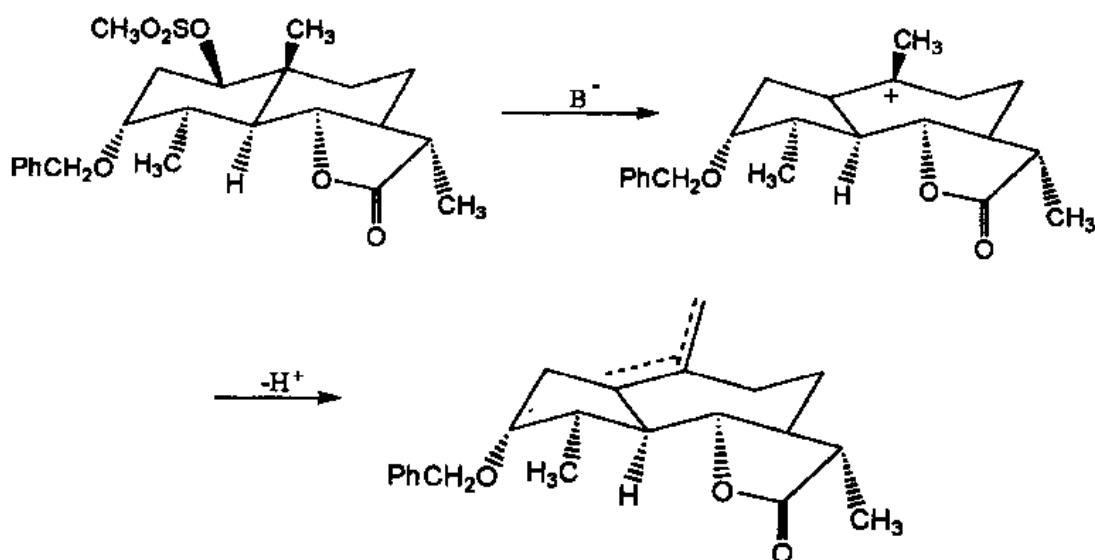


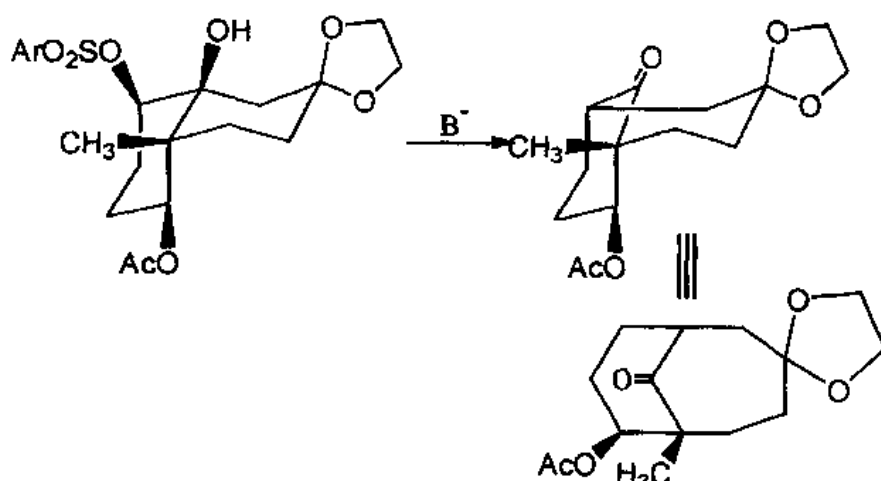
凡是邻二醇用强酸处理时，易于使 C-O 键解离的部位形成正碳离子。迁移基团要取决于相关基团的迁移能力。

除邻二醇之外，邻二醇的单磺酸酯在碱的作用下可发生类似的重排反应。

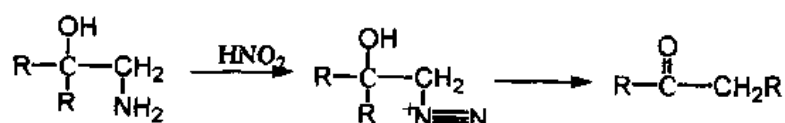


环状体系的重排只有迁移基团构象处于与离去基反式共平面时才可重排。有时发生环的改变，因为环上的碳碳键处于离去基反式共平面时，成环键断裂重排至离去基碳原子上形成新的环。上面的例子就是环发生了变化的重排反应。我们还可再举两个类似的例子。

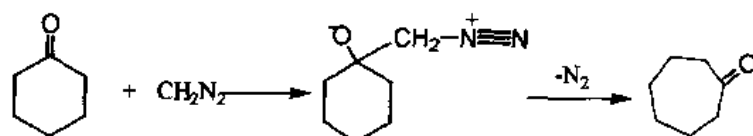




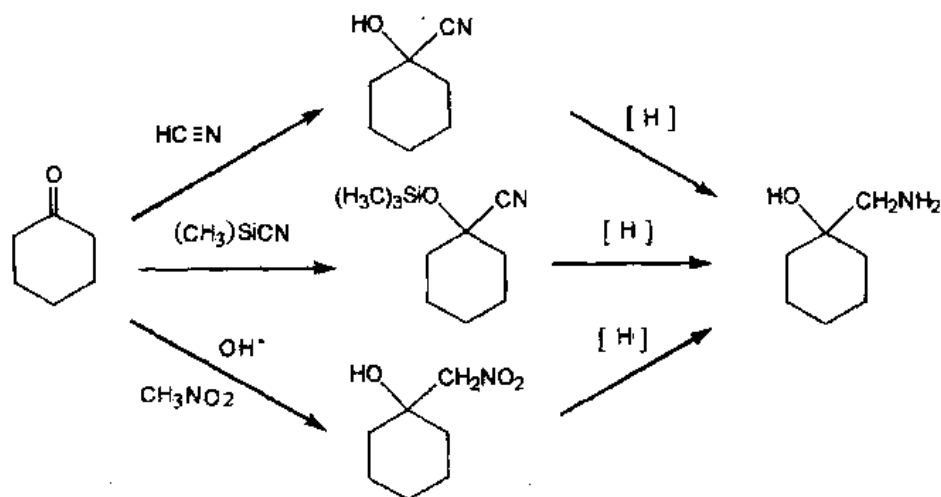
磺酸酯在碱催化下的重排是协同进行的。基团的迁移能力越大，重排反应速度越快。与这类反应类似的还有氮甲基醇用亚硝酸处理时重排成酮的反应。



这个反应合成上可用于扩环。一个环酮与重氮甲烷反应，形成的加成产物随之消除掉一分子氮而扩环。反应中生成 β -羟基正碳离子与 Pinacol 重排有相似的过程。



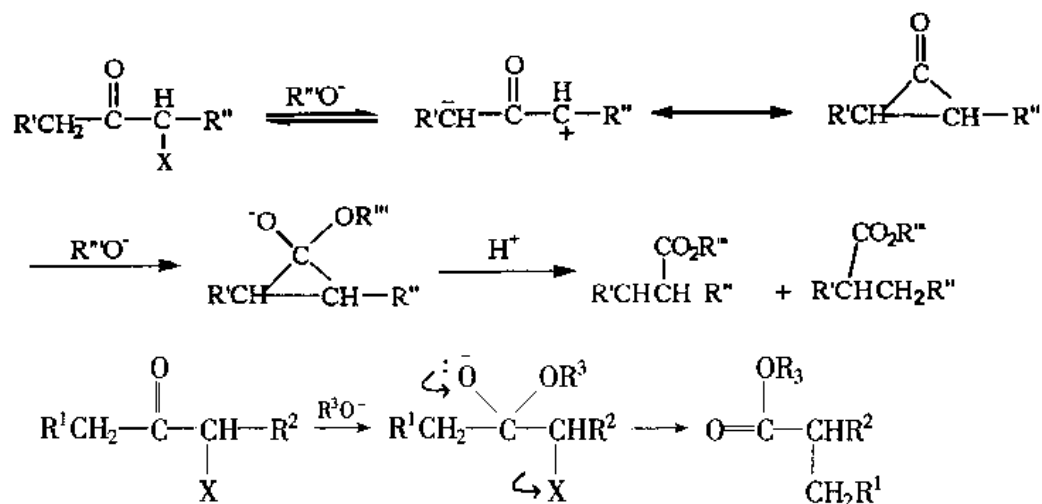
环酮与氰氢酸加成、与硝基甲烷加成、与三甲基氰硅烷加成都可形成氮甲基醇，它们均可用于合成中形成多一个碳原子的环酮。



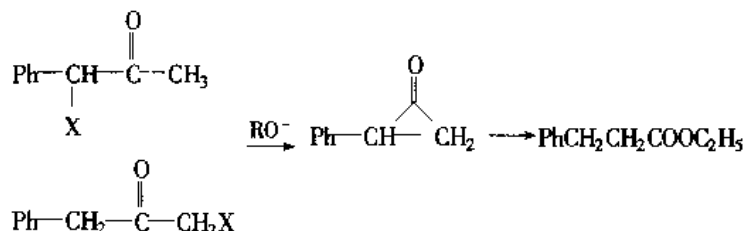
8.1.3 Favorskii 反应

α -卤代酮用碱处理时骨架发生重排。当使用的碱为烷氧化物时最后产物为酯。它的反应机理可能有如下两个过程：一种过程是 α -卤代酮在碱的作用下首先生成 1,3-偶极结构、继而形成环丙酮。环丙酮在碱的作用下开环。另一种过程认为是由碱向酮羰基直接加成形成负离子，结果推动一个基团迁移至与卤素相连的碳原子上，并导致卤原子的离去。这种机理可

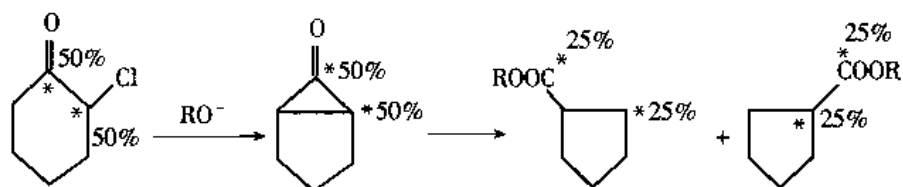
叫类二苯偶酰重排 (Semibenzilic) 机理。



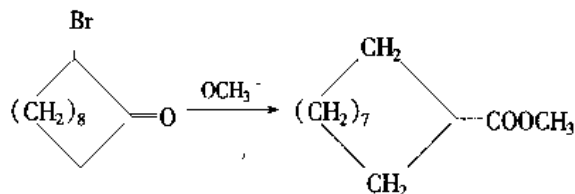
下述两个卤代酮分别以烷氧离子处理时生成同一个酯。这两个酮在反应条件下不可能相互转化。因此必然是通过环丙酮的结构。



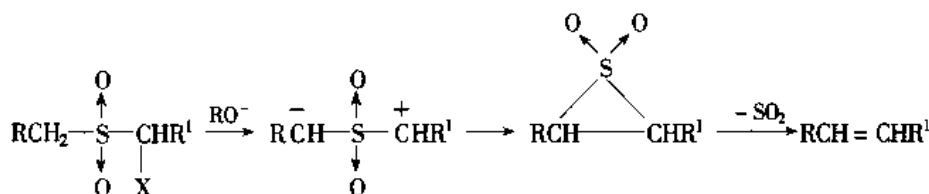
α -卤代环己酮的反应中, 使用 ^{14}C 同位素标记。在形成环戊烷甲酸酯时, 同位素分布如下, 这表明中间体是对称的, 即环丙酮机理可以解释上述事实。



Favorskii 反应在合成上用于环的缩小:



α -卤代砜可以进行类似的重排生成硫杂环丙烷结构。经消除一分子二氧化硫, 生成烯烃。



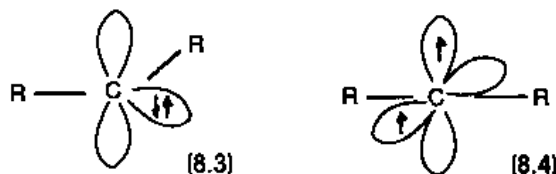
8.2 形成卡宾中间体的重排反应

卡宾是中性二价碳活性中间体。它有一对未成键电子，这一对电子可以占据一个 SP^2 杂化轨道，自旋方向相反。这时，有一个空的 P 轨道。因此分类时即可划分为碳负离子，又可划分为碳正离子。有些情况下，碳的一对电子可分处于二个 P 轨道中，自旋方向相同，有自由基的特征。总体来说，它属于缺电子体系。卡宾的半衰期较短，难以观测它的自由形式。常以结合状态存在。例如可与金属形成稳定的络合物。这种具有潜在卡宾结构的化合物称为类卡宾 (Carbenoids)。卡宾可译成碳烯。

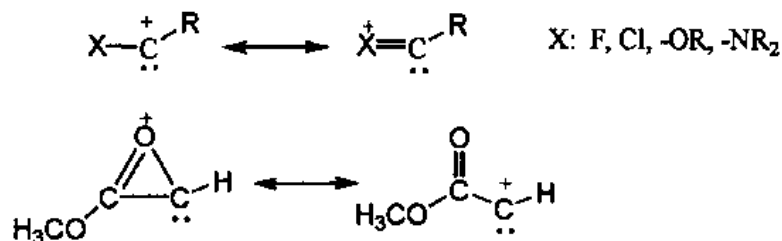
8.2.1 卡宾的结构与活性

不同来源的卡宾可分别形成上述两种不同的卡宾。凡碳以 SP^2 杂化，一对电子自旋方向相反同处于一个 SP^2 杂化轨道中时，称为单线态卡宾 (8.3)。这时碳碳夹角近于 120° 。另外一种一种是碳原子以 SP 杂化，未成键电子分处于两个相互垂直的 P 轨道内，几何形状近似线形结构，两个电子自旋方向相同称三线态卡宾 (8.4)。不过卡宾的结构实际上要更复杂些。

CH_2 是最简单的卡宾。 $\text{H}-\text{C}-\text{H}$ 间夹角计算值单线态为 105° 三线态为 135° 。实验测定单线态为 102° 三线态为 $125-140^\circ$ 。三线态能量较单线态低是基态卡宾。



单线态卡宾有缺电子 P 轨道，因此常有亲电性。三线态卡宾有自由基特征。不同取代基会改变卡宾的特性。带有供电子基团的卡宾对单线态卡宾有稳定作用。例如下列带有取代基的卡宾因共振而稳定。甲氧甲酰基卡宾经计算表明环状结构更占优势。



卡宾与烯烃反应形成环丙烷结构，在合成上是一个有用的反应。利用这一个反应可以检测卡宾的状态。单线态卡宾与烯烃加成是协同反应，立体特异性强。而三线态卡宾与烯烃加成形成双自由基，可自由旋转。产物立体特异性差。

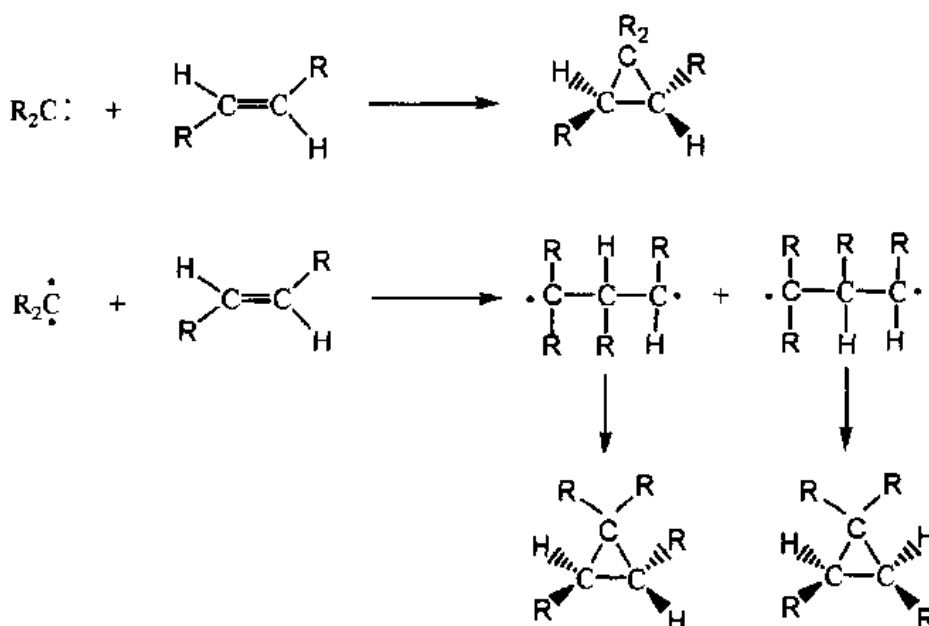
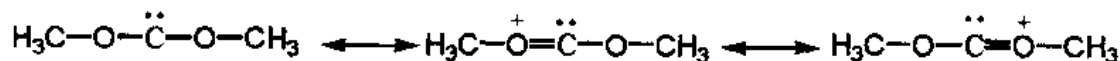


表 8.1 中列举了单线态二溴卡宾与三种烯烃加成的相对速率。比较表明二溴卡宾在与烯烃反应时与溴和环氧化反应类似，而与三氯甲烷自由基加成不同。这表明二溴卡宾有亲电试剂的特征。

表 8.1 烯烃与下列试剂加成反应的相对速率

烯烃	$\cdot\text{CCl}_3$	$:\text{CBr}_2$	Br_2	环氧化反应
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{C}=\text{CH}_2 \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	1.00	1.00	1.00	1.00
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CH}_2$	> 19	0.4	0.6	0.1
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 \end{array}$	0.17	3.2	1.9	13.5

对于受不同取代基影响卡宾的反应活性可分别用亲核性烯烃四甲基乙烯、亲电性烯烃丙烯腈进行比较。对一系列单线态卡宾的反应进行研究结果表明有些卡宾是亲核性的、有些是亲电性的，有的则有两可性质。例如二甲氧卡宾是一种亲核性卡宾，它的空轨道被相邻氧原子提供电子而减少了亲电性。



一些与环状共轭体系相连的卡宾如环丙烯卡宾 (8.5) 和环庚三烯卡宾 (8.6)，在这些分子中，空的 P 轨道参与共轭体系，不显示明显的缺电子特征，它们实际上是环内烯正离子和草鎓离子的共轭碱。化合物 (8.6) 与烯烃反应时只有烯烃带有吸电子基时才能进行。表明它是一个亲核性的分子。

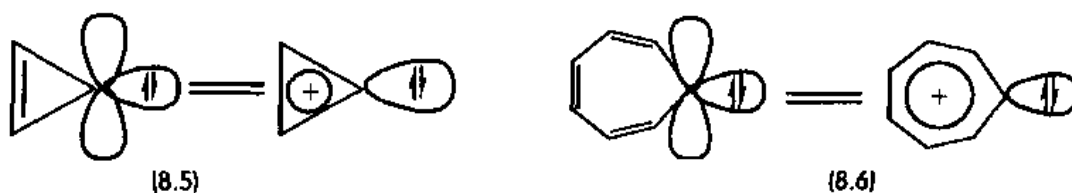


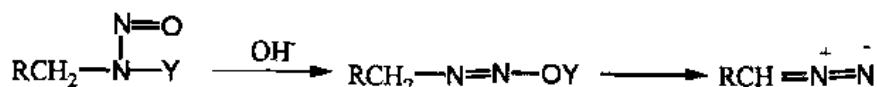
表 8.2 卡宾与烯烃的反应性分类

亲核性卡宾	两可卡宾	亲电卡宾
$\text{CH}_3\text{O}\ddot{\text{C}}\text{OCH}_3$	$\text{CH}_3\text{O}\ddot{\text{C}}\text{Cl}$	$\text{Cl}\ddot{\text{C}}\text{Cl}$
$\text{CH}_3\text{O}\ddot{\text{C}}\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$\text{CH}_3\text{O}\ddot{\text{C}}\text{F}$	$\text{Ph}\ddot{\text{C}}\text{Cl}$
		$\text{CH}_3\ddot{\text{C}}\text{Cl}$
		$\text{Br}\ddot{\text{C}}\text{COOC}_2\text{H}_5$

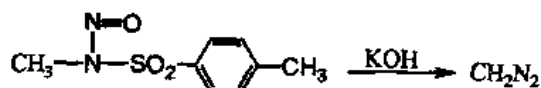
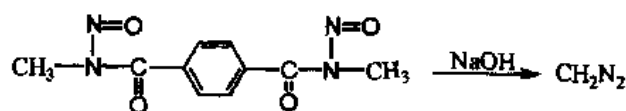
8.2.2 卡宾的制备

8.2.2.1 重氮化合物分解制备卡宾

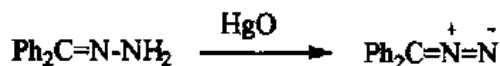
首先制备重氮化合物。通常用亚硝化的酰胺或磺酰胺制备。当用碱处理时，则分解生成



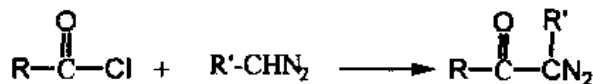
重氮化合物。低分子量的重氮化合物具有毒性、不稳定。重氮甲烷在实验室内制备方法是由苯磺酰甲胺或苯二甲酰甲胺亚硝化后再用碱反应制备。它是一个黄色气体。



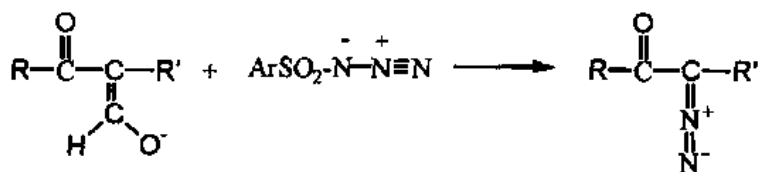
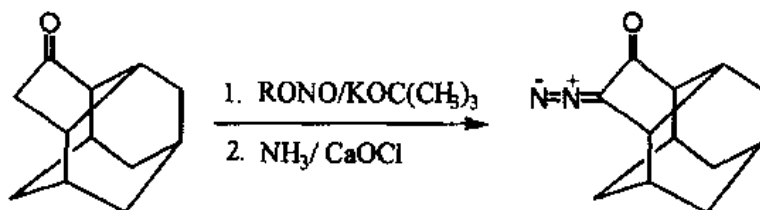
芳香重氮化合物可由相应的胺氧化制备。



α -重氮酮是合成上很有用的化合物。它可由酰卤与重氮烷制备。此外， α -重氮酮还可以



自酮的 α -肟基衍生物经氯胺反应形成。或者用亲核性的衍生物，如 α -羟亚甲基衍生物与芳磺酰基叠氮进行重氮基转移反应。这种方法尤其适用于环状重氮化合物制备。因为这种化合物无法由酰卤形成。



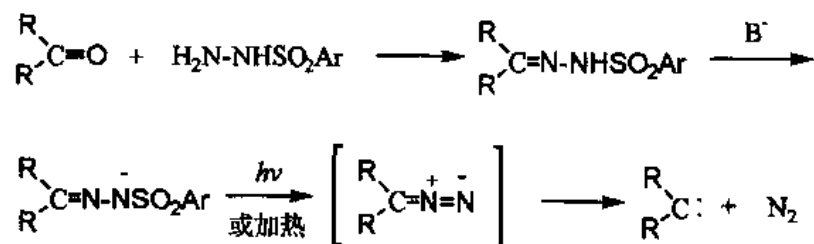
重氮化合物经光解、热解或用金属离子催化形成卡宾。分解的动力是放出一分子氮气。活化能可由光解激发提供。直接光解首先生成单线态的卡宾。被激发的重氮甲烷分解速度很

快，它与三线态卡宾间转化要慢一些。研究表明许多经重氮化物直接光解形成的卡宾中三线态占 15% ~ 20% 左右。

将某些铜盐加入到重氮化合物溶液中，也形成卡宾。但这时常常形成卡宾与金属的络合物，即类卡宾。它的反应活性与自由卡宾是相似的。

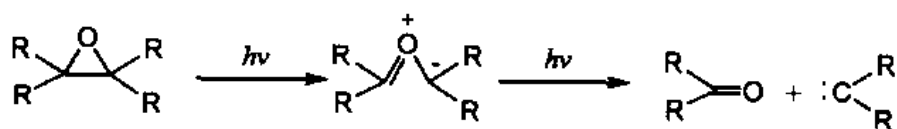
8.2.2.2 磺酰肼盐光解或热解产生卡宾

这种方法是以酮为原料。与芳基磺酰肼作用之后，用碱处理成盐。实际上它也是形成重氮化合物，但无需分离可避免操作的危险。由于重氮化合物一经生成立即分解，因此不能聚集成高浓度。

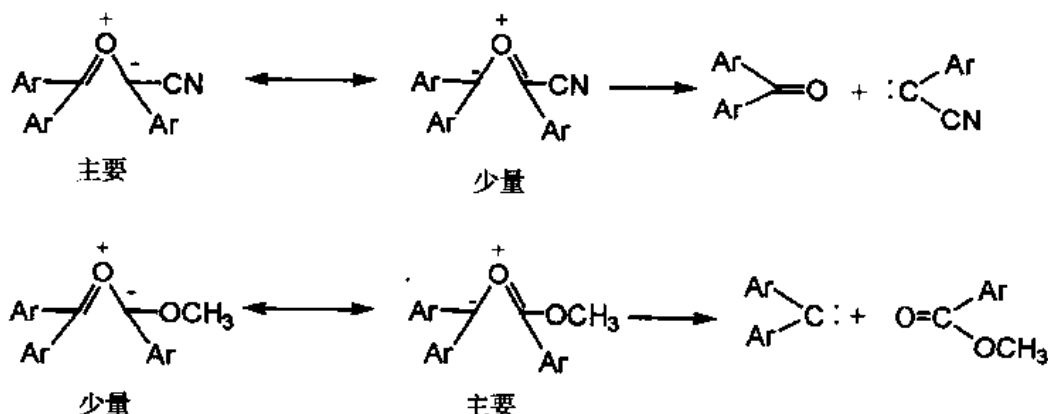


8.2.2.3 环氧乙烷光解形成卡宾

当环氧乙烷类化合物光解时，首先生成一个深色的羰基化合物的 Ylide，再进一步光解形成卡宾和一分子羰基化合物。

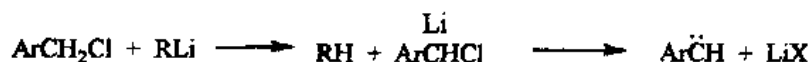
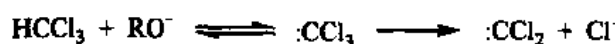


不对称的结构，在断裂时受取代基制约。形成羰基 Ylide 时，因取代基不同而共振结构间稳定性也不同。当有芳基时，易在芳基碳原子处形成卡宾。有吸电子基如氰基时，易在连有吸电子基的碳原子上形成卡宾。带斥电子基如甲氧基时，则在另一个碳原子处形成卡宾。取代基影响使两个 C-O 键稳定性不同。带有 C-O 单键结构的键易断裂。



8.2.2.4 多卤化物的 α-消除形成卡宾

凡是无 β-H 原子的卤化物在用强碱处理时，进行 α-消除卤化氢形成卡宾。它是最早制备卡宾的方法。例如由氯仿制备二氯卡宾；自二氯甲烷制备氯代卡宾；自苄基卤化物制芳基卡宾等。

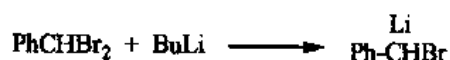


用于进行消除反应的碱也可以是高位阻的胺类化合物锂盐。它常用于芳基卡宾的制备。由相应的 α, α -二卤甲苯制备苯基溴代卡宾或苯基氯代卡宾时可以应用叔丁醇钾和 18-冠-6。这时形成的卡宾是自由的，因为金属离子被冠醚络合，不再参与卡宾的结构之中。

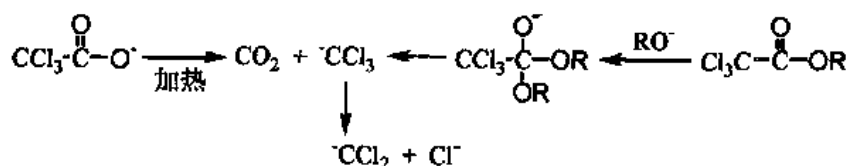
当用有机锂化物作碱进行 α -消除时，生成的卡宾可能是类卡宾形式。这些络合物有不同程度的解离度。在二氯卡宾和三氯甲基锂的平衡中， -100°C 时平衡倾向于三氯甲基锂一侧。



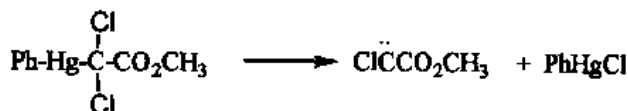
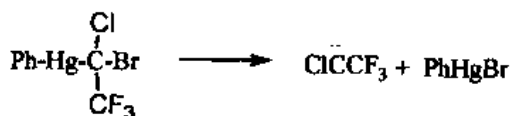
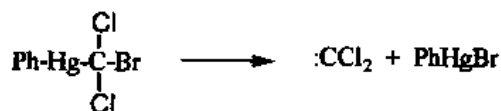
研究表明， α, α -二溴甲苯和丁基锂反应时，形成的是与溴化锂相连的类卡宾。只在与底物反应时，溴化锂才从分子内消除。



三氯乙酸盐加热，或三氯乙酸酯用碱处理时，可以产生二氯卡宾。三个卤原子的诱导效应使得脱羧和消除掉一个碳负离子。这种方法也可归入 α -消除反应类型。

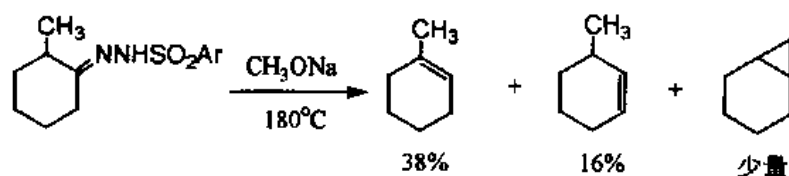


有机汞化物可以 α -消除的机理产生卡宾。汞的有机物共价键性质大于锂化物，因此易于分离，稳定性较好。将有机汞化物在烯烃共存时加热可产生卡宾。分解产生卡宾的反应是单分子反应，而且反应速率受烯烃结构影响不大，因此，有机汞化物分解似乎应生成自由卡宾。用这种方法可制备带有三氟甲基和羧酸酯基的卡宾。

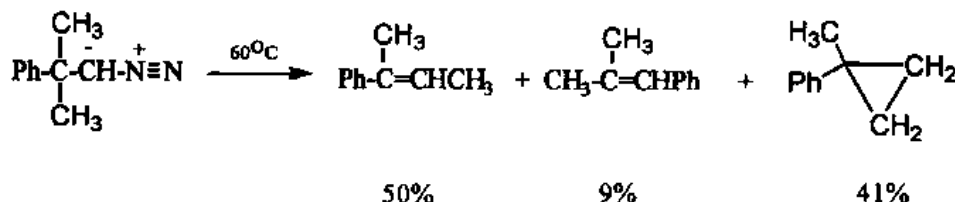


8.2.3 卡宾的重排反应

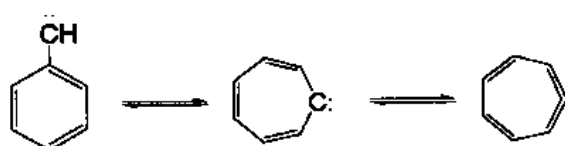
卡宾是一个活性中间体，可以和双键发生加成反应，或插入到 C-H 键中。卡宾的重排反应最常见的是转移一个相邻氢原子形成烯烃。例如 2-甲基环己酮的苯磺酰肼分解产生卡宾时，生成 1-和 3-环己烯。少量具有环丙烷结构的产物，它是卡宾插入甲基上 C-H 键形成的。



有些反应中,卡宾一经形成立即迁移一个基团而形成碳正离子,进一步生成烯烃。2-甲基-2-苯基重氮丙烷加热时产物如下:



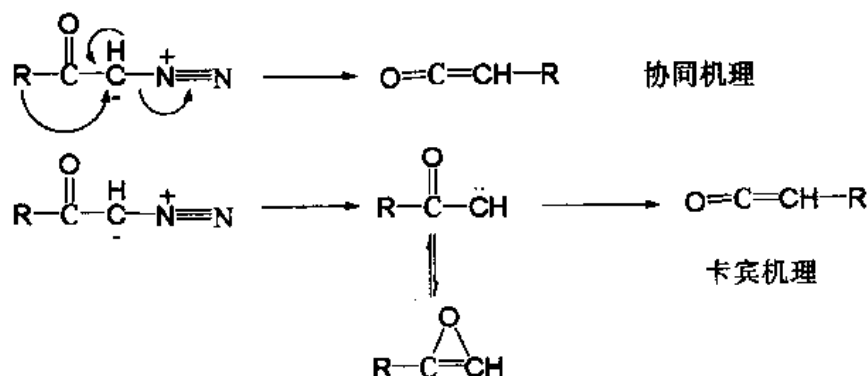
苯基卡宾气相反应时重排成环己三烯的卡宾。进一步异构化生成环庚四烯。



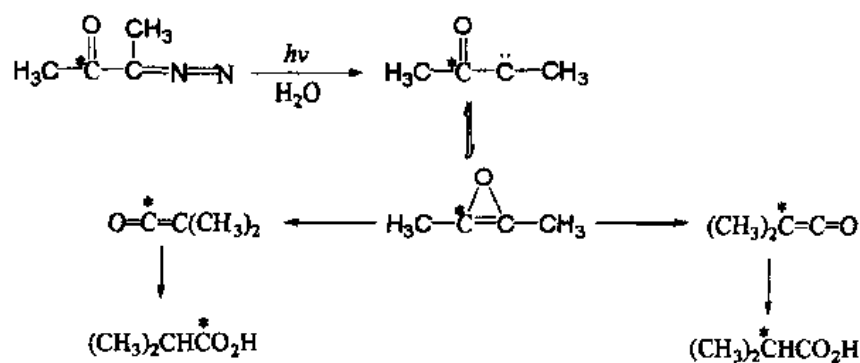
除了上述卡宾反应外,还有一些反应并不形成卡宾或类卡宾中间体。而只是在协同重排过程中有形成卡宾的倾向。最典型的例子是酰基重氮化合物在热解或光解时的反应。 α -重氮酮在加热或用金属离子催化时,重排成烯酮。这个反应是协同反应,没有经过卡宾的中间体。它在合成上十分重要,烯酮水解生成羧酸。通过这个反应可以由一个羧酸制备一个含多一个碳原子的羧酸,称为 Wolff 重排反应。



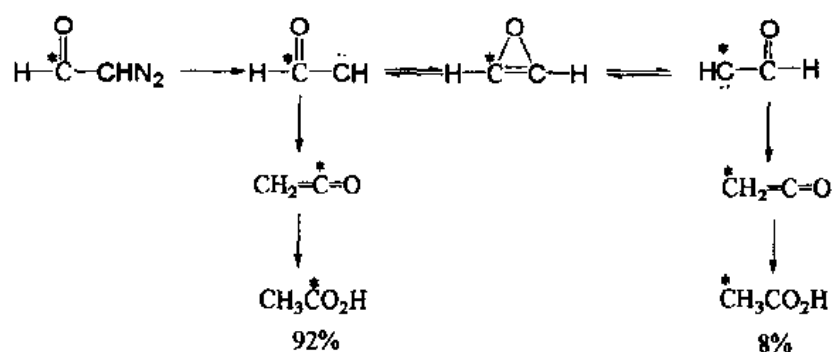
反应机理研究证明,重氮酮在光解和热解时过程有所不同。光解时有卡宾中间体形成;热解时则没有卡宾形成。当有卡宾形成时,它可以与其关环异构体——环氧乙烯处于平衡状态。



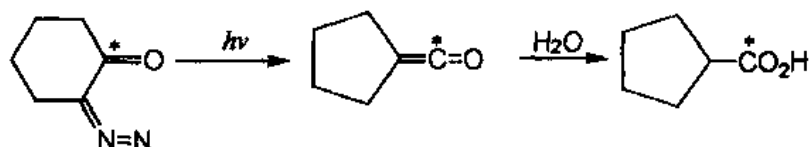
酰基卡宾和环氧乙烯间的平衡在光解反应中已经证实。机理研究可用同位素标记方法。下述重氮酮反应中,同位素分布证明有对称的环氧乙烯生成。结果在两个碳原子上均有同位素。



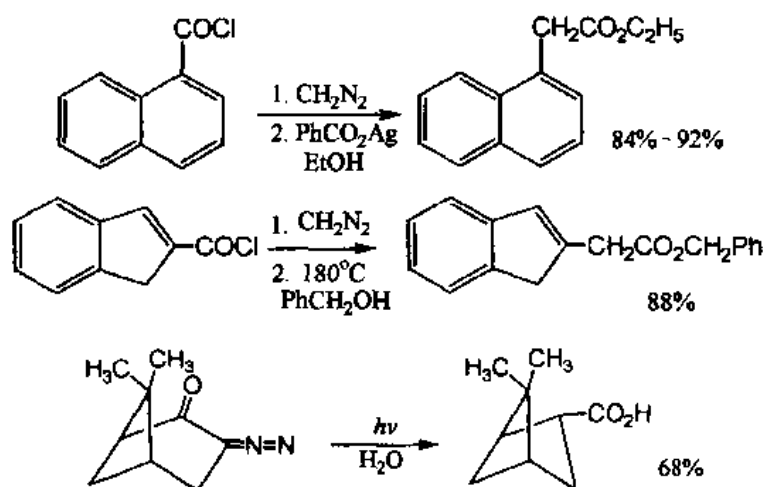
实际反应时，机理与结构有关。最简单的酰基卡宾重氮乙醛在进行光解时，同位素标记测定证明有 16% 的比例在两种卡宾之间转换。



二苯基的类似物可发生 20% ~ 30% 的同位素变化。 α -重氮环己酮光解反应时则没有环氧乙烯存在，因为在羰基上的同位素完全分布在生成羧酸的羧基碳子上。反应过程取决于分子内环化和重排得到烯酮两个反应间的相对速度。如果在生成卡宾的时候有可与卡宾结合的体系，则环氧乙烯形成就减少。

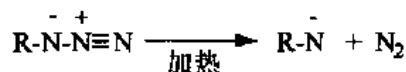


当进行 Wolff 重排反应制备羧酸时可热分解重氮酮或用氧化银催化。在水溶液中形成羧酸；在醇溶液中形成酯。如在非亲核性溶剂中进行则可形成烯酮。

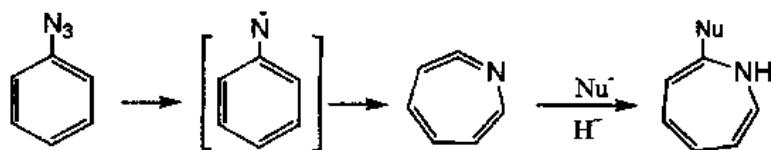
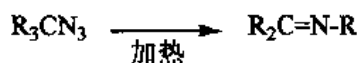


8.3 与氮烯有关的重排反应

含氮元素的卡宾类似物叫氮烯 (Nitrenes)。它与卡宾类似, 也有单线态和三线态的两种形式。三线态是基态, 两种电子状态均可在反应中生成。常见的氮烯形成方法是由叠氮化物



光解或热解。烃基、芳基、酰基和磺酰基氮烯均可用这种方法制备。烃基叠氮分解之后可迁移一个烃基形成亚胺。芳基叠氮分解后发生扩环反应。



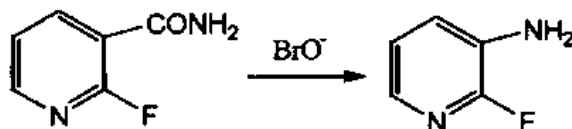
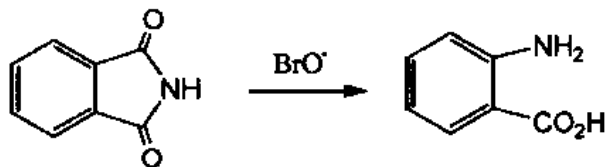
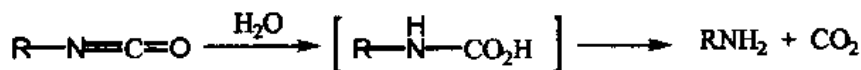
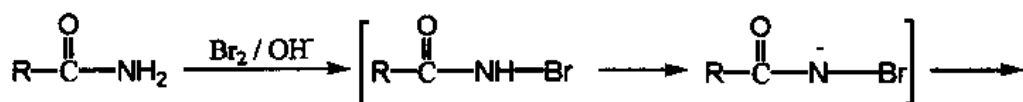
与卡宾相同, 氮烯常见的反应是与烯烃加成, 形成氮杂环丙烷结构。



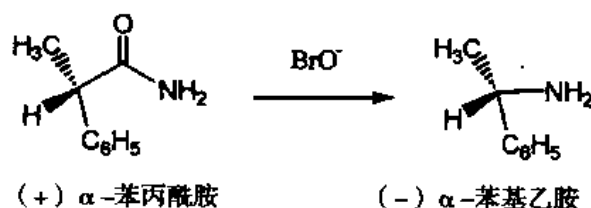
有关氮烯的重排反应在合成上极为重要。它与酰胺的某些重排反应以及胺的制备有关。不过在这些重排反应中与 Wolff 重排相似, 常常不是形成自由氮烯, 而是迁移基团协同地重排到缺电子的氮原子上。

8.3.1 Hofmann 重排反应

当酰胺与次溴酸盐、次氯酸盐作用或与卤素在碱中反应时, 发生 Hofmann 降解反应。生成少一个碳原子的胺类化合物。反应的过程是酰胺首先生成 N-溴代酰胺。进一步与碱反应形成氮负离子。当卤素离去时, 发生重排生成氨基甲酸酯。氨基甲酸在碱性条件下水解、脱羧成胺。这个反应在芳香族和杂环化合物中常用。

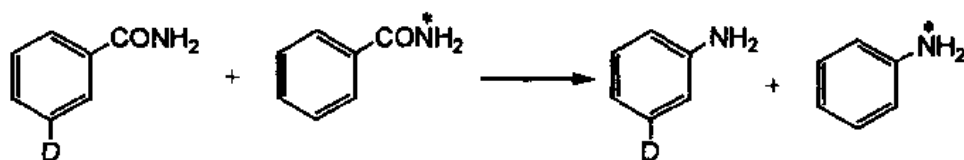


关于 Hofmann 重排反应的机理研究中,曾以下述三个实验进行。使用光学活性的 α -苯丙酰胺进行重排。实验结果表明,手性碳原子构型维持不变。这说明迁移基团不是以离子形式,而是与离去基团协同发生重排。



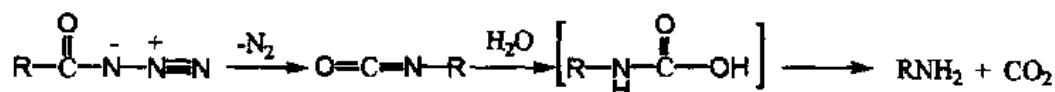
第二个实验是使用取代的芳基酰胺作重排反应。研究表明,各种不同取代基的芳酰胺重排速率与取代基电性效应有关。当有推电子基存在时,重排反应速率增加;有吸电子基存在时,重排反应速率减少。反应速率的这种相关变化说明重排过程不是经过离子方式。

第三个实验是用交叉反应。即将不同结构的酰胺共同反应。研究它们的反应产物。例如使用同位素标记的苯甲酰胺。间位苯环上标记氘原子的;和氮原子上标记 ^{15}N 同位素的同时进行重排反应。产物鉴定表明,重排只在分子内进行,而没有分子间交叉。这也说明反应是协同反应,而非离子型反应。

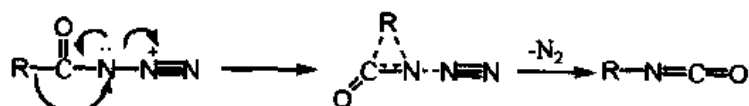


8.3.2 Curtius 和 Schmidt 重排反应

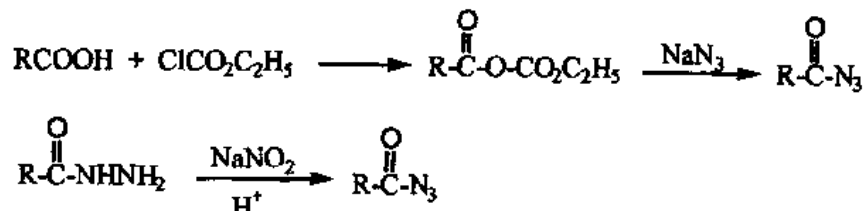
当酰基叠氮化合物进行热分解时,也发生以缺电子氮原子为中心的重排反应。结果生成异氰酸酯,这个反应叫 Curtius 反应。水解之后形成少一个碳原子的胺。



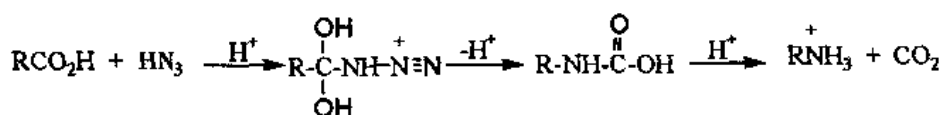
机理研究证明,这个重排反应也是协同进行的。手性迁移基团构型不发生变化可以证明这种过程。



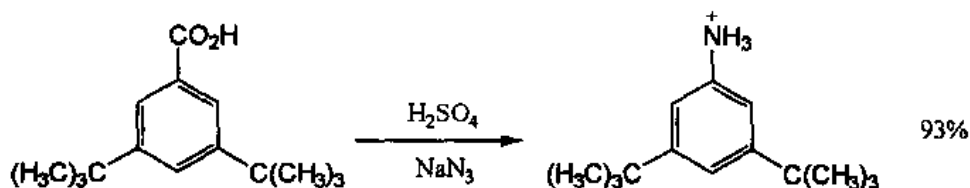
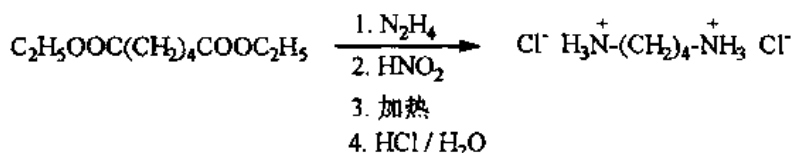
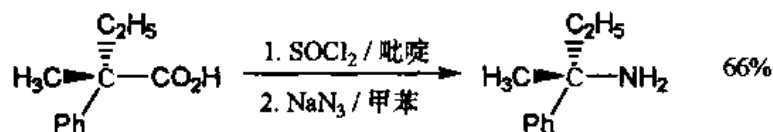
酰基叠氮可由叠氮化钠与酰化剂反应生成。酰肼与亚硝酸反应也可形成酰基叠氮。加热重排不需太高温,在大约 100°C 左右即可进行。



当羧酸与叠氮酸反应时,经叠氮酸加成反应。生成产物也可失去一分子氮引起向缺电子氮原子的重排反应。结果生成胺盐,因为这个反应是在酸性条件下完成的。称作 Schmidt 反应。

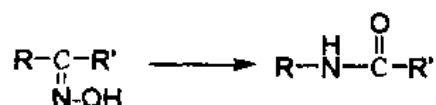


Curtius 和 Schmidt 反应均可用于胺的制备。下面我们举些应用实例。

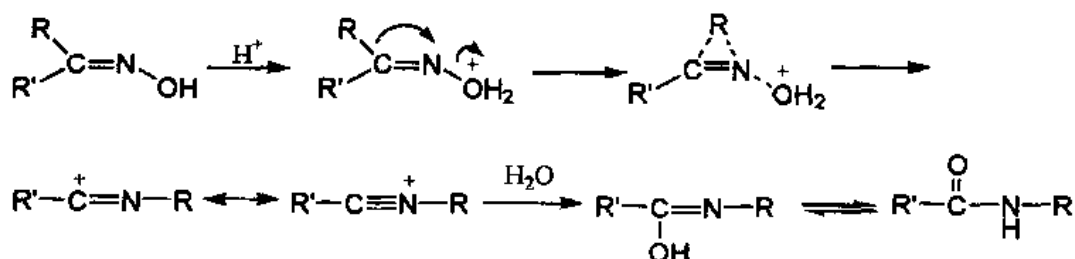


8.3.3 Beckmann 重排反应

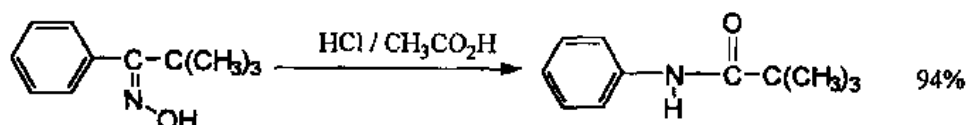
肟在质子酸或 Lewis 酸影响下也可发生以缺电子氮原子为中心的重排反应。这个反应称为 Beckmann 重排反应。

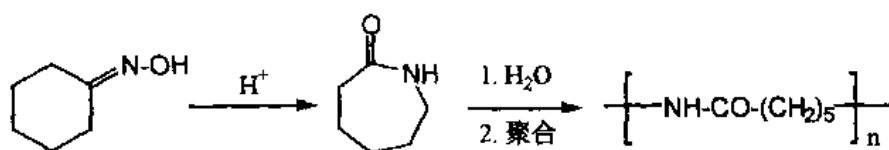
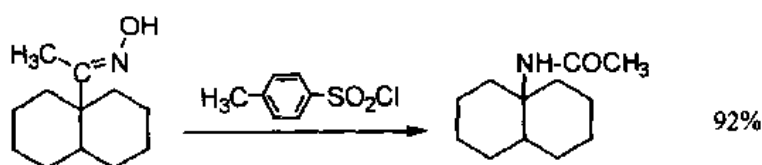


在上述重排中有两个现象。首先迁移基团是肟分子中与氮原子上羟基处于反式的烃基发生迁移。另外，如果这个迁移基团具有手性时，则其构型在迁移中维持不变。这说明 Beckmann 重排反应中也是协同进行的，中间没有形成氮的离子。只有在重排之后，由氮原子的孤对电子与碳正离子之间形成碳氮三键。经水解生成酰胺。



可引起重排的试剂十分广泛。例如硫酸、盐酸、聚磷酸、五氯化磷、氧氯化磷以及磺酰氯等均可。它在用来制备酰胺时常需在两个烃基对称，或迁移能力相差悬殊才有实用价值。

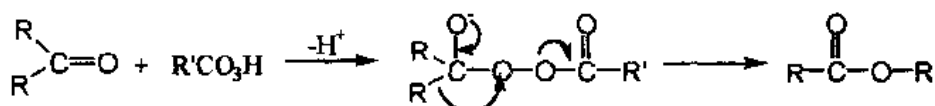




8.4 与缺电子氧原子有关的重排反应

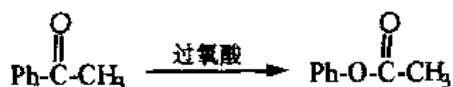
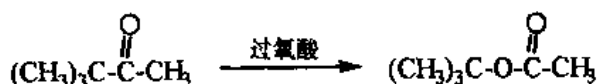
氧原子电负性很强，通常难于形成缺电子状态。这类型反应不太常见。但是有两个重要的合成反应需要介绍。

Baeyer-Villiger 反应是指将酮氧化成酯的反应。反应时用过氧酸进行，其机理涉及一个缺电子氧原子。重排中首先是过氧酸向羰基加成。生成的中间体进行协同的重排，酸根负离子的离去与烃基的迁移形成酯类化合物。

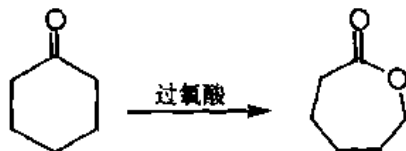


酸催化对于反应过程中羰基加成和酸根离子离去都是有利的。用来进行氧化的过氧酸常用过氧乙酸、单过氧邻苯二甲酸、过氧硫酸以及过氧三氟乙酸等。其中过氧三氟乙酸最常用，三氟过氧酸根是强离去基团。

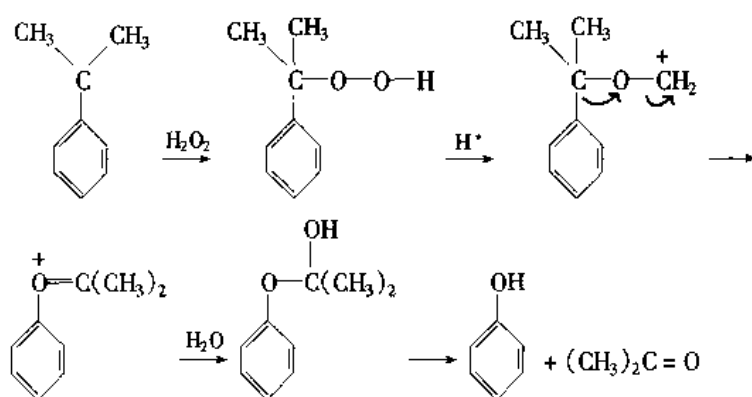
对于不对称酮，供电子基强的基团易于迁移。频哪酮过氧化时生成醋酸叔丁酯。对于芳香酮来说，重排时芳香基易于迁移，而且随着芳环取代基供电子的能力增加迁移能力也增加。



环酮过氧化时，引起扩环形成内酯。例如环己酮用过氧酸氧化生成 ϵ -己内酯。如果反应在水介质中进行，内酯水解生成 ϵ -羟基己酸。



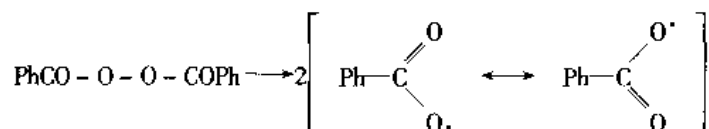
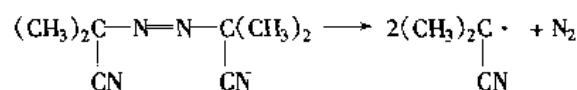
在工业上，异丙苯氧化的过程与上述酮氧化相似。氧化后产物迁移苯基。并进一步发生水解生成丙酮和苯酚。是化工生产中十分重要的反应之一。由于异丙苯是价廉的化工原料，使用过氧化氢可容易地进行过氧化反应。



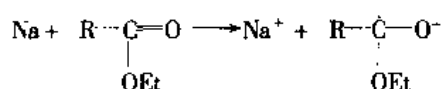
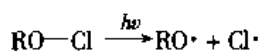
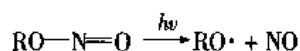
8.5 自由基重排反应

自由基是重要有机化学反应活性中间体之一，它进行链反应的过程。要使自由基用于合成必须增加其选择性。自由基反应进行的难易取决于键能变化。举例来说一个自由基向碳碳双键加成形成一个新的自由基时，反应 ΔH 是负值。但如果和一个碳氧双键加成，形成一个氧原子自由基时 ΔH 为正值。显然，后者反应难以进行。在自由基反应中，自由基越稳定的反应越易进行。

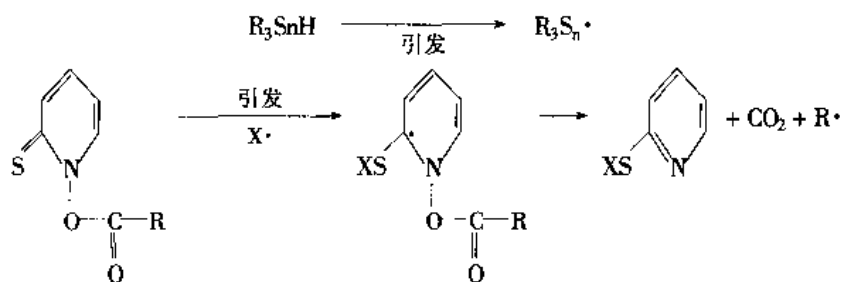
自由基的引发反应常常使用过氧化物、卤素、偶氮化合物以及金属有机化合物。某些化合物加热可产生自由基。分子中有较弱的键如过氧键、或断裂后生成稳定分子的化合物在实验室常用作自由基产生的引发剂。



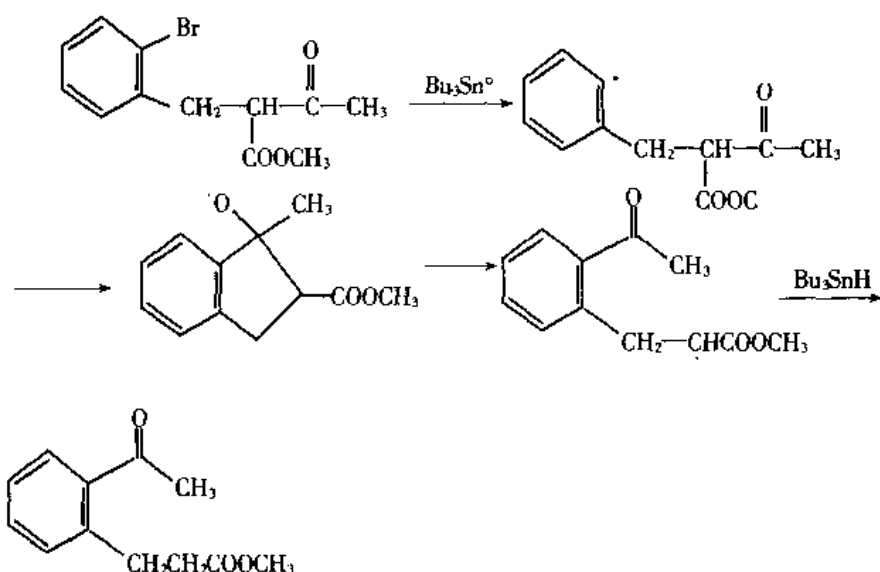
光解和氧化还原也可引发自由基生成。例如亚硝酸酯和次卤酸酯可光解生成相应自由基。有些共价键化合物在接受一个电子后可形成自由基。



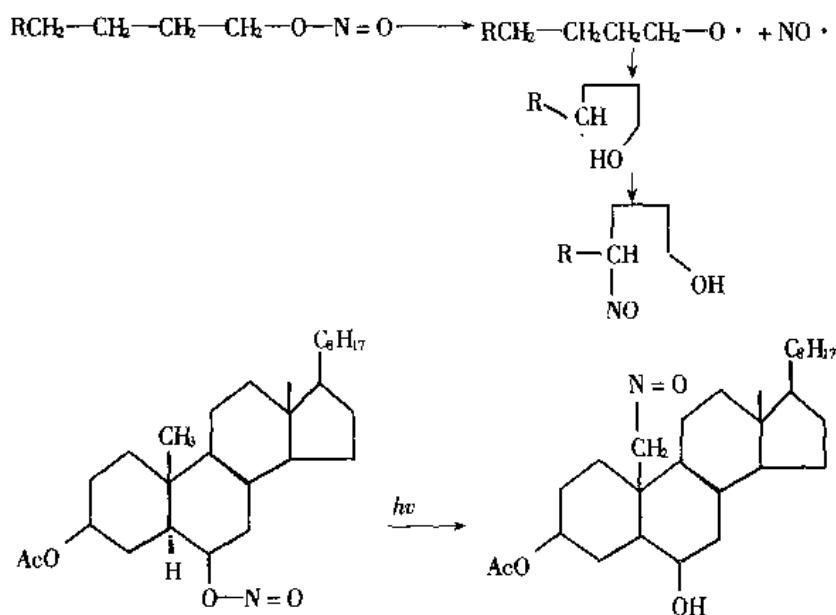
锡烷以及 N-羟基吡啶-2-硫酮酯都是自由基反应中常用的试剂。



自由基本身的重排反应不像正碳离子重排那么重要。某些涉及自由基的重排反应常常由于自由基分子内存在的化学键断裂可形成更稳定的自由基的结果。



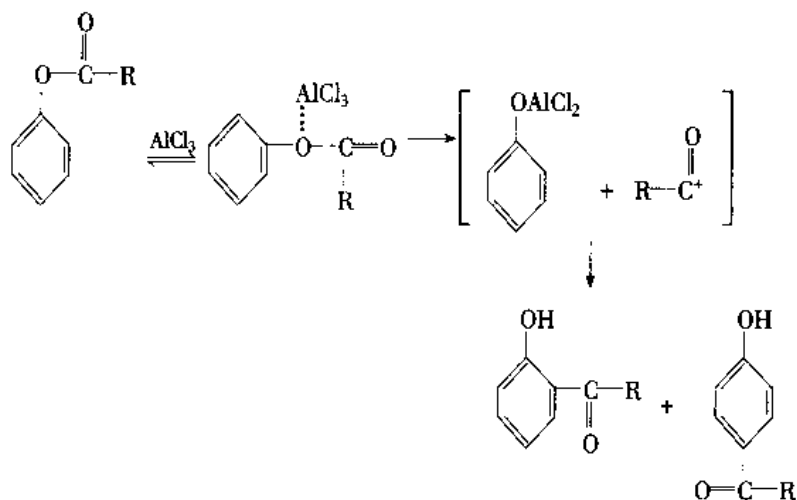
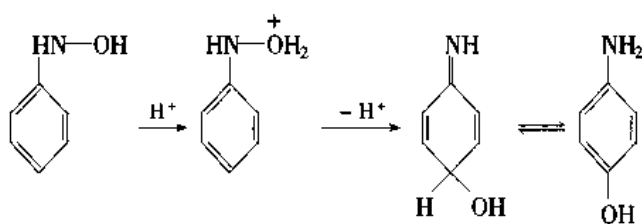
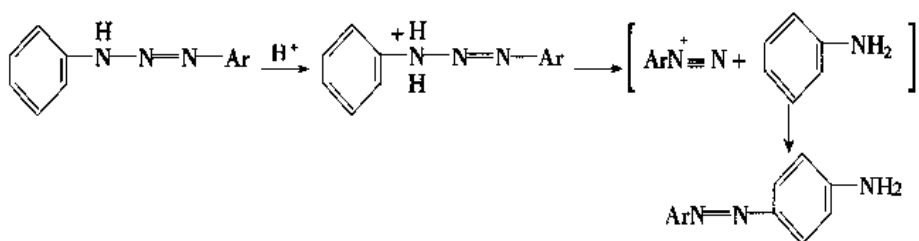
利用自由基可进行分子内适当部位功能基化。这类反应主要通过五、六元环状过渡态，以自由基抽取分子内 C-H 键上氢原子。例如亚硝酸酯光解可在适当部位碳原子上引入亚硝基。



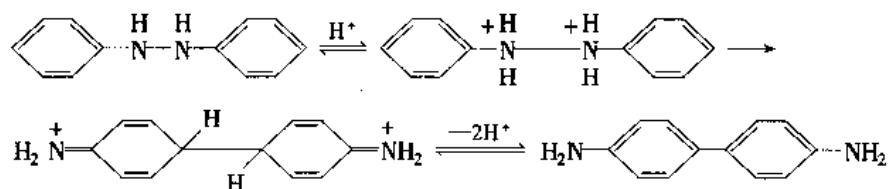
8.6 芳香族化合物重排反应

与芳环相连的含氧、含氮基团如果断裂为正性离子时，可向环上重排。这种重排可以是分子内的，也可以是分子间的。

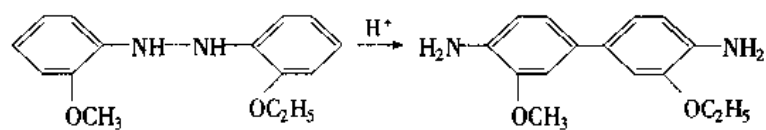
属于分子间的重排反应如 N-芳基偶氮苯胺的重排、N-芳基羟胺的重排及 Fries 重排等。



芳香化合物分子内重排有例如由氢化偶氮苯重排成联苯胺的例子。氢化偶氮苯用酸处理，在分子内发生下述重排。

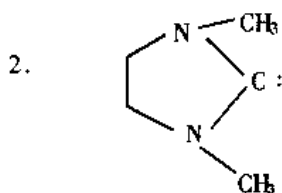
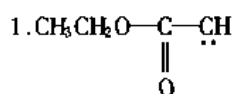


在使用交叉实验研究时，未发现有交叉产物形成。因此证明这个反应是分子内的重排

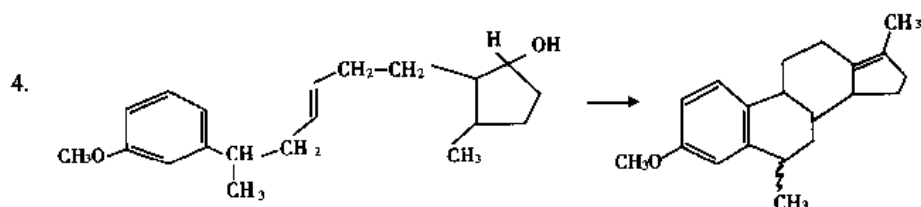
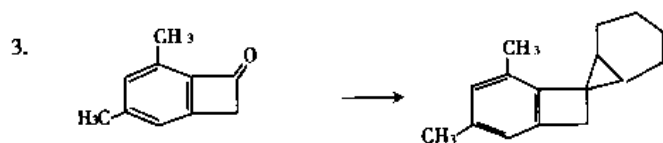
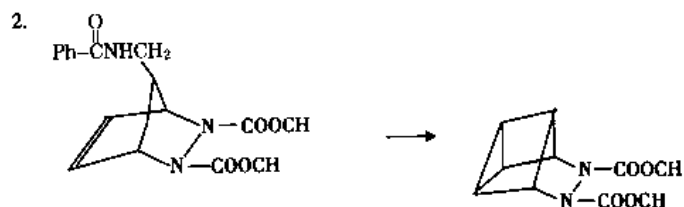


习 题

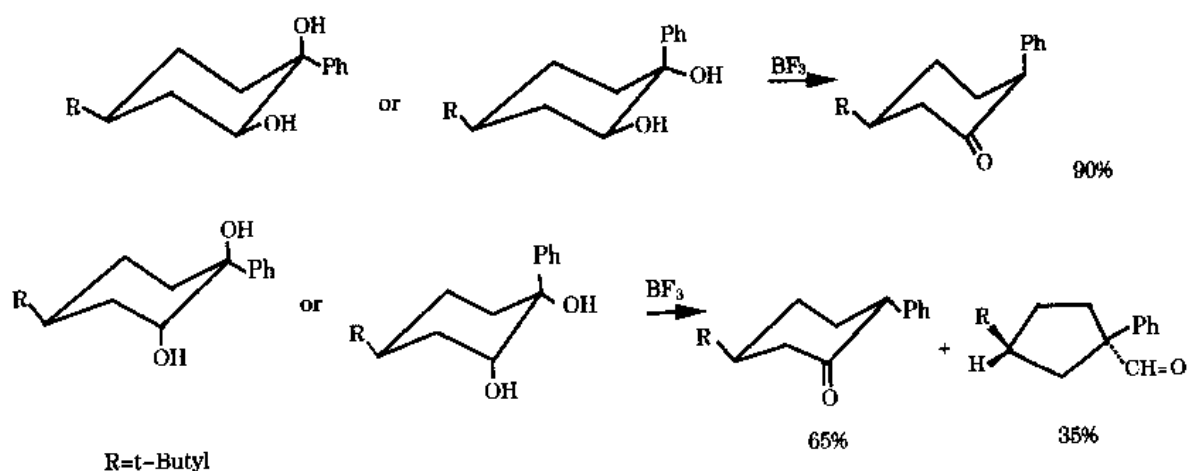
8.1 下列卡宾稳定性如何，试加说明。



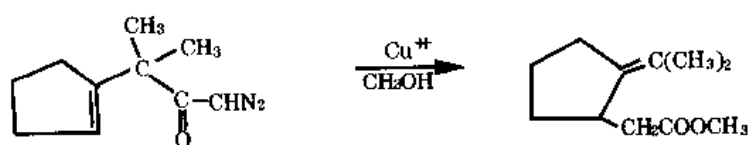
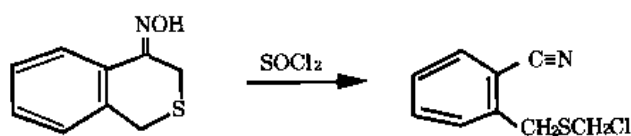
8.2 如何完成下列化合物间转换，用反应说明。



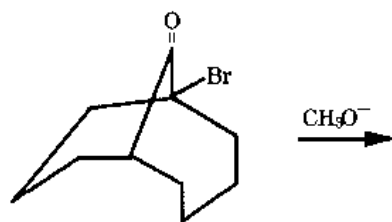
8.3 讨论下列反应中不同反应物的立体化学与产物组成的关系。



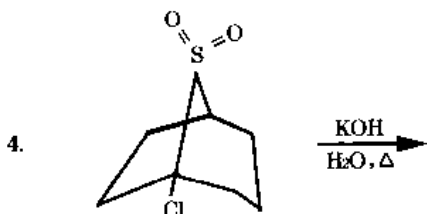
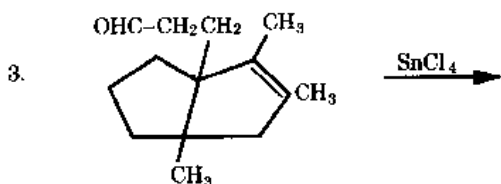
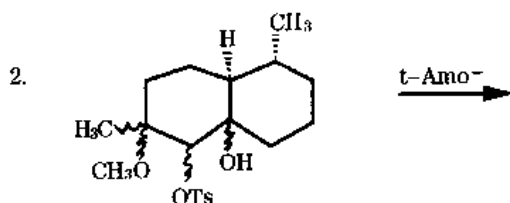
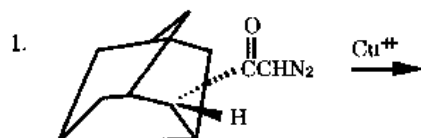
8.4 说明下列反应机制，指出产生下列反应的结构特点。如果反应按正常反应进行应得到什么产物？



8.5 指出下列化合物的 Favorskii 反应产物。机理研究表明它在进行反应时，环丙酮机理和 Semibenzilic 机理均可，依照反应条件而定。请举出两种实验方法用来测定反应时遵循的过程。



8.6 完成下列反应式：



9 杂环化合物的合成

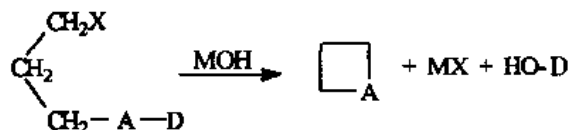
有机杂环化合物是指那些至少含有一个杂原子的有机环状化合物。据估计,在现有已知的有机化合物中,杂环化合物的数量占总数的 65% 以上。因此,杂环化合物在有机化学的各个研究领域,尤其是药物研究领域占有极其重要的地位。本章重点介绍常见有机杂环化合物的主要合成方法。

9.1 四员杂环化合物

早在 1899 年,人们就合成了最简单的一个四员杂环化合物—氮杂环丁烷。直到 1942 年后,在青霉素的结构测定中,发现 β -内酰胺对青霉素的活性起着重要作用,从而,才引起对四员杂环化合物研究的广泛兴趣。常见的四员杂环化合物有含一个杂原子的饱和四员杂环化合物和四员杂环的酮式衍生物,主要通过环合法和 $[2+2]$ 环加成法合成。

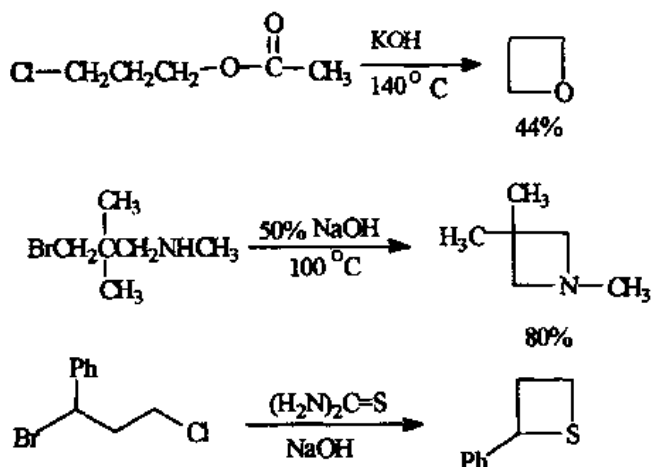
9.1.1 环合法

环合法是通过 β -卤代衍生物在碱性条件下发生分子内亲核取代反应来实现的。主要用来合成含一个杂原子的饱和四员杂环化合物。反应式如下:



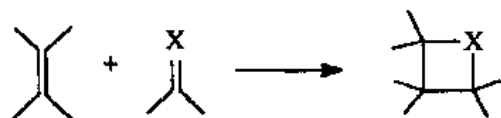
式中 $\text{X} = \text{Br}, \text{Cl}$ 等; $\text{A} = \text{O}, \text{S}, \text{N}$; $\text{D} = \text{CH}_3\text{CO}-, -\text{SO}_3\text{H}, -\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5, \text{p-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2-, -\text{C} \equiv \text{N}^+\text{H}(\text{NH}_2)$ 等; $\text{M} = \text{K}, \text{Na}$ 。

例如:



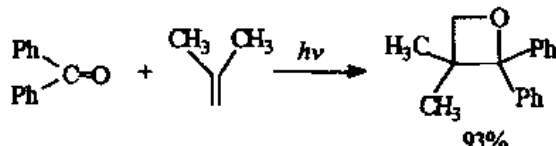
9.1.2 [2+2] 环加成

是由一个含碳-碳双键的化合物与一个含杂原子双键的化合物发生环加成反应，生成四员杂环化合物，产率通常很高。其反应通式如下：

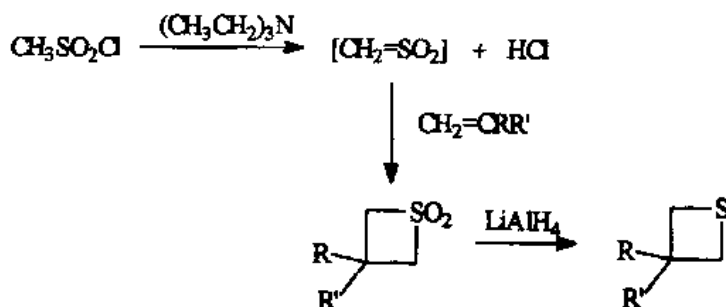


式中，X = O, S, NH 等。

例如：二苯酮与异丁烯在光照下加热，生成氧杂环丁烷。

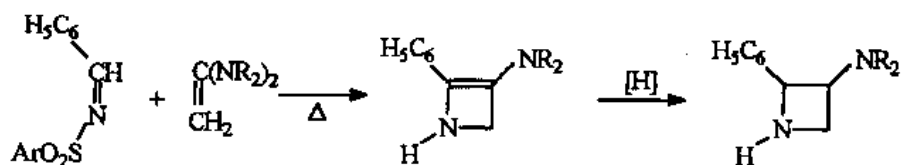


甲磺酰氯在三乙胺作用下，失去一分子氯化氢，生成中间体 $\text{CH}_2=\text{SO}_2$ 。如果在该溶液中加入含有双键的化合物，则立即发生 [2+2] 环加成反应，生成环丁砜衍生物，用 LiAlH_4 还原，得到噻丁环衍生物。反应如下：



式中，R, R' = 烷基，芳基，烷氧基。

用类似的方法，通过相应的含氮化合物的反应，可得到吡咯丁衍生物：



含 O, S, N 的饱和四员杂环酮式衍生物中，最重要的是 β -内酰胺类化合物。作为一类抗生素，占全部抗生素年产量的 75% 以上。利用 [2+2] 环加成法，通过选用不同的原料，得到不同取代的 β -内酰胺衍生物。例如：

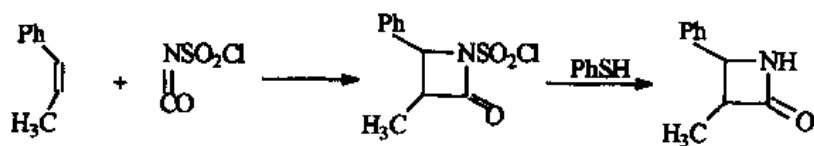
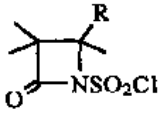
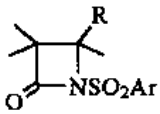
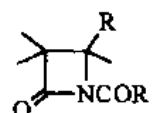
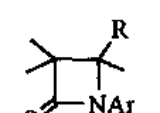
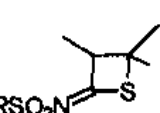
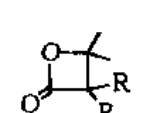
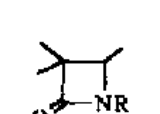


表 9.1 列出的是通过 [2+2] 环加成合成四员环的一些例子。

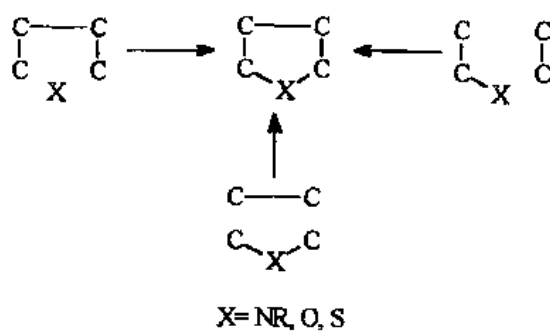
表 9.1 通过 [2+2] 环加成合成四员杂环常用的反应组分

试剂	典型的反应物	产物
$\text{ClSO}_2\text{N}=\text{C}=\text{O}$	烯, 二烯, 烯醇醚	
$\text{ArSO}_2\text{N}=\text{C}=\text{O}$	烯胺, 烯醇醚	
$\text{RCO}\text{N}=\text{C}=\text{O}$	烯胺, 烯醇醚	
$\text{ArN}=\text{C}=\text{O}$	烯胺	
$\text{RSO}_2\text{N}=\text{C}=\text{S}$	烯胺	
$\text{R}_2\text{C}=\text{C}=\text{O}$	活泼羰基化合物	
$\text{RN}=\text{C}=\text{NR}$	烯酮	

9.2 五员杂环化合物

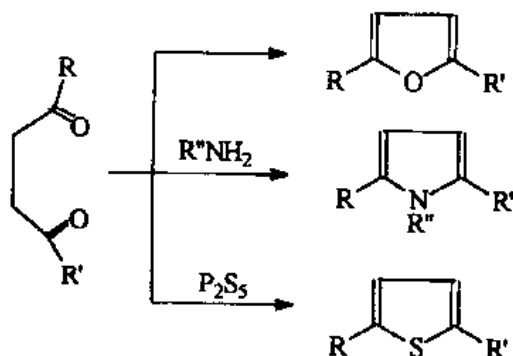
9.2.1 含一个杂原子的孤立五员环化合物

这类化合物中最常见的是吡咯, 呋喃和噻吩衍生物。根据取代基的不同, 构成它们骨架的方法有下列三种。

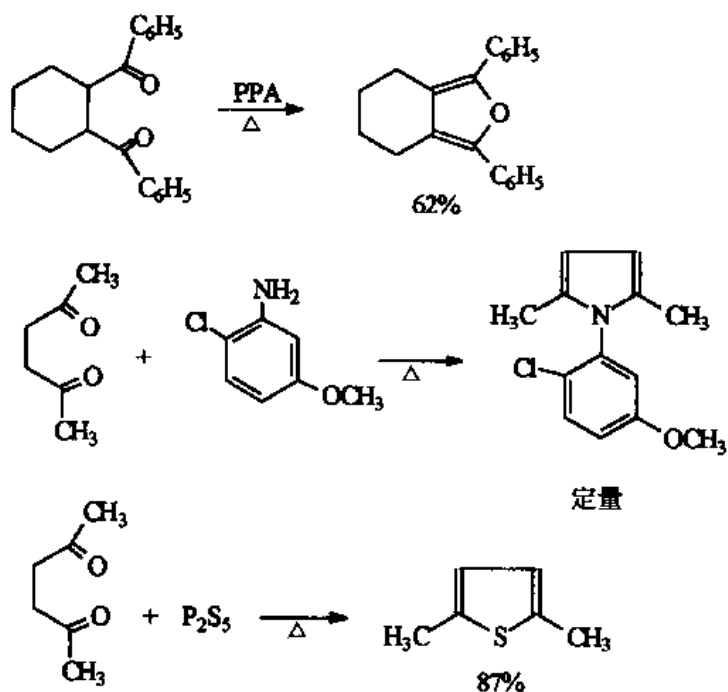


9.2.1.1 Paal-Knorr 合成法

1, 4-二羰基化合物在脱水剂存在下, 自身缩合形成呋喃衍生物; 与氨或伯胺反应, 生成吡咯衍生物; 与五硫化二磷反应, 生成噻吩衍生物。此方法是制备单杂原子五员杂环化合物的一种重要方法。该方法的关键是合成合适的 1, 4-二羰基化合物。

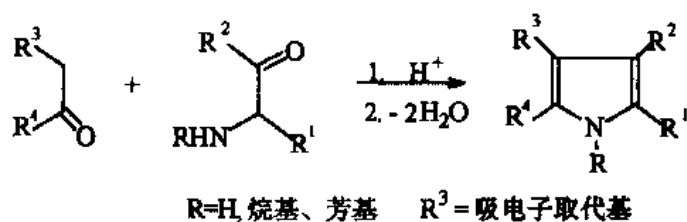


例如:



9.2.1.2 Knorr 合成法

是合成吡咯衍生物的一种重要方法。在酸性条件下, 由 α -氨基酮与含有活泼 α -亚甲基的酮反应制得。

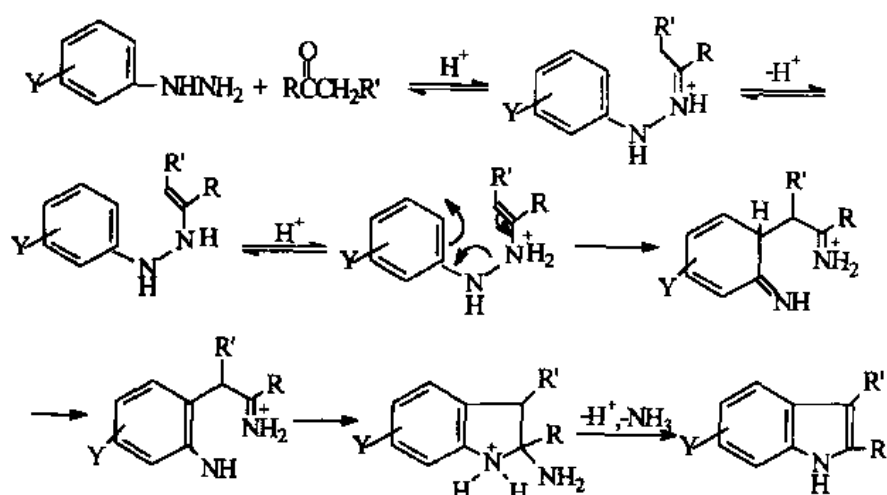


$$\begin{array}{c} \text{R}'\text{-C=O} \\ | \\ \text{R-C=O} \end{array} + \begin{array}{c} \text{P}^+\text{PH}_3 \\ | \\ \text{S} \\ | \\ \text{P}^+\text{PH}_3 \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{R} \quad \text{R}' \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{S} \end{array}$$
$$n\text{-C}_4\text{H}_9\text{NH}_2 + n\text{-C}_3\text{H}_7\text{CHO} + \text{CH}_3\text{CH}_2\text{NO}_2 \xrightarrow[\text{THF (1 ml), } 60^\circ\text{C, 15 h}]{\text{SnCl}_3 \text{ (0.05 mmol)}} \text{Product} \quad 65\%$$

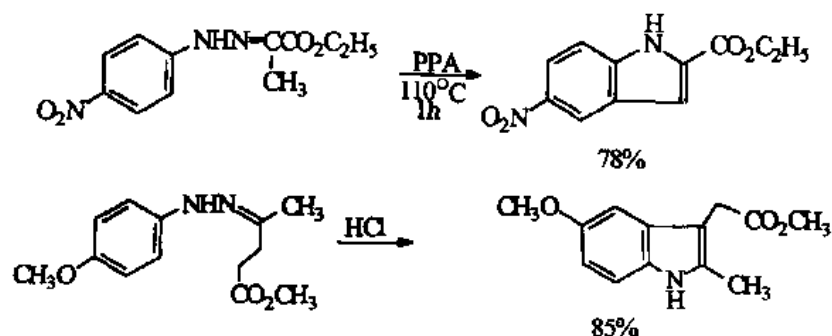
$$\text{RNH}_2 + \text{R}'\text{CH}_2\text{CHO} \longrightarrow \text{R}'\text{CH}=\text{NR} \xrightarrow{\text{SnCl}_3} \text{R}'\text{CH}=\text{C}(\text{R}')=\text{NR}$$

$$\xrightarrow{\text{R}''\text{CH}_2\text{NO}_2} \text{Intermediate} \longrightarrow \text{Intermediate} \longrightarrow \text{Intermediate} \longrightarrow \text{Product}$$

202

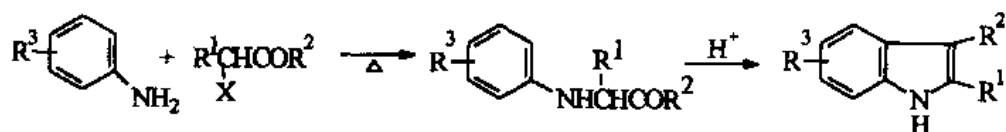


该反应中常用的催化剂是 ZnCl_2 , PCl_3 , PPA 等。羰基化合物的 α -位至少要有一个氢原子, 羰基化合物可以是醛、酮、醛酸、酮酸以及它们的酯。反应的关键一步是环化反应。苯肼的芳环上可以连有各种取代基, 但吸电子取代基对反应不利。间位取代的苯肼, 有两种闭环方向, 这决定于取代基的性质, 给电子取代基时, 主要生成 6-取代吲哚 (即对位闭环), 而吸电子取代基时, 主要生成 4-取代吲哚 (即邻位闭环)。该方法十分简单, 使用非常广泛。例如:



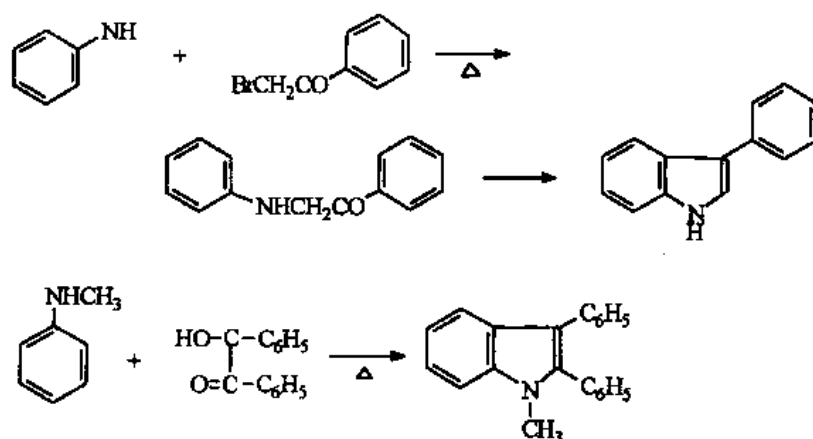
9.2.2.2 Bischler 合成法

是由等当量的 α -卤代酮和芳胺一起加热, 先生成中间体 α -芳氨基酮, 然后, 在酸存在下环化得相应的吲哚衍生物。反应式如下:



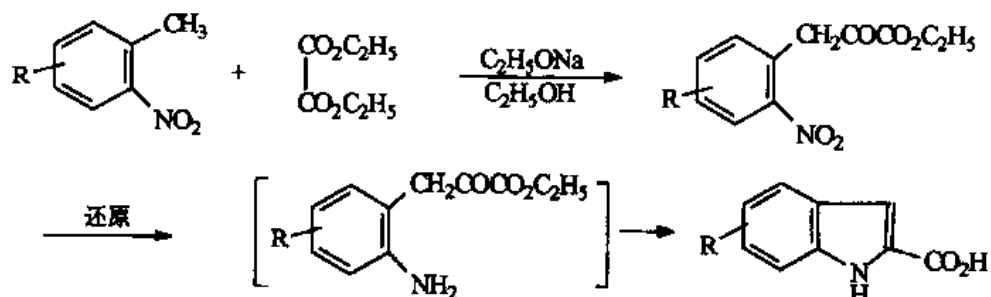
式中 R^1, R^2 = 烷基, 芳基; R^3 = H, 烷基; X = Br, Cl, OH, NHC_6H_5 等。

例如:

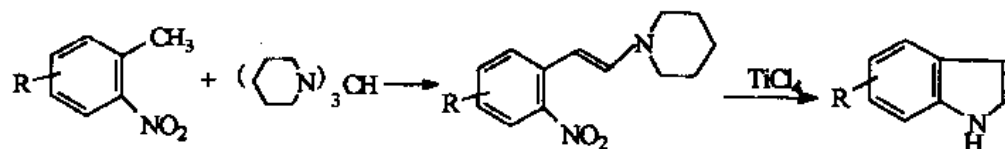


9.2.2.3 Reissert 合成法

是由邻硝基甲苯的活泼甲基与草酸酯反应，先生成邻硝基丙酮酸酯，硝基被还原，进而环化，最后得到吲哚-2-羧酸酯，而且，产物可以水解和脱羧。常用的还原剂是锌加乙酸，硫酸铁-氢氧化铵，锌汞齐-盐酸等。本方法特别适合于制备只有苯环上有取代基的吲哚衍生物。其反应通式如下：



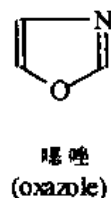
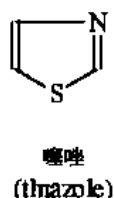
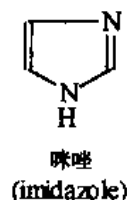
改进的 Reissert 合成法，可以直接得到五员环上无取代基的吲哚衍生物，反应式如下：

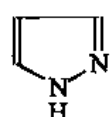


9.2.3 含两个杂原子的五员单环

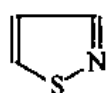
含两个杂原子的五员单杂环化合物，根据结构和性质不同可分为三类：即唑，氢化唑和只含氧或硫原子的非唑类。其中常见的是前两类，其母体结构如下：

唑类：

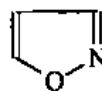




吡唑
(pyrazole)

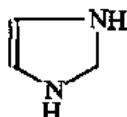


异噻唑
(isothiazole)



异噁唑
(isooxazole)

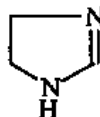
氢化唑类:



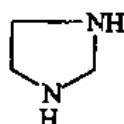
4-咪唑啉
(4-imidazoline)



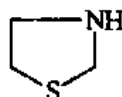
3-咪唑啉
(3-imidazoline)



2-咪唑啉
(2-imidazoline)



咪唑烷
(imidazolidine)

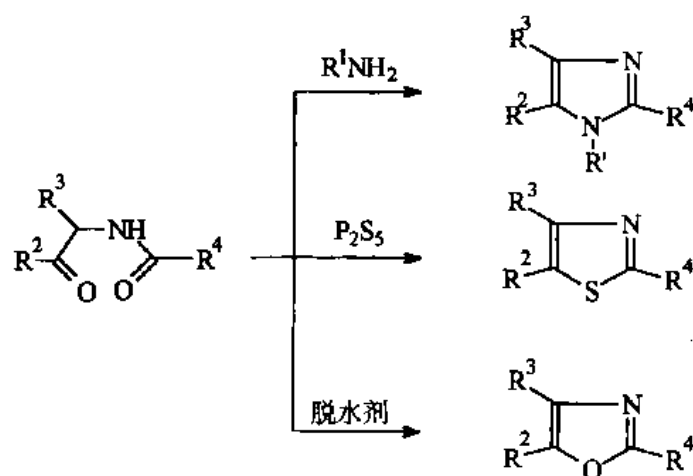


噻唑烷
(thiazolidine)

9.2.3.1 唑类化合物的合成

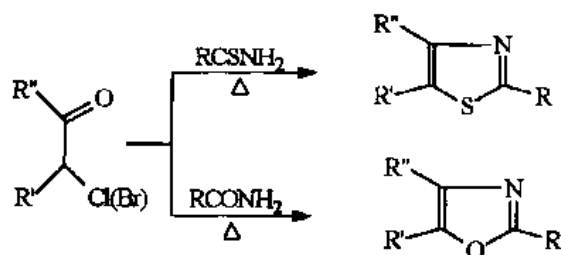
(1) [4 + 1] 合成法

该方法类似于 Paal-Knorr 合成法, 即由 α -酰基氨基酮与胺、五硫化二磷或脱水剂作用, 环化成对应的咪唑、噻唑或噁唑类化合物。操作简便, 收率较高, 主要原料 α -酰基氨基酮也容易制得, 是制备这类化合物的好方法。其反应通式如下:

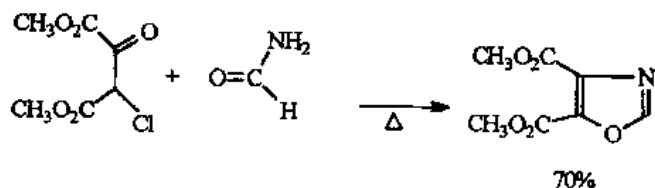
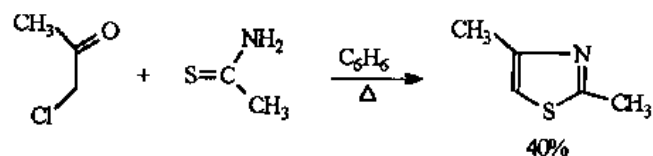


(2) [2c + 3x] 合成法

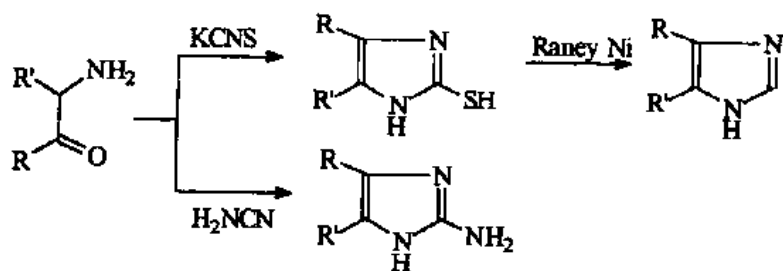
这里 2c 通常是 α -羟基酮或 α -卤代酮, 3x 为酰胺或硫代酰胺等。2c 和 3x 组分一起加热即可环合成对应的噻唑或噁唑类衍生物。通式如下:



例如：

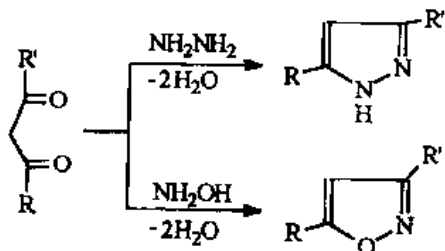


α -氨基醛或酮是合成咪唑类化合物的重要中间体，它们用热的硫氰酸钾水溶液处理，生成 2-巯基咪唑类化合物，巯基可被 Raney 镍还原，得到咪唑类化合物。和氨基腈作用，生成 2-氨基咪唑类化合物。通式如下：



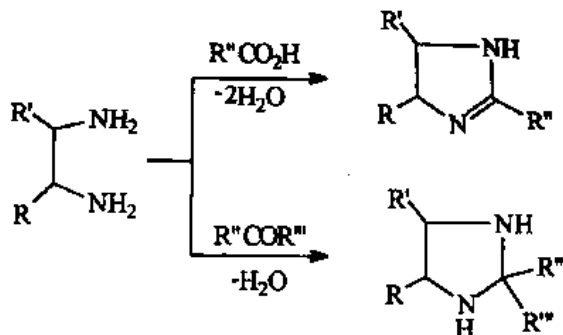
(3) 异唑类化合物

1, 3-二羰基化合物与肼或羟胺反应，脱水环合可得到对应的吡唑或异噁唑类化合物。反应如下：



9.2.3.2 氢化唑类化合物

1, 2-二胺与羧酸、醛或酮反应，可分别得到咪唑啉和咪唑烷：



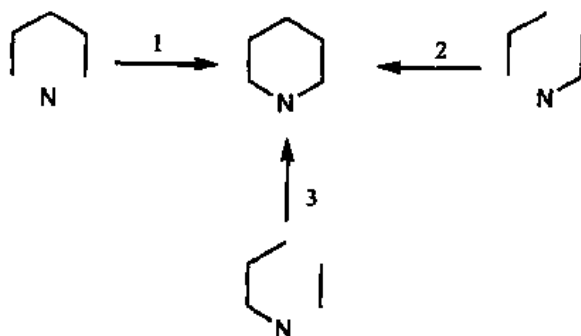
9.3 六员杂环化合物

9.3.1 含一个杂原子的六员环

含一个杂原子的六员杂环类化合物中，重要的有吡啶、喹啉、异喹啉、吡喃和苯并吡喃等类化合物。

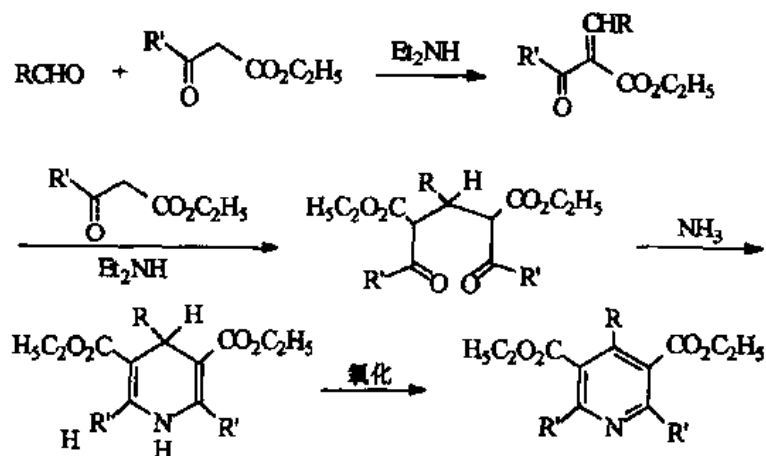
9.3.1.1 吡啶及其衍生物

构成吡啶环骨架的方法主要有列三种：

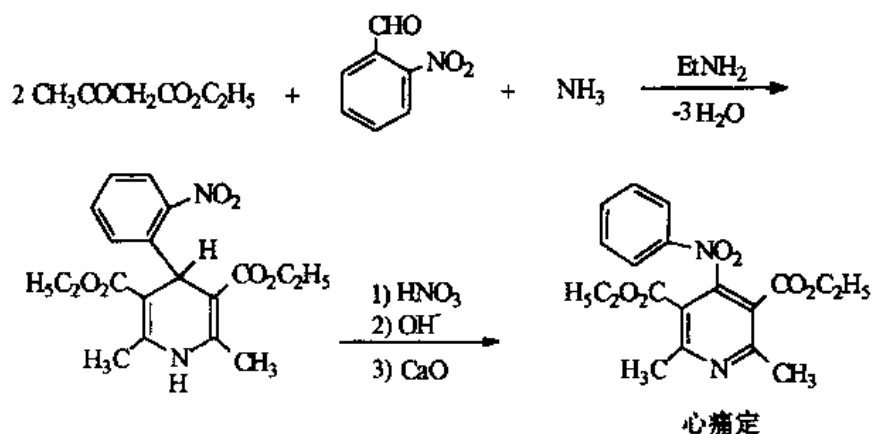


(1) Hantzsch 合成法

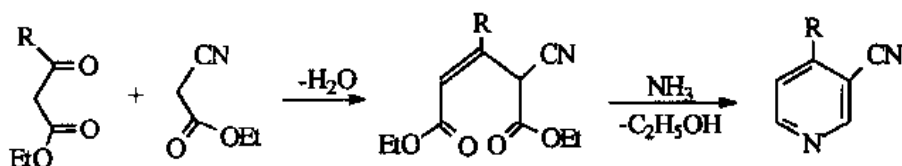
该法是 2 分子 β -酮酸酯与 1 分子醛和 1 分子氨的缩合反应。经过连续的醇醛缩合和共轭加成反应。形成饱和的 1,5-二羰基化合物，然后，同氨环化生成二氢吡啶环系，再经氧化脱氢，得到相应的对称取代的吡啶。这是合成各种取代吡啶的最有用的方法之一。反应式如下：



例如心血管类药物心痛定就是用该法合成的。



Hantzsch 合成法的关键是 1, 5-二羰基化合物的合成, 因此, 作为该方法的扩展, 选用不同的羰基化合物为原料, 可得到各种取代的吡啶衍生物。例如:

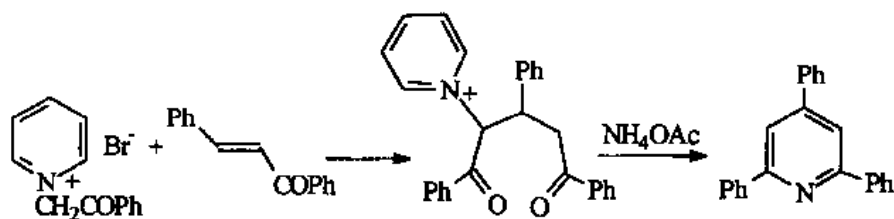


研究还发现, 用醋酸铵代替该方法中的氨在醋酸中反应, 可使反应更容易操作。例如:



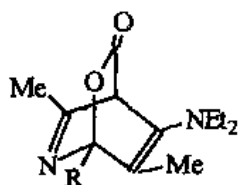
(2) Kröhnke 合成法

是利用吡啶叶立德对 α, β -不饱和羰基化合物进行共轭加成, 先得到 1, 5-二羰基化合物, 然后与氨环合直接得到吡啶衍生物。这是合成吡啶衍生物的一个好方法, 尤其适用于 2, 4, 6-三取代吡啶衍生物的合成。例如:



(3) [4+2] 环加成法

该方法实际上是 Hetero-Diels-Alder 反应。从理论上讲, 可以通过二烯对腈的碳-氮三键进行加成, 生成二氢吡啶类化合物, 但是, 由于腈的活性太弱, 所需要的反应条件太苛刻, 不易实现。多数情况下, 是采用环状的氮杂二烯体与烯烃或炔烃进行环化加成, 再进行逆 Diels-Alder 反应, 并消除一稳定分子。例如 A 中, 环加合产物 (A') 脱去 CO_2 ; B 和 C 中, 环加合产物脱去 HCN , 而 D 中, 一分子氮从环加合产物中脱去。



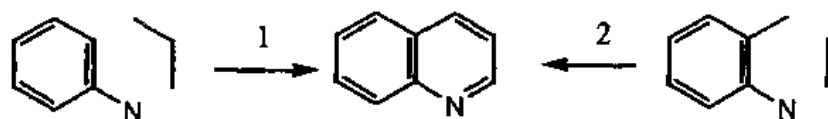
A'

表 9.2 通过烯烃或炔烃与杂环二烯体的 Hetero-Diels-Alder 反应制备吡啶衍生物

	二烯体	亲二烯体	条件	产物
A		$\text{Et}_2\text{NC}\equiv\text{CMe}$	$\text{Et}_2\text{O}, 20^\circ\text{C}$	
B		$\text{Et}_2\text{NC}\equiv\text{CMe}$	$\text{MeCN}, 80^\circ\text{C}$	
C		$\text{Et}_2\text{NC}\equiv\text{CMe}$	$\text{CHCl}_3, 25^\circ\text{C}$	
D		$\text{H}_2\text{C}=\text{CHOAc}$	dioxane	

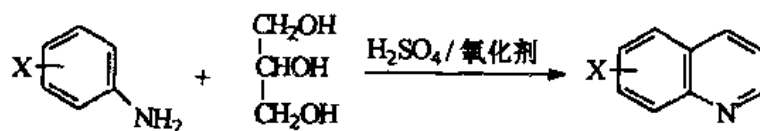
9.3.1.2 喹啉及其衍生物

构成喹啉环骨架的途径主要有两种：

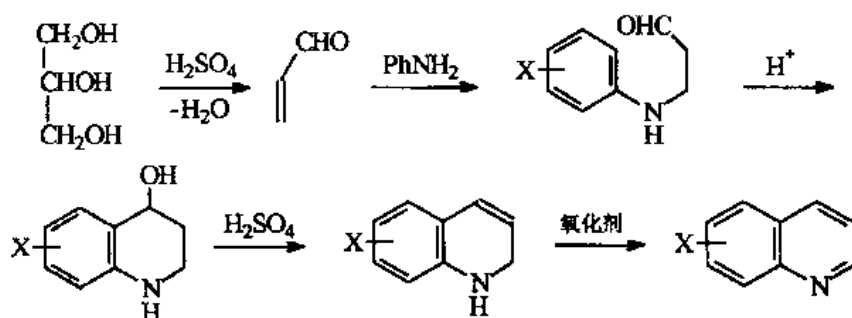


(1) Skraup 合成法

是由芳胺与甘油的混合物在浓硫酸及氧化剂存在下共热生成喹啉类化合物。通式如下：



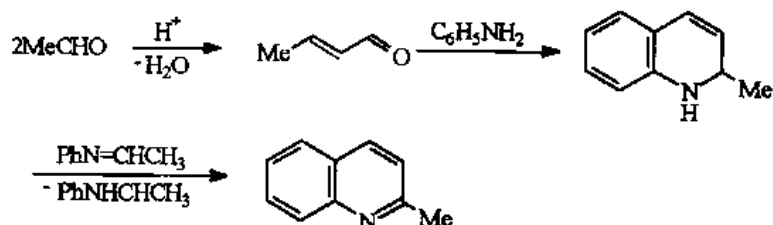
氧化剂可以是硝基苯, H_3AsO_4 , I_2 , Fe_2O_3 等。其反应历程如下：



根据上述反应历程可知，若式中 X 位于氨基的邻位或对位时，只得到一种产物；若式中 X 位于氨基的间位时，则有两种环化方向。取代基的性质决定环化的方向，当 X 为给电子取代基时，如，-OH，-CH₃，-OCH₃ 等，主要生成 7-位取代喹啉；当 X 为吸电子取代基时，如-NO₂，-CO₂H 等，主要生成 5-位取代喹啉。

(2) Döbner-von Miller 合成法

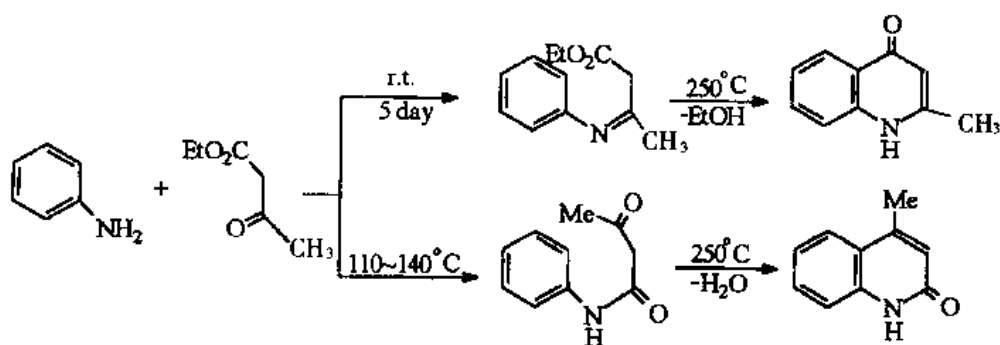
这个方法是对 Skraup 合成法的改进，一是通过醇醛缩合反应来制得 α ， β -不饱和羰基化合物，可以在喹啉环的 2-位和 3-位引入不同取代基；二是用 PhN=CHCH₃ 代替 Skraup 方法中的氧化剂。例如：



有人认为，该反应与 Skraup 反应的过程不同，但是，至今还不十分清楚。

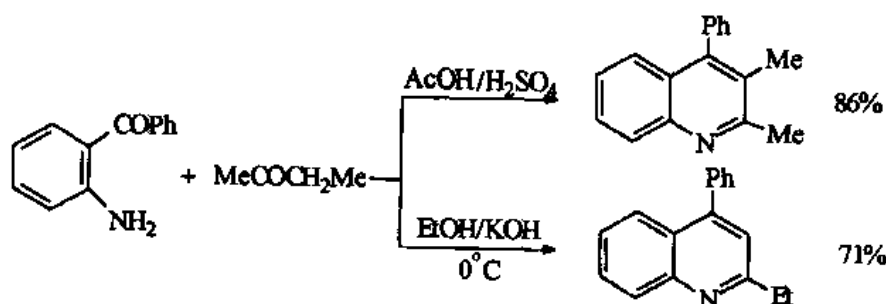
(3) Combes 合成法

芳胺在酸性条件下与 1, 3-二羰基化合物反应，首先是形成 Schiff 碱，然后环化，芳构化，得到各种取代喹啉。当以 β -酮酸酯为原料时，低温下，首先是酮羰基与芳胺反应生成亚胺，高温下，首先是酯基与芳胺反应生成酰胺。因此，在不同的条件下，最终的产物也不同。例如：

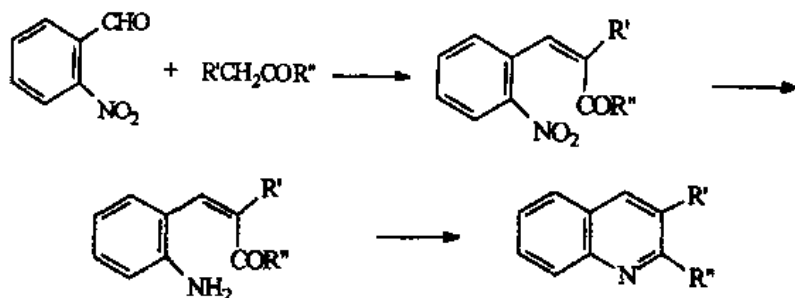


(2) Friedlaender 合成法

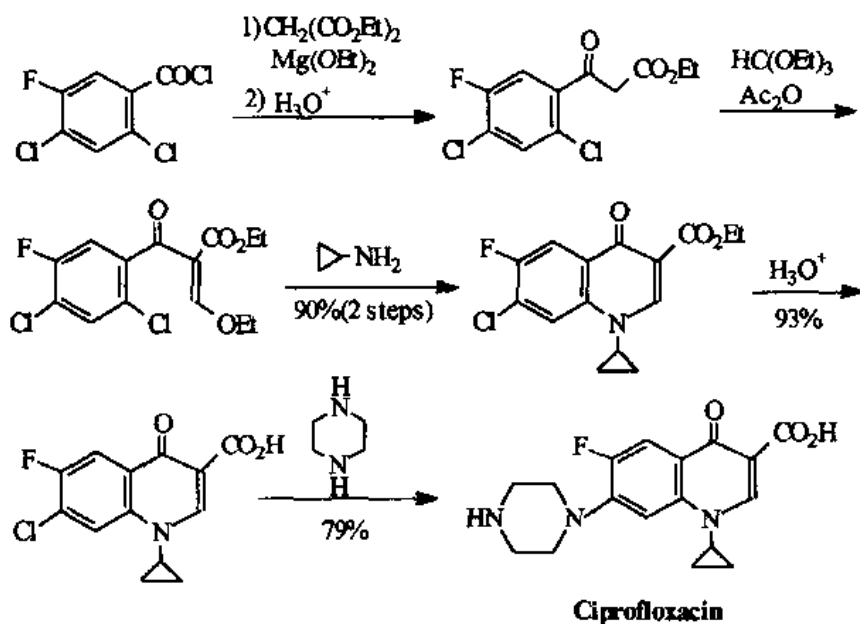
邻氨基苯甲醛或酮与含有 -CH₂CO- 结构单元的化合物反应，得到 2-, 3-或 4-取代的喹啉化合物。反应既可在碱性条件下进行，也可在酸性条件下进行，但产物不同。例如：



此法的一个缺点是邻氨基羰基化合物的制备比较困难，后经改进，在缩合一步用邻硝基羰基化合物代替邻氨基羰基化合物，然后将硝基还原成氨基再闭环，克服了上述缺点。



一个以邻二取代苯为起始原料的例子是抗生素 ciprofloxacin 的合成^{*}，合成中，环丙氨作为亲核试剂用于闭环反应。反应如下：

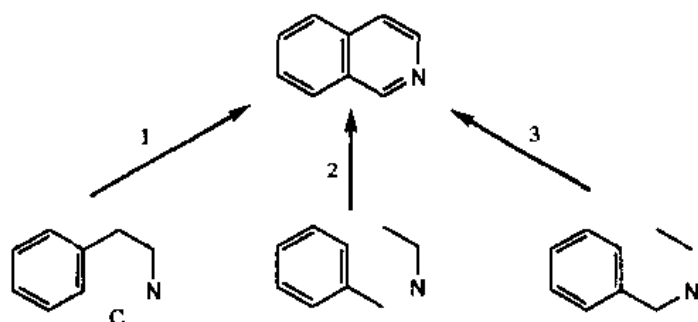


^{*} K. Grohe and H. Hertzner, Liebigs Ann. Chem., 1987, 29.

S. Radl and D. Bouzard, Heterocycles, 1992, 34, 2143.

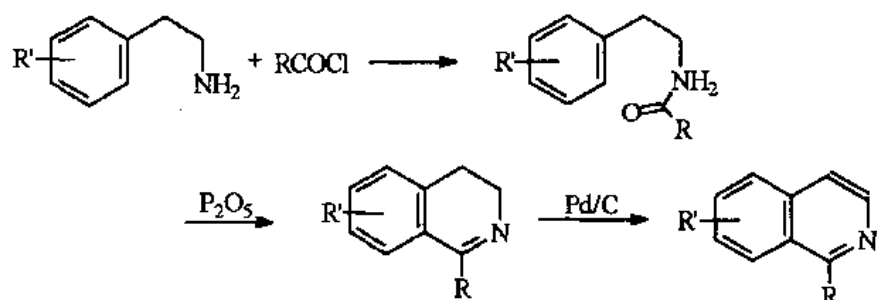
9.3.1.3 异喹啉类化合物

异喹啉类化合物的骨架可通过下列三种途径构成：



(1) Bischler-Napieralski 合成法

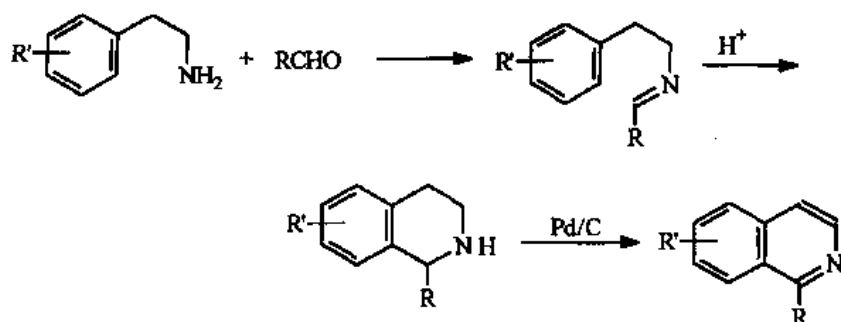
β -芳乙胺的酰化衍生物，在五氧化二磷，三氯氧磷或氯化锌等 Lewis 酸存在下，发生分子内缩合环化反应，生成 3,4-二氢异喹啉衍生物，然后在 Pd-C 作用下脱氢，即得异喹啉类化合物。其反应通式如下：



式中 $R = H$, 烷基, 芳基等; $R' = H$, 烷基, 烷氧基等。

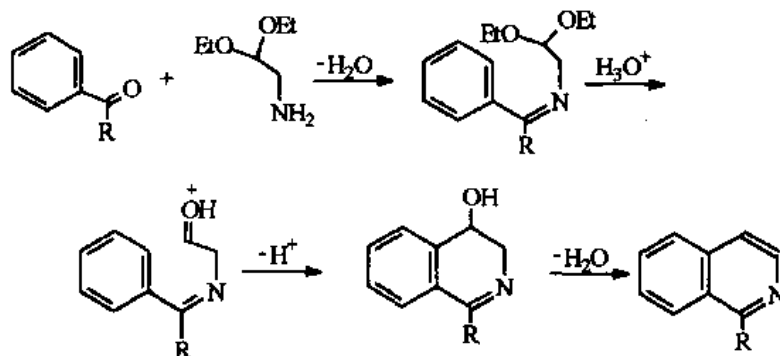
(2) Pictet-Spengler 合成法

该方法对 Bischler-Napieralski 合成法进行了改进，使 β -芳乙胺在稀酸存在下先与醛形成 Schiff 碱，然后通过类 Mannich 反应闭环，得到四氢异喹啉类化合物，进而催化脱氢得异喹啉类化合物。由于 Schiff 碱非常容易制得，所以，这是合成各种取代异喹啉的一种好方法。例如：



(3) Pomeranz-Fritsch 合成法

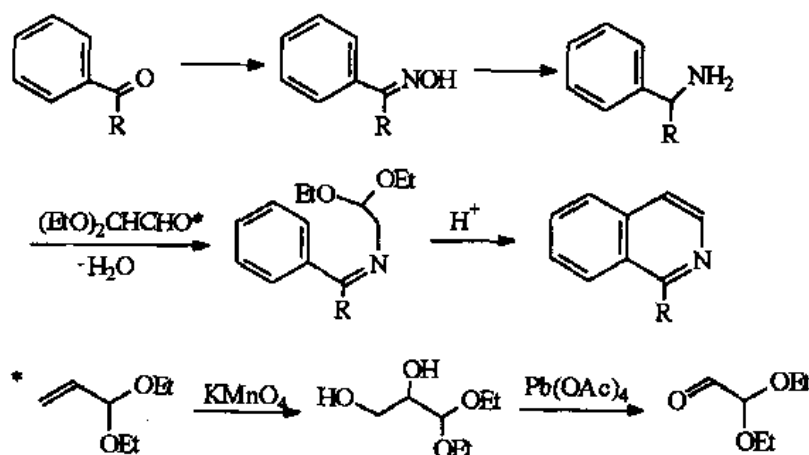
由 α -氨基乙醛的乙醇缩醛与芳醛或芳酮反应生成对应的亚胺，然后在酸的作用下合环、脱水得到各种取代的异喹啉。反应式如下：



该方法的产率通常不超过 50%，而且，由于芳酮不易形成 Schiff 碱，所以收率更低。不是合成 1-取代异喹啉的一个好方法。

(4) Schlittler-Müller 合成法

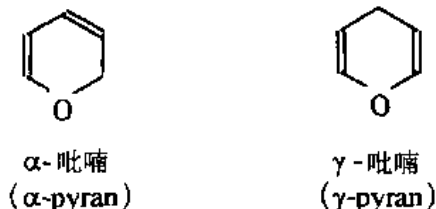
该方法是对 Pomeranz-Fritsch 合成法的一个补充。以芳酮为起始原料，首先与羟胺反应生成肟，然后还原成胺再与单一缩乙二醛反应，在酸性条件下，环合得到 1-取代的异喹啉。收率有较大提高。



9.3.1.4 吡喃、吡喃酮及吡喃鎓盐

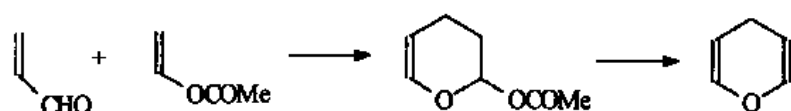
(1) 吡喃及衍生物

吡喃是指含有两个碳碳双键的氧杂六员环化合物，随双键的位置不同，有 α -吡喃和 γ -吡喃两种异构体。

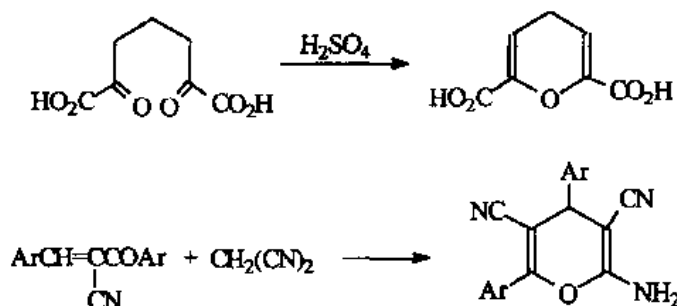


α -吡喃本身现在还不能合成，其衍生物一般不稳定，容易开环生成相应的链状化合物。相对来说， γ -吡喃及其衍生物较为重要。

γ -吡喃本身可由下列方法合成：

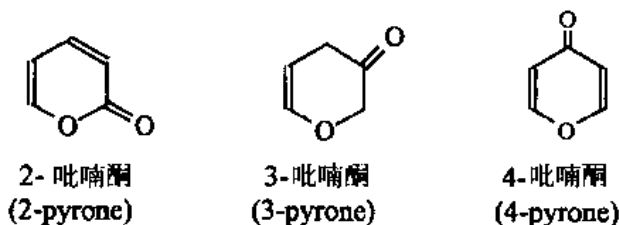


γ -吡喃衍生物可由对应的链状化合物环化制得，也可由 α , β -不饱和酮和丙二腈反应制得。例如：



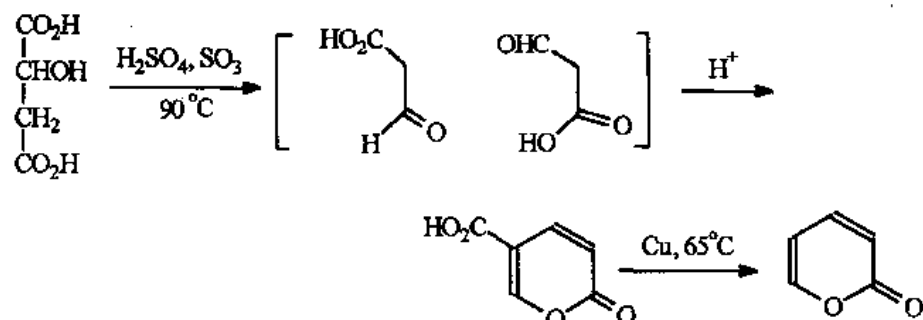
(2) 吡喃酮

吡喃酮有三种异构体，即 2-吡喃酮 (α -吡喃酮)、3-吡喃酮和 4-吡喃酮 (γ -吡喃酮) 其中 2-吡喃酮和 4-吡喃酮较为重要。

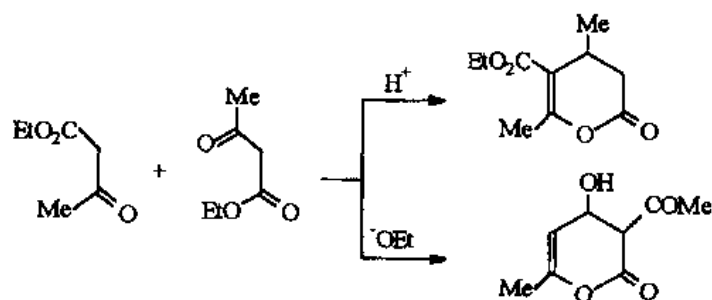


(i) 2-吡喃酮环系的合成方法

a. 由苹果酸脱水先生成甲酰基乙酸，进而发生双分子缩合反应，生成 2-吡喃酮-4-羧酸(阔马酸)，最后脱羧得到 2-吡喃酮。这是制备 2-吡喃酮本身的一种最方便方法。反应式如下：

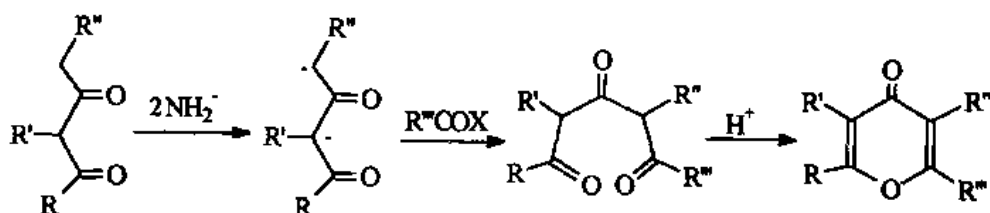


b. 以 β -酮酯为原料，在酸性条件下或在碱性条件下，可分别得到不同的三取代 2-吡喃酮。例如：

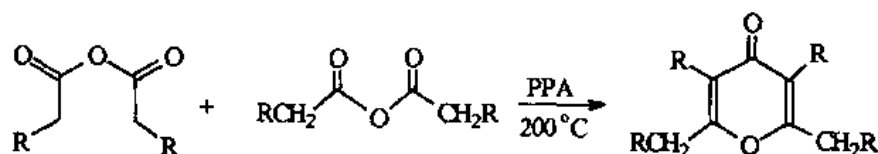


(ii) 4-吡喃酮环系的合成方法

a. 1, 3, 5-三酮环化法 三酮可以通过 1, 3-二酮的二价阴离子的酰基化制得。例如：

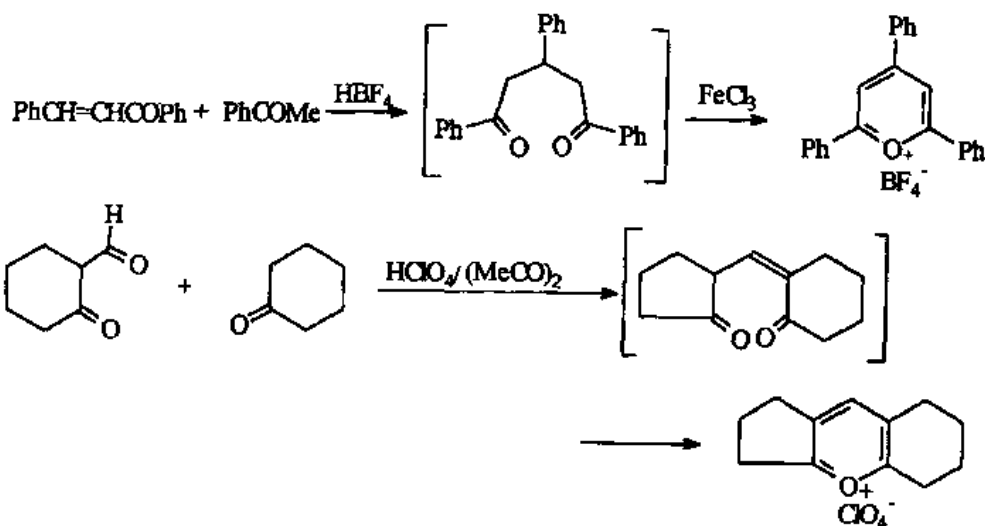


b. 对称烷基取代的 4-吡喃酮的简便合成法 利用脂肪酸或酸酐在 200℃ 下与聚磷酸反应。例如：



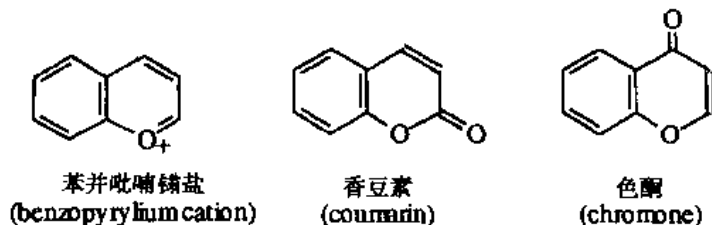
(3) 吡喃鎓盐

吡喃鎓盐是指含一个氧原子并带一正电荷的完全不饱和六员杂环化合物，是合成许多碳环和杂环化合物的有用中间体。一般是通过 1, 5-二羰基化合物在酸催化下环化制得。选择不同的原料制备 1, 5-二羰基化合物，可得到不同取代的吡喃鎓盐。例如：



9.3.1.5 苯并吡喃类化合物

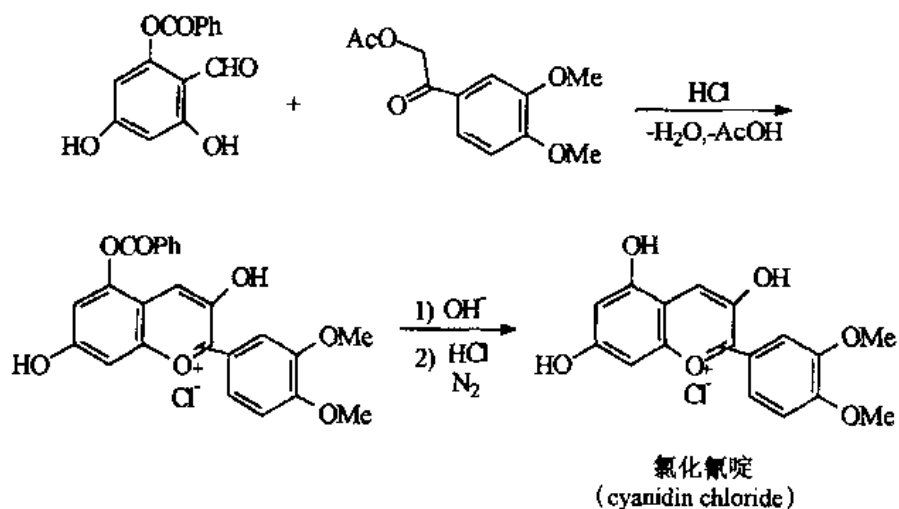
吡喃鎓盐和吡喃酮的苯并稠合类似物，代表了几类重要的天然产物环系，它们是苯并吡喃鎓盐、香豆素和色酮。



(1) 苯并吡喃鎓盐

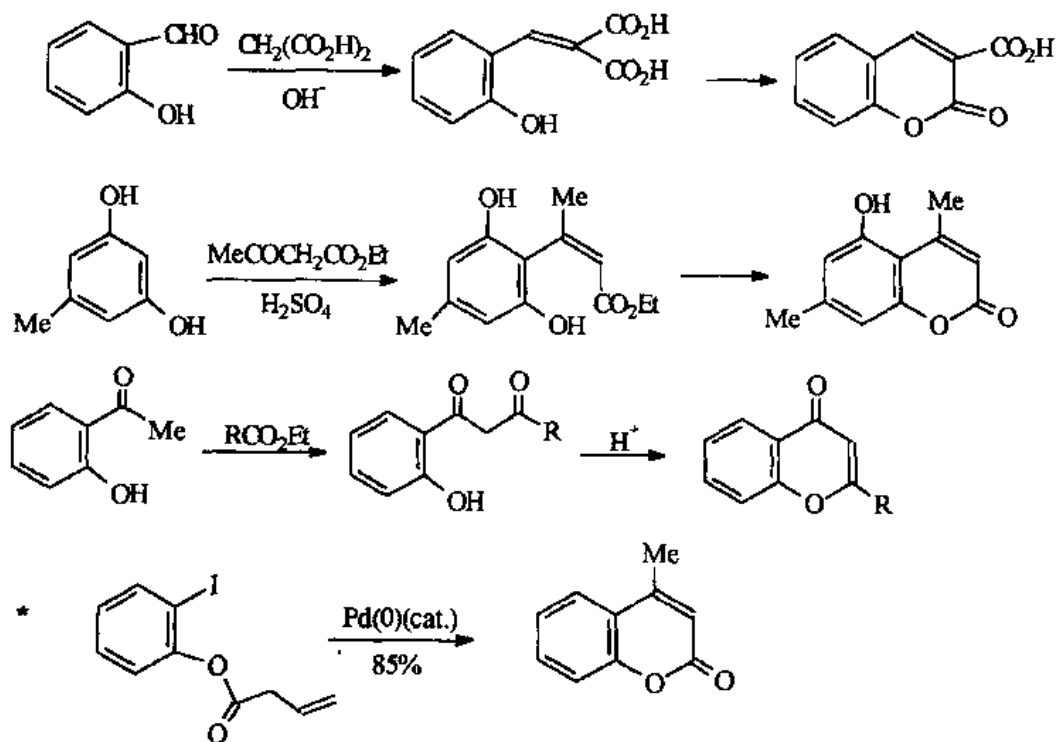
苯并吡喃鎓盐的合成与吡喃鎓盐的合成类似，可以通过不同取代的水杨醛与含 α -氢的酮

发生醇醛缩合反应，进而闭环，成盐得到苯并吡喃鎓盐。例如：



(2) 香豆素及色酮类化合物

香豆素及色酮类化合物可以由单或邻二取代苯类化合物的环化反应制备。实例如下，其中最后一个例子是最近报道的一种方法*。



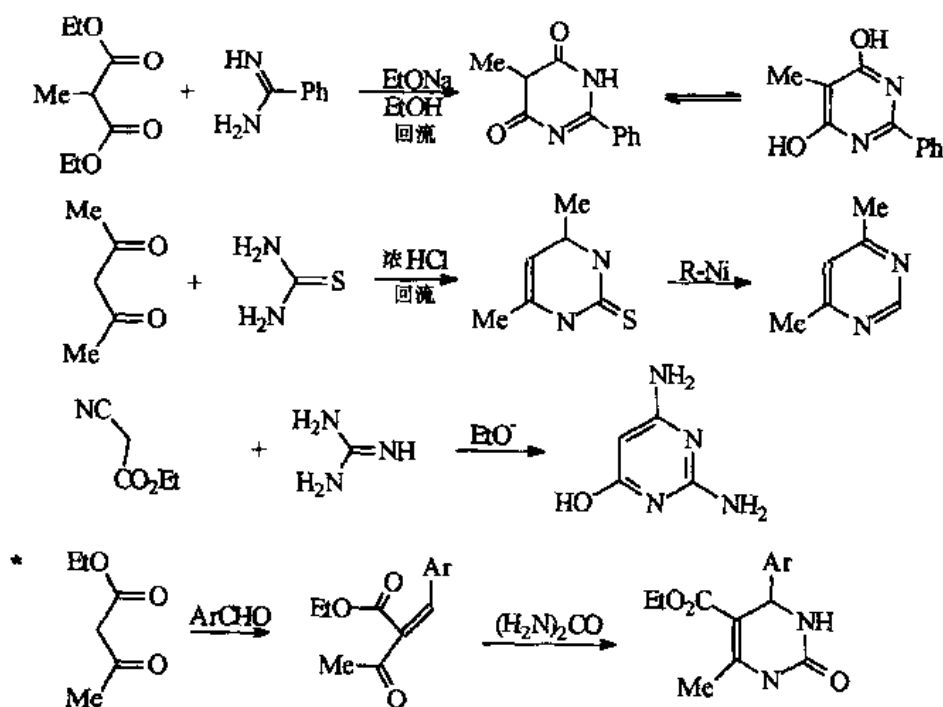
* M. Catellani, G.P. Chiusoli, M.C. Fagnola and G. Solari, *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35, 5919.

9.3.2 含两个或多个杂原子的六员环化合物

含有两个、三个和四个氮原子的芳香性六员杂环化合物，分别称为二嗪、三嗪和四嗪。含有一个氮原子和一个氧原子的六员杂环化合物称为噁嗪，含有一个氮原子和一个硫原子的六员杂环化合物称为噻嗪。

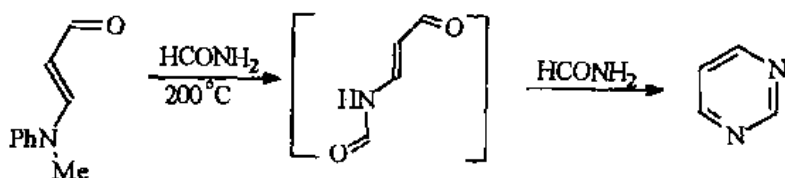
9.3.2.1 嘧啶及其衍生物

二嗪有三种异构体，即哒嗪（1, 2-二嗪）、嘧啶（1, 3-二嗪）、吡嗪（1, 4-二嗪）。其中嘧啶类化合物最重要，因为它们存在于核酸结构中。构成嘧啶环最常用的方法是，利用含有 C-C-C 单元的试剂与具有 N-C-N 骨架的试剂相作用。前者通常是 1, 3-二酮、 β -酮酯、 β -酮腈、丙二酸酯、丙二腈等，后者通常是尿素、硫脲、胍、脒等。例如：

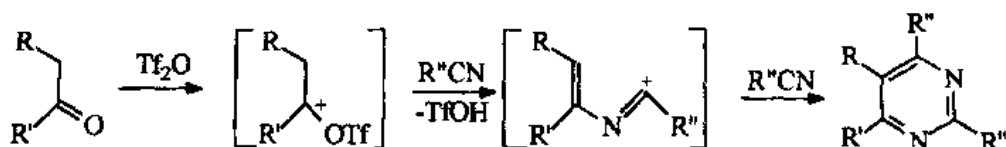


* M.P. Robertson and S.L. Miller, *Nature*, 1995, 375, 772.

1, 3-二羰基化合物或等当体与甲酰胺反应可得到 2-位无取代的嘧啶类化合物。例如嘧啶本身的合成：



最近，报道了一种既简单，又有效的合成三取代和四取代嘧啶的方法*。它是由酮与三氟乙酸酐和腈反应。通式如下：

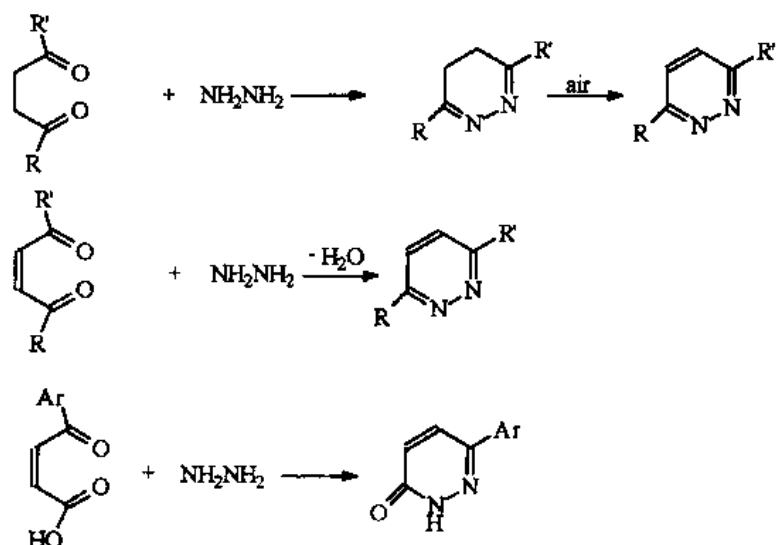


* A. Garcia Martinez, A. Herrera Fernandez, F. Moreno Jimenez, A. Garcia Fraile, L.R. Subramanian and M. Hanack, *J. Org. Chem.*, 1992, 57, 1627.

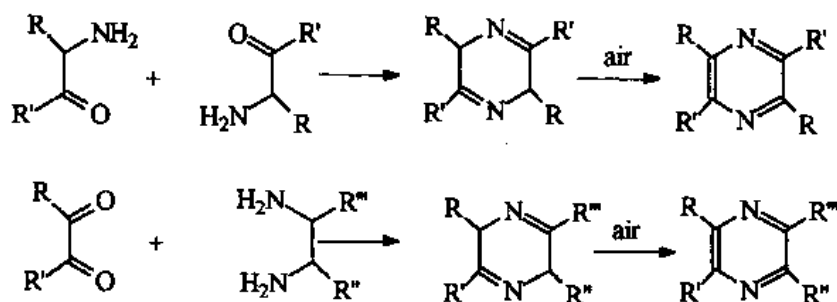
9.3.2.2 哒嗪和吡嗪及其衍生物

制备哒嗪及其衍生物的通用方法是由相应的 1, 4-二羰基化合物和胍进行缩合反应。饱

和的 1, 4-二羰基化合物得到的是二氢吡嗪, 二氢吡嗪很容易被氧化成芳香性的吡嗪。2, 3-不饱和 1, 4-二酮与肼反应, 则可直接得到吡嗪。 γ -酮酸或酯与肼反应生成吡啶酮 (pyridazinones)。

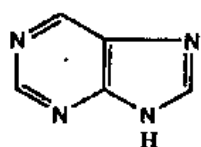


吡嗪类化合物通常由 α -氨基羰基化合物自身缩合, 或由 1, 2-二羰基化合物与 1, 2-二胺反应而得。其通式如下:

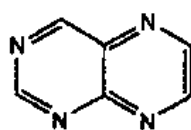


9.3.2.3 嘌呤和蝶啶类化合物

嘌呤和蝶啶是最重要的两个杂并杂环系。前者是嘧啶并咪唑, 后者是嘧啶并吡嗪。它们都以各种衍生物的形式存在于生物体中, 并在生物的生命发展过程中起着重要作用。

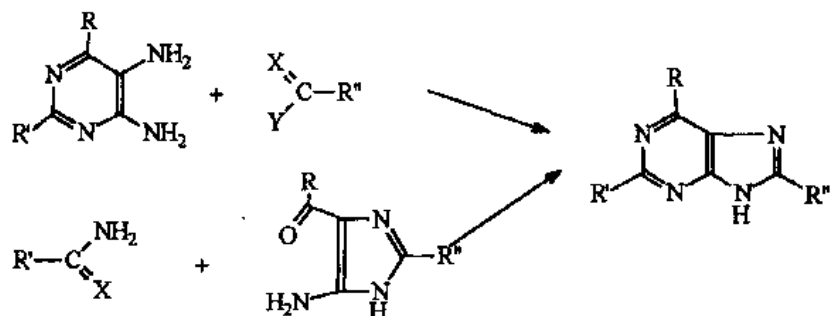


嘌呤
(purine)

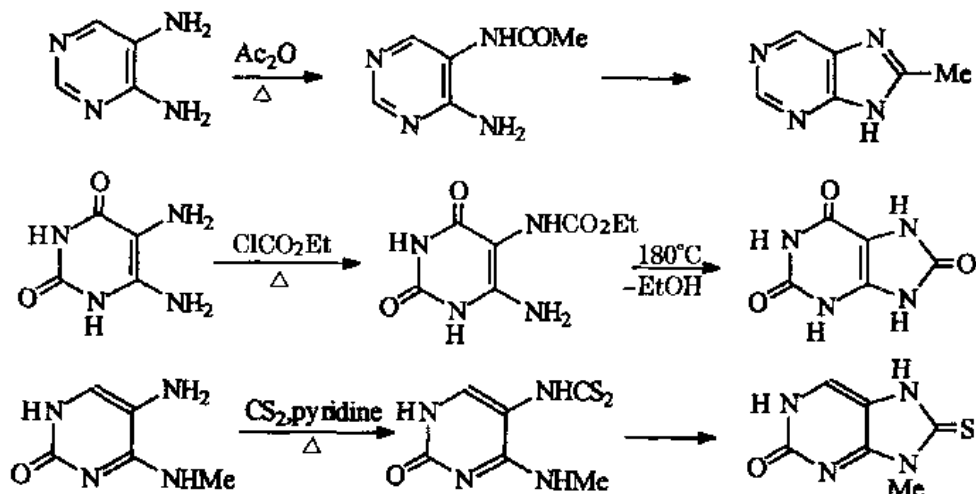


蝶啶
(pteridine)

嘌呤及其衍生物的合成有两种方法。一种是以取代嘧啶为起始原料, 即 Traube 合成法; 另一种是以相应的咪唑环为起始原料。反应如下:

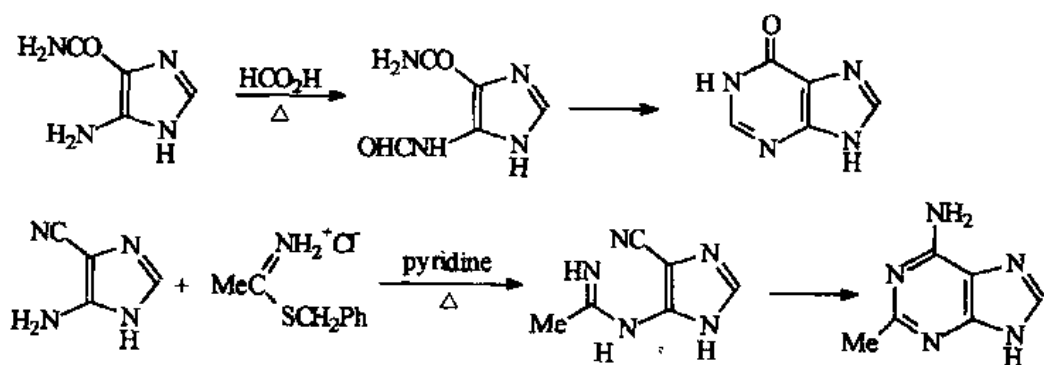


前一种方法中的 $R''-C(X)Y$ ，最初是用甲酸，后来发现也可用甲酰胺、甲脒、原甲酸乙酯等试剂代替甲酸。由于该方法两种组分中取代基的范围很广，所以，这一方法有着广泛的应用。例如：

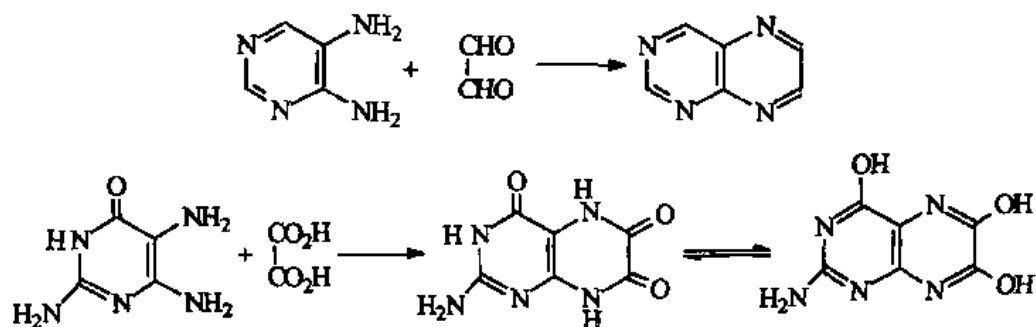


后一种方法是对前一种方法的补充，5-氨基咪唑-4-甲酰胺及相关化合物是常用的原料。

例如：

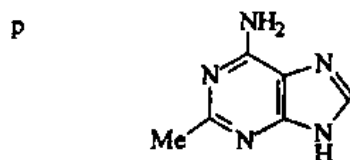
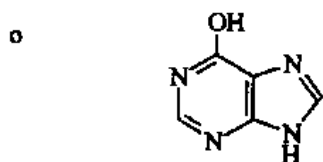
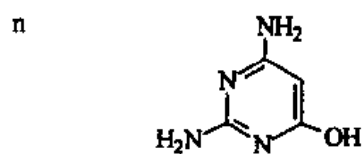
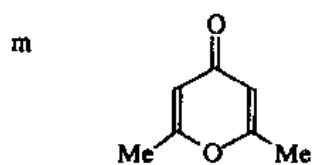
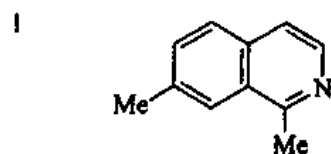
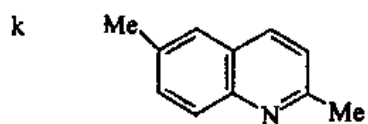
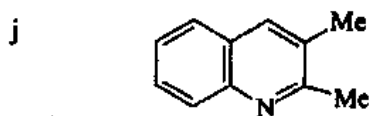
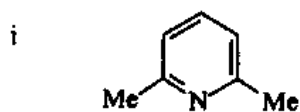
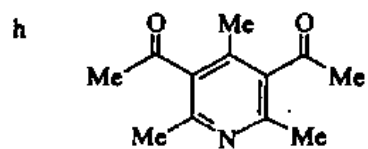
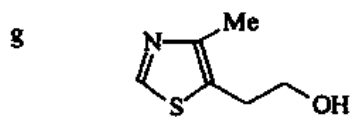
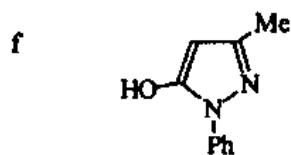
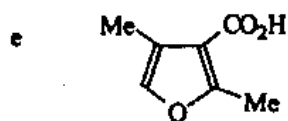
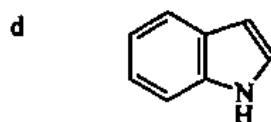
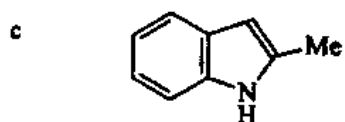
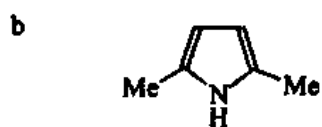
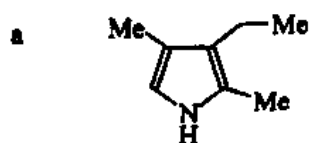


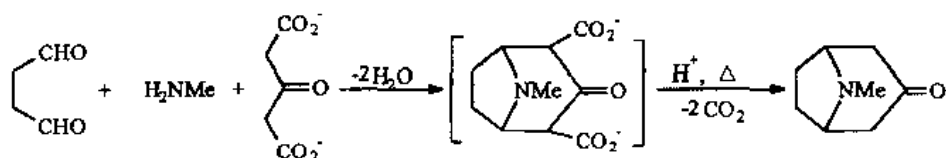
合成蝶啶类化合物的一般方法是由 4, 5-二氨基嘧啶及衍生物与 1, 2-二羰基化合物反应。例如：



习 题

9.1 用适当原料合成下列化合物





颠茄酮

其后，舍普夫 (Schopf, C.) 等人用缓冲法将反应混合物的 pH 值保持为 5，使颠茄酮的收率增加到 90%。

比较这两条路线可见，第一条路线包括二十一步反应，总收率仅 0.75%；而第二条路线仅三步反应，总收率达 90%。由此可认识到有机反应是合成的基础，路线设计是合成的关键。

10.2 逆合成法

逆合成法 (Retrosynthesis) 指的是在设计合成路线时，应从产物向回推出原料。

为什么在设计合成路线时要采取逆合成法呢？理由很简单，因为在这个时候化学家所能知道的，仅仅是所要合成的化合物的分子结构，除了由产物回推出原料外，没有其他可以采用的办法。

为什么使用了逆合成法，就可以设计出合理的合成路线呢？这是因为逆合成法采用结构分析的方法，在回推过程中能够将复杂的分子结构逐步简化，只要每步回推的合理，当然可以得出合理的合成路线。

但是，合理的合成路线不一定是适用的合成路线。适用的合成路线必须根据实际情况来确定。然而，适用的路线必须来自于合理的合成路线。

10.3 使用逆合成法应注意的几点

利用逆合成法设计合成路线，其实质就是如何采用合理有效的方法将目标分子拆开。拆开时应注意如下四点：

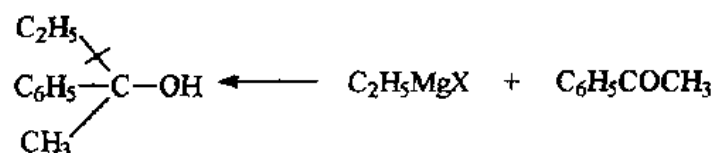
(1) 优先考虑分子骨架的形成

在设计合成路线时，通常分子骨架的形成和官能团的变化总是同时存在。在这种情况下，应优先考虑分子骨架的形成。因为官能团是附着于骨架上的，“皮之不存，毛将焉附”，骨架不建立起来，官能团也就没有归宿。

(2) 拆时要考虑到合

拆只是手段，合才是目的。因此，每拆一步，都要保证能够将拆开的键再连起来。只有这样的拆，才能得到合理的合成路线。

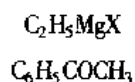
为了以后讨论方便，这里介绍两个术语，即合成子 (Synthon) 和合成等效剂 (Synthetic Equivalent)。合成子是指拆开的分子的各个组成结构单元。合成等效剂是指能够起合成子功能的试剂。这可用下例说明：



合成子是



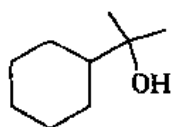
合成等效剂是



(3) 尝试从不同部位将分子拆开

分子拆开部位的选择是否合适，对合成的成败有着决定性的影响。当然，有可能分子有一个以上合适的拆开部位，但更多的情况是在某一部位拆开比在其它部位更优越，甚至还有这种情况，改在其它部位拆开会导致合成失败。因此必须尝试在不同部位将分子拆开，以便能从中选出最合理的合成路线。下面用一些例子说明：

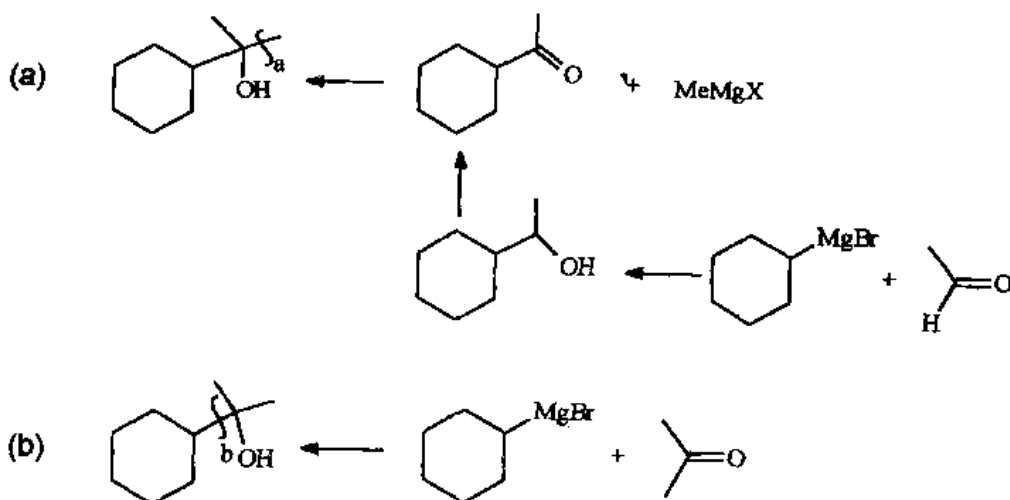
例 1. 试设计



的合成路线。

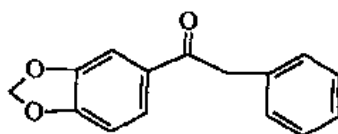
分析：

这个分子可以在两个部位拆开，从而导出两条不同的合成路线。



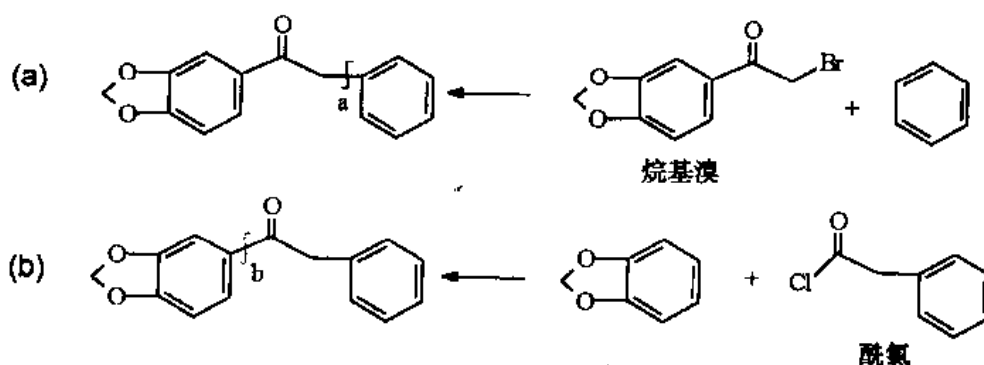
显然，路线 b 较路线 a 短，也更合理。

例 2. 试设计



的合成路线。

分析：

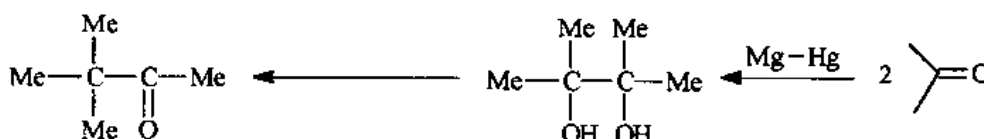


由于酰氯比烷基溴要活泼的多，所以路线 b 优于路线 a。

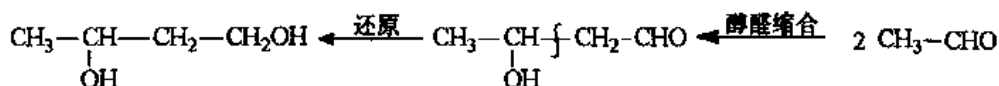
(4) 回推到适当阶段将分子拆开

有一些目标分子可以直接进行拆开，而有一些目标分子并不能直接拆开，因为它不能直接由合成等效剂构成，合成等效剂构成的只是它的前身，这个前身在形成后，又经历了不包括分子骨架增大的各种变化才成为目标分子。因此，在回推时应先将目标分子变回到那个前身（也就是回推到适当阶段），然后再进行分子的拆开。

例 1.



例 2.

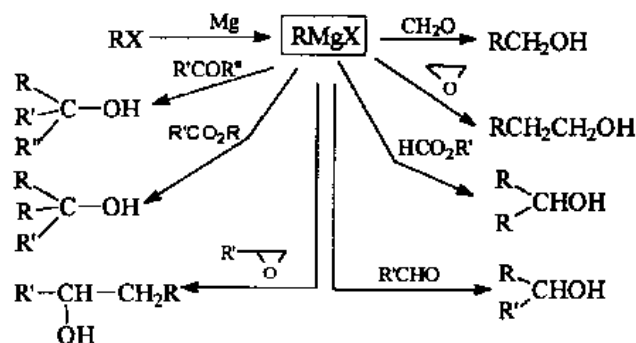


10.4 一基团拆开

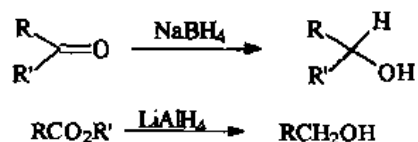
10.4.1 简单的醇

醇主要通过格氏反应和羰基化合物的还原反应来制备。前者是由小分子构成大分子的过程，而后者是官能团转换的过程。在分子拆开的过程中，拆开的方式要视目标分子的结构而定。

利用格氏反应可制备的醇归纳如下：

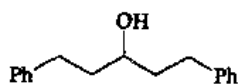


由羰基化合物还原成醇的方法如下：



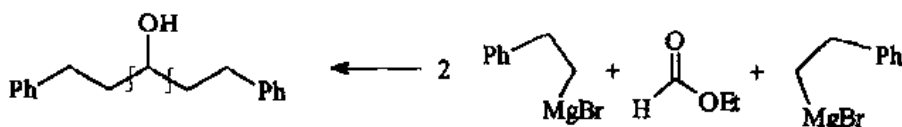
下面以具体的例子来说明醇的拆开方法。

例 1. 试设计

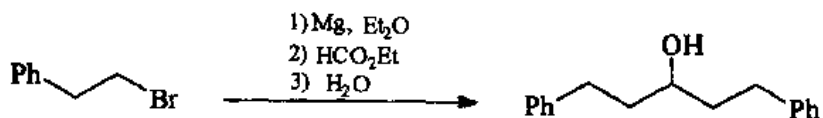


的合成路线。

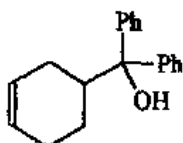
分析：对于这样对称的仲醇，在拆开分子时，利用分子的对称性可使合成简化。



合成：

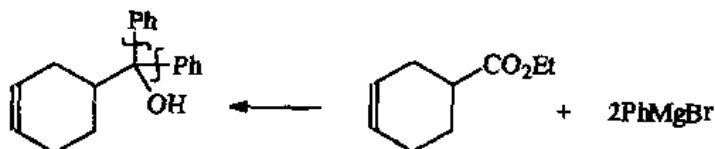


例 2. 试设计

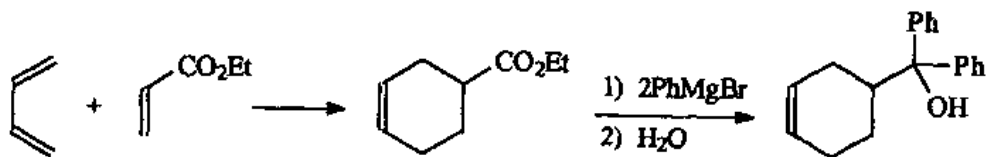


的合成路线。

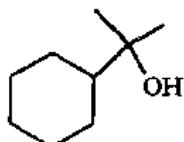
分析：在叔醇所含的基团中有两个是相等的情况下，常用的方法之一是将两个相同的基团通过一次切断，倒退到一个酯和两摩尔的格氏试剂。



合成：

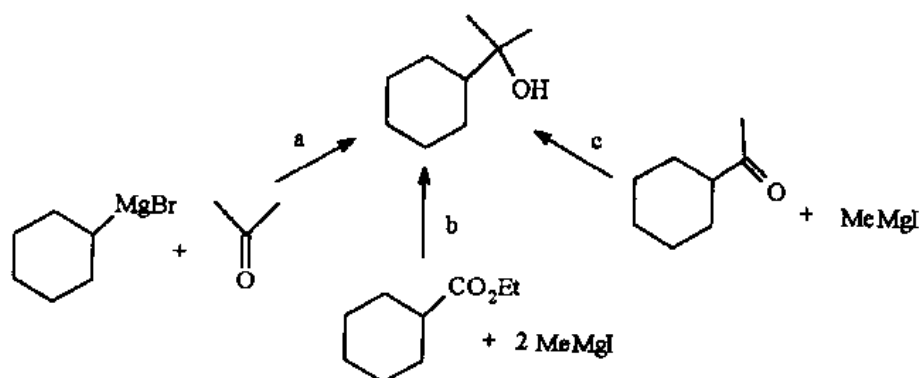


例 3. 试设计



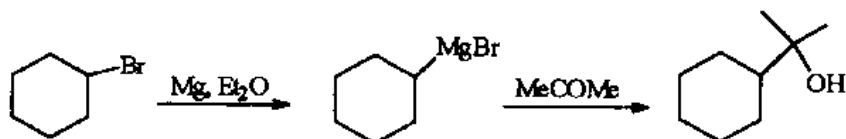
的合成路线。

分析：

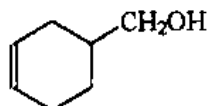


尽管上述三条路线都具有合理性，但相比之下路线 a 更为合适，因为原料易得。由此可以看出，具体问题应具体分析。

合成：

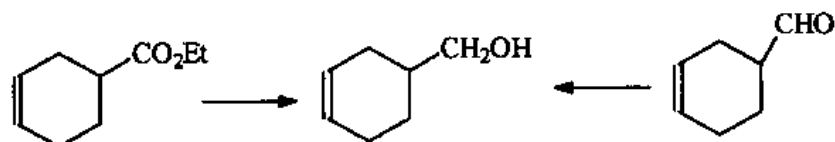


例 4. 试设计



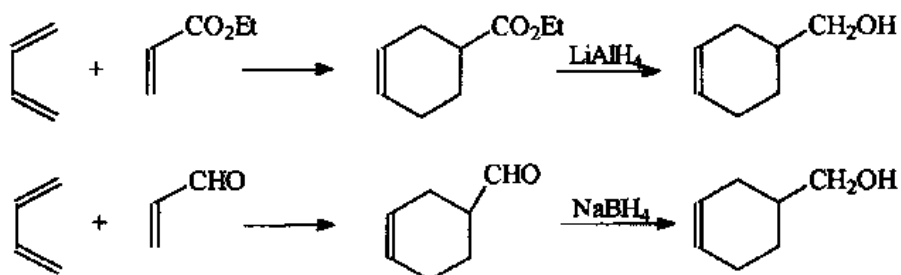
的合成路线。

分析：根据该分子的结构，若直接用格氏反应进行拆开，不易得到相应的合成子等效剂，但回推一步，问题就很好解决了。



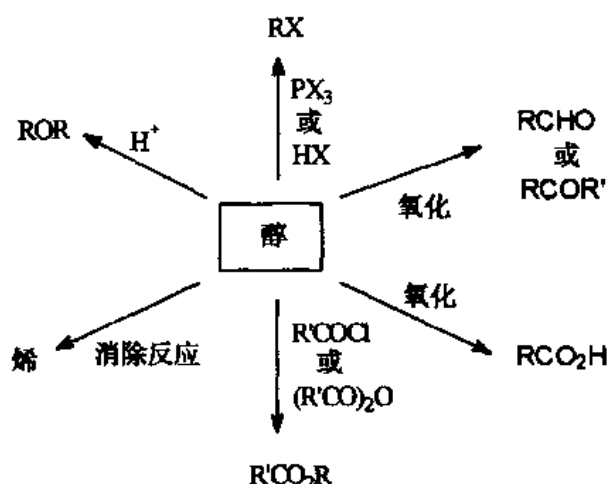
回推到的两个中间体都可通过 Diels-Alder 反应制得。

合成：



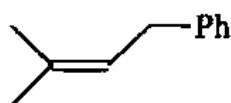
10.4.2 由醇衍生的化合物

醇中的羟基在合成中是关键的官能团，因为它可转变成含别的官能团的化合物。如下图所示：



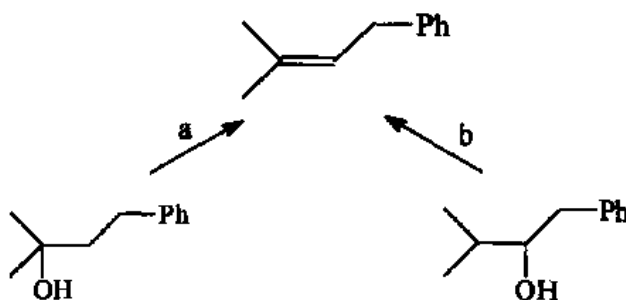
因此，在设计由醇衍生的这些化合物时，最好先回推到醇，然后按醇的拆开方法切断。

例 1. 试设计

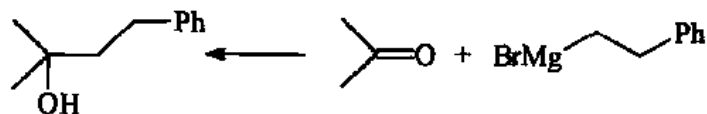


的合成路线。

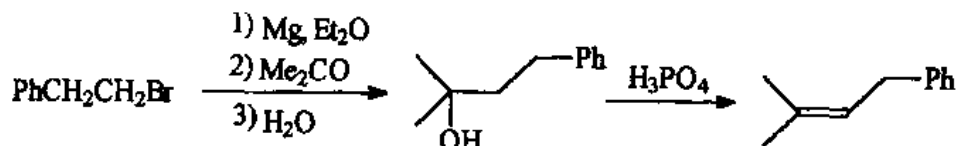
分析：目标分子是一个烯烃，可认为它是由对应的醇脱水而得。因此先回推到醇再拆开。



由脱水反应的机理可以判断出，由 a 回推的醇比由 b 回推的醇更合理，因为后者脱水有两种方向。



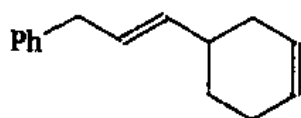
合成：



10.4.3 简单的烯烃

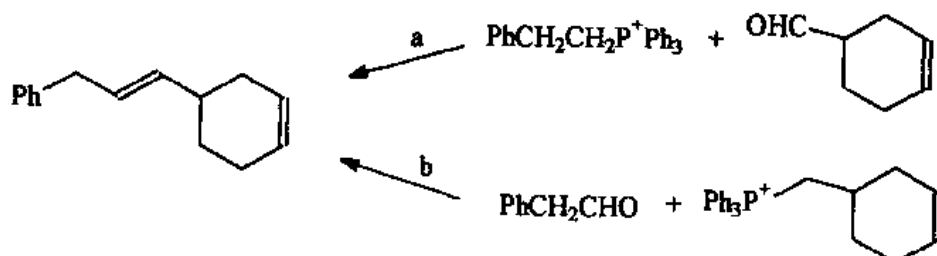
简单烯烃的拆开主要有两种方法：一种是 10.4.2 中介绍的，回推到醇再进行拆开；另一种方法是利用 Wittig 反应。即由对应的醛或酮与 Wittig 试剂反应制备烯烃。

例 1. 试设计



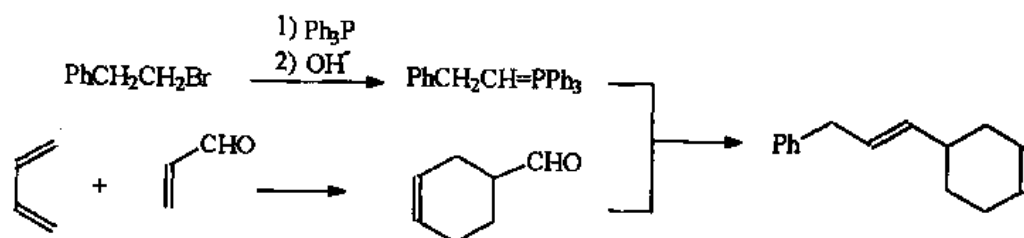
的合成路线。

分析：



这里我们是以 Wittig 反应为基础进行拆开，有 a 和 b 两种拆开方法。通过比较可以明显看出，由 a 法拆开所得的合成子容易得到。

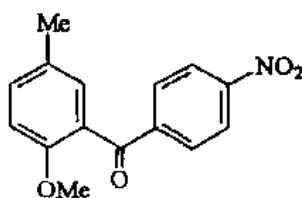
合成：



10.4.4 芳香酮

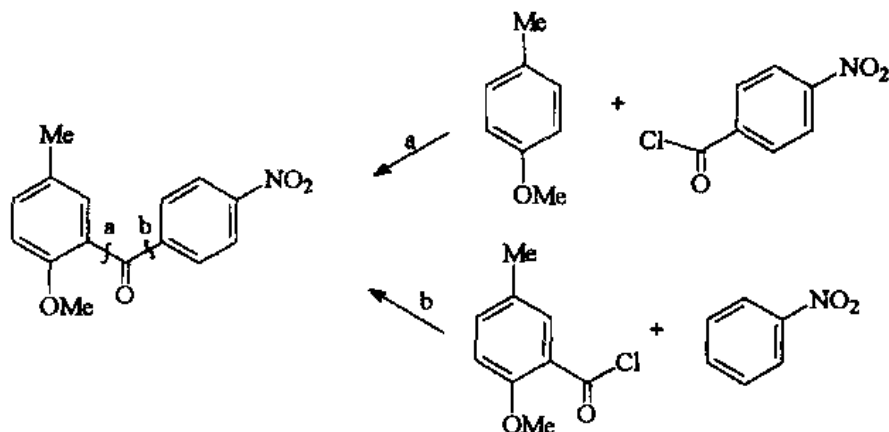
芳香酮的拆开要依据 Friedel-Crafts 酰化反应。应该注意的一点是连有吸电子基的芳环不发生 Friedel-Crafts 酰化反应。

例 1. 试设计



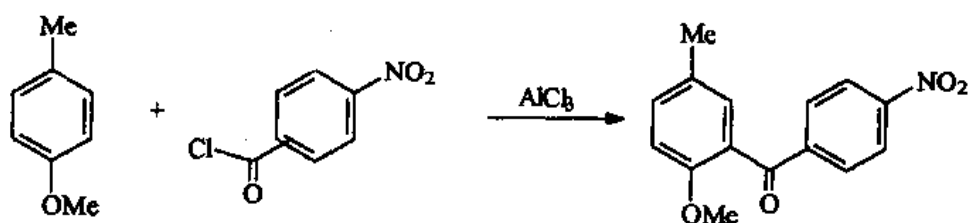
的合成路线。

分析：



尽管有两种可能的拆开方法。但从反应机理考虑，只有拆法 a 是合理的。

合成：

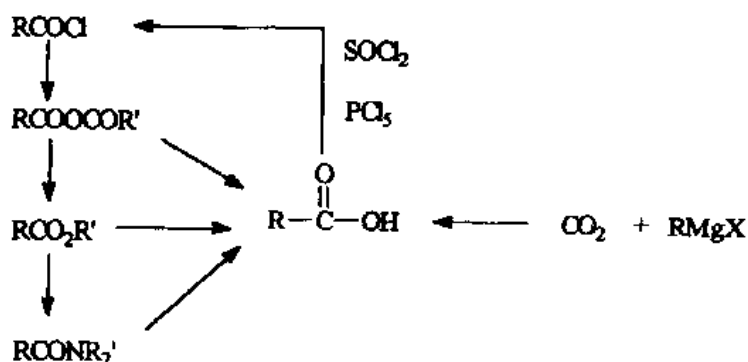


10.4.5 羧酸及其衍生物

在 10.4.2 中已介绍到羧酸作为醇的衍生物，可由对应的伯醇氧化得到，那只是官能团转化，即在设计羧酸的合成路线时，可先将羧酸回推到醇再进行拆开。拆开羧酸的另一种方法是依据格氏试剂与 CO_2 制备羧酸的反应。

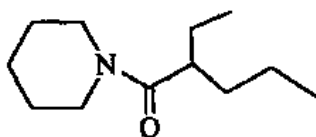


羧酸衍生物可直接由羧酸制得，或者从羧酸衍生物转化而来。关于羧酸及衍生物之间的相互转化图如下：



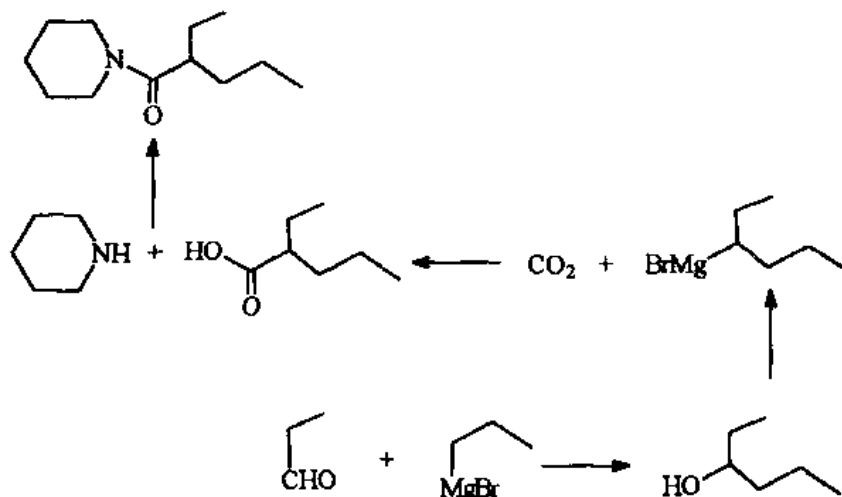
下面举例说明羧酸及衍生物的拆开方法。

例 1. 试设计

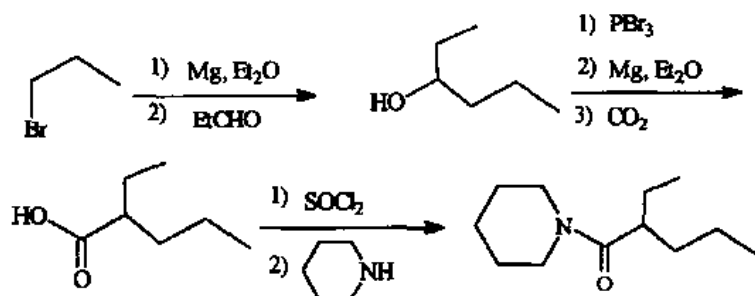


合成路线。

分析：



合成：



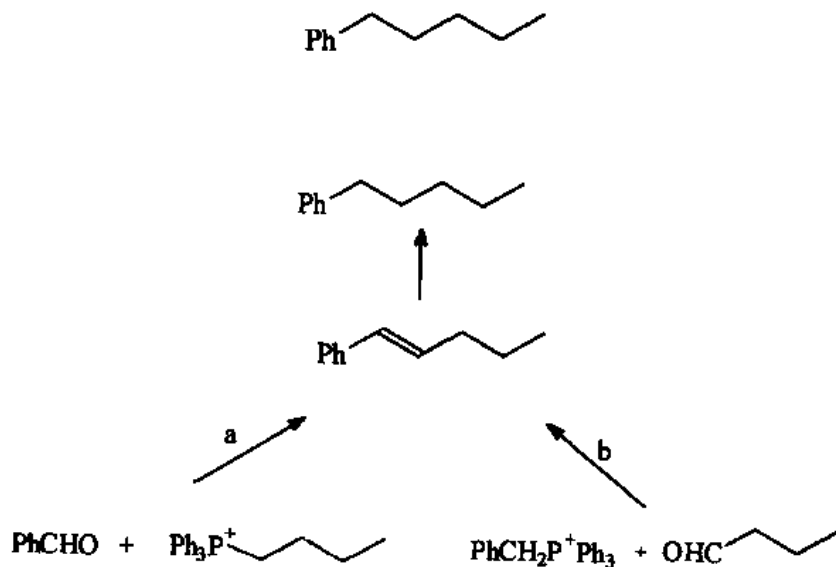
10.4.6 烷烃

对于烷烃，没有官能团存在，初看起来似乎无从下手，但是只要按照使用逆合成法时应注意的第四点去做，即回推到适当阶段再拆开，问题就容易解决了。通常认为烷烃是由烯烃氢化而得，因此可将烷烃回推到对应的烯烃后再进行拆开。然而，烷烃中都是碳-碳单键，烯键应放在什么位置呢？一般情况下有两条原则：一是尽可能使拆开的两部分大致相等；二是双键应尽可能靠近苯环。

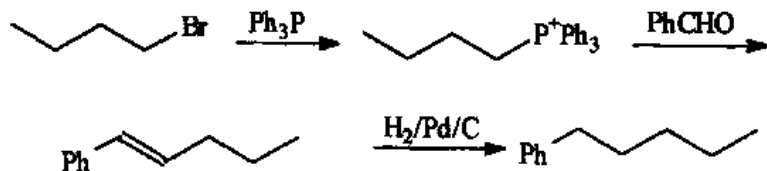
例 1. 试设计

的合成路线。

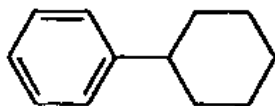
分析：



以上两种拆开所得原料都容易得到。我们按路线 a 进行合成。

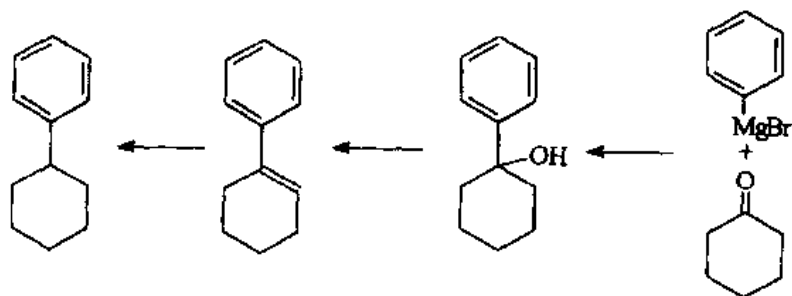


例 2. 试设计

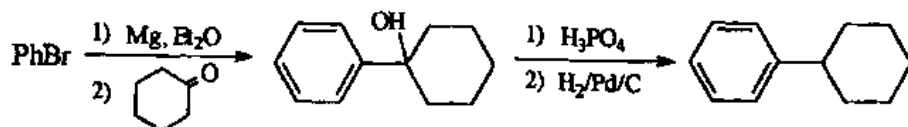


的合成路线。

分析：



合成:



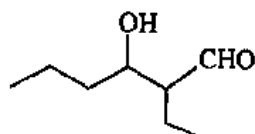
10.5 二基团拆开

当一个分子中含有两个官能团时, 最好的拆开方法是同时利用两个官能团。

10.5.1 β -羟基羰基化合物

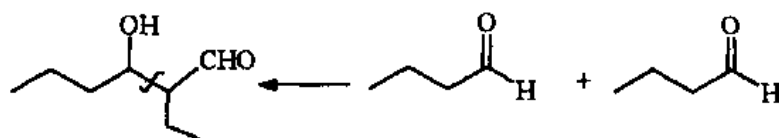
β -羟基羰基化合物的拆开主要借助于醇醛缩合反应。因为含有 α -氢的醛或酮, 在稀碱或稀酸的催化下, 可缩合成 β -羟基醛或酮。

例 1. 试设计

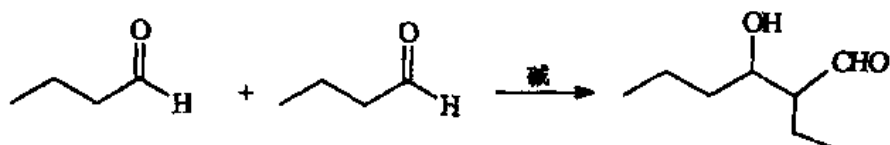


的合成路线。

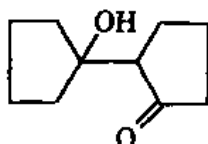
分析:



合成:

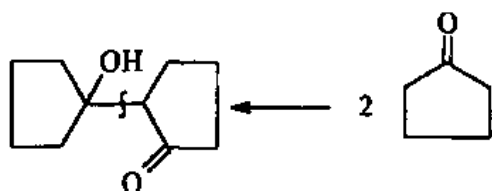


例 2. 试设计

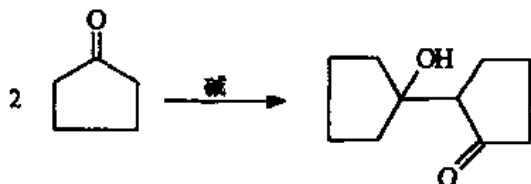


的合成路线。

分析:

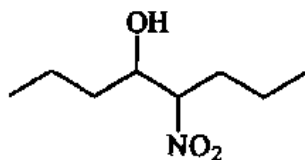


合成:



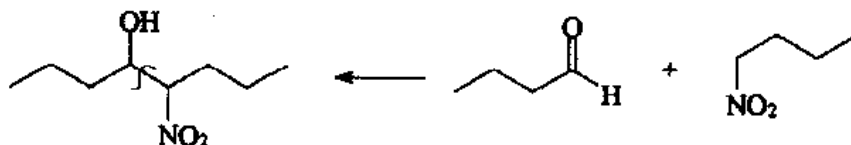
在上例中, 是一分子醛提供羰基, 另一分子醛提供活化的 α -氢。但是能使 α -氢活化的基团并不只限于羰基, 也可以是其它的强吸电子基团, 因此 β -羟基羰基化合物的拆开方法可以进一步扩展。

例 3. 试设计

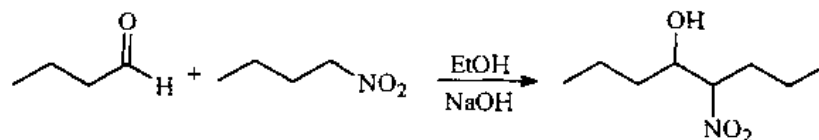


的合成路线。

分析:

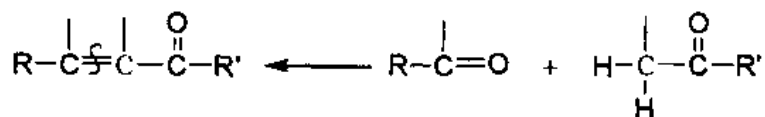


合成:



10.5.2 α, β -不饱和羰基化合物

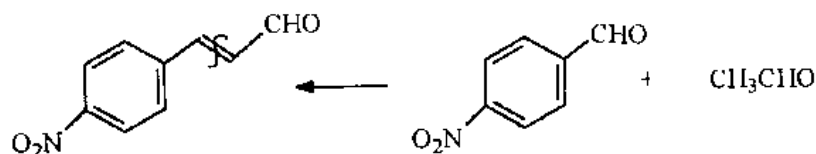
能生成 α, β -不饱和羰基化合物的反应有许多。主要的有醇醛缩合反应、Claisen-Schmidt 反应、Claisen 反应、Knoevenagel 反应、Doebner 反应、Perkin 反应、Cope 反应等。这些反应前边都已详细介绍过。 α, β -不饱和羰基化合物的拆开就是要依据这些反应。归纳起来可用下式表示:



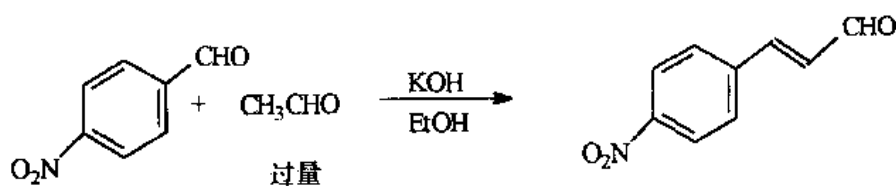
例 1. 试设计

的合成路线。

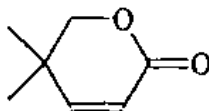
分析：



合成:

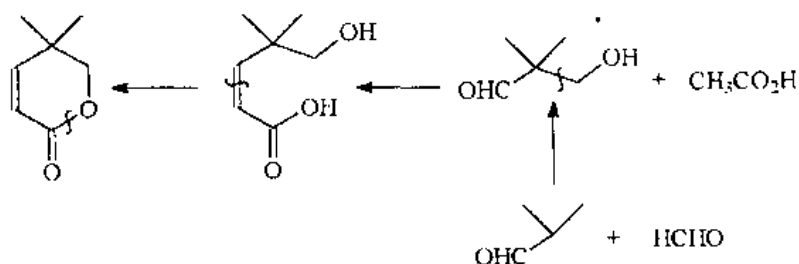


例 2. 试设计

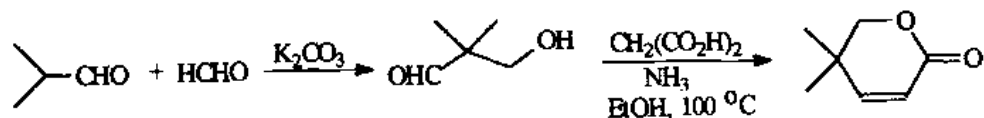


的合成路线。

分析：

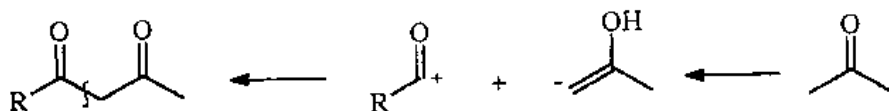


合成:



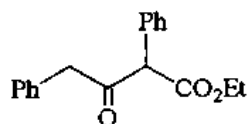
10.5.3 1, 3-二羰基化合物

Claisen 缩合反应是制备 1, 3-二羰基化合物的重要反应。根据目标化合物结构的需要, 可以由相同的酯、不同的酯、酯与酮或酯与腈等之间的缩合来制得。因此, 1, 3-二羰基化合物可通过下列方式拆开:



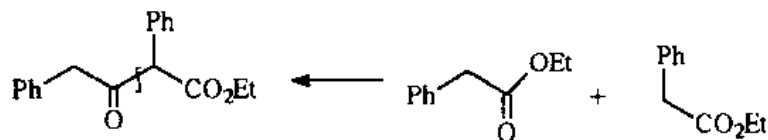
合成子 RCO^+ 的合成等效剂是 RCOX , 其中 X 是离去基团, 例如 OEt 。

例 1. 试设计



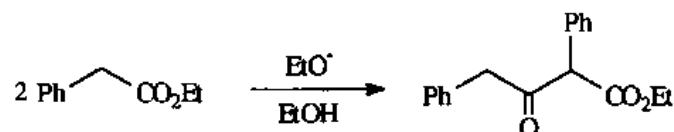
的合成路线。

分析：

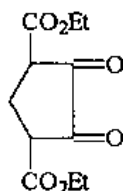


应当还有其它的拆开方法，但上述拆开只需一种原料，使问题大大简化。

合成：

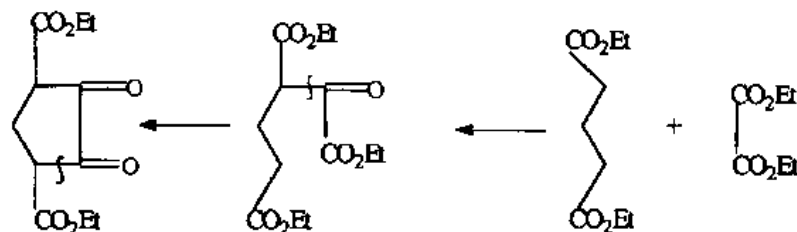


例 2. 试设计

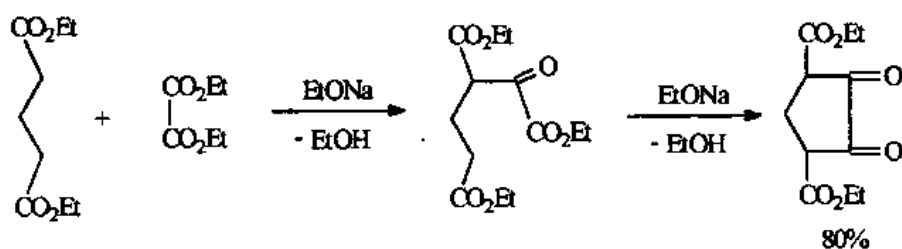


的合成路线。

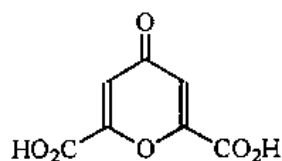
分析：



合成：

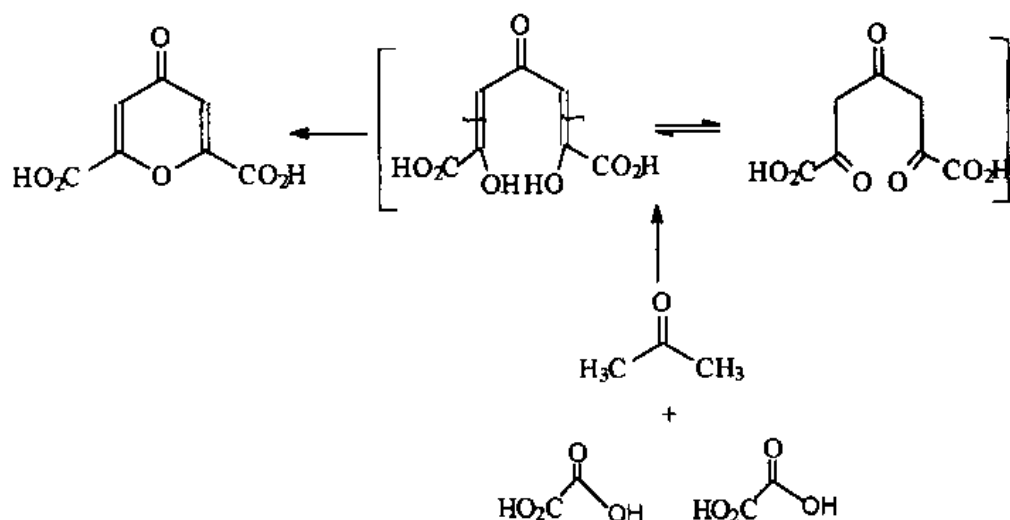


例 3. 试设计

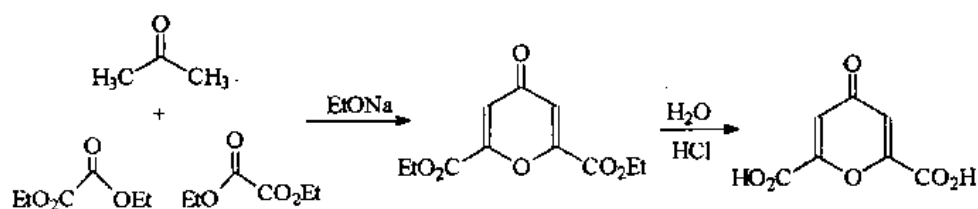


的合成路线。

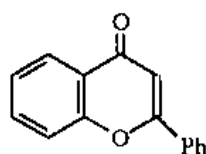
分析：烯基醚通常是由烯醇化的酮羰基脱水得到的。



合成：丙酮虽然不能与草酸缩合，但却可以与它的二乙酯发生 Claisen 缩合反应。

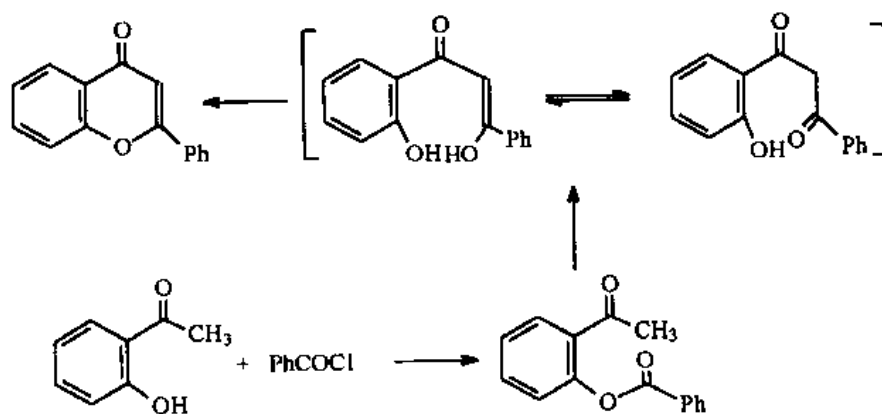


例 4. 试设计

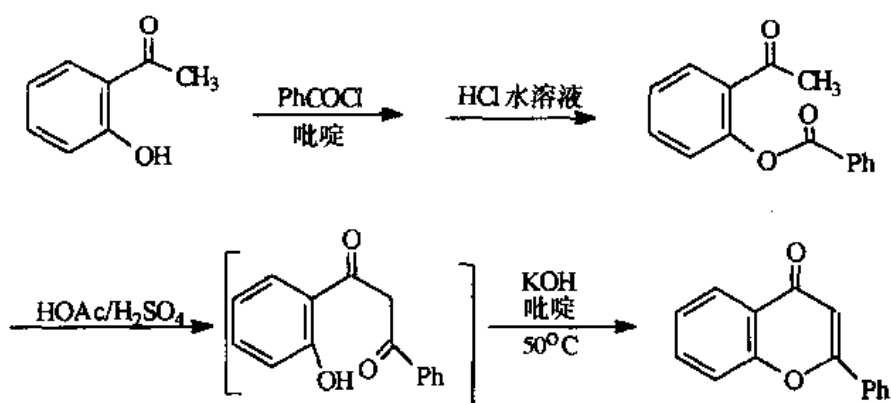


的合成路线。

分析：

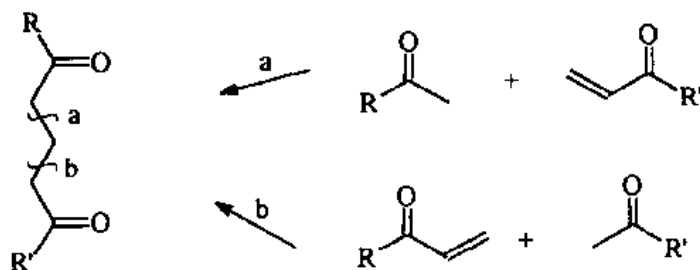


合成：

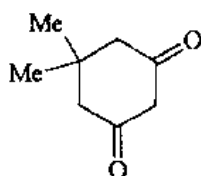


10.5.4 1, 5-二羰基化合物

Michael 加成反应是合成 1, 5-二羰基化合物的重要反应。它是含有活泼氢的化合物对 α , β -不饱和羰基化合物的共轭加成反应。提供活泼氢的化合物主要有丙二酸酯、氰乙酸酯、乙酰乙酸酯、一元羧酸酯、酮、腈、硝基烷、砜等化合物； α , β -不饱和羰基化合物是 α , β -不饱和醛、酮、酯、酰胺，还有 α , β -不饱和腈、硝基化合物、砜等。依据这些反应，1, 5-二羰基化合物的拆开方式如下：

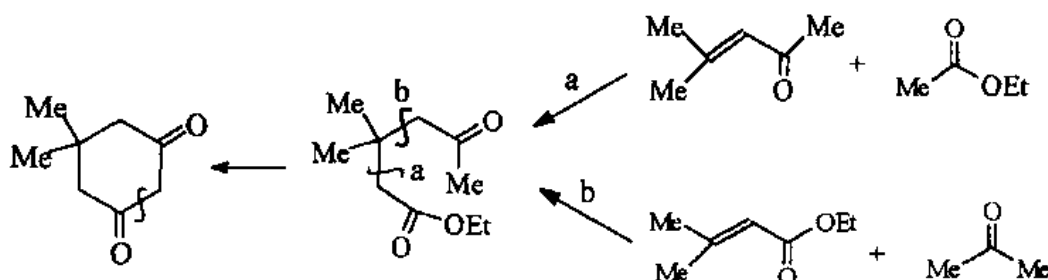


例 1. 试设计



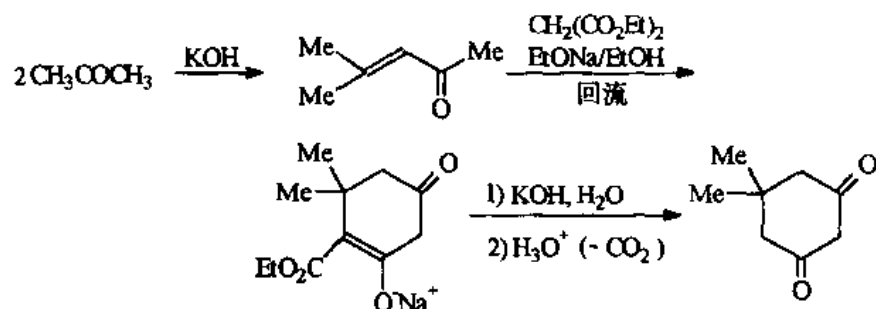
的合成路线。

分析：

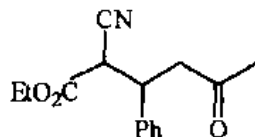


比较 a 和 b 两条合成路线，由 a 得到的 α , β -不饱和羰基化合物可由两分子丙酮缩合制得，而由 b 得到的 α , β -不饱和羰基化合物则不易得到。所以选择路线 a 更合理。

合成：

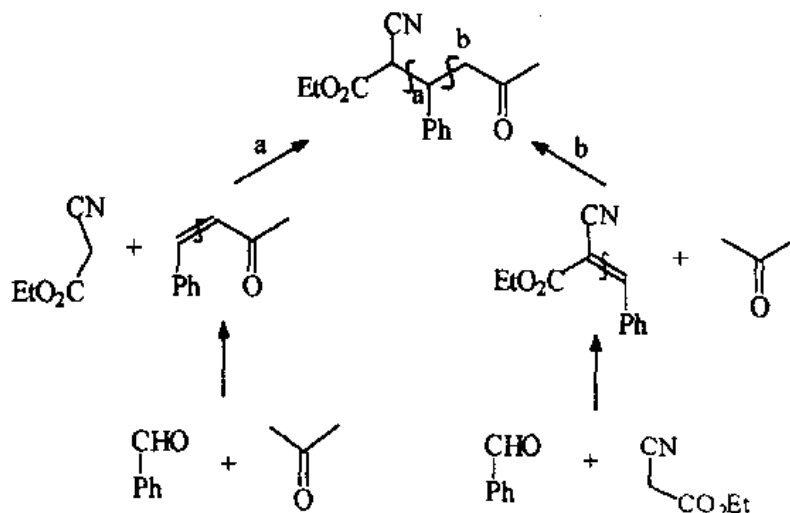


例 2. 试设计



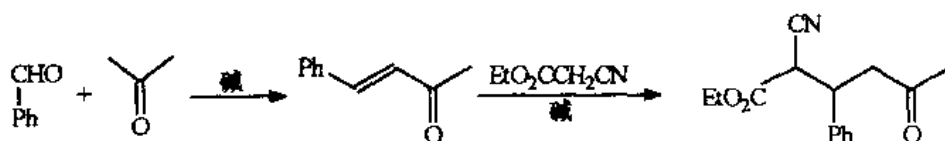
的合成路线。

分析：

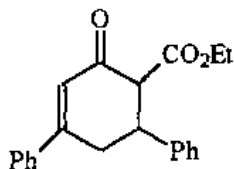


两条路线推出的原料是相同的，因此均可取。但相比之下，路线 a 使用氰乙酸酯的碳负离子与 α, β -不饱和羰基化合物进行 Michael 加成反应更可取。

合成：

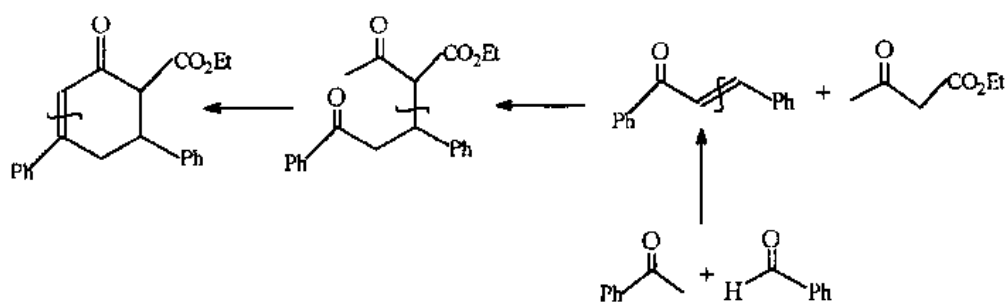


例 3. 试设计

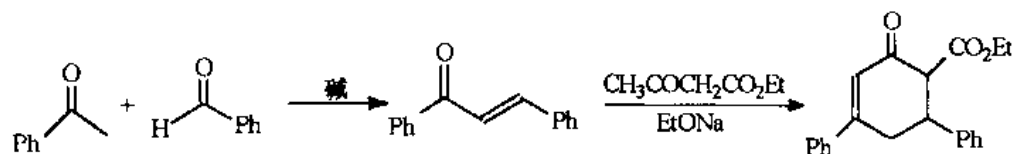


的合成路线。

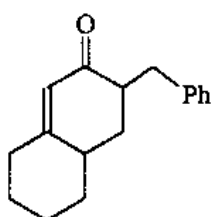
分析：



合成:

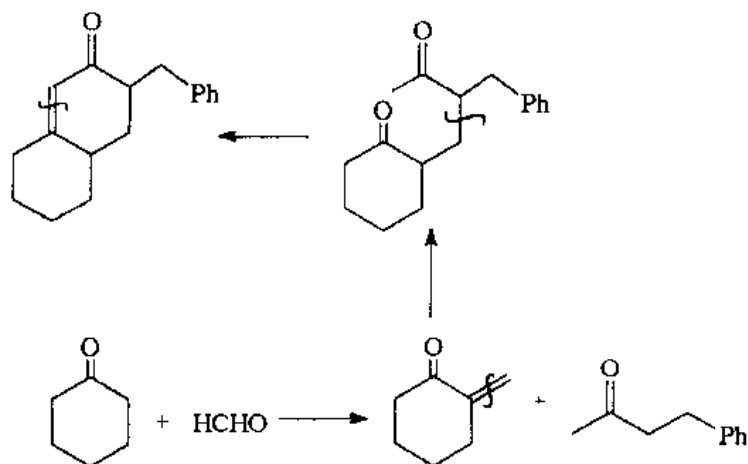


例 4. 试设计



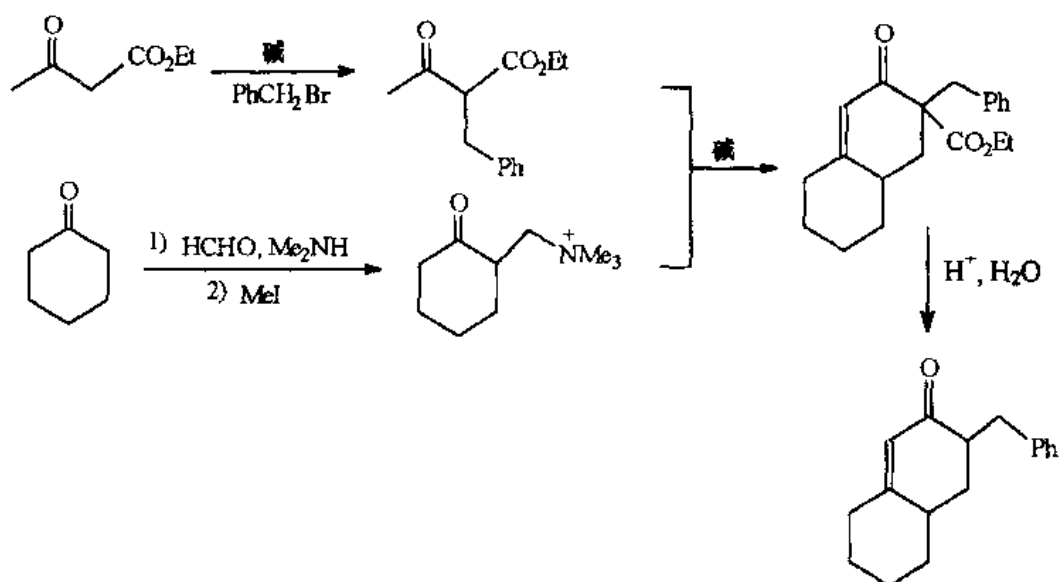
的合成路线。

分析:



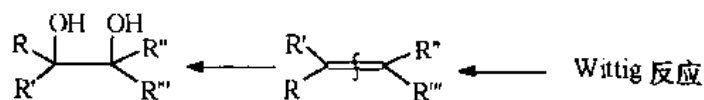
这里有两个问题需要考虑。一个是乙烯基酮类化合物通常不稳定，在放置中会发生聚合反应；另一个是在 4-苯基-2-丁酮中，羰基的 α -位有甲基和亚甲基同时存在，它们的活性都不强，但又相互竞争。前一个问题通过 Mannich 反应可以很好的解决，先使甲醛和胺及环己酮生成 Mannich 碱，再利用 Mannich 碱受热分解成乙烯酮的特性，使乙烯酮在反应中生成，并随即用于 Michael 加成反应。后一个问题可通过引入活化基来解决。

合成:

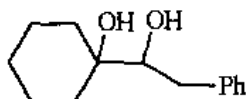


10.5.5 1, 2-二醇

制备 1, 2-二醇类化合物的常用方法是将烯烃用诸如 OsO_4 或 KMnO_4 之类的试剂进行羟基化。烯烃可由 Wittig 反应制得。因此, 1, 2-二醇类化合物可按如下方法拆开:

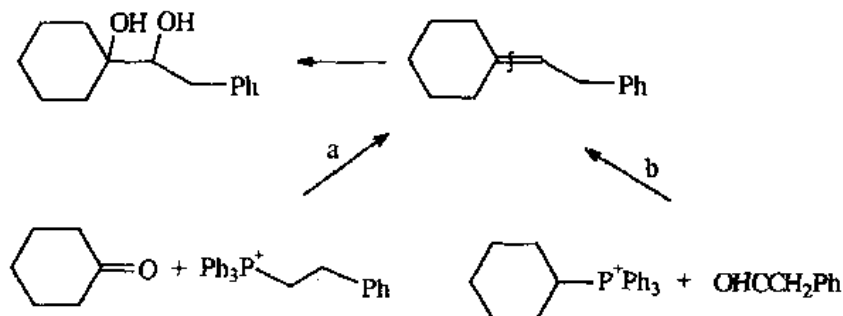


例 1. 试设计

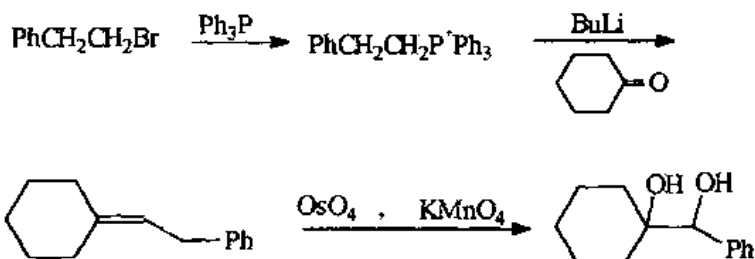


的合成路线。

分析: 先返回到烯烃, 根据所选原料的不同, 两种可能的 Wittig 反应都可用, 但相比之下, 路线 a 的原料比较容易得到。

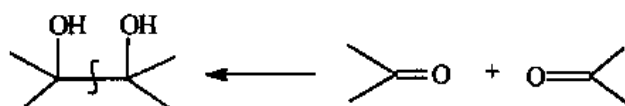


合成:

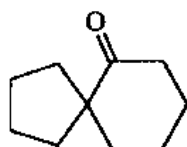


对于对称的 1, 2-二醇, 尽管可以通过上述方法设计合成路线, 但更方便的方法是利用

二分子酮之间的还原偶合直接制得，原来该反应是用 Mg-Hg 为还原偶合剂，收率较低。近来发现加入四氯化钛可使收率明显提高。因此，对称 1, 2-二醇类化合物可按如下方法拆开：

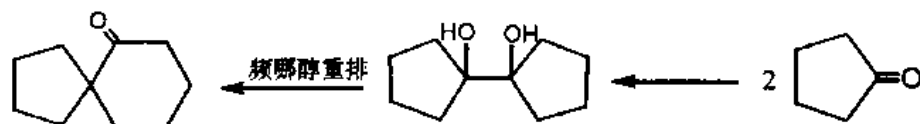


例 2. 试设计

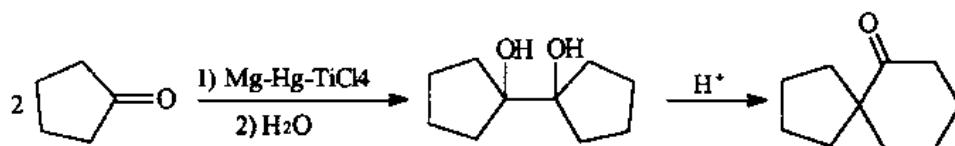


的合成路线。

分析：



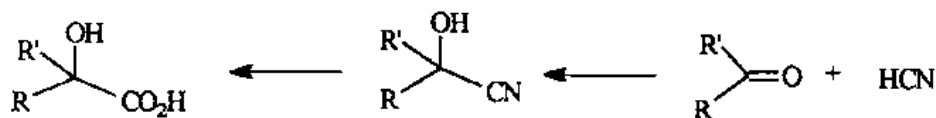
合成：



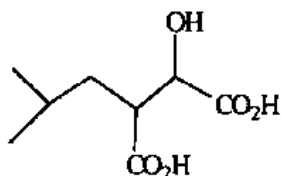
10.5.6 α -羟基羧基化合物

(1) α -羟基酸

由于 α -羟基腈水解可得到 α -羟基酸， α -羟基腈由氢氰酸与对应的醛或酮加成制得，所以 α -羟基酸通常按如下方法拆开。

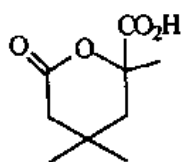
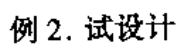


例 1. 试设计



的合成路线。

分析：

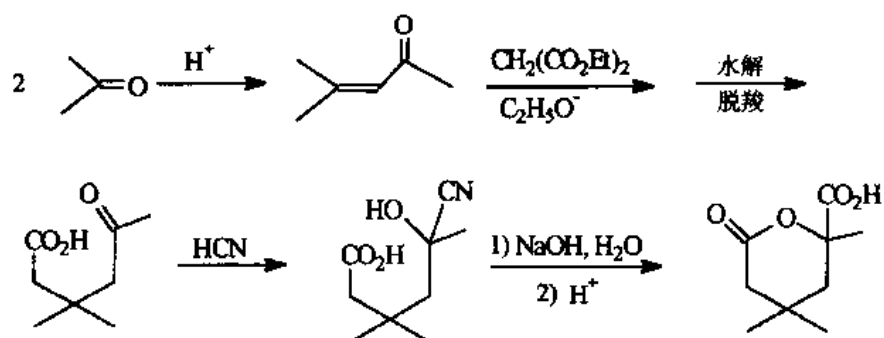


的合成路线。

分析：

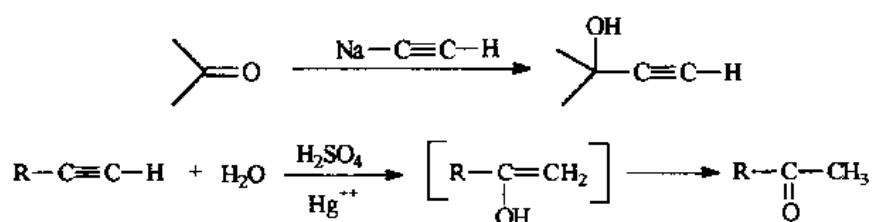


合成:

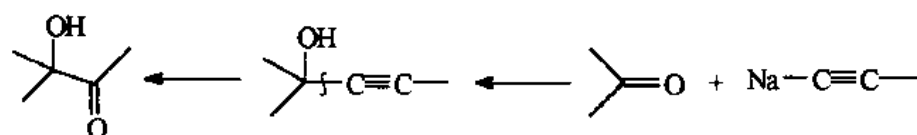


(2) α -羟基酮

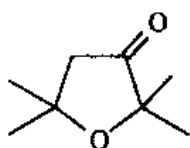
α -羟基酮的拆开主要依据下列两个反应:



因此, α -羟基酮类化合物应按如下方式拆开:

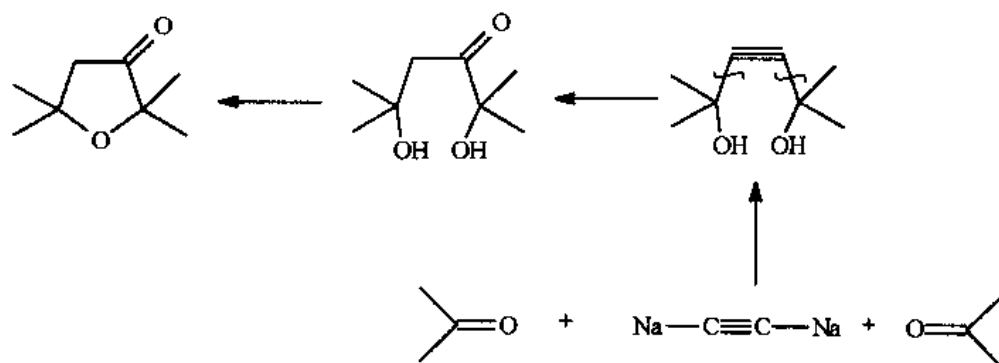


例 3. 试设计

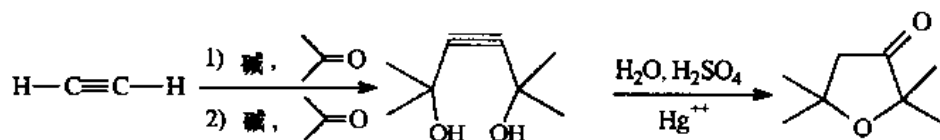


的合成路线。

分析:

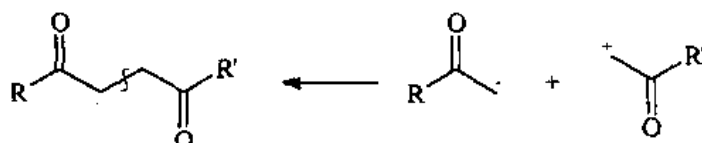


合成:



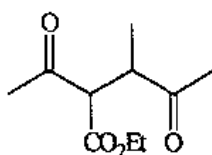
10.5.7 1, 4-二羰基化合物

1, 4-二羰基化合物的拆开通常是从中间切断，所得的两个合成子不能直接成键，但是可以通过对应的合成等效剂来完成。



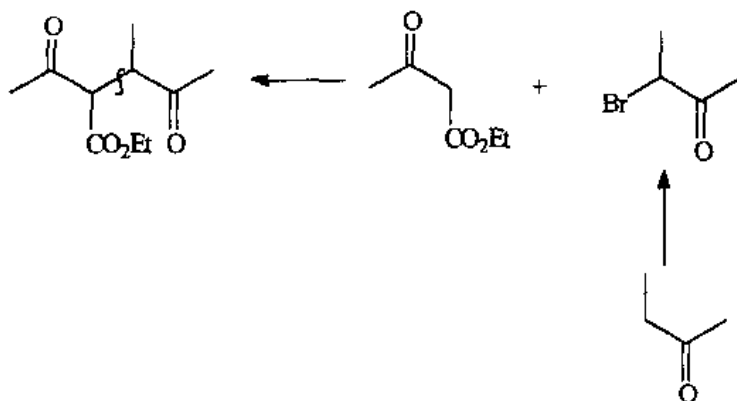
碳负离子合成子的合成等效剂通常是含 α -活泼氢的羰基化合物，如：乙酰乙酸乙酯、丙二酸二乙酯等，碳正离子合成子的合成等效剂通常是 α -卤代羰基化合物。

例 1. 试设计

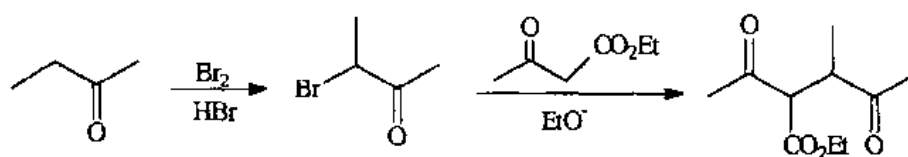


的合成路线。

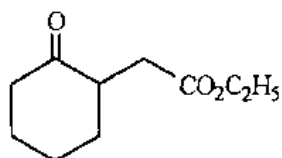
分析：



合成：

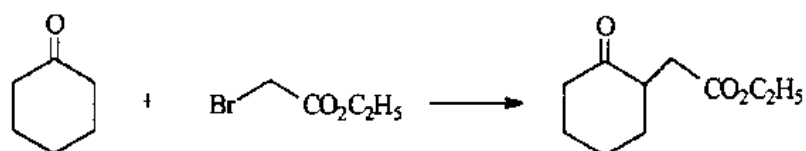


例 2. 试设计

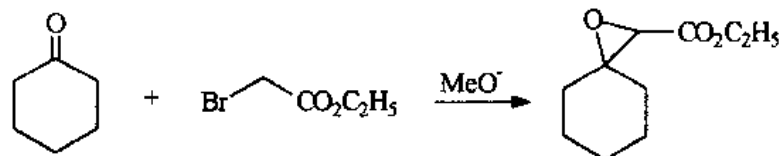


的合成路线。

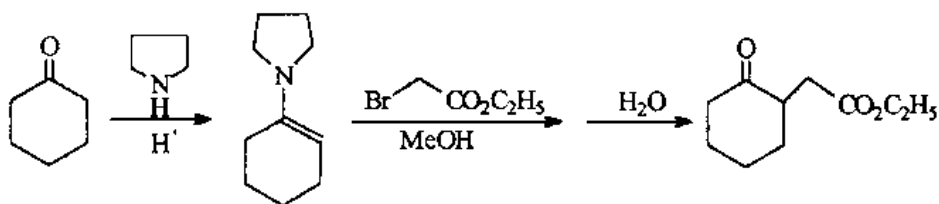
分析：按上例情况类推，这个化合物似乎可以按如下方法合成：



但实际上发生的却是 Derzens 反应，生成的是 α, β -环氧酸酯。要使反应生成 γ -酮酸酯，必须用某些方法使酮在缩合反应中扮演亲核试剂的角色。一个有效的方法是将它变成烯胺。

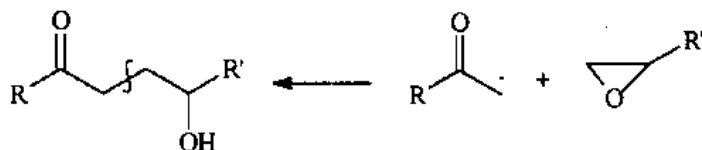


这是由于烯胺的 β -碳原子上有负电荷，在反应中能够用作亲核试剂。于是，该化合物的合成路线如下：

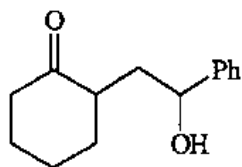


10.5.8 γ -羟基羰基化合物

与 1,4-二羰基化合物的制备方法非常类似，用环氧化合物代替 α -卤代羰基化合物即可得到 γ -羟基羰基化合物。因此， γ -羟基羰基化合物的拆开方法是：

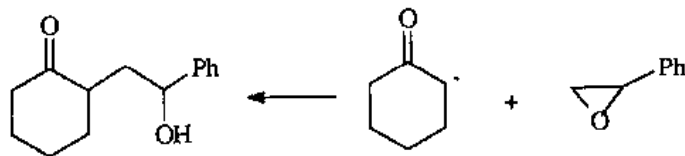


例 1. 试设计

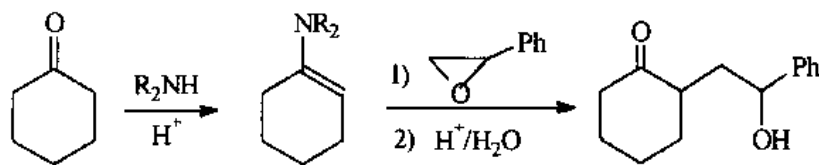


的合成路线。

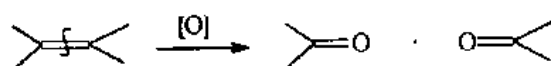
分析：



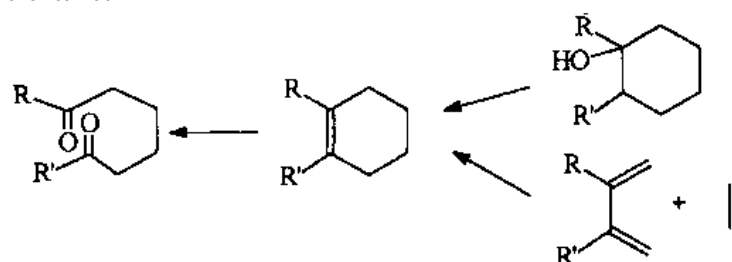
合成：



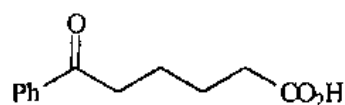
10.5.9 1, 6-二羰基化合物



根据上述反应可以推断：

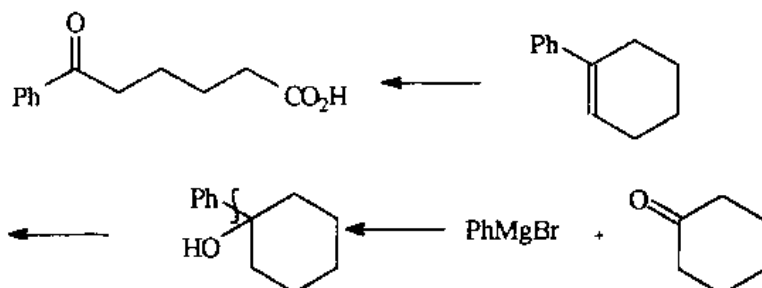


例 1. 试设计

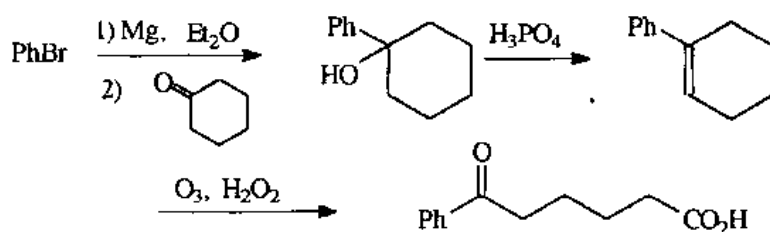


的合成路线。

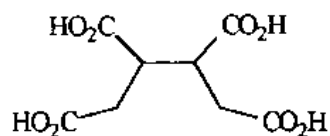
分析：



合成：

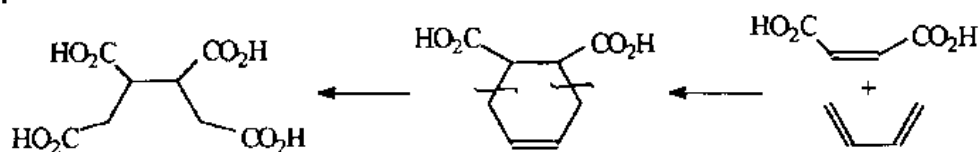


例 2. 试设计

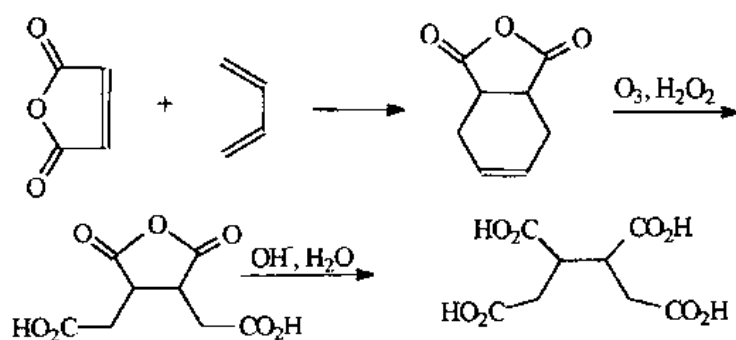


的合成路线。

分析：



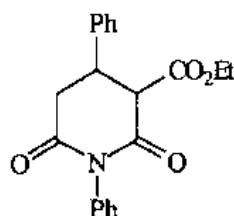
合成：



10.6 杂环化合物

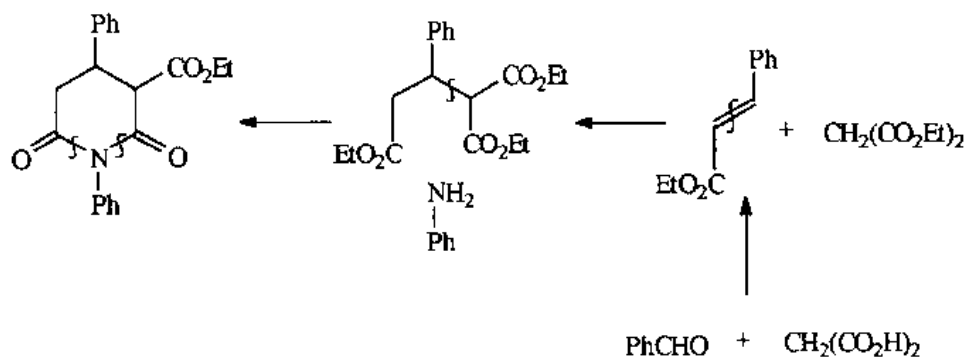
芳香性杂环化合物有许多专门的合成方法，在杂环化学一章中已详细讲过，这里重点介绍非芳香性杂环化合物的合成路线设计。这类化合物拆开的原则是优先打开环中的碳-杂原子键，开环后与开链化合物的拆开方法相同。

例 1. 试设计

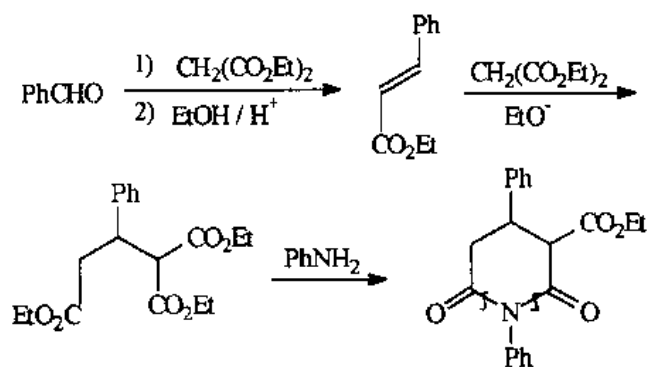


的合成路线。

分析：



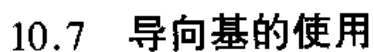
合成：



例 2. 试设计



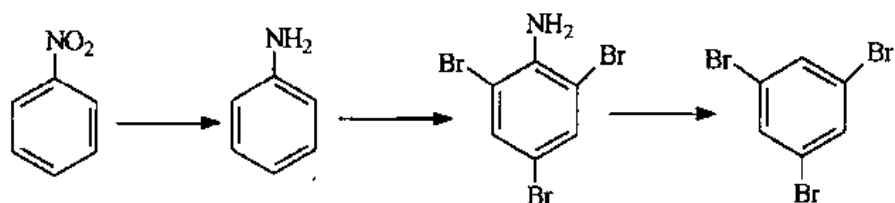
分析：



在有机合成中，常常通过引入某些基团来促使反应选择性地地进行，待反应结束后再将它们除去。这些基团叫做导向基。它包括活化基、保护基、钝化基、占位基等。导向基在有机合成中的应用非常普遍，实际上在前面我们已经使用过，这里再通过一个非常熟悉的例子来

加以说明。

例如在 1, 3, 5-三溴苯的合成中, 合成路线如下:



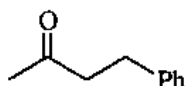
这里氨基就是一个导向基, 它通过活化苯环而起到定位作用。

作为导向基要符合三个基本条件: 1) 容易引入; 2) 能起到要起的作用; 3) 完成任务后容易除去。不过有时可以设法使导向基存在于所使用的原料中。

10.7.1 活化基

所谓活化基是在分子中引入该类基团后, 可使分子的某一部位比其它部位更容易起反应, 从而达到选择性反应的目的。利用活化作用来导向, 是导向手段中使用最多的方法。可以从下面的实例得到证明。

例 1. 试设计



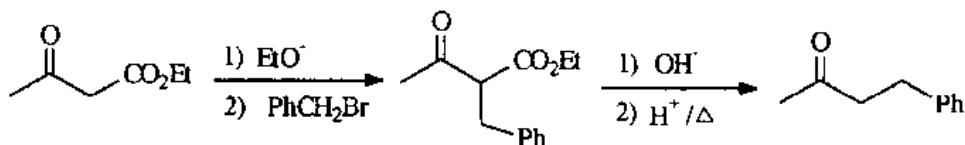
的合成路线。

分析:

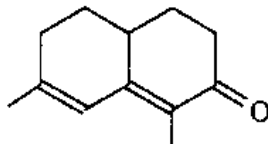


若按上述路线反应, 丙酮的两个甲基均可发生反应, 副产物很多。为使反应只在一端进行, 解决问题的方法就是引入活化基, 使其中一个甲基的反应活性明显增强。因此这里选择乙酰乙酸乙酯为原料最合适。导向基(酯基)既存在于原料中, 又符合导向基的另外两个条件。

合成:

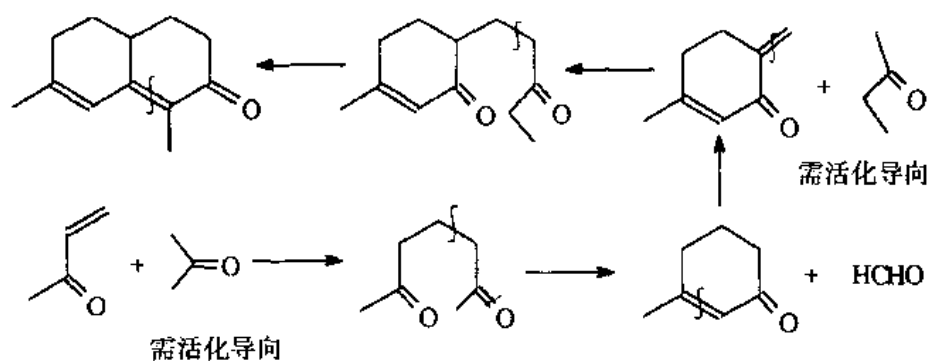


例 2. 试设计

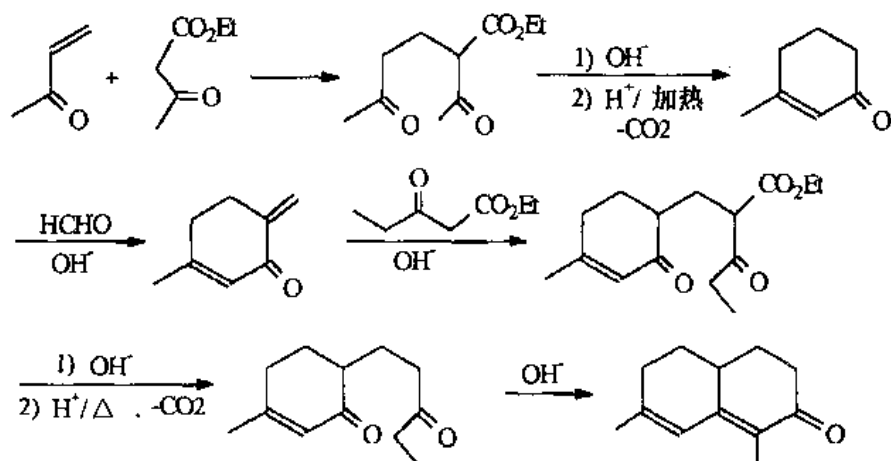


的合成路线。

分析:



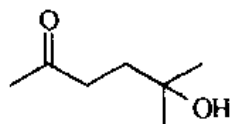
合成:



10.7.2 保护基

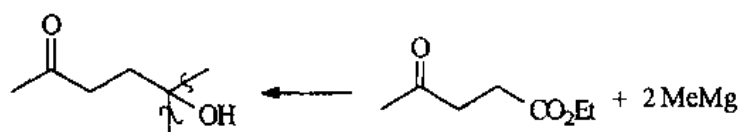
在复杂化合物的合成中,反应底物中通常含有不止一种官能团,为了保证主反应的顺利进行,避免一些官能团参与反应或在反应过程中遭破坏,利用保护基将其保护起来是常用的策略。有关各类官能团的保护及脱保护的方法这里不再多讲,仅举例说明这一策略的使用。

例 1. 试设计

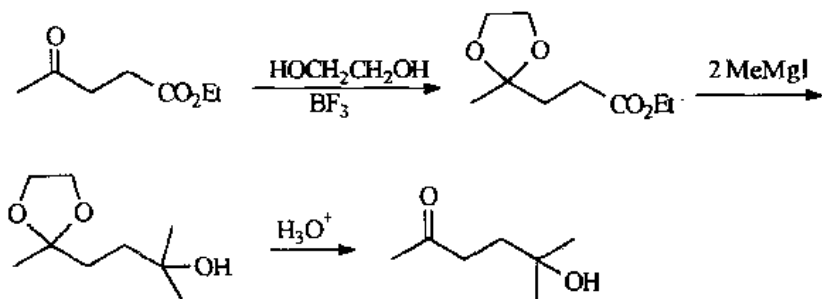


的合成路线。

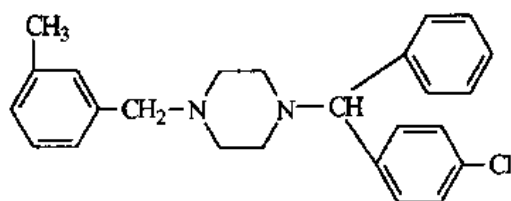
分析:



这里叔醇可以由酯与两当量的格氏试剂反应得到,但是,在该反应条件下酮羰基也可以发生反应,因此,必须将酮羰基保护起来。所以合成路线如下:



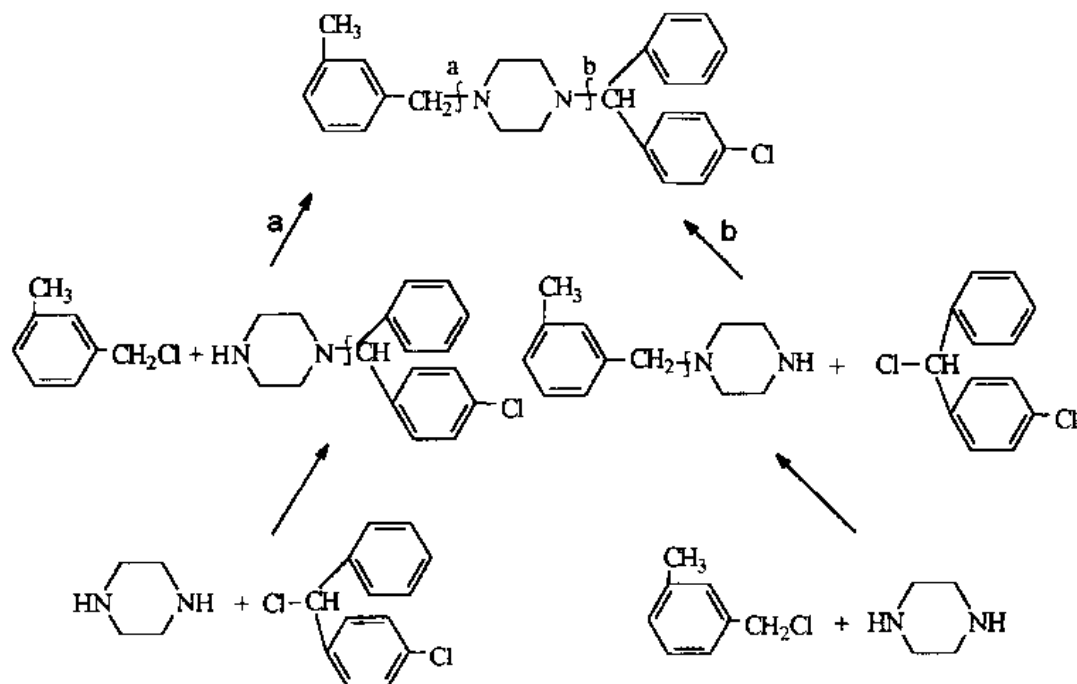
例 2. 试设计



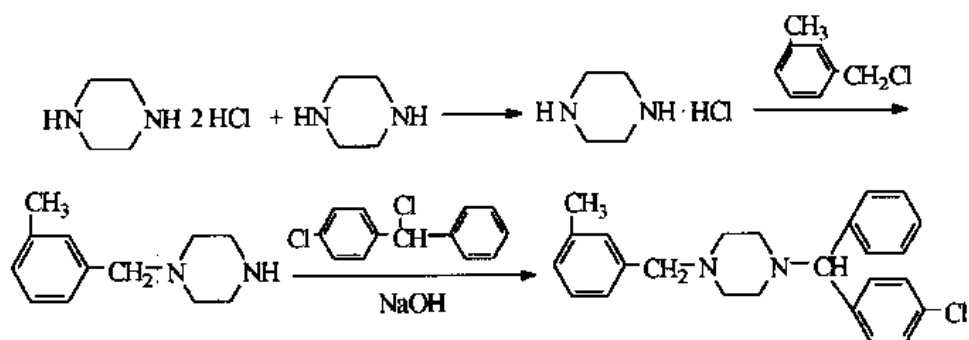
的合成路线。

分析：

路线 a 和路线 b 都是可行的，但由于原料二苯氯甲烷比间甲基苄氯价格高，按一般原则，价格较高的原料应放在后边用，所以，选用路线 b 较为合适。不管是选择路线 a，还是路线 b，在第一步反应中都必须将哌嗪一端的胺基保护起来，以避免双取代产物的生成。



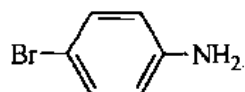
合成：



10.7.3 钝化基

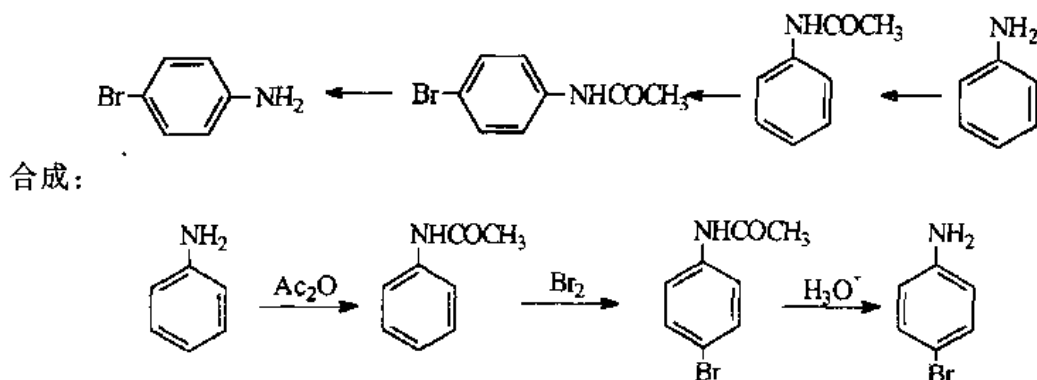
钝化基也能导向，只是没有活化基用得多了。不妨举例来说明。

试设计



的合成路线。

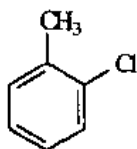
分析：很明显，若以苯胺为起始原料直接进行溴化，由于氨基是很强的邻、对位定位基，非常容易生成多取代溴化物。要想只得到单取代的对溴苯胺，必须将氨基的活性降低，这可以通过将氨基乙酰化来实现。



10.7.4 占位基

有些反应底物中不止有一个部位可参与反应，利用占位基可使反应在指定部位进行。例如：

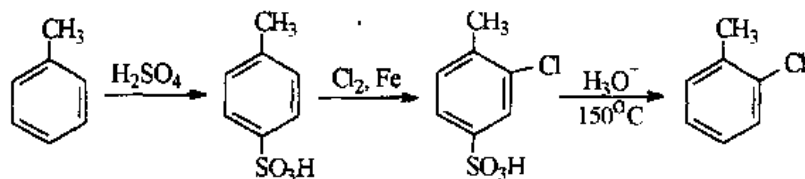
试设计



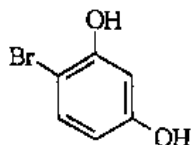
的合成路线。

分析：显然通过甲苯直接氯化，有邻氯甲苯和对氯甲苯两种产物生成，且这两种产物的沸点很接近，不容易分离。因此，要使反应只生成邻氯甲苯，可先将甲苯磺化，用磺酸基占据对位，然后氯化，氯原子只能进入甲基的邻位，最后水解，将磺酸基脱去，就可得到纯净的邻氯甲苯。

合成：



例：试设计

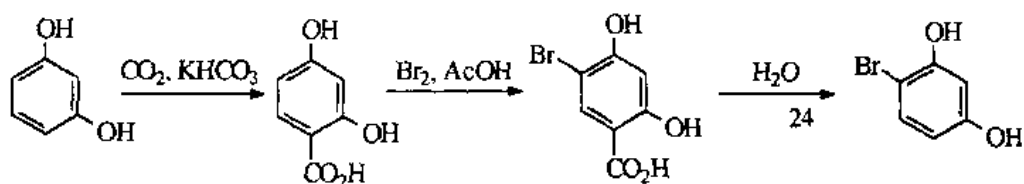


的合成路线。

分析：间二苯酚是易得的起始原料，但很显然由它直接溴化很难控制在单溴化阶段。要解决这个困难的办法是在溴化之前先引入一个羧基，既封闭了一个溴原子要进入的部位，同

时也降低了苯环的活性。溴化完毕再将羧基脱去。

合成：

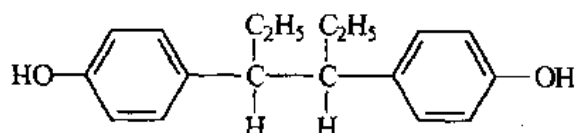


由上述各种导向基的使用可以看出，这种合成技巧可以帮助我们很好地解决一些合成中的困难。但由于导向基的引入和脱去，增加了合成上的步骤，这样就会增加生产成本。因此，一般不要轻易使用这种技巧。

10.8 分子对称性的运用

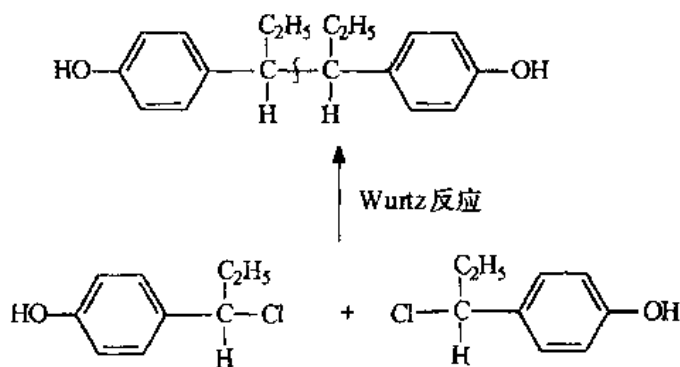
分子的对称现象可以表现于目标分子，也可以表现于由不对称的目标分子经回推或拆开后所得到的对称中间体。在合成中充分利用分子的对称性可以使问题简化，收到事半功倍之效。

例 1. 试设计

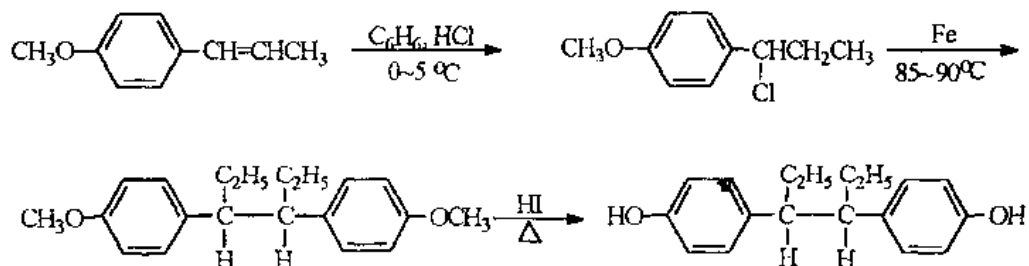


的合成路线。

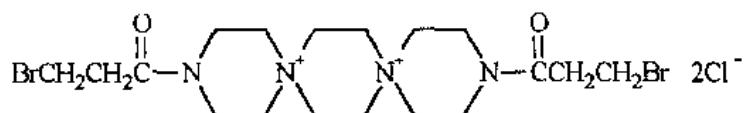
分析：这是一个由碳-碳单键连结的对称分子，从分子的对称性入手，一下就可拆成完全相等的两部分。



合成：

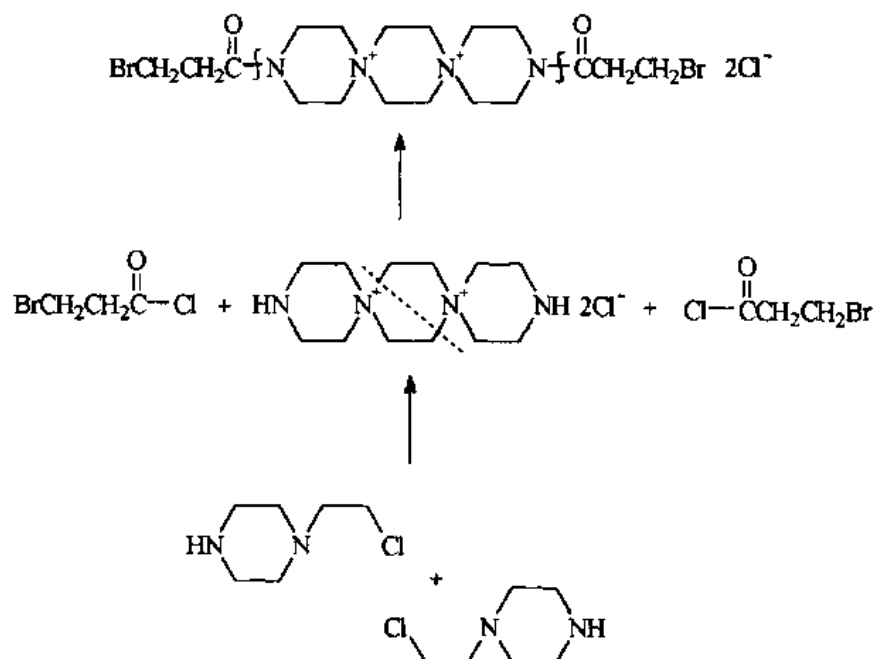


例 2. 试设计

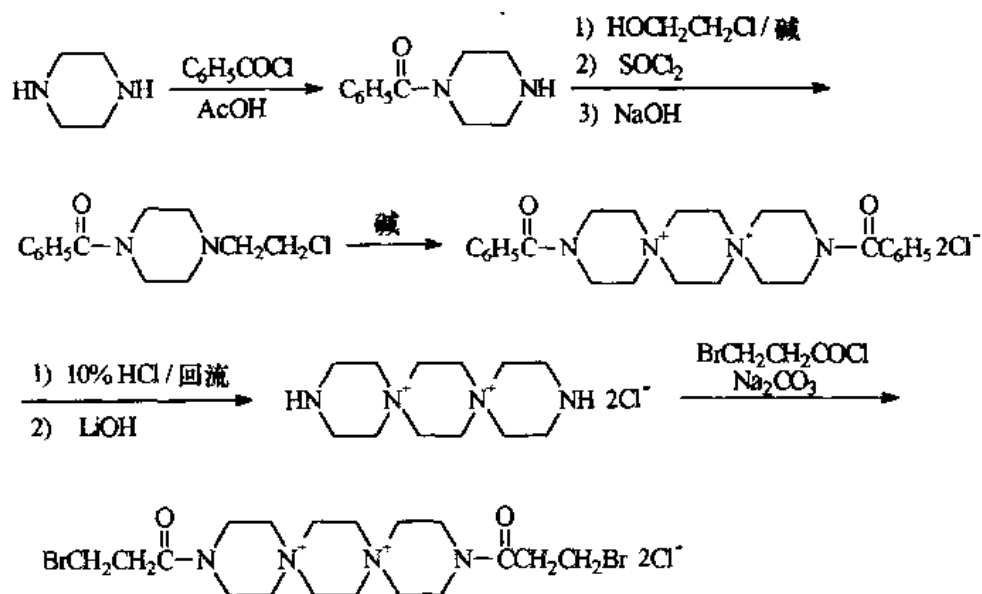


的合成路线。

分析：这是一个抗肿瘤药物，结构比较复杂，但对称。我们可以充分利用这一特性使合成简化。首先断开螺环哌嗪季铵盐两端的溴丙酰基，然后再拆开对称的螺环哌嗪。



合成：



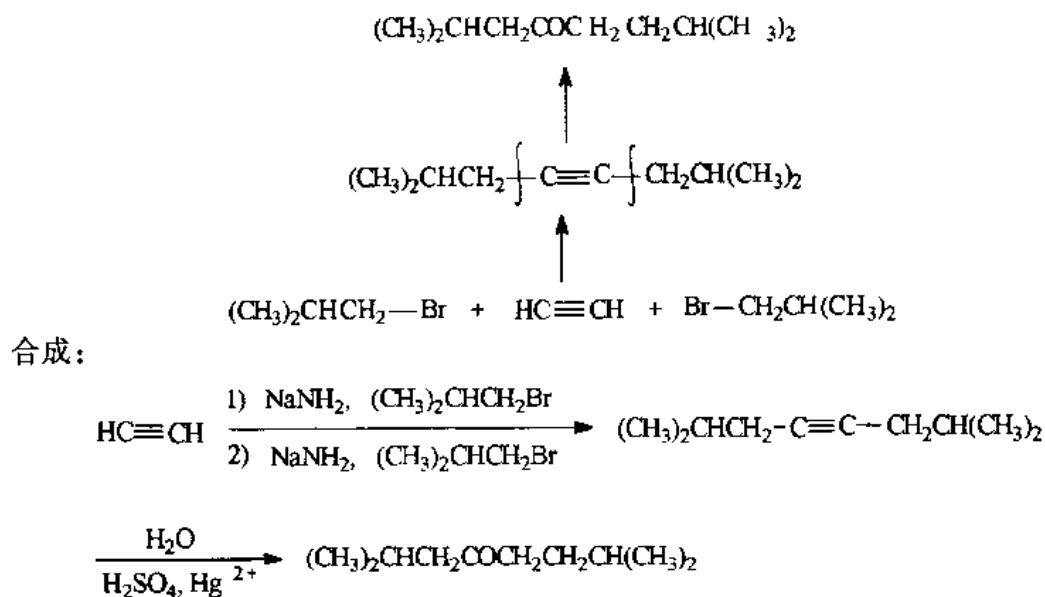
例 3. 试设计



的合成路线。

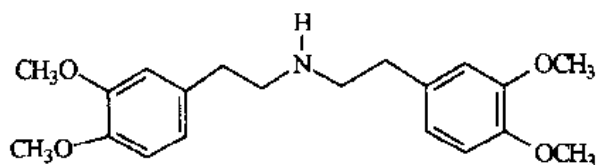
分析：该目标化合物虽是一个不对称的酮，但是如果我们回忆一下在 α -羟基酮的拆开方

法中酮羰基的由来，就可以很容易地将其回推到一个对称的炔烃。然后利用分子的对称性就可以使合成简化。



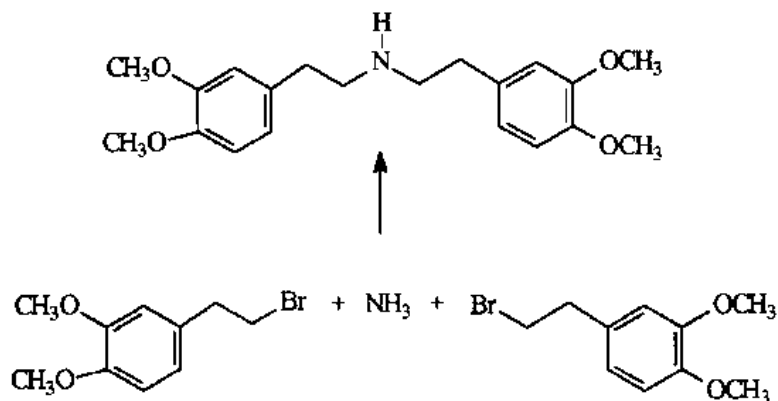
以上是多数情况下的作法，但在个别情况下则必须反其道而行之。

例 4. 试设计

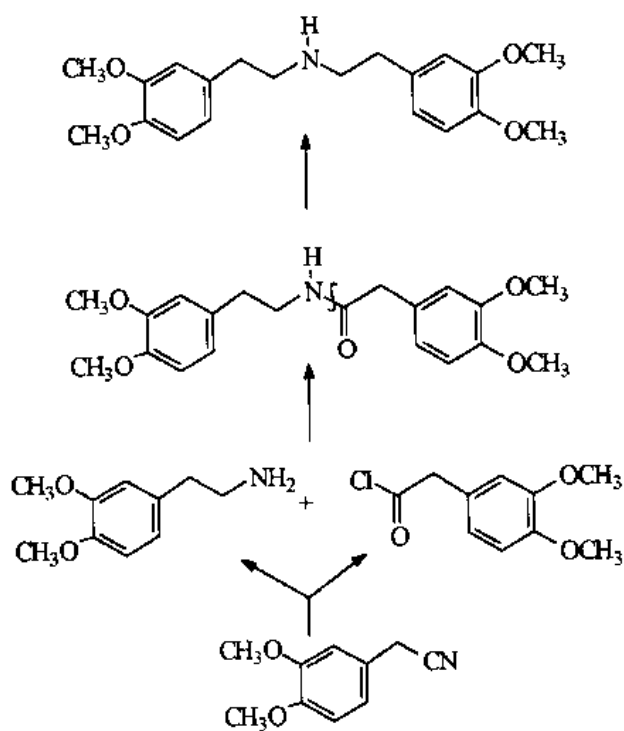


的合成路线。

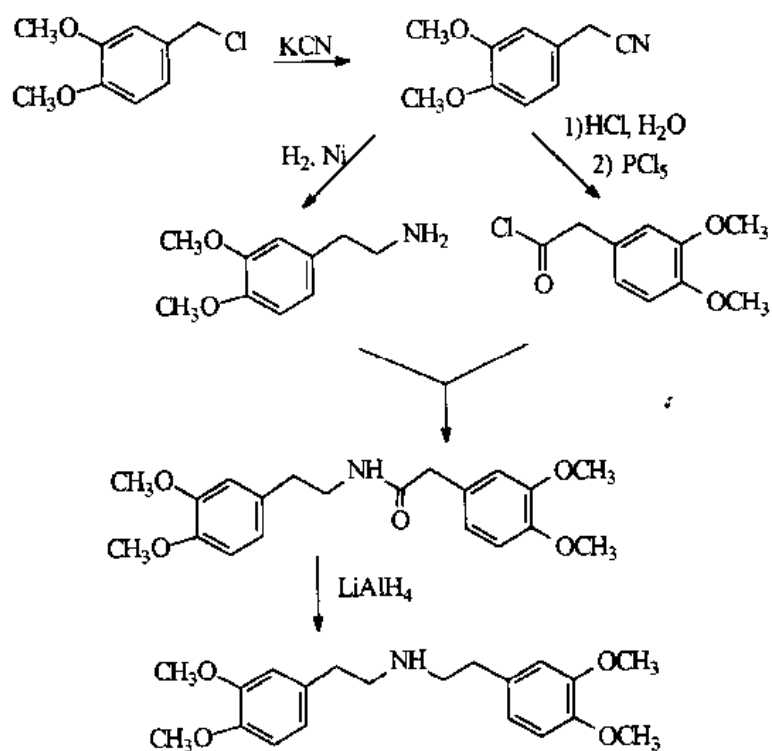
分析：该目标化合物是一个对称分子，按下列方法似乎很容易合成，



然而，实际上在合成中很难阻止多烷基化反应的发生。因此，较好的方法是先将其回推到不对称的酰胺，然后再拆开。



合成:

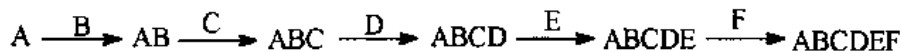


10.9 合成战略

迄今为止，我们所讨论的主要是合成战术，即不同类型化合物的拆开方法。现在，我们要讨论合成战略，即合成的全盘规划。

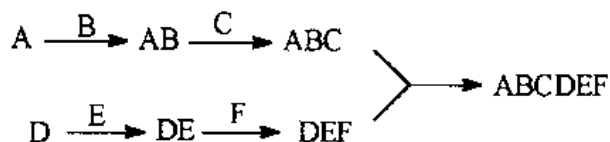
10.9.1 平行合成法优先

总收率的高低是衡量一条合成路线好坏的重要标准之一。要总收率高,除必须每步收率高,且路线短外,反应的排列方式也非常重要。例如,将 A, B, C, D, E 和 F 连结成化合物 ABCDEF 的合成中,若采用连续的方法(Sequential Approach)来合成,那么至少要包括下列 5 步:



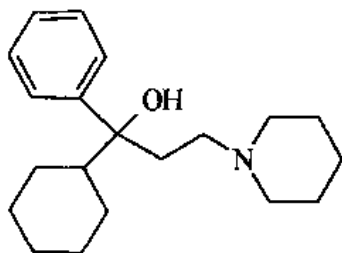
如果每步反应的收率均为 90%, 则总收率应是 $(0.90)^5 \times 100 = 59\%$ 。

如果采用平行的方法 (Parallel Approach), 其中一个可能的办法是先合成碎片 ABC 和 DEF, 再将他们结合成 ABCDEF:



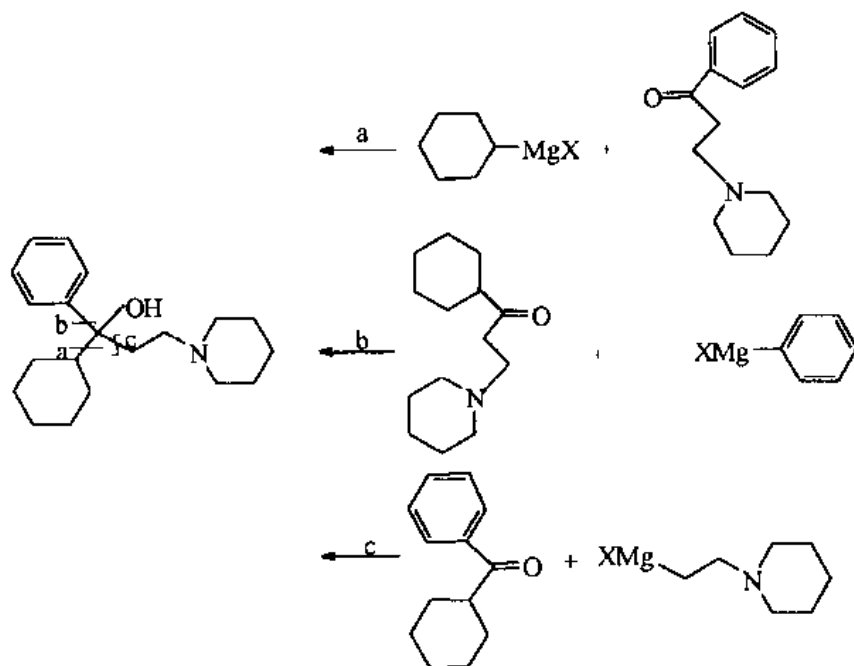
虽然这仍然是 5 步反应, 但其中只有三步是连续的, 如果每步收率为 90%, 则总收率应为 $(0.90)^3 \times 100 = 73\%$ 。因此, 在合成路线的设计中, 如有可能, 平行法应当优先使用。

例 1. 试设计

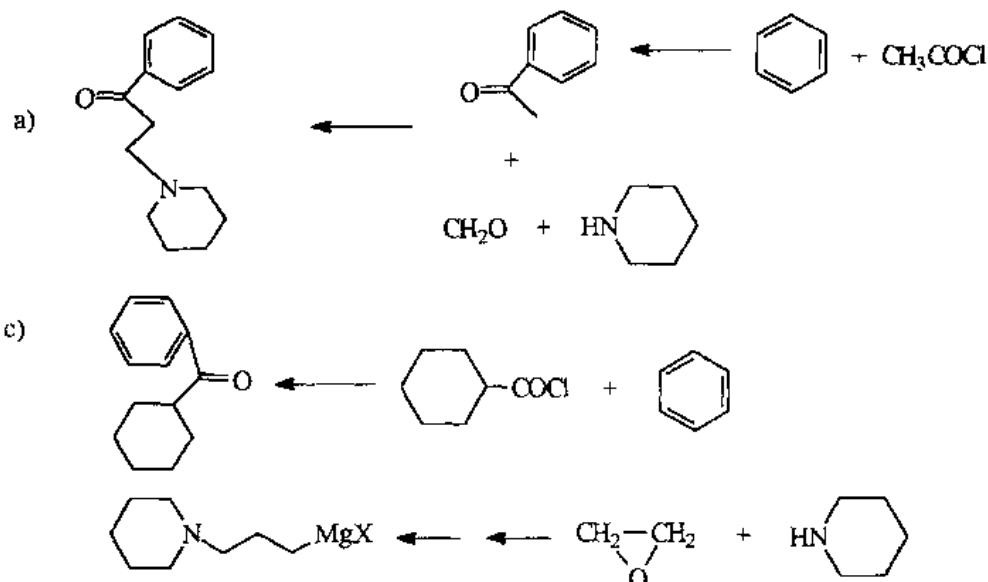


的合成路线。

分析:

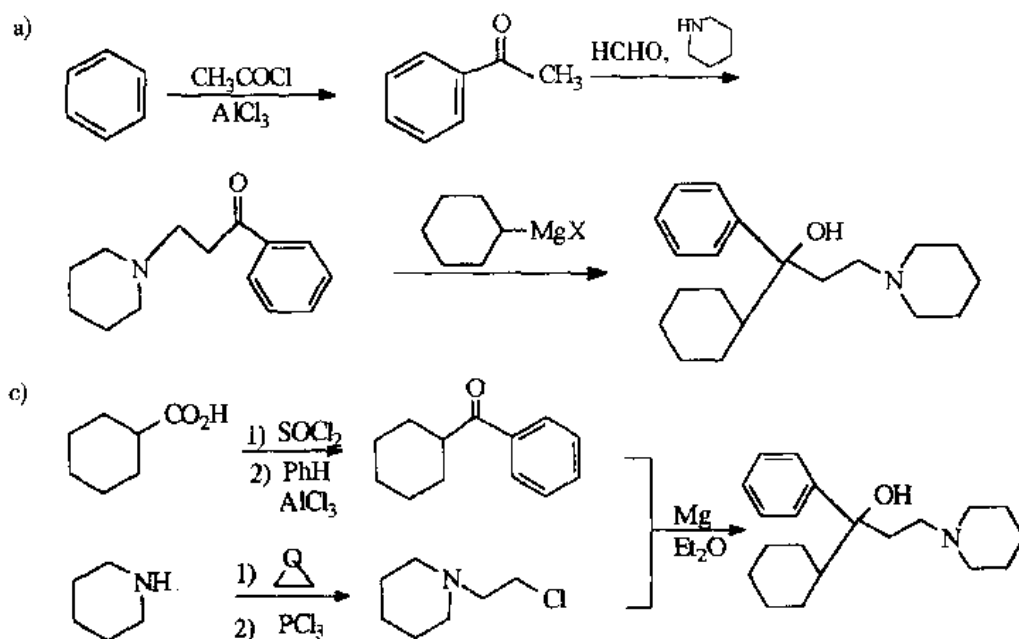


上述三种拆开方法中, a 和 c 法拆得的芳香酮使我们联想到 Friedel-Crafts 酰化反应。让我们将这两种拆开继续回推一步。



由上可看出 a 法是直线型的，而 c 法是平行型的。下面将两者的合成路线都写出来，就会看的更明白。

合成：



10.9.2 路线中反应次序的安排

路线中反应的安排，应掌握以下几条原则：

(1) 将收率低的反应尽可能安排在前面。从数学的角度看，下列三步单元反应的总收率

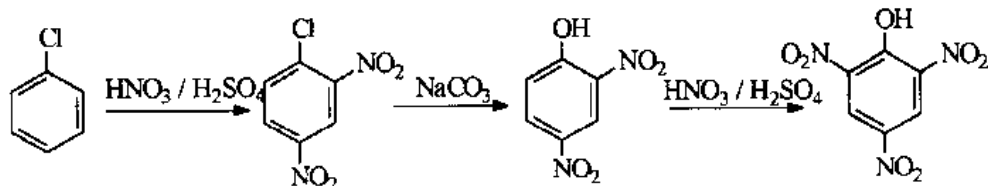
$$50\% \times 90\% \times 90\% \approx 90\% \times 90\% \times 50\%$$

是相同的，但对成本核算来说，左边的安排顺序要低于右边的，因此一般都尽可能将收率低的单元反应放在前面，而将收率高的单元反应放在后面。

(2) 将价格高的原料尽可能安排在后面。对于制备同样量的目标化合物，价格高的原料使用的越晚，其总成本就越低。

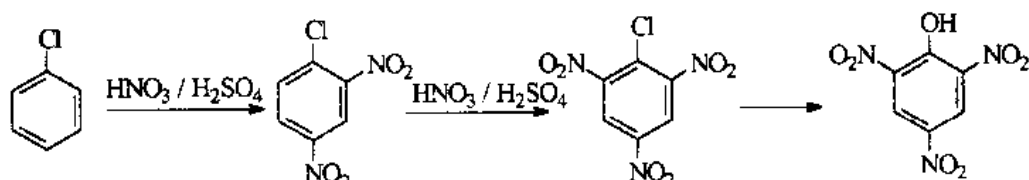
(3) 前面的反应尽可能有利于后面反应的进行。在安排反应次序时，全面考虑，可以使

各步反应起到协同作用。例如苦味酸在工业上的合成路线如下：



氯苯不易水解，但硝化成 2,4-二硝基氯苯后，就可以容易地水解为 2,4-二硝基苯酚。氯基改变为羟基，可以有利于进一步硝化。

假设按如下路线反应：

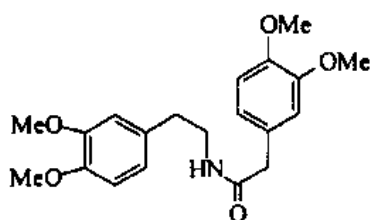


则 2,4-二硝基氯苯进一步硝化会有困难，需要使用过量的混合酸，并在 140~150℃ 进行。

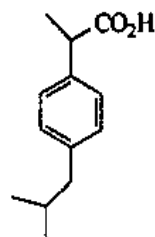
习 题

10.1 设计下列化合物的合成路线

1.



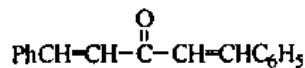
2.



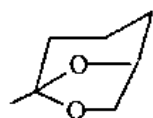
3.



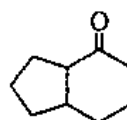
4.



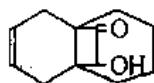
5.



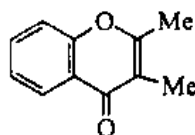
6.



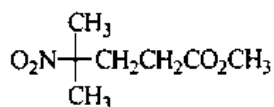
7.



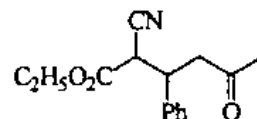
8.

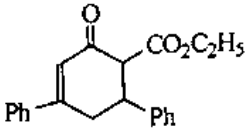
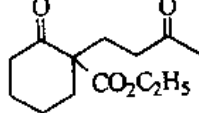
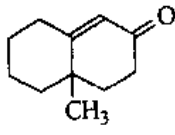
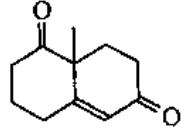
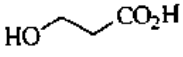
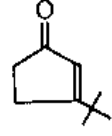
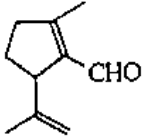
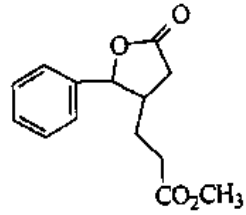
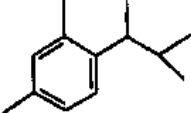
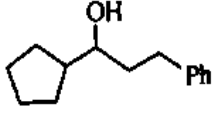
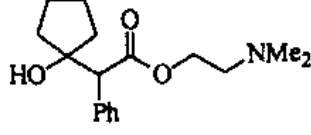
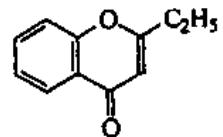
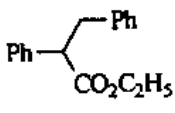
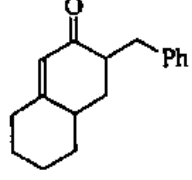
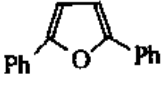
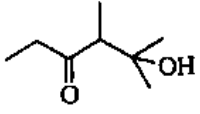
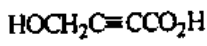
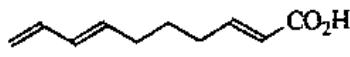
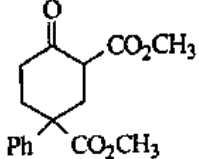
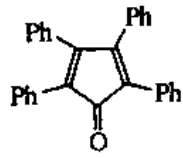


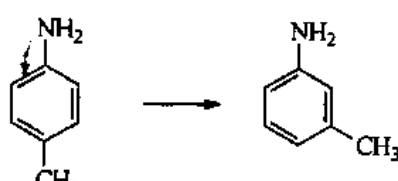
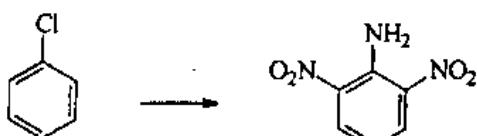
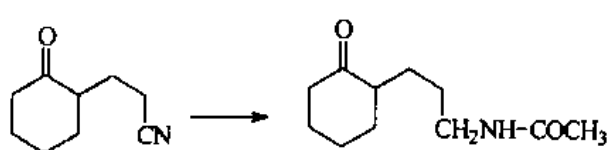
9.



10.



11. 
12. 
13. 
14. 
15. 
16. 
17. 
18. 
19. 
20. 
21. 
22. 
23. 
24. 
25. 
26. 
27. 
28. 
29. 
30. 

31.  31. Nc1ccc(C)cc1 >> Nc1cccc(C)c1
32. $\text{CH}_2=\text{CH}_2\text{CHO} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2\text{CHO} \\ | \quad | \\ \text{OH} \quad \text{OH} \end{array}$
33.  33. Clc1ccccc1 >> Nc1cc([N+](=O)[O-])ccc1[N+](=O)[O-]
34.  34. O=C1CCCCC1CC#N >> O=C1CCCCC1CCNC(=O)C

11 具有复杂结构的化合物合成

在实际工作中，化学合成某些结构较复杂的分子颇为常见，这种工作存在许多困难。碳链、环的形成；有多个官能团存在时反应的相互干扰；以及手性中心形成时预期构型的获得都需审慎处理。具有复杂结构的天然化合物合成是有机合成中最精湛的工作。不同时期的全合成工作是当代化学研究水平的集中表现。这些工作推动着有机化学的发展。本章举一些具体例证。

在复杂化合物合成中保护基的使用和立体选择合成十分重要，本章略加介绍。

11.1 化学合成中的常用保护基

合成工作中应用保护基是一种不得已的办法。保护基的意义是把一些活性基团通过化学反应转变成稳定衍生物，不再与特定反应发生干扰。当反应进行完毕之后，把被转化的基团予以复原。由于保护基应用时最后尚需脱掉，增加了合成步骤，只有在必需时才能应用。良好的保护基必须具备足以起到保护作用的功能，在将进行的化学反应中相对稳定。另外在引入和脱除中收率要高，脱除条件不破坏已有官能团。实际上没有在任何反应中都理想的保护基团。因此保护基的发展很快，数目、种类繁多。在应用时要通过实验选择。下面将最基本的保护基加以介绍，以便了解它们的概况。对于一些新型保护基内容，还要阅读专门的书籍。

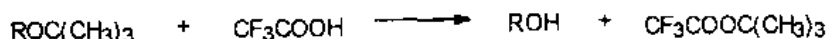
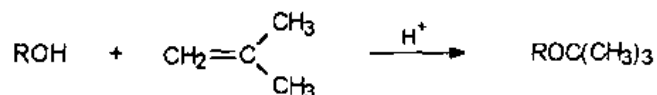
11.1.1 羟基的保护

羟基是一个活性基团。其活性氢可破坏金属有机试剂及还原剂中的氢化锂铝等；伯醇、仲醇中的羟基可被氧化；酸酐、酰卤等可将羟基酰化。因此在进行其它基团的上述反应时均需保护羟基。可用生成醚类衍生物及生成缩醛或酯的方法加以保护。

11.1.1.1 羟基的醚类保护基

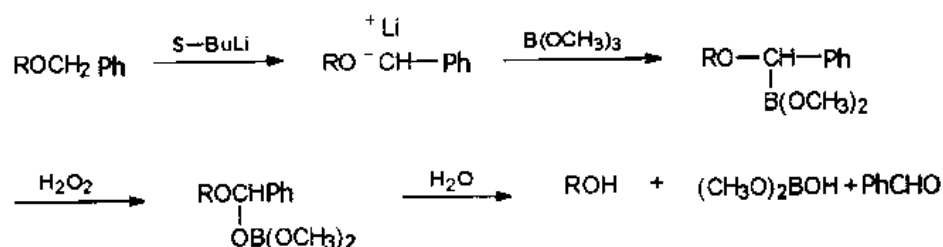
甲醚只在酚类化合物中偶尔使用。脱除甲醚使用三溴化硼有时可得到良好效果。醚类保护基中比较常用的是叔丁醚、苄醚、烯丙醚及硅烷醚。

叔丁基醚可由醇和异丁烯在无水酸催化下得到。脱除时使用稀酸。将三氟乙酸溶在惰性溶剂中，或醋酐-三氯化铁的乙醚溶液都可脱除叔丁醚保护基。

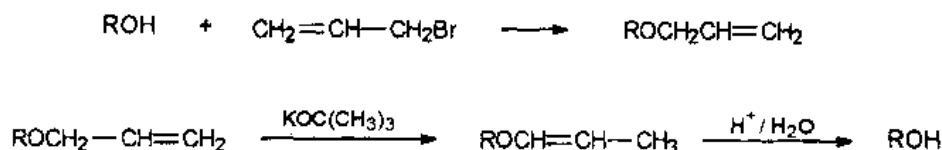


苄醚在糖化学中被采用。它的引入常用氯苄、溴苄与浓氢氧化钠溶液或强碱氢化钠(NaH)反应。苄醚的脱除可用催化氢化。钠在液氨中的电子转移试剂也可脱除苄基。苄醚

与仲丁基锂反应，生成的负碳离子与硼酸酯反应形成硼化物。用 H_2O_2 氧化时生成苄基硼酸酯经水解，苄基以苯甲醛形式脱除。如下式所示：



醇在碱作用下与烯丙溴反应，或比较活泼的羟基与烯丙醇在酸催化下均可形成烯丙醚。它的脱除可用叔丁醇钾先将它异构为丙烯醚。再用酸水解即可回复羟基，在糖化学中常被采用。例如：

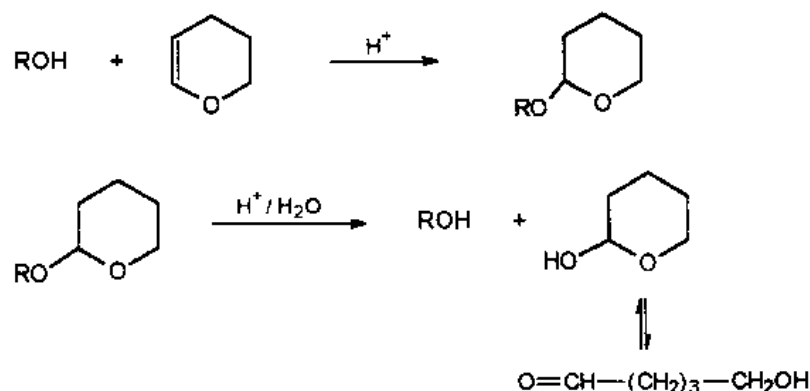


硅烷醚是羟基的重要保护基。形成时将醇与三甲基氯硅烷、胺共热；或将醇与六甲基二硅烷反应；也可采用醇与叔丁基二甲基氯硅烷在咪唑作用下，均能生成。后者称为 TBDMS，稳定性比较好。三甲基硅烷醚可用质子溶剂脱除。TBDMS 基团脱除较慢，可用氟离子脱除。如氟化四丁基铵、氟化氢水溶液及三氟化硼等。

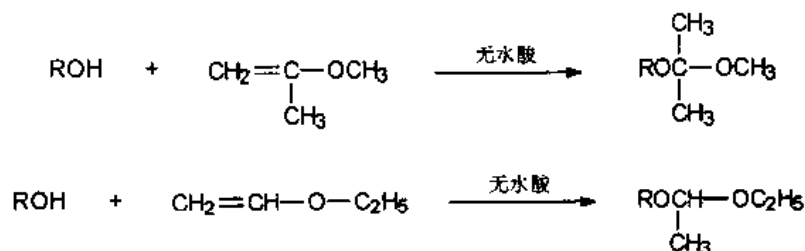
11.1.1.2 羟基的缩醛保护

缩醛是对碱相对稳定的化合物，常用作保护羟基。

四氢吡喃醚（THP）是由醇和二氢吡喃在对甲苯磺酸存在下形成的缩醛。它对亲核试剂、有机金属化合物、强碱、氢化锂铝等都相对稳定。可在室温下用酸水解脱除。例如：

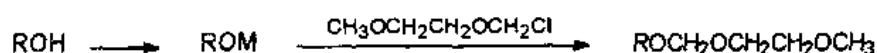
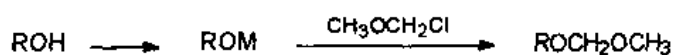


甲氧基二甲基甲醚和乙氧基乙醚（EE）可用醇在无水酸存在下分别与 2-甲氧基丙烯作用或乙基-乙烯基醚作用得到。

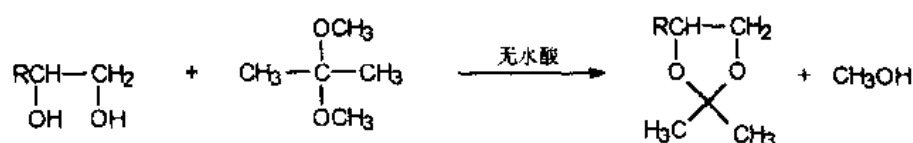


使用 THP、EE 保护羟基时均形成手性碳。当被保护的醇分子中也含一个手性碳原子时，则在保护之后会形成一对非对映异构体。在分离和鉴定时要注意。

除此之外，由醇与氯甲醚、或与氯甲基-甲氧基乙醚作用形成的缩醛，即甲氧甲基醚 (MOM) 和甲氧-乙氧甲基醚 (MEM)，也常用于羟基保护。MEM 保护基可以使用 Lewis 酸如氯化锌、四氯化钛等在水条件下脱除，它比 MOM 或 THP 优先脱掉。但在酸性水溶液条件下却比较稳定。在两个以上羟基保护中可选择应用。例如：



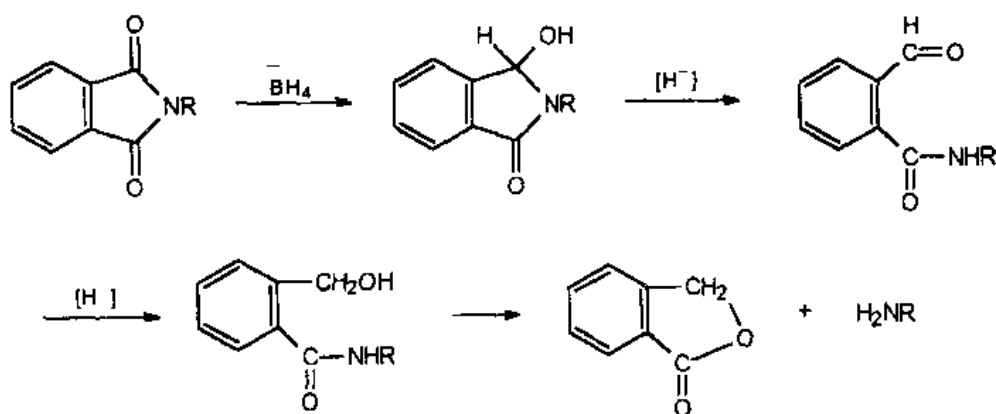
1, 2-二醇或 1, 3-二醇的保护，常用生成环状缩醛的方法予以保护。例如，利用丙酮形成异丙叉衍生物。或用甲醛、乙醛、苯甲醛形成相应的缩醛。异丙叉保护基也可由 2, 2-二甲氧丙烷在酸性条件下形成。它们均可用稀酸脱除。例如：



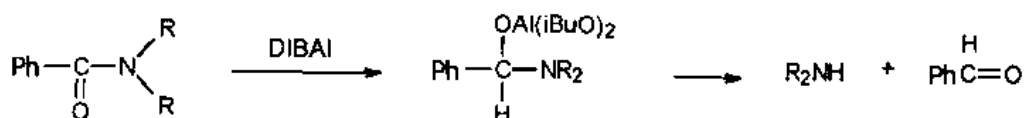
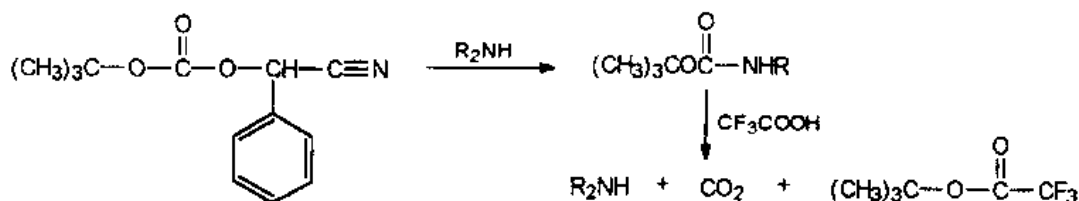
保护羟基还可用酯的衍生物。如乙酸酯、苯甲酸酯等。醇与相应的酸酐、酰卤反应即可。酰基咪唑也是一种活泼的酰化剂。位阻较大的羟基可用更活泼的酰化试剂，如三氟乙酸酐、羧酸加 DCC 等。糖化学中常用乙酰基保护。它们的脱除是在碱性条件下进行。例如，用氨-甲醇、甲醇钠-甲醇等。

11.1.2 氨基的保护

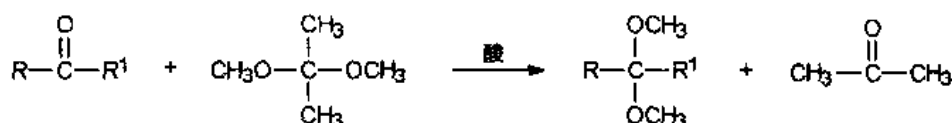
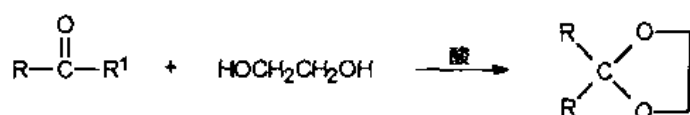
伯胺、仲胺有活性氢，可和金属有机试剂、氢化锂铝反应；又是亲核试剂，可和酰化试剂、羰基化合物反应。在合成中氨基常需保护。保护氨基常用生成酰胺的方法。简单的酰基，如邻苯二甲酰基可用于 2-氨基-2-脱氧葡萄糖中氨基的保护。它可用肼来脱除，也可使用 NaBH_4 在水-醇溶液中反应。脱除机制是将一个酰基经还原裂解之后，进行分子内的酰胺醇解反应。例如：



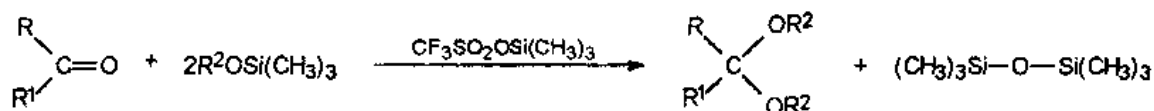
三氟乙酰胺基具有强吸电子效应，用弱碱（如氢氧化钡）即可脱除。三氟乙酰胺及苯甲酰胺可用还原剂脱除。


$$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NHR} \xrightarrow{\text{催化氢化}} \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3 + \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{N}-\text{R}$$

$$\begin{array}{c} \text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NR}_2 \xrightarrow{\text{Pd}^{++}} \text{---Pd}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NR}_2 \\ \xrightarrow{\text{Bu}_3\text{SnH}} \text{---Pd}-\text{H} + \text{Bu}_3\text{SnO}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NR}_2 \\ \downarrow \text{H}_2\text{O} \\ \text{R}_2\text{NH} + \text{CO}_2 \uparrow \end{array}$$

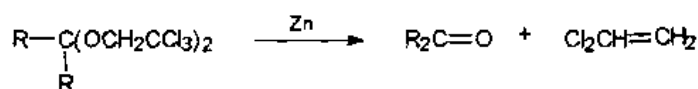
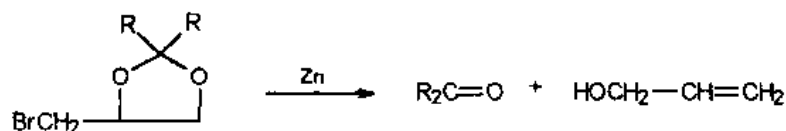
264



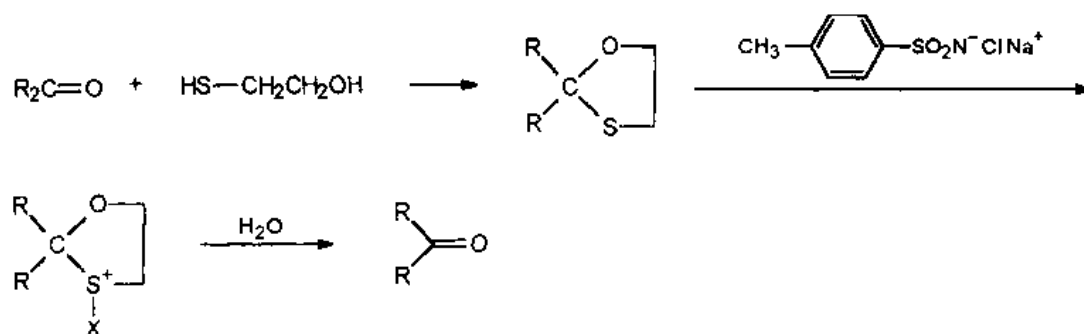
羰基化合物与三甲硅烷醚作用，在三氟甲磺酸三甲硅酯催化下，可形成缩醛。例如：



脱除缩醛保护基可在稀酸条件下进行。如果不能用酸脱除时，由 3-溴-1, 2-二羟丙烷、或 2, 2, 2-三氯乙醇生成的缩醛，可用锌粉还原脱掉。

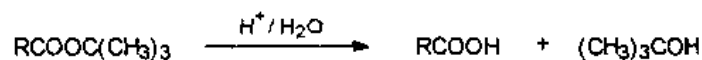


羰基化合物与巯基乙醇反应，在三氟化硼下催化，可形成 1, 3-氧硫戊烷。它的脱除可用卤化剂（如氯胺 T）将硫原子卤代后，导致活化而水解。例如：



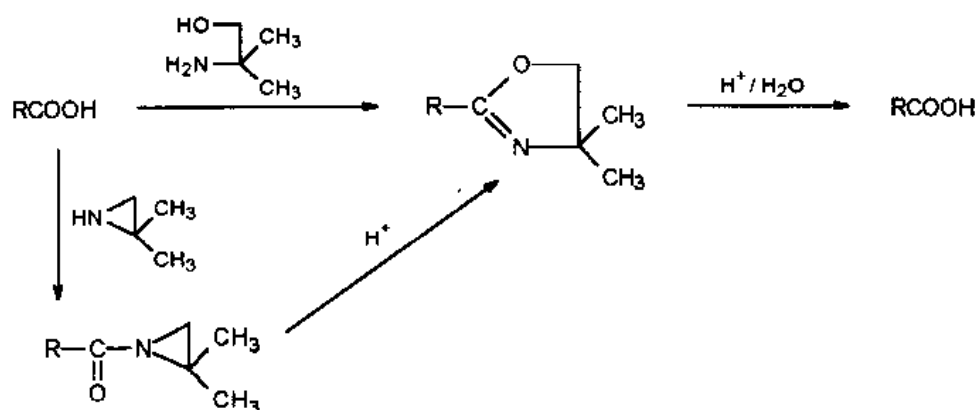
11.1.4 羧基的保护

保护羧基常用生成比较活泼的酯的方法。如叔丁基酯、2, 2, 2-三氯乙酯。前者用酸脱除，后者用锌粉还原脱除。例如：

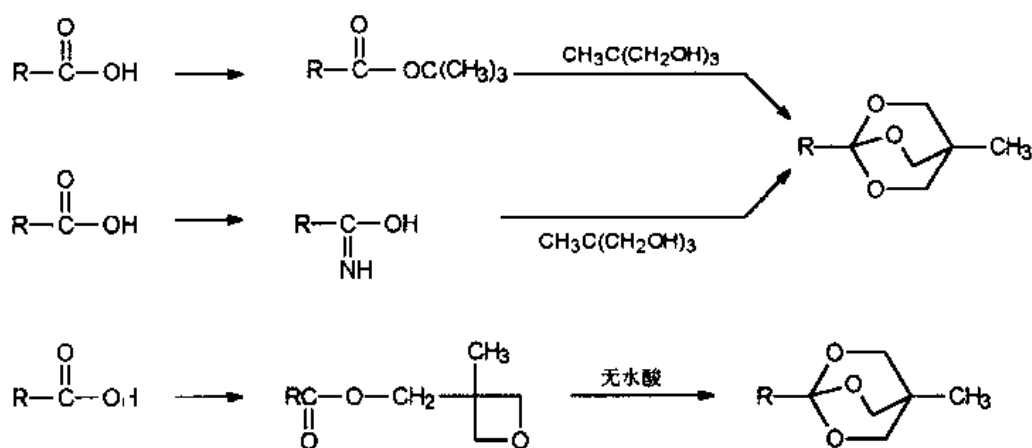


羧酸与 2-氨基-2-甲基丙醇反应，或与 2, 2-二甲基氮丙烷反应后，再用酸处理，均可生

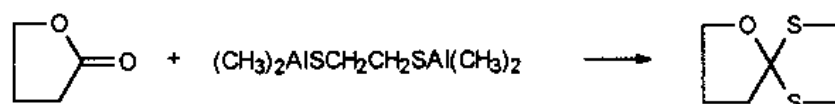
成噻唑啉的保护基。这种杂环化合物有抗拒格氏试剂、氢化锂铝的能力。酸水解可将它脱除。例如：



采用原酸酯形式也可保护羧基。比较有效的原酸酯保护基是 4-甲基-2, 6, 7-三氧双环 [2.2.2] 辛烷。它是将羧酸转换成几种衍生物之后而得到的。原酸酯可用酸水解脱除。反应如下：



内酯需保护时，可通过二硫缩醛进行。用乙二硫醇的铝化物制备。



总的说来，对羧基的保护和脱除不是很容易。因此，当合成目的化合物中有羧基时，以最后形成羧基较好。

11.2 立体选择性合成

当化学反应涉及到手性产物时，产物构型十分重要。

有一些反应属于立体专一性反应 (Stereo specificity)，例如 S_N2 类型反应。这种置换反应从原有取代基背面定向进攻，构型翻转。当卤代四乙酰基 - D - 葡萄糖进行卤素的置换反应时，乙酰基邻基效应的参与，以及两次构型翻转对于糖苷构型有决定意义。如果是 α-卤糖，则生成 α-糖苷。

还有一些反应称为立体选择性反应 (Stereo selectivity)，是指在反应中可能形成对映体时，优先生成某一构型产物；或与一个消旋化合物反应时，优先与某一构型的原料化合物反应。如果合成的目的化合物带有手性，能否优先生成所需构型的化合物是至关重要的。

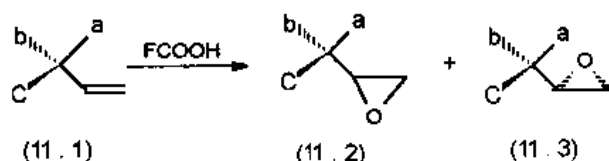
下面讨论如何评价及改善合成反应的立体选择性。反应的选择性可用对映体选择度或非对映体选择度来表示。即对映体过量的百分比 (% enantiomeric excess, % ee) 或非对映体过量百分比 (% diastereomeric excess, % de) 来表示。它们的计算方法如下:

$$\% ee = \frac{R \text{ 构型产物分子比例} - S \text{ 构型产物分子比例}}{R \text{ 构型产物分子比例} + S \text{ 构型产物分子比例}} \times 100\%$$

$$\% de = \frac{\text{非对映异构体产物 } D_1 \text{ 的分子比例} - \text{非对映异构体 } D_2 \text{ 分子比例}}{\text{非对映异构体产物 } D_1 \text{ 的分子比例} + \text{非对映异构体 } D_2 \text{ 分子比例}} \times 100\%$$

11.2.1 立体选择性的原理

具有一个手性中心的烯烃 (11.1), 如果用一般的过氧酸氧化, 即与非手性试剂作用时, 可以形成两个非对映异构体 (11.2) (11.3)。



由于这个烯烃碳-碳双键两侧不对称, 因此试剂进攻双键两侧有不同的反应速度, 也就是有非对映选择度。其原因是两个产物的过渡态具有不同的能量。下图可以表示反应过程中的能量变化情况:

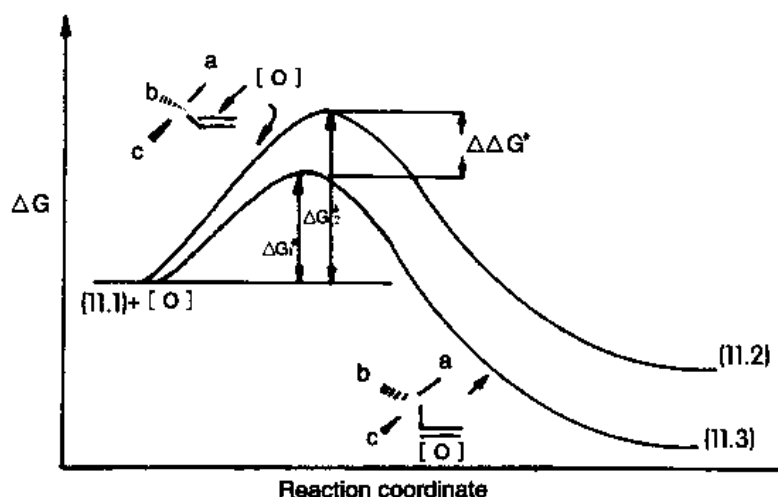


图 11.1 非对映异构体形成时反应能量图

动力学控制的反应中, 由反应速度决定产物。其速度常数和活化自由能关系为

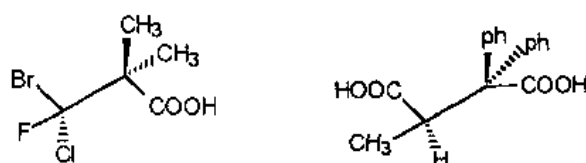
$$\Delta G^\ddagger = RT \ln K$$

$$\Delta \Delta G^\ddagger = \Delta G_1^\ddagger - \Delta G_2^\ddagger = RT \ln (K_1/K_2)$$

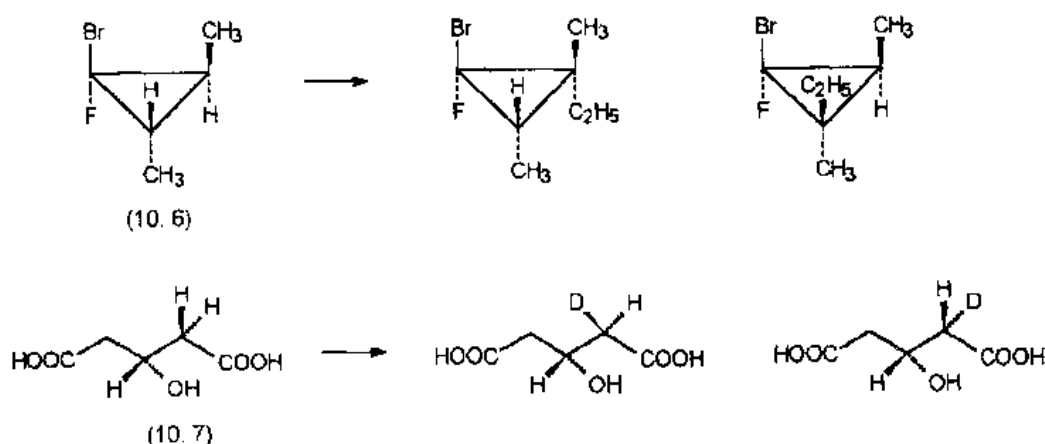
其中 K_1 和 K_2 是形成化合物 1 和 2 的反应速度常数。

如果 K_1 与 K_2 之比为 100, 计算 $\Delta \Delta G^\ddagger = 11.5 \text{ kJ mol}^{-1}$ ($2.74 \text{ kcal mol}^{-1}$)。也就是说, 当 1 与 2 以 100:1 的反应速度进行时, 自由能变化的差值只有 11.5 kJ 的很少能量差。这个能量数值约等于一个乙烷中碳-碳键旋转能 (12.5 kJ mol^{-1}), 也只相当于碳-碳双键环氧化反应总能量的 1/10。尽管如此, 在化学反应中, 非对映体之间的选择性要达到 100:1 极为难得。通常达到 $\Delta \Delta G^\ddagger$ 值在 7.3 kJ mol^{-1} ($1.75 \text{ kcal mol}^{-1}$) 的反应是可以的。这时两个产物比在 95/5 左右。而这种比例已足够了。

上述具有碳碳双键的化合物，当反应时能生成非对映异构体。称这个化合物具非对映异构面 (diastereotopic faces)。还有一些化合物，它们在 sp^3 杂化碳原子上有一对相同取代基。在进行置换反应时，取代两个相同基团之一，生成非对映异构体。这时两个相同基团称非对映异构位。如下面这两个化合物。

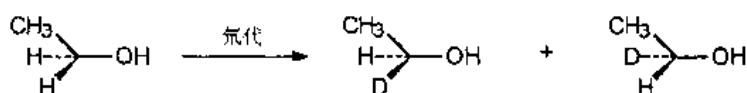


也有些化合物，它们的非对映异构位原子或基团分别连在不同碳原子上，或有些分子不存在手性，但在被其它基团取代后就形成非对映异构体，也称非对映异构位。如化合物 (10.7) 中两个氢原子分别被氘代之后的化合物。

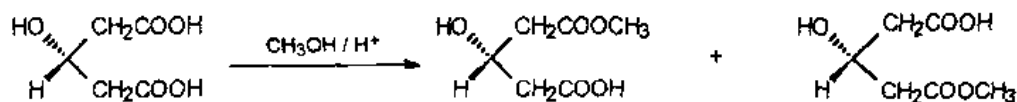


有对映异构位 (或面) 的化合物与非手性试剂反应，因生成非对映异构体而不等量。这就是手性诱导不对称合成的原理。

一些有机化合物中，有时有对映异构位，这些位置上的基团被分别取代时形成对映异构体；最经典的例子是乙醇中的次甲基分别被氘代时，形成对映异构体：



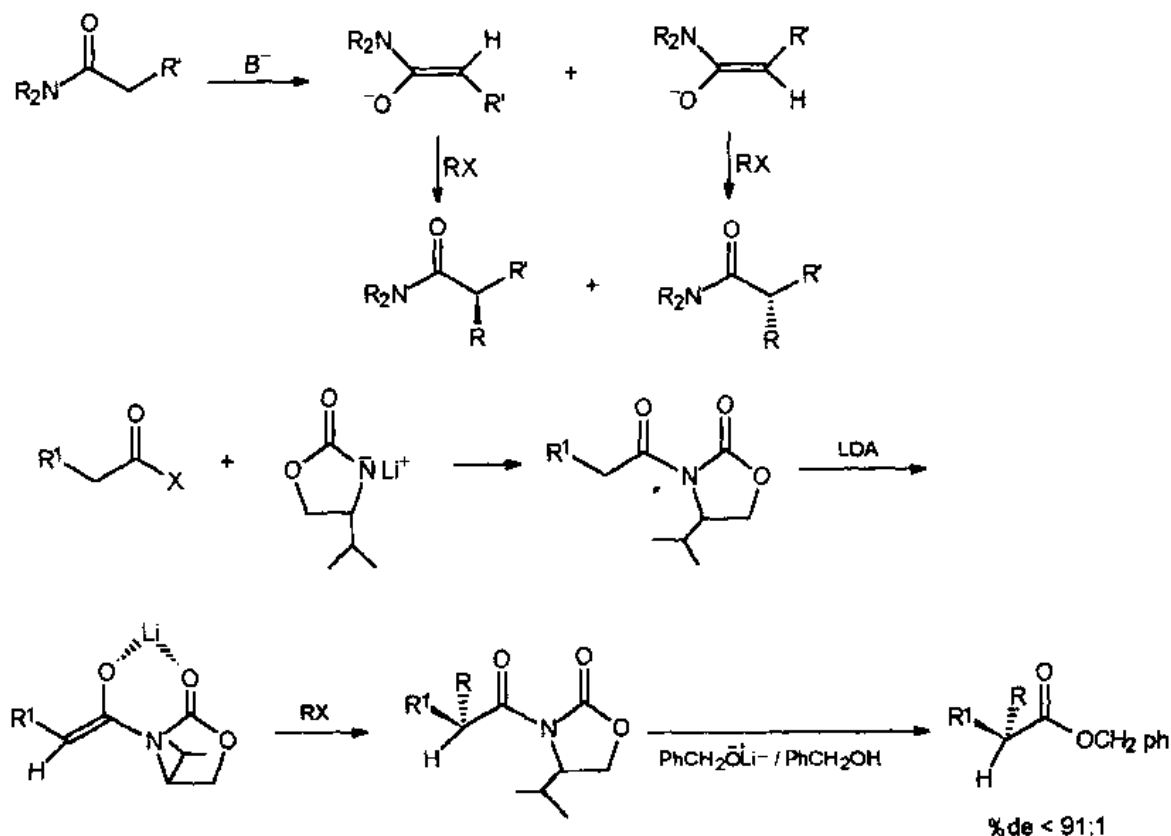
下述化合物中进行单酯化反应时，也形成对映异构体：



这种能够经试剂反应形成对映异构体的原子或基团叫对映异构位 (enantiotopic atom)，或对映异构面。含双键的化合物，与非手性试剂加成形成的产物是对映异构体，称此分子有对映异构面 (enantiotopic faces)。凡具有对映异构位 (面) 的化合物与非手性试剂反应时，经过相同能量的反应过渡态，因反应速度相同而形成消旋化合物。

在有对映异构位 (面) 的化合物中，当用非手性试剂作用时，要使一个产物占优势必须将它转化为非对映异构位化合物才行。在下面酰胺的烃化反应中，使用非手性烃化剂，会形成消旋体。如引入手性助基，将羧酸经酰卤与光学纯噁唑酮反应后，先形成手性酰胺，再形成烯醇盐而成为具非对映异构面的化合物。进一步烃化有高度立体选择性。使用的手性助基

化合物必须是光学纯的。这种方法经常在合成反应中采用。反应如下：



这种有效手性助基使试剂由一面进攻的机制，多是由于位阻效应掩盖了一个面，暴露了另一个面，选择性很强，有很高的%ee。

除了上述以共价键相连的手性助基之外，还可采用光学纯的手性试剂反应的方法。即在反应时因过渡态能量不同，所得对映体含量也不同。下面我们也用一个这类反应的能量曲线图说明：

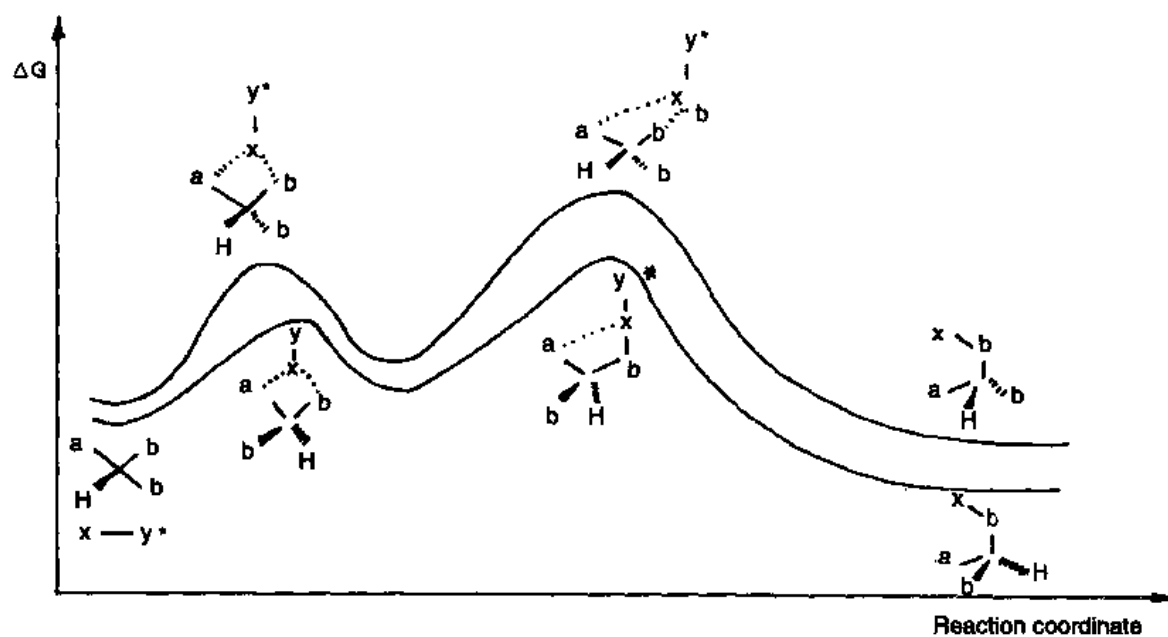


图 11.2 手性助基进行不对称合成中能量曲线图

亦可应用手性溶剂、手性添加剂等来进行不对称合成。它们的原理是近似的。在消旋体拆解时，使用装有手性吸附剂的柱子，利用在手性吸附剂上形成的非对映异构体的吸附能力不同而被分别洗脱下来。

酶催化反应有异常卓越的立体选择性。在体内，甘油在甘油激酶和 ATP 作用下形成单磷酸甘油酯，借助于酶分子的手性结构形成单一的非对映异构体（图 11.3）。

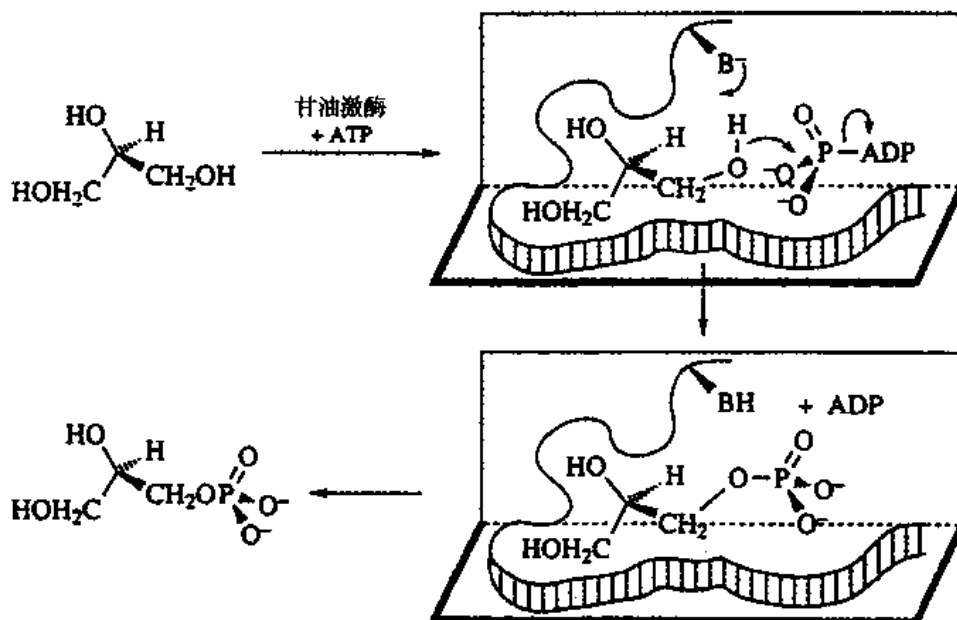
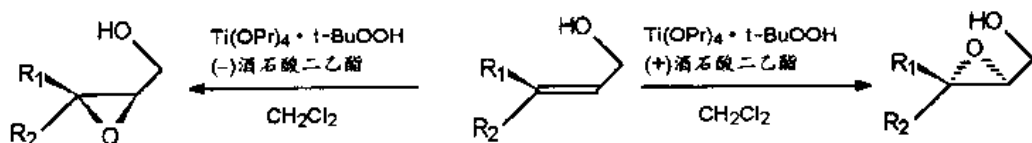


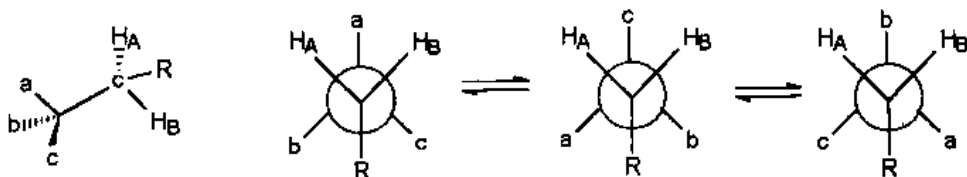
图 11.3 甘油激酶催化甘油磷酸化

在有机合成反应中，有些具有高度立体选择性的反应，是借助于反应中形成的一种特定构型的络合物，而最后并不保存在产物中，这种反应称为由化学酶（chemozymes）催化的不对称合成。例如，下述 Sharpless-环氧化反应：

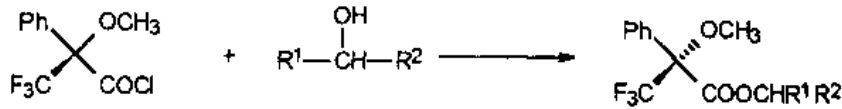


药物与酶，或受体作用时，只有其中一个构型能起作用。而另一相反构型的对映体可能完全不反应，或有相反作用及毒副作用。因此许多国家已立法，在药物中只能使用单一光学异构体。这也大大推动着药物合成中对不对称合成反应的使用和研究。化学酶的研究引起广泛的兴趣。

非对映异构位的原子或基团处于非等价地位，可用 NMR 光谱予以鉴别。使用高分辨的核磁共振谱仪，可测量出非对映异构体。下列化合物中两个亚甲基氢原子是非对映异构位。两个氢原子呈现的三个 Newman 投影式中 H_A 与 H_B 的环境均不相同。因此在 H^1 NMR 谱上化学位移应不同。如下所示：



对映异构体之间不能用 NMR 谱加以区别。必须将它们置于非手性溶剂中，或转化成非对映异构体，才能加以区别。例如，用光学纯的化学试剂形成衍生物。比较常用的化合物为 Mosher's 酸 (MTPA)，即 α -甲氧基- α -三氟甲基苯乙酸。可将各种对映异构体转换成非对映异构体的酯，直接用 NMR 测定；或者测量用 ^{19}F 标记的三氟甲基。反应如下：



11.3 寡核苷酸与多肽合成

寡核苷酸和多肽的合成是化学合成上极其成功的范例。五、六十年代是它们最辉煌的时期。此间，我国也报道了在这两个领域的合成成就，即转运核糖核酸的合成和牛胰岛素的合成。目前，寡核苷酸及多肽合成工作在医学、生物学研究中，已经成为重要工具和常规手段。以固相合成为基础的寡核苷酸合成仪和多肽合成仪可在实验室内方便地进行。本节对寡核苷酸与多肽的合成原理简单加以介绍。

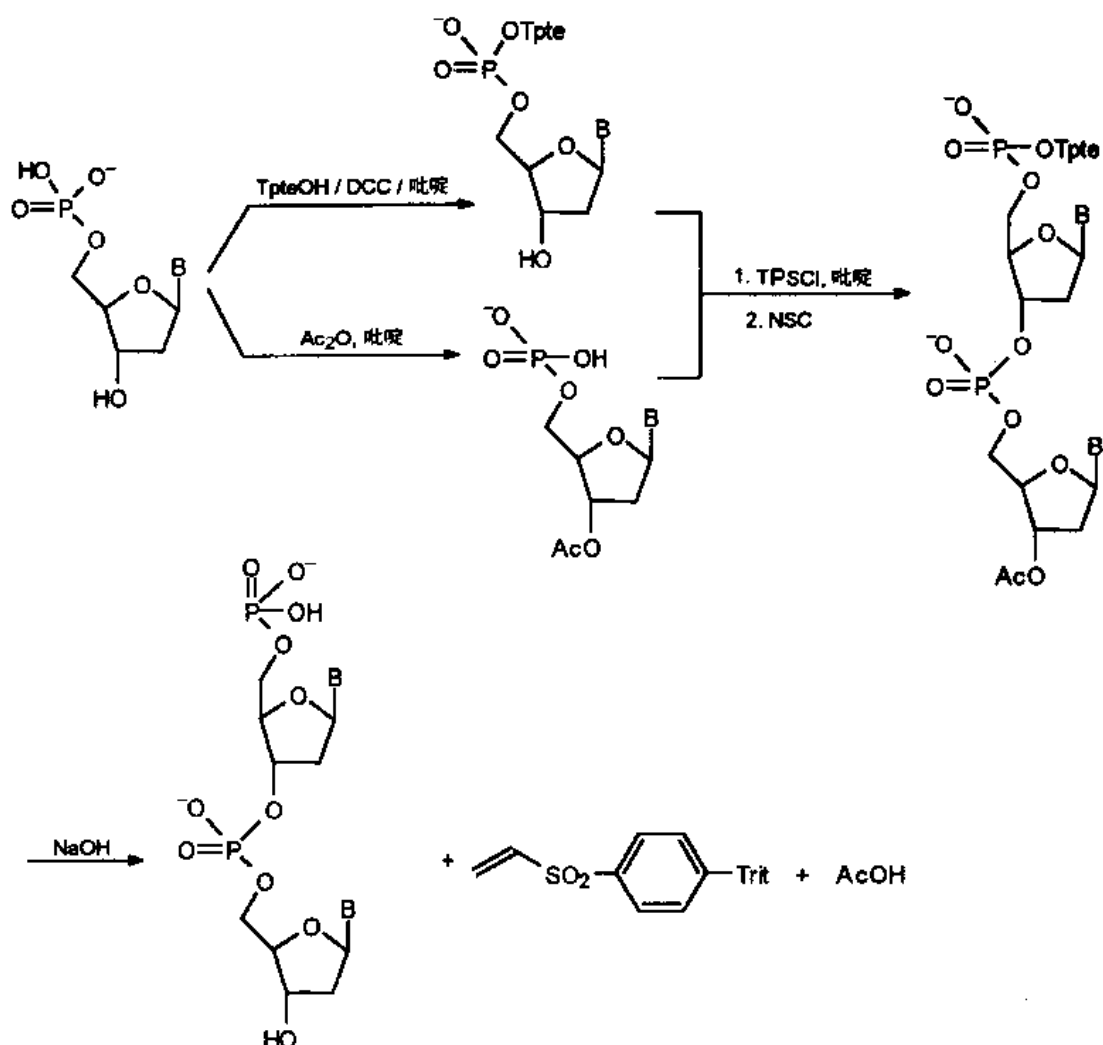
11.3.1 寡核苷酸的合成

单核苷酸的分子中含有核糖、碱基和磷酸。合成寡核苷酸就是相邻两个核苷酸之间，将一个核苷酸分子中的 C-3' 位和另外一个核苷酸分子中的 C-5' 位以磷酸二酯键相连结。在进行连接时，要对碱基、核糖及磷酸上的活性基团加以保护。寡核苷酸合成中常用的保护基可用下表说明。

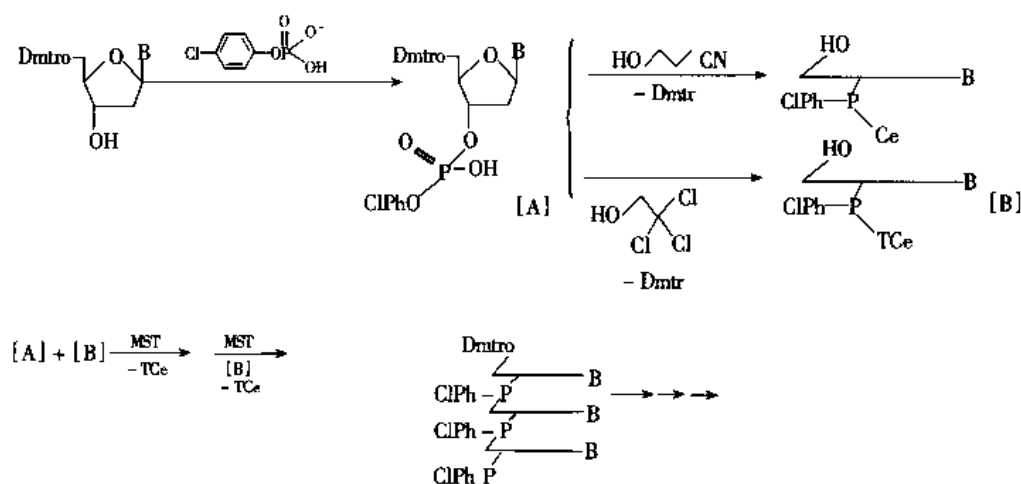
表 11.1 寡核苷酸合成中常用的保护基

被保护的官能团	保护基	缩写符号	脱除条件
5'-OH	三苯基甲基	Trit	80% AcOH, 100℃
	二(对甲氧基苯基)-苯甲基	Dmtr	80% AcOH, 室温
3'-OH	乙酰基	Ac	2mol/L NaOH, 0℃
	β -苯甲酰-丙酰基	Bzpr	N_2H_4 /吡啶/AcOH
2'-OH	四氢吡喃基	THP	0.01mol/L HCl, 室温
碱基上-NH ₂	乙酰基	Ac	1mol/L NaOH, 室温
	苯甲酰基	Bz	1mol/L NaOH, 室温
	对甲氧-苯甲酰基	MeOB ₂	1mol/L NaOH, 室温
磷酸二酯	β -氰乙基	Ce	K_2CO_3
	β, β, β -三氯乙基	Tce	Zn-Cu/AcOH
5'-磷酸酯	2-(P-三苯甲基)-苯硫乙基	Tpte	N-氯琥珀酰亚胺或 NaOH, 室温

合成固定顺序的寡脱氧核苷酸，进行连接时使用三异丙苯基磷酰氯 (TPSCI)，可用反应式表示如下：



二酯法保存了一个磷酸中的自由羟基，有时会产生自身环合等副反应。因此，发展了三酯法，将磷酸上自由羟基用对氯苯基保护，避免自身环合。三酯法中可用 2, 4, 6-三甲基苯磺酰-1, 2, 4-三唑 (MST) 作缩合剂。反应过程如下：



11.3.2 多肽合成

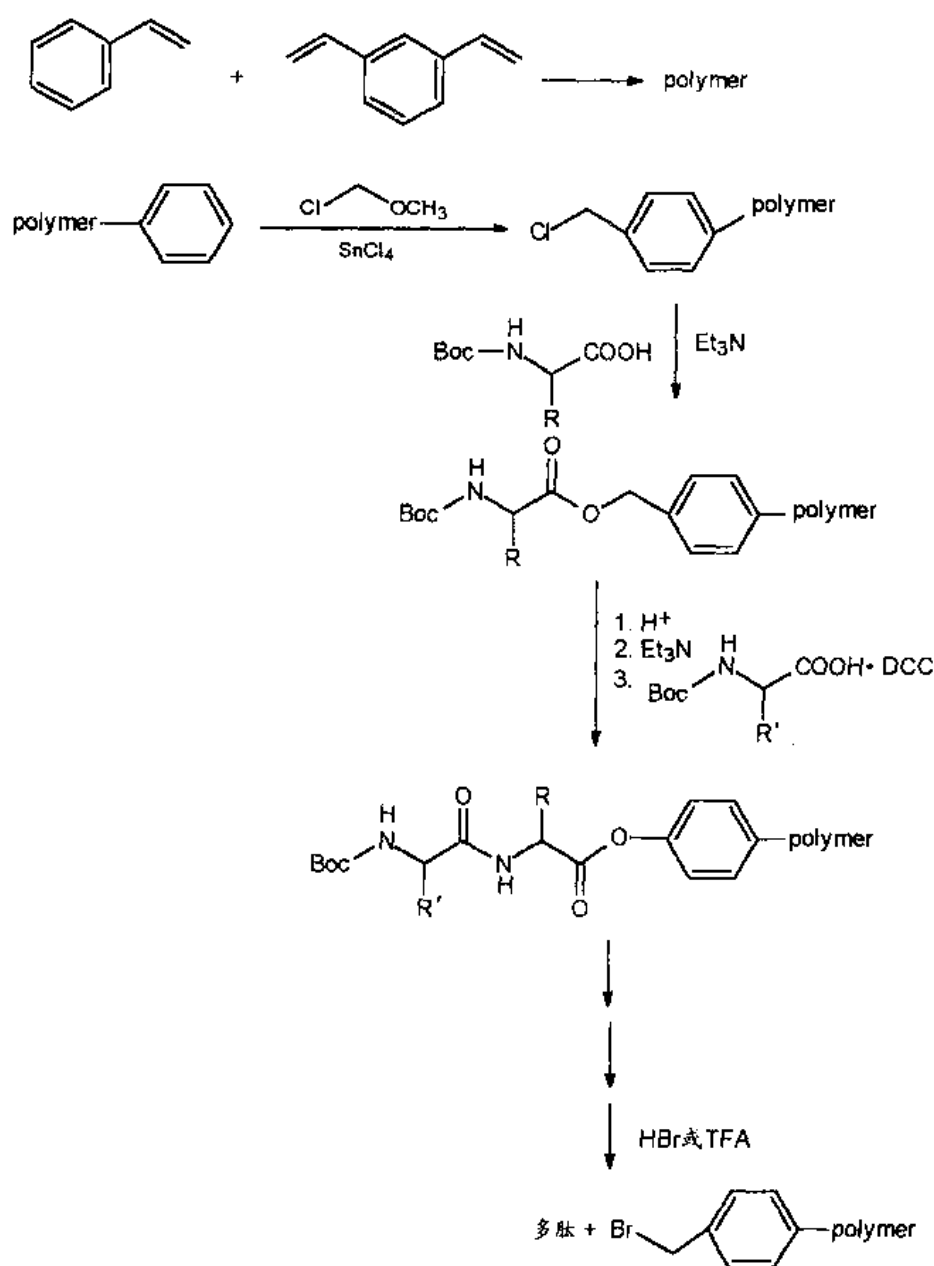
1969 年美国化学会志报道了由 120 个氨基酸单位组成的酶的全合成。尽管这个酶活性只

有天然酶的 13% 左右，却给人们带来极大鼓舞：具有酶活性的蛋白质可以人工合成。多肽合成中最主要的困难是纯化的技术，及简便精确的分析方法的建立。

氨基酸合成中需要将不参加反应的氨基、羧基以及其它活性基团如羟基、巯基等保护。氨基保护基是 BOC 和 Cbz (Z)。氨基酸分子中的其它氨基可用二异丙甲氧甲酰基保护 (HF 脱除)；羟基可用苄醚、叔丁醚保护；巯基可用 trityl 保护。

羧基的活化可用形成酰基叠氮、混合酸酐、活泼酯的形式，或以二环己基碳二亚胺 (DCC) 直接进行缩合。目前商品提供 BOC-保护的氨基酸，大大简化了多肽合成的过程。氨基酸活化过程的关键是防止氨基酸中手性碳原子消旋化。当氨基酸活化之后，很容易因内酯差向异构引起消旋化。活泼酸酐法可以稍加改善消旋化的弊病。

固相多肽合成是将末端氨基酸的羧基与苯乙烯和二苯乙烯共聚的高分子载体相连。在多肽合成仪中将每步操作形成自动化程序。最后将形成的肽链用酸由载体上切割下来。其简单程序可用下面反应式表示：



以合成一个十肽为例，如果每步 98% 收率，就会生成 20% 杂质。因此多肽合成中纯化是关键问题之一。应用多肽合成仪时，因纯化只能在最后一步进行，而且，采用固相合成时，载体上的反应物浓度不能很高，所以要合成以克计的多肽不可能在合成仪上实现。固相合成是由 Merrifield 提出的。大量多肽的合成利用溶液法。溶液法合成在每步反应后都加以纯化，目前在实验室仍然使用。

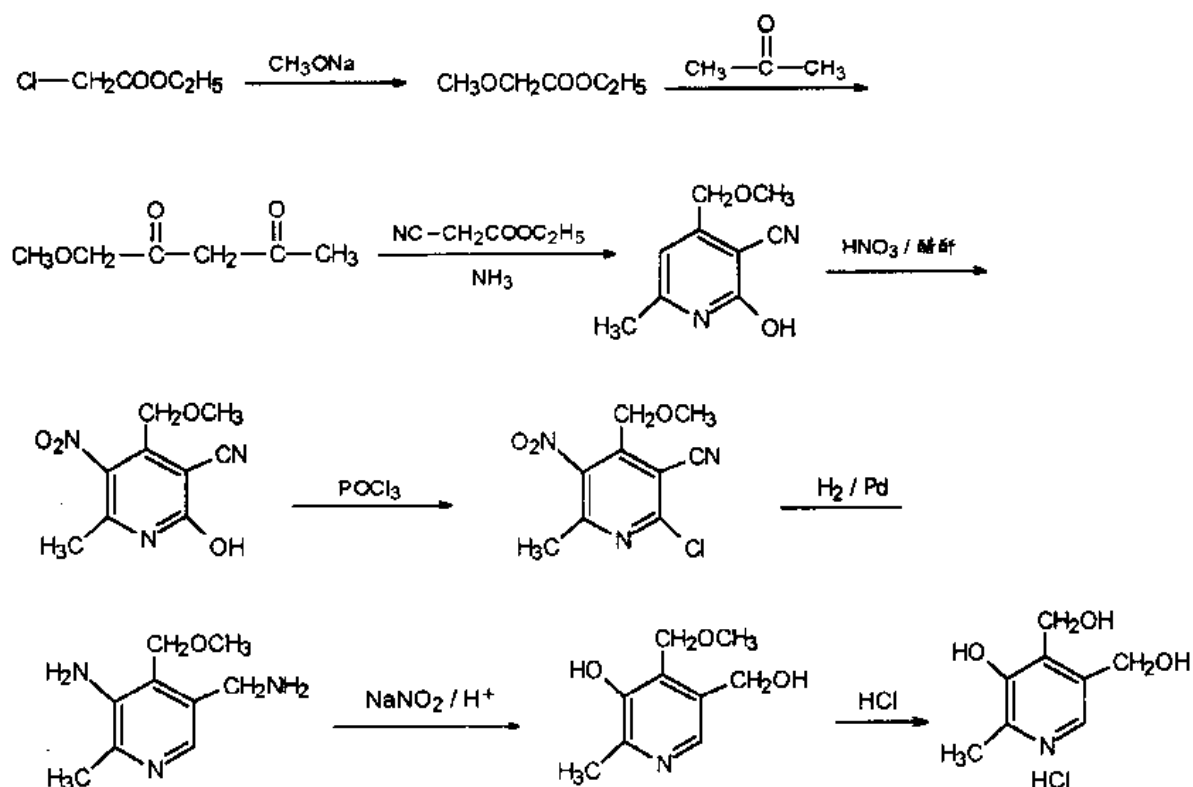
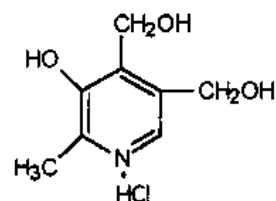
11.4 药物合成举例

合成的药物品种繁多；有些分子结构比较复杂，生产工艺有难度；药物产量并不大，但质量要求高。为了提高质量、降低成本，药物的工业生产中需采用先进、合理的工艺路线。许多药物的生产方法也需及时更新、调整。

11.4.1 VB₆ 的合成

VB₆ 化学名称为 2-甲基-3-羟基-4, 5-羟甲基吡啶盐酸盐。

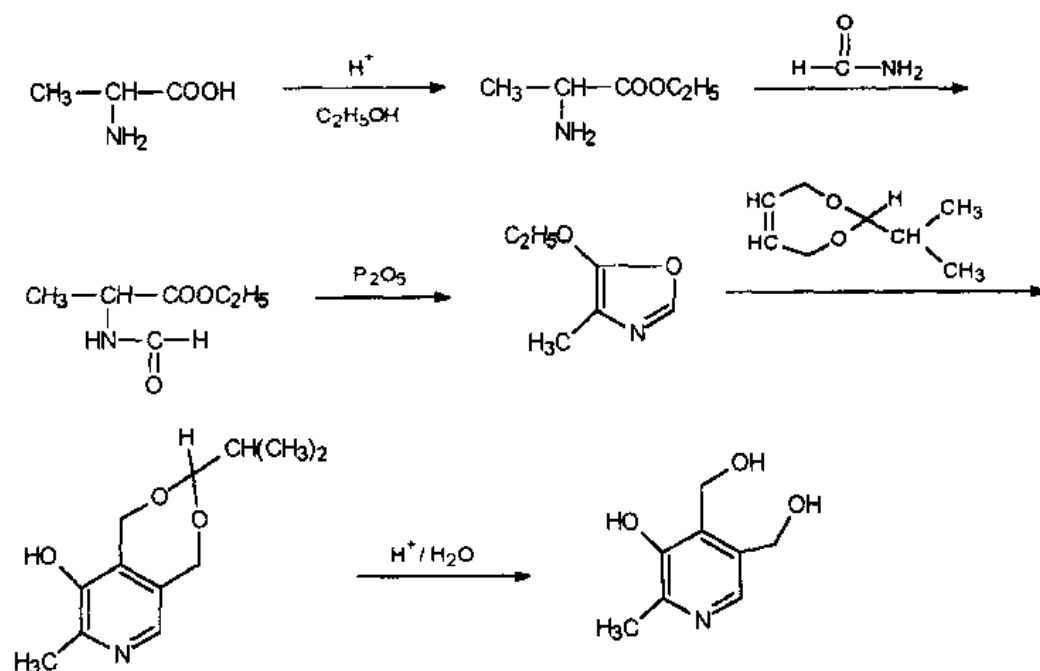
自三十年代后，采用的生产方法是以氰代乙酸和乙酰丙酮的衍生物缩合成吡啶环。其合成路线如下：



这个合成路线中，有两个合理的步骤，一个是在亚硝化中同时转换两个氨基为羟基。一个是在催化氢化反应中，同时完成硝基、氰基的还原及氯原子的氢解。尽管如此，在环合及硝化步骤中仍有许多实际困难。

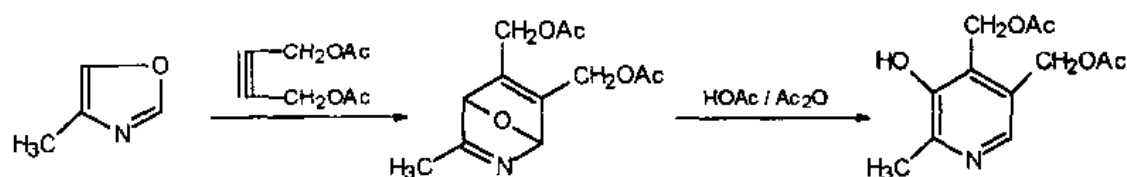
60 年代之后，美国 Merck 公司对 VB₆ 合成提出新路线。以 α -丙氨酸为原料，经噁唑环中间体，进行环加成反应形成吡啶环。这个方法简捷，中间体是液体适于连续生产。但原料

价格贵。我国在七十年代开始引用此法。反应如下：



上面环加成反应中生成环状氧桥键。酸水解氧桥键时，脱除一分子醇和质子，芳构化成吡啶环。如果在 3-位碳原子上没有乙氧基，芳构化时需脱除负氢离子，必须加入氧化剂。

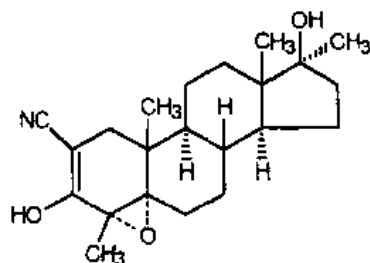
波兰学者 Andrzej 用双取代乙炔与四甲噻唑在醋酸-醋酐中反应，芳构化收到理想效果。反应如下：



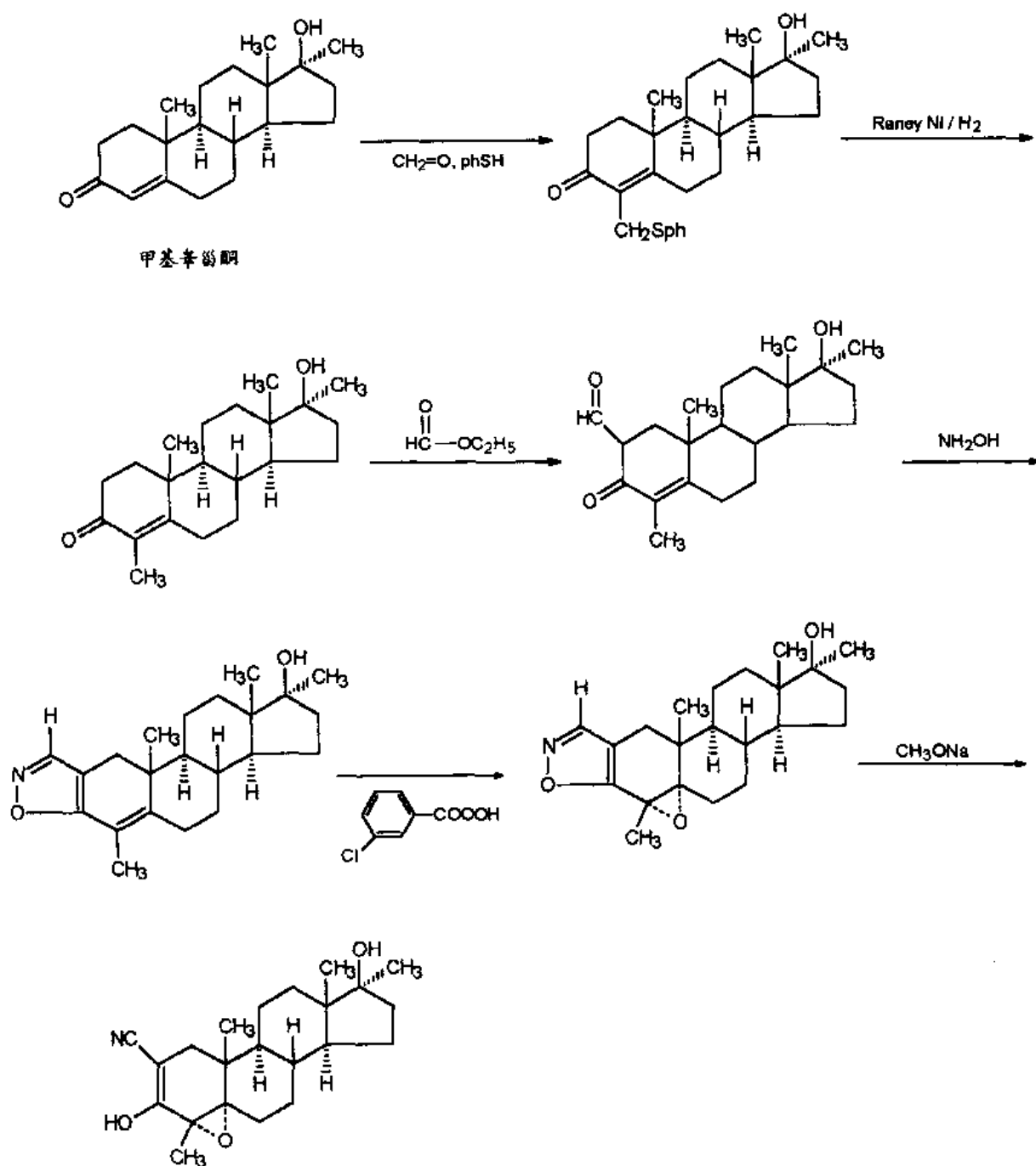
VB₆ 是我国产量很大的药物之一。用先进的生产路线对于降低成本、提高产品质量意义重大。因此，一些十分成熟的工业生产也存在着研究新的合成方法的课题。

11.4.2 环氧甾烷 (Epostane) 的合成

环氧甾烷可抑制受精卵的成长，是一种口服避孕药。其结构如下：

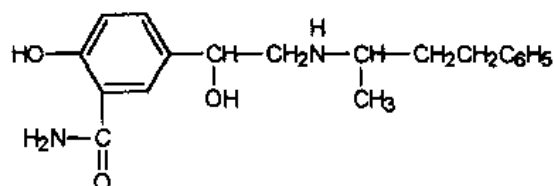


环氧甾烷的合成是以甲基睾酮为原料。首先引入 C-4 位甲基。甲基引入是与甲醛和硫酸作用，在羰基 α -位上产生苯硫甲基，还原后形成。C-2-位氰基与 C-3 位羰基转化成羟基是经异噻唑环形成。用甲醇钠处理打开异噻唑环形成氰基及羟基。反应过程如下：



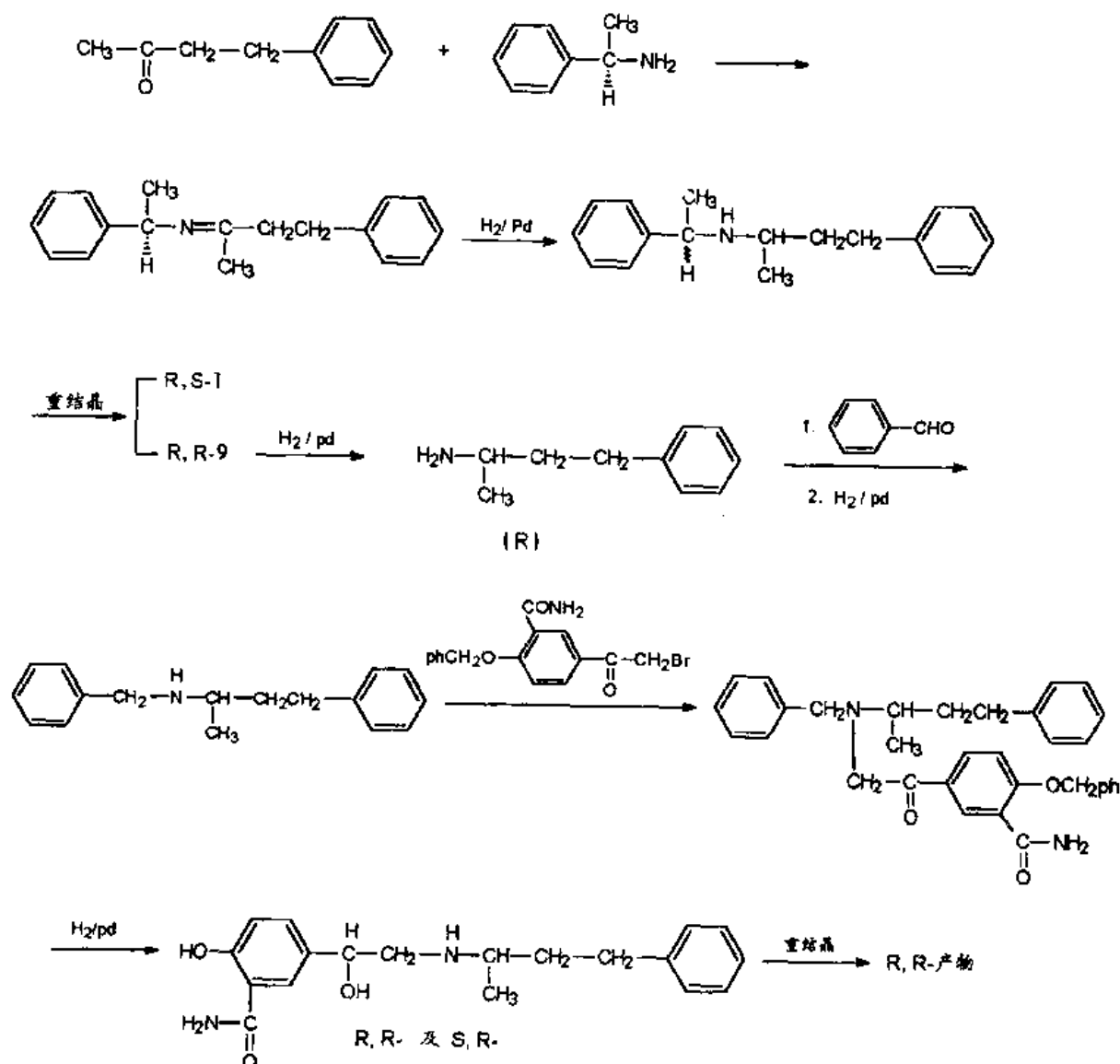
11.4.3 拉贝洛尔 (Labetalol) 的合成

拉贝洛尔是兼有 β -及 α -肾上腺素受体拮抗作用的心血管疾病药物。化学名称是 2-羟基-5-[1-羟基-2-(1-甲基-3-苯丙基-)氨基乙基-]苯甲酰胺。结构如下：



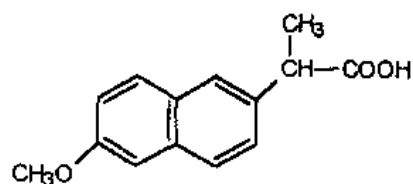
该化合物含有两个手性碳原子。临床有效的是 R, R-异构体。合成反应是以 4-苯基-2-丁

酮为原料，与 R-(+)- α -甲基苄胺缩合生成亚胺，催化氢化后形成 9:1 的 R,R-和 R,S-结构，两个非对映异构体经重结晶分离。再经钯碳催化氢化，去掉苄胺。为了保护氨基，与苯甲醛反应，生成亚胺，进一步还原。最后进行氨基羟化，并脱去苄基。生产中采用了手性诱导的方法。是具有两个手性碳原子药物合成的一个例证。反应式表示如下：

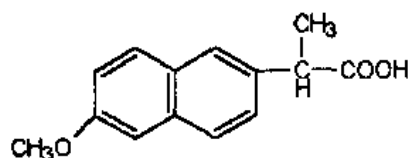
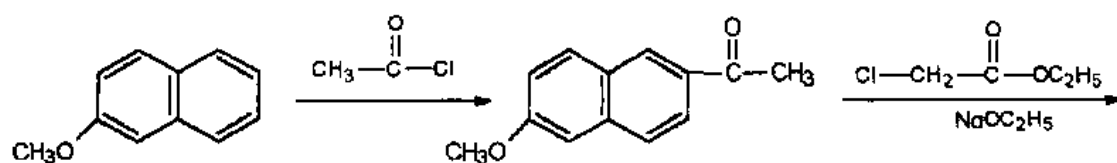


11.4.4 萘普生 (Naproxen) 的合成

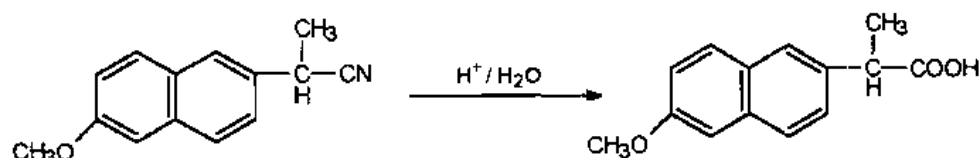
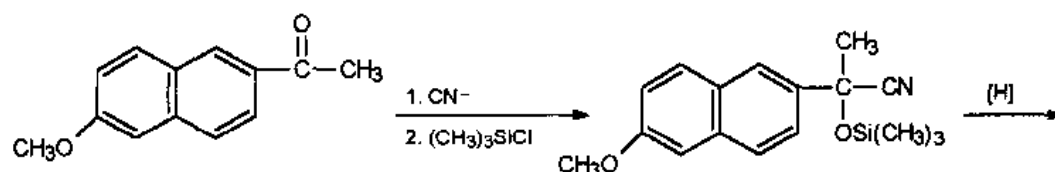
萘普生是一个良好的非甾体抗炎药物。化学名称是 (+)-2-(6-甲氧基-2-萘基)-丙酸。化学结构如下：



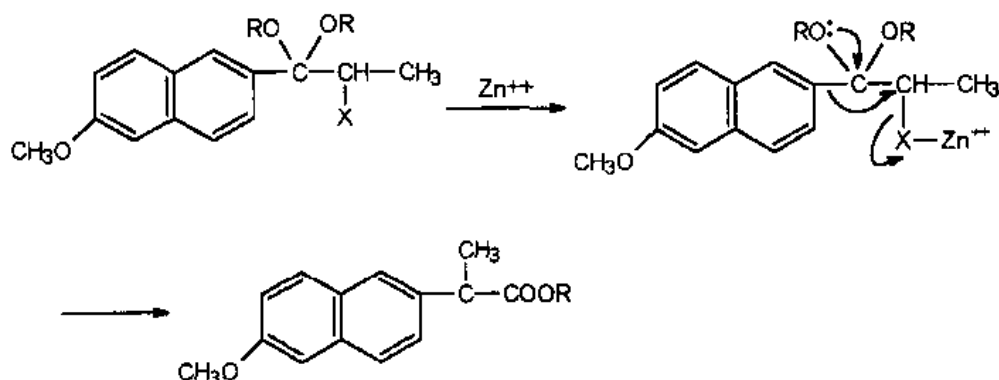
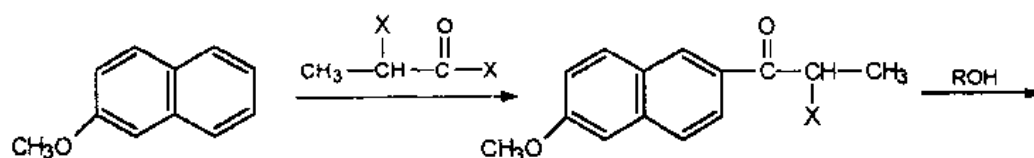
化学合成是以 2-甲氧基萘为原料。一种方法是引入乙酰基经 Darzens 反应形成丙酸基。反应如下：



另一种途径是将引入的乙酰基与氰化钠加成。为克服酮加成反应中位阻大而速度缓慢的困难，将生成的羟基用硅烷或酯保护起来。最后氢解脱去酯或硅烷醚键，将氰基转化为酸。



还有一种方法是采用 α -卤代丙酰萘重排将 2-侧链引入。在 Lewis 酸作用下，发生碳正离子的重排反应成酯。最后水解成羧酸。反应如下：



合成所得产物均为消旋化合物，需经拆分。药用为右旋异构体， $[\alpha]_D = +64.3^\circ$ 。拆分时，可用手性有机碱（如 N-辛基-D-葡萄糖胺，或左旋 α -苯乙胺），收率良好，可接近理论产量；还可利用脂肪酶拆分消旋的萘普生酯的衍生物；萘普生的乙酯用诱导结晶法也可拆分。

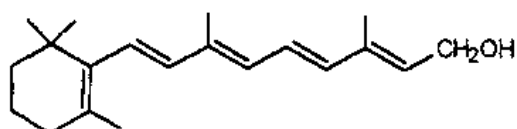
11.5 多步骤化合物合成举例

本节列举一些天然化合物的合成。说明在一些复杂化合物合成中，如何利用有机合成的基本化学反应及设计的技巧。并重点介绍不同碳骨架形成的方法。

11.5.1 VA_1 的合成

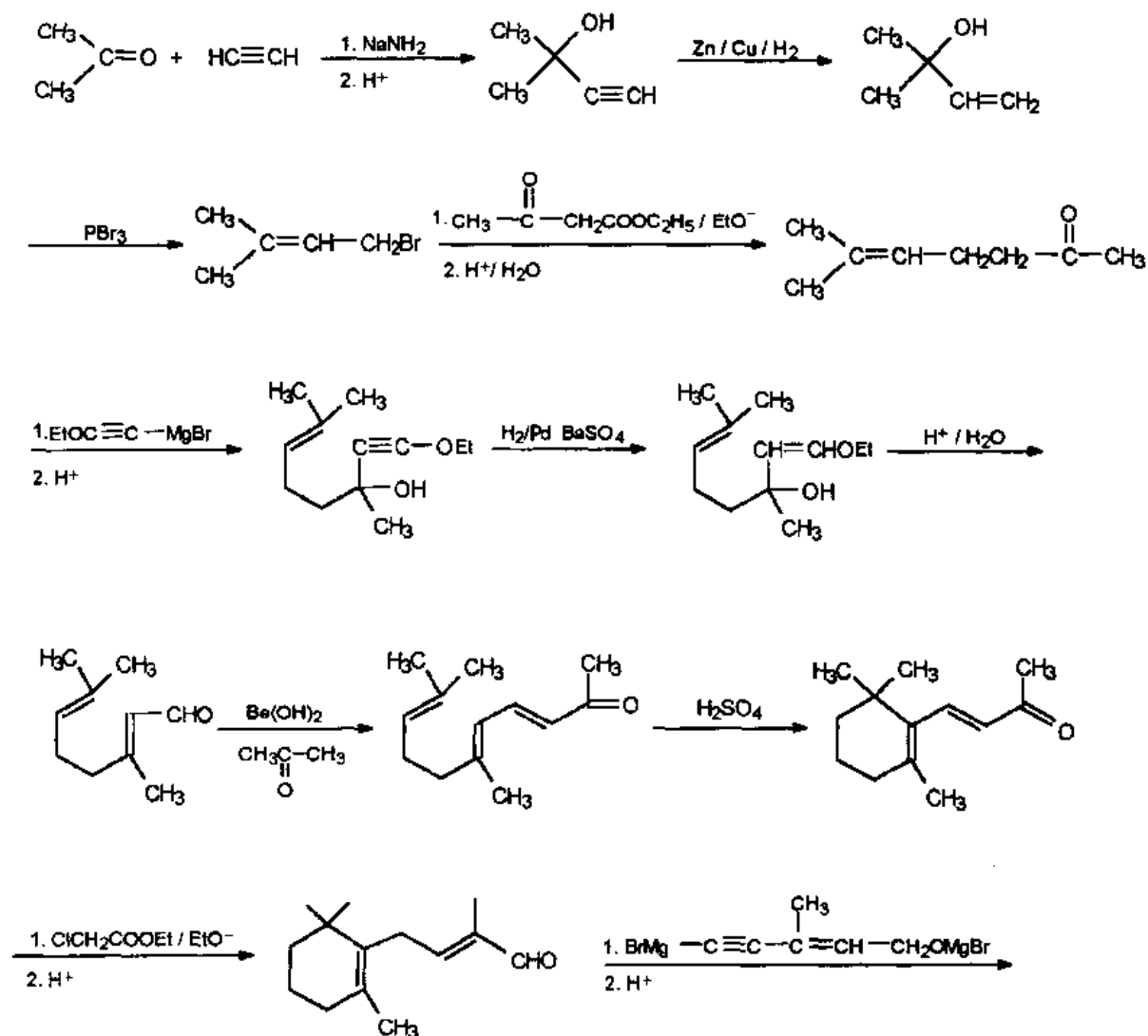
VA 中包括 VA_1 、 VA_2 ，在视觉的光化学过程中起重要作用。存在于咸水鱼或淡水鱼的鱼肝中。

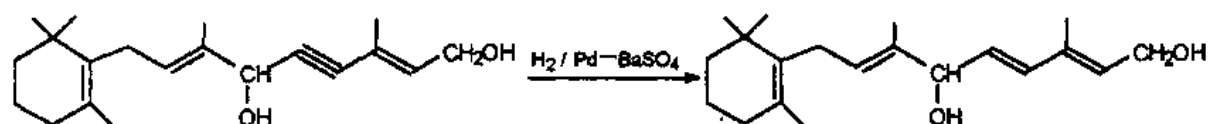
VA_1 是一个长链多烯烃，结构如下：



合成方法有多种，分别加以介绍。

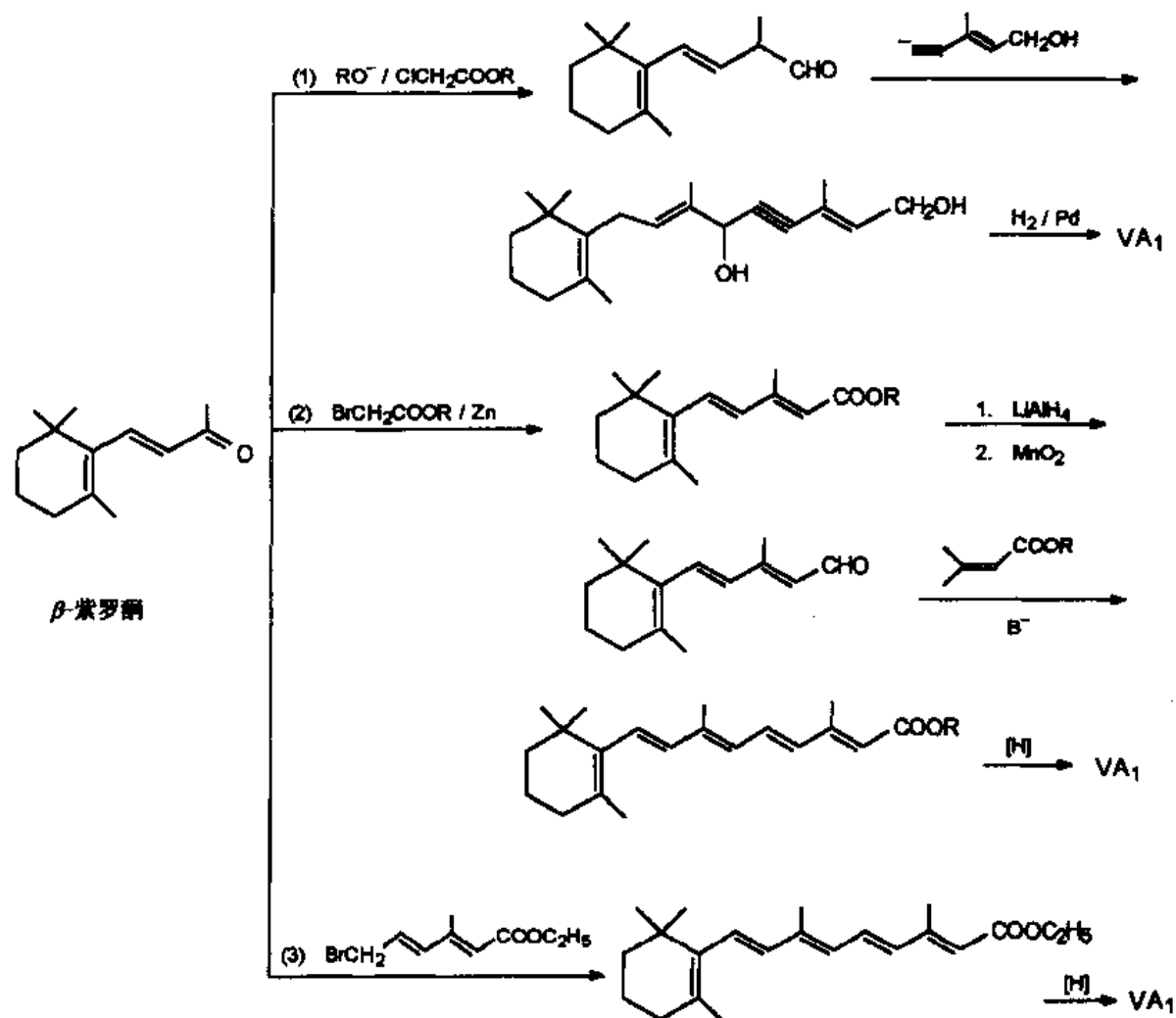
1. O. Isler 全合成法，是由最简单原料开始的方法，反应式表示如下：



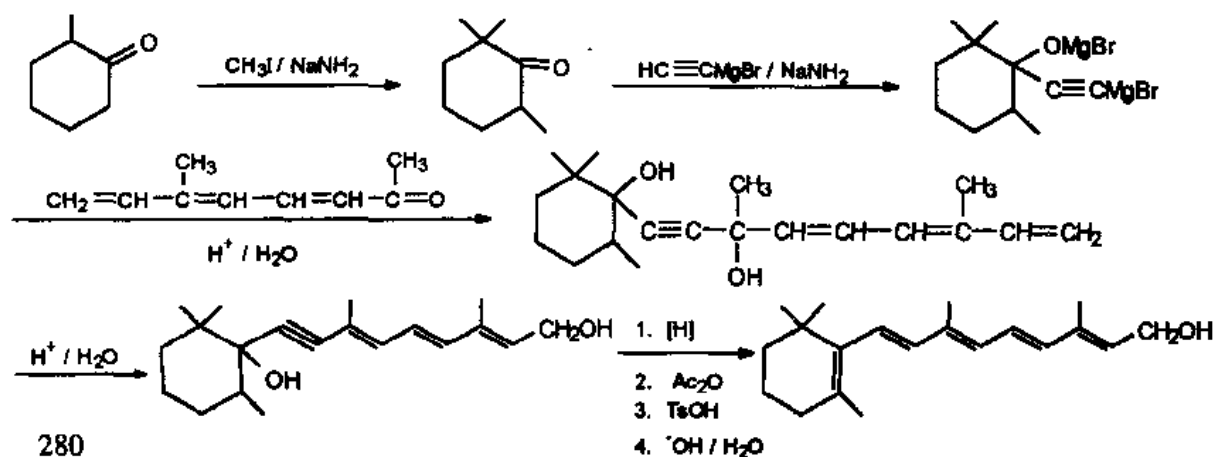


→ VA₁

2. J.F. Arens 等以天然产物 β-紫罗酮为原料合成。紫罗酮环的侧链已有四个碳原子，VA₁ 侧链的形成有三种途径。如下所示：

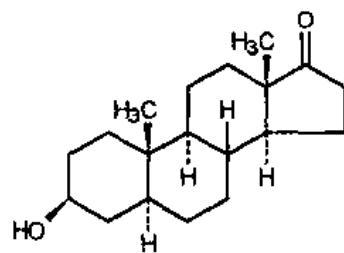


3. 2-甲基环己酮为原料，以碳基为基础延长侧链。

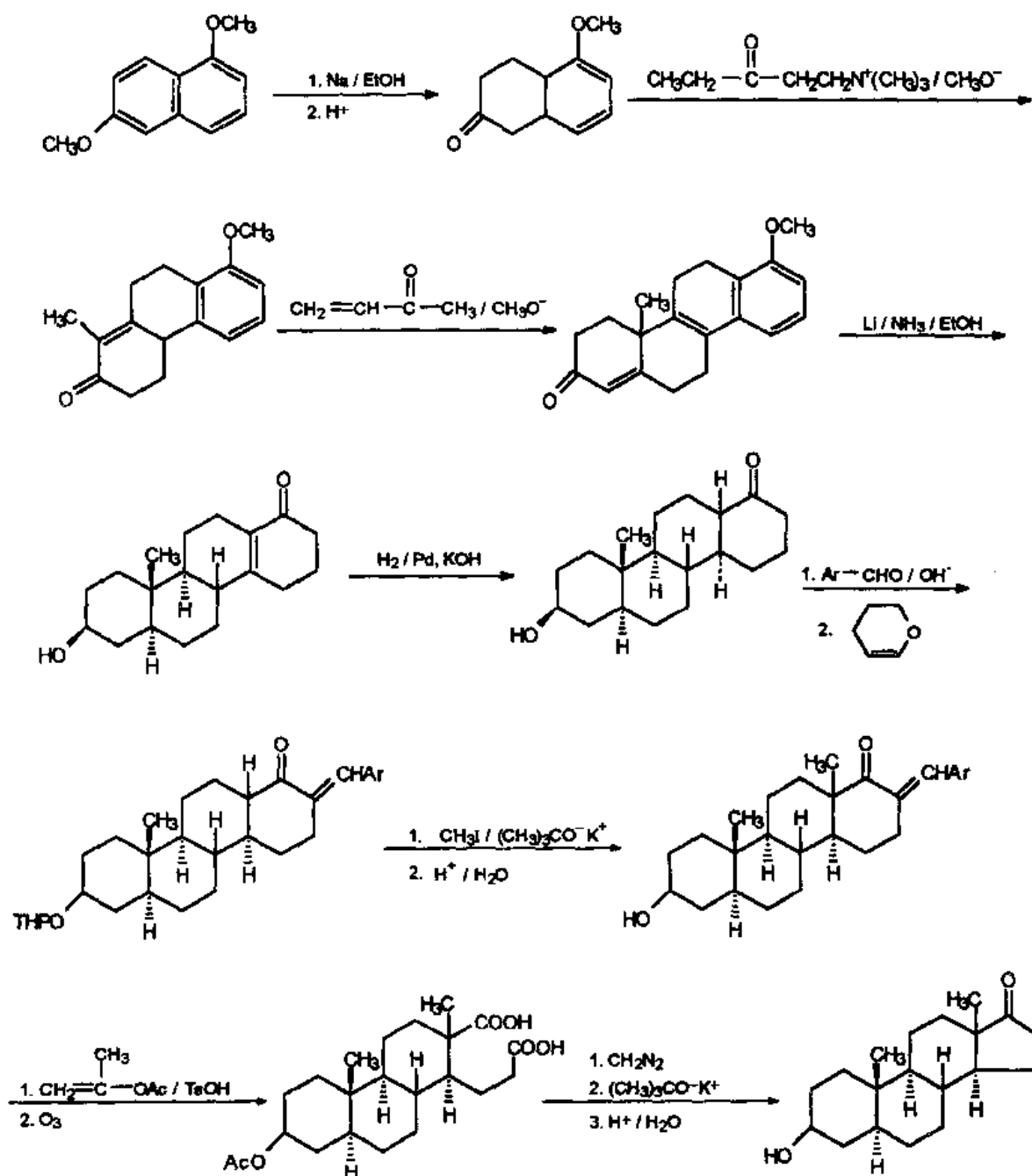


11.5.2 表雄甾酮的合成

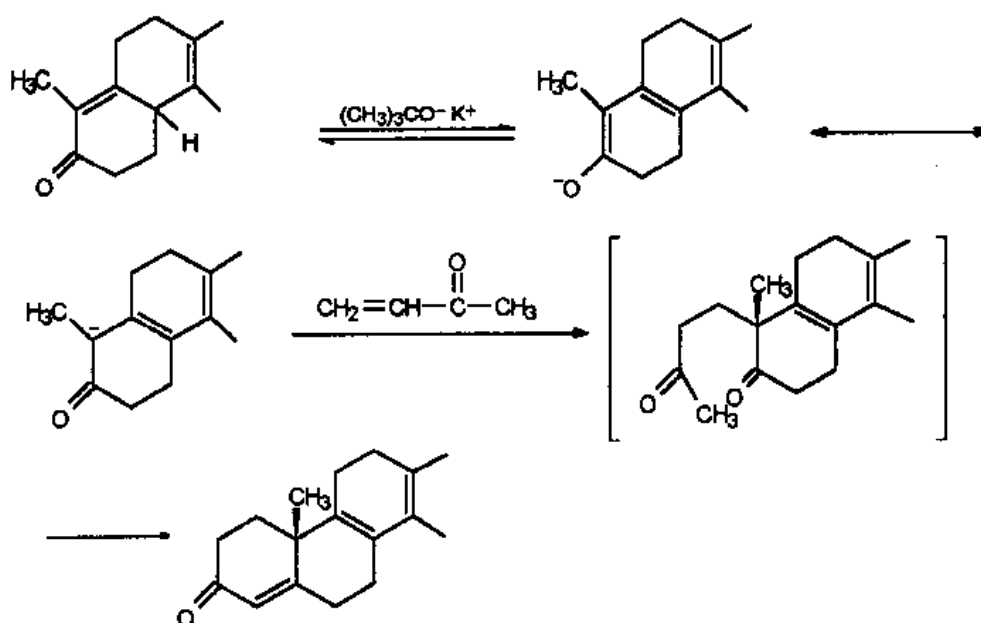
表雄甾酮 (epiandrosterone) 与雄甾酮构型相反, 3-位羟基为 α -构型。分子中环系之间均以 *trans* 关系结合。结构如右所示:



由 W.S.Johnson 完成的合成路线如下:



合成路线中有两次 Robinson 环化反应。第二步环化反应是在双键异构化后进行, 形成的甲基为所需构型。反应如下:

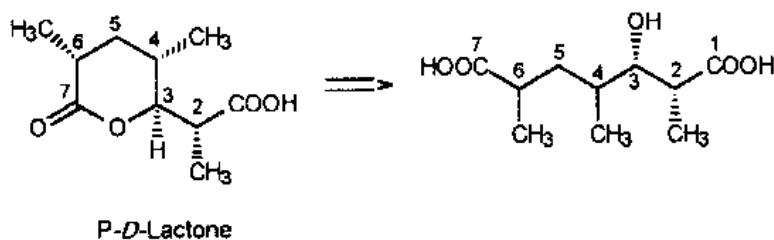


在催化氢化还原碳-碳双键时，通常应得 *cis*-异构体。加入碱可促进反应平衡，有利于形成稳定的 *trans*-构型。两环接合处进行甲基化时，另一 α -位用苯亚甲叉保护。生成的甲基化产物是 *cis*-构型为主，但可用重结晶或柱层析分离出 *trans*-异构体。

羟基的保护基 THP 是在后处理时去掉的。但在臭氧化之前还必须保护，用异丙烯酯酸酯在酸催化下形成乙酸酯。因为酯缩合后经酸化、加热脱羧后生成环戊酮结构。

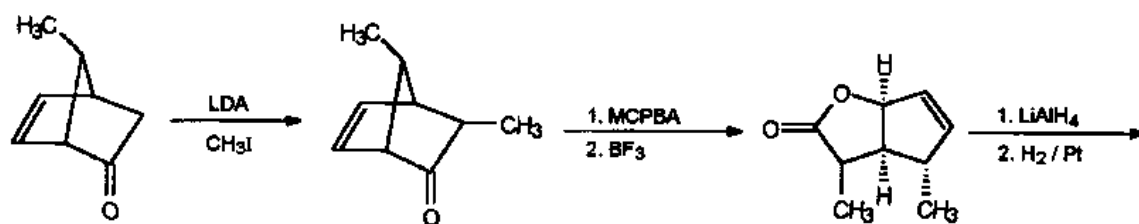
11.5.3 Prelog-Djerassi 内酯的合成

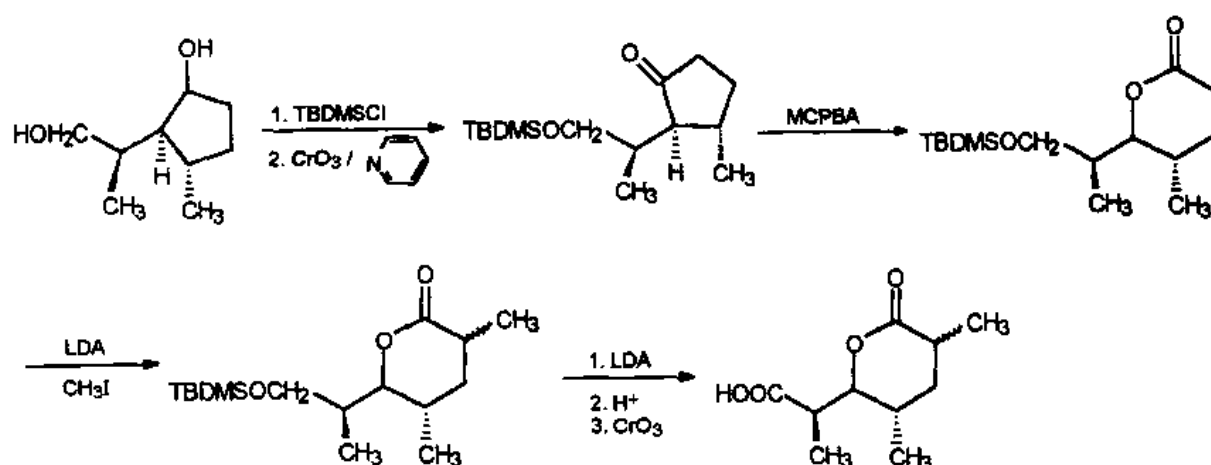
Prelog-Djerassi 内酯，简称 P-D-Lactone。是在研究抗生素降解产物时发现的成份之一。其开链结构是典型的甲基分支碳链。这种结构常见于大环醚类抗生素中。合成方法中关键问题是手性碳原子构型的确定。目前已有多种途径，选择介绍如下。



11.5.3.1 以光学活性的冰片烯酮为原料

冰片烯酮是具有双环结构的化合物。本方法的原则是将环酮氧化形成内酯。其中形成的羟基转化为羰基再氧化成内酯。原料中已有一个甲基，再引入两个手性甲基。反应式如下：

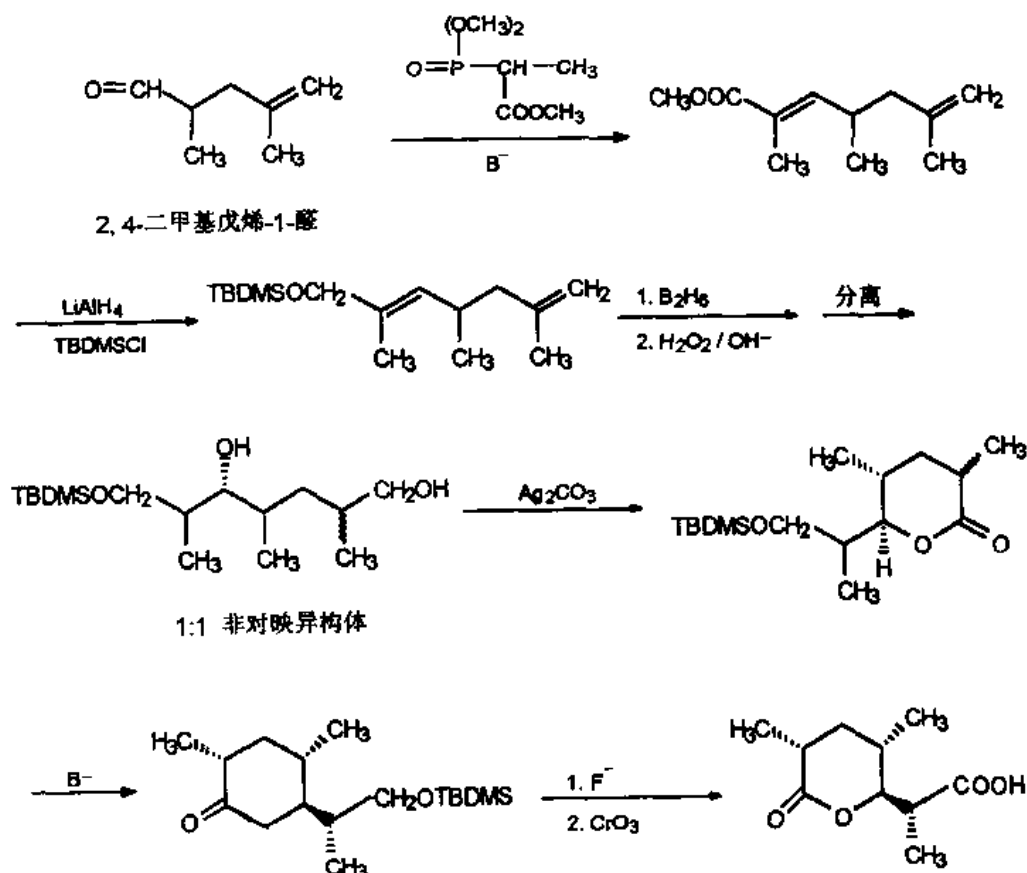




分子内 C-4 甲基的构型是以天然物冰片烯分子中甲基构型确定。当它进行甲基化时,以 *exo*-甲基为优势。因此,这个甲基构型也是确立的。烯丙基迁移反应是在同面进行,构型保持不变。C-6 位甲基的引入立体选择性不强,但可用酸进行异构化,将甲基转化为所需构型。

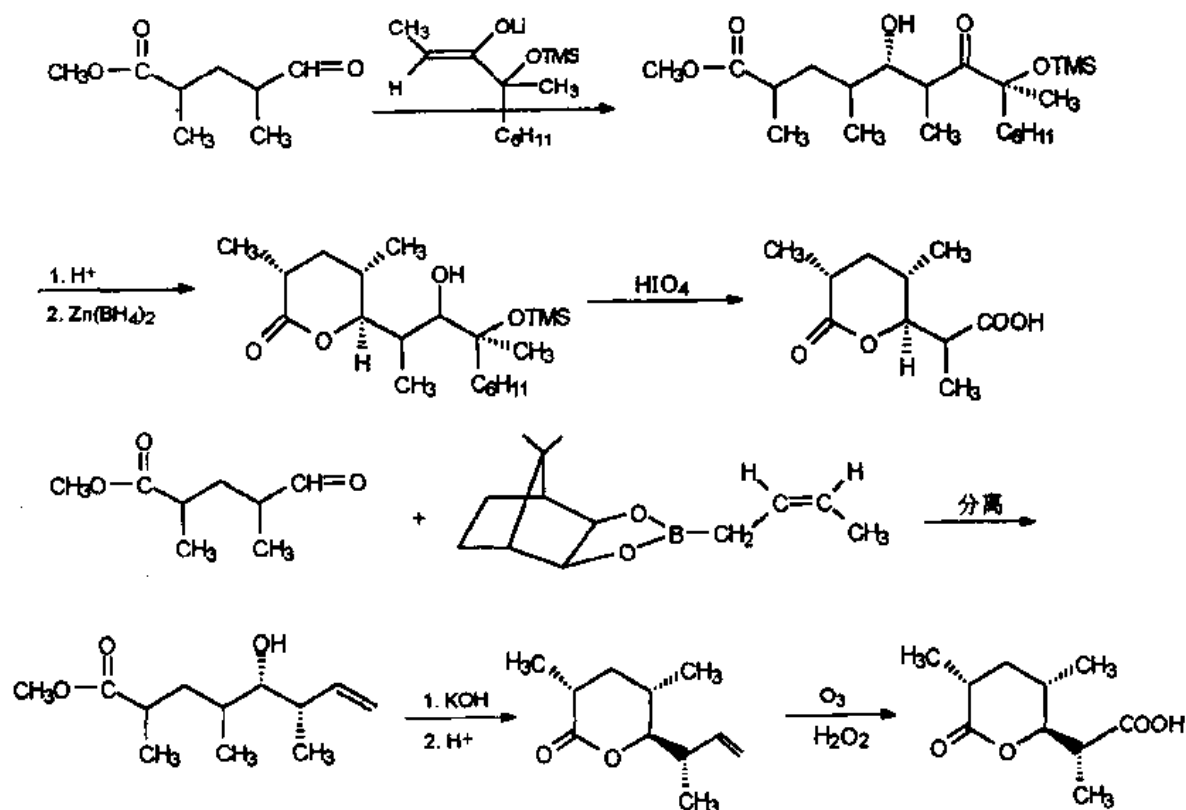
11.5.3.2 以手性 2, 4-二甲基戊烯-1-醛为原料

原料 2-位上的甲基将构成产物中 C-4 位甲基。用醛基进行 Wittig 反应,形成双烯。双烯的两个碳-碳双键均进行硼烷化反应,形成两个羟基,具有手性的羟基与目的物构型一致。两个甲基构型是任意的。经非对映异构体分离和端基异构化形成与目的化合物一致的构型。伯羟基氧化采用碳酸银,同时内酯化。方法用反应式表达如下:



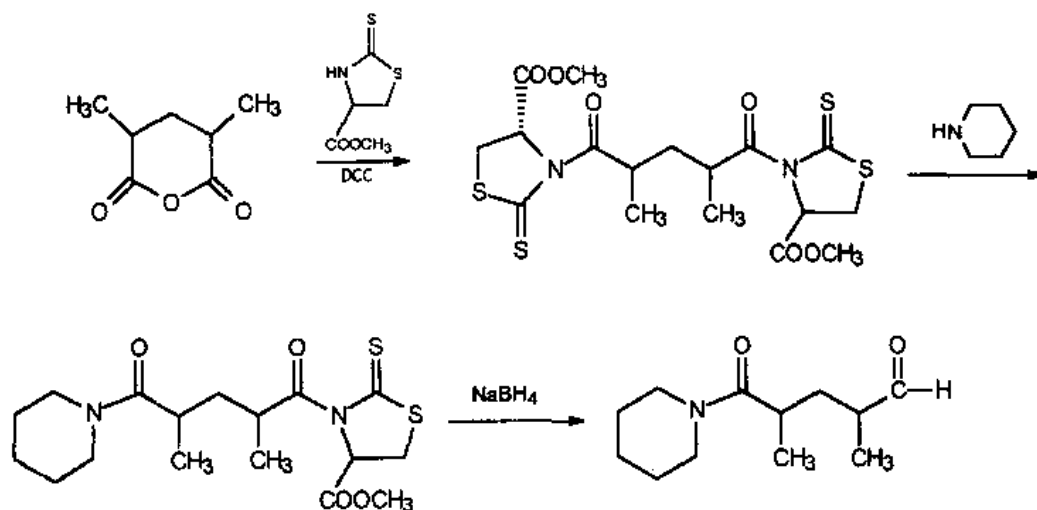
11.5.3.3 以内消旋 2, 4-二甲基戊二酸为原料

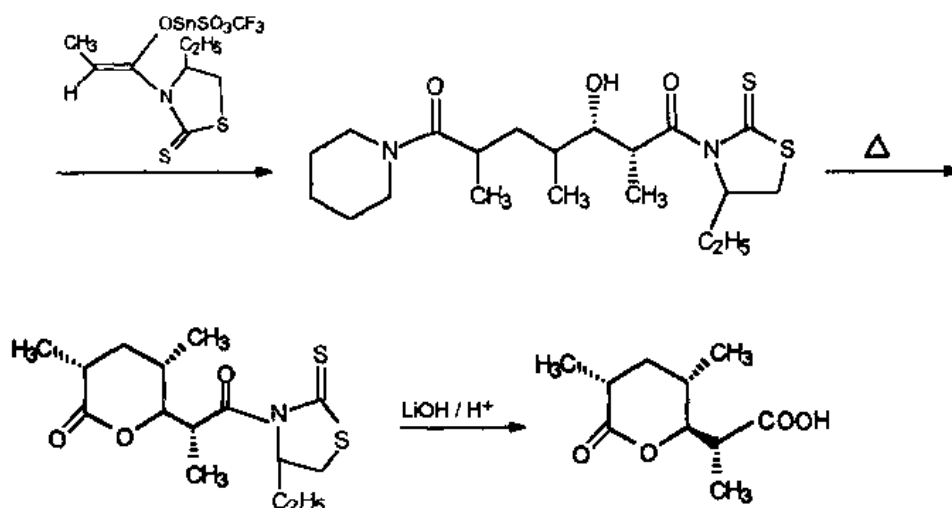
内消旋 2, 4-甲基戊二酸一个羧基形成单酯，一个羧基还原成醛基。目的物中 C-4 及 C-6 构型由原料确定。醛基与带手性的烯醇盐进行 Aldol 缩合，引入手性羟基与 C-甲基；或者将醛基与丁烯-2-硼烷加成。反应式表示如下：



11.5.3.4 以内消旋的 2, 4-二甲基戊二酸和手性噻唑啉为原料

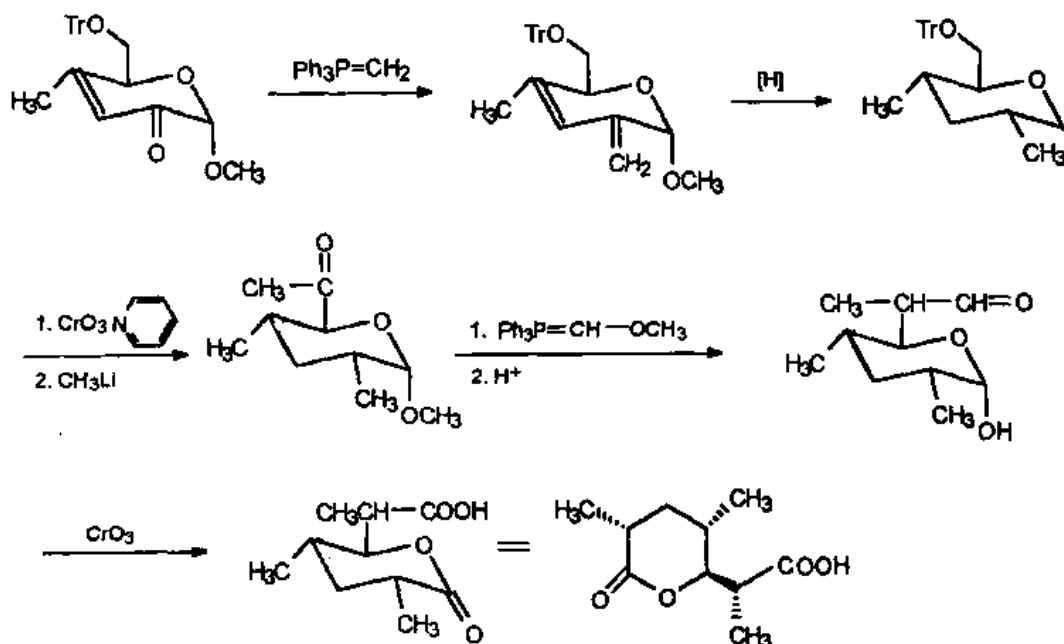
内消旋的 2, 4-二甲基戊二酸酐与手性噻唑啉反应之后，生成非等价的酰基噻唑啉，即非对映异构体。二个酰胺键可选择地进行胺的交换及还原反应。将其一酰基噻唑啉选择还原成醛，再与手性烯醇盐进行双重立体选择性的 Aldol 缩合反应。反应如下：





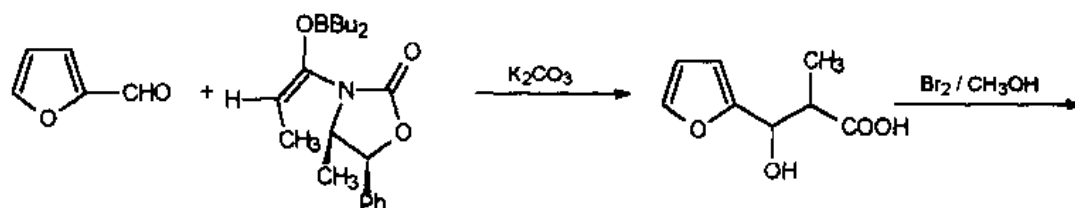
11.5.3.5 以糖的衍生物为原料

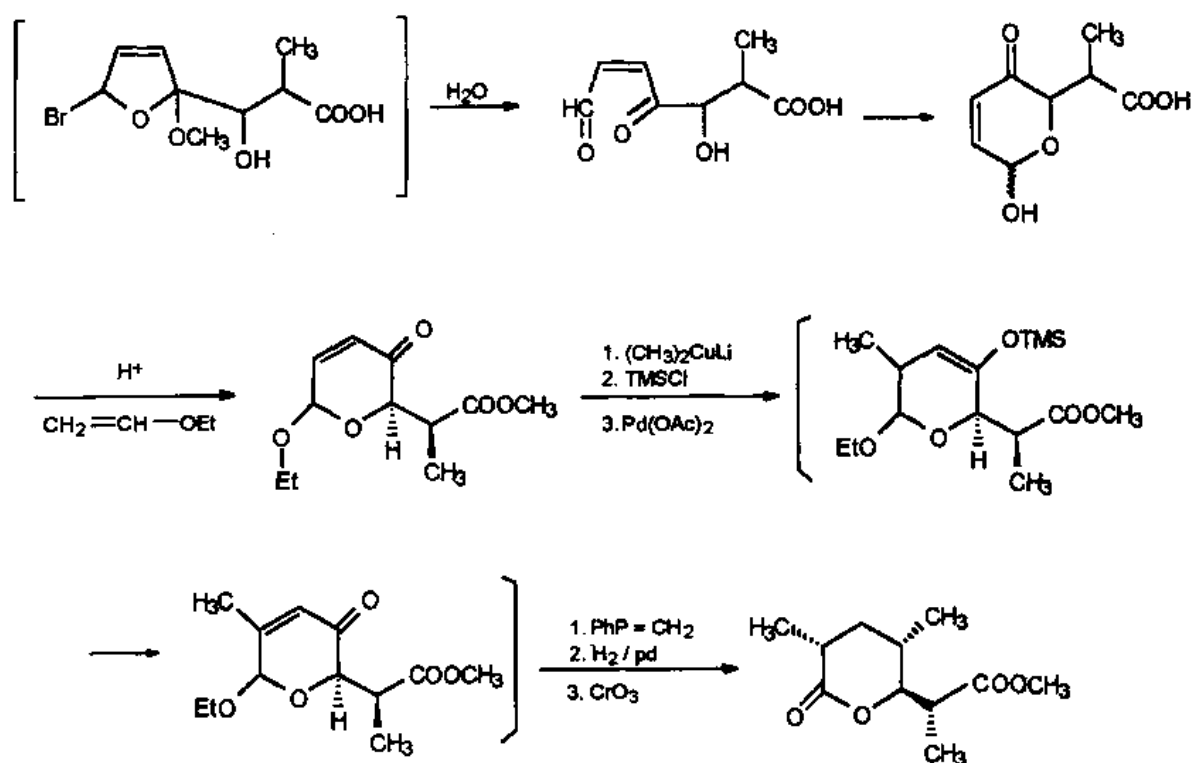
用带有一个甲基的烯糖，首先确定其构型，随后再引入另一个甲基。在氢化反应时得到 4:1 混合物，优势产物为所需构型，氢的进攻由较小位阻一侧进行。氢化后确立 C-2 构型，因选择性不强，需进行分离。反应式如下：



11.5.3.6 以呋喃甲醛为原料

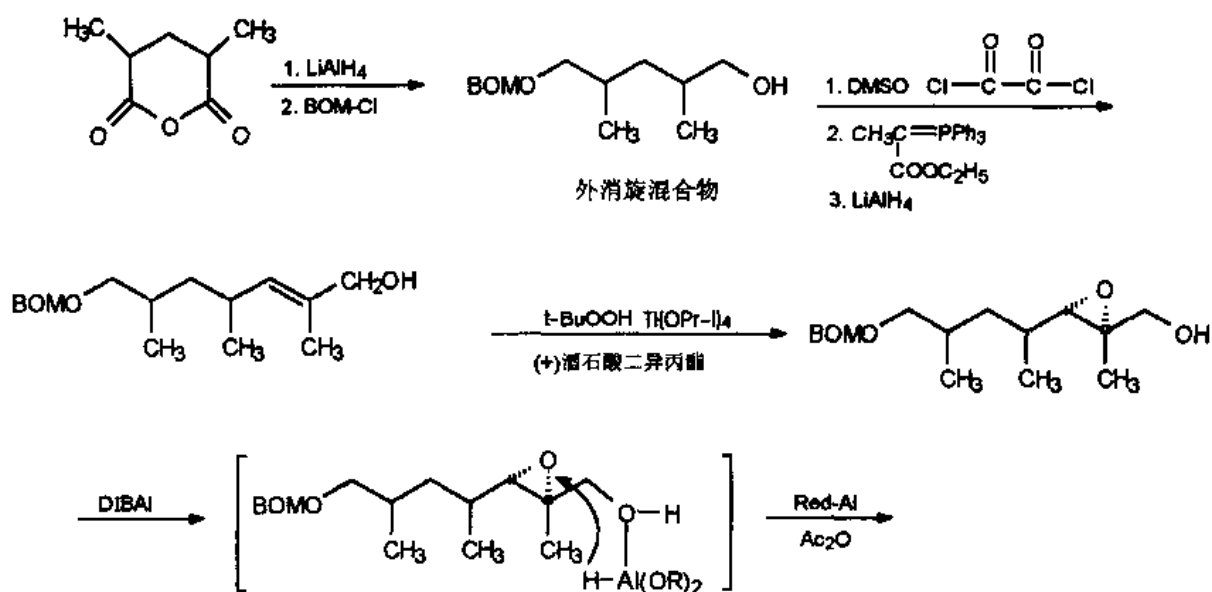
利用呋喃环上醛基与手性烯醇硼酸酯反应。将呋喃环进一步转化为吡喃环。反应式说明如下：

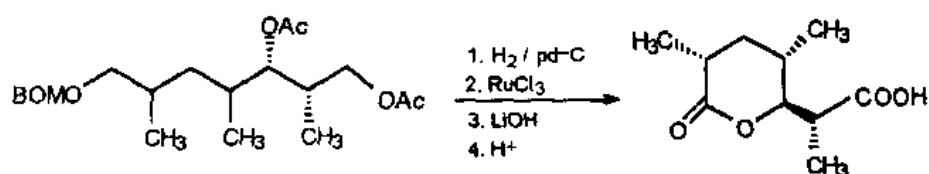




11.5.3.7 手性环氧化法

本法仍是以 2, 4-二甲戊二酸酐为原料。C-4、C-6 构型由原料确立。首先还原内酯为羟基，用苄氯甲基 (BOM) 保护。再将一个羟基转化为醛基，经 Wittig 反应形成烯烃。环氧化采用异丙基氧钛盐及 (+) 酒石酸二异丙酯，以控制形成环氧烷的构型。由于烯丙醇的配位，使羟基定位在 C-3 上。用醇铝，还原环氧乙烷。这步形成甲基构型不定，最后需进行非对映异构体的分离。化学反应式如下。



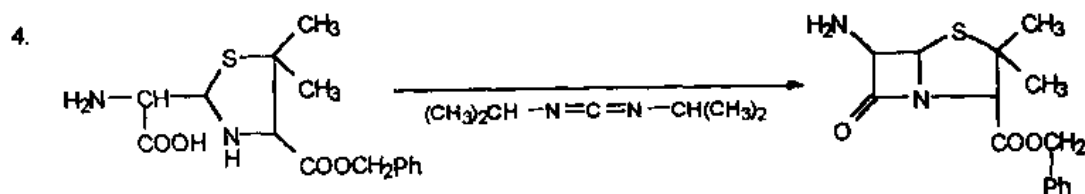
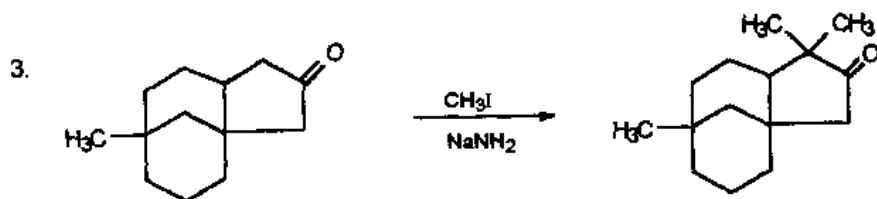
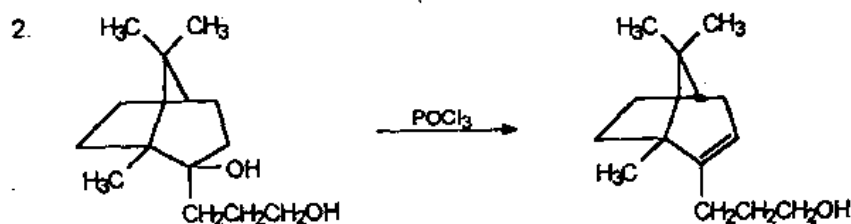
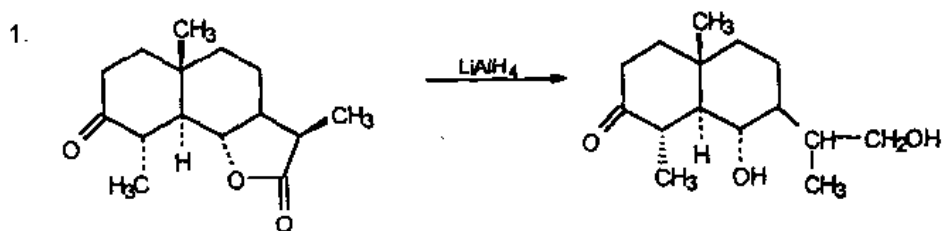


分离非对映异构体

通过以上几种合成 P-D-Lactone 方法的介绍, 可以看到选择适当原料, 进一步引入手性基团及适时的分离对于合成手性因素较多的分子是关键问题。关于各种方法中详细的情形可参阅有关文献。

习 题

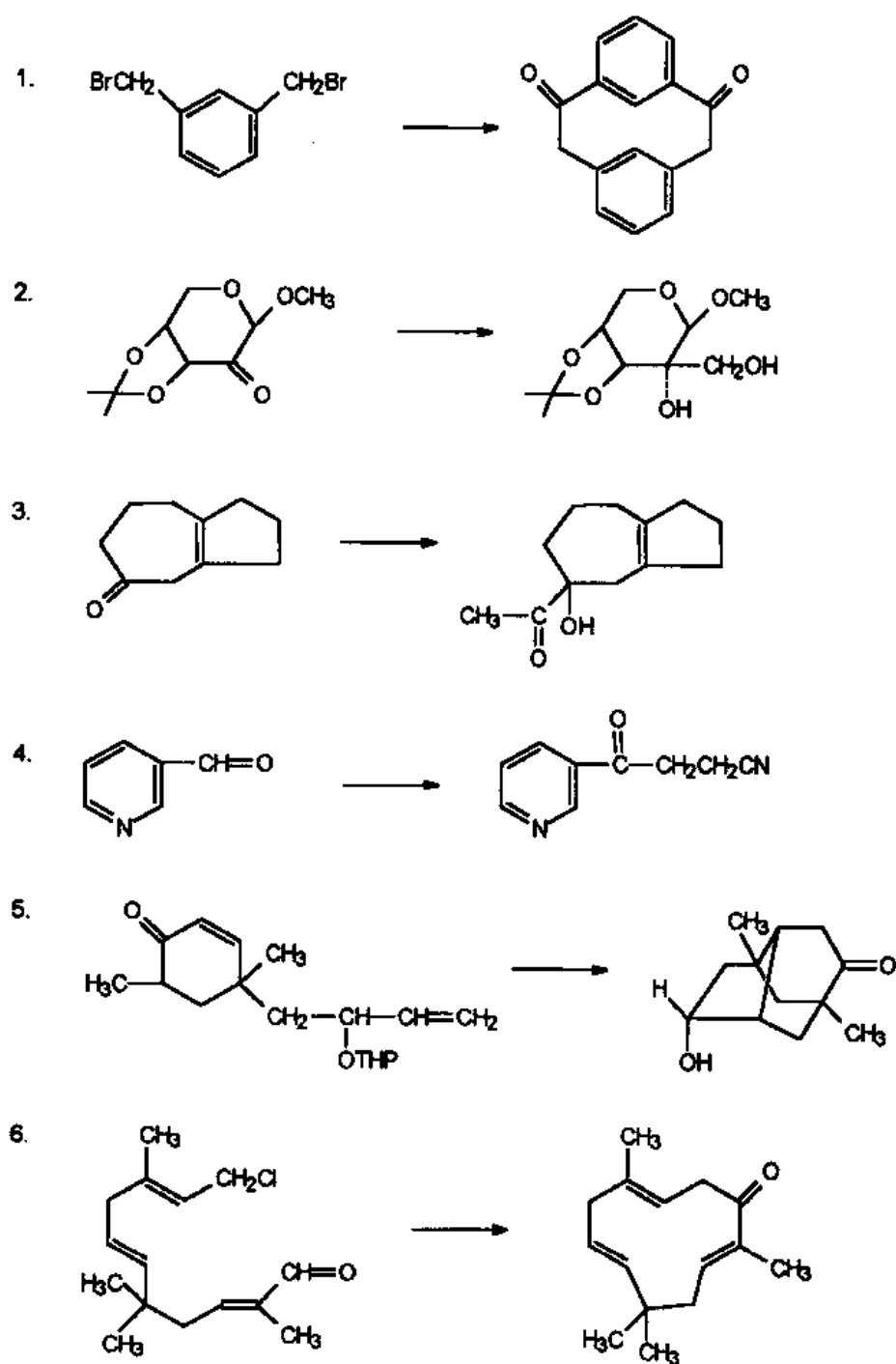
11.1 完成下列反应的转化, 它们常不能直接实现, 试问如何改变反应途径?



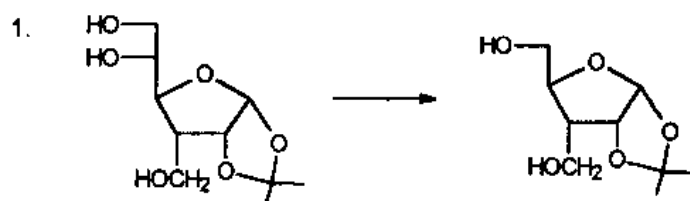
11.2 下述基团的作用是可作为仲胺的保护基, 试问如何脱除?

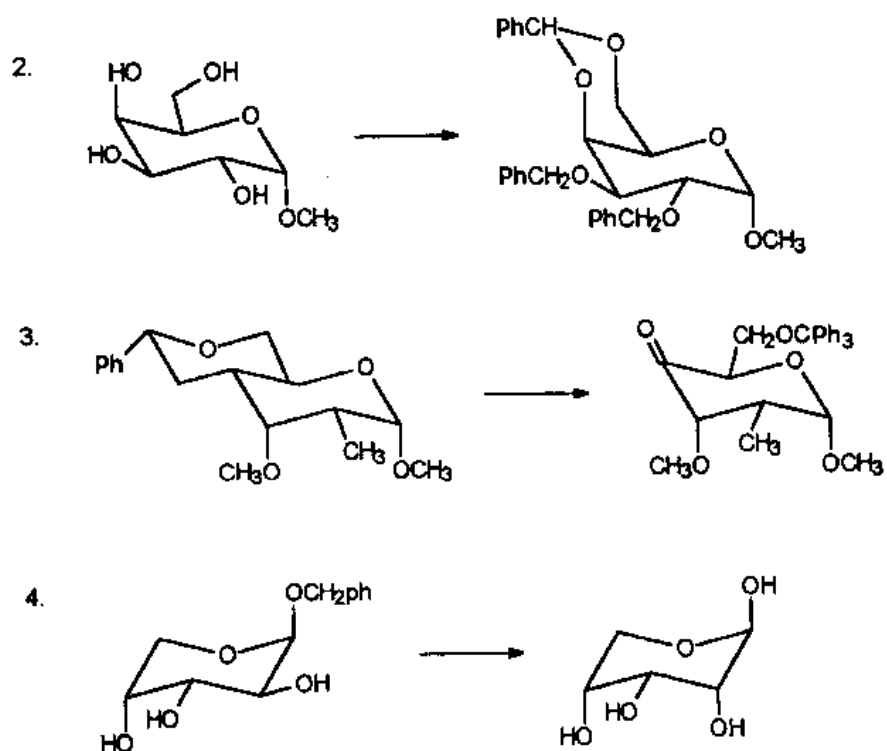
PhCH_2- , $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-$, $\text{CH}_2=\text{CH}-$, $\text{PhCH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$

11.3 如何完下列化合物的转换

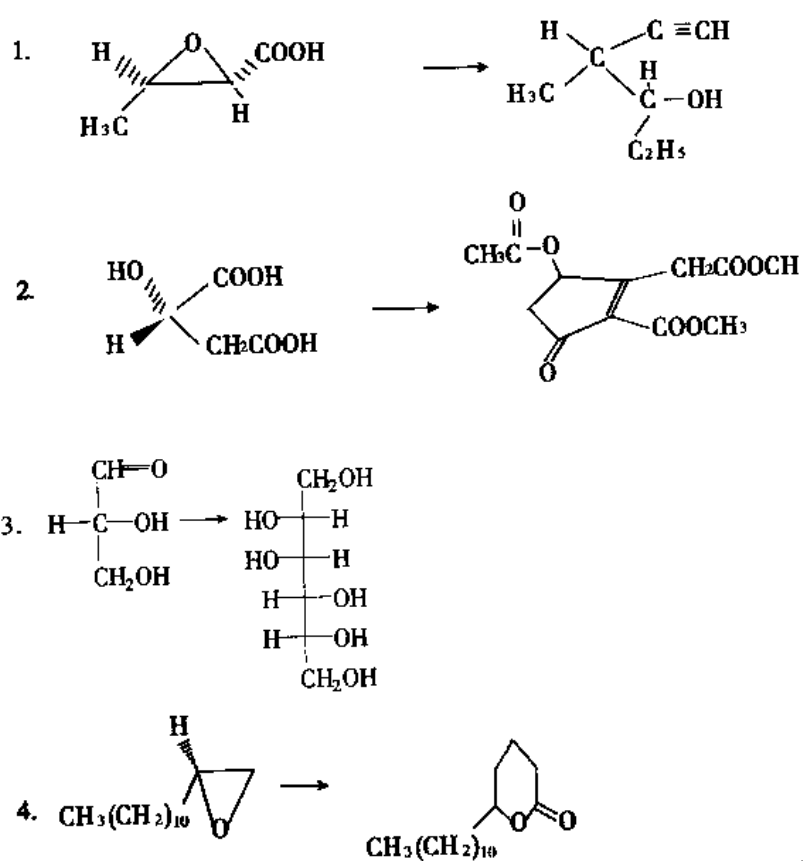


11.4 糖类化合物常用于手性天然化合物合成。糖分子的功能基需加保护或用选择性试剂反应。如何完成下列化合物的转换？

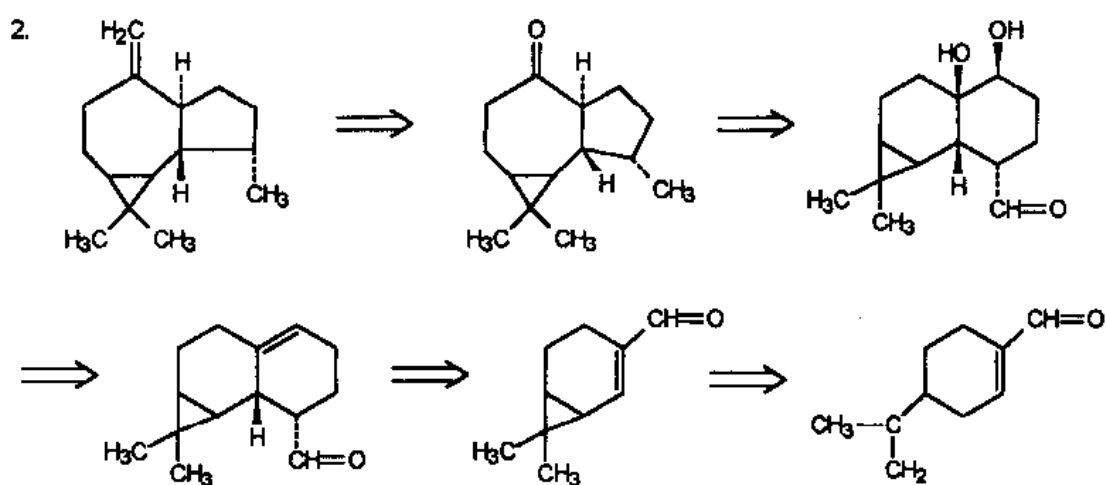
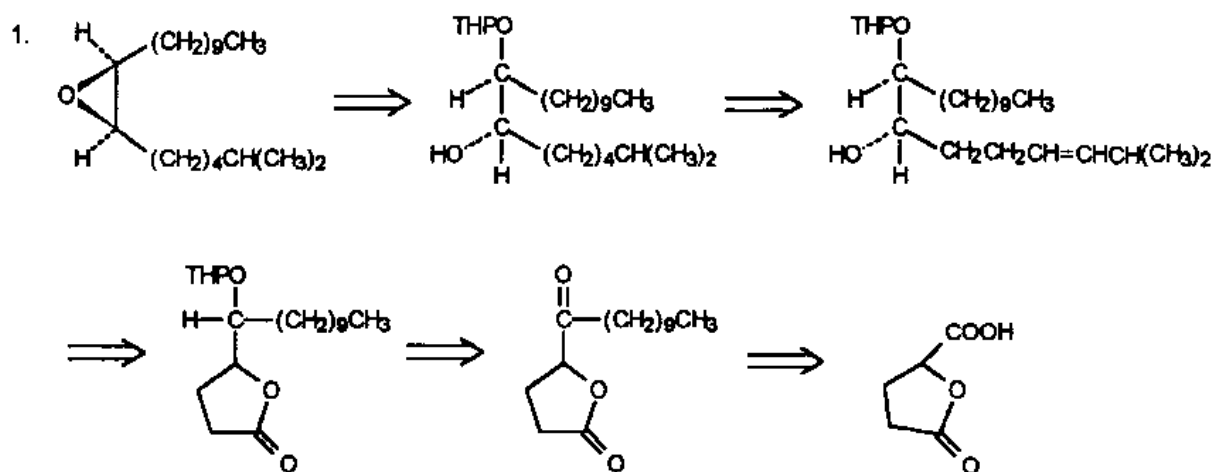




11.5 使用指定原料合成下列化合物。



11.6 下列天然产物合成可进行其逆合成分析，指出每步转化的条件。



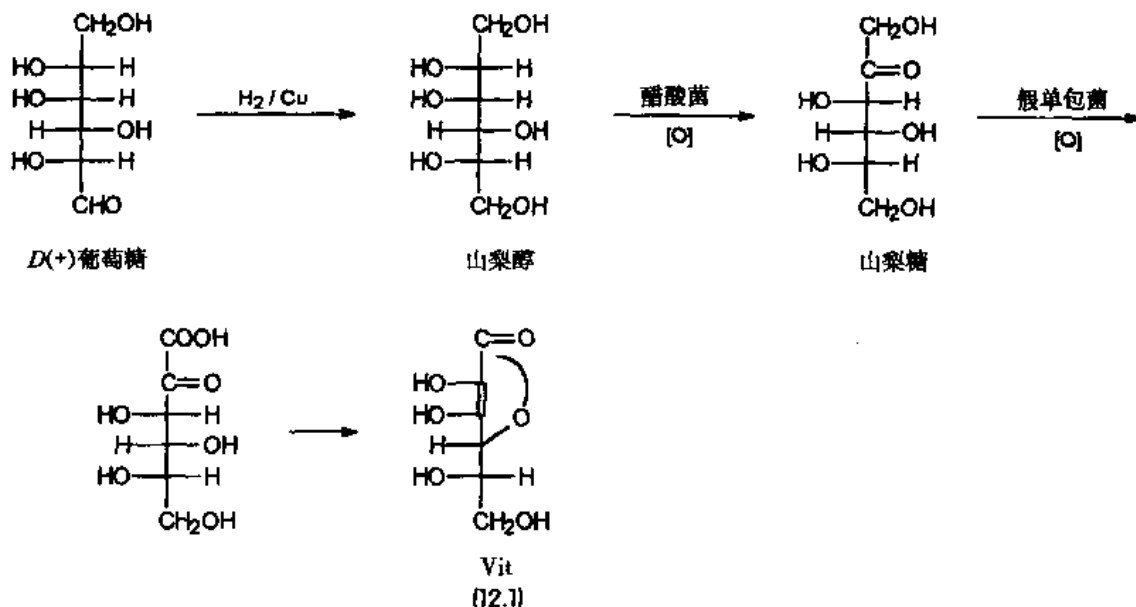
12 酶在有机合成中的应用

酶作为一种生物催化剂具有高效和选择性强的特点。由于酶反应通常在常温、常压及中性条件下反应，可避免酸碱及加热对有机化合物的破坏。但是酶的操作需适宜的环境，反应物浓度较低，对底物有严格要求等弊病，因此合成中使用有一定局限性。酶用于有机化学反应有悠久的历史。它的应用可通过两种形式，一种是借助微生物发酵所产生的酶用于有机物制备，另一种是用酶的粗制品，或把酶与水不溶的支持物结合起来形成固定化酶。固定化酶比较易于连续化生产。研究工作证明，有些酶在无水溶剂中也能维持活性，因此有时可在有机溶剂中进行酶反应。如果把酶放在透析膜内，放于由有机溶剂及缓冲液组成的两相体系中，反应进行完之后，酶存于膜内可再生使用。这种方法叫膜包酶。

12.1 酶反应在药物生产中的应用

12.1.1 VitC 的生产

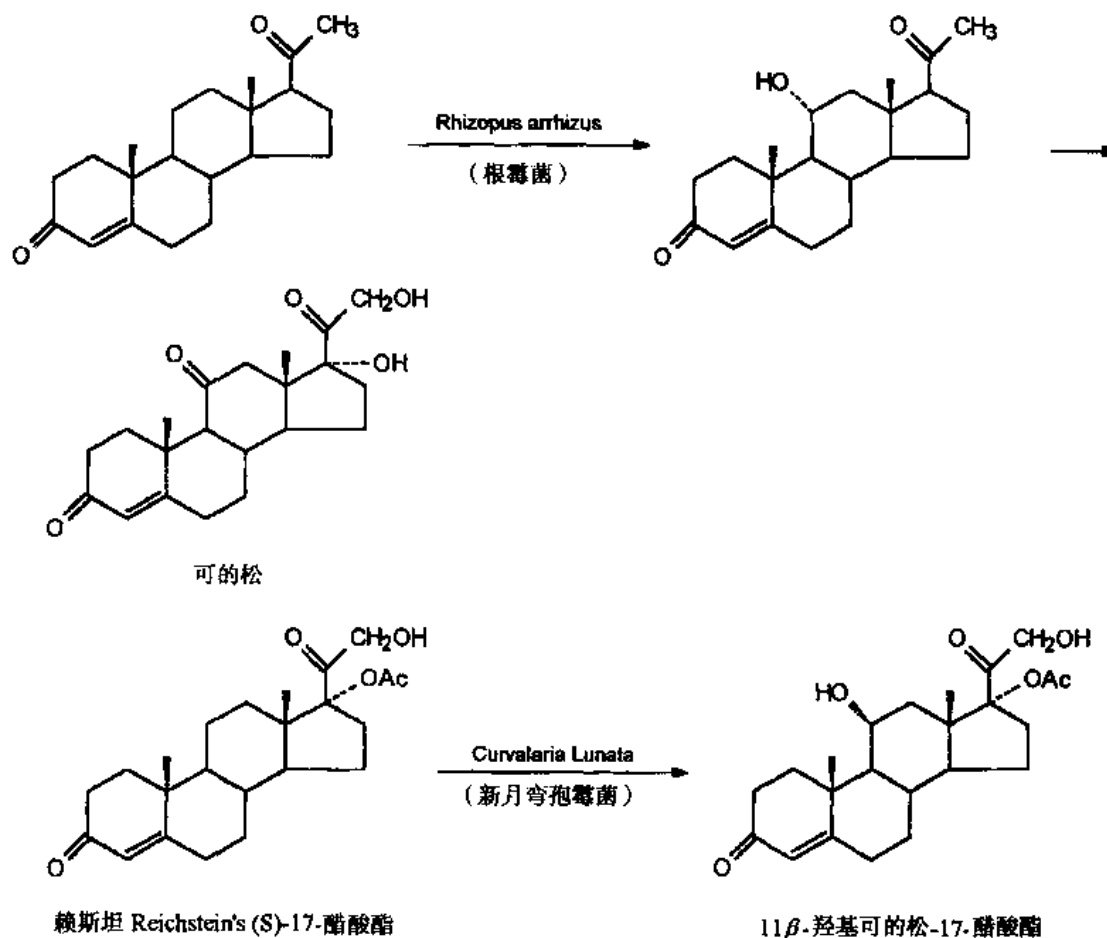
维生素 C (12.1) 的合成是以葡萄糖为原料，经山梨醇、山梨糖中间体。其中包括两步关键性的氧化，一步将 C2 羟基氧化成羰基，一步将两个伯羟基之一氧化成羧基。如果使用化学反应将是十分困难的。VitC 生产中采用了醋酸菌中的氧化酶及假单胞菌中的氧化酶，两步发酵法完成下列转化反应：



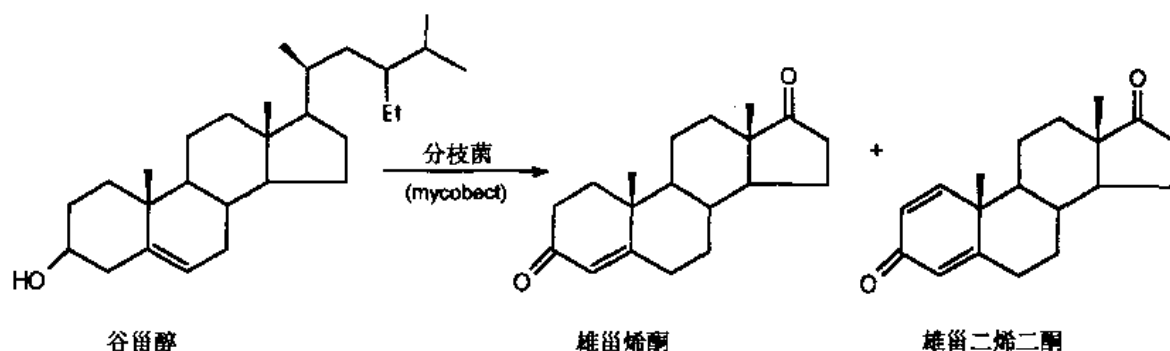
12.1.2 类皮质激素的制备

50 年代美国人首先成功地将孕酮及赖斯坦 (Reichstein's) (s) -17-醋酸酯进行生物羟基

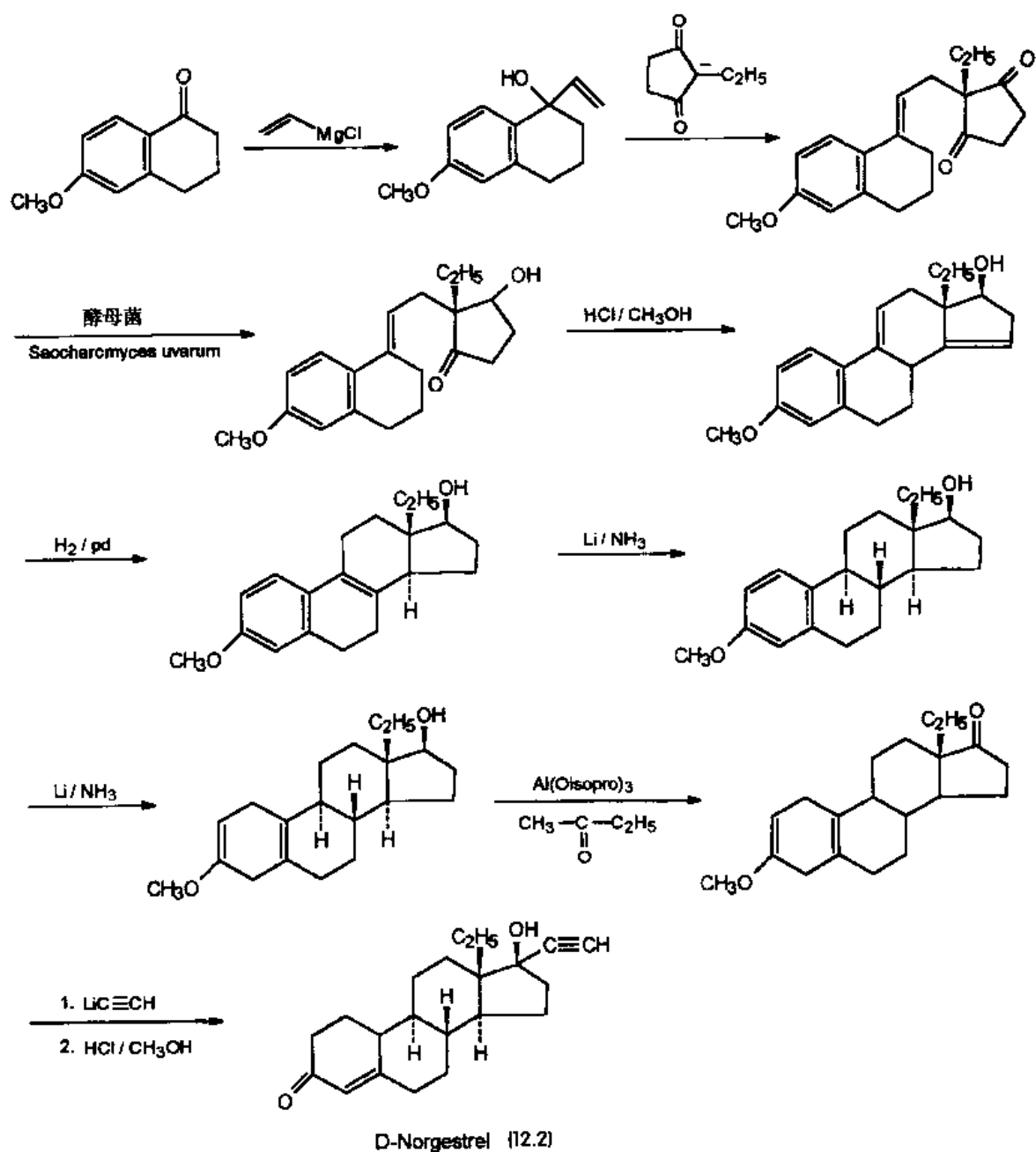
化反应，分别在它们的 C 11 位上引入羟基。这在类皮质激素合成中具有极重要的作用。



除少数例外，一般类固醇药物是通过天然物结构改造而得到。16-脱氢娠烯酮是制备多种类固醇激素的关键中间体。它可由谷甾醇或豆甾醇经微生物降解侧链得到。合成类固醇衍生物时使用的雄甾二酮及雄甾二烯二酮数以吨计地生产。可以由大豆富含的谷甾醇通过酶反应转化：

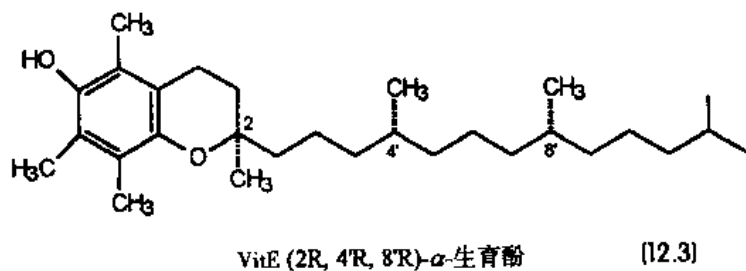


助孕素 D-Norgestrel (12.2) 分子中用乙基取代天然的 C 18 位上的甲基，生理活性明显增加。合成中关键一步是立体选择性还原，采用酵母菌酶反应效果很好。虽然在 Robinson 环化反应中可用脯氨酸不对称合成，但这里的酶还原更为实用和适用于生产。下述合成称为 Torgov 途径：



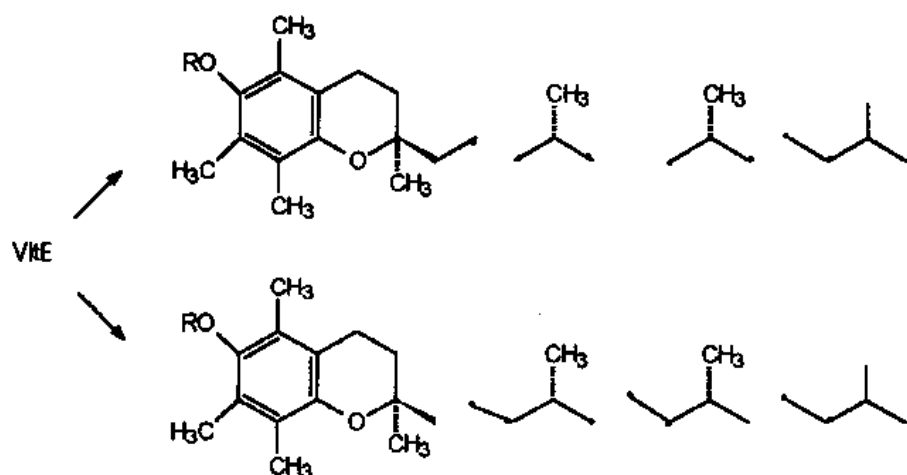
12.1.3 α -生育素 (VitE) 的制备

VitE (12.3) 一部分由 β -生育素半合成而来，一部分则由全合成得到。VitE 结构如下：

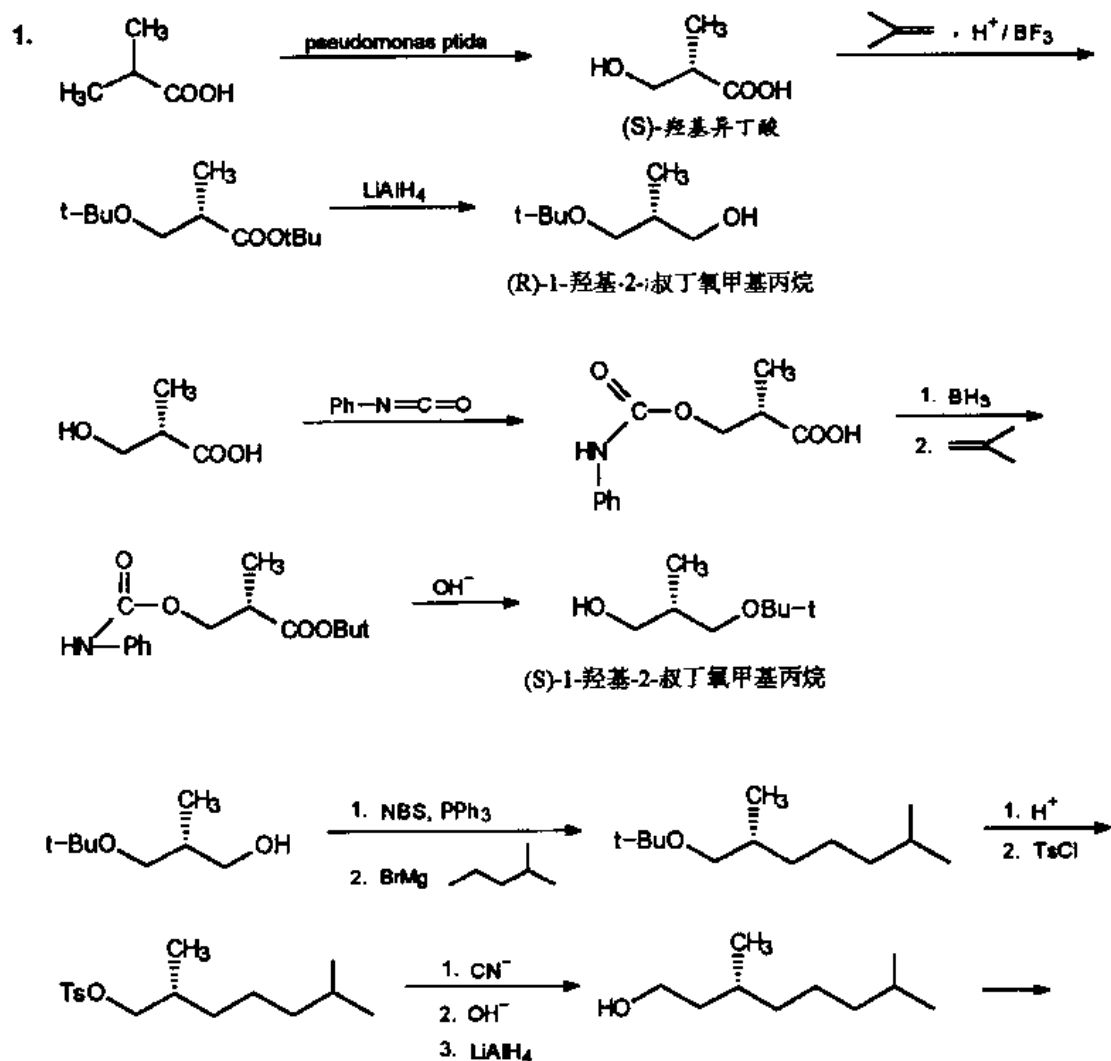


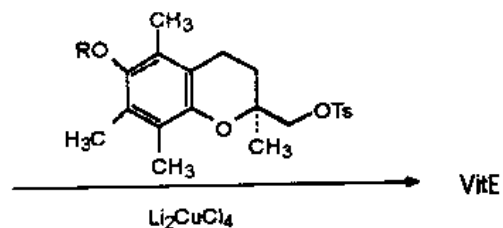
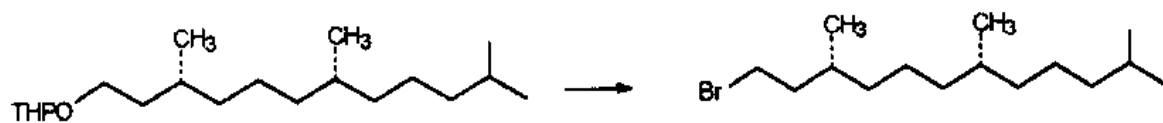
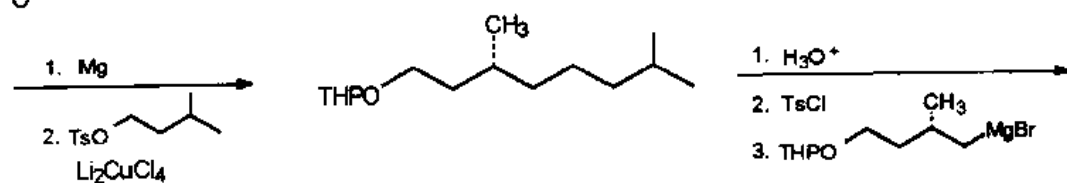
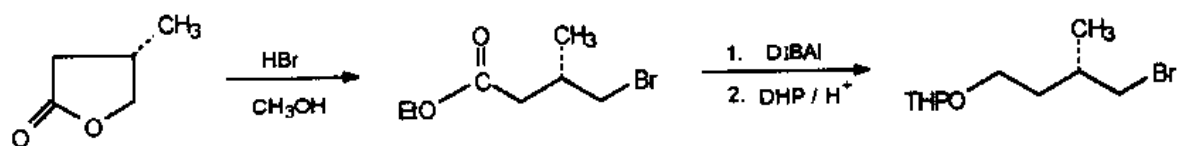
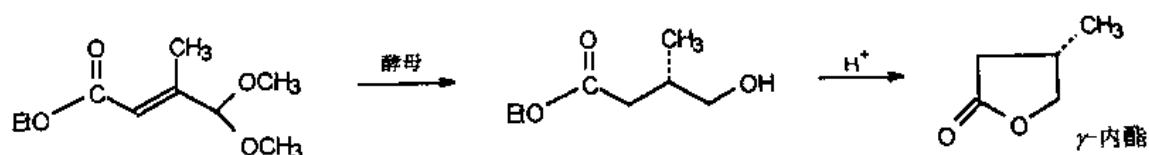
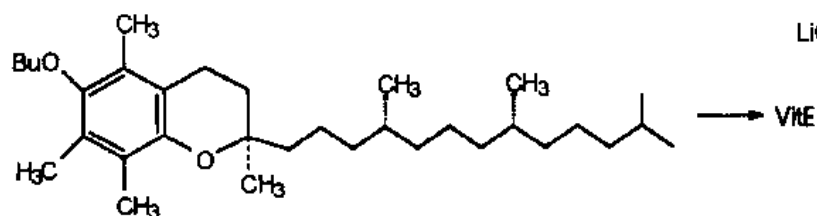
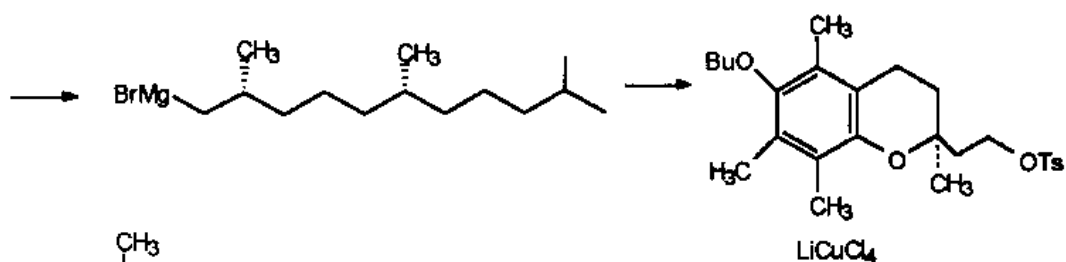
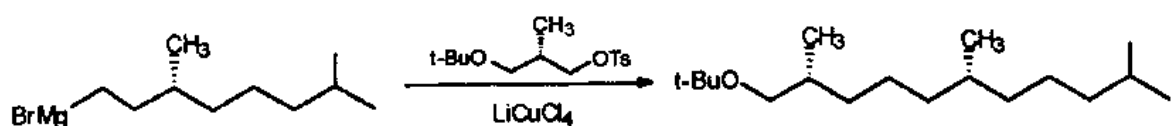
为满足对光学异构纯品需求，对 VitE 的不对称合成进行了大量研究。逆合成分析可形

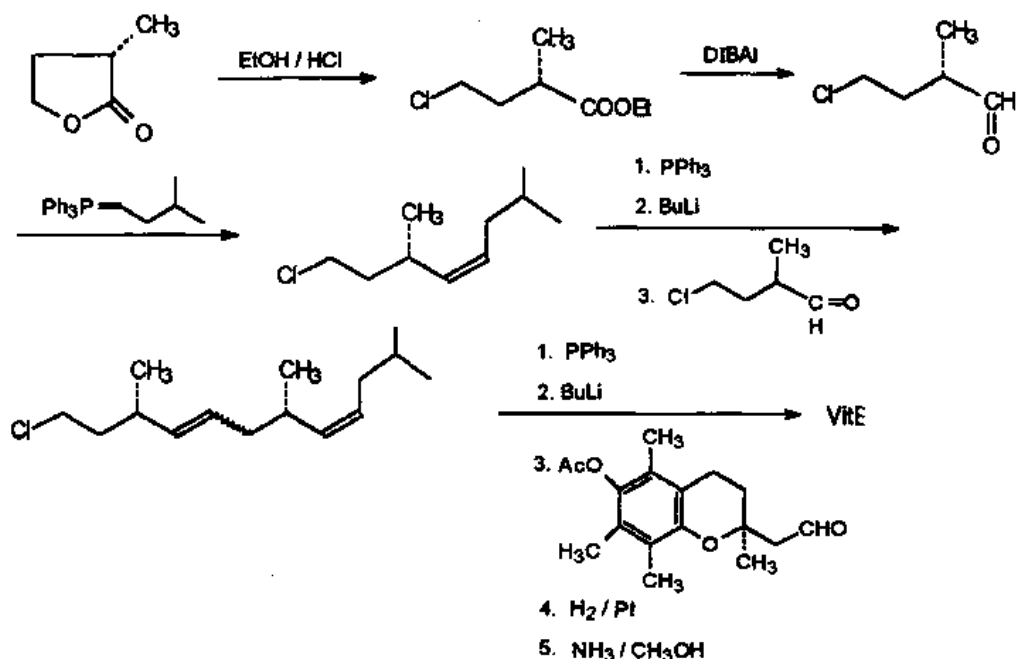
成下述片断：



在 VitE 合成中, 光学活性的苯骈吡喃环可由拆解方法得到。VitE 分子中 C4' 及 C8' 构型可由微生物协助得到。两种逆合成分析涉及的四碳或五碳手性片断可来自微生物转化。四碳手性片断可由异丁酸经假单胞菌属微生物羟化反应转化。五碳手性片断经酵母羟基化烯烃得到。下面用反应式表示两种 VitE 合成方法:

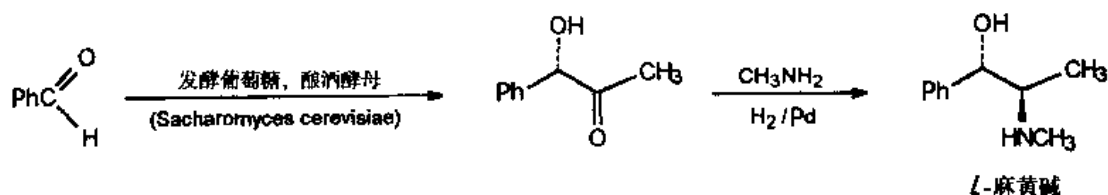




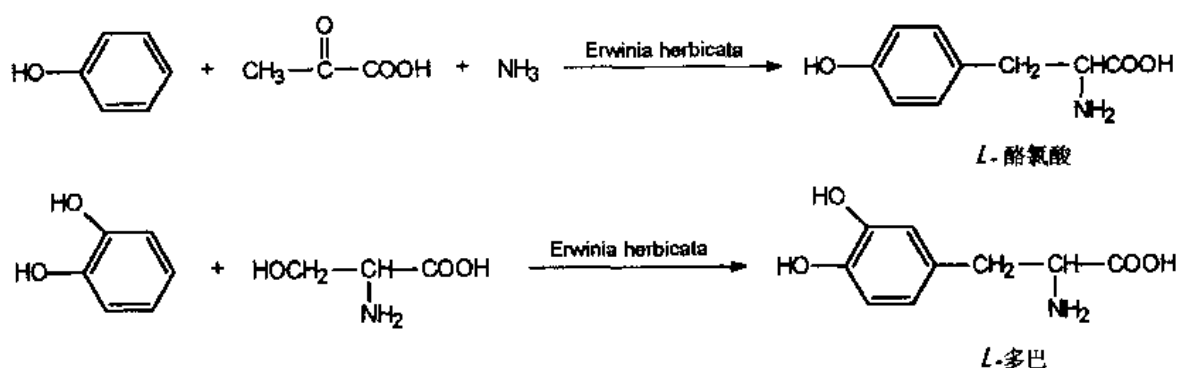


12.1.4 氨基酸和氨基醇的合成

酶催化的碳碳键形成实际应用并不多见。但是由 Neuberger 提出的自苯甲醛合成麻黄碱的方法却是一个应用实例。它是利用发酵的葡萄糖和酿酒酵母。将葡萄糖代谢产物与苯甲醛缩合。进一步经化学转化形成 *L*-麻黄碱。



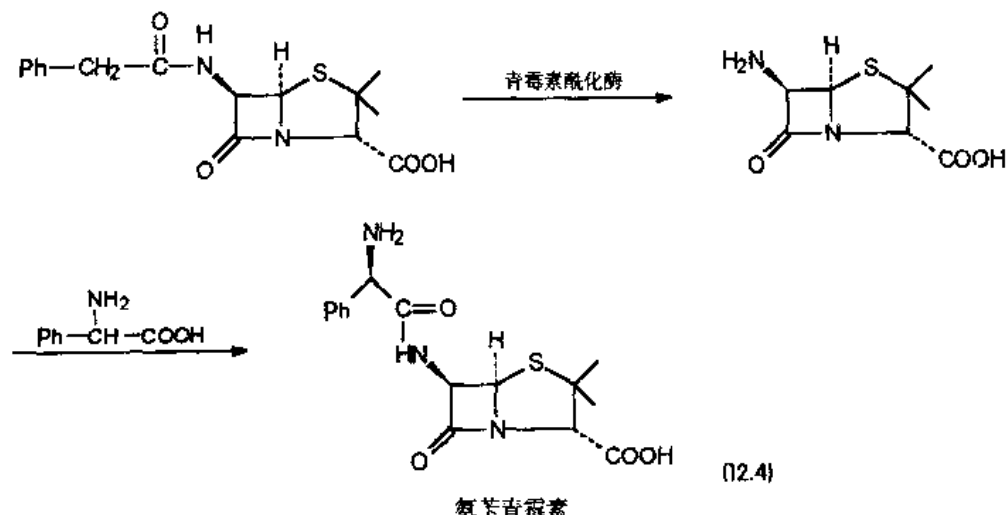
酚与丙酮酸或丝氨酸的消旋体在欧文菌属体内酶的作用下形成芳环的碳碳键, 转化成 *L*-酪氨酸或 *L*-多巴。反应类似 $\text{F}-\text{C}$ 取代。



12.1.5 抗生素的合成

所有抗生素都由发酵产生。青霉素中最重要的缺点是可很快地引起细菌的抗药性。用一些其他酰基侧链对天然青霉素进行化学改造可以克服这一困难。例如氨苄青霉素 (12.4) 中苯基甘氨酸就是将天然青霉素经酶水解生成母核, 再与侧链反应。酶水解可以使内酰胺环不

致破坏。



氨苄青霉素

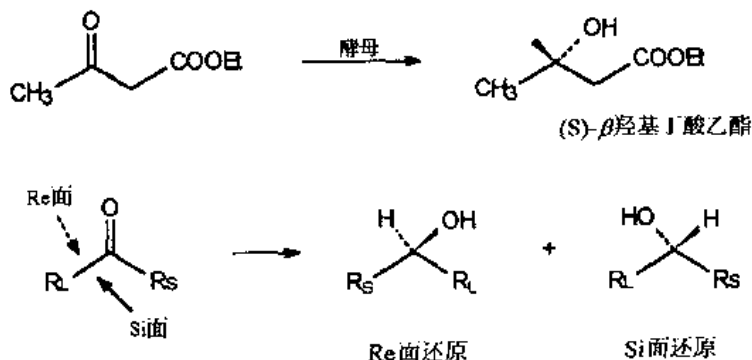
上面列举了一些酶反应在药物合成或生产中的应用。但酶促反应需要较高成本，比化学反应难于处理。有关专家指出，从价格和难度来说，每步生物转化相当化学转化的3~5步操作。非在不得已时应尽量避免使用。但它仍然是现代制药工业中不可缺少的工具和手段。

在科学研究中对于单一对映异构体和非对映异构体需求迫切，这促使酶化学反应逐渐引入实验室内。下面我们讨论一下有关酶反应在合成反应中应用的发展。

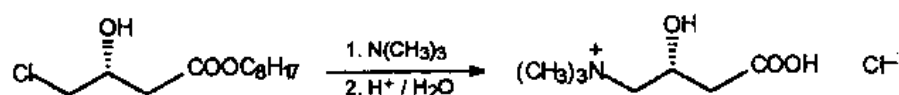
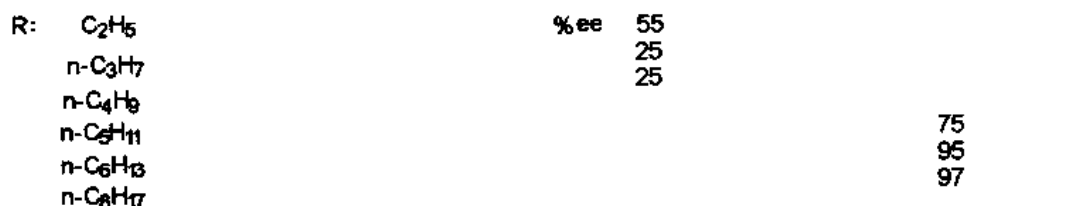
12.2 酶反应在有机合成中的应用

12.2.1 还原反应

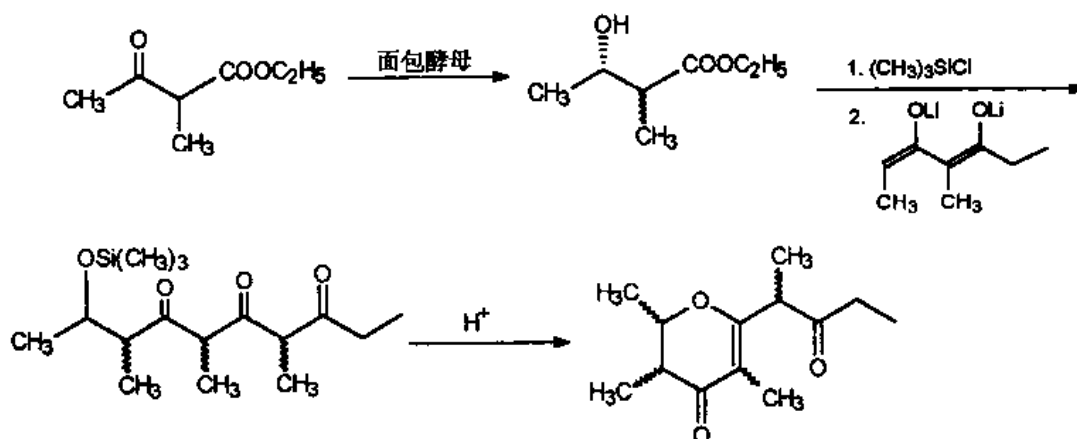
前手性的酮可用酵母进行对映选择性还原。例如乙酰乙酸乙酯经酵母还原可形成(S)-β-羟基丁酸乙酯。这类型反应的%ee值在70~97之间。如果还原时使用β-酮酸，最后可用3,5-二硝基苯甲酸酯的形式进行分离。不同取代基对于产物构型、比值都影响很大。



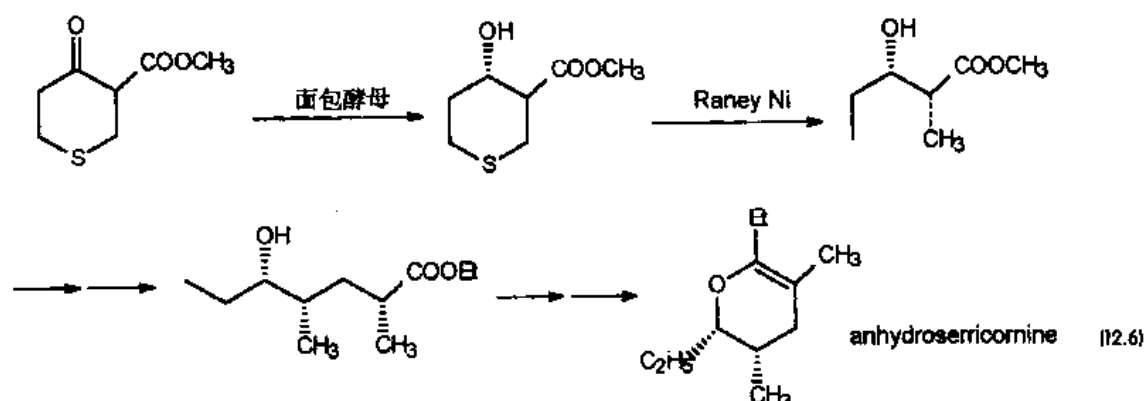
在氯代乙酰乙酸酯使用面包酵母还原中，实验数据表明醇的组份对微生物还原有影响。R'链增长不仅影响%ee值，还会改变产物构型。L-肉毒碱的制备就采用了这个方法。



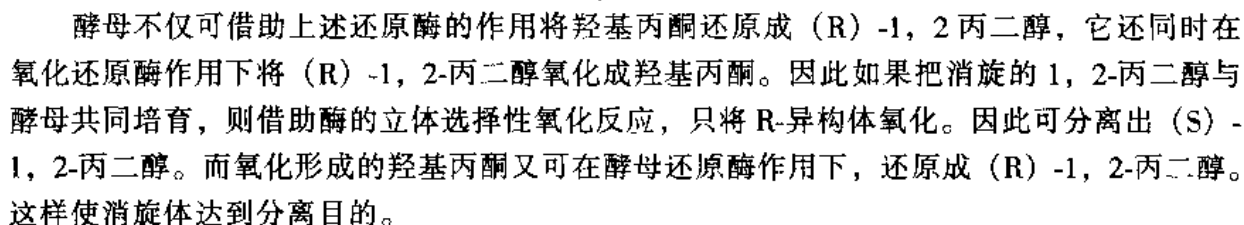
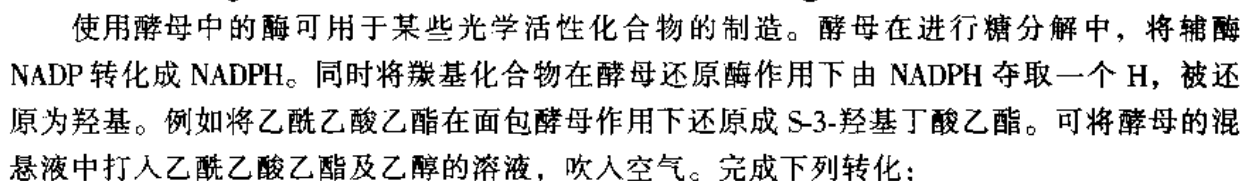
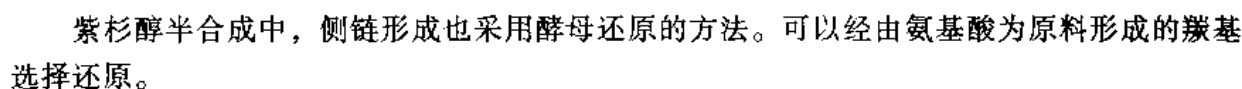
R. W. Hoffmann 用面包酵母还原 α -烃化的 β -酮酸酯。在还原 α -甲基乙酰乙酸乙酯时, C3 位形成 S 构型。C2 位构型是 R、S 构型均有。当把这个还原产物的羟基经硅烷化后再延伸碳链时, 可以生成 (S)-Stegobinone (12.5)。它是粮食甲虫的信息素。



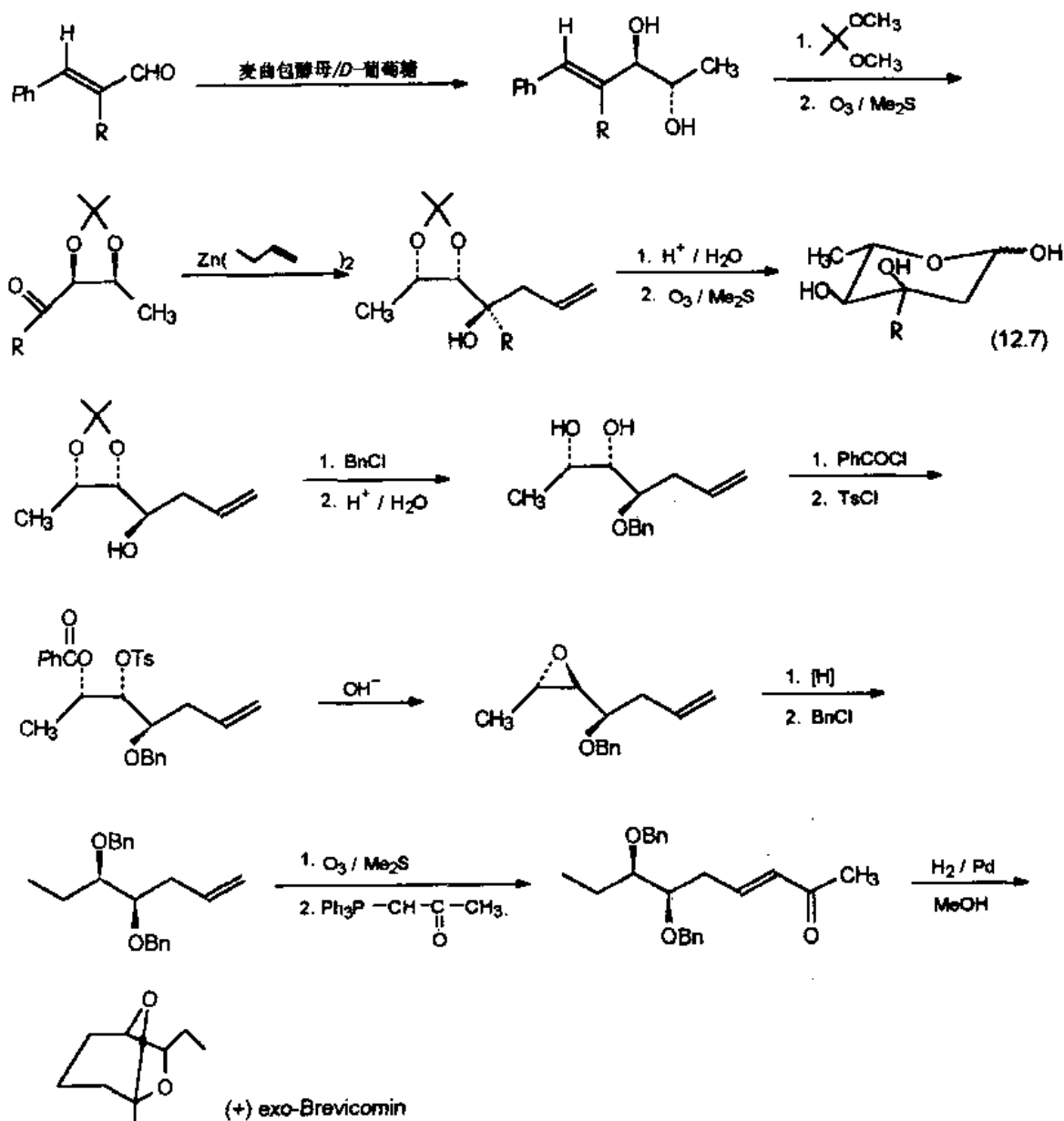
带有环状硫醚结构的 β -酮酸酯用酵母还原可得 %ee 为 85 的立体选择性。这个反应被用于烟草甲虫信息素 anhydroseserri comine (12.6) 的合成。



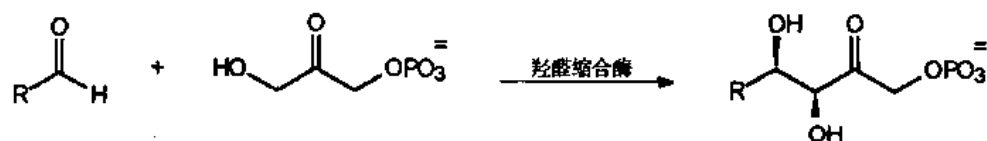
298



299



兔肌肉中分离所得羟醛缩合酶可用于以底物二羟丙酮磷酸酯与醛的缩合反应：

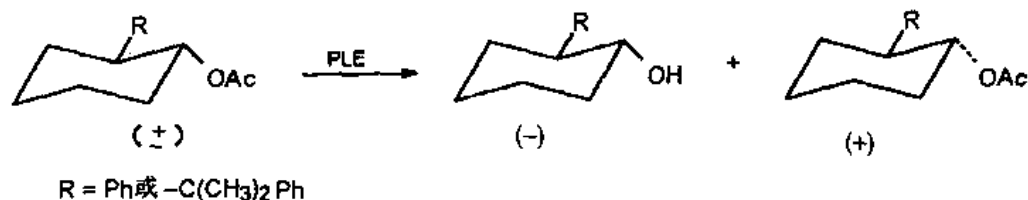


由苦杏仁粉中分离出的扁桃腈裂解酶可催化氰醇形成。这个反应在水溶液中进行时，光学纯度不高。但在有机溶剂如乙酸乙酯中进行，%ee 可达 90 以上。氰醇可用于制备 β -氨基醇或 α -羟基酸，因此反应很有实用意义。



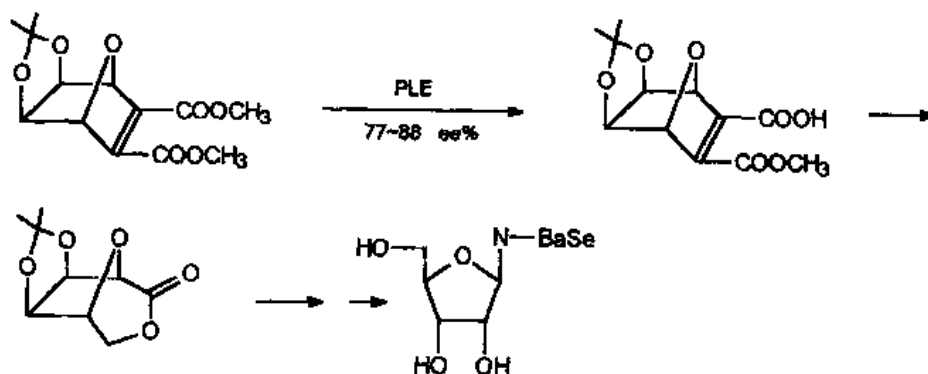
12.2.3 酶催化的酯水解反应

在酯水解酶催化下进行酯不对称水解的反应广泛用于有机合成。比较常用的酶如猪肝酯酶 (PLE)，它价格低廉，有广泛可用的底物。PLE 可从新鲜猪肝得到粗提物。用这种粗提物与下述消旋酯共同培育，可形成 1:1 的原料及水解产物。柱层析分离之后，重结晶可得纯品。未水解的酯再经化学分解，又可得另一醇的对映体。光学活性醇常用于作手性助基，替代薄荷醇。

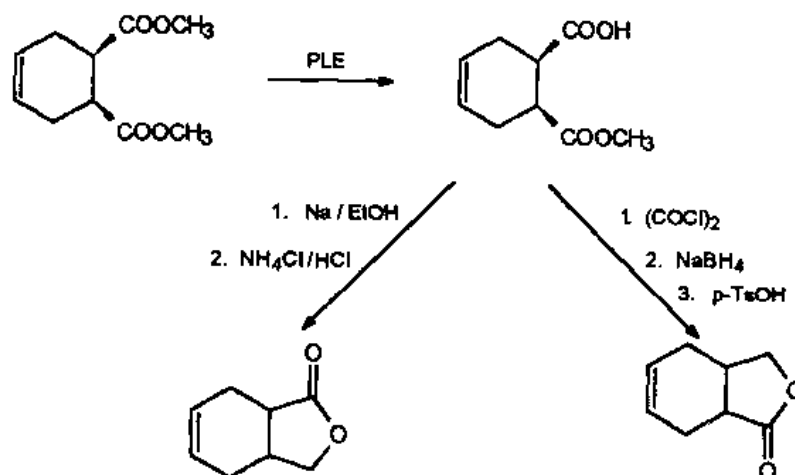


利用酯酶进行酶拆解时，通常只能一半形成相应的醇类化合物。如果水解前是手性或内消旋二酯，酶只水解其中一个酯基，但转化是定量地。下面举些实例。

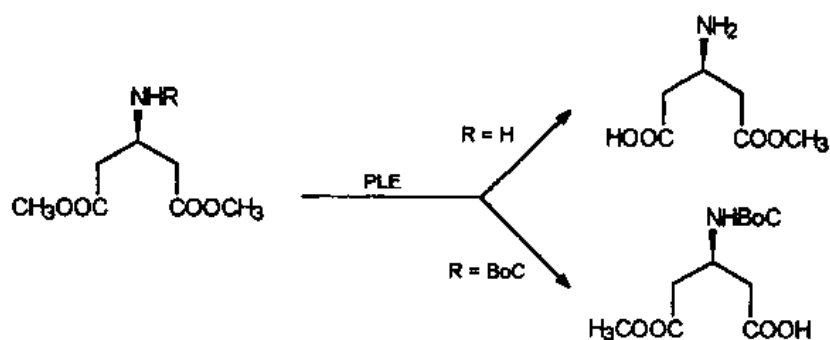
Ohno 等人在合成核苷及伪核苷中应用酶选择性水解，十分成功。



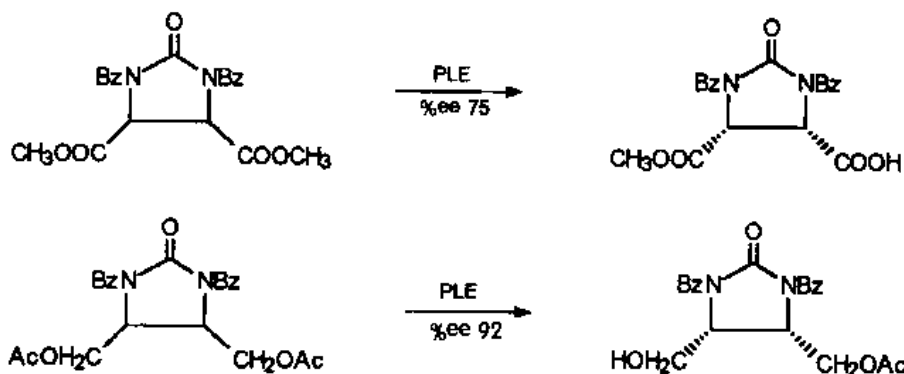
手性单酯可以通过酯酶得到高光学纯度产品。进一步通过化学反应转化可形成四氢邻苯二甲酸单酯，收率良好，%ee 可达 98。



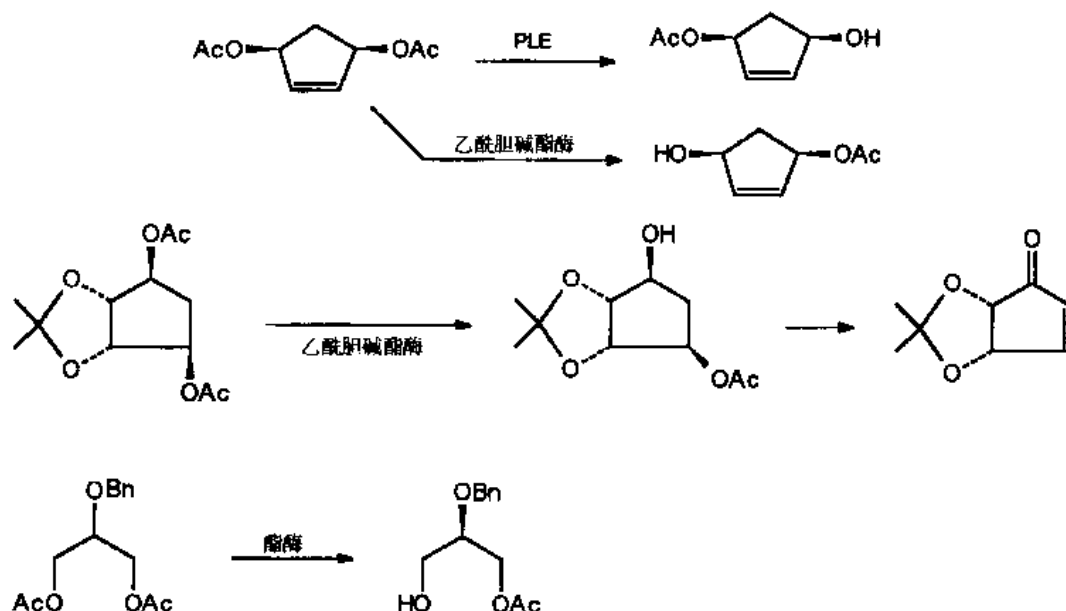
利用 PLE 可把经不同修饰的底物转化为相反构型的产物。例如 2-氨基戊二酸酯使用 PLE 水解成 (R)-异构体。如将氨基用 BOC-保护，则水解成 (S)-异构体。



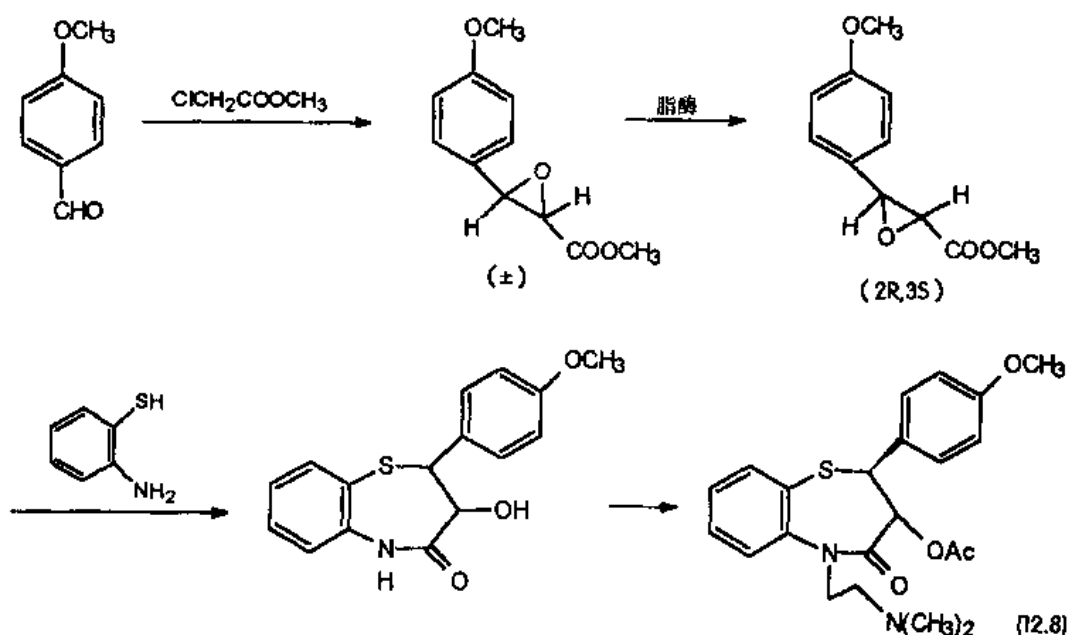
不同的酯在用 PLE 水解时其选择性不同。例如下述羧酸甲酯反应时 %ee 只有 75。但如将其改造成二醇，并用乙酸酯化。在水解时，%ee 可达 92。



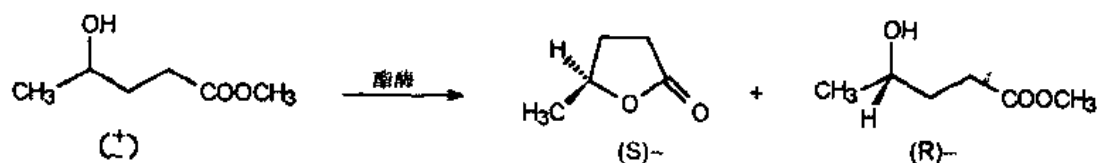
一些环状二醋酸酯也可用酯酶水解，生成对映异构体之一。下述由环戊二烯经单线态分子氧氧化得到的环戊烯二醇，生成二醋酸酯可用 PLE 或乙酰胆碱酯酶水解，其结果分别得到不同的对映异构体。乙酰胆碱酯酶可用于多种二醋酸酯的选择性水解。可用于前列腺素合成中重要烯酮中间体的制备。有些酯酶可用于甘油的光学纯衍生物制备。



Hiroaki Matsumae 等利用酯酶催化 3-苯基缩水甘油酸酯的不对称水解，用于冠状血管扩充剂硫氮草酮 (Diltiazem) (12.8) 的合成原料。他们从 730 种微生物中筛选出粘质沙雷菌 (*Serratia marcescens*) 脂酶。它有最高的对映选择度。水解在两相溶剂中进行，用 pH 8 的缓冲水溶液与甲苯溶剂对 (±)-3-(4-甲氧苯基) 缩水甘油酸甲酯拆解时，得到 (2R, 3S)-3-(4-甲氧苯基) 缩水甘油酸甲酯，收率 48%。光学纯度 > %ee 99.9。



脂酶还可催化不对称酯化反应。如果在水中进行时，酯的水解反应也可发生。为此如果将反应在水-有机溶剂两相中进行，产物溶在有机相，微溶于水；而反应物则溶解于水，可促进反应进行。有时，也可在纯有机溶剂中进行酶反应。许多具有光学活性的醇或羧酸在脂酶催化下进行酯化反应。Galman 报道了消旋 γ -羟基丁酸酯在脂酶催化下的内酯化反应，生成光学纯的 γ -内酯可有 36% 转化率。



综上所述，酶反应在有机合成中越来越多地被应用。可以利用的酶目前已有 200 余种，酶反应的开发有广泛前景。

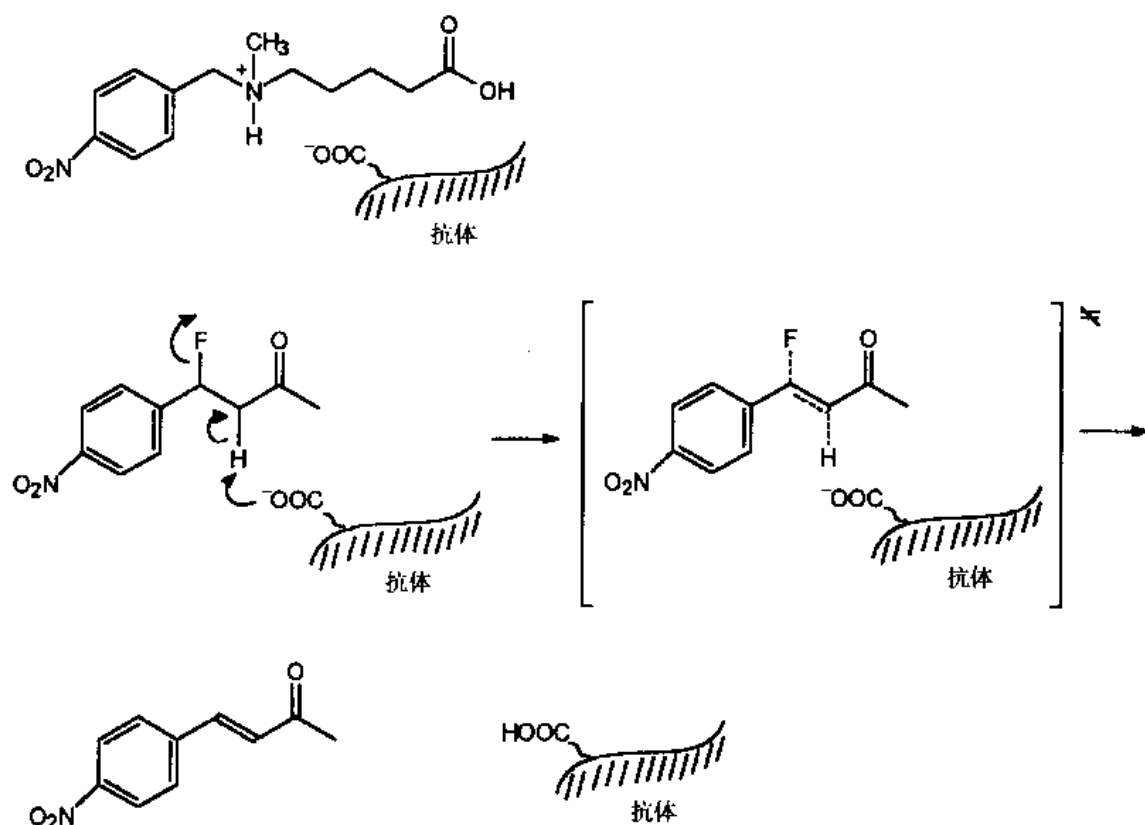
12.3 催化抗体

催化抗体的形成是利用抗体及半抗原的互补性。半抗原是指能借以引发抗体的配基，利用这种互补性形成抗体的特殊结合部位。可以采用化学方法将催化基团引入抗体，或者用部位诱变方法引入。当抗体上的结合部位与决定某一反应的过渡态互补时，就可以催化靶分子的转化反应，因为它诱导靶分子形成稳定的反应过渡态从而降低反应活化熵。这种设想用于形成抗体，催化生物学或化学的各类型反应：例如肽键选择性水解、酯的立体特异性水解、重排反应、氧化还原、酰基转移及内酯化等。

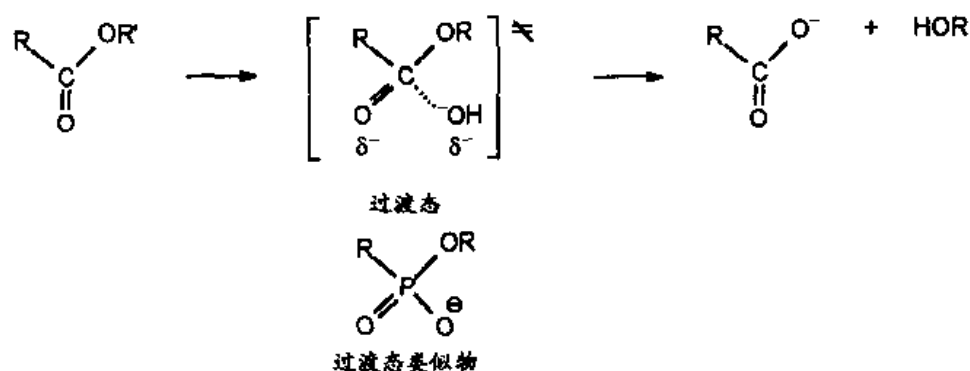
早在四十年代就曾研究过利用抗原抗体作用来选择性形成特殊抗体结合部位。七十年代 Kohler 及 Milstein 用杂交瘤技术解决了大量单克隆抗体(获 1984 诺贝尔医学奖)的方法。这种技术基于抗体是无性分化的机理。每一个首次免疫操作将抗体分子储存在淋巴细胞表面，并产生可溶性抗体蛋白。同时基因表达经诱变的抗体结合部位，增加对半抗原的亲合力。因此抗体形成化学反应催化剂的两个基础是：抗体的特异性及抗体能在很短时间形成这种选择性。杂交瘤技术简单的过程包括：1. 用特殊的抗原进行免疫，为了产生针对小分子的抗体，要将小

分子连接在载体蛋白质上。与蛋白偶联可采用化学方法将半抗原与蛋白分子中的羧基、氨基相连。2. 诱导抗体的细胞使用脾细胞与骨髓瘤细胞一起融合。因为后一种细胞在体外生长迅速。形成的杂交瘤细胞进行培养、选择, 去掉未能融合的细胞。3. 将杂交细胞进行克隆。克隆菌落采用酶结合的免疫吸附剂分析法(ELISA)进行筛选, 选出那些能与抗原选择性结合的抗体。4. 催化力的检测及纯化。这种技术形成 Ig 抗体需要几个月时间完成。

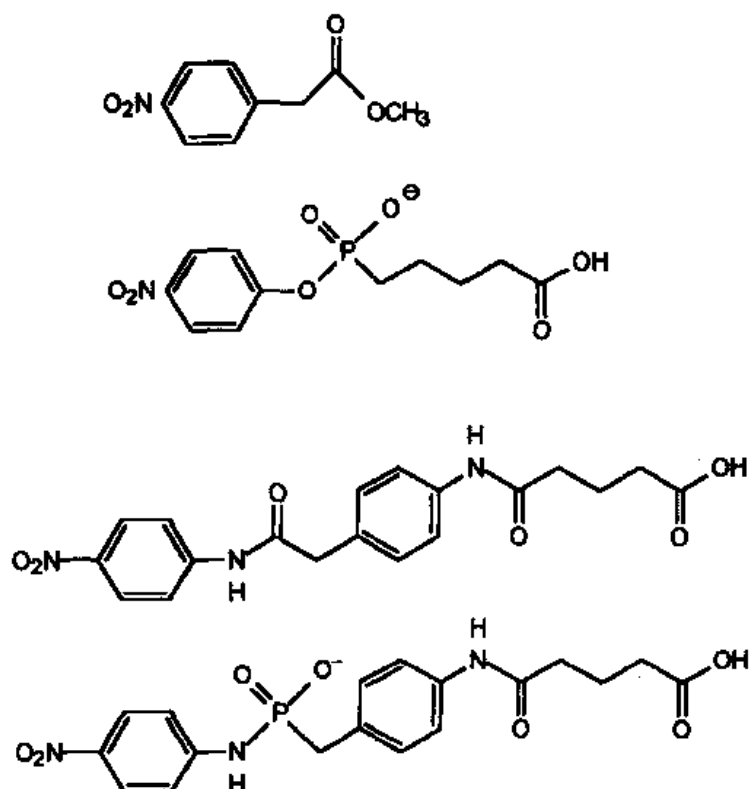
50 年代时一些研究报告指出电性效应在抗体识别抗原中的重要性。Keven 等利用这种电性互补的原理在抗体结合部位引入一个羧酸根基团。羧酸根基团可用来催化 β -氟代酮通过夺取 α -氢原子而消除氟化氢。由六个带有铵盐半抗原形成的抗体中, 四个可以起上述催化作用。羧酸根在生理条件 ($\text{pH} = 6.2$) 下是一个良好的碱。同位素效应研究表明 β -氟代酮消除反应中脱去质子是决定速度步骤。



这些结果鼓舞化学合成工作者进一步应用催化抗体技术。80 年代 Lerner 和 Schultz 等鉴定了能催化羧酸酯和碳酸酯水解的抗体。在这些酯水解反应中决定反应速度的步骤是形成荷负电的四面体过渡态。这种结构的稳定类似物是采用四面体磷原子代替四面体的碳原子。它与酯水解荷电碳四面体过渡态十分类似。由它诱导的抗体正如预料之中可以加速相应酯底物的水解。因为抗体对过渡态类似物有高度亲合力, 抗体对过渡态类似物结合力大于对底物的结合。它的功能是稳定过渡态。尽管各种抗体与底物亲合力会有不同, 但都足以显示出对反应速度的增加。



下面举两个用过渡态类似物引发的抗体可以催化底物水解的实例：



许多有关催化抗体的研究开创了一条产生能催化各类反应的抗体的途径。其中包括大环合成，Aldol 及 Claisen 缩合、肽的连接及糖化反应等。这种工作进行起来要求比较严格，使用也具局限性。但它是将生物学与化学相联系的良好范例。

参 考 文 献

1. R.O.C.Norman, J.M.Coxon. Principles of Organic Synthesis. third edition. UK: Blackie Academic & Professional, an imprint of Chapman & Hall, 1993.
2. F.A.Carey, & R.J.Sundberg. Advanced Organic Chemistry. 3rd edition. New York & London: Plenum Press:1990.
3. J. Fuhrhop, G. Penzlin. Organic Synthesis. Floride Basel; Weinheim Deerfield Beach. 1983.
4. W.Carruthers. 著, 李润涛, 刘振中, 叶文玉译. 有机合成的一些新方法. 开封: 河南大学出版社. 1991.
5. S.Warren. Organic Synthesis. Chichester, New York: John Wiley & Sons, 1982.
6. R.S. Atkinson. Stereoselective Synthesis. John Wiley & Sons. 1995.
7. 胡宏纹. 有机化学. 第二版. 北京: 高等教育出版社. 1990.
8. T.L.Gilchrist. Heterocyclic Chemistry. 3rd edition, London: Addison Wesley Longman. 1997.
9. 花文廷. 杂环化学. 北京: 北京大学出版社. 1991.
10. S.Warren. 著, 丁新腾, 林子森译. 有机合成设计. 上海: 上海科技文献出版社. 1981.
11. 嵇耀武. 有机物合成路线设计技巧. 北京: 科学出版社. 1984.