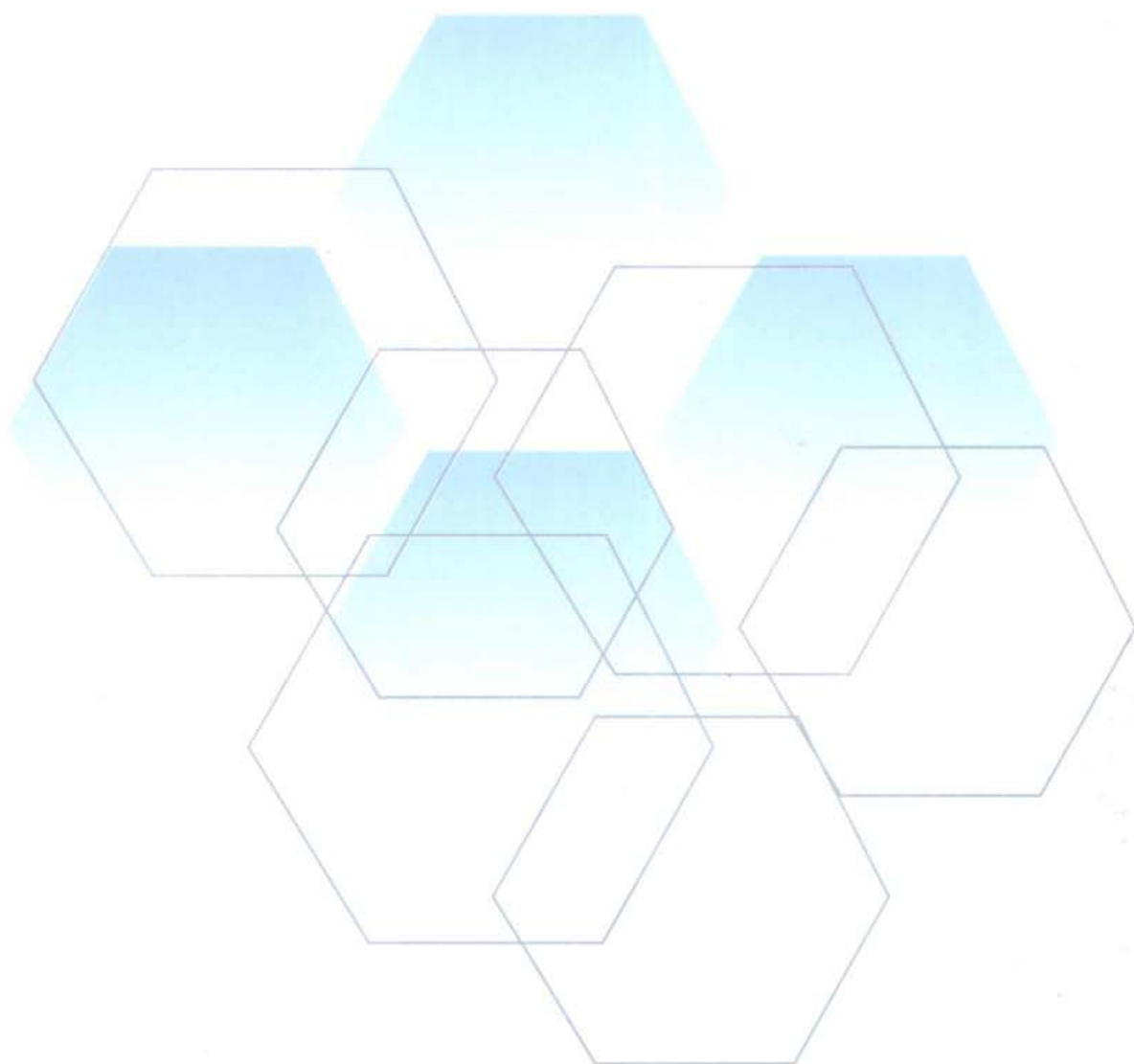


新编有机合成化学

黄 宪 王彦广 陈振初 编著



化学工业出版社
教材出版中心



ISBN 7-5025-3923-9



9 787502 539238 >

ISBN 7-5025-3923-9/G · 1074 定价：78.00元

新编有机合成化学

黄 宪 王彦广 陈振初 编著



A1032124

化学工业出版社

教材出版中心

·北 京·

(京) 新登字 039 号

图书在版编目 (CIP) 数据

新编有机合成化学/黄宪、王彦广、陈振初编著. —北京: 化学工业出版社, 2002. 11
ISBN 7-5025-3923-9

I. 新… II. ①黄… ②王… ③陈… III. 有机合成-有机化学 IV. 0621.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2002) 第 066415 号

新编有机合成化学

黄 宪 王彦广 陈振初 编著

责任编辑: 何曙霓

责任校对: 顾淑云

封面设计: 蒋艳君

*

化学工业出版社 出版发行
教材出版中心

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

发行电话: (010) 64982530

<http://www.cip.com.cn>

*

新华书店北京发行所经销

北京管庄永胜印刷厂印刷

三河市前程装订厂装订

开本 787 毫米×1092 毫米 1/16 印张 42 $\frac{3}{4}$ 字数 1059 千字

2003 年 1 月第 1 版 2003 年 1 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-3923-9/G · 1074

定 价: 78.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

前 言

有机合成是有机化学的中心，有机合成的基础是各种各样的基元合成反应，因此发展新反应，采用新试剂和创新合成技术已成为发展有机合成的主要途径。

二十年前我们根据当时有机合成发展现状，撰写了《有机合成化学》（黄宪，陈振初编著，北京：化学工业出版社，1983）。该书出版后，曾被许多高等院校和研究单位作为高年级有机合成教材或研究工作者参考书，深受读者好评。

近二十年来，有机合成正处于日新月异、一日千里的发展时期，其重要特征是新反应、新试剂不断涌现；高选择性新反应更如雨后春笋与日俱增。许多读者致信作者和出版社，希望能对该书修订再版。考虑到二十年来有机合成飞速发展的现状，我们认为只有对该书进行重编，才能满足当前教学和科研的需要。

原书共分两篇。由于当时文革刚结束，处于万事待兴的时期。有机化学新教材尚未问世，仍沿用文革前的教材，其内容与当时学科发展现状有较大差距。为此，本书第一篇叙述各类合成反应机理，其目的在于弥补这一差距，供读者能顺利阅读第二篇内容。原书第二篇是全书的主要内容，叙述各类有机化合物的合成方法以及它们的特点和应用范围。近年来有机化学新教材不断涌现，新内容得到充分反映，原书第一篇的主要内容在当今有机化学教材中均有论述，同时考虑到二十年来有机合成方法学发展极为迅速，这些新内容必须在本书第二篇中得到充实。限于本书篇幅，因此重编版删去第一篇，以保证原书第二篇内容能得到增新补充。

重编版仍保持原书体系和撰写风格，采用官能团体系分章，以反应类型分节，再以有机方法分成小节进行叙述，介绍各种方法的特点和应用范围，并对所列的各种方法均注明原始文献，便于读者进一步阅读。我们认为对那些经典的和经过改进的合成方法仍需论述，并补充近年来的新文献，对近二十年发展起来的各种新方法更应详细介绍。本书共分17章，约500余个合成法，列参考文献3000余篇。我们充分认识到重编该书工作量浩大，必须依靠集体力量。参加本书撰写的有黄宪、王彦广、陈振初、吴金龙、杜敬星、吴露玲、马成、余明新、陶兰、钱浩、夏敏、施建峰、赵建奎。初稿写成后分别由王彦广、黄宪统稿，最后由黄宪定稿。

有机合成化学不仅内容丰富，而且发展迅速，但囿于作者的业务水平和时间所限，在编写上可能还有不少缺点和错误，恳切希望读者指出。

编著者

2002年8月于杭州

目 录

第 1 章 烷烃与芳烃	1
1.1 还原反应	1
1.1.1 法 醛、酮的还原(Clemmensen 反应, Wolff-kishner-黄鸣龙反应)	1
1.1.2 法 醇、酚的还原	5
1.1.3 法 烯烃、芳烃的还原	7
1.1.4 法 卤代烃的还原	9
1.2 烷基化反应	13
1.2.1 法 芳烃的烷基化(Friedel-Crafts 反应)	13
1.2.2 法 烷基苯的重排(Jacobsen 反应)	15
1.2.3 法 邻甲基二芳基酮的环化(Elbs 反应)	16
1.2.4 法 邻酰基二芳基甲烷的环化(Bradsher 反应)	16
1.3 偶联反应	17
1.3.1 法 有机金属化合物与卤代烃的偶联	17
1.3.2 法 有机金属化合物与硫酸酯、磺酸酯、磷酸酯的偶联	21
1.3.3 法 芳卤的偶联(Ullmann 反应)	23
1.3.4 法 三烷基硼烷的偶联	25
1.3.5 法 重氮化合物与芳烃的偶联(Gomberg-Bachmann 反应)	26
1.3.6 法 羧酸盐的电解偶联(Kolbe 反应)	27
1.4 取代反应	28
1.4.1 法 重氮基被氢取代	29
1.4.2 法 磺酸基被氢取代	30
1.4.3 法 有机金属化合物的水解	30
1.5 环化反应	31
1.5.1 法 环丙烷化反应	31
1.5.2 法 双烯环加成	34
1.5.3 法 丙烯基负离子的环加成	37
1.5.4 法 炔烃三聚成环	38
1.6 脱氢反应	39
第 2 章 烯烃	40
2.1 消除反应	40
2.1.1 法 卤代烃脱卤化氢	40
2.1.2 法 醇的脱水	42
2.1.3 法 β -卤醇消除次卤酸	44
2.1.4 法 二卤化物脱卤	45
2.1.5 法 季铵盐及其碱的热解(Hofmann 裂解)	47

2.1.6 法	羧酸酯的热解	48
2.1.7 法	黄原酸酯的热解(чугаев 反应)	49
2.1.8 法	氧化胺的热解(Cope 反应)	50
2.1.9 法	亚砷及砷的热解	51
2.1.10 法	环氧乙烷的脱氧	54
2.1.11 法	α -二醇消除羟基	55
2.1.12 法	邻位二羧酸的氧化脱羧	57
2.1.13 法	β -羟基酸的脱羧脱水	58
2.1.14 法	其他化合物的消除反应生成烯烃	59
2.2	还原反应	61
2.2.1 法	炔烃的部分还原	61
2.2.2 法	芳烃的部分还原(Birch 反应)	63
2.2.3 法	烯胺的还原	64
2.2.4 法	烯醇醚及烯醇酯的还原	64
2.2.5 法	羰基化合物的还原偶合	65
2.3	偶联反应	66
2.3.1 法	有机镁化合物与多卤甲烷偶联	67
2.3.2 法	有机镁化合物与不饱和卤代烃偶联	67
2.3.3 法	有机锂化合物与卤代烃偶联	69
2.3.4 法	有机铜化合物与卤代烃偶联	70
2.3.5 法	有机镍化合物与卤代烃偶联	72
2.4	缩合反应	72
2.4.1 法	磷叶立德与羰基化合物缩合(Wittig 反应)	73
2.4.2 法	膦酸酯与羰基化合物缩合(Wittig-Horner 反应)	74
2.4.3 法	苯甲硫醚与羰基化合物缩合	75
2.4.4 法	砷与羰基化合物缩合	76
2.4.5 法	硅烷与羰基化合物缩合	77
2.5	加成反应	78
2.5.1 法	烯烃的 Ziegler 型催化加成	79
2.5.2 法	烯烃的负离子加成	79
2.5.3 法	有机硼烷与炔化物加成	80
2.5.4 法	有机硼烷与炔基锂加成	82
2.6	环加成反应	82
2.6.1 法	共轭二烯与烯、炔烃的环加成(Diels-Alder 反应)	82
2.6.2 法	烯、炔烃的光催化环加成	84
2.6.3 法	卡宾与炔烃的环加成	86
2.7	异构化及重排反应	87
2.7.1 法	烯烃的双键转移	87
2.7.2 法	烯烃的顺反异构	91
2.7.3 法	小环化合物的重排	92

第3章 炔烃	94
3.1 消除反应	94
3.1.1 法 二卤化物及卤代乙烯脱卤化氢	94
3.1.2 法 四卤化物脱卤素	97
3.1.3 法 乙烯醚脱醇	97
3.1.4 法 β -氯代醚的消除	98
3.1.5 法 α -二酮及烯二醇的脱氧	99
3.1.6 法 酮的间接脱水	100
3.1.7 法 酰基叶立德的热分解	101
3.2 炔化反应	102
3.2.1 法 炔钠、炔锂与卤代烃的炔化	102
3.2.2 法 炔铜与卤代烃的炔化	104
3.2.3 法 炔铝与卤代烃的炔化	104
3.2.4 法 炔锂与有机硼烷的作用	105
3.2.5 法 其他炔基金属化合物的炔化	106
3.2.6 法 过渡金属催化下炔烃的炔化	107
3.2.7 法 炔基碘盐与亲核试剂的炔化	111
3.3 偶联反应	111
3.3.1 法 炔烃的氧化偶联(Glaser 反应)	111
3.3.2 法 炔烃与卤代炔烃的偶联(Cadiet-Chodkiewicz 反应)	113
3.4 重排反应	114
3.4.1 法 炔烃的异构化	114
3.4.2 法 重氮烯的重排	114
3.4.3 法 α, α -二氯酮及 α, α -二溴酮的脱卤化氢重排	115
第4章 卤代烃	117
4.1 碳—氢键的氢原子的卤代反应	117
4.1.1 法 烷烃的卤代	117
4.1.2 法 丙烯及烷基芳烃的 α -卤代(Wohl-Ziegler 反应)	119
4.1.3 法 醛、酮的 α -卤代	121
4.1.4 法 羧酸及其酯的 α -卤代(Hell-Volhard-Zelinsky 法)	123
4.1.5 法 芳烃的卤代	124
4.1.6 法 酚及酚醚的卤代	126
4.1.7 法 苯胺的卤代	128
4.1.8 法 具有吸电子取代基的芳烃的卤代	129
4.1.9 法 芳烃的氯甲基化	131
4.2 官能团的卤代反应	132
4.2.1 法 醇的氯代	132
4.2.2 法 醇的溴代	134
4.2.3 法 醇的碘代	136
4.2.4 法 卤代烃的卤素交换(包括 Finkelstein 反应)	137

4.2.5 法	金属有机化合物与卤素作用	139
4.2.6 法	磺酸酯与卤化钠作用	141
4.2.7 法	醚的裂解(包括 Zeisel 法)	142
4.2.8 法	醛、酮与五氯化磷作用	143
4.2.9 法	羧酸及其盐与卤素作用(Hunsdiecker 反应, Barton 反应, Kochi 反应)	144
4.2.10 法	重氮基被卤素取代(Sandmeyer 反应, Gattermann 反应, Schiemann 反应)	146
4.2.11 法	卤代烃的碘甲基化	148
4.3	加成反应	149
4.3.1 法	烯烃与卤素的加成	149
4.3.2 法	烯烃与卤化氢的加成	152
4.3.3 法	烯烃与次卤酸的加成	154
4.3.4 法	烯烃的硼氢化-卤化	155
4.3.5 法	1-三甲硅基-1-炔与溴化氢的加成	157
4.3.6 法	环氧乙烷与卤化氢的加成	157
4.3.7 法	烯烃与多卤代甲烷的加成	158
4.3.8 法	卤代卡宾与烯烃的加成	159
4.4	缩合反应	160
4.4.1 法	醛、酮与 α -卤代磷叶立德的缩合(Wittig 反应)	160
4.4.2 法	醛、酮与二氯甲基锂的缩合	161
第 5 章	醇和酚	163
5.1	还原反应	163
5.1.1 法	醛、酮的催化氢化	163
5.1.2 法	醛、酮的还原	164
5.1.3 法	醛、酮被醇铝还原(Meerwein-Ponndorf-Verley 反应)	170
5.1.4 法	醛分子间氧化还原(Cannizzaro 反应)	172
5.1.5 法	羰基化合物及酯的双分子还原偶联	173
5.1.6 法	环氧化合物的还原	175
5.1.7 法	羧酸及其衍生物的还原(包括 Bouveault-Blanc 反应)	177
5.1.8 法	酚的还原	180
5.1.9 法	甙的还原	181
5.2	加成反应	181
5.2.1 法	有机金属化合物与氧的加成	182
5.2.2 法	有机金属化合物与羰基化合物的加成	183
5.2.3 法	有机金属化合物与酯的加成	185
5.2.4 法	有机金属化合物与环氧化物反应	186
5.2.5 法	羰基化合物与亚硫酸氢钠加成	187
5.2.6 法	羰基化合物与氰化氢的加成	187
5.2.7 法	羰基化合物与硝基烷烃的加成	188
5.2.8 法	金属促进的羰基化合物与卤代烃的加成	189

5.2.9 法	烯烃加水	191
5.2.10 法	烯烃的硼氢化-氧化(Brown 反应)	192
5.2.11 法	烯烃借氧汞化-脱汞的加水	194
5.2.12 法	烯烃与羰基化合物加成(Prins 反应)	195
5.3	取代反应	196
5.3.1 法	卤代烃水解	197
5.3.2 法	酯水解	198
5.3.3 法	环氧化合物的水解	199
5.3.4 法	磺酸基被羟基取代	202
5.3.5 法	重氮基被羟基取代	202
5.3.6 法	氨基被羟基取代(Bucherer 反应)	203
5.3.7 法	醚的裂解(包括 Zeisel 法)	203
5.4	氧化反应	205
5.4.1 法	烃的氧化	206
5.4.2 法	烯烃的氧化	208
5.4.3 法	丙烯的 α -位氧化	211
5.4.4 法	酚的氧化(Elbs 反应)	212
5.4.5 法	取代苯甲醛氧化裂解	213
5.5	羰基化反应	213
5.5.1 法	烯烃与一氧化碳、氢的氢甲酰化反应	213
5.5.2 法	三烷基硼烷与一氧化碳作用	214
5.6	缩合反应	215
5.6.1 法	羟醛缩合	215
5.6.2 法	安息香缩合	216
5.6.3 法	芳烃与环氧乙烷缩合	217
5.7	重排反应	218
5.7.1 法	羟胺重排	218
5.7.2 法	烯丙基芳基醚重排(Claisen 重排)	218
第 6 章 醚和环氧化物		220
6.1	O-烃化反应	220
6.1.1 法	脂肪族卤代烃与醇钠、酚钠作用(Williamson 反应)	220
6.1.2 法	芳卤与酚钠作用(Ullmann 反应)	222
6.1.3 法	硫酸酯或磺酸酯与醇钠、酚钠作用	225
6.1.4 法	醇、酚与镆盐作用	227
6.1.5 法	醇、酚的脱水	227
6.1.6 法	乙酸乙烯酯与醇作用	228
6.1.7 法	醛的卤烷基化	229
6.1.8 法	醇、酚与重氮烷作用	229
6.1.9 法	Mitsunobu 偶联反应	230
6.2	加成反应	231

6.2.1 法	α -卤醚对烯烃加成	231
6.2.2 法	醇与环氧化合物反应	231
6.2.3 法	醇对缺电子烯烃或炔烃加成	232
6.2.4 法	醇、酚对烯烃加成	233
6.3	还原反应	234
6.3.1 法	缩醛(酮)的还原	234
6.3.2 法	酮或醛与醇的还原加成	235
6.4	环化反应	235
6.4.1 法	卤醇消去反应	235
6.4.2 法	烯与过氧化物作用	236
6.4.3 法	不对称环氧化反应	238
6.4.4 法	双分子醛的半还原环化	240
6.4.5 法	羰基化合物与重氮烷作用	241
6.4.6 法	羰基化合物与含硫叶立德作用	242
6.4.7 法	羰基化合物与 α -卤代酸酯缩合反应(Darzens 反应)	243
第7章	醛	246
7.1	氧化反应	246
7.1.1 法	伯醇的氧化	246
7.1.2 法	伯醇被硼氧化(Oppenauer 反应)	250
7.1.3 法	伯醇的脱氢及催化氧化	251
7.1.4 法	α -二醇的氧化	252
7.1.5 法	烯的臭氧化及其类似反应	253
7.1.6 法	伯卤代烃被含氮试剂氧化(Sommelet 反应, Krohnke 反应)	255
7.1.7 法	伯卤代烃被其他氧化剂氧化	257
7.1.8 法	芳烃的侧链氧化(包括 Etard 反应)	258
7.1.9 法	芳基甲基酮的甲基氧化	259
7.1.10 法	烯烃的氧化	259
7.2	还原反应	260
7.2.1 法	酰卤的还原(Rosenmund 还原)	260
7.2.2 法	酯、酰胺、羧酸的还原	261
7.2.3 法	腈的还原	262
7.2.4 法	腈衍生物的还原水解(包括 Stephen 反应)	263
7.3	甲酰化反应	264
7.3.1 法	芳烃用一氧化碳甲酰化(Gattermann-Koch 反应)	265
7.3.2 法	芳烃用氰化氢甲酰化(Gattermann 反应)	265
7.3.3 法	芳烃或烯用甲酰胺甲酰化(Vilsmeier 反应)	266
7.3.4 法	酚或活化亚甲基化合物用富电子烯烃酰化	267
7.3.5 法	芳烃用二氯甲基烷基醚甲酰化(Rieche 反应)	268
7.3.6 法	芳烃用六亚甲基四胺甲酰化(Duff 反应)	268
7.3.7 法	酚用氯仿甲酰化(Reimer-Tiemann 反应)	269

7.3.8 法	重氮盐用甲醛肟甲酰化	269
7.3.9 法	有机金属化合物用甲酸衍生物甲酰化	270
7.3.10 法	卤代烷与金属羰基化合物的甲酰化	271
7.3.11 法	烯烃用一氧化碳和氢的氢甲酰化(Oxo 反应)	272
7.3.12 法	有机硼烷与一氧化碳及金属氢化物的甲酰化	272
7.4	烃化反应	273
7.4.1 法	烯胺的烃化	273
7.4.2 法	二氢-1,3-噁嗪的烃化	274
7.4.3 法	2-噁唑啉的烃化	276
7.4.4 法	1,3-二硫六环的烃化	276
7.4.5 法	异肟的烃化	277
7.4.6 法	1,3-二氧环戊烷的光烃化	278
7.5	缩合反应	278
7.5.1 法	酮与甲酸酯的缩合 (Claisen 反应)	278
7.5.2 法	醛的醇醛缩合反应	279
7.5.3 法	醛与酮的直接醇醛缩合	280
7.5.4 法	醛、酮与 α -烷氧基磷叶立德的缩合 (Wittig 反应)	281
7.6	水解及水化反应	282
7.6.1 法	积二卤化物的水解	282
7.6.2 法	炔化合物的直接水化	282
7.6.3 法	炔化合物的间接水化 (Brown 反应)	283
7.7	重排反应	283
7.7.1 法	频哪醇的重排	283
7.7.2 法	环氧乙烷衍生物的重排	284
7.7.3 法	乙烯基烯丙基醚的重排 (Claisen 重排)	285
7.7.4 法	不饱和醇的重排	286
第8章	酮	287
8.1	氧化反应	287
8.1.1 法	仲醇的氧化	287
8.1.2 法	仲醇被酮氧化 (Oppenauer 氧化)	291
8.1.3 法	仲醇的催化脱氢	292
8.1.4 法	1,2-二醇的氧化	292
8.1.5 法	烯烃的臭氧化及类似的氧化	293
8.1.6 法	烯、炔的硼氢化-氧化 (Brown 反应)	294
8.1.7 法	取代芳烃的亚甲基氧化	295
8.1.8 法	丙烯的亚甲基氧化	296
8.1.9 法	酮的亚甲基氧化	297
8.1.10 法	炔烃的氧化	297
8.1.11 法	烯烃的氧化 (Wacker 反应)	298
8.1.12 法	硝基烷的氧化	299

8.1.13 法	卤代烷的氧化	300
8.2	还原反应	301
8.2.1 法	α, β -不饱和酮的选择还原	301
8.2.2 法	酚醚及芳胺的还原 (Birch 还原)	302
8.2.3 法	硝基乙烯化合物的还原	303
8.3	烃化反应	304
8.3.1 法	β -酮酸酯及 β -二酮的烃化	304
8.3.2 法	β -羰基亚砷的烃化	305
8.3.3 法	β -酮酸酯及 β -二酮的 γ -烃化	306
8.3.4 法	酮的烃化	306
8.3.5 法	烯胺的烃化	308
8.3.6 法	α -溴代酮与有机硼烷的烃化	310
8.3.7 法	α -溴代酮与二烷基铜锂的烃化	311
8.3.8 法	二氢-1,3-噁嗪的烃化	312
8.3.9 法	极性反转的酰基负离子的烃化	313
8.4	1,4-加成反应	315
8.4.1 法	酮与亲电烯的 1,4-加成 (Michael 反应)	315
8.4.2 法	烯胺与亲电烯的 1,4-加成	316
8.4.3 法	有机金属试剂与 α, β -不饱和酮的 1,4-加成	317
8.4.4 法	极性反转的酰基负离子与 α, β -不饱和羰基化合物的 1,4-加成	319
8.4.5 法	烷基硼烷与 α, β -不饱和酮的 1,4-加成	320
8.4.6 法	烯丙基三甲基硅烷与 α, β -不饱和酮的 1,4-加成	321
8.5	芳香族化合物及烯、炔化合物的酰化反应	321
8.5.1 法	芳香族化合物的酰化 (Friedel-Crafts 反应)	322
8.5.2 法	酚和苯胺的酰化	323
8.5.3 法	酚酯和芳酰胺的重排 (Fries 重排)	324
8.5.4 法	芳基三烷基硼化锂的酰化	325
8.5.5 法	烯、炔化合物的酰化	326
8.6	有机金属化合物的酰化及羰化反应	328
8.6.1 法	有机金属化合物与酰卤反应	328
8.6.2 法	有机金属化合物与腈反应	330
8.6.3 法	有机金属化合物与酯反应	330
8.6.4 法	有机金属化合物与酰胺反应	332
8.6.5 法	有机金属化合物与酸酐反应	333
8.6.6 法	有机金属化合物与羧酸反应	334
8.6.7 法	烷基硼烷与一氧化碳反应	335
8.6.8 法	烷基硼烷与 α, α -二氯甲基醚反应	336
8.6.9 法	氯代烷基硼烷与醛亚胺锂盐反应	337
8.6.10 法	金属羰基化合物与卤代烃、酰卤反应	337
8.7	活性甲基、亚甲基化合物的酰化反应	338

8.7.1 法	酮的酰化	338
8.7.2 法	烯胺的酰化	339
8.7.3 法	活性亚甲基化合物的酰化	340
8.7.4 法	活性亚甲基化合物的 γ -酰化	341
8.7.5 法	二甲基亚砷、二甲基砷或 <i>N,N</i> -二甲基甲硫酰胺的酰化	342
8.7.6 法	磷叶立德的酰化	342
8.8	水化及水解反应	343
8.8.1 法	炔烃的水化	343
8.8.2 法	β -酮酸酯的水解	344
8.8.3 法	乙烯卤化物、乙烯硫醚、乙烯醚、乙烯胺及烯醇硅醚的水解	345
8.8.4 法	酮衍生物的水解	346
8.9	重排反应	348
8.9.1 法	频哪醇重排	349
8.9.2 法	α -氨基醇重排	350
8.9.3 法	环氧化合物重排	350
8.9.4 法	二氯乙醇与强碱反应	352
8.9.5 法	2-羟基硫醚的重排	352
8.9.6 法	醛、酮与重氮烷反应	353
8.9.7 法	炔丙醇(醚)、烯丙醇(醚)的重排	354
第9章	羧酸	356
9.1	氧化反应	356
9.1.1 法	伯醇及醛的氧化	356
9.1.2 法	烯、炔烃的氧化	359
9.1.3 法	芳烃的侧链氧化	362
9.1.4 法	醛分子间的氧化还原(Cannizzaro 反应)	364
9.1.5 法	环酮的光催化氧化	365
9.1.6 法	环酮的裂解氧化	367
9.1.7 法	甲基酮的卤仿反应	370
9.1.8 法	α -二醇的氧化	371
9.1.9 法	其他有机物的氧化	373
9.2	水解反应	374
9.2.1 法	酰卤和酸酐的水解	374
9.2.2 法	酯的水解	375
9.2.3 法	酰胺的水解	380
9.2.4 法	腈的水解	382
9.2.5 法	三卤化物的水解	383
9.2.6 法	丙二酸酯的水解脱羧	385
9.2.7 法	α -氰乙酸酯的水解脱羧	386
9.2.8 法	β -酮酸酯的碱性裂解(乙酰乙酸乙酯合成法)	387
9.2.9 法	长链不饱和酸的碱裂解(Varrentrapp 反应)	388

9.3 羧化及羰化反应	389
9.3.1 法 有机金属化合物与二氧化碳的羧化	389
9.3.2 法 活性亚甲基化合物与二氧化碳的羧化	393
9.3.3 法 芳烃的直接羧化 (Friedel-Crafts 反应)	394
9.3.4 法 酚或芳酸与二氧化碳的羧化 (Kolbe 反应、Henkel 反应)	395
9.3.5 法 卤代烃与一氧化碳的羰化	397
9.3.6 法 醇与一氧化碳的羰化	398
9.3.7 法 叔烷烃的羰化 (Koch-Haff 反应)	400
9.3.8 法 烯烃的氢羧基化 (Reppé 反应)	400
9.4 烃化反应	402
9.4.1 法 羧酸盐的直接烃化	402
9.4.2 法 芳烃的烃化 (Friedel-Crafts 反应)	405
9.4.3 法 1,1-二氯乙烯的烃化 (Bott 反应)	406
9.4.4 法 2-取代噻唑啉的烃化	407
9.4.5 法 烯烃与羧酸的光加成	408
9.5 酰化反应	410
9.5.1 法 芳香族化合物与二元酸酐的酰化 (Friedel-Crafts 反应)	410
9.5.2 法 噻吩的酰化	411
9.5.3 法 烯胺的酰化	412
9.6 缩合反应	413
9.6.1 法 羰基化合物与酸酐缩合 (Perkin 反应)	413
9.6.2 法 羰基化合物与丙二酸缩合 (Doebner 反应)	414
9.6.3 法 羰基化合物与 α -锂化的乙酸衍生物反应	415
9.6.4 法 羰基化合物与“隐蔽”羰基化合物的缩合	416
9.7 重排反应	418
9.7.1 法 重氮酮的重排 (Arndt-Eistert-Wolff 反应)	418
9.7.2 法 α -卤代环酮的重排 (Favorski 重排)	419
9.7.3 法 烯丙酯的重排 (Claisen 重排)	420
第10章 羧酸酯	422
10.1 O-酰化及O-烃化反应	422
10.1.1 法 羧酸与醇、酚的酯化	422
10.1.2 法 醇、酚用酰卤酰化 (包括 Schotten-Baumann 反应)	426
10.1.3 法 醇、酚用酸酐酯化	427
10.1.4 法 醇用烯酮酰化	430
10.1.5 法 酯的醇解	431
10.1.6 法 酯的醇解 (酯交换反应)	432
10.1.7 法 酯的羧酸解	434
10.1.8 法 羧酸或羧酸盐与卤代烃的O-烃化	434
10.1.9 法 羧酸或羧酸盐与其他烃化剂的O-烃化	436
10.1.10 法 羧酸与重氮烷的O-烃化	438

10.1.11 法	羧酸对烯、炔的加成	439
10.2	C-烃化反应	441
10.2.1 法	羧酸酯的直接烃化	441
10.2.2 法	丙二酸酯的烃化	443
10.2.3 法	2-甲基噁唑啉的烃化	444
10.2.4 法	2-甲硫基-1,3-二硫六环的烃化	444
10.2.5 法	有机硼烷与 α -卤代酯或 α -重氮酸酯的作用	445
10.2.6 法	有机金属化合物与 α -卤代酸酯的作用	445
10.2.7 法	有机金属化合物与 α,β -不饱和酸酯的加成	446
10.3	缩合反应	448
10.3.1 法	一元酸酯的缩合 (Claisen 反应)	448
10.3.2 法	二元酸酯的缩合 (Dieckmann 反应)	449
10.3.3 法	丁二酸酯与羰基化合物缩合 (Stobbe 反应)	451
10.3.4 法	丙二酸酯及其衍生物与羰基化合物缩合 (Knoevengel 反应)	451
10.3.5 法	α -含磷、硫、硅基团的羧酸酯与羰基化合物缩合 (Wittig-Horner 反应)	452
10.3.6 法	α -溴代酯与羰基化合物的缩合 (Darzens 反应)	454
10.3.7 法	有机锌或有机锂试剂与羰基化合物缩合	455
10.4	氧化及还原反应	458
10.4.1 法	醛分子间的氧化-还原 (Тищинко 反应)	458
10.4.2 法	伯醇的氧化酯化	459
10.4.3 法	醛、酮被过氧酸氧化 (Baeyer-Villiger 反应)	460
10.4.4 法	醚的氧化	462
10.4.5 法	烃的酰氧基化	463
10.4.6 法	不饱和酯的选择还原	465
10.5	烷氧羰基化反应	466
10.5.1 法	卤代烃与一氧化碳及醇的烷氧羰基化	466
10.5.2 法	烯、炔烃与一氧化碳及醇的烷氧羰基化	468
10.5.3 法	有机金属化合物与碳酸酯的烷氧羰基化	468
10.6	重排反应	469
10.6.1 法	重氮酮的重排 (Arndt-Eistert-Wolff 反应)	469
10.6.2 法	α -卤代酮的重排 (Фаворский 反应)	470
第 11 章	酰胺和酰亚胺	472
11.1	N-酰化及 N-烃化反应	472
11.1.1 法	氨或胺与羧酸的酰化反应	472
11.1.2 法	氨或胺与酰卤的酰化反应 (Schotten-Baumann 反应)	475
11.1.3 法	氨或胺与酸酐的酰化反应	477
11.1.4 法	氨或胺与酯的酰化反应	478
11.1.5 法	氨或胺与酰胺的酰化反应	481
11.1.6 法	氨或胺与酰叠氮的酰化反应	482

11.1.7 法	氨或胺与乙烯酮的酰化反应	482
11.1.8 法	胺与一氧化碳的羰化反应	483
11.1.9 法	酰胺及酰亚胺的 <i>N</i> -烃化反应	484
11.2	<i>C</i> -酰化反应	487
11.2.1 法	芳烃与氨基甲酰氯的酰化反应	487
11.2.2 法	甲酰胺及其衍生物与金属有机化合物的酰化反应	488
11.2.3 法	芳烃或烯烃与异氰酸酯的酰化反应	489
11.3	加成反应	490
11.3.1 法	腈的水解	490
11.3.2 法	有机金属化合物与异氰酸酯的加成	492
11.3.3 法	酰胺与醛的加成	493
11.3.4 法	烯烃与腈的加成水解 (Ritter 反应)	494
11.3.5 法	烯烃与甲酰胺的加成	496
11.4	氧化及还原反应	496
11.4.1 法	胺的氧化	496
11.4.2 法	亚胺的氧化	498
11.4.3 法	酮或烯、炔与多硫化铵作用 (Willgerodt 反应)	498
11.4.4 法	异羟肟酸的还原	499
11.4.5 法	酰叠氮的还原	500
11.5	重排反应	500
11.5.1 法	肟的重排 (Beckmann 重排)	500
11.5.2 法	羰基化合物与叠氮酸作用 (Schmidt 重排)	502
11.5.3 法	重氮酮的氨解重排 (Arndt-Eistert 反应)	503
第 12 章	腈	505
12.1	氧化及还原反应	505
12.1.1 法	胺的氧化	505
12.1.2 法	烃、醇及醛的氨氧化	506
12.1.3 法	不饱和腈的选择还原	507
12.1.4 法	硝基化合物及其他含氮化合物的还原及氧化	508
12.2	消除反应	510
12.2.1 法	酰胺的脱水	510
12.2.2 法	醛肟的脱水	512
12.2.3 法	酸与磺酰胺、五氯化磷作用	516
12.2.4 法	醛与叠氮酸作用	516
12.2.5 法	磷盐的分解	517
12.2.6 法	羰基的反插入反应	517
12.3	取代反应	518
12.3.1 法	卤代烃与金属氰化物作用	518
12.3.2 法	硫酸酯或磺酸酯与金属氰化物作用	520
12.3.3 法	磺酸钠与氰化钠共融	521

12.3.4 法	季铵盐或某些叔胺与氰化钠作用	521
12.3.5 法	重氮盐与金属氰化物作用 (Sandmeyer 反应)	522
12.3.6 法	芳烃的氰化	522
12.3.7 法	脂肪烃的氰化	524
12.3.8 法	羧基被氰基取代	525
12.3.9 法	三烷基硼烷与重氮乙腈反应	527
12.3.10 法	醇羟基被氰基取代	528
12.3.11 法	格氏试剂与氰基正离子的反应	529
12.4	加成反应	530
12.4.1 法	不饱和烃与氰化氢的加成	530
12.4.2 法	羰基化合物与氰化氢加成	532
12.4.3 法	羰基化合物与氰化氢、氨的反应 (Strecker 反应)	535
12.4.4 法	环氧化合物与氰化氢加成	535
12.4.5 法	活泼氢化合物的氰乙基化反应	536
第 13 章	硝基化合物	538
13.1	取代反应	538
13.1.1 法	脂肪烃的硝化	538
13.1.2 法	芳烃的硝化	539
13.1.3 法	卤代烃与亚硝酸盐作用 (Victor-Meyer 反应)	542
13.1.4 法	重氮基被硝基取代 (Sandmeyer 反应)	544
13.1.5 法	磺酸基及其他基团被硝基取代	545
13.2	加成反应和烃化反应	546
13.2.1 法	硝基烷的烃化	546
13.2.2 法	硝基烷与醛、酮的缩合 (Henry 缩合)	547
13.2.3 法	硝基烷与亲电烯的 Michael 加成	548
13.2.4 法	硝酰化合物与烯烃的加成	550
13.3	氧化反应	552
13.3.1 法	胺的氧化	552
13.3.2 法	肟的氧化	554
第 14 章	胺	556
14.1	还原反应	556
14.1.1 法	硝基化合物的还原	556
14.1.2 法	肟的还原	562
14.1.3 法	腈的还原	563
14.1.4 法	酰胺的还原	565
14.1.5 法	迭氮化合物的还原	567
14.1.6 法	偶氮化合物及肼的还原	570
14.1.7 法	羰基化合物与氨或胺的还原氨化反应	571
14.1.8 法	用甲酸作还原剂的羰基化合物与氨的还原氨化反应 (Leuckart 反应)	573

14.1.9 法	亚胺的还原	574
14.1.10 法	氧化胺的还原	577
14.2	N-烃化反应	579
14.2.1 法	卤代烃的胺解	579
14.2.2 法	卤代烷与六亚甲基四胺反应	582
14.2.3 法	醇的氨解	583
14.2.4 法	醚的氨解	584
14.2.5 法	磺酸酯的氨解	585
14.2.6 法	酚与氨作用	587
14.2.7 法	芳环上的直接氨化 (包括 Чичабин 反应)	587
14.3	水解反应	588
14.3.1 法	异氰酸酯、脲、氨基甲酸酯及硫代异氰酸酯的水解	588
14.3.2 法	N-取代酰亚胺的水解 (Gabrial 反应)	590
14.3.3 法	N-取代酰胺、N-取代磺酰胺水解	592
14.3.4 法	氰酰胺水解	594
14.3.5 法	对亚硝基 N, N-二烃基芳胺水解	595
14.3.6 法	季亚铵盐水解	596
14.4	加成反应	596
14.4.1 法	不饱和化合物与胺反应	596
14.4.2 法	环氧乙烷或氮杂环丙烷与胺 (包括氨) 的反应	600
14.4.3 法	氨甲基化反应 (Mannich 反应)	601
14.4.4 法	醇的氨基化反应	604
14.4.5 法	Grignard 试剂与 Schiff 碱的加成反应	605
14.5	重排反应	606
14.5.1 法	酰胺的重排 (Hofmann 重排)	606
14.5.2 法	酰基迭氮的重排 (Curtius 反应)	608
14.5.3 法	羧酐的重排 (Lossen 重排)	609
14.5.4 法	羧酸与叠氮酸作用 (Schmidt 反应)	610
14.5.5 法	联苯重排	611
14.5.6 法	其他重排	612
第 15 章 硫醇、硫酚、硫醚、二硫化物		614
15.1	硫醇和硫酚	614
15.1.1 法	硫氢化钠 (钾) 的烃化	614
15.1.2 法	硫脲的烃化水解	615
15.1.3 法	硫醇酯的水解	616
15.1.4 法	黄原酸酯水解	617
15.1.5 法	烯烃与硫化氢加成	619
15.1.6 法	金属有机化合物与硫作用	619
15.1.7 法	二硫化物还原	620
15.1.8 法	磺酰氯的还原	622

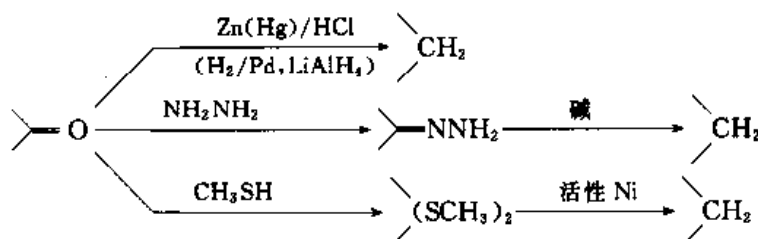
15.1.9 法	硫酮的还原	622
15.2	硫醚	622
15.2.1 法	硫醇或硫酚的烃化	623
15.2.2 法	硫化钠与卤代烃作用	625
15.2.3 法	硫醇、硫酚与烯、环氧、叠氮化合物的加成	626
15.2.4 法	硫醇的卤甲基化	628
15.2.5 法	亚砷和砷的还原	628
15.2.6 法	硫酮的加成	630
15.2.7 法	二硫醚的烃化	630
15.3	二硫化物	631
15.3.1 法	二硫化钠的烃化	631
15.3.2 法	硫代硫酸单酯单钠盐的分解	632
15.3.3 法	硫醇的氧化	633
15.3.4 法	磺酰氯的还原	635
15.3.5 法	硫代酯和硫氰酸酯的还原	636
15.3.6 法	不对称二硫化物的合成	637
第 16 章	亚砷和砷	640
16.1	亚砷	640
16.1.1 法	硫醚的氧化	640
16.1.2 法	亚磺酸酯与有机镁化合物的作用	643
16.1.3 法	亚磺酰氯及亚磺酸酯的烃化	644
16.1.4 法	芳烃的亚磺化	645
16.1.5 法	亚砷的烃化和酰化	645
16.2	砷	647
16.2.1 法	硫醚及亚砷的氧化	647
16.2.2 法	亚磺酸盐的烃化	649
16.2.3 法	芳烃的磺化	650
16.2.4 法	磺酸酯与有机金属化合物作用	652
16.2.5 法	砷的烃化及酰化	653
第 17 章	磺酸	655
17.1	取代反应	655
17.1.1 法	脂肪烃的磺化	655
17.1.2 法	芳烃的磺化	656
17.1.3 法	卤代烃与亚硫酸钠作用 (Strecker 反应)	658
17.2	其他反应	659
17.2.1 法	烯烃与亚硫酸氢钠加成	659
17.2.2 法	醛、酮与亚硫酸氢钠加成	660
17.2.3 法	硫醇及其他含硫化合物的氧化	660
17.2.4 法	三氧化硫对有机金属化合物的插入反应	662

第 1 章 烷烃与芳烃

1.1 还原反应

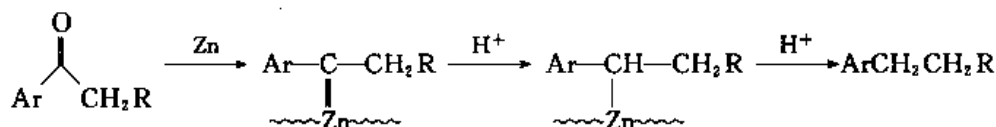
在所有的有机化合物中，烷烃与芳烃都具有最低的氧化态。因此，用还原反应合成烷烃及芳烃无疑是一个重要的方法。由于醛、酮既大量存在于自然界中，也容易由合成方法制得，因此醛、酮还原成烃的反应是合成烷烃与芳烃的常用方法（1.1.1 法）。醇、酚可用催化氢化或还原剂还原成烃（1.1.2 法）。烯烃、芳烃还原也是合成烷烃的重要方法（1.1.3 法）。醇、烯等化合物转变为卤代烃，卤代烃再还原成烷烃的反应，是由醇、烯合成烷烃的间接方法（1.1.4 法）。

1.1.1 法 醛、酮的还原（Clemmensen 反应；Wolff-kishner-黄鸣龙反应）



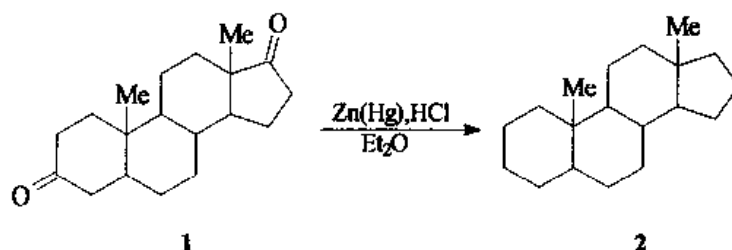
醛、酮可以直接还原成烷烃或芳烃，常用的方法有 Clemmensen 还原法、金属氢化物还原法及催化氢化等。另外还可以采用其他间接方法，如将醛、酮首先转化成腈，然后在碱的作用下，使腈分解成烃（黄鸣龙还原法），或将醛、酮转化成硫缩酮后，使其脱硫成烃。

（1）Clemmensen 还原法 Clemmensen 还原法^[1]是在酸性条件下用锌汞齐将醛、酮分子中的羰基还原成甲基、亚甲基的一种广泛应用的方法。锌汞齐是用锌粒与汞盐（ HgCl_2 ）在稀盐酸溶液中反应制得的，锌可以把 Hg^{2+} 还原为 Hg ，然后在锌的表面上形成锌汞齐。该反应被认为是经过了一个锌卡宾的过程。醛、酮在锌表面形成锌卡宾中间体，然后质子化得到脱氧还原产物^[2]。

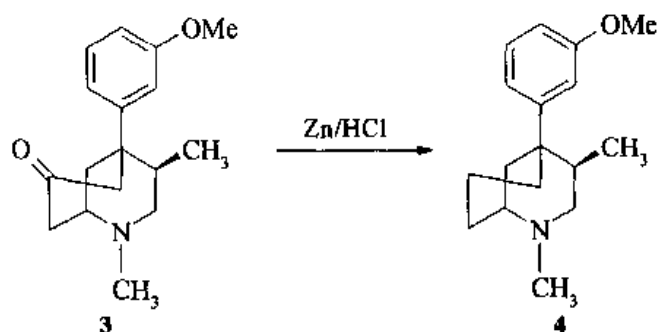


Clemmensen 还原反应常需在有机溶剂存在下，将羰基化合物与锌汞齐、浓盐酸一起加热回流，反应条件比较剧烈，因而不适宜于对酸敏感的羰基化合物的还原。

例一 甾族二酮（1）在乙醚中用 Clemmensen 还原反应转化为（2），产率 75%^[3]。



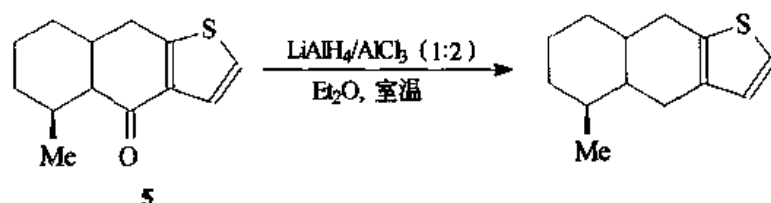
例二 化合物 (3) 用 Clemmensen 还原法转化成天然产物合成中间体 (4)^[4]。



如果在醚、四氢呋喃或苯等有机溶剂中，用干燥的氯化氢与锌反应，在 0℃ 下就能比较温和地还原羰基化合物成烃^[5]，这是 Clemmensen 还原的一种改良方法。

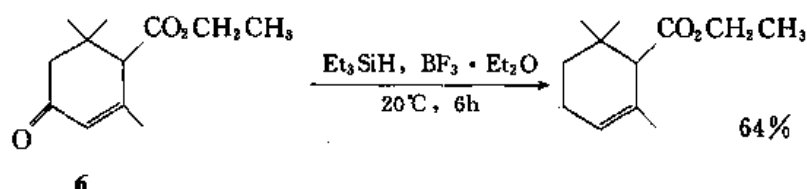
(2) 金属氢化物还原 用金属氢化物还原羰基化合物，通常得到醇。但有些羰基化合物在三氯化铝存在下，用氢化铝锂还原可以得到烃。该方法操作简便，产物纯度较高。

例 以乙醚为溶剂，在室温下化合物 (5) 的羰基即可被 $\text{LiAlH}_4/\text{AlCl}_3$ 以较高产率还原^[6]。



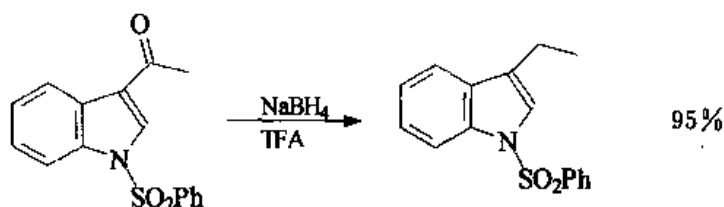
以非金属氢化物硅烷还原芳香酮或 α, β -不饱和酮，也可以得到良好产率的烃^[7]。

例 在过量的 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 存在下，三乙基硅氢对羰基化合物 (6) 的还原^[7b]。

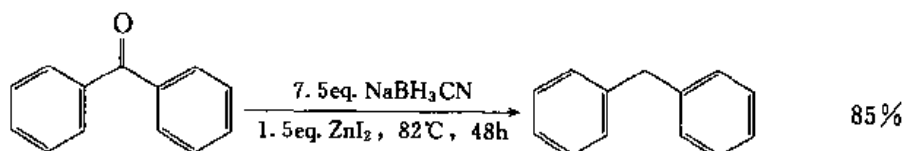


以硼氢化钠/三氟乙酸或氨基硼氢化钠/路易斯酸还原芳香酮，可几乎定量地得到还原产物^[8,9]。

例一 2-乙酰基吲哚衍生物以硼氢化钠/三氟乙酸为还原剂，高产率地生成 2-乙基吲哚衍生物^[8]。



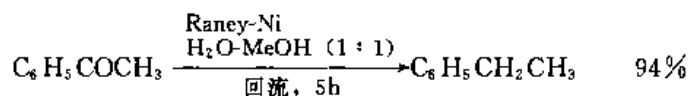
例二 以二碘化锌为路易斯酸，氨基硼氢化钠可高产率地还原二苯甲酮为二苯甲烷^[9]。



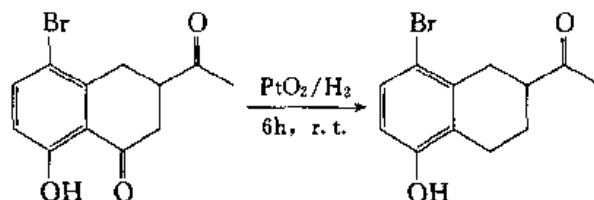
(3) 催化氢化法 催化氢化还原羰基化合物成烃的方法，虽然没有 Clemmensen 还原法那样普遍，但是由于还原条件比较温和，因此特别适用于某些结构复杂的羰基化合物的还

原, 在还原时, 羰基化合物中存在的一些基团如内酰胺、酯等均可不受影响。

例一 芳酮或醛在中性条件下, 可被 Raney-Ni 还原。此时水作为质子源, 反应需在含水溶剂中回流^[10]。



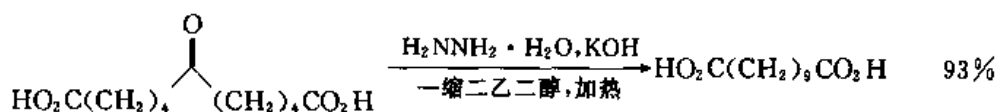
例二 PtO_2/H_2 可选择性地还原共轭羰基 (苄位或烯丙位酮羰基)^[11]。



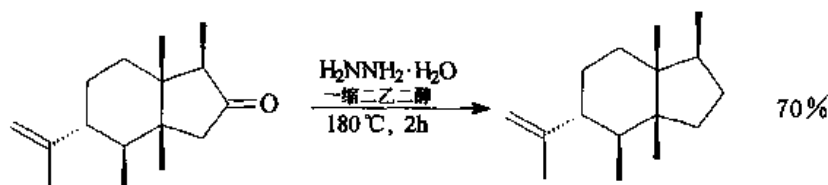
另外还可以用杂多酸^[12]或负载的铂^[13]作催化剂来还原醛酮成烷烃。

(4) Wolff-Kishner-黄鸣龙还原法 Wolff-Kishner-黄鸣龙还原法^[14]是将羰基化合物还原成烃的另一种广为应用的方法。通常是在碱存在下, 羰基化合物与水合肼在一个高沸点溶剂 (乙二醇、一缩二乙二醇、二缩三乙二醇等) 中加热反应。羰基化合物首先转化成腙, 然后在碱的作用下, 生成的腙在高温下分解成烃。本法弥补了 Clemmensen 还原法的不足, 它能适用于对酸敏感的羰基化合物的还原。

例一 在一缩二乙二醇中, 6-羰基十一二酸用 85% 水合肼和氢氧化钾加热还原得到十一二酸^[15]

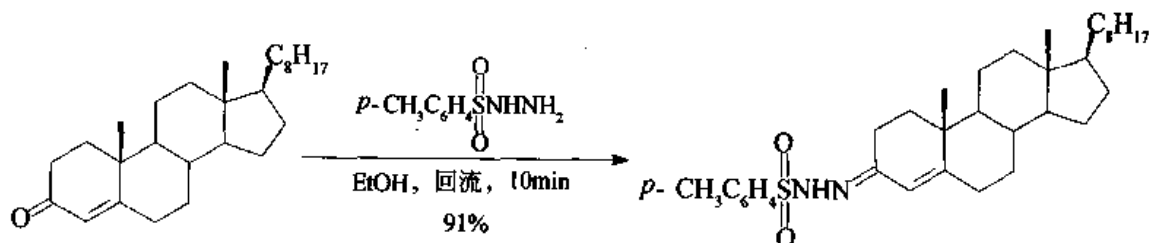


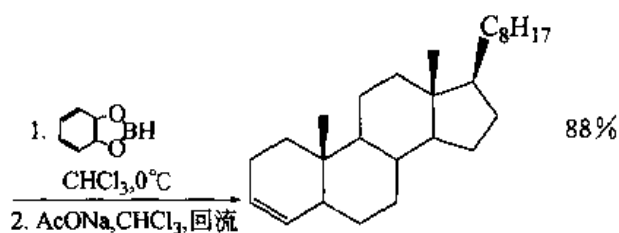
例二 天然产物 (+)-Pingnisenol 的关键中间体的合成^[16]



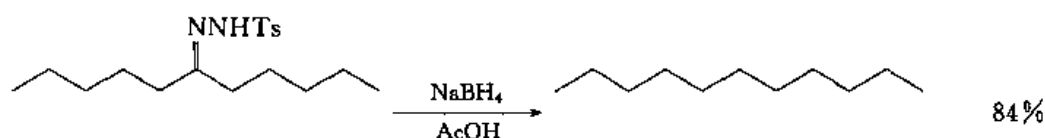
Wolff-Kishner-黄鸣龙还原法是在强碱性条件下进行的, 因此, 它不能用于含有对碱敏感基团的羰基化合物的还原。如果先使羰基化合物和对甲苯磺酰肼生成腙, 然后用硼氢化钠或氰基硼氢化钠还原, 或者用邻苯二氧基硼烷还原 (接着用醋酸钠或四丁基醋酸铵分解中间体), 则可在相当温和的条件下将羰基化合物还原成相应的烃^[17], 而且分子中所含酯基、酰胺基、氰基、硝基、氯原子等均不受影响。对于 α, β -不饱和酮, 用这种间接方法还原常常会发生碳碳重键的位移。

例一 胆甾-4-烯-3-酮与对甲苯磺酰肼在 95% 的乙醇中回流生成腙, 后者在 0°C 用邻苯二氧基硼烷还原生成 5 β -胆甾-3-烯^[17b]。



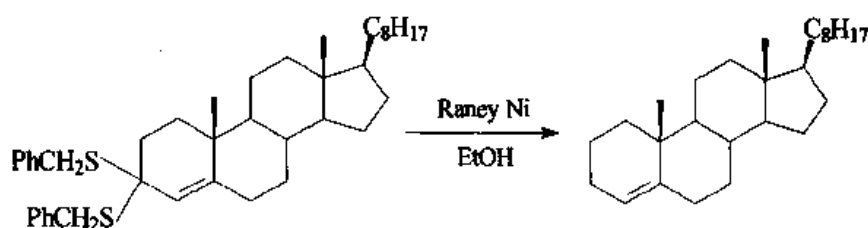


例二 6-十一酮的对甲苯磺酰肼在冰醋酸中，在室温下，可用硼氢化钠还原生成十一烷^[17c]。



(5) 缩硫酮的脱硫反应 将醛或酮先转化成缩硫醛或缩硫酮，然后还原脱硫生成烃，这是间接把醛酮转变成烃的一种好方法。还原剂可用 Raney-Ni^[18]、四氢铝锂/四氯化钛^[19]、四氢铝锂/氯化锌^[20]等。

例 胆甾-4-烯-3-酮的缩硫酮经过量的 Raney-Ni 还原，把原来的羰基转变成了亚甲基^[18b]。

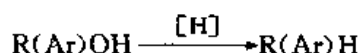


参 考 文 献

- 1 Clemmenson E. *Ber.* 1913, **46**: 1837
 Vedejs E. *Org. React.* 1975, **22**: 401
- 2 Burden J, Price R C. *Chem. Commu.* 1986, **12**: 893
- 3 Toda M, Hirata Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1969, 919
- 4 Thomas J B, Gigstad K M, Fix S E et. al. *Tetrahedron Lett.* 1999, **40**: 403
- 5 Yamamura S, Toda M, Hirata Y. *Organic Syntheses*. Coll. Vol. 6. New York: John Wiley & Sons, 1988. 289
- 6 Jacobi P A and Frechette R F. *Tetrahedron Lett.* 1987, **28** (26): 2937
- 7 West C T, et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, **95**: 2675
 Oliver D, Dailey J. *J. Org. Chem.* 1987 **52**: 1984
- 8 Ketha D M, Gribble G W. *J. Org. Chem.* 1985, **50** (26): 5451
- 9 Lan C K, Patrice C D, Belagen C. *J. Org. Chem.* 1986, **51** (15): 3038
- 10 Mitchell R H, Yee-Hing Hai. *Tetrahedron. Lett.* 1980, **21** (27): 2637
- 11 Rama A V, Mehendale A R, Reddy K B. *Tetrahedron. Lett.* 1982, **23** (23): 2415
- 12 Kogan V, Aizenshtat Z, Nenmann R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1999, **38** (22): 3331
- 13 Torok B, London G, Bartok M. *SynLett.* 2000, **5**: 631
- 14 Huang M L. *J. Am. Chem. Soc.* 1949, **71**: 3301
- 15 Durham L J, McLeod D J, Cason J. *Organic Syntheses*. Coll. Vol. 4. New York: John Wiley & Sons, 1963. 510
- 16 Psrikrishna A, Vijaykumar D. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1.* 2000, **16**: 2583
- 17 Hutchins R O, Milewski C, Marganott B. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, **96**: 3662

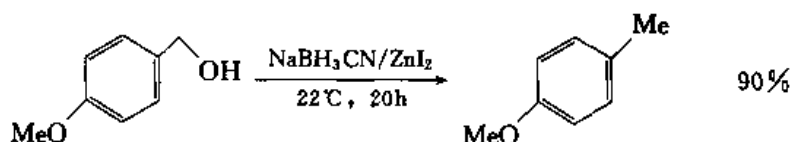
- Kabalka G W, Hutchins R, Natale N R et al. *Organic Syntheses*. Coll. Vol. 6. New York: John Wiley & Sons, 1988. 293
- Hutchins R O, Natale N R. *J. Org. Chem.* 1978, **43**: 2299
- Kabala G W, Chandler J H. *Synth. Commun.* 1979, **9**: 275
- 18 Sondheimer F, Wolfe S. *Can. J. Chem.* 1959, **37**: 1870
- Hauptman H. *J. Am. Chem. Soc.* 1947, **69**: 562
- 19 Mukaiyama T, et al. *Chem. Lett.* 1973, 291
- 20 Stutz P, Stadler P A. *Organic Syntheses*. Coll. Vol. 6. New York: John Wiley & Sons, 1988. 109

1.1.2 法 醇、酚的还原



(1) 醇的还原 醇直接还原成烃可以采用催化氢化^[1] (铝胶上的钴、硅藻土上的镍、活性镍、二硫化物、二硫化钨、用过氯酸预先活化的硫酸钡上的钨等均可作为催化剂) 和化学还原剂^[2a~2d] (如红磷/氢碘酸、锌/盐酸、钠/液氨、金属氢化物等) 还原。

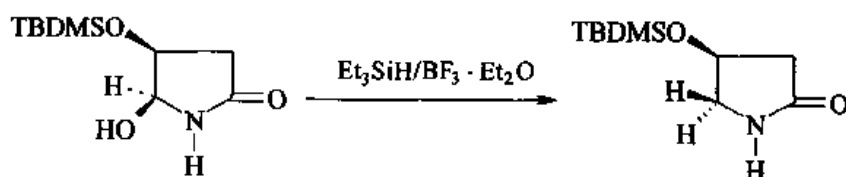
例一 用氰基硼氢化钠/二碘化锌体系还原对甲氧基苯甲醛^[2c]。



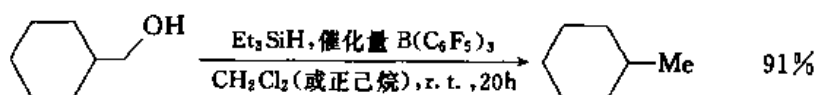
例二 仲醇 (7) 用氢化锂铝/氯化铝体系还原^[3]。



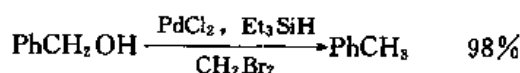
例三 采用有机硅烷-三氟化硼体系可有效地还原仲醇和叔醇成烃^[4a]。



例四 在催化量的 $B(C_6F_5)_3$ 存在下, 三乙基硅烷可有效地还原伯醇为烃^[4b]。



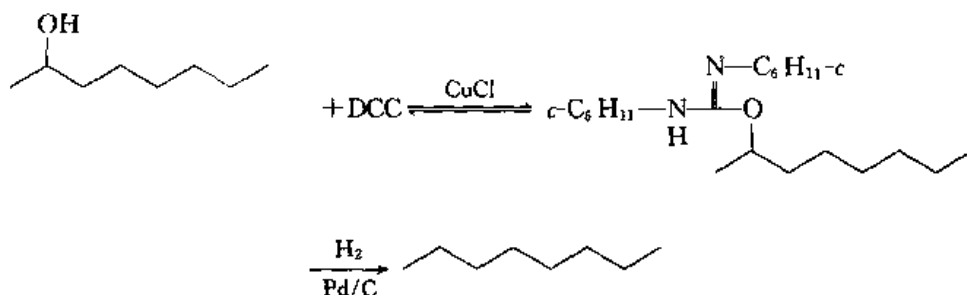
例五 在过渡金属 (如 PdCl_2) 催化下, 伯醇可被三乙基硅烷还原成烃^[5]。



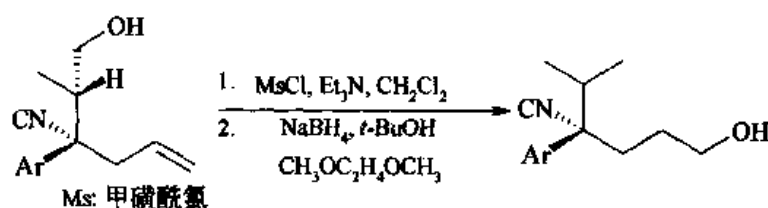
由于醇分子中碳—氧之间的结合比较牢固, 而在醇还原成烃的反应中必须将碳—氧键断裂, 因而, 设法用另一个基团与醇的氧原子结合, 从而削弱碳—氧键, 再用催化氢化的方法

将其还原为烃。

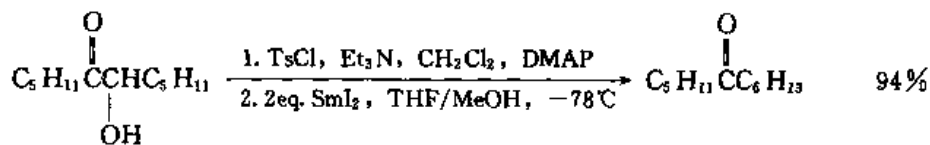
例一 在氯化亚铜催化下，醇与二环己基碳二亚胺（DCC）反应，形成 O-烷基异脲，继而在钯催化下氢化生成烃。本合成法对伯、仲、叔醇均可适用^[6]。



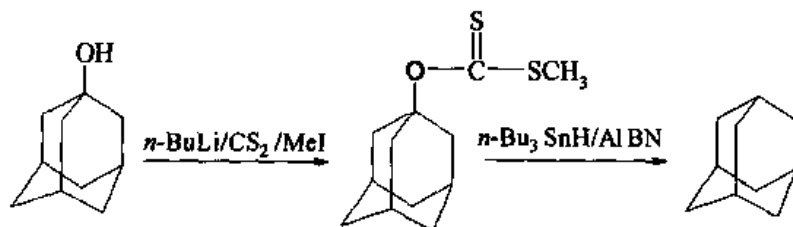
例二 将伯醇或仲醇首先转化成磺酸酯，然后以硼氢化钠等还原^[7]。



例三 将醇转化成磺酸酯后，以二碘化钐还原^[8]。

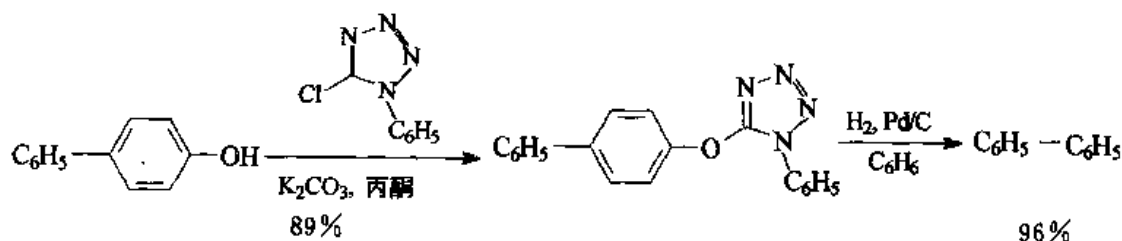


例四 将醇先转化为硫代酯后用三丁基锡烷还原，也可以顺利地生成烃^[9]。



(2) 酚的还原 酚的碳—氧键结合得比醇还要牢固，因此将酚转化为烃要比醇困难一些。克服这一困难的常用办法是将酚转化成 1-苯基四唑的醚，然后用催化氢化法脱氧^[10]。

例 还原联苯酚成联苯^[10]。



与醇的还原类似，酚也可以通过 O-芳基异脲中间体的氢化途径来还原^[6]。

参 考 文 献

- 1 Ford T A et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1948, **70**, 3793
- 2 Shaw K N F et al. *J. Org. Chem.* 1956, **21**, 1149
- Cope C, Barthel J W, Smith R D. *Organic Syntheses. Coll. Vol. 4.* New York: John Wiley & Sons, 1963. 218

- Lau C K et al. *J. Org. Chem.* 1986, **51** (15): 3038
- Marvel C S, Hager F D, Caudle E C. *Organic Syntheses. Coll. Vol. 1.* New York: John Wiley & Sons, 1941. 224
- 3 Nerali S B, Chakravart K K. *Tetrahedron Lett.* 1967, 2447
- 4 Huang P Q, Ye J L, Chen Z et al. *Synth. Commun.* 1998, **28**: 417
- Gevorgyan V, Lin J X, Rubin M. *Tetrahedron Lett.* 1999, **40** (50): 8919
- 5 Ferreri C, Costantina C, Chatgililoglu C et al. *J. Organometallic. Chem.* 1998, **554**: 135
- 6 Vowinkel E, Buthe L. *Ber.* 1974, **107**: 1353
- 7 Theodore L J, Nelson W L. *J. Org. Chem.* 1987, **52**: 1309
- 8 Molaneler G A, Hahn G. *J. Org. Chem.* 1986, **51**: 1136
- 9 Barton D H R, Jang D O, Jaszberenyi J C. *J. Org. Chem.* 1993, **58**: 6838
- 10 Musliner W J, Gates J W. *Organic Syntheses. Coll. Vol. 6.* New York: John Wiley & Sons, 1988. 150

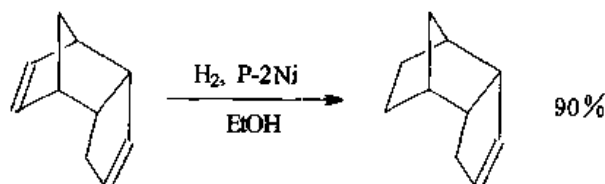
1.1.3 法 烯烃、芳烃的还原

(1) 催化氢化法 烯烃、芳烃的催化氢化是制备烷烃的常用方法。可采用多相催化剂和均相催化剂。常用的多相催化剂为镍、铂、钯、钌、铑等，其中廉价的 Raney 镍用得最为普遍。硼化镍是个活性高、选择性好的催化剂。用乙酸镍与硼氢化钠反应，以水为溶剂形成的硼化镍催化剂称为 P-1 Ni，以醇为溶剂制得的硼化镍催化剂称为 P-2 Ni^[1]。P-1 Ni 催化剂的活性高于活性镍，几乎大多数的烯烃在比较温和的条件下，都能顺利地还原；P-2 Ni 催化剂具有良好的选择性，可以在非末端双键存在下，选择性的还原末端双键，且用 P-2 Ni 催化剂还原不饱和含氧化合物（如不饱和醇、醚、醛、酮、酸等）时，仅发生碳碳双键的还原。在比较温和的条件下进行氢化，铂是比较满意的催化剂。用氯铂酸和硼氢化钠或三苯基硅烷反应，制得的铂催化剂具有较高的活性。在硅酸上的氧化铂，于室温下具有很高的活性，可用于不饱和化合物的不饱和度的测定。钯催化剂需要活性炭、硫酸钡、碳酸铈等作为载体，以增强活性。钌、铑催化剂在还原不饱和醇、不饱和卤化物、不饱和酯时，不会发生氢解副反应，故可用于这些化合物选择性还原。

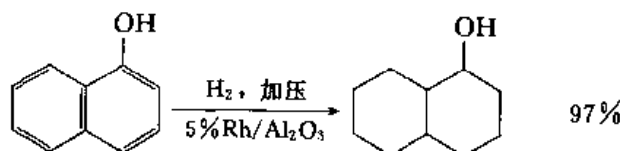
氢化反应的立体化学是顺式加氢。如 1,2-二甲基二苯乙烯氢化时，反式异构体得外消旋体，而顺式异构体得内消旋体。

通常，芳烃的氢化比烯烃难得多。芳烃还原的难易与苯环上取代基的性质有关，而且不同的催化剂有着不同的活性次序。如在乙酸中，用铂作催化剂， $\text{ArOH} > \text{ArNH}_2 > \text{ArH} > \text{ArCOOH} > \text{ArCH}_3$ ；在甲醇中用铑或在水溶液中用钌作催化剂， $\text{ArH} > \text{ArCH}_3 > \text{ArOH} > \text{ArNH}_2$ 。

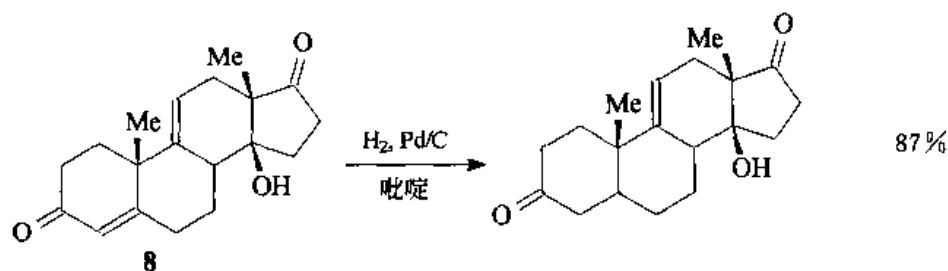
例一 二聚环戊二烯用 P-2 Ni 催化剂氢化，可选择性地还原其中的一个双键^[1]。



例二 α -萘酚在 95% 的乙醇中，在 $4 \times 10^5 \text{ Pa}$ 的氢气压力下，用 5% Rh/ Al_2O_3 催化加氢可得到 1-十氢萘醇^[2]。

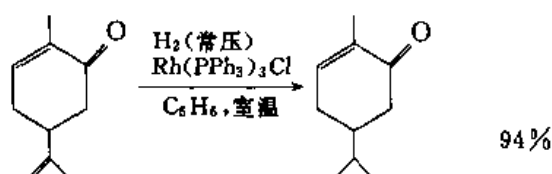


例三 用 Pd/C 催化剂, 可选择性地还原甾族化合物 (8) 中的共轭碳碳双键^[3]。



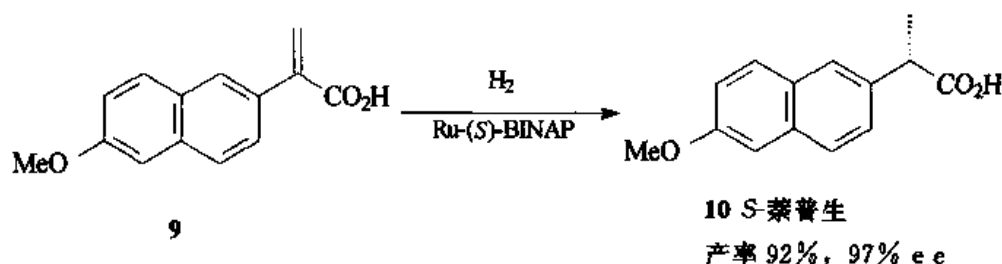
1965 年 G. Wilkinson 发明了第一个均相催化剂 $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$, 称为 Wilkinson 催化剂。它是由 RhCl_3 和 PPh_3 在乙醇中反应制备^[4]。这类催化剂在温和的条件下使烯烃氢化, 表现出极高的活性和选择性, 而不存在催化剂中毒的问题。

例 用 Wilkinson 催化剂, 可在常压、室温下使香芹酮中的非共轭双键选择还原^[5]。

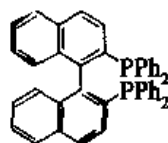


Wilkinson 催化剂发现不久, 人们就开始用手性膦配体代替 $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$ 中的三苯基膦, 从而开拓了利用手性催化剂进行碳碳双键不对称氢化的新方法^[6]。

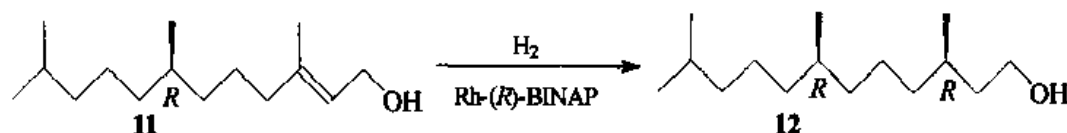
例一 萘普生 (10) 是一种非甾体抗炎药, 其 S-型的活性比 R-型高 35 倍。S-萘普生可由前体化合物 (9) 在手性 Ru (II) 催化下对映选择性合成, 产物的 e.e. 值达 97%, 收率良好^[7]。



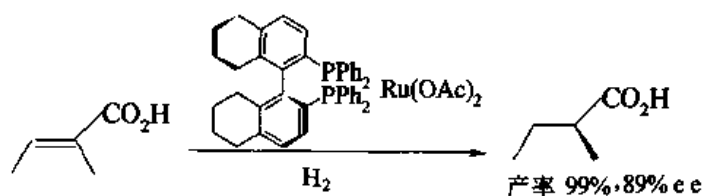
手性配体(S)-BINAP:



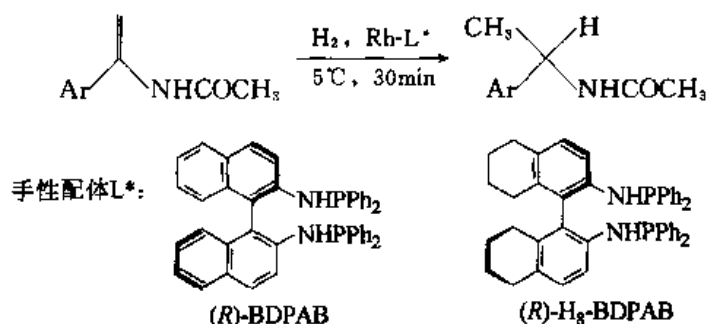
例二 烯丙醇(11)在 Rh- (R) -BINAP 催化下不对称氢化可产生 (12), 它是维生素 E 和 K 的侧链部分^[8]。



例三 以部分氢化的 BINAP 为配体, Ru (II) 催化剂也显示出良好的催化活性^[9]。

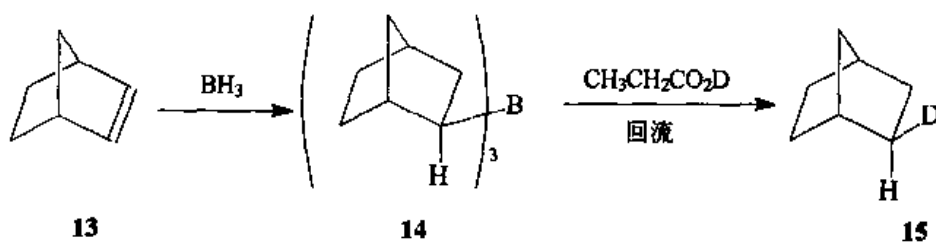


例四 在 5℃ 和常压下用 Rh-(R 或 S)-BDPAB 或 Rh-(R 或 S)-H₈-BDPAB 进行 α-芳基烯胺的催化氢化, 反应可在 30min 内定量完成, 产物的 e. e. 值高达 99%^[10]。



(2) 化学还原法 烯烃硼氢化生成三烷基硼烷, 然后用丙酸质子解, 是制备烷烃的一个经典方法。其中第一步硼氢化反应的区域选择性遵循反马氏规则, 立体选择性为顺式加成, 第二步质子解反应的立体化学为构型保持。硼氢化反应所用的乙硼烷由硼氢化钠与三氯化硼反应制备, 它在醚类溶剂中生成甲硼烷的络合物。

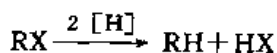
例 桥环化合物 (13)^[11] 与硼烷的硼氢化主要生成外型的三烷基硼烷 (14) (占 99.6%), 后者用氘代丙酸分解, 得到构型保持的还原产物 (15)^[12]。



参 考 文 献

- 1 Furniss B S, Hannaford A J, Smith P W G, Tatchell A R. Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry. 5th ed. England: Addison Wesley Longman Limited, 1989. 473
- 2 Meyers A I, Beverung W N, Gault R. Organic Syntheses. Coll. Vol. 6. New York: John Wiley & Sons, 1988. 371
- 3 Daniewski A R, Kabat M M, Masnyk M et al. J. Org. Chem. 1988, **53**, 4855
- 4 Osborn J A, Jardine F H, Young J F, Wilkinson G. J. Chem. Soc., A 1966, 1711
- 5 Ireland R E, Bey P. Organic Syntheses. Coll. Vol. 6. New York: John Wiley & Sons, 1988. 459
- 6 林国强, 陈耀全, 陈新滋, 李月明. 手性合成——不对称反应及其应用. 北京: 科学出版社, 2000. 250
- 7 Ohta T, Takaya H, Kitamura M, et al. J. Org. Chem. 1987, **52**, 3174
- 8 Frauenrath H, Philipps T. Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1986, **25**, 274
Tani K, Yamagata T, Akutagawa S, et al. J. Am. Chem. Soc. 1984, **106**, 5208
- 9 Xiao J, Neffkens S C A, Jessop P G, et al. Tetrahedron Lett. 1996, **61**, 5510
- 10 Zhang F Y, Pai C C, Chan A S C. J. Am. Chem. Soc. 1998, **120**, 5808
- 11 Brown H C. Chem. In Britain 1971, **7**, 458
- 12 Brown H C, Murray K J. J. Org. Chem. 1961, **26**, 631

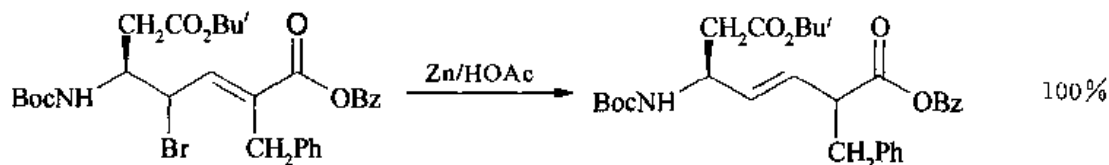
1.1.4 法 卤代烃的还原



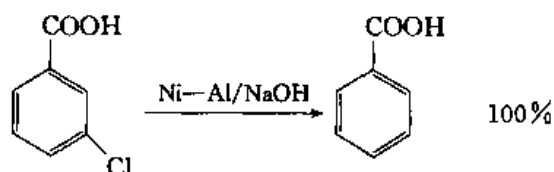
(1) 用金属还原 大多数能够产生新生态氢的金属还原剂均可用于卤代烃的还原。其

中, 锌 (如 Zn/HCl 、 Zn/AcOH 、 Zn/NaOH 体系)、钠 (如钠/醇体系)、铝 (如铝镍合金/ NaOH 体系)、镁 (如 $\text{Mg}/i\text{-PrOH}$ 体系)、锂 (如 $\text{Li}/\text{THF}/t\text{-BuOH}$ 体系) 等均是早已沿用的还原剂。通常, 卤代烃还原的活性顺序是碘代烃 > 溴代烃 > 氯代烃。

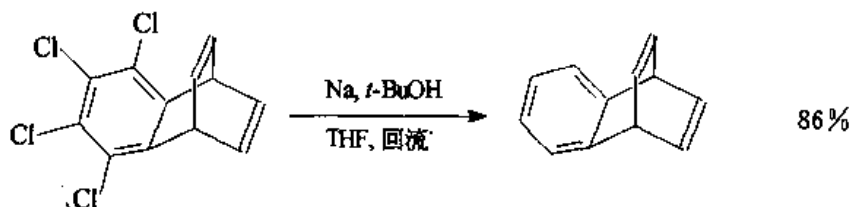
例一 以 Zn/AcOH 体系对溴代烃进行还原, 可以高产率地生成还原产物^[1]。



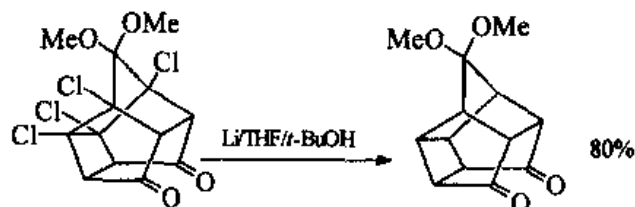
例二 在碱溶液中, 用镍铝合金还原一些间氯苯甲酸, 产率几乎是定量的^[2]。



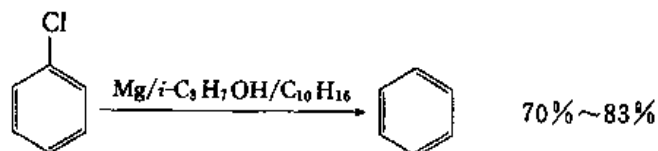
例三 用钠/叔丁醇体系可将与芳环相连的氯还原^[3]。



例四 用 $\text{Li}/\text{THF}/t\text{-BuOH}$ 体系作还原剂, 不但操作简便, 而且多种类型的卤代烃 (如乙烯基、丙烯基、芳香族甚至桥头氯化物) 均可被顺利还原^[4]。



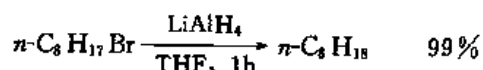
例五 将氯代苯的异丙醇溶液加入到回流着的镁与十氢萘的混合物中, 还原反应即可顺利进行^[5]。



(2) 用金属氢化物还原 在卤代烃的还原中, 金属氢化物 (如 LiAlH_4 、 NaBH_4 、 NaBH_3CN 、 LiBHEt_3 、 Et_3SiH 、 Bu_3SnH 等) 是一种常用的方法。还原反应中, 卤代烃的活性顺序为: 伯 > 仲 > 叔, 碘 > 溴 > 氯, 脂肪族 > 脂环族 > 芳香族。

氢化锂铝的还原能力较强, 几乎能还原大多数卤代烃, 但选择性较差。

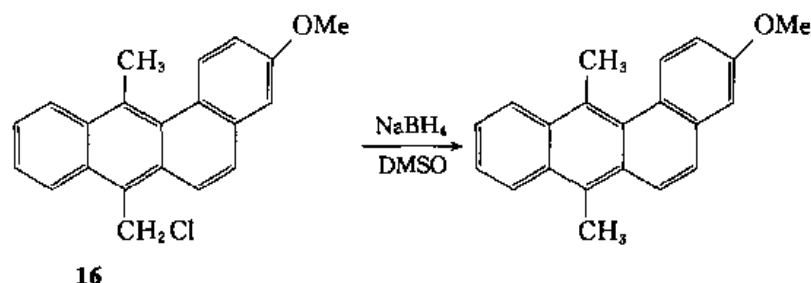
例 正辛基溴用氢化锂铝还原, 几乎定量地生成正辛烷^[6]



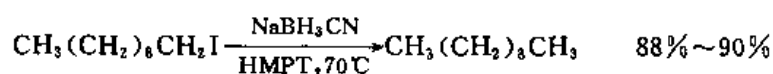
在二甲亚砜中, 硼氢化钠能够在羧基、酯基、硝基等官能团的存在下还原伯、仲和某些叔及苄基卤化物, 且还原产物中无烯烃副产物生成^[7]。若用氰基硼氢化钠作还原剂, 由于它

的还原能力更弱, 因此提高了选择性, 如以六甲基磷酸三酰胺 (HMPT) 为溶剂, 仅能还原伯碘代烷, 而相应的溴代烷、氯代烷不易被还原, 其他易还原的羰基、氰基、硝基、酯基、酰胺等均不受影响^[8]。

例一 在 DMSO 中, 苜氯 (16) 可被硼氢化钠还原^[9]。

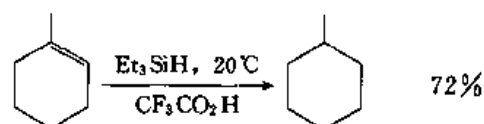


例二 在 HMPT 中 1-碘癸烷可被氰基硼氢化钠还原成正癸烷和正十二烷^[10]。

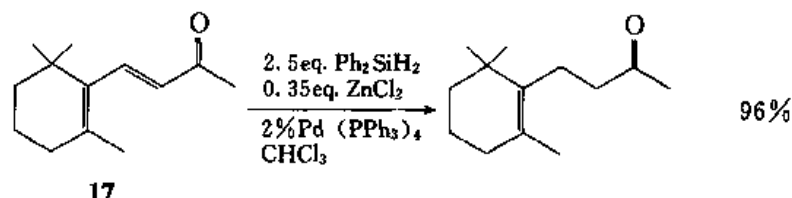


硅氢化反应也可用来还原烯烃成烷烃。常用的硅氢化试剂有 Et_3SiH 和 Ph_2SiH_2 等, 体系中加入过渡金属, 可促进还原反应^[11]。

例一 在三氟乙酸存在下用三乙基硅烷还原 1-甲基环己烯, 生成甲基环己烷^[12]。

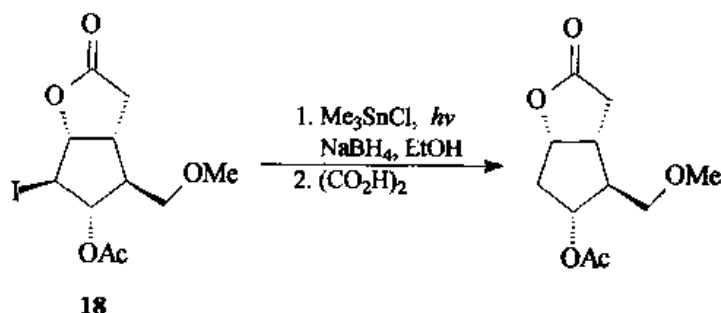


例二 在 ZnCl_2 和零价钯促进下, Ph_2SiH_2 可以高产率选择性地还原共轭酮 (17) 中的 α, β -位 $\text{C}=\text{C}$ 双键^[13]。



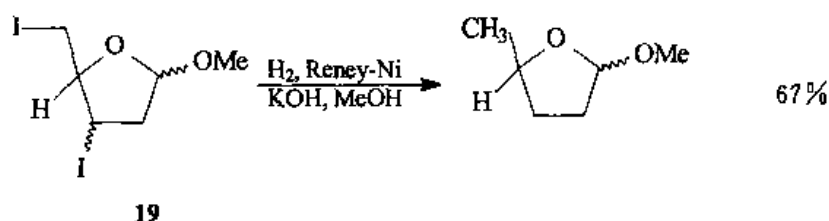
有机锡烷如 Bu_3SnH 、 Bu_2SnH_2 、 Ph_3SnH 等, 是还原烷基、烯基和芳基卤代烃的一个重要方法^[14], 其选择性优于 LiAlH_4 。Corey 发现由三烷基氯化锡和 $\text{NaBH}_4/\text{EtOH}$ 的混合物光解生成的有机锡烷可促进卤代烃的还原^[15]。

例 化合物 (18) 与光解法生成的 Me_3SnH 作用, 可选择性还原 $\text{C}-\text{I}$ 键, 产率达 97%^[15]。

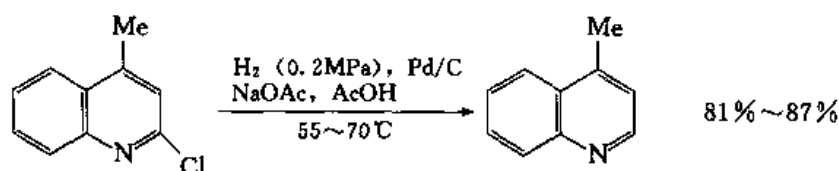


(3) 催化氢化法 催化氢化也是将卤代烃还原成烃的常用方法, 一般用铂或镍 (如 Reney-Ni) 作催化剂。

例一 二碘化合物 (19) 可用 Reney-Ni 在甲醇中氢化^[16]。

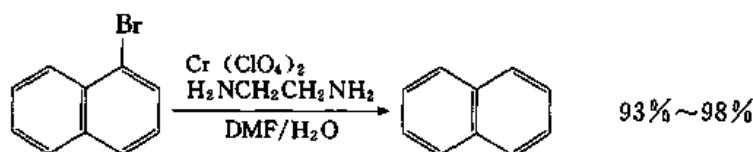


例二 在 Pd/C 催化下, 2-氯-4-甲基喹啉的 C—Cl 键可被氢解^[17]。



(4) 用二价铬还原 在配体乙二胺存在下, 二价铬的还原能力大大提高, 因此可方便地用于还原多种卤代烃。通常, 叔卤代烃的活性大于仲卤代烃, 仲卤代烃大于伯卤代烃。

例 在乙二胺的 DMF 溶液中加入高氯酸铬溶液, 接着加入 1-溴萘, 室温下反应 70min, 高产率地生成还原产物^[18]。



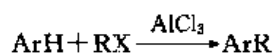
参 考 文 献

- 1 Youe-Kong Shue and Carrzra G M et al. *Tetrahedron Lett.* 1987, **28** (28): 3225
- 2 Schwenk E et al. *J. Org. Chem.* 1944, **9**: 148
- 3 Hales N J, Heaney H, Hollinshead J H et al. *Organic Syntheses. Coll. Vol. 6.* New York, John Wiley & Sons, 1988. 82
- 4 Eaton P E, Or Y S, Branca S J. *J. Am. Chem. Soc.* 1981, **103**: 2134
- 5 Bryce-Smith D, Wakefield B J. *Organic Syntheses. Coll. Vol. 5.* New York, John Wiley & Sons, 1973. 998
- 6 Brown H C. *J. Org. Chem.* 1980, **45**: 849
- 7 Bell H M. *J. Org. Chem.* 1969, **34**: 3923
- 8 Hutchins R O, Kandasamy D. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, **95**: 6131
- 9 Lee H, Harvey R G. *J. Org. Chem.* 1986, **51**: 3502
- 10 Hutchins R O, Milewski C A, Maryanoff B E. *Organic Syntheses. Coll. Vol. 6.* New York, John Wiley & Sons, 1988. 376
- 11 Ojima I, Kogure T. *Organometallics* 1982, **1**: 1390
- 12 Kursanov D N, Parnes Z N, Bassova G I, et al. *Tetrahedron* 1967, **23**: 2235
- 13 Keinan E, Greenspoon N. *Tetrahedron Lett.* 1985, **26**: 1353
- 14 Curran D P. *Synthesis* 1988, 417, 489
- 15 Corey E J, Suggs J W. *J. Org. Chem.* 1975, **40**: 2554
- 16 Schuler H R, Slessor K N. *Can. J. Chem.* 1977, **55**: 3280
- 17 Neumann F W, Sommer N B, Kaslow C E, et al. *Organic Syntheses. Coll. Vol. 3.* New York, John Wiley & Sons, 1955. 519
- 18 Wade R S, Castro C E. *Organic Syntheses. Coll. Vol. 6.* New York, John Wiley & Sons, 1988. 821

1.2 烷基化反应

烷基化试剂对芳烃的亲电取代反应是合成烷基取代芳烃的重要方法 (1.2.1 法)。由于芳烃的烷基化反应是个可逆反应, 因此多取代烷基芳烃在浓硫酸中可发生烷基的转移, 借以合成热力学更稳定的烷基芳烃 (1.2.2 法)。邻甲基二芳基酮的分子内烃化环化, 是合成多核芳烃的良好方法 (1.2.3 法)。

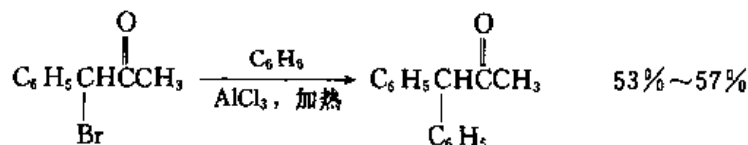
1.2.1 法 芳烃的烷基化 (Friedel-Crafts 反应)



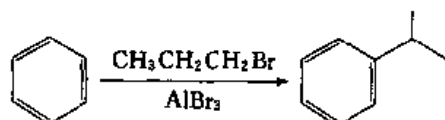
芳烃的烷基化反应是合成烷基苯的一种重要方法^[1]。反应一般需要在酸催化下进行。常用的路易斯酸催化剂的活性次序为: $\text{AlCl}_3 > \text{FeCl}_3 > \text{SbCl}_5 > \text{SnCl}_4 > \text{BF}_3 > \text{TiCl}_4 > \text{ZnCl}_2$; 常用的质子酸的活性次序为: $\text{HF} > \text{H}_2\text{SO}_4 > \text{P}_2\text{O}_5 > \text{H}_3\text{PO}_4$; 常用的烷基化剂有卤化烃、烯、醇、醚、酯等。

(1) 卤代烷作烷基化试剂 在 Friedel-Crafts 反应中, 卤代烷是最常用的烷基化试剂, 卤代烷的活性次序为: 叔卤代烷 > 仲卤代烷 > 伯卤代烷; 若烷基相同, $\text{RF} < \text{RCl} < \text{RBr} < \text{RI}$ 。由于反应时要先形成烷基碳正离子, 而碳正离子通常会发生重排生成更稳定的碳正离子, 故当卤代烷 (特别是伯卤代烷) 含有多个碳原子时, 往往会得到重排产物。但重排的程度取决于反应条件和碳正离子的性质。

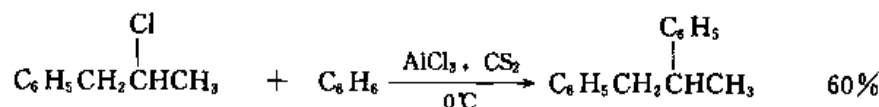
例一 1-溴代-1-苯基丙酮在三氯化铝催化下与苯反应生成 1, 1-二苯基丙酮^[2]。



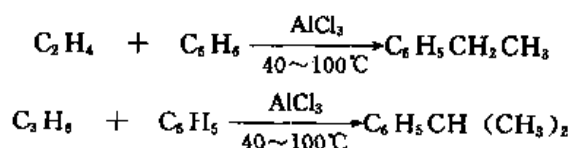
例二 用溴代正丙烷作烷基化试剂的苯的烷基化反应得到重排产物^[1]。



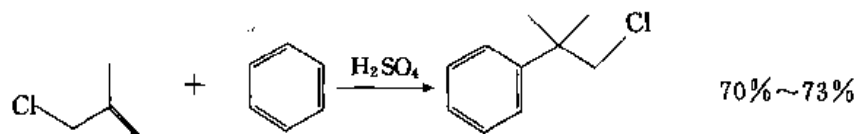
例三 在 0℃ 下以二硫化碳为溶剂, 苯与 1-苯基-2-氯丙烷的烷基化反应主要得到非重排产物^[3]。



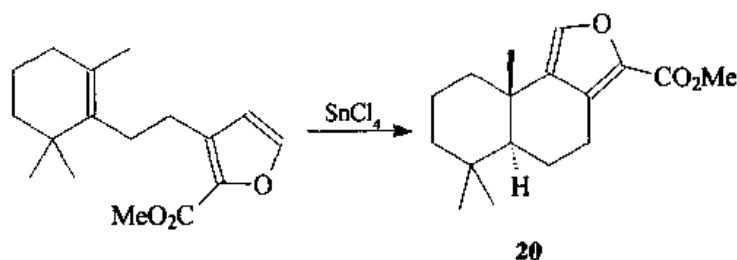
(2) 烯烃作烷基化试剂 工业上大量生产烷基苯时, 常用烯烃作为烷基化试剂。如在三氯化铝催化下, 利用廉价易得的乙烯、丙烯与苯反应, 合成重要的工业原料乙苯、异丙苯等。



例一 以浓硫酸为催化剂, 2-甲基-3-氯丙烷在室温下与苯反应可顺利生成烷基化产物^[4]。

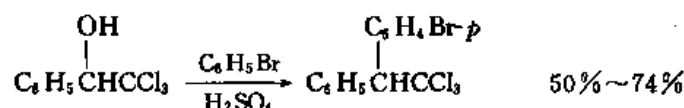


例二 分子内的 Friedel-Crafts 烷基化反应已被用于合成天然产物 Confertifolin 的关键中间体 (20)^[5]。

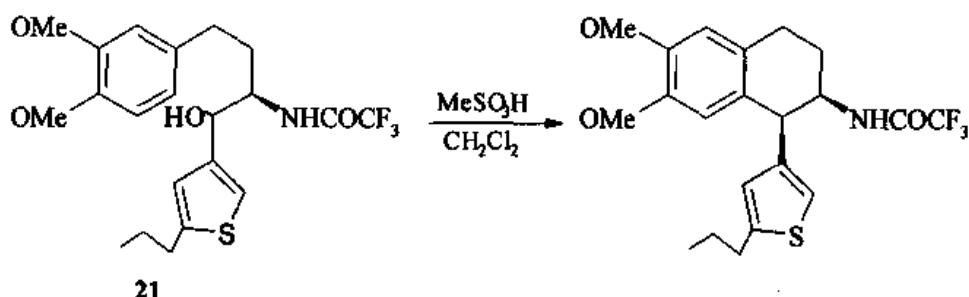


(3) 醇作烷基化试剂 醇在酸催化下容易形成碳正离子, 因此也常用作烷基化试剂, 但甲醇、乙醇作烷基化试剂的反应是困难的。用醇作烷基化试剂时, 在很多情况下, 硫酸、三氟化硼和一些有机酸是较为常用的催化剂。

例一 1-苯基-2, 2, 2-三氯乙醇在浓硫酸催化下与溴苯反应生成烷基化产物^[6]。

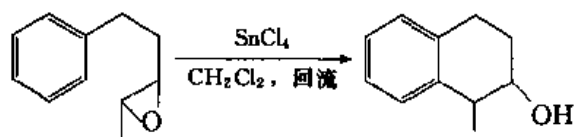


例二 在甲磺酸催化下, 化合物 (21) 可发生分子内的烷基化反应^[7]。

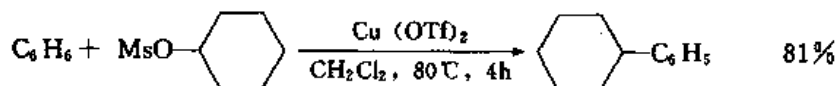


(4) 其他试剂作烷基化试剂 除卤代烃、烯烃和醇外, 还有一些试剂如环氧化合物、磺酸酯等, 也能够在反应过程形成碳正离子, 故可用作烷基化试剂。

例一 环氧化合物作烷基化试剂^[8]。



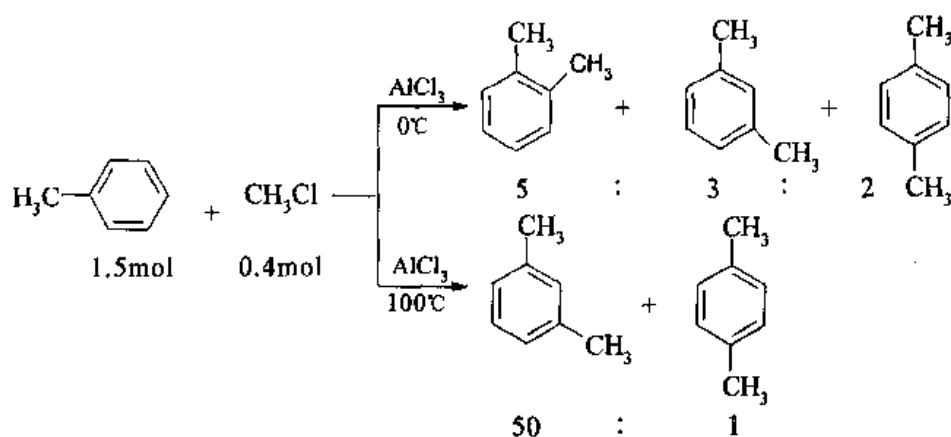
例二 在三氟甲磺酸铜催化下磺酸酯的烷基化反应^[9]。



Friedel-Crafts 烷基化反应的一个缺点是: 由于初生成的烷基苯比未取代的原料更易发生烷基化反应, 因此反应不易停留在单取代阶段, 而是进一步形成多取代产物, 难于分离提纯。为了尽量减少多取代产物的形成, 通常采用大大过量的原料芳烃及较低的反应温度。

另外, 烷基化反应是一个可逆反应。烷基可以从一个分子转移至另一个分子, 或在苯核上从一个位置转移至另一位置。因此, 烷基化反应可以在动力学控制下, 或在热力学控制下进行, 得到不同的产品。一般而言, 温和的反应条件, 有利于动力学控制的产品形成。

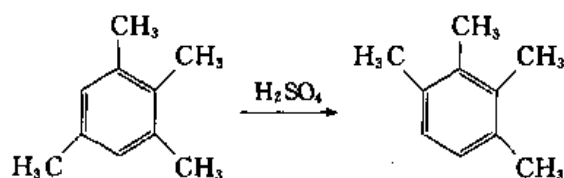
例 在三氯化铝催化下, 甲苯与氯甲烷反应, 在 0°C , 主要生成邻、位产品, 而在 100°C 下反应, 主要生成热力学稳定的间位产品。



参 考 文 献

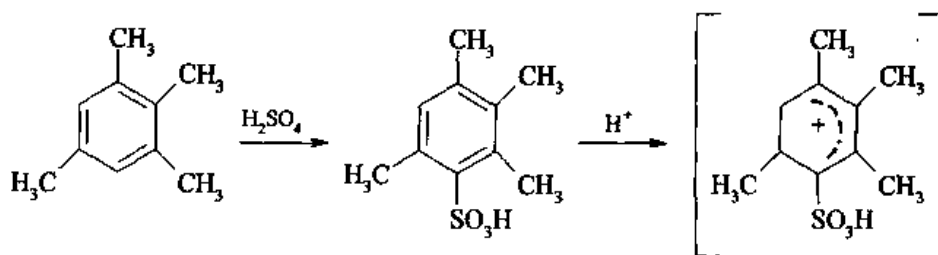
- 1 Smith M B. Organic Synthesis. New York: McGraw-Hill, Inc., 1994. 1313
- 2 Schultz E M, Mickey S. Organic Syntheses. Coll. Vol. 3. New York: John Wiley & Sons, 1955. 343
- 3 Masuda S, Nakajima T, Suga S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1983, **56**, 1089
- 4 Smith W T, Sellas J T. Organic Syntheses. Coll. Vol. 4. New York: John Wiley & Sons, 1963. 702
- 5 Akita H, Naito T, Oshi T. *Chem. Lett.* 1979, 1365
- 6 Galun A B, Kalir A. Organic Syntheses. Coll. Vol. 5. New York: John Wiley & Sons, 1973. 130
- 7 Gupta A K, Patel S R, Deshpande M N. *Synth. Commun.* 1999, **29**, 1835
- 8 Taylot S K et al. *J. Org. Chem.* 1987, **52**, 425
- 9 Singh R P, Kamble R M, Chandra K L, et al. *Tetrahedron* 2001, **57**, 241

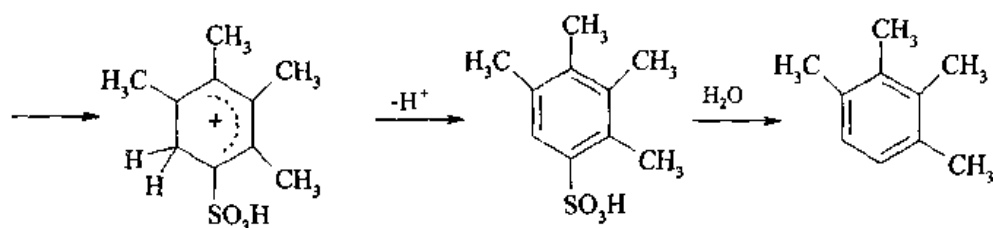
1.2.2 法 烷基苯的重排 (Jacobsen 反应)



在 Friedel-Crafts 反应中,形成的烷基苯往往是非邻位衍生物。但利用非邻位的烷基苯在硫酸作用下,发生烷基的重排,可以得到邻位取代的多烷基苯^[1]。对于四烷基苯、五烷基苯而言,产率常常是好的。重排的烷基仅限于甲基和乙基。重排可能是分子内的,或是分子间的,最后的结果是烷基均处于相邻的位置。

邻位取代的多烷基苯是热力学上稳定的产品似乎较难理解,但事实上反应是在硫酸存在下发生的。如下所示,反应过程中,由于磺酸基的位阻,最稳定的复合物是烷基尽可能的远离磺酸基的原因^[2]。

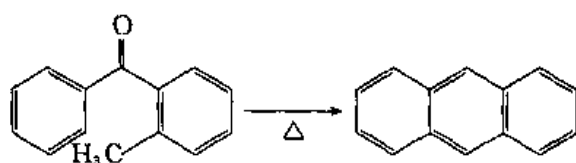




参 考 文 献

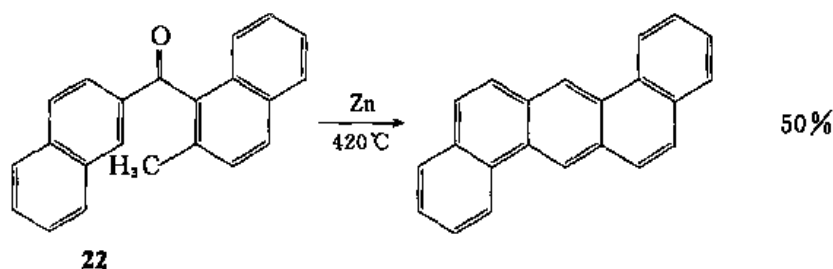
- 1 Smith L I. *Org. Reaction* 1942, 370
- 2 Marvell E N, Graybill M. *J. Org. Chem.* 1965, 30, 4014

1.2.3 法 邻甲基二芳基酮的环化 (Elbs 反应)



加热邻位含有甲基的二芳基酮, 发生环化失水, 生成蒽衍生物的反应, 称为 Elbs 反应^[1]。虽然说反应产率一般不高, 但在某些情况下仍是较好的合成法。

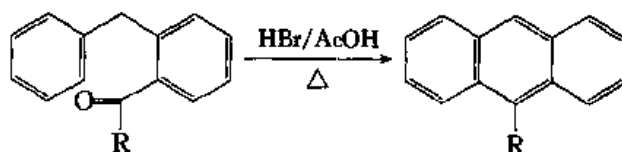
例 把化合物 (22) 加热至 420℃ 进行反应, 是合成 1, 2, 5, 6-二苯并蒽的最方便而经济的方法^[1]。



参 考 文 献

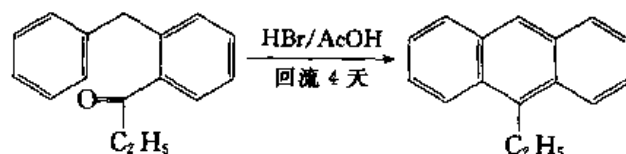
- 1 Fieser L P. *Org. Reactions* 1942, 1, 151

1.2.4 法 邻酰基二芳基甲烷的环化 (Bradsher 反应)

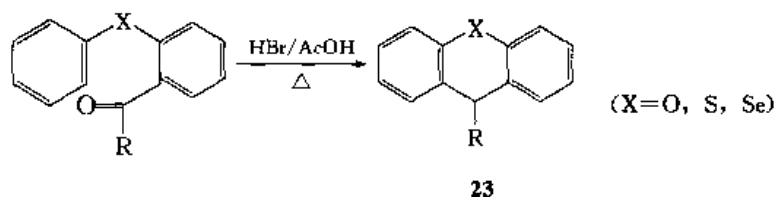


多核芳烃也可以由邻酰基二芳基甲烷环化失水而制得^[1]。常用的脱水剂是氢溴酸与乙酸或硫酸。用这一个方法合成 9-和 10-烷基以及 9-和 10-芳基蒽、菲、苯并菲等化合物常能得到满意的产率。

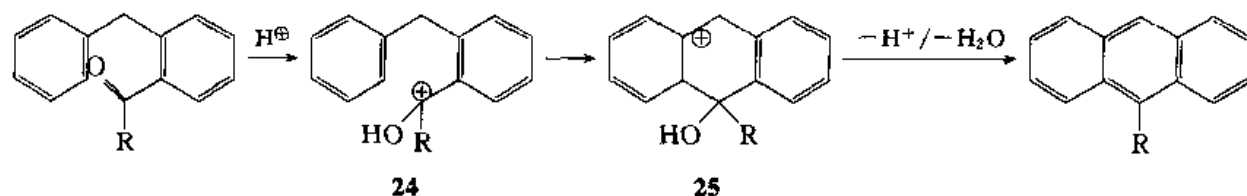
例 邻苄基苯丙酮在乙酸及 30% 氢溴酸中加热回流 4 天, 则以 69% 的产率生成 9-乙基蒽^[1]。



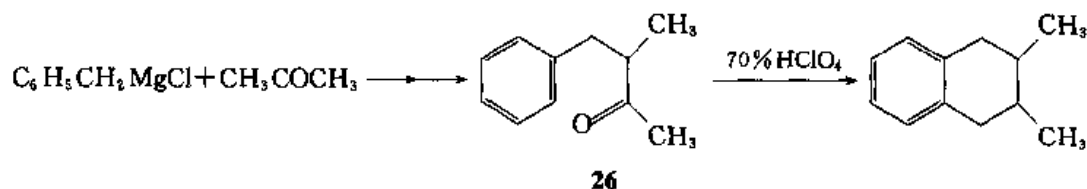
这个反应可用于杂环类似物 (23) 的合成。



上述反应历程是：首先质子化成共轭酸 (24)，进攻另一芳环的邻位，生成 (25)，最后失去质子、失去水^[2]。



因此，具有类似结构的化合物 (26) 也能发生反应，生成四氢萘衍生物^[3]。



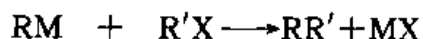
参 考 文 献

- 1 Bradsher C K. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, **62**, 486
- 2 Bradsher C K, Wissow L J. *J. Am. Chem. Soc.* 1946, **68**, 1094
- 3 Balaban A T, Barabas A. *Chem. Ind.* 1967, 404

1.3 偶联反应

利用偶联反应合成烷烃，是延长碳链的一类重要方法。有机金属化合物与卤代烃、硫酸酯、磷酸酯的偶联是合成烷烃、烷基芳烃和二芳基化合物的常用方法 (1.3.1 法，1.3.2 法)。通过芳卤的自身偶联或芳香族重氮盐的偶联，均可生成二芳基化合物 (1.3.3 法，1.3.5 法)。三烷基硼烷易由烯的硼氢化反应以及格氏试剂与乙硼烷反应而制得，因此，三烷基硼烷的偶联，提供了由烯二聚成烷以及卤代烷偶联成烷的间接方法 (1.3.4 法)。羧酸盐的电解是合成长链烷烃以及长链二元酸的良好方法 (1.3.6 法)。

1.3.1 法 有机金属化合物与卤代烃的偶联



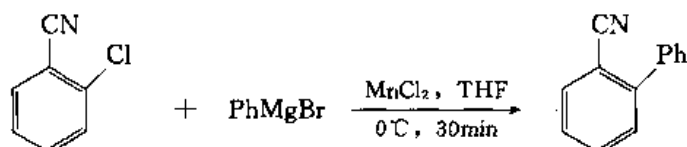
有机金属化合物与卤代烃的偶联反应，是合成单烷基芳烃、带有季碳的脂肪烃、二芳基化合物、烯基芳烃和炔基芳烃的重要方法。常用的有机金属化合物是有机镁 (格氏试剂)、有机锌、有机铜、有机锂、有机锡等。

(1) 有机镁试剂 格氏试剂与活泼的苄基卤化物在室温下就可发生偶联反应。虽然格氏试剂与叔卤代烃的偶联产率比较低，但仍适用于高度支链烃如新戊烷、新己烷、六甲基乙烷的合成。一般，将制得的格氏试剂的溶剂如乙醚、四氢呋喃等调换成庚烷，会改善偶联产率。

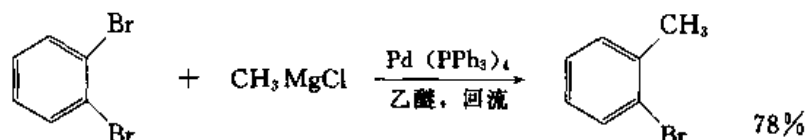
对于不活泼的卤代烃 (如芳基卤或烯基卤)，一般难以发生偶联反应，但用过渡金属催

化, 反应可顺利进行。

例一 邻氯苯甲腈与格氏试剂在 MnCl_2 催化下的偶联生成二芳基化合物^[1]。

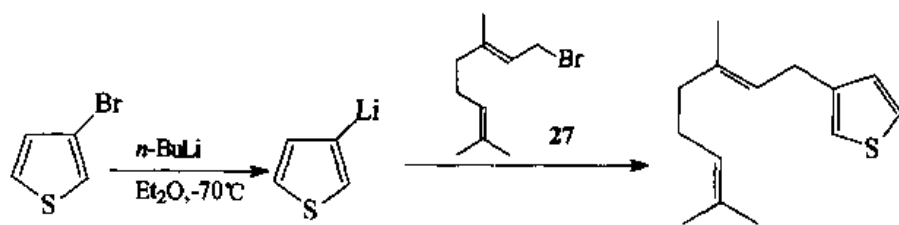


例二 在零价钯催化下, 邻二溴苯与一分子甲基格氏试剂偶联^[2]。

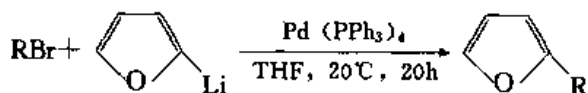


(2) 有机锂试剂 与格氏试剂类似, 有机锂化合物能和卤代烃发生偶联反应。有机锂化合物可以由卤代烃与金属锂(或有机锂化物)发生交换反应而制得。对于不活泼的卤代烃, 偶联需要过渡金属催化。

例一 由 3-溴噻吩制备的锂试剂与烯丙基溴化合物 (27) 偶联生成带有长链的噻吩衍生物^[3]。



例二 卤代芳烃与有机锂在钯催化下的偶联^[4]。

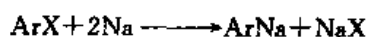


(3) Wurtz 反应与 Wurtz-Fittig 反应 传统的 Wurtz 反应和 Wurtz-Fittig 反应是在金属钠作用下二分子卤代烃的偶联。在反应中, 首先形成烷基(芳基)钠, 接着与另一分子卤代烃反应生成偶联产物。

Wurtz 反应:

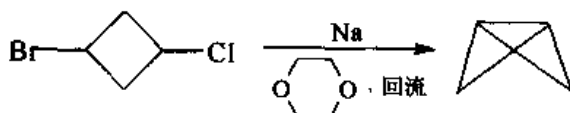


Wurtz-Fittig 反应:



Wurtz 反应适用于合成对称的烷烃, $\text{C}_{12} \sim \text{C}_{36}$ 烷烃合成的产率为 40%~60%。Wurtz-Fittig 反应则适用于合成 Friedel-Crafts 反应不易合成的正烷基苯。

例 1-氯-3-溴环丁烷与金属钠在二氧杂环己烷中回流反应, 以 78%~94% 的产率生成桥环的偶联产物^[5]

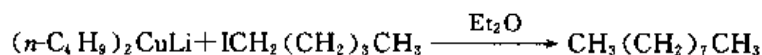


(4) 有机铜试剂 有机铜锂试剂, 如二烷基铜锂 (R_2CuLi 或 $\text{RR}'\text{CuLi}$), 能与卤代烷发

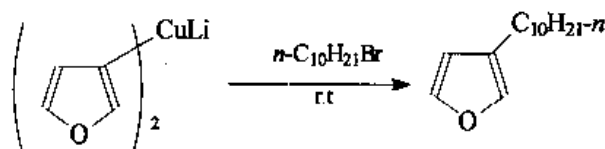
生交叉偶联反应。二烷基铜化锂与卤代烷偶联反应的活性次序为：

苄基和烯基卤代烷 > 伯卤代烷 > 仲卤代烷 >> 叔卤代烷 (几乎不反应), $RI > RBr > RCl$
因而欲制备叔烷基和伯烷基偶合的产物, 必须采用叔烷基的铜化锂试剂与伯卤代烷反应。

例一 1-碘代戊烷与二丁基铜锂在乙醚中反应 1h, 以 68% 的产率生成偶联产物^[6]。

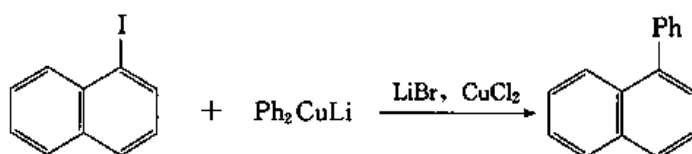


例二 在室温下, 二(3-呋喃基)铜锂试剂与 1-溴代正癸烷偶联得到 3-正癸基呋喃^[7]。



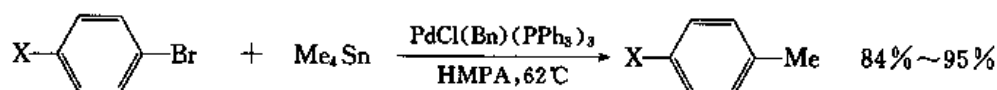
不活泼的卤代烃与有机铜锂进行取代反应, 与上述卤代烷不同, 此时金属与卤原子交换反应极为显著, 生成混合二烷基铜化锂, 因此直接取代的产率很低。但使用过渡金属催化, 反应可顺利进行。

例 在 CuCl_2 和 LiBr 催化下, 二苯基铜锂与 1-碘代萘反应, 以 81% 的收率生成偶联产物^[8]。

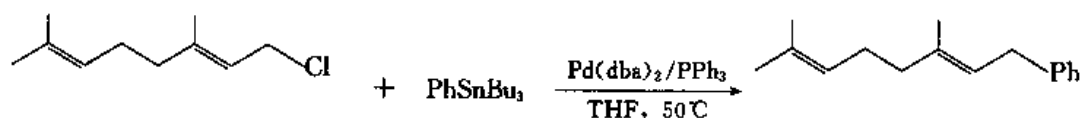


(5) 有机锡试剂 (Stille 反应) 1979 年, Stille 等^[9]报道了零价钯催化下有机锡烷与卤代烃的偶联反应, 该反应被称为 Stille 反应。该反应条件温和, 因而目前已被广泛应用于碳—碳键的形成。

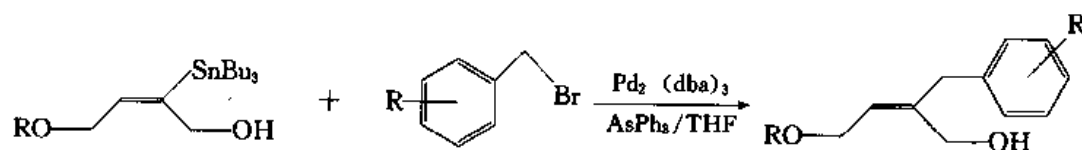
例一 4-取代的溴苯在零价钯 $[\text{PdCl}(\text{Bn})(\text{PPh}_3)_3]$ 催化下与四甲基锡偶联, 以良好的产率生成 4-取代的甲苯^[9]。



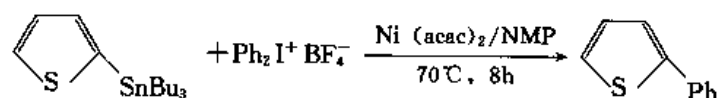
例二 零价钯催化下, 氯代烃与三丁基苯基锡反应, 以 90% 的产率生成偶联产物^[10]。



例三 三丁基烯基锡在零价钯催化下与苄溴偶联^[11]。

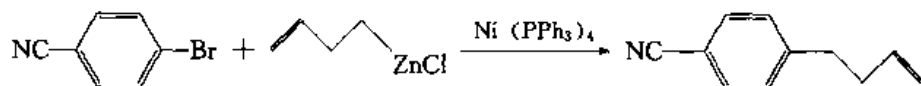


例四 有机锡化合物与高碘化合物的偶联^[12]。

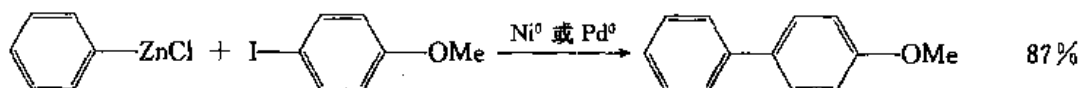


(6) 有机锌试剂 (Negishi 反应) 有机锌试剂可由格氏试剂 (或有机锂试剂) 与氯化锌反应制备, 或由卤代烃与锌-铜偶合物 (或锌) 直接制备。有机锌试剂能够在温和的条件下与卤代烃发生偶联反应, 这个反应被称为 Negishi 反应^[13]。与不活泼的卤代烃反应, 一般需要在过渡金属催化下进行。

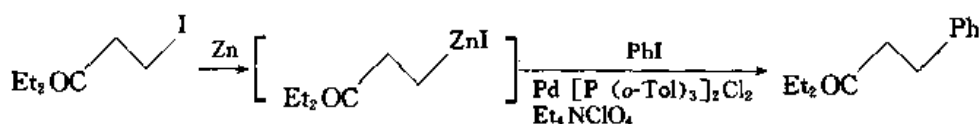
例一 对溴苯甲腈在零价镍催化下与 3-烯丁基氯化锌试剂 (5%) 反应, 以 82% 的产率生成偶联产物^[13]。



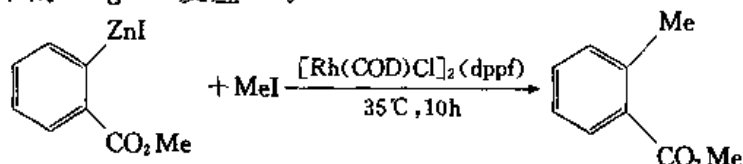
例二 对甲氧基碘苯在零价钯或零价镍催化下与苯基氯化锌偶联, 生成 4-甲氧基二芳基苯^[13]。



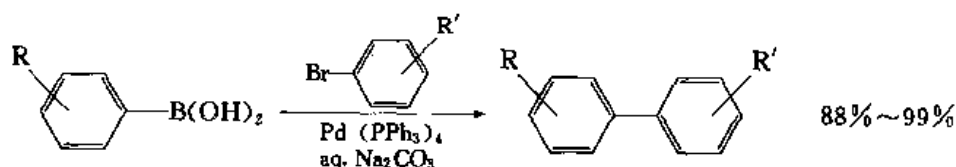
例三 钯催化下碘代苯与锌试剂的偶联^[14]。



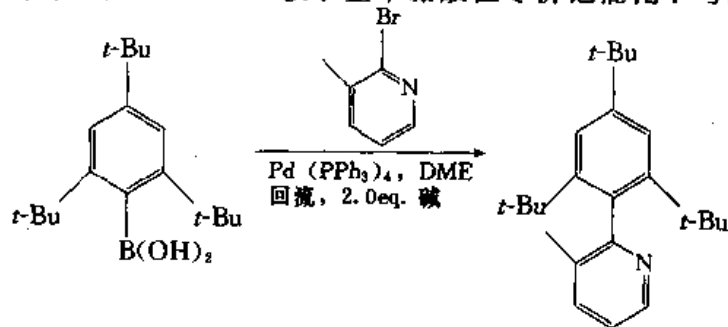
例四 铑催化下的 Negishi 反应^[15]。



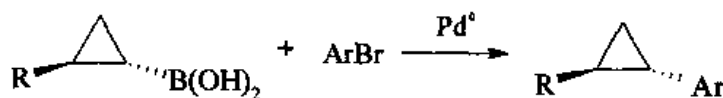
(7) 有机硼试剂 (Suzuki 反应) 1981 年, Suzuki^[16] 发现用催化量 (3% mol) 的 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 可促使芳基硼酸与芳基卤化物发生偶联, 生成二芳基化合物, 产率相当好。Suzuki 反应需要在碱存在下进行, 常用的无机碱为碳酸钠, 有机碱为三乙胺等。常用的催化剂有 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 等。该反应适用范围较广, 反应条件温和, 在合成上有较大的应用价值。



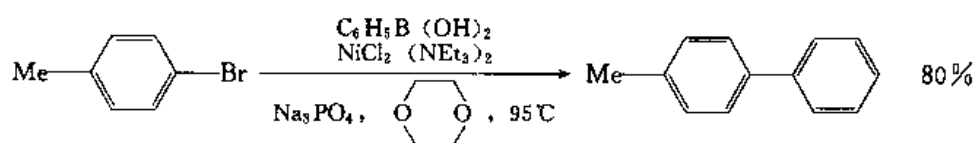
例一 具有较大位阻的 2, 4, 6-三叔丁基苯硼酸在零价钯催化下与卤代杂环的偶联^[17]。



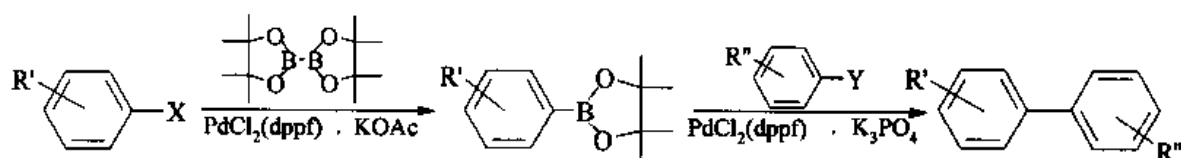
例二 环丙基硼酸与芳卤的 Suzuki 反应^[18]。



例三 在不含膦配体的镍配合物催化下, 对溴甲苯与苯硼酸偶联生成 4-甲基联苯^[19]。



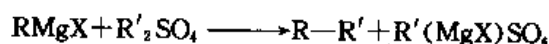
新近发现利用芳基硼酸酯也能够实现 Suzuki 反应^[20], 而芳基硼酸酯能比较方便地用双片吡氧基二硼烷在钯催化下制备。



参 考 文 献

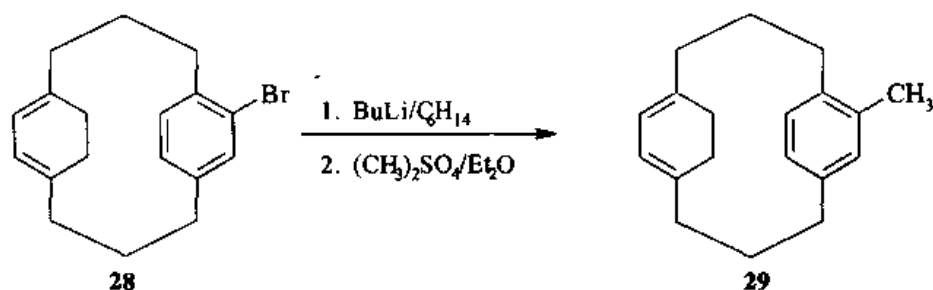
- 1 Cahies G, Lepifre F, Ramiandrasoa P. *Synthesis* 1999, **12**: 2138
 - 2 Minato A et al. *Tetrahedron. Lett.* 1987, **28** (9): 845
 - 3 Smith M B. *Organic Synthesis*. New York: McGraw-Hill, Inc., 1994. 725
 - 4 Peter A et al. *Tetrahedron. Lett.* 1987, **28** (11): 1203
 - 5 Lampman G M, Aumiller J C. *Org. Synth.* 1971, **51**: 55
 - 6 Whitesides G M, Fischer Jr W F, San Filippo Jr J, et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, **91**: 4871
 - 7 Kojima Y, Wakita S, Kato N. *Tetrahedron Lett.* 1979, 4577
 - 8 House H O. *Accts Chem. Res.* 1976, **9**: 59
 - 9 Milstein D, Stille J K. *J. Am. Chem. Soc.* 1979, **101**: 4992
 - 10 Sheffy F K, Godschalx J P, Stille J K. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, **106**: 4833
 - 11 Kamlage S, Sefkow M, Peter M G. *J. Org. Chem.* 1999, **64** (8): 2938
 - 12 Kang S K, Ryu H C, Lee S W. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1* 1999, **19**: 2661
 - 13 Negishi E, King A O, Okukado N. *J. Org. Chem.* 1977, **42**: 1821
 - 14 Kurono N, Tokuda M et al. *Tetrahedron* 1999, **55** (19): 6097
 - 15 Hossain K M, Takagi K. *Chem. Lett.* 1999, **11**: 1241
 - 16 Miyara N, Yanagi T, Suzuki A. *Synth. Commun.* 1981, **11**: 513
 - 17 Zhang H C, Kwong F Y, Tian Y, Chan K S. *J. Org. Chem.* 1998, **63** (20): 6886
 - 18 Wang X H, Deng M L. *Synth. Commun.* 1999, **29**: 2477
 - 19 Leadbeater N E, Resouly S M. *Tetrahedron* 1999, **55** (40): 11889
 - 20 Ishiyama T, Itoh Y, Kitano T, Miyaura N. *Tetrahedron Lett.* 1997, **38**: 3447
- Giroux A, Han Y, Prasit P. *Tetrahedron Lett.* 1997, **38**: 3841
- Piettre S R, Baltzer S. *Tetrahedron Lett.* 1997, **38**: 1197

1.3.2 法 有机金属化合物与硫酸酯、磺酸酯、磷酸酯的偶联



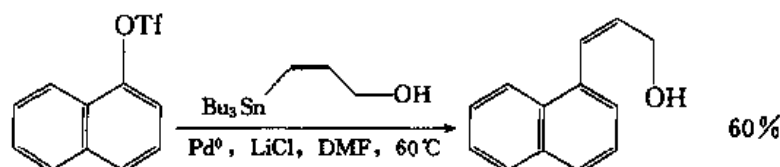
(1) 有机金属化合物与硫酸酯的偶联 芳基和苄基有机金属化合物与硫酸二甲酯、二乙酯反应是合成烷基苯、烷基萘衍生物的常用方法之一。在某些情况下, 本合成法优于 Wurtz-Fittig 合成法。

例 芳卤 (28) 与丁基锂反应, 生成芳基锂化物, 接着用硫酸二甲酯处理, 得甲基衍生物 (29)^[1]。



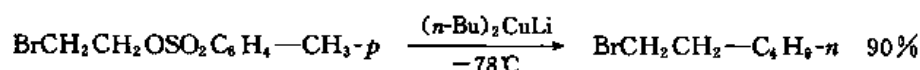
(2) 有机金属化合物与磺酸酯的偶联 与卤代烃相似, 芳香族磺酸、甲磺酸、三氟甲磺酸的烷基酯或芳基酯可与有机金属化合物发生交叉偶联反应。磺酸酯通常由醇或酚与磺酰氯或磺酸酐反应合成, 因此有机金属化合物与磺酸酯的偶联提供了一种由醇或酚间接进行偶联反应的良好方法。

例 1-萘酚的三氟甲磺酸酯在零价钯催化下与三丁基 (3-羟基丙基) 锡发生 Stille 反应^[2]。



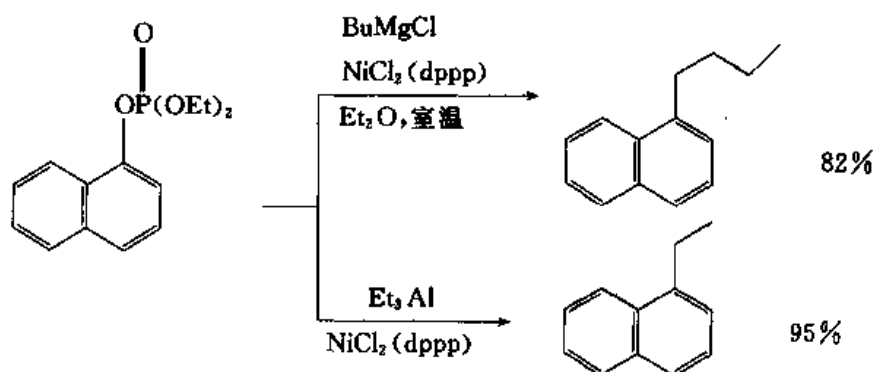
磺酸酯的偶联反应一般比卤代烃容易, 因此在卤原子存在下磺酸酯优先与有机金属试剂发生选择性偶联。

例 溴乙醇的对甲苯磺酸酯与正丁基铜化锂, 在 -78°C 进行反应, 高产率地形成 1-溴己烷^[3]。



(3) 有机金属化合物与磷酸酯的偶联 将醇或酚转化成磷酸酯, 后者在过渡金属催化下也能与有机金属化合物的发生偶联反应。

例 1-萘酚的磷酸酯在零价镍催化下, 与正丁基格氏试剂反应生成 1-正丁基萘; 与三乙基铝偶联生成 1-乙基萘^[4]。



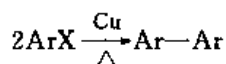
参 考 文 献

- 1 Sheehan M, Cram D J. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, **91**: 3544
- 2 Echavarren A M, Stille J K. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, **109**: 5478

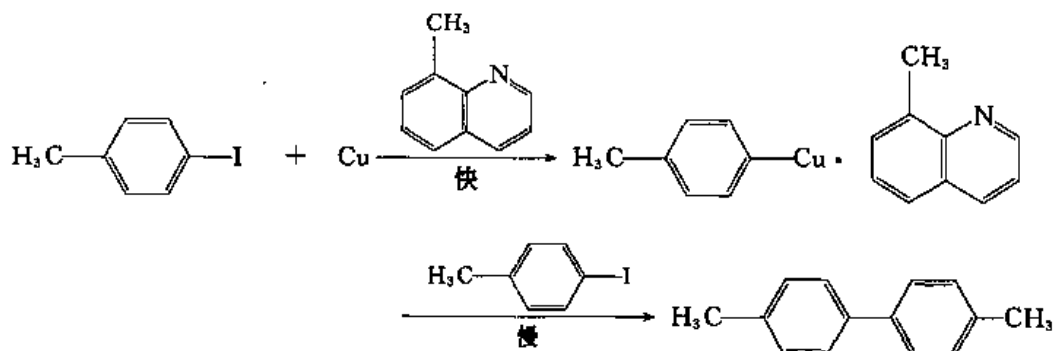
3 Johnson C R, Dutra G H. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, **95**: 7777

4 Hayashi T, Katsuro Y, Okamoto Y, et al. *Tetrahedron Lett.* 1981, **22**: 4449

1.3.3 法 芳卤的偶联 (Ullmann 反应)

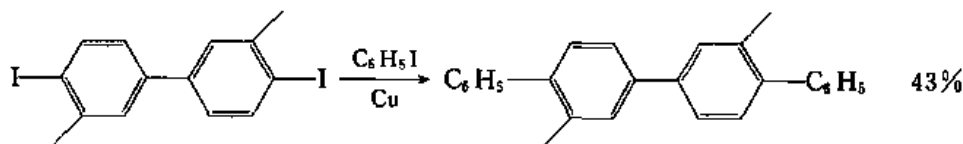


Ullmann 反应是芳卤与铜粉共热，偶联成二芳基化合物的一种经典反应。它是二芳基化合物的重要合成方法。进行偶联反应的芳卤的活性次序为 $\text{ArI} > \text{ArBr} > \text{ArCl}$ ，卤素的邻位有吸电子基团时反应易于进行。一般认为，Ullmann 反应是通过芳基铜中间体进行的。如 4-碘甲苯在 8-甲基喹啉中与铜粉共热，迅速生成具有一定稳定性的芳基铜与 8-甲基喹啉络合物^[3]。



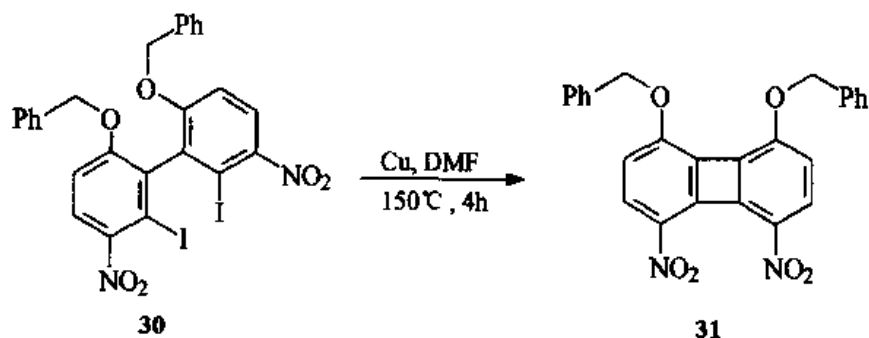
两步反应的历程提供了合成不对称二芳基化合物的可能性，若采用两种活性相差较大的卤代芳烃进行偶联，则可得满意产率的不对称芳基化合物。通常为了减少活泼的卤代芳烃的自身对称偶联，使用氯化物或溴化物；为了保证不活泼卤代芳烃能顺利反应，则用碘化物^[1]。

例 3, 3'-二甲基-4, 4'-二碘联苯在铜促进下与碘苯的偶联^[2]。

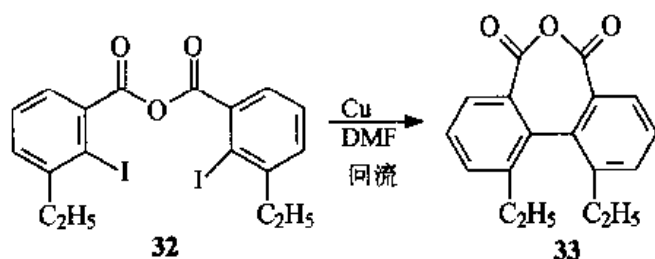


分子内的 Ullmann 反应可以用来合成多环化合物^[1,2]。通常当卤原子为碘，且其邻位有吸电子基团时，可得到较理想的收率。

例一 化合物 (30) 与青铜在 DMF 中于 150°C 共热 4h，以 40% 的收率得到合环产物 (31)^[2]。

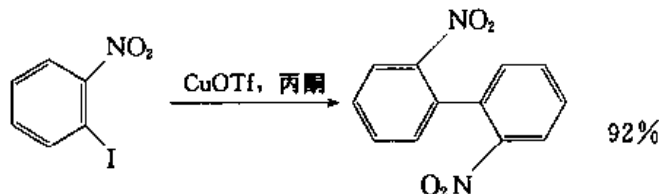


例二 化合物 (32) 与青铜在 DMF 中回流，以 90% 的收率得到合环产物 (33)^[2]。



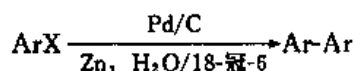
经典的 Ullmann 反应所用的铜催化剂有铜粉、青铜、 Cu_2O 、 CuI 等，反应一般需要较高的反应温度。使用三氟甲磺酸亚铜（在 5% 氨水和丙酮或丙酮-乙腈混合物存在下）等作偶联促进剂，反应可在室温下完成。

例 邻硝基碘苯在三氟甲磺酸亚铜（ CuOTf ）、5% 氨水和丙酮存在下，在 20°C 反应，高产率地得到对称的偶联产物，反应在 5min 内即可完成^[4]。

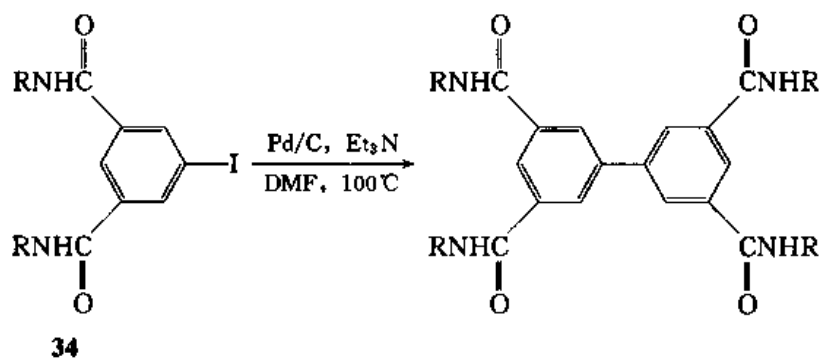


近年来研究发现，利用过渡金属催化剂（如钯和镍等），可实现温和条件下芳卤的偶联^[4~6]，反应不需用铜试剂。

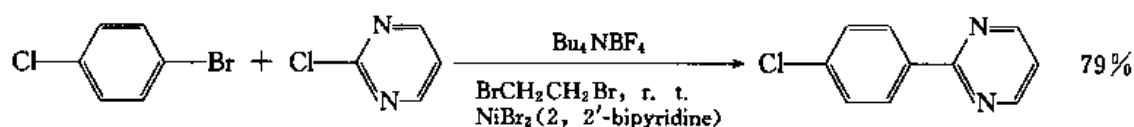
例一 在水中，在 Pd/C 催化下芳卤可以在室温下偶联^[4]。



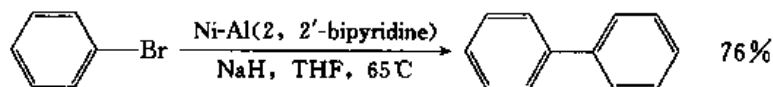
例二 在 DMF 中， Pd/C 催化的芳卤 (34) 可以在 100°C 下偶联^[5]。



例三 在 2,2'-联吡啶镍 (II) 络合物催化下，对溴氯苯与 2-氯嘧啶可在比较温和的条件下进行交叉偶联^[6]。



例四 以 THF 为溶剂，溴苯在 2,2'-联吡啶-镍 (II) 络合物催化下生成联苯^[7]。

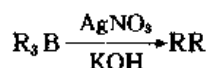


参 考 文 献

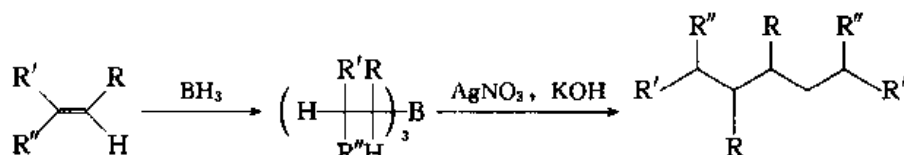
- 1 Fanta P E. *Synthesis* 1974, 9
- 2 Sainsbury M. *Tetrahedron*. 1980, **36**: 3327

- 3 Cohen T, Tirpak J G. *Tetrahedron Lett.* 1975, 143
Hathaway B J, Holah D G, Postlethwaite J D. *J. Chem Soc.* 1961, 3215
- 4 Venkatraman S, Chao-Jun Li C J. *Tetrahedron Lett.* 2000, **41**; 4831
- 5 Boger D L, Goldberg J, Andersson C M. *J. Org. Chem.* 1999, **64**; 2422
- 6 Gosmini C, Nedelee J Y, Periohon J. *Tetrahedron Lett.* 2000, **41**; 201
- 7 Massicot F, Schneider R, Fort Y et al. *Tetrahedron* 2001, **57**; 531

1.3.4 法 三烷基硼烷的偶联

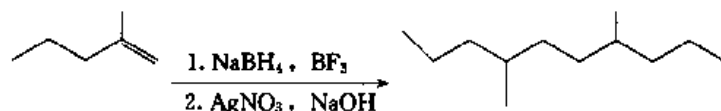


三烷基硼烷在碱性介质中，在硝酸银的作用下发生烷基的偶联，以良好产率生成烷烃。由于三烷基硼烷易由烯烃通过硼氢化反应制得，因此本法可看作是由烯烃转化成饱和二聚体的一种合成方法^[1]。



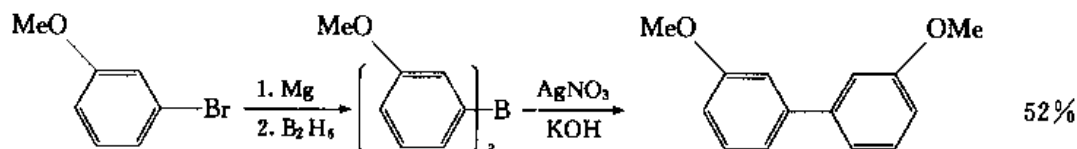
对于一些简单的末端烯烃如 1-丁烯、1-乙烯、1-辛烯等，偶联反应可以在水溶液中进行，若在甲醇中进行，可得更好产率。一般而言，末端烯的偶联产率较高，为 60%~80%，非末端烯烃的偶联产率为 35%~50%^[1]。

例 2-甲基-1-戊烯用 $NaBH_4 \cdot BF_3$ 处理，进行硼氢化反应，然后用含 $NaOH$ 的 $AgNO_3$ 溶液处理，以 61% 的产率生成偶联产物^[1]。

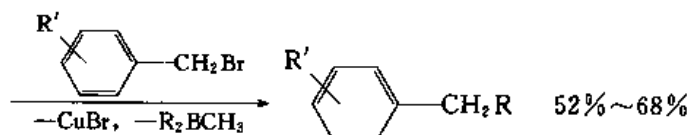
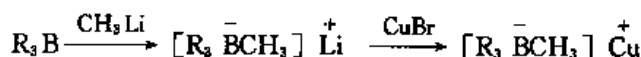


三烷基硼烷也可以由格氏试剂与乙硼烷反应制得，因此通过三烷基硼的偶联反应提供了卤代烷间接偶联的合成法。通常，将卤代烃、镁、乙硼烷在四氢呋喃中反应，生成三烷基硼烷，接着用氢氧化钾及硝酸银溶液处理即可。芳基、仲烷基、伯烷基卤化物均能得到良好产率的偶联产物^[2]。

例 3-溴苯甲醚经格氏试剂转化为三(3-甲氧基)硼烷，后者用氢氧化钾及硝酸银溶液处理，生成 3,3'-二甲氧基联苯^[2]。

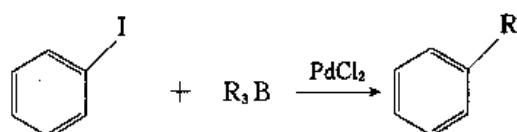


三烷基硼烷与甲基锂反应，接着用溴化铜处理，则形成三烷基硼化亚铜。它与苄溴在室温下能发生偶联反应，这是通过三烷基硼烷合成烷基苯的又一方法^[3]。

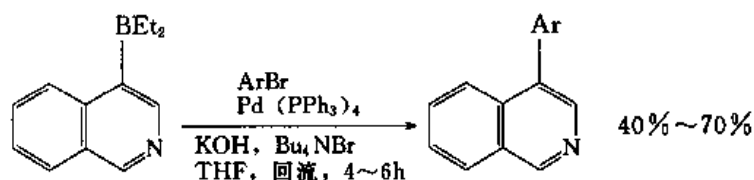


三烷基硼烷或二烷基一芳基硼烷在过渡金属催化下, 可与卤代烃发生偶联, 以良好产率生成交叉偶联产物。

例一 碘苯在氯化钯催化下与三烷基硼烷偶联^[4]。



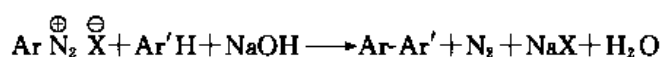
例二 二乙基(4-异喹啉基)硼烷与溴代芳烃在零价钯催化下偶联生成4-芳基异喹啉^[5]。



参 考 文 献

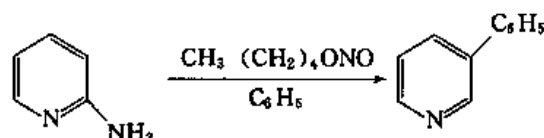
- 1 Brown H C, Snyder C H. *J. Am. Chem. Soc.* 1961, **83**, 1002
- 2 Breuer S W, Broster F A. *Tetrahedron Lett.* 1972, 2193
- 3 Miyaura N et al. *Synthesis* 1976, 618
- 4 Miyaura N. *Tetrahedron Lett.* 1986, **27** (52): 6369
- 5 Ishikura M, Oda I, Terashima M. *Heterocycles* 1987, **26**, 1603

1.3.5 法 重氮化合物与芳烃的偶联 (Gomberg-Bachmann 反应)

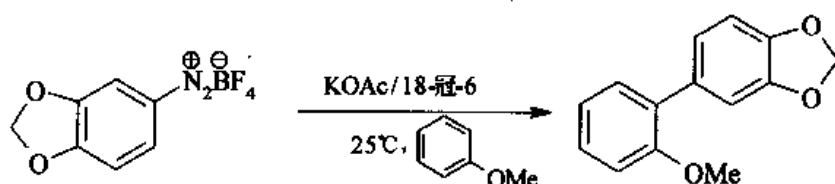


经典的 Gomberg-Bachmann 反应是在氢氧化钠作用下, 芳香族重氮盐中的芳基与芳烃的偶联生成二芳基化合物的反应。当芳烃为取代苯时, 偶联反应主要发生在邻位上。由于反应在非均相介质中进行, 以及重氮盐的不稳定, 因而偶联反应的产率一般不高。有时用乙酸钠代替氢氧化钠可以改进产率。用亚硝酸戊酯作重氮化试剂, 可以提高偶联产率^[1]。

例一 用经典的 Gomberg-Bachmann 反应不易制得的 3-苯基吡啶, 可以方便地用 3-氨基吡啶与亚硝酸戊酯、苯一起加热反应制得^[1]。

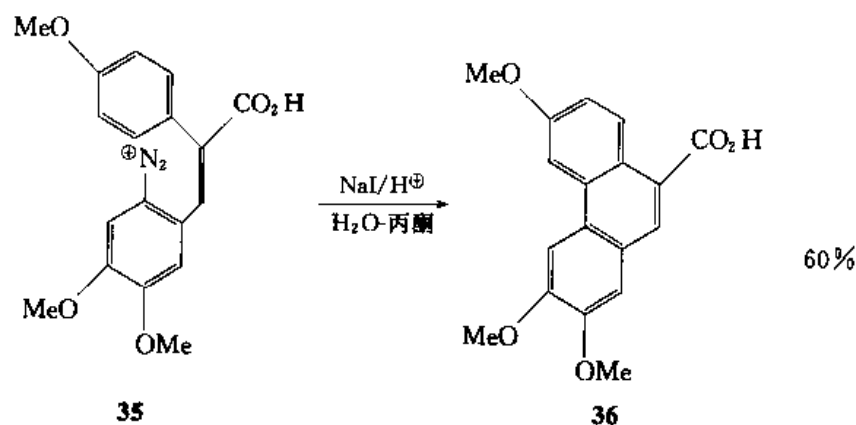


例二 以冠醚为相转移催化剂的 Gomberg-Bachmann 反应^[2]。

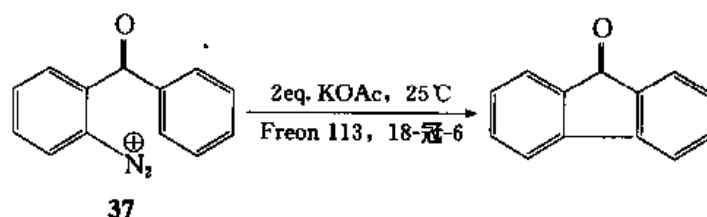


发生分子内的 Gomberg-Bachmann 偶联, 是合成多环化合物的良好方法^[3]。

例一 分子内的重氮盐 (35) 在酸性溶液中用 NaI 处理, 即生成菲类化合物 (36)^[3a]。



例二 分子内的重氮盐 (37) 在冠醚催化下的分子内偶联合环^[2]。



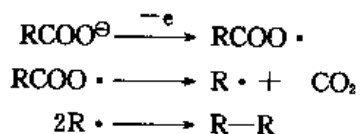
参 考 文 献

- 1 Cadogan J I G. *J. Am. Chem. Soc.* 1962, **42**: 572
- 2 Goke G W et al. *J. Org. Chem.* 1984, **49**: 1594
- 3 Chauncy B, Gellert E. *Aust. J. Chem.* 1969, **22**: 993; 1970, **23**: 2503
- Duclos R I, Tung J S, Rapoport H. *J. Org. Chem.* 1984, **49**: 5243

1.3.6 法 羧酸盐的电解偶联 (Kolbe 反应)



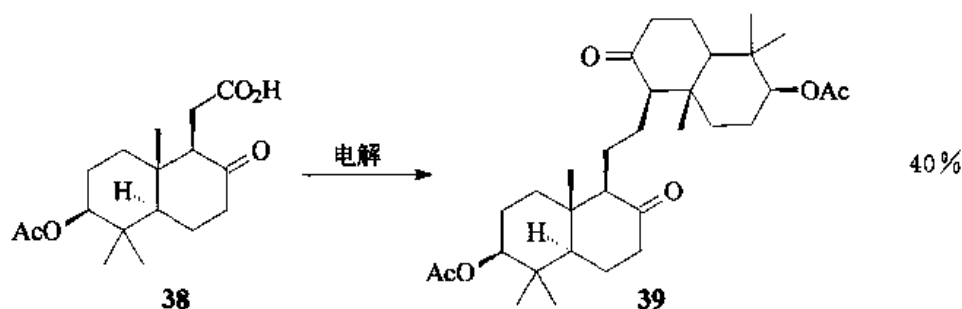
1849 年, Kolbe 发现醋酸钾电解可生成乙烷和 CO_2 。后来发现长链的烷基酸盐也能发生偶联反应生成烃。该反应被称为 Kolbe 反应。电解反应可以在水中或在甲醇中进行, 对大多数有机酸而言, 甲醇是较优的溶剂。电解反应通常是将酸溶于含有一定量甲醇钠的甲醇中, 在铂箔电极间电解, 酸根阴离子 RCOO^- 到阳极, 在那里产生 CO_2 , 发生烷基的偶联; 钠离子在阴极还原后, 再与溶剂作用, 生成 MeONa , 它中和酸, 使电解继续进行, 直至原料酸全部用完。电解反应也可以用足量的碱中和大部分或全部酸后, 在铂阳极及汞阴极间进行。在阳极发生偶联反应的机理一般认为分三步: 首先 RCOO^- 在阳极氧化成游离基 $\text{RCOO}\cdot$, 接着它分解成 CO_2 和烷基游离基, 最后两个烷基游离基发生偶联。



例一 正十六酸的 Kolbe 反应以 88% 的产率生成正三十烷^[1]。

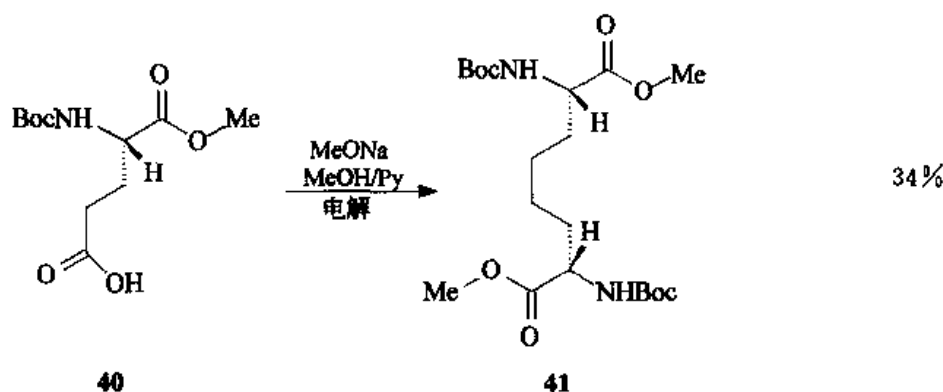


例二 Stork 在 α -Onocerin 的合成中通过 Kolbe 反应将 (38) 二聚成 (39)^[2]。



Kolbe 反应对于含有多于六个碳原子的直链羧酸盐而言, 烷烃的产率一般好。而含有 α -支链的酸、 α 、 β -不饱和酸以及芳香酸的反应比较困难。在反应中, 分子中含有碳碳双键、硝基、酯基等基团可不受影响。因而 Kolbe 反应成功地用于二元酸单酯盐的电解, 制备长链二元酸酯。

例 叔丁氧羰基保护的谷氨酸甲酯 (40) 的钠盐在甲醇中电解 8h 生成偶联产物 (41)^[3]。

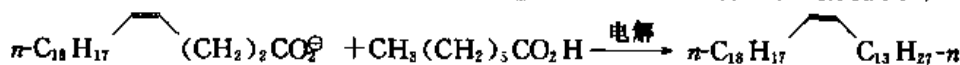


两种不同的脂肪酸盐电解, 可得三种产物:



在很多情况下尽管得到的是混合产物, 但它们易分离, 产率往往比其他合成法还要好些, 所以混合羧酸盐的电解仍有一定的合成价值。

例 顺式-十八-9-烯酸盐与过量的正庚酸的电解, 以 80% 的产率生成偶联产物^[4]。



参 考 文 献

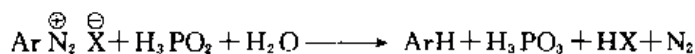
- 1 Petersen J B. *Electrochem.* 1906, **12**: 141
- 2 Stork G, Meisels A, Davies J E. *J. Am. Chem. Soc.* 1963, **85**: 3419
- 3 Hiebl J, Blanka M, Guttman A et al. *Tetrahedron* 1998, **54**: 2059
- 4 Seidel W, Knolle J, Schafer H. *J. Chem. Ber.* 1977, **110**: 3544

1.4 取代反应

重氮基可被氢取代, 由于重氮基易由氨基生成, 而氨基具有强的定位效应, 因此本法在合成上主要的应用是利用氨基的定位, 将某些基团导入芳环的特殊位置上 (1.4.1 法)。磺酸基亦可被氢取代。在合成上利用磺酸基先占据芳环某些位置, 继而进行其他反应, 待反应完成后, 再将磺酸基用氢取代, 从而得到特殊位置取代的芳烃 (1.4.2 法)。有机金属化合

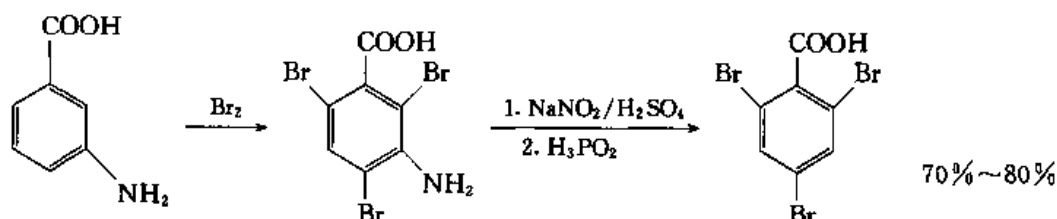
物遇水即自行分解成烃，本法具有手续简便，产率高的特点，特别适用于氘化合物的合成（1.4.3法）。

1.4.1 法 重氮基被氢取代

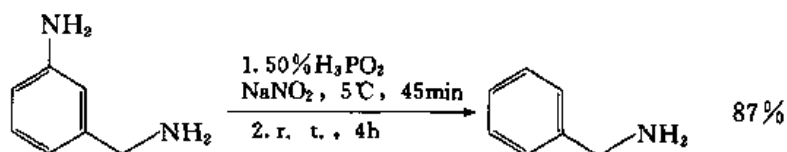


在一些还原剂的作用下，重氮基可被氢取代生成芳烃或其衍生物。次磷酸是常用的还原剂，反应一般在室温下进行。次磷酸可同时用于重氮化和还原两步反应中。利用干燥的氟硼酸重氮盐，在非水介质中用金属氢化物（如 NaBH_4 、 R_3SnH 、 R_3SiH 等）还原，能得到较好的产率。用亚硝酸酯作重氮化试剂，溶剂 1,4-二氧杂环己烷、THF 作氢-供体时，操作简便，无需分离重氮盐。

例一 利用氨基的定位效应，将间氨基苯甲酸经溴代、重氮化、还原而转化成 2,4,6-三溴苯甲酸的合成^[1]。



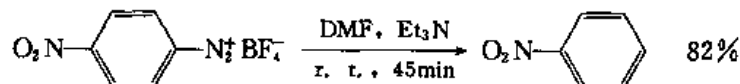
例二 5℃下，间氨基苯胺在 50% 次磷酸中重氮化，然后于室温下还原生成苄胺^[2]。



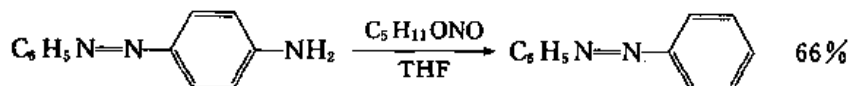
例三 氟硼酸重氮盐在 THF 中于室温下用三丁基锡烷还原^[3]。



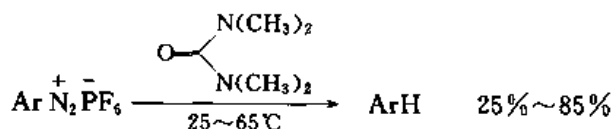
例四 室温下，4-硝基苯的氟硼酸重氮盐在 DMF 中被还原成硝基苯^[4]。



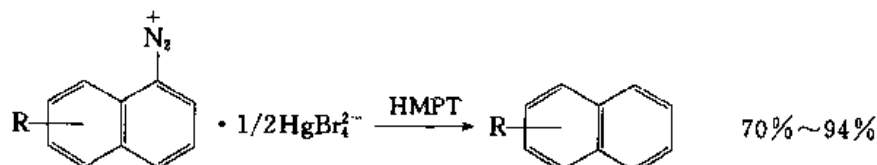
例五 将胺的 THF 溶液慢慢加入到热的亚硝酸戊酯的四氢呋喃溶液中，然后回流，即完成脱氨基反应^[5]。



例六 六氟磷酸重氮盐也是比较容易获得且较稳定的化合物，它在四甲基脲中迅速分解成烃^[6]。



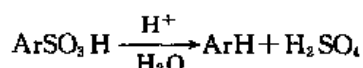
例七 溴化重氮盐与溴化汞形成的复合物，在六甲基磷酸三酰胺中于室温下就能迅速分解成烃^[7]。



参 考 文 献

- 1 Kornblum N. *Org. Reaction* 1944, 2: 262
- 2 Kornblum N, Iffland D C. *J. Am. Chem. Soc* 1949, 71: 2137
- 3 Nakayama J et al. *Tetrahedron* 1970 26: 4609
- 4 Yasui S, Nakamura, Ohno A. *Tetrahedron Lett.* 1983, 24: 3331
- 5 Gadogan J I G and Molina G A. *J. Chem. Soc. Perkin trans I.* 1973, 541
- 6 Rutherford K G and Redmond W A. *J. Org. Chem.* 1963, 28: 568
- 7 Newman S and Hung W M. *J. Org. Chem.* 1974, 39: 1317

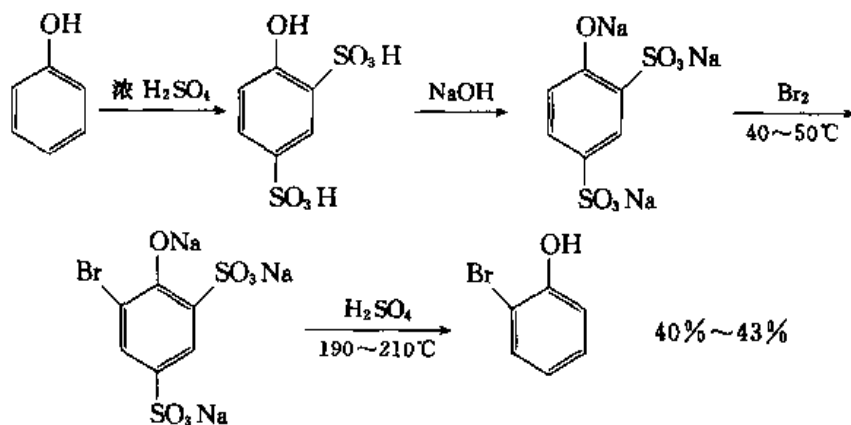
1.4.2 法 磺酸基被氢取代



芳香族磺酸的磺酸基能被质子亲电取代，这是磺化反应的逆反应。除去磺酸基的反应通常是将磺酸与硫酸一起加热而进行的，有时以磷酸代替硫酸。在反应中，邻位烷基的存在使磺酸基易于除去。例如用磷酸，苯磺酸的脱磺需 227℃，而 2, 4-二甲基苯磺酸仅需 137℃，另外，2, 4, 6-三甲基苯磺酸在盐酸中只需 80℃，五甲苯磺酸在硫酸中于室温下即可发生脱磺反应。

脱磺反应在合成上的应用主要是使苯环上某些特殊的位置不被取代。例如，在邻位二取代苯的合成过程中，先引入磺酸基至一个邻位及对位，然后再进行其他亲电取代反应，将基团引入另一个邻位，最后除去邻对位的磺酸基，以实现邻位二取代苯的合成。

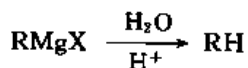
例 苯酚与浓硫酸反应，生成 2-羟基-1, 5-苯二磺酸，然后与溴反应，最后脱去磺酸基得到邻溴苯酚^[1]。



参 考 文 献

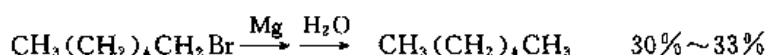
- 1 Huston R C, Ballard M M. *Organic Syntheses. Coll. Vol. 2.* New York: John Wiley & Sons, 1943. 97

1.4.3 法 有机金属化合物的水解

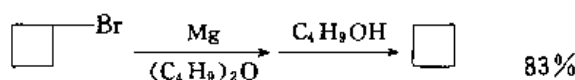


有机金属化合物如格氏试剂遇水易发生分解得到烃。这可以看作卤代烃转化成烃的一个间接方法。

例 溴代正己烷生成格氏试剂后水解，得到正己烷^[1]。

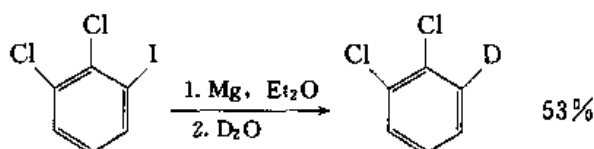


当制备低沸点烃时，格氏试剂的制备须在正丁醚中进行。在制备环丁烷的情况下，用丁醇来分解格氏试剂^[2]。



用本合成法将卤代烃转化成烃的优点在于手续简便，对制备氘代烃尤为合适。

例 2, 3-二氯代碘苯与镁反应制成格氏试剂，用重水分解，得到氘代二氯苯^[3]。



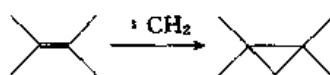
参 考 文 献

- 1 Furniss B S, Hannaford A J, Smith P W G, Tatchell A R. *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*. 5th ed. England: Addison Wesley Longman Limited, 1989. 475
- 2 Cason J, Way R L. *J. Org. Chem.* 1949, **14**, 31
- 3 Zoltewicz J A, Bunnett J F. *J. Am. Chem. Soc.* 1965, **87**, 2640

1.5 环化反应

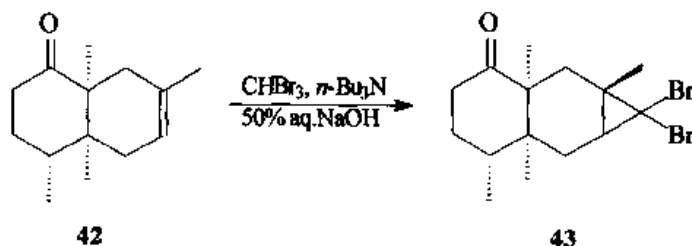
通过环化反应可以合成多种环烷烃。卡宾或硫叶立德对烯烃的加成是合成环丙烷的重要方法（1.5.1法）。烯烃的光催化二聚可以合成环丁烷（1.5.2法）。双烯合成法广泛用于环己烯衍生物的合成，亦可用于芳环的合成（1.5.2法）。丙烯基离子与烯的加成是合成环戊烷的方法（1.5.3法）。炔烃化合物三聚可合成苯及其衍生物（1.5.4法）。

1.5.1 法 环丙烷化反应



（1）卡宾对烯烃的加成 卡宾对烯烃的加成是环丙烷衍生物的一个重要合成方法。卡宾是活泼中间体，可通过重氮甲烷光解反应原位生成，取代的卡宾如二氯卡宾或二溴卡宾可由氯仿或溴仿与氢氧化钠反应原位制备。

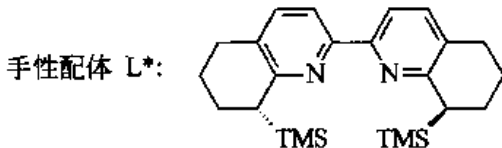
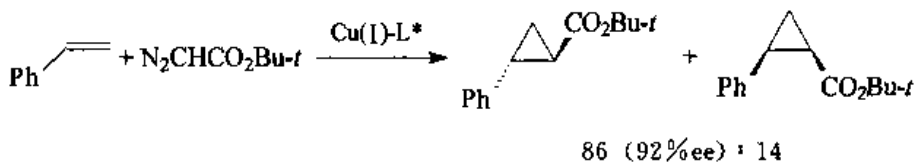
例 二溴卡宾与化合物（42）反应生成环丙烷化合物（43），后者是合成天然产物 Ishwarone 关键中间体^[1]。



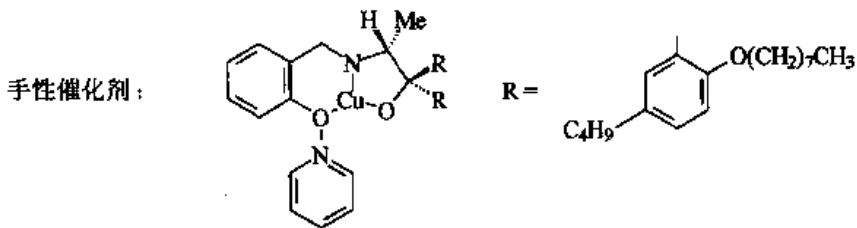
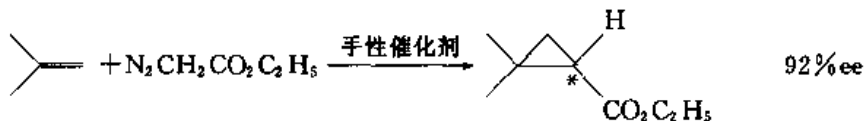
利用不对称的过渡金属络合物为催化剂，实现了不对称的环丙烷化反应，并用于除虫菊酯类杀虫剂等精细有机化学品的工业化生产中。

例一 在手性联吡啶-铜（I）络合物催化下，苯乙烯与重氮基乙酸叔丁酯的环丙烷化

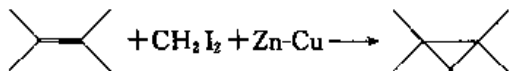
反应以 92% ee 得到反式产物^[2]。



例二 日本住友公司合成了一种含席夫碱配体的手性铜催化剂，用于催化重氮基乙酸乙酯与异丁烯的环丙烷化生成菊酯的反应，获得了很高的光学收率^[3]。

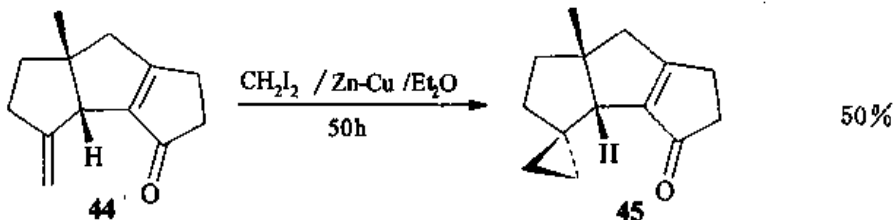


(2) Simmons-Smith 反应 卡宾对烯烃的加成反应常伴随着碳氢键插入等副反应,以至环丙烷的产率不高。所以,在实际合成中往往采用 Simmons-Smith 反应,即用二碘甲烷与锌-铜偶合体原位产生的有机锌试剂 $[\text{CH}_2\text{I}_2 + \text{Zn-Cu} \longrightarrow (\text{ICH}_2)\text{ZnI}]$ 与烯烃反应^[4]。

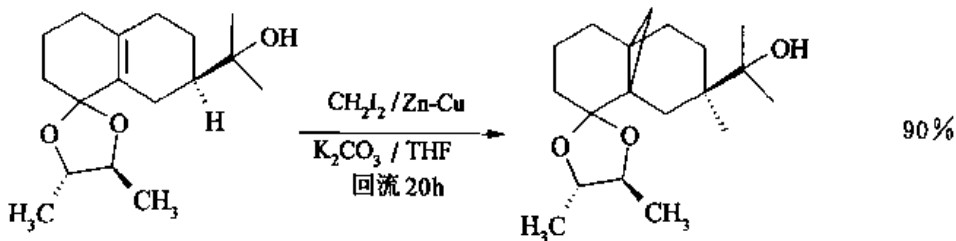


Simmons-Smith 试剂虽然不是卡宾，但在反应中具有类似卡宾的性质，故被称为类卡宾，它能在十分温和的条件下与烯烃反应生成环丙烷衍生物，产率良好。烯烃分子中若有其他基团，如卤素、羧基、氨基、巯基、酯基等存在均不受干扰。

例 化合物 (44) 在乙醚中与 Simmons-Smith 试剂作用 50h, 环化生成 (45)^[5]。

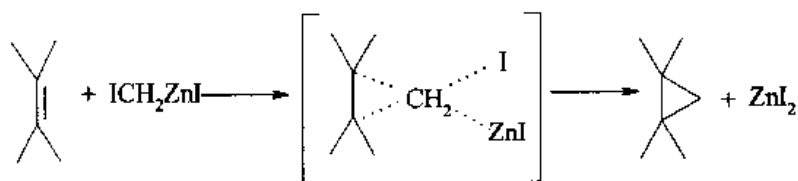


利用本合成法还可制得一些不易合成的桥环、螺环化合物^[6]。



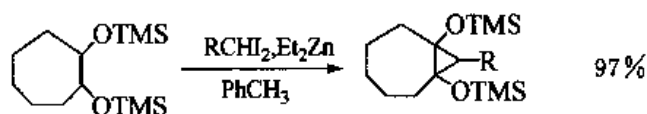
Simmons-Smith 试剂与双键的加成在机理上属协同反应, 就烯烃的几何结构而言该反应

是立体专一性的。与涉及游离卡宾的反应比较, 该反应一般没有副反应。

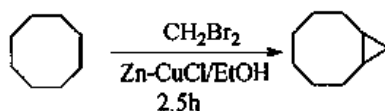


因此, 顺式-3-己烯与之反应生成顺式-1, 2-二乙基环丙烷, 而反式-3-己烯与之反应生成反式-1, 2-二乙基环丙烷。

若采用取代的二碘甲烷 (RCHI_2), 则经典的 Simmons-Smith 反应环丙烷化的产率较低, 若改用二乙基锌代替锌-铜偶合体, 则可获得很好产率的环丙烷衍生物^[7]。

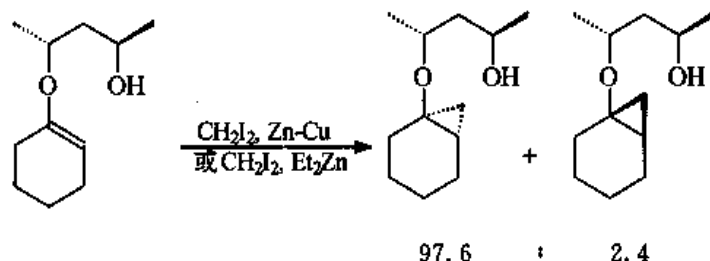


另外, 也可用 Zn-CuCl 偶合体代替 Zn-Cu 偶合体, 此时, 即使用活性较低的二溴甲烷, 也可得到较好产率的环丙烷衍生物^[8]。

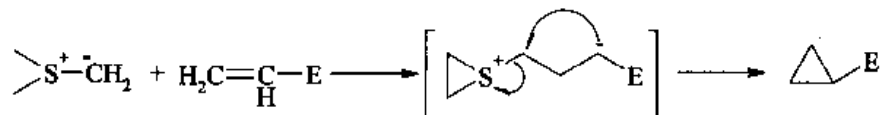


基于手性辅助试剂和手性催化剂的不对称 Simmons-Smith 反应研究, 也已取得了很大进展。

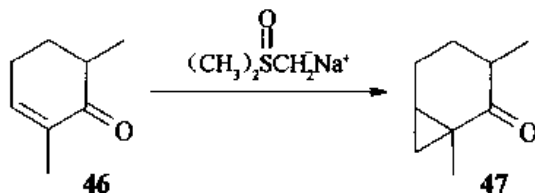
例 以手性戊二醇为辅助试剂的环丙烷化反应获得了优异的非对映选择性^[9]。



(3) 硫叶立德与碳碳双键的加成 硫叶立德与碳碳双键的加成亦是合成环丙烷衍生物的重要方法。就反应机理而言, 用硫叶立德的环丙烷化反应与卡宾反应不同。前者是亲核的, 而后者是亲电的, 因此当碳碳双键上有吸电子取代基时, 就有利于硫叶立德的环丙烷化反应。确实, 硫叶立德与 α, β -不饱和酮、腈、异腈、砷、硝基化合物、磺酸酯、磺酰胺等反应, 均能得到良好产率的环丙烷衍生物, 而与一般的烯烃不发生环丙烷化反应。若某些烯烃能够通过共轭效应稳定反应中间体碳负离子时, 则亦能与硫叶立德反应, 生成环丙烷。



例 α, β -不饱和酮 (46) 与硫叶立德反应生成环丙烷 (47)^[10]。

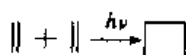


参 考 文 献

- 1 Cory R M, Chan D M T, McLaren F R et al. *Tetrahedron Lett.* 1979, 4133
Cory R M, McLaren F R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1977, 587
- 2 Ito K, Katsuki T. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 2661
- 3 Aratani T. *Pure & Appl. Chem.* 1985, 57, 1839
- 4 Simmons H E et al. *Org. Reaction* 1973, 20, 1
- 5 Mehta G. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 3443
- 6 Mash E A, Fryling J A. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 3000
- 7 Pirrung M C, Webster M J G. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 3603
- 8 Fridrich E C et al. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 4640
- 9 Sugimura T, Futagawa T, Tai T. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 5775
- 10 Sakaino M, Meinwald J. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28 (28), 3201

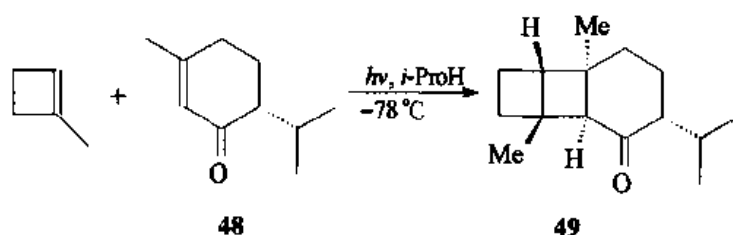
1.5.2 法 双烯环加成

(1) [2+2] 环加成反应 在光照下, 烯烃的 [2+2] 环加成反应是合成四元环化合物的一种重要方法。

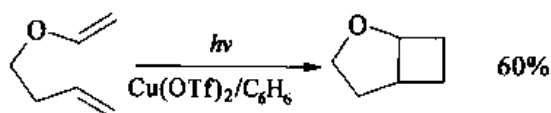


多数情况下, 这种反应是协同反应, 其立体化学是两个双键面对面地加成。分子内的 [2+2] 环加成反应可用于合成多环化合物。

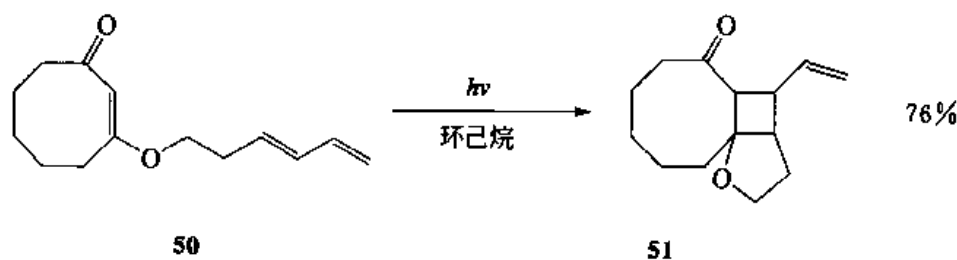
例一 在 -78°C 下, 1-甲基环丁烯与化合物 (48) 在异丙醇中光照反应, 以 71% 的产率生成三环化合物 (49), 后者是合成天然产物 Shyobunone 的中间体^[1]。



例二 在 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 催化下, 烯基烯丁基醚的 [2+2] 环加成^[2]。

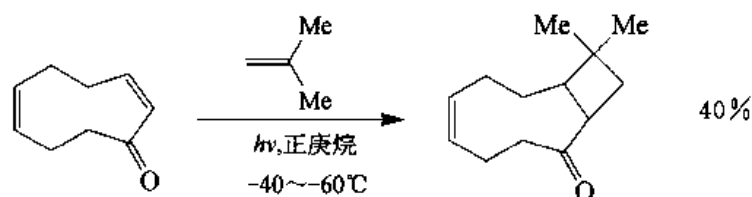


例三 以环己烷为溶剂, 在光照条件下, 化合物 (50) 以较高产率转化为化合物 (51)^[3]。

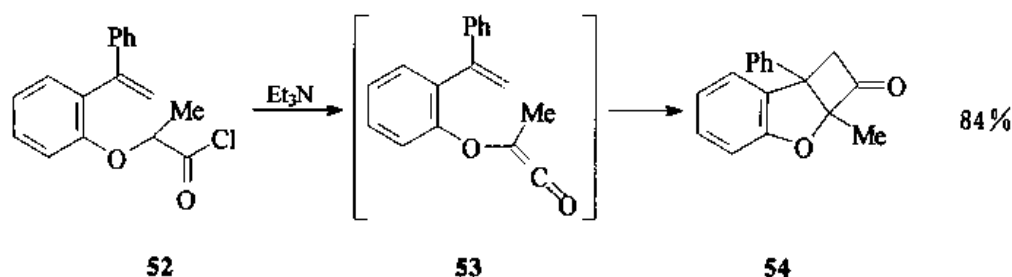


例四 在光照下, 2-甲基丙烯选择性地与环壬-2, 6-二烯酮分子中的共轭双键发生 [2+

2] 环加成^[4]。



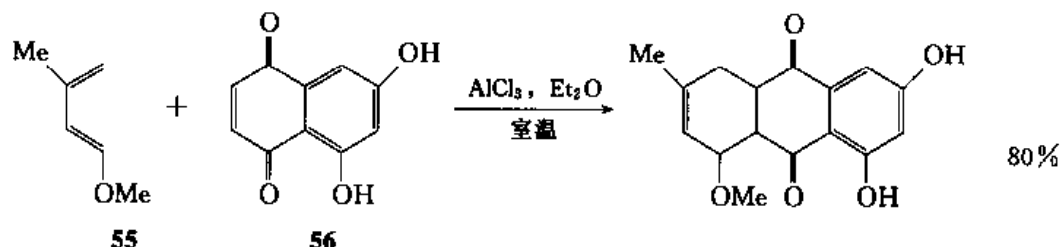
例五 酰氯化合物 (52) 用三乙胺处理, 生成烯酮活性中间体 (53), 后者立即发生分子内的 [2+2] 环加成反应, 以 84% 的产率得到杂环化合物 (54)^[5]。



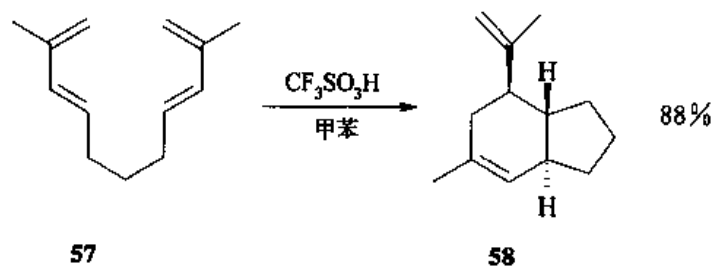
(2) [4+2] 环加成反应 (Diels-Alder 反应) 加热下, 双烯与亲双烯的 [4+2] 环加成反应 (即 Diels-Alder 反应) 是合成六元环的重要方法。对于富电子的双烯和缺电子的亲双烯, 反应可在较低的温度甚至室温下进行; 加入 Lewis 酸可催化 Diels-Alder 反应; 利用含杂原子的不饱和化合物作为亲双烯成分, 也可用于杂环化合物的合成。



例一 室温下, 双烯 (55) 与亲双烯 (56) 在三氯化铝催化下, 生成环加成产物^[6]。

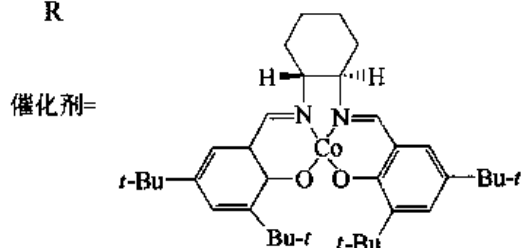
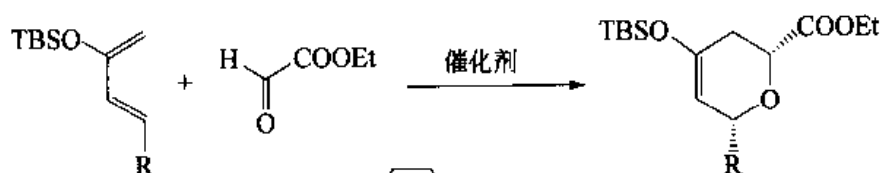


例二 以甲苯为溶剂, 在三氟甲磺酸催化下, 多烯化合物 (57) 的分子内 Diels-Alder 反应高产率地生成双环化合物 (58)^[7]。

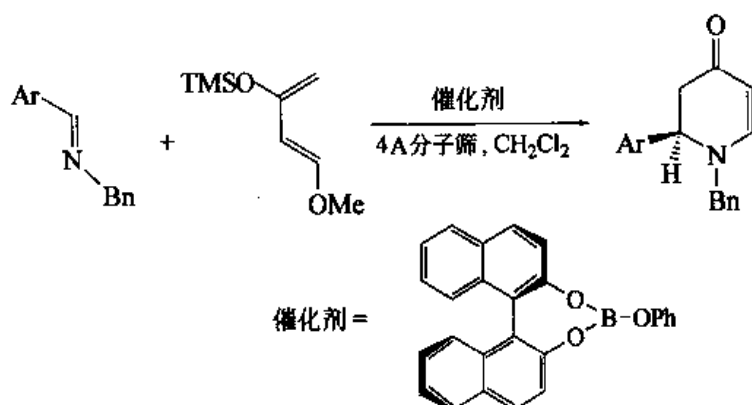


使用手性双烯、手性亲双烯或手性 Lewis 酸催化剂, 可实现不对称化 Diels-Alder 反应。

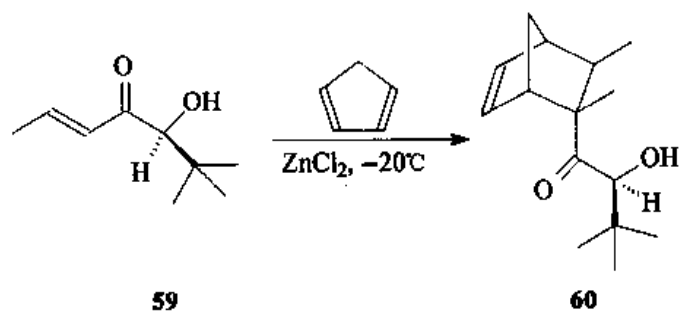
例一 手性 Salen-Co (II) 络合物催化下, 烷基-3-(叔丁基二甲基硅烷基) 氧-1,3-丁二烯与乙醛酸乙酯的氧杂-Diels-Alder 反应, 以 75% 的产率得到加成产物, 内型/外型比大于 99:1, ee 值大于 52%^[8]



例二 化学计量的 BINOL-硼手性 Lewis 酸催化芳族亚胺与二烯的氮杂-Diels-Alder 反应，以 86% ee 生成加成产物^[9]。

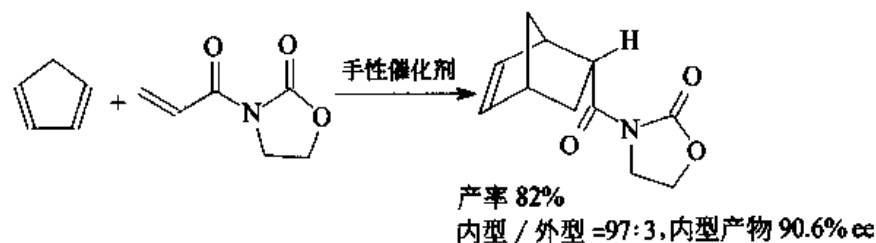


例三 在氯化锌存在下，手性的亲二烯 (59) 与环戊二烯与低温下加成，高立体选择性地生成化合物 (60)^[10]。

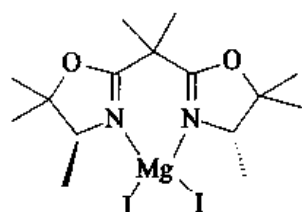


内型/外型 = 15:1

例四 C₂ 对称的双噁唑啉-镁 (II) 络合物催化的不对称 Diels-Alder 反应^[11]。



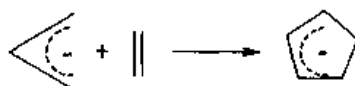
手性催化剂:



参 考 文 献

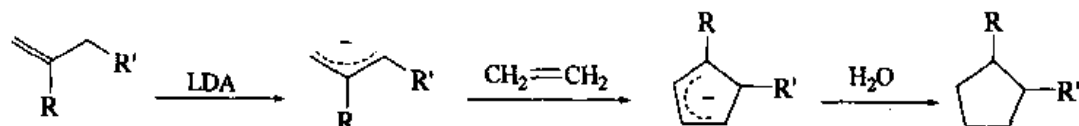
- 1 Williams J R, Callahan J F. *J. Chem. Soc., Chem Commun.* 1979, 404
- 2 Ghosh S et al. *J. Org. Chem.* 1987, **52**; 83
- 3 Pirrung M C et al. *J. Org. Chem.* 1987, **52**; 3603
- 4 Kumar A, Singh A, Devaprabhakara D. *Tetrahedron Lett.* 1976, 2177
- 5 Bernassan J M et al. *J. Org. Chem.* 1993, **52** (10); 1987
- 6 Kelly T R, Montury M. *Tetrahedron Lett.* 1978, 4309
- 7 Gassman P G, Singleton D A. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, **106**; 7993
- 8 Li L S, Wu Y K, Hu Y J et al. *Tetrahedron: Asymmetry*. 1998, **9**; 2271
- 9 Hattori K, Yamamoto H. *Synlett*. 1993, 129
Hattori K, Yamamoto H. *Tetrahedron*. 1993, **49**; 1749
- 10 Masamune S, Reed III L A, Davis J T et al. *J. Org. Chem.* 1983, **48**; 4441
Choy W, Reed III L A, Masamune S. *J. Org. Chem.* 1983, **48**; 1137
- 11 Corey E J, Ishihara K. *Tetrahedron Lett.* 1992, **33**; 6807

1.5.3 法 丙烯基负离子的环加成

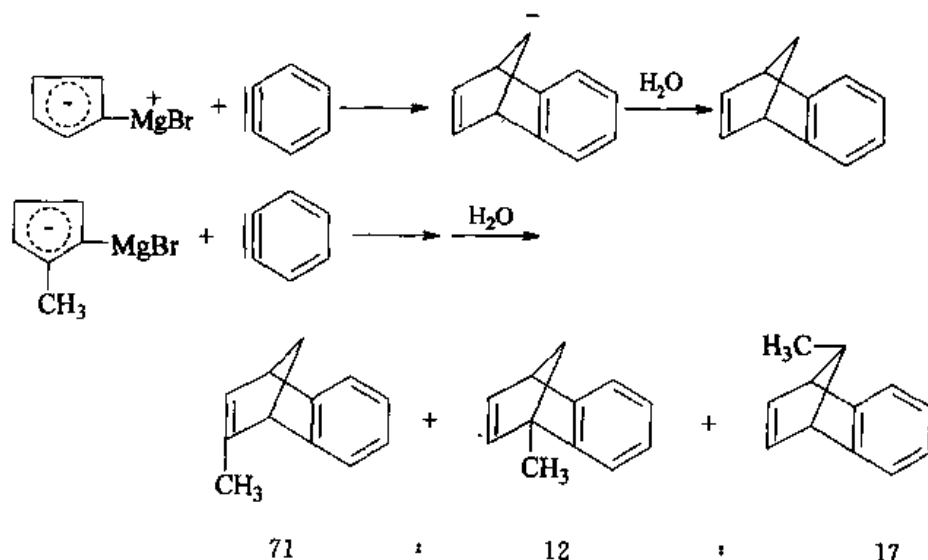


丙烯基负离子与烯烃的环加成也属于 $[4+2]$ 环加成反应。通过这一反应，可以方便地合成五元碳环化合物。

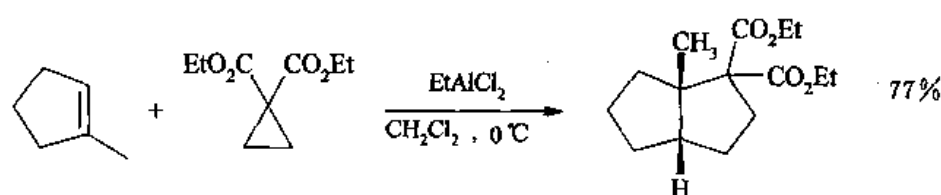
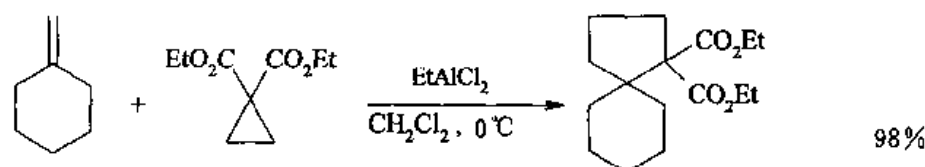
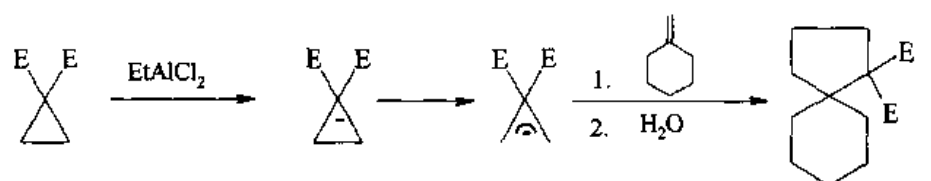
丙烯基负离子可以借助适当的碱脱去丙烯衍生物的 α -质子而制得。若有烯烃存在，则生成的丙烯基负离子会立即与之反应，得环加成产物。丙炔负离子亦有类似反应。



溴化环戊二烯基镁可以看成是环状的丙烯基负离子，它能与苯炔加成。若用溴化甲基环戊二烯基镁进行上述反应，则生成 1-甲基、2-甲基及顺式 9-甲基加成物，2-甲基加成物的优先生成，可能是立体位阻的缘故^[1]。



丙烯基负离子亦可通过环丙烷衍生物失去质子所生成的环丙基负离子开环而制得，若有烯烃存在随即发生环加成反应^[2]。



参 考 文 献

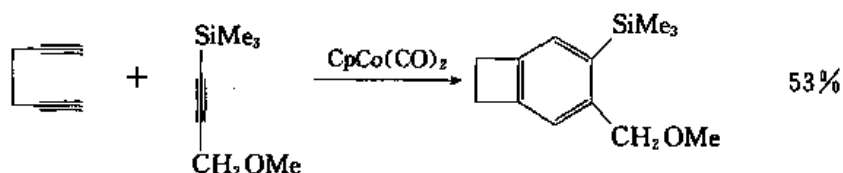
- 1 Ford W T et al. *J. Org. Chem.* 1971, **36**, 3979
- 2 Beal R B et al. *J. Org. Chem.* 1986, **51**, 4391

1.5.4 法 炔烃三聚成环

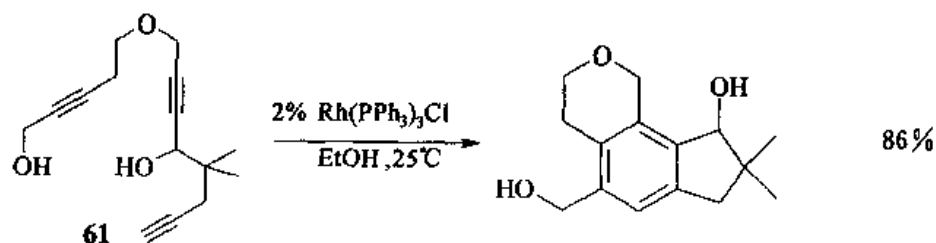


炔烃三聚成环反应可用来合成多烷基苯。乙炔三聚成苯曾是工业上生产苯的一种方法，但通常产率不高。近年来，过渡金属络合物催化的不同分子间及分子内的三炔环化的研究取得较大进展。

例一 在钴配合物催化下，1, 5-己二炔与（三甲基硅基炔丙基）甲基醚反应，生成环化产物^[1]。



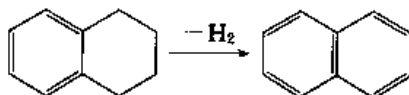
例二 在乙醇中，在摩尔质量为 2% 的 $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$ 催化下，三炔化合物 (61) 的分子内环化反应^[2]。



参 考 文 献

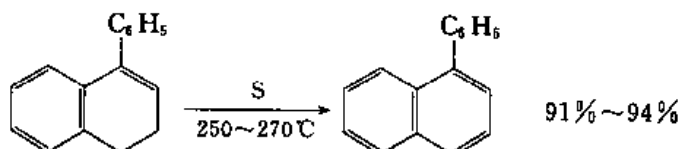
- 1 Saward C J and Vollhardt K P C. *Tetrahedron Lett.* 1975, 4539
- 2 Nelson S J and Stevenson P J. *Tetrahedron Lett.* 1988, **29**, 813

1.6 脱氢反应



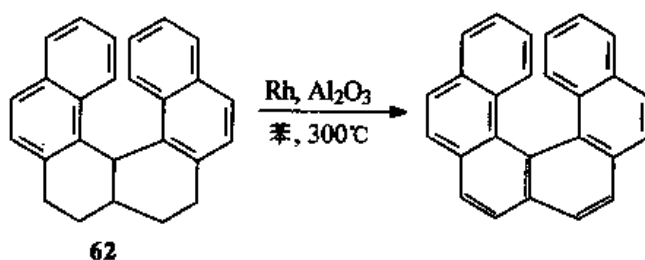
饱和及部分饱和的六元脂环化合物经脱氢反应转化成相应的芳烃。常用的脱氢试剂有硫、硒等，反应一般需要在 200℃ 以上进行。

例 1-苯基萘的合成^[1]。



脱氢反应是催化氢化的逆反应，所以在催化氢化中所用的铂、钨、镍、铑等催化剂也可用于脱氢反应。脱去的氢以氢气形式放出，或者用氢接受体（常用苯）吸收转化。

例 在铑催化下，化合物 (62) 与苯一起在 300℃ 脱氢反应生成螺并芳烃^[2]。



参 考 文 献

- 1 Weiss R. *Organic Syntheses. Coll. Vol. 3.* New York: John Wiley & Sons, 1955. 729
- 2 Newman M S, Lednicer D. *J. Am. Chem. Soc.* 1956, 4765

(赵建奎、王彦广)

第2章 烯 烃

2.1 消除反应

消除反应是合成烯烃的重要方法，本节所述的消除反应绝大多数均属 β -消除反应。虽然多种化合物可进行消除反应形成碳—碳键，但它们具有某些共同特征。首先是消除方向，一般而言，不对称卤代烃、醇、羧酸酯、黄原酸酯等消除时，优先生成多取代烯烃（Зайцев 法则），而季铵盐及碱的裂解，则优先生成少取代烯烃（Hofmann 法则）。消除反应的另一特征是反应的立体化学，一般而言，卤代烃、醇、 β -卤代醇、季铵碱等均按反式消除；而酯及氧化胺的裂解则按顺式消除。因此，选择不同的反应途径，可以合成顺反异构的烯烃。

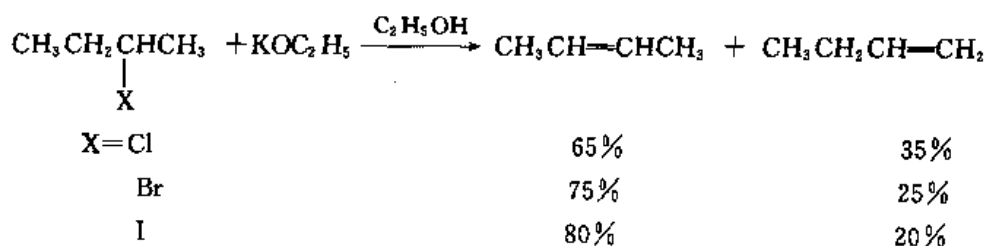
卤代烃脱卤化氢是沿用已久的烯烃的合成法，选择性好，反应条件温和的新试剂仍不断出现（2.1.1 法），醇是易得的原料，它的脱水是应用普遍的合成烯烃的方法（2.1.2 法）。二卤化物脱卤，副反应少，常用于烯烃的提纯和双键的保护（2.1.4 法）。季铵盐及其碱的热解既可用于烯烃的合成，亦可用于胺的结构测定（2.1.5 法）。羧酸酯、黄原酸酯、氧化胺热解法，不需另外的试剂，具操作简便、副反应少（2.1.6 法、2.1.7 法、2.1.8 法）的特点。二甲基亚砷的烃化消除是合成增加一个碳原子的末端烯烃的方法（2.1.9 法）。环氧乙烷、环硫乙烷的消除的立体选择性与反应试剂有关，提供了合成顺反异构烯烃的方法（2.1.10 法）。 α -二醇可通过环状过渡状态进行消除，是顺反异构多取代烯烃的立体定向的合成方法（2.1.11 法）。邻位二羧酸的氧化脱羧法适合于制备环状烯烃（2.1.12 法）。 β -羟基酸是易得的原料，它的脱羧-脱水反应亦是合成烯烃的良好方法（2.1.13 法）。

2.1.1 法 卤代烃脱卤化氢



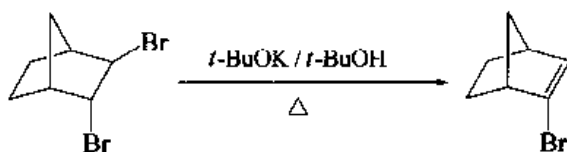
在碱的作用下，卤代烃脱卤化氢反应是沿用已久的合成烯烃常用的方法之一，但新的试剂仍不断涌现^[1]。常用的碱性试剂有：碱金属氢氧化物的醇溶液，碱金属醇的醇溶液或二甲基亚砷或二甲基甲酰胺溶液以及各种胺类，如三乙胺、吡啶、喹啉等均为常用的有机碱^[2]。最近利用 1, 5-二氮双环-[3.4.0]-5-壬烯（DBN）、1, 5-二氮双环[5.4.0]-5-十二烯（DBU）^[3]，作为有机碱，它具有反应条件缓和，产率高的特点。

例一 2-卤丁烷与乙醇钾在乙醇中反应，优先生成热力学稳定的多取代烯烃^[4]。

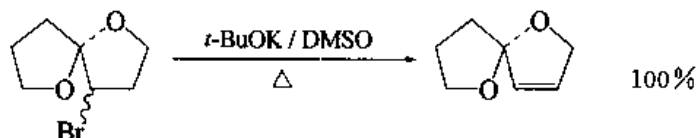


例二 2, 3-二溴双环[2.2.1]庚烷，在叔丁醇钾及叔丁醇中反应，生成相应的溴

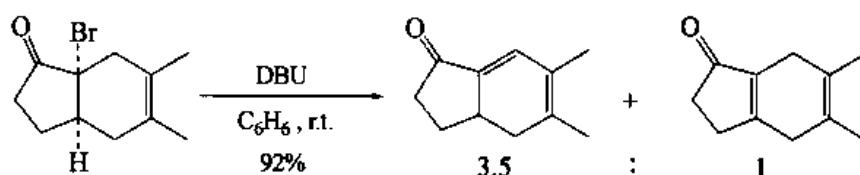
代烯^[6]。



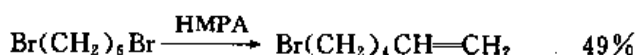
例三 1, 6-二氧-4-溴螺 [4. 4] 壬烷在 DMSO 中, 用叔丁醇钾处理, 得相应的二氧代螺 [4. 4] 壬烯^[6]。



例四 在 DBU 作用下, 1-溴-3, 4-二甲基双环 [4. 3. 0] -3-壬烯-9-酮于室温下即可顺利地发生脱溴化氢^[7]。



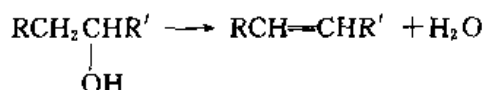
例五 有时在六甲基磷酰胺中, 不需碱的存在, 亦能发生卤代烃的脱卤化氢反应。如 ω-溴代-1-己烯的合成^[8]。



参 考 文 献

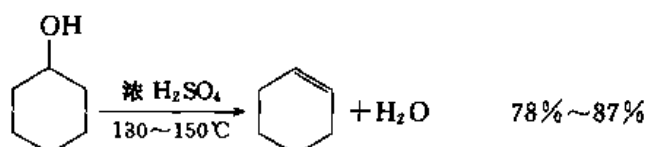
- Gartsch R A, Zavada J. *Chem. Rev.* 1980, **80**, 453
Chae M Y, Cherian X M, Czarnik A W. *J. Org. Chem.* 1993, **58**, 5797
Bansch R A, Lee J G. *J. Org. Chem.* 1990, **55**, 5247
Baldwin J E, Widdison W C. *J. Amer. Chem. Soc.* 1992, **114**, 2245
Zanoni G, Vidari G. *J. Org. Chem.* 1995, **60**, 5319
Mahaderan A, Fuchs P L. *J. Amer. Chem. Soc.* 1995, **117**, 3272
Croft A P, Bartsch R A. *J. Org. chem.* 1994, **59**, 1930
- Schaefer J P, Enders L. *Org. Syn. Coll. Vol.* 5. 1973, 285
Ropp G A, Coyner E C. *Org. Syn. Coll. Vol.* 4. 1963, 727
Emerson W S, Patrick T M Jr. *Org. Syn. Coll. Vol.* 4. 1963, 490
- Martinez A G et al. *Tetrahedron Lett.* 1992, **33**, 2043
Liu H J, Shia K S. *Tetrahedron Lett.* 1995, **36**, 1817
Tidwell H, Peat A S, Buchwaid L. *J. Org. Chem.* 1994, **59**, 7164
Johnson C R, Harishnan L S, Golebiowski A. *Tetrahedron Lett.* 1994, **35**, 7735
Alvayez E et al. *J. Org. Chem.* 1994, **59**, 2848
- Saunders W H et al. *J. Amer. Chem. Soc.* 1965, **87**, 2401
Bartch B A, Bunnet J F. *J. Amer. Chem. Soc.* 1968, **90**, 408
- Paquette L A, Maynard G D. *J. Amer. Chem. Soc.* 1992, **114**, 5018
- Lawson E N et al. *J. Org. Chem.* 1993, **58**, 2501
- Liu H J, Shia K S. *Tetrahedron Lett.* 1995, **36**, 1817
- Raner K D, Strauss C R, Trainer R W. *J. Org. Chem.* 1995, **60**, 2456

2.1.2 法 醇的脱水



虽然上述卤代烃脱卤代氢是烯经常用的合成方法，但合成简单的烯烃时，醇往往是更易获得的原料。醇的酸催化脱水法应用最为普遍，脱水速度是叔醇>仲醇>伯醇。醇的脱水和卤代烃消除类似，不能获得单一的烯烃。例如，1-丁醇以酸催化脱水时，主要生成多取代烯烃 2-丁烯，但亦生成少量的 1-丁烯。常用的酸性脱水剂有硫酸、磷酸、草酸、五氧化二磷等^[1]，而新的试剂不断出现^[2]。

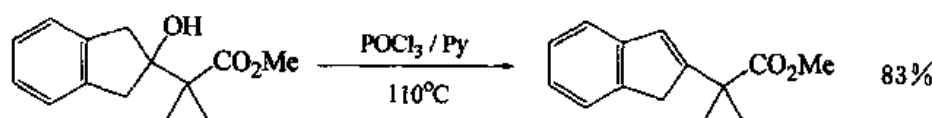
例一 环己醇与浓硫酸于 130~150℃ 共热，生成环己烯^[1]。



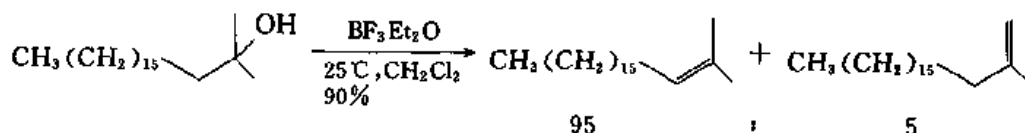
例二 硫酸氢钾亦是常用的脱水剂，特别适用于苯乙烯类化合物的合成^[3]。如：



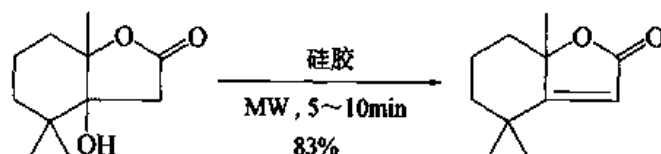
例三 许多无机酸酰卤，如亚硫酰氯、二氯氧磷都是醇脱水的有效试剂^[4]。如：



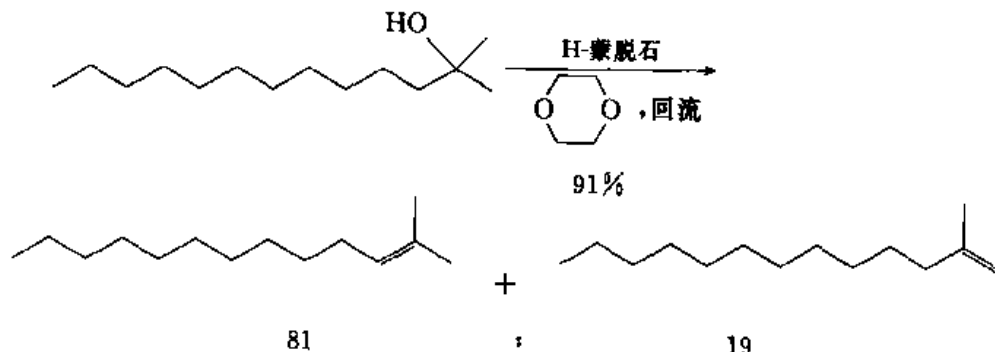
例四 醇在三氟化硼-乙醚作用下，能在十分温和的条件下脱水，如 2-甲基-2-十九醇的脱水^[5]。



例五 在微波促进下脱水，具有时间短的优点。如下列化合物在硅胶存在下，经微波促进在较短的时间里完成脱水反应^[6]。

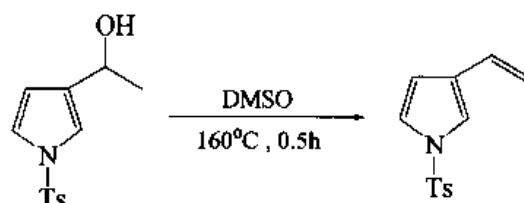


例六 蒙脱石作为醇脱水催化剂，具有产品分离方便的优点^[7]。如 2-甲基-2-十三醇的脱水。



例七 仲醇、叔醇在非质子极性溶剂如二甲亚砜或六甲基磷酰胺中加热，即可以良好产率

生成相应的烯烃。如 *N*-(对甲苯磺酰基)-3-乙基吡咯的合成^[8]。

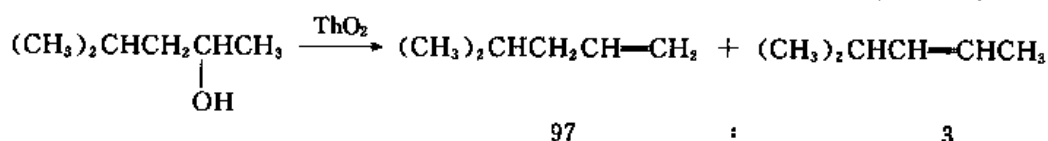


例八 环丙基甲醇类化合物在某些含卤的试剂存在下,在发生脱水的同时还伴随环丙基环的开环氯化,生成高烯丙基卤化物。如环丙基正戊基甲醇在三甲基氯硅烷和溴化锂存在下,发生脱水开环-氯化反应^[9]。



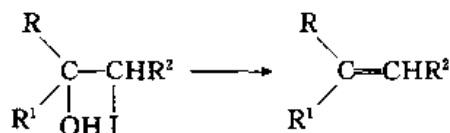
醇亦可进行催化脱水,例如将醇的蒸气通过 350~400℃ 的三氧化二铝催化剂,即可顺利脱水生成烯烃。由于醇及生成的烯烃与催化剂的接触时间较短,可以减少异构化等副反应。因此,醇类的催化脱水在工业生产中的应用较广。一般而言,采用三氧化二铝催化脱水,主要生成多取代烯烃;而采用稀土金属氧化物如二氧化钍作催化剂,其消除方向与三氧化二铝作催化剂的情况不同,主要生成少取代烯烃,提供了由仲醇合成末端烯烃的方法^[10]。

例 4-甲基-2-戊醇通过 387℃ 的二氧化钍催化剂,则以 87% 的转化率生成烯。



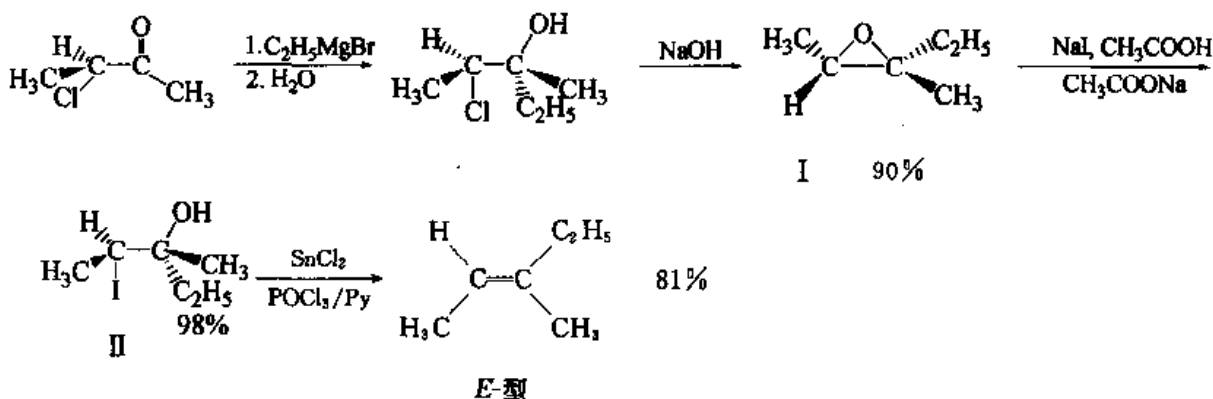
参 考 文 献

- 1 Coleman G H, Sohston H F. *Org. Syn. Coll.* Vol. 1. 1941, 183
Corson B B, Ipatieff V N. *Org. Syn. Coll.* Vol. 2. 1943, 151
Brown H C et al. *J. Org. Chem.* 1985, **50**, 2179
Screttas C G, Smonou I C. *J. Org. Chem.* 1988, **53**, 893
- 2 Akita H et al. *Tetrahedron Lett.* 1990, **31**, 1731
Stokker G E. *J. Org. Chem.* 1994, **59**, 5983
Necula A et al. *J. Org. Chem.* 1995, **60**, 3448
- 3 Zhang Y, Schuster G B. *J. Org. Chem.* 1994, **59**, 1855
- 4 Bunce R A, Schilling C L. *J. Org. Chem.* 1995, **60**, 2748
Rong G B, Keese R. *Tetrahedron Lett.* 1990, **31**, 5617
Bennani Y L, Sharpless K B. *Tetrahedron Lett.* 1993, **34**, 2083
- 5 Posner C H et al. *Tetrahedron Lett.* 1991, **32**, 6489
- 6 Subbaraju G V, Manhas MS, Bose A K. *Tetrahedron Lett.* 1991, **32**, 4871
- 7 Kanfam M L, Sonthi P L, Siddigui M F. *Tetrahedron Lett.* 1993, **34**, 1185
- 8 Settambolo R et al. *J. Org. Chem.* 1993, 7899
Patro B, Ila H, Junjappa H. *Tetrahedron Lett.* 1992, **33**, 809
- 9 Blame G, Fournet G, Gore J. *Tetrahedron Lett.* 1986, **27**, 1907
Fish P V, Johnson W S. *J. Org. Chem.* 1994, **59**, 2324
Paguette L A, Ezguerra, He W. *J. Org. Chem.* 1995, **60**, 1435

2.1.3 法 β -卤醇消除次卤酸

β -卤醇在一些金属或金属盐的作用下,可消除次卤酸生成烯烃,其中以 β -碘醇的产率最好^[1]。这一反应亦具有反式消除的特点,因此选择适当的 β -卤醇,即可立体选择地合成一定构形的烯烃。

例一 3-氯-2-丁酮与有机镁试剂按 Cram 法则加成生成构形为(I)的 β -卤醇。为了提高产率,让它通过环氧化物转变成 α -碘醇(II),然后用氯化亚锡、三氯氧磷及吡啶反应,立体选择地生成 *E*-型-3-甲基-2-戊烯^[1]。

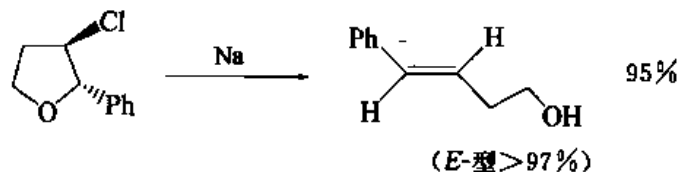


例二 2-(1-羟基-2,2,2-三氯乙基)-3,3-二甲基环丙基甲酸乙酯在铝及溴化铅作用下脱次氯酸,生成相应的烯烃^[2]。



与上述反应类似, β -氯代环氧化物可在一些金属或金属盐的作用下,发生脱卤开环反应,可以得到相应的不饱和醇^[3]。

例一 2-苯基-3-氯四氢呋喃在金属钠作用下转化成 4-苯基-3-丁烯醇^[4]。

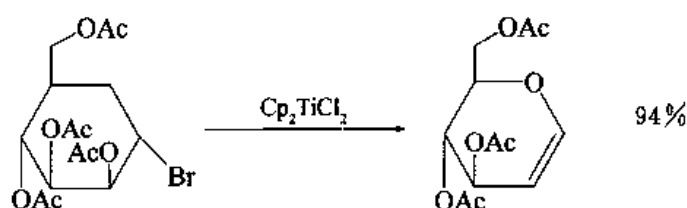


例二 用电解的方法,亦能使 β -卤代环氧化物发生脱卤开环反应^[5]。



β -卤代酯发生类似的反应,生成烯烃^[6]。

例一 下列溴代糖的衍生物在二氯二茂钛作用下发生脱溴、脱乙酰基反应^[7]。



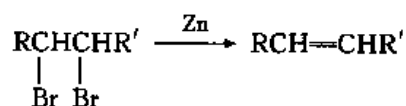
例二 下列碘代内酯在碘化钠和三甲基氯硅烷作用下,发生脱溴开环反应,生成相应的不饱和酸^[8]。



参 考 文 献

- 1 Corforth J W. *J. Chem. Soc.* 1959,112
McMurry J E, Hoz T. *J. Org. Chem.* 1975,40,3797
Barluenga J, Florez J, Yus M. *Chem. Commun.* 1982,1153
Barluenga J et al. *Tetrahedron Lett.* 1989,30,5927
Guevel R., L. A. Paquette, *J. Amer. Chem. Soc.* 1994,116,1776
- 2 Tanaka H et al. *J. Org. Chem.* 1989,54,444
- 3 Gauthier J Y, Guindon Y. *Tetrahedron Lett.* 1987,28,5985
Sarandeses L A, Luehe T L. *J. Org. Chem.* 1992,57,2757
Marshall J A, Sedrani R. *J. Org. Chem.* 1991,56,5496
Ziegler P E, Sobolov S B. *J. Amer. Chem. Soc.* 1990,112,2749
Lee E, Shin I J, Kim T S. *J. Amer. Chem. Soc.* 1990,112,260
Furstner A et al. *J. Org. Chem.* 1991,56,2213
Oikawa M et al. *J. Org. Chem.* 1995,60,5048
Paolucci C, Mazzint C, Fava A. *J. Org. Chem.* 1995,60,169
- 4 Crombie L, Rainbow L J. *Tetrahedron Lett.* 1988,29,6517
- 5 Bhuvaneswari N, Venkatachalam C S, Balasubramanian K K. *Tetrahedron Lett.* 1994,35,1409
- 6 Danishefsky S J, Lee J Y. *J. Amer. Chem. Soc.* 1989,111,4829
Isobe M et al. *Tetrahedron Lett.* 1990,31,3327
- 7 Cavallaro C L, Schwartz J. *J. Org. Chem.* 1995,60,7055
- 8 Corey E J, Wright S W. *Tetrahedron Lett.* 1984,25,2729

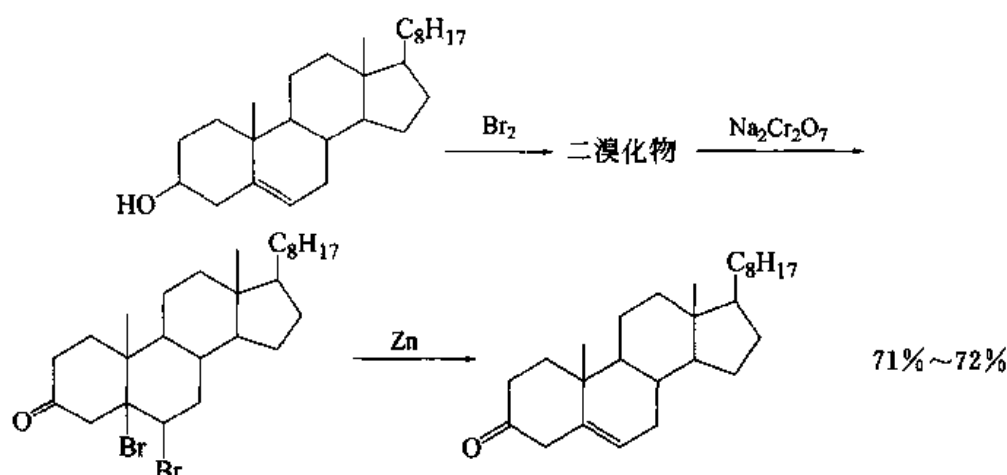
2.1.4 法 二卤化物脱卤



由于1,2-二卤化物通常由烯烃与卤素加成获得,因此,本法的应用受到一定的限制。但本反应条件温和,生成烯烃时没有异构化及重排等副反应,因此,可将用其他方法制得的烯烃粗品首先转化成1,2-二卤化物,继而用本法再转变成原来的烯烃,以达到纯化的目的。利用

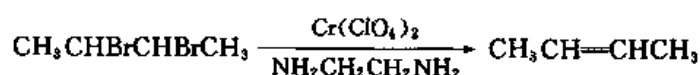
类似程序,可作为氧化分子中存在的其他基团时,作为保护双键的一种重要方法。锌粉在甲醇、乙醇或乙酸中,钠在液氨中,均是常用的脱卤试剂^[1]。

例 胆甾-5-烯-3-酮的合成^[2]

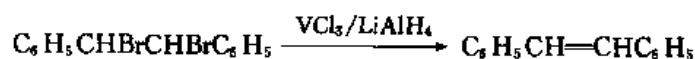
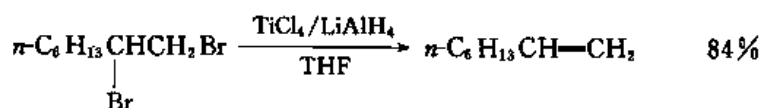


一些低价金属盐及金属有机化合物如烷基锂或二烷基铜锂亦是二卤化物还原消除的有效试剂。

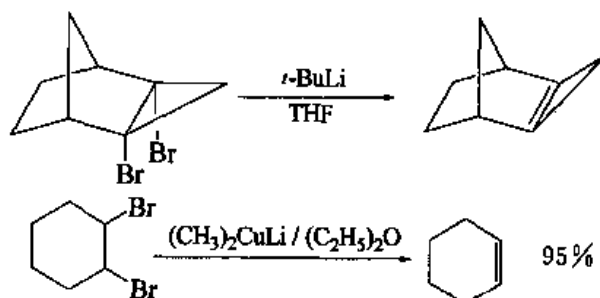
例一 二价铬盐在二甲基甲酰胺水溶液中与乙二胺配合,继而与 1,2-二卤化物在室温下反应,几乎以定量产率生成烯烃^[3]。



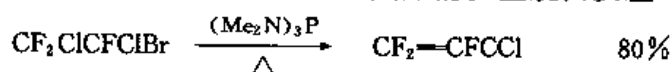
例二 二价钛及二价钒可分别由四氯化钛及三氯化钒与氢化铝锂反应制得,它们与 1,2-二卤化合物反应,高产率地生成烯烃^[4]。如 1-辛烯的合成。



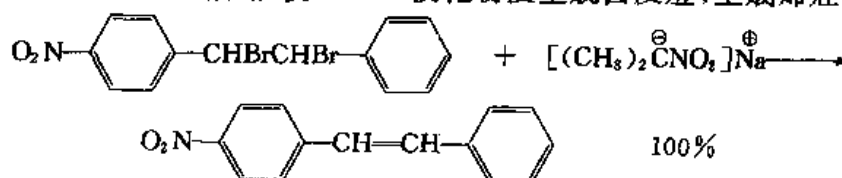
例三 烷基锂、二烷基铜锂亦可使 1,2-二卤化物高产率地生成烯烃^[5]。



例四 1,2-二卤化物在六甲基亚磷酰胺中加热亦能发生脱卤反应^[6]。



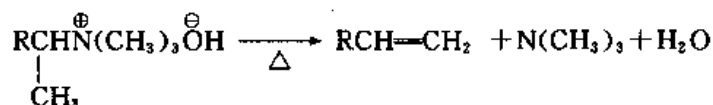
例五 硝基烷形成的共轭碱,能使 1,2-二溴化物发生脱卤反应,生成烯烃^[7]。



参 考 文 献

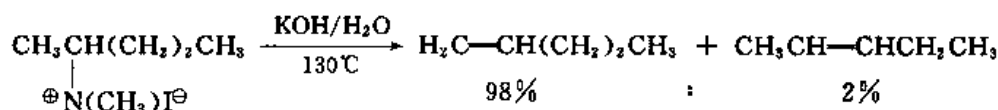
- 1 Vedejs E, Duncan S M, Haight A. R. *J. Org. Chem.* 1993, **58**, 3046
Hung M H, Rozen S, Smart B E. *J. Org. Chem.* 1994, **59**, 4332
Jing N, Lemal D M. *J. Org. Chem.* 1994, **59**, 1844
Wang X M et al. *J. Org. Chem.* 1993, **58**, 7498
Tsuji T et al. *J. Amer. Chem. Soc.* 1995, **117**, 9804
- 2 Smith C W, Norton D G. *Org. Syn. Coll.* Vol. 4 1963, 348
Fieser L F. *Org. Syn. Coll.* Vol. 4 1963, 195
- 3 Koch K, Singleton D M. *J. Amer. Chem. Soc.* 1968, **90**, 1582
Koch K et al. *Tetrahedron Lett.* 1968, **24**, 3503
- 4 Olah G A, Prakash G K S. *Synthesis* 1976, 607
Ho T L, Olah G A. *Synthesis* 1977, 170
- 5 Posner G H, Thing J S. *Syn. Commun.* 1973, **3**, 281
Chenter P J, Bauer M J, Hodge C L. *J. Org. Chem.* 1992, **57**, 5959
- 6 Montanari V. *J. Org. Chem.* 1992, **57**, 5018
- 7 Cho B R, Lee E K, Kim H S. *Tetrahedron Lett.* 1995, **36**, 5801

2.1.5 法 季铵盐及其碱的热解 (Hofmann 裂解)

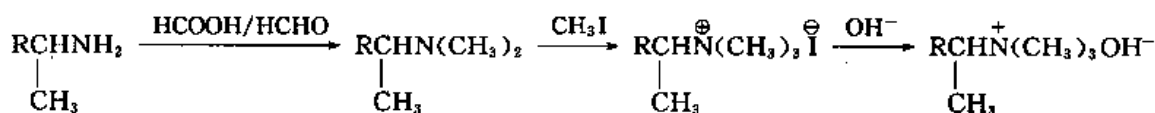


季铵盐及其碱的热解法已广泛用于胺类、含氮杂环化合物、生物碱类的结构测定, 以及消除反应机理的研究, 偶而也用于合成^[1]。与卤代烃消除生成多取代烯烃相反, 它优先形成少取代的烯烃。

例 三甲基-2-戊基铵碱热解, 主要生成 1-戊烯^[1]。

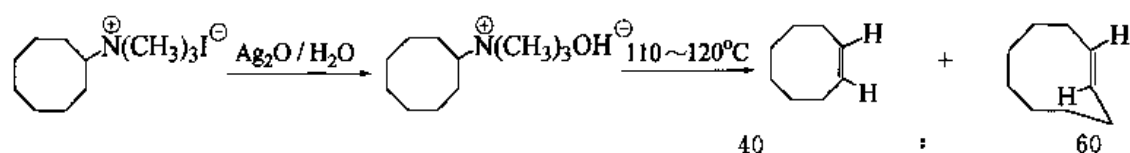


季铵盐及其碱的热解亦具有反式消除的特征。反应的程序是先将胺转变成季铵碱, 继而进行热解。

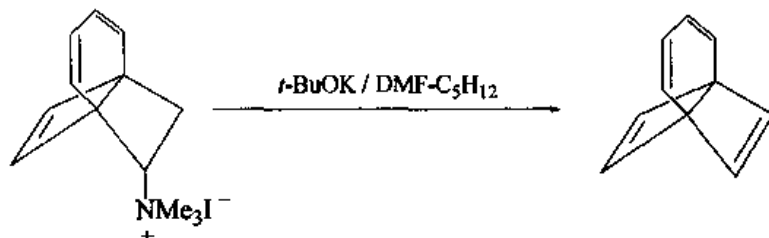


常用的碱性试剂有氧化银、氢氧化钠、氢氧化钾、乙醇钠及叔丁醇钾等。这一反应对脂肪族、脂环族、杂环族胺均能得满意的结果。对脂环胺而言, 小于六元环者仅得顺式烯烃, 七元环以上者可得顺式及反式混合物, 其中往往以反式为主。

例一 N, N, N-三甲基环辛铵碱热解时, 生成 60% 的反式环辛烯及 40% 顺式环辛烯^[2]。



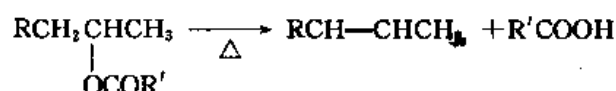
例二 三环 [4.2.2.0^{1,6}] -2, 4, 7, 9-癸四烯的合成^[3]。



参 考 文 献

- 1 Cope A C, Trumbell E R. *Org. Reactions* 1960, **11**: 317
- 2 Cope A C, Bach R D. *Org. Syn. Coll.* Vol. 5 1973, 315
- 3 Tsuji T et al. *J. Amer. Chem. Soc.* 1995, **117**: 9804

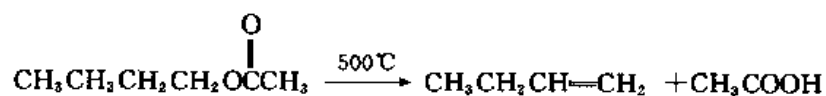
2.1.6 法 羧酸酯的热解



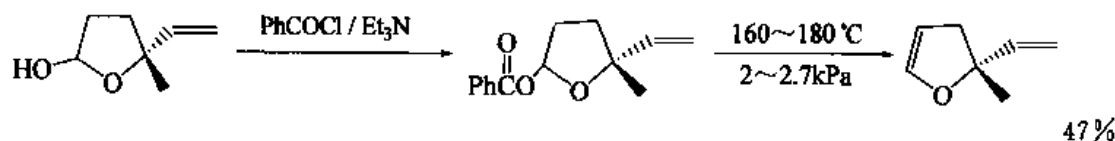
酯的热解是合成烯烃的重要方法，它提供了由醇合成烯烃的另一条路线。但它没有醇脱水时那些异构、重排等副反应，更具合成价值。一般认为，反应是按环状过渡态的协同机理进行，因此在立体化学上，它与以上诸反应的反式消除不同，它属顺式消除。

羧酸酯的热解通常在 300~500℃ 进行，既可将酯直接加热到所需温度，亦可将酯的蒸气通过加热的管子。一般产率较好，而且不需要其他反应试剂及溶剂，产品易于提纯。在合成中以乙酸酯应用最广，其他酯如硬脂酸酯、芳香酸酯、碳酸酯、氨基甲酸酯等均有应用^[1]。

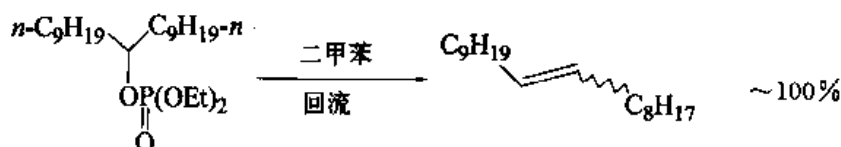
例一 酯的热解特别适合末端烯烃的合成。在氮气下，乙酸正丁酯在 500℃ 热解，几乎以定量产率生成 1-丁烯^[1]。



例二 酯的热解可在真空下进行，如 5-甲基-5-乙烯基-4, 5-二氢呋喃的合成^[2]。

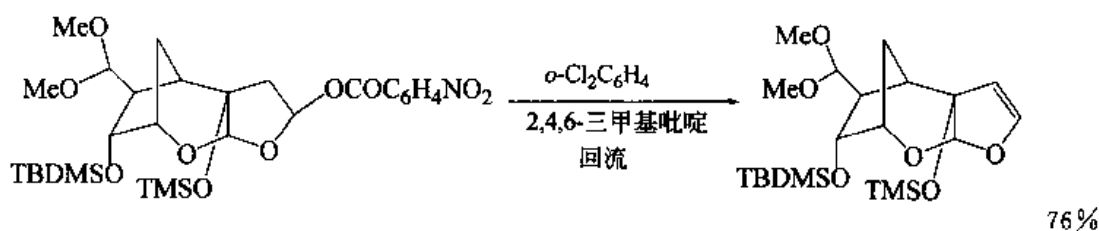


例三 9-十九烯在二甲苯回流的温度下，磷酸酯亦能发生顺式消除，生成烯烃^[3]。

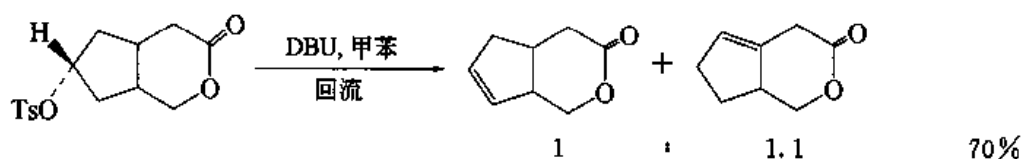


与酯的热解消除不同,在碱的存在下对硝基苯甲酸酯的消除成烯是按类似于碱促进的卤代烃消除卤化氢的机理进行的^[4]。

例一

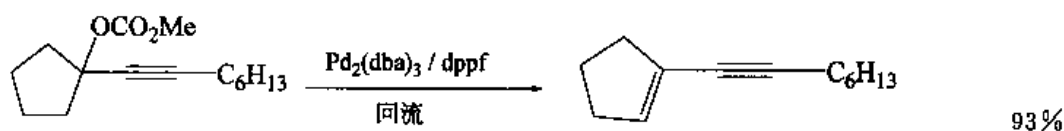


例二 碱作用磺酸酯的消除应按 E2 消除机理进行^[5]。



在钯催化下,酯的消除可在较温和的条件下进行,但其反应机理不同于酯的热解^[6]。

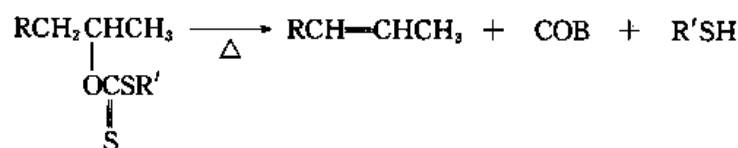
例 1-辛炔基环戊烯的合成^[6]。



参 考 文 献

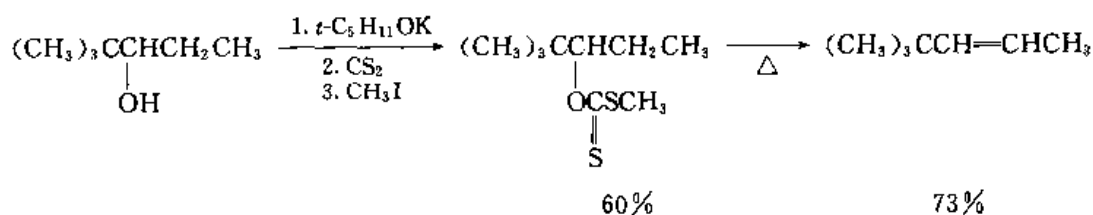
- Depuy C H, King R W. *Chem. Rev.* 1960, **60**: 431
Shi B et al. *J. Org. Chem.* 1994, **59**: 845
Civitello E R, Rapoport H. *J. Org. Chem.* 1994, **59**: 3775
- Lord M D et al. *J. Org. Chem.* 1995, **60**: 191
- Shimagaki M et al. *Tetrahedron Lett.* 1995, **36**: 719
- Henry K J Jr, Reid B F. *J. Org. Chem.* 1994, **59**: 5128
- Zanoni G, Vidari G. *J. Org. Chem.* 1995, **60**: 5319
Shibuya M, Sakai Y, Naoe Y. *Tetrahedron Lett.* 1995, **36**: 897
Bartsch R A, Lee J G. *J. Org. Chem.* 1990, **55**: 5247
- Mandai T et al. *Tetrahedron Lett.* 1993, **34**: 7615

2.1.7 法 黄原酸酯的热解 (чугаев 反应)

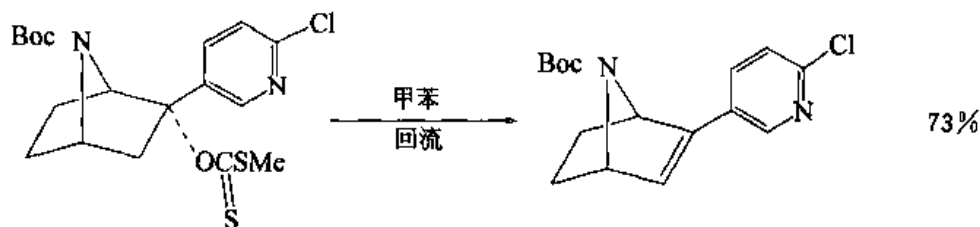


本法与羧酸酯热解法类似,亦是通过对顺式消除机理进行的^[1]。本法的特点是热解温度较低(100~200℃),因此,特别适用于那些对热敏感的烯烃的合成。

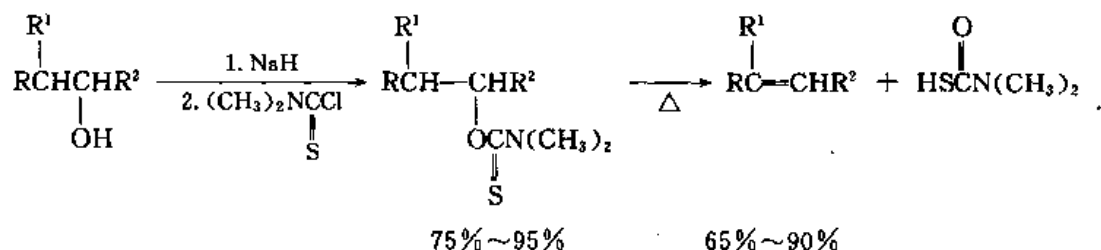
例一 2,2-二甲基-3-戊醇直接加热脱水,往往生成重排产物,但利用本法可获得较好产率的 4,4-二甲-2-丁烯^[2]。



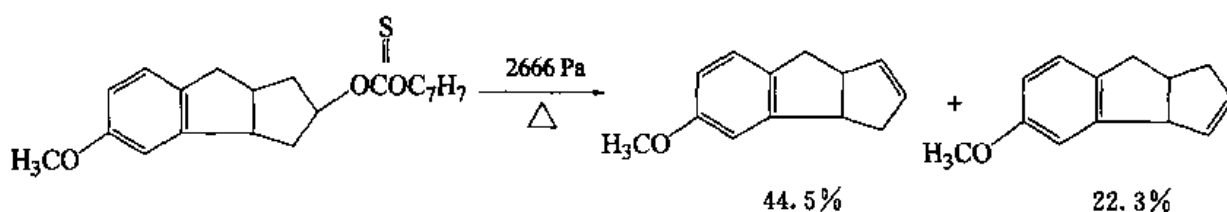
例二 下列黄原酸酯在甲苯中加热回流,即可顺利消除,形成烯烃^[3]。



本法的不足之处在于黄原酸酯需多步合成,且在热解时又会掺杂含硫杂质,带来分离困难。利用 *N,N*-二甲基硫代氨基甲酸酯与伯醇钠或仲醇钠反应,生成的 *N,N*-二甲基硫代氨基甲酸酯在 180~200℃ 热解,亦可生成烯烃。此法特点是方法简便、产率较高^[4]。



硫代碳酸酯的热解,亦能生成烯烃^[5]。



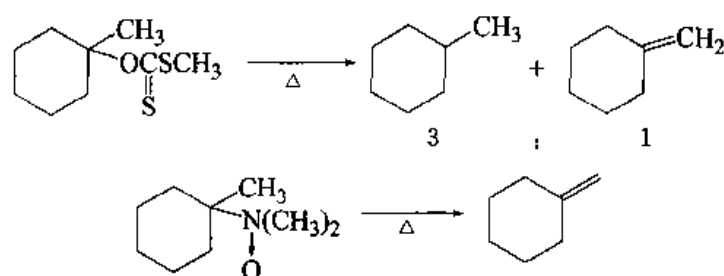
参 考 文 献

- 1 Naege H R. *Org. Reactions*. 1962, **12**: 57
- 2 Schurman I, Boord C E. *J. Amer. Chem. Soc.* 1933, **55**: 4930
Paguette, L A et al. *J. Amer. Chem. Soc.* 1992, **114**: 2644
- 3 Fletcher S R et al. *J. Org. Chem.* 1994, **59**: 1771
- 4 Newman M S, Hetzel F W. *J. Org. Chem.* 1969, **34**: 3604
- 5 Aeibi R, Luef W, Keese R. *J. Org. Chem.* 1994, **59**: 1199
Lin T S, Luo M Z, Liu M C. *Tetrahedron Lett.* 1994, **35**: 3477

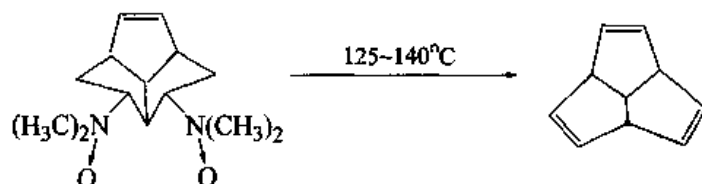
2.1.8 法 氧化胺的热解 (Cope 反应)

氧化胺的热解与黄原酸酯热解类似,亦可在较低的温度下 (120~150℃) 进行^[1]。若用二甲基亚砜、四氢呋喃作混合溶剂,反应可在 25℃ 进行^[2]。本法在范围上虽没有季铵碱法普遍,但它具有操作简便和没有异构化的优点。它的另一特点是脂环族氧化胺热解获得单一产物,而相应的羧酸酯、黄原酸酯热解时往往获得混合产物。

例一 亚甲基环己烷的合成^[3]。



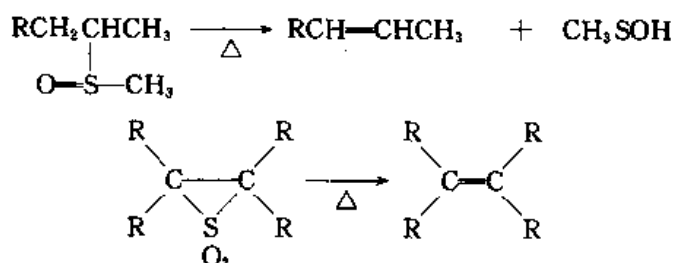
例二 利用本法可合成高张力的 Triquinacene^[4]。



参 考 文 献

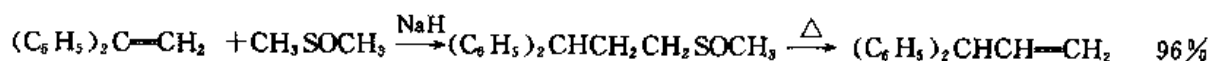
- 1 Cope A C, Trumbell E R. *Org. Reactions*. 1960, **11**: 361
Harding K E, Clement K S, Tseng C Y. *J. Org. Chem.* 1990, **55**: 4403
Stevens R V et al. *J. Amer. Chem. Soc.* 1986, **108**: 1039
Panday S K, Brwiet D G, Langlois N. *Tetrahedron Lett.* 1994, **35**: 6673
- 2 Cram D J et al. *J. Amer. Chem. Soc.* 1962, **84**: 1734
- 3 Depuy C H, King R W. *Chem. Rev.* 1960, **60**: 431
- 4 Woodward R B et al. *J. Amer. Chem. Soc.* 1964, **86**: 3162

2.1.9 法 亚砷及砷的热解

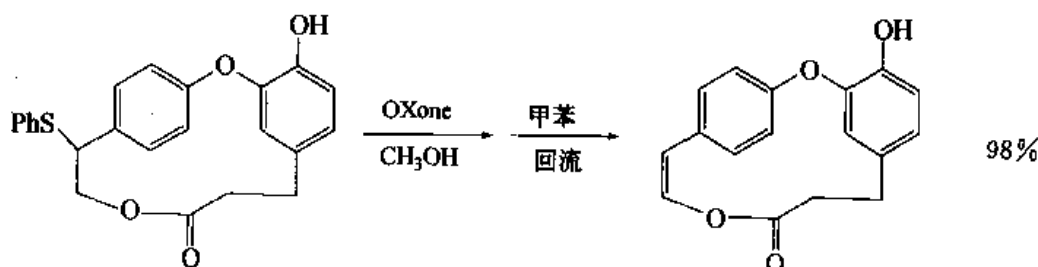


亚砷热解时, 发生顺式消除生成烯烃^[1]。由于亚砷 RCH_2SOCH_3 , 可由二甲基亚砷的烃化反应而得, 它的热解是由烃化剂合成增加一个碳原子的末端烯烃的方法^[2]。

例一 在氢化钠存在下, 1, 1-二苯乙烯与二甲基亚砷进行烃化反应, 继而在减压下, 于 150~200°C 热解, 生成 3, 3-二苯基丙烯^[3]。

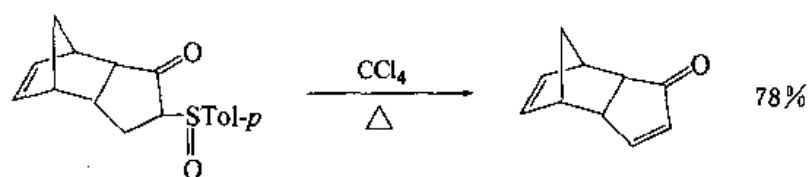


例二 亚砷可以从硫醚氧化而得。因此, 在分子的某一位置, 若能引入一烃硫基, 则通过氧化、继而热解, 可在该处形成一个碳碳双键^[4]。



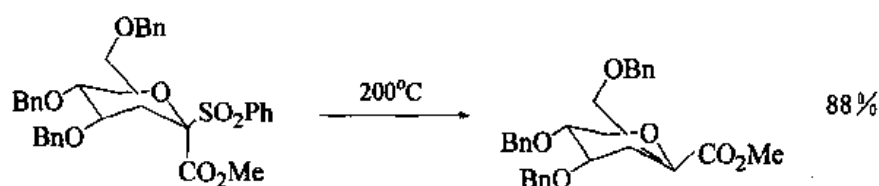
例三 羰基化合物的 α -位极易引进亚砷酰基，接着热分解，这是合成 α, β -不饱和羰基化合物常用的方法^[5]。

如

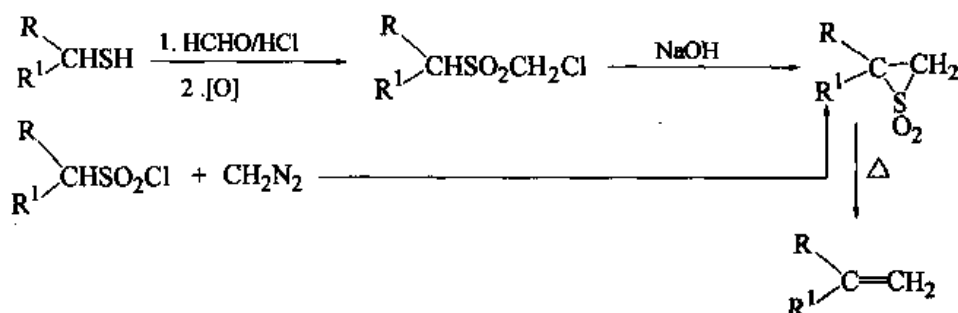


与亚砷类似，砜亦能发生热解生成烯烃，常用于 α, β -不饱和羰基化合物的合成^[6]。

例一

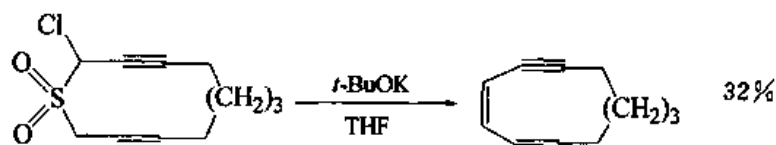


例二 1, 1-二氧硫代环丙烷是一类环状砜，它可由多种方法制得，继而热解成烯^[7]。



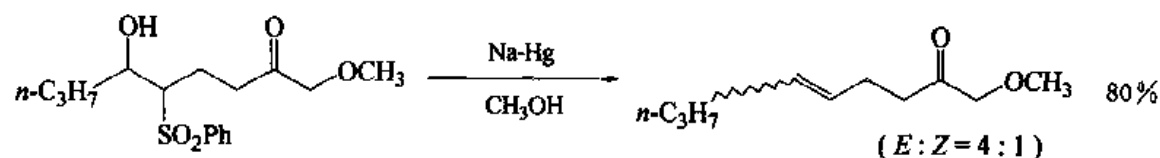
砜的 α -位易发生卤代，生成的 α -卤代砜在碱作用下，可顺利发生消除，生成烯^[8]。

例 环十三-3-烯-1, 5-二炔的合成。



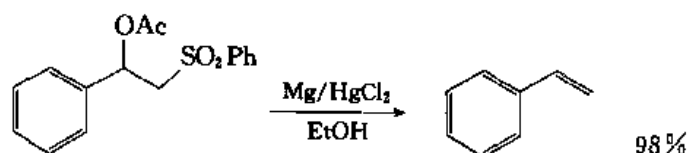
与砜的热解不同， β -羟基砜在钠-汞齐作用下，发生消除生成烯^[9]。

例 辛-4-烯酸甲酯的合成。



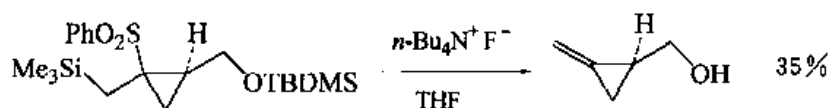
类似的 β -酰氧基砜亦能在金属或金属盐的作用下发生还原消除，生成烯烃^[10]。

例 苯乙烯的合成。



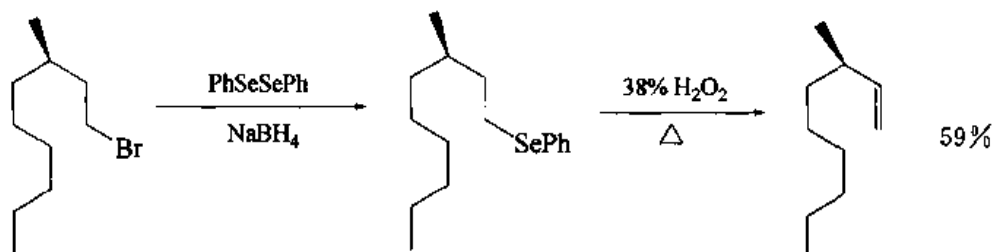
β -硅基砜在氟离子诱导下发生消除生成烯烃^[11]。

例

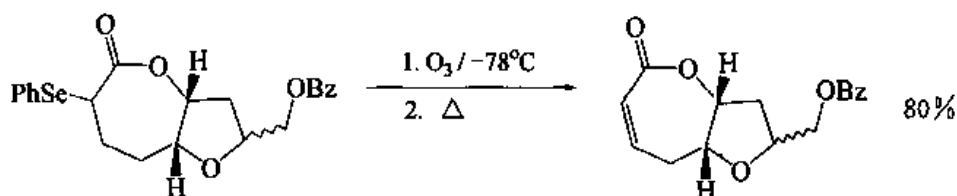


类似于亚砷，硒醚的氧化物也易消除形成烯烃^[12]。

例 3-甲基壬烯的合成。



由于羰基的 α -位易引入芳硒基，继而氧化、消除，提供了合成 α, β -不饱和羰基化合物的一种新方法^[13]。

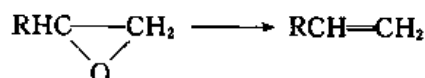


参 考 文 献

- 1 Matthens D P et al. *Tetrahedron Lett.* 1994, **35**: 5177
Krous G A, Hansen J. *Tetrahedron Lett.* 1990, **31**: 2233
Mash E A, Grogg T M. *J. Org. Chem.* 1995, **60**: 6180
- 2 Trost B M, Bridges A. *J. Org. Chem.* 1975, **40**: 2014
Entwistle I D, Johnston R A. W. *Chem. Comm.* 1965, **29**
Kingsbury C A, Cram D J. *J. Amer. Chem. Soc.* 1960, **82**: 1810
- 3 Walling C, Bollyky L. *J. Org. Chem.* 1964, **29**: 2699
- 4 Rychnovsky S D, Hwang K. *J. Org. Chem.* 1994, **59**: 5414
Overman L E, Robertson G M, Robichaud A J. *J. Amer. Chem. Soc.* 1991, **113**: 2598
- 5 Childs B J, Edwards G L. *Tetrahedron Lett.* 1993, **34**: 5341
Chapman O L, Abelt C J. *J. Org. Chem.* 1987, **52**: 1218
Matlin A R et al. *J. Amer. Chem. Soc.* 1986, **108**: 3385
- 6 Crich D, Lim L B L. *Tetrahedron Lett.* 1991, **32**: 2565
Trost B M et al. *J. Amer. Chem. Soc.* 1989, **111**: 7487
Takeda T et al. *Tetrahedron Lett.* 1990, **31**: 6685
Robin S, Huet F. *Tetrahedron Lett.* 1993, **34**: 2945
- 7 Fischer N, Opitz G. *Org. Syn. Coll. Vol.* 5. 1973, 877
- 8 Nicolaou K C et al. *J. Amer. Chem. Soc.* 1992, **114**: 7360
Boockman R K, Yoon S K, Heckendorn D K. *J. Amer. Chem. Soc.* 1991, **113**: 9682
Grumann A, Richard H M, Taylor I K. *Tetrahedron Lett.* 1995, **36**: 7767
Alvarez E et al. *J. Amer. Chem. Soc.* 1995, **117**: 1437
- 9 Thompson C M, Frick J A. *J. Org. Chem.* 1989, **54**: 890

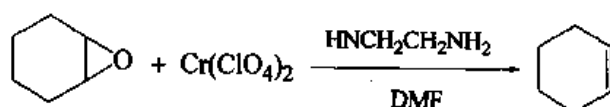
- Wenkert E, Bookser H C, Anhenius T S. *J. Amer. Chem. Soc.* 1992, **114**: 644
 Knight D W, Sibley A W. *Tetrahedron Lett.* 1993, **34**: 6607
 Stoller A et al. *Tetrahedron Lett.* 1991, **32**: 495
 10 Taber D F et al. *J. Amer. Chem. Soc.* 1991, **113**: 6639
 Lee G H et al. *Tetrahedron Lett.* 1995, **36**: 5607
 Pontikis R et al. *Tetrahedron Lett.* 1995, **36**: 3523
 Keck G E. *J. Org. Chem.* 1995, **60**: 3194
 Banton D H R et al. *Tetrahedron Lett.* 1991, **32**: 2703
 Paquette L A, Shen C C. *J. Amer. Chem. Soc.* 1990, **112**: 1159
 11 Lai M T et al. *J. Org. Chem.* 1992, **57**: 2471
 12 Archur P R et al. *J. Org. Chem.* 1987, **52**: 2337
 Marschner C, Baungartner J, Griengl H. *J. Org. Chem.* 1995, **60**: 5224
 Crimmins M T, Jung D K, Gray T L. *J. Amer. Chem. Soc.* 1993, **115**: 3146
 Agharahami M R, LeBel N A. *J. Org. Chem.* 1995, **60**: 1856
 13 Grese T A, Hutchinson K D, Overman L E. *J. Org. Chem.* 1993, **58**: 2468
 Dahnke K D, Paquette L A. *J. Org. Chem.* 1994, **59**: 885
 Kigoshi H et al. *J. Amer. Chem. Soc.* 1993, **115**: 3056
 Danhauser R L et al. *J. Org. Chem.* 1993, **58**: 322

2.1.10 法 环氧乙烷的脱氧



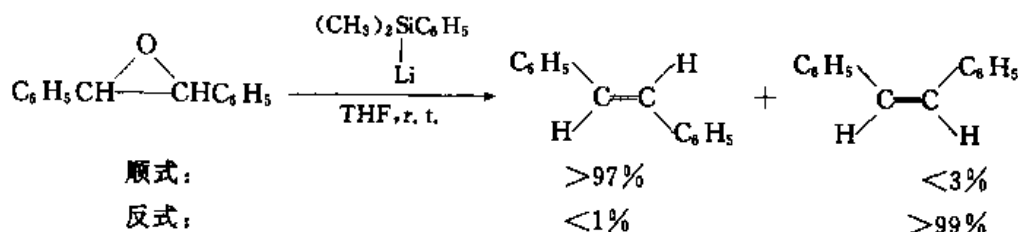
环氧乙烷的脱氧可借多种试剂的作用完成。如镁汞齐^[1]、锌-乙酸^[2]、二价铬试剂^[3]、二价钛试剂^[4]、三烷基膦^[5]以及烷基锂^[6]等，且新的试剂仍不断被推荐^[7]。

例 过氯酸铬-乙二胺络合物在二甲基甲酰胺中与氧化环己烯于室温反应，即以 92% 的产率生成环己烯^[3]。

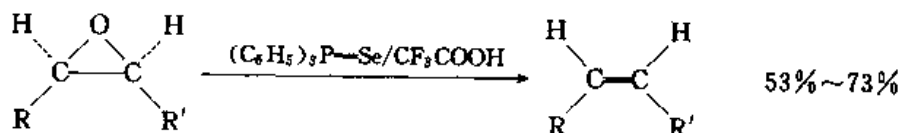


用三烷基膦或烷基锂或硅基锂等进行消除时，反应具立体选择性。顺式环氧化物优先生成反式烯烃，反式环氧化物优先生成顺式烯烃^[8]。

例 反式及顺式 1, 2-二苯乙烯的合成。

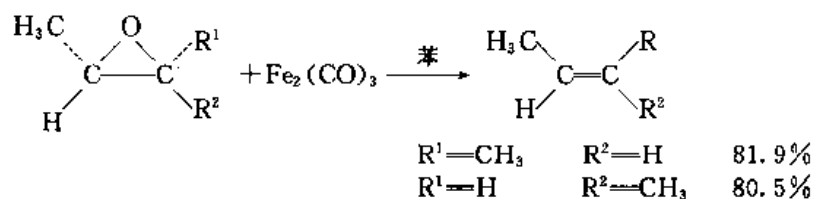


若利用硒化三苯基膦 $[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}=\text{Se}]^{[9]}$ 、硒氰酸钾^[10]与环氧化物反应时，其立体选择性与上述情况相反。

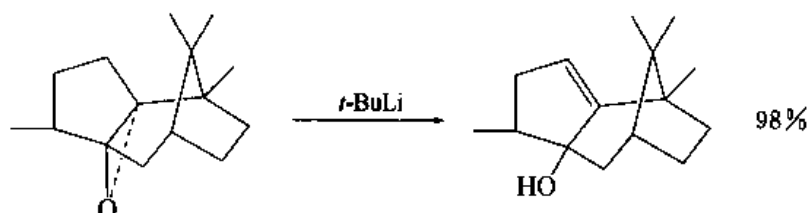


环硫乙烷衍生物亦能发生类似的脱硫反应成烯烃。如顺式或反式环硫乙烷衍生物在三苯

基二铁作用下，生成构型保持的烯烃^[11]。



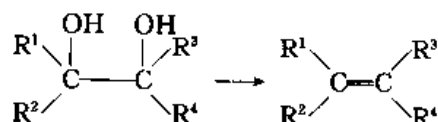
在一些试剂如三氯化铝、异丙醇铝、氨基锂、烃基锂等作用下，环氧化物发生脱氢开环生成烯丙醇类化合物^[12]。



参 考 文 献

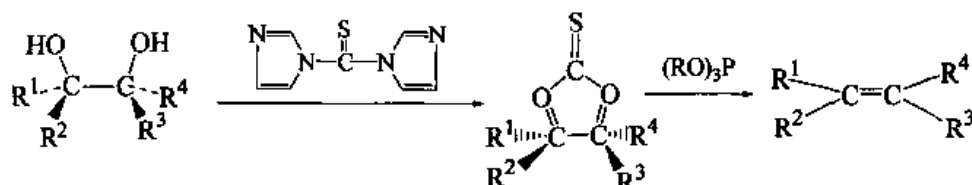
- 1 Bertini F et al. *Chem. Comm.* 1970, 144
- 2 Sharpless K B. *Chem. Comm.* 1970, 1450
- 3 Kochi J K et al. *Tetrahedron* 1968, **24**; 3505
Hanson J R. *Synthesis*. 1974, 1
- 4 McMurry J E, Fleming M P, *J. Org. Chem.* 1975, **40**; 2263
- 5 Neureiter N Y, Bordwell F G. *J. Amer. Chem. Soc.* 1959, **81**; 578
- 6 Bridge A J, Whithan G H. *Chem. Comm.* 1974, 142
- 7 Prestwich G D et al. *J. Amer. Chem. Soc.* 1989, **111**; 636
Shea K J, Kim J S. *J. Amer. Chem. Soc.* 1992, **114**; 3044
Kunzer H, Thiel M. *Tetrahedron Lett.* 1995, **36**; 1237
Adams J, Lipine-Frenette C, Spero D M. *J. Org. Chem.* 1991, **56**; 4494
Jain R et al. *J. Amer. Chem. Soc.* 1988, **110**; 1356
Rajanbabu T V, Nugent W A. *J. Amer. Chem. Soc.* 1994, **116**; 986
- 8 Reetz M T, Plachky M. *Synthesis*. 1976, 199
Dervan P B, Shippey M A. *J. Amer. Chem. Soc.* 1976, **98**; 1265
- 9 Clive D L J, Denyer C V. *Chem. Comm.* 1973, 253
- 10 Behan J M et al. *J. Chem. Soc.*, 1975, I: 1216
Calo V et al. *Synthesis*. 1976, 200
- 11 Schuetz R D, Jacobs R L. *J. Org. Chem.* 1961, **26**; 3467
Meyers A I, Ford M E. *Tetrahedron Lett.* 1975, 2861
Trost B M, Ziman S D. *J. Org. Chem.* 1973, **38**; 932
- 12 Doss G A et al. *J. Amer. Chem. Soc.* 1990, **112**; 305
Haraguchi K et al. *J. Org. Chem.* 1991, **56**; 5401
Toro A, Pallagi I, Ambrus G. *Tetrahedron Lett.* 1994, **35**; 7651
Asami M, Ishizoki T, Inoue S. *Tetrahedron Lett.* 1995, **36**; 1893

2.1.11 法 α -二醇消除羟基

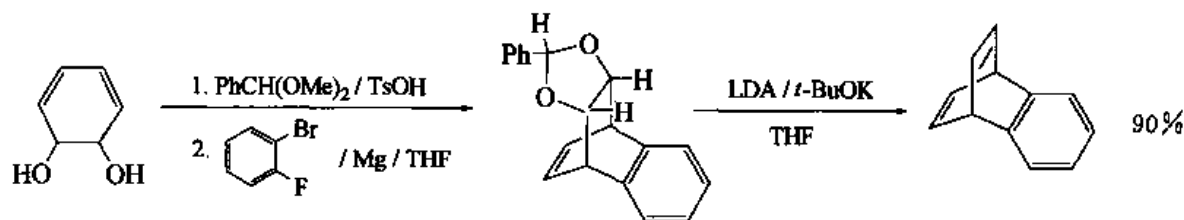


α -二醇甚易获得, 因此, 由 α -二醇消除羟基生成烯烃的反应具有一定的合成意义。而且这类消除反应具有优良的立体选择性, 适合于顺反异构的烯烃的合成。反应过程是利用生成环状中间体而保持构型, 继而进行顺式消除, 立体定向地生成顺反异构烯烃。

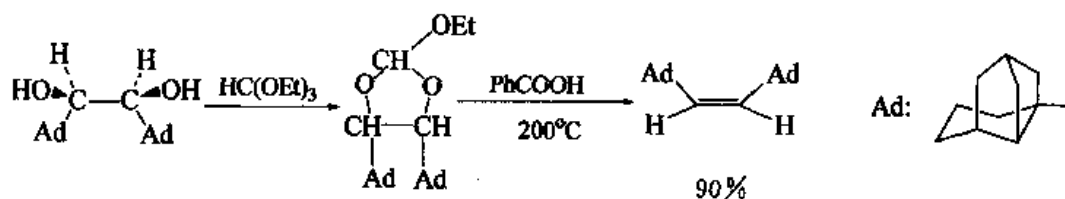
例一 α -二醇与 N, N -硫代羰基双咪唑反应, 生成硫代碳酸酯, 继而与三烃氧基磷反应, 立体定向地生成构型保持的烯烃^[1]。



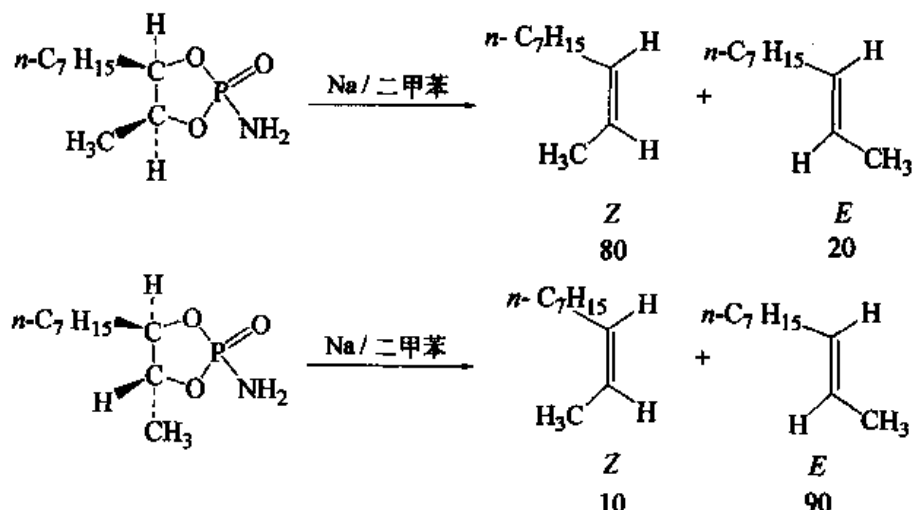
例二 α -二醇与醛作用, 转化成缩醛, 然后在强碱作用下, 发生消除成烯烃^[2]。



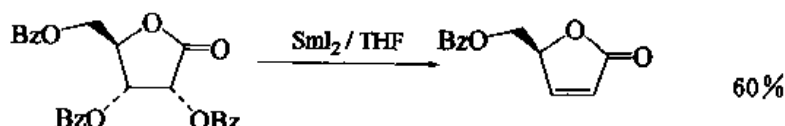
例三 α -二醇与过量的原甲酸酯进行酯交换反应, 生成相应的 α -二醇的原甲酸酯, 然后在苯甲酸催化下加热消除, 生成烯烃^[3]。



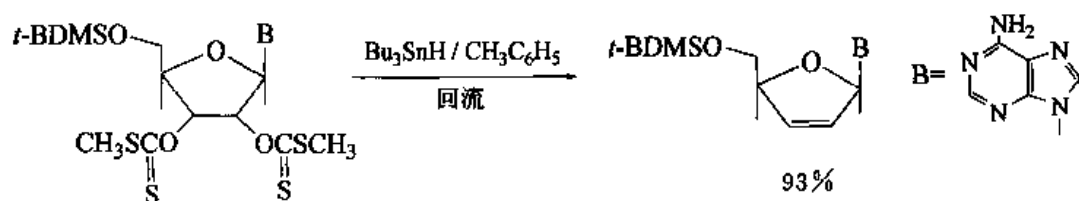
例四 α -二醇转化成环磷酰胺, 它可与锂-液氮或钠-二甲苯反应发生顺式消除。本法可使赤型 α -二醇转变成 Z -型烯烃, 苏型 α -二醇转变成 E -型烯烃^[4]。



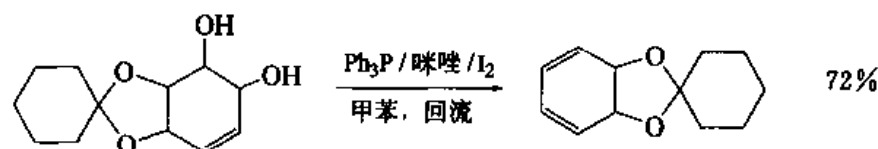
例五 α -二醇首先转变成的苯甲酸酯, 继而与二碘化钐反应, 发生消除形成烯烃^[5]。



例六 α -二醇形成的黄原酸酯在三丁基锡烷的作用下, 亦可发生消除生成烯烃^[6]。



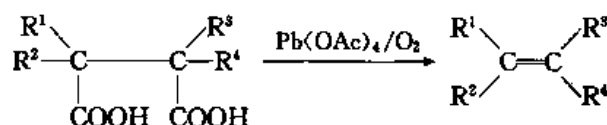
例七 α -二醇在三苯基膦、咪唑及碘的作用下，可直接转化成烯^[7]。



参 考 文 献

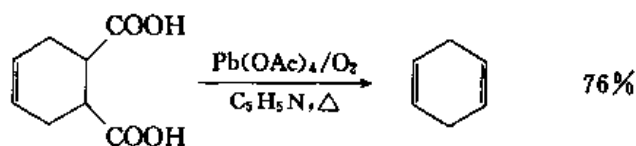
- 1 Yamazaki N, Kibayashi C. *J. Amer. Chem. Soc.* 1989, **111**: 1396
- Tsang R, Fraser-Reid B. *J. Org. Chem.* 1992, **57**: 1065
- Alcon M et al. *Tetrahedron Lett.* 1994, **35**: 1589
- Chao B, McNulty K C, Pittner D C. *Tetrahedron Lett.* 1995, **36**: 7209
- 2 Pu L, Grubbs R H. *J. Org. Chem.* 1994, **59**: 1351
- 3 Marchand A P, Xing D X, Bott S G. *Tetrahedron Lett.* 1994, **35**: 8935
- 4 Marshall J A, Lewellyn M E. *Syn. Commun.* 1975, 293
- 5 Hanessian S, Girard C, Chiara J L. *Tetrahedron Lett.* 1992, **33**: 573
- 6 Barton D H R, Jang D O, Jaszberenyi J G. *Tetrahedron Lett.* 1992, **33**: 5709
- Barton D H R, Jang D O, Jaszberenyi J G. *Tetrahedron Lett.* 1991, **32**: 2569
- Chu C K et al. *J. Org. Chem.* 1989, **54**: 2217
- 7 Mereyala H B, Pannala M. *Tetrahedron Lett.* 1995, **36**: 2121
- Liu Z C, Classon B. *J. Org. Chem.* 1990, **55**: 4273

2.1.12 法 邻位二羧酸的氧化脱羧

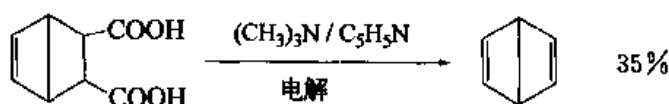


在氧气存在下，邻位二羧酸化合物与四乙酸铅在吡啶中共热，发生氧化脱羧，生成烯烃。由于许多环状邻位二羧酸极易由 Diels-Alder 反应或环加成反应制得。因此本法特别适用于制备环烯烃。

例一 1,4-环己二烯的合成^[1]。

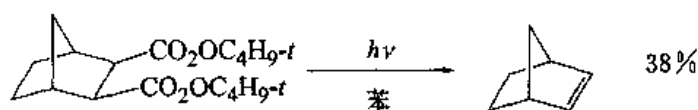


例二 邻位二羧酸化合物的电解氧化脱羧亦能获得同样的结果。由于反应条件温和，适用于合成高度张力的小环或桥环烯烃^[2]。

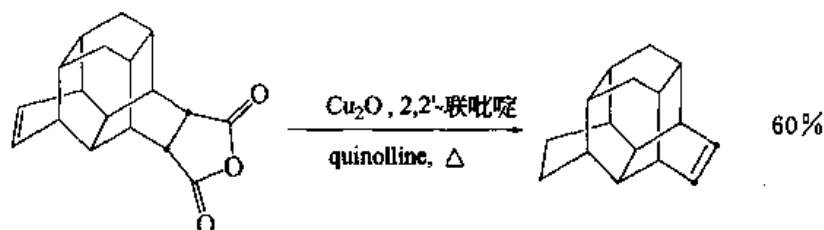


另一温和的方法是邻位双过酸叔丁酯的光分解^[3]。

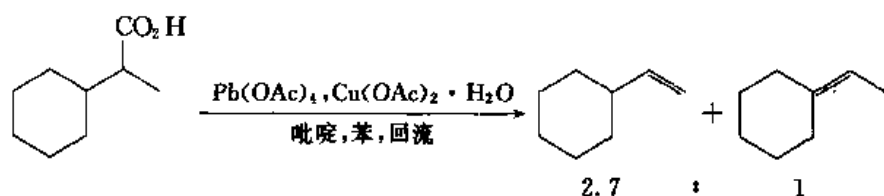
例一 双环 [2.2.1] -2-庚烯的合成。



例二 邻位二元羧酸的酐亦能发生类似的消除反应生成烯烃^[4]。



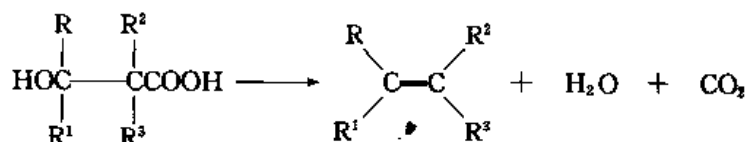
例三 一元羧酸亦可用四乙酸铅氧化脱羧合成烯烃^[5]。



参 考 文 献

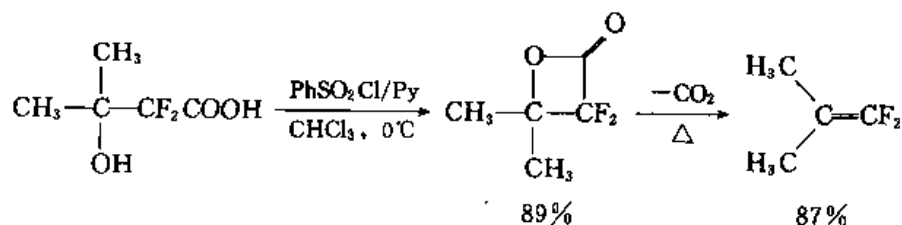
- 1 Cimarust C M, Wolinsky J. *J. Amer. Chem. Soc.* 1968, **90**, 113
- 2 Radlick P et al. *Tetrahedron Lett.* 1968, 5117
- 3 Cain E N et al. *Chem. Commun.* 1969, 98
- 4 Lucchi O D, Modena G. *Tetrahedron Lett.* 1984, **40**, 2585
Chou T C, Yang M S, Lin C T. *J. Org. Chem.* 1994, **59**, 661
- 5 Sridar B B, Kwon T. *J. Org. Chem.* 1990, **55**, 1965
Giner J L, Djerassi C. *J. Amer. Chem. Soc.* 1991, **113**, 1386
Miller J A et al. *J. Org. Chem.* 1993, **58**, 15
Corcepcion J I et al. *J. Org. Chem.* 1986, **51**, 402

2.1.13 法 β -羟基酸的脱羧脱水



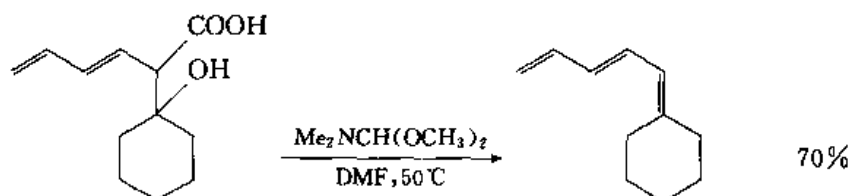
β -羟基酸易由羧酸的 α -锂盐与醛、酮缩合而制得。它可被多种试剂脱水生成烯烃。本法是由醛、酮通过缩合反应合成多取代烯烃的有效途径^[1]。通常， β -羟基酸在吡啶存在下用苯磺酰氯处理，生成丁内酯，继而热解，即得烯烃。

例 1, 1-二氟-2-甲基丙烯的合成^[2]。

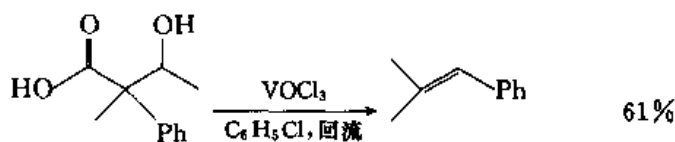


β -羟基酸可在多种试剂作用下,直接生成烯烃。

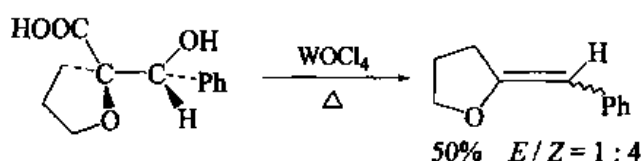
例一 β -羟基酸与 N,N -二甲基甲酰胺的缩醛反应,即可得到烯烃^[3]。



例二 2,2-二甲基-3-羟基苯丙酸与三氯氧钒在氯苯中回流,生成 2-甲基-1-苯-丙烯^[4]。



例三 四氯氧钨亦是 β -羟基酸消除成烯烃的有效试剂^[5]。

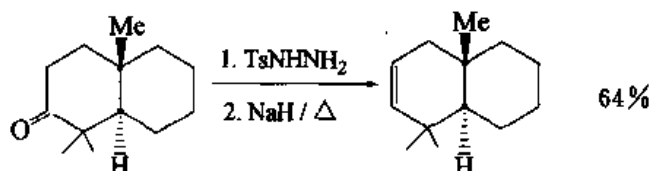


参 考 文 献

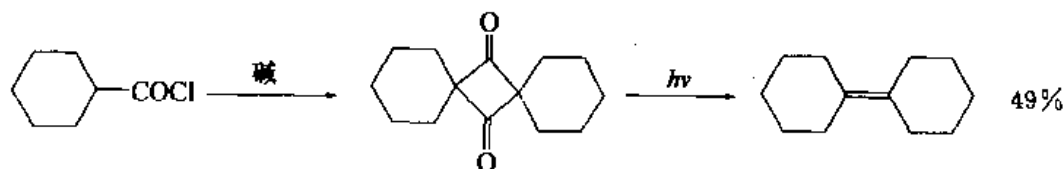
- 1 Ivanov D. *Synthesis*. 1975,98
Jahngen B G E. *J. Org. Chem.* 1974,**39**:1650
- 2 Dolbier W R, Ocampo R. *J. Org. Chem.* 1995,**60**:5378
Mulzer T et al. *Tetrahedron Lett.* 1995,**36**:7643
Marko I E, Evans G R. *Tetrahedron Lett.* 1993,**34**:7309
Danheiser R L et al. *J. Org. Chem.* 1993,**58**:322
- 3 Fehr C, Galindo J, Chappuis S. *Tetrahedron Lett.* 1992,**33**:2465
Marshall J A, Dubay W J. *J. Org. Chem.* 1993,**58**:3602
- 4 Meier I K, Schwartz J. *J. Org. Chem.* 1990,**55**:5619
- 5 Tanzawa T, Schwartz J. *Tetrahedron Lett.* 1992,**33**:6783

2.1.14 法 其他化合物的消除反应生成烯烃


在碱的作用下,磺酰肼可以发生消除,生成烯烃,提供了由羰基化合物脱氧消除转化成烯烃的方法^[1]。



两分子酰卤在碱的作用下发生偶合反应,生成环丁二酮衍生物。在光照下,它可失去一氧化碳形成烯烃^[2]。



$$\begin{array}{c}
 (\text{CH}_3)_3\text{C} \\
 \diagup \\
 (\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{CN}_2
 \end{array}
 +
 \begin{array}{c}
 \text{H}_3\text{C} \quad \text{CH}_3 \\
 \diagup \quad \diagdown \\
 \text{S} \quad \text{C}=\text{O} \\
 \diagdown \quad \diagup \\
 \text{H}_3\text{C} \quad \text{CH}_3
 \end{array}
 \longrightarrow
 \begin{array}{c}
 \text{H}_3\text{C} \quad \text{CH}_3 \\
 \diagup \quad \diagdown \\
 (\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{N}=\text{N}-\text{C}-\text{S}-\text{C}=\text{O} \\
 \diagdown \quad \diagup \quad \diagdown \quad \diagup \\
 (\text{CH}_3)_3\text{C} \quad \text{H}_3\text{C} \quad \text{CH}_3
 \end{array}
 \xrightarrow{\text{Ph}_3\text{P}}
 \begin{array}{c}
 \text{H}_3\text{C} \quad \text{CH}_3 \\
 \diagup \quad \diagdown \\
 (\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O} \\
 \diagdown \quad \diagup \quad \diagdown \quad \diagup \\
 (\text{CH}_3)_3\text{C} \quad \text{H}_3\text{C} \quad \text{CH}_3
 \end{array}$$
$$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{N}_2 \\ \diagup \\ \text{Ph} \end{array} \xrightarrow{(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{O}} \begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{Ph} \quad \text{Ph} \end{array} + \begin{array}{c} \text{H} \quad \text{Ph} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{Ph} \quad \text{H} \end{array}$$
$$\text{Structure 1} \xrightarrow[\text{(或 } h\nu \text{)}]{\text{TFA / Ag}_2\text{O}} \text{Structure 2}$$



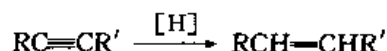
- 1 Jung M E, Gomez A V. *Tetrahedron Lett.* 1993, **34**: 2891
Grieco P A et al. *J. Amer. Chem. Soc.* 1993, **115**: 6078
Sonawane H R et al. *J. Org. Chem.* 1991, **56**: 1434
Grandi M J D et al. *J. Org. Chem.* 1993, **58**: 4989
Chandrasekhar S, Takki M, Yadav J S. *Tetrahedron Lett.* 1995, **36**: 5071
- 2 Turro N J et al. *Org. Syn.* 1967, **47**: 34
- 3 Garratt P J, Payne D, Tocher D A. *J. Org. Chem.* 1990, **55**: 1909
McIntosh J A, Cassidy K C, Seewald P A. *J. Org. Chem.* 1989, **54**: 2457
Kim G et al. *J. Amer. Chem. Soc.* 1990, **112**: 2003
- 4 Creary X, Wang Y X, Gill W. *Tetrahedron Lett.* 1991, **32**: 729

- 5 Sarabia-Garcia F et al. *Tetrahedron Lett.* 1994, **35**: 6709
Hudlicky T, Olivo H F, Natchus M G. *J. Org. Chem.* 1990, **55**: 4767
- 6 Maguire T A, Petrillo A, Goldman A S. *J. Amer. Chem. Soc.* 1992, **114**: 9492
- 7 Abad A et al. *J. Org. Chem.* 1988, **53**: 3761
Chat K B, Sampson P. *J. Org. Chem.* 1993, **58**: 6807

2.2 还原反应

炔烃、芳炔、烯胺、烯醚、烯醇酯等衍生物均可借还原反应合成烯烃。例如炔烃可部分还原成烯烃，特别是 Lindlar 催化剂的发现，使炔烃部分还原法成为合成烯烃的实用而有效的方法（2.2.1 法）。芳炔在碱金属-液氨中的部分还原，是一个经典的方法，普遍用于环烯的合成（2.2.2 法）。醛、酮可方便地转化成烯胺、烯醚及烯醇酯等衍生物，它们的还原提供了由醛、酮合成相应烯烃的方法（2.2.3 法，2.2.4 法）。醛、酮的还原偶合是合成对称结构的烯烃的有效方法（2.2.5 法）。

2.2.1 法 炔烃的部分还原

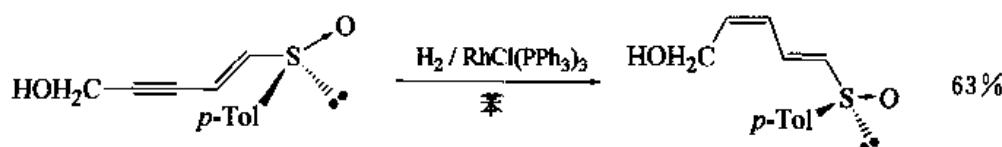


炔烃可借多种试剂还原成烯烃。其中，催化氢化法是应用最为普遍的方法。去活化的钯（称为 Lindlar 催化剂）是炔烃部分氢化成烯烃的良好催化剂。它通常是由钯-碳酸钙加到稀的乙酸铝溶液中，在 75~85℃ 搅拌 45min，然后过滤、水洗、烘干而制得^[1]。在 Lindlar 催化剂存在下炔烃的部分氢化，优先生成顺式烯烃。

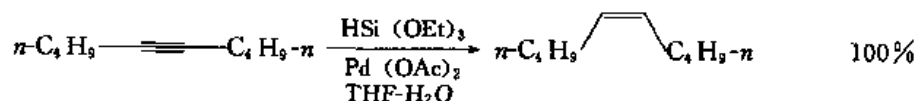
例一 下列丙烯醇的合成^[2]。



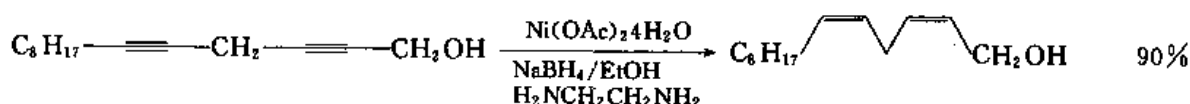
例二 利用 $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ 作催化剂，可在均相条件下，将炔烃还原成顺式烯烃^[3]。



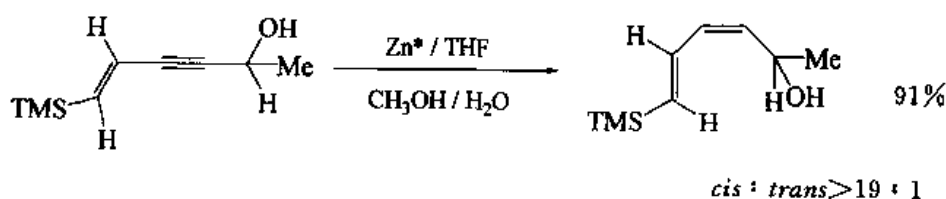
例三 Z-5-癸烯在钯催化剂存在下，硅烷能有效地将炔烃还原成顺式烯烃^[4]。



例四 由硼氢化钠与乙酸镍在乙醇中制得的硼化镍（nickel boride），简称 P-ZNi，与乙二胺合并使用，可立体定向地转化炔烃成顺式烯烃^[5]。

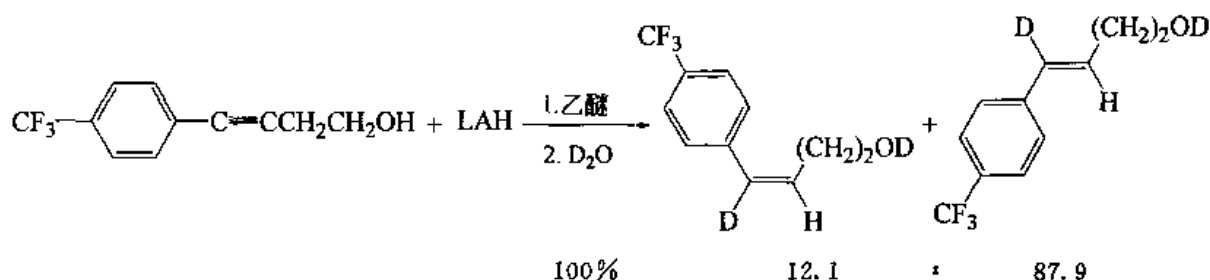


例五 活性锌与醇亦是还原炔烃成顺式烯烃的有效试剂^[6]。

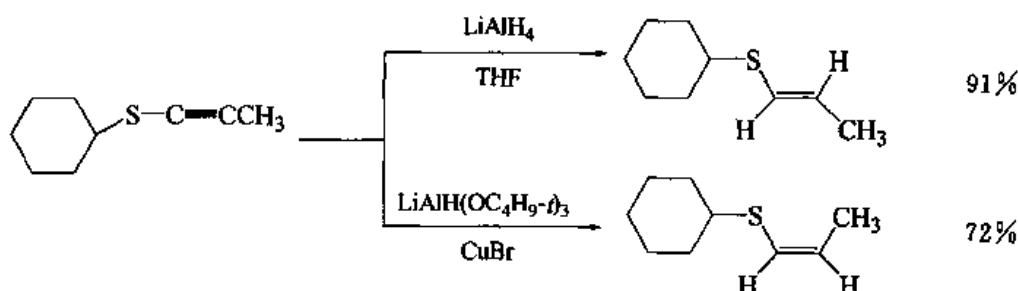


氢化铝锂还原炔烃的立体选择性通常与上述方法相反,优先生成反式烯烃^[7]。

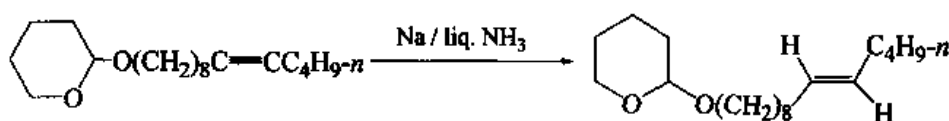
例一 4-(对三氟甲基苯基)4-丁炔-1-醇被氢化铝锂的还原^[7]。



例二 若用烷氧基取代的氢化铝锂,则得到不同的立体化学结果^[8]。



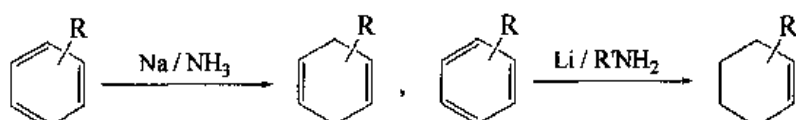
可溶金属液氨法还原炔烃成反式烯烃是沿用已久的有效方法^[9]。



参 考 文 献

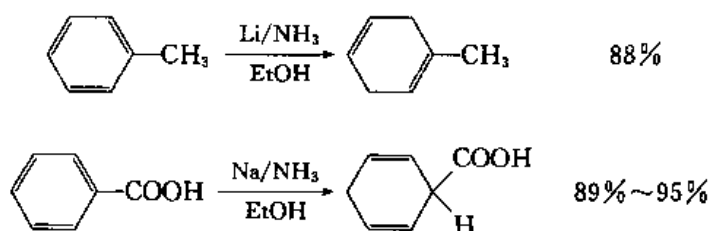
- 1 Lindlar H, Dubuis R. *Org. Syn. Coll. Vol.* 5. 1973, 880
- 2 Yamazaki T, Mizutani K, Kitazume T. *J. Org. Chem.* 1995, **60**, 6046
- 3 Tour J M, Cooper J P, Pandalwar S L. *J. Org. Chem.* 1990, **55**, 3452
- Kiri A D, Nadkarni D V, Fry J L. *Tetrahedron Lett.* 1994, **35**, 1507
- 4 Paley R S, Lafontaine J A, Ventura M P. *Tetrahedron Lett.* 1993, **34**, 3663
- 5 Jeffery T, Gueugnot S, Listrmelle G. *Tetrahedron Lett.* 1992, **33**, 5757
- Dussault P, Lee I Q. *J. Org. Chem.* 1992, **57**, 1952
- 6 Chou W N, Clark D L, White J B. *Tetrahedron Lett.* 1991, **32**, 299
- Bhatt R K et al. *J. Amer. Chem. Soc.* 1994, **116**, 5050
- Fossatelli M et al. *Tetrahedron Lett.* 1992, **33**, 4229
- Crousse B, Alami M, Linstumelle G. *Tetrahedron Lett.* 1995, **36**, 4245
- Tellier F, Descoins C. *Tetrahedron Lett.* 1990, **31**, 2295
- Kataoka Y et al. *J. Org. Chem.* 1992, **57**, 1615
- Aerssens M H P J, et al. *Synth. Commun.* 1990, **20**, 3421
- Spino C, Crawford J. *Tetrahedron Lett.* 1994, **35**, 5559
- 7 Kang M J, Tang J S, Lee S G. *Tetrahedron Lett.* 1995, **36**, 8829
- Sola L et al. *Tetrahedron Lett.* 1992, **33**, 2863
- Pickard S T, et al. *J. Amer. Chem. Soc.* 1992, **114**, 6850
- 8 Nebois P, Kann N, Greene A E. *J. Org. Chem.* 1995, **60**, 7690
- 9 Warthen J D, Jacobson M. *Synthesis*, 1973, 616

2.2.2 法 芳烃的部分还原(Birch 反应)



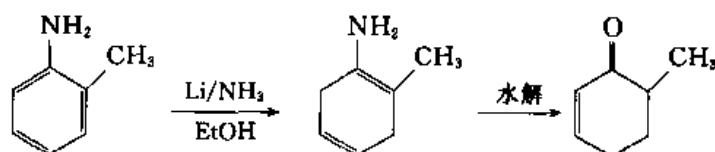
碱金属或碱土金属的液氨或脂肪胺溶液可使芳烃部分还原成脂环烯烃^[1]。如苯及各种取代苯可用钠或锂的液氨溶液还原成非共轭的环己二烯。对一元取代苯而言,若取代基为给电子基,生成 1-取代-1,4-环己二烯;若为吸电子基,则生成 1-取代-2,5-环己二烯^[2]。

例 取代基性质对生成烯烃的位置影响^[2]。



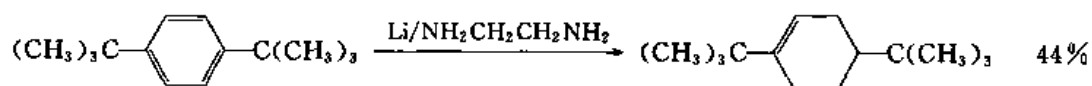
苯甲醚及苯胺的部分还原特别具有合成价值,因为他们的二氢化合物能迅速水解成环己酮的衍生物^[3]。

例 6-甲基-2-环己烯-1-酮的合成^[3]。

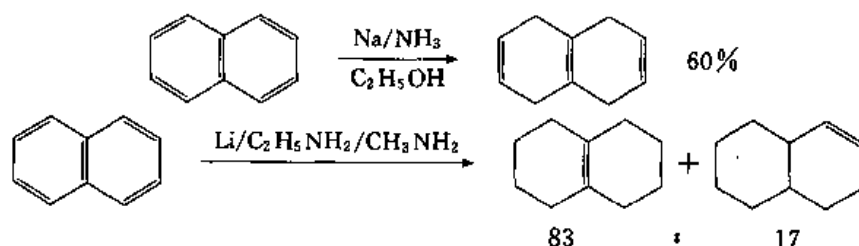


锂-脂肪胺体系的还原能力比锂-液氨强,它可使苯及取代苯还原成环己烯^[4]。

例一 由对-二叔丁基苯还原成 1,4-二叔丁基-1-环己烯^[4]。



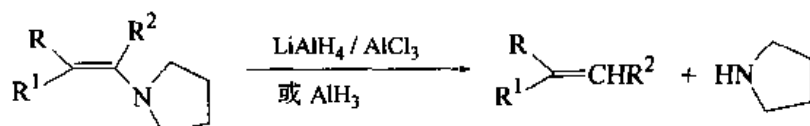
例二 多核芳烃亦能被部分还原成多环烯烃。如在醇存在下,萘可被钠-液氨还原成四氢萘。若用还原能力更强的锂-胺,则可得八氢萘^[5]。



参 考 文 献

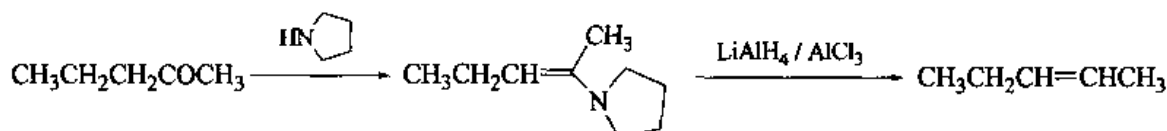
- 1 Paquette L A, Barrett J H. *Org. Syn. Coll.* Vol. 5. 1973, 467
- 2 Zimmermen H E. *Tetrahedron Lett* 1961, 16, 169
Kuehne M E, Lambert B F. *Org. Synth. Coll.* Vol. 5. 1973, 400
- 3 Stork G, White W N. *J. Amer. Chem. Soc.* 1956, 78, 4606
- 4 Stolor R D, Ward J A. *J. Org. Chem.* 1966, 31, 965
- 5 Birch A J. *J. Chem. Soc.* 1951, 1945
Kaiser E M, Beukeser R A. *Org. Synth.* 1970, 50, 88

2.2.3 法 烯胺的还原



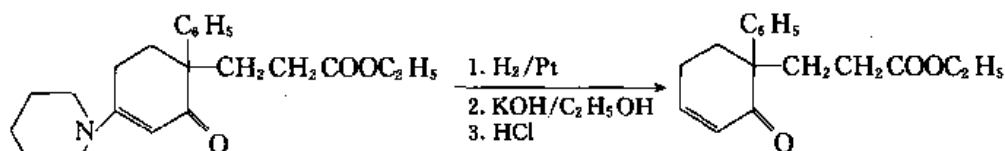
烯胺用氢化铝锂-三氯化铝或氢化铝处理发生还原脱胺生成烯烃。由于烯胺易由相应的酮制得,因此,本法是由酮合成烯烃的重要方法。

例 2-戊酮与四氢吡咯形成的烯胺,用氢化铝锂-三氯化铝体系还原,可生成 2-戊烯^[1]。



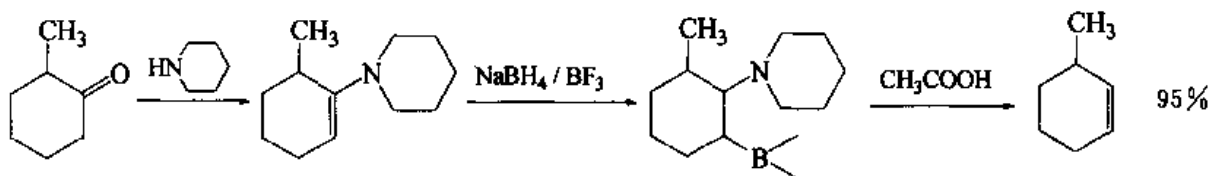
烯胺若在铂催化剂存在下进行氢化,继而用氢氧化钾-乙醇处理消除胺,亦可达到同样的目的,获得烯烃^[2]。

例 下列 α, β -不饱和酮可借相应的烯胺还原消除获得^[2]。



若将烯胺进行硼氢化反应,继而用乙酸处理,可得高产率的烯烃^[3]。

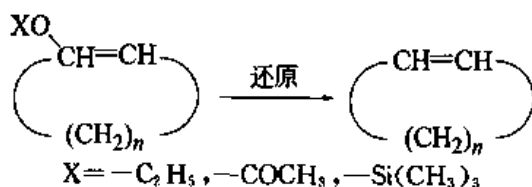
例 由 2-甲基环己酮合成 3-甲基环己烯^[3]。



参 考 文 献

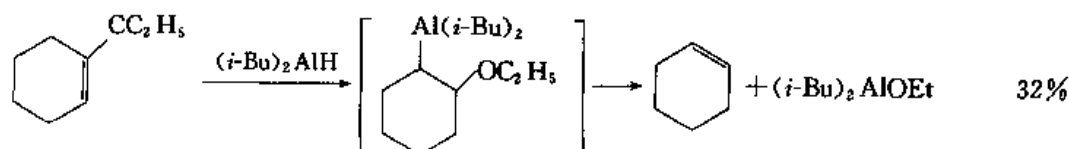
- 1 Couter J M et al. *Tetrahedron Lett.* 1968, 24, 4489
- 2 Kloss P. *Ber.* 1964, 97, 1723
- 3 Lewis J W, Pearce A A. *Tetrahedron Lett.* 1964, 2039

2.2.4 法 烯醇醚及烯醇酯的还原



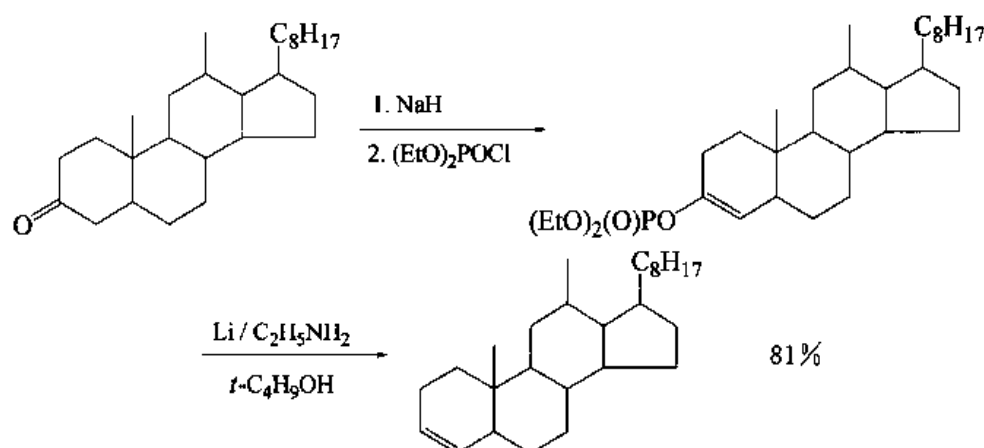
酮可转化成烯醇醚或烯醇酯,后者可被还原成烯烃。

例 乙基环己烯基醚与二异丁基铝烷发生铝氢化反应,接着消除乙氧基二异丁基铝,生成环己烯^[1]。



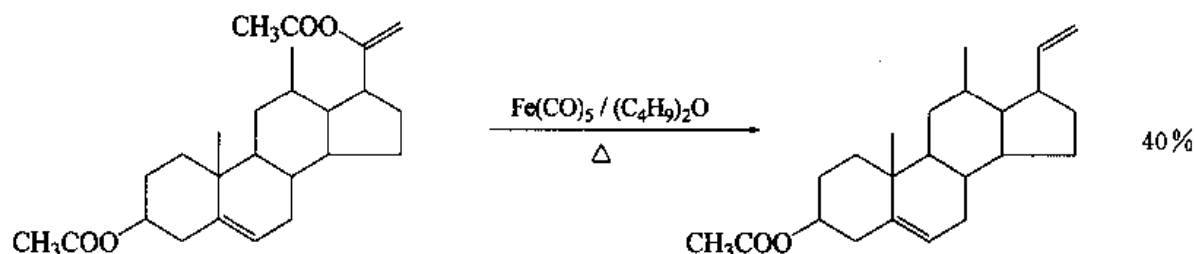
在叔丁醇存在下,用锂-乙胺还原体系,可使烯醇磷酸酯还原成烯烃^[2]。

例 3-胆甾烯的合成^[2]。



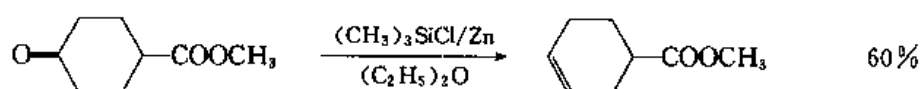
五羰基铁能有效地还原烯醇乙酸酯成烯。此法选择性好，分子中的酯基、双键均不受影响^[3]。

例 下列烯醇乙酸酯还原时，分子中的酯基，双键均不受影响^[3]。



环酮与过量的三甲基氯硅烷及锌粉反应，可直接脱氧消除生成烯烃，是环酮一步合成环烯烃的简便方法。反应可能是通过烯醇硅醚，继而被还原的。

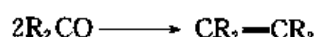
例 由 4-甲氧羰基环己酮合成 4-甲氧羰基环己烯^[4]。



参 考 文 献

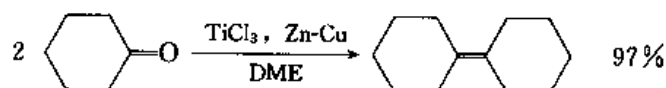
- 1 Pino P, Lorenzi G P. *J. Org. Chem.* 1966, 31, 329
- 2 Ireland R E, Pfister G. *Tetrahedron Lett.* 1969, 2145
- 3 Nelson S T et al. *Tetrahedron Lett.* 1973, 447
- 4 Motherwell W B. *Chem Commun.* 1973, 935

2.2.5 法 羰基化合物的还原偶合

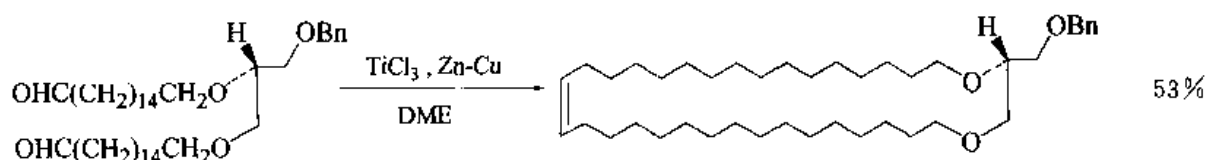


羰基化合物在金属或低价金属盐的作用下发生还原偶合生成烯烃^[1]。

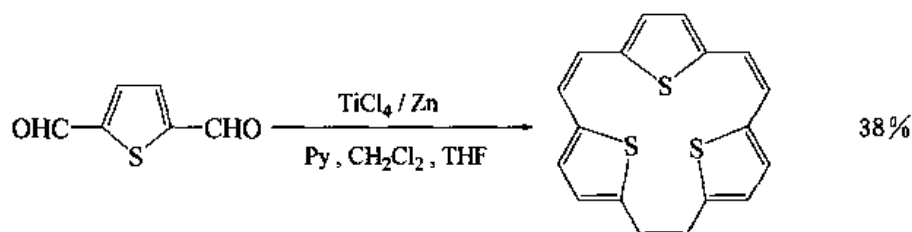
例一 环己酮在三氯化钛和锌-铜偶合体的作用下发生脱氧二聚生成烯^[2]。



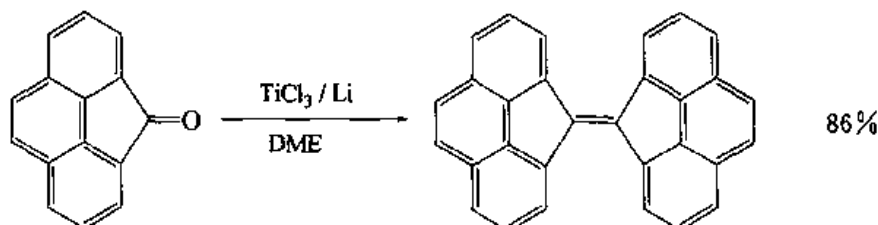
例二 二元醛可发生分子内的反应，生成大环烯烃。如^[3]：



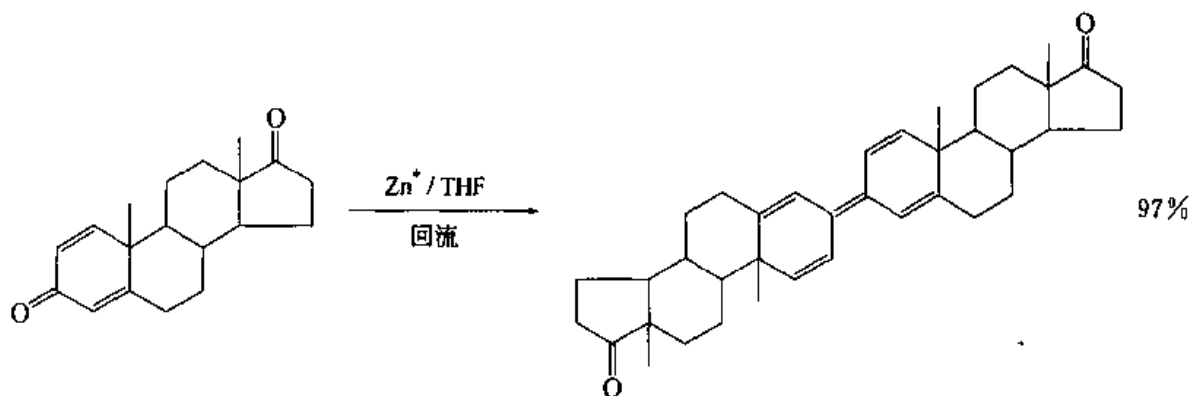
例三 二元醛若发生分子间的反应，亦有可能形成大环烯烃。如在 TiCl_4 -Zn 作用 2, 5-噻吩二甲醛的三聚^[4]。



例四 三氯化钛-锂体系亦是羰基化合物还原偶合的有效还原剂^[5]。



例五 当共轭的羰基与一般的羰基共存于一个分子中时，则优先在共轭的羰基处发生反应。如在活性锌的作用下，下列化合物的还原偶合^[6]。



参 考 文 献

- 1 Kahn B E, Rieke R D. *Chem. Rev.* 1988, **88**: 733
- 2 McMurry J E. *Chem. Rev.* 1989, **89**: 1513
- 3 Eguchi T, Terachi T, Kakinuma K. *Tetrahedron Lett.* 1993, **34**: 2175
- 4 Hu Z, Atwood J L, Cava M P. *J. Org. Chem.* 1994, **59**: 8071
- 5 Harvey R G, Shagara E A, Yang C X. *J. Org. Chem.* 1993, **58**: 5866
- 6 Schmidt A, Beckert R, Weib D. *Tetrahedron Lett.* 1992, **33**: 4299

2.3 偶联反应

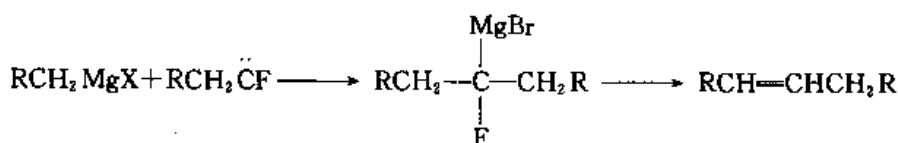
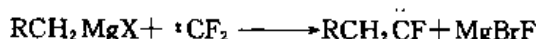
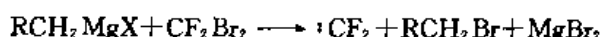
有机金属化合物与卤代烃的偶联是一类借碳链的延长合成烯烃的重要方法。有机金属化合物有：有机镁、有机锂、有机铜、有机镍等化合物。其中有机镁试剂与卤代烃的反应是经

典，又是普遍应用的方法（2.3.1法，2.3.2法）。二烷基铜化锂及 π -丙烯基镍与卤代烃的偶合，提供了合成烯烃的有效方法。乙烯基铜化锂及乙烯基镍与卤代烃的偶联，可保持原有乙烯基化合物的构型，是烯烃的立体选择合成法（2.3.3法，2.3.4法）。 π -内烯基镍及丙烯基镍络合物与卤代烃的偶联反应，是合成末端烯烃的方法（2.3.3法，2.3.5法）。

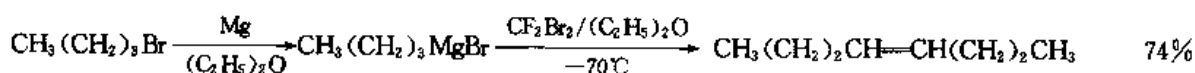
2.3.1法 有机镁化合物与多卤甲烷偶联



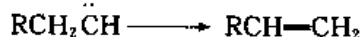
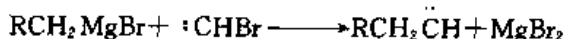
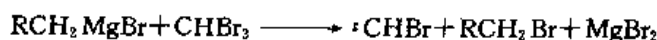
有机镁化合物与四卤化碳发生偶联反应，生成双键位于中心的，具有奇数碳原子的烯烃。四卤化碳中，以二氟二溴甲烷或三氟溴甲烷应用最为普遍，产率可达37%~72%^[1]。其反应过程可能是先形成二卤卡宾，继而对碳—金属键进行插入^[2]。



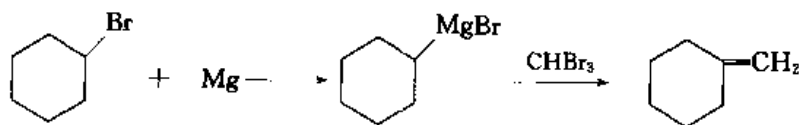
例 由1-溴丁烷合成4-壬烯^[1]。



有机镁化合物和卤仿反应，可生成末端烯烃，产率达43%~80%，反应亦是按卡宾历程进行的。



例 由溴代环己烷合成亚甲基环己烷^[1]。



参 考 文 献

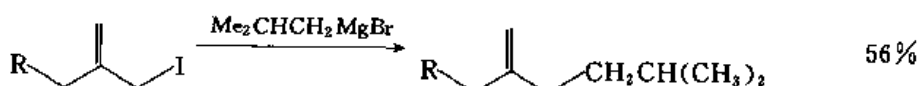
- 1 Villieras J. *Bull. Soc. Chim. France*. 1967, 1511
- 2 Franzen V, Fikentscher L. *Ber.* 1962, **95**, 1958
- 3 Cainelli C et al. *Tetrahedron Lett.* 1967, 5153

2.3.2法 有机镁化合物与不饱和卤代烃偶联



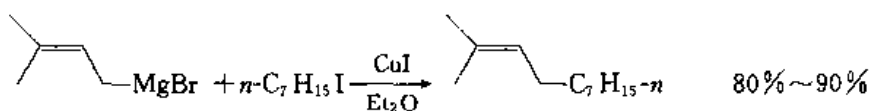
有机镁化合物与烯丙基卤化物能顺利地反应，是合成末端烯烃的方法^[1]。

例 α -烷基取代的1-异庚烯的合成^[1]。



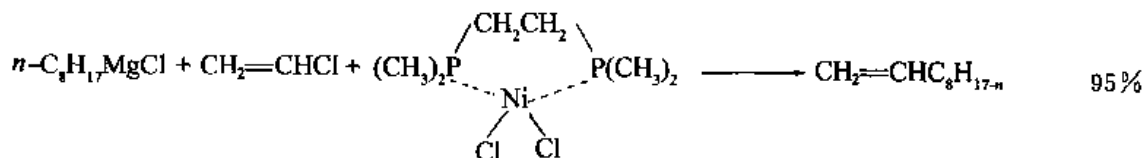
烯丙基有机镁化合物与碘代烃的亦可发生偶合，生成烯烃^[2]。

例 α -甲基-1-十一烯的合成^[2]。

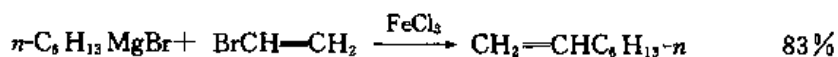


有机镁化合物与乙烯基卤代烃的反应，产率往往不高。若在二氯化镍与双膦形成的络合物存在下^[3]，或三氯化铁存在下^[4]，乙烯基卤化物能与有机镁试剂顺利反应。

例一 1-癸烯的合成：

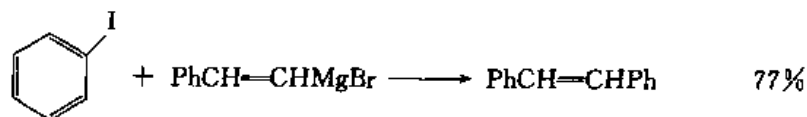


例二 在三氯化铁存在下，溴化己基镁与溴乙烯在四氢呋喃中于 0℃ 反应，即生成 1-辛烯。

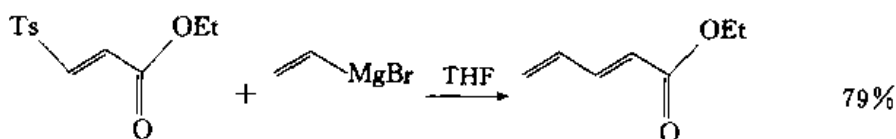


若采用乙烯基卤化物形成的镁试剂再与卤代烃反应，亦可用以烯烃的合成。

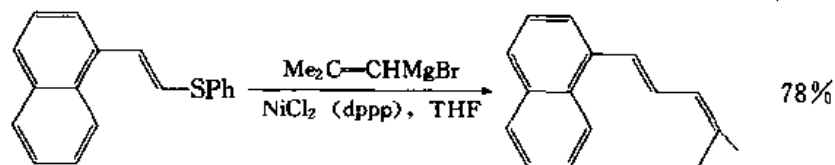
例一 乙烯基镁试剂与芳香族卤化物的反应^[6]：



例二 乙烯基镁试剂与乙烯基砜的偶合^[6]。



例三 在镍催化剂存在下，乙烯基镁试剂还能与烯基硫醚偶合生成相应的烯烃^[7]。



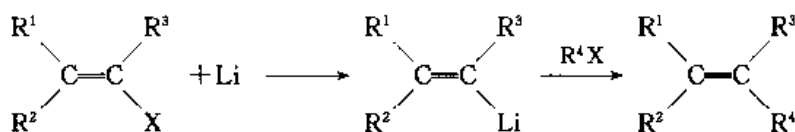
参 考 文 献

- 1 Aniello F D, Taddei M. *J. Org. Chem.* 1992, **57**: 5247
Matsuo N, Kende A S. *J. Org. Chem.* 1988, **53**: 2304
- 2 Erdik E. *Tetrahedron Lett.* 1984, **40**: 641
Taber D F, Dekker P B, Goul M D. *J. Amer. Chem. Soc.* 1987, **109**: 7488
Taber D F, Dekker P B. *J. Org. Chem.* 1988, **53**: 2968
Yanagisawa A et al. *J. Amer. Chem. Soc.* 1993, **115**: 5879
- 3 Tamao K et al. *J. Amer. Chem. Soc.* 1972, **94**: 4374
Okamoto S et al. *Tetrahedron Lett.* 1993, **34**: 2509
He Z M, Rice J E, Lavoie E J. *J. Org. Chem.* 1992, **57**: 1784
- 4 Tamura M, Kochi J K. *J. Amer. Chem. Soc.* 1971, **93**: 1487
- 5 Hart H, Ghost T. *Tetrahedron Lett.* 1988, **29**: 881
Frosk Du C J, Hart H. *J. Org. Chem.* 1987, **52**: 4311
Zembayashi M et al. *Tetrahedron Lett.* 1975, 1719

6 Najera C, Yus M. *Tetrahedron Lett.* 1989, **30**: 173

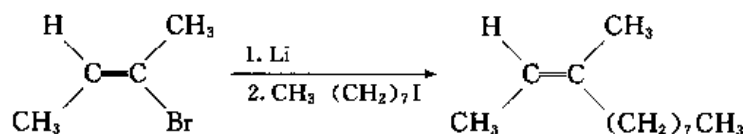
7 Gridnev I D, Miyaura N, Suzuki A. *J. Org. Chem.* 1993, **58**: 5351

2.3.3 法 有机锂化合物与卤代烃偶联



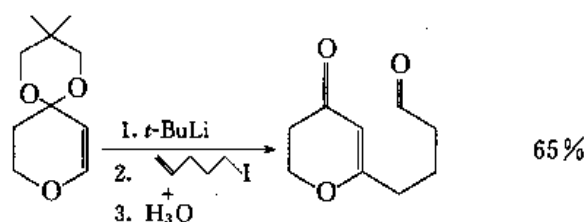
乙烯基卤化物与金属锂反应，几乎以定量产率生成乙烯基锂，它与伯卤代烃反应，以50%~98%的产率生成偶联产物。立体化学表明金属化反应及与卤代烃的反应均保持原有烯烃的构型，是多取代烯烃的立体选择合成方法^[1]。

例 由 (Z)-2-溴丁烯合成 (Z)-3-甲基-2-十一烯^[2]。

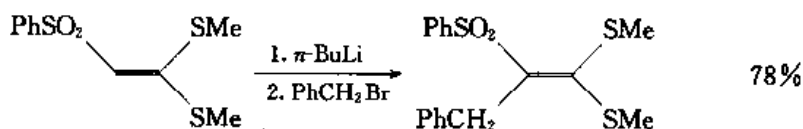


乙烯基锂化物还可以直接由烯与烷基锂反应而得^[3]。

例一 乙烯基醚与叔丁基锂反应，即可得相应的乙烯基醚的锂盐，接着与卤代烃反应，即可合成取代烯烃^[3]。

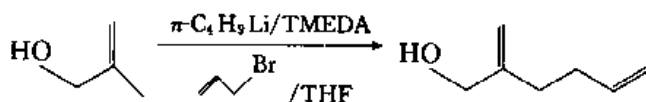


例二 1,1-双(甲硫基)乙烯基砜与丁基锂的反应，生成砜基乙烯基锂，即可进一步与苄溴发生偶联反应^[5]。

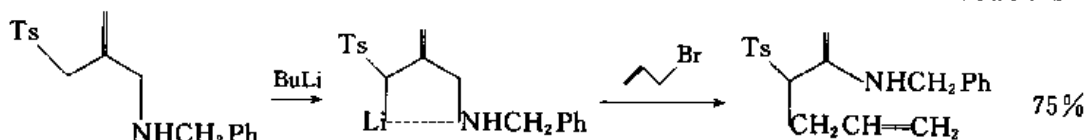


烯丙基卤化物不能用相应的方法制得其锂化物，而是生成自偶合的1,5-二烯。但有些烯丙基锂化物可通过烯丙基位碳-氢键的金属化反应而制得^[6]。

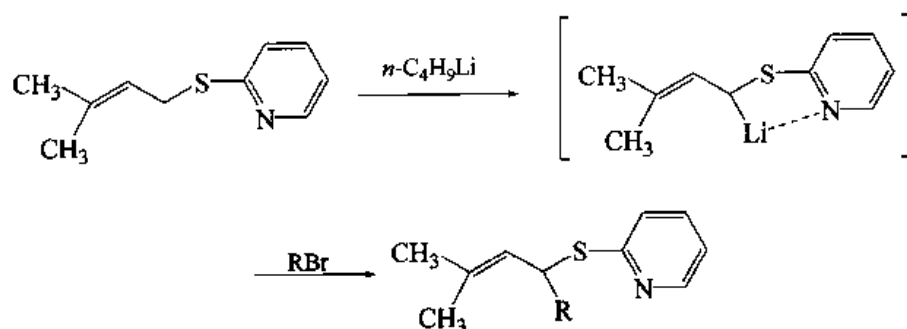
例一 在四甲基乙二胺中2-甲基-丙烯醇用正丁基锂处理，生成的烯丙基锂，再与卤代烃反应^[7]。



例二 烯丙基砜与丁基锂反应生成相应的烯丙基锂化物，继而可发生烃化偶联反应^[8]。

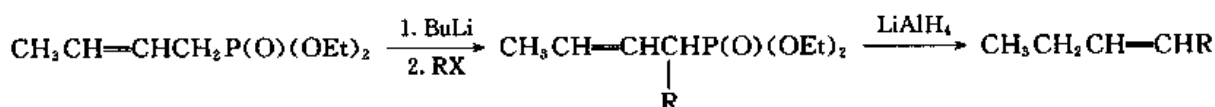


例三 烯丙基2-吡啶基硫醚与丁基锂反应，生成相应的烯丙基锂化物，它与卤代烃能顺利发生偶联反应^[9]。



该产物可在铜盐催化下, 用氢化铝锂还原, 脱去 2-吡啶硫基。

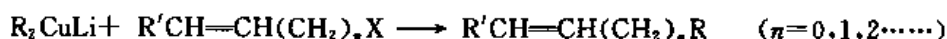
例四 烯丙基膦酸酯亦可形成相应的烯丙基锂盐, 与卤代烃偶联, 产物可用氢化铝锂还原裂解, 同时发生双键转移^[10]:



参 考 文 献

- Whiteside G M et al. *J. Amer. Chem. Soc.* 1971, **93**, 1379
Schlosser M, Hammer E. *Helv. Chim. Acta.* 1974, **57**, 2547
Normant J F et al. *C. R. Acad. Sci. Paris(c)* 1974, **278**, 967
Yamamura M et al. *J. Organomet Chem.* 1975, **91**, c39
- Millon J et al. *Synthesis*. 1975, 434
- Ibanez P L, Najera C. *Tetrahedron Lett.* 1993, **34**, 2003
Percy J M. *Tetrahedron Lett.* 1990, **31**, 3931
Sengupta S, Snieckus V. *J. Org. Chem.* 1990, **55**, 5680
Kusuda S et al. *Tetrahedron Lett.* 1993, **34**, 6587
Parrain J L et al. *Tetrahedron Lett.* 1993, **34**, 5445
Haddad N, Shqara E A. *J. Org. Chem.* 1994, **59**, 6090
Angle S R, Mattson-Arnaiz H L. *J. Amer. Chem. Soc.* 1992, **114**, 9782
Datta A, Datta D, Schmidt R R. *Tetrahedron Lett.* 1992, **33**, 8035
- Daddad N, Kusmenkov I. *Tetrahedron Lett.* 1993, **34**, 6127
- Yamamoto M et al. *J. Org. Chem.* 1989, **54**, 1757
- Fusk R L, Daggett J U, Brummord K M. *Tetrahedron Lett.* 1993, **34**, 2867
Barluenga J, Gonzalez R, Fananas F J. *Tetrahedron Lett.* 1992, **33**, 7573
- Trost B M, Shi Y. *J. Amer. Chem. Soc.* 1993, **115**, 9421
- Alonso D A, Najera C. *Tetrahedron Lett.* 1994, **35**, 8867
- Narasaka K et al. *Chem. Lett.* 1972, **1**, 259
- Konda K et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1974, **13**, 407

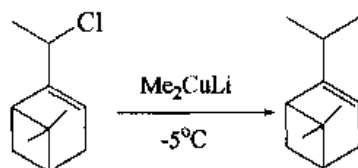
2.3.4 法 有机铜化合物与卤代烃偶联



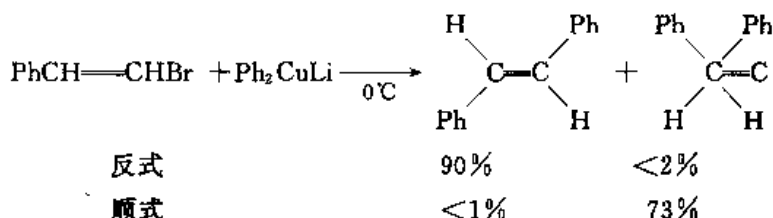
有机铜化合物可与多种卤代烃反应^[1]。它与有机镁化合物类似, 能与烯丙基卤化物迅速反应^[2], 但有机镁化合物与乙烯基卤化物反应时, 往往产率不高, 而有机铜化合物却能与它顺利反应, 若为顺反异构的乙烯基卤化物, 则优先生成保持双键构型的化合物。是一种立体

选择合成多取代烯烃的重要方法^[3]。

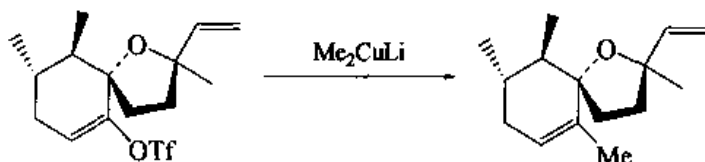
例一 二甲基铜锂与烯丙基型卤化合物反应^[4]。



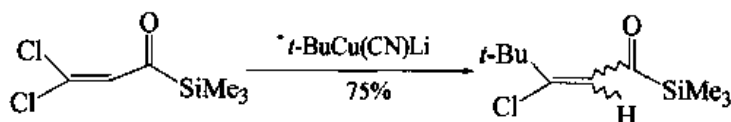
例二 顺,反二苯乙烯的立体选择合成^[3]。



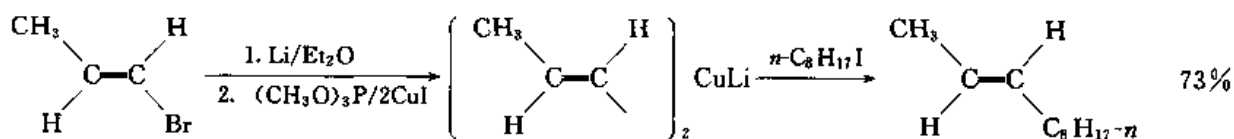
例三 二甲基铜锂与烯醇三氟甲磺酸酯偶联^[5]。



例四 氰基烷基铜锂 ($\text{RCu}(\text{CN})\text{Li}$) 是另一类有机铜化合物, 它亦能与烯基卤化物偶联, 形成烯烃^[6]。



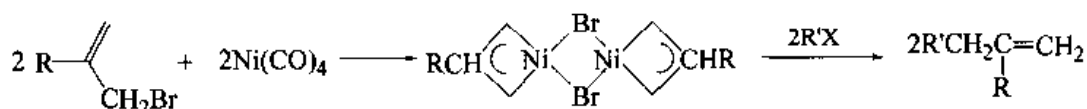
例五 乙烯基铜锂化物与卤代烃的偶联亦能得到烯烃^[7]。若用顺反异构的乙烯基铜锂化物进行反应, 双键构型保持不变, 生成立体定向的多取代烯^[7]。



参 考 文 献

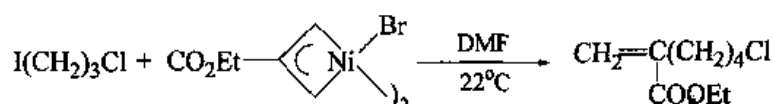
- 1 Posner G H. *Org. Reactions*. 1972, **19**: 1
- 2 Corey E J, Posner G H. *J. Amer. Chem. Soc.* 1968, **90**: 5615
- 3 Mithesides G et al. *J. Amer. Chem. Soc.* 1969, **91**: 4871
- 4 Brown H C, Phokte U P. *J. Org. Chem.* 1994, **59**: 2025
Backvall J E, Person E S M, Bornbrun A. *J. Org. Chem.* 1994, **59**: 4126
Gais H J et al. *J. Amer. Chem. Soc.* 1995, **117**: 2453
- 5 Lord M D, Negri J T, Paquette L A. *J. Org. Chem.* 1995, **60**: 191
- 6 Cunico R F, Zhang G P. *Tetrahedron Lett.* 1992, **33**: 6751
Rossi R, Carpira A, Cossi P. *Tetrahedron Lett.* 1992, **33**: 4495
- 7 Corey E J et al. *J. Amer. Chem. Soc.* 1968, **90**: 5616
Nuf P, Degen P. *Helv. Chim. Acta.* 1971, **54**: 1939

2.3.5 法 有机镍化合物与卤代烃偶联

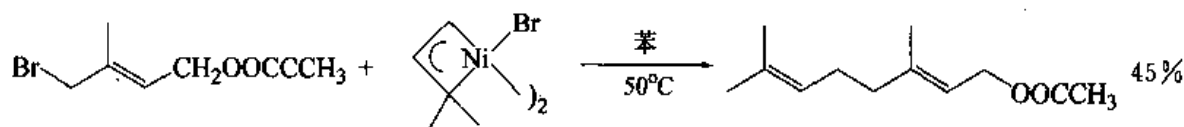


烯丙基卤化物在无水苯中与过量的羰基镍反应，以良好的产率生成溴化 π -丙烯基镍，它在配位介质中，能与多种卤代烃发生偶联。一般而言，碘代烷的反应活性大于溴代烷，芳卤、乙烯基卤化物亦能顺利地反应。此法优点是产率高，选择性好，羟基、羰基的存在均无影响，氯、碘存在于同一分子中可使碘选择性反应^[1]。

例一 2-乙氧羰基-6-氯-1-己烯的合成^[1]。



例二 利用本法提供了一种单萜烯的简便合成法^[2]。



例三 利用分子内反应合成环状 1,5-二烯^[1]。



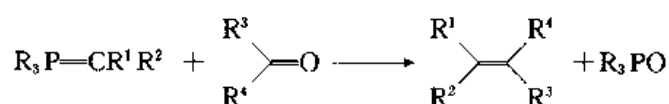
参 考 文 献

- 1 Corey E J, Semmelhack M F. *J. Amer. Chem. Soc.* 1967, **89**: 2755
Semmelhack M F. *Org. Reactions*. 1972, **19**: 115
Backer R. *Chem. Rev.* 1973, **73**: 487
- 2 Sato K et al. *J. Org. Chem.* 1972, **37**: 462

2.4 缩合反应

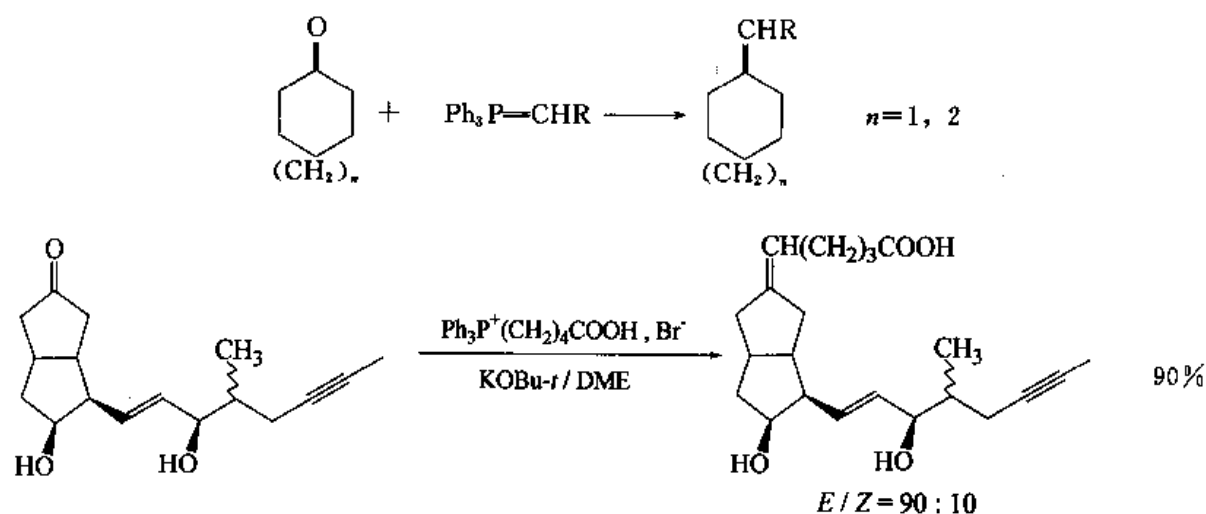
羰基化合物可与碳负离子进行缩合，是醛-酮通过碳链延长合成烯烃的方法，能形成碳负离子的化合物多数是具有活性 α -氢的化合物。例如具有 α -氢的醛、酮、羧酸、酯、腈、硝基化合物等，它们能与碱作用生成碳负离子（烯醇负离子），继而与羰基化合物缩合形成双键。这类典型的醇醛缩合反应，Knoevenagel 反应，Perkin 反应等，将分别在醛、羧酸、酯等有关章节中叙述。其他具有碳负离子的化合物或能生成碳负离子的化合物如磷叶立德、膦酸酯、膦酰胺，苯甲硫醚、砷、硅烷等。磷叶立德与羰基化合物的反应（Wittig 反应）是合成烯烃的重要方法（2.4.1 法）；由膦酸酯或膦酰胺形成的 α -碳负离子与羰基化合物生成烯的反应类似于 Wittig 反应（2.4.2 法）；苯甲硫醚亦可形成 d-轨道共轭稳定的碳负离子，它不仅与醛、酮缩合亦能与酯顺利反应（2.4.3 法）；砷、硅烷形成的碳负离子能与羰基化合物反应，亦是合成烯烃的有效方法（2.4.4 法，2.4.5 法）。

2.4.1 法 磷叶立德与羰基化合物缩合 (Wittig 反应)

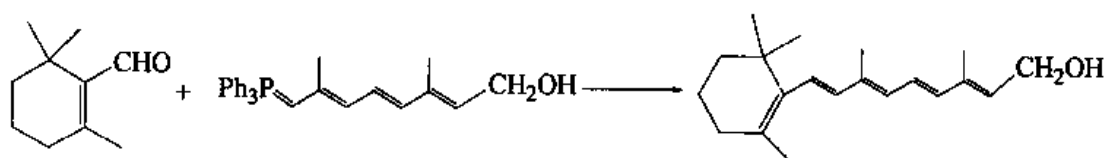


磷叶立德与醛、酮反应生成烯烃及氧化膦，通常称为 Wittig 反应^[1]。一般而言，利用 Wittig 反应制备烯烃，不仅具有反应条件温和、产率高的优点，而且还有一些特点。如 (1) 生成的双键位置固定，在原来的羰基处，可以合成能量上不利的环外双键化合物；(2) 与 α, β -不饱和羰基化合物，不发生 1,4-加成；(3) 反应具有一定的立体选择性，利用不同的试剂，控制一定的反应条件，可获得一定构型的产物。

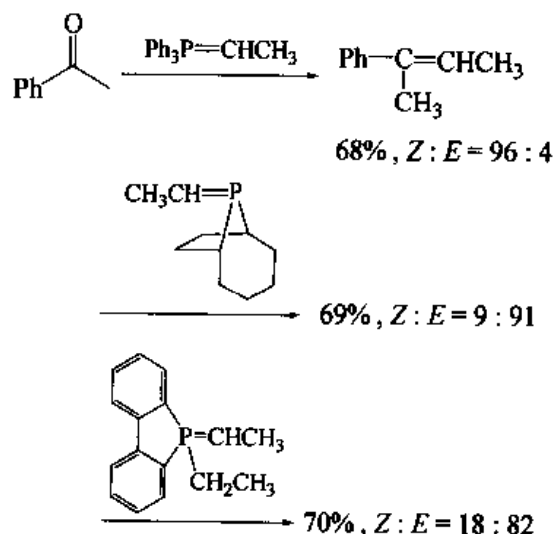
例一 亚甲基环烷烃的合成^[2]。



例二 维生素 A 的合成^[1]。

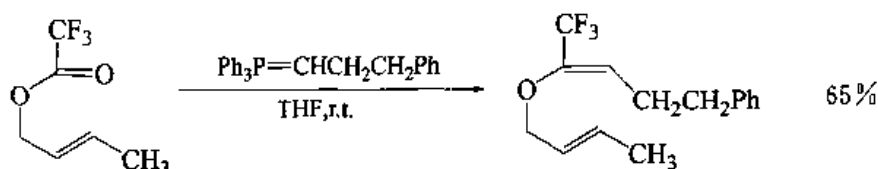


例三 不同磷叶立德在 2-苯基-2-丁烯的合成中，显示不同的立体选择性^[3]。

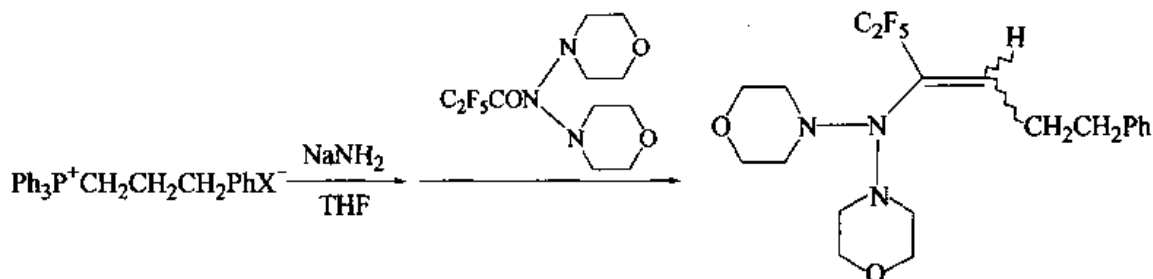


磷叶立德还能与三氟乙酸酯中的羰基缩合生成三氟甲基取代的烯烃。

例一 三氟乙酸 2-丁烯酯与 3-苯基亚丙基三苯磷的反应^[4]。

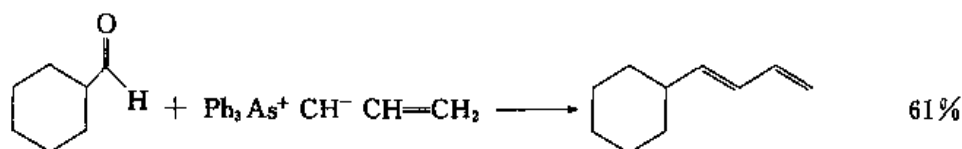


例二 全氟丙酰胺衍生物与 3-苯基亚丙基三苯膦亦可发生类似的反应^[5]：



与磷同族的砷可以形成类似的砷 Wittig 试剂，它亦能与羰基化合物反应生成烯烃^[6]。

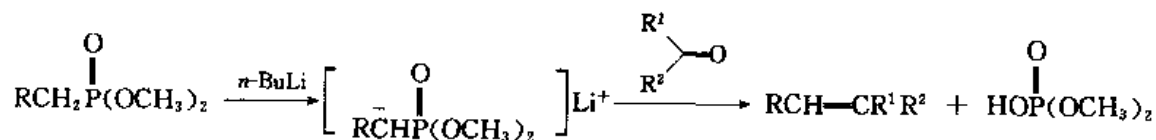
例 1-环己基-1, 3-丁二烯的合成。



参 考 文 献

- 1 Maercher A. *Org. Reactions*. 1965, **14**: 270
Trippet S. *Quart. Rev.* 1963, **17**: 406
Wadsworth W S. *Org. Reactions*. 1977, **25**: 73
Maryanoff B E, Reitz A B. *Chem. Rev.* 1989, **89**: 863
Trost B M, Fleming I. *Comprehensive Org. Synthesis*. Vol. 1. Oxford: Pergamon, 1991. 729
- 2 Witschard G, Griffin C E. *J. Org. Chem.* 1964, **29**: 2335
Westermann J, Harre M, Wickisch K. *Tetrahedron Lett.* 1992, **33**: 8055
- 3 Vodejs E, Cabaj J, Peterson M J. *J. Org. Chem.* 1993, **58**: 6509
Jeganathan S, Tsukamoto M, Schlosser M. *Synthesis* 1990, 109
Vodejs E, Peterson M J. *J. Org. Chem.* 1993, **58**: 1985
Turos E, Boy K, Ren X F. *J. Org. Chem.* 1992, **57**: 6667
- 4 Begue J P et al. *Tetrahedron Lett.* 1994, **35**: 2907
- 5 Begue J P et al. *J. Org. Chem.* 1992, **57**: 3807
- 6 Hung Z Z, Huang X, Huang Y Z. *Tetrahedron Lett.* 1995, **36**: 425
Pheilly L et al. *Tetrahedron Lett.* 1993, **34**: 5895
Hsi J D, Koreeda M. *J. Org. Chem.* 1989, **54**: 3229

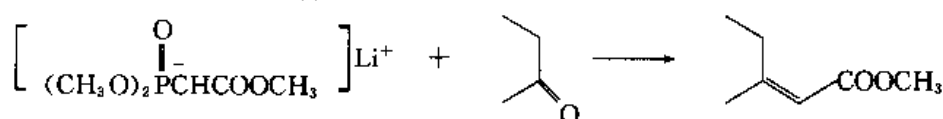
2.4.2 法 磷酸酯与羰基化合物缩合 (Wittig-Horner 反应)



磷酸酯在四氢呋喃中与丁基锂反应，高产率地生成磷酸酯碳负离子，它与羰基化合物反应，即可生成烯烃，由于磷酸酯较易制得，因此，本法广泛用于各种取代烯烃的合成^[1]。由

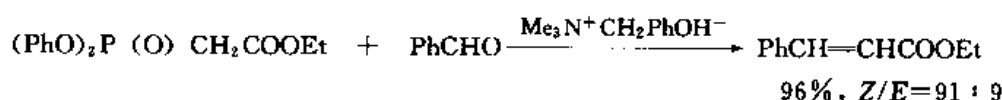
于反应的副产物是 *O*, *O*-二烷基磷酸酯, 甚易分离除去, 因此, 本法在合成烯烃时, 有时比 Wittig 反应在产品上分离纯化上更好些。

例 β -甲基-2-戊烯酸甲酯的合成^[2]。



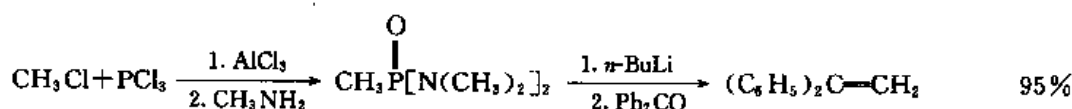
许多 α -氢酸性较强的磷酸酯, 可以在相转移催化条件下, 利用氢氧化钠水溶液作碱, 或直接用季铵碱, 即可使它与醛酮顺利缩合, 这一改良的方法具简便, 经济的特点^[3]。

例 肉桂酸乙酯的合成。



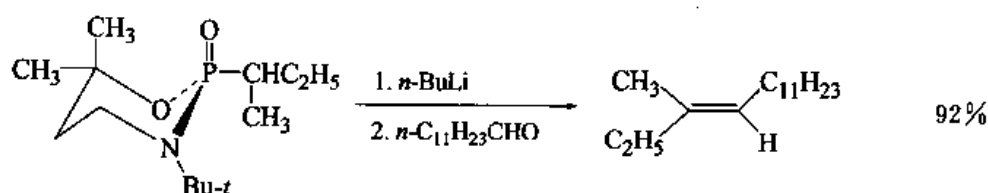
膦酰胺亦可发生类似的反应, 由于各种膦酰胺易由相应的卤代烃制得, 本法广泛用于各种取代烯烃的合成^[4]。

例 1, 1-二苯乙烯的合成。



手性膦酰胺的使用, 可控制反应产物的立体化学^[5]。

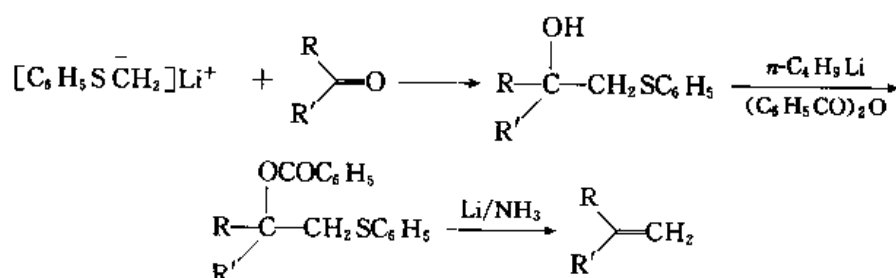
例 *E*-型 3-甲基-3-十五烯的合成。



参 考 文 献

- 1 Boutagy J, Thomas R. *Chem. Rev.* 1974, **74**, 87
- Wadsworth W S et al. *Org. Syn. Coll. Vol.* 5. 1973, 547
- 2 Dahm K H et al. *J. Amer. Chem. Soc.* 1967, **89**, 5292
- 3 Ando K. *Tetrahedron Lett.* 1995, **36**, 4105
- Pichuki C. *Synthesis*. 1976, 187
- 4 Corey E J, Kwiatkowski G T. *J. Amer. Chem. Soc.* 1966, **88**, 5652, 5653
- 5 Denmark S E, Chen C T. *J. Amer. Chem. Soc.* 1992, **114**, 10674
- Denmark S E, Amburgey J. *J. Amer. Chem. Soc.* 1993, **115**, 10386
- Denmark S E, Rivera I. *J. Org. Chem.* 1994, **59**, 6887

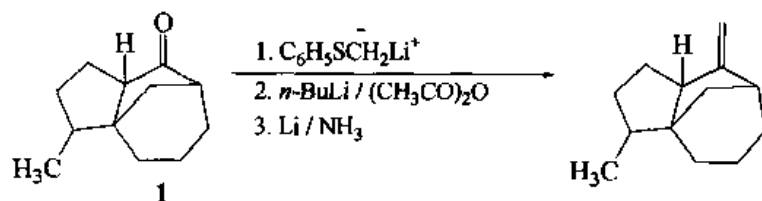
2.4.3 法 苯甲硫醚与羰基化合物缩合



苯甲硫醚在四氢呋喃中与正丁基锂及偶氮双环 [2.2.2] 辛烷处理, 几乎以定量产率生成苯硫甲基锂^[1]。它能迅速与羰基化合物缩合, 生成 β -羟基烷基苯基硫醚, 继用正丁基锂及苯甲酸酐处理, 再与锂-液氨反应, 最后生成末端烯烃^[2]。此法可补充 Wittig 反应的不足之处。

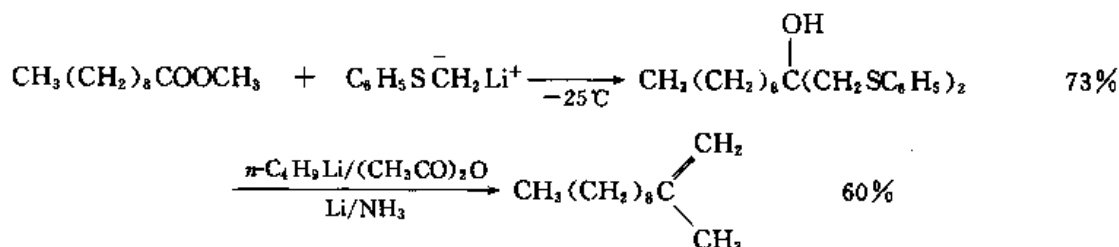
磷叶立德 $(C_6H_5)_3P=CH_2$ 不能与位阻酮反应, 而苯硫甲基锂却能顺利反应。

例 位阻酮 (1) 可按本法转变成末端烯烃^[2]。



磷叶立德不与酯反应, 可是苯甲硫醚却能顺利反应, 生成末端为异丙烯结构的烯烃, 广泛用于萜类化合物的合成^[2]。

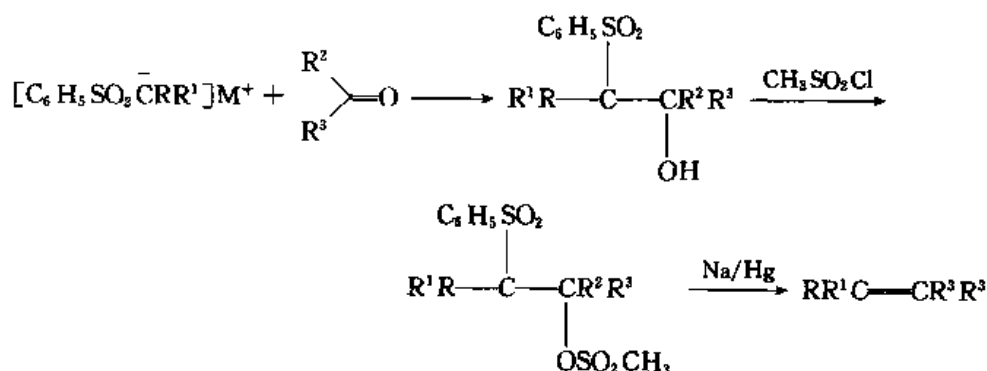
例 通过上述方法可将癸酸酯转变成异丙烯结构的 2-甲基-1-十一烯^[2]。



参 考 文 献

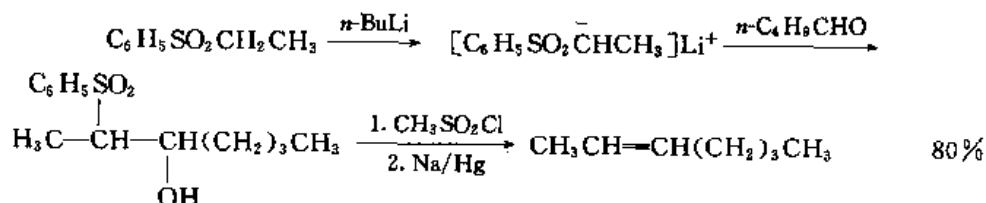
- 1 Corey E J, Seebach D. *J. Org. Chem.* 1966, **31**, 4097
- 2 Soweby R L, Coates R M. *J. Amer. Chem. Soc.* 1972, **94**, 4758

2.4.4 法 硫与羰基化合物缩合



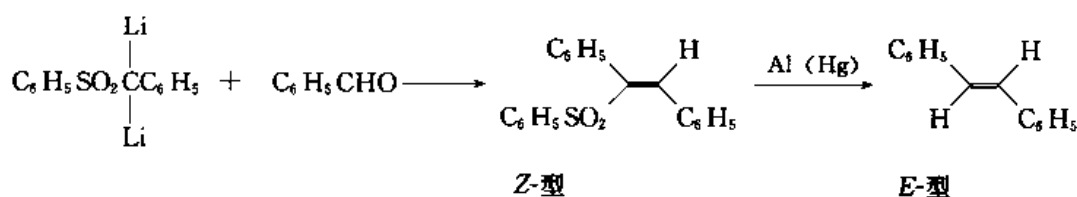
具有 α -氢的硫与有机锂或有机镁试剂反应则生成相应的硫基碳负离子, 它与羰基化合物缩合成 β -羟基硫, 再与甲烷磺酰氯酰化及钠-汞齐处理, 即以良好产率生成烯烃^[1]。

例 2-庚烯的合成。



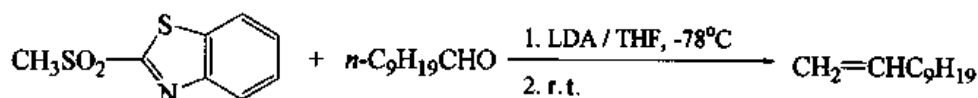
上述形成烯烃的反应是非立体定向的。但用碘的双锂盐或双镁盐与羰基化合物反应，在一定条件下，可生成一定构型的 α, β -不饱和碘，它用铝汞齐在 1, 4-二噁烷水溶液中还原，可立体定向地生成立体异构的烯烃。

例 E-型-1, 2-二苯乙烯的立体选择合成^[2]。



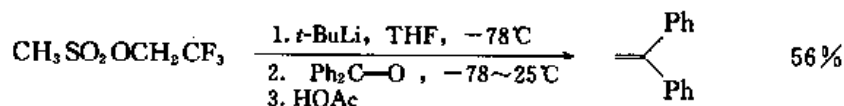
2-甲磺酰基苯并噻唑，亦是良好的羰基的亚甲基化试剂^[3]。

例 由癸醛转化成 1-十一烯^[3]。



甲磺酸酯形成的碳负离子，亦能与羰基化合物反应，继而在乙酸处理下生成烯烃^[4]。

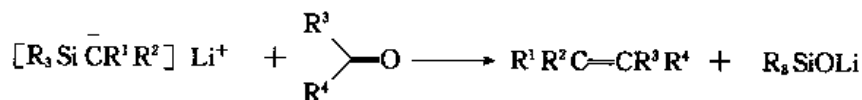
例 由二苯酮合成 1, 1-二苯乙烯^[4]。



参 考 文 献

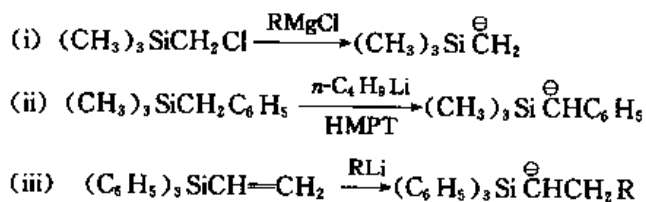
- 1 Julia M, Paris J M. *Tetrahedron Lett.* 1973, 4833
- 2 Pascali V, Umani-Ronchi A. *Chem. Commun.* 1973, 351
- 3 Baudin JB et al. *Tetrahedron Lett.* 1991, 32: 1175
- 4 Hawkins J M, Lewis T A, Raw A S. *Tetrahedron Lett.* 1990, 31: 981

2.4.5 法 硅烷与羰基化合物缩合

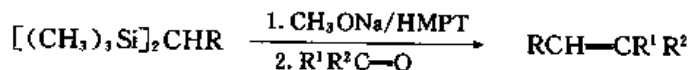


硅原子与磷、硫原子类似，亦能利用空的 d-轨道与 α -碳负离子发生 d-p 共轭，故硅烷与强碱作用，易于形成三烷基硅基取代的碳负离子，它与羰基化合物反应，高产率地生成烯烃^[1]。

硅烷基取代的碳负离子，可由 α -卤代物与有机镁试剂作用，硅烷与烷基锂等强碱试剂作用，或借 α, β -不饱和硅烷与烷基锂加成而制得。

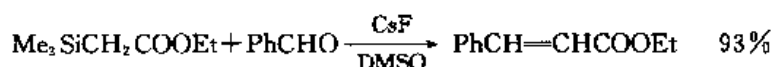


硅烷 (2) 是极易获得的原料，它在六甲基磷酰三胺中能与甲醇钠迅速生成相应的碳负离子，进一步与羰基化合物缩合成烯^[2]。

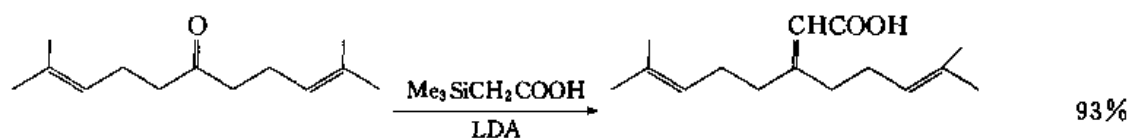


α -三甲硅基乙酸及其酯在碱作用下与羰基化合物反应, 可高产率地生成 α, β -不饱和酸或酯。

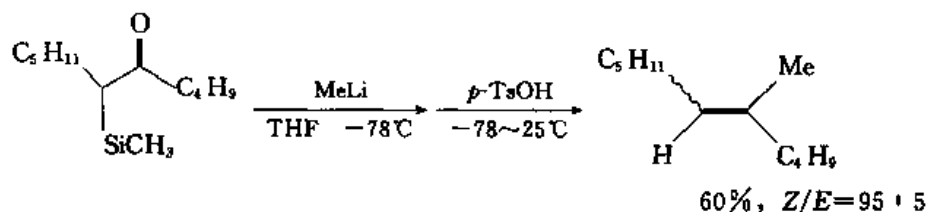
例一 肉桂酸乙酯的合成^[3]。



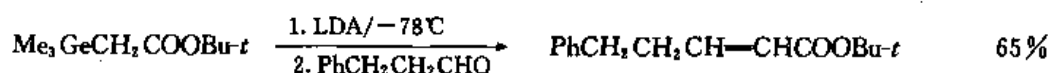
例二 下列 3, 3-双高烯丙基取代的丙烯酸的合成^[4]。



例三 α -硅基羰基化合物与有机锂试剂加成, 接着发生消除, 同样能用于烯烃的合成^[4]。



例四 α -三甲锗基乙酸酯亦能在碱的作用下与羰基化合物发生上述反应生成烯^[5]。



参 考 文 献

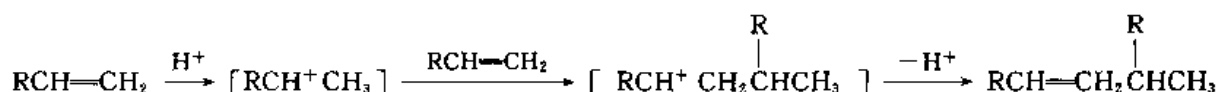
- 1 Chang T H et al. *Tetrahedron Lett.* 1970, 1137
Corey F A, Court A S. *J. Org. Chem.* 1972, 37, 939, 1926
Ojim I, Kumagai M. *Tetrahedron Lett.* 1974, 4005
Vobra R, MacLean D B. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 7673
Jones T K et al. *J. Amer. Chem. Soc.* 1990, 112, 2998
Angel S R et al. *J. Amer. Chem. Soc.* 1993, 115, 3966
Barrett A G M, Flygare J A. *J. Amer. Chem. Soc.* 1991, 56, 638
- 2 Sakurai H et al. *Tetrahedron Lett.* 1973, 4193
- 3 Simonot B, Roussecu G. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 5723
Bellossoued M, Ozanne N. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 6582
Matsubara J et al. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 4187
- 4 Barrett A G M, Hill J M, Wallace E M. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 386
Chauret D C, Chang J M. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 3695
McNichols A T, Stang P J, Addington D M. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 437
- 5 Inoue S, Sato Y. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 347

2.5 加成反应

烯烃的二聚或三聚反应可用来合成烯烃, 特别是 Ziegler 型催化剂的普遍应用, 使烯烃的聚合反应成为合成某些烯烃的最经济的方法, 在工业生产中占有重要的地位 (2.5.1 法)。负离子对共轭烯烃或炔烃的亲核加成, 也是合成烯烃的有效方法 (2.5.2 法), 有机硼烷与多种炔化合物的加成反应, 具有优良的立体选择性, 更适合于合成顺反异构的烯烃 (2.5.3

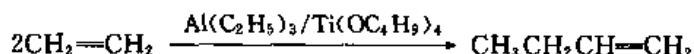
法, 2.5.4 法)。

2.5.1 法 烯烃的 Ziegler 型催化加成

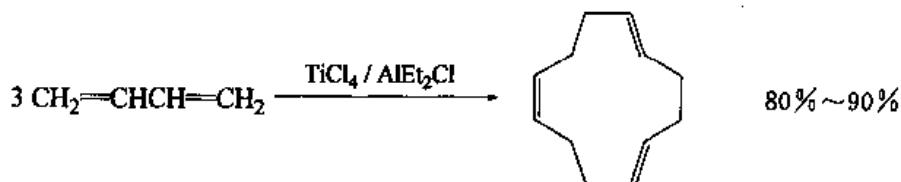


烯烃在 Lewis 酸如 AlCl_3 或 BF_3 催化下聚合成多聚物。但是采用水溶性酸, 如硫酸、磷酸, 则生成低分子聚合物。由于烯烃的酸催化聚合是通过碳正离子进行的, 必然会发生氢负离子转移, 烷基转移及环化等副反应。但本法具有简便经济的特点, 若有较好的分馏设备, 亦适用于某些烯烃的合成。在 Ziegler 型催化剂存在下, 烯烃可控制在二聚三聚。由于低分子烯烃易由石油裂解法制得, 因此, 烯烃的二聚或三聚在有机合成工业上占有重要的地位。

例一 采用三乙基铝及钛酸四丁酯混合催化剂, 乙烯二聚成丁烯^[1]。

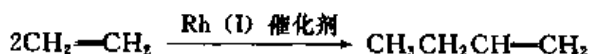


例二 采用四氯化钛及氯化二乙基铝作催化剂, 丁二烯三聚成 1, 5, 9-环十二碳三烯^[1]。

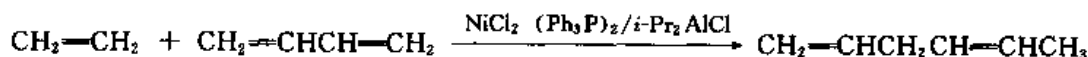


许多有机金属络合物亦是烯烃聚合的有效催化剂。

例一 有机铑络合物可使乙烯在室温下二聚成丁烯^[2]。



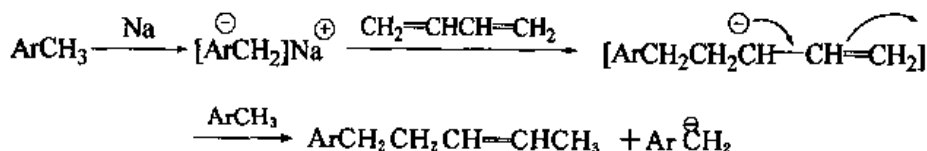
例二 在氯化镍和氯化二异丁铝催化下, 乙烯与 1, 3-丁二烯的加成生成 1, 4-己二烯^[3]。



参 考 文 献

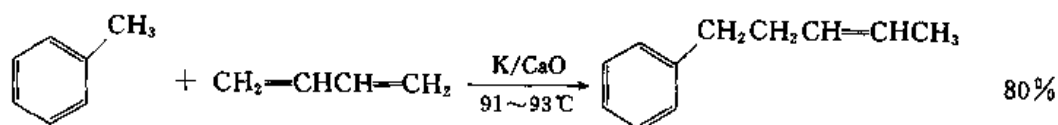
- 1 Wilke G. J. *Polymer. Sci.* 1959, 38; 45; *Ann.* 1969, 727; 161
- 2 Cramer R. *Accounts Chem. Res.* 1968, 1; 186
- 3 Miller R G et al. *J. Amer. Chem. Soc.* 1967, 89; 3756

2.5.2 法 烯烃的负离子加成



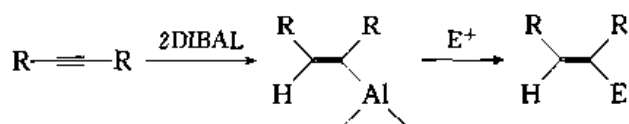
与烯烃的亲电加成相反, 强亲核性的碳负离子可对共轭烯烃进行亲核加成, 也能生成烯烃。

例 金属钠或钾催化烷基苯对丁二烯的反应^[1]。

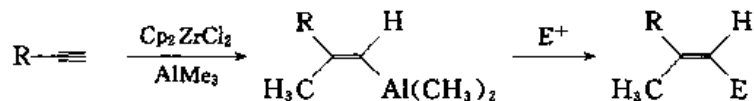


有机金属化合物能与炔烃发生金属氢化反应和金属碳化反应, 是合成烯烃的重要方法。

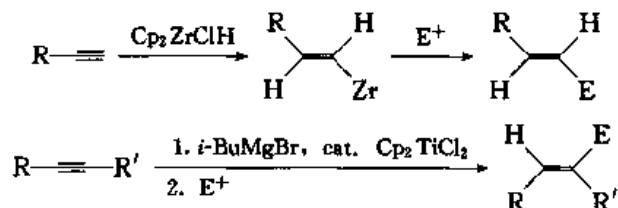
例一 炔烃与 DIBAL 发生铝氢化反应, 生产烯基铝化合物, 再进一步与亲电试剂反应, 借以合成三取代烯^[2]。



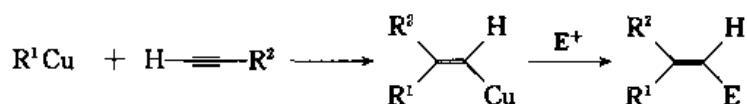
例二 在催化量的二氯二茂锆催化下, 三甲基铝与末端炔烃, 可发生顺式铝甲基化反应, 继而与亲电试剂反应, 合成三取代烯烃^[3]。



例三 炔烃与 Cp_2ZrHCl 发生锆氢化反应^[4]或在催化量的二氯二茂钛存在下异丁基溴化镁与炔烃发生镁氢化反应^[5], 继而与亲电试剂反应, 均广泛应用于烯烃的合成。

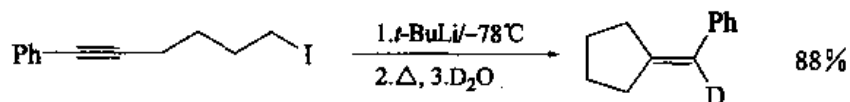


例四 烷基铜试剂与末端炔烃可发生高区域选择性的顺式铜碳化反应, 生成立体定向的烯基铜中间体, 它可与多种亲电试剂发生反应生成许多重要的中间体^[6]。



$\text{E}^+ = \text{I}_2, \text{NBS}, \text{RX}, \text{RNCO}, \text{CS}_2, \text{CO}_2, \text{RCHO}, (\text{HCHO})_n$ 等

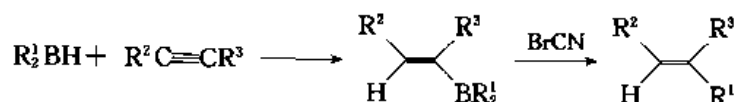
例五 有机锂试剂与炔烃发生锂碳化反应, 接着用亲电试剂处理得烯烃^[7]。



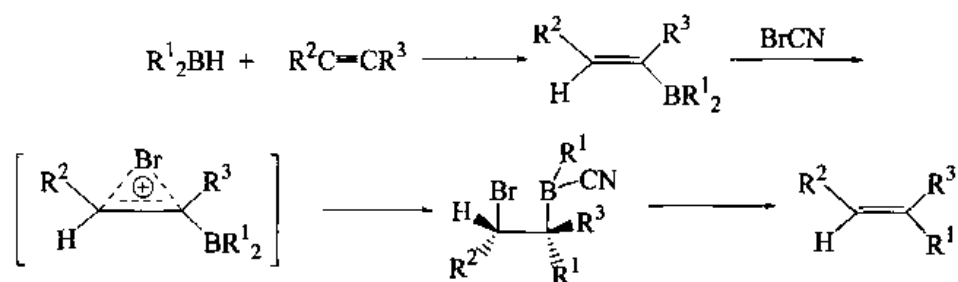
参 考 文 献

- 1 Eberhardt G G, Peterson H. *J. Org. Chem.* 1965, **30**: 82
- 2 Clank G M, Zweifel G. *J. Amer. Chem. Soc.* 1971, **93**: 527
Eisch J J, Rhee S G. *J. Amer. Chem. Soc.* 1974, **96**: 7276
- 3 Rand C L et al. *J. Org. Chem.* 1981, **46**: 4093
Negishi E, Van Hom D E, Yoshida T. *J. Amer. Chem. Soc.* 1985, **107**: 6639
- 4 Schwartz J, Labinger J A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1976, **15**: 333
Wipf P, Xu W. *Synlett.* 1992, 718
Soai K, Niwa S. *Chem. Rev.* 1992, **92**: 833
- 5 Sato F, Ishikawa H, Sato M. *Tetrahedron Lett.* 1981, **22**: 85
Sato F et al. *Chem. Commun.* 1981, 718
- 6 Alexakis I M, Mangeney P, Normant F J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1992, **129**: 171
Normant F J et al. *J. Organomet. Chem.* 1974, **77**: 269
- 7 Bailey W F, Ovaska T V. *J. Amer. Chem. Soc.* 1993, **115**: 3080

2.5.3 法 有机硼烷与炔化物加成

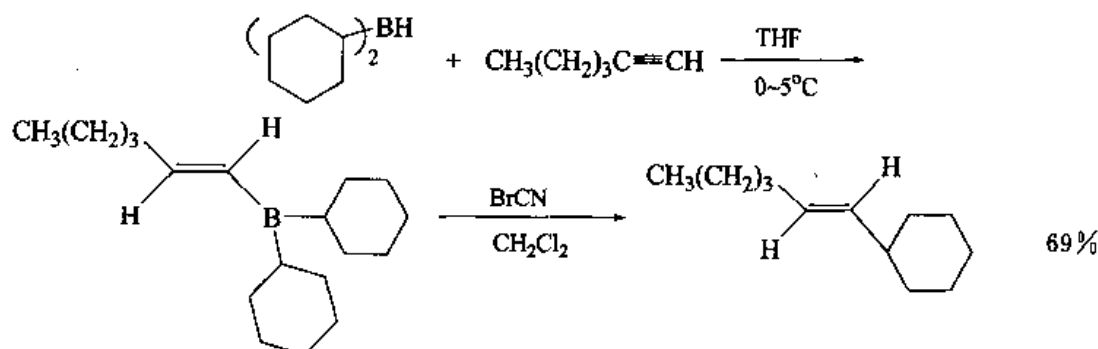


二烷基硼烷与炔化物的加成首先生成乙烯基硼烷，继而用氰化溴处理，是三取代烯烃的一种合成方法^[1]。反应历程是二烷基首先与炔烃进行顺式加成，然后与氰化溴反应，通过三元环过渡态生成 β -溴代氰基硼烷，再经顺式消除，生成烯烃。



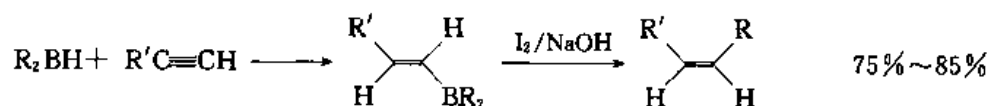
采用末端炔烃进行上述反应时，整个过程是一个反式烯烃的合成方法^[1,2]。

例 反-1-环己基-1-己烯的合成^[1]。



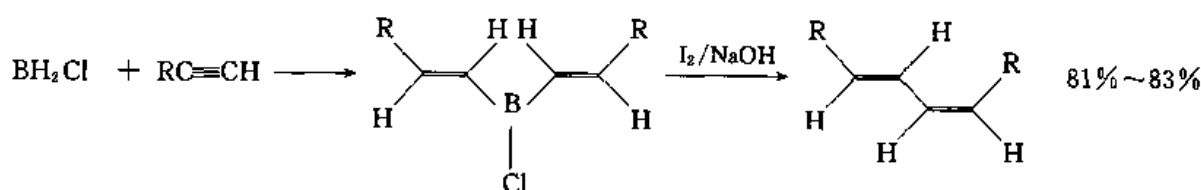
若将二烷基硼烷与末端炔烃生成的乙烯基硼烷在碱存在下用碘处理，则生成顺式烯烃^[3]。

例 顺式烯烃的合成^[3]。

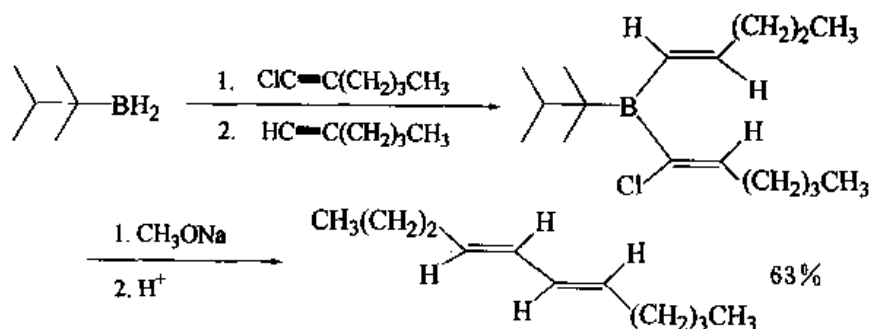


氯硼烷与末端炔烃可生成双乙基硼烷，在碱存在下，用碘处理，则发生偶合，主体选择地生成顺、反共轭二烯^[4]。

例一 顺，反共轭双烯的合成^[4]。



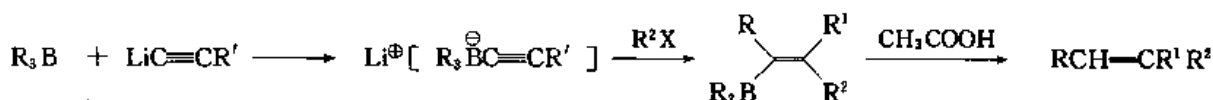
例二 若利用1, 1, 2-三甲基丙硼烷依次与1-卤-1-炔及末端炔烃反应，进一步用甲醇钠处理，则是反，反共轭二烯的合成方法^[4,5]。



参 考 文 献

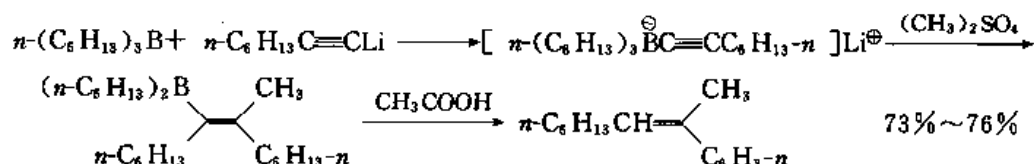
- 1 Zweifel G et al. *J. Amer. Chem. Soc.* 1972, **94**: 6560
- 2 Negishi E et al. *Synthesis*. 1972, 555
- 3 Zweifel G. *J. Amer. Chem. Soc.* 1967, **89**: 3657; 1971, **93**: 6309
- 4 Brown H C, Ravindrass N. *J. Org. Chem.* 1973, **58**: 1617
- 5 Negishi N, Yoshida T. *Chem. Commun.* 1973, 606

2.5.4 法 有机硼烷与炔基锂加成

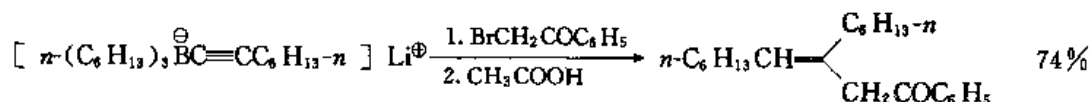


三烷基硼烷与炔基锂反应，几乎以定量产率生成炔基三烷基硼化锂，进一步它与烷基化试剂反应，则在 β -碳上引入烷基，同时硼上的烷基转移至 α -碳上，生成乙烯基硼烷，继而酸解，生成三取代烯^[1]。

例一 7-甲基-7-十四烯的合成^[1]。



例二 若用 α -溴代酮作烃化剂，则生成 β, γ -不饱和酮^[2]。



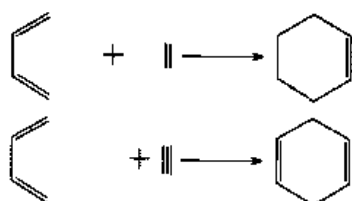
参 考 文 献

- 1 Pelter A et al. *Chem. Commun.* 1973, 544
- 2 Pelter A et al. *Tetrahedron. Lett.* 1973, 4491
- Naruse M et al. *Tetrahedron. Lett.* 1973, 795

2.6 环加成反应

环加成反应是环状烯烃的合成方法。Diels-Alder反应是经典的合成六元环烯烃的方法，目前仍被广泛研究和使用的(2.6.1法)。烯、炔烃的光环化反应适用于环丁烯衍生物的合成(2.6.2法)。卡宾与炔烃的加成是合成环丙烯的重要合成方法(2.6.3法)。

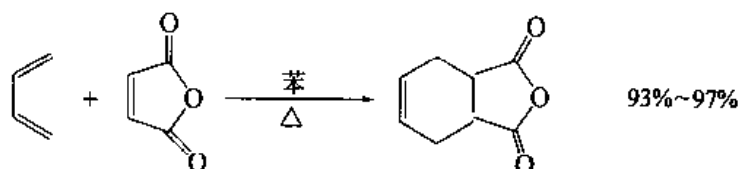
2.6.1 法 共轭二烯与烯、炔烃的环加成(Diels-Alder反应)



Diels-Alder反应是共轭二烯与烯、炔烃反应，生成六元环烯的合成法。常用的亲二烯是连有吸电子基($>C=O$, $-\text{CN}$, $-\text{COOR}$, $-\text{NO}_2$, $>\text{SO}_2$)的烯、炔。1,3-丁二烯

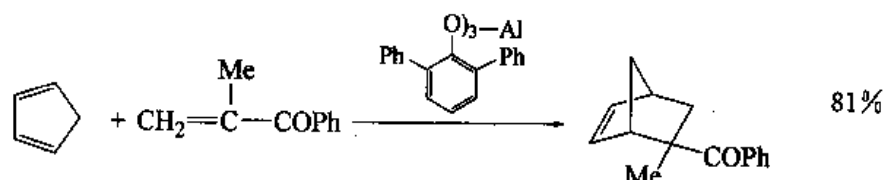
衍生物、环戊二烯、1, 3-环己二烯、1, 2-二亚甲环己烷、1-乙烯基环烯、乙烯基芳烃均为活泼的二烯，甚至芳烃亦能与亲二烯反应，其中以蒽及其他线型多核芳烃的反应最为突出^[1]。

例 1, 3-丁二烯与顺丁烯二酸酐在苯中共热，几乎以定量产率生成加成物^[2]。

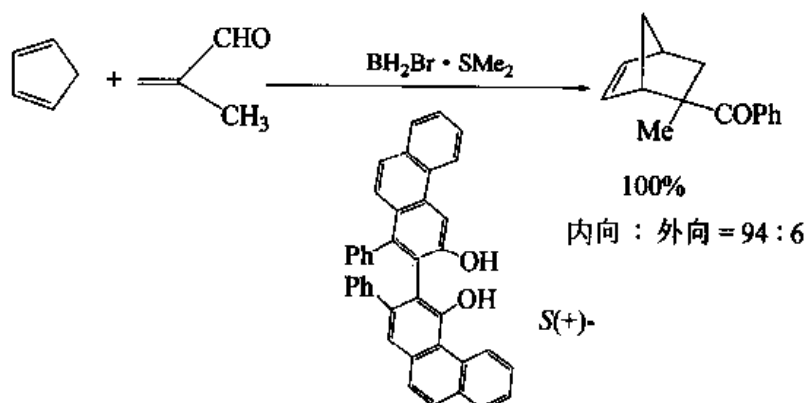


在环加成反应中，使用不同的催化剂，借以控制反应的立体化学^[3]。

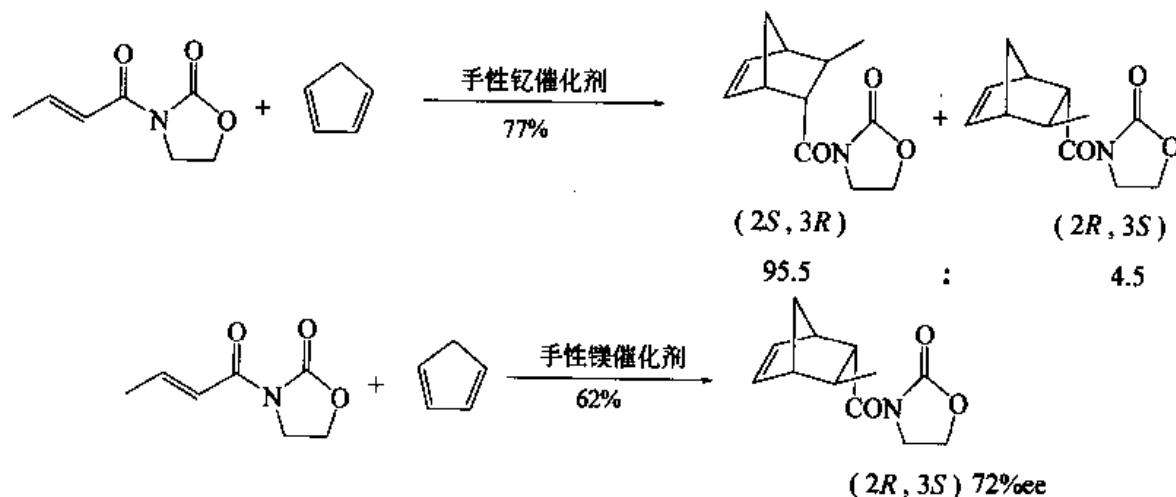
例一 环戊二烯与 α -甲基丙酰基苯在三(2, 6-二苯基苯氧基)铝存在下反应，产物中内向：外向 = 4 : 96^[4]。



在溴硼烷及另一手性配体联菲酚的存在下，环戊二烯与 α -甲基丙烯醛还可进行不对称 Diels-Alder 反应^[5]。



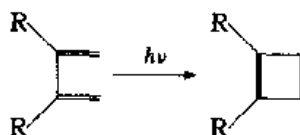
例二 环戊二烯与丁酰胺衍生物在手性钪试剂存在下反应，产物中 (2S, 3R) 异构体与 (2R, 3S) 异构体的比为 95.5 : 4.5^[6]；而类似的反应在一手性镁试剂的存在下进行，得 72% ee (2R, 3S) 异构体^[7]。



参 考 文 献

- 1 Klotzel M C. *Org. Reactions*. 1948, **4**: 1
 Holmes H L. *Org. Reactions*. 1948, **4**: 60
 Butz L W, Rytina A W. *Org. Reactions*. 1949, **5**: 136
 Hill R K. *Chem. Rev.* 1961, **61**: 537
 Sauer J. *Angew. Chem., Int. Ed.* 1966, **5**: 211; 1967, **6**: 16
 Carruthers W. *Cycloaddition Reaction in Organic Synthesis* N. Y: pergamon, Elmsford, 1990
 Fringuelli F, Taticchi A. *Dienes in the Diels-Alder Reaction* N. Y: J. Wiley & Sons, 1990
- 2 Cope A C, Herrick E C. *Org. Syn. Coll. Vol.* 4. 1963, 890
- 3 Ward D E, Gai Y. *Tetrahedron Lett.* 1992, **31**: 1851
 Devine P N, Oh T. *J. Org. Chem.* 1991, **56**: 1955
 Maruoka K, Saito S, Yamamoto H. *J. Amer. Chem. Soc.* 1992, **114**: 1089
 Corey E J, Letavic M A. *J. Amer. Chem. Soc.* 1995, **117**: 9616
 Haase C, Sarko C R, Dimare M. *J. Org. Chem.* 1995, **60**: 1777
 Evans D A, Lectka T, Miuer S J. *Tetrahedron Lett.* 1993, **34**: 7027
 Arce E et al. *J. Org. Chem.* 1994, **59**: 3421
 Carreno M C, Gonzalez M P, Fischer J. *Tetrahedron Lett.* 1995, **36**: 04893
- 4 Maruoka K, Imoto H, Yamamoto H. *J. Amer. Chem. Soc.* 1994, **116**: 12115
- 5 Bao J, Wulff W D. *Tetrahedron Lett.* 1995, **36**: 3321
- 6 Kobayashi S et al. *Tetrahedron Lett.* 1994, **35**: 6325
- 7 Fujisama T, Ichianagi T, Shimizu M. *Tetrahedron Lett.* 1995, **36**: 5031

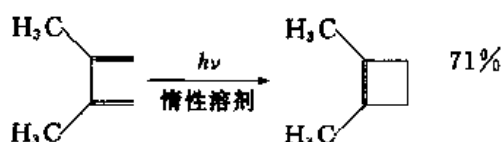
2.6.2 法 烯、炔烃的光催化环加成



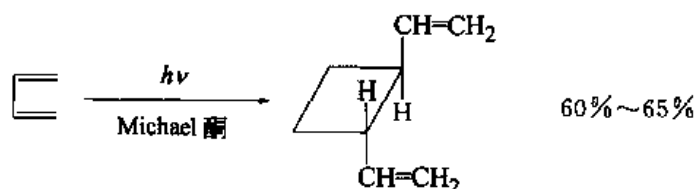
光催化环加成反应是许多环烯的合成方法^[1]。一般而言,有机分子吸收光可产生三种活化分子,即单线态、三线态和“热”基态。每一种激发态都能发生与基态分子不同的化学反应。三线态具有较长的生存时间,因此,是光化学反应最常遇到的激发态。由于激发态具有较高的能量,可以合成用其他方法难以制得的具有张力结构的化合物。

最重要的光催化反应之一是许多取代共轭二烯的稀溶液经光激发,形成相应的环丁烯衍生物^[2]。

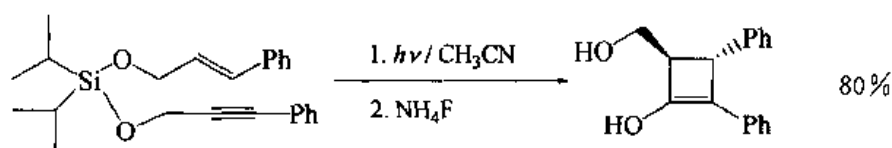
例一 2,3-二甲基-1,3-丁二烯经光激发,可以生成1,2-二甲基环丁烯。



例二 在浓溶液中有光敏剂存在时,则发生分子间的环加成,生成双乙烯基环丁烷^[3]。

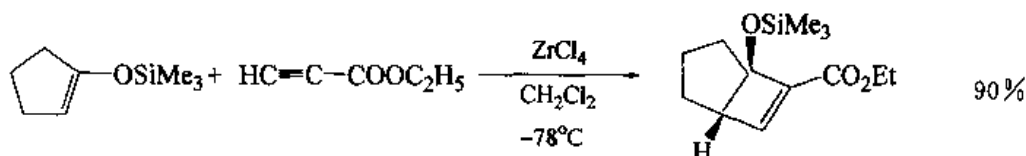


例三 炔烃和 α, β -不饱和羰基化合物进行光催化环化反应, 则生成环丁烯衍生物^[4]。

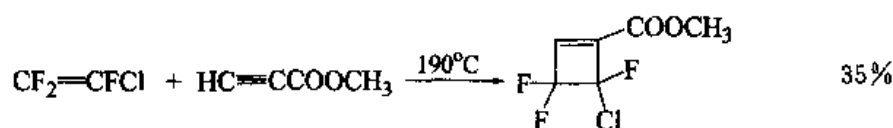


烯与炔的环加成反应亦可在一些金属盐催化下发生^[5], 或加热条件下发生^[6]。

例一 在四氯化锆催化下, 三甲硅基环戊烯与丙炔酸乙酯的环化反应生成环丁烯衍生物^[5]。

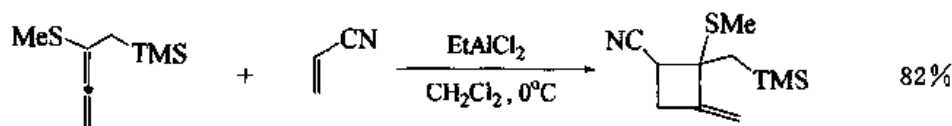


例二 三氟氯乙烯与丙炔酸甲酯在加热条件下亦可生成环丁烯衍生物^[6]。

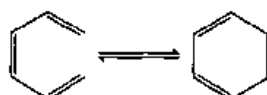


积丙二烯类化合物亦能与烯发生环加成反应, 生成亚烷基环丁烷衍生物^[7]。

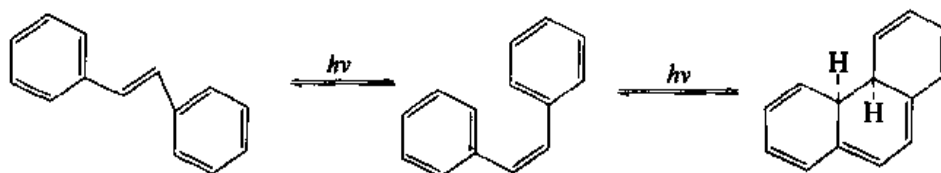
例 在二氯乙基铝存在下, 1-甲硫基-1-三甲基硅基甲基丙二烯与丙烯腈的环加成反应^[7]。



光环化合成烯烃另一重要反应是非环共轭三烯与 1, 3-环己二烯的相互转变, 常称电环化反应。



例 二苯乙烯衍生物可以被看成是两个双键处于苯环中的共轭三烯。在紫外光的照射下, 它发生迅速的顺-反互变。顺式二苯乙烯进一步受光激发环化成二氢菲^[8]。

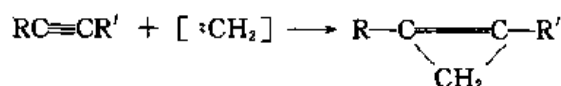


参 考 文 献

- 1 Srinivasan R. *Advance in Photochemistry*. 1966, Vol. 4; 113
- 2 Crowley K J. *Tetrahedron Lett.* 1965, 21; 1001
- 3 DeBoer C D, Turro W J. *Org. Syn. Coll.* Vol. 5; 1973, 528
- 4 Sammes P G. *Quart. Rev.* 1970, 24; 37
- Bradford C L, Fleming S A, Ward S C. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36; 4189
- Booker-Mildurn K I, Cowell J K, Harris L J. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35; 3883
- Tobe Y, Fujii T, Naemura K. *J. Org. Chem.* 1994, 59; 1236
- Abad A et al. *J. Org. Chem.* 1992, 57; 6861
- Bastard J et al. *Tetrahedron Lett.* 1991, 47; 229

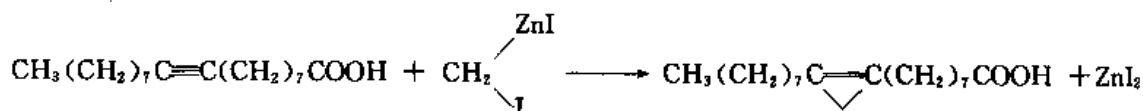
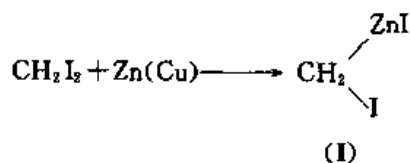
- 5 Franck-Neuman M, Miesch M, Gross L. *Tetrahedron Lett.* 1992, **33**: 3879
Narasaka K et al. *J. Amer. Chem. Soc.* 1992, **114**: 8869
- 6 Plancquaert M A et al. *Tetrahedron Lett.* 1991, **32**: 7265
- 7 Hojo M et al. *Tetrahedron Lett.* 1993, **34**: 8123
Pasto D J, Sugi K D. *J. Org. Chem.* 1992, **57**: 12
Pasto D J, Sugi K D, Malandra J L. *J. Org. Chem.* 1991, **56**: 3781
Carreira E M et al. *J. Amer. Chem. Soc.* 1994, **116**: 006622
- 8 Blackburn E V, Timmons C J. *Quart. Rev.* 1969, **23**: 482

2.6.3 法 卡宾与炔烃的环加成

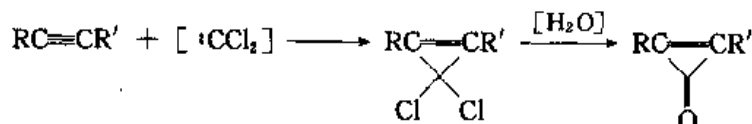


卡宾与炔烃的环加成是合成环丙烯的重要方法^[1]。

例一 十八炔-9-酸可与锌铜合金及二碘甲烷生成的类卡宾 (I) 反应^[1]：

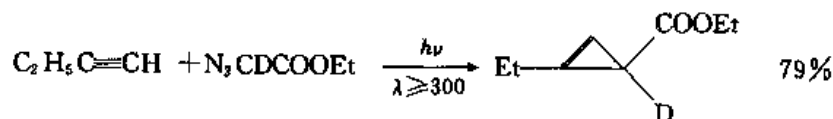


例二 二卤卡宾与二取代炔烃反应，生成二卤环丙烯，它甚易水解，是合成环丙烯酮的简便方法^[1]。

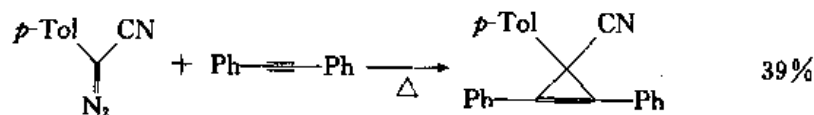


重氮化合物经光或热或在铑催化下分解生成的卡宾，亦可与炔烃发生环加成反应。

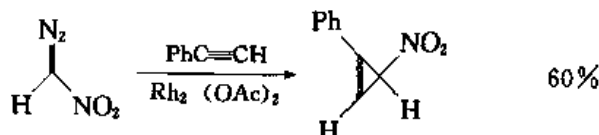
例一 在光照下，1-丁炔与氘代重氮乙酸酯的反应^[2]



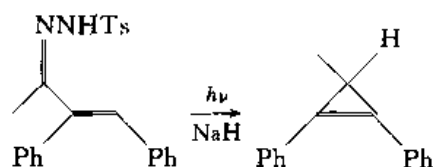
例二 α -(对甲苯基)重氮己腈与二苯乙炔在加热情况下反应^[3]



例三 铑催化剂作用下， α -硝基重氮甲烷与苯乙炔的反应，生成1-苯基-3-硝基环丙烯^[4]。

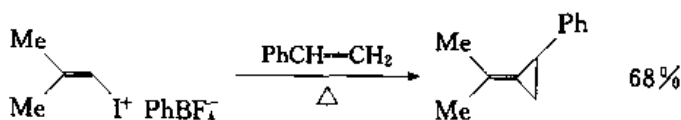


在碱存在下， α, β -不饱和腈的光催化分解可发生分子内的成环加成反应，生成环丙烯衍生物^[5]。

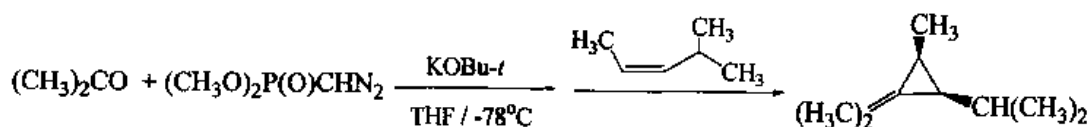


烯基卡宾与烯的反应，可生成亚烷基环丙烷衍生物。

例一 烯基碘盐进行 α -消除，生成的烯基卡宾与苯乙烯的反应，可生成相应亚烷基环丙烷^[6]。



例二 由重氮甲基膦酸酯与羰基化合物反应，可得亚烷基重氮甲烷，亦是烯基卡宾的前体；与烯反应亦可合成亚烷基环丙烷衍生物^[7]。

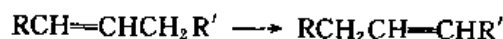


参 考 文 献

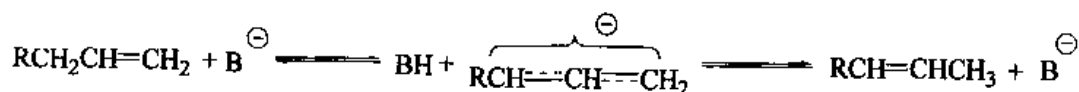
- 1 Kimse W Carbene Chemistry, NY, 1964
- 2 Baldwin J E, Selden C B. *J. Amer. Chem. Soc.* 1993, **115**: 2239
- 3 Zimmerman H E, Wright C W. *J. Amer. Chem. Soc.* 1992, **114**: 6603
- 4 Gleiter R, Merger M. *Tetrahedron Lett.* 1992, **33**: 3473
- Doyle M P et al. *J. Amer. Chem. Soc.* 1994, **116**: 8492
- O'Bannon P E, Dailey W P. *J. Org. Chem.* 1991, **56**: 2258
- Davies H M L, Houser J H, Thonley C. *J. Org. Chem.* 1995, **60**: 7529
- 5 Zimmerman H E, Wilson D W. *J. Org. Chem.* 1995, **60**: 692
- 6 Ochiai M, Sueda T. *J. Org. Chem.* 1995, **60**: 2624
- 7 Gilbert J C, Giamalva D H. *J. Org. Chem.* 1992, **57**: 4185

2.7 异构化及重排反应

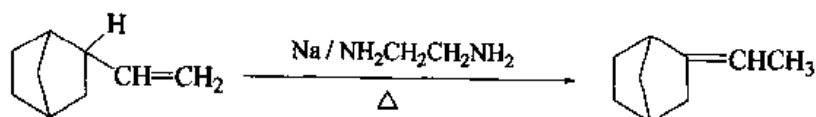
2.7.1 法 烯烃的双键转移



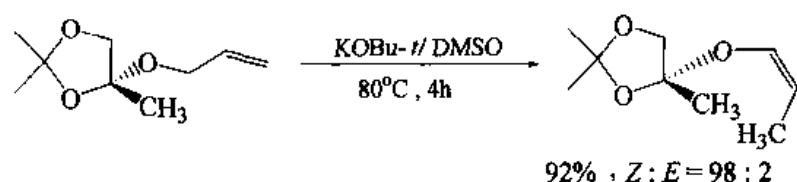
碱催化异构化：在碱性催化剂存在下，烯烃的双键可发生转移，是制备某些烯烃的方法。碱催化异构化可用下式表示：



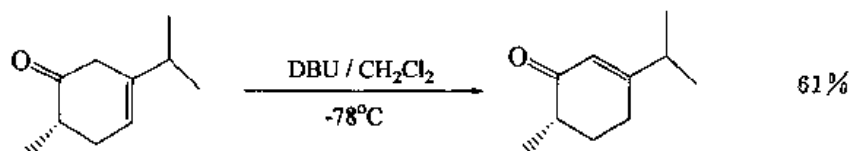
例一 2-乙烯基双环 [2.2.1] 庚烷与金属钠-乙二胺在 114℃ 加热，即以定量产率生成 2-亚乙基双环 [2.2.1] 庚烷^[1]。



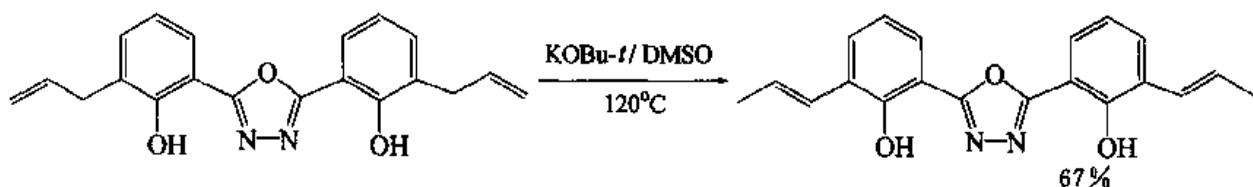
例二 烯丙基醚在叔丁醇钾-二甲亚砜中加热异构成乙烯基醚^[2]。



例三 在 DBU 作用下, β, γ -不饱和酮在十分温和的条件下, 转化成 α, β -不饱和酮^[3]。

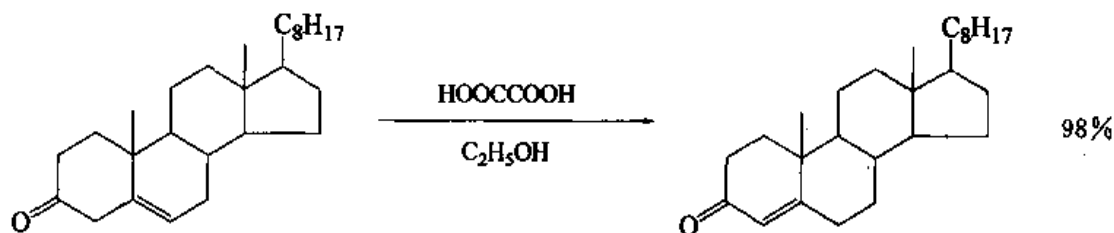


例四 在叔丁醇钾存在下烯丙基苯衍生物, 于二甲亚砜中加热, 转化成共轭的乙烯基苯衍生物^[4]。

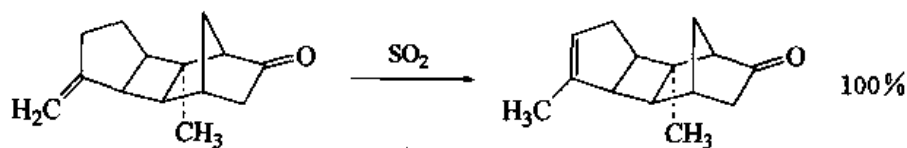


在酸性催化剂存在下烯烃的双键亦可发生转移反应^[5]。

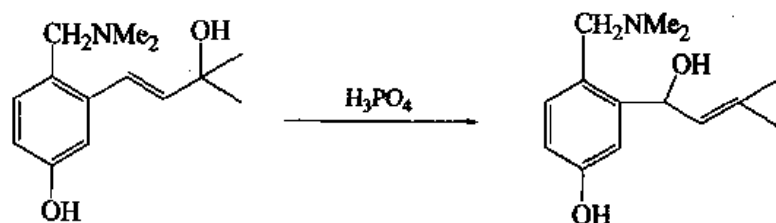
例一 Δ^5 -胆甾烯-3-酮在草酸存在下于乙醇中共热, 高产率地转化成 Δ^4 -胆甾烯-3-酮^[6]。



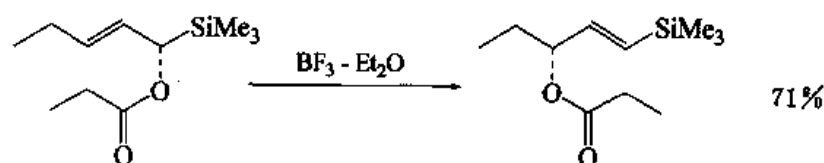
例二 在二氧化硫的作用下, 环外双键可转化成环内双键^[7]。



例三 在酸催化下, 烯丙基醇化合物在发生双键转移的同时, 功能基 OH 亦发生转移^[8]。

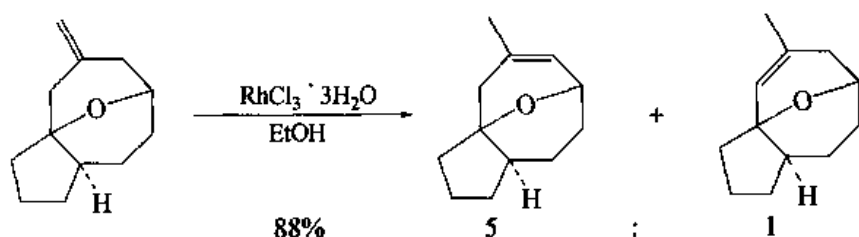


例四 在 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 催化下, 烯丙基醇酯发生双键转移的同时, 酰氧基亦发生了转移^[9]。

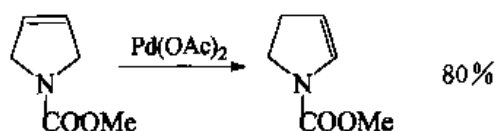


一些过渡金属如铈、钡、铕等催化剂亦能使双键发生转移反应^[10]。

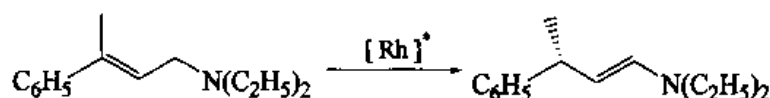
例一 三氯化铈催化下, 下列环外双键化合物可转移成环内双键化合物^[11]。



例二 在钌催化剂存在下, *N*-甲氧羰-2, 5-二氢吡咯转化成相应的 4, 5-二氢吡咯^[12]。

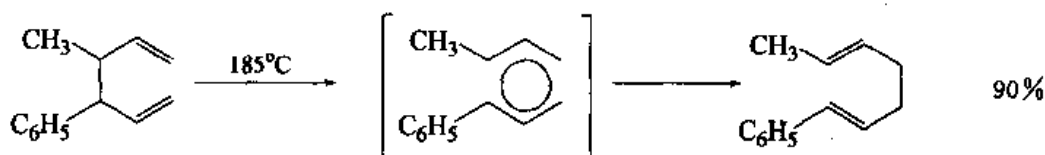


例三 *Z*-*N*, *N*-二乙基-3-苯基-2-丁烯胺在手性铑催化剂作用下, 对映选择地转化成光学活性的 *N*, *N*-二乙基-3-苯基-1-丁烯胺^[13]。



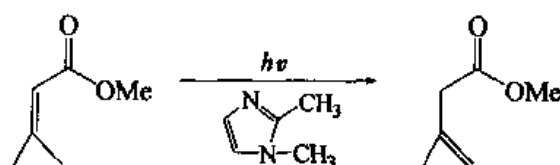
取代的 1, 5-己二烯加热至适当温度即发生分子内双键转移。欲减少分子间的加成反应, 通常在气态或稀溶液中进行, 反应通过环状过渡态的协同机理进行的。

例 3-甲基-4-苯基-1, 5-己二烯于 185°C 进行热裂, 以 90% 的产率生成 1-苯基-1, 5-庚二烯^[14]。

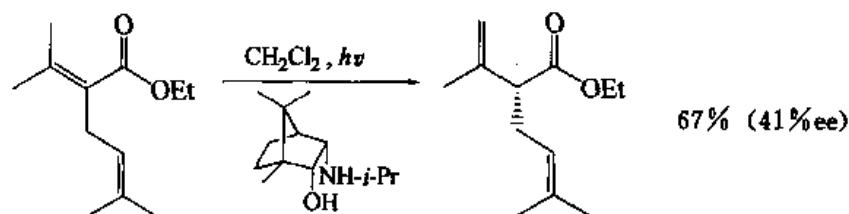


在光激发下, α , β -不饱和酯能以较好产率转化成 β , γ -不饱和酯。这是许多共轭体系转变成非共轭体系的方法之一。在光激发下, 具有环外双键的六、七元环状化合物趋向于转移至环外双键化合物。

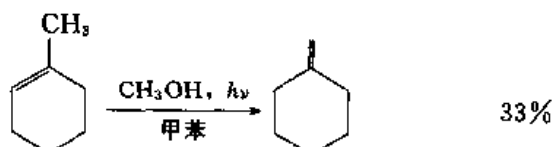
例一 在 1, 2-二甲基咪唑催化下, 3-甲基-2-丁烯酸甲酯经光激发后转化成 3-甲基-3-丁烯酸甲酯^[15]。



例二 在手性氨基醇的存在下, α , β -不饱和酯发生光激发异构化反应时可立体选择性地转化成相应的光学活性的 β , γ -不饱和酯^[16]。

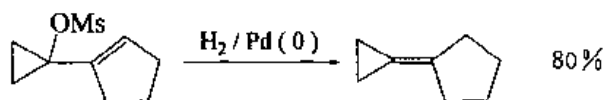


例三 在二甲苯存在下, 1-甲基环己烯在甲醇中光激发, 则生成亚甲基环己烷^[17]。



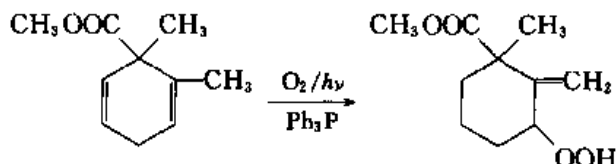
在还原剂的存在下, 一些烯丙基位上的功能基随着双键的转移同时被还原^[18]。

例 在钯催化剂及氢气作用下, 1-甲磺酰氧基-1-环戊烯基环丙烷转化成亚环丙基环戊烷^[19]。



与上述还原转移相反, 在氧化剂存在下, 伴随着双键的转移, 在产物的双键的烯丙基位上同时引进一个过氧基团^[20]。

例 1, 6-二甲基-1, 4-环己二烯基甲酸甲酯在三苯基膦存在下, 与氧光照下反应^[21]。

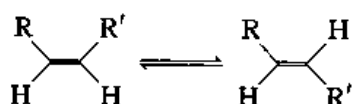


参 考 文 献

- 1 Wender I et al. *J. Org. Chem.* 1958, **33**: 221
- 2 Frauenrath H, Ransink I. *J. Org. Chem.* 1988, **53**: 1860
Nicolaou K C, Duggan M E, Huang C K. *J. Amer. Chem. Soc.* 1989, **111**: 6666
- 3 Sasai H et al. *J. Org. Chem.* 1995, **60**: 465
- 4 Peroz M A, Bermgo J M. *J. Org. Chem.* 1993, **58**: 2628
- 5 Cane D E, Yang G. *J. Org. Chem.* 1994, **59**: 5794
Kumar A, Dittmer D C. *J. Org. Chem.* 1994, **59**: 4760
Lee E et al. *J. Org. Chem.* 1994, **59**: 1444
Kanar A, Dittmer D C. *Tetrahedron Lett.* 1994, **35**: 5583
Chu M, Coates R M. *J. Org. Chem.* 1992, **57**: 4590
- 6 Fieser L F. *J. Amer. Chem. Soc.* 1953, **75**: 5421
- 7 Salomon R G et al. *J. Amer. Chem. Soc.* 1991, **113**: 3085
Salomon R G et al. *Tetrahedron Lett.* 1989, **30**: 4621
- 8 Ballester P et al. *J. Org. Chem.* 1993, **58**: 328
Garcias X et al. *J. Org. Chem.* 1994, **59**: 5093
- 9 Panek J S, Parks M A. *J. Org. Chem.* 1990, **55**: 5564
Tamao K, Kawaeki A, Ito Y. *J. Amer. Chem. Soc.* 1992, **114**: 3989
- 10 Smith A B et al. *J. Amer. Chem. Soc.* 1992, **114**: 9419
Denmark S E et al. *J. Org. Chem.* 1995, **60**: 3205
Luo F T, Hsieh L C. *Tetrahedron Lett.* 1994, **35**: 9585
Burke S D et al. *Tetrahedron Lett.* 1994, **35**: 1503
Clive D L J, Joussef A C. *J. Org. Chem.* 1990, **55**: 1096
Smith A B et al. *J. Amer. Chem. Soc.* 1990, **112**: 8197
Jefford C W et al. *Tetrahedron Lett.* 1990, **31**: 5741
Hulme A N, Meyer A I. *J. Org. Chem.* 1994, **59**: 952
Baekstrom P et al. *J. Org. Chem.* 1991, **56**: 3358
Chen Z, Halterman R L. *J. Amer. Chem. Soc.* 1992, **114**: 2276
Merav S et al. *Tetrahedron Lett.* 1994, **35**: 781

- 11 MoLander G A, Eastwood P R. *J. Org. Chem.* 1995, **60**; 4559
- 12 Sonesson C, Hallberg A. *Tetrahedron Lett.* 1995, **36**; 4505
- 13 Inoue S I et al. *J. Amer. Chem. Soc.* 1990, **112**; 4897
- 14 Mayo P de. *Molecular Rearrangement*. Vol. 1. Chap. 11. 1963
- 15 Lombard D A, Weedon A C. *Tetrahedron Lett.* 1986, **27**; 5555
Charlton J L, Pham V C. *Tetrahedron Lett.* 1992, **33**; 6073
- 16 Piva O. *J. Org. Chem.* 1995, **60**; 7879
- 17 Kropp P J, Krauss H J. *J. Amer. Chem. Soc.* 1967, **89**; 5199
- 18 Cabri W, Candiani I, Bedeschi A. *Tetrahedron Lett.* 1993, **34**; 6931
Vo N H, Snider B B. *J. Org. Chem.* 1994, **59**; 5419
Mandai T et al. *J. Org. Chem.* 1992, **57**; 1326
Hayashi T et al. *J. Amer. Chem. Soc.* 1994, **116**; 775
Hatakeyama S, Satoh K, Tabano S. *Tetrahedron Lett.* 1993, **34**; 7425
Fujii N et al. *Tetrahedron Lett.* 1991, **32**; 4969
- 19 Ollivier J et al. *Tetrahedron Lett.* 1992, **33**; 3307
- 20 Gharbaoui T, Legraverend M, Bisugi E. *Tetrahedron Lett.* 1992, **33**; 7141
Blay G et al. *J. Org. Chem.* 1993, **58**; 7204
Stratarts M, Orfanopoulos M. *Tetrahedron Lett.* 1995, **36**; 4291
Van Benchert R A T M, Hiemstra H. *Tetrahedron Lett.* 1994, **35**; 9281
Liu H J, Yeh W L, Chew S Y. *Tetrahedron Lett.* 1993, **34**; 4435
Gallagher T F, Adams J L. *J. Org. Chem.* 1992, **57**; 3347
- 21 Linker T, Frohlich L. *J. Amer. Chem. Soc.* 1995, **117**; 2694

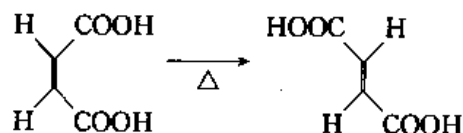
2.7.2 法 烯烃的顺反异构



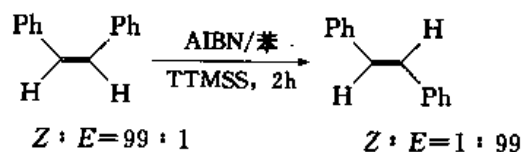
顺反异构的烯烃受光、热或化学试剂的作用，可以进行顺反异构化^[1,2]。孤立双键比较稳定，在比较强烈的条件下才能发生异构化，而处于共轭体系的双键的异构化则较容易进行。

顺反异构的烯烃受热或化学试剂的作用，往往生成热力学稳定的异构体为主^[3]。

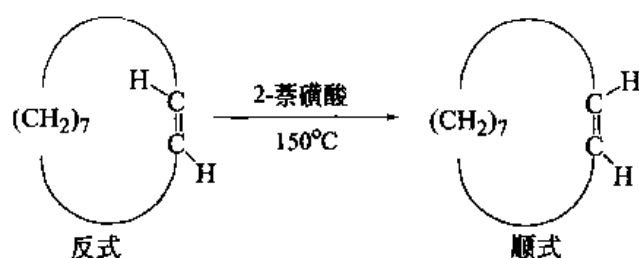
例一 顺丁烯二酸受热可转变成反丁烯二酸^[1]。



例二 在三（三甲基硅基）硅烷和偶氮二异丁腈作用下，顺-1, 2-二苯乙烯转变成反-1, 2-二苯乙烯^[4]。

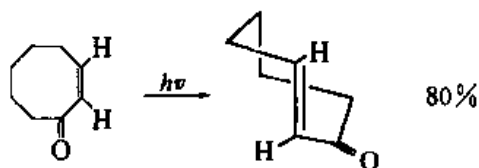


例三 根据构象分析，顺式环壬烯在热力学上比反式稳定。确实，在 2-萘磺酸的作用下，反式环壬烯能转变成顺式环壬烯^[5]。

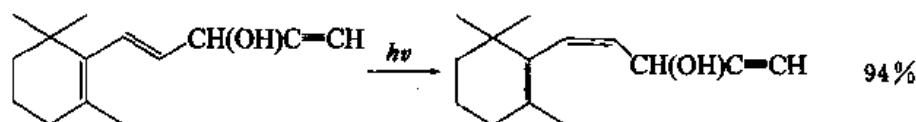


紫外光激发异构化的立体化学特征与热或化学试剂的作用恰恰相反,生成热力学不稳定的顺反异构烯烃。这是由于紫外光可激发稳定异构体,使它能转变成能量较高的不稳定异构体,这是制备不稳定异构体的良好方法。

例一 根据构象分析,顺式环辛烯-2-酮在热力学上比反式稳定。因此,顺式异构体在紫外光照射下,以80%产率转变成反式异构体^[6]。



例二 1,3,3-三甲苯-2-(3-羟基-4-戊炔烯基)环己烯的反式异构体在光照下高产率地转化成顺式异构体^[7]。



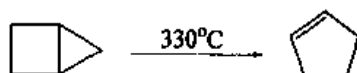
参 考 文 献

- 1 Wyman G M. *Chem. Rev.* 1955, **55**; 625
- 2 Crombie L. *Quart. Rev.* 1952, **6**; 106
- 3 Annunziata R et al. *J. Org. Chem.* 1987, **52**; 4674
- Lipshutz B H, Barton J C. *J. Amer. Chem. Soc.* 1992, **114**; 1084
- Ichinose Y et al. *Tetrahedron Lett.* 1987, **28**; 3709
- Sonnet P E. *Tetrahedron Lett.* 1980, **36**; 557
- 4 Chatgililoglu C et al. *J. Org. Chem.* 1995, **60**; 3826
- 5 Blomquist A T et al. *J. Amer. Chem. Soc.* 1952, **74**; 3643
- 6 Eaton P E, Lin K. *J. Amer. Chem. Soc.* 1964, **86**; 2087
- Inoue Y et al. *Synthesis*, 1977, 111
- 7 Okamura W H, Peter R, Reischl W. *J. Amer. Chem. Soc.* 1985, **107**; 1034

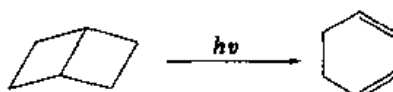
2.7.3 法 小环化合物的重排

小环化合物异构化成烯烃时,往往伴随着张力的解除。因此,这些重排反应可在低于键解离的温度下进行。反应过程一般包括环的破裂和氢的转移。

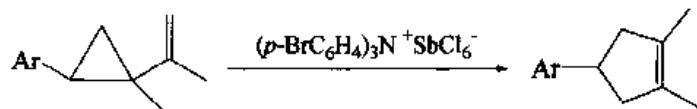
例一 环丙烷热裂时,需加热至400~500℃,然而张力更大的双环[2.1.0]戊烷,在330℃即热裂成环戊烯^[1]。



例二 双环 [2.2.0] 己烷在光照下转化成 1, 5-己二烯^[2]。



例三 小环化合物的重排，亦可在化学试剂作用下发生^[3]。



参 考 文 献

- 1 Mayo P de. *Molecular Rearrangements*. part 1, chap. 4. 1963
- 2 Tsuji T et al. *J. Amer. Chem. Soc.* 1990, **112**: 1998
Hasegawa E et al. *J. Org. Chem.* 1991, **56**: 2170
Hasegawa E, Mukai T. *J. Org. Chem.* 1989, **54**: 2053
- 3 Dinnocenzo J P, Conlon D A. *J. Amer. Chem. Soc.* 1988, **110**: 2324

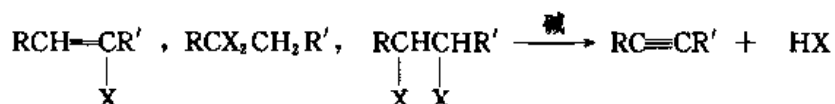
(陈振初)

第3章 炔 烃

3.1 消除反应

卤代烃的脱卤化氢反应是沿用已久的炔烃的重要合成法 (3.1.1 法)。四卤化物的脱卤素反应适用于某些二芳基乙炔的合成 (3.1.2 法)。乙烯醚脱醇合成炔烃是由醚合成增加一个碳原子的炔烃的关键合成步骤 (3.1.3 法)。 β -氯代环醚的脱氯化氢——开环消除反应是合成羟基取代炔烃的有价值的合成法 (3.1.4 法)。 α -二酮及烯二醇衍生物可借多种试剂发生脱氧反应生成炔烃 (3.1.5 法)。酮可通过它的一些衍生物完成间接脱水合成炔烃 (3.1.6 法)。酰基叶立德的热分解反应是合成与其他不饱和基团处于共轭的炔烃衍生物的良好方法 (3.1.7 法)。

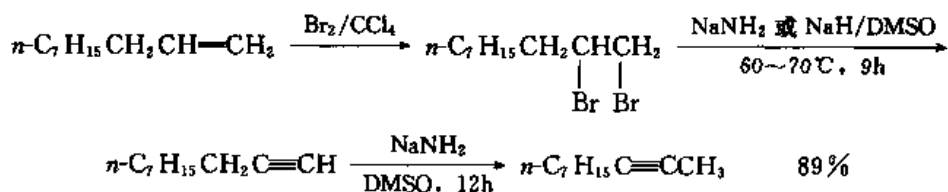
3.1.1 法 二卤化物及卤代乙烯脱卤化氢



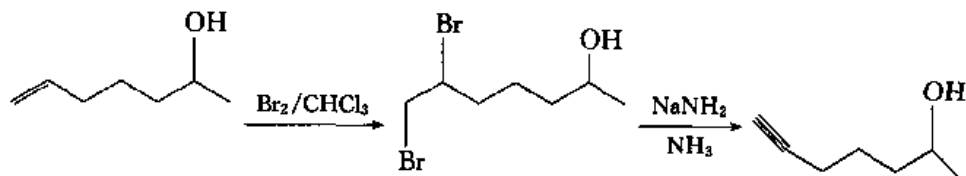
炔烃可由乙烯基卤化物或邻 (积) 二卤化物在碱作用下发生脱卤化氢反应而制得^[1]。

邻二溴化物易由烯烃与溴加成而制得, 因此邻二溴化物的脱溴化氢反应, 实际上是由烯烃转化成炔烃的经典方法。

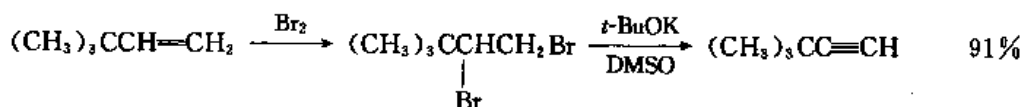
例一 1-癸烯与溴的四氯化碳溶液反应生成 1, 2-二溴癸烷, 接着在 DMSO 中用 NaNH_2 或 NaH 处理, 则高产率地生成 1-癸炔。若延长反应时间, 则生成异构化的 2-癸炔^[2]。



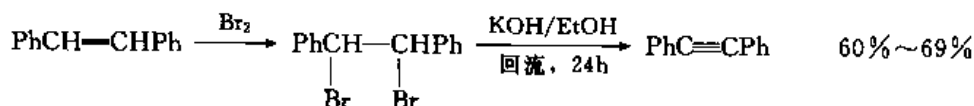
例二 由庚-6-烯-2-醇合成庚-6-炔-2-醇时, 羟基的存在不受影响^[3]。



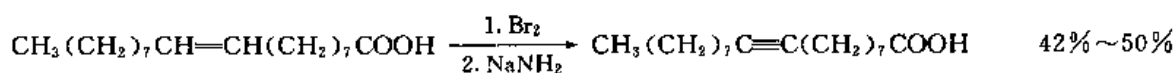
例三 3, 4-二溴-2, 2-二甲基丁烷脱溴化氢时, 易发生甲基的重排。但利用叔丁醇钾在二甲基亚砜中作碱性试剂, 则不发生分子重排^[4]。



例四 由二苯乙烯合成二苯乙炔^[5]。

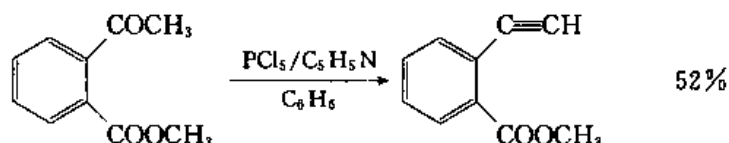


例五 由十八-9-烯酸合成十八-9-炔酸^[6]。

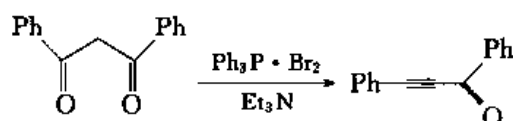


酮可以转化成二卤化物，它可以进一步发生脱卤化氢反应，生成炔烃，提供了由酮合成炔烃的方法^[1]。

例一 酮、五氯化磷及吡啶在苯中共热，可一步生成炔烃^[7]。

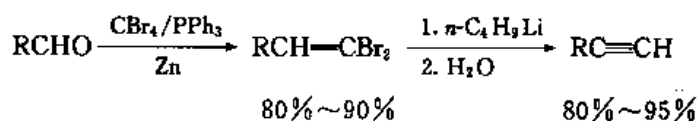


例二 1,3-二羰基化合物可控制地转变成 α, β -炔酮。如1,3-二苯基-1,3-丙二酮用三苯基磷-溴作为溴化剂，在三乙胺存在下可一步生成相应的 α, β -炔酮^[8]。

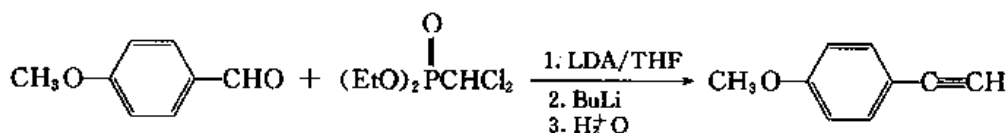


1,1-二卤-1-烯炔可由多种方法制得，它与丁基锂反应，继而水解，可生成末端炔烃；若与氨基锂反应，则得到1-卤-1-炔。

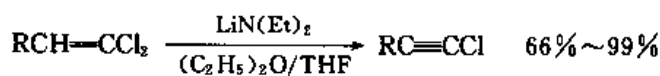
例一 1,1-二溴-1-烯易由醛与四溴化碳、三苯基磷及锌粉制得，它与丁基锂反应，再经水解，可生成末端炔烃。这是由醛合成增加一个碳原子的末端炔烃的方法^[9]。



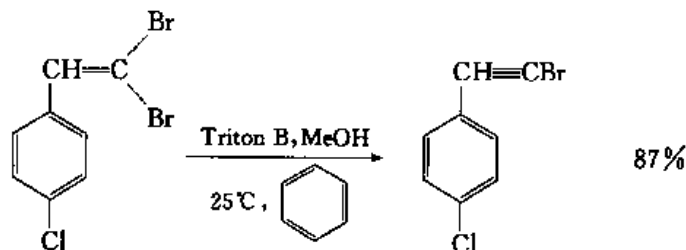
例二 二氯甲基膦酸酯是个易得的试剂，它与醛反应生成1,1-二氯-1-烯，再用丁基锂处理，接着水解，生成末端炔烃^[10,11]。



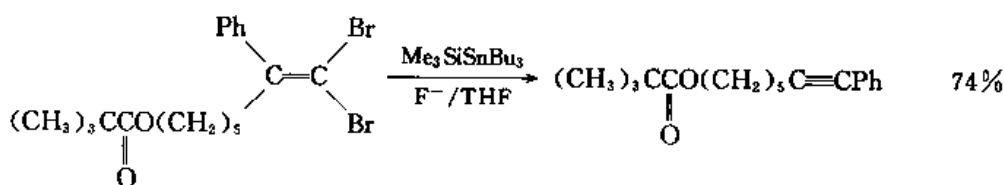
例三 1,1-二氯-1-烯用氨基锂处理，生成1-氯-1-炔^[11,12]。



例四 1,1-二溴-1-烯用氢氧化三甲基苄铵(Triton B)处理时，亦生成1-溴-1-炔^[13]。

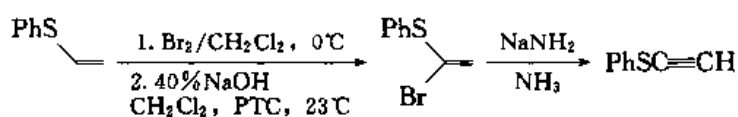


例五 2-位没有氢的1,1-二溴烯用三丁基锡基三甲基硅烷处理，接着在 F^- 诱导下发生 α -消除-重排反应生成炔^[14]。

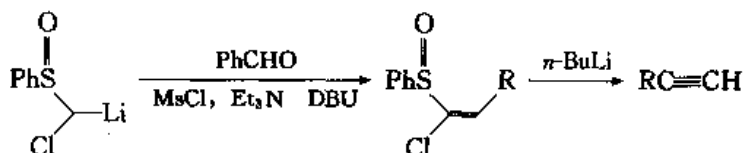


乙烯基卤化物的碱诱导消除卤化氢的反应也常用于炔烃的合成。

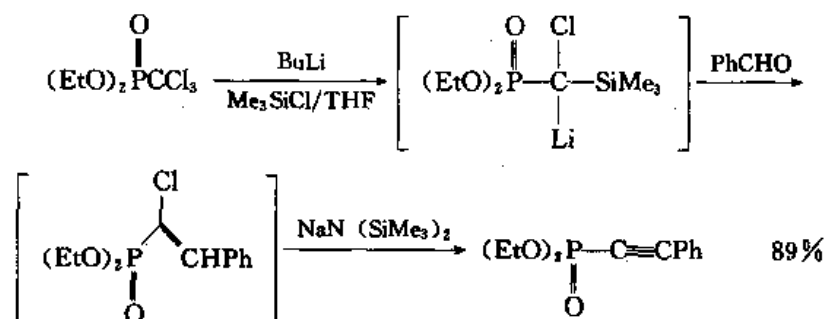
例一 1-溴-1-苯硫基乙烯可由苯硫基乙烯加溴和脱溴化氢制得，它与氨基钠反应，即可生成苯硫基乙炔^[15]。



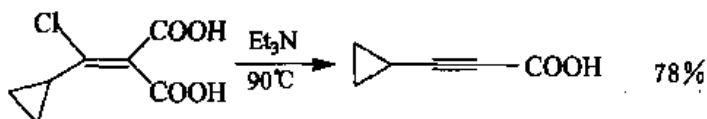
例二 α -氯代甲基亚砷形成碳负离子与醛缩合形成 α -氯代的 α, β -不饱和亚砷，继而与丁基锂反应，即可生成末端炔，整个过程相当于由醛合成增加一个碳的炔烃的方法^[16]。



例三 由苯甲醛合成苯乙炔基膦酸酯^[17]。



例四 卤代亚烷基丙二酸发生脱羧脱卤消除，则生成 α, β -炔酸^[18,19]。

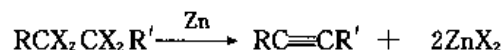


参 考 文 献

- 1 Jacobs T L. *Org. Reactions*. 1949, **5**, 1
- 2 Klin J, Gurfinkil E. *Tetrahedron*. 1970, **26**, 2127
- 3 Lagowski J J ed. *Macmillan Encyclopedia of Chemistry* Vol. 1. 1997. 50
- 4 Collier W L, Macomber R S. *J. Org. Chem.*, 1973, **38**, 1367
- 5 Smith L I, Falkof M M. *Org. Synth., Coll.* Vol. 3. 1955, 350
- 6 Khan N A, Deatherage F E, Brown J E. *Org. Synth. Coll.* Vol. 4. 1963. 851

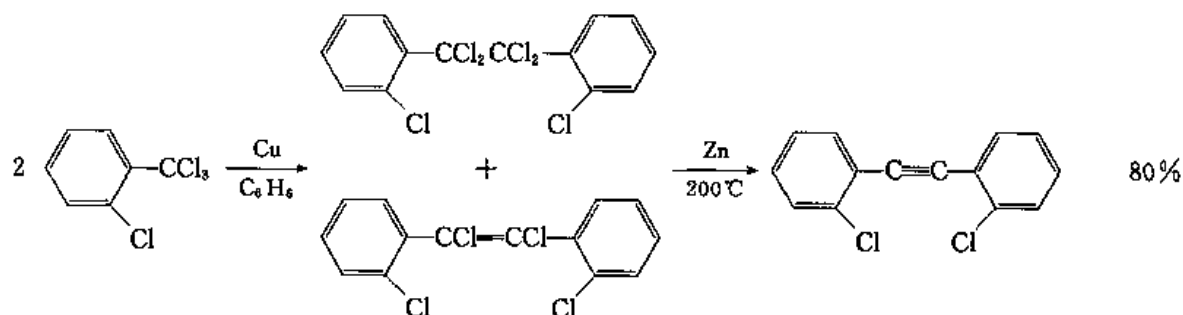
- 17 Diziere R, Savignac P. *Tetrahedron Lett.*, 1996, **37**: 1783
 18 LeNoble W J, Goitien R, Shurpik A. *Tetrahedron Lett.*, 1969, 895
 19 Hormi O. *Org. Synth. Coll. Vol. 8*, 1993, 247

3.1.2 法 四卤化物脱卤素

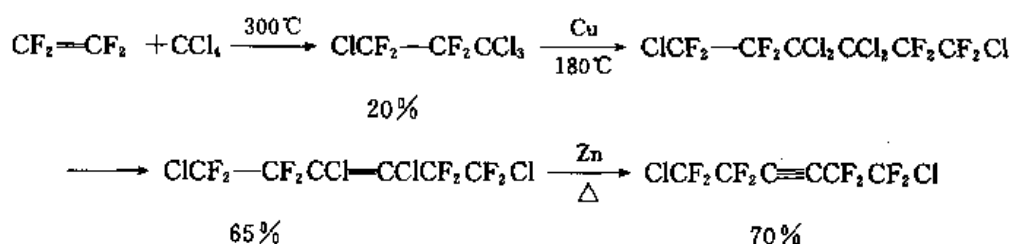


虽然四卤化物往往由炔烃与卤素加成而得,但某些四卤化物更易由其他方法制得。此时,本法就有一定的合成价值。

例一 三氯甲基芳烃与铜粉在苯中回流,即可生成1,1,2,2-四氯二芳基乙烷或1,2-二氯二芳基乙烯,继而与锌粉共热,提供了一个合成二芳基乙炔的良好方法^[1]。



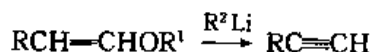
例二 1,1,1-三氯代烷可由烯烃与四氯化碳加成制得。在铜粉存在下,它相继发生偶联及脱卤反应,生成炔烃^[2]。



参 考 文 献

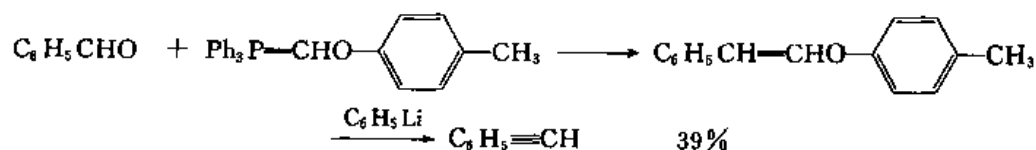
- 1 Walton W L. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1947, **69**: 1544
 2 Krespan C G et al. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1961, **83**: 3424

3.1.3 法 乙烯醚脱醇



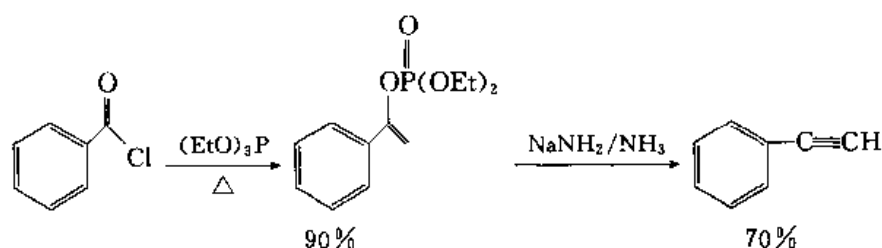
乙烯醚易由醛与 α -烷氧苯磷叶立德制得。它与烷基锂反应生成炔烃。因此,本法是由醛合成增加一个碳原子的炔烃的方法^[1,2]。

例 由苯甲醛合成苯乙炔^[1]。

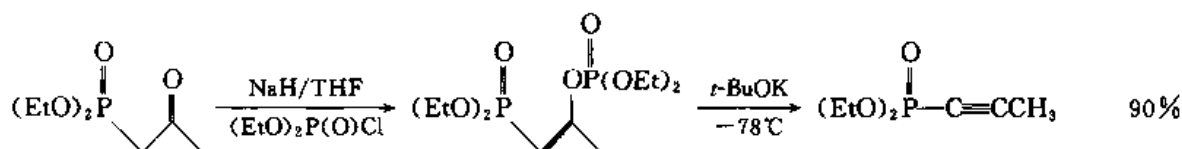


烯醇磷酸酯在碱作用下亦可发生消除形成炔烃^[3]。由于烯醇磷酸酯可由 α -卤代酮与亚磷酸酯制得,因此,本法相当于由酮转化成相同碳原子的炔烃的方法。

例一 由 α -氯代苯乙酮合成苯乙炔^[3]。



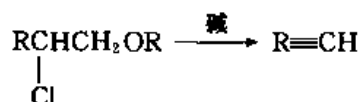
例二 烯醇磷酸酯也可以由烯醇盐与磷酸氯反应而制得。 β -氧代丙基磷酸酯经氢化钠处理后，与O,O-二乙基磷酸氯反应，即得相应的烯醇磷酸酯，继而与叔丁醇钾反应，即得相应的炔烃^[4]。烯醇磷酸酯亦能发生类似的转化^[5]。



参 考 文 献

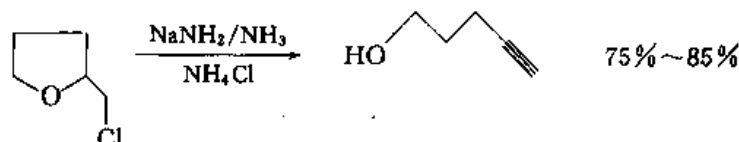
- 1 Wittig G et al., *Ber.*, 1962, **95**, 2514
- 2 Corey E J et al., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1969, **91**, 4318
- 3 Negishi E, King A O, Klima W L, *J. Org. Chem.*, 1980, **45**, 2526
McMurry J E, Bosch G K, *J. Org. Chem.*, 1987, **52**, 4885
- 4 Hong J E, Lee C W, Kwon Y, Oh D Y, *Synth. Commun.*, 1996, **26**, 1563
- 5 Craig J C, Bergenthal M D, Fleming I, Harley-Mason J, *Angew. Chem. Int. ed.*, 1969, **8**, 429

3.1.4 法 β -氯代醚的消除

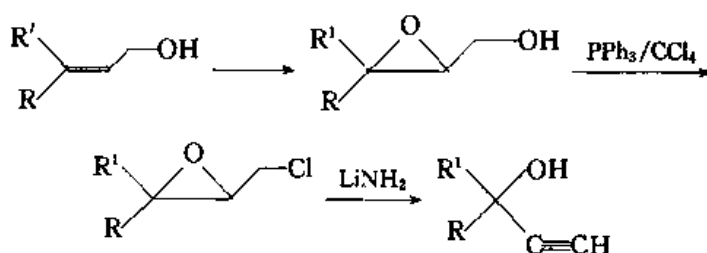


β -氯代环醚如2-氯甲基四氢呋喃和2-氯甲基四氢吡喃均是易得的原料，它们与强碱反应，以良好产率生成用其他方法难以制得的炔醇类化合物。

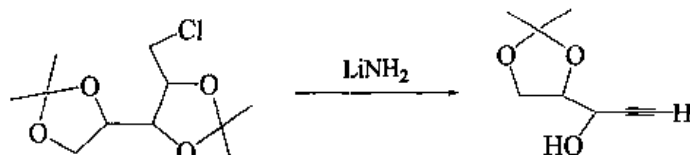
例一 2-氯甲基四氢呋喃与氨基钠在液氨中反应，生成 ω -戊炔醇^[1]。



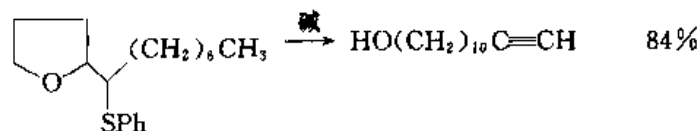
例二 烯丙基醇经环氧化、卤代，最后用碱处理，生成炔丙基醇^[2]。



例三 3-氯-1,2-丙二醇形成的缩酮亦具有 β -氯代醚结构单元，因此它被碱处理，亦可生成炔丙醇^[3]。



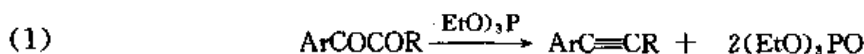
例四 β -苯硫基取代的醚类似于 β -氯代醚，在碱作用下也能生成 ω -羟基取代的炔^[4]。



参 考 文 献

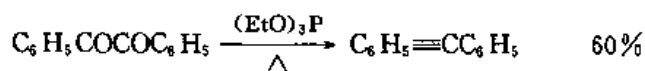
- 1 Jones E R H, Eglinton G, Whiting M C. *Org. Synth., Coll.* Vol. 4. 1963, 755
- 2 Yadav J S, Deshpande P K, Sharma G V M. *Tetrahedron*. 1990, **46**: 7033
- 3 Yakav J S, Chander M C, Rao C S. *Tetrahedron Lett.* 1989, **30**: 5455
Yakav J S, Krishna P R, Gurjar M K. *Tetrahedron*. 1989, **45**: 6263
- 4 Grattan T J, Whitehurst J S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*. 1990, 11
Barajas L, Hernandez J E, Torres S. *Synth. Commun.* 1990, **20**: 2733

3.1.5 法 α -二酮及烯二醇的脱氧



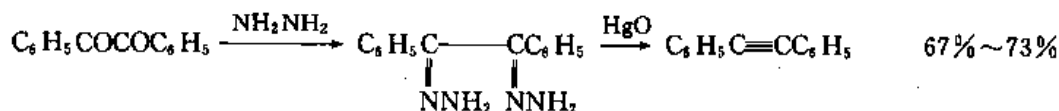
α -二酮与亚磷酸酯共热，发生 α -二酮的脱氧反应，生成取代的炔烃。

例 由二苯乙二酮脱氧合成二苯乙炔^[1]。

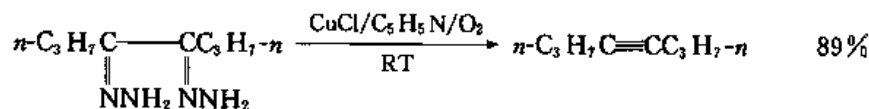


(2) α -二酮的脱氧亦可采用间接的方法，即首先将 α -二酮制成二元腙，继而用氧化剂氧化，则生成炔烃。本法的特点是产物较纯，产率较高。常用的氧化剂有氧化汞^[2]、三氟乙酸银-三乙胺^[3]和四醋酸铝^[4]等。

例一 二苯乙炔的合成^[2]。

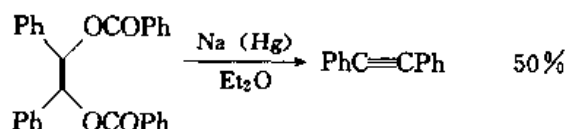


例二 在氯化亚铜存在下，用氧气氧化二元腙成炔烃，反应条件极为温和^[5]。

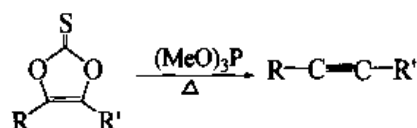


(3) 烯二醇的羧酸酯在钠-汞齐的作用下发生脱酰氧基反应，生成炔烃。

例一 二苯乙烯的合成^[6]。



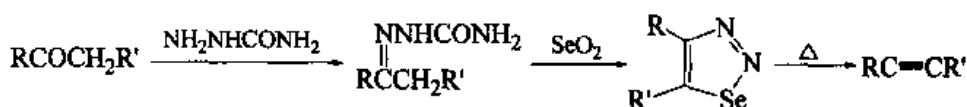
例二 烯二醇的硫代碳酸酯在亚磷酸酯的作用下亦可发生脱氧反应，生成炔烃^[7]。



参 考 文 献

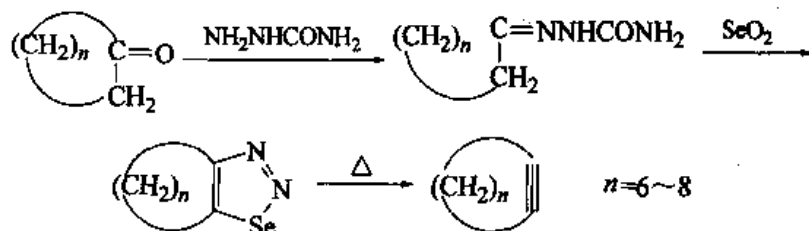
- 1 Mukaiyama T et al. *J. Org. Chem.*, 1964, **29**, 2243
- 2 Cope A C. *Org. Synth., Coll. Vol.* 4, 1963, 377
- 3 Newman M S, Reid D E. *J. Org. Chem.*, 1958, **23**, 655
- 4 Krebs A. *Tetrahedron Lett.*, 1968, 4511
- 5 Tsuji J et al., *Tetrahedron Lett.*, 1973, 4573
- 6 Horner L, Dickerhof K. *Chem. Ber.*, 1983, **116**, 1615
- 7 Bauer D P, Macomber R S. *J. Org. Chem.*, 1976, **41**, 2640

3.1.6 法 酮的间接脱水

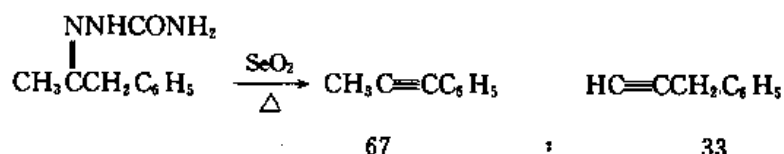


缩氨脲与二氧化硒反应，首先形成不稳定的含硒杂环，继而加热，即分解成炔烃。此法相当于由酮间接脱水合成炔烃^[1]。

例一 由大环酮合成大环炔烃^[2]。

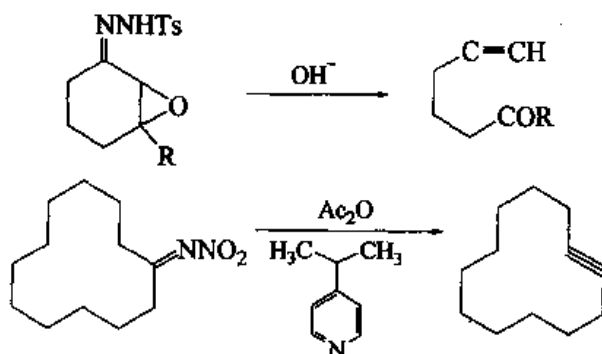


例二 两边均有 α -氢的缩氨脲与二氧化硒进行反应继而热解，则生成热力学稳定的炔烃为主^[1]。



酮肟转化成硝基亚胺，继而用醋酐及 *N,N*-二甲基吡啶处理，亦可获得炔。例如，十二环炔烃的合成^[3]。环状的 α, β -环氧肟在碱作用下发生开环消除，生成炔醛（酮）^[4]。

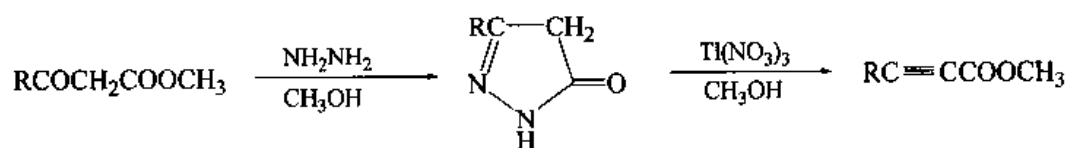
例



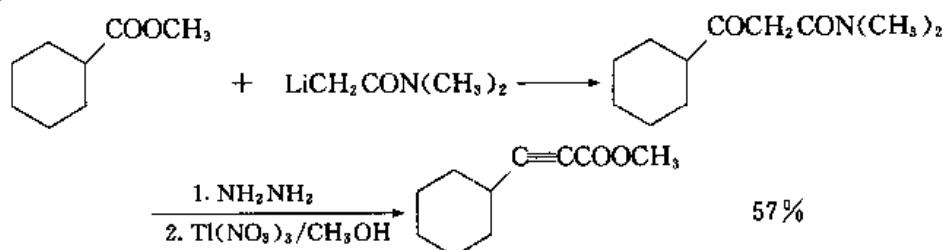
β -酮酸酯与肼反应生成 5-吡唑酮，继而用硝酸铈氧化，生成 α, β -炔酸酯，产率达

67%~95%^[5]。

例一 $\alpha\beta$ -炔酸酯的合成^[5]。



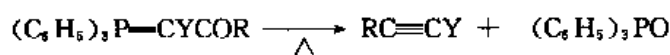
例二 β -酮酰胺亦能发生类似的反应^[6]。



参 考 文 献

- 1 Lalezari I et al. *Angew. Chem. Int. ed.* 1970, **9**, 464
Lalezari I et al. *Tetrahedron Lett.* 1969, 5105
- 2 Meier H, Menzel L *Chem. Commun.* 1971, 1059
- 3 Buechi G, Wuest H. *J. Org. Chem.* 1979, **44**, 4116
- 4 Corey E J, Sachdev H S. *J. Org. Chem.* 1975, **40**, 579
Tanabe M, Croew D F, Dehn R L, Detre G. *Tetrahedron Lett.* 1967, 3739, 3943
- 5 Taylor E C et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1972, **11**, 48
- 6 Corey E J, Ruden R A. *Tetrahedron Lett.* 1973, 1495

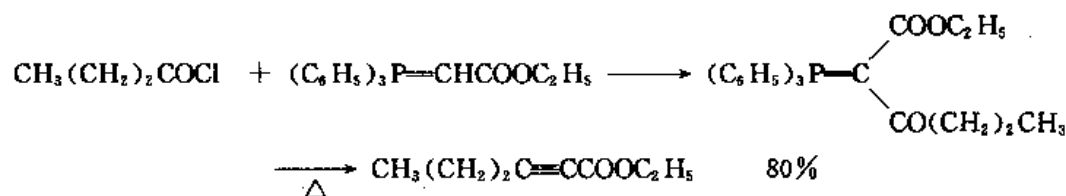
3.1.7 法 酰基叶立德的热分解



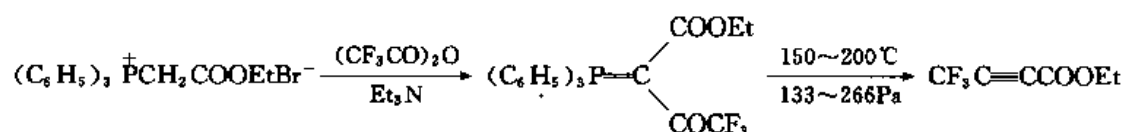
$\text{Y} = -\text{H}, -\text{R}, -\text{CO}_2\text{R}, -\text{CN}$ 等

酰基叶立德的热分解反应可得良好产率的炔烃^[1]。由于酰基叶立德易由叶立德与酰氯或酸酐制得，因此本法是由酰氯或酸酐合成增加一个以上碳原子炔烃的方法。

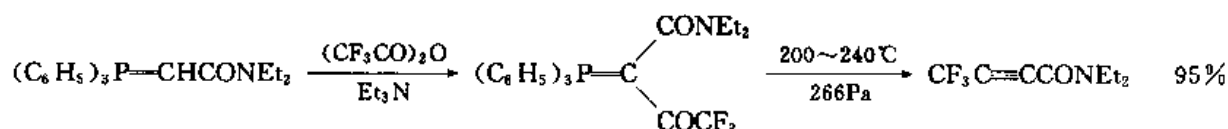
例一 由丁酰氯合成己炔-2-酸乙酯^[2]。



例二 由三氟乙酸酐合成三氟丁炔-2-酸乙酯^[3]。



例三 由三氟乙酸酐合成 *N,N*-二乙基三氟丁炔-2-酰胺^[4]。



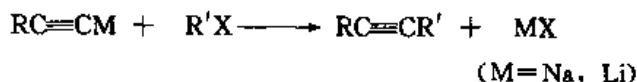
参 考 文 献

- 1 Aitken R A, Atherton J I. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*. 1994, 1281
Aitken R A, Herion H, Janosi A, Raut S V, Seth S, Shannon I J, Smith F C. *Tetrahedron Lett.* 1993, **34**: 5621
Aitken R A, Horsburg C E R, McCreadie J G, Seth S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*. 1994, 1727
- 2 Gough S T D, Trippett S. *J. Chem. Soc.* 1962, 2333
- 3 Hamper B C. *Org. Synth.* 1992, **70**: 246
- 4 Shen Y, Gao S. *J. Fluorine Chem.* 1993, **61**: 105

3.2 炔化反应

与炔基直接相连的氢比较活泼, 易形成金属炔化物, 进一步与卤代烃发生炔化反应, 是炔烃碳链延长的重要方法。炔钠的炔化是经典的炔烃的合成方法。而炔锂具有较高的化学活性, 更显示出在合成上的优点 (3.2.1 法)。炔基铜化物可与多种卤代烃反应, 应用较广 (3.2.2 法)。炔基铝化物的炔化反应具有副反应少的特点 (3.2.3 法)。三烷基硼烷与炔锂反应, 继而用碘处理是可以合成高支链烷基取代炔烃的新方法。但在反应机理上, 却与炔基金属化物对卤代烃进行的亲核取代不同, 它是三烷基硼烷中的烷基以负离子转移到炔键的碳原子上 (3.2.4 法)。其他的炔基金属化合物的炔化是新近发展的合成炔烃的方法 (3.2.5 法)。过渡金属催化下的炔烃炔化反应是一个广泛应用的合成末端炔烃的方法 (3.2.6 法)。炔基碘盐是新近发现的炔基阳离子的等效试剂, 它与含亲核的碳试剂反应, 是合成炔烃的又一种新的方法 (3.2.7 法)。

3.2.1 法 炔钠、炔锂与卤代烃的炔化



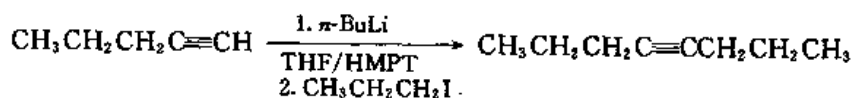
炔烃中 sp 杂化碳原子上的碳—氢键, 具有微弱的酸性 ($\text{p}K_{\text{a}} \sim 25$)。它与强碱氨基钠反应, 易生成相应的炔基钠, 它可与多种炔化试剂发生炔化反应。一般若用伯烷基 ($\text{C}_3 \sim \text{C}_6$) 的溴化合物, 炔化反应产率为 40%~80%。若用硫酸二甲酯或二乙酯为炔化剂, 产率为 50%~100%^[1]。最初使用的溶剂是液氨, 但非质子极性溶剂如二甲基甲酰胺、六甲基磷酰三胺能获得更好的效果^[2]。

例 3-十一炔的合成^[3]。

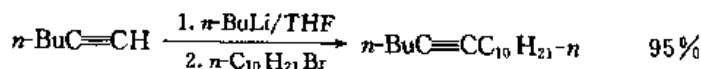


炔锂不仅化学性质活泼, 而且它在多种溶剂, 如液氨、四氢呋喃、六甲基磷酰三胺中具有更好的溶解性, 能促进反应。

例一 4-辛炔的合成^[4]。



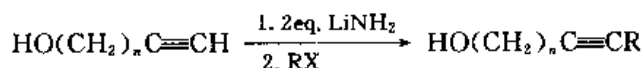
例二 由 1-己炔合成 5-十六炔^[5]。



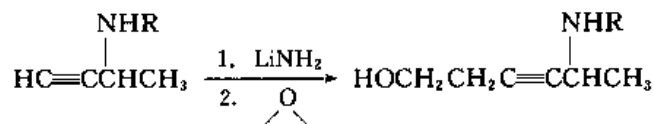
带有一NHR、—OH、RS—等官能团的炔烃同样能顺利地发生炔化反应, 生成相应的

炔烃衍生物。

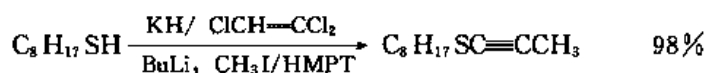
例一 羟基炔烃的炔化^[6]。



例二 3-(N-羟基氨基)-1-丁炔锂与环氧乙烷的反应^[7]。

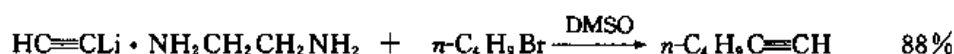


例三 辛硫醇与氢化钾、三氯乙烯反应，接着用丁基锂处理，生成相应的炔硫基取代的炔锂，与碘甲烷反应，最后生成辛硫基甲基乙炔^[8]。

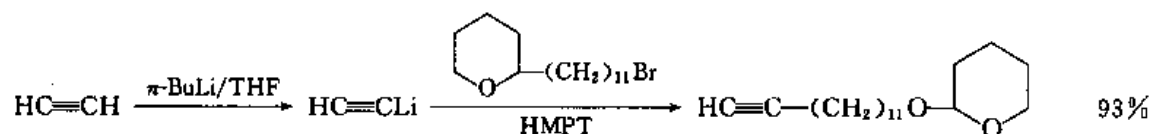


若用乙炔锂进行单炔化反应，可合成末端炔烃。但采用一般炔化方法往往产率不高。若将乙炔锂与乙二胺反应，首先转变成稳定的络合物，此络合物再与溴代烃在二甲基亚砜或二甲基甲酰胺中反应，即以良好产率生成末端炔烃。例如，合成 $\text{C}_5 \sim \text{C}_7$ 的末端炔烃的产率达 80%~90%^[9]，但随着碳链的延长，产率逐渐降低。若将乙炔通到丁基锂的四氢呋喃中，继而与卤代烷的六甲基磷酰三胺溶液反应，可得高产率的长链末端炔烃^[10]。

例一 1-己炔的合成^[9]。

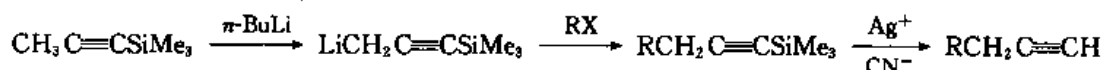


例二 13-(2-四氢吡喃氧)-1-十三炔的合成^[10]。

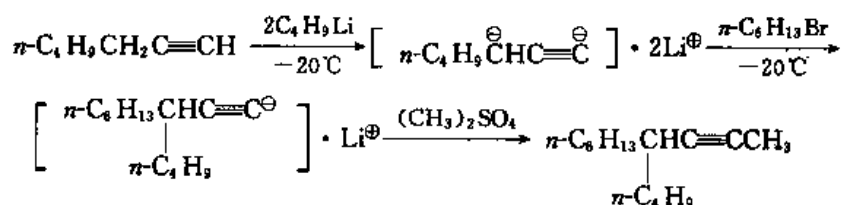


炔丙基锂化物的炔化是炔烃通过炔化反应合成长链炔烃的又一种方法。

例一 1-三甲硅基-1-丙炔与丁基锂反应生成的炔丙基化合物能顺利地发生炔化，接着在银离子催化下脱三甲硅基，则得末端炔烃^[11]。



例二 1-庚炔与 2mol 丁基锂反应，生成相应的 1, 3-二锂盐，接着在炔丙基位置上发生选择性炔化，生成 4-羟基-1-庚炔锂，它可再炔化^[12]。

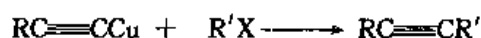


参 考 文 献

- 1 Viehe H G. *Org. Reactions*. 1949, 5; 1
- 2 Normant J F. *Bull. Soc. Chim. France*. 1965, 859
Masuoka T et al. *Bull. Chem. Soc. Japan*. 1972, 45; 1825
- 3 Campbell K N, Campbell B K. *Org. Synth. Coll.* Vol. 4. 1963, 117
- 4 Lagowski J J. Ed. *Macmillan Encyclopedia of Chemistry*. Vol. 1. New York: Simon & Schuster Macmillan,

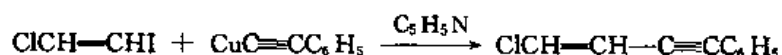
- 5 Buck M, Chong J M. *Tetrahedron Lett.* 2001, **42**: 5825
- 6 Rao A V R, Reddy E R. *Tetrahedron Lett.* 1986, **227**: 2279
- 7 Rao A V R, Reddy E R, Sharma G V M, Yadagiri P Yadav J S. *Tetrahedron Lett.* 1985, **26**: 465
- 8 Nebois P, Kann N, Greene A E. *J. Org. Chem.* 1995, **60**: 7690
- 9 Smith W N, Beume O F. *Synthesis*. 1974, 441
- 10 Beckmann W et al. *Synthesis*. 1974, 423
- 11 Coret E J, Kirst H A. *Tetrahedron Lett.* 1968, 5041
- 12 Quillinan A J et al. *Synthesis*. 1974, 1030
- Bhanu S, Scheimann F. *Synthesis*. 1975, 817
- Anthony J et al. *Synthesis*. 1976, 321

3.2.2 法 炔铜与卤代烃的炔化



虽然卤代烷不能使乙炔铜烷基化,但芳卤、乙烯基卤化物、乙炔卤化物可顺利使其炔化。这是由于铜原子可与上述体系的键发生 $d-\pi$ 共轭的缘故。本法广泛用于芳基炔烃,共轭炔烃的合成^[1]。

例 1, 2-氯碘乙烯与苯乙炔铜反应,生成 4-氯-1-苯-3-丁烯-1-炔^[2]。



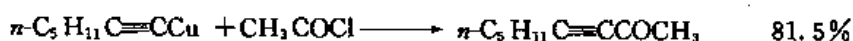
有配体 (CN^- , X^-) 存在时,乙炔铜亦可与烯丙基卤化物、苄卤发生炔化。

例 1-癸烯-4-炔的合成^[3]。



炔铜与酰卤的反应是合成炔酮的良好方法。反应既可在苯甲腈中进行,亦可不用溶剂。若有碘化锂存在下,甚至在乙醚中于较低温度下即可顺利进行。^[4]

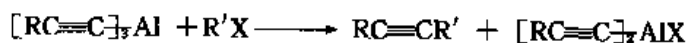
例 3-壬炔-2-酮的合成^[4]。



参 考 文 献

- 1 Shirafuji T et al. *J. Org. Chem.* 1971, **27**: 5353
- Owsley D C, Castro C E. *Org. Synth.* 1972, **52**: 128
- 2 Burdon J et al. *Chem. Commun.* 1967, 1259
- 3 Normant J F et al. *Chem. Rend.* 1970, **270**: 354
- 4 Normant J F, Bourgain M. *Tetrahedron Lett.* 1970, 2659
- Bourgain M, Normant J F. *Bull. Soc. Chim. France*. 1973, 2137

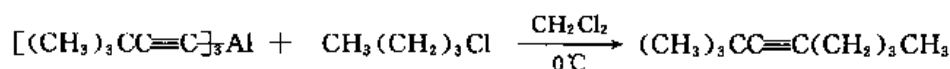
3.2.3 法 炔铝与卤代烃的炔化



三炔基铝可由炔锂与无水三氯化铝反应而制得,它与卤代烃在二氯甲烷或 1, 2-二氯乙烷中反应,以高产率生成炔烃。虽然炔基铝中的三个炔基只用去一个,但它们可定量地回收。用炔锂直接炔化一般不能导入仲烷基或叔烷基,但采用本法可顺利导入仲烷基或叔烷

基，而不发生消除及其他副反应。这是由于炔基铝首先与卤代烃生成离子对，继而离子对中的碳正离子再进攻炔基的碳原子。因此本法适用于高支链炔烃的合成^[1]。

例 2, 2-二甲基-3-辛炔的合成。

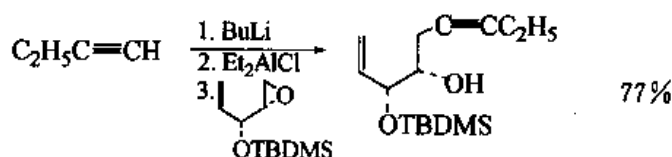


炔锂与二烷基氯化铝反应，可生成含一个炔基的铝化物，它与多种亲电试剂发生反应，生成相应的炔烃衍生物。

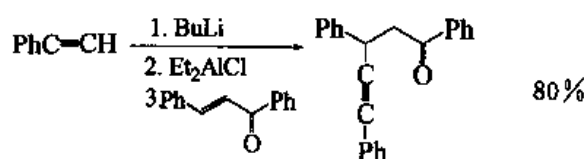
例一 环戊基乙炔用丁基锂处理，生成的锂化物与二甲基氯化铝反应，得到炔基二甲基铝，它与丁内酯反应，高产率地生成 5-环戊基-4-戊炔酸^[2]。



例二 炔基铝化合物与环氧乙烷的反应^[3]。



例三 炔基铝化合物与亲电烯的共轭加成^[4]。



参 考 文 献

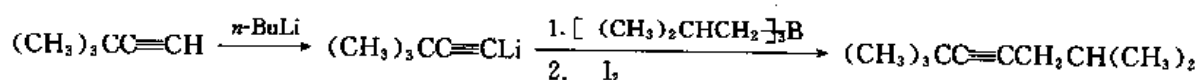
- 1 Negishi I, Baha S. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1975, **97**, 7385
- 2 Shinoda M, Iseki K, Oguri T, Hayasi Y, Yamada S I, Shibasaki M. *Tetrahedron Lett.*, 1986, **27**, 87
- 3 Danishefsky S, Kitahara T, Tsai M, Dynak J. *J. Org. Chem.*, 1976, **41**, 1669
Nicolaou K C, Webben S E, Ramphal J, Abe Y. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1987, **26**, 1019
Matthews R S, Eickhoff D J. *J. Org. Chem.*, 1985, **50**, 3923
Ishiguro M, Ikeda N, Yamamoto H. *Tetrahedron Lett.*, 1982, 1029
- 4 Hooz J, Layton R B. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1971, **93**, 7320

3.2.4 法 炔锂与有机硼烷的作用



炔锂与三烷基硼烷反应，制得炔基三烷基硼化锂，继而用碘处理，则发生烷基由硼原子到炔基碳原子的亲核重排，高产率地生成不对称炔烃。本法与炔铝的烃化类似，对高度支链的烷基亦得满意的结果^[1]。

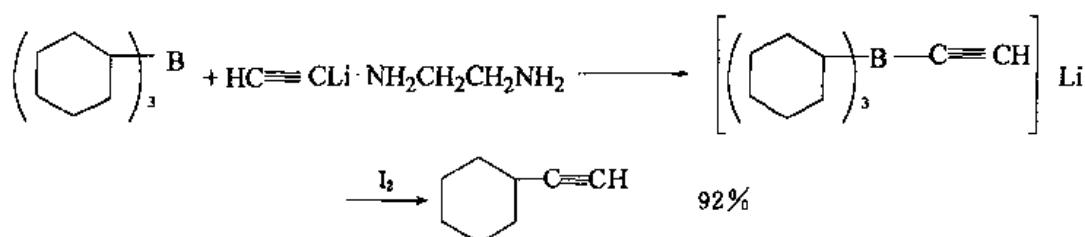
例 2, 2, 6-三甲基-3-庚炔的合成^[2]。



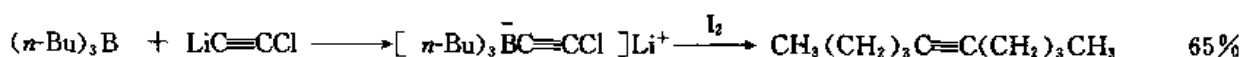
93%

若采用乙炔单锂盐与乙二胺形成的络合物进行上述反应, 则得良好产率 (82%~92%) 的末端炔烃。

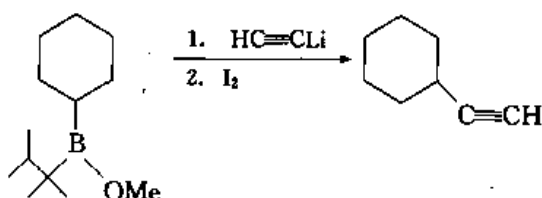
例 环己基乙炔的合成^[3]。



氯乙炔锂与三烷基硼反应, 继而用碘处理, 则可得合成对称炔^[4]。



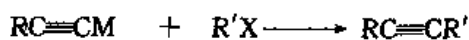
混和硼烷, 如甲氧基环己基 2-[(2, 3-二甲基) 丁基] 硼烷与炔基锂反应, 选择性地转移环己基, 生成环己基乙炔^[5]。



参 考 文 献

- 1 Naruse M et al. *Tetrahedron Lett.*, 1973, 1847
- 2 Brown H C et al. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1972, **95**, 3080
- 3 Midland M M et al. *J. Org. Chem.*, 1974, **39**, 731
- 4 Yamada K et al. *Tetrahedron Lett.*, 1975, 1961
- 5 Brown H C, Mahirdroo V K, Bhat N G, Singram B. *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 1500

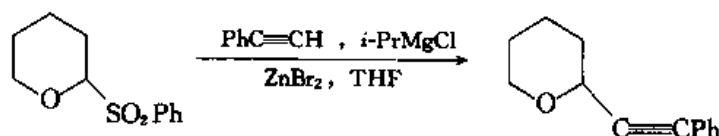
3.2.5 法 其他炔基金属化合物的烃化



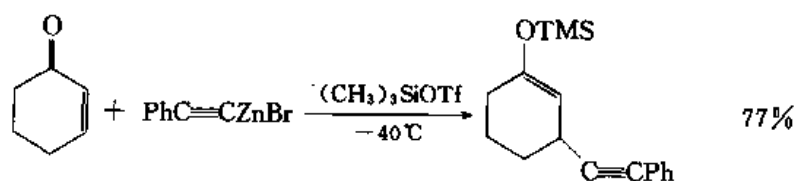
M: ZnBr, SnBu₃, TiX (OPr-i)₂ 等。

炔基锌化合物可通过炔基镁化合物与溴化锌反应制得, 它不但能发生烃化反应, 而且能与亲电烯发生共轭加成, 生成炔烃衍生物。

例一 1-(2-四氢吡喃基) 苯乙炔的合成^[1]。



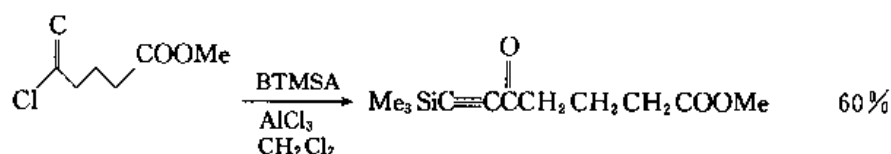
例二 苯乙炔基溴化锌与环己烯酮的共轭加成^[2]。



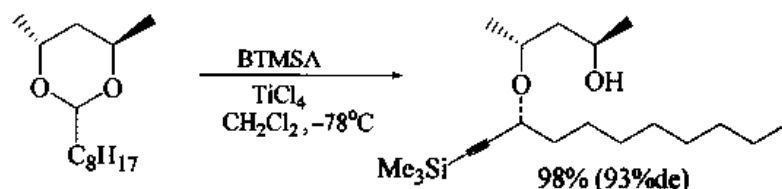
双三甲硅基乙炔 (BTMSA) 可发生 Friedel-Crafts 烷化和酰化反应, 生成相应的炔烃衍

生物。

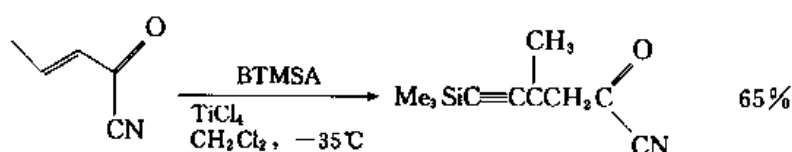
例一 7-三甲硅基 5-氧代-6-庚炔酸的合成^[3]。



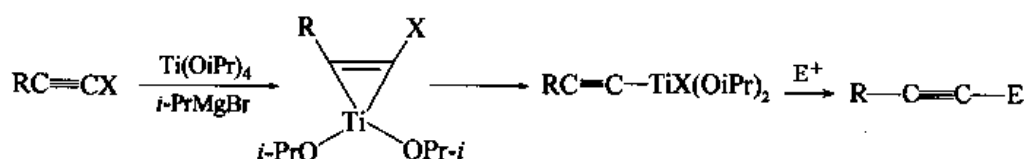
例二 用缩醛作为烃化剂^[4]。



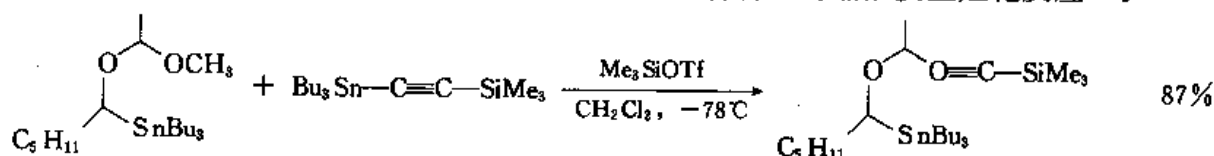
例三 与 α, β -不饱和酰基氰的共轭加成^[5]。



炔基卤化物与四异丙氧基钛和异丙基格氏试剂反应，可得炔基钛化合物，它能与多种亲电试剂反应，生成相应的炔烃衍生物^[6]。



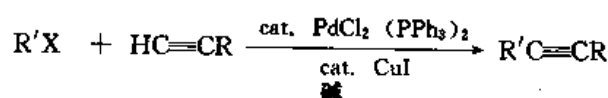
在三氟甲磺酰氧基三甲基硅烷作用下，炔基锡化合物可与缩醛发生烃化反应^[7]。



参 考 文 献

- 1 Brown D S, Ley S V. *Org. Synth.* 1992, **70**: 157
- 2 Kim S, Lee J M. *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**: 7627
- 3 Trillhou M, Fauve A, Pougny J R, Prome J C, Veschamber H. *J. Org. Chem.*, 1992, **57**: 3203
- 4 Holmes A B, Tabor A B, Baker R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1991, 3301
- Hayashi M, Inubushi A, Mukaiyama T. *Bull. Chem. Soc. Japan*, 1988, **61**: 4037
- 5 Jellal A, Zabra J P, Sentelli M. *Tetrahedron Lett.*, 1983, **24**: 1395
- 6 Morlender-Vais N, Kaftanov J, Marek L. *Synthesis*, 2000, 917
- 7 Linderman R J, Chen S. *Tetrahedron Lett.*, 1996, **37**: 3819

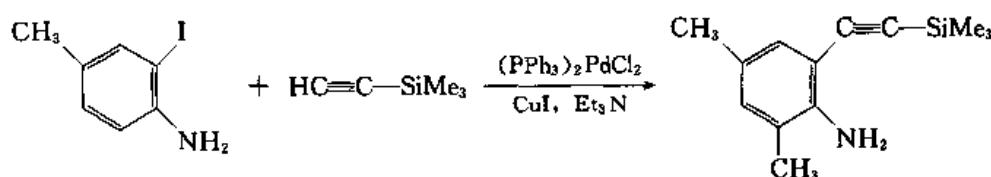
3.2.6 法 过渡金属催化下炔烃的烃化



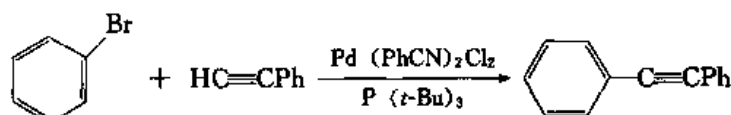
在过渡金属钯催化下，卤代炔与末端炔烃的烃化反应是制备非末端炔烃的一个广泛应用

的反应^[1]。

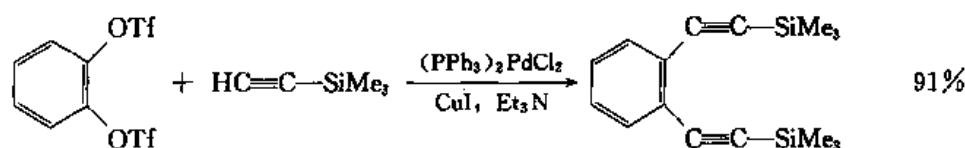
例一 芳基碘化合物作烃化剂^[2]。



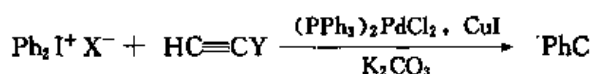
例二 芳基溴化合物作烃化剂^[3]。



例三 磺酸酯作烃化剂^[4]。

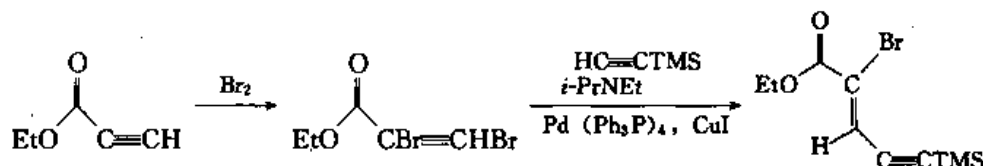


例四 二芳基碘盐在合成上是芳基正离子的等效试剂，在钯催化下能有效地与炔烃发生芳基化反应^[5]。

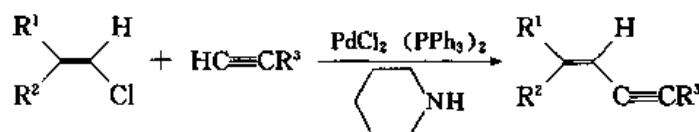


烯基卤化物亦能顺利地发生反应。

例一 烯基溴化物作烃化剂^[6]。

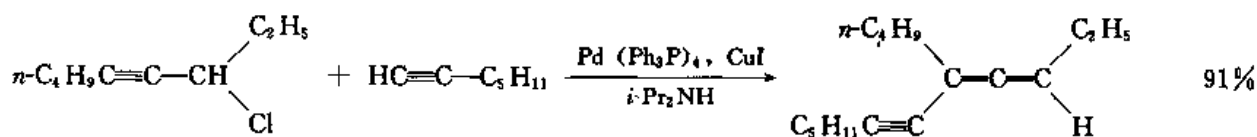


例二 用六氢吡啶作碱，烯基氯化物作烃化剂，也能得到满意的产率^[7]。



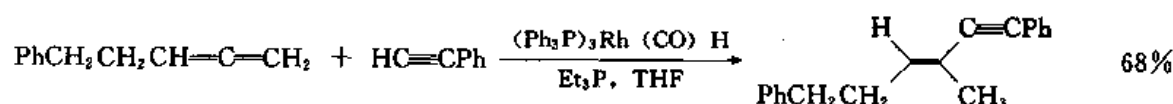
当炔丙基卤化物作为烃化剂时，产物为炔基丙二烯^[8]。

例



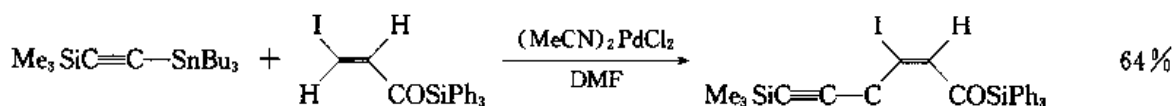
在铑催化剂作用下末端炔烃可与丙二烯发生烃化反应，生成 E-型烯炔^[9]。

例

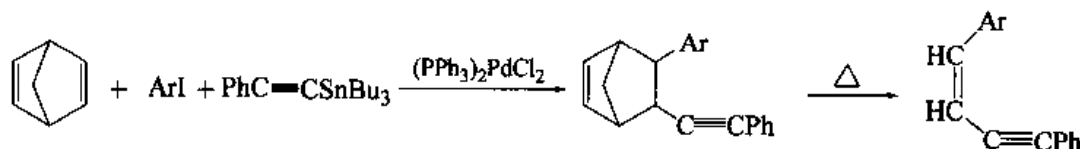


在钯催化下炔基锡化合物可与卤代烃发生烃化反应，借以合成多种非末端炔烃。

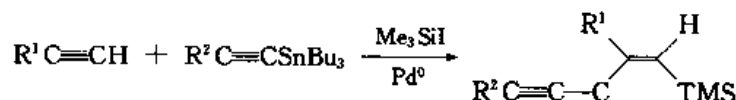
例一 三甲硅乙炔基三丁基锡烷与烯基碘化物的烃化反应^[10]。



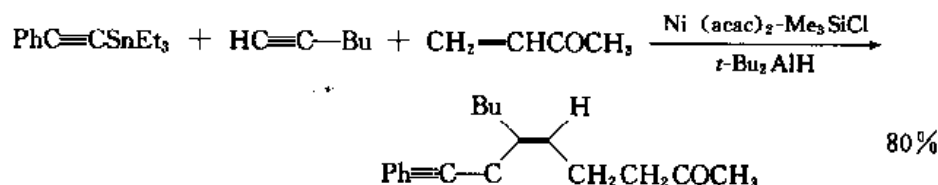
例二 在 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ 催化下双环 [2.2.1] -2, 5-庚二烯、芳碘和苯乙炔基三丁基锡烷的三组分反应^[11]。



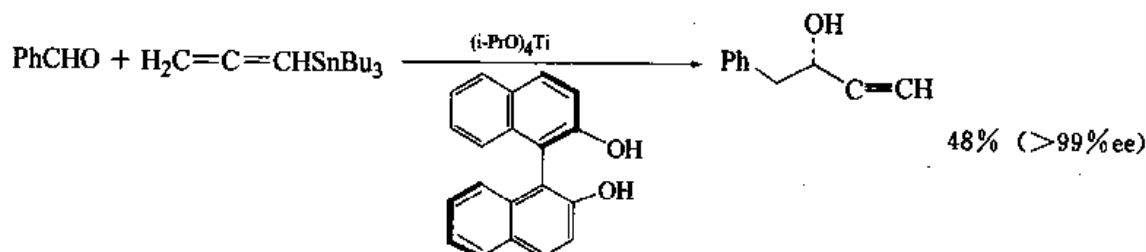
例三 在钯催化剂作用下, 三甲基硅基碘化物与炔、炔基锡烷三组分反应, 生成烯炔。反应包括三甲基硅基碘化物对炔烃的加成, 接着再发生炔化^[12]。



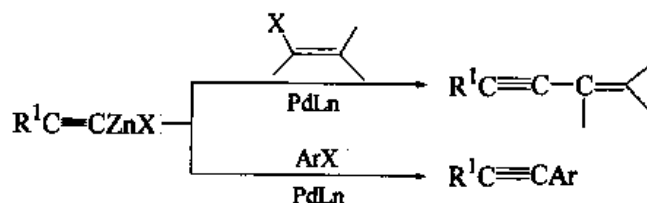
例四 在镍催化剂和二叔丁基氢化铝作用下, 炔基锡烷、炔烃和 Micheal 受体 α, β -不饱和酮发生三组分反应, 生成烯炔酮^[13]。



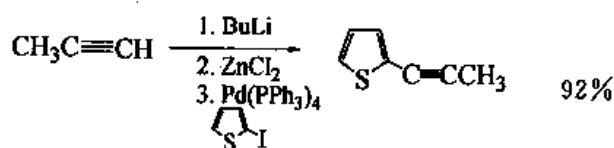
丙二烯基锡烷在合成上可作为炔丙基阴离子的等效试剂。例如它与羰基化合物反应可以生成高炔丙基醇^[14]。



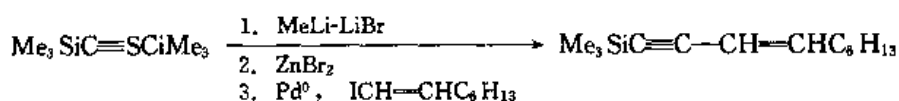
末端炔与格氏试剂或正丁基锂作用, 加入 ZnX_2 很容易生成炔基锌试剂, 它在钯催化下可与芳(烯)基卤化物发生炔化^[15]。



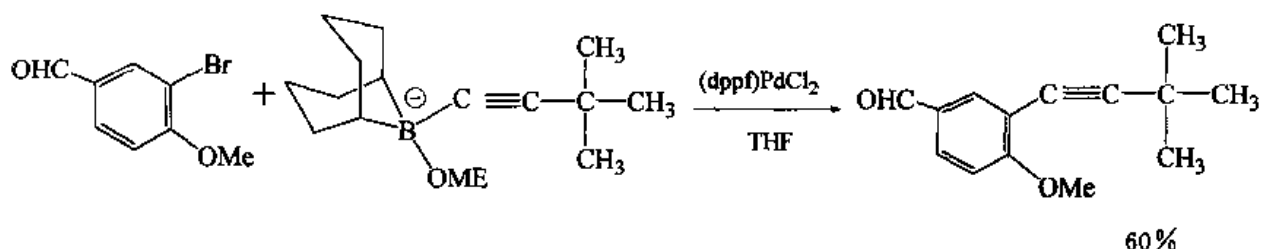
例一 甲基 2-噻吩基乙炔的合成^[16]。



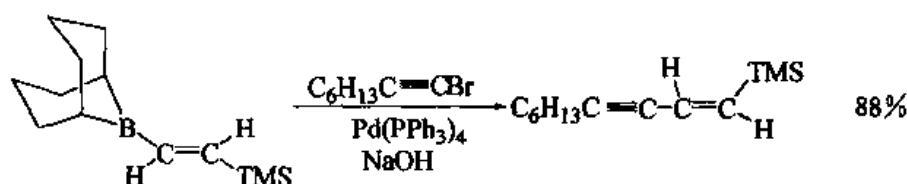
例二 双三甲基乙炔与甲基锂反应即得三甲硅基乙炔锂。它和溴化锌反应转化成炔基锌试剂, 在钯催化下与乙烯基碘化合物发生炔化^[17]。



在钯催化下炔基硼烷与卤代烃亦能发生烃化反应。例 (2-甲氧基-5-甲酰基) 苯基叔丁基乙炔的合成^[18]。



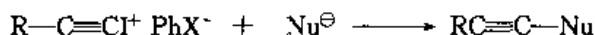
反之, 在钯催化下, 炔基卤化物与硼烷反应亦可得炔烃衍生物^[19]。



参 考 文 献

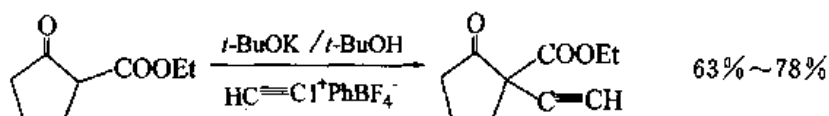
- 1 Hegedus L S. *J. Organomet. Chem.*, 1993, **457**: 167
- 2 Ezquerro J et al. *J. Org. Chem.*, 1996, **61**: 5804
- 3 Hunderimark T, Littke A F, Buchwald S L, Fu G C. *Org. Lett.*, 2000, **2**: 1729
- 4 Powell N A, Rychnovsky S D. *Tetrahedron Lett.*, 1996, **37**: 7901
- 5 Radhakrishnan U, Stang P J. *Org. Lett.*, 2001, **3**: 859
- 6 Kabbara J, Hoffmann C, Schinzer D. *Synthesis*, 1995, 299
- Myers A G, Dragovich P S. *Org. Synth.*, 1993, **72**: 104
- 7 Alami M, Linstumelle G. *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**: 6109
- 8 Gueugnot S, Linstumelle G. *Tetrahedron Lett.*, 1993, **34**: 3853
- Darcel C, Bruneau C, Dixneuf P H. *Chem. Commun.*, 1994, 1845
- 9 Yamaguchi M, Omata K, Krrama M. *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**: 5689
- Yamaguchi M, Kido Y, Omata K, Hiramama M. *Synlett*, 1995, 1181
- 10 Degl' Innocenti A, et al. *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**: 2081
- 11 Kosugi M, Kimura T, Oda H, Migita T. *Bull. Chem. Soc. Japan*, 1993, **66**: 3522
- 12 Yamashita H, Kobayashi T, Hayashi T, Tanaka M. *Chem. Lett.*, 1991, 761
- Chatani N, Amishiro N, Murai S. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1991, **113**: 7778
- 13 Ikeda S, Sato Y. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1994, **116**: 5975
- 14 Keck G E, Krishnamurthy D, Chen X. *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**: 8323
- 15 King A O, OkuKado N, Negishi E. *Chem. Commun.*, 1977, 683
- 16 King A O, Negishi E, Villiani F J, Silveira A. *J. Org. Chem.*, 1978, **43**: 358
- 17 Alexakis A, Marek I, Mangeney P, Normant J F. *Tetrahedron*, 1991, **47**: 1677
- Gorgen G, Boland W, Preiss U, Simon H. *Helv. Chim. Acta*, 1989, **72**: 917
- 18 Fustner A, Seidel G. *Tetrahedron*, 1995, **51**: 11165
- 19 Colberg J C, Rane A, Vaquer J, Soderquist J A. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1993, **115**: 6065
- Soderquist J A, Colberg J C. *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**: 27

3.2.7 法 炔基碘盐与亲核试剂的炔化

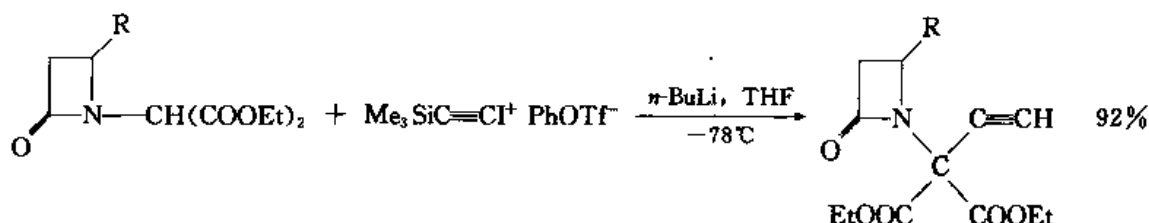


炔基碘盐, $R-C\equiv C-I^+ PhX^-$, 可由多种方法制得, 在合成上它是炔基阳离子的等效试剂, 能与亲核的碳试剂发生反应, 生成炔烃衍生物^[1]。

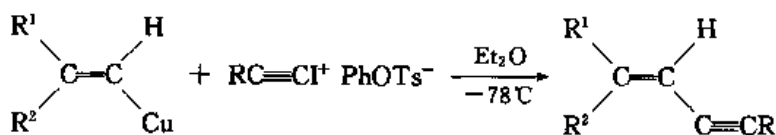
例一 炔基碘盐与 β -二羰基化合物反应, 生成炔基取代的 β -二羰基化合物^[2]。



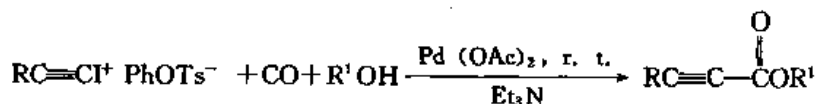
例二 三甲硅基乙炔基碘盐与氨基丙二酸衍生物的反应^[3]。



例三 炔基碘盐与乙烯基铜试剂的反应是立体专一性反应, 在形成的烯炔中烯键是构型保持不变的^[4]。



例四 炔基碘盐能在十分温和的情况下发生羰基化反应, 生成炔酸酯^[5]。



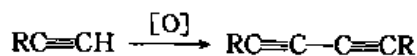
参 考 文 献

- 1 Stang P J, Zhdankin V V. *Chem. Rev.*, 1996, **96**, 1123
- 2 Ochia M, Ito T, Takaoka Y, Nasaka Y, Kunishima M, Tani S, Nagao Y. *Chem. Commun.*, 1990, 118
- 3 Bachi M D, Bar-Ner N, Stang P J, Williamson B J. *J. Org. Chem.*, 1993, **58**, 7923
- 4 Stang P J, Kitamura T. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1987, **109**, 7561
- 5 Kitamura T, Mihara I, Taniguchi H, Stang P J. *Chem. Commun.*, 1990, 614

3.3 偶联反应

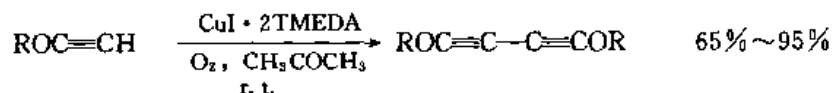
末端炔烃的氧化偶联是合成对称二烯的方法 (3.3.1 法); 而末端炔烃与 1-卤-1-炔烃的偶联可以合成不对称二炔 (3.3.2 法)。

3.3.1 法 炔烃的氧化偶联 (Glaser 反应)

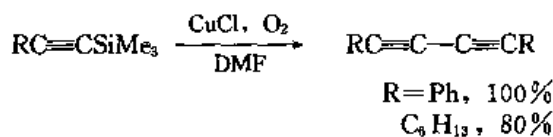


苯乙炔铜在空气中能顺利地发生氧化偶联生成 1,3-丁二炔类化合物, 这是合成对称二炔的重要方法。由于炔基铜化物结晶性差以至在干燥时易爆炸。因此, 目前均采用现场制备炔基铜化物的方法。一般是在碱存在下, 将氧气通到炔烃与氧化亚铜或其他亚铜盐中, 偶联反应即可进行^[1]。

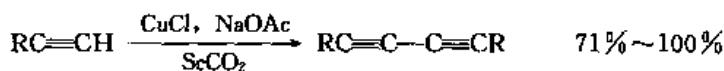
例一 在碘化亚铜和四甲基乙二胺 (TMEDA) 存在下, 二烷氧基-1, 3-丁二炔的合成^[2]。



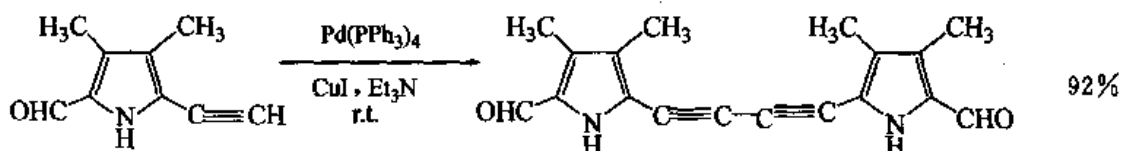
例二 在亚铜盐催化下炔基三甲基硅烷能发生脱硅基偶联^[3]。



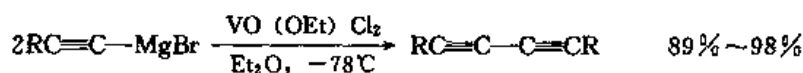
例三 新近, Glaser 偶联能顺利地超临界二氧化碳中发生, 用醋酸钠代替常用的有机碱, 可得更好的结果^[4]。



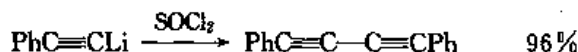
例四 在过渡金属催化剂存在下, 末端炔烃能高产率地发生偶联^[5]。2, 3-二甲基-4-甲酰吡咯乙炔在钯催化下偶联生成相应的 1, 3-丁二炔衍生物^[6]。



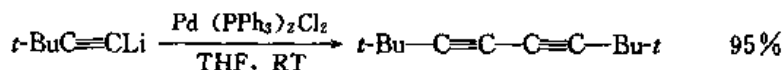
例五 一些炔基金属化合物, 类似于炔基铜, 也能发生偶联。如炔基 Grignard 衍生物的偶联, 在钒催化剂存在下, 在十分温和的情况下, 能顺利发生^[7]。



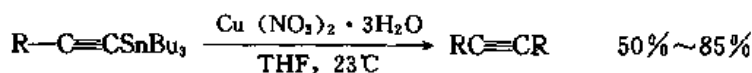
例六 氯化亚砷作为氧化剂, 炔基锂亦能发生偶联, 如二苯基 1, 3-丁二炔的合成^[8]。



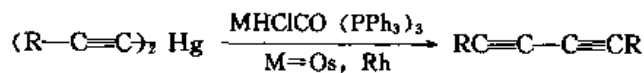
例七 在镍或钯的催化下炔基锂也能发生偶联, 如二叔丁基 1, 3-丁二炔的合成^[9]。



例八 由炔基锂通过转金属化反应生成其他的炔基金属化合物, 它们有的也可发生偶联。如炔基锡烷在硝酸铜存在下发生偶联^[10]。



例九 在一些铂族金属络合物催化下双炔基汞化物能发生脱汞偶联^[11]。

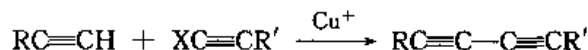


参 考 文 献

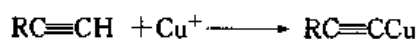
- Siemsen P, Livingston R C, Diederich F. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2000, **39**, 2632
- Valenti E, Pericas M A, Serratos F. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 7405
- Nishihara Y, Ikegashira K, Mori A, Hiyama T. *Tetrahedron Lett.*, 1998, **39**, 4075
- Li J, Hiang H. *Chem. Commun.*, 1999, 236
- Liu Q, Burton D J. *Tetrahedron Lett.*, 1997, **38**, 4371
- Cho D H, Lee J H, Kim B H. *J. Org. Chem.*, 1999, **64**, 8048
- Ishikawa T, Ogawa A, Hirao T. *Organometallics*, 1998, **17**, 5713

- 8 Oae S, Inubushi Y, Yoshihara M. *Phosphorus Sulfur*. 1995, **103**, 101
- 9 Negishi E, Takahashi T, Akiyoshi K. *J. Organomet. Chem.*. 1987, **334**, 181
Smith E H, Whittall J. *Organometallics*. 1994, **13**, 5169
- 10 Ghosal S, Luke G P, Kyler K S. *J. Org. Chem.*. 1987, **52**, 4296
- 11 Bedford R B, Hill A F, Thompson A R, White A J P, Williams D J. *Chem. Commun.*. 1996, 1059

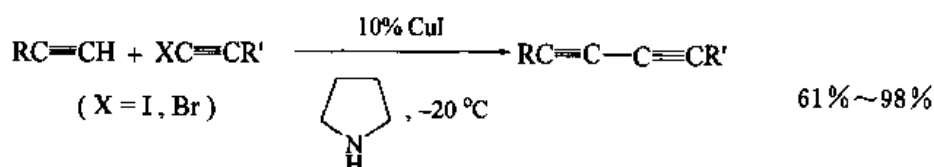
3.3.2 法 炔烃与卤代炔烃的偶联 (Cadiet-Chodkiewicz 反应)



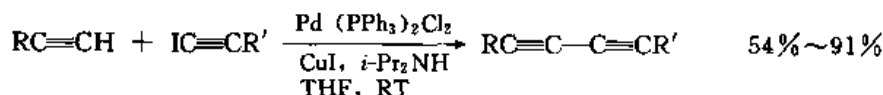
前法所述的末端炔烃的直接偶联, 它只适合于对称二炔的合成。若在碱及亚铜盐的存在下, 末端炔烃可与 1-卤-1-炔烃发生交叉偶联, 以较好产率生成不对称二炔^[1]。反应过程中亦是首先形成炔铜, 继而与 1-卤-1-炔偶联, 同时放出亚铜。因此, 反应过程中只需催化量的亚铜离子即可。



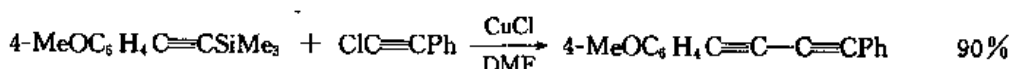
例一 在四氢吡咯存在下, 碘化亚铜催化末端炔烃与 1-卤-1-炔的偶联^[2]。



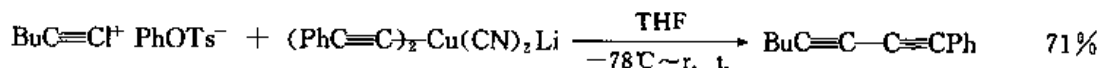
例二 炔烃与 1-卤-1-炔的偶联亦可在钯催化剂存在下进行^[3]。



例三 末端炔烃的三甲硅基衍生物可以代替末端炔烃与 1-卤-1-炔发生偶联^[4]。如 1-(4-甲氧苯基)-4-苯基-1, 3-丁二炔的合成^[5]。



例四 炔基碘盐 ($\text{R}-\text{C}\equiv\text{CI}^+ \text{PhX}^-$) 是比相应的炔基卤化物容易获得且活性高的炔基化试剂。它可以在十分温和的条件下与炔基铜化合物发生偶联。如 1-丁基-4-苯基-1, 3-丁二炔的合成^[6]。

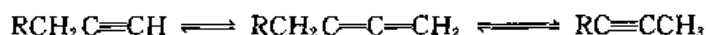


参 考 文 献

- 1 Siemsen P, Livingston R C, Diederich F. *Angew. Chem. Int. Ed.*. 2000, **39**, 2632
- 2 Alami M, Ferri F. *Tetrahedron Lett.*. 1996, **37**, 2763
- 3 Wityak J, Chan J B. *Synth. Commun.*. 1991, **21**, 977
Amatore C, Blart E, Genet J P, Jutand A, Lemaire-Audoire S, Savignac M. *J. Org. Chem.*. 1995, **60**, 6829
- 4 Nishihara Y, Ikegashira K, Mori A, Hiyama T. *Tetrahedron Lett.*. 1998, **39**, 4075
- 5 Nishihara Y, Ikegashira K, Hirabayashi K, Ando J I, Mori A, Hiyama T. *J. Org. Chem.*. 2000, **65**, 1780
- 6 Kitamura T, Tanaka T, Taniguchi H, Stang P J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*. 1991, 2892

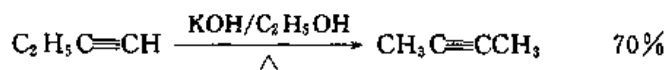
3.4 重排反应

3.4.1 法 炔烃的异构化

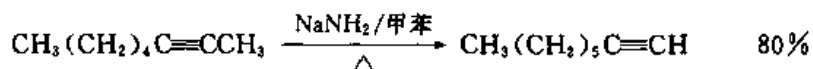


在碱作用下，炔烃往往能发生三键的转移，反应可能通过丙二烯中间体而进行的。通常，末端炔烃与氢氧化钠或氢氧化钾酒精溶液共热，可异构化成非末端炔烃；而用更强的强碱，如氨基钠，则有利于内炔烃异构化成末端炔烃。

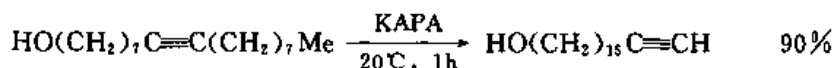
例一 由 1-丁炔合成 2-丁炔^[1]。



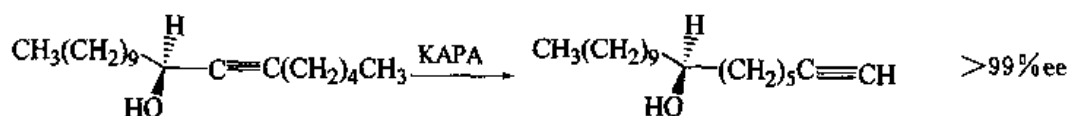
例二 由 2-辛炔合成 1-辛炔^[2]。



例三 3-氨基丙基氨基钾 (KAPA) 是个较好的使炔异构化的试剂，它能在较温和的条件下，使内炔烃的三键移动多于一个碳的位置，生成末端炔烃^[3]。



例四 光学活性的 7-羟基-十七-5-炔在类似的条件下发生异构化时，手性中心碳原子的构型几乎不变。



连有给电子取代基的炔烃，在醇金作用下进行异构化，优先形成碳碳叁键与取代基相连的炔烃。反之，若分子中连有吸电子取代基，则优先形成取代基远离碳碳叁键的炔烃^[4]。

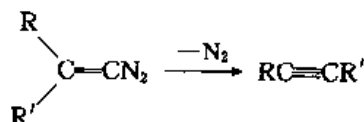
例 丁炔醛的缩醛在叔丁醇钾存在下异构化，由于缩醛基是吸电子取代基，故优先形成碳碳叁键远离取代基的产物。



参 考 文 献

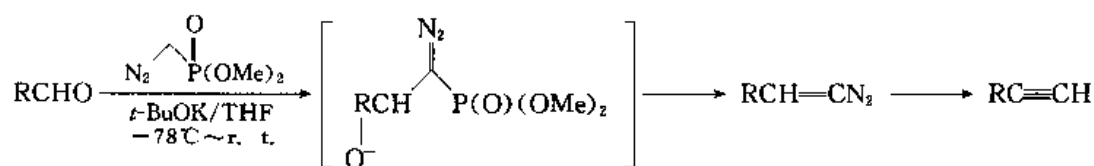
- 1 Jacobs T L et al. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1951, **73**: 1273
- 2 Jacobs T L et al. *Org. Reaction*, 1949, **5**: 1
- 3 Abrams S R, Shaw A C. *Org. Synth.*, 1988, **66**: 127
Heathcock C H, Stafford J A. *J. Org. Chem.*, 1992, **57**: 2566
- 4 Bushby R J. *Quart. Rev.*, 1970, **24**: 585

3.4.2 法 重氮烯的重排

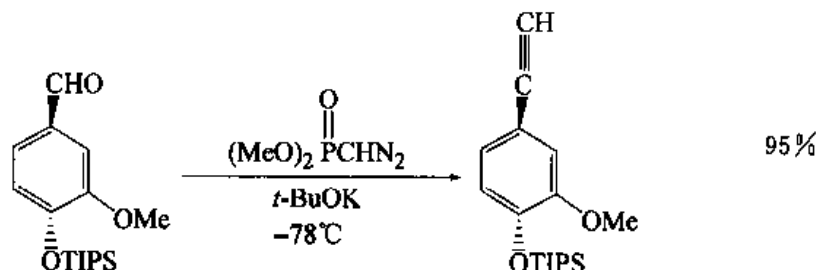


在强碱作用下， α -重氮膦酸酯与醛或酮发生类似 Horner-Wadsworth-Emmons 反应，生成重氮烯，接着发生脱氮异构化反应，最后可得炔烃。

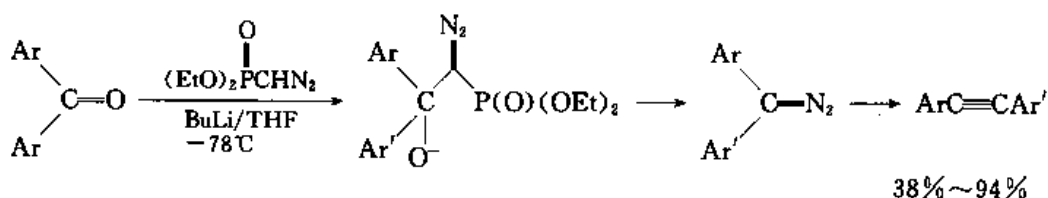
例一 由醛转化成增加一个碳原子的末端炔烃^[1]。



例二 在上述反应中，分子中存在的手性中心其构型保持不变^[2]。



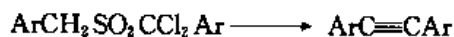
例三 由二芳基酮合成二芳基乙炔^[3]。



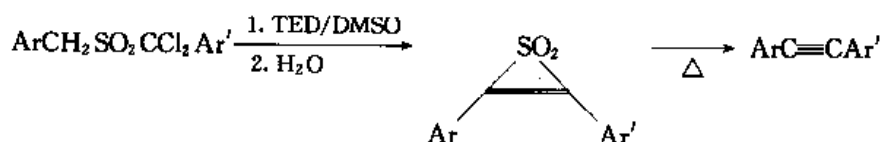
参 考 文 献

- 1 Seyferth D, Marmor R S, Hibert P J. *J. Org. Chem.*. 1971, **36**: 1379
Colvin E W, Hamill B J. *Chem. Commun.*. 1973, 151
Gilbert J C, Weerasooriya U. *J. Org. Chem.*. 1979, **49**: 4997
Nakatsuka M, Ragan J A, Sammakia T, Smith D B, Uehling D E, Schreiber S L. *J. Amer. Chem. Soc.*. 1990, **112**: 5583
- 2 Kabat M, Kiegiel J, Cohen N, Toth K, Wovkulich P M, Uskokovic M R. *Tetrahedron Lett.*. 1991, **32**: 2343
- 3 Colvin E W, Hamill B J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, 1977, 869

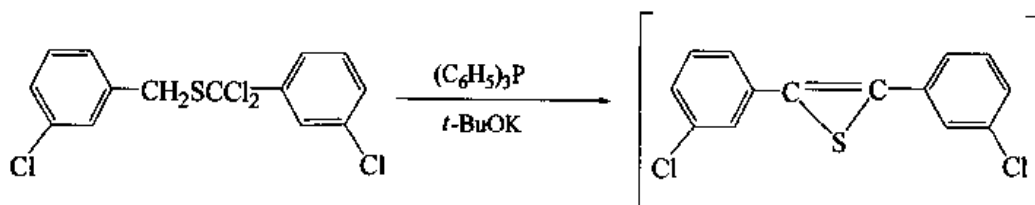
3.4.3 法 α, α -二氯砜及 α, α -二溴酮的脱卤化氢重排

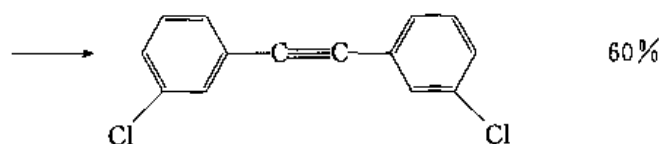


例一 α, α -二氯代二苄基砜和过量的碱在 DMSO 中在室温下反应，即 2, 3-二芳基硫代环丙烯 1, 1-二氧化物，热分解该产物即得炔烃^[1]。

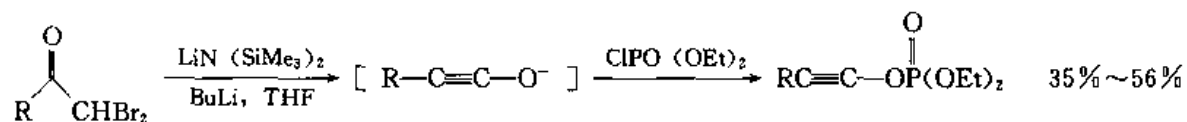


例二 若用三苯基膦和 $t\text{-BuOK}$ 处理 α, α -二氯二苄基硫醚亦可获得炔烃^[2]。如二(3-氯苯基)乙炔的合成。





例三 α, α -二溴酮在强碱作用下, 可发生脱溴化氢重排生成中间体, 它可与亲电试剂反应, 生成炔的衍生物。例如炔基磷酸酯的合成^[3]。



参 考 文 献

- 1 Philips J C, Swisher J V, Haidukewych D, Morales O. *Chem. Commun.*. 1971, 22
- 2 Mitchell R H. *Chem. Commun.*. 1973, 955
- 3 Zhdankin V V, Stang P J. *Tetrahedron Lett.*. 1993, **34**, 1461

(陈振初)

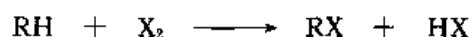
第4章 卤代烃

4.1 碳—氢键的氢原子的卤代反应

虽然多种脂肪族及芳香族化合物 C—H 键上的氢原子均可被卤素取代。但就反应机理而言，它们的反应历程却不相同。一般而言，烷烃的卤代及丙烯的 α -卤代按游离基历程进行，而芳香族化合物的卤代则按亲电取代历程进行，醛、酮、羧酸及其衍生物的卤代则属卤素对烯醇负离子进行的亲电加成。

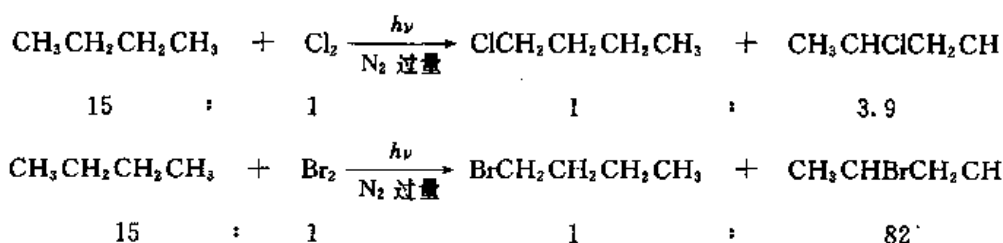
烷烃的直接卤代是低分子卤代烃的工业合成方法（4.1.1 法）。丙烯及烷基芳烃的 α -氢比较活泼，因此，它们的卤代具有良好的区域选择性（4.1.2 法）。醛、酮、羧酸及其衍生物的 α -卤代是它们的 α -卤代物的重要合成方法（4.1.3 法，4.1.4 法），醛的缓和卤代及酮的区域定向卤代均为近年发现的新方法（4.1.3 法）。芳香族化合物亦可发生直接卤代。芳烃的卤代是卤代芳烃的经典而又重要的合成方法，但氟代、碘代的新试剂仍不断涌现（4.1.5 法）。酚、芳胺的卤化物均为重要的有机合成中间体，它们亦可通过直接卤代来合成（4.1.6 法，4.1.7 法）。芳烃的氯甲基化是广有用途的增加一个碳原子的 α -卤代烷基芳烃的合成方法（4.1.9 法）。

4.1.1 法 烷烃的卤代



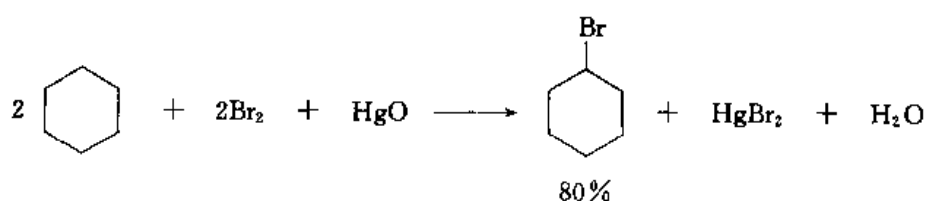
烷烃的卤代是卤代烃的工业合成方法。由于各种 C—H 键卤代的选择性较差，而且二元取代的速度又与一元取代速度几乎相等，往往生成多种卤代产物的混合物，因此，通常不用作实验室制备。卤代反应可在液相或气相中发生，是按游离基历程进行的，并常为热、光和游离基引发剂所催化。卤素是常用的卤代剂，其活性次序为 $\text{F}_2 > \text{Cl}_2 > \text{Br}_2$ 。

例一 为了减少二元卤代副反应，利用大量氮气稀释的氯气（或溴气）与过量的烃反应，可获得一元卤代烃^[1]。



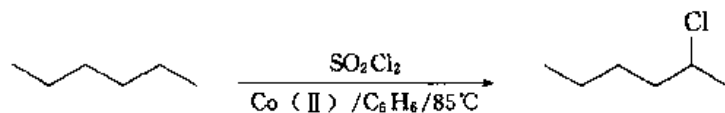
显然，溴的选择性比氯好。

例二 烷烃与溴、氧化汞在四氯化碳中回流，以良好产率生成一元溴代烷。反应生成的溴化汞容易转变成氧化汞，可循环使用^[2]。

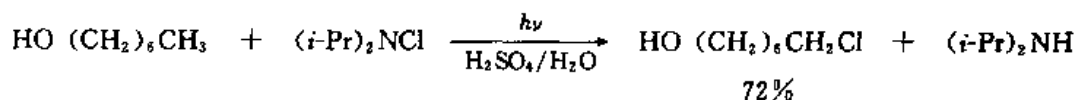


由于氯作氯化试剂时, 反应的区域选择性较差, 新近发现了多种选择性良好的氯化剂, 例如硫酰氯^[3]、亚硫酰氯^[4]及许多 *N*-氯化物^[5]等。

例一 在二价钴络合物催化下, 己烷在苯中与亚硫酰氯反应, 以 85% 的选择生成 α -氯己烷, 产率为 75%^[4]。

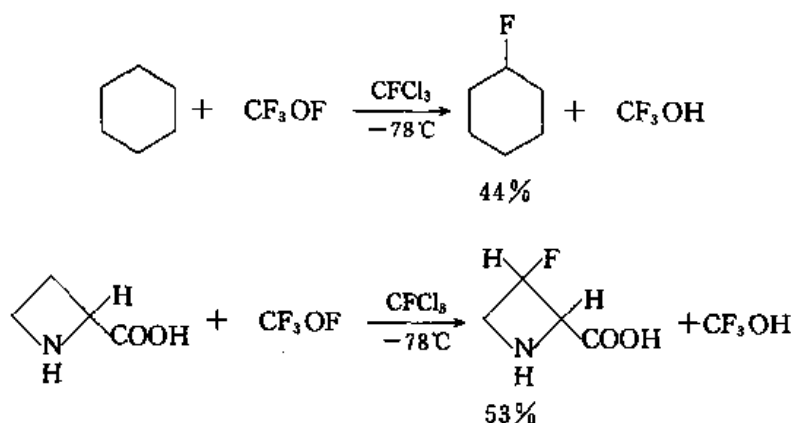


例二 *N*-卤代胺在强酸条件下可作烷烃的卤化剂。例如, *N*-氯代二异丙胺^[4]、*N*-氯代二甲胺^[5]均是选择性良好的氯化剂。它们的优点是试剂易得、操作简便、反应在室温下进行。更突出的是氯与溴均具有良好选择性^[6]。



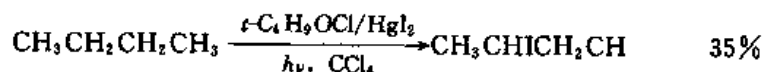
氟代烷可由氟或高价金属氟化物如 CoF_3 与饱和烃反应制得。但反应的区域选择性差, 仅适用于某些特殊活性的化合物的氟代^[7]。若在光引发下, 利用氟氧化三氟甲烷 (CF_3OF) 与烃反应, 可获得区域选择氟代的产物^[8]。

例 氟代环己烷及 3-氟吡啶丁酸-2-羧酸的合成^[8]。

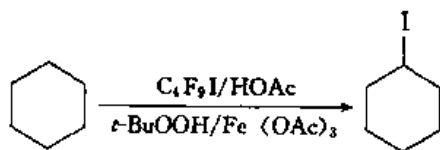


碘的活性较差, 不能与烷烃反应。若利用次碘酸叔丁酯或多氟正丁基碘化物作碘化剂则可使烷烃直接碘代^[9,10]。

例一 次碘酸叔丁酯易由次氯酸叔丁酯与碘化汞制得。它可使丁烷生成 2-碘丁烷^[9]。



例二 在三价铁及过氧叔丁醇存在下, 全氟正丁基碘可与环己烷发生碘代反应, 以 70% 产率生成碘代环己烷^[10]。

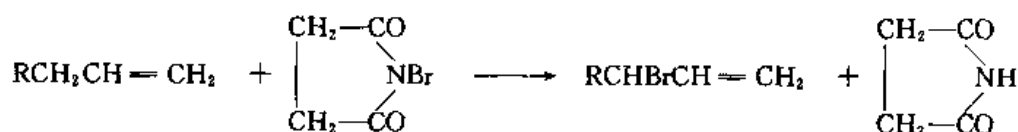


参 考 文 献

- 1 Fredericks P S, Tedder JM, *J. Chem. Soc.* 1960, 144
skell P S et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1963, 85, 2849
- 2 Bunce N J. *Can. J. Chem.* 1972, 50, 3109

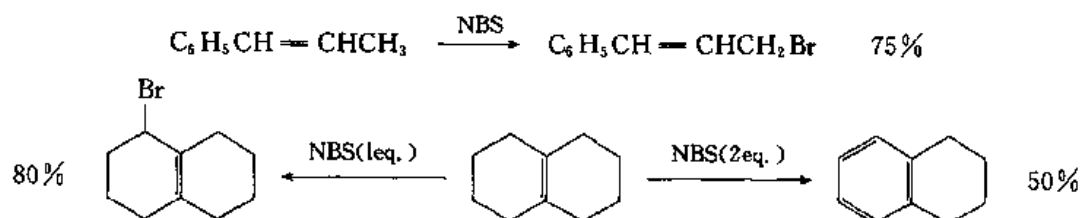
- 3 Tabushi I et al. *Tetrahedron* 1973, **29**: 81
- 4 Khanna V, Iqbal J et al. *Tetrahedron Lett.* 1994, **35**: 5935
- 5 Deno N C et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, **93**: 438
- Spanswick J, Ingold K U. *Can. J. Chem.* 1970, **48**: 546
- 6 Minisci F, *Synthesis*. 1973, 1
- 7 Gubkina N I et al., *Russ. Chem. Rev.* 1966, **35**: 930
- 8 Kollonitsch J et al., *J. Am. Chem. Soc.* 1970, **92**: 7494
- 9 Tanner D D, Gidley G C. *ibid.*, 1968, **90**: 808
- 10 Liguori G, Minisci F et al. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1977, 1505

4.1.2 法 丙烯及烷基芳烃的 α -卤代 (Wohl-Ziegler 反应)

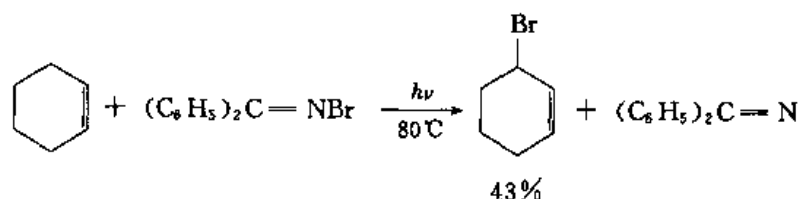


烯丙基化合物的 α -卤代是合成不饱和卤代烃的重要方法。其中以 α -溴代更为普遍^[1]。一般操作是将烯烃与 *N*-溴代丁二酰亚胺 (NBS) 一起在四氯化碳中回流。由于 *N*-溴代丁二酰亚胺不溶于四氯化碳中, 所以是非均相反应, 产率达 70%~90%。常用的溴化剂有 *N*-溴代丁二酰亚胺、*N*-溴代乙酰胺、*N*-溴代邻苯二甲酰亚胺、二苯酮-*N*-溴亚胺 [(C₆H₅)₂C=NBr]^[2]、三氯甲烷磺酰溴 (CCl₃SO₂Br)^[3] 等。

例一 直链或支链烯烃用 NBS 溴代时仅发生在 α -位^[4]。环状烯烃亦有类似情况, 但有时会发生溴的加成或溴化氢的消除^[5]。

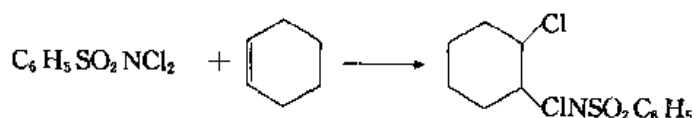


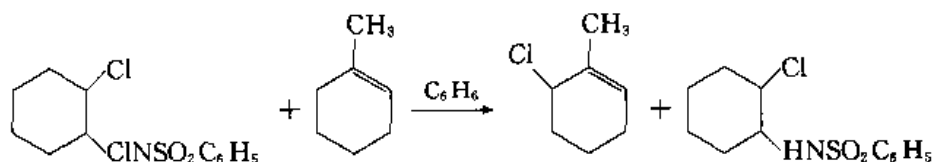
例二 二苯酮-*N*-溴亚胺与环己烯在紫外光照射下于 80℃ 反应, 生成 3-溴环己烯^[2]。



工业上烯烃的氯化常采用烯烃与氯气在高温下直接反应。例如丙烯与氯在 500~600℃ 反应是合成 3-氯丙烯的重要方法。而实验室里常采用更活泼的氯化试剂。常用的氯化试剂有 *N*-氯代丁二酰亚胺、*N*-氯代-*N*-环己基苯磺酰胺^[6]、三氯甲烷磺酰氯^[7]、次氯酸叔丁酯^[8] 等。

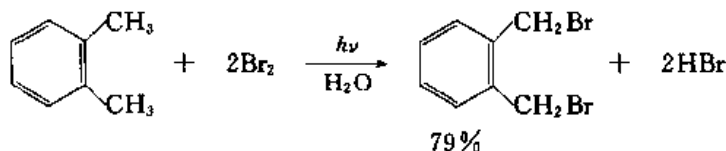
例 *N*-氯代-*N*-(2-氯环己基)苯磺酰胺易由 *N*, *N*-二氯苯磺酰胺与环己烯于 20℃ 反应迅速制得, 它在 70℃ 左右即可使烯烃的 α -位顺利氯代^[6]。



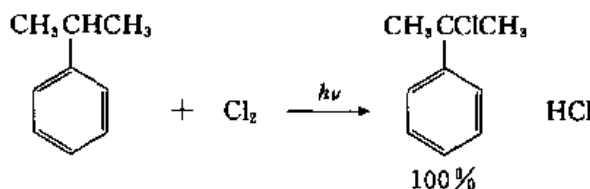


烷基芳烃的 α -氢亦易被卤素取代，是合成 α -卤代芳烃的重要方法。在日光照射下，烷基芳烃可顺利被氯或溴所取代。

例一 在光照下，邻二甲苯与溴在水中室温下即能顺利反应，生成 α, α' -二溴邻二甲苯。此法具有简便，对环境友好的特点^[9]。

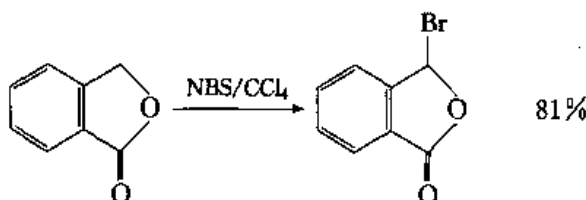


例二 2-氯-2-苯丙烷的合成^[10]。

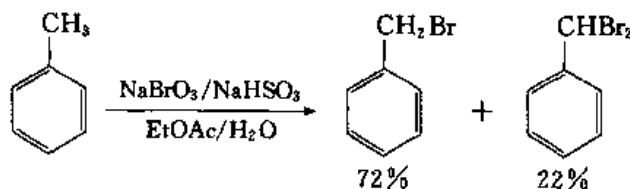


上述丙烯的 α -卤代试剂均可适用于烷基芳烃的 α -卤代。例如 N -卤化物^[11]、三氯甲烷磺酰^[7]、次卤酸叔丁酯^[12]均是常用的烷基芳烃的 α -卤代试剂。

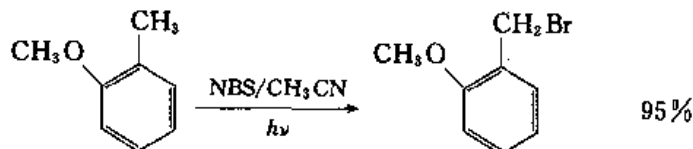
例一 3-溴-1 (3H)-异苯并呋喃酮的合成^[11]。



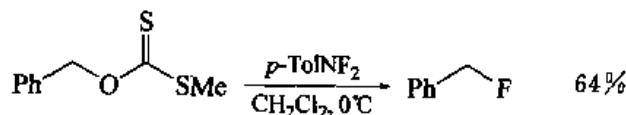
例二 甲苯与溴酸钠及亚硫酸氢钠于乙酸乙酯及水进行两相反应，可顺利发生 α -溴代反应^[13]。



例三 在光照下邻甲氧基甲苯可与 NBS 于乙腈中顺利发生侧链的选择溴代^[14]。



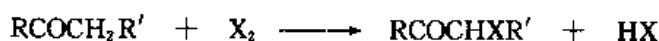
例四 二硫代碳酸苄酯与二氟代对甲苯磺酰胺反应可顺利合成苄氟^[15]。



参 考 文 献

- 1 Djerassi C. *Chem. Rev.* 1948, **43**: 271
Filler R, *ibid.* 1963, **63**: 21
- 2 Curtin D Y, McCarty C G. *J. Org. Chem.* 1967, **32**: 223
- 3 Pinnell R P et al., *ibid.* 1965, **30**: 38
- 4 Ziegler K et al., *Ann.* 1942, **551**: 80
- 5 Horner L, Winkelmann EH, *Angew. Chem.* 1959, **71**: 349
- 6 Theilacker W, Wessel H, *Ann.* 1967, **703**: 34
- 7 Huyser E S et al., *J. Amer. Chem. Soc.* 1960, **82**: 5246
Huyser E S et al., *J. Org. Chem.* 1962, **27**: 3391
- 8 Walling C, Jacknow B J. *J. Amer. Chem. Soc.* 1960, **82**: 6108
- 9 Shaw H et al., *J. Org. Chem.* 1997, **62**: 236
- 10 Ross H, Hüttel R, *Ber.* 1956, **89**: 2641
- 11 Koten I A, Sauer R J, *Org. Syn.*, Coll. Vol. 1973, **5**: 145
- 12 Tanner D D, Gidley G C. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, **90**: 808
- 13 Kikuchi D, Sakaguchi S, Ishii Y. *J. Org. Chem.* 1988, **63**: 6023
- 14 Carreno M C, Ruano J L G et al., *J. Org. Chem.* 1995, **60**: 5328
- 15 Koen M J, LeGuyader F, Motherwell WB. *Chem. Commun.* 1995, **25**: 1241

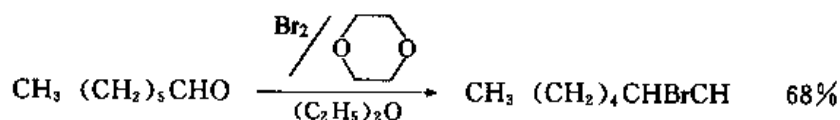
4.1.3 法 醛、酮的 α -卤代



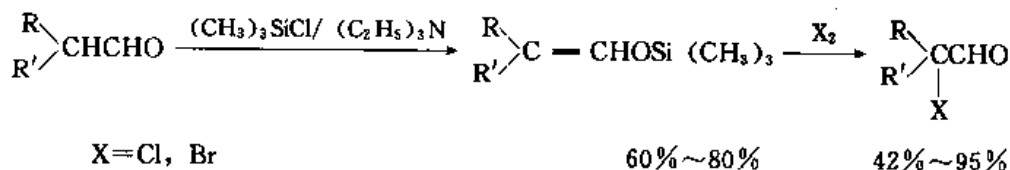
醛、酮的 α -氢易被卤代。一般操作是将醛、酮与卤素于醋酸、氯仿、二甲基甲酰胺或水中反应。除卤素外，硫酰氯^[1]、五卤化磷^[2]、过溴化吡啶氢溴酸盐 ($\text{C}_5\text{H}_5\text{NH} \cdot \text{Br}_3$)^[3]、三氯化三甲基苄基铵盐^[4]。

由于醛易发生聚合等副反应，故本法更适合于酮的 α -卤代。新近报道，在少量 1,4-二氧杂环己烷存在下，并将反应温度控制在 $-12 \sim 5^\circ\text{C}$ ，醛能与溴顺利反应，以 31%~68% 的产率生成 α -溴代醛^[5]。

例一 α -溴庚醛的合成^[5]。

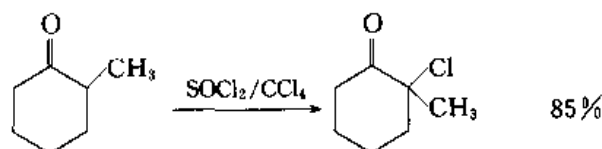


例二 若将醛首先转变成烯醇的三甲基硅醚，继而卤化，即以良好产率生成 α -卤代醛^[6]。

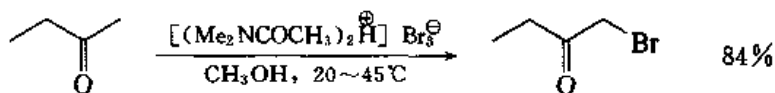


对称酮或只有一个取代方向的酮卤代时，可以良好产率 (80%~90%) 生成 α -卤代酮。不对称酮卤代，往往生成 α -及 α' -卤代酮的混合物。由于酮卤代的决定步骤是酮的烯醇化，因此，易形成烯醇的方向优先卤代。

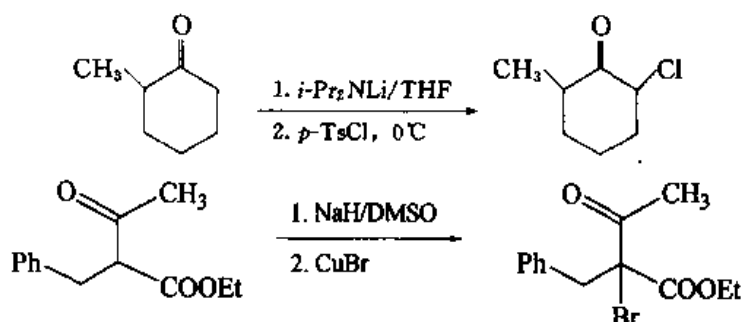
例一 2-甲基环己酮与亚硫酸氯作用，多取代的 α -氢优先氯代^[1]。



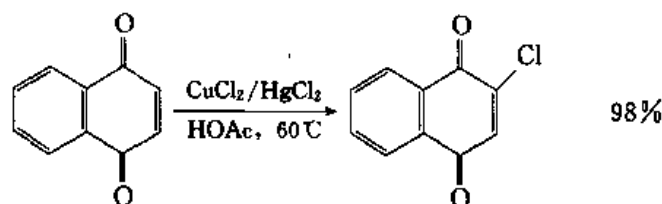
例二 若利用双(二甲乙酰胺基)三溴化氢作溴化剂，可使不对称酮在少取代一边溴代^[7]。



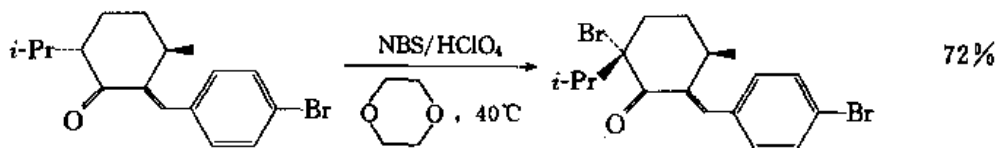
例三 若将不对称酮首先转变成一定构型的烯醇盐，继而卤代，是区域定向卤代的新方法^{[8],[9]}。



例四 萘醌与氯化铜及氯化汞的作用，亦可发生 α -氯代^[10]。



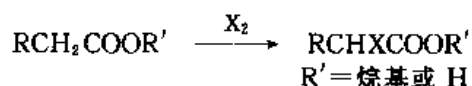
例五 2,4-位双取代的手性环己酮进行溴代，溴原子由手性酮非位阻的一边进攻^[11]。



参 考 文 献

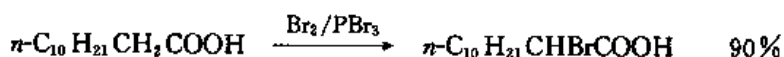
- 1 Warhoff E W et al. *Org. Syn., Coll. Vol.* 1963, 4: 162
- 2 Brown A B et al. *Synth. Commun.* 1995, 25: 485
- 3 Marquet A, Jacques J. *Tetrahedron Lett.* 1959, 9: 24
- 4 Kakinami T et al. *Bull. Chem. Soc. Japan* 1992, 65: 2549
- 5 Duhamel P et al. *Bull. Soc. Chim. France* 1973, 1465
- 6 Rouss R H, Hassner A. *J. Org. Chem.* 1974, 39: 1785
- 7 Rodygin M Y, Mikhailov V A, Savelova V A. *Zh. Org. Khim.* 1994, 30: 827
- 8 Brummond K M, Gesenberg K D. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40: 2231
- 9 Shi X X, Dai L X. *J. Org. Chem.* 1993, 28: 4596
- 10 Thapliyal P C. *Synth. Commun.* 1998, 28: 1123
- 11 Vashchenko V V, Krqvets V V, Kutulya L A. *Mendeleev Commun.* 1995, 159

4.1.4 法 羧酸及其酯的 α -卤代 (Hell-Volhard-Zelinsky 法)



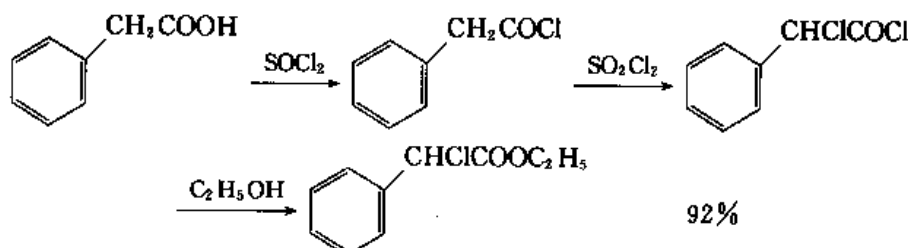
由于羧酸及其酯的 α -氢的活性要比醛、酮的 α -氢活性小, 因此, 醛、酮的卤代方法往往不适用于羧酸及其酯的卤代。若将它们转变成酰卤及酸酐, 则可使 α -氢的活性增强, 因而易于卤代。采用羧酸与卤素及磷, 或与三卤化磷反应, 即可将羧酸转变成酰卤再进行卤代的反应合并为一步进行, 产率达 80%~90%^[1]。

例 α -溴十二酸的合成^[1]。

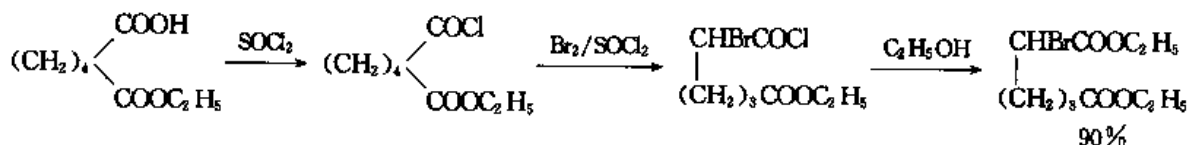


上述方法不适于长链脂肪酸的氯代, 常生成氯代混合产物。例如在过氧化物存在下, 丁酰氯用硫酰氯氯代生成 α, β, γ -三种氯代丁酰氯混合物。若将羧酸与亚硫酰氯作用, 亚硫酰氯既可使羧酸转变成酰氯, 而且过量的亚硫酰氯又可作进一步卤代的有效溶剂。许多长链脂肪酸可借这一方法以良好产率生成 α -卤代酸^[2]。

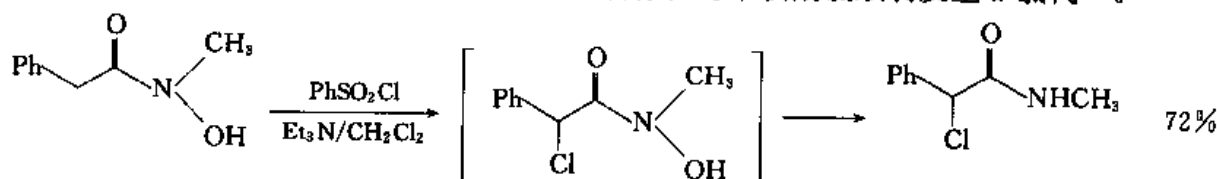
例一 α -氯苯乙酸乙酯的合成^[2]。



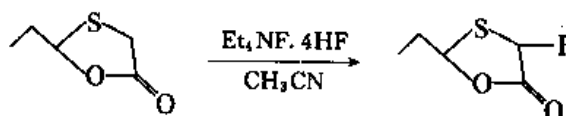
例二 二元羧酸卤代易形成 α, α' -二卤代羧酸。若合成一卤代物, 可用二元羧酸的单酯单酰氯在亚硫酰氯中与溴或硫酰氯反应制得^[1]。



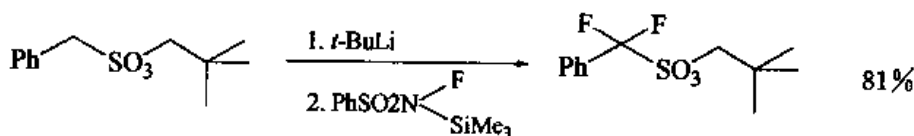
例三 α -位芳基或烯基取代的酰胺在三乙胺存在与苯磺酰氯顺利发生 α -氯代^[3]。



例四 γ -内酯氟化四乙基铵-氟化氢络合物在乙腈中电解可顺利生成 α -氟代产物^[4]。



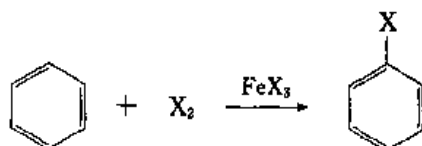
例五 苯基磺酸酯或腈形成的 α -碳负离子可被 N -氟代苯磺酰胺顺利氟代^[5]。



参 考 文 献

- 2 Reinheckel H. *Chem. Ber.* 1960, **93**: 2222
- 3 Heffman R V, Nayyar N K, Klinekole B W. *J. Am. Chem. Soc.* 1992, **114**: 6262
- 4 Higashiya S, Fuchigami T et al. *J. Org. Chem.* 1999, **64**: 133
- 5 Kotoris C C, Chen M J, Taylor S D. *J. Org. Chem.* 1998, **63**: 8052

4.1.5 法 芳烃的卤代

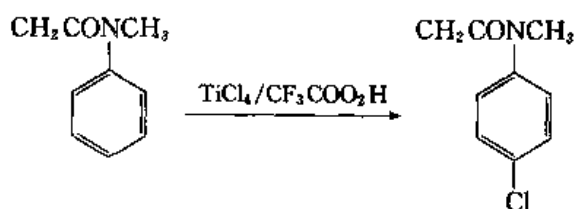


芳烃的卤代是合成卤代芳烃的重要方法。卤素是最常用的卤化试剂。它们卤代时通常在催化剂 FeX_3 、 AlX_3 、 I_2 等存在下进行，这些催化剂均能与卤素形成卤正离子的络合物，因而促进卤素对芳核的亲电进攻。

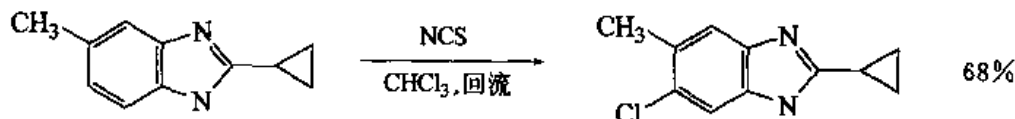
在三氯化铁存在下，苯与氯气反应生成氯代苯。若氯代苯继续与氯反应，则生成对二氯苯及邻二氯苯的混合物，间二氯苯的含量甚微。

氯是芳烃氯代最常用的试剂，但新近亦发现了许多反应条件缓和、选择性良好的氯化试剂。

例一 在三氟过氧乙酸存在下，四氯化钛可使芳烃氯代。它的特点是反应在室温下进行^[1]。



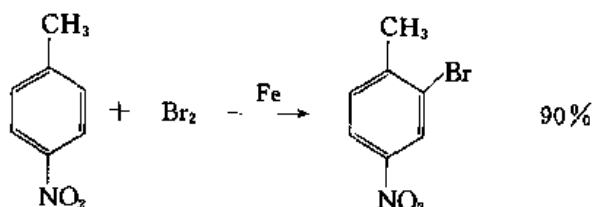
例二 N -氯代丁二酰亚胺亦是芳环氯代的常用试剂^[2]。



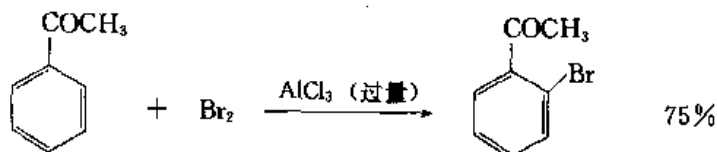
烷基芳烃用氯进行氯代时，常伴随生成一定数量的侧链氯代副产物。若利用 N -氯代聚顺丁烯二酰亚胺作氯化剂，可使氯代反应全部在芳核上发生。而且聚合物试剂极易分离，并可继续使用^[3]。

在铁粉、三氯化铝存在下，溴是常用的溴化剂。但是，能生成 Br^+ 体系的更活泼的溴化剂是 N -溴代丁二酰亚胺^[4]、溴化氢-过氧化物^[5]等。

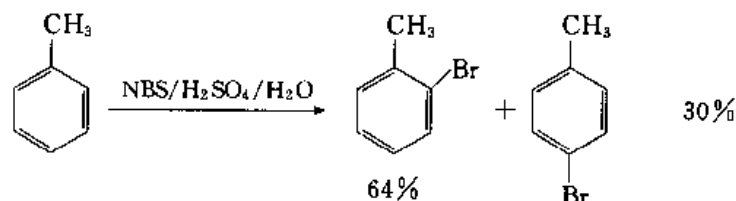
例一 4-硝基-2-溴甲苯的合成^[6]。



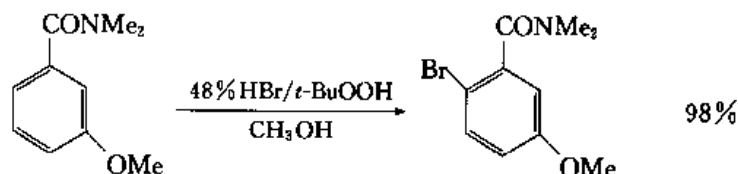
例二 在过量三氯化铝（大于 1 mol）存在下，烷基芳酮可发生芳核的溴代。若用 1 mol 三氯化铝则发生侧链溴代^[7]。



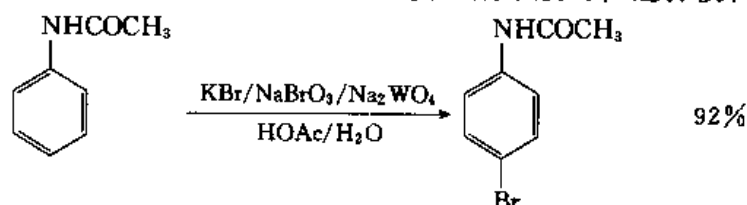
例三 *N*-溴代丁二酰亚胺作溴化剂具有反应迅速、操作简便、产率高的特点^[8]。



例四 溴化氢与过氧叔丁醇可形成次溴酸叔丁酯，它是芳环溴代的有效试剂^[5]。

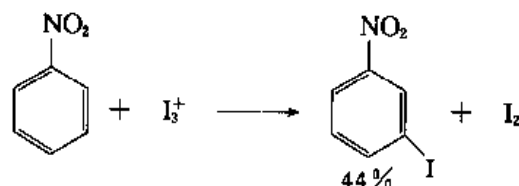
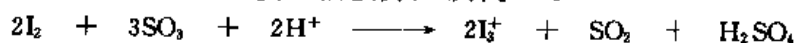


例五 在钨酸钠催化下，溴酸钠、溴化钾可使乙酰苯胺对位选择溴代^[9]。

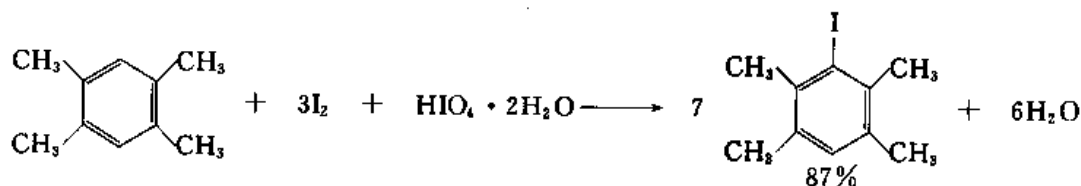


由于碘分子的亲电能力较弱，而发生取代反应所生成的碘化氢却是亲电质点，可使碘代芳烃还原成烃。因此，芳烃碘代时必须采用催化剂，使产生强亲电性的碘正离子。常用的碘化剂有：碘-发烟硫酸^[10]、三碘化铝-氯化铜^[11]、三氟乙酸碘 (CF_3COOI)^[12]、碘-过碘酸^[13]、碘-三氟甲磺酸汞^[14]、碘化钾-三氧化二铈^[15]以及氯化碘^[16]等。

例一 碘与 20% 的发烟硫酸可使不活泼芳烃碘代^[10]。

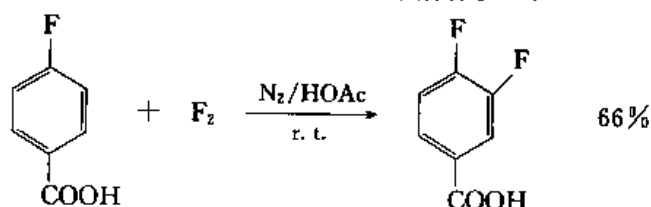


例二 碘-过碘酸是烷基芳烃碘代的有效试剂^[13]。

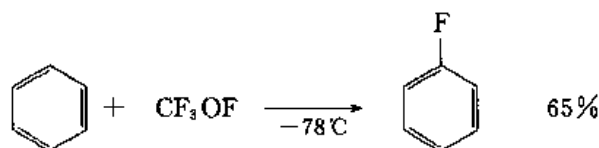


氟具有高度的活性，但它与芳烃反应时，生成热太大，不易控制，而发生加成等严重的副反应。因此，常将卤素或氨基转变成氟的方法来合成氟代芳烃（见 4.2.4 法，4.2.10 法）。但新近亦报道了液相直接氟代的方法^[17]和新的氟代试剂如氟氧化三氟甲烷 (CF_3OF)^[18]、四氟化氙 (XeF_4)^[19]等。

例一 在醋酸溶液中对氟苯甲酸在室温下可直接氟代^[17]。



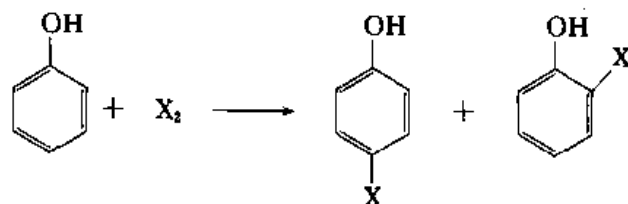
例二 光引发下, 氟氧化三氟甲烷于 -78°C 可使芳烃氟代^[18]。



参 考 文 献

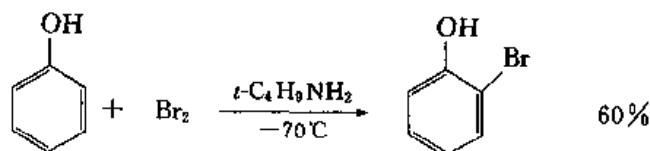
- 1 Grossert J S, Chip G K. *Tetrahedron Lett.* 1970, 2611
- 2 Kihel A E L, Danion-Bongot R et al. *Synth. Commun.* 1999, **29**, 387
- 3 Yaroslavsky C, Katchalski E. *ibid.* 1972, 5137
- 4 Duan J, Zhang L H, Dolbier W R. Jr. *Synlett.* 1999, 1245
- 5 Barhate N, Wakharkar R D et al. *Tetrahedron Lett.* 1998, **39**, 6349
- 6 Bunnett J F, Rauhut M M. *Org. Syn. Coll. Vol.* 1963, **4**, 114
- 7 Pearson D E et al., *ibid.* Coll. Vol. 1973, **5**, 117
- 8 Rozen S, Lerman O. *J. Org. Chem.* 1993, **58**, 239
- 9 Carnno M C, Garcia J L et al. *J. Org. Chem.* 1995, **60**, 5328
- 10 Lulinski P, Shulski L. *Bull. Chem. Soc. Japan.* 1997, **70**, 1665
- 11 Baird W C, Sharpe A G. *J. Org. Chem.* 1970, **35**, 3436
- 12 Haszeldine R N, Sharpe A G. *J. Chem. Soc.* 1952, 993
- 13 Suzuki H. *Org. Syn.* 1971, **51**, 94
- 14 Bachki A, Foubelo F, Yus M. *Tetrahedron.* 1994, **50**, 5139
- 15 Gunkin I F. *Zh. Obshch. Kim.* 1997, **67**, 699
- 16 Chaikovshi V K, Filimonov V D et al. *Synthesis* 1999, 748
- 17 Chamber R D et al. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1995, 17
- 18 Kollonitsch J et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, **92**, 7494
- 19 Shieh T C et al. *J. Org. Chem.* 1970, **35**, 4020

4.1.6 法 酚及酚醚的卤代

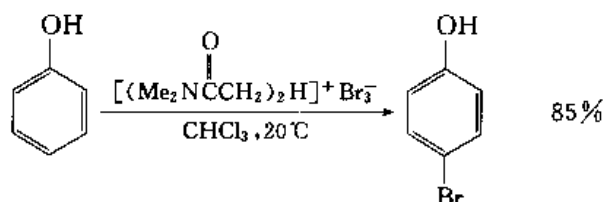


苯酚在惰性溶剂如四氯化碳中氯代或溴代时, 若控制卤素的用量, 可分别生成 4-卤苯酚、2, 4-二卤苯酚或 2, 4, 6-三卤苯酚。若在碱性水溶液中卤代, 主要生成 2, 4, 6-三卤苯酚。以叔丁胺为溶剂, 苯酚进行低温溴代, 可合成邻溴苯酚^[1]。若用双 (N, N-二甲乙酰胺基三溴化氢作溴化剂可使苯酚的对位优先溴代^[2]。

例一 邻溴苯酚的合成^[1]。

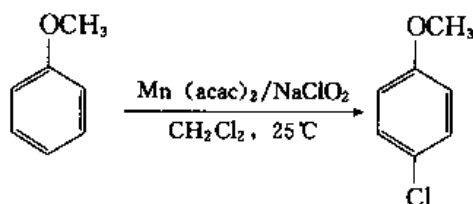


例二 对溴苯酚的合成^[2]。



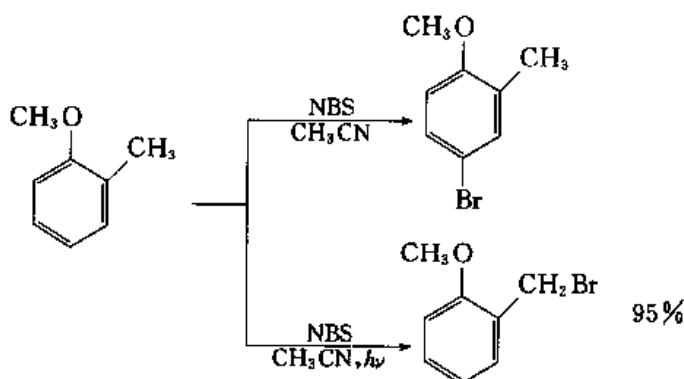
酚醚与氯气反应可进行氯代，但过氧化物与盐酸形成次氯酸活性更高^[3]。在锰盐催化下亚氯酸钠亦是酚醚氯代的有效试剂^[4]。

例 在戊二酮锰催化下，苯甲醚与亚氯酸钠在室温下反应，可以良好产率生成对氯苯甲醚。后者具有原料价廉、反应迅速和对环境友好的特点^[4]。

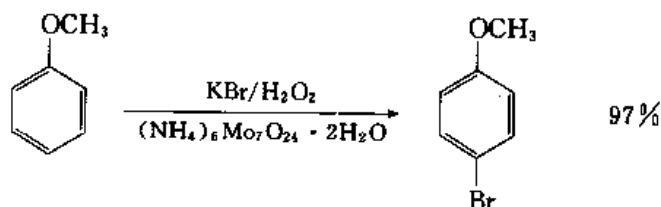


溴是酚醚溴代的常用试剂。但 Br^\oplus 是更活泼的溴代试剂。能形成 Br^\oplus 的试剂有 *N*-溴代丁二酰亚胺^{[5],[6]}、*N*-溴代邻磺酰苯甲酰亚胺^[7]，以及由过氧叔丁醇与氢溴酸形成的次溴酸叔丁酯^[3]等。

例一 2-甲基苯甲醚在乙腈中与 NBS 反应，可以良好产率生成 4-溴-2-甲基苯甲醚，若在光照下反应则生成侧链溴代产物^[5]。

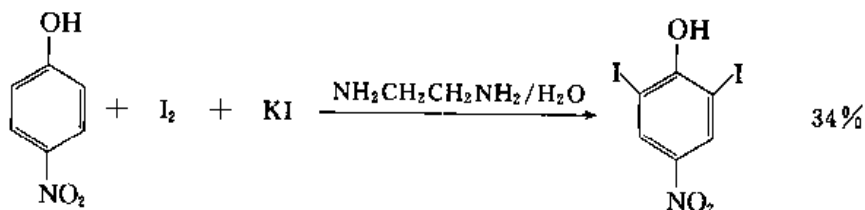


例二 在钼酸铵催化下，过氧化氢-溴化钾亦是酚及酚醚溴代的有效试剂，具区域选择性好、原料价廉、对环境友好等特点^[8]。

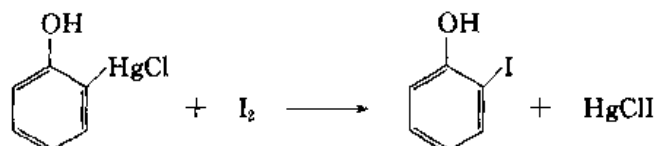


若将碘-碘化钾溶液加到苯酚的乙二胺水溶液中，即生成多碘代苯酚^[9]。一元碘代酚常用间接方法制得。

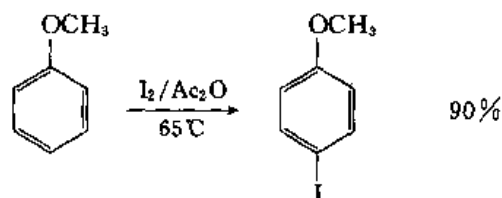
例一 4-硝基-2,6-二碘苯酚的合成^[9]。



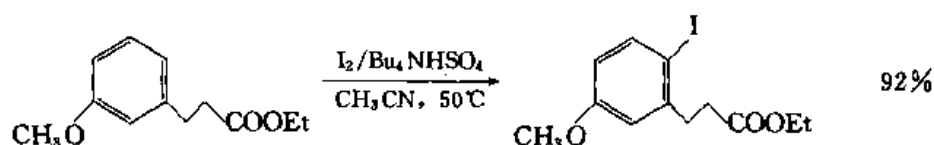
例二 邻碘苯酚可由邻氯汞代苯酚与碘反应制得^[10]。



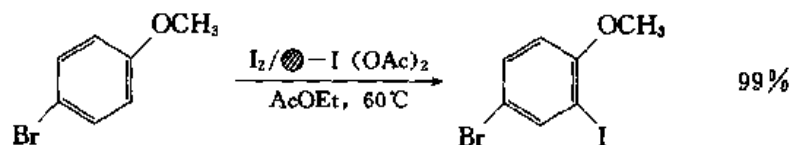
例三 苯甲醚与碘在乙酐中反应，可顺利生成 4-碘苯甲醚^[11]。



例四 在相转移催化剂硫酸氢四丁铵存在下芳醚、胺及酚与碘在乙腈中反应，其对位可选择碘代^[12]。



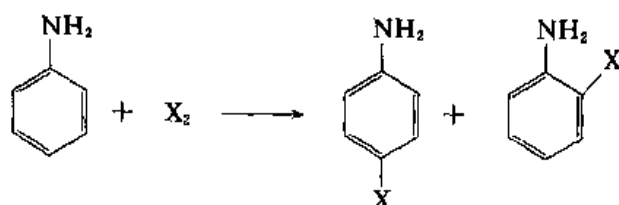
例五 在聚合物高碘试剂存在时，芳烃亦能与碘顺利发生碘代反应，本法特点是聚合物试剂可以回收再用，操作简便^[13]。



参 考 文 献

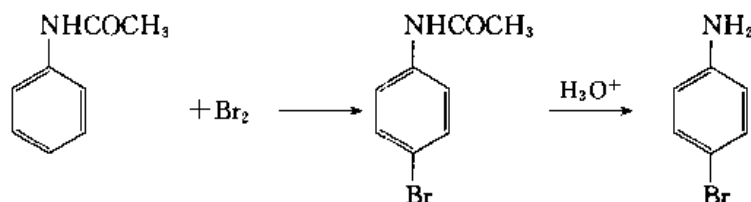
- 1 Pearson D E et al. *J. Org. Chem.* 1967, **32**; 2358
- 2 Mikhailov V A, Savelova V A, Rodygin M Y. *Zh. Org. Khim.* 1993, **29**; 2251
- 3 Barhate N B, Wakharkar R D et al. *Tetrahedron Lett.* 1998, **39**; 6349
- 4 Hiramio M, Clark J H et al. *J. Chem. Soc. Trans 1.* 1997, 3081
- 5 Carreno M C, Garia J L et al. *J. Org. Chem.* 1995, **60**; 5238
- 6 Auerbach J et al. *Tetrahedron Lett.* 1993, **34**; 931
- 7 Mozek I, Sket B. *Synth. Commun.* 1992, **22**; 2531
- 8 Choudary B M, Sudha Y, Reddy P N. *Synlett.* 1994, 450
- 9 Potts K T. *J. Chem. Soc.* 1953, 3711
- 10 Whitmore F C, Hanson E R. *Org. Syn. Coll. Vol.* 1941, **1**; 326
- 11 Culinski P, Shulski L. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1997, **70**; 1665
- 12 Yang S G, Kim Y H. *Tetrahedron Lett.* 1990, **40**; 6051
- 13 Togo H, Nogami G, Yokoyama M. *Synlett.* 1998, 534

4.1.7 法 苯胺的卤代

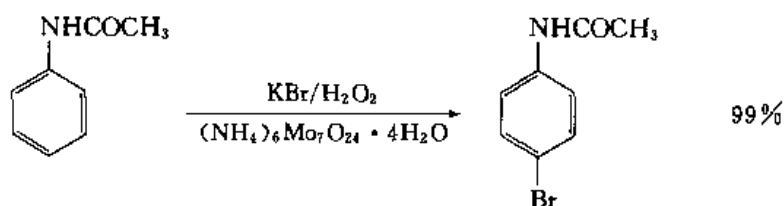


在水溶液中, 苯胺与卤素反应极快。苯胺与氯或溴反应时, 主要生成 2, 4, 6-三氯苯胺或 2, 4, 6-三溴苯胺。若欲合成对氯(或对溴)苯胺, 可借乙酰胺卤代, 继而水解获得^[1]。

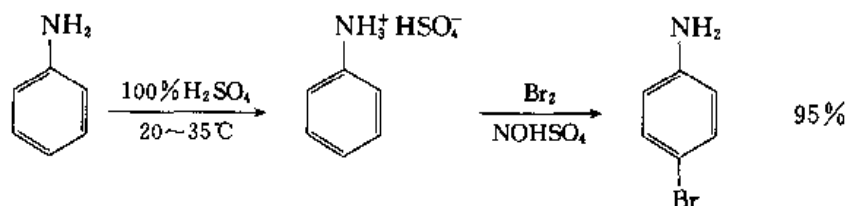
例一 对溴苯胺的合成^[1]。



例二 在钼酸铵存在下, 乙酰苯胺与溴化钾及过氧化氢作用, 可顺利发生对位溴代, 本法具有经济和对环境友好的特点^[2]。

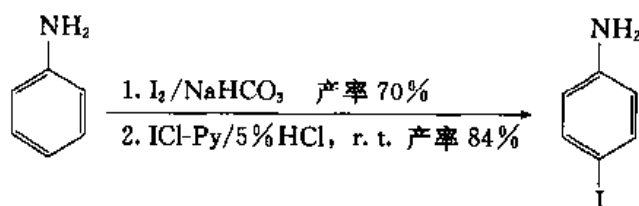


例三 若将苯胺首先形成铵盐, 继而在亚硝酰硫酸存在下与溴反应可使其对位选择溴代^[3]。若用三溴化四丁铵作溴化试剂, 亦可使苯胺的对位发生选择溴代^[4]。



碘的活性较差但亦能与苯胺反应, 主要产物为对碘苯胺^[5]。氯化碘-吡啶络合物在稀盐酸中室温下亦可使苯胺碘代^[6]。

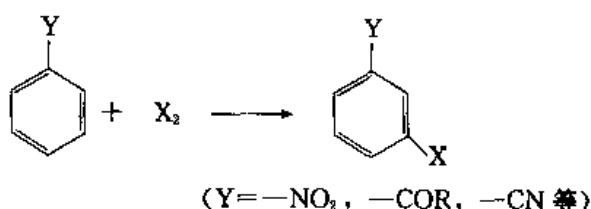
例 对碘苯胺的合成。



参 考 文 献

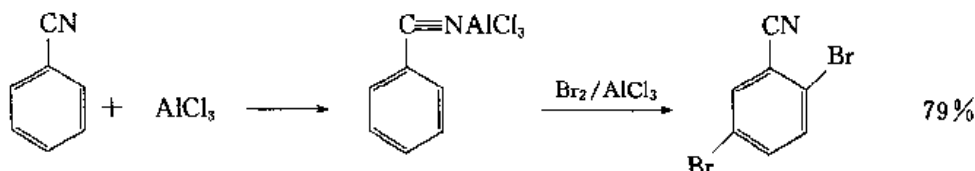
- 1 Kosower E M et al. *J. Org. Chem.* 1963, **28**: 630
- 2 Choudary B M, Sudha Y, Reddy P N. *Synlett.* 1994, 450
- 3 Gorelik M V et al. *Mendeleev Commun.* 1995, 65
- 4 Chaudhuri M K, Kham AT, Patel BK. *Tetrahedron Lett.* 1998, **39**: 8163
- 5 Brewster R Q. *Org. Syn. Coll. Vol.* 1943, **2**: 347
- 6 Muathen H A. *J. Chem. Res.* 1994, 2201

4.1.8 法 具有吸电子取代基的芳烃的卤代

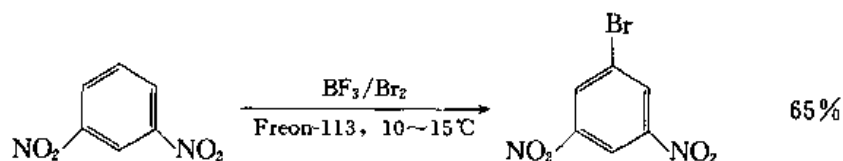


具有吸电子取代基芳烃的卤代，优先生成间位卤代产物。由于吸电子取代基降低芳核的电子云密度，所以反应需在剧烈条件下进行，例如采用高温或强亲电催化剂。若用 1 等摩尔三氯化铝与取代芳烃形成络合物，其余的三氯化铝即能催化卤代反应。用这一方法可使芳酯、芳酰卤、芳醛酮、芳腈顺利卤代^[1]。

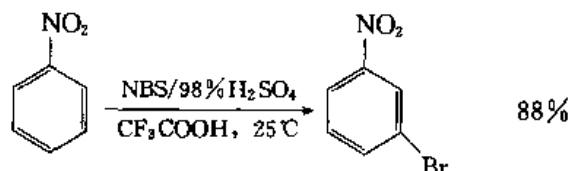
例一 在 3.5 mol 的三氯化铝存在下，1.1 mol 的苯甲腈与 3.1 mol 的溴于 60℃ 反应，生成 2, 5-二溴苯甲腈^[1]。



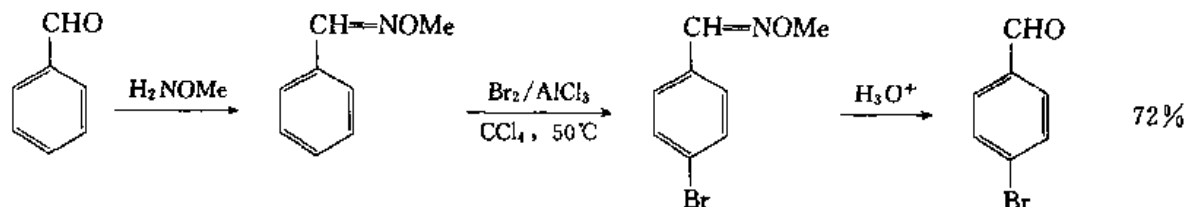
例二 在三氟化硼催化下，间二硝基与溴在 Freon-113 中于 10~15℃ 可顺利反应^[2]。



例三 NBS 在强质子性溶剂中于室温下亦可使硝基顺利溴代^[3]。

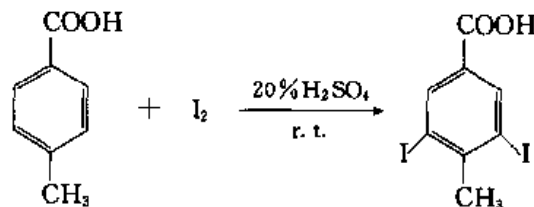


例四 苯甲醛直接溴代通常生成间溴苯甲醛，若将苯甲醛首先转变成 Schiff 碱继而溴代和水解，即可制得对溴苯甲醛^[4]。

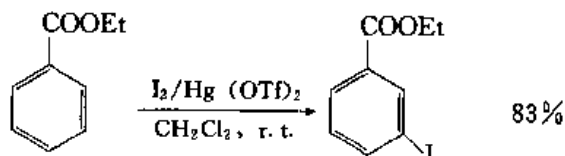


连有一个吸电子取代基的芳烃亦可被碘代。碘-发烟硫酸^[5]、碘-三氟甲磺酸汞^[6]、氯化碘^[7]等。

例一 3, 5-二碘-4-甲基苯甲酸的合成^[5]。

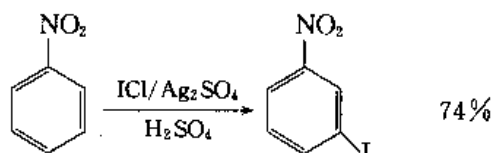


例二 在三氟甲磺酸汞催化下，苯甲酸乙酯在氯仿中室温下可顺利与碘反应生成间碘苯甲酸乙酯^[6]。



例三 氯化碘亦是活泼的碘代试剂，在硫酸银存在下于硫酸中室温下与硝基苯反应，可

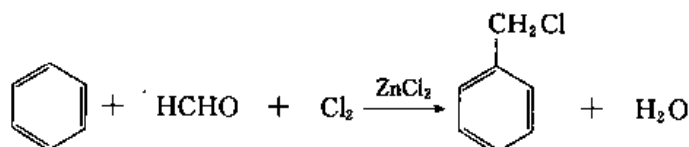
生成间硝基碘代苯。酮及羧酸亦可发生碘代^[7]。



参 考 文 献

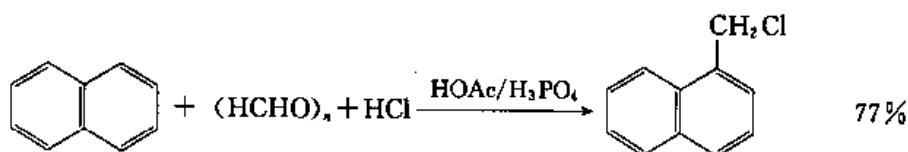
- 1 Pearson D E et al. *J. Org. Chem.* 1963, **23**: 3147
- 2 Rozen S, Lerman O. *J. Org. Chem.* 1993, **58**: 239
- 3 Duan J, Zhang L H, Dolbier W R. *Jr. Synlett.* 1999, 1245
- 4 Goda H et al. *Tetrahedron Lett.* 1994, **35**: 1565
- 5 Arotsky J et al. *Chem. Comm.* 1966, 650
- 6 Bachki A, Foubelo F, Yus M. *Tetrahedron.* 1994, **50**: 5139
- 7 Chaikovshi V K, Filimonov V D et al. *Synthesis.* 1999, 748

4.1.9 法 芳烃的氯甲基化

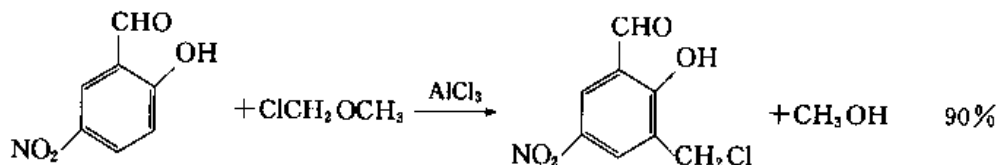


本合成法是将一个以上的氯甲基引入芳香族化合物中的重要方法^[1]。若芳环连有给电子取代基，有利于氯甲基化；若芳烃连有吸电子取代基，则不利于氯甲基化反应的进行。硝基苯基难发生氯甲基化反应；而酚则甚易反应，生成物是 *O, O'*-二羟基二苯甲烷，因此，欲引入一个氯甲基必须采用间接方法^[2]。常用的氯甲基化试剂有甲醛或多聚甲醛及氯化氢、氯甲醚等。质子酸如盐酸、硫酸、磷酸、乙酸及 Lewis 酸（如氯化锌、三氯化铝、四氯化锡）均是反应的有效催化剂^[1]。

例一 1-氯甲基萘的合成^[3]。

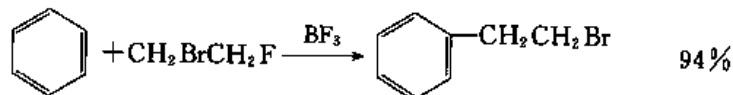


例二 3-氯甲基-5-硝基水杨醛的合成^[4]。



在三卤化硼的催化下，氟卤烷可使苯及其同系物发生卤烷基化反应。这是由于 C—F 键要比 C—Cl、C—Br、C—I 键的反应性能强。卤烷基化的产率可达 50%~94%^[5]。

例 β -溴代乙苯的合成^[5]。



参 考 文 献

- 1 Fuson R C, McKeever C H. *Org. Reactions.* 1942, **1**: 63

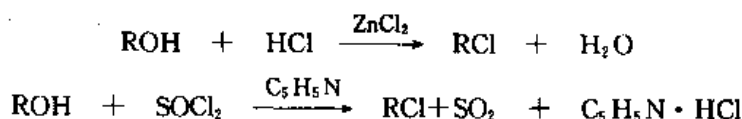
- 2 Fields D L et al. *J. Org. Chem.* 1964, **29**: 2640
- 3 Grummit O, Buck A. *Org. Syn. Coll.* Vol. 1955, **3**: 195
- 4 Taylor L D, Davis R B. *J. Org. Chem.* 1963, **28**: 1713
- 5 Olah G A, Kuhn S J. *ibid.* 1964, **29**: 2317

4.2 官能团的卤代反应

多种官能团如羟基、烷氧基、卤素、磺酸基、羧基、金属取代基均可被卤素取代, 提供了多种重要的卤代烃的合成方法。就反应机理而言, 其中多数反应均按亲核取代历程进行, 而金属有机化合物与卤素的反应应为亲电取代反应。而羧基被卤素的取代则属游离基反应。

醇的卤代是合成卤代烃最适用的方法。由于许多经典方法也常伴随消除、重排等副反应, 因此反应条件缓和、选择性好的卤代试剂仍不断被研究出来 (4.2.1 法, 4.2.2 法, 4.2.3 法)。卤素交换反应特别适用于碘代烃和氟代烃的合成 (4.2.4 法), 金属有机化合物可由相应的卤代烃迅速制得, 因此, 金属有机化合物与卤素的取代反应可看成是间接的卤素交换反应, 它是合成不活泼卤代烃及氟代烃的方法 (4.2.5 法)。若将醇转变成磺酸酯, 再进行卤代, 可防止醇直接卤代时所发生的消除、重排等副反应 (4.2.6 法)。醚的裂解可作为烷氧基的测定和羟基保护的方法。某些易得的环醚裂解更具有合成的意义 (4.2.7 法)。醛、酮与五氯化磷的反应是积二氯化物的合成法 (4.2.8 法)。羧酸的羧基可被卤素取代, 是以羧酸为原料合成少一个碳原子的卤代烃的方法 (4.2.9 法)。重氮基被卤素取代可用于合成特殊取代位置的卤代芳烃 (4.2.10 法)。卤代烷的碘烷基化是合成高级碘代烃的新方法 (4.2.11 法)。

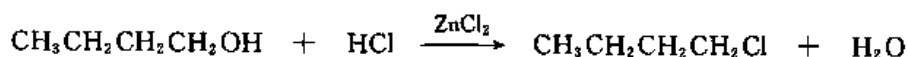
4.2.1 法 醇的氯代



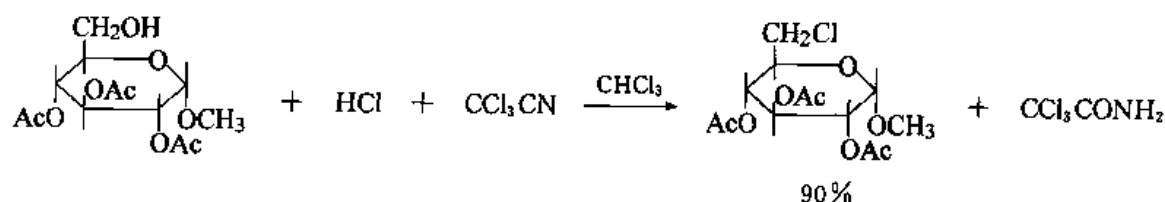
醇的羟基可被多种氯代试剂如盐酸-氯化锌、亚硫酸氯、五氯化磷等所氯代。

盐酸-氯化锌是常用的氯代试剂, 直链伯醇反应时, 可生成良好产率的伯卤代烃^[1]。具有 α -H 的仲醇及高度支链的伯醇 $\text{RR}^1\text{R}^2\text{CCH}_2\text{OH}$ 常发生重排, 生成叔卤代烃, 但异丙醇与冷的盐酸-氯化锌反应, 仍能生成相应的卤代物。叔醇易被取代, 可与干燥的氯化氢顺利反应^[2]。

例一 由正丁醇用盐酸-氯化锌合成 1-氯丁烷的合成, 产率为 78%^[1]。

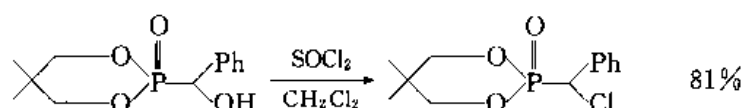


例二 氯化氢-三氯乙腈是醇的缓和氯化剂, 反应可在室温下进行, 广泛用于氯代糖的合成^[2]。

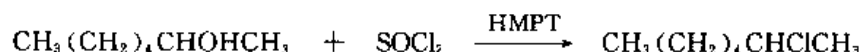


亚硫酸氯是醇的最有效的氯代试剂之一。当采用盐酸-氯化锌法易发生异构化等副反应时, 本法往往获得良好结果^[3]。

例一 α -羟基磷酸酯与亚硫酸氯在二氯甲烷中反应, 可以良好产率生成 α -氯代磷酸酯^[4]。

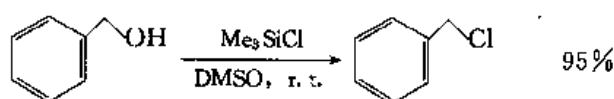


例二 亚硫酰氯在六甲基磷酰三胺中可作为醇的缓和氯代试剂，它与 2-庚醇在 $-10 \sim 10^\circ\text{C}$ 反应，可以 79% 的产率生成 2-氯庚烷^[5]。

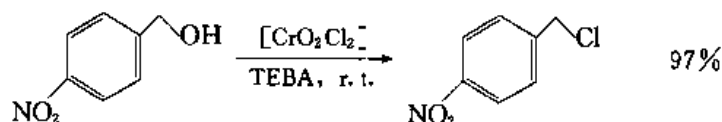


新近报道了多种反应条件缓和、产率较高、选择性良好的氯代试剂：三甲基氯硅烷^[6]、*N*-氯代丁二酰亚胺与三苯基膦^[7]、*N*-氯代丁二酰亚胺与二甲硫醚^[8]、氯化氯亚甲基二甲铵^[9] $[(\text{CH}_3)_2\text{N}^+=\text{CHCl}]\text{Cl}^-$ 、四氯化碳与三苯基膦^[10] 铬酰氯^[11] 等。

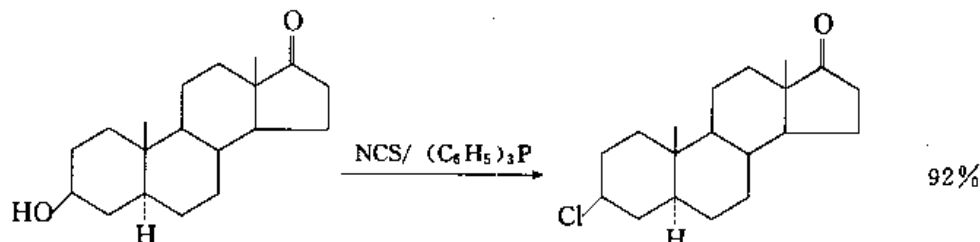
例一 三甲基氯硅烷在二甲基亚砷中，可使苯醇、烯丙醇、伯醇及叔醇在室温下迅速反应，高产率地生成相应的氯化物^[6]。若在二氧化碲^[12] 或三氧化铋^[13] 催化下，仲醇亦能顺利反应。



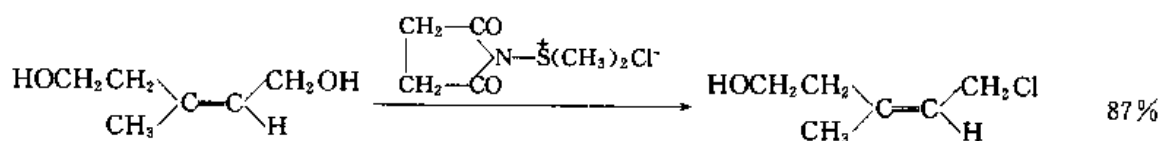
例二 在三乙基苄基氯化铵(TEBA)存在下三甲基氯硅烷与铬酸钾反应，形成的铬酰氯亦是苯醇、烯丙醇及伯醇选择氯代的良好试剂，分子中存在甲氧基、卤素、硝基均无影响^[11]。



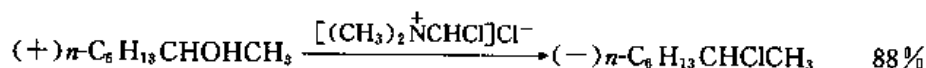
例三 *N*-氯代丁二酰亚胺(NCS)与磷或亚磷酸酯可使醇生成构型逆转的卤化产物^[7]。



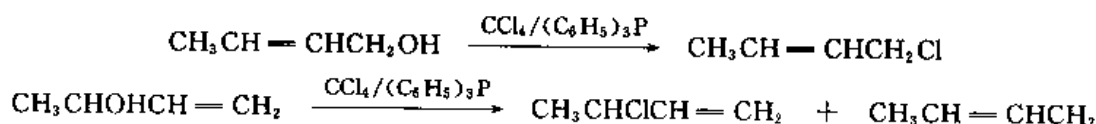
例四 *N*-氯代丁二酰亚胺与二甲硫醚的络合物可在其他羟基存在下，使丙烯醇选择氯代^[8]。



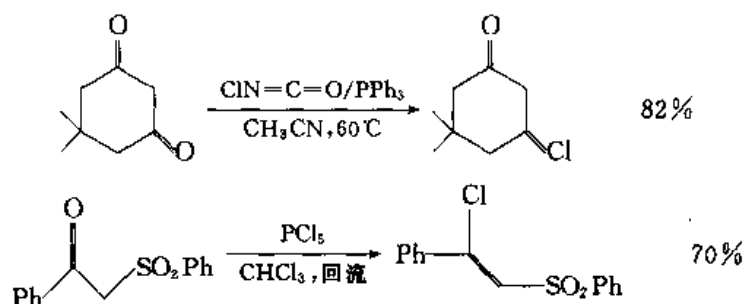
例五 氯化氯亚甲基二甲铵称为 Vilsmeier-Hack 试剂，它易由二甲基甲酰胺与五氯化磷反应制得。它作氯化剂时，没有重排等副反应。若用旋光活性醇进行反应，可生成高纯度的旋光活性的氯代烃^[9]。



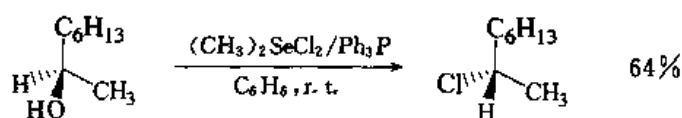
例六 三苯基膦与四氯化碳是丙烯醇的良好氯代试剂。不仅伯丙烯醇氯代时没有重排产物，甚至仲丙烯醇亦能顺利氯代^[10]。



例七 新近报道在三苯膦存在下, 氯代异氰酸亦是良好的氯代试剂, 它可使烯醇顺利氯代^[14]。β-酮基砒与五氯化磷在氯仿中加热回流, 亦可生成相应的烯基氯化物^[15]。



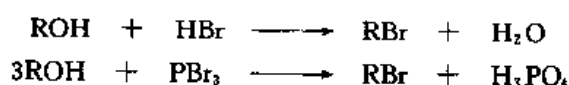
例八 二甲基硒二氯化物可使各类醇顺利氯代, 高纯度、高产率地生成相应的氯化物。若为手性醇, 则立体专一地生成构型逆转的氯化物^[15]。



参 考 文 献

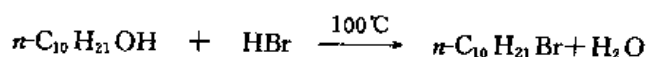
- 1 Copenhaver J E, Whalen A M. *Org. Syn. Coll.* Vol. 1941, 1: 141
Dandini D et al. *Synthesis*. 1974, 37
- 2 Shulman M L et al. *Tetrahedron Lett.* 1970, 2517
- 3 Tabushi I et al. *Tetrahedron Lett.* 1970, 2931
- 4 Kumaraswamy S, Selvi R S, Swamy K C K. *Synthesis*. 1997, 207
- 5 Normant J F, Deshayes H. *Bull. Soc. Chim. France*. 1972, 2854
- 6 Snyder D C. *J. Org. Chem.* 1995, **60**, 2638
- 7 Bose A K, Lal B. *Tetrahedron Lett.* 1973, 3937
- 8 Corey E J *ibid.* 1972, 4339
- 9 Hepburn D R, Hudson H R. *Chem. Ind.* 1974, 664
J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1976, 754
- 10 Snyder E I. *J. Org. Chem.* 1972, **37**, 1466
Verheyden J P H, Moffatt J G. *ibid.* 1972, **37**, 2287
- 11 Ha D S, Kim H A. *Bull. Korean. Chem. Soc.* 1998, **19**, 1303
- 12 Ha D S, Chai G S. *Bull. Korean. Chem. Soc.* 1997, **18**, 1045
- 13 Labroullere M, Dubat J et al. *Synlett.* 1994, 723
- 14 Hiegel G A, Ramirez J, Barr R K. *Synth. Commun.* 1999, **20**, 1415
- 15 Hamed E A, El-Saadi M S M, Hegazy F M. *Synth. Commun.* 1995, **25**, 3471
- 16 Drabowicz J, Luczak J, Mikolajczyk M. *J. Org. Chem.* 1998, **63**, 9565

4.2.2 法 醇的溴代



醇与氢溴酸反应是合成溴代烃的重要方法。分子量小的伯醇可与氢溴酸及浓硫酸一起反应^[1]。分子量比较大的伯醇溴代时, 可将溴化氢通到加热至 100~110℃ 的醇中^[2]。

例 将干燥的溴化氢通到加热至 100℃ 的癸醇中, 即可生成 1-溴癸烷^[2]。



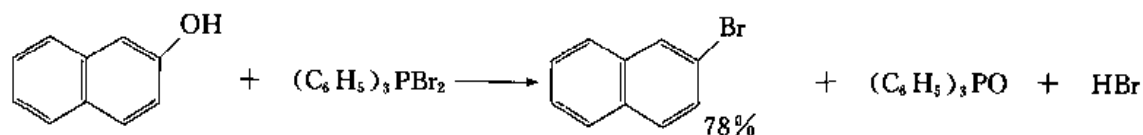
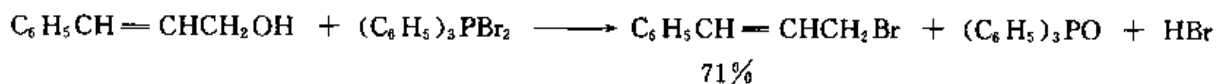
三溴化磷亦是醇溴代的常用试剂。此法合成低分子溴代烃的产率比氢溴酸-浓硫酸法好,而且合成仲卤代烃及叔卤代烃时,异构化副反应显著减少^[3]。

例 2-戊醇、3-戊醇与三溴化磷或氢溴酸-浓硫酸反应的产物比^[3]。

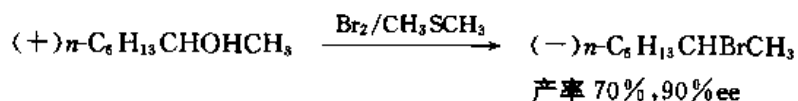
原 料	溴 化 剂	产 物		原 料	溴 化 剂	产 物	
		2-溴戊烷	3-溴戊烷			2-溴戊烷	3-溴戊烷
2-戊醇	HBr+H ₂ SO ₄	72	28	3-戊醇	HBr+H ₂ SO ₄	40	60
	PBr ₃	81	19		PBr ₃	27	73

二溴化三苯基磷 [(C₆H₅)₃PBr₂]^[4]、二溴化亚磷酸酯 [(C₆H₅O)₃PBr₂]^[4]、N-溴代丁二酰亚胺与三苯基磷络合物^[5]、四溴化碳与三苯基磷^[6]、溴与二甲基硫醚^[7]、溴与二甲基甲酰胺^[8]等均为反应条件缓和、选择性良好的溴代试剂。

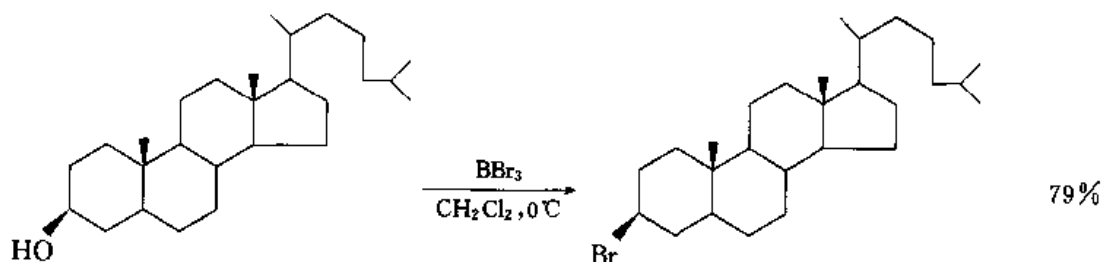
例一 二溴化三苯基磷作溴代试剂时,没有消除、重排等副反应,产率可达75%~90%。它不仅适用于醇,亦适用于酚的溴代^[4]。



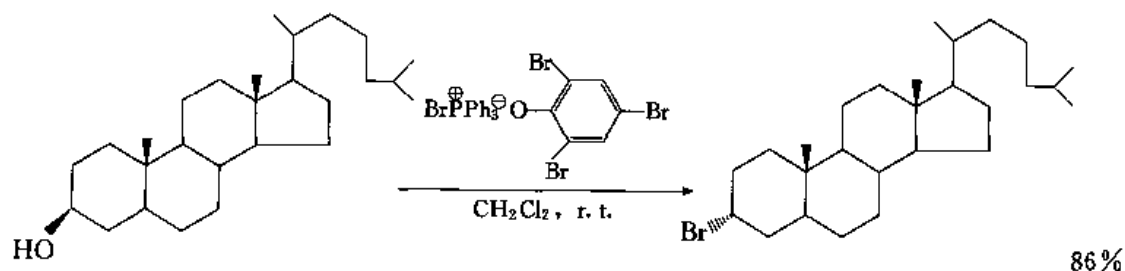
例二 醇、溴及二甲硫醚于80℃反应,以良好产率生成溴代烃。若为旋光活性的醇,几乎全部生成构型逆转产物^[7]。



例三 若用三溴化硼作溴化试剂,则生成构型保持的产物^[9]。



例四 新近报道,三苯溴磷,2,4,6-三溴苯酚盐与醇在二氯甲烷中反应,则生成构型逆转产物^[10]。



参 考 文 献

- 1 Kamm O, Marvel C S. *Org. Syn. Coll.* Vol. 1941, 1: 25
- 2 Reid E E et al. *Org. Syn. Coll.* Vol. 1943, 2: 246

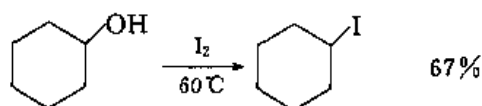
- 3 Pines H et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1952, **74**: 4063
- 4 Schaefer J P, Higgins J G. *Org. Syn. Coll.* Vol. 1973, **5**: 249
Schaefer J P et al. *ibid. Coll.* Vol. 1973, **5**: 142
- 5 Bose A K, Lal B. *Tetrahedron Lett.* 11973, 3937
- 6 Snyder E I. *J. Org. Chem.* 1972, **37**: 1466
- 7 Furukawa N et al. *Chem. Comm.* 1973, 212
- 8 Hepburn D R, Hudson H R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* 1976, 754
- 9 Pelletier J D, Doirier D. *Tetrahedron Lett.* 1994, **35**: 1051
- 10 Tanaka A, Oritani T. *Tetrahedron Lett.* 1997, **38**: 1955

4.2.3 法 醇的碘代

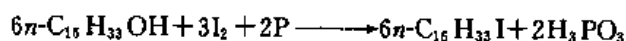


伯、仲、叔醇与碘化钾-磷酸^[1]或碘及磷^[2]共回流,即可生成碘代烃。若为伯醇,生成碘代烷产率可达90%左右。

例一 环庚醇在石油醚中与碘反应,可生成碘代环庚烷,此法可用于伯醇存在下仲醇的选择碘代^[1]。

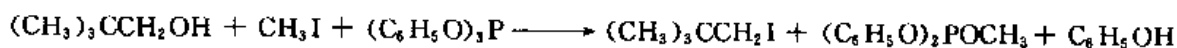


例二 1-碘十六烷的合成^[2]。

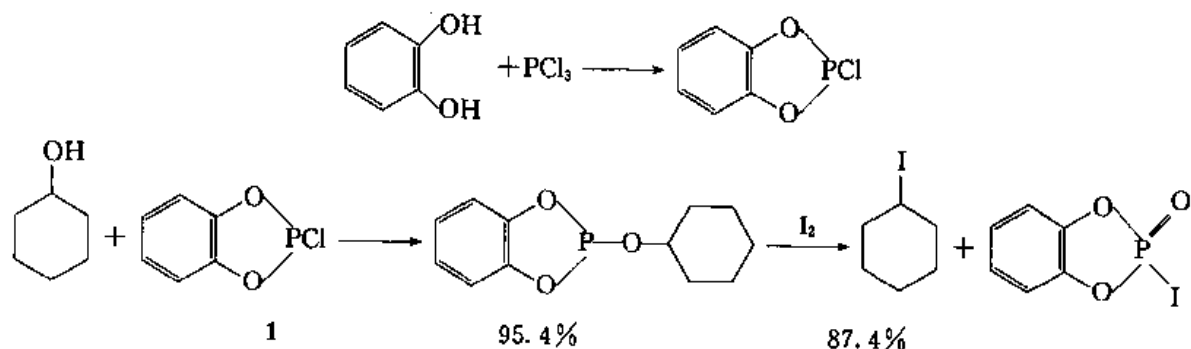


碘甲烷和亚磷酸酯^[3]、碘和氯化亚磷酸二烃酯 $[(\text{RO})_2\text{PCl}]$ ^[4]、碘和乙硼烷^[5]、氰化碘和三苯膦^[6]等均是应用较广的碘代试剂,它们特别适用于易起消除或重排的醇的碘代。

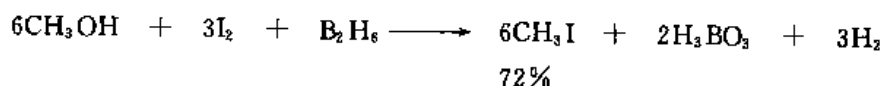
例一 碘甲烷和亚磷酸三苯酯广泛用于位阻醇的碘代。如2,2-二甲基-1-丙醇以75%的产率生成1-碘-2,2-二甲基丙烷^[3]。



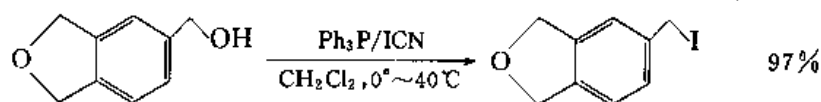
例二 氯化亚磷酸邻亚苯酯(1)易由邻苯二酚与三氯化磷制得。在少量吡啶存在下它与醇反应,几乎以定量产率生成亚磷酸酯,继而在室温下用碘处理,即以61%~87%的产率生成碘代烷^[4]。



例三 在少量乙硼烷存在下,碘与醇可以直接反应,高产率地生成碘代烷^[5]。



例四 氰化碘-三苯膦亦是伯醇、仲醇、苄醇、烯丙醇良好的碘代试剂^[6]。



参 考 文 献

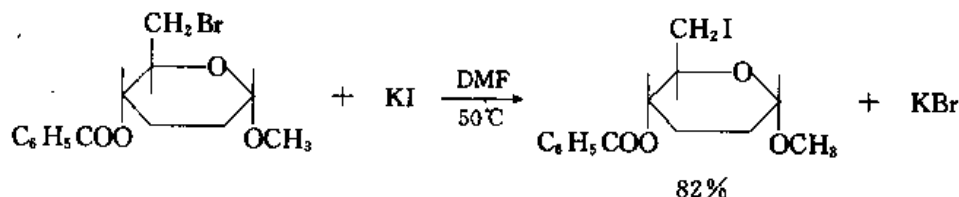
- 1 Joseph, Ravindranathan T et al. *Tetrahedron Lett.* 1995, **36**: 609
Stone H, Shechter H. *Org. Syn. coll.* Vol. 1963, **4**: 323
- 2 Hartman W W et al. *ibid. Coll.* Vol. 1943, **2**, 322
King H S. *ibid. Coll.* Vol. 1943, **2**, 399
- 3 Rydon H N. *ibid.* 1971, **51**: 44
- 4 Corey E J, Anderson J E. *J. Org. Chem.* 1967, **32**: 4160
- 5 Freeguard G F, Long L H. *Chem. Ind.* 1964, 1582
- 6 Frpyen P, Juvvik P. *Phorus, Sulfur and Silicon*. 1996, **116**: 217

4.2.4 法 卤代烃的卤素交换 (包括 Finkelstein 反应)

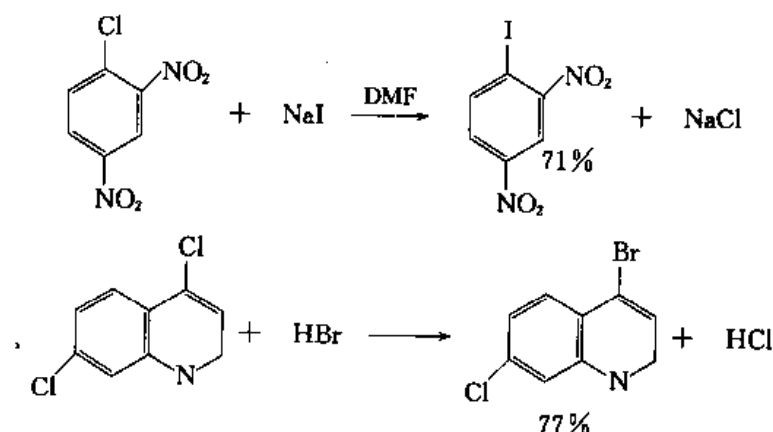


卤代烃中氯原子或溴原子被碘原子的取代是碘代烃的重要合成方法。卤代烃的活性次序为：伯>仲>叔，乙烯卤化物及芳卤的反应活性更弱。一般操作是将卤代烃与碘化钠在适当溶剂中回流。常用的溶剂有：丙酮、四氯化碳、二甲基甲酰胺等^[1]。

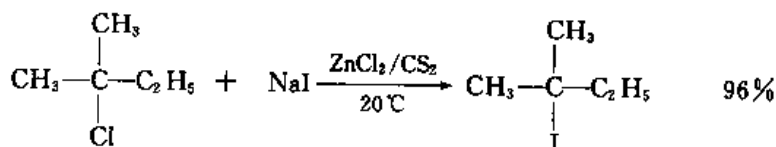
例一 碘代糖的合成^[2]。



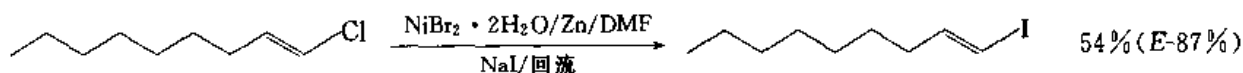
例二 活性芳卤的卤素交换^[3]。



例三 在氯化锌或三氯化铁催化下，氯代烃与碘化钠在二硫化碳中室温反应，以92%~100%的产率生成碘代烃，甚至可以制备立体位阻的碘代烃^[4]。

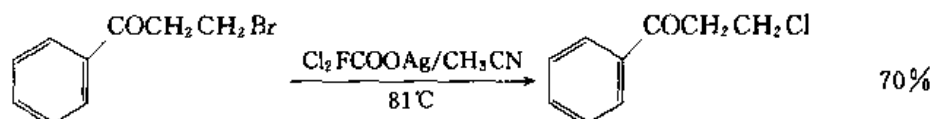


例四 在溴化镍及锌粉催化下，烯基氯化物亦可与碘化钠反应，转变成碘代烯烃^[5]。

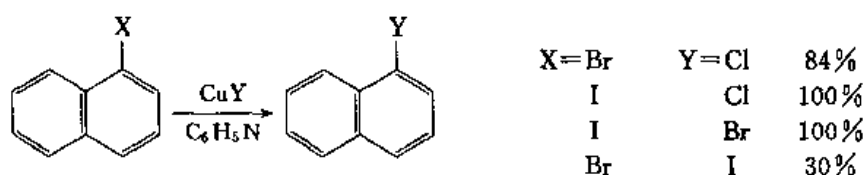


新近报道了与卤素活性次序相反的交流反应。例如五氯化钼可使碘代烃、溴代烃转变成氯代烃^[6]；氟二氯乙酸银可使溴代烃转变成氯代烃^[7]。

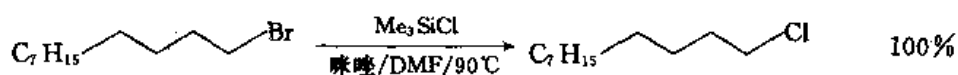
例一 3-氯苯乙酮的合成^[7]。



例二 芳卤在二甲基亚砜或吡啶中，可与卤化亚铜进行卤素交换^[8]。

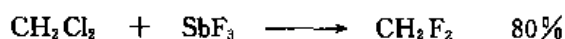


例三 伯溴代烷与三甲基氯硅烷在 DMF 中反应，可顺利被氯代，羟基、羰基的存在均无影响^[9]。

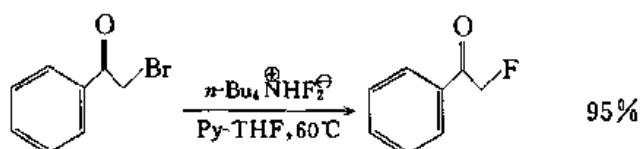
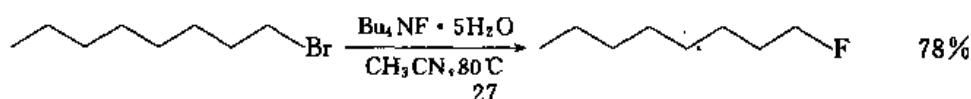


卤素交换反应是合成脂肪族氟化物的主要方法。氟化钾、氟化铯、氟化铊、氟化氢均为常用的氟代试剂。反应过程中加入少量五氯化铋可以增加速度和提高产率^[8]。

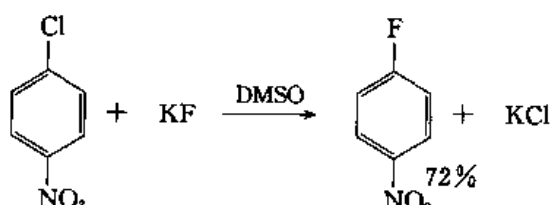
例一 二氟甲烷的合成^[10]。



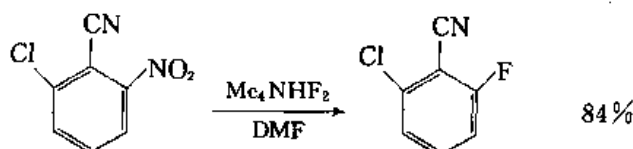
例二 新近报道四丁基氟化铵^[11]、四丁基氢二氟化铵^[12]及四丁基（三苯基乙硅基）二氟化铵^[13]均是脂肪族卤化物进行氟代的有效试剂。



例三 一般而言，芳卤不能与无机氟进行卤素交换，但硝基取代的芳卤在二甲基亚砜或二甲基甲酰胺中可被氟代^[14]。



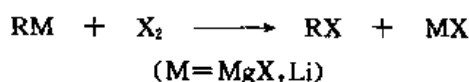
例四 芳香硝基化合物与四甲基氢二氟化铵在 DMF 中反应，硝基可被氟原子取代，分子中存在易离去基团氯原子、氰基、羰基均无影响^[15]。



参 考 文 献

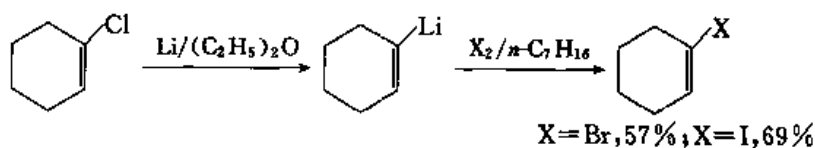
- 1 Hass H B, Hoffmann H C. *J. Am. Chem. Soc.* 1941, **63**: 1233
Coad P et al. *J. Org. Chem.* 1963, **28**: 218
Bunnett J F, Conner R M. *ibid.* 1958, **23**: 305
- 2 Albano E L, Horton D. *ibid.* 1969, **34**: 3519
- 3 Bunnett J F, Conner R M. *Org. Syn. Coll. Vol.* 1973, **5**: 478
- 4 Miller J A, Nann M J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 1976, **I**: 416
- 5 Hooijdonk M C J M, Brandsma L et al. *Synth. Commun.* 1994, **24**: 1261
- 6 Filippo J S et al. *J. Org. Chem.* 1975, **40**: 3295
- 7 Vida J A. *Tetrahedron, Lett.* 1970, 3447
- 8 Hardy W B, Fortenbaugh R B. *J. Am. Chem. Soc.* 1958, **80**: 1716
G R et al. *J. Chem. Soc.* 1964, **1097**: 1108
- 9 Peyrat J F, Figadere B, Cave A. *Synth. Commun.* 1996, **20**: 4563
- 10 Henne A L. *Org. Reactions.* 1944, **2**: 49
- 11 Albanese D, Landini D, Penso M. *J. Org. Chem.* 1998, **63**: 9587
- 12 Moughamir K, Atmani A et al. *Tetrahedron Lett.* 1998, **39**: 7305
- 13 Pilcher A S, Ammon H L, Deshong P. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, **117**: 5166
- 14 Finger G C, Kruse C W. *J. Am. Chem. Soc.* 1956, **78**: 6034
- 15 Adams D J, Clark J H, Nightingale D J. *Synth. Commun.* 1998, **28**: 4295

4.2.5 法 金属有机化合物与卤素作用

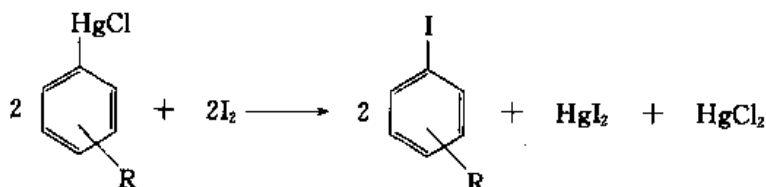
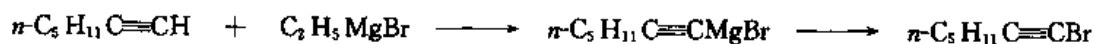


由于有机镁、有机锂化合物可由相应的卤化物与镁、锂反应迅速制得，因此，本法可看成是卤素交换的间接方法。它的特点是卤素的交换不受卤素活性次序的限制。例如，溴化物可以方便地合成氯化物或氟化物，不活泼的乙烯卤化物及芳卤亦可按此法顺利进行^[1]。

例一 1-氯环己烯可先转变成锂化物再与卤素反应，生成 1-溴或 1-碘环己烯^[2]。

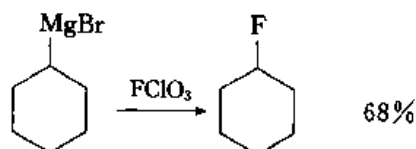


例二 本法对于合成双官能团化合物更具有实际意义，广泛用于卤代炔、酯、酚、酸的合成^[1,3]。



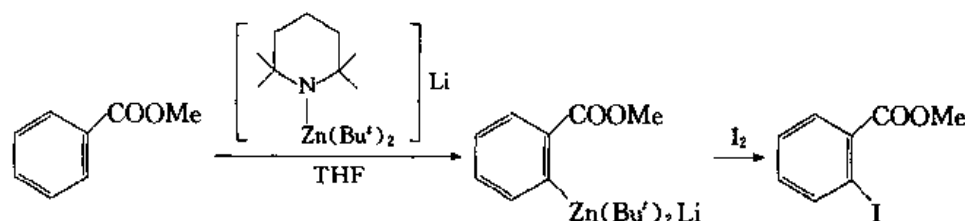
R = *p*-COOH, 81%; *o*-OH, 63%

例三 有机镁或有机锂与过氧酰氟反应，可顺利生成氟代烃^[4]。

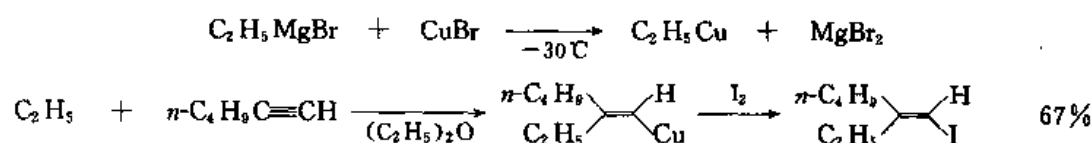


有机铜化合物、有机锌化合物亦可与卤素发生类似的反应，特别是烷基铜与炔烃加成可立体定向地生成顺反异构的乙烯铜化合物，它们与碘的反应是碘代烯烃的立体定向合成法^[5]。但乙烯铜不能与溴反应，若将乙烯铜先用溴化镁处理，再与溴-吡啶反应，可顺利生成立体定向的溴代烯烃^[6]。

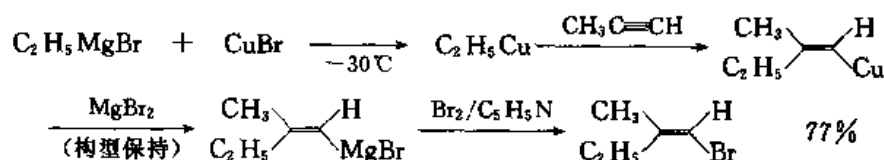
例一 芳酯或芳腈与二叔丁基锌-胺基锂络合物在四氢呋喃中反应，可生成芳基锌化合物，继而与碘反应，可高选择地生成邻位碘代产物^[7]。



例二 E-型-1-碘-2-乙基-1-乙烯的合成^[5]。

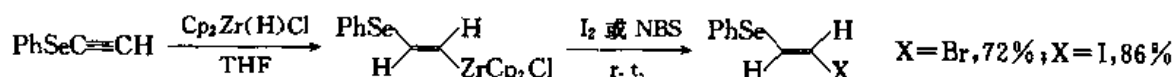


例三 Z-型-1-溴-2-甲基丁烯的合成^[6]。

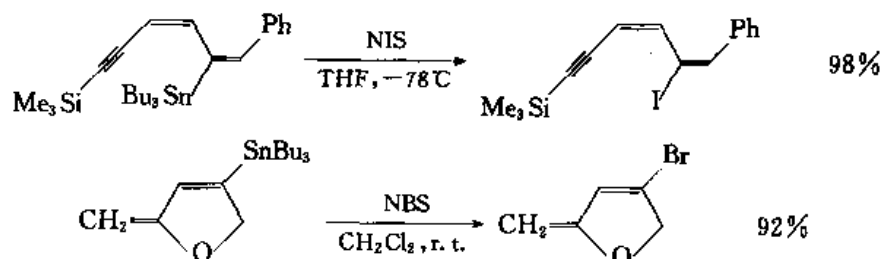


炔烃进行锆氢化反应或进行氢化反应，继而用溴、碘、NBS、NCS 或高碘试剂处理，即可生成相应的卤化物，而且反应具有良好的立体选择性^[8]。

例一 1-苯硒基乙炔进行锆氢化反应，继而与 NBS 或碘反应，则立体选择地生成反式烯基卤化物^[9]。

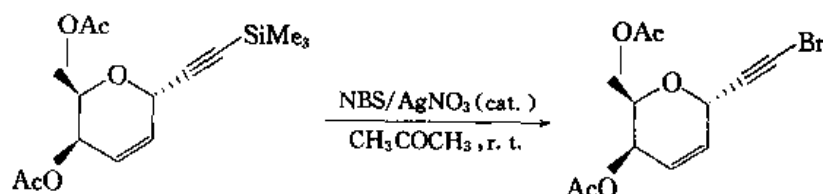


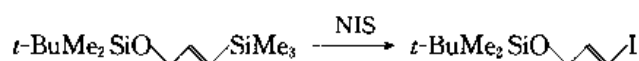
例二 烯基锡化合物与碘或 NIS 可顺利反应，高产率地生成烯基碘化合物^{[10],[11]}，若与 NBS、NCS 反应可生成相应的溴化物或氯化物^[12]。



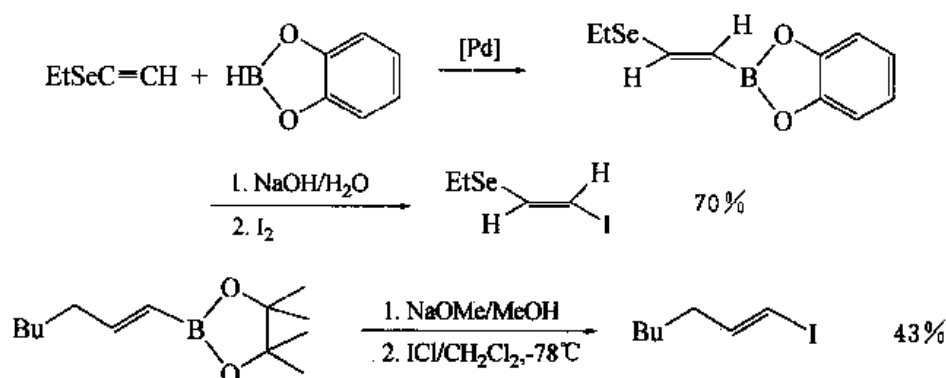
新近报道有机硅、有机硼、高碘化合物亦可被卤素取代，合成多种类型的卤化物。

例一 炔基硅烷及烯基硅烷可被 NBS 或 NIS 卤代，反应具有良好的立体选择性，分子中存在羟基、环氧基、缩酮基均无影响^{[13],[14]}。

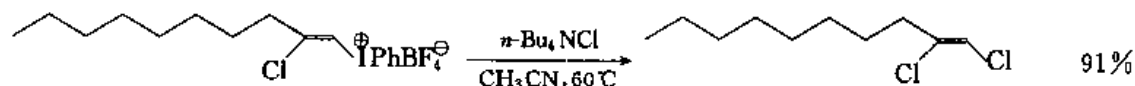




例二 炔烃进行硼氢化反应，继而在碱性条件下与氯化碘或碘反应可立体选择地生成碘代烯烃^{[15],[16]}。



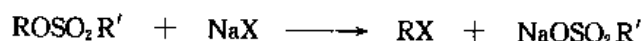
例三 烯基高碘化合物与四丁基卤化铵在乙腈中反应，可立体选择地生成烯基卤化物，反应速度是 $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl}$ ^[17]。



参 考 文 献

- teiger J et al. *Ber.* 1971, **104**: 2412
- tmor F C et al. *Org. Syn. Coll.* Vol 1 325. 1941, 326
- Bottini A T et al. *Tetrahedron.* 1972, **28**: 4883
- McCusker R A, Vogt R R. *J. Am. Chem. Soc.* 1937, **59**: 1307
- Shlosser M, Heinz G, *Ber.* 1969, **102**: 1944
- Normant J F, *Tetrahedron Lett.* 1971, 2583
- Normant J F et al. *Synthesis* 1974, 803
- Kondo Y et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, **121**: 3539
- Schwartz J, Labinger J A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1976, **15**: 333
- Zhu L S, Huang Z Z, Huang X. *J. Chem. Res.* 1996, 112
- Bujurd M, Ferri F, Alami M. *Tetrahedron Lett.* 1998, **39**: 4243
- Ma W, Huang X. *Synth. Commun.* 1997, **27**: 225
- Hollingworth G J, Knight J R, Sweeney J B. *Synth. Commun.* 1994, **24**: 755
- Nishikawa T, Isobe M et al. *Synlett.* 1994, 485
- Stamons D P, Taylor A G, Kishi Y. *Tetrahedron Lett.* 1996, **37**: 8647
- Yang D Y, Huang X. *Synth. Commun.* 1996, **26**: 4617
- Stewart S K, Whiting A. *Tetrahedron Lett.* 1995, **36**: 3929
- Ochiai N, Oshima K, Massaki Y. *Chem. Lett.* 1994, 871

4.2.6 法 磺酸酯与卤化钠作用

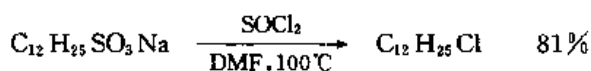


若将醇与磺酰氯反应转变成磺酸酯，继而与卤化钠反应，即可避免许多直接卤代所遇到的异构化的困难。本法特别适用于甾族及糖的卤化物的合成^[1]。除卤化钠外，卤化钾、卤化钙、卤化镁等均为常用的卤盐。反应应用的溶剂为丙酮、醚、醇、二甲基亚砷、二甲基甲酰胺等。

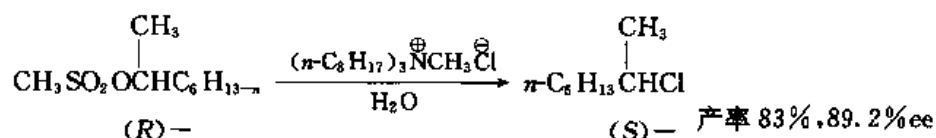
例一 3-溴戊烷的合成^[2]。



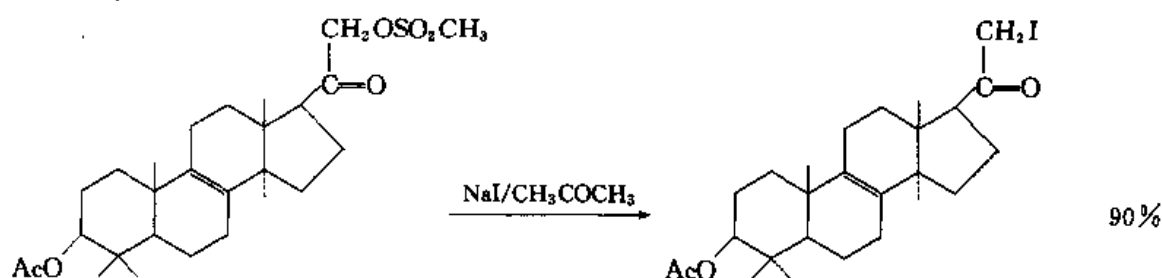
例二 烷基磺酸钠在 DMF 中与亚硫酰氯反应，可以良好产率生成相应的氯化物，此方法具简便、温和、选择性好的特点^[3]。



例三 在相转移催化剂氯化甲基三辛基铵存在下，甲烷磺酸酯与卤化钾水溶液反应，以良好的产率生成相应的卤代烃。若为旋光活性的酯，可生成高纯度的旋光活性的卤代烃^[4]。



例四 3 β -乙酰氧基-21-碘-4, 4, 14 α -三甲- Δ^8 -5 α -甾烯-20-酮的合成^[1]。



参 考 文 献

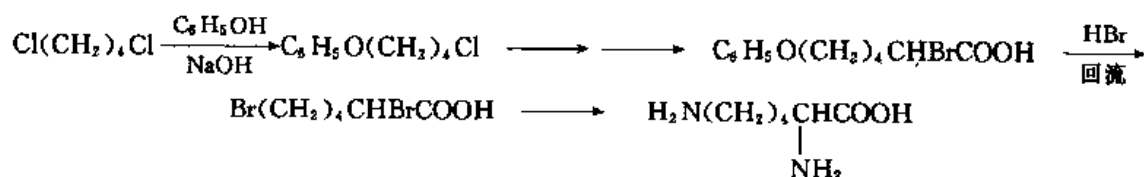
- 1 Rosenthal D. *J. Am. Chem. Soc.* 1963, **85**: 3971
Buck K W, Foster A B. *J. Chem. Soc.* 1963, 2217
Kato K, Hirata Y. *Tetrahedron* 1971, **27**: 5987
- 2 Cason J, Correia J S. *J. Org. Chem.* 1961, **26**: 3645
- 3 Carlsen P H J et al. *Acta. Chem. Scand.* 1995, **49**: 701
- 4 Landini D et al. *Synthesis* 1975, 430; *ibid.* 1974, 428

4.2.7 法 醚的裂解 (包括 Zeisel 法)

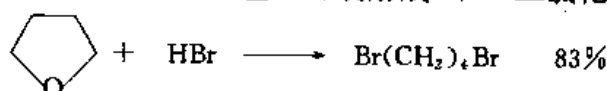


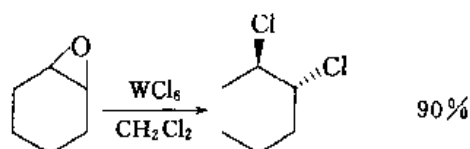
烷基芳基醚或二烷基醚与氢溴酸或氢碘酸反应，可合成卤代烃。甲基醚与氢碘酸反应能定量地生成碘甲烷，提供了甲氧基的测定方法 (Zeisel 法)。芳氧基可作为卤素的保护基团，待反应完成后，再用本法转变成原来的卤素。

例一 利用 1, 4-二氯丁烷合成赖氨酸的过程中，先将氯转变成苯氧基，待进行多步反应后，再用醚裂解的方法制成溴化物^[1]。

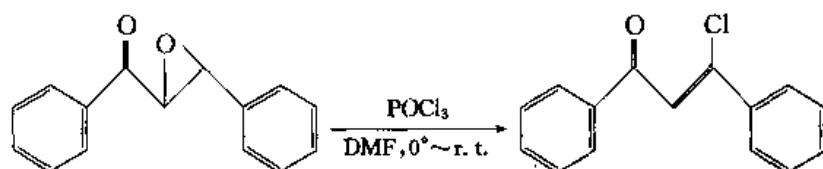


例二 四氢呋喃、四氢吡喃均是易得的环醚，它们的裂解可合成相应的二卤化物^[2]。环氧乙烷化合物与六氯化钨在二氯甲烷中反应，可裂解成 1, 2-二氯化物^[3]。

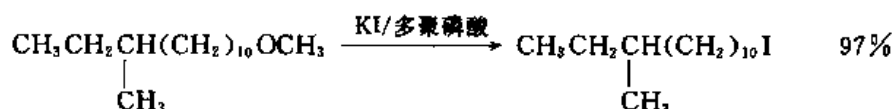




例三 新近报道, α, β 环氧酮与三氯氧磷在 DMF 中于室温下反应, 可生成 β -氯代 α, β -不饱和酮^[4]。

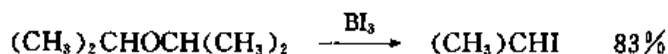


例四 为了避免氢碘酸的还原作用, 可采用碘化钾-磷酸或多聚磷酸作醚的裂解试剂^[5]。

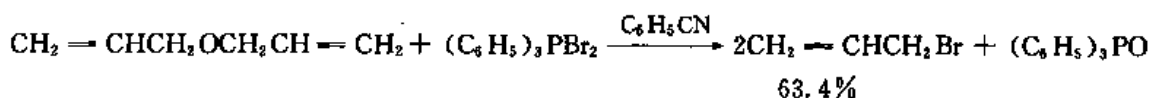


以上醚的裂解均在酸性条件下进行。若采用三卤化硼^[6]、二卤化三苯基膦^[7]等缓和试剂, 反应可在中性条件下进行, 更适合于仲烷基醚的裂解。

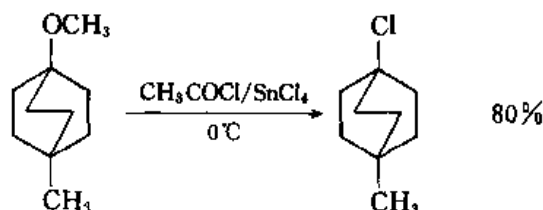
例一 三卤化硼作醚的裂解试剂时, 反应可在室温下进行^[6]。



例二 α -溴代丙烯的合成^[5]。



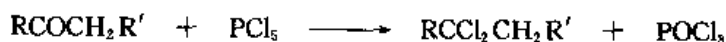
例三 乙酰氯、乙酰氯-四氯化锡、 α, α -二氯甲醚-氯化锌等亦是醚裂解的有效试剂, 它们常用于氯代烃的合成。桥头氯化物即可用相应的醚制得^[8]。



参 考 文 献

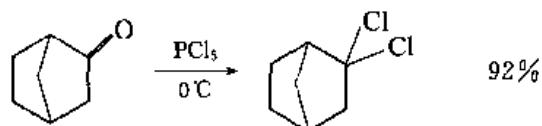
- 1 Sayles D C, Deyering E F. *J. Am. Chem. Soc.* 1949, **71**: 3161
- 2 Leonard N J, Fiaueres J. *ibid.* 1952, **74**: 917
- 3 Firouzabadi H, Shiriny F. *Tetrahedron*. 1996, **52**: 14929
- 4 Amaresh R R, Perumal P T. *Tetrahedron Lett.* 1995, **36**: 7287
- 5 Cope A C et al. *ibid.* 1965, **87**: 5452
Stone H, Shechter H. *J. Org. Chem.* 1950, **15**: 491
- 6 Ryschkewitsch G E, Lochmaier W W. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, **90**: 6260
MrOmie J F W et al. *Tetrahedron* 1968, 2289
- 7 Anderson A G, Freenor F J. *J. Org. Chem.* 1972, **37**: 626
- 8 Suzuki Z, Morita K I. *ibid.* 1967, **32**: 31

4.2.8 法 醚、酮与五氯化磷作用

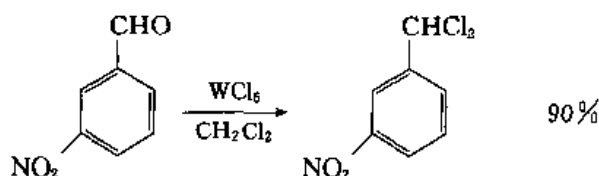


脂肪族醛、酮与五氯化磷作用，可用于合成积二卤化物。除五氯化磷外，亚硫酸氯^[1]、 α, α -二氯二甲醚-氯化锌^[2]、乙酰氯-三氯化铝^[3]等均是常用的氯代试剂。若含有 α -氢的醛、酮($\text{RCOCH}_2\text{R}'$)与五氯化磷反应的主要副产物是乙烯氯化物，但它们与积二氯化物的混合物均适用于炔烃的合成(见3.1.1法)。

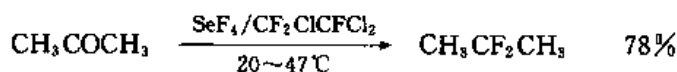
例一 2, 2-二氯双环[2.2.1]庚烷的合成^[4]。



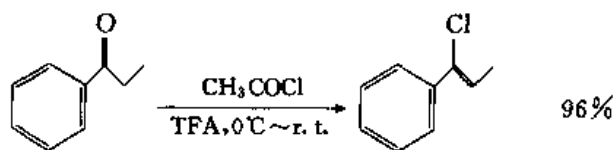
例二 六氯化钨亦是醛形成积二氯化物的有效试剂^[5]。



例三 四氯化硒是有效的氯化剂，它与醛、酮在1, 1, 2-三氟-1, 2, 2-三氯乙烷中于20~47℃反应，以65%~100%的产率生成积二氯代烃^[6]。



例四 新近报道，芳烷酮在三氟乙酸中与乙酰氯在室温下进行反应，可以良好产率生成烯基氯化物。若与乙酰溴反应，则生成烯基溴化物^[7]。

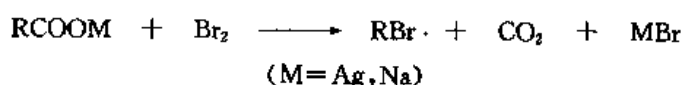


参 考 文 献

- 1 Hafez M M et al. *J. Org. Chem.* 1961, **26**: 3988
- 2 Rieche A, Gross H. *Chem. Ber.* 1959, **92**: 83
- 3 Raulet C, Levas M. *Compt. Rend.* 1962, **225**: 1406
- 4 Wiberg Kb et al., *J. Am. Chem. Soc.* 1961, **83**: 3998
Brown A B et al. *Synth. Commun.* 1995, **25**: 485
- 5 Firouzbabi H, Shiringy F. *Tetrahedron*. 1996, **52**: 14929
- 6 Olah G A et al. *ibid.* 1974, **96**: 925
- 7 Moughamir K, Mestadaah M et al. *Tetrahedron Lett.* 1998, **39**: 59

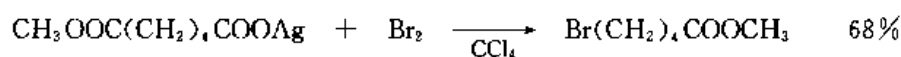
4.2.9 法 羧酸及其盐与卤素作用 (Hunsdiecker 反应, Barton 反应, Kochi 反应)

(1) Hunsdiecker 反应

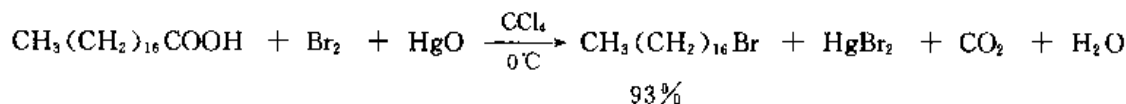


羧酸银在惰性溶剂四氯化碳中与卤素反应，生成比羧酸少一个碳原子的卤代烃^[1]。此反应是按游离基历程进行的。一般而言，饱和脂肪酸 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{18}$ 者均能以良好的产率生成卤代烃。特别适用于二元羧酸合成 ω -溴代酸^[2]。

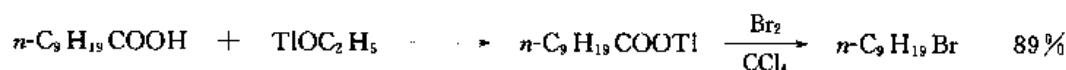
例一 ω -溴代酸的合成^[2]。



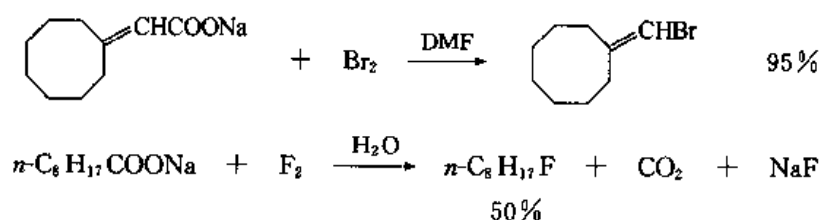
例二 由于许多羧酸银对热不稳定, 不易获得纯净干燥的银盐, 而少量水的存在又严重影响产率。因此采用改良法克服这一缺点。改良法是将羧酸及过量的氧化汞与卤素直接反应。同时水的存在对产率的影响不大^[3]。



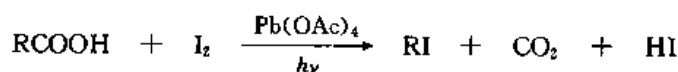
例三 银盐法的另一改良法是利用羧酸的铊盐, 因为后者对热稳定, 易于重结晶提纯^[4]。



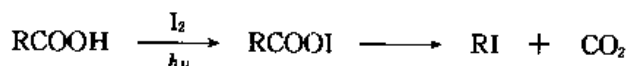
例四 环亚烷基乙酸的钠盐与溴在二甲基甲酰胺中反应亦得良好结果^[5]。氟化物可用类似方法获得^[6]。



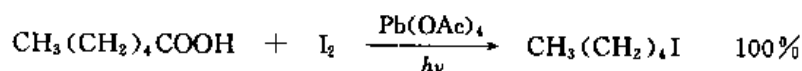
(2) Barton 反应



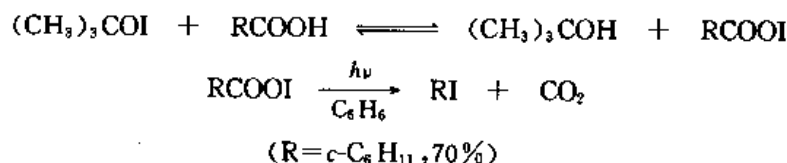
羧酸与碘及四乙酸铅在光引发下反应, 生成碘代烃。此法特点是不仅适用于合成伯碘代烷, 亦适用于合成仲碘代烷, 产率为 63%~100%^[1,7]。它的机理与 Hunsdiecker 反应类似, 亦按游离基机理进行的。酰基次碘酸 (RCOOI) 是可能的中间体。



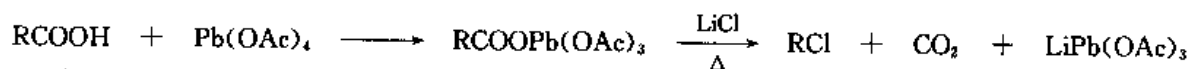
例一 1-碘戊烷的合成^[8]。



例二 次碘酸叔丁酯应是 Barton 反应的有效试剂, 因为它与羧酸反应可以生成酰基次碘酸^[9]。



(3) Kochi 反应

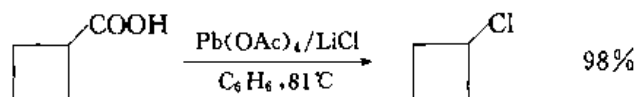


羧酸在金属氯化物如氯化锂、氯化钾、氯化钙存在下与四乙酸铅进行脱羧反应, 可得良好产率的氯代烃^{[1],[10]}。由于反应过程中没有重排等副反应, 适用于仲氯化物及叔氯化物的合成。反应亦是按游离基历程进行的。

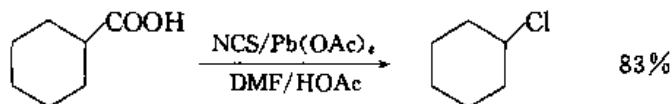




例一 氯代环丁烷的合成^[10]。

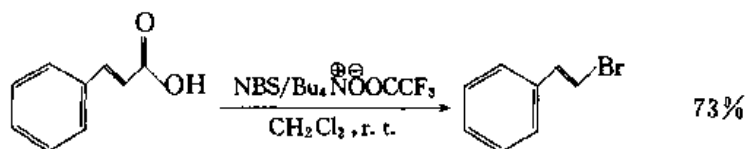


例二 若用 *N*-氯代丁二酰亚胺及四乙酸铅与羧酸在二甲基甲酰胺中反应, 亦可生成氯代烃。它的优点是避免了金属氯化物在苯中的低溶解性^[11]。



(4) 其他方法 新近报道, α , β -不饱和酸在二氟乙酸铵^[12]或氧化碘苯^[13]存在下与 NBS 反应, 可顺利生成烯基溴化物。

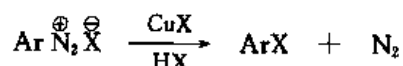
例 烯基溴化物的合成^{[12],[13]}。



参 考 文 献

- 1 Ingham R K. *Chem. Rev.* 1956, **56**: 219
Sheldon R A. *Org. Reactions*. 1972, **19**: 279
- 2 Hallen C F, Wilson C V. *Org. Syn. Coll. Vol.* 1955, **3**: 578
- 3 Meek J s, Osuga. *ibid. Coll. Vol.* 1973, **5**: 126
Lampman G M, Aumiller J C. *ibid.* 1971, **51**: 106
- 4 Mckillop A, Bromley D. *ibid.* 1969, **34**: 1172
- 5 Wolinsky J, Erickson KL. *ibid.* 1965, **30**: 2208
- 6 Grakauskas V. *ibid.* 1969, **34**: 2446
- 7 Barton D H. *J. Chem. Soc.* 1965, 2438
- 8 Barton D H et al. *Proc. Chem. Soc.* 1962, 309
- 9 Walborsky H M, Cheu J C. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, **93**: 671
- 10 Kochi J K. *J. Am. Chem. Soc.* 1965, **87**: 2500
Kochi. J K. *J. Org. Chem.* 1965, **30**: 2356
- 11 Becker K B et al. *Synthesis*. 1973, 493
- 12 Naskar D, Chowdhury S, Roy S. *Tetrahedron Lett.* 1998, **39**: 699
- 13 Graven A, Jongensen K A. *J. Org. Chem.* 1994, **59**, 3543

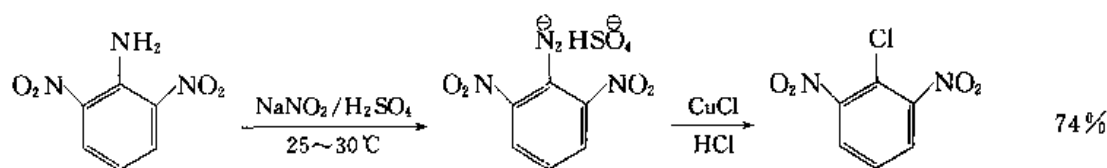
4.2.10 法 重氮基被卤素取代 (Sandmeyer 反应, Gattermann 反应, Schiemann 反应)



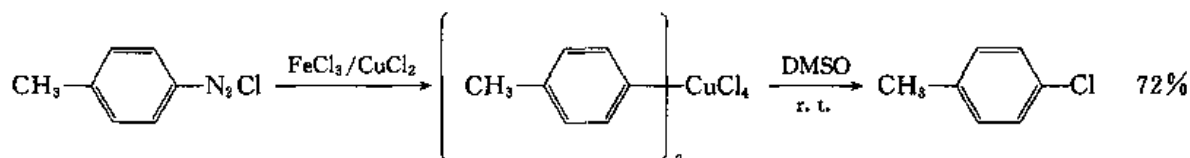
重氮基被卤素的取代是芳卤的重要合成方法。重氮化合物一般是由硝基化合物还原成氨基化合物再重氮化制得, 因此, 本法是硝基化合物或氨基化合物转变成芳卤的方法。特别适用于将卤素引入用其他方法难以引入的位置。

制备芳氯或芳溴时, 可用氯化亚铜或溴化亚铜在相应的氢卤酸存在下分解重氮盐, 称为 Sandmeyer 反应^[1]。亦可用铜粉及氢卤酸作分解重氮盐的试剂, 称为 Gattermann 反应^[2]。

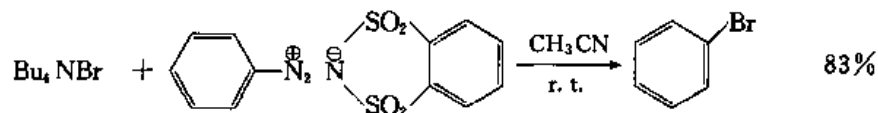
例一 2, 6-二硝基氯苯的合成^[3]。



例二 若将重氮盐转变成四氯化铜重氮盐，在 DMSO 中室温下即可分解成芳氯化物^[4]。

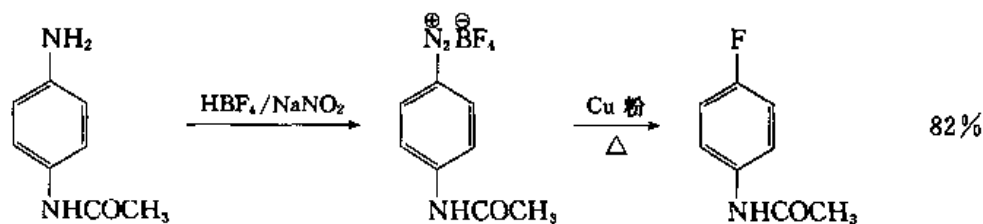


磺酰亚胺重氮盐与四丁基溴化铵在乙腈中室温下反应，即可生成芳溴化合物，在亚铜盐催化下亦可合成相应的氯化物及碘化物^[5]。

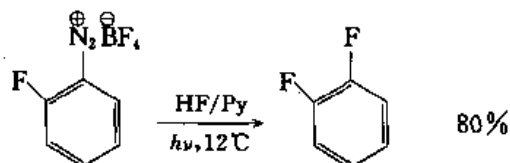


若欲将氟引入芳核中，可将重氮盐转变成不溶性的重氮氟硼酸盐，或直接在氟硼酸存在下进行重氮化，再加热分解此固体重氮盐，称为 Schiemann 反应^[6]。

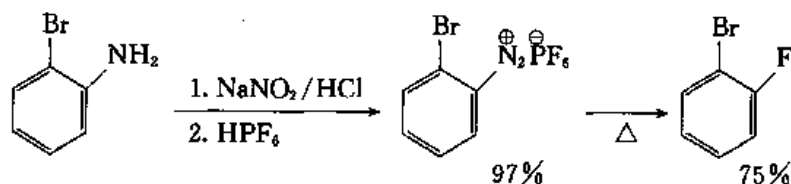
例一 对氟乙酰苯胺的合成^[7]。



例二 在汞灯照射下，氟硼酸重氮盐与氟化氢在 12℃ 时反应，即可顺利碘代^[8]。

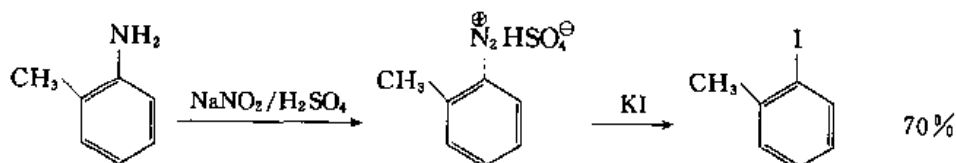


例三 本法的一种改良方法是用六氟磷酸（HPF₆）代替氟硼酸，可得溶解度更小的重氮盐，因而提高了产率^[9]。

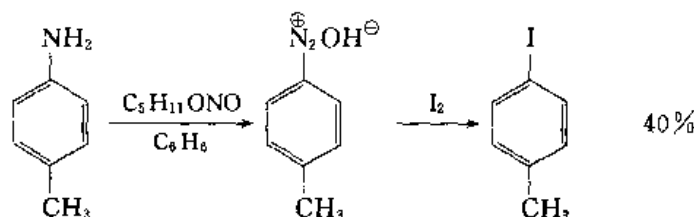


制备芳碘时，并不需加入铜盐，只要将碘化钾加到重氮盐中即可^[10]。

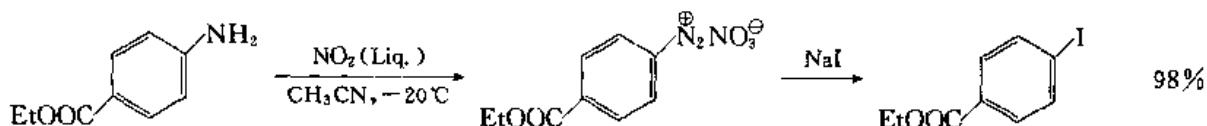
例一 2-碘甲苯的合成^[10]。



例二 芳胺与亚硝酸戊酯可在苯中进行重氮化，若有碘存在时，则生成碘代芳烃^[11]。



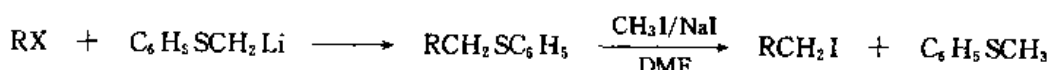
例三 在乙腈中芳胺与液态 NO_2 即可顺利进行重氮化，继而与 NaI 反应，即可生成芳碘化合物^[12]。



参 考 文 献

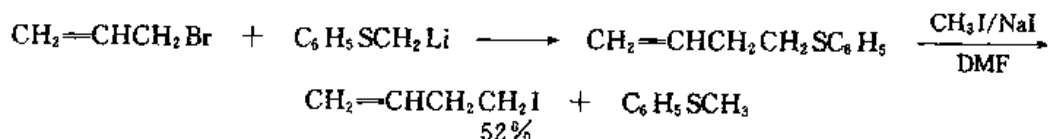
- 1 Hodgson H H. *Chem. Rev.* 1947, **40**: 251
- 2 Marvel C S, McElvain M. *Org. Syn. Coll. Vol.* 1941, **1**: 170
- 3 Gunstone F D, Tucker S H. *ibid.* Coll. Vol. 1963, **4**: 160
- 4 Obushak M D, Lyakhovych M B, Ganushchak N I. *Tetrahedron Lett.* 1998, **39**: 9567
- 5 Barbero M, Degani I et al. *J. Org. Chem.* 1999, **64**: 3448
- 6 Roe A. *Org. Reactions.* 1949, **5**: 193
- 7 Bergmann E D, Bentov M. *J. Org. Chem.* 1954, **19**: 1594
- 8 Fukuhara T, Sekiguchi M, Yoneda N. *Chem. Lett.* 1994, 1011
- 9 Rutherford K G, Redmond W A. *Org. Syn. Coll. Vol.* 1973, **5**: 133
- 10 Carey J G et al. *Chem. Ind.* 1959, 1018
- 11 Friedman L, Chlebowski J F. *J. Org. Chem.* 1968, **33**: 1636
- 12 Suzuki H, Nonoyama N. *Tetrahedron Lett.* 1998, **36**: 4533

4.2.11 法 卤代烃的碘甲基化

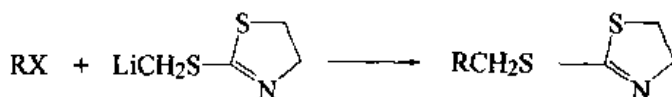


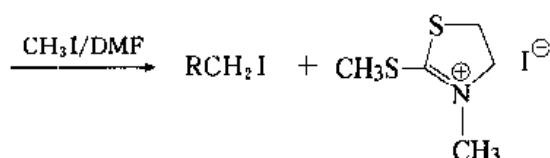
伯溴代烃或伯碘代烃与苯硫基甲基锂发生烃化反应，首先生成苯基烷基硫醚，它在碘化钾（钠）存在下，进一步与过量的碘甲烷反应，生成比原来卤代烃增加一个碳原子的碘代烃。是一种卤代烃的碘甲基化的良好方法^[1]。

例 4-碘-1-丁烯的合成^[1]。

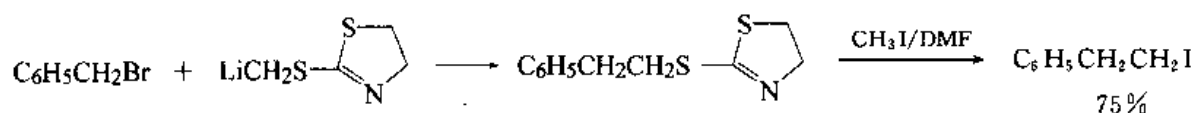


上述方法的最后产物中常带入难以分离的硫醚。文献报道，利用 2-甲硫基二氢噻唑锂盐与卤代烃进行烃化，再在二甲基甲酰胺中与碘甲烷共热，提供了卤代烃碘甲基化的改良方法^[2]。它的特点是产物碘代烃与铵盐极易分离。



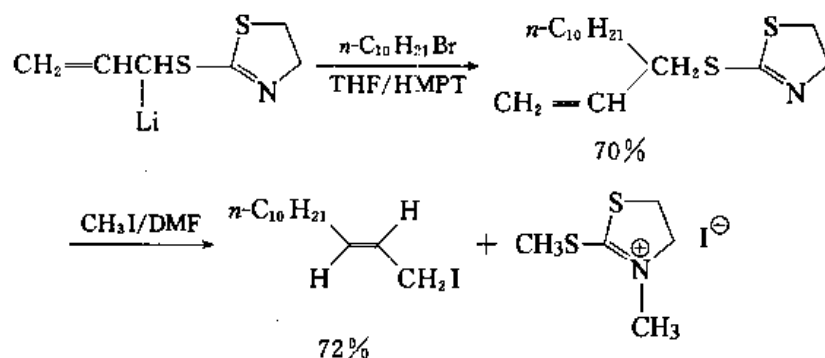


例 β -碘苯乙烷的合成^[1]。



2-丙烯硫基二氢噻唑可由 2-巯基二氢噻唑与 3-溴丙烯制得，用它进行上述类似反应，提供了卤代烃的碘丙烯化的新方法^[1]。更有价值的是本合成法所生成的烯烃具有反式构型，因此本法又是合成反式烯烃的有用方法。

例 1-碘-反-2-十三烯的合成^[1]。



参 考 文 献

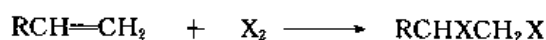
- 1 Corey E J, Jautelat M. *Tetrahedron Lett.* 1968, 5758
- 2 Hirai K, Kishida Y. *ibid.* 1972, 2743

4.3 加成反应

烯、炔可与多种含卤化物发生加成反应。烯、炔与含卤化物的加成反应亦是合成卤代烃的一大类重要合成方法。就反应机理而言，含卤化物对烯、炔的加成反应是以亲电加成为主要类型。但烯烃亦能与多种含卤化物发生游离基加成。若为不对称烯烃，前者按马氏加成法则，而后者按反马氏加成法则。有时相同反应物由于反应条件不同，可以按两种不同途径进行，结果可以获得不同定位的产物，这在合成上是极有意义的。

烯烃与卤素、卤化氢、次卤酸的加成均是经典的、但仍被普遍应用的卤代烃及 α -卤醇的合成方法（4.3.1 法，4.3.2 法，4.3.3 法）。烯烃的硼氢化-卤化是极有价值的溴化氢反马氏加成的间接方法；而炔烃的硼氢化-卤化反应是卤代乙烯的立体选择合成新方法（4.3.4 法）。三甲基硅基炔烃与溴化氢的加成是合成 2-溴-1-烯的新方法（4.3.5 法）。烯烃与多卤代甲烷的加成是合成增加一个碳原子的多卤代烷的方法（4.3.7 法）。卤代卡宾与烯、炔的加成，可以方便地制得有机合成重要中间体卤代环丙烷及卤代环丙烯（4.3.8 法）。

4.3.1 法 烯烃与卤素的加成

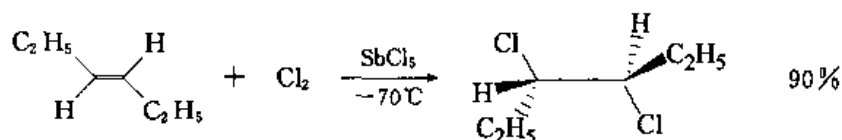


烯烃与卤素极易发生加成反应，是合成邻二卤化物的重要方法。其加成速度是 $\text{Cl}_2 > \text{Br}_2$

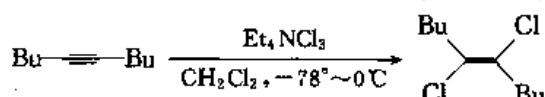
>I₂。烯烃与卤素的加成在立体化学上属反式加成。因此，顺式烯烃与卤素加成得外消旋体，而反式烯烃则生成内消旋体。

烯烃与氯加成时，需控制较低的反应温度，以避免取代反应的发生^[1]。Lewis 酸如五氯化锑^[2]、三氯化铁^[3]均是常用的催化剂。除氯而外，硫酰氯^[4]、五氯化磷^[5]、N-氯代丁二酰亚胺及氯化氢^[6]均是有效的氯化剂。

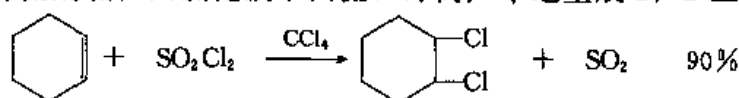
例一 内消旋 3, 4-二氯己烷的合成^[2]。



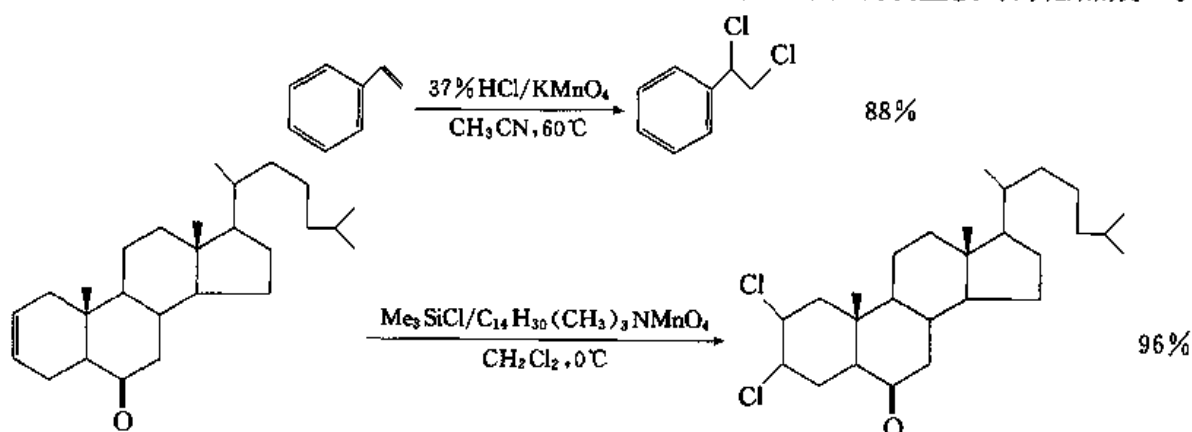
例二 四乙基三氯化铵是易制备的晶体氯化试剂，它可使炔烃加成停留在一元加成阶段^[7]。



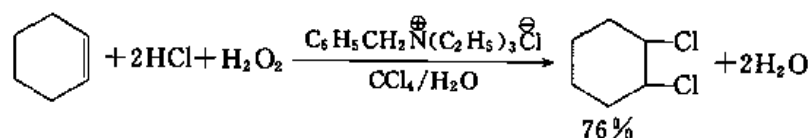
例三 环己烯与硫酰氯在四氯化碳中回流，即高产率地生成 1, 2-二氯环己烷^[4]。



例四 高锰酸钾与盐酸反应生成的氯可直接与烯烃加成，若用氢溴酸则可生成 1, 2-二溴化合物^[8]；高锰酸季铵盐与三甲基氯硅烷亦可在反应体系的形成氯直接与烯烃加成^[9]。

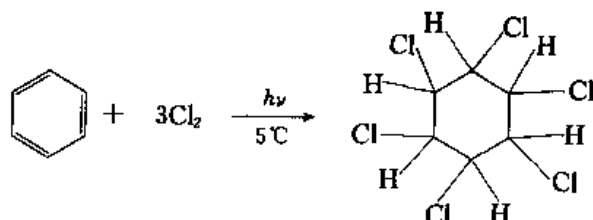


例五 在相转移催化剂氯化三乙基苄基铵存在下，烯烃与氯化氢及过氧化氢反应，可达到与氯加成的目的。它的特点是反应条件缓和、产率较好，没有像采用氯气、硫酰氯作氯化剂时所遇到的游离基取代的副反应^[10]。

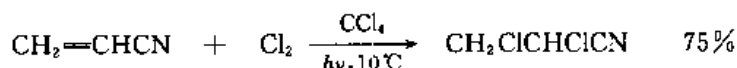


在 Lewis 酸催化下，苯系化合物易发生芳核的卤代。但在光催化下，苯系化合物亦可与氯加成，反应历程却与烯烃的亲电加成不同，是按游离基历程进行的^[11]。

例一 六氯化苯的合成。



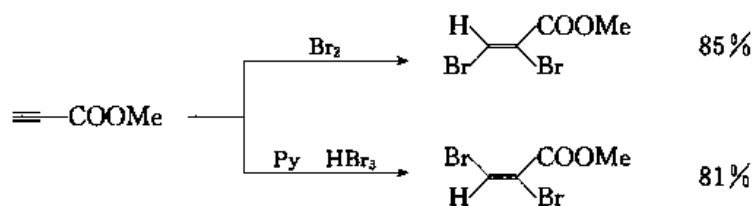
例二 在光催化下，丙烯腈与氯的加成亦按游离基历程进行的^[12]。



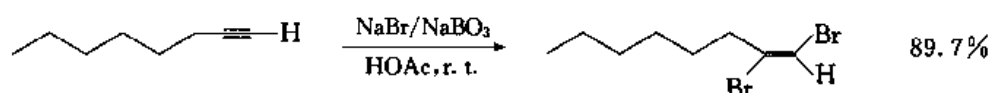
烯烃与溴极易加成，而且副反应也不如氯的加成严重。烯烃与溴在四氯化碳存在下于室温即可进行反应，甚至 α , β -不饱和羰基化合物亦能顺利反应。溴化 1, 4-二氧杂环己烷^[13]、过溴化吡啶氢溴酸盐^[14]均是缓和的溴化试剂。

例 新近报道，炔丙酸酯与溴加成，立体选择地生成 *Z* 型 2, 3-二溴丙烯酸酯，若与吡啶氢三溴化盐反应则生成 *E* 型二溴化物^[15]。

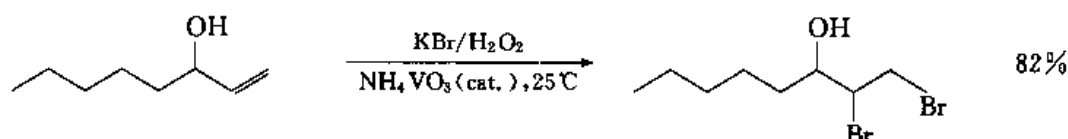
利用溴化钠（钾）与氧化剂在反应体系内部产生溴并与烯、炔烃进行加成反应，可以避免使用溴引起的设备腐蚀和环境污染。常用的溴化试剂有溴化钠-硼酸钠^[16]、溴化钾-过氧化氢^[17]等。



例一 炔烃与溴化钠-硼酸钠在乙酸中反应，可停止在一元加成阶段，生成 *Z*-型加成产物^[18]。

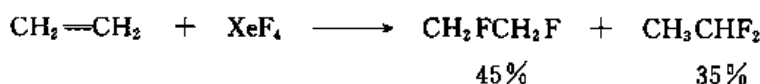


例二 溴化钠-过氧化物作用生成的溴与烯烃能顺利加成^[17]。



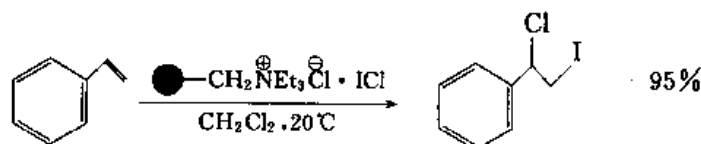
烯烃与碘的加成是一平衡反应，简单烯烃与碘的加成不仅产率较低，而且产物亦不稳定^[19]。烯烃与氟的加成反应极为剧烈，并伴随发生取代及碳链断裂等副反应。若将温度控制在 -78°C ，烯烃与氟可顺利加成^[20]。新近报道，四氟化氙^[21]、二氟二乙酸铅^[22]均是烯烃氟化剂，但它们与烯烃反应时常伴随发生重排，生成一定数量的积二氟烃。

例 1, 1-二氟乙烷及 1, 2-二氟乙烷的合成^[21]。



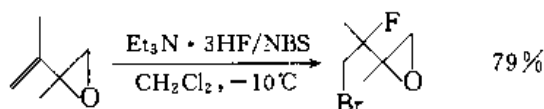
氯和溴的混合物可与烯烃发生混合卤素加成。由加成产物可知，氯加到双键带正电荷的一端。一般而言，混合卤素的加成要比单一卤素的加成迅速。氯化汞及碘是氯化碘的常用试剂^[23]，*N*-溴代酰胺及氟化氢可以看成是氟化溴的来源^[24]，而碘与氟化碘反应可以生成氟化碘^[25]。

例一 氯化碘-季铵盐试剂与烯烃可顺利加成，反应条件温和，该试剂可回收再用^[26]。



例二 氟化氢与 NBS 是氟化溴的有效来源^[27]，若用氟化氢与 *N*-氯代 Saccharin 则可提

供氟化氯^[28]。



参 考 文 献

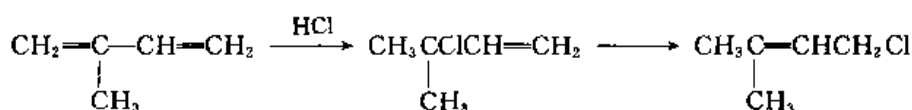
- 1 Lucas H J, Gould C W, Jr. *J. Am. Chem. Soc.* 1941, **63**: 2541
- 2 Hoff M C et al. *ibid.* 1951, **73**: 3329
- 3 Henne A L et al. *ibid.* 1950, **72**: 3577
- 4 Kharash M S, Brown H C. *ibid.* 1939, **61**: 3432
- 5 Spiegler L, Tinker J M. *ibid.* 1939, **61**: 940
- 6 Robinson C H et al. *ibid.* 1959, **81**: 2191
- 7 Schlama T, Mioskowski C et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1997, **36**: 2342
- 8 Liu L K, Lin C S. *J. Chinese. Chem. Soc.* 1996, **43**: 61
- 9 Hara B G et al. *J. Chem. Res.* 1998: 8
- 10 Ho T L et al. *Synthesis*. 1977, 767
- 11 Kharash M S, Berkman M G. *J. Org. Chem.* 1941, **6**: 810
- 12 Lorette N B. *ibid.* 1961, **26**: 2324
- 13 Fieser L, Fieser M. *Reagents for Org. Syn.* New York 1967, 333
- 14 Fieser L. *J. Chem. Ed.* 1954, **31**: 291
- 15 Bellina F, Rossi R et al. *Tetrahedron lett.* 1994, **35**, 6913
- 16 Kabalka G W et al. *Synth. Commun.* 1998, **28**, 925
- 17 Conte V, DiFuria F, Moro S. *Tetrahedron Lett.* 1994, **35**, 7429
- 18 Kabalka G W, Yang K. *Synth. Commun.* 1998, **28**, 3807
- 19 Robertson P W et al. *J. Chem. Soc.* 1950, 2191
- 20 Merritt R F, Johnson F A. *J. Org. Chem.* 1966, **31**: 1859
- 21 Shieh T C et al. *ibid.* 1970, **35**: 4020
- 22 Bornstein J, Skarlos L. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, **90**: 5044
- 23 Winstein S, Grunwald E. *J. Am. Chem. Soc.* 1948, **70**: 828
- 24 Dean F H et al. *Org. Syn. Coll. Vol.* 1973, **5**: 136
Grady G L, *Synthesis* 1971, 255
- 25 Hauptschein M, Braid M. *J. Am. Chem. Soc.* 1961, **83**: 2383
- 26 Mitra S, Sreekumar S, Sreckunar K. *Indian J. Chem.*, 1997, **36B**: 133
- 27 Hedhli A, Baklouti A. *J. Org. Chem.* 1994, **59**: 5277
- 28 Dolenc D, Sket B. *Syn. lett.* 1995, 327

4.3.2 法 烯烃与卤化氢的加成

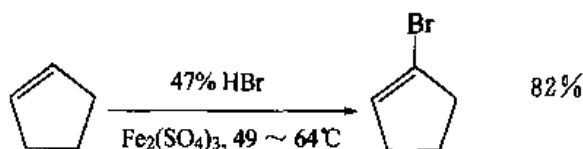


简单烯烃如乙烯、丙烯等可由石油裂解大量制得，因此它们与卤化氢加成是合成简单卤代烃的工业方法。而实验里往往由相应的醇的卤代法制备（见 4.2 节）。一般而言，烯烃与卤化氢的加成按离子历程进行。若为不对称烯烃，其加成方向可根据马氏法则决定。卤化氢对烯烃加成的活性次序为 $\text{HI} > \text{HBr} > \text{HCl}$ 。烯烃与碘化氢、溴化氢反应可在室温下进行，而与氯化氢反应必须加热。苯、戊烷、醚均为常用的溶剂。本合成法的主要应用是由 α 、 β 不饱和醛、酮、酯、腈合成 β 卤代物^[1]。

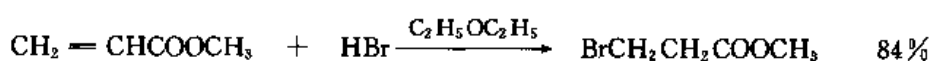
例一 异戊二烯与干燥的氯化氢在乙醚中于 -15°C 反应，首先发生1,2-加成生成3-氯-3-甲基-1-丁烯，继而加热重排成1-氯-3-甲-2-甲丁烯^[2]。



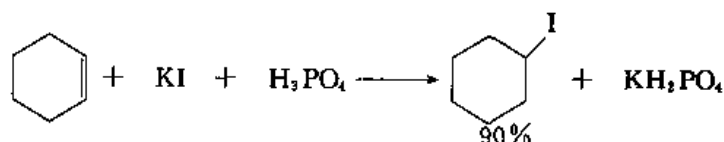
例二 在硫酸铁催化下烯烃可与氢溴酸顺利加成，本法具有原料价廉，产率较高，适于工业化生产^[3]。



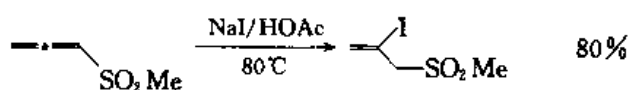
例三 β -溴丙酸甲酯的合成^[4]。



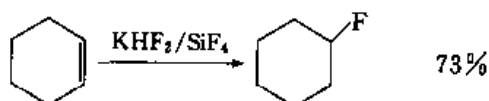
例四 烯烃与碘化钾及95%磷酸共回流，即可顺利完成碘化氢的加成^[5]。



例五 卤化锂或卤化钠与乙酸可作为卤化氢的来源。它们与烯烃共热、即可顺利发生氢卤化加成反应，本法具有高产率，环境污染少的特点^[6]。

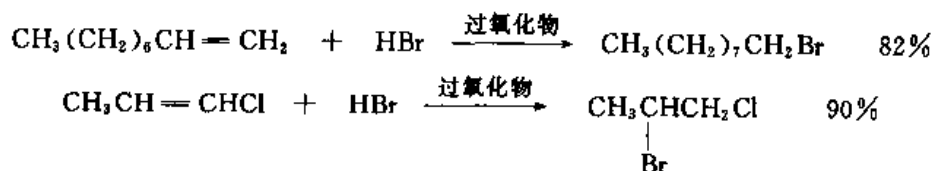


例六 二氟氢钾-四氟化硅可使烯烃发生氢氟化加成反应，可以避免使用有毒的氟化氢^[7]。

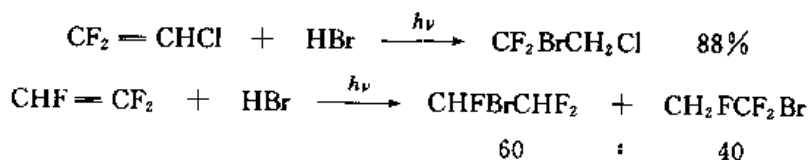


在无过氧化物存在下，溴化氢对烯烃的加成按离子历程进行；若在过氧化物引发下，则按游离基历程进行，不对称烯烃主要生成反马氏加成法则的产物。溴化氢的游离基加成广泛用于烯、炔烃及具有多种取代基的烯、炔烃的加成^[8]。

例一 在过氧化物存在下，末端烯烃与溴化氢的加成是合成1-溴代烷的重要方法。若在末端碳原子上卤素，则生成2-溴加成物^[9]。



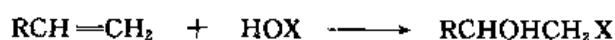
例二 多卤乙烯进行游离基加成时，加成方向取决于取代基稳定游离基的能力，其次序为 $\text{Cl} > \text{F} < \text{H}$ ^[8]。



参 考 文 献

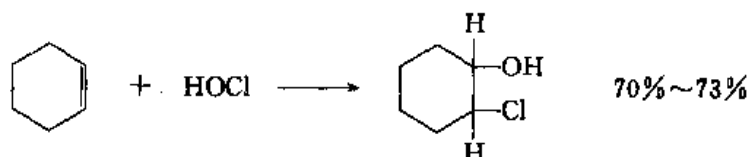
- 1 Brown H C, Rei N H. *J. Org. Chem.* 1966, **31**: 1090
Stewart R, Clack R H. *J. Am. Chem. Soc.* 1947, **69**: 713
- 2 Berger J. *J. Prakt. Chem.* 1939, **152**: 315
- 3 Suarez A R et al. *Tetrahedron* 1998, **54**: 7375
- 4 Mozingo R, Patterson L A. *Org. Syn. Coll. Vol.* 1955, **3**: 576
- 5 Stone H, Shechter H, *ibid.* 1963, **4**: 543
- 6 Ma S, Wei Q. *J. Org. Chem.* 1999, **64**: 1026
- 7 Tamura M, Sekiya A et al. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1995, 1891
- 8 Stacey F W, Harris J F, Jr. *Org. Reactions.* 1963, **13**: 150

4.3.3 法 烯烃与次卤酸的加成

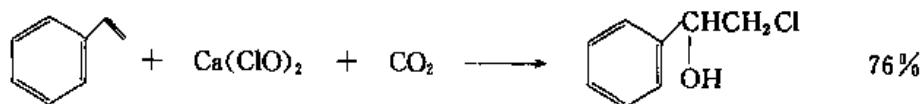


烯烃与次卤酸加成可以合成 α -卤醇。加成时羟基连在氢原子少的碳上。所用的次卤酸可用次氯酸钙与无机酸^[1]或次氯酸叔丁酯与稀乙酸^[2]生成,亦可用卤素与新制得的氧化汞悬浮液反应获得^[3]。若加入乳化剂可以改进产率^[1,4]。

例一 2-氯环己醇的合成^[3]。

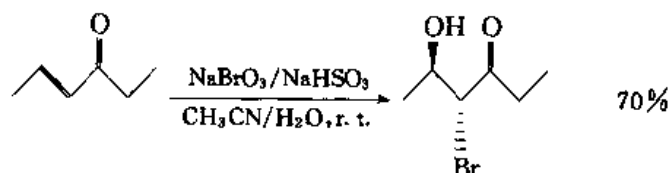


例二 在微量烷基苯磺酸钠存在下,苯乙烯与次氯酸钙及二氧化碳反应生成 2-氯-1-苯乙醇^[4]。

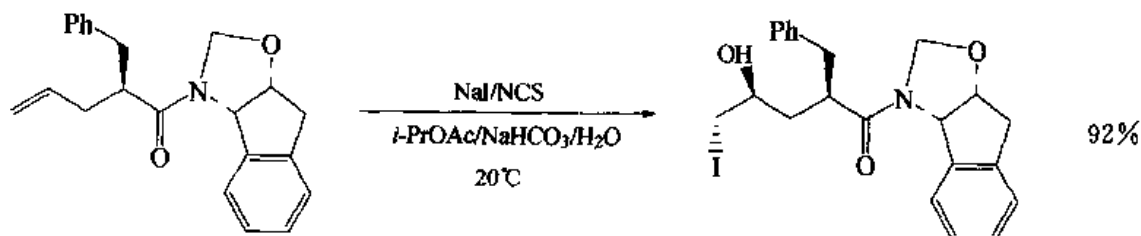


溴酸钠或高碘酸与亚硫酸氢钠作用可使反应内部形成次溴酸或次碘酸,继而与烯烃顺利发生羟卤化加成反应^{[5],[6]}。碘化钠水溶液-NCS^[7],碘-亚硫酸铁水溶液^[8]亦是次碘酸的来源。

例一 α , β -不饱和酮与溴酸钠及亚硫酸氢钠在水-乙腈中进行反应,可生成赤式 β -羟基- α -溴代酮^[5]。

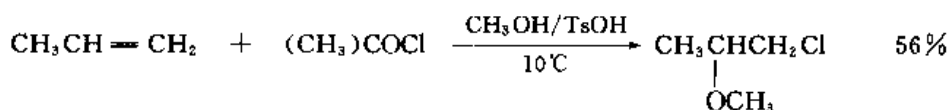


例二 烯烃与碘化钠、NCS 在碳酸氢钠水溶液中反应,即可顺利发生羟碘化加成反应^[7]。

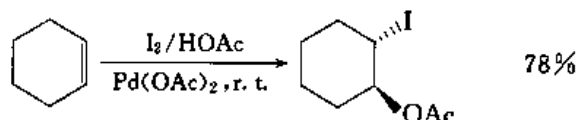


若上述各种次卤酸试剂与烯烃作用时有非惰性溶剂（如醇或有机酸）存在，则生成相应的 α -卤醚或酯^[9]。

例一 2-甲氧基-1-氯丙烷的合成^[5]。



例二 钯催化下，烯烃与碘在醋酸中反应，亦可合成 α -碘代酯^[10]。



末端烯烃与铬酰氯反应、再水解亦能获得 α -氯醇。它的特点是加成方向与上述次氯酸的加成相反，羟基连在伯碳原子上^[11]。

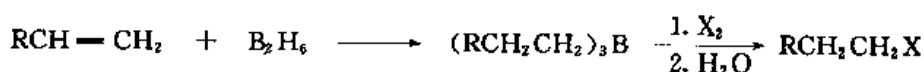
例 2-氯-1-戊醇的合成^[11]。



参 考 文 献

- 1 Emerson W S. *J. Am. Chem. Soc.* 1945, **67**: 516
- 2 Hanby W E, Rydon H N. *J. Chem. Soc.* 1946, 114
- 3 Coleman G H, Johnstone H F. *Org. Syn. Coll. Vol.* 1941, **1**: 158
- 4 Suter C M, Milne H B. *J. Am. Chem. Soc.* 1940, **62**: 3473
- 5 Masuda H, Ishii Y et al. *J. Org. Chem.* 1994, **59**: 5550
- 6 Ohta H, Ishii Y et al. *Chem. Lett.* 1990, 733
- 7 Maligres P E et al. *Tetrahedron Lett.* 1995, **36**: 2195
- 8 De Mettos M C S, Sanseverino A M. *J. Chem. Res.* 1994, 440
- 9 Irwin C F, Hennion G F. *J. Am. Chem. Soc.* 1941, **63**: 858
- 10 Bedaker A V, Nair K B, Soman R. *Synth. Commun.* 1994, **24**: 2299
- 11 Cristol S J, Eiler K R. *ibid.* 1950, **72**: 4353

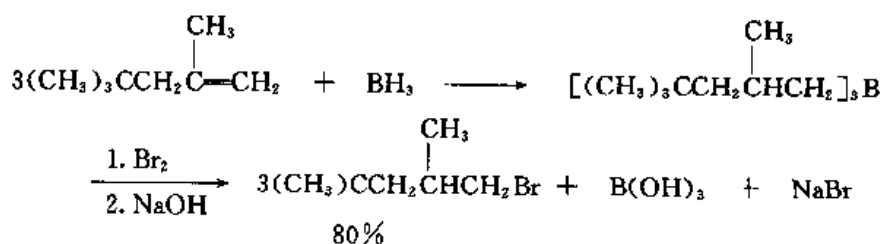
4.3.4 法 烯烃的硼氢化-卤化

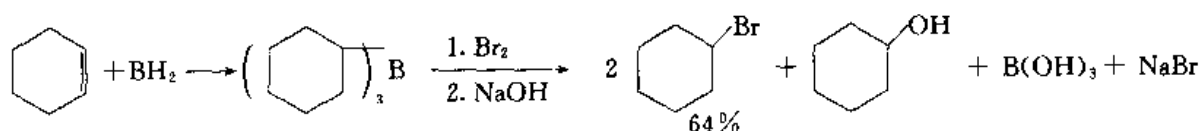


烯烃进行硼氢化反应，生成的三烷基硼烷在黑暗中或在甲醇钠存在下，可与溴或碘反应生成卤代烃。本法可以看成是烯烃与卤化氢间接加成的方法，它的重要性在于加成方向是反马氏法则的。

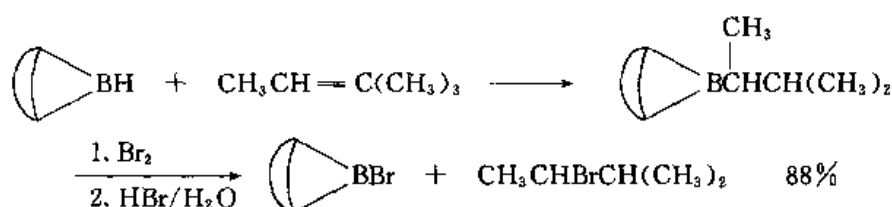
由末端烯烃形成的三烷基硼烷与溴反应时，三个烷基可全部转变成溴代烷。而非末端烯烃形成的三烷基硼烷溴代时，一般只能利用其中二个烷基^[1]。

例一 合成 1-溴-2, 4, 4-三甲基戊烷时原料烯烃几乎全部被利用，而合成 1-溴环己烷时，环己烯只被利用了约 2/3^[1]。



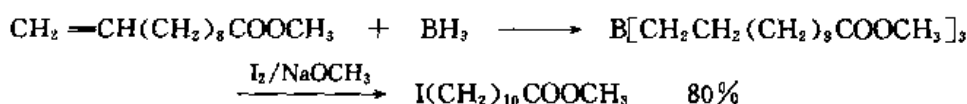


例二 若用 9-硼双环-[3.3.1]壬烷与非末端烯烃反应, 继而卤代, 可使烯烃全部获得利用^[2]。

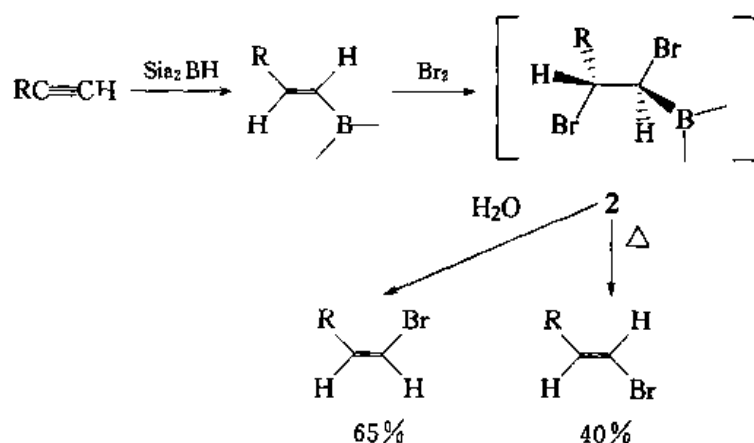


用三烷基硼碘代时, 若为伯烷基可碘代 2 个, 而仲烷基只能碘代 1 个^[3]。文献报道, 若在甲醇钠存在下进行反应, 可提高碘代时烷基的利用效率。即末端烯烃形成的三烷基硼烷, 其中 2 个烷基可迅速反应, 而第 3 个烷基亦能慢慢反应; 而非末端烯烃形成的三烷基硼烷, 亦可被利用 2 个烷基^[4]。

例 11-碘十一酸甲酯的合成^[4]。



炔烃亦可发生上述类似的加成反应。末端炔烃与二(1, 2-二甲基丙基)硼烷 ($\text{Si}a_2\text{BH}$) 进行单硼氢化, 继而与溴加成。(i) 若将加成物 (2) 水解则生成顺式溴代乙烯; (ii) 若将加成物 (2) 热解则生成反式溴代乙烯。这是顺反异构卤代乙烯的简便的立体选择合成法。芳基取代的末端炔烃进行上述反应, 立体定向性恰恰相反, 这可能由于溴原子顺式加成之故^[5]。



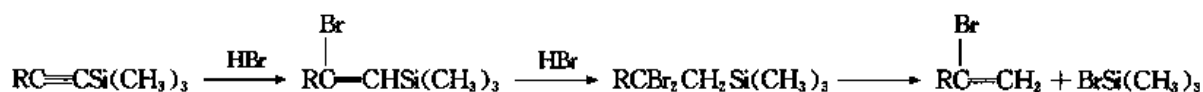
参 考 文 献

- 1 Brown H C, Lane C F. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, **92**: 6660, 7212
- 2 Lane C F, Brown H C. *J. Organometal. Chem.* 1971, **26C**: 51
J. Am. Chem. Soc. 1971, **93**: 1025
- 3 Brown H C et al. *ibid.* 1968, **90**: 5038
- 4 DeLue N R, Brown H C. *Synthesis*. 1976, 114
- 5 Brown H C et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, **89**: 4531
Zweifel G, Steele R B. *ibid.* 1967, **89**: 2754

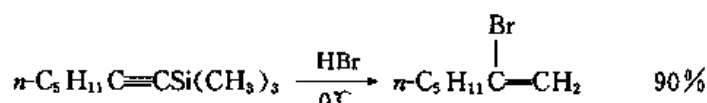
4.3.5 法 1-三甲硅基-1-炔与溴化氢的加成



末端炔烃与溴化氢进行游离基加成, 可生成 1-溴-1-烯^[1]。若末端炔烃与溴化氢进行离子加成, 则应生成 2-溴-1-烯, 但这一反应产率甚低, 不适用于合成^[2]。新近, 将末端炔烃转变成 1-三甲硅基-1-炔, 再与溴化氢加成, 同时伴随着溴化三甲基硅烷的消除, 以良好产率 (61%~94%) 生成 2-溴-1-烯^[3]。反应首先是游离基加成, 继而发生 β -消除。



例 2-溴-1-庚烯的合成^[3]。



参 考 文 献

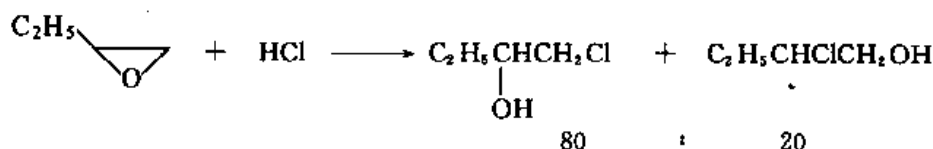
- 1 Skell P S, Allen R G. *J. Am. Chem. Soc.* 1958, **80**: 5997
- 2 Young C A. *ibid.* 1936, **58**: 1806
- 3 Boeckman R K, Blun D M. *J. Org. Chem.* 1974, **39**: 3307

4.3.6 法 环氧乙烷与卤化氢的加成



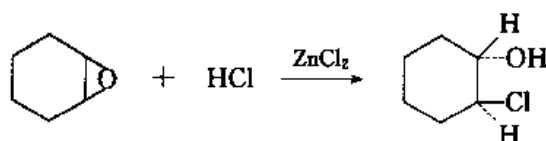
环氧化物与卤化氢的开环提供了良好的 α -卤醇的合成方法^[1]。若为不对称取代的环氧乙烷, 往往生成两种开环方向的混合产物, 两者的比例与取代基的性质有关。

例一 1, 2-环氧丁烷与氯化氢加成优先生成 1-氯-2-丁醇^[2]。

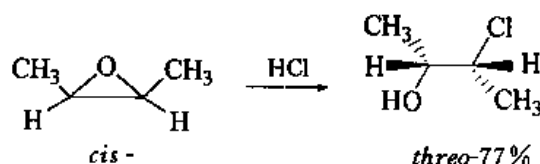


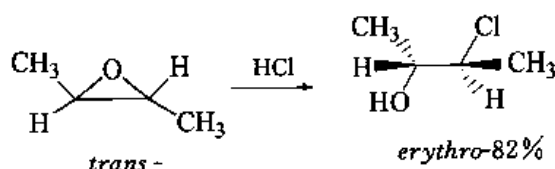
本法具有优良的反式开环的立体定向性。即顺序取代的环氧乙烷生成苏式 α -氯代醇, 而反式取代者生成赤式异构体^[3]。

例二 氧化环己烯与卤化氢反应, 均生成反式 α -卤代醇^[4]。



例三 苏式及赤式 3-氯-2-丁醇的合成^[3]。

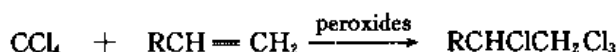




参 考 文 献

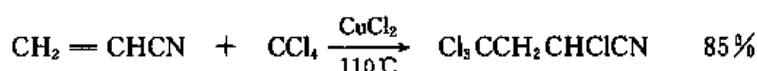
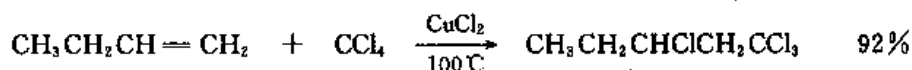
- 1 Parker R E, Issaacs N S. *Chem. Rev.* 1959, **59**: 737
- 2 Smith L et al. *Acta Chem. Scand.* 1951, **5**: 1415
- 3 Lucas H J, Gould C W. *J. Am. Chem. Soc.* 1941, **63**: 2541
- 4 Bartlett P D. *ibid.* 1935, **57**: 224

4.3.7 法 烯烃与多卤代甲烷的加成



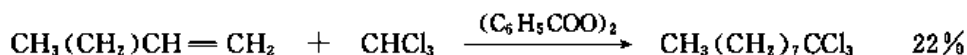
在光或游离基引发下，多卤代甲烷可与烯烃发生加成，是合成增加一个碳原子多卤代烃的重要方法。反应按游离基历程进行。一般情况下均能获得适合产率的 1:1 加成物，但调聚反应是其主要副反应。若加过量多卤甲烷试剂或加入氯化铜^[1]、三氯化铁及安息香^[2]，均可减少副反应。

例 在氯化铜存在下，单烯烃与四氯化碳加成以 90% 以上的产率生成 1:1 加成物。共轭烯烃如苯乙烯、丁二烯、丙烯腈、丙烯酸甲酯均以良好产率生成相应的加成物^[1]。

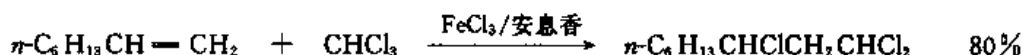


多卤甲烷进行游离基加成时，反应的活性随下列次序增加， $\text{H} < \text{Cl} < \text{Br} < \text{I}$ 。因此，四卤甲烷的活性次序应为： $\text{CCl}_3\text{I} < \text{CCl}_3\text{Br} < \text{CCl}_4$ ， $\text{CF}_3\text{I} > \text{CF}_3\text{Br}$ 。若采用 CHCl_3 ，在加成时 C—H 断裂；若采用 CCl_3Br ，则 C—Br 断裂；若采用 CF_3I ，则 C—I 断裂。

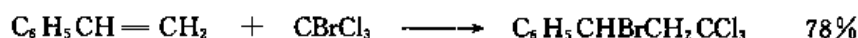
例一 在过氧化物催化下，氯仿与烯烃反应时，优先发生 C—H 断裂。



例二 若利用三氯化铁及安息香为催化剂，则 CHCl_3 发生 C—Cl 断裂，生成 1, 1, 2-三氯代烷，它是合成不饱和醛的重要中间体^[2]。

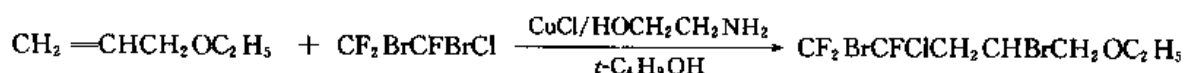


例三 在过氧化乙酰的存在下，苯乙烯与三氯溴甲烷加成生成 1, 1, 1-三氯-3-溴-3-苯丙烷^[4]。



许多含氟的多卤化物亦可对烯烃加成。若反应在氯化亚铜-乙醇胺存在下，于叔丁醇中进行，可以减少调聚等副反应，甚至丙烯醚、丙烯腈等活性烯烃亦能顺利反应^[5]。

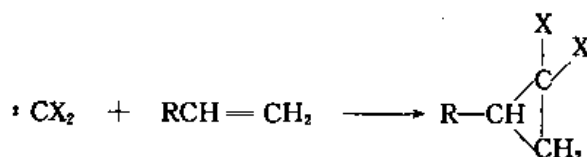
例 1, 2-二溴-1-氯-1, 2, 2-三氟乙烷可与乙基丙烯醚顺利反应^[5]。



参 考 文 献

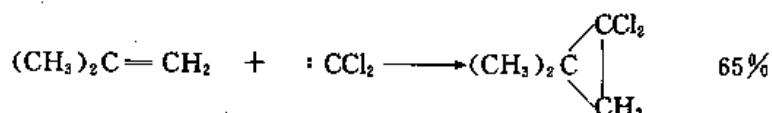
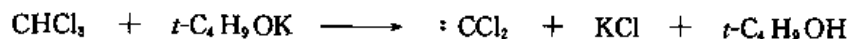
- 1 Asscher M, Vofsi D. *Chem. Ind.* 1962, 209
J. Chem. Soc. 1963, 1887
- 2 Vofsi D, Asscher M. *Org. Syn. Coll. Vol.* 1973, 5, 1076
- 3 Kharasch M S et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1947, 69, 1100
- 4 Kharasch M S et al. *ibid.*, 1947, 69, 1105
- 5 Donald J et al. *Tetrahedron Lett.* 1966, 5163
Brace N O. *J. Org. Chem.* 1962, 27, 3033

4.3.8 法 卤代卡宾与烯烃的加成

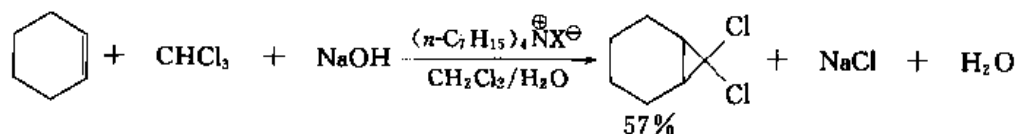


卤代卡宾与烯烃加成是合成卤代环丙烷的主要方法。卤仿与碱的反应是制备二卤卡宾的简便方法，若在烯烃存在时，即生成二卤环丙烷。但当烯烃分子中带有对碱敏感的基团，或亲核性较弱的烯烃如乙烯、四氯乙烯等，则不能获得满意结果^[1]。常用的碱性试剂为乙醇钠、叔丁醇钾或烷基锂等。新近报道，利用相转移反应可用氢氧化钠水溶液作碱，不仅试剂易得，而且操作简便^[2]。

例一 2,2-二氯-1,1-二甲基环丙烷的合成^[1]。

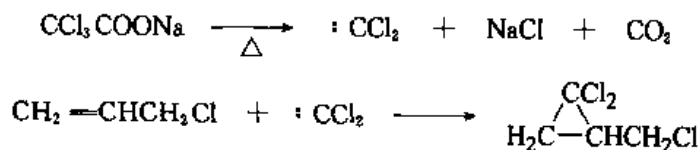


例二 在相转移催化剂四正庚基铵盐存在下，烯烃、氯仿的二氯甲烷溶液与氢氧化钠水溶液进行双相反应，即可获得加成物^[2]。



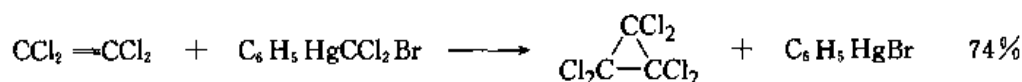
三卤乙酸盐的热裂亦是二卤卡宾的有效来源，反应在中性条件下进行，若烯分子中带有对碱敏感的基团亦无影响^[3]。

例 丙烯卤化物具有能与碱反应的卤素，但它可与三卤乙酸盐热裂所生成的二卤卡宾顺利反应^[3]。

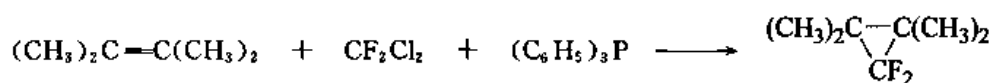


三卤甲基苯汞热解生成的二卤卡宾具有较高的活性，它们能与亲核性较弱的烯烃顺利反应，同时它亦是二氟卡宾的重要来源^[4]。

例一 四氯乙烯是亲核性能较弱的烯烃，但它可与二氯溴甲基苯汞热解所生成的二氯卡宾反应^[4]。

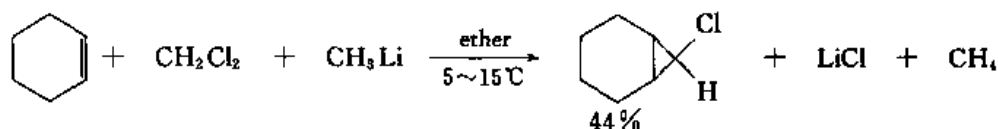


例二 二氟二卤甲烷与三苯基膦亦是二氟卡宾的方便来源。反应在中性条件下进行，适用于带有对碱敏感基团的烯烃的合成^[5]。

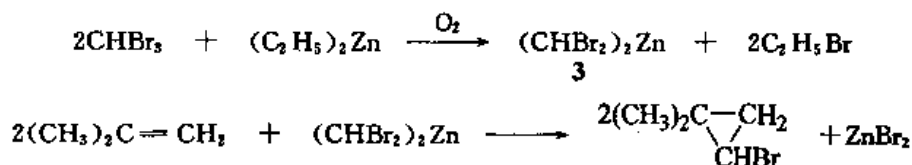


一卤卡宾不易由上述方法获得，但文献逐渐报道了多种产生一卤卡宾的良好方法。

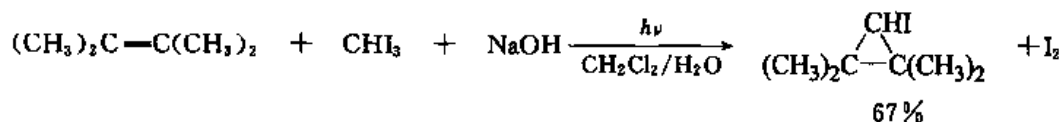
例一 一氯卡宾可由二氯甲烷与甲基锂在乙醚中反应制得，当有烯烃存在时即发生加成^[6]。



例二 由于一溴卡宾不易获得，常用二溴环丙烷半还原来合成一溴环丙烷。利用乙基锌与溴仿在氧存在下反应，可方便地获得一溴类卡宾 (3)，它与烯烃反应，以 68%~87% 产率生成溴丙烷^[7]。



例三 在光引发下，碘仿的二氯甲烷溶液与氢氧化钠水溶液进行双相反应可生成一碘卡宾，若有烯烃存在，即迅速发生加成^[8]。

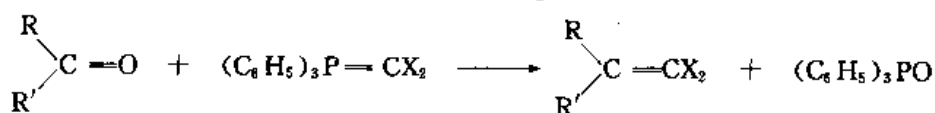


参 考 文 献

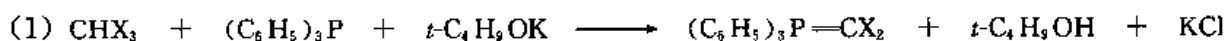
- 1 Parham W E. *Org. Reactions*. 1963, **13**: 56
- 2 Dehmloew E V. *Tetrahedron Lett.* 1976, 97
- Mathias R, Weyerstahl P. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1974, **13**: 132
- 3 Wagner W M. *Proc. Chem. Soc.* 1959, 229
- 4 Seyferth D. *Acc. Chem. Res.* 1972, **5**: 65
- Seyferth D, Hopper S P. *J. Org. Chem.* 1972, **37**: 4070
- 5 Burton D J, Nae D G. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, **95**: 8467
- 6 Dilling W L, Edamura F Y. *J. Org. Chem.* 1967, **32**: 3492
- 7 Miyano S et al. *Chem. Commun.* 1975, 364
- 8 Marolewski T A, Yang N C. *Org. Syn.* 1972, **52**: 132

4.4 缩合反应

4.4.1 法 醛、酮与 α -卤代磷叶立德的缩合 (Wittig 反应)

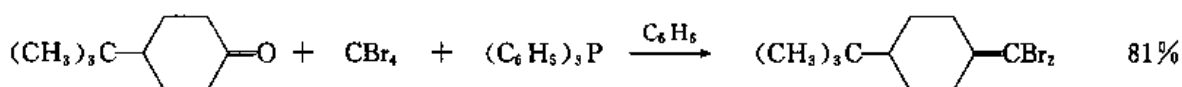


卤代磷叶立德与醛、酮缩合是合成卤代乙烯的一种方法。特别是由二卤磷叶立德可以合成用其他方法难以制得的 1, 1-二卤乙烯。二卤磷叶立德可用多种方法获得：①在强碱存在下，由卤仿与三苯基膦反应^[1]；②由四卤化碳与三苯基膦^[2]、或六甲基磷酰三胺反应^[3]；③由三卤乙酸钠与三苯基膦反应制得^[4]。

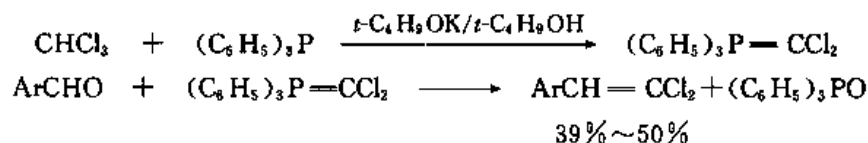


醛与二卤磷叶立德极易反应，但酮反应时，只有非位阻酮才能顺利反应。因此，本法可用于有位阻羰基存在时，非位阻羰基的选择缩合^[5]。

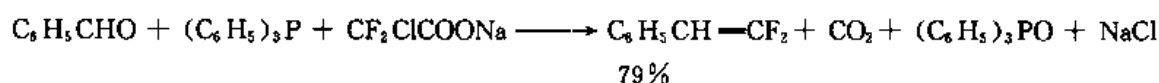
例一 在氮气下，4-叔丁基环己酮与四溴化碳及三苯基膦于苯中回流，即能顺利反应。而 2-甲基环己酮由于 2-位甲基的位阻，使它不能与二卤磷叶立德缩合^[6]。



例二 1, 1-二氯芳乙烯的合成^[6]。

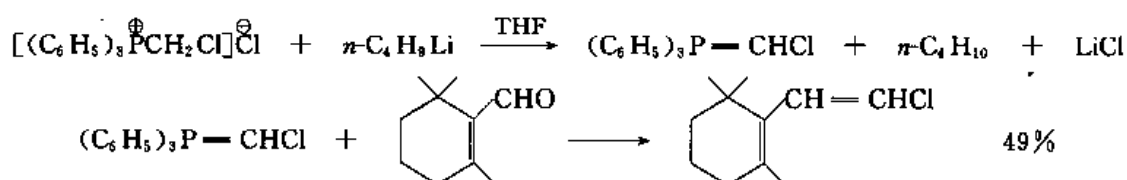


例三 三卤乙酸钠法特别适用于合成二氟磷叶立德^[7]。



一卤磷叶立德可由氯甲基膦盐与强碱作用制得，它亦能与醛、酮反应生成卤代乙烯^[8]。

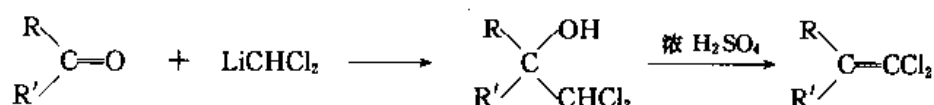
例 一氯磷叶立德与 β -环柠檬醛的缩合^[8]。



参 考 文 献

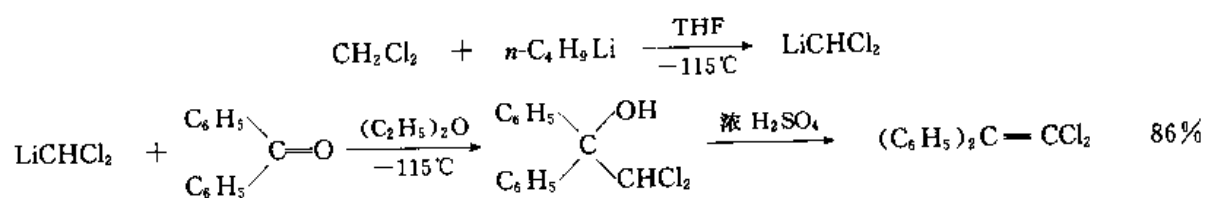
- 1 Speziale A J, Ratts K W. *J. Am. Chem. Soc.* 1962, **84**: 854
Yamanaki H et al. *Bull. Chem. Soc. Japan*. 1968, **41**: 756
- 2 Ramirez F et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1962, **84**: 1745
Ralinowitz R, Marcus R. *ibid.* 1962, **84**: 1312

4.4.2 法 醛、酮与二氯甲基锂的缩合



二氯甲烷与丁基锂在四氢呋喃中，于低温下反应，生成二氯甲基锂，它与醛、酮加成，以 64%~84% 的产率生成醇，继而用浓硫酸脱水，是 1, 1-二氯乙烯的另一种良好的合成方法^[1]。

例 1, 1-二氯-2, 2-二苯乙烯的合成^[2]。



参 考 文 献

- 1 G. Köbrich et al. *Ber.* 100 961 (1967); 106 2610 (1973); *Angew. Chem. Int. Ed.* 11 473 (1973)
- 2 G. Köbrich et al. *Ber.* 99 689 (1966)

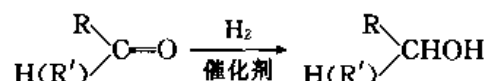
(吴露玲 黄 宪)

第5章 醇 和 酚

5.1 还原反应

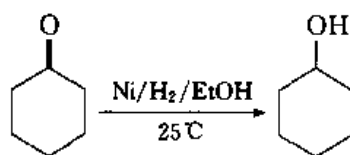
醇可以由多种含氧化合物如醛、酮、环氧化物、羧酸及其衍生物、酚、醌的还原而制得。其中，以醛、酮的还原最为重要。醛、酮的还原可以采用多种方法：催化氢化法具有经济、简便的特点（5.1.1法）；化学还原法是广为应用的方法，新的还原剂层出不穷，使还原反应具有反应条件温和、选择性好的特点（5.1.2法，5.1.3法）；醛分子间的氧化-还原反应是一种较特殊的合成某些醇的简便的方法（5.1.4法）；醛、酮的双分子还原法是合成 α -二醇的重要方法（5.1.5法）。环氧化物可由烯与过酸反应而制得，因此，环氧化物的还原开环成醇的反应可看作烯烃间接加水的一种方法（5.1.6法）。羧酸及其衍生物的还原是合成伯醇的一种方法（5.1.7法）。酚的还原是合成环己醇的重要方法（5.1.8法）。醌的还原是合成苯系及萘系邻、对二元酚的方法（5.1.9法）。

5.1.1 法 醛、酮的催化氢化

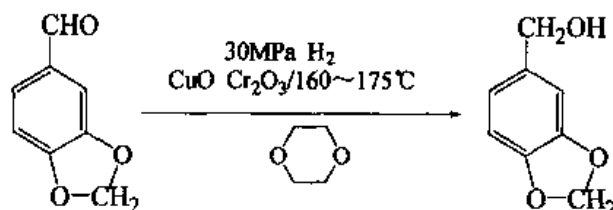


催化氢化法可以使醛、酮顺利地还原成醇。常用的催化剂有活性镍、钨、铂、氧化铝或氧化铬与其他金属（如铜、锌）组成的复合催化剂。用活性镍、钨、铂作为催化剂时，氢化反应可以在室温（或稍高）和较低的氢气压力下进行^[1-2]；而用氧化铬组成的复合催化剂时，氢化反应往往要求在比较强烈的条件下进行^[3]。

例一 在乙醇中，用活性镍作催化剂，于25℃和0.1MPa的氢压下，环己酮被迅速地还原成环己醇^[1]。

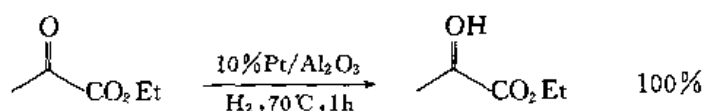


例二 在1,4-二氧杂环己烷，用 $\text{CuO} \cdot \text{Cr}_2\text{O}_3$ 作催化剂，需要在较高的温度和压力下还原胡椒醛成胡椒醇^[3]。



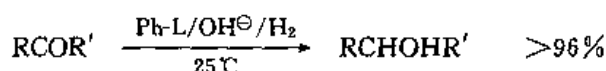
一般而言，用催化氢化法对有其他易被还原的官能团存在下的醛、酮的选择性还原是比较困难的。但是，如能选择适当的催化剂及反应条件，选择性还原还是可能的^[4,5]。

例 用铂和氧化铝作催化剂，在70℃进行催化氢化时，可供酮基选择性还原，而酯基不被还原^[4]。

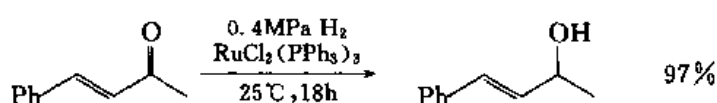
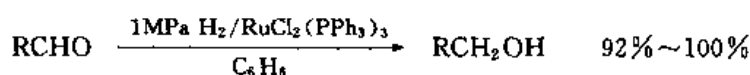


均相催化氢化已成功地用于醛、酮的还原。所用的催化剂是钌、铑、铱等金属的络合物^[6~9]。

例一 在强碱性条件下，用铑络合物作催化剂，一些脂肪和芳香酮易被还原成相应醇^[6]。

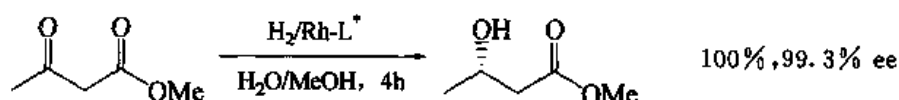


例二 钌和铱的络合物能顺利地使醛、酮还原成醇^[7,9]。



若采用手性配体的铑、钌络合物作催化剂，则可进行酮的不对称还原，生成光学活性的醇^[10~14]。

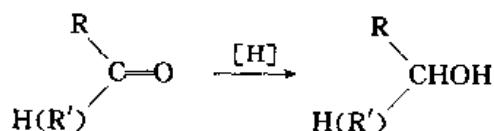
例 用手性钌络合物作催化剂，乙酰乙酸乙酯进行不对称氢化可生成 β -羟基酯^[10]。



参 考 文 献

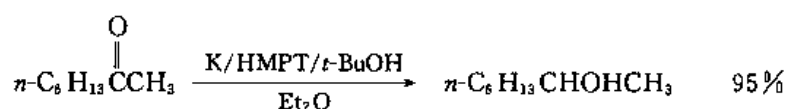
- 1 Nishimura S. *Bull. Chem. Soc. Japan*. 1959, **32**, 61
- 2 Kindler K, Helling H G, Sussner E. *Ann. Chem.* 1957, **605**, 200
- 3 Reeve W, Sterling J D. *J. Am. Chem. Soc.* 1949, **71**, 3657
- 4 Leblond C, Andrews A T, Sun Y K. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, **121**, 4920
- 5 Hofmann K, Chen C, Bridgwater A et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1947, **89**, 191
- 6 Cargano M. *J. Organometal. Chem.* 1977, **129**, 239
- 7 Kaneda K, Mzugiaki T. *Organometallics*, 1996, **15**, 3247
- 8 Ohno K, Tsuji J. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, **90**, 99
- 9 Coffery B S. *Chem. Commun.* 1967, 923
- Strohmeier V, Steigerwald H. *J. Organometal. Chem.* 1977, **129C**, 43
- Tsuji J, Suzuki H. *Chem. Lett.* 1977, 1085
- 10 Burk M J, Harper T P, Kaberg C S. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, **117**, 4423
- 11 Hayashi T, Mise T, Kumada M. *Tetrahedron Lett.* 1976, **17**, 4351
- 12 Kitamura M, Tokunaga M, Noyori R. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, **117**, 2931
- 13 Doucet H, Noyori R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1998, **37**, 1703
- 14 Ohkuma T, Noyori R. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, **117**, 2675

5.1.2 法 醛、酮的还原



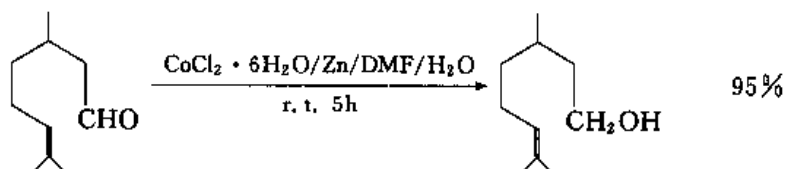
(1) 用金属还原剂还原 醛、酮可被多种金属还原剂还原成醇。在六甲基磷酰四胺和质子溶剂（如 $t\text{-C}_4\text{H}_9\text{OH}$ 、 CH_3OH ）中，用碱金属还原醛、酮，高产率地生成相应的醇^[1]。

例 2-辛醇的合成^[1]。

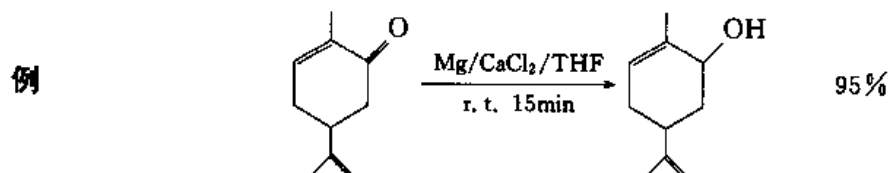


活性锌粉以及锌粉与氯化物组成的复合体系能有效地将醛、酮还原成相应的醇^[2]。

例 锌粉/二氯化钴、锌粉/二氯化镍或锌粉/四氯化钛均能将醛、酮还原成醇^[2]。

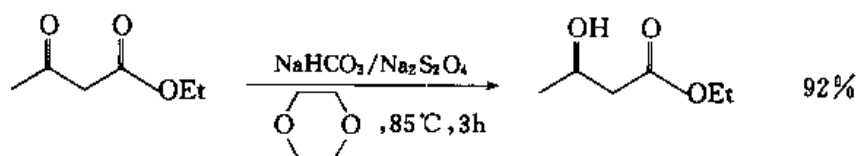


金属镁与二氯化钙在四氢呋喃中，能迅速将环酮还原成相应的醇^[3]。

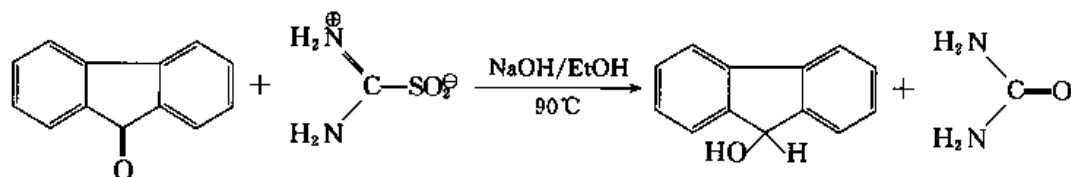


(2) 用硫代硫酸钠和二氧化硫脲还原 硫代硫酸钠、二氧化硫脲是十分有效而经济的试剂，它能还原各种酮成相应的醇^[4,5]。

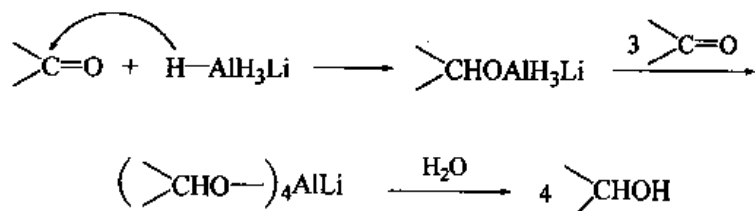
例一 硫代硫酸钠在二氧杂环己烷中，碳酸氢钠存在下，能对含有酮基和酯的化合物进行选择还原成相应的醇^[4]。



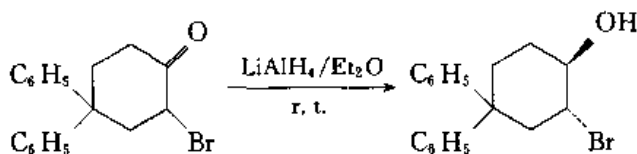
例二 在乙醇中，于碱性条件下，二氧化硫脲能还原茚酮成相应的醇^[5]。



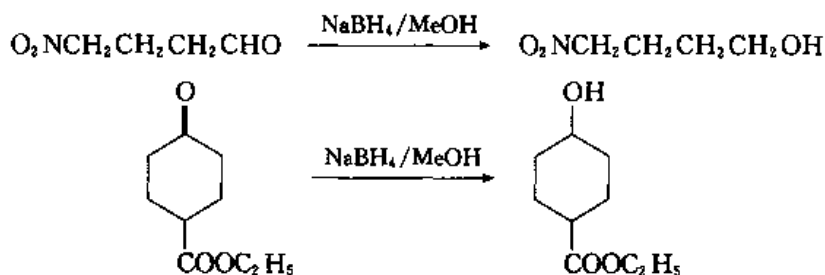
(3) 用金属氢化物还原 金属氢化合物已被广泛地用于还原醛、酮成醇。氢化铝锂是最常用的还原剂，它不但能还原醛、酮，甚至也能还原羧酸成相应的醇。由于氢化铝锂还原性极强，因此，对官能团的选择还原比较差。用氢化铝锂作还原剂，反应在严格的无水条件下，在非质子性溶剂（如乙醚、四氢呋喃或二氯甲烷）中进行。还原反应是按氢负离子转移的亲核加成反应机理进行的，四个氢负离子均能被利用，最后生成烷氧基铝锂，经水解后即得到醇。



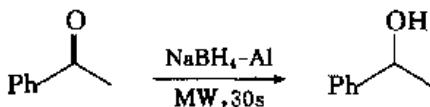
93%生成反式-2-溴-4,4-二苯基环己醇^[6]。



水要求。

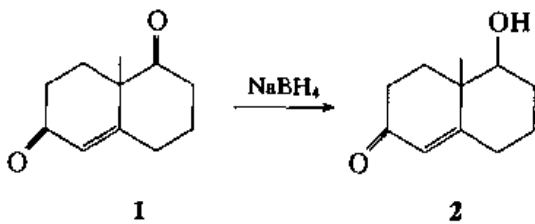
成 4-乙氧羰基环己醇^[7]。

文献报道,采用微波辐射,用硼氢化钠-铝体系能快速地将酮还原成醇^[8]。



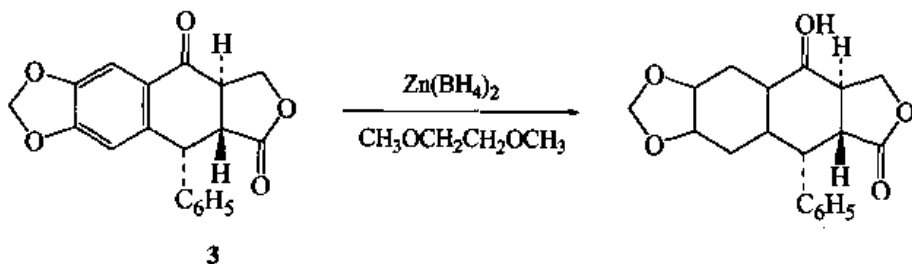
的选择性还原。

例 化合物 (1) 用一当量硼氢化钠处理, 生成化合物 (2)^[9]。



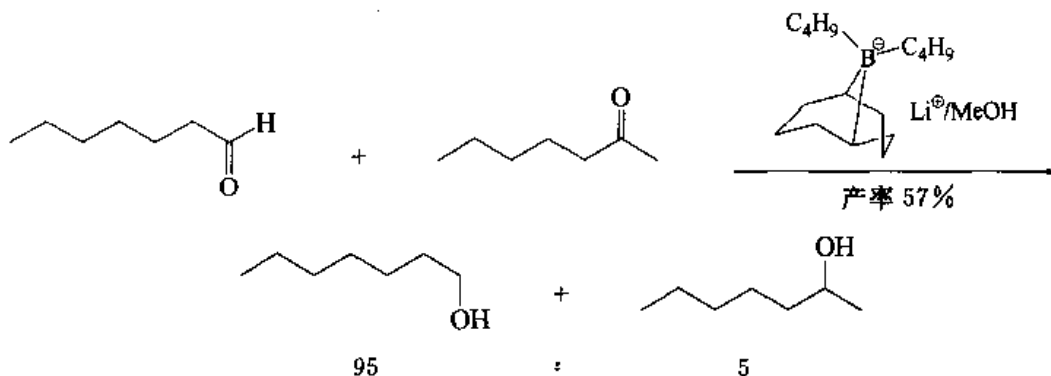
醛、酮化合物的还原^[10,11]

中的羰基还原，而内酯环不受影响^[11]。

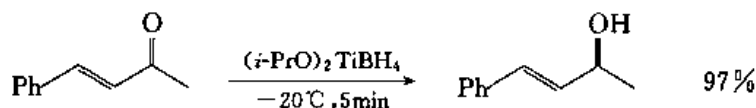


硼氢化四丁基铵^[12]，硼氢化二乙基苯基胺^[13]，含多硫代硼氢化钠 (NaBH_2S_3)^[14]、硼氢化四甲基铵^[15]、氰基硼氢化四丁基铵 [$\text{Bu}_4\text{NBH}_3\text{CN}$]^[16] 以及二丁基-9-硼双环 [3.3.1] 壬烷锂盐^[17] 等都是选择性还原剂。

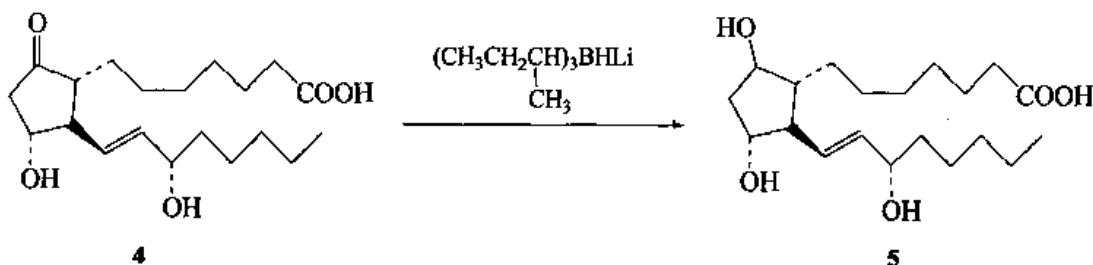
例一 二丁基-9-硼双环 [3.3.1] 壬烷锂盐能在酮存在下对醛进行选择还原。



例二 硼氢化二异丙醇钛 [$(i\text{-PrO})_2\text{TiBH}_4$] 也能快速地将酮，甚至酸还原成相应的醇^[18]。

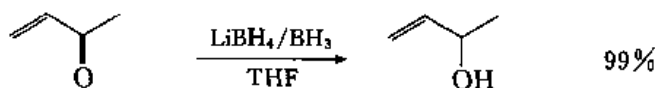


例三 三仲丁基硼氢化锂，由于仲丁基的位阻，显示了极佳的立体选择性。如前列腺素 PGE_2 (4) 的酮基还原时，试剂完全从位阻最小的环戊烷环的 β 位接近，因此，仅生成 PGE_2 (5)，而没有其差向异构体生成^[19]。



硼氢化锂/硼烷体系、吡咯硼氢化锂都能有效地将酮还原成醇^[20]，特别是用硼氢化锂/硼烷还原 α, β -不饱和酮时，几乎定量得到相应的醇。

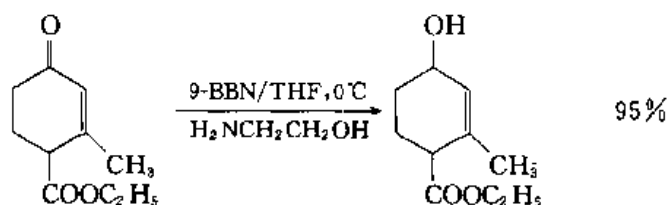
例 在 THF 中，3-烯-2-丁酮被硼氢化锂/硼烷还原，以 99% 的产率生成 3-烯-2-丁醇^[20]。



关于 α, β -不饱和醛、酮，应用硼氢化钠作还原剂时，往往有一定比例的饱和醇副产物生成^[21]。氰基硼氢化钠虽然能选择性地还原脂肪族 α, β -不饱和醛、酮成 α, β -不饱和醇，但还原环状 α, β -不饱和酮时，生成不饱和醇和饱和醇的混合物^[22]。还原 2-环戊烯酮时，应用氯化铝可以减少饱和醇副产物^[23]；同样，用氢化二异丁基铝作还原剂，也可高产率地生成不饱和醇，但氢化二异丁基铝还原开链 α, β -不饱和酮时，还是有一定数量的饱和醇副产物生成^[24]。另外，氢化铝及氢化二异丁基铝的还原性强，它们能还原同一分子中的其他易还原官能团。9-硼双环 [3.3.1] 壬烷 (9-BBN) 是较好的选择性还原剂，它不仅迅速地还原各种结构的 α, β -不饱和醛、酮，产率几乎定量，而且其他易还原基团 (如 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOR}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{N}=\text{N}-$ 、卤

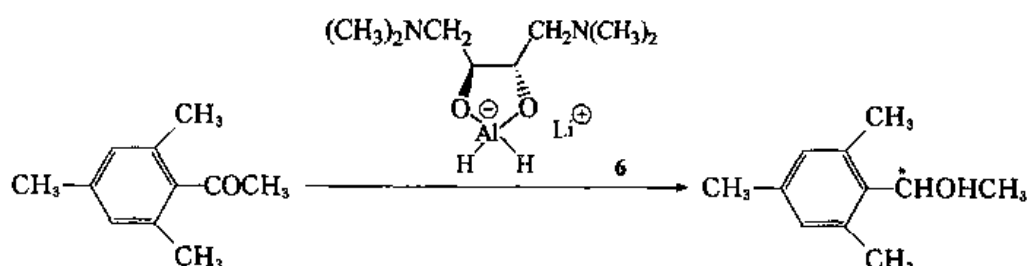
素等)的存在亦不受到影响^[25]。

例 将化学计量的 9-BBN 的四氢呋喃溶液滴加到 3-甲基-4-乙氧羰基环己烯-2-酮中, 还原反应迅速发生, 可生成 95% 产率的醇^[25]。

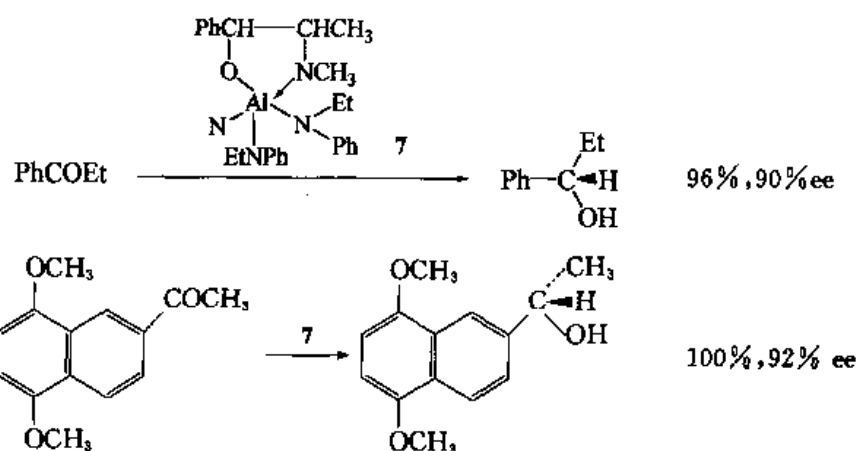


若使用手性金属氢化物试剂, 可提供酮的不对称还原的新方法^[26]。

例 由 (2S, 3S)-1,4-双(二甲氨基)-2,3-丁二醇与氢化铝锂作用生成的手性氢化试剂 (6), 可将 1,3,5-三甲苯乙酮还原, 生成的 S-构型醇, 光学纯度可达 75%^[26]。

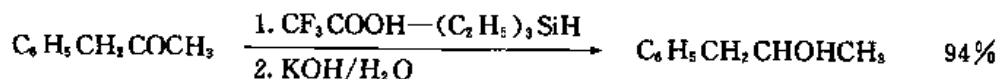


氢化铝锂与 (-)-N-甲基麻黄素及 N-乙基苯胺形成的手性试剂 (7) 与芳基烷基酮反应, 可立体选择地还原成醇^[27], 并能使 α, β -不饱和酮还原成旋光活性的烯丙醇^[28]。



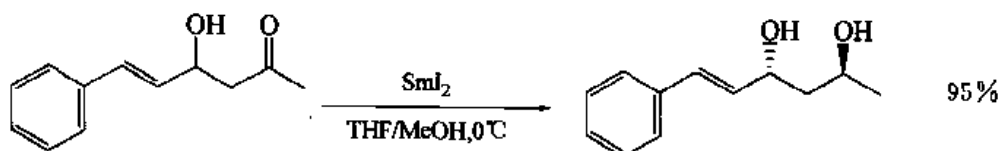
醛、酮在离子对氢化试剂 (如三乙基硅烷-三氟乙酸) 的作用下, 可以被还原。首先生成相应醇的三氟乙酸酯, 继而用碱处理, 生成醇^[29]。

例 由甲基苄基酮合成 1-苯-2-丙醇^[29]。



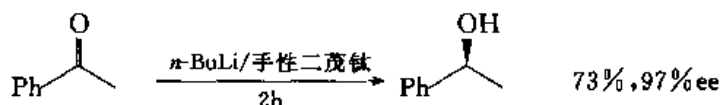
(4) 用其他还原剂还原 二碘化钐也是优良的还原试剂, 能快速、高产率还原醛、酮成相应的醇^[30]。

例 非共轭烯酮用二碘化钐还原, 烯基不受影响^[33]。

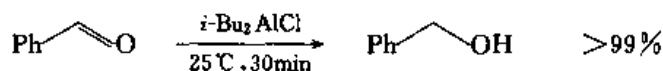


金属有机化合物如正丁基锂、丁基锡、氯化二异丁基铝也能还原醛、酮。在手性试剂存在下还原不对称酮时，产物的光学纯也很高^[31~37]。

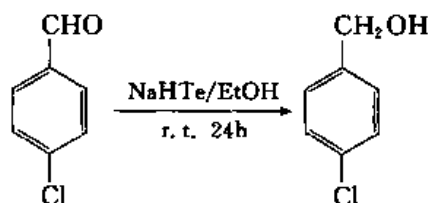
例一 在手性二茂钛存在下，苯乙酮被正丁基锂还原成 α -苯乙醇^[31]。



例二 氯化二异丁基铝在室温下可迅速使苯甲醛还原成苯甲醇^[37]。



例三 碲氢化钠也能将对氯苯甲醛还原成对氯苯甲醇^[38]。

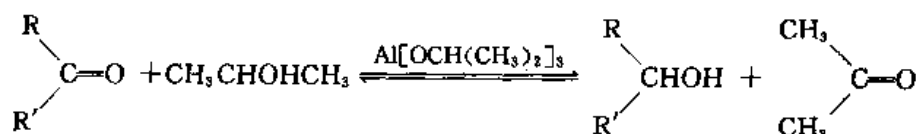


参 考 文 献

- 1 Lurcheveque M, Cuvigny T. *Bull. Soc. Chim. France*. 1973, 1445
- 2 Cho B T, Chun Y S. *T. Asymmetry*. 1994, 5: 1147
- 3 Baruah R N. *Indian J. Chem.* 1994, 33B (2): 182
- 4 Baruah R N. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33: 5417
- 5 Camps P, Estiarte M A, Vazquea S. *Synth. Commun.* 1995, 25: 1287
- 6 Bordoloi M. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34: 1681
- 7 Singh J, Dhillon R S. *Synth. Commun.* 1998, 28: 2253
- 8 Nakagawa K, Minami K. *Tetrahedron Lett.* 1972, 13: 343
- 9 Morey J, Saa J M. *Tetrahedron*. 1993, 49: 105
- 10 Bordwell F G, Frame R R, Strong J G. *J. Org. Chem.* 1968, 33: 3385
- 11 Carruthers W. *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, London, 1971, 356
- 12 Varma R S, Saini R K. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38: 4337
- 13 Cocher J D, Halsall T G. *J. Chem. Soc.* 1957, 3441
- 14 Firouzabadi H, Tamami B, Goudarzian N. *Synth. Commun.* 1991, 21: 2275
- 15 Ranu B C, Das A R. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33: 2361
- 16 Firouzabadi H, Zeynizadeh B. *Bull. Chem. Soc. Japan*, 1997, 20: 155
- 17 Gensler W J, Johnson F, Sloan A D B. *J. Am. Chem. Soc.* 1960, 82: 6074
- 18 Firouzabadi H, Afsharifar G R. *Bull. Chem. Soc. Japan*. 1995, 68: 2595
- 19 Salunkhe A M, Burkhardt E R. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38: 1519
- 20 Lalancette J M. *Synthesis*. 1972, 526
- 21 Pansare S V, Rawi R G. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36: 5959
- 22 Hutchins R O, Kandasamy D. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95: 6131
- 23 Yamamoto Y, Toi H, Sonoda A et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1976, 98: 1965
- 24 Ravikumar K S, Baskaran S, Chandrasekaran S. *J. Org. Chem.* 1993, 58: 5981
- 25 Ravikumar K S, Sinha S, Chandrasekaran S. *J. Org. Chem.* 1999, 64: 5841
- 26 Ravikumar K S, Chandrasekaran S. *J. Org. Chem.* 1996, 61: 826
- 27 Wolker E R H. *Chem. Soc. Rev.* 1976, 5 (1): 23
- 28 Arase A, Hoshi M, Yamaki T et al. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1994, 855
- 29 Fisher G B, Singaram B. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33: 4533
- 30 Johnson M R, Rickborn B. *J. Org. Chem.* 1970, 35: 1041

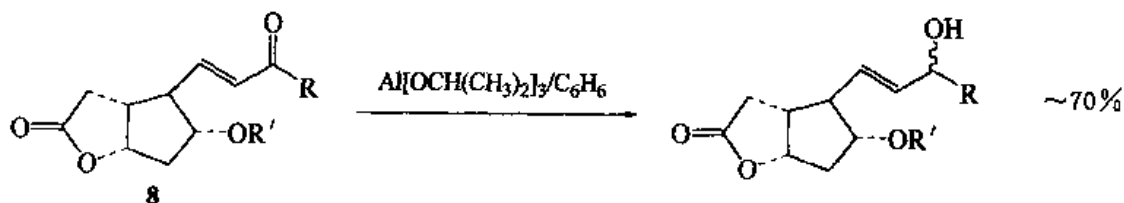
- 22 Hutchins R O, Kandasamy D. *J. Org. Chem.* 1975, **40**: 2530
- 23 Brown H C, Hess H M. *J. Org. Chem.* 1969, **34**: 2206
- 24 Wilson K E, Seidner R T, Masamune S. *Chem. Comm.* 1970, 213
- 25 Krishnamurthy S, Brown H C. *J. Org. Chem.* 1977, **42**: 1197
- 26 Meyers A J, Kendall P M. *Tetrahedron Lett.* 1974, **15**: 1337
- Jacequet I, Vigneron J P, *Tetrahedron Lett.* 1974, **15**: 2065
- Seebach D, Daum H. *Ber.* 1974, **107**: 1748
- 27 Hutchins R O, Markowitz M. *Tetrahedron Lett.* 1980, **21**: 813
- Fleet G W J, Harding P J C. *Tetrahedron Lett.* 1981, **22**: 1072
- 28 Terashima S, Tanno N, Koga K. *Chem. Lett.* 1980, 981
- Terashima S, Tanno N, Koga K. *Tetrahedron Lett.* 1980, **21**: 2749
- 29 Kursanov D N, Parnes Z N, Loim N M. *Synthesis* 1974, 633
- 30 Keck G E, Wayer C A, Sell T et al. *J. Org. Chem.* 1999, **64**: 2172
- 31 Carter M B, Buchwald S L. *J. Am. Chem. Soc.* 1994, **116**: 11667
- 32 Hoji M, Hosomi A. *Tetrahedron Lett.* 1995, **36**: 571
- 33 Ooi T, Takahashi M, Maruoka K. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, **118**: 11307
- 34 Kamiura K, Wada M. *Tetrahedron Lett.* 1999, **40**: 9095
- 35 Shibata I, Yoshida T, Kawakami T et al. *J. Org. Chem.* 1992, **57**: 4049
- 36 Kawakami T, Shibata I. *Tetrahedron Lett.* 1994, **35**: 8625
- 37 Cha J S. *Synlett.* 1995, 1055
- 38 Yamashita M, Tanaka Y. *Appl. Organomet. Chem.* 1996, **10**: 791

5.1.3 法 醛、酮被醇铝还原 (Meerwein-Ponndorf-Verley 反应)

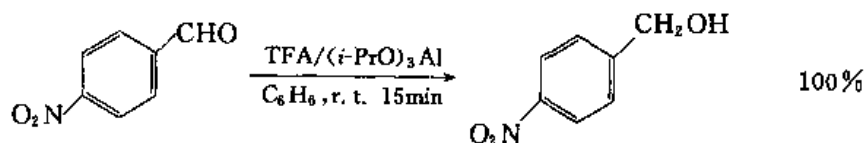


醛、酮用醇铝还原成相应的醇是熟知的 (Meerwein-Ponndorf-Verley 反应)^[1]。这是仲醇氧化成酮的逆反应。通常,用过量的试剂和从反应体系中除去低沸点的丙酮可以使还原反应完全。一般情况下,用本法还原醛、酮产率是好的。本法对于含有双键、硝基、酯基、卤素等官能团的醛、酮,可进行选择性还原。

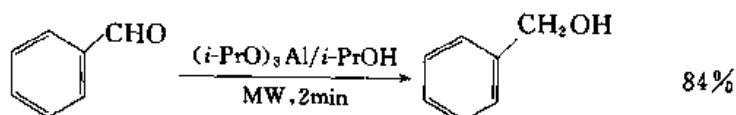
例一 化合物 (8) 与过量的异丙醇铝在苯或甲苯中回流,继而用酸分解,生成相应的醇^[2]。



例二 在苯中,对硝基苯甲醛与异丙醇铝于室温下作用,定量生成对硝基苯甲醇^[3,4]。

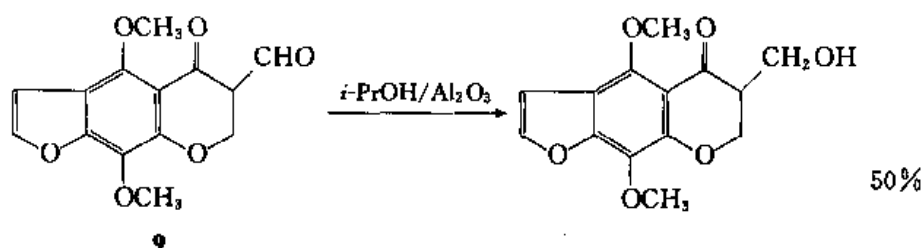


例三 在微波 (MW) 作用下,采用异丙醇铝作还原剂,仅 2min 就能完成反应^[5]。

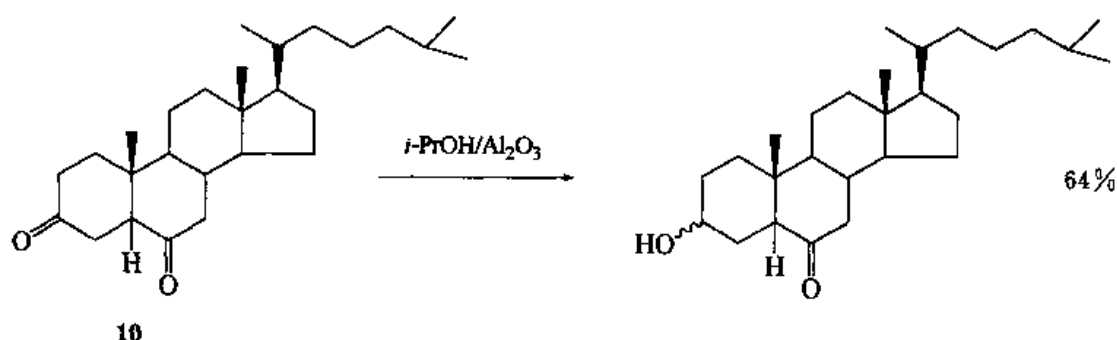


若在脱水铝胶上，异丙醇能在十分温和的条件下迅速还原醛成相应的醇。此方法的优点在于仅需使用稍过量的异丙醇，因而消耗低；产品易分离、纯化，选择性好。

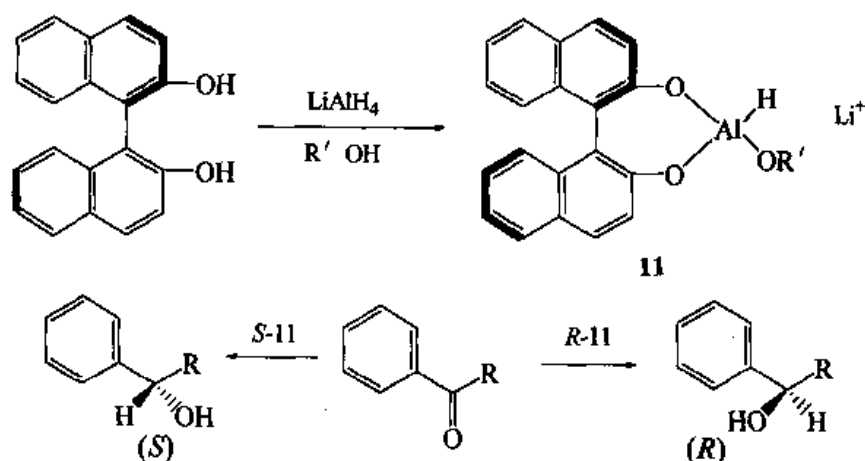
例一 化合物 (9) 用经典的异丙醇铝还原法不发生还原反应；用硼氢化钠或氢化二异丁基铝或氰基硼氢化钠还原时，则与醛共轭的双键连同醛基一起被还原；而采用脱水铝胶上的异丙醇作还原剂时，仅醛基被还原^[3]。



例二 对甾族二酮，脱水铝胶上的异丙醇仅选择性地还原 3-位的羰基，而其他位置上的羰基不受影响。如下式甾三酮 (10) 的 6-位上的羰基不被还原^[6]。



S 或 R 型联萘酚与氢化铝锂形成的手性试剂 (11)，可使芳基烷基酮及 α, β -不饱和酮进行不对称还原。反应具有较高的立体选择性，而且 S 型手性试剂生成 S 型醇，R 型手性试剂生成 R 型醇。该方法已广泛用于天然产物的合成^[7~9]。



参 考 文 献

- 1 Wilds A L. *Org. Reactions*. 1944, 2: 178
- 2 Bowler J. *Synth. Commun.* 1974, 4: 211
- 3 Akamanchi K G, Varalakshmy N R. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36: 3571
- 4 Akamanchi K G, Varalakshmy N R, Chaudhari B A. *Synlett.* 1997, 371
- 5 Barbry D, Torchy S. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38: 2959
- 6 Posner G H, Runquist A W. *Tetrahedron Lett.* 1975, 16: 3601

Posner G H. *J Org Chem.* 1977, **42**: 1202

7 Noyori R, Tomino I, Tanimoto Y. *J. Am. Chem. Soc.* 1979, **101**: 3129

8 Ishiguro M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1981, 115

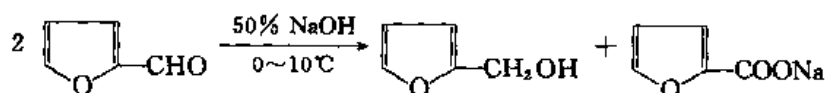
9 Nishizawa M, Yamada M, Noyori R. *Tetrahedron Lett.* 1981, **22**: 247

5.1.4 法 醛分子间氧化还原 (Cannizzaro 反应)



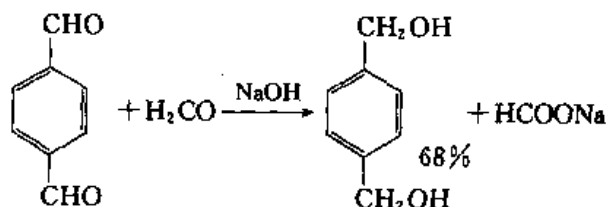
没有 α -氢原子的醛在碱的作用下生成醇和相应羧酸盐的反应称为 Cannizzaro 反应^[1]。在反应中,一分子醛被还原,另一分子的醛被氧化。因此,醇的收率按原料醛总量计是比较低的。但是,由于本合成法不需特殊试剂及设备,操作手续十分简便,因此仍有一定的实用价值。特别是借以合成芳香醇、杂环醇以及脂肪族多羟基化合物。对环上带有烷基、卤素、羟基、甲氧基和硝基的芳醛,在反应中,这些取代基均不受影响。

例 呋喃甲醛是从含有多缩戊糖的许多农副产品中易得的原料。用浓碱在低于室温下处理呋喃甲醛,即可方便地制得呋喃甲醇^[2]。

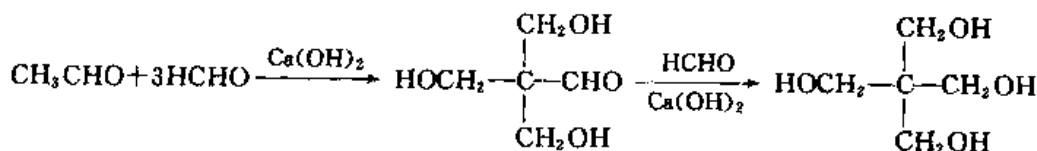


若采用两个不同的醛之间进行反应,称为交叉的 Cannizzaro 反应。在合成上有意义的是反应的一个组分通常是甲醛,它易被氧化成甲酸,而另一组分的醛被还原成醇。

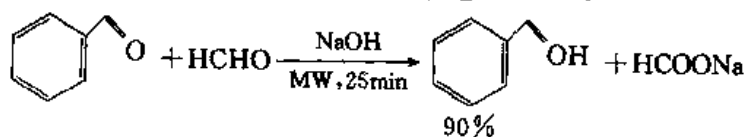
例一 对苯二甲醛与过量甲醛在氢氧化钠存在下反应,生成对苯二甲醇^[3]。



例二 在氢氧化钙存在下,甲醛和乙醛反应合成季戊四醇。反应过程中,首先发生交叉的羟醛缩合反应,乙醛中的 α -氢原子被羟甲基取代,最后三羟基乙醛与甲醛间发生交叉的 Cannizzaro 反应,生成季戊四醇^[4]。



微波能加速 Cannizzaro 反应,如苯甲醛与甲醛生成苯甲醇和甲酸,在加热条件下需要 12 h,转化率为 50%,而用微波仅需 25 min,产率达 90%^[5]。



参 考 文 献

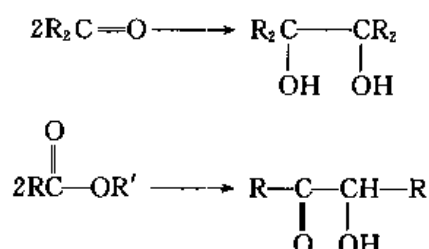
1 Geissman T A. *Org. Reactions* 1944, **2**: 94

2 Wilson W C. *Org. Syn., Coll.* Vol. 1941, **1**: 276

3 Hazlet S E, Jr. Bosmajian G, Estes J H et al. *J. Org. Chem.* 1964, **29**: 2034

- 4 Schurink H B J, *Org. Syn. Coll.* Vol. 1941, 1: 425
 5 Thakuria J A, Baruah M, Sandhu J S. *Chem. Lett.* 1999, 995

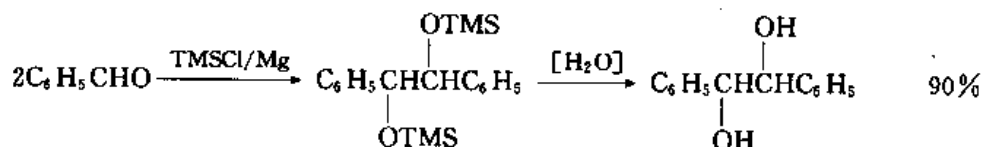
5.1.5 法 羰基化合物及酯的双分子还原偶联



羰基化合物及酯的双分子还原偶联是合成 α -二醇及 α -羟酮的重要方法。通常羰基化合物与镁汞齐或铝汞齐一起在苯中回流反应，即发生双分子还原偶联，生成频哪醇^[1]。一般情况下，产率中等。两种不同的羰基化合物可发生分子间的还原偶联，生成不对称频哪醇，但其产率往往是低的^[2]。在上述反应中，由于生成的频哪醇金属化合物不溶于苯中，成为一稠状物，往往使搅拌困难，影响反应。若采用铝汞齐作还原剂，反应在二氯甲烷或四氢呋喃中进行，则生成的醇铝可溶于这些溶剂中。这样，不但使操作方便，而且反应条件比较温和，频哪醇的产率也可以提高^[3]。

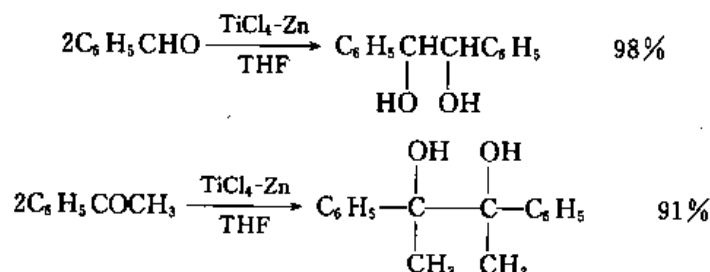
羰基化合物和镁、三甲基氯硅烷一起反应，首先生成频哪醇的三甲硅基醚，继而水解，可得高产率的频哪醇^[4]。

例 苯甲醛的双分子还原偶合^[4]。

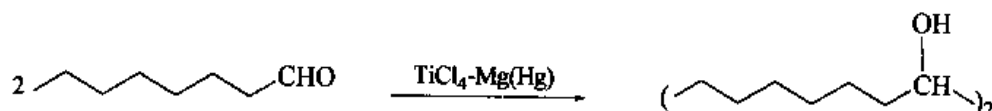


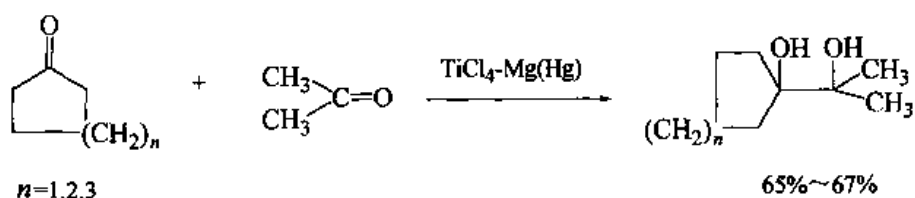
低价钛试剂、二氯化钪、二碘化钪是使羰基化合物还原偶联的有效试剂。采用这些方法，不仅产率高，而且有广泛的适用性。无论是脂肪族还是芳香族、开链的还是环状的羰基化合物，大多均能顺利地还原偶联^[5~12]。

例一 由四氯化钛和锌反应生成的低价钛适用于芳香族羰基化合物的还原偶联。如苯甲醛或苯乙酮的还原偶联^[5]。

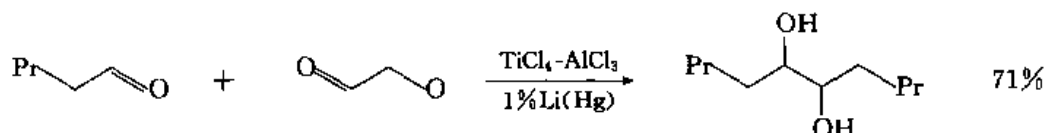


例二 由四氯化钛和镁汞齐形成的低价钛适用于大多数羰基化合物的还原偶联。如辛醛的还原偶联以及环酮与低分子量羰基化合物分子间的还原偶联^[6]。

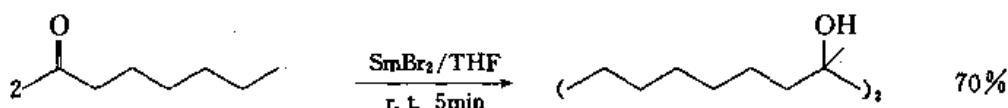




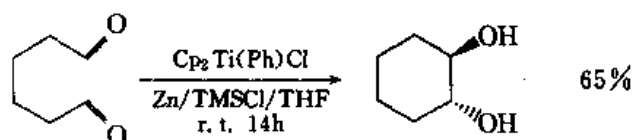
例三 烷基醛还原偶联成频哪醇^[11]。



例四 二溴化钐促进酮分子间的偶联，生成频哪醇^[7]。

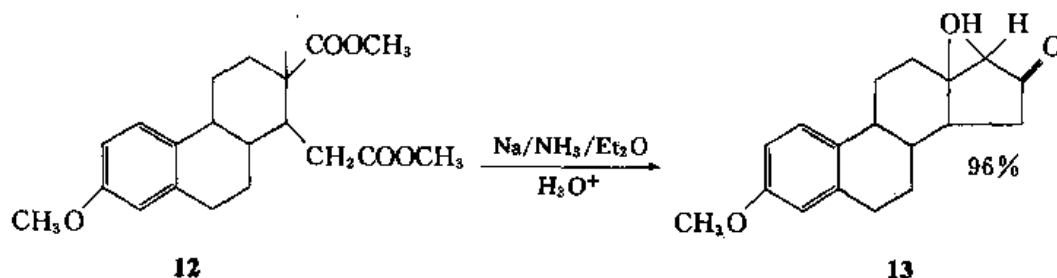


例五 在氯化苯基二茂钛催化下的 1,6-己二醛分子内偶联成 1,2-二羟基己二醇^[12]。



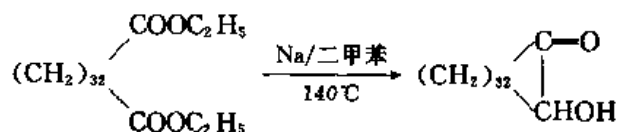
在惰性溶剂中羧酸酯与金属钠发生还原偶联反应，这是合成脂肪族 α -羟酮的重要方法^[13]。在甾族 α -羟酮的合成中，往往采用均相的钠-液氨-乙醚的还原体系，可能得到较好的结果^[14]。

例 将金属钠溶于 60% 的液氨和 40% 的乙醚中，然后加入化合物 (12) 的乙醚溶液进行反应。反应完成后，蒸去氨、酸化即得 α -羧酮 (13)^[14]。

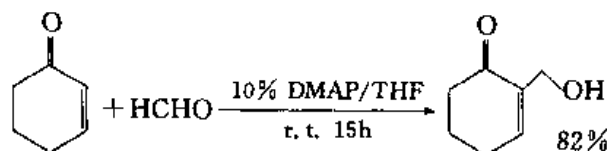


若用二元羧酸酯进行分子内的还原偶联，则可得到环状 α -羟酮^[15]。通过本法可有效地合成五元以上不同的碳原子数目的环状化合物，甚至三十个碳以上的大环化合物也容易地合成。

例一 三十四二酸二乙酯在二甲苯中与金属钠反应，继而用乙酸酸化，即制得 α -羟基环三十四酮^[16]。



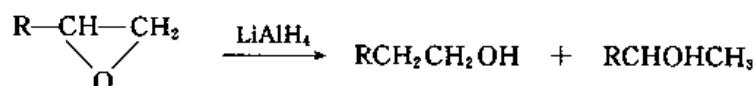
例二 醛与 α 、 β -不饱和酮及硅醇醚偶联，可生成醇^[17]。



参 考 文 献

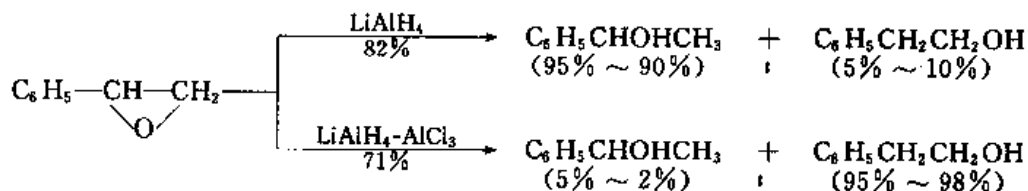
- 1 Adams R, Adams E W. *Org. Syn. Coll. Vol.* 1941, **1**: 459
Weber J E, Boggs A D. *J. Chem. Educ.* 1952, **29**: 363
- 2 Sands R D. *Tetrahedron*. 1965, **21**: 887
Botteron D G, Wood G. *J. Org. Chem.* 1965, **30**: 3871
- 3 Scheribmann A P. *Tetrahedron Lett.* 1970, **11**: 4271
- 4 Chan T H, Vinokur E. *Tetrahedron Lett.* 1972, **13**: 75
- 5 Mukaiyama T, Sato T, Hanna J. *Chem. Lett.* 1973, 1041
- 6 Corey E J, Danheiser R L, Chandrasekaran S. *J. Org. Chem.* 1976, **41**: 260
- 7 Ebrum A, Namy J L, Kagan H B. *Tetrahedron Lett.* 1993, **34**: 2311
- 8 Miyoshi N, Takeuchi S, Ohgo Y. *Chem. Lett.* 1993, 2129
- 9 Miyoshi N, Takeuchi S, Ohgo Y. *Chem. Lett.* 1993, 959
- 10 Zhang W C, Li C L. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans 1*. 1998, 3131
- 11 Maury O, Villiers C, Ephritikhine M. *New J. Chem.* 1997, **21**: 137
- 12 Yamamoto Y et al. *Chem. Commun.* 1999, 825
- 13 McElvain S M. *Org. Reactions*. 1950, **4**: 256
- 14 Sheehan J C, Coderre R A, Cruickshank P. *J. Am. Chem. Soc.* 1953, **75**: 6231
- 15 Finley K T. *Chem. Rev.* 1964, **64**: 573
- 16 Wasserman E. *J. Am. Chem. Soc.* 1960, **82**: 4433
- 17 Rezgui F, Gaid M M E. *Tetrahedron Lett.* 1998, **39**: 5965
Yanagisawa A, Yamamoto H. *Synlett*. 1998, 958

5.1.6 法 环氧化合物的还原

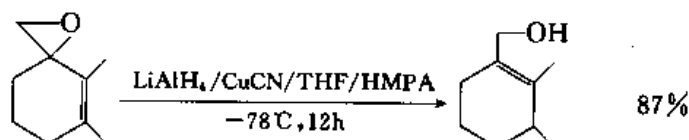


环氧化物可由烯与过酸反应而制得,因此,环氧化合物的还原开环转化成醇的方法,可看作烯烃间接加水的一种方法。常用的还原剂为氢化铝锂、硼氢化锂。不对称环氧化物还原开环可生成异构的两种醇,其比例随还原剂的不同而异。通常,单独用氢化物作还原剂时,产品中往往按马氏法则开环的醇居多;而在三氯化铝存在下,用氢化铝锂还原时,则恰恰相反,产品中反马氏法则开环的醇居多^[1]。

例一 苯乙烯环氧化物的还原开环^[2]。



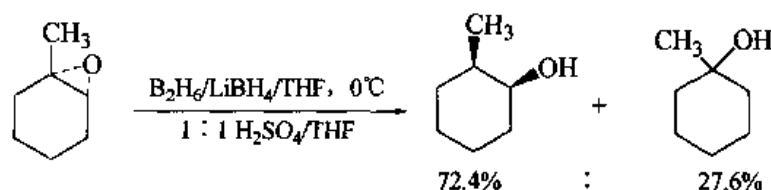
例二 环氧化物在 LiAlH₄-CuCN 作用下能顺利开环^[2]。



二硼烷还原剂时,优先生成反马氏法则开环的产物^[3]。

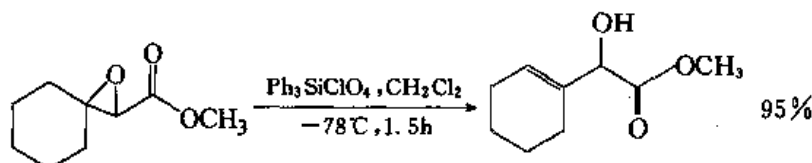
例 在 0℃,将 1-甲基氧化环己烯的四氢呋喃溶液加到二硼烷及硼氢化锂的四氢呋喃溶

液中进行反应, 继而用硫酸酸化, 以 88.3% 产率生成相应的醇。其中, 顺-2-甲基环己醇占 72.4%, 1-甲基环己醇 27.6%^[3]。

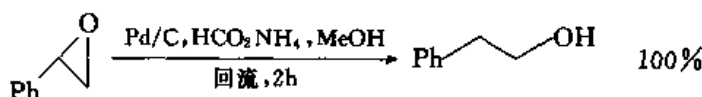


氢化三叔丁氧铝锂亦是环氧化物还原开环的良好还原剂, 它能使呋喃环还原开环成相应的醇^[4]。此外, 高氯酸三苯基硅、二异丁基氢化铝、氯化二茂钛、Dowex-50、18-冠醚-6-叔丁醇钾、钨/碳/甲酸铵等^[5~13], 均可使环氧化物开环生成醇。

例一

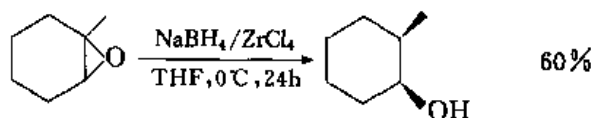


例二

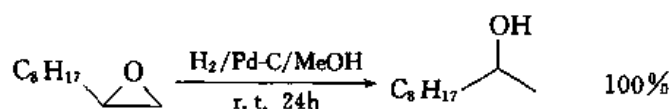


文献报道, 硼氢化钠/氯化锆、硼氢化锌、钨/碳/氢, 二-(三甲基硅)胺锂、溴化氢/溴化亚铜/溴化铵体系等能使环氧化物开环生成醇^[14~19]。

例一



例二

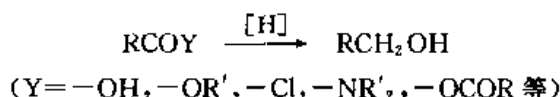


参 考 文 献

1. Eliel E L, Delmonte D W. *J. Am. Chem. Soc.* 1958, **80**: 1744
Eliel E L, Reick M N. *J. Am. Chem. Soc.* 1960, **82**: 1362
2. Genus J F, Peter D D, Bryson T A. *Synlett.* 1993, 759
3. Brown H C, Yoon N M. *Synlett.* 1968, **90**: 2686
4. Brown H C. *Synlett.* 1972, **94**: 1750
5. Inokuchi T, Torii S. *Chem. Letters.* 1991, 2009
6. Eisch J J, Liu Z R, Singh M. *J. Org. Chem.* 1992, **57**: 1618
7. Yadaw J S, Shekharaam T, Srinivas D. *Tetrahedron Lett.* 1992, **33**: 7973
8. Chakraborty R, Das A R, Ranu B C. *Synth. Commun.* 1992, **21**: 1523
9. Takano S, Sugihara Y, Ogasawara K. *Heterocycles.* 1994, **39**: 56
10. Engman L, Stern D. *J. Org. Chem.* 1994, **59**: 5179
11. Dragovich P S, Prins T J, Zhou R. *J. Org. Chem.* 1995, **60**: 4922
12. Varghese J P, Sudalai A, Iyer S. *Synth. Commun.* 1995, **25**: 2267
13. Firouzabadi H, Afsharifar G R. *Bull. Chem. Soc. Japan.* 1995, **68**: 2595
14. Santosh Y R L, Iyengar D S. *Synth. Commun.* 1997, **27**: 1731
15. Sreekumar R, Pasmakumar R, Pugmini P. *Tetrahedron Lett.* 1998, **39**: 5151

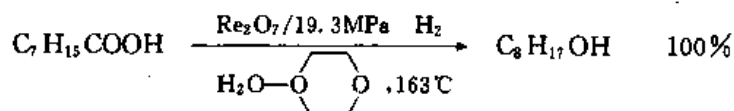
- 16 Sjiki H, Hattori K, Hirota K. *Chem. Commun.* 1999, 1041
- 17 Crotti P, Bussolo V D, Fuven L et al. *Tetrahedron*. 1999, **55**: 5853
- 18 Bernard N, Chemla F, Normant J F. *Tetrahedron Lett.* 1998, **39**: 8837
- 19 Tierney J P, Alexakis A, Mangeney P. T. *Asymmetry*. 1997, **8**: 1019

5.1.7 法 羧酸及其衍生物的还原 (包括 Bouveault-Blanc 反应)

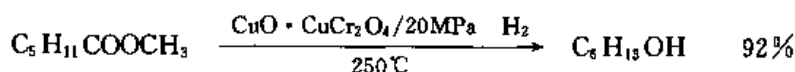


已有多种方法可以将羧酸及其衍生物还原成相应的伯醇。通常采用的是催化氢化法。常用的催化剂为活性镍、铂、铑、钌络合物、氧化镍、氧化铜及氧化铬的复合催化剂等。催化氢化一般在较高的温度和压力下进行, 要求特殊的设备和技术。因此, 在实验室中, 这种方法应用不普遍。

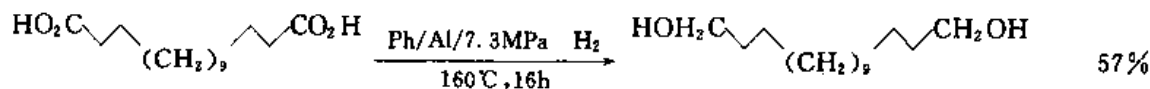
例一 以七氧化二铼为催化剂, 在 19.3MPa 的氢气下, 于 163℃ 可使辛酸还原成辛醇^[1]。



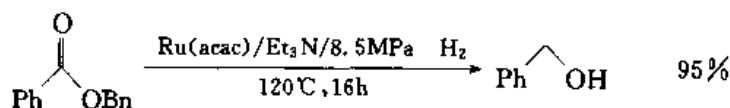
例二 以氧化铜及亚铬酸铜组成的复合催化剂可使己酸甲酯还原成己醇^[2]。



例三 铑作用下二元酸可还原成二元醇^[3]。

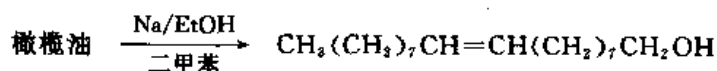


例四 苯甲醇的合成^[4]。

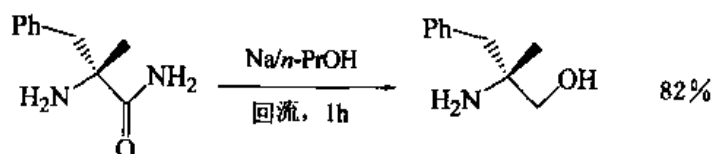


用金属钠和醇使酯还原成醇的方法 (Bouveault-Blanc 法) 是早已采用的比较简便的方法。通常是将酯的醇溶液加到悬浮在惰性溶液 (如甲苯或二甲苯) 的钠沙中进行的, 产率较佳^[5]。本法特别适合于从油脂制取长链的饱和醇及不饱和醇。

例一 从橄榄油制取十八碳-9-烯-1-醇^[5]。

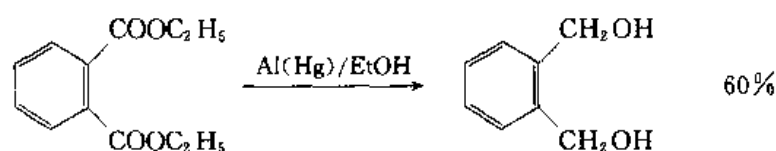


例二 钠在正丙醇中可使酰胺还原成相应的醇^[6]。



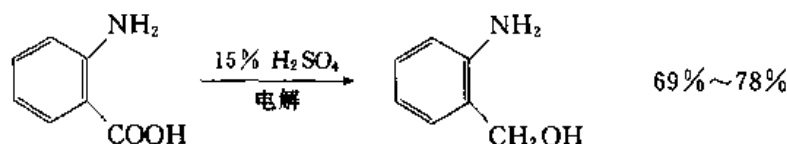
在氨基酸的酯还原时用酚的醇溶液, 以及在芳香酸酯的还原时加入喹啉或四氢喹啉, 均可改善产率^[7]。有时, 使用金属钠-无水乙醇-液氨作为还原体系, 由于较低的反应温度, 减少了副反应, 因此, 可以得到较好的结果^[8]。铝汞齐和乙醇同样是还原酯的有效试剂^[9]。

例 从邻苯二甲酸二乙酯制备邻苯二甲醇^[9]。

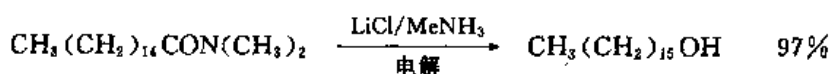


电化学还原法亦是將羧酸及其衍生物还原成醇的良好方法^[10,11]。

例一 邻氨基苯甲酸在 15% 硫酸中进行电解还原，以 70% 左右的产率生成邻氨基苯甲醇^[10]。

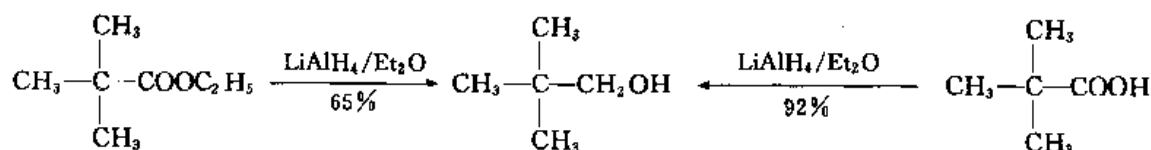


例二 N,N-二甲基软脂酸酰胺在溶有氯化锂的甲胺中进行电解，则以高产率生成十六醇^[11]。

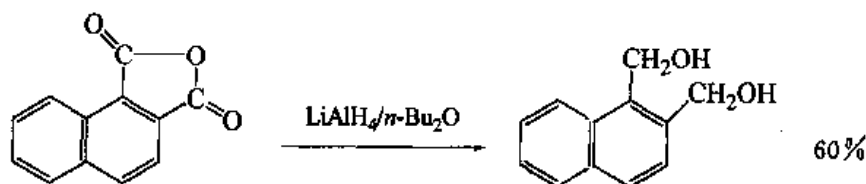


金属氢化合物是还原羧酸及其衍生物成醇的优良试剂。氢化铝锂是广为应用的还原剂，许多含有卤原子、双键、羟基、烷氧基、氨基、杂环的醇均可方便地制得^[12~14]。根据具体情况选用不同的原料。氢化铝钠、三乙基胺-氢化铝也被用作还原酸成醇的还原剂^[15,16]。

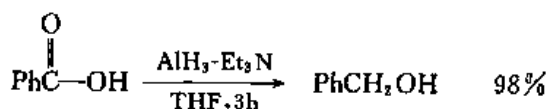
例一 制备新戊醇时，由 2,2-二甲基丙酸乙酯还原产率仅 65%，而还原 2,2-二甲基丙酸产率可达 92%^[12]。



例二 二元酸酐的还原比一元酸酐的还原要普遍得多。一般而言，脂肪或芳香的二元酸酐易被还原成二元醇。如萘-1,2-二羧酸酐在正丁醚中还原，以 60% 产率生成相应的二元醇^[14]。

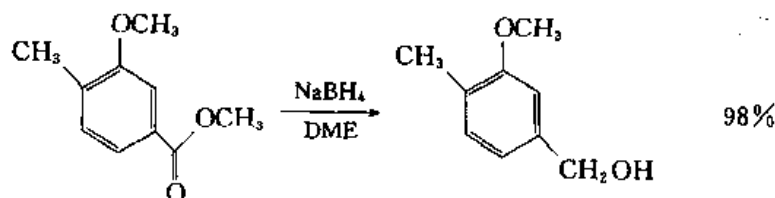


例三 由苯甲酸还原成苯甲醇^[16]。

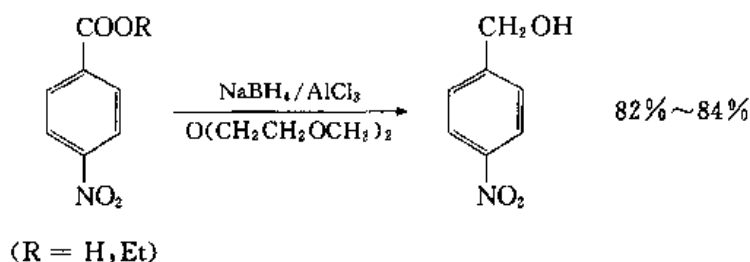


硼氢化钠不能直接还原羧酸，对 α, β -不饱和酯的还原未能获得满意的结果，但在醇中能还原内酯成醇。在 DME 中能还原取代的苯甲酸酯成相应的取代苯甲醇^[17~19]。若在三氯化铝、三氟乙酸、溴、碘、二氯化锌、DIBAL-BuLi^[20~24] 存在下，硼氢化钠的还原能力大大提高，不但可以还原酯，也可以还原酸^[25]。

例一 3-甲氧基-4-甲基苯醇的合成^[18]。

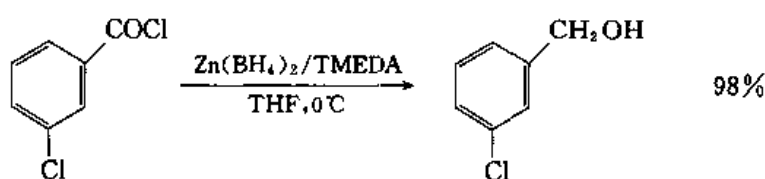


例二 在三氯化铝存在下, 在高沸点溶剂中对硝基苯甲酸(或酯)被硼氢化钠选择还原成对硝基苯甲醇^[25]。

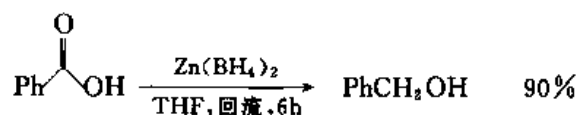


硼氢化锌能还原酰氯和酸成相应的醇^[26~28]。

例一 在四甲基乙二胺存在下, 硼氢化锌可使酰氯还原成醇, 分子中存在的一Cl、一NO₂、—COOR、—C=C等基团均无影响^[26]。

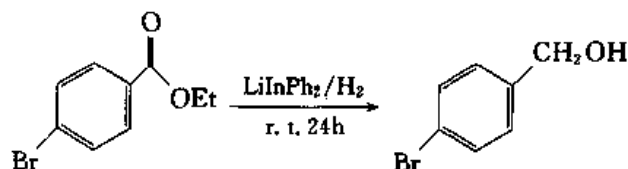


例二 苯甲酸可被硼氢化锌还原成苯甲醇^[27]。



钡、钼、铈、铈络合物、金属钐/盐酸、二碘化钐、液氮-锂、钛酸异丙酯也用于还原酯、酸制备醇^[29,30]。

例 对溴苄醇的合成^[29]。

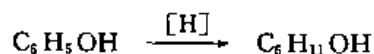


参 考 文 献

- 1 Broadbent H S et al. *J. Org. Chem.* 1959, **24**, 1847
- 2 Adkins L H. *Org. Reactions*. 1954, **8**, 1
- 3 Arakawa Chem. Ind. Ltd. JP-09132541.
- 4 Teunissen H T, Elsevier C J. *Chem. Commun.* 1998, 1367
- 5 Hansley V L. *Ind. Eng. Chem.* 1947, **39**, 55
- 6 Kaptein B, Moody H M, Broxterman Q B et al. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*. 1994, 1495
- 7 Enz W. *Helv. Chem. Acta*. 1961, **44**, 206
- 8 Paquette L A, Nelson N A. *J. Org. Chem.* 1962, **27**, 2272
- 9 Ray J N, Mukherji A, Gupta N D. *J. Indian Chem. Soc.* 1961, **38**, 705
- 10 Coleman G H, Johnson H L. *Org. Syn.* 1941, **21**, 10
- 11 Benkeser R A, Watanabe H, Mels S J et al. *J. Org. Chem.* 1970, **35**, 1210
- 12 Sarel S, Newman M S. *J. Am. Chem. Soc.* 1956, **78**, 5416
- 13 Sroog C E, Woodburn H M. *Org. Syn. Coll. Vol.* 1963, **4**, 271
- 14 Pizey S S. *Synthetic Reagents* 1974, 1
- 15 Cha J S, Brown H C. *Org. Prep. Proc. Intern.* 1994, **26**, 459

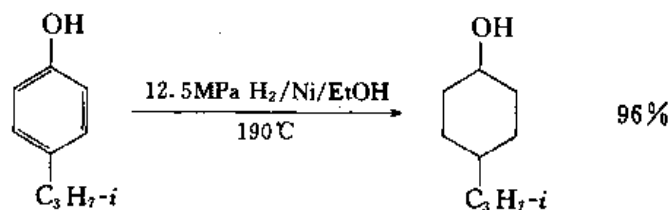
- 16 Cha J S, Brown H C. *J. Org. Chem.* 1993, **58**, 3974
- 17 Plumet J, Lopez B, Valle A. *Synth. Commun.* 1993, **23**, 2235
- 18 Zanka A, Ohmori H, Okamoto T. *Synlett.* 1999, 1636
- 19 Wang J J, Hu W P. *J. Org. Chem.* 1999, **64**, 5725
- 20 Suseela Y, Periasamy M. *Tetrahedron.* 1992, **48**, 371
- 21 Ahsu seiyaku K K. JP-05271126.
- 22 Mckennon M J, Meyer A I. *J. Org. Chem.* 1993, **58**, 3568
- 23 Yamakawa T, Masaki M, Nohira H. *Bull. Chem. Soc. Japan.* 1991, **64**, 2730
- 24 Gu J X, Holland H L. *Synth. Commun.* 1998, **28**, 3305
- 25 Brown H C, Rao B C S. *J. Am. Chem. Soc.* 1956, **78**, 2582
- 26 Narasimhan S, Prasad K G, Prasanna R. *Indian J. Chem.* 1993, **32B**, 489
- 27 Narasimhan S, Balmer P. *Indian J. Chem.* 1992, **31B**, 701
- 28 Narasimhan S, Madhavan S, Ganeshwar K. *J. Org. Chem.* 1995, **60**, 5314
- 29 Yamada M, Butsugan Y. *Tetrahedron Lett.* 1995, **36**, 3169
- 30 Genet J P. *Synlett.* 1993, 680
- Ohta T. *Tetrahedron Lett.* 1999, **40**, 6963
- He D H, Wakasa N, Fuchikami T. *Tetrahedron Lett.* 1995, **36**, 1059
- Kamochi Y, Kudo T. *Chem. Pharm. Bull.* 1994, **42**, 402
- Kamochi Y, Kudo T. *Chem. Letters.* 1993, 1495
- Hanessian S, Girard C. *Synlett.* 1994, 865
- Kamochi Y, Kudo T. *Tetrahedron Lett.* 1991, **32**, 3511
- Breeden S W, Lawrence N J. *Synlett.* 1994, 833

5.1.8 法 酚的还原

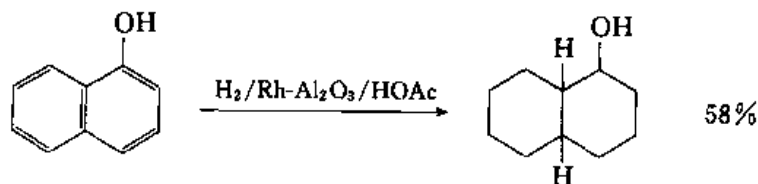


通过酚芳环的氢化是合成环醇的一种方法。用活性镍作催化剂时, 氢化一般在较高的压力和温度下进行^[1], 而用氧化铂作催化剂时可在室温下进行^[2]。Ph-Al₂O₃ 亦是酚氢化的有效的催化剂^[3]。

例一 对异丙基苯酚在活性镍催化下氢化^[1]。



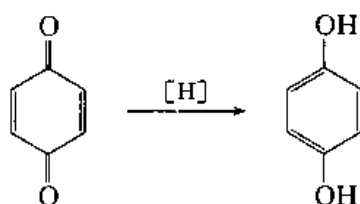
例二 在 Ph-Al₂O₃ 催化下 α -萘酚氢化成十氢化-1-萘醇^[3]。



参 考 文 献

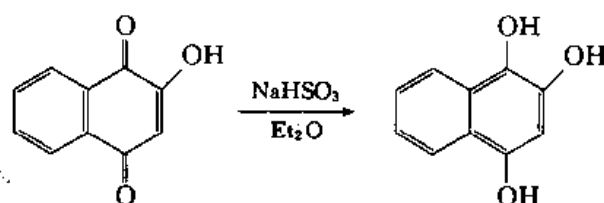
- 1 Frank R L, Berry R E, Shotwell O L. *J. Am. Chem. Soc.* 1949, **71**, 3891
- 2 Baker R H, Schuetz R D. *J. Am. Chem. Soc.* 1947, **69**, 1250
- 3 Meyers A I, Bererung W, Munoz G G. *J. Org. Chem.* 1964, **29**, 3427

5.1.9 法 醌的还原

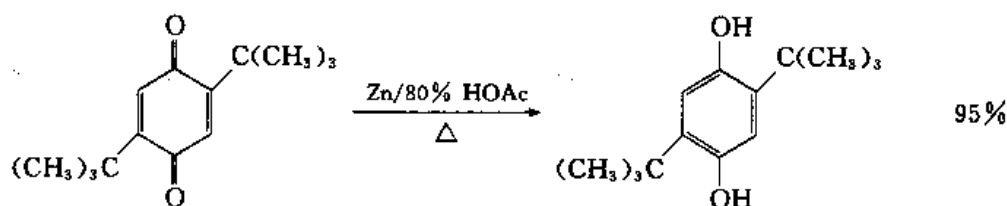


醌易被还原成二元酚，是合成苯系、萘系邻、对二元酚的方法。许多还原剂如亚硫酸氢钠^[1]、锌-乙酸^[2]、氢-活性镍^[3]、氯化亚锡-盐酸^[4]、硼氢化钠^[5]、氢化铝锂^[6]等都能还原醌成二元酚，产率是好的。

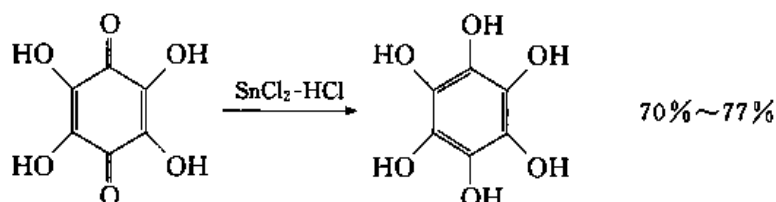
例一 2-羟基-1,4-萘醌与亚硫酸氢钠的水溶液、乙醚一起振摇进行反应，生成 93% 产率的 1,2,4-萘三酚^[1]。



例二 2,5-二叔丁基对苯醌与过量的锌粉在 80% 乙酸中回流，即被还原成 2,5-二叔丁基对苯二酚^[2]。



例三 2,3,5,6-四羟基对苯醌用氯化亚锡-盐酸还原，即得六羟基苯^[4]。



参 考 文 献

- 1 Fieser L F. *J. Am. Chem. Soc.* 1948, **70**, 3165
- 2 Crawford H M, *J. Am. Chem. Soc.* 1952, **74**, 4087
- 3 Marxer A. *Helv. Chim. Acta.* 1961, **44**, 762
- 4 Fatiadi A J, Sager W F. *Org. Syn. Coll. Vol.* 1973, **5**, 505
- 5 Panson G S, Weill C E. *J. Org. Chem.* 1957, **22**, 120
- 6 Nystrom R F, Brown W G. *J. Am. Chem. Soc.* 1948, **10**, 3788
Booth J, Boyland Turner E E. *J. Chem. Soc.* 1950, 1188

5.2 加成反应

加成反应合成醇是常用的方法。这些方法大致可分为三类：即有机金属化合物与氧、环氧化合物的加成；羰基化合物与某些亲核试剂的加成；烯烃的水合。

有机金属化合物与氧加成生成醇的反应可以看作由卤代烃转化成醇的一种间接的方法(5.2.1法);有机金属化合物与羰基化合物,羧酸及其衍生物的加成是合成多种伯、仲、叔醇的重要方法(5.2.2法,5.2.3法),有机金属化合物对环氧化物的亲核开环是一步增加2个碳原子合成伯醇的好方法(5.2.4法)。醛、酮与亲核试剂氰化氢、亚硫酸氢钠的加成是合成 α -羟基腈、 α -羟磺酸盐的方法(5.2.5法,5.2.6法)。烯烃的直接水合具有十分重要的工业意义(5.2.9法);烯烃的硼氢化-氧化是极有价值的反马氏规则的烯烃水合法(5.2.10法);烯烃借乙酸汞的氧进行汞化-脱汞反应是烯烃水合的另一途径(5.2.11法);烯烃也能与羰基化合物加成合成醇(5.2.12法)。硝基烷烃或卤代烃与羰基化合物的加成是合成醇的新方法(5.2.7法,5.2.8法)

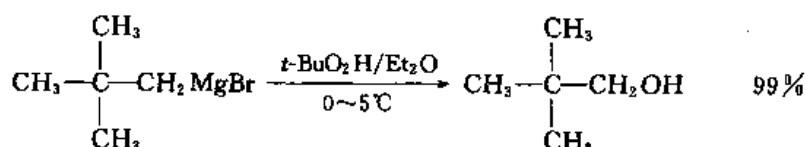
5.2.1法 有机金属化合物与氧的加成



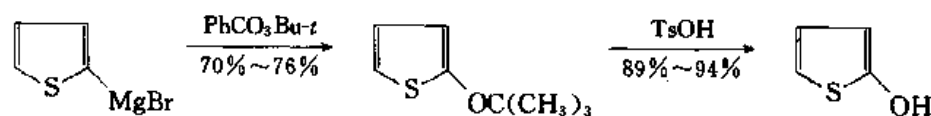
格氏试剂易与空气或氧气反应生成醇镁化合物,继而水解得醇。整个过程可看作由卤代烃转化成醇的一种间接的方法。本合成法特别适用于那些直接水解困难的或水解时易伴随发生消除、重排等副反应的卤代烃。一般而言,脂肪族格氏试剂易与氧气反应,生成相应的醇的产率为60%~80%^[1];而芳香族格氏试剂生成相应酚的产率是十分低的。不过,有时用芳基锂代替格氏试剂^[2],或在脂肪族格氏试剂存在下,芳香格氏试剂与氧气反应^[3],均可提高酚的产率。如溴化苯基镁与氧气反应,苯酚的产率仅为25%,主要副产物为联苯,当用苯基锂时,酚的产率可达65%;溴化 α -萘吩基镁与氧气反应仅得微量的2-羟基萘吩,若在等量的溴化异丙基镁存在下反应,则可得25%的2-羟基萘吩。

采用过氧化物与格氏试剂或芳基锂反应,可大大提高醇或酚的产率^[4~6]。

例一 将过氧化叔丁醇的醚溶液,于0~5℃,加入新戊基溴化镁中反应,经水解后得新戊醇^[4]。



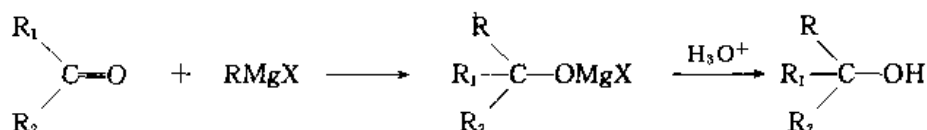
例二 若用过氧苯甲酸叔丁酯与格氏试剂反应,首先生成醚;继而在对甲苯磺酸存在下水解,即得高产率的酚。如2-羟基萘吩的制备^[5]。



参 考 文 献

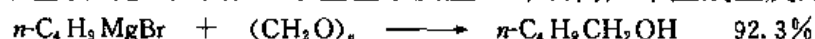
- Whitmore F C, Homeyer A H. *J. Am. Chem. Soc.* 1933, **55**: 4558
Whitmore F C. *J. Am. Chem. Soc.* 1941, **63**: 1628
- Muller E, Topel T. *Ber.* 1939, **72B**: 273
- Hurd C D, Kreuz K L. *J. Am. Chem. Soc.* 1950, **72**: 5543
- Lawesson S O, Yang N C. *J. Am. Chem. Soc.* 1959, **81**: 4230
- Frisell C, Lawesson S O. *Org. Syn. Coll. Vol.* 1973, **5**: 642
- Nilsson M, Norin T. *Acta Chem. Scand.* 1963, **17**: 1157

5.2.2 法 有机金属化合物与羰基化合物的加成



多种有机金属化合物能与羰基化合物发生亲核加成，加成物经水解得到醇。这是合成伯、仲、叔醇重要的方法。有机金属化合物中以格氏试剂的应用最为广泛^[1]。格氏试剂与甲醛反应生成多一个碳原子的伯醇。一般而言，伯、仲烷基格氏试剂生成醇的产率往往比叔烷基格氏试剂好。甲醛可以以气态的形式直接被通入格氏试剂中进行反应。由于甲醛易聚合，可能堵塞导气管，所以也可以直接采用多聚甲醛与格氏试剂进行反应^[2]。

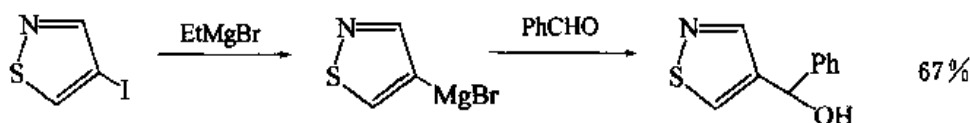
例 溴化正丁基镁与多聚甲醛，于室温下反应，即以高产率生成正戊醇^[2]。



格氏试剂与醛反应生成仲醇，与酮反应生成叔醇。通常，除了立体位阻的情况外，醇的产率是好的^[1,3]。立体位阻酮与格氏试剂反应时，由于位阻因素使加成反应不易发生，而主要发生了酮还原、烯醇化和缩合的副反应。如二异丙基酮与异丙基溴化镁反应时没有得到加成产物^[4]。

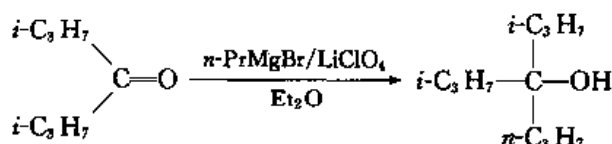
位阻较大的卤代烃，可与位阻小的格氏试剂进行交换，制备新的格氏试剂，后再与醛反应生成相应的醇^[5]。

例



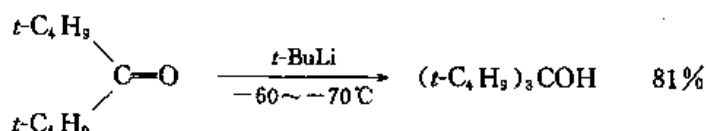
若在过氯酸锂存在下，位阻酮与格氏试剂反应则可以提高其正常的加成反应的比例^[6]。

例 丙基溴化镁先与过氯酸锂混和，然后再加入二异丙基甲基酮进行反应，则醇的产率从 36% 提高至 70%^[6]。



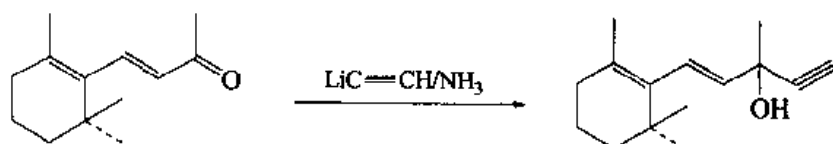
有机锂化物可以代替格氏试剂与醛、酮反应合成醇^[7]。特别是与位阻酮的加成更显示了它的优越性。

例 在低温下，叔丁基锂与二叔丁基酮反应，几乎没有还原的副反应，而以高产率生成三叔丁基甲醇^[8]。



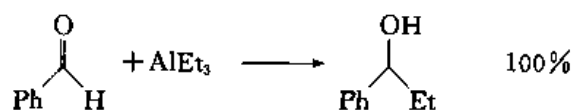
乙炔钠与羰基化合物的反应是合成炔醇常用的方法。而用炔锂往往得到更好的结果^[9,10]。

例 β -紫罗兰酮与乙炔钠反应生成相应的炔醇，产率为 74%，用乙炔锂时，产率可达 95%^[9]。

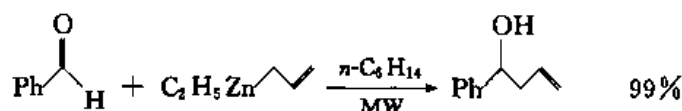


除格氏试剂和有机锂外, 有机铝^[11]、有机钛^[12]、有机锰^[13]、有机锌^[14]、有机锗^[15]、有机铟^[16]、有机铊^[17]、有机锡^[18]、有机钐^[19]、有机铈^[20]等试剂与醛或酮反应也能生成醇。

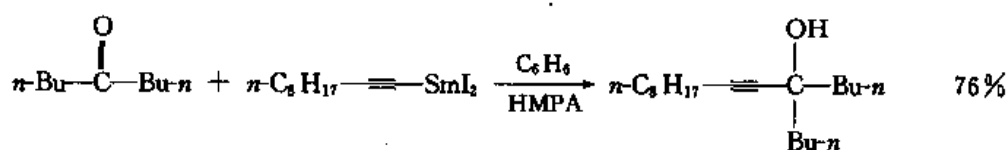
例一 有机铝与醛反应, 定量地生成醇^[11]。



例二 有机锌试剂与醛作用, 生成相应的醇^[14]。采用微波, 能使反应在较短的时间内完成^[14(a)]。



例三 有机钐试剂与酮反应生成相应的醇^[19]。

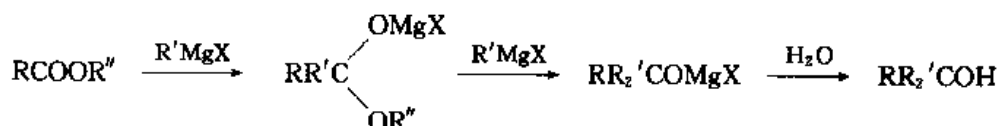


参 考 文 献

- 1 Kharasch M S, Reinmuth O. *Grignard Reactions of Nonmetallic Substances*. 1954
- 2 Медокс Г В, Озерская Д Е. *Журнал Общей Химии*, 1960, **30**: 1643
- 3 Bartoli G, Bosco M, Sambri L. *Tetrahedron Lett.* 1997, **38**: 3785
- 4 Cowan D O, Mosher H S. *J. Org. Chem.* 1962, **27**: 1
- 5 Guilloteau F, Miginiac L. *Synth. Commun.* 1995, **25**: 1383
- 6 Chastrette M, Amouroux R. *Chem. Commun.* 1970, 470
- 7 Schaap A. *Rec. Trav. Chim.* 1965, **84**: 1200
- 8 Bartlett P D, Lefferts E B. *J. Am. Chem. Soc.* 1955, **77**: 2804
- 9 Orosnik W, Mebane A D. *J. Am. Chem. Soc.* 1949, **71**: 2062
- 10 Midland M M. *J. Org. Chem.* 1975, **40**: 2250
- 11 Chan A S C, Zhang F Y, Yip C W. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, **119**: 4080
- 12 Sato T, Otera J. *Synlett.* 1995, 351
Takeda T, Miura Horikawa Y et al. *Tetrahedron Lett.* 1995, **36**: 1495
- 13 Kasatkin A N. *Izv. Ross. Akad. Nauk. Ser. Khim.* 1993, 178
- 14 Mori A, Yu D, Inoue S. *Synlett.* 1992, 427
Mino T, Oishi K, Yamashita M. *Synlett.* 1998, 96
Mimura M, Tamaru Y. *Tetrahedron Lett.* 1998, **39**: 6935
Huang W H, Huang Y Z, Dai L X. *Tetrahedron Lett.* 1998, **39**: 6935
Oblinger E, Montgomery J. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, **119**: 9065
Brieden W, Ostwald R, Knochel P. *Angew. Chem. Intern. Ed.* 1993, **32**: 582
Huang W S, Pu L. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, **119**: 4313
- 15 Melekhov A, Fallis A G. *Tetrahedron Lett.* 1999, **40**: 7867
- 16 Akiyama T, Iwai J. *Tetrahedron Lett.* 1997, **38**: 853
- 17 Zheng B, Sraabnik M. *J. Org. Chem.* 1995, **60**: 3278
- 18 Cokley T M, Young D J. *J. Org. Chem.* 1997, **62**: 1961
Kobayashi S, Wakabayashi T, Oyamada H. *Chem. Lett.* 1997, 831
Kobayashi S, Nagayama S. *J. Org. Chem.* 1996, **61**: 2256

- Gordon C M, Melluskey A. *Chem. Commun.* 1999, 1431
 Keck G E, Tarbet K H, Geraci L S. *J. Am. Chem. Soc.* 1993, **115**: 8467
 Nakamura H, Asao N, Yamamoto Y. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1995, 1273
 Faller J W, Sams D W I, Liu X. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, **118**: 1217
 Nishigaichi Y. *Chem. Lett.* 1996, 961
 Yanagisawa A, Yamamoto H. *Synlett.* 1997, 88
 Cozzi P G, Rochi A U. *Tetrahedron Lett.* 1997, **38**: 145
 Yu C M, Choi H S, Jung W H et al. *Chem. Commun.* 1997, 761
 Miyai T, Baba A. *Synlett.* 1997, 699
 Muderawan I W, Batt R C, Young D J. *Synthesis.* 1998, 1640
 Yu C M, Yoon S K, Choi H S et al. *Chem. Commun.* 1997, 763
 19 Fukuzawa S, Tsuchimoto T, Kanai T. *Chem. Lett.* 1994, 1981
 Kunishima M, Tani S. *Tetrahedron Lett.* 1995, **36**: 3707
 20 Mo X S, Huang Y Z. *Tetrahedron Lett.* 1995, **36**: 3539

5.2.3 法 有机金属化合物与酯的加成

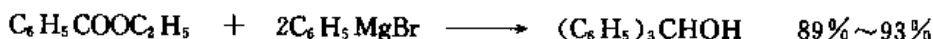


格氏试剂与酯的加成也是合成醇的一种常用的方法。格氏试剂与甲酸酯反应生成对称的仲醇，而与高级酸酯反应则生成叔醇。在反应过程中，酯首先与一分子格氏试剂反应生成半缩酮式的中间体，接着它迅速的又与另一分子格氏试剂反应生成叔烷氧基卤化镁，经水解后便得相应的醇。当格氏试剂及酯的支链增多时，由于体阻因素叔醇的产率是差的。

例一 甲酸乙酯与丁基溴化镁反应，以 85% 产率生成 5-壬醇^[1]。

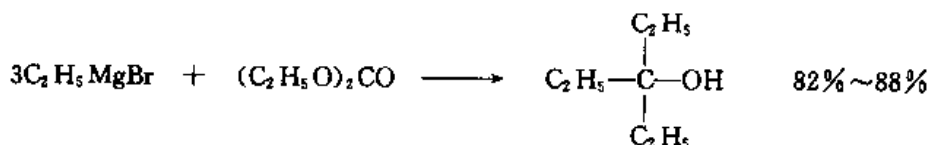


例二 由苯甲酸乙酯与苯基溴化镁反应合成三苯甲醇^[2]。

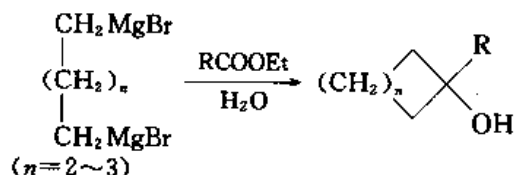


对称叔醇最好的制备方法是用格氏试剂与碳酸二乙酯的反应，三个烃基均由格氏试剂提供^[3]。

例一 3-乙基-3-戊醇的合成^[3]。

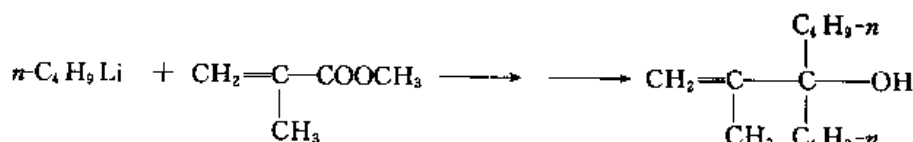


例二 酯与某些双格氏试剂反应可得脂环叔醇，产率为 20%~67%^[4]。



有机锂化合物代替格氏试剂与酯反应，可以得到较为满意的结果。

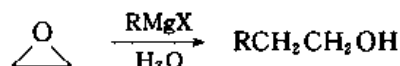
例 丁基锂与 α-甲基丙烯酸甲酯的反应^[5]。



参 考 文 献

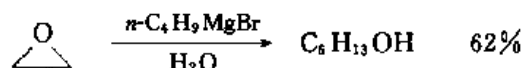
- 1 Coleman G H, Craig D. *Org. Syn. Coll.* Vol. 1943, **2**: 179
- 2 Bachmann W E, Hetzner H P. *Org. Syn.* 1943, **23**: 98
- 3 Moyer W W, Marver C S. *Org. Syn. Coll.* Vol. 1943, **2**: 602
- 4 Nenitzescu C D, Necsoiu L. *J. Am. Chem. Soc.* 1950, **72**: 3483
- 5 Pearce P J. *Org. Syn.* 1972, **52**: 19

5.2.4 法 有机金属化合物与环氧化物反应



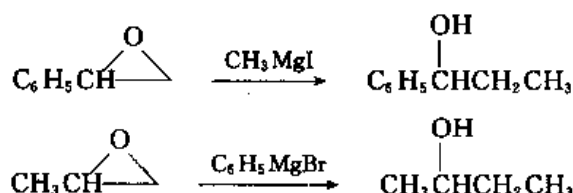
格氏试剂对环氧乙烷的亲核开环反应提供了合成比原来格氏试剂多 2 个碳原子的伯醇的良好方法。通常是将环氧乙烷的乙醚溶液在搅拌下, 加到预先冷却的格氏试剂中进行反应。当用伯烷基格氏试剂时, 醇的产率最好 (50%~70%); 用叔烷基格氏试剂时, 醇的产率很低, 此时主要副产为 α -卤醇。但当用烷基锂代替格氏试剂时, 产率可得到改善。

例 正己醇的合成^[1]。



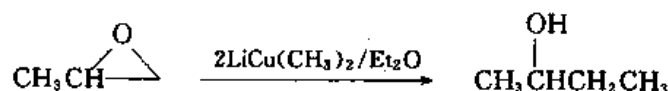
若一个不对称环氧化物与格氏试剂反应时, 则可能生成两种异构的醇。然而, 一般总是主要生成高取代醇。

例 氧化苯乙烯与碘化甲基镁或氧化丙烯与溴化苯基镁反应均生成仲醇^[2]。

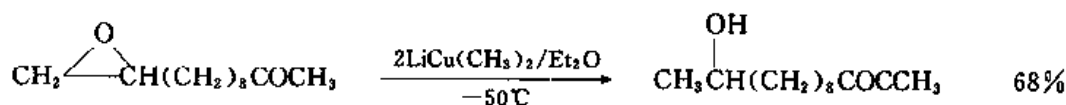


有机铜试剂、有机铝试剂也是对环氧化物亲核开环的良好试剂。它能在十分温和的条件下与环氧化物反应, 不仅生成醇的产率高, 而且选择性好。如在环氧化物分子中有羰基、酯基存在, 这些基团在反应中均不受影响^[3]。

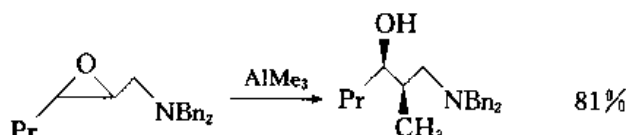
例一 环氧丙烷于 0℃ 下, 与二甲基铜化锂反应, 以 89% 产率生成 2-丁醇^[3]。



例二 11,12-环氧-2-十二酮与二甲基铜化锂反应, 生成 11-羟基-2-十三酮, 酮基不受影响^[3]。



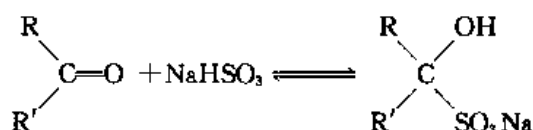
例三 有机铝与环氧化物加成生成醇^[4]。



参 考 文 献

- 1 Dreger D E. *Org. Syn. Coll.* Vol. 1941, 1: 306
- 2 Newman M S. *J. Am. Chem. Soc.* 1940, **62**: 2298
Golumbic C, Cottle D L. *J. Am. Chem. Soc.* 1939, **61**: 999
Huston R C, Bostwick C O. *J. Org. Chem.* 1948, **13**: 334
- 3 Herr R W, Johnson C R. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, **92**: 4979
Herr R W, Wieland D M, Johnson C R. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, **92**: 3814
Johnson C R, Herr R W, Wieland D M. *J. Org. Chem.* 1973, **38**: 4263
- 4 Liu C, Hashimoto Y, Saigo K. *Tetrahedron Lett.* 1996, **37**: 6177

5.2.5 法 羰基化合物与亚硫酸氢钠加成

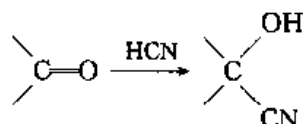


几乎所有的醛、许多脂肪族甲基酮和一些环酮均能与亚硫酸氢钠加成，生成羟基磺酸盐。后者是很好的固体结晶，易从饱和亚硫酸氢钠溶液中分离出来。由于上述反应是可逆的，因此加入酸或碱都能分解亚硫酸钠而使羰基化合物再生。本法主要用于从其他物质中分离羰基化合物、提纯羰基化合物^[1]。

参 考 文 献

- 1 Vogel A O. *Practical Organic Chemistry*, 3 th Edition, London. 1956, 703

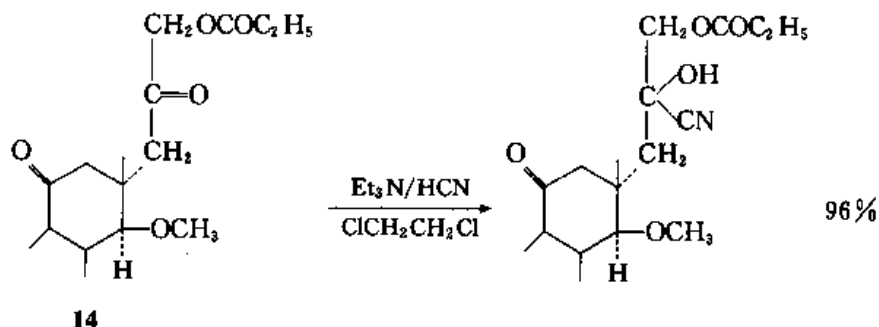
5.2.6 法 羰基化合物与氰化氢的加成



羰基化合物与氰化氢加成生成 α -羟基腈，它是合成 α -羟基酸、 α,β -不饱和酸、 β -羟基胺等化合物的重要中间体。

氰化氢与羰基化合物加成时，加入少量氰化钠或脂肪胺，有利于反应的进行。

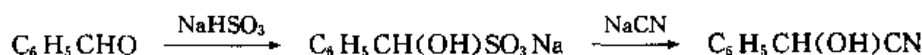
例 化合物 (14) 溶于二氯乙烷中，加入少量三乙胺后，再加入氰化氢进行反应，高产率地生成相应的 α -羟基腈^[1]。



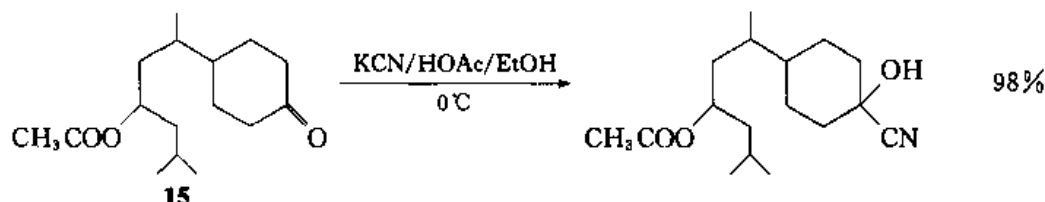
由于氰化氢是一种剧毒低沸点液体，若进行大量制备时，不甚安全。为了避免使用氰化氢，可以采用氰化钠处理羰基化合物与亚硫酸氢钠的加成物，或将酸加至羰基化合物与氰化

钾的混合物中等改良方法。

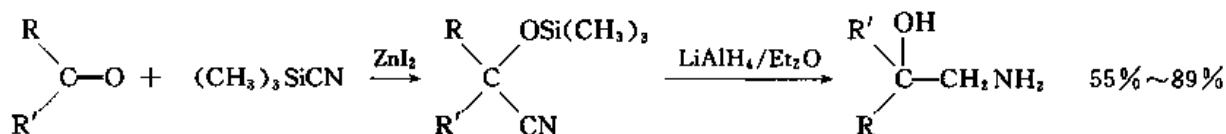
例一 苦杏仁腈的制备^[2]。



例二 于 0℃，将乙酸慢慢加至化合物 (15) 与氰化钾的混合物中，即生成相应的 α-羟腈^[3]。

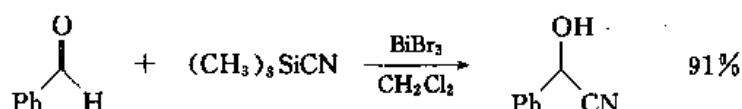


在碘化锌催化下，氰化三甲硅基同样能与羰基化合物加成，生成 α-羟腈的三甲硅醚，若用氢化铝锂将它还原，则得 β-羟胺。本法在某些氰化氢法失败的情况下，也是有效的^[4]。



在催化剂存在下，氰化三甲硅烷与羰基化合物加成，盐酸水解生成 α-羟基腈化合物^[5]。

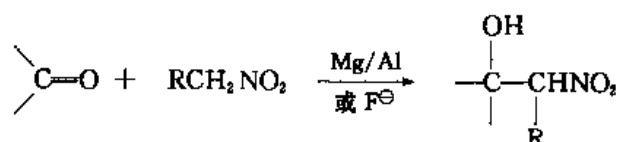
例 α-羟基苯乙腈的合成^[5a]。



参 考 文 献

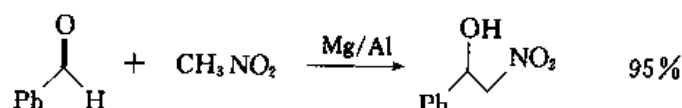
- 1 Poos G I, Sarett L H. *J. Am. Chem. Soc.* 1956, **78**: 4100
- 2 Corson B B. *Org. Syn. Coll. Vol.* 1941, **1**: 336
- 3 Mori K, Matsui M. *Tetrahedron*, 1968, **24**: 3127
- 4 Evans D A, Carroll C L, Truesdale L K. *J. Org. Chem.* 1974, **39**: 914
- 5 Komatsu N, Uda M, Suzuki H. *Tetrahedron Lett.* 1997, **38**: 7215
- Hamashima Y, Shibasaki M. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, **121**: 2641
- Carrier P R, Carrier P R, Lo K M et al. *J. Org. Chem.* 1995, **60**: 7511

5.2.7 法 羰基化合物与硝基烷烃的加成



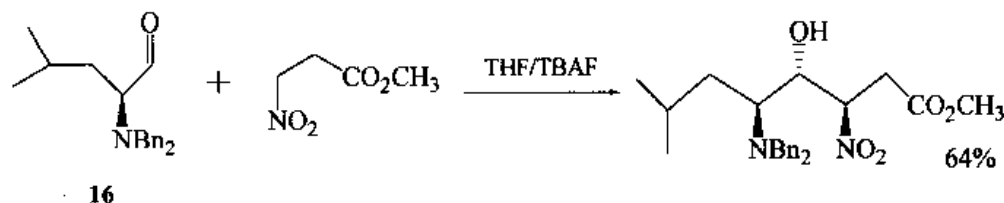
硝基烷烃中与硝基相连的碳原子受硝基的影响，在活泼金属作用下可形成 α-碳负离子，进一步与羰基化合物发生加成反应，生成 α-羟基硝基化合物^[1~4]。

例一 在镁/铝作用下，苯甲醛与硝基甲烷反应生成相应的加成物^[1]。



例二 氟负离子是一种强碱，亦可使硝基烷形成相应的 α-碳负离子，继而与醛 (16) 反

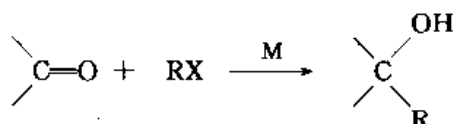
应生成相应的醇^[14]。



参 考 文 献

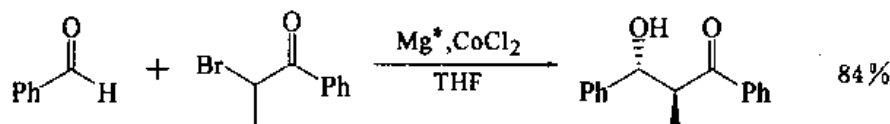
- 1 Choudary B M, Kantam M L. *Green Chem.* 1999, **1**: 187
- 2 Bulbule V J, Sudalai A. *Tetrahedron*. 1999, **55**: 9325
- 3 Simoni D, Invidiata F P, Manfredini S et al. *Tetrahedron Lett.* 1997, **38**: 2749
- 4 Hanessian S, Devasthale P V. *Tetrahedron Lett.* 1996, **37**: 987

5.2.8 法 金属促进的羰基化合物与卤代烃的加成

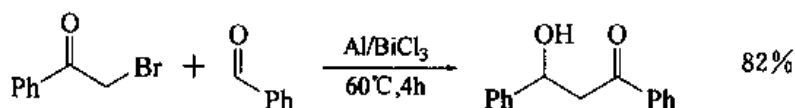


卤代烃在镁^[1]、铝^[2,3]、铬^[4,5]、镍^[6~8]、锌^[9~17]、铜^[18~23]、锡^[24~27]、钐^[28~32]、镱^[33]以及它们的化合物、络合物等促进下，与羰基化合物发生加成反应，生成相应的醇。即将羰基化合物、卤代烃、金属催化剂进行一锅法反应生成醇。采用该法的方便之处是不用先制备金属有机化合物。

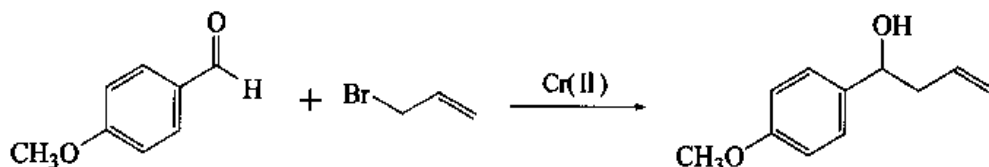
例一 活性镁和二氯化钴促进的羰基化合物与卤代烃发生加成的反应^[1]。



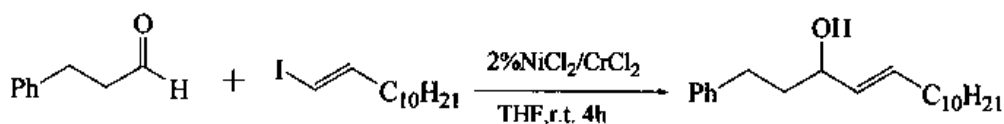
例二 在铝和三氯化铋作用下的羰基化合物与卤代烃发生加成的反应^[2]。



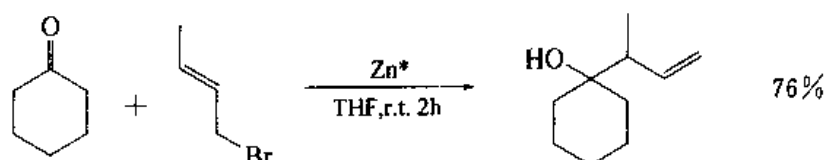
例三 铬络合物催化下的羰基化合物与卤代烃发生加成的反应^[4,5]。



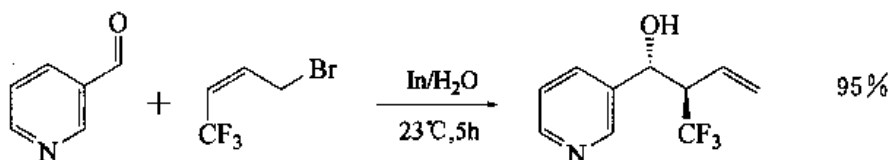
例四 二氯化镍催化下的卤代烃与烷基醛的加成^[6]，产率可达 80%。



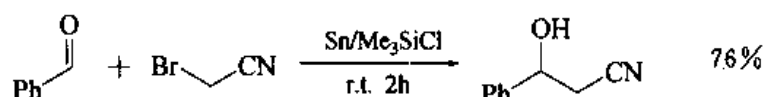
例五 活性锌作用下，卤代烃与醛的加成^[10]。



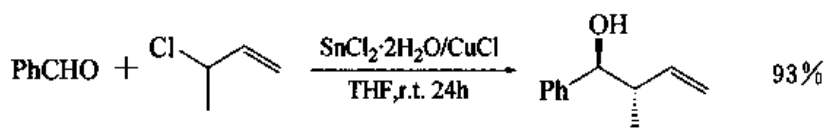
例六 溴代烯丙基型化合物与吡啶甲醛的加成^[20]。



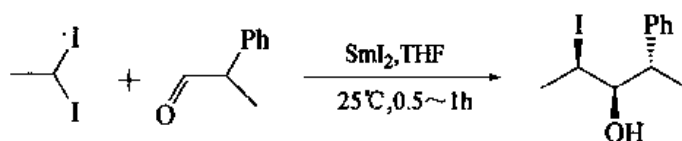
例七 在 Sn/TMSCl 促进下, 苯甲醛与溴乙腈加成, 生成 β -羟基腈的合成^[24]。



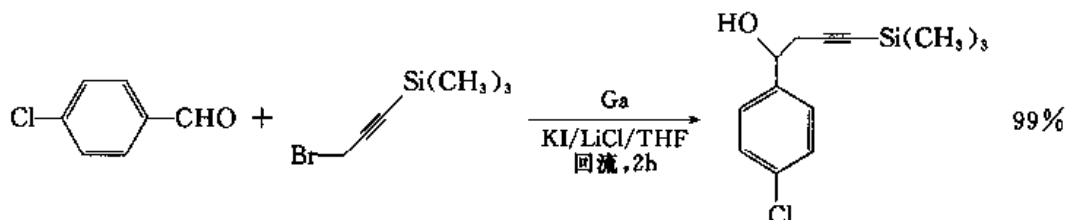
例八 1-苯基-2-甲基-3-烯丁醇的合成^[27]。



例九 二碘化钐促进下的卤代烃与醛的加成^[31]。



例十 在金属镓或三碘化镓促进的卤代烃与醛的加成反应^[33]。

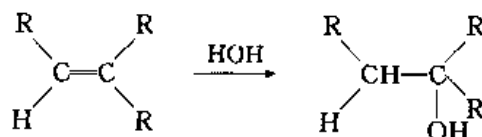


参 考 文 献

- 1 Orsimi F. *J. Org. Chem.* 1997, **62**, 1159
- 2 Shen Z, Zhang J. *Tetrahedron Lett.* 1997, **38**, 2733
- 3 Araki S, Butsugan Y. *Bull. Chem. Soc. Japan.* 1992, **65**, 1736
- 4 Kuroboshi M, Tanaka H. *Synlett.* 1999, 193
- 5 Bandini M, Cazzi P G, Ronchi A U. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1999, **38**, 357
- 6 Stamos D P, Sheng X C, Chen S S et al. *Tetrahedron Lett.* 1997, **38**, 6355
- 7 Kuroboshi M, Tanaka H. *Tetrahedron Lett.* 2000, **41**, 81
- 8 Durandetti M, Perichon J, Nedelec J Y. *Tetrahedron Lett.* 1999, **40**, 9009
- 9 Ishihara T, Matsuda T, Imura K et al. *Chem. Letters.* 1994, 2167
- 10 Ranu B C, Majee A, Das A R. *Tetrahedron Lett.* 1995, **36**, 4885
- 11 Maeda H, Kawabata J, Ohmori H. *Chem. Pharm. Bull.* 1992, **40**, 2834
- 12 Soai K, Oshio A, Saito T. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1993, 811

- 13 Makosza M, Nieczytor P, Grele K. *Tetrahedron*. 1998, **54**: 10827
- 14 Ding Y, Zhao G. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1992, 941
- 15 Shen Y, Qi M. *J. Chem. Res (s)*. 1993, 222
- 16 Jin Q H, Yao Z P. *Synth. Commun.* 1998, **28**: 4151
- 17 Hashimoto Y, Kagoshima H, Kaigo. *Tetrahedron Lett.* 1994, **35**: 4805
- 18 Barbot V, Remuson R. *Synlett*. 1996, 37
- 19 Li C J, Lu Y Q. *Tetrahedron Lett.* 1995, **36**: 2721
- 20 Loh T P, Li X R. *Tetrahedron Lett.* 1997, **38**: 869
- 21 Kirihara M, Momose T. *Tetrahedron Lett.* 1997, **38**: 2853
- 22 Auge J, Germain N L, Woaye A T. *Tetrahedron Lett.* 1999, **40**: 9245
- 23 Haberman J X, Li C J. *Green Chem.* 1999, **1**: 265
- 24 Sun P, Shi B. *J. Chem. Res. Synop.* 1999, 318
- 25 Loh T P, Li, X R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1997, **36**: 980
- 26 Houllénare D, Outurquin F, Paulmier C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*. 1997, 1629
- 27 Imai T, Nishida S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1994, 277
- 28 Ruder S M. *Tetrahedron Lett.* 1992, **33**: 2621
- 29 Arime T, Mori N. *Synth. Commun.* 1994, **24**: 3315
- 30 Yamashita M, Ohta S. *Chem. Letters*. 1993, 653
- 31 Matsubara S, Yoshioka M, Utimoto K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1997, **36**: 617
- 32 Aoyagi Y, Ohto A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*. 1995, 689
- 33 Han Y, Huang Y Z. *Tetrahedron Lett.* 1998, **39**: 7751

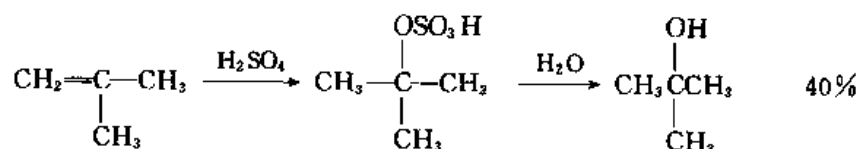
5.2.9 法 烯烃加水



烯烃加水是合成醇常用的方法，具有十分重要的工业意义。低分子量烯烃如乙烯、丙烯、丁烯可以用石油裂解大量制得，它们是合成乙醇、异丙醇、丁醇的重要原料。

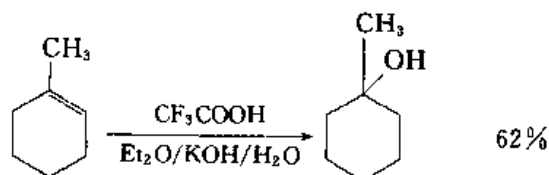
烯烃加水的一般过程是将烯烃通入硫酸中，首先生成硫酸单酯及硫酸二酯，接着水解，即生成醇。不对称烯烃加水时，—OH基总是连在双键中含氢少的碳原子上。

例 用50%冷的硫酸处理异丁烯的煤油溶液，分出煤油，酸层中和、水解、蒸馏得叔丁醇^[1]。



在催化量的强酸（如过氧酸）存在下，甲酸也易与烯烃反应生成甲酸酯。水解甲酸酯得醇。对支链烯烃，三氟乙酸比甲酸更好。

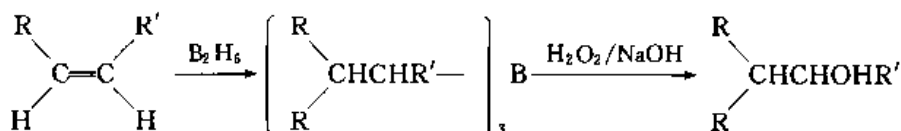
例 1-甲基环己烯溶于冷的三氟乙酸中，接着加入乙醚及40%氢氧化钾水溶液进行水解，即生成1-甲基-1-环己醇^[2]。



参 考 文 献

- 1 Read R R, Prisley F. J. *Am. Chem. Soc.* 1924, **46**: 1512
- 2 Peterson P E, Tao E V P. *J. Org. Chem.* 1964, **29**: 2322

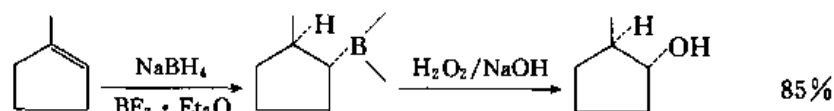
5.2.10 法 烯烃的硼氢化-氧化 (Brown 反应)



烯烃通过硼氢化-氧化成醇是极有价值的反马氏规则的烯烃加水方法。其主要特点是：顺式加成，—OH 连在双键中带氢多的碳原子上，以及没有碳骨架的重排^[1]。

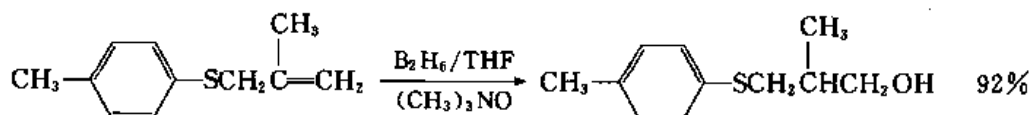
烯烃的硼氢化-氧化法加水过程是烯烃首先与乙硼烷（通常由 NaBH₄ 与三氯化铝、三氟化硼乙醚络合物或乙酸反应制得^[2]）发生硼氢化反应生成烷基硼烷，继而烷基硼烷经碱性过氧化氢氧化，即生成醇。

例 由 1-甲基环戊烯合成反-2-甲基-1-环戊醇^[3]。



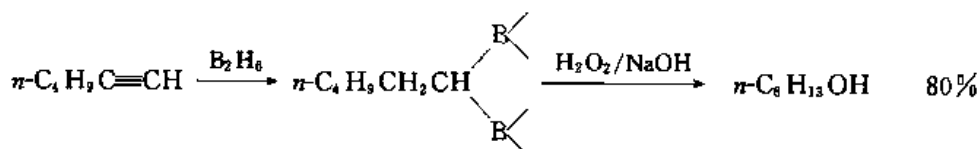
烷基硼烷的氧化除了常用碱性过氧化氢外，还可利用氧气氧化成硼酸酯，经水解亦可得到醇。氧化三甲胺也是烷基硼烷氧化成醇的优良的氧化剂，在许多场合其产率优于标准的碱性过氧化氢法^[4]。

例 2-甲基-3-对甲苯硫基-1-丙醇的合成。



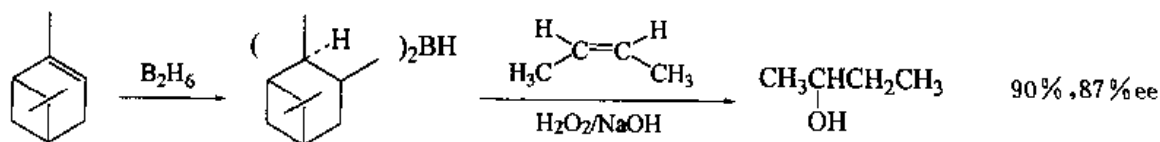
与烯烃的硼氢化反应类似，末端炔烃与乙硼烷发生双硼氢化反应，生成的烷基硼烷经碱性水解及氧化后亦可得到醇^[5]。

例 由 1-己炔合成 1-己醇^[5]。

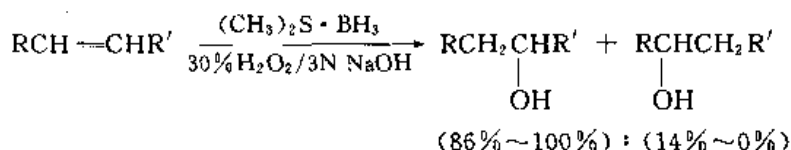


若用光学活性的烯烃与乙硼烷反应生成的二烷基硼烷作硼氢化试剂，后者与烯烃发生硼氢化反应生成的三烷基硼烷经氧化后，可得光学活性的醇。这是由烯转化成光学活性醇的不对称合成方法。

例 用 (+)- α -蒎烯与乙硼烷反应生成的二烷基硼烷作硼氢化试剂，后者与顺-2-丁烯反应，继而用碱性过氧化氢氧化，即主要生成 R-(-)-2-丁醇^[6]。

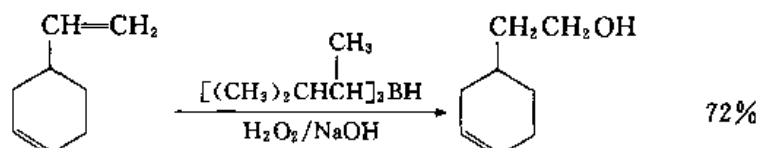


$(\text{CH}_3)_2\text{S} \cdot \text{BH}_3$ 也是一种性能优良的硼氢化试剂，它是稳定的液体，作为硼氢化试剂具有操作方便的优点，它可以在多种溶剂中（如四氢呋喃、乙醚、己烷）与烯烃反应^[7]。

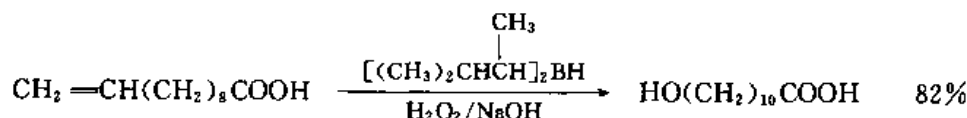


对于区域选择性硼氢化，二烷基硼烷优于乙硼烷。如简单的1-烯与乙硼烷反应，通常除了生成93%~94%的伯烷基硼烷外，尚有6%~7%的仲烷基硼烷，而用双-3-甲基-2-丁基硼烷作硼氢化试剂，伯烷基硼烷的比例可提高至98%~99%。另外，使用双-3-甲基-2-丁基硼烷时还可实现对不同位置双键的选择性硼氢化以及在有其他易被还原的基团存在下的双键的选择性硼氢化。

例一 4-乙烯基环己烯用双-3-甲基-2-丁基硼烷选择性硼氢化，继而用碱性过氧化氢氧化，生成2-(3-环己烯基)乙醇^[8]。

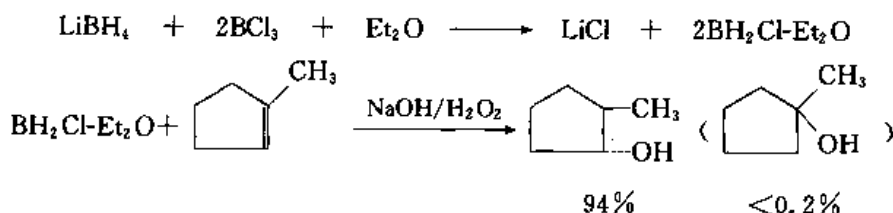


例二 乙硼烷是强还原剂，它能还原羧酸，因此不能用于包含有羧酸的烯烃的硼氢化反应，而双-3-甲基-2-丁基硼烷可以实现在羧基存在下双键的选择性硼氢化。如 ω -羟基十一酸的合成^[9]。



尽管双-3-甲基-2-丁基硼烷作硼氢化试剂具有上述这些优点，然而它对氧气比较敏感，这是美中不足。9-硼双环[3.3.1]壬烷具有双-3-甲基-2-丁基硼烷类似的选择性，而且对热、氧气稳定，是一种好的选择性硼氢化试剂^[10]。

由于乙硼烷与双键的硼氢化反应的区域选择性往往不是百分之百，因此有一些异构醇的生成，这给产品的提纯带来麻烦。虽然用二烷基硼烷可提高选择性，但是还是需要分离原来二烷基硼中的烷基经氧化后生成的醇。若采用 $\text{BH}_2\text{Cl} \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 作硼氢化试剂时，可以避免这些分离的困难。如由计算量的硼氢化锂与三氯化硼生成的一氯硼烷乙醚络合物与甲基环戊烯反应，继而在碱性溶液中氧化，生成反-2-甲基环戊醇，没有顺式异构醇生成，而且副产物叔醇少于0.2%^[11]。

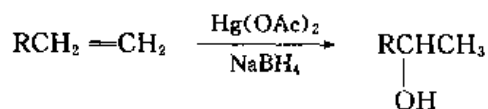


参 考 文 献

- 1 Zweifel G, Brown H C. *Org. Reactions*. 1964, 13, 1
- 2 Hach V. *Synthesis*. 1974, 340

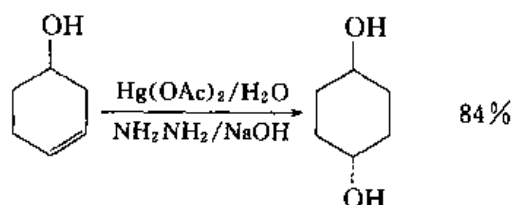
- 3 Brown H C, Zweifel G. *J. Am. Chem. Soc.* 1959, **81**: 247
- 4 Kabalka G W, Jr. Hedgecock H C. *J. Org. Chem.* 1975, **40**: 1776
- 5 Zweifel G, Arzoutmanian H. *J. Org. Chem.* 1967, **89**: 291
- 6 Brown H C, Zweifel B. *J. Am. Chem. Soc.* 1961, **83**: 486
- 7 Bane C F., *J. Org. Chem.* 1974, **39**: 1437
- 8 Brown H C, Zweifel G. *J. Am. Chem. Soc.* 1961, **83**: 1241
- 9 Brown H C, Bigley D B. *J. Am. Chem. Soc.* 1961, **83**: 486
- 10 Knights E F, Brown H C. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, **90**: 5281
- 11 Brown H C, Ravindran N. *J. Org. Chem.* 1973, **38**: 182

5.2.11 法 烯烃借氧汞化-脱汞的加水

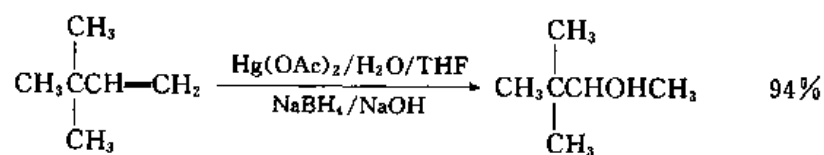


烯烃用乙酸汞处理发生氧汞化 (Oxymercuration) 反应, 生成的汞化合物用硼氢化钠还原脱汞, 即得到醇。整个过程是烯烃按马氏规则加水成醇^[1-4]。与烯烃通过硫酸酯的方法发生加水比较, 本合成法具有反应条件温和及加水过程中没有碳骨架重排的优点。本法特别适用于用其他合成方法不易制备的醇的合成。

例一 由环己烯-3-醇合成反-1,4-环己二醇^[2]。

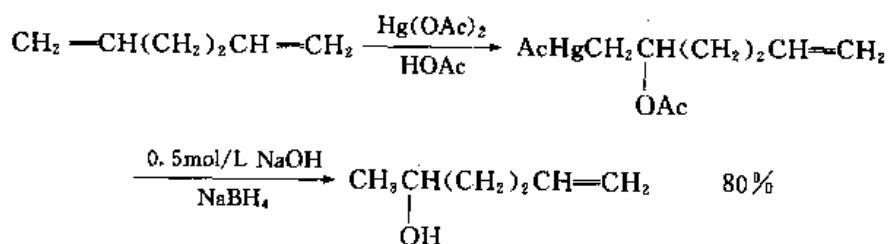


例二 3,3-二甲基-1-丁烯用乙酸汞处理后还原脱汞, 生成 2,2-二甲基-2-丁醇, 产物中没有发现碳骨架发生重排的醇^[4]。



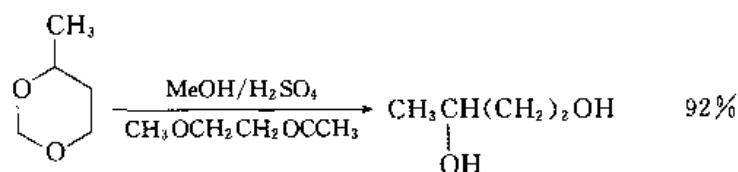
二烯的氧汞化-脱汞是合成不饱和醇的良好方法。

例 在乙酸中, 1,5-己二烯与乙酸汞 (5:1) 反应, 接着在碱性介质中水解, 最后用硼氢化钠还原, 生成 γ,δ -不饱和醇^[5]。



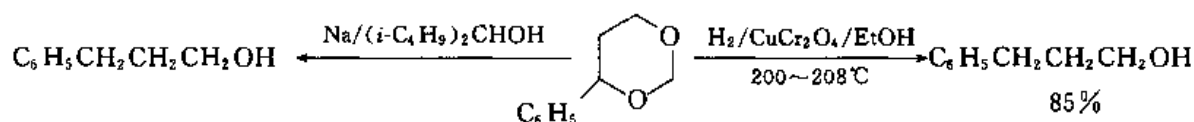
环状烯丙醇与三氯乙醛形成的半缩醛用三氟乙酸汞处理, 生成 β -汞化的缩醛, 后者经还原脱汞及还原分裂缩醛后, 得到 α -二醇。这是由环状烯丙醇立体专一性合成顺式 α -二醇的好方法^[6]。

例

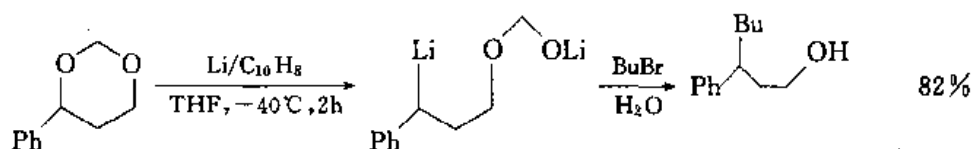


1,3-二氧杂环己烷也可被还原分裂成一元醇。

例一 4-苯基-1,3-二氧杂环己烷既可用金属钠与醇^[3]，亦可催化还原^[4]分裂成 3-苯基-1 丙醇。

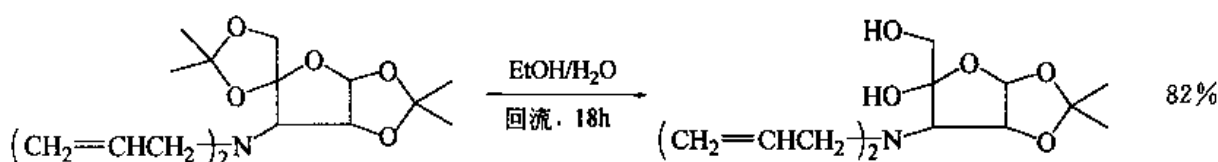


例二 4-苯基-1,3-二氧杂环己烷还可以用催化加成后水解得 3-丁基-3-苯基-1,1 丙醇^[5]。



1,3-二氧杂环戊烷也可通过水解或加成得到二醇或一元醇^[6,7]。

例



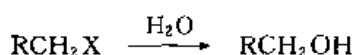
参 考 文 献

- 1 Arundale E, Mideska L A. *Chem. Rev.* 1952, **51**: 505
Adams D R, Bhatnagar S P. *Synthesis*. 1977, 661
- 2 Liu Z D, Hider R C. *J. Med. Chem.* 1999, **42**: 4814
- 3 Beets M G J. *Rec. Trav. Chim.* 1951, **70**: 20
- 4 Emerson W S, Heider R L, Jr. Longley R I et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1950, **72**: 5314
- 5 Azzena U, Pilo L. *Synthesis*. 1999, 664
- 6 Majumdar S, Bhattachariya A. *J. Org. Chem.* 1999, **64**: 5682
- 7 Yoshida H, Takada A, Mitsunobu O. *Tetrahedron Lett.* 1998, **39**: 3007

5.3 取代反应

卤代烃水解是合成醇常用的方法 (5.3.1 法)。酯水解同时可得醇及酸，它是醇与酸酯化的逆反应 (5.3.2 法)。环氧化物的水解是合成 α -二醇的方法 (5.3.3 法)。磺酸基被羟基取代、氨基被羟基取代、重氮基被羟基取代均是合成酚的重要方法 (5.3.4 法，5.3.5 法，5.3.6 法)。醚通常是作为羟基的保护基团，已有多种方法使醚裂解成醇 (5.3.7 法)。

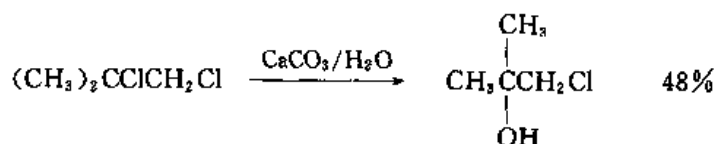
5.3.1 法 卤代烃水解



卤代烃水解可以得到醇、酚。如戊烷的卤代产物、苄氯、氯代苯的水解是工业上合成戊醇、苄醇、苯酚的重要方法。卤代烃水解难易程度依赖于它们的结构。乙烯式卤化物及芳卤较难水解，而烯丙式卤化物及苄卤则极易水解；叔卤代烃比仲及伯卤代烃易水解；在不同卤素的卤代烃中，碘代烃比溴代烃易水解，而后者又比氯代烃易水解；双环体系中外向卤化物比内向者易水解。

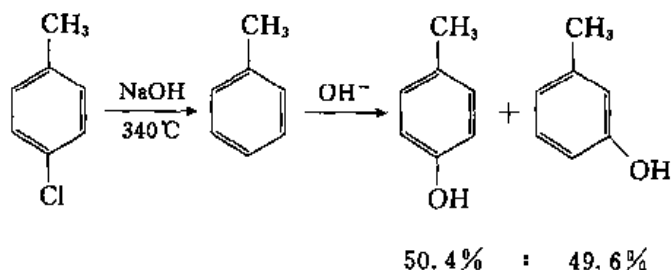
活泼的卤代烃与水一起加热回流，即可水解。而一般均用氢氧化钠（氢氧化钾）的水溶液，或用氧化钙、碳酸钙、碳酸钡、氧化铅的悬浮液来水解。有时也有用新沉淀的氧化银与卤代烃起反应。

例 1,2-二氯代-2-甲基丙烷用悬浮在水中的碳酸钙处理，选择性水解成1-氯-2-甲基-2-丙醇^[1]。



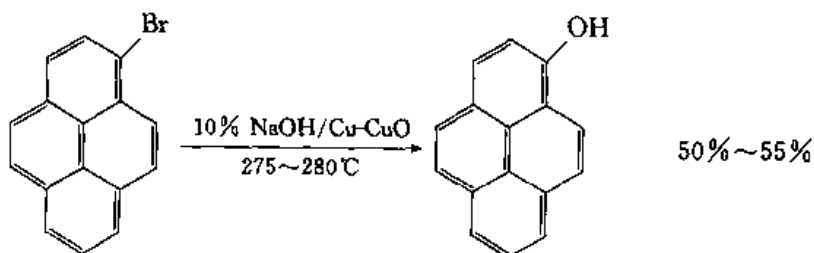
卤代苯的水解一般是困难的。工业上从氯苯高压、高温水解成酚的方法不适用于实验室制备。而且反应通过苯炔中间体，在取代的氯代苯水解的情况下，结果形成异构的酚。使反应的合成价值受到一定的限制。

例 对氯甲苯与氢氧化钠水溶液在加压下，于 340℃ 进行反应几乎生成等量的对甲酚和间甲酚^[2]。



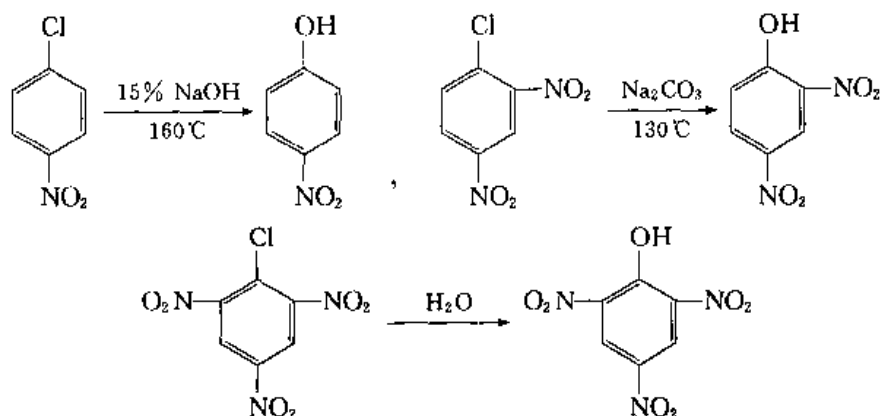
若在反应体系中，加入 Cu-CuO，抑制苯炔历程，则可得无异构的酚。

例 3-溴茚在 Cu-CuO 存在下，用 10% NaOH 处理，生成 3-羟基茚，没有异构的 2-羟基衍生物形成^[2]。



在卤代芳烃中，卤原子的邻位或对位有吸电子基如—NO₂、—CN、—COOH 存在时，增加卤原子的活泼性，其中硝基的影响最大。如对硝基氯苯的水解比氯苯水解容易，而 2,4-二硝基氯苯的水解用碳酸钠水溶液即可，2,4,6-三硝基氯苯用温水处理就可转化成 2,4,6-三硝基苯酚。

例

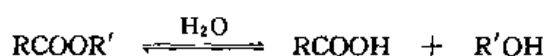


另外，卤代烃通过氧化、醇解也可获得相应的醇^[4,5]。

参 考 文 献

- 1 Sparks C E, Nelson R E. *J. Am. Chem. Soc.* 1936, **58**: 1010
- 2 Luttringhaus A, Ambros D. *Chem. Ber.* 1956, **89**: 463
- 3 Gumprecht W H. *Org. Syn. Coll. Vol.* 1973, **5**: 632
- 4 Sawamura M, Kawaguchi Y, Nakamura E. *Synlett.* 1997, 801
- 5 Boni M, Forti L, Ghelfi F et al. *Tetrahedron.* 1994, **50**: 7897

5.3.2 法 酯水解

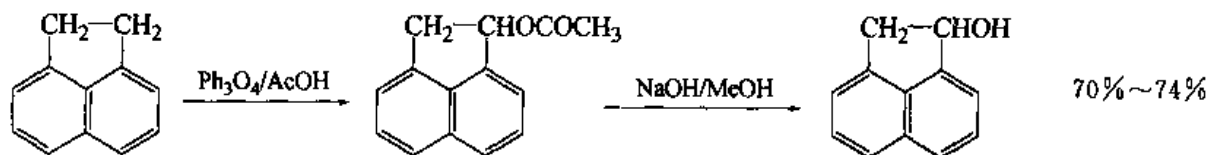


羧酸酯可以用水、酸或碱的水溶液进行水解，生成醇同时得到酸。因此，酯水解既是醇的合成法也是酸的合成法。酯水解是醇与酸的酯化反应的逆反应。酯化、水解反应是个平衡反应。而在碱性条件下的水解，由于酯生成了盐，平衡遭到破坏，使水解反应完全。碱性水解通常称为皂化，这是工业上由油脂制肥皂的重要方法。

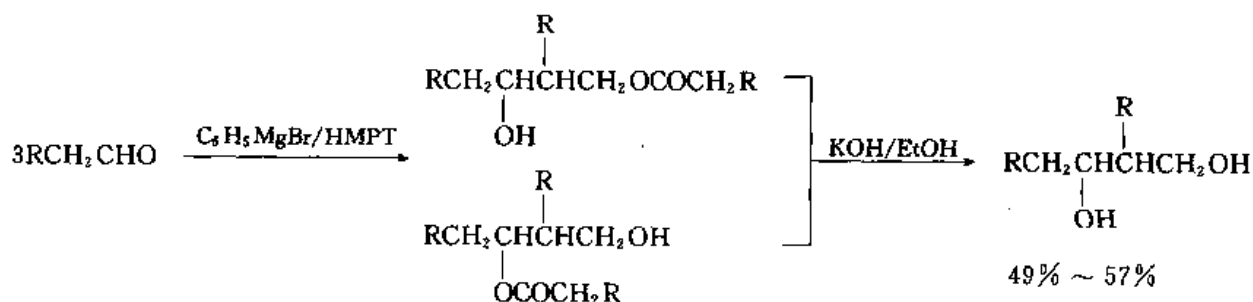
酯水解的难易程度与它本身的结构有关。低级酸酯较高级酸酯易水解；叔醇生成的酯最易水解，而伯醇的酯最难水解。

由于酯一般都是由醇与酸的酯化而制得，因此本合成法有一定的局限性，仅对那些易得的酯适用。

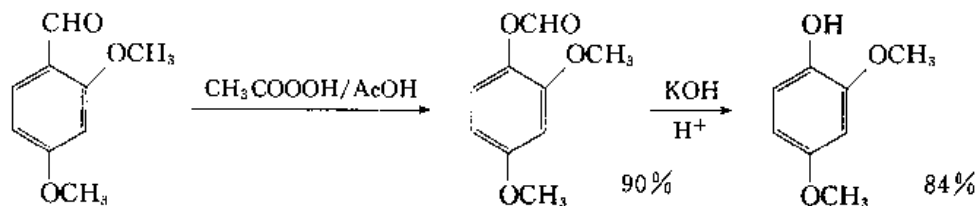
例一 7-羟基萘的乙酸酯易从萘制得，水解该乙酸酯，生成 7-羟基萘^[1]。



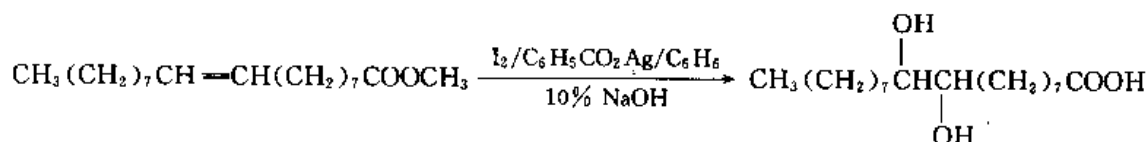
例二 1,3-二醇单酯易由醛在溴化酚镁作用下缩合而成，因此，利用它的水解来合成 1,3-二醇^[2]。



例三 用过氧乙酸氧化芳醛，即生成酚的甲酸酯，将后者水解，即生成酚^[3]。

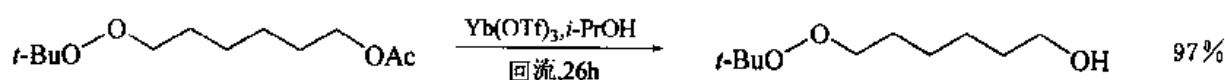


例四 在无水苯中，用碘及苯甲酸银处理烯烃，生成 α -二醇的苯甲酸酯，接着水解，即得 α -二醇。如9,10-二羟基硬脂酸的合成^[4]。



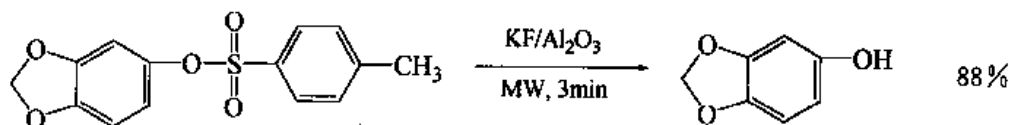
酯在铋络合物^[5]、钐和碘^[6]、三氟磺酸铋^[7]作用下也能解离成醇。

例 用三氟磺酸铋作催化剂，在回流条件下，酯解离成醇^[7]。



采用微波，则能使反应迅速完成^[8,9]。

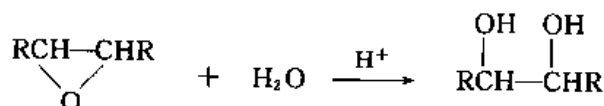
例 对甲苯磺酸酯在KF/Al₂O₃存在下，用微波促进，迅速分解得到酚^[9]。



参 考 文 献

- 1 Caso J. *Org. Syn.* 1941, **21**: 1
- 2 Pochini A. *Synthesis*. 1975, 164
- 3 Meltzer R I, Doczi J. *J. Am. Chem. Soc.* 1950, **72**: 4986
- 4 Wittcoff H, Miller S E. *J. Am. Chem. Soc.* 1947, **69**: 3139
- 5 Boisselier V L, Postel M, Duxach E. *Tetrahedron Lett.* 1997, **38**: 2981
- 6 Yanada R. *Synlett*. 1995, 1261
- 7 Sharma G V M, Ilangoan A. *Synlett*. 1999, 1963
- 8 Ley S V, Mynett D M. *Synlett*. 1993, 793
- 9 Sabitha G. *Synlett*. 1999, 1745

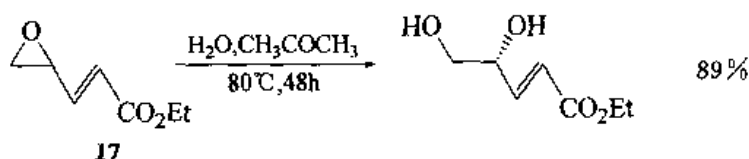
5.3.3 法 环氧化合物的水解



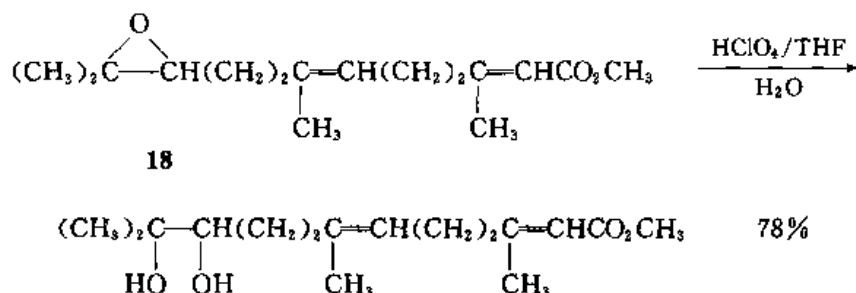
环氧化合物的水解是合成邻二醇的重要方法。如工业上由环氧乙烷、环氧丙烷生产乙二醇、1,2-丙二醇。水解反应在一般情况下是比较缓慢的；若在酸催化剂下，或在较高的温度和压力下，水解反应迅速发生。常用的酸催化剂是硫酸^[1]、过氧酸^[2]、氢碘酸^[3]、2,4,6-三硝基苯磺酸^[4]、三氯乙酸^[5]等。

例一 环氧化合物(17)在丙酮中直接加水，在80℃，1000MPa下水解，生成相应的

1,2-二醇^[6]。



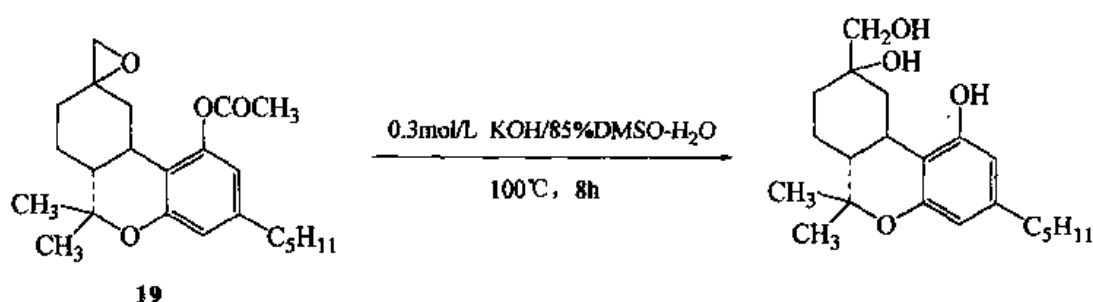
例二 环氧化合物 (18) 溶于四氢呋喃中, 加入水及 8% 过氧酸后, 于室温下反应, 即生成相应的 α -二醇^[2]。



环氧化合物开环水解时, 往往发生一个碳原子构型逆转。例如, 顺 2, 3-环氧戊烷水解得苏型-2, 3-戊二醇; 而反式异构体水解得赤型-2, 3-戊二醇^[1]。

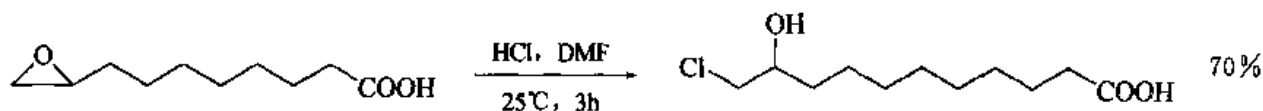
环氧化合物水解除了常用的酸催化外, 碱亦能催化。通常是在 85% 二甲基亚砷水溶液中, 用 0.3mol/L 氢氧化钾处理环氧化合物^[7]。

例 为了防止醇的失水, 化合物 (19) 的开环水解, 采用碱性条件。



环氧化合物与氢卤酸、三丁基苯基氯化铵、碘化锂作用生成 α -卤代醇^[8~10]。

例 11-氯-10-羟基十一酸的合成^[8~10]。

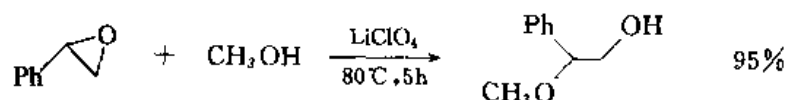


环氧化合物还可发生氨解^[11~17]、醇解^[18~24]、氰解^[25]、硫醇解^[26]等生成 β -取代的醇。

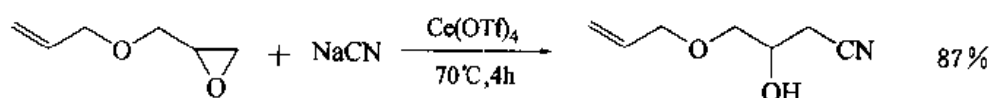
例一 新近报道, 微波可以促进环氧化合物的氨解^[16,17]。



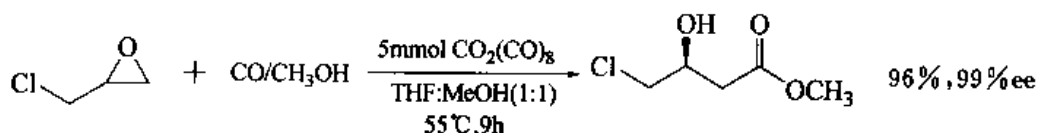
例二 环氧化合物与甲醇进行醇解反应, 生成符合马氏规则的产物, 与酚作用, 则生成反马氏规则的产物^[18~24]。



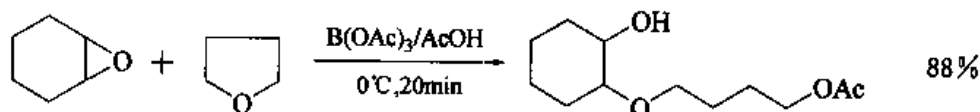
例三 在四价铈催化下环氧化合物与氰化钠可进行氰解反应,生成 β -氰基醇^[25]。



例四 在八羰基二钴催化下,环氧化合物与一氧化碳在甲醇中反应,可使环氧乙烷开环,生成 β -羟基酸酯^[27,28]。



例五 在 $\text{B}(\text{OAc})_3$ 催化下,环氧化合物与四氢呋喃相互开环加成得到醇^[29]。



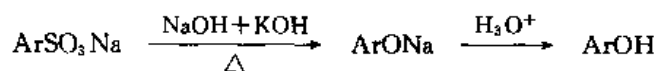
二氢呋喃、二氢吡喃、四氢吡喃在催化剂作用下加成开环或自身开环生成一元醇^[30~33]。

参 考 文 献

- Lucas H J, *J. Am. Chem. Soc.* 1941, **63**: 25
- Henrick C A, Anderson R J, Henrick C A et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, **94**: 5379
- Fieser L F, Rajagopalan S. *J. Am. Chem. Soc.* 1949, **71**: 3938
- Khuddus M A, Swern D. *Tetrahedron Lett.* 1971, **12**: 411
- Berti G, Macchia B, Macchia F. *Tetrahedron Lett.* 1965, **6**: 3421
- Kotsuki H, Kataoka M, Nishizawa H. *Tetrahedron Lett.* 1993, **34**: 4031
- Razdan R K, Uliss D B, Dalzell H C. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, **95**: 2361
- Chai K B, Sampson P. *Tetrahedron Lett.* 1992, **35**: 585
- Iranpoor N, Kazemi F, Salehi P. *Synth. Commun.* 1997, **27**: 1247
- Federici C, Righi G, Bonini C et al. *Tetrahedron Lett.* 1994, **35**: 797
- Lindstrom U M, Somfai P. *Tetrahedron Lett.* 1997, **38**: 2027
- Gupta R. *Indian J. Chem.* 1997, **36b**: 281
- Albanese D, Landini D, Penso M. *Tetrahedron*. 1997, **53**: 4787
- Chini M, Crotti P, Favero L et al. *Tetrahedron Lett.* 1994, **35**: 761
- Fu X L, Wu S H. *Synth. Commun.* 1997, **27**: 1677
- Lindstrom U M, Olofsson B, Somfai P. *Tetrahedron Lett.* 1999, **40**: 9273
- Sabitha G. *Green Chem.* 1999, **1**: 251
- Chini M, Crotti P. *Synlett.* 1992, 673
- Masaki Y, Miura T, Ochiai M. *Synlett.* 1993, 847
- Iranpoor N, Salehi P. *Synthesis*, 1994, 1152
- Safavi A, Iranpoor N, Fotuchi L. *Bull. Chem. Soc. Japan*. 1995, **68**: 2591
- Iranpoor N, Tarrian T, Movahedi Z. *Synthesis*. 1996, 1473
- Palerno S, Waykole L, Chen K M et al. *Synth. Commun.* 1997, **27**: 1757
- Iida T, Yamamoto N, Matsunaga S et al. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1998, **37**: 2223
- Iranpoor N, Shekarriz M. *Synth. Commun.* 1999, **29**: 2249
- Iida T, Yamamoto N, Sasai H et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, **119**: 4783
- Elliott M R, Dhimane A L, Malacria M. *Tetrahedron Lett.* 1998, **39**: 8849

- 28 Hinterding K, Jacobsen E N. *J. Org. Chem.* 1999, **64**: 2164
 29 Kato K, Furuta K, Yamamoto H. *Synlett.* 1992, 565
 30 Martin D. *J. Prakt. Chem.* 1995, **377**: 599
 31 Docoux J P, Kunesch N. *J. Org. Chem.* 1993, **58**: 1290
 32 Cossy J, Bellosta V, Müller M C. *Tetrahedron Lett.* 1992, **33**: 5045
 33 Enholm E J, Schreier J A. *J. Org. Chem.* 1995, **60**: 1110

5.3.4 法 磺酸基被羟基取代



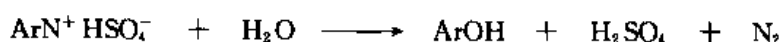
芳香族磺酸盐的碱熔是制备酚的一种工业方法。苯磺酸钠与氢氧化钠碱熔，即生成苯酚。而有些磺酸盐的碱熔需用氢氧化钾或氢氧化钠与氢氧化钾的混合物^[1,2]。

间苯二磺酸盐的碱熔，根据碱的浓度及反应条件，可以生成间羟基苯磺酸或间苯二酚。若带有对碱敏感的基团（如硝基、卤原子）的磺酸盐则不能用碱熔法。

参 考 文 献

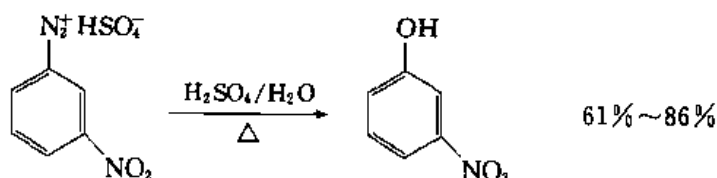
- 1 Hartan W W. *Org. Syn. Coll.* Vol. 1941, **1**: 175
 2 Clarke M F, Owen L N. *J. Chem. Soc.* 1950, 2111

5.3.5 法 重氮基被羟基取代



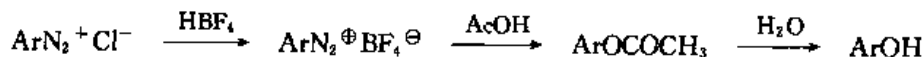
重氮盐很易分解。通常加热酸性重氮盐溶液，则重氮基可以被羟基取代。本合成法广泛使用于制备酚，特别是对某些位置的酚，因定位关系而不易制得时，更有实用价值^[1~3]。

例 间硝基苯酚的合成^[1]。



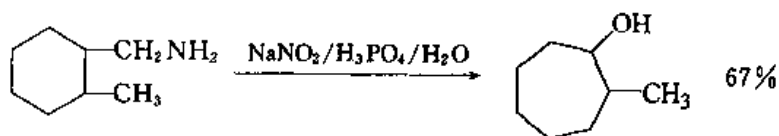
常用的重氮盐是硫酸氢重氮盐，分解反应常在硫酸溶液中进行。

重氮盐水解成酚的一个改良方法是将重氮盐与氟硼酸作用，生成氟硼酸重氮盐，然后用冰乙酸处理，得乙酸芳酯，将它水解，即得到酚。



脂肪胺形成的重氮盐，由于它的分解产物比较复杂，因此一般不适宜用以合成醇。惟一有价值的是利用 Demjanow 重排扩环合成醇^[4]。

例 1-甲基-2-氨基环己烷经与亚硝酸生成重氮盐后，分解、重排成 2-甲基环庚醇^[5]。



参 考 文 献

- 1 Manske H F. *Org. Syn. Coll.* Vol. 1941, **1**: 404

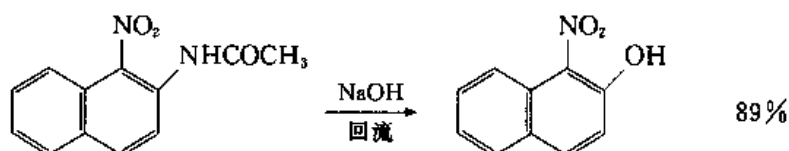
- 2 Elder J W, Marlella R P. *Can. J. Chem.* 1963, **41**: 1653
- 3 Ungnade H E, Orwoll E F. *Org. Syn. Coll. Vol.* 1955, **3**: 130
- 4 Smith P A S, Baer D R. *Org. Reactions*. 1960, **11**: 157
- 5 Kotani R. *J. Org. Chem.* 1965, **30**: 350

5.3.6 法 氨基被羟基取代 (Bucherer 反应)



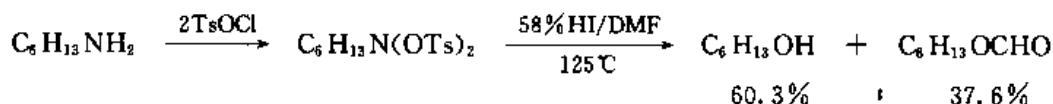
在亚硫酸盐存在下萘胺可转化成萘酚^[1]。这是一个平衡反应。它适用于萘胺转化成萘酚,或由萘酚转化成萘胺。对苯系衍生物而言,仅适用于间苯二酚。本合成法在染料中间体的合成中是十分重要的。 α -或 β -萘胺与亚硫酸氢钠水溶液一起加热至 90~150℃,几乎定量地生成相应的萘酚。*N*-乙酰基取代的萘胺与氢氧化钠水溶液一起回流,则乙酰氨基直接可被羟基取代。

例 1-硝基-2-萘酚的制备^[2]。



脂肪胺转化成醇是比较困难的。有时可以将胺转化成 *N*-亚硝基酰胺,然后进行热解^[3];或将胺与芳香重氮盐反应生成芳基烷基三氮烯,接着用羧酸处理^[4],均可得相应醇的酯,最后经水解,得到醇。利用胺的二磺酰化产物与过量氢碘酸在二甲基甲酰胺中加热,直接可生成良好产率的醇^[5]。

例 从己胺合成 1-己醇^[5]。



参 考 文 献

- 1 Drake N L. *Org. Reactions*. 1942, **1**: 105
- 2 Hartman W W. *Org. Syn. Coll. Vol.* 194, **11**: 451
- 3 White E H. *J. Am. Chem. Soc.* 1955, **77**: 5011
- 4 White E H, Scherrer H. *Tetrahedron Lett.* 1961, **2**: 758
- 5 Dochristopher P J, Adamek J P, Klein S A et al. *J. Org. Chem.* 1975, **40**: 3288


5.3.7 法 醚的裂解 (包括 Zeisel 法)



用醚的裂解方法合成醇或酚虽然意义不大,但是在多步合成中,常常以醚的形式来保护羟基^[1],因此,醚的裂解在合成中仍是十分重要的方法^[2]。

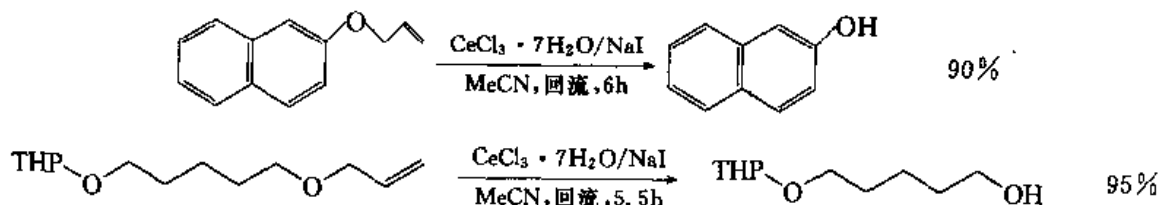
酚常用甲氧基保护。甲氧基可用多种试剂使其裂解,如浓的氢卤酸^[3]、无水三卤化铝^[4]、碘化钾和磷酸^[5]、吡啶盐酸盐^[6]、碘化镁乙醚络合物^[7]、三溴化硼^[8]等等^[9]。对于芳基苄基醚的裂解,三氟乙酸是十分有效的试剂^[10]。微波能使芳基甲醚迅速裂解成酚^[11]。

$$\text{O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_2(\text{CF}_3)(\text{OCH}_3) \xrightarrow[210^\circ\text{C}]{\text{C}_5\text{H}_5\text{N} \cdot \text{HCl}} \text{O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_2(\text{CF}_3)(\text{OH})$$

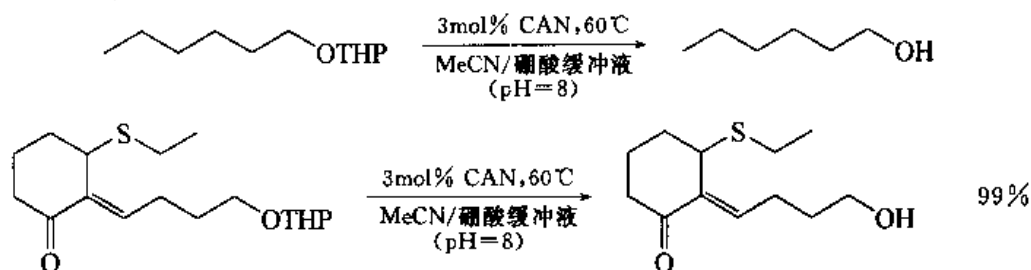


$$\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3 \xrightarrow[\text{r. t.}]{\text{BBR}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2} \text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH} \quad 77\% \sim 86\%$$

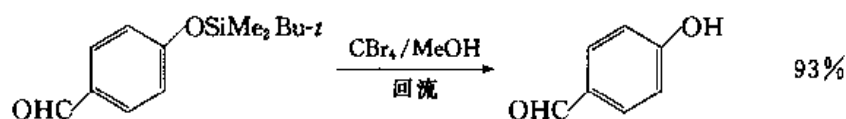
例一 用 $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ -NaI 体系, 可选择性地裂解脱去烯丙基^[17], 产率良好。该方法用于酚和醇的烯丙基醚的裂解。



例二 在乙腈/硼酸缓冲液 (pH=8) 中, 醇的 THP 或 THF 保护基可被催化量的硝酸铈铵 (CAN) 催化裂解脱去。反应在中性条件下进行, 产率 82%~99%^[19]。



例三 酚和醇的叔丁基二甲基硅醚可在 CBr_4 存在下, 在甲醇中回流脱去保护基, 高产率地生成酚和醇^[20]。



参 考 文 献

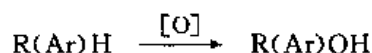
- 1 Greene T W and Wuts P G M. *Protective Groups in Organic Synthesis*. New York: John Wiley & Sons, Inc. 1991
- 2 Schelhaas M, Waldmann H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1996, **35**: 2056
- 3 Clarke H T, Taylor E R. *Org. Syn. Coll. Vol.* 1941, **1**: 150
Deulofeu V, Guerrero T J. *Org. Syn. Coll. Vol.* 1955, **3**: 586
King F E. *J. Chem. Soc.* 1952, 92
Grob G A, Voltz J. *Helv. Chim. Acta.* 1950, **33**: 1796
- 4 Kulke M. *J. Am. Chem. Soc.* 1954, **76**: 5469
Gates M, Jr. Dickinson C L. *J. Org. Chem.* 1957, **22**: 1398
- 5 Furst A, Oisen C J. *J. Org. Chem.* 1951, **16**: 412
- 6 Sheehan J C, Erman W F, Cruickshank P A. *J. Am. Chem. Soc.* 1957, **79**: 147
- 7 Bycroft B W, Roberts J C. *J. Chem. Soc.* 1963, 4868
- 8 McOmie J F W, Watts M L. *Chem. Ind.* 1963, 1658
- 9 Majetich G, Zhang Y, Wheless K. *Tetrahedron Lett.* 1994, **35**: 8727
- 10 Jr. Marsh J P, Goodman L. *J. Org. Chem.* 1965, **30**: 2491
- 11 Kulkarni P P, Desai U V. *J. Chem. Res. Synop.* 1999, 394
- 12 Filler R. *J. Org. Chem.* 1962, **27**: 4660
- 13 Prager R H, Tan Y T. *Tetrahedron Lett.* 1967, **8**: 3661
- 14 McOmie J F W, West D E. *Org. Syn. Coll. Vol.* 1973, **5**: 412
- 15 Guibe F. *Tetrahedron.* 1997, **53**: 13509
- 16 Franco D, Muller G, Dunach E et al. *Tetrahedron Lett.* 1999, **40**: 5685
- 17 Thomas R M, Reddy G S, Iyenger D S. *Tetrahedron Lett.* 1999, **40**: 7293
- 18 Chandrasekhar S, Sumithra G, Yadav J S. *Tetrahedron Lett.* 1996, **37**: 1645
- 19 Marko I E, Ates A, Augustyns B et al. *Tetrahedron Lett.* 1999, **40**: 5613
- 20 Lee A S Y, Yeh H C, Shie J J. *Tetrahedron Lett.* 1998, **39**: 5249
- 21 Bodi J, Nishiuchi Y, Nishio H et al. *Tetrahedron Lett.* 1998, **39**: 7117

5.4 氧化反应

通过对烷烃、烯烃及芳烃的氧化可以得醇或酚。烃氧化是个重要的方法 (5.4.1 法),

烯烃氧化是立体专一合成 α -二醇的好方法 (5.4.2 法); 丙烯的 α -位氧化是合成丙烯醇的方法 (5.4.3 法)。酚氧化生成二元酚 (5.4.4 法)。取代苯甲醛的氧化裂解是合成取代酚的新方法 (5.4.5 法)。

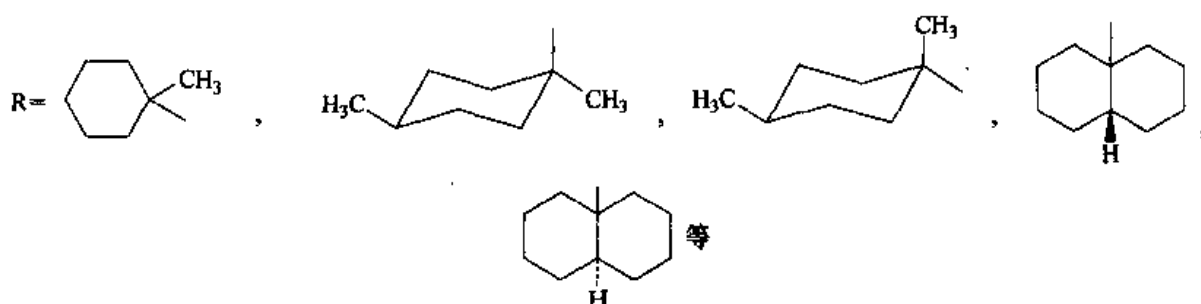
5.4.1 法 烃的氧化



通过氧化反应, 使烃转化成醇或酚是个理想的反应。然而采用任何一种氧化方法往往得过氧化物或更高级的氧化产物。

(1) 烷烃氧化 烷烃的氧化往往不十分专一, 除非烷烃分子中包含有环上叔氢。

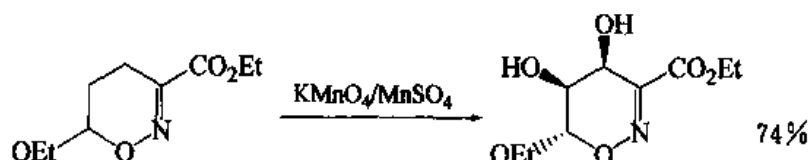
例 在低温吸附臭氧的硅胶可使叔氢氧化成羟基^[1]。



对于顺十氢萘、顺 (或反) -1,4-二甲基环己烷氧化的结果表明, 环上叔氢被氧化时, 它所连接的碳原子的构型几乎完全保持。本法的优点是不发生一级产物的再氧化, 所以反应产率十分好。

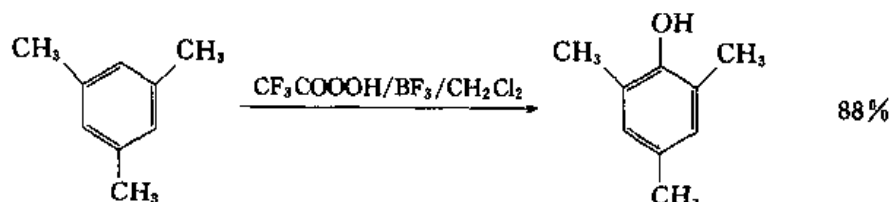
杂环上的氢也可被氧化成羟基^[2]。

例

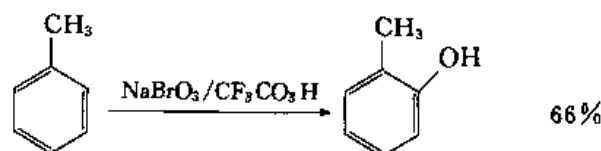


(2) 芳烃氧化 在酸催化下, 用过氧化物 (如过氧化氢、过氧化醚、过氧酸、过氧碳酸酯) 等氧化芳烃成酚^[3]。

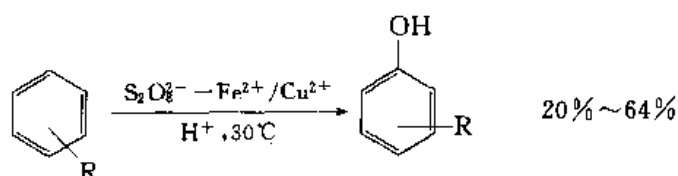
例一 在三氟化硼存在下, 过氧化三氟乙酸是氧化芳烃较为有效的试剂, 它能氧化均三甲苯成 2,4,6-三甲基苯酚。然而用于氧化苯时, 仅得少量的酚^[3]。



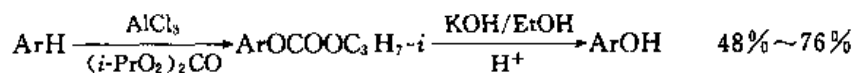
例二 邻甲苯酚的合成^[4]。



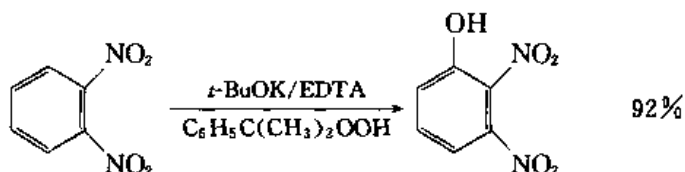
例三 在铜离子存在下, 用过硫酸盐氧化苯时, 可得苯酚^[5]。



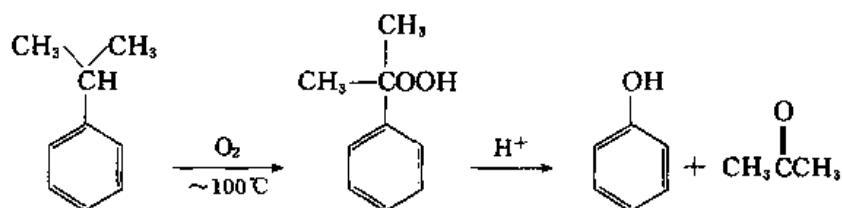
例四 在三氯化铝存在下，过氧碳酸酯氧化烷基苯及苯甲醚成相应酚的碳酸酯，接着水解，生成酚^[6]。



例五 在 *t*-BuOK/EDTA 存在下，用氢过氧化异丙苯氧化间二硝基苯制备间二硝基苯酚^[7]。

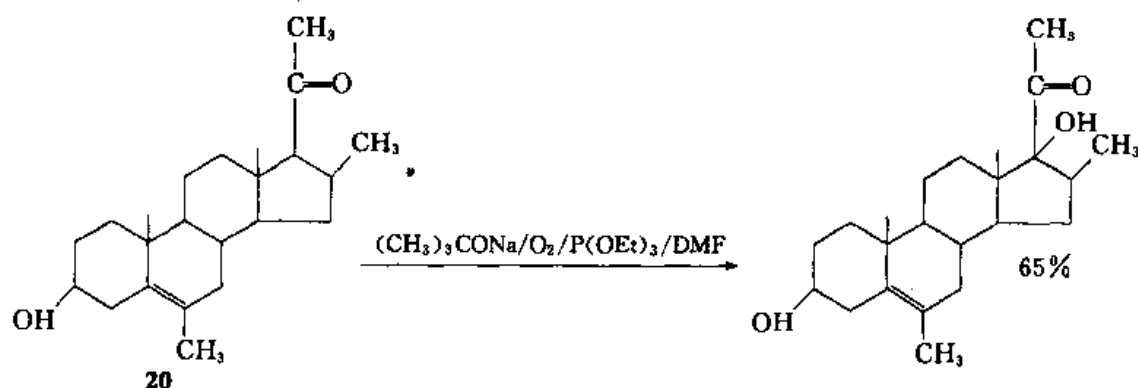


(3) 异丙苯氧化 异丙苯用空气氧化，生成氢过氧化异丙苯，在稀酸催化下，氢过氧化异丙苯分解成苯酚和丙酮。这是目前工业上生产苯酚并联产丙酮的方法。



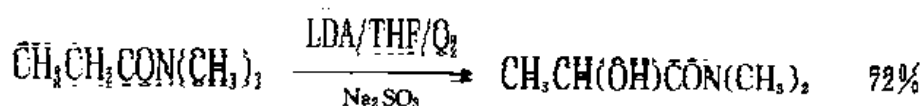
(4) 被其他功能团所活化的碳-氢键的氧化：羰基 α -位的叔碳-氢键能被顺利地氧化成醇。

例 将叔丁醇钠、二甲基甲酰胺、亚磷酸三乙酯的混合物冷至 -25°C ，通入氧气，并加化合物 (20)，即被氧化，生成的中间体过氧化氢物被亚磷酸三乙酯还原，即生成醇^[8]。



酰胺及酯的烯醇锂盐与分子氧进行反应，可在十分温和的条件下发生 α -羟基化^[9]。

例 *N,N*-二甲基丙酰胺于四氢呋喃中用二异丙酰胺锂 (LDA) 处理，生成烯醇锂盐，接着通入氧气反应，最后得到 *N,N*-二甲基- α -羟基丙酰胺^[9]。

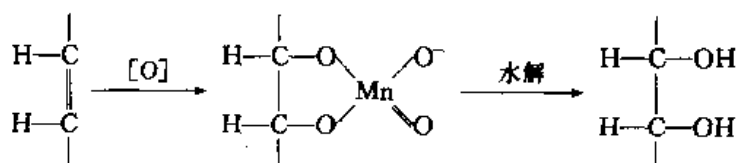


参 考 文 献

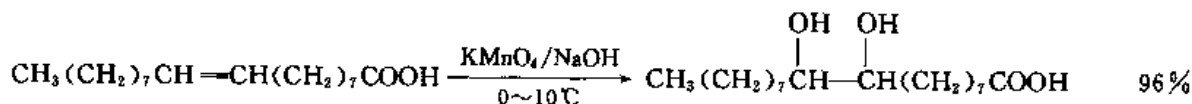
- 2 Angermann J, Reissig H U. *Synlett*. 1995, 1014
- 3 Hart H, Buehler C A. *J. Org. Chem.* 1964, **29**: 2397
- 4 Prakash G K S, Olah G A. *Synlett*. 1991, 39
- 5 Walling C, Camaion D M. *J. Am. Chem. Soc.* 1975, **97**: 1603
- 6 Kovacic P, Kurz M E. *J. Am. Chem. Soc.* 1965, **87**: 4811; 1967, **89**: 4960
- 7 Brose T. *J. Prakt. Chem.* 1992, **334**: 497
- 8 Gardner J N, Carlon F E, Gnoj O. *J. Org. Chem.* 1968, **33**: 3294
- 9 Wasserman H H, Lipshutz B H. *Tetrahedron. Lett.* 1975, **16**: 1731

$$\text{RCH}=\text{CHR}' \longrightarrow \begin{array}{c} \text{RCH}-\text{CHR}' \\ | \quad | \\ \text{OH} \quad \text{OH} \end{array}$$

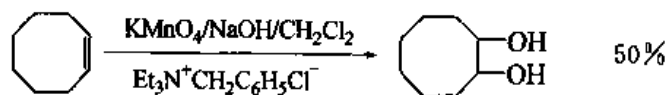
(1) 顺式羟基化 碱化高锰酸钾氧化是烯烃顺式羟基化简便的方法。



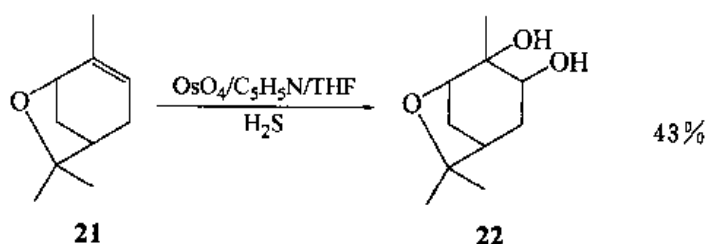
例 油酸氧化成顺式 9,10-二羟基硬脂酸^[1]



例 在氯化三乙基苄基铵存在下, 将环辛烯的二氯甲烷溶液与碱性高锰酸钾水溶液一起搅拌反应, 即生成 1,2-二羟基环辛烷^[2]。


$$\begin{array}{c} \text{H}-\text{C} \\ | \\ \text{H}-\text{C} \end{array} \xrightarrow{\text{OsO}_4} \begin{array}{c} \text{H}-\text{C}-\text{O} \\ | \quad \quad \quad \diagup \\ \text{H}-\text{C}-\text{O} \quad \text{OsO}_2 \end{array} \xrightarrow[\text{-H}_2\text{OsO}_4]{2\text{H}_2\text{O}} \begin{array}{c} \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ | \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \end{array}$$

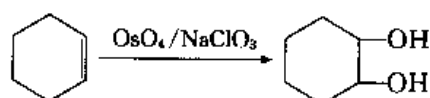
例 化合物 (21) 在吡啶存在下, 与四氧化锇反应, 继而用硫化氢处理, 生成顺式二醇 (22)^[3]。



四氧化锇氧化法虽然具有操作简便、产率高的优点, 但是由于它的毒性及昂贵的价格, 其应用受到了限制。

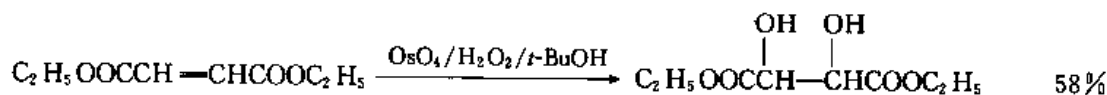
在催化量的四氧化锇存在下, 用氯酸盐水溶液也能氧化烯烃, 生成顺式 α -二醇, 本法特别是对于有一定水溶性的烯的氧化, 产率良好。

例 环己烯用氯酸钠水溶液及催化量四氧化锇处理, 生成顺式二醇^[4]。

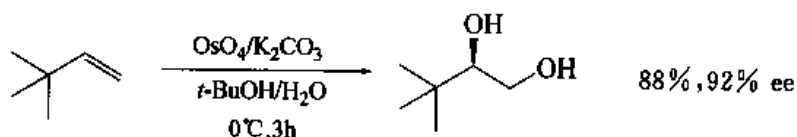


过氧化氢在叔丁醇中, 在四氧化锇催化下, 能氧化各种烯烃成相应的顺式 α -二醇。

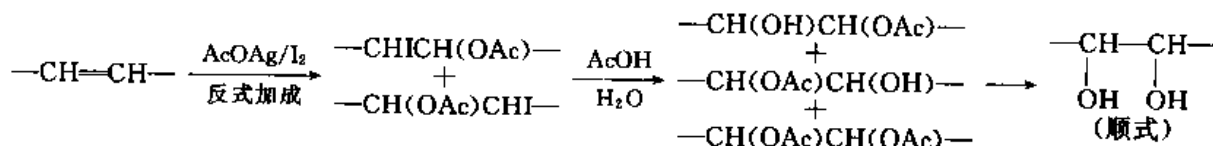
例一 反丁烯二酸乙酯, 在四氧化锇催化下, 用过氧化氢氧化^[1]。



例二 末端直链烯烃也可用四氧化锇或改进的四氧化锇络合物氧化, 生成 α -二醇^[5,6]。

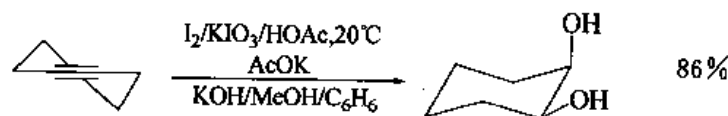


用碘和乙酸银处理烯烃, 首先发生反式加成, 生成相应的 α -碘代乙酸酯。接着在乙酸溶液中, 碘被羟基或乙酰氧基取代, 并发生与碘相连接的碳原子的构型逆转, 生成相应的 α -二醇的乙酸酯, 最后水解, 构型保持不变, 生成 α -二醇。其最后结果是顺式羟基化。



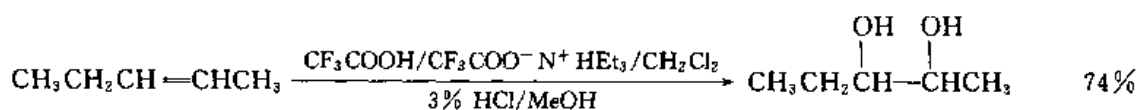
若采用乙酸/碘酸钾/碘及乙酸钾体系作试剂, 同样可使烯烃顺式羟基化, 而无需较昂贵的银盐, 且产率也较好, 是另一有效的顺式羟基化法。

例 环己烯与碘及碘酸钾在冰乙酸中, 于室温下反应, 然后加入乙酸钾, 加热回流, 继而在苯中用 10% 氢氧化钾-甲醇水解, 生成顺-1,2-环己二醇^[7]。



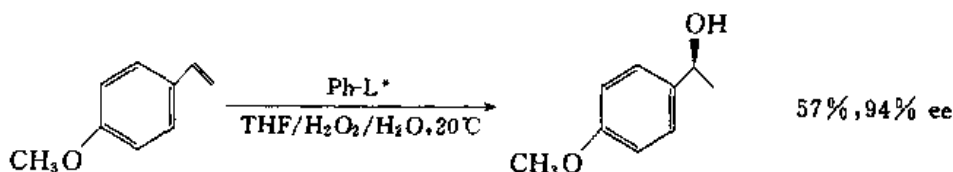
(2) 反式羟基化 过酸能氧化烯烃成环氧化物, 后者可以不被分离直接水解 α -二醇^[8]。在所有情况下, 发生顺式加成形成环氧化合物, 反式开环生成 α -二醇。所以, 总的结果是反式羟基化。常用的过酸是过甲酸、过乙酸、过三氟乙酸、过苯甲酸、单过邻苯二甲酸等等。

例 将三氟乙酐加到过氧化氢在二氯甲烷的悬浮液中,生成过三氟乙酸。然后将后者慢慢加至包含有 2-戊烯及三氟乙酸三乙基胺的二氯甲烷的溶液中反应,继而与 3% 的氯化氢的甲醇溶液一起回流,生成 2,3-戊二醇^[9]。



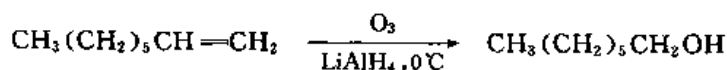
(3) 烯烃的单羟基化 烯烃经氧气/钴络合物、过氧化氢、硼化邻苯二酚、醋酸锰等氧化生成一元醇^[10~15]。

例 在手性铑催化剂存在下,对甲氧基苯乙烯可与过氧化氢发生单羟基化反应,得旋光性的醇^[11]。



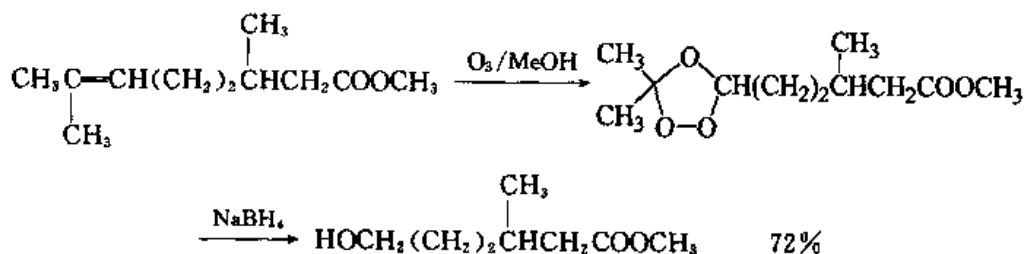
(4) 烯烃的臭氧化 烯烃的臭氧化,首先形成臭氧化合物,若将其还原,则生成醇。然而在这反应过程生成的醇不是 α -二醇,而是在原来双键处断裂的醇。

例 1-辛烯与臭氧反应生成臭氧化物,继而用氢化铝锂还原,则生成 1-庚醇^[16]。



硼氢化钠亦是臭氧化物还原的有效试剂。

例 还原 3,7-二甲基-6-辛烯酸甲酯的臭氧化物,酯基不受影响^[17]。

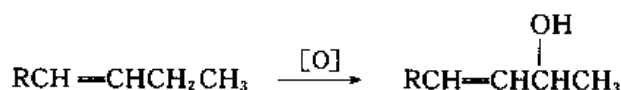


参 考 文 献

- 1 Gunstone F D. *Adv. Org. Chem.* 1960, **1**: 103
- 2 Weberand W P, Shepherd J P. *Tetrahedron Lett.* 1972, **13**: 4907
- 3 Wolinsky J, Hutchins R O, Thorstenson J H. *Tetrahedron.* 1971, **27**: 753
- 4 Clarke M F, Owen L N. *J. Chem. Soc.* 1949, 315
- 5 Crispino G A, Jeong K S, Kolb H C et al. *J. Org. Chem.* 1993, **58**: 3785
- 6 Dobler C, Mehlretter G, Beller M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1999, 3026
- 7 Mangoni L, Adinolfi M, Barone G et al. *Tetrahedron Lett.* 1973, **14**: 4485
- 8 Swern D. *Org. Reactions.* 1953, **7**: 378
- 9 Emmons W D, Pagano A S, Freeman J P. *J. Am. Chem. Soc.* 1954, **76**: 3472
- 10 Fisher G B, Goralski C T, Nicholson L W et al. *Tetrahedron Lett.* 1993, **34**: 7693
- 11 Narasimhan S, Swarnalakshmi S, Balakumar R. *Indian J. Chem.* 1998, **37B**: 1189
- 12 Matsusita Y, Sugamoto K, Matsui T. *Chem. Letters* 1993, 925
- 13 Brown J M, Hulmes D I, Layzell T P. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1993, 1673
- 14 Hou X L, Hong D G, Rong G B et al. *Tetrahedron Lett.* 1993, **34**: 8513

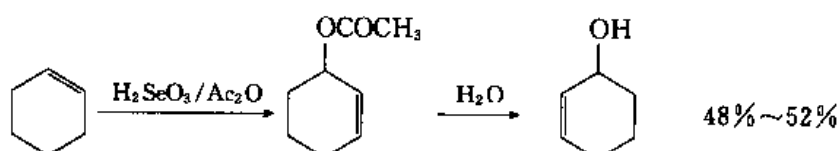
- 15 Oshima T, Sodeoka M, Shibasaki M. *Tetrahedron Lett.* 1993, **34**: 8509
 16 Sousa J A, Bluhn A L. *J. Org. Chem.* 1960, **25**: 108
 17 Overberger C G, Weise J K, Weise J. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, **90**: 3525

5.4.3 法 丙烯的 α -位氧化

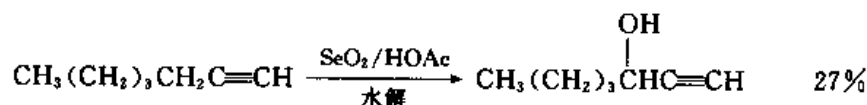


丙烯的 α -位可以被一些氧化剂选择性地氧化, 生成相应的 α , β -不饱和醇。本法可以从烯合成用其他方法不易制得的醇。二氧化硒是常用的氧化剂^[1]。氧化反应大多在乙酸和乙酐的溶剂中进行, 首先形成乙酸酯, 接着水解生成醇。简单的烯不发生氧化反应, 五个碳以上的烯烃才能被氧化。通常环状烯烃氧化其产率比开链的好。炔烃 α -位亦能被氧化。

例一 环己烯于乙酐中, 在 70~90℃下, 加入亚硒酸进行反应, 继而水解, 生成 2-环己烯醇。

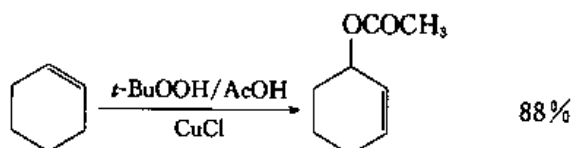


例二 1-庚炔氧化成 1-庚炔-3-醇^[1]。



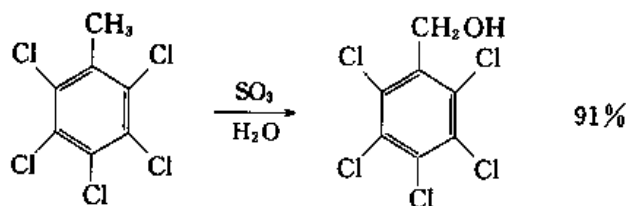
过氧化物亦能使丙烯的 α -位氧化。

例 在氯化亚铜催化下, 环己烯于乙酸中, 用过氧化叔丁醇氧化, 则以良好产率生成相应的乙酸酯。类似的 1-丁烯也能氧化成 3-乙酰氧基-1-丁烯^[2]。



与芳环直接相连的碳, 类似于丙烯的 α -碳, 也能被多种试剂所氧化。液体三氧化硫是氧化多卤代甲苯成相应的苄醇比较有效的试剂。

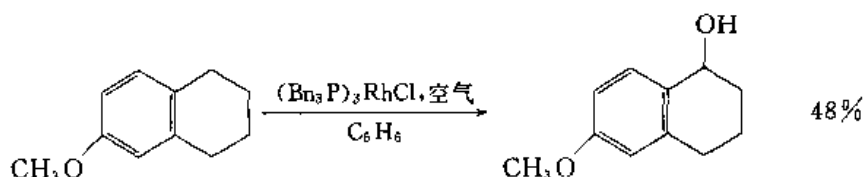
例 2,3,4,5,6-五氯甲苯用液体三氧化硫处理, 继而加水分解, 即生成 2,3,4,5,6-五氯苯甲醇。类似的, 间位或对位四氯二甲苯也可氧化成相应的二醇^[3]。



三氟乙酸铅能在室温下将甲苯氧化成相应的三氟乙酸酯, 继而水解, 生成苄醇^[4]。

四氢化萘可以被氧气氧化成过氧化氢物, 继而用氢化铝锂还原, 生成 α -四氢萘醇^[5]。或者在氯化三苯基磷铈催化下, 用空气直接氧化四氢化萘, 生成相应的醇。

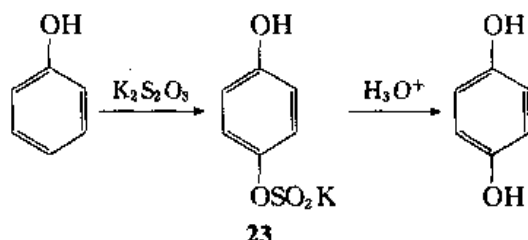
例 6-甲氧基四氢化萘的氧化^[6]。



参 考 文 献

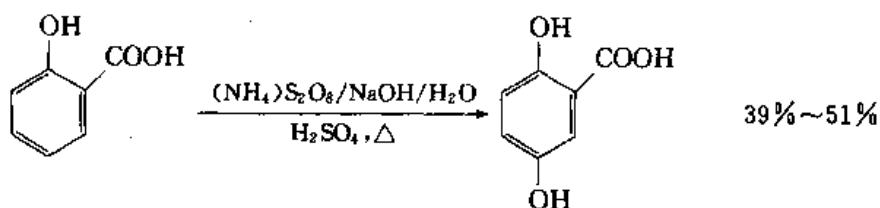
- 1 Rabjohn N. *Org. Reactions*. 1949, **5**: 338
- 2 Rawlinson D J. *Synthesis*. 1972, 1
- 3 Mark V, Zengiershi L, Pattison V A et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, **93**: 3538
- 4 Partch R E. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, **89**: 3662
- 5 Knight H B, Swern D. *Org. Syn. Coll Vol.* 1963, **4**: 895
- 6 Birch A J, Rao G S R S. *Tetrahedron Lett.* 1968, **9**: 2917

5.4.4 法 酚的氧化 (Elbs 反应)

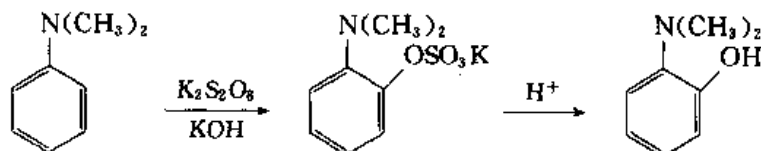


酚用过硫酸盐氧化, 首先形成中间体 (23), 接着水解, 生成对二苯酚。若对位已有取代基占据, 则生成邻位产物。由于中间体 (23) 是个可分离的盐, 因此用本法合成二元酚易得较纯的产品^[1]。

例 于室温下, 将过硫酸铵的水溶液慢慢加至水杨酸的碱性溶液中进行反应, 接着用浓硫酸酸化后煮沸水解, 即生成 2,5-二羟基苯甲酸^[2]。



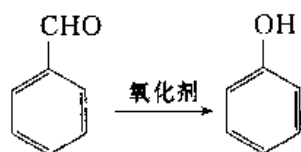
芳胺能发生类似的反应, 但仅得邻氨基酚, 而且产率也比较低^[3]。



参 考 文 献

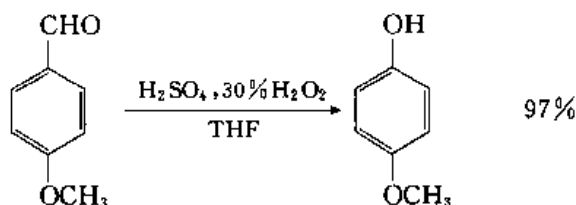
- 1 Sethna S M. *Chem. Rev.* 1951, **49**: 91
- 2 Jr. Schock R U, Tabern D L. *J. Org. Chem.* 1951, **16**: 1772
- 3 Boyland E. *J. Chem. Soc.* 1953, 3623

5.4.5 法 取代苯甲醛氧化裂解



取代苯甲醛氧化裂解，可生成苯酚^[1~4]。

例 对甲氧基苯甲醛在硫酸中被过氧化氢氧化裂解可生成对甲氧基苯酚^[1]。



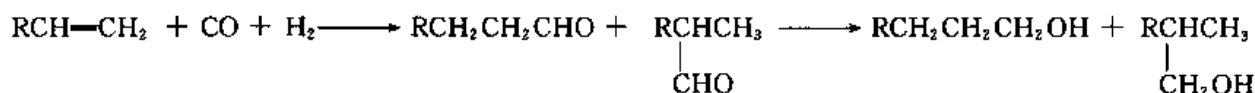
参 考 文 献

- 1 Roy A, Ila H, Junjappa H et al. *Synth. Commun.* 1999, **29**: 3781
- 2 Guzman J A, Mendoza V, Garcia E et al. *Synth. Commun.* 1995, **25**: 2121
- 3 Yamazaki S. *Chem. Lett.* 1995, 127
- 4 Varma R S, Naicker K P. *Org. Lett.* 1999, **1**: 189

5.5 羰基化反应

羰基合成法是工业上利用烯烃与一氧化碳、氢气合成醇的一种方法(5.5.1法)，一般不用于实验室制备。三烷基硼烷与CO的反应提供了合成醇的一种有效方法(5.5.2法)。

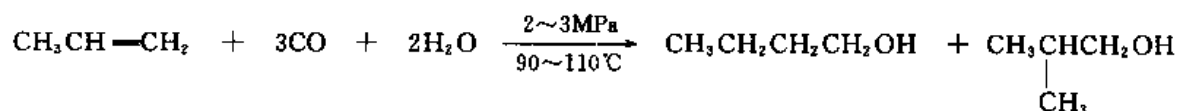
5.5.1 法 烯烃与一氧化碳、氢的氢甲酰化反应



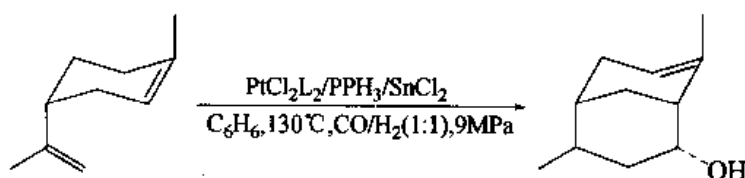
烯烃与一氧化碳、氢气在羰基钴的催化下，发生氢甲酰化反应，生成比原来烯烃多一个碳原子的醛，由于一氧化碳可加在双键的任一个碳上，因此得到两种异构的产物^[1]。将反应产物进一步还原，即生成醇。目前工业上用以制造丁醇、辛醇以及合成洗涤剂、增塑剂所需的高级脂肪醇。

通常反应是在钴催化下，于100~180℃及20~30MPa下进行。第一步反应得到的醛，再在铜或镍系催化剂存在下加氢还原成醇。

例一 若以烯烃与水及一氧化碳于羰基铁的正丁基吡咯烷溶液中进行反应，则直接可得到醇^[2]。



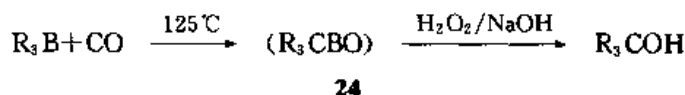
例二 烯烃与一氧化碳、氢在铂络合物/三苯基磷/二氯化锡体系催化下，也能发生氢甲酰化反应生成醇。在环烯和开链烯中，开链烯更易发生反应，选择性大于82%。



参 考 文 献

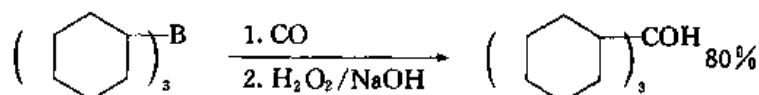
- 1 Bird CW. *Chem. Rev.* 1962, **62**: 283
- 2 Kutepow N, Kindler H. *Angew. Chem.* 1960, **72**: 802
- 3 Dias A D O, Augusti R, Sants E N D et al. *Tetrahedron Lett.* 1997, **38**: 41

5.5.2 法 三烷基硼烷与一氧化碳作用



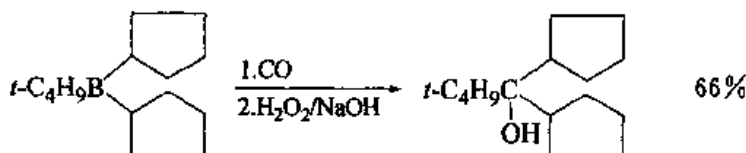
在常压下, 于 $100 \sim 125^\circ C$, 三烷基硼烷能迅速与一氧化碳发生反应, 生成有机硼化物中间体 (24), 继而用碱性过氧化氢氧化, 高产率生成叔醇。结合烯烃的硼氢化反应, 本合成法可认为是从烯烃合成叔醇的有效方法^[1]。叔醇中三个烷基由原来的烯烃提供, 而连结—OH 的碳由一氧化碳提供。本法可以合成用其他方法难以制得的叔醇。

例 用格氏试剂合成三环己基甲醇产率仅为 7%, 而用有机钠法产率也只有 19%, 采用本法产率可高达 80%^[2]。

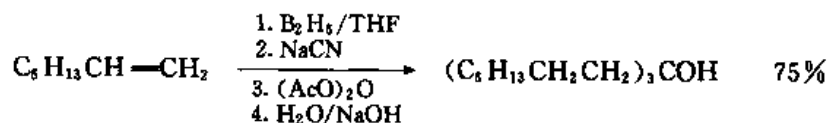


值得指出的, 若用含有叔烷基的三烷基硼烷进行上述反应, 叔烷基转移时不发生异构化, 因此可以合成高度支链的叔醇^[3]。

例 二环戊基叔丁基硼烷于 $50^\circ C$ 及压力下与一氧化碳进行反应, 然后在乙二醇存在下氧化, 即生成二环戊基叔丁基甲醇^[3]。

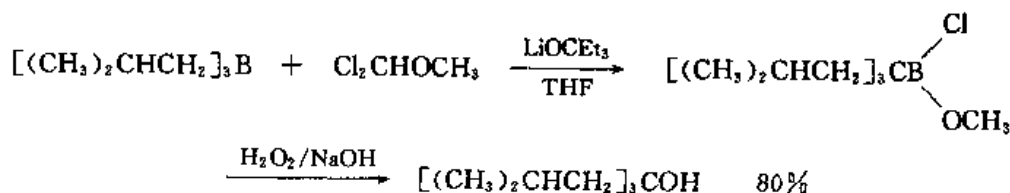


三烷基硼烷用氰化钠及三氟乙酸酐处理, 继而氧化提供了合成叔醇的另一方法。叔醇中与—OH 连接的碳原子由氰化钠提供^[4]。



在 3-乙基-3-戊醇的锂盐存在下, 三烷基硼与二氯甲基甲醚作用, 继而氧化, 生成极好产率的叔醇。这是从三烷基硼烷合成叔醇的又一方法^[5]。与一氧化碳法比较, 本法具有反应条件温和、反应快的优点, 特别适用于位阻较大的三烷基硼烷的反应。二氯一氯甲烷、一氯二氯甲烷及氯仿等可以代替二氯甲基甲醚的应用, 唯产率稍有改变^[6]。

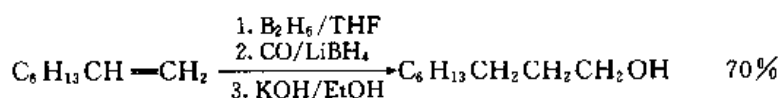
例 三异丁基硼烷合成三异丁基甲醇^[5]。



在金属氢化物的存在下, 第一步反应后产生的三烷基硼烷与一氧化碳的反应, 能控制在

仅一个烷基从硼转移到碳原子的阶段，继而将中间体水解，则可以得到比原来烷基多一个碳原子的伯醇^[7]。

例 由 1-辛烯合成 1-壬醇^[7]。



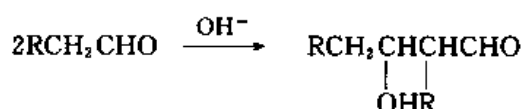
参 考 文 献

- 1 Brown H C. *Accounts, Chem. Res.* 1969, **2**, 65
- 2 Brown H C, Rathke M W. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, **89**, 2737
- 3 Negishi E, Brown H C. *Synthesis*. 1972, 197
- 4 Pelter A, Hutchings M G, Smith K. *Chem. Commun.* 1971, 1048
- 5 Brown H C, Carlson B A. *J. Org. Chem.* 1973, **38**, 2422
- 6 Brown H C. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, **93**, 2070
- 7 Rathke M W, Brown H C. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, **89**, 2740

5.6 缩合反应

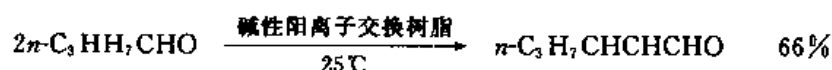
醇醛缩合反应是合成 α, β -不饱和羰基化合物的重要方法 (5.6.1 法)。安息香缩合是制备 α -羟酮的良好方法 (5.6.2 法)。芳烃与环氧乙烷发生 Friedel-Crafts 反应，可生成 β -芳基取代的乙醇 (5.6.3 法)。

5.6.1 法 羟醛缩合

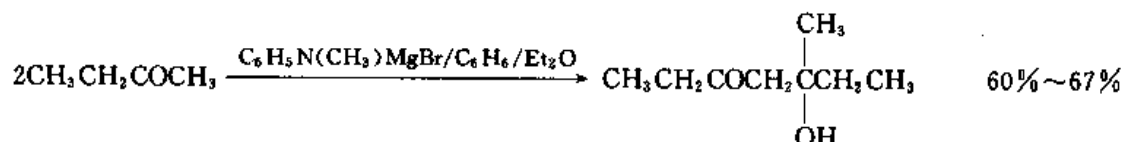


具有 α -活泼氢的醛或酮，在碱的作用下，生成 β -羟基醛或酮，或其失水产物 α, β -不饱和羰基化合物的反应，称为醇醛缩合反应^[1]。对于醛的缩合，碱性离子交换树脂是较好的催化剂，产率随醛的分子量增高而减少。对酮的缩合，*N*-甲基苯胺基溴化镁是十分有效的催化剂。

例一 正丁醛在碱性离子交换树脂催化下的缩合^[1]。

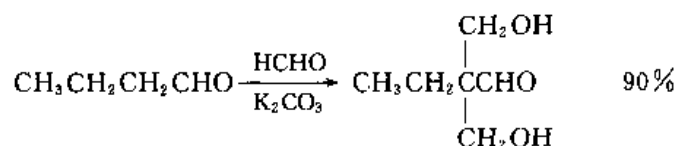


例二 在苯-乙醚中，丁酮在 *N*-甲基苯胺基溴化镁催化下缩合^[1]。



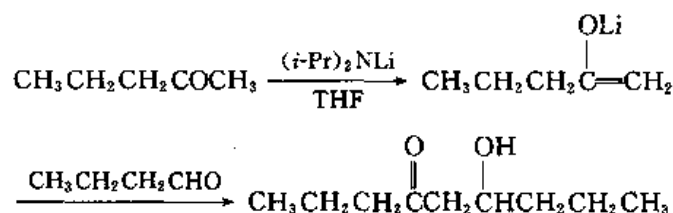
不同的醛之间、酮之间或醛酮之间，可以发生交叉的羟醛缩合反应。但是，由于两个羰基化合物的烯醇阴离子的迅速平衡，往往生成复杂的混合产物。如果一个组分是没有 α -氢的羰基化合物，如甲醛，则可以得到较好的结果，生成 α -羟甲基取代的羰基化合物，通常，全部的 α -氢原子都会被羟甲基所取代。

例一 在碳酸钾水溶液中，正丁醛与甲醛反应，生成 2,2-二羟甲基丁醛^[1]。

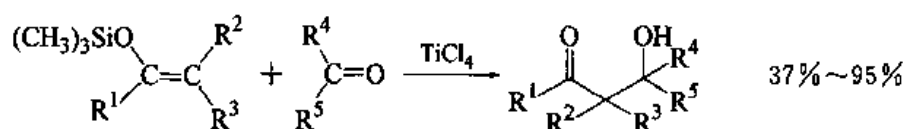


特定结构的烯醇盐或隐蔽的羰基化合物、都可使不同羰基化合物间发生交叉的羟醛缩合，大大扩展了羟醛缩合反应的应用范围。

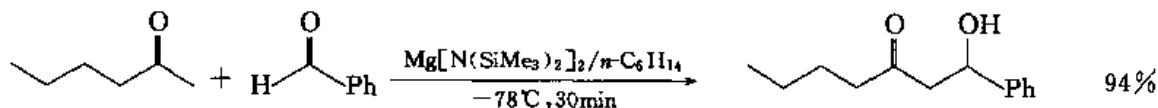
例二 在立体位阻碱的作用下，使羰基化合物形成动力学烯醇盐，继而与另一分子羰基化合物反应，实现区域选择性的羟醛缩合反应^[2,3]。如 2-戊酮用 LDA 处理，然后加入正丁醛反应，则羟醛缩合反应区域选择性地发生在甲基酮的甲基上，生成 6-羟基-4-壬酮^[2]。



例三 将羰基化合物转变成烯醇硅醚，然后在四氯化钛催化下，与另一羰基化合物发生反应，生成交叉的羟醛缩合产物^[4]。



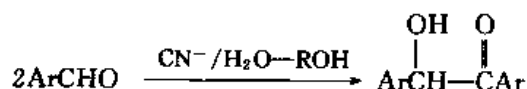
例四 在二-(三甲基硅)氮镁作用下，苯甲醛与 2-己酮于 -78°C 反应生成 β -羟基酮^[5]。



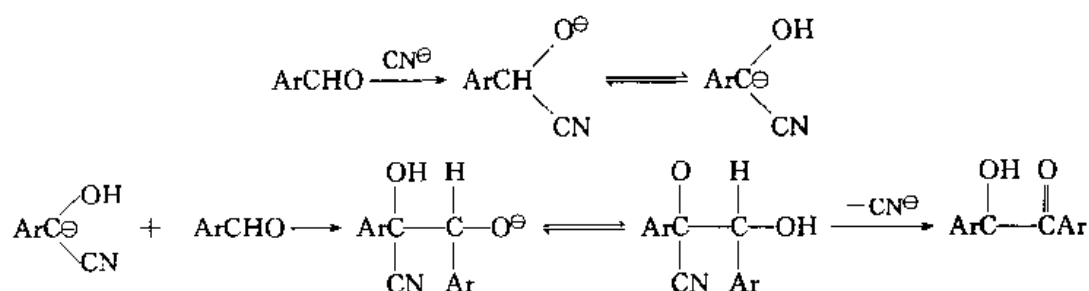
参 考 文 献

- 1 Nielsen A T, Houlihan W S. *Org. Reactions*. 1968, 161
- 2 Stork G. J. *Org. Chem.* 1974, 39, 3459
- 3 Kuwajima I, Sato T, Arai M et al. *Tetrahedron Lett.* 1976, 17, 1817
- 4 Mukaiyama T, Banno K, Narasaka K. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 7503
Banno K, Mukaiyama T. *Chem. Lett.* 1975, 741
- 5 Allan J F, Henderson K W, Kennedy A P. *Chem. Commun.* 1999, 1325

5.6.2 法 安息香缩合

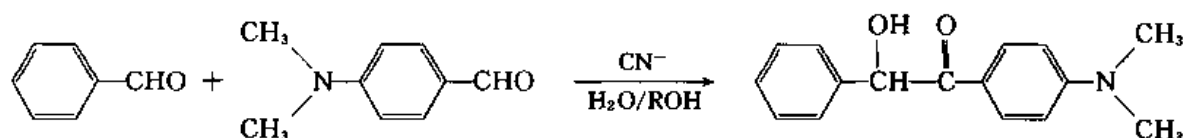


芳香醛在水-醇中，用氰化钠或氰化钾处理，生成 α -羟基酮的反应称为安息香缩合反应^[1]。缩合反应中，氰离子几乎是专一的催化剂。反应共同使用的溶剂是醇的水溶液。使用氰化四丁基铵作催化剂，则反应可以在水中顺利进行^[2]。反应过程首先是氰离子对羰基加成，继而发生质子转移，形成碳负离子中间体，接着该碳负离子与另一分子羰基化合物再发生加成，最后消除氰负离子，生成 α -羟基酮。



具有烷基、烷氧基、卤素、羟基、氨基的苯甲醛不能生成对称的 α -羟酮，但是，它们可以与苯甲醛反应，生成不对称 α -羟酮。

例 N,N -二甲氨基苯甲醛自身不能生成对称 α -羟酮，但它与苯甲醛反应时，可作为氢原子的给予体，生成不对称 α -羟酮^[1]。

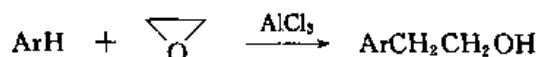


有时，取代基的位置亦会影响到反应的进行与否。例如，邻硝基苯甲醛可以生成对称的 α -羟酮，而间位或对位异构体不能得到正常的产物。

参 考 文 献

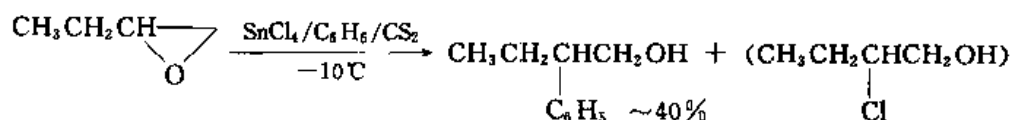
- 1 Ide W S, Buck J S. *Org. Reactions*. 1950, 4: 269
- 2 Solodar J. *Tetrahedron Lett.* 1971, 12: 287

5.6.3 法 芳烃与环氧乙烷缩合



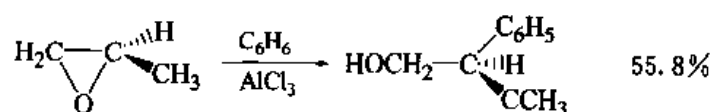
在 Lewis 酸（如三氯化铝、四氯化锡等）催化下，芳烃与环氧乙烷发生 Friedel-Crafts 反应，生成 β -芳基取代的乙醇。当应用单取代环氧乙烷进行反应时，则往往是芳烃基连在已取代的碳原子上。

例 在四氯化锡催化下，苯与 1,2-环氧丁烷反应，主要生成 2-苯-1-丁醇，另外还有一些氯代醇副产物^[1]。



在反应中，环氧乙烷开环时，伴随着碳原子构型的逆转。显然，反应过程类似于 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应。

例 (+)-环氧丙烷与苯反应，立体专一地生成 (+)-2-苯基-1-丙醇^[2]。



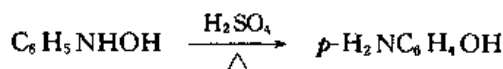
参 考 文 献

- 1 Yosiake N. 工业化学杂志. 1969, 72: 2594
- 2 Nakajiam T, Suga S. *Bull. Chem. Soc. Japan*. 1967, 40: 2980

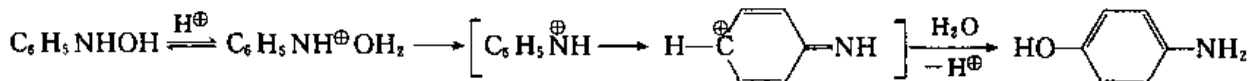
5.7 重排反应

苯基羟胺的重排可生成对氨基酚 (5.7.1 法)。烯丙基芳基醚的 Claisen 重排是合成取代酚的重要方法 (5.7.2 法)。

5.7.1 法 羟胺重排

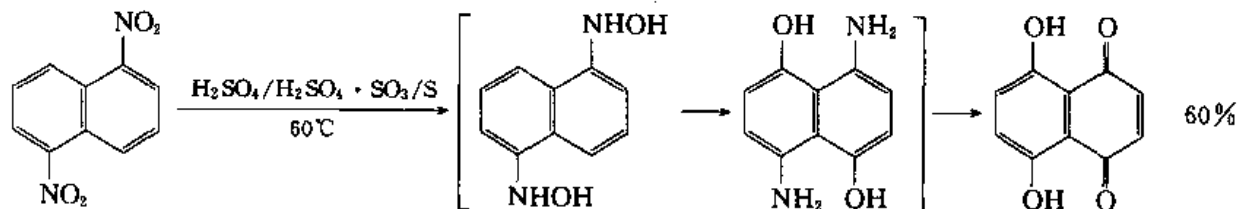


苯基羟胺在稀硫酸中加热, 发生重排反应生成对氨基酚^[1]。其一般历程如下:



工业上制备对氨基酚, 可以采用硝基苯在硫酸中电解还原, 生成的中间产物苯基羟胺, 在反应条件下, 即可发生重排。

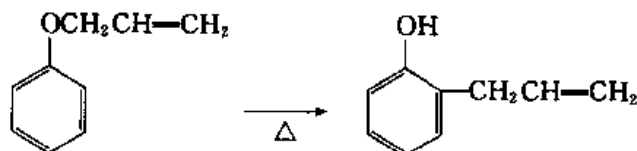
1,5-二硝萘与发烟硫酸及硫的作用, 生成 5,8-二羟基萘醌的反应过程中, 大致也经过类似的重排^[2]。



参 考 文 献

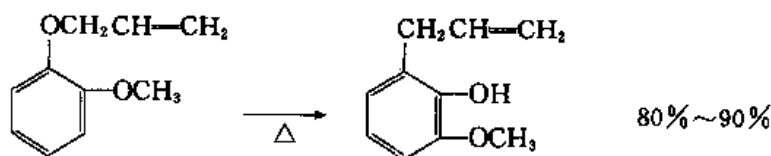
- 1 Bamberger E. *Ann. Chem.* 1912, **390**: 131
- 2 Fieser L F, Fieser M. *Reagents for Organic Synthesis*. New York, 1967, 1123

5.7.2 法 烯丙基芳基醚重排 (Claisen 重排)

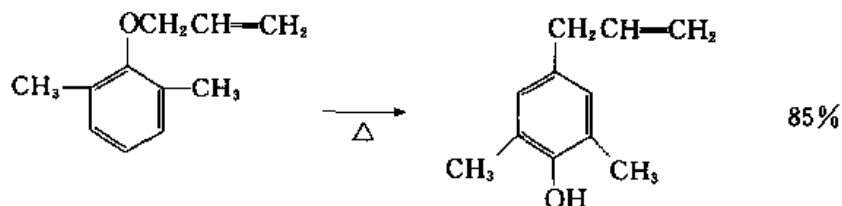


加热烯丙基芳基醚, 发生重排反应, 生成邻烯丙基酚。如果邻位已有基团占据时, 则烯丙基重排至对位^[1]。这个反应被称为 Claisen 重排。

例一 丁子香酚的合成^[2]。



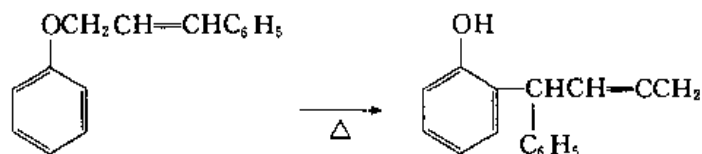
例二 2,6-二甲基-4-烯丙基酚的合成^[3]。



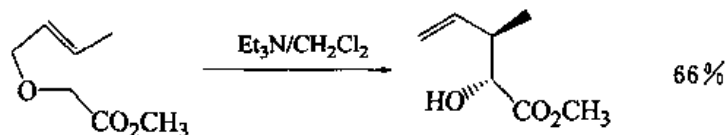
值得指出的是, 当烯丙基重排到邻位时, 则会发生烯丙基的倒转, 即原来烯丙基醚的

γ -碳原子连在苯环上，而重排至对位时，不发生烯丙基的倒转。

例 γ -苯基取代的烯丙基芳基醚，经重排后生成烯丙基倒转的化合物。



烯丙基烷基醚在三乙胺作用下也可发生 Claisen-型重排反应生成醇^[4,5]。



参 考 文 献

- 1 Tarbell D S. *Org. Reactions*. 1944, 2, 1
- 2 Allen C F, Jr. Gates J W. *Org. Syn. Coll. Vol.* 1955, 3, 418
- 3 Tarbelland D S, Kincaid J F. *J. Am. Chem. Soc.* 1940, 62, 728
- 4 Fujimoto K, Nakai T. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 5019
- 5 Mitchell T N, Giebelmann F. *Synlett.* 1995, 333

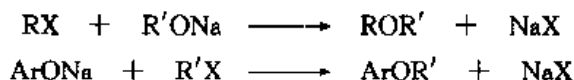
(余明新、王彦广)

第6章 醚和环氧化物

6.1 O-烃化反应

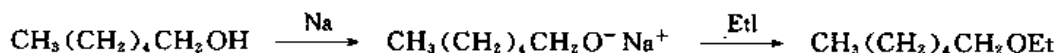
O-烃化反应是合成醚的一类最重要的反应。醇钠或酚钠与卤代烃的反应是合成不对称醚的方法(6.1.1法, 6.1.2法)。硫酸酯、磺酸酯、镆盐均是常用的O-烃化试剂(6.1.3法, 6.1.4法)。醇的脱水常用来合成对称醚(6.1.5法)。乙酸乙烯酯与醇的反应是合成烯醚的简便方法(6.1.6法)。醛的卤烷基化适用于合成 α -卤醚(6.1.7法)。重氮烷通过生成卡宾活泼中间体, 对醇或酚的C—O键进行插入反应, 可高产率地生成醚(6.1.8法)。Mitsunobu偶联反应是合成芳基或环烷基混合醚的有效方法(6.1.9法)。

6.1.1法 脂肪族卤代烃与醇钠、酚钠作用(Williamson反应)

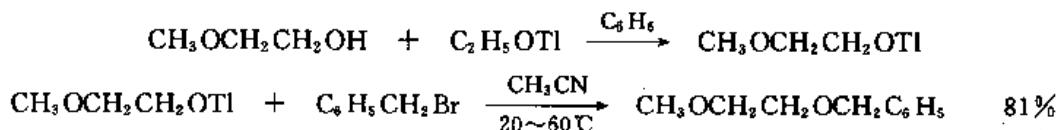


卤代烃与醇钠、酚钠反应是合成醚的重要方法, 适用于合成不对称醚。常用的卤代烃有卤代烷、烯丙基卤、苄卤、 α -卤代醚及其衍生物。一般操作是将金属钠与过量的醇反应生成醇钠, 继而再与卤代烃反应生成醚^[1]。由于叔卤代烷极易发生消除反应, 因此一般不用醇钠与叔卤代烷反应来合成具有叔烷基的醚, 而用叔醇钠与卤代烷反应来合成叔烷基醚。若用中性的醇铯与卤代烷反应, 由于反应在中性条件下进行, 可显著减少消除产物烯烃的生成^[2]。用金属镁代替金属钠进行Williamson反应, 同样可以高产率地得到不对称醚^[3]。

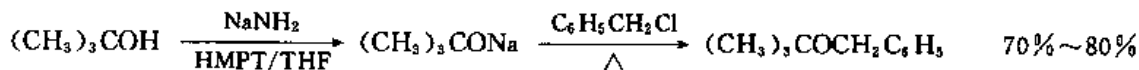
例一 正己醇与金属钠反应, 生成的醇钠与碘乙烷作用, 以46%的产率得到乙基己基醚^[1]。



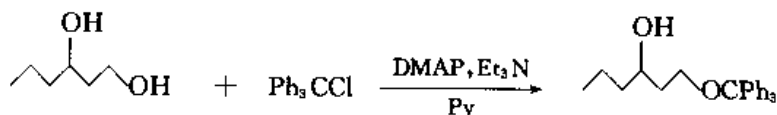
例二 在乙腈中, 2-甲氧基乙醇铯与苄溴反应生成醚^[2]。



例三 在HMPT和THF的混合溶剂中, 叔丁醇与氨基钠反应生成醇钠, 继而与苄氯反应, 生成叔丁基苄基醚^[4]。



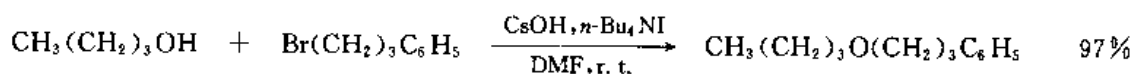
三苯基氯甲烷可在弱碱4-二甲氨基吡啶(DMAP)和三乙胺促进下, 对多羟基的化合物进行选择性的醚化, 伯醇的选择性优于仲醇^[5]。这种方法可用来对多羟基化合物的羟基进行选择性的保护。



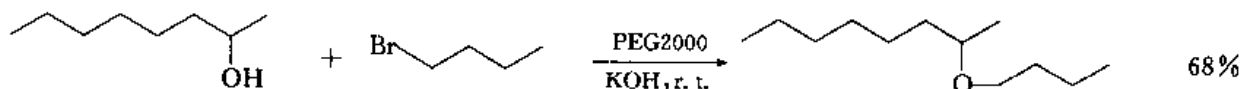
通常, 醇钠和卤代烷在反应介质中的溶解性有很大差异, 醇钠易溶于水而难溶于有机溶

剂, 而卤代烷则易溶于有机溶剂而难溶于水, 因此反应产率一般不高。用季铵盐、聚乙二醇等作相转移催化剂, 可使反应产率大为提高, 同时也使反应在更温和的条件下进行。

例一 在离子型相转移催化剂 $n\text{-Bu}_4\text{NI}$ 作用下, 1-丁醇与 3-苯基-1-溴丙烷在室温下以极高的产率生成相应的不对称醚^[6]。

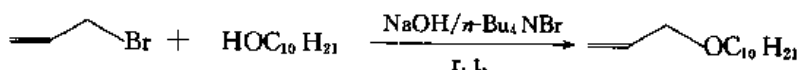


例二 在非离子型相转移催化剂聚乙二醇 (PEG) 2000 作用下, 2-辛醇与丁基溴在室温下反应生成醚^[7]。



苄基、烯丙基卤化物以及 α -卤代醚等活泼卤化物可与醇钠或酚钠迅速反应生成不饱和醚, 甚至可直接与醇或酚作用生成醚^[8~12]。

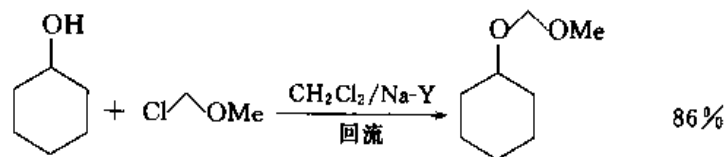
例一 在氢氧化钠和相转移催化剂 $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$ 存在下, 烯丙基溴在室温下与 1-癸醇作用, 生成烯丙基癸醚^[9]。



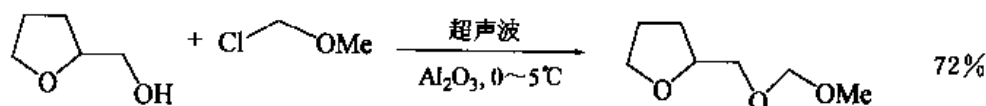
例二 在固相有机碱试剂聚苯乙烯支持的 1,5,7-三氮双环-[4.4.0] 癸-5-烯作用下, 3-苯基-烯丙基溴可在室温下与 3-硝基-4-氯苯酚作用, 以高产率生成芳醚。此法适用于苯环上有吸电子基团或推电子基团的酚类化合物, 包括有立体位阻的底物。高聚物试剂不仅起到碱的作用使酚脱质子, 同时也能捕获体系中未反应完全的酚, 使产物纯化手续大为简化^[10]。



例三 在 Na-Y 沸石催化下, 环己醇可与 1-氯甲醚作用, 生成甲氧基环己基醚^[11]。

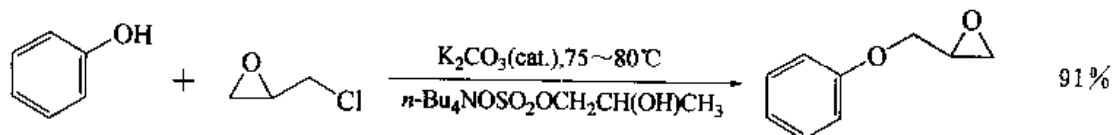


例四 在超声波促进下, 吸附在 Al_2O_3 上的 2-羟甲基四氢呋喃可在无溶剂条件下与 1-氯甲醚作用生成醚^[12]。

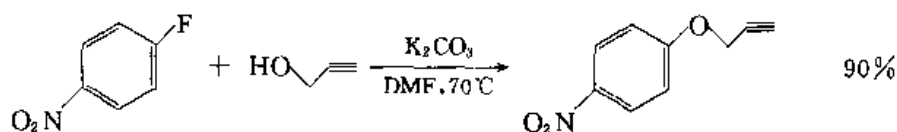


芳基烷基醚可由酚钠与卤代烃或醇钠与活泼芳卤作用而得到, 在一些条件下, 酚与卤代烃或醇与活泼芳卤在非质子性强极性溶剂中可直接反应^[13~15]。

例一 在相转移催化剂存在下, 苯酚和 3-氯环氧丙烷在催化量的碱作用下可直接反应生成相应的芳基烷基醚。此法简便快速, 且产率很高^[14]。

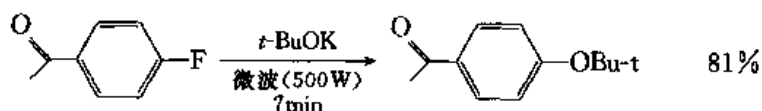


例二 在非质子强极性溶剂 DMF 中, 炔丙醇在无水碳酸钾作用下与活泼芳卤对硝基氟苯发生亲核取代反应, 生成相应的炔丙基芳基醚。该法只适用于苯环的对位有吸电子基的芳卤, 若有斥电子基存在时, 反应不发生。该方法还可用于烯丙基醇和苄醇, 但反应活性按炔丙醇 > 烯丙醇 > 苄醇顺序递减^[15]。

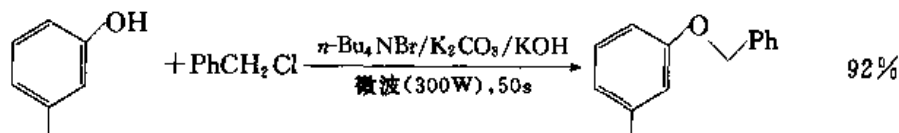


近年研究表明, 微波加热可促进上述反应^[15]。当反应体系中有相转移催化剂存在, 微波促进的芳基烷基醚的产率大有提高^[17,19]。

例一 在 500W 微波促进下, 叔丁醇钾与对乙酰基氟苯作用生成芳基叔丁基醚^[18]。



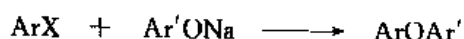
例二 在微波促进下, 间甲苯酚在相转移催化剂存在下与苄氯反应^[19]。



参 考 文 献

- 1 Furniss B S, Hannaford A J, Smith P W G, Tatchell A R. *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*. 5th ed. England: Addison Wesley Longman Limited, 1989. 584
- 2 Kalinowzki H O, Seebach O, Crass G. *Angew. Chem. Int Ed.* 1975, **14**: 762
- 3 Lin J M, Li H H, Zhou A M. *Tetrahedron Lett.* 1996, **29**: 5159
- 4 Nornant H, Curigny T. *Bull. Soc. Chim. France*. 1965, 1866
- 5 Hernandez O, Chaudhary S K, Cox R H, Porter J. *Tetrahedron Lett.* 1981, **22**: 1491
- 6 Dueno E E, Jung K W, Chu F, Kim S I. *Tetrahedron Lett.* 1999, **40**: 1843
- 7 Aribat B, Bigot Y L, Gaset A. *Synth. Commun.* 1994, **24**: 2091
- 8 Fellow R, Rabine J P, Cuvelier L L, Luft R. *Bull. Soc. Chim. France*. 1974, 923
- 9 Crivello J V, Kong S. *J. Org. Chem.* 1998, **63**: 6745
- 10 Xu W, Mohan R, Morrissey M M. *Tetrahedron Lett.* 1997, **38**: 7337
- 11 Kumar P, Raju S V N, Reddy R S, Pandey B. *Tetrahedron*. 1994, **35**: 1289
- 12 Ranc B C, Majee A, Dao A R. *Synth. Commun.* 1995, **25**: 363
- 13 Sarcevic N, Zsindely J, Schmid H. *Helv. Chim. Acta*. 1973, **56**: 1457
- 14 Liu Z Z, Chen H C, Cao S L, Li R T. *Synth. Commun.* 1994, **24**: 833
- 15 Raeppl S, Raeppl F, Sutfert J. *Synlett*. 1998, 794
- 16 Wang J X, Zheng M L, Xing Z L, Hu Y L. *Synth. Commun.* 1996, **26**: 301
- 17 Tamburlin I, Crozet M P, Barriere J C. *Synthesis*. 1999, 1149
- 18 Salmoria G V, Dalloglio E, Zucco C. *Tetrahedron Lett.* 1998, **39**: 2471
- 19 Bogdal D, Pielichowski J, Boron A. *Synth. Commun.* 1998, **28**: 3029

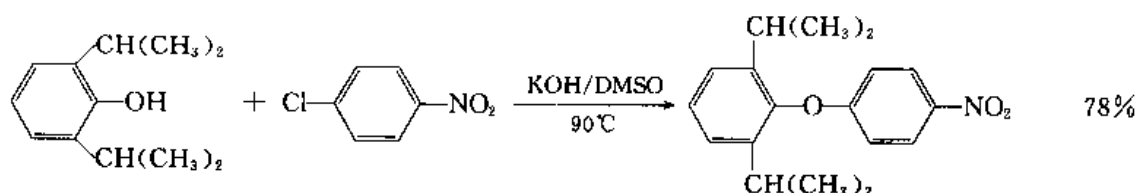
6.1.2 法 芳卤与酚钠作用 (Ullmann 反应)



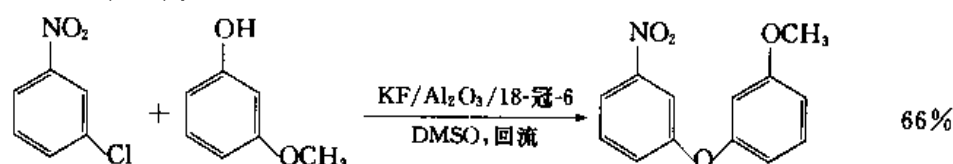
Ullmann 反应是合成二芳醚的重要方法之一, 通常需在高温或有铜盐、亚铜盐存在下进

行。反应一般在非质子强极性溶剂中进行,以提高芳基氧负离子的亲核性,可用于位阻醚的合成^[1]。

例一 位阻醚——4-硝基-2',6'-二异丙基二苯醚的合成^[1]。

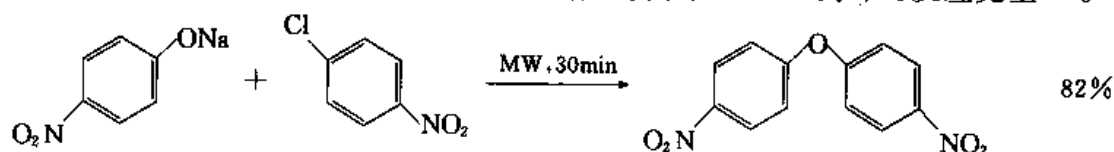


例二 在18-冠-6的催化下,间氯硝基苯可以和间甲氧基苯酚直接反应生成二芳醚。在此反应中,KF/Al₂O₃的存在是反应得以顺利进行的关键,它起到碱的作用,使酚氧原子的亲核力提高^[2]。乙腈和DMSO都是较好的溶剂,但使用极性更强的DMSO可增强酚氧原子的亲核力,反应产率更高^[2b]。

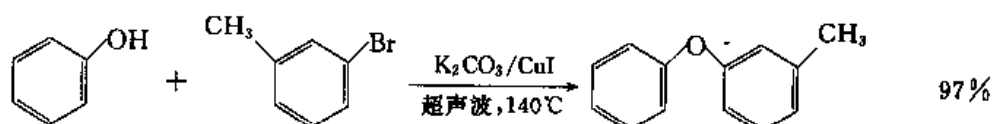


在经典的Ullmann反应中,由于反应往往需要在激烈的条件下进行较长时间,副产物明显增加。微波加热法和超声波促进法则可显著缩短反应时间,抑制副反应的发生^[3]。

例一 在微波促进下,对硝基苯酚钠和对硝基氯苯在30min内即可反应完全^[3a]。

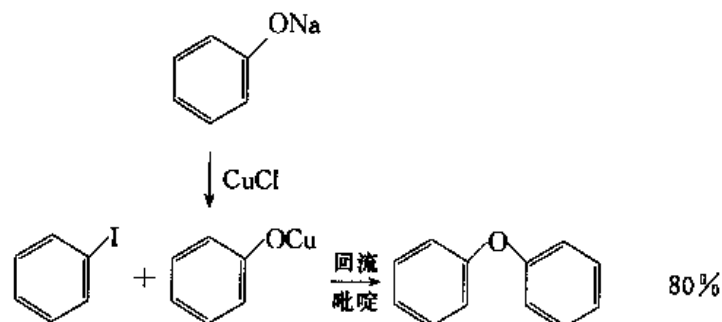


例二 在超声波促进下,间甲基溴苯在CuI催化下可和苯酚反应,在2h内高产率地生成二芳醚^[3b]。



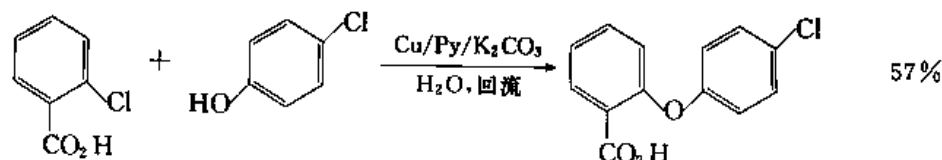
有时在反应体系中加入乙二醇的二乙酸酯或吡啶,以增加铜盐的溶解度^[4]。

例 碘苯和酚铜在吡啶中回流加热,可生成二苯醚^[4]。

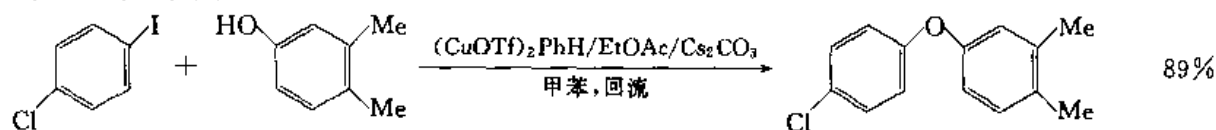


文献报道,在甲苯、水等非极性或质子性溶剂中,Ullmann反应也可顺利进行^[5]。

例一 在水中,邻氯苯甲酸和对氯苯酚可在铜粉/吡啶催化下发生反应生成相应的二芳醚,催化量的吡啶可促进铜盐的溶解^[5a]。

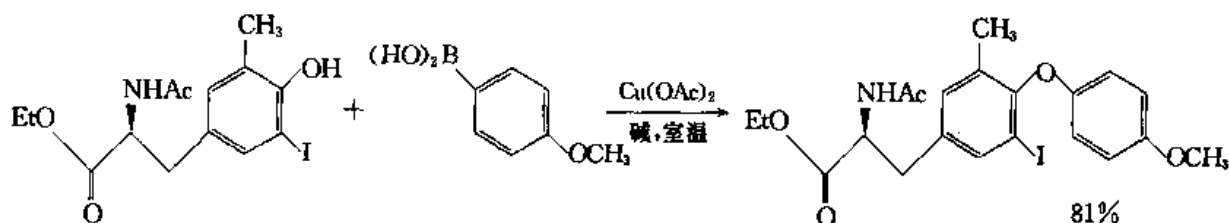


例二 在三氟甲磺酸铜的苯络合物和催化量的乙酸乙酯的共催化下, 对氯碘苯与 3, 4-二甲基苯酚反应生成相应的二芳醚。该方法可适用于碘苯或溴苯, 氯苯则不能发生此反应。底物上许多的官能团在反应中均不受影响。用碳酸铯作碱, 则可使芳卤与酚直接反应, 而不需预先变成酚氧负离子^[5b]

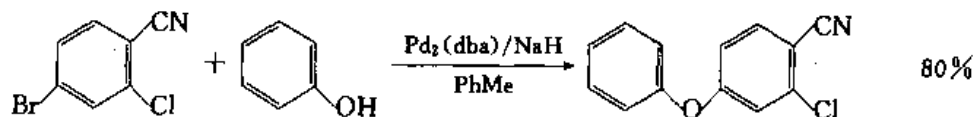


由于二芳醚是许多天然化合物和生物活性化合物的基本结构, 因此, 对二芳醚新合成方法的研究一直受到人们的重视^[6]。例如, 近年来发展的过渡金属(如钯、铜、镍等)催化下酚与苯硼酸^[7]、芳卤与酚(或酚钠)的反应^[3]等, 都是合成二芳醚的有效途径。

例一 室温下, 对甲氧基苯基硼酸在二醋酸铜催化下可与多取代酚直接反应。当苯环上同时有卤原子和酚羟基时, 优先发生 *O*-芳基化反应, 而发生生成联苯化合物的 Suzuki 交叉偶联反应^[7]。

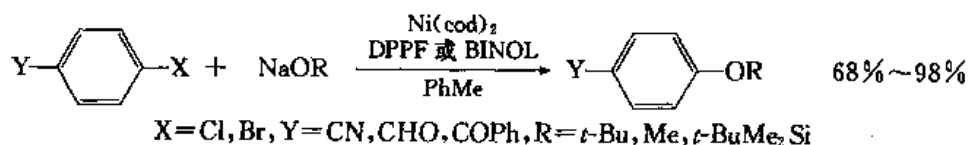


例二 在非极性溶剂中, 在钯催化下, 芳卤可以直接与酚反应生成二芳醚。当芳卤上同时存在溴原子和氯原子时, 则选择性地生成氯化产物。若无催化剂, 则生成溴代和氯代混合物^[8]。



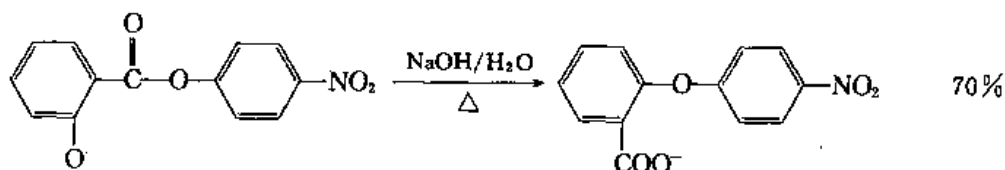
在过渡金属催化下, 芳卤可与烷氧基钠作用生成芳醚^[9]。

例 在非极性溶剂甲苯中, 用 DPPF 或 BINOL 等有庞大体积的配体的镍催化剂, 芳卤可与烷氧基钠发生反应生成芳醚, 产率良好^[9]。

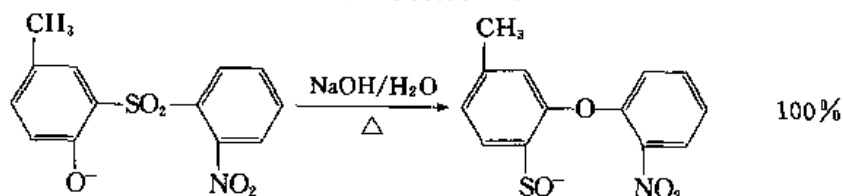


邻羟基芳酸的芳酯^[10], 或邻羟基二芳酯^[11]在 NaOH 水溶液中加热, 可发生 α -重排反应, 高产率地生成二芳醚。当芳环上有硝基取代时, 更有利于酚负离子的进攻。

例一 2-羟基-4'-硝基二苯醚的合成^[10]。

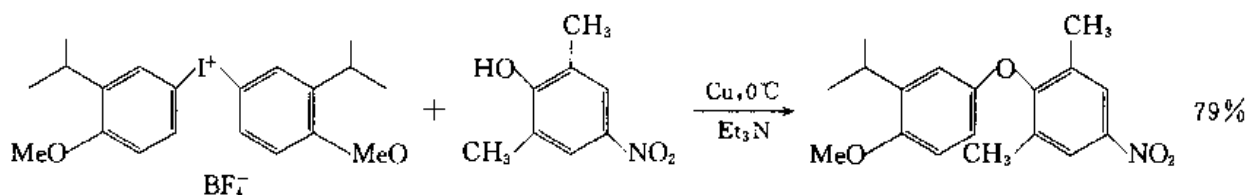


例二 2'-硝基-4-甲基-2-亚磺基二苯醚的合成^[11]。



二芳基碘盐比相应的芳碘具有更高的反应活性, 因此, 也可以发生芳碘化物所能进行的反应^[12]。

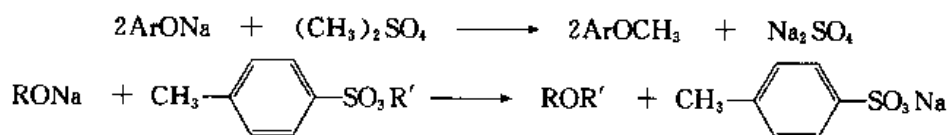
例 在铜粉作用下, 二芳基碘盐可与 2,6-二甲基-4-硝基苯酚发生反应^[12]。



参 考 文 献

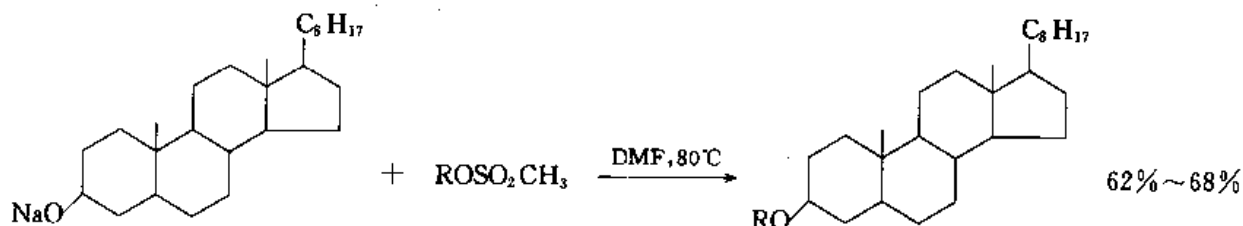
- 1 Wright J, Vorgensen E C. *J. Org. Chem.* 1968, **33**: 1245
- 2 Schmittling E A, Sawyer J S. *J. Org. Chem.* 1993, **58**: 3229
Sawyer J S, Schnittling E A, Janetka J W, Rich D H. *J. Org. Chem.* 1998, **63**: 6338
- 3 Eldsov A V, Мартынова ВД, Соколова Н В. *Zh. Obshch. khim.* 1994, **64**: 1581
Smith K, Jones D. *J. Chem. Soc. Perkin. Transl.* 1991, 407
- 4 Iwanoto I. *Chem. Express.* 1993, **8**: 57
- 5 Pellon R F, Carrasco R, Millian V et al. *Synth. Commun.* 1995, **25**: 1077
Marcoux J F, Doye S, Buchwald S L. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, **119**: 10539
Palomo C, Oairbide M, Lopez R, Bengoa E G. *Chem. Commun.* 1998, 2091
- 6 Hartwig J F. *Angew Chem. Int. Ed.* 1998, **37**: 2046
Hartwig J F. *Synlett.* 1997, 329
Hartwig J F. *Acc. Chem. Res.* 1998, **31**: 852
- 7 Evans D A, Kata J L, West T R. *Tetrahedron Lett.* 1998, **39**: 2937
- 8 Buchwald S L, Aranyos A, Old D W et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, **121**: 4369
- 9 Mann G, Hartwig J F. *J. Org. Chem.* 1997, **67**: 5413
- 10 Tozen B, Smiles S. *J. Chem. Soc.* 1938, 1897
- 11 Levy A A, Rains H C, Smiles S. *J. Chem. Soc.* 1931, 3264
- 12 Yokoyama N, Stanton J L, Walker G N et al. *J. Med. Chem.* 1995, **38**: 695

6.1.3 法 硫酸酯或磺酸酯与醇钠、酚钠作用

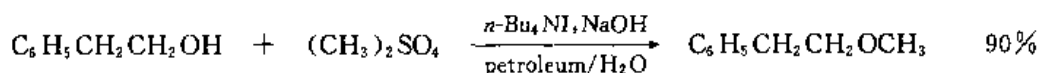


烷基硫酸酯和磺酸酯都是良好的烷基化试剂, 分子中羰基、氰基、羧基、硝基等基团均不受影响。因此, 硫酸酯和磺酸酯特别适用于甾族化合物和糖的醚化^[1]。

例一 胆甾醇钠可与烷基甲磺酸酯作用, 使胆甾醇醚化^[2]。

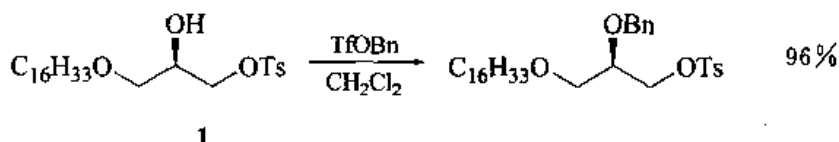


例二 在相转移催化存在下, 伯、仲、叔醇均能与硫酸二甲酯反应, 以 54%~97% 的产率生成甲基醚。本法具有简便迅速的特点^[3]。



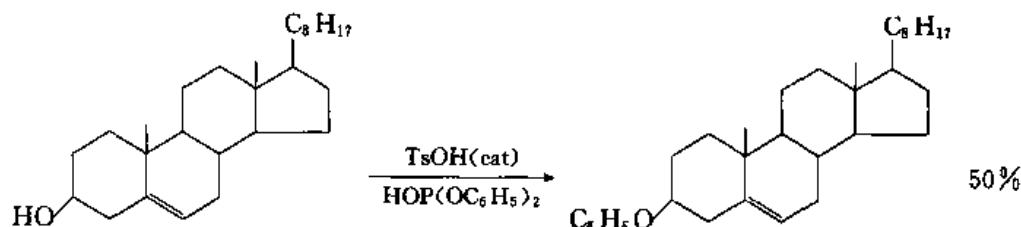
苄基、对甲氧基苄基和三芳基甲基基团常以生成醚的形式对羟基进行保护，通常用相应的溴化物作醚化试剂。而用相应的三氟甲磺酸酯作醚化试剂，反应更温和，底物中若有对碱敏感的基团存在，可不受影响^[4]。

例 苄基三氟甲磺酸酯与醇 (1) 在中性条件下进行反应，生成相应的苄醚^[4]。



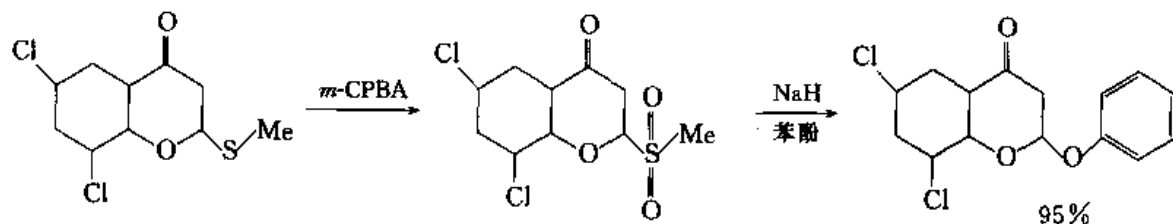
除硫酸酯及磺酸酯外，原甲酸酯^[5]、草酸二烷酯^[6]、羧酸酯^[7]、二甲基甲酰胺缩醛^[8]、亚磷酸酯^[9]等均可作 O-烷基化试剂。

例 在对甲苯磺酸催化下，醇与亚磷酸二苯酯反应，以良好产率生成用其他方法难以得到的苯基醚^[9]。



甲基硫醚化合物经氧化后成为甲基砜类化合物，继而与酚钠作用，可脱去甲基磺酸钠，生成相应的醚^[10]。

例 6,8-二氯-2-(甲硫基)色满酮在 *m*-CPBA 作用下氧化生成 6,8-二氯-2-(甲砜基)色满酮中间体，继而与苯酚钠反应，以高产率地生成 6,8-二氯-2-苯氧基色满酮^[10]。该方法不仅简便快捷，而且操作容易，可适用于反应底物上有吸电子和斥电子基团的结构，各种官能团均不受影响。



参 考 文 献

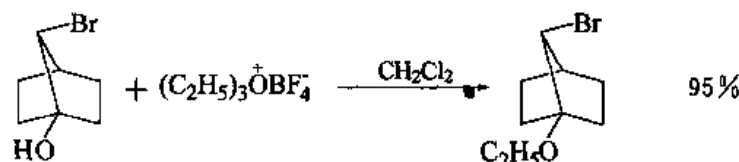
- 1 Grewe R, Pachaly H. *Ber.* 1954, **87**: 46
- 2 Spidada P K. *J. Lipid. Res.* 1986, **27**: 352
- 3 Merz A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1973, **12**: 846
- 4 Guivisdalsky P N, Bittman R. *Tetrahedron Lett.* 1988, **29**: 4393
- 5 Smissmann E E, Valderg A V. *J. Org. Chem.* 1964, **29**: 3161
- 6 Smissmann E E, Corbett M D, Antably S E, Kroboth K C. *J. Org. Chem.* 1972, **37**: 3944
- 7 Senda Y, Mitsui S, Sugiyama H, Seto S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1972, **45**: 3499
- 8 Vorbruggen H. *Angew. Chem.* 1963, **75**: 296
- 9 Kashiman Y. *J. Org. Chem.* 1972, **37**: 912
- 10 Lee G L, Ha S J, Pak C S. *Synth. Commun.* 1999, **29**: 2677

6.1.4 法 醇、酚与鎓盐作用



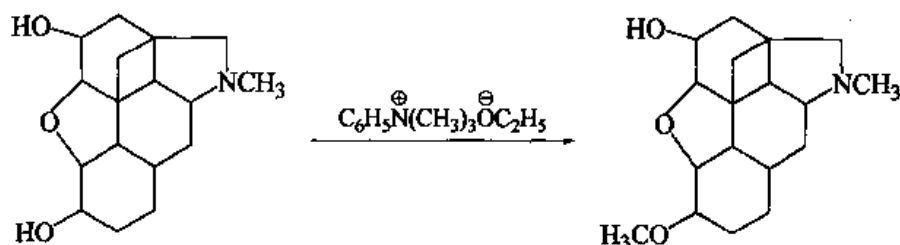
四氟硼化三烷基鎓盐 (trialkyloxonium tetrafluoroborate) 是醇、酚的有效烷化试剂。它与醇、酚能发生放热反应, 高产率地生成醚^[1]。

例 1-乙氧基-7-溴降冰片烷的合成^[1]。



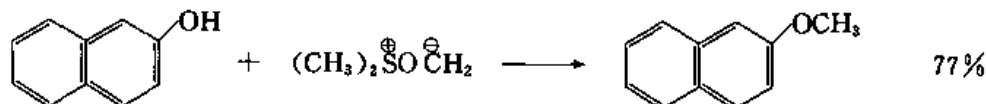
季铵盐可用于酚的烷基化。其中以乙氧化三甲基苯基铵 $[\text{C}_6\text{H}_5\text{N}^+(\text{CH}_3)_3\text{OC}_2\text{H}_5]$ 应用最广。它的特点是在醇的羟基存在下, 使酚的羟基选择醚化^[2]。

例 吗啡碱被乙氧化三甲基苯基铵醚化, 转变成可待因^[2]。



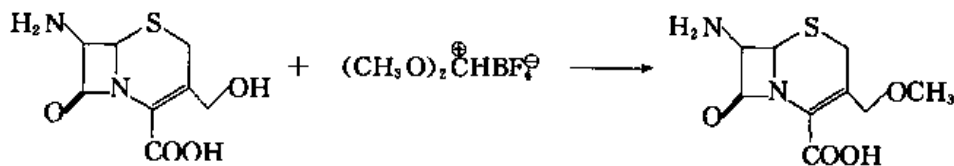
亚砷叶立德可被看成是内鎓盐, 它亦是酚的烷化试剂^[3]。

例 β -甲氧基萘的合成^[3]。



二甲氧基四氟硼酸甲烷或二苯氧基四氟硼酸甲烷也可看成内鎓盐, 可使醇或酚进行甲醚化或苯醚化^[4]。

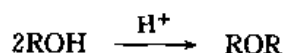
例 二甲氧基四氟硼酸甲烷可对含多个杂原子的杂环化合物上的醇羟基进行甲醚化^[4]。



参 考 文 献

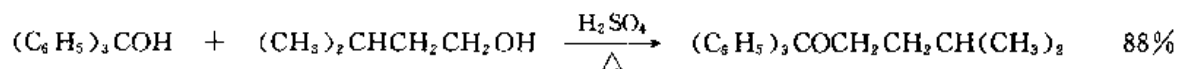
- 1 Grootrals H H, Blomerg C, Bickelhaupt F. *Tetrahedron Lett.* 1971, 12, 1999
- 2 Rodionow W. *Bull. Soc. Chim. France.* 1926, 3930
- 3 Metzger H, Konig H, Seelert K. *Tetrahedron Lett.* 1964, 5, 867
- 4 Biochemie GmbH (J. Danklmaier) EP-908461, 1999

6.1.5 法 醇、酚的脱水



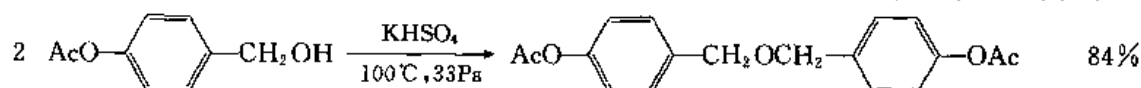
醇的脱水是合成对称醚的通用方法, 该反应通常在酸性催化剂存在下进行。常用的酸性催化剂有浓硫酸、浓盐酸、磷酸、对甲苯磺酸等。

例 在浓 H_2SO_4 催化下, 三苯甲醇与异戊醇之间发生脱水生成三苯甲基异戊基醚^[1]。此法特别适用于合成叔烷基伯烷基混合醚。因为叔醇在酸性催化剂存在下极易生成碳正离子, 继而伯醇可对此碳正离子进行亲核进攻, 形成混合醚。

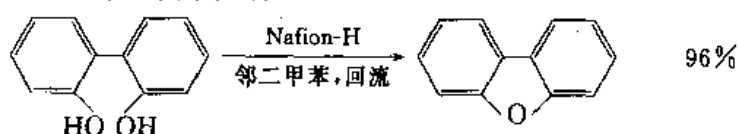


另有文献报道, 用弱酸或质子化的固相催化剂也可催化醇或酚的分子间或分子内脱水形成醚^[2,3]。

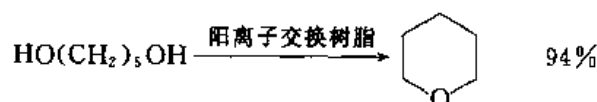
例一 在弱酸 KHSO_4 催化下, 对乙酰氧基苄醇在减压条件下可发生分子间脱水^[2]。



例二 在质子化的强酸性固相催化剂 Nafion-H 作用下, 2,2'-联苯二酚在邻二甲苯中回流, 发生分子内脱水, 生成二苯并呋喃^[3]。



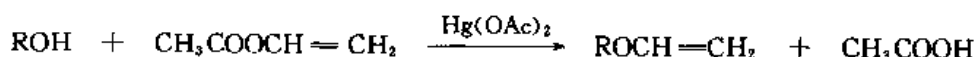
阳离子交换树脂也是二元醇进行分子内脱水的有效催化剂^[4]。



参 考 文 献

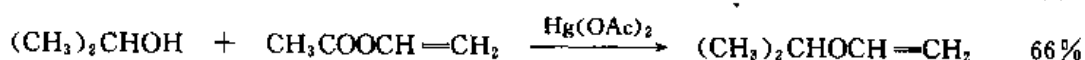
- 1 Smith H A, Smith R J. *J. Am. Chem. Soc.* 1948, **70**: 2400
- 2 Hoechst Celanose Corp. US-5210278, 1993
- 3 Yamato T, Hideshima C H, Drakash B K S, Olah G A. *J. Org. Chem.* 1991, **56**: 3192
- 4 Scott L T, Napleo J O. *Synthesis*. 1973, 209

6.1.6 法 乙酸乙烯酯与醇作用

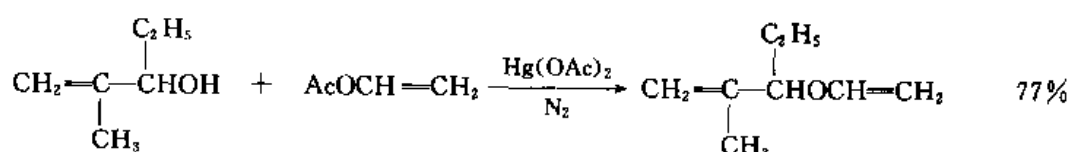


本法是合成乙烯醚的简便方法, 产率为 36%~98%。弱酸的汞盐如乙酸汞、苯甲酸汞均是有效的催化剂^[1]。

例一 在乙酸汞存在下, 异丙醇与乙酸乙烯酯于室温反应, 可生成异丙基乙烯醚^[2]。



例二 在乙酸汞存在下, 乙基乙烯醚亦可与醇进行醇交换, 以良好产率生成相应的乙烯醚^[3]。

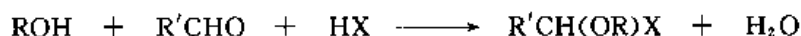


参 考 文 献

- 1 Adelman R L. *J. Am. Chem. Soc.* 1953, **75**: 2678

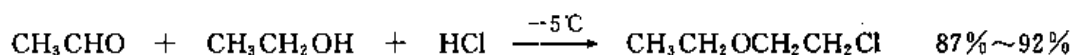
- Burgstahler A W, Nordin I C. *J. Am. Chem. Soc.* 1961, **83**: 198
 2 Watanabe W H, Conlon L E. *J. Am. Chem. Soc.* 1957, **79**: 2828
 3 Bruchi G, White J D. *J. Am. Chem. Soc.* 1964, **86**: 2884
 Church R F. *J. Org. Chem.* 1966, **31**: 2526
 Faulkner D J. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, **95**: 553

6.1.7 法 醛的卤烷基化

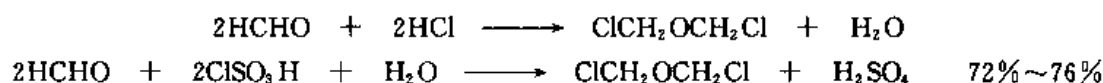


醛与醇及卤化氢可发生卤烷基化反应, 以良好产率生成 α -卤醚^[1]。伯醇、仲醇均可顺利反应。若所用的醛为甲醛, 可采用甲醛水溶液或多聚甲醛, 乙醛可用多聚乙醛。反应机理是在酸催化下醇对醛进行亲核加成, 继而与卤化氢进行取代反应。

例一 将氯化氢通入到冷至 -5°C 的多聚及乙醇的混合物中进行反应, 以 87%~92% 的产率生成 α -氯化二乙醚^[2]。



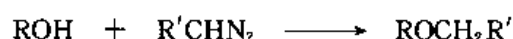
例二 将氯磺酸滴入到冷至 10°C 的多聚甲醛及浓盐酸的混合物中进行反应, 即生成 α , α' -二氯二甲醚^[3]。



参 考 文 献

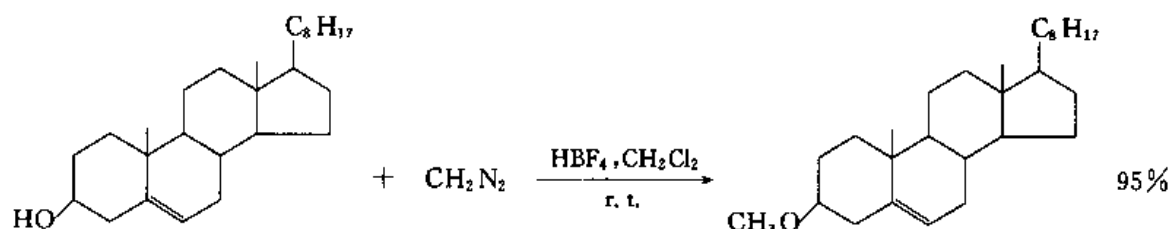
- 1 Summers L. *Chem. Rev.* 1955, **55**: 301
 Gross H, Hoft E. *J. Chem.* 1964, **4**: 401
 2 Grummit O, Budewitz E P, Chudd C C. *Org. Syn. Coll.* 1963, **4**: 748
 3 Buc S R. *Org. Syn. Coll.* 1963, **4**: 101

6.1.8 法 醇、酚与重氮烷作用

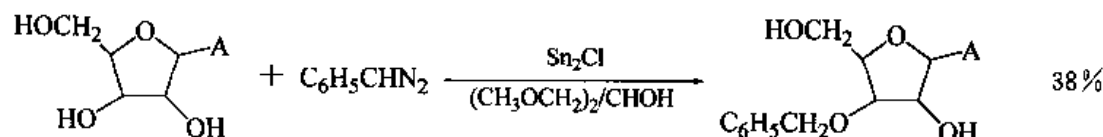


在氟硼酸存在下, 重氮烷与醇的反应是合成醚的重要方法之一。反应条件缓和、迅速, 产率较好。其中以重氮甲烷与醇反应合成甲基醚更为重要。这一反应可被看成是重氮烷首先分解成卡宾, 继而对羟基的 O—H 键进行插入反应而生成醚^[1]。

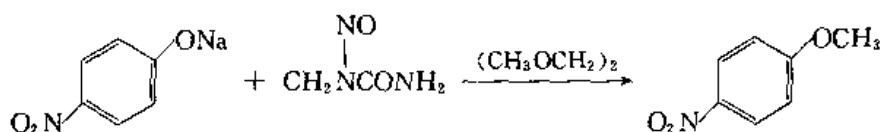
例一 3-甲氧基 5-胆甾烯的合成^[2]。



例二 在二氯化锡催化下, 腺嘌呤核苷与苯基重氮甲烷反应生成腺嘌呤核苷-3'-O-苄醚^[3]。



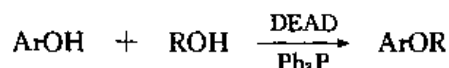
例三 利用 *N*-亚硝基-*N*-甲基脒代替有毒的重氮甲烷, 因为 *N*-亚硝基-*N*-甲基脒在反应过程中可分解成重氮甲烷, 并立即与醇、酚反应^[4]。



参 考 文 献

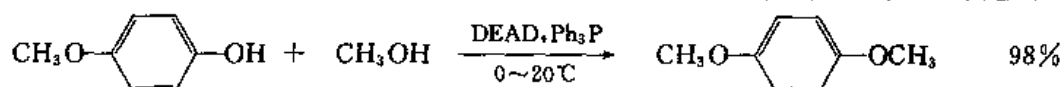
- 1 Caserio M C, Roberts J D, Neeman M N, Johnson W S. *J. Am. Chem. Soc.* 1958, **80**, 2584
Neeman M, Caserio M C, Roberts J D, Johnson W S. *Tetrahedron*. 1959, **6**, 36
- 2 Neeman M, Johnson W S. *Org. Syn. Coll.* 1973, **5**, 245
- 3 Christensen L F, Broom A D. *J. Org. Chem.* 1972, **37**, 3398
- 4 Hecht S M, Kozarich J W. *Tetrahedron Lett.* 1973, **14**, 1397

6.1.9 法 Mitsunobu 偶联反应



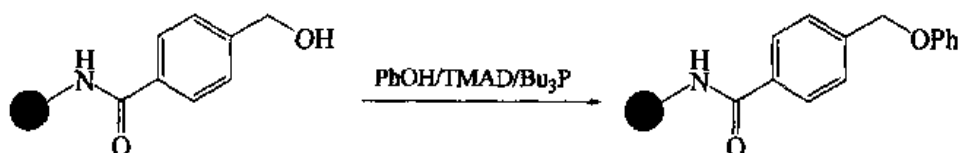
在三苯基磷和偶氮二羧酸二乙酯 (DEAD) 作用下, 伯醇、仲醇与酚反应以几乎定量产率生成相应的醚, 该反应称为 Mitsunobu 偶联反应^[1], 是生成混合醚的一种重要方法。芳基烷基醚和环醚的产率良好, 但二烷基醚则不能用此法获得。

例 在温和条件下, 对甲氧基苯酚可与甲醇以几乎定量的产率生成对甲氧基苯甲醚^[2]。

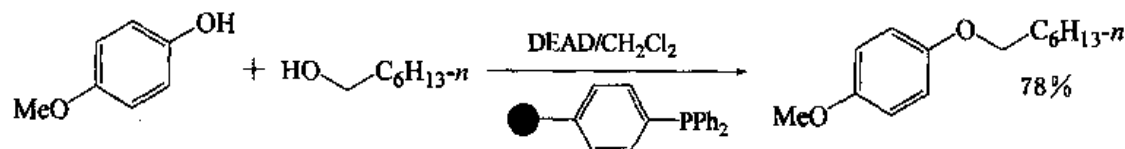


由于 Mitsunobu 成醚反应能在很温和的条件下, 以几乎定量的产率得到芳香醚, 同时分子中的其他官能团不受影响, 因此, 它已用于组合化合物库的合成^[3]。

例一 在 *N, N, N', N'*-四甲基偶氮二甲酰胺 (TMAD) 和三丁基磷作用下, 聚合物支持的苯醇能顺利与苯酚反应, 将苯酚连接到固相载体上^[3]。



例二 在 DEAD 和聚苯乙烯支持的二苯基磷作用下, 对甲氧基苯酚在室温下与 1-庚醇作用, 生成相应的醚。该反应具有后处理简便, 产物纯度高的特点^[4]。



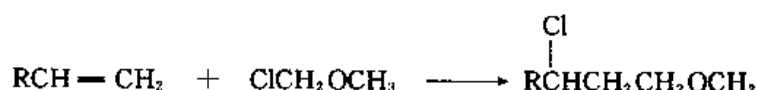
参 考 文 献

- 1 Mitsunobu O. *Synthesis*. 1981, 1
- 2 Bilner S, Assaf Y. *Chem. Ind.* 1975, 281
- 3 Nicholao K, Terrett. 许家喜, 麻远译. 组合化学. 北京: 北京大学出版社, 1997. 191
- 4 Tunoori A R, Dwtra D, Georg G I. *Tetrahedron Lett.* 1998, **39**, 8751

6.2 加成反应

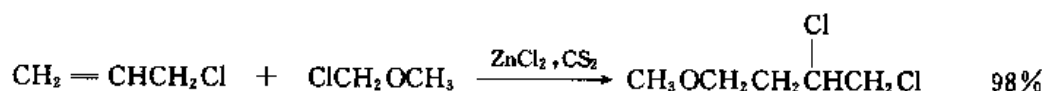
加成反应是合成不对称醚的另一类重要反应。在 Lewis 酸催化下, α -卤醚对烯烃进行加成可生成 γ -卤代醚 (6.2.1 法)。在酸或碱的催化下, 环氧化合物可与醇反应生成相应的羟基醚 (6.2.2 法)。在碱的作用下, 醇对缺电子烯烃加成, 是合成带有其他一些官能团的醚的有效方法 (6.2.3 法)。在酸催化下, 醇或酚对烯烃可进行加成生成醚 (6.2.4 法)。

6.2.1 法 α -卤醚对烯烃加成

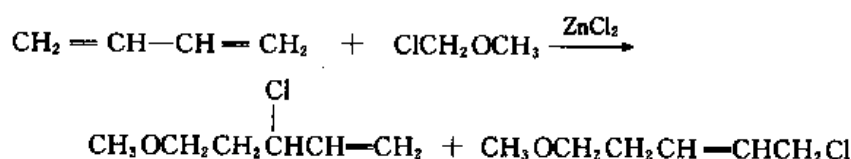


在类似 Friedel-Crafts 反应条件下, α -卤醚对烯烃加成, 生成 γ -卤代醚。常用的催化剂为 ZnCl_2 、 HgCl_2 、 BiCl_3 等, 而氯甲醚是常用的 α -卤醚^[1]。共轭烯烃与 α -卤醚的反应, 往往生成 1,2-加成和 1,4-加成的混合产品。

例一 在 ZnCl_2 催化下, 氯甲醚与 3-氯丙烯反应, 以极好的产率生成 1-甲氧基-3,4-二氯丁烷^[2]。



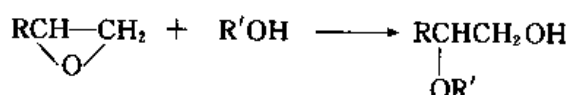
例二 在 ZnCl_2 催化下, 氯甲醚与丁二烯反应, 生成 3-氯-5-甲氧基-1-戊烯及 1-氯-5-甲氧基-2-戊烯的混合物^[1]。



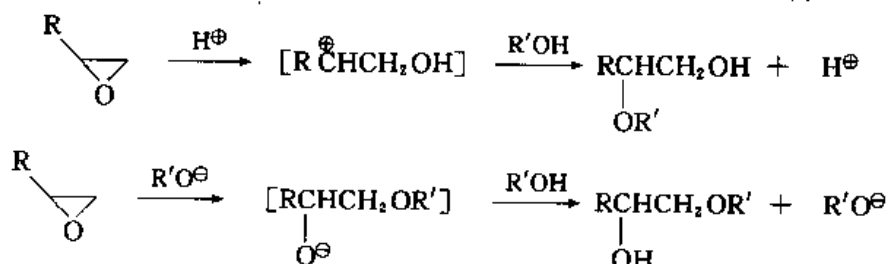
参 考 文 献

- 1 Summers L. *Chem. Rev.* 1955, **55**: 301
- 2 Nenitzescu C D, Przemetzki V. *Ber.* 1941, **74**: 676

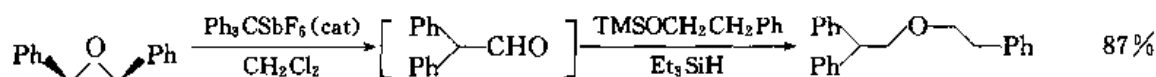
6.2.2 法 醇与环氧化合物反应



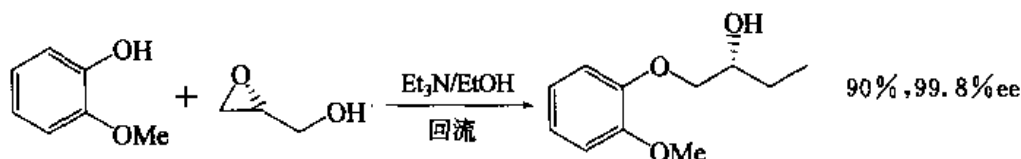
环氧化合物易与醇发生开环反应, 生成羟基醚。开环反应可被酸或碱所催化, 但往往生成不同的产物。显然, 酸及碱催化开环的反应过程是不相同的, 以下式表示:



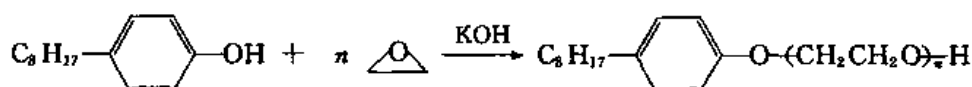
例一 在超强酸 Ph_3CSbF_6 催化下, 顺式-2,3-二苯基环氧乙烷可与 (2-苯乙氧基) 三甲基硅烷作用, 开环重排后生成 2,2-二苯乙基-2-苯乙基醚^[1]。



例二 在三乙胺催化下, (R)-缩水甘油可与邻甲氧基苯酚发生开环反应, 以高产率和高光学纯度生成相应的醚, 反应过程中手性中心构型不变^[2]。

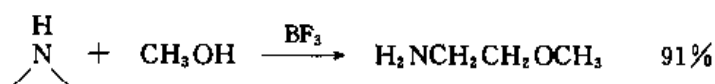


工业上利用本法合成多种重要的非离子型表面活性剂。例如, 辛基苯酚与环氧乙烷在氢氧化钾存在下, 生成聚氧化乙烯辛基苯酚醚。



与环氧乙烷类似, 1,2-亚乙基亚胺与醇反应, 开环生成氨基醚。

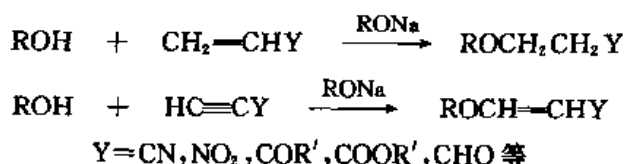
例 在 BF_3 催化下, 甲醇与乙撑亚胺反应, 生成 2-甲氧基胺^[3]。



参 考 文 献

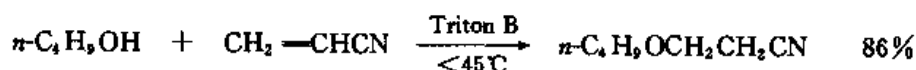
- 1 Harada T, Mukaiyama T. *Chem. Lett.* 1992, 1901
- 2 Chen J, Shum W. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36: 2379
- 3 Harder U, Pfeil E, Zenner K F. *Ber.* 1964, 97, 510

6.2.3 法 醇对缺电子烯烃或炔烃加成

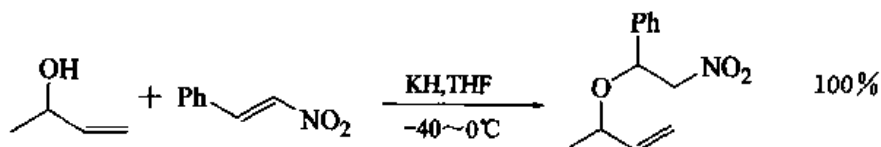


在碱催化下, 醇对缺电子烯烃加成, 是合成带有其他一些官能团的醚的有效方法。

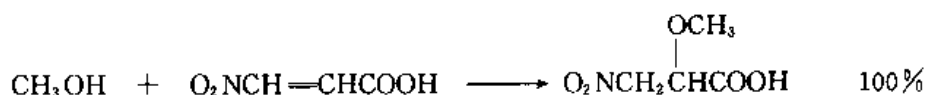
例一 在含有少量 Triton B [$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{OH}$] 的丁醇中, 慢慢加入丙烯腈进行反应, 则以良好产率生成 β -氰乙基丁基醚。叔醇的反应是困难的, 但带有乙炔基的叔醇则可顺利地与丙烯腈反应。酚也可反应, 但需高温^[1]。



例二 在氢化钾或氢化钠作用下, 丁烯-3-醇以定量产率与 1-硝基苯乙烯反应。但若使用正丁基锂作为碱, 则不但反应产率低, 而且有相当的二聚和三聚副产物生成^[2]。

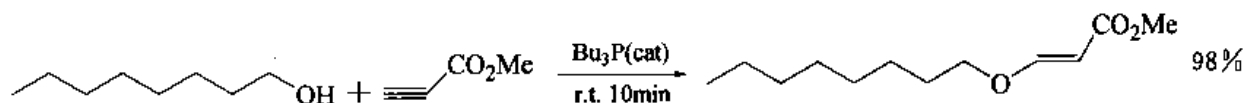


例三 β -硝基丙烯酸中的碳碳双键由于受到两个吸电子基影响, 在没有催化剂存在下也能与醇反应^[3]。



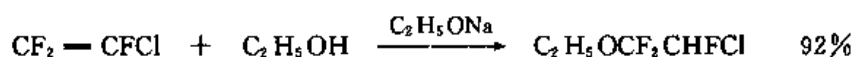
由于三键比双键活泼，因此，炔烃在温和的条件下即可与醇发生加成。

例 在三丁基磷催化下，丙炔酸甲酯可在室温下迅速与1-辛醇发生加成反应^[4]。



某些多卤代烯烃，也能与醇发生类似的加成反应。通常烷氧基连在带有较大负电性卤原子的碳上。

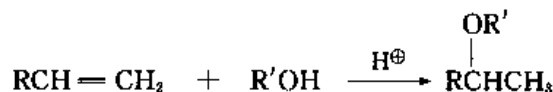
例 三氟氯乙烯在乙醇钠作用下，与乙醇反应，生成1-乙氧基-1,1,2-三氟-2-氯乙烷^[5]。



参 考 文 献

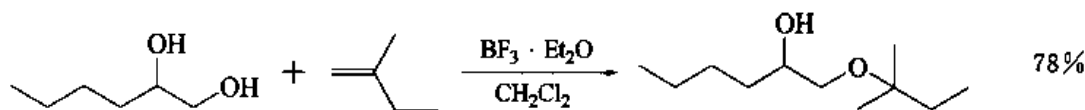
- 1 Bruson H A. *Org. React.* 1949, **5**, 79
- 2 Dufty J L, Kurth J A, Kurth M J. *Tetrahedron Lett.* 1993, **34**, 1259
- 3 Shechter H, Conrad F, Daulton A L, Kaplan R B. *J. Am. Chem. Soc.* 1952, **74**, 3052
- 4 Inanaga J, Boba Y, Hanamoto T. *Chem. Lett.* 1993, 241
- 5 Englund B. *Org. Syn. Coll.* 1963, **4**, 184

6.2.4 法 醇、酚对烯烃加成

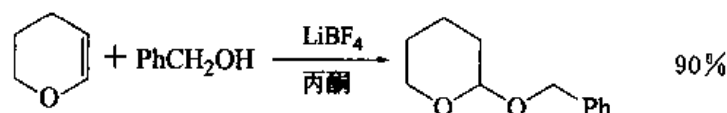


在酸催化下，醇或酚对烯烃可进行加成生成醚，其反应机理显然与上一节中所述的方法是不同的。常用的催化剂为硫酸、对甲苯磺酸、氟硼酸及三氟化硼-乙醚络合物等。

例一 在三氟化硼乙醚络合物催化下，1,2-己二醇可与2-甲基-1-丁烯在室温下以良好的产率进行反应。该反应同时具有很好的区域选择性，伯醇优先于仲醇进行醚化^[1]。

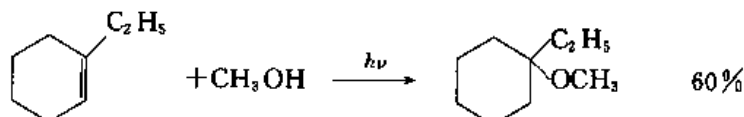


例二 在无水四氟硼酸锂催化下，3,4-二氢吡喃在室温下可与苄醇发生双键加成反应。该反应条件温和，底物上多种官能团在反应中均不受影响^[2]。



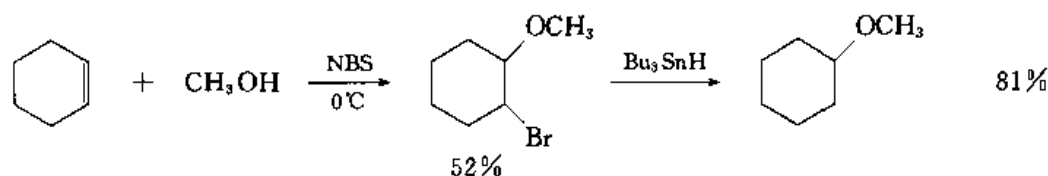
在光辐射下，无需酸性催化剂，烯烃也能与醇反应^[3]。

例 1-乙基环己烯与甲醇在紫外光照射下反应，生成1-乙基-1-甲氧基环己烷^[3]。



在NBS存在下，醇与烯烃加成，生成β-溴代醚，若用三丁基锡烷将它还原，则得到醚，整个反应过程是温和的二步合成醚的好方法，甚至叔醇也可反应^[4]。

例 环己烯在 NBS 作用下与甲醇反应, 继而用三丁基锡烷还原, 生成甲基环己醚^[4]。

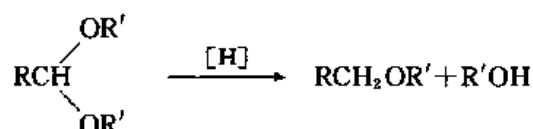


参 考 文 献

- 1 Figadere B, Franck X, Cawe A. *Tetrahedron Lett.* 1993, **34**: 5893
- 2 Shaba B, Balaoubmanian K K. *Synlett.* 1999, 1261
- 3 Kroopp P J, Krauss H J. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, **89**: 5199
- 4 Grady G L, Chokshi S K. *Synthesis.* 1972, 483

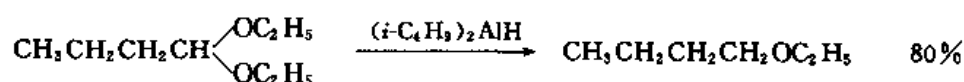
6.3 还原反应

6.3.1 法 缩醛(酮)的还原

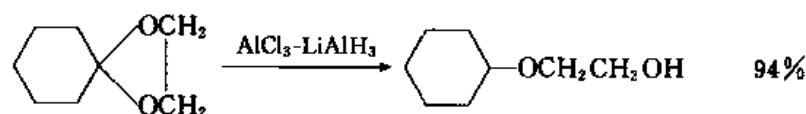


还原缩醛(酮)可以得到醚。常用的还原剂有金属氢化物或金属氢化物与三氯化铝的混合物^[1~3]、三烷基硅烷^[4]、格氏试剂^[5]和催化氢化还原^[6]。用 $\text{AlCl}_3\text{-LiAlH}_4$ 作还原剂时, 最佳的条件是: $\text{AlCl}_3 : \text{LiAlH}_4$ 为 4 : 1, 而氢化物对缩醛(酮)的摩尔比为 1 : 2, 醚的产率为 70%~90%。

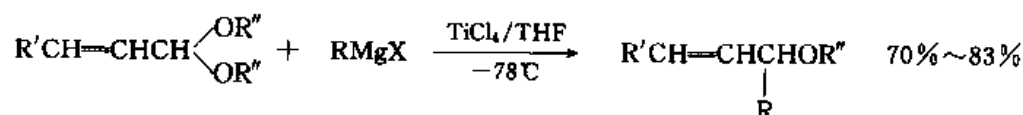
例一 用异丁基铝烷作还原剂——乙丁醚的合成^[1]。



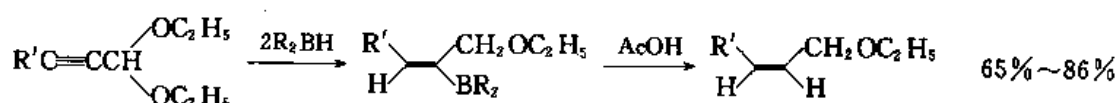
例二 用 $\text{AlCl}_3\text{-LiAlH}_4$ 还原环状缩酮, 生成羟乙基环己基醚^[8]。



例三 在四氯化钛催化下, 用格氏试剂还原缩醛时, 其结果是格氏试剂中的烃基取代了缩醛中的一个烷氧基^[9]。



例四 用双(1,2-二甲基丙基)硼烷还原 α, β 炔缩醛, 继而用乙酸处理, 是顺式丙烯基乙醚合适的合成方法^[10]。

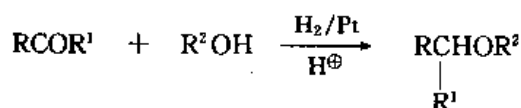


参 考 文 献

- 1 C. A. 1960, **54**: 10837

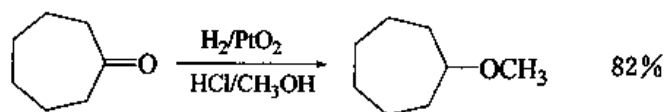
- 2 Eliel E L, Rerick M N. *J. Org. Chem.* 1958, **23**; 1088
- 3 Eliel E L, Badding V G, Reich M N. *J. Am. Chem. Soc.* 1962, **84**; 2371
- 4 Frainet E, Esclamadon C. *Compt. Rend.* 1962, **254**; 1814
- 5 Kaye I A, Kogon I C. *J. Am. Chem. Soc.* 1951, **73**; 4893
- 6 Howard W L, Brown J H. *J. Org. Chem.* 1961, **26**; 1026
- 7 Leliel E L. *Record Chem. Progr.* 1961, **22**; 129
- 8 Daignault R A, Eliel E L. *Org. Syn.* 1967, **47**; 37
- 9 Mukaiyama T, Ishikawa H. *Chem. Lett.* 1975, 305
- 10 Zweifel G, Horng A, Plamondon J E. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, **96**; 316

6.3.2 法 酮或醛与醇的还原加成

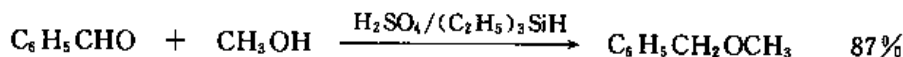


在酸性醇溶液中, 酮在铂催化下氢化, 是合成对称或不对称醚的有效方法。同样情况, 若用醛代替酮, 则醚的产率较差。不过, 采用三乙基硅烷作还原剂, 无论是酮或是醛, 均能生成满意产率的醚。还原反应大致通过半缩酮中间体。

例一 在 2mol/L HCl 甲醇溶液中, 5%PtO₂ 催化下, 环庚酮于室温、常压下氢化, 生成甲基环庚醚^[1]。

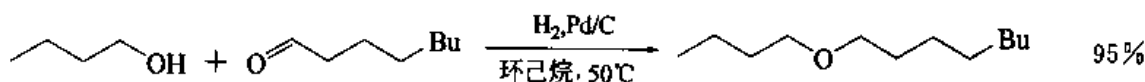


例二 将浓硫酸加至甲醇、苯甲醛及三乙基硅烷的混合物中, 即可生成甲基苄醚^[2]。



在中性条件下, 用钯作催化剂, 可使醇对醛发生还原加成反应, 产率良好。

例 在中性条件下, 用 Pd/C 作催化剂, 可使辛醛与 1-丁醇以极好的产率发生还原加成反应生成醚^[3]。

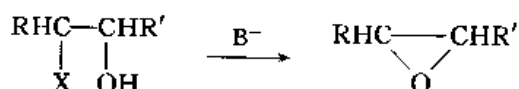


参 考 文 献

- 1 Verzele M, Acka M, Anteunis M. *J. Chem. Soc.* 1963, 5598
- 2 Doyle M P, DeBruyn D J, Kooistra D A. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, **94**; 3659
- 3 Fache F, Lemaire M. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas.* 1996, **115**; 231

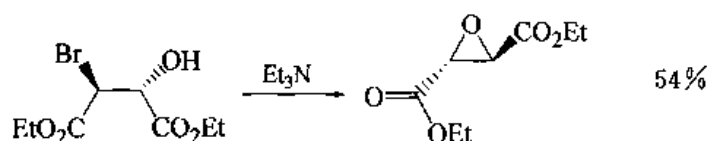
6.4 环化反应

6.4.1 法 卤醇消去反应

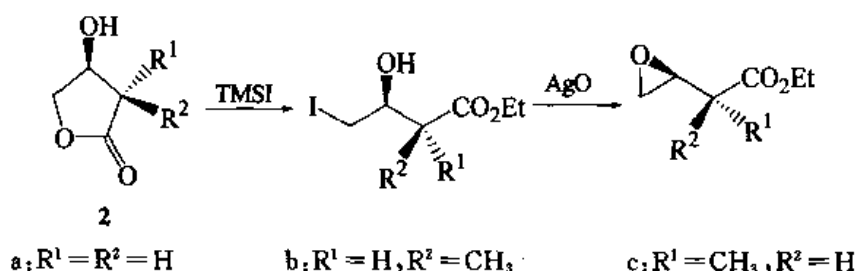


卤醇消去反应形成环氧化合物，实质是分子内 Williamson 醚的合成^[1]。碱可用无机碱如氢氧化钠、碳酸钾，有机碱如三乙胺、二乙基胺基锂。

例一 (2R, 3R)-2,3-环氧基马来酸二乙酯的合成^[2]。

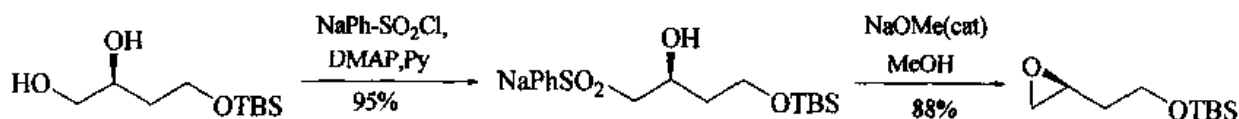


例二 从光学纯的 3-羟基丁内酯 (2) 出发，经三甲基碘硅烷选择性开环，得到相应的碘醇，继而在氧化银作用下关环，生成对映纯的 β, γ -环氧酯^[3]。



与卤醇消去反应相似， α -羟基磺酸酯消去亦可生成环氧化合物，提供了 1,2-二醇制备环氧化合物的方法^[4]。

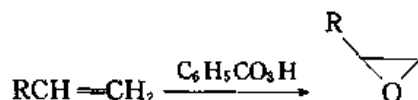
例 (2S)-4-(叔丁氧基)-1,2-环氧丁烷的合成。



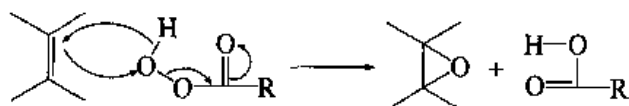
参 考 文 献

- 1 Mith M B. *Organic Synthesis*, International Edition, McGraw-hill, Inc. 1994, 262~263
- 2 Manchand P S, Luk K C, Belica P S et al. *J. Org. Chem.* 1988, **53**: 5507
- 3 Larcheveque M, Henrot S. *Tetrahedron* 1990, **46**: 4277
- 4 Hanessian S, Tehim A, Chen P. *J. Org. Chem.* 1993, **58**: 7768

6.4.2 法 烯与过氧化物作用

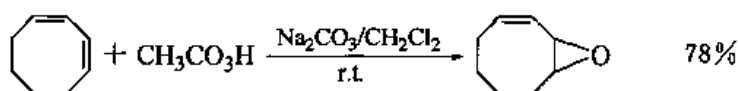


烯烃用过酸氧化时，在不同的实验条件下，既可生成环氧乙烷衍生物，亦可进一步转变成 1,2-二醇^[1]。为了防止环氧化物的继续开环，必须仔细控制反应温度时间，以及避免强酸、盐、水的存在^[2]。常用的过酸有：过苯甲酸、过邻苯二甲酸、间氯过苯甲酸、过甲酸及过乙酸等。过苯甲酸可由过氧化苯甲酰与甲醇钠，或在甲烷磺酸中用苯甲酸与过氧化氢反应制得。过甲酸及过乙酸不能析离获得，它们可在硫酸催化下，由甲酸或乙酸与过氧化氢反应而制得。由于过甲酸或过乙酸体系中，存在着水及硫酸，因此生成的环氧化物立即开环生成 1,2-二醇，所以，通常不用于制备环氧化物。虽然当有碳酸钠作缓冲剂在下，过乙酸亦可使烯以环氧化作析离。但制备环氧化物时，以芳香过酸应用最广，它们都可溶于氯仿、醚等非质子溶剂中。过酸氧化烯的反应是过酸对烯的亲电进攻的过程^[3]。

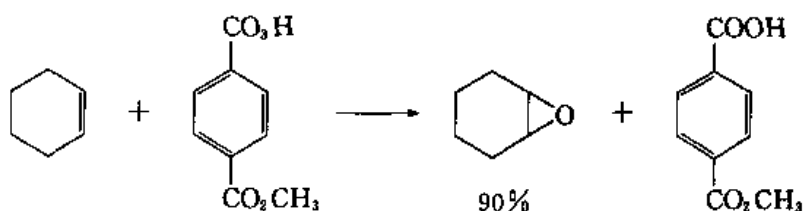


可以预料, 烯烃分子中有给电子取代基, 而过酸分子中具有吸电子取代基者, 均能增加反应速率。例如, 三氟过乙酸活泼; 末端烯烃与多种过酸反应均较缓慢。

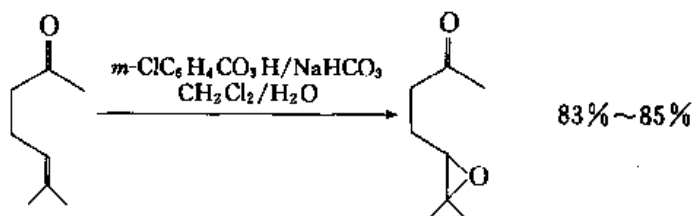
例一 在 Na_2CO_3 存在下, 1,3-环辛二烯与烃及过乙酸于 CH_2Cl_2 中反应, 可生成单环氧化物^[4]。



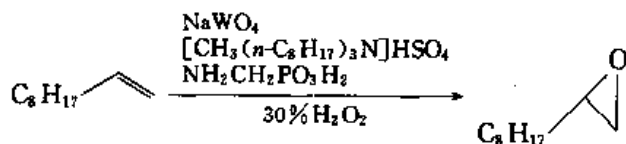
例二 对甲氧羰基过苯甲酸在多种溶剂中有良好的溶解性, 与烯烃反应, 生成良好产率的环境氧化物^[5]。



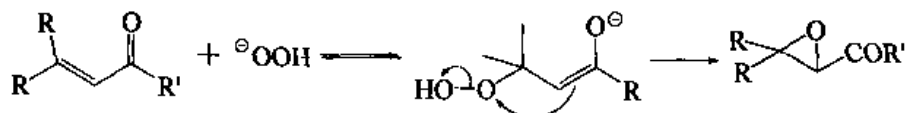
例三 当烯烃或生成的环氧化物对酸敏感时, 则在反应体系中, 常常加入固体 Na_2CO_3 、 NaHCO_3 、或 Na_2HPO_4 以中和生成的酸^[6]。利用间氯过酸的二氯甲烷及碳酸氢钠水溶液的双相体系, 是一个温和、简便的环氧方法, 特别适用于对热或酸敏感的烯烃的环氧化。如 6-甲基-5-庚烯-2-酮, 受热或酸的催化, 极易发生重排, 但它可用上述双相体系的方法, 顺利地进行环氧化^[7]。



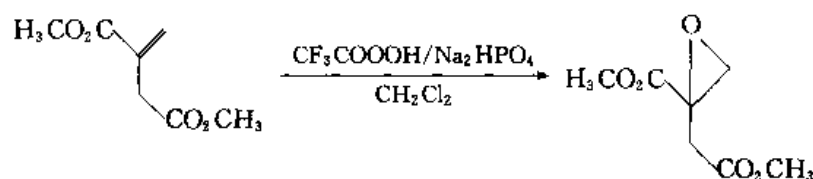
例四 末端烯烃的环氧化反应较为困难, 最近, 有文献报道利用多组分催化体系, 在非卤代溶剂及水两相体系中, 用 30% 的双氧水氧化末端烯烃, 收率为 86%~99%^[8]。



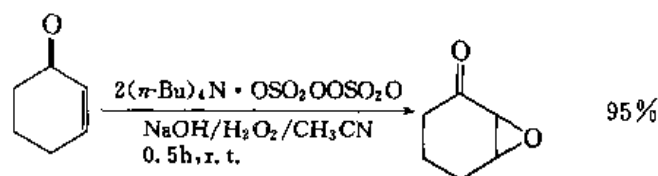
α , β -不饱和羧酸及其衍生物, 由于羧基的-C 效应, 降低了环氧化的速度, 因此必须使用较强的过氧酸, 如三氟过乙酸才能使反应顺利进行。而 α , β -不饱和醛、酮, 由于羰基亦可与过酸发生 Baeyer-Villiger 型氧化, 而使反应复杂化。因此, α , β -不饱和醛、酮环氧化的最好方法是利用过氧化氢或叔丁基过氧化氢等亲核试剂, 在碱性溶液中反应, 其反应过程如下^[9]:



例一 在二氯甲烷中, 衣康酸二甲酯与三氟过乙酸-磷酸氢二钠反应, 以 78% 产率生成相应的环氧化物^[10]。



例二 环己烯-3-酮的环氧化^[11]。



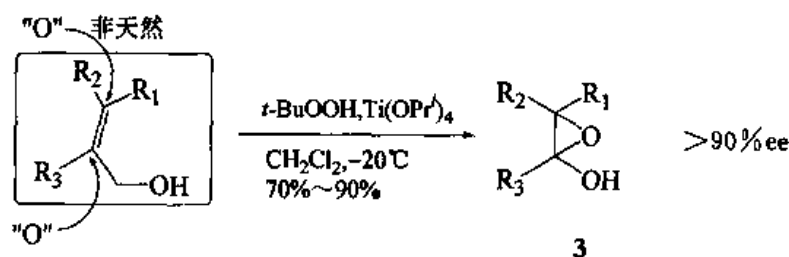
参 考 文 献

- 1 Swern D. *Org. Reactions*. 1953, 7: 120
- 2 Starcher P S et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1959, 81: 680
- 3 Lee J B and Uff B C. *Quar. Rev.* 1967, 21: 429
- 4 Chandall J K et al. *J. Org. Chem.* 1968, 33: 423
- 5 Kawabe N et al. *J. Org. Chem.* 1972, 37: 4210
- 6 Gaoni Y J. *Chem. Soc. (C)* 1968, 2925
- 7 Anderson W K, Veysoglu T. *J. Org. Chem.* 1973, 38: 2267
- 8 Sato K, Aoki M, Hashimoto T, Noyori R. *J. Org. Chem.* 1996, 61: 8310
- 9 Starcher P S et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1957, 79: 5982
- 10 Auerbach J et al. *Tetrahedron Lett.* 1973, 4561
- 11 Kim Y H et al. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38: 3009

6.4.3 法 不对称环氧化反应

(1) 烯丙醇的不对称环氧化反应 (Sharpless 环氧化反应)

(S,S)-D(-)-酒石酸酯



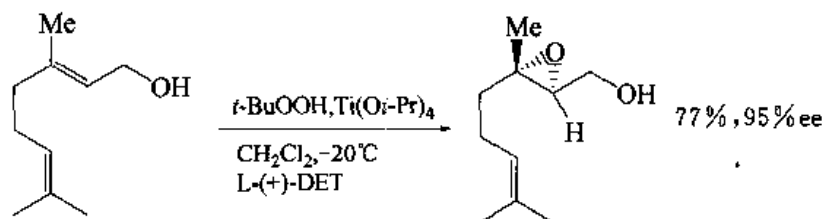
天然

(R,R)-L-(+)-酒石酸酯

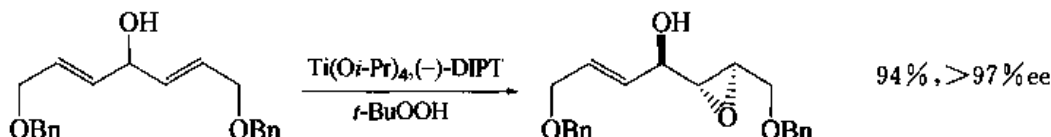
Sharpless 环氧化反应^[1]用 *t*-BuOOH 为氧供体, 四异丙氧基钛和酒石酸二乙酯 (DET) 为催化剂, 可以大于 90% 的光学产率和 70%~90% 化学收率使各种烯丙基伯醇环氧化, 产物的绝对构型可以预测。这种不对称环氧化反应得到 2,3-环氧醇作为中间体可进行多种区域和立体控制的亲核取代 (开环) 反应, 在不对称合成中已成为经典方法。

烯丙醇的立体性质对反应速率有影响, *Z*-取代的烯丙醇的反应较 *E*-取代的烯丙醇慢, 较大的取代基使反应速率减慢。

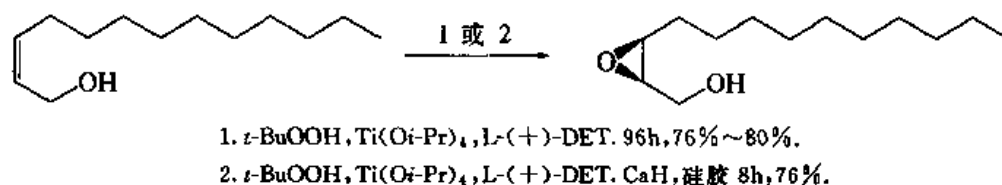
例一 香叶醇的不对称环氧化反应^[1a]。



例二 对称的二乙烯基甲醇进行不对称环氧化反应，可形成三个手性碳原子^[2]。

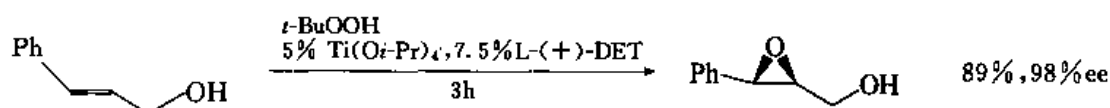


例三 在 Sharpless 环氧化反应体系中加入催化量的氢化钙和硅胶，可加快反应速度，缩短反应时间^[3]。

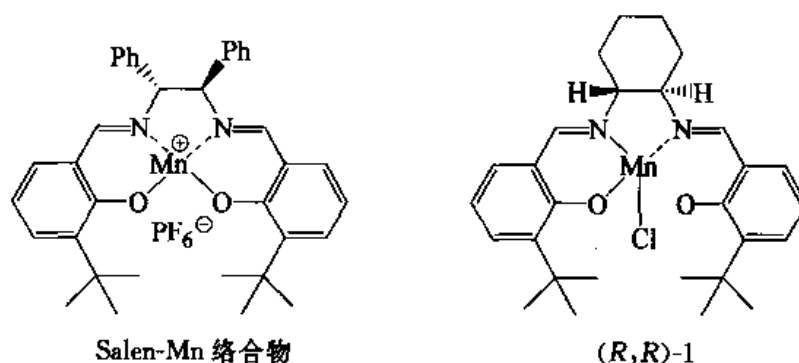


Sharpless 环氧化反应最初的方法要求使用化学计量的酒石酸 Ti 络合物促进剂，后来发现，在 4A 分子筛存在下，用催化量的四异丙醇钛和 DET 就可使反应完成^[4]。

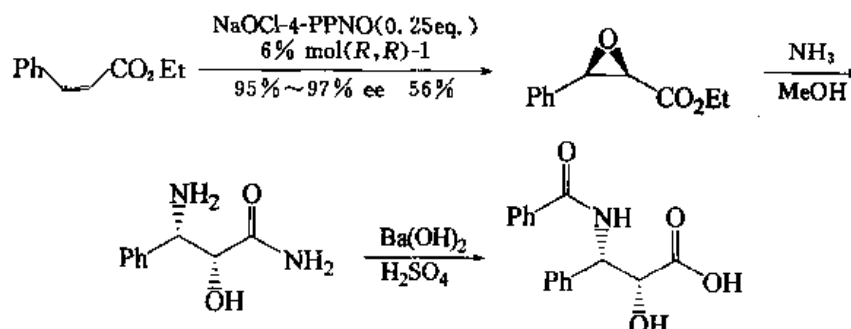
例



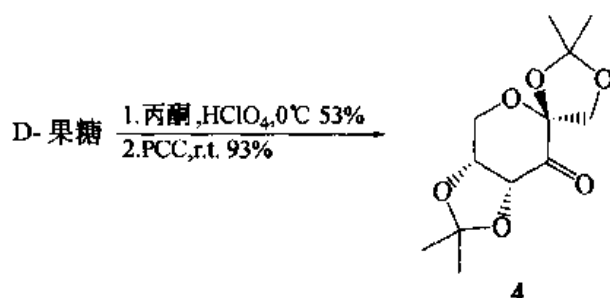
(2) 非官能化烯烃的不对称环氧化 手性 salen-Mn 络合物亦可催化烯烃的不对称环氧化反应^[5]，常用亚碘酰苯（溶于有机溶剂）或次氯酸钠水溶液（溶于水介质）为氧化剂。此反应可用于顺式二取代，反式二取代、三取代以及某些单取代烯烃的高对映选择性环氧化反应。



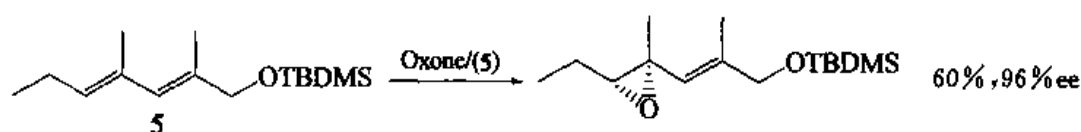
例 紫杉醇侧链的合成^[6]。



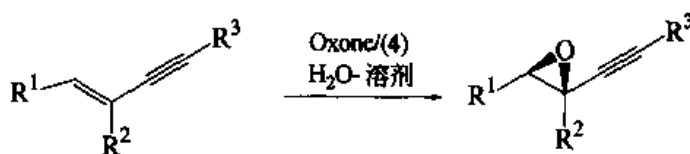
据报道,由D-果糖制得的手性酮(4)与 Oxone 原位产生的手性二氧杂环丙烷(dioxirane)可与烯烃发生不对称环氧化反应^[7]。对反式烯烃、三取代烯烃、各种共轭烯炔进行不对称环氧化,均获得高区域选择性和对映选择性^[8]。



例一 二烯醇(5)进行上述环氧化反应,与 Sharpless 环氧化反应的区域选择性不同,是非烯丙基双键被环氧化^[9]。



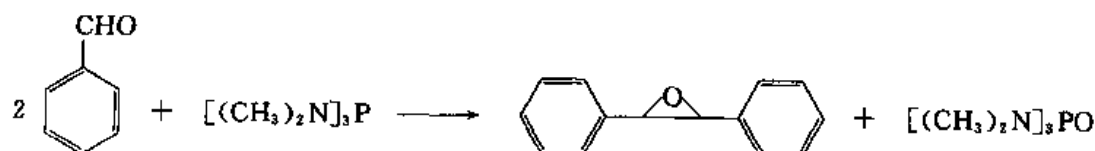
例二 共轭烯炔的环氧化反应选择性地发生在烯键上,对映选择性达到 89%~97% ee^[10]。



参 考 文 献

- 1 Katsuki T, Sharpless K B. *J. Am. Chem. Soc.* 1980, **102**, 5974
- Rositter B E, Katsuki T, Sharpless K B. *J. Am. Chem. Soc.* 1981, **103**, 464
- 2 Smith D B, Wang Z, Schreiber S L. *Tetrahedron* 1990, **46**, 4793
- 3 Wang Z M, Zhou W S, Lin G Q. *Tetrahedron Lett.* 1985, **26**, 6221
- 4 Gao Y, Hanson R M, Klunder J M et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, **109**, 5765
- 5 Zhang W, Leobach J L, Wilson S R, Jacobsen E N. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, **112**, 2801
- Irie R, Noda K, Ito Y, Katsuki K. *Tetrahedron Lett.* 1990, **31**, 6221
- 6 Deng L, Jacobsen E N. *J. Org. Chem.* 1992, **57**, 4320
- 7 Tu Y, Wang Z X, Shi Y. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, **118**, 9806
- 8 Wang Z X, Shi Y. *J. Org. Chem.* 1998, **63**, 3099
- 9 Frohn M, Dalkiewicz M, Tu Y, Wang Z X, Shi Y. *J. Org. Chem.* 1998, **63**, 2948
- 10 Cao G A, Wang Z X, Tu Y, Shi, Y. *Tetrahedron Lett.* 1998, **38**, 4425

6.4.4 法 双分子醛的半还原环化



二分子芳醛与六甲基亚磷三酰胺反应,可合成环氧化合物。本法特别适用于邻位有吸电

$$\begin{array}{c}
 \text{H} \\
 | \\
 (\text{R}_2\text{N})_3\text{P:} \cdots \text{C}=\text{O} \xrightleftharpoons{\text{慢}} (\text{R}_2\text{N})_3\text{P}^+-\text{C}^--\text{O}^- \\
 | \\
 \text{R}
 \end{array} \quad (6)$$

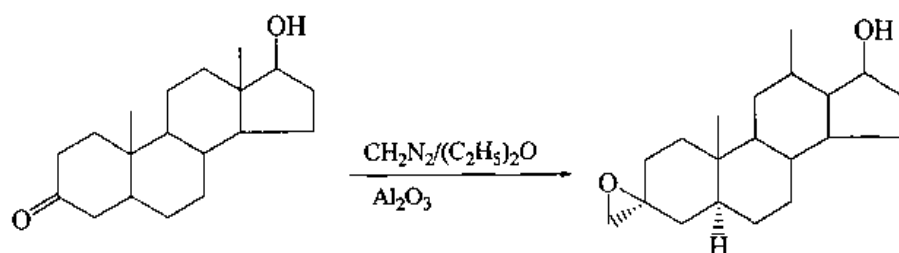
$$\begin{array}{c}
 \text{H} \\
 | \\
 (\text{6}) + \text{C}=\text{O} \xrightleftharpoons{\text{快}} (\text{R}_2')_3\text{P}^+-\text{C}^--\text{O}^- \\
 | \quad | \\
 \text{R} \quad \text{O} \\
 | \quad | \\
 \text{O}^- \quad \text{H} \\
 | \quad | \\
 \text{H} \quad \text{R}
 \end{array}
 \rightleftharpoons
 \begin{array}{c}
 \text{R} \quad \text{H} \\
 | \quad | \\
 (\text{R}_2')_3\text{P}^+-\text{C}^--\text{O}^- \\
 | \quad | \\
 \text{O} \quad \text{O} \\
 | \quad | \\
 \text{H} \quad \text{R}
 \end{array}
 \xrightarrow{\text{快}} (\text{R}_2\text{N})_3\text{PO} + \begin{array}{c} \text{R} \quad \text{H} \\ | \quad | \\ \text{C}=\text{O} \\ | \quad | \\ \text{H} \quad \text{R} \end{array}$$
$$2 \text{ } \text{C}_6\text{H}_4(\text{Cl})(\text{CHO}) + [(\text{CH}_3)_2\text{N}]_3\text{P} \longrightarrow \text{C}_6\text{H}_4(\text{Cl})\text{CH}(\text{H})\text{C}(\text{H})\text{C}_6\text{H}_4(\text{Cl}) + [(\text{CH}_3)_2\text{N}]_3\text{PO}$$

71%~81%

- 1 Mark V. *J. Am. Chem. Soc.* 1963, **85**, 1884
- 2 Mark V. *Org. Syn.* 1966, 4631
- 3 Newman M S, Blum S. *J. Am. Chem. Soc.* 1964, **86**, 5598

$$\begin{array}{c} \text{R} \\ \diagup \\ \text{C}=\text{O} \\ \diagdown \\ \text{R}^1 \end{array} + \text{N}_2 - \begin{array}{c} \text{R}^2 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{R}^3 \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{R} \quad \text{R}^2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} \quad \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}^1 \quad \text{R}^3 \end{array} + \left[\begin{array}{c} \text{R}^1 \quad \text{R}^2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} \quad \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \quad \text{R}^3 \end{array} + \begin{array}{c} \text{R} \quad \text{R}^2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} \quad \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}^1 \quad \text{R}^3 \end{array} \right]$$

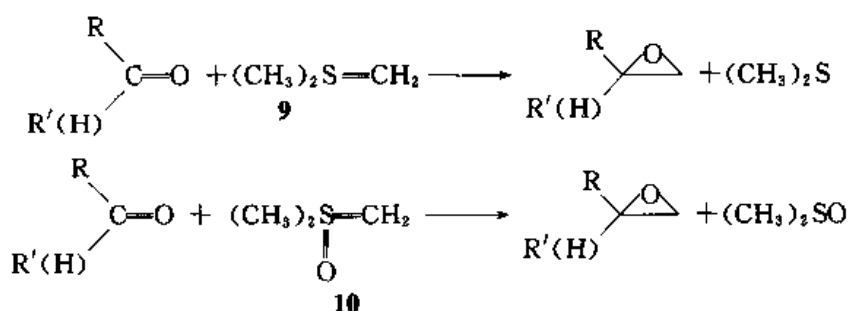
241



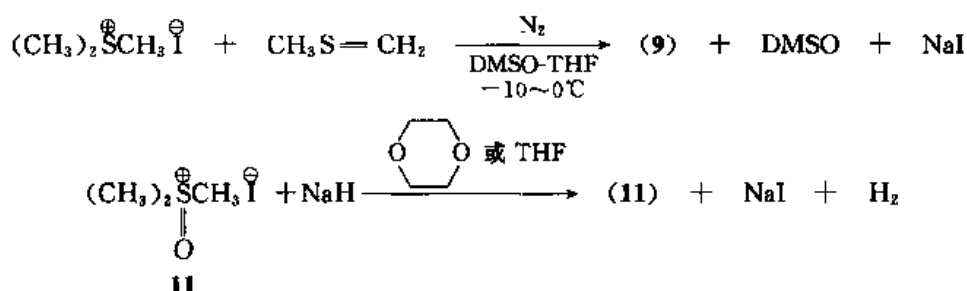
参 考 文 献

- 1 Gutsche C. D. *Org. Reactions* 1956, 8: 365
- 2 Hart P A, Sandmann R A. *Tetrahedron Lett.* 1969, 305

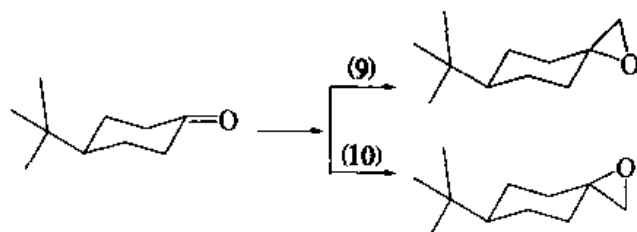
6.4.6 法 羰基化合物与含硫叶立德作用

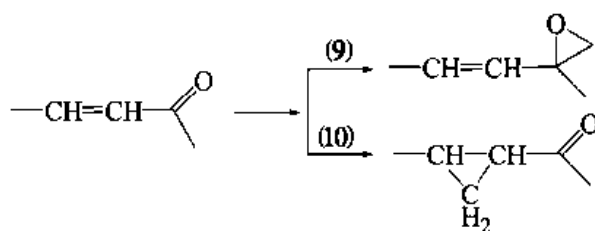


羰基化合物与硫叶立德 (9)、(10) 反应, 可合成环氧化物^[1]。硫叶立德 (9) 比较不稳定, 通常是在使用时, 由三甲基铊盐与二甲基亚砷钠盐, 在 DMSO-THF 溶液中临时制得。而硫叶立德 (10) 比较稳定, 它是由亚砷铊盐 (11) 与氢化钠, 在 1,4-二氧杂环己烷或 THF 中反应制得, 可以在惰性气体中, 于 0℃ 保存几个月。



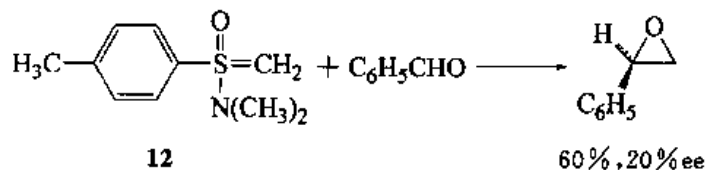
硫叶立德 (9)、(10) 均能与大多数醛、酮反应, 生成极好产率的环氧化物。一般采用硫叶立德 (10) 较为方便。不过, 它们不仅与 α, β 不饱和羰基化合物的反应是不同的, 而且与环己酮反应的立体化学结果也不同。(9) 与 α, β 不饱和羰基化合物反应, 生成 α, β 不饱和环氧化物; 而 (10) 与 α, β 不饱和羰基化合物反应, 生成环丙烷衍生物。(9) 与 4-叔丁基环己酮反应, 主要形成碳—碳 α -键的环氧化物, 而 (10) 主要形成碳—碳 ϵ -键的环氧化物。



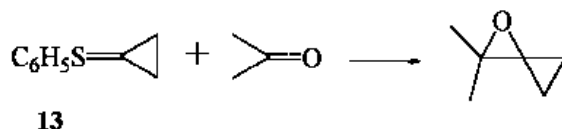


各种结构含硫叶立德的制备及应用，以及反应条件的改善，扩大了硫叶立德在合成环氧化物方面的应用范围。

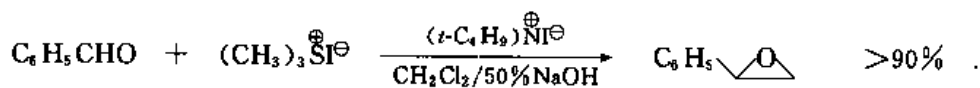
例一 采用易得的光学活性的硫叶立德 (12)，可以合成光学活性的环氧化物^[2]。



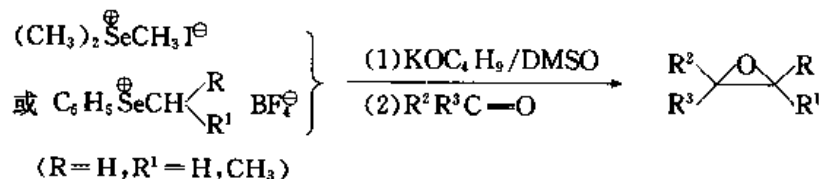
例二 环丙基硫叶立德 (13) 与羰基化合物反应，生成合成上重要的中间体氧代螺戊烷^[3]。



例三 用相转移催化的双相反应，简化了经典的手续。形成硫叶立德可以用氢氧化钠水溶液，且反应无要求无水。例如，在碘化四丁铵存在下，苯甲醛与碘化三甲基铊盐在 CH_2Cl_2 及 50% 氢氧化钠水溶液中反应，高产率地生成环氧化苯乙烯^[4]。



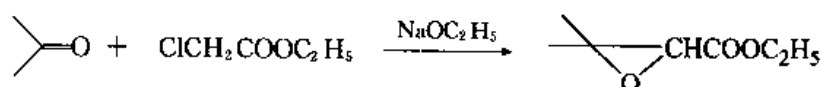
硒叶立德与硫叶立德类似，亦能与羰基化合物反应，生成环氧化物^[5]。



参 考 文 献

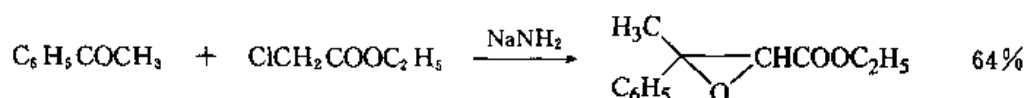
- 1 Corey E J, Chaykovsky M. *J. Am. Chem. Soc.* 1962, **84**: 867, 3782
Corey E J, Chaykovsky M. *J. Am. Chem. Soc.* 1965, **87**: 1353
- 2 Johnson C R, Schroeck C W. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, **90**: 6852
Johnson C R, Schroeck C W. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, **95**: 7418
- 3 Tost B M, Bogdanowicz M J. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, **93**: 3773
Bogdanowicz M J, Trost B M. *Tetrahedron Lett.* 1972, 887
- 4 Merz A, Markle G. *Angew. Chem.* 1973, **85**: 867
- 5 Dumont W et al. *Angew. Chem., Int. Ed.* 1974, **13**: 274

6.4.7 法 羰基化合物与 α -卤代酸酯缩合反应 (Darzens 反应)

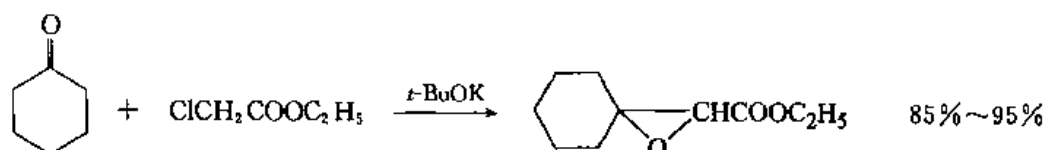


在碱催化下, 羰基化合物与 α -卤代酸酯缩合生成 α, β -环氧酯的反应称 Darzens 反应^[1]。常用的碱是乙醇钠、叔丁醇钾、氢化钠及氨基钠。一般而言, 芳香醛、酮以及脂肪酮可顺利反应。而有些脂肪醛, 由于受碱性催化剂作用发生自缩合倾向, 以至使 Darzens 反应产率较差。

例一 于 15~20℃ 温度下, 将氨基钠加至苯乙酮及氯乙酸酯的苯溶液中进行反应, 生成相应的 α, β -环氧酯^[2]。

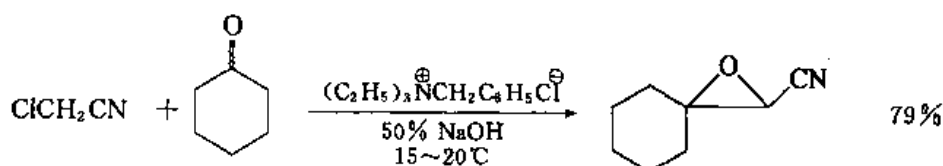


例二 环己酮与氯乙酸酯在叔丁醇钾存在下缩合^[3]。



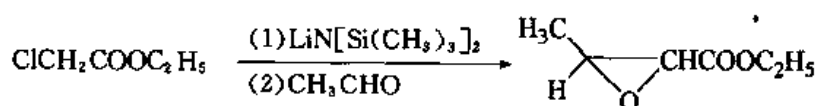
α -卤代酮、腈、磺均能发生类似的反应。而且可以采用相转移催化技术, 使反应在氢氧化钠水溶液中进行^[4]。

例 在氯化三乙基苄基铵存在下, 氯代乙腈与环己酮在 50% 氢氧化钠水溶液中反应, 易生成相应的 α, β -环氧腈^[4]。

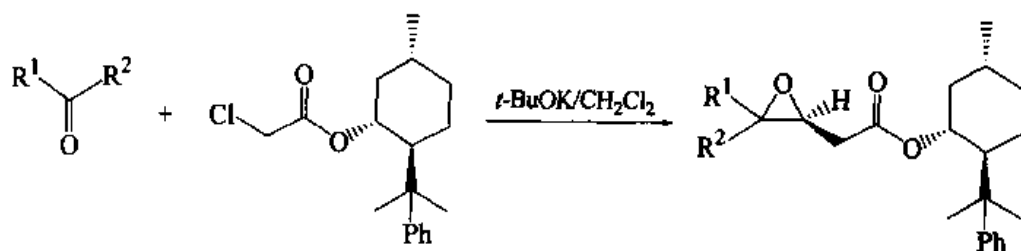


采用二-(三甲硅基) 氨基锂作碱时, α -卤代酯与羰基化合物可在十分温和的条件下进行反应, 甚至乙醛或取代乙醛, 亦可得良好产率的环氧化物^[5]。

例 在 -78℃ 下用 $\text{LiN}[\text{Si}(\text{CH}_3)_3]_2$ 处理 α -溴代酯, 接着加入乙醛, 则生成 α, β -环氧丁酸酯^[5]。



对称和不对称酮与氯乙酸-8-苯基薄荷酯的不对称 Darzens 反应, 能以中等至良好的立体选择性产生缩水甘油酸酯。丙酮, 环己酮和二苯甲酮的非对映选择性在 77% ~ 96%^[6]。



参 考 文 献

- 1 Neman M S, Magerlein B J. *Org. Reactions* 1949, 5, 413
Ballester M. *Chem. Rev.* 1955, 55, 283
- 2 Allan J V. *Org. Syn. Coll. Vol.* 3 1955, 727

- 3 Johnon W S et al. *Org. Syn. Coll.* Vol. 4, 1963, 459
- 4 Jonczyk A et al. *Tetrahedron Lett.* 1972, 2395
- 5 Borch R F. *Tetrahedron Lett.* 1972, 3761
- 6 Ohkata N, Kimura J, Shinohara Y et al. *Chem. Comm.* 1996, 2411

(夏 敏、马 成)

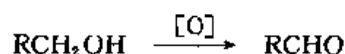
第7章 醛

7.1 氧化反应

醇、烯、卤代烃及烷基芳烃的氧化状态均比醛低，因此它们可被多种氧化剂氧化成醛。但醛亦易被氧化成更高氧化状态的羧酸，因此选择适合的氧化剂和控制反应条件是利用氧化法合成醛的重要关键。

伯醇氧化是合成醛的重要方法，近年来报道了多种反应条件缓和、选择性良好的新试剂（7.1.1法）。伯醇的催化去氢或催化氧化更适于低分子量的醛的工业生产（7.1.1法）。 α -二醇的过碘酸氧化及烯烃的臭氧化不仅用于合成，亦可用于结构的测定（7.1.4法，7.1.5法）。苄卤是易得的原料，它可被多种试剂氧化，特别适用于芳醛的合成。新近亦报道了多种脂肪族伯卤化物的氧化方法（7.1.6法，7.1.7法）。烷基芳烃的侧链氧化，可被控制在醛的阶段（7.1.8法）。甲基酮可被二氧化硒所氧化，是合成 α -醛酮的通法（7.1.9法）。

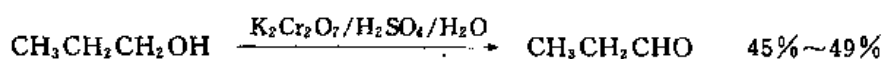
7.1.1法 伯醇的氧化



伯醇的氧化是合成醛的一类重要的方法。

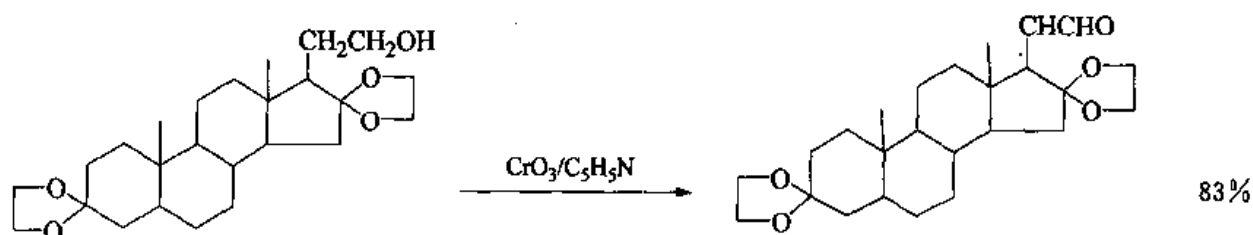
重铬酸钾的硫酸水溶液是最常用的试剂。为了避免生成的醛进一步被氧化成酸，通常使反应温度高于醛的沸点，则醛一经生成即由反应体系中蒸出^[1]。

例 丙醛的合成^[1]。



铬酸的酸性溶液不能用于对酸敏感或含其他易氧化基因的醇的氧化。对这些化合物往往应采用温和的氧化剂。例如三氧化铬-吡啶络合物^[2]。三氧化铬-吡啶^[3]、铬酸双吡啶盐^[4]等。

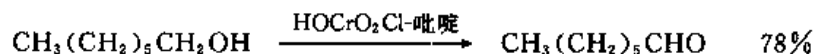
例一 三氧化铬-吡啶络合物在室温下于吡啶中可使伯醇氧化，分子内有 $\text{C}=\text{C}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $\text{C}(\text{OR})_2$ 等基团的存在均无影响。本法曾用于甾体皂素化合物合成中的一步^[5]。



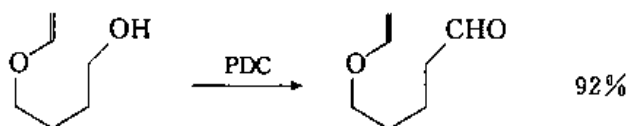
例二 三氧化铬-双吡啶的二氯甲烷溶液（Collins 氧化）作氧化剂，选择性能更优，分子中有 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{COOCH}_3$ 、 $\text{C}=\text{C}$ 均无影响^[3]。



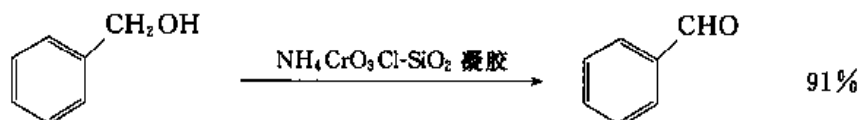
例三 CrO_2Cl_2 -吡啶-叔丁醇及 HOCrO_2Cl -吡啶 (PCC) 均为氧化伯醇的有效试剂, 产率可达 78%~100%^[6]。由于 HOCrO_2Cl -吡啶具有弱酸性, 故不适于对酸敏感的底物。



例四 吡啶二铬酸盐 (PDC) 可选择性氧化伯醇, 氧化反应几乎在中性条件下进行, 分子中有烯醇醚亦无影响^[7]。

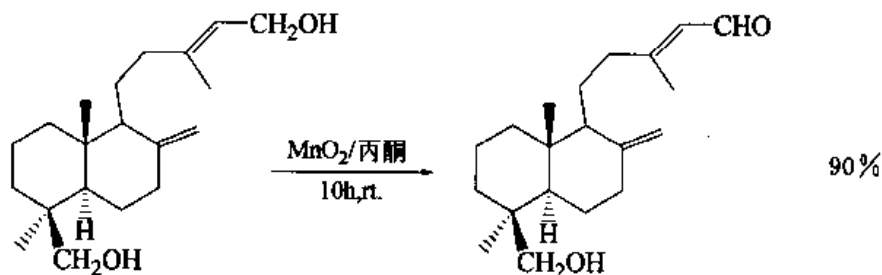


例五 负载于硅胶上的氯铬酸铬与其他氯铬酸盐相比, 稳定性更好, 室温下暴露在空气中亦可保存数月。该方法后处理简便, 清洁收率高, 适于苄醇及烯丙醇的氧化^[8]。

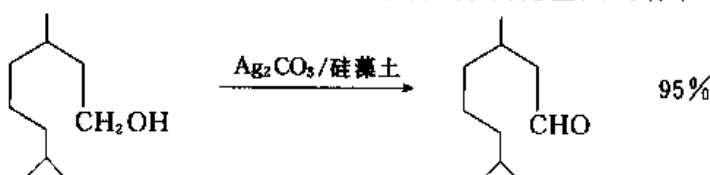


除铬化合物外, 活性二氧化锰^[9]、沉淀在硅藻土上的碳酸银^[10]都是伯醇氧化的温和氧化试剂。

例一 活性二氧化锰广泛用于氧化带 α , β -不饱和基团 (三键、双键、芳香环) 的醇, 可选择氧化烯丙式醇^[11]。由于氧化条件温和, 不会引起双键的异构化, 所以可用于 (E)、(Z)- α , β -不饱和醛的合成^[12,13]。

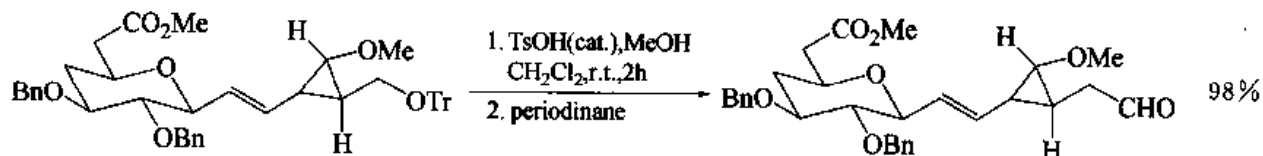


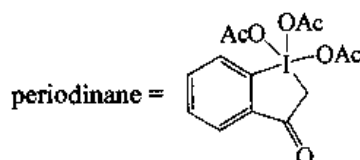
例二 在硅藻土上沉淀的碳酸银作氧化剂时, 反应在沸苯中进行, 反应完成后, 只需滤去消耗的试剂、蒸去溶剂, 即得高产率的产物, 其他易氧化基团的存在均无影响^[10]。



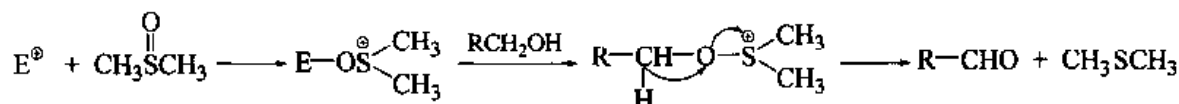
Dess-Martin 高碘化合物氧化反应, 常用于多官能团的伯醇以及对反应条件要求苛刻的底物, 在天然产物全合成及复杂化合物合成中应用较多^[14]。

例 Ambruticin 的合成^[15]。



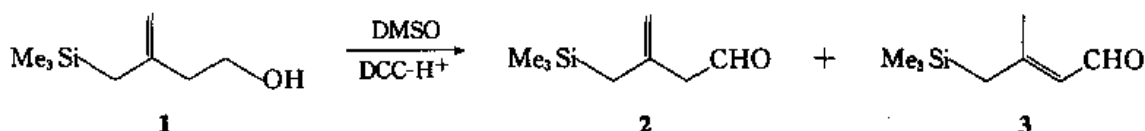


二甲基亚砜 (DMSO) 被多种亲电试剂活化后, 与伯醇反应生成烷氧基铈盐, 接着发生消除反应, 生成醛与二甲硫醚, 是氧化伯醇的温和试剂, 可广泛用于甾族、生物碱及碳水化合物等许多对一般氧化剂敏感的化合物的氧化^[16,17]。



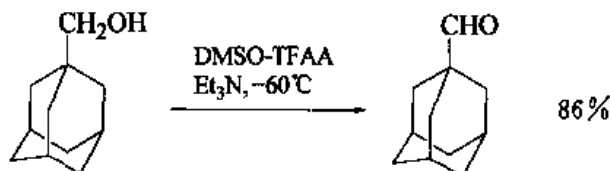
在磷酸或三氟乙酸吡啶盐的存在下, 二甲基亚砜-双环己基碳化双亚胺 (DCC), 是氧化伯醇的温和试剂。分子中存在的双键、叁键、酯、磺酸酯、酰胺、叠氮、糖苷键等不受影响。

例 DMSO-DCC 可氧化烯醇 (1), 生成醛 (2), 无双键迁移副产物醛 (3)^[18]。

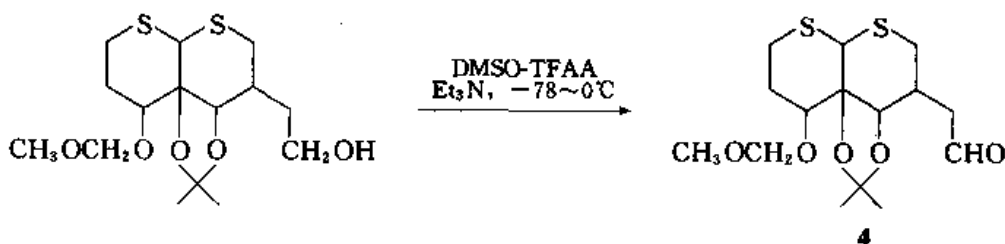


在低温下, 二甲基亚砜-三氟醋酸 (TFAA) 体系可氧化位阻大的醇及长链醇^[19], 高收率合成相应的醛; 亦可用于复杂骨架化合物的氧化^[17]。

例一 金刚烷基甲醇的氧化^[19]。

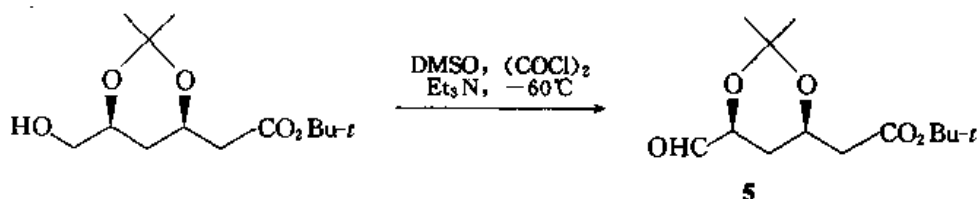


例二 复杂骨架化合物 (4) 的合成^[17]



由草酰氯活化的 DMSO 对醇的氧化最为适合, 可用于饱和醇、长链不饱和醇、甾醇、炔醇、杂环醇、小环醇等氧化为相应的羰基化合物^[17]。反应常用三乙胺为碱, 在二氯甲烷中进行。

例 药物中间体 (5) 的合成^[20]。



氧铵盐 (6) 也可氧化伯醇得相应的醛^[21]。反应需等当量的氧铵盐, 它由催化量的四甲基哌啶氮氧自由基 TEMPO 原位产生。催化循环机理如图 7-1 所示。其中, CuX_2 为真正的

氧化剂，它将 TEMPO 氧化为氧铵盐 (6) 而后起作用。其他可用的氧化剂有氯^[22]、亚溴酸钠^[23]、N-氯代丁二酰亚胺 (NCS)^[24] 等。反应条件温和，其中 NCS 为氧化剂时，可选择性氧化伯醇。

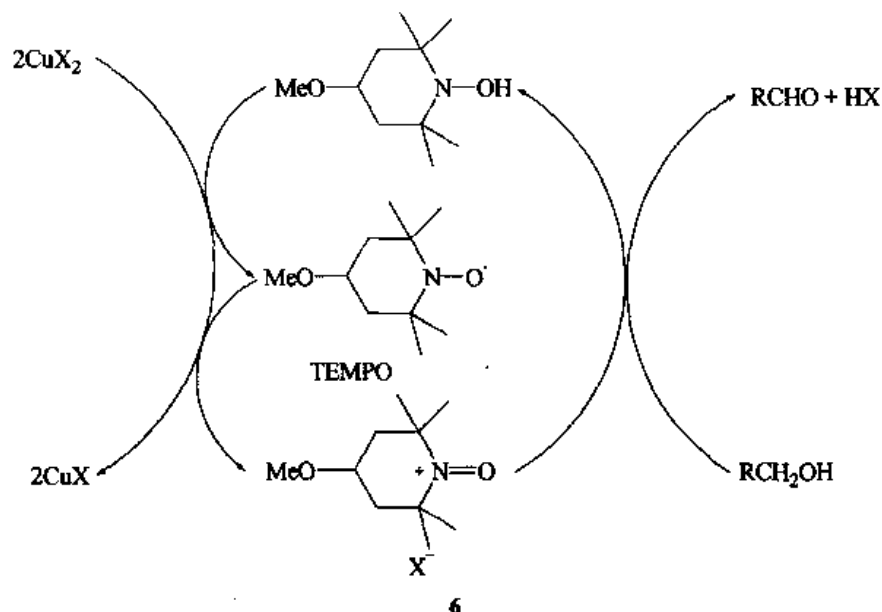
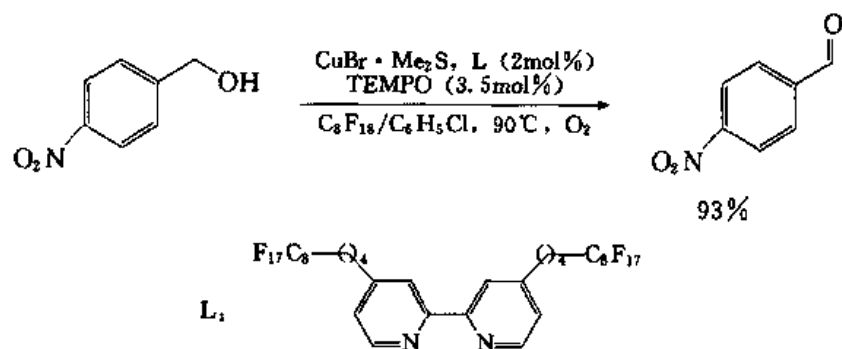


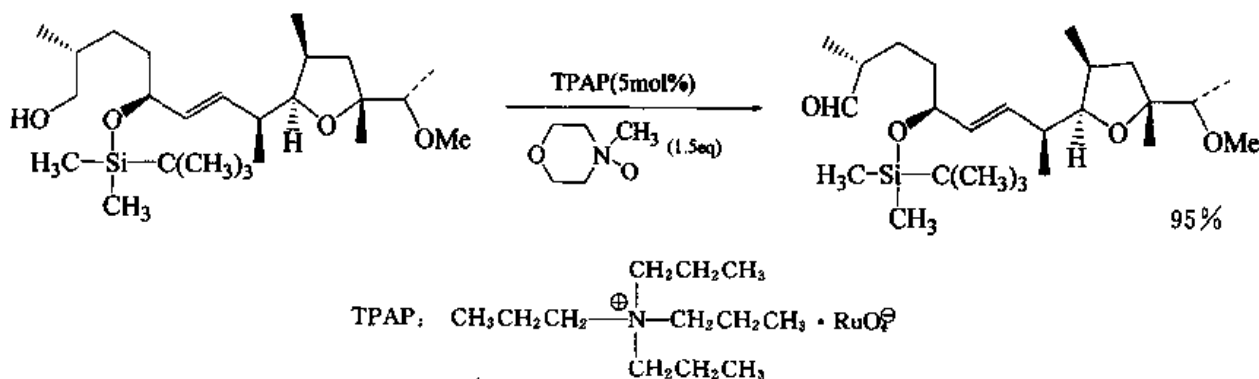
图 7-1 氧铵盐氧化伯醇的机理

例 在 Cu(I)-取代联吡啶络合物和 TEMPO 催化下，在由氯苯和全氟辛烷组成的两相溶液体系中，对硝基苯甲醇可被氧气氧化为对硝基苯甲醛^[25]。反应结束后，催化剂留在全氟辛烷相中，可回收使用。



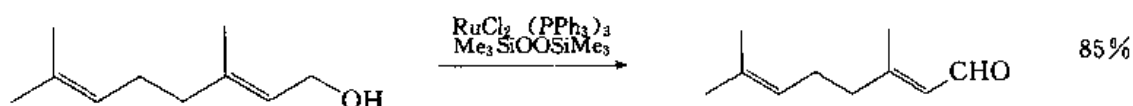
过渡金属催化下多种氧化剂可使伯醇选择氧化成醛^[26~28]。

例一 在四丙基铵过钨酸盐 (TPAP) 催化下，4-甲基吗啉-N-氧化物可选择性氧化伯醇，反应收率高达 90% 以上；且反应底物中存在的对氧敏感的官能团不受影响^[29]。



例二 三苯基膦氧化钨催化下，双(三甲基甲硅烷)过氧化物可选择性氧化烯丙醇及芳

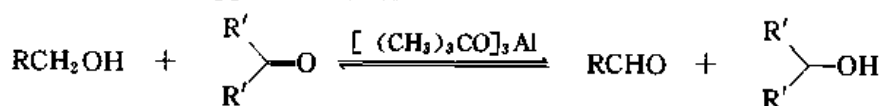
醇, 不影响双键的几何构型^[30]。



参 考 文 献

- 1 Hurd C D and Meinert N. *Org. Syn. Coll. Vol.* 2, 1943, 541
- 2 Holum J R. *J. Org. Chem.* 1961, **26**, 4814
- 3 Ziegler F E, Reid G R, Studt W L and Wender P A. *J. Org. Chem.* 1977, **42**, 1991
- 4 Coates W M, Corrigan J R. *Chem. Ind.* 1969, 1594
- 5 Feldman L I. *J. Am. Chem. Soc.* 1960, **82**, 3696
- 6 Sarpless K B, Akashi K. *J. Am. Chem. Soc.* 1960, 1975, **97**, 5927
Corey E J, Suggs J W. *Tetrahedron Lett.* 1975, 2647
- 7 Corey E J, Schmidt G. *Tetrahedron Lett.* 1979, 399
- 8 Zhang G S et al. *Synth. Commun.* 1997, **27**, 953
- 9 Fatiadi A J. *Synthesis* 1976, **65**, 133
Evans R M. *Quart. Rev. Chem. Soc.* (London) 1959, 13, 61
- 10 Fetizon M and Golfier M C R. *Acad. Sci. Ser. C* 1968, 267, 900
- 11 Ball S, Goodwin T W, Morton R A. *Biochem J.* 1948, 42, 516
- 12 Chan K C, Jewel A R, Nutting W H and Rapoport H. *J. Org. Chem.* 1968, **33**, 3382
- 13 Enzell C. *Acta Chem. Scand.*, 1961, **15**, 1303
- 14 Dess, D B, Martin J C. *J. Org. Chem.* 1983, 487, 4155
Dess D B, Martin J C. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 7277
- 15 Kende A S, Fujii Y, Mendoza J S. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, **112**, 9645
- 16 Pfizner K E, Moffatt J G. *J. Am. Chem. Soc.* 1963, **85**, 3027
- 17 Mancuso A J, Swern D. *Synthesis*, 1981, 165
- 18 Lee T V, Booucher R J, Rockell J M. *Tetrahedron Lett.* 1988, **29**, 689
- 19 Huan S K, Omura K, Swern D. *J. Org. Chem.* 1976, **41**, 3329
- 20 Jendralla H, Bock K. et al. *Tetrahedron Lett.* 1990, **31**, 2545
- 21 Miyazawa T, Endo I et al. *J. Org. Chem.* 1985, **50**, 1332
- 22 Semmelhack M F et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, **106**, 3374
- 23 Inokuchi T et al. *J. Org. Chem.* 1990, **55**, 462
- 24 Einhorn C et al. *J. Org. Chem.* 1996, **61**, 6974
- 25 Knochel et al. *Tetrahedron Lett.* 2000, **41**, 4343
- 26 Sharolless K B et al. *Tetrahedron Lett.* 1975, **16**, 2503
- 27 Muller P, Godoy J. *Tetrahedron Lett.* 1981, **22**, 2361
- 28 Maione A M et al. *Synthesis* 1984, 955
- 29 Griffith W P et al. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1987, 1625
- 30 Kanemoto S et al. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1988, **61**, 3607

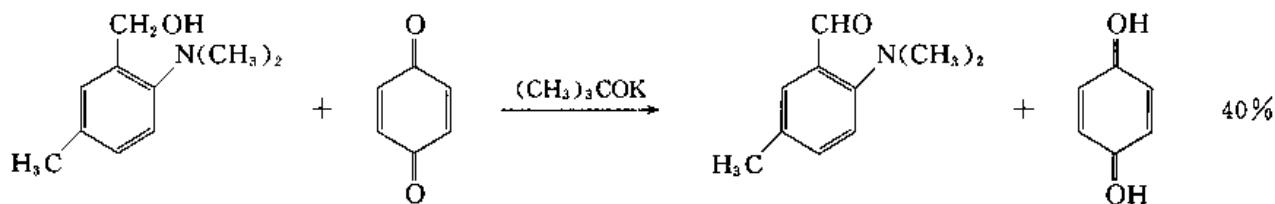
7.1.2 法 伯醇被酮氧化 (Oppenauer 反应)



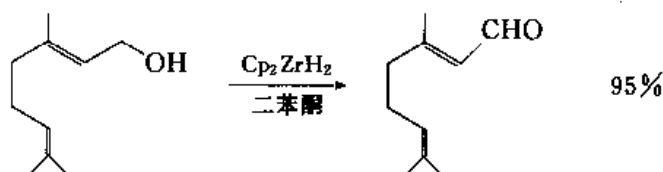
在醇铝存在下, 用酮氧化伯醇生成醛^[1]。若将反应过程中生成的醛不断蒸出, 则平衡有利于产物的生成。例如苄醇及正丁醇均以良好产率生成醛^[2]。

本法的改进是利用醇钾代替醇铝，对苯醌或二苯甲醛可作为氢的接受体。这一改良方法对于含氮的碱性化合物如生物碱的氧化特别适用^[3]。

例一 2-(N, N-二甲氨基)-5-甲基苯甲醛的合成^[3]。



例二 用二氢二环戊二烯化锆 (Cp_2ZrH_2) 为催化剂，可避免 Oppenauer 反应中孤立双键向共轭体系迁移，以及产物醛与氢的接受体之间发生酸催化醛醇缩合反应等副反应^[4]。



参 考 文 献

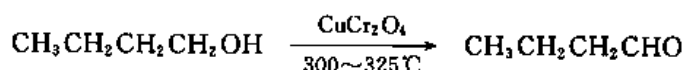
- 1 Djerassi C. *Org. Reactions*. 1951, 6207
- 2 Davies P R and Hodgson H H. *Chem. Ind.* 1943, 62; 109
Lauchauer and schinz H. *Helv. Chim. Acta*. 1949, 32; 1265
- 3 Woodward R B et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1945, 67; 1425
- 4 Ishii Y, Nakano T, Inada A, Kishigami Y, Sakurai K, Ogawa M. *J. Org. Chem.* 1986, 51; 240

7.1.3 法 伯醇的脱氢及催化氧化



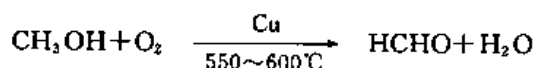
伯醇气相催化去氢的催化剂有铜、银及亚铬酸铜等。例如将伯醇的蒸气于 300~345℃ 通过亚铬酸铜催化剂，则以 50%~70% 的产率生成醛^[1]。

例 丁醛的合成^[1]。

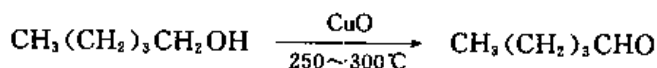


若将伯醇的蒸气与空气一起通过银或铜银催化剂进行催化氧化，则以 90% 左右的产率生成醛^[2]。若将醇及惰性气体（如氮气）一起通过的氧化铜催化剂，醛的产率在 90% 以上^[3]。由于伯醇催化脱氢和催化氧化具有简便、经济的特点，是工业上合成许多醛的方法。

例一 工业上合成甲醛的方法就是将甲醇蒸气饱和的空气通过 500~600℃ 的铜网催化剂即可。

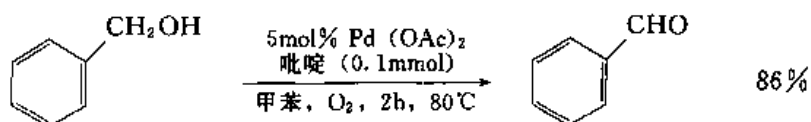


例二 正己醇与氮气一起通过 250~300℃ 的填有氧化铜的反应柱，即以 99% 的产率生成正己醛^[3]。

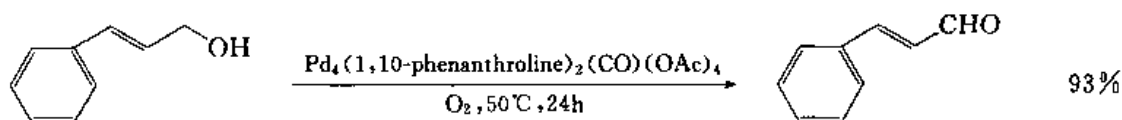


在氯化亚铜^[4]、二价钼^[5]等过渡金属催化下，伯醇被空气或分子氧氧化成醛是近年来绿色化学研究的热点。烯丙醇及苄醇可被氧化为相应的醛。

例一 苯甲醛的合成^[5a]。



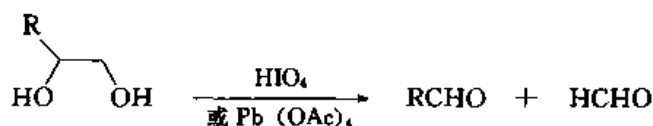
例二 肉桂醛的合成^[6]。



参 考 文 献

- 1 Dunbar R E, Arnold R. *J. Org. Chem.* 1945, **10**, 501
- 2 Davies R R, Hodgson H H, *J. Chem. Soc.* 1943, 282
- 3 Sheikh M Y, Eadon G. *Tetrahedron Lett.* 1972, 257
- 4 Marko I E, Giles P R, Tsukazaki M et al. *Science* 1996, **274**, 2044
Marko I E, Giles P R, Tsukazaki M et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, **119**, 12661
- 5 Nishimura T, Onoue T, Ohe K et al. *Tetrahedron Lett.* 1998, **39**, 6011
Perterson K P, Larock R, C. *J. Org. Chem.* 1998, **63**, 3185
- 6 Kaneda K et al. *J. Org. Chem.* 1996, **61**, 4502

7.1.4 法 α -二醇的氧化

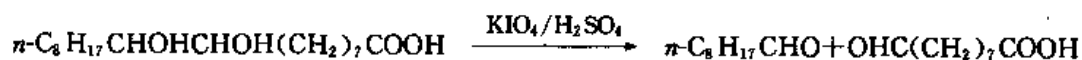


α -二醇可被过碘酸或由乙酸铅氧化，伯羟基生成甲醛，仲羟基生成高级醛^[1]。反应通常在室温下进行，过碘酸以水为溶剂，四乙酸铅则需有机溶剂。由于这一反应的产率较高，不仅被用于醛的合成，而且广泛用于 α -二醇的结构测定和定量分析。除 α -二醇外， α -羟基醛、 α -二酮、 β -氨基醇亦可发生类似反应^[1]。

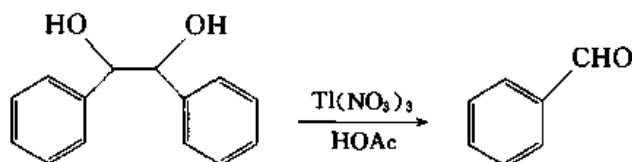
例一 利用本法可以合成用其他方法较难制得的烷氧基乙醛^[2]。



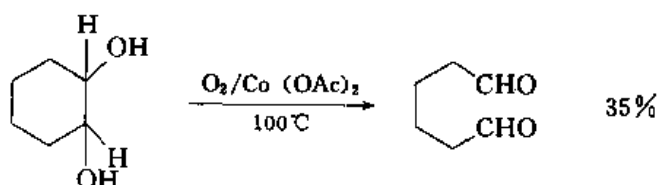
例二 ω -壬醛酸的合成^[1]。



例三 硝酸铊亦是二苯基乙二醇氧化裂解的良好试剂^[3]。

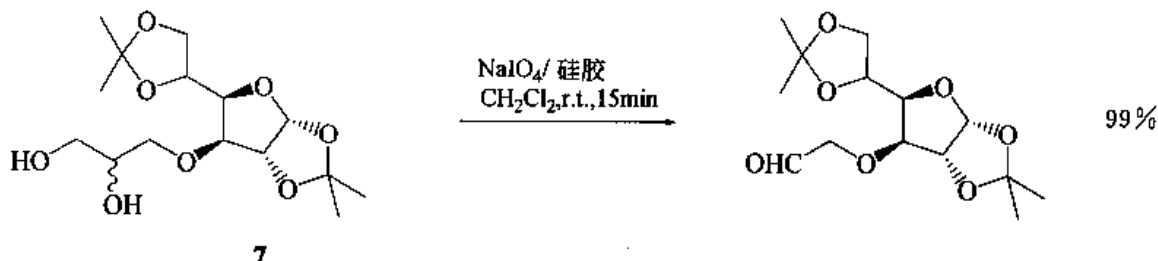


例四 在乙酸钴存在下，环己二醇可被氧气氧化^[4]。



用高碘酸氧化的反应虽然选择性好,但因氧化剂不溶于有机溶剂,故常使用相转移催化剂或硅胶在非均相体系中进行^[5]。文献报道将高碘酸钠负载于硅胶上,可提高其在非极性溶剂中的反应活性,氧化 α -二醇以90%~100%的收率得到醛^[6]。

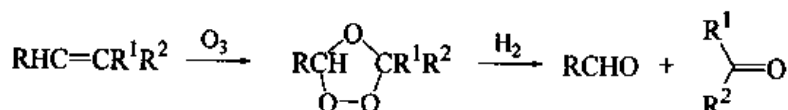
例 化合物(7)在二氯甲烷中被负载在硅胶上的高碘酸钠氧化,可以高产率生成相应的醛^[6]。



参 考 文 献

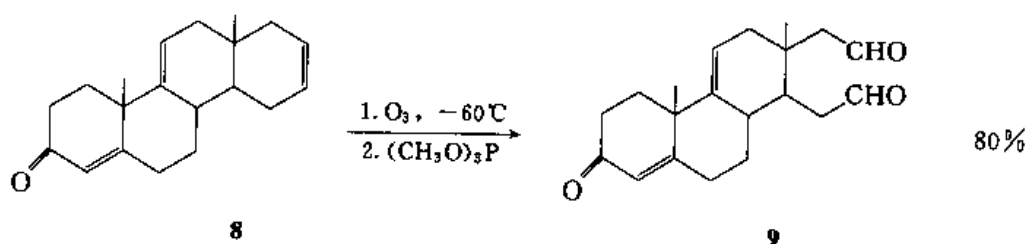
- 1 Jackson E L. *Org. Reactions*. 1994, 2: 341
- 2 Hatch L F et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1945, 67: 39
Speer R J et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1949, 71: 1133
- 3 McKillop A et al. *J. Org. Chem.* 1972, 37: 420
- 4 DeVries G, Schors A. *Tetrahedron Lett.* 1968, 5689
- 5 Daumas M et al. *Synthesis* 1989, 64
- 6 Zhong Y L, Shing T K M. *J. Org. Chem.* 1997, 62: 2622

7.1.5 法 烯的臭氧化及其类似反应

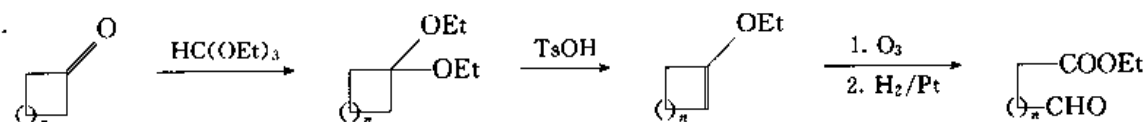


烯烃与臭氧反应,继而还原其臭氧加成物,即可生成醛、酮。但本法对醛的合成更为重要^[1]。一般操作是将含有2%~10%臭氧的氧气通到烯烃溶于适当溶剂的溶液中,于室温反应。常用的溶剂有二氯甲烷、甲醇等。加成物不需析离即可进一步还原。利用催化氢化或用锌粉/酸、亚磷酸酯、二甲硫醚及三苯基膦作还原剂,均可使臭氧加成物还原,其中以三苯基膦^[2]作还原剂为好。锌粉/酸体系不适于对酸敏感的底物;二甲硫醚的产率好,而且反应具有高度选择性,如分子中存在硝基、羰基均无影响^[3],但毒性大且生成高沸点的副产物。烯烃的臭氧化反应既可被用于分子中双键位置的测定,亦可用于醛、酮的合成。当有不同性质的双键共存时,电子密度高且立体位阻小的双键优先被氧化。

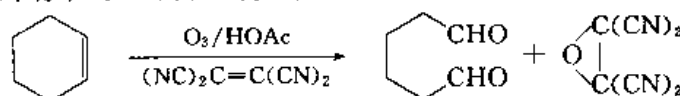
例一 甾体(8)以化学计算量的臭氧氧化,继而用亚磷酸酯作还原剂,则选择性地生成开环化合物(9)^[4]。



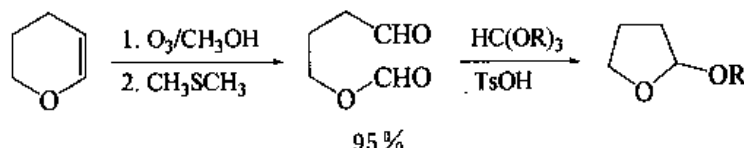
例二 通过下述方法,可由环酮合成 ω -醛酸酯^[1]。



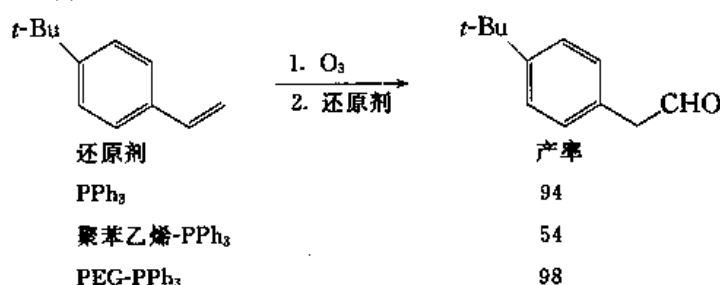
例三 在四氰乙烯存在下，烯烃与臭氧在乙酸中反应，可一步生成醛^[5]。



例四 二氢吡喃通过下述方法可转变成 2-烷氧基四氢呋喃^[6]。

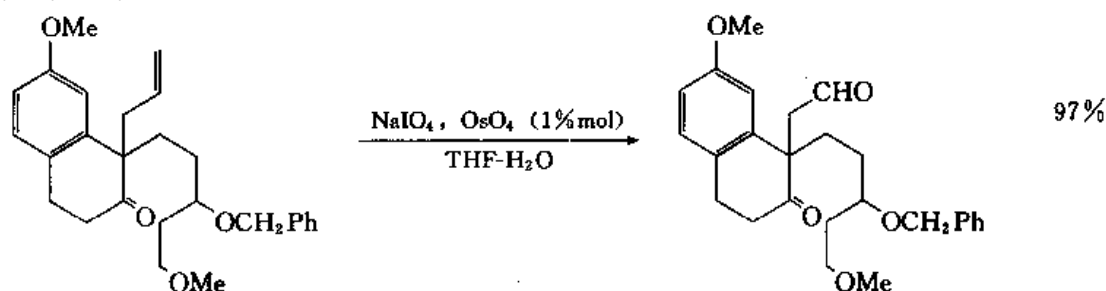


例五 4-叔丁基苯乙烯的臭氧化反应中，分别以三苯基膦、聚苯乙烯负载的三苯基膦及聚乙二醇负载的三苯基膦为还原剂，得到 4-叔丁基苯乙醛^{[7][8]}。



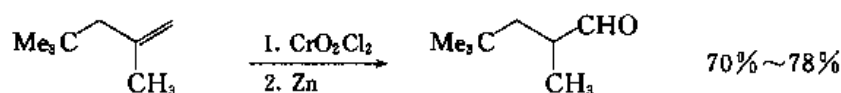
与上述臭氧化类似的另一种烯烃氧化成醛的方法是四氧化锇-过碘酸盐混合试剂氧化法。烯烃首先与四氧化锇形成酸酯，继而被过碘酸盐氧化。由于氧化过程中四氧化锇可以再生，因此只需催化量的四氧化锇即可^[9]。与臭氧氧化法相比，该法是一种温和的烯烃氧化断键法，广泛用于天然产物的合成。

例 在四氧化锇催化下，烯烃与过碘酸盐在室温下反应，以良好产率生成醛^[10]。

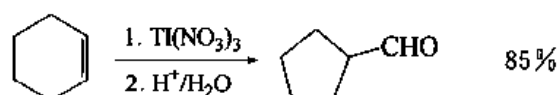


末端双键可与铬酰氯反应，使双键氧化断裂即可转变为醛；甲醇中，硝酸铈亦可氧化烯烃生成缩醛，然后将缩醛水解，高收率地生成醛。

例 2,4,4-三甲基戊醛的合成^[11]。



例 环戊基甲醛的合成^[12]。

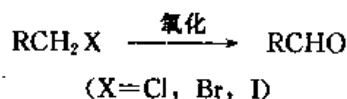


参 考 文 献

- 1 Noller C R, Banneret R A. *J. Am. Chem. Soc.* 1934, **56**, 1563

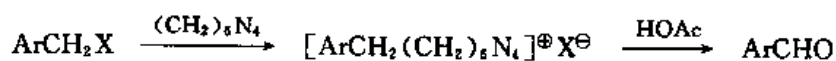
- 2 Feiser M, Feiser L F. in *Reagents for Organic Synthesis*, Mir, Moscow, USSR, 1978, 1238~1239
- 3 Pappus J J, Keaveney N P. *Tetrahedron Lett.* 1996, **7**: 4273
- 4 Aneja R et al. *Tetrahedron*. 1958, **2**: 203
- 5 Criegee R, Gunther P. *Ber.* 1963, 1564
- 6 Frehel D, Deslongchamps P. *Can. J. Chem.* 1972, **50**: 1783
- 7 Ferraboshi P, Gambero C, Azadani M N, Santaniello E. *Synth. Commun.* 1986, **16**: 667
- 8 Siebet F, Wentworth Jr. P, Toker J D et al. *J. Org. Chem.* 1999, **64**: 5188
- 9 Pappo R et al. *J. Org. Chem.* 1956, **21**: 478
- Bakerand L M, Carricd W L. *J. Org. Chem.* 1970, **35**: 774
- 10 Wiesner K et al. *Tetrahedron Lett.* 1966, **7**: 5939
- 11 Freeman F et al. *Org. Synth.* 1988, **IV**: 1028
- 12 Mckillop A et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, **95**: 3635

7.1.6 法 伯卤代烃被含氮试剂氧化 (Sommelet 反应, Krohnke 反应)

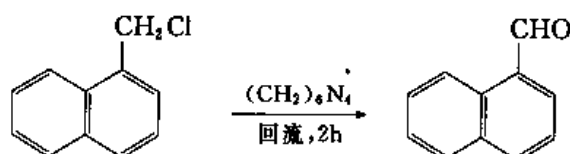


伯卤代烃可用多种方法氧化为醛，其中尤以采用含氧试剂氧化的 Sommelet 反应和 Krohnke 反应最为常见。由于芳环的甲基卤代及芳环的卤甲基化反应较易进行，本法适于芳香族醛的合成。

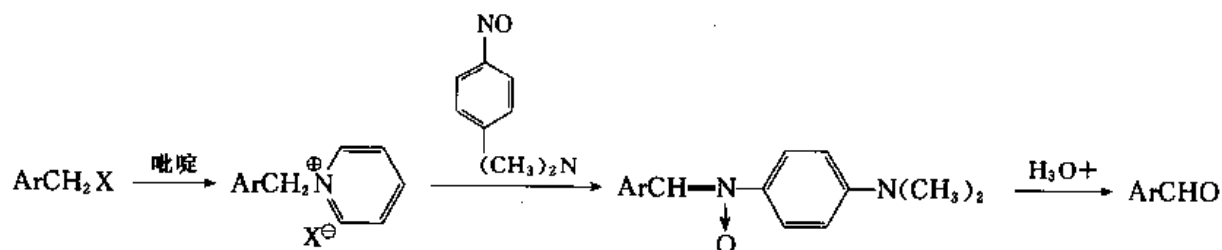
苄卤化合物与六亚甲基四胺在乙醇中反应，首先生成铵盐，继而水解，生成芳醛。这一反应被称为 Sommelet 反应^[1]。反应的中间体铵盐不需析离，即可用 50% 乙酸水溶液直接水解。



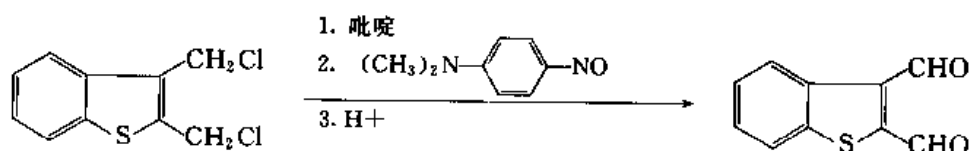
例 α -氯甲基萘以 Sommelet 氧化法合成 1-萘甲醛^[2]。



苄卤亦可与吡啶形成盐，再用 *N,N*-二甲基对亚硝基苯胺盐酸盐氧化，继而水解可生成醛，称为 Krohnke 反应。分子中有一-X、-NO₂、 $\text{C}=\text{O}$ 、 $\text{C}=\text{C}$ 的存在均无影响^[3]。

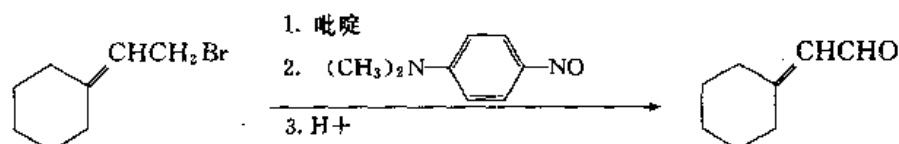


例一 硫茚-2,3-二醛的合成^[3]。

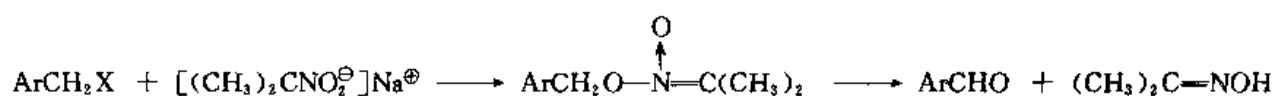


例二 Krohnke 反应不仅适用于苄卤，亦可用于丙烯卤化物及脂肪族伯卤代烃的

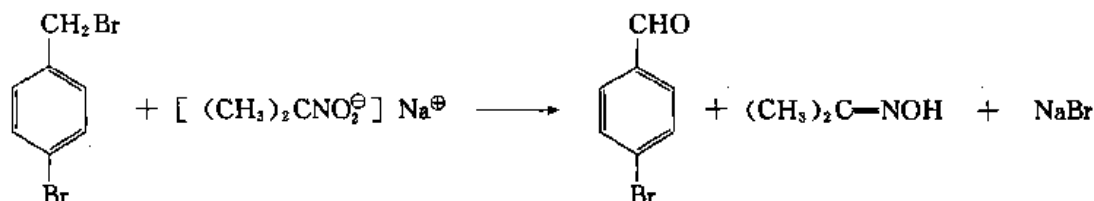
氧化^[4]。



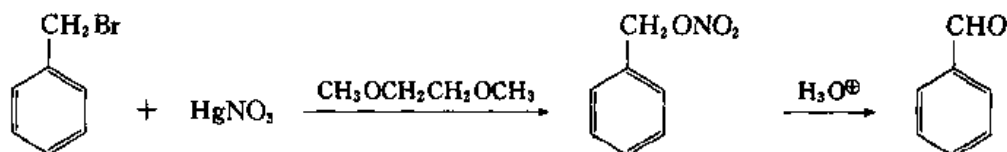
苄卤化合物与 2-硝基丙烷的钠盐在乙醇中反应，首先生成不稳定的中间氮氧化合物，继而分解成芳醛及丙酮肟。这一方法广泛用于对位带有烷基、溴、三氟甲基、甲氧基的取代苯甲醛的合成^[5]。



例一 对溴苯甲醛的合成^[6]。



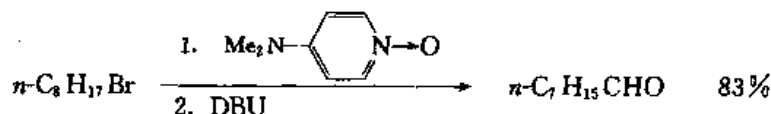
例二 硝酸亚汞与苄溴在乙二醇二甲醚中反应，几乎以定量产率生成硝酸酯，进而用碱水解得醛。本法具有简便、快速的特点^[7]。



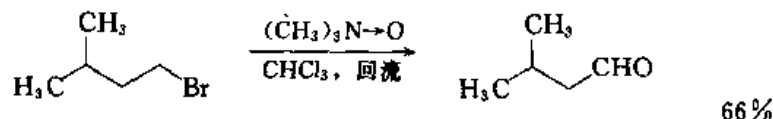
氧化叔胺与卤代烃反应生成季铵氧化物盐，将该盐用碱处理或热分解可得醛。该法大多使用吡啶 N-氧化物，由于亲核性较低，只能适用于反应活性高的底物。如采用三甲基胺 N-氧化物或 4-二甲基吡啶 N-氧化物，由于亲核性增加，可适用于苄卤及脂肪族伯卤化物的氧化^[8]。



例一 正辛醛的合成^[9]。



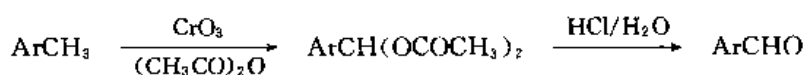
例二 3-甲基丁醛的合成^[10]。



参 考 文 献

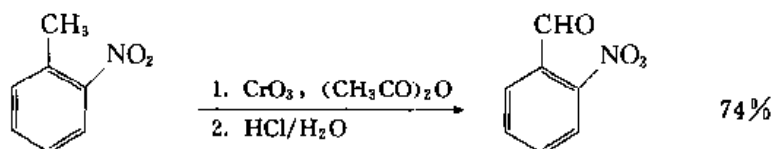
1. Angyal S J. *Org. Reactions*. 1954, 8: 201
2. Angyal S J et al. *Org. Syn. Coll. Vol.* 4 1963, 690
3. Krohnke S J. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1963, 2: 380
4. Dalir A. *Org. Syn. Coll. Vol.* 5 1973, 825
5. Hass H B, Bender M L. *J. Am. Chem. Soc.* 1949, 71: 1767
6. Hass H B, Bender M L. *Org. Syn. Coll. Vol.* 4 1963, 932

7.1.8 法 芳烃的侧链氧化 (包括 Etard 反应)

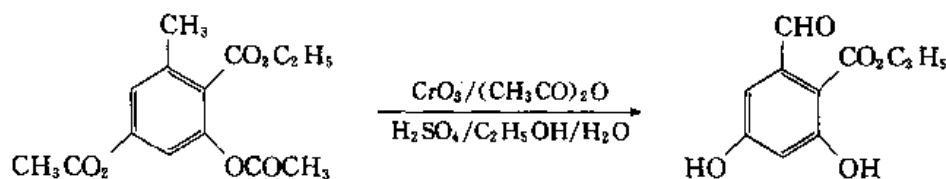


与芳环相连的甲基可被三氧化铬-乙酸氧化成双乙酸酯, 后者能迅速水解生成芳醛, 产率约 40%~50%。芳环上带有一NO₂、—X、—CN、—COOR等均无影响^[1]。

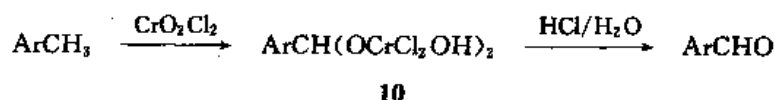
例一 邻硝基苯甲醛的合成^[2]。



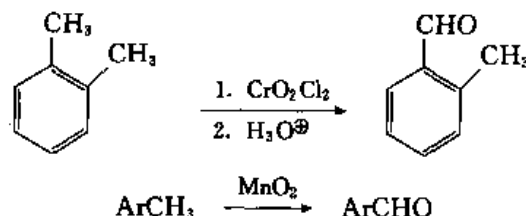
例二 3,5-二羟基-2-乙氧羰基苯甲醛的合成^[3]。



铬酰氯亦是芳烃侧链氧化成醛的良好试剂。一般是将芳烃慢慢加到铬酰氯的氯仿或四氯化碳溶液中, 首先生成络合物 (10), 继而酸性水解成醛, 被称为 Etard 反应^[4]。

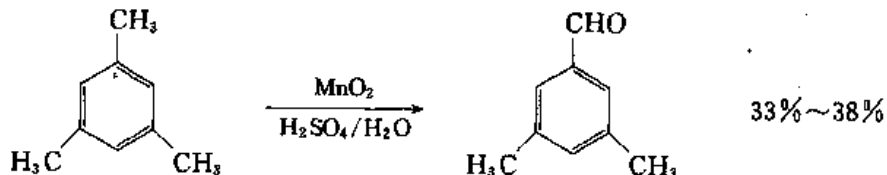


例 邻甲醛甲苯的生成^[4]。



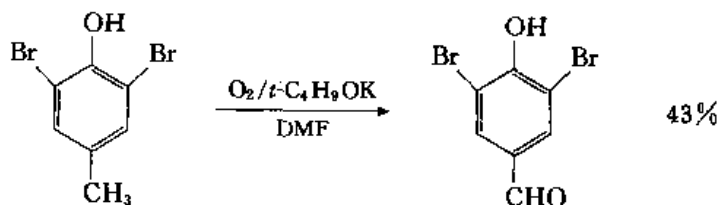
在硫酸溶液中, 活性二氧化锰可直接将芳烃的侧链氧化成芳醛。为了防止醛的进一步氧化, 二氧化锰的用量仅与芳烃等当量^[5]。

例 1,3,5-三甲苯在稀硫酸溶液中可被二氧化锰氧化成 3,5-二甲基苯甲醛^[5]。



由于酚对氧化剂比较敏感, 因此酚的侧链氧化不易控制。在室温下将氧通入酚及过量叔丁醇钾 (10 倍当量) 的二甲基甲酰胺的溶液中, 即可使多种取代的对甲酚顺利氧化, 产率为 43%~92%。但本法不适用于邻甲酚侧链的氧化^[6]。

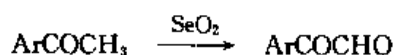
例 2,6-二溴-4-甲酚的氧化^[6]。



参 考 文 献

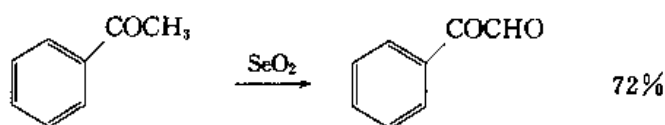
- 1 Walton A F et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1945, **67**: 1501
- 2 Tsang S M et al. *Org. Syn. Coll. Vol.* 3 1955, 641
- 3 Vittas I et al. *J. Org. Chem.* 1968, **33**: 4176
- 4 Law H D and Perdin F M. *J. Chem. Soc.* 1970, 259
- 5 Narvel C S et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1946, **68**: 1085
- 6 Nishinaga A et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1975, **14**: 356

7.1.9 法 芳基甲基酮的甲基氧化

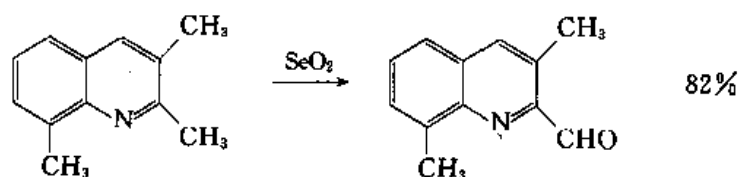


芳基甲基酮可被二氧化硒氧化成 α -醛酮^[1]。一般操作是将甲基酮与二氧化硒在溶剂（如乙醇、乙酸、1,4-二氧杂环己烷）中回流即可。

例一 苯乙醛酮的合成^[2]。



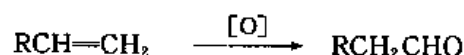
例二 与苯环相连的甲基一般不能用二氧化硒氧化成醛，但与杂环（如吡啶、喹啉等）相连的甲基可被顺利地氧化。例如，2,3,8-三甲基喹啉的2-位甲基可被选择氧化^[1]。



参 考 文 献

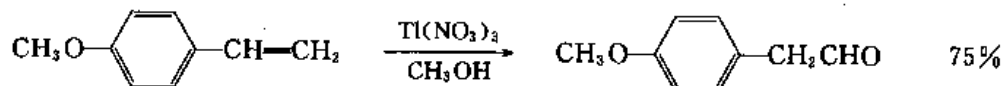
- 1 Rabjohn N. *Org. Reactions* 1949, **5**: 331
- 2 Riley H A and Gray A R. *Org. Syn. Coll. Vol.* 2 1943, 509

7.1.10 法 烯烃的氧化

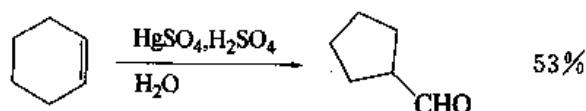


烯烃可被多种氧化剂如硝酸铈^[1]，铬酰氯-锌^[2]等氧化成醛。提供了由末端烯烃直接合成醛或双取代醛的有效方法。环烯烃可被汞盐氧化重排，生成环烷基醛^[3]。

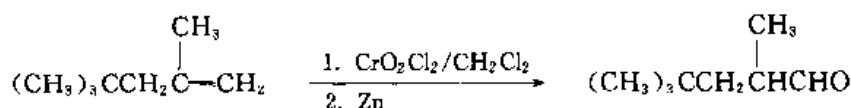
例一 末端烯烃在甲醇中，可被硝酸铈室温氧化重排成醛^[1]。



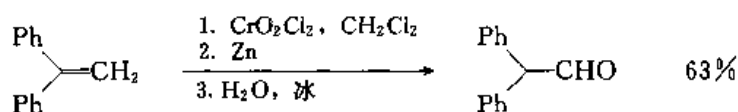
例二 环己烯氧化伴随碳链的重排，形成环戊基甲醛^[3]。



例三 2,2-二烯基取代末端烯于0~5℃与铬酰氯反应，继而用锌还原水解，即以70%~78%的产率生成用其他方法难以合成的 α -取代醛^[3]。



例四 1,1-二苯基乙烯的氧化^[4]。



参 考 文 献

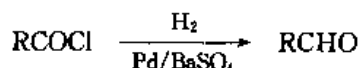
- 1 McKillop A et al. *Tetrahedron Lett.* 1970, 5275
- 2 Freeman F. *J. Org. Chem.* 1968, 33, 3970
Freeman F. *Org. Syn.* 1971, 51, 4
- 3 Grummitt O, Liska J, Greull G. *Org. Synth. Coll. Vol 5* 1973, 320
- 4 Freeman F, DuBois R H, McLaughlin T G. *Org. Synth. Coll. Vol 6* 1988, 1028

7.2 还原反应

羧酸、酰卤、酰胺、腈均具有较高的氧化状态，它们易被还原成醛，醛亦可进一步还原成醇。因此利用还原法合成醛时，必须选择反应性能温和、选择性较好的还原试剂并控制适当的反应条件。

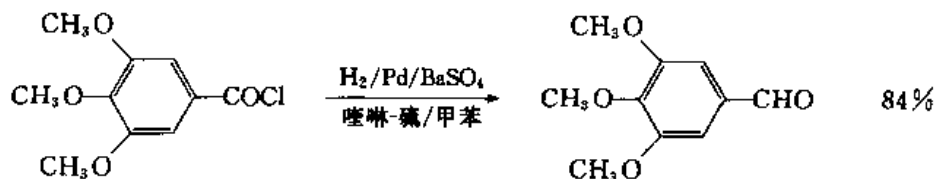
酰卤在适当的条件下，可被催化氢化成醛；利用还原试剂亦可达到同样目的。由于羧酸不易被一般试剂还原成醛，因此借酰卤的还原方法可使羧酸转变成醛（7.2.2法）。酯、酰胺被金属氢化物的还原是合成醛的新方法（7.2.3法，7.2.4法）。若将腈转变成它的某些衍生物，再进行还原，即可避免腈直接还原时生成胺的副反应（7.2.4法）。

7.2.1 法 酰卤的还原（Rosenmund 还原）



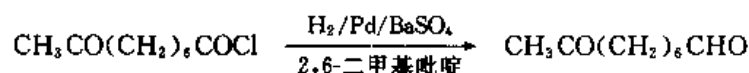
吸附在硫酸钡上的钯可作为酰卤氢化还原的催化剂^[1]。反应一般在液相中进行，即将氢气通到悬浮有催化剂的酰氯的甲苯、二甲苯或四氢苯溶液中，待理论量的氯化氢放出即可。此方法操作简便。由于醛能进一步还原成醇，常加入“控制剂”以降低催化剂的活性，使反应停止在醛阶段。常用的“控制剂”有甲基硫代脲、喹啉-硫等^[2]。酰氯中带有—X、—NO₂、—COOR等基团均无影响。羟基必须先用乙酰基保护起来，碳碳双键虽不被还原，但有时会发生双键的重排。

例 4,5,6-三甲氧基苯甲醛的合成^[2]。



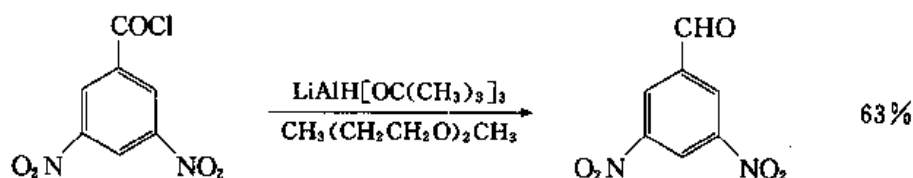
为防止产物过度还原，可选用二异丙基乙胺^[3]或2,6-二甲基吡啶^[4]为碱，吸收反应过程中生成的氯化氢。在钯催化下，将氢气通入到等当量的酰氯及2,6-二甲基吡啶的四氢呋喃溶液中，即以77%~79%的产率生成醛。本法由于条件温和，特别适用于敏感酰氯的还原。

例 8-壬酮酰氯用本法还原时，羰基不受影响^[4]。

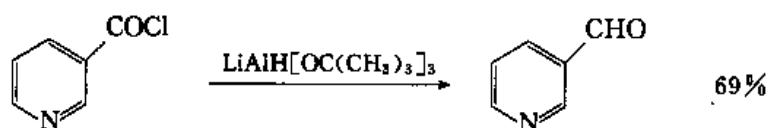


酰氯亦可被化学试剂还原成醛^[5]。其中以烷氧基取代的氢化铝锂（如氢化三叔丁氧基铝锂）最为有效。酰氯中带有—CN、—NO₂、—COOR等易还原基团均不受影响。本法以合成芳醛的产率为优，其产率为70%~90%；而脂肪醛的产率为37%~60%^[5]。

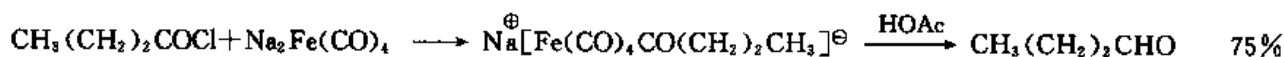
例一 3,5-二硝基苯甲酰氯在二缩乙二醇二甲醚中，被氢化三（叔丁氧基）铝锂还原，以63%的产率生成3,5-二硝基苯甲醛，而硝基不受影响^[6]。



例二 本法亦可用于杂环酰氯的还原^[6]。



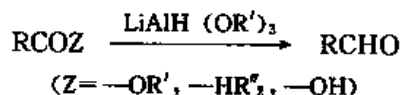
例三 酰氯亦可被四羰基铁二钠还原成醛^[7]，酸酐亦有类似的反应^[8]。



参 考 文 献

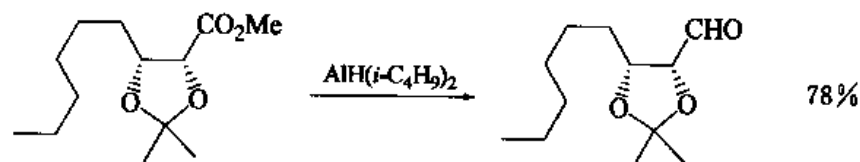
- 1 Mosettig E, Mozimgo R. *Org. Reactions*. 1948, 4: 362
- 2 Rachlin A I et al. *Synthesis*. 1971, 51: 8
- 3 Burgstahler A W et al. *Synthesis*. 1976, 767
- 4 Malek J, Cerny M. *Synthesis*. 1972, 217
- 5 Siggins J E, Larsen A A. *Org. Syn*. 1973, 53: 52
- 6 Bown H V, McFarlin R F. *J. Amer. Chem. Soc.* 1958, 80: 5372
- 7 Watanabe Y et al. *Bull. Chem. Soc. Japan*. 1971, 44: 2569
- 8 Cole T E, Pettit R. *Tetrahedron Lett.* 1977, 981

7.2.2 法 酯、酰胺、羧酸的还原



酯和酰胺可被多种金属氢化物还原成醛^[1]。氢化二异丁基铝可使芳香族及脂肪族酯以48%~90%的产率还原成醛。而氢化二（β-甲氧乙氧基）铝钠是脂肪族酯还原成醛的良好试剂，产率可达80%~90%^[3,4]。

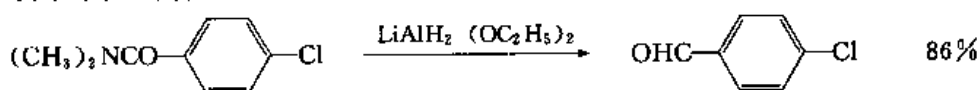
例 氢化二异丁基铝还原酯时，分子中带有—X、—NO₂、等均无影响^[2]。



由于酰胺很难用其他方法还原成醛，因此本法更具有合成价值。氢化二乙氧基铝锂、氢化三乙氧基铝锂可使脂肪、脂环、芳香和杂环酰胺以60%~90%的产率还原成相应的醛，

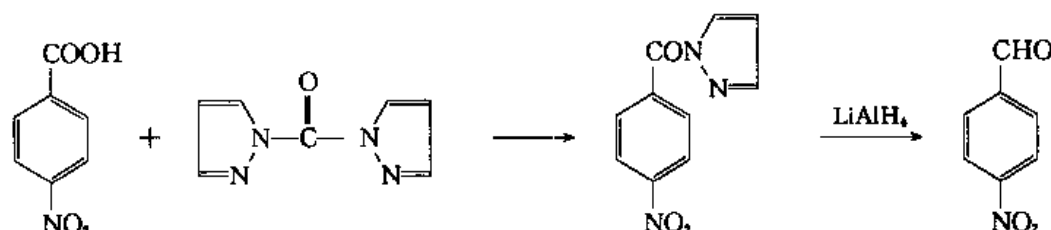
分子中存在—X、—OR、—SR、—NO₂、 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagdown \end{array}$ 等均无影响^[5,6]。

例 对氯苯甲醛的合成^[5]。

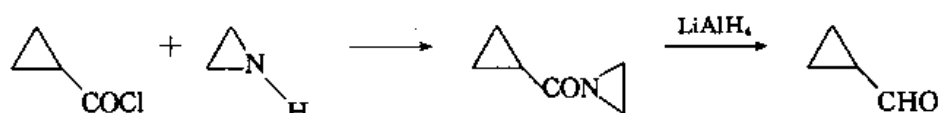


N,N-羰基二咪唑与羧酸在室温下即能迅速反应,几乎以定量产率生成相应的酰胺,后者在四氢呋喃中与氢化铝锂反应即生成醛^[7]。

例一 对硝基苯甲醛的合成^[7]。

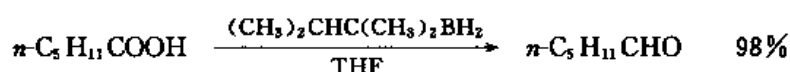


例二 N-酰化乙烯亚胺可由酰氯与乙烯亚胺迅速制得,它亦可被氢化铝锂还原,所得脂肪醛的产率为40%~81%。用本法可以合成用其他方法难以制得的环丙基甲醛^[8]。



羧酸不易被一般还原剂还原成醛。但它可被锂-甲胺还原成亚胺,继而水解,以53%~61%的产率生成醛^[9]。1,1,2-三甲丙基硼烷是羧酸还原成醛的良好试剂^[10]。

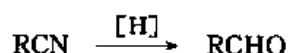
例 正己醛的合成^[10]。



参 考 文 献

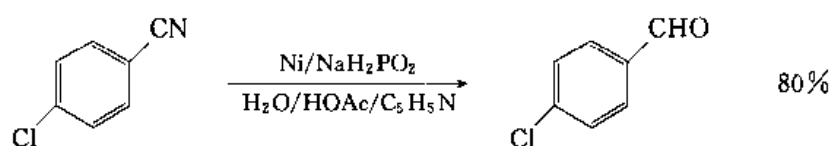
- 1 Malek J Cerny M. *Synthesis*. 1972, 217
- 2 Luly J R, Hsiao C N, BaMaung N, Plattner J J. *J. Org. Chem.* 1988, **53**: 6129
- 3 Wuts P G M, Jung Y W. *J. Org. Chem.* 1988, **53**: 5989
- 4 Vit J. *Org. Chem. Bull.* 1970, **42**: 1
- 5 Kanazawa R, Tokorlyama T. *Synthesis*. 1976, 526
- 6 Weissman P M, Brown H C. *J. Org. Chem.* 1966, **31**: 283
- 7 Muraki M, Mukaiyama T. *Chem. Lett.* 1975, 875
- 8 Staab H A. *Angew. Chem. Int. ed.* 1962, **1**: 351
- 9 Brown H C, Tsukanoto A. *J. Am. Chem. Soc.* 1961, **83**: 4549
- 10 Bedenbhang A O. *J. Amer. Chem. Soc.* 1970, **92**: 5774
- 11 Brown H C et al. *J. Org. Chem.* 1972, **37**: 2942

7.2.3 法 腈的还原

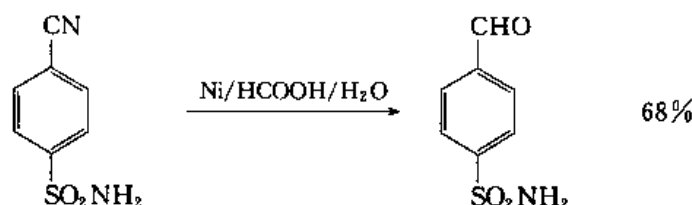


一般催化氢化方法往往使腈还原成胺。若采用活性镍及酸性水溶液如次磷酸二氢钠的水溶液^[1]或甲酸水溶液^[2],既作氢的供给体,又作氢化的催化剂,可使腈还原成醛。本法特点是操作简便,适用于芳醛的制备,但硝基取代芳腈的还原不能获得满意结果。

例一 对氯苯甲醛的合成^[1]。

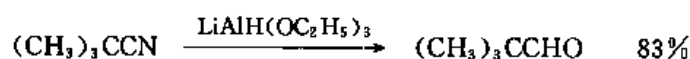


例二 对氰基苯磺酰胺的还原^[2]。



腈亦可被化学还原成醛，最常用的试剂有氢化三乙氧基铝锂，它不仅适用于芳腈的还原，亦可使脂腈顺利还原，产率达70%~90%^[3]。与氢化铝锂不同，Red-Al还原 α -羟基腈，可合成 α -羟基醛^[4]。

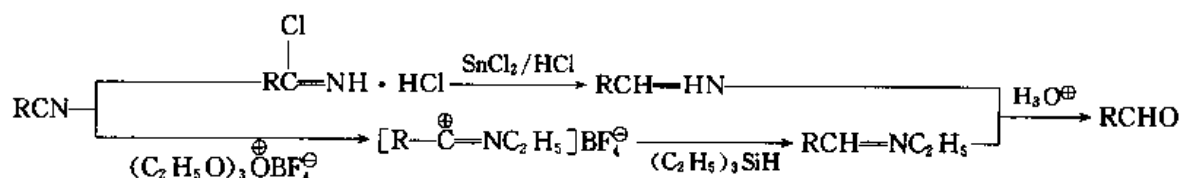
例 2,2-二甲基丙醛的合成^[5]。



参 考 文 献

- 1 Backeberg O G, Stasdun B. *J. Chem. Soc.* 1962, 3961
- 2 Es T V, Staskun B. *Org. Syn.* 1971, 51, 20
- 3 Malek L, Cerny M. *Synthesis* 1972, 217
- 4 Schlosser M, Brich Z. *Helv. Chim. Acta.* 1978, 61, 1903
- 5 Brown H C, Garg C P. *J. Amer. Chem. Soc.* 1964, 86, 1058

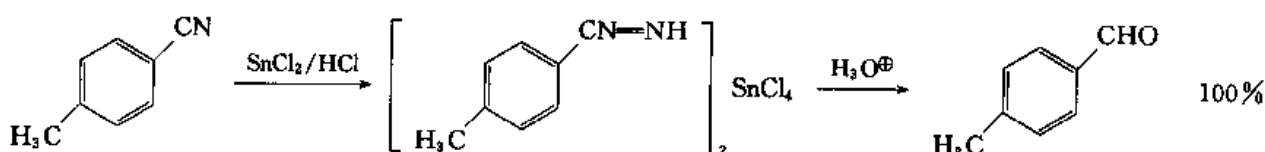
7.2.4 法 腈衍生物的还原水解（包括 Stephen 反应）



许多腈的衍生物如氯代亚胺、N-烷基亚胺碳正离子(11)等均甚易由腈制得，它们可被多种方法还原成醛亚胺，进而水解成醛。这一方法的特点是可以避免腈直接还原成胺的副反应。

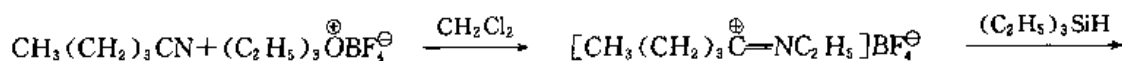
氯代亚胺可用浓盐与腈在乙醚中反应制得，继而用无水氯化亚锡浓盐酸还原，再经水解生成醛。芳醛产率较好，亦可用于杂环体系，但脂醛的产率较低^[11]。

例 对甲苯甲醛的合成^[1]。

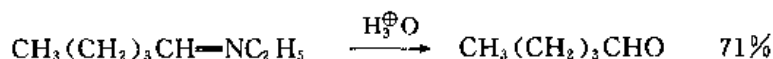


腈与四氟硼化三乙氧盐在二氯甲烷中反应，可迅速生成N-烷基亚胺碳正离子(12)，它在室温下可被三乙基硅烷还原成亚胺，再经水解，可以41%~90%的产率生成醛^[2]。

例 戊醛的合成^[2]。

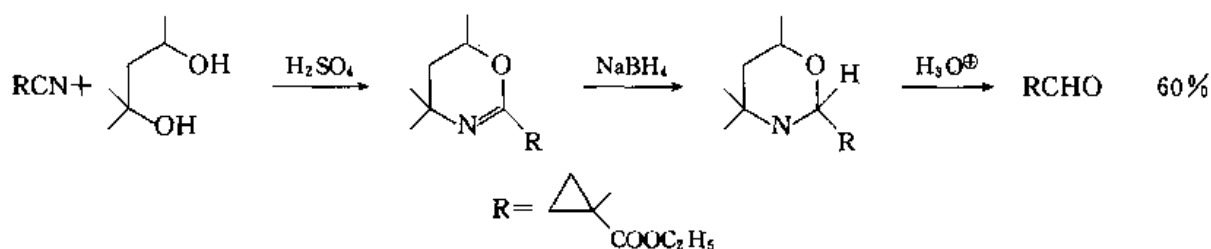


12



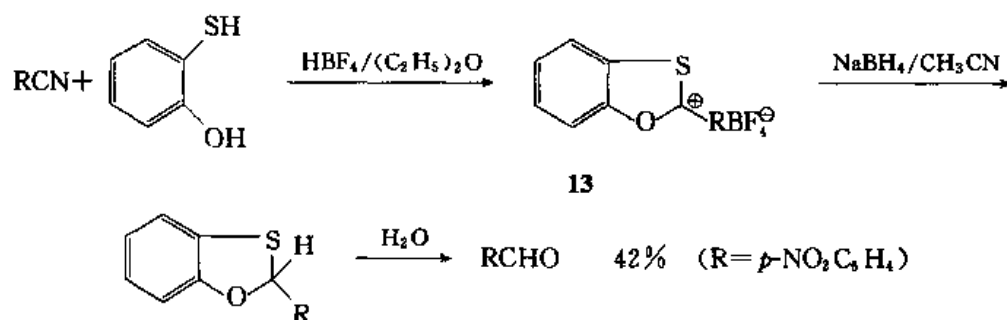
腈亦可转变成杂环中间体，继而还原水解生成醛。其中最具合成价值的是腈与 β -二醇在浓硫酸存在下迅速生成醛。芳腈、脂腈均可适用，产率为51%~67%^[3]。

例 1-甲酰基环丙烷羧酸乙酯的合成^[3]。



在四氟硼酸与醚形成的络合物存在下，邻巯基苯酚与腈的反应，生成1,3-苯并噻四氟硼酸盐(13)，继而用硼氢化钠还原、水解生成醛。本法对芳腈、脂腈均可适用，分子中存在的易还原基团如-X、-NO₂、-COOR等均无影响^[4]。

例 对硝基苯甲醛的合成^[4]。



参 考 文 献

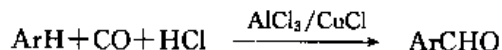
- 1 Mosettig E. *Org. Reactions*. 1954, 8: 27
- 2 Fry J L. *Chem. Comm.* 1974, 45
- 3 Meyers A I et al. *J. Org. Chem.* 1973, 33: 36
Meyers A I et al. *Chem. Comm.* 1976, 1163
Stevens R V et al. *Chem. Comm.* 1971, 857
- 4 Degani I, Fochi R. *Synthesis*. 1976, 757

7.3 甲酰化反应

芳烃可发生多种按亲电历程进行的甲酰化反应，这些反应是合成芳醛的主要方法。芳烃用一氧化碳或氰化氢的甲酰化，均是仍被应用的经典的芳醛合成方法(7.3.1法，7.3.2法)。芳烃或烯用甲酰胺的甲酰化是用途广泛的醛合成法(7.3.3法)。富电子烯烃、二氯甲醚、六亚甲基四胺均可作芳烃的甲酰化试剂(7.3.4法，7.3.5法，7.3.6法)，六亚甲基四胺作甲酰化试剂的经典方法产率不高，新近获得显著改进(7.3.6法)。酚可用氯仿甲酰化是合成酚醛的常用方法(7.3.7法)。重氮盐亦可被甲酰基取代，但其历程却与上述诸反应不同，它应属亲核取代反应(7.3.8法)。有机金属化合物可被多种试剂甲酰化，它们均是

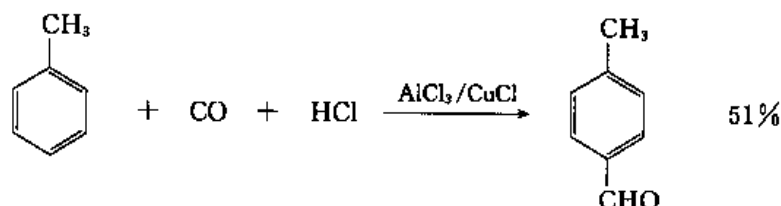
发展较为迅速的醛的合成方法 (7.3.9 法)。卤代烃用金属羰基化合物的甲酰化是合成醛的新方法 (7.3.10 法)。烯烃可按不同的历程进行氢甲酰化反应。烯烃与一氧化碳、氢的氢甲酰化是醛的工业合成法 (7.3.11 法)。烯烃借转变成三烷基硼烷, 再与一氧化碳反应, 这是烯烃氢甲酰化的另一新途径 (7.3.12 法)。

7.3.1 法 芳烃用一氧化碳甲酰化 (Gattermann-Koch 反应)



在三氯化铝及氯化亚铜存在下, 将一氧化碳及氯化氢通入到芳烃的硝基苯或醚的溶液中, 即可形成芳醛。此法特别适用烷基苯的甲酰化。一元烷基苯甲酰化时, 几乎全部在对位发生。此法不适用于酚及芳醚的甲酰化。一氧化碳及氯化氢可由氯磺酸滴到甲酸中方便地获得。一般反应在常压下进行, 产率为 30%~50%。若在加压下进行反应, 产率可提高到 80%~90%^[1]。

例 对甲苯甲醛的合成^[2]。



甲酰氯不能析离获得, 但甲酰氯确定存在, 它可作芳烃的甲酰化试剂。甲酰氯可由甲酸及氯化钾或由甲乙酐及无水氯反应制得。三氯化硼是反应的有效催化剂。本法不仅可供芳烃的甲酰化 (产率 56%~78%), 亦可用于某些酚、硫酚、胺的甲酰化^[3]。

例 2,4,6-三甲基苯甲醛的合成^[3]。



参 考 文 献

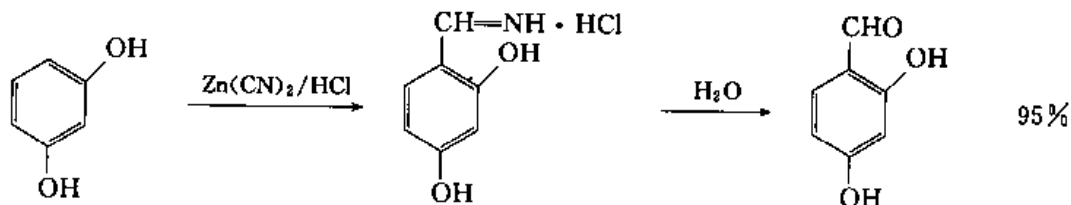
- 1 Ncrounse N. *Org. Reactions*. 1949, 5; 290
- 2 Coleman G H, Craig D. *Org. Syn. Coll. Vol. 2* 1943, 58
- 3 Olahand G, Kuhn L. *J. Am. Chem. Soc.* 1960, 82; 2380

7.3.2 法 芳烃用氰化氢甲酰化 (Gattermann 反应)

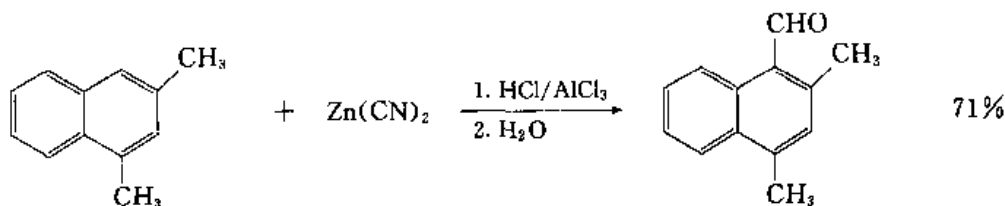


在氯化锌存在下, 氰化氢及氯化氢可与芳烃反应, 形成醛亚胺, 水解后得芳醛。本法的改良方法是用氰化锌代替氰化氢, 可使操作简便、产率提高。本法亦可适用于酚及芳醚的甲酰化。若芳环上连有一个—OH或—OR基, 需用三氯化铝作催化剂; 若连有两个以上的—OH或—OR基, 则氯化锌即可作催化剂, 甚至不需催化剂^[1]。

例 2,4-二羟基苯甲醛的合成^[2]。



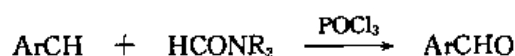
例 2,4-二甲基-1-萘甲醛的合成^[3]。



参 考 文 献

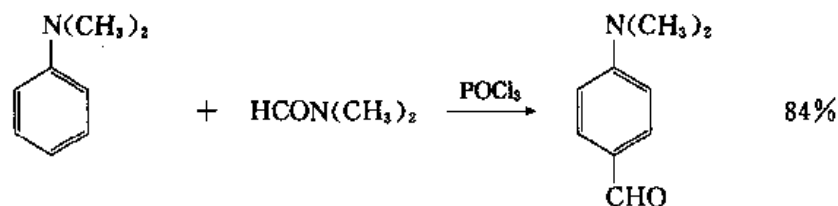
- 1 Truce W E. *Org. Reactions*. 1957, 9: 37
- 2 Adams L R, Levine I. *J. Amer. Chem. Soc.* 1923, 45: 2373
- 3 Aslam F N et al. *J. Chem. Soc. Perkin I*. 1972, 892

7.3.3 法 芳烃或烯用甲酰胺甲酰化 (Vilsmeier 反应)

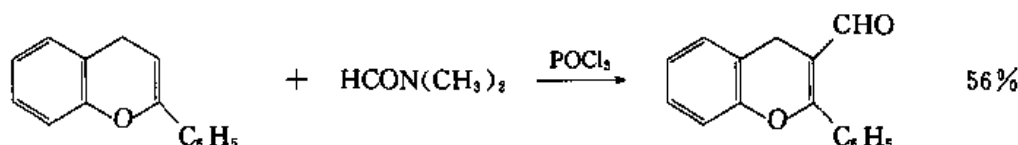


在 Lewis 酸、三氯氧磷或亚硫酰氯的存在下, 二甲基甲酰胺可使多种芳香族化合物甲酰化。该法广泛用于碳环芳醛及杂环芳醛的合成。分子中有—OH、—OR、—N(CH₃)₂、—CH(OR)存在均无影响。若反应物为非均相时, 可用二氯乙烷或邻二氯苯作溶剂^[1]。

例一 对 (N,N-二甲胺基) 苯甲醛的合成^[2]。

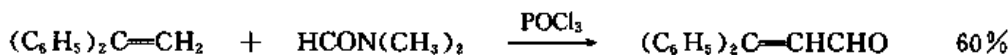


例二 2-苯基苯并吡喃-3-甲醛的合成^[3]。

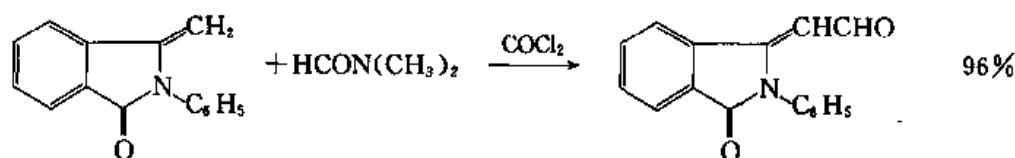


本法不仅适用于芳环或杂环体系的甲酰化, 许多脂肪族或脂环族不饱和化合物亦可用此法甲酰化^[4,5]。

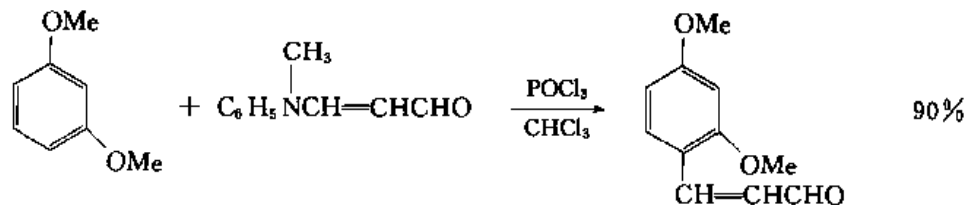
例一 由 1,1-二苯乙烯合成 β-苯基肉桂醛^[4]。



例二 环外双键亦可顺利地甲酰化^[5]。



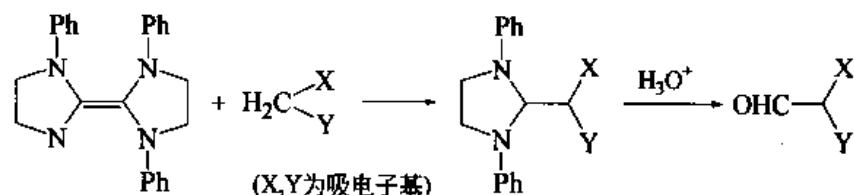
例三 若用 3-(N-甲基-N-苯基胺基) 丙烯醛代替二甲基甲酰胺进行上述反应, 提供一个 β-芳基取代丙烯醛的合成法^[6]。



参 考 文 献

- 1 Ferguson I N. *Chem. Rev.* 1946, **38**; 230
Godfrey I M et al. *J. Chem. Soc. Prekin I.* 1974, 1353
- 2 Campaigne F, Archer W L. *Org. Syn. Coll. Vol 4* 1963, 331
- 3 Reynolds G A, AvanAllan L J. *Org. Chem.* 1971, **36**; 600
Gopalam et al. *Synthesis* 1976, 752
- 4 Lorenz H, Wizinger R. *Helv. Chim. Acta.* 1945, **28**; 600
- 5 Muller H R, Seeffelder M. *Ann.* 1969, **88**; 728
Schmidt R R. *Ber.* 1970, **103**; 3791, 3783
- 6 Jutz C. *Ber.* 1958, **91**; 850

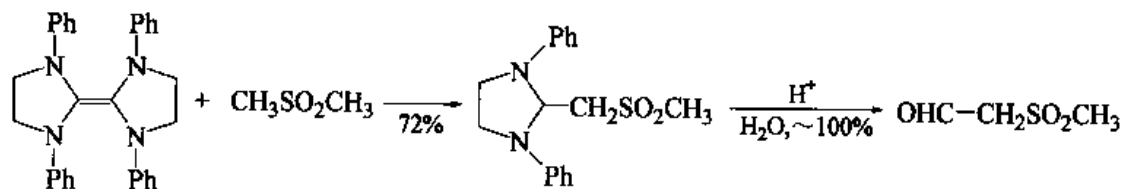
7.3.4 法 酚或活化亚甲基化合物用富电子烯烃酰化



13

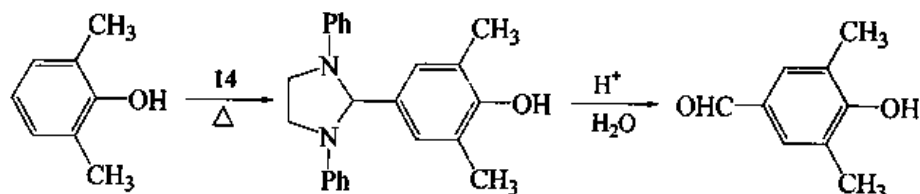
活化亚甲基化合物^[1]或酚^[2]与富电子烯烃(14)反应生成取代胺醛,胺醛水解后生成醛,提供了酚或活化亚甲基化合物在温和条件下甲酰化的方法^[3]。

例一 二甲基砷与富电子烯烃进行反应,首先生成相应的胺醛,继而水解成增加一个碳原子的醛^[1]。



14

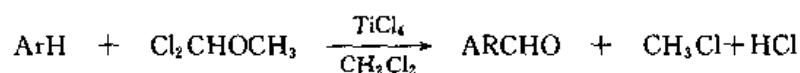
例二 2,6-二甲基苯酚与富电子烯烃(14)反应,继而水解,即可使酚的对位达到甲酰化的目的^[3]。



参 考 文 献

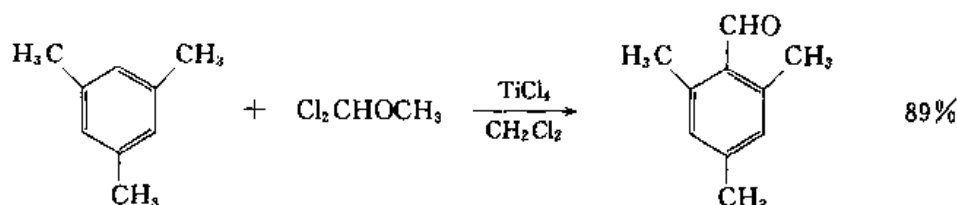
- 1 Wanzlick H W, ahrens H. *Chem. Ber.* 1966, **99**; 1580
Wanzlick H W, Schikora E. *Chem. Ber.* 1961, **94**; 2389
- 2 Hocker J, Giesecke H, Merten R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1976, **15**; 169
Hocker J, Giesecke H, Merten R. *Org. Synth.* 1981, **60**; 49
- 3 Hocker J, Merten R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1972, **11**; 964

7.3.5 法 芳烃用二氯甲基烷基醚甲酰化 (Rieche 反应)



在四氯化钛存在下, 芳烃可与二氯甲基烷基醚缩合, 继而水解, 以 37%~92% 的产率生成芳醛。二氯甲基烷基醚易由相应的甲酸酯及五氯化磷反应制得。最常用的是二氯甲基甲醚、二氯甲基丁醚。本法亦可用于酚、酚醚、杂环芳香化合物的甲酰化^[1]。

例 2,4,6-三甲基苯甲醛的合成^[2]。



参 考 文 献

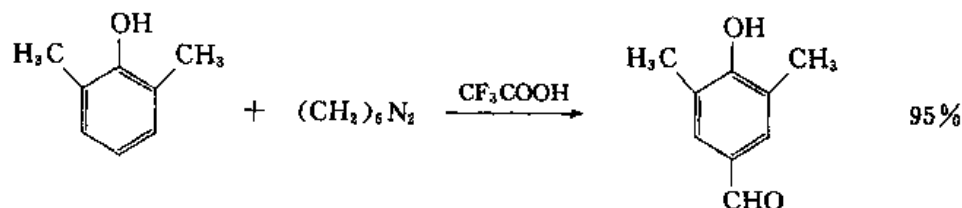
- 1 Rieche A et al. *Ber.* 1960, **93**; 88
Reimlinger H et al. *Ber.* 1964, **97**; 349
Gross H et al. *Ber.* 1963, **96**; 308
- 2 Rieche A et al. *Org. Syn. Coll. Vol.* 5 1973, 49

7.3.6 法 芳烃用六亚甲基四胺甲酰化 (Duff 反应)

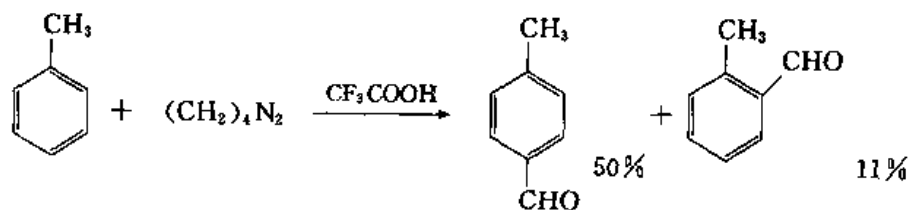


活泼的芳香族化合物 (如酚) 与六亚甲基四胺反应生成亚胺中间体, 继而水解成醛。反应具有简便而迅速的特点, 但这一经典方法往往产率不高, 限制了它的应用^[1]。利用芳香族化合物在三氟乙酸存在下与六亚甲基四胺反应, 可以得高产率的芳醛。改良方法不仅适用于活泼的芳香族化合物, 亦可应用于简单芳烃的甲酰化^[2]。

例一 2,6-二甲基苯酚的甲酰化^[2]。



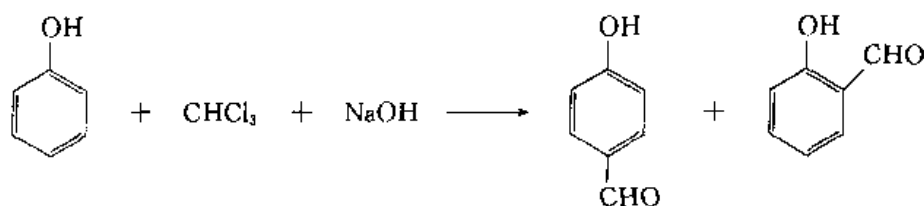
例二 非活性芳烃如甲苯亦顺利地甲酰化, 并优先生成对位甲酰化产物^[3]。



参 考 文 献

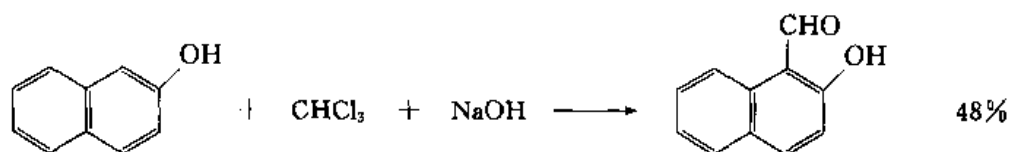
- 1 Ferguson L N. *Chem. Rev.* 1946, **38**; 230
- 2 Smith W E. *J. Org. Chem.* 1972, **37**; 3972
- 3 Newman M S, Hung W M. *Org. Prep. Proc. Int.* 1972, **4**; 227

7.3.7 法 酚用氯仿甲酰化 (Reimer-Tiemann 反应)

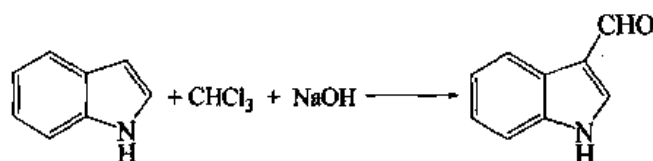


酚与氯仿及碱反应生成邻位及对位羟基醛，产率通常不大于 50%，产物中以对位异构体为主。操作过程是将酚与氯仿及碱共热数小时，然后酸化、分离产物。有时，用弱碱性碳酸钠代替氢氧化钠。若采用吡啶碱，只获得邻位异构产物^[1]。

例一 2-羟基-1-萘甲醛的合成^[2]。



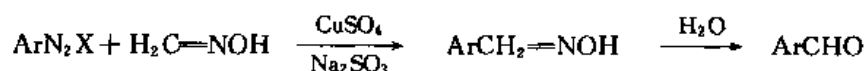
例二 本法亦可用于活泼的杂环化合物如吡咯、咪唑的甲酰化^[3]。



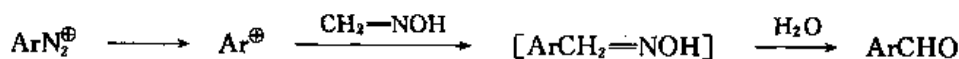
参 考 文 献

- 1 Ferguson L N. *Chem. Rev.* 1946, **38**: 229
- 2 Russell A, Lockhart L B. *Org. Syn. Coll. Vol.* 3, 1955, 463
- 3 Boyd W J, Robson W. *J. Biochem.* 1935, **29**: 555

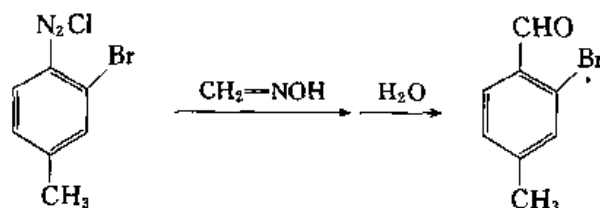
7.3.8 法 重氮盐用甲醛肟甲酰化



在硫酸铜、亚硫酸钠的催化下，在乙酸钠的缓冲溶液中，重氮盐甚易与甲醛肟生成芳醛肟，酸性水解或用硫酸铁铵处理即得芳醛，提供了由芳胺转变成芳醛的方法，产率一般不超过 50%。苯环上有卤素、硝基均无影响。但重氮基的邻位有氨基、烷氧基、羰基时，不能顺利地进行反应^[1]。本合成反应历程是重氮盐首先形成芳基正离子，然后对甲醛肟进行亲核进攻。



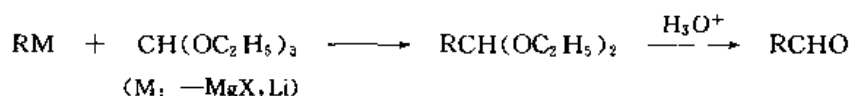
例 2-溴-4-甲苯甲醛的合成^[2]。



参 考 文 献

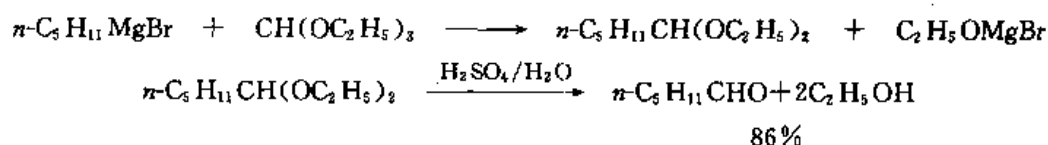
- 1 Beech W F. *J. Chem. Soc.* 1954, 1297

7.3.9 法 有机金属化合物用甲酸衍生物甲酰化



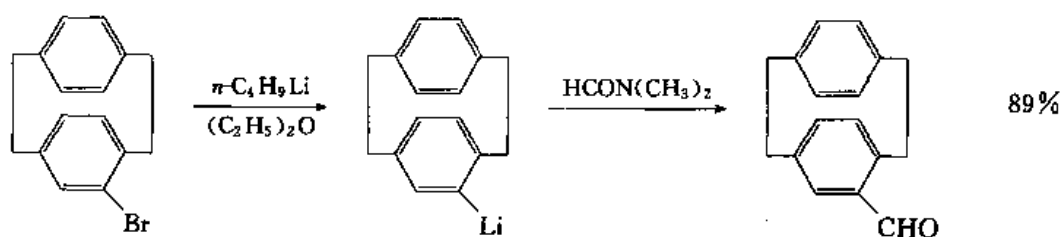
有机金属化合物（有机镁、有机锂化合物）可与过量的原甲酸酯反应，首先生成缩醛，继而用硫酸水解成醛，广泛用于酯醛及芳醛的合成，产率达 55%~90%^[1]。

例 正己醛的合成^[2]。

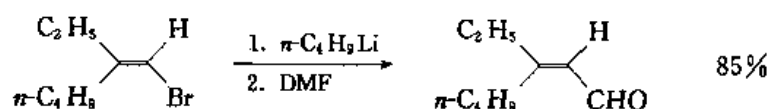


除原甲酸酯外，甲酰胺^[3]、乙氧亚甲基苯胺（ethoxymethylaniline, $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}=\text{CHOC}_2\text{H}_5$ ）^[4]等均为常用的甲酰化试剂。其中以甲酰胺的应用最为广泛，常称为 Bouveault 反应。芳卤^[5]或乙烯卤化物^[6]与丁基锂发生金属化反应，生成芳基锂或乙烯基锂，后者与二甲基甲酰胺反应，高产率地生成相应的醛。酚或酚醚的邻位氢比较活泼，可与丁基锂直接进行金属化反应，继而甲酰化和水解，是邻羟基或邻烷氧基苯甲醛的良好合成方法^[7]。

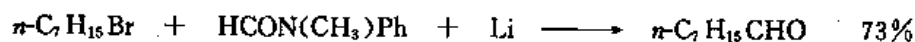
例一 芳卤可与丁基锂在乙醚中反应，首先生成芳基锂，再与二甲基甲酰胺反应制得芳醛。



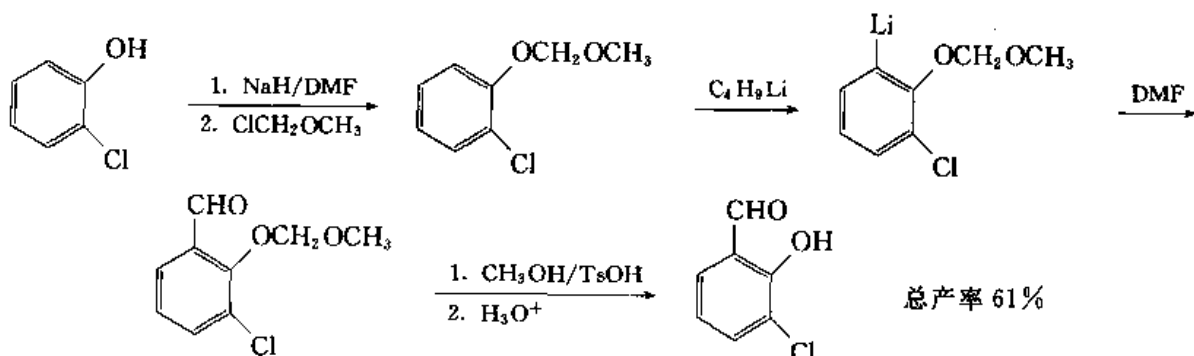
例二 乙烯卤化物亦有类似反应^[6]。



例三 金属化及甲酰化的反应亦可一步进行。1-溴庚烷及 *N,N*-甲基苯基甲酰胺与金属锂在四氢呋喃中于 -15°C 反应，即可一步形成辛醛^[8]。



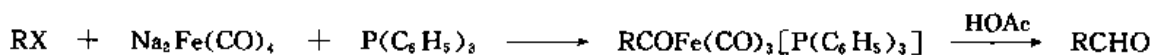
例四 下述反应步骤，提供了酚的邻位导入甲酰基的新方法。由于每步产率均好，是极有价值的水杨醛类化合物的合成方法。与 Reimer-Tiemann 反应优先生成对位产物不同，其定位是优先生成邻位产物^[7]。



参 考 文 献

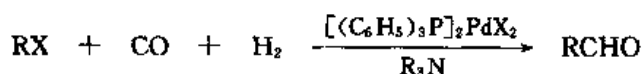
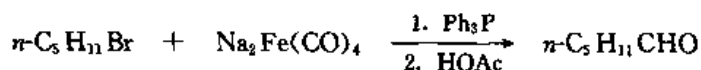
- 1 Ismith L et al. *J. Org. Chem.* 1941, 6: 437
- 2 Bbachman G. *Org. Syn. Coll Vol.* 2 1943, 323
- 3 Dale W J et al. *J. Org. Chem.* 1961, 26: 2225
- 4 Barnes R A, Budde W M. *J. Am. Chem. Soc.* 1946, 68: 2339
- 5 Brink M. *Synthesis*, 1975, 807
- 6 Cahiez G. *Synthesis*, 1976, 245
- 7 Christenson H. *Syn. Comm.* 1975, 5: 65
- 8 Scilly N F. *Synthesis*, 1973, 160

7.3.10 法 卤代烷与金属羰基化合物的甲酰化

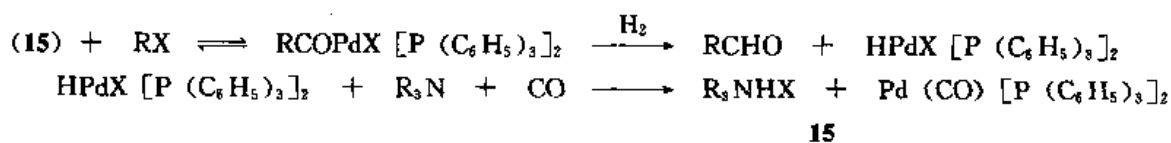


在三苯基磷存在下,伯卤代烃与四羰基铁二钠于室温反应,继而用乙酸处理,以75%~85%的产率生成醛。反应包括金属羰基化合物对卤代烃的亲核进攻和一氧化碳的插入,首先形成酰基金属羰基化合物,继而用酸质子水解生成醛。仲卤代烃或苄卤进行上述反应时,产率较低^[1,2]。

例 在氮气下,将三苯基磷的四氢呋喃溶液及1-溴戊烷加到四羰基铁二钠的四氢呋喃中,反应完成后用乙酸处理,以86%的产率生成己醛^[2]。

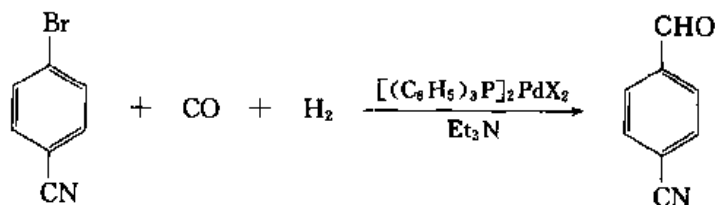


在二卤化双(三苯基磷)钯的催化下,卤代烃可与一氧化碳、氢进行甲酰化反应,生成醛。本反应历程与上述用金属羰基化合物的甲酰化反应类似。反应过程中首先形成羰基化合物(15),继而与卤代烃反应^[3]。



反应通常在叔胺存在下进行,其目的在于使催化剂再生。本法适用于芳卤、乙烯卤化物的甲酰化。反应通常在80~105atm (1atm=101325Pa) 下进行,产率为65%~95%。本法的特点是应用范围广、副反应少,分子中有一CN、 $\begin{array}{c} \diagup \\ C=C \\ \diagdown \end{array}$ 存在均无影响^[3]。

例 对氰基苯甲醛合成^[3]。

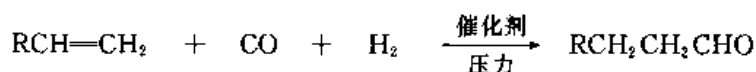


参 考 文 献

- 1 Kozikowski A P, Wetter H F. *Syntheses*, 1976, 565

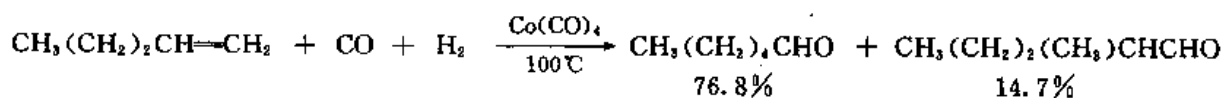
- 2 Cooke M P. *J. Amer. Chem. Soc.* 1970, 92, 6080
- 3 Schoenberg A, Heck R F. *J. Amer. Chem. Soc.* 1974, 96, 7761

7.3.11 法 烯烃用一氧化碳和氢的氢甲酰化 (Oxo 反应)

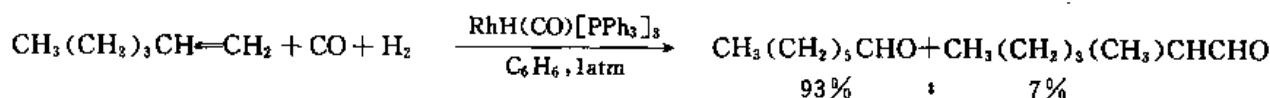


在羰基钴催化下, 烯可与一氧化碳、氢进行氢甲酰化反应, 这是醛的工业合成法。此反应通常在氢化装置中进行, 压力约为 200~300atm, 温度为 100~120℃ 之间, 平均产率约 50%^[1]。反应体系中加入少量有机碱 (如吡啶、喹啉)^[2] 或强配位体三苯基膦、亚磷酸三苯酯^[3] 均能提高产率。除用钴作催化剂外, 镍、铁、铑亦可作为催化剂。铑、铑作催化剂时, 反应可在较低的压力下进行^[3]。反应的速度与烯烃的结构有关, 一般是: 直链末端烯 > 直链内烯 > 支链末端烯; 环烯的反应速度为 $\text{C}_5 > \text{C}_6 > \text{C}_8$ 。甲酰基优先导入非位阻的一边。

例一 1-戊烯的氢甲酰化反应优先生成己醛^[4]。

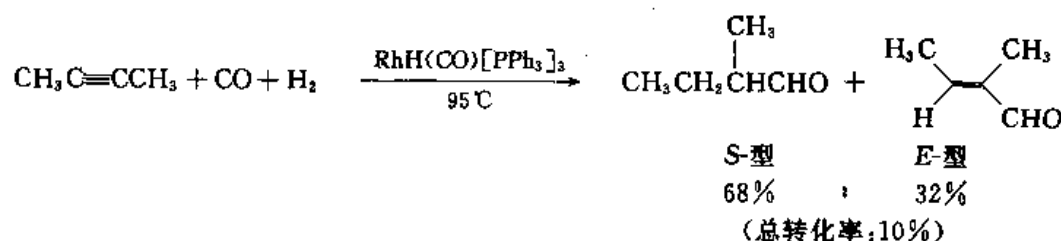


例二 若用铑作催化剂, 反应可在较低压力下进行^[5]。



炔烃亦可发生氢甲酰化反应。一般而言, 炔烃的反应需要比烯烃更剧烈的条件, 而且产率也较低^[6]。但本法的价值在于内炔的氢甲酰化能提供 *E*-型烯烃的立体定向合成^[7]。

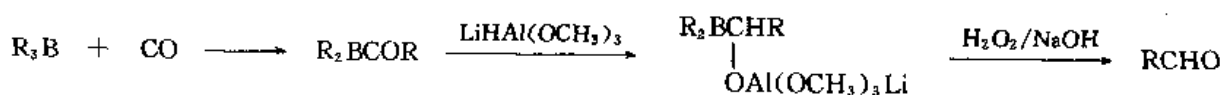
例 *S*-型 2-甲基丁醛及 *E*-型 2-甲基-2-丁烯醛的立体定向合成^[7]。



参 考 文 献

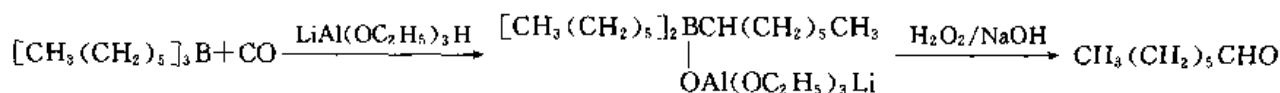
- 1 Bird C W. *Chem. Rev.* 1962, 62, 283
- 2 Roos L, Orchin M. *J. Org. Chem.* 1966, 31, 3015
- 3 Pruett R L, Smith J A. *J. Org. Chem.* 1969, 34, 327
- 4 Piacenti F. *J. Chem. Soc. (c)* 1966, 486
- 5 Piacenti F. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 6847
- 6 Brown C K, Wilkinson G. *J. Chem. Soc. (A)* 1970, 2753
- 7 Stefani A et al. *J. Amer. Chem. Soc.* 1973, 95, 6504
- 8 Fell B, Beutler M. *Tetrahedron Lett.* 1972, 3455
- 9 Botteghi C, Salomon C. *Tetrahedron Lett.* 1974, 4285

7.3.12 法 有机硼烷与一氧化碳及金属氢化物的甲酰化

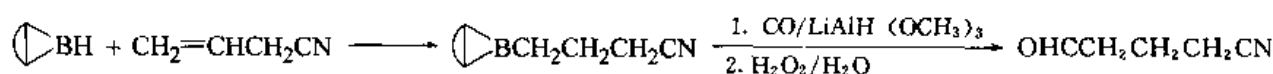


在金属氢化物存在下,三烷基硼烷与一氧化碳反应生成中间体(16)。若将此中间体用碱性过氧化氢氧化则生成醛^[1]。由于三烷基硼烷易由烯烃的硼氢化反应制得,因此本法可被看作是烯烃氢甲酰化的另一途径。

例一 在三乙氧基氢化锂铝存在下,三己基硼烷与一氧化碳反应,继而用过氧化氢氧化,以98%的产率生成庚醛^[1]。



例二 若用含有一CN、—COOR等取代基的烯烃,则亦可进行上述反应^[2]。



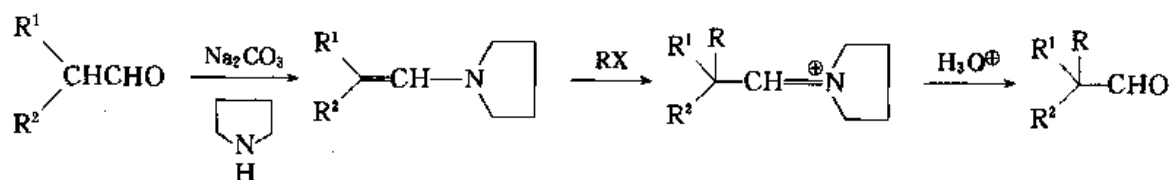
参 考 文 献

- 1 Brown H C et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, **90**: 499
- 2 Brown H C, Coleman R A. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, **91**: 4606

7.4 烃化反应

本节所述的烃化反应主要是卤代烃对带负电性的碳原子进行亲电进攻而形成碳—碳键的反应。在碱性催化剂存在下,醛不能顺利地进行 α -烃化。但将醛转变成烯胺,即能顺利地烃化,然后水解,这提供了 α -取代醛的重要合成法(7.4.1法)。2-羟基二氢-1,3-噁嗪可看成具有“隐蔽”的醛基,它可顺利地进行烃化,提供了多种类型醛的新合成法(7.4.2法)。在经典合成反应中,甲醛的羰基碳原子具有亲电性。1,3-二硫杂环己烷可看成甲醛的二硫代缩酮,后者能形成碳负离子,这样就可将亲电性的羰基转变为亲核的“隐蔽”的甲酰基负离子,可与卤代烃发生烃化,这是一类新型的醛合成法(7.4.4法)。2-噁唑啉烃化(7.4.3法)及异腈的烃化(7.4.5法)均是用有机金属试剂作烃化剂,它们以碳负离子形式进行亲核进攻。这些均是新近发展起来的醛合成法。1,3-二氧杂环戊烷与烯烃进行的光烃化虽然产率不高,但具有简便的特点(7.4.6法)。

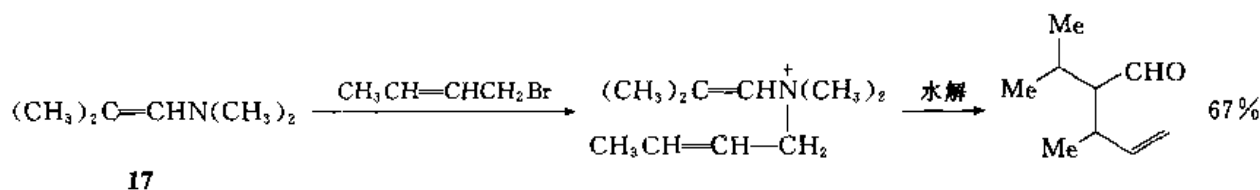
7.4.1 法 烯胺的烃化



一般而言,醛不能进行直接烃化。但将它转变成烯胺,继而烃化、水解,即可达到醛烃化的目的。烯胺甚易通过醛与仲胺在碳酸钠存在下脱水形成,常用的仲胺为四氢吡咯、1,4-二氧氮杂环己烷等。由于在烃化过程中不需要碱性催化剂,因此可以避免碱催化所引起的羟醛缩合等副反应。特别有价值的可获得一元烃化产物,而没有碱催化的严重多烃化副反应发生^[1]。

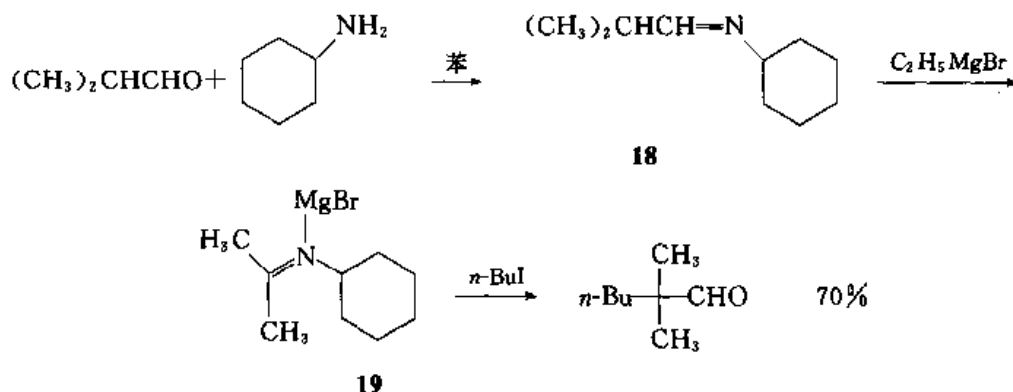
醛形成的烯胺与简单的卤代反应往往生成N-烃化产物。但采用活泼的卤代烃如苄卤、丙烯卤化物等则N-烃化产物可重排成C-烃化产物^[1]。

例 异丁醛形成的烯胺 (17) 可用 1-溴-2-丁烯炔化^[1]。



本法的改良方法是將醛與伯胺在苯中回流生成亞胺(18)，再與格氏試劑反應，生成的鎂鹽(19)即順利地與伯鹵代烴或仲鹵代烴反應，再經水解，可高產率地生成一元取代醛^[2]。

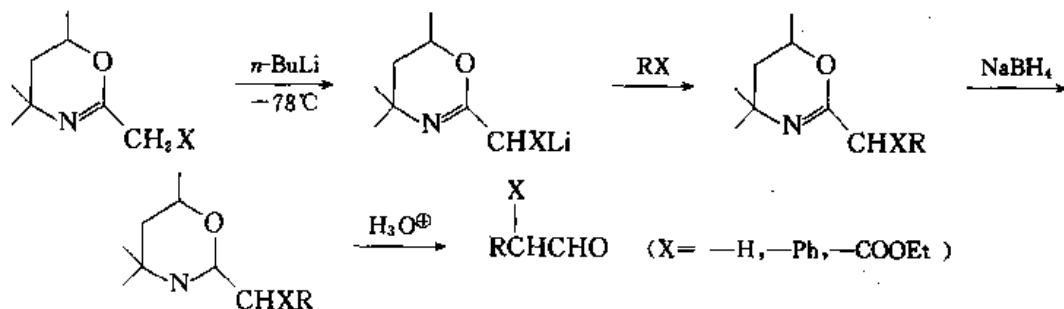
例 2,2-二甲基己醛的合成^[2]。



参考文献

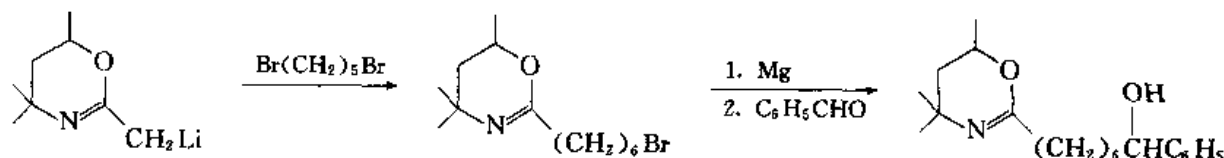
- 1 Stork G. *J. Am. Chem. Soc.* 1963, **85**, 207
Szmuszkowicz J. *Advance in Org. Chem.* 1963, **4**, 1
- 2 Stork G, Dowd S. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1963, **85**, 2178

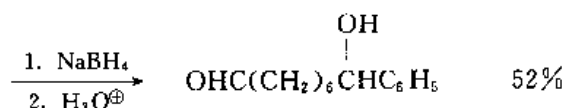
7.4.2 法 二氢-1,3-噁嗪的烃化



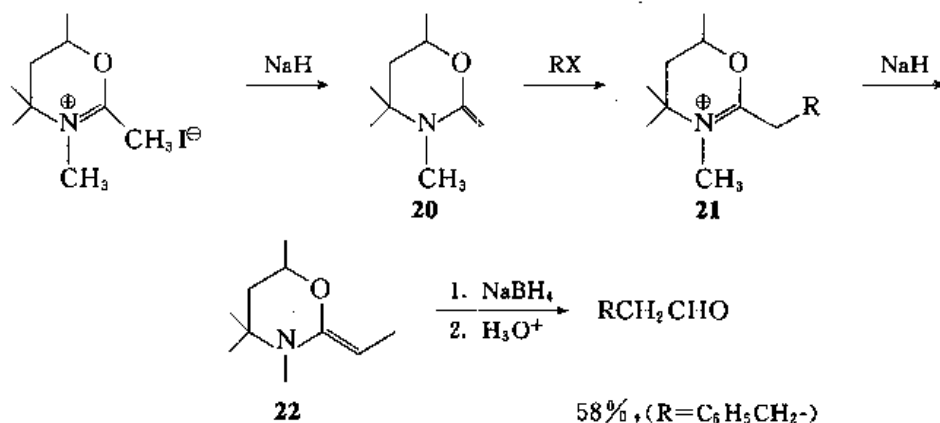
二氢-1,3-噁嗪极易由腈与1,3-二醇反应制得(见7.2.4法)。它具有“活性”烷基,能与丁基锂迅速金属化,生成的碳负离子可与多种卤代烃进行烃反应,继而用硼氢化钠还原、水解,以较高的产率生成醛。这是由卤代烃合成增加两个以上碳原子的醛的方法。本法特别适用于合成具有各种官能团支链的醛^[1,2]。

例 由于噁嗪环不与格氏试剂反应，可以先导入具有能与格氏试剂反应的官能团取代的烃基，再进一步进行多种反应，而噁嗪环不受影响。因此，可以合成带有多种官能团的噁嗪^[2]。



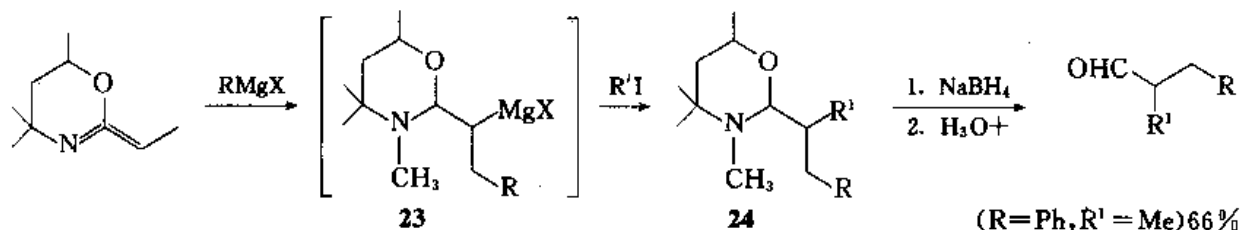


本法的一个改良方法是避免采用丁基锂和低温。首先将二氢-1,3-噁嗪与碘甲烷反应, 制得相应的铵盐, 再在四氢呋喃或二甲基甲酰胺中与氢化钠反应, 获得烯酮的 N,O-缩酮 (20), 后者可被看成是具有高度亲核性能的烯胺。因此, 在室温下即可用卤代烃使其烃化生成噁嗪盐 (21), 它再与另一分子氢化钠反应, 失去质子形成烯酮的 N,O-缩酮 (22), 再经还原、水解即得醛^[3]。



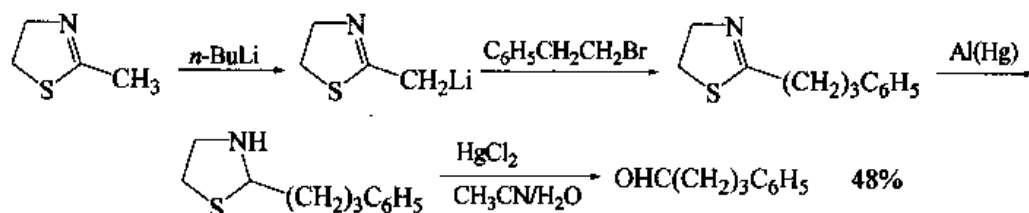
二氢-1,3-噁嗪是合成醛的广泛应用的中间体。例如在碘代烃存在下, 2-乙烯基噁嗪用格氏试剂处理, 最初生成的镁盐 (23) 立即与碘代烷反应, 高产率地生成烷基取代噁嗪 (24), 再经还原、水解, 提供了由卤代烃出发成增加三个碳原子的醛的方法^[2]。

例 2-甲基-3-苯丙醛的合成^[2]。



2-烷基二氢噻唑亦可发生与二氢-1,3-噁嗪类似的烃化反应。即它能与丁基锂在低温下金属化, 继而与卤代烃反应, 再经铝汞还原后, 用氯化汞水解成醛。此合成法与二氢-1,3-噁嗪法不同之处在于其最后水解可在中性条件下进行, 更适于对酸敏感的醛的合成^[4]。

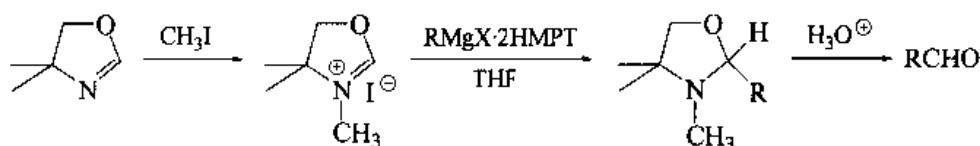
例 4-苯基丁醛的合成^[4]。



参 考 文 献

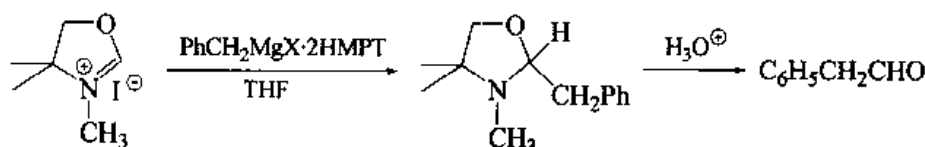
- 1 Malone G R, Meyers A I. *J. Org. Chem.* 1974, **39**: 623
- 2 Meyers A I et al. *J. Org. Chem.* 1973, **38**: 36
- 3 Meyers A I, Nazarenko N. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, **94**: 3242
- 4 Meyers A I et al. *Tetrahedron Lett.* 1972, 3929
- Altman L J, Richheimer S L. *Tetrahedron Lett.* 1971, 4709

7.4.3 法 2-噁唑啉的烃化



2-噁唑啉极易由 2-氨基-2-甲基-1-丙醇与甲酸共热获得。它可使格氏试剂甲酰化成相应的醛。具体步骤是将 2-噁唑啉首先转变成铵盐，再与格氏试剂和六甲基磷酰三胺形成的络合物作用，则以高产率形成加成物，进一步用草酸水解生成醛^[1]。

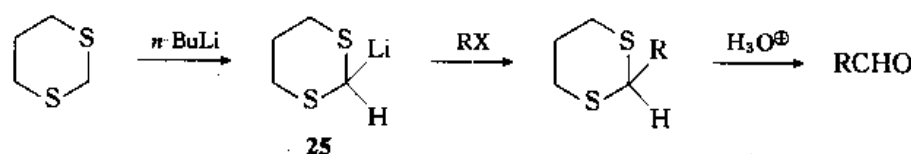
例 苯乙醛的合成。



参 考 文 献

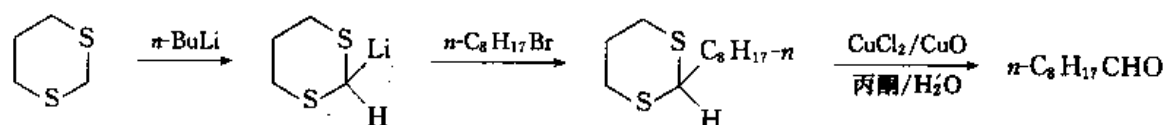
- 1 Meyers A I, Collington E W. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, **92**: 6676
Meyers A I et al. *Org. Syn.* 1974, **54**: 42

7.4.4 法 1,3-二硫六环的烃化

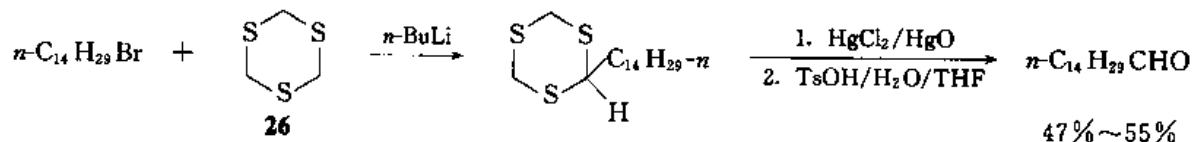


本合成法是将羰基亲电性的碳原子转变成亲核性的碳原子。其关键步骤是利用二甲氧基甲烷与 1,3-二硫基丙醇反应形成 1,3-二硫六环。由于分子中具有两个电负性的硫原子，因此它能与丁基锂作用形成稳定的碳负离子（25）。此碳负离子可与卤代烃发生亲核取代，继而可用多种方法裂解成醛，整个过程是由卤代烃合成增加一个碳原子醛的方法^[1]。

例一 壬醛的合成^[2]。

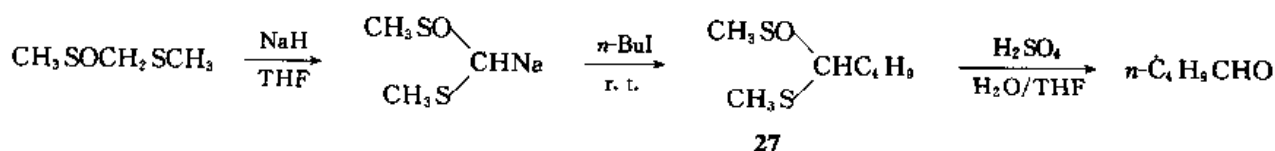


例二 1,3,5-三硫六环（26）亦可与丁基锂反应形成稳定的碳负离子，后者进一步烃化、裂解，即生成醛^[2]。



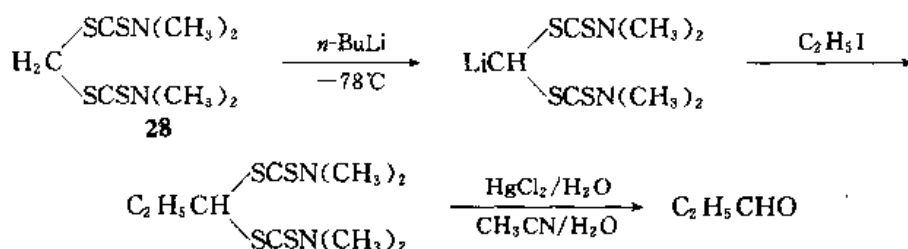
α -(甲硫基)二甲基亚砷与氢化钠在室温下反应即可形成 α -碳负离子，继而用卤代烃烃化，生成的 α -烷基取代的 α -(甲硫基)二甲基亚砷（27）要比 2-取代 1,3-二硫杂环己烷易于水解，只需少量硫酸或过氧酸存在下即可顺利地水解。因此，本法更为简便^[4]。

例 戊醛的合成^[4]。



亚甲基双(N,N-二甲氨基二硫代甲酸酯)(28)是易得的原料,它可由二氯甲烷与N,N-二甲氨基二硫代甲酸钠反应生成。它与丁基锂反应亦能生成稳定的碳负离子,进一步进行烃化、裂解可生成醛^[5]。

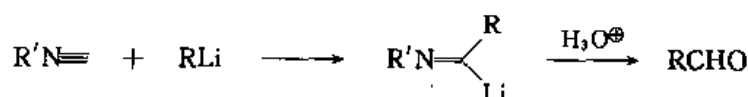
例 丙醛的合成。



参 考 文 献

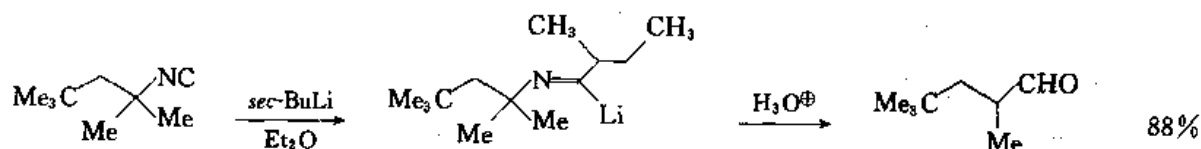
- 1 Meyersnd A I, Collington E W. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, **92**: 6676.
Corey E J, Seebach D. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1965, **4**: 1075, 1077
Seebach D. *Synthesis* 1969, 17
Vedeisand E, Fuchs P L. *J. Org. Chem.* 1971, **36**: 366
Corey E J, Crouse D. *J. Org. Chem.* 1968, **33**: 298
Oishi T et al. *Tetrahedron Lett.* 1972, 1085
Hojo M, Masuda R. *Synthesis* 1976, 678
- 2 Narasaka K et al. *Bull. Chem. Soc. Japan.* 1972, **45**: 3724
- 3 Seebach D, Beck A K. *Org. Syn.* 1971, **51**: 39
- 4 Ogura K, Tsuchikashi G. *Tetrahedron Lett.* 1971, 3151
- 5 Nakai T, Okawara M. *Chem. Lett.* 1974, 731

7.4.5 法 异腈的烃化



异腈与有机锂或有机镁试剂反应极易形成醛亚胺的金属盐,后者可进一步水解生成醛^[1]。异腈的结构对产率的影响较大。因为异腈的 α -氢能与金属试剂反应,故异腈的 α -碳必须是三取代者。最常见的异腈是1,1,3,3-四甲基丁基异腈,它甚易由N-(1,1,3,3-四甲基丁基)甲酰胺与氯化亚硫酸制得^[2]。而与它作用的烃基锂,可为伯、仲、叔烃基锂,醛的产率为55%~96%^[1,2]。

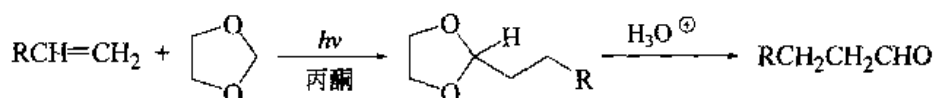
例 2-甲基丁醛的合成^[2]。



参 考 文 献

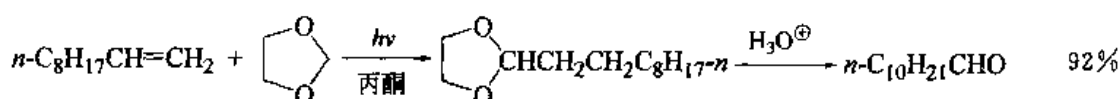
- 1 Walhowsky H M et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, **92**: 6675
Walhowsky H M et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, **91**: 7778
Niznik G E et al. *J. Org. Chem.* 1974, **39**: 600
- 2 Niznik G E et al. *Org. Syn.* 1971, **51**: 31

7.4.6 法 1,3-二氧环戊烷的光炔化

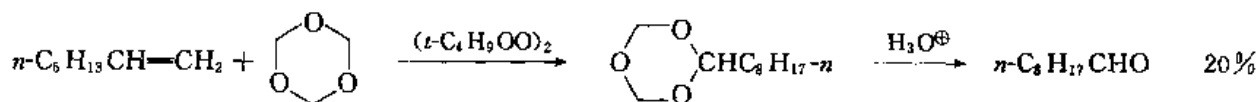


在光引发下, 1,3-二氧环戊烷可与烯烃进行炔化反应, 生成 2-烯基-1,3-二氧环戊烷, 继而水解成醛。本法是由烯烃合成增加一个碳原子的醛的新方法。虽然产率中等, 但由于方法直接而简便, 因此本法仍是比较实用的醛合成法^[1]。在炔化过程中, 通常加入丙酮、苯乙酮或二苯甲酮作引发剂。

例一 十一醛的合成^[2]。



例二 1,3,5-三氧杂环己烷亦可与烯发生光炔化反应^[3]。



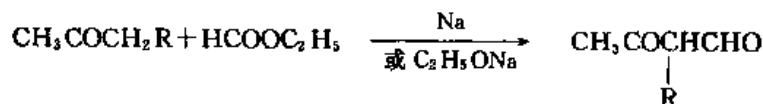
参 考 文 献

- 1 Van Berger I J, Kellogg R M. *J. Org. Chem.* 1971, **36**: 1705
- 2 Rosenthal I, Elad D. *J. Org. Chem.* 1968, **33**: 805
- 3 Rosenthal I. *Tetrahedron Lett.* 1968, 4339

7.5 缩合反应

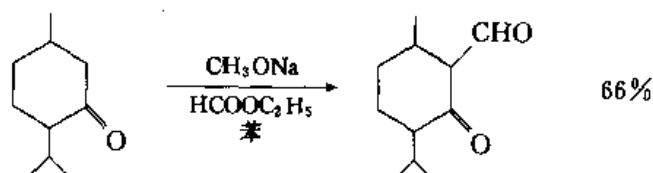
酮与甲酸酯的反应及醛的醇醛缩合反应, 均是经典而重要的醛合成法 (7.5.1 法、7.5.2 法)。而直接醇醛缩合方法不仅可使两种都有 α -氢的醛发生定向缩合, 而且可使醛的 α -碳与酮的羰基发生缩合 (7.5.3 法)。 α -烷氧基磷叶立德及 α -烷硫基磷叶立德与羰基化合物的缩合, 均是合成醛的方法 (7.5.4 法)。

7.5.1 法 酮与甲酸酯的缩合 (Claisen 反应)

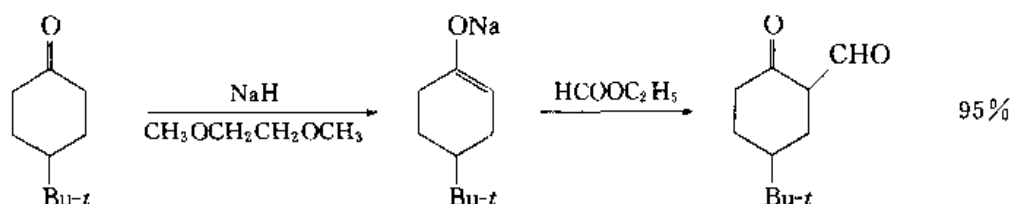


酮可被酯所酰化, 是 β -二酮的重要合成方法。若作酰化剂的酯是甲酸酯, 则生成 β -羰基醛。若为对称酮或只有一个酰化方向者, 产物单纯, 产率可达 50%~80% 常用的碱性缩合剂有金属钠、醇钠 (钾)、氢化钠等^[1]。

例一 将醇钠、甲酸酯及酮在苯中于室温下反应, 即以良好产率生成 β -羰基醛^[2]。

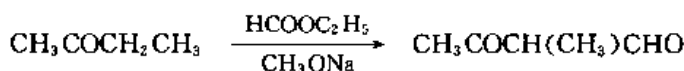


例二 若将氢化钠首先与酮在乙二醇二甲醚中反应, 全部生成烯醇的钠盐, 然后再加入甲酸酯进行酰化。此两步法的产率要比一步法高^[3]。

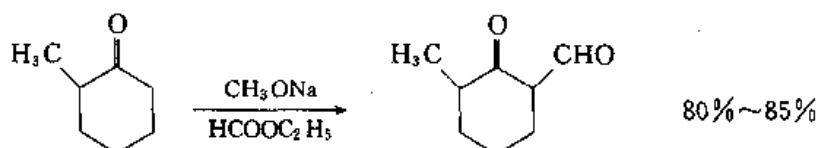


若为不对称酮，可有两个甲酰化的方向。一般而言，亚甲基比甲基优先甲酰化，而甲基比次甲基优先甲酰化^[1]。

例一 2-丁酮甲酰化时，优先生成 2-甲基-3-丁酮醛^[4]。

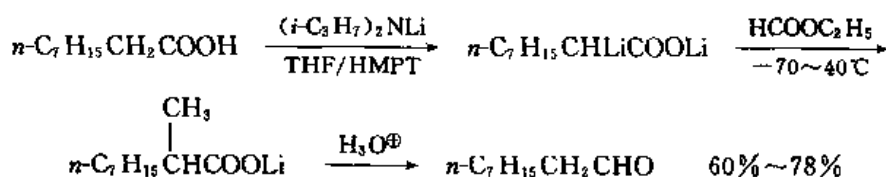


例二 2-甲基环己酮甲酰化时，则优先生成 6-甲基-2-甲醛基环己酮^[5]。



羧酸与强碱作用，形成 α -碳负离子，后者可与甲酸酯缩合，同时放出二氧化碳，可由羧酸合成相同碳原子醛^[6]。

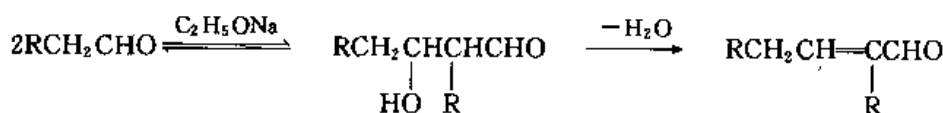
例 壬醛的合成^[6]。



参 考 文 献

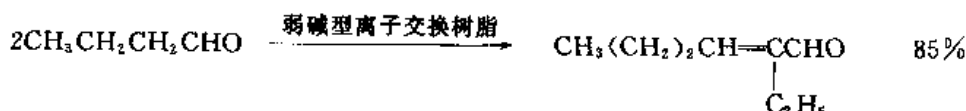
- 1 Hauser C R et al. *Org. Reactions* 1954, 887
- 2 Tanaka A et al. *J. Chem. Soc. Perkin I* 1972, 1721
- 3 Corey E J, Cane D E. *J. Org. Chem.* 1971, 36, 3070
- 4 Patel C U, Deshpande S S. *J. Indian Chem. Soc.* 1973, 50, 350
- 5 Boatman S et al. *Org. Syn. Coll. Vol. 5* 1973, 187
- 6 Pfeffer P E, Silbert L S. *Tetrahedron Lett.* 1970, 699

7.5.2 法 醛的醇醛缩合反应

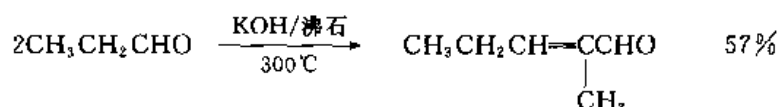


具有 α -氢的醛在碱催化下，自身缩合首先生成 β -羟基醛。碳酸钠（钾）的水溶液或氢氧化钠（钾）的醇-水溶液均是常用的碱性试剂。若欲是获得 β -羟基醛，必须在缩合反应完成后，在尽量低的温度下进行蒸馏。因为 β -羟基醛受热极易脱水，甚至有些 β -羟基醛在室温下即自行脱水生成 α,β -不饱和醛^[1]。

例一 弱碱型离子交换树脂亦可作为醇醛缩合反应的催化剂，它的特点是在反应完成后只需滤去树脂，再经蒸馏即可获得纯品^[2]。

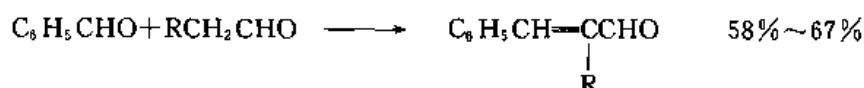


例二 缩合反应可在气相中进行, 利用氮作载体将醛的蒸气通过 300℃ 的氢氧化钾沸石催化剂, 即可顺利反应^[3]。

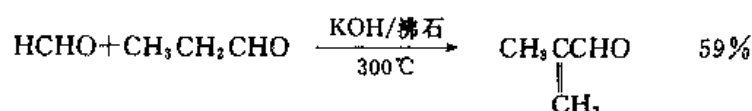


两种不同的醛亦可进行交叉的醇醛缩合反应。若其中之一为不具有 α -氢的醛, 如苯甲醛、甲醛等, 由于它们只能与烯醇负离子反应, 而本身不能形成烯醇负离子, 此时产物单一, 产率较好, 故具有合成价值^[4]。

例一 苯甲醛与丙醛或丁醛缩合, 生成 α -烷基肉桂醛^[4]。

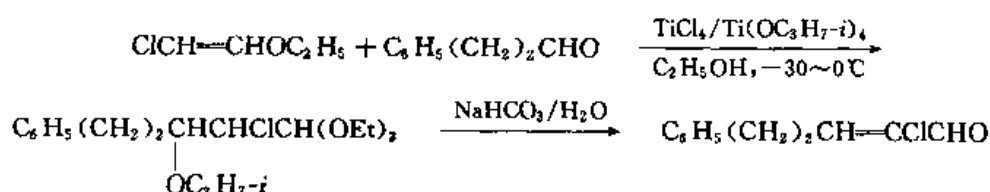


例二 甲醛与丙醛缩可生成 2-甲基丙烯醛^[3]。



两种都具有 α -氢的醛欲达到区域定向缩合的目的, 可将其中一种醛转变成烯醇醚, 再在钛盐的催化下与另一种醛缩合, 继而水解^[5]。

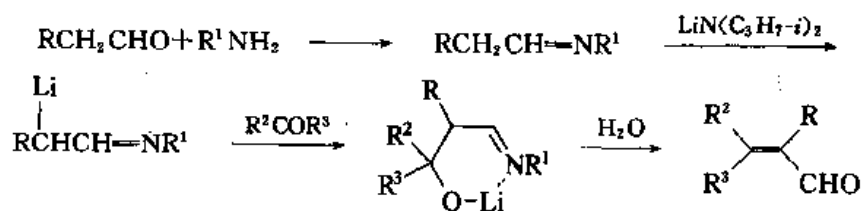
例 将氯乙醛转变成氯乙烯醇醚, 即可与 3-苯丙醛顺利地缩合, 水解后可得 96% 产率的 2-氯-5-苯基-2-戊烯醛^[5]。



参 考 文 献

- 1 Noyce D S, Reed W L. *J. Am. Chem. Soc.* 1959, **81**: 624
- 2 Astle M J, Zaslowsky J A. *Angew. Ind. Eng. Chem.* 1952, **44**: 2867
- 3 Wolf F et al. *J. Perkt. Chem.* 1971, **313**: 145
- 4 Kraft W M. *J. Am. Chem. Soc.* 1948, **70**: 3570
- 5 Kitazawa E et al. *Chem. Lett.* 1975, 569

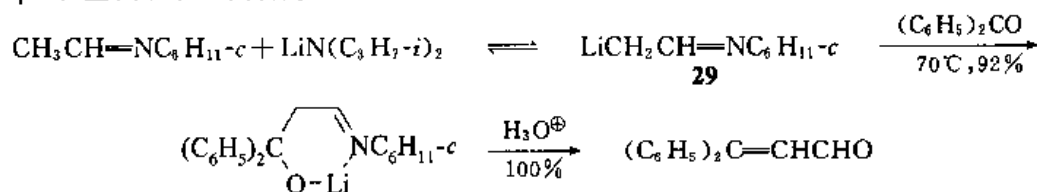
7.5.3 法 醛与酮的直接醇醛缩合



29

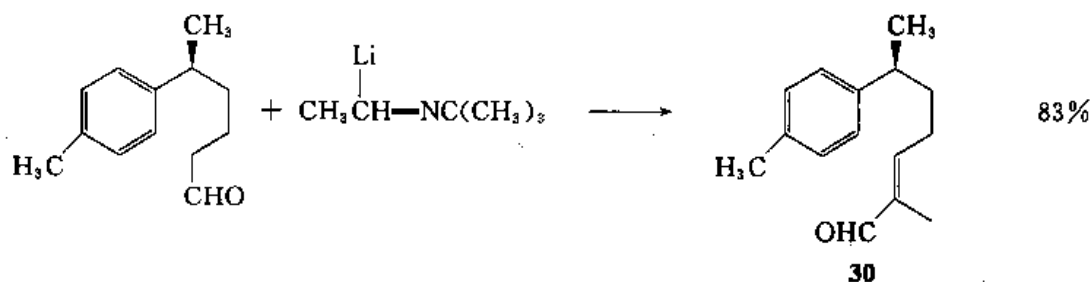
在碱性催化剂存在下醛与酮缩合时, 一般生成 α, β -不饱和酮, 而不能直接获得 α, β -不饱和醛。但是若将醛转变成亚胺锂盐 (29), 后者可与多种具有 α -氢的酮顺利发生醇醛缩合反应, 继而水解成 α, β -不饱和醛^[1]。

例 β -苯基肉桂醛的合成^[2]。



上述方法亦可用于两种都具有 α -氢的醛的缩合。反应时并不会发生如前法 (7.5.2 法) 那样生成混合产物的困难^[1]。

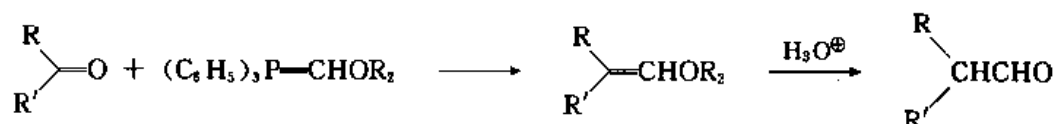
例 倍半萜醛 (30) 的立体选择合成^[3]。



参 考 文 献

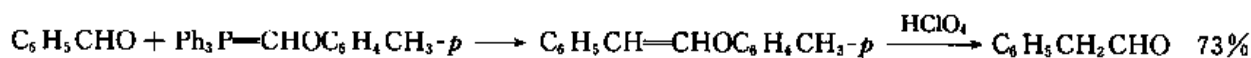
- 1 Wittig G et al. *Angew. Chem.* 1963, **75**: 978
Wittig G. *Record. Chem. Progr.* 1967, **28**: 45
- 2 Wittig G, Hesse A. *Org. Syn.* 1970, **50**: 66
- 3 Buchi G, Wuest H J. *Org. Chem.* 1969, **34**: 1122

7.5.4 法 醛、酮与 α -烷氧基磷叶立德的缩合 (Wittig 反应)

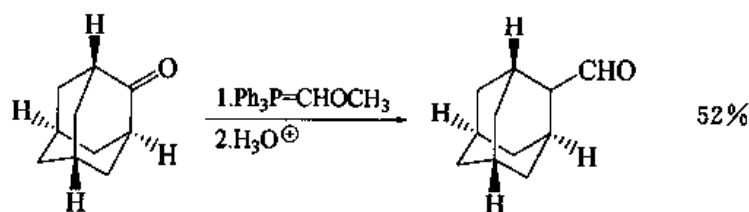


醛、酮与 α -烷氧基磷叶立德反应极易生成乙烯醚，并可进一步水解得到醛，这是由羰基化合物合成增加一个碳原子的醛合成法^[1,2]。

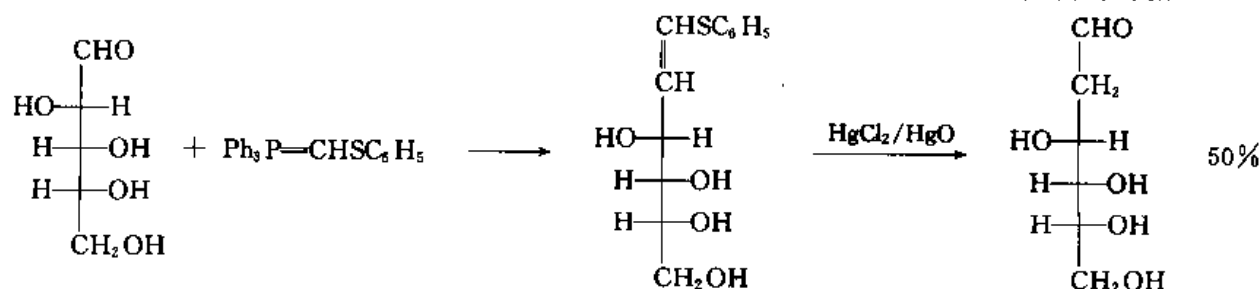
例一 由苯甲醛合成苯乙醛^[1]。



例二 2-甲酰基金刚烷的合成^[2]。



例三 烷硫基磷叶立德亦可进行类似反应。例如，用阿拉伯糖合成 2-脱氧葡萄糖^[3]。



参 考 文 献

- 1 Maercker A. *Org. Reactions* 1965, **14**, 270
- 2 Reichardt C, Wurthwein E U. *Synthesis*. 1973, 604
- 3 Bestmann H J, Angerer J. *Tetrahedron Lett.* 1969, 3665

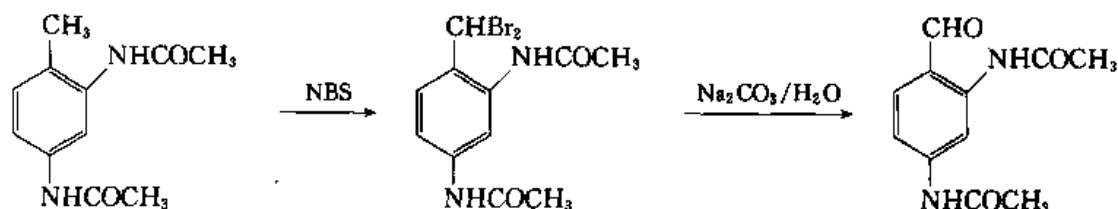
7.6 水解及水化反应

7.6.1 法 积二卤化物的水解



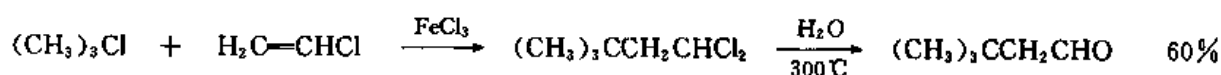
具有卤素、氰基等取代的甲苯易被二卤化成积二卤化物。它们在碳酸钠或硫酸存在下可水解成芳醛，产率达50%~79%^[1]。

例 2,4-二(乙酰胺基)甲苯可被N-溴代丁二酰亚胺溴化，再用碳酸钠水解，生成2,4-二(乙酰胺基)苯甲醛^[2]。



脂肪族积二氯化物可由烯烃与多氯代烃加成获得，因此积二氯化物的水解亦可用于合成某些脂醛^[3]。

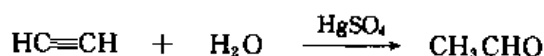
例 4,4-二氯-2,2-二甲基丁烷甚易由2-氯-2-甲基丙烷与氯乙烯加成制得。后者进行高温水解即生成3,3-二甲基丁醛^[3]。



参 考 文 献

- 1 Kerfanto M. *Compt. Rend.* 1961, **252**, 3457
Kerfanto M. *Compt. Rend.* 1962, **254**, 493
Kerfanto M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1962, 1459
- 2 Brown J J, Brown R K. *Can. J. Chem.* 1955, **33**, 1819
Roedig A, Degener E. *Ber.* 1953, **86**, 1469
Fields E K. *J. Am. Chem. Soc.* 1962, **84**, 1744
- 3 Schmerling L. *J. Am. Chem. Soc.* 1946, **68**, 1650

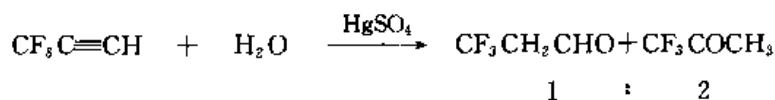
7.6.2 法 炔化合物的直接水化



乙炔的水化是工业合成乙醛的重要方法。汞盐是常用的催化剂，它的作用是与乙炔生成络合物，再水解成乙醛^[1]。

取代炔烃水解一般生成酮。但有强吸电取代基的末端炔烃水化，可生成醛^[2]。

例 3,3,3-三氟丙炔水化，生成醛及酮的混合物^[2]。



参 考 文 献

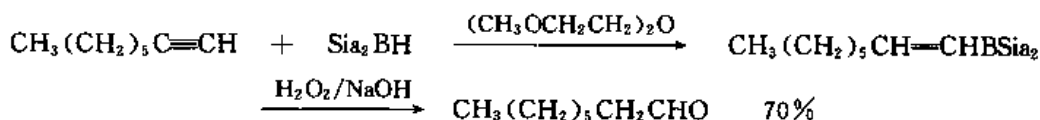
- 1 Brown H C, Zweifel G. *J. Am. Chem. Soc.* 1961, **83**: 3834
- 2 Stork G, Colvin E. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, **93**: 2080

7.6.3 法 炔化合物的间接水化 (Brown 反应)



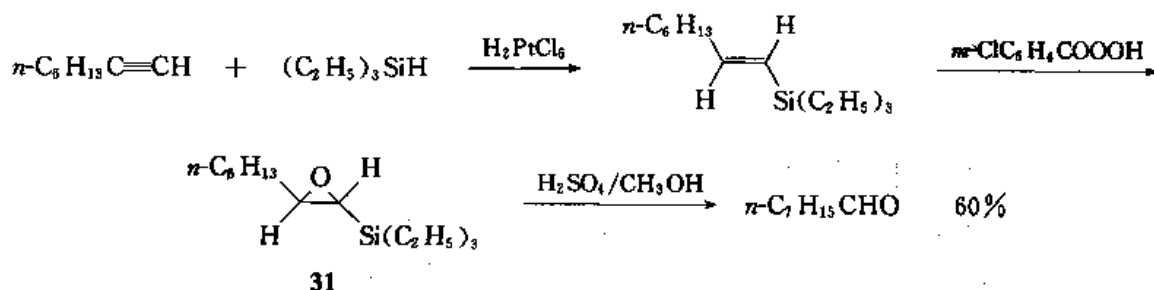
炔烃直接水化一般生成酮。但若将末端炔烃进行单硼氢化反应,继而氧化,则提供了一种炔烃间接水化成醛的合成方法^[1]。

例 1-辛炔与二-(1,2-二甲基丙基)硼烷 $[(\text{SiH}_2)_2\text{BH}]$ 在二缩乙二醇二甲醚中进行单硼氢化,继而用过氧化氢氧化成辛醛^[1]。



炔烃间接水化的另一优良方法是在铂氯氢酸存在下,使末端炔烃与三乙基硅烷加成,再用过氧酸氧化成环氧化物(31),然后硫酸-甲醇存在下缓和地重排成醛。本法具有反应条件缓和、产率较优的特点^[2]。

例 辛醛的合成^[2]。



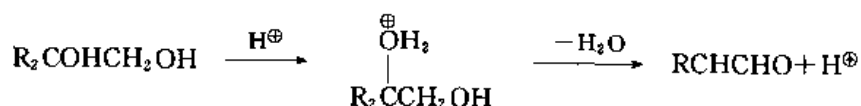
参 考 文 献

- 1 Brown H C, Zweifel G. *J. Am. Chem. Soc.* 1961, **83**: 3834
- 2 Stork G, Colvin E. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, **93**: 2080

7.7 重排反应

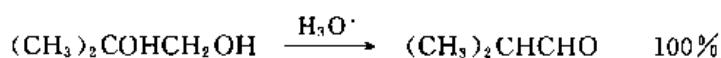
频哪醇重排及环氧乙烷衍生物的重排,均属酸催化的亲核重排反应。若相应的频哪醇及环氧化物较易获得,本法仍为有价值的醛合成方法(7.7.1法,7.7.2法)。乙烯基丙烯基醚的重排及不饱和醇的重排均按环过渡状态的协同机理进行(7.7.3法,7.7.4法)。

7.7.1 法 频哪醇的重排



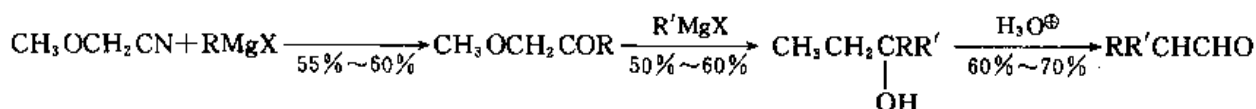
频哪醇重排既可生成酮，也可生成醛，重排的方向主要决定于反应过程中生成的碳正离子的稳定性及取代基转移的难易。若为非对称的二取代乙二醇重排，可得良好产率的醛^[1]。

例 2-甲基-1,2-丙二醇在稀硫酸中回流，几乎以定量产率生成异丁醛^[2]。

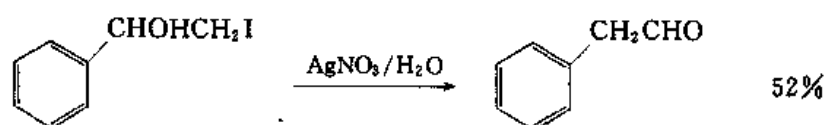


α -烷氧醇、 α -氯代醇及 α -氨基醇亦可发生类似的重排，也是二取代乙醛的合成方法^[3,4]。

例一 α -烷氧醇可由 α -烷氧基腈与格氏试剂反应获得，进一步用稀酸水解，则生成二取代乙醛^[3]。



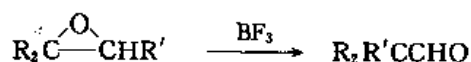
例二 β -碘- α -羟基乙苯与硝酸银水溶液共热，则重排成苯乙醛^[4]。



参 考 文 献

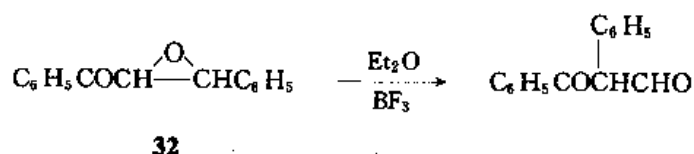
- 1 Mayo P. *Molecular Rearrangements*. New York, 1963. 15
- 2 Hearne G et al. *Ind. Eng. Chem.* 1941, **33**, 805
- 3 Barnes R. A., Budde W M. *J. Am. Chem. Soc.* 1946, **68**, 2339
- 4 Winstein S, Ingraham L L. *J. Am. Chem. Soc.* 1955, **77**, 1738

7.7.2 法 环氧乙烷衍生物的重排

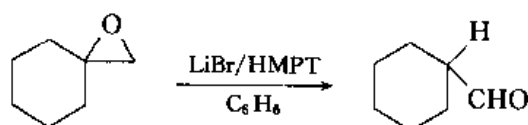


环氧乙烷衍生物的重排与频哪醇重排类似，生成醛抑或生成酮的选择性主要决定于开环的方向及取代基转移的能力。一般而言，若环氧乙烷的一个碳原子上连有两个烷基或一个不饱和基团（包括芳基）时，则优先生成醛。常用的催化剂为硫酸、硫酸-乙酸、三氟化硼、氯化镁、溴化锂等。由于环氧乙烷衍生物可由多种方法（见第六章）合成，因此本法具有一定的实用价值^[1]。

例一 1,3-二苯丙烯酮与过氧过氢反应生成氧化 α,β -环氧-1,3-二苯丙酮（32），后者在三氟化硼催化下几乎以定量产率生成2,3-二苯丙醛-3-酮^[2]。



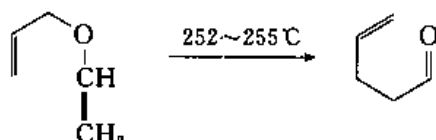
例二 溴化锂是环氧乙烷衍生物重排的优良试剂，但它不溶于苯。若加入六甲基磷酰三胺或亚磷酸三丁酯，则溴化锂能与它们生成可溶于苯的络合物^[3]，进而使环氧乙烷衍生物重排生成醛。



参 考 文 献

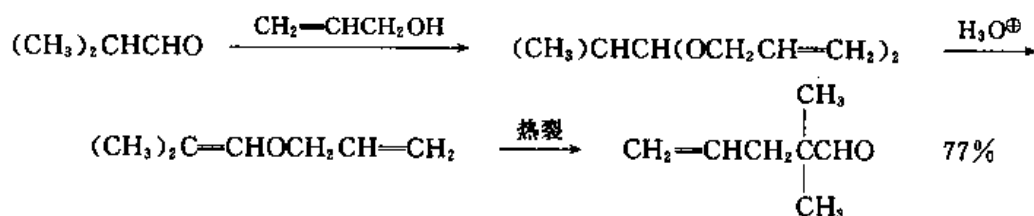
- 1 Parker R E, Isaacs N S. *Chem. Rev.* 1959, **59**, 737
- 2 Houoe H O. *J. Am. Chem. Soc.* 1954, **76**, 1235
- 3 Rickborn B, Gerkin R M. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, **93**, 1693

7.7.3 法 乙烯基烯丙基醚的重排 (Claisen 重排)

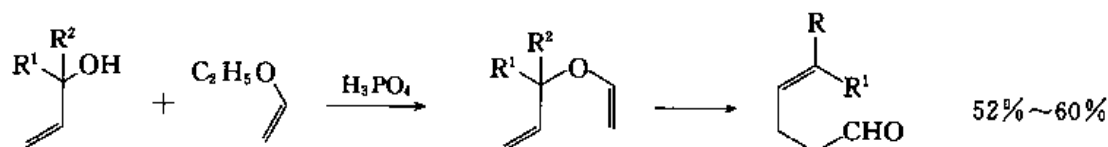


乙烯基烯丙基醚重排是按环过渡状态协同机理进行的。由于乙烯基烯丙基醚可由多种方法制得, 因此本法可被用于合成 γ, δ -不饱和醛。

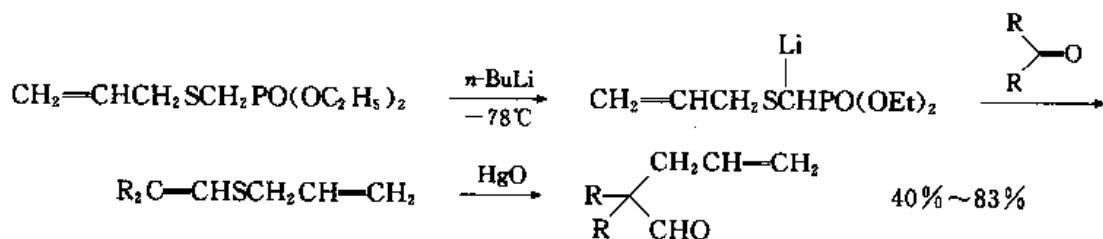
例一 双烯丙基缩醛的酸分解是乙烯基烯丙基醚的方便的来源, 进而热裂, 以 37%~91% 产率生成醛^[1]。



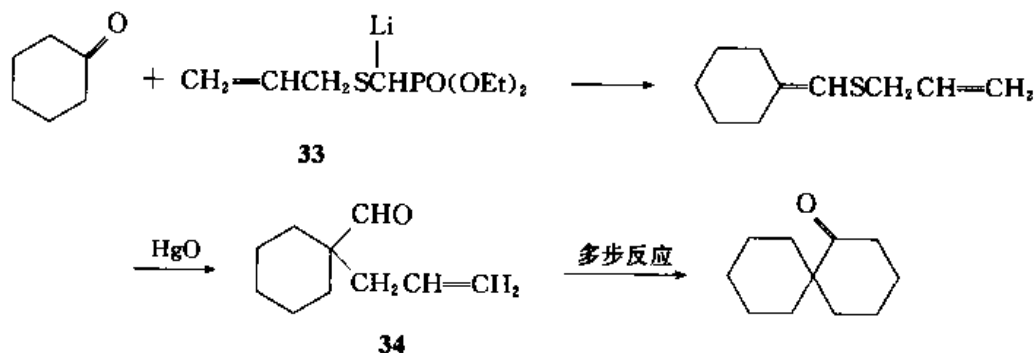
例二 在磷酸存在下, α, α -二烷基丙烯醇与乙烯醚反应, 可以良好产率生成 γ, δ -不饱和醛。反应过程是首先生成乙烯基烯丙基醚, 继而发生 Claisen 重排^[2]。



乙烯基烯丙基硫醚甚易由 (烯丙硫基甲基) 磷酸酯的锂盐与酮缩合制得, 它在氧化汞的存在下加热, 亦可发生 Claisen 重排生成 γ, δ -不饱和醛^[3]。



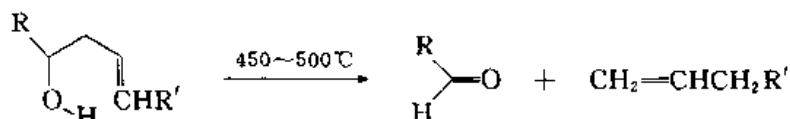
例 环己酮与锂盐 (33) 缩合, 继而热裂即可生成 γ, δ -不饱和醛 (34), 后者是合成多种螺环化合物的重要中间体^[3]。



参 考 文 献

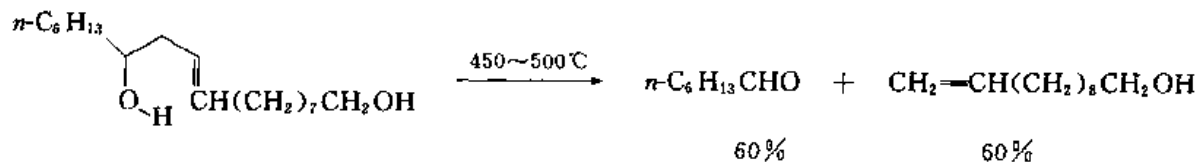
- 1 Brannock K C. *J. Am. Chem. Soc.* 1959, **81**: 3379
- 2 Marbet R, Saucy G. *Helv. Chim. Acta.* 1967, **50**: 2095
- 3 Corey E J, Shulman J I. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, **92**: 5522

7.7.4 法 不饱和醇的重排



不饱和醇热至约 500℃左右重排成醛。本反应类似于 ene 反应，亦按环状过渡状态的协同机理进行的^[1]。

例 9-十八烯-1,12-二醇进行热裂，可生成庚醛及 10-癸烯-1-醇^[2]。



参 考 文 献

- 1 Arnold R T, Smolinsky G. *J. Org. Chem.* 1950, **25**: 129
- 2 Arnold R T, Smolinsky G. *J. Am. Chem. Soc.* 1959, **81**: 6443

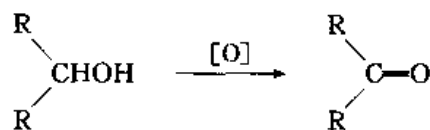
(吴金龙)

第 8 章 酮

8.1 氧化反应

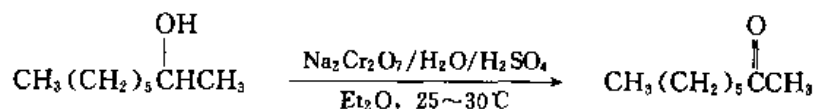
仲醇的氧化反应是合成酮的最重要方法。仲醇的氧化可采用多种氧化剂或催化脱氢。化学氧化法虽是沿用已久的经典方法，但是具有良好选择性能的氧化剂仍不断涌现（8.1.1 法，8.1.2 法）；而催化脱氢具有经济、简便的特点，适用于工业生产（8.1.3 法）。与醛的合成类似，1, 2-二醇的裂解氧化及烯烃的臭氧化，可用于酮的合成（8.1.4 法，8.1.5 法）。烯烃和炔烃的硼氢化-氧化是由烯、炔合成相同碳原子酮的有效方法（8.1.6 法）。取代芳烃的亚甲基氧化是合成脂肪芳香混合酮的有效方法（8.1.7 法）。与此类似，丙烯亚甲基氧化可以合成 α , β -不饱和酮（8.1.8 法）。酮的亚甲基氧化及炔烃的氧化均是 α -二酮的重要合成方法（8.1.9 法，8.1.10 法）。烯烃的催化氧化是合成相同碳原子酮的新方法（8.1.11 法）。硝基烷及卤代烷均为易得原料，它们可被多种氧化剂氧化成酮（8.1.12 法，8.1.13 法）。

8.1.1 法 仲醇的氧化



（1）铬化合物作氧化剂 重铬酸钠（或钾）的稀硫酸溶液是迄今仍在沿用的方法，若反应物醇中无对酸敏感或易被氧化的基团存在时，可得良好产率的酮^[1]。对于醚溶性的仲醇，采用醚-水两相体系作溶剂，在 25~30℃ 下用化学计量的铬酸氧化剂进行氧化，生成的酮立即被萃取到有机相中，减少了副反应的发生，从而可提高酮的产率^[2,3]。此外，用聚合物负载的铬酸氧化剂，可把仲醇高产率地氧化成酮，副反应少，产物很容易分离^[4]。

例 2-辛醇在乙醚-水两相体系中用铬酸氧化剂氧化，以 81% 的收率得到 2-辛酮^[2]。

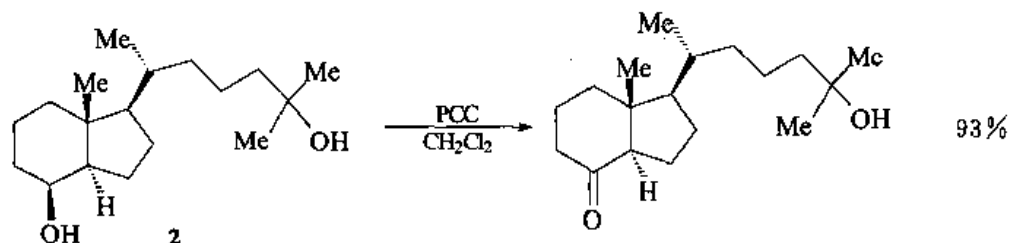


对于含有对酸敏感或易被氧化基团的醇，需采用温和的铬氧化试剂，如三氧化铬的硫酸水溶液-丙酮体系（Jones 试剂^[5]）、三氧化铬-吡啶络合物（Collins 试剂^[6,7]）、氯铬酸吡啶盐（PCC）^[8]、重铬酸吡啶盐（PDC）^[9]等。在二氯甲烷中，在室温下 PCC 和 PDC 均可以在短时间内把仲醇氧化成酮，氧化剂的用量一般只需 1.5~2.0 mol，广泛用于复杂有机分子合成中。

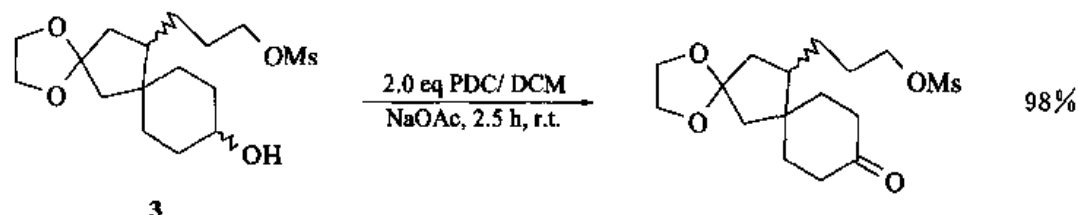
例一 化合物（1）中的仲羟基能顺利地氧化成酮，而其他基团可不受影响，产率达 89%^[7]。



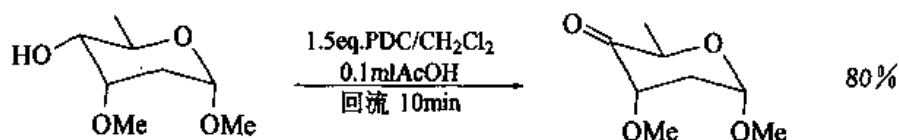
例二 化合物 (2) 中的仲羟基被 PCC 氧化成酮^[10]。



例三 含对酸敏感的缩酮和磺酸酯基的仲醇 (3) 在醋酸钠的存在下, 高产率地被 PDC 氧化成酮^[11]。

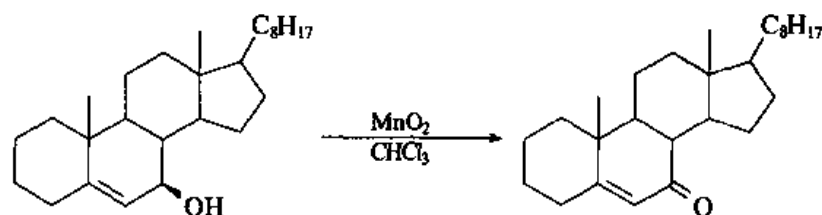


例四 PCC 和 PDC 用于碳水化合物的仲羟基的氧化, 一般反应速度较慢, 加入活化分子筛可明显增加氧化速度^[12]。与少量的无水乙酸合用效果会更好, 反应可在数分钟内完成^[13]。



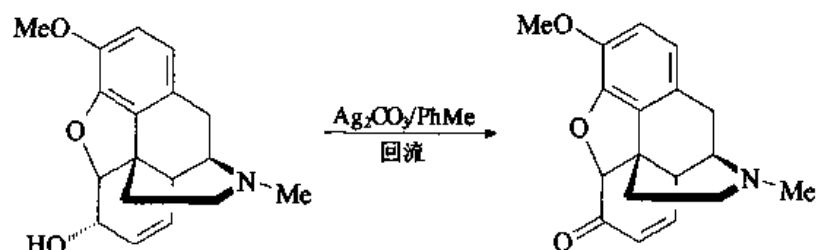
(2) 二氧化锰作氧化剂 活性二氧化锰也是常用的氧化剂, 它可选择性地氧化烯丙醇或苄醇生成相应的酮, 而饱和醇则不被氧化。通常反应是在中性介质 (如石油醚、环己烷、乙醚、THF、二氯甲烷、三氯甲烷、DMF、DMSO 等) 中于室温下进行, 一些敏感的基团不受影响^[14]。

例 在室温下, 二氧化锰迅速将 7 β -羟基胆甾-5-烯氧化成 α, β -不饱和酮^[14b]。



(3) 银化合物作氧化剂 碳酸银也是一种非常有用的氧化剂^[15]。沉淀在硅藻土上的碳酸银是仲醇的高选择性氧化剂, 可以在伯羟基存在下选择性氧化仲羟基^[16a], 它也不氧化有位阻的羟基, 因此, 可以在位阻羟基存在下, 对非位阻羟基进行选择氧化^[16b]。

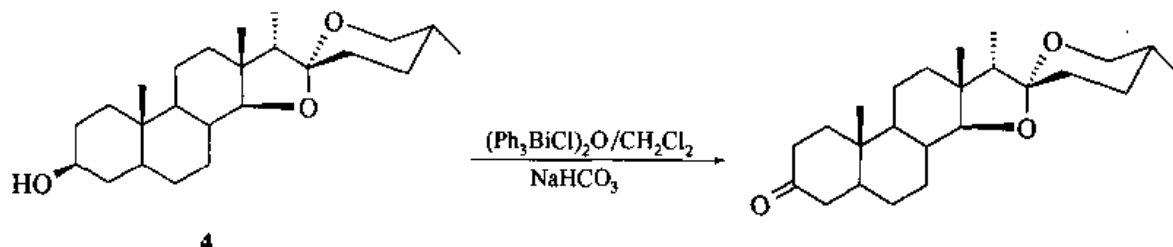
例 在甲苯或二甲苯中, 用碳酸银氧化可待因, 以 85% 的产率生成可待因酮^[15]。



(4) 铋化合物作氧化剂 五价铋化合物也是仲醇的良好氧化剂, 反应条件温和, 底物中

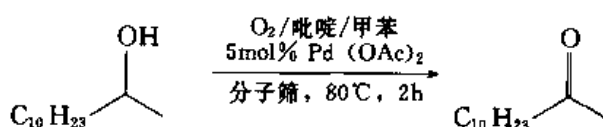
存在仲羟基和伯羟基时,可选择性氧化仲羟基。若存在对酸敏感的基团时,也能顺利地把仲醇氧化成酮^[17]。

例 化合物(4)的3-位羟基被二(氯化三苯基铋)氧化物氧化,而对酸敏感的螺环缩酮可以保留^[17]。



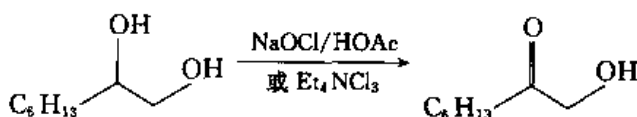
(5) 氧气作氧化剂 氧气或空气是最理想的洁净氧化剂,它符合绿色化学的要求。在钯、铜等过渡金属配合物或盐催化下,氧气甚至空气可以把仲醇高产率地氧化成酮,且可以在水相中进行^[18]。

例 2-十二醇在醋酸钯催化下,通氧气氧化,以98%的产率生成2-十二酮^[18]。

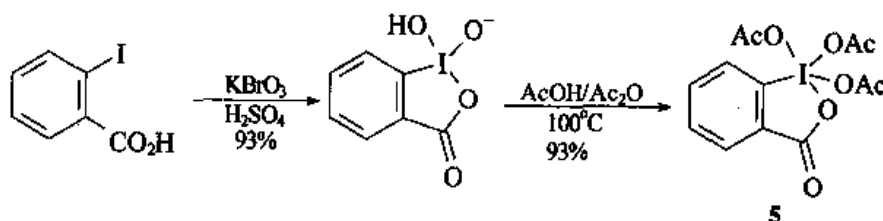


(6) 卤素作氧化剂 卤素及卤素氧化物都是仲醇的良好氧化剂,一般可以在伯醇存在下选择性氧化仲醇^[8~22]。这类氧化剂在底物没有碳-碳不饱和键存在时,可用于大量制备,后处理十分方便。

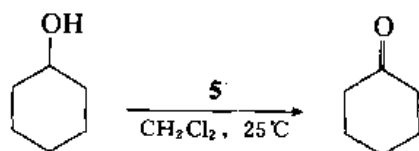
例 次氯酸钠和氯气都可以把1,2-辛二醇氧化成1-羟基辛-2-酮^[19,20]。



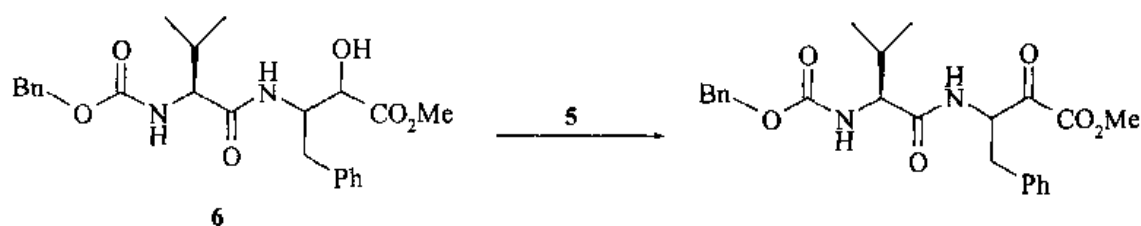
(7) 高碘化合物作氧化剂 (Dess-Martin Periodinane 氧化) 有机高碘化合物(5)可以在温和条件下将伯醇或仲醇氧化成醛或酮,副反应极少,适合于复杂分子中伯、仲羟基的氧化^[23,24]。Periodinane (5)可由邻碘苯甲酸制备^[23]。



例一 在25℃下,以二氯甲烷为溶剂,高碘化合物(5)以90%的产率将环己醇转化为环己酮^[23]。

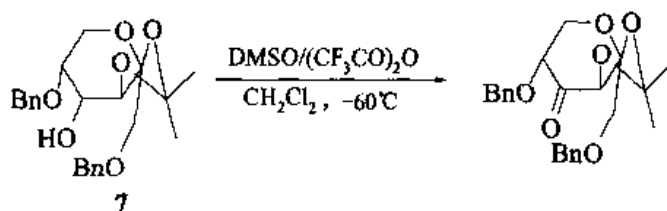


例二 羟基氨基酸(6)被高碘化合物(5)氧化成酮酸酯^[24]。



(8) 二甲基亚砷作氧化剂 二甲基亚砷 (DMSO) 可被二环己基碳化二亚胺 (DCC)、乙酸酐、三氟乙酸酐 (TFAA)、草酰氯、三氧化硫、 P_4O_{10} 等活化, 在温和的条件下把伯醇或仲醇氧化成醛或酮, 这类氧化剂特别适合于甾族化合物、生物碱及碳水化合物等许多敏感化合物的氧化^[25~28]。

例 带有敏感基团的碳水化合物 (7) 的位阻仲羟基被 DMSO/TFAA 氧化成酮^[29]。

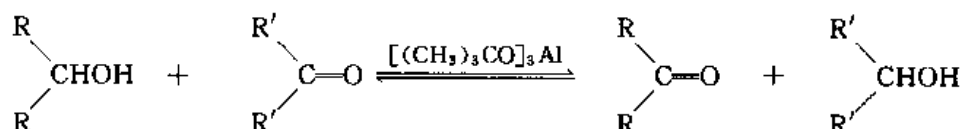


参 考 文 献

- 1 Hussey A S and Baker R H. *J. Org. Chem.* 1960, **25**, 1434
- 2 Furniss B S, Hannaford A J, Smith P W G, Tatchell A R. *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*. 5th ed. London: Addison Wesley Longman Limited, 1989, 609
- 3 Brown H C et al. *J. Org. Chem.* 1971, **36**, 378
- 4 Cainelli G et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1976, **98**, 6737
- 5 Mulzer J, Angermann A, Schubert B and Seilz C. *J. Org. Chem.* 1986, **51**, 5294
Djerassi C, Hart P A and Warawa E J. *J. Am. Chem. Soc.* 1964, **86**, 78
- 6 Collins J C, Hess W W and Frank F J. *Tetrahedron Lett.* 1968, 3363
Collins J C, Hess W W. *Org. Synth.* 1972, **52**, 5
- 7 Frank R W and Jhon T V. *J. Org. Chem.* 1980, **45**, 1170
- 8 Piancatelli G, Scettri A and DAuria M. *Synthesis* 1982, 245
Corey E J and Suggs J W. *Tetrahedron Lett.* 1975, 2647
- 9 Comforth R H, Comfort J W and Popjak G. *Tetrahedron* 1962, **18**, 1351
Corey E J and Schmidt G. *J. Am. Chem. Soc.* 1979, **101**, 399
- 10 Baggiolini E G, Iacobelli J A, Hennessy B M et al. *J. Org. Chem.* 1986, **51**, 3098
- 11 Corey E J and Smith J G. *J. Am. Chem. Soc.* 1979, **101**, 1038
- 12 Herscovici J and Antonakis K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1980, 561
Herscovici J, Egron M-J and Antonakis K. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. I* 1982, 1967
- 13 Czernecki S, Georgoulis G, Stevens C L and Vijayakumaran. *Tetrahedron Lett.* 1985, **26**, 1699
- 14 Roumestant M L. *Synthesis* 1976, 755
Nickon A, Bagli J F. *J. Am. Chem. Soc.* 1961, **83**, 1498
- 15 King W, Penprase W G, Kloetzel M C. *J. Org. Chem.* 1961, **26**, 3558
- 16 Fetizon M, Golfier M and Louis J M. *Tetrahedron* 1975, **31**, 171
Fetizon M, Golfier M. *C. R. Acad. Sci. Ser. C* 1968, **267**, 900
Tronchet J M J et al. *Helv. Chim. Acta* 1970, **53**, 1489
- 17 Barton D H R, Kitchin J P, Lester D J et al. *Tetrahedron* 1981, **37** (Suppl. 9), 73
- 18 Peterson K P and Larock R C. *J. Org. Chem.* 1998, **63**, 3185

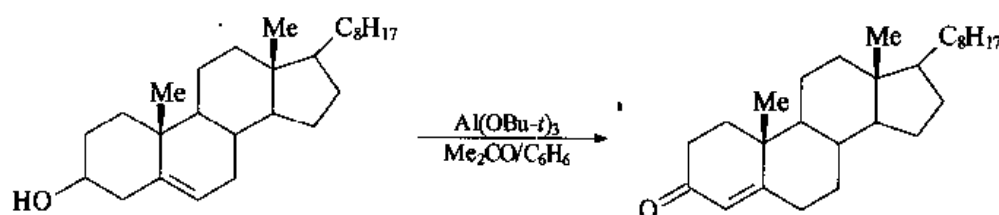
- Marko I E, Giles P R, Tsukazaki M et al. *Science* 1996, **274**: 2044
 Brink G-J, Arands I W C E, Sheldon R A. *Science* 2000, **287**: 1636
 19 Steves R V, Chapman K T and Weller H N. *J. Org. Chem.* 1980, **45**: 2030
 20 Tomioka H, Oshima K and Nozaki H. *Tetrahedron Lett.* 1982, **23**: 539
 21 Ueno Y, Kageyama T and Okawara M. *Synthesis* 1983, 815
 22 Schlama T, Mioskowski C et al. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1997, **36**: 2342
 23 Dess D B, Martin J C. *J. Org. Chem.* 1983, **48**: 4155
 24 Burkhart J P, Peet N P, Bey P. *Tetrahedron Lett.* 1988, **29**: 3435
 25 Epstein W W and Swert F W. *Chem. Rev.* 1967, **67**: 242
 26 Sharma A K, Ku T, Dawson A D, Swern D. *J. Org. Chem.* 1975, **40**: 2758
 27 Omura K and Swern D. *Tetrahedron* 1978, **34**: 1651
 28 Mancuso A J, Huang S-L and Swern D. *J. Org. Chem.* 1978, **43**: 2480
 29 Cubero I I and Lopez-Espinosa M T P. *J. Carbohydr. Chem.* 1985, **5**: 229

8.1.2 法 仲醇被酮氧化 (Oppenauer 氧化)



在醇铝存在下用酮氧化醇的方法被称为 Oppenauer 氧化, 它是 Meerwein-Ponndorf-Verley 还原的逆反应。该方法虽然可用于醛 (见 7.2.1 法) 及酮的合成, 但对后者更为重要^[1]。常用的醇铝为叔丁醇铝、异丙醇铝等, 也可用容易制得的三异丙醇铝^[2]。而丙酮、丁酮、环己酮可作为氢的接受体。上述反应是一个平衡反应, 通常采用过量的酮, 使反应有利于产物的生成。为了减少醛的缩合副反应, 可用惰性稀释剂如苯、甲苯等。由于反应条件温和, 广泛用于甾酮的合成。在反应中, α, β -不饱和醇可氧化成相应的酮, β, γ -不饱和醇可重排成 α, β -不饱和酮。

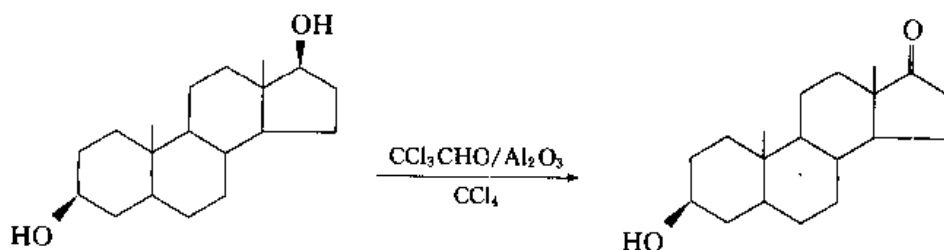
例 在异丙醇铝的催化下, 胆固醇与丙酮在苯中加热反应, 以 85% 的产率生成 4-胆甾烯-3-酮^[3]



对于能与醇铝生成络合物的许多含氮化合物, 改用醇钾即可^[4]。

Oppenauer 反应的一个改良方法是用吸附在氧化铝上的三氯乙醛作氧化剂^[5]。该氧化方法在中性无水条件下进行, 底物分子中的卤素、酯基、内酯基等都可不受影响, 有不同的羟基存在时可进行选择性氧化。

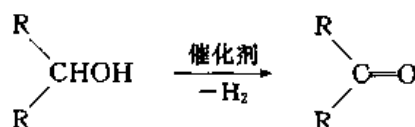
例 3,17-甾二醇用三氯乙醛/氧化铝在四氯化碳中反应, 选择性氧化 17-位的羟基成酮^[5]。



参 考 文 献

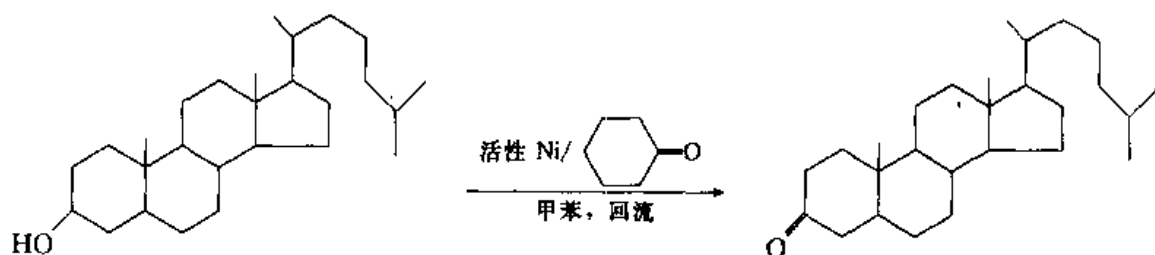
- 1 Djerassi C. *Org. Reactions* 1951, **6**: 207
- 2 Lebran A, Namy J-L and Kagan H B. *Tetrahedron Lett.* 1991, **32**: 2355
- 3 Furniss B S, Hannaford A J, Smith P W G, Tatchell A R. *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*. 5th ed. London: Addison Wesley Longman Limited, 1989. 611
- 4 Warnhoff E W and Reynolds-Warnhoff P. *J. Org. Chem.* 1963, **28**: 1431
- 5 Posner G H, Perfetti R B and Runquist A W. *Tetrahedron Lett.* 1976, 3499

8.1.3 法 仲醇的催化脱氢

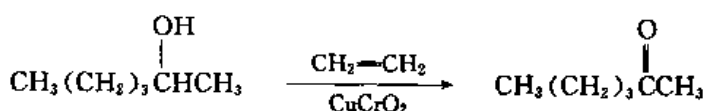


仲醇的催化脱氢可用于制备酮。在催化氢化中使用的许多催化剂可用于醇的催化脱氢，如铜、镍、锌、钨的盐^[1]、活性镍^[2]、醋酸钨、氯化钨等催化剂。常用环己烯、乙烯、环己酮、丙酮等作氢的接受体^[3~5]。

例一 在活性镍催化下，3-胆甾醇与环己酮在甲苯中回流，以 80% 产率生成了 3-胆甾酮^[3]。



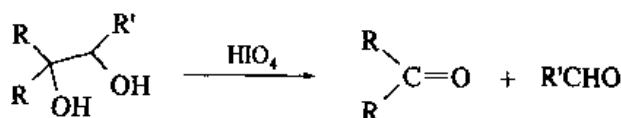
例二 在亚铬酸铜催化下，乙烯作氢的接受体，己-2-醇的液相脱氢，以 77% 的产率生成己-2-酮^[6]。



参 考 文 献

- 1 Dunbar R E and Arnold M R. *J. Org. Chem.* 1945, **10**: 501
- 2 Paul R. *Bull Soc Chem France*. 1941, **8**: 507
- 3 Kleiderer E C and Kornfeld E C. *J. Org. Chem.* 1948, **13**: 455
- 4 Pitre S V, Vankar P S and Vankar Y D. *Tetrahedron* 1996, **52**: 12291
- 5 Wang G Z and Backvall J E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1992, 337
- 6 Reeve W, Adkins H. *J. Am. Chem. Soc.* 1940, **62**: 2874

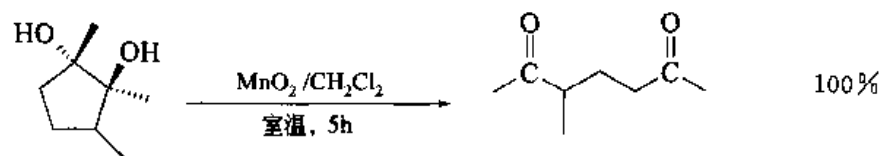
8.1.4 法 1,2-二醇的氧化



1,2-二醇的降解氧化被普遍用于醛的合成（见 7.1.4 法），也可用于酮的合成。高碘酸

和四乙酸铅是 1,2-二醇降解氧化最常用的试剂^[1]。此外, 铊盐 (如硝酸铊)^[2]、活性二氧化锰^[3]、氯铬酸吡啶盐(PCC)^[4]、二(乙酰丙酮)氧化钒 $[\text{VO}(\text{acac})_2]$ ^[5]都是 1,2-二醇降解氧化的温和氧化剂。活性二氧化锰可以把高位阻的 1,2-二醇氧化成酮, PCC 则对位阻较敏感, 而 $\text{VO}(\text{acac})_2$ 则只选择性地氧化 1,2-二叔醇, 1,2-二仲醇则不被氧化。

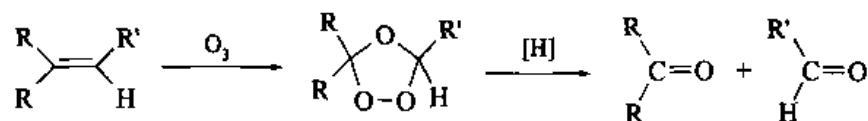
例 室温下, 活性二氧化锰氧化 1,2,3-三甲基-1,2-环戊二醇, 生成 3-甲基-2,6-庚二酮^[3]。



参 考 文 献

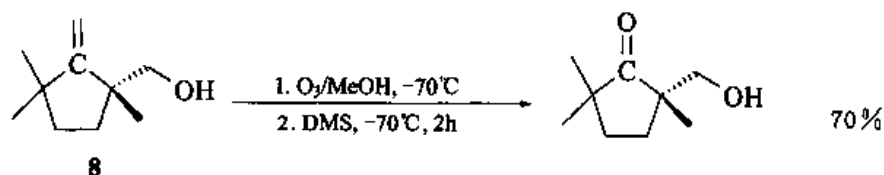
- 1 Jackson E L. *Org. Reactions* 1944, 2: 341
Rigby W. J. *Chem. Soc.* 1950, 1907
- 2 McKillop A, Raphael R A. *J. Org. Chem.* 1972, 37: 4204
- 3 Ohloff G and Giersch W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1973, 12: 401
- 4 Cisneros A, Fernandez S and Hernandez J E. *Synth. Commun.* 1982, 12: 833
- 5 Zviely M, Goldman A, Kirson I and Glotter E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* 1986, 229

8.1.5 法 烯烃的臭氧化及类似的氧化



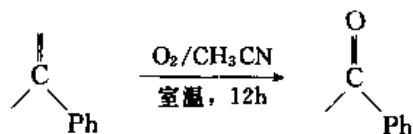
烯烃的臭氧化被普遍用于醛的合成 (见 7.1.5 法), 也用于酮的合成。该反应中形成的过氧化物需用温和的还原剂或催化氢化法分解成羰基化合物, 常用的还原剂有锌/乙酸、碘化钾/乙酸、硫醚、二硫醚、亚磷酸酯等^[1~6]。

例 在甲醇中, 化合物 (8) 于 -70°C 通臭氧, 先形成过氧化物, 再加二甲硫醚 (DMS) 在 -70°C 反应 2h, 室温放置过夜, 即可得到氧化产物^[7]。



除了臭氧外, 高锰酸钾^[8,9]、催化量的四氧化钨^[10]、高碘酸钠/二氧化钨^[11], 六价铬化合物^[12]等都可以把烯烃氧化成醛酮。此外, 在汞灯照射下, 氧气也可以把烯烃氧化成酮^[13]。

例 在室温下, 2-苯基丙烯的乙腈溶液在氧气中用汞灯 (280nm) 照射 12h, 以 100% 产率生成苯乙酮^[13]。

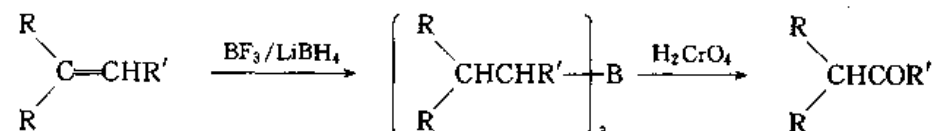


参 考 文 献

- 1 Aneja R, Mulerjee S K and Seshadri T R. *Chem. Ber.* 1960, 93, 297

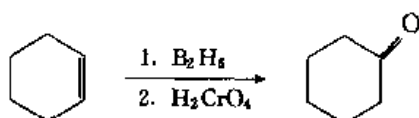
- 2 Iwata C, Takemoto Y, Doi M and Imanishi T. *J. Org. Chem.* 1988, **53**: 1633
- 3 Bailey P S and Erickson R E. *Org. Synth.* 1961, **41**: 41
- 4 Callighan R H and Wilt M H. *J. Org. Chem.* 1961, **26**: 4912
- 5 Williams D R and Klingler F D. *J. Org. Chem.* 1988, **53**: 2134
- 6 Deshpande M N, Wehrli S and Jawdosiuk M et al. *J. Org. Chem.* 1986, **51**: 2436
- 7 Wright J, Drtina G J, Roberts R A and Paguette L A. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, **110**: 5806
- 8 Ogino T and Mochizaki K. *Chem. Lett.* 1979, 443
- 9 Rathore R and Chandrasekaran S. *J. Chem. Res (s)*. 1986, 458
- 10 Ireland R E and Maienfisch P. *J. Org. Chem.* 1988, **53**: 640
- 11 Mehta G and Krishnamurthy N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1986, 1319
- 12 Chakraborty T K and Chandrasekaran S. *Org. Prep. Proced. Int.* 1982, **14**: 362
- 13 Bhalerao U T and Sridhar M. *Tetrahedron Lett.* 1992, **34**: 4341

8.1.6 法 烯、炔的硼氢化-氧化 (Brown 反应)

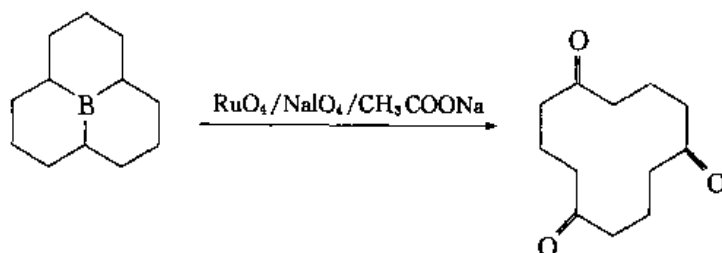


三烷基硼烷用碱性过氧化氢氧化是合成醇的重要方法, 如果三仲烷基硼烷用铬酸或 PCC 氧化, 则氧化成酮^[1-4], 其中 PCC 反应条件更温和^[2]。氧化钨、高碘酸钠和乙酸钠的混合物也可以有效的把仲烷基硼烷氧化成酮^[5]。

例一 环己烯用乙硼烷处理生成三环己基硼烷, 后者用铬酸氧化以 65% 的产率生成环己酮^[1]。

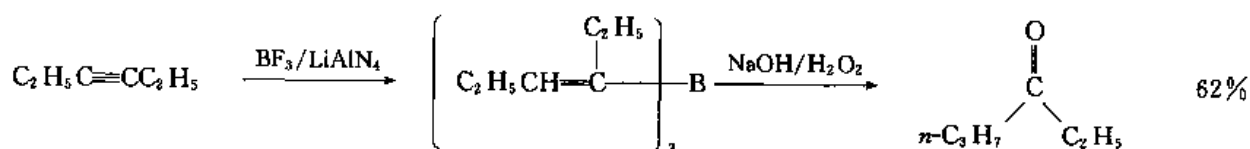


例二 由环十二烷-1, 5, 9-三烯形成的硼烷用氧化钨、高碘酸钠和乙酸钠氧化, 生成环十二烷-1, 5, 9-三酮^[5]。

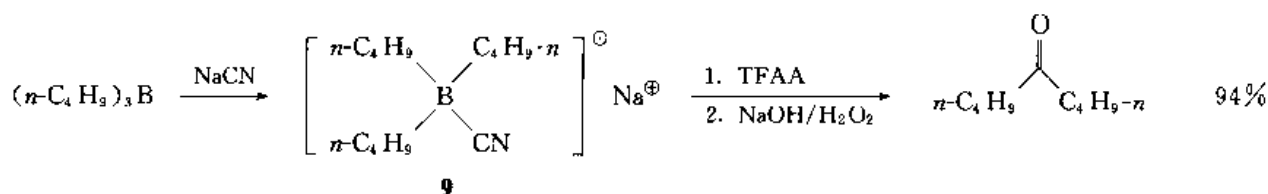


双取代炔烃硼氢化时, 可停止在一元硼氢化阶段, 中间产物经碱性过氧化氢氧化得到酮。本法可看成炔烃加水 (见 8.8.1 法) 的另一条路线。

例 由 3-己炔合成 3-己酮^[6]。

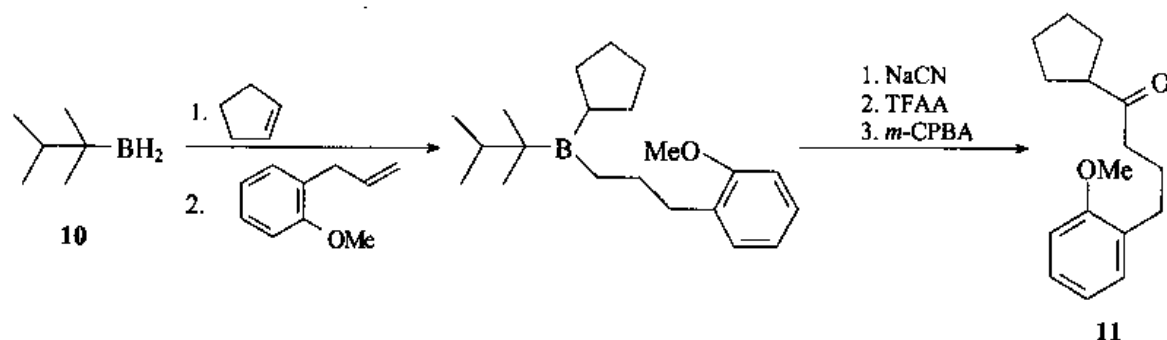


三丁基硼烷用氰化钠处理, 生成的“氰硼盐”(9) 用亲电试剂三氟乙酸酐 (TFAA) 处理, 烷基由硼原子迁移至氰基碳原子上, 接着用碱性过氧化氢氧化, 生成对称的 5-壬酮^[7]。



这种方法适合于对称酮的合成。但如果能够发生选择性的烷基迁移,也可用来合成不对称的酮^[8]。

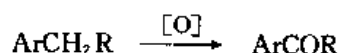
例 硼烷(10)依次与环戊烯和3-(邻甲氧基苯基)丙烯反应生成不对称的三烷基硼烷后者再与氰化钠反应生成不对称的氰盐,再用三氟乙酸酐处理,接着用间氯过氧苯甲酸(*m*-CPBA)氧化,生成不对称的酮(11)^[8]。



参 考 文 献

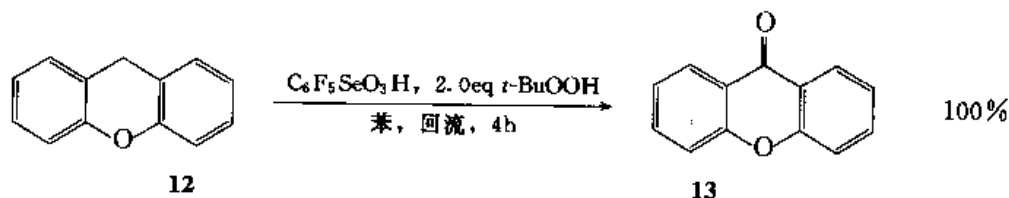
- 1 Brown H C and Garg C P. *J. Am. Chem. Soc.* 1961, **83**, 2951, 2952
- 2 Rao C G, Kulkarni S U and Brown H C. *J. Organomet. Chem.* 1979, **172**, C20
- 3 Brown H C, Kulkarni S U and Rao C G. *Synthesis* 1980, 151
- 4 Ramana Rao V V, Devaprabhakara D and Chandrasekarans S. *J. Organomet. Chem.* 1978, **162**, C9
- 5 Mueller R H and Dipardo R M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1975, 565
- 6 Brown H C and Zweifel G. *J. Am. Chem. Soc.* 1961, **83**, 3834
- Zweifel G and Polston N L. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, **92**, 4068
- 7 Pelter A, Hutchings M E, Smith K G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1970, 1529
- 8 Pelter A, Smith K, Hutchings M G. *J. Chem. Soc., Perkin 1*, 1975, 129

8.1.7 法 取代芳烃的亚甲基氧化

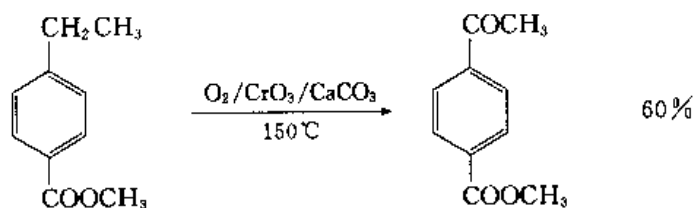


取代芳烃的亚甲基可被多种试剂氧化成酮。高锰酸钾^[1]、重铬酸钾^[2]、铈酸钠^[3]、过氧化叔丁醇^[4]等都是有效的氧化剂。催化下的空气氧化虽然转化率不高,但具有简便、经济的特点,适用于工业生产,三氧化铬是常用的催化剂^[5]。此外,电化学氧化法也可以把芳烃的亚甲基氧化成酮^[7]。

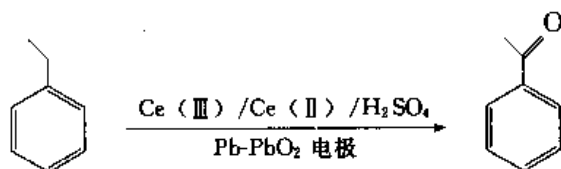
例一 在五氟苯硒酸催化下化合物(12)被叔丁基过氧化氢定量地氧化成酮(13)^[4]。



例二 在三氧化铬存在下,对乙基苯甲酸甲酯被空气氧化成对乙酰基苯甲酸甲酯^[6]。



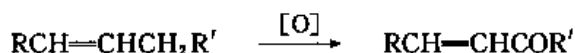
例三 在含有 Ce (III) /Ce (IV) 和硫酸的 Pb-PbO₂ 电解池中, 乙苯被氧化成苯乙酮, 产率达 93%^[7]。



参 考 文 献

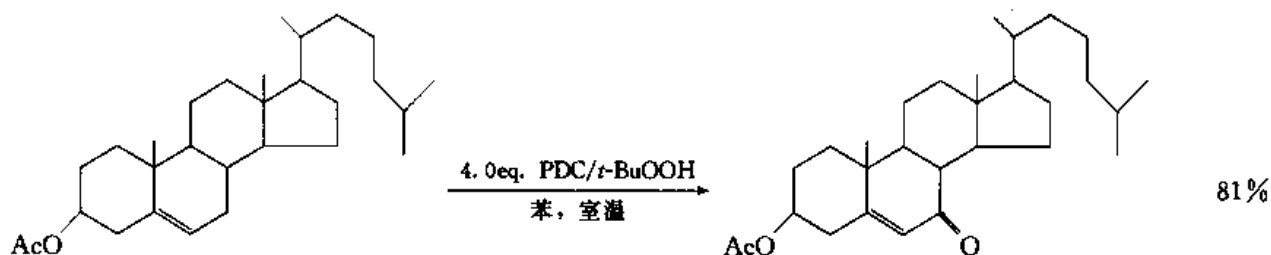
- 1 Holsten J and Pilts Jr E H. *J. Org. Chem.* 1961, 4151
- 2 Rieveschl Jr G and Ray F E. *Org. Synth. Coll. Vol 3.* 1955, 420
- 3 Banik B K, Becker F F et al. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 7247
- 4 Barton D H R and Wang T L. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 5149
- 5 Bergman E D and Resnid C. *J. Org. Chem.* 1952, 17, 1291
- Schulz M et al. *German Patent.* 1968, 1276675
- 6 Emerson W S and Deebel G F. *Org. Synth. Coll. Vol 4.* 1963, 579
- 7 Zhang S et al. *Chin. Chem. Lett.* 1992, 3, 595

8.1.8 法 丙烯的亚甲基氧化



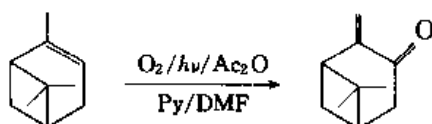
与前法取代芳烃的亚甲基氧化类似, 丙烯的亚甲基亦可被氧化成 α, β -不饱和酮。常用的氧化剂有铬试剂如三氧化铬-乙酸^[1]、三氧化铬吡啶^[2]、PCC^[3]、PDC^[3]、高碘酸钠^[4]、催化量的铬试剂或高锰酸钾/叔丁醇也可以氧化烯丙位亚甲基^[5~7], 反应具有良好的区域选择性。

例 室温下, 胆固醇乙酸酯用 PDC/*t*-BuOOH 氧化, 仅 7-亚甲基被选择氧化^[6]。



在铂、铈络合物催化下, 氧气可直接氧化烯丙位亚甲基, 生成 α, β -不饱和酮^[8,9]。光催化的单线态氧在乙酸酐存在下, 也可以把烯丙位的亚甲基氧化, 得到良好产率的 α, β -不饱和酮, 但其中的碳-碳双键发生了迁移^[10,11]。

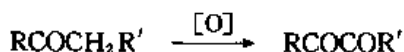
例 α -冰片烯在乙酸吡啶和 DMF 中, 被氧化成 β -冰片烯酮, 产率达 97%^[11]。



参 考 文 献

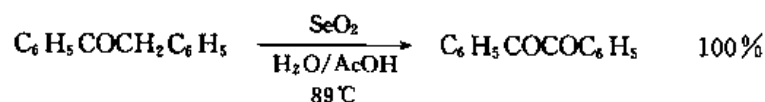
- 1 Whitmore F C and Pedlow Jr G W. *J. Am. Chem. Soc.* 1941, 63; 758
- 2 Dauben W G et al. *J. Org. Chem.* 1969, 34; 3587
Shaw J E and Sherry J J. *Tetrahedron Lett.* 1971, 4379
- 3 Ratcliffe R. and Rodehorst R., *J. Org. Chem.* 1970, 35, 4000
Parish E J and Wei T-Y. *Synth. Commun.* 1987, 17; 1227
- 4 Hamanetics Corp (Marwah P and Lardy H A) . WO 9850409
- 5 Chidamkaram N and Chandrasekaran S. *J. Org. Chem.* 1987, 52; 5048
- 6 Choudary B M et al. *Tetrahedron* 1992, 48; 953
- 7 Prousa R and Schonecker B. *J. Prakt. Chem.* 1991, 333; 775
- 8 Collman J P et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89; 4809
- 9 Reuter J M, Sinha A and Salomon R G. *J. Org. Chem.* 1978, 43; 2438
- 10 Mihelich E D and Eickhoff D J. *J. Org. Chem.* 1983, 48; 4135
- 11 Huffman J W. *J. Org. Chem.* 1976, 41; 3847

8.1.9 法 酮的亚甲基氧化

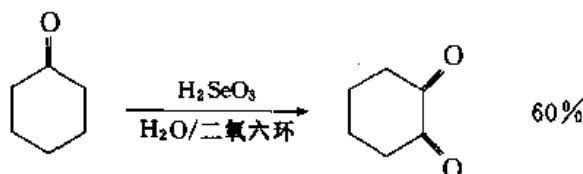


酮的 α -亚甲基氧化是 α -二酮的重要合成方法。常用的氧化剂是二氧化硒在二氧杂环己烷、乙酸、乙酸酐、水或乙醇中的溶液^[1-3]，在水或醇中，二氧化硒被转化为亚硒酸或亚硒酸二烷基酯。此外，硝酸铈亦是有效试剂^[4]。

例一 苯基苄基酮与二氧化硒在乙酸中于 89℃ 反应，几乎以定量的产率生成相应的 α -二酮^[3]。



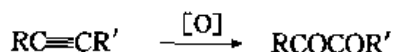
例二 环己酮被亚硒酸氧化成 1,2-环己二酮^[3]。



参 考 文 献

- 1 Rabjohn N. *Org. Reactions.* 1949, 5; 331
- 2 Corey E J. *J. Am. Chem. Soc.* 1960, 82; 918
- 3 House H O. 现代合成反应. 花文廷等译. 北京: 北京大学出版社, 1985. 317
- 4 Mckillop A et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95; 3641

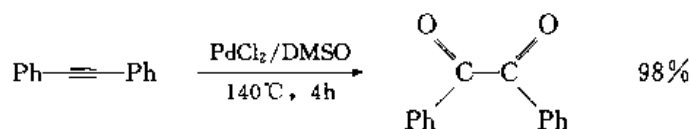
8.1.10 法 炔烃的氧化



双取代炔烃可被多种氧化剂氧化，成为合成 α -二酮的新方法。常用的氧化剂有二氧化硒^[1]、四氧化钨^[2]（只需催化量的四氧化钨作氧的供体，并用次氯酸钠或过碘酸钠使它再

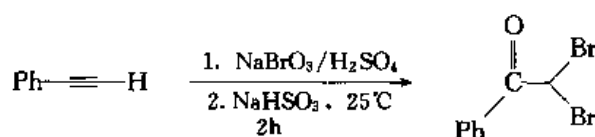
生)、DMSO^[3]、臭氧^[4]等。

例 在催化量的二氯化钯存在下,二苯乙炔的二甲亚砜溶液在 140℃ 反应 4h,几乎以定量产率生成二苯基乙二酮^[3]。



末端炔还可被溴酸、高碘酸等氧化生成酮或 α -卤代酮^[5]。

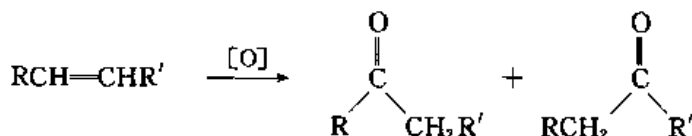
例 苯乙炔的乙腈溶液加入到用 H_2SO_4 酸化至 $\text{pH}=1$ 的溴酸钠溶液中,再用亚硫酸氢钠处理,以 87% 的产率生成 α -二溴苯乙酮^[5]。



参 考 文 献

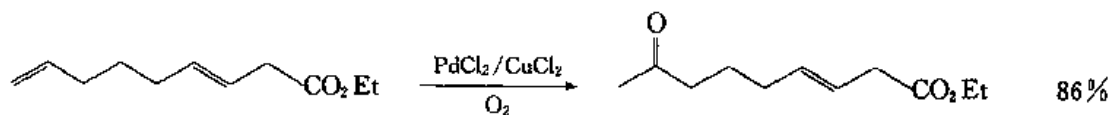
- 1 Sonoda N et al. *Chem. Lett.* 1972, 1: 229
- 2 Gopal H and Gordon A J. *Tetrahedron Lett.* 1971, 2941
- 3 Chi K-W, Yusubov M S and Filimonov V D. *Synth. Commun.* 1994, 24: 2119
- 4 Schank K, Beck H and Himbert G. *Synthesis* 1998, 1718
- 5 Masuda H, Ishii Y et al. *J. Org. Chem.* 1994, 59: 5550

8.1.11 法 烯烃的氧化 (Wacker 反应)



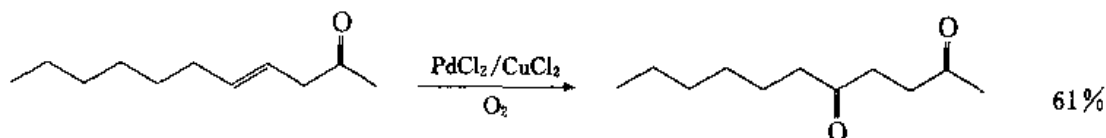
Wacker 反应是由烯烃一步法合成酮的重要方法。最常用试剂为 $\text{PdCl}_2/\text{CuCl}_2$ 催化下用氧气氧化^[1],其他催化体系有 $\text{PdCl}_2/\text{CuCl}$ ^[2], $\text{PdCl}_2/\text{Cu}(\text{NO}_3)$ ^[3], $\text{PdCl}_2/\text{Cu}(\text{OAc})_2$ ^[4], $\text{Pd}/\text{Pd}(\text{OAc})_2$ /多苯胺^[5]等。端烯基化合物氧化产物为 α -甲基酮。在内烯键的存在下可以选择氧化端烯^[2~5]。

例 3,8-壬二烯酸乙酯在 $\text{PdCl}_2/\text{CuCl}_2$ 催化下,在氧气中反应生成 8-氧-3-壬烯酸乙酯^[2]。



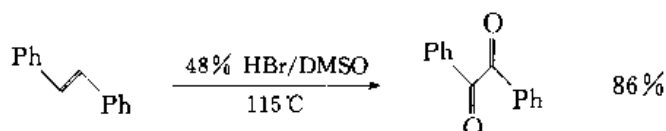
α,β -和 β,γ -不饱和羰基化合物高选择性地氧化成 1,3-二羰基和 1,4-二羰基化合物^[6,7]。

例 4-十一烯-2-酮在 $\text{PdCl}_2/\text{CuCl}_2/\text{O}_2$ 的二氧杂环己烷溶液中反应,得到用其他方法较难合成的 1,4-二羰基化合物十一烷-2,5-二酮^[2]。



烯烃除可进行 Wacker 反应生成羰基化合物外,还可以被氧化生成 α -二酮^[8,9]。

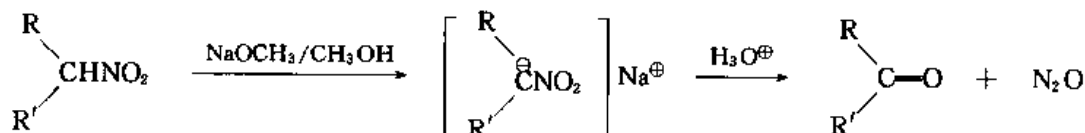
例 反式二苯乙烯在 HBr/DMSO 体系中氧化生成 1, 2-苯基乙二酮^[9]。



参 考 文 献

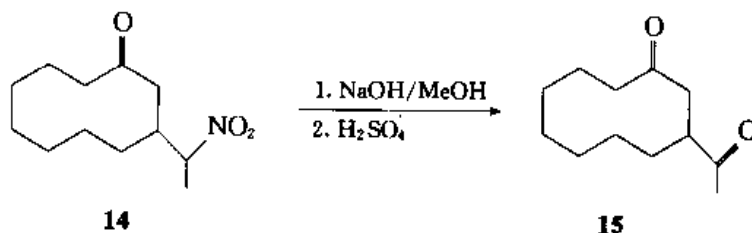
- 1 Tsuji J. *Synthesis* 1984, 369
- 2 McQuillin F J and Parker D G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* 1974, 809
- 3 Lloyd W G and Luberoft B J. *J. Org. Chem.* 1969, **34**, 3949
- 4 Hrusovsky M, Vojtko J and Cihova M. *Hung J. Ind. Chem.* 1974, **2**, 137
- 5 Hirao T et al. *Tetrahedron Lett.* 1995, **36**, 5925
- 6 Tsuji T, Nagashima H and Hori K. *Chem. Lett.* 1980, 257
- 7 Nagashima H, Sakai K and Tsuji J. *Chem. Lett.* 1982, 859
- 8 Clayton M D, Marcinow Z and Rabideau P W. *Tetrahedron Lett.* 1998, **39**, 9127
- 9 Yusubov M S, Filimovov V D and Ogorodnikov V D. *Izv. Akad. Nauk. SSSR Ser. Khim.* 1991, 868

8.1.12 法 硝基烷的氧化



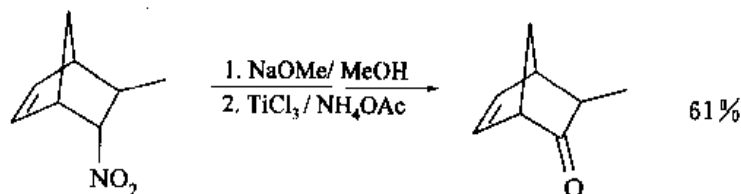
硝基烷氧化生成羰基化合物的反应是一种合成酮的实用方法^[1,2]。硝基烷首先与碱（如醇钠或氢氧化钠）作用生成氮酸盐，继而在酸存在下，发生分子内氧化-还原反应生成酮^[3]。

例 硝基化合物（14）先用氢氧化钠的甲醇溶液处理，再酸化，以 95% 的产率得到相应的酮（15）^[4]。



氮酸盐在酸性条件下转化成酮，常会发生一些副反应，若改用氧化分解，则可在温和的条件下进行。常用的氧化剂有高锰酸钾^[5]、臭氧^[6]等。氮酸盐也可用三氧化钛的乙酸铵缓冲溶液分解，反应条件温和^[7]。

例 樟脑烷酮的合成^[7]。

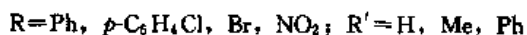
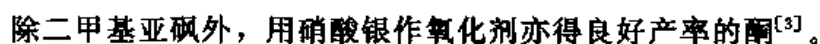
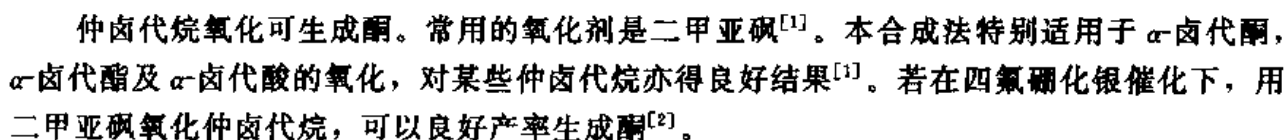


硝基烷亦可直接用亚硝酸丙酯及亚硝酸钠在二甲亚砜中氧化成酮。此法反应条件温和，产率较高。

例 2-硝基辛烷与 2mol 亚硝酸丙酯及 5mol 亚硝酸钠在 DMSO 中反应，生成 2-辛酮^[8]。



- ### 8.1.13 法 卤代烷的氧化



例 化合物 (16) 的溴代亚甲基可被硝酸银氧化生成相应的酮, 产率达 70%^[4]。

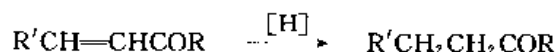


- 300

8.2 还原反应

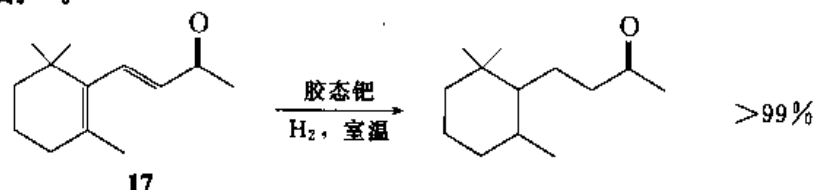
通过还原反应合成酮虽不是普遍的重要方法,但对于某些酮的制备仍有一定的实用意义。 α,β -不饱和酮可由多种缩合反应制得,因此,它的选择还原也是较常用的酮的合成法(8.2.1法);酚、芳醚、芳胺的部分还原是环己烯酮的有效合成方法(8.2.2法);硝基乙烯的还原特别适用于甾烯转变成甾酮(8.2.3法)。

8.2.1 法 α,β -不饱和酮的选择还原



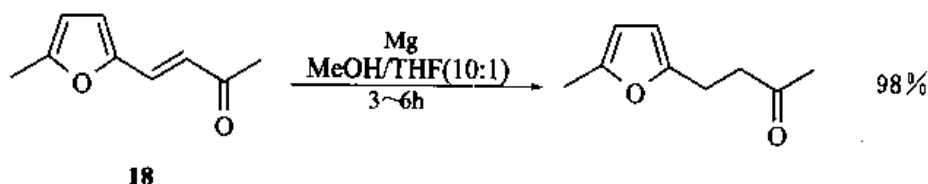
催化氢化是 α,β -不饱和酮选择性还原最常用的方法。由于碳-碳双键比羰基易于还原,因此,选择适当活性的催化剂和较低的反应温度,即可实现碳-碳双键的优先还原。常用的催化剂有镍^[1]、钯^[2]、铑^[3]、钨^[4]等,采用络合催化剂可使反应在均相中进行^[5]。近年来出现了一些价格便宜、选择性好、效率高的新催化剂,如铜-三氧化铝^[6],钯的胺基巯基络合物^[7],双核钯膦络合物^[8]、胶态钯^[9]等。除氢气作为氢供给体外,用醇^[10]、甲酸铵盐^[11]也可作为氢供给体。

例 二烯酮化合物(17)在胶态钯(colloidal-Pd)催化下,室温常压加氢几乎以定量产率选择还原成酮^[9]。



除催化氢化外,许多常用的氢负离子转移试剂(如 Ph_3SnH ^[12]、 R_3SiH ^[13]等)、可溶性金属还原剂(如 Li/NH_3 ^[14]、 Na/HMPT ^[15]、 Mg/MeOH ^[16]等)都是 α,β -不饱和酮选择性还原的良好试剂。

例 用 Mg/MeOH 还原 α,β -不饱和酮(18),得到高产率的酮^[16]。

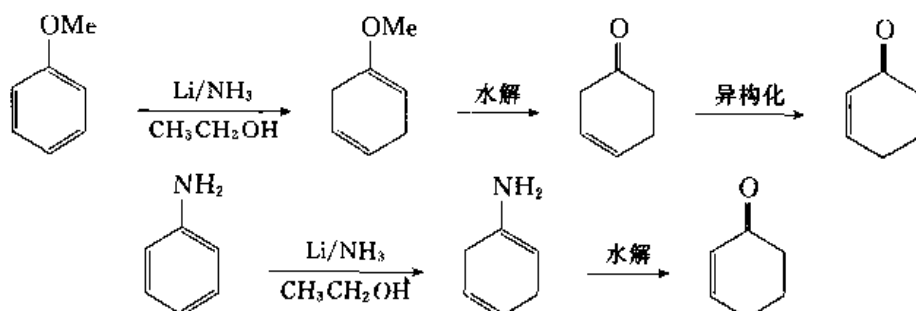


参 考 文 献

- 1 Covert L W et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1932, **54**: 1651
- 2 Augustine R L. *J. Org. Chem.* 1958, **23**: 1853
- 3 Gardner J N. *ibid.* 1968, **33**: 3695
- 4 Nishimura S and Tsuned K. *Bull. Chem. Soc. Japan* 1969, **42**: 852
Nishimura S, Ichino T, Akimoto A et al. *ibid.* 1975, **48**: 2852
- 5 Djerassi C and Gutzwiller J. *J. Am. Chem. Soc.* 1966, **88**: 4537
- 6 Ravasio N and Rossi M. *J. Org. Chem.* 1991, **56**: 4329
- 7 Ali H M, Naiini A A and Brubaker Jr C H. *Tetrahedron Lett.* 1991, **32**: 5489
- 8 Sommovigo M and Alper H. *Tetrahedron Lett.* 1993, **34**: 59
- 9 Fowley L A, Crabtree R H et al. *Tetrahedron Lett.* 1993, **34**: 3075
- 10 Sasson Y. *Synthesis* 1973, 359

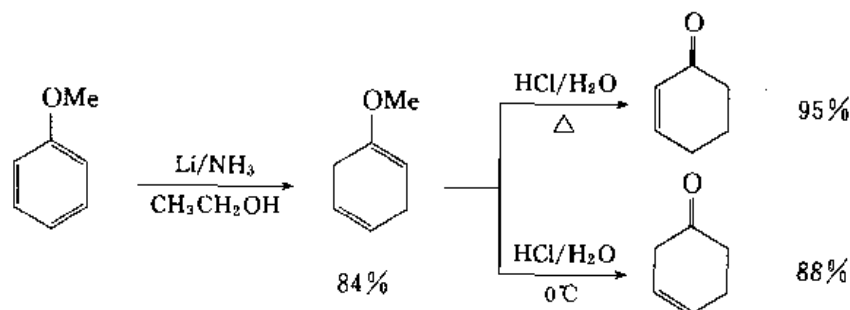
- 11 Rao H S P, Reddy K S. *Tetrahedron Lett.* 1994, **35**: 171
- 12 Nozaki K, Oshima K A and Utimoto K. *Bull. Chem. Soc. Japan.* 1991, **64**: 2585
- 13 Keinan E and Perez D. *J. Org. Chem.* 1987, **52**: 2576
- 14 Stork G et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1965, **87**: 275
Bowers K W. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, **92**: 2783
- 15 Kursanw D N et al. *Synthesis* 1973, 421
Sammelhack M F and Slauffer R D. *J. Org. Chem.* 1975, **40**: 3619
- 16 Dominguez C, Csaky A G and Plumet J. *Tetrahedron Lett.* 1991, **32**: 4183

8.2.2 法 酚醚及芳胺的还原 (Birch 还原)



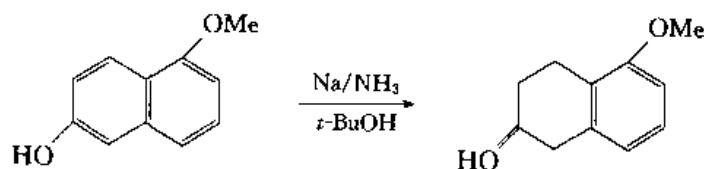
在质子供给体乙醇存在下,用碱金属液氨溶液作还原剂,可使酚醚或芳胺部分还原成烯醇醚或烯胺,继而水解得到环己烯酮。烯醇醚的水解根据不同的条件可得 α, β -不饱和酮或 β, γ -不饱和酮^[1]。

例 由还原苯甲醚得到的二氢苯甲醚,若用稀盐酸在回流下水解,即生成 α, β -不饱和酮,若用冷的稀盐酸处理,则生成 β, γ -不饱和酮^[2]。



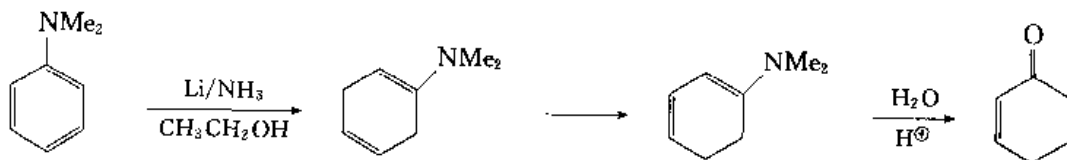
苯酚及其衍生物在用 Li/NH_3 还原时,因生成斥电子的酚氧负离子使得还原反应难以进行^[3]。然而如果用 Na/NH_3 还原时,则优先还原酚环^[4]。

例 1,6-二羟基萘单甲醚,用 Na/NH_3 还原生成 6-甲氧基四氢萘-2-酮^[4]。



苯胺及其衍生物用 Li/NH_3 还原先生成 2,5-二氢衍生物,后者在该反应条件下很容易异构化生成 5,6-二氢衍生物,所以水解得到的往往是共轭环己烯酮^[5]。

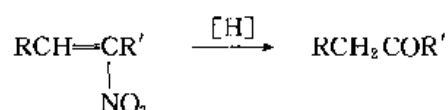
例 N,N -二甲基苯胺用 Li/NH_3 还原后水解,得到环己-2-烯酮^[5]。



参 考 文 献

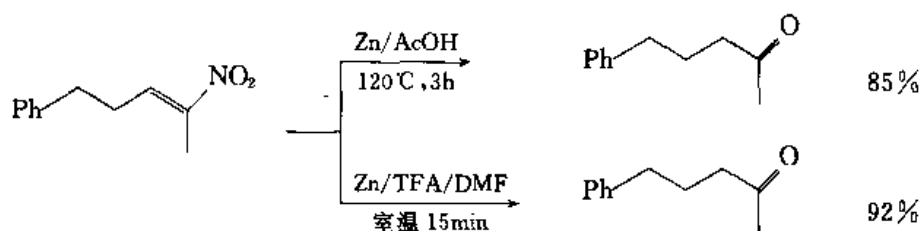
- 1 Burn D and Petrow V. J. *Chem. Soc.* 1962, 364
Radlick P. J. *Org. Chem.* 1965, **30**, 3208
Weinstein B and Fenselau A H. *ibid.* 1965, **30**, 3209
- 2 Wilds A L and Nelson N A. J. *Am. Chem. Soc.* 1953, **75**, 5360
- 3 Fried J and Abraham N A. *Tetrahedron Lett.* 1965, 3505
- 4 Nelson N A, Hsi R S P, Schuck J M and Khan L D. J. *Am. Chem. Soc.* 1960, **82**, 2573
- 5 Stork G and White W N. *ibid.* 1956, **78**, 4604

8.2.3 法 硝基乙烯化合物的还原

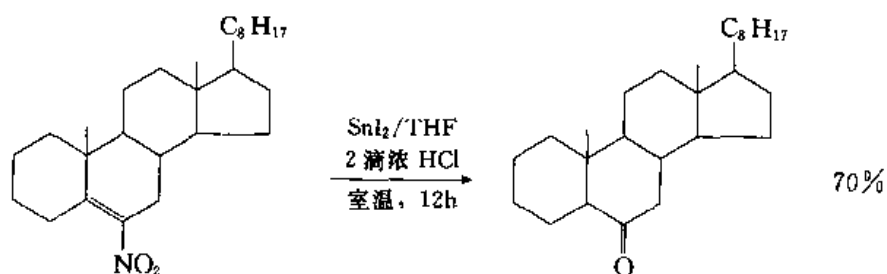


硝基乙烯化合物可还原水解成酮。常用的还原剂有锌-乙酸^[1]、铁-三氯化铁-盐酸^[2]、锌-三氟乙酸^[3]、二碘化锡^[4]等。硝基乙烯化合物可由相应的烯烃硝化而制得，因此，本法提供了由烯合成酮的另一条路线^[5,6]。

例一 5-苯基-2-硝基-2-戊烯用锌-乙酸还原水解时，需要 120℃ 反应 3h，而用锌-三氟乙酸则只需在室温下反应 15min，而且产率更高^[3]。



例二 6-硝基胆甾-5-烯用二碘化锡在四氢呋喃中还原，在室温下反应 12h，得到 6-胆甾酮^[4]。



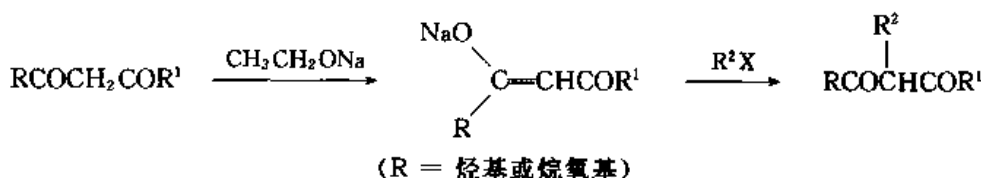
参 考 文 献

- 1 Anagnostopoulos C E and Fieser L F. J. *Am. Chem. Soc.* 1954, **76**, 532
- 2 Heinzelman R V. *Org. Synth. Coll. Vol.* 4. 1963, 573
- 3 Saikia A K, Barua N C et al. *J. Chem. Res. (s)*. 1996, 124
- 4 Bordoloi M, Sharma R P et al. *Mendeleev Commun.* 1994, 62
- 5 Blunschy L et al. *Helv. Chim. Acta.* 1946, **29**, 199
- 6 Hassner A et al. *Helv. Chim. Acta.* 1969, **34**, 2628

8.3 烃化反应

具有 α -活泼亚甲基、次甲基的酮在碱作用下形成烯醇盐，然后与烃化试剂发生亲核取代反应生成烃化产物，这是合成酮的重要方法（8.3.1法、8.3.2法、8.3.3法、8.3.4法），特别是 β -酮酸酯的烃化（乙酰乙酸乙酯合成法）在合成上具有非常重要的意义。烯胺与烯醇盐类似亦可进行烃化，经水解得烃基取代酮（8.3.5法），由于烯胺甚易由酮制得，且与酮的碱催化烃化相比，烯胺的烃化更具有许多突出的优点，它是酮烃化的另一重要方法。 α -卤代酮与有机硼烷或二烷基铜化锂反应，是合成酮的又一方法（8.3.6法、8.3.7法），该反应条件温和、区域定向性好、产率高。许多具有活性 α -氢的杂环化合物如二氢-1,3-噁嗪，可与有机锂形成稳定的碳负离子，经烃化、水解可得烃基取代酮，这亦是被广泛应用的合成酮的方法。它的区域选择性却与烯胺的烃化相反，特别适用于合成 α -多取代酮（8.3.8法）。醛羰基碳原子具有强的亲电性，因此很难通过醛羰基碳原子的烃化来合成酮，但已有多种方法能够使醛羰基碳原子极性反转，变成亲核性的碳原子，从而可通过烃化来合成酮（8.3.9法、8.3.10法）。

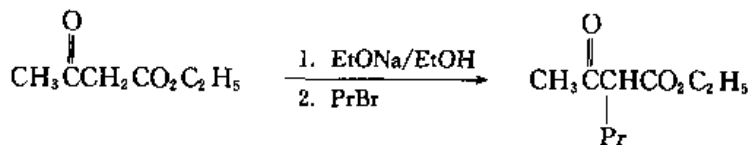
8.3.1 法 β -酮酸酯及 β -二酮的烃化



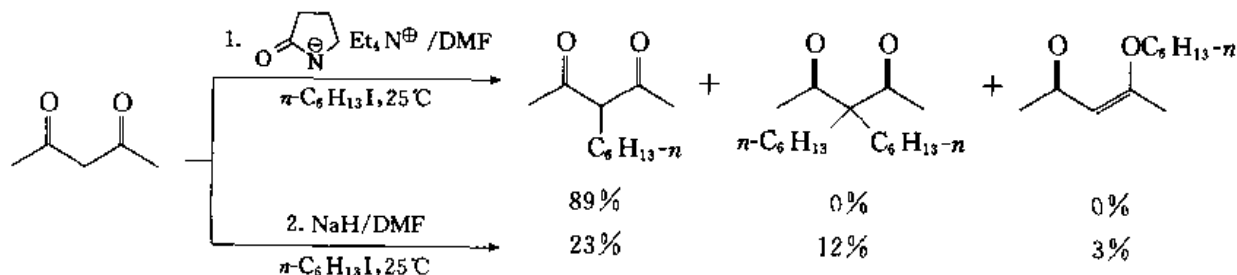
β -酮酸酯或 β -二酮的亚甲基具有较强的酸性，它们与乙醇钠作用生成一定浓度的烯醇负离子，继而与多种烃化试剂反应，生成烃基取代的 β -酮酸酯或 β -二酮。 β -酮酸酯的烃化在有机合成中占有特别重要的地位，因为它的烃化产物可通过水解脱羧生成酮（8.8.2法）或进行浓碱裂解生成羧酸（见9.2.8法）。

使 β -酮酸酯及 β -二酮形成烯醇盐最常用的碱为乙醇钠的乙醇溶液及叔丁醇钾的叔丁醇溶液^[1]，但这种烃化反应常会出现O-烃化或双烃化等副产物^[2]。使用非质子性溶剂，如DMF、DMSO及乙二醇二甲醚等，可加速反应并提高选择性^[3,4]。用四烷基氟化铵^[5]或吡咯烷酮的四烷基铵盐^[6]代替强碱试剂，可以避免双烃化和O-烃化。

例一 乙酰乙酸乙酯与乙醇钠的乙醇溶液作用，然后与溴丙烷反应，以71%的产率生成2-丙基乙酰乙酸乙酯^[1]。

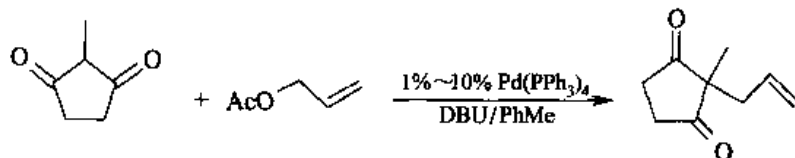


例二 乙酰丙酮在DMF中用正碘己烷进行烃基时，若用吡咯烷酮四乙基铵作碱，可以89%的产率生成3-正己基戊-2,4-二酮。而用氢化钠作碱时，则仅生成23%产率的单烃化产物，12%的二取代产物和3%的O-烃基化产物^[6]。



环状结构或空间位阻较大的 1,3-二酮, 往往有利 O-烃基化, 但当用位阻大的有机碱, 烯丙基类烃化试剂在零价钯催化下可以顺利的进行 C-烃基化^[7,8]。

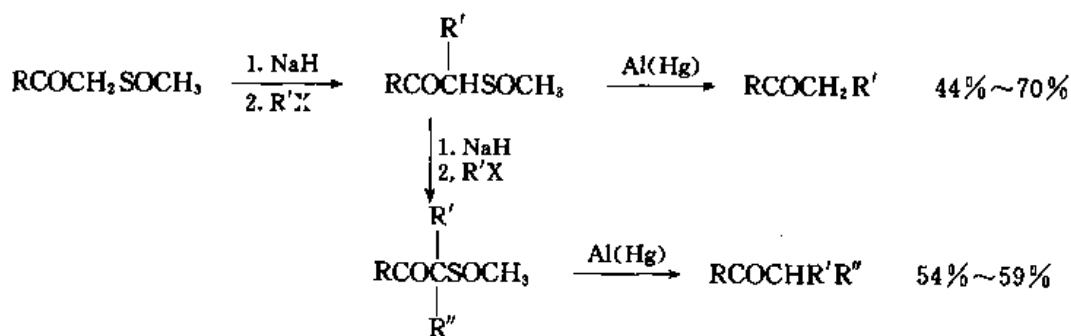
例 在四(三苯基膦)钯催化下, 用有机碱 DBU 处理 2-甲基-1,3-环戊二酮, 用烯丙基乙酸酯进行烯丙基化, 以 94% 的产率生成 2-烯丙基-2-甲基-1,3-环戊二酮^[7]。



参 考 文 献

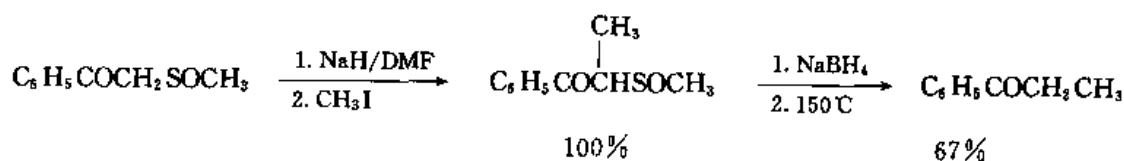
- 1 Furniss B S, Hannaford A J, Smith P W G, Tatchell A R. *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*. 5th ed. England: Addison Wesley Longman Limited, 1989. 620
- 2 Carruthers W. *Some Modern Methods of Organic Synthesis*. 3rd ed. New York: Cambridge University Press, 1986. 1
- Jackman L M and Lange D C. *Tetrahedron*. 1977, **33**: 2737
- 3 Pond D M and Cargill R L. *J. Org. Chem.* 1967, **32**: 4064
- 4 Taylor E C and Hawhs G H. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, **90**: 2421
- 5 Clark J H and Miller J M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*. 1977, 1743
- Christoffers J. *Synth. Commun.* 1999, **29**: 117
- 6 Shovo T, Kashimura S, Sawamura M and Soejima T. *J. Org. Chem.* 1988, **53**: 907
- 7 Trost B M and Curran D P. *J. Am. Chem. Soc.* 1980, **102**: 5699
- 8 Fujiwara M, Baba A et al. *Chem. Lett.* 1994, 1975

8.3.2 法 β -羰基亚砷的烃化



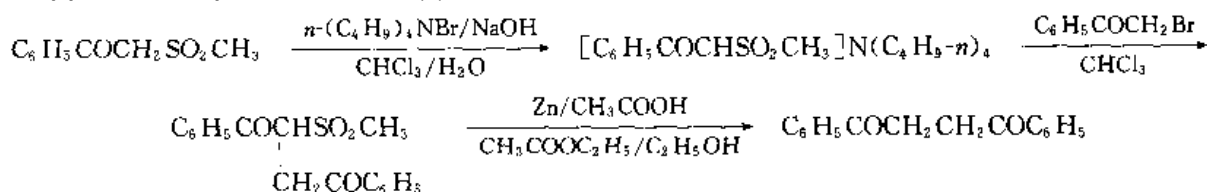
亚砷的强吸电子性使它具有活化亚甲基的作用, 因此, β -羰基亚砷与 β -二酮类似, 亦可发生烃化反应, 生成的一元烃化产物不必提纯, 即可还原成 α -烃基取代酮。若将一元烃化产物再次烃化、还原, 则可获得多取代酮。由于 β -羰基亚砷容易由二甲基亚砷钠盐 (通过 DMSO 与氢化钠反应制备) 与酯缩合制得, 因此, 本法提供了合成各种取代酮的简便方法^[1]。

例 1-苯基-1-丙酮的合成^[1]。



β -羰基砷亦可发生类似的反应。

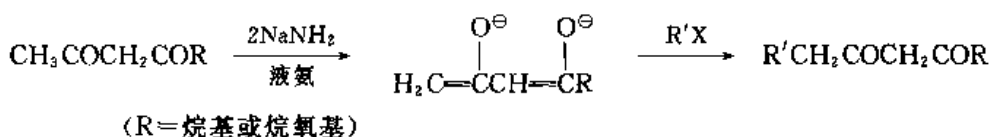
例 1,4-二苯-1,4-丁二酮的合成^[2]。



参 考 文 献

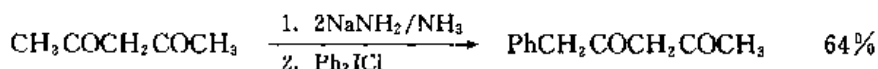
- 1 Russell G A et al. *J. Org. Chem.* 1966, 31: 2854
Gassman P G and Richmond G D. *ibid.* 1966, 31: 2355
- 2 Koutek B et al. *Coll. Czech. Chem. Commun.* 1974, 39: 192

8.3.3 法 β -酮酸酯及 β -二酮的 γ -烃化



β -二羰基化合物在等摩尔碱存在下的烃化发生在受两个羰基活化的亚甲基上, 但当 β -二羰基化合物与 2 强碱氨基钠作用, 则生成双负离子, 后者与卤代烃反应时, 优先发生 γ -位烃化, 从而可用于合成用其他方法难以制得的 γ -取代的 β -酮酸酯或 β -二酮^[1]。

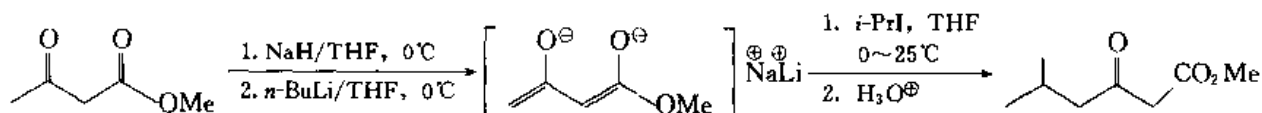
例 由 2,4-戊二酮合成 1-苯基-2,4-戊二酮^[2]。



若为不对称的 β -二酮则应生成二种不同的双负离子, 可是往往一种 γ -烃化产物占优, 烃化的活化次序为 $\text{PhCH}_2-\text{CH}_3-\text{RCH}_2-$ 。例如 2,4-己二酮进行 γ -烃化, 优先生成甲基被烃化的产物^[3]。

β -酮酸酯在液氨中用氨基钾生成双负离子, 不易得到 γ -烃基化产物。但若在 THF 中先与 1mol 氢化钠作用, 再加 1mol 正丁基锂, 或与 2mol 的二异丙基氨基锂作用生成的双负离子, 则可以良好产率进行 γ -烃基化^[4]。这种方法被广泛用于有机合成中。

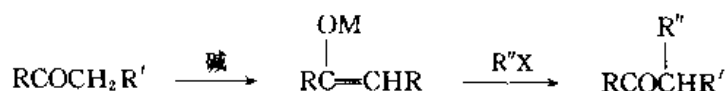
例 乙酰乙酸甲酯与 1mol 氢化钠作用后, 再与 1mol 正丁基锂作用, 生成的双负离子与碘代异丙烷反应, 以 73% 的产率生成 5-甲基-3-氧己酸甲酯^[4]。



参 考 文 献

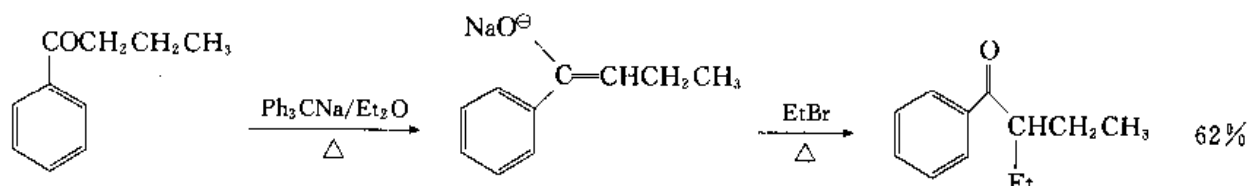
- 1 Hariss T M and Hariss C M. *Org. Reactions.* 1969, 17: 155
- 2 Harmpson K G and Hariss T M. *Org. Synth.* 1971, 51: 128
- 3 Hampton K G et al. *J. Org. Chem.* 1966, 31: 663
- 4 Hackin S N and Weiler L. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96: 1082

8.3.4 法 酮的烃化



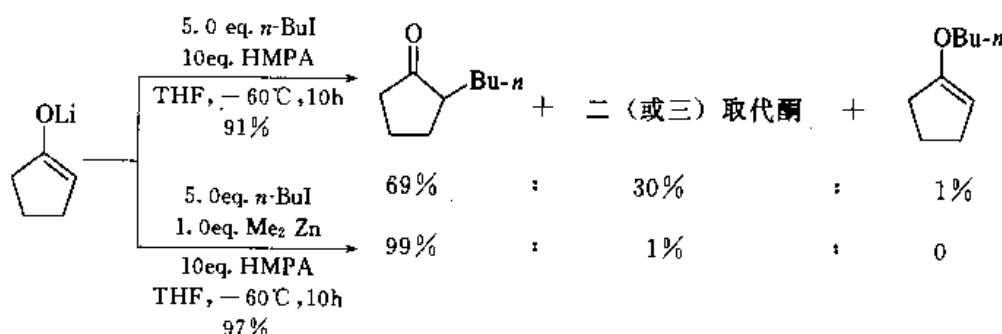
一元酮的 α -氢的酸性要比 β -二酮、 β -酮酸酯等的酸性小,因此,必须采用较强的碱才能使它生成一定数量的烯醇负离子,以保证烃化反应的顺利进行。常用的强碱有叔丁醇钾、氢化钠、三苯甲基钾(钠)、烷基锂、氨基钠(钾)等。相比之下,叔丁醇钾碱性较弱,只能使酮部分地形成烯醇负离子,因此生成的烯醇负离子就可能与未反应的酮发生羟醛缩合反应,但氢化钠、三苯甲基钾(钠)、烷基锂、氨基钠(钾)可使酮全部转化成烯醇负离子进行反应。

例 1-苯基-1-丁酮与三苯甲基钠的乙醚悬浮液加热回流,使酮全部转变成烯醇负离子,再加入溴乙烷,加热回流,生成2-乙基-1-苯基-1-丁酮^[1]。



酮的烃化反应中,往往会产生多烃化的副产物。这是由于烯醇负离子与新生成的单烷基化产物发生了质子交换。降低温度^[2],选择适当的溶剂^[2],特别是在反应中加入一些过渡金属试剂如二甲基锌^[2]、三乙基铝^[3]、三乙基硼^[4]、二溴化锰^[5]等是减少副反应的有效方法。

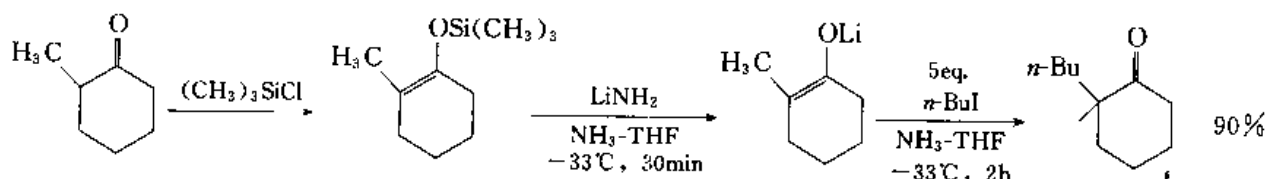
例 在THF中,在 -60°C 下环戊酮的烯醇锂盐用碘代正丁烷进行烃基化,产率虽达到了91%,但单烃化产物只占69%;如果在反应体系中加入1mol二甲基锌,则产率可达97%,单烃化产物达到了99%^[2]。



对称的酮只有一个烃化方向。不对称的酮与碱作用往往生成两种可能的烯醇负离子,因此,烃化必然生成混合产物。欲使烃基能定向地导入所需位置,必须采取一些特殊步骤,改进不对称酮烃化的选择性。常用的方法是将一活性基团(如乙氧羰基、乙氧草酰基、甲酰基等)导入 α -位,以稳定所需的烯醇负离子,烃化后再将活性基团除去^[6],或在 α -位引入阻塞基团,如甲酰化后,将其转变成烯硫醚、烯胺等,待烃化后除去^[7]。但这二种方法需多增加二步反应。

利用适当的 α,β -不饱和酮在液氨中用锂还原成特定结构的烯醇负离子,再进一步烃化,亦是不对称酮选择烃化的有效方法^[8]。

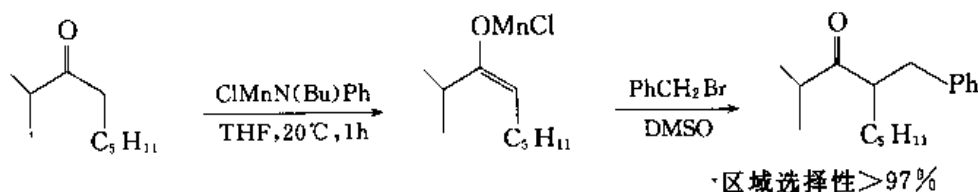
高取代的烯醇负离子可由乙酸烯醇酯或三甲基硅醚与甲基锂或氨基锂作用而制得^[9,10],与亲电试剂反应高选择性的得到三取代产物^[10]。



少取代的烯醇负离子可用不对称酮与高位阻碱作用制得^[11]。用N-丁基苯胺基氯化锰直接与不对称酮作用,得到较稳定的少取代烯醇锰盐,再与卤代烷反应可以高区域选择地生成

α -单烷基化产物^[12]。

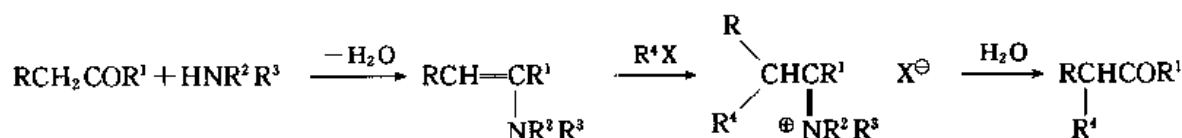
例 2-甲基壬-3-酮在室温下与 *N*-丁基苯胺氯化锰作用后, 与溴苄作用以 85% 的产率生成 2-甲基-4-苄基壬-3-酮, 区域选择性大于 97%^[12]。



参 考 文 献

- 1 Zook H D and Rellahan W L. *J. Am. Chem. Soc.* 1957, **79**: 881
- 2 Morita Y, Suzuki M and Noyori R. *J. Org. Chem.* 1989, **54**: 1785
- 3 Tardella P A. *Tetrahedron Lett.* 1969, 1117
- 4 Rathke M W and Lindert A. *Synth. Commun.* 1978, **8**: 9
- 5 Reetz M T and Haning H. *Tetrahedron Lett.* 1993, **34**: 7395
- 6 Ringold H J and Malhotra S K. *J. Am. Chem. Soc.* 1962, **84**: 3402
- 7 Ireland R E and Marshall J A. *J. Org. Chem.* 1962, **27**: 1615
- France D J et al. *J. Org. Chem.* 1970, **35**: 468
- 8 Smith H A et al. *J. Org. Chem.* 1967, **32**: 2851
- Hightower L E et al. *ibid.* 1970, **35**: 1881
- 9 Stork G and Hudrlik P F. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, **90**: 4462 4464
- House H O et al. *J. Org. Chem.* 1969, **34**: 2324
- 10 Binkley E S and Heathcock C H. *J. Org. Chem.* 1975, **40**: 2156.
- 11 House H O. *J. Org. Chem.* 1971, **36**: 2361
- Kuwajima I and Nakamura E. *J. Am. Chem. Soc.* 1975, **97**: 3257
- 12 Cehiez G, Figadere B and Clery P. *Tetrahedron Lett.* 1994, **35**: 3065, 3069

8.3.5 法 烯胺的烃化



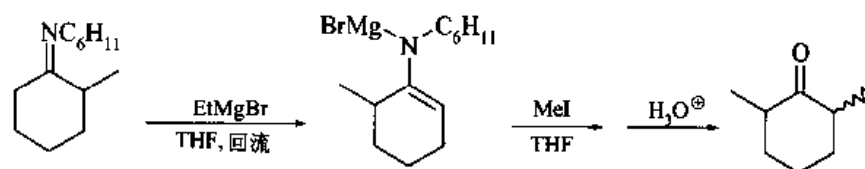
烯胺的烃化是被广泛应用的酮烃化方法之一^[1]。烯胺极易由酮与仲胺在无水碳酸钾或在微量对甲苯磺酸存在下, 与苯共沸脱水而得。常用的仲胺有四氢吡咯、吗啉、六氢吡啶等。它们与羰基化合物的反应性能依次减弱。烯胺与烯醇负离子类似, 其 β 碳原子能被许多烃化试剂进攻, 形成烃化产物, 水解后即获得烃基取代酮。此法在很多地方优于酮的碱催化烃化方法 (见 8.3.4 法), 例如烯胺烃化不需要碱性催化, 因而可以避免由于碱性催化剂所引起的自身缩合等副反应; 更突出的是不对称酮烃化时能区域选择地发生在少取代的 α -碳上, 而碱催化烃化一般得到混合物。

不活泼卤代烃与酮形成的烯胺反应时, 由于会形成不可逆的 *N*-烃化的副反应, 产率较低, 但伯碘代烷以及其他比较活泼的烯丙基卤化物、炔丙基卤化物、苄卤等则产率较高^[2]。 α -卤代醚、 α -卤代酮、 α -卤代酯、 α -卤代腈均是强亲电试剂, 它们与烯胺反应, 能得到一些不能由 β -酮酸酯的烃化方法来合成的烃化产物, 产率较好^[2]。

酮与脂肪族伯胺形成的亚胺与格氏试剂或有机锂试剂作用, 生成烯胺的金属盐。它可与

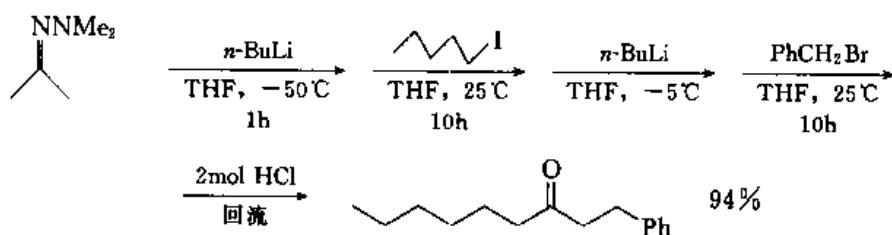
多种卤代烃进行反应, 生成 C -烃基化产物, 甚至是那些不太活泼的伯、仲及易发生消去反应的卤代烃也能获得较好的产率^[3]。不对称体系中, 选择性地烃化较少取代的 α -碳^[4]。

例 α -甲基环己酮与正己胺生成的亚胺与乙基溴化镁作用后, 用碘甲烷甲基化并水解, 生成 α, α -二甲基环己酮^[4]。



由丙酮和 N, N -二甲基胍生成的脲, 与有机锂等金属试剂作用后烃化, 也是酮进行 α -烃化的有效方法。烃化反应也是发生在取代较少的 α -碳上。

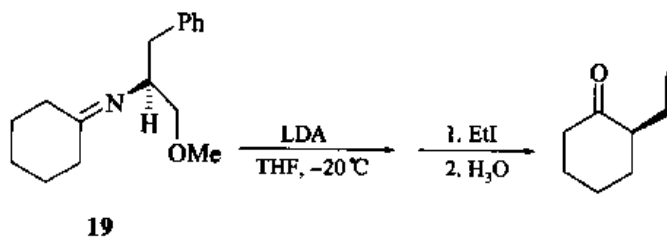
例 丙酮与 N, N -二甲基胍生成脲可以进行二次烃化反应, 生成较高级的酮^[5]。



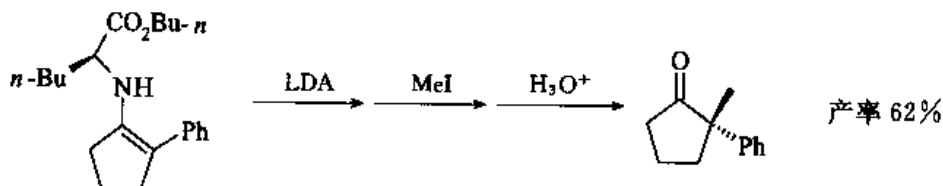
手性烯胺、手性亚胺、手性脲的金属盐的烃化反应是酮的不对称烃化的重要方法。对于手性烯胺, 较为理想的胺试剂为 C_2 轴对称的 2,5-二甲基四氢吡咯, 它与酮形成烯胺中间体可进行立体控制的烃化反应^[6]。

一般而言, 金属化的手性亚胺并不能进行很好的不对称烃化, 但是, 如果有 β -醚基^[7~9]、 β -酯基^[10]等存在, 则可明显提高不对称烃化效果。

例一 手性亚胺 (19) 在 THF 中先与二异丙基胺基锂 (LDA) 作用, 继而用碘乙烷乙基化, 再水解, 以 82% 的产率生成 94% ee 值的 (S)-2-乙基环己酮^[7~9]。

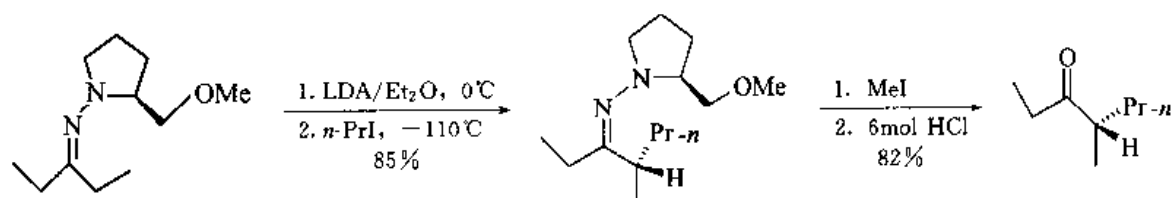


例二 L-亮氨酸叔丁酯或缬氨酸丁酯与 2-苯基环戊酮形成的手性烯胺用二异丙基酰胺锂 (LDA) 处理后, 甲基化, 水解, 得到 94% ee 的 (S)-2-苯基-2-甲基环戊酮^[10]。



上述手性胺虽对五、六元环酮有很好的立体控制效果, 但若是大环酮或非环状酮, 其效果不佳^[11]。然而, 用 1-氨基-2-甲氧甲基四氢吡咯与大环酮或非环状酮生成的脲, 与碱作用形成金属盐后, 可以发生几乎立体专一的烃化反应^[12~14]。

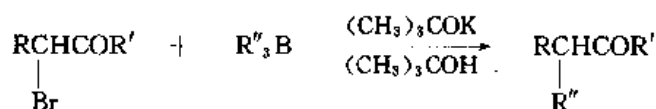
例 3-戊酮与 1-氨基-2-甲氧甲基四氢吡咯反应生成的手性脲, 先在乙醚中与 LDA 作用, 继而用碘代正丙烷烃化, 经碘甲烷处理后水解, 得到 >99% ee 的 (S)-4-甲基庚酮^[12]。



参 考 文 献

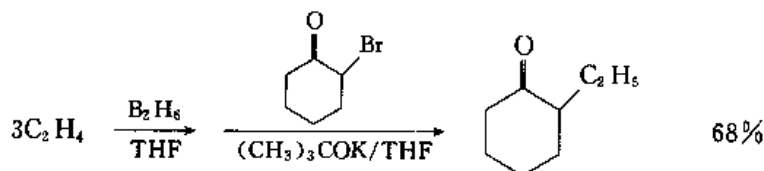
- 1 Szmuszkovicz J. *Advan. Org. Chem.* 1963, **4**, 1
- 2 Stork G et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1963, **85**, 207
- 3 Stork G and Dowd S R. *J. Am. Chem. Soc.* 1963, **85**, 2179
- 4 House H, Liang W C and Weeks P D. *J. Org. Chem.* 1974, **39**, 3102
- 5 Yamashita M, Matsumiya K, Tanabe M and Suemitsu R. *Bull. Chem. Soc. Japan* 1985, **58**, 407
- 6 Whitesell J K and Felman S W. *J. Org. Chem.* 1977, **42**, 1663
- 7 Meyers A I, Williams D R and Druelinger M. *J. Am. Chem. Soc.* 1976, **98**, 3032
- 8 Meyers A I, Williams D R, Erickson G W, White S and Druelinger M. *J. Am. Chem. Soc.* 1981, **103**, 3081
- 9 Whitesell J K and Whitesell M A. *J. Org. Chem.* 1972, **42**, 377
- 10 Hashimoto J and Koga K. *Tetrahedron Lett.* 1978, 573
- 11 Meyers A I, Williams D R, White S and Erickson G W. *J. Am. Chem. Soc.* 1981, **103**, 3088
- 12 Enders D, Eichenauer H, Baus U, Schubert H and Kremer K A M. *Tetrahedron* 1984, **40**, 1345
- 13 Clark J S and Holmes A B. *Tetrahedron Lett.* 1988, **29**, 4333
- 14 Pennanen S I. *Acta Chim. Scand., Ser B* 1981, **35**, 555

8.3.6 法 α -溴代酮与有机硼烷的烃化

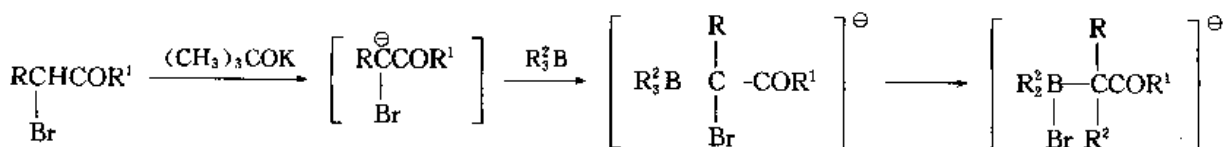


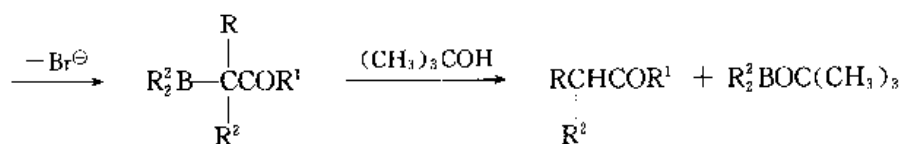
在叔丁醇钾存在下,三烷基硼烷可与 α -溴代酮反应生成烷基取代的酮。由于三烷基硼烷容易由烯烃的硼氢化反应制得,因此,本合成法可以看成是利用烯烃使酮烃化的一种方法^[1]。

例 乙硼烷与乙烯在四氢呋喃中反应,首先生成三乙基硼烷,然后将此溶液加至冰浴冷却的 α -溴代环己酮中,再加入叔丁醇钾的四氢呋喃溶液进行反应,生成68%产率2-乙基环己酮^[2]。

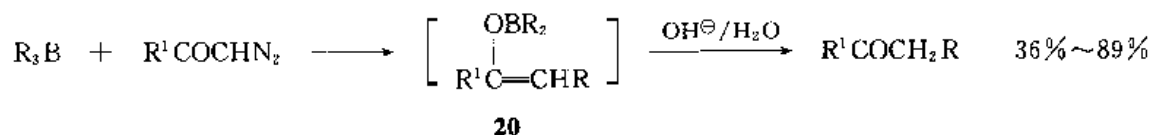


上述反应历程为:三烷基硼烷首先对碳原子进行亲电进攻,继而与硼原子相连的烷基由硼原子转移到碳原子上^[1]。





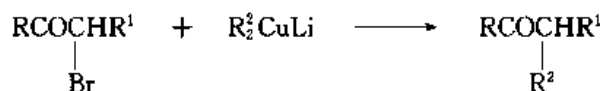
三烷基硼烷与重氮酮反应，首先生成烯氧基硼烷 (20)，经碱性水解生成酮，提供了有机硼烷使酮烃化的另一条路线^[3]



参 考 文 献

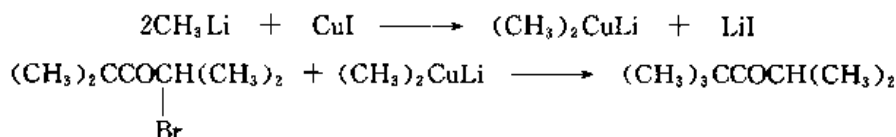
- 1 Brown H C et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, **90**: 6218
- 2 Brown H C et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, **91**: 2147 6852
- 3 Hooz J et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, **90**: 5936 1973, **95**: 602
- Hooz J and Bridson T N. *Can. J. Chem.* 1972, **50**: 2387

8.3.7 法 α -溴代酮与二烷基铜锂的烃化

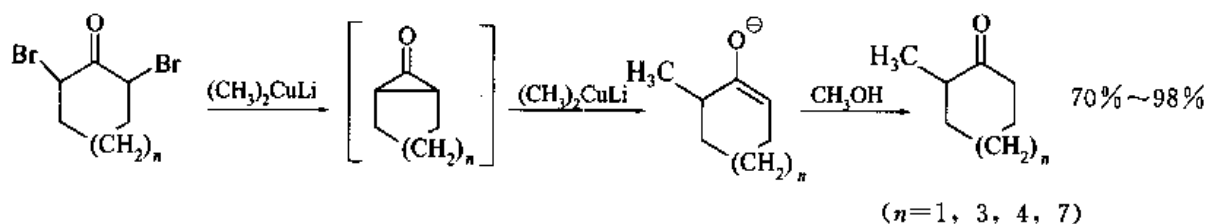


α -溴代酮与二烷基铜锂能顺利反应生成烷基取代酮。本合成法条件温和、区域选择性好、产物专一，没有碱催化烃化的多烃化副反应发生，更突出的是它与碱催化烃化不同，仲、叔卤代烷亦能顺利反应，特别适用于位阻酮的合成^[1]。

例 甲基锂与碘化铜在乙醚中于 0℃ 反应生成二甲基铜锂，继而加入 2-溴-2,4-二甲基-3-戊酮进行烃化反应，则以 90% 的产率生成 2,2,4-三甲基-3-戊酮^[1]。



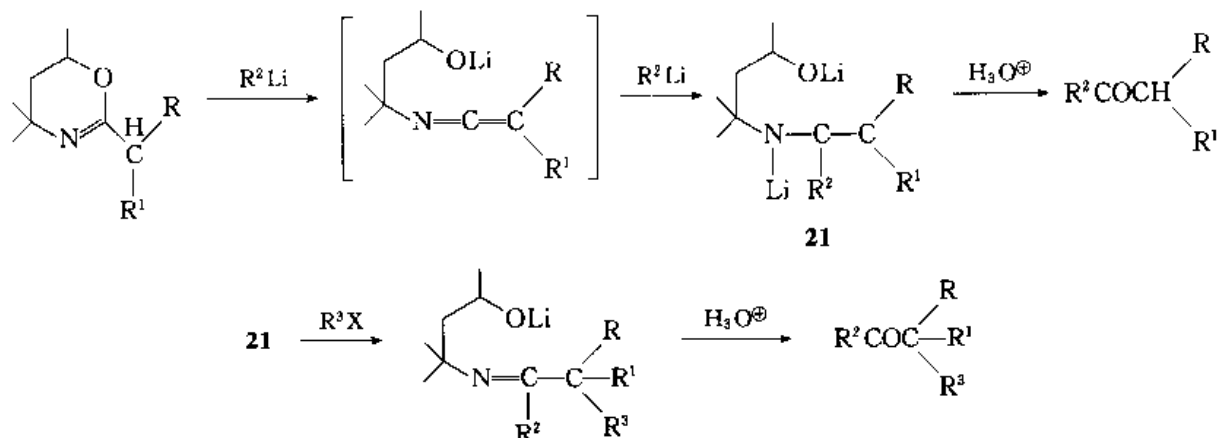
α, α' -二溴酮与二烷基铜锂反应，继而质子解，亦是酮一元烃化的优良方法。反应首先生成三元环中间产物，接着与有机铜锂反应生成烯醇负离子^[2]，进而醇解生成甲基酮化合物。



参 考 文 献

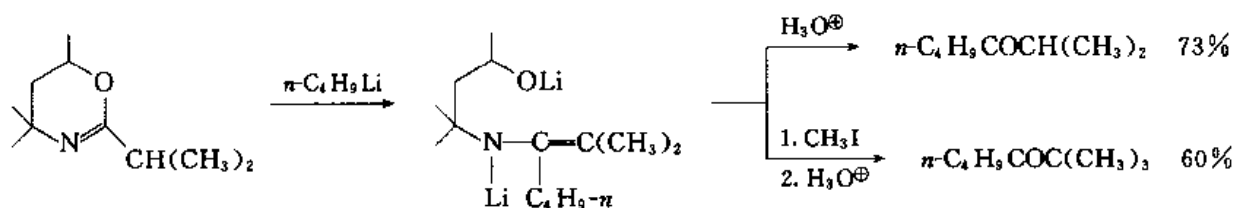
- 1 Dubois J E et al. *Tetrahedron Lett.* 1971, 177
- Dubois J E and Lion C. *Tetrahedron.* 1975, **31**: 1227
- 2 Posner G H and Sterling J J. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, **95**: 3076

8.3.8 法 二氢-1,3-噁嗪的烃化



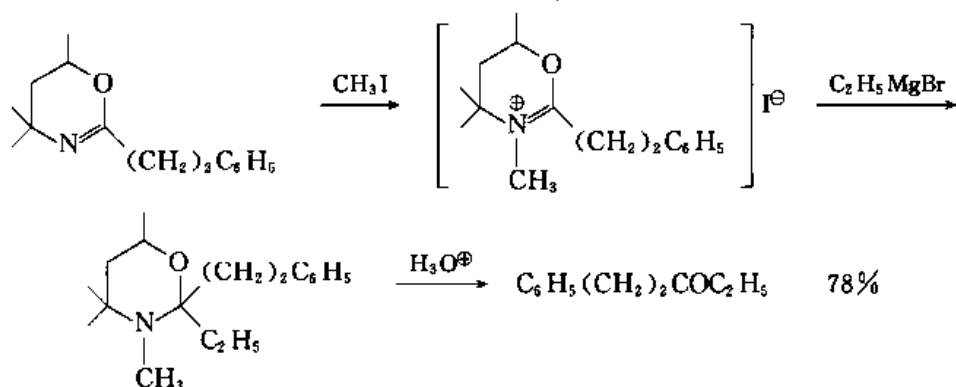
2-仲烷基取代的5,6-二氢-1,3-噁嗪的烃化提供了酮合成的一种通法^[1]。反应过程是2-仲烷基-5,6-二氢-1,3-噁嗪与烷基锂首先生成活泼的烯亚胺，然后后者再与另一分子烷基锂进行反应得烯亚胺锂盐(21)，直接水解(21)可得酮。若将烯亚胺锂盐(21)再用卤代烃进一步烃化、再水解，则生成 α -高取代的酮。显然，本法与烯胺烃化法(8.3.5法)将烃基导入少取代 α -碳区域选择性相反，因此本法有效地补充了烯胺烃化法。

例 2-甲基-3-庚酮及2,2-二甲基-3-庚酮的合成^[1]。

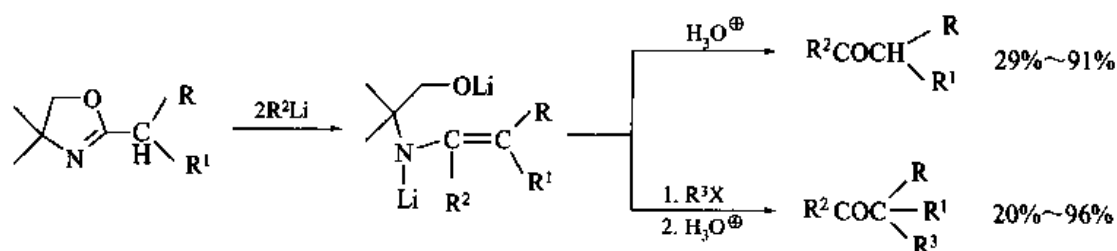


利用噁嗪合成酮的另一条路线是将5,6-二氢噁嗪与碘甲烷反应生成季铵盐。由于亚胺键对亲核试剂有高度的反应性能，因此，可与有机镁、有机锂试剂反应，继而水解成酮^[2]。

例 5-苯基-3-戊酮的合成^[2]。



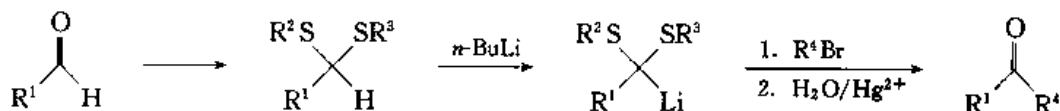
与2-仲烷基-5,6-二氢-1,3-噁嗪类似，2-仲烷基噁唑啉经过类似步骤亦可用于合成 α -二取代及三取代酮^[3]。



参 考 文 献

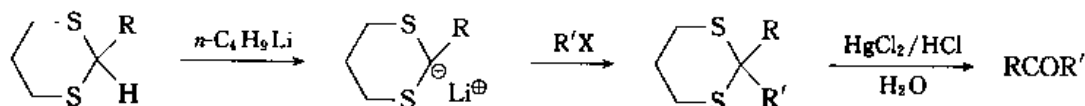
- 1 Meyers A I et al. *J. Org. Chem.* 1973, 38; 2129 2136
- 2 Meyers A I and Smith E M. *J. Org. Chem.* 1972, 37; 4289
- 3 Lion C and Dubois J E. *Tetrahedron*. 1973, 29; 3417

8.3.9 法 极性反转的酰基负离子的烃化



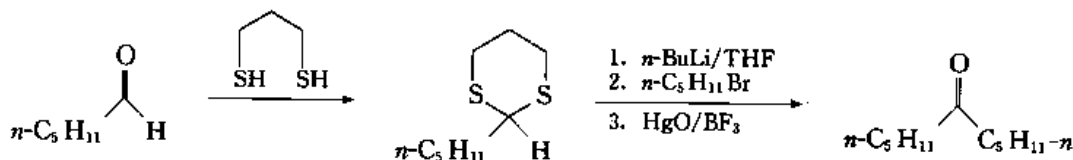
醛羰基的碳具有亲电性，难以与卤代烃发生烃化反应生成酮。但是，目前已经发现了多种方法可以将醛羰基中亲电性碳原子极性反转 (umpolung)，变成亲核性的碳原子，从而达到能与卤代烃进行烃化的目的。以下是这类合成方法中应用较广泛一些方法。

(1) 1,3-二硫六环的烃化：



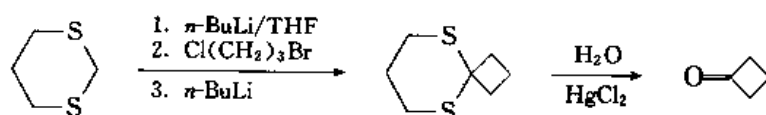
2-烷基取代的 1,3-二硫六环 (硫代缩醛) 与丁基锂形成的负碳离子与卤代烃发生亲核取代反应，继而在汞盐存在下水解得到酮。由于 2-烷基-1,3-二硫六环易由醛与 1,3-二巯基丙烷制得，因此，该反应提供了由醛通过烃化合成酮的一种重要方法^[1]。

例 正己醛与 1,3-二巯基丙烷反应生成的 2-戊基-1,3-二硫六环在 THF 中用丁基锂处理，接着加入溴代正戊烷，生成 2,2-二戊基-1,3-二硫六环，然后用 HgO/BF_3 的 THF 溶液水解缩硫酮，以 82% 的产率生成 6-十一酮^[1b]。

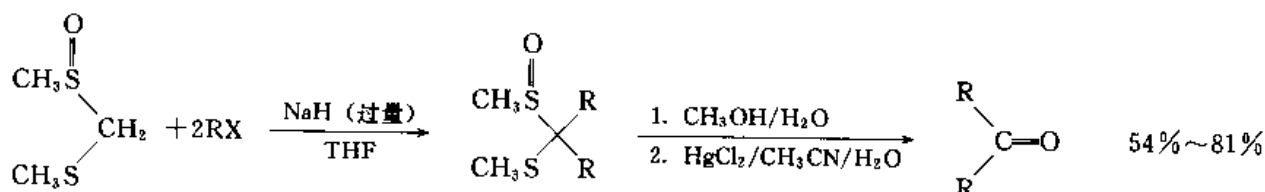


由甲醛制成的 1,3-二硫六环可被连续导入两个烷基，而中间体不需分离，这一反应特别适用于合成 3~7 元环酮^[2]。

例 1,3-二硫六环与正丁基锂作用得到的锂盐与 1-氯-3-溴丙烷反应后，再加入正丁基锂，则第二次导入烷基，以 65%~84% 的产率生成 5,9-二硫代螺 [3.5] 壬烷，后者在氯化汞存在下于二缩 (乙二醇) 中加热水解生成环丁酮，水解收率达 60%~81%^[2]。

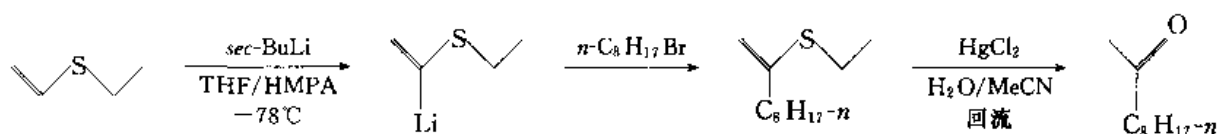


(2) 硫缩醛单氧化物的烃化 硫缩醛单氧化物与 1,3-二硫六环类似，亦可形成极性反转的酰基负离子，以达到烃化的目的^[3]。若在过量氢氧化钠存在下，硫缩醛单氧化物与 2mol 卤代烃在 THF 中反应，水解后得到对称酮^[4]。

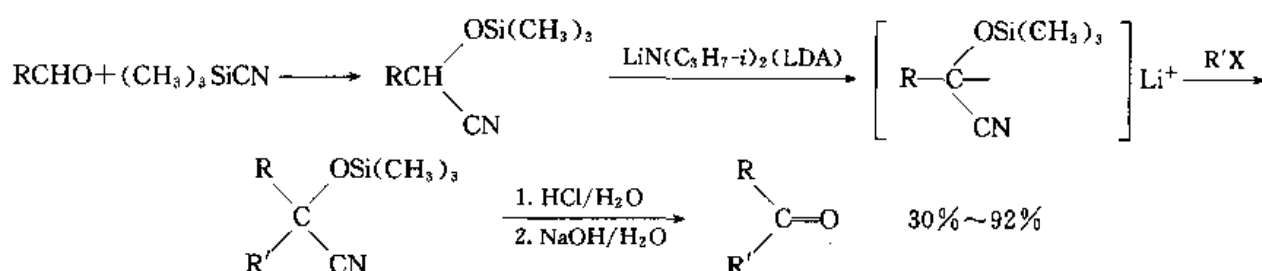


(3) α, β -不饱和硫醚的烃化 α, β -不饱和硫醚与有机锂反应生成的锂盐亦是一种“极性反转”的酰基负离子，它与卤代烃反应后，继而在汞盐存在下水解生成酮^[5]。

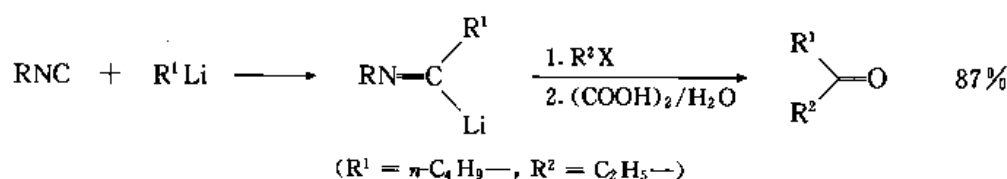
例 乙基乙烯基硫醚与有机锂作用，生成的锂盐与溴代正辛烷反应，接着用汞盐水解，以 90% 的产率得到 2-癸酮^[5]。



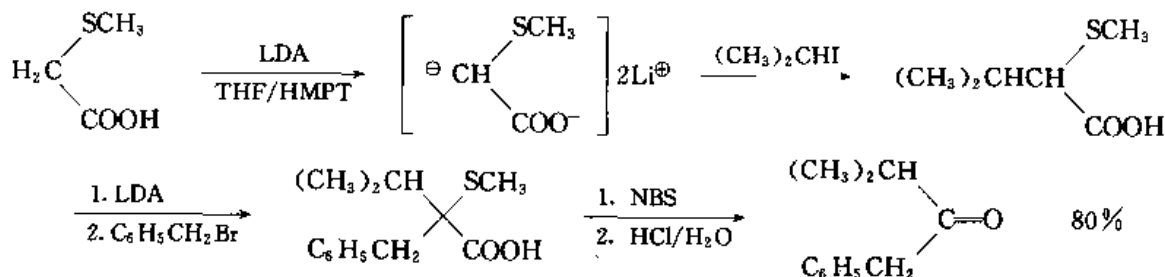
(4) α -羟基腈的烃化 醛与氰基三甲基硅烷加成形成的 α -羟基腈与 LDA 反应，也能够形成极性反转的酰基负离子，后者经烃化、水解，即可获得酮^[6]。



(5) 醛亚胺的烃化 异腈与烃基锂形成的醛亚胺锂盐可以看成是一种极性反转的酰基负离子，经烃化、水解可生成酮^[7]。



(6) α -甲硫基乙酸的烃化 α -甲硫基乙酸极易由甲硫醇与氯乙酸制得，它与 2.4mol 的 LDA 反应生成的双负离子，经烃化得一元烃化产物，重复这一过程可导入第二个烃基，最后经氧化脱羧生成酮，总的结果相当于酰基负离子的烃化^[8]。



参 考 文 献

- Seebach D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1979, **18**, 239
Seebach D and Corey E J. *J. Org. Chem.* 1975, **40**, 231
Grobel B T and Seebach D. *Synthesis*. 1977, 357
- Seebach D, Beck A K. *Organic Synthesis, Coll. Vol. 6*. New York: John Wiley & Sons, 1988. 316
- Tsuchihashi G. *Tetrahedron Lett.* 1971, 3151
Richman J E et al. *Tetrahedron Lett.* 1973, 3267
- Schill G and Jones P R. *Synthesis*. 1974, 117
Ogura K et al. *Tetrahedron Lett.* 1975, 2767
- Oshima K, Shimoji K, Takahashi H et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, **95**, 2694
- Hunig S and Wehner G. *Synthesis*. 1975, 180

7 Niznik G E et al. *J. Org. Chem.* 1974, **39**: 600

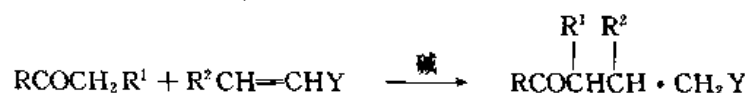
Yamamoto Y et al. *Bull. Chem. Soc. Japan*, 1975, **48**: 3682

8 Trost B M and Tamaru Y. *Tetrahedron Lett.* 1975, 3797

8.4 1,4-加成反应

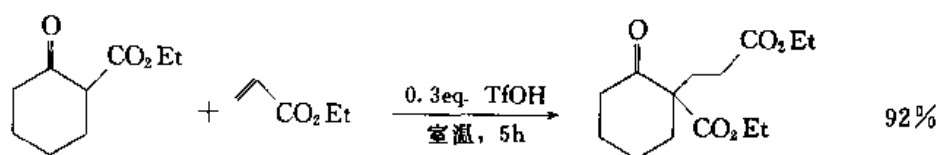
共轭稳定的碳负离子与亲电烯烃发生亲核的 1,4-加成反应, 是合成酮的有效方法。烯醇负离子与环状 α, β -不饱和酮生成的加成物极易缩合成并环化合物, 更具有合成上的重要性 (8.4.1 法)。酮的烯胺和亲电烯的 1,4-加成具有副反应少、产率高的特点 (8.4.2 法)。有机金属试剂与 α, β -不饱和酮顺利发生 1,4-加成, 是 α, β -不饱和酮 β -烃化的重要方法 (8.4.3 法)。极性反转的酰基负离子具有较强的亲核性, 能与 α, β -不饱和酮发生 1,4-加成, 是合成 1,4-二酮的重要方法 (8.4.4 法)。在光引发下或引发剂存在下, 烷基硼烷与 α, β -不饱和酮的 1,4-自由基加成亦是合成酮的有效方法 (8.4.5 法)。

8.4.1 法 酮与亲电烯的 1,4-加成 (Michael 反应)



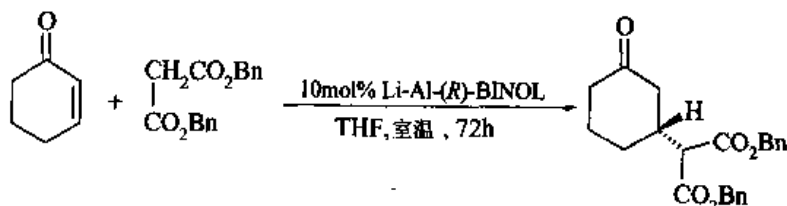
在碱催化下, 酮所形成的烯醇负离子能与亲电烯烃如 α, β -不饱和酮、醛、腈、酯等发生 1,4-加成, 生成酮的烃化产物^[1]。它与碱催化的酮的烃化不同, 只需催化量的碱即可完成反应^[2]。由于 α, β -不饱和酮容易聚合, 所以常用 Mannich 碱 (在反应条件下极易生成 α, β -不饱和酮) 来代替, 这时 Mannich 碱本身又可作为反应的催化剂^[3]。酮对 α, β -不饱和酮的 Michael 加成除可在碱催化下进行外, 亦可以用质子酸如三氟甲磺酸^[4]、Lewis 酸^[5]、氧化铝^[6], 甚至沸石^[7]催化下进行。

例 2-氧环己基甲酸乙酯与丙烯酸乙酯在三氟甲磺酸 (TfOH) 的催化下, 可以进行 Michael 加成反应, 高产率地生成 1,4-加成产物^[4]。



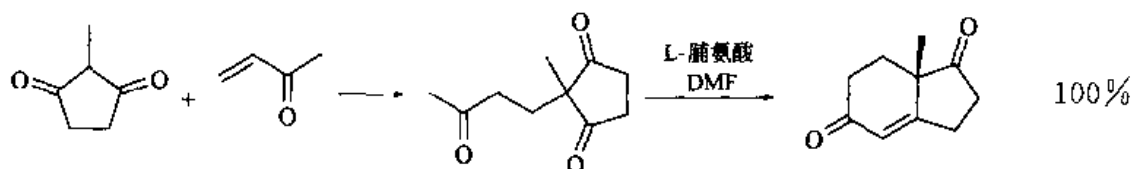
酮与 α, β -不饱和酮 (或酯) 进行 Michael 加成反应, 往往会生成不对称碳原子, 用不对称催化的方法可以有效地控制 Michael 加成反应的立体化学^[8,9]。

例 2-环己烯酮和丙二酸二苄酯在 10mol% 的 (R,R)-1,1-联 (2-萘酚) 铝锂 [Li-Al-(R)-BINOL] 的催化下, 室温反应 72 小时, 得到产率 88% 的产物, ee 值达 99%^[8]。



本合成法的重要应用是利用环酮与 α, β -不饱和酮进行 1,4-加成, 继而闭环生成并环化合物, 广泛用于甾族、萜类化合物的合成。

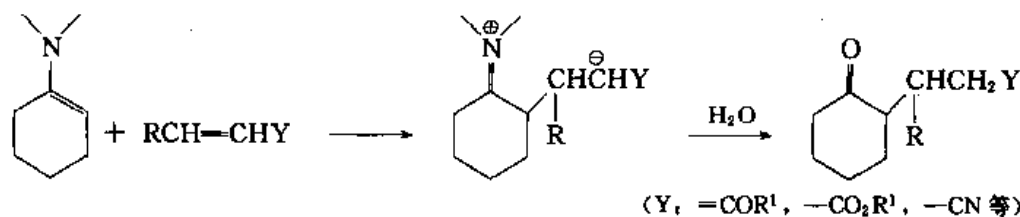
例 在碱的催化下, 2-甲基-1,3-环戊二酮首先与丁-3-烯-2-酮加成^[10], 然后在 L-脯氨酸的存在下, 立体选择性闭环, 定量地形成 S-型的角甲基茛酮, ee 值达 93%^[11]。



参 考 文 献

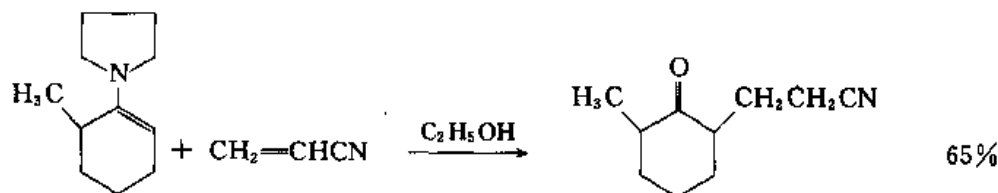
- 1 Bergmann E D et al. *Org. Reactions*. 1959, **10**: 179
- 2 Kappeler H et al. *Helv. Chim. Acta*. 1954, **37**: 957
- 3 Buchanan G L et al. *Tetrahedron*. 1968, **24**: 4565
- 4 Kotsuki H et al. *J. Org. Chem.* 1999, **64**: 3770
- 5 Bonadies F, Scettri A et al. *Tetrahedron Lett.* 1993, **34**: 7649
- 6 Boruh A, Sandhu J S et al. *Synth. Commun.* 1998, **28**: 653
- 7 Ranu B C and Bhar S. *Tetrahedron*. 1992, **48**: 1327
- 8 Sreekumar R, Rugmini P, Padmakumar R, *Tetrahedron Lett.* 1997, **38**: 6557
- 9 Arai T, Shibasaki M et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1996, **35**: 104
- 10 Sasai H, Houk K N, Shibasaki M et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, **117**: 6194
- 11 Boyce C B C and Whitehurst J S. *J. Chem. Soc.* 1959, 2022
- 12 Eder U, Sauer G and Wiechert R. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1971, **10**: 496

8.4.2 法 烯胺与亲电烯的 1,4-加成



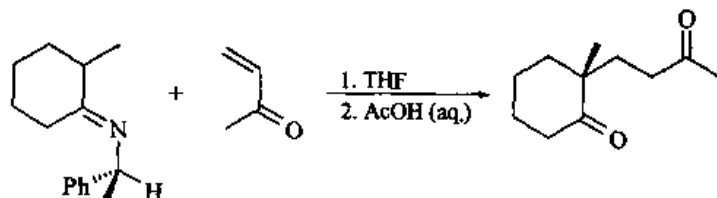
由酮形成的烯胺与亲电烯的 1,4-加成, 已成为酮烃化, 特别是立体选择性酮烃化的重要方法^[1]。由于反应时不需要碱性催化剂, 因此, 避免了由于碱性试剂所引起的羰基化合物的羟醛缩合及亲电烯的聚合等副反应。若选择适当的反应条件, 仅生成一元烃化产物, 甚至与极活泼的 α,β -不饱和腈反应亦如此。若采用不对称酮进行反应时, 优先发生在少取代一边^[1], 而碱催化方法优先发生在多取代一边。

例 2-甲基-6-(β -氰乙基)环己酮的合成^[1]。



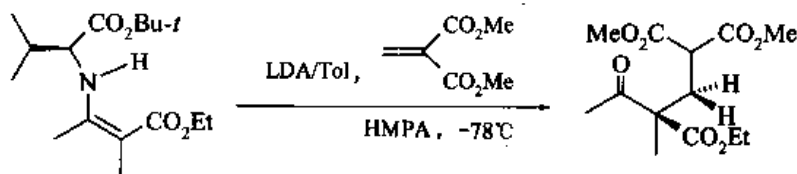
酮与手性胺反应生成的手性亚胺与 α,β -不饱和酮进行 1,4-加成反应时与上述情况相反, 往往优先发生在较多取代的一边, 而且有较高的立体选择性^[2,3]。

例 手性的 1-苯基乙胺与 α -甲基环己酮生成的烯胺与丁-3-烯-2-酮进行 1,4-加成反应, 高立体选择性地生成了 2-甲基-2-(3-氧-1-丁基)环己酮, ee 值达 91%^[2]。



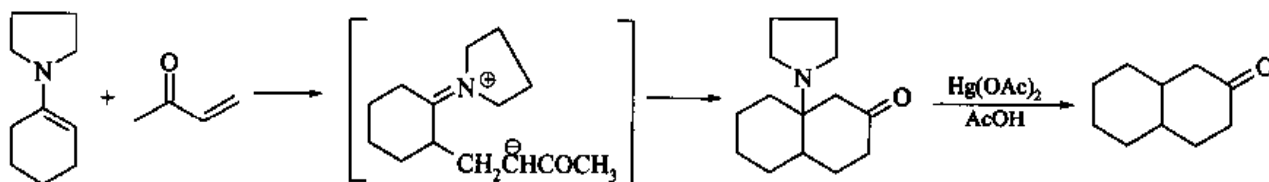
即使是非环状的烯胺也具有高区域选择性和立体选择性^[3]。

例 下列非环状烯胺与二异丙基氨基锂 (LDA) 作用后, 与亚甲基丙二酸二甲酯, 在 -78°C 进行 1,4-加成反应, 以 94% 的产率得到加成在多取代位置的产物, ee 值达到 99%^[3]。



α,β -不饱和酮与烯胺反应, 生成的羟化产物可发生分子内的缩合。这也是合成并环化合物的重要方法^[4]。

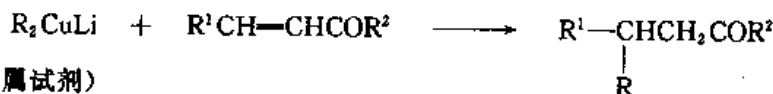
例 环己酮形成的烯胺与丁-3-烯-2-酮反应, 继而用乙酸汞-乙酸处理, 最后得 $\Delta^{1,9}$ -八氢-2-萘酮^[4]。



参 考 文 献

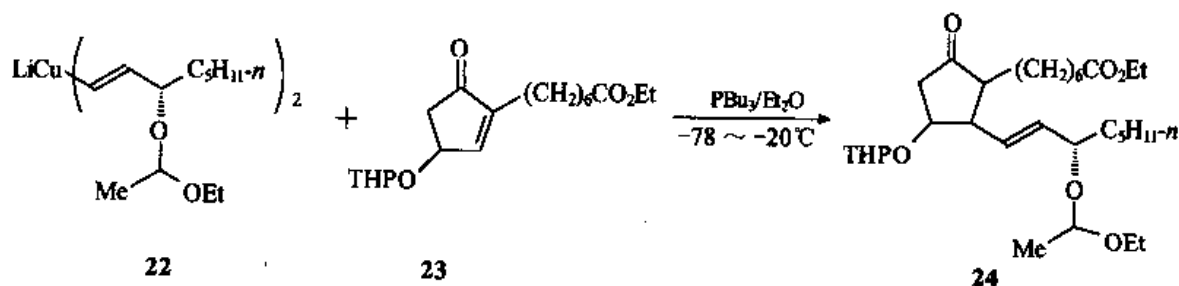
- 1 Szmuszkowicz J. *Advan. Org. Chem.* 1963, 4; 1
Stork G et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1963, 85; 207
- 2 Pfau M, Revial G, Guingant A and d'Angelo J. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 102; 273
- 3 Tomioka K, Yashuda K and Koga K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1987, 1345
- 4 Augustine R L. *J. Org. Chem.* 1958, 23; 1853

8.4.3 法 有机金属试剂与 α,β -不饱和酮的 1,4-加成



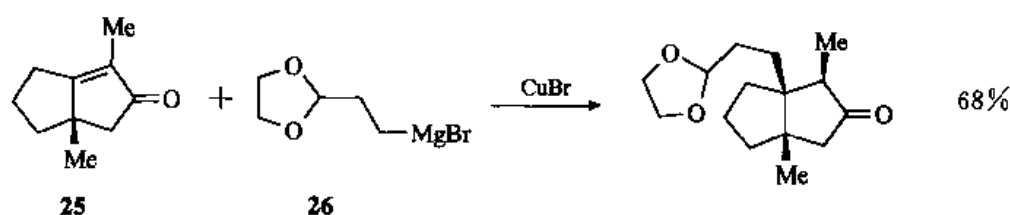
虽然有机锂、钠、镁试剂与 α,β -不饱和酮反应主要生成 1,2-加成产物, 但有机铜锂试剂可与 α,β -不饱和酮反应发生 1,4-加成, 这是将烃基或芳基引入 α,β -不饱和酮的 β -位的有效方法^[1]。在催化量的亚铜盐存在下, 格氏试剂也主要发生 1,4-加成^[2]。

例一 二烯基铜锂试剂 (22) 与 α,β -不饱和酮 (23) 进行 1,4-加成反应生成 (24), 后者是合成前列腺素的一个中间体^[16]。



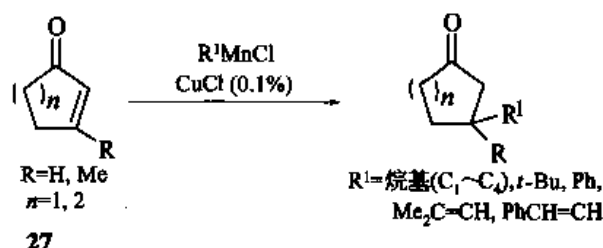
THPO 为六氢吡喃-2-基的缩写。

例二 在溴化亚铜存在下, α,β -不饱和酮 (25) 与格氏试剂 (26) 进行 1,4-加成^[3]。



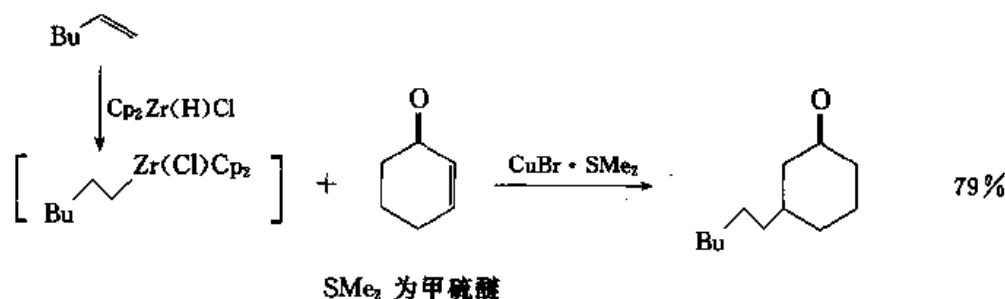
对那些高位阻的 α,β -不饱和酮, 用有机铜试剂或铜催化格氏试剂进行 1,4-加成比较困难, 但用有机锰试剂在氯化亚铜催化下可有效地进行 1,4-加成^[4]。

例 在氯化亚铜催化下, α,β -烯酮 (27) 与烷基氯化锰的 1,4-加成反应, 产率达 89%~94%^[4]。



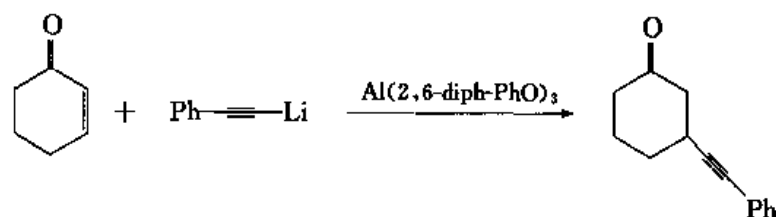
除上述有机金属试剂外, 有机锌、有机锆试剂也可以在亚铜盐存在下对 α,β -不饱和酮进行 1,4-加成^[5,6]。特别是有机锆试剂可以很方便地由烯烃与锆氢试剂反应制得。

例 由 1-己烯与二茂氯化锆氢试剂反应原位生成的有机锆试剂, 在 0.1mol 溴化亚铜催化下与环己-2-烯酮进行 1,4-加成反应, 生成 3-正己基环己酮^[6]。



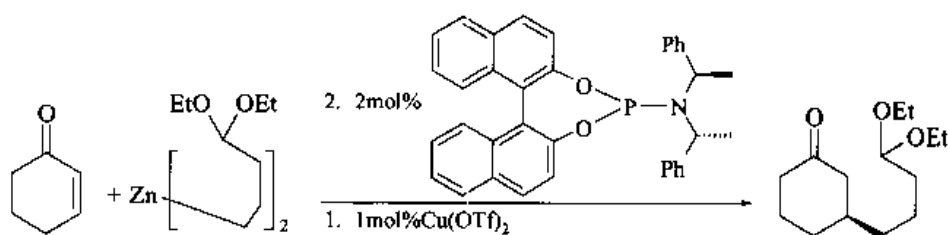
炔基锂、炔基锌可以在有机 Lewis 酸的催化下, 与 α,β -不饱和酮反应, 高产率地生成 1,4-加成产物^[7,8]。

例 在三(2,6-二苯基苯氧基)铝催化下, 环己-2-烯酮与苯乙炔基锂反应, 几乎定量产率生成 1,4-加成产物^[7]。



用有机金属试剂与 α,β -不饱和酮进行 1,4-加成, 常常产生一个不对称碳原子。若用有机铜或有机锌试剂在不对称铜络合物催化下, 可以进行立体选择性加成^[9,10]。

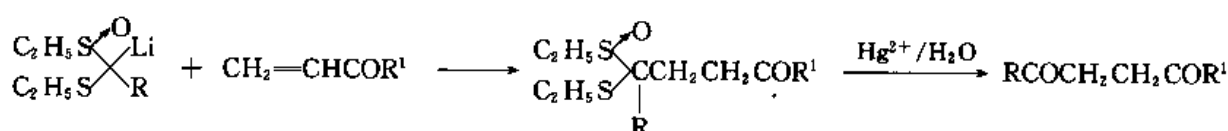
例 环己-2-烯酮和二(4,4-二乙氧丁基)锌在催化量的二(三氟甲磺酸)铜和手性配体存在下, 以 91% 的产率生成 1,4-加成产物, ee 值达 98%^[9]。



参 考 文 献

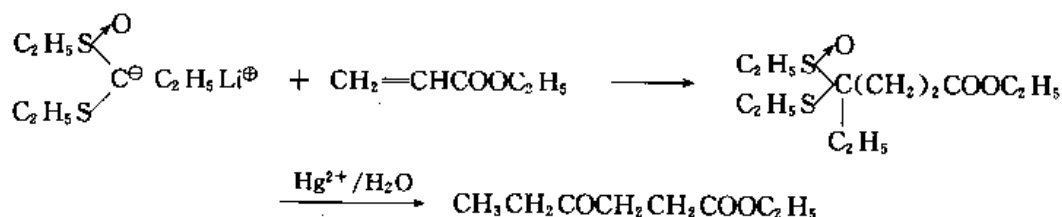
- House H O et al. *J. Org. Chem.* 1966, **31**: 3128
Smith M B. *Organic Synthesis*. New York: McGraw-Hill, 1994. 768
- Posner G H. *Org. Reactions*. 1972, **19**: 1
Kharasch M S and Tawney P O. *J. Am. Chem. Soc.* 1941, **63**: 2308
- Paquette L A, Han Y K. *J. Org. Chem.* 1979, **44**: 4014
- Cahiez G and Alami M. *Tetrahedron Lett.* 1989, **30**: 3541
Cahiez G and Laboue B. *ibid.* 1989, **30**: 3545
- Rozema M J, Sidduri A and Knochel P. *J. Org. Chem.* 1992, **57**: 1956
Hanson M V and Rieke R D. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, **117**: 10775
Kitamura M, Noyori R et al. *Tetrahedron Lett.* 1996, **37**: 5141
- Wipf P and Smitrovich J H. *J. Org. Chem.* 1991, **56**: 6494
- Maruoka K, Yamamoto H et al. *Synlett.* 1994, 519
- Kim S and Lee J M. *Tetrahedron Lett.* 1990, **31**: 7627
- Kanai M, Koga K and Tomioka K. *Tetrahedron Lett.* 1992, **33**: 7193
Tanaka K et al. *Synlett.* 1994, 351
- Zhang F Y and Chan A S C. *Tetrahedron: Asymmetry*. 1998, **9**: 1179
Naasz R, Feringa B L et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, **121**: 1104

8.4.4 法 极性反转的酰基负离子与 α, β -不饱和羰基化合物的 1,4-加成



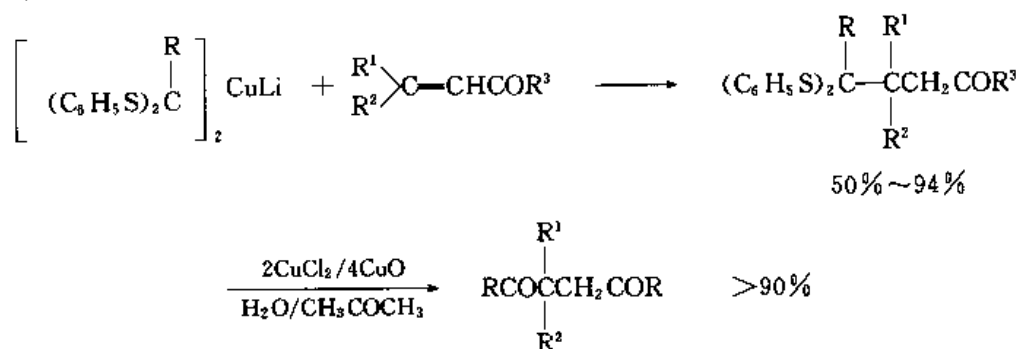
1,3-二硫杂环己烷的锂盐与 α, β -不饱和羰基化合物反应主要生成 1,2-加成产物, 但硫代缩醛单氧化物可对 α, β -不饱和羰基化合物进行 1,4-加成, 这是合成 1,4-二酮的良好方法^[1]。

例 丙醛的硫代缩醛单氧化物与正丁基锂反应生成的碳负离子与丙烯酸乙酯反应, 以 95% 产率生成 1,4-加成产物, 继而在汞盐存在下水解, 得己-4-酮酸乙酯^[1]。



具有二苯硫代缩酮结构的二烷基铜化锂亦是一种极性反转的酰基负离子, 它与 α, β -不饱和酮加成时, 以良好产率生成 γ -羰基硫酮, 继而在温和条件下用氯化铜及氧化铜于丙酮-水

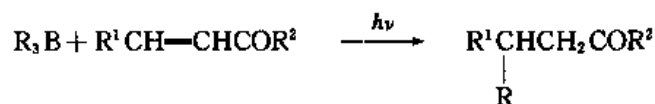
中水解，即生成 1,4-二酮^[2]。



参 考 文 献

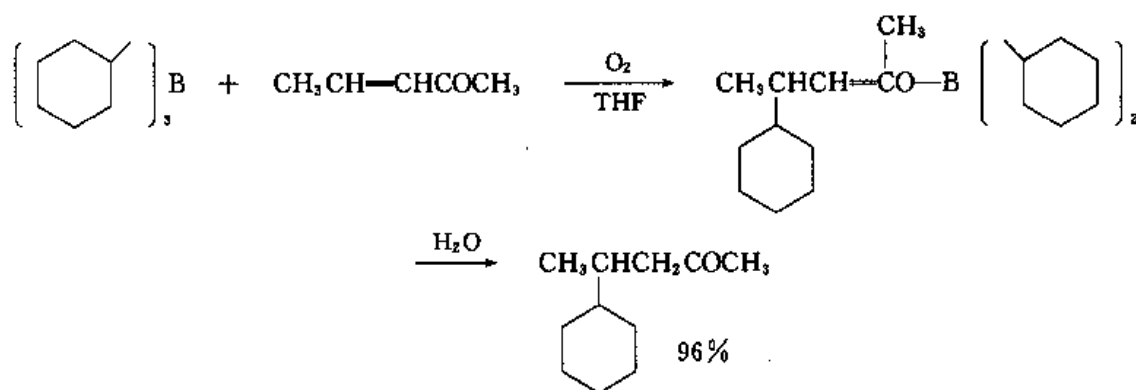
- 1 Herrmann T L et al. *Tetrahedron Lett.* 1973, 3271, 3275
- 2 Mukalyama T et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 8641

8.4.5 法 烃基硼烷与 α,β -不饱和酮的 1,4-加成

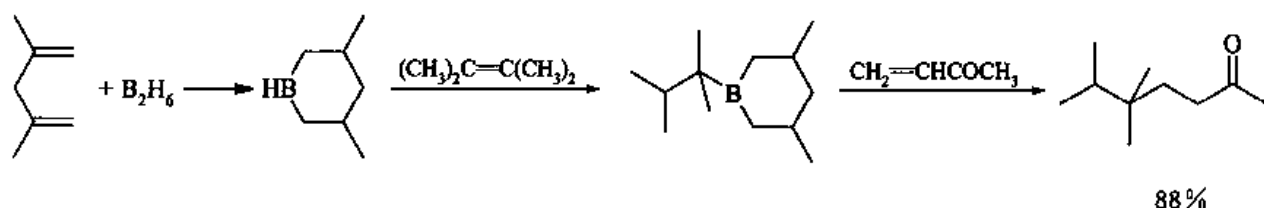


在光照下或少量氧或自由基引发剂存在下，三烃基硼烷与 α,β -不饱和酮可迅速反应，以良好产率生成 β -烃基取代的酮^[1]。

例 环己烯先与乙硼烷反应生成三环己基硼烷，然后在通入空气，与戊-3-烯-2-酮在室温下反应，即生成 4-环己基戊-2-酮^[2]。

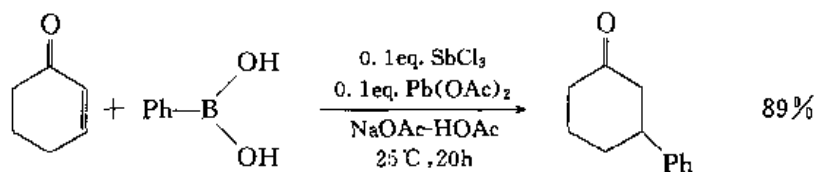


利用 2,4-二甲基-1,4-戊二烯进行硼氢化反应制得的环状硼烷与烯烃反应，可方便地制得混合型三烃基硼烷，后者可与 α,β -不饱和酮进行 1,4-加成，高产率地生成烃化产物。这一反应可用于合成 β -位位阻较大的酮^[3]。



二烷氧基炔基硼可以在三氯化硼催化下对 α,β -不饱和酮进行 1,4-加成，但该方法不适合于对环状 α,β -不饱和酮的加成^[4]。此外，在二乙酸钼和 Lewis 酸（如三氯化锑）催化下，芳基硼酸也可对 α,β -不饱和酮进行 1,4-加成，生成 β -芳基酮^[5]。

例 环己-2-烯酮与苯基硼酸在三氯化锑和二乙酸铅催化下, 生成 1,4-加成产物^[5]。



参 考 文 献

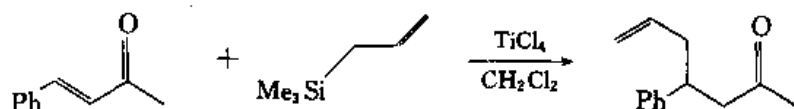
- 1 Brown H C and Midland M M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1972, 11: 692
- 2 Brown H C and Kabalka G W. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, 92: 712
- 3 Negishi E and Brown H C. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95: 6757
- 4 Fujishima H, Suzuki A et al. *Chem. Lett.* 1992, 695
- 5 Cho C S, Uemura S et al. *J. Org. Chem.* 1995, 60: 883

8.4.6 法 烯丙基三甲基硅烷与 α,β -不饱和酮的 1,4-加成



在四氯化钛促进下, 烯丙基三甲基硅烷可与 α,β -不饱和酮进行 1,4-加成, 这是制备 δ,ϵ -不饱和酮的有效方法^[1,2]。

例 以二氯甲烷为溶剂, 在等摩尔四氯化钛促进下, 4-苯基-3-丁烯-2-酮与烯丙基三甲基硅烷于-40°C 反应, 以 78%~80% 的产率生成 4-苯基-6-庚烯-2-酮^[2]。



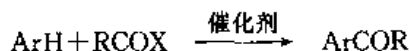
参 考 文 献

- 1 Hosomi A, Sakurai H. *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 99: 1673
- 2 Sakurai H, Hayashi J. *Organic Synthesis, Coll. Vol. 7.* New York: John Wiley & Sons, Inc., 1990. 443

8.5 芳香族化合物及烯、炔化合物的酰化反应

利用酰基正离子(或络合酰基正离子)对芳香族化合物及烯、炔化合物的酰化反应, 是合成酮的重要方法。芳香族化合物可为苯、萘、蒽、多核芳烃及其衍生物, 亦可是杂环化合物。因此, 芳香族化合物的酰化是应用极为广泛的经典合成方法(8.5.1 法)。酚虽然能进行类似反应, 但三氯化铝与酚形成酚铝, 带来操作上的不便。若在氯化锌-盐酸存在下, 利用脲作酰化剂, 即可顺利反应(8.5.2 法), 苯胺亦可发生类似的反应(8.5.2 法)。酚酯重排可看成酚酰化的另一途径, 其操作简便, 是合成酚酮的实用方法, 芳酰胺可发生类似的重排生成酮(8.5.3 法)。用芳基三烷基硼化锂进行酰化反应合成芳酮的方法, 可以定向合成用芳香族化合物直接酰化难以制得的多种芳酮(8.5.4 法)。烯、炔化合物的酰化反应也是制备 α,β -不饱和酮的有用方法(8.5.5 法)。

8.5.1 法 芳香族化合物的酰化 (Friedel-Crafts 反应)



在酸性催化剂存在下, 多种芳香族化合物可被羧酸及其衍生物酰化成酮。苯、萘、菲及其他多核芳烃、杂环化合物等均可进行酰化反应。因此, 本法应用极广, 特别适用于芳基酮的合成^[1]。

常用的催化剂为 Lewis 酸, 如三氯化铝、三氯化硼、五氯化锑、四氯化锡、二氯化锌, 其活性次序为: $\text{AlCl}_3 > \text{BF}_3 > \text{SbCl}_5 > \text{SnCl}_4 > \text{ZnCl}_2$ 。亦可用质子酸催化, 如硫酸、氢氟酸、磷酸、多聚磷酸, 碘亦可作活性芳烃及多核芳烃酰化的催化剂^[2]。高碳链羧酸作酰化试剂时, 沸石是良好的催化剂^[3]。近年来的研究发现, 铈、镧、铈等元素的三氟甲磺酸盐是优良的酰化催化剂^[4,5]。

任何羧酸衍生物和羧酸本身都可以作酰化剂, 而以酰氯及酸酐最为普遍。催化剂的用量往往与酰化剂的种类有关。例如酰卤至少需 1mol 三氯化铝, 酸酐需 3mol 三氯化铝, 羧酸需 2mol 三氯化铝, 才能获得满意结果。用酰氯作酰化剂时, 只要用催化量的三氟甲磺酸, 就能得到良好产率的酰化产物。例如, 对二甲苯在 1% 的三氟甲磺酸催化下与苯甲酰氯反应, 得到 82% 的 2,5-二甲基二苯甲酮^[6]。催化量的镧等元素的三氟甲磺酸盐就可以催化酰氯、酸酐对芳烃进行酰化, 并得到良好的产率^[5]。例如, 甲基苯基醚在 20% 的三氟甲磺酸铈催化下与乙酸酐反应, 得到 99% 的对甲氧基苯乙酮^[5]。

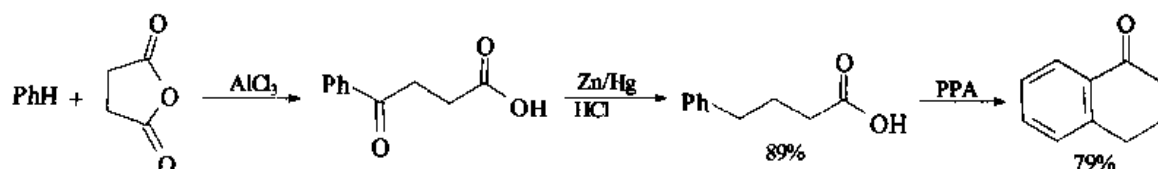
用一元羧酸的酰卤、酸酐作酰化剂, 可合成芳基烷基酮或二芳基酮。一般而言, 芳核上具有邻、对位取代基时, 酰化反应容易进行。苯、烷基苯、烷氧基苯均极易反应, 卤代苯亦可顺利进行酰化, 例如, 溴代苯在 2.8mol 三氯化铝存在下与 1mol 乙酐在 CS_2 中加热回流, 以 79% 的产率生成对溴苯乙酮^[7]。苯环上有间位取代基时, 酰化比较困难。例如, 硝基苯、氰基苯、吡啶、喹啉及其类似物均不能用此法酰化。但间位取代基存在于酰化剂中则无影响。例如在硫酸亚铁存在下, 间硝基苯甲酰氯可使氯苯顺利酰化^[7]。

γ -芳基取代的酸可以进行分子内酰化, 是制备四氢萘酮衍生物的常用方法。分子内酰化常用质子酸作催化剂, 如硫酸、氢氟酸、磷酸及多聚磷酸。浓硫酸作催化剂时常常发生氧化、磺化等副反应; 氢氟酸可使反应在室温下顺利进行。例如, γ -苯基丁酸与氢氟酸在室温下反应数小时, 以 92% 的产率生成 1-四氢萘酮^[8]。多聚磷酸具有良好的溶剂化能力, 既可作催化剂又可作溶剂, 同时由于含酸酐基团可与生成的水化合而保持有效的浓度, 有时用硫酸、氢氟酸或三氯化铝催化失败的反应, 却能用多聚磷酸催化进行^[9]。

β 或 δ -芳基取代酸亦可进行类似反应成环酮。成环的难易顺序为: 六元环 $>$ 五元环 $>$ 七元环^[10]。

双官能团酰化剂与芳香族化合物反应是合成二酮及酮酸的重要方法。二元酰卤、环状酸酐、二元羧酸等均可作酰化剂^[1,11]。例如, 邻苯二酚与己二酸二酰氯在三氯化铝等 Lewis 酸催化下, 可得到良好产率的二酮产物^[12]。若双官能团酰化剂的两个酰基化官能团分步反应, 且将第一步反应生成的酮羰基还原, 则得到单酮^[1]。

例 α -四氢萘酮的合成^[1]。

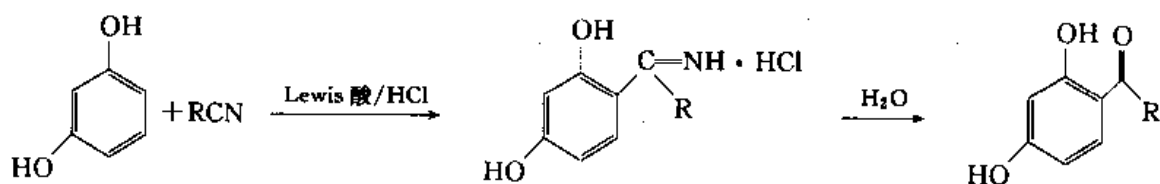


许多活性芳香族化合物如芳醚、多核芳烃、噻吩等不用催化剂或采用催化量的催化剂，即可顺利反应，产率良好^[13]。吡咯，咪唑类化合物在溴化镁、三氟甲磺酸亚铜催化下，用较不活泼的硫代酯、硒代酯进行酰化，也可得到较好的产率^[14]。

参 考 文 献

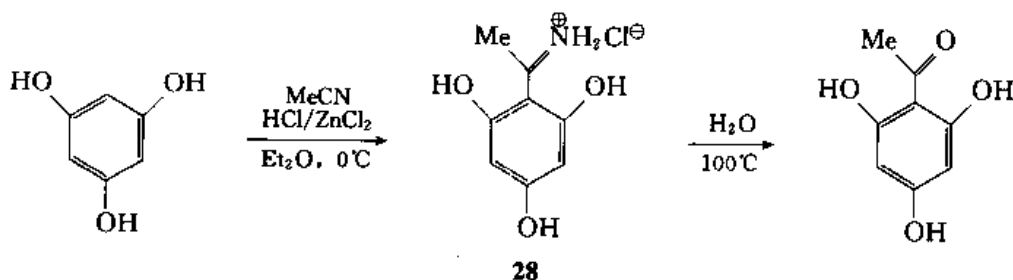
- 1 Furniss B S, Hannaford A J, Smith P W G, Tatchell A R. *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*. 5th ed. England: Addison Wesley Longman Limited, 1989. 1006~1019
- 2 Rinehart K L et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1962, **84**: 3263
- 3 Chiche B, Finiels A, Gauthier C and Geneste P. *J. Org. Chem.* 1986, **51**: 2128
- 4 Kawada A, Mitamura S and Kobayashi S. *Synlett*. 1994, 545
- 5 Kawada A, Mitamura S and Kobayashi S. *Chem. Commun.* 1996, 183
Izumi J, Mukaiyama T. *Chem. Lett.* 1996, 739
Nishikido J, Mikami K et al. *Synlett*. 1998, 1347
Kawaela A, Mitamura S and Kobayashi J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1993, 1157
- 6 Effenberger F and Eppler G. *Angew. Chem. Int. Edu. Engl.* 1972, **11**: 300
- 7 Morley J O. *Synthesis*. 1977, 54
- 8 Fieser L F and Hershberg E B. *J. Am. Chem. Soc.* 1939, **61**: 1272
- 9 Popp F D and McEwen W E. *Chem. Rev.* 1958, **58**: 321
Uhlig F and Snyder H R. *Advan. Org. Chem.* 1960, **1**: 35
- 10 Cope A C and Smith R D. *J. Am. Chem. Soc.* 1955, **77**: 4596
- 11 Gore P H. *Chem. Rev.* 1955, **55**: 229
- 12 Flidner Jr L J, Myers M J, Schor J M, Pachter I J. *J. Med. Chem.* 1973, **16**: 749
- 13 Pearson D E and Buehler C A. *Synthesis*. 1972, 533
- 14 Martinez G R, Grieco P A and Srinivasan C V. *J. Org. Chem.* 1981, **46**: 3760
Kozikowski A P and Ames A. *J. Am. Chem. Soc.* 1980, **102**: 860

8.5.2 法 酚和苯胺的酰化



在 Lewis 酸及质子酸共同存在下，酚和苯胺可用腈进行酰化^[1]。反应可能是腈先转化成氯化亚胺 ($\text{RCN} + \text{HCl} \rightarrow \text{RC}(\text{Cl}) = \text{NH}$)，继而对酚进行亲电进攻，最后水解成酮。

例 在乙醚中，氯化锌/氯化氢存在下，间苯三酚与乙腈反应，生成的橙黄色沉淀 (28) 经水解，得 85% 产率的 2,4,6-三羟基苯乙酮^[2]。



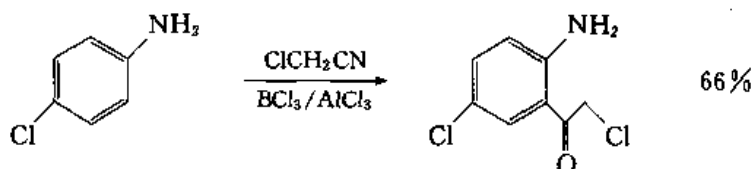
本法的优点是原料易得，在反应过程中不发生取代基的转移。若在芳核中有一个以上的

供电子取代基（如—OH、—OR、—R）者，产率增加；特别是它们位于间位时，更为有利。

Lewis 酸三氯化硼^[3]亦是这类反应的良好催化剂。 α -位上带有吸电子基的腈更有利于酰化反应。例如，苯酚在三氯化硼催化下，用 α -氯乙腈酰化，可得到86%的产物2-(α -氯乙酰基)苯酚。

在 Lewis 酸三氯化硼和三氯化铝共同催化下，腈亦可用于苯胺的酰化^[4,5]。

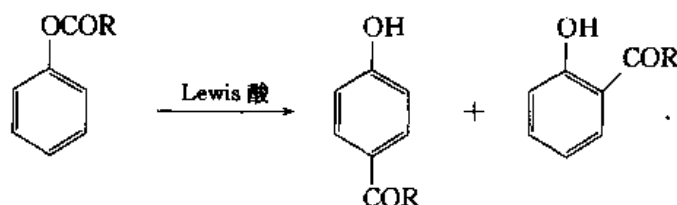
例 对氯苯胺在三氯化硼/三氯化铝催化下，用 α -氯乙腈作为酰化剂，可以得到中等产率的4-氯-2-(α -氯乙酰基)苯胺^[5]。



参 考 文 献

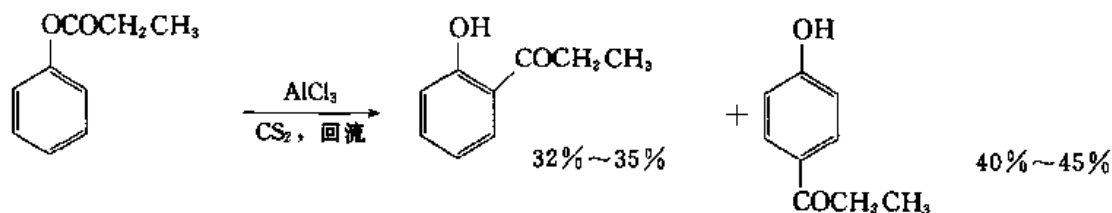
- 1 Spierri P E and Dubois A S. *Org. Reactions*. 1949, **5**: 387
- 2 Furniss B S, Hannaford A J, Smith P W G, Tatchell A R. *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*. 5th ed. England: Addison Wesley Longman Limited, 1989. 1006~1019
- 3 Toyoda T, Sasakura K and Sugawara K. *J. Org. Chem.* 1981, **46**: 189
- 4 Earley J V and Gilman N W. *Synth. Commun.* 1985, **15**: 1271
- 5 Sugawara T, Adachi M, Sasakura K and Kitagawa A. *J. Org. Chem.* 1979, **44**: 578

8.5.3 法 酚酯和芳酰胺的重排 (Fries 重排)



酚酯可在三氯化铝存在下由酚与酰氯反应制得。但是，为了避免由于酚铝的形成而引起的复杂性，更方便的方法是先制得相应的酚酯，继而在 Lewis 酸催化下重排生成酚酮^[1]。常用的催化剂有三氯化铝、四氯化锡、四氯化钛、二氯化锌、三氯化硼以及氟化氢、多聚磷酸等。

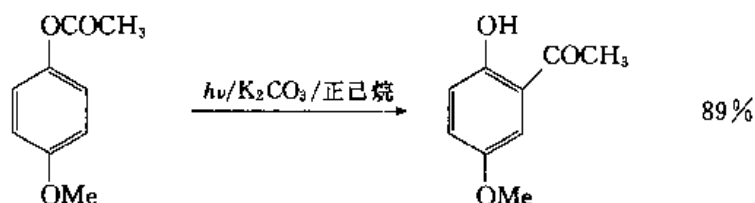
例 在三氯化铝存在下，丙酸苯酯在二硫化碳中回流，即生成对丙酰基苯酚及邻丙酰基苯酚^[2]。



一般而言，采用较高的反应温度和过量的催化剂，均可提高邻位异构体的产率。酯本身的结构对反应的进行，亦有一定的影响。酰基结构改变时，反应速度依下列次序递减： $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{CO}- (n=0\sim4) > \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CO}- > \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}- > \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CHCO}- > \text{C}_6\text{H}_5\text{CO}-$ 。芳环上的供电子取代基使反应活化，吸电子取代基则使反应钝化。

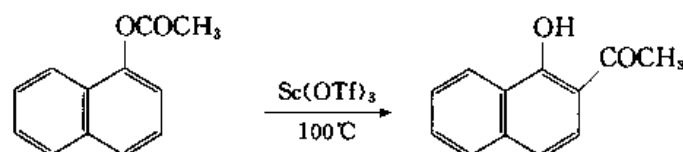
酚酯重排反应亦可在光催化下进行。

例 对甲氧基苯酚乙酸酯在正己烷中，碳酸钾存在下，可以经光激发重排高产率的生成 2-乙酰基甲氧基苯酚^[3]。



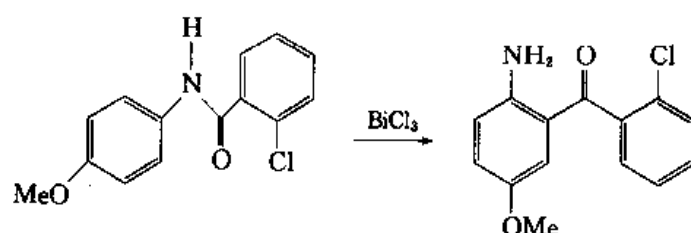
用三(三氟甲磺酸)钪作催化剂时，只需催化量就可使重排反应顺利进行。

例 α -萘酚乙酸酯在 5mol% 的三(三氟甲磺酸)钪催化下，100℃ 反应 6h，可以 85% 产率生成 2-乙酰基-1-萘酚^[4]。



芳胺的酰化衍生物也可在 Lewis 酸的存在下发生类似的 Fries 重排反应。

例 2-氯苯甲酰-4'-甲氧基苯胺在三氯化铋催化下，以 80% 的产率转化成 2-(2-氯苯甲酰基)-4-甲氧基苯胺^[5]。



参 考 文 献

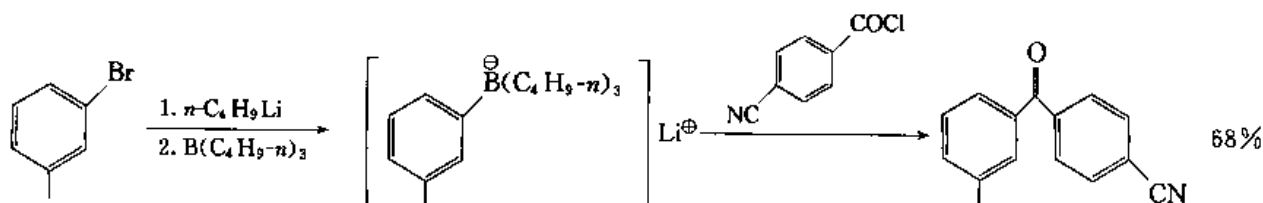
- 1 Blatt A H. *Org. Reactions*. 1942, 1: 342
Blatt A H. *Chem. Rev.* 1940, 27: 413
- 2 Miller E and Hartung W H. *Org. Syn. Coll. Vol 2*. 1943, 543
- 3 Garcia H, Primo J and Miranda M A. *Synthesis*. 1985, 901
- 4 Kobayashi S, Moriwaki M and Hachiya I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1995, 1527
- 5 Basha A, Ahmed S S and Farouqui T A. *Tetrahedron Lett.* 1976, 17: 3217

8.5.4 法 芳基三烷基硼化锂的酰化



芳基三烷基硼化锂与酰氯极易反应生成芳酮，提供了芳香族化合物酰化的一种方法，产率可达 50%~80%。芳基三烷基硼化锂可用芳卤、烷基锂及三烷基硼烷反应制得。

例 间溴甲苯在乙醚中与正丁基锂于 0~25℃ 反应，再与三正丁基硼烷的四氢呋喃溶液反应，继而用对氰基苯甲酰氯进行酰化，可得 4-氰基-3'-甲基二苯甲酮^[1]。

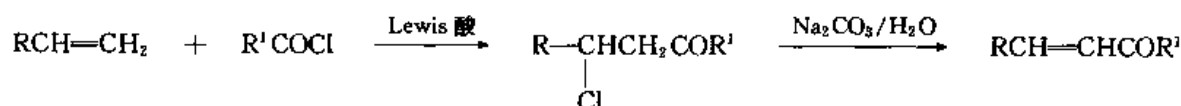


本法与芳香族化合物直接酰化（见 8.5.1 法）比较，具有以下优点：①反应具有区域定向性，只有与硼原子相连的位置发生酰化，因此，酰基的引入与芳环上原有取代基的定位效应无关，这样可以合成不能用直接酰化法制备的酮。例如上述 4-氰基-3'-甲基二苯甲酮的合成；②芳香族化合物带有吸电子取代基时，直接酰化法往往不能获得满意的结果，但可利用本法合成。例如由间溴氯苯与间氟苯甲酰氯合成 3-氟-3'-氯二苯甲酮^[1]。

参 考 文 献

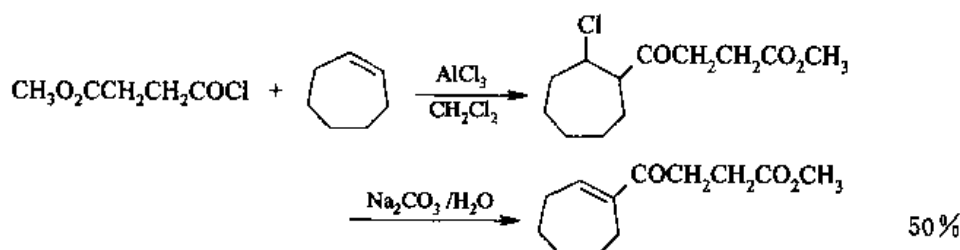
1 Negishi E I et al. *Chem. Commun.* 1975, 138

8.5.5 法 烯、炔化合物的酰化



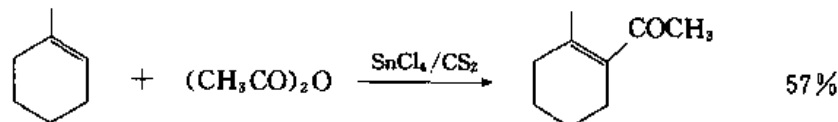
在 Lewis 酸或质子酸催化下，烯烃能与酰卤、酸酐等发生酰化反应，这是制备多种 α,β -不饱和酮的重要方法^[1]。由于烯烃易发生聚合等副反应，因而只能生成中等产率的产物。常用的催化剂有三氯化铝、二氯化锌及四氯化锡，其中以四氯化锡最优。若用酰氯为酰化剂，反应中间体 β -氯代酮有时可以分离出，用碱（如碳酸钠或 *N,N*-二甲基苯胺等）处理生成烯酮^[2]。

例 在三氯化铝存在下，丁二酸单酯单酰氯与环庚烯在二氯甲烷中于 180℃ 反应，生成的 β -氯代酮，继而用碱处理，则生成 α,β -不饱和酮^[2]。



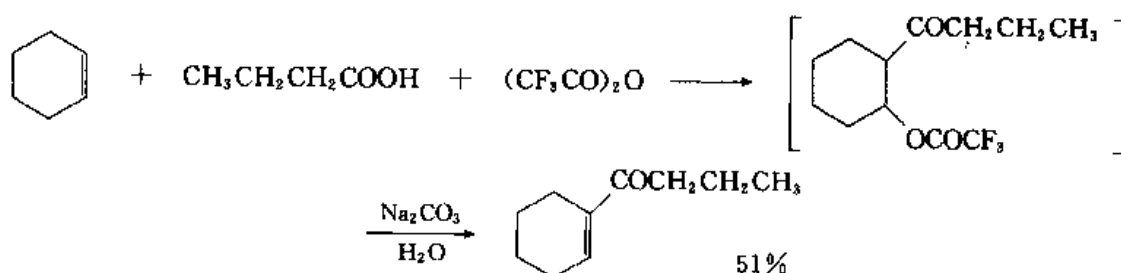
用酸酐为酰化剂时，反应完成后不需碱处理，直接生成 α,β -不饱和酮。

例 在四氯化锡催化下，1-甲基环己烯与等摩尔的乙酸酐在二硫化碳中于室温下反应，生成 1-甲基-2-乙酰基环己烯^[3]。

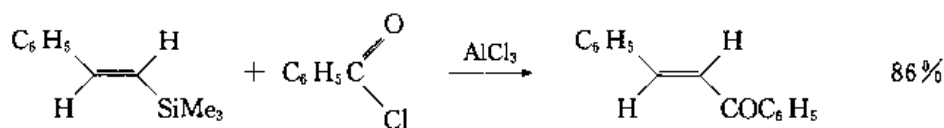


若采用羧酸为酰化剂，即可用多聚磷酸或三氟乙酸酐为催化剂。三氟乙酸的催化作用是与羧酸生成混酐而使烯烃酰化。

例 在三氟乙酸酐催化下，正丁酸与环己烯反应，继而用碱处理，以 51% 的产率生成 α,β -不饱和酮^[4]。

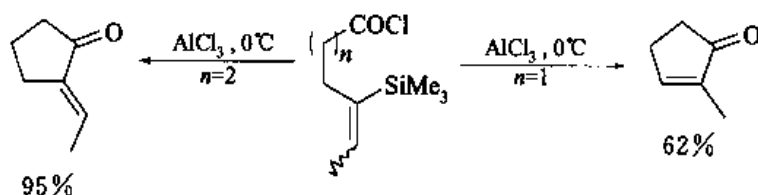


烯基中的氢被三烷基硅取代有利于亲电试剂对该位置的选择性进攻, 当用酰卤进行酰化时, 选择性发生在硅原子相连接的碳上, 生成 α, β -不饱和酮, 有较好的区域选择性^[5]。



如果这种酰化反应在分子内进行时, 酰化的位置不仅与电子因素有关, 还需考虑环张力因素。

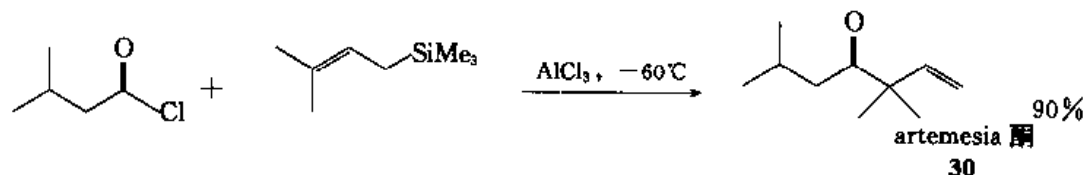
例 烯基硅酰氯 (29) 进行分子内酰化时, 当 $n=2$ 时, 酰化反应发生在与硅原子相连接的碳上, 生成 α -亚甲基环戊酮, 然而当 $n=1$ 时, 酰化反应则发生在 β -位上, 生成环戊烯酮^[6]。



29

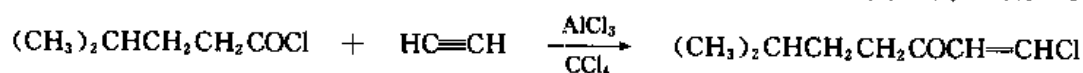
烯丙基硅在 Lewis 酸催化下用酰氯进行酰化可生成烯丙基重排的产物 β, γ -不饱和酮, 即使是 γ, γ -二取代的烯丙基硅的酰化反应也可在低温下, 短时间内完成。常用的 Lewis 酸有四氯化钛、四氯化锡、三氯化铝、二氯化锌、三氯化硼等。该酰化反应也发生在位阻更高位置生成叔烷基酮^[7,8]。

例 3-甲基丁-2-烯基三甲基硅, 在三氯化铝存在下, 用 3-甲基丁-2-烯酰氯在 -60°C 酰化, 高产率的生成酮 (30)^[9]。



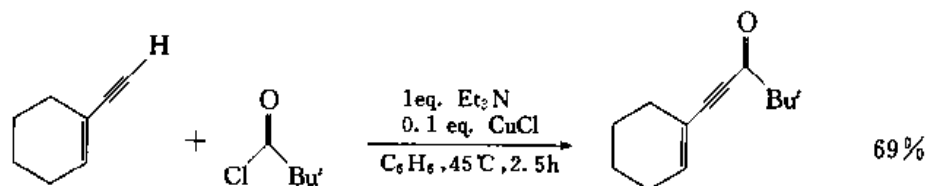
炔烃亦可发生类似的酰化反应, 乙炔与酰氯反应, 以 62%~80% 的产率生成 β -氯代 α, β -不饱和酮^[9]。

例 异己酰氯与乙炔在四氯化碳中于 0°C 反应, 生成 1-氯-6-甲基庚-1-烯-3-酮^[9]。

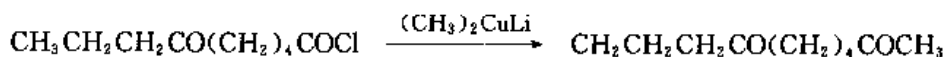


端基炔在三乙胺和氯化亚铜催化下与酰氯发生酰化反应可以生成 α, β -炔酮。

例 三甲基乙炔与 1mol 的 1-环己烯乙炔在 1mol 的三乙胺和 0.1mol 的氯化亚铜催化下反应, 生成 2-(1-环己烯基) 乙炔基叔丁基酮^[10]。

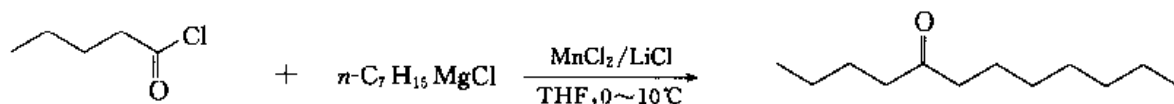


参 考 文 献



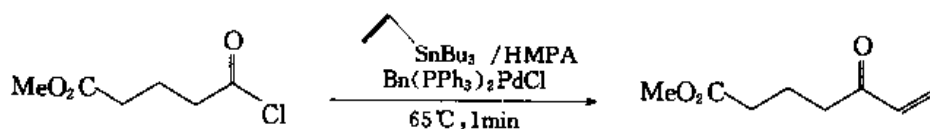
格氏试剂与二碘化锰反应制得的有机锰试剂能与多种酰卤反应, 以良好产率生成酮^[4]。格氏试剂还可以在催化量的二氯化锰和氯化锂存在下, 直接与酰氯反应合成酮^[5]。

例 在催化量的二氯化锰和氯化锂存在下, 将氯化庚基镁加入戊酰氯的四氢呋喃溶液中, 在 0~10℃ 反应 40min, 以 87% 产率生成十二烷-5-酮^[5]。



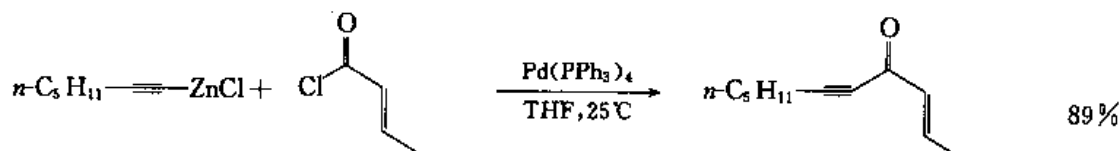
在钯催化剂存在下, 用不同类型有机锡试剂与酰卤反应可以合成多种酮^[6]。用四甲基锡、烯丙基三丁基锡, 烯基三丁基锡、芳基三丁基锡可以分别得到甲基酮、 β,γ -不饱和酮, α,β -不饱和酮及芳基酮。

例 在二(三苯基膦)钯基氯化钯催化下, 乙烯基三丁基锡与 4-甲氧羰基丁酰氯在六甲基磷酰胺中反应, 以 92.5% 产率生成酰基化产物^[7]。



在钯催化剂的存在下, 有机锌试剂如烷基、烯基、炔基卤化锌与酰卤反应, 可以高产率的生成烷基酮、 α,β -烯酮、 α,β -炔酮^[8]。

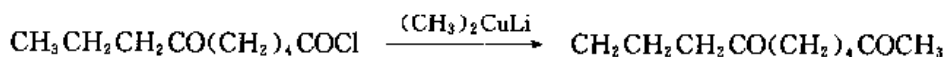
例 在四(三苯基膦)钯的存在下, 氯化正庚炔锌与 α,β -丁烯酰氯反应, 生成 α,β -炔酮^[8]。



有机汞试剂、有机铝试剂亦可以在钯催化下与酰卤反应生成酮^[9,10]。格氏试剂在镍催化剂的存在下, 可在室温与酰卤反应生成酮, 避免了低温反应^[11]。

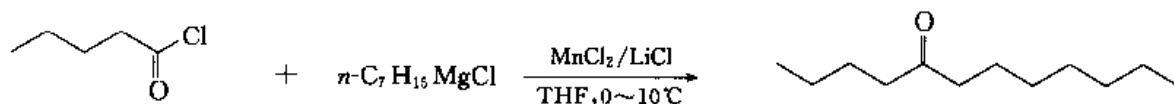
参 考 文 献

- Dubois J E et al. *Tetrahedron Lett.* 1971, 829
Macphree J A and Dubois J E. *Tetrahedron Lett.* 1972, 467
- Sato F, Inoue M, Ogara K and Sato M. *Tetrahedron Lett.* 1979, 4303
Eberle M K and Kahle G G. *Tetrahedron Lett.* 1980, 21: 2303
- Posner G H et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94: 5106; 1973, 95: 7788
Freser R R, Grindley T B and Passannanti S. *Can. J. Chem.* 1975, 53: 2473
Kofrom W G and Yeh M K. *J. Org. Chem.* 1976, 41: 439
Jung M E, Blair P A and Lowe A. *Tetrahedron Lett.* 1976, 1439
- Cahiez G et al. *Synthesis.* 1977, 130; *Tetrahedron Lett.* 1976, 3155
- Cahiez G and Laboue B. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33: 4439
- Labadie J M, Tueting D and Stille J K. *J. Org. Chem.* 1983, 48: 4634
Corey E J and Magriotis P A. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109: 287
Labadie J W and Stille J K. *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105: 6129
- Milstein D and Stille J K. *J. Org. Chem.* 1979, 44: 1623
- Sato T, Naruse K, Enokiya M and Fujisawa T. *Chem. Lett.* 1981, 1135



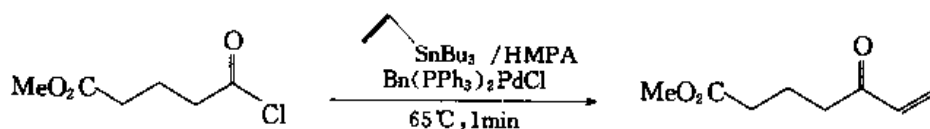
格氏试剂与二碘化锰反应制得的有机锰试剂能与多种酰卤反应，以良好产率生成酮^[4]。格氏试剂还可以在催化量的二氯化锰和氯化锂存在下，直接与酰氯反应合成酮^[5]。

例 在催化量的二氯化锰和氯化锂存在下，将氯化庚基镁加入戊酰氯的四氢呋喃溶液中，在 0~10℃ 反应 40min，以 87% 产率生成十二烷-5-酮^[5]。



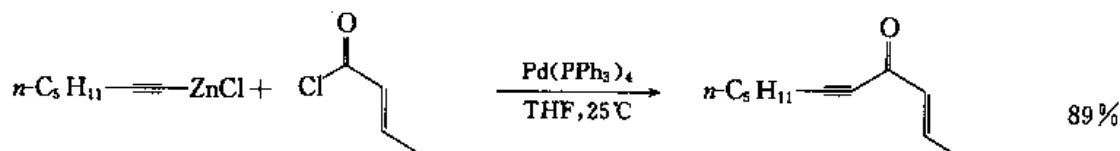
在钯催化剂存在下，用不同类型有机锡试剂与酰卤反应可以合成多种酮^[6]。用四甲基锡、烯丙基三丁基锡，烯基三丁基锡、芳基三丁基锡可以分别得到甲基酮、 β,γ -不饱和酮， α,β -不饱和酮及芳基酮。

例 在二(三苯基膦)钯基氯化钯催化下，乙烯基三丁基锡与 4-甲氧羰基丁酰氯在六甲基磷酰胺中反应，以 92.5% 产率生成酰基化产物^[7]。



在钯催化剂的存在下，有机锌试剂如烷基、烯基、炔基卤化锌与酰卤反应，可以高产率的生成烷基酮、 α,β -烯酮、 α,β -炔酮^[8]。

例 在四(三苯基膦)钯的存在下，氯化正庚炔锌与 α,β -丁烯酰氯反应，生成 α,β -炔酮^[8]。



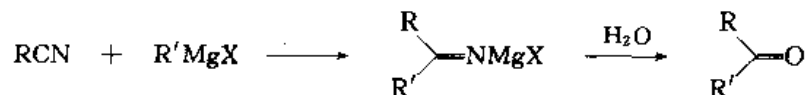
有机汞试剂、有机铝试剂亦可以在钯催化下与酰卤反应生成酮^[9,10]。格氏试剂在镍催化剂的存在下，可在室温与酰卤反应生成酮，避免了低温反应^[11]。

参 考 文 献

- Dubois J E et al. *Tetrahedron Lett.* 1971, 829
Macphree J A and Dubois J E. *Tetrahedron Lett.* 1972, 467
- Sato F, Inoue M, Ogara K and Sato M. *Tetrahedron Lett.* 1979, 4303
Eberle M K and Kahle G G. *Tetrahedron Lett.* 1980, 21: 2303
- Posner G H et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94: 5106; 1973, 95: 7788
Freser R R, Grindley T B and Passannanti S. *Can. J. Chem.* 1975, 53: 2473
Kofrom W G and Yeh M K. *J. Org. Chem.* 1976, 41: 439
Jung M E, Blair P A and Lowe A. *Tetrahedron Lett.* 1976, 1439
- Cahiez G et al. *Synthesis.* 1977, 130; *Tetrahedron Lett.* 1976, 3155
- Cahiez G and Laboue B. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33: 4439
- Labadie J M, Tueting D and Stille J K. *J. Org. Chem.* 1983, 48: 4634
Corey E J and Magriotis P A. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109: 287
Labadie J W and Stille J K. *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105: 6129
- Milstein D and Stille J K. *J. Org. Chem.* 1979, 44: 1623
- Sato T, Naruse K, Enokiya M and Fujisawa T. *Chem. Lett.* 1981, 1135

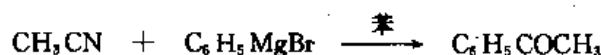
- 9 Larock R C and Bernhardt J C. *J. Org. Chem.* 1978, **43**: 710
 10 Wakamatsu K, Okuda Y, Oshimak K and Nozaki H. *Bull. Chem. Soc. Japan*. 1985, **58**: 2425
 11 Fiandanese V, Marchese G and Naso F. *Tetrahedron Lett.* 1988, **29**: 3587

8.6.2 法 有机金属化合物与腈反应

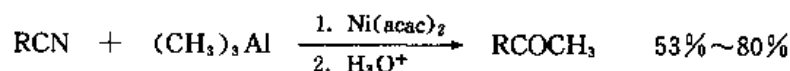


腈与格氏试剂反应是合成酮最简便的方法之一，因为格氏试剂不与中间体腈亚胺加成，副反应较少。一般而言，分子量较大的脂肪族腈及芳腈反应时产率较好。分子量较小的脂肪族腈与卤化烷基镁反应生成的腈亚胺可发生多种副反应，因此，酮的产率不高。但与卤化芳基镁反应尚能以良好产率生成烷基芳基酮^[1]。

例一 乙腈与溴化苯基镁在苯中反应，继而水解得到 68% 产率的苯乙酮。

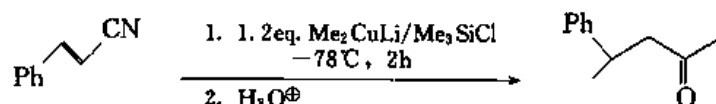


例二 在乙酰丙酮镍存在下，烷基铝亦可与腈反应，继而水解成酮，产率良好^[2]。

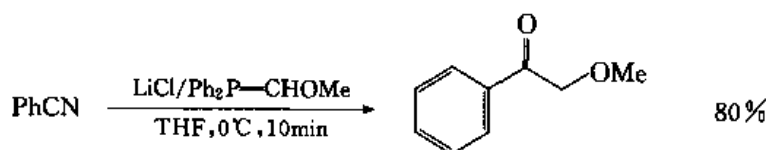


一般有机铜锂试剂难与腈进行反应^[3]，但在反应体系中加入 Lewis 酸三甲基氯硅烷，用二甲基铜锂与 α, β -不饱和腈进行反应，可得中等产率的先 1,4-加成继而 1,2-加成的串联反应产物^[4]。

例一 在三甲基氯硅烷存在下，肉桂腈与二甲基铜锂在 -78°C 反应 2h 后，再水解得到 66% 的 4-苯基戊-2-酮^[4]。



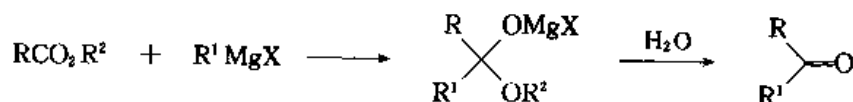
例二 在 Lewis 酸催化下，磷叶立德与芳腈反应可生成芳酮^[5]。



参 考 文 献

- 1 Pickard P L and Tolbert T L. *J. Org. Chem.* 1961, **26**: 4886
- 2 Bagnell L et al. *Aust. J. Chem.* 1974, **27**: 2577
- 3 Lipshutz B H, Wilhelm R S and Kozlowski J A. *J. Org. Chem.* 1984, **49**: 3938
- 4 Alexakis A, Berlan J and Besace Y. *Tetrahedron Lett.* 1986, **27**: 1047
- 5 Camuzat-Dedenis B, Provot O, Moskowitz H, Mayrargue J. *Synthesis*. 1999, (9): 1558

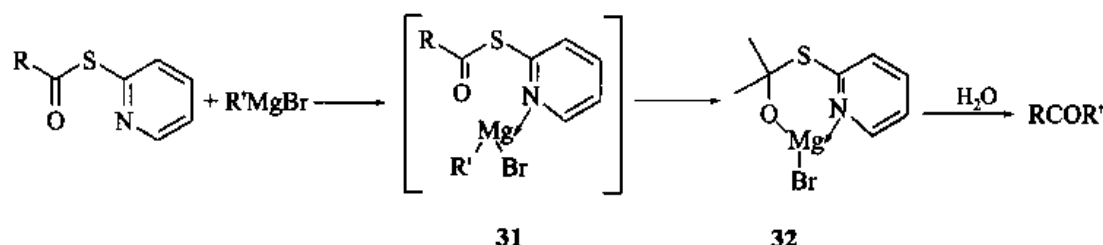
8.6.3 法 有机金属化合物与酯反应



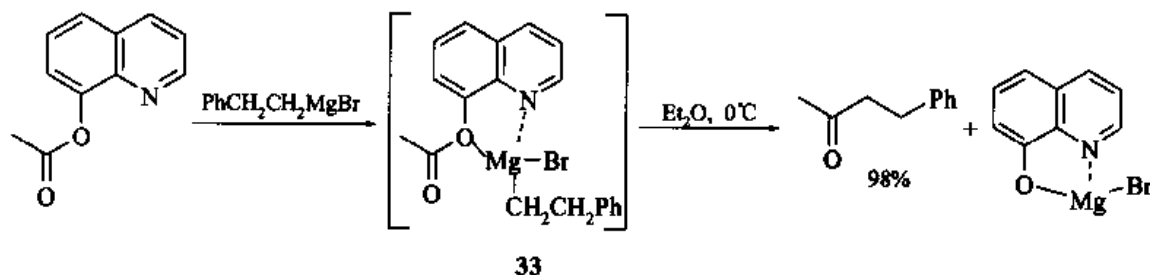
格氏试剂与酯的反应是合成叔醇的重要方法 (16.2.3 法)。但是，对于那些高支链的烷

基或具有双邻位取代的苯基有机镁试剂与酯反应，仍可停留在酮阶段^[1]。在过量的三乙胺存在下，甲基格氏试剂亦可与酯反应生成酮^[2]。

利用各种羧酸-2-吡啶酯及硫代羧酸-2-吡啶酯与格氏试剂反应，可停止在酮的阶段，产率为83%~97%^[3]。反应优先生成酮的原因是最初形成的络合物(31)极易转变成比较稳定的六元环络合物(32)，使原来羰基的碳原子失去了与格氏试剂进一步发生加成反应的能力^[3]。



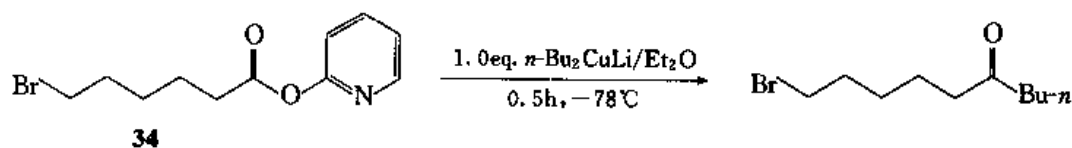
8-羟基喹啉羧酸酯为格氏试剂的良好酰化剂。例如，8-羟基喹啉乙酸酯与苯乙基溴化镁在乙醚中0℃反应，可生成98%的酮^[4]。此反应能顺利进行的动力是反应中生成了不溶性的8-羟基喹啉与镁离子的络合物(33)。



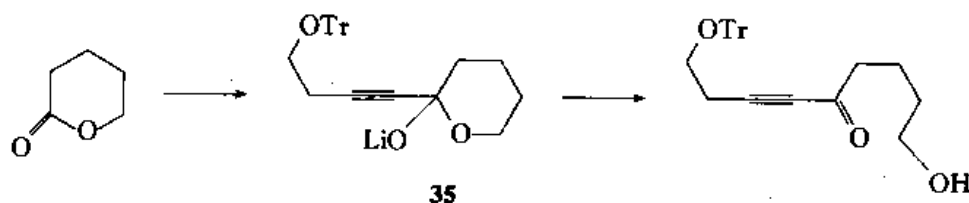
2-酰氧基吡啶亦是易与格氏试剂进行酰化反应合成酮的良好试剂，它比8-羟基喹啉羧酸酯更易与格氏试剂反应^[5]。

二烷基铜化锂试剂反应活性较低，不易与酮羰基加成，也不会与酯反应，然而具有足够的活性与硫代羧酸酯反应生成酮^[6]。二烷基铜化锂亦可以与2-酰氧基吡啶反应，以良好产率生成酮^[7]，而且 α 、 β -双键、酯基及卤素的存在都不受影响。

例 化合物(34)与二丁基铜化锂反应可生成产物，产率为90%^[7]。



与炔基镁试剂不同，炔基锂很易与内酯反应生成相应的酮，而不会进一步对羰基加成，这是因为炔基锂与内酯反应先形成稳定中间体(35)。该方法被广泛用于炔基酮的合成^[8]。

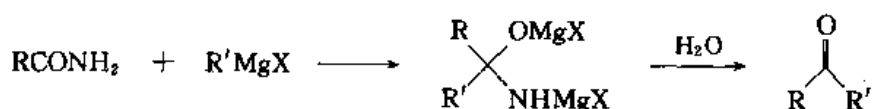


参 考 文 献

- 1 Burke S D, Deaton O N, Olsen R J et al. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28: 3905

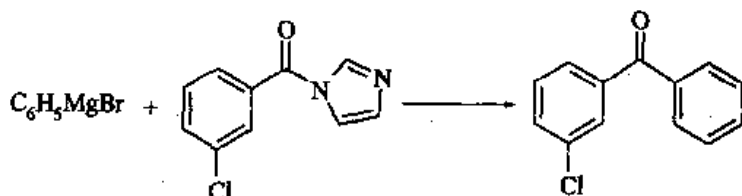
- Haner R, Laube T and Seebach D. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, **107**, 5396
- 2 Kikkawa I and Yorifuji T. *Synthesis*. 1980, 877
- 3 Mukaiyama T, Araki M and Takei H. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, **95**, 4763
Araki M, Sakata S, Takei H and Mukaiyama T. *Bull. Chem. Soc. Japan*. 1974, **47**, 1777
- 4 Sakan T and Mori Y. *Chem. Lett.* 1972, 793
Corey E J and Dawson R L. *J. Am. Chem. Soc.* 1962, **84**, 4899
- 5 Abe K, Sato T, Nakamura N and Sakan T. *Chem. Lett.* 1977, 645
- 6 Anderson R J, Herckrick C A and Rosenblum L D. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, **96**, 3654
- 7 Kim S and Lee J J. *J. Org. Chem.* 1983, **48**, 2808
Kim S, Lee J J and Chung Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1981, 1231
- 8 Ogura H, Takahashi H and Itoh T. *J. Org. Chem.* 1972, **37**, 72
Chabala J C and Vincent J E. *Tetrahedron Lett.* 1978, **8**, 937
Crimmins M T and OMahoney R. *J. Org. Chem.* 1989, **54**, 1157
Crimmins M T and Bankaitis D M. *Tetrahedron Lett.* 1983, **24**, 4551

8.6.4 法 有机金属化合物与酰胺反应

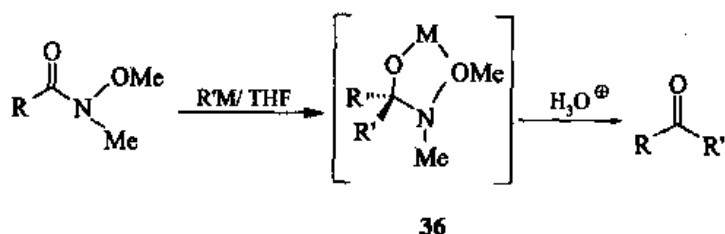


氮上未取代的酰胺因其离去基团的离去能力较差，一般难以与有机金属试剂反应生成酮。若氨基是易离去的基团，则与有机金属试剂在温和的条件下反应，以良好的产率生成酮^[1]。

例 溴化苯基镁与 *N*-(3-氯苯甲酰)咪唑反应，以 94% 的产率生成了 3-氯二苯甲酮^[1]。

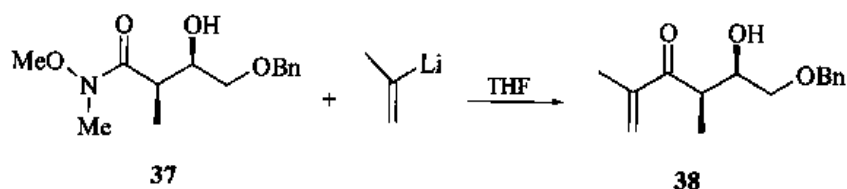


N-甲氧基-*N*-甲基酰胺与有机金属试剂反应先生成稳定的四面体中间体 (36)，然后经水解生成酮，因此，即使在有机金属试剂过量的情况下，也不会进一步加成生成叔醇^[2]。



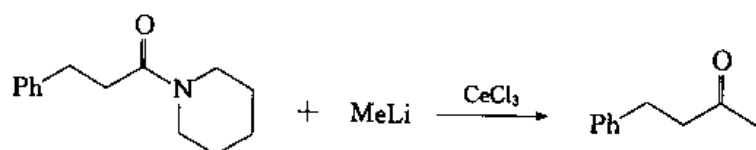
N-甲氧基-*N*-甲基酰胺很容易由酰氯、酰基咪唑或羧酸酐与 *N*-甲氧基-*N*-甲基氯化铵反应得到^[3]，而且这种酰胺可耐受许多反应，可以先在酰基链上完成其他反应，再与金属试剂反应生成酮^[4]。手性的 *N*-酰基咪唑烷二酮是进行手性羟醛缩合及烷基化的良好试剂，但它却不能直接转化成酮，然而这样的化合物却可以在三甲基铝的作用下与 *N*-甲氧基-*N*-甲基氯化铵反应，高产率的转化成 *N*-甲氧基-*N*-甲基酰胺，后者可以与有机金属试剂反应生成酮^[5]。

例 化合物 (37) 与 2-丙烯基锂反应，可生成 95% 的酮 (38)^[6]。



酰胺与伯烷基锂反应制备脂肪酮，要比腈或酰卤与格氏试剂反应为优^[7]。若在 Lewis 酸三氯化铈存在下，即使用过量的烷基锂也不会形成叔醇，反应过程中先形成了 MeCeCl_2 ，继而对酰胺加成^[8]。

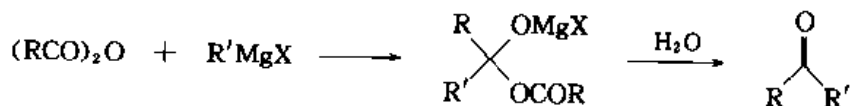
例 在三氯化铈存在下，过量的甲基锂与 3-苯基丙酰哌啶胺反应，可以 85% 的产率生成 4-苯基丁-2-酮^[8]。



参 考 文 献

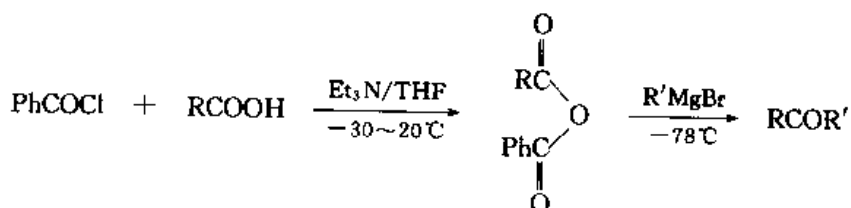
- 1 Staab H A and Jost E. *Ann.* 1962, **655**, 90
Staab H A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1962, **1**, 351
- 2 Nahm S and Weinred S M. *Tetrahedron Lett.* 1981, **22**, 3815
Theisen P D and Heathcock C H. *J. Org. Chem.* 1988, **53**, 2374
- 3 Goel O P, Krolls U, Stier M and Kesten S. *Org. Synth.* 1988, **67**, 69
- 4 Evans D A, Bender S L and Morris J. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, **110**, 2506
Mills S, Desmond R, Reamer R A et al. *Tetrahedron Lett.* 1988, **29**, 281
Jones T K, Mills S, Reamer R A et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, **111**, 1157
- 5 Evans D A, Britton T C and Ellman J A. *Tetrahedron Lett.* 1987, **28**, 6141
Evans D A, Sjogren E B, Bartroli J and Dow R L. *Tetrahedron Lett.* 1986, **27**, 4957
Evans D A, Sjogren E B, Weber A E and Corn R E. *Tetrahedron Lett.* 1987, **28**, 39
- 6 Evans D A, Kaldor S, Jones T K et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, **112**, 170
- 7 Izzo P T and Safir S R. *J. Org. Chem.* 1959, **24**, 701
Seilly N F. *Synthesis*. 1973, 160
Owsley D C et al. *J. Org. Chem.* 1973, **38**, 901
- 8 Kurosu M and Kishi Y. *Tetrahedron Lett.* 1998, **39**, 4793

8.6.5 法 有机金属化合物与酸酐反应

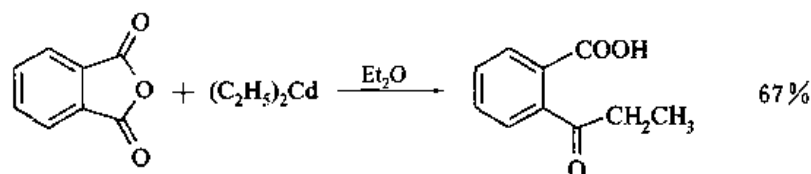


许多酮可以通过酸酐与格氏试剂反应制得，在低温（ -78°C ）下，反应产率较好^[1]。伯烷基镉亦可与酸酐反应，酮的产率可达 50%~70%^[2]。

例一 在三乙胺存在下，苯甲酰氯与羧酸首先生成混酐，继而与格氏试剂于 -78°C 下反应，以 69%~95% 的产率生成酮^[3]。



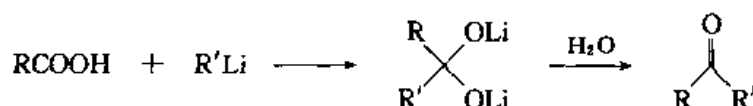
例二 在冰浴冷却下, 将邻苯二甲酸酐加到二乙基镉的乙醚溶液中, 继而加热回流使反应完全, 用稀酸分解后得邻丙酰基苯甲酸^[2]。



参 考 文 献

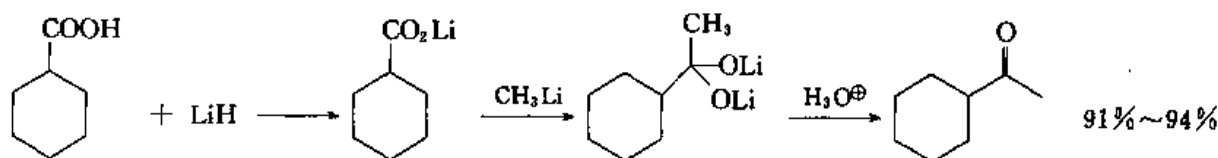
- 1 Newman N S et al. *J. Org. Chem.* 1948, 13, 592
- 2 Benneville P L. *J. Org. Chem.* 1941, 6, 462
- 3 Araki M and Mukuiyama T. *Chem. Lett.* 1974, 663

8.6.6 法 有机金属化合物与羧酸反应



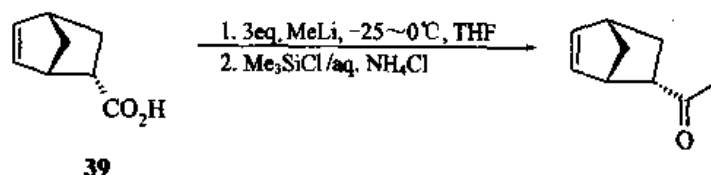
烷基锂、烯基锂、芳基锂能与羧酸盐反应生成酮, 尤以甲基锂合成甲基酮最为普遍^[1]。反应首先生成二锂盐加成物, 若没有质子供体存在时, 它可以稳定存在; 但若有质子供给体存在, 加成物迅速分解成酮。

例 先将环己基甲酸与氢化锂在乙二醇二甲醚中反应生成环己基甲酸锂, 继而加入甲基锂的乙醚溶液, 待反应完全后, 用稀酸分解, 即生成环己基乙酮^[2]。



一种改进的方法是在加完烷基锂后, 立即加入过量的三甲基氯硅烷, 继而水解生成酮^[3]。按此方法, 即使用较大过量的烷基锂, 亦可得到较好产率的酮, 且反应可在较温和的条件下进行。

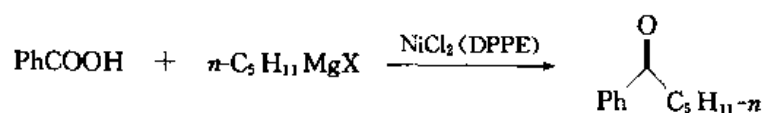
例 羧酸 (39) 先在 $-25 \sim 0^\circ\text{C}$ 与 3mol 的甲基锂反应, 继而用三甲基氯硅烷处理, 再水解可以 89% 的产率生成甲基酮化合物^[4]。



邻溴代芳基羧酸在低温下与正丁基锂作用可以生成环状芳香酮^[5]。例如, 4-(邻溴代苯基) 丁酸在 -100°C 与 2mol 的正丁基锂作用, 可生成 77% 的二氢萘酮。

在镍催化剂存在下, 羧酸亦可以与过量的格氏试剂反应, 生成中等产率的酮^[6]。

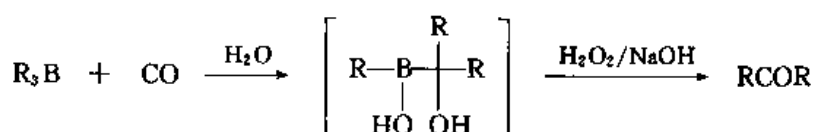
例 在双(二苯基膦)乙烷氯化镍催化下, 苯甲酸与过量的氯化正戊基镁反应, 以 75% 的产率生成苯基戊基酮^[6]。



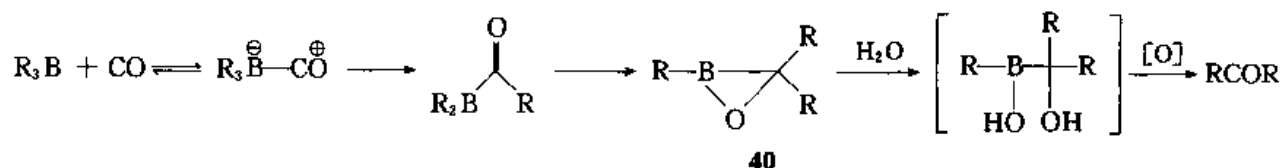
参 考 文 献

- 1 Jorgenson M J. *Org. Reactions*. 1970, **18**; 1
Padwa A et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, **91**; 456
Floyd J C. *Tetrahedron Lett.* 1974, 2877
- 2 Bare J M and Mouse H O. *Organic Synthesis, Coll. Vol. 1*. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1973. 775
- 3 Rubottom G M and Kim C. *J. Org. Chem.* 1983, **48**; 1550
- 4 Corey E J and Xiang Y B. *Tetrahedron Lett.* 1988, **29**; 995
- 5 Parham W E and Bradsher C K. *Acc. Chem. Res.* 1982, **15**; 300
- 6 Tamaru Y, Ochiai H, Wakamura T and Yoshida Z. *Org. Synth.* 1988, **67**; 98

8.6.7 法 炔基硼烷与一氧化碳反应

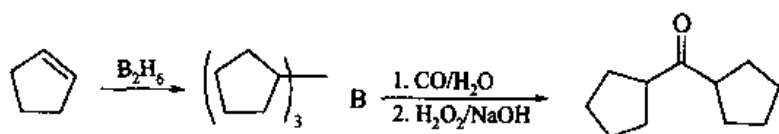


在少量水存在下,三烷基硼烷可用一氧化碳进行羰基化反应,继而用碱性过氧化氢氧化,获得高产率的对称酮(80%~90%)。三烷基硼烷首先对一氧化碳进行亲核进攻,继而与硼原子相联的两个烷基依次发生亲核重排生成三元环中间体(40),然后在水存在下开环,氧化后得对称酮^[1]。



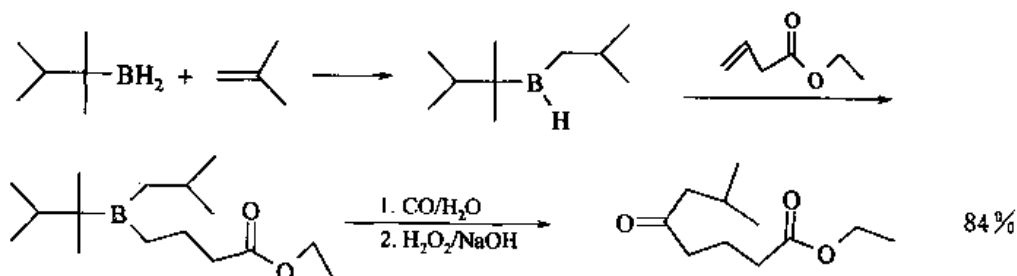
三烷基硼烷易由烯烃通过硼氢化反应制得,因此,本法可看成是由烯烃与一氧化碳合成酮的简便方法^[1]。

例 环戊烯的二缩乙二醇二甲醚溶液与乙硼烷的四氢呋喃溶液在室温下反应生成三环戊基硼烷。在加入少量水后,于100℃通入一氧化碳,反应完成后,用碱性过氧化氢氧化,即以90%产率生成二环戊基酮^[1]。



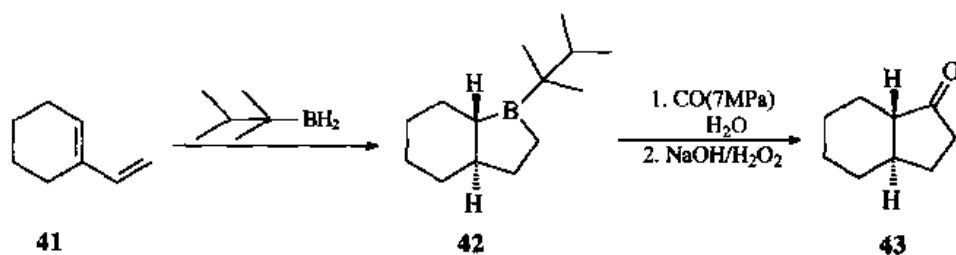
1,1,2-三甲基丙基硼烷可与两种不同的烯烃分别进行硼氢化反应,生成混合取代的三烷基硼烷。利用此种硼烷进行上述反应时,1,1,2-三甲基丙基具有不易重排的特点,从而提供了由两种烯烃合成不对称酮的重要方法^[2]。若烯烃中带有其他多种官能团如卤素、氰基、酯基等均不受影响^[3]。

例 7-甲基-5-酮辛酸乙酯的合成^[3]。



利用类似的羰基化-氧化反应, 可将二烯转化为环酮^[4,5]。

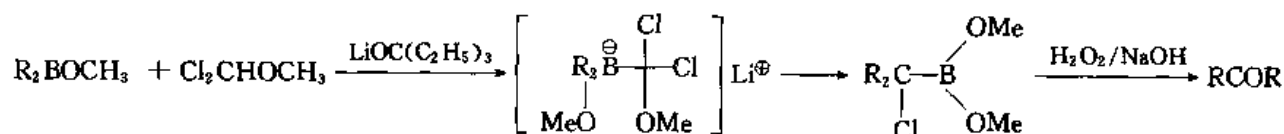
例 二烯 (41) 与 1,1,2-三甲基丙基硼烷进行硼氢化反应, 所得三烷基硼烷 (42) 经羰基化-氧化, 以 54% 的产率生成环酮 (43)^[5]。



参 考 文 献

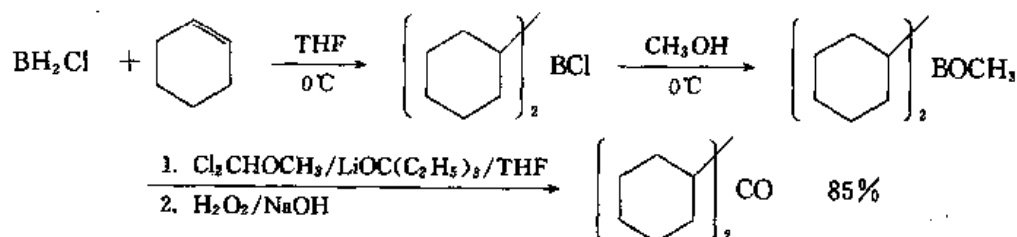
- 1 Brown H C and Rathke M W. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, **89**: 2737, 2738
- 2 Brown H C et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, **89**: 4530, 5285, 5475
- 3 Negishi E and Brown H C. *Synthesis*. 1972, 196
- 4 Brown H C, Negishi E. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, **89**: 5477
- 5 Brown H C, Negishi E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1968, 594

8.6.8 法 烷基硼烷与 α, α -二氯甲基醚反应

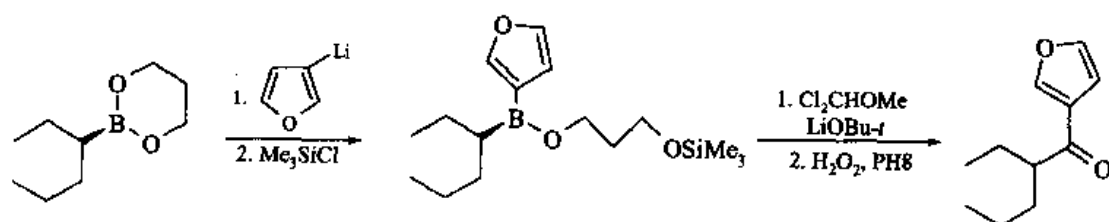


在 3-乙基-3-戊醇锂的存在下, 用烷氧基二烷基硼烷与 α, α -二氯甲基甲基醚反应, 继而碱性水解亦能生成对称酮, 产率为 54%~96%^[1]。甲氧基二烷基硼烷极易由烯与氯代甲硼烷进行硼氢化反应, 继而甲醇解获得。

例一 在氮气下, 氯代甲硼烷与环己烯及甲醇在 THF 中于 0℃ 反应, 生成甲氧基二环己基硼烷, 然后加入二氯甲基甲基醚及 3-乙基-3-戊醇锂, 于室温下反应, 最后用碱性过氧化氢氧化, 即生成二环己基酮^[1]。



例二 手性的烷基硼酸酯与有机锂反应生成的二烷基烷氧基硼烷, 与 α, α -二氯甲基甲基醚反应, 可以生成立体化学保持的手性酮^[2]。当使用烷基、芳基或炔基锂时, 可得到二烷基、烷基芳基或烷基炔基酮^[2,3]。



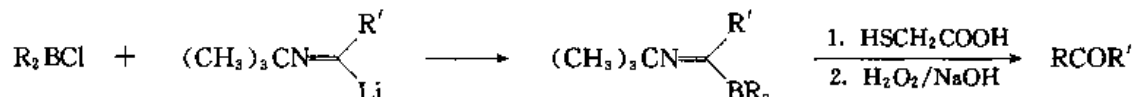
本合成法的特点是硼烷中的烃基获得全部利用。因此, 若烯烃来源少或需多步合成时,

则本法更为优越。

参 考 文 献

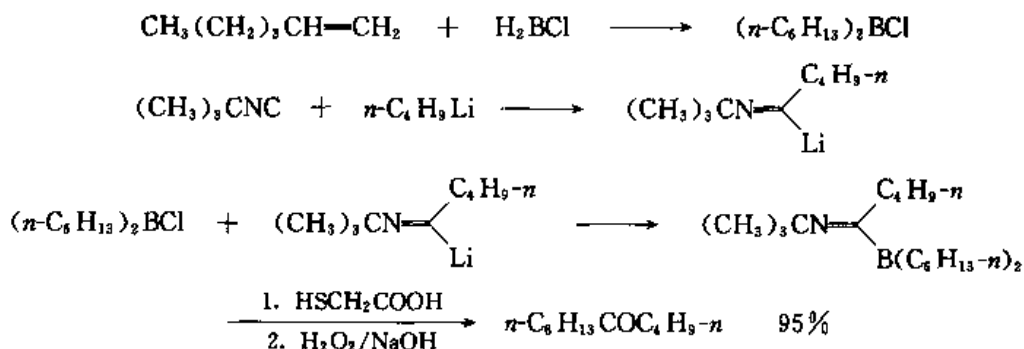
- 1 Carlson B A and Brown H C. *Synthesis*. 1973, 776
J. Am. Chem. Soc. 1973, **95**: 6876
- 2 Brown H C, Srebnik M, Bakski R K and Cole T E. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, **109**: 5420
- 3 Brown H C, Gupta A K, Prasad J V N V and Srebnik M. *J. Org. Chem.* 1988, **53**: 1391

8.6.9 法 氯代烷基硼烷与醛亚胺锂盐反应



不含 α -氢的异腈与烷基锂制得的醛亚胺锂盐与氯代二烷基硼烷反应, 继而用巯基乙酸处理, 再经氧化生成不对称酮。混合型三烷基硼烷与一氧化碳反应合成酮 (8.6.7 法) 时, 必须采用活性相差较大的两种烯烃才能获得满意结果; 而本法对于当 R、R' 均为伯烷基、仲烷基时, 亦能获得满意的结果。

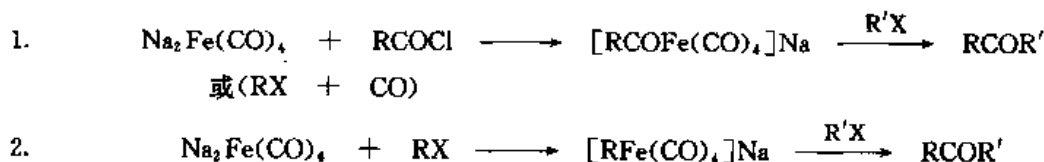
例 由 1-己烯及正丁基锂可合成十一酮^[1]。



参 考 文 献

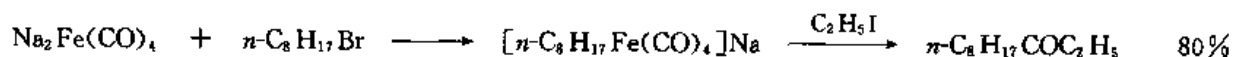
- 1 Yamamoto Y et al. *Tetrahedron Lett.* 1974, 793

8.6.10 法 金属羰基化合物与卤代烃、酰卤反应



金属羰基化合物与酰卤或卤代烃发生亲核取代反应, 提供了合成酮的又一方法。四羰基铁二钠是价廉易得的金属羰基化合物。由于 $Fe(CO)_4^{2-}$ 、 $RFe(CO)_4$ 、 $RCOFe(CO)_4^-$ 的亲核能力依次降低, 因此, 四羰基二铁钠的第一次烃化时, 可采用亲电性能较差的卤代烃; 而第二次烃化时, 则需采用亲电性能较强的卤代烃, 并采用过量的试剂, 才能获得满意的结果^[1]。

例 由四羰基二铁钠合成十一烷-3-酮时, 第一次烃化采用 1-溴辛烷, 第二次烃化采用碘乙烷^[2]。



其他金属羰基化合物如钴、镍^[3]、铈^[4]的羰基化合物亦用于酮的合成。

参 考 文 献

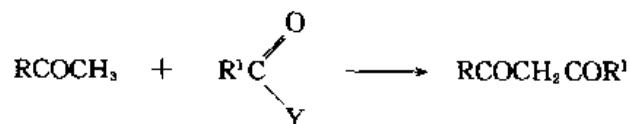
- 1 Kozikowski A P and Wetter H F. *Synthesis*. 1976, 566
Sawa Y et al. *Tetrahedron Lett.* 1969, 5189
Cooke M P and Parlman R M. *J. Am. Chem. Soc.* 1975, **97**, 6863
- 2 Collman J P et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, **94**, 1788
- 3 Sawa Y et al. *J. Org. Chem.* 1968, **33**, 2159
- 4 Hegedus L S et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1975, **97**, 5448

8.7 活性甲基、亚甲基化合物的酰化反应

活性甲基或亚甲基化合物可与多种酰化剂进行酰化反应，这是常用的一类合成酮的方法。含活性甲基或亚甲基化合物可为一元酮、酯、腈、 β -二酮、 β -酮酸酯、丙二酸酯、亚砷、砷等；常用的酰化剂是酰卤、酸酐及酯。

酮可通过生成烯醇盐或烯胺进行酰化合成 β -二酮（8.7.1法、8.7.2法）。丙二酸酯及乙酰乙酸乙酯的酰化是经典的甲基酮、 β -酮酸酯、 β -二酮的合成法（8.7.3法、8.7.4法）。二甲基亚砷及二甲基砷的酰化是合成甲基酮的另一方法（8.7.5法）。磷叶立德本身是碳负离子内盐，甚易被酰化（8.7.6法）。酯的自缩合是应用广泛的 β -酮酸酯的合成法，将在第十章中叙述（见10.3.1法）。

8.7.1 法 酮的酰化



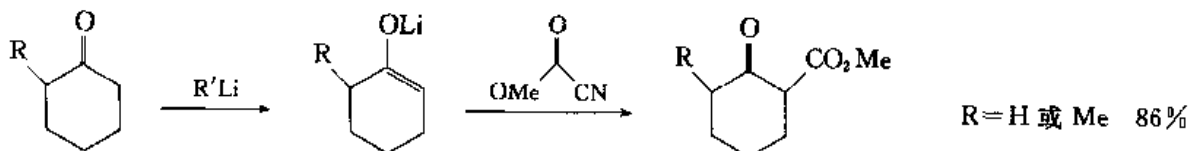
具有 α -氢的酮可用酯、酸酐或酰卤进行酰化，是合成 β -二酮及 β -酮酸酯的重要方法。其中以酯作酰化剂的方法应用最广。酯作酰化剂时，一般在碱性催化剂如金属钠、乙醇钠、氨基钠（钾）、氢化钠等存在下进行。首先使酮形成烯醇负离子，继而酯对烯醇负离子进行亲电进攻形成 β -二酮。一般而言，酮的 α -氢酸性愈小，反应性能愈弱，活性次序为： $\text{CH}_3\text{CO}-\text{RCH}_2\text{CO}-\text{R}_2\text{CHCO}-$ 。因此，不对称酮 $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{R}$ 的甲基优先被酰化^[1]。作为酰化剂的酯，以草酸酯、甲酸酯、碳酸酯比较活泼，而乙酸酯又比长链羧酸酯活泼。

例 在二甲基亚砷中，用氢化钠作碱，甲基酮极易与羧酸甲酯反应制得 β -二酮^[2]。



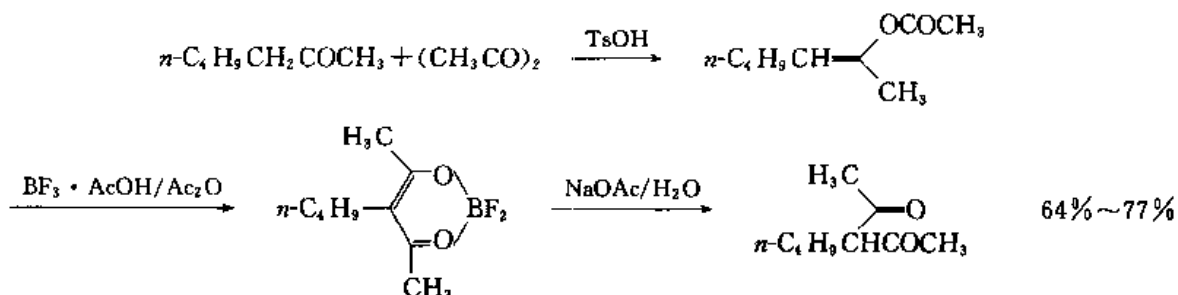
具有 α -亚甲基的酮通常只能被活泼的酯所酰化，甲酸酯可使酮导入甲酰基^[3]，草酸二乙酯及碳酸二乙酯常用于导入乙氧羰基^[4]，一般而言，用碳酸二乙酯的一步法比草酸二乙酯的两步法手续简便，产率较高。磷酸酯亦是导入乙氧羰基的良好试剂^[5]。用氰基碳酸甲酯在亚甲基上导入甲氧羰基，可以生成较高产率的 β -酮酸酯^[6]。

例 环己酮或 α -甲基环己酮在烷基锂作用下生成的烯醇锂盐，与氰基碳酸甲酯反应，生成86%的 α -甲氧羰基环己酮^[6]。



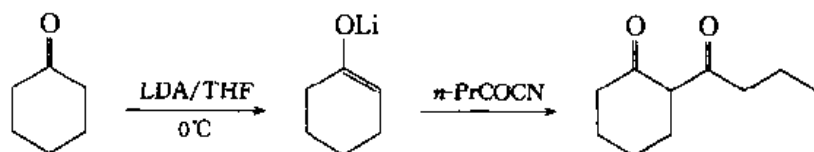
若用酸酐为酰化剂，可在三氟化硼等酸性催化剂存在下进行反应，且对不对称酮 $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{R}$ 反应的区域选择性，与碱催化酯作酰化剂时相反，亚甲基优先被酰化^[7]。在上述反应中若有对甲苯磺酸存在，区域选择性可进一步提高^[8]。

例 在对甲苯磺酸存在下，2-庚酮、乙酐及三氟化硼与乙酸的络合物于室温反应，然后用乙酸钠水溶液处理，生成 3-丁基-2,4-戊二酮^[8]。



酮的 α -甲基或 α -亚甲基可用酰卤进行酰化，但因生成的二酮化合物活性氢的酸性比反应物的更强，它会与一份酮的烯醇盐反应生成烯醇，因此酰氯与酮的烯醇盐比例一般为 1:2，这样实际上酮只有 50% 的利用率。使用 2,4,6-三甲基苯基锂作碱，可以使酮和酰氯按 1:1 的比例反应^[9]。用酰基氰作酰化剂时，亦可克服上述问题^[10]。

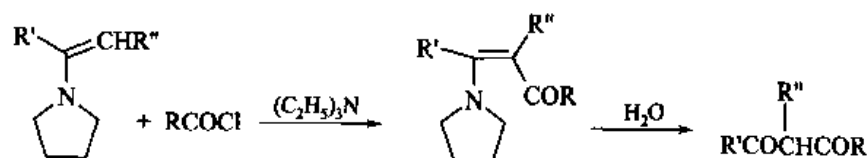
例 环己酮与二异丙胺基 (LDA) 锂作用后，与正丁酰基氰反应，以 94% 的产率生成 α -正丁酰基环己酮^[10]。



参 考 文 献

- Swamer F W and Hauser C R. *J. Am. Chem. Soc.* 1950, **72**, 1352
- Blomfield J J. *J. Org. Chem.* 1962, **27**, 2742
- Aninsworth C. *Org. Syn.*, Coll. Vol. 4. 1963, 536
- Horning E C and Finelli A F. *Org. Syn.*, Coll. Vol. 4. 1963, 461
Krapcho P and Diamann J. *Org. Syn.*, Coll. Vol. 5. 1973, 198
- Schahak I. *Tetrahedron Lett.* 1966, 2201
- Hellou J, Kingston J F and Follis A G. *Synthesis*. 1984, 1014
- Hauser C R et al. *Org. Reactions*. 1954, **8**, 59
- Mao C L et al. *J. Org. Chem.* 1969, **34**, 1425
Mao C L and Hauser C R. *Org. Synth.* 1971, **51**, 90
- Beck A K, Hoekstra M S and Seebach D. *Tetrahedron Lett.* 1977, 1187
- Kraus G A and Shimagaki M. *Tetrahedron Lett.* 1981, **22**, 1171

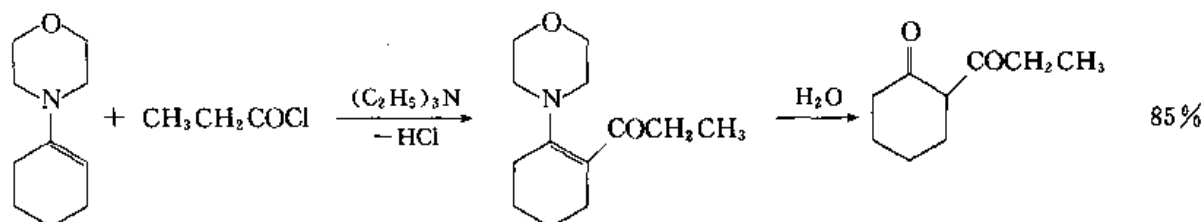
8.7.2 法 烯胺的酰化



通过烯胺的酰化合成 β -二酮，一般较碱催化的 β -二酮合成法 (8.7.1 法) 的产率要高，

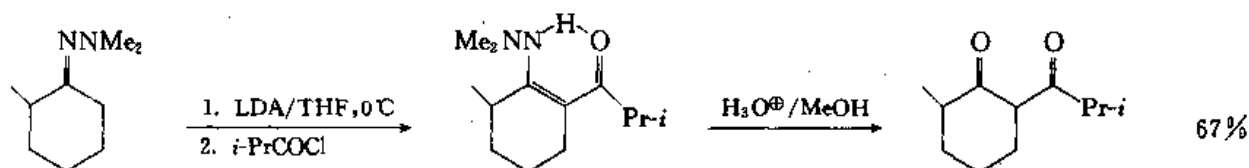
常用的酰化剂是酰卤、酸酐^[1]。

例 在三乙胺存在下，环己酮与吗啉形成的烯胺与丙酰氯在氯仿中反应，继而用稀盐酸水解，生成 2-丙酰基环己酮^[1]。



酮在碱催化下与酰卤反应，每分子酰卤需消耗 2mol 的酮，若用二甲基脲在碱作用下进行酰化，可以 1:1 的比例进行反应^[2]。

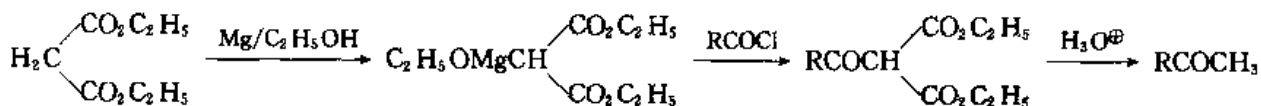
例 α -甲基环己酮与 *N,N*-二甲基脲反应生成的脲，先用二异丙基胺基锂处理，再加入异丁酰氯进行酰化，以 67% 产率生成相应的二酮^[2]。



参 考 文 献

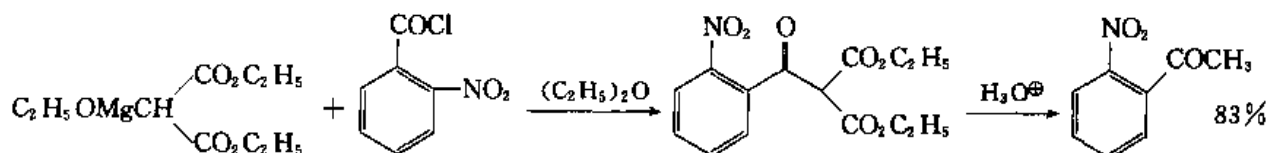
- 1 Huning S et al. *Ber.* 1957, **90**, 2833
Hickmott D W and Hopkins B J. *J. Chem. Soc.* 1969, 592
- 2 Enders D and Weuster P. *Tetrahedron Lett.* 1978, 2853

8.7.3 法 活性亚甲基化合物的酰化



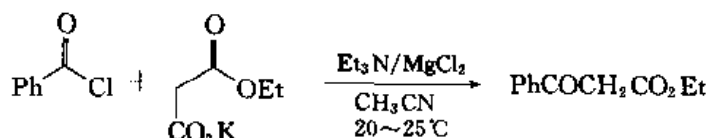
丙二酸酯与乙醇、镁形成的乙氧基镁盐易溶于有机溶剂中，可被酰氯或酸酐酰化，进一步经水解去羧后生成甲基酮，产率达 66%~85%^[1]。

例 丙二酸酯的乙氧基镁盐的醚溶液与邻硝基苯甲酰氯反应，继而水解、脱羧，生成邻硝基苯乙酮^[2]。

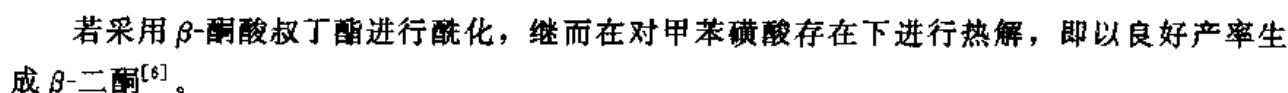


对于 α -取代的丙二酸酯，如按上述方法进行酰化，往往产率不高。若用 α -取代的丙二酸单乙酯的镁盐进行酰化，则可同时失去二氧化碳，以良好的产率生成 α -取代的 β -酮酸酯^[3]。若采用丙二酸单乙酯盐，在三乙胺和氯化镁的存在下进行酰化，可以得到较好产率的 β -酮酸酯^[4]。此方法可以避免使用强碱。

例 将丙二酸单乙酯钾盐先用三乙胺和氯化镁处理，继而加入苯甲酰氯反应，可以得到 89% 的苯甲酰乙酸乙酯^[4]。



例 乙酰乙酸乙酯的钠盐在乙醚中用丁酰氯酰化，酰化产物溶于醚中，通入氨气进行氨解，生成己-3-酮酸乙酯^[5]。


$$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{COCHCO}_2(\text{CH}_3)_3 \\ | \\ \text{COC}_6\text{H}_5 \end{array} \xrightarrow{\text{TsOH}} \text{CH}_3\text{COCH}_2\text{COC}_6\text{H}_5 + \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$$

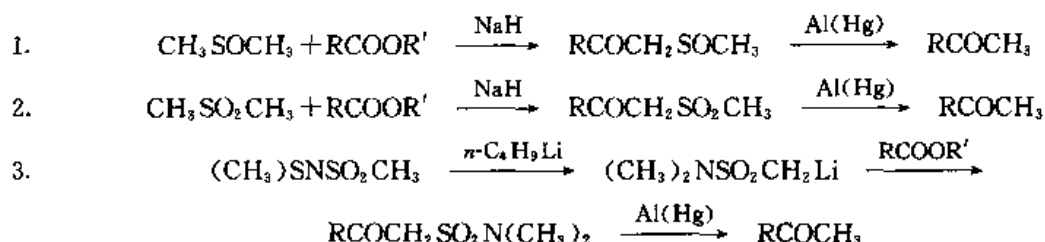
- 1 Walker H C and Hauser C R. *J. Am. Chem. Soc.* 1946, **68**, 1386
- 2 Reynolds G A and Hauser C R. *Org. Syn.*, Coll. Vol. 4, 1963, 70
- 3 Ireland R E and Marshall J A. *J. Am. Chem. Soc.* 1959, **81**, 2907
- 4 Clay R J, Wemple J et al. *Synthesis*. 1993, 290
- 5 Andersom G W et al. *Synthesis*. 1945, **67**, 2197
- 6 Treibs A and Hintermeier K. *Ber.* 1954, **87**, 1163

$$\begin{array}{ccccccc} \text{RCOCH}_2\text{COCH}_3 & \xrightarrow[\text{液氨}]{2\text{KNH}_2} & \begin{array}{c} \text{K} \\ | \\ \text{RCOCHCOCH}_2\text{K} \end{array} & \xrightarrow{\text{R}'\text{COOCH}_3} & \begin{array}{c} \text{K} \\ | \\ \text{RCOCHCOCH}_2\text{COR}' \end{array} & \xrightarrow[\text{液氨}]{\text{KNH}_2} & \\ & & \begin{array}{c} \text{K} \quad \text{K} \\ | \quad | \\ \text{RCOCHCOCHCOR}' \end{array} & \xrightarrow{\text{H}_3\text{O}^+} & \text{RCOCH}_2\text{COCH}_2\text{COR}' & & \end{array}$$

例 将 2,4-戊二酮的乙醚溶液加到氨基锂的液氨悬浮液中, 然后加入乙酸乙酯进行反应, 继而用盐酸分解, 以 45% 的产率生成 2,4,6-庚三酮^[1]。

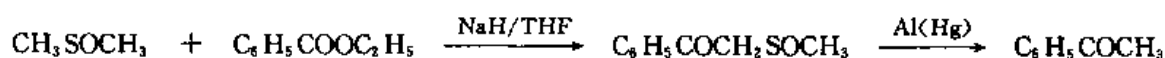


8.7.5 法 二甲基亚砜、二甲基砷或 *N,N*-二甲基甲烷磺酰胺的酰化



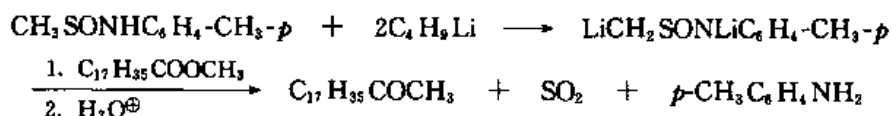
二甲基亚砜、二甲基砷与氢化钠或叔丁醇钾反应，生成相应的 α -碳负离子，继而与酯发生酰化反应，生成 β -羰基亚砜^[1]或 β -羰基砷^[2]，最后用铝汞齐^[3]或锌-乙酸还原，则以良好产率生成甲基酮。

例 在氢化钠存在下，二甲基亚砜用苯甲酸乙酯酰化，酰化产物在四氢呋喃水溶液中使用铝汞齐还原，以 78.6% 产率生成苯乙酮^[3]。



N,N-二甲基甲烷磺酰胺亦可发生类似反应^[4]。若采用 *N*-对甲苯基甲烷亚磺酰胺与酯发生酰化反应，酰化产物可用简单的酸性水解代替上述的还原步骤而方便地制得酮。

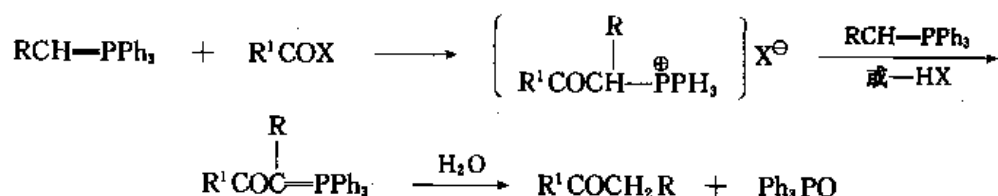
例 *N*-对甲苯基甲烷亚磺酰胺在四氢呋喃中与丁基锂形成 α -碳负离子，继而与十八酸甲酯于 -78℃ 反应，最后经酸性水解，生成十九烷-2-酮^[5]的产率为 50%。



参 考 文 献

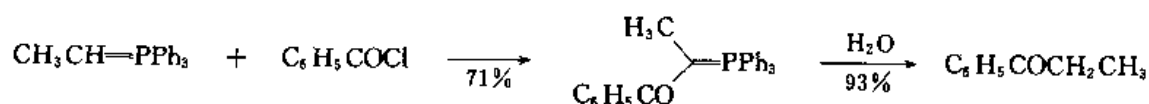
- 1 Corey E J and Chaykovsky M. *J. Am. Chem. Soc.* 1964, **86**, 1639
Moore T L. *J. Org. Chem.* 1967, **32**, 2786
- 2 Russell G A and Mikol G J. *J. Am. Chem. Soc.* 1965, **88**, 5498
- 3 Corey E J and Chaykovsky M. *J. Am. Chem. Soc.* 1965, **87**, 1345
- 4 Russell G A et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1963, **85**, 3410
- 5 Corey E J and Durst T. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, **90**, 5548

8.7.6 法 磷叶立德的酰化

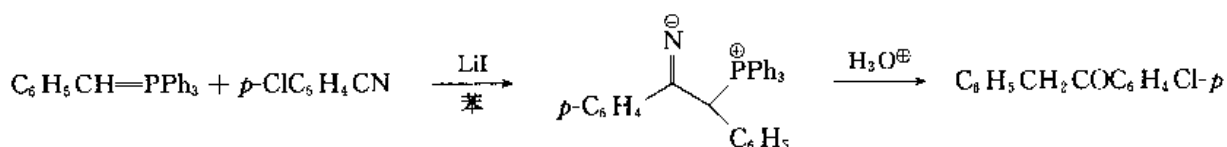


磷叶立德与多种酰化剂作用首先成磷盐，若酰化剂为酰卤时，生成的磷盐与另一分子原来的磷叶立德发生转移反应，生成更稳定的酰基磷叶立德；若酰化剂为羧酸酯或硫代羧酸酯，则生成的磷盐可直接消除 HX，生成稳定的酰基磷叶立德。酰基磷叶立德水解或用锌-乙酸还原，均可生成酮^[1]。

例 1-苯基-1-丙酮的合成^[1]。



芳腈亦可作酰化剂。在碘化锂催化下，芳腈与磷叶立德反应生成内磷盐，经水解，可得良好产率的酮^[2]。



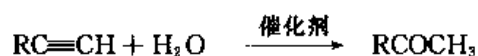
参 考 文 献

- 1 Bestmann H J. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1965, **4**, 645
Maercker A. *Org. Reactions*. 1965, **14**, 270
Bestmann H J and Arnson B. *Ber.* 1962, **95**, 1513
- 2 Barnhardt Jr R G and McEwen W E. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, **89**, 7009

8.8 水化及水解反应

炔烃的催化水化是炔烃合成酮的简便方法 (8.8.1 法)。乙酰乙酸乙酯合成法可以看成是 β -酮酸酯水解反应在酮合成中的重要应用 (8.8.2 法)。多种酮衍生物在温和条件下可以高产率地水解成酮，由于这些酮的衍生物大多是由酮制得，因此，这些反应用于合成酮意义不大 (8.8.3 法，8.8.4 法)，但却都是羰基的良好保护方法。

8.8.1 法 炔烃的水化



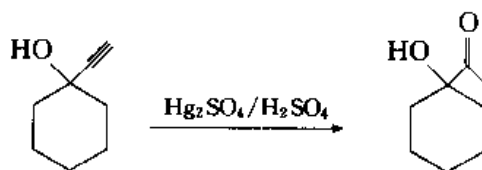
乙炔的水化是乙醛的工业制法 (7.6.2 法)，但含两个以上碳原子的末端炔水化则得到甲基酮。经典的方法是在汞盐-稀硫酸催化下进行水化的^[1]。氢氧化苯基汞是对末端炔选择性水化生成甲基酮的有效试剂^[2]。汞浸渍聚合物树脂 (汞-树脂) 可在水、稀硫酸、乙酸及乙醇等溶液中使炔水化生成酮，末端炔可生成甲基酮，但非末端炔则只有当一定的官能团存在时，才能有较好的区域选择性^[3]。

例 下列炔酮化合物在汞-树脂催化下，高区域选择性地生成二酮^[3]。



乙炔醇极易由炔基盐与醛、酮缩合制得，它在汞盐催化下水化，高产率地生成相应的羟基酮^[4]。但有时亦生成脱水产物^[5]。

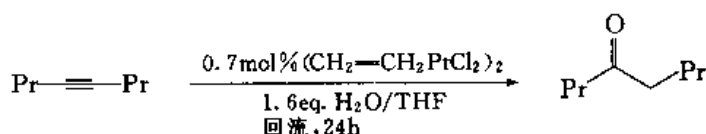
例 将 1-乙炔基环己醇滴加到 60℃ 的硫酸汞的稀硫酸溶液中进行反应，即可生成 1-乙酰基环己醇^[4]。



将炔烃与水汽通过磷酸催化剂进行水化是早期的炔烃非汞催化水化方法^[6]。三氟化硼亦可催化炔烃水化^[7]。新近使用氯金酸钠催化，可以把端炔高产率的水化成甲基酮^[8]，但非末端炔不能进行区域选择性水化。在钨或铂催化剂存在下，炔烃的水化可以在中性条件进行，

特别是在铂催化剂作用下,可以生成高产率的酮,并且在许多情况下,水化反应有很好的区域选择性^[9,10]。

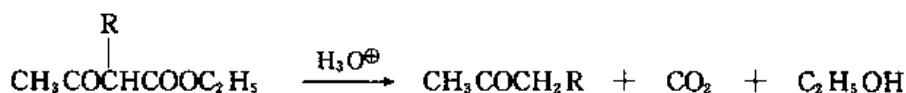
例 辛-4-炔在乙烯二氯化铂二聚物催化下,在含有 1.6 当量水的四氢呋喃中水化,以 93% 产率生成辛-4-酮^[10]。



参 考 文 献

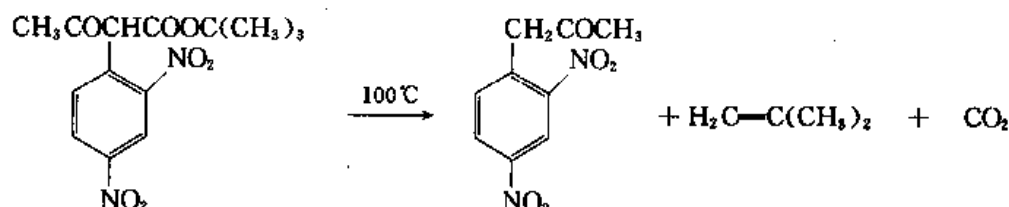
- 1 Thomas R J et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1938, **60**: 719
- 2 Janout V and Regen S L. *J. Org. Chem.* 1982, **47**: 3331
- 3 Haszeldine R N and Leedham L E. *J. Chem. Soc.* 1954, 1216
Stork G and Borch R. *J. Am. Chem. Soc.* 1964, **86**: 935
Padmanabhan S and Nicholas K M. *Synth. Commun.* 1980, **10**: 503
- 4 Stacy G W and Mikulec R A. *Org. Syn.*, Coll. Vol. 4. 1963, 13
Newman M S. *J. Am. Chem. Soc.* 1953, **75**: 4740
- 5 Olah G A and Fung A P. *Synthesis*. 1981, 473
- 6 Schaad R E and Ipatieff Y N. *J. Am. Chem. Soc.* 1940, **62**: 178
- 7 Pourzal A A and Bonnet P H. *Monatsh. Chem.* 1983, **114**: 809
- 8 Fukuda Y and Utimoto K. *J. Org. Chem.* 1991, **56**: 3729
- 9 Imai K, Imai K and Utimoto K. *Tetrahedron Lett.* 1987, **28**: 3127
- 10 Hiscox W and Jennirgs P W. *Organometallics*. 1990, **9**: 1997

8.8.2 法 β -酮酸酯的水解



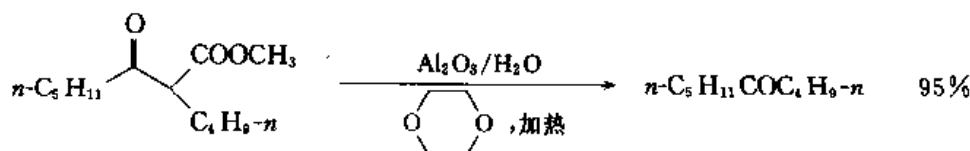
β -酮酸酯的酸性水解是酮的重要合成方法。 β -酮酸酯可由酯缩合法(10.3.1法)或乙酰乙酸乙酯的烃化法(8.3.1法)制得。一般而言, β -酮酸酯不需分离即可直接水解,常用的酸性催化剂有硫酸^[1]、磷酸^[2]、醋酸-硫酸^[3]、阳离子交换树脂^[4]。水解时亦能发生水解成羧酸或羧酸酯的副反应,但若适当控制反应条件,倘能获得满意结果。采用 β -酮酸叔丁酯,只需加热至 130℃ 即自行分解成酮,因此,可以避免酸催化水解时的副反应^[5]。

例 1-(2,4-二硝基苯基)丙酮的合成^[5]。



β -酮酸酯有多种温和的脱羧方法。例如在 DMSO—H₂O—NaCl 中 160℃ 脱羧^[6], 在 HMPT—NaCN 中 75℃ 脱羧^[7], 在氧化铝存在下,于含水的 1,4-二氧六环中回流脱羧^[8]。

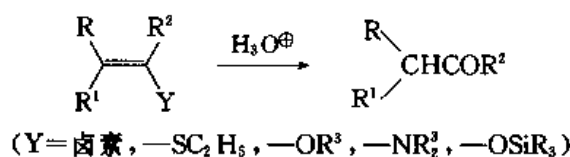
例 2-丁基辛-3-酮酸甲酯的脱羧^[8]。



参 考 文 献

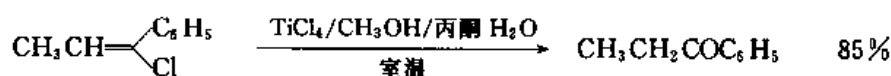
- 1 Johnson J R and Hager F D. *Org. Syn.*, Coll. Vol. 1. 1941, 351
- 2 Dehn W M and Jackson K E. *J. Am. Chem. Soc.* 1933, **55**: 4284
- 3 Hauser C R et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 1947, **69**: 119
- 4 Astle M J and Oscar J A. *J. Org. Chem.* 1961, **26**: 1713
- 5 Deorha D S and Sareen S P. *J. Indian. Chem. Soc.* 1964, **41**: 735
- Lawesson S O and Gronwall S. *Acta Chem. Scand.* 1960, **14**: 1445
- 6 Krapcho P et al. *Tetrahedron Lett.* 1974, 1091
- 7 Muller P and Siegfried B. *Tetrahedron Lett.* 1973, 3565
- 8 Greene A E et al. *Tetrahedron Lett.* 1976, 2707

8.8.3 法 乙烯卤化物、乙烯硫醚、乙烯醚、乙烯胺及烯醇硅醚的水解



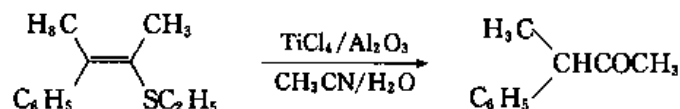
乙烯卤化物、乙烯硫醚、乙烯醚、乙烯胺及烯醇硅醚均可水解成酮。其中以乙烯卤化物较难水解。但是，在四氯化钛存在下，乙烯卤化物可在甲醇-丙酮-水溶液中，于室温下，迅速水解成酮，产率可达76%~94%^[1]。

例 1-氯-1-苯基-1-丙烯的水解^[1]。



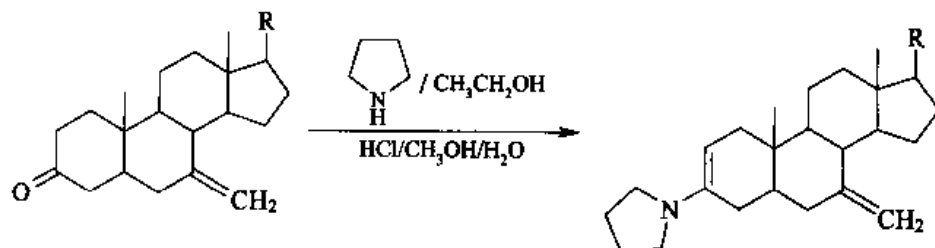
多种形式的乙烯基硫醚，可由 α -碳上带有磷、硅等功能团的硫醚与羰基化合物反应制得^[2]。或者由丙烯硫醚的双锂盐与卤代烃反应制得^[3]。在四氯化钛存在下，乙烯基硫醚迅速水解生成酮^[2]。

例 下列乙烯基硫醚与2mol 四氯化钛在乙腈水溶液中反应，可迅速水解成3-苯基丁-2-酮，若有碱性氧化铝存在，产率可进一步提高（~100%）^[2]。



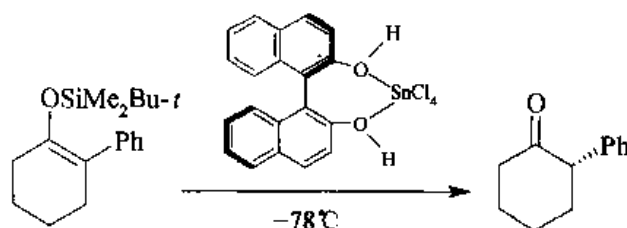
乙烯醚、乙烯胺可以由酮分别与原甲酸酯、仲胺迅速制得，它们受酸作用甚易水解成酮。因此，这一反应可作酮的保护方法。乙烯醚保护酮时，对碱、有机镁试剂、氢化铝锂等试剂稳定^[4]。乙烯胺保护酮时，对有机镁试剂、氢化铝锂等试剂稳定^[5]。

例 乙烯胺作酮的保护基^[5]。



烯醇硅醚和烯基乙酸酯都是酮的良好保护基。文献报道，由 α -取代环己酮生成的烯醇硅醚在手性催化剂的存在下，进行水解可以得良好光学活性的酮产物^[6,7]。

例 1-二甲基叔丁基硅氧基-2-苯基环己烯在 (R)-1,1'-联-2-萘酚和四氯化锡络合物存在下, 于甲苯中处理 1h, 继而用冰水终止, 以 95% 的产率和 96% 的 e. e. 值生成 2-苯基环己酮^[7]。



类似于上述的烯醇硅醚及烯基乙酸酯, 酮亦可先与甲基锂反应生成烯醇锂盐, 继而用手性试剂处理, 得到立体选择性的产物酮^[8,9]。

参 考 文 献

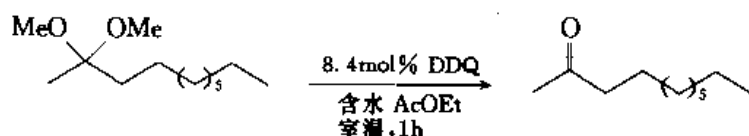
- 1 Mukaiyama T et al. *Chem. Lett.* 1973, 715
- 2 Carey F A and Court A S. *J. Org. Chem.* 1972, **37**, 939
- 3 Geiss K et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1974, **13**, 479
- 4 Villotti R. *J. Am. Chem. Soc.* 1959, **81**, 4566
- 5 Johnson J L et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1956, **78**, 430
- 6 Sugiura M and Nakai T. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1997, **36**, 2366
- 7 Ishihara K, Kaneeda M and Yamamoto H. *J. Am. Chem. Soc.* 1994, **116**, 11179
- 8 Yanagisawa A, Yamamoto H et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1994, **33**, 107
- 9 Matsumoto K and Ohta H. *Tetrahedron Lett.* 1991, **32**, 4729

8.8.4 法 酮衍生物的水解

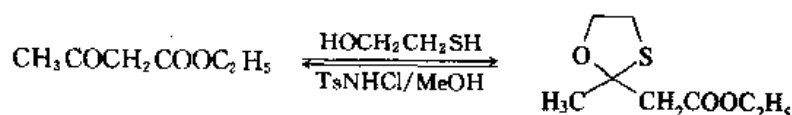
多种酮的衍生物如缩酮、硫代缩酮、肟、腙、缩胺脲等均能迅速水解成酮。由于这些化合物一般可由酮制得, 因此, 这些反应作为酮的合成反应, 意义虽不大, 但却都是羰基的良好保护方法。

缩酮作保护基时, 可对 NaOH、Na/NH₃ (液)、NaH、RMgX、NaBH₄、LiAlH₄ 等碱性或还原性试剂稳定^[1]。缩酮最常用的水解方法是酸性水解。缩酮亦可以在酸性沸石等弱酸性催化剂存在下水解^[2]。在 2,3-二氯-5,6-二氰基醌 (DDQ)^[3]、二氧化氮-硅胶^[4] 或钨^[5] 的催化下, 缩酮还可以在中性条件下水解, 高产率的生成酮。特别是在 DDQ 催化水解时, 非环缩酮极易水解, 环状缩酮则反应很慢, 而分子中的四氢吡喃醚、酯、环氧、三甲基硅醚等基团可保持稳定^[3]。

例 2,2-二甲氧基十一烷在含水乙酸乙酯中, 用 8.4mol% 的 2,3-二氯-5,6-二氰基醌催化, 室温反应 1h, 生成 100% 的十一烷-2-酮^[3]。

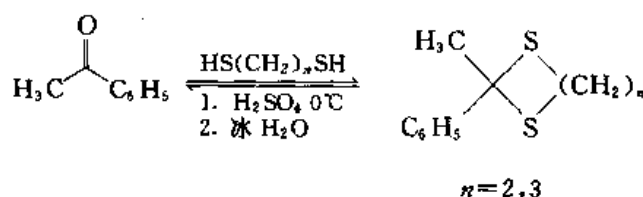


一硫代缩酮作保护基时, 对 NaOH、LiAlH₄ 等试剂稳定^[6]。



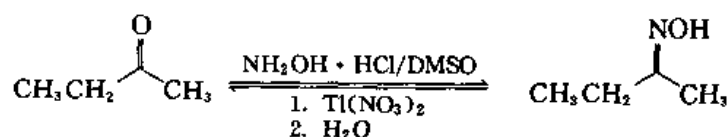
一硫代缩酮亦可被对甲苯磺酸-丙酮^[7]、镍-丙酮^[8]等试剂裂解。用三氟甲磺酸三甲基硅酯和催化量的附载在聚合物上的硝基苯甲醛处理，可以选择性的水解一硫代缩酮，而二硫代缩酮或一硫代缩酮可保持不变^[9]。

二硫代缩酮作保护基时对 NaOH、CrO₃-Py、RMgX、LiAlH₄ 等试剂稳定^[10]。



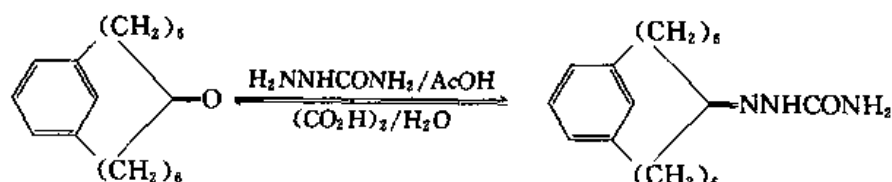
二硫代缩酮亦可被 CH₃SO₂F-苯^[11]、Ti(OCOCF₃)₃-THF^[12]、2,4,6-三甲苯磺酰胺-CH₂Cl₂-H₂O^[13]、CuCl₂-CuO-丙酮水^[14]、SO₂Cl₂-SiO₂-CH₂Cl₂-H₂O^[15]所裂解，可用 CdCl₂-Mg-H₂O^[16]、CuCl₂-H₂O-SiO₂^[17]、O₃-湿 Al₂O₃^[18]及 SeO₂-AcOH^[19]等水解。

肟作保护基时对碱稳定^[20]。



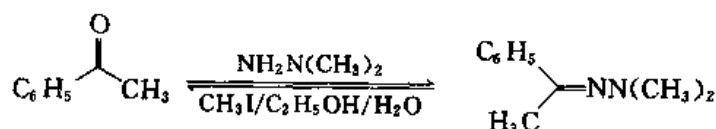
还可被 TiCl₃^[21]、CoF₃^[22]、Cr(OCOCH₃)₂-THF-H₂O^[23]、(NH₄)₂Ce(NO₃)₆^[24]、Al(OC₃H₇)₃-HCl-H₂O^[25]、(Ph₃P)₂PdO₂^[26]、膨润土-NH₄NO₃^[27]及二甲基二氧烷^[28]等裂解。

缩氨脲作保护基时，对 NaBH₄ 及 Al(OC₃H₇)₃ 等试剂稳定。



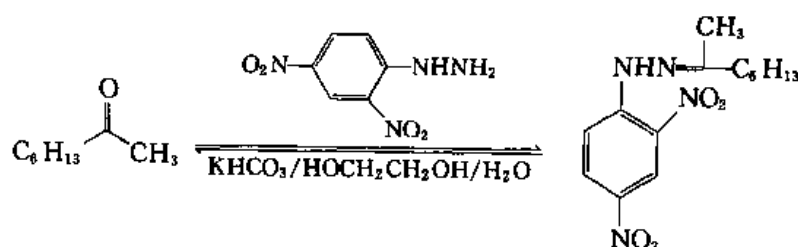
缩氨脲可被 HCl-H₂O^[29,30]、(NH₄)₂Ce(NO₃)₆^[24]、(CH₃CO)₂O-Py^[31]、NaNO₂-cOH^[32]等试剂裂解。

N,N-二甲基脞作保护基时，对碱、B₂H₆、LiAlH₄、CrO₃ 等试剂稳定^[33]。



该保护基团可用三氯化铋催化、微波作用下快速裂解^[34]。

2,4-二硝基苯脞作保护基时，可对 B₂H₆、CrO₃ 等试剂稳定^[35]。



2,4-二硝基苯脞作可被 CrCl₂-HCl^[36]、CH₃COCH₂CH₂COOH-HCl^[37]等试剂裂解。

参 考 文 献

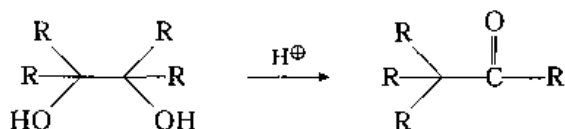
- 1 Buchi G et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, **90**: 2448
Corey E J et al. *Tetrahedron Lett.* 1976, 4677
- 2 Rao M N et al. *Synth. Commun.* 1992, **22**: 1299
- 3 Oku A, Kinugasa M and Kamada T. *Chem. Lett.* 1993, 165
- 4 Nishiguchi T et al. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1995, 1121
- 5 Ma S and Venanzi L M. *Tetrahedron Lett.* 1993, **34**: 8071
- 6 Emerson D W and Wynberg H. *Tetrahedron Lett.* 1971, 3445
- 7 Fieser L F. *J. Am. Chem. Soc.* 1954, **76**: 1945
- 8 Djerassi C et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1958, **80**: 4723
- 9 Ravindranathan T, Chavan S P and Awachat M M. *Tetrahedron Lett.* 1994, **35**: 8835
- 10 Ho T L et al. *Can. J. Chem.* 1973, **51**: 153
- 11 Ho T L and Wong C M. *Synthesis.* 1972, 561
- 12 Ho T L and Wong C M. *Can. J. Chem.* 1972, **50**: 3740
- 13 Tamura Y et al. *Synthesis.* 1973, 312
- 14 Narasaka K et al. *Bull. Chem. Soc. Japan.* 1972, **45**: 3724
- 15 Hojo M and Masuda R. *Synthesis.* 1976, 678
- 16 Bordoloi M. *Tetrahedron Lett.* 1993, **34**: 1681
- 17 Nayak A and Das N B. *J. Chem. Res. (s)*. 1994, 100
- 18 Ceccherelli P, Curini M et al. *Synlett.* 1996, 767
- 19 Haroutounian S A. *Synthesis.* 1995, 39
- 20 McKillop A et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, **93**: 4918
- 21 Timms G H and Wildsmith E. *Tetrahedron Lett.* 1971, 195
- 22 Olak G A et al. *Synthesis.* 1977, 308
- 23 Corey E J and Richman J C. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, **92**: 5276
- 24 Bird J W and Diaper D G M. *Can. J. Chem.* 1969, **47**: 145
- 25 Sugden J K. *Chem. Ind.* 1972, 680
- 26 Maeda K et al. *Tetrahedron Lett.* 1974, 797
- 27 Meshram H M, Yadav J S et al. *Synth. Commun.* 1998, **28**: 2593
- 28 Olah G A et al. *Synlett.* 1993, 427
- 29 Ruzika L and Wettstein A. *Helv. Chem. Acta.* 1935, **18**: 986
- 30 Gleason C H and Holden G W. *J. Am. Chem. Soc.* 1950, **72**: 1751
- 31 Erickson R E et al. *J. Org. Chem.* 1956, **21**: 795
- 32 Diassi P A et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1961, **83**: 4249
- 33 Erickson R E et al. *J. Org. Chem.* 1969, **34**: 2961
- 34 Boruah A, Sandhu J S et al. *Synlett.* 1997, 1251
- 35 O'Donnell G W. *Aust. J. Chem.* 1968, **21**: 271
- 36 Elks J and Oughton J F. *J. Chem. Soc.* 1962, 4729
- 37 Depuy C H and Poder B W. *J. Am. Chem. Soc.* 1959, **81**: 4629

8.9 重排反应

邻二醇、2-羟基硫醚在酸催化下的碳正离子重排反应是合成酮的重要方法(8.9.1法和8.9.5法)。α-氨基醇与亚硝酸作用生成的重氮盐亦可发生类似于频哪醇重排的碳正离子重

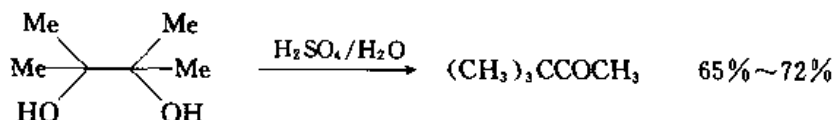
排反应生成酮(8.9.2法)。在适当的条件下,环氧化合物可发生重排,提供了合成酮的又一方法(8.9.3法)。1,1-二取代二卤乙醇与强碱作用,可发生重排生成 α -卤代酮(8.9.4法)。醛、酮与重氮烷反应,可发生氢的迁移生成酮(8.9.6法)。在过渡金属催化下,炔丙醇(醚)、烯丙醇(醚)的重排反应,提供了合成酮的新方法(8.9.7法)。

8.9.1 法 频哪醇重排



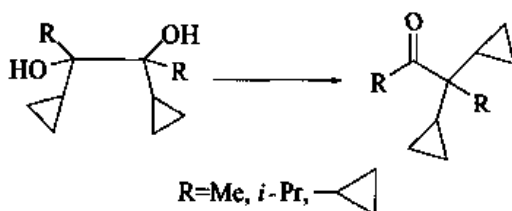
频哪醇在酸催化下可重排生成酮^[1]。频哪醇易由酮的双分子还原制得(见5.1.5法),因此本法特别适用制备结构为 R_3CCOR 的频哪酮。常用的催化剂有硫酸、盐酸、磷酸、碘乙酸、无水氯化锌-乙酐、三氟化硼-乙醚^[2]等。

例 将2,3-二甲基-2,3-丁二醇的水合物与稀硫酸放在一起蒸馏,生成3,3-二甲基丁-2-酮^[3]。



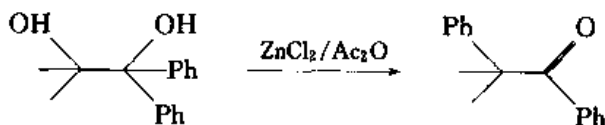
一般而言,对称四取代二醇 $\text{RR}'\text{C}(\text{OH})\text{C}(\text{OH})\text{RR}'$ 重排时生成酮的产率较好。若 R 、 R' 基团不同时,给电子能力强的取代基优先重排,如苯基要比甲基快约20倍,叔丁基则比简单的烷基快得多(叔丁基:乙基:甲基= $>4000:17:1$)^[4]。环丙基亦比简单烷基快得多^[5]。

例 下列二醇发生重排时,环丙基优先发生迁移^[5]。



不对称四取代乙二醇可由二种酮的混合物进行双分子还原而制得,但产率较低,而且重排时生成多种重排产物,合成意义不大。但是不对称取代乙二醇的两个碳原子连有相同取代基时,即 $\text{R}_2\text{C}(\text{OH})\text{C}(\text{OH})\text{R}_2$,由于给电子能力强的取代基优先重排,还可获得良好产率的相应的酮。

例 2-甲基-1,1-二苯基-1,2-丙二醇在无水氯化锌存在下于乙酐中去水重排,可得85%产率的苯基(1-甲基-1-苯基)乙基酮^[6]。



对于非四取代的乙二醇,往往在取代较少碳的羟基上更容易反应生成衍生物(如伯羟基 $>$ 仲羟基 $>$ 叔羟基),这样的衍生物在进行溶剂化时,将是取代较多碳上的取代基向取代较少的碳上迁移,烯基的迁移速度要大于烷基^[7]。

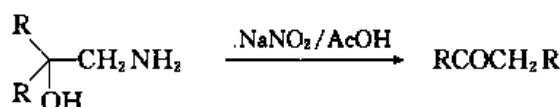
例 下列取代乙二醇衍生物在重排时,乙烯基发生了迁移生成扩环产物^[7]。



参 考 文 献

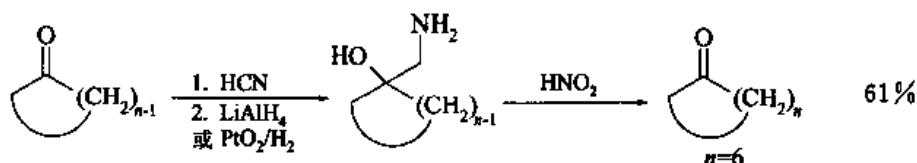
- 1 Smith M B. *Organic Synthesis*. New York: McGraw-Hill, Inc., 1994. 1305
- 2 Barnier J-P and Conia J-M. *Bull. Soc. Chim. France*. 1976, 285
Bhushan V and Chandrasekara S. *Chem. Lett.* 1982, 1537
- 3 Hill G A and Flosdorf E W. *Org. Syn.*, Coll. Vol. 1. 1941, 462
- 4 Stiles M and Mayer R P. *J. Am. Chem. Soc.* 1959, **81**: 1497
- 5 Shono T, Fujita K, Kumai S, Watanabe T and Nishiguchi I. *Tetrahedron Lett.* 1972, 3249
- 6 Lyle R E and Lyle G G. *J. Org. Chem.* 1953, **18**: 1058
- 7 Corey E J, Ohno M, Mitra R B and Vatakencherry P A. *J. Am. Chem. Soc.* 1964, **86**: 478
Tubiana W and Waegell B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1972, **11**: 640

8.9.2 法 α -氨基醇重排



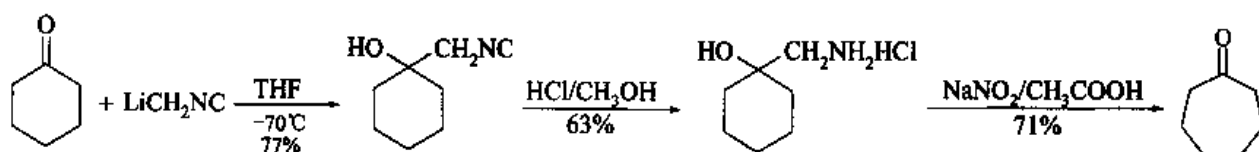
α -氨基醇在酸中用亚硝酸钠处理,可重排成酮。 α -氨基醇通常可由酮与氢氰酸加成,再还原^[1],或者由酮与硝基烷缩合、再还原制得^[2]。本合成法主要用于1-(氨甲基)环醇的重排,而达到环扩大的目的^[1,2]。

例 环烷酮先与氢氰酸反应,生成 α -氨基环醇,继而用氢化铝锂还原或氧化铂催化加氢,生成的1-(氨甲基)环醇用亚硝酸处理,即可生成多一个碳的环烷酮^[1]。



利用环烷酮与甲基异腈锂盐反应,提供了合成 α -氨基醇的另一方法^[3]。

例 环庚酮的合成^[3]。



参 考 文 献

- 1 Smith P A S and Baer D R. *Org. Reactions*. 1960, **11**: 157
Blicke F F, Azuara S J, Doorenbos N J and Hoteling E B. *J. Am. Chem. Soc.* 1952, **75**: 5418
- 2 Dauben Jr H J et al. *Org. Syn.*, Coll. Vol. 4. 1963, 221
- 3 Scholkopf U and Bohme P. *Angew. Chem.* 1971, **83**: 490

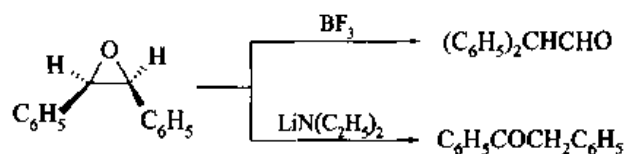
8.9.3 法 环氧化合物重排



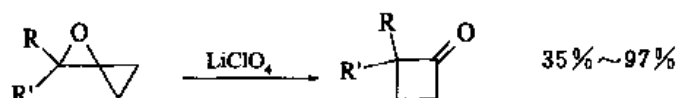
环氧乙烷重排可以生成醛或酮^[1]。(见7.7.2法)两者的比例与环氧化物的结构、催化剂的性质及反应条件有关。一般而言,采用弱酸性催化剂如三氟化硼,有利于醛的生成。若

采用碱性催化剂, 如二乙基氨基锂, 则有利于酮的生成^[2]。

例 顺式二苯环氧乙烷用三氟化硼催化重排生成二苯乙醛^[3]。而利用二乙基氨基锂催化时, 则生成 1,2-二苯乙酮^[4]。

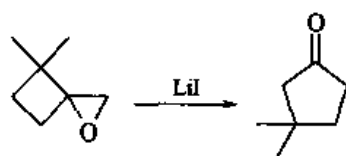


环氧乙烷在过氯酸锂催化下, 常常生成醛^[5], 然而螺构氧代戊烷在过氯酸锂存在下, 进行重排, 可以有效的生成环丁酮产物^[6]。



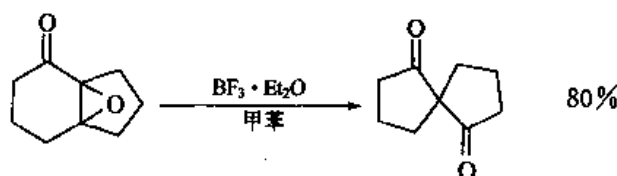
螺构氧代戊烷不仅在过氯酸锂存在下可生成环丁酮, 亦可用碘化锂催化形成环丁酮^[7]。然而如碘化锂等卤化锂催化环氧乙烷重排的最有用方法是使 1-氧杂螺环 [2,3] 己烷重排生成环戊酮^[8]。发生重排反应时, 往往是取代基较多的碳优先迁移。

例 下列氧杂螺环化合物在碘化锂催化下, 生成环戊酮产物^[8]。



酰基环氧化物在酸催化下, 可重排生成二羰基化合物。一般而言, 吸电子的酰基更易发生迁移, 但也会因催化剂、反应溶剂及温度的改变而有所不同^[9]。这种方法对合成一些特殊的螺环二酮具有重要的意义。

例 在三氟化硼乙醚的催化下, 下列环氧化合物重排以良好产率生成螺环二酮产物^[10]。



端基环氧化物亦可以在碘化锂或钡催化剂催化下, 生成甲基酮^[11,12]。

参 考 文 献

- 1 Parker R E and Isaacs N S. *Chem. Rev.* 1959, **59**: 737
- 2 Cope A C et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1958, **80**: 2844
- 3 House H O. *J. Am. Chem. Soc.* 1955, **77**: 3070
- 4 Bissing D E and Speziale A J. *J. Am. Chem. Soc.* 1965, **87**: 1405
- 5 Rickborn B and Gerkin R M. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, **93**: 1693
- 6 Trost B H and Bogdanowicz M J. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, **95**: 5321
- 7 Salaun J R and Conia J M. *Chem. Commun.* 1971, 1579
Salaun J R, Champion J and Conia J M. *Org. Synth.* 1977, **57**: 36
- 8 Halazy S and Krief A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1982, 1200
Trost B M and Latimer L H. *J. Org. Chem.* 1978, **43**: 1031
- 9 House H O and Reif D J. *J. Am. Chem. Soc.* 1955, **77**: 6525
- 10 Gerlack H and Huller W. *Helv. Chim. Acta.* 1972, **55**: 2277

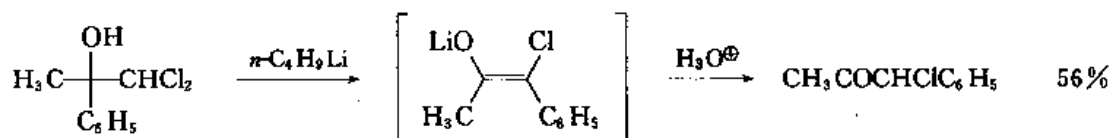
- 11 An Z-W, D' Aloisio R and Venlurello C. *Synthesis*. 1992, 1229
 12 Kulasegaram S and Kulawiec R J. *J. Org. Chem.* 1994, **59**, 7195

8.9.4 法 二氯乙醇与强碱反应



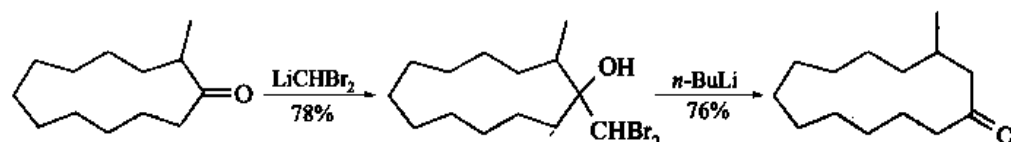
1,1-二取代-2,2-二氯乙醇与强碱作用, 以良好产率生成 α -氯代酮^[1]。反应历程是首先生成 β -氧代类卡宾, 继而发生烃基的重排。

例 2-苯基-1,1-二氯-2-丙醇与丁基锂作用, 仅得苯基重排产物, 1-氯-1-苯基丙酮^[2]。



若用 1-(二溴甲基) 环醇进行上述反应, 则以良好的产率生成增加一个碳原子的酮^[3,4], 并且取代较多的碳优先发生迁移^[4]。

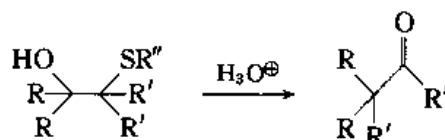
例 3-甲基十三环酮的合成^[4]。



参 考 文 献

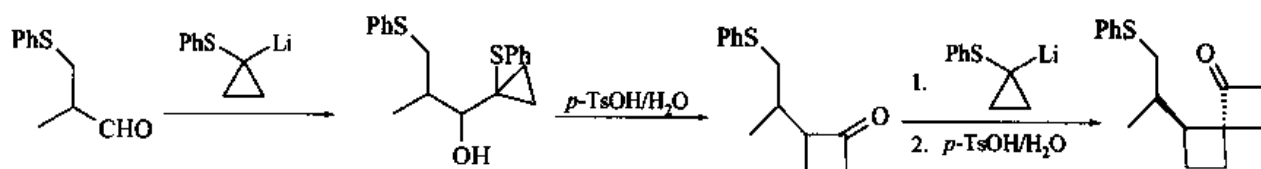
- 1 Kuwajima I et al. *Chem. Lett.* 1973, 197
- 2 Taguchi H et al. *Tetrahedron Lett.* 1972, 4661
Kobrich G and Grosser J. *Ber.* 1973, **106**: 2626
- 3 Taguchi H et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, **96**: 6510
- 4 Taguchi H, Yamamoto H and Nozaki H. *Bull. Chem. Soc. Japan.* 1977, **50**: 1592

8.9.5 法 2-羟基硫醚的重排



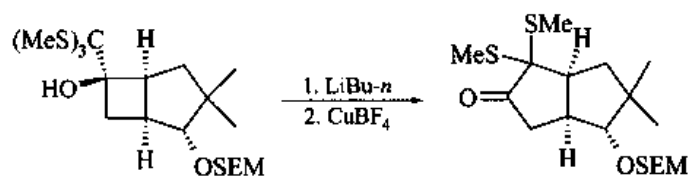
2-羟基硫醚可以在不同的反应条件下重排成酮。由环丙基苯硫醚的负离子与酮的加成产物, 在酸催化下发生重排, 生成扩环产物环丁酮, 苯硫基所在的碳转化成了酮羰基^[1~3]。

例 2-甲基-3-苯硫基丙醛与环丙基苯硫醚锂盐加成, 继而重排成环丁酮衍生物, 再与另一分子环丙基苯硫醚锂盐加成, 再重排, 最后生成了螺环酮 (44)^[3]。



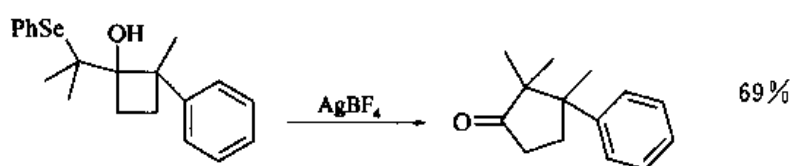
异丙基甲硫醚的负离子或硫代缩甲醛（或硫代原酸酯）的负离子与环状酮的加成物，在金属盐的催化下，可以发生重排生成增加一个碳原子的环酮^[4~6]。

例 化合物 (45) 先与正丁基锂作用后，再用四氟化硼亚铜盐催化，重排生成了扩环的酮^[6]。



45
OSEM 为二甲基乙基硅醚（保护基团）

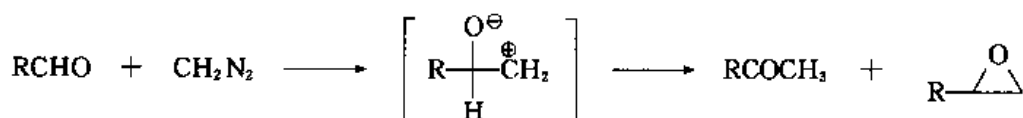
2-羟基硫醚亦可发生类似的重排反应^[7]。



参 考 文 献

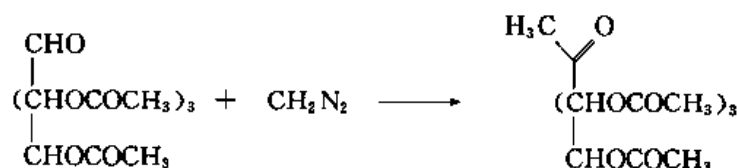
- 1 Trost B M, Keeley D E and Bogdanowicz M J. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, **95**: 3068
- 2 Trost B M and Keeley D E. *J. Org. Chem.* 1975, **40**: 2013
- 3 Trost B M and Jungheim L N. *J. Am. Chem. Soc.* 1980, **102**: 7910
- 4 Laboureur J-Land Krief A. *Tetrahedron Lett.* 1984, **25**: 2713
- 5 Cohen T, Kuhn D and Falck J R. *J. Am. Chem. Soc.* 1975, **97**: 4749
- 6 Knapp S, Trope A F, Theodore H S et al. *J. Org. Chem.* 1984, **49**: 608
- 7 Halazy S, Zutterman F and Krief A. *Tetrahedron Lett.* 1982, **23**: 385

8.9.6 法 醛、酮与重氮甲烷反应



醛、酮与重氮甲烷在温和条件下可重排成酮及环氧化物^[1]。两者的比例与醛、酮及重氮甲烷的结构以及 Lewis 酸催化剂存在与否有关。醛与重氮甲烷反应，氢优先转移，生成甲基酮及一定的环氧化物。本法是由醛增加一个碳原子合成甲基酮的方法，广泛用于糖及甾族化合物的合成^[1]。

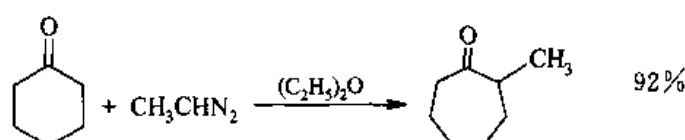
例 由阿拉伯糖四乙酸酯以 62% 产率生成 1-脱氧果糖四乙酸酯^[1]。



酮与重氮甲烷的反应更多趋向于生成环氧化物。但若有醇、三氯化铝及三氯化硼存在时，则有利于酮的生成^[2]。本合成法的主要应用是环酮与重氮甲烷反应，合成高一级的环酮^[3]。

例 将环己酮的乙醇溶液在 -10°C 下加到重氮乙烷的乙醚溶液中反应生成 2-甲基环

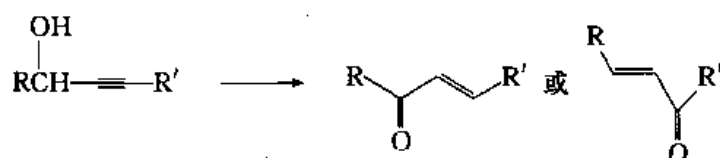
庚酮^[3]。



参 考 文 献

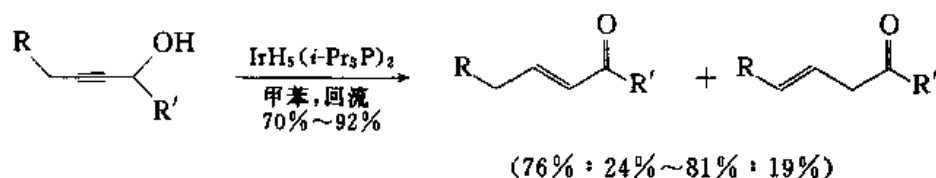
- 1 Gutsche C D. *Org. Reactions*. 1954, 8; 365
Cowell G W and Ledwith A. *Quart. Rev.* 1970, 24; 119
- 2 House H O et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1960, 82; 4099
- 3 Marshall J A and Partridge J J. *J. Org. Chem.* 1968, 33; 4090

8.9.7 法 炔丙醇（醚）、烯丙醇（醚）的重排

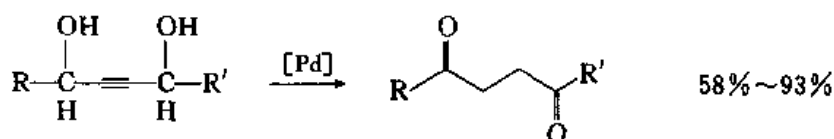


炔丙醇可以由金属炔化物与醛、酮反应制得，但在一般条件下，炔丙醇较难发生重排反应，然而文献报道，炔丙醇（醚）可以在过渡金属催化剂存在下发生重排，生成 α, β -不饱和酮。若在铑^[1]、铱^[2]催化剂作用下，羰基在原羟基所在的碳上生成。

例 在二（三异丙基膦）氢化铱的催化下，炔丙醇在甲苯中回流，主要生成 α, β -不饱和酮，并伴有少量的 β, γ -不饱和酮生成^[2]。

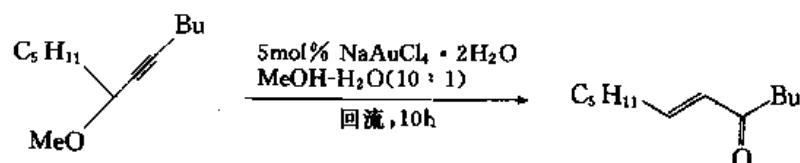


钯催化剂不能催化上述重排反应，但却能催化2-炔-1,4-二醇重排成1,4-二酮^[5]。



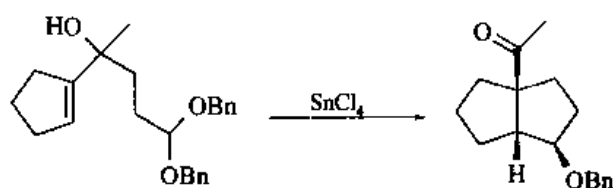
在金、银催化剂作用下，可能先发生水对炔丙醇三键的加成，再消去水（醇）而得到 α, β -不饱和酮，与上述情况不同，产物中的羰基位置在原羟基的 γ -位碳上^[3,4]。

例 在氯金酸钠存在下，7-甲氧基十二烷-5-炔在10:1的甲醇-水中加热回流10h，得到79%的（反）-十二-6-烯-5-酮^[3]。



烯丙醇（醚）重排生成酮的报道甚少，但一些特殊结构（如带有缩醛官能团）的烯丙醇（醚）可以在Lewis酸催化下，发生环化-半频哪醇重排串联反应，有时经过一步反应就可形成数个手性中心^[6~10]。该反应是形成碳环的有效方法。

例 在四氯化锡催化下, 下列烯丙醇重排, 以 70% 的产率生成酮, 并一步产生了三个手性中心^[7]。



参 考 文 献

- 1 Saiah M K E and Pellicciari R. *Tetrahedron Lett.* 1995, **36**: 4497
- 2 Ma D and Lu X. *Tetrahedron Lett.* 1989, **30**: 2109
- 3 Fukuda Y and Utimoto K. *Bull. Chem. Soc. Japan.* 1991, **64**: 2013
- 4 Shigemasa Y et al. *Bull. Chem. Soc. Japan.* 1992, **65**: 2594
- 5 Lu X, Ji J, Ma D and Shen W. *J. Org. Chem.* 1991, **56**: 5774
- 6 Hirst G C, Howard P N and Overman L E. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, **111**: 1514
- 7 Sworin M and Neumann W L. *J. Org. Chem.* 1988, **53**: 4894
- 8 Trost B M and Lee D C. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, **110**: 6556
- 9 Hopkins M H and Overman L E. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, **109**: 4748
- 10 Herrinton P M, Hopkins M H, Mishra P, Brown M J and Overman L E. *J. Org. Chem.* 1987, **52**: 3711

(马 成)

第9章 羧 酸

9.1 氧化反应

羧酸具有较高的氧化态。因此，多种有机化合物如不饱和烃、醇、羰基化合物等均可氧化成羧酸。

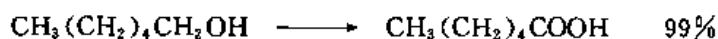
伯醇及醛的氧化是沿用已久的合成羧酸的重要方法（9.1.1法）；烯、炔的氧化，既可用于它们的结构测定，亦是羧酸的合成方法（9.1.2法）；芳烃的侧链氧化是芳酸的主要合成方法（9.1.3法）；环酮的光催化氧化是合成长链脂肪酸的一种良好的方法（9.1.5法）；而环酮的裂解氧化适用于合成二元羧酸（9.1.6法）；甲基酮的卤仿反应是将乙酰基转变成羧基的有效方法（9.1.7法）； α -二醇的氧化不但能用于醛、酮的合成，而且亦可用于羧酸的合成（9.1.8法）。

9.1.1 法 伯醇及醛的氧化



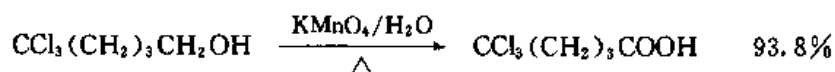
醇和醛可直接氧化成羧酸，它是合成羧酸的重要方法之一^[1]。氧化伯醇及醛成羧酸，可采用催化氧化法或化学试剂氧化法。催化氧化法中，铂、钯等贵金属是常用的催化剂。水溶性的醇进行催化氧化时，水是良好的溶剂；而不溶于水的醇氧化时，可采用苯或烷烃为溶剂。催化氧化法的优点是无环境污染，有些情况下，有良好的选择性，适宜于多官能团化合物的选择性氧化，广泛用于糖类、甾族化合物中的有关合成^[2]。

例 在铂催化下，正己醇氧化成正己酸^[3]。

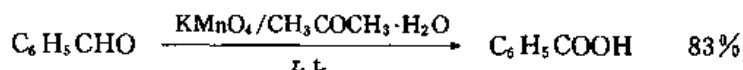


在化学试剂氧化法中，有许多氧化剂可供选择^[5]。在酸性、碱性或中性溶液中高锰酸钾是氧化醇或醛成羧酸的常用试剂。

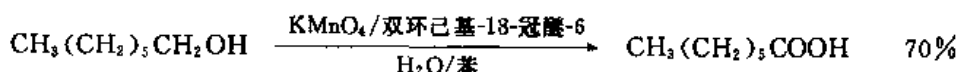
例一 5,5,5-三氯-1-戊醇被高锰酸钾氧化成5,5,5-三氯戊酸^[6]。



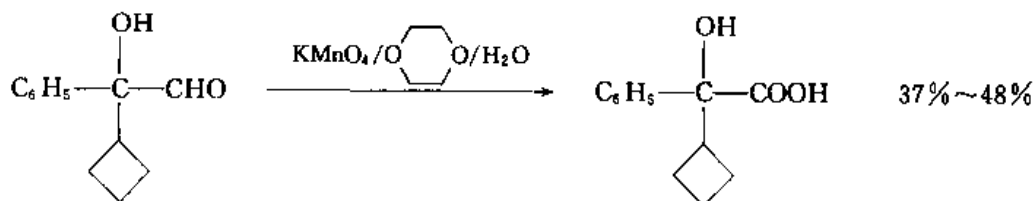
例二 在室温下，用高锰酸钾的丙酮水溶液氧化芳醛成芳酸^[7]。



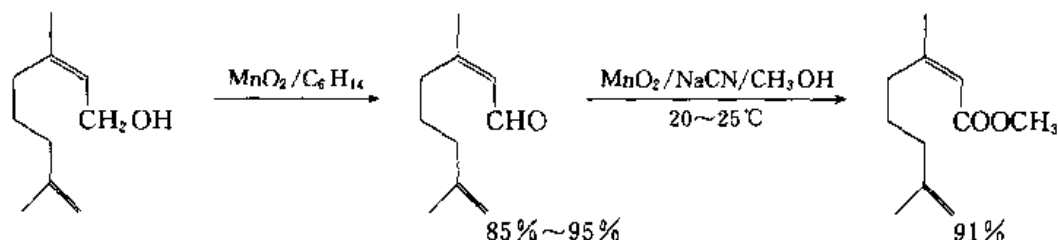
例三 在相转移催化条件下，高锰酸钾能顺利地氧化伯醇或醛成羧酸^[8]。如正己酸的合成。



例四 α -羟基醛可用高锰酸钾的1,4-二氧杂环己烷水溶液顺利地氧化成 α -羟基酸^[9]。

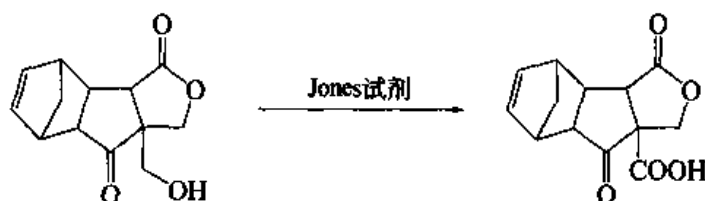


例五 活性二氧化锰是个温和的选择性好的氧化剂。虽然它能使丙烯醇氧化停留在丙烯醛阶段，可是在氰化钠存在下，能使 α, β -不饱和醛进一步氧化成相应的羧酸。本法不仅产率高，而且在反应过程中不发生双键的氧化及顺、反异构化，是 α, β -不饱和醇或醛的立体定向氧化的良好方法^[10]。



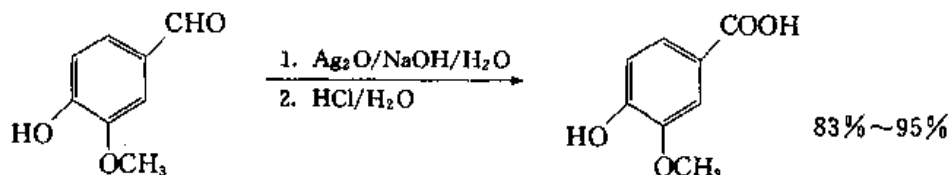
用重铬酸钾硫酸溶液氧化伯醇时，往往伴随有生成酯的副反应，但是三氧化铬的硫酸溶液（Jones 试剂）却是性能温和、选择性好的氧化醇成羧酸的优良试剂。在反应过程中，分子中若存在碳碳双键、叁键，均不会受到影响^[11]。

例 下列化合物的伯羟基可选择氧化成羧基，而碳碳双键不受影响^[1]。

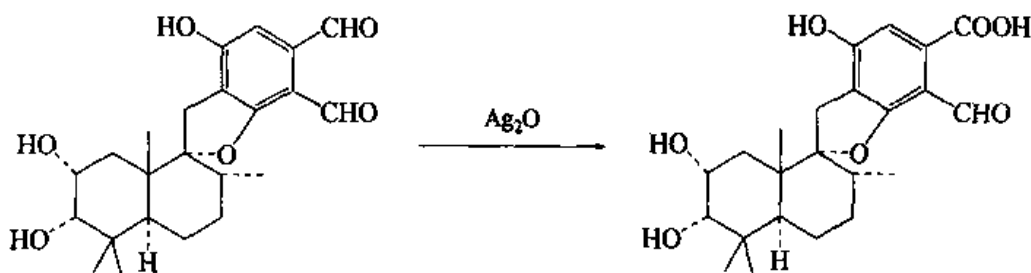


除铬、锰化合物外，氧化银（ Ag_2O ）是氧化醛成羧酸有效的试剂。

例一 香草醛被氧化银氧化，以良好的产率生成香草酸^[12]。

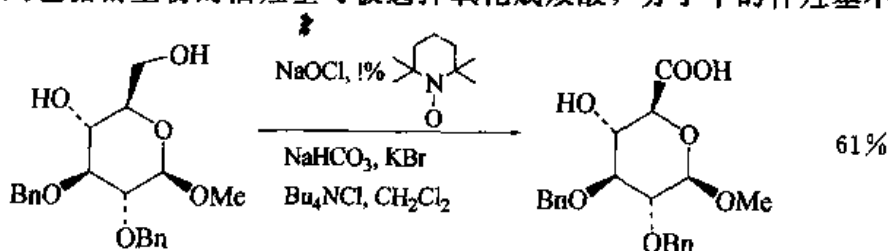


例二 氧化银能选择性地氧化下列二芳醛中的一个醛基成羧基^[13]。

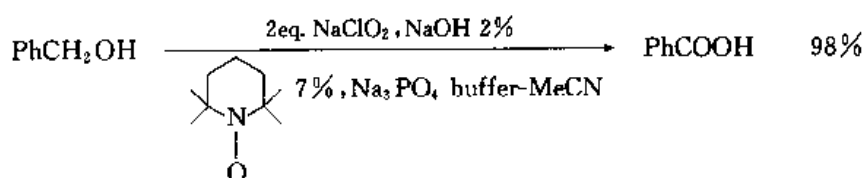


次氯酸钠^[14,15]及亚氯酸钠^[16]亦能有效地氧化伯醇成羧酸，此时分子中存在的仲羟基不受影响。

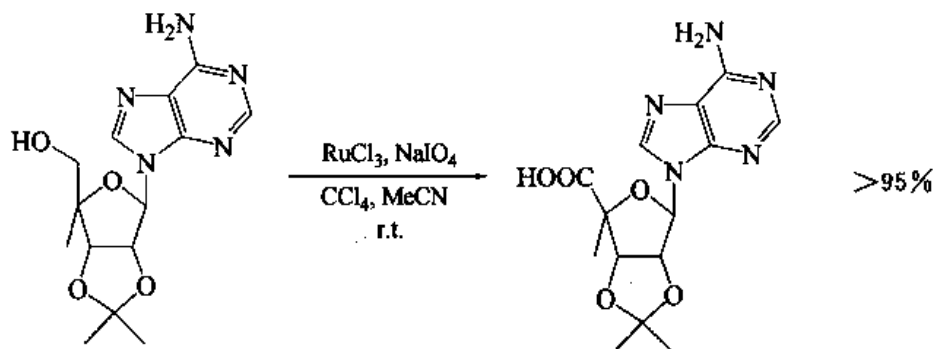
例一 下列包糖衍生物的伯羟基可被选择氧化成羧酸，分子中的仲羟基不受影响^[15]。



例二 苯甲醇可被亚氯酸钠高产率地氧化成苯甲酸^[16]。

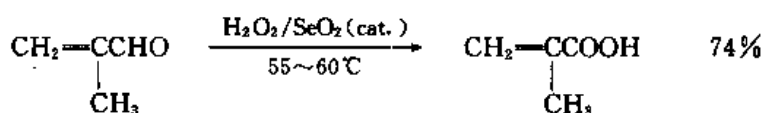


例三 由 RuCl_3 与 NaIO_4 在反应体系内生成的 RuO_4 ，亦是性能优良的氧化伯醇成羧酸的试剂^[17]。



过氧化物能使醛氧化成羧酸。过氧化氢水溶液是这一转变的良好试剂。它既能氧化脂肪醛、 α, β -不饱和醛，又能氧化芳醛或杂芳醛成相应的羧酸^[18]。

例 在二氧化硒催化下，2-甲基丙烯醛可被过氧化氢氧化成 2-甲基丙烯酸^[19]。

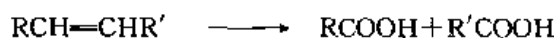


参 考 文 献

- 1 Hainess A H. *Methods for the oxidation of Org. Compounds*. New York: Acda. Press, 1988
Hudlicky M. *Oxidations in Org. Chem*. Washington: American Chemical Society, 1990
March J. *Advanced Organic Chem*. New York: J. Wiley, 1992
- 2 Yoshimura J et al. *Bull. Chem. Soc. Japan*. 1969, **42**: 2352
- 3 Hayns K. Blazewicz I. *Tetrahedron Lett*. 1960, **1**: 57

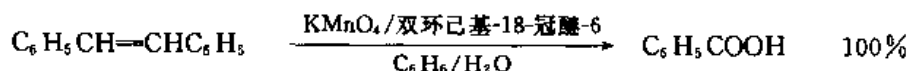
- 18 Brazaszc M, Kloc K, Maposah M, Mlochowski J. *Syn. Commun.* 2000, **30**, 4425
 19 Smith C W, Holm R T. *J. Org. Chem.* 1957, **22**, 747

9.1.2 法 烯、炔烃的氧化

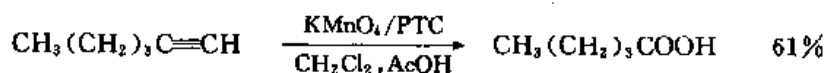


烯烃的氧化常用于结构的测定, 但亦可用于许多羧酸的合成。常用的氧化剂有高锰酸钾、三氧化铬等。

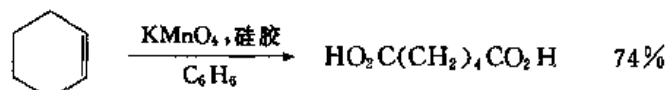
例一 在相转移催化剂双环己基-18-冠-6 的催化下, 高锰酸钾氧化二苯乙烯成苯甲酸, 产率定量^[1]。



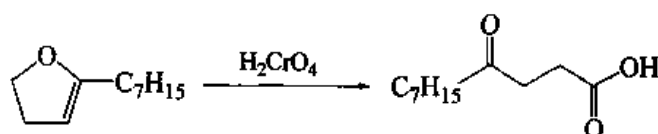
例二 在相转移催化条件下, 高锰酸钾氧化 1-己炔成戊酸^[2]。



例三 利用负载在硅胶上的高锰酸钾氧化环己烯成己二酸^[3]。

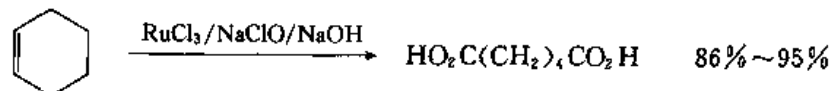


例四 用铬酸氧化环状的烯醚, 生成相应的羧酸^[4]。

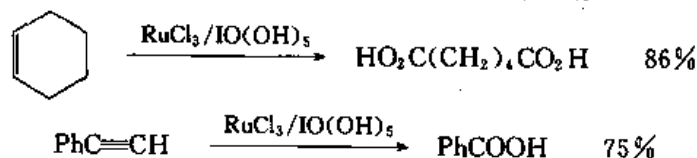


三氯化钌与一些氧化剂合并使用是氧化烯、炔成羧酸十分有效的试剂。

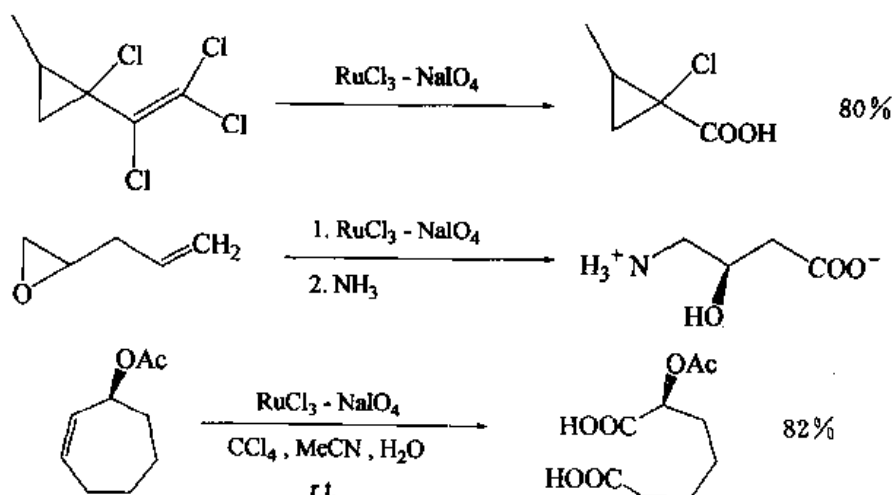
例一 三氯化钌与次氯酸结合使环己烯转化成己二酸^[5]。



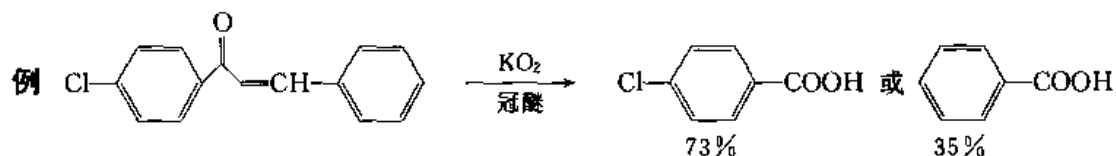
例二 三氯化钌与高碘酸合并使用可供苯乙炔转变成苯甲酸^[6]。



例三 三氯化钌与过碘酸钠结合的试剂用于烯烃氧化成羧酸。氧化时并不影响临近碳的构型^[7~9]。

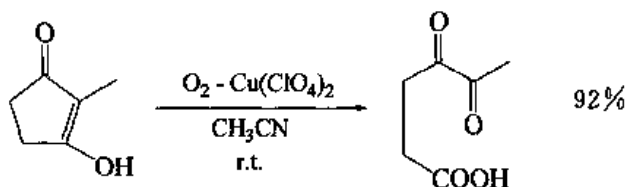


在冠醚存在下, 过氧化钾能氧化贫电子烯成羧酸^[10]。

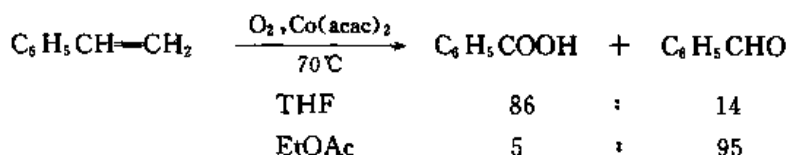


在金属催化下烯烃的催化氧化转化成羧酸的方法, 具有减少污染的优点。

例一 在过氯酸铜存在下, 2-甲基-3-羟基-2-环戊烯酮被氧气氧化成相应的酮酸^[11]。

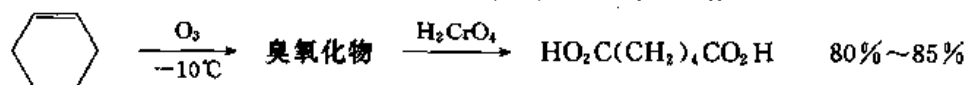


例二 在 $\text{Co}(\text{acac})_2$ 存在下, 用氧气氧化苯乙烯, 反应受溶剂的影响较大, 若在 THF 中进行反应, 则可得较好产率的苯甲酸; 若在乙酸乙酯中反应, 主要生成苯甲醛^[12]。

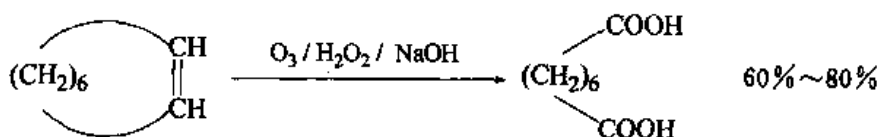


烯烃的臭氧化法有时亦被用于羧酸的合成。当烯烃与臭氧反应生成臭氧化物后, 进一步用氧化银, 铬酸或过氧化氢等氧化剂处理, 即发生臭氧化物的氧化分裂成羧酸。

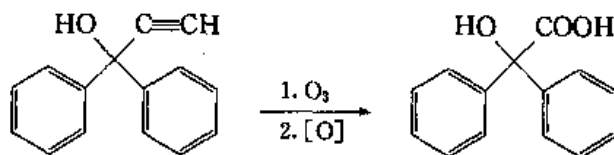
例一 环己烯与臭氧反应后, 接着用铬酸氧化, 生成己二酸^[13]。



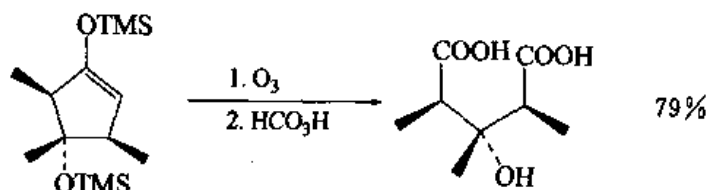
例二 若将烯烃在碱性过氧化氢水溶液中与臭氧反应, 则臭氧化和氧化分裂合并为一步发生。如由环辛烯合成辛二酸^[14]。



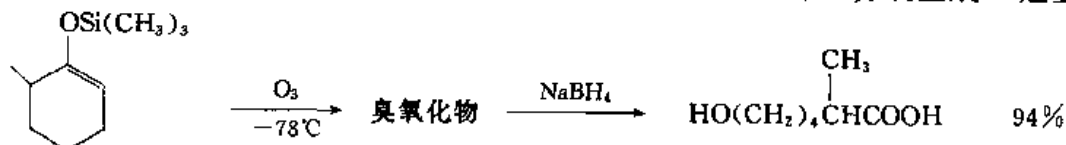
例三 炔烃亦能经臭氧化、氧化分裂成羧酸, 如二苯基乙炔基甲醇转化成二苯基羟基乙酸^[15]。



例四 烯醇硅醚亦可经臭氧化、氧化分裂成羧酸^[16]。

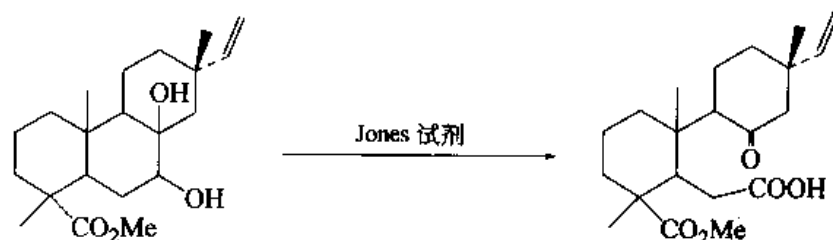


例五 若将烯醇硅醚的臭氧化物用硼氢化钠处理, 则发生还原, 分裂生成 ω -羟基酸^[17]。

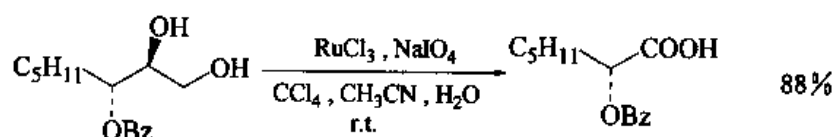


邻二元醇通常由烯烃制得，因此邻二元醇氧化分裂成羧酸的合成法，可看作为烯烃的间接氧化分裂。氧化分裂邻二元醇成羧酸，有多种试剂可供选择。

例一 用 Jones 试剂氧化分裂邻二元醇，其时分子中存在的碳碳双键不受影响^[18]。

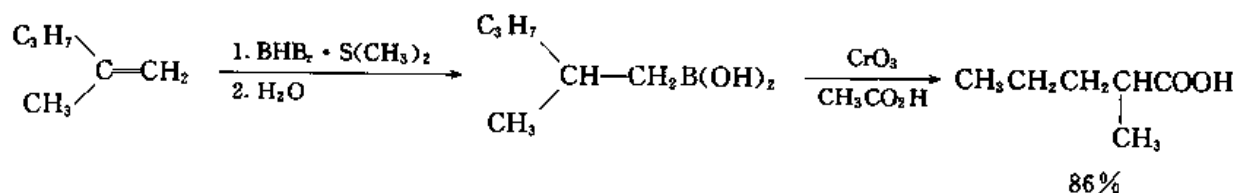


例二 氧化分裂邻二元醇亦可用 $\text{RuCl}_3\text{-NaIO}_4$ 结合试剂，其时，邻近碳原子的构型不受影响^[19]。

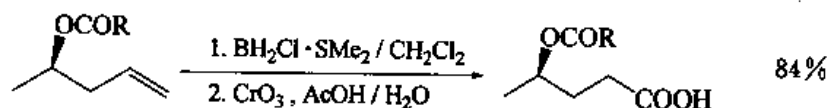


烯烃与二卤硼烷反应，生成的烷基硼酸，经氧化后可得与烯烃相同碳原子的羧酸。

例一 由 2-甲基-1-戊烯合成 2-甲基戊酸^[20]。



例二 4-酰氧基-1-戊烯氧化成 4-酰氧基戊酸^[21]。

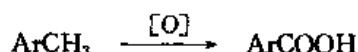


参 考 文 献

- Sam D J, Simmons H E. *J. Amer. Chem. Soc.* 1972, **94**, 4024
- Lee D G, Chang V S. *J. Org. Chem.* 1979, **44**, 2726
- Lee D G, Chen T, Wang Z. *J. Org. Chem.* 1993, **58**, 2918
- Tschantz M A, Burgess L E, Meyers A E. *Org. Synth.* 1996, **73**, 215
- Wolf S et al. *J. Chem. Soc. D.* 1970, 1420
- Griffith W P, Shoir A G, Suriaatmaja M. *Synth. Commun.* 2000, **30**, 3091
- Coudret J L, Ernst K, Meijere A, Waegell B. *Synthesis*. 1994, 920
- Bubnov Y N, Lavrinovich L I, Zykov A G, Ignatenko A V. *Mendeleev Commun.* 1992, 86
- Hamon D P G, Massy-Westropp R A, Newton J L. *Tetrahedron: Asymmetry*. 1993, **4**, 1435
- Rosenthal I, Frimer A A. *Tetrahedron Lett.* 1976, 2805
- Frimer A A, Rosenthal I, Hoz S. *Tetrahedron Lett.* 1977, 4631
- Cossy J, Belotti R D, Bellosta V, Brocca D. *Tetrahedron Lett.* 1994, **35**, 6089
- Reetz M T, Tollner K. *Tetrahedron Lett.* 1995, **36**, 9461
- Narula A S, Dev S. *Tetrahedron Lett.* 1969, 1733
- Fremery M I, Fields E K. *J. Org. Chem.* 1963, **28**, 2537
- Silbert L S, Foglia T A. *Angew. Chem.* 1985, **57**, 1404
- Hillers S, Niklaus A, Reiser O. *J. Org. Chem.* 1993, **58**, 3169

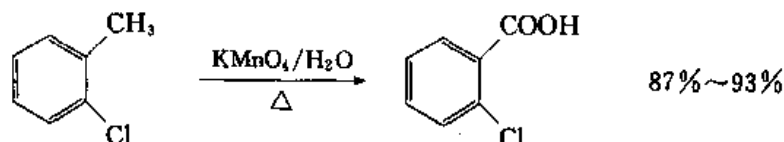
- Danishefsky S, Kato N, Askin D, Kerwin J F. *J. Amer. Chem. Soc.* 1982, **104**, 360
- 17 Rasmussen J K. *Synthesis*. 1977, 106
- Clark R D, Heathcock C H. *Tetrahedron Lett.* 1974, 1713
- 18 Epifanio R deA, Camargo W, Pinto A C. *Tetrahedron Lett.* 1988, **29**, 6403
- 19 Martin V S, Nunez M T, Tonn C E. *Tetrahedron Lett.* 1988, **29**, 2701
- 20 Brown H C, Kulkarni S V, Khanna V V, Patil V D, Racherla U S. *J. Org. Chem.* 1992, **57**, 6173
- 21 Brown H C, Kulkarni S V, Racherla U S. *J. Org. Chem.* 1994, **59**, 365

9.1.3 法 芳烃的侧链氧化

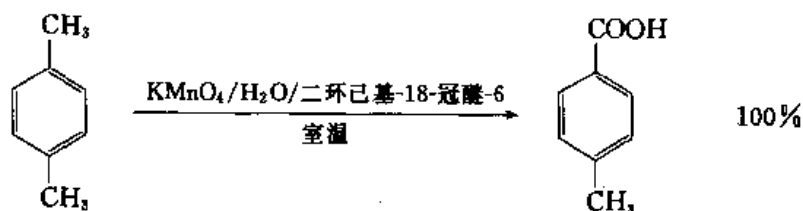


芳烃的侧链氧化不仅是合成芳酸的常用方法，而且可用于确定取代芳烃中烷基取代的位置。高锰酸钾、重铬酸钠（钾）和硝酸均为常用的氧化剂^[1]。

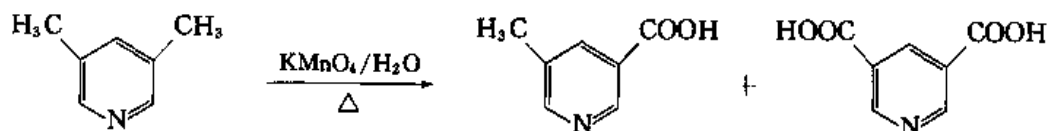
例一 用高锰酸钾氧化邻氯甲苯成邻氯苯甲酸^[2]。



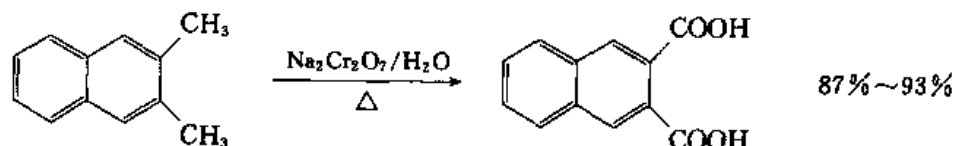
例二 在相转移催化剂二环己基-18-冠醚-6 存在下，烷基苯在室温下即可与高锰酸钾水溶液进行双相反应，高产率的生成芳酸^[3]。



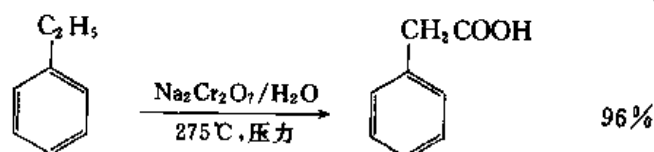
例三 用高锰酸钾氧化烷基吡啶成相应的羧酸^[4]。



例四 用重铬酸钠氧化 2,3-二甲基萘成 2,3-萘二羧酸^[5]。

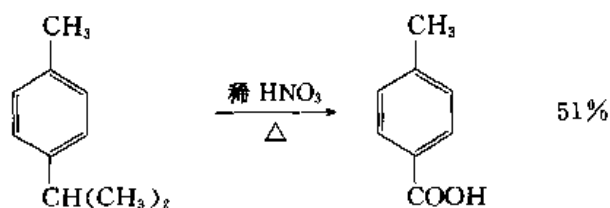


烷基苯氧化时，首先发生在苄基的碳原子上，生成苯甲酸，但若用重铬酸钠的水溶液在高温、高压下可使直链烷基苯以良好的产率生成末端碳被氧化的羧酸。如乙苯氧化成苯乙酸^[6]。



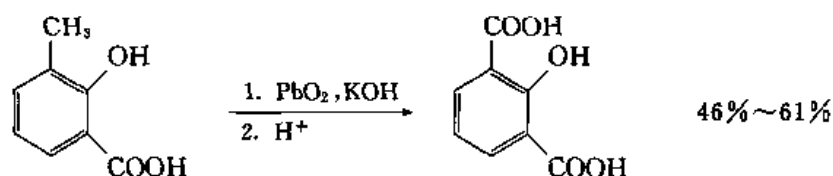
一般而言，仲烷基支链比伯烷基容易氧化，因此，可以采用适合的条件，使仲烷基支链选择性氧化^[7]。

例 对-甲基异丙基苯与稀硝酸共热，异丙基优先被氧化^[7]。

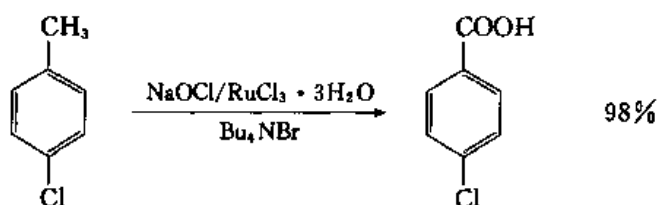


由于酚对氧化剂甚为敏感，因此，烷基取代的酚氧化时，一般须将酚的羟基先行保护。然而，采用二氧化铅作氧化剂时，多种甲基酚可直接氧化成酚酸。

例一 2-羟基-1,3-苯二甲酸的合成^[8]。

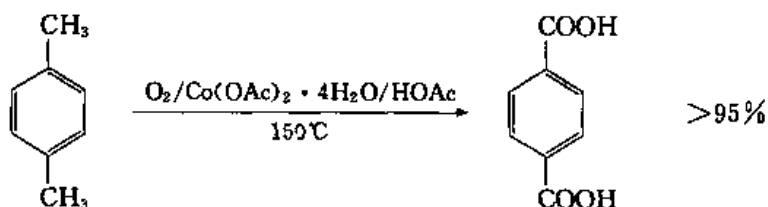


例二 在三氯化钌催化下，次氯酸钠能氧化芳烃侧链成相应的羧酸，如对氯苯甲酸的合成^[9]。

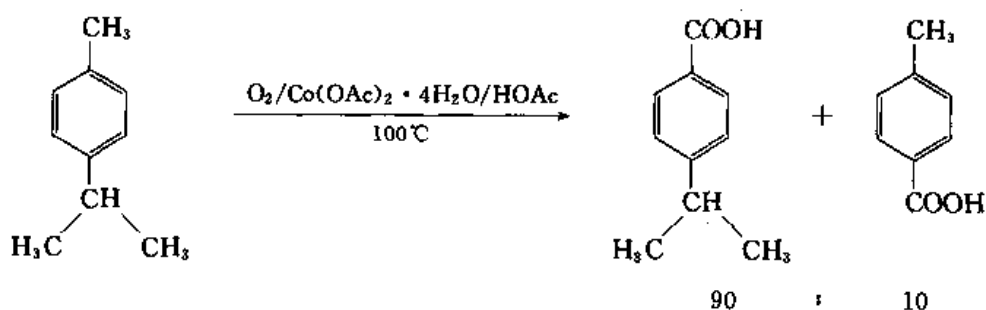


烷基苯的液相催化氧化是工业上合成芳香酸的重要方法。乙酸钴、乙酸锰及乙酸铅是有效的催化剂。

例一 在乙酸钴催化下，对二甲苯被空气氧化成对苯二甲酸^[10]。

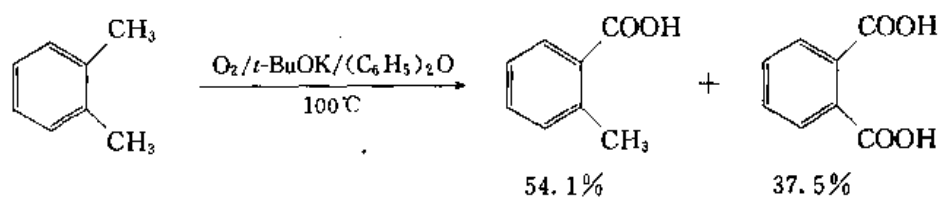


例二 在乙酸钴催化下，对甲基异丙基苯氧化时，与化学试剂氧化法相反，甲基优先被选择性地氧化^[11]。



在碱性试剂存在下，烷基苯在非质子极性溶剂中，可被氧气氧化成相应的芳香酸。叔丁醇钾是常用的碱性试剂。二甲基亚砜或二苯基亚砜、二甲基甲酰胺、六甲基磷酰胺等均为适合的溶剂。

例一 在叔丁醇钾催化下，二甲苯在二苯基亚砜中被氧气氧化成邻甲基苯甲酸和邻苯二甲酸^[12]。

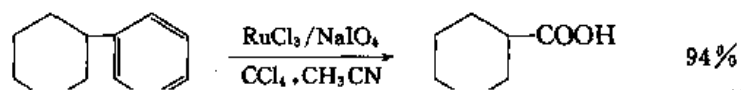


例二 3-甲基噻吩氧化成噻吩-3-羧酸^[13]。

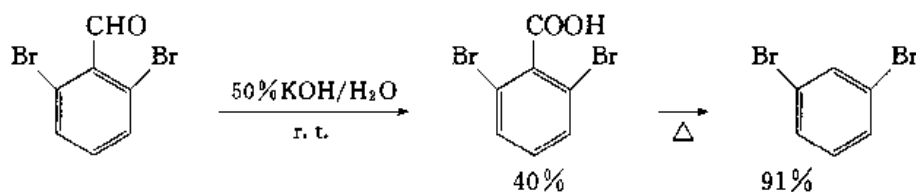


若采用三氯化钌-过碘酸钠作氧化剂时,可发生反向的氧化作用,即苯环氧化成羧酸。

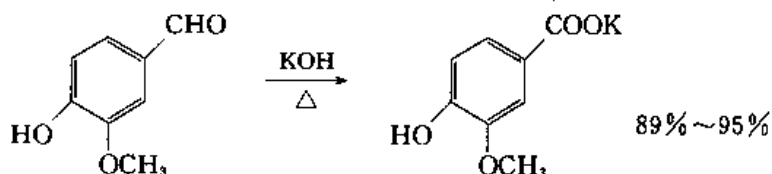
例一 环己基苯的苯环氧化^[14]。



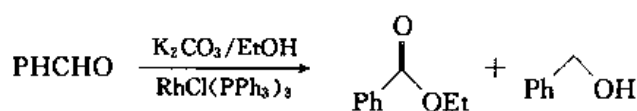
产率生成间二卤代苯^[2]。



例二 羟基芳醛与氢氧化钾共融，即可转变成相应的芳酸钾盐^[3]。



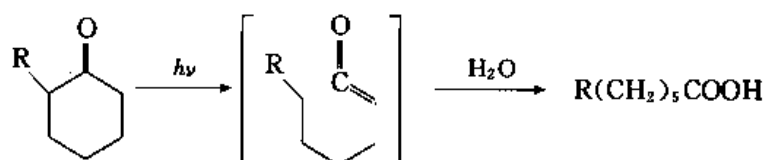
例三 在 Wilkinson 催化剂存在下，发生类似的 Cannizzaro 反应，如苯甲醛转化成苯甲酸酯和苯甲醇^[4]。



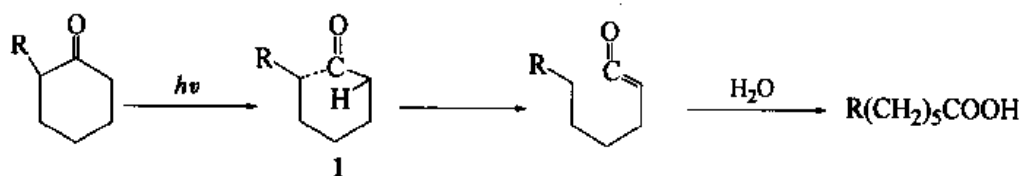
参 考 文 献

- 1 Lock G. *Org. Reactions*. 1944, 2: 112
- 2 Lock G. *Ber.* 1935, 68: 1505
- 3 Pearl I A. *Org. Synth. Coll.* 1963, 4: 974
- 4 Grigg R, Mitchell T R B, Sutthivaiyakit S. *Tetrahedron Lett.* 1981, 37: 4313

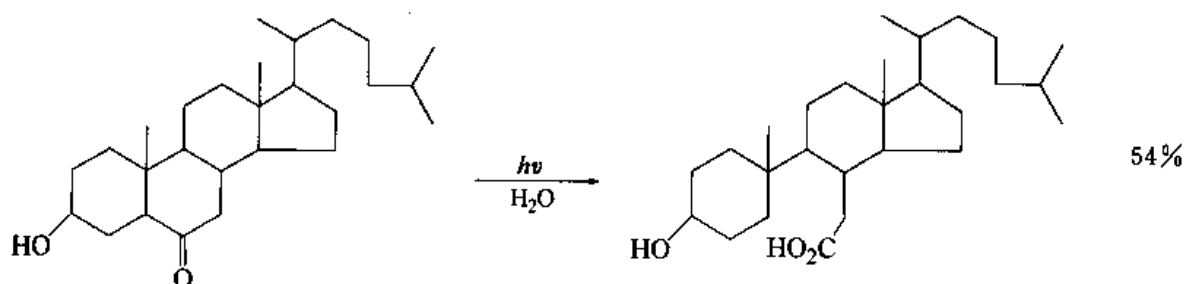
9.1.5 法 环酮的光催化氧化



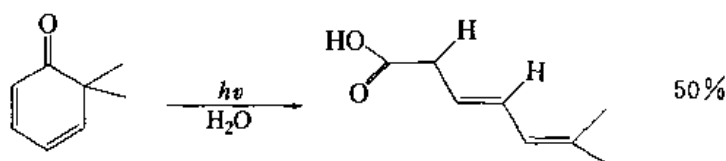
在光催化下，环酮可氧化成长链脂肪酸，产率为 30%~70%，广泛用于甾族和萜类羧酸的合成。若为不对称酮，则 α -多取代的一边断裂开环。反应过程是：在光催化下， α -多取代一边首先发生均裂，生成双自由基中间体 (1)，继而酰基自由基相邻的氢原子发生转移，生成烯酮，进一步水解成羧酸^[1]。



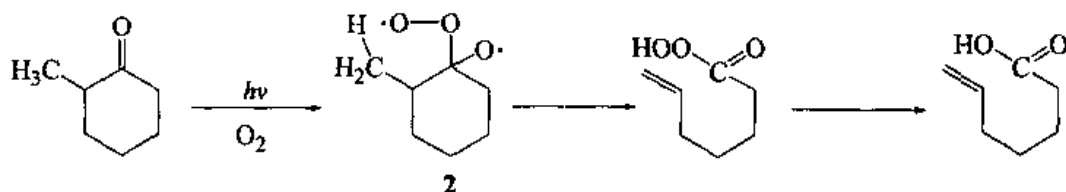
例一 5- α -胆甾-3- β -醇-6-酮的乙酸溶液于石英器皿中，在高压汞灯照射下进行反应，发生光开环生成相应的羧酸^[1]。



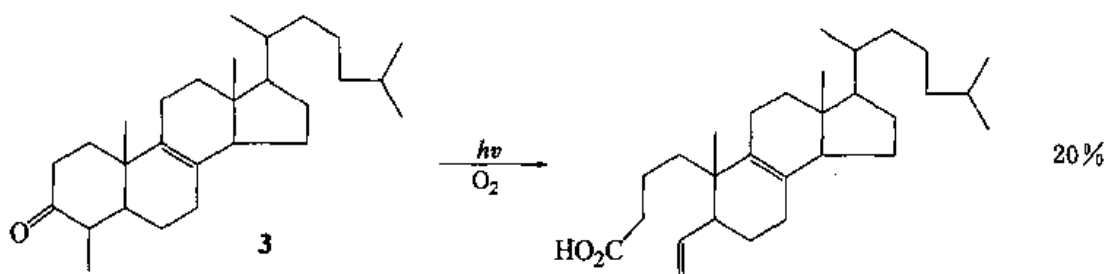
例二 α -取代的环己二烯酮亦可发生类似的反应, 是合成己二烯酸的良好方法。如 α, α -二甲基环己二烯酮进行光开环, 生成 6-甲基-3,5-庚二烯酸^[1]。



在氧存在下, 环酮经光的照射, 可自氧化成不饱和酸。反应过程是: 环酮首先形成羟基-过氧化氢双自由基 (2), 再经开环和氢转移, 生成过酸, 再分解成酸^[2]。



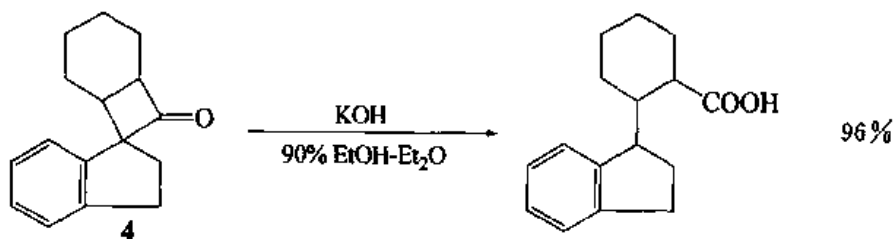
例 化合物 (3) 和环己胺在苯中, 在高压汞灯照射下, 同时通入氧气, 已开环裂解, 生成不饱和酸^[3]。



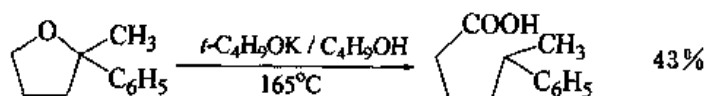
环酮在碱性试剂, 如氢氧化钾、叔丁醇钾存在下, 加热反应亦可生成羧酸^[4]。若采用非质子极性溶剂, 则反应可在较温和条件下进行^[5]。但此反应与上述自由基反应历程不同, 是按离子历程进行的, 首先碱对羰基进行亲核加成, 继而发生分子间的氧化还原反应^[6]。



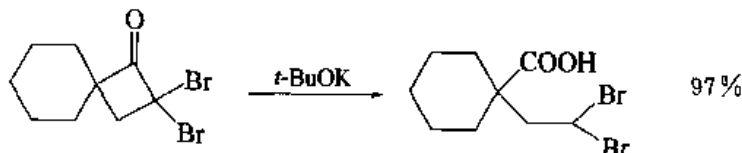
例一 在氢氧化钾存在下, 化合物 (4), 在乙醇-乙醚中加热, 则生成相应的羧酸^[7]。



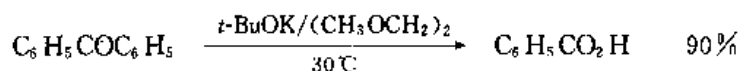
例二 在叔丁醇钾存在下, 2-甲基-2-苯基环戊酮于叔丁醇中加热, 则以 43% 的产率生成 5-苯基己酸^[4]。



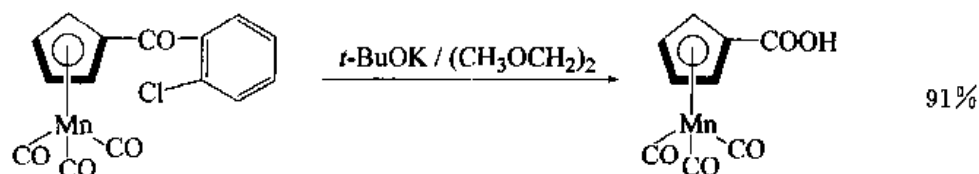
例三 在碱存在下, α, α -二溴代环酮可开环成相应的羧酸, 溴的存在不受影响^[8]。



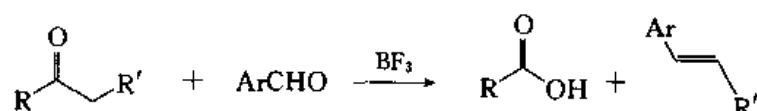
例四 二芳甲酮、芳烷酮亦可发生类似反应^[5]。



例五 在叔丁醇钾作用下， α -氯苯甲酰环戊二烯三羰基锰络合物亦可氧化成相应的羧酸^[9]。



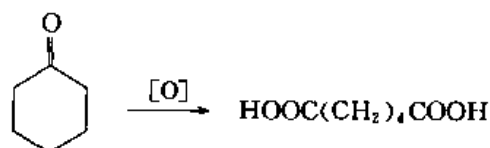
例六 在三氟化硼催化下，酮与芳醛通过串联的 Alodol-Grob 反应，分裂成羧酸和另一份烯烃^[10]。



参 考 文 献

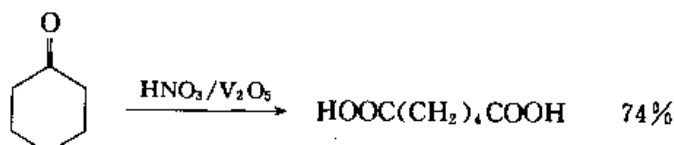
- 1 Quinkert G. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1965, 4: 211
- 2 Heine H G. *Tetrahedron Lett.* 1963, 1695
- 3 Quinkert G et al. *Tetrahedron Lett.* 1964, 97: 958
- 4 Hoffmann T D, Cram D J. *J. Amer. Chem. Soc.* 1969, 91: 1009
- 5 Gassman P G. *J. Amer. Chem. Soc.* 1967, 89: 946
- 6 Hausigh D. *Ber.* 1971, 104: 2637
- 7 Chung Y S, Kruk H, Barizo O M, Katz M, Lee-Ruff E. *J. Org. Chem.* 1987, 52: 1284
- 8 Trost B M, Bogdanowicz M J. *J. Amer. Chem. Soc.* 1975, 97: 2218
- 9 Biehl E R, Reeves P C. *Synthesis.* 1973, 360
- 10 Kabalka G W, Li N S, Tejedor D, Malladi R R, Gao X, Trotman S. *Synth. Commun.* 1999, 29: 2783

9.1.6 法 环酮的裂解氧化

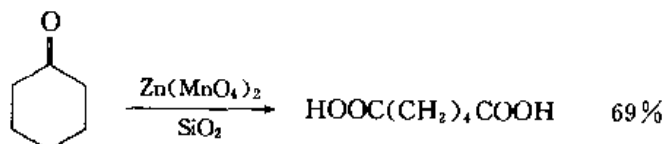


脂酮的裂解氧化一般不作为羧酸的制备方法，但某些环酮的氧化却是制备羧酸的一种方法。

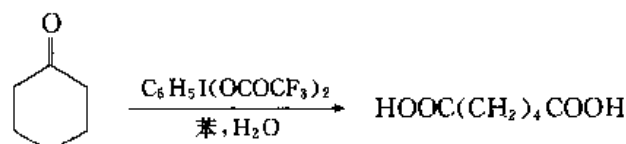
例一 在五氧化二钒的催化下，环己酮与浓硝酸反应，生成己二酸^[1]。



例二 高锰酸盐亦能氧化环己酮成己二酸，如用硅胶吸附的高锰酸锌作氧化剂^[2]。

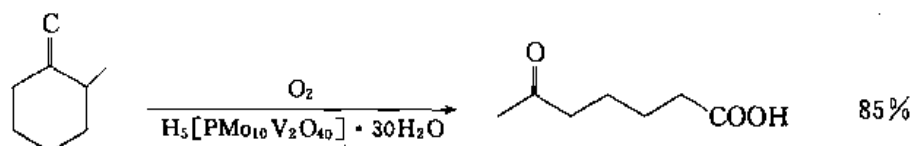


例三 双(三氟乙酰氧)碘苯亦是氧化环酮有效的试剂^[3]。

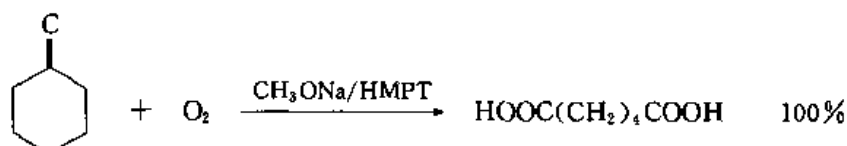


环酮的催化氧化是较为理想的方法^[4]。

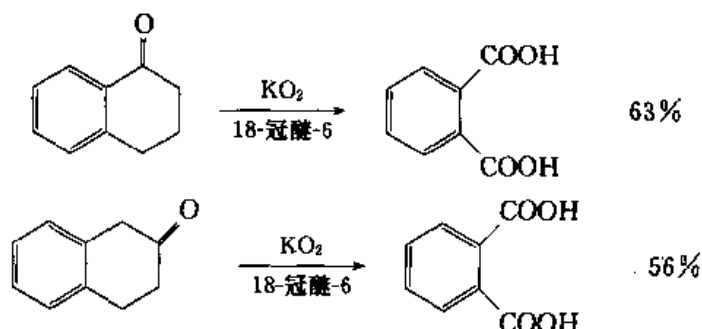
例一 在有磷、钼、钒组成的催化剂的存在下, 2-甲基环己酮氧化成 6-氧代庚酸^[5]。



例二 在碱(如甲醇钠)存在下, 将氧气通入到环己酮的六甲基磷酰胺的溶液中, 则氧化裂解成己二酸^[6]。

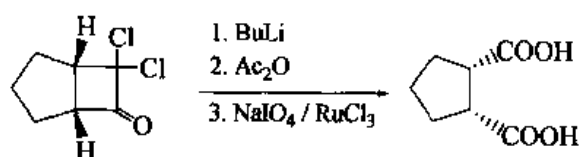


例三 苯并环酮用过氧化钾氧化, 生成邻苯二甲酸^[7]。

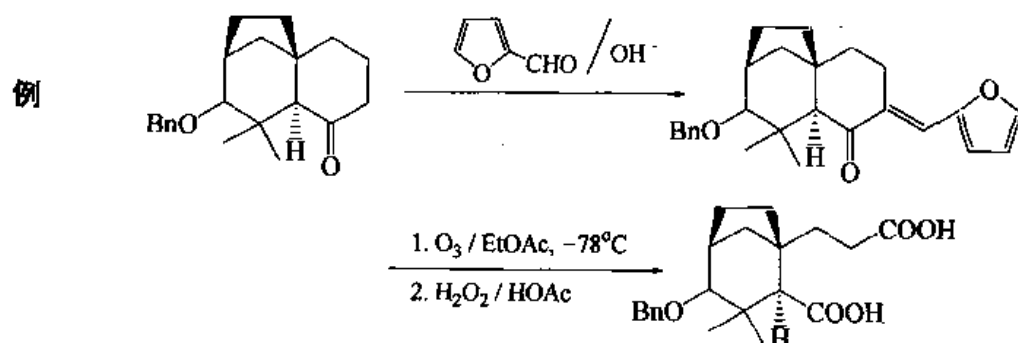


α, α -二卤代环酮用锂试剂处理, 发生卤-锂交换, 接着该烯醇盐经乙酰化及用过碘酸钠氧化, 提供了 α, α -二卤代环酮氧化裂解成二元羧酸的方法^[8]。

例 7,7-二氯双环[3.2.0]-6-庚酮转化成 1,2-环戊烷二羧酸^[9]。

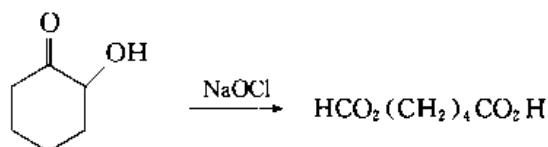


环酮与醛(如呋喃甲醛)的缩合产物经臭氧化或在过氧化氢作用下水解, 是一种在较温和条件下的氧化分解环酮的新方法^[10]。

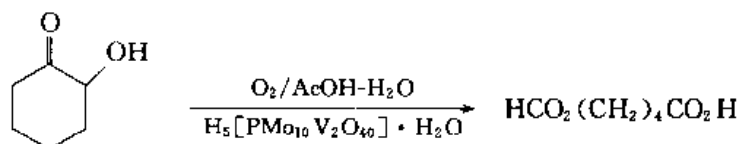


α -羟基或 α -羰基环酮同样能在不同的氧化剂作用下氧化分裂成相应的二元羧酸。

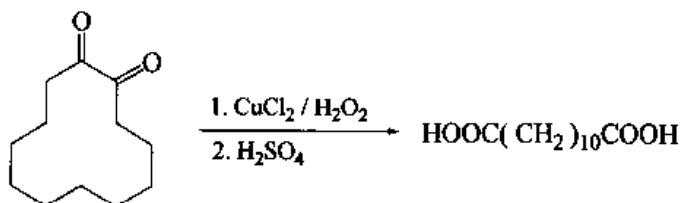
例一 用次氯酸钙或次氯酸钠氧化 α -羟基环己酮^[11]。



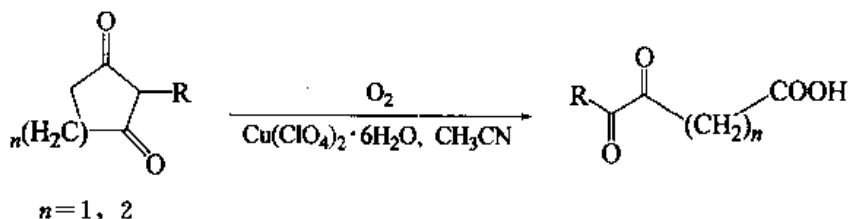
例二 催化氧化 α -羟基环己酮^[5]。



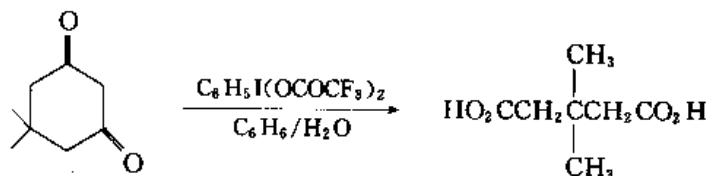
例三 在氯化铜存在下，用过氧化氢氧化环状 α -二酮，如十二碳二羧酸的合成^[12]。



例四 在高氯酸铜存在下，用氧气氧化环状 β -二酮，则可得相应的酮酸^[14]。



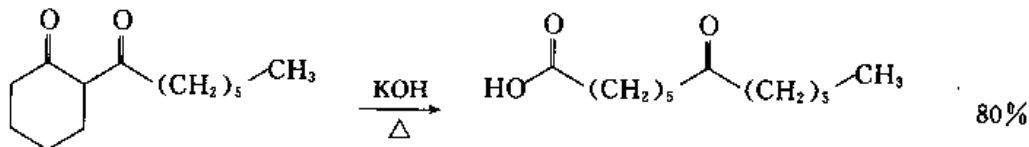
例五 若用双-(三氟乙酰氧)碘苯氧化环状 β -二酮，则得二元羧酸^[3]。



用次氯酸钾氧化上述 β -二酮，得同样的结果^[15]。

α -酰基环酮在碱作用下可裂解成相应的酮酸。

例 α -庚酰基环己酮的碱催化裂解成 7-氧代-十三碳羧酸^[13]。

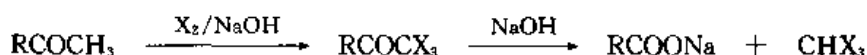


参 考 文 献

- 1 Ellis B A. *Org. Synth. Coll.* Vol. 1. 1943, 18
- 2 Wolf S, Ingold C F. *J. Amer. Chem. Soc.* 1983, **105**: 7755
- 3 Moriarty R M, Prakash I, Penmasta R. *Chem. Commun.* 1987, 202
- 4 Osowska K, Alper H. *J. Org. Chem.* 1988, **53**: 808
- 5 Atlamsani A, Bregeault J M. *J. Org. Chem.* 1993, **58**: 5663
- 6 Wallace T J et al. *J. Org. Chem.* 1965, **30**: 3768
- 7 Sotiriou C, Lee W, Giese R W. *J. Org. Chem.* 1990, **55**: 2159
- 8 Depres J P, Greene A E. *Tetrahedron Lett.* 1989, **30**: 7065

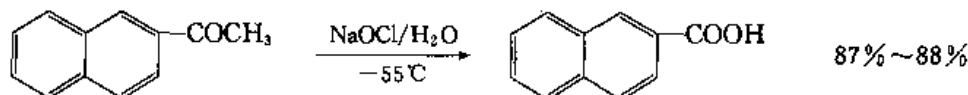
- 9 Depres J P, Greene A E. *Org. Synth. Coll.* Vol. 8. 1993, 377
- 10 Selvakumar N, Subba Rao G S R. *Tetrahedron Lett.* 1993, **34**: 7789
- 11 Nwaukwa S O, Keehn P M. *Tetrahedron Lett.* 1982, **23**: 3135
- Yang D T C, Zhang C J, Fu P P, Kabalka G W. *Synth. Commun.* 1997, **27**: 1601
- 12 Starosin E K, Mazurchik A A, Ignatenko A V, Mikishin G I. *Synthesis*. 1992, 917
- 13 Darwish I S, Patel C, Miller M J. *J. Org. Chem.* 1992, **58**: 6072
- 14 Cossy J, Belotli D, Bellosta U, Brocca D. *Tetrahedron Lett.* 1994, **35**: 6089
- 15 Smith W T, Mcleod G L. *Org. Synth. Coll.* Vol. 4. 1963, 345

9.1.7 法 甲基酮的卤仿反应

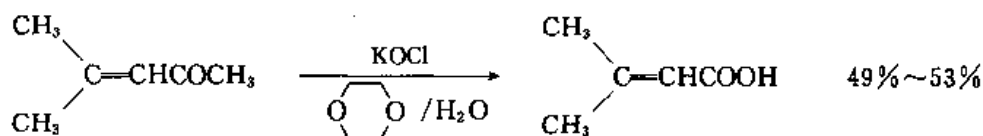


甲基酮通过 α -卤代生成三卤代酮，继而碱性水解，生成羧酸。本法是将乙酰基转化成羧酸的有效方法。常用的试剂有卤素-氢氧化钠，次卤酸钠水溶液等。若甲基酮不溶于水，反应时必须强烈搅拌，亦可加入少量的乳化剂或共溶剂。

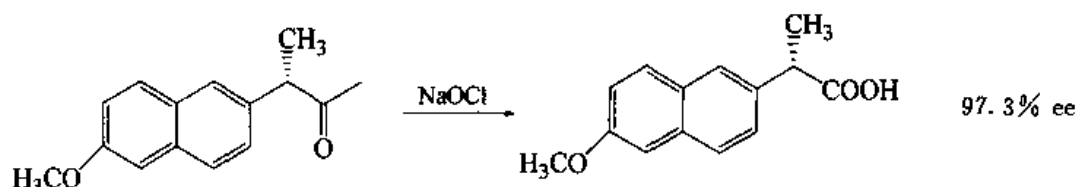
例一 β -萘乙酮与次氯酸钠反应，以良好产率生成 β -萘甲酸^[1]。



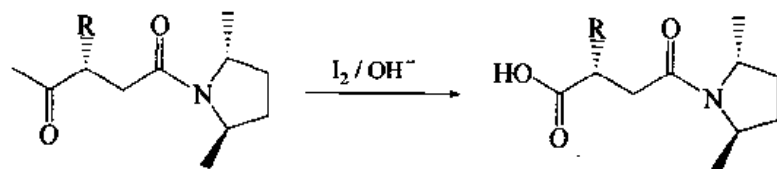
例二 1,4-二氧六环是常用的共溶剂。4-甲基-3-戊烯-2-酮在 1,4-二氧六环及水的混合物溶剂中，与次氯酸钾反应，分子中双键不受影响，生成 3-甲基-2-丁烯酸^[2]。



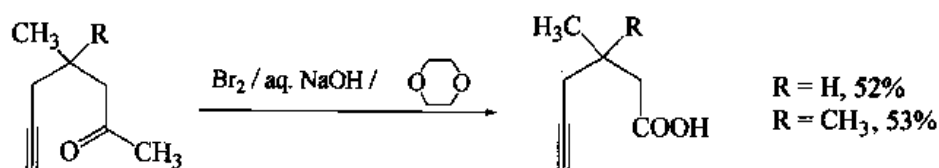
例三 α -位是手性碳的甲基酮，发生卤仿反应时，手性碳的构型，保持不变^[3]。



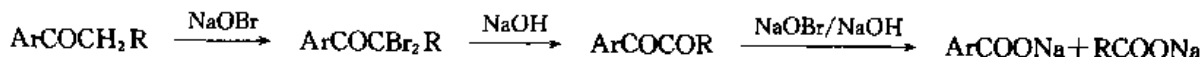
例四 控制反应条件，分子中存在的酰胺基可以不受影响而达到其甲基酮选择氧化成羧酸的目的^[4]。



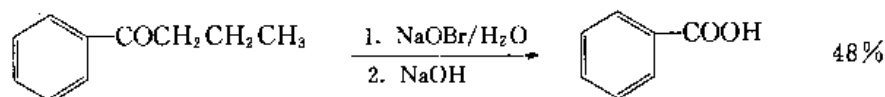
例五 分子中含有碳碳三键的甲基酮进行卤仿反应，碳碳三键不受影响^[5]。



具有两个 α -氢的酮亦可发生类似的反应，它的过程是：

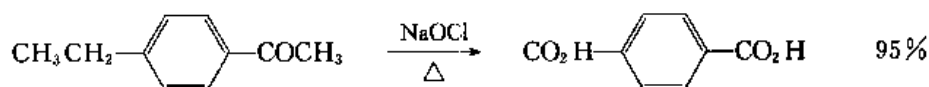


例 1-苯基-1-丁酮进行上述反应, 生成苯甲酸^[6]。

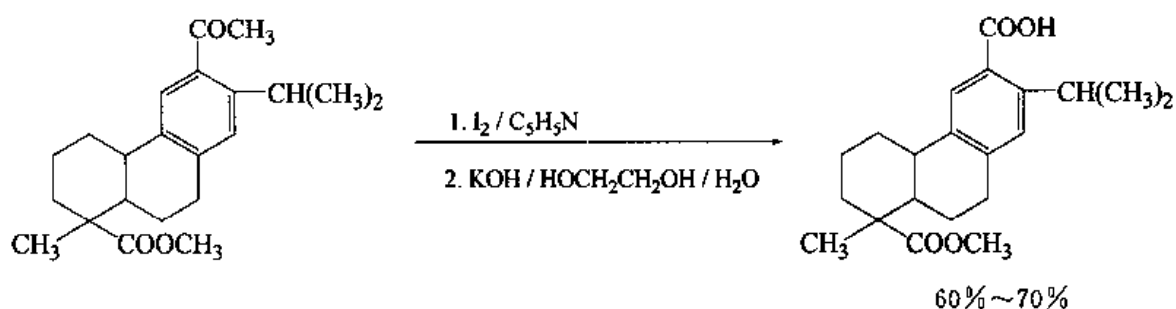


若芳核上除连有乙酰基外, 尚连有甲基或亚甲基时, 则甲基、亚甲基同时会被氧化成羧基。

例一 对乙基苯乙酮与次氯酸钠溶液共热, 则生成对苯二甲酸^[7]。



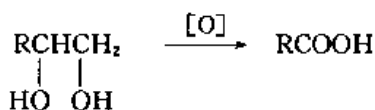
例二 若要保持芳环的烃基侧链不被氧化, 则可用碘、吡啶及碱作为试剂^[7]。



参 考 文 献

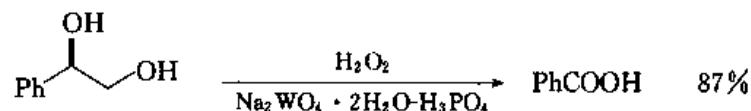
- 1 Newman M S, Holmes H L. *Org. Synth. Coll.* Vol. 2, 1943, 428
- 2 Smith L I et al. *Org. Synth. Coll.* Vol. 3, 1955, 302
- 3 Brown J D. *Tetrahedron; Asymmetry*, 1992, 3, 1551
- 4 Porter N A, Scott D M, Rosenstein I J, Giese B, Veit A, Zeitz H G. *Chem. So.* 1991, 113, 1791
- 5 Dai W, Katzenellenbogen J A. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 1900
- 6 Levine R, Stephens J R. *J. Amer. Chem. Soc.* 1950, 72, 1642
- 7 Neiswender D D et al. *J. Amer. Chem. Soc.* 1960, 82, 2876

9.1.8 法 α -二醇的氧化

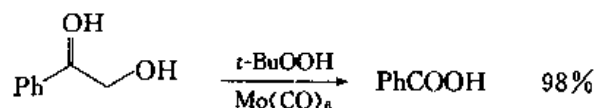


在前面的章节中已叙述过: α -二醇的氧化在醛酮的合成以及 α -二醇的结构测定中应用较广, 但在适当的氧化剂作用下, 亦可用于羧酸的合成。

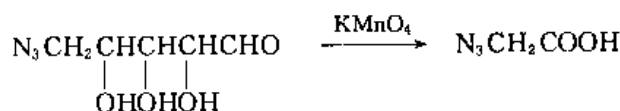
例一 在钨酸钠-磷酸的催化下, 用过氧化氢氧化 α -二醇成羧酸^[1]。



例二 用钼作催化剂, 过氧化叔丁醇作氧化剂亦可使 α -二醇氧化成羧酸^[2]。

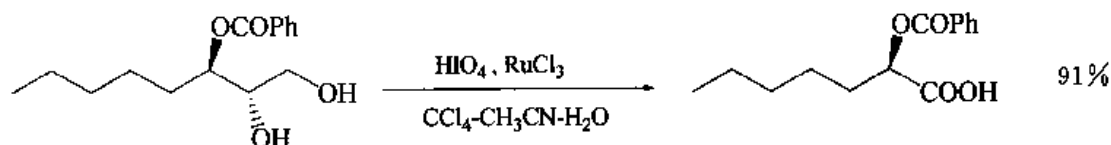


例三 高锰酸钾亦曾用于 α -二醇的氧化^[3]。

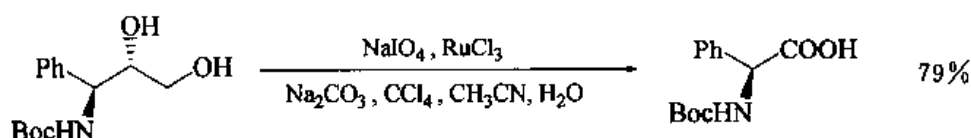


在钌催化剂存在下,用过碘酸可以将 α -二醇氧化成羧酸。

例一^[4]

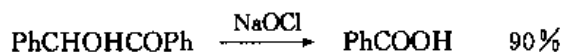
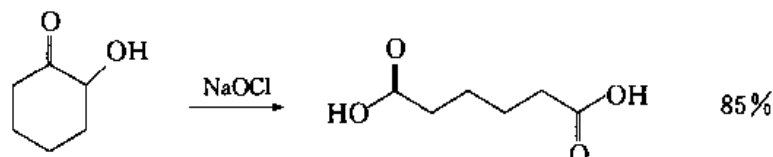


例二^[5]

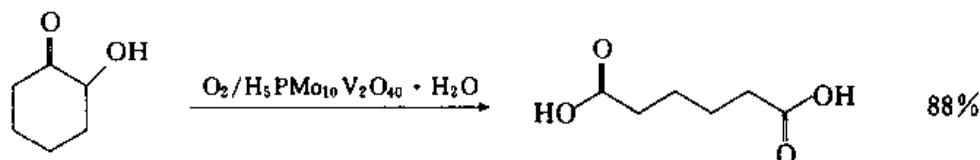


α -羟基酮, α -二酮, α -氨基酮的氧化亦可用于羧酸的合成。

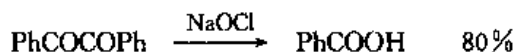
例一 用次氯酸钠氧化 α -羟基酮^[5]。



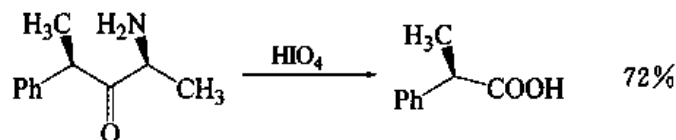
例二 在由磷、钼、钒组成的催化剂存在下,用氧气氧化 α -羟基酮^[6]。



例三 用次氯酸盐氧化 α -二酮^[5]。



例四 过碘酸氧化 α -氨基酮^[7]。

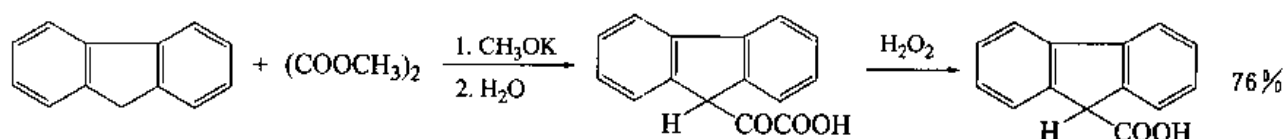


参 考 文 献

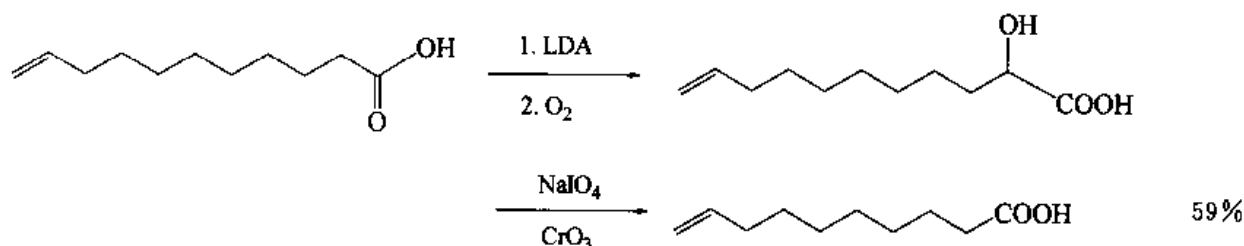
- 1 Uo C V, Ricci M. *J. Org. Chem.* 1986, **51**: 1599
Ishii Y, Yamawaki K, Ura T, Yamada H, Yoshida T, Ogawa M. *J. Org. Chem.* 1988, **53**: 3587
- 2 Yamawaki K, Yoshida T, Suda T, Ishii Y, Ogawa M. *Synthesis*. 1986, 59
- 3 Ohnui H, Misawa T, Meguro H. *J. Org. Chem.* 1985, **50**: 3007
- 4 Nunez M T, Martin V S. *J. Org. Chem.* 1990, **55**: 1928
- 5 Yang D T C, Zhang C J, Fu P P, Kabalka G W. *Synth. Commun.* 1997, **27**: 1601
- 6 Allamsani A, Bregeault J M. *J. Org. Chem.* 1993, **58**: 5663
- 7 Lubell W D, Rapoport H. *J. Amer. Chem. Soc.* 1988, **110**: 7447

9.1.9 法 其他有机物的氧化

α -酮酸可由活性亚甲基化合物与草酸二酯缩合制得，它可被过氧化氢氧化降解生成羧酸。如 9-茛甲酸的合成^[1]。

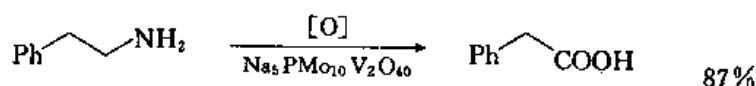


类似的， α -羟基酸亦能被氧化降解生成羧酸。如 10-十一烯酸与二异丙基氨基锂作用，再氧化生成的 α -羟基酸，用过碘酸钠-三氧化铬氧化即得 9-癸烯酸^[2]。

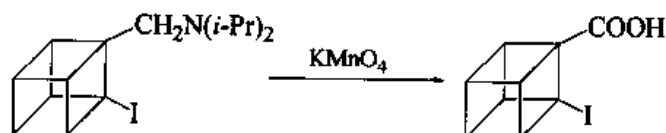


脂肪胺在氧化剂的作用下，可以转化成羧酸。

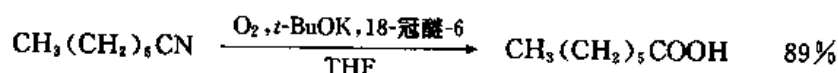
例一 苯乙胺的催化氧化成苯乙酸^[3]。



例二 用高锰酸钾氧化 *N,N*-二异丙基立方烷基甲胺成相应的羧酸^[4]。

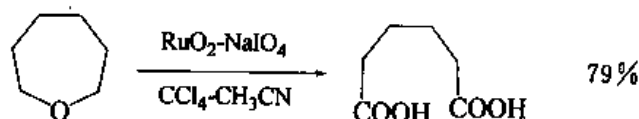


腈能被氧化成少一个碳原子的羧酸。如在叔丁醇的存在下和催化下，在 THF 中辛腈用氧气氧化成庚酸^[5]。

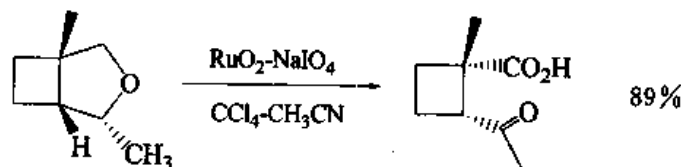


用 $\text{RuO}_2\text{-NaIO}_4$ 能使醚发生氧化分裂成羧酸。

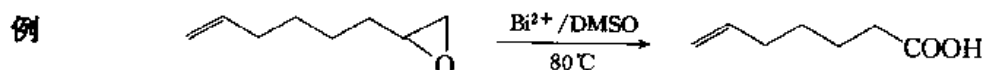
例一 由氧杂环庚烷转化成己二酮^[6]。

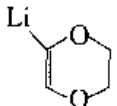


例二 2-乙酰环丁基甲酸的合成^[7]。

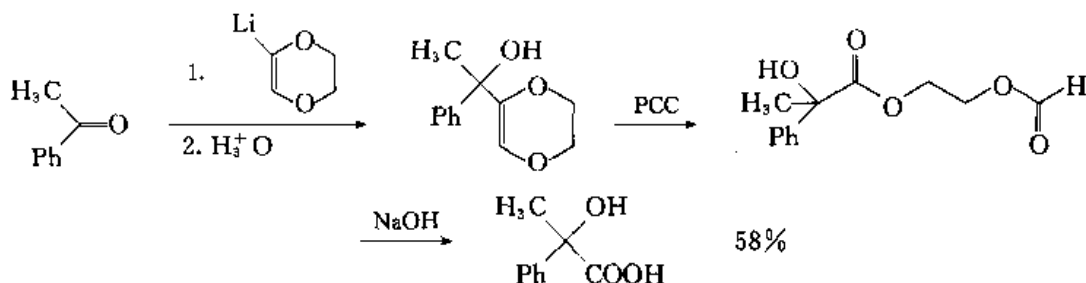


环氧化物发生氧化裂解生成少一个碳原子的羧酸^[8]。



醛、酮与锂化物 ，反应生成相应的醇。若用 PCC 氧化，接着水解，则得比醛、酮多一个碳原子的羧酸^[9]。

例



参 考 文 献

- 1 Campbell A, Tucker S H. *J. Chem. Soc.* 1949, 2623
- 2 Haoe T A, McCoy K. *Synth. Commun.* 1979, **9**, 63
- 3 Newmann R, Levin M. *J. Org. Chem.* 1991, **56**, 5707
- 4 Eaton P E, Maggini M. *J. Amer. Chem. Soc.* 1988, **110**, 7230
- 5 Pibias S A, Wolak P P, Dishong D M, Gokel G W. *J. Org. Chem.* 1980, **45**, 3630
- 6 Muller P, Goday J. *Tetrahedron Lett.* 1981, **22**, 2361
- 7 Singh A K, Varma R S. *Tetrahedron Lett.* 1992, **33**, 2307
- 8 Zevaco T, Dunach E, Postel M. *Tetrahedron Lett.* 1993, **34**, 2601
- Boisselier V Le, Dunach E, Postel M. *J. Organomet. Chem.* 1994, **482**, 119
- 9 Felizon M, Goulaouic P, Hanna L. *Tetrahedron Lett.* 1988, **29**, 6261

9.2 水解反应

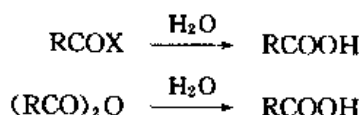
羧酸衍生物如酯、酰胺、酸酐、酰卤等均能水解成羧酸。水解的过程是水分子对这些化合物进行亲核加成而进行的。根据羧酸衍生物中羰基的活性，可排列成下列次序：



酰卤、酸酐极易水解，在多数情况下反应均能趋于完全。而酰胺、酯的水解速度较慢，且反应趋于建立一个可逆平衡。因此，如欲使酯水解完全，通常采用碱催化皂化的方法。

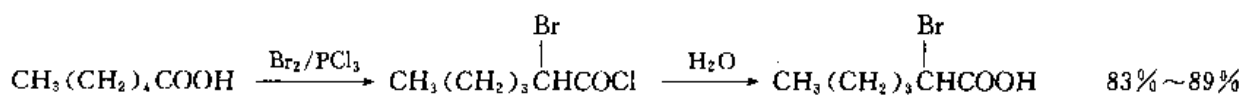
由于酰卤、酸酐通常由羧酸制得，因此它们的水解只适用于那些酰卤或酸酐比相应的羧酸更易获得的场合（9.2.1法）；酯广泛存在于自然界中，它的水解是合成羧酸重要的方法（9.2.2法）；三卤化物可由多种方法制得，它的水解可以合成脂肪酸和芳香酸（9.2.3.1法）；丙二酸酯及氰乙酸酯水解脱羧是合成 α -烃化、或 α, α -二烃化乙酸的重要经典方法（9.2.6法；9.2.7法）， β -酮酸酯的碱性裂解法亦可合成羧酸，但有成酮水解等副反应，因此，在重要性上不及丙二酯合成法水解脱羧合成羧酸的方法（9.2.8法）；该多长链不饱和脂肪酸广泛存在于自然界中，它的碱性裂解可以合成多种脂肪酸（9.2.9法）。

9.2.1 法 酰卤和酸酐的水解

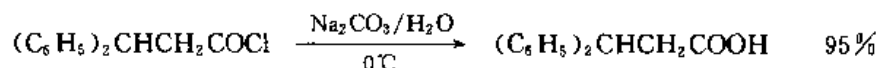


虽然酰卤、酸酐甚易水解，高产率地生成羧酸，但是酰卤、酸酐通常要由羧酸来制备，因此，本法的应用并不普遍，只适用于那些酰卤、酸酐比相应的羧酸更易获得的场合。

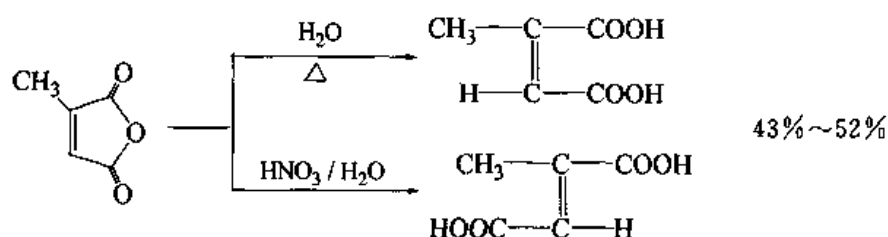
例一 α -卤代酰卤可由 Hell-Volhard-ZenHCKnn 法制得，它与冷水反应，是 α -卤代酸的重要合成法^[1]。



例二 β,β -二苯丙酰氯可由 1,1-二苯乙烯与草酰氯反应可制得，它与碳酸钠溶液反应，即生成 β,β -二苯丙酸^[2]。



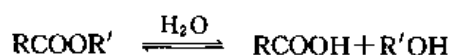
例三 甲基丁烯二酸酐易由柠檬酸制得。它与水共热生成顺甲基丁烯二酸^[3]；若在硝酸存在下与水共热则生成反甲基丁烯二酸^[4]。



参 考 文 献

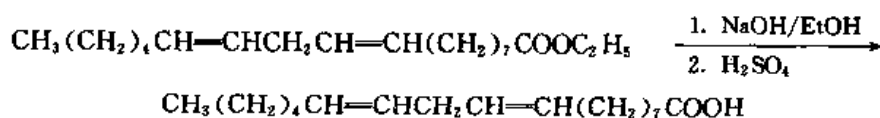
- 1 Clarke H T, Taylor E R. *Org. Synth. Coll.* Vol. 1. 1941, 115
- 2 Bergman F et al. *J. Amer. Chem. Soc.* 1948, **70**, 1612
- 3 Shriner R L et al. *Org. Synth. Coll.* Vol. 2. 1943, 140
- 4 Shriner R L et al. *Org. Synth. Coll.* Vol. 2. 1943, 382

9.2.2 法 酯的水解

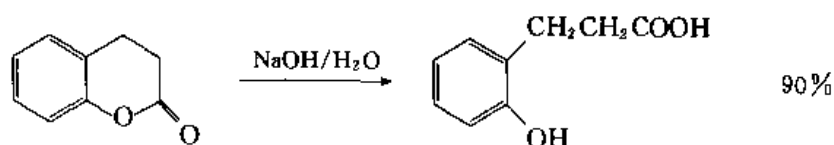


在碱性或酸性催化剂存在下，酯发生水解反应生成酸及醇。酯的水解反应是一可逆反应，若在过量的碱存在下，生成的酸立即转变成盐，使酯全部水解，因此酯的碱性水解法的应用更为普遍。通常是将酯与氢氧化钠或氢氧化钾水溶液或醇溶液共热即可水解，再经酸化生成羧酸。由于酯广泛存在于自然界中，以及形成酯通常作为羧基的保护方法，因此酯的水解是形成羧酸的重要方法。

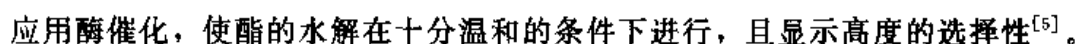
例一 亚油酸乙酯与氢氧化钠乙醇溶液在室温下反应，即可水解成亚油酸^[1]，产率 90%。



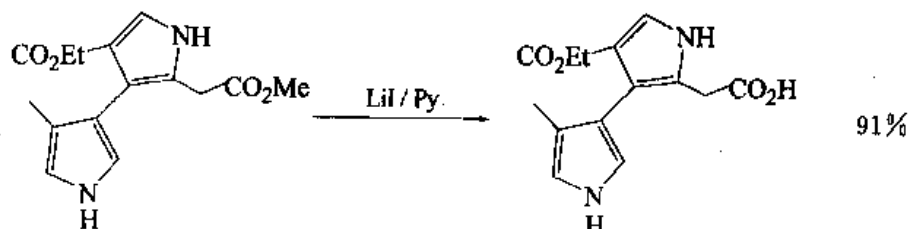
例二 二氢香豆素可由水杨醛与乙酸钠及乙酸酐发生 Perkin 反应，继而还原而得。它与 40% 氢氧化钠水溶液加热回流，即生成邻羟基氢化肉桂酸^[2]。



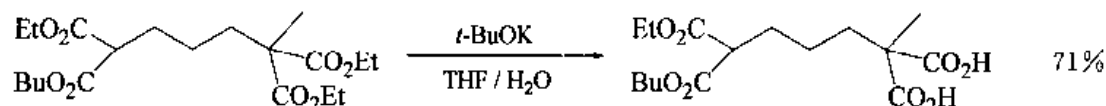
例一 十二碳二羧酸甲酯与氢氧化钡在甲醇中反应则以 60% 的产率生成十二碳二羧酸酯^[3]。


$$\text{HO}-\text{CH}(\text{CO}_2\text{Et})_2 \xrightarrow{\text{Esterase 30 000}} \text{HO}-\text{CH}(\text{COOH})(\text{CO}_2\text{Et}) \quad >98\% \text{ ee}$$

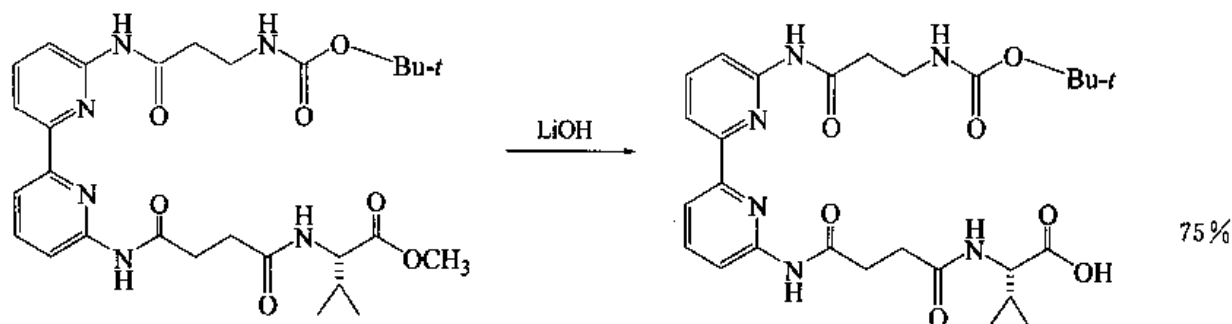
例一 用 LiI-吡啶作试剂, 可使在乙酯存在下水解甲酯^[11]。



例二 于0℃在含水 THF 中用叔丁醇钾可使在叔丁酯存在下, 部分水解乙酯^[12]。

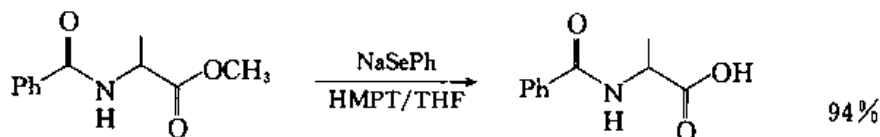


例三 氢氧化锂亦是十分有效的选择性催化酯水解的试剂^[12], 分子中存在的酰胺键不受影响^[14]。

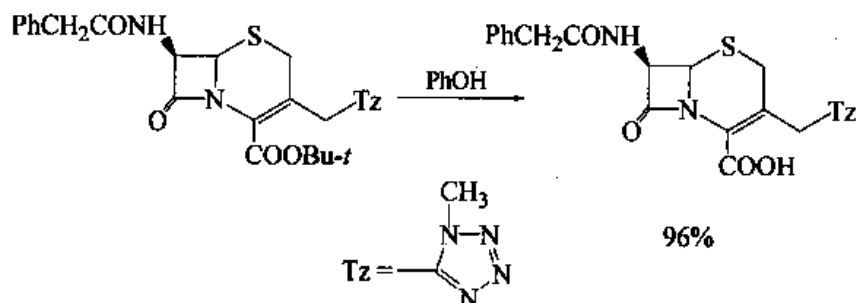


若酯分子中含有对酸、碱敏感的基团存在时, 不适合采用酸碱催化的水解方法。其时可采用非皂化的温和水解方法^[15]。这些方法有时还可用于立体位阻酸酯的水解。

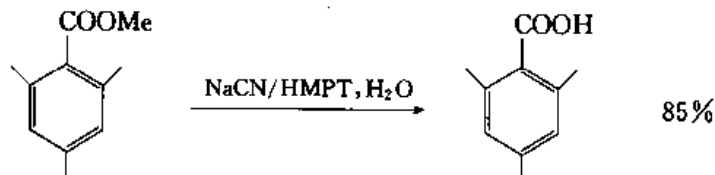
例一 α -(N-苯甲酰基氨基) 丙酸甲酯在苯硒钠作用下转化成相应的羧酸^[16]。



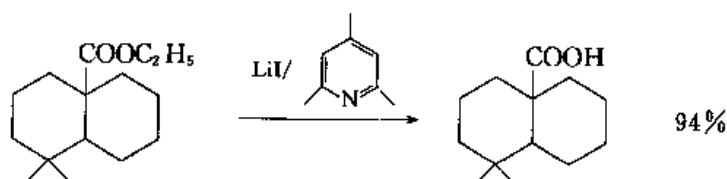
例二 在苯酚作用下, 使叔丁酯转化成相应的羧酸^[17]。



例三 在含水 HMPT 中用氰化钠使立体位阻酸 1,3,5-三甲苯甲酸酯水解^[18]。

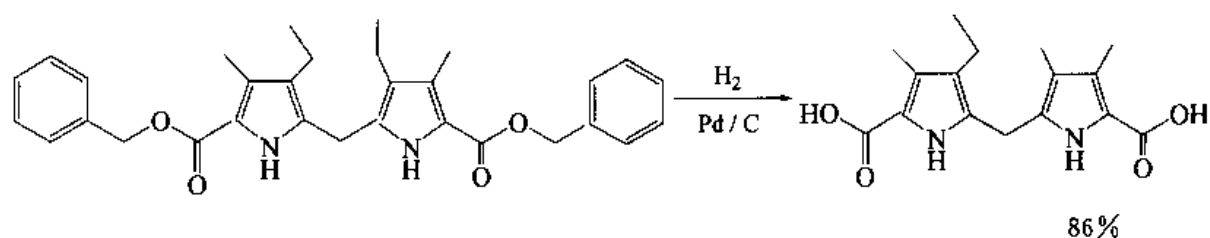


例四 立体位阻酯-10-乙氧羰基-1,1-二甲基-反-十氢萘在碘化锂和 2,4,6-三甲基吡啶中反应, 生成相应的羧酸^[19]。

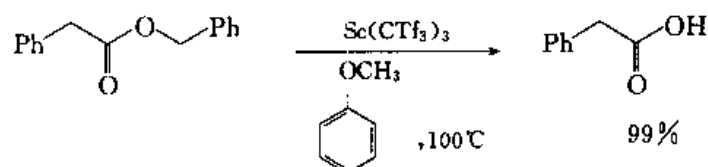


苄酯和烯丙酯常作为羧酸的保护基团。已有许多有效温和的分裂苄酯和烯丙酯生成羧酸方法^[20]。

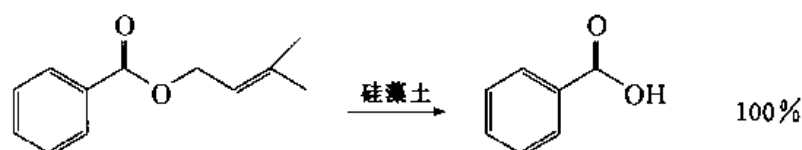
例一 在钨/碳催化下, 用氢解的方法裂解苄酯^[21]。



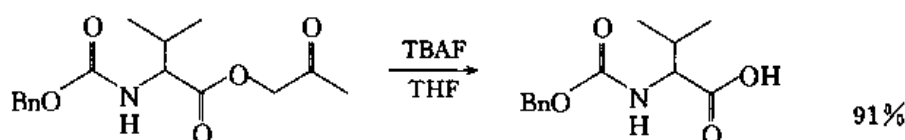
例二 在钪催化剂作用下, 苄酯在苯甲醚中加热, 发生脱苄基反应^[22]。



例三 在中性硅藻土催化下, 烯丙酯有效地发生脱烯丙基反应, 生成相应的羧酸^[23]。

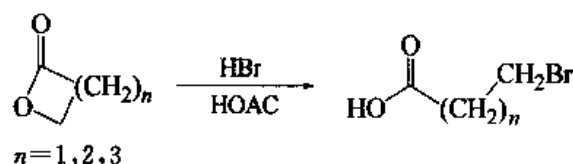


例四 一些重要的肽保护基, 如苄基、4-硝基苄基、9-芴甲氧羰基、2,2,2-三氯乙基、丙酮基等, 易被 TBAF 在温和条件下除去, 生成羧酸^[24]。

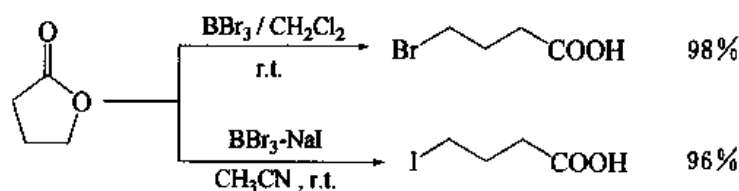


内酯在卤化氢作用下, 水解开环, 是合成 ω -卤代酸的一种方法。

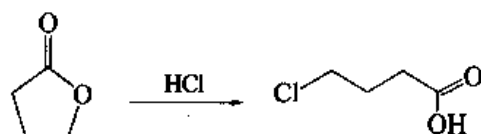
例一 内酯与无水 HBr 在乙酸中反应生成 ω -溴代酸^[25]。



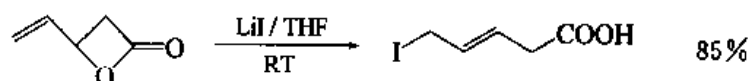
例二 三溴化硼或三溴化硼-碘化钠可使 γ -内酯形成 ω -溴代或碘代酸^[26]。



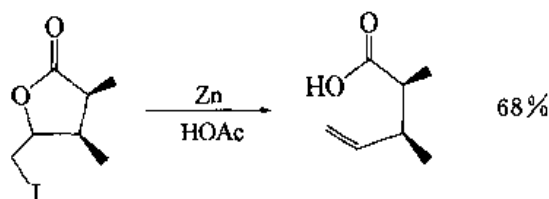
例三 氯化氢与 γ -丁内酯反应, 则生成 ω -氯代丁酸^[27]。



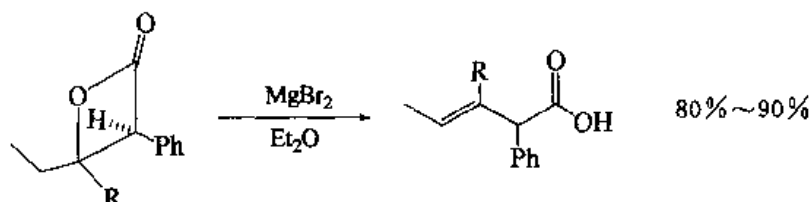
例四 用碘化锂处理 β -乙烯基 β -丙内酯则生成 5-碘-3-戊烯酸^[28]。



例五 用锌处理 γ -碘甲基丁内酯则生成 γ, δ -不饱和酸^[29]。



例六 用溴化镁处理丙内酯衍生物，发生开环水解，生成 β,γ -不饱和酸^[30]。

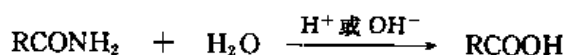


参 考 文 献

- 1 McCutcheon J W. *Org. Synth. Coll.* Vol. 3. 1955, 526
- 2 Matsuura T, Nishinaga A. *J. Org. Chem.* 1964, **29**, 3168
- 3 Durham L J et al. *Org. Synth. Coll.* Vol. 4. 1963, 635
- 4 Bailey W J, Daly J J. *J. Org. Chem.* 1964, **29**, 1249
- 5 Ohno M, Otsuka M. *Org. Reactions*. 1989, **37**, 1
 Zhu L M, Tedford M C. *Tetrahedron*. 1990, **46**, 6587
 Jone J B. *Pure & Appl. Chem.* 1990, **62**, 1445
- 6 Monteiro J, Braun J, LeGoffic F. *Synth. Commun.* 1990, **20**, 315
- 7 Malezieux B et al. *Tetrahedron; Asymmetry*. 1992, **3**, 375
- 8 Suemune H, Matsuno K, Uchida M, Sakai K. *Tetrahedron; Asymmetry*, 1992, **3**, 297
- 9 Kalaritis P, Regenye R W. *Org. Synth.* 1990, **69**, 10
- 10 Baba K, Yoneda K, Tahara S, Iwasa J, Kaneko T, Matsuo M. *Chem. Commun.* 1990, 1281
- 11 Magnus P, Gallagher T. *Chem. Commun.* 1984, 389
- 12 Wilk B K. *Synth. Commun.* 1996, **26**, 3859
- 13 Barrow R A et al. *J. Amer. Chem. Soc.* 1995, **117**, 2479
 Dayal B et al. *Steroids*. 1990, **55**, 233
 Corey E J, Narasaka K, Shibasaki M. *J. Amer. Chem. Soc.* 1976, **98**, 6417
- 14 Schneider J P, Kelly J W. *J. Amer. Chem. Soc.* 1995, **117**, 2533
- 15 Bartlett P A, Johnson W S. *Tetrahedron Lett.* 1970, 4459
 Kornblum N, Scott A. *J. Amer. Chem. Soc.* 1974, **96**, 590
 Ho T L, Wong C M. *Synth. Commun.* 1974, **4**, 307
 Ho T L. *Synthesis*. 1974, 715; 1975, 501
 Ho T L, Olah G A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1976, **15**, 774
 Ho T L, Olah G A. *Synthesis*. 1977, 417
- 16 Salomon C J, Mata E, Mascaretti O A. *Tetrahedron*. 1993, **49**, 3691
- 17 Tananka H et al. *Tetrahedron Lett.* 1990, **31**, 6661
 Torii S et al. *Tetrahedron Lett.* 1990, **31**, 3633
- 18 Muller P, Siegfried B. *Helv. Chim. Acta*. 1974, **57**, 987
- 19 Meyer W L, Levinson A S. *J. Org. Chem.* 1963, **28**, 2184
- 20 Jngheim L N. *Tetrahedron Lett.* 1989, **30**, 1889
 Jeffrey P D, McCombie S W. *J. Org. Chem.* 1982, **47**, 587
 Deziel R. *Tetrahedron Lett.* 1987, **28**, 4371

- Zhang H X, Guibe F, Balavoine G. *Tetrahedron Lett.* 1988, **29**: 623
 Kunz H, Waldmann H. *Helv. Chim. Acta.* 1985, **68**: 618
 Ho T L. *Synth. Commun.* 1978, **8**: 359
 Schmid C R. *Tetrahedron Lett.* 1992, **32**: 757
 21 Theisen P D, Heathcock C H. *J. Org. Chem.* 1993, **58**: 142
 Helms A, Heller D, McLendon G. *J. Amer. Chem. Soc.* 1992, **114**: 6227
 22 Ishihara K, Hiraiwa Y, Yamamoto H. *Synlett.* 2000, 80
 23 Gajare A S et al. *Synth. Commun.* 1998, **28**: 25
 24 Kundu R. *Tetrahedron Lett.* 1992, **33**: 3193
 Namikoshi M, Kundu B, Rinehart K L. *J. Org. Chem.* 1991, **56**: 5464
 Ueki M, Aoki H, Katoh T. *Tetrahedron Lett.* 1993, **34**: 2783
 25 Cottrell I F et al. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* 1991, 1091
 Orlek B S et al. *Tetrahedron Lett.* 1991, **32**: 1241
 26 Olah G A, Karpeles R, Narang S C. *Synthesis.* 1982, 963
 27 Knobler Y, Frankel M. *J. Chem. Soc.* 1958, 1629
 Hoffmann M G, Zeiss H J. *Tetrahedron.* 1992, **33**: 2669
 28 Fujisawa T, Sato T, Takeuchi M. *Chem. Lett.* 1982, 71
 29 Metz P. *Tetrahedron.* 1993, **49**: 6367
 30 Black T H, Hall J A, Sheu R G. *J. Org. Chem.* 1988, **53**: 2371
 Black T H, Eisenbeis S A, McDermott T S, Maluleka S L. *Tetrahedron.* 1990, **46**: 2307

9.2.3 法 酰胺的水解



酰胺的水解可在酸性或碱性介质中进行，而后者应用更为广泛。酰胺可由多种方法制得，如采用 Willgerodt 反应 (11.4.3 法)；Arndt-Eister (11.5.3 法) 反应均可生成酰胺，因此由酰胺合成羧酸仍有一定的实用价值。酰胺的水解在机理上与酯的水解一样，在酸性介质中是水进攻质子化的酰胺；而在碱性介质中是强亲核性的氢氧根负离子进攻酰胺^[1]。

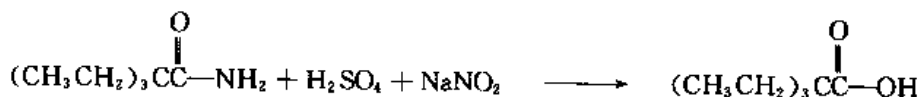
酰胺的碱性水解，常用的试剂是氢氧化钠（钾）的醇溶液或水溶液。

例 4,4,4-(三苄氧丙基)丁酸的合成^[2]。

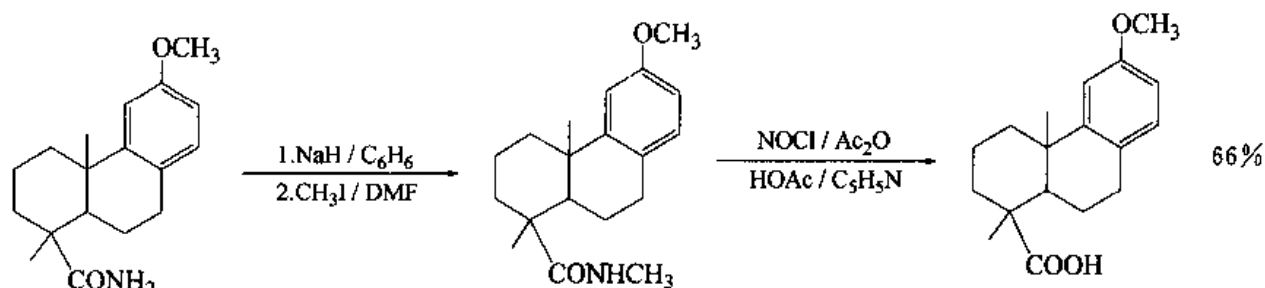


较难水解的酰胺，可用亚硝酸处理，使其水解^[3]，或转化成 N-甲基衍生物，再与亚硝酸酰氯反应，继而水解^[4]。

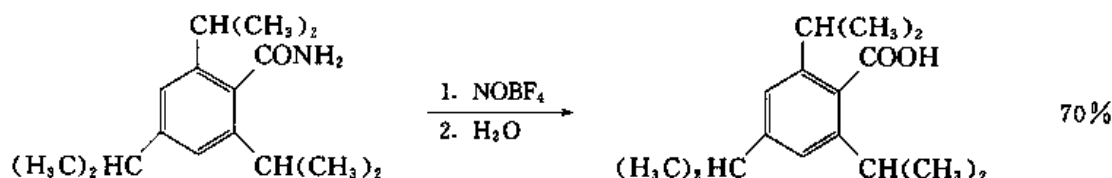
例一 位阻酰胺与 75% 硫酸及固体亚硝酸钠于 140℃ 反应，以良好产率 (63%~93%) 生成羧酸^[3]。



例二 下列立体位阻酰胺转化成 N-甲基衍生物，再用亚硝酸酰氯处理后即可顺利水解^[4]。

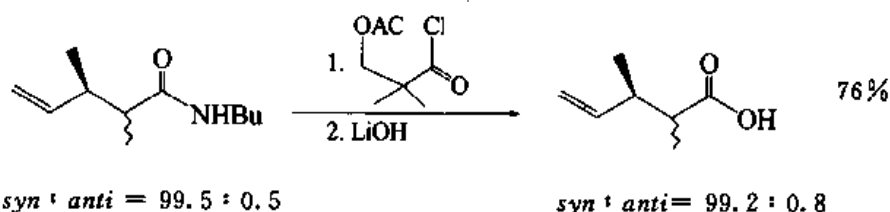


例三 若用四氟硼酸亚硝酰化合物直接处理酰胺，亦可顺利水解^[5]。

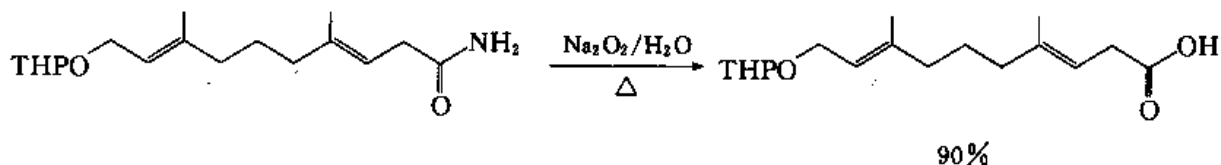


酰胺用 3-乙酰氧甲基-2,2-二甲基丙酰氯处理，再在氢氧化锂存在下水解，提供了一个十分温和的酰胺的水解方法^[6]。

例一 N-丁基 (2S, 3S)-二甲基-4-戊烯胺的水解，在此过程中几乎无差向异构化发生^[6]。

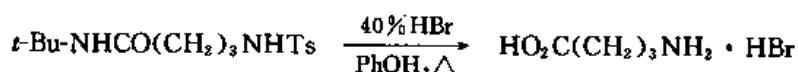


例二 在过氧化钠存在下，酰胺亦能在十分温和的条件下水解^[7]。



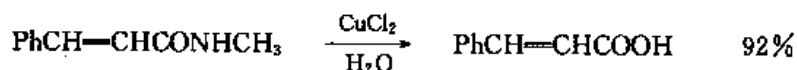
N-叔丁基酰胺在苯酚中，可被 40% HBr 有效地水解^[8]。

例 ω -氨基丁酸的合成^[8]。



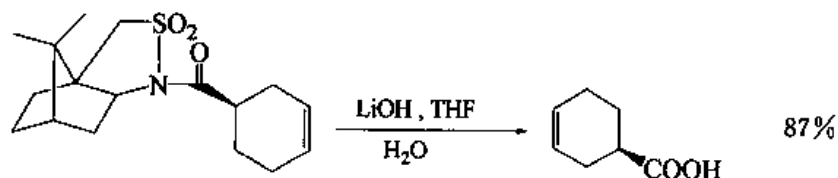
在 CuCl_2 催化下水解是另一种温和而有效的酰胺的水解新方法^[9]。

例 N-甲基肉桂酰胺的水解。

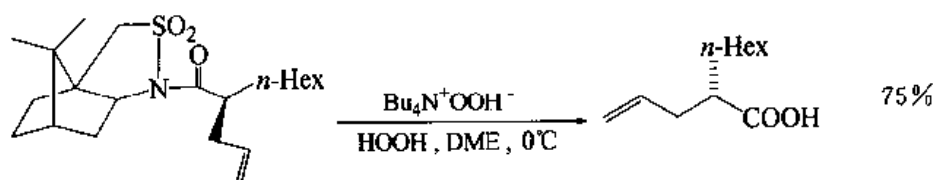


在氢氧化锂作用下，或在过氧化氢和过氧化四丁铵作用下，N-磺酰基酰胺可有效地发生水解，生成羧酸^[10,11]。

例一 3-环己烯-羧酸的合成^[10]。



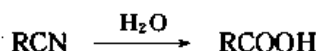
例二 2-正己基-4-戊烯酸的合成^[11]。



参 考 文 献

- 1 Bruylant A, Kozdy F. *Record. Chem. Progr.* 1960, **21**: 213
- 2 Newkorne G R et al. *J. Org. Chem.* 1993, **58**: 898
- 3 Sarel S, Newman M S. *J. Amer. Chem. Soc.* 1956, **78**: 5416
- 4 Kuchne M E. *J. Amer. Chem. Soc.* 1961, **83**: 1492
- 5 Olah G A, Olah J A. *J. Org. Chem.* 1965, **30**: 2386
- 6 Tsunoda T, Sasaki O, Ito S. *Tetrahedron Lett.* 1990, **31**: 731
- 7 Vaughn H V, Robbins M D. *J. Org. Chem.* 1975, **40**: 1187
- 8 Veochio G H, Oehlschlager A C. *J. Org. Chem.* 1994, **59**: 4853
- 8 Bon E, Bigg D C H, Berrand G. *J. Org. Chem.* 1994, **59**: 1904
- 9 Singh L, Ram R N. *J. Org. Chem.* 1994, **59**: 710
- 10 Smith A B, Hale K J, Laakso L M, Chen K, Riera A. *Tetrahedron Lett.* 1989, **30**: 6963
- 11 Hasegawa T, Yamamoto H. *Synlett.* 1998, 882

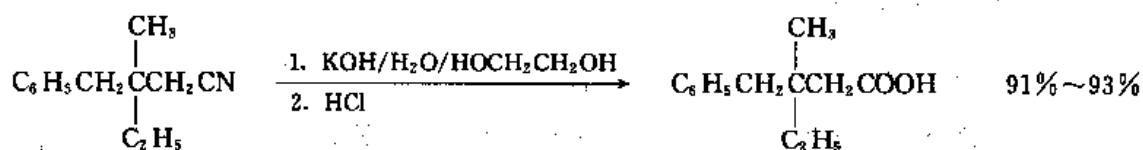
9.2.4 法 腈的水解



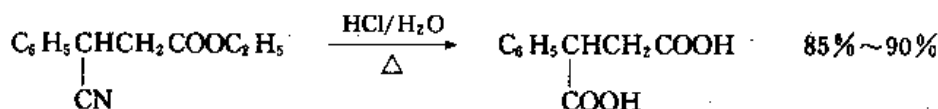
由于腈是甚易获得的原料,因此,腈的水解法广泛用于羧酸的合成。例如卤代烃甚易转变成腈。生成的腈可不需析离直接水解,整个过程是由卤代烃合成增加一个碳原子羧酸的方法。芳卤在二甲基甲酰胺中与氰化亚铜反应,可以高产率的生成芳腈^[1],芳腈的水解可以合成芳酸。

腈的水解即可在碱性介质中进行,亦可在酸性介质中进行。氢氧化钠、氢氧化钾的水溶液或醇溶液^[2]、硫酸^[3]、盐酸^[4]等均为常用的试剂。

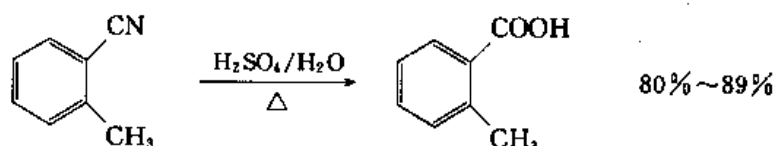
例一 3-苄基-3-甲基戊腈与氢氧化钾的乙二醇溶液共热,即生成 3-苄基-3-甲基戊酸。



例二 3-氰基-3-苯基丙酸乙酯与盐酸水溶液共热回流,生成苯基丁二酸^[5]。

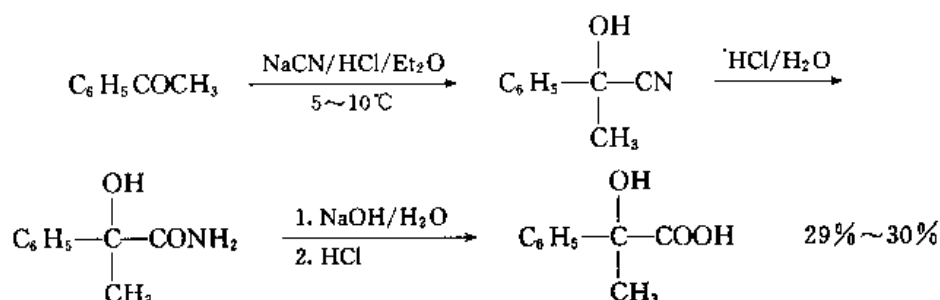


例三 邻氰基甲苯与 75% 的硫酸水溶液共热,以 80%~89% 的产率生成邻甲基苯甲酸^[3]。

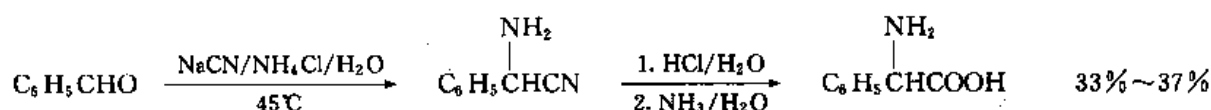


腈的水解更广泛的用于 α -羟基酸、 α -氨基酸的合成。因为相应的腈可由醛、酮与氰化氢加成或在氨存在下与氰化氢加成制得。

例一 由苯乙酮与氰化氢反应, 生成相应的 α -羟基腈, 继而水解, 生成 α -苯基- α -羟基丙酸^[6]。

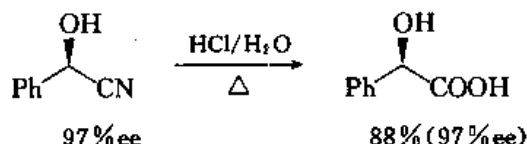


例二 苯甲醛与氰化钠、氯化铵水溶液反应, 生成相应的 α -氨基腈, 继而水解成 α -氨基苯乙酸^[7]。



光学活性的腈在水解时, α -手性碳原子的构型可保持, 不受影响^[8]。

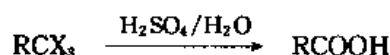
例 (R)- α -羟基苯乙腈在盐酸溶液中回流水解, 得 (R)- α -羟基苯乙酸^[9]。



参 考 文 献

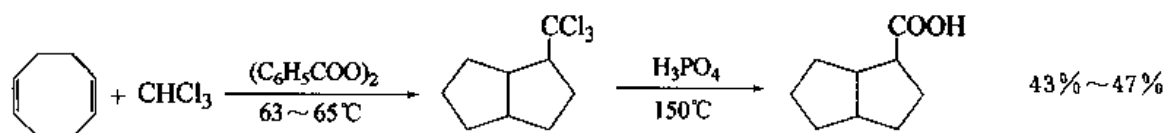
- 1 Friedman L, Shechter H. *J. Org. Chem.* 1961, **26**: 2522
Newman M S, Boden H. *J. Org. Chem.* 1961, **26**: 2525
- 2 Berlinguet P L, Gaudry R. *Org. Synth. Coll.* Vol. 4. 1963, 496
- 3 Clarke H T, Taylor E R. *Org. Synth. Coll.* Vol. 2. 1943, 588
- 4 Prout F S et al. *Org. Synth. Coll.* Vol. 5. 1973, 572
- 5 Allen C F H, Johnson H B. *Org. Synth. Coll.* Vol. 4. 1963, 804
- 6 Eliel E L, Freeman J P. *Org. Synth. Coll.* Vol. 4. 1963, 58
- 7 Steiger R E. *Org. Synth. Coll.* Vol. 3. 1955, 84
- 8 Rüchardt C et al. *Angew Chem. Int. Ed.* 1991, **30**: 893
- 9 Tanaka K, Mori A, Inoue S. *J. Org. Chem.* 1990, **55**: 181
Ziegler T, Horsch B, Effenberger F. *Synthesis*. 1990, 575
Effenberger F et al. *Tetrahedron Lett.* 1991, **32**: 2605

9.2.5 法 三卤化物的水解

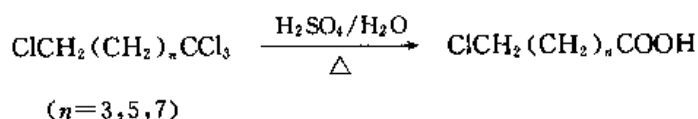


脂肪族三卤化物可由烯烃与四氯化碳或三氯溴甲烷进行调聚反应制得 (见 4.3.7 法)。它们进一步水解是合成脂肪族羧酸的良好方法。

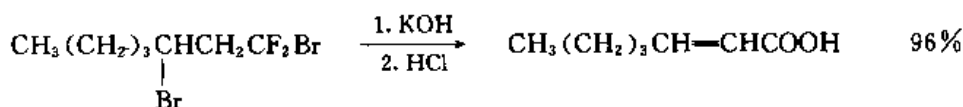
例一 在过氧化苯甲酰催化下, 1,5-环辛二烯与氯仿反应, 生成 2-三氯甲基双环 [3.3.0] 辛烷, 继而用 85% 的磷酸水解, 生成双环 [3.3.0] 辛烷-2-羧酸^[1]。



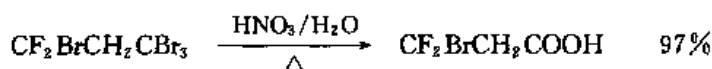
例二 1,1,1, ω -四氯烷烃可由四氯化碳与乙烯进行调聚反应制得。它可被浓硫酸、硝酸、过氯酸水解成 ω -氯代脂肪酸^[2]。



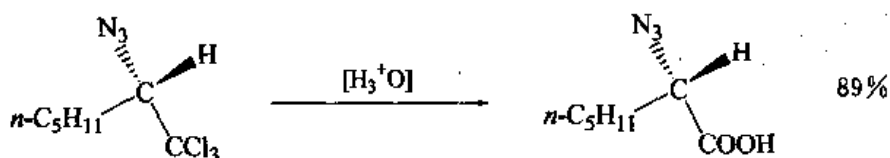
例三 1,3-二溴-1,1-二氟庚烷在氢氧化钾水溶液中水解的同时伴随消除溴化氢，成庚-2-烯酸^[3]。



例四 1,1,1,3-四溴-3,3-二氟丙烷在硝酸作用下可选择性水解成3,3-二溴-3-氟丙酸^[4]。

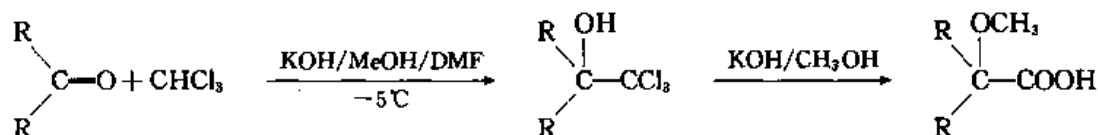


例五 光学活性的三卤化物在水解时， α -手性碳的构型可保持不变^[5]。

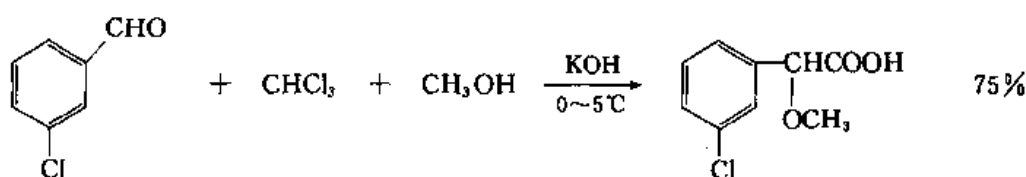


取代的1,1,1-三氯甲基-2-醇衍生物可由多种方法制得，是合成 α -取代酸的重要原料。

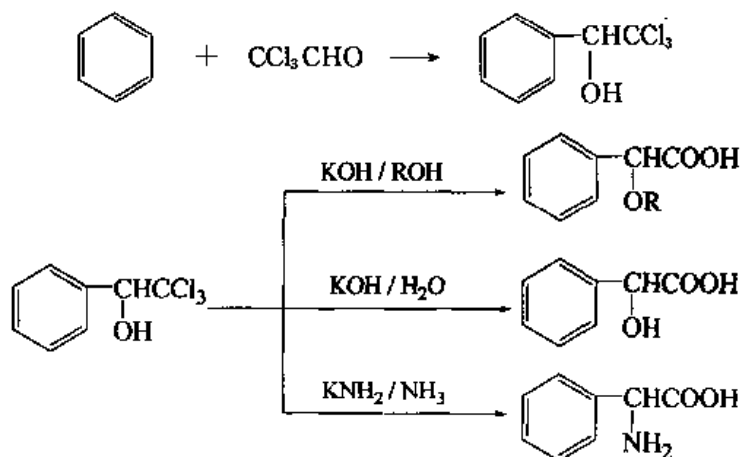
例一 由醛、酮与氯仿反应生成相应的1,1,1-三氯甲基-2-醇衍生物，继而用氢氧化钾-甲醇溶液处理，以良好产率生成 α -甲氧基取代的羧酸^[6]。



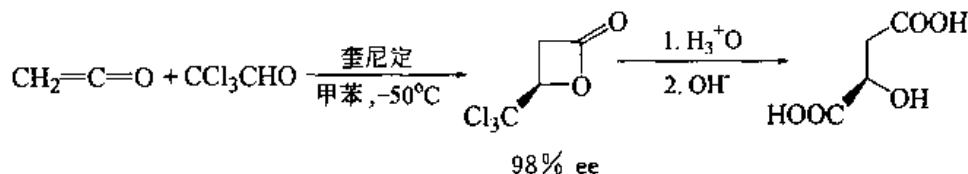
例二 2-甲氧基-(3-氯苯)乙酸可由间氯苯甲醛在氢氧化钾存在下与卤仿及醇反应一步合成^[7]。



例三 在Friedel-Crafts反应条件下，芳烃与三氯乙醛反应可得1-芳基三氯乙醇，由它可合成多种 α -取代芳基乙酸^[8]。

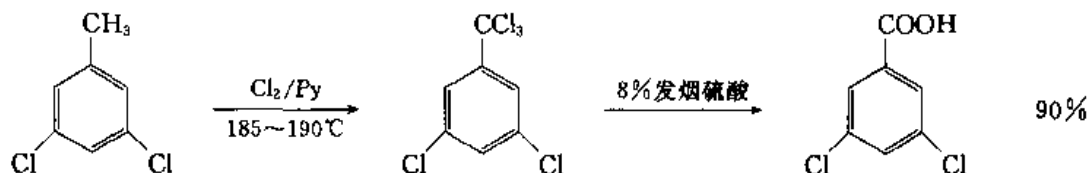


例四 三氯乙醛与乙烯酮反应可得 β -三氯甲基丁内酯，继而水解可得 α -羟基丁二酸^[9]。

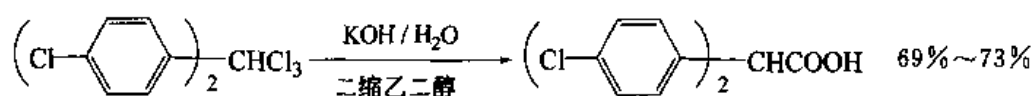


芳基三氯甲烷易由甲基取代的芳烃经光氯代制得，它的水解是合成芳酸的有效方法。

例一 3,5-二氯苯甲酸的合成^[10]。



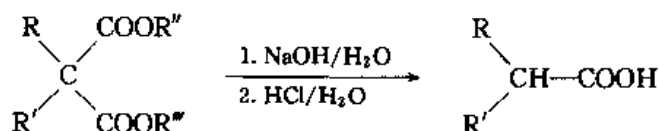
例二 2,2-二(对氯苯基)乙酸的合成^[11]。



参 考 文 献

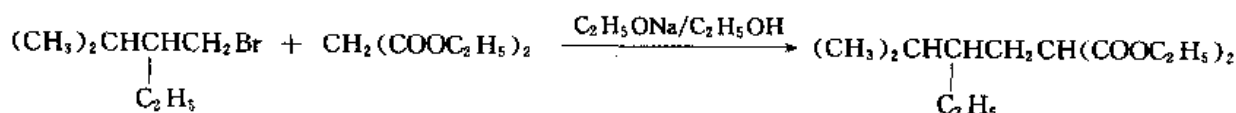
- 1 Dowbenko R. *Org. Synth. Coll.* Vol. 5. 1973, 93
- 2 Nesmeyanov A N et al. *Quart. Rev.* 1956, 10: 333
- 3 Elsheimer S et al. *J. Org. Chem.* 1989, 54: 3992
- 4 Nguyen T, Leroy J, Wakselman C. *J. Org. Chem.* 1993, 58: 3772
- 5 Corey E J, Link J O. *J. Amer. Chem. Soc.* 1992, 114: 1906
- 6 Wyvratt J M, Hazen G G, Wienstock L M. *J. Org. Chem.* 1987, 52: 944
- Reeve W, Steckel T F. *Can. J. Chem.* 1980, 58: 2784
- 7 Reeve W, Compere E L. *J. Amer. Chem. Soc.* 1961, 83: 2755
- Compere E L. *J. Org. Chem.* 1968, 33: 2565
- 8 Reeve W. *Synthesis.* 1971, 131
- 9 Wynberg H, Staring E G J. *J. Amer. Chem. Soc.* 1982, 104: 166
- 10 Stempel G H et al. *J. Amer. Chem. Soc.* 1951, 73: 455
- 11 Grummitt O, Buck A, Egan R. *Org. Synth. Coll.* Vol. 3. 1955, 270

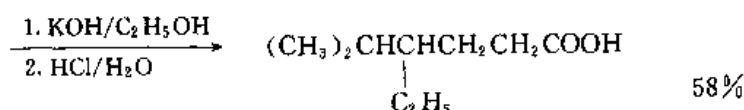
9.2.6 法 丙二酸酯的水解脱羧



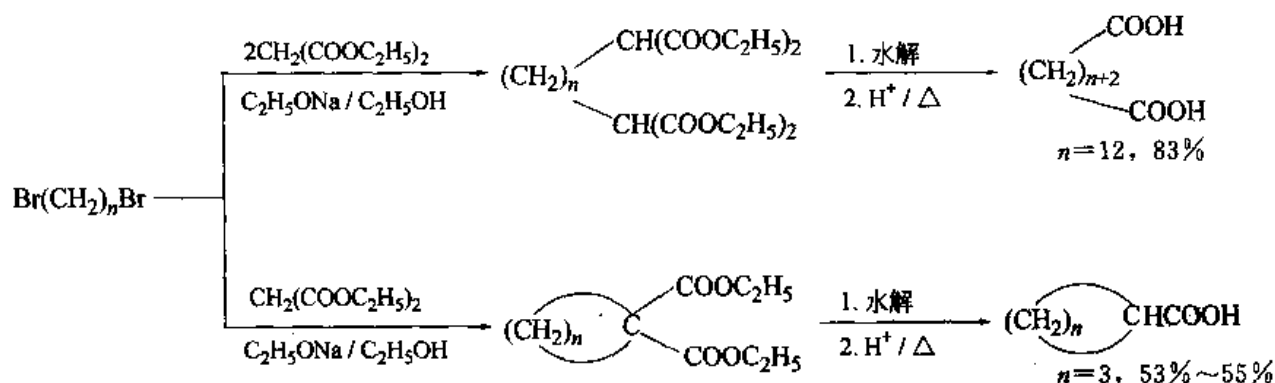
α -羟基或 α, α -二羟基取代的丙二酸酯，易由丙二酸酯的烃化反应制得。因此，丙二酸酯的水解脱羧是合成 α -羟基或 α, α -二羟基取代乙酸的重要方法。通常是丙二酸酯先经皂化，酸化形成丙二酸，然后再加热失去二氧化碳，最后生成羧酸。

例一 丙二酸酯与乙醇钠的乙醇溶液反应，形成丙二酸酯钠盐，继而与 1-溴-3-甲基-2-乙基丁烷反应，继而与氢氧化钾乙醇溶液加热回流，再经酸化、热解脱羧，即生成 5-甲基-4-乙基乙酸^[1]。





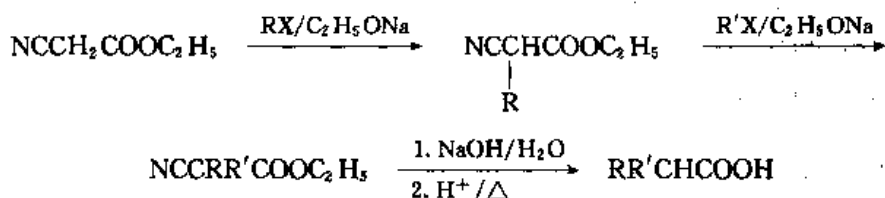
例二 若用二卤化物作烃化剂时，当两份丙二酸酯与一份二卤化物反应，继而水解脱羧，则生成二元酸；当使用一份丙二酸酯，则可得环烷羧酸^[2]。



参 考 文 献

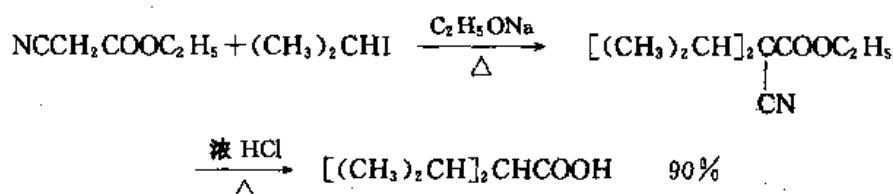
1. Ikan R et al. *J. Org. Chem.* 1971, **36**, 3944
Reid E E, Ruhoff R. *Org. Synth. Coll. Vol.* II, 1943, 474
2. Jones R G. *J. Amer. Chem. Soc.* 1947, **69**, 2350
Cason J, Allen C F. *J. Org. Chem.* 1949, **14**, 1036
Mariella R P, Raube R. *Org. Synth. Coll. Vol.* 4. 1963, 288
Heisig G B, Stodola F H. *Org. Synth. Coll. Vol.* 3. 1955, 213

9.2.7 法 α -氰乙酸酯的水解脱羧

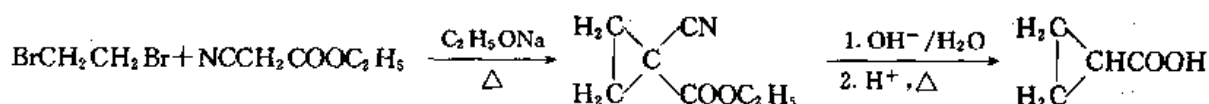


与丙二酸酯类似，具有活性亚甲基的氰乙酸酯，易发生烃化反应，生成 α -烷基或 α,α -二烷基取代的氰乙酸酯，进一步水解、失羧，亦可得到羧酸。

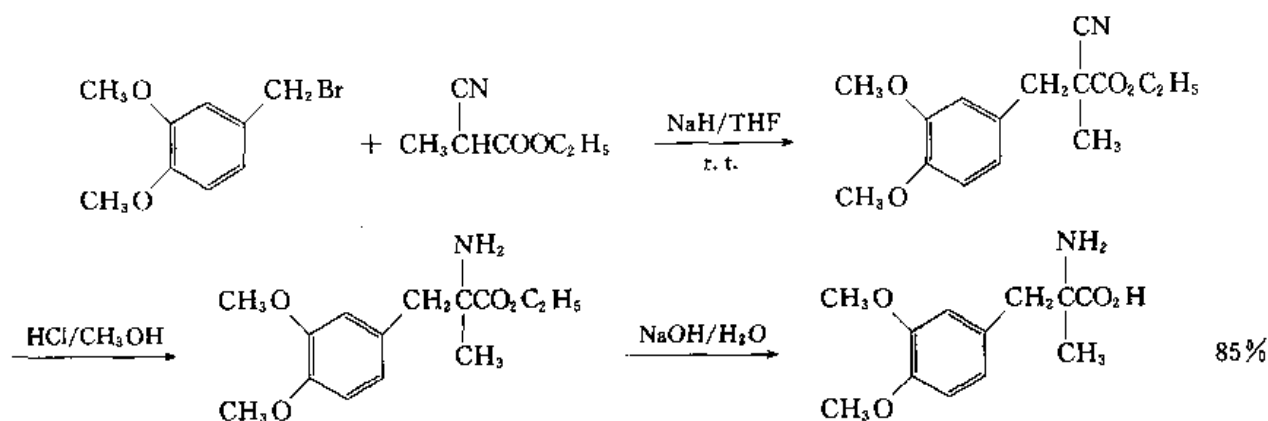
例一 由氰乙酸酯和2-碘丙烷合成双异丙基取代的乙酸^[1]。



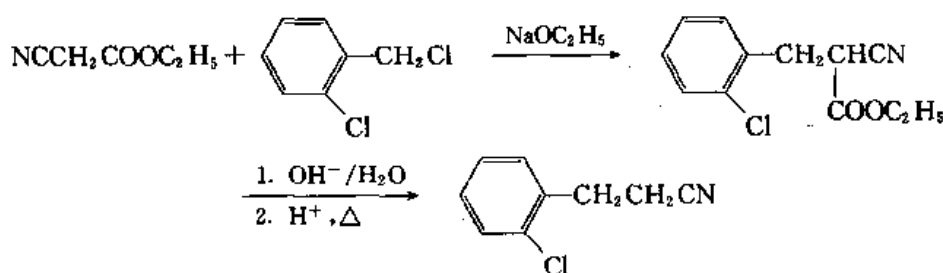
例二 若用1,2-二溴乙烷作烃化试剂发生上述反应，则可得环丙烷羧酸^[2]。



例三 α -烷基氰乙酸酯与氯化氢-甲醇溶液共热，则可形成 α -氨基酯，由它发生水解，则得 α -氨基酸^[3]。



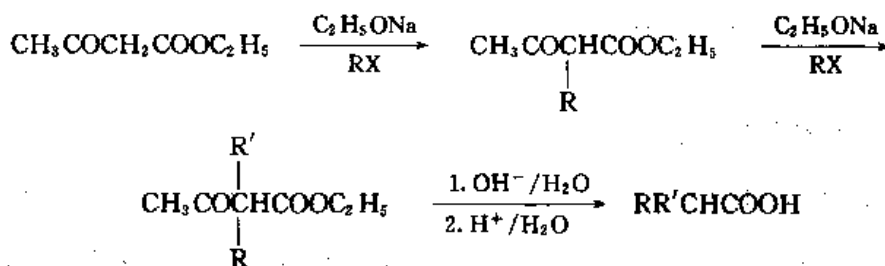
例四 若控制 α -烷基取代的氰乙酸酯的水解, 有时可获得腈而不是羧酸, 如邻氯苯丙腈的合成^[4]。



参 考 文 献

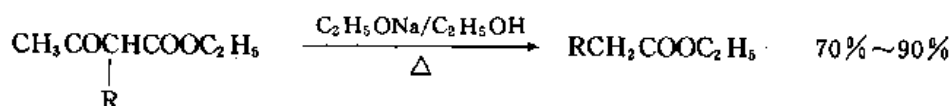
- 1 Braun J, Fischer F. *Ber.* 1933, **66**: 101
- 2 Jones L W, Scott A W. *J. Amer. Chem. Soc.* 1922, **44**: 407
- 3 Suzuki M et al. *Chem. and. Ind.* 1972, 687
- 4 Skorez J A, Kaminski F E. *Org. Synth.* 1968, **48**: 53

9.2.8 法 β -酮酸酯的碱性裂解 (乙酰乙酸乙酯合成法)

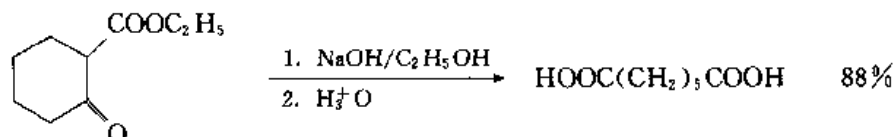


β -酮酸酯的酸性水解是合成酮的重要方法。但若将 β -酮酸酯在浓碱中加热, 则裂解成羧酸。然而, 在碱性裂解过程中不可避免地伴随着形成酮的水解作用, 因此获得羧酸的产率往往不高。一般而言, 碱的浓度显著影响生成羧酸的产率。例如当 α -丁基乙酰乙酸乙酯裂解时, 当碱的浓度由 60% 降低至 28%, 则生成乙酸的产率由 60% 下降至 50%。此外, α -取代基的结构亦影响酸的产率。例如, α, α -二烷基乙酰乙酸乙酯中烷基的支链越多, 则越有利于成酸裂解^[1]。

例一 α -烷基取代的乙酰乙酸乙酯易由乙酰乙酸乙酯经烃化反应制得, 它与乙醇钠/乙醇溶液共热, 即得羧酸酯^[2]。

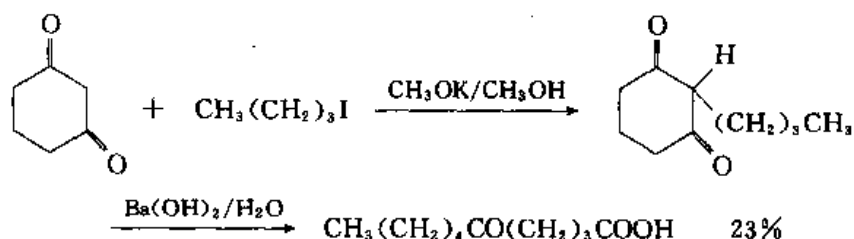


例二 2-乙氧羰基环己酮在碱作用下, 发生开环裂解是合成庚二酸的良好方法^[3]。

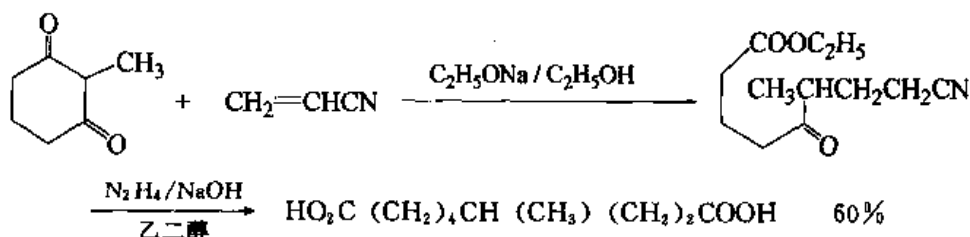


含有活性亚甲基的 β -二酮亦易进行烃化反应, 生成的 α -烷基或 α,α -二烷基取代 β -二酮, 它们进行上述类似的碱性水解, 是合成酮酸、二元羧酸的有效方法。

例一 由 1,3-环己二酮与 1-碘丁烷合成 5-癸酮酸^[4]。



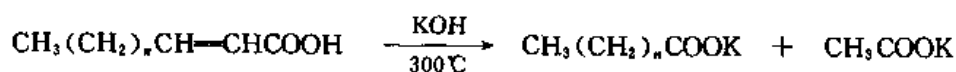
例二 由 1,3-环己酮合成长链脂肪二元酸, 4-甲基壬二酸^[5]。



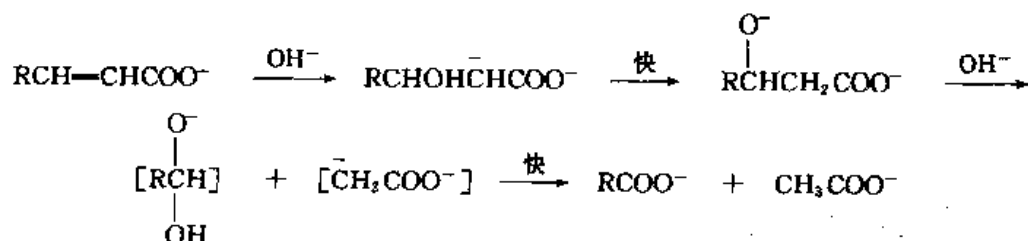
参 考 文 献

- 1 Benfrow W B, Walker G B. *J. Amer. Chem. Soc.* 1948, **70**, 3957
- 2 Ritter J J, Kaniecki J. *J. Org. Chem.* 1962, **27**, 622
- 3 Snyder H R et al. *Org. Synth. Coll. Vol.* 2, 1943, 531
- 4 Sietter H, Dierichs W. *Ber.* 1952, **85**, 61
- 5 Sietter H, Coenen M. *Ber.* 1954, **87**, 990

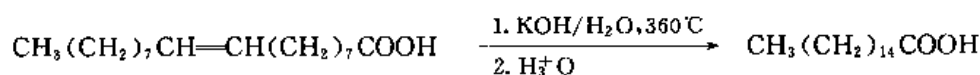
9.2.9 法 长链不饱和酸的碱裂解 (Varrentrapp 反应)



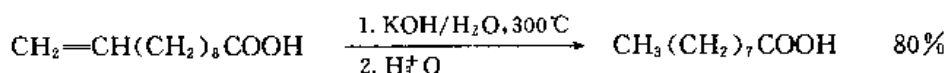
长链不饱和酸与氢氧化钠 (钾) 及少量水共热则裂解成羧酸。本法不仅适用于 α,β -不饱和酸的裂解, 对于双键处于其他位置的烯酸亦可发生裂解, 但有时会有双键的转移。其反应过程是氢氧根负离子首先对 α,β -不饱和酸进行亲核加成, 继而发生逆向醇醛缩合反应, 生成两分子羧酸^[1]。



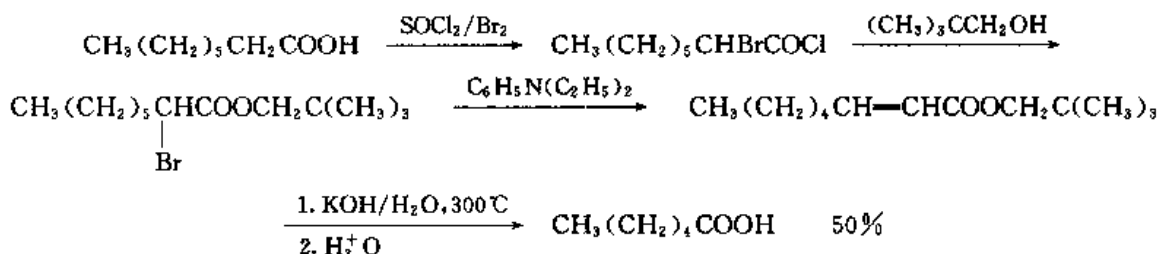
例一 油酸在少量水存在下与氢氧化钾共热, 首先发生双键转移, 生成 α,β -不饱和酸, 再进一步水解成软脂酸^[2]。



例二 由 10-十一烯酸合成壬酸^[3]。



例三 利用下列降解程序，可将羧酸的碳链缩短两个碳原子^[4]。



参 考 文 献

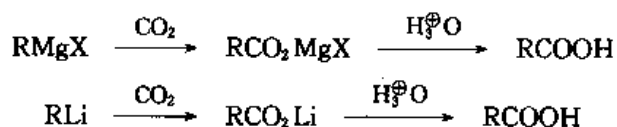
- 1 Bonner W A, Rewick R T. *J. Amer. Chem. Soc.* 1962, **84**: 2334
- 2 Varrentrapp P. *Ann.* 1940, **35**: 196
- 3 Linstead P et al. *Tetrahedron*. 1960, **8**: 221
- 4 Hunter G D, Popjak G. *Biochem. J. Tetrahedron*. 1951, **50**: 163

9.3 羧化及羰化反应

多种化合物可藉羧化或羰化的方法引入羧基，这是合成羧酸的另一类重要的方法。就反应机理而言，其一是一些碳负离子化合物或带负电的质点（如有机金属化合物、酚钠等）对二氧化碳及其衍生物进行亲核反应而达到羧化的目的，称为羧化反应。另一途径是醇、烯、炔在强酸作用下形成碳正离子，继而对一氧化碳进行亲电进攻生成羧酸，称为羰化反应。

有机金属化合物与二氧化碳的羧化反应是多种卤化物转变成羧酸的重要方法（9.3.1法）。活性亚甲基化合物在碱作用下生成烯醇负离子，继而与二氧化碳发生亲核反应，结果是活性亚甲基化合物的活性氢被羧酸所取代（9.3.2法）。芳烃与光气或草酰氯的直接羧化可用于芳酸的合成（9.3.3法）。酚盐与二氧化碳的羧化是合成羟基芳香酸的重要方法（9.3.4法）。在金属羰基化合物存在下卤代烃与一氧化碳的羰化反应是合成羧酸的新方法（9.3.5法）。醇叔烷烃与一氧化碳的羰化特别适用于叔烷基取代羧酸的合成（9.3.6法；9.3.7法）。烯烃与一氧化碳、水的氢羧化反应是工业上合成羧酸的重要方法（9.3.8法）。

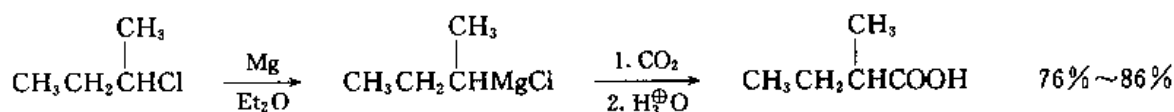
9.3.1 法 有机金属化合物与二氧化碳的羧化



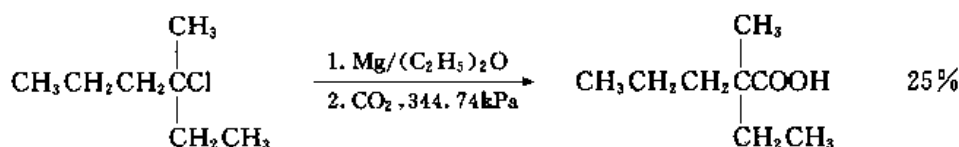
有机金属化合物的羧化反应是卤化物转变成增加一个碳原子羧酸的有效方法。有机镁试剂是常用的有机金属试剂，但近年来有机锂试剂的应用日渐广泛^[1]。一般而言有机锂试剂比镁试剂更活泼，但反应条件也比较苛刻，通常反应在氮气保护下和严格的无水条件下进行。一般操作是将二氧化碳通入到冰冷的有机金属化合物的醚溶液中，或将有机金属化合物的醚溶液注入干冰中。反应的主要副产物是对称酮和叔醇。伯卤代烃、仲卤代烃形成的有机镁试剂可顺利地进行羧化反应，形成相应的羧酸。叔卤代烃制备有机镁试剂时，易发生 Wurtz 偶

联反应^[2]，且叔烷基有机镁试剂与二氧化碳反应需要在加压下进行，所以一般产率不高^[3]。

例一 将二氧化碳通入冷至 $-5\sim-12^{\circ}\text{C}$ 的氯化仲丁基镁的醚溶液中，即生成2-甲基丁酸^[4]。

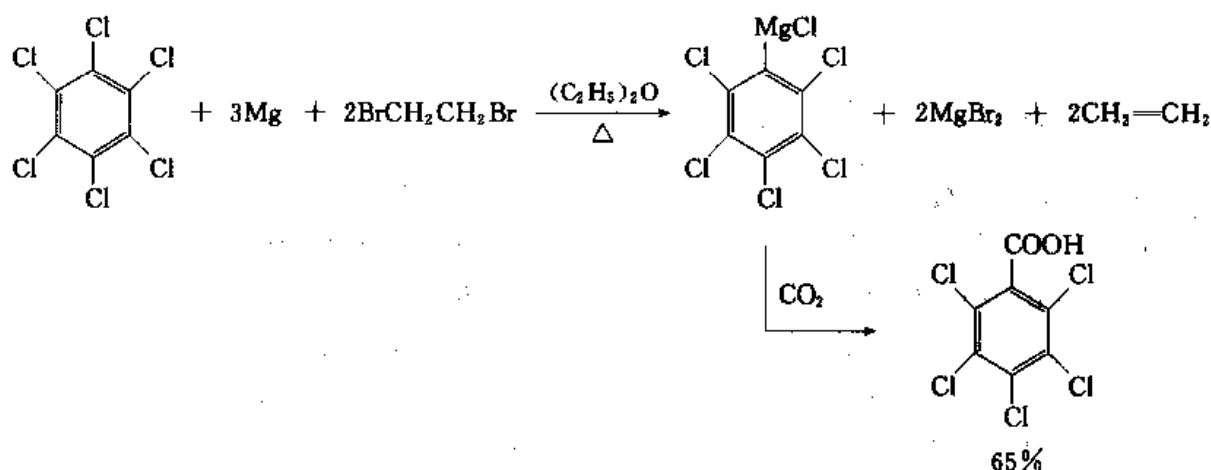


例二 叔卤代烃形成的有机镁试剂若在常压下通入二氧化碳或与干冰反应，羧酸的产率很低。若在加压下与二氧化碳反应，则能得到适当产率的羧酸^[3]。



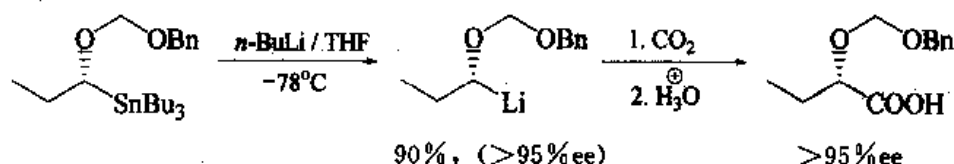
芳基镁试剂与二氧化碳反应生成芳酸。对于活性较差的芳卤，往往不能直接与镁反应，生成相应的有机镁试剂，则可采用较活泼的锂制成锂试剂，再进行羧化。或可利用二溴乙烷作促进剂，使不活泼的芳卤能顺利形成有机镁试剂^[4,5]。

例 在二溴乙烷存在下，六氯苯能顺利地与镁反应，形成有机镁试剂，再通入二氧化碳，生成五氯苯甲酸^[6]。

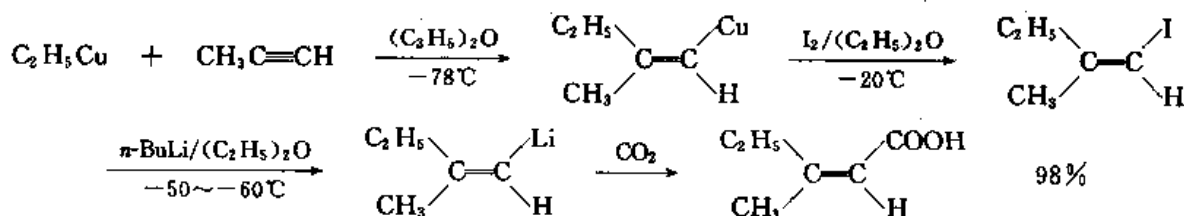


有机锡化物与烷基锂反应，可形成相应的有机锂化物。继而与二氧化碳反应，形成羧酸。

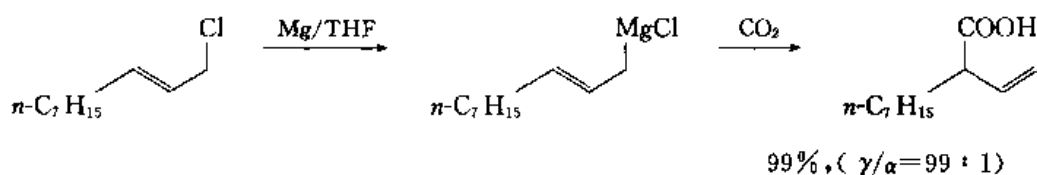
例一 α -苄基甲氧基丁酸的合成^[7]。



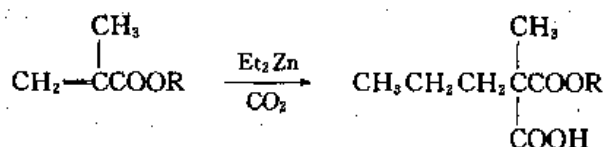
例二 乙烯基卤化物与烷基锂反应生成的乙烯基锂化物发生羧化反应，生成 α,β -不饱和酸。若为立体异构的乙烯基卤化物，则可立体定向合成 α,β -不饱和酸。如Z-3-甲基-2-戊烯酸的合成^[8]。



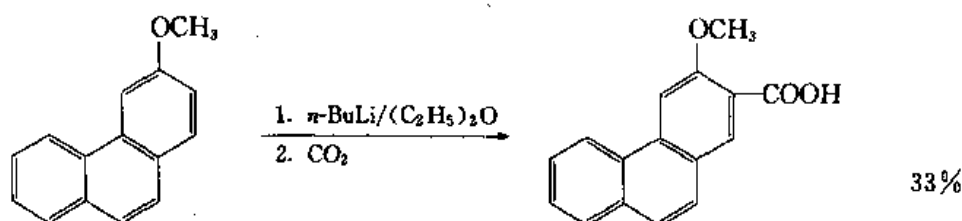
例一 利用 3-正庚基取代的烯丙基镁试剂与二氧化碳进行羧化反应, 可合成 α -正庚基的 3-丁烯酸^[9]。


$$\text{CH}_3\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{Cl} \xrightarrow[-78^\circ\text{C}]{\text{Ba}^+/\text{THF}} \xrightarrow[-78^\circ\text{C}]{\text{CO}_2} \text{CH}_3\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{COOH}$$

例 二乙基锌与丙烯酸酯在二氧化碳存在下反应^[11]。



例一 3-甲氧基菲与丁基锂在乙醚中金属化，继而与二氧化碳反应，即生成 3-甲氧菲-2-甲酸^[12]。

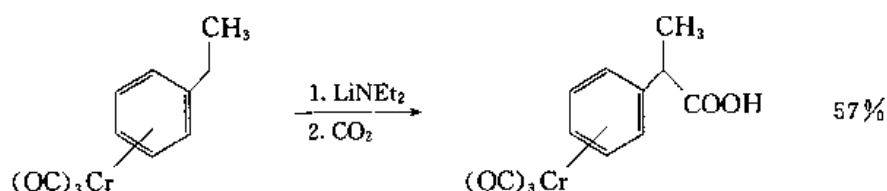

$$\text{C}_6\text{H}_5\text{X} \xrightarrow[\text{3. H}^+]{\text{1. (i-Pr}_2\text{N)}_2\text{Mg, 2. CO}_2} \text{C}_6\text{H}_4\text{XCOOH}$$

X = COOR, CONR₂

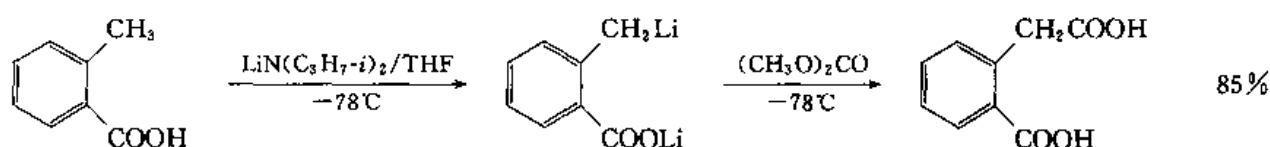
$$\text{R-C}_6\text{H}_5 \xrightarrow[\text{THF}]{n\text{-BuLi}/t\text{-BuOK}} \text{R-C}_6\text{H}_4\text{-K} \xrightarrow{\text{CO}_2} \text{R-C}_6\text{H}_4\text{-COOH} \quad 60\% \sim 85\%$$

= HF, CF₃

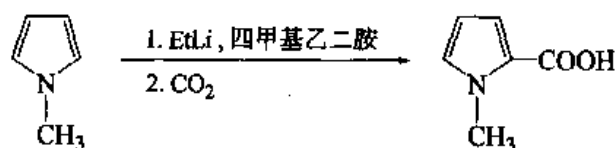
391



例五 邻甲苯甲酸与二异丙基氨基锂反应形成的二锂盐中间体，用碳酸二甲酯进行羧化，高产率地生成邻羧基苯乙酸^[16]。

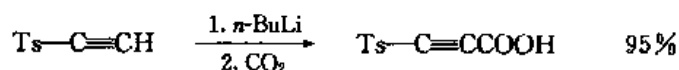


例六 芳杂环化合物同样能发生金属化反应和进一步的羧化反应^[17]。

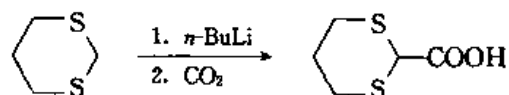


许多具有较强酸性C—H键的化合物亦可与丁基锂形成相应的锂盐，继而进行羧基化，亦可合成羧酸^[18~20]。

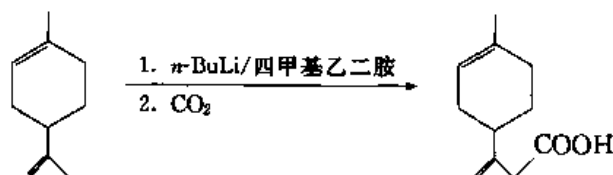
例一 具有较强酸性的末端炔烃极易发生金属化和羧化反应^[18]。



例二 1,3-二硫代环己烷能顺利地发生金属化及羧化反应^[19]。



例三 在四甲基乙二胺存在下，丁基锂可使烯丙基位发生金属化反应，继而羧化，生成β,γ-不饱和酸^[20]。

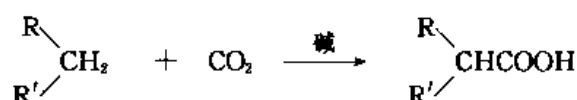


参 考 文 献

- 1 Jones R G, Gilman H. *Org. Reactions*. 1951, 6; 339
Gilman H, Morton J W. *Org. Reactions*. 1959, 8; 258
- 2 Shuerch C, Huntress E H. *J. Amer. Chem. Soc.* 1948, 70; 2824
- 3 Mustafa A. *J. Amer. Chem. Soc.* 1949, 71; 1877
- 4 Gilman H et al. *J. Amer. Chem. Soc.* 1933, 55; 1258
- 5 Pearson D E et al. *J. Org. Chem.* 1959, 24; 504
- 6 Pearson D E, Cowan D. *Org. Synth. Coll. Vol.* 5. 1973, 890
- 7 Chan P C M, Chong J M. *Tetrahedron Lett.* 1990, 31; 1985
- 8 Kobrich G, Stober I. *Ber.* 1970, 103; 2744
Cahiez G et al. *Synthesis*. 1976, 245
- 9 Yanagisawa A, Habaue S, Yamamoto H. *J. Amer. Chem. Soc.* 1991, 113; 8955
Yanagisawa A, Yasue K, Yamamoto H. *Synlett*. 1992, 593

- 10 Yanagisawa A, Yasue K, Yamamoto H. *Org. Synth.* 1996, **74**: 178
- 11 Komatsu M, Aida T, Inoue S. *J. Amer. Chem. Soc.* 1991, **113**: 8492
- 12 Broadbudd C D. *J. Org. Chem.* 1970, **35**: 10
- 13 Eaton P E, Lee C H, Xiong Y. *J. Amer. Chem. Soc.* 1989, **111**: 8016
- 14 Schlosser M, Katsoulos G, Takagishi S. *Synlett.* 1990, 747
Schlosser M, Choi J H, Takagishi S. *Tetrahedron.* 1990, **46**: 5633
- 15 Kalinin N V, Cherepanov I A, Moiseev S K. *Mendeleev. Commun.* 1992, 113
- 16 Hauser F M, Rhee R. *Synthesis.* 1977, 245
- 17 Gips N, Gronowitz S. *Acta. Chem. Scand.* 1971, **25**: 2596
- 18 Corey E J, Fuchs P L. *Tetrahedron Lett.* 1972, 3769
Corey E J, Jardine P D S, Mohri T. *Tetrahedron Lett.* 1988, **29**: 6409
Labbe E, Dunach E, Perichon J. *J. Organomet. Chem.* 1988, **353**: c51
- 19 Page P C B, Vanniel M B, Procter J C. *Tetrahedron.* 1989, **45**: 7643
- 20 Crawford R J et al. *J. Amer. Chem. Soc.* 1972, **94**: 4298

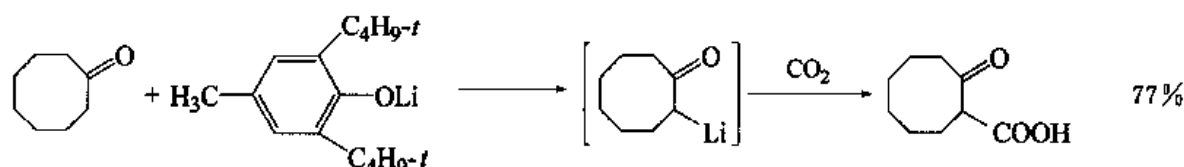
9.3.2 法 活性亚甲基化合物与二氧化碳的羧化



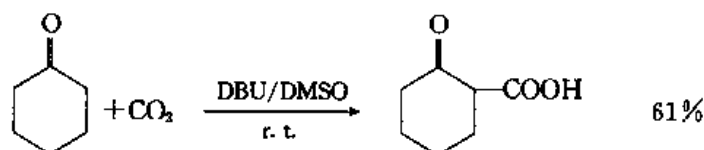
R, R' = COR², COOR², CN 等

具有活性 α -氢的酮、酸及衍生物与丁基锂、氨基钠及醇钠等有机碱反应，形成 α -金属盐，进一步与二氧化碳反应，生成 β -酮酸、 β -二元酸及其衍生物。

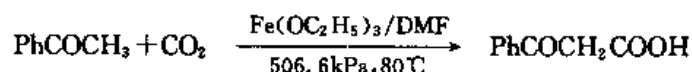
例一 环辛酮与 4-甲基-2,6-二叔丁基苯酚锂反应，能顺利形成锂盐，继而与二氧化碳反应，生成相应的 β -酮酸^[1]。



例二 在含氮有机碱-1,8-偶氮双环 [5.4.0] -十一-7-烯存在下，酮于二甲基亚砜中通入二氧化碳，即可顺利发生羧化^[2]。

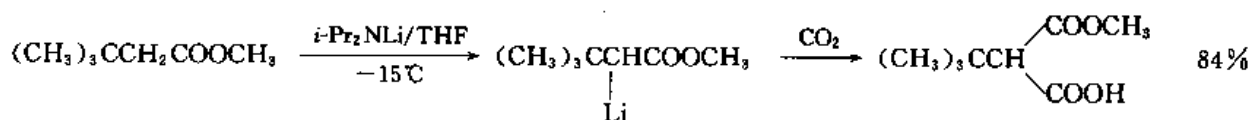


例三 在三乙氧基铁存在下，酮可与二氧化碳顺利发生羧化反应。三乙氧基铁的催化作用与二氧化碳固定有关。反应过程中可能首先发生形成碳酸酯 $\text{Fe}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3\text{OCO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ ，然后再与酮反应^[3]。

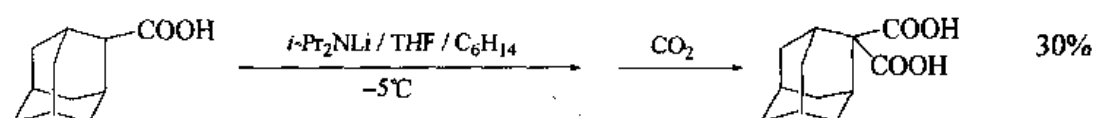


一元羧酸酯与二异丙基氨基锂反应，形成的 α -锂盐进行羧化，是合成丙二酸单酯的良好方法^[4]。

例 叔丁基丙二酸单甲酯的合成。



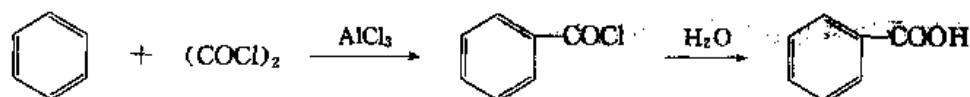
一元羧酸亦可发生类似的反应，用于合成取代丙二酸^[5]。



参 考 文 献

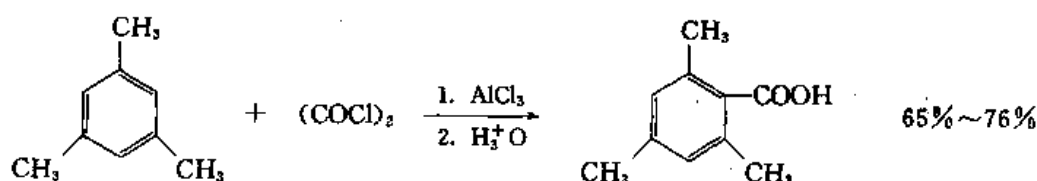
- 1 Corey E J, Kchen R H. *J. Org. Chem.*, 1973, **38**, 4086
- 2 Haruki E et al. *Chem. Lett.* 1974, 427
- 3 Ito T, Takami Y. *Chem. Lett.* 1974, 1035
- 4 Reiffer S et al. *Tetrahedron Lett.* 1971, 3001
- 5 Reiffer S et al. *Tetrahedron Lett.* 1971, 2339

9.3.3 法 芳烃的直接羧化 (Friedel-Crafts 反应)

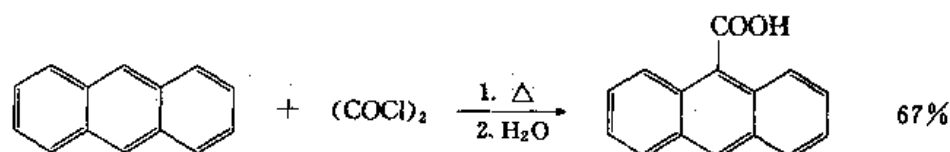


在 Lewis 酸如三氯化铝的催化下，芳烃可与光气或草酰氯反应，继而水解，则可在芳环上直接导入羧基。由于反应过程是酰基正离子对芳核进行的亲电进攻，因此若芳环上的取代基能增加芳环的电子云密度，则有利于反应的进行。活泼的芳烃，甚至不需催化剂即可顺利反应。

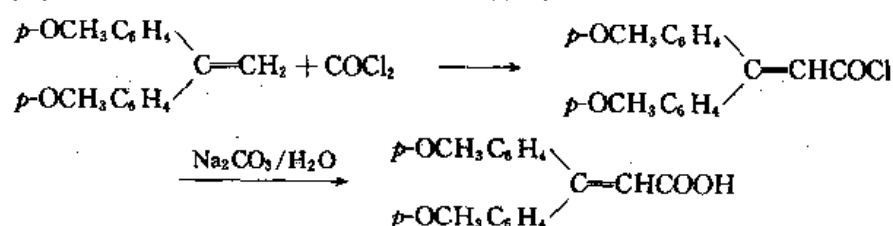
例一 在三氯化铝催化下，1,3,5-三甲苯与草酰氯于 10~15°C 反应，以良好产率生成 2,4,6-三甲基苯甲酸。此法适用于多种烃基取代的芳酸的合成^[1]。

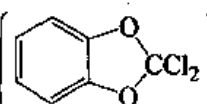


例二 蒽与草酰氯在硝基苯中回流，继而用稀碱水解，即得 9-蒽甲酸^[2]。

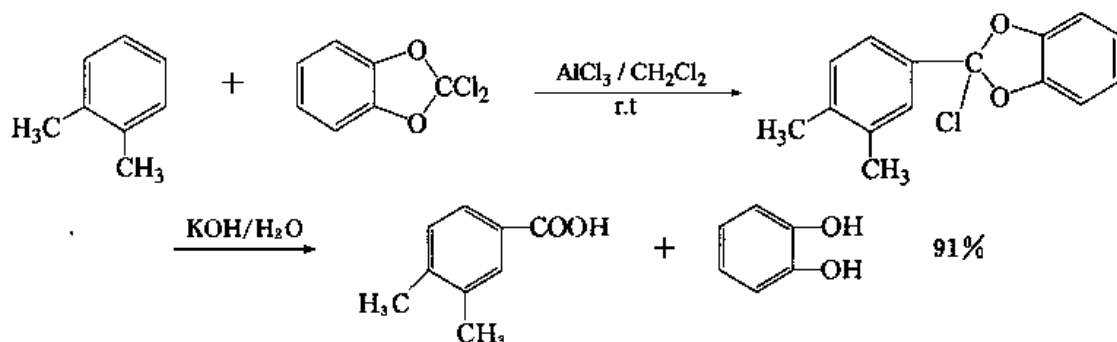


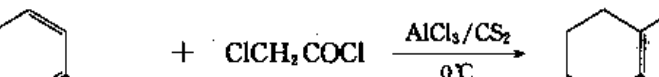
1,1-二芳乙烯与光气反应时，乙烯基的氢首先被取代，是合成 β,β -二芳基取代丙烯酸的良好方法。如 β,β -二(对甲氧基苯基)丙烯酸的合成^[3]。



除光气和草酰氯外，邻苯二酐二氯亚甲醚 、氯乙酰氯、三氯乙酰氯等

亦是有效的羧化试剂。

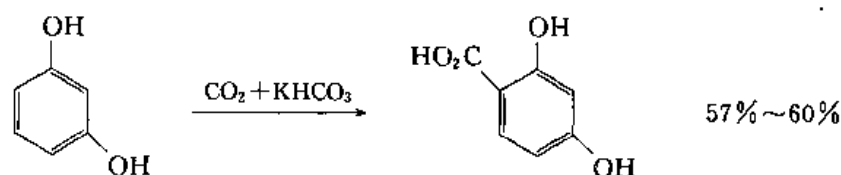
$$\text{C}_6\text{H}_4\text{O}_2\text{C=O} + \text{PCl}_5 \xrightarrow{130^\circ\text{C}} \text{C}_6\text{H}_4\text{O}_2\text{CCl}_2 + \text{POCl}_3 \quad 85\%$$



Oc1cccc2c(c1)CCCC2.ClC(=O)CCl>[AlCl3].[CS2], 0^\circ\text{C}>O=C(O)c1cccc2c(c1)CCCC2

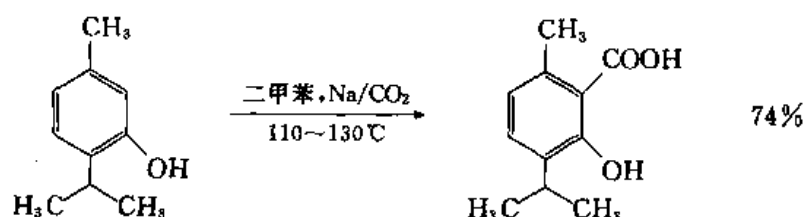
- 1 Sokol P E. *Org. Syn. Coll.* Vol. 5. 1973, 705
- 2 Latham H G et al. *J. Amer. Chem. Soc.* 1948, **70**; 1079
- 3 Treibs W et al. *Ber.* 1959, **92**; 1216
- 4 Bergmann F et al. *J. Amer. Chem. Soc.* 1948, **70**; 1612
- 5 Gross H et al. *Ber.* 1963, **96**; 1382
- 6 Alfaro I et al. *Tetrahedron*. 1970, **26**; 201
- 6 Bonjouklian R. *Synth. Commun.* 1985, **15**; 711

酚比芳烃易于发生亲电取代反应，甚至二氧化碳亦可与酚钠进行亲电取代反应，结果是芳环上导入羧酸，是酚酸的重要合成法。反应若在较低的温度下进行，则优先形成邻位异构产物；若在较高的温度下反应，发生羧基的转移，则几乎全部生成对位异构的产物^[1]。酚的羧化反应被称为 Kolbe 反应。

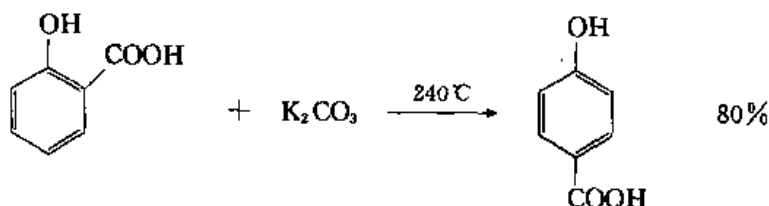
例一 间苯二酚羧化^[2]。



例二 在二甲苯中 2-异丙基-5-甲基苯酚与金属钠反应，再羧化生成 2-羟基-3-异丙基-6-甲基苯甲酸^[3]。

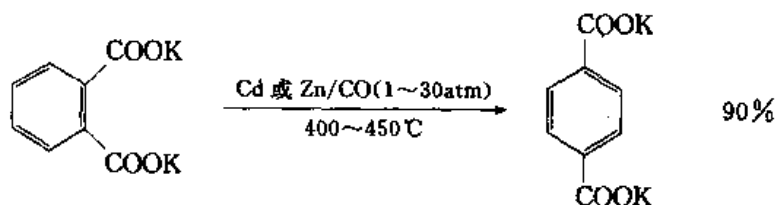


例三 水杨酸与碳酸钾于 240°C 共热，则得对羟基苯甲酸^[4]。

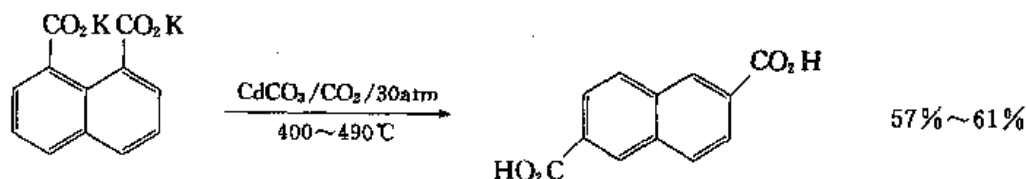


在镉或锌催化下，邻苯二甲酸钾于 400~420°C 加热，发生羧基转移，生成对苯二甲酸，其他二元芳酸如 1,8-萘二甲酸，2,2'-联苯二甲酸等亦可发生类似反应。这一反应是工业上合成对苯二甲酸的重要方法，称为 Henkel 法^[5]。

例一 在催化量的镉或锌存在下，1~30atm (1atm=101.325kPa) 二氧化碳压力下，邻苯二甲酸钾于 400~450°C 加热即转变成对苯二甲酸钾^[5]。



例二 由 1,8-萘二甲酸钾转变成 2,6-萘二甲酸^[6]。

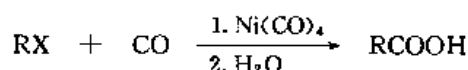


参 考 文 献

- 1 Lindsay A S, Jeskey H. *Chem. Rev.* 1957, 57: 587
- 2 Ninenstein M, Clibbens D A. *Org. Synth. Coll.* Vol. 2. 1943, 557

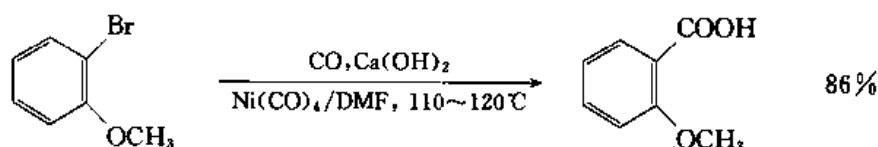
- 3 Gnaim J M et al. *J. Org. Chem.* 1991, **56**: 4525
- 4 Buchler C A, Cate W E. *Org. Synth. Coll. Vol.* 2. 1943, 341
Rostron A J, Spivey A M. *J. Chem. Soc.* 1964, 3092
Yasuhara Y, Nogi T. *J. Org. Chem.* 1968, **33**: 4512
- 5 Raecke B. *Angew. Chem.* 1958, **70**: 1
- 6 Ogata K, Shimosuta K. *化学*. 1969, **24**: 1025

9.3.5 法 卤代烃与一氧化碳的羰化

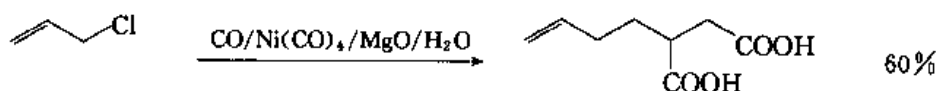


在过渡金属催化下, 卤代烃可与一氧化碳进行羰化反应, 生成羧酸。常用的催化剂为羰基镍、羰基钴、羰基铁以及钯等。卤代烃的活性为 $\text{RI} > \text{RBr} > \text{RCl}$ 。

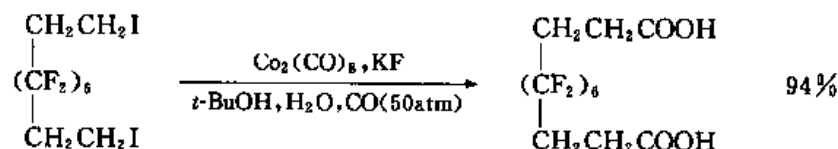
例一 在四羰基镍及氢氧化钙催化下, 邻甲氧基溴代苯在二甲基甲酰胺中与 1atm 的一氧化碳于 110~120℃ 反应, 生成邻甲氧基苯甲酸^[1]。



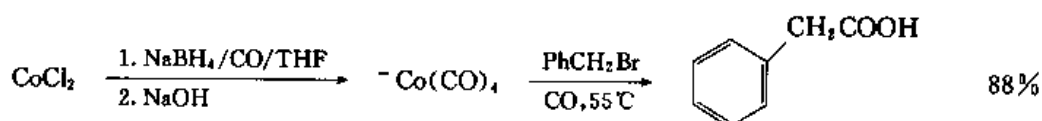
例二 烯丙基卤化物在水溶液中发生羰基化反应, 生成烯丙基取代的丁二酸^[2]。



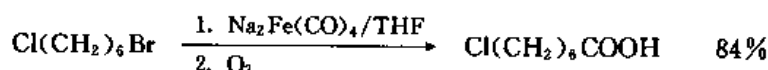
例三 在八羰基二钴的催化下, 转化卤代烃成羧酸^[3]。



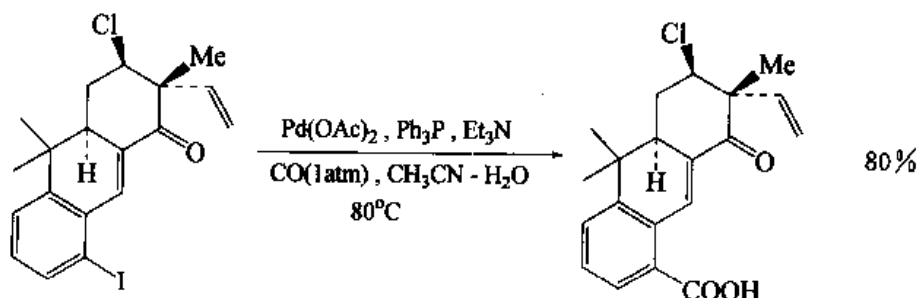
例四 在羰基钴的阴离子作用下, 卤代烃的羰化可在较温和的反应条件下进行。如由苄溴羰化成苯乙酸^[4]。



例五 由于溴代烃与四羰基铁二钠的反应速率比相应的氯代烃快 10000 倍以上, 因此可以进行选择性羰化, 如 ω -氯代庚酸的合成^[5]。

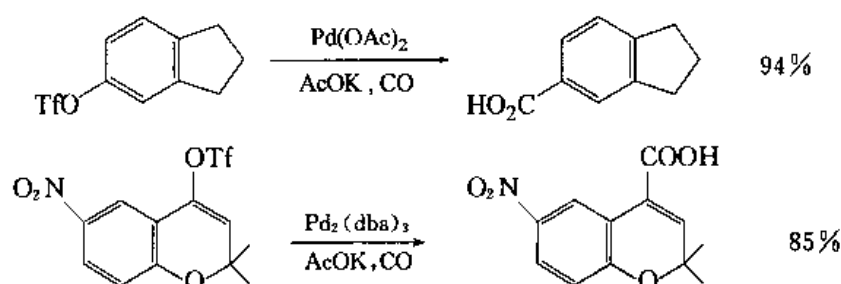


例六 钯催化剂的应用, 使卤代烃的羰基化在十分温和的条件下进行^[6]。



例七 三氟甲磺酸酯是比卤代烃更活泼的一种易发生羰化的起始原料, 借以方便地转化

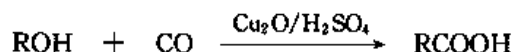
成羧酸^[7]。



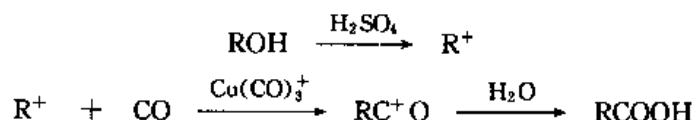
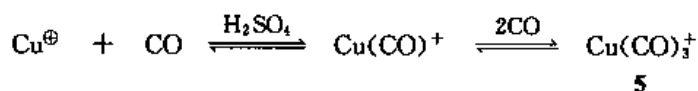
参 考 文 献

- 1 Cassar L, Foa M. *J. Organomet. Chem.* 1973, **51**: 381
- 2 Chiusoli G P, Merzoul S. *Chem. Commun.* 1971, 522
- 3 Urata H et al. *J. Org. Chem.* 1991, **56**: 4320
Urata H et al. *J. Org. Chem.* 1991, **56**: 4996
Zucchi C et al. *Organometallics*. 1996, **15**: 3222
- 4 Satyanarayana N, Periacamy M. *Tetrahedron Lett.* 1987, **28**: 2633
- 5 Collman J P et al. *J. Amer. Chem. Soc.* 1973, **95**: 249
- 6 Fukuyama T, Chen X. *J. Amer. Chem. Soc.* 1994, **116**: 3125
- 7 Koga H et al. *Tetrahedron Lett.* 1995, **36**: 87
Caechi S, Lupi A. *Tetrahedron Lett.* 1992, **33**: 3939

9.3.6 法 醇与一氧化碳的羰化

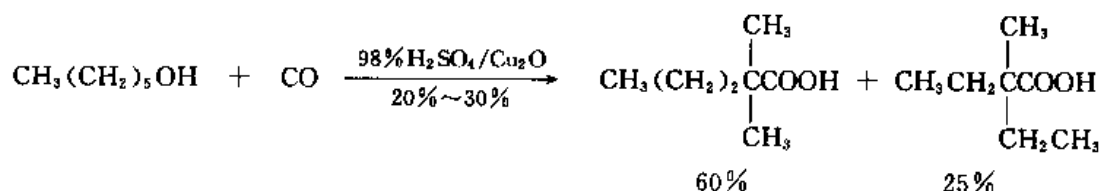


醇进行羰化反应，亦是合成增加一个碳原子羧酸的实用方法。常用的羰化试剂为一氧化碳、甲酸等。在羰酰镍存在下，醇与一氧化碳反应可合成羧酸，但需要较高的温度和压力。若在催化量的氧化亚铜存在下，醇在98%的硫酸中与一氧化碳在室温、常压下既能顺利发生羰化反应，生成叔烷基取代的甲酸。反应过程中氧化亚铜与一氧化碳在浓硫酸中形成不稳定的三羰基铜(5)，它是醇进行羰化的有效催化剂。醇在浓硫酸存在下首先形成碳正离子，继而在三羰基铜(5)的催化下与一氧化碳发生羰化反应生成羧酸。



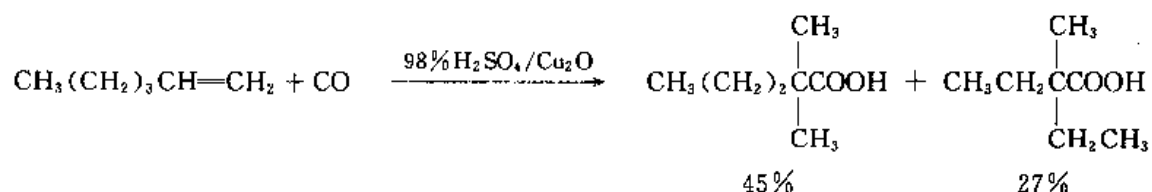
由于反应通过碳正离子中间体进行的，因此反应过程会发生碳链重排，伯、仲、叔醇反应时均生成叔烷基取代的甲酸。

例一 正己醇进行上述反应时，生成2,2-二甲基戊酸和2-甲基-2-乙基丁酸的混合物^[1]。

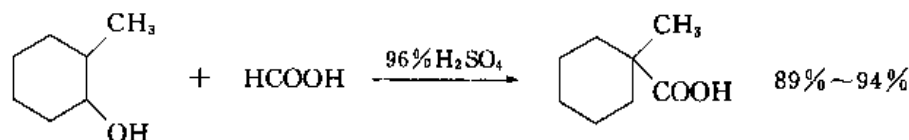


例二 烯烃与浓硫酸加成亦可形成碳正离子中间体，因此，烯烃亦能发生上述类似的反

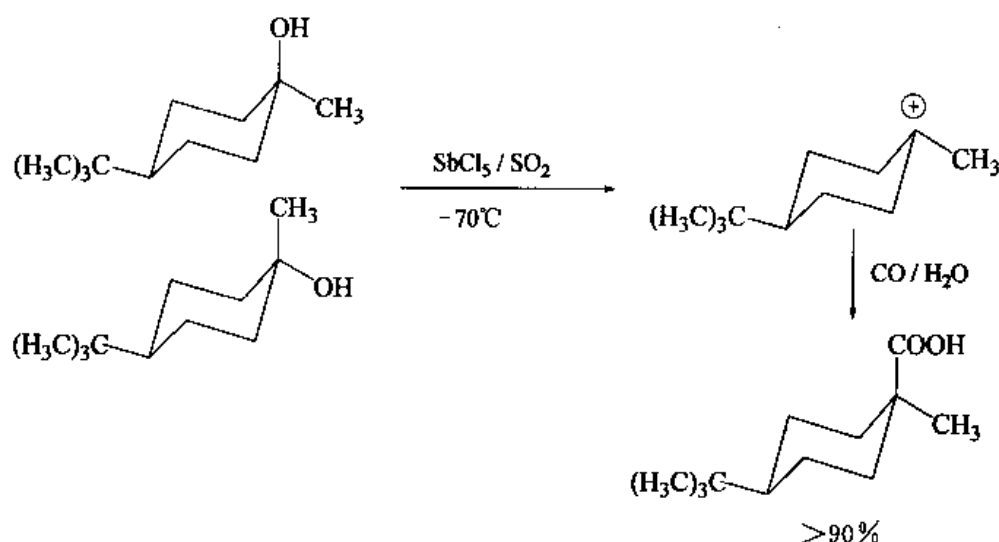
应, 生成羧酸^[2]。



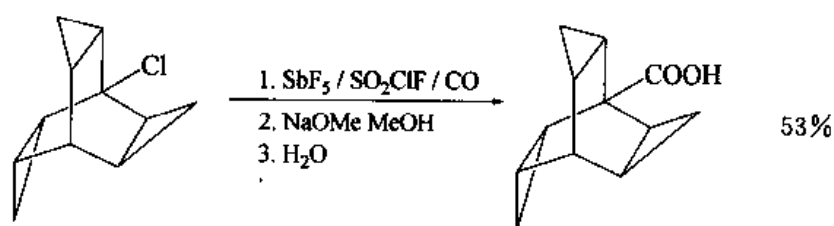
例三 2-甲基环己醇在 96% 硫酸中与甲酸反应, 高产率地生成 1-甲基环己烷羧酸^[3]。



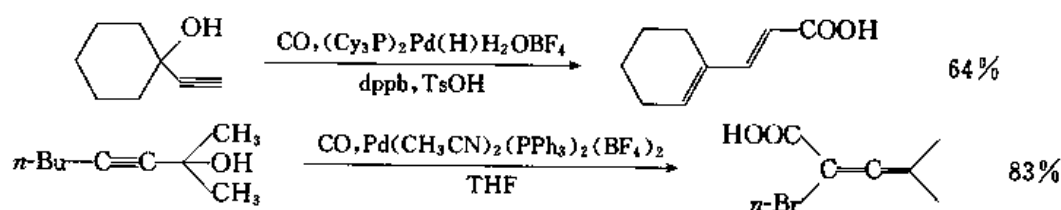
例四 在 Lewis 酸, SbCl_5 催化下顺-或反-1-甲基-4-叔丁基环己醇在液态二氧化硫中进行羧化反应, 生成顺式构型的羧酸^[4]。



例五 在 Lewis 酸催化下, 叔卤代烃易形成碳正离子中间体, 在此条件下, 亦能发生羧化生成羧酸^[5]。



例六 在钯催化剂存在下, 炔丙醇与一氧化碳发生羧化可生成共轭羧酸^[6]或丙二烯基羧酸^[7]。



参 考 文 献

- 1 Souma Y, Sano H. *Bull. Chem. Soc. Jap.* 1973, **46**: 3237
- 2 Souma Y et al. *J. Org. Chem.* 1973, **38**: 3633

Souma Y et al. *J. Org. Chem.* 1973, **38**, 2016

3 Haaf W. *Org. Synth. Coll.* Vol. 5, 1973, 739

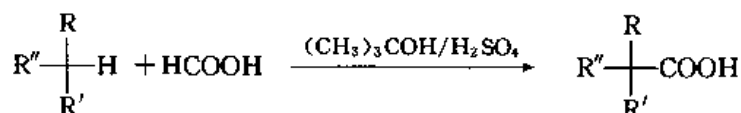
4 Yoshimura M et al. *Bull. Chem. Soc. Jap.* 1973, **46**, 2164

5 Demeijere A, Schallner O. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1973, **12**, 399

6 Huh K T, Orii A, Alper H. *J. Org. Chem.* 1993, **58**, 6956

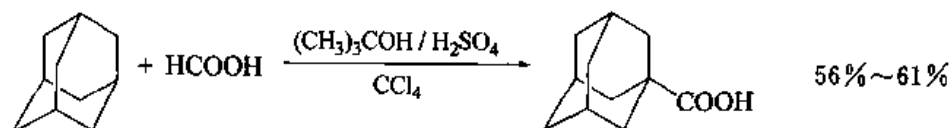
7 Matsushita K et al. *Tetrahedron Lett.* 1994, **35**, 3889

9.3.7 法 叔烷烃的羧化 (Koch-Haff 反应)

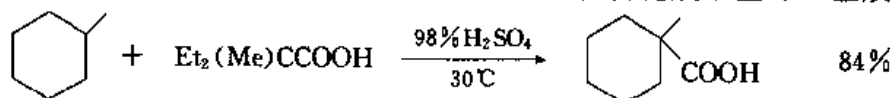


叔丁醇与浓硫酸作用形成碳正离子。它可夺取叔烷烃 (R_3CH) 的氢, 产生新的叔碳正离子, 它可与由甲酸形成的一氧化碳进行羧化, 生成羧酸^[1]。

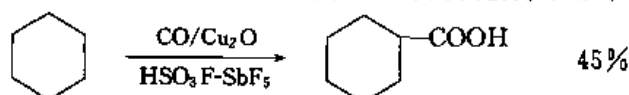
例一 金刚烷、甲酸、叔丁醇和 96% 硫酸在四氯化碳中于 17~25℃ 反应, 生成金刚烷-1-羧酸^[2]。



例二 用甲基二乙基乙酸作羧化试剂, 由甲基环己烷转化成甲基环己基羧酸^[3]。

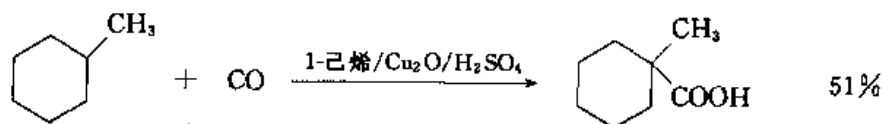


例三 在超强酸, $\text{HSO}_3\text{F-SbF}_5$ 存在下, 由环己烷转化成环己甲酸^[4]。



在烯烃存在下, 叔烷烃及环烷烃在氧化亚铜催化下, 于浓硫酸中与一氧化碳反应, 亦可生成羧酸^[5]。烯烃的作用是在浓硫酸中首先形成碳正离子, 接着与叔烷烃发生氢负离子转移, 形成叔烷基碳正离子, 然后与一氧化碳进行羧化。

例 在 1-己烯存在下, 甲基环己烷在氧化亚铜催化下于浓硫酸中一氧化碳反应, 生成甲基环己基羧酸。



参 考 文 献

1 Koch H, Haaf W. *Angew. Chem.* 1960, **72**, 628

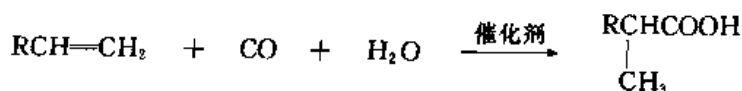
2 Koch H, Haaf W. *Org. Synth. Coll.* Vol. 5, 1973, 20

3 Lazzeri V, Jalal R, Poinas R, Gallo R. *Nouv. J. Chim.* 1992, **16**, 521

4 Souma Y, Sano H. *Bull. Chem. Soc. Jap.* 1976, 335

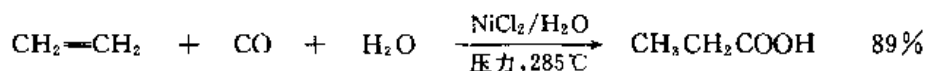
5 Souma Y, Sano H. *J. Org. Chem.* 1973, **38**, 3633

9.3.8 法 烯烃的氢羧基化 (Reppe 反应)

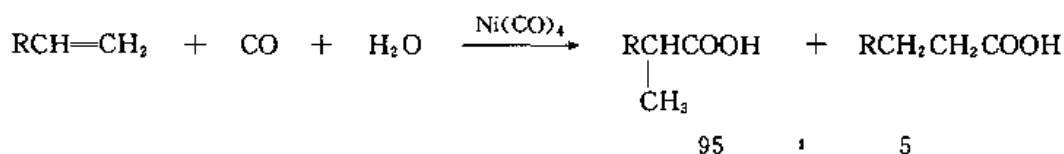


在过渡金属镍、钴、钯等催化下，烯烃与一氧化碳、水发生氢羧基化反应，生成羧酸。本合成法是由烯烃合成羧酸的重要工业方法^[1]。

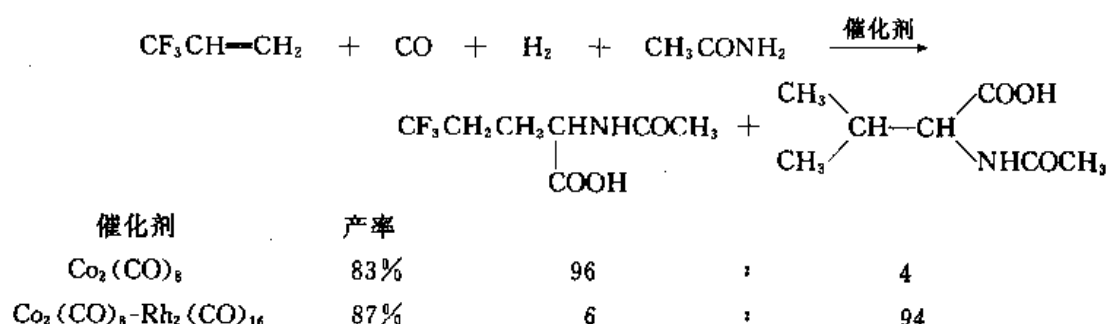
例一 在氯化镍催化下，乙烯与一氧化碳、水反应，生成丙酸^[2]。



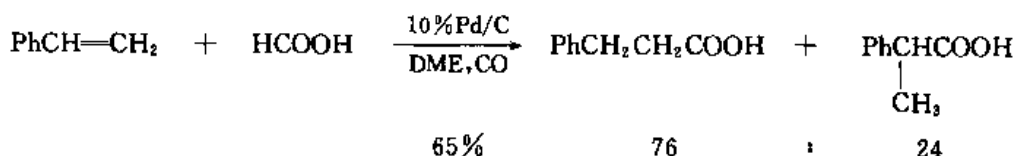
例二 在四羰基镍或五羰基铁催化下，末端烯烃进行氢羧化反应时，优先形成 α -甲基羧酸^[3]。



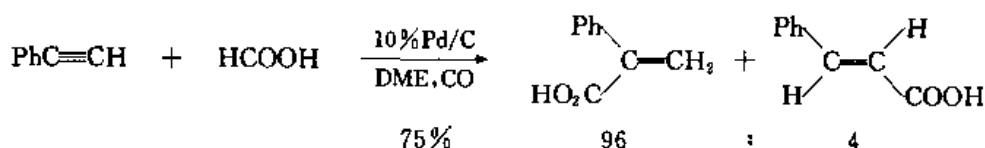
例三 若在乙酰胺存在下，烯烃与一氧化碳反应，则生成比原来烯烃多两个碳原子的 α -氨基酸^[4]。



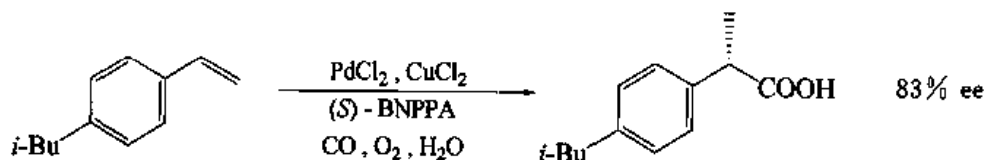
例四 钯化合物亦是烯烃氢羧化的良好催化剂。如苯乙烯在钯催化剂存在下与甲酸反应，生成苯丙酸和 α -甲基苯乙酸^[5]。



例五 炔烃也能发生类似的反应，生成 α, β -不饱和酸。如苯乙炔，在钯催化剂存在下与甲酸的反应^[5]。



例六 在手性配体存在下，烯烃的氢羧化反应，可得较高光学纯的羧酸^[6]。



例七 在控制反应条件下，共轭二烯的一个碳碳双键选择性地发生氢羧基化，生成 γ, δ -不饱和酸^[7]。



参 考 文 献

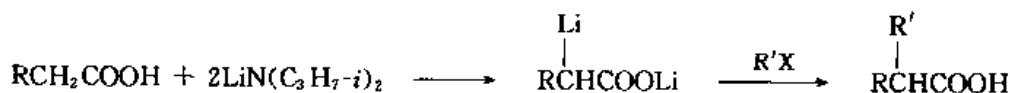
- 1 Pearson A J, Roush W. R. Handbook of Reagents for Org Syn.; Activating Agents and protecting

- Groups. New York; Jone Wiley & Sons, 1999. 299
- 2 Reppe W, Kroper H. *Ann.* 1953, **582**: 38
 - 3 Casser L et al. *Synthesis*. 1973, 509
 - Brunet J J, Neibecker D, Srivastava R S. *Tetrahedron Lett.* 1993, **34**: 2759
 - 4 Ojima I et al. *J. Amer. Chem. Soc.* 1988, **110**: 150
 - 5 El Ali B, Vasapollo G, Alper H. *J. Org. Chem.* 1993, **58**: 4739
 - El Ali B, Alper H. *J. Org. Chem.* 1993, **58**: 3595
 - 6 Alper H, Hamel N. *J. Amer. Chem. Soc.* 1990, **112**: 2803
 - 7 Vasapollo G et al. *Tetrahedron Lett.* 1994, **35**: 6203
 - Orahe H, Yoshikawa K, Sato F. *Tetrahedron Lett.* 1995, **36**: 5595

9.4 烃化反应

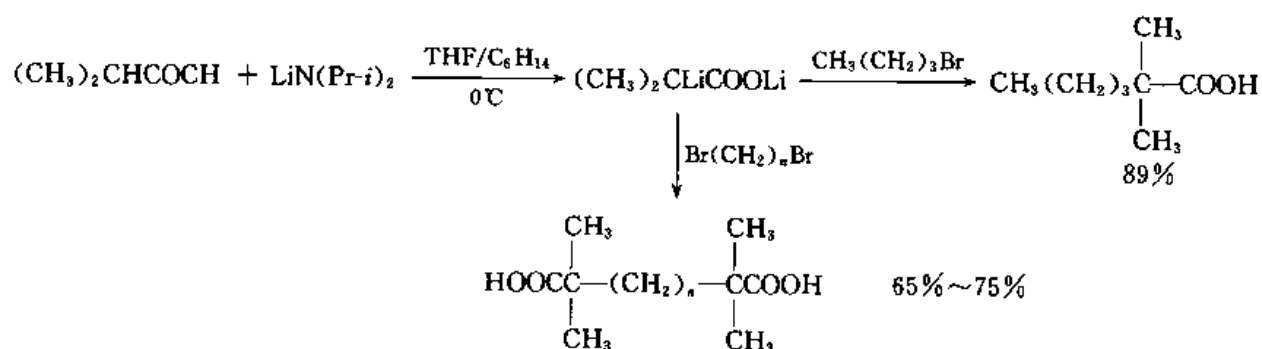
通过卤代烃的亲核取代反应形成碳-碳键的烃化方法, 亦可用于羧酸的合成。羧酸盐的直接烃化是合成羧酸有效的方法 (9.4.1 法)。芳烃与带有羧基的烃化试剂反应, 可以合成芳基取代羧酸 (9.4.2 法)。卤代烃与 1,1-二氯乙稀反应, 生成的加成物极易水解成羧酸 (9.4.3 法)。2-取代噁唑啉的烃化、水解合成羧酸的方法, 具有高产率和多样性的特点 (9.4.4 法)。烯与羧酸的自由基加成反应可以生成羧酸 (9.4.5 法)。

9.4.1 法 羧酸盐的直接烃化

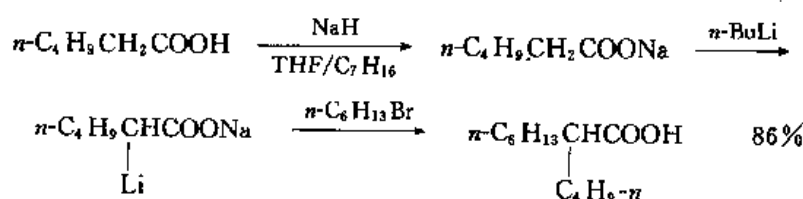


羧酸与二异丙基氨基锂作用生成羧酸二锂盐, 再与卤代烃或其他的亲电试剂反应, 是合成羧酸有效的方法。由于操作简便、副反应少、产率高等优点, 因此, 应用较广^[1]。

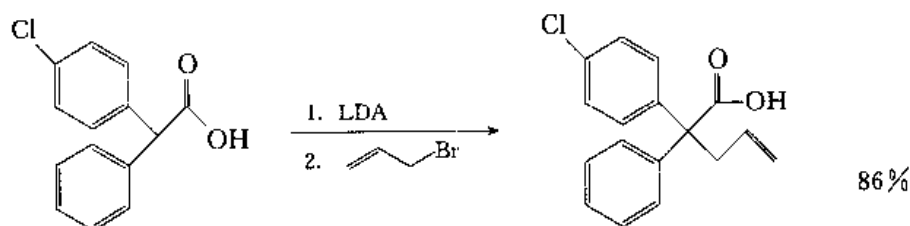
例一 异丁酸与二异丙基氨基锂在四氢呋喃中反应, 生成的二锂盐与 1-溴丁烷反应, 可合成高位阻的 2,2-二甲基己酸。若用二卤化物作烃化剂, 则可合成二元羧酸^[2]。



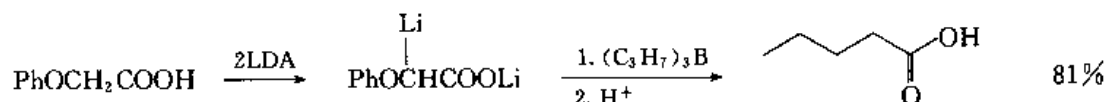
例二 将羧酸转变为钠盐, 再与烷基锂反应, 生成羧酸的钠锂盐, 再进行烃化, 即可节约锂试剂的用量^[3]。如 2-丁基辛酸的合成:



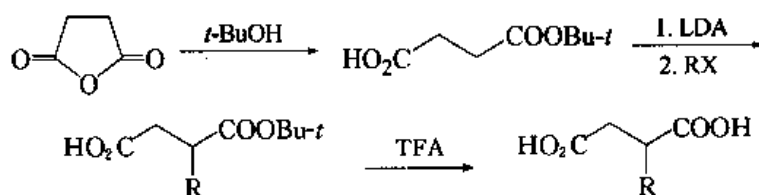
例三 若用烯丙基卤化物作烃化试剂, 则可得 γ, δ -不饱和酸^[4]。如 2-苯基-2-(对氯苯基)-4-戊烯酸的合成。



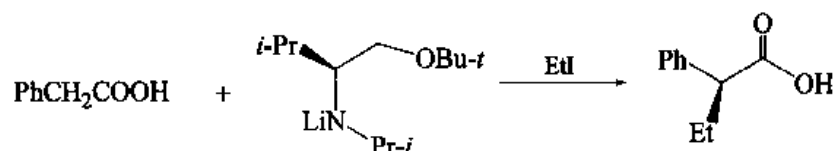
例四 苯氧乙酸的二锂盐与三烷基硼反应，接着水解，生成取代乙酸^[5]。



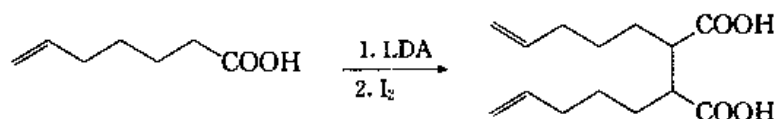
例五 通过丁二酸单酯的 α -锂化和烃化，可以合成单取代丁二酸^[6]。



例六 若用手性氨基锂作羧酸的 α -锂化试剂，则可用于对映选择性合成 α -取代的羧酸^[7]。

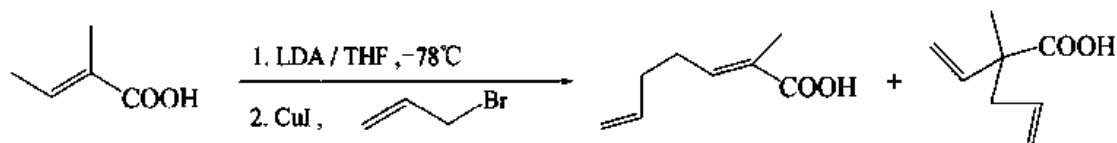


例七 羧酸二锂盐用碘处理，则可发生偶合反应，生成对称的取代丁二酸^[8]。

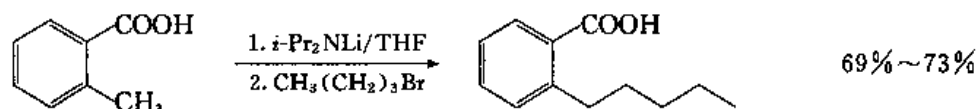


羧酸的二聚偶合亦可在光照下进行^[9]。

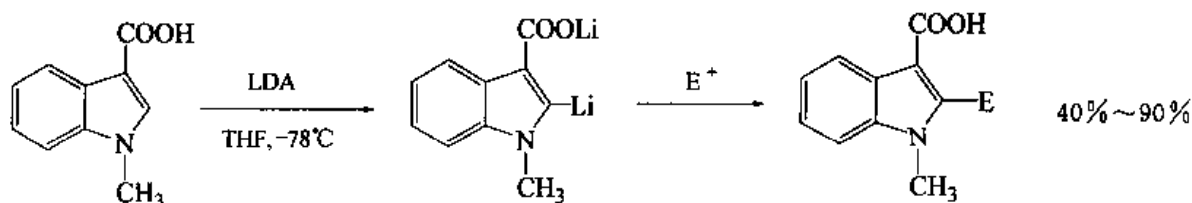
例八 α 、 β -不饱和羧酸生成的二锂盐与亲电试剂反应，既可发生在 α -位，亦可发生在 γ -位^[10]。如 2-甲基-2-丁烯酸的二锂盐与烯丙基溴的反应。



例九 邻甲基苯甲酸进行上述类似反应，可在侧链的 α -碳上导入烃基^[11]。

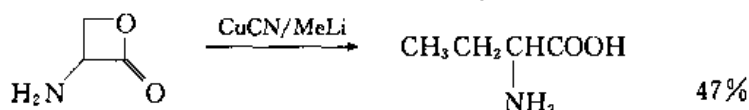


例十 含有咪唑、噻吩、吡咯等杂环基的甲酸，可在环上发生锂化、烃化，生成相应酸的衍生物^[12]。

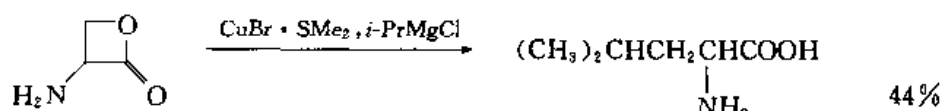


一些金属试剂对 β -丙内酯的亲核开环反应是另一种形式的羧酸烃化反应，它是金属试剂合成增加三个碳原子羧酸的一种方法。

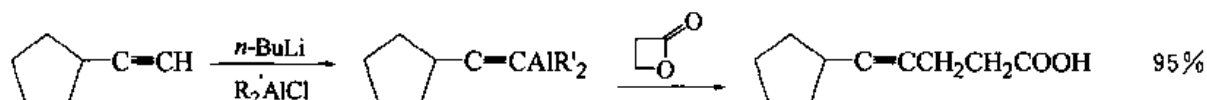
例一 在氰化亚铜催化下，甲基锂试剂与 α -氨基- β -丙内酯的反应^[13]。



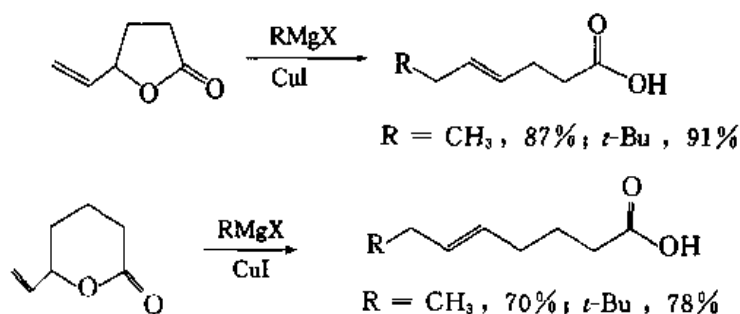
例二 在溴化亚铜催化下，Grignard 试剂与 α -氨基- β -丙内酯的反应，可合成 α -氨基酸^[12]。



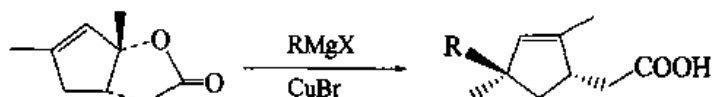
例三 炔基铝试剂发生类似的反应，生成 β -位炔基取代的丙酸^[14]。



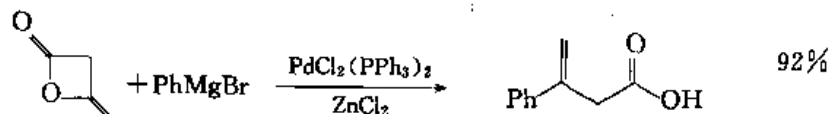
例四 在亚铜盐催化下，Grignard 试剂与 γ -乙烯基丁内酯或 δ -乙烯基戊内酯发生类似反应，生成相应的不饱和羧酸^[15]。



类似的反应，如^[16]：

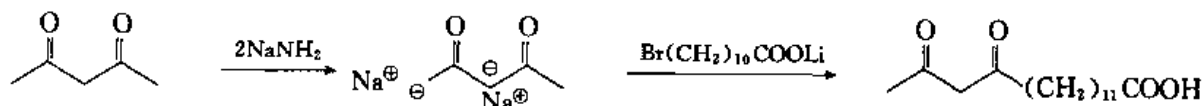


例五 在钯催化剂存在下，Grignard 试剂与乙烯基丙内酯反应，生成 3-烃基取代的 3-丁烯酸，而不是 4-烃基取代的 3-丁烯酸^[17]。

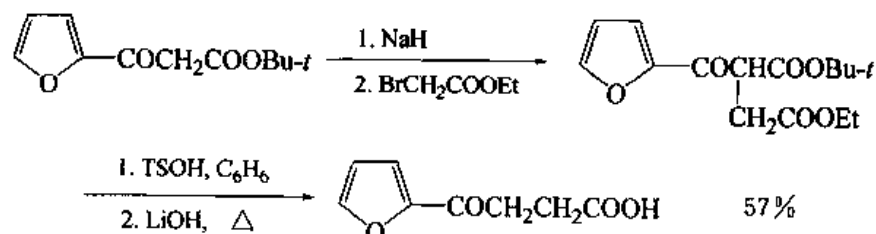


卤代羧酸作烃化试剂与亲核试剂反应亦可成为羧酸的一种合成方法。

例一 α -溴代十一酸的锂盐与戊二酮的二钠盐反应生成 13,15-二氧代十六酸^[18]。



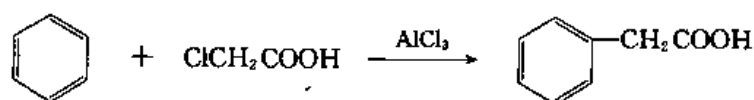
例二 呋喃甲酰丙酸的合成^[19]。



参 考 文 献

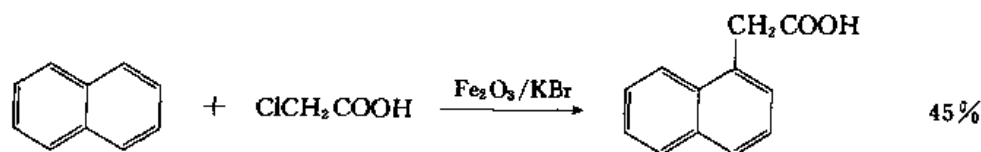
- 1 Kaiser E M. *Synthesis*. 1970, 520
Ivanov D et al. *Synthesis*. 1975, 97
- 2 Creger P L. *J. Amer. Chem. Soc.* 1967, **89**, 2500
Creger P L. *J. Org. Chem.* 1972, **37**, 1907
Newkome G R et al. *Synthesis*. 1975, 517
- 3 Creger P L. *J. Amer. Chem. Soc.* 1970, **92**, 1397
- 4 Halterman R I, McEvoy M A. *J. Amer. Chem. Soc.* 1990, **112**, 6690
Molander G A, Cemeran K O. *J. Org. Chem.* 1993, **58**, 5931
- 5 Hara S et al. *J. Org. Chem.* 1990, **55**, 6356
- 6 Bergmeier S C, Ismail K A. *Synthesis*. 2000, 1369
- 7 Ando A, Shiori T. *Chem. Commun.* 1987, 656
- 8 Renaud P, Fox M A. *J. Org. Chem.* 1988, **53**, 3745, 4724
- 9 Muedas C A et al. *J. Amer. Chem. Soc.* 1991, **113**, 2233
- 10 Savu P M, Katzenellenbogen J A. *J. Org. Chem.* 1981, **46**, 239
Ballester P et al. *Tetrahedron Lett.* 1985, **26**, 3625
Brun E M et al. *Synthesis*. 2000, 1160
- 11 Creger P L. *J. Amer. Chem. Soc.* 1970, **92**, 1396
- 12 Buttery C D, Jones R G, Knight D W. *Synlett*. 1991, 315
- 13 Arnold L D et al. *J. Amer. Chem. Soc.* 1987, **109**, 4649
- 14 Shinoda M et al. *Tetrahedron Lett.* 1986, **27**, 87
- 15 Fxjisawa T et al. *Tetrahedron Lett.* 1982, **23**, 3583
- 16 Sugahara T et al. *Tetrahedron Lett.* 1989, **30**, 1821
Curran D P, Chen M H. *Tetrahedron Lett.* 1985, **26**, 771
Curran D P et al. *J. Org. Chem.* 1986, **51**, 1612
- 17 Fujidaea T et al. *Bull. Chem. Soc. Jap.* 1982, **55**, 3555
Abe Y et al. *Chem. Pharm. Bull.* 1983, **31**, 4346
- 18 Pendarvis R O, Hampton K G. *J. Org. Chem.* 1974, **39**, 2289
- 19 Hoffman R V, Kim H O. *J. Org. Chem.* 1995, **60**, 5107

9.4.2 法 芳烃的烃化 (Friedel-Crafts 反应)

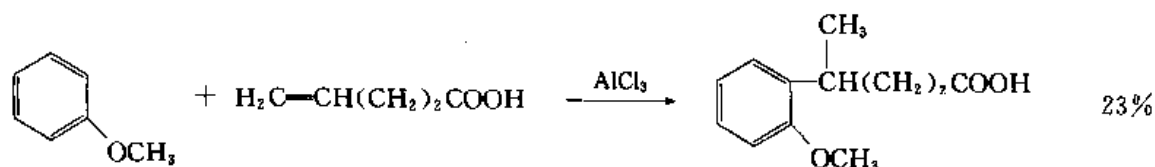


芳烃可被某些卤代酸或不饱和酸烃化, 生成芳基取代的羧酸。

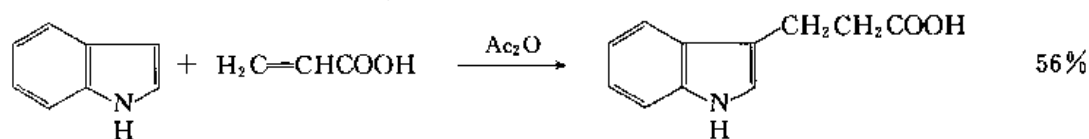
例一 在三氧化二铁及溴化钾的催化下, 萘与氯乙酸进行烃化反应, 生成 α -萘乙酸^[1]。



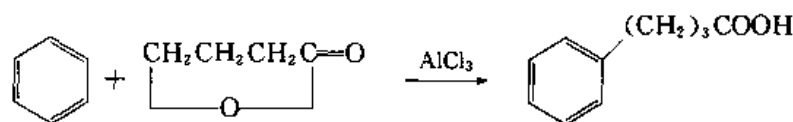
例二 在三氯化铝催化下, 苯甲醚与 4-戊烯酸反应, 生成 4-(邻甲氧苯基)戊酸^[2]。



例三 活泼的芳香族化合物及某些杂环化合物甚至不需催化剂, 即能顺利反应。如吲哚与丙烯酸在乙酐中反应, 生成 3- $[\beta\text{-吲哚}]$ 丙酸^[3]。

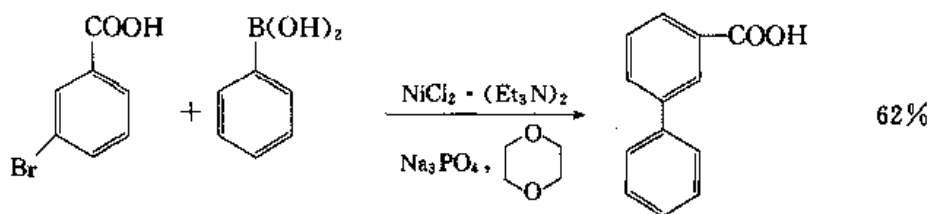


在三氯化铝存在下, 苯与 γ -内酯或 δ -内酯反应时, 烃化反应比酰化反应优先发生, 生成 ω -苯基取代的羧酸。有时, 利用本法合成某些取代羧酸时, 要比采用芳烃与二元酸酐或二元酸酰卤进行酰化, 再还原的路线较简便。如 ω -苯基丁酸的合成^[4]。



在过渡金属催化剂存在下, 卤代芳酸与有机金属化合物的交叉偶合反应是另一类型的反应, 可以合成联芳基羧酸衍生物。

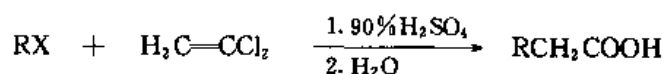
例 在镍催化剂作用下, 间溴苯甲酸与苯基硼酸反应, 生成 3-苯基苯甲酸^[5]。



参 考 文 献

- 1 Ogata Y, Ishiguro J. *J. Amer. Chem. Soc.* 1950, **72**: 4302
- 2 Gupta A S et al. *Tetrahedron*. 1967, **23**: 2481
- 3 Johnson H E, Grosby D G. *J. Org. Chem.* 1960, **25**: 569
- 4 Christian R V. *J. Amer. Chem. Soc.* 1952, **74**: 1591
- 5 Leadbeater N E, Ressuly S M. *Tetrahedron*. 1999, **55**: 11889

9.4.3 法 1,1-二氯乙烯的烃化 (Bott 反应)

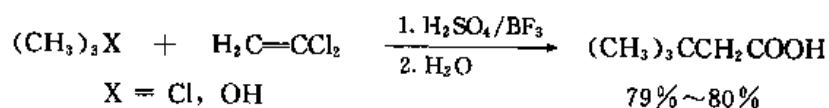


卤代烃、醇或烯在 80%~90% 的硫酸中能与 1,1-二氯乙烯反应, 继而水解, 提供了一种增加两个碳原子的羧酸的合成方法。反应过程是卤代烃、醇或烯首先形成碳正离子, 进一步再与 1,1-二氯乙烯进行亲电加成^[1]。



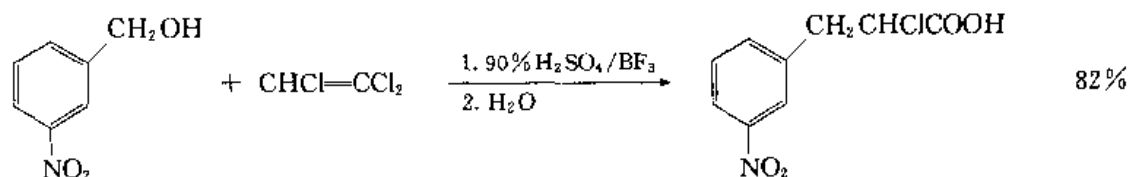
由于反应首先形成碳正离子, 因此易于形成碳正离子的化合物如叔醇、叔卤代烃、苄卤、叔醇形成的酯、多取代烯烃等进行上述反应, 均能获得较为满意的产率。

例一 在三氟化硼存在下, 卤代叔丁烷或叔丁醇与 1,1-二氯乙烯在 90% 的硫酸中反应, 然后水解, 以良好产率生成 3,3-二甲基丁酸^[2]。



例二 1,1,2-三氯乙烯亦能发生类似反应, 如带有多种取代基的苄醇与 1,1,2-三氯乙烯

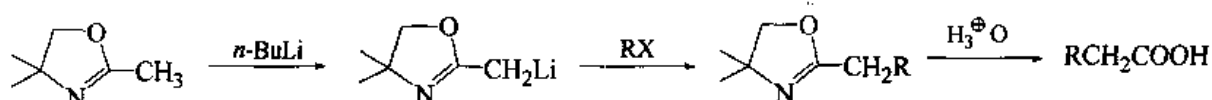
在 90% 硫酸中反应, 生成 α -氯代酸^[3]。如



参 考 文 献

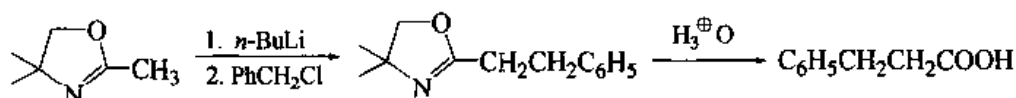
- 1 Bott K. *Ber.* 1967, **100**: 978, 2791
- 2 Bott K. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1965, **4**: 956
- 3 Bott K. *Ber.* 1970, **103**: 3850

9.4.4 法 2-取代噁唑啉的烃化

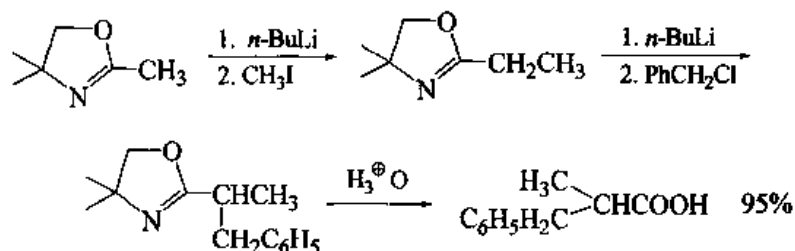


2-甲基噁唑啉是具有多种反应性能的合成中间体, 它不仅用于醛、酯的合成, 而且也能藉以合成羧酸。它与丁基锂反应, 生成的锂化物, 继而与卤代烃发生烃化反应, 生成的烃化产物进一步水解, 最后生成比卤代烃增加两个碳原子的羧酸^[1]。

例一 3-苯基丙酸的合成^[1]。

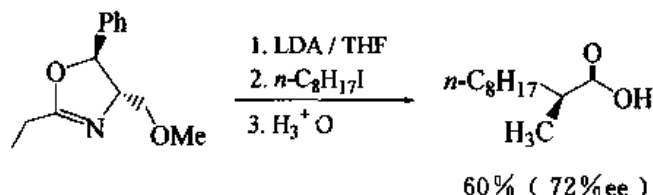


例二 若将烃化产物重复进行一次烃化反应, 既可引入第二个烃基, 最后水解成 α, α -二取代乙酸^[1]。

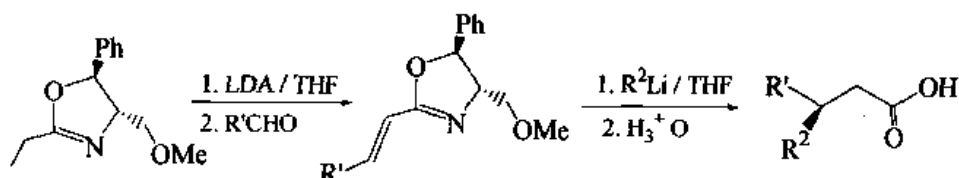


金属化手性噁唑啉, 继而进行烃化、水解, 可得光学活性的二烷基取代乙酸^[2]。

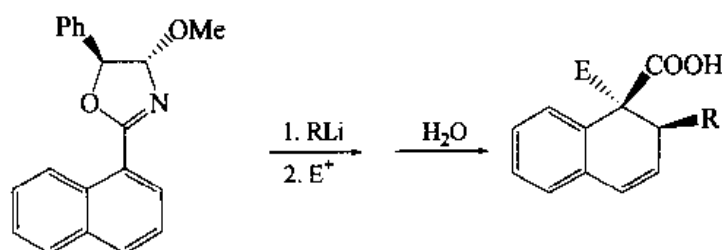
例一 金属化手性噁唑啉与卤代烃进行烃化反应, 继而水解可得光学活性的羧酸^[2]。



例二 金属化手性噁唑啉与醛反应生成相应的不饱和手性噁唑啉衍生物, 然后与烷基锂发生共轭加成, 最后水解, 可得光学活性的 β, β -二取代羧酸^[3]。

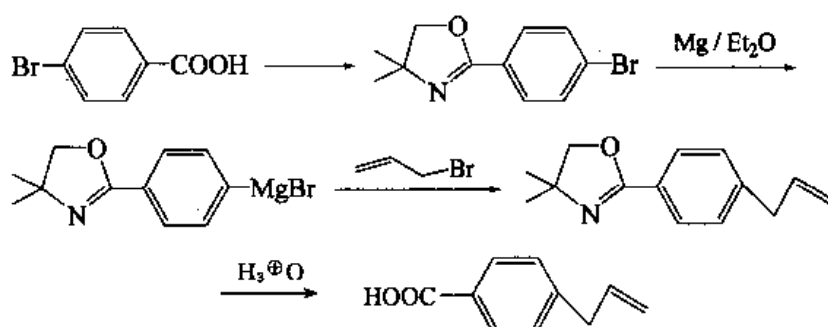


例三 共轭的手性噁唑啉衍生物，与烷基锂反应后，生成的中间体可进一步与亲电试剂反应，最后水解，则又可在 β, β -二取代羧酸的 α -位引入一取代基^[4]。



由上述反应可见 2-取代噁唑啉是一个“隐蔽”的羧基。由于噁唑啉环对氢化铝锂及有机镁试剂均稳定，因此可以作为羧基的保护基团^[5]。

例 对溴苯甲酸的羧基可借形成噁唑啉环而保护起来，使它能形成有机镁试剂而发生一系列的反应。



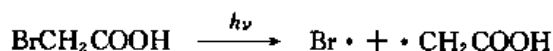
参 考 文 献

- 1 Meyers A I, Temple D L. *J. Amer. Chem. Soc.* 1970, **92**: 6644
- 2 Bystrom S, Hogberg H E, Norin T. *Tetrahedron*. 1981, **37**: 2249
- 3 Meyers A I, Smith R K, Whitten C E. *J. Org. Chem.* 1979, **44**: 2250
- 4 Hulme A N, Meyers A I. *J. Org. Chem.* 1994, **59**: 952
- Raisson D J, Meyers A I. *Tetrahedron Lett.* 1991, **32**: 2095
- 5 Meyers A I, Temple D L. *J. Amer. Chem. Soc.* 1970, **92**: 6646

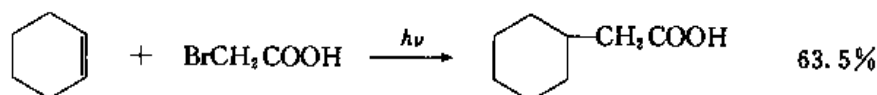
9.4.5 法 烯烃与羧酸的光加成



光催化下， α -卤代酸可与烯烃发生加成生成羧酸。本法是以烯烃为原料合成增加两个碳原子羧酸的简便方法。反应按自由基历程进行。



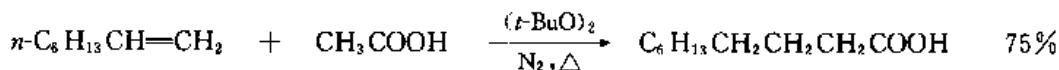
例 在低压水银灯照射下，环己烯与溴乙酸反应生成环己基乙酸。



在过氧化物存在下，烯烃可直接与羧酸加成生成羧酸，反应亦按自由基历程进行，过氧化叔丁基^[2]、过氧化碳酸双异丙酯^[3]均为反应有效的引发剂。

例一 在过氧化叔丁基的引发下，1-辛烯与过量的醋酸在氮气保护下加热回流，则以

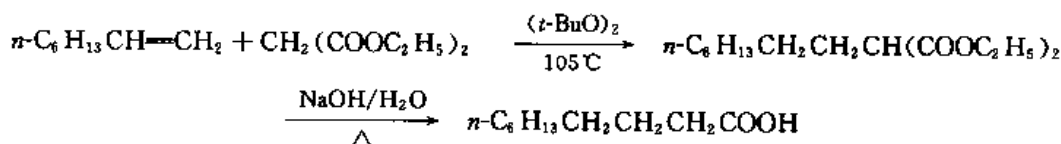
75%的产率生成癸酸^[2]。



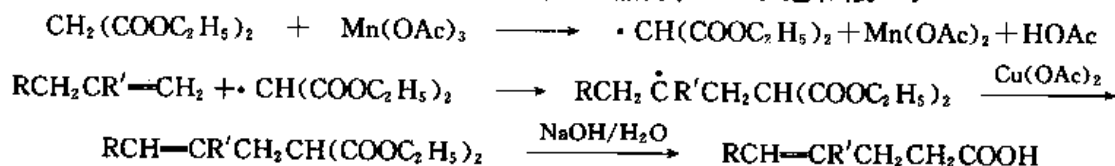
例二 在自由基引发剂存在下，丁二烯与 2-甲基丙酸反应，生成 2, 2-二甲基-6-庚烯酸^[4]。



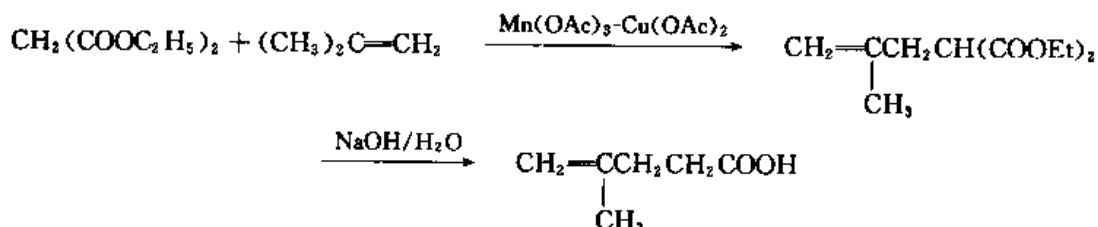
例三 活性亚甲基化合物，如丙二酸酯、氰乙酸酯亦可与适当的烯烃进行上述反应，再经水解，亦可合成羧酸^[5]。



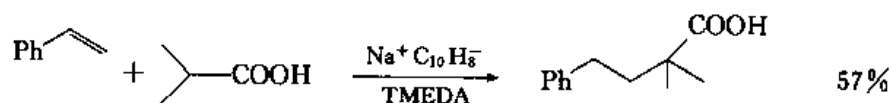
高价过渡金属盐，如三价的锰盐、钴盐亦是活性亚甲基化合物与烯烃加成的良好引发剂。在乙酸三价锰盐催化下，丙二酸酯与烯烃加成可生成烷基取代的丙二酸酯。但是在反应体系中同时加入乙酸铜，则可改变反应的历程，生成 γ, δ -不饱和酸^[6]。



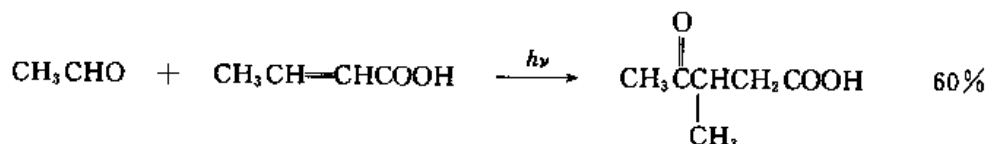
例一 在乙酸三价锰盐及乙酸铜的存在下，丙二酸酯与异丁烯反应，生成 γ, δ -不饱和丙二酸酯，再经水解，可合成 4-甲基-4-戊烯酸^[6]。



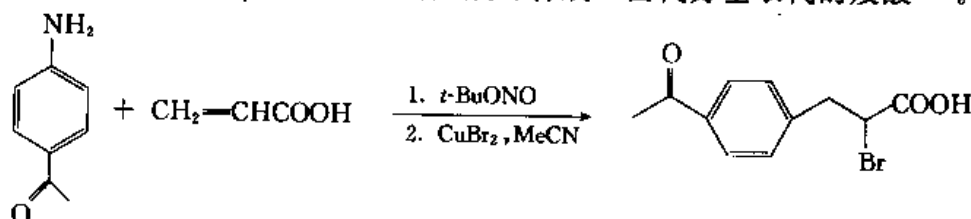
例二 Na-萘亦是烯烃与羧酸发生自由基加成的有效试剂。如 α, α -二甲基苯丁酸的合成^[7]。



例三 在光照下，醛与丙烯酸衍生物的自由基加成，是合成羧酸的另一种方法^[8]。如 3-甲基-4-氧代戊酸的合成^[9]。



例四 芳基重氮盐与 α, β -不饱和酸的加成可合成 α -卤代芳基取代的羧酸^[10]。



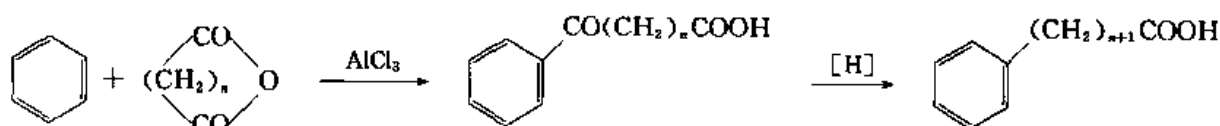
参 考 文 献

- 1 Kharasch N et al. *Chem. Commun.* 1967, 435
- 2 Vogel H H. *Synthesis*. 1970, 99
- 3 Allen J C et al. *J. Chem. Soc.* 1965, 1918
- 4 Bradney M A M, Forbes A D, Wood J. *J. Chem. Soc. Perkin II*. 1973, 1655
- 5 Allen J C et al. *Chem. & Ind.* 1961, 830
Allen J C et al. *J. Chem. Soc.* 1962, 4468
- 6 Nikishin G I. *Chem. Commun.* 1973, 694
- 7 Fujita T et al. *Synthesis*. 1979, 310
Fujita T et al. *J. Chem. Technol. Biotechnol.* 1982, 32, 476
- 8 Stetter H, Kuhlmann H. *Org. Reactions*. 1991, 40, 407
- 9 Cerfontain H, Van Noort P C M. *Synthesis*. 1980, 490
- 10 Gavina F et al. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 2997
Doyle M P, Siegfried B, Dellaria J F. *J. Org. Chem.* 1977, 42, 2426

9.5 酰化反应

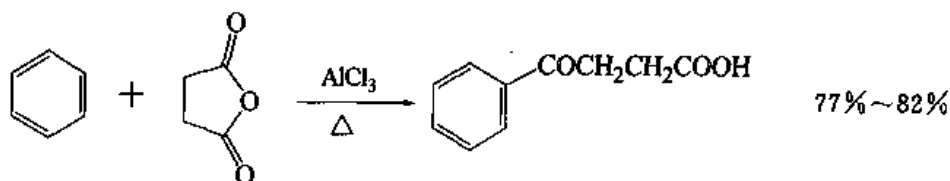
芳烃与二元酸酐的酰化是合成芳酮酸的重要方法 (9.5.1 法), 噻吩亦可发生类似的酰化反应, 更有价值的噻吩环可还原裂解, 形成至少比酰化剂多四个碳原子的羧酸 (9.5.2 法), 烯胺的酰化是合成 β -二酮的方法, 它进一步水解, 则生成长链脂肪酸 (9.5.3 法)。

9.5.1 法 芳香族化合物与二元酸酐的酰化 (Friedel-Crafts 反应)

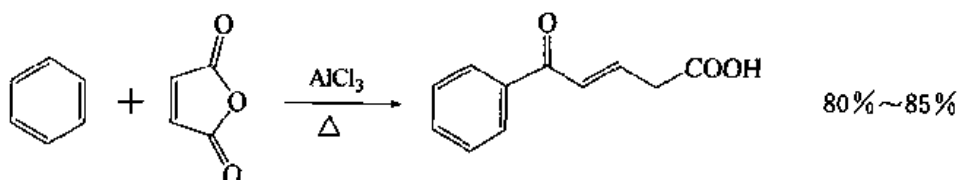


在 Lewis 酸的催化下, 芳香族化合物与一元酸酐、一元酰卤的酰化是合成芳香酮的重要方法。若用二元酸酐酰化时, 则得到芳酮酸, 再经还原, 可以合成芳基取代的长链羧酸。若用比较活泼的芳香族化合物或一些芳杂环化合物进行反应, 酮酸的产率可达 50%~100%^[1]。

例一 在三氯化铝催化下, 苯与丁二酸酐共热, 生成 4-苯基丁酮酸^[2]。

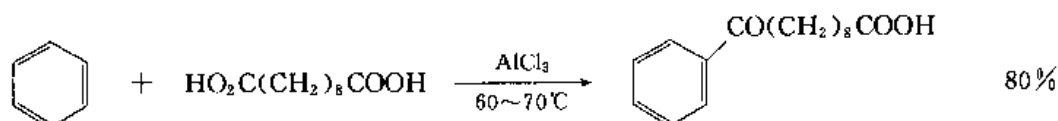


例二 在上述类似的反应条件下, 若用丁烯二酸酐代替丁二酸酐作酰化试剂, 则可生成相应的不饱和酮酸^[3]。



例三 在三氯化铝-四氯化硅的催化下, 苯与二元酸直接反应, 如 10-苯基-10-癸酮酸的

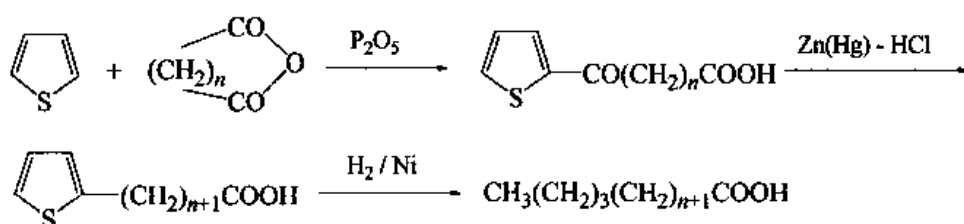
合成^[4]。



参 考 文 献

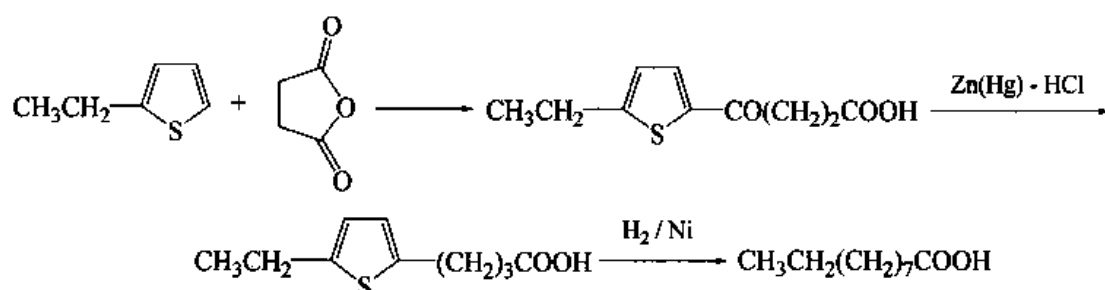
- 1 Berliner E. *Org. Reactions*. 1949, 5: 229
- 2 Somerville L F, Allen C F H. *Org. Synth. Coll.* Vol. 2. 1943, 81
- 3 Grummitt O, Becker E I, Miesse C. *Org. Synth. Coll.* Vol. 3. 1955, 109
- 4 Yurev Y K et al. *Zh. Obsh. Khim.* 1954, 24: 1568

9.5.2 法 噻吩的酰化

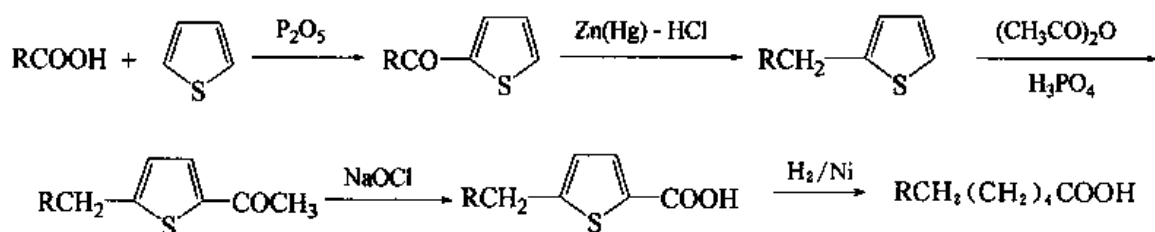


噻吩比苯易发生 Friedel-Crafts 反应。它与二元酸酐或二元酸酯单酰卤进行酰化，生成的酮酸再经 Clemmensen 法或 Kishner-Wolff-黄鸣龙法还原得 ω -噻吩取代的长链羧酸。更有价值的是噻吩环可被活性镍脱硫加氢，而使羧酸的碳链至少再增加四个碳原子^[1,2]。

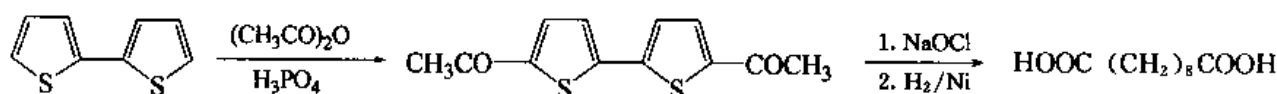
例一 癸酸的合成^[1]。



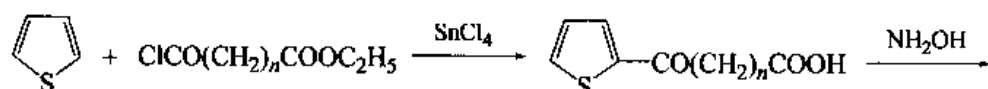
例二 采用下列反应程序，可使羧酸的碳链增加五个碳原子^[3]。

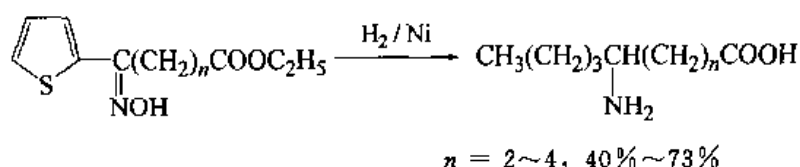


例三 若用联噻吩进行乙酰化，再经氧化、还原后，则得癸二酸^[1]。



例四 若将反应制得的酮酸与羟胺反应生成肟，再经还原，则可合成多种氨基酸^[4]。

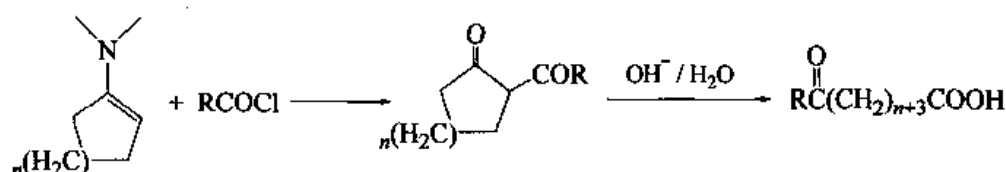




参 考 文 献

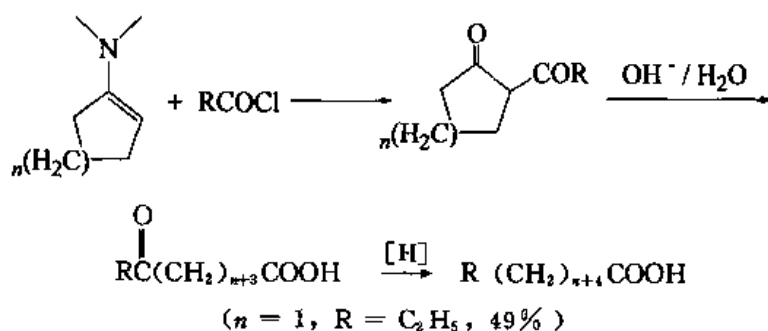
- 1 Hansen S. *Acta. Chem. Scand.* 1954, **8**: 695
- 2 Buu-Hoi N P et al. *Bull. Soc. Chim. France.* 1955, 1583
- 3 Wynberg H, Logothetis A. *J. Amer. Chem. Soc.* 1956, **78**: 1958
- 4 Goldfarb Y L et al. *Tetrahedron.* 1962, **18**: 21

9.5.3 法 烯胺的酰化

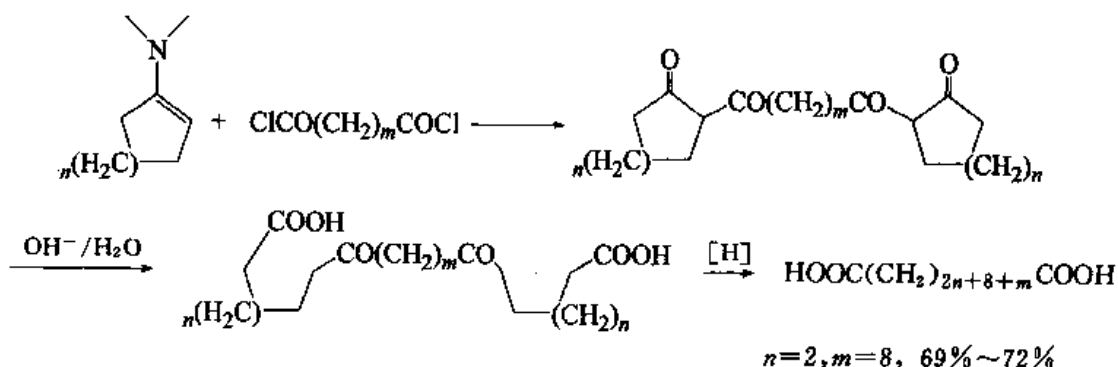


烯胺的酰化是合成 β -二酮的一种方法。若利用环酮的烯胺进行酰化，生成的 β -二酮进一步水解，即生成长链脂肪酮酸，再经还原，是合成长链脂肪酸的实用方法^[1]。

例一 环酮的烯胺与酰氯反应，生成的 β -二酮经碱性水解，即得酮酸，继而还原成长链脂肪酸。若以环戊酮为原料，最后所得的羧酸比原来的酰卤增加了五个碳原子；若用环己酮为原料，则增加六个碳原子^[2]。



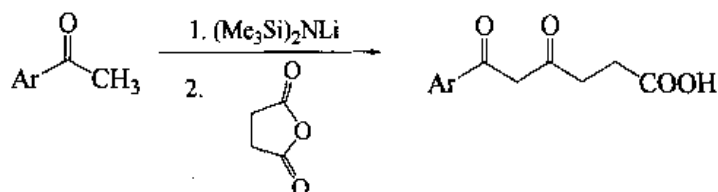
例二 若用二元酰氯与环酮的烯胺进行上述类似反应，即可合成二元酸。若以环戊酮为原料，所得的二元羧酸比原来的酰氯增加十个碳原子；若用环己酮为原料，则增加十二个碳原子，这是延长二元羧酸碳链的良好方法^[3]。



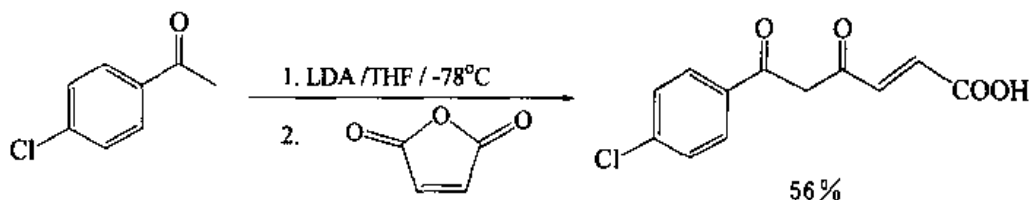
烯醇锂盐与二酸酐反应，可得相应的酮酸。

例一 苯乙酮在双(三甲硅基)胺基锂的作用下，生成烯醇锂盐，与丁二酸酐反应，则

得相应的酮酸^[4]。



例二 若用丁二烯二酸酐代替丁二酸酐发生类似的反应，则得相应的不饱和酮酸^[5]。



参 考 文 献

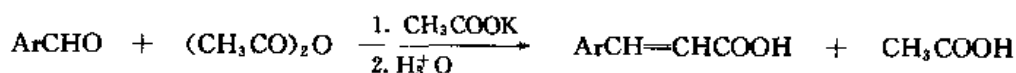
- 1 Hunig S, Buysch H J. *Ber.* 1967, **100**: 4010, 4017
- 2 Hunig S, Lendle W. *Ber.* 1960, **93**: 909, 915
- 3 Hunig S et al. *Org. Synth. Coll.* Vol. 5. 1973, 533
- 4 Murray W V et al. *Synthesis*. 1991, 18
- 5 Murray W V, Wachter M P. *J. Org. Chem.* 1990, **55**: 3424

9.6 缩合反应

具有 α -氢的羧酸及其衍生物在碱性试剂存在下，能与羰基化合物进行缩合反应，生成羧酸衍生物。在反应机理上，是在碱性试剂作用下，羧酸及其衍生物首先形成 α -碳负离子，再对羰基化合物进行亲核加成。

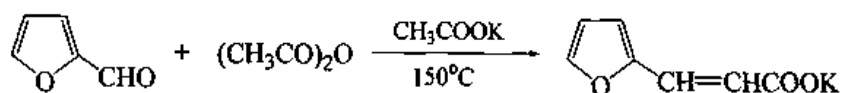
羰基化合物与酸酐或丙二酸的缩合是沿用已久的合成 α,β -不饱和酸的方法（9.6.1法，9.6.2法）。乙酸的 α -锂盐与羰基化合物的缩合是合成 α,β -不饱和酸较新的方法，它具有操作简便、产率高、产品纯的特点（9.6.3法）。多种“隐蔽”羧基化合物形成的碳负离子亦可与羰基化合物发生缩合反应，待反应完成后，再释放出羧基，这些反应均是合成羧酸较新的方法（9.6.4法）。

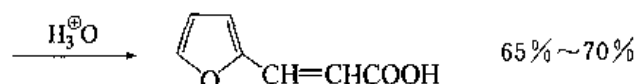
9.6.1 法 羰基化合物与酸酐缩合（Perkin反应）



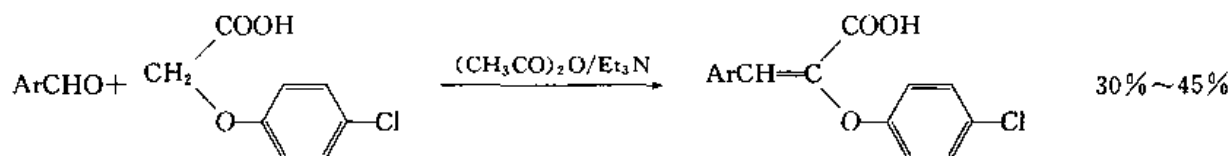
本合成法是酸酐的亚甲基与醛进行醇醛型的缩合反应^[1]。参加反应的羧酸盐可被其他碱性试剂如碳酸钾、叔胺所代替。芳醛或没有 α -氢的脂醛进行上述反应可得良好结果，分子中含有卤素、甲基、硝基均无影响。本法是合成 α,β -不饱和羧酸的经典而实用的方法。一般操作是将等量的醛及酸酐与过量羧酸盐在170~180℃加热数小时，反应即可完全。

例一 呋喃甲醛与酸酐及过量的乙酸钾于150℃一起加热，生成3-(α -呋喃基)丙烯酸^[2]。

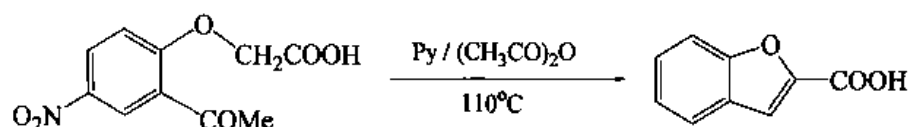




例二 在三乙胺催化下, 芳醛与 4-氯苯氧乙酸在乙酐中加热, 即可生成 α -(4-氯苯氧基) 肉桂酸^[3]。



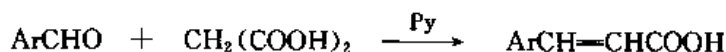
例三 2-乙酰基-4-硝基苯氧乙酸在吡啶存在下与酸酐共热, 则可发生分子内的缩合, 生成苯并呋喃甲酸的衍生物^[4]。



参 考 文 献

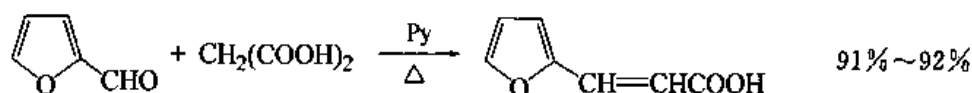
- 1 Johnson J R. *Org. Reactions*. 1942, 1: 210
- 2 Johnson J R. *Org. Synth. Coll. Vol.* 3. 1955, 426
Merchant J R, Gupta A S. *Chem. Ind London*. 1978, 628
Rosen T. *Comprehensive Org. Synth.* 1991, 2: 395
- 3 Flammang F et al. *Bull. Soc. Chim. France*. 1972, 4619
- 4 Horaguchi T, Matsuda S, Tanemura K. *J. Heterocycl. Chem.* 1987, 24: 965

9.6.2 法 羰基化合物与丙二酸缩合 (Doebner 反应)

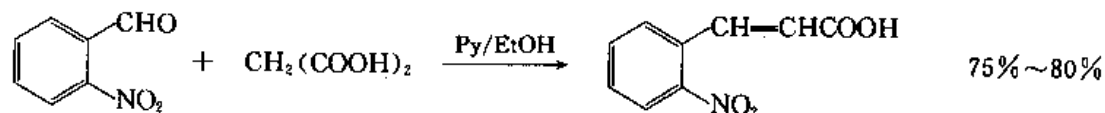


丙二酸的亚甲基与醛能发生缩合反应, 缩合物在室温下或于 100°C 加热即可脱羧, 生成 α, β -不饱和羧酸。这一反应常被氨或胺所催化。低分子量的脂肪醛、脂环醛及芳醛反应时, 吡啶既可作碱性试剂亦可作溶剂。取代芳醛与丙二酸反应, 以良好产率 ($31\% \sim 82\%$) 生成肉桂酸。芳核上有烷基、卤素、羟基、烷氧基、氰基、硝基、二乙胺基存在时均无影响^[1]。

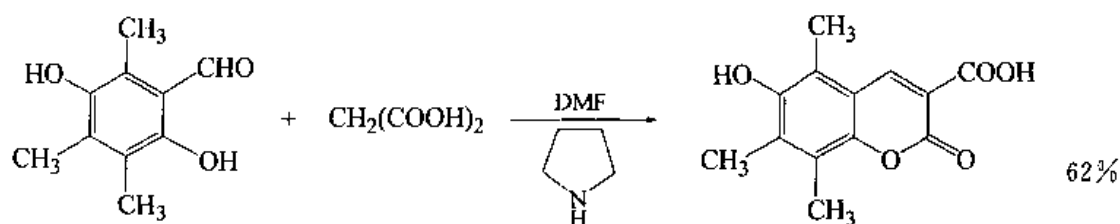
例一 苯甲醛与丙二酸在吡啶溶液中加热, 即发生缩合和脱羧反应, 生成 3-(α -呋喃基) 丙烯酸^[2]。



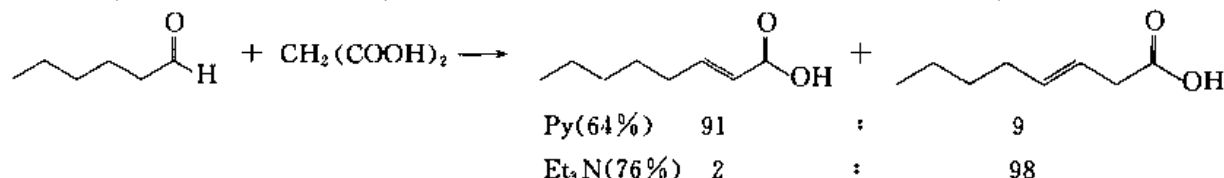
例二 本法的一种改良方法是在少量的吡啶存在下, 将醛和丙二酸于乙醇中加热, 即可得 α, β -不饱和酸^[3]。



例三 极性非质子溶剂如 DMF 是上述反应的优良溶剂。它不仅可加快反应, 缩短时间, 而且能提高产率。例如 2,5-二羟基-3,4,6-三甲基苯甲醛与丙二酸在二甲基甲酰胺中反应, 生成香豆素衍生物^[4]。

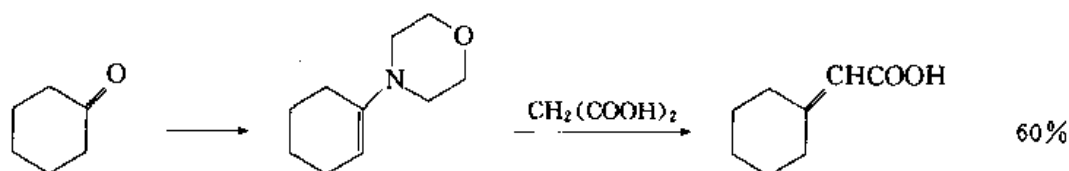


当用不同的碱性催化剂时,有时会得到不同的产物。如己醛与丙二酸缩合时,若用吡啶作碱则主要生成 α,β -不饱和酸和少量的 β,γ -不饱和酸;而用三乙胺作碱时,则主要生成 β,γ -不饱和酸^[5]。



酮一般不能直接与丙二酸迅速缩合,但若将酮转变成烯胺,再与丙二酸反应,即可顺利获得缩合产物。

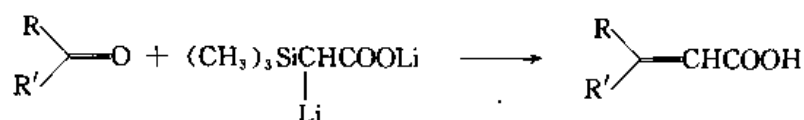
例 环己酮形成的烯胺与丙二酸于60~65℃进行反应,以60%的产率生成相应的 α,β -不饱和酸^[6]。



参 考 文 献

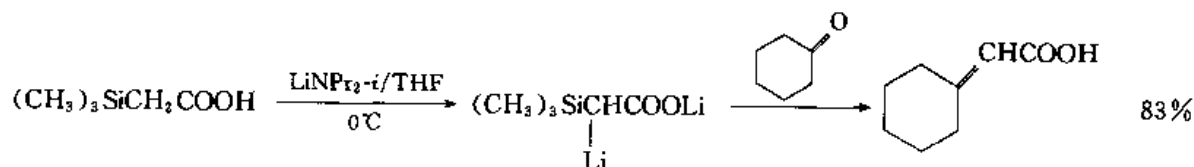
- 1 Johnson J R. *Org. Reactions*. 1942, 1, 210
Jones G. *Org. Reactions*. 1967, 15, 204
- 2 Rajagopalan S, Raman P V A. *Org. Synth. Coll. Vol. 3*. 1955, 425
- 3 Wiley R H, Smith N R. *Org. Synth. Coll. Vol. 4*. 1963, 473
- 4 Hann R A. *J. Chem. Soc. Perkin. I*. 1974, 1379
- 5 Yamanaka H et al. *Heterocycles*. 1983, 20, 1541
- 6 Prout F S. *J. Org. Chem.* 1973, 38, 399

9.6.3 法 羰基化合物与 α -锂化的乙酸衍生物反应



三甲硅基乙酸与二异丙基氨基锂在四氢呋喃中反应,即可制得三甲硅基乙酸二锂盐,它在四氢呋喃中与醛、酮反应,可高产率地生成 α,β -不饱和酸。本法的特点是没有 β,γ -不饱和酸的生成^[1]。

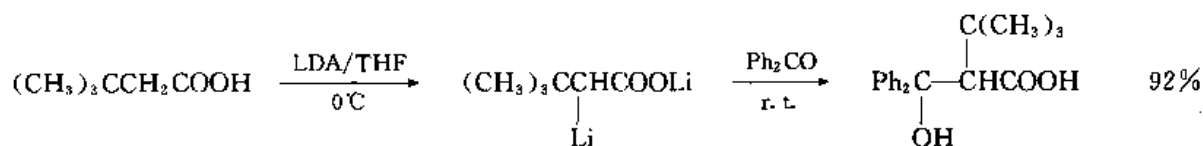
例 三甲硅基乙酸二锂盐与环己酮缩合,以83%的产率生成相应的 α,β -不饱和酸^[1]。



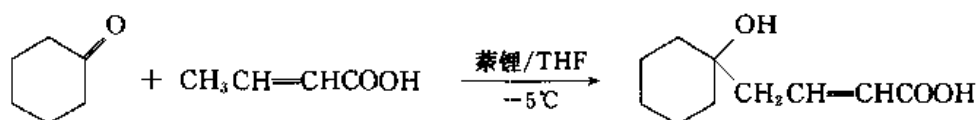
取代乙酸与2eq的二异丙基氨基锂反应生成的取代乙酸二锂盐,亦可与羰基化合物发生

类似的反应, 是合成 β -羟基酸简便的方法^[2]。

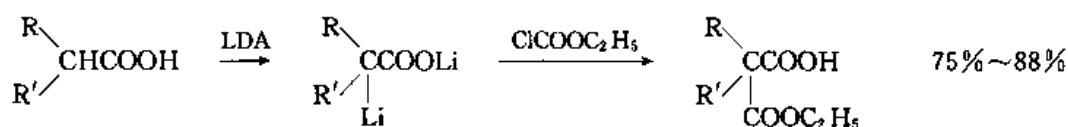
例一 3,3-二甲基丁酸与二异丙基氨基锂反应后, 继而与二苯酮反应, 高产率地生成相应的 β -羟基酸^[2]。



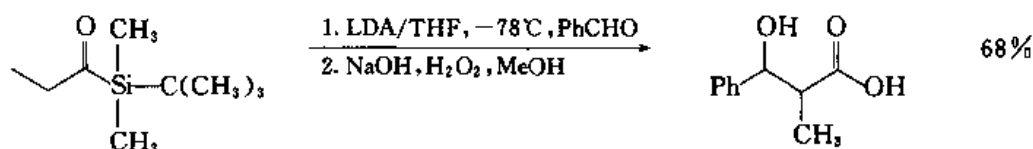
例二 萘钠、萘锂亦可作酮与羧酸缩合的有效试剂。 α,β -不饱和酸如 2-丁烯酸与酮亦可缩合^[3]。



例三 乙酸二锂盐与氯甲酸酯反应, 是合成取代丙二酸单酯的良好方法^[4]。



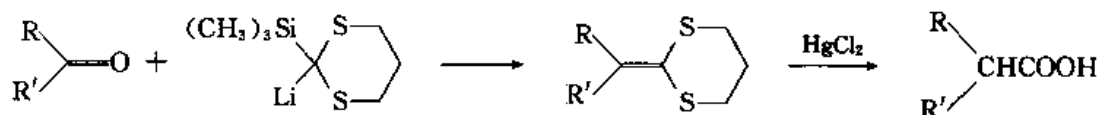
例四 酰基硅烷的 α -锂盐是羧酸二锂盐的等效试剂, 如丙酰基叔丁基二甲基硅烷用二异丙基氨基锂处理后与苯甲醛反应^[5]。



参 考 文 献

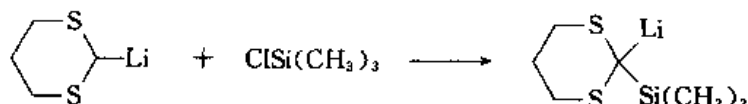
- 1 Griew P A et al. *Chem. Commun.* 1975, 573
- 2 Moersch G W, Burkett A R. *J. Org. Chem.* 1971, **36**, 1149
Tanabe M, Peters R H. *J. Org. Chem.* 1971, **36**, 2043
- 3 Watanabe S et al. *Chem. Ind.* 1969, 1181
Watanabe S et al. *Chem. Ind.* 1972, 80
- 4 Krapcho A P et al. *Tetrahedron Lett.* 1974, 2721
- 5 Schinzer D. *Synthesis*. 1989, 179

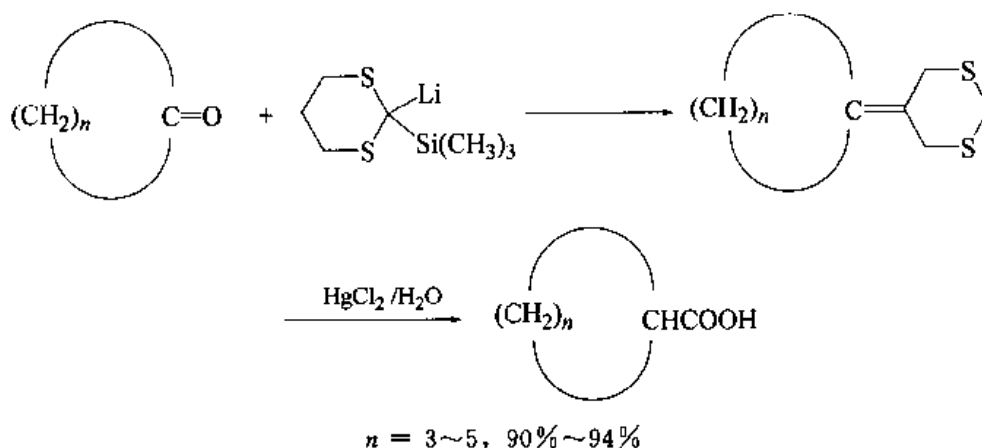
9.6.4 法 羰基化合物与“隐蔽”羧基化合物的缩合



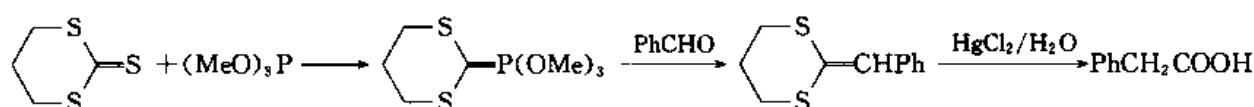
2-三甲硅基-1,3-二硫杂环己烷锂盐是一种具有“隐蔽”羧基的化合物, 它可由 1,3-二硫杂环己烷-2-锂盐与三甲基氯硅烷反应而得。它与羰基化合物缩合, 生成烯酮的硫代缩酮, 继而在氯化汞存在下水解, 即生成羧酸^[1]。

例一 环烷酸的合成^[2]。

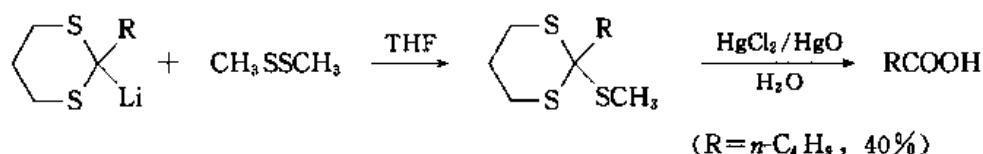




例二 烯酮的硫代缩酮，可由环状硫代碳酸酯与亚磷酸酯反应接着再与羰基化合物反应而得，提供了合成酸的另一种途径^[3]。

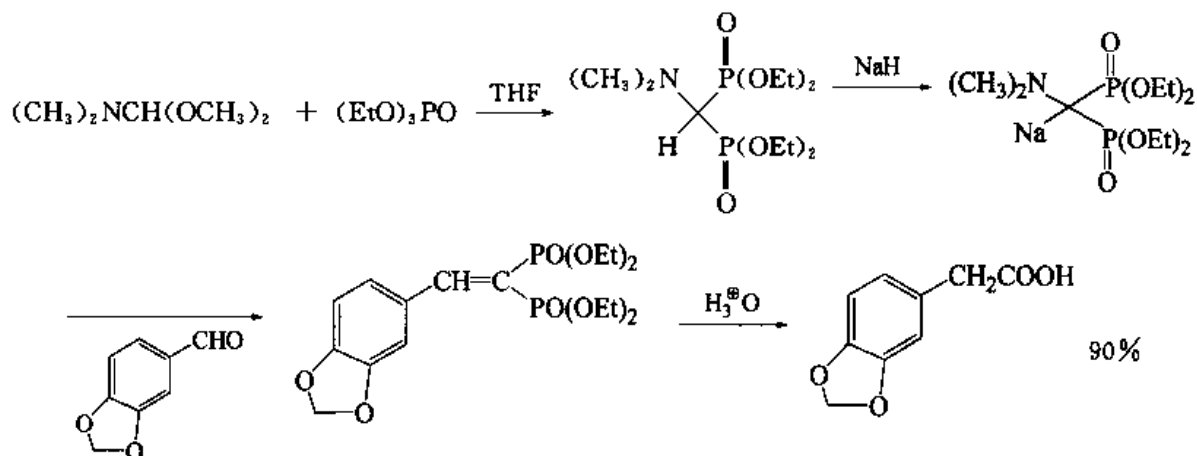


例三 2-取代的 1,3-二硫杂环己烷锂盐与二硫化物反应，可高产率地生成 2-烷硫基取代的 1,3-二硫杂环己烷，继而在氯化汞及氧化汞的存在下水解成羧酸^[4]。

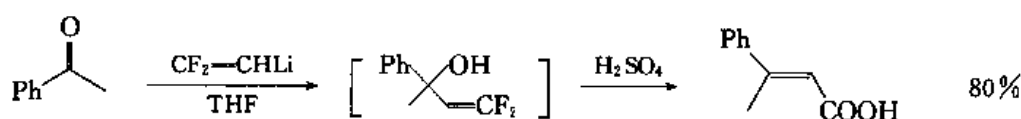


二甲基甲酰胺的二甲基缩醛与磷酸酯生成的产物可被看成是一类具有“隐蔽”羧基的化合物。它的钠盐可与羰基化合物形成缩合产物继而水解成酸^[5]。

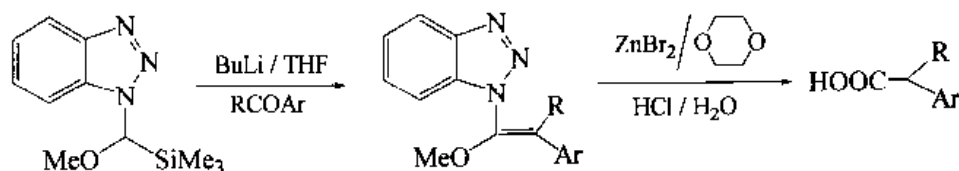
例一 3,4-亚甲基二氧苯乙酸的合成^[5]。



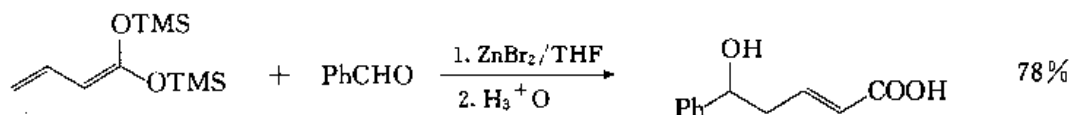
例二 醛酮与二氟乙烯的锂化合物反应，接着在硫酸存在下水解，提供了合成 α,β -不饱和酸的另一种方法。



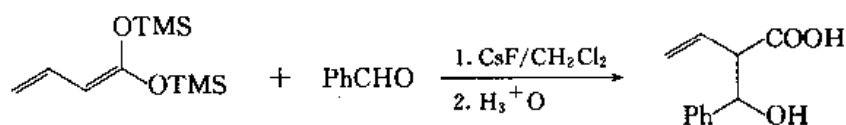
例三 1-[三甲硅基(甲氧)甲基]苯并三唑-5-丁基锂作用生成的锂盐可看成是“隐蔽”的羧基化合物，接着与羰基化合物缩合，再水解。这是芳醛和酮转变成增加一个碳原子羧酸的新方法^[7]。



例四 1,1-双-[三甲硅氧基]-1,3-丁二烯在溴化锌催化下与羰基化合物缩合, 继而水解, 生成 δ -羟基- α,β -不饱和酸^[8]。



例五 反应若在 CsF 催化下进行, 则主要得异构的 α -羟甲基- β,γ -不饱和酸。

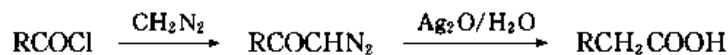


参 考 文 献

- 1 Seebach D et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1972, **11**: 443
Corey F A, Court A S. *J. Org. Chem.* 1972, **37**: 1926
- 2 Seebach D et al. *Ber.* 1973, **106**: 2277
- 3 Corey E J, Markl G. *Tetrahedron Lett.*, 3201 (1967)
- 4 Elison R A, Woessner W D. *J. Org. Chem.* 1972, **37**: 2757
- 5 Gross H, Costisella B. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1968, **7**: 391
- 6 Tellier F, Sauvetre R. *Tetrahedron Lett.* 1993, **34**: 5433
- 7 Katritzky A R, Toader D, Xie L. *Synthesis*. 1996, 1425
- 8 Bellassoued M, Ennigrou R, Gaudemar M. *J. Organomet. Chem.* 1988, **338**: 149
Bellassoued M, Gaudemar M. *Tetrahedron Lett.* 1988, **29**: 4551
Bellassoued M, Ennigrou R, Gaudemar M. *J. Organomet. Chem.* 1990, **393**: 19

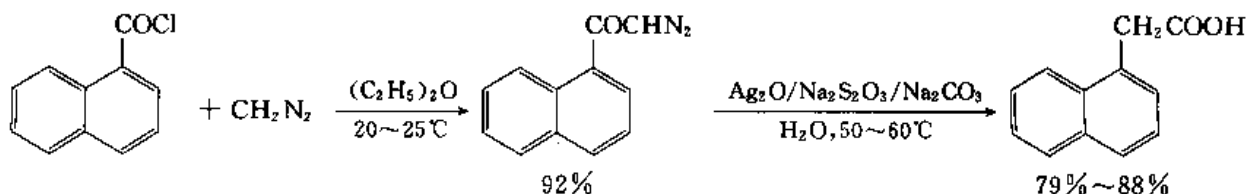
9.7 重排反应

9.7.1 法 重氮酮的重排 (Arndt-Eistert-Wolff 反应)

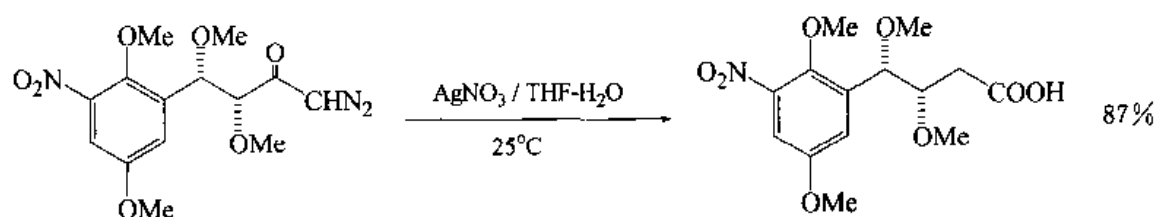


本法是将羧酸转变成增加一个碳原子的羧酸的良好方法, 可用于脂肪、芳香和杂环羧酸的合成^[1]。一般操作是将酰氯加到过量的重氮酮的醚或苯溶液中, 生成的重氮酮不需分离提纯就可在含银催化剂存在下, 进行重排反应。简单的光照亦可使反应发生。

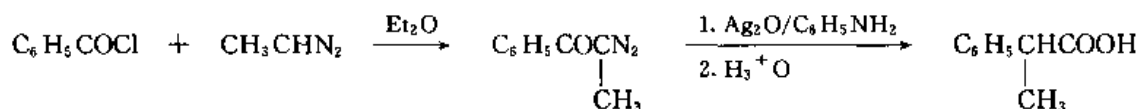
例一 α -萘甲酰氯与重氮甲烷的醚溶液反应生成重氮酮, 再在氧化银催化下重排, 生成 α -萘乙酸^[1]。



例二 在重排反应中, 具有手性碳原子的烃基构型保持不变^[2]。

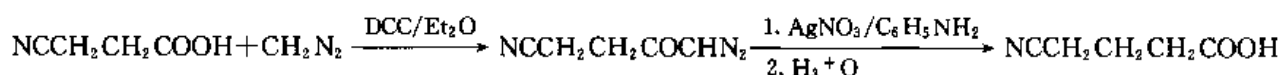


例三 重氮甲烷的同系物, 如重氮乙烷亦可进行类似的反应, 藉以合成 α -烃基取代的羧酸。如由苯甲酰氯与重氮乙烷反应, 然后重排成 α -甲基苯乙酸^[3]。

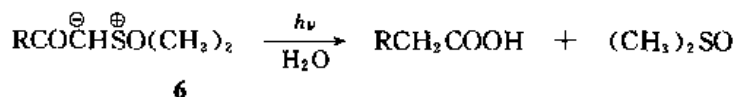


在双环己基碳化二亚胺 (DCC) 存在下, 可利用羧酸直接与重氮甲烷反应制得重氮酯, 再进行上述重排反应。

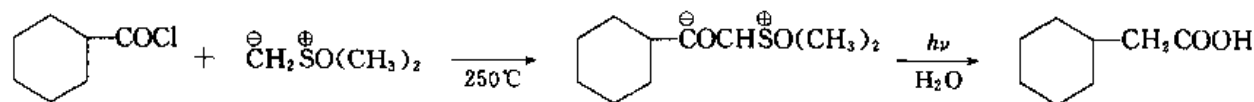
例 由 3-氰基丙酸合成 4-氰基丁酸^[4]。



β -羰基硫叶立德 (6) 在光照下, 可发生类似的重排, 生成羧酸。



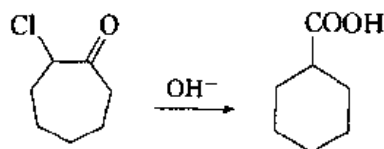
例 由环己基甲酸转化成环己基乙酸^[5]。



参 考 文 献

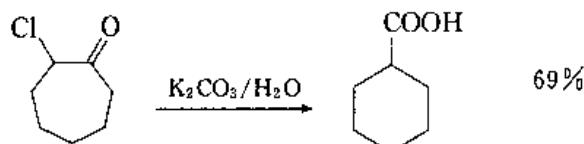
- 1 Backmann W E, Struve W S. *Org. Reactions*. 1942, 1: 38
- 2 Evans D A, Miller S J, Ennis M D. *J. Org. Chem.* 1993, 58: 471
- Jefford C W, Tang Q, Zaslona A. *J. Amer. Chem. Soc.* 1991, 113: 3513
- 3 Balenovic K, Jambresic I. *Chem. and Ind*, 1955, 1673
- 4 Hodson D et al. *J. Chem. Soc. (C)*. 1970, 971
- 5 Corey E J, Chaykovsky M. *J. Amer. Chem. Soc.* 1964, 86: 1640

9.7.2 法 α -卤代环酮的重排 (Favorski 重排)

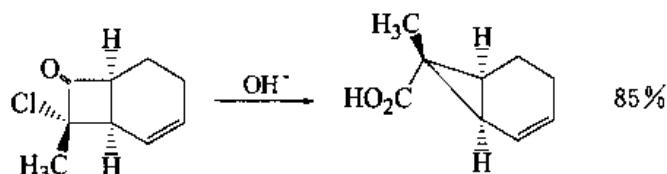


脂肪族 α -卤代酮及酯环族 α -卤代酮在碱性试剂作用下, 发生重排反应, 生成羧酸。脂肪族 α -卤代酮的重排定向随分子结构、反应条件改变而不同; 但酯环族 α -卤代酮重排时受分子结构、反应条件的影响较小。因此, α -卤代环酮的重排更具有合成价值。由环酮合成环缩小一个碳原子的环烷羧酸, $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ 的 α -卤代环酮生成环烷羧酸的产率为 40%~75%^[1]。常用的碱性试剂有醇钠、氢氧化钾、碳酸钡等。

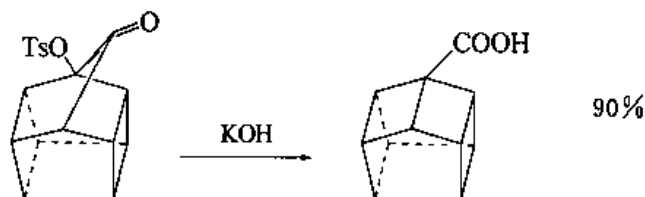
例一 α -氯代环庚酮在碳酸钾水溶液中回流，即生成环己烷羧酸^[1]。



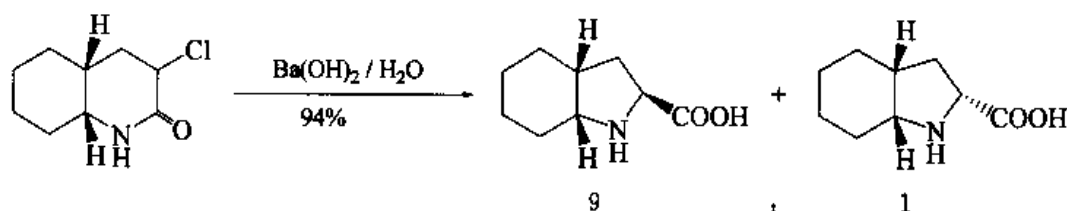
例二 8-氯-8-甲基-双环[4.2.0]-2-环辛烯-7-酮的重排^[2]。



例三 α -磺酰氧基酮在碱作用下亦能发生类似的重排^[3]。

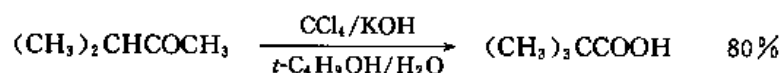


例四 环状 α -卤代酰胺发生类似的重排生成氮杂环烷羧酸^[4]。

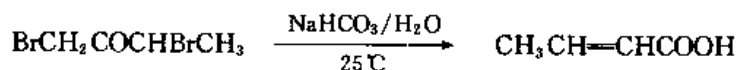


具有 α 及 α' 氢的酮在叔丁醇水溶液中，与氢氧化钾及四氯化碳反应，可直接重排成羧酸^[5]。

例一 由甲基异丙基酮转化成三甲基醋酸。



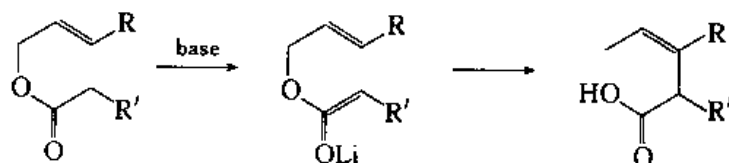
例二 α, α' -二卤代酮发生重排反应，则生成 α, β -不饱和酸^[6]。



参 考 文 献

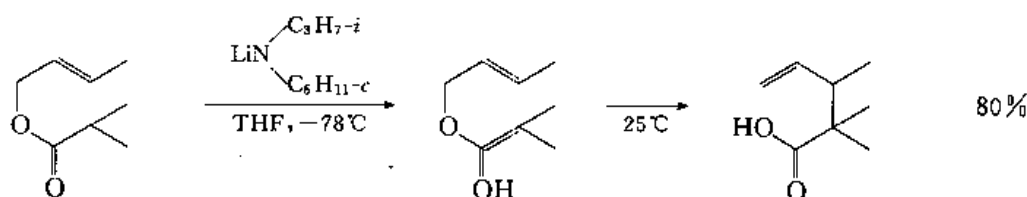
- 1 Kende A S. *Org. Reactions*. 1960, **11**: 261
- 2 Harding K E, Strickland J B, Pommerville T. *J. Org. Chem.* 1988, **53**: 4877
- 3 Eaton P E, Sunor Y, Branca S J, Ravishankar B K. *Tetrahedron*. 1986, **42**: 1621
- 4 Henning R, Urbach H. *Tetrahedron Lett.* 1983, **24**: 5339
- 5 Meyers C Y et al. *J. Amer. Chem. Soc.* 1969, **91**: 7510
- 6 Rappe C. *Acta. Chem. Scand.* 1963, **17**: 2766

9.7.3 法 烯丙酯的重排 (Claisen 重排)

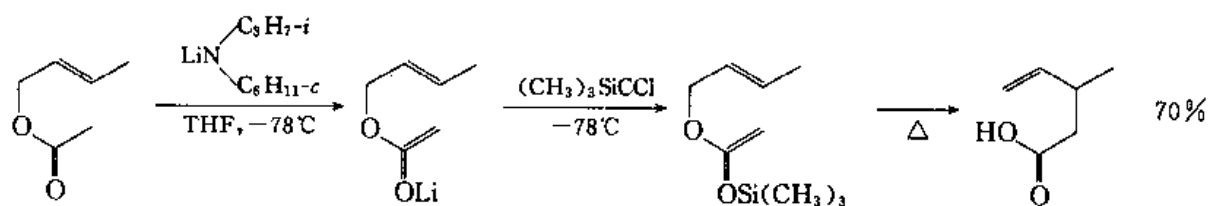


羧烯丙酯与强碱，异丙基环己基氨基锂反应生成烯醇锂盐 (7)，在室温下，即发生 Claisen 重排，是合成 δ, γ -不饱和酸的新方法。

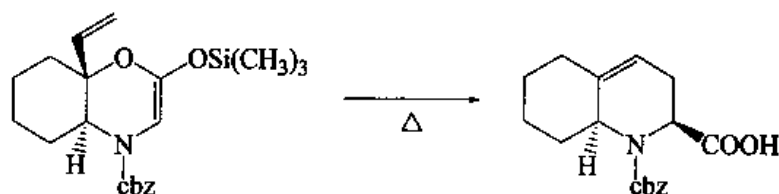
例一 2,2,3-三甲基-4-戊烯酸的合成^[1]。



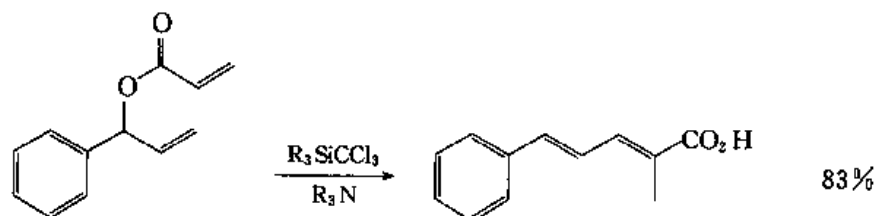
例二 有些重排反应进行得比较慢，则可将烯醇锂与三甲基氯硅烷反应，转变成烯醇硅醚，然后进一步加热使其迅速重排^[1]。



例三^[2]



例四 在碱和三烷基氯硅烷的作用下，丙烯酸烯丙酯能发生相应的重排，生成不饱和羧酸^[3,4]。



参 考 文 献

- 1 Ireland R E, Mueller R H. *J. Amer. Chem. Soc.* 1972, **94**: 5897
Ireland R E, Willard A K. *Tetrahedron Lett.* 1975, 3975
- 2 Angle S R, Breitenbucker J G, Arnaiz D O. *J. Org. Chem.* 1992, **57**: 5947
- 3 Wilson S R, Jacob L. *J. Org. Chem.* 1992, **57**: 4380
- 4 Hanamoto T, Baba Y, Inamaga J. *J. Org. Chem.* 1993, **58**: 299

(陈振初)

第10章 羧酸酯

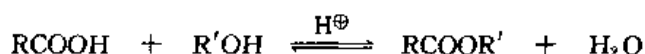
10.1 O-酰化及O-烃化反应

O-酰化反应是醇对羧酸及其衍生物进行的亲核加成反应。醇与酸的酯化反应是合成酯的重要方法(10.1.1法)。酰卤、酸酐比羧酸活泼,因此,它们更易与醇反应生成酯(10.1.2法,10.1.3法)。乙烯酮亦是活泼的乙酰化试剂,它与醛酮反应可以合成乙酸的烯醇酯(10.1.4法)。腈的醇解可以直接形成酯,此法可供合成带有多种官能团的酯(10.1.5法)。酯的醇解反应可以合成高级脂肪酸酯(10.1.6法)。酯的羧酸解是合成二元羧酸单酯的良好方法(10.1.7法)。

形成酯的O-烃化反应均为羧酸或羧酸负离子对烃化试剂进行的亲核取代反应。羧酸及其盐与卤代烃在强极性溶剂中反应,是一种反应条件缓和、产率较高的酯合成法(10.1.8法)。多种烃化剂亦可使羧酸及其盐发生O-烃化反应合成酯(10.1.9法)。羧酸与重氮烷的反应,特别适用于那些较难制得的羧酸的微量酯化(10.1.10法)。

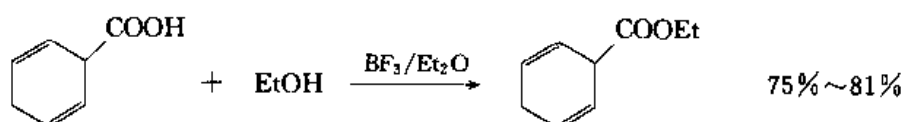
羧酸与烯、炔烃的加成,在机理上属亲电加成,它特别适用于合成羧酸叔烷基酯(10.1.11法)。

10.1.1法 羧酸与醇、酚的酯化

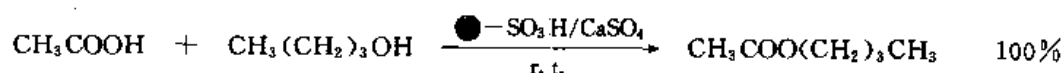


醇和羧酸均为易得的原料,因此本法是合成酯的最重要的方法。伯醇酯化的产率较仲醇为优,而叔醇和酚直接酯化产率甚低。酯化反应通常是在少量酸性催化剂存在下,将醇及酸一起加热回流。常用的酸性催化剂有硫酸,盐酸或磷酸。酯化反应是一平衡反应,欲使反应有利于酯的生成,可采用过量的醇或酸,或利用共沸蒸馏、或借干燥剂以除去生成的水。三氯化硼-乙醚的络合物亦是酯化的有效催化剂,它可用于芳酸^[1]、不饱和酸^[2]及杂环羧酸^[2]的酯化。强酸型阳离子交换树脂作酯化的催化剂时,可以简化操作手续^[3]。

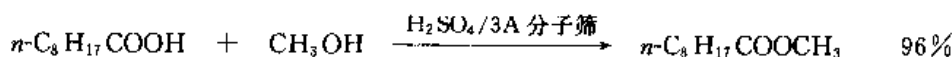
例一 在三氯化硼-乙醚络合物催化下,2,5-环己二烯羧酸与乙醇加热回流,即生成酯。此法具有操作简便、产率高的特点^[4]。



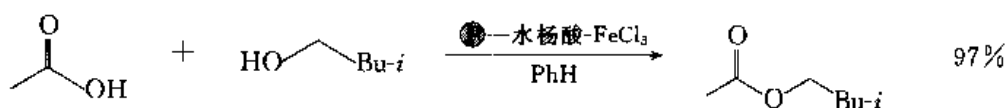
例二 强酸型阳离子交换树脂作酯化的催化剂时,具有操作简便、反应条件缓和、催化剂可以再生、产率较高的特点。例如乙酸在强酸型阳离子交换树脂及干燥剂存在下,与丁醇在室温下反应,可以定量产率生成乙酸丁酯^[5]。



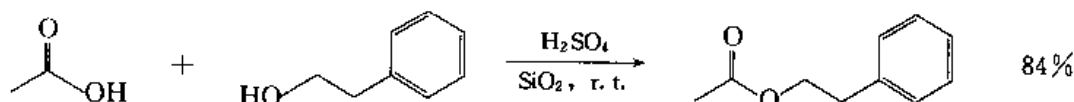
例三 分子筛亦可作酯化的脱水剂。壬酸在少量硫酸催化下,与过量甲醇及3A分子筛共热,即以96%的产率生成壬酸甲酯。本法不需萃取手续,只需将酯从反应物中蒸出即可^[6]。



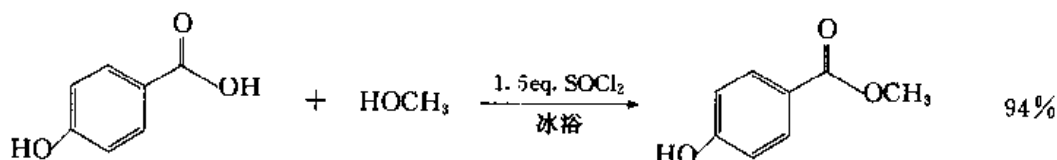
例四 聚苯乙烯负载的水杨酸与三氯化铁的络合物可以作为酯化的缓和脱水剂。它与羧酸、醇在苯中共热，即生成酯。反应完成后，滤去高聚物即可蒸馏^[7]。



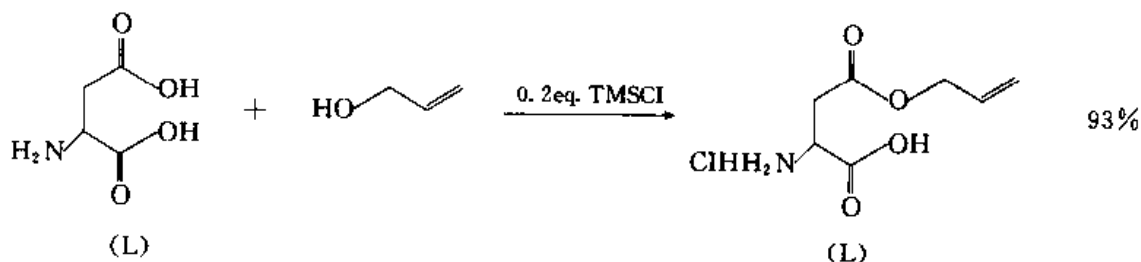
例五 在硫酸和硅胶存在下，乙酸与 2-苯基乙醇加热回流，即生成酯。此法具有操作简便、产率好的特点^[8]。



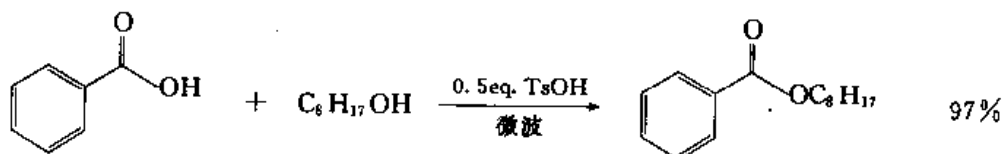
例六 对羟基苯甲酸和甲醇混合，同时加入氯化亚砷进行酯化，可方便并高产率地生成酯。此法具有操作简便、产率高的特点^[9]。



例七 天门冬氨酸与烯丙醇，同时加入催化量的三甲基氯硅烷进行酯化，同样可方便、高产率地生成酯^[10]。

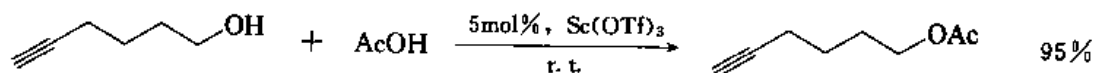


例八 在催化量的对甲基苯磺酸存在下，苯甲酸和辛醇进行酯化，在 1350W 的微波照射下，3min 即可高产率地生成酯^[11]。

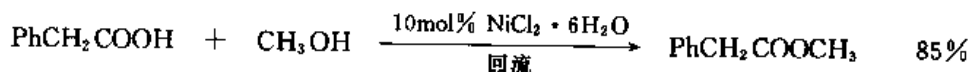


此外，近年来还出现了许多新的催化剂用于酯化反应，如三氟甲磺酸铈、二氯化镍等。

例九 在催化量的三氟甲磺酸铈存在下，乙酸和 5-辛炔醇在室温下进行酯化，即可高产率地生成酯^[12]。

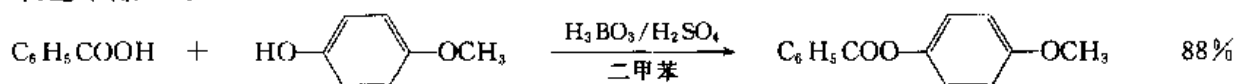


例十 在催化量的六水合二氯化镍存在下，苯乙酸和甲醇进行回流反应，即可高产率地生成酯^[13]。

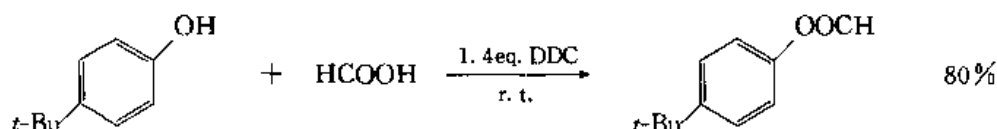


羧酸不易与酚直接酯化。但在三氯氧磷^[14]或五氧化磷^[15] N,N'-双环己基碳双亚胺（简称 DCC）^[16]等缩合剂的存在下即能顺利酯化。在硼酸及硫酸的存在下，羧酸与酚也可直接酯化^[17]。

例一 在硼酸及硫酸的存在下, 对甲氧基苯酚与苯甲酸在二甲苯中加热, 生成苯甲酸对甲氧基苯酯^[17]。

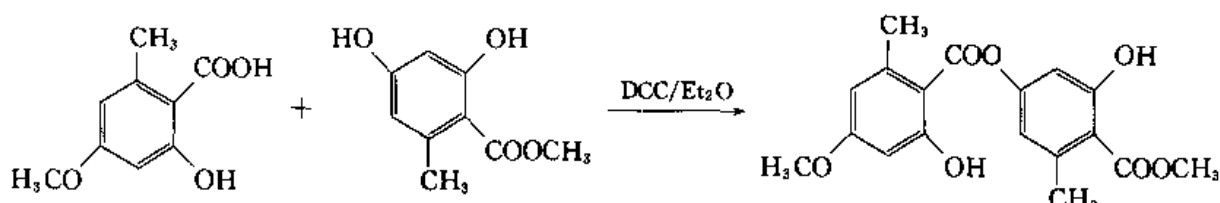


例二 在 DCC 存在下, 对叔丁基苯酚与甲酸在室温下即生成甲酸对叔丁基苯酯^[16]。



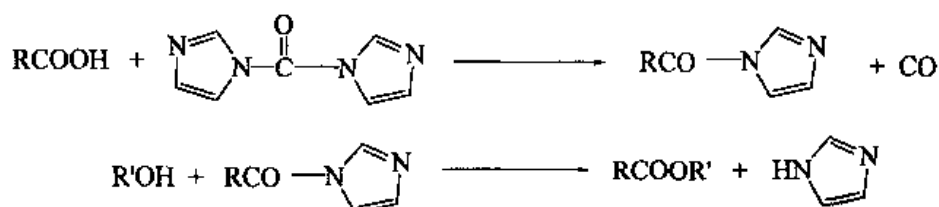
N,N' -双环己基碳双亚胺作酯化的缩合剂时, 反应在室温下顺利进行, 而且生成物除酯外, 即为双环己基脲。它以固体状态析出, 经过滤即可除去, 因此操作极为简便。对于那些酰卤不易制得的羧酸, 可在它的存在下直接与酚反应制得芳酯^[18]。

例三 邻羟基苯甲酸不能生成酰卤, 但在 DCC 存在下, 可与酚顺利酯化^[16]。



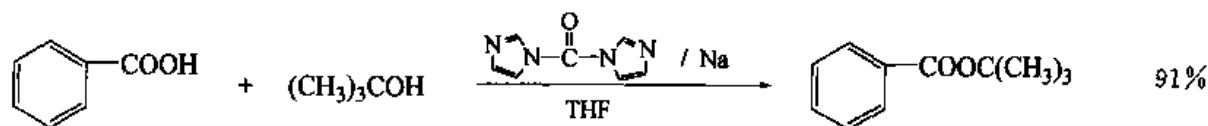
同 N,N' -双环己基碳双亚胺一样, N,N' -羰基双咪唑^[19]、偶氮双羧酸二乙酯^[20]、1-甲-2-卤吡啶盐^[21]、对氯苯磺酸酯^[22]等均为酯化的优良缩合剂。

N,N' -羰基双咪唑可使羧酸与醇反应, 高产率地生成酯。它的反应过程是首先生成活性酰胺, 继而与醇反应^[19]。



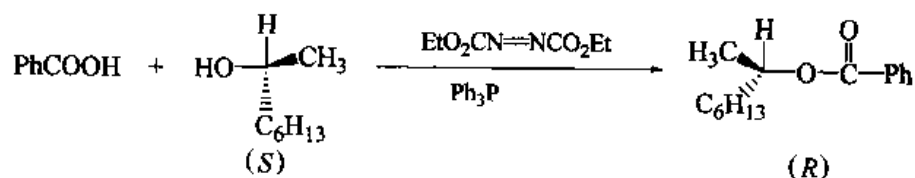
此法的一种改良方法是在上述反应中加入少许碱性催化剂, 如金属钠或醇钠, 可加快反应速度, 使反应在较短时间内完成^[23]。

例 N,N' -羰基双咪唑、苯甲酸的四氢呋喃中加入少量钠, 然后再加入叔丁醇, 在室温下进行酯化, 以 91% 的产率生成苯甲酸叔丁酯^[24]。



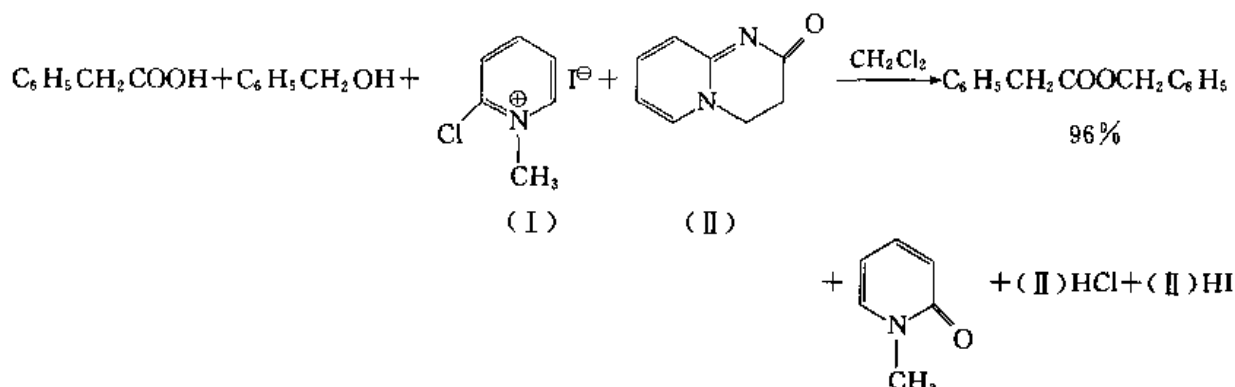
偶氮双羧酸二乙酯与三苯基磷作酯化缩合剂的特点是, 它能使旋光异构的醇立体定向地转变成构型逆转的酯。这一特点在合成上极有价值, 因为采用一般方法欲达此目的, 必须经过多步合成^[20]。

例 在偶氮双羧酸二乙酯及三苯基磷的存在下, (S)-2-辛醇与苯甲酸在四氢呋喃中于室温下反应, 即生成构型逆转的 R-型酯^[24]。

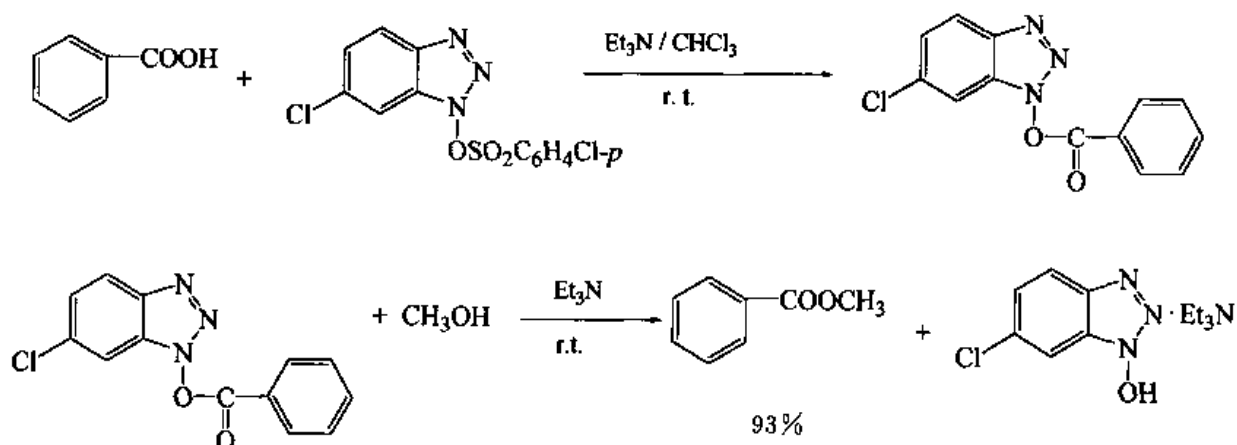


1-甲-2-卤吡啶盐^[21]作为酯化缩合剂, 由于反应几乎在中性条件下进行, 特别适用于带有酸、碱敏感基因的复杂酯的合成。

例一 在1-甲-2-氯吡啶盐(I)及酸吸收剂(II)的存在下, 苯乙酸与苯醇在二氯甲烷中于室温下反应, 高产率地生成酯^[25]。



例二 磺酸酯亦是酯化的良好缩合剂。反应分两步进行, 首先与羧酸反应形成活性酯, 继而与醇反应生成酯。活性酯是稳定的结晶物, 可以游离获得。此法反应条件温和、产率较好(68%~100%)^[22]。亦可将羧酸、醇、缩合剂三者同时加入, 一起反应, 手续更为简便, 产率可达37%~75%^[22]。

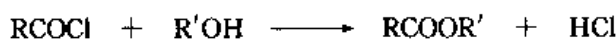


参 考 文 献

- 1 Kadaba P K et al. *J. Pharm. Sci.* 1969, **58**, 1422
- 2 Kadaba P K. *Synthesis*. 1971, 316
- Kadaba P K. *Synthesis*. 1972, 628
- 3 Sussman S. *Ind. Eng. Chem.* 1946, **58**, 1228
- 4 Warner P and Harris D L. *Tetrahedron Lett.* 1970, 4011
- 5 Vesley G F and Stenberg V I. *J. Org. Chem.* 1971, **36**, 2548
- 6 Harrison H R. *Chem. and Ind.* 1968, 1568
- 7 Huirong Y and Yingde L. *B. C. synth. Commun.* 1998, **28** (7), 1233
- 8 Nascimento M da Graca et al. *synth. Commun.* 1996, **26** (14), 2715
- 9 Hosangadi B D and Dave R H. *Tetrahedron Lett.* 1996, **37**, 6375
- 10 Belshew P J et al. *synth. Commun.* 1990, **20** (20), 3157
- 11 Loupy A et al. *Can. J. Chem.* 1993, **71**, 90
- 12 Barrett A G M and Braddock D C. *Chem. Commun.* 1997, (4), 351
- 13 Ram N Ram and Charles I. *Tetrahedron Lett.* 1997, **53**, 7335

- 14 Daub G H and Johnson W S. *Org. Syn. Coll.* Vol. 4. 1963, 390
- 15 Kanaoka V et al. *Chem. and Ind.* 1964, 2102
- 16 Huang J and Hall Jr H K. *J. Chem. Res.* 1991, (10): 292
- 17 Lowrance W W. *Tetrahedron Lett.* 1971, 3453
- 18 Neclakantan S et al. *Tetrahedron Lett.* 1965, **21**: 3531
- 19 Staab H A. *Ber.* 1957, **90**: 1326
- 20 Bose A K et al. *Tetrahedron Lett.* 1973, 1619
- 21 Mukaiyama T et al. *Chem. Lett.* 1975, 1045
- 22 Itoh N et al. *Synthesis.* 1975, 456
- 23 Staab H A and Mannschreck A. *Ber.* 1962, 1284
- 24 Mitsunobu O et al. *Bull. Chem. Soc. Japan.* 1971, **44**: 3427
- 25 Mukaiyama T et al. *Chem. Lett.* 1976, 13

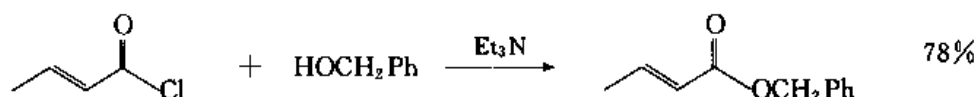
10.1.2 法 醇、酚用酰卤酰化 (包括 Schotten-Baumann 反应)



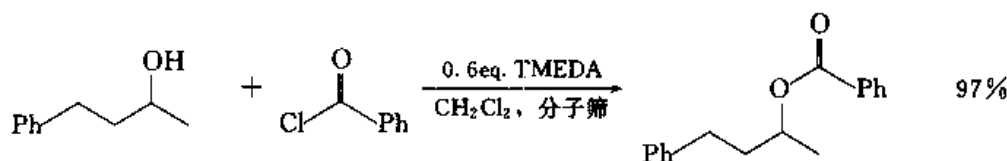
酰卤与醇或酚的反应活性要比羧酸强, 因此反应极易进行, 甚至叔醇亦能顺利生成酯。本法避免了酯化反应的可逆性, 是广为应用的酯的合成方法。反应过程中, 常加入碱性试剂以吸收生成的卤化氢。常用的碱性试剂有氢氧化钠水溶液、醇钠、氢化钠、吡啶等。

将酰氯、醇及氢氧化钠水溶液一起振摇, 即可生成酯, 常称为 Schotten-Baumann 反应。此法只有在酰卤及形成的酯均不溶于水时才能获得满意结果。因为此时既可避免酰卤的水解, 又可避免酯的皂化。若用吡啶作碱, 它同时是酯化的良好溶剂, 使酯化反应在均相中进行。

例一 将酰卤滴加到冰浴冷却的醇的三乙胺溶液中, 然后在室温下反应, 即可生成酯^[1]。



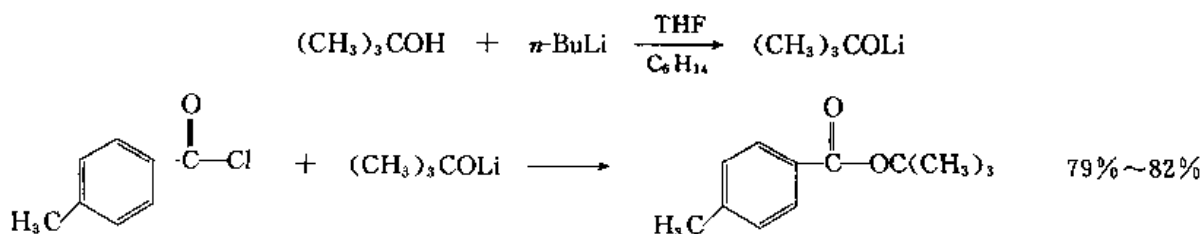
例二 新近报道, 在 *N,N,N',N'*-四甲基乙二胺 (TMEDA) 和分子筛存在下, 酰卤与醇在二氯甲烷中, 低温下即可顺利反应生成酯, 此法反应速度快、简单、并且产率高^[2]。



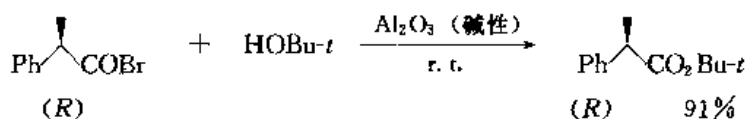
例三 将羧酸与氯化亚砷在六甲基磷酰三胺中反应, 继而加入醇即可一步高产率地生成酯, 不仅操作简便, 而且反应条件温和^[3]。



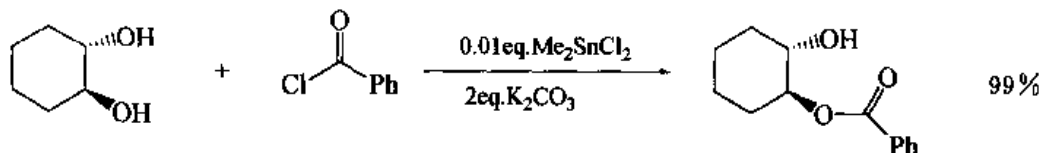
例四 若将醇首先与丁基锂反应生成叔醇锂, 继而与酸反应, 可以良好产率生成酯。此法适用于位阻醇的酯化^[4]。



例五 在碱性三氧化二铝存在下, 酰卤与醇在室温下反应, 即可以良好产率生成酯, 并且不影响原酰卤分子中手性碳的构型^[5]。

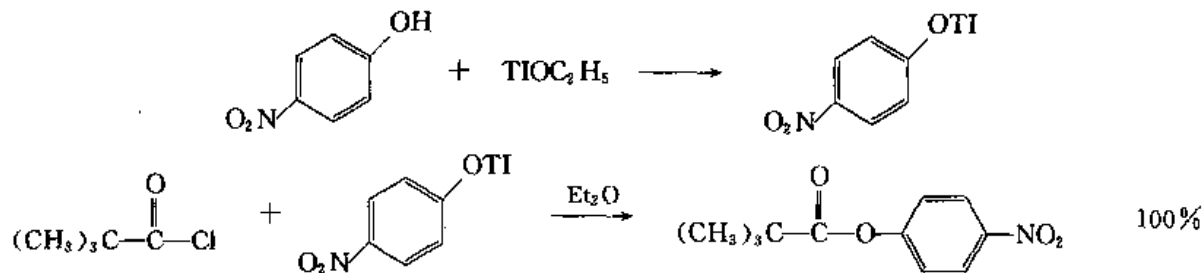


例六 在碳酸钾和催化量的二甲基二氯化锡存在下, 手性的 1,2-环己二醇与苯甲酰氯反应, 即可高产率生成酯, 并且不影响原手性环己二醇分子中手性碳的构型^[6]。



酚的酰化可在少量酸性催化剂存在下进行。常用的酸性催化剂有浓硫酸^[7]、四氯化锡^[8]等。若将酚转变成它的铊盐, 在室温下即能与酰卤反应生成酯, 产率大于 97%^[9]。

例一 酚与乙氧基铊反应, 可方便地制得酚铊。将它悬浮于乙醚中, 在室温下即可与酰卤反应。反应完毕后, 只需滤去卤化铊, 蒸去溶剂, 即可得纯品的酯^[9]。



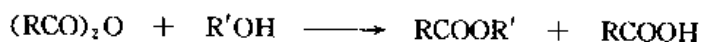
例二 新近文献报道, 在铜和氯化铜的催化下, 萘酚和酰卤在微波的作用下反应, 可高产率地生成酯^[10]。



参 考 文 献

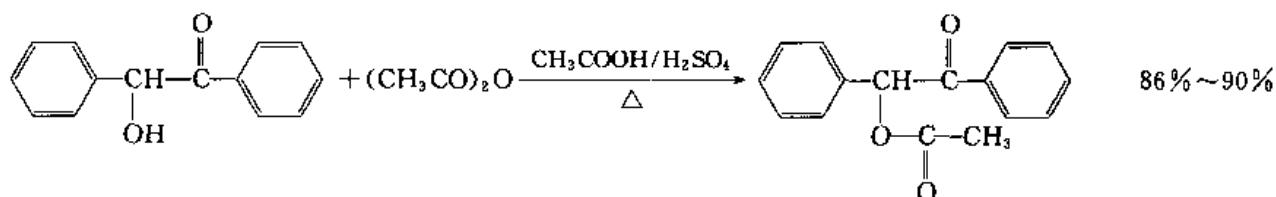
- Cardillo G et al. *Synlett*. 1998, 1131
- Tomohumi Sano, Takeshi Oriyama et al. *Synthesis*. 1999, 1141
- Normant J F and Deshayes H. *Bull. Soc. Chim. France*. 1972, 2854
- Crouther O P and Kaiser E M. *Org. Syn*. 1971, 51, 96
Kaiser E M and Woodruff R A. *J. Org. Chem*. 1970, 35, 1198
- Nagasawa K et al. *Chem. Lett*. 1994, 209
- Toshihide Maki et al. *Tetrahedron Lett*. 1998, 39, 5601
- Stoughton R W. *J. Am. Chem. Soc*. 1935, 57, 203
- Adickes F et al. *J. Prakt. Chem*. 1931, 130, 163
- Taylor E C et al. *J. Am. Chem. Soc*. 1968, 90, 2422
- Zadmard R, Saidi M R et al. *Synth. Commun*. 1998, 28, 4495

10.1.3 法 醇、酚用酸酐酯化

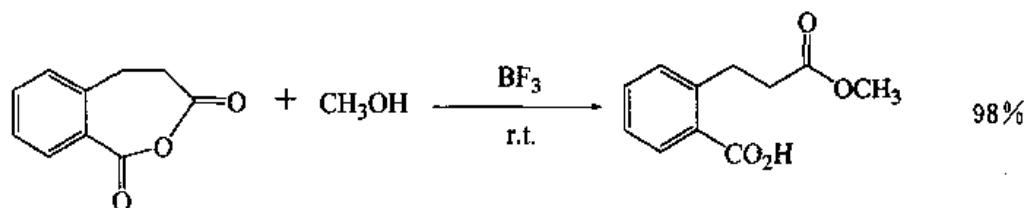


各种类型的醇及酚均可被酸酐所酰化。因此，本法亦是酯的重要合成方法。反应可被酸或碱性试剂所催化。常用的酸性催化剂有硫酸、盐酸、对甲基苯磺酸、氯磺酸、过氯酸等；而常用的碱性催化剂有醇钠、吡啶、叔胺等。

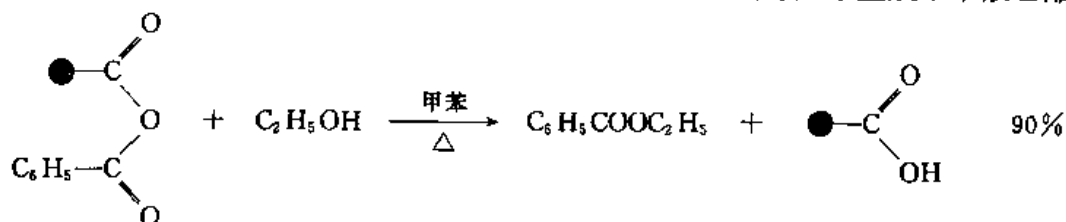
例一 在少量硫酸存在下，安息香与乙酐及乙酸共热，即生成乙酸安息香酯^[1]。



例二 在三氟化硼的催化下，二元羧酸形成的环酐与醇在室温下反应，可高产率地形成酸式单酯^[2]。

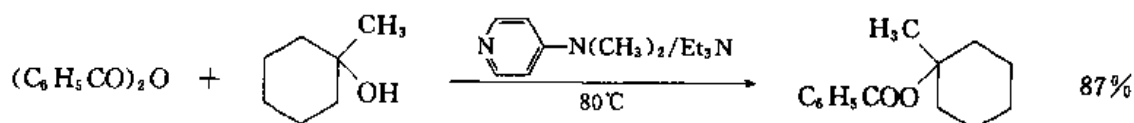


例三 高聚物反应试剂是一种新型有机合成试剂，它们的共同特点是不溶于溶剂中，反应后只需过滤除去，而产品留在溶剂中，因此操作极为简便。高聚物分子上连有酸酐基团者可作酯化的反应试剂。高聚物反应试剂与乙醇在甲苯中回流，即以良好产率生成苯甲酸乙酯^[3]。

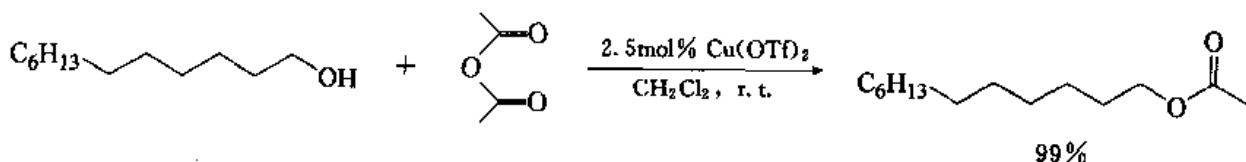


叔醇形成的立体位阻酯较难由直接酯化生成，但它可借叔醇与酸酐反应制得。浓盐酸^[4]、三苯甲基钠^[5]、胺^[6]均是有效的催化剂。

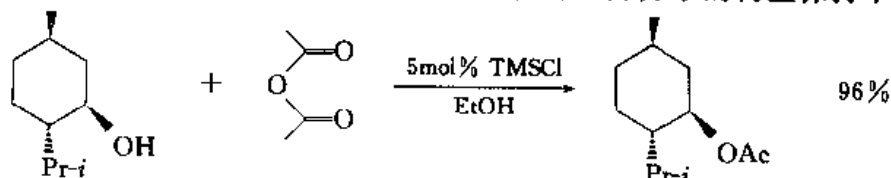
例一 对(N,N-二甲氨基)吡啶作催化剂的效果比吡啶或叔胺好，特别适用于立体位阻酯的合成。下述反应以吡啶作催化剂产率甚低，但用对(N,N-二甲氨基)吡啶作催化剂，产率可达87%^[6]。



例二 新近报道，在催化量的三氟甲磺酸铜的作用下，脂肪醇和酸酐在室温下反应即可高产率生成酯^[7]。

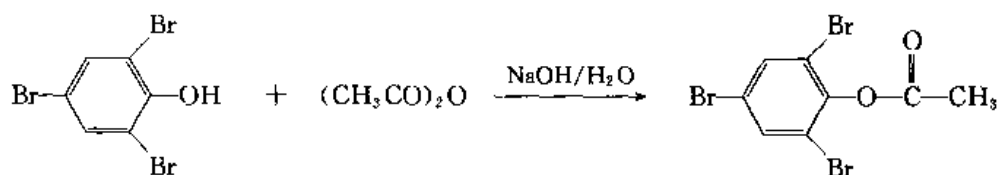


例三 在催化量的三甲基氯硅烷^[8]或0.1mol/L Sc(OTf)₃^[9]的催化作用下，手性的环己醇和酸酐在室温下反应也可高产率生成酯，并且手性环己醇分子的构型保持不变。

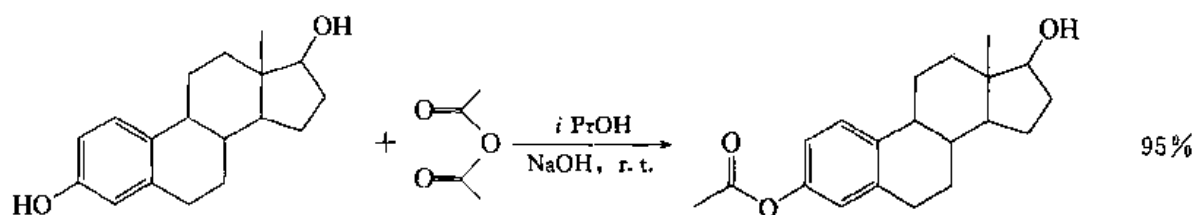


酚的乙酰化可在硫酸存在下进行^[10]。由于酚的乙酰化速度要比乙醇水解的速度迅速，因此酚的乙酰化亦可在氢氧化钠水溶液中进行。带有一NO₂、一NH₂、一X、一COOH等取代基的酚均可按此法进行^[11]。

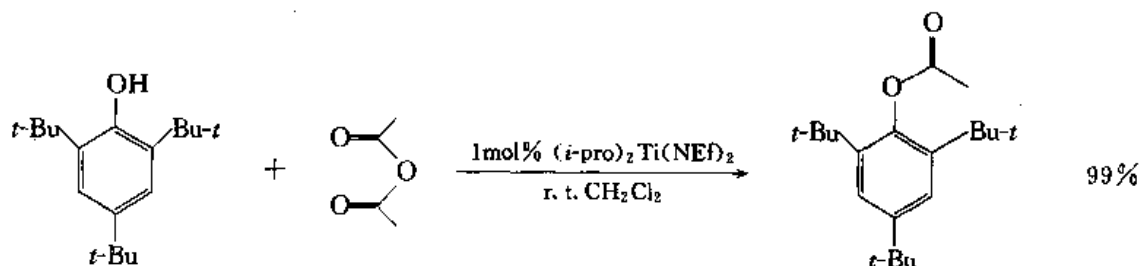
例一 2,4,6-三溴苯酚与乙醇在氢氧化钠水溶液中于0℃反应，即以良好产率生成芳酯^[11]。



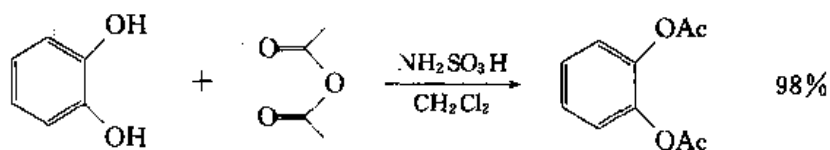
例二 当反应体系的pH值控制在7.8时，在室温条件下，乙醇和甾醇在氢氧化钠作用下即可高产率生成芳酯^[12]。



例三 在催化量的钛络合物作用下，2,4,6-三叔丁基苯酚和酸酐在室温下反应可高产率地生成芳酯^[13]。

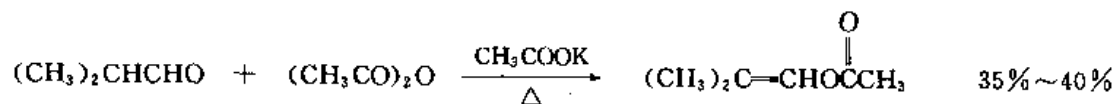


例四 新近文献报道，在催化量的磺酰胺作用下，酚和酸酐反应，高产率生成酯^[14]。

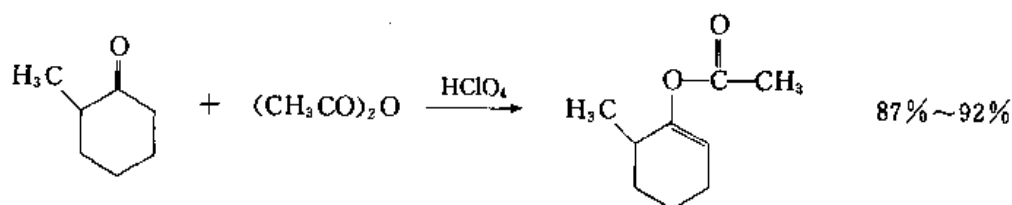


具有α-氢的醛、酮与乙醇反应，优先发生O-酰化，生成乙酸烯醇酯，它们是有机合成的重要中间体。

例一 在固体乙酸钾存在下，异丁醛与乙醇共热，生成乙酸烯醇酯^[15]。



例二 在高氯酸催化下，2-甲基环己酮与乙醇反应，优先生成双键处于多取代一边的乙酸烯醇酯^[16]。



参 考 文 献

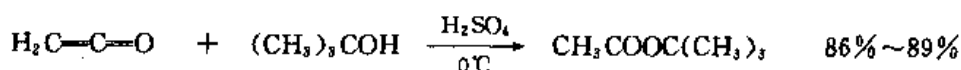
- 1 Corson B B and Saliani N A. *Org. Syn. Coll.* Vol. 2 1943, 69
- 2 Sabitha G et al. *Tetrahedron*. 1999, **55**: 4015
- 3 Shambhu M B and Digenis G A. *Tetrahedron Lett.* 1973, 1627
- 4 Mazdiyasni K S et al. *J. Chem. Eng. Data*. 1966, **11**: 277
- 5 Rutherford K G et al. *J. Org. Chem.* 1963, **28**: 582
- 6 Hofle G and Sleglich W. *Synthesis*. 1972, 619
- 7 Saravanan P and Singh V K. *Tetrahedron Lett.* 1999, **40**: 2611
- 8 Kumareswaran R et al. *Synth. Commun.* 1997, **27**: 277
- 9 Ishihara K, Yamamoto H et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, **117**: 4413
- 10 Prichard W W. *Org. Syn. Coll.* Vol. 3 1955, 452
- 11 Chattaway F D. *J. Chem. Soc.* 1931, 2495
- 12 Srivastava V et al. *Synth. Commun.* 1992, **22**: 2703
- 13 Mikami K et al. *Synlett*. 1996, 171
- 14 Jin T, Li T et al. *Synth. Commun.* 1998, **28**: 3173
- 15 Bedoukian P Z. *J. Am. Chem. Soc.* 1944, **66**: 1325
- 16 Galland M and House H O. *Org. Syn.* 1972, 52

10.1.4 法 醇用烯酮酰化

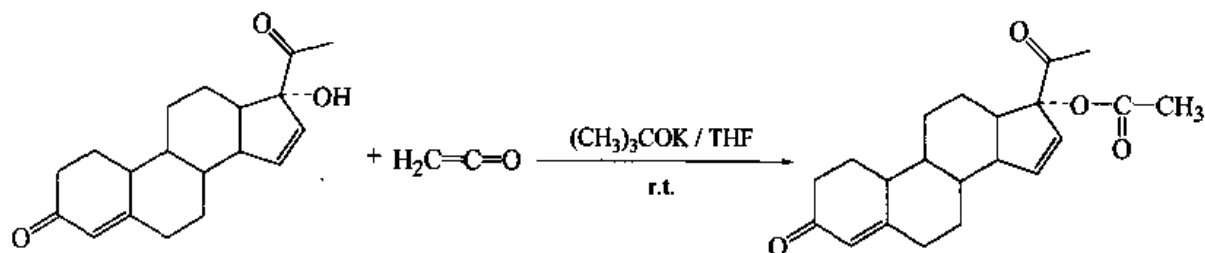


烯酮与醇反应可高产率地生成酯。由于乙烯酮较易获得,本法常用于合成乙酸酯。反应被酸、碱所催化。常用的酸性催化剂有硫酸、对甲基苯磺酸;而叔丁醇钾是较好的碱性催化剂。叔醇及酚易由本法转变成乙酸酯^[1]。具有 α -氢的醛、酮与乙烯酮反应,可生成乙酸烯醇酯^[2]。

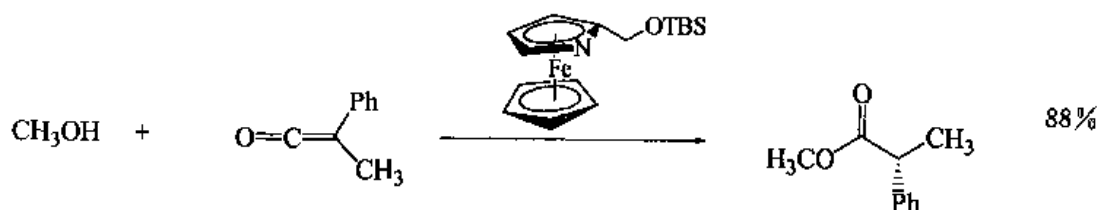
例一 将乙烯酮通入含有少量浓硫酸的叔丁醇中,即生成乙酸叔丁酯^[1]。



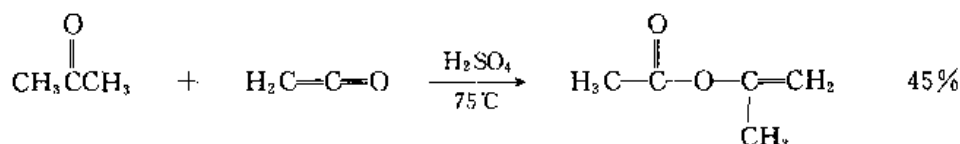
例二 17 α -羟基-15-娠烯-20-酮在酸性介质中不稳定,但它可在叔丁醇钾催化下与乙烯酮在室温条件下反应,即可达到乙酰化的目的^[3]。



例三 新近文献报道,在手性的二茂铁化合物作用下,甲基苯乙烯酮和甲醇反应,以良好产率生成手性的 α -甲基苯丙酸甲酯^[4]。

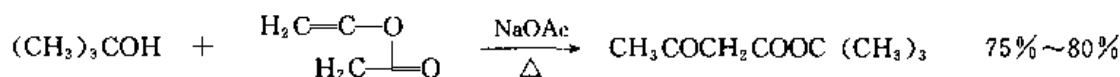


例四 在少量硫酸存在下,乙烯酮与丙酮于75℃反应,则生成乙酸的烯醇酯^[2]。



在酸、碱催化下，醇与二聚乙烯酮反应，提供了一个极有价值的 β -酮酸酯的合成方法^[5]。此法不仅产率较高，而且可以合成用其他方法难以制得的 β -酮酸叔丁酯^[6]。

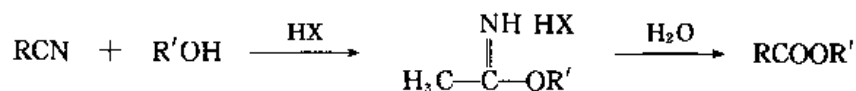
例 叔丁醇、乙酸钾、二聚乙烯酮一起加热，则以良好产率生成乙酰乙酸叔丁酯^[6]。



参 考 文 献

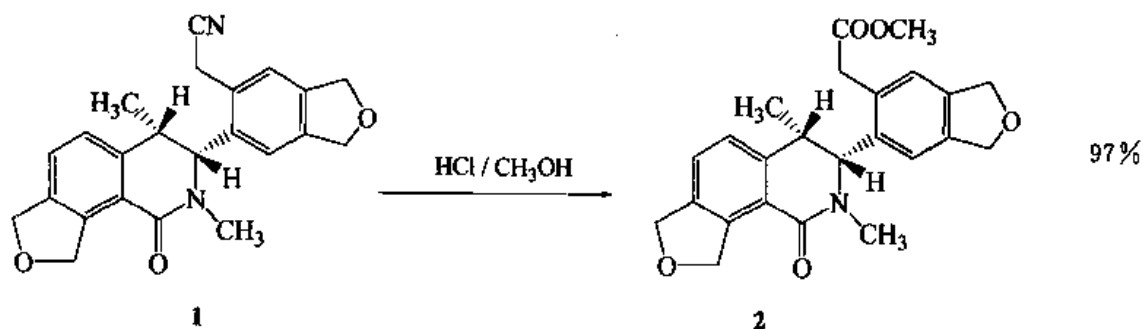
- 1 Hurd C D and Roe A S. *J. Am. Chem. Soc.* 1939, **61**; 3355
- 2 Gwynn B H and Dregering E F. *J. Am. Chem. Soc.* 1942, **64**; 2216
- 3 Gardner J N et al. *J. Org. Chem.* 1968, **33**; 3695
- 4 Hodous B L, Fu G C et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, **121**; 2637
- 5 Treibs A and Hintermeier K. *Ber.* 1954, **87**; 1163
- 6 Lawesson S O et al. *org. Syn. Coll.* Vol. 5 1973, 155

10.1.5 法 腈的醇解

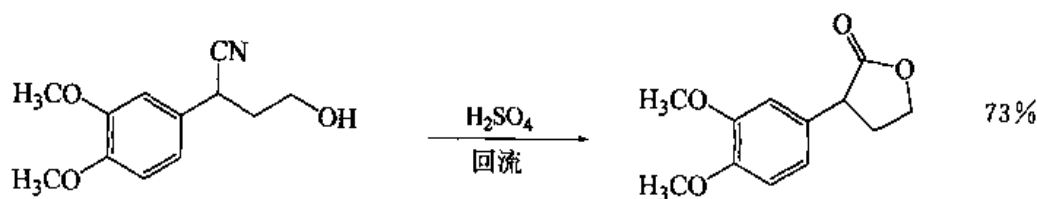


在硫酸或氯化氢存在下，腈与醇一起加热即可直接生成酯。由于腈可容易的由相应的卤代烃制得（见 12.3.1 法）。因此本法亦是广为应用的酯的合成方法。脂肪、芳香、杂环族的腈化物均可转变成相应的酯^[1]。本法特别适用于合成多官能团的酯。例如 2-(3,4-二甲氧苯基)-4-羟基丁腈^[2]、 α -羟基酸酯^[3]、酮酸酯^[4]、氨基酸酯^[5]均可由带有相应取代基的腈来制备。

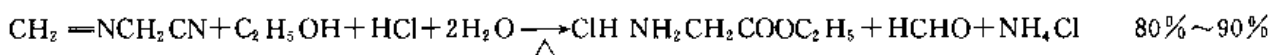
例一 化合物 (1) 与氯化氢和甲醇在乙醚中于 $-40 \sim -20^\circ\text{C}$ 反应，即可高产率的生成羧酸甲酯 (2)^[6]。



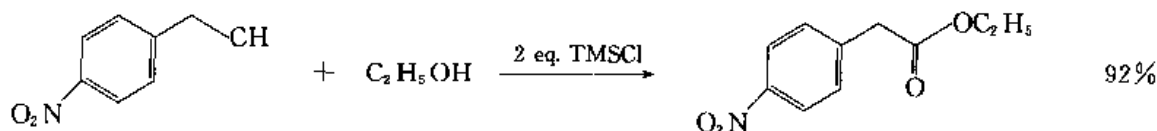
例二 2-(3,4-二甲氧苯基)-4-羟基丁腈，在硫酸作用下即生成 α -(3,4-二甲氧苯基) 丁内酯^[2]。



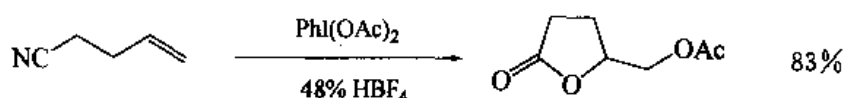
例三 由亚甲基乙腈合成氨基酸酯^[5]。



例四 新近文献报道, 对硝基苯乙腈和乙醇在三甲基氯硅烷的作用下, 可以良好产率生成酯^[7]。



例五 4-戊烯腈, 在二醋酸碘苯和 48% 的氟硼酸作用下, 可生成 5-乙酰氧基-γ-戊内酯^[8]。



参 考 文 献

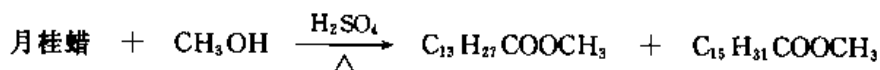
- 1 Blicke F F and Feldkamp R F. *J. Am. Chem. Soc.* 1944, **66**: 1087
Robbitt J M and Scola D A. *J. Org. Chem.* 1960, **25**: 560
- 2 Gu J and Holland H L. *Synth. Commun.* 1998, **28**: 3305
- 3 Glattfeld J W E and Lee E C. *J. Am. Chem. Soc.* 1940, **62**: 354
- 4 Kimball R H et al. *Org. Syn. Coll.* Vol. 2 1943, 284
- 5 Marvel C S. *Org. Syn. Coll.* Vol. 2 1943, 310
- 6 Cushman M and Wong W C. *Tetrahedron Lett.* 1986, **27**: 2103
- 7 Lao F and Jeevananadam A. *Tetrahedron Lett.* 1998, **39**: 9455
- 8 Tiecco M et al. *Tetrahedron.* 1990, **46**: 7139

10.1.6 法 酯的醇解 (酯交换反应)

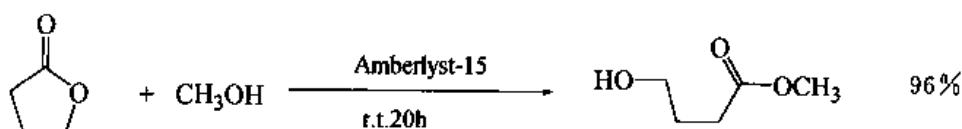


酯交换反应是一平衡反应。若加入过量的醇, 或分离去生成的醇或酯, 均可使反应向产物方向移动。本反应可被酸性催化剂 (如硫酸、对甲基苯磺酸) 或碱性催化剂 (如醇钠) 所催化^[1]。酯交换反应的难易与醇的结构有关, 一般而言, 伯醇最易反应, 其中以甲醇更为突出, 仲醇有时亦能得到良好结果。

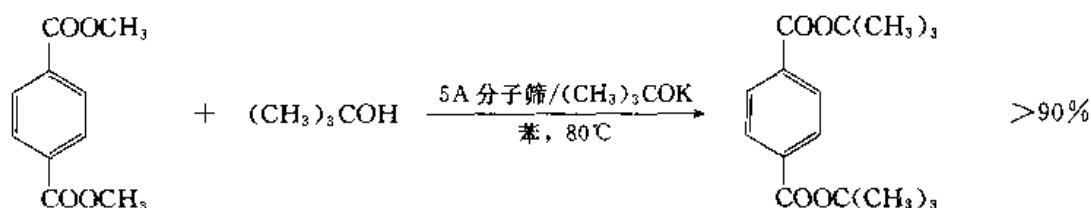
例一 高级脂肪酸烷基酯可由油脂与醇进行酯交换反应制得^[2]。



例二 在强酸型大孔离子交换树脂的催化下, γ-丁内酯和甲醇反应可高产率地生成 γ-羟基丁酸甲酯^[3]。

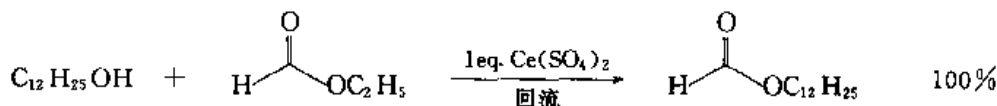


例三 分子筛可以吸附低分子量的醇如甲醇、乙醇等。因此在分子筛的存在下, 它们形成的酯可与较高级的醇进行酯交换反应^[4]。

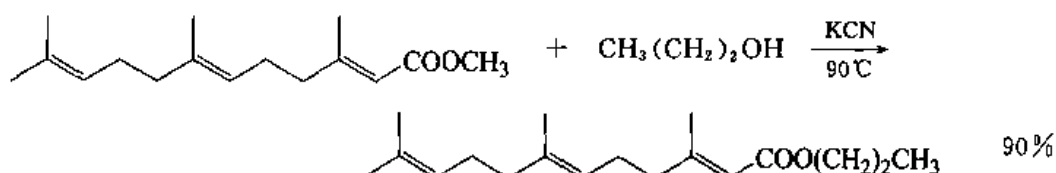


由于酯交换反应常常需要酸、碱作催化剂，因此这些方法不适用于对酸、碱敏感的酯或醇进行反应。新近报道了许多反应条件温和，甚至在中性条件下进行的酯交换反应。

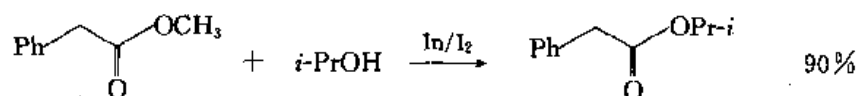
例一 十二碳醇和甲酸乙酯在硅胶负载的硫酸铈作用下，回流反应 1h，可定量地进行酯交换生成甲酸十二碳醇酯。本法具有高产率、快速、中性条件下进行等优点^[5]。



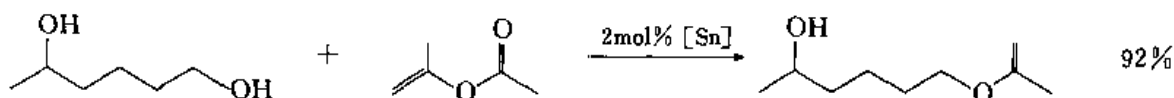
例二 几何异构的 α, β -不饱和酸酯在酸、碱催化下进行醇解，往往伴随发生共轭双键的顺、反异构化。若采用氰化钾作催化剂，则可以保持双键的原有构型^[6]。



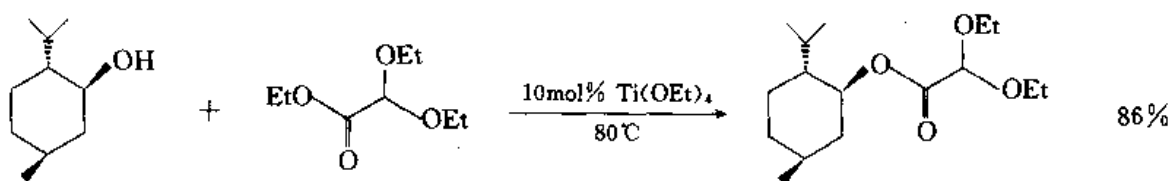
例三 新近文献报道，在金属铟和碘的作用下，苯乙酸甲酯和异丙醇反应，可以良好产率生成苯乙酸异丙酯^[7]。



例四 新近报道，在催化量的由二丁基氧化锡和二氯二丁基锡反应产生的活性锡的作用下，1,5-己二醇与乙酸异丙烯醇进行酯交换反应，可高产率地生成己二醇单乙酸酯^[8]。

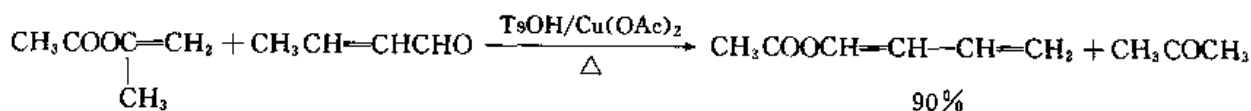


例五 新近报道，手性的环己醇和羧酸乙酯在四乙氧基钛的催化下，进行酯交换反应，生成手性的酯，手性环己醇分子的构型保持不变^[9]。



酯交换反应的另一重要应用，是用容易制得的乙酸丙烯酯作原料，与能烯醇化的醛酮反应，合成多种烯醇形式的酯^[10]。

例 在对甲基苯磺酸及乙酸铜催化下，乙酸丙烯酯与丁烯醛在高于丙酮沸点的温度下进行反应，则生成 1-乙酰氧基-1,3-丁二烯^[10]。



参 考 文 献

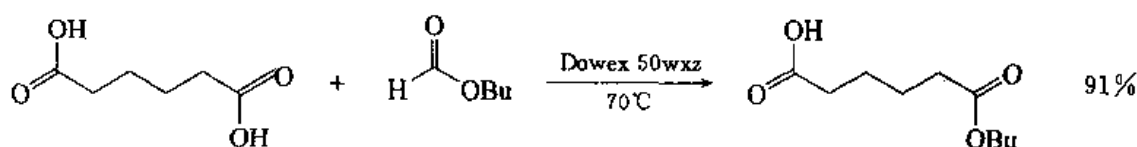
- Bader A R et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1951, **73**: 4195
 2 Sauer J C et al. *Org. Syn. Coll. Vol.* 3, 1955, 605
 3 Anand R C and Selvapalam N. *Synth. Commun.* 1994, **24**: 2743
 4 Roelofsen D P. *Chem. and Ind.* 1966, 1622
 5 Nishignchi T and Taya H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1990, 172
 6 Mori K et al. *Synthesis*, 1973, 790
 7 Ranu B C et al. *J. Org. Chem.* 1998, **63**: 6027
 8 Orita A and Otera J. *J. Org. Chem.* 1998, **63**: 2420
 9 Krasik P. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39: 4223
 10 Hagemeyer H J and Hull D C. *Ind. Eng. Chem.* 1949, **41**: 2920.

10.1.7 法 酯的羧酸解

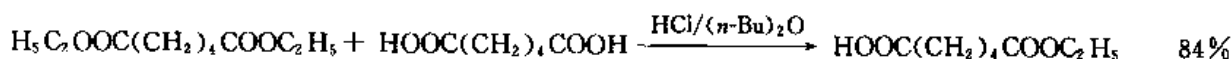


酯与羧酸的交换反应合成酯, 虽没有上述诸法普遍, 但它特别适用于合成二元酸单酯及羧酸乙烯酯等。在浓盐酸存在下, 二元酸酯与二元酸在二丁醚中加热回流, 即可达到平衡, 以良好产率生成二元酸单酯^[1]。

例一 强酸型离子交换树脂是酯交换反应的有效催化剂。此法不仅简化了操作手续, 而且反应条件温和, 适合许多对酸敏感的酯的合成^[2]。

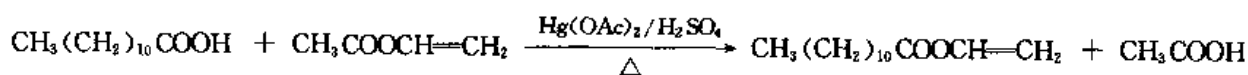


例二 在浓盐酸存在下, 己二酸二乙酯与己二酸在二丁醚中回流, 则生成己二酸单乙酯^[1]。



在硫酸及乙酸汞或氧化汞的存在下, 羧酸与乙酸乙烯酯于 20~80℃ 反应, 可以合成多种羧酸乙烯酯^[3]。乙酸丙烯酯亦是易得的原料, 它与羧酸的交换反应和乙酸乙烯酯的反应类似^[4]。

例 在催化量的乙酸汞及浓硫酸的存在下, 乙酸乙烯酯与十二酸加热回流, 即可生成十二酸乙烯酯^[3]。



参 考 文 献

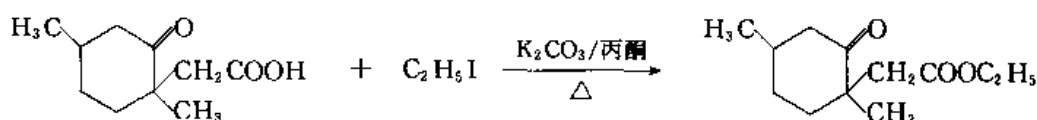
- 1 Brown B et al. *J. Org. Chem.* 1947, **13**: 163
Morgan G T and Walton E. *J. Chem. Soc.* 1933, 91
- 2 Saitoh M and Nishignchi T. *Tetrahedron Lett.* 1996, **37**: 6733
- 3 Swern D and Jordan E F. *Org. Syn. Coll. Vol.* 4 1963, 977
- 4 Hagemeyer H J and Hall D C. *Ind. Eng. Chem.* 1949, **41**: 2902
Rothman E S et al. *J. Org. Chem.* 1962, 27

10.1.8 法 羧酸或羧酸盐与卤代烃的 O-烃化

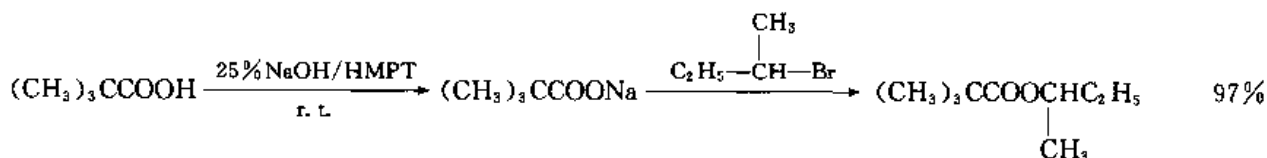


羧酸盐与卤代烃的反应虽然是合成酯的经典方法，但在经典方法中，羧酸盐只能与活性卤代烃反应，才能获得满意结果^[1]。而一般卤代烃，特别是仲卤代烃或叔卤代烃，由于反应过程中常发生严重的消除成烯的副反应，限制了它在合成上的应用。而将上述反应在非质子性强极性溶剂如二甲基甲酰胺^[2]、二甲亚砜^[3]、六甲基磷酰三胺^[4]中进行，不仅克服了上述卤代烃易发生消除的副反应，而且具有反应条件温和、产率较高的特点。

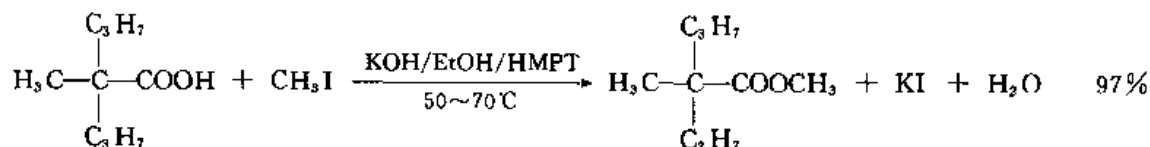
例一 在碳酸钾存在下，羧酸与伯卤代烃在丙酮中反应，几乎以定量产率生成羧酸酯^[5]。



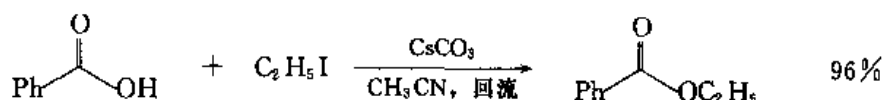
例二 若将羧酸与 25% 氢氧化钠水溶液在六甲基磷酰三胺中于室温下反应立即生成钠盐，继而加入卤代烃，继续反应数分钟，几乎以定量产率生成羧酸酯^[4]。



例三 在氢氧化钾存在下，羧酸与卤代烃在乙醇与六甲基磷酰三胺混合溶剂中可直接反应，以 80%~99% 的产率生成酯^[6]。对位阻酯亦得良好结果。

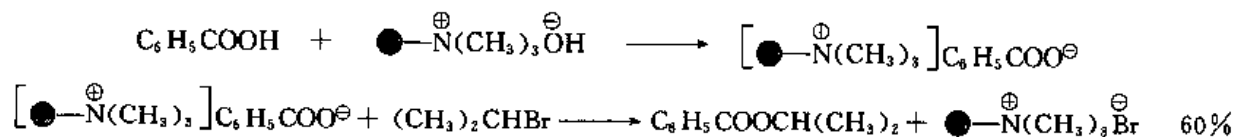


例四 在碳酸铯存在下，羧酸与卤代烃在甲醇中回流反应 1 小时，可高产率的生成酯，此法简单、快速、高产率^[7]。

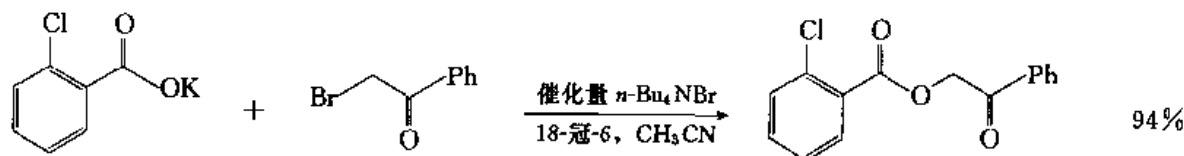


将离子交换树脂和相转移等新技术应用于此反应。羧酸与强碱型离子交换树脂可迅速形成羧酸的铵盐树脂，继而将此树脂与卤代烃在适当溶剂中搅拌，即可形成酯^[8]。而相转移催化剂四丁铵盐可将羧酸以羧酸四丁铵盐的形式转移到有机溶剂中，再与卤代烃反应^[9]。

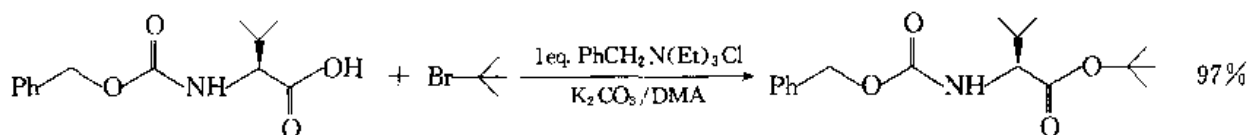
例一 苯甲酸与强碱型离子交换树脂形成的羧酸铵盐树脂与 2-溴丙烷反应，则生成苯甲酸异丙酯。反应液只需通过简单的过滤和蒸馏，即可获得纯品的酯。同时树脂可重复使用^[8]。



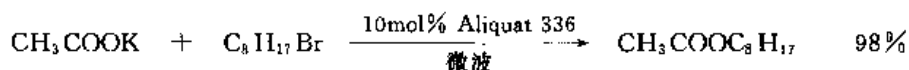
例二 α -氯代苯甲酸钾和溴代苯乙酮，在催化量的溴化四丁铵和冠醚的作用下，在乙腈中室温反应即可高产率地生成酯^[9]。



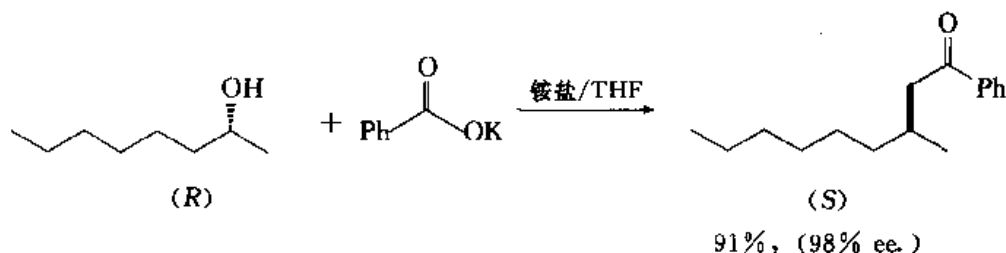
例三 在氯化三乙基苄铵作用下，氨基保护的氨基酸和叔丁基溴反应，可高产率地生成氨基酸叔丁酯^[10]。



例四 在催化量的氯化三辛基甲铵 (Aliquat 336) 存在下, 乙酸钾和辛基溴在 600W 的微波条件下, 反应 1~2min 即可高产率地生成酯^[11]。



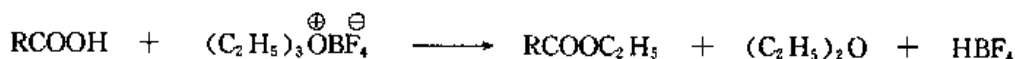
例五 在氯化二甲基氯甲酰亚铵的存在下, 苯甲酸钾与旋光活性的醇反应, 可以立体定向地、高产率生成构型逆转的羧酸酯^[12]。



参 考 文 献

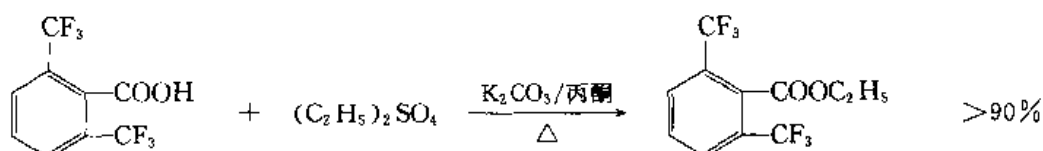
- 1 Rahrs F J. *Org. Syn. Coll.* Vol. 3 1955, 650
- 2 Wendelin W and Knotz F. *Ber.* 1972, **103**: 1632
Wagenknecht J H. *Synth. Commun.* 1972, **2**: 215
- 3 Mehta G. *Synthesis*. 1972, 262
- 4 Shaw J E et al. *Tetrahedron Lett.* 1973, 689
- 5 Welch S L and Wong P Y. *Tetrahedron Lett.* 1972, 1853
- 6 Pfeffer P E et al. *Tetrahedron Lett.* 1972, 4063
- 7 Lee J C et al. *OPPI*. 1996, **28**: 480
- 8 Cainell G and Manescalchi F. *Synthesis*, 1975, 723
- 9 Jagdale S J et al. *Synth. Commun.* 1996, **26**: 1747
Dakku J et al. *Chem. Commun.* 1991, 853
- 10 Chevallet P et al. *Tetrahedron Lett.* 1993, **34**: 7409
- 11 Bram G et al. *Synth. Commun.* 1990, **20**: 125
- 12 Barrett A G M et al. *Chem. Commun.* 1995, 1403

10.1.9 法 羧酸或羧酸盐与其他烃化剂的 O-烃化



除卤代烃可作羧酸及羧酸盐的 O-烃化试剂外, 硫酸二烷酯^[1]、原甲酸甲酯^[2]、氯亚硫酸酯 (ROSOCl)^[3]、N,N-二甲基甲酯胺缩醛 $[(\text{CH}_3)_2\text{NCH(OR)}_2]$ ^[4] 等均是常用的 O-烃化试剂, 此外, 氢氧化三甲基苯铵^[5]、氟硼酸三乙铯盐 $[(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{OBF}_4]$ ^[6] 是合成甲酯、乙酯的有效 O-烃化试剂。

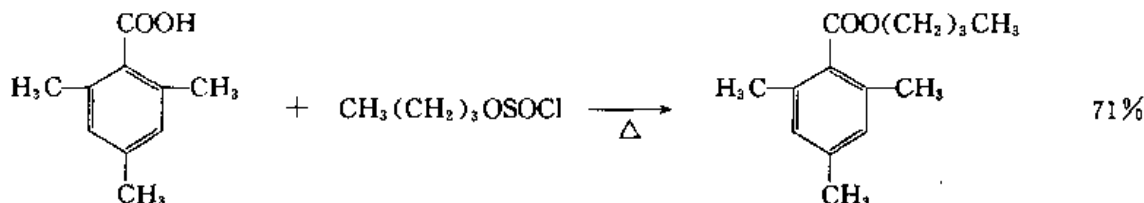
例一 在碱性催化剂存在下, 羧酸与硫酸二烷酯反应, 以良好产率生成酯^[1]。本法特别适用于立体位阻酸酯的合成。三氟甲基的体阻大于甲基, 可是 2,6-二(三氟甲基)苯甲酸与硫酸二乙酯反应, 仍以大于 90% 的产率生成高度立体位阻的 2,6-二(三氟甲基)苯甲酸乙酯^[7]。



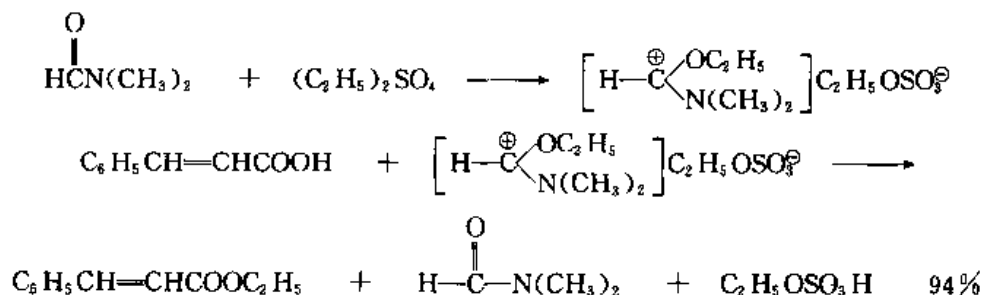
例二 原甲酸甲酯与丁烯二酸，在四氢呋喃中回流反应，可以良好产率地生成酯^[2]。



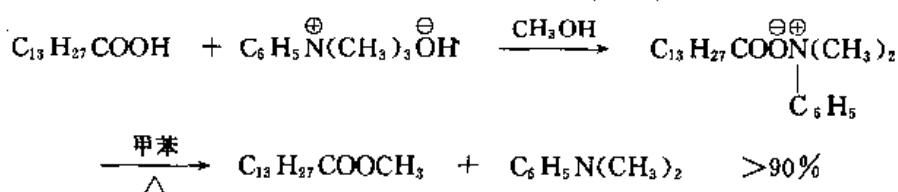
例三 氯亚硫酸酯易由醇与亚硫酸酐反应制得。它与羧酸盐首先发生放热反应，继而于 100~150℃ 加热使反应完全，以 61%~82% 的产率生成酯^[3]。



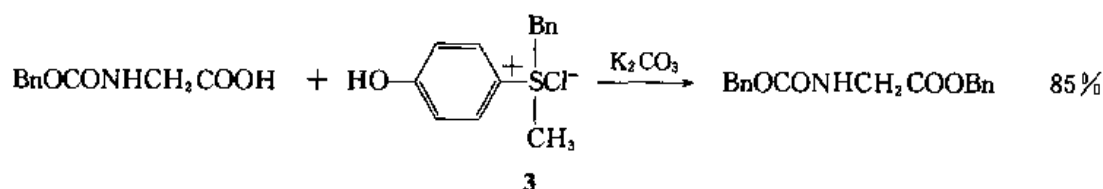
例四 羧酸与硫酸二烷酯在 *N,N*-二甲基甲酰胺中反应，首先是硫酸二烷酯与 *N,N*-二甲基甲酰胺形成活性中间体，使其中的烷基（如乙基）能以正离子的形式与羧酸负离子结合成酯^[8]。



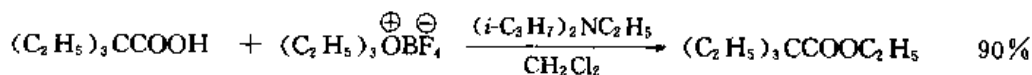
例五 羧酸与氢氧化三甲基苯铵在甲醇中反应，首先生成羧酸的铵盐，继而在甲苯中加热裂解，以良好产率生成酯，是一个简便的合成羧酸甲酯的方法^[5]。



例六 羧酸与氯化硫盐 (3) 在碳酸钾存在下进行反应，可简便地以良好产率生成羧酸苯酯^[9]。



例七 在胺存在下，羧酸与氟硼酸三乙铟盐于二氯甲烷中室温下反应，即可高产率地生成酯。反应中加入胺的目的是中和反应生成的氟硼酸。此法的特点是反应条件温和，几乎在中性条件下进行，特别适用于带有酸敏感基团的酸的酯化^[6]。



参 考 文 献

- 2 Torii S et al. *Chem. Express*. 1992, 7: 937
- 3 Newman M S and Fronces W S. *J. Am. Chem. Soc.* 1947, 69: 1046
- 4 Brechbuhler H et al. *Helv. Chim. Acta*. 1965, 48: 1746
- 5 Gan I et al. *Synthesis*. 1973, 494
- 6 Raber D J and Gariano P. *Tetrahedron Lett.* 1971, 4741
- 7 Hallas G. *Chem. and Ind.* 1972, 691
- 8 Kantlehner W and Funke B. *Ber.* 1971, 104: 3711
- 9 Mukaiyama N et al. *Chem. Express*. 1991, 6: 985

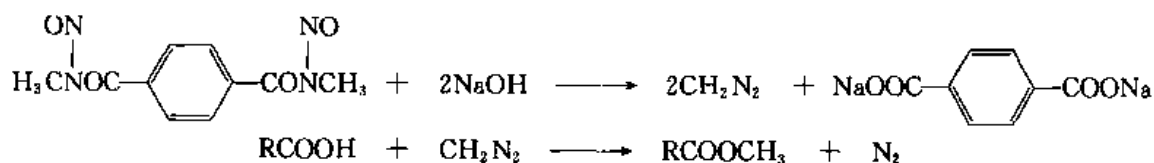
10.1.10 法 羧酸与重氮甲烷的 O-烃化



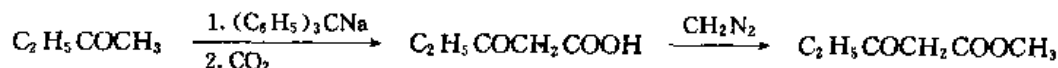
重氮甲烷与羧酸的反应，可在室温下醚溶液中进行。当氮气不再逸出即达反应终点，几乎以定量产率生成甲酯。本法是将难以制得的羧酸转变成甲酯的简便方法。许多不稳定的羧酸如 β -酮酸等可按此法合成甲酯。

重氮甲烷可由碱与亚硝基甲基脒^[1]、亚硝基甲基缩氨脒^[2]、*N*-亚硝基-4-甲氨基-5-甲基-2-己酮^[3]、*N*-亚硝基-*N*-甲基-*N'*-硝基胍^[4]、*N,N'*-二甲基-*N,N'*-二亚硝基对苯二甲酰胺^[5]作用制得。

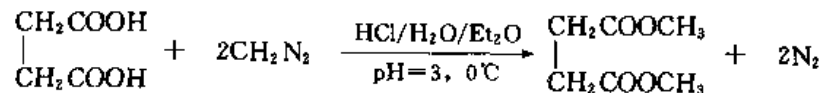
例一 *N,N'*-二甲基-*N,N'*-二亚硝基对苯二甲酰胺是易得的稳定的化合物。它与碱作用是快速、简便、高产的重氮甲烷合成方法^[5]。



例二 具有 α -氢的酮与三苯基钠反应，可形成烯醇钠盐，再用于干冰羧化，即得 β -酮酸。它可用重氮甲烷甲酯化。总产率达 37%~58%^[6]。

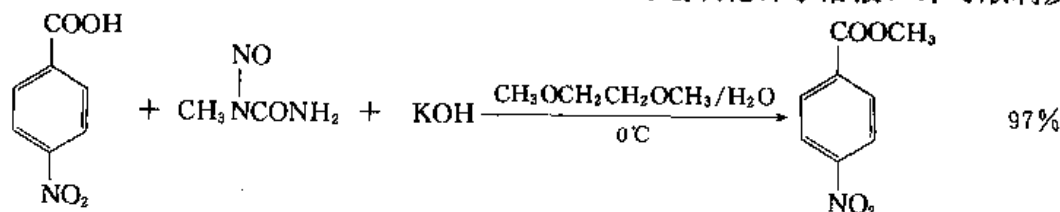


例三 以上诸反应中，与重氮甲烷作用的羧酸均须无水。可是要除去水溶性酸的微量水份往往是困难的。一种改良的方法是直接利用羧酸水溶液，首先用盐酸调至 pH=3，用水浴冷却，再在强烈搅拌下慢慢滴入重氮甲烷的乙醚溶液，不断进行甲酯化，直至溶液呈紫黄色，表明重氮甲烷已过量^[7]。

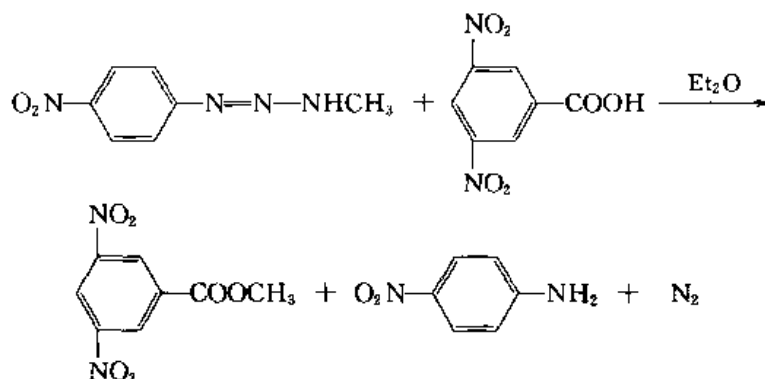


由于重氮甲烷具有毒性、不稳定、不易贮存等缺点。新近的改良方法是让重氮甲烷在反应体系内部产生，一经生成立即反应。

例一 将羧酸与 *N*-亚硝基-*N*-甲基脒溶于 1,2-二甲氧基乙烷中，然后滴入三乙胺，在室温下即可以适当速率产生重氮甲烷，恰好能与羧酸反应。本法甚至可在水溶液中进行，因此适用于水溶性羧酸的甲酯化。步骤是将羧酸与 *N*-亚硝基-*N*-甲基脒溶于 1,2-二甲氧基乙烷与水 (5:1) 的混合溶剂中，然后在 0℃ 下滴入 0.6mol/L 的氢氧化钾水溶液，即可顺利反应^[8]。



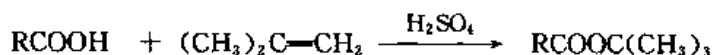
例二 三氮烯亦是羧酸的甲基化试剂。它是一种固体化合物，比重氮甲烷稳定，易于贮存，不发生象重氮甲烷与张力环及 α, β -不饱和双键发生的加成副反应^[9]。



参 考 文 献

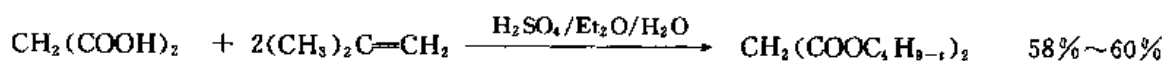
- 1 Amdt F. *Org. Syn. Coll.* Vol. 2 1943, 165
Hecht S M and Kozarich J W. *Tetrahedron Lett.* 1972, 1501, 5147
- 2 McPhee W D and Klingsberg E. *Org. Syn. Coll.* Vol. 3 1955, 119
- 3 Redemann C E et al. *Org. Syn. Coll.* Vol. 3 1955, 244
- 4 McKay A F. *J. Am. Chem. Soc.* 1948, **70**, 1974
- 5 Moore J A and Reed D E. *Org. Syn. Coll.* Vol. 5 1973, 351
- 6 Baumgarten E et al. *J. Amer. Chem. Soc.* 1944, **66**, 862
- 7 Eisenbraun E J et al. *J. Chem. Edu.* 1970, **47**, 710
- 8 Hecht S M and Kozarich J W. *Tetrahedron Lett.* 1973, 1397
- 9 White E H et al. *Org. Syn. Coll.* Vol. 5 1973, 797

10.1.11 法 羧酸对烯、炔的加成

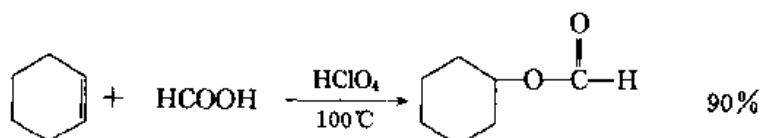


在酸性催化剂存在下，羧酸容易与烯、炔发生亲电加成，生成酯。常用的酸性催化剂有浓硫酸、三氯化硼等。本法特别适用于合成羧酸叔烷基酯。参加反应的烯烃为丙烯、异丁烯、2-甲基-2-丁烯等。

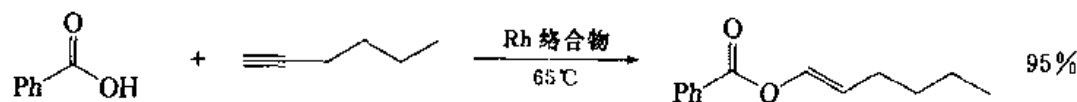
例一 在浓硫酸催化下，羧酸与异丁烯在室温下反应，是合成叔丁酯的重要方法，产率为 50%~76%^[1]。



例二 将环己烯加到含有少量高氯酸的 90% 的甲酸中，然后于 100℃ 加热使成均相溶液，即生成甲酸环己酯^[2]。



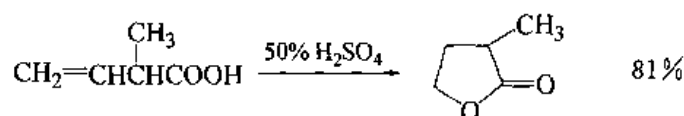
例三 炔烃亦可发生类似的反应。在铑催化剂存在下，末端炔烃与羧酸加成，高产率地生成羧酸烯酯^[3]。



不饱和酸的分子内加成是合成内酯的重要方法。 β, γ -烯酸与 50% 的硫酸共热，即迅速转

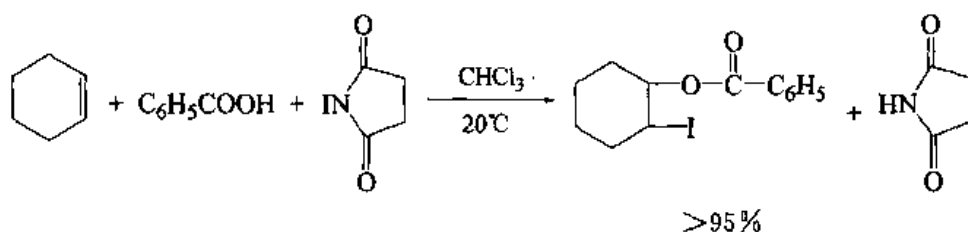
变成 γ 内酯；而 γ, δ 烯酸则生成 δ -内酯^[4]。

例 α 甲基- γ -丁内酯的合成^[4]。



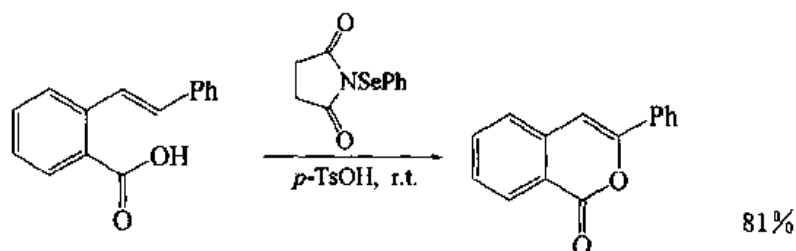
烯烃可与卤正离子或其他正离子试剂发生亲电加成，若同时有羧酸存在时，则生成羧酸- α -取代烷基酯。烯烃与 *N*-溴代丁二酰亚胺及乙酸银在乙酸中反应^[5]，与碘-碘酸钾在乙酸中反应^[6]，与 *N*-碘代丁二酰亚胺及羧酸在氯仿中反应^[6]，均是常用的方法。

例 环己烯与 *N*-碘代丁二酰亚胺及苯甲酸在氯仿中室温下反应，高产率地生成苯甲酸- α -碘代环己酯。反应具有反式加成的立体定向^[6]。

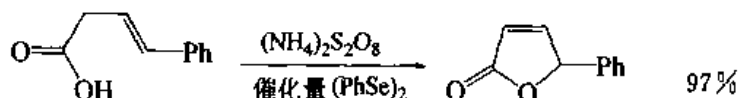


若分子内有羧酸存在时，此反应则生成取代的羧酸内酯。

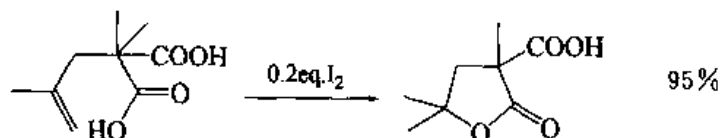
例一 在 *N*-苯硒基丁二酰亚胺和催化量的对甲基苯磺酸作用下，2-(2-苯乙烯基)苯甲酸在室温即可以良好产率生成内酯^[7]。



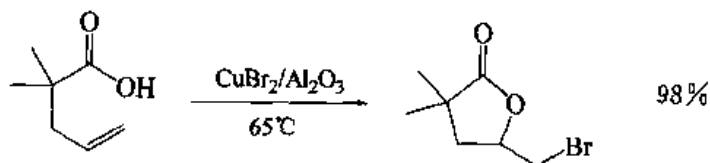
例二 β, γ -不饱和烯酸，在过硫酸铵和催化量的二苯基二硒醚存在下，可高产率地生成内酯^[8]。



例三 新近报道，在催化量碘的作用下， γ -不饱和烯酸同样可高产率地生成内酯^[9]。



例四 新近还报道，三氧化二铝负载的溴化铜使 γ -不饱和烯酸高产率地生成溴代内酯^[10]。



参 考 文 献

- 1 McCloskey A and Fonkow G S. *Org. Syn. Coll.* Vol. 4 1963, 261
Johnson W S et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1950, 72, 516
- 2 Bloomfield G F. *J. Chem. Soc.* 1953, 3329

- 3 Doucet H et al. *Chem. Commun.* 1993, 850
- 4 Boorman E J and Linstead R P. *J. Chem. Soc.* 1933, 578
- 5 Jasserand D. *Tetrahedron Lett.* 1970, 1581
- 6 Adinolfi M et al. *Tetrahedron Lett.* 1976, 3661
- 7 Izumi T and Morishita N. *J. Heterocyc. Chem.* 1994, **31**: 145
- 8 Tiecco M et al. *Synlett.* 1993, 798
- 9 Kim K M and Ryu E K. *Tetrahedron Lett.* 1996, 1441
- 10 Rood D A et al. *Tetrahedron Lett.* 1996, 157

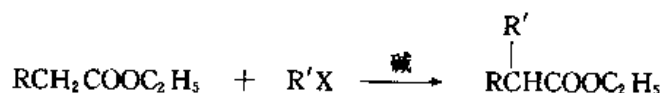
10.2 C-烃化反应

通过 C-烃化合成酯的反应具有两种不同的机理：其一是利用酯及其衍生物的 α -氢具有一定的酸性，当它们与碱作用即能生成碳负离子，再进一步与卤代烃等烃化试剂进行亲核取代，而达到烃化的目的。其二是利用有机金属化合物对 α -溴代酯或 α, β -不饱和酯进行亲核进攻，而引入烃基。

一元羧酸酯的直接烃化是获得广泛应用的合成 α -烃基取代酯的方法（10.2.1 法）。丙二酸酯的烃化是经典而重要的酯的合成方法（10.2.2 法）。2-甲基咪唑啉及 2-甲硫基-1,3-二硫六环都是具有“隐蔽”酯基的化合物，利用它们进行烃化和醇解，是很有用途的 α -烃基取代酯的合成方法（10.2.3 法，10.2.4 法）。

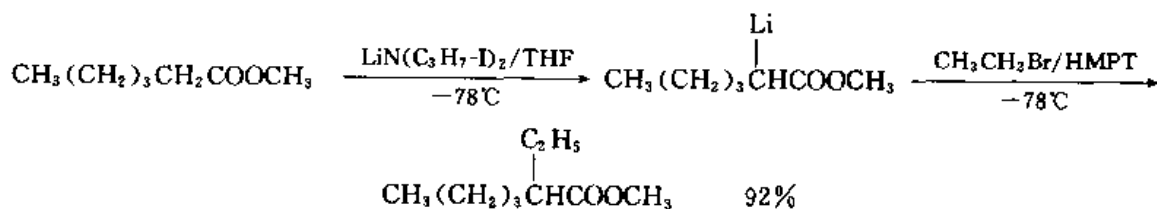
有机硼烷与 α -卤代酯或 α -重氮酯的作用亦是羧酸酯 α -烃化的方法，反应具有条件温和、产率较高的特点（10.2.5 法）。有机金属化合物与 α -卤代酯的反应，亦是合成 α -烃基取代酯的方法（10.2.6 法）。有机金属化合物与 α, β -不饱和酯的 1,4-加成是将烃基引入酯的 β -位的良好方法（10.2.7 法）。

10.2.1 法 羧酸酯的直接烃化

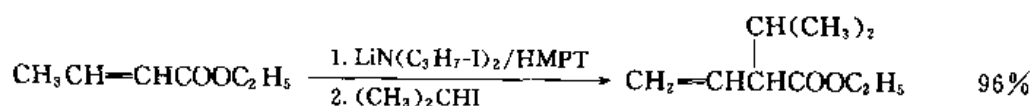


在强碱存在下，具有 α -氢的酯可与多种烃化试剂如卤代烃、硫酸二烷酯、对甲基苯磺酸酯等发生烃化反应，生成 α -烃基取代酯。三苯甲基钠、丁基锂、氢化钠、氨基钠、二异丙基氨基锂、异丙基环己基氨基锂均是常用的碱，其中以二异丙基氨基锂、异丙基环己基氨基锂最为有效^[1]。一般操作是先将酯与碱性试剂在四氢呋喃中于低温下反应，生成酯的 α -锂盐，继而在强极性非质子性溶剂如二甲亚砜^[2]，六甲基磷酰三胺^[3]中与卤代烃反应。

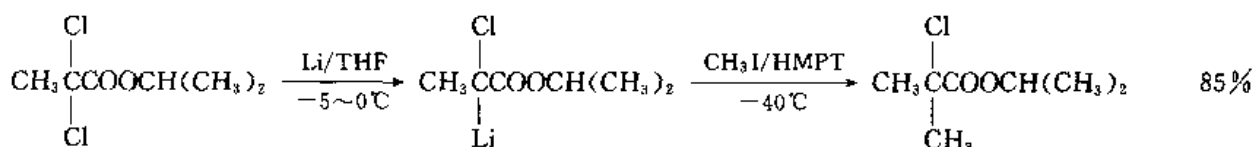
例一 羧酸酯与二异丙基氨基锂在四氢呋喃中于 -78°C 反应，生成酯的 α -锂盐，再与卤代烃在六甲基磷酰三胺中反应，可以高产率（88%~98%）地生成 α -烃基取代酯^[3]。



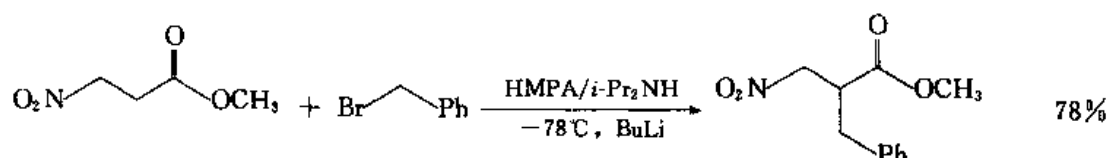
例二 若为 2-丁烯酸乙酯进行上述反应，几乎以定量产率生成 α -烃基取代的 β, γ -不饱和酸酯^[4]。



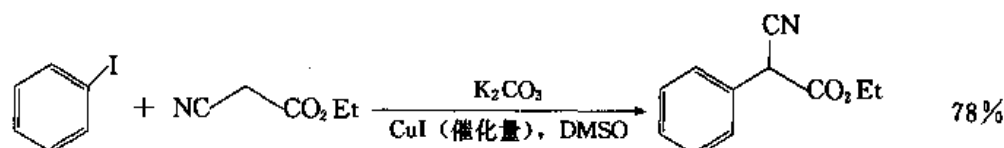
例三 二氯乙酸异丙酯进行上述反应，可以合成 α -烷基取代的二氯乙酸酯^[5]。若为 α, α -二氯丙酸异丙酯，只需与锂在四氢呋喃中反应，氯原子被锂取代生成 α -锂盐，继而进行烃化，可合成 α -氯代- α, α -双烷基取代的乙酸酯^[6]。



例四 新近文献报道，羧酸酯与二异丙基氨和丁基锂在六甲基磷酰三胺中于 -78°C 反应，可以良好产率地生成 α -烷基取代酯^[7]。

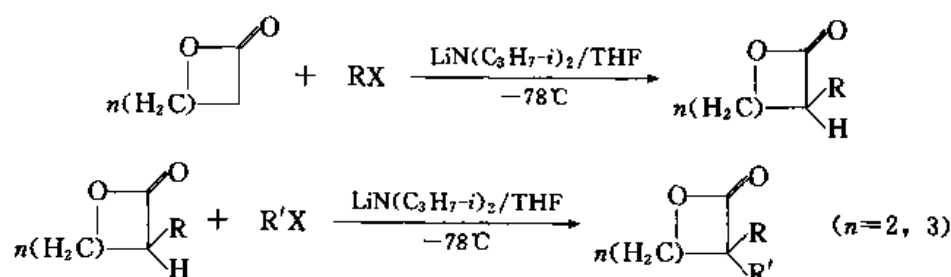


例五 α -氰基羧酸酯与碘苯，在碳酸钾和催化量的碘化亚铜存在下，于二甲亚砜中反应，可良好产率生成 α -氰基- α -烷基取代酯^[8]。



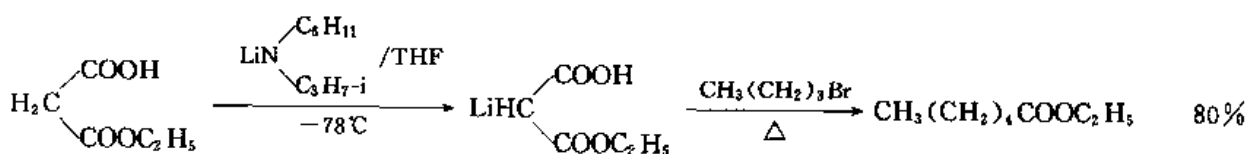
γ -内酯或 δ -内酯亦可进行类似的烃化反应。一元烃化内酯的产率一般大于 90%。若重复上述反应，可引入第二个烷基，是合成 α -烷基取代的内酯的简便方法^[9]。

例 α -烷基取代的 γ -内酯或 δ -内酯的合成^[9]。



用丙二酸酯合成法合成一元酸酯，一般经过烃化、皂化、脱羧、酯化等多步反应。若改用丙二酸单酯与异丙基环己基氨基锂反应生成二锂盐，即可直接烃化，继而升温脱羧，可以一步合成一元酸酯^[10]。

例 己酸乙酯的合成^[10]。

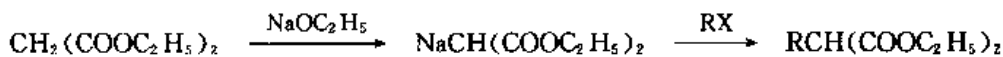


参 考 文 献

- 1 Ivano D et al. *Synthesis*. 1975, 95
- 2 Rathke M W and Lindert A. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, **93**, 2318
- 3 Clegg R J et al. *Tetrahedron Lett.* 1973, 2425
- 4 Herrmann J L et al. *Tetrahedron Lett.* 1973, 2433

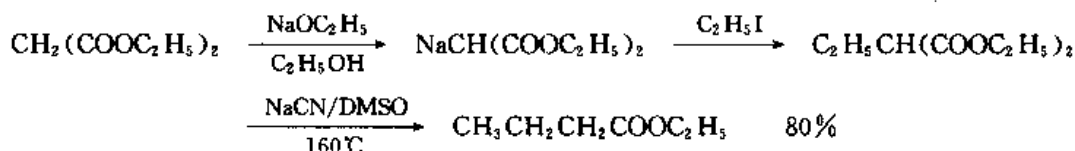
- 5 Villieras J et al. *Synthesis*. 1975, 524
- 6 Villieras J et al. *Synthesis*. 1975, 533
- 7 O'Neil Lan A et al. *Chem. Commun.* 1999, 59
- 8 Okuro K et al. *J. Org. Chem.* 1993, **58**, 7606
- 9 Herrmann J L and Schlessinger R H. *Chem. Commun.* 1973, 711
- 10 McMurry J E and Musser J H. *J. Org. Chem.* 1975, **40**, 2556

10.2.2 法 丙二酸酯的烃化



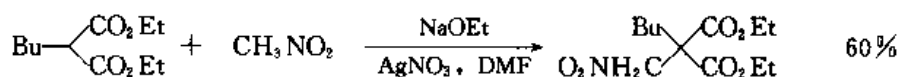
由于丙二酸酯的 α -氢比较活泼, 它与乙醇钠的乙醇溶液反应, 即可形成烯醇负离子, 继而与烃化试剂反应, 以良好产率生成一元烃化产物。常用的烃化试剂为卤代烃、硫酸酯等, 烃化剂中存在 $-\text{OR}$ 、 $\text{C}=\text{O}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 均无影响。丙二酸酯的烃化产物经皂化、脱羧可以合成羧酸。亦可将 α -烃基取代的丙二酸酯直接脱羧合成羧酸酯^[1]。

例 α -烃基取代的丙二酸酯在氰化钠存在下, 于二甲亚砜中加热脱羧, 可直接生成羧酸酯^[1]。

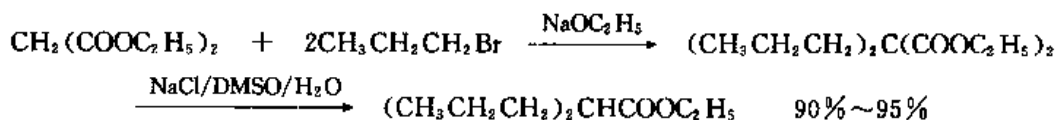


若将 α -烃基取代的丙二酸酯重复进行上述烃化反应, 则可引入第二个烃。第二个烃基引入的速度几乎与第一个烃基引入的速度相同。若欲引入相同的二个烃基, 可用 2mol 的烃化试剂与丙二酸酯反应, 即可一步完成。然而欲引入 2 个仲烷基, 由于体阻效应, 往往产率不高。

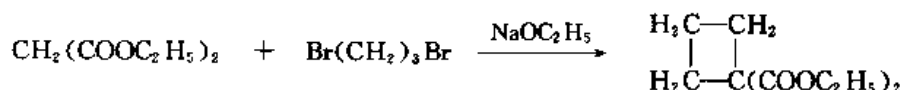
例一 在乙醇钠和硝酸银存在下, α -丁基丙二酸酯与硝基甲烷反应, 生成 α, α -二烷基取代的丙二酸酯^[2]。



例二 在乙醇钠存在下, 丙二酸酯与 2mol 的 1-溴丙烷反应, 生成 α, α -二丙基丙二酸酯。它在氰化钠存在下于湿二甲亚砜中加热脱羧, 即生成 α -丙基戊酸乙酯^[3]。



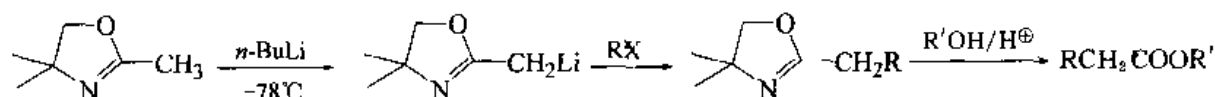
例三 α, ω -二卤化物与丙二酸酯反应, 可合成脂环化合物^[4]。



参 考 文 献

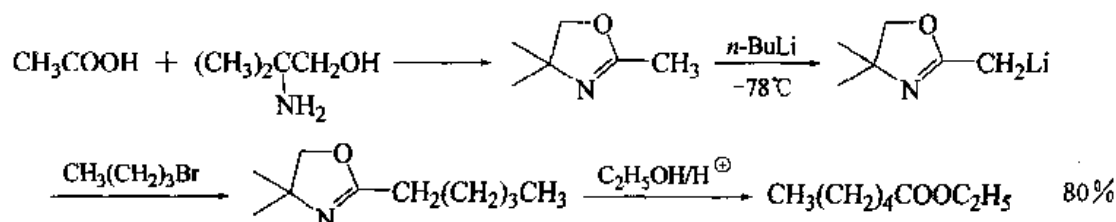
- 1 Krapcho A P et al. *Tetrahedron Lett.* 1967, 215
- 2 Wwobel Z and Makosza M. *Ann. Chem.* 1990, 619
- 3 Krapcho A P and Lovey A J. *Tetrahedron Lett.* 1973, 957
- 4 Krapcho A P et al. *Tetrahedron Lett.* 1974, 1091
- 4 Heisig G B and Stodola F H. *Org. Syn.* 1943, **23**, 16

10.2.3 法 2-甲基噁唑啉的烃化

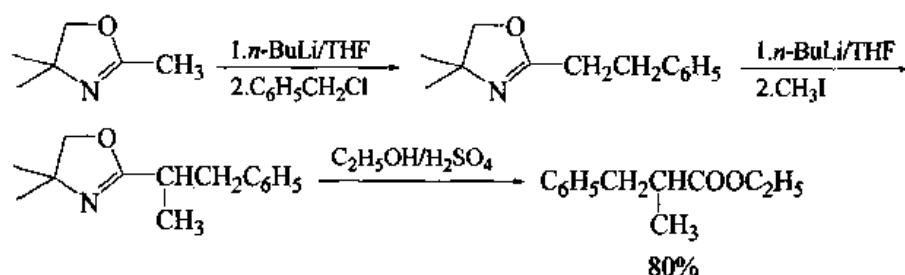


2-甲基噁唑啉具有“隐蔽”的羧基，它在低温下与丁基锂反应，形成噁唑啉的 α -锂盐，此锂盐能与溴代烃或碘代烃进行烃化反应。烃化产物进行水解，则生成羧酸；烃化产物进行醇解，则生成羧酸酯^[1]。

例一 2-甲基噁唑啉易由乙酸与2-氨基-2-甲基-1-丙醇反应制得。它形成的 α -锂盐与1-溴丁烷反应，继而醇解，则生成己酸酯^[1]。



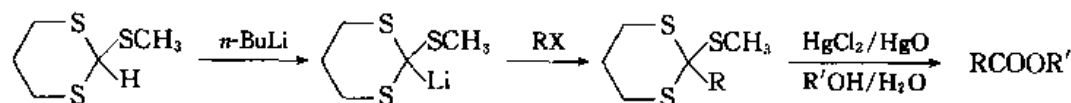
例二 若将 α -烃化的噁唑啉再进行烃化反应，则可导入第二个烃基^[2]。



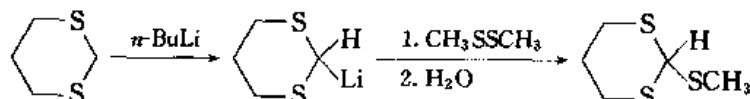
参 考 文 献

- 1 Meyer A I and Temple D L. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, **92**, 6644
- 2 Meyer A I et al. *J. Org. Chem.* 1974, **39**

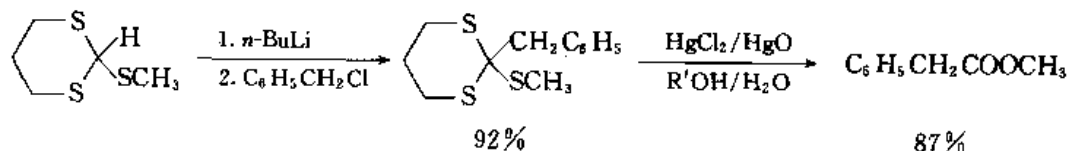
10.2.4 法 2-甲硫基-1,3-二硫六环的烃化



2-甲硫基-1,3-二硫六环（原硫代甲酸酯）易由1,3-二硫六环与二硫化物反应制得。它是一种具有“隐蔽”羧基的化合物。而且“隐蔽”羧基的碳原子可以形成碳负离子，因此具有亲核能力，能与卤代烃发生亲核取代反应，生成2-甲硫基-2-烃基-1,3-二硫六环。它在氯化汞-氧化汞的存在下可以醇解，以61%~97%的产率生成羧酸酯^[1]。



例 将正丁基锂加入冷至 -35°C 的2-甲硫基-1,3-二硫六环的四氢呋喃溶液中，再加入苄氯，逐级升温至 25°C ，则生成2-甲硫基-2-苄基-1,3-二硫六环。然后在氯化汞-氧化汞存在下，在甲醇-水中回流，醇解成苯乙酸甲酯^[2]。



参 考 文 献

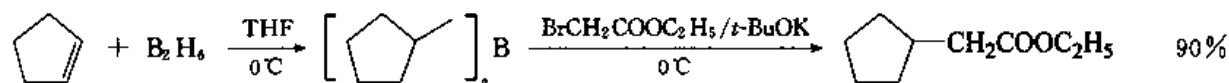
- 1 Seebach D. *Angew. Chem. int. Ed.* 1969, **8**: 639
R A Ellison and W D Woessner. *J. org. Chem.*, **37**: 2757 (1972)
Manas A R and Smith R A. *J. Chem. Commun.* 1975, 216
- 2 Woessner W. D. *Chem. Lett.* 1976, **43**

10.2.5 法 有机硼烷与 α -卤代酯或 α -重氮酸酯的作用

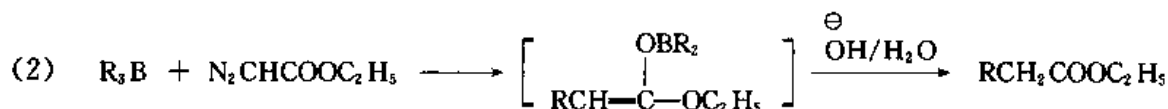
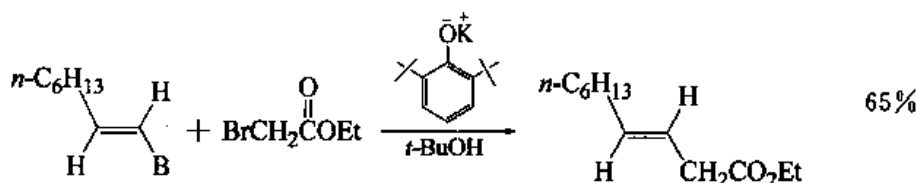


在叔丁醇钾存在下, 三烷基硼烷可与 α -溴代酸酯顺利反应, 提供了一种羧酸酯 α -烃化的方法。本法具有操作简便, 产率较高 (80%~100%) 的特点^[1]。

例一 将环戊烯与乙硼烷在四氢呋喃中进行硼氢化反应, 生成三环戊基硼烷, 再在叔丁醇钾存在下与溴乙酸乙酯反应, 生成 α -环戊基乙酸乙酯^[2]。

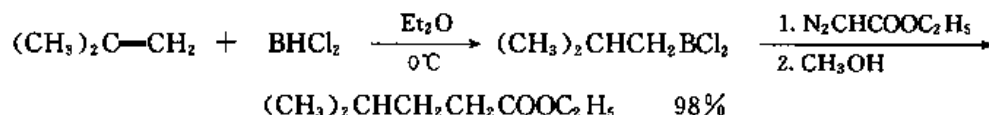


例二 烯基硼烷在 2,6-二叔丁基苯酚钾存在下与溴乙酸乙酯顺利反应, 生成 α -烯基乙酸乙酯^[3]。



三烷基硼烷与重氮乙酸酯反应首先生成烯氧基二烷基硼烷, 再经碱性水解, 亦可达到酯 α -烃化的目的^[4]。若利用由二氯硼烷 ($BHCl_2$) 与烯烃反应生成的二氯烷基硼烷 ($RBCl_2$) 代替三烷基硼烷进行上述反应, 则烷基可被全部利用^[5]。

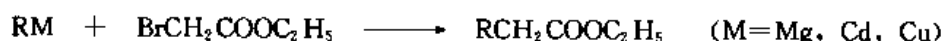
例 异丁烯与二氯硼烷在乙醚中于 $0^\circ C$ 反应, 生成二氯异丁基硼烷, 继而在乙醚中于 $-78^\circ C$ 与重氮乙酸酯反应, 即可生成异己酸乙酯^[2]。



参 考 文 献

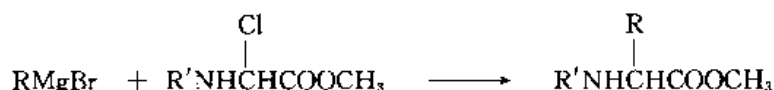
- 1 Brown H C et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, **91**: 2150, 6855
Rayn J W et al. *Synthesis*. 1976, 640
- 2 Brown H C et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, **90**: 818, 1911
- 3 Brown H C et al. *J. Org. Chem.* 1986, **51**: 3398
- 4 Hooz J and Linke S. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, **90**: 6891
- 5 Brown H C et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, **94**: 3662

10.2.6 法 有机金属化合物与 α -卤代酸酯的作用



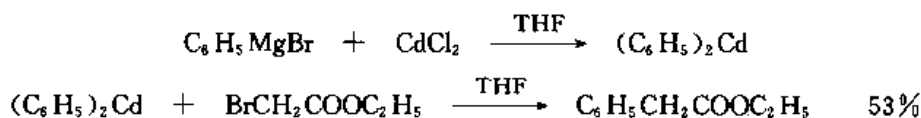
格氏试剂和 α 卤代酯顺利偶联, 达到 α -烃化的目的。

例 格氏试剂和氨基被保护的 α -氯代- α -氨基乙酸甲酯反应, 可合成各种 α -氨基酸^[1]。



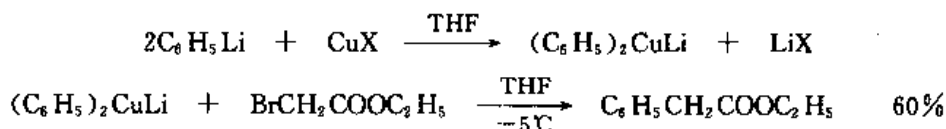
有机镉化合物的活性比有机锂、有机镁弱, 它不与酯基反应, 因此有机镉可与 α 卤代酯顺利偶联, 以达到 α -烃化的目的。但反应的产率受卤代酯的结构、溶剂、温度的影响较大。 α -溴代乙酸酯、 α -溴代丙酸酯以 40%~62% 的产率转变成芳基乙酸酯、 α -芳基丙酸酯^[2]。

例 由溴化苯基镁与氯化镉在四氢呋喃中反应, 首先制得二苯基镉, 继而与溴乙酸乙酯加热回流, 即生成苯乙酸乙酯^[2]。

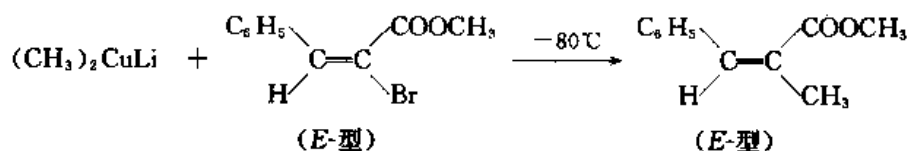


二烷基铜锂 (R_2CuLi) 与酯基不起作用, 因此能与卤代酯发生偶联, 生成碳链延长的羧酸酯。若和一定构型的不饱和卤代酯进行反应, 可保持原有烯烃的构型^[3]。

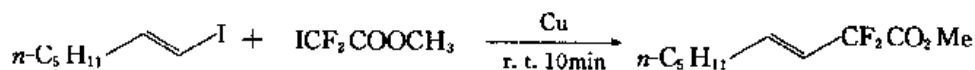
例一 二苯基铜锂与溴乙酸乙酯在四氢呋喃中于 -5°C 反应, 生成苯乙酸乙酯^[4]。



例二 (E)-2-溴-3-苯丙烯酸甲酯与二甲基铜锂反应, 可保持原有烯烃构型, 生成 (E)-1-甲基-2-苯丙烯酸甲酯^[5]。



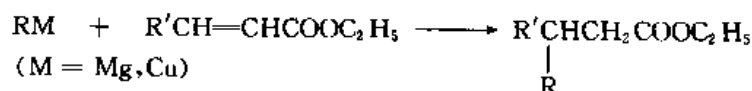
例三 卤代烃和 α -碘代的二氟乙酸甲酯, 在金属铜存在下, 即以良好产率生成 α -烷基取代的二氟乙酸甲酯^[6]。



参 考 文 献

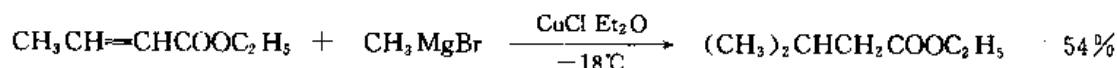
- 1 *Tetrahedron Lett.* 1986, **27**: 2435
- 2 Jones P R and Young J R. *J. Org. Chem.* 1968, **33**: 1675
Jones P R and Costanzo S J. *J. Org. Chem.* 1973, **38**: 3189
- 3 Posner G H. *org. Reactions* 1974, **22**: 251
- 4 Vig O P et al. *J. Indian Chem. Soc.* 1969, **46**: 167
- 5 Klein J and Levene R. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, **94**: 2520
- 6 Taguchi T, Kobayashi Y et al. *Tetrahedron Lett.* 1986, **27**: 6103

10.2.7 法 有机金属化合物与 α, β -不饱和酸酯的加成

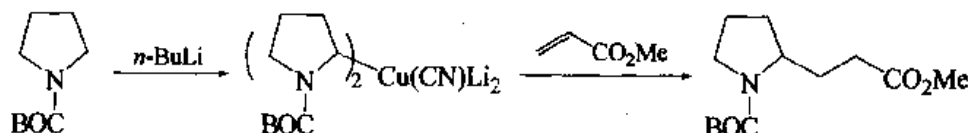


有机金属试剂与 α,β -不饱和酸酯的加成反应,既可进攻酯基,生成1,2-加成产物;亦可与共轭体系反应,生成1,4-加成产物。有机镁试剂进行反应时,往往生成1,2-及1,4-加成的混合物。但当有催化量的亚铜盐存在下,显著有利于有机镁试剂发生1,4-加成,是将烷基或芳基引入到 α,β -不饱和酸酯 β -位的有用方法^[1]。

例一 在氯化亚铜催化下,2-丁烯酸乙酯与溴化甲基镁在乙醚中反应,生成3-甲基丁酸乙酯^[2]。

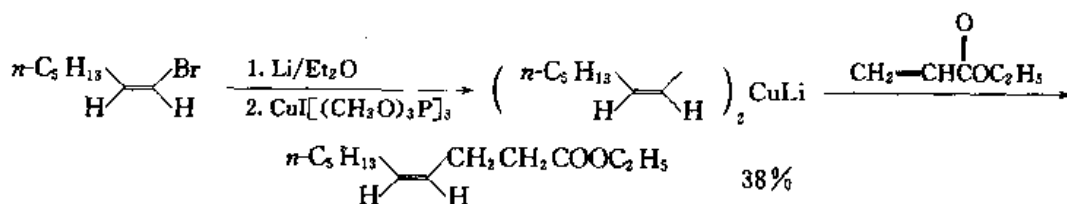


例二 新近文献报道,二烷基氨基铜锂和丙烯酸甲酯反应,生成 β -丙酸甲酯^[3]。

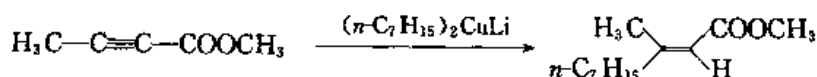


有机铜试剂是良好的1,4-加成试剂,不管在产率或者在立体选择性上,均比铜离子催化的有机镁试剂为优,特别适用于具有位阻的 α,β -不饱和羧酸酯的1,4-加成^[1]。

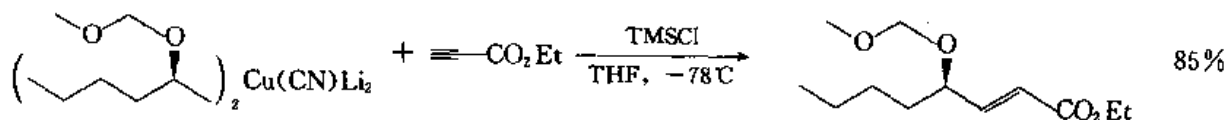
例一 顺反异构的乙烯铜是极其有用的有机铜试剂,它与 α,β -不饱和羧酸酯反应,能生成具有高度构型保持的 γ,δ -不饱和羧酸酯^[4]。



例二 有机铜试剂亦能与 α,β -炔酸酯进行1,4-加成。反应的最大特点是与许多有机金属化合物反式加成相反,它几乎全部生成顺式加成产物。利用这一特点可以立体选择地合成一定构型的 α,β -不饱和酸酯^[5]。



例三 新近文献报道,在三甲基氯硅烷存在下,手性的二烷基氨基铜锂和丙炔酸乙酯在四氢呋喃中于 -78°C 反应,可以良好产率生成反式的 β -烷基丙烯酸乙酯,构型保持为97%^[6]。



参 考 文 献

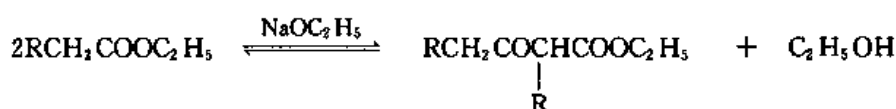
- 1 Posner G H. *Org. Reactions*. 1972, **19**: 1
- 2 Munch-Petersen J. *Acta Chem. Scand.* 1958, **12**: 2007
- 3 Dieter R K and Velu S E. *J. Org. Chem.* 1997, **62**: 3798
- 4 Naf F and Degen P. *Helv. Chim. Acta.* 1971, **54**: 1939
- 5 Corey E J et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, **94**: 4395
Corey E J and Katzenellenbogen J A. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, **91**: 1851
Siddal J B et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, **91**: 1853
- 6 Linderman R J and Griedel B D. *J. Org. Chem.* 1990, **55**: 5428

10.3 缩合反应

具有 α -氢的酯与碱性试剂作用,形成碳负离子。它可对羰基化合物进行亲核加成,继而消除,即生成 α,β -不饱和酸酯、 α,β -环氧酸酯、 β -酮酸酯等。这类缩合反应也是一大类广为应用的酯的合成方法。

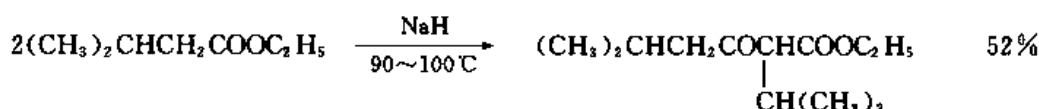
酯分子间的缩合是合成 β -酮酸酯的常用方法(10.3.1法)。二元酸酯分子内的缩合可以合成环状化合物(10.3.2法)。丁二酸酯与羰基化合物可以缩合成 α,β -不饱和酸酯(10.3.3法)。丙二酸酯具有活性亚甲基,更易与羰基化合物缩合(10.3.4法)。磷、硫、硅等杂原子均可稳定碳负离子,因此具有这些 α -杂原子取代基的羧酸酯更易形成碳负离子与羰基缩合(10.3.5法)。 β -溴代酯与羰基化合物的缩合,可以合成 α,β -环氧酸酯(10.3.6法)。羧酸酯的 α -锂盐或锌盐与羰基化合物的反应是合成 β -羟基酸的重要方法(10.3.7法)。

10.3.1 法 一元酸酯的缩合 (Claisen 反应)

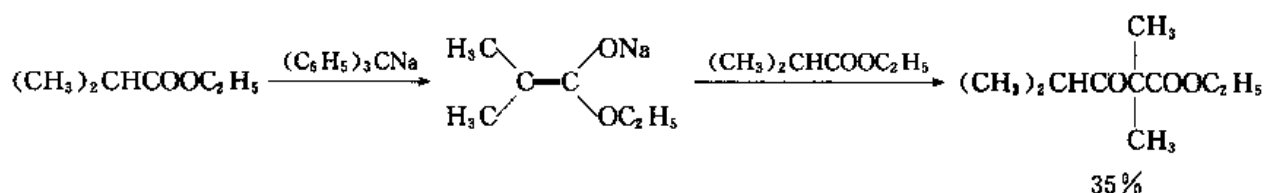


在碱性试剂催化下,两分子酯(至少其中之一有 α -氢)可以缩合成 β -酮酸酯^[1]。由于酯缩合反应是一平衡反应,可蒸出反应生成醇而使反应趋于完全。甲酯缩合时可用甲醇钠作碱,乙酯缩合时则用乙醇钠作碱。若为 α,α -二烷基取代的羧酸酯进行缩合时,必须采用较强的碱如三苯甲基钠、氨基钠、氢化钠、叔丁醇钾等,才能获得满意结果^[1]。

例一 3-甲基丁酸乙酯在乙醇钠存在下,不能顺利进行缩合反应。若改用氢化钠,则可顺利缩合^[2]。

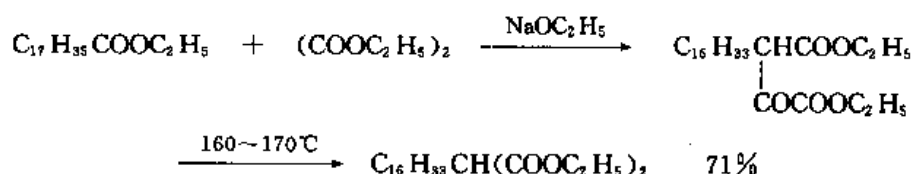


例二 2-甲基丙酸乙酯必须与强碱试剂作用全部转变成烯醇盐,才能顺利缩合^[3]。

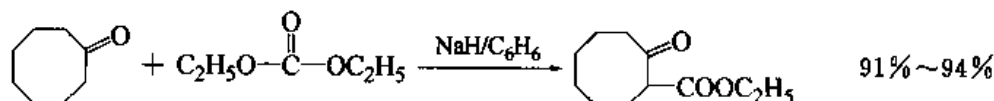


若用两种不同的都具有 α -氢的酯缩合,生成混合产物,此合成应用价值不大,必须其中之一为没有 α -氢者如芳酸酯、甲酸酯、碳酸酯、草酸二乙酯等才能得到满意结果。

例一 在乙醇钠催化下,硬脂酸乙酯与草酸二乙酯缩合,缩合产物于 $160\sim 170^\circ\text{C}$ 加热脱羧,可合成 α -十六烷基丙二酸酯^[4]。

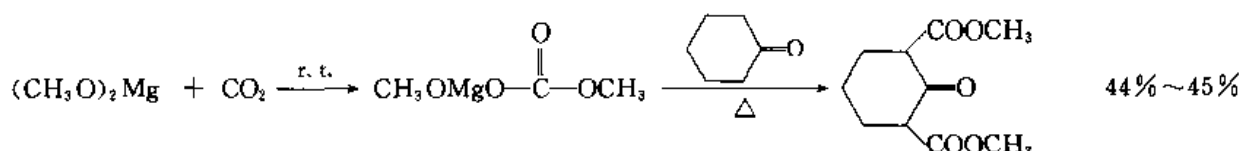


例二 具有 α -氢的羰基化合物与碳酸酯的缩合,是合成 β -酮酸酯的良好方法^[5]。



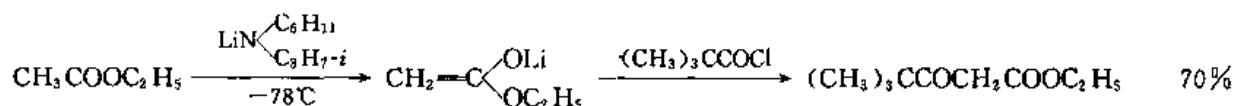
例三 二甲氧基镁与二氧化碳反应形成的碳酸单甲酯镁盐与羰基化合物反应,亦可合成

β -酮酸酯^[8]。

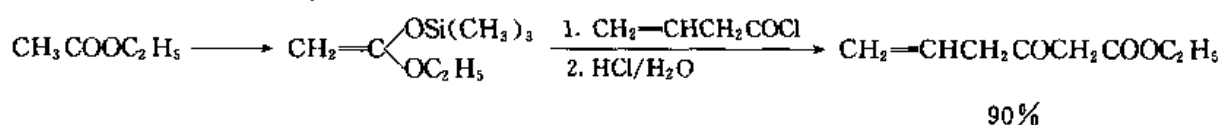


若将酯与强碱如三苯甲基钠、氢化钠、氨基钠或二烷基氨基锂作用，首先生成烯醇钠盐或锂盐，继而在惰性溶剂中同酰卤或酸酐进行缩合^[7]。

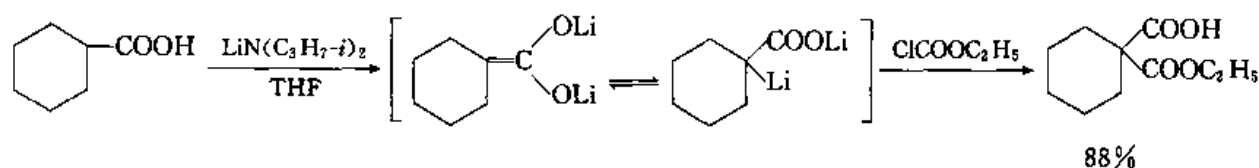
例一 乙酸乙酯与异丙基环己基氨基锂在四氢呋喃中于 -78°C 反应，首先转变成乙酸乙酯的烯醇锂盐，再加入酰卤即可缩合成 β -酮酸酯^[8]。



例二 若将酯首先转变成烯醇的三甲基硅醚，再与酰卤反应，亦是合成 β -酮酸酯的方法，特别适用于不饱和 β -酮酸酯的合成^[9]。



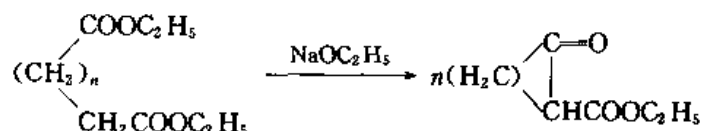
例三 羧酸与二异丙基氨基锂反应形成二锂盐，它与氯甲酸乙酯反应，是合成取代的丙二酸单酯的简便方法^[10]。



参 考 文 献

- 1 Hauser C R and Hudson B E. *Org. Reactions*. 1942, 1, 266
- 2 Swamer F W and Hauser C R. *J. Am. Chem. Soc.* 1946, 68, 2647
Gruen H and Norcross B E. *J. Chem. Edu.* 1965, 42, 268
- 3 Hauser C R and Renfow W B. *J. Am. Chem. Soc.* 1937, 59, 1823
- 4 Floyd D E and Miller S E. *Org. Syn. Coll. Vol. 4* 1963, 141
- 5 Krapcho A P and Diamanti J. *Org. Syn. Coll. Vol. 5* 1973, 198
Zvilichovsky G and Fotadar U. *Org. Prep. Proc. Int.* 1974, 6, 5
- 6 Balasubrahmanyam S N and Balasubramanian M. *Org. Syn. Coll. Vol. 5* 1973, 439
- 7 Hauser C R et al. *Org. Syn. Coll. Vol. 2* 1943, 268
- 8 Rathke M W and Deitch J. *Tetrahedron Lett.* 1971, 2953
- 9 Rathke M W and Sullivan D F. *Tetrahedron Lett.* 1973, 1297
- 10 Krapcho A P et al. *Tetrahedron Lett.* 1974

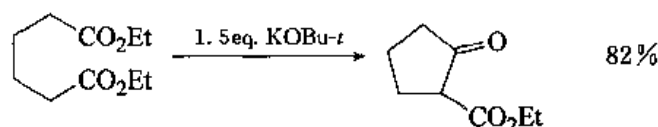
10.3.2 法 二元酸酯的缩合 (Dieckmann 反应)



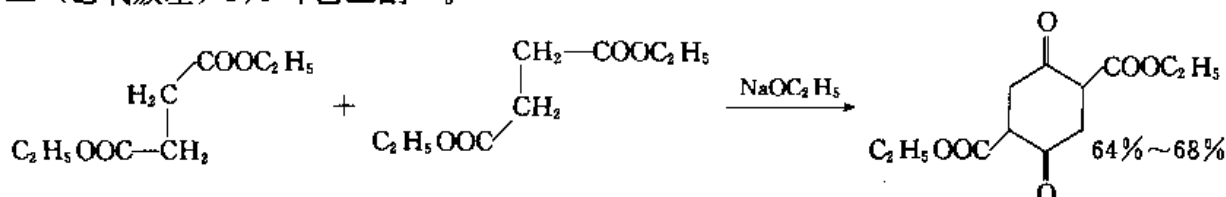
二元酸酯的分子内缩合可以形成环状的 β -酮酸酯，它进一步水解脱羧，是合成环酮的重要方法。一般而言，合成五元环、六元环化合物产率较好。常用的碱性缩合剂为醇钠、氢

化钠、氨基钠等^[1,2]。

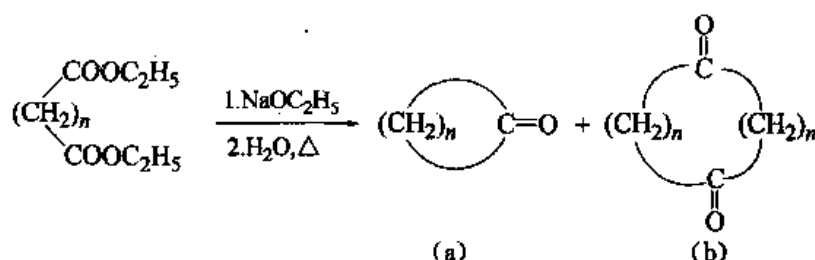
例一 在金属钠及少量乙醇或叔丁醇钾存在下，己二酸二乙酯进行分子内的缩合，生成 2-乙氧羰基环戊酮^[3,4]。



例二 在乙醇钠存在下，丁二酸二乙酯在乙醇中回流，则发生分子间的缩合，生成 2,5-二(乙氧羰基)-1,4-环己二酮^[5]。

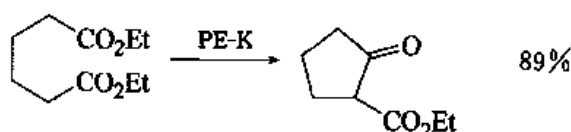


例三 长链二元羧酸酯发生分子间缩合，反应产物与链长有关^[2]。

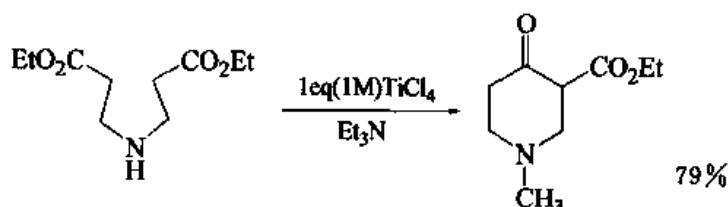


n	(a) 的产率	(b) 的产率
6	47%	10%
7	15%	11%
8~11	0%~0.53%	28%~12%
12~14	24%~28%	19%~0.94%

例四 新近文献报道，在聚乙烯负载的金属钾 (PE-K) 的作用下，己二酸二乙酯在甲苯中于室温发生分子内缩合，以良好产率生成 2-乙氧羰基环戊酮^[6]。



例五 在四氯化钛和三乙胺作用下，氮杂的二元酸二乙酯进行分子内的缩合，生成氮杂的 2-乙氧羰基环戊酮^[7]。

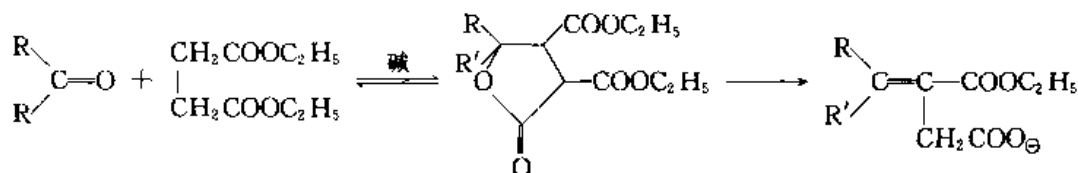


参 考 文 献

- 1 Hauser C R and Hudson Jr B E. *Org. Reactions*. 1942, 1: 283
- 2 Schaefer J P and Bloomfield J J. *Org. Reactions*. 1967, 15: 1
- 3 Pinkney P S. *Org. Syn. Coll.* Vol. 2 1943, 116
- 4 Toda F et al. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*. 1998, 3521

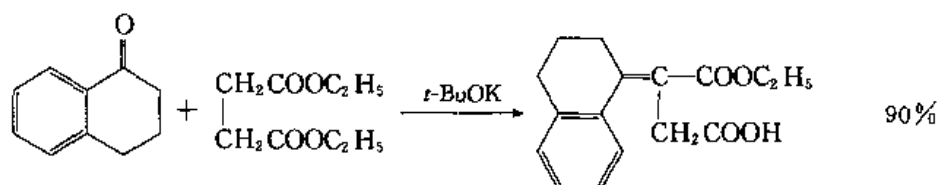
- 5 Nielson A T and Carpenter W R. *Org. Syn. Coll.* Vol. 5 1973, 288
- 6 Makosza P. *Tetrahedron Lett.* 1998, 54: 10827
- 7 Deshmukh M N et al. *Synth. Commun.* 1995, 25

10.3.3 法 丁二酸酯与羰基化合物缩合 (Stobbe 反应)

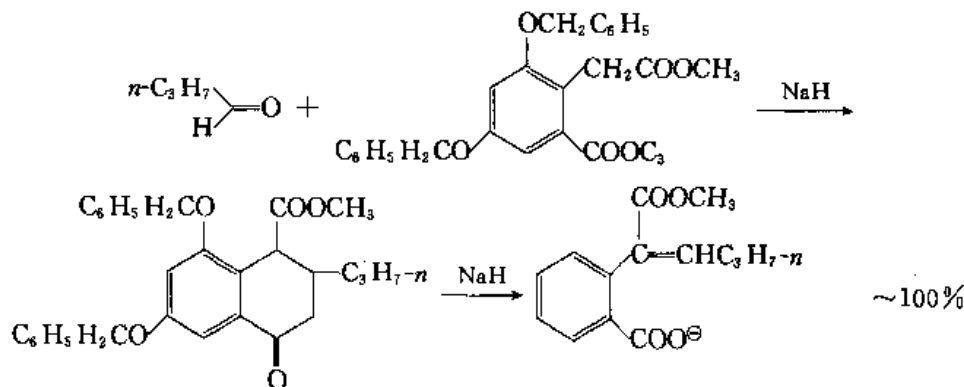


丁二酸酯或 α -烷基取代的丁二酸酯在碱性试剂存在下, 能与羰基化合物进行缩合反应^[1]。最早使用乙醇钠作碱性试剂, 但采用叔丁醇钾或氢化钠作碱性试剂, 可获得更好产率^[2]。

例一 1-萘满酮与丁二酸二乙酯缩合, 若采用叔丁醇钾为碱性试剂, 可得 90% 产率的单酯; 而使用乙醇钠为碱性试剂, 则单酯的产率不大于 50%^[3]。



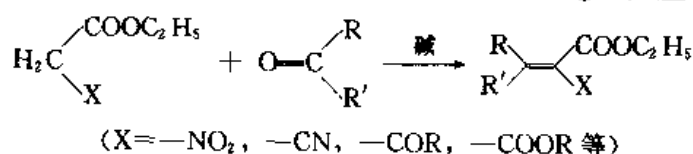
例二 邻甲氧羰基苯基乙酸甲酯与羰基化合物缩合, 可被看成是上述反应的扩大应用。反应是通过首先生成六元环内酯, 继而进行不可逆开环生成缩合产物^[4]。



参 考 文 献

- 1 Johnson W S and Daub G H. *Org. Reactions.* 1951, 6: 1
 - 2 Johnson W S and Schneider W P. *Org. Syn. Coll.* Vol. 4 1963, 132
 - 3 Pearson D E and Buchler C A. *Chem. Rev.* 1974, 74: 45
 - 4 Hurd R N and Shah D H. *J. Org. Chem.* 1973, 38: 607
- Naoi Y et al. *Org. Prep. Proc. Int.* 1973, 5: 81

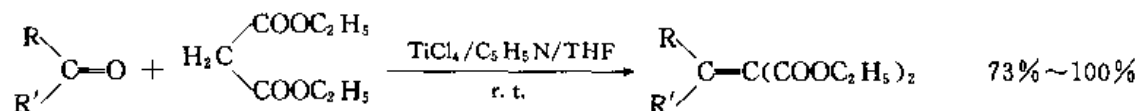
10.3.4 法 丙二酸酯及其衍生物与羰基化合物缩合 (Knoevenagel 反应)



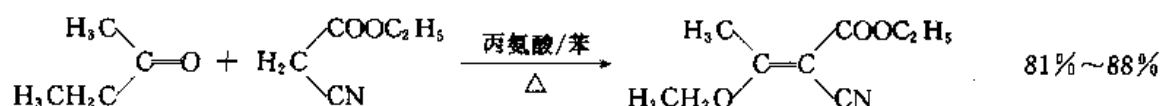
丙二酸酯、 β -酮酸酯、氰乙酸酯、硝基乙酸酯等具有活性亚甲基的化合物在碱性试剂存

在下，能与羰基化合物进行缩合反应，并蒸出生成的水，使反应趋于完全。常用的碱性催化剂为氨、伯胺、仲胺及吡啶等^[1]。

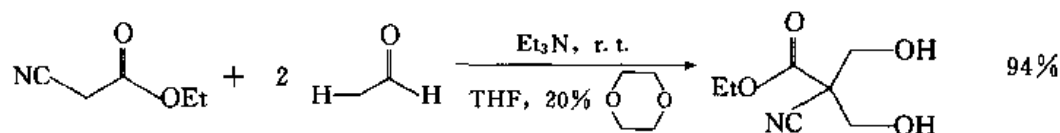
例一 丙二酸酯、 β -酮酸酯在碱性催化剂存在下，均能与醛顺利反应。但他们只能与个别活泼的酮如环戊酮发生缩合^[2]。但发现用四氯化钛-吡啶作催化剂，在室温下即能反应。更突出的是酮亦能顺利反应，产率较好^[3]。



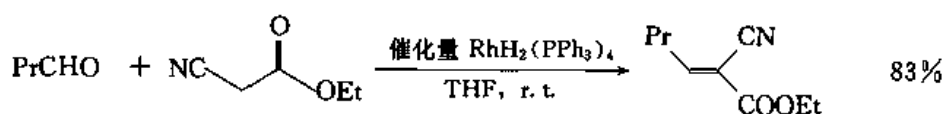
例二 氰乙酸酯比较活泼，不仅能与醛缩合，亦可与酮缩合，生成良好产率的缩合产物^[4]。



例三 新近文献报道，氰乙酸乙酯在三乙胺存在下，在4~6℃于含20%二氧六环的四氢呋喃介质中同两分子甲醛进行缩合，高产率地生成缩合产物^[5]。



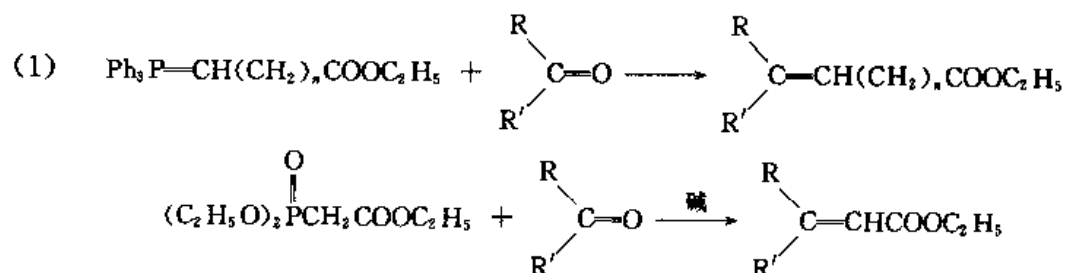
例四 氰乙酸乙酯在催化量的铑络合物存在下，室温同丙醛进行缩合，即可以良好产率生成缩合产物^[6]。



参 考 文 献

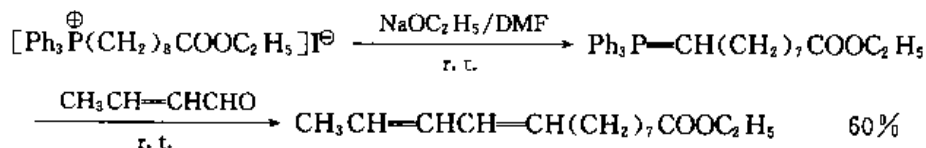
- 1 Fones W S. *Org. Syn. Coll. Vol. 4* 1963, 293
Horming E C et al. *Syn. Coll. Vol. 4* 1963, 408
- 2 Jones G. *Org. Reactions*. 1967, **15**: 204
- 3 Lehnert W. *Tetrahedron Lett.* 1970, 4723
Lehnert W. *Tetrahedron Lett.* 1972, **28**: 663
Lehnert W. *Tetrahedron Lett.* 1973, **29**: 635
- 4 Prout F S et al. *Org. Syn. Coll. Vol. 4* 1963, 93
Lawesson S O et al. *Chem. Scand.* 1963, **17**: 2216
Masher W A. *J. Chem. Soc. (C)* 1969, 121
- 5 Guzaev A and Lonnberg H. *Synthesis*. 1997, 1281
- 6 Naota T and Murahashi S. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, **111**

10.3.5 法 α -含磷、硫、硅基团的羧酸酯与羰基化合物缩合 (Wittig-Horner 反应)

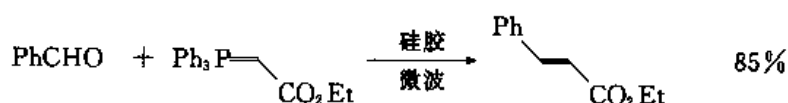


磷原子具有低能量的 3d 空轨道, 因此能与 α -碳负离子发生 d- π 共轭而使分子趋于稳定, 磷叶立德就是具有 α -碳负离子的稳定化合物。 α -烷氧羰基取代的磷叶立德与羰基化合物反应, 即可缩合成 α, β -不饱和酸酯 (Wittig 反应)^[1]。如果烷氧基处于更远位置, 则可合成不饱和长链脂肪酸酯^[2]。

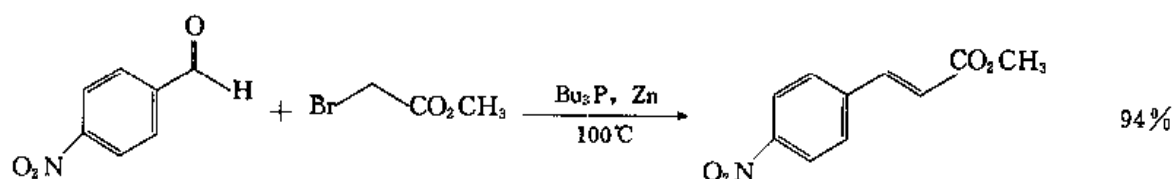
例一 磷盐与乙醇钠在二甲基甲酰胺中室温反应, 可生成相应的磷叶立德, 继而与 2-丁烯醛反应, 缩合成 9,11-十三碳二烯酸乙酯^[2]。



例二 α -烷氧羰基磷叶立德与苯甲醛在 400W 的微波作用下反应, 5min 即可以良好产率缩合成 α, β -不饱和羧酸酯^[3]。

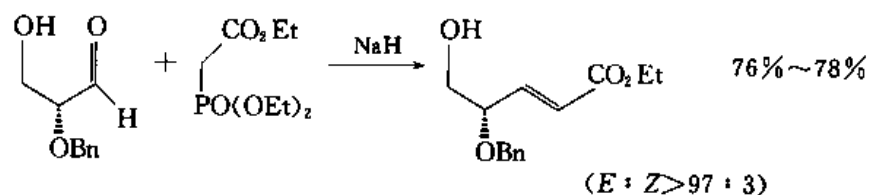


例三 将三丁基磷、 α -溴代乙酸酯和对硝基苯甲醛在锌粉存在下反应, 即可高产率、方便地形成 α, β -不饱和羧酸酯^[4]。

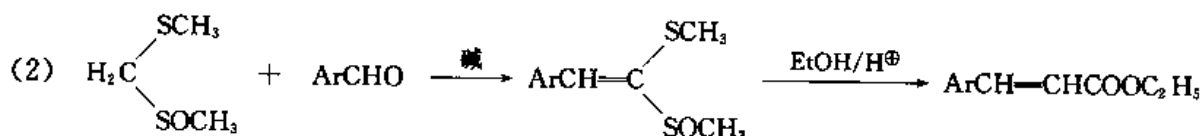
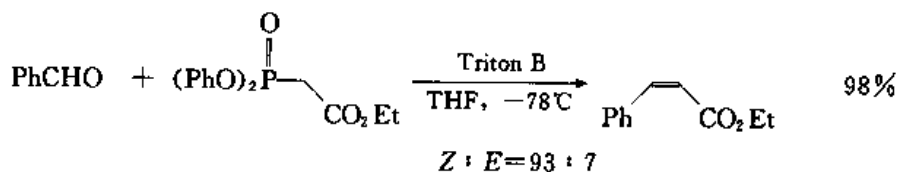


α -烷氧羰基磷酸酯与碱作用所生成的 α -碳负离子具有与磷叶立德类似性质, 与羰基化合物缩合, 高产率地生成 α, β -不饱和酸酯 (Wittig-Horner 反应)^[5]。

例一 α -烷氧羰基磷酸酯与氢化钠反应, 随后加入醛, 即生成反式的 α, β -不饱和酸酯, 此法具有产率好、立体选择性高、反应后处理简单的特点^[6]。



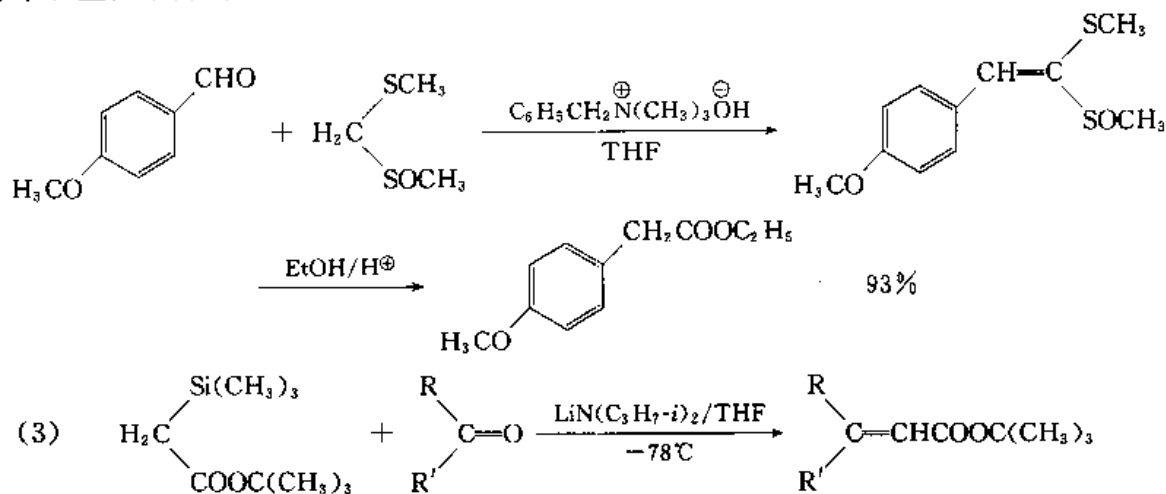
例二 新近文献报道, α -烷氧羰基磷酸酯与苯甲醛在表面活性剂 Triton B 的作用下, 在四氢呋喃中于 -78°C 反应 15min, 可以立体选择性迅速生成顺式 α, β -不饱和酸酯, 此法具有快速、高产率、立体选择性好、后处理简单的优点^[7]。



硫原子亦具有低能量的 d-轨道, 因此它亦能稳定 α -碳负离子。在碱性试剂存在下, α -甲硫基二甲基亚砷可与芳醛顺利缩合, 缩合产物进行醇解, 提供了一种羧酸酯合成的方法^[8]。

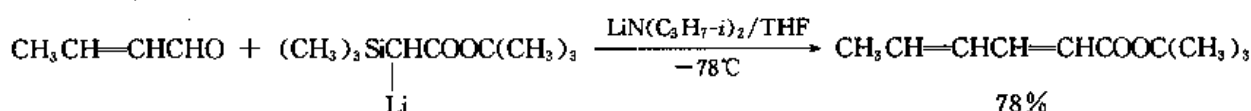
例 在氢氧化三甲基苄铵存在下, α -甲硫基二甲基亚砷与对甲氧基苯甲醛缩合, 继而在

乙醇中、室温下醇解，即高产率地生成对甲氧苯基乙酸乙酯^[8]。



α -甲硅基乙酸叔丁酯于 -78°C 与二异丙基氨基锂反应生成的 α -锂盐能与羰基化合物迅速缩合，生成 α,β -不饱和酯^[9]。

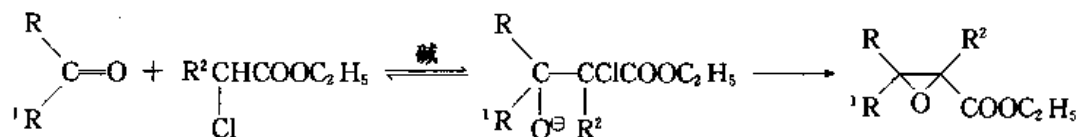
例 2-丁烯醛与 α -三甲硅基乙酸叔丁酯的 α -锂盐在四氢呋喃中反应，以良好产率生成2,4-己二烯酸叔丁酯^[9]。



参 考 文 献

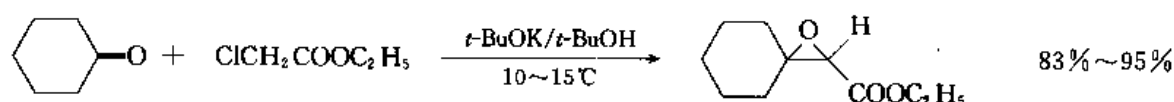
- 1 Trippet S et al. *Chem. and Ind.* 1961, 990
- 2 Bergel'son I. D et al. *Izv. Akad. Nauk USSR. Otd. Kim. Nauk.* 1963, 683
- 3 Xu C and Huang X. *Synth. Commun.* 1995, **25**, 2229
- 4 Shen Y et al. *Tetrahedron Lett.* 1988, **29**, 6119
- 5 Boutagy J and Thomas R. *Chem. Rev.* 1974, **74**, 87
- 6 Jager V and Wehner V. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1989, **28**, 469
- 7 Ando K. *Tetrahedron Lett.* 1995, **36**, 4105
- 8 Ogura K and Tsuchihashi G I. *Tetrahedron Lett.* 1972, 1383
- 9 Rathke M W and Sullivan D F. *Syn. Commun.* 1973, **3**, 67
Hartzell S L et al. *Tetrahedron Lett.* 1974, 1403
Sbimoji K et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, **96**, 1620

10.3.6 法 α -溴代酯与羰基化合物的缩合 (Darzens 反应)

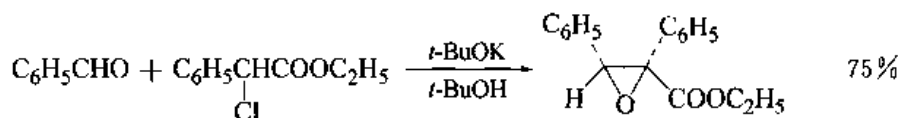


在叔丁醇钾、氯化钠或氨基钠的存在下， α -卤代酯与芳醛或酮进行缩合反应，也是首先形成醇醛型缩合产物，继而分子内闭环生成 α,β -环氧羧酸酯^[1]。

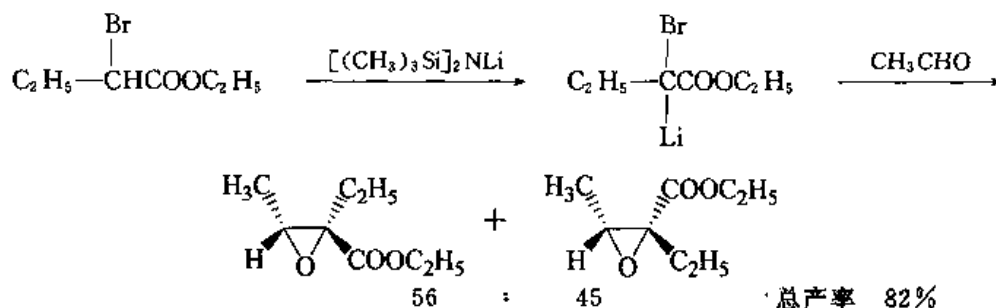
例一 在叔丁醇钾存在下，环己酮可与氯乙酸乙酯在叔丁醇中反应，生成1-氧代螺环[2.5]辛烷-2-羧酸乙酯^[2]。



例二 在叔丁醇钾存在下, 芳醛或不对称酮与 α -烷基取代的氯乙酸酯反应, 优先生成 β -位较大的取代基与酯基成反式的产物^[3]。



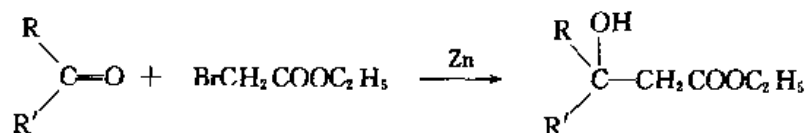
例三 由于脂肪醛易于发生自缩合反应, 因此不能用上述方法制得相应的缩合产物。将 α -溴代酯先与二(三甲硅基)氨基锂反应生成 α -锂盐, 它于 -78°C 可以与脂肪醛顺利反应, 生成 α, β -环氧羧酸酯, 立体化学表明, 其中以反式异构体为主^[4]。



参 考 文 献

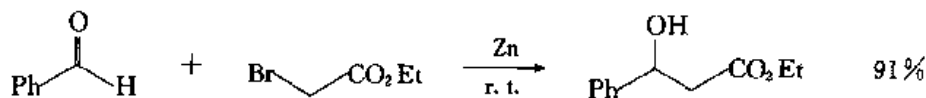
- 1 Magerlein B J. *Org. Reactions*. 1951, 5: 413
- 2 Hunt R H et al. *Org. Syn. Coll.* Vol. 4 1963, 459
- 3 Zimerman H E and Ahramjian L. *J. Am. Chem. Soc.* 1960, 82: 5459
- 4 Borch R F. *Tetrahedron Lett.* 1972, 3761

10.3.7 法 有机锌或有机锂试剂与羰基化合物缩合

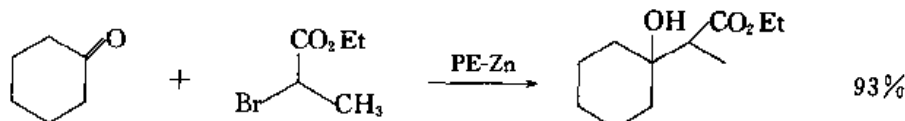


在锌粉存在下, α -卤代酯可与羰基化合物反应, 是应用极为广泛的 β -羟基酸酯的合成方法^[1]。各种醛、酮均可反应, 甚至位阻较大的醛如 α -乙基己醛亦能顺利反应^[2]。常用的溶剂为苯、乙醚、四氢呋喃等。若用硼酸三甲酯与四氢呋喃的混合溶剂, 反应可在室温下进行^[3]。锌粉必须活化, 方法是用 20% 的盐酸洗涤, 再用丙酮、乙醚洗涤, 经真空干燥即可。如用金属钾还原氯化锌可制得活性很高的锌, 用它进行上述反应, 产率几乎是定量的^[4]。

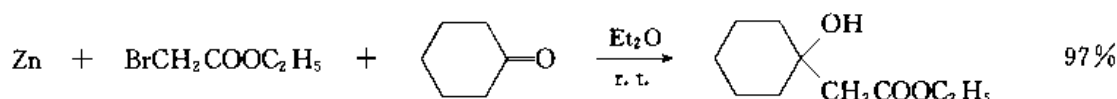
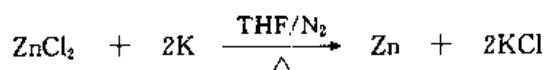
例一 活性锌粉, 溴乙酸乙酯、苯甲醛于室温反应, 则以 91% 的产率生成 3-苯基-3-羟基丙酸乙酯^[5]。



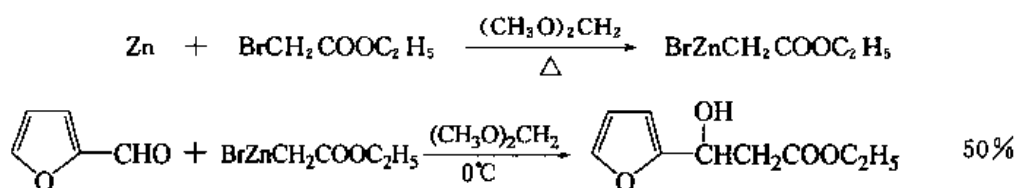
例二 新近文献报道, α -溴代丙酸乙酯和环己酮在聚乙烯负载的金属锌 (PE-Zn) 作用下进行反应, 可高产率地生成缩合产物^[6]。



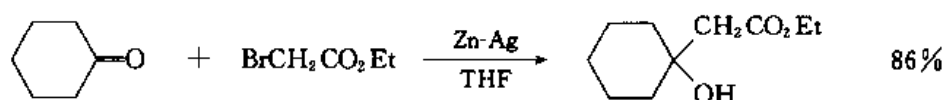
例三 金属钾可使氯化锌还原成活性很高的锌。若用此种活性锌进行溴乙酸乙酯和环己酮的反应, 可使反应在室温下进行, 几乎以定量产率生成 β -羟基酸酯^[4]。



例四 此反应的一个重要改进是将锌试剂的形成，以及锌试剂与羰基化合物的加成分成两步进行。这样可以避免羰基化合物被锌粉还原的副反应，有助于产率的提高。二甲氧基甲烷是两步法反应的良好溶剂。反应过程是活性锌首先与溴乙酸乙酯在二甲氧基甲烷中反应，几乎以定量产率生成锌试剂，继而加入羰基化合物进行反应，高产率地生成 β -羟基酸酯^[7]。

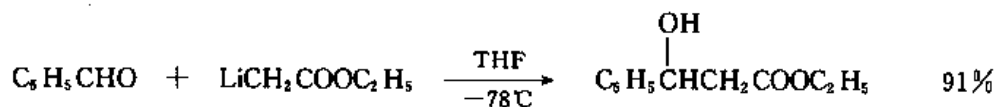
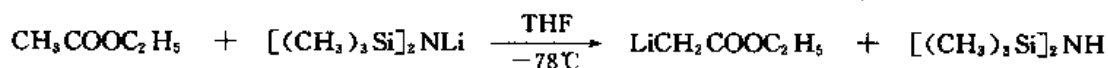


例五 在锌银偶或锌铜偶的作用下，溴乙酸乙酯和环己酮在四氢呋喃中回流反应，也可以良好产率生成 β -羟基酸酯^{[8][9]}。

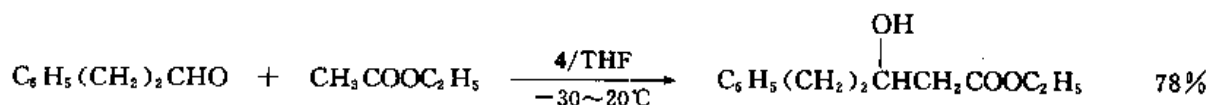
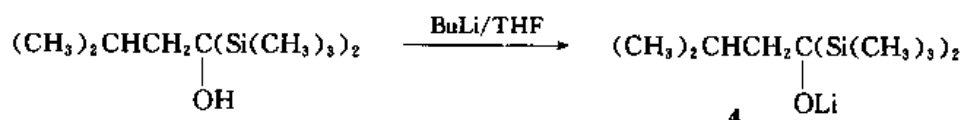


羧酸酯的 α -锂盐与锌试剂类似，亦可与羰基化合物发生缩合反应，提供了合成 β -羟基酸酯的另一条路线。此法具有反应条件温和，反应迅速等优点。而且羧酸酯的 α -锂盐可直接由羧酸酯与氨基锂化合物反应制得，不需先制备 α -卤代酯。氨基锂化物中以采用二（三甲基硅基）氨基锂作碱性试剂，产率最优（80%~93%）^[10]。但它只适用于制备乙酸酯的锂盐。若用异丙基环己基氨基锂，则可制得多种羧酸酯的 α -锂盐^[11]。

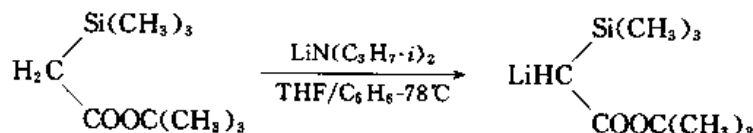
例一 乙酸乙酯与二（三甲基硅基）氨基锂在四氢呋喃中于 -78°C 反应，几乎以定量产率生成乙酸乙酯 α -锂盐。继而与芳醛或酮反应，高产率地生成 β -苯基- β -羟基丙酸乙酯^[10]。

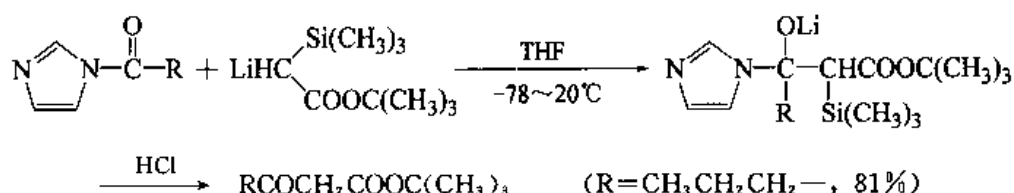


例二 1,1-二（三甲基硅基）-3-甲基丁醇锂亦是乙酸乙酯与羰基化合物缩合的有效试剂。它的特点是脂肪醛亦能顺利反应^[12]。



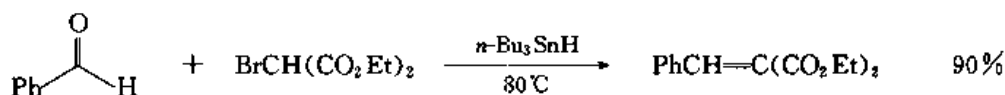
例三 利用 α -三甲硅基乙酸叔丁酯的 α -锂盐与多种酰基咪唑缩合，继而用稀酸水解，提供了一种合成 β -酮酸酯的方法^[13]。



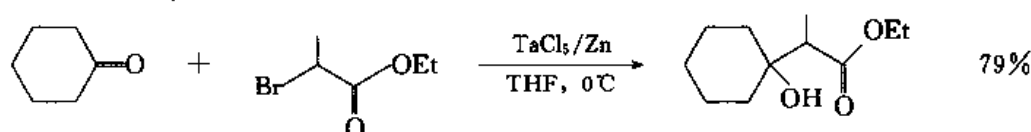


除了锌和锂试剂可与羰基化合物缩合外, 近年还发展了用其他金属促进 α -卤代酯与羰基化合物反应。

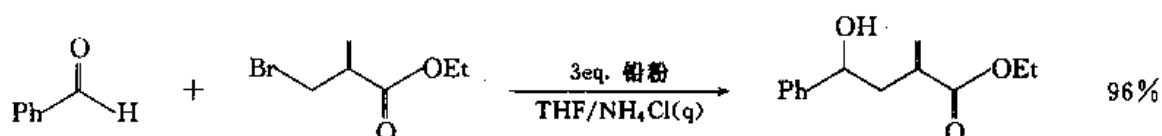
例一 在三丁基锡化氢存在下, α -溴代丙二酸二乙酯和苯甲醛反应可高产率地生成缩合产物^[14]。



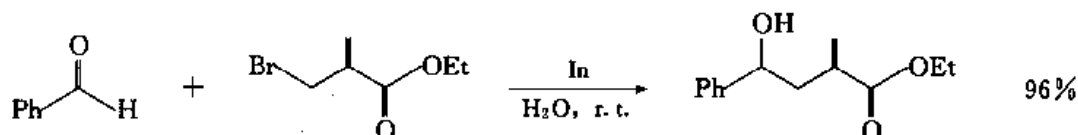
例二 在锌和五氯化钽作用下, β -溴代丙酸乙酯和环己酮, 0°C 时在四氢呋喃中反应, 也可以良好产率生成 β -羟基酸乙酯^[15]。



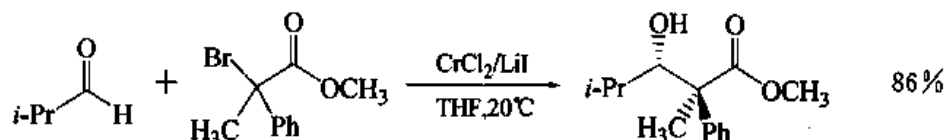
例三 α -溴甲基丙烯酸乙酯和苯甲醛在四氢呋喃和氯化铵水溶液的混合液中, 在铅粉的作用下可顺利地反应, 高产率地生成 γ -羟基酸乙酯^[16]。



例四 α -溴甲基丙烯酸乙酯和苯甲醛在水溶液中, 在金属铟的作用下, 室温即可高产率地生成 γ -羟基酸乙酯^[17]。



例五 在二氯化铬和碘化锂的作用下, α -溴代- α -甲基苯乙酸甲酯和异丁醛在四氢呋喃中于室温反应, 可高产率地生成 β -羟基酸酯。同使用金属锌相互比较, 此法提高了反应的活性和反应的立体选择性^[18]。



参 考 文 献

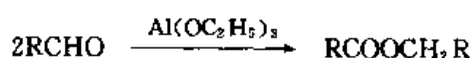
- 1 Shriner R L. *org. Reactions*. 1942, 1: 1
Sementsov A. *J. Chem. Edu.* 1957, 34: 530
Gaudemar M. *Organometal. Chem. Rev.* 1972, A8 183
Rathke M W. *Org. Reactions*. 1975, 22: 423
- 2 Rinehart K L and Perkins E G. *Org. Syn.* 1963, 4: 443
- 3 Rathke M W and Lindert A. *J. Org. Chem.* 1970, 35: 3966
- 4 Rieke R D and Uhm S J. *Synthesis*. 1975, 452
- 5 Tanaka K et al. *J. Org. Chem.* 1991, 56: 4333

- 6 Makosza M et al. *Tetrahedron Lett.* 1998, **54**: 10827
- 7 Cure J and Gaudemar M. *Bull. Soc. Chim. France.* 1969, 2471
- 8 Bortolussi M et al. *Synth. Commun.* 1989, **19**: 2355
- 9 Schick H and Ludwig R. *Synthesis.* 1992, 369
- 10 Rathke M W. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, **92**: 3222
Rathke M W and Sullivan D F. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, **95**: 3050
- 11 Rathke M W and Lindert A J. *Am. Chem. Soc.* 1971, **93**: 2318
- 12 Kuwajima I et al. *Tetrahedron Lett.* 1976, 2253
- 13 Hartzell S L and Rathke M W. *Tetrahedron Lett.* 1976, 2757
- 14 Shen Y and Yang B. *J. Organometal. Chem.* 1989, **375**: 45
- 15 Aoyagi Y et al. *Chem. Commun.* 1994, 1225
- 16 Zhou J-Y et al. *Synth. Commun.* 1996, **26**: 2397
- 17 Li C J. and Chan T H. *Tetrahedron Lett.* 1991, **32**: 7017
Araki S and Ito H. *Synth. Commun.* 1988, **18**: 453
- 18 Wessjohann L and Gabriel T. *J. Org. Chem.* 1997, **62**: 3772

10.4 氧化及还原反应

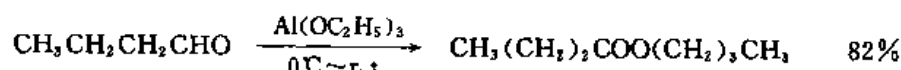
许多化合物可通过氧化-还原反应生成酯。但它们在合成上的重要性及应用的普遍性均不及前述几类反应。但在某些情况下,亦具有一定的合成价值。

10.4.1 法 醛分子间的氧化-还原 (Тищинко 反应)

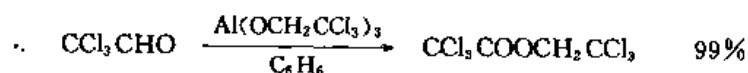


本法与 Cannizzaro 反应类似 (见 5.1.4 法, 9.1.4 法)。不同之处是本法用于合成酯,而 Cannizzaro 反应生成醇和羧酸。本法对于具有 α -氢的醛亦可适用。最常用的催化剂为醇铝。 $\text{C}_2 \sim \text{C}_8$ 的醛进行反应,生成酯的产率为 69%~100%^[1]。

例一 丁醛与乙醇铝反应,以 81.6% 的产率生成丁酸丁酯^[1]。

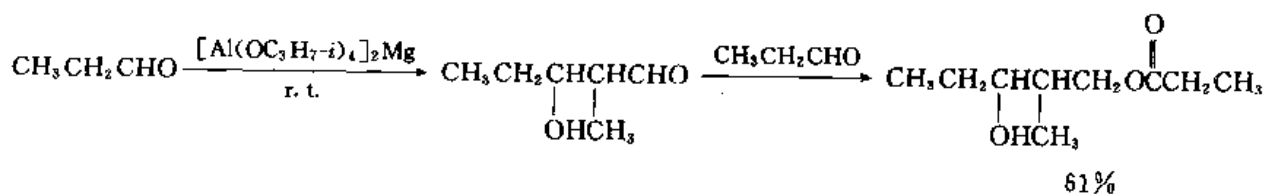


例二 醛分子中若有吸电子取代基时,必须采用酸性较强的醇形成的醇铝,才能获得满意结果^[2]。

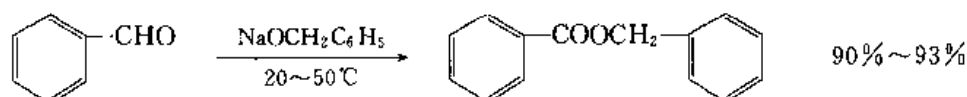


若用较强碱性的醇铝如乙醇镁作催化剂,首先发生醇醛缩合反应,生成的缩合产物再与原料醛发生 Тищинко 反应,最后生成 1,3-二醇的一元酯 $\text{RCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{R})\text{CH}_2\text{OOC-CH}_2\text{R}$ ^[3]。但对于不具有 α -氢的醛仍可以良好产率生成酯^[4]。

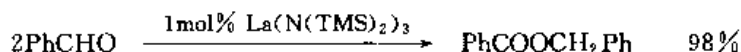
例一 在异丙醇铝镁 $[\text{Al}(\text{OC}_3\text{H}_7-i)_2]_2\text{Mg}$ 的催化下,丙醛首先发生醇醛缩合反应,生成 3-羟基-2-甲基戊醛,再与丙醛发生 Тищинко 反应,最后生成 2-甲基-1,3-戊二醇的一元酯^[3]。



例二 在苄醇钠催化下,由苯甲醛可生成苯甲酸苄酯^[4]。



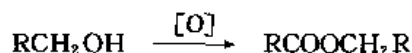
例三 新近文献报道,在催化量的铈络合物 $\text{La}[\text{N}(\text{SiMe}_3)_3]_3$ 或铁的茂络合物 $\text{K}[\text{CpFe}(\text{CO})_2]$ 作用下,醛分子发生分子间的氧化还原反应,可高产率地生成苯甲酸苄基酯^{[5][6]}。



参 考 文 献

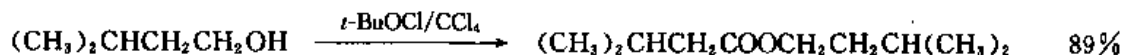
- 1 Villani E J and Nord F F. *J. Am. Chem. Soc.* 1947, **69**, 2605
Lin I and Day A R. *J. Am. Chem. Soc.* 1952, **74**, 5133
- 2 Saegusa T and Ueshima T. *J. Org. Chem.* 1968, **33**, 3310
- 3 Kulpinski M S and Nord F F. *J. Org. Chem.* 1943, **8**, 256
- 4 Kamm O and Kamm W F. *Org. Syn. Coll. Vol. I* 1941, 104
- 5 Berberich H and Roesky P W. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* 1998, **37**, 1569
- 6 Ohishi T et al. *Organometallics*. 1994, **13**, 4641

10.4.2 法 伯醇的氧化酯化

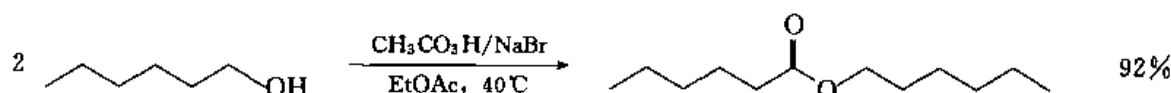


伯醇可被多种氧化剂氧化成酸(见 9.1.1 法)。若有过量醇存在时,则生成酯。常用的氧化剂有重铬酸钠-硫酸^[1]、次氯酸叔丁酯^[2]、过酸^[3]等。

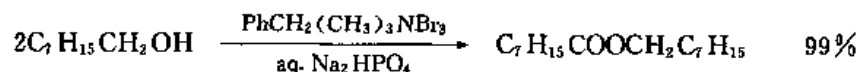
例一 次氯酸叔丁酯既是常用的氧化剂,亦是有效的脱水剂。在吡啶存在下,它可使伯醇首先氧化成酸,继而再使生成的酸与另一分子醇脱水酯化,以良好产率生成酯^[2]。



例二 在过氧乙酸和溴化钠的作用下,正己醇可高产率地生成己酸己醇酯^[3]。

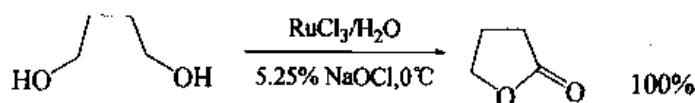


例三 在磷酸氢二钠水溶液中,在溴化三甲基苄铵和溴的复合物的作用下,60℃反应 4h,正辛醇可几乎定量地生成辛酸辛醇酯,此法反应条件温和、操作简便、产率高^[4]。



四个碳和五个碳的链状二醇可被醋酸银^[5]、NCS^[6]、高锰酸钾^[7]和次氯酸钠^[8]等氧化剂氧化,生成γ-丁内酯和δ-戊内酯。

例 在带一个结晶水的三氯化钌催化下,在 0℃的水溶液中,1,4-丁二醇可被 5.25%的次氯酸钠氧化,定量地生成γ-丁内酯^[8]。

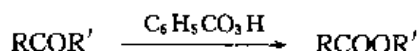


参 考 文 献

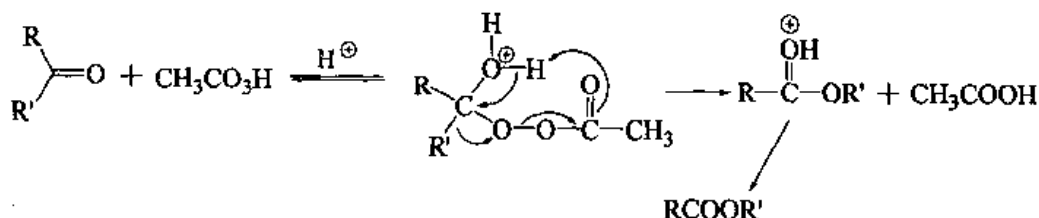
- 1 Robertson G R. *Org. Syn. Coll. Vol. I* 1941, 138
- 2 Grob C A and Schmid H J. *Heiv. Chim. Acta*. 1953, **36**, 1763

- 3 Morimoto T et al. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1992, **65**; 703
- 4 Kajigaeshi S et al. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1989, **62**; 2585
- 5 Beebe T R et al. *J. Org. Chem.* 1988, **52**; 5472
- 6 Kondo S et al. *Synth. Commun.* 1995, **25**; 719
- 7 Jefford C W and Wang Y. *Chem. Commun.* 1988, 634
- 8 Plotkin J S. (*Gas Chem. Corp.*) . WO 9014344. 1990

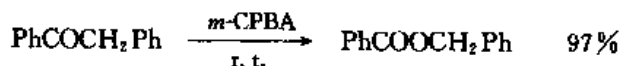
10.4.3 法 醛、酮被过氧酸氧化 (Baeyer-Villiger 反应)



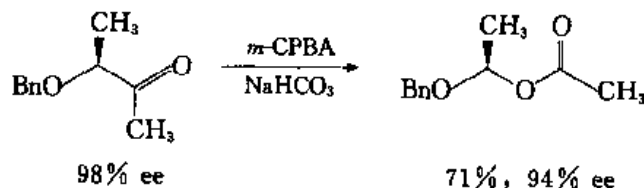
某些酮可被过氧酸直接氧化成酯或内酯。反应过程中, 与羰基相连的碳键发生断裂, 氧原子插入形成酯^[1]。某些简单环酮及烷芳酮可被过氧酸在室温下氧化成酯或内酯, 产率为 63%~73%。常用的过氧酸为过氧三氟乙酸^[2]、过氧苯甲酸^[3]、间氯过氧苯甲酸^[4]等。酮被过氧酸氧化成酯的反应可能是通过环状协同机理进行的, 在反应过程中包括了烷基由碳原子转移到氧原子上的过程^[5]:



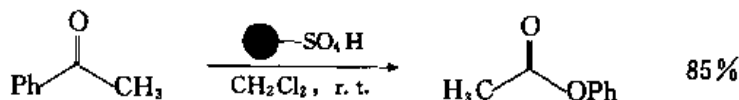
例一 ω -苯基苯乙酮被间氯过氧苯甲酸氧化, 生成苯甲酸苄酯。此反应在氯仿中进行产率只有 46%, 而此反应进行固态反应却可高产率地生成苯甲酸苄酯^[6]。



例二 最近文献报道, 手性的酮被间氯过氧苯甲酸氧化得到手性的羧酸酯^[7]。

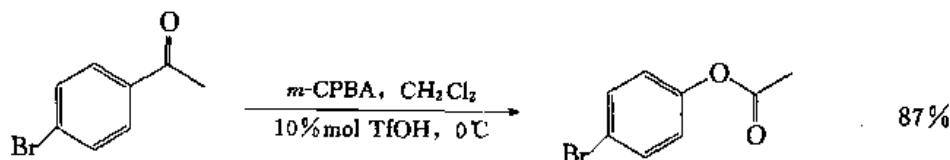


例三 在过磺酸树脂作用下, 苯乙酮可被氧化, 生成乙酸苯。过磺酸树脂可由磺酸型树脂和过氧化氢或过硫酸钾反应制得。此法操作简单、方便、产率高^[8]。

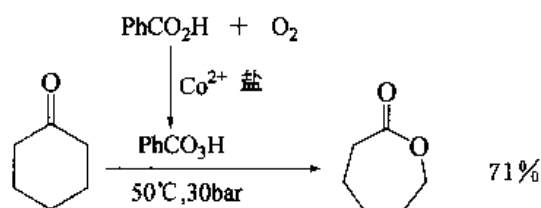


环酮被过氧酸氧化成内酯的反应是合成内酯的重要方法。已广泛用于天然产物甾体和萜内酯的合成^{[1][5]}。

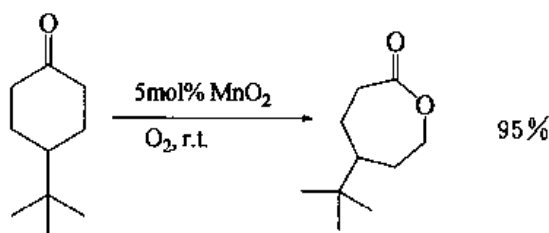
例一 对溴代苯乙酮在 10% mol 的三氟甲磺酸作用下, 被间氯过氧苯甲酸氧化生成乙酸对溴苯酯^[9]。



例二 过氧苯甲酸可使环己酮氧化，以良好产率生成内酯。而过氧苯甲酸可由两价钴盐催化苯甲醛氧化在反应中生成^[10]。

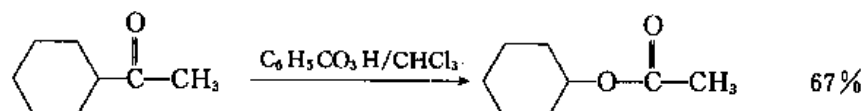


例三 在催化量的二氧化锰存在下，4-叔丁基环己酮可被氧氧化，方便、高产率地生成内酯^[11]。

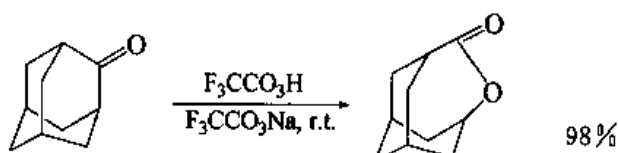


若为不对称酮与过氧酸反应时，与羰基相连的两边的烃基均可重排，生成两种结构不同的内酯混合物，但往往一种占优。基团转移的活性次序是：叔烷基 > 仲烷基、苯基 > 伯烷基 > 甲基。由于甲基最不易重排，因此甲基酮氧化时，往往生成乙酸酯。但上述转移次序亦随反应试剂种类及反应条件不同而改变。

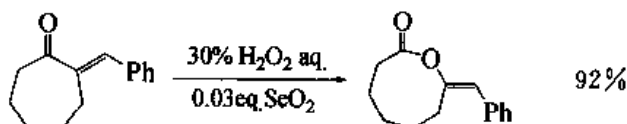
例一 环己基乙酮是一种甲基酮，它与过氧酸反应优先生成乙酸酯^[3]。



例二 金刚烷酮与三氟过氧乙酸反应生成内酯^[12]。

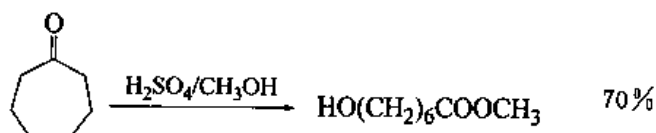


例三 在催化量的二氧化硒作用下，环酮可被过氧化氢水溶液高产率地氧化为内酯^[13]。

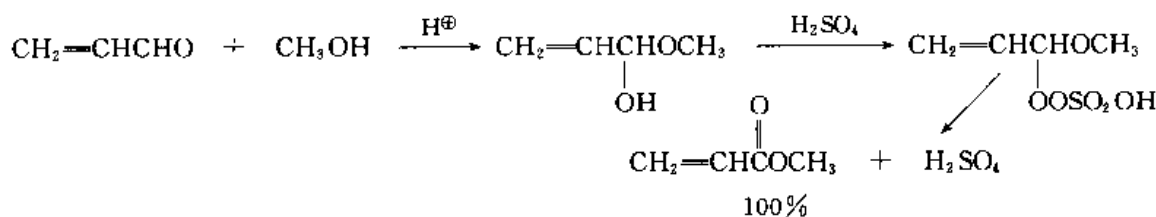


在醇存在下，环酮可被过氧硫酸氧化成 ω -羟基酸酯^[14]；而醛可被氧化成羧酸酯^[15]。

例一 在甲醇存在下，环庚酮可被氧化成 ω -羟基庚酸甲酯，是一种 ω -羟基酸酯的简便合成方法^[14]。



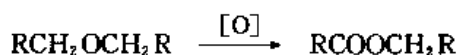
例二 在醇存在下，醛在室温下可被过氧硫酸高产率地（65%~100%）氧化成酯。历程是醛与醇首先生成半缩醛，继而可被过氧硫酸氧化成酯^[15]。



参 考 文 献

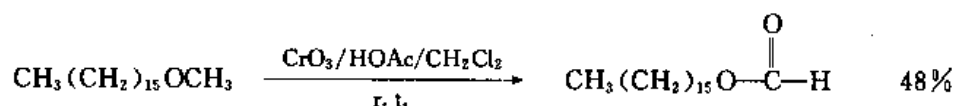
- 1 Hassall C H. *Org. Reactions*. 1957, **9**: 73
- 2 Emons W D and Lucas G B. *J. Am. Chem. Soc.* 1955, **77**: 2287
- 3 Friess S L. *J. Am. Chem. Soc.* 1949, **71**: 14
- 4 Koll P et al. *Tetrahedron Lett.* 1972, 5081
- 5 Lee J B and Uff B C. *Quart. Rev.* 1967, **21**: 429
- 6 Toda F et al. *Chem. Commun.* 1988, 958
- 7 Matsutani H et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, **119**: 4541
- 8 Pande C S and Jain N. *Synth. Commun.* 1989, **19**: 1271
- 9 Kotsuki H et al. *Synlett* 1999, 462
- 10 Raja R et al. *Chem. Commun.* 1999, 525
- 11 Inokuchi T et al. *Synthesis*. 1994, 1037
- 12 Olah G. A et al. *Synthesis*. 1991, 739
- 13 Guzman J A et al. *Synth. Commun.* 1995, **25**: 2121
- 14 Robinson R and Smith L H. *J. Chem. Soc.* 1937, 373
- 15 Nishihara A and Kubota J. *J. Org. Chem.* 1968, **33**: 2525

10.4.4 法 醚的氧化

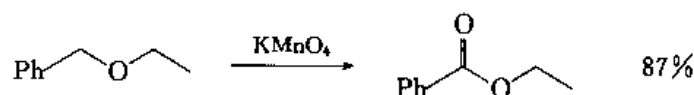


醚可被多种试剂氧化成酯。三氧化铬-乙酸可使甲基烷基醚氧化成甲酸酯^[1]。四氧化钨^[2]、高锰酸钾可使对称醚在室温下顺利氧化成酯^[3]。三聚氯代异氰酸 (CINCO)₃ 是价廉易得的氧化剂, 可使对称醚及不对称醚氧化成酯^[4]。

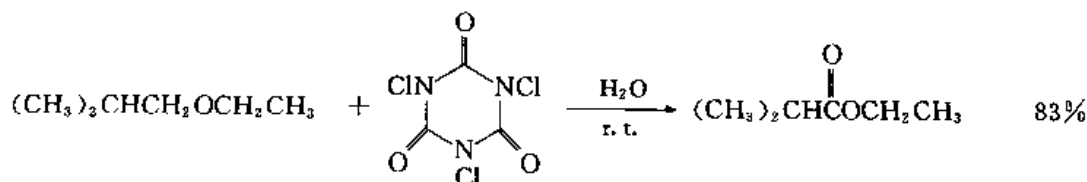
例一 三氧化铬悬浮于乙酸及二氯甲烷中, 可使甲基烷基醚氧化成甲酸酯^[1]。

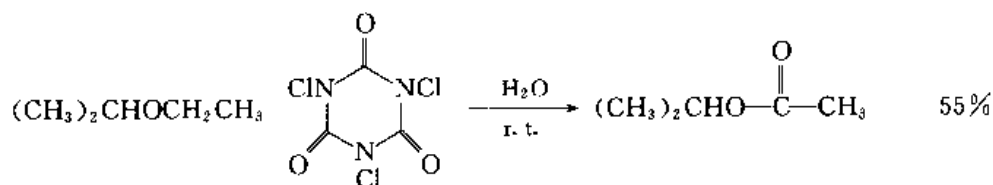


例二 高锰酸钾可使乙基苄基醚氧化成苯甲酸乙酯^[3]。



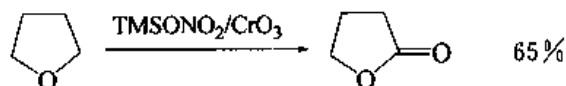
例三 醚、三聚氯代异氰酸及水在室温反应, 即可生成酯^[4]。不对称醚氧化时, 氧化方向主要决定于位阻效应-六位法则。例如乙基异丁醚由于在乙基的一边存在六位位阻效应, 故乙基不易氧化, 因此生成异丁酸乙酯。而乙基异丙基醚氧化时, 乙基的一边不存在六位位阻效应, 乙基的位阻较小, 易被氧化, 优先生成乙酸异丙酯^[5]。



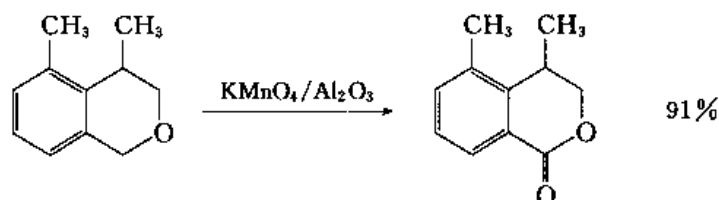


环醚氧化是合成内酯的有效方法。高锰酸钾和三氧化铬都是常用的氧化剂。

例一 四氢呋喃可被三氧化铬氧化成 γ -内酯^[6]。



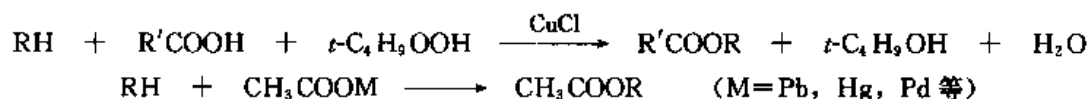
例二 高锰酸钾可将环酮氧化成内酯^[7]。



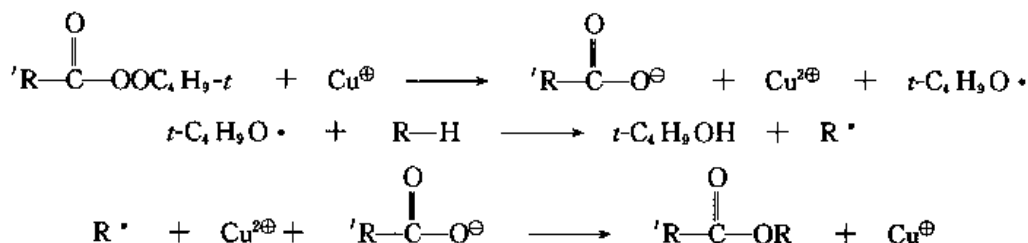
参 考 文 献

- 1 Harrison I T and Harrison S. *Chem. Commun.* 1966, 752
- 2 Berkowitz L M and Rylander P N. *J. Am. Chem. Soc.* 1958, **80**; 6682
- 3 Markgraf J H and Choi B Y. *Synth. Commun.* 1999, **29**; 2405
- 4 Juenge E C and Beal D A. *Tetrahedron Lett.* 1968, 5819
- 5 Juenge E C et al. *Tetrahedron Lett.* 1971, **271**; 2671
- 6 Shahi S P et al. *J. Org. Chem.* 1999, **64**; 4509
- 7 Schultz A G and Kirincich S J. *J. Org. Chem.* 1996, **61**; 5631

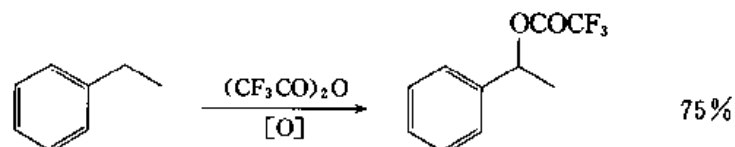
10.4.5 法 烃的酰氧基化



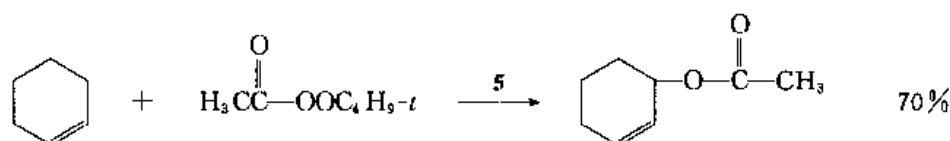
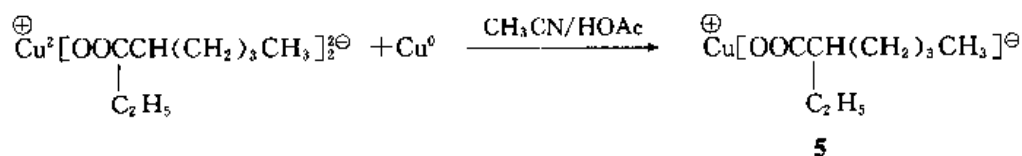
在亚铜离子催化下，烯烃及烷基芳烃可与过氧酯反应，使它们的 α -位导入酰氧基，称为 Kharasch 反应^[1]。在过氧醚或过氧醇的引发下，利用羧酸可使烯烃及烷基芳烃酰氧基化^[2]。这类反应的历程均按游离基机理进行：



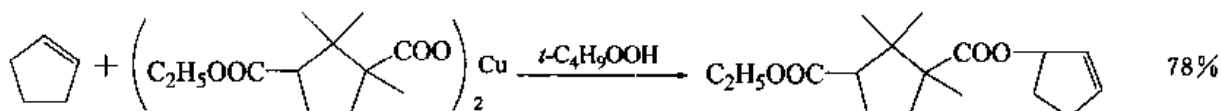
例一 在三氟乙酸酐和双三氟甲基二环氧乙烷的作用下，乙苯可被氧化为三氟乙酸酯^[3]。



例二 在 2-乙基己酸铜及铜粉催化下，环己烯与过氧乙酸叔丁酯在乙腈-醋酸中于室温下反应，则生成 3-乙酰氧基环己烯^[4]。

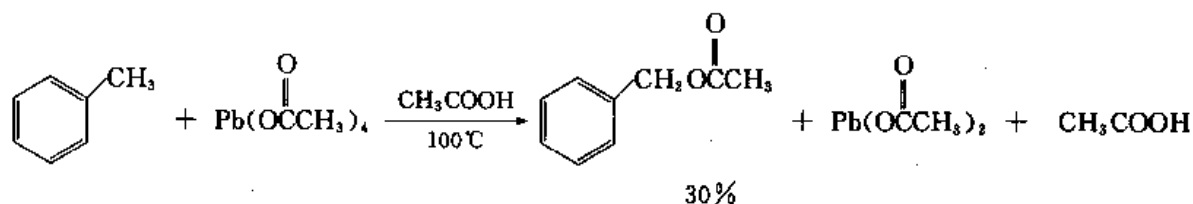


例三 在过氧叔丁醇的存在下，旋光活性的羧酸铜与环烯反应，可生成旋光活性的丙烯酯^[2]。

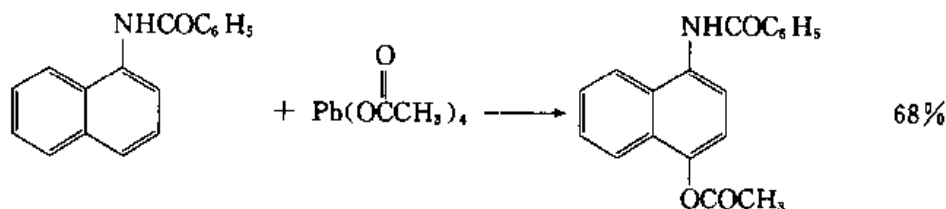


具有 α -氢的烯烃及烷基芳烃与金属盐如四乙酸铅、醋酸汞、醋酸钡共热，可以生成乙酸酯，亦是酰氧基化的另一重要方法^[5]。四乙酸铅与烃反应时可被三氟化硼所催化。烷基芳烃的 α -位易于发生酰氧基化，但具有给电子取代的芳烃或某些活性芳香族化合物亦可发生芳环上的酰氧基化反应^[6]。

例一 甲苯与四乙酸铅在乙酸中共热，可生成乙酸苄酯^[7]。

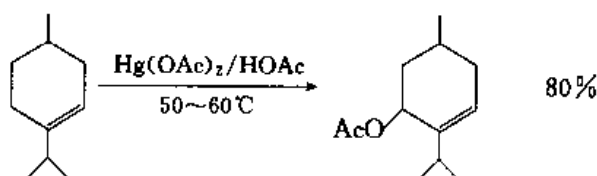


例二 苯甲酰- α -萘胺进行上述反应时，萘环上可以导入酰氧基^[6]。



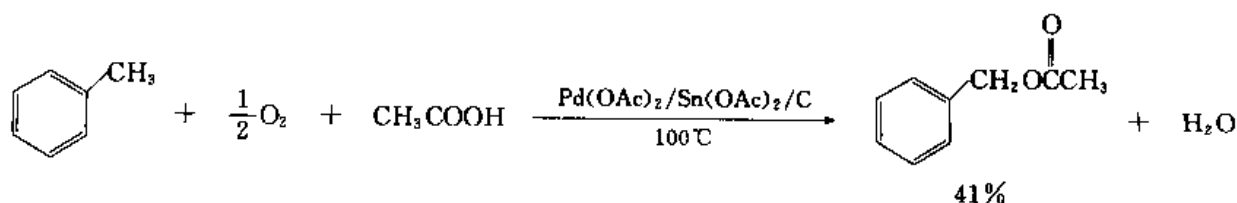
烯烃与乙酸汞在乙酸中共热，以良好产率生成乙酸酯，常称为 Treibs 反应^[8]。

例 对-3-孟烯与乙酸汞在乙酸中共热，则生成 5-乙酰氧基对-3-孟烯^[8]。



醋酸钡亦是烃酰氧基化的有效试剂^[9]。若用少量醋酸钡作催化剂，空气及乙酸即可使烯烃及烷基芳烃发生酰氧基化反应。本法经济实用，更具有工业生产价值^[10]。

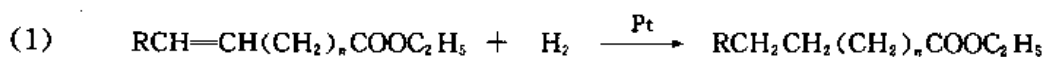
例 在催化量的醋酸钡、乙酸亚锡及活性炭存在下，将空气通入到加热到 100℃ 的甲苯乙酸溶液中，即可生成乙酸苄酯^[11]。



参 考 文 献

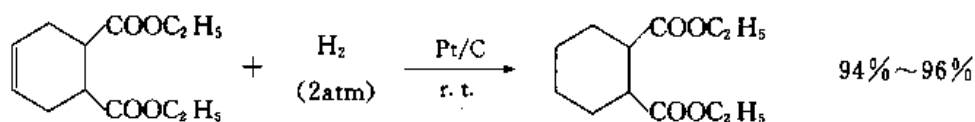
- 1 Rawlinson D J and Sosnovsky G. *Synthesis*. 1973, 567
- 2 Denney D B et al. *J. Org. Chem.* 1965, **30**: 3551
- 3 Asensio G et al. *Angew. Chem. Intern. Ed.* 1996, **35**: 217
- 4 Kochi J K and Bemis A. *Tetrahedron Lett.* 1968, **24**: 5099
- 5 Rawlinson D J and Sosnovsky G. *Synthesis*. 1973, 567
- 6 Richter H J and Dressler R L. *J. Org. Chem.* 1962, **27**: 4066
- 7 Heiba E I et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, **90**: 1082
- 8 Arzonmanian H and Metzger J. *Synthesis*. 1971, 527
- 9 Rappoport Z et al. *Tetrahedron Lett.* 1965, 3719
- 10 Bryant D. R et al. *Tetrahedron Lett.* 1968, 3371
- 11 Bryant D. R et al. *J. Org. Chem.* 1968, **33**: 4123

10.4.6 法 不饱和酯的选择还原

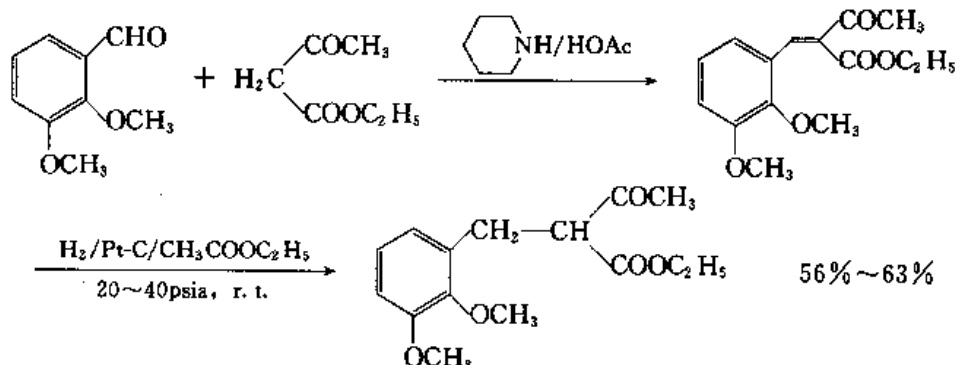


由于碳-碳双键比酯基易于催化氢化, 因此不饱和酯的碳-碳双键可被选择催化氢化, 以良好产率生成饱和酯。不饱和脂肪酸酯广泛存在于自然界中, 而 α, β -不饱和酸酯可由多种缩合反应制得, 因此本法合成饱和酯仍有一定的实用价值。常用的氢化催化剂为铂^[1]、钨^[2]、镍^[3]等。

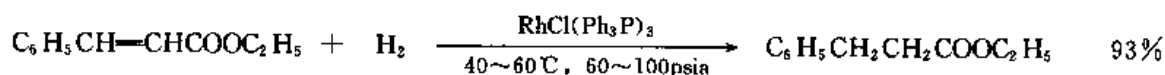
例一 由于碳-碳双键较易还原, 若采用铂作催化剂时, 不饱和酯可在常温常压下顺利选择性还原^[1]。



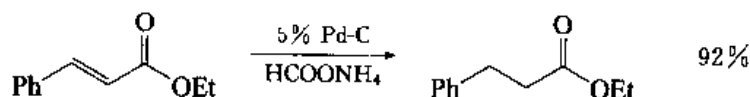
例二 β -酮酸酯、丙二酸酯、丁二酸酯均可与羰基化合物缩合成 α, β -不饱和酯 (见 10.3 节)。因此, 它们的选择还原是合成相应的 α -烷基取代衍生物的良好方法^[2]。



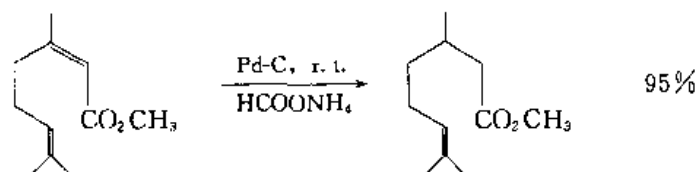
例三 在均相催化剂氯化三(三苯膦)铑催化下, α, β -不饱和酯亦可与氢气反应生成饱和酯^[4]。



例四 在 5% Pd/C 催化剂作用下, α, β -不饱和酯可被甲酸铵高产率地还原成饱和酯^[5]。

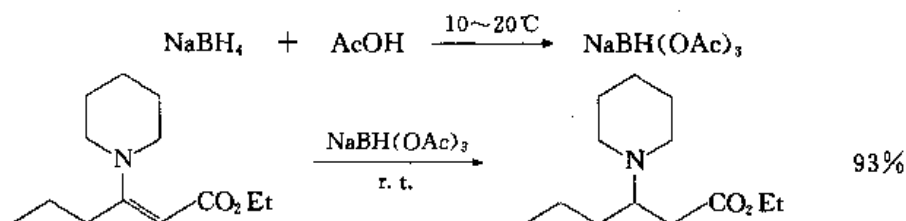


如果分子中同时含有其他双键, 则只还原共轭的双键^[6]。

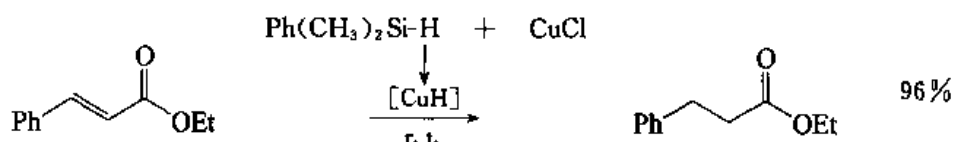


(2) 不饱和酯的碳-碳双键亦可被化学还原剂选择还原。常用的化学还原剂有三烷基锡化氢^[7]、偶氮二羧酸钾^[8]、硼氢化钠^[9]等。

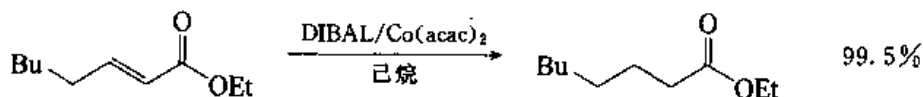
例一 在乙酸中, α, β -不饱和酯可被硼氢化钠高产率地还原为饱和酯^[9]。



例二 新近文献报道, 在氯化亚铜存在下, α, β -不饱和酯可被苯基二甲基硅烷高产率地还原为饱和酯^[10]。



例三 新近报道, 在钴络合物存在下, 二异丁基氢化铝 (DIBAL) 也可将 α, β -不饱和酯几乎定量地还原为饱和酯^[11]。

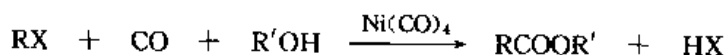


参 考 文 献

- 1 Cope A C and Herrick E C. *Org. Syn. Coll.* Vol. 4 1963, 304
- 2 Horning E C et al. *Org. Syn. Coll.* Vol. 4 1963, 408
- 3 Feely W and Boekelheide V. *Org. Syn. Coll.* Vol. 4 1963, 298
- 4 Harmon R E et al. *J. Org. Chem.* 1969, **34**, 3684
- 5 Ram S and Spicer L D. *Synth. Commun.* 1992, **22**, 2683
- 6 Ranu B C and Sarkar A. *Tetrahedron Lett.* 1994, **35**, 8649
- 7 Kuivila H G. *Synthesis*. 1970, 499
- 8 Snyder E I and Hamersma J W. *J. Org. Chem.* 1965, **30**, 3985
- 9 Bartoli G et al. *J. Org. Chem.* 1994, **59**, 5328
- Ren P et al. *Synth. Commun.* 1995, **25**, 3395
- 10 Ito H et al. *Tetrahedron Lett.* 1997, **38**, 8887
- 11 Ikeno T et al. *Synlett.* 1999, 96

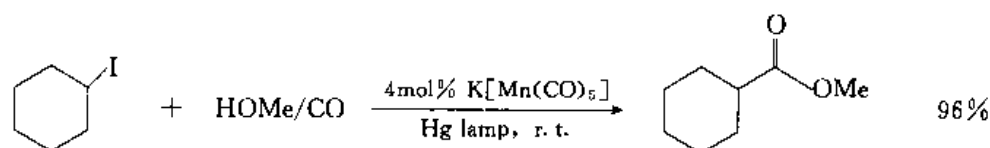
10.5 烷氧羰基化反应

10.5.1 法 卤代烃与一氧化碳及醇的烷氧羰基化

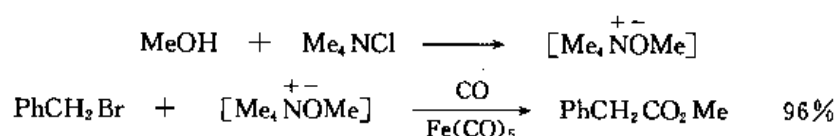


在金属羰基化合物催化下，卤代烃与一氧化碳及醇反应可生成酯。常用的金属羰基化合物为四羰基镍、八羰基二钴、五羰基铁、二（三苯基膦）二羰基铂等^[1]。

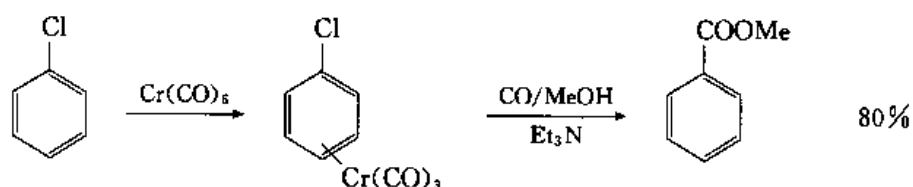
例一 在二（三苯基膦）二羰基铂或五羰基锰酸钾催化下，碘代环己烷和 0.1MPa 的一氧化碳在室温下，用 200W 的高压汞灯照射即可高产率生成环己基甲酸甲酯^[2]。



例二 在五羰基铁和氯化四甲铵的作用下，苄基溴与 0.1MPa 的一氧化碳在甲醇中，反应，可高产率地生成苯乙酸甲酯^[3]。

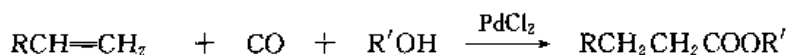


例三 六羰基铬亦是卤代烃烷氧羰基化的有效试剂。在六羰基铬的催化下，氯苯即能与一氧化碳及甲醇顺利反应生成酯^[4]。反应首先生成三羰基铬和氯苯的络合物，继而进行羰基化和醇解。



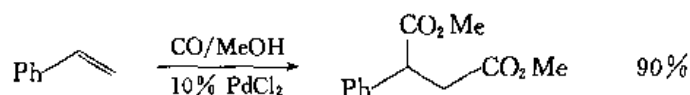
四羰基铁二钠易由五羰基铁与氢氧化钠反应制得。它与卤代烃及醇反应，亦可生成酯。由

10.5.2 法 烯、炔与一氧化碳及醇的烷氧羰基化

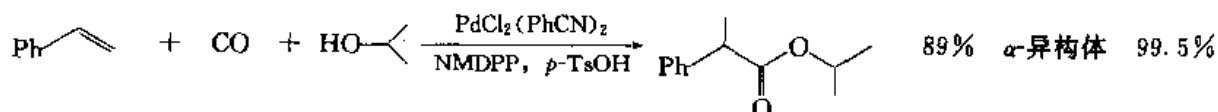


在贵金属催化剂存在下, 烯、炔与一氧化碳及醇进行反应可生成酯。钯、钌、铑、铂及其盐或络合物均可作催化剂^[1]。

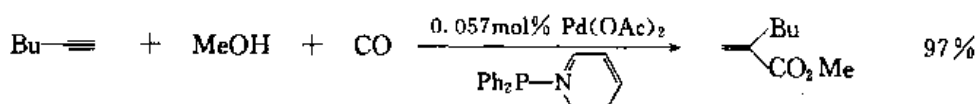
例一 在二氯化钯催化下, 苯乙烯、一氧化碳、甲醇反应, 可生成 α -苯基丙丁二酸二甲酯^[2]。



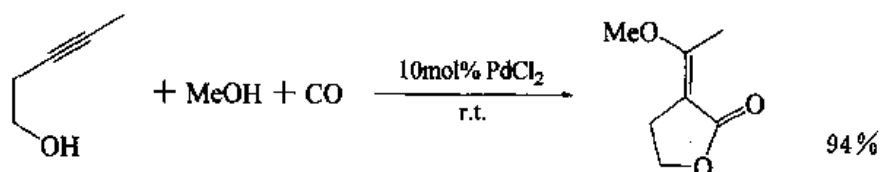
例二 在催化量二苯腈二氯化钯、NMDPP [(+)-新盖基苯膦 (Neomenthylphenylphosphine)] 和对甲基苯磺酸作用下, 苯乙烯与一氧化碳、异丙醇反应, 可选择性地生成 α -苯丙酸异丙酯, α -异构体的含量大于 99.5%^[3]。



例三 在极少量醋酸钯和吡啶二苯基膦作用下, 己炔与一氧化碳、甲醇反应, 可高产率生成 α -丁基丙烯酸甲酯^[4]。



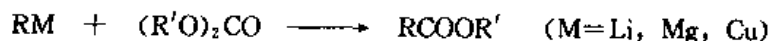
例四 在二氯化钯催化下, 3-戊炔醇和一氧化碳、甲醇室温反应, 可高产率生成内酯^[5]。



参 考 文 献

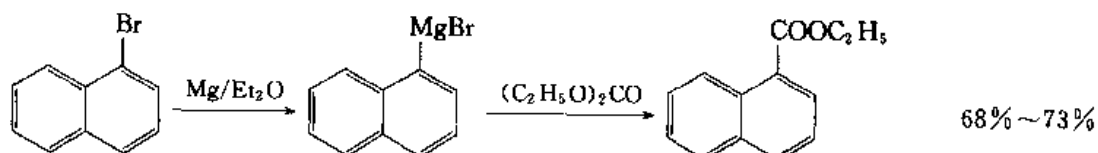
- 1 Cassar L et al. *Synthesis*. 1973, 509
- 2 Hayashi M et al. *Tetrahedron Lett.* 1998, **39**, 7529
Hayashi M et al. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1991, **64**, 3600
- 3 Zim D et al. *Tetrahedron Lett.* 1998, **39**, 7071
- 4 Reetz M T et al. *Tetrahedron Lett.* 1998, **39**, 7089
- 5 Tamuru Y et al. *J. Org. Chem.* 1992, **56**, 1099

10.5.3 法 有机金属化合物与碳酸酯的烷氧羰基化

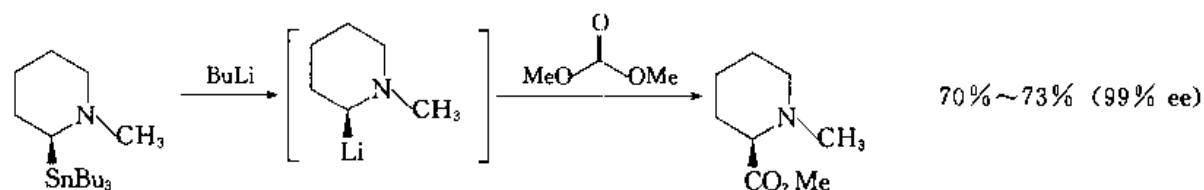


有机金属化合物可与碳酸酯或氯甲酸甲酯进行烷氧羰基化反应, 亦是合成酯的简便方法。常用的有机金属化合物为有机镁化合物、有机锂化合物、有机铜等。

例一 有机镁试剂可由卤代烃制得, 继而与碳酸酯反应, 是由卤代烃合成增加一个碳原子的酯的方法^[1]。

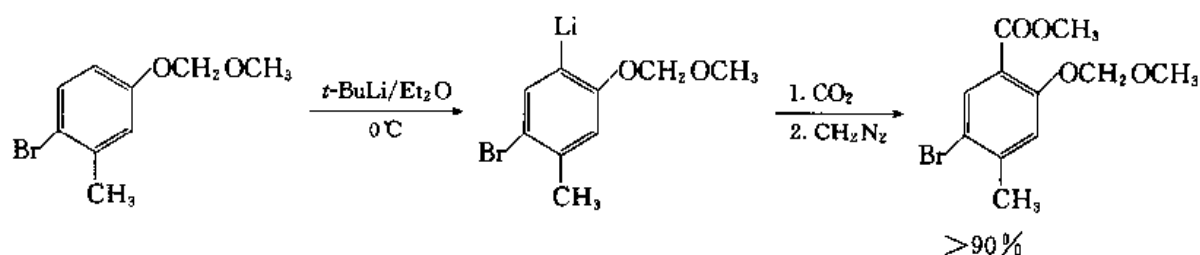


例二 手性的有机锡化合物与丁基锂反应，进行锡锂交换生成金属锂化合物，继而与碳酸甲酯反应立体选择性地生成酯^[2]。

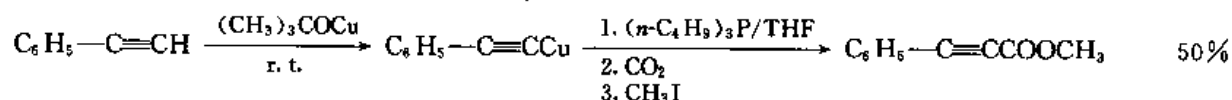


有机金属化合物亦可与二氧化碳进行羧化，继而与烃化试剂反应形成酯。

例一 烷氧基芳烃可与烷基锂反应生成芳基锂化合物，它与二氧化碳进行羧化，再用重氮甲烷进行酯化，即可生成邻烷氧基苯甲酸甲酯^[3]。



例二 末端炔烃与叔丁醇铜反应可生成炔铜，它与三（正丁基膦）形成的络合物用二氧化碳羧化，再与碘甲烷反应，可生成 α,β -炔酯^[4]。

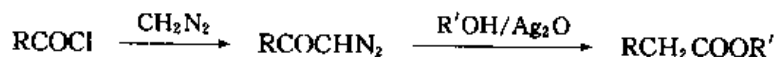


参 考 文 献

- 1 Whitmor F C and Loder D J. *Org. Syn. Coll.* Vol. 2 1943, 282
- 2 Gawley R E and Zhang Q. *J. Am. Chem. Soc.* 1993, **115**, 7515
- 3 Ronald R C. *Tetrahedron Lett.* 1975, 3973
- 4 Tsuda T et al. *Chem. Commun.* 1974, 380

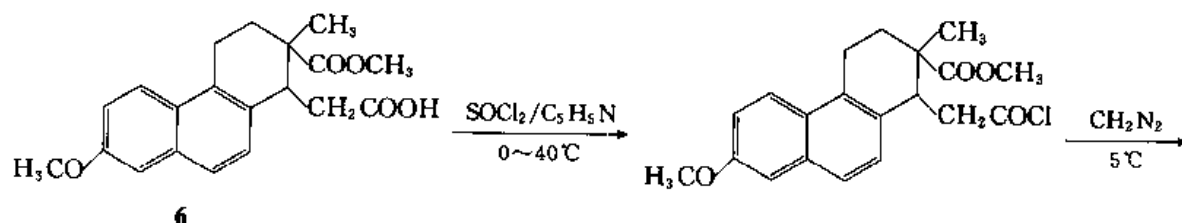
10.6 重排反应

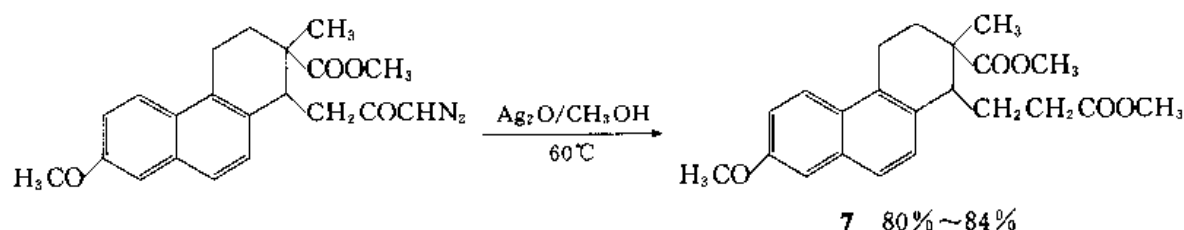
10.6.1 法 重氮酮的重排 (Arndt-Eistert-Wolff 反应)



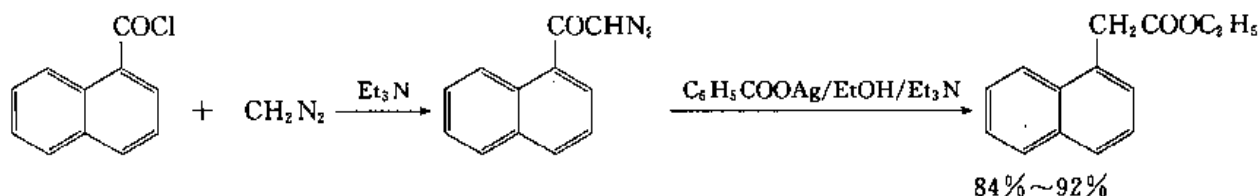
重氮酮分解的反应，在条件不同时，既可生成羧酸（见 9.7.1 法），亦可生成酯。生成酯的一般方法是在氧化银的催化下，重氮酮在热醇溶液中分解，直至氮气逸完为止。除氧化银外，苯甲酸银、叔胺亦是有效的催化剂。由于本法反应条件温和，可以适合许多结构复杂的羧酸酯的合成^[1]。

例一 在甾体激素马基雌酮的合成中，利用 Arndt-Eistert 反应可将反应中间体 (6) 转变成中间体 (7)^[2]。

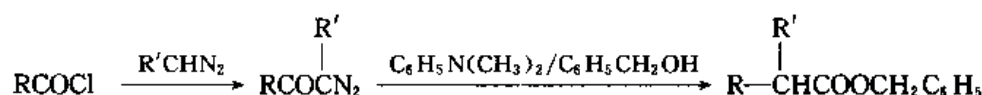




例二 一种改良方法是利用苯甲酸银为催化剂，它与重氮酮在三乙胺及乙醇中形成均相溶液，使反应能更顺利地进行^[3]。



例三 若用高级重氮烷如重氮乙烷、重氮丙烷与酰氯反应生成的重氮酮进行上述反应，则可合成 α, α -二取代的乙酸酯。而高沸点的叔胺是这一反应的良好催化剂^[4]。



参 考 文 献

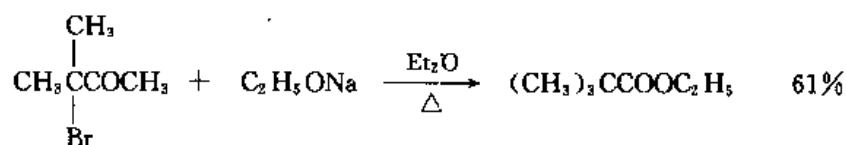
- 1 Backmann W E and Struve W S. *Org. Reactions*. 1942, 1: 38
- 2 Backmann W E et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1940, 62: 824
- 3 Lee V and Newman M S. *Org. Syn.* 1970, 50: 77
- 4 Wilds A L and Meader A L. *J. Org. Chem.* 1948, 13: 763

10.6.2 法 α -卤代酮的重排 (Фаворский 反应)

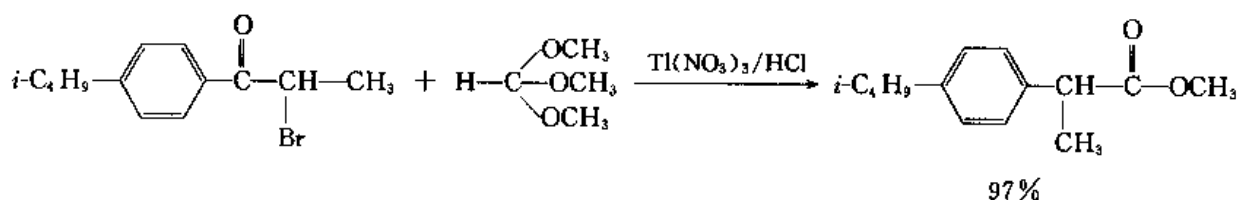


在醇钠存在下， α -卤代酮可重排成具有相同碳原子的酯。本法特别适用于高度支链的羧酸酯和环烷甲酸酯的合成^[1]。

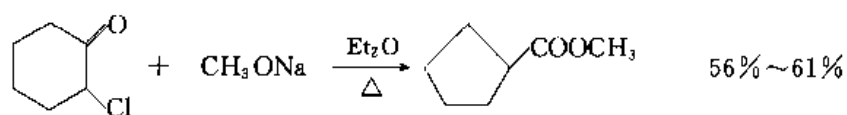
例一 3-溴-3-甲基-2-丁酮与乙醇钠的乙醚悬浮液中共热，即可生成高支链的2,2-二甲基丙酸乙酯^[2]。



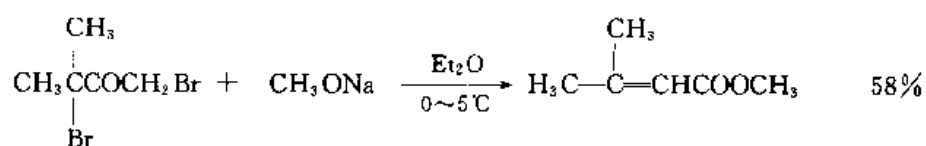
例二 在硝酸铈存在下， α -溴-(对异丁基)苯丙酮和原甲酸三甲酯反应，可高产率地生成酯^[3]。



例三 α -卤代环酮进行上述重排，可合成缩小一个碳原子的环烷甲酸酯。 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ 卤代环酮进行重排时，产率为40%~75%^[4]。



例四 二卤代酮重排时，伴随消除卤化氢，生成 α, β -不饱和酸酯^[5]。



参 考 文 献

- 1 Kende A S. *Org. Reactions*. 1960, 11: 261
- 2 Aston J G and Greenburg R B. *J. Am. Chem. Soc.* 1940, 62: 2590
- 3 Fujii K et al. *Synthesis*. 1983, 444
- 4 Goheen D W and Vaughan W R. *Org. Syn. Coll. Vol.* 4 1963, 594
- 5 Schamp N and Coppens W. *Tetrahedron Lett.* 1967, 2697

(钱 浩)

第 11 章 酰胺和酰亚胺

11.1 *N*-酰化及 *N*-烃化反应

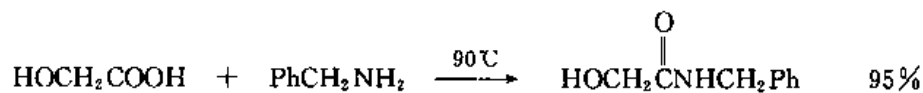
氨或胺与羧酸的直接酰化或在缩合剂存在下进行酰化是合成酰胺的重要方法 (11.1.1 法), 酰卤、酸酐、酯的氨的氨解是合成酰胺的简便方法 (11.1.2 法, 11.1.3 法, 11.1.4 法)。N-未取代酰胺与胺反应可生成 N-取代酰胺 (11.1.5 法)。酰基叠氮、乙烯酮均可作为 N-酰化试剂, 用于酰胺的合成 (11.1.6 法, 11.1.7 法)。胺与一氧化碳的羰化可以合成甲酰胺, 胺和卤代烃与一氧化碳的反应, 则是合成酰胺的有效方法 (11.1.8 法)。N-未取代酰胺或 N-一元取代酰胺与烃化试剂发生 N-烃化反应, 可以合成 N-取代或 N,N-二取代酰胺 (11.1.9 法)。

11.1.1 法 氨或胺与羧酸的酰化反应



羧酸与胺的反应是合成酰胺的重要方法。由于这一反应是一个平衡反应, 因此采用过量的反应物之一或除去反应中生成的水, 均有利于平衡向产物方向转移。除去水的方法通常是在反应物中加入苯或甲苯进行共沸蒸馏。若为不挥发的羧酸与胺反应时, 可在直接加热的同时蒸出生成的水^[1]。若为挥发性的氨或胺, 则可将氨或胺通入到熔融的羧酸中进行反应^[2]。

例一 将 α -羟基乙酸及苄胺于 90℃ 共热, 并蒸出生成的水及过量的苄胺, 则生成 α -羟基乙酰基苄胺^[1]。

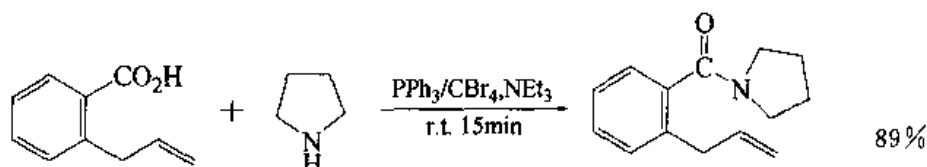


例二 将氨气通入到加热至 185℃ 的丁酸中, 以 84% 的产率生成丁酰胺^[2]。

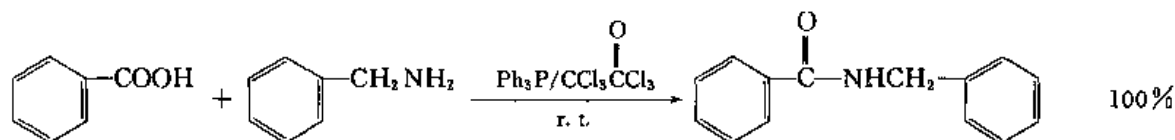


采用化学脱水剂亦可移去反应生成的水。五氧化二磷、三氯氧磷、三氯化磷^[3]等含磷化合物均为应用较早的脱水剂。此外, 三苯基磷-多卤代甲烷^[4]、三苯基磷-NBS^[5]、三苯基磷-二硫化合物^[6]、三苯基磷-硫酰胺^[7]、三苯基磷-六氯丙酮^[8]、二苯氧基磷酰氯^[9][(PhO)₂POCl]^[9]、亚磷酸酯-苯并三氮唑^[10]、N-苯基氯磷酰胺苯酯 [PhOPNHC₆H₅Cl]^[11]、苯并三氮唑的含磷衍生物如 (苯并三氮唑-1-基氧) 三 (二甲氨基) 磷的六氟磷酸盐 (BOP)^[12]、(苯并三氮唑-1-基氧) 三 (吡咯烷基) 磷的六氟磷酸盐 (PyBOP)^[13], 以及 1-羟基-7-氮杂苯并三氮唑的含磷衍生物^[14]如 HATU、(7-氮杂苯并三氮唑-1-基氧) 三 (吡咯烷基) 磷的六氟磷酸盐 (PyAOP) 和 HAPyU 等都是有效的缩合剂, 它们具有产率高、条件温和的特点, 已被广泛用于肽的合成。

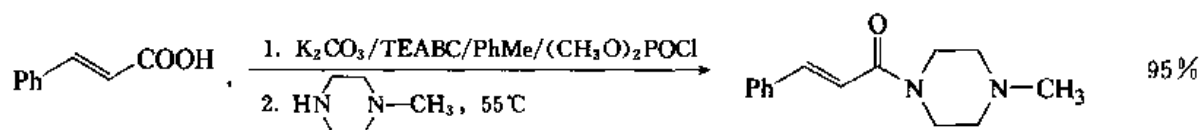
例一 羧酸与三苯基磷-四溴化碳形成活性中间体溴化三苯基酰氧基磷, 可以增强对羰基的亲电性能, 因此能与胺迅速反应。本法操作极为简便, 只需将羧酸、三苯基磷、四溴化碳三者混合于二氯甲烷中, 室温下搅拌即可。立体位阻胺亦得满意结果, 羟基酸参加的反应不必保护羟基^[4]。



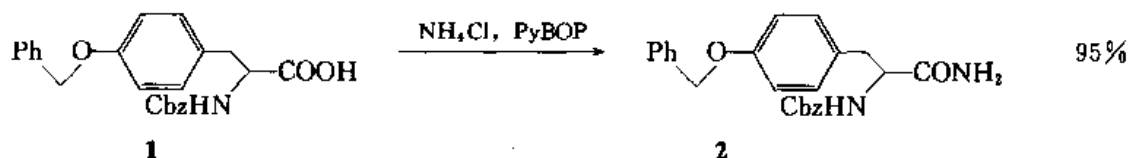
例二 苯甲酸在三苯基磷-六氯丙酮作用下可转变为活性更高的酰氯，从而与苄胺作用，定量地生成 *N*-苄甲酰基苄胺^[8]。



例三 用二甲氧基磷酰氯作脱水剂，肉桂酸与 *N*-甲基吗啉很容易生成相应的酰胺^[9]。

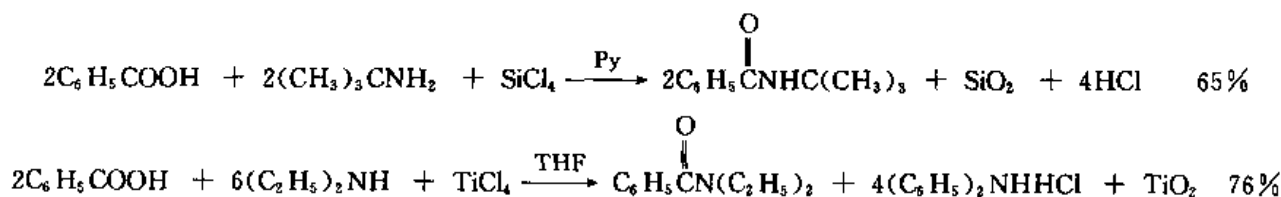


例四 在 PyBOP 存在下，*N*-保护的 α -氨基酸 (1) 与氯化铵作用，高产率地得到相应的酰胺 (2)^[13]。

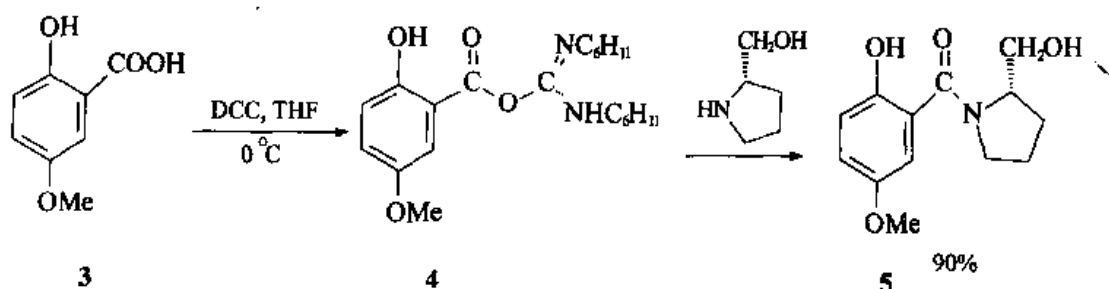


除上述磷试剂外，三甲基氯硅烷^[15]、四氯化硅^[16]、四氯化钛^[17]、三氟化硼-乙醚^[18]、二环己基碳二亚胺 (DCC)^[19]、双异丙基碳二亚胺^[20]、3-乙基-1-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺^[21]、*N,N'*-羰基双咪唑三氟甲磺酸盐 (CBMIT)^[22]、碘化-1-甲基-2-吡啶盐^[23]、对硝基苯磺酰氯 (NsCl)^[24]、苯磺酰氯^[25]、甲基及对甲苯磺酰氯^[26]、焦碳酸二叔丁酯 [Boc_2O]^[27]、*N,N,N',N'*-四甲基丁二酰亚胺基脲的四氟硼酸盐 (TSTU)^[28]、三(2,6-二甲氧基苯基)脒^[29]等均是羧酸与胺缩合的有效试剂。

例一 在四氯化硅存在下，叔丁胺与苯甲酸在吡啶中反应，以 65% 的产率生成酰胺^[16]。若采用四氯化钛作缩合剂，该反应在室温下于 THF 中即可顺利进行^[17]。

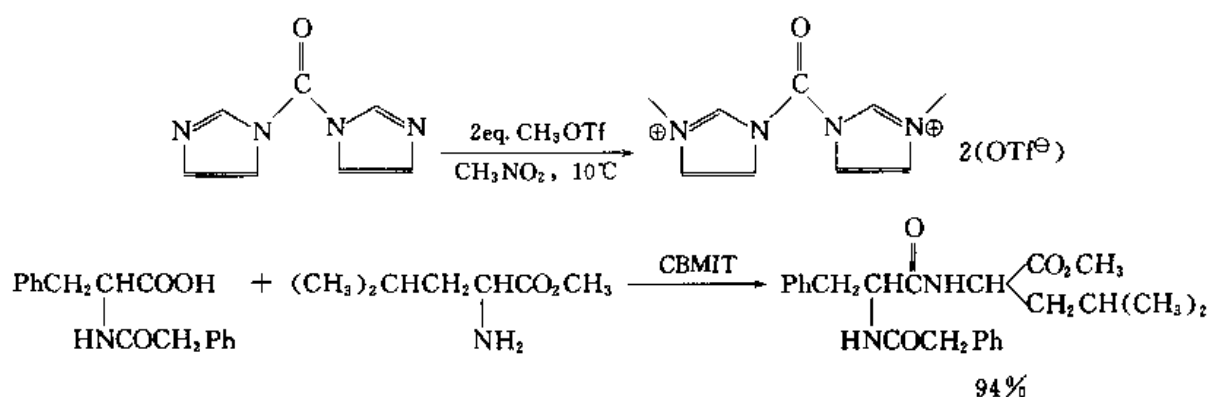


例二 羧酸 (3) 与 DCC 于四氢呋喃中反应，首先生成活性酯 (4)，继而与胺反应，以 90% 的产率生成酰胺 (5)^[19]。

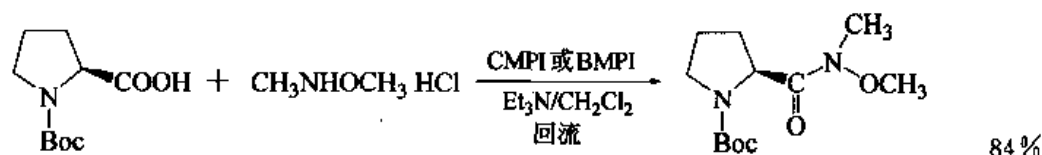


例三 在 *N,N'*-羰基双咪唑 (CDI) 的三氟甲磺酸盐 (CBMIT) 存在下，苄氧羰基保

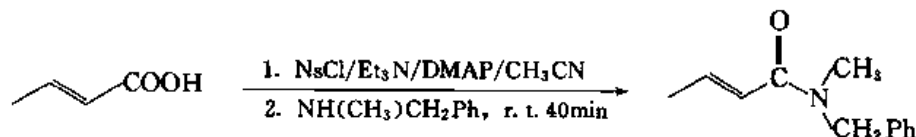
护的苯丙氨酸与亮氨酸甲酯在四氢呋喃中反应，高产率地生成苄氧羰基苯丙氨酰亮氨酸甲酯^[22]。



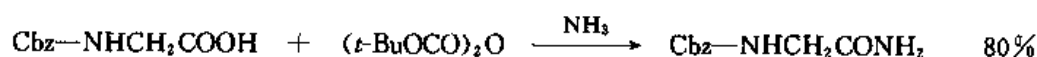
例四 在三乙胺存在下用碘化-1-甲基-2-氯吡啶盐 (CMPI) 作缩合剂，羧酸与胺在二氯甲烷中回流，即可以较高的产率 (60%~90%) 生成酰胺。本法的特点是当分子中有其他敏感基团时，反应亦能顺利进行^[23]。



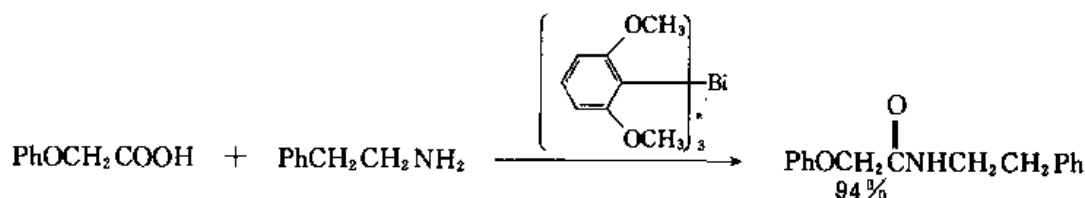
例五 对硝基苯磺酰氯 (NsCl) 能与羧酸反应生成活性更高的混合酸酐，继而与胺反应生成酰胺。本法的特点是对二级胺和三级胺，甚至位阻很大的胺都能顺利反应^[24]。



例六 苄氧羰基甘氨酸与焦碳酸叔丁酯 (Boc₂O) 生成的混合酸酐与胺反应，可生成伯酰胺。本反应可一锅法操作，且产率较高^[27]。

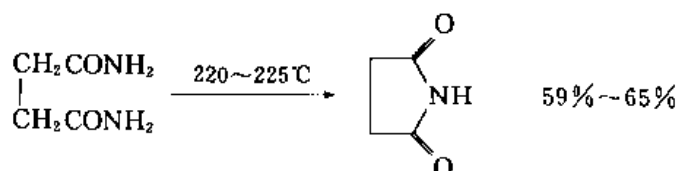


例七 在三 (2,6-二甲氧基苯基) 铋的存在下， α -苄氧基乙酸与 2-苯基乙胺反应，能高产率的生成酰胺。该试剂具有很高的底物选择性，当分子中含有多个羧基时，只有连接在伯碳原子上的羧基能反应，而仲、叔碳及芳基上的羧基均不能发生反应^[29]。



二元羧酸与伯胺反应，可生成环状的酰亚胺。其中以五元环酰亚胺最易形成，六元环酰亚胺次之。

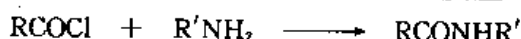
例 丁二酰胺于 220~225℃ 加热，即生成丁二酰亚胺^[30]。



参 考 文 献

- 1 Rivera L S Z, Darrillo L, Mancilla T. *Org. Prep. Proc. Int.* 2000, **32** (1): 295
刘孝波, 张军华, 杨德娟 合成化学 1998, **6** (4): 339
- 2 Mitchell J A, Reid E E. *J. Amer. Chem.* 1931, **53**: 1879
- 3 Grassman W, Wunsch E. *Ber.* 1958, **91**: 449
- 4 Einhorn J, Einhorn C, Luche J L. *Synth. Commun.* 1990, **20** (8): 1105
- 5 Froyen P. *Tetrahedron Lett.* 1997, **38** (30): 5359
- 6 Kobayashi S, Iimori T, Izawa T et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1981, **103**: 2406
- 7 Murayana T, Kobayashi T, Miura T. *Tetrahedron Lett.* 1995, **36** (21): 3703
- 8 Villeneuve G B, Chan T H. *Tetrahedron Lett.* 1997, **38** (37): 6489
- 9 Jaszay Z M, Petnehazy I, Toke L. *Synth. Commun.* 1998, **28** (15): 2761
- 10 Kim S, Chang H, Ko Y K. *Tetrahedron Lett.* 1985, **26** (10): 1341
- 11 Mestres R, Palomo C. *Synthesis* 1982, 288
- 12 Kim M H, Patel D V. *Tetrahedron Lett.* 1994, **35** (31): 5603
Castro B et al. *Tetrahedron Lett.* 1975, 1219
- 13 Coste J, Le-Nguyen D, Castro B. *Tetrahedron Lett.* 1990, **31** (2): 205
Wang W, McMurray J S. *Tetrahedron Lett.* 1999, **40**: 2501
- 14 Carpino L A, El-Faham A, Minor C A et al. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1994, 201
Carpino L A. *J. Am. Chem. Soc.* 1993, **115**: 4397
Ehrlich A, Rothmund S, Brudel M et al. *Tetrahedron Lett.* 1993, **34**: 4781
Ehrlich A, Heyne H V, Winter R et al. *J. Org. Chem.* 1996, **61**: 8831
- 15 Brook M A, Chan T H. *Synthesis* 1983, 201
- 16 Chan T H, Brook M A. *J. Org. Chem.* 1969, **34**: 2766
- 17 Wilson J D, Weigarten H. *Can. J. Chem.* 1970, **48**: 983
- 18 Tani J et al. *Synthesis* 1975, 714
- 19 Chem S T, Wu S H, Wang K T. *Synthesis* 1989, 37
Kraus G, Liu P. *Tetrahedron Lett.* 1995, **36** (42): 7595
- 20 Graham J M, Shireman B T, Maddux T M et al. *Synth. Commun.* 2000, **30** (7): 1221
- 21 Curran T P, McEnancy P M. *Tetrahedron Lett.* 1995, **36** (2): 191
- 22 Saha A K, Schulz P, Rapoport H. *J. Amer. Chem. Soc.* 1989, **111**: 4856
- 23 Sibi M P, Stessman C C, Schulz J A et al. *Synth. Commun.* 1995, **25** (8): 1255
- 24 Lee J C, Cho Y H, Lee H K et al. *Synth. Commun.* 1995, **25** (18): 2877
- 25 Wei T B, Zhang Y M. *Synth. Commun.* 1999, **29** (17): 2943
- 26 Jaszay Z M, Petnehazy I, Toke L. *Synthesis* 1989, 745
- 27 Pozdnev V F. *Tetrahedron Lett.* 1995, **36** (39): 7115
- 28 Bannwarth W, Knorr R. *Tetrahedron Lett.* 1991, **32** (9): 1157
- 29 Ogawa T, Hikasa T, Ikegami T et al. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1994, 3473
- 30 Clarke H T, Behr L D. *Org. Syn., Col l.* Vol. 2. 1943, 562

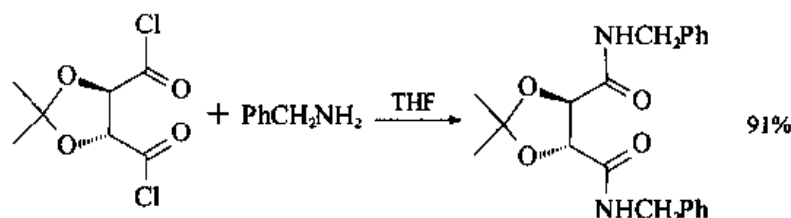
11.1.2 法 氨或胺与酰卤的酰化反应 (Schotten-Baumann 反应)



酰卤与氨或胺作用是合成酰胺的最简便的方法。脂肪族、芳香族胺均可用酰卤迅速酰化, 以较高的产率 (80%~90%) 生成酰胺^[1]。由于酰氯与胺反应通常是放热的, 有时甚至极为激烈, 因此通常在冰冷却下进行反应, 亦可使用一定量的溶剂以减缓反应速度。常用的

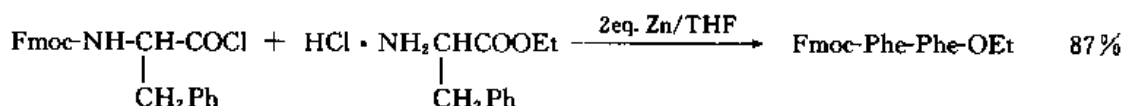
溶剂为二氯乙烷、乙醚、苯、四氯化碳、甲苯等。由于碱可中和反应生成的卤化氢，因此反应常用碱作缚酸剂。除了 Na_2CO_3 , K_2CO_3 , NaOH , KOH 等无机碱之外，常用的有机碱有三乙胺、吡啶、喹啉等^[2~4]。

例 酒石酸酐氯与苄胺在四氢呋喃中于冰浴下反应，顺利地生成酰胺，而酒石酸的构型保持不变^[2]。



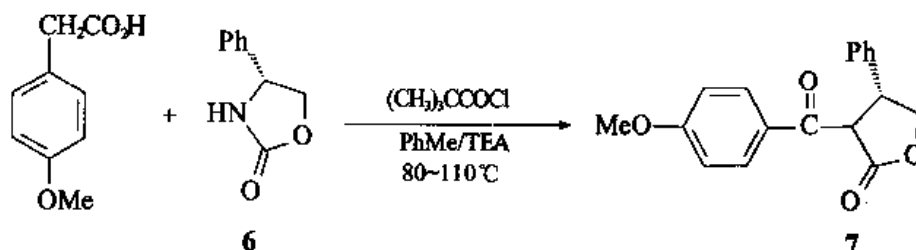
新近发现某些金属如锌、锡能催化酰胺的生成^[5,6]。

例 在多肽合成中，用锌做催化剂，可快速高产率的生成肽键，反应可在甲苯或四氢呋喃中进行，氨基酸不发生消旋化^[6]。

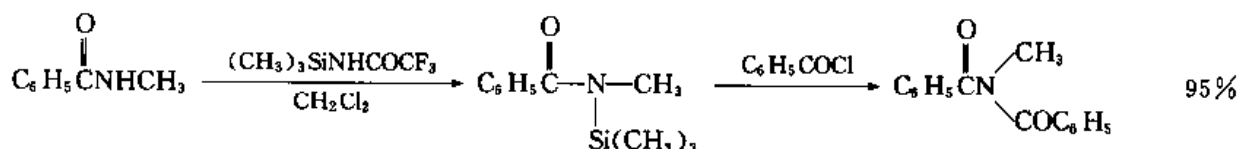


酰氯与酰胺反应则可生成亚酰胺，吡啶、三乙胺^[7]是有效的碱性缚酸剂，*N*-三甲硅基三氯乙酰胺或分子筛可吸收氯化氢，它们可使反应在中性条件下进行，因此分子中有对酸碱敏感的基团时，均不受影响。*N*-烃基酰胺与酰氯反应，生成亚酰胺的产率可高达 53%~93%；而 *N*-未取代酰胺进行反应时，由于形成脎而使亚酰胺的产率降低^[8]。

例一 对甲氧基苯乙酸与新戊酰氯反应，首先生成的对甲氧基苯酰氯，后者在三乙胺存在下与酰胺 (6) 反应生成亚酰胺 (7)^[7]。



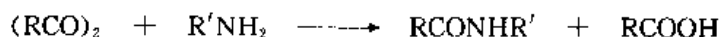
例二 在 *N*-三甲硅基三氯乙酰胺存在下，*N*-甲基苯酰胺与过量的苯甲酰氯反应形成 *N*-甲基二苯甲酰亚胺。反应过程中，首先形成 *N*-三硅基酰胺，继而再与酰氯反应^[8]。



参 考 文 献

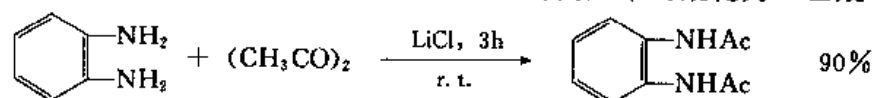
- 1 Sonntag N O V. *Chem. Rev.* 1953, **52**: 237
- 2 Choi H, kwak M, Song H. *Synth. Commun.* 1997, **27** (7): 1273~1280
- 3 Veronese A C, Callegan R, Morelli C F. *Tetrahedron Lett.* 1995, **51** (45): 12277
- 4 Zhang Z R, Martell A E, Fu L X. *Tetrahedron Lett.* 1999, **40**: 4615
- 5 Wang X C, Li Z, Da Y X. *Synth. Commun.* 1999, **29** (23): 4153
- 6 Gopi H N, Babu V V S. *Tetrahedron Lett.* 1998, **39**: 9769~9772
- 7 Prashad M, Kim H Y, Har D. *Tetrahedron. Lett.* 1998, **39**: 9369~9372

11.1.3 法 氨或胺与酸酐的酰化反应



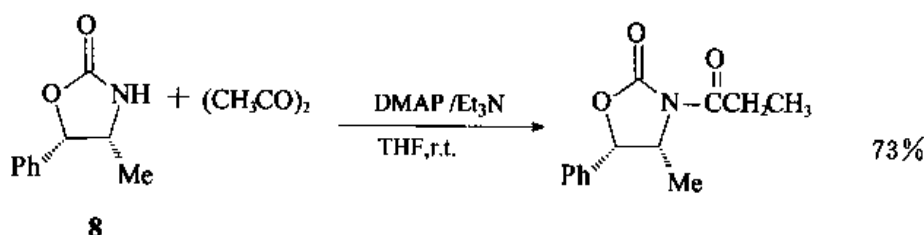
酸酐与酰卤类似, 亦可作胺的酰化剂, 但酸酐的活性比相应的酰卤弱, 因此它与胺的反应速度比酰卤慢。反应可被酸催化, 常用的催化剂为硫酸、过氧酸等。最近发现 LiCl 为一高效的催化剂^[1]。除胺可被酰化外, 胺的盐酸盐亦可被酰化。伯胺、仲胺均能与乙酰顺利反应, 但脂肪族伯胺与乙酰反应往往生成 N -乙酰化及 N,N -二乙酰化的混合物, 两者的比例与伯胺的结构有关。当结构为 RCH_2NH_2 的伯胺乙酰化时, 主要生成 N,N -二乙酰化产物; 当结构为 $\text{RR}'\text{CHNH}_2$ 的伯胺乙酰化时, 则生成 N -乙酰化及 N,N -二乙酰化的混合物。结构为 $\text{RR}^1\text{R}^2\text{CNH}_2$ 的伯胺乙酰化时, 仅得 N -乙酰化产物。

例 邻苯二胺在 LiCl 催化下, 可在室温下被乙酸酐高产率的酰化为二乙酰邻苯二胺^[1]。

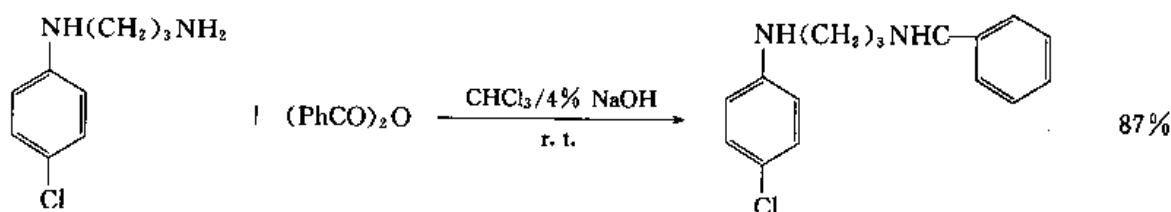


用酸酐作酰化剂时, 通常加入适量的碱 (如吡啶、三乙胺) 以中和反应生成的酸, 加速反应的进行^[2]。

例一 酰胺 (8) 进行 N -乙酰化时, 用 DMAP 作催化剂, 用三乙胺作碱, 可避免用强碱 (如 $t\text{-BuONa}$) 引起的构型转化^[2]。

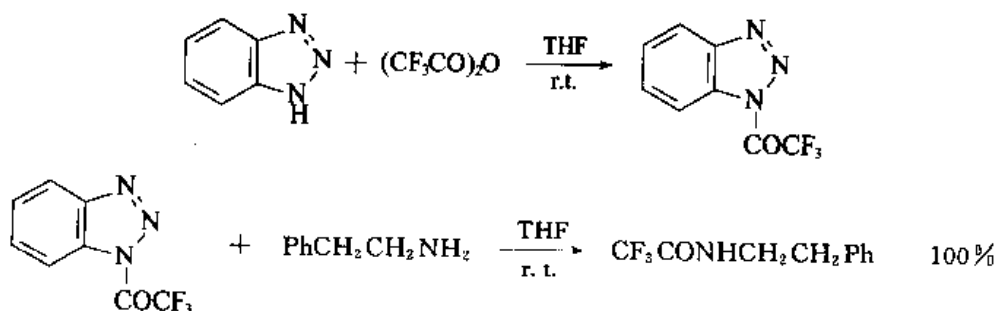


例二 用 4% NaOH 水溶液作缚酸剂, N -3-氨基丙基对氯苯胺和苯甲酸酐在室温下反应, 高产率生成酰胺^[3]。



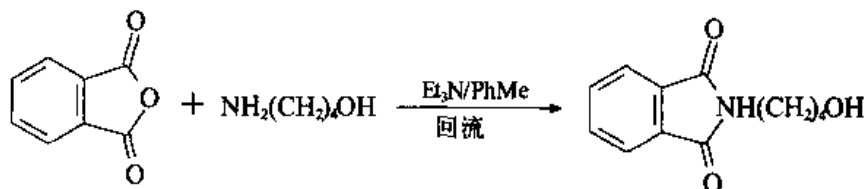
三氟乙酰基常作为氨基或胺基的保护基, 但三氟乙酸酐沸点低, 对水十分敏感, 操作不方便。新近发现的 N -三氟乙酰基苯并三氮唑可解决以上问题, 并且活性适中^[3]。

例 由三氟乙酸酐与苯并三氮唑得到的 N -三氟乙酰基苯并三氮唑与 2-苯基乙胺反应, 以定量的产率得到相应的酰胺^[4]。

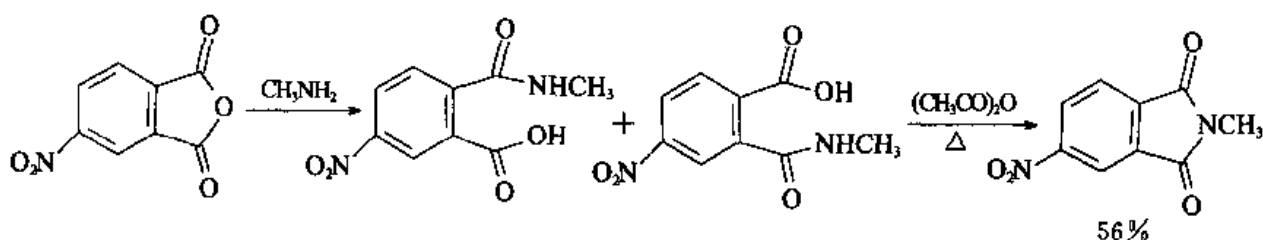


二元酸形成的环酐与伯胺、仲胺在室温下于氯仿、苯或乙醚中，即能顺利反应，生成二元酸的单酰胺。在高温或有脱水剂存在时，可进一步脱水闭环生成亚酰胺。五氧化二磷、乙酰氯、乙酸酐等均为常用的脱水剂^[5]。

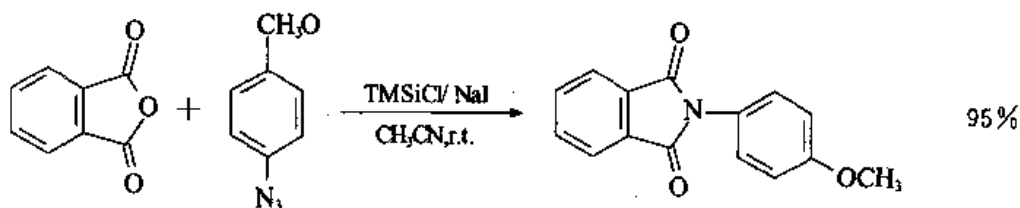
例一 在三乙胺存在下，邻苯二甲酸酐与 4-氨基-1-丁醇在甲苯中回流，氨基可被选择性地酰化，生成相应的亚酰胺^[6]。



例二 4-硝基邻苯二甲酸酐与甲胺反应，生成 4-硝基邻苯二甲酸单酰胺，继而与脱水剂共热，即生成 N-甲基-4-硝基邻苯二甲酰亚胺^[5]。



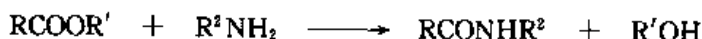
例三 在还原剂三甲基氯硅烷-碘化钠存在下，邻苯二甲酸酐和对甲氧基苯基叠氮反应，可生成相应的邻苯二甲酰亚胺^[7]。



参 考 文 献

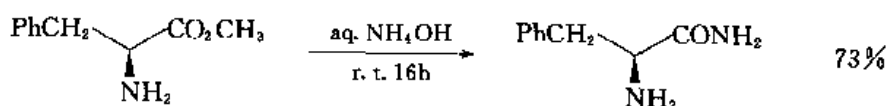
- 1 Sabitha G, Reddy B. V. S, Yadav J. S. *Synth. Commun.* 1999, **29** (13): 2311
- 2 Ager D. J, Allen D R, Schaad D R. *Synthesis*. 1996, 1283
- 3 Orelli L R, Garcia M B, Niemevz F. *Synth. Commun.* 1999, **29** (11): 1819
- 4 Katritzky A R, Yang B Z, Semenzin D. *J. Org. Chem.* 1997, **62**, 726
- 5 Flitsch W, *Ber.* 1961, **94**: 2497
Tawney P O. et al. *J. Org. Chem.* 1961, **26**: 15
- 6 Wang C. J, Taylor T L, Mical A J. *Tetrahedron Lett.* 1992, **33** (50): 7667
- 7 Kamal A, Laxman E, Rao N V. *Tetrahedron Lett.* 1998, **39**: 8733

11.1.4 法 氨或胺与酯的酰化反应

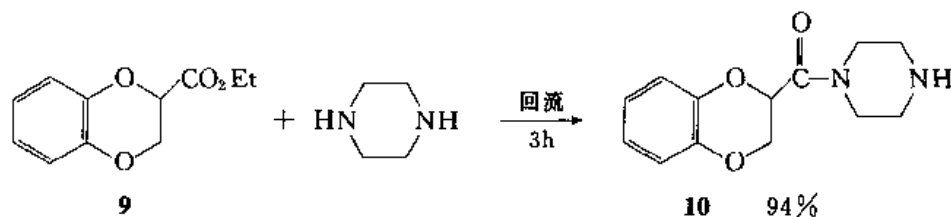


酯的氨解被广泛用于酰胺的合成。氨及非位阻胺是常用的氨化剂，其中前者的应用更为普遍。

例一 L-苯丙氨酸甲酯与浓氨水在室温下反应，即可高产率的生成相应的酰胺，并且氨基酸的构型保持不变^[1]。

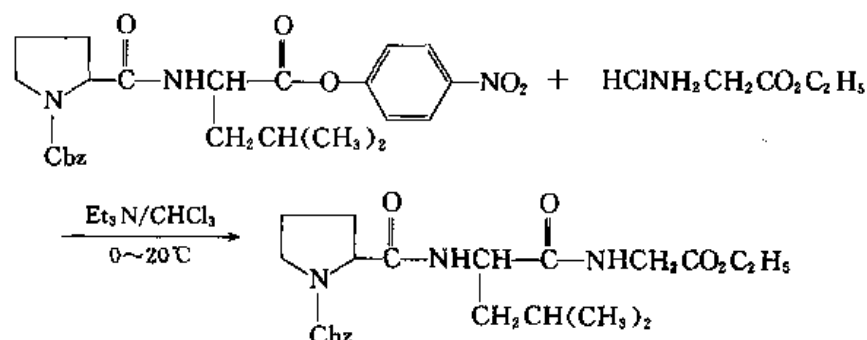


例二 在氮气保护下，哌啶与酯（9）共热，可高产率的生成 *N*-酰基哌啶（10）^[2]。

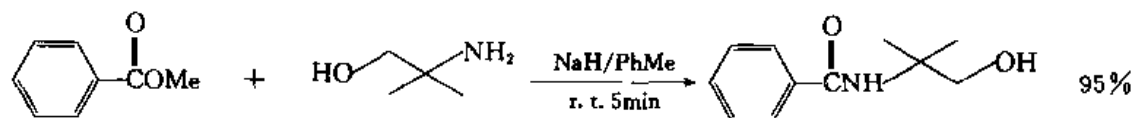


酯的氨解速度与酯及胺的结构有关。通常酯的氨解被碱性试剂所催化。许多活性酯（如氰基甲酯^[3]、对硝基苯酯^[4]、异丙烯酯等）在温和条件下即能与胺迅速反应，已被广泛用于肽键的合成。

例一 对硝基苯酯是常用的活性酯。苄氧羰基-L-脯氨酸-L-亮氨酸对硝基苯酯在三乙胺存在下，可与甘氨酸乙酯盐酸盐顺利反应^[4]。

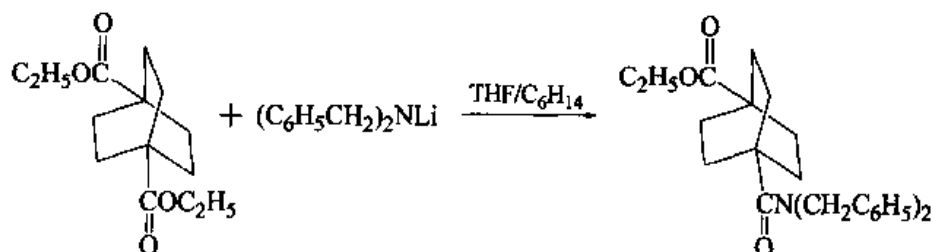


例二 2-氨基-2-甲基-1-丙醇在 NaH 存在下，与苯甲酸甲酯反应，高产率地生成酰胺^[5]。



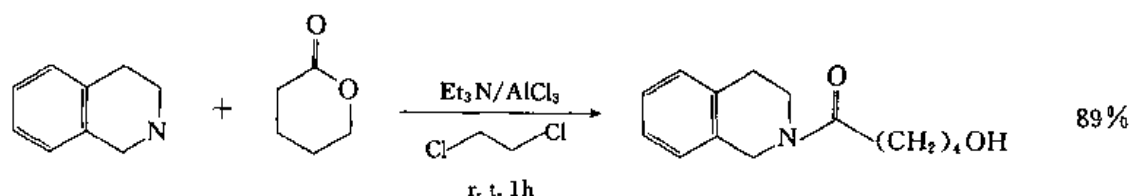
弱碱性的胺如芳胺等反应性能较弱，但它们可以在碱性金属试剂存在下顺利进行 *N*-酰化反应。常用的碱性金属试剂为醇钠、氨基钠、氢化钠、丁基锂等。它们能与胺作用形成胺的金属化合物，因而增加了胺与酯反应的亲核性能。

例 将双环 [2.2.2] 辛烷-1,4-二甲酸二乙酯滴入到二苄胺-四氢呋喃及丁基锂-己烷的混合物中进行反应，即可生成相应的单酯单酰胺^[6]。



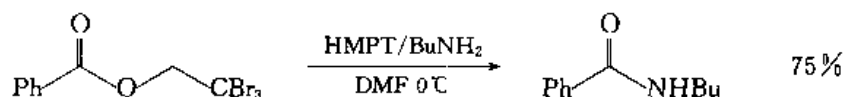
内酯比开链酯更容易与胺反应，是合成 ω -羰基酰胺的良好方法^[7]。

例 1,2,3,4-四氢异喹啉与 δ -内酯在 AlCl_3 催化下，室温下反应即可高产率生成 ω -羰基酰胺^[7]。



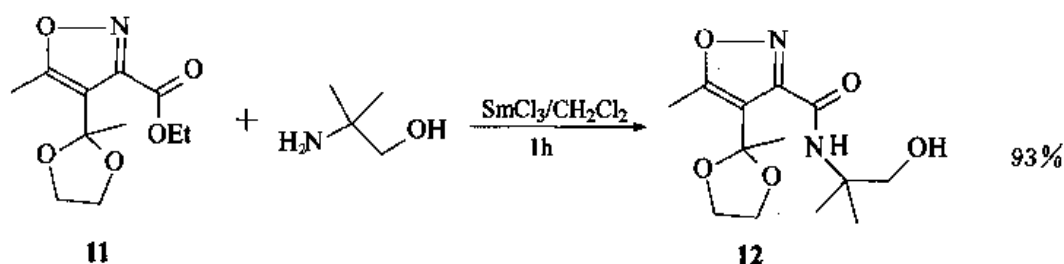
2,2,2-三卤代乙醇的酯是良好的酰化试剂, 在 HMPT 中能与胺顺利反应形成酰胺^[8]。

例 苯甲酸三溴乙酯在 HMPT 存在下, 在 DMF 中与丁胺反应, 可生成苯甲酰丁胺^[8]。



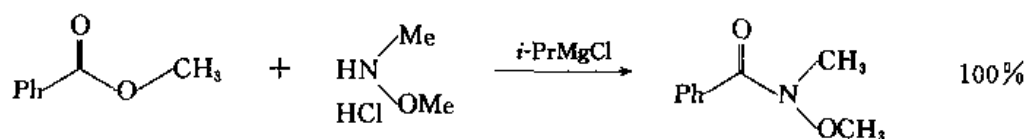
酯的胺解不仅能在碱催化剂下进行, 而且可以在 Lewis 酸如 AlCl_3 ^[7]、 SmCl_3 ^[9] 等催化下进行。

例 酯 (11) 与 2-甲基-2-氨基丙醇在催化量 SmCl_3 存在下, 可高产率生成酰胺 (12)^[9]。

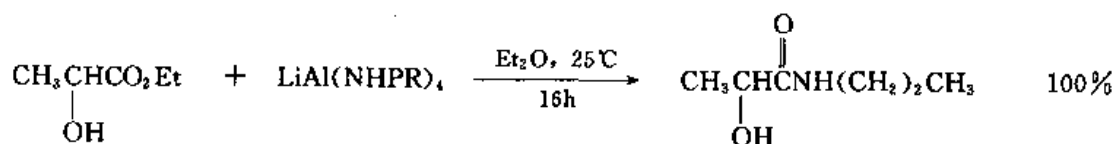


近年来发现, 胺可与格氏试剂^[10]、氢化锂铝^[11]、有机锡^[12]等形成氨基金属化合物, 与酯顺利反应生成酰胺。

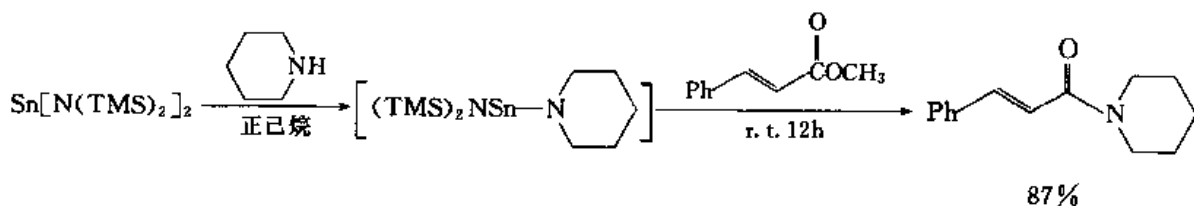
例一 N-甲氧基甲胺盐酸盐与异丙基氯化镁形成氨基镁化合物, 继而与苯甲酸甲酯能定量的生成酰胺^[10]。



例二 丙胺与氢化锂铝形成的四丙胺基锂铝, 与 α -羟基丙酸乙酯反应, 定量生成 α -羟基丙酰丙胺^[11]。



例三 肉桂酸甲酯与胺基锡化物反应, 能高产率生成酰胺^[12]。



参 考 文 献

- 1 Ager D J, Prakash I. *Synth. Commun.* 1996, **26** (20): 3865
- 2 Chou W C, Tan C W, Chen S F. *J. Org. Chem.* 1998, **63**: 10015
- 3 Ho T L. *Synth. Commun.* 1974, **4**: 351
- 4 Goodman M, Steben K. *J. Am. Chem. Soc.* 1959, **81**: 3980
- 5 Dodd J H, Guan J, Schwender C F et al. *Synth. Commun.* 1993, **23** (7): 1003
- 6 Yang K W. *Tetrahedron Lett.* 1970, 1791
- 7 Bigg D C H, Lesimple P. *Synthesis* 1992, 227
- 8 Hans J J, Driver R W, Burke S D. *J. Org. Chem.* 1999, **64**: 1430

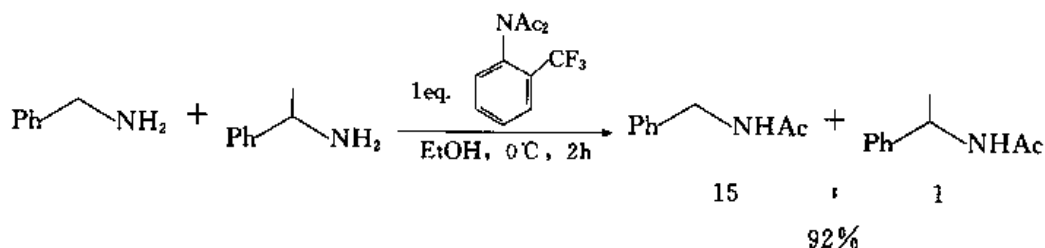
- 9 Zhou P W, Natale N R. *Synth. Commun.* 1998, **28** (18): 3317
- 10 Williams J M, Jobson R B, Yasuda N et al. *Tetrahedron Lett.* 1995, **36** (31): 5461
- 11 Cavallo A S, Bendhegroun M. *J. Org. Chem.* 1992, **57**: 5831
- 12 Wang W B, Rosamp E J. *J. Org. Chem.* 1992, **57**: 6101

11.1.5 法 氨或胺与酰胺的酰化反应

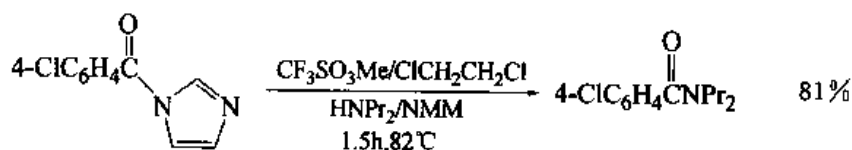


N-未取代酰胺与胺反应生成 *N*-取代酰胺。一般操作是将酰胺与胺的盐酸盐共热即可形成新的酰胺。*N,N*-二乙酰基苯胺, 能够选择性的酰化位阻较小的胺^[1]。*N*-酰基咪唑能顺利的酰化亲核性很小的胺生成酰胺^[2]。

例一 *N,N*-二乙酰基-2-三氟甲基苯胺, 在 0℃ 下即可高产率高选择性地酰化苯胺^[1]。

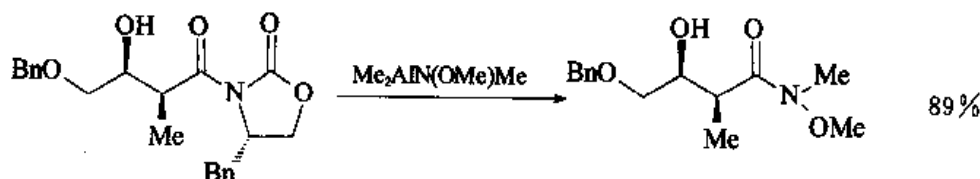


例二 *N*-氯苯甲咪唑在三氟甲磺酸甲酯存在下, 以 *N*-甲基吗啉 (NMM) 为催化剂能使弱亲核性的二丙胺转变成酰胺^[2]。

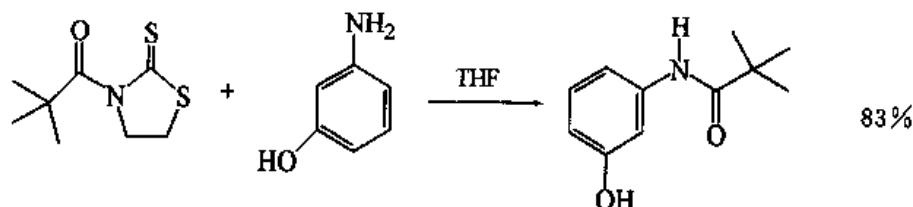


近年来发现 *N*-酰基噁唑啉酮, 即 Evens 试剂, 可与各种胺作用生成相应的酰胺, 在有机合成中有着广泛的应用。

例一 *N*-酰基-2-氧噁唑啉酮与 *N*-甲基-*N*-甲氧基氨基铝试剂反应, 以 89% 的产率生成酰胺, 并且不影响手性底物分子的构型^[3]。



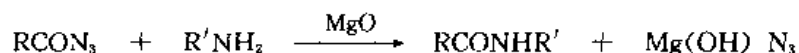
例二 *N*-酰基-2-硫噁唑啉与间氨基苯酚反应, 可选择性地使氨基酰化^[4]。



参 考 文 献

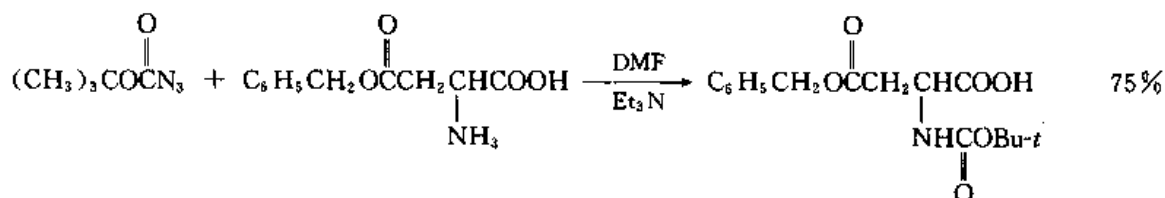
- 1 Murakami Y, Kondo K, Miki K et al. *Tetrahedron Lett.* 1997, **38** (21): 3751
- 2 Ulibarri G, Choet N, Bigg D C H. *Synthesis* 1996, 1286
- 3 Pearson C, Rinehart K L, Sugano M. *Tetrahedron Lett.* 1999, **40**: 411
- 4 Dai W M, Cheung Y K, Tang K W et al. *Tetrahedron* 1995, **51** (45): 12263

11.1.6 法 氨或胺与酰叠氮的酰化反应

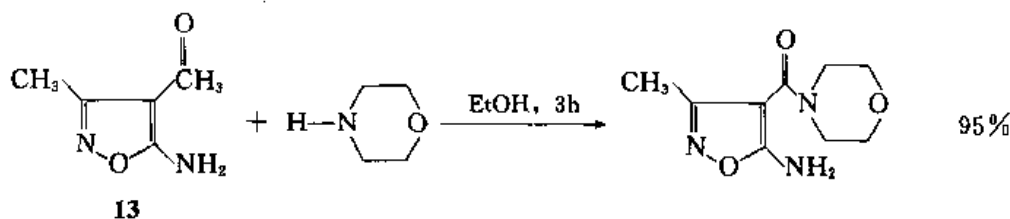


酰叠氮与胺反应亦可形成酰胺。由于反应条件温和，可被用于多肽的合成^[1]。叠氮甲酸叔丁酯 ($\text{N}_3\text{COOC}_4\text{H}_9-t$) 是常用的试剂，它与氨基酸反应可生成 *N*-(叔丁氧羰基) 氨基酸，是氨基酸的有效保护基团，待反应完成后，于酸性溶液中脱保护，便生成氨基^[2]。

例一 在三乙胺存在下，*L*-天门冬氨酸- β -苄酯与叠氮甲酸叔丁酯在 DMF 中于室温反应，即生成相应的 *N*-(叔丁氧羰基) 氨基酸^[2]。



例二 吗啉与异噁唑酰叠氮 (13) 在乙醇中反应可生成相应的酰胺^[3]。



参 考 文 献

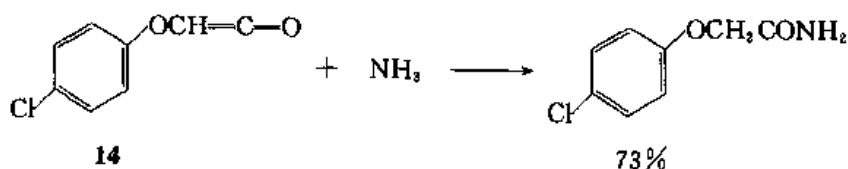
- 1 Garbreeht W. L. *J. Org. Chem.* 1959, **24**: 368
- 2 Polzhofer K. *Tetrahedron Lett.* 1969, 2305
- 3 Ryng S., Glouiak T. *Synth. Commun.* 1997, **27** (8): 1359

11.1.7 法 氨或胺与乙烯酮的酰化反应

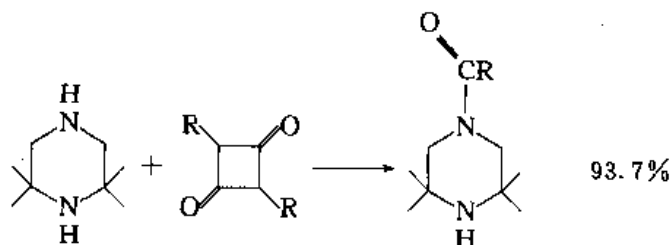


乙烯酮与氨或胺反应是合成酰胺的良好方法^[1]。由于烯酮对氨或胺的作用比对羟基化合物的作用快很多，因此可以在羟基存在下使氨基选择酰化。此外，当胺分子中含有两个不同的氨基时，能选择性地酰化位阻较小的氨基^[2]。

例一 芳氧基乙烯酮易由相应的酰氯与三乙胺反应制得。若将氨气通入到乙烯酮 (14) 的醚溶液中，则生成的酰胺可沉淀析出^[1]。



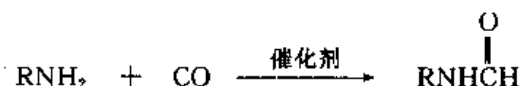
例二 二聚烯酮与 2,2,6,6-四甲基哌啶反应，可选择性地酰化位阻小的氨基^[2]。



参 考 文 献

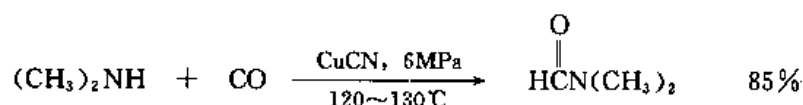
- 1 Hill C W et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1950, **72**: 2286
- 2 Julius M (BASF Aktiengesellschaft) EP 838, 454 1998, 4, 29

11.1.8 法 胺与一氧化碳的羰化反应

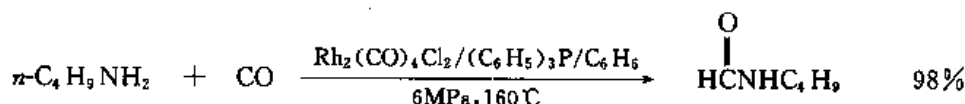


在过渡金属化合物或络合物催化下, 胺与一氧化碳在高温高压下反应, 生成甲酰胺。二卤化钯^[1]、二卤化四羰基二铑 $[\text{Rh}_2(\text{CO})_4\text{X}_2]$ ^[2]、八羰基二钴^[3] 钯、铑的络合物^[4,6] 等均为有效的催化剂。

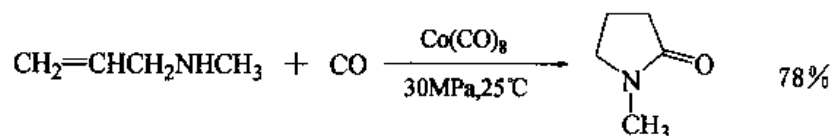
例一 在氧化铜存在下, 40%的二甲胺水溶液与 6MPa 的一氧化碳于高压釜中加热至 120~130℃, 即生成二甲基甲酰胺^[1]。



例二 二氯化四羰基二铑及三苯基膦存在下, 正丁胺与一氧化碳在苯中反应, 则以 98% 产率生成 *N*-丁基甲酰胺^[2]。

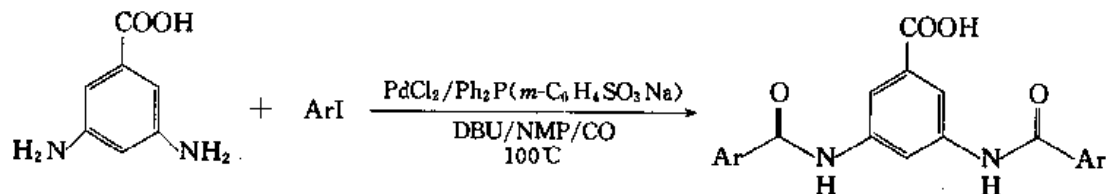


例三 丙烯胺与一氧化碳在羰化的同时发生闭环反应, 是合成 γ -内酰胺的好方法^[3]。

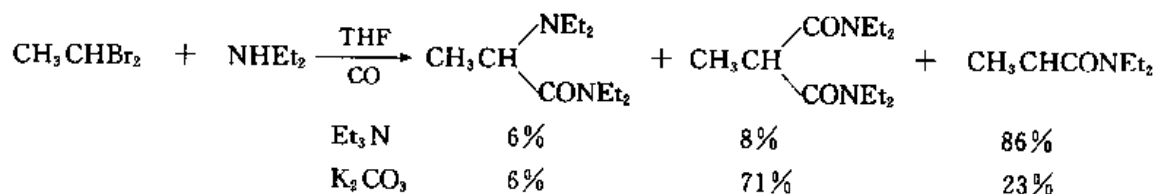


在钯的络合物、 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ 等催化剂存在下, 胺与一氧化碳反应时, 若同时有卤代烃和碱存在, 则生成 *N*-取代酰胺。芳卤、杂环卤化物、乙烯卤化物均可反应。

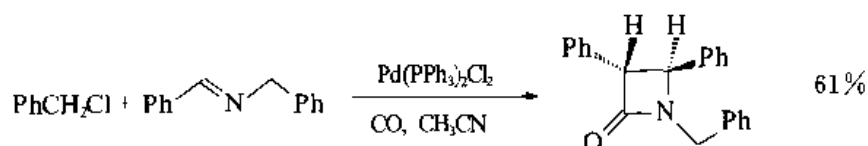
例一 在 PdCl_2 及 $\text{Ph}_2\text{P}(m\text{-C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{Na})$ 催化下, 3,5-二氨基苯甲酸与芳基碘及一氧化碳于 100℃ 反应, 即生成相应的酰胺^[4]。



例二 在 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ 催化下, 二溴乙烷与胺及一氧化碳反应, 可分别生成 α -氨基丙酰胺、*N,N*-二甲乙酰胺和二酰胺。若用三乙胺作碱, 其主要产物为 *N,N*-二乙基丙酰胺; 若以 K_2CO_3 为碱, 则主要产物为 α -甲基丙二酰胺^[5]。

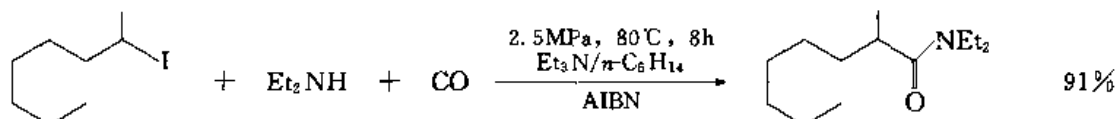


例三 在 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 催化下, 亚胺与芳基碘反应生成相应的 β -内酰胺^[6]。



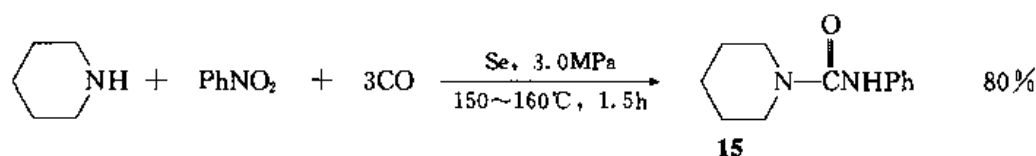
除了过渡金属催化外, 自由基引发剂也可引发胺与一氧化碳及卤代烃反应生成酰胺^[7]。

例 在 AIBN 引发, 2-碘癸烷与二乙胺及一氧化碳反应, 高产率地生成 *N,N*-二乙基-2-甲基癸酰胺^[7]。



若用非过渡金属如硒^[8]、硫^[9]、硝基苯与胺及一氧化碳反应时, 一氧化碳既作还原剂, 又作插入羰基, 生成不对称的脲, 不仅反应产率高, 而且可避免使用剧毒的光气, 具有工业应用前景。

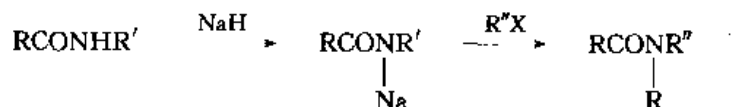
例 硝基苯与哌啶及一氧化碳反应, 可生成不对称脲 (15)^[8]。



参 考 文 献

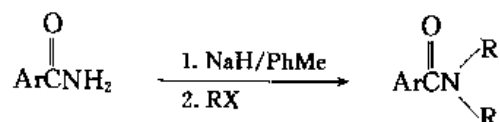
- 1 Saequsa T. *Tetrahedron Lett* 1966, 6125
- 2 Durand D, Lassau C. *Tetrahedron Lett* 1969, 2329
- 3 Falbe J, Korte F. *Ber* 1965, 98: 1928
- 4 Kraft A, Osterod F. *J. Chem Soc. Perkin Transl*, 1998, 1019
- 5 Miyashita A, Kawashima T, Kaji S. *Tetrahedron Lett* 1991, 32 (6): 781
- 6 Chan S C, Li H J, Sang C S. *Synthetic. Commun.* 1999, 29 (15): 2695
- 7 Ryu I, Kiyoto N, Kambe N. *Chem. commun.* 1998, 1953
- 8 Yang Y, Lu S W. *Tetrahedron Lett* 1999, 40: 4845
- 9 Macho V, Kralik M, Ligac G. *Collect. Czech, Chem. Commun.* 1996, 61: 381

11.1.9 法 酰胺及酰亚胺的 *N*-烃化反应



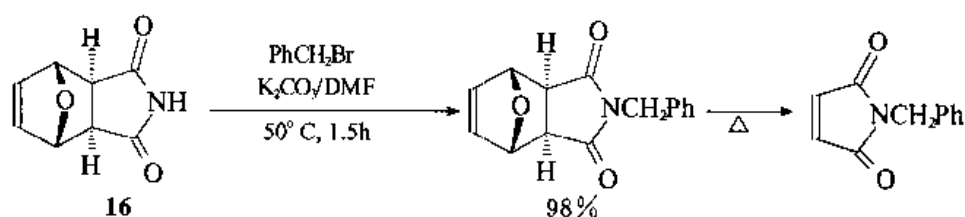
酰胺与强碱反应可生成酰胺的金属盐, 它可进一步与卤代烃或硫酸二烃酯作用生成 *N*-烃基酰胺。常用的强碱试剂为氨基钠-液氮、氢氧化钠的 DMSO 或 DMF 溶液, 叔丁醇钾的乙醚溶液、乙醇钠的乙醇溶液等。

例一 芳酰胺与氢化钠在甲苯中回流, 酰胺被去质子化形成钠盐, 在季铵盐存在下, 生成 *N,N*-二烃基芳酰胺^[1]。

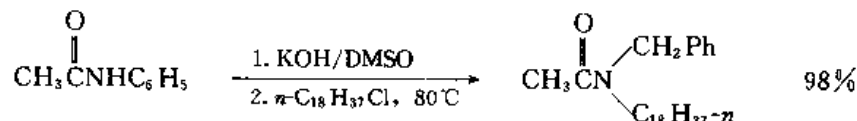


例二 顺丁烯二酰亚胺与呋喃进行 Diels-Alder 反应生成的酰亚胺 (16) 在 K_2CO_3 存在下与苄基溴作用, 即顺利进行 *N*-烃化, 再进行逆 Diels-Alder 反应, 可得 *N*-取代的顺丁烯

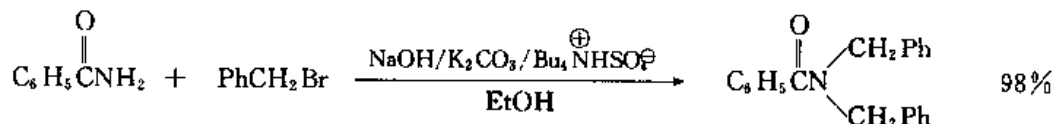
二酰亚胺^[2]。



例三 在氢氧化钾存在下, 酰胺与卤代烃在强极性非质子性溶剂如二甲基亚砜中, 可顺利进行 *N*-烃化。本法的特点是可以避免使用如氨基钠、氢化钠等强碱性金属试剂^[3]。

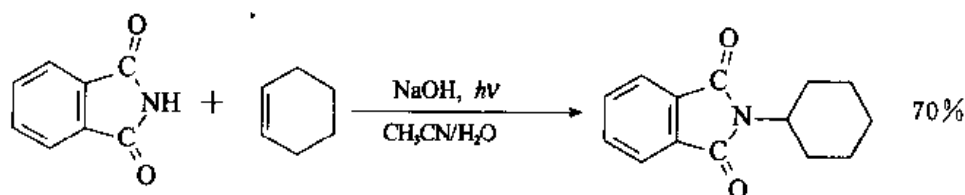


例四 在相转移催化剂四丁基硫酸氢铵存在下, 用氢氧化钠水溶液或固体氢氧化钠/碳酸钾作碱, 可分别在芳基酰胺 *N* 原子上引入一个或两个烷基, 反应操作方便, 产率高^[4]。

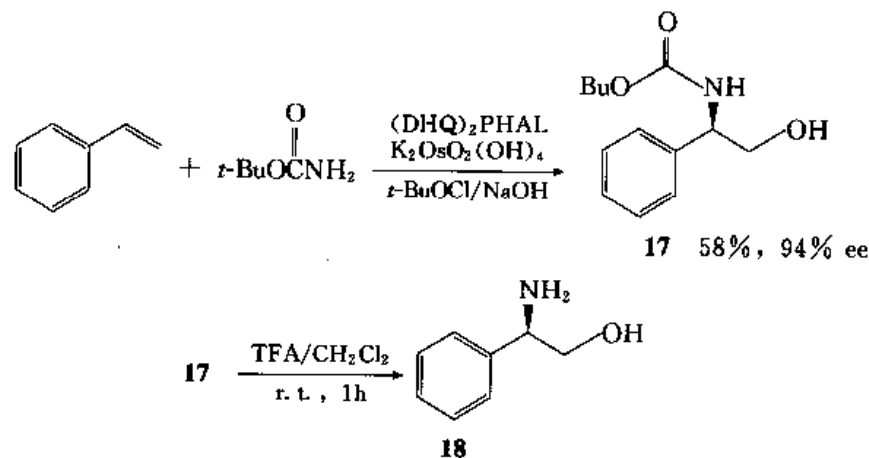


除了用卤代烃作烷基化剂外, 烯烃在适当的条件下也能与酰胺发生 *N*-烃化反应^[5]。

例一 邻苯二甲酰亚胺在 NaOH 存在下, 用光照即可与环己烯反应, 生成 *N*-环己基邻苯二甲酰亚胺^[6]。

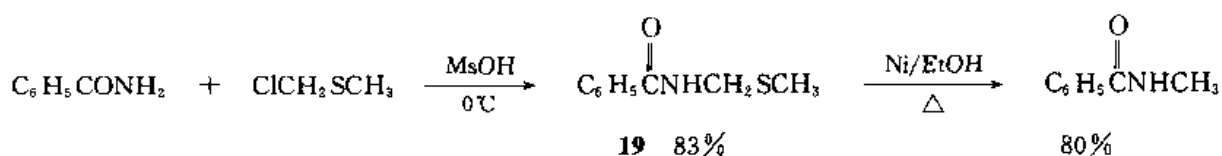


例二 在 $K_2OsO_2(OH)_4$ 和手性生物碱配体 $(DHQ)_2PHAL$ 存在下, 氨基甲酸叔丁酯与氢氧化钠和次氯酸叔丁酯反应生成的 *N*-氯氨基甲酸酯的盐, 可与苯乙烯反应, 区域选择性和立体选择地生成 *N*-烃化产物 (17)。(17) 脱去叔丁氧羰基保护基团, 可生成手性 α -氨基醇 (18)^[7]。

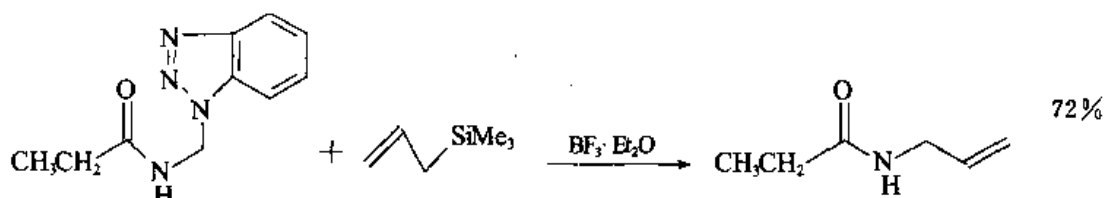


酰胺与氯甲基甲基硫醚的 *N*-烃化反应, 可在强酸性介质 (如三氟乙酸、甲磺酸) 中进行, 生成的 *N*-烃化产物在乙醇中可被活性镍还原, 这是一种酰胺 *N*-甲基化的好方法^[8]。

例一 苯甲酰胺与氯甲基甲基硫醚在甲磺酸中于 0°C 反应, 生成 *N*-烃化产物 (19), 继而与活性镍在乙醇中加热回流, 生成 *N*-甲基苯甲酰胺^[7]。

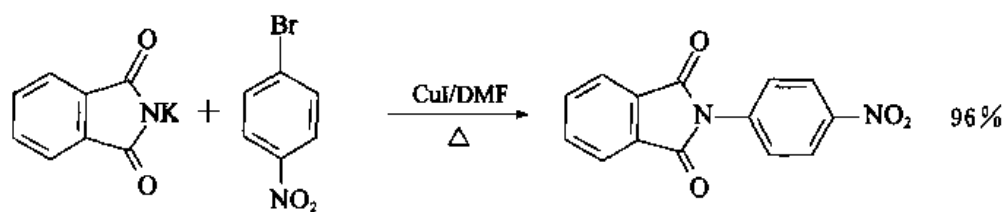


例二 苯并三氮唑甲基取代的酰胺在三氟化硼乙醚配合物作用下，可与烯丙基三甲基硅烷或烯醇酯发生反应，生成 *N*-烯化的酰胺^[8]。

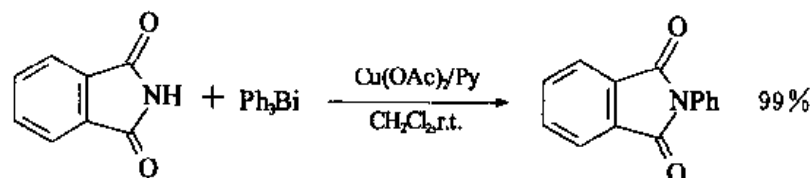


邻苯二甲酰亚胺与卤代烷作用生成的 *N*-烃基邻苯二甲酰亚胺可进一步水解成伯胺，是合成伯胺的重要方法。若在一价铜的催化下，邻苯二甲酰亚胺钾盐亦可与不活泼的卤代烃如芳卤、烯基卤化物等顺利进行 *N*-烃化反应^[9]。

例一 在碘化亚铜存在下，邻苯二甲酰亚胺钾盐与对硝基溴代苯在二甲基甲酰胺中加热反应，即生成 *N*-(对硝基苯基)邻苯二甲酰亚胺^[9]。

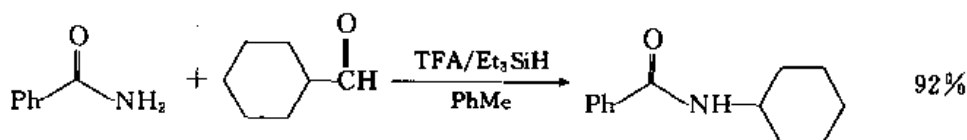


例二 在醋酸铜及催化量的有机碱（如吡啶或三乙胺）的作用下，邻苯二甲酰亚胺可与三苯基铋以几乎定量的产率生成 *N*-苯基取代酰亚胺^[10]。



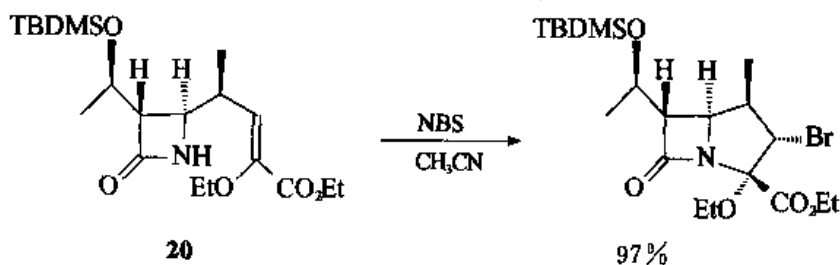
在还原剂如氢/钯-碳^[11]、三乙基硅烷^[12]存在下，醛、酮也能与酰胺发生 *N*-烃化反应。

例 在三氟乙酸存在下，用三乙基硅烷作还原剂，苯甲酰胺与醛作用高产率生成 *N*-单取代的酰胺。缩醛也能发生类似反应^[12]。



在烯醇醚中加入 NBS，也可发生酰胺的 *N*-烃化反应。

例 在碳青霉烷的合成中，用 NBS 处理化合物 (20)，可方便地进行酰亚胺的 *N*-烃化反应，从而实现合环^[13]。



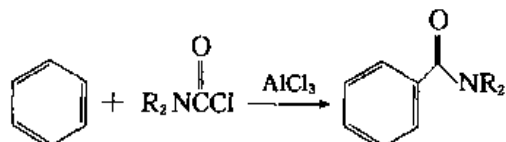
参 考 文 献

- 1 Dehmlow E V. *Chimia*. 1980, **34**: 19
- 2 Clevenger R C, Turnbull K D. *Synth. Commun.* 2000, **30** (8): 1379
- 3 Isele G I, Luttinghan A. *Synthesis*. 1971, 266
- 4 Gajda T, Zuierzak A. *Synthesis*. 1981, 1005
- 5 Landini D, Penso M. *J. Org. Chem.* 1991, **56**: 420
- 6 Suau R, Segura R G, Pedraza A M et al. *Tetrahedron Lett.* 1999, **40**: 2007
- 7 O'Brien P, Osborne S A, Parker D D. *Tetrahedron Lett.* 1998, **39**: 4099
- 8 Katritzky A R, Ignatchenko A V, Lang H Y. *J. Org. Chem.* 1995, **60**: 4002
- 9 Bacon R G R, Karim A J. *J. Chem. Soc., Perkin trans 1*, 1973, 272
- 10 Chan D M T. *Tetrahedron Lett.* 1996, **37** (50): 9013
- 11 Fache F, Jacquot L, Lemaire M. *Tetrahedron Lett.* 1994, **35** (20): 3313
- 12 Dube D, Scholte A A. *Tetrahedron Lett.* 1999, **40**: 2295
- 13 Sakurai O, Takahashi M, Ogiku T et al. *Tetrahedron Lett.* 1994, **35** (34): 6317

11.2 C-酰化反应

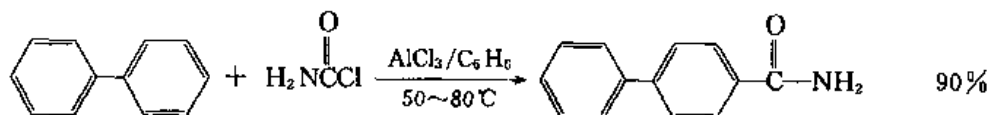
芳烃发生 Friedel-Crafts 型的 C-酰化反应, 可使芳核上导入酰基。若用氨基甲酰氯或异氰酸酯作酰化试剂, 则可使芳核上导入氨基甲酰基, 形成酰胺 (11.2.1 法, 11.2.3 法)。甲酰胺及其衍生物 (如氨基甲酸酯、氨基甲酰氯、脲等) 与金属有机化合物的 C-酰化反应是酰胺合成的新方法 (11.2.2 法)。

11.2.1 法 芳烃与氨基甲酰氯的酰化反应

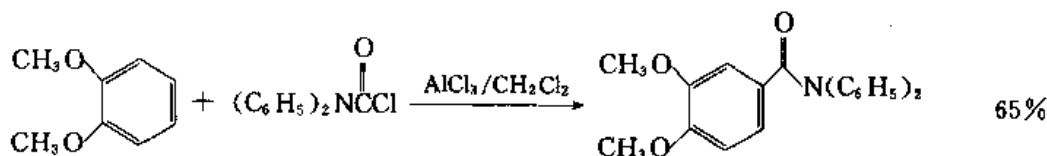


芳香族化合物与氨基甲酰氯发生 Friedel-Crafts 反应, 可将酰胺基导入芳核, 生成芳酰胺。*N*-未取代的氨基甲酰氯反应时, 其产率比 *N*-取代的氨基甲酰氯高。芳核上有邻、对位定位基时, 有利于反应进行; 芳核上有间位定位基则不利于反应的进行。

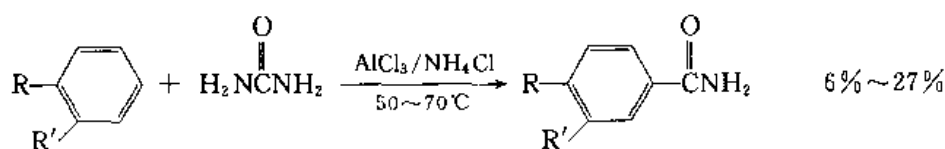
例一 将氨基甲酰氯及三氯化铝在苯中混合, 然后在冷却下加入联苯, 于 50~80℃ 加热反应, 则生成联苯 4-甲酰胺^[1]。



例二 在三氯化铝存在下, 邻二甲氧基苯与 *N,N*-二苯基甲酰氯于二氯甲烷中反应, 生成 *N,N*-二苯基-3,4-二甲氧基苯甲酰胺^[2]。



例三 用尿素代替氨基甲酰氯作氨甲酰化试剂, 与芳烃作用生成相应的芳基酰胺, 但产率较低^[3]。



参 考 文 献

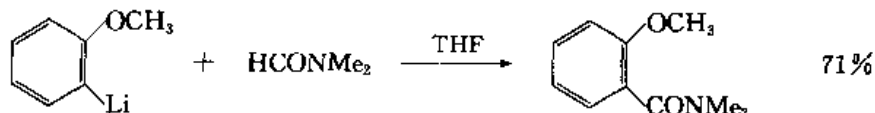
- 1 Hopff H, Ominger H. *Angew. Chem.* 1949, **61**: 183
- 2 Wilshire J F K. *Australian J. Chem.* 1967, **20**: 575
- 3 Wiley J C, Lin C B. *J. Org. Chem.* 1970, **35**: 2104

11.2.2 法 甲酰胺及其衍生物与金属有机化合物的酰化反应

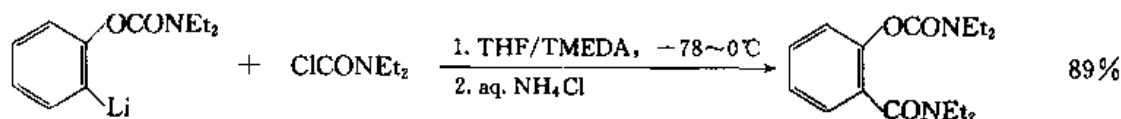


金属有机化合物可与甲酰胺^[1]及其衍生物如胺基甲酰氯^[2]、氨基甲酸酯^[3]、脲^[4]等发生酰化反应,生成相应的酰胺。

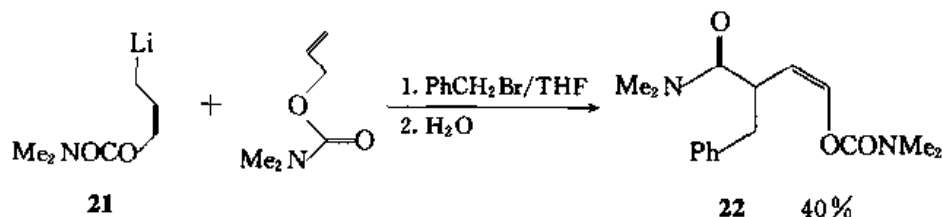
例一 邻甲氧基苯基锂与 *N,N*-二甲基甲酰胺在四氢呋喃中反应,可生成 *N,N*-二甲基邻甲氧基苯甲酰胺^[1]。



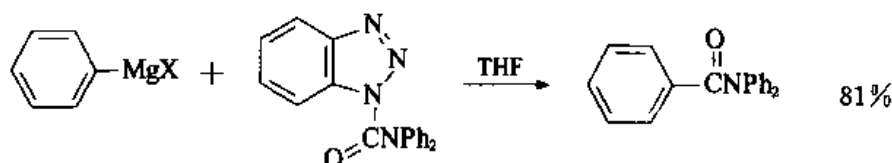
例二 *N,N*-二乙基氨基甲酰氯与苯基锂在四氢呋喃/四甲基乙二胺中于低温下反应,能以较高的产率生成苯甲酰胺^[2]。



例三 在苄基溴存在下,烯丙基锂(21)与 *N,N*-二甲基氨基甲酸烯丙酯在四氢呋喃中反应,能生成 β,γ -不饱和酰胺(22),其中苄基偶联在酰胺的 α -位上^[3]。



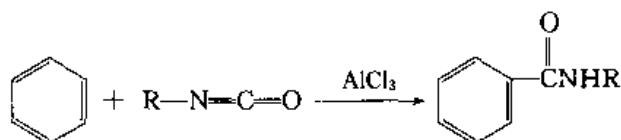
例四 用苯基格氏试剂与 1-(*N,N*-二苯基氨基甲酰基)苯并三氮唑在四氢呋喃中反应,可偶联生成苯甲酰胺,此反应在操作上比使用氨基甲酰氯方便^[4]。



参 考 文 献

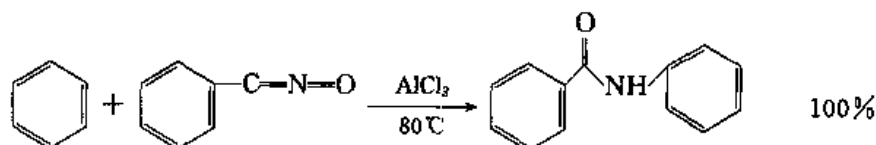
- 1 Seyferth D, Hui R C. *Tetrahedron Lett.* 1984, **25**: 5251
 - 2 Sibi M P, Chattopadhyay S, Dankwardt J W et al. *J. Amer. Chem. Soc.* 1985, **107**: 6321
 - 3 Hoppe D, Hanko R, Lichtenberg F et al. *Chem. Beil.* 1985, **118**: 2822
 - 4 Hlasta D J, Court J J. *Tetrahedron Lett.* 1989, **30**: 1773
- Katritzky A R. *J. Chem. Res. Synop.* 1999, **3**: 230

11.2.3 法 芳烃或烯烃与异氰酸酯的酰化反应



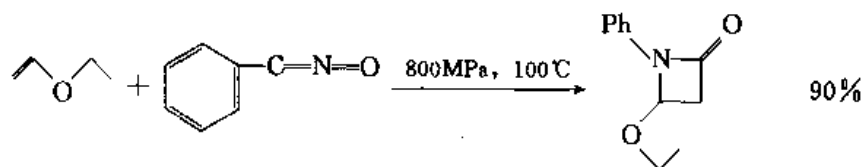
在三氯化铝催化下, 芳烃与异氰酸酯反应, 亦可使芳核上导入氨基, 生成 *N*-烃基取代芳酰胺。异氰酸烷酯和异氰酸芳酯均能顺利反应, 其中芳酯更为活泼, 几乎以定量产率生成 *N*-芳基芳酰胺。反应的历程是异氰酸酯首先与三氯化铝形成络合物, 继而对芳烃进行亲电进攻。若芳环带有给电子取代基时, 则有利于反应进行^[1]。

例 将异氰酸苯酯滴入到三氯化铝与苯的混合物中, 并于 80℃ 反应, 即以定量产率生成 *N*-苯基苯甲酰胺^[1]。



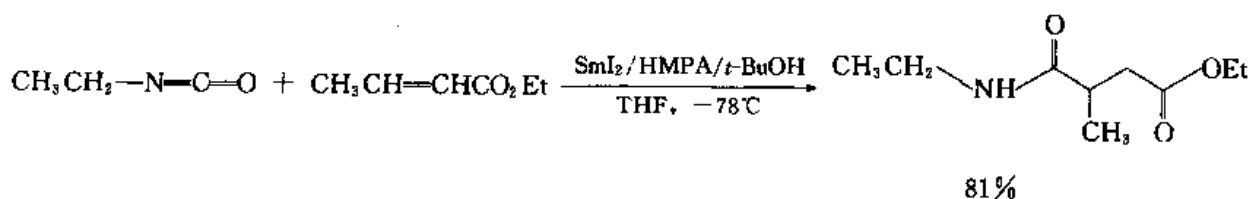
烯醚^[2]、烯胺^[3]、富电性烯烃亦可与异氰酸酯发生羰基反应, 生成 *N*-取代脂酰胺。而一般的烯烃则只能与具有强亲电性的异氰酸酯才能顺利反应。

例 异氰酸苯酯与乙烯基乙醚在高压下反应, 可高产率生成 β -内酰胺^[2]。



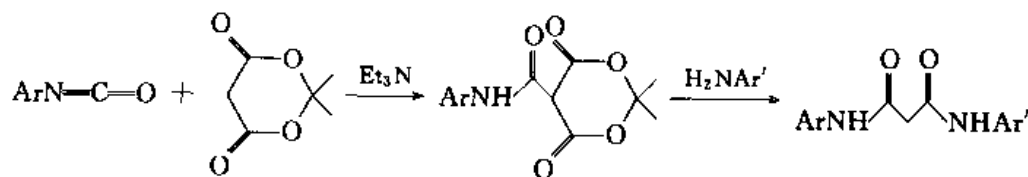
α, β -不饱和羧酸酯与异氰酸酯在二碘化钐催化下的反应不同于在三氯化铝催化下的反应, 二碘化钐首先与 α, β -不饱和羧酸酯反应生成络合物, 进而再与异氰酸酯反应生成酰胺^[4]。

例 2-丁烯酸与异氰酸乙酯在叔丁醇中, SmI_2 催化下, 可生成 *N*-乙基酯代酰胺^[4]。



近年来发现, 异氰酸酯能在碱性条件下与活泼亚甲基化合物如丙二酸酯反应生成酰胺^[5]。

例 异氰酸芳酯与丙二酸酯衍生物发生氨甲酰化反应, 继而与另一种胺反应, 可得到不对称的丙二酸二酰胺, 反应几乎定量生成酰胺, 且操作方便^[5]。



参 考 文 献

1 Effenberger F, Gleiter R. *Ber.* 1964, 97, 472

- 2 Tagachi Y, Tsuchiya T, Oishi A et al. *Bull. Chem. Soc. Japn.* 1996, **69**: 1667
- 3 Hiinig S et al. *Ber.* 1962, **95**: 926
- 4 Kim Y H, Park H S, Kwon O W. *Synth. Commun.* 1998, **28** (24): 4517

11.3 加成反应

腈的水解、有机镁试剂对异氰酸酯的加成、酰胺对醛的加成、烯烃与腈的加成水解等反应虽然反应形式各不相同,但在反应机理上,它们都是亲核试剂对腈、醛、异氰酸酯进行的亲核加成。

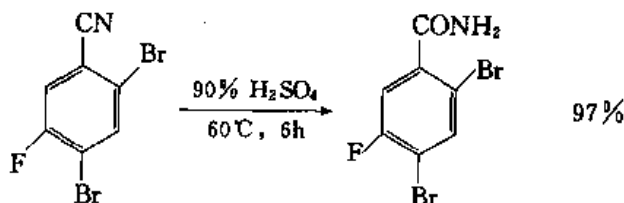
腈是易得的原料,因此腈的部分水解是合成酰胺的重要方法(11.3.1法)。有机金属化合物与异氰酸酯的加成可以合成 *N*-烃基酰胺,本法亦可用于合成 *N*-未取代酰胺(11.3.2法)。酰胺与甲醛的加成是合成 *N*-羟甲基酰胺的良好方法(11.3.3法)。烯烃与腈的加成水解反应可使腈的水解与酰胺的 *N*-烃化一步完成,是合成 *N*-烷基酰胺的有效方法(11.3.4法)。在光照下,甲酰胺与烯烃的加成机理与上述反应不同,它是按游离基机理进行的,是合成 *N*-未取代酰胺的良好方法(11.3.5法)。

11.3.1 法 腈的水解

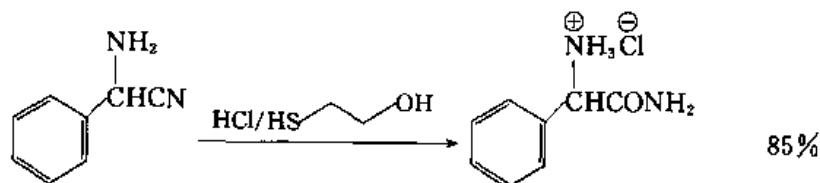


腈水解成羧酸时,酰胺是反应的中间产物,若适当控制反应条件,可停止在酰胺阶段。腈的水解可在酸性介质中进行,常用的酸性试剂有浓硫酸^[1]、盐酸^[2]、磷酸^[3]、三氟甲磺酸^[4]、溴化氢的甲酸溶液^[4]。

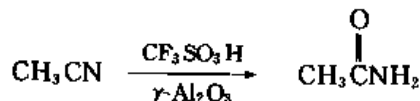
例一 5-氟-2,4-二溴苯腈在 90% 硫酸中加热,以良好的产率水解成酰胺^[1]。



例二 以巯基乙醇为催化剂, α -氨基腈在盐酸溶液中反应,可得到相应的酰胺^[2]。

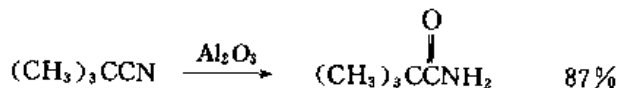


例三 在中性三氧化二铝存在下,腈在三氟甲磺酸或溴化氢的甲酸溶液作用下可水解生成酰胺^[4]。腈分子中的羟基、烷氧基、卤基等均无影响。

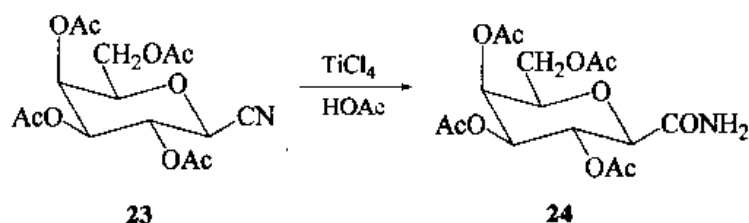


在 Lewis 酸如三氧化二铝^[4]、三氯化硼^[5], 四氯化钛催化下,腈可顺利地水解成酰胺,且没有进一步水解产物——羧酸的生成^[6]。

例一 戊腈在三氧化二铝催化下生成酰胺产率比相应的酸催化的产率要高^[4]。



例二 在四氯化钛催化下,腈(23)在冰醋酸中反应生成酰胺(24)^[6]。



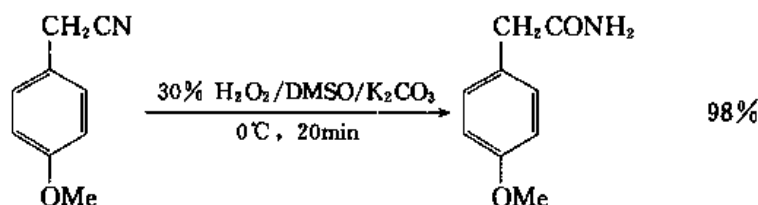
腈的水解亦可在碱性介质中进行，但它的应用范围没有上述酸性水解普遍。因为在碱性溶液中，生成的酰胺比腈更容易进一步水解成羧酸，常用的碱性试剂有氢氧化钠水溶液、强碱性离子交换树脂等^[7]。

例 在强碱性离子交换树脂存在下，脂肪族二腈进行水解以良好的产率生成氨基取代的酰胺^[7]。

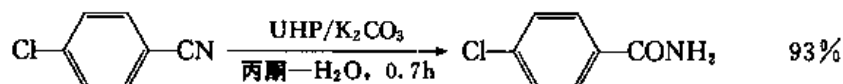


腈进行碱性水解的另一有效方法是腈与过氧化氢的碱性溶液反应。反应通常是放热的，过氧化氢的浓度以 3%~30% 为宜。

例一 在二甲基亚砷溶液中，对甲氧基苯腈在 30% 的过氧化氢和催化量的碳酸钾作用下，可快速高产率的生成对甲氧基苯乙酰胺^[8]。

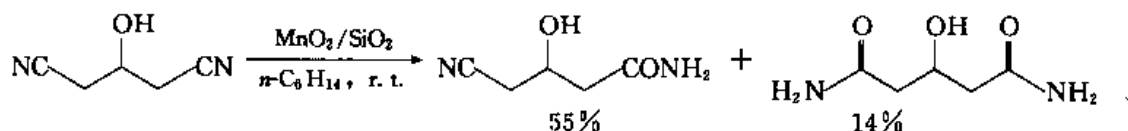


例二 在脲与过氧化氢加合物 (UHP) 催化下，腈即可在室温下水解成酰胺^[9]。

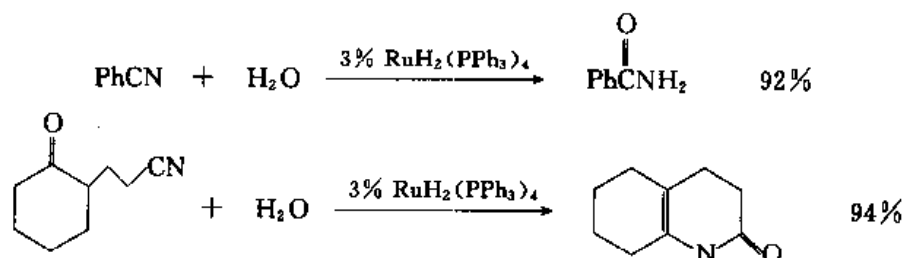


新近报道，在多种金属催化剂存在下，腈亦可在中性条件下水解。活性二氧化锰^[10]、Pt²⁺ 络合物^[11]、Rh³⁺、Zr³⁺ 络合物^[12]、RuH₂(PPh₃)₄^[13]、Co³⁺ 络合物^[14] 均为有效的催化剂。

例一 在附着在 SiO₂ 载体上的活性二氧化锰催化下，二腈化合物可以选择性的水解成单酰胺化合物，并且分子中的羟基不受影响。



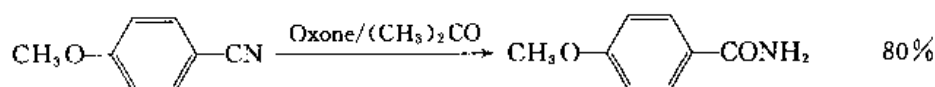
例二 腈与水在 RuH₂(PPh₃)₄ 催化下，可高产率地生成酰胺，若用 δ-羰基腈反应，则可生成内酰胺^[13]。



腈亦可与二氧杂环丙烷 (dioxirane) 反应，以较好的产率生成酰胺，二氧杂环丙烷可由

丙酮与过氧硫酸氢钾试剂 (Oxone, 组成为: $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$) 原位制备, 反应受温度影响较大, 一般在 $0\sim 5^\circ\text{C}$ 下进行^[14]。

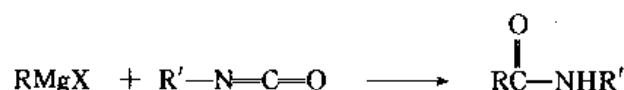
例 对甲基苯甲腈, 用二氧杂环丙烷氧化生成酰胺^[14]。



参 考 文 献

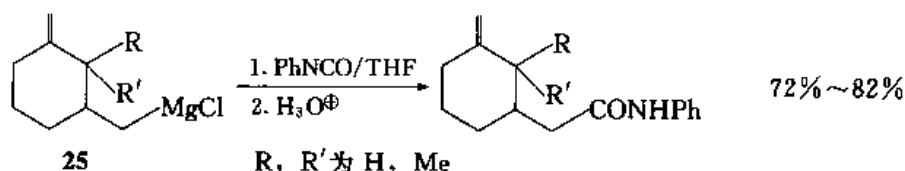
- 1 Qiong Zheng, Chi Hang, Chong Wenxu et al. *Chinese Chem. Lett.* 1998, **9** (9); 797
- 2 Young B L, Yang M G, Youn Y L et al. *Tetrahedron Lett.* 1990, **31** (8); 1169
- 3 Synder H R, Elston C T. *J. Am. Chem. Soc.* 1954, **76**; 3037
- 4 Catherine P W, Susan D, Erich M et al. *Tetrahedron Lett.* 1995, **36** (20); 3469
- 5 Blackborrow J R. *J. Chem. Soc.* 1969 c 739
- 6 James N B, Madhav P Y. *Carbohydrate Res.* 1990, **200**; 111
- 7 Bobbit J M, Scola D A. *J. Org. Chem.* 1960, **25**; 560
- 8 Alan R K, Boguslaw P, Laszlo U. *Synthesis* 1989, 949
- 9 Roman B, Bukass K. *Synth. Commun.* 1993, **23** (22); 3149
- 10 Breuides P, Lerclerc R, Ugune D. *Tetrahedron Lett.* 1994, **35**; 1401
- 11 Bennett M A, Robertson G B. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, **95**; 5649
- 12 Curtis N J, Sargeson A M. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, **106**; 625
- 13 Murahhashi S, Shigehiro S, Satio E. *J. Org. Chem.* 1992, **57**; 2521
- 14 Bose D S, Baquest S M. *Synth. Commun.* 1997, **27** (18); 3119

11.3.2 法 有机金属化合物与异氰酸酯的加成



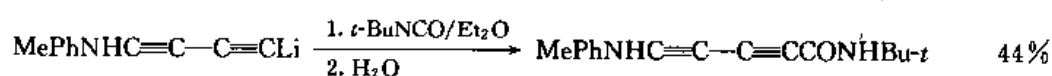
格氏试剂与异氰酸酯在乙醚中于室温反应, 可高产率地生成 *N*-取代酰胺^[1]。由于格氏试剂易由卤代烃制得, 而 *N*-取代酰胺通常是良好的晶体, 因此本法可作为有机分析中制备卤代烃衍生物的方法。

例 格氏试剂 (25) 与异氰酸苯酯在四氢呋喃中反应, 可生成相应的 *N*-苯基酰胺^[1]。



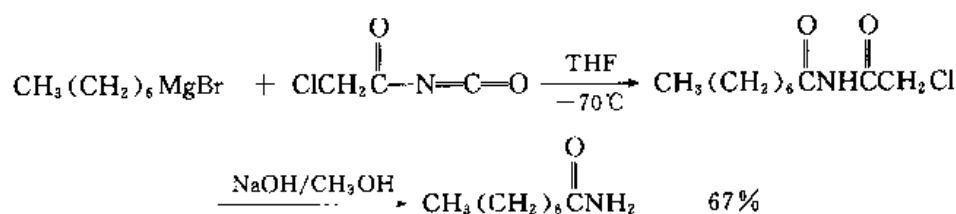
用有机锂试剂与异氰酸酯反应, 能得到类似的结果^[2]。

例 *N*-甲基-*N*-苯基丁二炔锂与异氰酸叔丁酯在无水乙醚中反应, 以中等产率生成相应的酰胺^[2]。

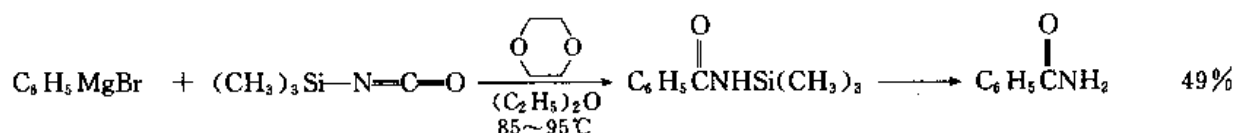


若用异氰酸氯乙酰酯或异氰酸三甲硅酯与格氏试剂反应, 生成物可进一步水解, 最后生成 *N*-未取代的酰胺^[3]。

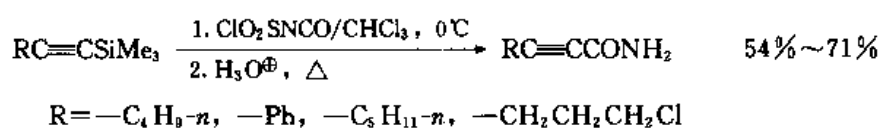
例一 溴化庚基镁与异氰酸氯乙酰酯在四氢呋喃中于低温下反应, 继而进行碱性水解, 可生成辛酰胺^[3]。



例二 溴化苯基镁与异氰酸三甲硅酯形成的反应中间体，经中性水解，即生成苯基甲酰胺^[3]。



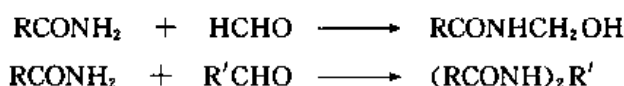
若用异氰酸氯磺酰酯与炔基或烯基三甲基硅烷反应，可生成 α, β -不饱和的 N -未取代酰胺^[4]。



参 考 文 献

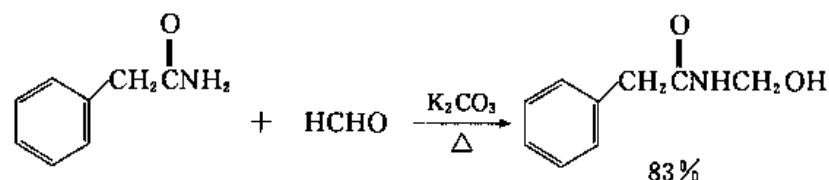
- 1 Oppo, zer W, Pitteloud R, Strauss H F. *J. Am. Chem. Soc.* 1982, **104**, 6746
- 2 Feustel M, Himbert G. *Liebigs Ann Chem.* 1984, 585
- 3 Parker K. A. and Gibbons E. G. *Tetrahedron Lett.* 1975, 981
- 4 Page P C B, Rosenthal S, Williams R V. *Synthesis* 1988, 621
- Barton T J, Rogido R J. *J. Org. Chem.* 1975, **40**, 582

11.3.3 法 酰胺与醛的加成



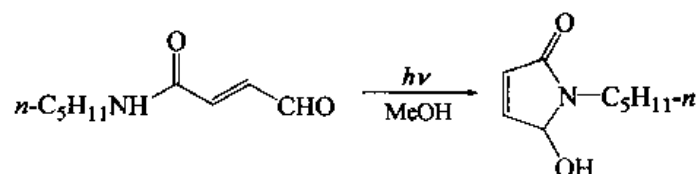
在中性或碱性条件下，酰胺或酰亚胺与甲醛能迅速反应，高产率地生成 N -羟甲基酰胺或 N -羟甲基酰亚胺^[1]。但是分子量较大的醛进行上述反应时，由于进一步的缩合，结果生成 N, N -亚甲基双酰胺^[2]。

例 将苯乙酰胺、4%碳酸钾水溶液、40%甲醛水溶液的混合物共热至溶解，则生成 N -羟基苯乙酰胺^[1]。



带有醛基的酰胺在光照下反应，则可生成环状内酰胺^[3]。

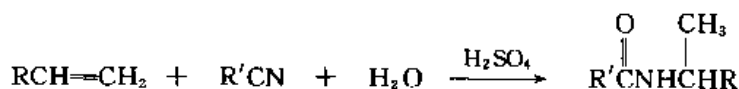
例 4-氧-2-烯丁酰胺在光照下发生分子内加成，生成 γ -丁内酰胺^[3]。



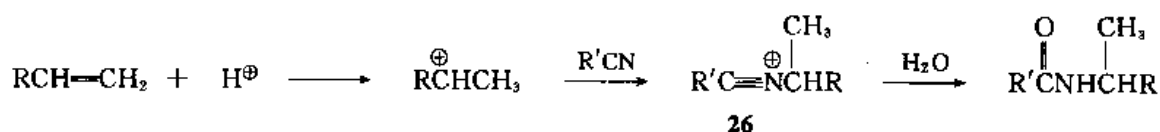
参 考 文 献

- 1 Haworth R D et al. *J. Chem. Soc.* 1950, 1493
- 2 Zaugg H e, Martin W W B. *Org. Reactions*. 1966, 14: 52
- 3 Dittami J, Xu F, Qi H et al. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36 (24): 4201

11.3.4 法 烯烃与腈的加成水解 (Ritter 反应)

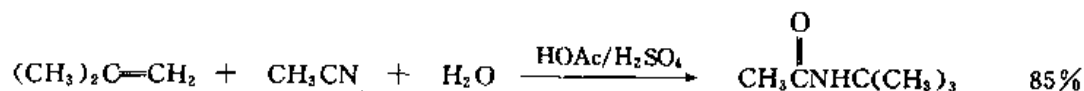


在强酸催化下, 烯烃与腈能发生加成水解反应, 是合成 *N*-取代酰胺的重要方法^[1]。反应历程是: 烯烃首先形成碳正离子, 再与腈形成活性中间体 (26), 继而水对它进行亲核加成生成酰胺。



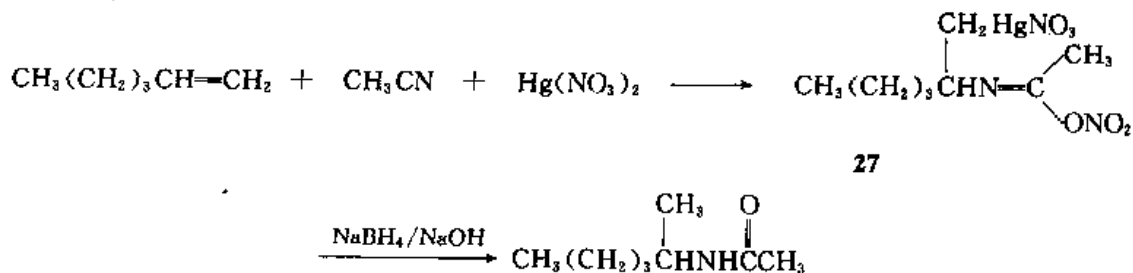
最常用的酸性催化剂为 85%~95% 的硫酸, 此外多聚磷酸、甲酸、三氟化硼及其他 Lewis 酸等也可用于此类反应^[1]。

例 将异丁烯气体通入到冰醋酸-浓硫酸的乙腈溶液中, 在室温下进行反应, 则生成 *N*-叔丁基乙酰胺^[1]。



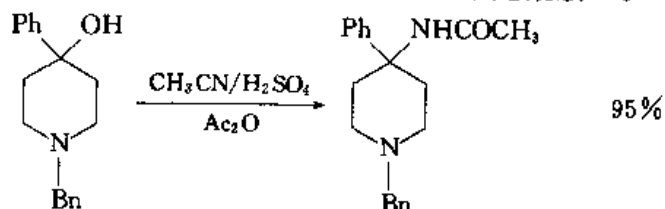
用硝酸汞作催化剂, 硼氢化钠作还原剂, 亦可使烯烃与腈反应生成酰胺。本法虽采用了汞化合物, 但由于该反应具有条件温和, 产率较高 (50%~95%), 末端烯烃反应时不发生重排等优点, 因此仍具有一定的合成价值。

例 将 1-己烯加到冷却的乙腈及硝酸汞的混合物中, 室温下反应 1h 再加入硼氢化钠的氢氧化钠水溶液, 即生成 *N*-(2-己基) 乙酰胺^[2]。反应过程是首先生成活性中间体 (27), 继而还原成酰胺。

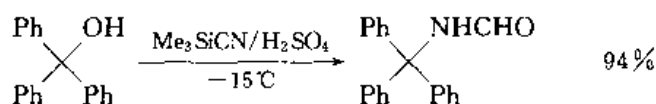


Ritter 反应不仅适用于烯烃, 凡在酸的作用下能形成碳正离子的化合物如醇、卤代烃、 α, β -不饱和羰基化合物等均可发生上述反应。

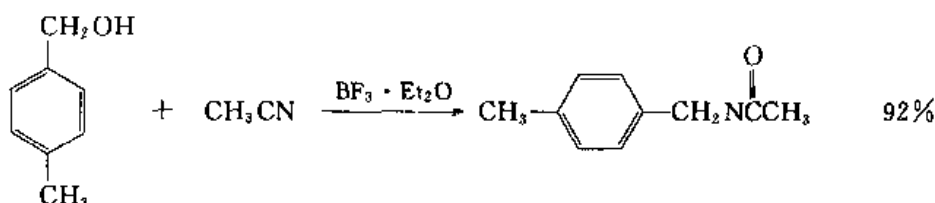
例一 在浓硫酸存在下, *N*-苄基-4-羟基-4-苯基六氢吡啶与乙腈作用, 高产率地生成相应的酰胺。若把乙腈换成氰化钠, 则主要生成烯烃, 而不是酰胺^[3]。



例二 三苯甲醇与 $(\text{CH}_3)_3\text{SiCN}$ 作用, 主要生成三苯甲酰胺^[4]。

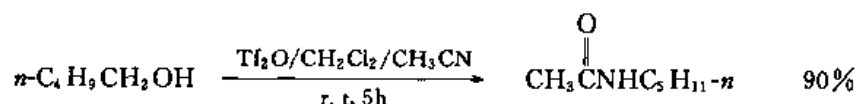


例三 三氟化硼乙醚络合物是苄醇与腈加成的有效催化剂, 但对硝基取代的苄醇、烯丙醇、伯醇、仲醇和饱和的叔醇均不能发生此反应^[5]。



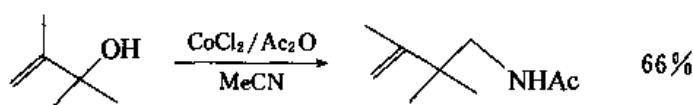
在三氟甲磺酸酐作用下, 反应活性差的脂肪族伯醇和仲醇均可顺利的与乙腈发生反应生成相应的酰胺^[6]。

例 在室温下, 正戊醇与乙腈在三氟甲磺酸酐催化下反应即可生成 *N*-正戊基乙酰胺^[6]。

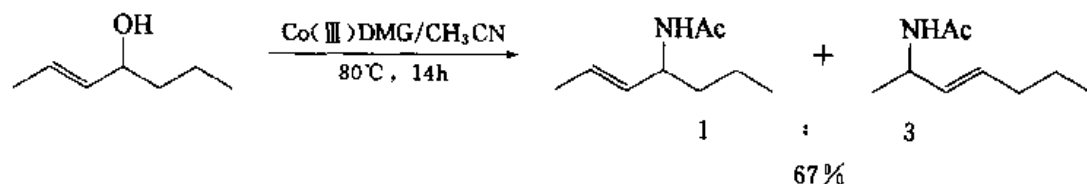


最近发现, 过渡金属络合物如 $\text{Co}(\text{II})$ ^[7]、 $\text{Co}(\text{III})$ ^[8]、 $\text{Fe}(\text{III})$ ^[9,10] 等也能催化醇与腈作用生成酰胺的反应。

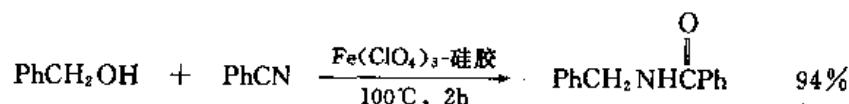
例一 在乙酸酐中烯丙基醇在 CoCl_2 催化下, 可与乙腈反应, 生成 *N*-烯丙基酰胺。若无乙酸酐, 则主要生成酯^[7]。



例二 用 $\text{Co}(\text{III})$ 的二丁酮肟 (DMG) 络合物作催化剂, 烯丙基醇也能转化为相应的酰胺, 此时反应可不需乙酸酐^[8]。



例三 在附着于硅胶上的高氯酸铁催化下, 苄醇与苯腈反应, 可高产率的生成 *N*-苄基苯甲酰胺^[9]。

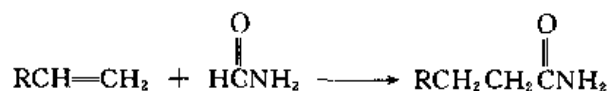


参 考 文 献

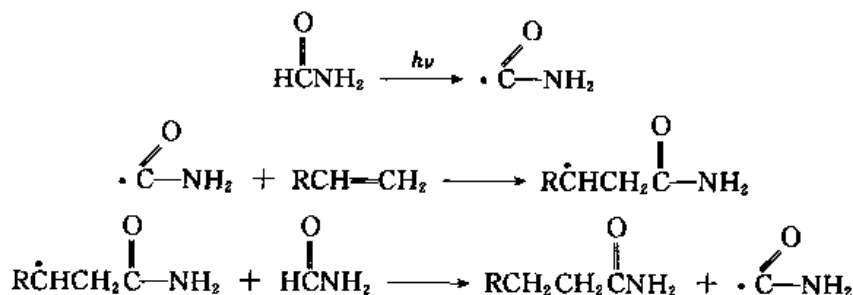
- 1 Krimen L J, Cota D J. *Org. Reactions* 1969, **17**: 213
- 2 Brown H C, Kurek J T. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, **91**: 6547
- 3 Taylor G M, Baker S J. *Tetrahedron Lett.* 1969, **37**, 1297
- 4 Chen H G, Goel O P, Kesten S. *Tetrahedron Lett.* 1969, **37** (45), 8129
- 5 Firouzabadi H, Sardarian A R, Badparva H. *Synth. Commun.* 1994, **24** (5): 601
- 6 Martinez A G, Alvarez R M, Vilar E T. *Tetrahedron Lett.* 1989, **30** (5): 581
- 7 Manoj M, Reddy M M, Maikap G C. *J. Org. Chem.* 1995, **60**: 2670

- 8 Manoj M, Iqbal J. *J. Org. Chem.* 1997, **62**: 1843
 9 Salehi P, Motlagh A R. *Synth. Commun.* 2000, **30** (4): 671
 10 Lakouraj M M, Movassagh B, Fasihi J. *Synth. Commun.* 2000, **30** (5): 821

11.3.5 法 烯炔与甲酰胺的加成

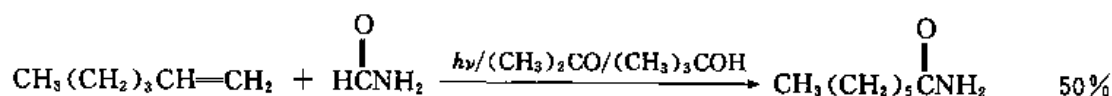


在光或过氧化物的引发下, 烯炔可与甲酰胺或 *N,N*-二取代甲酰胺发生自由基加成反应, 生成相应的酰胺。反应的历程如下:

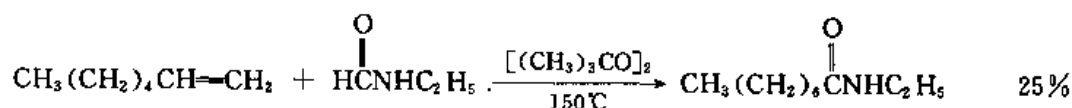


末端烯炔及非末端烯炔均能顺利反应。末端烯炔与甲酰胺反应时, 氨甲酰基主要加在烯炔的末端碳原子上; 而与不对称的非末端烯炔加成时, 往往生成两种加成产物的混合物^[1]。

例一 1-己烯、甲酰胺、叔丁醇及少量丙酮在紫外光照射下反应数小时, 即生成庚酰胺^[2]。



例二 在过氧化叔丁基的引发下, 1-庚烯与 *N*-乙基甲酰胺于 150℃ 反应, 则生成 *N*-乙基辛酰胺^[3]。

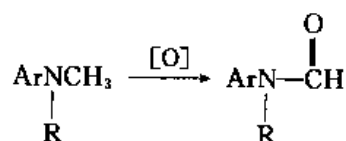


参 考 文 献

- 1 Elad D Rokach J. *J. Org. Chem.* 1965, **30**: 3361
 2 Elad D Rokach J. *J. Org. Chem.* 1964, **29**: 1855
 3 Allen J. C et al. *J. Chem. Soc.* 1965, 1918

11.4 氧化及还原反应

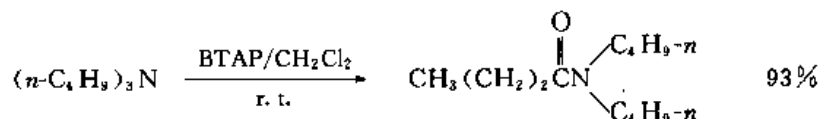
11.4.1 法 胺的氧化



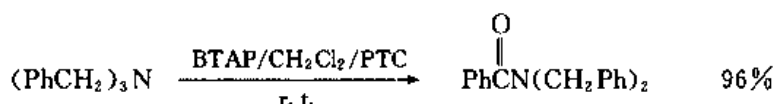
叔胺可借催化氧化或化学氧化法, 生成甲酰胺。此外, 芳基仲胺亦可被顺利氧化, 但脂肪族仲胺氧化时, 一般产率较低。由于 *N,N*-二乙基苯胺能氧化成 *N*-乙基甲酰苯胺, 因此认为在反应过程中, 首先脱氢生成烯胺, 再进一步氧化。

高锰酸钾、高锰酸三乙基苄铵 (BTAP)^[1]、活性二氧化锰^[3]、三氧化铬-吡啶^[4] 等均是叔胺氧化的良好试剂。

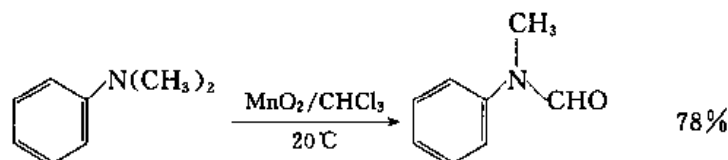
例一 三丁胺与 BTAP 在二氯甲烷中于室温反应, 即高产率的生成 *N,N*-二丁基丁酰胺^[1]。



例二 在相转移催化剂 (PTC) 存在下, 三苄胺被 BTAP 氧化成相应的酰胺, 不仅反应条件温和, 而且产率很高^[2]。

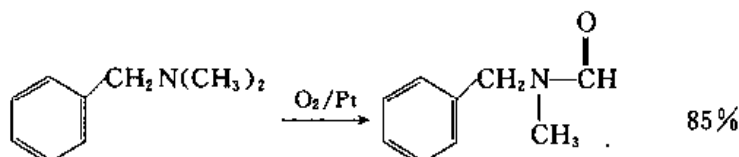


例三 *N,N*-二甲苯胺与过量的活性二氧化锰在氯仿中于室温反应, 即以良好的产率生成酰胺^[3]。



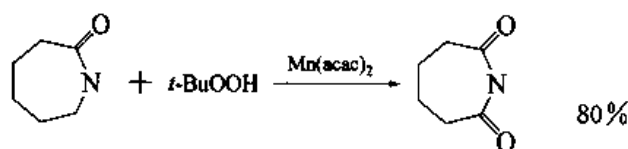
叔胺亦可被催化氧化, 其中铂是有效的催化剂。本法的特点是底物中的 *N*-甲基首先被氧化, 因此可以在分子中有 *N*-苄基、*N*-乙基存在的情况下, 使甲基选择的发生氧化^[5]。

例 在铂催化下, *N,N*-二甲基苄胺可选择性的氧化成 *N*-甲基-*N*-苄基甲酰胺^[5]。



在金属离子催化下, *N*-烷基酰胺或内酰胺可被过氧化物选择氧化成亚酰胺, 二价锰盐、二价钴盐均为有效的催化剂^[6]。

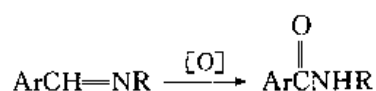
例 在少量的乙酰乙酸乙酯锰盐催化下, 己内酰胺可被叔丁基过氧化氢于室温下氧化成己二酰胺^[6]。



参 考 文 献

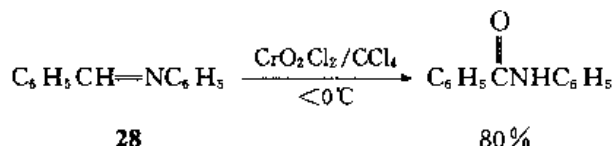
- 1 Schmidt H J, Schfer H J. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1981, 109
- 2 Li J H, Snyder J K. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35 (10); 1485
- 3 Markgraf J H, Sangani P K, Finkelstein M. *Synth. Commun.* 1997, 27 (7); 1285
- 4 Henbest H B, Tomas A. *J. Chem. Soc.* 1957, 3032
- 5 Cave A. *Tetrahedron* 1967, 23; 4691
- 6 Davis G T, Rosenblatt D H. *Tetrahedron Lett.* 1968, 4805
- 6 Doumaux A R, Trecker D J. *J. Org. Chem.* 1970, 35; 2121

11.4.2 法 亚胺的氧化



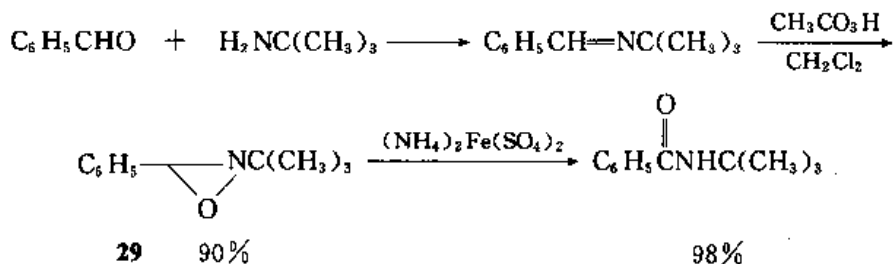
亚胺可由醛与胺缩合制得，因此亚胺氧化成酰胺的反应，可看成是由醛合成 *N*-烃基酰胺的良好方法。芳醛与芳伯胺形成的亚胺可被铬酰氯直接氧化成酰胺^[1]。

例 苯甲醛与苯胺形成的亚胺 (28) 与铬酰氯在四氯化碳中反应，可生成苯甲酰苯胺^[1]。

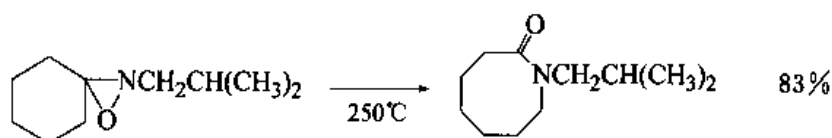


亚胺氧化成酰胺的另一条路线是用过氧酸氧化亚胺形成氮杂环氧乙烷，再用硫酸亚铁铵处理，可进一步氧化成酰胺^[2]。

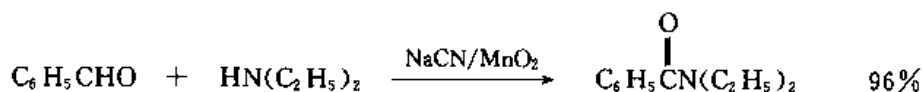
例一 苯甲醛与叔丁胺缩合形成的亚胺，在二氯甲烷中用过氧乙酸氧化，生成 *N*-叔丁基-1-苯基氮杂环氧乙烷 (29)，继而用硫酸亚铁铵水溶液处理，即以 98% 的产率生成 *N*-叔丁基苯甲酰胺^[2]。



例二 亚胺与过酸形成的氮杂环氧乙烷亦可热裂解生成酰胺^[2]。



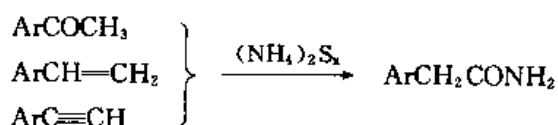
在氰化钠及胺的存在下，用活性二氧化锰氧化芳醛或 α, β -不饱和醛，可一步合成酰胺。本法具有操作简便、产率高的特点^[3]。



参 考 文 献

- 1 Sandhu J S et al. *Chem. Commun.* 1970, 1297
- 2 Emmons W D. *J. Amer. Chem. Soc.* 1957, **79**, 5739
- 3 Gilman N W. *Chem. Commun.* 1971, 733

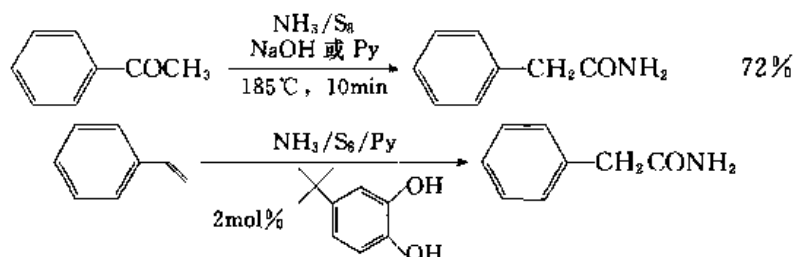
11.4.3 法 酮或烯、炔与多硫化铵作用 (Willgerodt 反应)



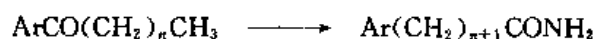
本法适用于由甲基芳基酮或芳基乙烯 (炔) 化合物，合成相同碳原子的芳基乙酰胺。一般操作是在 1,4-二氧六环中将烷基芳基酮及多硫化铵于高压下加热。多硫化铵亦可被硫、氢氧化铵及吡啶混合物所代替。若将酮与硫及 1,4-氧氮六环一起共热，则可不需加压。芳

环上带有烃基、烷氧基、卤素均无影响,但不能存在易氧化或易还原的基团如氨基、硝基等。

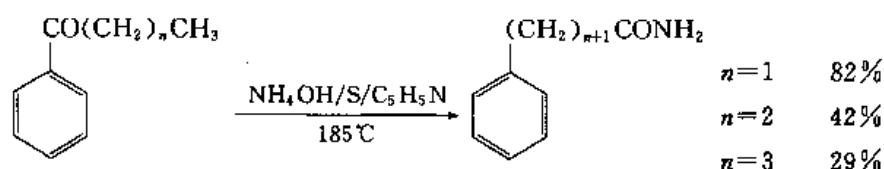
例 苯乙酮、浓氨水、硫及吡啶或氢氧化钠于封管中用微波加热,则以 72% 的产率生成苯乙酰胺。若用苯乙烯代替苯乙酮反应,也能生成苯乙酰胺^[1]。



上述反应不仅适用于甲基芳酮,碳链更长的烷基芳酮亦能进行此类反应,碳链保持不变,仅是末端甲基转变为氨基羰基^[2]。



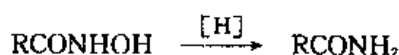
例 1-苯基-丙酮、1-苯基-1-丁酮、1-苯基-1-戊酮进行 Willgerodt 反应时,生成酰胺的产率随碳链的延长而降低^[2]。



参 考 文 献

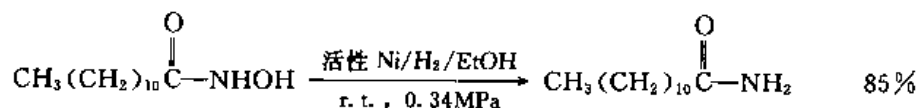
- 1 Strauss C R, Trainor R W. *Org. Prep. Proced. Int.* 1995, 27 (5): 552
- 2 Detar D F, Carmack M. *J. Am. Chem. Soc.* 1946, 68: 2025

11.4.4 法 异羟肟酸的还原



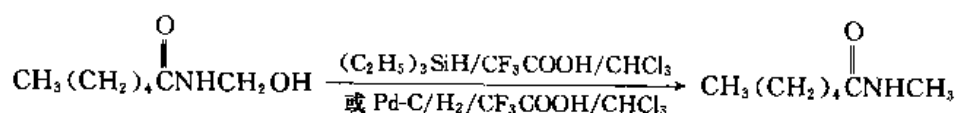
异羟肟酸可由酯与羟胺反应制得,可用化学试剂或催化氢化还原,高产率的生成相应的酰胺^[1]。

例 在活性镍催化下,月桂酸形成的异羟肟酸可被氢气还原成月桂酰胺^[2]。



N-羟甲基酰胺可由 N-未取代酰胺与甲醛反应制得,它在微碱性或中性溶液中,可被三乙基硅烷-三氟乙酸在室温下高产率的还原成 N-甲基酰胺^[3];若在三氟乙酸存在下催化氢化,亦可达到同样目的,产率为 65%~97%。本法是酰胺 N-甲基化的简便方法^[3]。

例 N-羟甲基己酰胺在三乙基硅烷/三氟乙酸的氯仿溶液中反应,可以 86% 产率还原成 N-甲基己酰胺。若在钯-碳催化下, N-羟甲基己酰胺在三氟乙酸的氯仿溶液中于常温常压下催化氢化,以 97% 产率生成 N-甲基己酰胺^[3]。



参 考 文 献

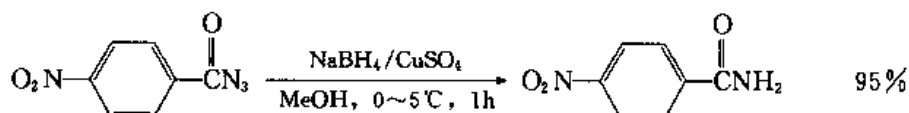
- 1 Mathis F *Bull. Soc. Chim. France* 1953, D 9
- 2 Gipson R. M et al. *J. Org. Chem.* 1963, **28**; 1425
- 3 Auerbath J et al. *J. Org. Chem.* 1976, **41**; 725

11.4.5 法 酰叠氮的还原

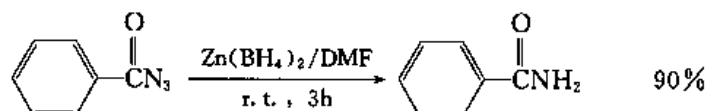


酰基叠氮化合物在适当的还原剂作用下可生成相应的酰胺。一般情况下硼氢化钠不能还原叠氮化合物,但在反应体系中加入催化量的硫酸铜时,则反应能顺利进行^[1]。而硼氢化锌不需要催化剂存在即可还原酰基叠氮化合物^[2]。此外,三甲基氯硅烷和二碘化钐也是有效的还原剂^[3,4]。

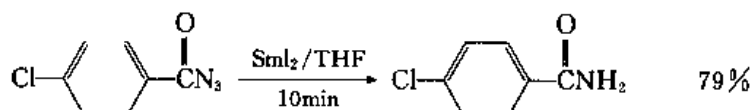
例一 在催化量的硫酸铜作用下,对硝基苯甲酰叠氮在甲醇溶液中,可用 NaBH_4 还原,高产率的生成酰胺,4-位取代基的电负性对反应产率影响不大^[1]。



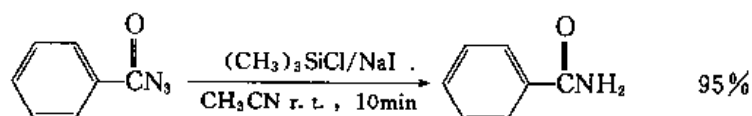
例二 苯甲酰基叠氮以硼氢化锌还原,可得苯甲酰胺^[2]。苯基上的取代基对产物影响很大。若苯环对位取代基为供电子基,则生成酰胺;若为吸电子基,则酰叠氮被还原成醇。



例三 二碘化钐是常用的还原剂,可使对氯苯甲酰叠氮还原成为酰胺^[3]。



例四 苯甲酰叠氮也可用三甲基硅氯硅烷在碘化钠存在下还原,反应不仅条件温和,而且产率高^[4]。

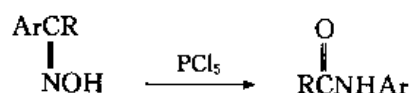


参 考 文 献

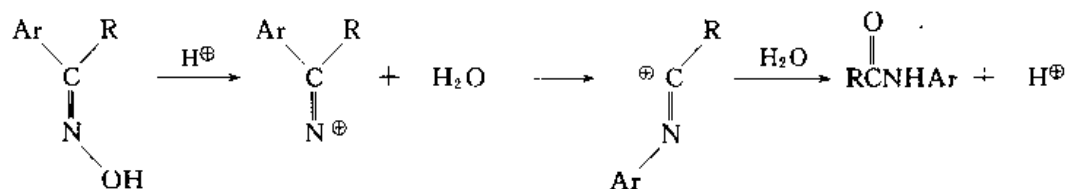
- 1 Rao H S P, Siva P. *Synth. Commun.* 1994, **24** (4); 549
- 2 Brindanban C R. Arunkantis, Rupak C. *J. Org. Chem.* 1994, **59**; 4114
- 3 Catherine G, Manfred H. *Tetrahedron Lett.* 1995, **36**; 7427
- 4 Ahmed K, Rao N V, Laxman E. *Tetrahedron Lett.* 1997, **38**; 6945

11.5 重排反应

11.5.1 法 脞的重排 (Beckmann 重排)

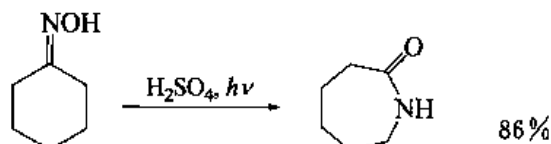


酮肟重排生成酰胺的反应，广泛用于肟结构的测定，在某些特殊情况下亦用于合成。常用的重排试剂有浓硫酸^[1]、五氯化磷^[2]、五氧化二磷^[3]、二氯亚砷^[4]、三氯氧磷^[5]等。若生成的酰胺是水溶性的，则用三氟乙酐作重排试剂，可得到更好的结果。重排时，与肟的羟基处于反式的烃基优先重排。



一般而言，脂肪芳香混合肟形成肟时，只生成芳基与羟基处于反式的产物。不对称的二芳肟及脂肪肟往往生成反式及顺式肟的混合物，因此它们重排时生成两种酰胺的混合物。

例一 将环己酮肟加到浓硫酸中，在光照下进行重排，即以 86% 的产率生成 ϵ -庚内酰胺^[1]。

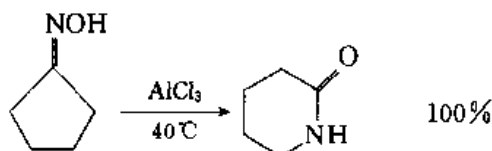


例二 二苯甲酮与盐酸羟胺在甲酸/二氧化硅催化下，可一步生成 *N*-苯基苯甲酰胺^[6]。

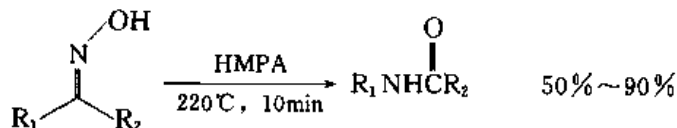


除了用强酸、强脱水剂作催化剂外，近年来发现，三氯化铝^[7]、六次甲基磷胺^[8]、高铈酸铵^[9]等均可作为 Beckmann 重排的有效催化剂。

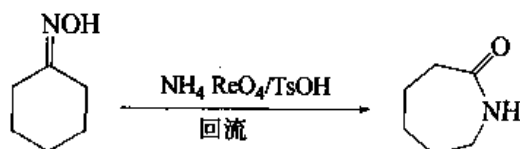
例一 环戊酮肟中加入 3eq 的三氯化铝，加热重排，可定量生成 δ -己内酰胺^[7]。



例二 芳基烷基酮肟在 HMPA 催化下，加热重排可得相应的酰胺^[8]。

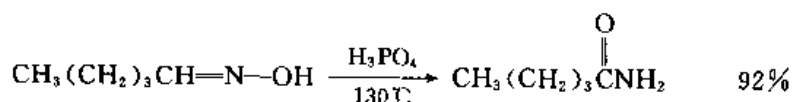


例三 环己酮肟在高铈酸铵、对甲苯磺酸存在下，可重排成 ϵ -庚内酰胺^[9]。



此外，醛肟亦可发生上述重排，常用的催化剂为多聚磷酸、三氟化硼等。脂肪醛肟重排时，一般均可获得良好的产率。但芳醛肟重排时，其产率随芳基的不同而异^[10]。

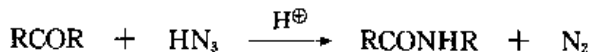
例 在磷酸存在下，戊醛肟于 130℃ 加热，即生成戊酰胺^[10]。



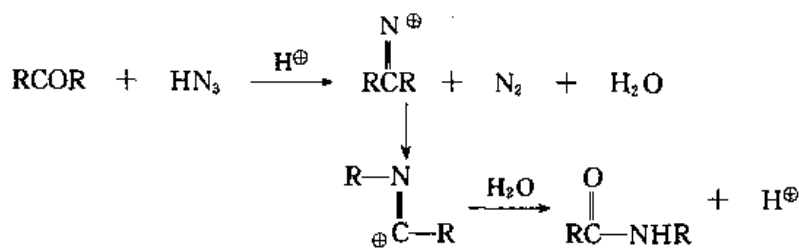
参 考 文 献

- 1 Laurent A, Jacquault P, Hamelin J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1995, 1101
- 2 Donaruma L G, Heldt W Z. *Org. Reactions*, 1960, **11**; 1
- 3 Akhrem A A, Lakhvich F A , Khripach V A et al. *Khim. Heterocycl. Soed.* 1976, 625
Lakhvich F A, Khlebnikova T S, Akhrem A A. *Zh. Org. Khim* 1989, **25**; 2541
- 4 Morson R S, Brolin B M. *Can. J. Chem.* 1973, **51**; 942
- 5 JP 04342551; C. A. 118, 212109
- 6 Feng J C, Dai B L, Bian N S. *Chin. Chem. Lett.* 1998, **9** (9); 795
- 7 Ghiaci M, Imanzadeh G H. *Synth. Commun.* 1998, **28** (12); 2275
- 8 Gupton J T, Idoux J P, Leonard R et al. *Synth. Commun.* 1983, **13**; 1083
- 9 JP 0551366; C. A. 119, 95365
- 10 Horning E C et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1952, **74**; 5151
- Dekeersmaecker I P, Fontyn F. *Ind. Chim. Belge.* 1967, **32**, 1087

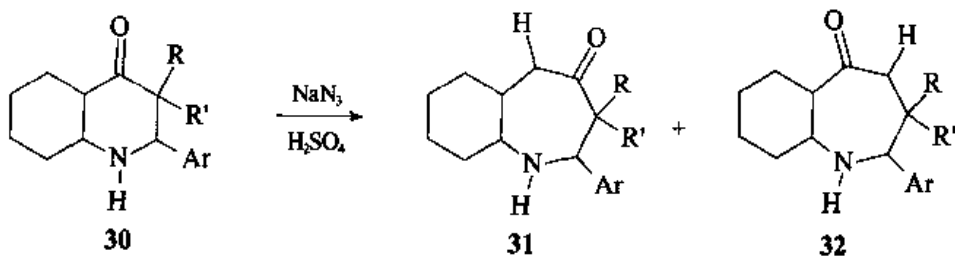
11.5.2 法 羰基化合物与叠氮酸作用 (Schmidt 重排)



在酸催化下，酮与叠氮酸于室温下反应，可生成 *N*-烃基取代酰胺。叠氮酸可由叠氮化钠与浓硫酸在氯仿或苯中反应制得；亦可将叠氮化钠直接加到酮与硫酸的混合物中生成^[1]。它在反应机理上与 Beckmann 重排类似：

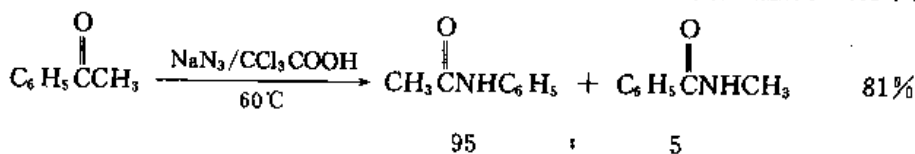


例 2-氮杂-双环 [4.4.0] 癸-5-酮 (30) 与叠氮化钠/硫酸作用, 当 R, R' 为 H 时, 专一地生成亚甲基转移重排的产物 (32); 当 R, R' 为烷基时, 则选择性的生成桥头碳原子重排的产物 (31)^[1]。



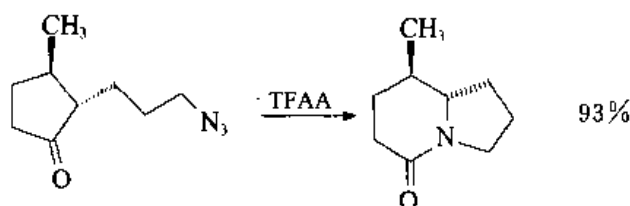
芳烷酮进行上述重排时, 芳基优先重排, 生成 *N*-芳基酰胺。

例 在三氯乙酸存在下, 苯乙酮与叠氮化钠于 60℃ 反应, 优先生成乙酰苯胺^[2]。

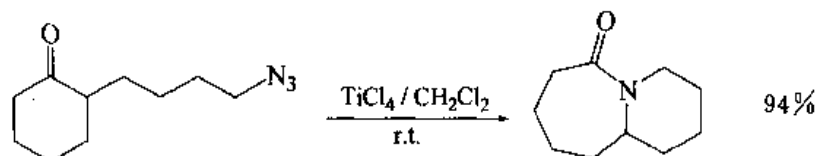


近年来发现除了用叠氮酸外，烷基叠氮化合物与酮或分子内有叠氮基的酮，在 Lewis 酸（如三氟乙酐^[3]、三氯化铝、氯化亚锡、四氯化钛^[4]等）的催化下，均可发生重排反应，生成相应的酰胺。

例一 3-甲基-2-(3-叠氮丙基)环戊酮, 在三氟乙酸酐作用下, 重排生成 δ -己内酰胺衍生物^[3]。



例二 2-(4-叠氮正丁基)环己酮以四氯化钛为催化剂, 可在室温下发生重排, 高产率地生成内酰胺^[4]。



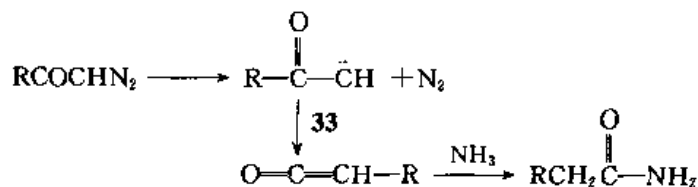
参 考 文 献

- 1 Bhavani N, Natarajan D. *J. Indian Chem. Soc.* 1993, 259
- Krow G R, Szaepanski S W, Kim J Y et al. *J. Org. Chem.* 1999, **64**: 1254
- 2 Smith P A S, Horwits J P. *J. Am. Chem. Soc.* 1950, **72**: 3718
- 3 Aube J, Rafferty P S, Milligan G L. *Heterocycles* 1993, **35**: 1141
- Le Dreau M-A, Desmaele D, Dumas F et al. *J. Org. Chem.* 1993, **58**: 2933
- 4 Milligan G L, Mossman C J, Aube J. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, **117**: 10449

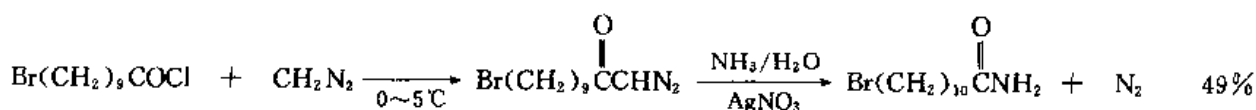
11.5.3 法 重氮酮的氨解重排 (Arndt-Eistert 反应)



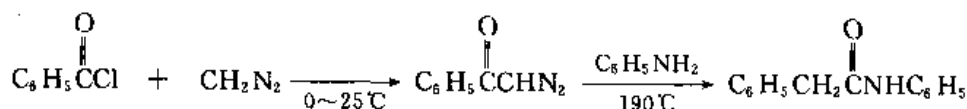
重氮酮水解可以合成羧酸; 醇解可以合成酯, 若将重氮酮进行氨解, 则生成比原来酰卤增加一个碳原子的酰胺。该反应通常可使用氧化银、硝酸银作为催化剂^[1]。若用苯胺代替氨则生成 *N*-苯基取代酰胺^[2]。重氮酮氨解的历程是重氮酮首先失去氮, 形成羰基卡宾 (33), 继而发生烷基的重排, 生成乙烯酮, 从而进一步氨解。



例一 10-溴癸重氮酮的 1,4-二氧六环溶液, 在浓氨水及 10% 的硝酸银溶液的作用下, 加热反应即生成 11-溴十一酰胺^[3]。



例二 苯甲酰氯与重氮甲烷反应生成的重氮酮, 继而与苯胺于 190℃ 共热, 即可重排成苯乙酰苯胺^[2]。



参 考 文 献

- 1 Bachmann W E, Atruve W S. *Org. Reactions* 1942, **1**: 38
- 2 Wilds A Z, Meader A L. *J. Org. Chem.* 1948, **13**: 763
- 3 Buckle F J et al. *J. Chem. Soc.* 1949, 1478

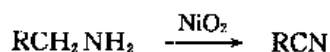
(施建峰)

第 12 章 腈

12.1 氧化及还原反应

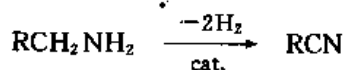
α -碳原子上有 2 个氢原子的伯胺, 可以氧化成腈 (12.1.1 法)。胺的氧化既可采用化学氧化剂的方法, 亦可采用催化脱氢的方法。由胺转化成腈的一个间接的方法是通过胺的 *N*-卤代反应, 继而脱去卤化氢。烃的氨氧化 (12.1.2 法) 合成腈, 是个理想的合成方法, 具有重要的工业价值。而类似的醇、醛的氨氧化, 适用于实验室里合成腈。羰基化合物易与丙二腈、氰乙酸酯缩合成 α, β -不饱和腈, 因此, α, β -不饱和腈的选择还原 (12.1.3 法) 是合成腈的常用方法。硝基化合物的还原, 通常生成胺。然而, 采用一些特殊的还原方法, 可以使 α -碳原子含有 2 个氢原子的硝基化合物还原成腈 (12.1.4 法)。

12.1.1 法 胺的氧化

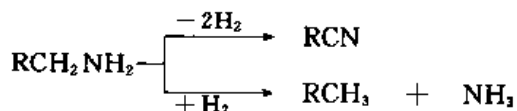


α -碳原子上有 2 个氢原子的伯胺, 可以用过氧化镍氧化成腈。通常, 只要将胺与过氧化镍在苯中于室温或回流下进行反应即可。一些取代苄胺生成腈的产率为 55.5%~87.5%, 而几个长链脂肪胺生成腈的产率为 73%~95.8%^[1]。 α -吡啶羧酸二价银盐亦是个温和而有效的氧化剂^[2]。

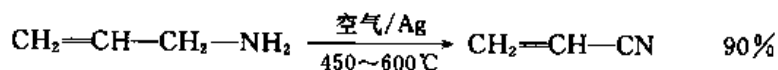
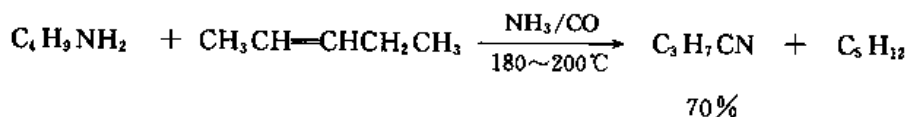
例一 在金属催化剂 (如镍、钴、铜、银等) 存在下, 于 300~600℃, 胺可以脱氢成腈^[3]。



苄胺生成腈的产率低于高级脂肪胺生成腈的产率。脱氢反应中的副反应是胺氢解成烃。

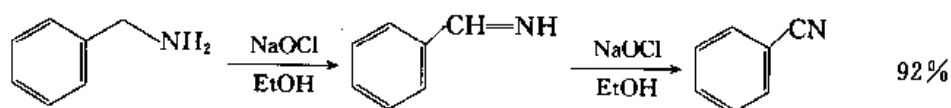


例二 如果在反应体系中加入氨、易氢化的烯烃或用空气氧化, 则可抑制氢解副反应的发生。



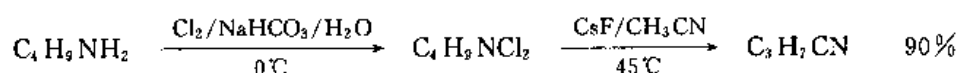
次氯酸钠是一种价廉而高效的通用氧化剂, 在乙醇中能将伯胺氧化为腈。脂伯胺生成腈的产率为 52%~96%, 苄胺生成苯甲腈的产率要高于脂伯胺。当苄胺的芳环上的取代基为给电子基时, 则产率可达 80%~97%, 而苯环上有吸电子基取代的苄胺, 其生成腈的产率约为 72%~73%^[4]。

例 苯甲腈的合成^[4]。



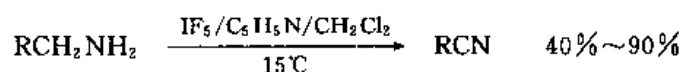
通过 *N,N*-二卤代胺的脱卤化氢反应, 提供了由胺合成腈的良好方法。

例一 于 0℃ 左右, 将氯气通至含有胺及碳酸氢钠的水溶液中, 氯取代氮上的氢, 生成 *N,N*-二氯代胺。然后, 在乙腈中, 于氟化铯存在下, *N,N*-二氯代胺脱去卤化氢生成腈^[6]。如丁腈的合成。

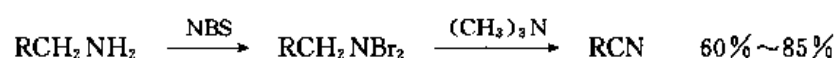


用氟代替氯, 能发生同样的反应^[6]。

例二 用五氟化碘处理胺, 可直接得到腈^[7]。



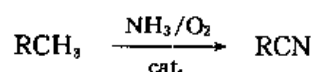
例三 用 *N*-溴代丁二酰亚胺处理胺, 即可生成 *N,N*-二溴代胺, 它三甲胺作用下, 方便地转化成腈^[8]。



参 考 文 献

- 1 Nakagawa K, Tsuji T. *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo) 1963, **11**: 296
- 2 Lee J B et al. *Tetrahedron*. 1973, **29**: 751
- 3 Mailhe A, deGodon F. *Compt. Rend.* 1918, **166**: 215
Peters L M et al. *Ind. Eng. Chem.* 1948, **40**: 2046
US Patent. 1945, 2388218 CA. 1946, **40**: 591
US Patent. 1928, 1684634 CA. 1928, **22**: 4536
DR. Patent. 1942, 730179 CA. 1944, **38**: 380
- 4 Yamazaki S. *Synth. Commun.* 1997, **27**: 3559
- 5 Jackson L L et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1947, **69**: 1539
- 6 Sharts C M. *J. Org. Chem.* 1968, **33**: 1008
- 7 Stevens T E. *ibid.* 1961, **26**: 2531
- 8 Gottardi W. *Monatsh. Chem.* 1973, **104**: 1690

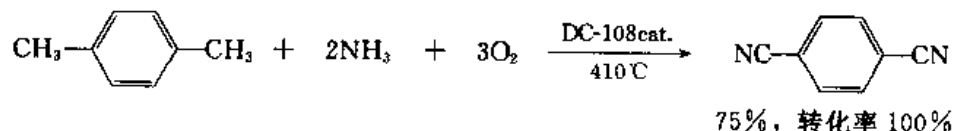
12.1.2 法 烃、醇及醛的氨氧化



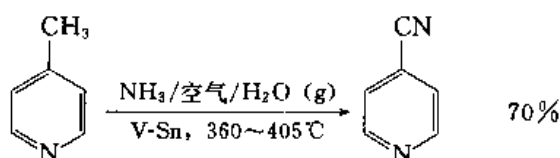
烃的氨氧化法合成腈不仅在工业上具有重要的价值, 而且亦可适用于实验室制备某些腈。烃的氨氧化法通常是将烃、氨、空气 (有时还用稀释剂, 如水蒸气) 的混合物, 通过一定温度的催化剂。脂肪烃在反应中, 伴随着发生碳—碳键的裂解, 因此有相当小分子量的腈生成; 而较高级脂肪烃在反应中, 还要发生环化脱氢成芳香族化合物的另一副反应, 如在丙烯腈的合成中, 生成一定量的乙腈、氰化氢等副产物; 庚烷的氨氧化, 有一定数量的苯甲腈生成^[1]。

芳香烃, 特别是甲基同系物的反应比较正常, 转化成相应的腈的产率较好^[2]。

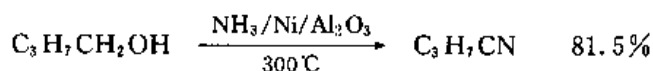
例一 对二甲苯在 DC-108 催化剂^[3]催化下, 进行氨氧化, 分离产率虽属中等, 但转化率均大于 98%, 具有较高的工业合成价值^[4]。



例二 甲基取代的杂环族化合物，亦能比较正常地反应，如 γ -甲基吡啶以 70% 的产率生成 γ -氰基吡啶^[5]。

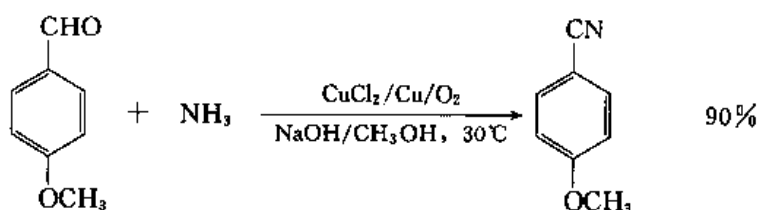


例三 脂肪族伯醇与氨通过 $\text{Ni}/\text{Al}_2\text{O}_3$ 催化剂，在 300°C 反应，亦可以得到腈^[6]。



芳香伯醇和芳醛的氨氧化可以在碱性溶液中、铜盐催化下、在比较温和的条件下进行^[7]。

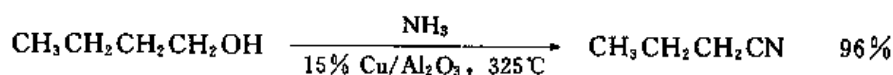
例 对甲氧苯甲腈的合成^[7]。



在醛的氨氧化反应中，采用四乙酸铅^[8]、碘^[9]等化学氧化剂，同样能得到满意的结果。

脂肪族或芳香族伯胺（苄胺）、伯醇（苄醇）、醛和酯在 15% 分散于氧化铝中的铜催化下，于 $280\sim 325^\circ\text{C}$ 高温进行氨氧化合成腈，产率高达 87%~96%，具有重要的应用价值^[10]。

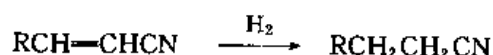
例 丁腈的合成^[10]。



参 考 文 献

- 1 Stevenson A C. *Ind. Eng. Chem.* 1949, **41**: 1846
Denton W I, Bishop R B. *ibid.* 1953, **45**: 282
- 2 Denton W I et al. *ibid.* 1950, **42**: 796
Koopman H. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas.* 1961, **80**: 1075
- 3 Zheng Q et al. CN. 1997, 1166378A
- 4 Zheng Q et al. *Synth. Commun.* 1999, **29**: 2349
- 5 CA. 1960, **54**: 533
- 6 Popov M A, Shuikin N I. *Izv. Akad. Nauk SSSR.* 1958, 713
- 7 Brackman W, Smit P J. *Rec. Trav. Chim.* 1963, **82**: 757
- 8 Parameswaran K N, Friedman O M. *Chem. Ind.* 1965, 988
- 9 Misono A et al. *Bull. Chem. Soc. Japan.* 1966, **39**: 854
- 10 Card R J, Schmitt J L. *J. Org. Chem.* 1981, **46**: 754

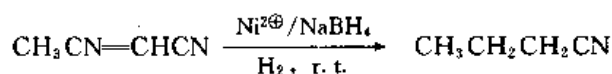
12.1.3 法 不饱和腈的选择还原



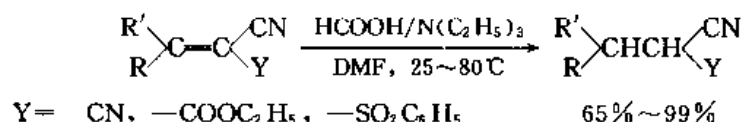
α, β -不饱和腈甚易由羰基化合物与丙二腈或与氰乙酸及其酯的缩合反应而制得，因此，它的选择还原是合成饱和腈的一种常用的方法。通常，缩合反应在乙酸铵及乙酸存在下，于

苯中进行, 产率良好^[1]。 α, β -不饱和腈的选择还原, 既可采用催化氢化法, 亦可采用化学还原法。

例一 采用二价镍盐与硼氢化钠形成的催化剂, α, β -不饱和腈可以在十分温和的条件下氢化成饱和腈, 如 2-丁烯腈的氢化^[2]。

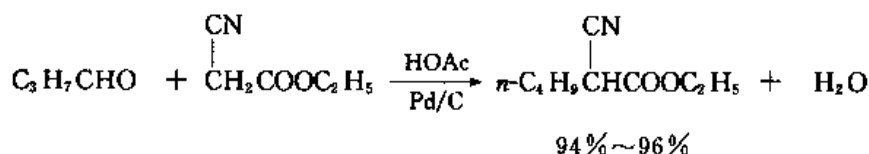


例二 在二甲基甲酰胺中, 甲酸与三乙胺的混合物能有效地还原 α, β -不饱和腈成相应的饱和腈^[3]。

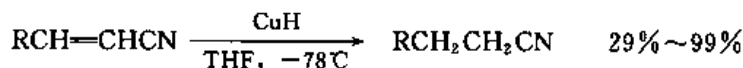


一个比较简单的方法是缩合和氢化合并为一步进行。具体步骤是在缩合剂 (如乙酸铵或六氢吡啶)、催化剂 (如 Pd/C) 同时存在下, 腈基化合物和氰乙酸酯在乙酸中, 与氢气一起振摇即可。醛与简单的酮转化成相应的腈的产率较好 (63%~98%), 而芳香酮 (如苯乙酮、苯丙酮) 的反应显示缩合产物氢化不够完全, 因此, 得到一个不饱和腈与饱和腈的混和物。

例 氰乙酸乙酯、丁醛在少量的 Pd/C 催化剂存在下, 于冰醋酸中氢化, 则可直接得到 β -正丁基氰乙酸乙酯^[4]。



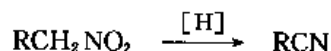
氢化铜亦能将 α, β -不饱和腈在 -78°C 的四氢呋喃中还原成饱和腈, 反应是按游离基历程进行的, 还原产率因与不饱和碳相连的烃基的不同而差距较大, 为 29%~99%^[5]。



参 考 文 献

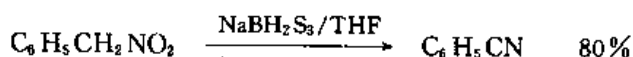
- 1 Mowry D T. *J. Am. Chem. Soc.* 1945, **67**: 1050
 Campaigne E et al. *J. Org. Chem.* 1962, **27**: 4428
 Cope A C et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1937, **59**: 2327
 Cope A C et al. *ibid.* 1941, **63**: 3452
- 2 Russell T W et al. *J. Org. Chem.* 1972, **37**: 3552
- 3 Nanjo K et al. *Chem. Pharm. Bull.* 1977, **25**: 2396
- 4 Alexander E R, Cope A C. *Org. Syn.* 1946, **26**: 31
- 5 Osborn M E et al. *J. Org. Chem.* 1980, **45**: 167

12.1.4 法 硝基化合物及其他含氮化合物的还原及氧化

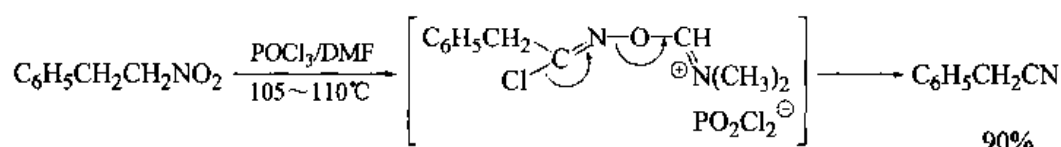


伯烃基硝基化合物可以通过多种方法还原成腈。硫化硼氢化钠、三氯氧磷-二甲基甲酰胺均为常用的还原剂。

例一 硝基苯在四氢呋喃中, 用硫化硼氢化钠还原, 生成苯甲腈^[1]。

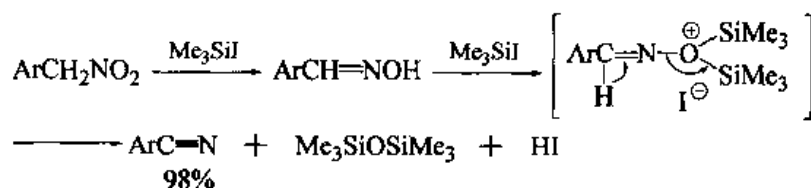


例二 由 β -硝基乙苯与三氯氧磷及二甲基甲酰胺反应, 以良好产率转化成苯乙腈^[2]。



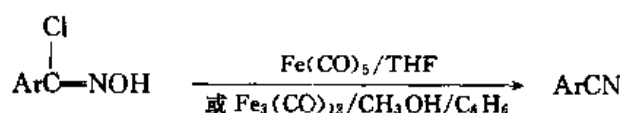
由硝基化合物还原成腈的其他方法还有: 将硝基化合物的碱金属盐与 O,O-二乙基氯化亚磷酸酯反应^[3] 及硝基化合物与三甲基碘化硅反应^[4]。

例三 硝基化合物在三甲基碘化硅作用下首先被还原成肟, 在过量三甲基碘化硅作用下经消除而得腈^[4]。



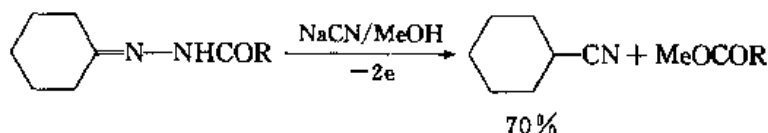
α -氯代芳醛肟用五羰基铁或十二羰基三铁还原, 生成相应的芳腈。通常, 后者作还原剂往往得到更好的结果^[5]。

例 芳腈的合成^[5]。



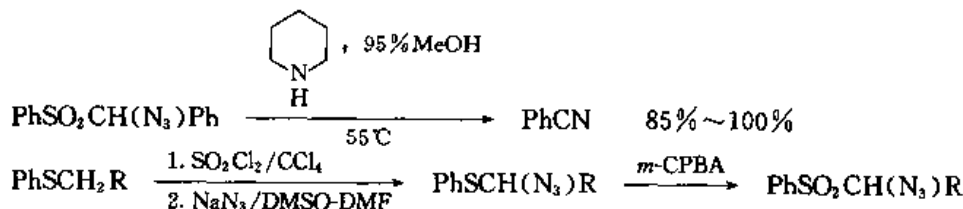
脂肪族的 N-酰基肟在氰化钠-甲醇体系中经电化学氧化脱氮生成腈^[6]。产率不仅与肟的烃基结构有关, 还与反应时间有关, 时间长则产率高。

例 环己基甲腈的合成^[6]。



一些 α -叠氮砜在哌啶或醇钠等碱的作用下, 亦能以较好的产率转化为腈^[7]。

例 α -叠氮苄基苯基砜在哌啶作用下, 在 95% 甲醇溶液中于 55°C 反应, 可得 85%~100% 的苄甲腈。而 α -叠氮砜可由硫醚经氧化和 α -叠氮化而得。还可以由硫醚—锅法制备腈^[7]。



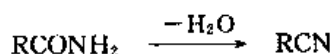
参 考 文 献

- 1 Lalancette J M, Brindle J R. *Can. J. Chem.* 1971, **49**: 2990
- 2 Skramstan J. *Acta. Chem. Scand.* 1970, **24**: 3424
- 3 Mukaiyama T, Nambu H. *J. Org. Chem.* 1962, **27**: 2201
- 4 Olah G A et al. *ibid.* 1983, **48**: 2766
- 5 Genco N A et al. *ibid.* 1973, **38**: 4365
- 6 Okimoto M, Chiba T. *ibid.* 1990, **55**: 1070
- 7 Jarvis B B, Nicholas P E. *ibid.* 1980, **45**: 2265

12.2 消除反应

酰胺与醛肟的失水(12.2.1法与12.2.2法)是合成腈最常用的方法,具有原料易得、反应条件温和、手续简便以及产率高的优点。羧酸与磷酰胺、五氯化磷作用可直接转化成腈(12.2.3法),但仅用于某些芳香族腈的制备。醛与叠氮酸作用能直接生成腈(12.2.4法),但是与生成腈的同时,还有生成N-取代甲酰胺的竞争反应发生,因此,限制了它的适用范围。一些磷盐分解成腈的反应,适用于一些比较特殊的场合(12.2.5法)。酰基腈的羰基反插入反应是一种新的合成腈的方法(12.2.6法)。

12.2.1 法 酰胺的脱水

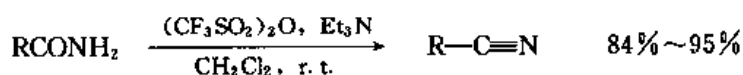


酰胺脱水是合成腈最常用的方法之一。常用的脱水剂为五氧化二磷^[1]、五氯化磷^[2]、三氯氧磷^[3]、亚硫酰氯^[4,5]、光气^[6]、对甲苯磺酰氯^[7]、二环己基碳化二亚胺^[8]、六甲基磷酰胺^[9]、三氯化磷酸邻亚苯酯^[10]等。有时加入盐可以提高脱水剂的效率^[11~13]。有些脱水剂往往与一些碱性溶剂(如吡啶或其他叔胺)一起使用可以加速脱水反应。其他脱水体系还有四氯化钛-叔胺^[14]、三苯基膦-四氯化碳-三乙胺^[15]和1,1,3,3,5,5-六氯-1,3,5-三磷代吡嗪^[16]等。

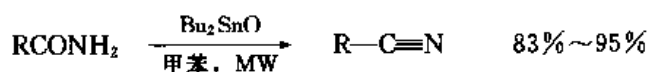
用亚硫酰氯作脱水剂时,除生成腈外,其他的产物是二氧化硫与氯化氢,因此产品极易纯化,操作手续简便^[5]。三氯化磷酸邻亚苯酯能溶于有机溶剂,如苯、乙醚、氯仿,它能与酰胺在均相溶液中进行反应,副产物少,在多数情况下,腈的产率极好^[10]。

较新的脱水体系有氯代-N,N-二甲基甲酰氯化亚胺-吡啶^[17]、三氯乙酰氯-三乙胺^[18]、三氯磺酸酐-三乙胺^[19]、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺(EDCI)-吡啶^[20]等。新的试剂的共同特点是反应条件温和、反应迅速且得率高。

例一 三氯磺酸酐-三乙胺使酰胺在非酸性环境中于室温下反应,在10~25min内得到产率为84%~95%的腈^[19]。此法适用于各种类型的酰胺的脱水。

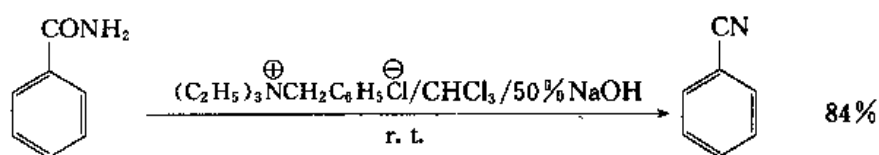


例二 有机锡烷氧化物是一种新型的高效脱水催化剂,不仅可以在常压回流下进行^[21],还可利用微波辐射技术(MW)在短时间内完成反应^[22]。



在相转移催化剂存在下,将酰胺与氯仿、氢氧化钠一起反应,亦能得到腈。反应是通过二氯卡宾的机理进行的。

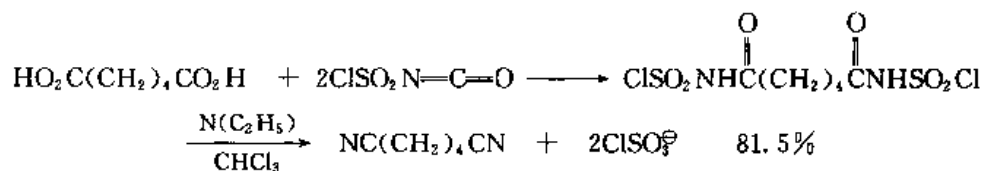
例 苯甲酰胺、氯仿、50%氢氧化钠溶液和催化量的氯化三乙基苄基铵,在室温下,搅拌2h,即得84%苯甲腈^[23]。



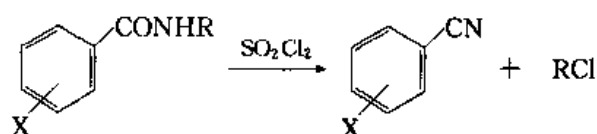
酰胺脱水还可以采用直接加热脱水^[24]。应用某些催化剂,如三氧化铝、二氧化硅、磷酸铝、二氧化锰等,可以改善腈的产率^[25]。这种方法由于要求较复杂的设备,且不适用于对热敏感的化合物,因此,在实验室里较少应用。但在工业上,直接脱水法是十分重要的。

在工业上生产腈是由酸或酯与氨一起通过一定温度的催化剂即可合成，无需析离中间体酰胺。例如，将己酸与氨混合，通过红热的浮石得到己腈；油酸甲酯与氨通过热的三氧化二铝，得到相应的腈 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{CN}$ 。在实验室里，用 $\text{ClSO}_2\text{N}=\text{C}=\text{O}$ 可以在温和的条件下，将酸转化成腈，产率良好^[26]。

例 己二酸首先与 $\text{ClSO}_2\text{N}=\text{C}=\text{O}$ 进行反应，然后用三乙胺处理，则生成己二腈^[26]。

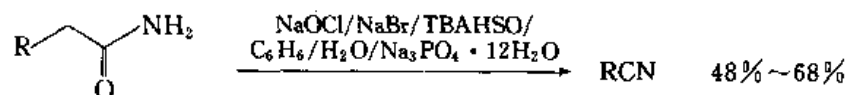


Braun 的氯化裂解^[27]，原来主要用于测定生物碱的结构，可是在某些情况下，却是制备芳香腈的好方法，产率大于 90%^[28]。

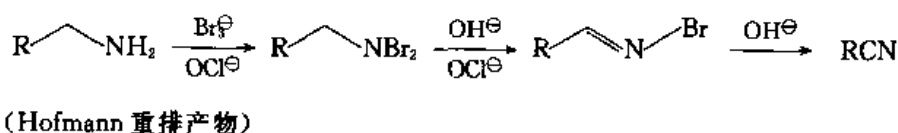


由伯酰胺经 Hofmann 重排可制备少一个碳原子的腈。

例 伯酰胺在次氯酸盐三相体系中经由 Hofmann 重排可生成腈，产率为 48%~68%^[29]。



该反应无副产物醛产生，其原因部分是因为体系维持了高的 pH 值，有利于水解消除的进行，对于 R 为 $\text{C}_4 \sim \text{C}_8$ 的烃基，无烃基重排产物生成，说明反应是在疏水界面进行的。其反应机理为：

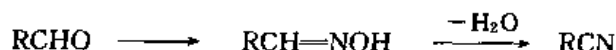


参 考 文 献

- 1 Bishop W S. *Org. Syn.* 1955, Coll. Vol 3; 584
Reisner D B, Horning E C. *ibid.* 1963, Coll. Vol. 4; 144
Kent R E, McElvain S M. *ibid.* 1955, Coll. Vol. 3; 493
Teague P C, Short W A. *ibid.* 1963, Coll. Vol. 4; 706
Fiscner H P, Grob C A. *Helv. Chim. Acta.* 1964, 47; 564
- 2 Richtzenhain H, Nippus P. *Chem. Ber.* 1949, 82; 408
Corson B B et al. *Org. Syn.* 1943, Coll. Vol. 2; 379
- 3 Koelsch C F. *J. Org. Chem.* 1961, 26; 1003
Liberek B. *Chem. Ind.* 1961, 987
Buděšínský J, Kopecky J. *Collection Czech. Chem. Commun.* 1955, 20; 52
Delaby R et al. *Compt. Rend.* 1956, 242; 2644; *Bull. Soc. Chim. France.* 1956, 1294; 1958, 409
Surrey A R. *Org. Syn.* 1955, Coll. Vol. 3; 535
Taylorjr E C, Croveti A J. *ibid.* 1957, 37; 12
- 4 Thurman J C. *Chem. Ind.* 1964, 752; Hauser C R, Brasen W R. *J. Am. Chem. Soc.* 1956, 78; 494
Lawton E A, McRitchie D D. *J. Org. Chem.* 1959, 24; 26
- 5 Krynitsky J A, Carhart H W. *Org. Syn.* 1963, Coll. Vol. 4; 436

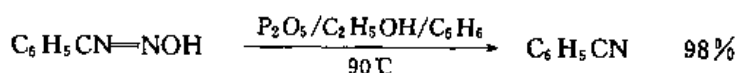
- 6 Brown P M et al. *J. Chem. Soc.* 1957, 2882
- 7 Stephens C R et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1955, **77**: 1701
- 8 Ressler C, Ratzkin H. *J. Chem. Soc.* 1961, **26**: 3356
- 9 Monson R S, Priest D N. *Can. J. Chem.* 1971, **49**: 2897
- 10 Gross H, Gloede J. *Chem. Ber.* 1963, **96**: 1387
- 11 Surrey A R. *Org. Syn.* 1955, Coll. Vol. **3**: 535
- 12 Herbst R M, Wilson K R. *J. Org. Chem.* 1957, **22**: 1142
- 13 Gal E M, Shulgin A T. *J. Am. Chem. Soc.* 1951, **73**: 2938
- 14 Lehnert W. *Tetrahedron Lett.* 1971, 1501
- 15 Appel R et al. *Chem. Ber.* 1971, **104**: 1030
Yamamoto E, Sugasawa S. *Tetrahedron Lett.* 1970, 4383
- 16 Graham J C, Marr D H. *Can. J. Chem.* 1972, **50**: 3857
- 17 Bargar T M, Riley C M. *Synth Commun.* 1980, **10**: 479
- 18 Saednya A. *Synthesis*. 1985, 184
- 19 Bose D S, Jayalakshmi B. *ibid.* 1999, 64
- 20 Bose D S, Sunder K S. *Synth. Commun.* 1999, **29**: 4235
- 21 Bose D S et al. *Synthesis* 1999, 1724
- 22 Bose D S, Jayalakshmi B. *J. Org. Chem.* 1999, **64**: 1713
- 23 Saraie T et al. *Tetrahedron Lett.* 1973, 2121
- 24 Mukalyama T et al. *J. Org. Chem.* 1961, **26**: 6
- 25 Mowry D T. *Chem. Rev.* 1948, **42**: 262
- 26 Vorbrüggen H. *Tetrahedron Lett.* 1968, 1631
- 27 von Braun J, Pinkernelle W. *Chem. Ber.* 1934, **67**: 1218
- 28 Effenberger F, Gleiter R. *ibid.* 1964, **97**: 480
- 29 Correia J. *Synthesis*. 1994, 1127

12.2.2 法 醛肟的脱水



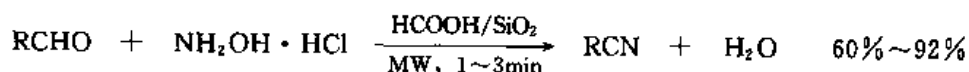
醛肟的脱水亦是合成腈常用的方法。乙酐或乙酐与乙酸钠^[1]、亚硫酸氯^[2]、五氧化二磷与乙醇(3:4)的混合物^[3]，均是易得而有效的醛肟的脱水剂。

例 苯甲醛肟与五氧化二磷-乙醇，在苯中回流，几乎以定量产率得到苯甲腈^[3]。

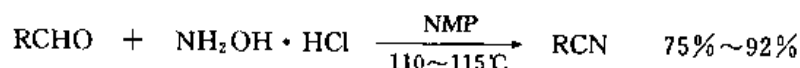


用2,3-二溴丙腈作脱水剂，也可以得到同样产率的苯甲腈^[4]。在有些情况下，中间体醛肟无需分离而直接转化成腈。

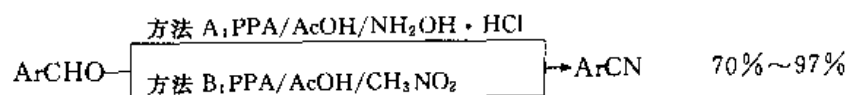
例一 以甲酸-二氧化硅作催化剂，芳醛或脂肪醛与盐酸羟胺在微波辐射下固相一步合成腈，此法还适用于含有一些活性官能团如双键、羟基的醛合成腈。对于糖醛，则产率很低(约5%)^[5]。



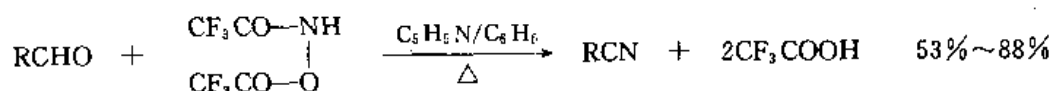
例二 N-甲基吡啶酮(NMP)也是一种有效的醛肟脱水试剂，它可使烷基、芳基和杂芳基醛与盐酸羟胺一步合成相应的腈，产率较好^[6]。



例三 在多聚磷酸 (PPA)-乙酸-羟胺/硝基甲烷均相体系中, 芳醛能顺利地转化为芳腈^[7]。

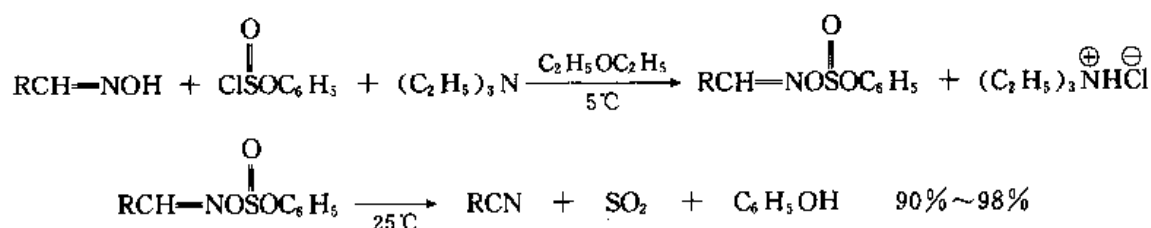


在吡啶存在下, 醛与 *O*, *N*-双(三氟乙酰基)羟胺一起加热反应, 亦可得到良好产率的腈^[8]。

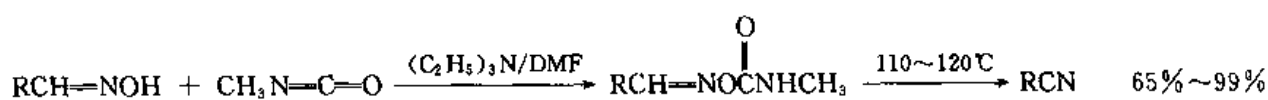


热分解醛肟的苯甲酸酯、甲酸酯或乙酸酯, 可以生成腈^[9]。而相应的亚硫酸酯在室温下甚不稳定, 易分解成腈。提供了由醛肟转化成腈的一个温和的合成法^[10]。

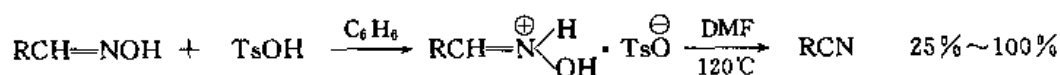
例一 将醛肟溶于含有三乙胺的无水醚中, 在 5℃, 慢慢加入氯代亚硫酸苯酯, 室温下继续搅拌过夜, 即得极好产率的腈^[10]。



例二 在少量三乙胺存在下, 醛肟与异氰酸甲酯反应, 首先形成肟的氨基甲酸酯, 将它热分解便得腈^[11]。

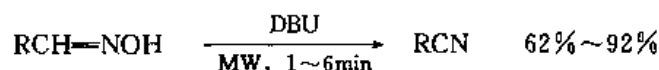


例三 热分解醛肟与对甲苯磺酸形成的盐亦是合成腈的一种实用方法^[12]。



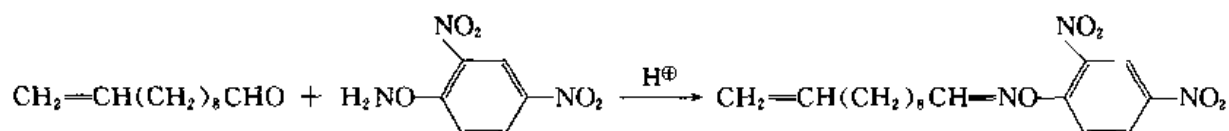
近年来, 温和而有效的新的醛肟脱水剂大量出现, 它们是: 三氯乙腈^[13]、氯化 *N,N*-二甲基二氯甲亚铵^[14]、三聚氯氰^[15]、*N,N*-二甲基硫代甲酰胺与碘甲烷^[16]、在三乙胺存在下, 四氯化碳与三苯基膦^[17]、四氯化钛与叔胺、二环己基碳化二亚胺^[18]、三氯甲磺酸酐^[19]、1,1,3,3,5,5-六氯-1,3,5-三磷代吡嗪^[20]、*N,N'*-碳酸双咪唑^[21], 还有三氯乙酰氯^[22]、二氯亚砷-苯并三氮唑^[23]、叔丁基二甲基氯化硅-咪唑^[24]和三氯三氟甲基苯磺酸铯^[25]等。

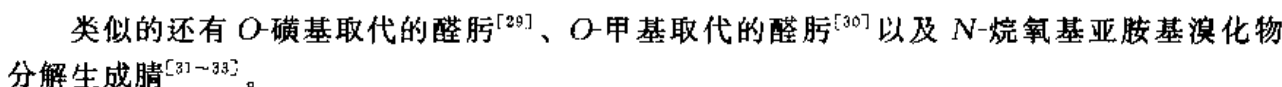
例一 利用微波辐射方法, 以硫酸-二氧化硅^[26]或 1,5-二氮杂二环 [5.4.0] -十一-5-烯 (DBU)^[27]为脱水剂, 固相合成腈, 既能使操作简化, 又能大大缩短反应时间。



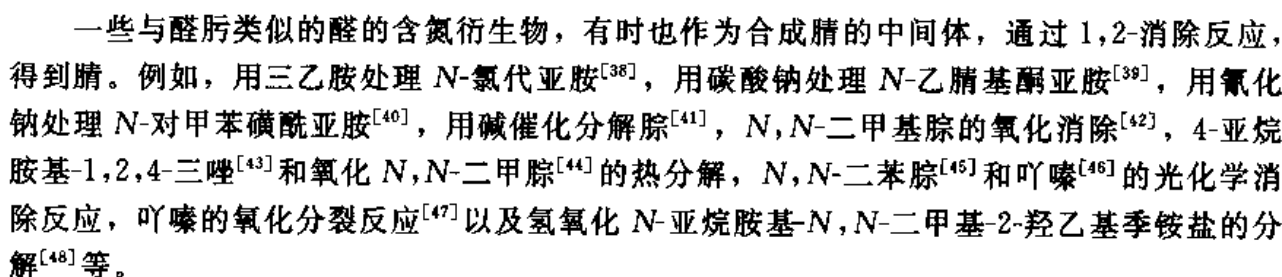
醛与 *O*-(2,4-二硝基苯基)羟胺形成的肟, 无需分离, 在碱的作用下, 可直接方便地得到腈^[28]。

例二 *O*-(2,4-二硝基苯基)羟胺溶于乙醇中温热, 加入 10-十一烯醛及几滴浓盐酸, 然后冷至室温, 加入三乙胺后再回流, 即可得到 10-十一烯腈^[28]。





例 EPIC^R、EPZG^R、EPZ10^R 是一类市售的环境催化剂，将它与高岭土配伍，在微波辐射下对于芳醛肟或芳杂醛肟的脱水非常有效^[37]。

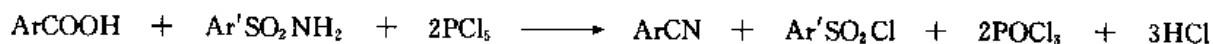


参 考 文 献

- 1 Browne M F, Shriner R L. *J. Org. Chem.* 1957, **22**: 1320
Clarke H T, Nagy S M. *Org. Syn.* 1955, Coll. Vol. **3**: 690
Buck J S, Ide W S. *ibid.* 1943, Coll. Vol. **2**: 622
Lehnert W. *Tetrahedron Lett.* 1971, 559
- 2 Doyle F P et al. *J. Chem. Soc.* 1956, 2853
- 3 Mukaiyama T, Hata T. *Bull. Chem. Soc. Japan.* 1961, **34**: 99
- 4 Mukaiyama T, Hata T. *ibid.* 1960, **33**: 1712
- 5 Hunt J H. *Chem. Ind.* 1961, 1873
Feng J C et al. *Syn. Commun.* 1998, **28**: 3765
- 6 Pomeroy J H, Craig C A. *J. Am. Chem. Soc.* 1959, **81**: 6340
- 7 Sampath Kumar H M et al. *Synthesis.* 1999, 586
- 8 Ganboa I, Palomo C. *Synth. Commun.* 1983, **13**: 999
- 9 Hill J H M, Schmookler L D. *J. Org. Chem.* 1967, **32**: 4025
Prokipeak J M, Forte P A. *Can. J. Chem.* 1971, **49**: 1321
Park D J et al. *Synth. Commun.* 1990, **20**: 2901
- 10 Krause J G, Shaikh S. *Synthesis.* 1975, 502
- 11 Albright A, Alexander M L. *Org. Prep. Proced. Ind.* 1972, **4**: 215
- 12 Antonowa A, Hauptmann S. *Z. Chem.* 1976, **16**: 17
- 13 Ho T L, Wong C M. *J. Org. Chem.* 1973, **38**: 2241
- 14 Kukhar V P, Pasternak V I. *Synthesis.* 1974, 563
- 15 Chakrabarti K, Hotten T M. *Chem. Commun.* 1972, 1226
- 16 Ho T L, Wong C M. *Synth. Commun.* 1975, **5**: 299
- 17 Appel R et al. *Chem. Ber.* 1971, **104**: 2025
Nyoung J et al. *Synth. Commun.* 1990, **20**: 2785
- 18 Ho T L. *ibid.* 1973, **3**: 101
Vowinkel E, Bartel J. *Chem. Ber.* 1974, **107**: 1221
- 19 Hendrickson J B et al. *Tetrahedron Lett.* 1976, 603
- 20 Rosini G et al. *J. Org. Chem.* 1973, **38**: 1060
- 21 Foley H G, Dalton D R. *Chem. Commun.* 1973, 628
- 22 Saraie T et al. *Tetrahedron Lett.* 1973, 2121
Mai K, Patil G. *Synthesis.* 1986, 1037
- 23 Chaudhari S S, Akamanchi K G. *Synth. Commun.* 1999, **29**: 1741
- 24 Ortiz-Marciales M et al. *ibid.* 1998, **28**: 2807
- 25 Iranpoor N, Zoyrizadeh B. *ibid.* 1999, **29**: 2747
- 26 Kumar H M S et al. *ibid.* 1997, **27**: 1327
- 27 Sabitha G, Syamala M. *ibid.* 1998, **28**: 4577
- 28 Miller M J, Loudon G M. *J. Org. Chem.* 1975, **40**: 126
- 29 Streith J, Fizet C. *Helv. Chim. Acta* 1976, **59**: 2786
- 30 Hsung R P et al. *J. Org. Chem.* 1999, **64**: 8736
- 31 Sakamoto T et al. *Synthesis.* 1991, 750
- 32 Kikugawa Y et al. *Synth. Commun.* 1993, **23**: 1061
- 33 Seo M H et al. *ibid.* 1994, **24**: 1433
- 34 Meshram H M. *Synthesis.* 1992, 93
- 35 Delgado F et al. *Synth. Commun.* 1992, **22**: 2125

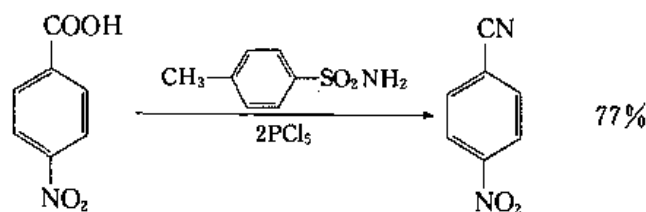
- 36 Bandgar B P et al. *ibid.* 1995, **25**: 2993
- 37 Bandgar B P et al. *ibid.* 1999, **29**: 3409
- 38 Poziomek E J et al. *J. Org. Chem.* 1960, **25**: 2135
- 39 Selva M et al. *Synth. Commun.* 1999, **29**: 1561
- 40 Glass R S, Hoy C. *Tetrahedron Lett.* 1976, 1781
- 41 Smith R F, Walker L E. *J. Org. Chem.* 1962, **27**: 4372
Moore J S, Stupp S L. *ibid.* 1990, **55**: 3374
Chang S J. *Synth. Commun.* 1982, **12**: 673
Kokel B et al. *Synthesis*. 1985, 201
Kamal A et al. *Synth. Commun.* 1998, **28**: 4507
- 42 Said S B et al. *Synthesis*. 1989, 223
Mino T, Yamashita M. *J. Org. Chem.* 1996, **61**: 1159
- 43 Becker H G O, Timpe H J. *Z. Chem.* 1964, **4**: 304
- 44 Smith R F et al. *J. Org. Chem.* 1966, **31**: 4100
- 45 Binkley R W. *Tetrahedron Lett.* 1970, 2085
- 46 Hodgkins J E, King J A. *J. Am. Chem. Soc.* 1963, **85**: 2679
Binkley R W. *J. Org. Chem.* 1969, **34**: 2311, 3218
- 47 Klingsberg E. *ibid.* 1960, **25**: 572
Williams W M, Dolbier W R. *ibid.* 1969, **34**: 155
Mobbs D B, Suschitzky H. *Tetrahedron Lett.* 1971, 361
- 48 Ikeda I et al. *Synthesis*. 1978, 301

12.2.3 法 酸与磺酰胺、五氯化磷作用



芳香酸与磺酰胺、五氯化磷作用，直接转化成腈。用本法合成许多芳腈，产率为63%~79%^[1]。有时，用磺酸代替五氯化磷，也能获得同样的结果^[2]。

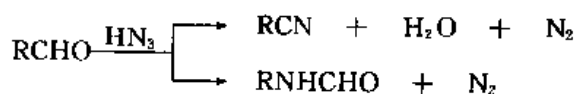
例 对硝基苯甲酸与对甲苯磺酰胺、五氯化磷作用，生成对硝基苯甲腈^[1]。



参 考 文 献

- 1 Miller C S. *Org. Syn.* 1955, Coll. Vol. 3: 646
- 2 Oxley P et al. *J. Chem. Soc.* 1946, 763

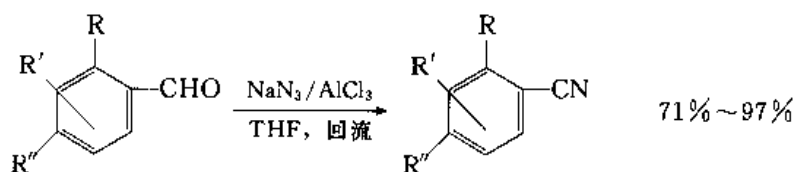
12.2.4 法 醛与叠氮酸作用



醛与叠氮酸作用，生成腈与N-烃基甲酰胺^[1]。在强无机酸存在下，反应主要产物是腈。乙醛、苯甲醛、间硝基苯甲醛、香草醛等化合物转化成相应的腈的产率为64%~83%^[1,2]。通常的操作手续是在冷的情况下，将酸慢慢加至叠氮化钠与醛的混合物中即可^[3]。

富电子基取代的小位阻芳醛在三氯化铝催化下与叠氮化钠一步反应，可以得到较好产率

的芳腈^[4]。此法较叠氮酸法有试剂易得、操作简便、毒性低、产率高等优点。



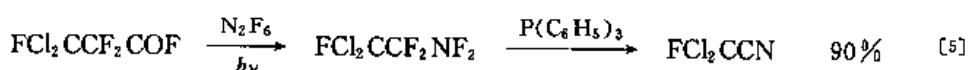
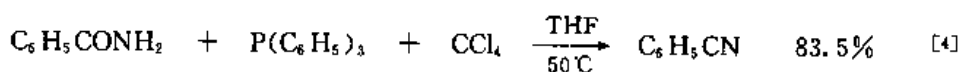
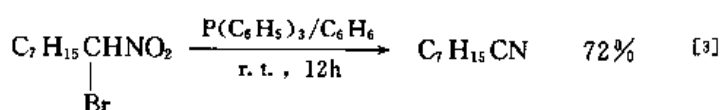
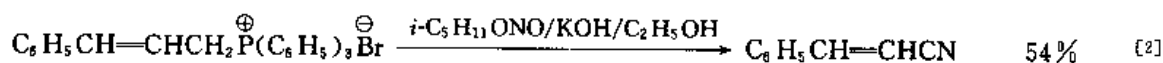
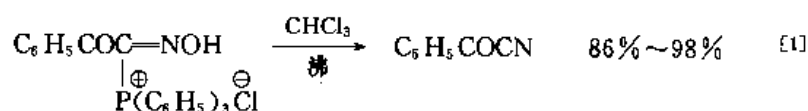
参 考 文 献

- 1 Wolff H. *Org. Reactions*. 1946, Vol. 3: 307, 335
- 2 Schurerch C. *J. Am. Chem. Soc.* 1948, **70**: 2293
- 3 Smith P A S et al. *ibid.* 1954, **76**: 4564
Smith P A S, Yu T Y. *J. Org. Chem.* 1952, **17**: 1281
- 4 Suzuki H, Nakaya C. *Synthesis*. 1992, 641

12.2.5 法 磷盐的分解

腈的合成可以通过一些磷盐的分裂。

例 典型反应如下：

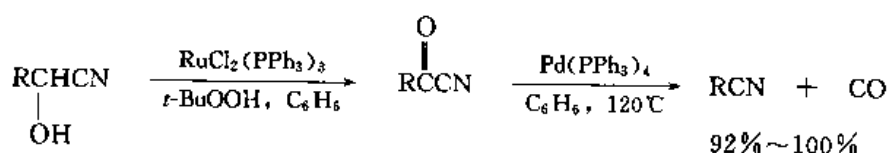


参 考 文 献

- 1 Akiba K et al. *Bull. Chem. Soc. Japan*. 1967, **40**: 2983
- 2 Matsui M, Yabuta G. *Agri. Biol. Chem. (Tokyo)*. 1968, **32**: 1044
- 3 Trippett S, Walker D M. *J. Chem. Soc.* 1960, 2976
- 4 Yamato E, Sugawara S. *Tetrahedron Lett.* 1970, 4383
Appel R et al. *Chem. Ber.* 1971, **104**: 1030
- 5 Mitsh R A, Neuvar E W. *J. Org. Chem.* 1968, **33**: 3675

12.2.6 法 羰基的反插入反应

制备 α -羟基腈的方法很多(参见12.4.2法)。 α -羟基腈经适当氧化剂氧化则可得酰基腈。酰基腈在四(三苯基磷)钯的催化下,于120℃加热,进行羰基的反插入反应,可得到少一个碳原子的腈,产率极高^[1]。



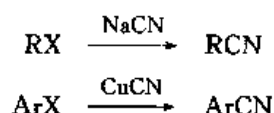
参 考 文 献

- 1 Murahashi S I, Naito T. *J. Org. Chem.* 1986, **51**: 898

12.3 取代反应

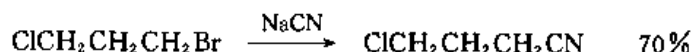
卤代烃、硫酸酯或磺酸酯与金属氰化物作用,是合成腈常用的方法(12.3.1法、12.3.2法)。磺酸钠与氰化钠共融(12.3.3法)以及重氮盐与金属氰化物作用(12.3.5法)是合成芳香腈的方法,由于前者产率一般较低,所以其应用不如后者普遍。季铵盐及叔胺与氰化钠作用(12.3.4法)仅适用于一些特殊的场合。烃的直接氰化可以得到腈,通常,芳烃的氰化(12.3.6法)比脂肪烃的氰化(12.3.7法)来得重要些。利用羧基与氰基的交换反应,可直接将羧酸转化成腈(12.3.8法)。三烷基硼烷与重氮乙腈的反应,提供了由烯烃转化成增加2个碳原子的腈的合成法(12.3.9法)。在某些催化体系中由醇制备腈可以避免醇经一般亲核取代途径制备腈中的消除副反应(12.3.10法)。格氏试剂与氰基正离子的反应是一种合成腈的新方法(12.3.11法)。

12.3.1 法 卤代烃与金属氰化物作用



卤代烃与金属氰化物作用是合成腈常用的方法。通常,脂肪族卤代烷比芳香族卤代烃容易进行反应。在脂肪族卤代烷中,伯卤代烷生成腈的产率最好;仲卤代烷次之;而叔卤代烷易于发生消除卤化氢的副反应,以至腈的产率很低,甚至没有腈生成。在反应中,卤化物的活泼性是一I>—Br>—Cl。

例 1-氯-3-溴丙烷与氰化钠反应,可以选择性地生成 ω -氯代丁腈^[1]。



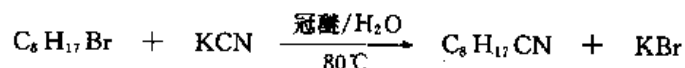
氰化钠是最常用的金属氰化物。有时,也采用氰化钾^[2]、氰化亚铜^[3]及氰型阴离子交换树脂^[4]。

卤代烃与金属氰化合物作用生成腈的同时,伴随少量的异腈生成。通常将粗产品与50%硫酸温热^[5]或用冷的浓盐酸处理^[6],即可除去异腈。

卤代烃与金属氰化合物的反应常在乙醇中进行,但是反应是缓慢的。有时,高沸点溶剂如乙二醇^[7]、二甲基甲酰胺^[8]、四氢糠醇^[9]可以促进反应。然而,在这些溶剂中,仲卤代烷生成腈的产率往往是低的。二甲基甲酰胺是个较优的溶剂^[10],在其中,伯卤代烷与氰化钠能迅速反应,生成极好产率的腈,而仲卤代烷,如2-氯丁烷、氯代环戊烷等,在反应3h后,也能得到中等产率(65%~70%)的腈。

采用相转移催化反应,使卤代烃与氰化钠(钾)的反应在水溶液中迅速进行^[11]。

例 1-溴辛烷与氰化钾水溶液在冠醚催化下反应,80℃,经4h,则生成97%的壬腈^[11]。



若采用聚合物支持的相转移催化剂,则操作手续更为简便^[12]。而采用固相合成技术,则可避免使用相转移催化剂^[12]。

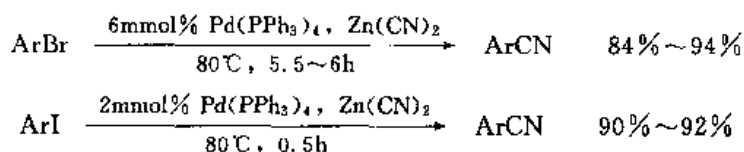
氯化苄基易与氰化钠作用,生成相应的腈。当醇作为溶剂时,有时发生一定程度的醇解

副反应。若用丙酮^[13]、乙腈、苯乙腈、二甲基亚砜作为溶剂，则可防止醇解副反应。

芳环上带有强吸电子基的苄卤与氰化钠作用时，若用强酸（如三氟乙酸或硫酸）作催化剂，在二甲基亚砜溶剂中能以较好的产率得到相应的苄腈^[14]。

芳卤转化为腈一般采用氰化亚铜作试剂，吡啶^[15]、喹啉、二甲基甲酰胺^[16]、N-甲基吡咯烷酮^[17]作溶剂，于150~260℃反应。

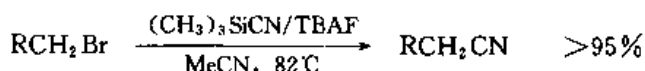
例 若用过量的四（三苯基膦）钯作催化剂，在氮气保护下，芳卤可与氰化锌在二甲基甲酰胺溶剂中顺利反应，以良好的产率生成芳腈^[18]。



双（三苯基膦）镍也是一种芳卤氰化的优良催化剂^[19]。

近年来，氰基三甲基硅烷^[20]作为一种新型的低毒性氰基化试剂被广泛应用。例如，在四氯化锡^[21]、三溴化铝^[22]、四氯化钛^[23]催化下，苄卤或叔卤与氰基三甲基硅烷反应，经S_N1历程，以较高产率转化为腈。而在季铵盐催化下，氰基三甲基硅烷与卤代烃的取代反应则以S_N2历程为主，使伯卤以大于95%的产率生成腈，大多数仲卤也能以中等到较好的产率生成相应的腈^[24]。

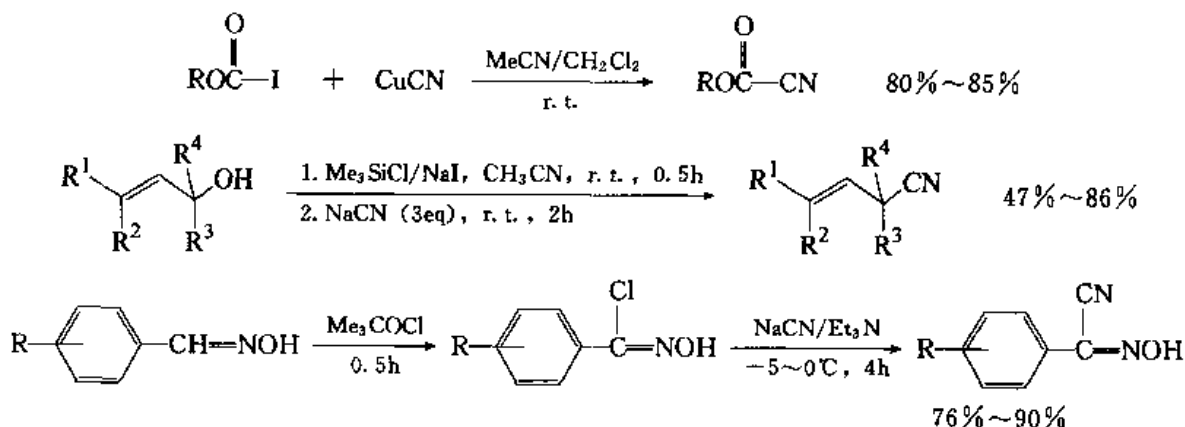
例 脂肪腈的合成^[24]。



以四（三苯基膦）钯为催化剂，芳基碘化物与氰基三甲基硅烷反应，以53%~89%的产率转化为腈^[25]。

其他类似的反应有：碘甲酸酯在氰化亚铜作用下的氰基化^[26]、氢碘酸诱导烯丙醇制备腈^[27]及由醛肟一锅法制备α-羟亚胺基乙腈^[28]等。

例 典型反应如下：

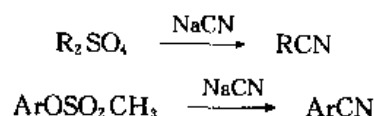


参 考 文 献

- 1 Allen F H. *Org. Syn.* 1941, Coll. Vol. 1; 156
- 2 Smith C W, Snyder H R. *ibid.* 1955, Coll. Vol. , 3; 852
- 3 Supniewski J V, Salzberg P L. *ibid.* 1941, Coll. Vol. , 1; 46
- 4 Gordon M et al. *J. Org. Chem.* 1963, 28; 698
- 5 Adams R, Thal A F. *Org. Syn.* 1941, Coll. Vol. , 1; 107
- 6 Jeffery, Vogel. *J. Chem. Soc.* 1948, 674

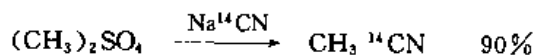
- 7 Lewis R N, Susi P V. *J. Am. Chem. Soc.* 1952, **74**; 840
- 8 Copelin H B. US Patent. 1955. August 9, 2715137; CA. 1956, **50**; 7126
- 9 Rogers A O. US Patent. 1947. Feb. 4, 2415261; CA. 1947, **41**; 3199
- 10 Friedman L, Shechter H. *J. Org. Chem.* 1960, **25**; 877
Smiley R A, Arnold C. *ibid.* 1960, **25**; 257
- 11 Cinquini M. *Synthesis*. 1976, 516
Tundo P. *ibid.* 1978, 315
- 12 Bram G et al. *Synth. Commun.* 1980, **10**; 279
- 13 Rorig K et al. *Org. Syn.* 1963, Coll. Vol. **4**; 576
- 14 Kalir A, Mualem R. *Synthesis*. 1987, 514
- 15 Newman M S. *Org. Syn.* 1955, Coll. Vol. **3**; 631
- 16 Friedman L, Shechter H. *Synthesis*. 1961, **26**; 2522
- 17 Newman M S, Boden H. *ibid.* 1961, **26**; 2525
- 18 Tschaen D M et al. *Synth. Commun.* 1994, **24**; 887
- 19 van Soolingen J et al. *ibid.* 1990, **20**; 3153
- 20 Cossy J et al. *Synthesis*. 1995, 1368
- 21 Reetz M T et al. *Tetrahedron*. 1983, **39**; 961
- 22 Olah G A et al. *Synthesis*. 1985, 1140
- 23 Zieger H E, Wo S. *J. Org. Chem.* 1994, **59**; 3838
- 24 Soli E D et al. *ibid.* 1999, **64**; 3171
- 25 Chatani N, Hanafusa T. *ibid.* 1986, **51**; 4714
- 26 Hoffmann H M R, Iranshahi L. *ibid.* 1984, **49**; 1174
- 27 Kanai T et al. *ibid.* 1990, **55**; 3274
- 28 Ma J A et al. *Synth. Commun.* 1999, **29**; 3863

12.3.2 法 硫酸酯或磷酸酯与金属氰化物作用

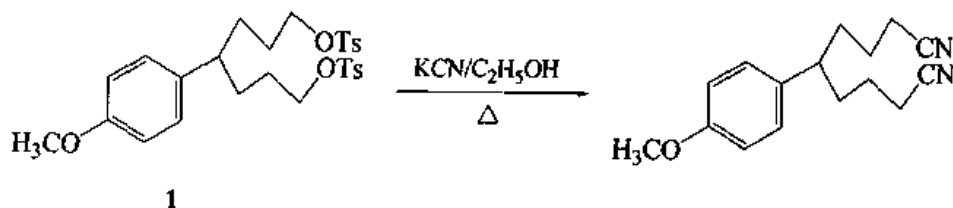


低级脂肪族脲可以由硫酸酯与氰化钠（或氰化钾）反应制得。磺酸酯亦作为由醇制备脲的中间体。最常用的磺酸酯是甲磺酸酯和对甲基苯磺酸酯。在这些合成中，甲醇^[1]、乙醇^[2,7]、二甲基甲酰胺^[3]、*N*-甲基-2-吡咯烷酮^[4]、二甲基亚砷^[5]是常用的溶剂。特别是后面三种非质子极性溶剂，对上述反应尤为有利，脲的产率常常在80%以上。

例一 ^{14}C 标记乙腈的合成^[6]。



例二 对甲苯磺酸(1)与氟化钾在95%乙醇中回流,即转化成相应的腈^[7]。



参 考 文 献

- 1 Grewe R, Pachaly H. *Chem. Ber.* 1954, **87**: 46

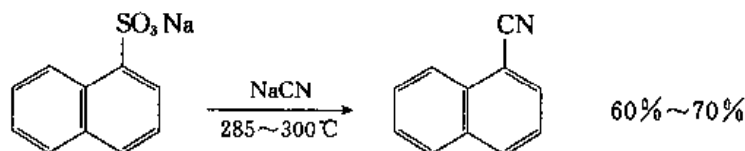
- 2 Grewe R, Nolte E. *Ann.* 1952, **575**, 1
- 3 Newman M S, Otsuka S. *J. Org. Chem.* 1958, **23**, 797
- 4 Henbest H B, Jackson W R. *J. Chem. Soc.* 1962, 954
- 5 Bloomfield J J, Fennessey P V. *Tetrahedron Lett.* 1964, 2273
- 6 Brown E V et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1951, **73**, 3735
- 7 Allinger N L et al. *J. Org. Chem.* 1971, **36**, 1360

12.3.3 法 磺酸钠与氰化钠共融



与苯磺酸盐的碱熔制苯酚类似, 芳香族磺酸盐与氰化钠共融, 可以生成相应的芳香族腈^[1]。用本合成法制备芳腈, 产率常常是比较低的。若苯环上还有其他取代基存在时, 有时会发生这些取代基重排或被氰基取代的副反应。不过, 本合成用于萘系磺酸盐^[2]、吡啶磺酸盐^[3], 还可以得到较为满意的结果。

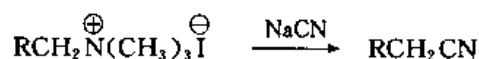
例 等摩尔的 α -萘磺酸钠和氰化钠充分混合, 置于铁的容器中, 然后强热至 285~300℃, 可得 60%~70% α -萘甲腈^[2]。



参 考 文 献

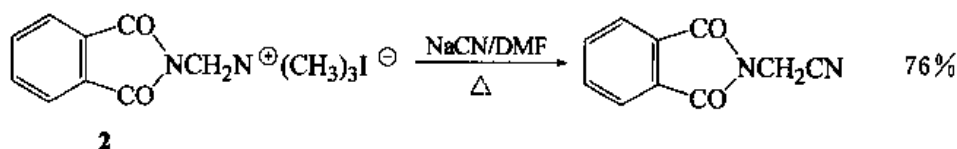
- 1 Suter C. M. *The Organic Chemistry of Sulfur*. John Wiley and Sons. New York. 1944, P. 488
- 2 Whitmore F C, Fox A L. *J. Am. Chem. Soc.* 1929, **51**, 3363
- 3 McElvain S M, Goese M A. *ibid.* 1943, **65**, 2233
- Webb J L, Corwin A H. *ibid.* 1944, **66**, 1456

12.3.4 法 季铵盐或某些叔胺与氰化钠作用

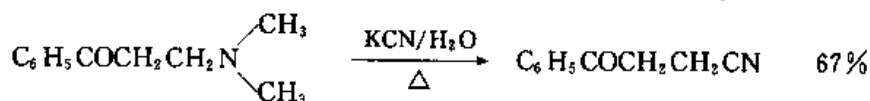


季铵盐与氰化钠(或氰化钾)反应, 可以生成腈^[1]。上述反应可以在水中、含水醇中^[2]或二甲基甲酰胺^[3]中进行。某些叔胺, 如 β -二烷基氨基乙基芳基酮(它们易由 Mannich 反应制得)与氰化物能发生类似的反应, 生成相应的 β -氰乙基芳基酮^[1]。

例一 N -二甲氨基甲基邻苯二甲酰亚胺与碘甲烷生成的季铵盐(2), 与氰化钠在二甲基甲酰胺中一起加热反应, 直至三甲胺完全赶出, 可得 N -氰甲基邻苯二甲酰亚胺^[3]。



例二 β -二甲氨基苯丙酮与氰化钾、沸水一起回流反应, 生成 β -苯甲酰丙腈^[1]。



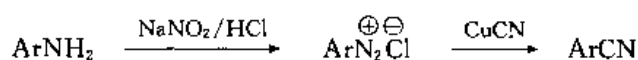
参 考 文 献

- 1 Knott E B. *J. Chem. Soc.* 1947, 1190

2 Geissman T A, Armen A. *J. Am. Chem. Soc.* 1952, **74**: 3916

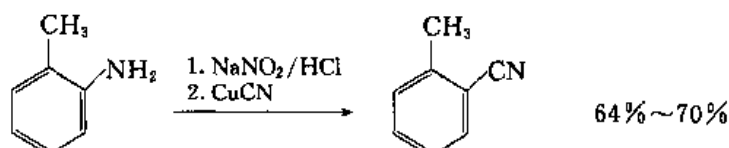
3 Hellman H. *Chem. Ber.* 1954, **87**: 1690

12.3.5 法 重氮盐与金属氰化物作用 (Sandmeyer 反应)



与重氮盐的 Sandmeyer 反应制芳香族卤化物 (见 4.2.10 法) 类似, 重氮盐与金属氰化物作用, 氰基取代重氮基, 生成相应的芳腈。

例 由邻甲基苯胺经重氮化与氰化亚铜作用后, 生成邻氰基甲苯^[1]。

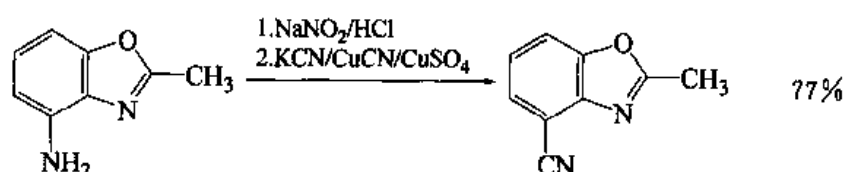


为避免剧毒的氰化氢气体产生, 重氮盐用氰化亚铜处理前, 必须先行中和。

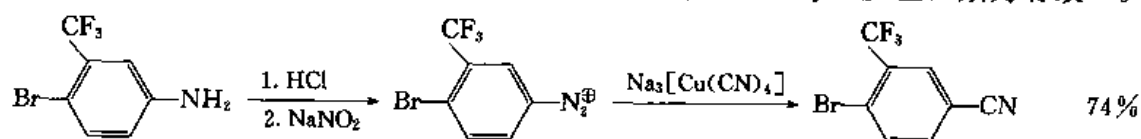
在有些反应中, 用氰化镍代替氰化亚铜, 可得到较好的反应产率。如 α -萘甲腈的合成^[2]。

用本合成法制备芳腈时, 苯环上存在的其他取代基 (如羟基、烷氧基、酰基、羧基、硝基、卤素等) 并不受到影响。

例一 由 2-甲基-4-氨基苯并噻唑合成 2-甲基-4-氰基苯并噻唑^[3]。



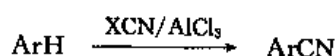
例二 以铜-氰基络合物 $\text{Na}_3[\text{Cu}(\text{CN})_4]$ 、 $\text{K}_3[\text{Cu}(\text{CN})_4]$ 和 $\text{K}_2[\text{Cu}(\text{CN})_4 \cdot \text{NH}_3]$ 作为氰基化试剂, 应用于芳环上带有强吸电子基的卤化物的 Sandmeyer 反应, 颇为有效^[4]。



参 考 文 献

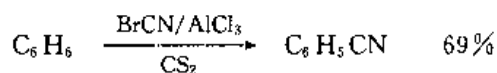
- 1 Clarke H T, Read R R. *Org. Syn.* 1941, Coll. Vol. **1**: 514
- 2 Rupe H, Brentano W. *Helv. Chem. Acta.* 1936, **19**: 581
McRae J A. *J. Am. Chem. Soc.* 1930, **52**: 4550
- 3 Sannie C, Lapin H. *Bull. Soc. Chim. France.* 1952, 369
- 4 Yonezawa N et al. *Synth. Commun.* 1996, **26**: 1575

12.3.6 法 芳烃的氰化

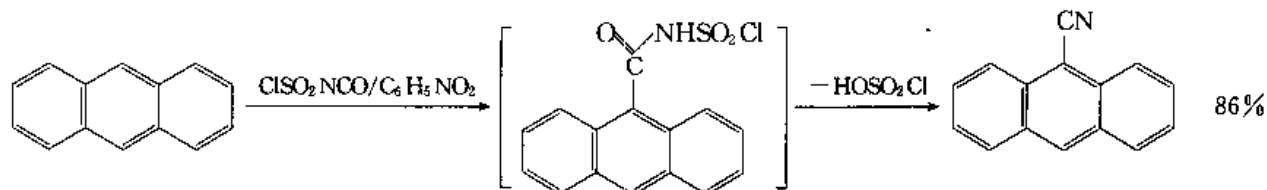


在苯环上直接引入一个氰基, 可以采用多种方法。在三氯化铝催化下, 用卤化氰作亲电试剂, 对苯环进行亲电取代反应, 可以得到相应的芳腈。苯、甲苯、萘、蒽、茈、酚醚等化合物均能顺利地进行此反应^[1]。芳甲腈醚是一种活性的氰基化试剂, 在三氯化铝催化下也能使芳烃氰基化^[2]。

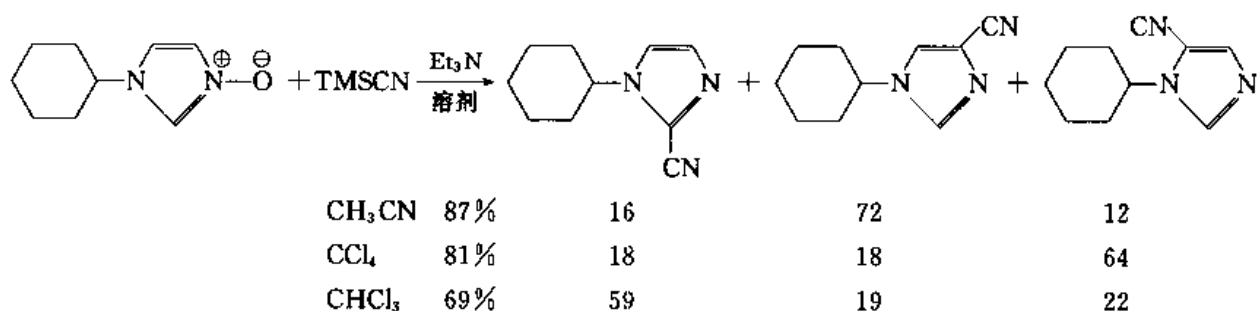
例一 在二硫化碳中, 于三氯化铝存在下, 苯与溴化氰反应生成苯甲腈^[1]。



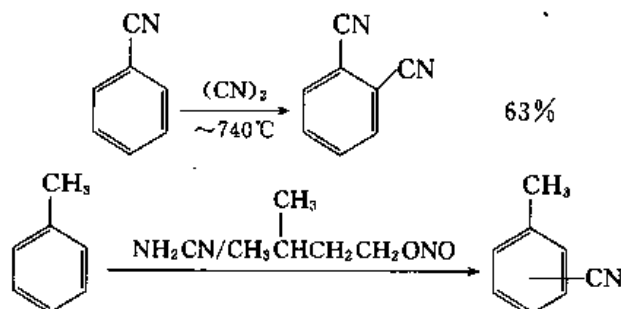
例二 采用 $\text{ClSO}_2\text{N}=\text{C}=\text{O}$ ，可使芳烃转化成相应的腈^[3]。



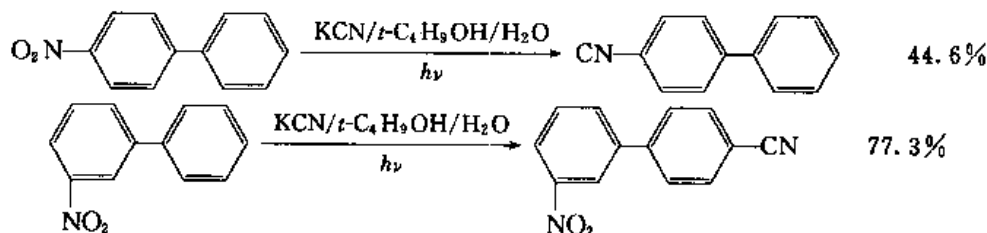
例三 作为氰基化试剂，氰化三甲基硅与咪唑 *N*-氧化物可在不同溶剂条件下进行选择性的氰基化反应^[4]。



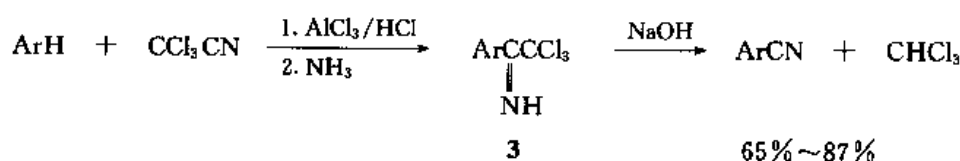
例四 在高温下，芳烃与氰化亚铜^[5]或氰^[6]生成相应芳腈的反应，以及在芳烃存在下氰胺与亚硝酸异戊酯作用，生成芳腈的反应^[7]，亦按游离基反应历程进行。



例五 一系列硝基联苯衍生物与氰化钾，在叔丁醇及水中进行光化学反应，则芳环上的硝基或氢被氰基所取代，生成相应的腈^[8]。

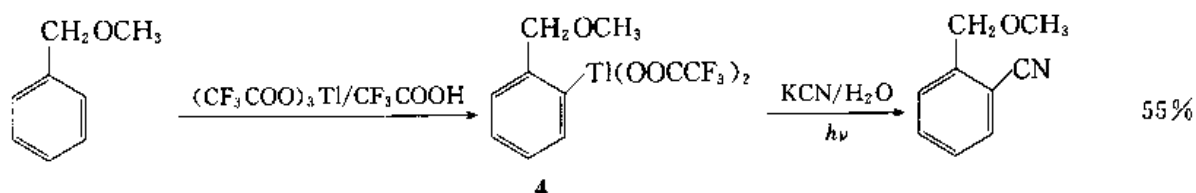


例六 在苯环上引入氰基还可以用间接的方法。如在三氯化铝作用下，芳烃与三氯乙腈反应，然后用氨处理，则生成三氯甲基酮亚胺 (3)，最后在干燥的粉末状氢氧化钠作用下发生降解，生成良好产率的腈^[9]。

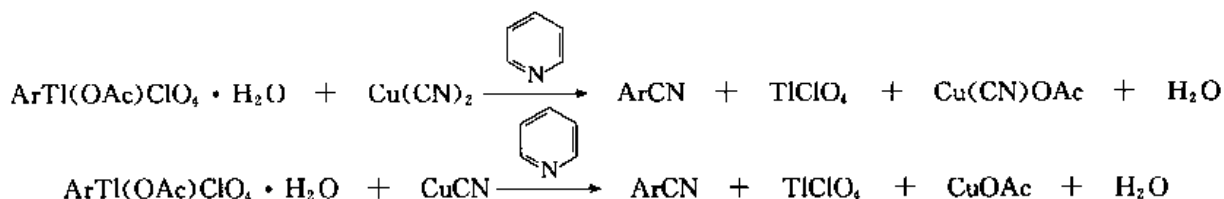


在苯环上引入氰基的另一个间接的方法是利用芳基铯盐与氰化钾的光化学反应^[10]。

例 苊甲醚在三氟乙酸存在下，用三氟乙酸铯处理，则形成芳基铯盐 (4)，(4) 在过量氰化钾的水溶液中进行光化学反应，则生成邻氰基苊甲醚。

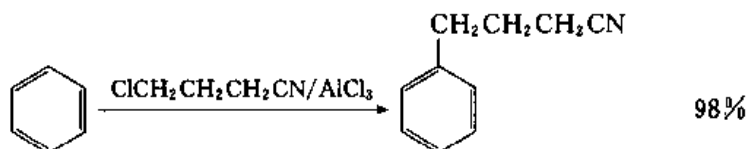


许多芳基铊盐在吡啶或乙腈中，与氰化铜或氰化亚铜在没有光辐射的条件下进行反应，生成芳腈^[11]。



卤代脂肪腈与芳烃进行 Friedel-Crafts 反应，则可以得到腈基连在苯环侧链上的衍生物。

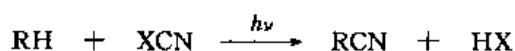
例 4-氯丁腈溶于苯中，在低于室温下加入三氯化铝，然后回流反应，则得 ω -苯基丁腈^[12]。



参 考 文 献

- 1 Karrer P, Zeller E. *Helv. Chim. Acta*. 1919, **2**: 482
Karrer P et al. *ibid.* 1920, **3**: 261
- 2 Buttke K et al. *Synth. Commun.* 1992, **22**: 2237
- 3 Ger. Patent. 1968. Feb 1, 1259893; CA. 1968, **68**: 6557
- 4 Alcázar J et al. *J. Org. Chem.* 1996, **61**: 6971
- 5 U. S. Patent. 1957. Feb 5, 2780637; CA. 1957, **51**: 13922
- 6 Janz G J. *J. Am. Chem. Soc.* 1952, **74**: 4529
- 7 Ebersson L et al. *Acta. Chem. Scand.* 1972, **26**: 3870
- 8 Vink J A J et al. *Tetrahedron*. 1972, **28**: 5081
- 9 Houben J, Fischer W. *J. Prakt. Chem.* 1929, **2**: 123, 313
- 10 Taylor E C et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, **92**: 3520
- 11 Uemura S et al. *Tetrahedron*. 1972, **28**: 3025
- 12 Butler D E. *Tetrahedron Lett.* 1972, 1929

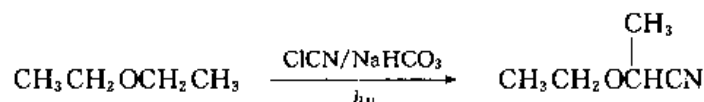
12.3.7 法 脂肪烃的氰化



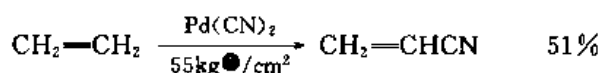
脂肪烃与卤化氰在紫外光照射下，发生腈基取代氢的反应，生成相应的脂肪腈。反应产率虽低，但转化率较好。除了腈基优先取代叔氢外，腈基对其他位置上氢的取代选择性甚差。如庚烷与氯化氰反应，至少生成四种辛腈的混合物。所以，本法除在一些个别场合下，很少用于腈的合成^[1]。

例一 在乙醚中，氧原子邻近的碳氢键比较容易发生取代。因此，在紫外光照射下，乙

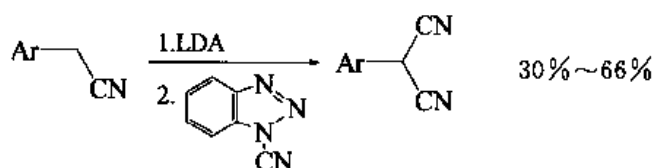
醚与氯化氰反应, 生成 α -乙氧基丙腈^[2]。



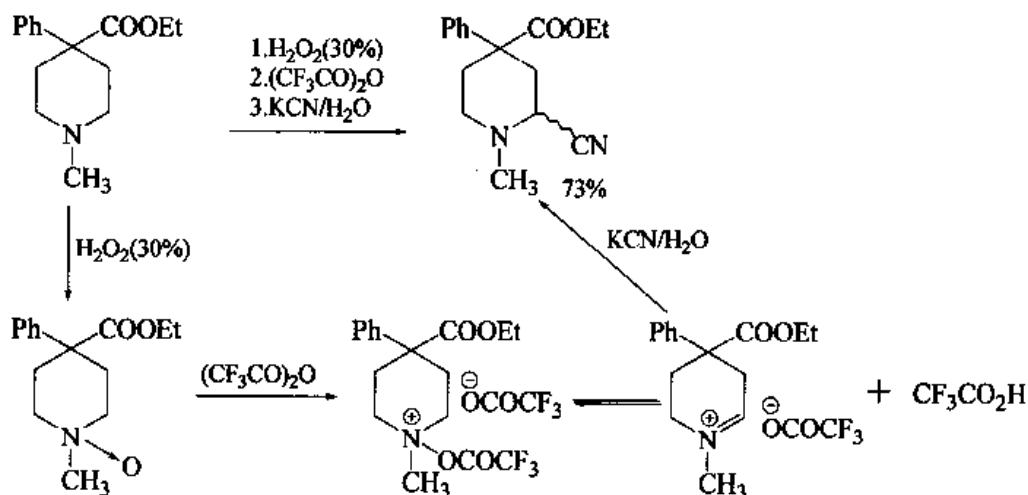
例二 乙烯与氰化钾在压力下进行反应, 生成丙烯腈^[3]。可是, 乙烯的同系物与氰化钾反应的产率是低的。



例三 1-氰基苯并三氮唑可与碳负离子发生碳的氰基化反应, 提供了烃的氰化的又一条途径^[4]。



例四 叔胺的 α -氰基化, 首先是在 30% 过氧化氢-甲醇溶液中生成 *N*-氧化物, 然后由三氟乙酸酐酯化氮氧化物而形成中间体, 此中间体迅速重排成亚胺离子, 最后在过量氰化钾水溶液中则生成 α -氰基化产物, 三步反应一锅完成, 无需分离中间体^[5]。



参 考 文 献

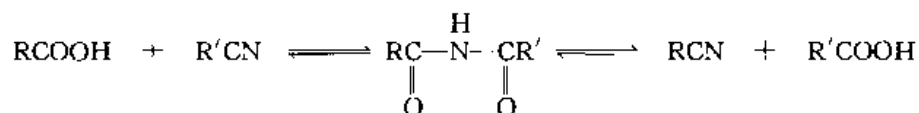
- 1 Schonberg A. *Prep. Org. Photochem.* New York. Springer Verlag, 1968. 260
- 2 Muller E, Huber H. *Chem. Ber.* 1963, **96**, 2319
- 3 Odaira Y et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1966, **88**, 4105
- 4 Hughes T V et al. *J. Org. Chem.* 1998, **63**, 401
- 5 Groutas W C et al. *Synth. Commun.* 1980, **10**, 495

12.3.8 法 羧基被氰基取代



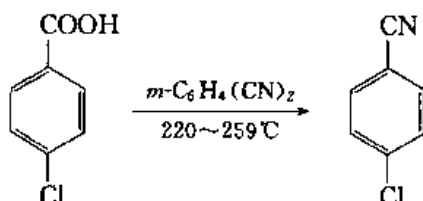
从羧酸转化成腈, 最常用的方法是通过酰胺的失水 (见 12.2.1 法)。但是, 有时利用羧基与氰基的交换反应, 可直接将羧酸转化成相应的腈。羧基与氰基的交换反应是一个平衡反

应，酰亚胺大概是反应的中间体。



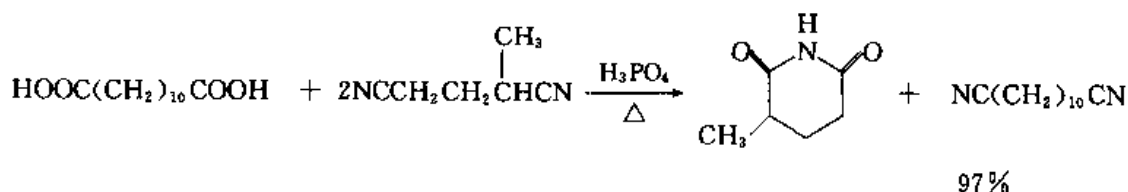
通常，采用一个高沸点的腈与酸反应，从反应体系中不断蒸出生成的沸点较低的腈，破坏平衡，使反应趋于完全^[1]。反应体系中，有时加入少量硫酸、磷酸、磺酸，能加速反应的进行^[2]。

例 将间苯二甲腈与对氯苯甲酸的混合物加热至 220℃，并慢慢将反应物蒸馏至最后温度达 259℃ 止，收集到对氯苯甲腈粗品，产率为 93%^[1]。



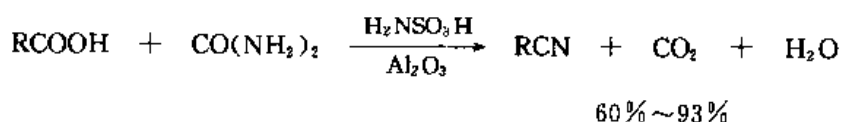
若采用一个合适的二腈（如丁二腈、戊二腈）与酸反应，由于二腈分子中的一个腈基与羧基交换后，它随即发生分子内的闭环，形成酰亚胺，这样也破坏了平衡，使反应趋于完全，生成较好产率的二腈^[3]。

例一 十二碳二羧酸与 α-甲基戊二腈在少量磷酸存在下回流，即得高产率的相应的腈^[3]。



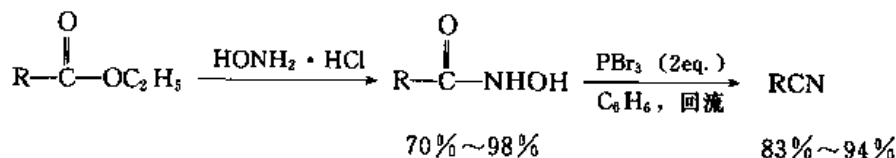
羧酸还可以与酰胺类化合物作用得到腈^[4]，其中间过程与羧酸被腈基取代相似。

例二 羧酸与尿素在氨基磺酸存在下，微波辐射固相合成相应的腈，产率较为可观^[4]。

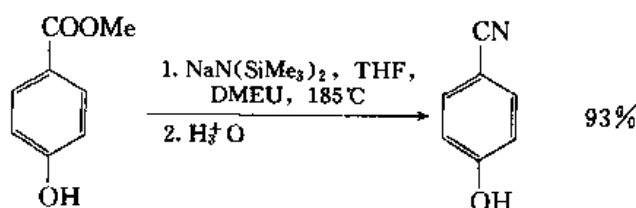


羧酸酯^[5,6]也可以与适当试剂通过加成-消除历程得到腈。

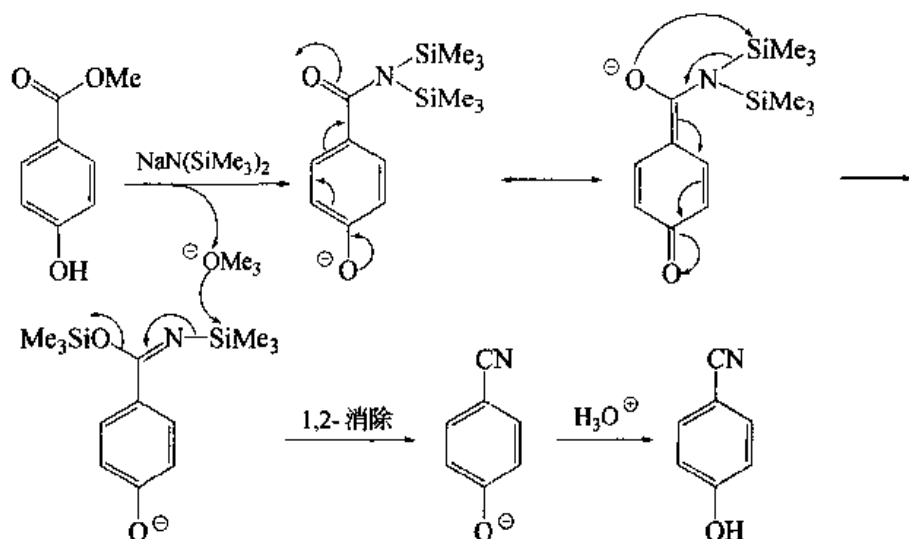
例三 羧酸酯与盐酸羟胺形成酰基羟胺，在三溴化磷存在下，经消除得到相应的腈^[5]。



例四 芳甲酸酯与双（三甲基硅基）氨基钠在 1,3-二甲基咪唑啉-3-酮（DMEU）存在下，一步合成相应的芳腈，以对羟基苯甲酸甲酯为例，产率为 93%^[6]。



反应历程为：

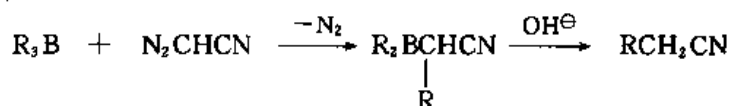


参 考 文 献

- 1 Toland W G, Lferstandig L. *J. Org. Chem.* 1958, **23**, 1350
- 2 Turner L. *J. Chem. Soc.* 1956, 1686
- 3 Klein D A. *J. Org. Chem.* 1971, **36**, 3050
- 4 Feng J et al. *Synth. Commun.* 1996, **26**, 4545
- 5 Liguori A et al. *Synthesis*. 1987, 168
- 6 Hwu J R et al. *ibid.* 1998, 329

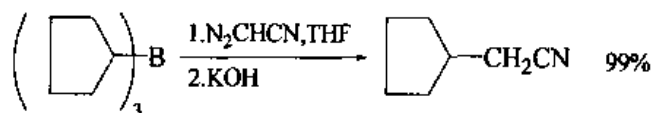
12.3.9 法 三烷基硼烷与重氮乙腈反应

三烷基硼烷与重氮乙腈极易反应，生成物在碱作用下发生硼—碳键的分裂，生成腈。



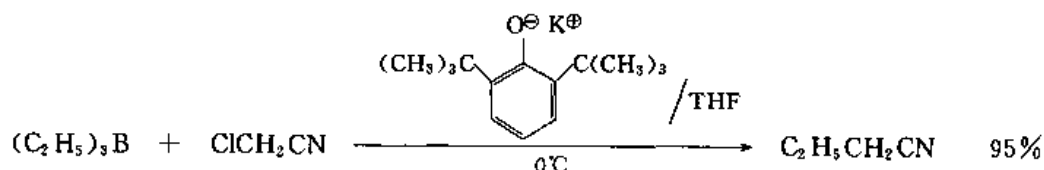
整个过程可以看成由烯合成增加 2 个碳原子的腈。对于末端烯烃及环戊烯形成的硼烷，生成腈的产率极佳 (93%~100%)^[1]。

例 在冰冷的三环戊基硼烷的四氢呋喃溶液中，加入重氮乙腈，室温下反应 2h，然后加入氢氧化钾溶液，即可得到 99% 环戊基乙腈^[1]。

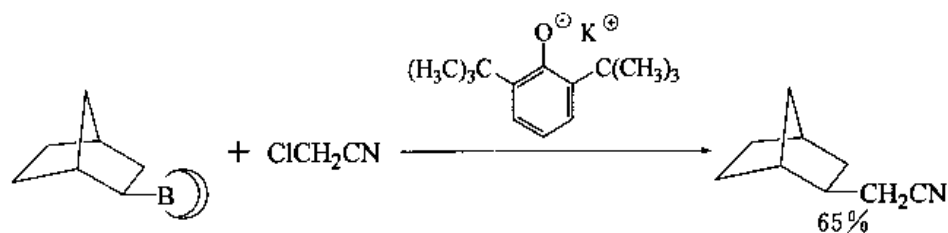


三烷基硼烷在 2,6-二叔丁酚钾的作用下，与氯代乙腈反应，提供了又一条满意的合成腈的方法^[2]。

例一 由三乙基硼烷合成丁腈^[2]。



例二 在上述反应中仅一个烷基被利用，若用 B-烷基-9-硼双环 [3.3.1] -壬烷，则可避免这一缺陷。

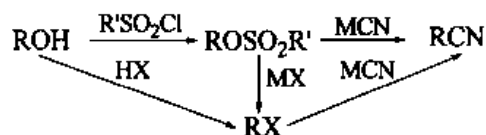


参 考 文 献

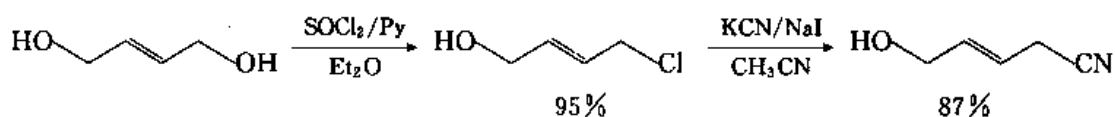
- 1 Hooz J, Linke S. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, **90**: 6891
- 2 Brown H C et al. *ibid.* 1969, **91**: 6854

12.3.10 法 醇羟基被氰基取代

由醇制备腈的经典方法是先形成磺酸酯或卤代烃,再由氰基取代磺酸基或卤素。

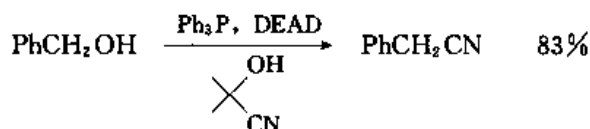


例一 烯丙醇以亚硫酸氯作卤化试剂,生成烯丙卤,在碘化钠催化下烯丙卤与金属氰化物反应,可以较高产率生成腈^[4]。

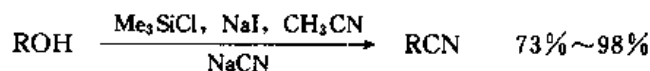


除了按上述方法由醇制备氰化物外,新的试剂和新的方法不断涌现。

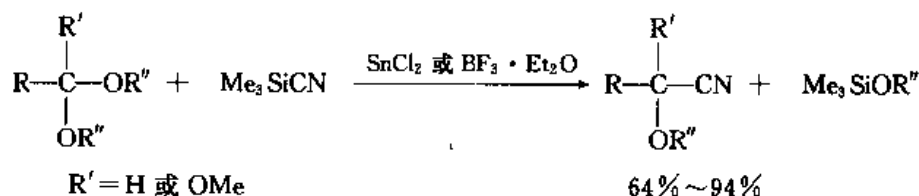
例二 在三苯基磷-偶氮二羧酸二乙酯 (DEAD) 存在下,以丙酮腈醇作为氰基化试剂,醇可以直接转变成腈^[1,2],对于不同烃基结构的醇,其产率差距较大 (10%~89%)^[1]。



例三 以碘化钠作催化剂,醇与三甲基氯化硅在乙腈中一步反应生成腈是一种有效的方法,除环己醇外,一般的伯、仲、叔醇均能以较高的产率转化为相应的腈^[3]。



例四 缩醛或原酸酯与氰化三甲基硅在氯化亚锡或三氟化硼-乙醚催化下,发生亲核取代反应,生成 2-烷氧基或 2,2-二烷氧基腈^[5]。

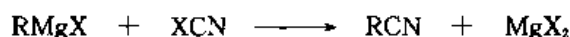


参 考 文 献

- 1 Wilk B K. *Synth. Commun.* 1993, **23**: 2481
- 2 Aesa M C et al. *ibid.* 1995, **25**: 1545

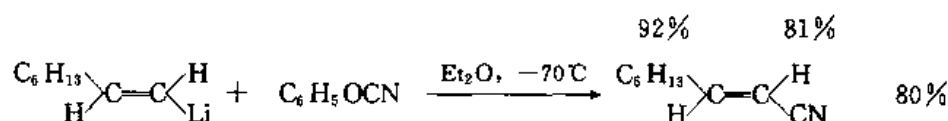
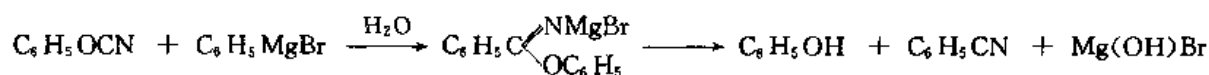
- 3 Davis R, Untch K G. *J. Org. Chem.* 1981, **46**: 2985
- 4 Ravikumar V T, Cheruvallath Z S. *Synth. Commun.* 1996, **26**: 1815
- 5 Utimoto K, Wakabayashi Y. *Tetrahedron*. 1983, **39**: 967

12.3.11 法 格氏试剂与氰基正离子的反应

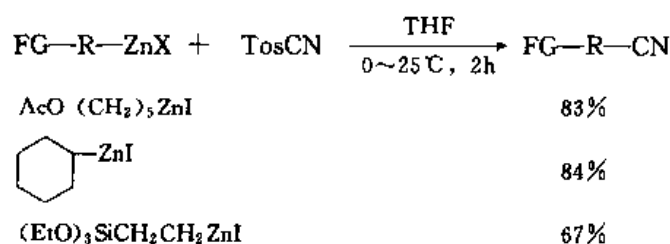


格氏试剂与氰基化试剂合成腈是一种很有应用价值的方法。氰基化试剂一般采用氯化氰^[1]、溴化氰^[2]或氰^[3]。这些试剂的共同特点是挥发性和毒性较大。

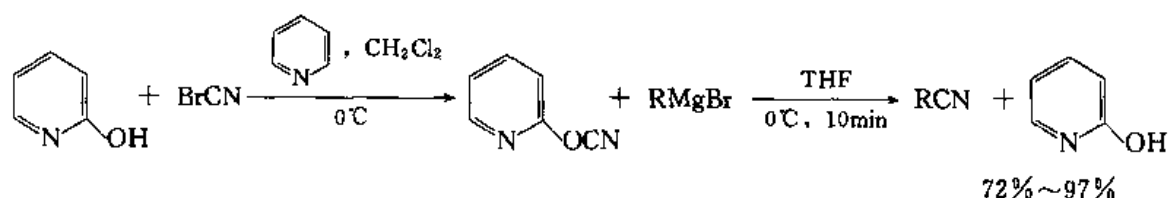
例一 苯基氰酸酯亦可以与格氏试剂^[4]或烷基锂^[5]反应，产物腈与酚的分离比较烦琐。



例二 对甲苯磺酰腈被用于与多官能团的烷基卤化锌反应是制备官能化腈的良好方法^[6]。



例三 2-吡啶氰酸酯则是一种较新的低毒性氰基化试剂，它与格氏试剂或铜锂试剂在0℃迅速反应，得到高产率的腈^[7]。



参 考 文 献

- 1 Harrison I T, Harrison S. "Compendium of Organic Synthetic Methods". John Wiley & Sons. Inc. 1971, 1: pp. 457 & 470
Welle R A, Brandsma L. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*. 1973, **92**: 667
Westmijze H, Vermer P. *Synthesis*. 1977, 784
Westmijze H et al. *ibid.* 1978, 454
- 2 Comagnon P L, Grosjean B. *ibid.* 1976, 448
- 3 Eastham J F, Cannon D Y. *J. Org. Chem.* 1960, **25**: 1504
Zweifel G et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, **90**: 7139
- 4 Martin D, Rackow S. *Chem. Ber.* 1965, **98**: 3662
Holm A, Høge-Jensen E. *Acta Chem. Scand. B* 1974, **28**: 705
- 5 Murray R E, Zweifel G. *Synthesis*. 1980, 150
- 6 Klement I et al. *Tetrahedron Lett.* 1993, **34**: 4623
- 7 Koo J S, Lee J I. *Synth. Commun.* 1996, **26**: 3709

12.4 加成反应

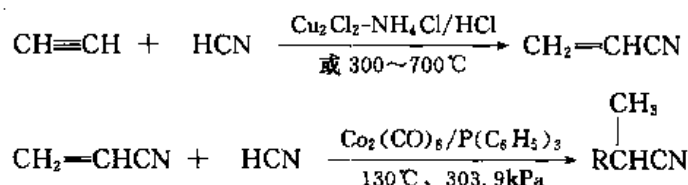
通过不饱和化合物与氰化氢加成反应可以得到腈。不饱和烃与氰化氢加成 (12.4.1 法) 具有工业意义。羰基化合物与氰化氢, 或羰基化合物与氰化氢及氨的反应, 是制备 α -羟基腈、 α -氨基腈的好方法 (12.4.2 法、12.4.3 法)。环氧乙烷是一类十分活泼的化合物, 它与氰化氢反应可合成 β -羟基腈 (12.4.4 法)。活泼氢化合物与丙烯腈的加成是一类十分普遍的重要反应, 可使活泼氢化合物分子中引入氰乙基 (12.4.5 法)。

12.4.1 法 不饱和烃与氰化氢的加成



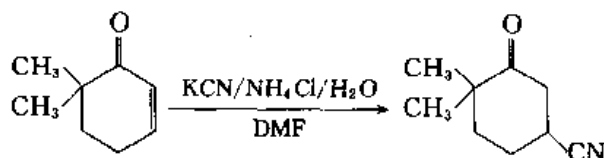
炔烃、烯烃与氰化氢加成, 生成腈。这一方法具有一定的工业生产价值。然而在实验室里却很少采用。通常, 加成反应不是很容易进行的, 而需要一定的催化剂或较强的反应条件。

例 乙炔与氰化氢的加成, 需要在酸性溶液用氯化亚铜与氯化铵作催化剂; 或者在较高的温度下 (300~700℃) 进行气相反应^[1]。烯烃与氰化氢的加成需要八羰基二钴作催化剂^[2]。



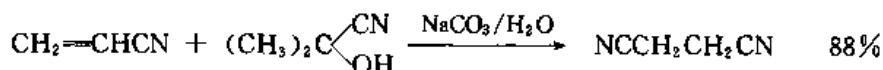
α,β -不饱和酮、腈、酯、硝基化合物^[3]及乙烯基取代的芳香族化合物^[4]等与氰化氢的加成反应, 是比较容易进行的, 而且也比较重要。

例 将 6,6-二甲基-2-环己烯酮的二甲基甲酰胺溶液加至氰化钾及氯化铵的水溶液中, 100℃反应 8h, 生成 6,6-二甲基-3-氰基环己酮^[5]。

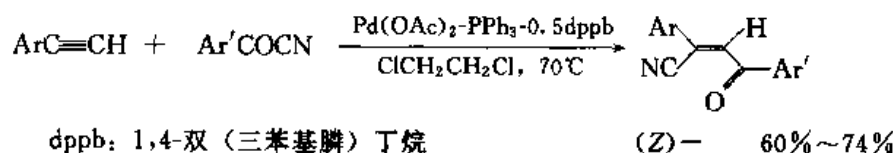


除了氰化氢外, 还有许多其他氰化试剂可应用于不饱和烃的加成。

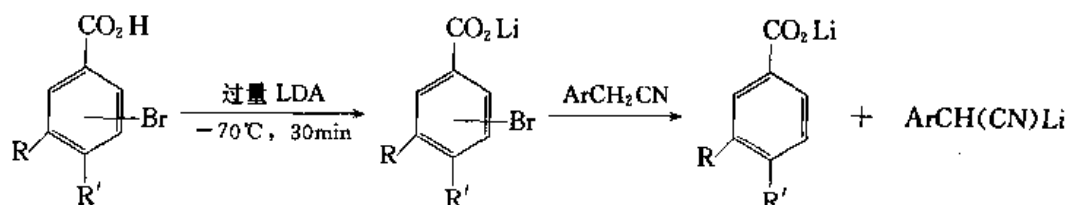
例一 丙烯腈与丙酮氰醇在碳酸钠水溶液中进行反应, 生成丁二腈^[5]。

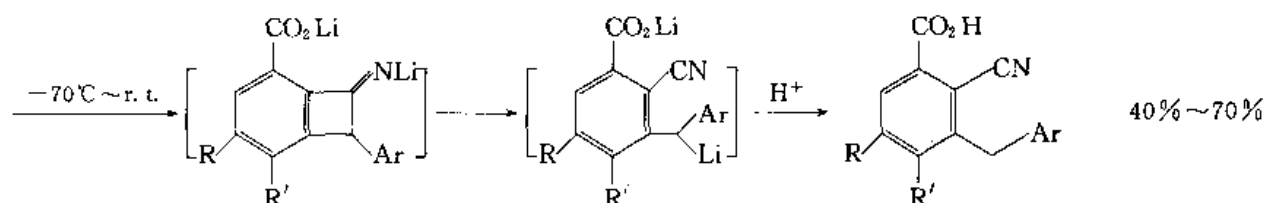


例二 在二价钯复合催化剂催化下, 芳腈对端芳炔进行加成, 可生成 α,β -不饱和羰基腈^[6]。



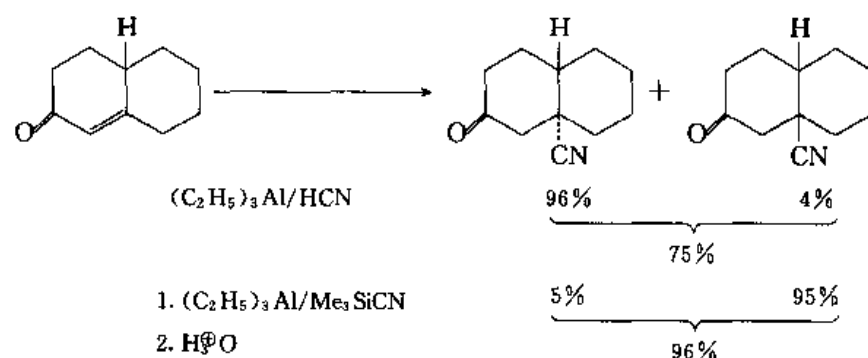
例三 溴代苯甲酸在过量的 LDA 存在下与芳基乙腈, 经苯炔中间体的加成-重排历程生成 2-氰基苯甲酸, 产率中等^[7]。





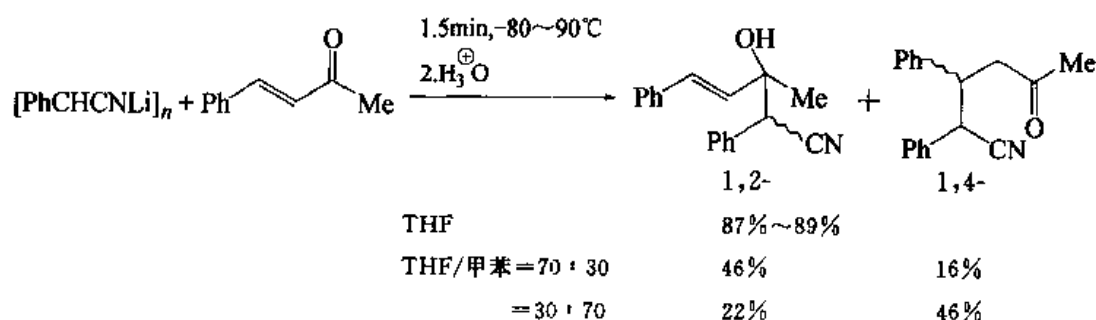
氰化二乙基铝^[8]或三乙基铝与氰化氢^[9]的混合物以及氰化三甲基硅^[10]亦能代替氰化氢。它们与某些 α,β -不饱和酮反应时, 具有高度的立体选择性。氰化试剂不同, 其优势产物也不同。

例 $\Delta^{1,9}$ -十氢-2-萘酮与三乙基铝及氰化氢反应, 优先生成反式 9-氰基-十氢-2-萘酮^[9]。而相同的反应物与三乙基铝及氰化三甲基硅反应, 则优先生成顺式产物^[10]。



活泼亚甲基氰基化试剂在强碱催化下, 对 α,β -不饱和羰基化合物进行加成, 亦具有良好的区域选择性^[11,12]。

例 苯基乙腈锂在不同的溶剂中对 α,β -不饱和酮进行加成, 当溶剂为单一的四氢呋喃时, 以 1,2-加成产物为主。若在四氢呋喃中逐渐加入甲苯, 则使 1,4-加成产物产率逐渐增加^[12]。

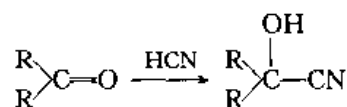


参 考 文 献

- 1 Krebaum I. J. *J. Org. Chem.* 1966, **31**: 4103
- 2 Arthur P et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1954, **76**: 5364
- 3 Miyano M, Doen C R. *J. Org. Chem.* 1972, **37**: 268
- 4 Boekelheide V et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1953, **75**: 3243
- 5 Nazarov I N, Zavyalov S I. *Zh. Obshch. Khim.* 1954, **24**: 466; CA. 1955, **49**: 6139
- 6 Nazaki K et al. *J. Org. Chem.* 1994, **59**: 2679
- 7 Wang A et al. *ibid.* 1998, **63**: 2451
- 8 Nagata W et al. *J. Chem. Soc.* 1970, 2355
- 9 Nagata W et al. *ibid.* 1970, 2847
- Nagata W, Yoshioka M. *Org. Syn.* 1972, **52**: 100

- 10 Utimoto K, Wakabayashi Y. *Tetrahedron*. 1983, **39**: 967
 11 Hatzigrigoriou E, Wartski L. *Synth. Commun.* 1983, **13**: 319
 12 Strzalko T et al. *J. Org. Chem.* 1998, **63**: 3295

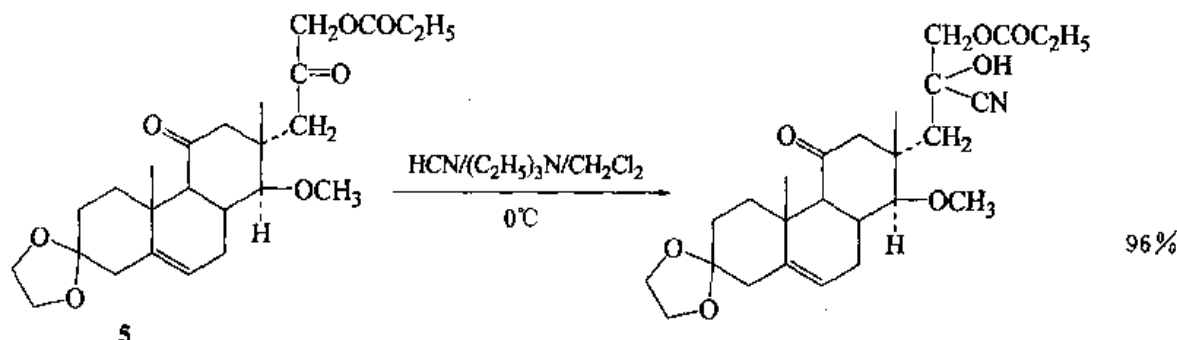
12.4.2 法 羰基化合物与氰化氢加成



羰基化合物与氰化氢加成，生成 α -羟基腈。这是一个平衡反应，平衡依赖于羰基化合物的结构和温度。对大多数脂肪醛、脂肪甲基酮以及芳香醛而言，平衡有利于生成 α -羟基腈，产率是好的；相反，芳基烷基酮生成相应的 α -羟基腈的产率是低的，二芳基酮甚至不发生反应。

通常，羰基化合物与液体氰化氢的加成常被少量碱性物质，如氰化钾、胺^[1]、阴离子交换树脂^[2]所催化。

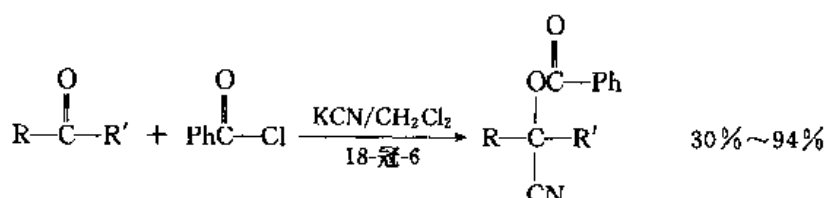
例 在三乙胺存在下，化合物(5)与液体氰化氢于0℃反应，生成相应的羟基腈^[3]。



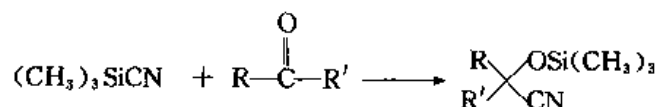
若要避免使用剧毒的低沸点的氰化氢，则可以采用向羰基化合物与氰化钠（钾）的混合物中加酸^[4]，或者用氰化钠处理羰基化合物与亚硫酸氢钠的加成物^[5]，或者用羰基化合物与丙酮氰醇进行交换反应^[6,7]。

活性较低的酮不易生成相应的羟基腈，若将它们首先转化成烯醇的三甲基硅醚，然后再与氰化氢反应，则可以得到 α -羟基腈的三甲基硅醚^[8]。

例一 在冠醚催化下，酮与氰化钾在酰氯辅助下一步反应生成 α -羟基腈的酯^[9]。



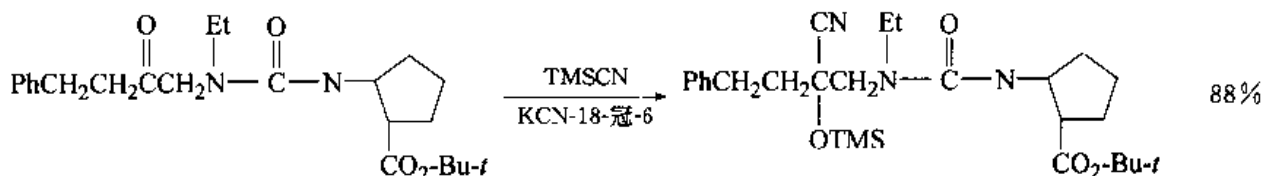
例二 氰化三甲基硅烷直接与羰基化合物反应，也能得到 α -羟基腈的三甲基硅醚^[10~13]。



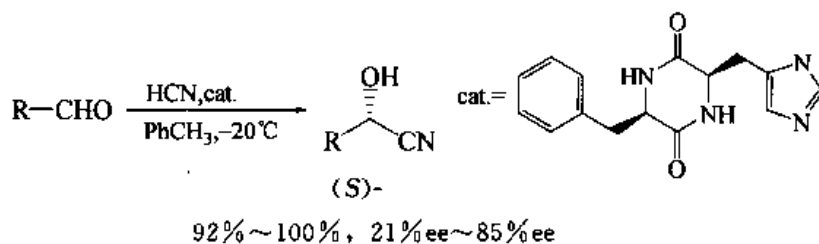
其他常用的有机氰化试剂有氰基锂^[14]、乙腈^[15]、氰基叔丁基二甲基硅烷或氰基叔丁基二苄基硅烷^[16]等。它们在不同的催化剂或辅助试剂作用下与羰基化合物反应生成 α -或 β -羟基腈。在这些反应中，催化剂的应用显得尤为重要。

例一 酮进行氰基加成的产率一般不高。若采用氰化钾-冠醚作催化剂，可使位阻酮以

较高产率生成 α -羟基腈^[13]。

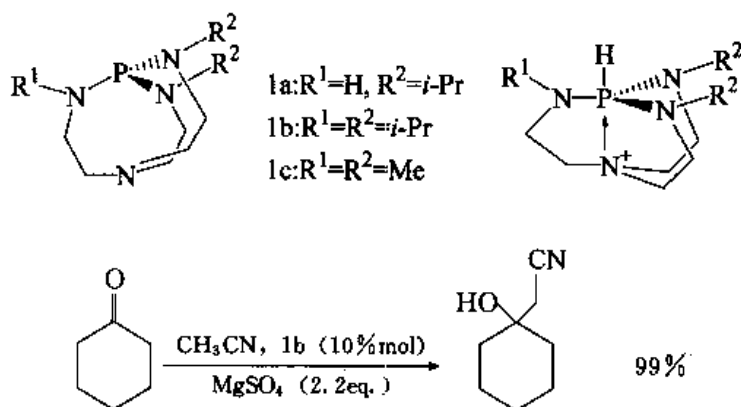


例二 一些手性催化剂能催化或诱导合成手性 α -羟基腈^[11,17]。[(R)-组氨酸-(R)-苯丙氨酸] 环二肽在氰化氢对醛的加成反应中, 可立体选择性地诱导手性 α -羟基腈的合成^[17]。

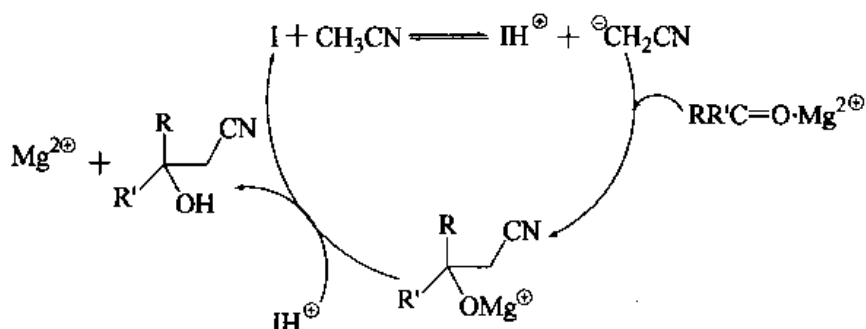


β -羟基腈一般可以氰化氢对环氧乙烷的亲核开环 (见 12.4.4 法) 来实现。而以乙腈或苄腈作亲核试剂, 对醛、酮的羰基进行加成, 则需在乙腈或苄腈中先加入强碱, 使之形成碳负离子。一般的离子型强碱往往有较强的亲核性, 在促进碳负离子形成的同时, 也会进攻羰基而生成较多的副产物。

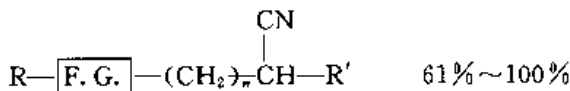
例一 $\text{P}(\text{RNCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$ 是一种理想的超强非离子碱, 在反应中, 催化量的非离子碱有效地夺取乙腈的 α -氢而质子化, 当体系中加入适量的镁盐, 可使羰基烯醇化, 提高羰基的亲电活性。本法除了一些 α -取代酮和 α, β -不饱和醛、酮不能很好地反应外, 对一般的醛、酮均有效^[15]。



作用机理:



例二 一些带有敏感官能团的醛、酮以氰基锂为氰基化试剂, 在二乙基氰基磷酸酯 (DEPC) 的存在下, 化学选择性地生成氰基磷酸酯中间体, 继而在二碘化钐催化下形成腈^[18]。


$$\begin{array}{c} \text{R} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{N}-\text{NHCOR}'' \\ \diagup \\ \text{R}' \end{array} \xrightarrow[\text{NaCN/MeOH}]{-2e} \left[\begin{array}{c} \text{R} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{R}' \end{array} \begin{array}{c} \text{NHNHCOR}'' \\ \text{CN} \end{array} \right] \xrightarrow[\text{NaCN/MeOH}]{-2e} \begin{array}{c} \text{R} \\ \diagdown \\ \text{CH}-\text{CN} \\ \diagup \\ \text{R}' \end{array} + \text{N}_2 + \text{MeOCOR}''$$

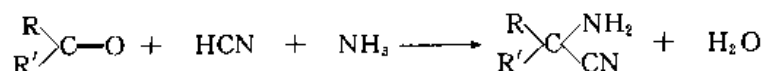
43%~91%

手性 Schiff 碱-钛复合物

参 考 文 献

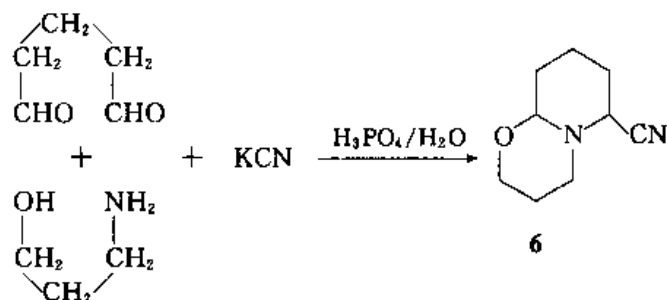
- 1 Gudgeon H et al. *J. Chem. Soc.* 1951, 1926
- 2 Schmidle C J, Mansfield R C. *Ind. Eng. Chem.* 1952, **44**; 1388
- 3 Poos G I, Sarett L H. *J. Am. Chem. Soc.* 1956, **78**; 4100
- 4 Baldwin J E et al. *J. Chem. Soc.* 1968, **C**; 2283
- 5 Corson B B et al. *Org. Syn.* 1941, Coll. Vol. , **1**; 336
- 6 Ercoli A, de Ruggieri P. *J. Am. Chem. Soc.* 1953, **75**; 650
- 7 Kawasaki Y et al. *J. Org. Chem.* 1999, **64**; 4214
- 8 Parham W E, Roosevelt C S. *Tetrahedron Lett.* 1971, 923
- 9 Chenevert R et al. *Synth. Commun.* 1983, **13**; 403
- 10 Lidy W, Sundermeyer W. *Chem. Ber.* 1973, **106**; 587
Evans D A. *Chem. Commun.* 1973, 55
- 11 Sakamoto T et al. *J. Org. Chem.* 1992, **57**; 6778
- 12 Scholl M, Fu G C. *ibid.* 1994, **59**; 7178
- 13 Greenlee W J, Hangauer D C. *Tetrahedron Lett.* 1983, **24**; 4559
- 14 Yoneda R et al. *Synthesis.* 1986, 1054
- 15 Kiang P et al. *J. Org. Chem.* 1999, **64**; 3090
- 16 Golinski M. *ibid.* 1993, **58**; 159
- 17 Kogut E F et al. *ibid.* 1998, **63**; 4604
- 18 Yoneda R et al. *ibid.* 1991, **56**; 1827
- 19 Okimoto M, Chiba T. *ibid.* 1990, **55**; 1070
- 20 Hayashi M et al. *ibid.* 1993, **58**; 1515

12.4.3 法 羰基化合物与氰化氢、氨的反应 (Strecker 反应)



羰基化合物与氰化氢、氨反应, 生成 α -氨基腈, 这是制备 α -氨基酸的过程中常用的一种合成法。通常, 将羰基化合物的醇溶液加至氰化钠与氯化氨的水溶液中, 即可生成 α -氨基腈。若用伯胺、仲胺代替氯化铵, 则可得到 *N*-取代的 α -氨基腈。

例 氰化钾水溶液, 用磷酸调节 pH 至 7, 加入戊二醛, 然后再慢慢加入 3-氨基丙醇, 则生成含氰基的化合物 (6)^[1]。



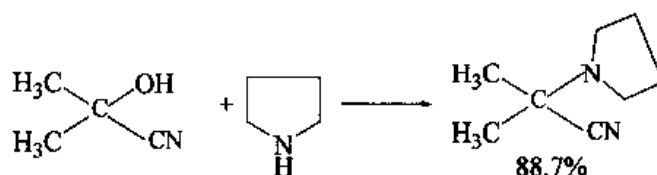
氰化铵与羰基化合物反应, 同样能生成 α -氨基腈^[2]。醛的亚硫酸氢钠加成物与胺、氰化钾反应, 也能生成 α -氨基腈。这一方法最适宜于从甲醛与一些简单的胺合成 *N*-取代的 α -氨基腈^[3]。

例 甲醛的亚硫酸氢钠加成物与二甲胺、氰化钾在水中反应, 则生成 α -二甲氨基乙腈^[4]。



α -羟基腈中羟基与胺的交换反应, 亦是制备 α -氨基腈的良好方法。以丙酮氰醇与氨、脂肪胺、芳香胺反应, 生成相应的 α -氨基腈的产率为 60%~90%^[5]。

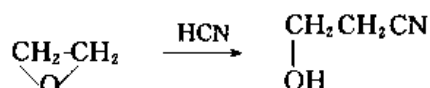
例 丙酮氰醇与四氢吡咯反应^[6]。



参 考 文 献

- 1 Langdale-Smith R A. *J. Org. Chem.* 1971, **36**: 226
- 2 Herbst R M, Johnson T B. *J. Am. Chem. Soc.* 1932, **54**: 2463
- 3 Henze H R, Knowles M B. *J. Org. Chem.* 1954, **19**: 1127
Lutten D B. *ibid.* 1938-1939, **3**: 588
- 4 Allen C F H, VanAllen J A. *Org. Syn.* 1955, Coll. Vol. **3**: 275
- 5 Jacobson R A. *J. Am. Chem. Soc.* 1945, **67**: 1996; 1946, **68**: 2682
- 6 Moffett R B. *J. Org. Chem.* 1949, **14**: 862

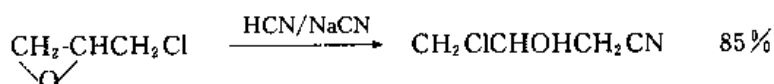
12.4.4 法 环氧化合物与氰化氢加成



环氧乙烷甚易与氰化氢反应, 生成 3-羟基腈^[1]。在环氧乙烷中含有卤原子也不受

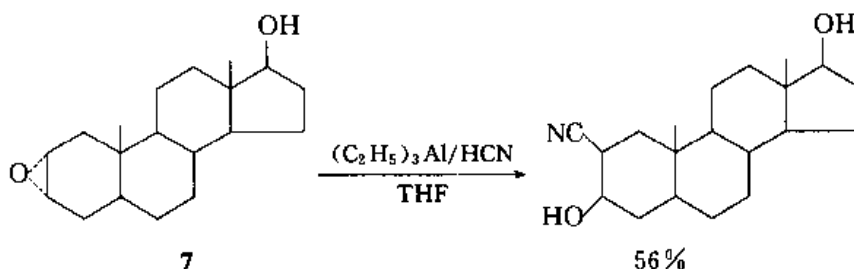
影响^[2]。

例 氯甲基环氧乙烷与氰化氢反应，以良好的产率生成 4-氯-3-羟基丁腈^[2]。



对于活性较差的环氧化合物，可使用氰化二乙基铝或三乙基铝与氰化氢代替氰化氢，则可以获得满意的结果^[3]。

例一 化合物 (7) 在四氢呋喃中，用三乙基铝与氰化氢处理，生成相应的羟基腈^[3]。



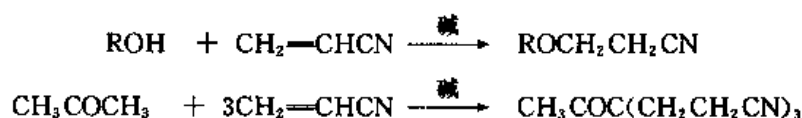
例二 在氯化二乙基铝催化下，氰化三甲基硅烷作为氰基化试剂，可与环氧化物进行反应，氰基优先进入环氧化物位阻小的碳，生成氰乙基硅醚^[4]。



参 考 文 献

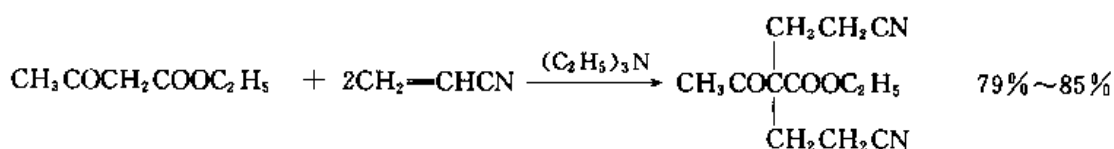
- 1 Walker G N et al. *J. Org. Chem.* 1971, **36**: 466
- 2 Rambaud R. *Bull. Soc. Chim. France*. 1936, **3**: 134
- 3 Nagata W et al. *J. Chem. Soc.* 1970, **C**: 2365
- 4 Mullis J C, Weber W P. *J. Org. Chem.* 1982, **47**: 2873

12.4.5 法 活泼氢化合物的氰乙基化反应



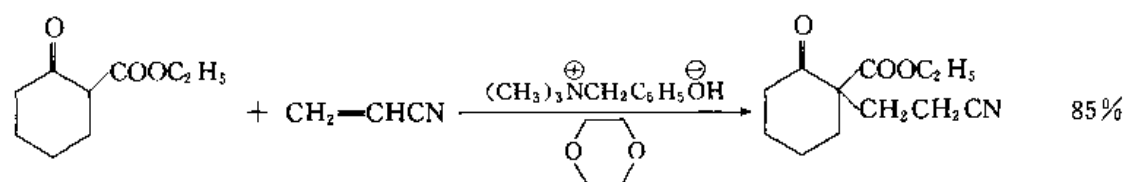
具有活泼氢的化合物对丙烯腈加成，生成具有氰乙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$) 的化合物。这一反应称氰乙基化反应，是十分重要的合成法^[1]。通常，如醇、酚、硫醇、胺、醛、酮、硝基烷、苯乙腈、 β -二酮、 β -酮酸酯、丙二酸酯、氰乙酸酯等化合物，都能与丙烯腈加成。氰乙基化反应往往需要少量碱性催化剂，如钠、钾或它们的氧化物、氢氧化物、烷氧化物、氰化物、碳酸盐，氢氧化季铵盐（如氢氧化三甲基苄基铵）特别有效。对活性亚甲基化合物，三乙胺亦是良好的催化剂^[1]。

例一 在三乙胺存在下，乙酰乙酸乙酯与丙烯腈于室温下反应，生成 γ -乙酰- γ -乙氧羰基庚二腈^[2]。



例二 在氢氧化三甲基苄基铵催化下，2-乙氧羰基环己酮与丙烯腈反应，生成 2- β -氰乙

基-2-乙氧羰基环己酮^[3]。



参 考 文 献

- 1 Bruson H A. *Org. Reactions*. 1949, **5**: 79
- 2 Adamcik J A et al. *J. Org. Chem.* 1963, **28**: 336
- 3 Sheehan J C, Mumaw C E. *J. Am. Chem. Soc.* 1950, **72**: 2127

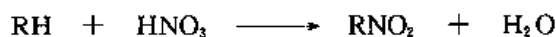
(陶 兰)

第 13 章 硝基化合物

13.1 取代反应

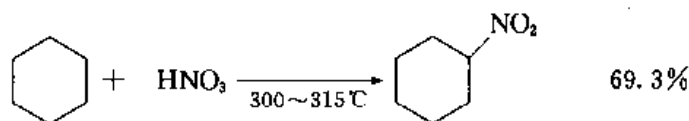
脂肪烃和芳香烃的直接硝化是合成脂肪族硝基化合物和芳香族硝基化合物的重要方法(13.1.1 法)和(13.1.2 法)。卤代烃与亚硝酸盐的反应,被广泛用于合成伯及仲硝基化合物(13.1.3 法)。重氮基被硝基的取代反应,用于合成硝基处于芳环上特殊位置的化合物(13.1.4 法)。

13.1.1 法 脂肪烃的硝化



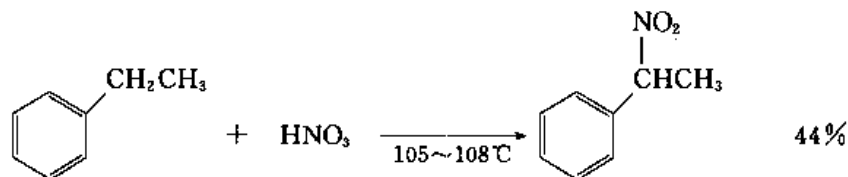
在液相或气相中,烷烃可与硝酸发生硝化反应,生成硝基烷烃,是工业上合成简单的硝基烷的重要方法^[1]。由于其产品的复杂以及强烈的反应条件,所以该法很少用于实验室的制备。例如,丁烷气相硝化生成硝基甲烷、硝基乙烷、1-硝基丙烷、2-硝基丙烷、1-硝基丁烷和 2-硝基丁烷的混合物。显然,在反应过程中同时发生了碳链的热裂和硝化。环烷烃进行直接硝化时,往往可以获得良好产率的硝基环烷烃。

例 环己烷与硝酸于 300~315℃ 进行气相反应,以 69.3% 的产率生成硝基环己烷^[2]。



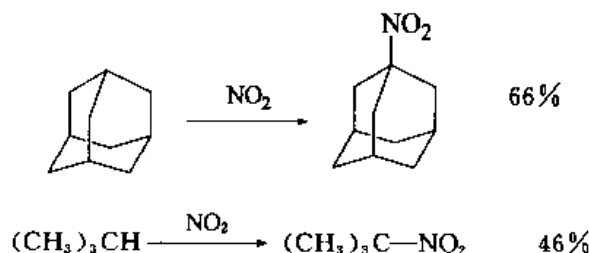
烷基苯与稀硝酸在密闭容器中加热反应,烷基部分可顺利地发生硝化,生成 α -硝基取代的烷基苯。

例 乙苯与相对密度为 1.075 的稀硝酸于 105~108℃ 反应数小时,即可得 44% 产率的 α -硝基乙苯^[3]。



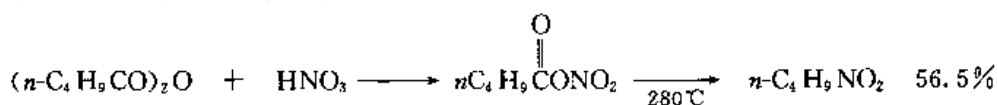
烷烃的直接硝化,除了用硝酸外,氮的氧化物(如二氧化氮、五氧化二氮等)亦是有效的硝化试剂。

例 在 *N*-羟基邻苯二甲酰亚胺催化下,用二氧化氮可使烷烃硝化^[4]。



羧酸酐与硝酸反应生成混酐,进行热解,可得到硝基烷烃。

例一 过量的戊酐与90%的硝酸于室温下反应,则生成戊酸和硝酸的混合酸酐,将它在280℃温度下热裂解,生成1-硝基丁烷^[5]。



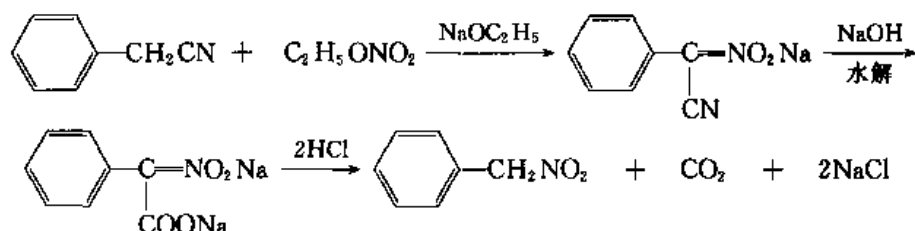
例二 乙酐与硝酸于室温下反应,则以良好产率生成四硝基甲烷^[6]。



活性亚甲基化合物的直接硝化是合成相应的 α -硝基化合物的常用方法^[7]。化合物 $\text{CH}_3\text{COCHRR}'$ ($\text{R} = \text{H}, \text{CH}_3, \text{CF}_3, \text{NO}_2$; $\text{R}' = \text{CN}, \text{COOCH}_3, \text{COOC}_2\text{H}_5, \text{COCH}_3$) 在两相体系中硝化得 $\text{CH}_3\text{CORR}'\text{NO}_2$, 该化合物易发生脱乙酰基反应,生成 $\text{CHRR}'\text{NO}_2$ ^[8]。

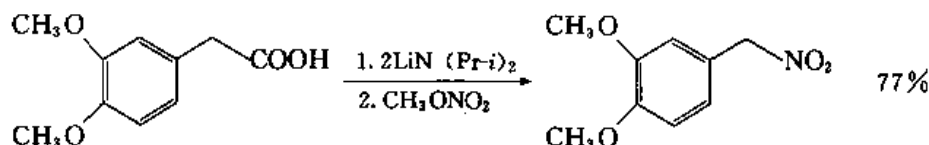
在碱存在下,活性亚甲基化合物与硝酸酯反应,可将硝基引入活性基团的 α -位。该方法适用于酮、脂肪族羧酸酯、酰胺、内酰胺、腈、活化的甲苯和杂环化合物等^[9]。

例 苯乙腈在碱存在下与硝酸乙酯反应,继而水解、脱羧生成硝基苄^[7]。



由羧酸生成的二阴离子中间体也能与硝酸酯反应,亦可生成硝基化合物。

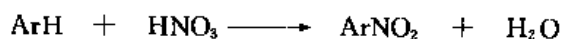
例 3, 4-二甲氧基苯乙酸用二异丙基胺基锂处理,接着与硝酸甲酯反应,最后可得77%收率的3, 4-二甲氧基硝基苄^[10]。



参 考 文 献

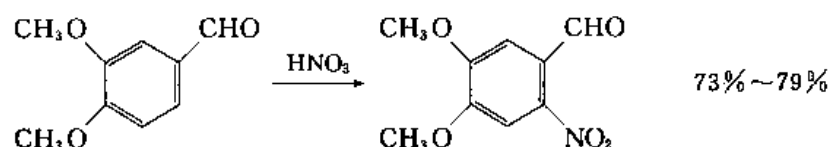
- 1 Markofshy S B. Ullmann's Encyclopedia Industrial Organic Chemicals. Vol 6. Weinheim: Wiley-VCH, 1999. p. 3487
- 2 Bonfield J. U. S. 3133124. (Chem. Abstracts. 1964, 61: 6937)
- 3 Stevens T E et al. J. Org. Chem. 1958, 23: 311
- 4 Ishii Y, Synth J. Org. Chem. (Japan). 2001, 59: 4
- 5 Bachmar G B, Biermann T F. J. Org. Chem., 1970, 35: 4229
- 6 Liang P. Org. Syn. 1955, coll. 3: 803
- 7 Kornblum N. Org. Reactions. 1962, 12: 125
- 8 Laikhter A L, Kislyi V P, Semenov V V. Mendeleev Commun., 1993, 20: (1)
- 9 Feuer H. The Chemistry of Amino, Nitroso and Nitro Compounds and their Derivatives. ed. Patai S. Interscience. New York; 1982, Suppl. F. p. 805
- 10 Hauser F M, Baghdanov V M. J. Org. Chem., 1988, 53: 2872

13.1.2 法 芳烃的硝化

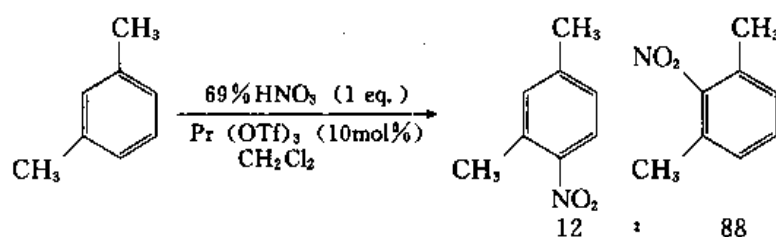


芳烃的直接硝化是合成芳香族化合物最重要的方法^[1]。可使芳烃硝化的试剂较多，如硝酸及其盐、硝酸酯、硝鎓盐、二氧化氮和五氧化二氮等。通常，硝化试剂的选择取决于硝化试剂及芳香族化合物的反应活性、硝化的区域选择性和一元硝化及多硝化的控制等因素。

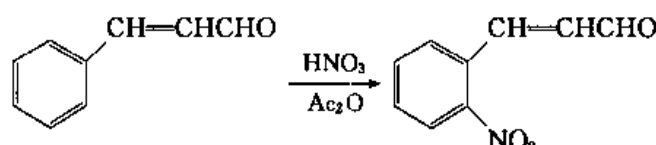
例一 硝酸是常用的硝化试剂，它能使许多芳香族化合物发生硝化。如 3,4-二甲氧基苯甲醛的硝化^[2]。



例二 若用计算量的硝酸使芳烃硝化，副产物仅仅是水，这是个较为理想的方法。在铈系化合物催化下，用计算量的硝酸，使间二甲苯的硝化^[3]。

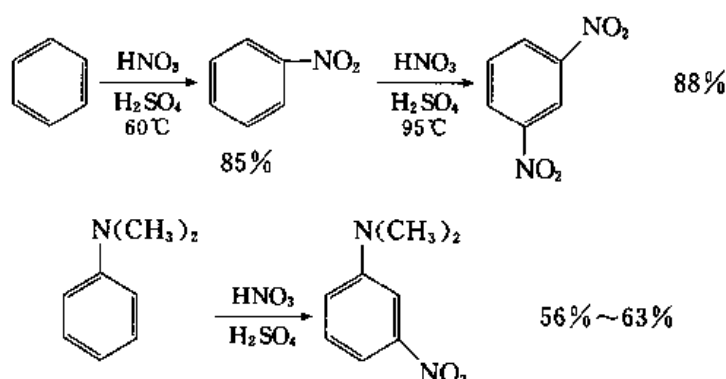


例三 硝酸溶于醋酐中，即形成乙酸与硝酸的混酐(CH_3CONO_2)，是个良好的硝化剂^[4]。

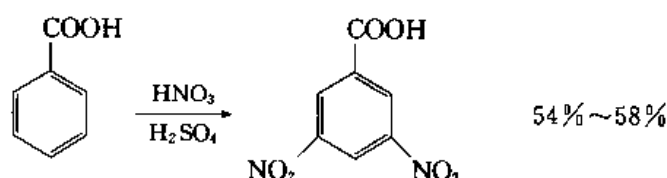


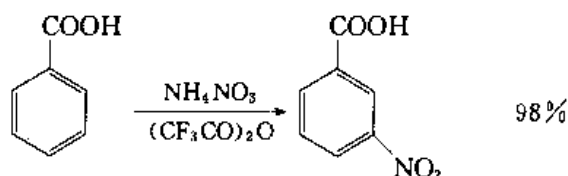
硝酸与硫酸组成的混酸是比硝酸更强的硝化剂，它是苯及其衍生物硝化常用的试剂。

例一 苯合成硝基苯及二硝基苯^[5]、由 N,N-二甲基苯胺合成间硝基-N,N-二甲基苯胺^[6]。

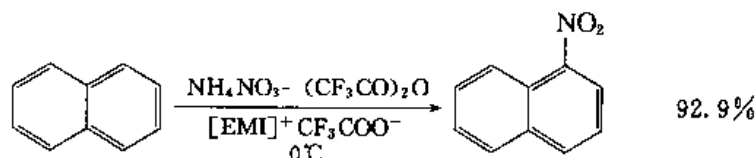


例二 用混酸来硝化苯甲酸，可得 3,5-二硝基苯甲酸^[7]。但若用硝酸铵与三氟乙酸酐作为硝化剂，则可高产率地得到间硝基苯甲酸^[8]。

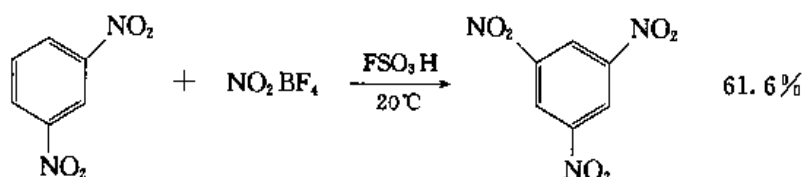




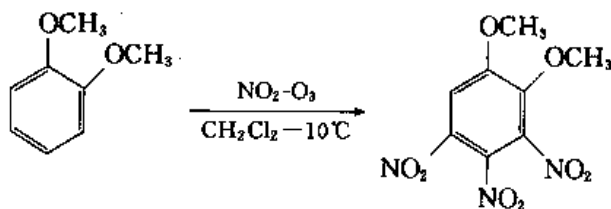
例三 在离子液体 1-乙基-3-甲基咪唑啉三氟乙酸盐中，用 NH_4NO_3 - $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ 作为硝化剂，能顺利地使芳烃硝化，如萘可高产率地转化成 α -硝基萘^[9]。



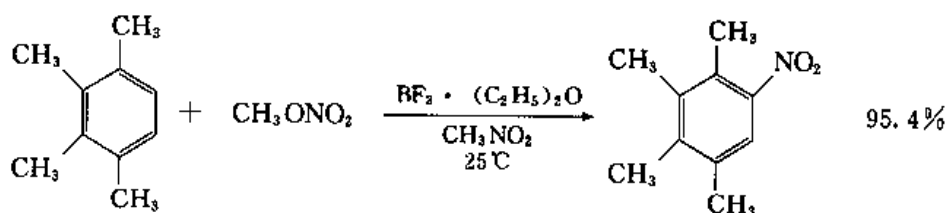
例四 1, 3, 5-三硝基苯不易由硝化法直接制得，但采用四氟硼酸硝鎓盐 (NO_2BF_4) 作硝化剂，可使间二硝基苯在氟代硫酸中，顺利地硝化成 1, 3, 5-三硝基苯^[10]。



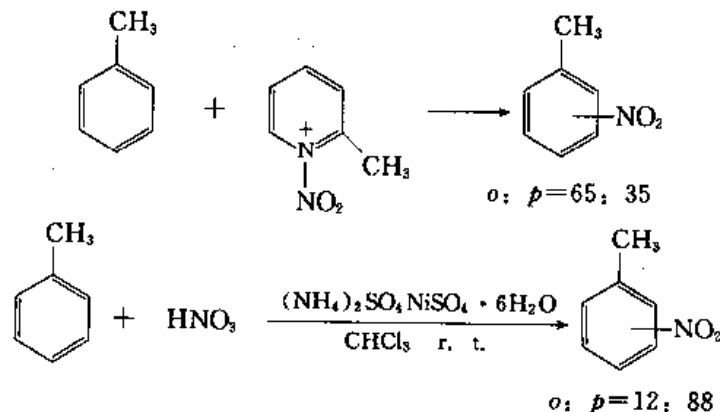
例五 用二氧化氮-臭氧作硝化剂，能使活泼芳烃顺利地发生多硝化。如由邻二甲氧基苯转化成相应的三硝基化合物^[11]。



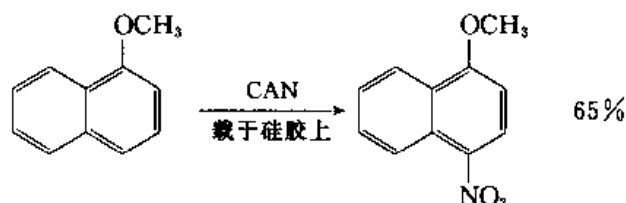
例六 多烷基苯进行硝化时，往往有二元硝化或支链硝化的副反应发生，但在三氟化硼催化下，用硝酸甲酯作硝化剂，多烷基苯在硝基甲烷中可高产率地生成一元硝化产物^[12]。



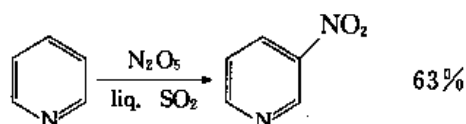
例七 甲苯用 *N*-硝基-2-甲基吡啶硝化，可得高邻位比例的异构产物^[13]，而在硫酸铵-硫酸镍的催化下，用硝酸作硝化剂，则得高对位比例的异构产物^[14]。



例八 一些硝酸盐负载在无机惰性材料（如硅胶、硅藻土）上作硝化剂时，可提高硝化反应的选择性。如在醋酐存在下，用硅藻土负载的硝酸铜作硝化剂，甲苯几乎定量地硝化，且对位异构产物优先（80%）^[15]，同样它能改善卤苯硝化的选择性^[16]。又如，负载在硅胶上的硝酸铈铵与1-甲氧基萘反应，仅得4-硝基取代的产物，无2-硝基异构体生成^[17]。



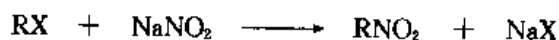
例九 某些杂环化合物亦可顺利硝化。噻吩吡咯在较温和的条件下，即可硝化，生成2-硝基衍生物。而吡啶的硝化比较困难，必须在强烈的条件下进行，而且产率亦低。在液体二氧化硫中，若用五氧化二氮作硝化剂，吡啶的硝化产率可达63%^[18]。



参 考 文 献

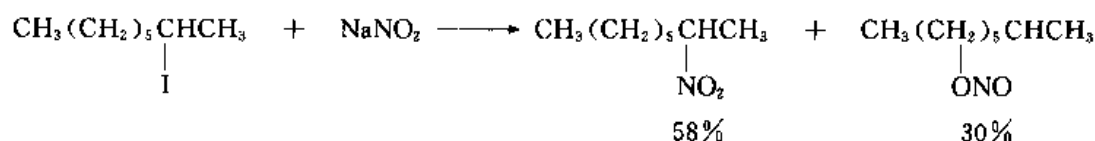
- 1 Olah G A, Malhotra R, Narang S C. *Nitration*. Weinheim: VCH, 1989
- Feuer H, Nielsen A T. *Nitro Compounds recent advances in Synthesis and Chemistry*. Weinheim: VCH, 1990
- Taylor R. *Electrophilic aromatic Substitution*. Chichester: Wiley, 1990
- 2 Fetscher C A. *Org. Synth. Coll. Vol. IV*. 1963, 735
- 3 Waller F J, Barrett A G M, Braddock D C, Ramprasad D. *Chem. Commun.*, 1997, 613
- 4 Buckles R E, Bellis M P. *Org. Synth. Coll. Vol. IV*. 1963, 722
- 5 Vogel A E. *A text book of practical Organic Chemistry*. 4th Ed. New York: Longman Inc, 1979
- 6 Fitch H M. *Org. Synth. Coll. Vol. III*. 1955, 658
- 7 Brewster R Q, Williams B, Phillips R. *Org. Synth. Coll. Vol. III*. 1955, 337
- 8 Crivello J V. *J. Org. Chem.*, 1981, **46**: 3056
- 9 Laali K K, Gettewert V J. *J. Org. Chem.*, 2001, **66**: 35
- 10 Olah G A, Lin H C. *Synthesis*. 1974, 444
- 11 Nose N, Suzuki H. *Synthesis*. 2000, 1539
- 12 Olah G A, Lin H C. *Synthesis*, 1973, 488
- 13 Cupas C A, Pearson R L. *J. Am. Chem. Soc.*, 1968, **90**: 4742
- 14 Tasneem, Ali M M, Rajanna K C, Parakash P K. *Synth. Commun.*, 2001, **31**: 1123
- 15 Cornelis A, Delaude L, Gerstmans A, Laszlo P. *Tetrahedron Lett.*, 1988, **29**: 5657
- 16 Laszlo P, Pennetreau P. *J. Org. Chem.*, 1987, **52**: 2407
- 17 Chawia H M, Mittal R S D. *Synthesis*. 1985, 70
- 18 Bakke J M, Heghorn I, qvreeide E, Aaby K. *Acta. Chem. Scand.* 1994, **48**: 1001

13.1.3 法 卤代烃与亚硝酸盐作用 (Victor-Meyer 反应)



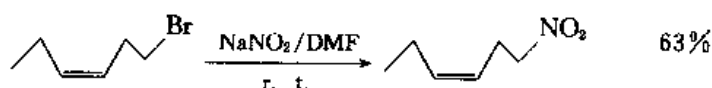
卤代烃与亚硝酸盐的反应，仍是实验室合成伯、仲硝基化合物的重要方法^[1]。一般而言，亚硝酸锂、钠、钾盐能与伯、仲烷基溴化物或碘化物反应，生成相应的硝基化合物；而

例一 2-碘辛烷与亚硝酸钠反应, 生成 2-硝基辛烷和部分亚硝酸酯^[2]。


$$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{I} + \text{AgNO}_2 \xrightarrow[\text{0}^\circ\text{C}]{(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}} \text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{NO}_2 + \text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{ONO}$$

75%~80% 14%

例一 由 (Z) -1-溴己-3-烯合成 (Z) -1-硝基己-3-烯^[4]。


$$n\text{-C}_8\text{H}_{17}\text{Br} + \text{NaNO}_2 \xrightarrow[25\sim 40^\circ\text{C}]{18\text{ 冠醚-6/乙腈}} n\text{-C}_8\text{H}_{17}\text{NO}_2 \quad 65\%\sim 70\%$$
$$\text{PhCH}_2\text{OCH}_2\text{Cl} + \text{AgNO}_2 \xrightarrow[\text{-25} \sim 0^\circ\text{C}]{\text{THF-} \text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3} \text{PhCH}_2\text{OCH}_2\text{NO}_2$$
$$\text{Cl}-\text{C}(\text{Cl})=\text{C}(\text{Cl})-\text{C}(\text{NO}_2)=\text{C}(\text{Cl})-\text{Cl} \xrightarrow{\text{KNO}_2} \text{Cl}-\text{C}(\text{Cl})=\text{C}(\text{Cl})-\text{C}(\text{NO}_2)=\text{C}(\text{Cl})-\text{C}(\text{Cl})\text{NO}_2$$
$$\text{bicyclo[2.2.1]heptane} + \text{SbF}_6^- + \text{AgNO}_2 \xrightarrow[0^\circ\text{C}]{\text{AsF}_3} \text{7-nitrobicyclo[2.2.1]heptane} \quad 66\%$$

543

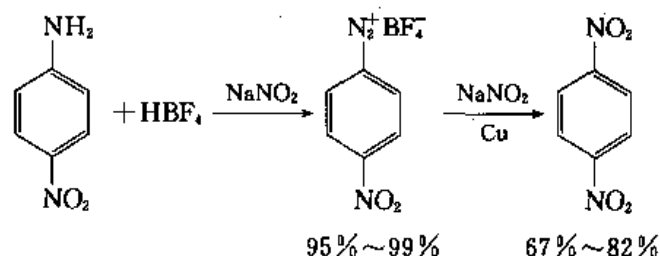
- 2 Kornblum N, Power J W. *J. Org. Chem.*, 1957, **22**: 455
- 3 Kornblum N, Ungnade H E. *Org. Syn. Coll. Vol.* 4. 1963, 724
- 4 Ballini R, Petrini M, Rossini G. *Synthesis*, 1986, 849
- 5 Zubrick J W, et al.. *Tetrahedron Lett.*, 1975, 71
- 6 Barrett A G M, Cheng M C, Spilling C D, Taylor S T. *J. Org. Chem.*, 1989, **54**: 992
- 7 Potkin V I, kaberdin R V, Yu, Oidekop A, Vestsi. Akad. Nauk B. S. S. R.. Ser. Khim. Nauk, 1987, 114 (C. A. 1988, 108: 130970)
- 8 Olah G A, Lin H C. *Synthesis*, 1975, 537

13.1.4 法 重氮基被硝基取代 (Sandmeyer 反应)

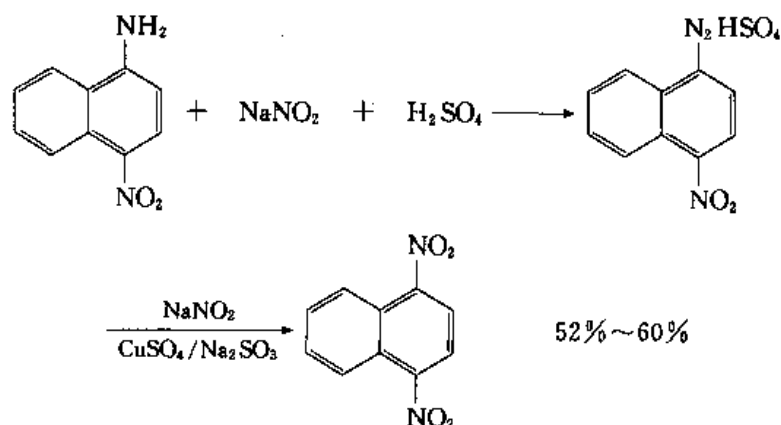


在中性或碱性溶液中, 芳香族重氮盐用亚硝酸钠处理, 即以较好产率生成芳香族硝基化合物。本法适用于合成特殊取代位置的芳香族硝基化合物。例如, 邻二硝基苯、对二硝基苯均不能由直接硝化法制得, 但它们可由邻硝基苯胺、对硝基苯胺形成的重氮盐与亚硝酸钠反应制得。通常, 铜盐或铜及其氧化物是反应有效的催化剂。若重氮盐中存在给电子基时, 则可用紫外光辐射代替铜催化剂^[1]; 若重氮盐中存在吸电子基时, 则可无须辐射或铜催化剂, 单独使用亚硝酸钠, 即可得到满意产率的硝基化合物^[2]。为避免重氮盐中的阴离子, 如氯离子, 引起的竞争副反应, 一般用 BF_4^- 作为阴离子。

例一 将对硝基苯胺溶于氟硼酸中, 在冰浴冷却下慢慢加入亚硝酸钠, 即得固体的氟硼酸重氮盐。将固体重氮盐悬浮在水中, 并加到亚硝酸钠水溶液及铜粉的混合物中进行反应, 即得对二硝基苯^[3]。



例二 1-氨基-4-硝基萘在硫酸存在下, 用亚硝酸钠进行重氮化, 然后在硫酸铜和亚硫酸钠催化下, 与亚硝酸钠反应, 即生成 1, 4-二硝基萘^[4]。



参 考 文 献

- 1 Eltsov A V, Frolov A N, Smirnov E V, Sofina E M. *J. Org. Chem. USSR*, 1972, **8**: 1352

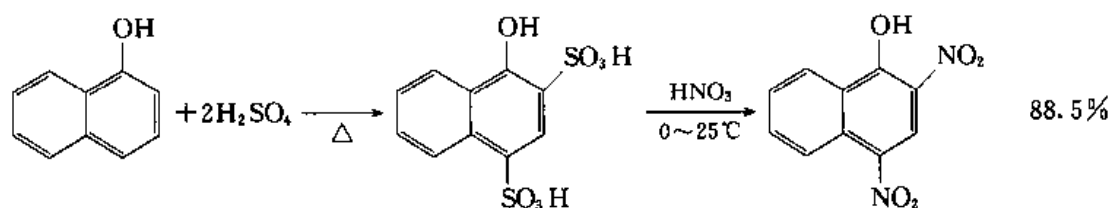
- 2 Bagal L I, Pevzner M S, Frolov A N. *J. Org. Chem. USSR*, 1969, **5**: 1767
- 3 Starkey E B. *Org. Syn. Coll. Vol. 2*, 1943, 225
- 4 Hodgson H. *Org. Syn. Coll. Vol. 3*, 1955, 341

13.1.5 法 磺酸基及其他基团被硝基取代



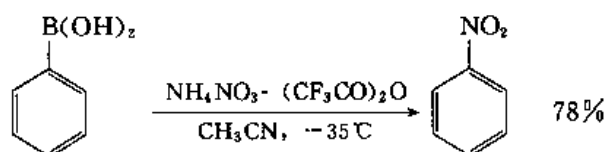
酚类化合物易被氧化, 用浓硝酸直接硝化往往效果不佳。但酚基易被磺化, 生成的磺酸也易与硝酸反应, 磺酸基被硝基取代, 从而达到合成硝基化合物的目的。

例 1-萘酚与浓硫酸在水浴上加热反应, 即生成 1-萘酚-2, 4-二磺酸, 产品无需分离, 即可用浓硝酸处理, 最后得到 2, 4-二硝基-1-萘酚^[1]。

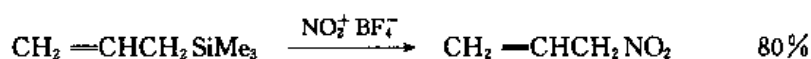


芳基硼酸若用硝酸铵及三氟乙酸酐处理, 发生硼被硝基取代的反应, 生成硝基化合物。

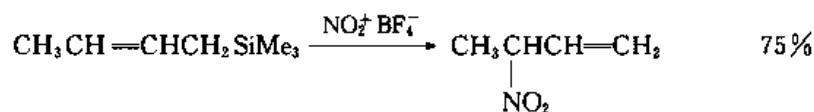
例一 在乙腈中用硝酸铵及三氟乙酸酐与苯基硼酸反应, 生成 78% 产率的硝基苯^[2]。



例二 烯丙基硅烷是个易得的重要中间体, 它与四氟硼酸硝鎓盐反应, 则发生硝基取代硅基的反应, 生成烯丙基硅基化合物^[3]。

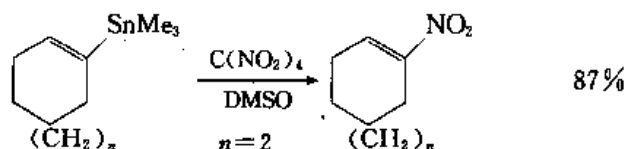


例三 若用丁-2-烯基三甲基硅烷反应, 则得烯丙基重排的硝基化合物。



锡烷基亦可被硝基取代^[4]。

例



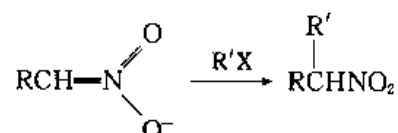
参 考 文 献

- 1 Fieser L F. *Experiments in Organic Chemistry* 1955, 235
- 2 Salzbrunn S, Simon J, Prakash G K S, Petasis N A, Olah G A. *Synlett*, 2000, 1485
- 3 Olah G A, Rochin G. *J. Org. Chem.*, 1987, **52**: 701
- Beresis R T, Masse C E, Panek J S. *J. Org. Chem.*, 1995, **60**: 7714
- 4 Corey E J, Estreicher H. *Tetrahedron Lett.*, 1980, **21**: 1113

13.2 加成反应和烃化反应

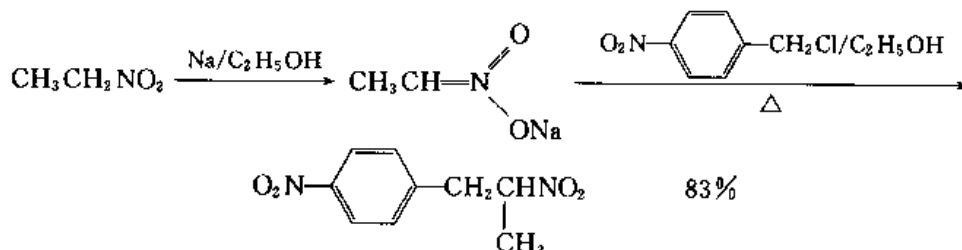
硝基是个强烈的吸电子取代基。因此,硝基烷与羰基化合物类似,亦具有活泼的 α -H。在适当的碱作用下,硝基烷可生成类似于烯醇负离子结构的中间体。可以预料,它应该发生类似于烯醇负离子的反应。例如它可与卤代烃发生烃化反应,藉以合成高级的硝基烷的同系物(13.2.1法);它与羰基化合物发生羟醛缩合型反应,可以合成 β -硝基醇和硝基烯(13.2.2法);它与亲电烯发生 Michael 加成,合成相应的 γ -硝基衍生物(13.2.3法)。硝基化合物与烯烃的亲电加成反应,是合成 β -功能化硝基化合物的重要方法(13.2.4法)。

13.2.1 法 硝基烷的烃化

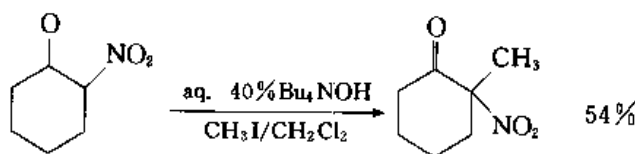


硝基烷的 α -H 具有较强的酸性,如硝基甲烷的 pK_a 为 10.2 相当于常见的乙酰乙酸乙酯的酸性(pK_a 为 10.7)。在适当的碱作用下,由硝基烷生成的阴离子与卤代烃可发生烃化反应,生成高级硝基烷烃。

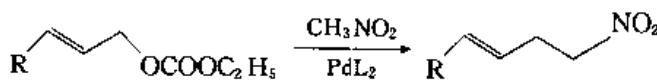
例一 在少量乙醇存在下,硝基乙烷与钠反应,生成硝基乙烷的酸式钠盐,若与对硝基苄氯在乙醇中回流反应,即生成 1-硝基-1-(对硝基苄基)乙烷^[1]。



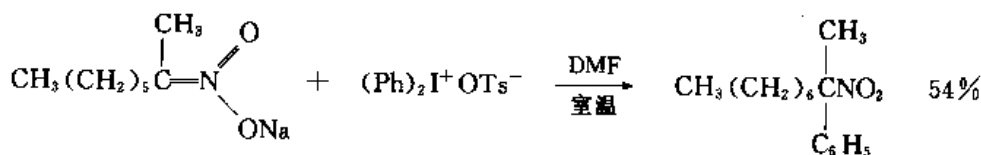
例二 α -硝基环己酮在氢氧化四丁铵作用下与碘甲烷在二氯甲烷中反应,即得 α -甲基- α -硝基环己酮^[2]。



例三 在钼催化下,碳酸烯丙基酯与硝基烷反应,可在中性条件下实现硝基烷的烯丙基化反应^[3]。

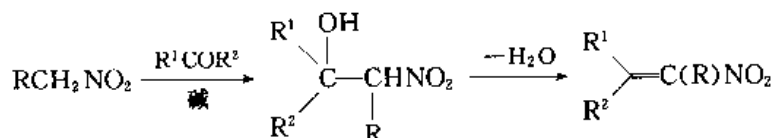


例四 对甲苯磺酸二苄基碘盐是一种苯基化试剂,它可使硝基烷烃 α -苯基化^[4]。

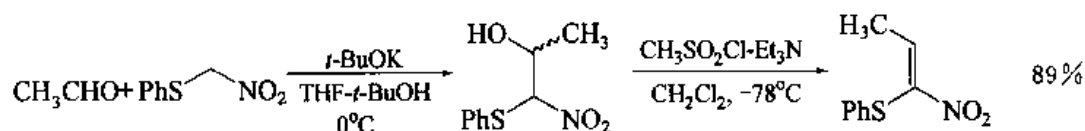


参 考 文 献

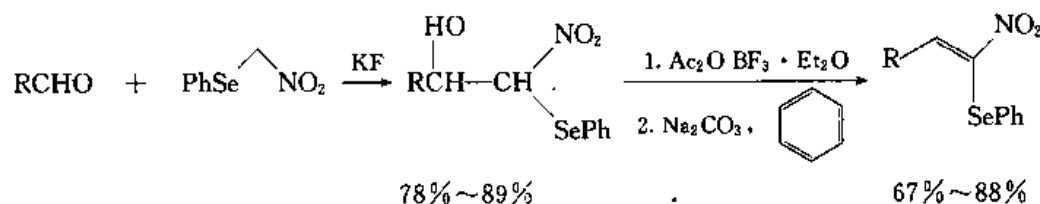
- 1 Hoover F W, Hass H B. *J. Org. Chem.* 1947, **12**, 501
- 2 Dampawan P, Zajac W W. *J. Org. Chem.* 1982, **47**, 1176
- 3 Deardorff D R. et al. *J. Org. Chem.* 1996, **61**, 3616



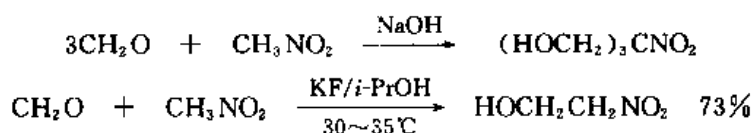
例一 在叔丁醇钾催化下，乙醛与苯硫基硝基甲烷缩合，生成相应的 β -硝基醇，继而在甲磺酰氯与三乙胺的作用下脱水，生成相应的 α, β -不饱和硝基化合物^[2]。



例二 在氟化钾存在下, 醛与苯硒基硝基甲烷缩合, 可以 78%~89% 收率生成相应的 β -硝基醇。若用醋酐、三氟化硼乙醚络合物和用碳酸钠处理该 β -硝基醇, 则发生脱水反应生成苯硒基取代的 α, β -不饱和硝基化合物^[3]。

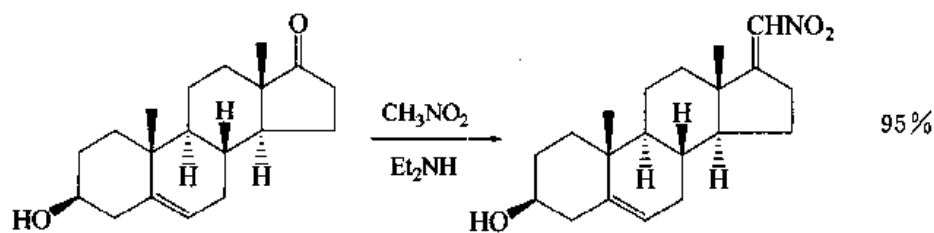


例三 甲醛与硝基甲烷缩合时，可以发生三个分子的甲醛与一个分子的硝基甲烷缩合，生成三羟甲基硝基甲烷。但使用氯化钾作催化剂用过量的硝基甲烷与甲醛在异丙醇中缩合，则可得较好产率的一元缩合产物^[4]。

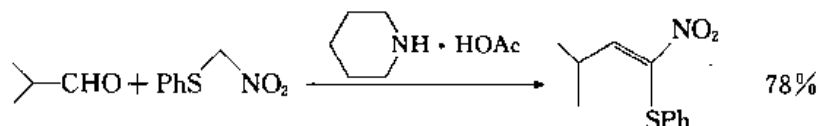


硝基烷与羰基化合物的缩合有时可直接得到 α, β 不饱和硝基化合物。

例一 在二乙胺催化下, 3 β -羟基雄甾-5-烯-17-酮与硝基甲烷反应, 直接生成相应的 α , β -不饱和硝基化合物^[5]。

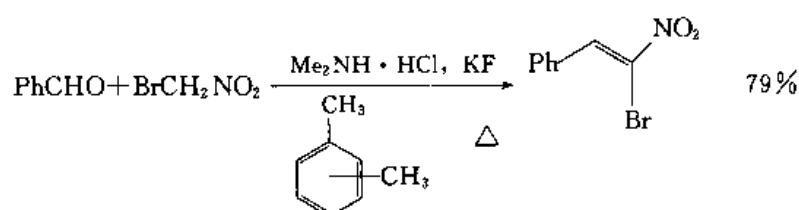


例二 在六氢吡啶-醋酸催化下, 异丁醛与苯硫基硝基甲烷反应, 一步得到相应的 α, β -不饱和硝基化合物^[6]。

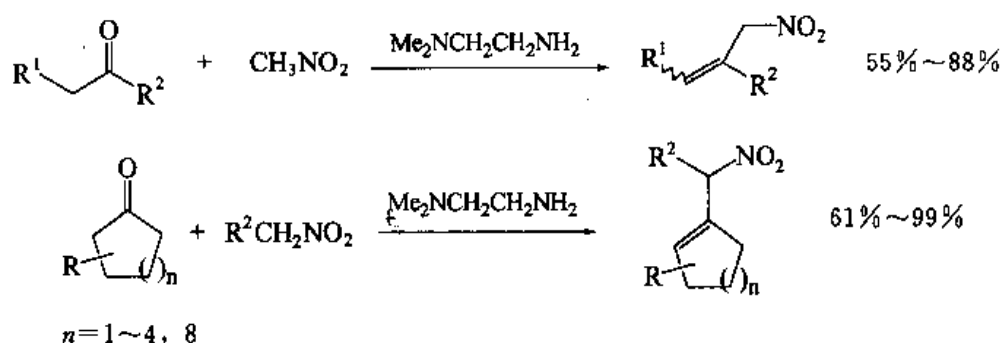


芳香醛与硝基烷缩合, 形成的 β 硝基醇极易失水, 可直接得到 α, β 不饱和硝基化合物。

例一 苯甲醛与溴代硝基甲烷在二甲胺盐酸盐及氟化钾催化下反应^[7]。



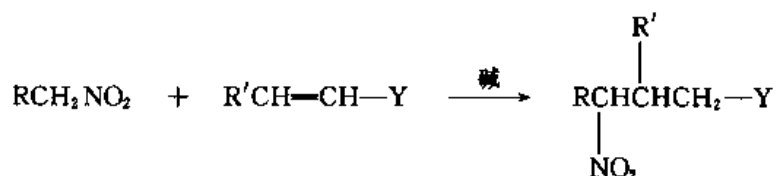
例二 在 N, N -二甲基乙二胺催化下, 脂肪酮或脂环酮与伯硝基烷缩合可高选择地生成烯丙基硝基化合物^[8]。



参 考 文 献

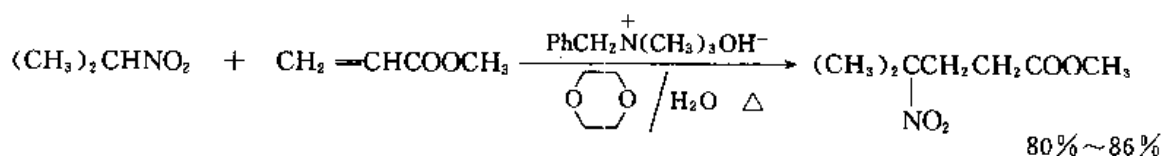
- 1 Janes G, *Org. Reactions*. 1967, **15**: 254
 - 2 Yoshikoshi A, Miyashita M. *Acc. Chem. Res.*. 1985, **18**: 284
 - 3 Barrett A G M, Dhanak D, Graboski G G, Taylor S J. *Org. Synth.*. 1989, **68**: 8
 - 4 Kambo S, Yasuda H. *Bull. Chem. Soc. Japan*. 1968, **41**: 1444
 - 5 Barton D H R, Motherwell W B, Zard S Z. *Chem. Commun.*. 1982, 551
 - 6 Ashwell M, Jackson R F W, Kirk J M. *Tetrahedron*. 1990, **46**: 7429
 - 7 Dauxonne D, Demerseman P. *Synthesis*. 1990, 66
 - 8 Tamura R, Sato M, Oda D. *J. Org. Chem.*. 1986, **51**: 4368
- Barton D H R, Fernandez I, Richard C S, Zard S Z. *Tetrahedron*. 1987, **43**: 551

13.2.3 法 硝基烷与亲电烯的 Michael 加成

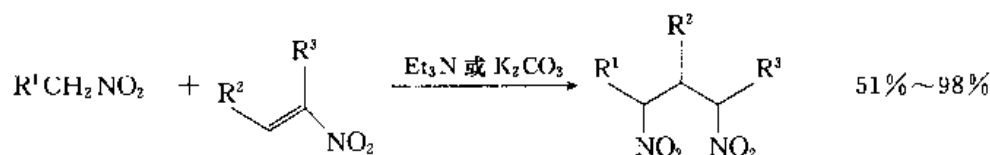


在碱催化下, 硝基烷与亲电烯发生 Michael 加成反应, 生成相应的 γ -硝基取代的衍生物^[1]。

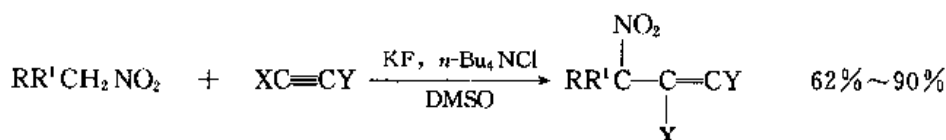
例一 在氢氧化三甲基苄基铵存在下, 2-硝基丙烷与丙烯酸甲酯在 1, 4-噁烷水溶液中可发生 Michael 加成反应, 以良好产率生成 4-硝基-4-甲基戊酸甲酯^[2]。



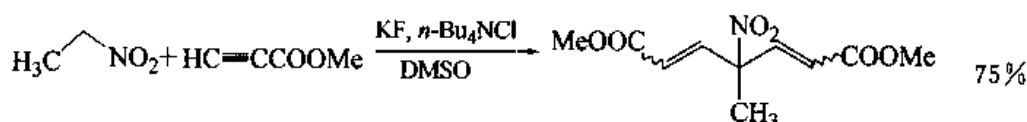
例二 在碱催化下, 硝基烷与亲电的共轭硝基烯发生 Michael 加成反应, 可得 1, 3-二硝基化合物^[3]。



例三 在碱作用下, 硝基烷同样能与亲电性炔烃反应。如仲硝基烷与亲电炔烃反应, 得叔烯丙基硝基烷^[4]。

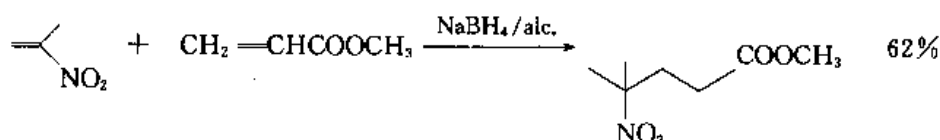


若用伯硝基化合物, 则可生成双 Michael 加成产物。

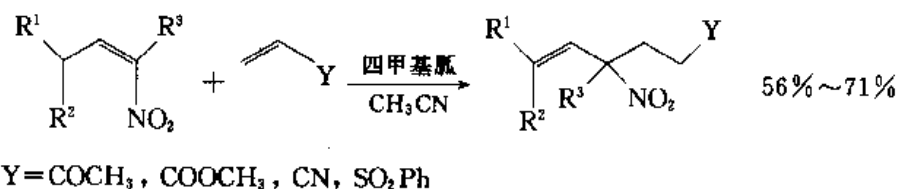


用硼氢化钠、氰基硼氢化钠和各种金属氢化合物或者催化氢化可还原 α, β -不饱和硝基化合物成相应的硝基烷。当 α, β -不饱和硝基化合物还原时, 首先形成的硝基阴离子中间体, 可用亲电烯捕捉, 最后生成相应的硝基烷。

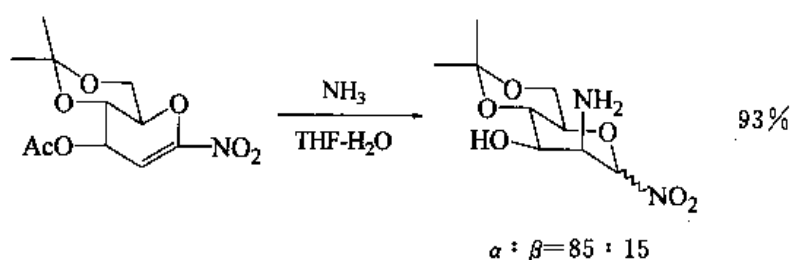
例一 2-硝基丙烯, 在丙烯酸甲酯存在下, 用硼氢化钠还原, 最后得到 4-甲基-4-硝基戊酸甲酯^[5]。

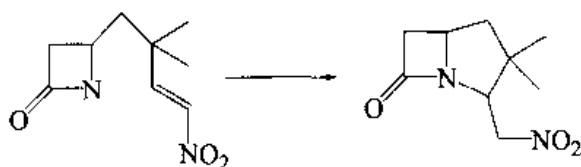


例二 在碱作用下, 具有 γ -氢的 α, β -不饱和硝基化合物与亲电烯进行 Michael 加成反应, 可生成相应的烯丙基硝基化合物^[6]。



例三 α, β -不饱和硝基化合物本身是个良好的 Michael 接受体, 能与亲核试剂发生反应, 生成相应的硝基化合物^[7,8]。

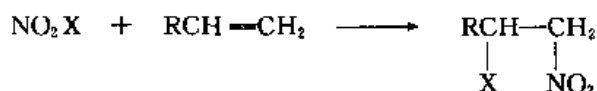




参 考 文 献

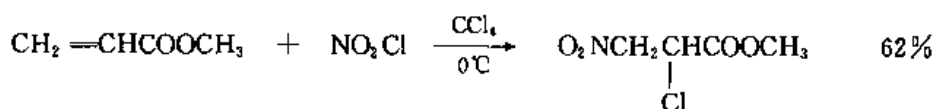
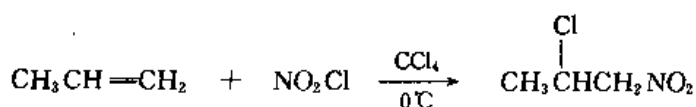
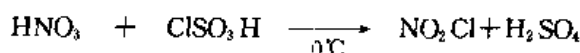
- 1 Bergamann et al E D. *Org. Reactions*. 1959, **10**: 179
- 2 Moffett R B, *Org. Syn. Coll.* **4**: 1963, 652
- 3 Alcantara M P D et al. *Synthesis*. 1996, 64
- 4 Anderson D A, Hwu J R. *J. Org. Chem.*, 1990, **55**: 511
- 5 Ho T L. *Synth. Commun.*, 1982, **12**: 339
- 6 One N, Hamamoto I, Kamimura A, Kaji A, Tamura R. *Synthesis*. 1987, 258
- 7 Barrett A G M. *Chem. Soc. Rev.* 1991, **20**: 95
- 8 Shibuya M, Kureitani M, Kubota S, *Tetrahedron Lett.*, 1981, **22**: 4453

13.2.4 法 硝酰化合物与烯烃的加成

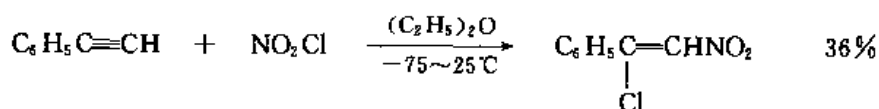


硝酰化合物对烯烃的亲电加成是合成 β -功能化硝基化合物常用的方法。

例一 硝酰氯基亦由发烟硝酸及氯磺酸反应制得，它可被收集在用干冰冷却的接受器中。若将硝酰氯通到冷却的烯烃或烯烃的四氯化碳溶液中进行反应，则生成 β -氯代硝基化合物^[1]。

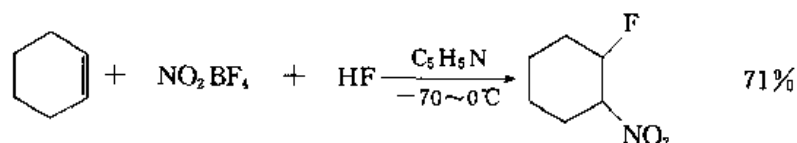


例二 炔烃亦可发生类似的加成^[2]。



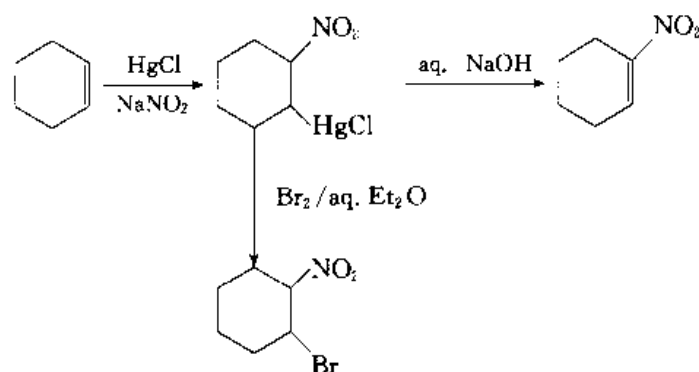
四氟硼酰硝鎓盐与 72% 氢氟酸，可作烯烃的硝基氟化试剂。

例 将 NO_2BF_4 溶于 72% 的氢氟酸及吡啶的溶液中，于 -70°C 加入环己烯，然后升温至 0°C ，即生成 2-硝基-1-氟环己烷^[3]。



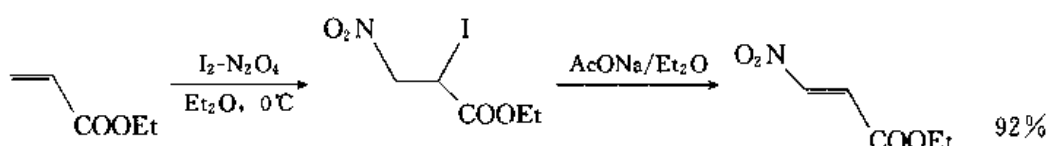
氯化汞与亚硝酸钠的结合试剂，可用于烯烃的硝基汞化。

例 在水中氯化汞、亚硝酸钠与环己烯反应，生成 α -硝基环己基汞化物。若进一步与溴反应，则得 2-硝基-1-溴环己烷；若用碱处理则得 1-硝基环己烯^[4]。



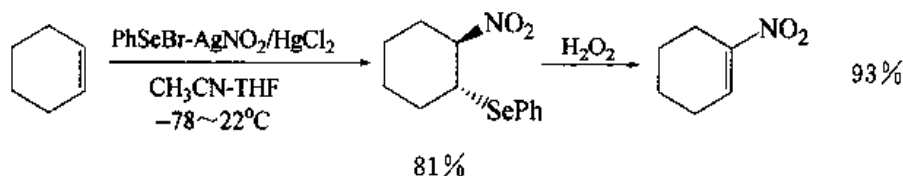
I_2 与亚硝酸银^[5]、或 I_2 与二氧化氮^[6] 的结合试剂，可使烯烃发生硝基碘化反应。

例 丙烯酸乙酯与碘及四氧化二氮反应，生成 α -碘代- β -硝基丙烯酸乙酯，在醋酸钠作用下，最后生成 β -硝基取代的丙烯酸。

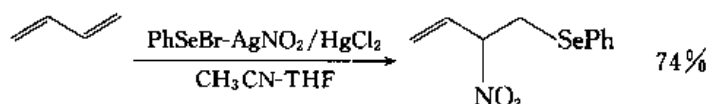


苯硒溴与亚硝酸银及氯化汞的结合试剂，是烯烃发生硝基硒代有效的试剂。生成的硒代硝基化合物，在过氧化氢作用下发生消除反应，最后得到硝基烯化合物。

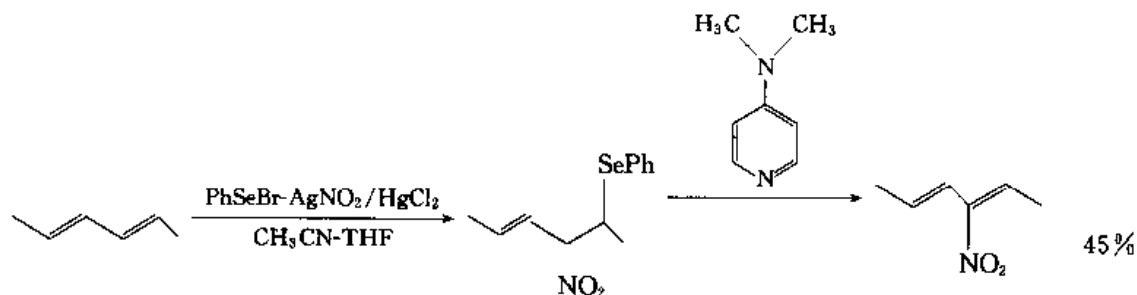
例一 由环己烯转化成硝基环己烯^[7]。



例二 由丁二烯合成 3-硝基-4-苯硒基-1-丁烯^[8]。



例三 由己-2, 4-二烯合成 3-硝基己-2, 4-二烯^[9]。



参 考 文 献

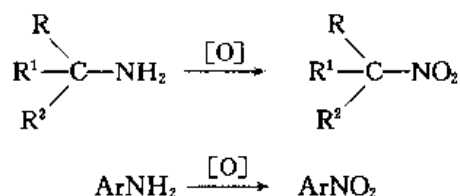
- 1 Ville J, Dupont G. *Bull. Soc. Chim. France*. 1956, 804
- 2 Campbell R D, Schultz F J. *J. Org. Chem.*. 1960, **25**, 1877
- 3 Olah G A, Nojima M. *Synthesis*. 1973, 785
- 4 Corey E J, Estreicher H. *J. Am. Chem. Soc.*. 1978, **100**, 6294
- 5 Wing-Wahsh, By A W. *Tetrahedron Lett.*. 1985, **26**, 1193
- 6 McMurry J E, Musser J H. *Org. Syn.*. 1977, **56**, 65

- 7 Seebach D, Calderari G, Knochel P. *Tetrahedron*. 1985, **41**: 4861
 8 Najera C, Yus M, Karisonu U, Gogoll A, Backvall J E. *Tetrahedron Lett.* 1990, **31**: 4199
 9 Backvall J E, Karison U, Gogoll A. *Tetrahedron Lett.* 1991, **32**: 5607

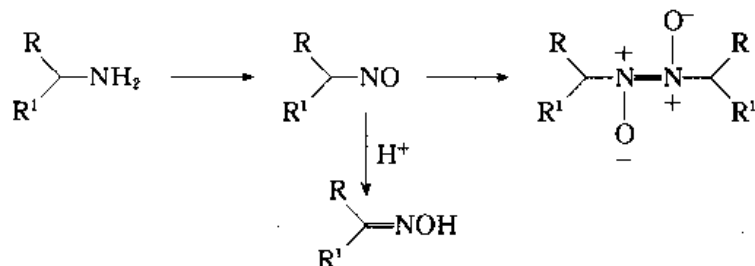
13.3 氧化反应

由于硝基化合物的氧化态比胺、肼、亚硝基化合物高，因此，通过胺、肼、亚硝基化合物的氧化可以合成硝基化合物。胺氧化法对于合成叔硝基烷烃特别具有实用价值，亦可用于合成硝基处于芳环上特殊位置的芳香族硝基化合物（13.3.1法 胺的氧化）；肼可被多种氧化试剂氧化，这是由相应的醛和酮合成硝基化合物的良好方法（13.3.2法 肼的氧化）。

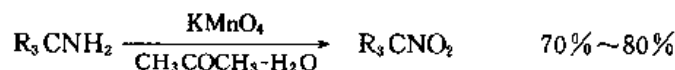
13.3.1 法 胺的氧化



脂肪及芳香伯胺均可被氧化成硝基化合物。由于叔硝基化合物一般不能用相应的叔卤代烃与亚硝酸盐反应制得，所以脂肪胺的氧化法对合成叔硝基化合物特别有实用价值。胺的氧化通过中间体，如羟胺、亚硝基化合物，最后生成硝基化合物。因此，可发生多种副反应。如芳胺得氧化偶氮苯（由亚硝基化合物与羟胺中间体反应而得），脂肪胺得亚硝基化合物二聚体或肼（由中间体亚硝基化合物的酸催化重排）。

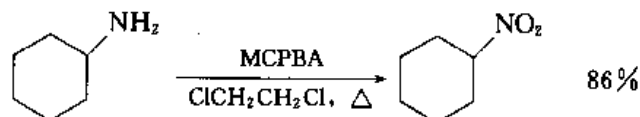


例 高锰酸钾是氧化叔烷基胺成相应的叔烷基硝基化合物良好的试剂。通常氧化反应在水溶液中，或丙酮-水、乙酸-水中进行，产率在70%~80%之间^[1]。

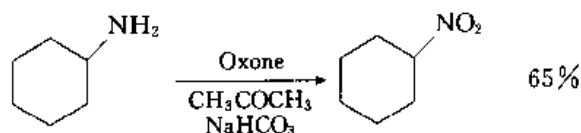


用高锰酸钾氧化伯烷基或仲烷基胺，一般不能获得满意的结果，但过氧酸、单过硫酸钾、二甲基二氧环丙烷等氧化剂均能满意地氧化它们。

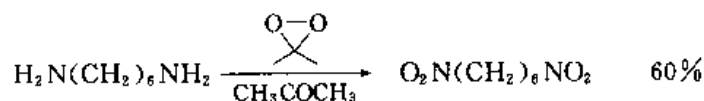
例一 将环己胺与间氯过氧苯甲酸在沸腾的1,2-二氯乙烷中反应，即得良好产率的硝基环己烷^[2]。



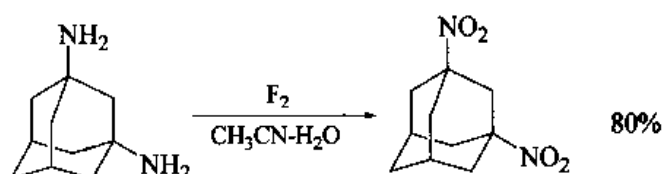
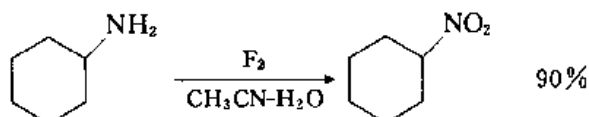
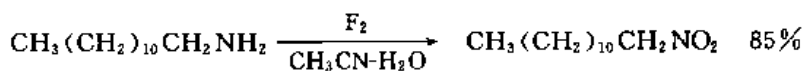
例二 单过氧硫酸钾 $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ {Oxone} 是个易得的氧化剂，氧化伯胺成硝基化合物^[3]。



例三 在丙酮中, 用二甲基二氧环丙烷氧化 1, 6-己二胺成 1, 6-二硝基化合物^[4]。

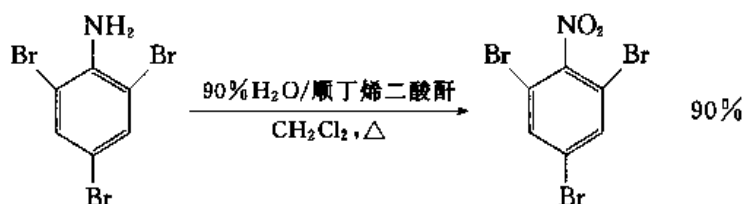


例四 氟亦是氧化胺成硝基化合物有效的试剂^[5]。

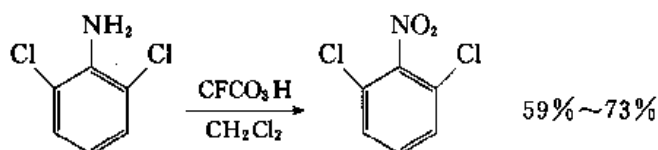


芳胺的氧化是用于合成硝基处于芳环上特殊位置的化合物。

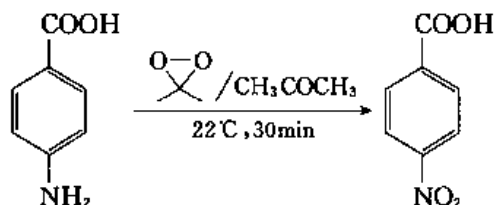
例一 2,4,6-三溴苯胺是极易获得的化合物, 利用本法可将它转化成 2,4,6-三溴硝基苯^[6]。



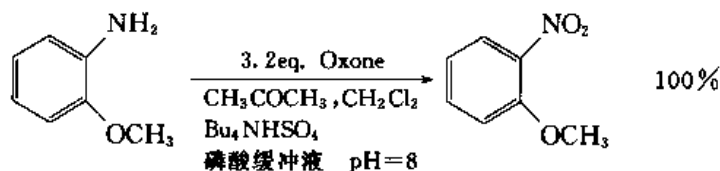
例二 三氟过氧乙酸亦是氧化芳胺常用的试剂^[7]。



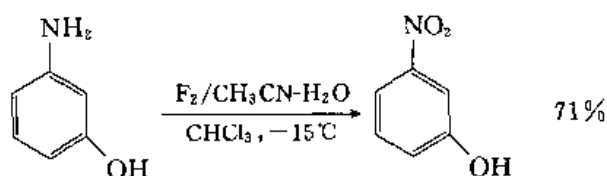
例三 用二甲基二氧环丙烷氧化对氨基苯甲酸成对硝基苯甲酸^[4]。



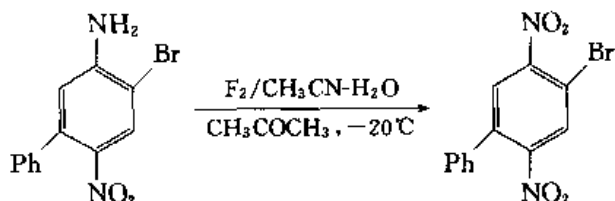
例四 邻氨基苯甲醚用单过氧硫酸钾(Oxone)处理, 定量地转化成邻硝基苯甲醚^[8]。



例五 在含水乙腈中, 氟是胺有效的氧化剂。如由间氨基酚氧化成间硝基酚^[9]。



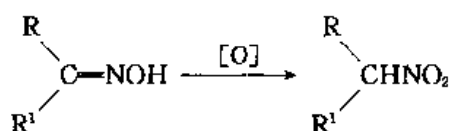
例六 2-溴-4-硝基-5-苯基苯胺的氧化^[10]。



参 考 文 献

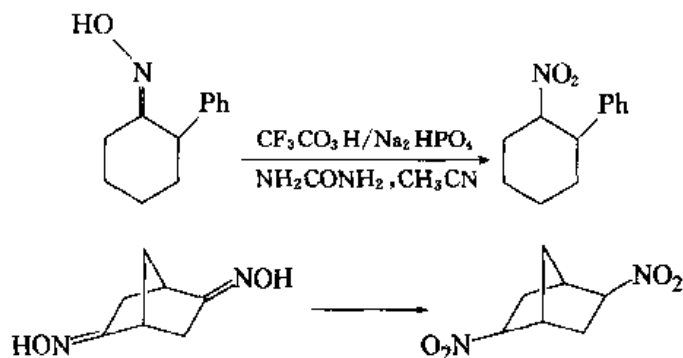
- 1 Kornhlum N, Jones W J. *Org. Syn. Coll.* 1973, **5**:845
- 2 Gilbert K E, Borden W T. *J. Org. Chem.* 1979, **44**:659
- 3 Crandall J K, Reix T. *J. Org. Chem.* 1992, **57**:6759
- 4 Murray R W, Rajadhyaksha S N, Mohan L. *J. Org. Chem.* 1989, **54**: 5783
- 5 Rozen S, Kol M. *J. Org. Chem.* 1992, **57**:7342
- 6 White R W, Emmons W D. *Tetrahedron*. 1962, **17**:31
- 7 Pagano A S, Emmons W D. *Org. Syn. Coll.* 1973, **5**:367
- 8 Zabrowski D L, Moormann A E, Beck K R J. *Tetrahedron Lett.* 1988, **29**:4501
- 9 Kol M, Rozen S. *Chem. Commun.* 1991, 567
- 10 Dirk S M, Mickelson E T, Henderson J C, Tour J M. *Org. Lett.* 2000, **2**:3405

13.3.2 法 肟的氧化

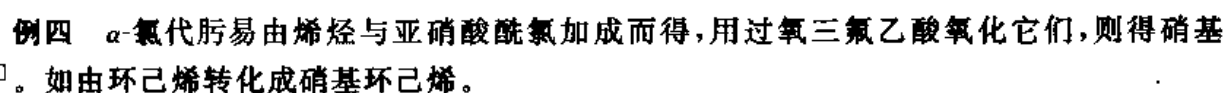


醛、酮肟可被多种试剂氧化成相应的硝基化合物。由于肟可由醛、酮方便地制得,因此,本法是由醛、酮合成硝基化合物的良好的方法,又称反向的 Nef 反应(retro-Nef reaction)^[1]。

例一 在乙腈中,用过氧三氟乙酸可以顺利地氧化肟成相应的硝基化合物,有时需加入适当的碱,控制反应的酸度^[2]。



例二 芳烷酮(ArCOR)是极易获得的原料。因此,它们的肟的氧化是 α -硝基烷基苯的重要方法^[3]。



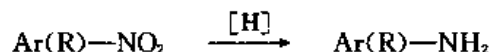
- (陈振初)

第 14 章 胺

14.1 还原反应

利用还原反应合成胺是最重要的胺的合成法。芳香族硝基化合物的还原是制备芳香伯胺的好方法,此方法同样适用于还原羟胺、亚硝基化合物成胺(14.1.1 法)。肟是不饱和含氮化合物,可由多种方法还原成伯胺。将羰基化合物首先转变成肟,继而将肟还原成相应的伯胺(14.1.2 法)。腈是易制备的化合物,将它还原,生成伯胺(14.1.3 法)。亚胺也是易得的化合物,也易还原成胺(14.1.9 法)。酰胺的还原通常在较强烈的条件下进行,通过还原酰胺或 *N*-取代酰胺,可制得伯、仲、叔胺(14.1.4 法)。偶氮化合物易由重氮盐与活泼芳香族化合物偶合而得,偶氮化合物的还原可以合成胺,因此可以看作活泼芳环上间接引入氨基的方法(14.1.6 法)。在某些立体选择合成中,可采用还原叠氮化合物的方法,合成光学活性的伯胺(14.1.5 法)。羰基化合物的还原氨化反应,是合成胺的一类十分重要的方法(14.1.7 法和 14.1.8 法)。氧化胺的还原在杂环化学中特别重要(14.1.10 法)。

14.1.1 法 硝基化合物的还原

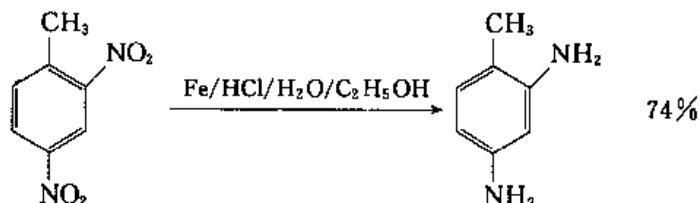


硝基化合物的还原,是沿用已久的合成伯胺的一种重要方法。由于芳香硝基化合物甚易由芳香族化合物通过硝化反应而制得,因此本合成方法对于合成芳香族伯胺特别重要。在硝基化合物的还原过程中,通常是经过亚硝基化合物、羟胺等中间体,因此,适用于还原硝基化合物成胺的还原剂,同样亦适用于还原亚硝基化合物、羟胺成胺。

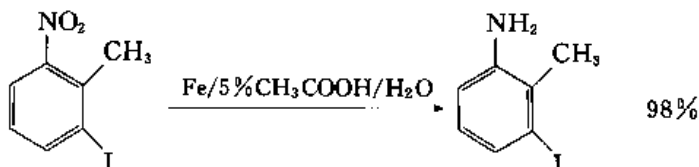
还原硝基化合物常用的方法有金属还原法、硫化物还原法、氢化物还原法、肼还原法以及催化氢化还原法。

芳香族硝基化合物的还原,铁是一种常用的还原剂。通常将硝基化合物和铁屑在乙酸中或在有少量盐酸的水(或含水醇)中加热反应,硝基化合物即可顺利地还原成胺。在还原过程中,羰基、氰基、卤素、碳-碳双键的存在,一般可以不受影响。

例一 在少量盐酸存在下,于含水醇中用铁还原 2,4-二硝基甲苯^[1]。



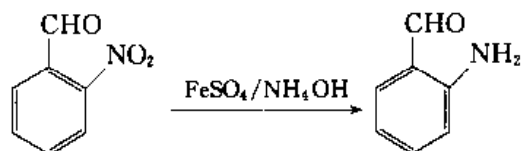
例二 2-碘-6-硝基甲苯用铁粉与 5% 乙酸水溶液于 70℃ 回流反应 1h,即可被还原成相应的芳胺,芳环上的碘不受影响^[2]。



在酸性介质中,铁能还原脂肪族硝基化合物成相应的胺。若用铁和乙酸还原脂肪族硝基化合物时,与氮原子相连的碳原子的构型保持不变。因此,这个还原体系适用于某些脂肪胺的立体选择合成^[3]。

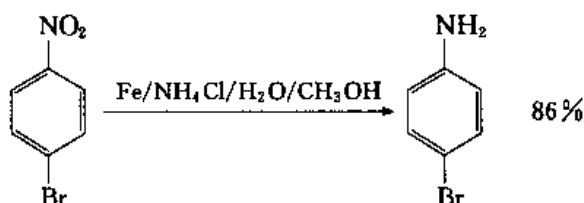
对于氨基芳磺酸、芳香族氨基碘化合物、氨基苯甲醛、氨基肉桂酸等化合物的合成,用碱性介质中的二价铁作还原剂,可得特别满意的结果。

例 在氢氧化铵存在下,用硫酸亚铁还原邻硝基苯甲醛^[4]。



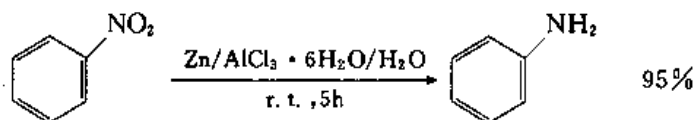
在中性介质中,铁亦是硝基化合物的良好还原剂^[5],此体系具有反应条件温和,在反应过程中许多易被还原的基团(如氰基、羰基、卤素等)不受影响。

例 在氯化铵存在下于含水甲醇中,可用铁粉还原 4-溴硝基苯^[5]。

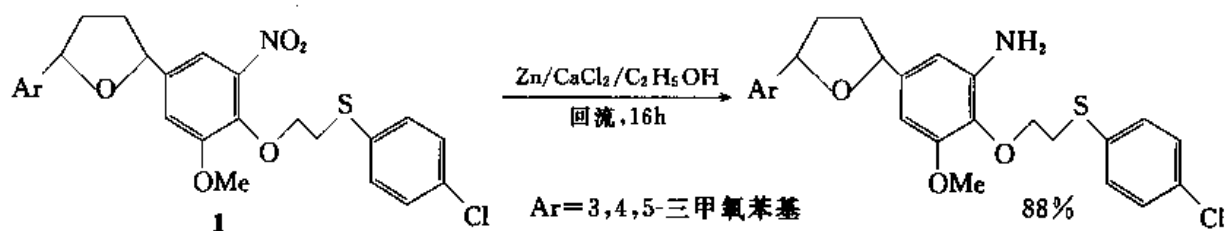


在盐酸中,锡或氯化亚锡亦是还原硝基化合物的常用试剂^[6,7]。锌可在酸性、中性或碱性条件下还原芳香族硝基化合物至相应的胺。

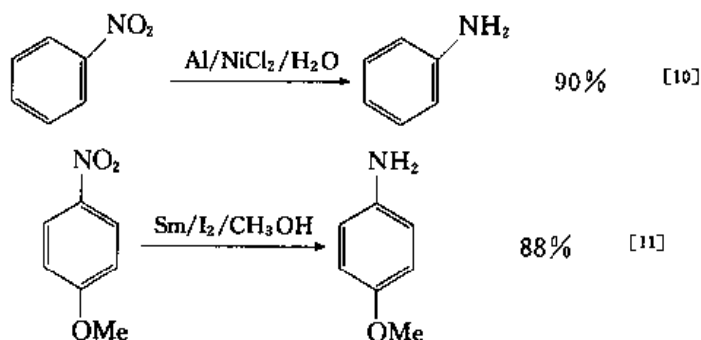
例一 在三氯化铝的存在下,用锌屑还原硝基苯^[8]。

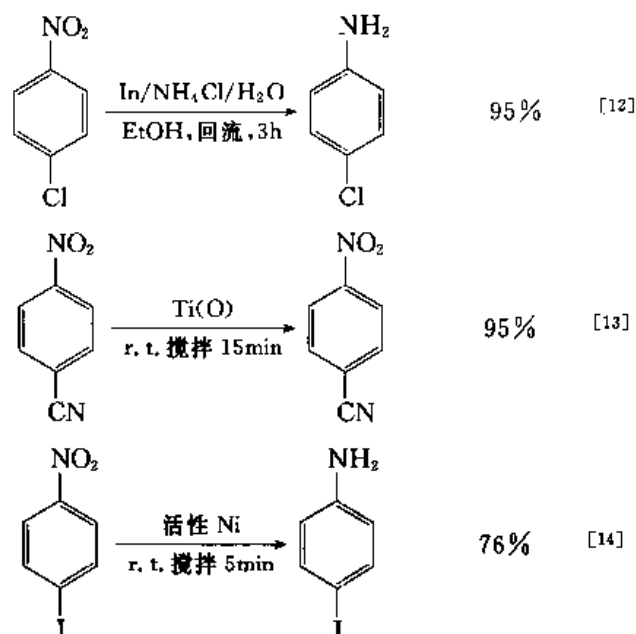


例二 在氯化钙存在下,锌粉可以还原化合物(1)至相应的胺^[9]。



其他金属如铝、钐、铟、钛、镍等,均是芳香硝基化合物的良好还原剂。一些典型的反应举例如下:

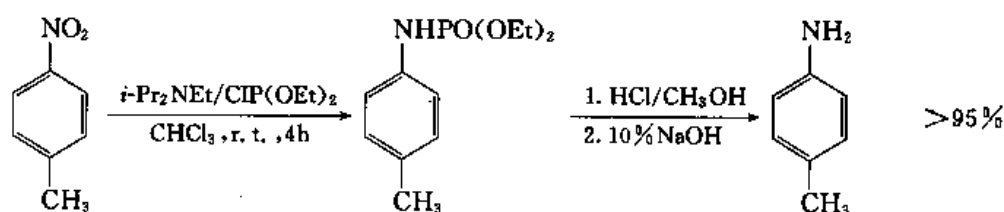




在甲醇中,用十二羰基三铁可以用作硝基化合物的有效还原剂^[15]。反应产率良好,此方法特别适用于对酸碱敏感硝基化合物的还原。在氢氧化钠的水溶液中,用 $\text{Na}_2\text{Fe}(\text{CO})_4$ 可实现邻硝基苯还原成相应的胺,反应产率较好^[16]。在三氟乙酸中 $\text{HFe}(\text{CO})_4^-$ 还原硝基苯至苯胺,不但产率高,而且具有良好的化学选择性,醛基、卤素、酰卤基等基团不受影响^[17]。

近年又有报道,芳香硝基化合物于氯仿中在二异丙胺存在下, O,O -乙基亚磷酸氯室温下即可还原成胺。

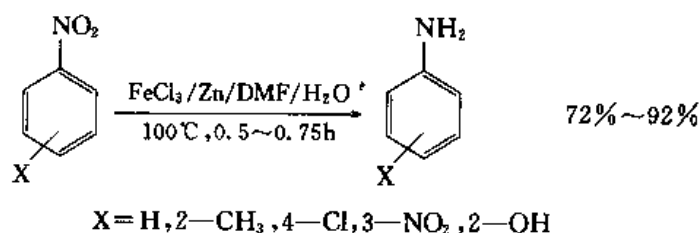
例 对硝基甲苯在二异丙胺存在下,于室温下即可被 O,O -二乙氧基亚磷酸氯顺利还原^[18]。



此方法适用脂肪族和芳香族硝基化合物,卤素、氰基、羰基等基团不受影响,也适用于亚硝基化合物的还原。

芳香硝基化合物在三氯化铁、锌、 N,N -二甲基甲酰胺及水的体系中,加热至 100°C 即还原成胺。

例 取代的硝基苯在上述体系中,于 100°C 反应,即生成胺^[19]。

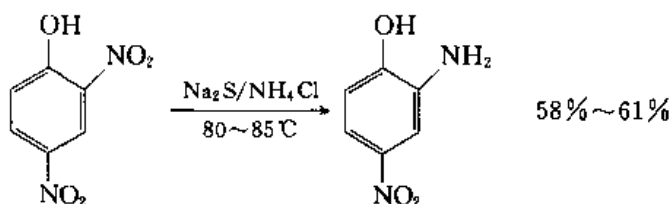


此法条件温和,产率较高,特别适用于对酸、碱敏感硝基化合物的选择还原。

许多硫化物,如 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ ^[20]、 $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ ^[21]、 Na_2S ^[22]、 Na_2S_2 ^[23]、 $\text{H}_2\text{S-NH}_4\text{OH}$ ^[24]、 $\text{H}_2\text{S-Et}_4\text{NOH}$ ^[25]、 NaHS ^[26]等,均是还原硝基化合物的常用试剂。多硝基芳香化合物的部分还原,

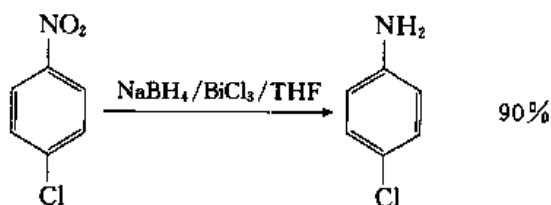
用多硫化物作还原剂,具有特别重要的价值。如由间二硝基苯还原成间硝基苯胺。当不对称间二硝基苯衍生物还原时,究竟哪个硝基被选择性地还原,有时取决于苯环上其他取代基的性质。如取代基为氨基、羟基,则邻位硝基优先还原。

例 在氯化铵存在下,用硫化钠还原 2,4-二硝基苯酚,生成 2-氨基-4-硝基苯酚^[22]。

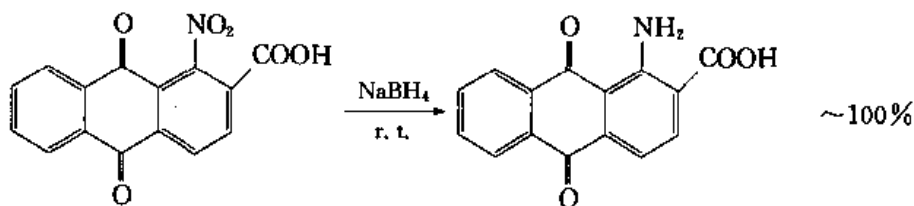


硝基化合物能被多种金属氢化物还原成相应的胺。氢化锂铝或氢化锂铝与三氯化铝的混合物均能有效地还原脂肪族硝基化合物。芳香族硝基化合物用氢化锂铝还原时通常生成偶氮化合物,但若用氢化锂铝与三氯化铝的混合物,芳香硝基化合物亦能被还原成胺。除硝基蒽醌衍生物外^[27],硝基化合物一般不被硼氢化钠所还原,但若有催化剂如硅酸钠^[28]、钨^[29]、二氯化钴^[30]、三氯化铋^[31]、三氯化铈^[32]等存在,硼氢化钠也能还原硝基化合物。在上述反应条件下,这些反应不但产率高,而且具有良好的化学选择性。

例一 在四氢呋喃中,以三氯化铋作催化剂,硼氢化钠可还原对氯硝基苯,氯原子不受影响^[31]。

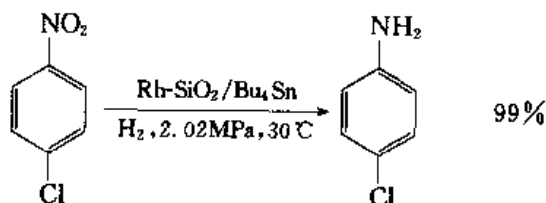


例二 将硼氢化钠慢慢加至含有 1% 氨的 1-硝基-9,10-蒽醌-2-羧酸的水溶液中,还原反应在室温下即可发生,几乎生成定量产率的相应的胺^[27]。

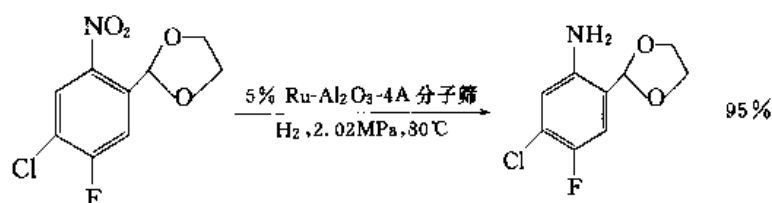


催化氢化也是还原硝基化合物的常用方法,具有廉价且手续简便的优点,它既可用于实验室制备,又适用于大规模的工业生产。活性镍、钨、二氧化铂、钨-碳等均是常用的催化剂^[33]。近十几年来又有不少新的催化剂开发出来,使催化氢化反应条件趋向温和。

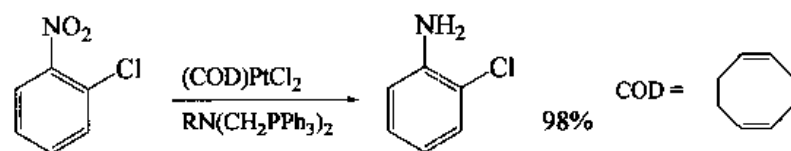
例一 以铈-二氧化硅和四丁基锡作催化剂,在近室温下,氢气压力为 2.02MPa,即可将对氯硝基苯氢化为对氯苯胺^[34]。



例二 以 5% 钨载于三氧化二铝和 4A 分子筛为催化剂,氢气压力为 2.02MPa,把硝基化合物还原成相应的胺^[35]。

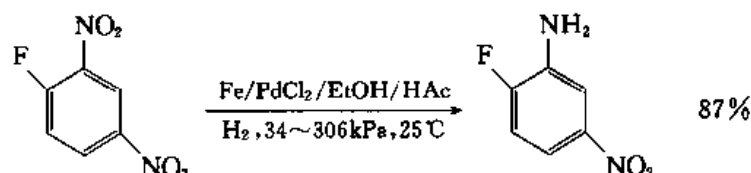


例三 在铂络合物存在下,邻氯硝基苯在两相体系中还原成相应的胺^[36]。

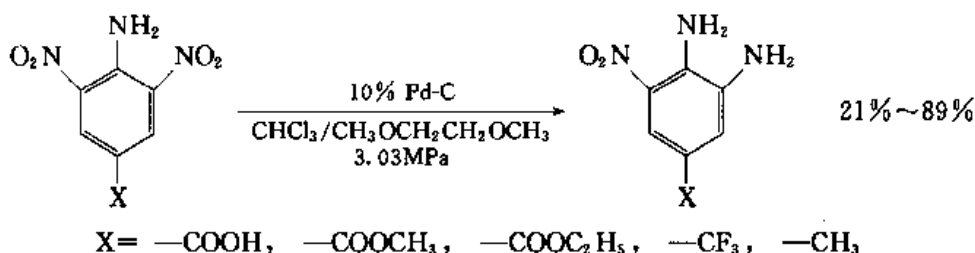


催化氢化在一定条件下也可以使多硝基化合物部分选择还原。

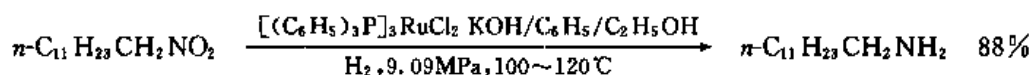
例一 用催化量铁粉和二氯化钯在乙醇和冰醋酸中可使 6-氯-1,3-二硝基苯选择催化氢化 6-氯-3-硝基苯胺^[37]。



例二 钯-碳催化剂存在下,在乙二醇二甲醚中,多种取代基取代的 2,6-二硝基苯胺可选择为一元硝基化合物^[38]。

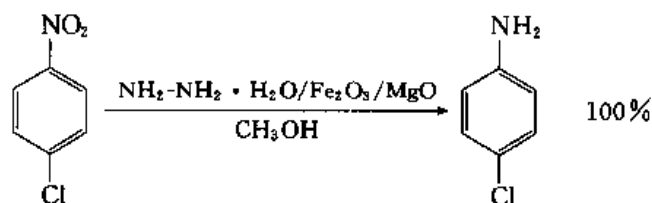


例三 硝基化合物的还原,还可以采用均相催化氢化法。如硝基十二烷可在钌络合物存在下均相氢化^[39]。



硝基化合物的催化氢化还原,还可以采用氢给予体作还原剂。肼、环己烯^[40]、异丙醇^[41]、一氧化碳和水^[42]等均可作为氢的给予体,其中肼用得最普遍。在催化剂存在下,肼作为氢给予体可使芳香族硝基化合物顺利地还原为相应的胺^[43]。操作非常方便,只需将硝基化合物与无水肼或水合肼溶于甲醇或乙醇中,然后在催化剂存在下加热,还原反应即可以发生,反应具有较好的选择性。

例 在三氯化铁与氧化镁存在下用肼还原对氯硝基苯,产率几乎定量^[44]。

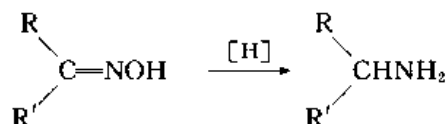


参 考 文 献

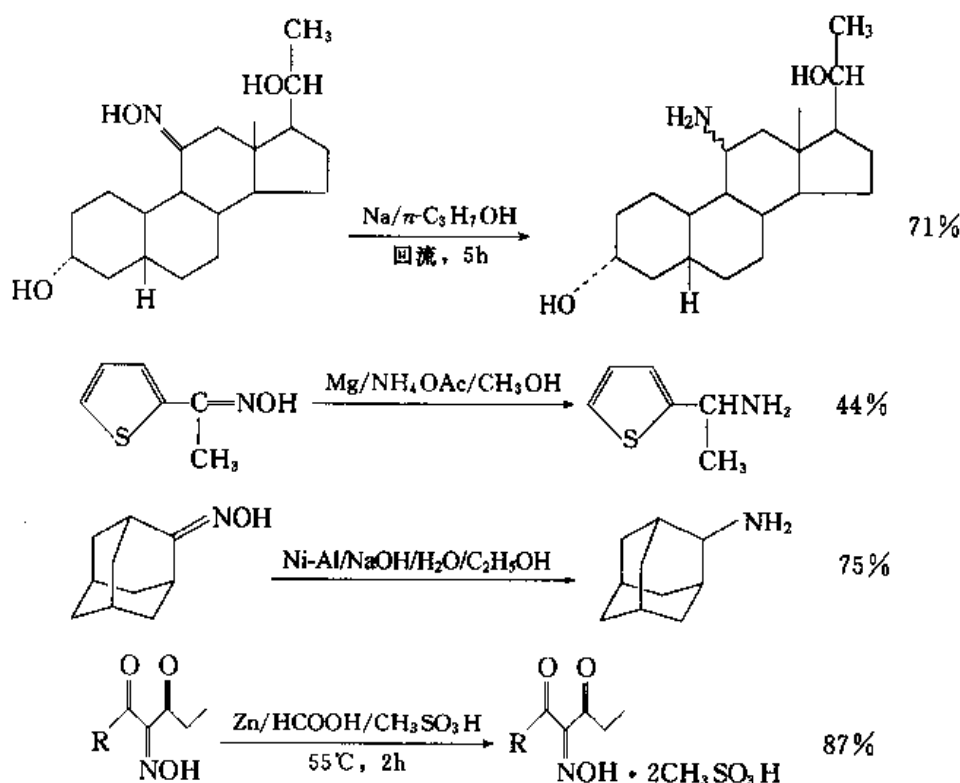
- 2 (Nissan Chem Ind Ltd.) JP-07233126, 95-340230, 1995
- 3 Massey E H. et al. *J. Org. Chem.* 1966, **31**: 684
Defaye G, Fetizon M. *Bull. Soc. Chim. France* 1969, 1632
- 4 Smith L I, Ople J W. *Org. Syn. Coll. Vol.* 1955, **3**: 56
- 5 Ramadas K, Srinivasan N. *Synth. Commun.* 1992, **22** (22): 3189
- 6 Kenneth M D, Donald J C. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, **109**: 3098
- 7 Buck J S, Ide W S. *Org. Syn. Coll. Vol.* 1943, **2**: 130
- 8 Goswami P, Chowdhury P. *Indian J. Chem.* 1997, **36B** (2): 185
- 9 Cai X. et al. *J. Med. Chem.* 1998, **41** (11): 1970
- 10 Sarmah P, Burua N C. *Tetrahedron. Lett.* 1990, **31** (28): 4065
- 11 Banik B K, Becker F F. et al. *Tetrahedron. Lett.* 1998, 4065
- 12 Moody C J, Pitts M R. *Synlett.* 1998, (9): 1028
- 13 Malinowskii M. *J. Prakt. Chem.* 1988, **330** (5): 811
- 14 Yasuhara A, Kasano A. Et al. *J. Org. Chem.* 1999, **64** (7): 2301
- 15 Landesoerg J M. et al. *J. Org. Chem.* 1972, **37**: 930
- 16 (BASF AG) EP-519247, 92-425502, 1992
- 17 Gaus P L, Gerritz S W. *Tetrahedron. Lett.* 1988, **29** (40): 5083
- 18 Fischer B, Sheihet L. *J. Org. Chem.* 1998, **63** (2): 393
- 19 Desai D G, Swami S S. *Synth. Commun.* 1999, **29** (6): 1033
- 20 Redemann C T, Redemann C E. *Org. Syn. Coll. Vol.* 1955, **3**: 69
- 21 Robertson G R. *ibid.* Coll. Vol. 1941, **1**: 52
- 22 Hartman W W, Silloway. *ibid.* Coll. Vol. 1955, **3**: 82
- 23 Boyer J H, Buriks R S. *ibid.* 1960, **40**: 96
- 24 Griffin K P, Peterson W D. *ibid.* Coll. Vol. 1955, **3**: 242
- 25 Rybakova I A. et al. *Izv. Akad. Nauk. SSSR Ser. Khim.* 1991, **9**: 2143
- 26 Idoux J P. *J. Chem. Soc. C.* 1970, 437
- 27 Merley J O. *Synthesis* 1976, 528
- 28 (Franch patent) 1318419 1963 C. A., 59 1963, 3854
- 29 Neilson et al. *J. Chem. Soc.* 1962, 371
- 30 Satoh T, Suzuki S. *Tetrahedron. Lett.* 1969, 4555
- 31 Borah H N, Prajapati D. et al. *J. Chem. Res (s)* 1994, **6**: 228
- 32 Ren P-D, Wu S-H. et al. *Synth. Commun.* 1995, **25** (23): 3799
- 33 Augustine R L. *Catalytic Hydrogenation*. Marcel Dekker. New York, 1965
Freifelder M. *Practical Catalytic Hydrogenation*. Wiley Intersci. New York, 1971. (Rimar Chimica Spa) EP-292682. 1988
- 34 (Inst. Francais du petrole) EP-494568. 1992
- 35 (Ube Ind Ltd) JP-08283217. 1997
- 36 Reetz M T, Frombger *Synthesis* 1999, **9**: 1555
- 37 Theodoridis G, Manfredi M C. Et al. *Tetrahedron. Lett.* 1990, **31** (43): 6141
- 38 Lyle R E, Lamattina J L. *Synthesis* 1974, 726
- 39 Knifton J F. *J. Org. Chem.* 1975, **40**: 519
- 40 Braide E A. et al. *J. Chem. Soc.* 1954, 3586
- 41 Kozlov N S, Tovshtein M N. *Zh. Org. Chem.* 1967, **3**: 318; C. A. 26 1961, 2963; Kozlov N S. et al. *Akad Nauk Belorus SSR Ser. Khim. Nauk* 1970, 101
- 42 Appel H R. *J. Org. Chem.* 1967, **32**: 2021; Iqbal A F M. *Tetrahedron. Lett.* 1971, 3358; Nomura K. *Chem. Lett.* 1991, **10**: 1679

- 43 Furst A. et al. *Chem. Rev.* 1965, **65**, 51; Li H, Zhang R, Shi Y. et al. *Synth. Commun.* 1997, **27** (17); 3047; Boothroyd S R, Kerr M A. *Tetrahedron. Lett.* 1995, **36** (14); 2411
 44 Kumbhar P S, Sanchez-Valente J. *Tetrahedron. Lett.* 1998, **39** (17); 2573

14.1.2 法 肼的还原

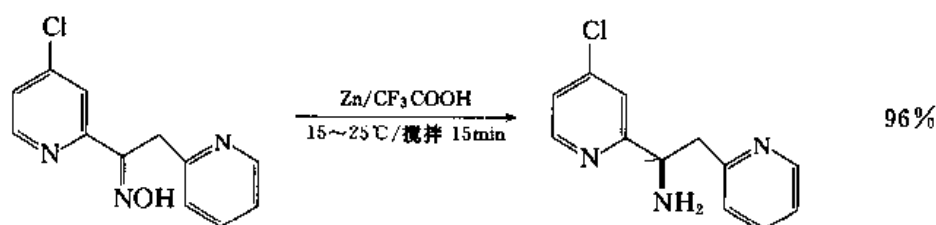


肼可以被多种试剂还原成伯胺。较常用的试剂有钠与醇^[1]、镁与乙酸铵饱和的甲醇^[2]、活性镍与氢氧化钠的醇溶液^[3]、锌与乙酸或锌与甲酸^[4]等。典型的反应实例如下：



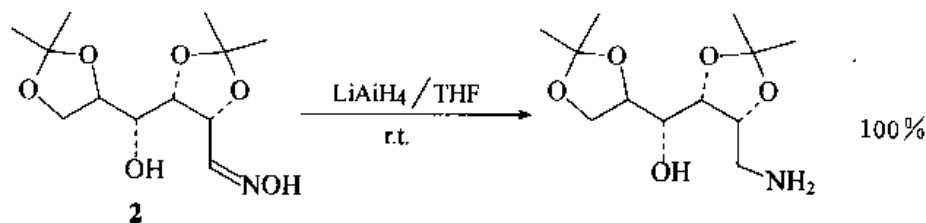
锌与三氟乙酸的还原体系，其化学选择性优于锌与甲酸或乙酸的还原体系。

例 酮肼在锌与三氟乙酸中还原成相应的胺^[5]。反应过程中氯不受影响，但在乙酸或甲酸中，则氯会有部分还原或全部还原。

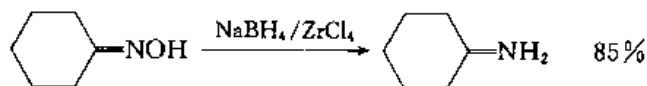


金属氢化物如氢化铝锂常用于肼的还原。通常情况下，醛肼、酮肼都能被氢化铝锂还原至伯胺。硼氢化钠通常不用于肼的还原，但在催化剂四氯化锆^[6]、氯化锂及酸性离子交换树脂^[7]的存在下，硼氢化钠亦能还原肼成伯胺。硫代硼氢化钠^[8]在沸腾的四氢呋喃中亦能还原肼至伯胺。硼烷作还原剂，若于四氢呋喃中在较低温度下反应，可形成羟胺；但在沸腾的四氢呋喃中回流，则可还原肼至伯胺^[9]。

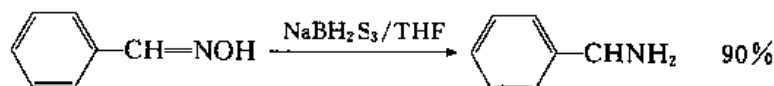
例一 室温下四氢铝锂还原醛肟 (2) 至相应的胺^[10]。



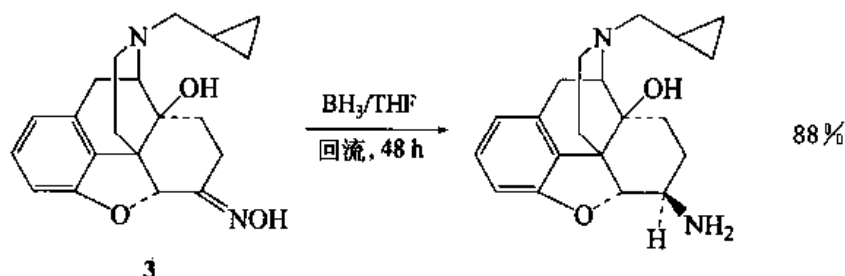
例二 用四氯化锆和硼氢化钠还原环己酮肟^[6]。



例三 用硫代硼氢化钠还原苯甲醛肟^[8]。

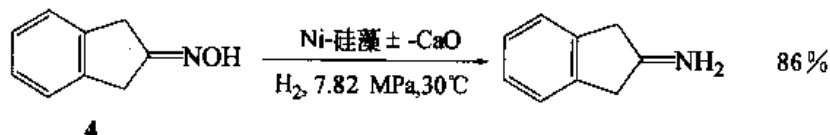


例四 用硼烷、四氢呋喃回流条件下, 化合物 (3) 被还原为相应的胺^[9]。



催化氢化也是肟还原成伯胺的常用方法。采用的催化剂通常有铂、氧化铂、钯、钯-碳以及 Raney 镍等。

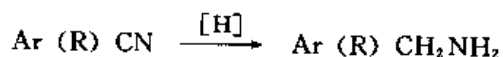
例 酮肟 (4) 在催化剂 Ni-硅藻土和氧化钙作用下, 催化氢化成相应的胺^[11]。



参 考 文 献

- 1 Rausser R, Weber L. *J. Org. Chem.* 1966, **31**, 1342
- 2 Sugden J K. *Chem. Ind.* 1969, 260
- 3 Schlatmann J L M A. et al. *Tetrahedron* 1970, **26**, 949
- 4 Dow M. (Pharm. Inc.) US-4803278. 1989
- 5 Negi S. et al. *Synthesis* 1996, (8), 991
- 6 Itsuno S, Sakurai Y. et al. *ibid.* 1988, (12), 995
- 7 Baruah B, Sandhu J S. et al. *Synlett.* 1999, (4), 409
- 8 Lalancette J M, Brindle J R. *Can. J. Chem.* 1970, **48**, 735
- 9 Mosad S M, Philips P. *J. Org. Chem.* 1986, **51**, 105
- 10 Hiroyuki S, Hidekazu T. et al. *ibid.* 1985, **50**, 3948
- Paul S. *J. Org. Chem.* 1987, **52**, 4717
- 11 Kawasaki (Steel K K) JO-4066558. 1995

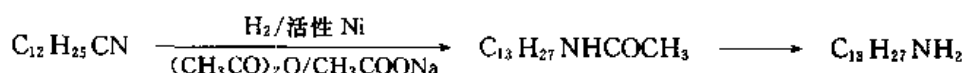
14.1.3 法 肟的还原



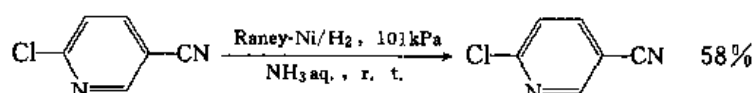
腈是易得的化合物，而且易被多种还原剂还原为胺，故腈的还原亦是制备胺的重要方法。由于腈能水解成羧酸，所以腈还原时不宜用活泼金属与酸的水溶液作还原体系。腈的还原常用催化氢化和金属氢化物还原。

腈的催化氢化还原，是通过醛亚胺中间体进行的。由于生成的伯胺可与原料或醛亚胺中间体反应，会生成仲胺甚至叔胺的副产物，副产物的多少依赖于反应条件。为减少副反应，通常氢化反应在酸性条件下或在酰化剂乙酸酐的存在下进行，使生成的胺转变成盐或酰胺^[1]；或加入氨^[2]，使反应有利于伯胺的生成。

例一 十三胺的合成^[1]。



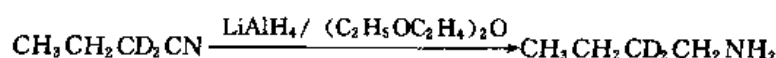
例二 2-氯-5-氰基吡啶的还原^[2]。



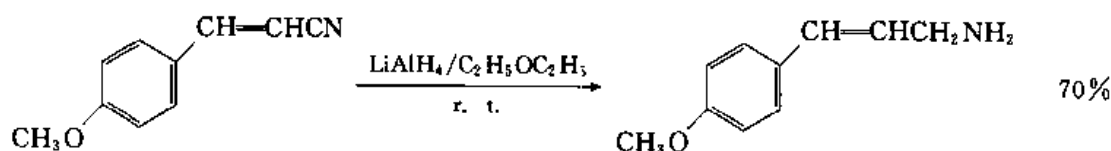
在氢氧化锂的饱和溶液中，以活性钴为催化剂，脂肪腈可还原成伯胺^[3]，但产物中混有少量的仲胺。

用氢化铝锂还原腈时，常用过量的还原剂以减少副产物的生成。通常将腈慢慢地滴加至还原剂中。制备低分子量的胺时，常用高沸点溶剂如二(2-乙氧基乙基)醚。

例一 在二(2-乙氧基乙基)醚中，用氢化铝锂还原 2-d₂-丁腈^[4]。

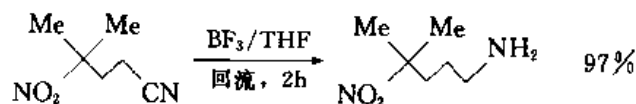


例二 用氢化铝锂还原 $\alpha\beta$ 不饱和腈时，碳-碳双键不受影响^[5]。

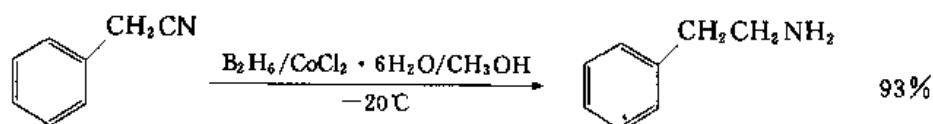


硼烷的四氢呋喃溶液能顺利地使脂肪腈还原成相应的伯胺，反应具有良好的化学选择性。

例一 4-甲基-4-硝基戊腈在硼烷的四氢呋喃溶液中还原，硝基不受影响^[6]。



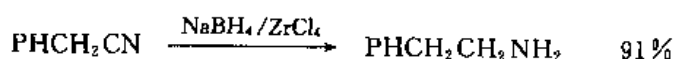
例二 乙硼烷使苄腈还原成 2-苯基乙胺^[7]。



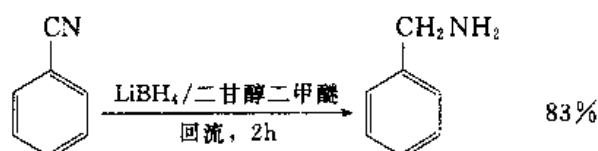
此反应化学选择性较好，许多官能团如硝基、乙烯基、酯基、酰胺基等均不受影响。

硼氢化钠一般不能还原腈基，但在二氯化钴^[8]、活性镍^[9]、四氯化锆^[10]等存在下，硼氢化钠也能将腈还原成胺。

例一 硼氢化钠在四氯化锆存在下，还原苄基腈^[10]。

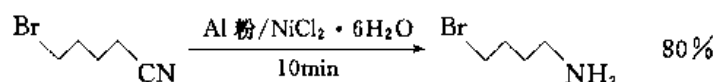


例二 硼氢化锂也能将苄腈还原成苄胺^[11]。

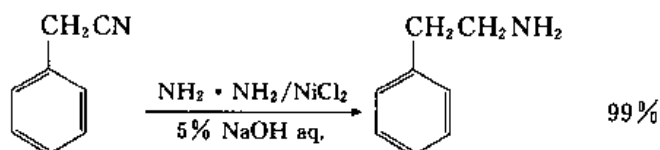


活泼金属钙在液氨中可顺利地还原腈^[12], 铝粉在六水氯化镍存在下也能顺利地还原^[13], 肼在氯化镍的存在下, 能高产率地还原成腈^[14]。

例一 5-溴戊胺的制备^[13]。



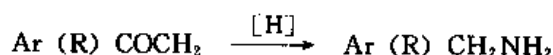
例二 2-苯基乙胺的合成^[14]。



参 考 文 献

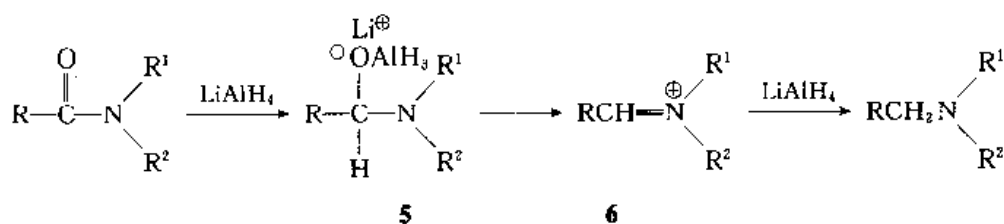
- 1 Gould F E. et al. *J. Org. Chem.* 1960, **25**; 1658; 1961, **26**; 1602
- 2 Bayer A G. (DE-3726993). 1989
- 3 Johnson T A. (Air Prod & Chem Inc) US-5869653. 1999
- 4 Fried L, Jurewicz A T. *J. Org. Chem.* 1968, **33**; 1254
- 5 Guido C, Guido S, Margherita G. et al. *J. Org. Chem.* 1987, **52**; 2301
- 6 Srinivasan N, Brice G. *J. Org. Chem.* 1986, **52**; 4856
- 7 Noce A, Kudo T. *Chem. Pharm. Bull.* 1989, **37** (3); 808
- 8 Satoh T. et al. *Tetrahedron Lett.* 1969, 4555
- 9 Egli R A. *Helv. Chim. Acta.* 1970, **53**; 47
- 10 Itsuno S, Sakurai Y. et al. *Synthesis* 1988, (12); 995
- 11 (Asahi Chemical Ind KK) J6-3255252. 1988
- 12 Doumaux A R Jr. *J. Org. Chem.* 1972, **37**; 508.
- 13 Sarmah B K, Barua N C. *Tetrahedron* 1991, **47** (40); 8587
- 14 You Q, He S. *Yi Yao Gongye* 1988, **19**; 175

14.1.4 法 酰胺的还原

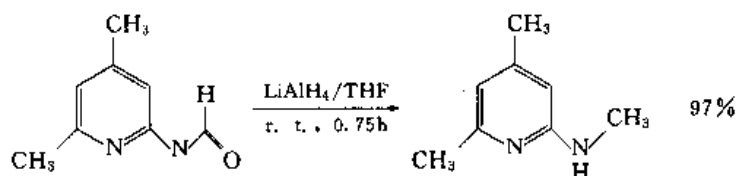


酰胺还原是合成胺的重要方法, 依据酰胺氮原子上的取代情况的不同, 可分别合成伯、仲、叔胺。与其他含有碳—氮键的化合物相比, 酰胺的还原条件较苛刻。酰胺能用金属钠与醇在回流条件下还原成胺, 但所见报道不多^[1]。酰胺的催化氢化也需在十分强烈的条件下进行, 通常需要 20.2~30.3MPa, 温度在 250℃左右。近年来由于双组分催化剂的开发, 使催化氢化的温度、压力有所降低^[2,3]。

对于酰胺的还原, 最常用的方法是金属氢化物的还原方法。氢化铝锂能在较温和的条件下将酰胺还原成胺。反应时伴随的副反应是碳—氮键的断裂。可能的还原机理是通过积氨基醇衍生物中间体 (5) 进行的。(5) 可以转化成亚胺盐 (6), 亚胺盐进一步还原成胺^[4]。



例一 用氢化铝锂还原 *N*-(4,6-二甲基-2-吡啶基)甲酰胺^[5]。

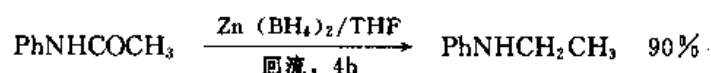


例二 1-金刚烷甲酰胺的还原^[6]。



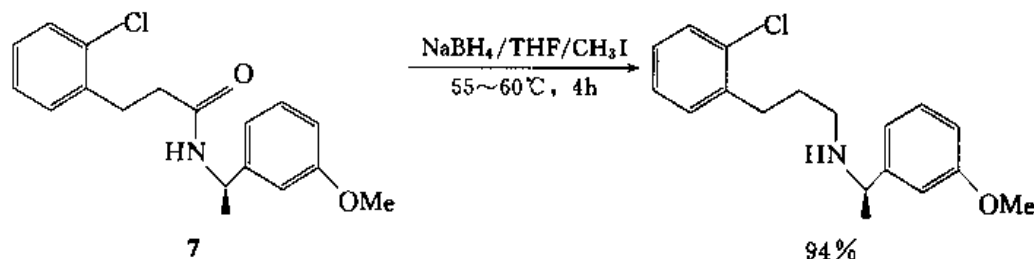
硼氢化钠在沸腾的吡啶中^[7]或在二氯化钴的催化下^[8]，能将酰胺还原成胺。硼氢化锌^[9]、二异丙基胺基硼氢化锂^[10]均能以满意的产率将酰胺还原为胺。

例 用硼氢化锌还原 *N*-苯基乙酰胺，回流反应 4h，即得苯基乙胺^[9]。



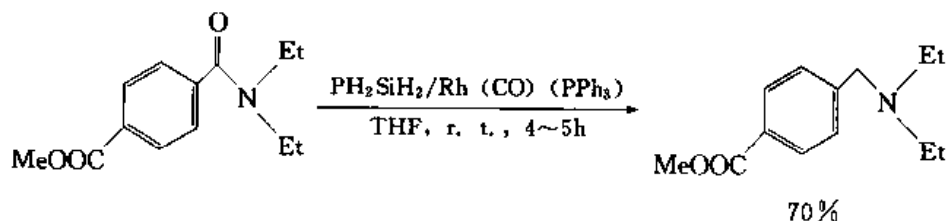
由乙酸与硼氢化钠形成的酰氧硼氢化钠还原酰胺也很有效，*N*-未取代或 *N*-单取代的酰胺均易被该试剂还原^[11]。由碘与硼氢化钠形成的还原体系^[12]，碘甲烷与硼氢化钠的还原体系^[13]，硫酸与硼氢化钠的还原体系^[14]，均能顺利地将酰胺还原为胺。

例 在氮气保护下，将碘甲烷的四氢呋喃溶液加入到硼氢化钠与酰胺 (7) 的四氢呋喃溶液中，在 55~60℃ 反应 4h，生成相应的胺^[13]。



此方法不但产率高，而且适合于工业制备。对于 *N*-单取代和 *N*-双取代酰胺的还原，也可以采用氟硼酸三乙基盐与酰胺反应，生成氟硼酸亚胺醚的衍生物，继而用 $\text{NaBH}_4/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ 还原，可得较佳产率的胺^[15]。

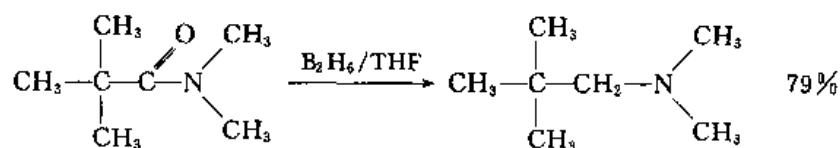
酰胺还可以用其他金属氢化物如二苯基硅烷，在铑催化下还原成胺^[15]。



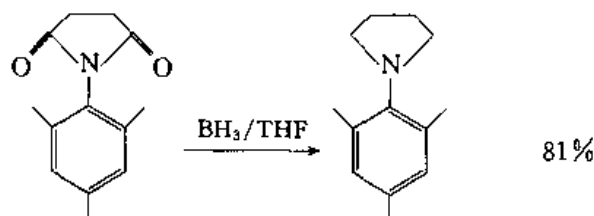
与其他金属氢化物还原剂不同,在上述反应条件下,羰基、酯基、环氧化物及芳基溴等基团均不受影响,但 α 、 β -不饱和酰胺或有 α -H的酰胺,将生成复杂的混合产物。

硼烷是还原酰胺的良好试剂。还原反应一般在四氢呋喃中进行,产率较佳。三种类型的酰胺均能被还原,但反应速率为 N -双取代 $>N$ -单取代 $>N$ -未取代酰胺,脂肪族酰胺 $>$ 芳香族酰胺。也可以还原酰亚胺成胺。与氢化铝锂还原不同,用乙硼烷作还原剂时,没有碳-氧键断裂的副反应,且硝基、烷氧碳基、卤素等基团的存在不受影响,然而,酰胺分子中如有碳-碳双键的存在,则同时被还原^[16]。

例一 将 N,N -二甲基-2,2-二甲基丙酰胺的四氢呋喃溶液慢慢加至冷的乙硼烷的四氢呋喃溶液中,然后回流反应,即得相应的胺^[16]。



例二 将乙硼烷的四氢呋喃溶液慢慢加到 N -(2,4,6-三甲基苯基)丁二酰亚胺的四氢呋喃溶液中,然后回流反应6h,即得相应的胺^[17]。



参 考 文 献

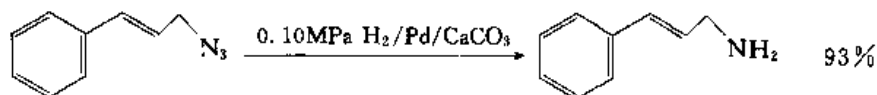
- 1 Bhandari K, Sharma V-L. et al. *Chem. Ind.* 1990, (17): 547
- 2 Hirosewa C, Wakasa N. et al. *Tetrahedron. Lett.* 1996, **37** (37): 6749
- 3 (Stepan Co) WO-9803262. 1998
- 4 Pizey S S, *Synthetic Reagents* 1974, Vol. 1 P. 185
- 5 (Nisshin Flour Milling Co) JP-08198851. 1996
- 6 Dan F, Joachim J, Christoph R. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 5717
- 7 Yamada S. et al. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* 1965, **13**: 394
Saito I. et al. *ibid.* 1970, **18**: 173
Mazuzawa K. et al. *Bull. Chem. Soc. Japan* 1967, **40**: 244
- 8 Satoh T. et al. *Tetrahedron. Lett.* 1969, 4555
- 9 Narasimhan S, Madhavan S and Prasad K G *Synth. Commun.* 1997, **27** (3): 385
- 10 Fisher G B, Singaram B. et al. *Tetrahedron. Lett.* 1993, **34** (7): 1091
- 11 Umino N. et al. *ibid.* 1976, 763
- 12 Prasad A S B, Kanth J V B. et al. *Tetrahedron* 1992, **48** (22): 4623
- 13 (Sumika Fine Chem Co Ltd) JP-10077251. 1998
- 14 (Sumika Fine Chem Co Ltd) JP-10237027. 1998
- 15 Kuwano R, Takahashi M. et al. *Tetrahedron. Lett.* 1998, **39** (9): 1017
- 16 Brown H C, Heim P. *J. Org. Chem.* 1973, **38**: 912
- 17 Akula M R, Kabalka G W. *Synth. Commun.* 1998, **28** (11): 2063

14.1.5 法 迭氮化合物的还原

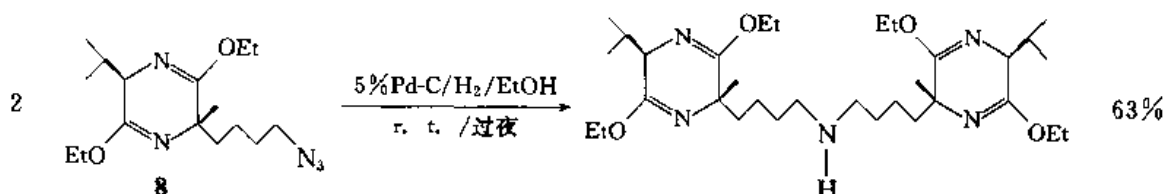


迭氮化合物可被多种试剂还原, 生成伯胺^[1]。催化氢化是最常用的方法, 铂、钯、镍是常用的催化剂^[2]。以碳酸钙作载体的钯催化剂, 对含有羰基或碳-碳双键的迭氮化合物的还原具有良好的化学选择性^[3]。

例一 在钯-碳酸钙催化下, 3-苯基-2-烯丙基迭氮化物氢化成相应的胺时, 碳-碳双键不受影响^[3]。

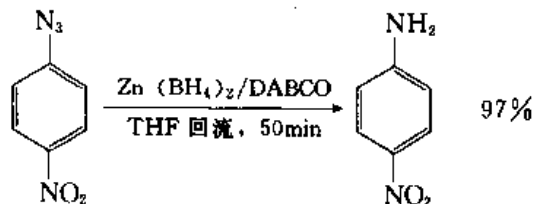


例二 以 5% 钯-碳为催化剂催化氢化, 可以实现迭氮化合物的还原二聚, 这对合成对称性的仲胺带来了方便。在 5% 钯-碳催化下, 迭氮化合物 (8) 还原二聚成对称仲胺^[4]。

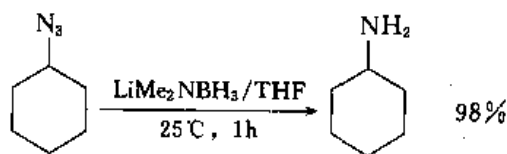


氢化铝锂^[5]、硼氢化钠^[6]均能使迭氮化合物顺利地还原成胺。近年来, 采用树脂支持的硼氢化钠^[7,8]、硫酸铜催化下的硼氢化钠^[9]、硼氢化四丁基铵^[10]、二甲胺基硼氢化锂^[11]以及硼氢化锌^[12]等都能还原脂肪族或芳香族迭氮化合物成胺, 并都有较高的产率和良好的化学选择性。

例一 在 1, 4-重氮二环 [2.2.2] 辛烷 (DABCO) 的存在下, 用硼氢化锌还原对硝基迭氮苯^[12]。

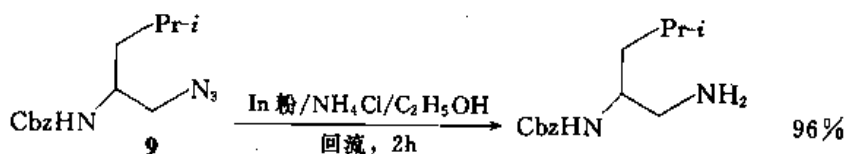


例二 用二甲胺基硼氢化锂还原迭氮化环己烷^[11]。



金属亦是迭氮化合物还原至伯胺的有效还原剂。例如铜-氯化铵^[13]、锌-氯化镍^[14]、铁-氯化镍^[15]、钐-碘^[16]等。这些还原体系的特点是反应条件温和, 产率高, 化学选择性好。

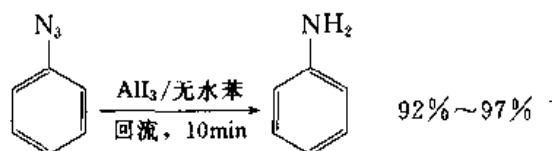
例 用铜粉-氯化铵还原迭氮化合物 (9) 至相应的胺^[13]。



此方法对于脂肪族、芳香族、糖的迭氮化物均适用, 而且烯基、羧基、叔丁氧酰基和苄氧羰基保护的氨基均不受影响。

低价金属盐亦是还原迭氮化合物的良好试剂。二氯化钒^[17]、二氯化锡^[18]、三碘化铝^[19]、二碘化钐^[20]等都能高产率地还原迭氮化合物成相应的胺, 且化学选择性好。

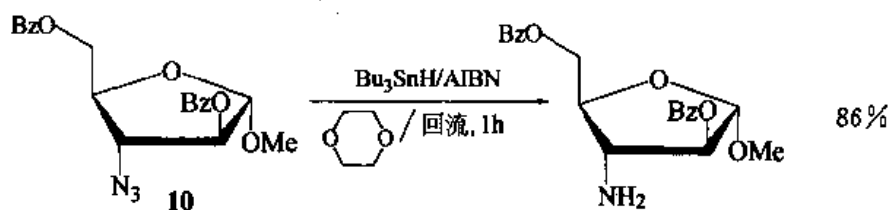
例 迭氮苯在三碘化铝的存在下, 还原为苯胺^[19]。



此法对于脂肪族、芳香族迭氮化物均有良好的产率。在上述反应条件下, 芳环上羟基、氯、硝基、乙酰基、羧基均不受影响。

迭氮化合物还可以被三丁基锡烷^[20,21], 三甲基氯硅烷^[22]、六甲基硅硫醚^[23]、水合肼^[24]以及二氯硼烷-二甲硫醚^[25]所还原, 产物均为伯胺。

例 化合物(10)在氢化三丁基锡中还原成胺时, 与氯原子相连的碳原子的构型保持不变, 这为立体定向合成伯胺提供了一种有效的方法。



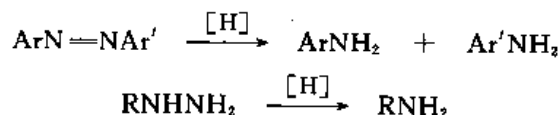
参 考 文 献

- 1 Boyer J H, Canter F C. *Chem. Rev.* 1954, **54**: 37
- 2 Swift G, Swern D. *J. Org. Chem.* 1967, **32**: 511
Nayak U G, Whistler R L. *ibid.* 1968, **33**: 3582
Secrist J A, Logue M W. *ibid.* 1972, **37**: 335
Cleophax J. et al. *Bull. Soc. Chim. France* 1970, 4414
Ponsold K. *Chem. Ber.* 1963, **96**: 1411, 1855
- 3 Corey E J. et al. *Synthesis* 1975, 590
- 4 Lange M, Pettersen A L. et al. *Tetrahedron* 1998, **54** (21): 5745
- 5 Nelson W L, Miller D D. *J. Med. Chem.* 1970, **13**: 807
Kochetkov N K. et al. *Tetrahedron* 1971, **27**: 549
- 6 Boyer J H, Ellzey S E. *J. Org. Chem.* 1958, **23**: 127
Goodman L, Christensen J E. *ibid.* 1963, **28**: 158
Smith P A S. et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1962, **84**: 485
- 7 Kabalka G W, Wadgaonkar P P. et al. *Synth. Commun.* 1990, **20** (2): 293
- 8 Yoon N M, Choi J. et al. *Synth. Commun.* 1993, **23** (21): 3047
- 9 Surya H, Rao P. et al. *Synth. Commun.* 1994, **24** (4): 549
- 10 Firouzabadi H, Afsharifar G R. *Bull. Chem. Soc. Japan* 1995, **68** (9): 2595
- 11 Alvarez S G, Fisher G B. et al. *Tetrahedron. Lett.* 1995, **36** (15): 2567
- 12 Firouzabadi H, Adibi M. et al. *Synth. Commun.* 1998, **28** (7): 1257
- 13 Reddy G V, Rao G V. et al. *Tetrahedron. Lett.* 1999, **40** (20): 3937
- 14 Botuah A, Sandhu J S. et al. *Synlett* (11): 1997, 1253
- 15 Baruah M, Sandhu J S. et al. *Tetrahedron. Lett.* 1996, **37** (26): 4559
- 16 Haung Y, Zhang Y. et al. *Tetrahedron. Lett.* 1997, **38** (6): 1065
- 17 Ho T L. *Synthesis* 1976, 815
- 18 Gee K R, Keana J F W. *Synth. Commun.* 1993, **23** (3): 357
- 19 Burua A, Beg G. *Indian J. Chem.* 1999, **38B** (2): 128
- 20 Poopeiko N E, Pricota T I. et al. *Synlett* 1991, (5): 342; Yu Y-P, Chen Y-Z. et al. *Tetrahedron.*

Lett. 1999, 40 (10); 1967

- 21 Hays D S, Fu G C. *J. Org. Chem.* 1998, 63 (9); 2796
- 22 Kamal A, Rao N V. et al. *Tetrahedron. Lett.* 1997, 38 (39); 6945
- 23 Capperucci A, Deglinnocenti A. et al. *J. Org. Chem.* 1995, 60 (7); 2254
- 24 Kamal A, Narayan Reddy B S. *Chem. Lett* 1998 (7); 593
- 25 Salunkhe A M, Brown H C. *Tetrahedron. Lett.* 1995, 36 (44); 7987

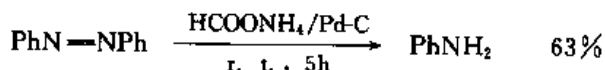
14.1.6 法 偶氮化合物及肼的还原



通过偶氮化合物、肼的氮—氮键的氢解反应，可以合成伯胺。但此法的应用，不如前述的合成方法普遍。

偶氮化合物可由活泼芳香族化合物与重氮盐的偶合反应制得。因此本法提供了一种温和的、间接引入氨基到芳香环上的方法。其优点是能合成没有位置异构的纯芳伯胺。用于还原硝基化合物的方法，均能还原裂解偶氮化合物的偶氮基。

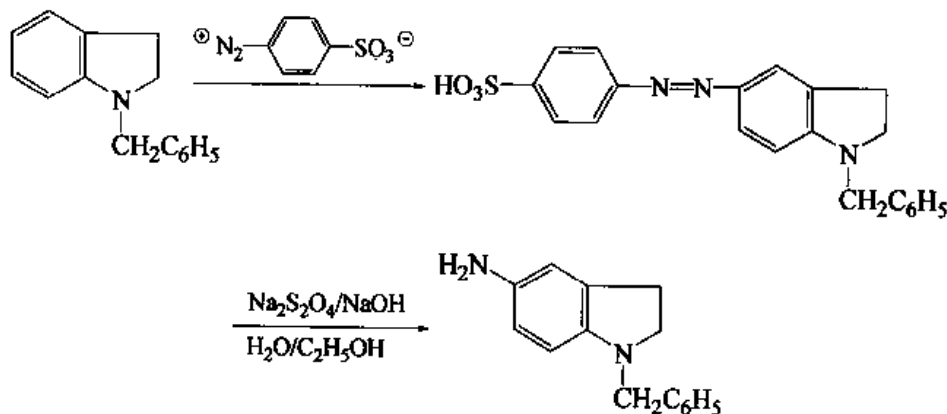
例 在钯/碳催化下，用甲酸铵裂解偶氮基化合物^[1]。



此法对于不对称的偶氮化合物则生成两种伯胺的混合物，而且芳环上氯、硝基也被还原，氟则不受影响。

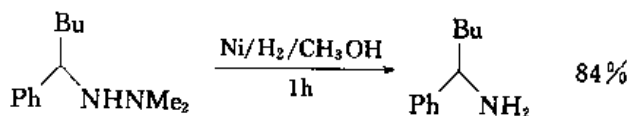
用化学还原剂还原，如 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 也能得较佳的结果。

例 5-氨基-1-苄基二氢吲哚的合成^[2]。



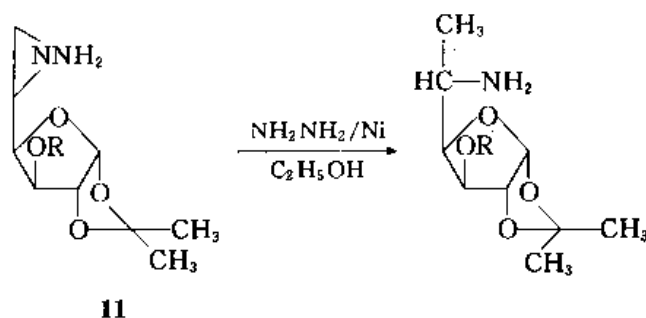
能够还原裂解偶氮基的其他还原剂还有 Sn-HCl , SnCl_2 , Zn(Fe)-HCl 等^[3]。还原裂解肼的氮—氮键，可以用催化氢化法^[4]，也可以用化学还原剂^[5]。

例一 1-苯基戊胺的合成^[4]。



上述反应产率高，反应条件温和，既不需加热，又不需高的氢气压力，而且不会发生外消旋化。

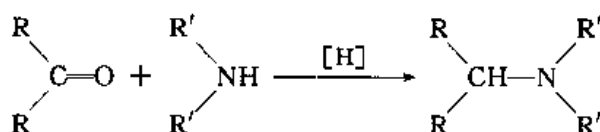
例二 化合物 (11) 用氢给予体肼进行催化氢化，立体专一地还原开环的同时发生氮—氮键的裂解，生成氨基糖^[6]。



参 考 文 献

- 1 Jnaneshwara G K, Sudalai A. et al. *J. Chem. Res. Synop* 1998, (3): 160
- 2 Teuber H J, Schmitt G. *Chem. Ber.* 1969, **102**: 1084
- 3 Israel M et al. *J. Pharm. Sci.* 1965, **54**: 1626
- Allinger N L, Youngdale G A. *J. Am. Chem. Soc.* 1962, **84**: 1020
- 4 Alexakis A, Lensen N. *Synlett* 1991, (9): 625
- 5 Burk M J, Feaster J E. *J. Am. Chem. Soc.* 1992, **114** (15): 6266
- 6 Paulsen H, Stoye D. *Chem. Ber.* 1969, **102**: 820

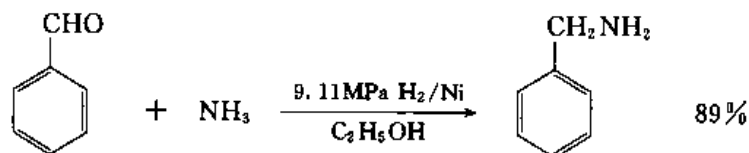
14.1.7 法 羰基化合物与氨或胺的还原氨化反应



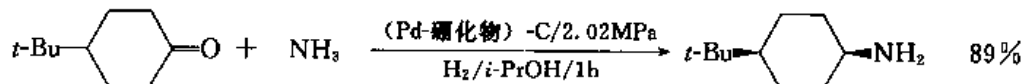
在还原剂的存在下,羰基化合物与氨、伯胺或仲胺发生还原氨化反应,分别生成伯胺、仲胺或叔胺^[1]。常用的还原剂有催化氢化、活泼金属与酸、金属氢化物、甲酸及其衍生物。当用甲酸或其衍生物作为还原剂时,这是熟悉的 Leuckart 反应(见 14.1.8 法)。

(1) 伯胺的合成 羰基化合物与氨的还原氨化反应是合成伯胺的有效方法。在氢化催化剂的存在下,一般采用过量的氨防止羰基化合物与生成的伯胺进一步反应成仲胺。此反应操作简便,对于芳醛、简单的脂肪酮以及五个碳原子以上的脂肪醛,常能取得较好的结果。低于五个碳的醛,性质较活泼,伴随生成多种副产物,甚至得不到伯胺。例如,甲醛首先形成六亚甲基四胺,进一步氢化生成甲胺,二甲胺以及三甲胺的混合物^[1]。

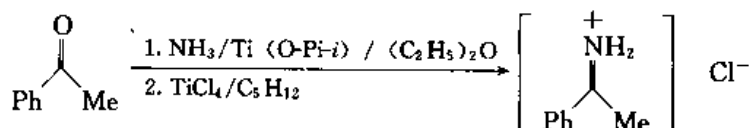
例一 苄胺的合成^[2]。

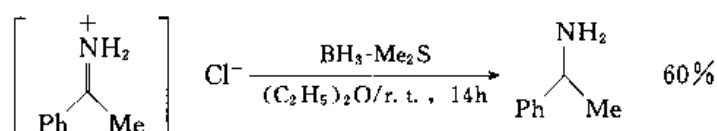


例二 顺式-4-叔丁基环己胺的合成^[3]。



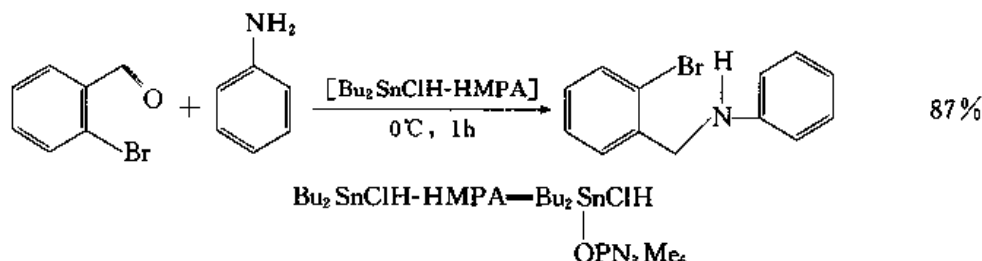
如果反应中间体亚胺是稳定的,也可以分离出中间体,再还原成伯胺。例如, α -甲基苄胺的制备^[4]便可使用这种方法。





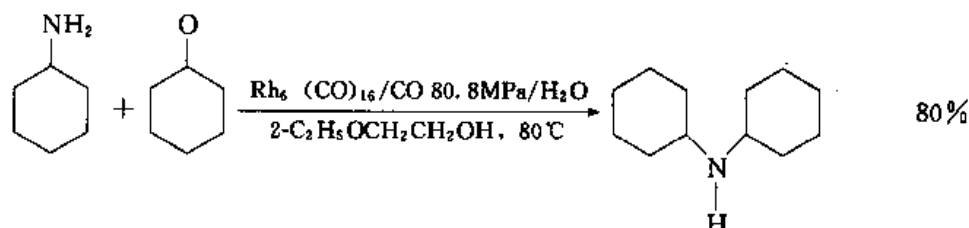
(2) 仲胺的合成 一般的仲胺合成可采用醛或酮与伯胺的还原氨化反应, 大多数醛与简单的酮均能获得满意的结果。

例一 在锡基还原剂存在下, 醛与伯胺反应生成仲胺^[5]。



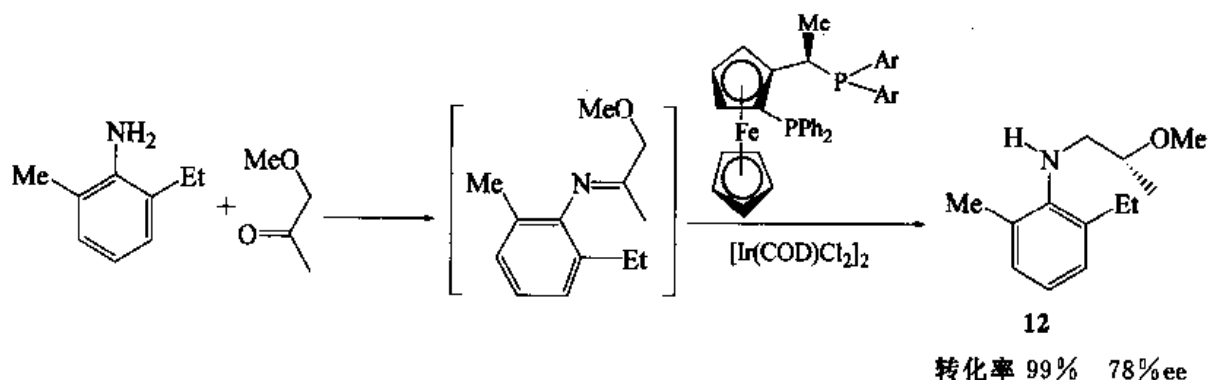
此法对于许多易还原的基团如酯基、环氧基、烯基卤等均不受影响, 而且它可适用于脂肪族、芳香族和杂环族醛, 反应产率良好 (73%~99%)。

例二 在羰基铑及一氧化碳的存在下, 环己酮与环己胺反应, 可生成对称的仲胺^[6]。

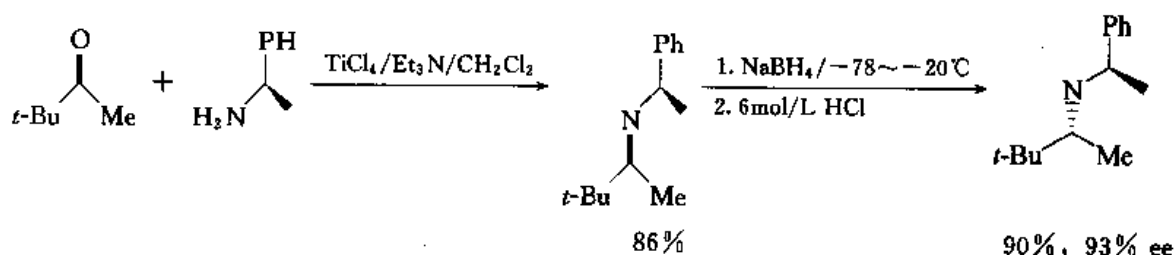


在手性催化剂的诱导下, 利用醛、酮的还原氨化反应还可以合成一些手性的胺。

例三 在手性铱-膦络合物的不对称催化下, 甲氧基丙酮与 2-甲基-6-乙基苯胺进行还原胺化反应, 可生成手性 (12)^[7]。

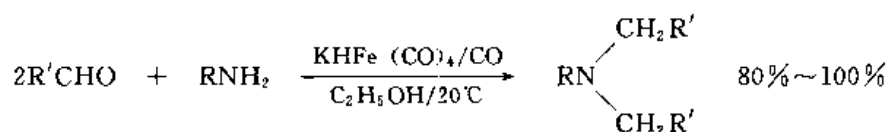


例四 若用手性伯胺与不对称酮反应, 则发生分子内的诱导, 亦可制得手性胺^[8]。

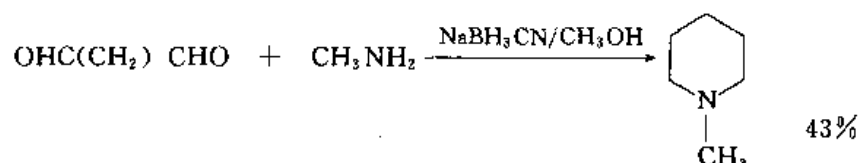


(3) 叔胺的合成 叔胺可由羰基化合物与氨、伯胺、仲胺的还原氨化反应而制得。酮不能与氨发生还原氨化反应而制得叔胺, 然而乙醛、丙醛、肉桂醛等能与氨发生反应, 制得叔胺。甲醛与氯化铵的还原氨化反应是实验室制取三甲胺的常用方法。

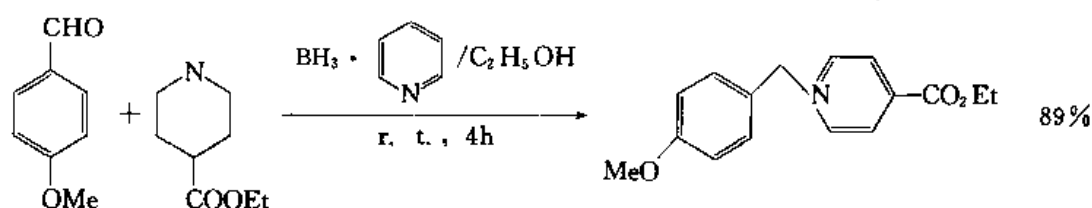
例一 当醛与伯胺的摩尔比是 2 : 1 时, 在四羰基铁氢化钾存在下发生还原氨化反应, 可生成叔胺^[9]。



例二 若用 1, 5-二羰基化物与伯胺反应, 则可以得到环状的六氢吡啶衍生物^[10]。



例三 醛与仲胺的还原氨化反应亦可以生成叔胺。例如, 4-哌啶甲酸乙酯与 4-甲氧基苯甲醛在硼烷吡啶络合物存在下进行还原氨化反应, 则可生成相应的胺^[11]。

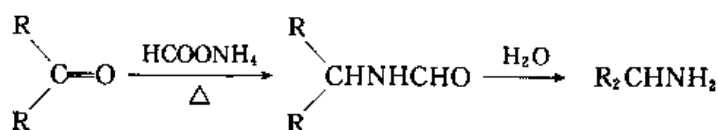


其他的仲胺如四氢吡咯, 二甲胺亦发生同样还原氨化反应, 生成叔胺。带有位阻的胺, 一般仅与甲醛发生还原氨化生成叔胺。

参 考 文 献

- 1 Emerson W S. *Org. Reactions* 1948 4; 174
- 2 Winans C F. *ibid.* 1948 4; 199
- 3 Agrevo H S. (GMBH) DE-4405728. 1995
- 4 Johansson A, Lindstedt E-L. et al. *Acta Chem. Scand.* 1997 51 (3); 351
- 5 Shibata I, Baba A. et al. *Synlett* 1998 (10); 1081
- 6 Kaneda K. et al. *Bull. Chem. Soc. Japan* 1991 64 (2); 602
- 7 Blaser H-Cl. et al. *Synlett* 1999 (s1); [Special Issue] 867
- 8 Moss N, Gauthier J. et al. *Synlett* 1995 (2); 142
- 9 Bolrini G P. et al. *Synthesis* 1974 733
- Watanaba Y. et al. *Chem. Lett.* 1974 1265
- 10 Borch R F, Bernstein M D and Durst H D J. *Am. Chem. Soc.* 1971 93; 2897
- 11 Moormann A E. *Synth. Commun.* 1993 23 (6); 789

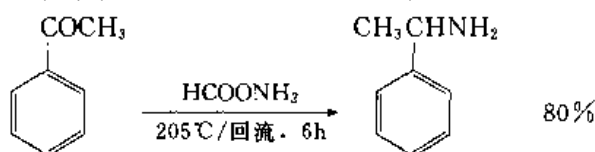
14.1.8 法 用甲酸作还原剂的羰基化合物与氨的还原氨化反应 (Leuckart 反应)



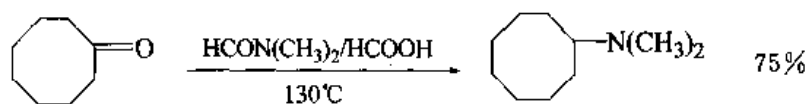
将醛、酮与氨、伯氨或仲氨以及甲酸 (甲酸铵、甲酰胺) 作为还原剂一起加热, 生成伯、仲、叔胺的反应称为 Leuckart 反应^[1]。与催化还原法相比 (14.1.7 法), 甲酸作还原剂的 Leuckart 反应具有较好的选择性。在反应过程中, 一些易还原的基团如硝基、亚硝基、碳-碳双键等不受影响。本方法原料易得, 操作简便, 对于高沸点的脂肪族醛酮、芳香族醛酮、脂环酮及杂环酮均能获得较好的产率。对于低分子量的醛酮, 产率较差。反应亦不限于

甲酸, 甲酸铵或甲酰胺、N-烷基取代的甲酰胺亦可以反应生成仲胺或叔胺。

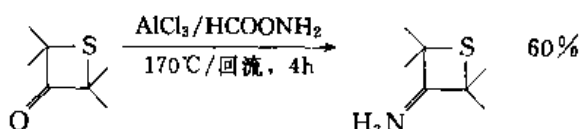
例一 苯乙酮与甲酰胺加热反应, 可得到 α -甲基苄胺^[2]。



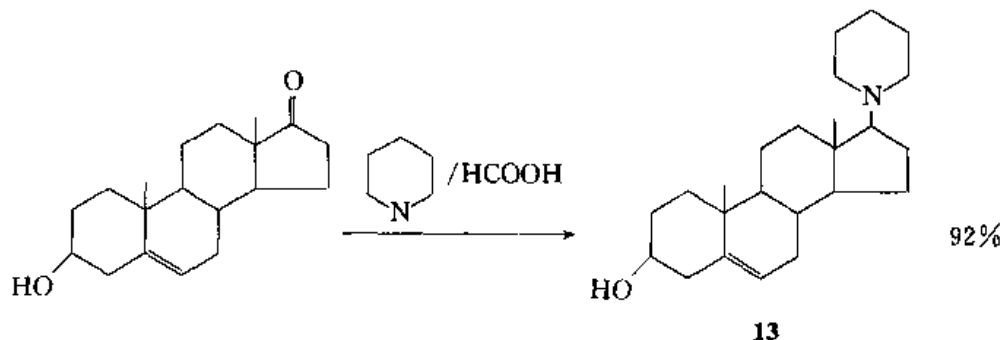
例二 环辛酮与甲酸、N,N-二甲基甲酰胺加热反应, 生成 N,N-二甲基环辛基胺^[3]。



例三 在三氯化铝存在下, 2, 2, 4, 4-四甲基-3-氧代三亚甲基环丁硫醚加热回流, 生成 3-氨基-2, 2, 4, 4-四甲基三亚甲基环丁硫醚^[4]。

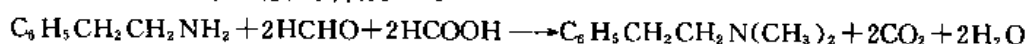


例四 Leuckart 反应常被应用于甾族氨基衍生物的合成^[5~7], 如化合物 (13) 的合成。



伯胺、仲胺转化成 N,N-二甲基或 N-甲基衍生物时, 亦采用上述类似的反应, 通常是将胺与甲醛、甲酸一起加热反应^[8,9]。

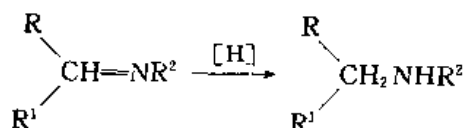
例 N,N-二甲基苄乙胺的合成^[10]。



参 考 文 献

- 1 Moore M L. *Org. Reactions* 1949, **5**: 301
- 2 Carlson R, Lejon T. et al. *Acta Chem. Scand.* 1993, **47** (10): 1046
- 3 Bach R D. *J. Org. Chem.* 1968, **33**: 1647
- 4 Hay B A. (Pfizer Inc.) US4851548. 1988
- 5 Sauers R R. *J. Am. Chem. Soc.* 1958, **80**: 4721
- 6 Davis M. et al. *J. Chem. Soc. C* 1966, 1688
- 7 Davis M. et al. *ibid.* 1966, 1983
- 8 Sanchez B L. *J. Org. Chem.* 1971, **36**: 829
- 9 Cherayil B L. *J. Pharm. Sci.* 1973, **62**: 2054
- 10 Icke R N. et al. *Org. Syn.* 1945, **25**: 89

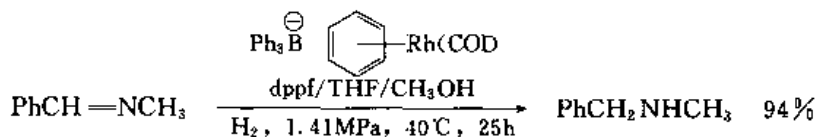
14.1.9 法 亚胺的还原



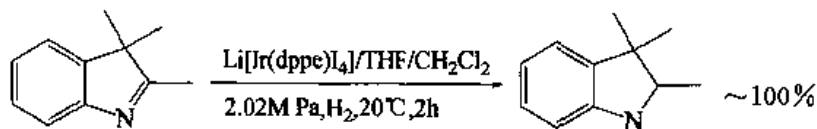
一般的亚胺不够稳定,但碳-氮双键上的碳原子或氮原子上连有一个或一个以上的芳基时则是稳定的化合物。亚胺容易被多种还原剂还原成相应的胺,因此亚胺的还原也是制备芳胺的重要方法。常用的还原剂有催化氢化、金属氢化物、活泼金属以及其他还原剂。

催化氢化是亚胺还原成胺的有效方法,除多相催化剂外,均相催化剂也是有效的氢化催化剂。在过渡金属络合物的存在下,亚胺能顺利地还原成胺。

例一 在铑络合物催化下, *N*-甲基苄基亚胺还原成相应的胺^[1]。

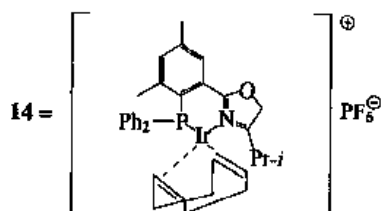
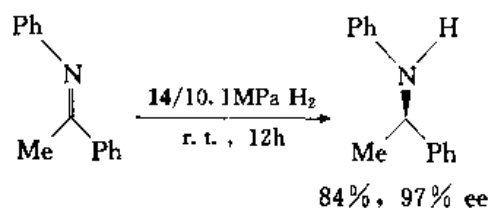


例二 在铱络合物催化剂存在下,亚胺类化合物还原成相应的胺^[2]。

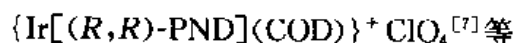
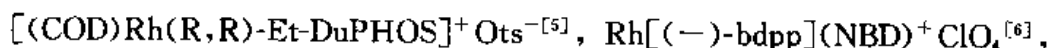


上述反应具有较好的化学选择性,烯基、酮基、酯基、氰基及硝基在此反应条件下均不受影响。

例三 若在反应中使用手性的催化剂,则可以合成具有一定立体构型的胺。在 1mol 手性催化剂 (14) 的存在下, *N*-苯基-1-苯基乙亚胺还原为 *R*-型的胺^[3]。

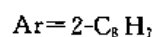
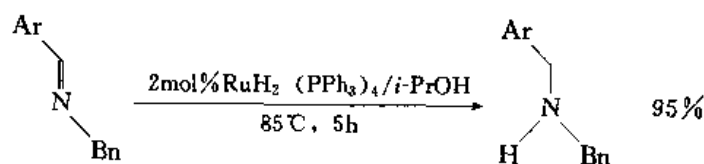


类似地还可以列出一些加氢催化剂: $(\text{Ir}(\text{P}(\text{Ph}_2)_2)_2)_2$ ^[4],



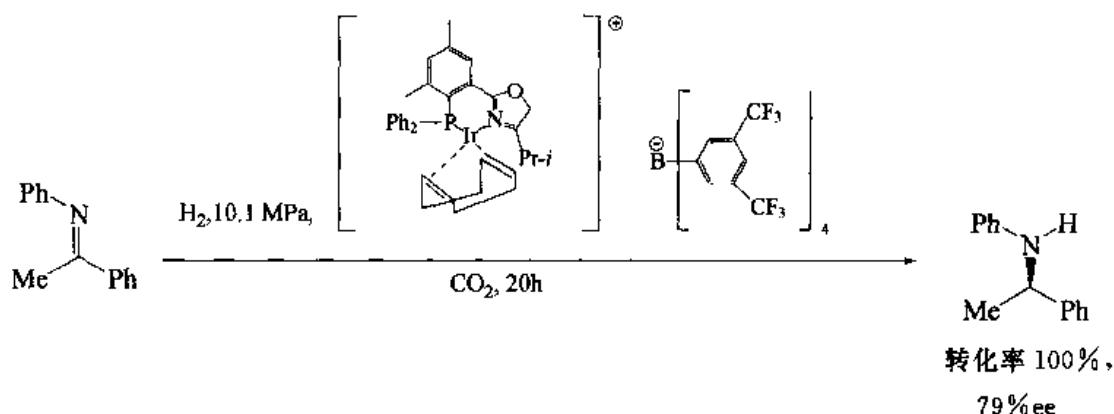
它们都是有效的加氢催化剂,具有较高的反应产率和%ee值。

例四 催化氢化的氢源可以由甲酸^[8]、异丙醇^[9,10]提供。例如 *N*-苄基-β-萘甲胺在四三苯基膦氢化钌催化下,以异丙醇作氢源进行还原^[9]。



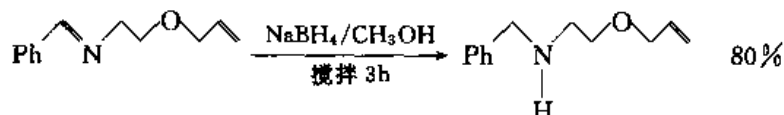
例五 新近报道采用超临界的二氧化碳代替氢化反应中的溶剂二氯甲烷,可使还原反应

在较低的氢气压力下进行^[11]。

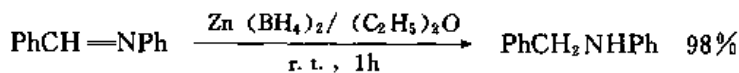


金属氢化物亦是亚胺还原为胺的良好还原剂。常用的有氢化铝锂^[12]、硼氢化钠^[13]、氰基硼氢化钠^[14]、硼氢化锌^[15]等。这些反应均有良好的产率。几个反应实例如下：

例一 用硼氢化钠还原 2-苄亚氨基乙基烯丙基醚制备相应的胺^[13]。

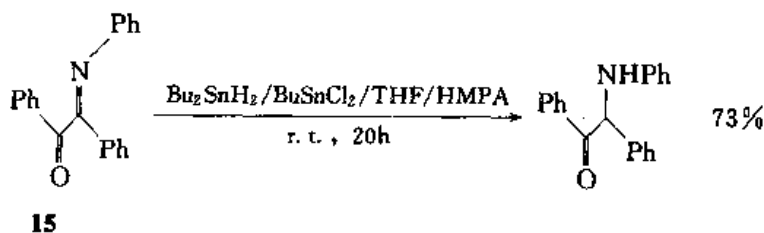


例二 用硼氢化锌还原 *N*-苯基苄基亚胺至 *N*-苯基苄胺^[15]。



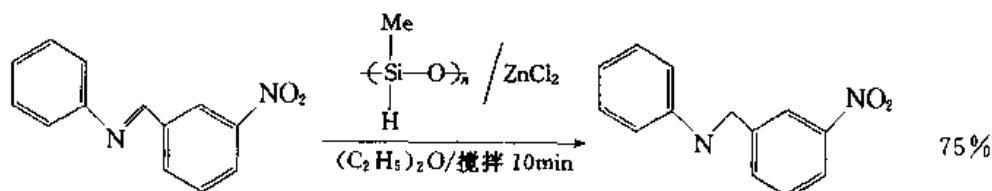
亚胺类化合物还可以用三乙基硅烷-硫代咪巴胺-醋酸镍体系^[16]，或苯基硅烷体系^[17]中还原成胺。也可以用等量的二丁基二氯化锡和二丁基锡烷的六甲基膦酰胺体^[18]。等量的这两种试剂在反应体系中生成二丁基氯代锡烷，再与六甲基膦酰胺形成络合物，该络合物将亚胺化合物还原成相应的胺。此还原剂对 *N*-芳基亚胺有较好的产率，它比氢化铝锂、硼氢化钠的化学选择性好。

例一 亚胺化合物 (15) 在 BuSnClH-HMPA 体系中还原^[18]。



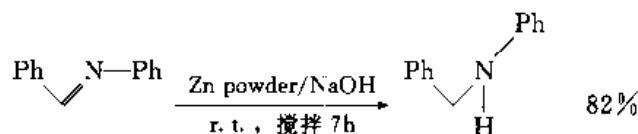
例二 近年报道亚胺类化合物还可以用 ZnCl_2 -PMHS($\text{Si}-\text{O}$)_n 所还原^[19]，此反应具有较

好的选择性，烯基、硝基、芳基氯及酚醚等在上述反应条件下不受影响，是一个选择性优于氢化铝锂、硼氢化钠、甲硼烷-二甲胺的还原剂。



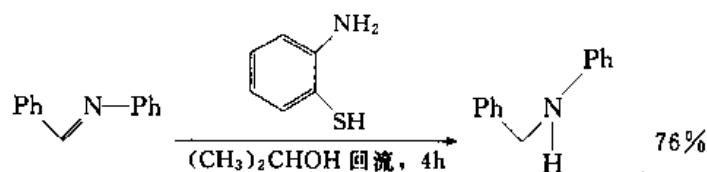
活泼的金属如锌-醋酸^[20]或锌-氢氧化钠^[21], 活化镱^[22]以及钐-碘^[23]均能将亚胺类化合物还原成胺。

例 N-苯基苄亚胺用 Zn-NaOH 还原^[21]。



也有报道以邻氨基硫酚为催化剂, 用 α -氢的醇作质子供给体可使亚胺类化合物还原成相应的胺^[24]。

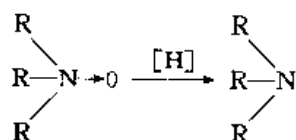
例 N-苯基苄亚胺的还原^[24]。



参 考 文 献

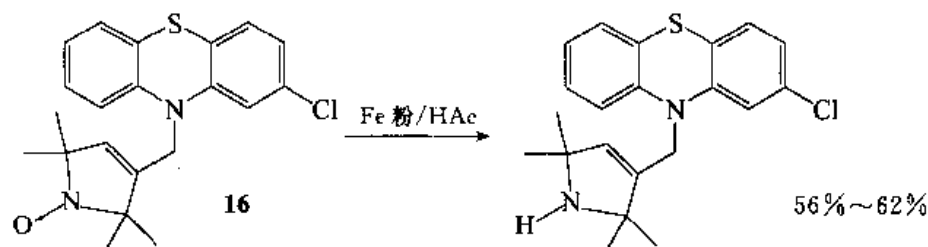
- 1 Zhou Z, James B R. et al. *Organometallic* 1995, **14** (9): 4209
- 2 Chan Y N C, Meyer D. et al. *J. Chem. Soc. Commun.* 1990, (12): 869
- 3 Schnider P, Pfaltz A. et al. *Chem. Eur. J.* 1997, **3** (6): 877
- 4 Chan Y N C, Osborn J A. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, **112** (25): 9400
- 5 Burk M J, Feaster J E. *ibid.* 1992, **114** (15): 6266
- 6 Buriak J M, Osborn J A. *Organometallics* 1997, **15** (14): 3161
- 7 Sablong R, Osborn J A. *Tetrahedron. Lett.* 1996, **37** (28): 4937
- 8 Uematsu N, Noyori R. et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, **118** (20): 4916
- 9 Mizushima E, Yamaguchi M. et al. *Chem. Lett.* 1997, (3): 237
- 10 Wang G-Z, Backvall J-E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1992, (14): 980
- 11 Kainz S, Leitner W. et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, **121** (27): 6421
- 12 Billman J H, Tai K M. *J. Org. Chem.* 1958, **23**: 535
- 13 Dobrev A. *Synthesis* 1989, (12): 963
- 14 Pal K, Behnke M L. et al. *Tetrahedron. Lett.* 1993, **34** (39): 6205
- 15 Kotsuki H. et al. *Synthesis* 1990, (5): 401
- 16 Vetter A H, Berkessel A. *Synthesis* 1995, (4): 419
- 17 Verdager X, Buchwald S L. et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, **118** (28): 6784
- 18 Shibata I, Baba A. et al. *J. Org. Chem.* 1998, **63** (2): 383
- 19 Chandrasekhar S, Reddy M V. et al. *Synth. Commun.* 1999, **29** (22): 3981
- 20 Abe K, Takahashi M. et al. *Chem. Express* 1990, **5** (6): 385
- 21 Tsukinoki T. et al. *Tetrahedron. Lett.* 1998, **39** (48): 8877
- 22 Takaki K. et al. *Chem. Lett* 1990, (2): 203
- 23 Banik B K, Becker F F. et al. *Tetrahedron. Lett.* 1999, **40** (37): 6731
- 24 Khanna M S, Kapoor R P. et al. *Synlett* 1991, (9): 668

14.1.10 法 氧化胺的还原



此合成胺的方法在杂环化学中显得特别重要。在芳杂环的取代反应中，氧化胺与对应的胺显示不同的性质。因此，在有些合成中，常需将胺转化成氧化胺，在取代反应后又将氧化胺转化为胺^[1]。基本上用于还原硝基化合物的化学方法和催化手续均能使氧化胺还原。常用的催化剂有铁与乙酸、锌与酸、连二亚硫酸钠、二氧化硫等。

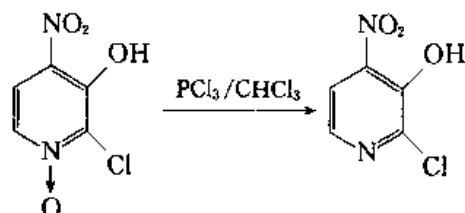
例 用铁粉与醋酸还原氧化胺 (16) 至相应的胺^[2]。



本法有较好的选择性，氨基、醛羰基、酯基以及双键、叁键都不受影响。

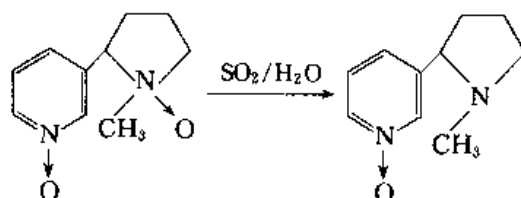
在氧化胺还原时，若芳环上有硝基存在，则它优先被还原。可以用一特殊的还原剂三氯化磷，成功地使氧化胺选择还原^[3]。

例 2-氯-3-羟基-4-硝基吡啶氧化物可选择还原成 2-氯-3-羟基-4-硝基吡啶^[3]。



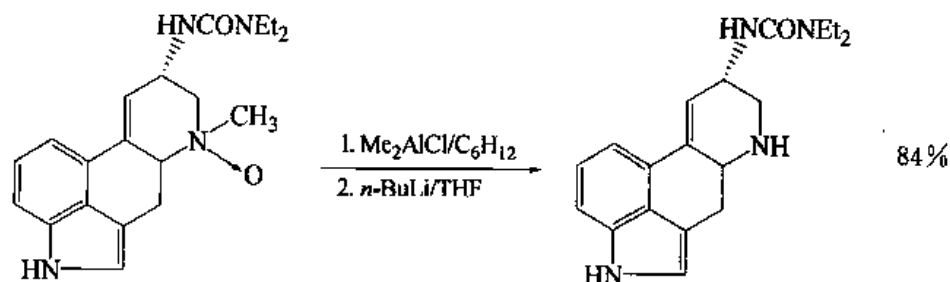
脂肪胺氧化物的还原比芳香胺氧化物容易还原。因此可以采用温和的方法使脂肪胺选择还原^[4]。

例 在冷的情况下，二氧化硫仅可还原脂肪胺氧化物^[4]。



在沸腾的 1, 4-二氧六环中，溴化钠可作为脂肪胺氧化物的还原剂^[5]，六丁基二锡烷或 1, 2-二氯四丁基二锡烷也是有效的还原剂^[6]。二甲基氯化铝也用于 N-氧化胺的还原^[7]。

例 下列氧化胺可被二甲基氯化铝还原^[7]。



参 考 文 献

1 Ochiai E. *J. Org. Chem.* 1953, 18: 534

Ochiai E. *Aromatic Amine Oxides*. Elsevier Publ. Co, Amsterdam 1967. 184

Thomas K, Jerchel D. *Angew. Chem.* 1958, **70**: 719

Schofield K. *Hetero-Aromatic Nitrogen Compounds*. London: Butterworths & Co, 1967. 384

Katritzky A R, Lagowski J M. *Chemistry of the Heterocyclic N-Occles*. London: Academic Press, 1971. 166

2 Sar C P, Hideg K. et al. *Synth. Commun.* 1995, **25** (19): 2929

3 Dyumaev K M. et al. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* 1970, 2599

4 Taylor E C, Boyer N E. *J. Org. Chem.* 1959, **24**: 275

5 Khuthier A H. *Tetrahedron. Lett.* 1970, 4627

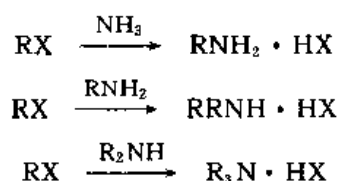
6 Jousseau B, Chanson E. *Synthesis* 1987, (1): 55

7 Schering AG. DE-4034031. 1992

14.2 N-烃化反应

通过氨、胺的 N-烃化反应可以合成伯、仲、叔胺。卤代烃为常用的烃化试剂 (14.2.1 法, 14.2.2 法)。醇作为烃化剂时, 要求较强的反应条件, 适宜于工业生产 (14.2.3 法)。类似地, 酚也能作为烃化剂, 适宜于萘胺衍生物的合成 (14.2.6 法)。醚作为烃基化剂, 应用不如醇作烃基化试剂那样广 (14.2.4 法)。磺酸酯为烃基化剂对合成甾族氨基化合物特别合适 (14.2.5 法)。

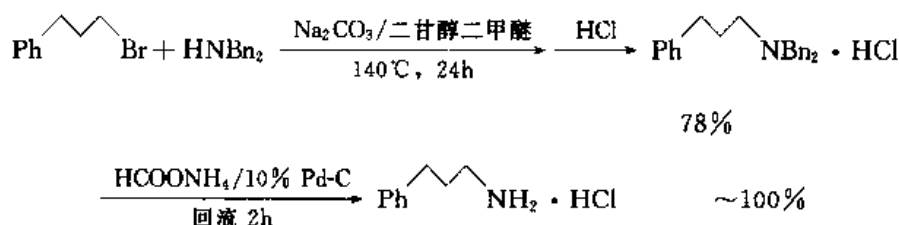
14.2.1 法 卤代烃的胺解



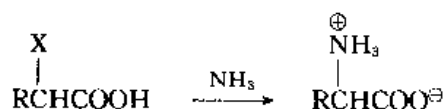
利用氨或胺与卤代烃的亲核取代反应可以合成氨。由于生成的胺也是很好的亲核试剂, 可以继续与卤代烃反应, 因此利用这一方法合成胺时, 往往得到各种胺的混合物。通常采用氨或胺过量的办法以抑制多烷基化副反应的发生。

卤代烃的氨解反应就其卤代烃中的卤原子的种类而言, 反应的活性次序是 $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl} > \text{F}$ 。而就其烃基结构而言, 则是伯卤代烃收率最好, 仲卤代烃次之, 叔卤代烃氨解时常发生消除副反应, 生成烯烃, 一般不用于胺的制备。

例一 利用卤代烃的氨解反应从 3-苯基-1-溴丙烷合成 3-苯基丙胺^[1]。



例二 卤代烃的胺解反应, 在 α -氨基酸的合成中得到广泛的应用。用 α -卤代酸与液氨或氨水反应, 可直接合成 α -氨基酸^[2]。由于 α -氨基酸一般以内盐存在, 抑制了进一步的烃化反应。



例三 对于高位阻的和不活泼的胺的 N-烃化反应, 用 N, N'-二甲基-1, 3-亚丙基尿

$$\text{Ph-CH(Me)-NH}_2 + \text{Br-CH}_2\text{-Ph} \xrightarrow[100^\circ\text{C, 1.5h}]{\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{DMPU}} \text{Ph-CH(Me)-NH-CH}_2\text{-Ph} \quad (R)\text{-95\%}$$
$$\text{Br}-(\text{CH}_2)_n-\text{Br} \xrightarrow{\text{NH}_3} \begin{array}{c} (\text{CH}_2)_n \\ | \\ \text{N} \\ | \\ \text{H} \end{array}$$
$$\text{Br}-(\text{CH}_2)_n-\text{Br} + (\text{CH}_2)_n \text{ N-H} \longrightarrow (\text{CH}_2)_n \text{ N}^{\oplus} (\text{CH}_2)_n \text{Br}^{\ominus}$$

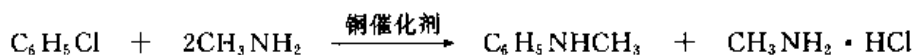
17

$$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{NH} \\ \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \xrightarrow[\text{(C}_2\text{H}_5)_2\text{O}]{\text{C}_6\text{H}_5\text{Li}} \begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{NLi} \\ \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \xrightarrow[\text{(C}_2\text{H}_5)_2\text{O}]{\pi\text{-C}_8\text{H}_{17}\text{Br}} \begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ \pi\text{-C}_8\text{H}_{17}\text{N} \\ \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \quad 89\%$$
$$\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2 \xrightarrow[0^\circ\text{C}]{\text{BuLi/THF}} \text{C}_6\text{H}_5\text{NHLi} \xrightarrow[\text{THF}]{n\text{-BuBr}} \text{C}_6\text{H}_5\text{NHBu-}n \quad 79\%$$

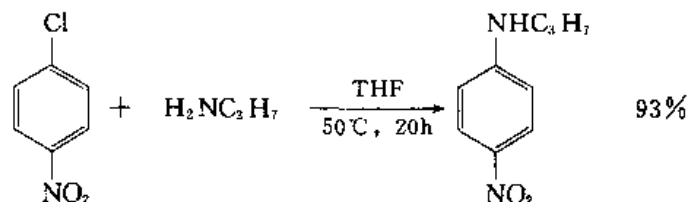
580

活化取代基存在，取代反应才能进行。

例一 在铜或铜盐的催化下，氯代苯与甲胺反应，生成 *N*-甲基苯胺^[7]。

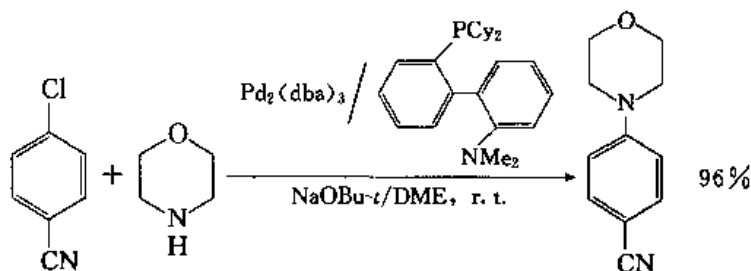


例二 邻位或对位有强吸电子基的芳香卤代烃比较容易发生氨解反应，如对硝基氯苯与丙胺反应，生成仲胺^[8]。



芳香卤代烃的氨解反应，除铜作为常用催化剂外，钯盐以及它的络合物也是有效的催化剂。

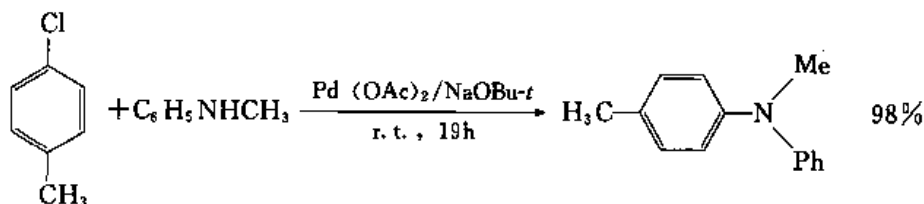
例 在钯催化剂以及叔丁醇钠存在下，对氯苯甲腈与吗啉在室温下即能顺利反应，生成 *N*-(4-氰基)苯基吗啉^[9]。



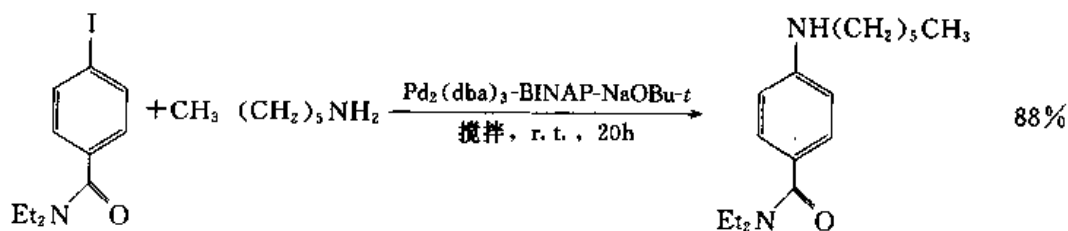
对于脂肪仲胺和芳香伯胺，反应都能顺利进行；但对于伯脂肪胺，芳香氯化物的邻位有取代基（如 2-甲基）时，才能获得较好的结果。

芳香卤代烃用钯以及其他过渡金属络合物催化氨解反应的报道文献较多，按其反应体系大致归纳如下： $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ - $\text{NaOBu-}t$ 体系^[10]、 $\text{Pd}(\text{dba})_3$ - $\text{NaOBu-}t$ 体系^[11~13]、 $\text{Pd}(\text{dba})_3$ -BINAP- $\text{NaOBu-}t$ 体系^[14~16]、 $\text{Ni}(\text{COD})$ - $\text{NaOBu-}t$ 体系^[17]等。

例一 在醋酸钯催化下，对氯甲苯与 *N*-甲基苯胺反应，生成叔胺^[10]。



例二 在 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、BINAP 和 $\text{NaOBu-}t$ 的存在下，4-碘-*N,N*-二乙基苯甲酰胺与正己胺反应，生成相应的仲胺^[15]。

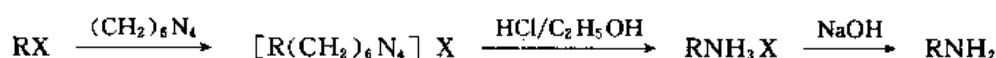


参 考 文 献

- 1 Purchase C F, Goel O P. *J. Org. Chem.* 1991, 56 (1): 457

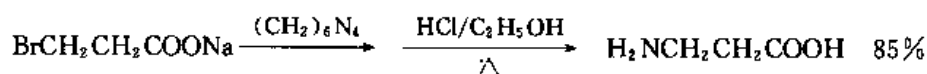
- 2 Orten J M, Hil R M. *Org. Syn. Coll. Vol. 1*; 300 (1941)
Tobie W C, Ayres G B. *ibid. Coll. Vol. 1* 23 (1941)
Marvel C S, Vigneaud V du. *ibid. Coll. Vol. 1* 48 (1941)
Eck J C, Marvel C S. *ibid. Coll. Vol. 2* 374 (1943)
Marve C S. *ibid. Coll. Vol. 3* 495, 523, 848 (1955)
- 3 Juaristi E, Murer P. et al. *Synthesis* 1993, (12): 1243
- 4 Puterbaugh W H, Hauser C R. *J. Org. Chem.* 1959, **24**; 416
- 5 Vitale A A, Chioconci A A. *J. Chem. Res. (s)* 1996, (7): 336
- 6 Coppola G M, Prashad M. *Synth. Commun.* 1993, **23** (4): 535
- 7 Hughes E C. et al. *Ind. Eng. Chem.* 1950, **42**; 787
- 8 Ibata T, Isogami Y. et al. *Chem. Letters*. 1987, (6): 1187
- 9 Old D W, Wolfe J P. et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1998, **120** (37): 9722
- 10 Wolfe J P, Buchwald S L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1999, **38** (16): 2413
- 11 Marcoux J F, Wagaw S. et al. *J. Org. Chem.* 1997, **62** (6): 1568
- 12 Bei X, Guram A S. et al. *Tetrahedron. Lett.* 1999, **40** (7): 1237
- 13 Wolfe J P, Buchwald S L. *J. Org. Chem.* 1996, **61** (3): 1133
- 14 Wolfe J P, Wagaw S. et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, **118** (30): 7215
- 15 Wolfe J P, Buchwald S L. *J. Org. Chem.* 1997, **62** (17): 6066
- 16 Wagaw S, Rennels R A. et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, **119** (36): 8451

14.2.2 法 卤代烷与六亚甲基四胺反应

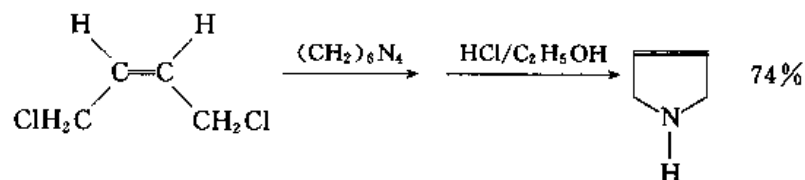


卤代烷与六亚甲基四胺反应，首先形成季铵盐，而后在乙醇的浓盐酸溶液中加热分解成伯胺。本合成法仅适用于伯卤代烃，不适用于仲、叔卤代烃。在伯卤代烃中尤以活泼卤代烃为佳，如烯丙基卤、苄基卤、 α -卤丙酮和碘代烷等。若用活泼性较差的溴代烷或氯代烷，最好加入碘化钠以催化其反应^[1]。本方法的优点是试剂易得，反应条件较为温和，操作简单。可以用来合成某些苄胺^[2]、 α -氨基酮^[3]、 α -氨基酰胺^[4]、3-吡咯啉^[5]、氨基炔^[6]、氨基酸^[7]等化合物。

例一 β -氨基丙酸的合成^[7,8]。



例二 3-吡咯啉的合成^[5]。

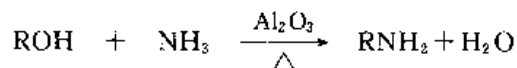


参 考 文 献

- 1 Galat A, Elion G B. *J. Am. Chem. Soc.* 1939, **61**; 3585
- 2 Aoki N, Kurita J. et al. (Japan Carlit Co. Ltd.) JP6335546. 1988
- 3 Rebstock M C, Stratton C D and Bambas L L. *J. Am. Chem. Soc.* 1955, **77**; 24
- 4 Aoki K, Uchida T. et al. JP6327465. 1988
- 5 Brandaenge S, Rodriguez B. *Synthesis* 1988, (4): 347

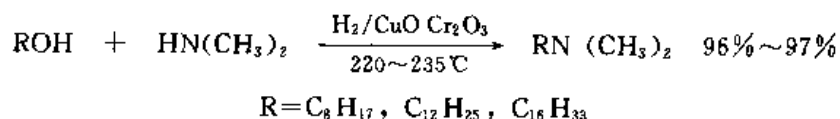
- 6 Marszak I, Koulkes M, *Bull. Soc. Chim. France* 1956, 93
 7 Bottini A T. et al. *Org. Syn.* 1963, 43: 6
 8 Chi Y X. *Sichuan Lianhe Daxue Xuebao Gong chen Kexueban* 1997, 1 (3): 38

14.2.3 法 醇的氨解

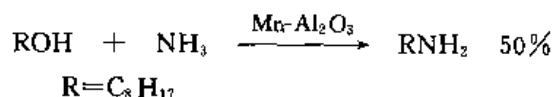


在大多数情况下, 醇的氨解反应要在比较强烈的条件下进行。如工业上由甲醇和氨合成甲胺就要在催化剂(如三氧化二铝)存在下, 在较高的温度下进行^[1]。醇氨解反应常用的催化剂除三氧化二铝外, 一些氢化催化剂亦是十分有效的^[2,3]。例如, 在氧化铜-三氧化二铬催化剂及氢气存在下, 一些长链醇与二甲胺反应, 生成极好产率的叔胺^[3]。锰/三氧化二铝、硝酸铜/硝酸镍等也可用于醇氨解的催化剂^[4,5]。

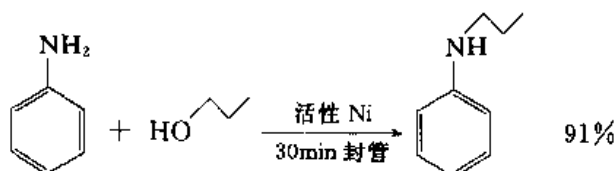
例一 N, N-二甲基长链烷基叔胺的合成^[3]。



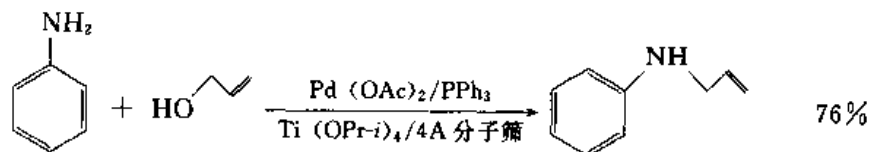
例二 在5%三氧化二铝及氢气存在下, 正辛醇与氨反应生成正辛胺^[4]。



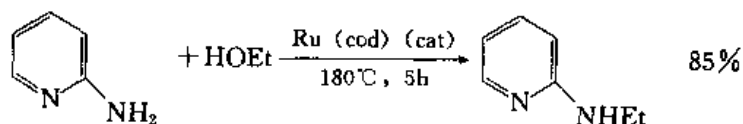
例三 苯胺易与一些醇反应, 生成仲胺。在实验室中, 在阮内镍催化下, 苯胺与醇可在微波辐射下, 高产率地生成仲胺^[6]。



例四 苯胺也可以在醋酸钯、四异丙醇钛、三苯基膦以及4A分子筛的存在下, 与烯丙醇反应, 生成相应的仲胺^[7]。

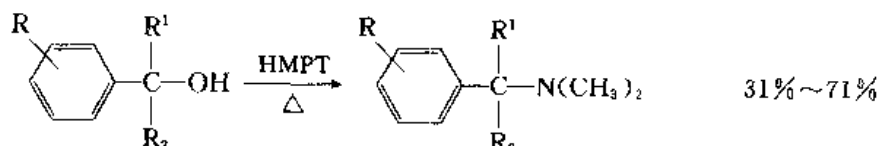


例五 2-氨基吡啶在钌化合物 $[\text{Ru}(\text{cod})]$ 的催化下也能与醇反应, 生成相应的仲胺, 然而用 $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ 作催化剂, 则以生成相应的叔胺为主^[8]。

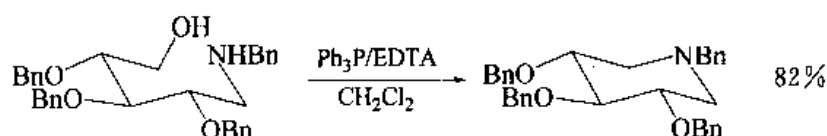


苄醇是一个比较活泼的醇, 在碱的存在下它与苯胺一起加热反应, 可以生成苄基苯胺^[9]。苄醇与六甲基磷酰三胺一起回流反应, 亦可生成 N, N-二甲基苄胺^[10]。

例一 N, N-二甲基苄胺的合成^[10]。



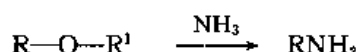
例二 氨基醇也可以通过 Mitsunobu elimination 法实现分子内胺解, 生成叔胺^[11]。



参 考 文 献

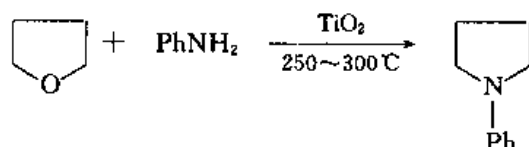
- 1 Willians R. et al. *Chem. Eng. News* 1955, **33**: 3982
- 2 Shvedov V I. et al. *Zh. Org. Khim.* 1970, **6**: 1830
- 3 Baiker A, Richarz W. *Tetrahedron. Lett.* 1977, 1937
- 4 (American Cyanamid Co) US-4654440. 1987
- 5 Millmaster O C. US-4409399. 1983
- 6 Jiang Y-L, Hu Y-Q, Feng S-Q. Et al. *Synth. Commun.* 1996, **26** (1): 161
- 7 Yang S-C, Chung W-H. *Tetrahedron. Lett.* 1999, **40** (5): 953
- 8 Watanabe Y, Mitsudo T. et al. *J. Org. Chem.* 1996, **61** (13): 4214
- 9 Sprinzak Y. *J. Am. Chem. Soc.* 1956, **78**: 3207
- 10 Monson R S, Priest D N. *Chem. Commun.* 1971, 1018
- 11 Bernotas R C, Cube R V. *Tetrahedron. Lett.* 1991, **32** (2): 161

14.2.4 法 醚的氨解



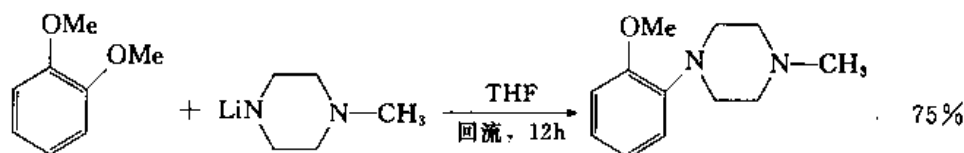
与醇的氨解类似, 醚的氨解也需要在催化剂的存在下和较高的温度下才能进行。对于胺的制备, 本法不如醇的氨解重要。

例 四氢呋喃与苯胺在二氧化钛的存在下加热至 250 ~ 300℃, 进行反应, 生成 *N*-苯基四氢吡咯^[1]。



若将胺转变成它的金属衍生物, 增大其亲核性, 则酚醚也能顺利地胺解。

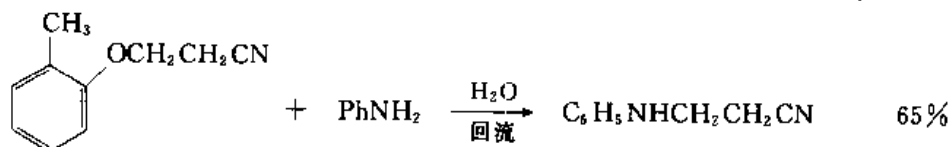
例 邻二甲氧基苯与 *N*-甲基吡嗪的锂盐反应, 生成相应的叔胺^[2]。



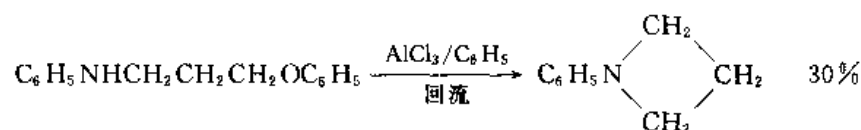
这是一个烷氧基直接被取代的亲核胺化反应。只能适用于不活化的甲氧芳烃, 若环上有卤素基团, 则卤素基团被取代。

在醚中, 若 β 位有羰基^[3]、氰基^[4]存在时, 则增高其与氨(胺)的反应活性, 氨解反应可在较温和的条件下进行。

例一 β -芳氧基丙腈或 β -烷氧基丙腈与苯胺在一起加热反应, 即生成 β -苯胺基丙腈^[4]。



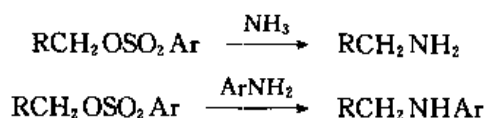
例二 γ -氨基醚分子内氨解是合成 *N*-芳基吡啶丁啉的好方法^[5]。 γ -苯胺基苯丙醚在三氯化铝存在下于苯中回流反应，即生成 *N*-苯基吡啶丁啉^[5]。



参 考 文 献

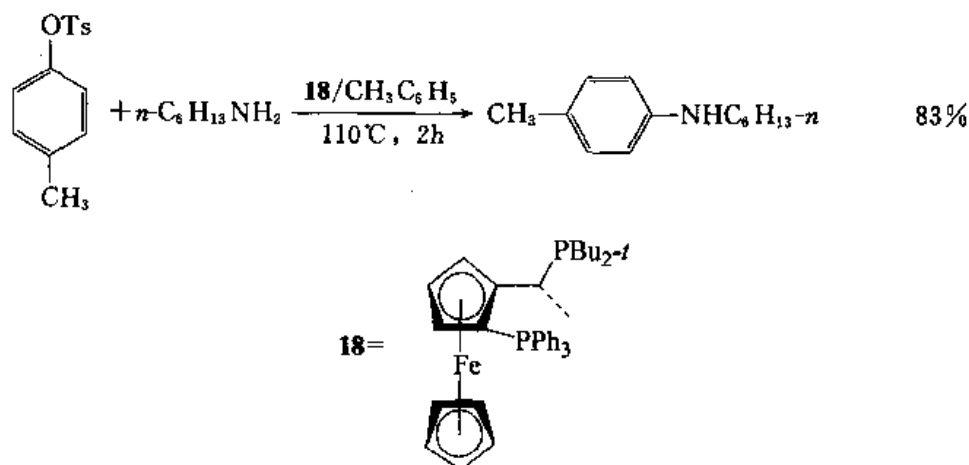
- 1 Hargis D C, Shubkin R L. *Tetrahedron. Lett.* 1990, **31** (21): 2991
- 2 Hoeve W, Wynberg H. et al. *J. Org. Chem.* 1993, **58** (19): 5101
- 3 Nazarov J N, Varfangan S A. *Zh. Obsh. Khim.* 1952, **22**: 1668, 1794
Nazarov J N. et al. *ibid.* 1953, **23**: 1990
- 4 Butskus B F, Denis G I. *ibid.* 1960, **30**: 1350
- 5 Deady L W, Hutchinson R E J. et al. *Tetrahedron. Lett.* 1968, 1773

14.2.5 法 磺酸酯的氨解

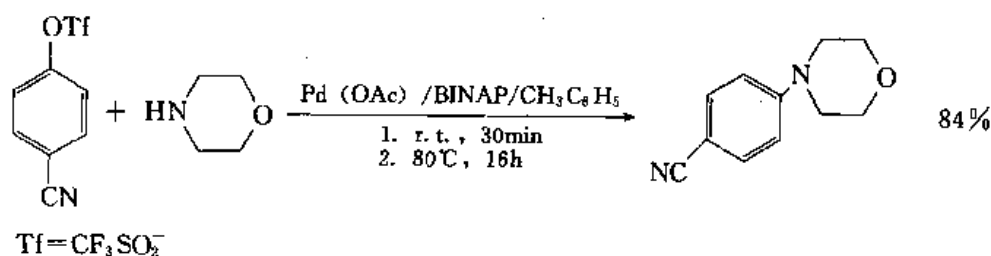


磺酸酯（通常是对指甲苯磺酸酯、三氟甲磺酸酯等）与氨（或胺）反应，可以生成胺。用低分子量胺或氨时，氨解反应常需要一定的压力；而用分子量较大的高沸点胺，只要一般的回流（或在催化剂存在下），反应即可进行。

例一 在二茂铁衍生物（18）存在下，4-甲基苯基对甲苯磺酸酯与己胺反应得相应的仲胺^[1]。

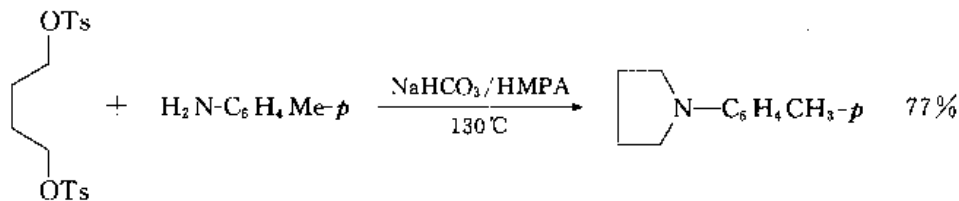


例二 在醋酸钯 BINAP 存在下，对氰基三氟甲磺酸苯酯与吗啉反应，生成相应的叔胺^[2]。



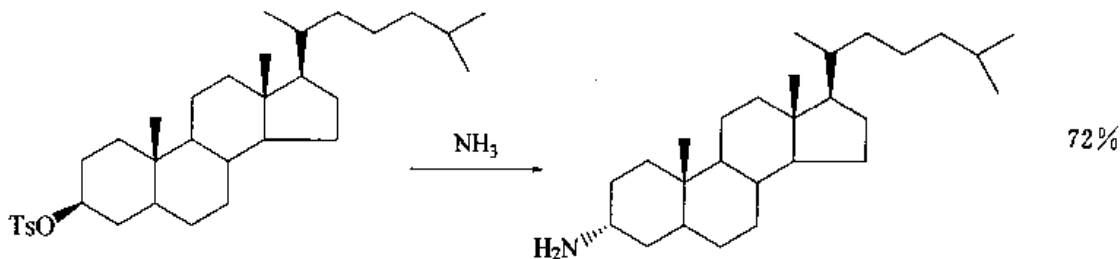
例三 利用磺酸酯的胺解可以合成环叔胺。1,4-丁二醇双对甲苯磺酸酯与对甲苯胺反

应, 生成相应的环叔胺^[9]。



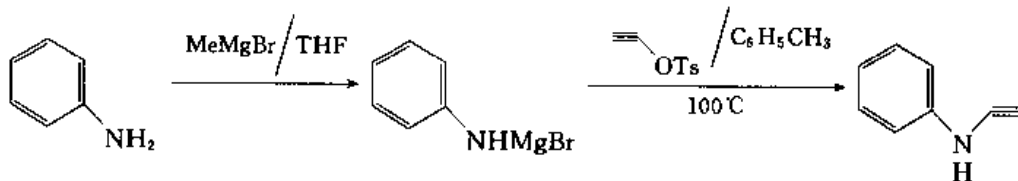
磺酸酯的胺解对于合成甾族氨基衍生物^[4,5]及氨基糖^[6,7]特别有用。在胺解反应中,发生构型逆转,因此,环己烷、十氢萘、甾族化合物的 ϵ -对甲苯磺酸酯可立体专一地生成 α -氨基衍生物^[8]。

例 胆甾烷-3 β -对甲苯磺酸酯与氨反应, 转化成相应的 3 α -氨基衍生物^[8]。

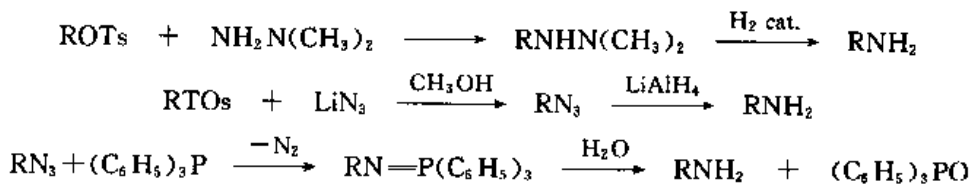


有时为避免 *N*-多烷基化, 可将胺转化成其金属衍生物, 增加它的亲核性。而后再与磺酸酯反应。

例如 *N*-炔丙基胺的制备^[9]。



在某些情况下，如果磷酸酯的氨解法不甚满意时，则可以采用间接的氨解法。即首先将磷酸酯与亲核性较强的 *N,N*-二甲基胍反应，继而氨解^[10]。或者首先将磷酸酯转化成叠氮化合物，接着再还原^[11]，或用三苯膦处理叠氮化合物后再水解^[12]。

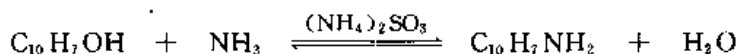


参 考 文 献

- 1 Hamann B C, Hart J F. *J. Am. Chem. Soc.* 1998, **120** (29): 7369
- 2 Woife J P, Buchwald S L. *Tetrahedron. Lett.* 1997, **38** (36): 6539
- 3 Juaristi E, Madrigal D. *Tetrahedron* 1989, **45** (3): 629
- 4 King L C, Bigelow M J. *J. Am. Chem. Soc.* 1952, **74**: 3338
- 5 Pierce J H. et al. *J. Chem. Soc.* 1955, 694
- 6 Skinner G S. et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1958, **80**: 3788
- 7 Cramer F. et al. *Chem. Ber.* 1959, **92**: 384
- 8 Pikus J L. et al. *J. Org. Chem.* 1962, **27**: 4356
- 9 Yoshida Y, Tanabe Y. *Synthesis* 1997, (5): 535
- 10 Suami T, Sano H. *Tetrahedron. Lett.* 1968, 2655

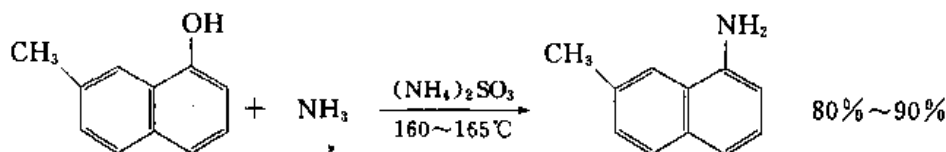
- 11 Smith H E, Massey E H, Gordon A W. et al. *J. Org. Chem.* 1966, **31**: 684
 12 Hellmann H. et al. *Chem. Ber.* 1956, **89**: 2433

14.2.6 法 酚与氨作用

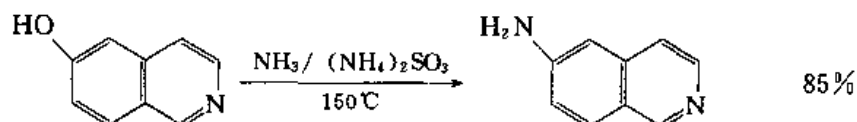


酚与氨在亚硫酸盐存在下反应, 生成胺^[1,2]。本合成法对萘系衍生物而言是十分适合。在苯系化合物中, 仅间苯二酚及其衍生物可有较满意的结果。蒽、菲、喹啉、异喹啉与萘酚一样, 反应较易发生。

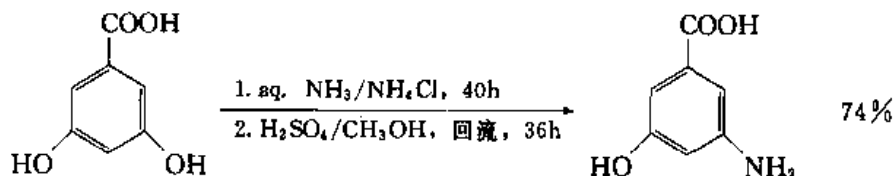
例一 7-甲基-1-萘酚与新制备的亚硫酸铵及氨水于封管中加热至 160~165℃ 进行反应, 则可得 80%~90% 产率的 7-甲基-1-萘胺^[1]。



例二 6-羟基异喹啉悬浮在水中, 通入二氧化硫, 再加入氢氧化铵, 在封管中加热至 150℃ 反应, 即生成 6-氨基异喹啉^[3]。



例三 间苯二酚的衍生物、氯化铵与氨水在封存管中加热至 180℃, 而后在甲醇、浓硫酸中回流, 也可得满意的结果^[3]。

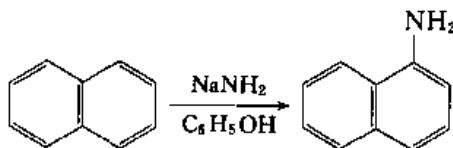


在三氧化二铝的催化下, 以酚 (如苯酚、4-甲基苯酚、3, 5-二甲基苯酚等) 与氨在 300~450℃, 压力为 100~450 psig[●] 的条件下, 通过气相氨化, 亦可生成相应的胺^[4]。

参 考 文 献

- 1 Drake N L. *Org. Reactions* 1942, **1** 105
- 2 Seeboth H. *Angew. Chem.* 1967, **79**: 329
- 3 Becker A M, Rickards R W. et al. *Tetrahedron* 1983, **39** (24): 4189
- 4 Schutz A A, Cullo L A. (Aristech Chemical Corp.) WO-9305010. 1993

14.2.7 法 芳环上的直接氨化 (包括 Чичбабин 反应)

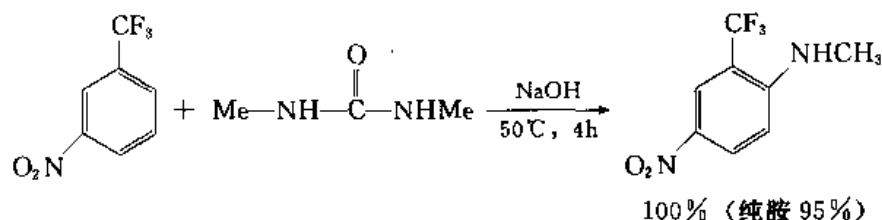


在酚存在下, 萘与氨基钠一起加热, 生成 1-萘胺及 1, 5 萘二胺。

● 1psig = 6.8×10^{-2} atm = 6890 Pa = 6.89 kPa。

若用 N, N -二取代的氨基钠, 则可直接得到叔胺。当芳环上有强吸电子基存在时, 氨化反应容易发生。

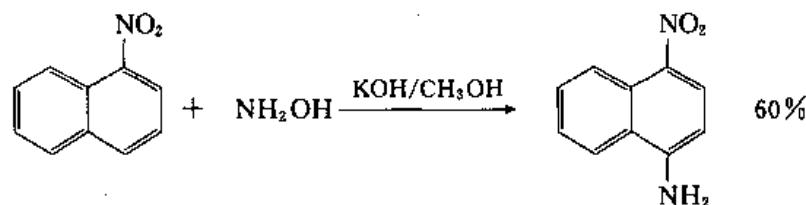
例 间硝基三氟甲苯在氢氧化钠的存在下, 与 N, N' -二甲基脲反应, 生成 N -甲基-2-三氟甲基-4-硝基苯胺^[1]。



用二苯基氨基钠与硝基苯反应, 则生成 4-硝基三苯胺^[2]。同样的反应使用于 N -杂芳香族化合物, 这就是 Чичбабин 反应。吡啶、喹啉和它们的衍生物与氨基钠反应, 生成相应的 2-氨基化合物 (50%~100%)^[3]。

某些芳香族硝基化合物可以在碱溶液中与羟胺反应, 可在芳环上引入氨基^[4]。

例 1-硝基萘在氢氧化钾甲醇溶液中, 与羟胺反应, 生成 4-硝基-1-萘胺^[5]。



用羟胺- O -硫酸也可以使芳环直接氨化^[6], 但产率欠佳。若采用 N -氯代二烷基胺、芳香化合物和 96% 的硫酸一起加热, 则可得到较好产率的芳叔胺^[7]。

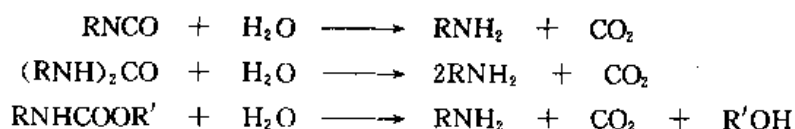
参 考 文 献

- 1 (Baber AG) EP-695737. 1996
- 2 Bergstrom F W. et al. *J. Org. Chem.* 1942, 7: 98
- 3 Leffler M F. *Org. Reactions* 1942, 1: 91
- 4 Meisenheimer J, Patzig E. *Chem. Ber.* 1906, 39: 2533
Gitis S S. et al. *Zh. Org. Khim.* 1969, 5: 65; *C. A.* 70 87178 (1969)
- 5 Price C C, Voong S T. *Org. Syn.* 1948, 28: 80
- 6 Keller and Smith J. *Am. Chem. Soc.* 1944, 66: 1122
- 7 Bock and Kompa *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1965, 4: 783

14.3 水解反应

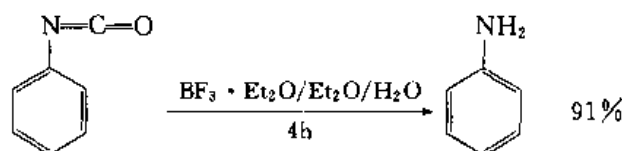
水解反应也是获得胺的一种重要方法。异氰酸酯、脲、氨基甲酸酯以及 N -取代的酰亚胺的水解, 均可获得纯的伯胺 (14.3.1 法, 14.3.2 法)。酰基、磺酰基常作为氨基的保护基团, 它们极易由水解除去 (14.3.3 法)。氰酰胺、对亚硝基- N, N -二烃基苯胺及季亚铵盐的水解, 均能获得纯的仲胺 (14.5.4 法、14.3.5 法及 14.3.6 法)。

14.3.1 法 异氰酸酯、脲、氨基甲酸酯及硫代异氰酸酯的水解



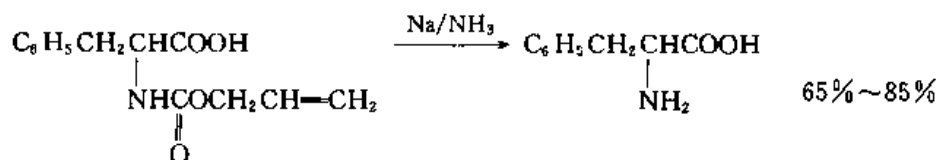
异氰酸酯、脲、氨基甲酸酯及硫代异氰酸酯的水解也是制备伯胺的基本方法之一。这些化合物的水解反应，既可以在酸性溶液中进行，也可以在碱性溶液中进行。氢氧化钠醇溶液^[1]、氢卤酸^[2]是常用的试剂。另外，氢氧化钙^[3]、三氟乙酸^[4]、甲酸^[5]、三碘化磷^[6]、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ^[7]等也可以用于上述的水解反应。

例 用三氟化硼-乙醚，水处理苯异氰酸酯生成苯胺^[7]。

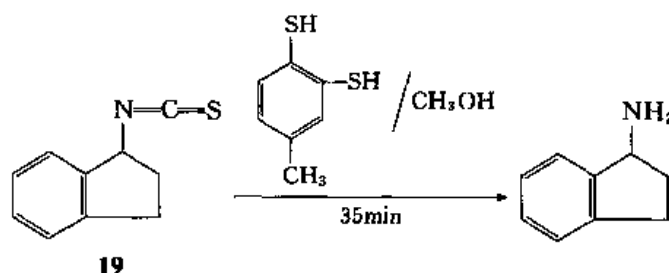


在一些合成反应中，氨基常用烷氧羰基（如苄氧羰基、三氯乙氧羰基及丙烯氧羰基）加以保护，即将氨基转化成氨基甲酸酯；而在合成反应完成后，再将这些基团除去。除了采用上面的水解法外，还采用 Na-NH_3 (液)^[8] 催化氢化^[9]、锌与盐酸^[10] 羰基镍^[11] 等试剂，裂解氨基甲酸酯成胺。

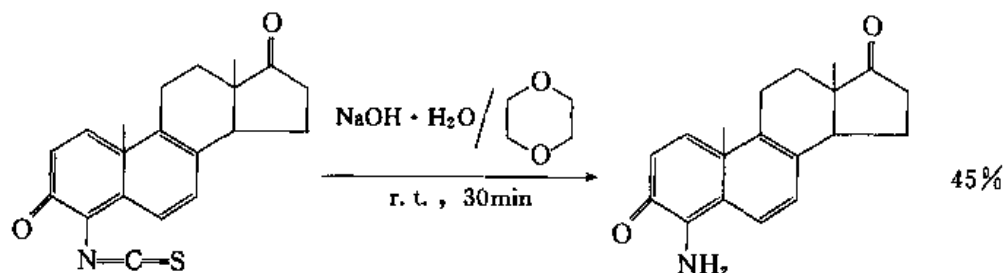
例一 用液氨中的金属钠处理 *N*-(丙烯氧羰基)苯丙氨酸，即可得到苯丙氨酸^[12]。



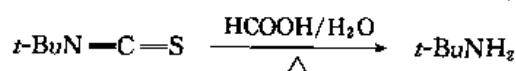
例二 对于伯和仲烷基以及芳基的伯胺，也可将胺转化成硫代异氰酸酯作为保护基，待反应完成后，用 4-甲基-1,2-苯二硫酚-甲醇处理，实现氨基的去保护。如化合物 (19) 的去保护^[13]。



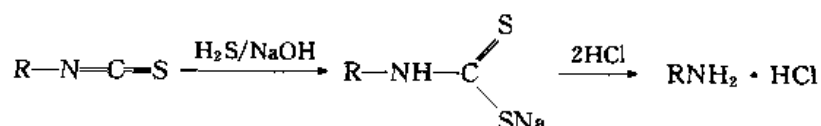
例三 与异氰酸酯类似，硫代异氰酸酯的水解也生成胺。如化合物与 35% 氢氧化钠水溶液和 1,4-二氧六环在室温下反应，就可生成相应的胺^[14]。



例四 硫代异丁酸叔丁酯与 35% 甲酸一起加热即生成叔丁胺。



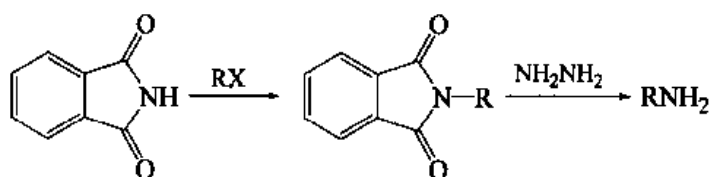
例五 硫代异氰酸酯的水解也可以采用如下二步法，即首先在碱性溶液中用硫化氢处理，生成二硫代氨基甲酸衍生物，然后再水解成胺。



参 考 文 献

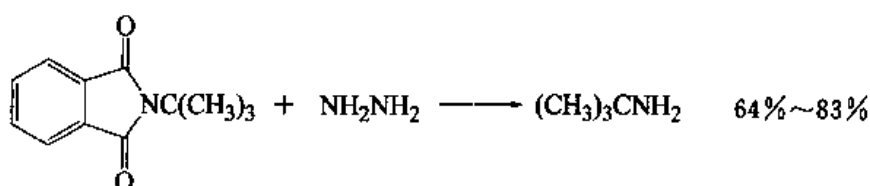
- 1 Magnien E, Baltzly R. *J. Org. Chem.* 1958, **23**: 2029
- 2 Carpino L A. *J. Am. Chem. Soc.* 1957, **79**: 98
Carpino L A, Barr D E. *J. Org. Chem.* 1966, **31**: 764
Smith P A S. *Org. Syn.* 1956, **36**: 69
Brenner M, Curtius H C. *Helv. Chim. Acta.* 1963, **46**: 2126
Seidova V, Protiva M. *Collect. Czech. Chem. Commun.* 1967, **32**: 2826
Foye W O. et al. *J. Org. Chem.* 1957, **22**: 713
Inouye K, Otsuka H. *ibid.* 1961, **26**: 2613
Leitz E W, Kuhn K. *Chem. Ber.* 1951, **84**: 381
- 3 Dornow A, Hahmann O. *Arch. Pharm.* 1957, **290**: 20
- 4 Weygand F, Steglich W. *Z. Naturforsch* 1959, **B 14**: 472
- 5 Schmidt E. et al. *Ann. Chem.* 1950, **568**: 192
- 6 Lautsch W, Kraege H J. *Chem. Ber.* 1956, **89**: 737
- 7 (Drexel Univ) US-5041670. 1991
- 8 Vigneaud V du, Miller G L. *Biochem. Prep.* 1952, **2**: 77
Ressler C, Vigneaud V du. *J. Am. Chem. Soc.* 1957, **79**: 4511
Ressler C, Ratzkin H. *J. Org. Chem.* 1961, **26**: 3356
- 9 Wunsch E. et al. *Z. Physiol. Chem.* 1963, **333**: 108
Stevenson D, Young G T. *Chem. Commun.* 1967, 900
- 10 Chauvette R R. et al. *J. Org. Chem.* 1971, **36**: 1259
- 11 Corey E J, Suggs J W. *ibid.* 1973, **38**: 3223
- 12 Stevens C M, Watanabe R. *J. Am. Chem. Soc.* 1950, **72**: 725
- 13 Cho C-G, Posner G H. *Tetra. Letter.* 1992, **33**: (25): 3599
- 14 (Farmitalia Erba SRL Carlo) Au-9215943. 1993

14.3.2 法 N-取代酰亚胺的水解 (Gabrial 反应)



这是合成纯伯胺的好方法^[1]。制备 N-烷基邻苯二甲酰亚胺最好的方法是将邻苯二甲酰亚胺的钾盐与卤代烃在二甲基甲酰胺中反应^[2]。N-烷基邻苯二甲酰亚胺的水解可采用酸或碱催化水解。但较好的是采用肼解法。由于叔卤代烃在此反应条件下易发生消除反应，因此制备 N-叔烷基衍生物，可采用叔基取代脲与邻苯二甲酸酐反应的方法^[3]。

例 叔丁胺的合成^[3]。

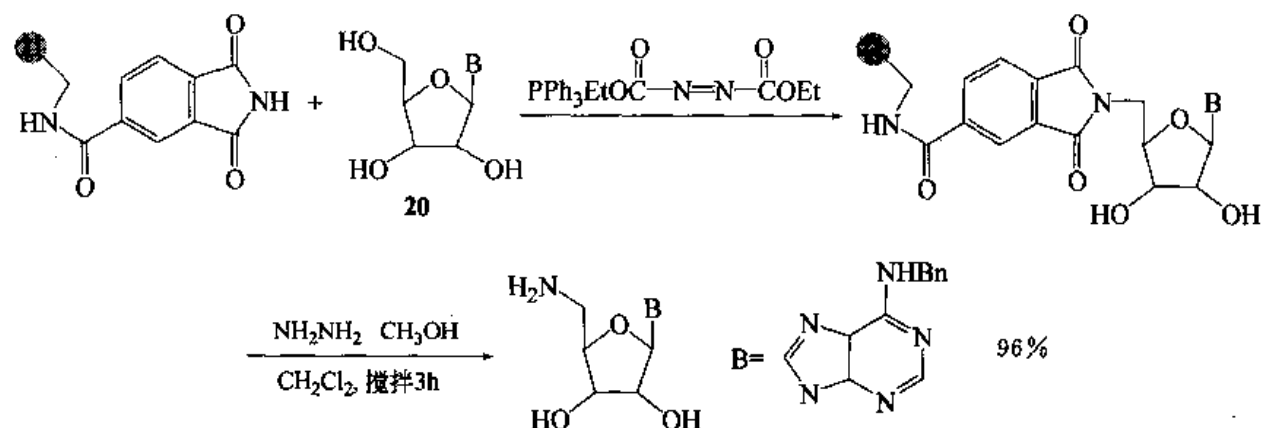


利用此合成法还可合成含有其他官能团的伯胺。如卤代胺、羟基胺、氨基酸及硝基胺等。但是含有易皂化基团的伯胺，如氰基胺、烷氧羰基取代胺，一般不宜用此方法合成。

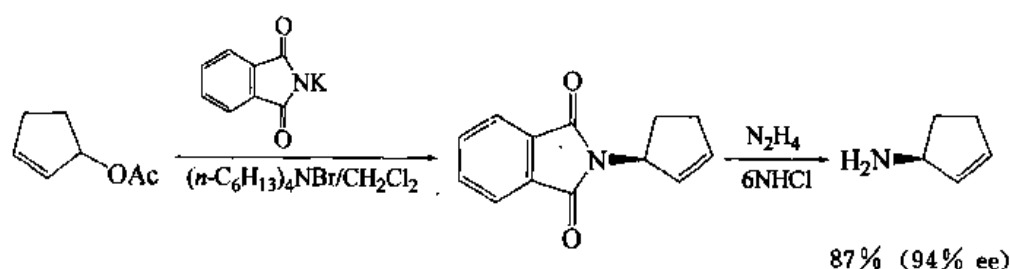
N-烷基邻苯二甲酰亚胺的水解也可以采用阴离子交换树脂存在下以 1:1 的水-乙醇水解^[4], 甲胺水溶液水解^[5]以及分子筛, 氨基化树脂存在下进行丁醇解^[6]。

也常采用邻苯二甲酰亚胺与醇反应, 将醇转变成胺^[5,7]。

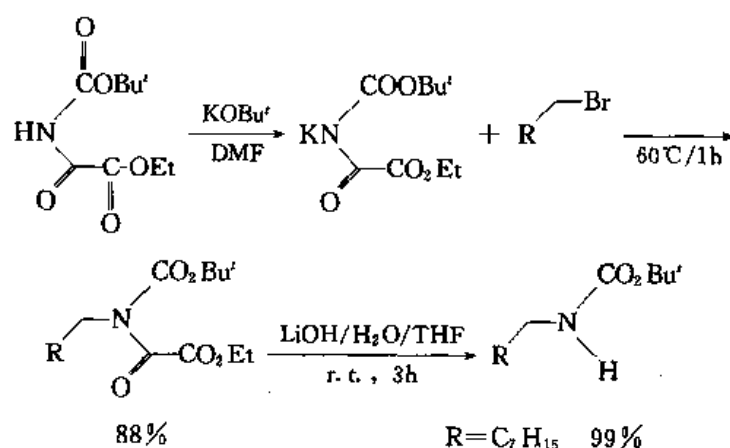
例一 由醇 (20) 与树脂支持的邻二甲酰亚胺反应, 生成 *N*-烷基化的邻苯二甲酰亚胺, 而后肼解成相应的胺^[7]。



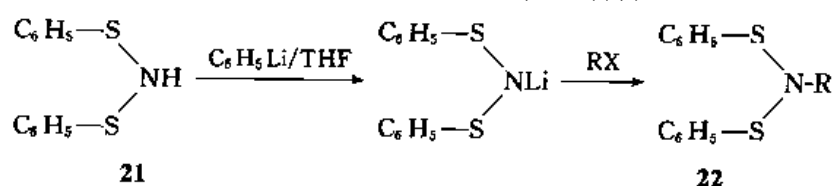
例二 醋酸烯丙酯亦可代替卤代烃与邻苯二甲酰亚胺, 先进行 *N*-烃化, 继而肼解成烯丙胺^[8]。



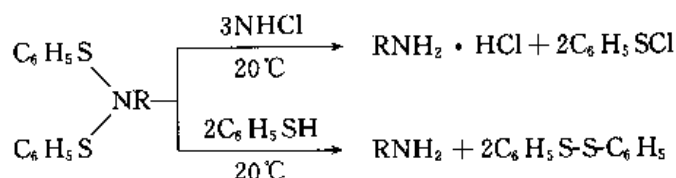
例三 近年来, 也有采用 *N*-叔丁氧羰基草酸单乙酯单酰胺代替邻苯二甲酸单酰胺, 类似于 Gabriel 的反应^[9]。



化合物 (22) 易由化合物 (21) 经过它的锂盐烃化而制得。



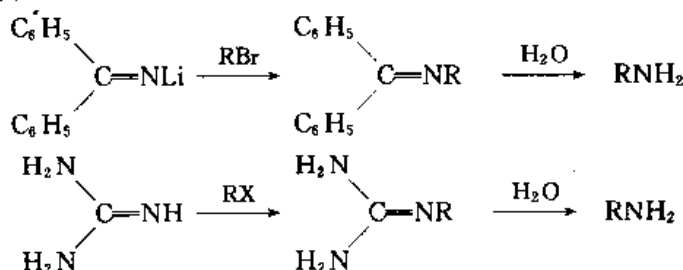
而化合物 (22) 用盐酸或硫酚处理, 能在十分温和的条件下, 发生 N—S 键的分裂, 生成伯胺。



22

因此, 本法可作为 Gabriel 反应合成伯胺的一个补充方法^[10], 适用于氨基胺, 烷氧羰基取代胺的合成。

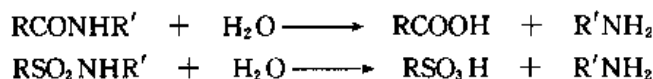
例四 类似的, 利用亚胺或胍进行 *N*-烃化, 继而水解, 也可以合成伯胺^[11,12]。



参 考 文 献

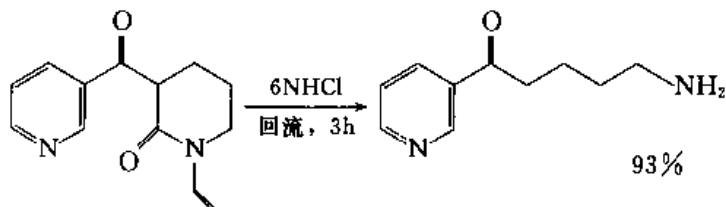
- 1 Gibson M S, Bradshaw R W. *Angew. Chem.* 1968, **80**: 986
- 2 Sheehan J C, Bolhofer W A. *J. Am. Chem. Soc.* 1950, **72**: 2786
- 3 Smith L I, Emerson O H. *Org. Syn. Coll. Vol.* **3**, 151 (1955)
- 4 Kuriyama N, Inoue Y. et al. *Synthesis* 1990, (8): 735
- 5 Sen S E, Roach S L. *Synthesis* 1995, (7): 756
- 6 Stangier P, Hindsgaul O. *Synlett* 1996, (2): 179
- 7 Aronov A M, Gelb M H. *Tetrahedron. Lett.* 1998, **39** (28): 4947
- 8 Trost B M, Bunt R C. *J. Am. Chem. Soc.* 1994, **116** (9): 4089
- 9 Berrée F. et al. *Synth. Commun.* 1999, **29** (15): 2685
- 10 Mukaiyama T, Taguchi T. *Tetrahedron. Lett.* 1970, 3411
- 11 Cuvigny T, Hullot P. et al. *Sci. Paris, Ser. C*, 1971, **272**: 862
- 12 Hebrard P, Olomucki M. *Bull. Soc. Chim. France* 1970, 1938

14.3.3 法 *N*-取代酰胺、*N*-取代磺酰胺水解

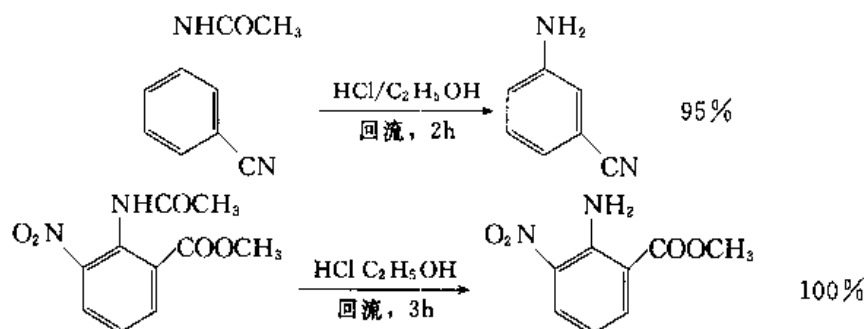


N-取代酰胺的水解, 生成酸及胺。水解可以在酸性条件下进行, 也可以在碱性条件下进行。无论是在酸性或是在碱性条件下酰胺的水解基本上是不可逆的。通常水解条件的选择要考虑产物是否容易分离, 以及尽可能减少副反应。如水解产物是氨基酮、卤代胺或其他对碱敏感的胺, 则宜用酸性水解。对于 *N*-叔丁基酰胺的水解, 若用酸性水解, 则主要得到 2-甲基丙烯, 故在这种情况下, 宜用碱性水解。

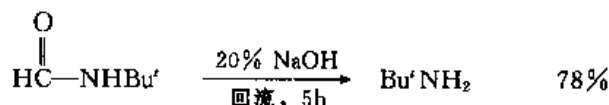
例一 *N*-乙烯基-3-(3'-吡啶甲酰基)-2-哌啶酮, 在 6mol/L 盐酸作用下回流反应 3h, 生成 3-(5-氨基-1-氧代)吡啶^[1]。



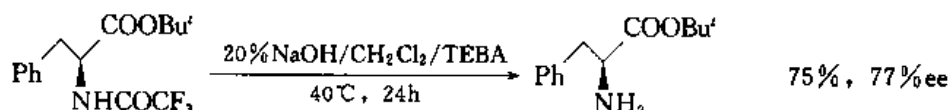
例二 分子中若有烷氧羰基、氰基等易水解基团存在时，则采用氯化氢的醇溶液代替酸，如 3-氨基苯甲腈及 2-氨基-3-硝基苯甲酸甲酯的合成^[2]。



例三 N-叔丁基甲酰胺在 20% 氢氧化钠存在下，可水解成叔丁胺^[3]。



例四 由于三氟甲基的拉电子作用，三氟乙酰胺比一般的酰胺更易被碱性水解。光学纯的 2-三氟乙酰氨基-3-苯基丙酸叔丁酯，在相转移催化剂 ETBA、CH₂Cl₂ 及 20% NaOH 水溶液中于 40°C 下水解 24h，可得到苯丙氨酸叔丁酯^[4]。



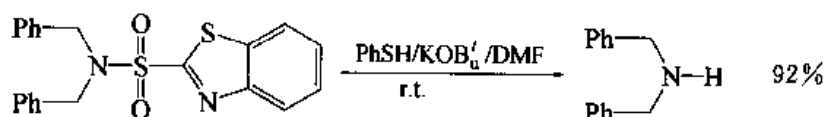
酰胺的水解，还可以用脂肪酶催化、在近中性的条件下缓和地水解^[5]，对于一些不易水解的酰胺，如 2, 6-二甲基乙酰苯胺等，则可用三氟化硼与甲醇和这些酰胺一起回流，达到水解的目的^[6]。用过氧化钠处理酰胺，可使酰胺的水解在比较温和的条件下进行^[7]。

磺酰胺的水解，亦是制备伯、仲胺的主要方法之一。然而磺酰胺的水解比通常的酰胺要困难一些。一般情况下，磺酰胺不能在碱性条件下水解，而只能在酸性条件下水解。磺酰胺与浓硫酸在封管中加热是常用的水解方法^[8]。有些情况下磺酰胺与稀盐酸共热也可水解^[9]。加入乙酸可以增大磺酰胺的溶解度，有利于水解^[10]。48% 的氢溴酸与苯酚能有效地使磺酰胺转变成胺。苯酚在反应中，不仅起试剂作用，而且也可将反应中释放出来的溴反应离去。



上述反应实际上不是一个单纯的水解反应，而是磺酰胺的还原裂解。由于胺的磺酰化反应是保护氨基的常用方法，而磺酰胺还原裂解成胺的方法往往又优于简单的水解法，因此磺酰胺的还原裂解已引起了广泛的关注。近年来，寻找温和的磺酰胺还原裂解的试剂与方法有了较大的进展。除常用的金属钠-醇^[11]，金属钠-液氨外^[12]，氢氧化钾-甲醇（无水）在室温下也可以还原裂解磺酰胺^[13]。金属镁-无水甲醇在超声波作用下是裂解磺酰胺的良好试剂^[14]。三丁基锡烷与偶氮二异丁腈裂解磺酰胺也取得较好的结果^[15]；四丁基氟化铵（TBAF）-四氢呋喃也可以在十分温和的条件下裂解磺酰胺^[16]；硫酚-叔丁醇钾体系在室温下即可以高产率地裂解磺酰胺^[17]；利用三甲基碘硅烷-乙腈也可以裂解磺酰胺，然而此法对仲磺酰胺无效^[18]。

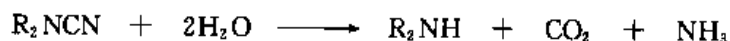
例 苯并噻唑-2-（N, N-二苄基）磺酰胺在硫酚-叔丁醇钾体系中室温下裂解成 N, N-二苄基胺^[17]。



参 考 文 献

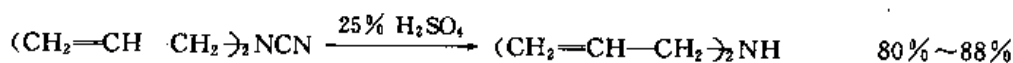
- 1 (Univ Florido) WO-9609300. 1996
- 2 Roon J P V. et al. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* 1951, **70**: 1105
- 3 Ritter J J, Kalish J. *J. Am. Chem. Soc.* 1948, **70**: 4048
- 4 Albanese D, Penso M. et al. *J. Chem. Soc. Perk Trans.* **1**: 1997, (3): 247
- 5 (Bayer AG) WO-9627022. 1996
- 6 Sihlbom L. *Acta Chem. Scand.* 1954, **8**: 529
- 7 Vaughn H L, Robbins M D. *J. Org. Chem.* 1975, **40**: 1187
- 8 Ruggli P, Geiger G. *Helv. Chim. Acta* 1947, **30**: 2035
Casland G E M, Proskow S. *J. Am. Chem. Soc.* 1954, **76**: 6087
Muller A. et al. *Monatsch Chem.* 1952, **83**: 386
- 9 Klamann D, Hofbauer G. *ibid.* 1953, **84**: 62
Hemmerich P. et al. *Helv. Chim. Acta* 1956, **39**: 1242
- 10 Fletcher T L. et al. *J. Org. Chem.* 1955, **20**: 1021
Johnson W S. et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1949, **71**: 1901
Carpenter P D, Lennon M. *Chem. Commun.* 1973, 664
- 11 Stetter H. *Chem. Ber.* 1953, **66**: 197
Klamann D, Hofbauer G. *Chem. Ber.* 1953, **86**: 1246
Schaefer F C. *J. Am. Chem. Soc.* 1955, **77**: 5928
- 12 Karrer P, Ehrhard K. *Helv. Chim. Acta* 1951, **34**: 2202
Rudinger J. *Coll. Czech. Chem. Commun.* 1954, **19**: 375
Swan J M, Vigneaud V du. *J. Am. Chem. Soc.* 1954, **76**: 3110
Milne H B, Peng C H. *ibid.* 1957, **79**: 639
Guttmann S. et al. *Helv. Chim. Acta* 1962, **45**: 170
- 13 Harmata M. et al. *Tetrahedron* 1998, **54** (34): 9995
- 14 Nyasse B, Grehn L. *Chem. Commun.* 1997, (11): 1017
Alonso D A, Andersson P G. *J. Org. Chem.* 1998, **63** (25): 9455
- 15 Parsons A F, Pettifer R M. *Tetrahedron. Lett.* 1996, **37** (10): 1667
- 16 Yasuhara A, Sakamoto T. *Tetrahedron. Lett.* 1998, **39** (7): 595
- 17 Wuts P G M. et al. *Tetrahedron. Lett.* 1998, **39** (50): 9155
- 18 Sabitha G. et al. *Tetrahedron. Lett.* 1999, **40** (8): 1569

14.3.4 法 脲酰胺水解

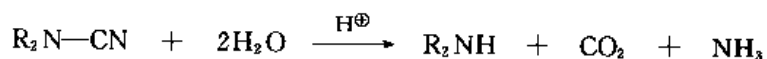
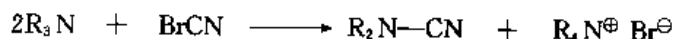


脲氨化钙(或钠)用卤化烷进行烷基化反应,生成脲酰胺^[1]。通过脲酰胺的水解,可得纯仲胺^[2]。水解反应既可在酸存在下进行,也可在碱存在下进行。

例 二烯丙基脲酰胺与 25% 硫酸水溶液共热,可得二烯丙基胺^[2]。

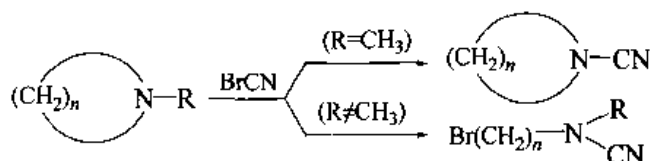


脲酰胺也可以由叔胺与溴化脲反应而制得。因此,可以利用这些反应,由叔胺合成仲胺。

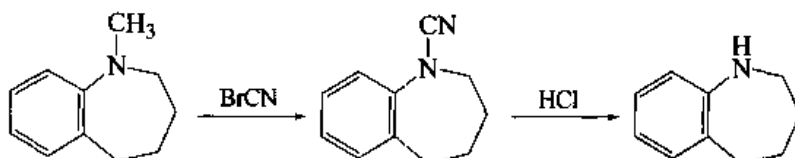


对于不对称的叔胺而言,烯丙基、苄基最易被脲基取代,一般烃基的次序是甲基>乙

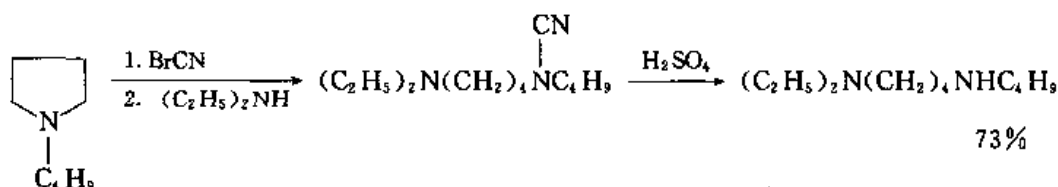
基>其他烷基>芳基^[3]。在 *N*-烷基杂环体系中, 若烷基是甲基, 则甲基被取代, 若烷基不是甲基, 则发生开环。



例一 由 *N*-甲基-2, 3-苯并氮杂庚烷合成 2, 3-苯并杂庚烷^[4]。



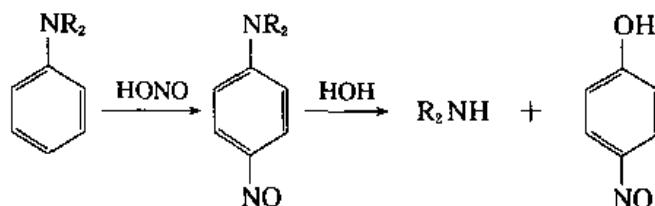
例二 *N*-丁基四氢吡咯与溴化氰反应, 接着用二乙胺处理, 最后在硫酸存在下水解, 则生成 *N*, *N*-二乙基-*N'*-丁基丁二胺^[5]。



参 考 文 献

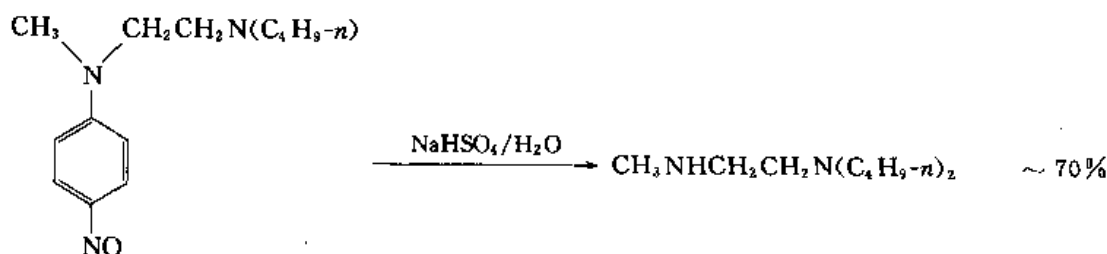
- 1 Vliet E B. *Org. Syn. Coll. Vol. 1*; 203 (1941) 203
- 2 Vliet E B. *ibid.* Vol. 1; 201 (1941)
- 3 Cressman H W J. *ibid.* 1947, 27; 56
- 4 Astill B D, Boekelbeide V. *J. Am. Chem. Soc.* 1955, 77; 4079
- 5 Elderfield R C, Hageman H A. *J. Org. Chem.* 1949, 14; 605

14.3.5 法 对亚硝基 *N*, *N*-二烷基芳胺水解



N, *N*-二烷基芳胺易与亚硝酸反应, 生成对亚硝基 *N*, *N*-二烷基芳胺。用氢氧化钠^[1]或亚硫酸钠^[2]溶液处理对亚硝基 *N*, *N*-二烷基芳胺, 则可以得到仲胺。用本法合成 α -二烷基氨基- ω -甲氨基烷的产率为 65%~70%^[2]。

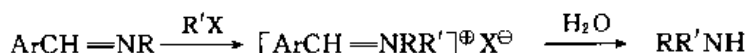
例 *N*, *N*-二丁基-*N'*-甲基乙胺的合成^[2]。



参 考 文 献

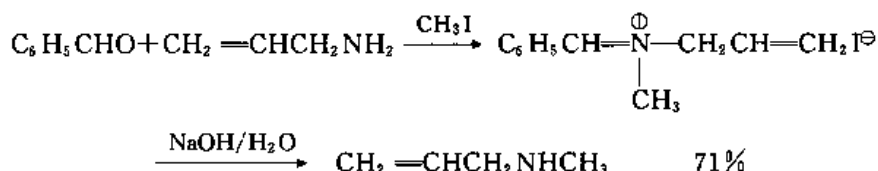
- 1 Meisenheimer J. *Ann. Chem.* 1922, **428**, 256
- 2 Munch R. et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1946, **68**, 1297

14.3.6 法 季亚铵盐水解



Schiff 碱用卤代烃进行烃化, 生成季亚铵盐。若将季亚铵盐水解, 得到仲胺。这是制备某些仲胺的良好方法, 特别是当 $\text{R}'=\text{CH}_3$ 时, 产率较好。通常, 由苯甲醛与伯胺反应, 易制得 Schiff 碱, 不用分离纯化, 直接可以用于烃化反应。碘甲烷是较佳的烃化剂, 高级卤代烷作烃化剂时, 往往不能获得满意的结果。

例 苯甲醛与丙烯胺反应生成的 Schiff 碱用碘甲烷于 80°C 下进行烷基化反应, 接着水解, 则得甲基烯丙基胺^[1]。



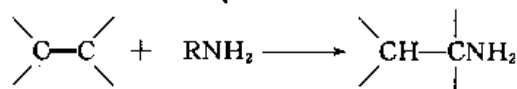
参 考 文 献

- 1 Morrison A L, Rinderknecht H. *J. Chem. Soc.* 1950, 1478

14.4 加成反应

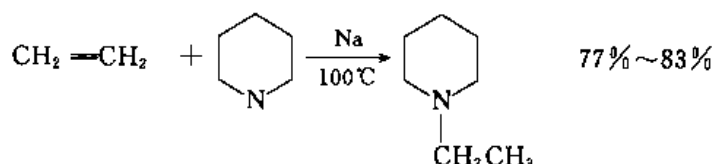
加成反应是合成胺的重要方法之一, 其中应用较多的有不饱和化合物与胺的加成 (14.4.1 法)。含氧或含氮小环化合物与胺的加成, 生成 α -羟基胺或二元胺 (14.4.2 法)。含活泼氢的化合物与甲醛、胺的加成、缩合 (14.4.3 法与 14.4.4 法), 即 Mannich 合成法。还有 Grignard 与 Schiff 碱的加成反应, 可以合成带有 α -仲碳原子的仲胺 (14.4.5 法)。

14.4.1 法 不饱和化合物与胺反应



不饱和化合物与伯胺、仲胺 (或氨) 反应能生成胺。有时, 这一反应提供了一种简便的合成胺的方法。然而, 简单的不饱和烃, 如乙烯, 乙炔等化合物具有较强的亲核性, 因此, 它们与胺的加成反应较难进行, 通常要在催化剂存在下, 以及较高的温度和压力下, 才能发生反应。

例 乙烯与六氢吡啶、金属钠在搅拌下, 在高压釜中于 100°C 反应, 生成 *N*-乙基六氢吡啶^[1]。

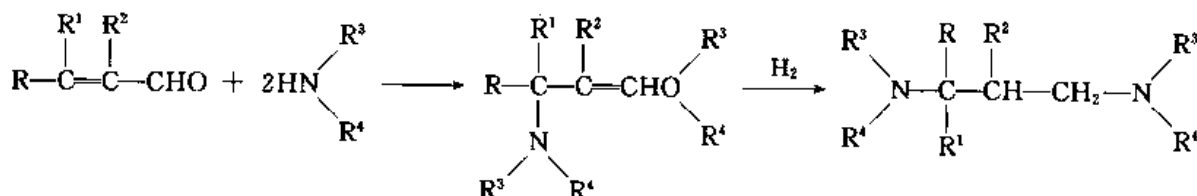


不饱和烃与胺加成反应的催化剂大多采用过渡金属络合物, 可使加成反应在比较温和的

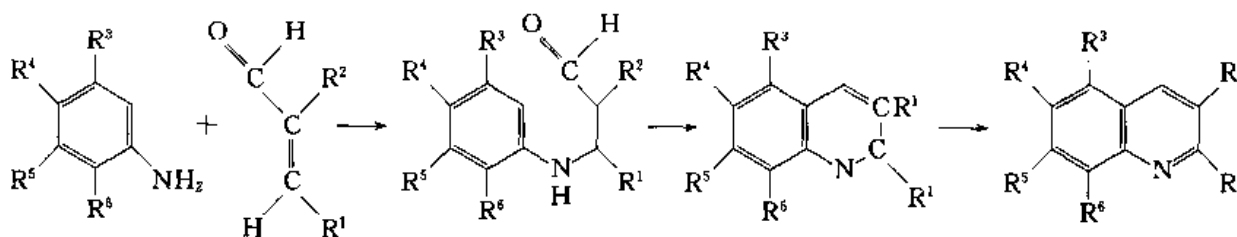
例一 在二(三苯膦)丙酮乙烯六氟磷酸铯催化下, 于乙烯的气氛中和 *N,N*-二乙基胺反应, 生成三乙胺^[2]。


$$\text{C}_6\text{H}_5\text{NHCH}_3 \xrightarrow[0^\circ\text{C}, 18\text{h}]{\text{PhC}\equiv\text{CH} / \text{Ru}_3 (\text{CO})_{12}} \text{C}_6\text{H}_5\text{N}(\text{Me})\text{C}(\text{Ph})\text{CH}_2 \quad 85\%$$
$$\text{NH}_2 \xrightarrow[60^\circ\text{C } 48\text{h}]{(\eta^5\text{-Me}_5\text{C}_5)_2\text{Sm (THF)}_2/\text{C}_5\text{H}_{12}} \text{N} \quad 85\%$$
$$\text{p-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH=CH}_2 + \text{R}^1\text{R}^2\text{NH} \longrightarrow \text{p-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^1)(\text{R}^2)$$

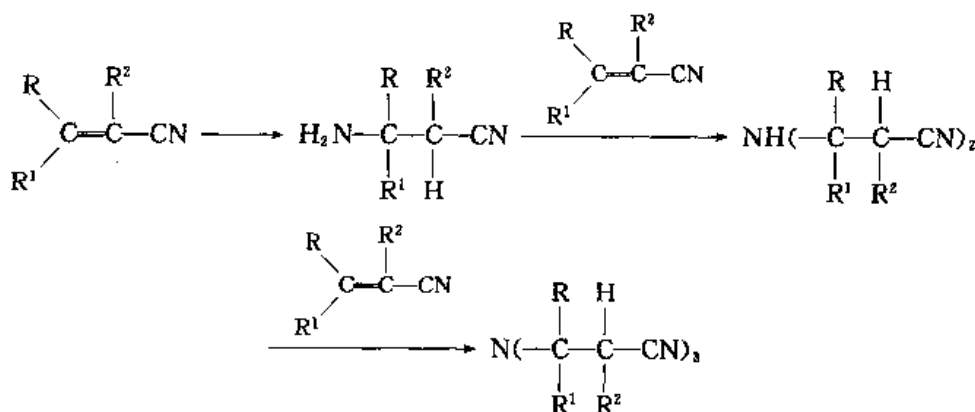
α , β -不饱和醛、酮、腈、羧酸酯、酰、酸易于胺发生加成反应。它们与胺的反应活性按上述次序依次减小。 α , β -不饱和醛与两份脂肪胺反应, 生成良好产率的不饱和 1, 3-二胺, 它容易被催化剂还原成饱和的二元胺。



例一 当至少一个邻位未取代的芳胺与 α, β -不饱和醛反应时, 首先发生碳碳双键的加成, 接着发生对芳环的亲电取代, 形成环, 最后氧化成喹啉衍生物。这是一个喹啉衍生物的合成通法^[9]。若用 α, β -不饱和酮代替不饱和醛, 则生成 4-取代喹啉^[9]。



例二 α, β -不饱和腈与氨反应, 主要生成伯胺、仲胺, 还有少量叔胺^[10]。

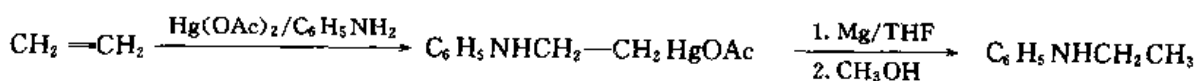


当使用甲胺时, 则根据反应条件, 或生成仲胺, 或生成叔胺。随着脂肪胺烷基链长的增加, 比较容易控制生成 1:1 的加成物^[11]。

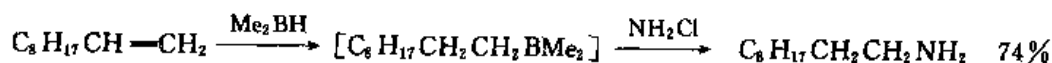
α, β -不饱和酸或酯与脂肪胺反应时, 需用催化剂, 如乙酸^[12], 三氯化铁^[13], 四氯化锡^[14], $\text{Yb}(\text{Otf})_3$ ^[15]等。

烯烃与胺的加成也可以分两步法来合成。即烯烃的氨基汞化反应, 生成相应的胺基取代的有机汞化合物, 继而还原脱汞^[16]。净结果相当于烯烃与胺的加成, 并遵从 Markovnikov 规则。

例一 N-乙基苯胺的合成^[16]。

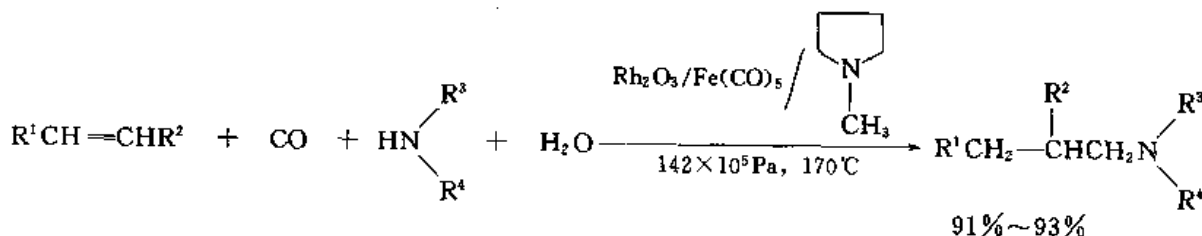


例二 烯烃亦可首先发生硼氢化反应, 生成三烷基硼烷, 继而用氯胺或羟胺-O-硫酸处理, 亦可生成伯胺, 相当于烯烃与氨进行反 Markovnikov 规则的加成^[17,18]。

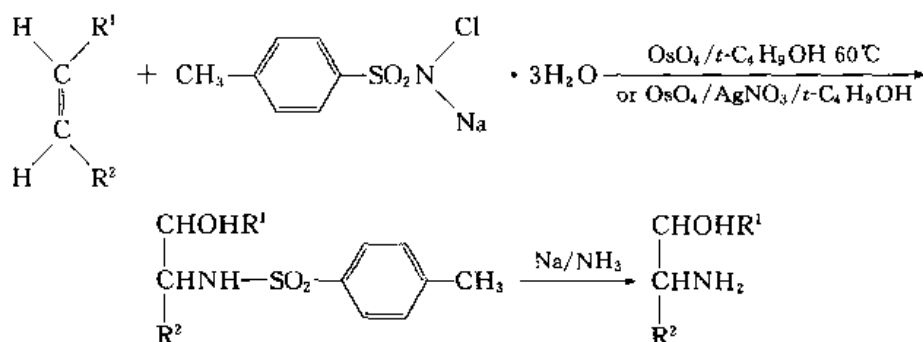


有关烯烃与胺加成的其他方法, 举例如下。

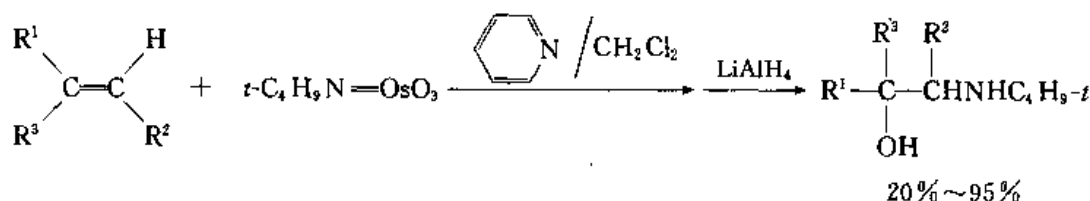
例一 烯烃、一氧化碳、仲胺及水在催化剂存在下反应, 可生成多一个碳原子的叔胺。氧化铈可以作为催化剂, 但有五羰基铁存在, 反应产率增加^[19]。



例二 烯烃在四氧化锇催化下, 能与氯化胺-T 反应, 生成 β -羧基对甲苯磺酰胺衍生物, 若用钠/液氨处理后者, 则可得 β -羧基胺^[20]。



例三 由烯合成 α -羧基胺的另一种方法是烯与 $t\text{-C}_4\text{H}_9\text{N}=\text{OsO}_3$ 反应, 然后用氢化铝锂还原^[21]。

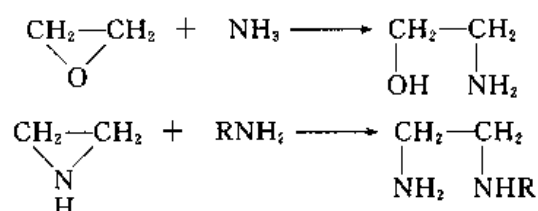


参 考 文 献

- 1 Wollensak J, Closson R D. *Org. Syn.* 1963, **43**: 45
- 2 (Tech Hochschule Schorlemmer C) DD-296909, 1992
- 3 Uchimar Y. *Chem. Commun.* 1999, (12): 1133
- 4 Gagne M R, Nolan S P. et al. *Organometallics* 1990, **9** (6): 1716
- 5 Molander G A, Dowdy E D. *J. Org. Chem.* 1998, **63** (24): 8983
- 6 Fujita T. et al. *Chem. & Ind.* 1973, 231
- 7 Bjork C F. et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1953, **75**: 1988
- Dale W J, Buell G. *J. Org. Chem.* 1956, **21**: 45
- 8 Adanda V G. et al. *Synthesis* 1974, 504
- 9 Weiss M J, Hauser C R. et al. *Heterocyclic Compd.* 1961, **7**: 208
- Finar J L, Hurlock R Y. *J. Chem. Soc.* 1958, 3259
- Hey D H, Rees C W. *ibid.* 1960, 905
- Case F H, Idelson H. *J. Org. Chem.* 1962, **27**: 4651
- 10 Bruson H A. *Org. Reactions* 1949, **5**: 82
- 11 Lipp M. et al. *Chem. Ber.* 1958, 91: 2233
- Braunholtz J T, Mann F G. *J. Chem. Soc.* 1953, 1817
- Holley R W, Holley A D. *J. Am. Chem. Soc.* 1949, **71**: 2127
- Fuson R C. et al. *ibid.* 1946, **68**: 1239
- 12 Bruson H A. *Org. Reactions* 5 Chap. 2 1949
- 13 Cabral J, Laszlo P. et al. *Tetrahedron. Lett.* 1989, **30** (30): 3969
- 14 Southwick P L, Crouch R T. *J. Am. Chem. Soc.* 1953, **75**: 3413
- 15 Jenner G. *Tetrahedron. Lett.* 1995, **36** (2): 233
- 16 Barluenga J. et al. *Synthesis* 1975, 467
- 17 Kabalka G W, Wang Z. et al. *Synth. Commun.* 1989, **19** (Nos 13-14): 2409
- 18 Brown H C. et al. *Tetrahedron* 1987, **43** (18): 4071
- 19 Iqbal A F M. *Helv. Chim. Acta.* 1971, **54**: 1440

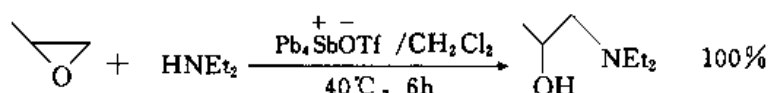
- 20 Sharpless K B. et al. *J. Org. Chem.* 1976, **41**: 177
 21 Sharpless K B. et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1975, **97**: 2305

14.4.2 法 环氧乙烷或氮杂环丙烷与胺（包括氨）的反应

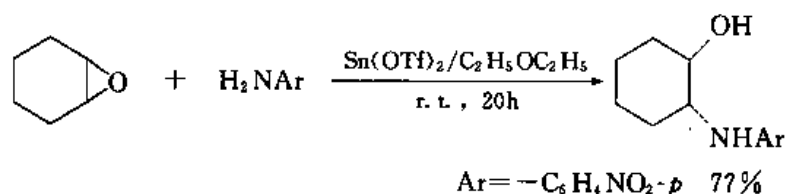


含有氧、氮的三元环化合物容易与胺（或氨）发生开环加成反应生成胺。环氧乙烷与氨在一定的压力下反应，生成氨基乙醇^[1]。它可以与环氧乙烷继续反应，生成二乙醇胺及三乙醇胺。因此要获得某一产物为主，必须控制反应条件，特别是反应物的比例。环氧乙烷与胺，特别是与仲胺反应，可以得到较高产率的 *N,N*-二取代氨基乙醇。其他的环氧化合物也有类似的性质，在催化剂存在下，能顺利发生开环加成反应。

例一 在四苯基三氟乙酸锑存在下，于二氯甲烷溶剂中，环氧丙烷与二乙胺反应高产率地生成 *N,N*-二乙基-2-丙醇^[2]。

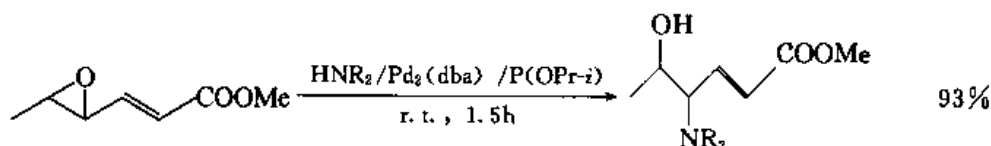


例二 在三氟乙酸亚锡存在下，于无水醚中，环己烯氧化物与芳胺反应，生成反式 *N*-芳基-2-氨基环己醇^[3]。在此条件下，脂肪胺不能反应。



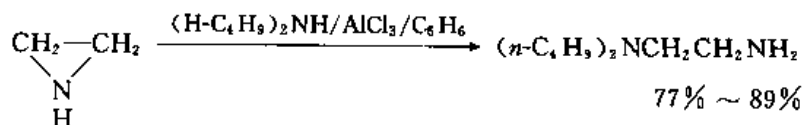
在手性催化剂的诱导下，上述反应还可以实现不对称合成^[4]。

例三 分子内含有不饱和键的环氧化合物与胺加成时，不饱和键不受影响。如 4,5-环氧-2-己烯酸甲酯在钯催化剂存在下与仲胺反应，生成 4-氨基-5-羟基己酸甲酯，碳碳双键不受影响^[5]。

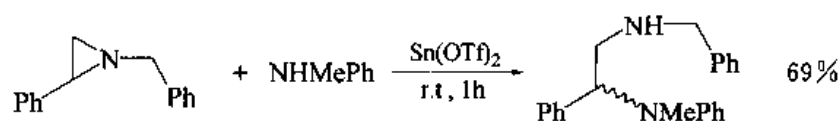


与环氧乙烷类似，氮杂环丙烷与胺反应生成二元胺。与环氧乙烷相比，反应进行较难，常需三氯化铝作为催化剂。对于仲胺的反应，用苯作溶剂，在 90℃ 左右进行反应。若为伯胺，则需用四氢萘或联苯作溶剂，反应温度需 180℃。若为氨时，需要在相当的压力下进行。

例一 将氮杂环丙烷慢慢地加到二丁胺及三氯化铝的苯溶液中反应，可得 *N,N*-二丁基乙二胺^[6]。



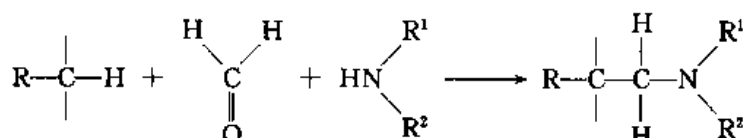
例二 在三氟乙酸锡的催化下, 取代的氮杂环丙烷。与芳胺进行开环反应, 生成二元胺^[7]。脂肪胺在此条件下不反应。



参 考 文 献

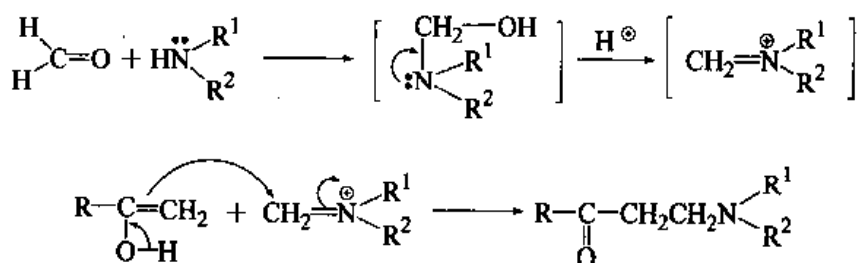
- 1 Casland G E M, Smith D A. *J. Am. Chem. Soc.* 1950, **72**: 2190
- 2 Fujiwawa M, Baba A. et al. *Tetrahedron. Lett.* 1989, **30** (6): 739
- 3 Seker G, Singh V K. *J. Org. Chem.* 1999, **64** (1): 287
- 4 Fu X-L, Wu S-H. *Synth. Commun.* 1997, **27** (10): 1677
- 5 Tsuda T. et al. *J. Org. Chem.* 1989, **54** (4): 977
- 6 Coleman G H, Callen J E. *J. Am. Chem. Soc.* 1946, **68**: 2006
- 7 Sekar G, Singh V K. *J. Org. Chem.* 1999, **64** (7): 2537

14.4.3 法 氮甲基化反应 (Mannich 反应)



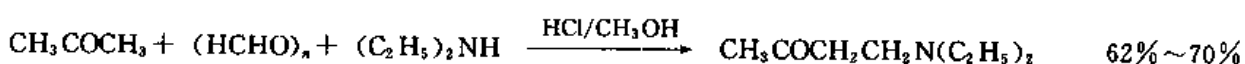
具有活泼氢的化合物与甲醛 (有时也用其他醛)、胺 (或氨) 发生缩合反应, 称为 Mannich 反应。这是一类应用范围很广的反应, 已有许多详细的总论^[1]。能够发生 Mannich 反应的活泼氢化合物有: 醛、酮、酸、酯、腈、硝基烷、炔以及邻对位未取代的酚, 及一些杂环化合物如 α -甲基吡啶, 吡啶等。胺可以是伯胺、仲胺, 也可用氨, 但最方便的是仲胺及氨。氮甲基化反应后, 氮上还有氢, 可以再发生反应, 使产物变得复杂。近年研究表明, 芳香胺也可以发生反应。通常, Mannich 反应手续比较简单, 只要将反应物放在一起回流即可。这个反应常在醇、醋酸、硝基苯等溶剂中进行。

Mannich 反应的反应历程一般认为是亲核性较强的胺与甲醛先反应, 生成亚胺离子, 然后再与活泼氢化合物反应。

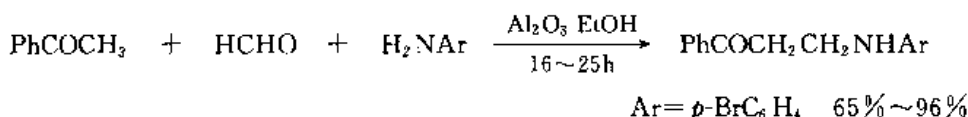


在 Mannich 反应中, 以酮的 Mannich 反应为最重要。

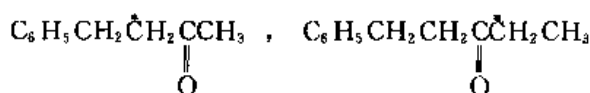
例一 二乙胺盐酸盐、聚甲醛、丙酮和少量浓盐酸在甲醇中反应, 生成 1-(二乙胺基)-3-丁酮^[2]。



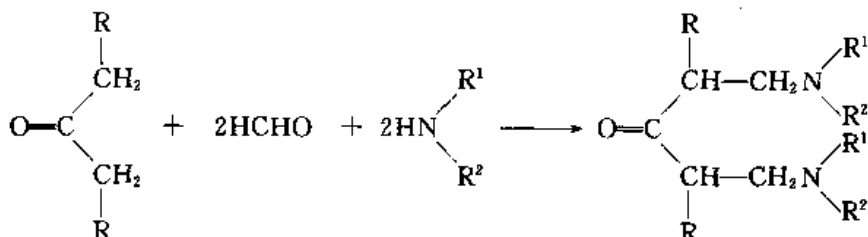
例二 Al_2O_3 存在下, 苯胺、甲醛及苯乙酮在乙醇中反应, 生成 1-(N-芳胺基)-3-丙酮^[3]。



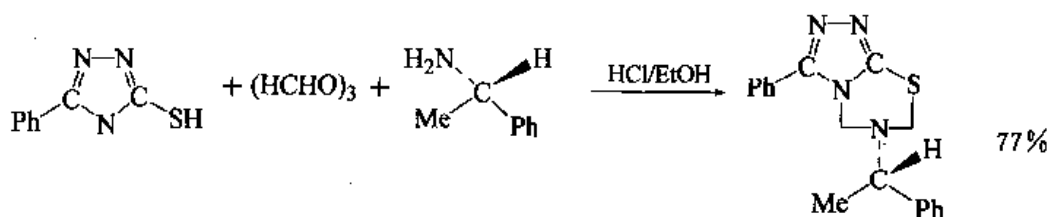
如具有活泼氢的酮为不对称酮，当 α, α' 均具有活泼氢时，往往是亚甲基比甲基容易反应，若 α, α' 的氢原子数相同，则与带氢最多的碳相邻的 α 碳优先反应，如下两式中带 * 的碳原子优先发生反应。



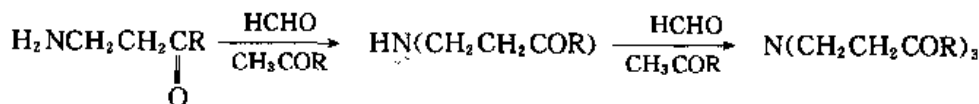
可以预料，当含有多个活泼氢的酮进行反应时，则形成多氨基甲基化产物。



例一 1, 2, 4-三氮唑的衍生物、三聚甲醛及 (S)-1-苯基乙胺，在含少量盐酸的乙醇中进行反应，则发生双重氨基甲基化反应^[4]。

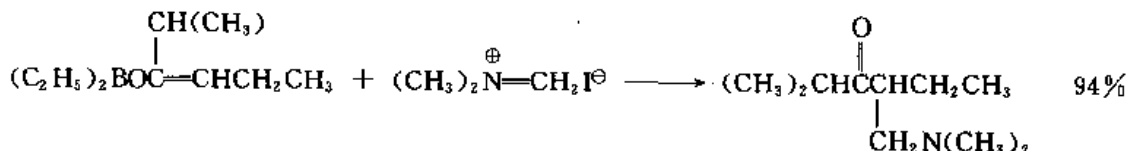


例二 当使用氨或伯胺时，所有氮原子上的氢均可以参与缩合反应。

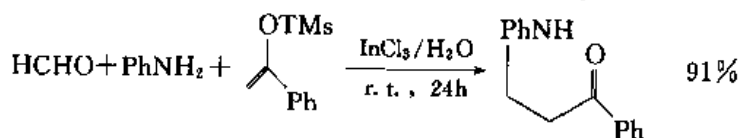


利用烯氧基硼烷与碘化二甲基亚甲基铵盐反应，可提高反应的区域专一性，使胺甲基导入到少取代的 α -碳上^[5]。

例一 2-甲基-4-二甲氨基甲基-3-己酮的合成^[5]。



例二 在 Mannich 反应中，含活泼氢的酮也可用烯醇硅醚代替。在三氯化铟的存在下，甲醛、苯胺与 1-苯基-1-三甲硅氧基乙烯在室温下反应，生成 β -氨基酮^[6]。

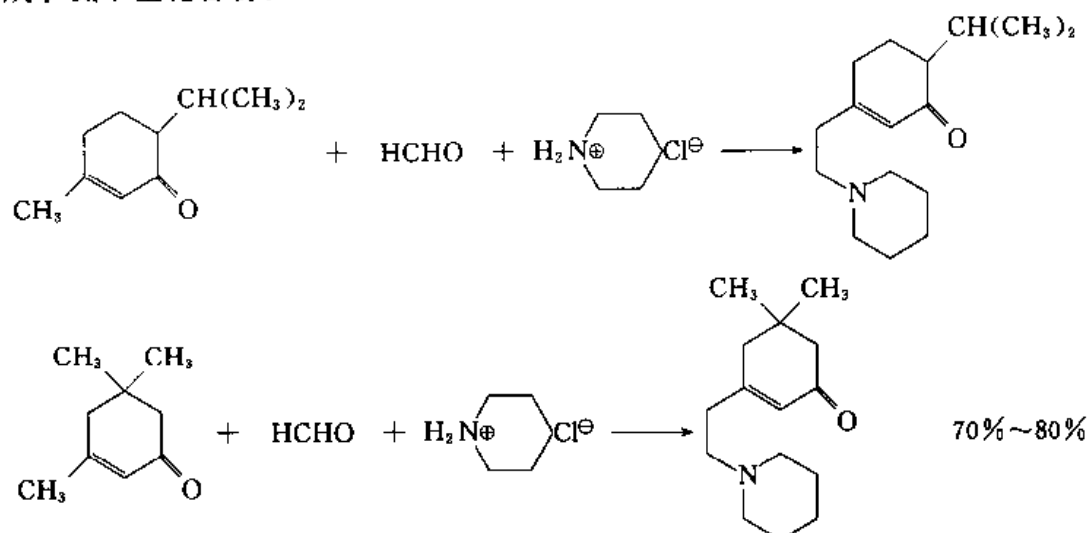


由于烯醇硅醚易由酮制得，不对称酮与三甲氯硅烷在不同条件下可生成不同结构的烯醇硅醚，而且容易分离，因此本方法间接地提供了区域专一合成 Mannich 碱的方法。

α, β -不饱和酮中若 α' -氨基甲基化受阻时，则发生 γ -氨基甲基化反应^[7,8]。

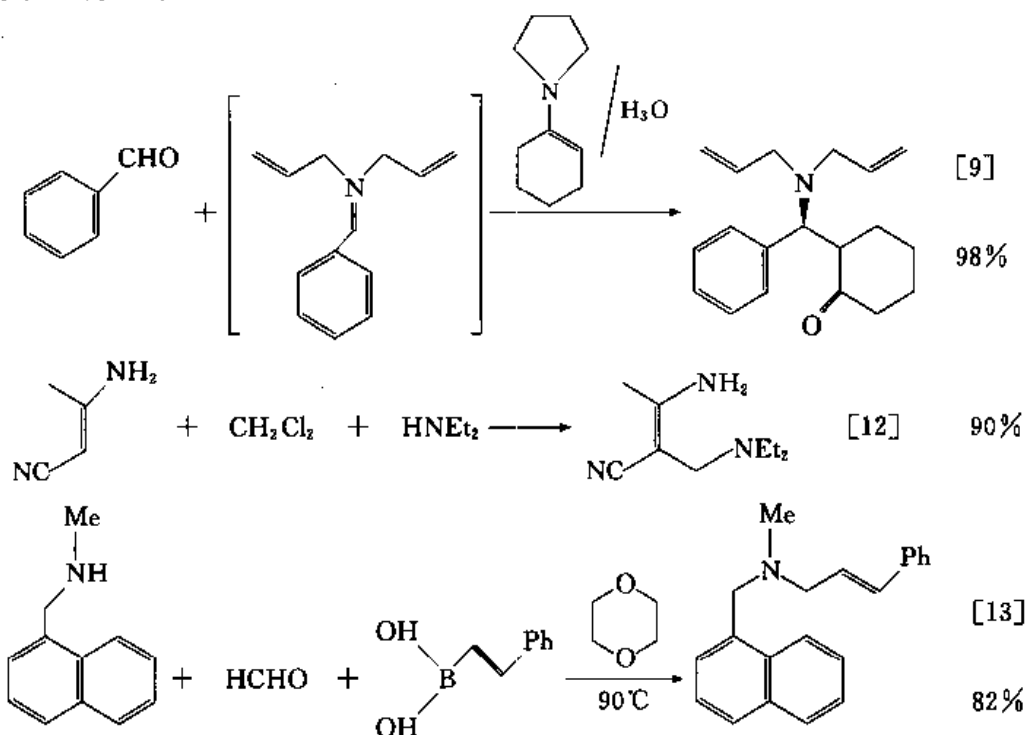
例 3, 5, 5-三甲基-2-环己烯酮、3-甲基-6-异丙基-2-环己烯酮与甲醛、六氢吡啶反应，

主要生成 γ -氨基甲基化合物。



近年来,有关 Mannich 反应的报道文献较多,从氨基甲基化反应扩展到氨基烷基化反应^[9~11],以二氯甲烷代替甲醛或聚甲醛,使反应产率有所提高^[12];以及以烷基硼酸代替具有活泼氢的羰基化合物^[13]。

例 典型的反应如下:



参 考 文 献

1. Blick F F. *Org. Reactions* 1; 303 1942
Thompson B B. *J. Pharm. Sci.* 1968, **57**; 715
Tramontini M. *Synthesis* 1973, 703
2. Wilds A L. et al. *Org. Syn.*, Coll. Vol. **4** 281 (1963)
3. Long J. et al. *You Ji HuaXue* 1989, **9** 269; *CA* 112, 35380
4. Haijian S. et al. *Synth. Commun.* 1999, **29** (11); 2027
5. Hooz J, Bridson J N. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, **95**; 602
6. Loh T-P, Wei L-L. *Tetrahedron. Lett.* 1998, **39** (3~4); 323

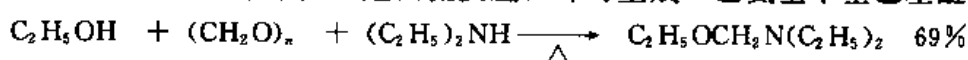
- 7 Roth H J and Langer G *Arch. Pharm.* 1968, **301**; 695
- 8 Roth H J, Thabler. *ibid.* 1971, **304**; 816
- 9 Arend M, Risch N. *Synlett* 1997, (8); 974
- 10 Risch N, Arend M. *Angew. Chem. Int. Ed* 1994, **33** (23~24); 2422
- 11 Akiyama T, Takaya J. et al. *Synlett* 1999, (7); 1045
- 12 Souquet F, Marten T. et al. *Synth. Commun.* 1993, **23** (6); 817
- 13 Petasis N A, Akritopoulou I. *Tetrahedron. Lett.* 1993, **34** (4); 583

14.4.4 法 醇的氨甲基化反应

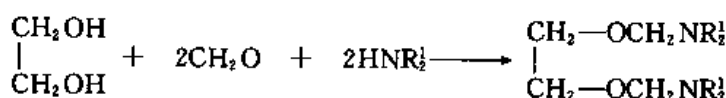
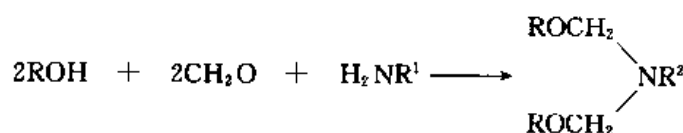
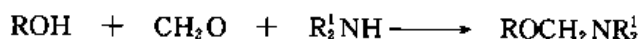


与 Mannich 反应类似, 以醇作为活泼氢 (—O—H) 化合物, 则可有效地合成一系列氮甲基烷基醚, 产率为 40%~82%^[1]。

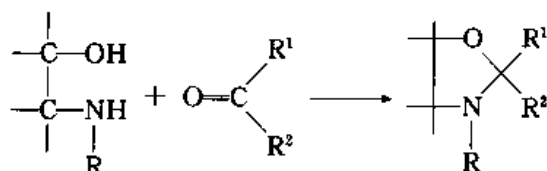
例一 二乙胺、乙醇和聚甲醛一起回流反应, 即可生成二乙氨基甲基乙基醚。



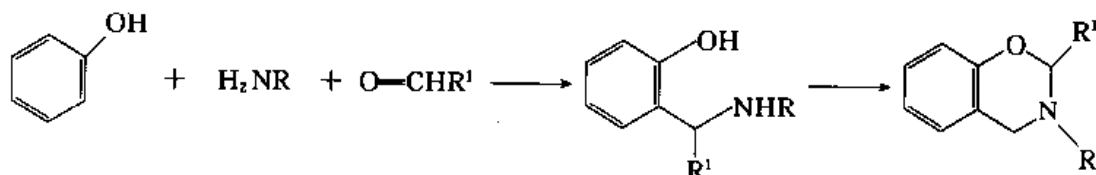
例二 在缩合反应中, 若用不同的反应物及比例, 可以生成不同的产物。



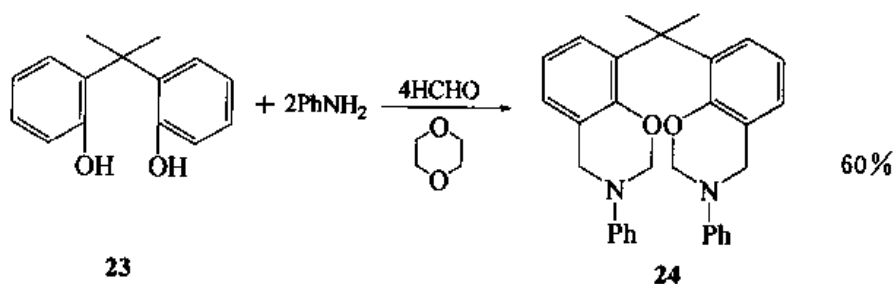
2-氨基乙醇能发生分子内的氨甲基化反应, 生成在合成中十分有用的 1, 3-噁唑啉中间体。



例三 酚的氨甲基化发生在芳环的邻位。然而, 形成的产物有时可进一步与羰基化合物及酚中的羟基发生反应, 生成 3,4-二氢-2H-1,3-噁嗪衍生物。



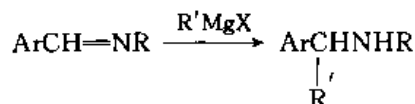
例四 化合物 (23) 与两份苯胺以及四份甲醛在二氧杂环己烷中反应, 生成 (24)^[2]。



参 考 文 献

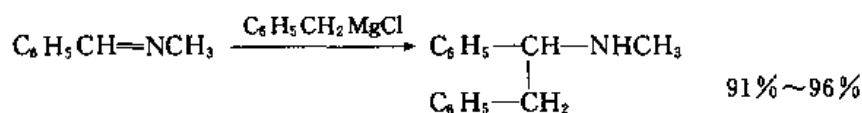
- 1 Stewart T D, Bradley W E. *J. Am. Chem. Soc.* 1932, **54**: 4172
- 2 (Shikoku Kasei Kogyo KK) JP-11012258. 1999

14.4.5 法 Grignard 试剂与 Schiff 碱的加成反应

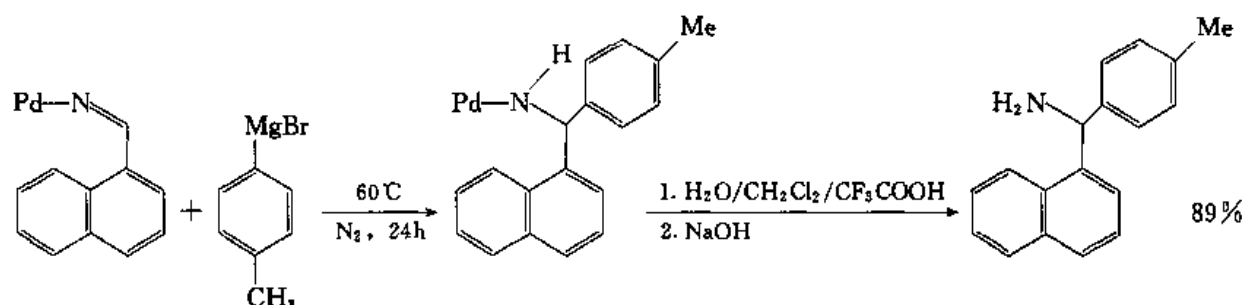


通过 Grignard 试剂与 Schiff 碱的加成反应，而后水解，可以合成带有 α -仲碳原子的仲胺。这里的 Schiff 碱一般指醛亚胺。通常，Grignard 试剂与芳醛形成的 Schiff 碱的反应，产率较好^[1]；而 Grignard 试剂与脂肪醛形成的 Schiff 碱的反应，往往不能获得满意的结果^[2]。

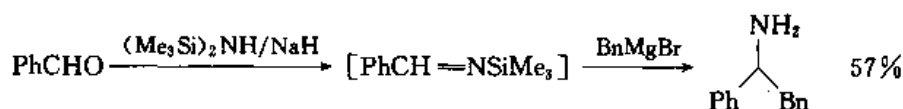
例一 氯化苄基镁与 *N*-苯亚甲基甲胺反应，生成高产率的 *N*-甲基-1,2-二苯基乙胺^[3]。



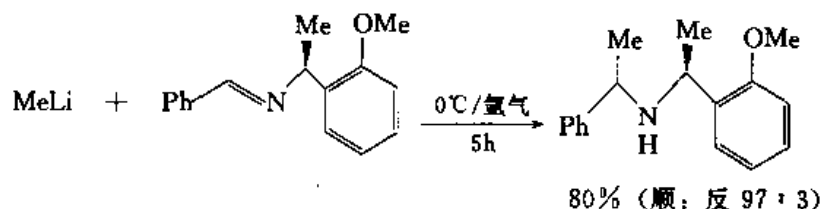
例二 利用本合成方法也可以合成 α -仲碳原子的伯胺。如利用树脂负载体的 Schiff 碱与 Grignard 试剂反应，即可生成伯胺^[2]。



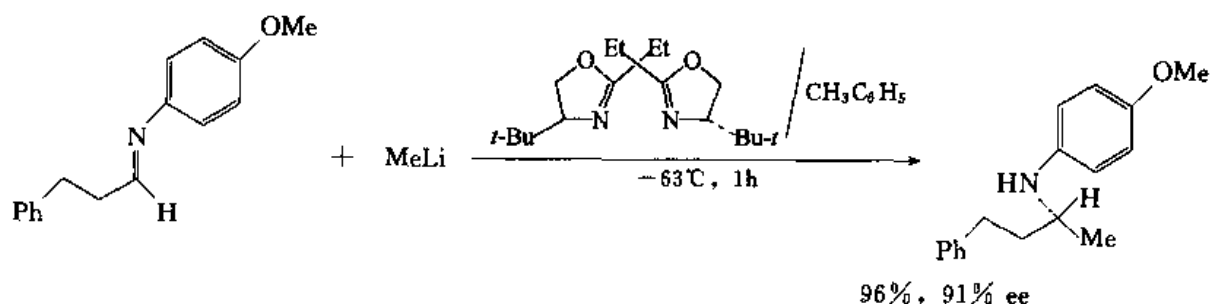
例三 若利用由苯甲醛与二(三甲硅基)氨钠反应，即时生成的 *N*-(三甲硅基)的 Schiff 碱再与 Grignard 试剂反应生成伯胺^[3]。



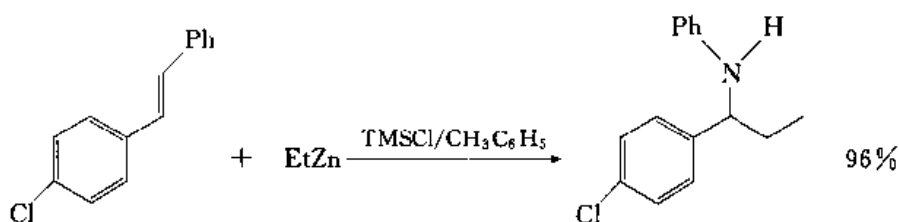
例四 Grignard 试剂可用有机锂代替，例如甲基锂与 Schiff 反应，生成仲胺^[4]。



例五 在手性催化剂的诱导下，甲基锂与 Schiff 碱反应，还可合成手性仲胺，ee 值较高^[5]。



例六 在通常情况下烷基锌与 Schiff 碱不能反应。但在三甲基氯硅存在下, 烷基锌能顺利地 与 Schiff 碱反应, 生成仲胺。特别当芳环上存在吸电子基团时, 比如氯, 产率尤好^[6]。



参 考 文 献

- 1 Campbell K N. et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1948, **70**: 3868
Thies H, Schonenberger H. *Arch. Pharm.* 1956, 289: 408
Thies H, Schonenberger H. *Chem. Ber.* 1956, 89: 1918
- 2 Tiollais R. *Bull. Soc. Chim. France* 1947, 959
- 3 Moffett R B. *Org. Syn. Coll. Vol.* 4 605 (1963)
- 4 Katritzky A R. et al. *Tetrahedron. Lett.* 1997, **38** (40): 7011
- 5 Saidi M R, Javanshir S. et al. *J. Chem. Res. Synop* 1999, (5): 330
- 6 Hashimoto Y, Saigo K. et al. *Synlett.* 1995, (9): 961
- 7 Denmark S E, Nakajima N. et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116 (19): 8797
- 8 Hou X L, Zheng X L. et al. *Tetrahedron. Lett.* 1998, **39** (38): 6949

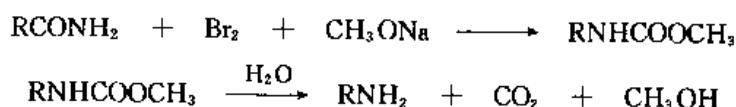
14.5 重排反应

重排反应也可以用于胺的制备。羧酸及其衍生物可用 Hofmann 重排 (14.5.1 法), Curtius 重排 (14.5.2 法), Lossen 重排 (14.5.3 法) 以及 Schmidt 重排 (14.5.4 法) 转化成少一个碳原子的胺。这些方法仅用于合成伯胺。氢化偶氮苯的重排 (14.5.5 法) 是合成联苯胺及其衍生物的重要工业方法。Stevens, Sommelet 重排 (14.5.6 法) 可以合成一些特殊结构的叔胺。Smiles 重排 (14.5.6 法) 也可以伯、仲胺的合成。

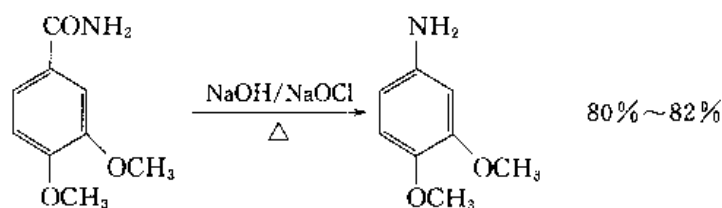
14.5.1 法 酰胺的重排 (Hofmann 重排)



酰胺用氯 (或溴) 和碱处理, 生成少一个碳原子伯胺的反应称 Hofmann 重排^[1]。反应的初产物为异氰酸酯, 但这一产物一般不需分离, 在此反应条件下, 生成终产物是少一个碳原子的伯胺。本合成法, 适用于许多脂肪族、芳香族及杂环酰胺。对于低级脂肪族酰胺 ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$), 产率高达 80%~90%, C_7 的酰胺亦有 70% 的产率, 但对高级脂肪酰胺, 则产率下降, 这是因为生成的胺易被 NaOX 氧化为腈。若用溴和甲醇钠与酰胺反应, 则能提高胺的产率, 此时先生成氨基甲酸酯, 继而水解, 得到胺^[1,2]。

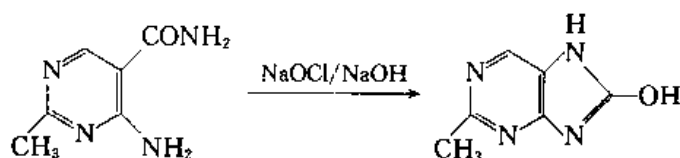


例一 将藜芦酰胺溶于次氯酸钠和氢氧化钠溶液中, 然后加热反应, 即可得 4-氨基藜芦醚^[3]。

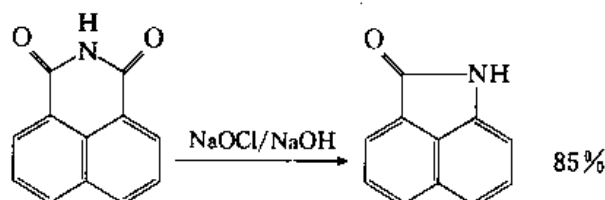


一些二酰胺可以用同样的方法转化成胺^[4,5]。

例二 在酰胺分子的适当位置有羟基、胺基存在时，它们可以与 Hofmann 重排形成的中间体异氰酸酯进行反应，生成环状化合物^[6]。

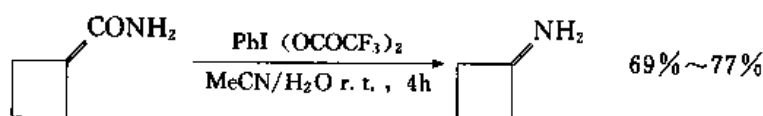


例三 二元酸的酰亚胺也可以发生 Hofmann 的重排^[7]。

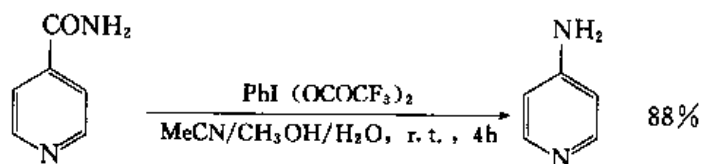


近年来，对酰胺的 Hofmann 重排进行了一些改进。原来一般在碱性介质中进行，现已扩展到可弱碱性、近中性以及弱酸性的条件下进行。

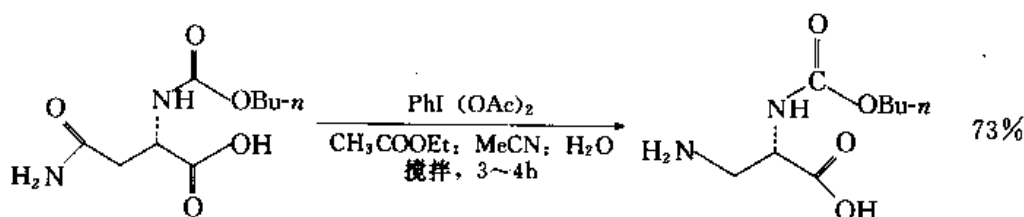
例一 环丁基甲酰胺在二三氟乙酸碘苯 $[\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2]$ 作用下，于乙腈水溶液中，室温下反应 4h，可生成环丁胺^[8]。



例二 在二三氟乙酸碘苯作用下，吡啶-4-甲酰胺于乙腈：甲醇：水为 2：1：1 的溶剂中，室温下反应 4h 生成 4-氨基吡啶^[9]。



例三 *N*-丁氧羰基-L-天冬酰胺，在二乙酸碘苯作用下，于乙酸乙酯：乙腈：水为 1：1：1 的溶剂中，反应生成手性的 β -氨基- α -丁氧羰基氨基丙酸^[10]。

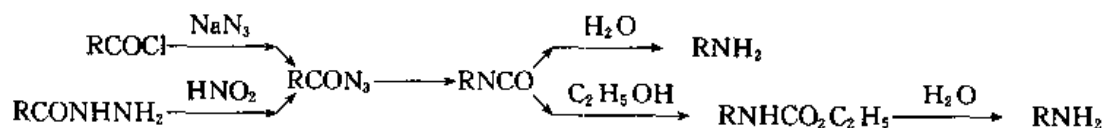


参 考 文 献

- 1 Wallis E S, Lane J F. *Org. Reactions* 1946, 3; 267
- 2 Murr B L, Lester C T. *J. Am. Chem. Soc.* 1955, 77; 1684
- 3 Buck J S, Ide W S. *Org. Syn. Coll. Vol.* 2; 44 (1943)

- 4 Cram J, Robinson R, *J. Chem. Soc.* 1943, 561
- 5 Childeress S J, McKee P L, *J. Am. Chem. Soc.* 1951, **73**, 3862
- 6 Barone J A, *J. Med. Chem.* 1963, **6**, 39
- 7 Chem. Abstrats 1961, **55**, 23490
- 8 Almond M R, et al, *Org. Synth.* 1988, **66**, 132
- 9 Kyowa H, JP-1038072
- 10 Zhang L, et al, *J Org. Chem.* 1997, **62** (20), 6918

14.5.2 法 酰基迭氮的重排 (Curtius 反应)



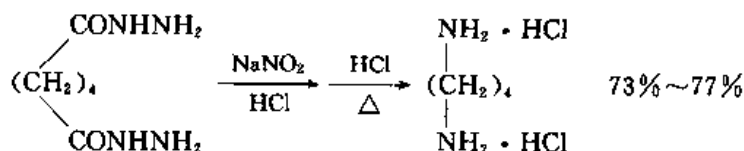
将羧酸转化为少一个碳原子的胺的另一种方法，是通过酰基迭氮在惰性溶剂中加热分解重排成异氰酸酯，而后水解成胺；也可以与醇反应，生成氨基甲酸酯，再水解成胺^[1]。

酰基迭氮可由酰氯与迭氮化钠或由酯的肼解、重氮化而生成；也可以由羧酸与二苯基磷酰迭氮反应^[2]，还可以由氯甲酸酯处理羧酸，再与迭氮化钠反应生成^[3]。热分解重排的常用溶剂有苯、甲苯、氯仿等。

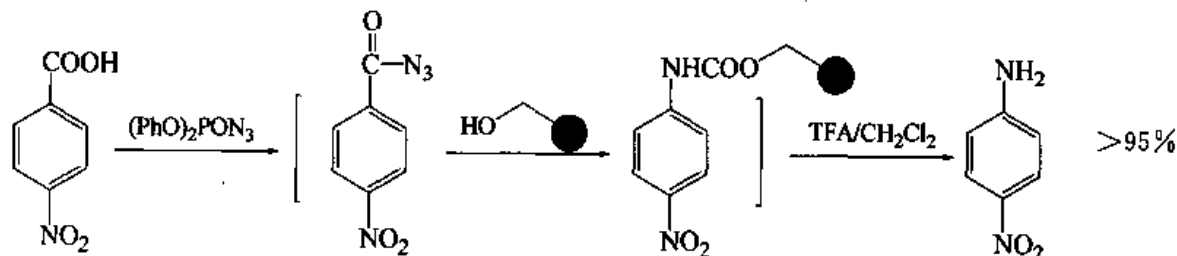
与 Hofmann 重排类似，Curtius 重排也适用于多数脂肪、芳香和杂环胺的合成。在具体合成中，究竟选用哪种方法，则视具体情况而定。如酯为易得的原料，则一般选用 Curtius 法方便。起始原料为羧酸时，则一般选 Hofmann 重排为好。对于不饱和酸、含有活泼卤素的芳香酸以及酰化的氨基酸，则采用 Curtius 反应为宜。而对于非酰化的氨基酸、酮酸，则常用 Hofmann 反应。

一些二元或多元酰基迭氮，同样可重排成二元或多元胺^[4,5]。某些含有卤素、硝基、羧基的羧酸，用 Curtius 反应时，这些基团并不受到影响。

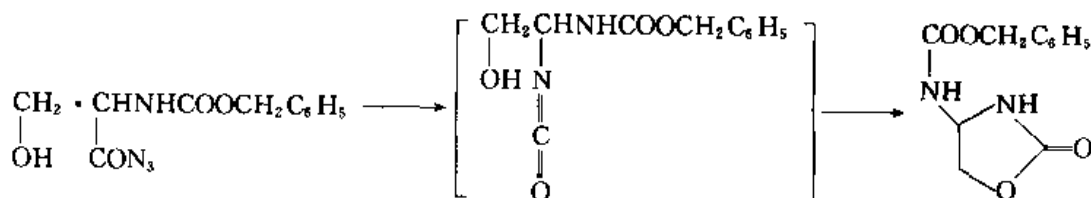
例一 己二酰肼用亚硝酸处理后，加热，用盐酸水解，即得丁二胺盐酸盐^[4]。



例二 在甲苯中，用二苯基磷酰迭氮、树脂支持的醇及三乙胺与对硝基苯甲酸共热，生成对硝基苯甲酰基迭氮，而后通过 Curtius 重排、三氟乙酸解生成对硝基苯胺^[2]。



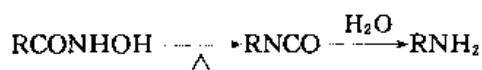
在 Curtius 反应中，羟基的存在干扰反应的正常进行^[6]。例如：



参 考 文 献

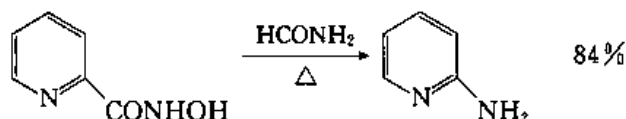
- 1 Smith P S A. *Org. Reactions* 1946, **3**: 337
- 2 Sunami S, Morishima H. et al. *Tetrahedron. Lett.* 1999, **40** (9): 1721
- 3 Weinstock J. *J. Org. Chem.* 1961, **26**: 3511
- 4 Smith P A S. *Org. Syn. Coll. Vol.* **4**: 819 (1963)
- 5 Boekelheide V, Vick G K. *J. Am. Chem. Soc.* 1956, **78**: 653
- 6 Nicolaides E D. *J. Org. Chem.* 1967, **32**: 1251

14.5.3 法 羟肟酸的重排 (Lossen 重排)



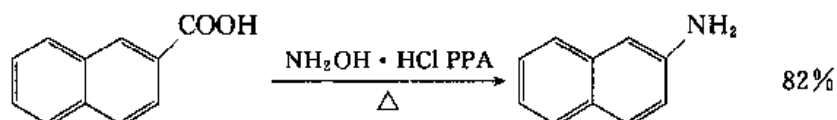
羟肟酸或其酰化物在加热或碱存在下重排成异氰酸酯, 再经水解成胺的反应, 称为 Lossen 重排, 这是制取伯胺的一种方法。

例 2-吡啶基羟肟酸在甲酰胺中加热, 则生成 2-氨基吡啶^[1]。

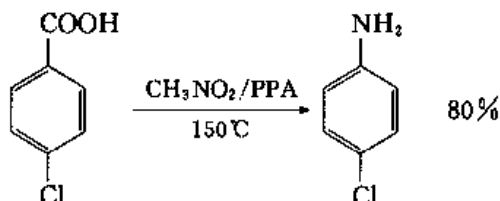


然而, 此方法不如 Hofmann 反应及 Curtius 反应应用广泛, 原因之一是羟肟酸不易获得。Lossen 反应的一个重要改进, 就是直接用芳酸、羟胺以及多聚磷酸加热, 一步合成芳胺。也可以用芳酸、硝基甲烷以及多聚磷酸一起加热, 获得芳胺^[2]。此法不适于脂肪胺的合成。

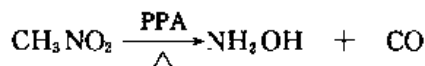
例一 将 β -萘甲酸、羟胺盐酸及多聚磷酸一起加热, 即放出二氧化碳, 同时生成 β -萘胺^[3]。



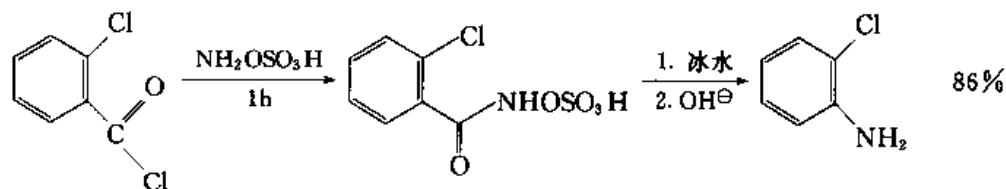
例二 对氯苯甲酸、硝基甲烷以及多聚磷酸混合物加热, 则可以生成对氯苯胺^[4]。



在本例中羟胺由硝基甲烷与聚磷酸反应生成。



例三 羟肟酸的 O-硫酰基衍生物, 在加热后水解, 生成伯胺。如 2-氯苯甲酰氯与羟胺-O-硫酸回流反应, 倒入冰水中碱化, 则生成 2-氯苯胺^[5]。



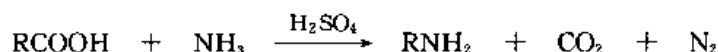
本方法产率高, 也适用于芳杂环的衍生物, 同时避开了迭氮化物的危险性, 是合成芳胺

的一种较好的方法。

参 考 文 献

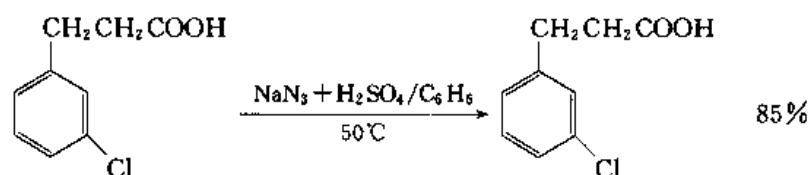
- 1 Eckstein Z, Kochany E L. *Heterocycles* 1983, **20** (10): 1899
- 2 上尾庄次郎. 有机合成反应 (上). 1975, 91
- 3 Snyder H R. *Chem. Rev.* 1943, **33**: 242
- 4 Bachman G B, Goldmacher J E. *J. Org. Chem.* 1964, **29**: 2576
- 5 Wallace R G, Barker J M. et al. *Synthesis* 1990, (12): 1143

14.5.4 法 羧酸与叠氮酸作用 (Schmidt 反应)

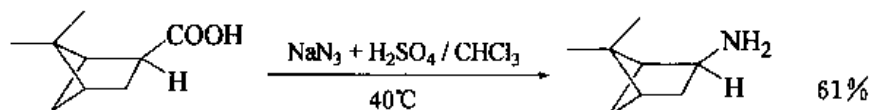


在硫酸存在下, 羧酸与叠氮酸反应生成胺, 称为 Schmidt 反应^[1]。某些情况下, 反应中中间体异氰酸酯可被分离^[2]。由于叠氮酸毒性大, 所以操作必须小心。通常, 可由叠氮化钠与浓硫酸或 100% 硫酸^[3]、20% 发烟硫酸或多聚磷酸^[4] 反应, 产生叠氮酸。对浓硫酸稳定的多数脂肪酸及芳香酸能得到良好产率的胺。一些烷基、羟基、烷氧基、氰基、硝基取代苯甲酸, 生成相应胺的产率为 41%~80%^[5]。如果酸是比较易得的原料, 则 Schmidt 反应可一步将羧酸转化为胺, 比 Hofmann 反应及 Curtius 反应来得方便。

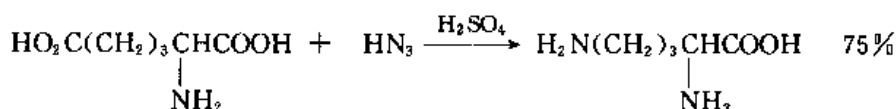
例一 温热的间氯氢合肉桂酸、苯与浓硫酸的混合物中, 慢慢加入叠氮化钠, 再温热一段时间, 可生成 2-(间氯苯基) 乙胺^[6]。



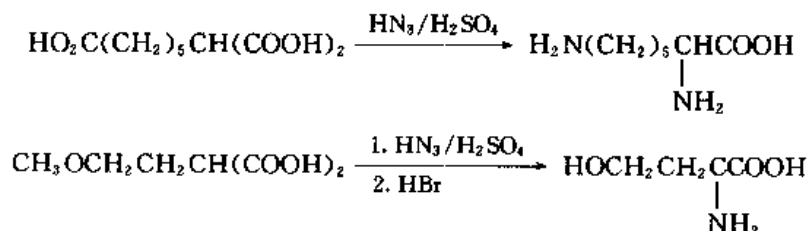
例二 2β-氨基-5,5-二甲基双环 [2.1.1] 己烷的合成^[7]。



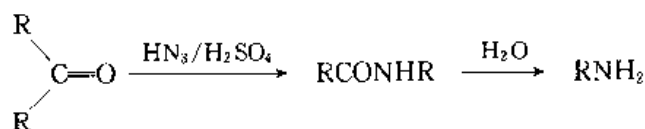
例三 含有 α-氨基的羧酸不发生 Schmidt 反应。若羧基远离氨基, 则能发生正常的反应。利用这种差别, 可以由 α-氨基己二酸合成鸟氨酸^[8]。



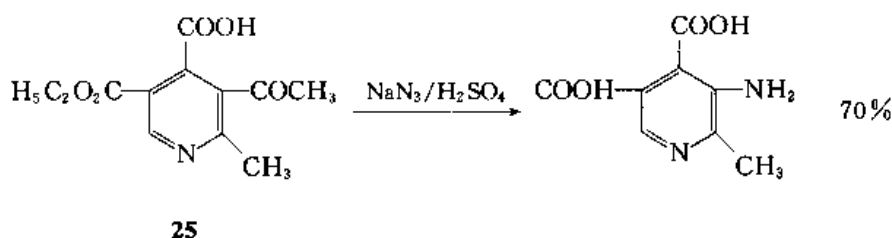
例四 取代的丙二酸发生 Schmidt 反应, 生成 α-氨基酸。因此, 借此法可以合成高丝氨酸^[8]与高赖氨酸^[10]。



与酸类似, 酮也能与叠氮酸发生反应, 生成酰胺。通过酰胺的水解得到胺, 提供了由酮经二步反应合成胺的方法。



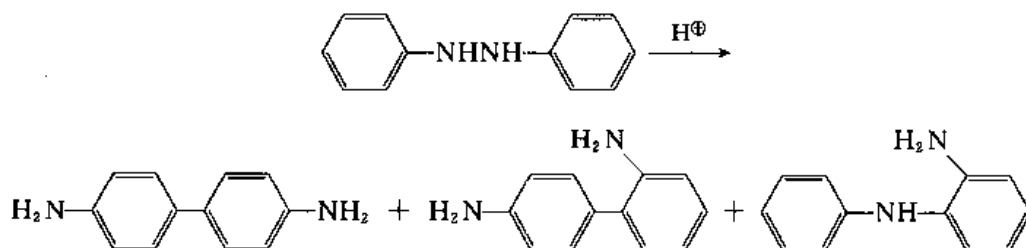
例 由于叠氮酸与甲基酮的反应速度比羧酸及酯的快, 因此化合物 (25) 中的甲基酮可优先反应^[11]。



参 考 文 献

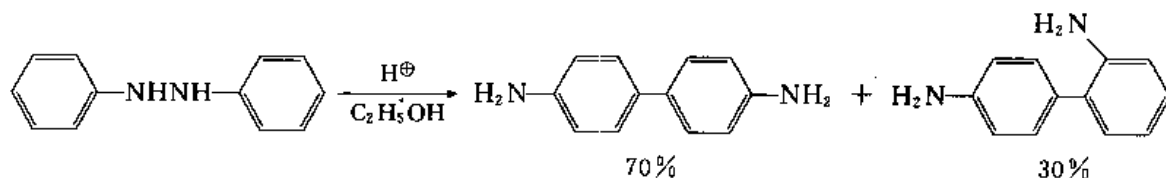
- 1 Wolf H. *Org. Reactions* 1946, 3: 307
- 2 Rutherford G K, Newmann M S. *J. Am. Chem. Soc.* 1957, 79: 213
- 3 Namara A J M, Stothers J B. *Can. J. Chem.* 1964, 42: 2354
- 4 Stockel R F, Hall D M. *Nature* 1963, 197: 787
- 5 Briggs L H, Lyttleton J W. *J. Chem. Soc.* 1943, 421
- 6 Huisgen R, Konig H. *Chem. Ber.* 1959, 92: 203
- 7 Meinwald J, Gassman P G. *J. Am. Chem. Soc.* 1960, 82: 2857
- 8 Adamson D W. *J. Chem. Soc.* 1939, 1564
- 9 Hayashi K. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* 1959, 7: 187
- 10 Takagi S, Hayashi K. *ibid.* 1959, 7: 183
- 11 Jones R G. *J. Am. Chem. Soc.* 1951, 75: 5244

14.5.5 法 联苯重排

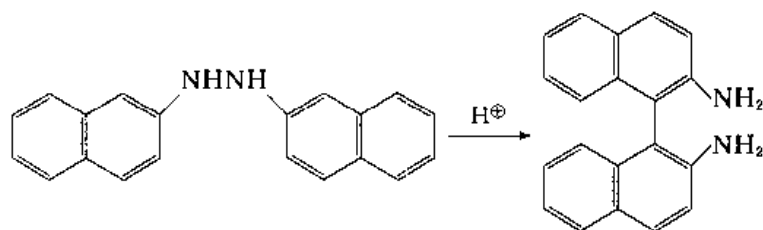


氢化偶氮苯在酸催化下发生重排, 生成联苯胺的反应称为联苯胺重排。硫酸、盐酸是常用的催化剂, 乙醇是反应的溶剂。有时, 重排反应亦可在乙酸中或在含有氯化氢的苯或甲苯中进行。

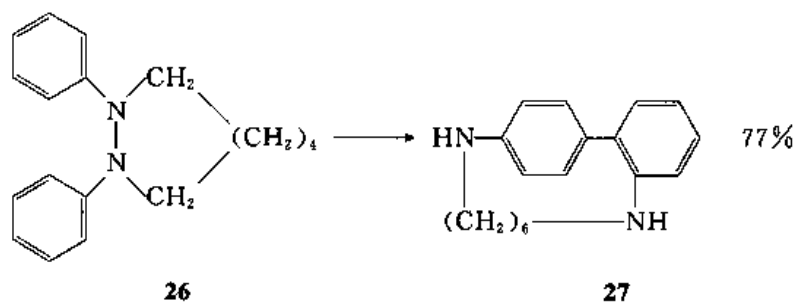
例一 氢化偶氮苯的重排, 可得 70% 的 4,4'-联苯胺与 30% 的 2,4'-联苯胺^[1]。



例二 *N,N'*-二(2-萘基)肼发生重排, 可完全生成 2,2'-二氨基-1,1'-联萘^[2]。



例三 环状 N,N -二取代氢化偶氮化合物 (26) 重排可生成 (27)^[3]。



参 考 文 献

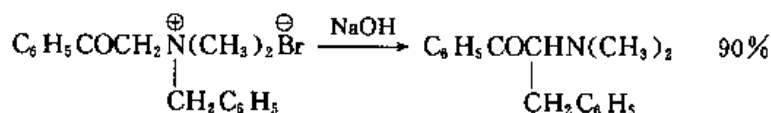
- 1 Pine S H. *Org. Reactions* 1970, **18**, 403
- 2 Wittig G, Sommer H. *Ann. Chem.* 1955, 594 1
- 3 Wittig G. et al. *ibid.* 1951, 5721
- 4 Jones G C, Hauser C R. *J. Org. Chem.* 1962, **27**, 3572

14.5.6 法 其他重排

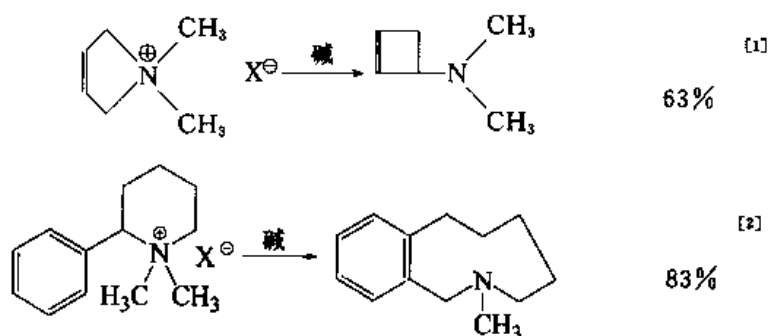
通过重排反应合成胺的重排, 还有以下几种。

1. Stevens 重排

例一 在强碱性试剂的存在下, 季铵盐氮原子上一个烃基, 迁移到相邻的带负电荷的或具有未共用电子对的碳原子上, 生成叔胺的反应。

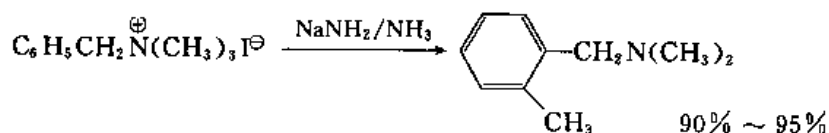


例二 在环状季铵盐中, 重排后发生环的缩小或扩大。



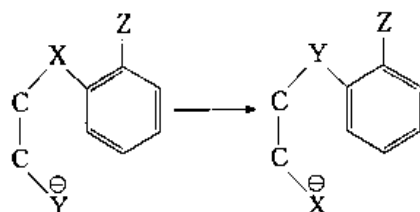
2. Sommelet 重排

在强碱作用下, 烃基从氮原子上迁移至苄基中苯环的邻位^[3]。例如:



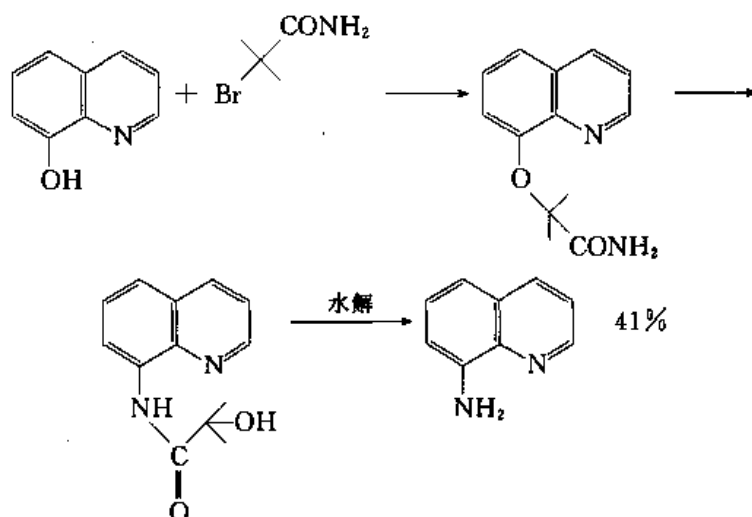
3. Smiles 重排

本重排实则是芳香化合物分子内的亲核取代反应。具有如下通式：

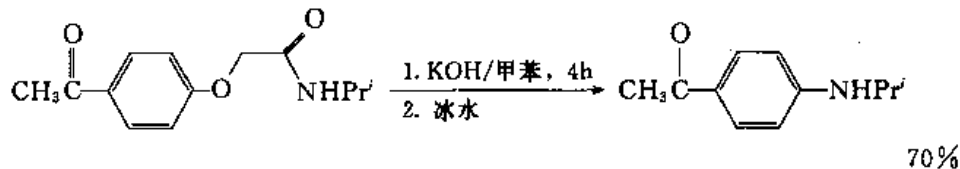


Z 为吸电子基团如硝基等。通常在苯环的邻位或对位时可以活化此反应。

例一 8-氨基喹啉的制备^[4]。



例二 4-乙酰基-N-异丙基苯胺的制备^[6]。



另外，还有 [3, 3] -σ 迁移^[6]、Bamberger 的苯基羟胺重排等，亦可用于合成胺。

参 考 文 献

- 1 Wittig G, Sommer H. *Ann. Chem.* 1955, 594 1
- 2 Jone G C, Hauser C R. *J. Org. Chem.* 1962, 27, 3572
- 3 Pine S H. *Org. Reactions* 1970, 18, 403
- 4 (Hoechst Marion Roussel Inc) WO-9823589. 1998
- 5 Goswami A. et al. *J. Chem. Res. (s)* 1996, (9); 424
- 6 Anderson W K, Lai G. *Synthesis* (10); 1287

(杜敬星)

第 15 章 硫醇、硫酚、硫醚、二硫化物

15.1 硫醇和硫酚

硫醇可由硫化氢钠（钾）或硫化氢与烃化试剂进行亲核取代反应而制取。常用的烃化试剂有卤代烃、醇、硫酸酯等。本法是合成硫醇的重要方法（15.1.1 法）。硫脲与卤代烃或醇进行烃化反应，再碱性水解，亦是合成硫醇的常用方法（15.1.2 法）。羧酸的硫醇酯及黄原酸酯均为易得的原料，它们的水解亦是广为应用的硫醇的合成方法（15.1.3 法；15.1.4 法）。硫化氢对烯烃进行亲电加成亦可生成硫醇（15.1.5 法）。金属有机化合物与硫可发生插入反应，继而水解硫醇或硫酚（15.1.6 法）二硫化物可借多种试剂还原成硫醇（15.1.7 法）。

15.1.1 法 硫化氢钠（钾）的烃化

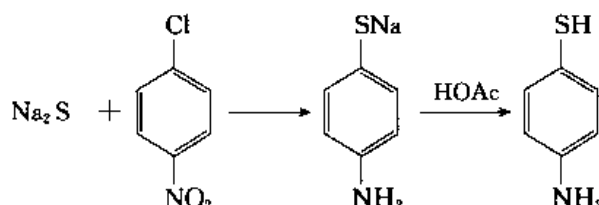


硫化氢钠或硫化氢钾的醇溶液与烃化试剂反应，可生成硫醇。硫化氢钠（钾）的醇溶液可由硫化氢通到氢氧化钾的醇溶液，或由硫化氢通到醇钠的醇溶液中制得。伯、仲卤代烃或硫酸酯是常用的烃化试剂^[1]。二卤化物作烃化剂时，可生成二元硫醇^[2]。卤代烃分子中存在羟基、烷氧基、氨基、羰基均无影响。但若有硝基存在时，常被还原成氨基^[3]。

例一 将硫化氢通到乙醇钠的乙醇液中，首先得到硫化氢钠，继而与 1, 7-二溴庚烷反应，以 88% 的产率生成 1, 7-庚二硫醇^[2]。

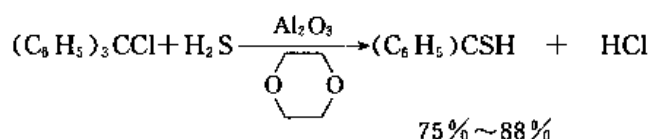


例二 硫化氢钠水溶液与对氯硝基苯共热，待反应完毕后加入乙酸中和，即得 69% 产率的对氨基硫酚^[3]。



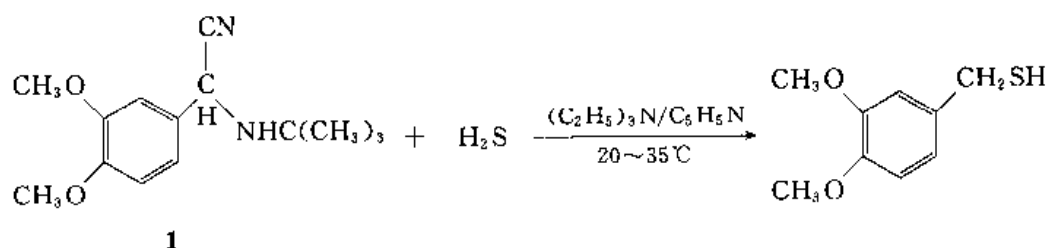
在活性氧化铝催化下，硫化氢可与活性卤代烃直接反应形成硫醇^[4]。

例 将硫化氢通到悬浮有活性氧化铝的氯代三苯甲烷的 1, 4-二氧杂环己烷的溶液中，即能顺利烃化，生成三苯甲硫醇的产率比用硫化氢钠法的产率高^[4]。



α -氨基腈在室温下即能与硫化氢反应，高产率地生成硫醇。 α -氨基腈易由相应的醛、酮制得。因此，本法是由醛酮合成硫醇的良好方法^[5]。

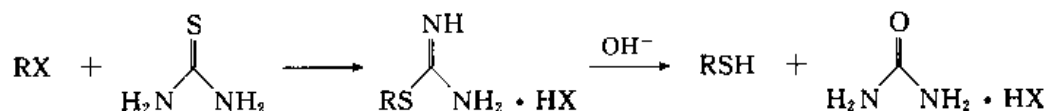
例 3, 4-二甲氧基苯甲醛与焦亚硫酸钠及叔丁胺在室温下反应 10min 后加入氰化钠，即生成 α -氨基腈（1）。它在吡啶及三乙胺的存在下，通入硫化氢，室温反应，即为 92% 的产率生成 3, 4-二甲氧基苯甲硫醇^[5]。



参 考 文 献

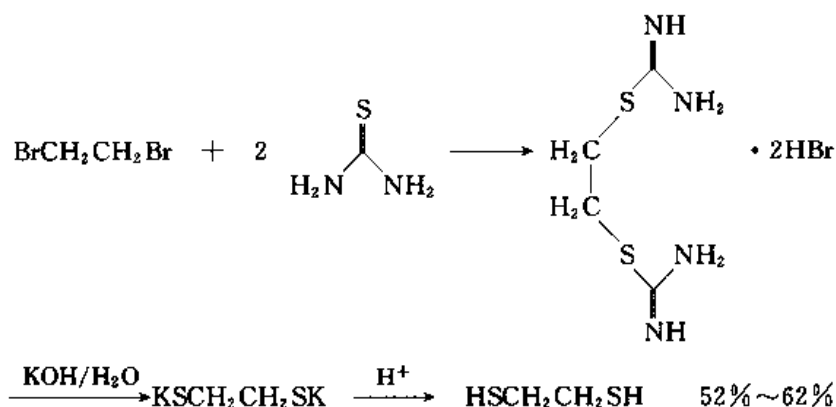
- 1 Reid E E. *Organic Chemistry of Bivalent Sulfur*. 1958, 1: 18
- 2 Hall W P, Reid E E. *J. Am. Chem. Soc.* 1943, **65**: 1466
- 3 Gilman H, Gainer G C. 1949, **71**: 1749
- 4 Kharasch N, Williams H R. *J. Am. Chem. Soc.* 1950, **72**: 1843
- 5 Crossley R, Curran A C W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*: 1974, 2327

15.1.2 法 硫脲的烃化水解

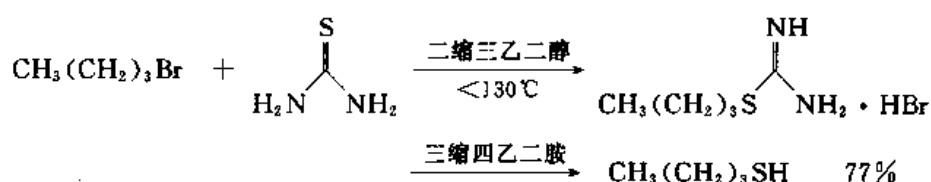


硫脲极易发生烃化反应生成 S-烷基异硫脲盐，进一步用碱水解，即以良好产率（40%~90%）生成硫醇。此法不仅是合成硫醇的良好方法，亦用于有机分析中的衍生物的制备，常用碱性试剂为氢氧化钠水溶液或胺^[1]。而能与硫脲反应的烃化试剂则为伯、仲、叔卤代烃、丙烯式卤代烃、苄卤，甚至某些活性芳卤亦可应用^[2]。

例一 1, 2-二溴乙烷滴入到热的硫脲乙醇溶液中，即迅速形成 S-烷基异硫脲盐，再与氢氧化钾水溶液一起加热回流，即水解成硫醇^[3]。

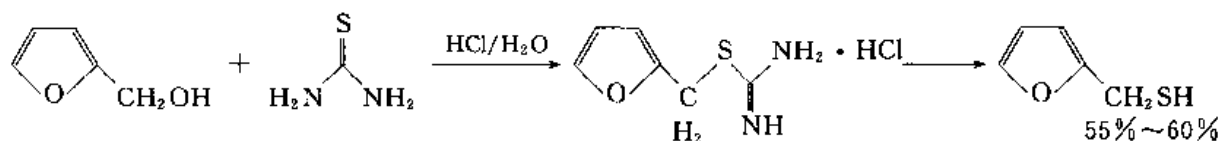


例二 将溴代烷滴加到加热至 75℃ 的二缩三乙二醇及硫脲的混合物中，并控制反应温度在 130℃ 以下，待反应物呈均相后，再滴入三缩四乙二胺，由于反应放热而自行回流。C₂-C₅ 的 1-溴烷烃的产率为 68%~79%^[4]。



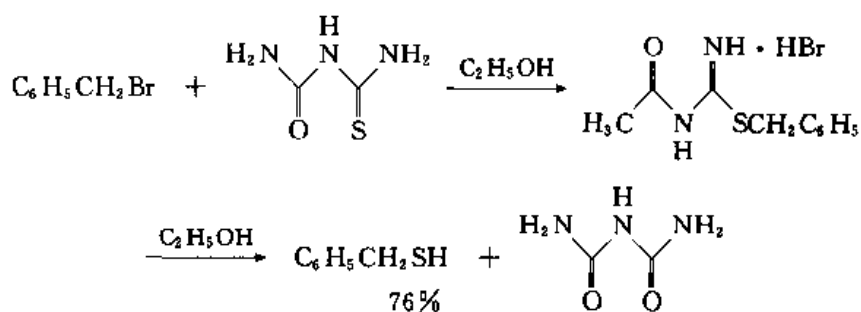
本法的一种改良方法是在浓盐酸或浓氢溴酸存在下，醇与硫脲直接反应，可生成 S-烷基异硫脲盐，不必由醇先制备卤代烷再进行反应^[5]。

例 呋喃甲醇与硫脲于盐酸中室温下反应即生成异硫脲盐，继而与氢氧化钠水溶液于室温下水解，即生成呋喃甲硫醇^[5]。



卤代烃与乙酰硫脲在乙醇中加热，即能一步直接生成硫醇。这是由于乙酰基的吸电性使异硫脲盐致活，以致乙醇即能使它分解成硫醇。由于反应在非水介质中进行，亦无需碱性试剂，因此本法特别适用于卤代烃分子中带有对水或对碱敏感基团时合成相应的硫醇。伯卤代烷反应时产率较好，仲卤代烷次之，叔卤代烷几乎不能反应^[6]。

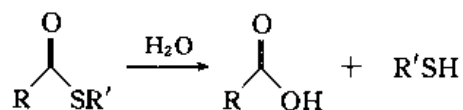
例 溴化苯与乙酰硫脲在乙醇中加热，即生成苄硫醇^[6]。



参 考 文 献

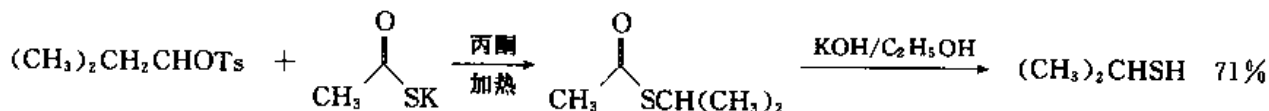
- 1 Reid E E. *Organic Chemistry of Bivalent Sulfur*. 1958, 1: 32
- 2 Price C C, Stacy G W. *J. Am. Chem. Soc.* 1956, 68: 498
- 3 Speziale A J. *Org. Syn. Coll. Vol.* 1963, 4: 401
- 4 Cossar B C, Fournier J O, Fields et al. *J. Org. Chem.* 1962, 27: 93
- 5 Kofod H. *Org. Syn. Coll. Vol.* 1963, 4: 491
- 6 Klayman D L, Shine R J, Bower J D. *J. Org. Chem.* 1972, 37: 1532

15.1.3 法 硫醇酯的水解

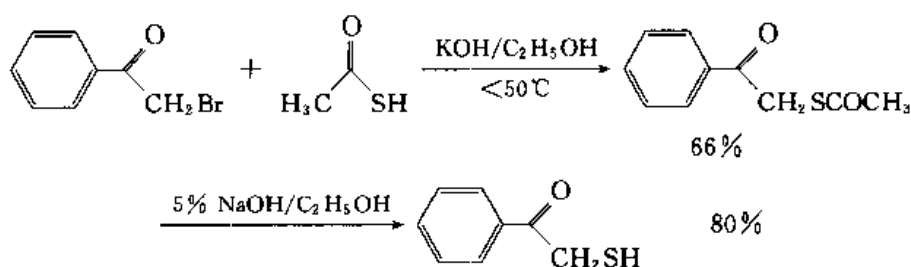


羧酸硫醇酯在酸性或碱性试剂催化下，均可水解成硫醇。氯化氢的醇溶液，氢氧化钾的醇溶液是常用的试剂。若分子中尚有羟基、烷氧基、羰基、羧基存在，反应时均无影响。羧酸硫醇酯可由硫代乙酸钾与卤代烃或磺酸酯制得^[1]；亦可由硫代乙酸与环氧乙烷^[2]或烯酸加成制得^[3]。

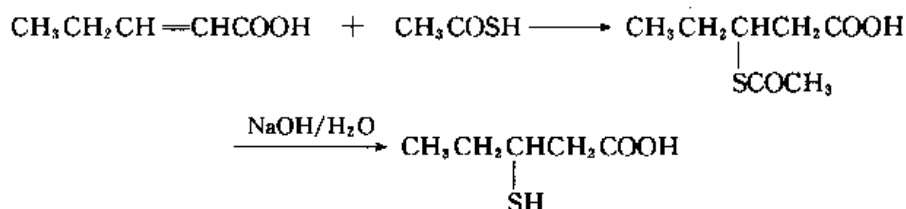
例一 对甲苯磺酸酯与硫代乙酸钾在乙醇或丙酮中共热，生成乙酸硫醇酯，再在 5% 氢氧化钾乙醇溶液中回流，即生成硫醇。本法合成伯硫醇及仲硫醇均得满意结果^[1]。



例二 在氢氧化钾存在下，硫代乙酸与 α -溴代苯乙酮反应生成相应的硫醇酯，继而水解，则生成 α -巯基苯乙酮^[4]。



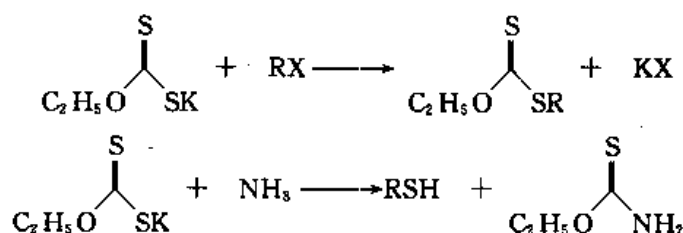
例三 α, β -不饱和酸与硫代乙酸甚易加成, 再经水解, 可合成巯基取代酸^[3]。



参 考 文 献

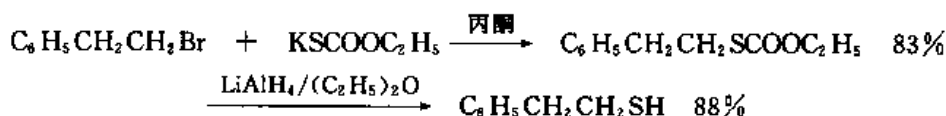
- 1 Chapman J H, Owen L N. *J. Chem. Soc.* 1950, 579
- 2 Sjöberg B. *Ber.* 1942, **75**:13
- 3 Schjanberg E. *Ber.* 1941, **74**:1751
- 4 Wack A V. *Ber.* 1942, **75**:1383

15.1.4 法 黄原酸酯水解

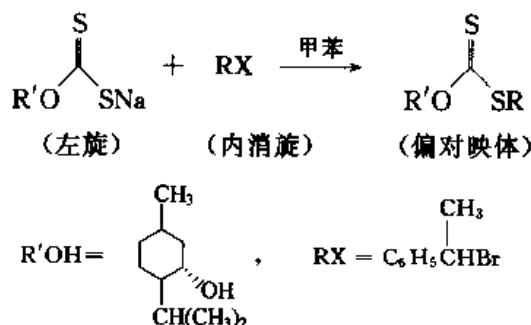


黄原酸乙酯单钾盐易由氢氧化钾与二硫化碳在乙醇中反应制得。它与卤代烃、磺酸酯等烃化试剂反应生成黄原酸酯, 进一步氨解或水解, 即生成硫醇。本法特别适用于由水溶性卤化物如氯乙酸合成相应的硫醇^[1]。

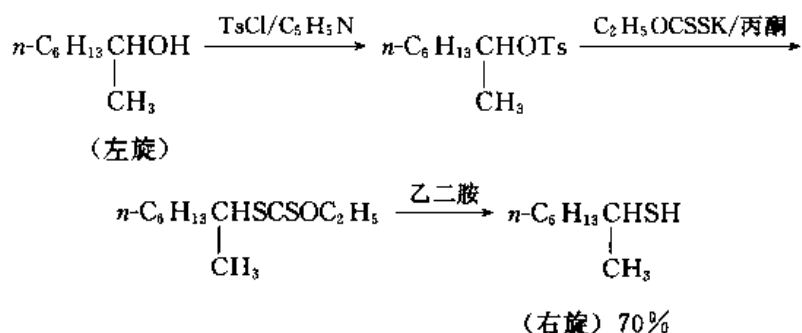
例一 黄原酸乙酯单钾盐在丙酮中与 β -苯基溴乙烷于室温下反应, 即生成黄原酸酯。将黄原酸酯与氢化铝锂在乙醚中共热, 即生成硫醇^[1]。



例二 若用旋光活性醇制得旋光活性的黄原酸酯单钠盐, 再与外消旋的卤代烃反应, 生成偏对映的黄原酸酯。再经析离, 分别水解, 即可合成具有旋光活性的硫醇^[2]。

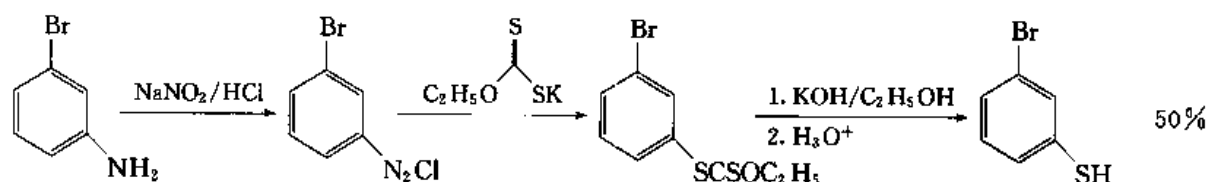


例三 旋光活性的硫醇亦可由旋光活性的对甲苯磺酸酯与黄原酸乙酯单钾盐反应，再水解生成^[3]。



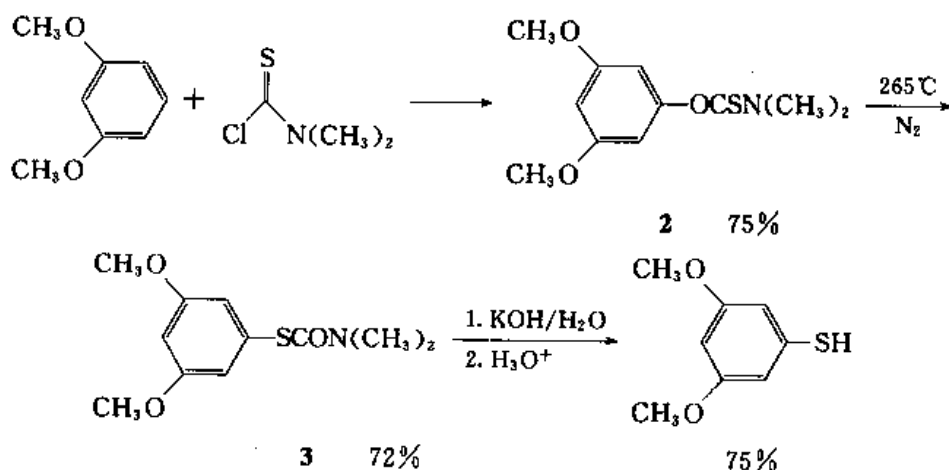
重氮盐与黄原酸乙酯单钾盐反应，可生成黄原酸芳基乙基酯。进一步水解，以 40%~80% 的产率生成硫酚。芳环上有卤素、烷氧基存在均无影响。本法是由芳胺合成硫酚的重要方法^[4]。

例 由间溴苯胺形成的重氮盐水溶液加到 40~50℃ 的黄原酸乙酯单钾中进行反应，首先生成黄原酸芳基乙基酯，继而用氢氧化钠乙醇溶液进行水解，即生成间溴硫酚^[5]。



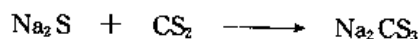
合成硫酚的另一有效方法是将酚与 *N,N*-二甲基硫代氨基甲酸氯反应，首先生成 *O*-芳基硫代氨基甲酸酯 (2)，再受热重排成 *S*-芳基硫代氨基甲酸酯 (3)，进一步水解，即生成硫酚。由于反应的每步产率均高，广泛用于硫酚的合成^[6]。

例 利用上述方法可由 3,5-二甲氧基苯酚合成 3,5-二甲氧基苯硫酚^[7]。



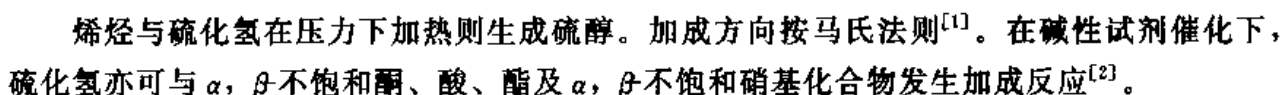
三硫代碳酸钠 (Na_2CS_3) 与伯卤代烷反应生成三硫代碳酸酯单钠盐，它甚易水解成硫醇。三硫代碳酸钠可由硫代钠与二硫化碳于 40℃ 反应制得。本法具有简便、迅速的特点^[8]。

例 硫化钠水溶液与二硫化碳于 40℃ 反应，即可生成三硫代碳酸钠。继而加入卤代烃于 40~60℃ 反应，即生成硫醇^[8]。

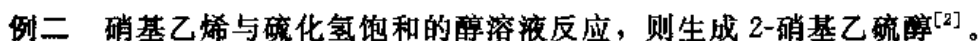




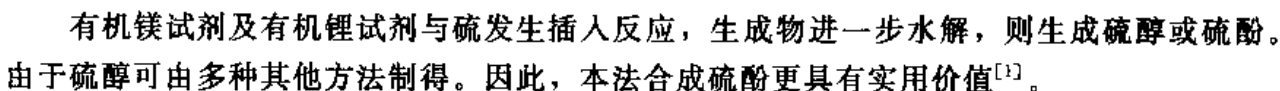
- #### 15.1.5 法 烯烃与硫化氢加成



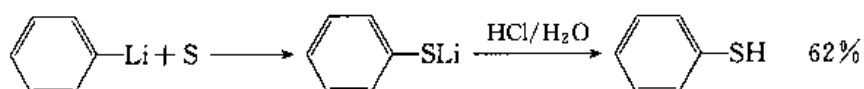
例一 在干冰冷却下将烯烃及硫化氢置于压力瓶中，然后于 150℃ 加热，即生成硫醇^[1]。



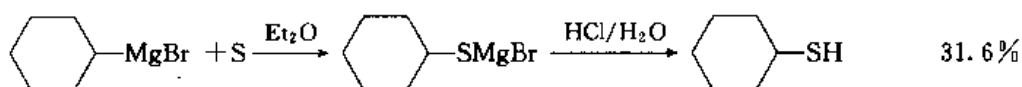
- #### 15.1.6 法 金属有机化合物与硫作用



例一 苯基锂与硫发生放热反应，生成物进一步水解则生成苯硫酚^[2]。



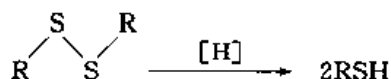
例二 环己基硫醇不易由其他方法制得。但用本法可以获得良好产率^[3]。



参 考 文 献

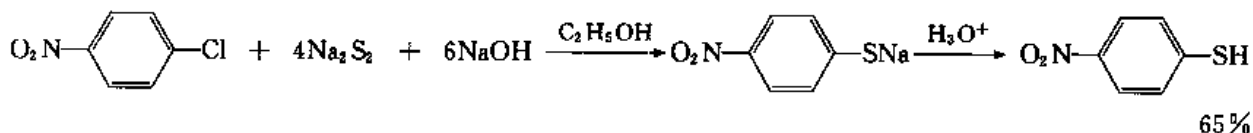
- 1 Mousseron M. *Compt. Rend.* 1942, **215**: 201
- 2 Gilman H, Fulhart L. *J. Am. Chem. Soc.* 1949, **71**: 1480
- 3 Skvortsova I N T. *Doklady Akad. Nauk SSSR*. 1952, **84**: 741
Soper Q F, Whitehead C W, Behrens O K et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1948, **70**: 2849
Seyhan M. *Ber.* 1939, **72B**: 594

15.1.7 法 二硫化物还原

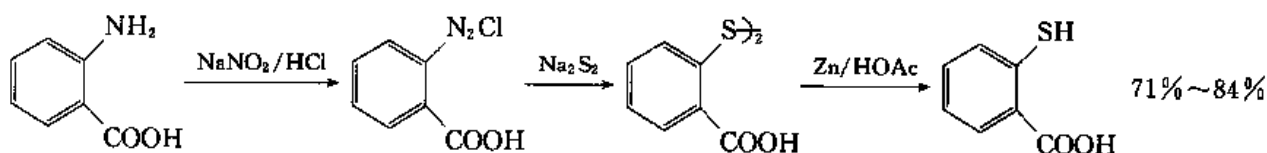


二硫化物甚易被多种还原试剂还原成硫醇。锌-乙酸^[1]、氢化铝锂^[2]等均为常用的还原试剂。若为硝基取代的二芳基二硫化物被锌-乙酸还原时，硝基亦被还原成氨基。但用二硫化钠作还原剂时，硝基不受影响^[3]。铝-二氯化镍、四叔丁基硼氢化物也能还原二硫醚成硫醇^[4,5]。

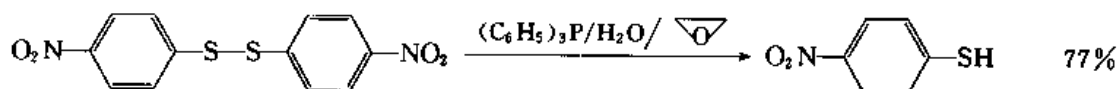
例一 二硫化钠的乙醇溶液加到煮沸的对硝基氯苯乙醇溶液中，再加入氢氧化钠的乙醇溶液，即可直接生成对硝基苯硫醇^[3]。



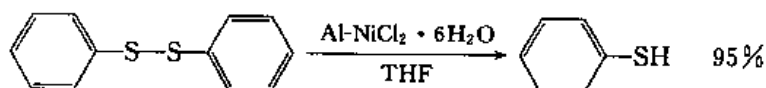
例二 邻氨基苯甲酸形成的重氮盐与二硫化钠反应，生成相应的二硫化物。它与锌-乙酸共回流，则被还原成邻巯基苯甲酸^[1]。



例三 三苯基膦亦是二硫化物的温和还原剂，芳环上有硝基存在时亦无影响^[6]。

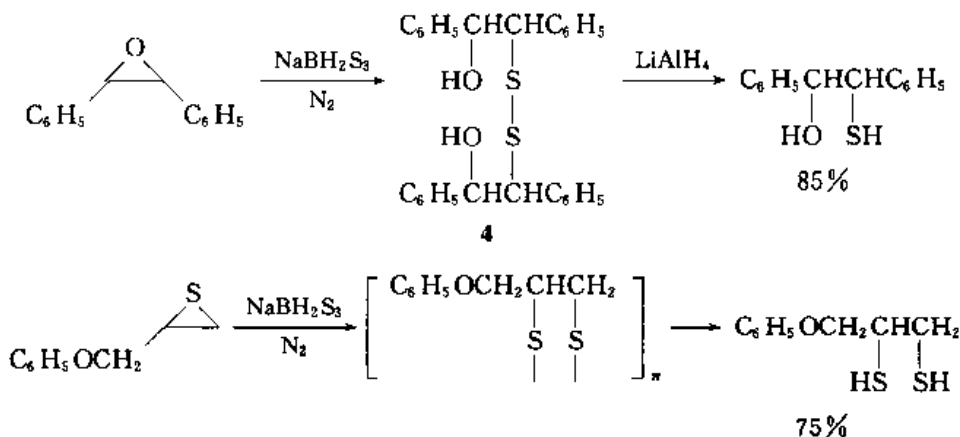


例四 铝-二氯化镍在四氢呋喃中还原二苯基二硫醚成硫醇^[4]。

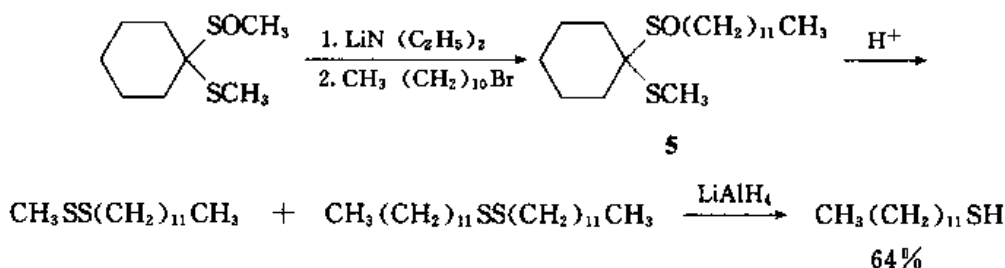


例五 双(2-羟乙基)二硫化物(4)易由取代的环氧乙烷与硫化硼氢化钠(sulfurated sodium borohydride)反应制得。它可被氢化铝锂还原成硫醇，是一种β-羟基硫醇的合成

法^[7]。若为环硫乙烷进行上述类似的反应, 则得 1, 2-二硫醇^[8]。

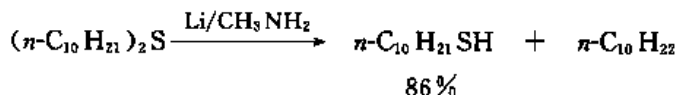


例六 利用单氧化二硫代缩酮 (5) 经下述反应程序, 可将卤代烃 RX 转变成增加一个碳原子的硫醇 RCH_2SH ^[9]。

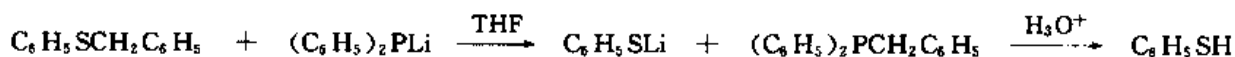


硫醚亦可被还原裂解成硫醇或硫酚。芳基烷基硫醚用锂-甲胺^[10]、或二苯基膦化锂 $[(C_6H_5)_2PLi]$ 还原^[11]，可生成硫酚。不对称硫醚生成硫酚或硫醇的次序是： $Ar > RCH=CH > R^{[12]}$ 。

例一 将锂-甲胺试剂加到硫醚的甲胺溶液中进行反应,即以良好产率生成硫醇^[10]。



例二 采用二苯基膦化锂作还原剂时，反应几乎在中性条件下进行。例如，二苯基膦在四氢呋喃中用丁基锂处理，再加入苯基苄基硫醚进行加热回流，则以 78% 产率生成苯硫酚^[11]。



参 考 文 献

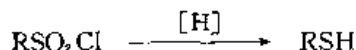
- 1 Allen C F H, Kag D D M. *Org. Syn. Coll.* Vol. 1943, **2**; 580
- 2 Brown H C, Weissman P M, Yoon N M. *J. Am. Chem. Soc.* 1966, **88**; 1458
- 3 Price C C, Stacy G W. *J. Am. Chem. Soc.* 1946, **68**; 498
- 4 Sarmah B K, Barua N C, *Tetrahedron*. 1991, **47**; 8587
- 5 Firouzabadi H, Afsharifar G R. *Bull. Chem. Soc. Japan*. 1995, **68**; 2595
- 6 Overman L E, Smoot J, Overmen J D. *Synthesis*. 1974, 59
- 7 Lalancette J M, Foeche A. *Canad. J. Chem.* 1971, **49**; 4047
- 8 Lalancette J M, Laliberte M. *Tetrahedron Lett.* 1973, **14**; 1401
- 9 Ogura K. *Synthesis*. 1976, 202
- 10 Etruce W, Tate D P, Burdge D N. *J. Am. Chem. Soc.* 1960, **82**; 2872

Fiedl L. *Synthesis*. 1972, 112

11 Mann F G, Pragnell N J. *J. Chem. Soc.* 1965, 4120

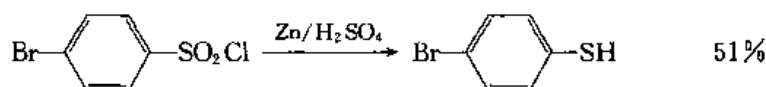
12 Brandsma L. *Rec. Trav. Chim.* 1970, **89**: 593

15.1.8 法 磺酰氯的还原

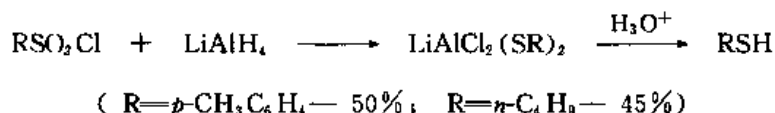


芳磺酰氯可被锌粉及硫酸于 0℃ 高产率地还原成硫酚^[1]。锡及盐酸^[2]、磷-碘化钾-磷酸的混合物^[3]亦是有效的还原剂。芳香族磺酰氯及脂肪族磺酰氯均能被氢化铝锂还原成硫酚及硫醇，产率为 45%~50%^[4]。

例一 芳磺酰氯被锌粉及硫酸还原时，芳环上连有卤素不受影响^[5]。



例二 对甲苯磺酰氯及丁磺酰氯均可被氢化铝锂还原成对甲苯硫酚及丁硫醇^[4]。



参 考 文 献

- 1 Adams R, Marvel C S. *Org. Syn. Coll.* Vol. 1941, **1**: 504
- 2 Backer H J, Kramer J. *Rec. Trav. Chim.* 1934, **53**: 1102
- 3 Miescher K, Billeter J R. *Helv. Chim. Acta.* 1939, **22**: 609; 610
- 4 Marvel C S, Caesar P D. *J. Am. Chem. Soc.* 1950, **72**: 1033
- 5 Bordwell F G, Andersen H M. *J. Am. Chem. Soc.* 1953, **75**: 6019

15.1.9 法 硫酮的还原

二苯基甲硫酮在 -35℃, 2:1 的四氢呋喃和六甲基磷酸酰胺中，被金属铈还原生成硫醇^[1]。



参 考 文 献

- 1 Makioka Y, Uebori S Y, Tsuno M et al. *Chem. Letters.* 1994, 611

15.2 法 硫醚

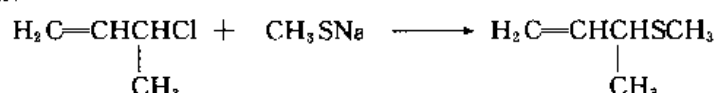
卤代烃与硫醇钠、硫酚钠或硫化钠的反应，均是合成硫醚的重要方法（15.2.1 法；15.2.2 法）。硫醇亦可对烯烃进行加成而生成硫醚（15.2.3 法）。硫醇与甲醛、卤代氢的卤甲基化反应则是合成氯甲基硫醚的良好方法（15.2.4 法）。亚砷和砷可被多种试剂还原成硫醚（15.2.5 法）。许多新试剂均具有快速、温和的特点。

15.2.1 法 硫醇或硫酚的烃化

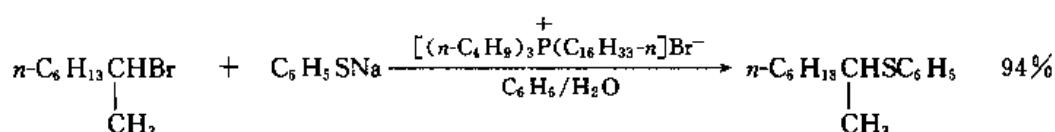


硫醇、硫酚的钠、钾盐及铜盐与烃化试剂反应，可生成对称硫醚（RSR）或不对称硫醚（RSR'）。硫醇或硫酚的钠盐可由硫醇或硫酚与氢氧化钠的醇溶液或醇钠的醇溶液反应制得。而与它们相互作用的烃化试剂可以是卤代烃、硫酸酯及磺酸酯等。多种取代基如卤素、硝基、羟基、烷氧基、羰基、羧基、氰基等存在于烃化试剂及硫醇、硫酚中均无影响^[1-8]。

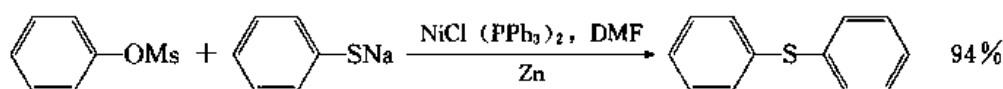
例一 甲硫醇与甲醇钠的甲醇溶液反应生成甲硫醇钠，再加入 3-氯-1-丁烯，并加热回流，即生成相应的硫醚^[5]。



例二 在相转移催化剂——溴化三丁基十六烷磷存在下，卤代烷与硫酚钠于苯-水两相中室温下反应，即高产率地生成硫醚^[6]。

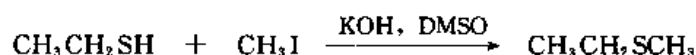


例三 硫酚钠与甲基磺酸苯酯反应生成二苯基硫醚^[4]。

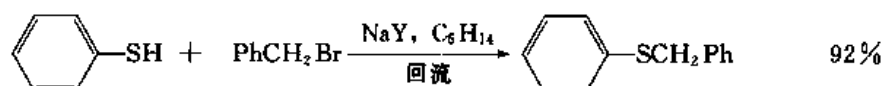


在碱性试剂存在下，硫醇、硫酚亦可与卤代烃直接反应生成硫醚^[9-16]。

例一 乙基硫醇与碘甲烷在氢氧化钾作用下，二甲基亚砷溶剂中反应 2h，生成甲基乙基硫醚^[9]。

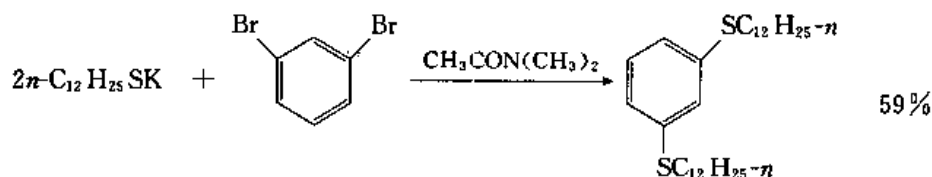


例二 在正己烷中，硫酚与苄溴反应生成苯基苄基硫醚^[16]。

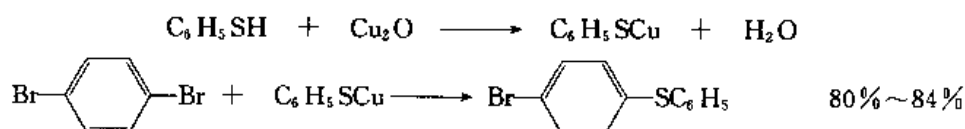


若用 *N,N*-二甲基乙酰胺为溶剂，硫醇钾或硫酚钾可与不活泼芳卤反应，是合成二芳硫醚的良好方法^[15]。另一个合成芳硫醚的方法是利用硫醇或硫酚的铜盐与芳卤反应。此法亦适用于乙烯基硫醚的合成^[16]。

例三 十二硫醇、氢氧化钾及 *N,N*-二甲基乙酰胺共蒸馏，以移去生成的水，待温度升到 150℃ 即冷至 120℃，再加入间二溴苯，并于 170~175℃ 回流，即生成硫醚^[15]。

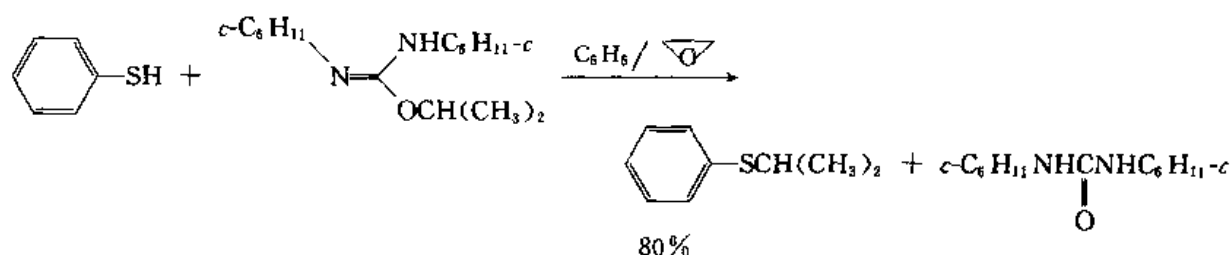


例四 硫酚、乙醇及新制的氧化亚铜共热，即得硫酚亚铜盐。若将此亚铜盐与对二溴苯、喹啉、吡啶一起加热回流，即可生成二芳硫醚^[16]。

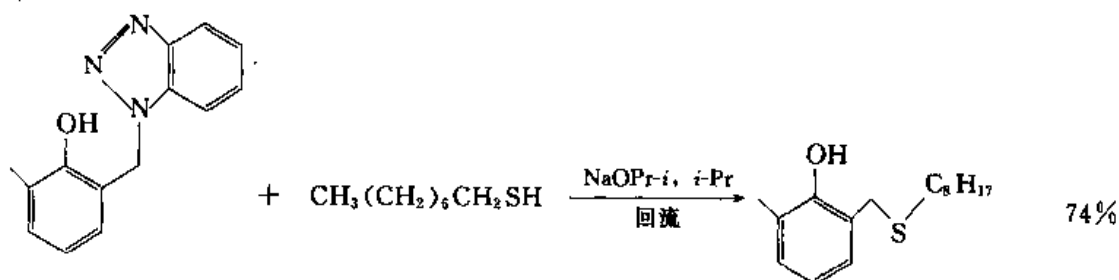


硫醇、硫酚与其他烃化试剂反应也生成硫醚，如 *O*-烷基-*N,N*-二环己基异脲^[17]、苯并三唑试剂、四氯化硼试剂、二烯丙基硫醚等^[18-25]。*O*-烷基-*N,N*-二环己基异脲可由 *N,N*-二环己基碳化双亚胺 (DCC) 与醇反应制得。*O*-烷基-*N,N'*-二环己基异脲与硫酚在惰性溶剂如苯、四氯化碳、二氯甲烷、1,4-二氧杂环己烷中加热，即高产率 (80%~96%) 地生成硫醚^[17]。

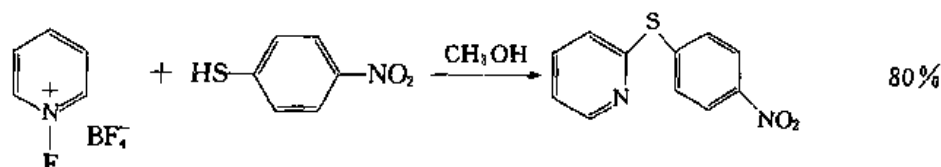
例一 *O*-异丙基-*N,N'*-二环己基异脲与苯硫酚在 1,4-二氧杂环己烷及苯的混合溶剂中加热，则生成异丙基苯基硫醚^[17]。



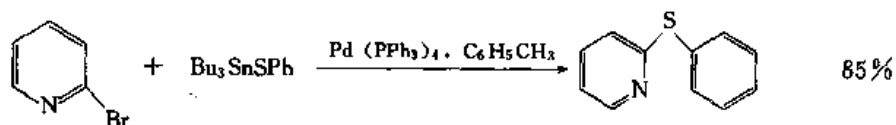
例二 (2-羟基-3-甲基) 苄基辛基硫醚的合成^[18]。



例三 2-吡啶基对硝基苯基硫醚的合成^[19]。



例四 硫酚有机锡化合物与 2-溴吡啶反应生成 2-吡啶基苯基硫醚^[26]。



例五 硫化溴化镁与苄卤作用，生成对称的二苄基硫醚^[27]。



参 考 文 献

- 1 Kipnis F, Ornfelt J. *J. Am. Chem. Soc.* 1949, **71**, 3571
Haszeldine R V, Hewitson B, Higginbottom B et al. *Chem. Commun.* 1972, 249
Tarbell D S, Fukushima D K. *J. Am. Chem. Soc.* 1946, **68**, 1458
- 2 Boeyhens M, Kimpe N D. *Tetrahedron.* 1994, **50**, 12349
- 3 Bott K. *Chem. Ber.* 1993, **126**, 1955
- 4 Percec V, Bae J Y, Hill D H. *J. Org. Chem.* 1995, **60**, 6895
- 5 Heyser E S, Kellogg R M. *J. Org. Chem.* 1965, **30**, 2867
Parham W E, Groen S H. *J. Org. Chem.* 1965, **30**, 730

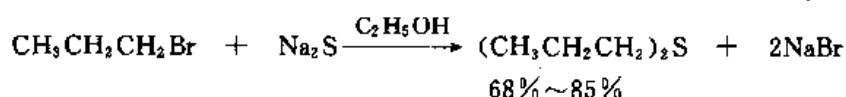
- 6 Colonna S, Fornasier R. *Synthesis*. 1975, 531
- 7 Campbell J R. *J. Org. Chem.* 1964, **29**: 1831
- 8 Adams R, Reifschneider W, Ferretti A. *Org. Syn. Coll. Vol.* 1973, **5**: 107
- 9 Goswami B N, Rastogi R C. *India J. Chem.* 1992, **31B**: 703
- 10 Mettey Y, Lehuède J, Vierfond J M. *J. Heterocycl. Chem.* 1997, **34**: 465
- 11 Deryagina E N, Korchevin n a, Papernaya K L. *Zh. Obshch. Khim.* 1997, **67**: 866
- 12 Balsells J, Pericas M A, Rieva A et al. *Tetrahedron: Asymmetry*. 1997, **8**: 1575
- 13 Yin J, Pidgeon C. *Tetrahedron Lett.* 1997, **38**: 5953
- 14 Takashiro E, Nakamura Y, Fujimoto K. *Tetrahedron Lett.* 1999, **40**: 5565
- 15 Mudaliar C D, Mashraqui S H. *J. Chem. Res (s)*. 1994, **5**: 174
- 16 Reddy T I, Varma R S. *Chem. Commun.* 1997, 621
- 17 Vowinkel E. *Synthesis*. 1974, 430
- 18 Katritzky A R, Zhang Z, Lan x et al. *J. Org. Chem.* 1994, **59**: 1900
- 19 Kiselyov A S, Strekowski L. *J. Heterocycl. Chem.* 1993, **30**: 1361
- 20 Tsay S C, Hwa J R. *Synthesis*. 1993, 329
- 21 Kita Y. *Synlett*. 1995, 211
- 22 Musorin G K, Amosova S V, Malova T N. *Zh. Obshch. Khim.* 1995, **65**: 1374
- 23 Miura T, Masaki Y. *Tetrahedron Lett.* 1994, **35**: 7961
- 24 Chowdhury P K. *J. Chem. Res (s)*. 1993, 124
- 25 Goux C, Lhoste P, Sinou D. *Tetrahedron Lett.* 1992, **33**: 8099
- 26 Jixiang C, Crisp G T. *Synth. Commun.* 1992, **22**: 683
- 27 Nedugov A N, Pavlova N N. *Zh. Org. Khim.* 1992, **28**: 1401

15.2.2 法 硫化钠与卤代烃作用

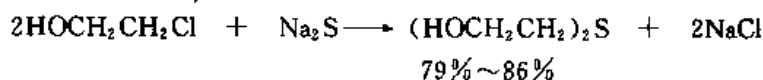


硫化钠与卤代烃的反应是合成对称硫醚的简便方法，产率为70%~90%^[1]。卤代烃分子中含有羟基、烷氧基、羰基、二甲氨基、碳—碳双键等基团均无影响^[2]。若用长链 α, ω -二卤代烃进行反应，可生成环状硫醚^[3]。与二烯烃反应，也可生成环状硫醚^[4]。

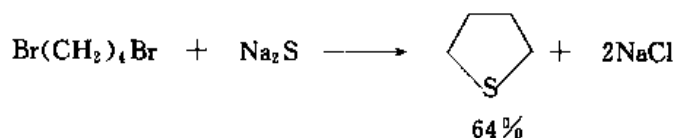
例一 将1-溴丙烷滴加到硫化钠的乙醇溶液中，并加热回流，即生成二丙基硫醚^[1]。



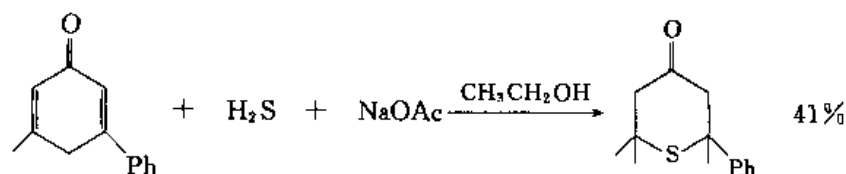
例二 将固体硫化钠加到氯乙醇水溶液中，并控制温度在30~35℃。加完后，升温到90~95℃加热反应，则生成二(β-羟乙基)硫醚^[2]。



例三 将1,4-二溴丁烷的乙醇溶液及硫化钠的乙醇水溶液同时滴入到沸的乙醇溶液中，即生成环硫醚^[3]。



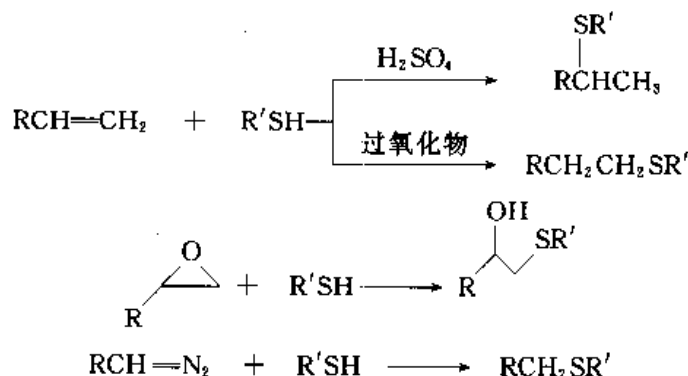
例四 六元环硫醚的合成^[4]。



参 考 文 献

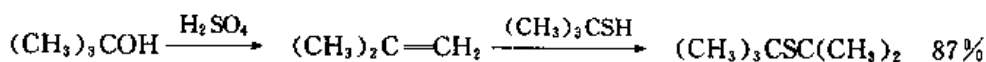
- 1 Shriner R L, Struck H C, Jorison W J. *J. Am. Chem. Soc.* 1930, **52**; 2066
Conn R W. *Org. Syn. Coll.* Vol. 1943, **2**: 547
- 2 Faber E N, Miller G E. *Org. Syn. Coll.* Vol. 1943, **2**: 576
Scook E, Kreke C W. *J. Am. Chem. Soc.* 1939, **61**; 2971
- 3 Tarbell D S, Weaver C. *J. Am. Chem. Soc.* 1941, **63**; 2939
- 4 Sosnovskikh V Y, Ovsyannikov I S. *Zh. Org. Khim.* 1993, **29**; 275

15.2.3 法 硫醇、硫酚与烯、环氧、叠氮化合物的加成

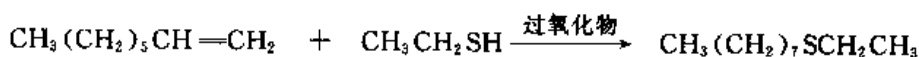


在硫酸或硫的存在下，硫醇与烯的加成按马氏法则^[1]；若在过氧化物存在下，则按反马氏法则加成^[2]。

例一 将叔丁醇滴入到用冰浴冷却的 76% 硫酸中，然后再滴入叔丁硫醇，滴完后升温到室温继续反应，即生成二叔丁基硫醚^[3]。

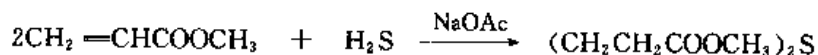


例二 在过氧化物存在下，1-辛烯与乙硫醇在高压釜中于 180℃ 反应，生成反马氏法则加成产物——乙基辛基硫醚^[2]。



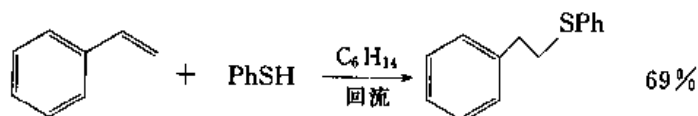
共轭双键如 α, β -不饱和醛酮、 α, β -不饱和酯、 α, β -不饱和腈均可与硫醇或硫酚加成，以良好产率生成硫醚^[4]。它们亦可与硫化氢加成生成对称硫醚^[5]。

例 将硫化氢通到丙烯酸甲酯、乙酸钠及乙醇的热溶液中, 即生成对称硫醚^[5]。

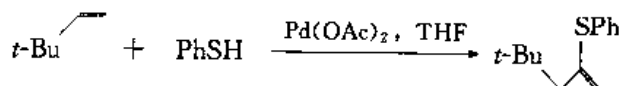


硫酚与烯^[6~8]、累积二烯^[9,10]、 α, β -不饱和酮^[11]、炔^[12]发生加成反应亦可生成相应的硫醚。

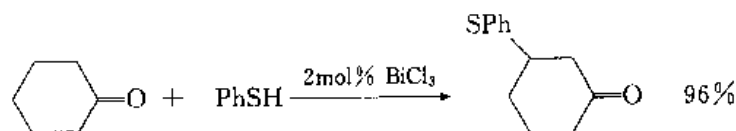
例一 硫酚与苯乙烯反应生成苯乙基苯基硫醚^[6]。



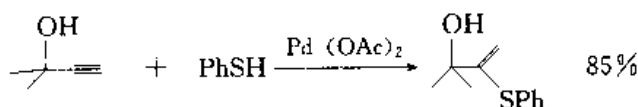
例二 硫酚在钨催化下与正丁基二丙烯反应生成硫醚^[10]。



例三 硫酚与 α, β -不饱和环己酮在三氯化铋催化下, 室温反应 4h, 生成 3-环己酮基苯基硫醚^[11]。

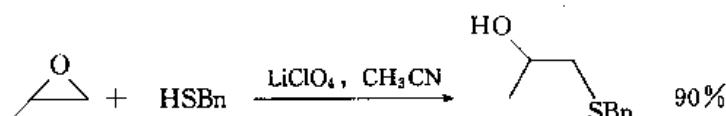


例四 硫酚与末端炔化合物加成生成符合马氏规则的产物^[12]。

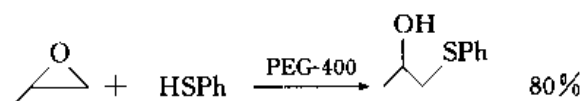


硫醇、硫酚与环氧化合物发生加成反应，生成硫醚。加成过程中，巯基加在氢原子较多的碳原子上，生成 β -羟基硫醚^[13~15]。

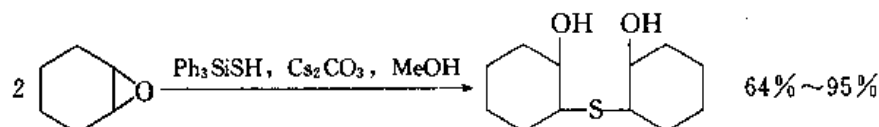
例一 (β -羟基)丙基丁基硫醚的合成^[13]。



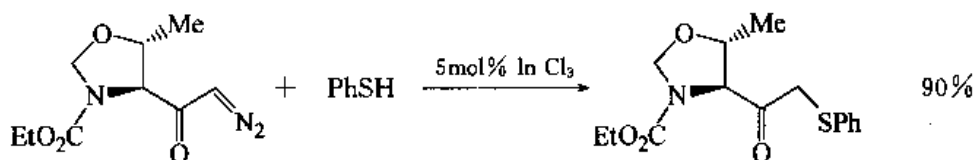
例二 (β -羟基)丙基苯基硫醚的合成^[15]。



例三 环氧化合物与三苯基硅硫醇反应也生成对称硫醚^[16]。



例四 硫酚与叠氮化合物在三氯化铟催化下，生成硫醚^[17]。

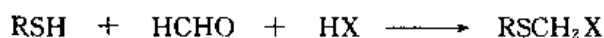


参 考 文 献

- 1 Ipatieff V V, Friedman B S. *J. Am. Chem. Soc.* 1939, **61**: 71
- 2 Jone S O, Reid E E. *J. Am. Chem. Soc.* 1938, **60**: 2452
- 3 Fehnel E A, Carmack M. *J. Am. Chem. Soc.* 1949, **71**: 92
- 4 Hall R H, Howe R K. *J. Chem. Soc.* 1949, 2723
- Ross R M. *J. Am. Chem. Soc.* 1949, **71**: 3458
- 5 Fehnel E A, Carmack M. *Org. Syn. Coll. Vol.* 1963, **4**: 669
- 6 Kumar P, Pandey R K, Hegde V R. *Synlett.* 1999, 1921
- 7 Kaneka Corp. JP-10287642
- 8 Braga A L, Silveira C C, Dormelles L et al. *Synth. Commun.* 1995, **25**: 3155
- 9 Xiao W J, Vasapollo G, Alper H. *J. Org. Chem.* 1998, **63**: 2609
- 10 Ogawa A, Kawakami J I, Sonoda N et al. *J. Org. Chem.* 1996, **61**: 4161
- 11 Komatsu N, Uda M, Suzuki H. *Synlett.* 1995, 984
- 12 Kuniyasu H, Ogawa A, Sato K I et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1992, **114**: 5902
- 13 Chini M, Crotti P. *Synlett.* 1992, 303
- 14 Maiti A K, Biswas G K, Bhattacharyya P. *J. Chem. Res (s)*. 1993, 325
- 15 Maiti A K, Bhattacharyya P. *Tetrahedron.* 1994, **50**: 10483

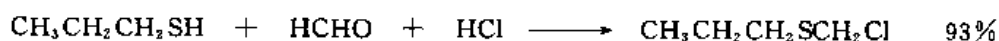
- 16 Brittain J, Gareau Y. *Tetrahedron Lett.* 1993, **34**: 3363
 17 Sengupta S, Mondal S. *Tetrahedron Lett.* 1999, **40**: 8685

15.2.4 法 硫醇的卤甲基化

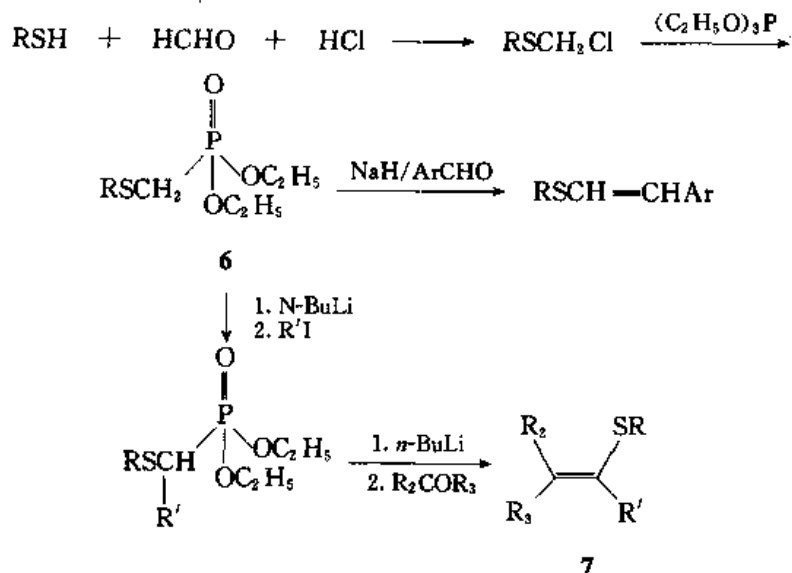


硫醇、多聚甲醛及卤氢酸可发生卤甲基化反应，是合成卤甲基硫醚的良好方法，产率为43%~93%^[1]。若用乙醛代替多聚甲醛，亦可进行类似的反应，生成 α -卤乙基硫醚，但产率仅为30%~47%^[2]。

例一 丙硫醇、聚甲醛及盐酸于-15℃振摇进行反应，即生成氯甲基丙基硫醚^[1]。



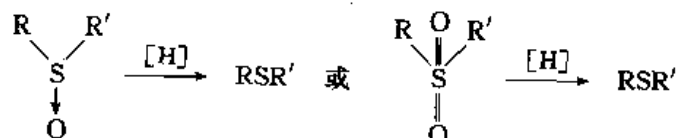
例二 硫醇的氯甲基化所生成的氯甲基烷基硫醚，可进一步与三乙氧基磷反应生成磷酸酯(6)。它可与羰基化合物缩合，是合成烯基硫醚的方法。若将磷酸酯(6)进行 α -烃化，再与羰基化合物缩合，可以合成具有多取代烯基的硫醚(7)^[3]。烯基硫醚是有机合成的重要中间体。由它水解可以合成羰基化合物。



参 考 文 献

- 1 Bohme H. *Ber.* 1936, **69**: 1610
Walter L A, Goodson L H, Foshinder R J. *J. Am. Chem. Soc.* 1945, **67**: 655
- 2 Bohme H. *Ann.* 1949, **533**: 62
- 3 Shahak T, Almog J. *Synthesis.* 1970, 145
Corey E J, Shulman J L. *J. Org. Chem.* 1970, **35**: 777

15.2.5 法 亚砷和砷的还原

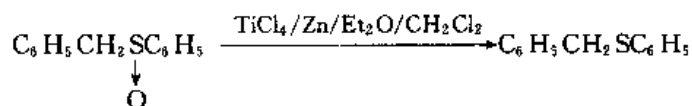


亚砷和砷还原成硫醚也是合成硫醚的一种方法。常用的还原剂有碘化氢^[1]、亚硫酸氢钠^[2]、三苯基膦^[3]、硼氢化钠^[4]、三氯硅烷^[5]、三氯化钛^[6]、二氯化锡^[7]、三氯化铝^[8]、二

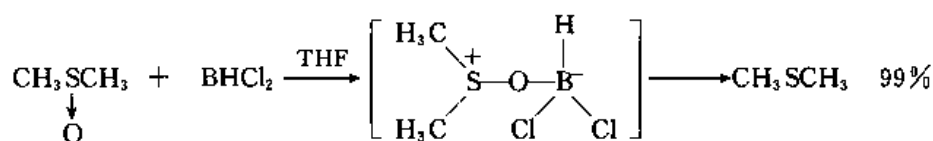
氯化钛^[9]、二氯硼烷^[10]、乙酰氯^[11]、四氯化碲^[12]、铈络合物^[13]、劳逊试剂^[14]、正丁基铝和镍络合物^[15]、电解还原^[16]等^[17]，它们的共同特点是反应条件温和、选择性好、产率高。

(1) 亚砷被还原合成硫醚

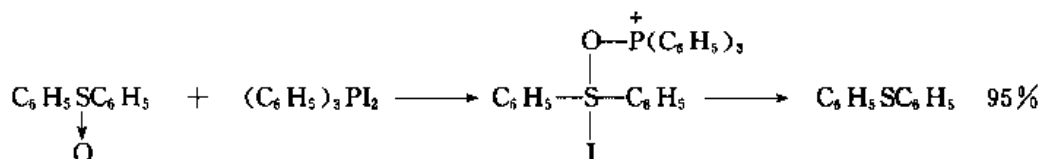
例一 四氯化钛与锌粉在二氯甲烷中作用可形成二氯化钛，它与亚砷在室温下反应，即以84%~97%的产率生成硫醚^[9]。三氯化钛亦可使亚砷还原，但需较高的反应温度和较长的反应时间^[6]。



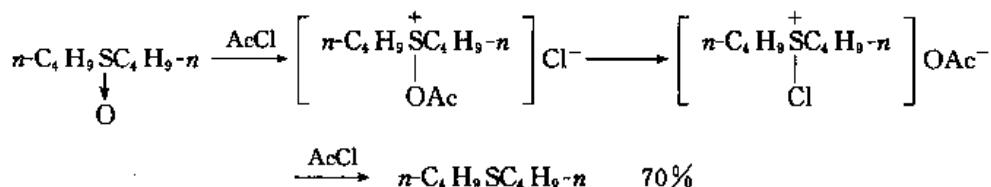
例二 二氯硼烷是一个选择性好的还原剂。亚砷在四氢呋喃中与二氯硼烷于0℃反应，可生成良好产率(94%~99%)的硫醚，分子中存在的其他易还原基团如羰基、烷氧羰基、酰胺基、硝基、氰基、碳-碳双键等均无影响^[10]。



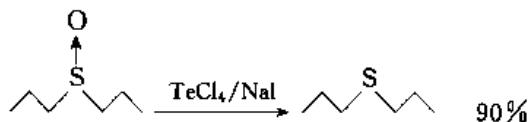
例三 三苯基磷-碘亦是亚砷还原的温和、快速的试剂。亚砷与三苯基磷-碘在丙腈中加热回流(10~60min)，即以70%~95%的产率生成硫醚。碘化钾可以加速这一反应^[18]。



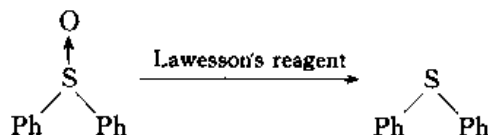
例四 当过量的乙酰氯在室温下加到亚砷的二氯甲烷溶液中，则发生放热反应，同时放出氯气，几乎以定量产率生成硫醚。本法具有原料易得、操作简便、产率高的特点^[11]。



例五 二丙亚砷在四氯化碲/碘化钠作用下，还原成二丙基硫醚^[12]。

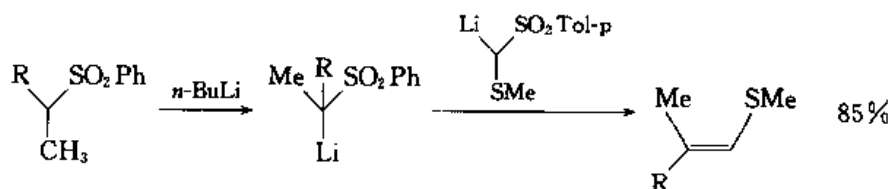


例六 二苯亚砷在劳逊试剂(Lawesson's reagent)作用下，还原生成二苯基硫醚^[14]。

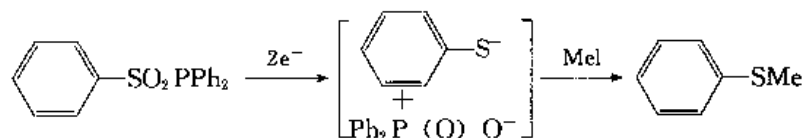


(2) 砷被还原成硫醚

例一 甲基烯基硫醚的合成^[15]。



例二 甲基苯基硫醚的合成^[16]。



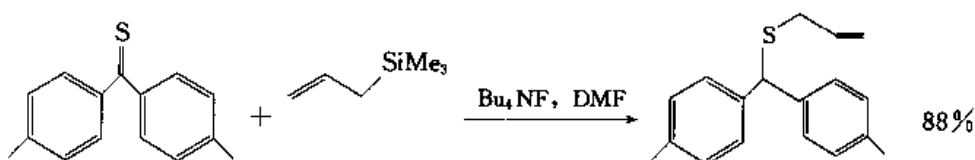
参 考 文 献

- 1 Karaulova E N, Galpern G D. *Zh. Obsh. Khim.* 1959, **29**: 3033
- 2 Alper H, Keung E C H. *Tetrahedron Lett.* 1970, **11**: 53
- 3 Szmant H H, Cox O. *J. Org. Chem.* 1966, **31**: 1595
- 4 Castrillon J P A, Szmant H H. *J. Org. Chem.* 1965, **30**: 1338
- 5 Satoh T, Suzuki S, Suzuki Y et al. *J. Org. Chem.* 1969, 4555
- 6 Chan T H, Melnyk A, Harpp D N. *J. Org. Chem.* 1969, 201
- 7 Naumann K, Zon G, Mislow K. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, **91**: 7012
- 8 Ho T L, Wong C M. *Synth. Commun.* 1973, **3**: 37
- 9 Ho T L, Wong C M. *Synthesis.* 1973, 206
- 10 Olah G A. *Synthesis.* 1976, 810
- 11 Drabowicz J, Mikolajczyk M. *Synthesis.* 1978, 138
- 12 Brown H C, Ravindan N. *Synthesis.* 1973, 42
- 13 Numata T, Oae S. *Chem. and Ind.* 1973, 277
- 14 Khan R H, Rastogi R C. *India J. Chem.* 1995, **33B**: 293
- 15 Arterburn J B, Perry M C. *Tetrahedron Lett.* 1996, **37**: 7941
- 16 Bartsch H, Erker T. *Tetrahedron Lett.* 1992, **33**: 199
- 17 Daub I, Julia M. *Eur. J. Org. Chem.* 1999, **64**: 163
- 18 Pilard J F, Simonet J. *Tetrahedron Lett.* 1997, **38**: 3735
- 19 Las G S, Pez G P, Pesaresi R J et al. *J. Org. Chem.* 1999, **64**: 7048
- 20 Olah G A, Gupta B G B, Narang S C. *Synthesis.* 1978, 137

15.2.6 法 硫酮的加成

硫酮与三甲基烯丙基硅烷在四丁基氟化铵及 DMF 溶剂中, 于 4A 分子筛作用下, 室温反应 4h 生成硫醚^[1]。

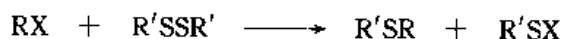
例



参 考 文 献

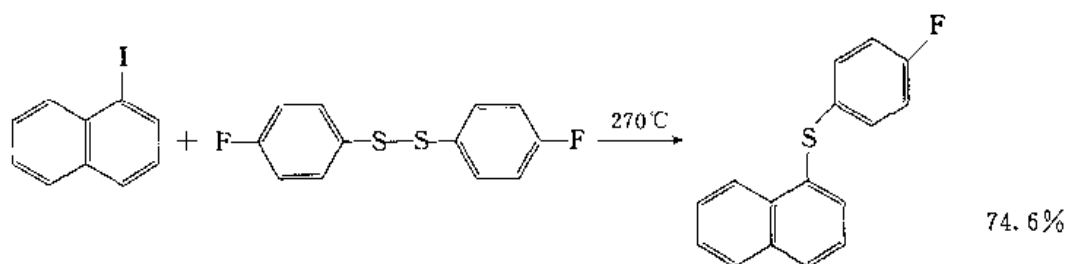
- 1 Capperuaai A, Daglinnocenti A. *Synlett.* 1992, 880

15.2.7 法 二硫醚的烃化

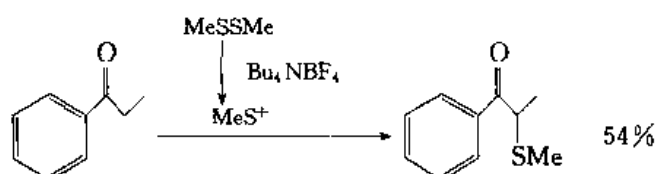


二硫醚在加热或催化剂作用下断裂分解后与卤代烃, 醇 (酮), α, β -不饱和醇 (酮), 二氧杂环己烷发生烃化反应, 生成相应的硫醚^[1~7]。

例一 对氟二苯基二硫醚与碘代萘反应生成对氟苯基萘基硫醚^[1]。



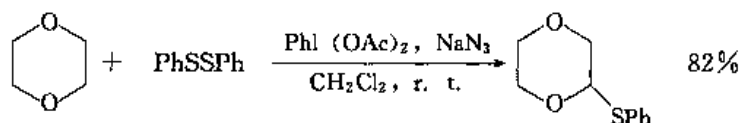
例二 二甲二硫醚在四丁基四氟化硼铵催化下与苯丙酮反应，生成 2-(1-苯基)丙酮基甲基硫醚^[3]。



例三 二苯基二硫醚在金属铈作用下与 α, β -不饱和环己烯酮反应，生成 3-环己酮基苯基硫醚^[5]。



例四 二苯基二硫醚在二乙酸碘苯作用下与 1,4-二氧杂环己烷反应生成硫醚^[7]。



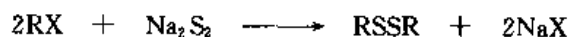
参 考 文 献

- 1 Wang Z Y, Bonanno G, Hay A S. *J. Org. Chem.* 1992, **57**: 2751
- 2 Kotauki H, Matsumoto K, Nishizawa H. *Tetrahedron Lett.* 1991, **32**: 4155
- 3 Do Q T, Elothmani D, Guillanton G L. *Tetrahedron Lett.* 1998, **39**: 4657
- 4 Tsay S C, Yep G L, Chen B L et al. *Tetrahedron.* 1993, **49**: 8969
- 5 Taniguchi Y, Maruo M, Takaki K et al. *Tetrahedron Lett.* 1994, **35**: 7789
- 6 Fernandez M, Cuesta E D L, Avendano C. *Synthesis.* 1995, 1362
- 7 Tingoli M. *Synlett.* 1995, 1129

15.3 二硫化物

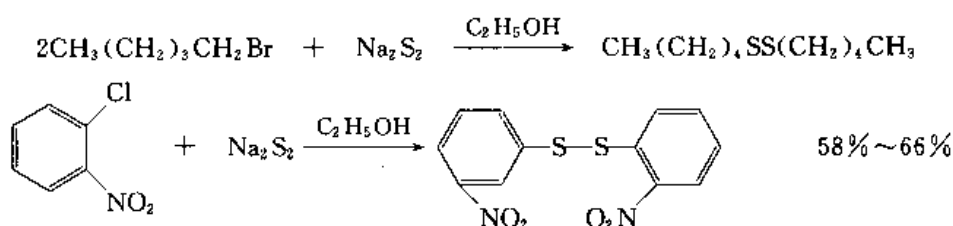
二硫化钠与卤代烃的反应是合成脂肪族二硫化物的重要方法 (15.3.1)。硫代硫酸酯单钠盐的分解，是由卤代烃合成二硫化物的另一条路线 (15.3.2)。硫醇可被多种氧化剂氧化成二硫化物 (15.3.3)。而磺酰氯及其衍生物可被还原成二硫化合物 (15.3.4)。以上诸方法均适于合成对称的二硫化物，不对称二硫化物也能用多种方法合成 (15.3.5)。

15.3.1 法 二硫化钠的烃化

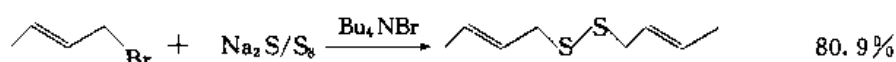


卤代烷及活泼芳卤与二硫化钠反应，以良好产率生成二硫化物^[1]。卤代烃分子中含有羟基、硝基均无影响^[2]。1,3-二卤化物进行反应时，可生成环状二硫化物^[3]。

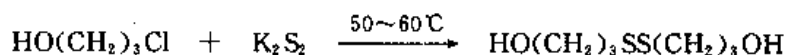
例一 等摩尔的硫化钠及硫于乙醇中回流，首先制得二硫化钠，再将此热溶液慢慢加到卤代烃的乙醇溶液中，继续回流反应，则生成二硫化物^[1]。



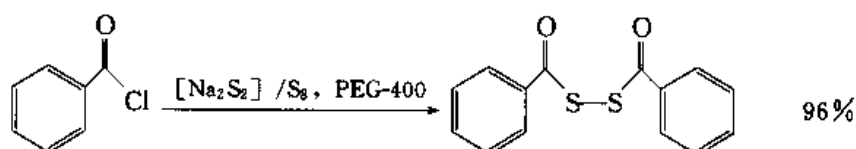
例二 在 30℃，催化剂作用下，二(2-丁烯)二硫醚的制备^[4]。



例三 将硫化氢通入到氢氧化钾水溶液中，达到饱和为止，再加入硫，并加热溶解，再加入 3-氯-1-丙醇于 50~60℃ 反应，即生成二硫化物，羟基不受影响^[2]。



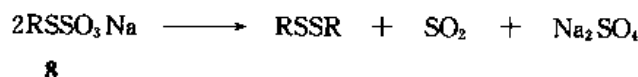
例四 二硫化钠在 PEG-400 作用下与酰氯反应，生成二硫代酯^[50]。



参 考 文 献

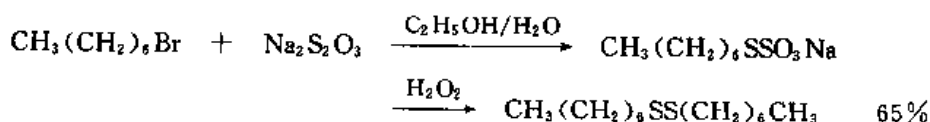
- 1 Miller E, Crossley F, Moore M L. *J. Am. Chem. Soc.* 1942, **64**: 2323
Bogert M T, Stull A. *Org. Syn. Coll.* Vol. 1941, **1**: 220
- 2 Sjöberg B. *Ber.* 1942, **75**: 26
Schreiber R, Shriner R L. *J. Am. Chem. Soc.* 1934, **56**: 115
- 3 Backer H J, Evenhuis N. *Rec. Trav. Chim.* 1937, **56**: 129
- 4 Kuraray Co. Ltd. JP-10287653.
- 5 Amosova S V, Nosyreva V V, Sigalov M V. *Zh. Org. Khim.* 1992, **28**: 927
- 6 Wang J X, Cui W, Hu Y. *Synth. Commun.* 1995, **25**: 889

15.3.2 法 硫代硫酸单酯单钠盐的分解



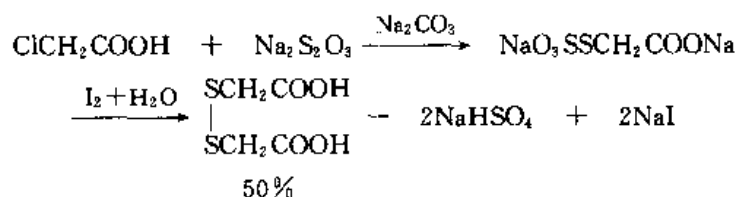
硫代硫酸钠与卤代烃反应可生成硫代硫酸单酯单钠盐 (8)，常称为 Bunte 盐。将此盐热裂解，或与碘、或与过氧化氢反应，均可生成二硫化物^[1]。分子中存在的氨基、羧基均无影响^[2]。

例一 1-溴庚烷及硫代硫酸钠于乙醇水中加热回流至均相，然后冷却到 5℃，加入 30% 的过氧化氢水溶液及少数硫酸，室温下反应，即生成二庚基二硫化物^[1]。

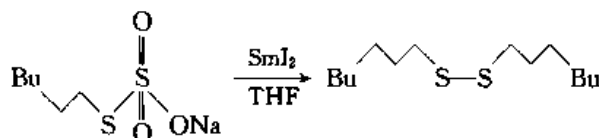


例二 氯乙酸水溶液用碳酸钠中和，再与硫代硫酸钠水溶液于 100℃ 反应 1h 左右，趁

热加入碘进行反应, 即生成二硫化物^[2]。



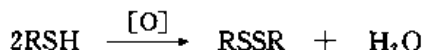
例三 在二碘化钐、钐和催化量的碘的作用下, 室温反应生成对氯二苯基二硫醚^[3,4]。



参 考 文 献

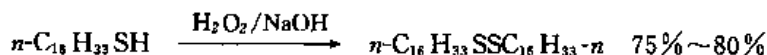
- 1 Stutz R E, Shriner R L. *J. Am. Chem. Soc.* 1933, **55**: 1242
Westlake H E, Dougherty G. *J. Am. Chem. Soc.* 1942, **64**: 149
- 2 Stoner G G, Dougherty G J. *Am. Chem. Soc.* 1941, **63**: 987
- 3 Jia X, Zhang Y, Zhou X. *Synth. Commun.* 1994, **24**: 2893
- 4 Huang Y, Zhang Y, Wang Y, *Synth. Commun.* 1997, **27**: 1043

15.3.3 法 硫醇的氧化

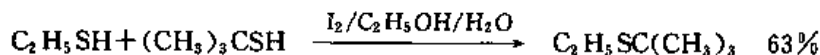


硫醇可被多种氧化剂氧化成二硫化物。常用的氧化剂有过氧化氢^[1]、稀硝酸^[2]、碘^[3,4]、溴^[5,6]、氯胺 (NH_2Cl)^[7]、活性二氧化锰^[8,9]。次卤酸盐、碘酸钠、高碘盐、高锰酸钾、二氯亚砷、铁络合物催化氧气氧化^[10~23]等。

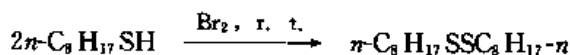
例一 将 15% 的过氧化氢水溶液滴到 30~33℃ 的硫醇、氢氧化钠水溶液中, 直至用碘化钾淀粉试纸表明有过量的过氧化氢存在时即可^[1]。



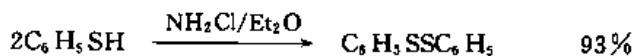
例二 等当量的乙硫醇及叔丁硫醇混合物与碘的乙醇水溶液反应, 以 63% 的产率生成乙基叔丁基二硫化物^[2]。碘氧化硫酚成二苯基二硫醚^[4]。



例三 溴在室温下氧化硫醇成二硫醚, 反应定量进行^[5,6]。

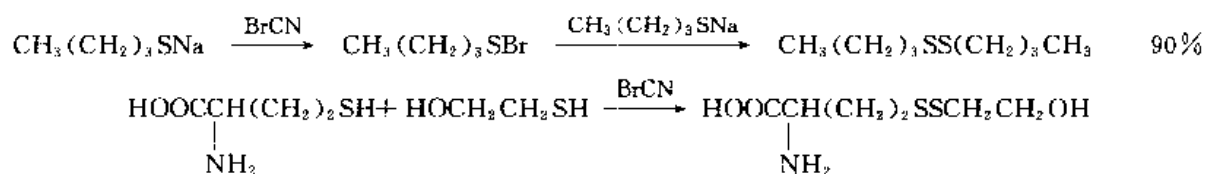


例四 氯胺的醚溶液于 25℃ 滴入到苯硫酚的醚溶液中, 继而回流, 则生成二苯基二硫化物^[7]。

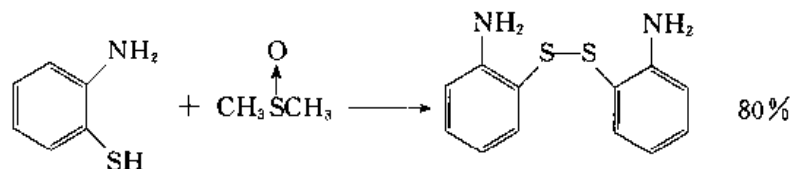


溴化氰是一种硫醇氧化试剂, 它具有反应条件温和, 产率较高的特点, 并可用于合成不对称二硫化物^[24]。二甲基亚砷^[25]、O, O-二甲基二硫代双(硫代甲酸酯)^[26]亦是缓和氧化剂, 它具有良好的选择性, 分子中存在易氧化基团如醛基、氨基等均无影响。

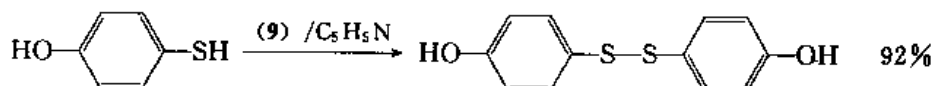
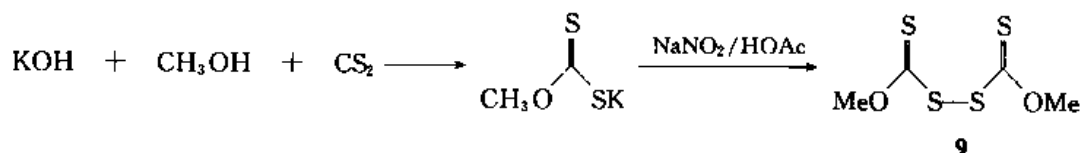
例一 在氮气中, 溴化氰与硫醇钠于室温下反应, 即以 80%~93% 产率生成对称的二硫化物。若溴化氰与两种不同的硫醇反应, 可合成不对称的二硫化物^[24]。



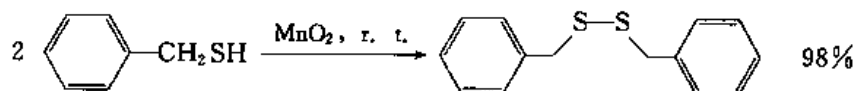
例二 二甲基亚砷既作硫醇的氧化剂，又作反应的溶剂。在氮气下，硫酚溶于过量的二甲基亚砷中于 80°C 反应，几乎以定量产率生成二芳基二硫化物。苯环上存在易氧化基团不影响^[26]。



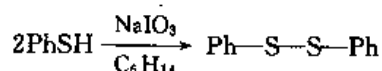
例三 在吡啶催化下，对羟基苯硫酚与 *O*, *O*-二甲基二硫代双(硫代甲酸酯) (9) 于室温反应数分钟，即生成二(对羟基苯基)二硫化物，而羟基不影响^[26]。



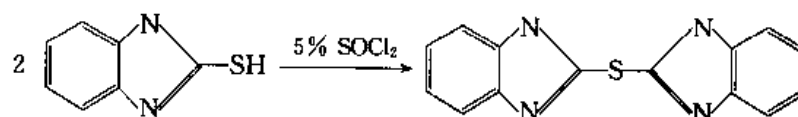
例四 活性二氧化锰氧化苄硫醇成二苄基二硫醚^[9]。



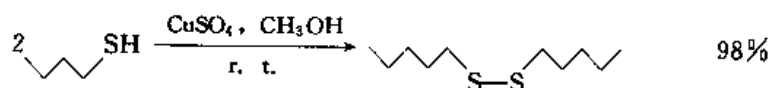
例五 碘酸钠定量氧化硫酚成二苯基二硫醚^[13]。



例六 氯化亚砷氧化下合成二硫醚^[18]。



例七 甲醇溶液中硫酸铜可催化氧化丁基硫醇成二丁基二硫醚^[21]。

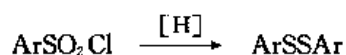


参 考 文 献

- 1 Hesse J E, Truby F K. *Chem. and Ind.* 1965, 680
- 2 Talik T, Talik Z. *Rocz. Chem.* 1969, 43; 1667; *Chem. Abstracts* 1970, 72; 21576
- 3 Small L D, Bailey J H, Cavallito C J. *J. Am. Chem. Soc.* 1947, 69; 1711
- 4 Ramadas K, Srinivasan N. *Synth. Commun.* 1996, 26; 4179
- 5 Abel E W, Armitage D A. *J. Chem. Soc.* 1964, 5975
- 6 Wu X, Rieke R D, Zhu L. *Synth. Commun.* 1996, 26; 191

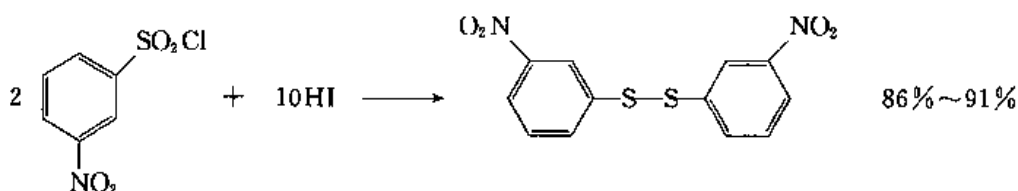
- 7 Sisler H H, Kotia N K, Highmirth R E. *J. Org. Chem.* 1970, **35**: 1742
Jaffari G A, Nunn A J. *J. Chem. Soc.* 1971, C: 823
- 8 Papadopoulos E P, Jarrar A, Issidorides C H, *J. Org. Chem.* 1966, **31**: 615
- 9 Firouzabadi H, Abbassi M, Karimi B. *Synth. Commun.* 1999, **29**: 2527
- 10 Hirano M, Yakabe S, Fukami M et al. *Synth. Commun.* 1997, **27**: 2783
- 11 Hirano M, Morimoto T. *Org. Prep. Proc. Int.* 1998, **30**: 360
- 12 Ramadas K, Srinivasan N. *Synth. Commun.* 1995, **25**: 227
- 13 Hirano M, Yakabe S, Ando K I et al. *J. Chem. Res. Synop.* 1998, 816
- 14 Suzuki H, Kawato S, Nasu A. *Bull. Chem. Soc. Japan.* 1992, **65**: 626
- 15 Movassagh B, Lakourai M M, Ghodrati K. *Synth. Commun.* 1999, **29**: 3597
- 16 Yang R Y, Dai L X, Chen C G. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1992, 1487
- 17 Noureldin N A, Caldwell M, Hendry J et al. *Synthesis*, 1998, 1587
- 18 Ramadas K. *Org. Prep. Proc. Int.* 1996, **28**: 352
- 19 Rao T V, Joshi G C. *J. Chem. Res. Synop.* 1997, 300
- 20 Meshram H M, Kache R. *Synth. Commun.* 1997, **27**: 2403
- 21 Choi J, Yoon N M, *J. Org. Chem.* 1995, **60**: 3266
- 22 Abele E, Abele R, Lukevics E. *J. Chem. Res. Synop.* 1999, 624
- 23 Meshram H M. *Org. Prep. Proc. Int.* 1993, **25**: 232
- 24 Abe O, Lukacovic M F, Ressler C. *J. Org. Chem.* 1974, **39**: 253
- 25 Yiannios C N, Karaginos J V. *J. Org. Chem.* 1963, **28**: 3246
Epstein W W, Swear F W. *Chem. Rev.* 1967, **67**: 247
- 26 Stout E I, Shasha B S, Doane W M, *J. Org. Chem.* 1974, **39**: 562

15.3.4 法 磺酰氯的还原

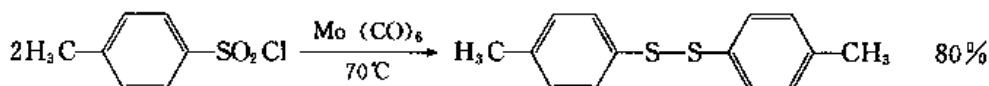


磺酰氯可被氢碘酸还原成二硫化物^[1]。三氯硅烷^[2]、六烷基钼^[3]、三硒硼氢化钠、二碘化钐、钐和二氯二茂钛、钐和四氯化钛等^[4~7]亦是磺酰氯还原的有效试剂。

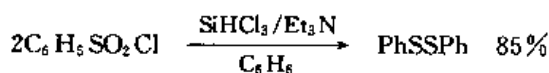
例一 间硝基苯磺酰氯与 55%~58% 的氢碘酸在水浴上加热，即生成二（间硝基苯基）二硫化物^[1]。



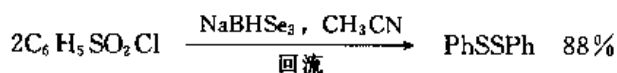
例二 在氮气下，六烷基钼在四甲基脲中与对甲苯磺酰氯反应，则生成二（对甲基苯基）二硫化物^[3]。



例三 在三乙胺存在下，苯磺酰氯与三氯硅烷在苯中回流，生成二苯基二硫化物^[2]。

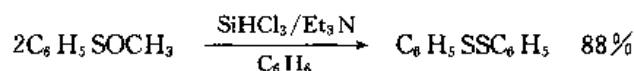


例四 三硒硼氢化钠在乙腈中还原苯磺酰氯成二苯基二硫醚^[4]。

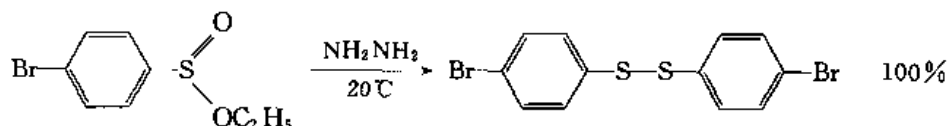


亚磺酰氯、次磺酰氯、亚磺酸酯及次磺酸酯亦可被还原成二硫化物^[2]。

例一 将三乙胺的苯溶液与苯次磺酸甲酯及三氯硅烷苯溶液于室温反应，然后水解，即生成二苯基二硫化物^[2]。



例二 对溴苯亚磺酸乙酯与无水肼在室温反应，以定量产率生成二（对溴苯基）二硫化物^[4]。

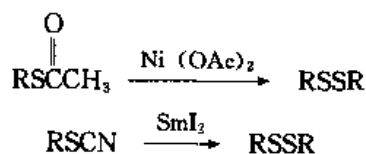


参 考 文 献

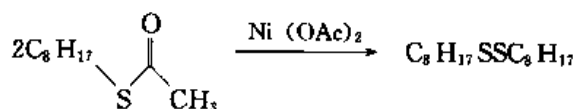
- 1 Sheppard W A. *Org. Syn. Coll.* Vol. 1973, 5: 843
- 2 Chan T H, Montillier J P, Horn W F V et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, 92: 7224
- 3 Alper H. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1969, 8: 677
- 4 Zhang M H, Zheng M, Cheng T et al. *Org. Prep. Proc. Int.* 1996, 28: 467
- 5 Guo H, Wang J, Zhang Y. *Synth. Commun.* 1997, 27: 85
- 6 Huang Y, Zhang Y. *J. Chem. Res. Synop.* 1999, 214
- 7 Wang J, Zhang Y. *Synth. Commun.* 1996, 26: 135
- 8 Kobayashi M, Yamamoto A. *Bull. Chem. Soc. Japan.* 1966, 39: 2736

15.3.5 法 硫代酯和硫氰酸酯的还原

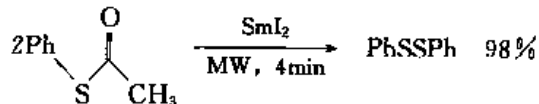
硫代酯在二乙酸镍、二碘化钐等作用下还原成二硫醚，微波使反应在短时间内迅速完成^[1~6]。



例一 二辛基二硫醚的合成^[2]。

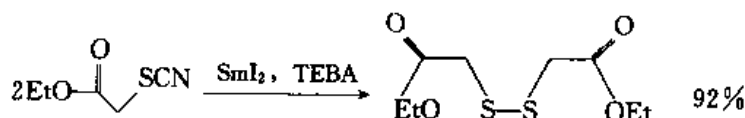


例二 二苯基二硫醚的合成^[4]。

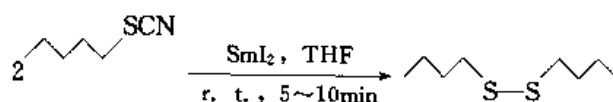


硫氰酸酯在三乙基苄基氯化铵，二碘化钐作用下还原偶联成二硫醚。

例一 二乙酸乙酯基二硫醚的合成^[5]。



例二 二戊基二硫醚的合成^[6]。



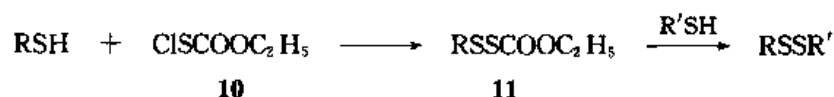
参 考 文 献

- 1 Meshram H M. *Tetrahedron Lett.* 1993, **34**: 2521
- 2 Choi J, Yoon N M. *Synlett.* 1995, 1073
- 3 Zhang Y M, Jiang H J. *Hecheng Huaxue.* 1994, **2**: 177
- 4 Meshram H M. *Synth. Commun.* 1999, **29**: 2705
- 5 Prabhu K R, Ramesha A R, Chandrasekaram S. *J. Org. Chem.* 1995, **60**: 7142
- 6 Jia X, Zhang Y, Zhou X. *Tetrahedron Lett.* 1994, **35**: 8833

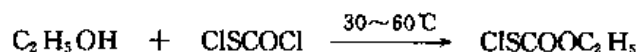
15.3.6 法 不对称二硫化物的合成

不对称二硫化物的合成法已有很多报道, 它们的共同特征是首先将硫醇或硫酚转变成活性中间体, 再与另一种分子硫醇或硫酚反应, 生成不对称二硫化物。

(1) Sulfenyl thiocarbonate (11) 作中间体



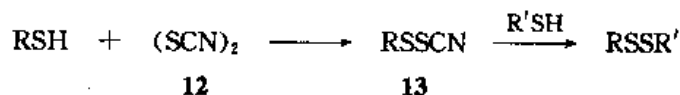
硫醇与烷氧羰基硫基氯 (10) (carboalkoxy sulfenyl chloride) 反应, 生成中间体 (11), 继而与另一种硫醇反应, 生成不对称二硫化物。本法的特点是选择性好, 副反应少, 产率较高^[1]。而烷氧羰基硫基氯 (10) 可由醇与氯羰基硫基氯 (chlorocarbonyl sulfenyl chloride) 反应制得^[1]。



例 乙氧羰基硫基氯首先与乙硫醇在甲醇中于 0℃ 反应, 几乎以定量产率生成活性中间体, 再于 25℃ 滴入苄硫醇进行反应, 即生成乙基苄基二硫化物^[1]。

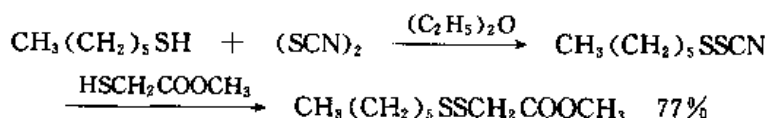


(2) Alkyl sulfenyl thiocyanate (13) 作中间体

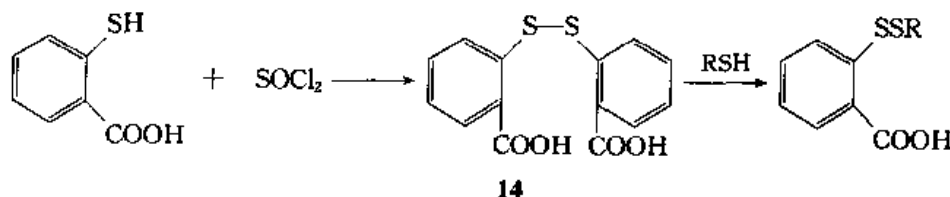


硫醇与硫化氰 (12) 反应生成活性中间体 (13), 它可与另一种硫醇反应, 生成二硫化物^[2]。

例 己硫醇的醚溶液加入到冷至 5~10℃ 的 (12) 的醚溶液中, 然后加入 2-巯基乙酸甲酯的醚溶液, 即生成不对称二硫化物^[2]。

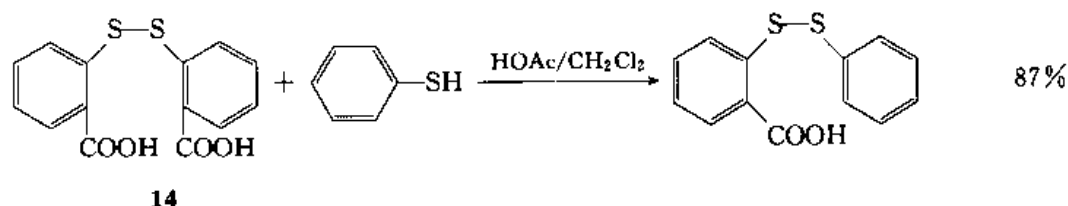


(3) 邻羧基苯硫代磺酸邻羧基苯酯 (14) 作中间体

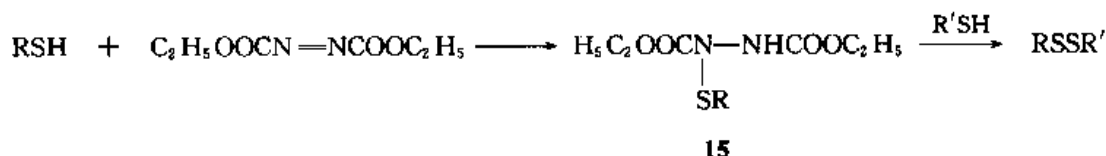


例 将亚硫酰氯加到冷至 -2~2℃ 的邻巯基苯甲酸及乙酸的二氯甲烷溶液中, 即以 92% 的产率生成中间体 (14)。若将苯硫酚加到 (14) 的乙醇溶液中, 即生成二硫

化物^[3]。

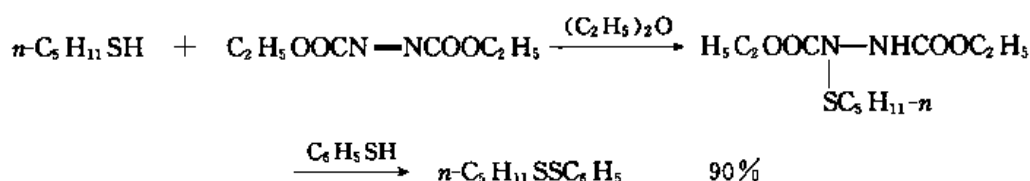


(4) *N*-烃硫基肼 (15) 作中间体

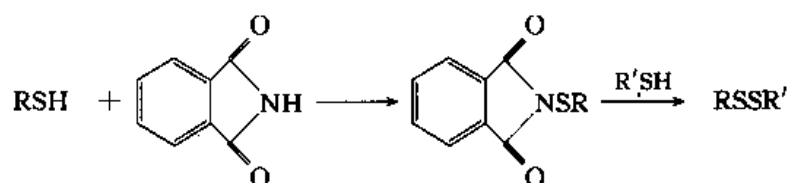


偶氮双羧酸二乙酯与硫醇反应, 生成活性中间体 *N*-烃硫基取代肼 (15), 再与另一种硫醇反应, 生成不对称二硫化物。本法反应条件温和, 在中性条件下进行^[4]。

例 偶氮双羧酸二乙酯与戊硫醇在乙醚中反应, 再用苯硫酚处理, 即得戊基苯基二硫化物^[4]。

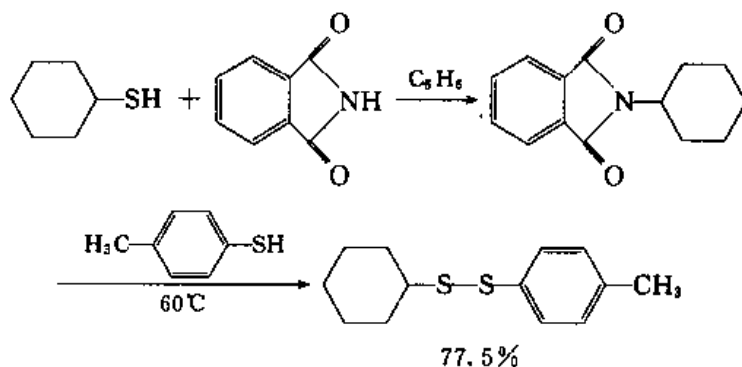


(5) *N*-烃硫基邻苯二甲酰亚胺作中间体



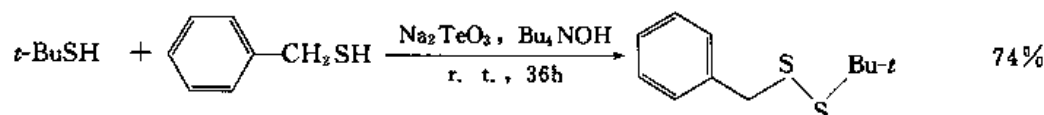
硫醇与邻苯二甲酰亚胺在惰性溶剂如烃、醚、醇中反应, 生成 *N*-烃硫基邻苯二甲酰亚胺, 后者再与另一种硫醇反应, 则生成不对称二硫化物, 产率为 82%~96%^[5]。

例 环己基硫醇先与邻苯二甲酰亚胺在苯中于 60℃ 反应, 继而与对甲苯硫酚反应, 则生成环己基对甲苯基二硫化物^[5]。



(6) 不同的硫醇混合氧化

例 正丁基硫醇与苄硫醇在碲酸钠氧化下生成不对称二硫醚^[6]。



参 考 文 献

- 1 Brois S J, Carroll F I, Babb R M et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, **92**; 7629
- 2 Hiskey R G, Puckett R T, Roberts B W. *J. Org. Chem.* 1961, **26**; 1153
- 3 Field L, Giles P M. *J. Org. Chem.* 1971, **36**; 309
- 4 Boedkelheide V, Mondt J L. *Tetrahedron Lett.* 1970, **11**; 1203
Mukaiyama T, Takahashi K. *Tetrahedron Lett.* 1968, **9**; 5907
- 5 Boustany K S, Sulttivan A B. *Tetrahedron Lett.* 1970, **11**; 3547; 3551
Furukawa M. *Synthesis*. 1975, 165
- 6 Suzuki H, Kawato S, Nasu A. *Bull. Chem. Soc. Japan*. 1992, **65**; 626
- 7 Puioi M D, Guillaumet G. *Synth. Commun.* 1992, **22**; 1231

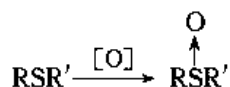
(余明新)

第 16 章 亚砷和砷

16.1 亚砷

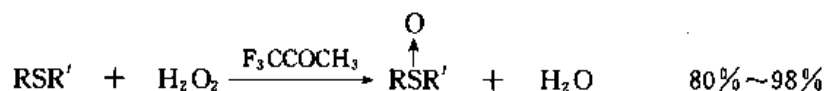
亚砷作为一类重要的有机合成中间体,已获得普遍的重视。有关亚砷的合成,新近亦有较多报道。硫醚的氧化是合成亚砷的常用方法(16.1.1法);亚磺酸酯与有机镁化合物作用是旋光活性亚砷的不对称合成法(16.1.2法);亚磺酰氯与重氮甲烷的烃化是合成 α -氯代亚砷的良好方法(16.1.3法);芳烃在超强酸体系中与二氧化硫的反应是合成对称芳基亚砷的较好方法(16.1.4);亚砷的烃化和酰化可以合成许多重要的多取代亚砷(16.1.5法)。

16.1.1 法 硫醚的氧化

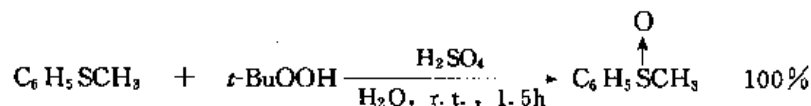


适当地控制反应条件,硫醚可被多种氧化剂氧化生成亚砷。常用的氧化剂有过氧化物^[1,2]、活性二氧化锰^[3]或锰酸钡^[4]、过碘酸^[5]、硝酸^[6]、硝酸铈铵^[7]及铁、铜、铋、银的硝酸盐^[8]、高价氯或溴的无机盐^[9]或酯^[10]、*N*-卤代丁二酰亚胺^[11]或*N*-羟基邻苯二磺酰亚胺^[12]、高价碘化物^[13,14]及分子态卤素^[15]和分子氧^[16]等。过氧化物中以过氧化氢的应用最为普遍,反应可被金属离子^[1]或三氟丙酮所催化^[17]。单过氧邻苯二甲酸镁(MMPP)是一种新型氧化试剂,控制不同的使用量可使硫醚选择性地氧化成亚砷^[18]或砷^[19]。用过碘酸盐氧化,若控制较低的反应温度,可使生成的亚砷不被砷所沾污,广泛用于脂肪族、脂环族及芳香族亚砷的合成,产率为65%~99%^[5]。

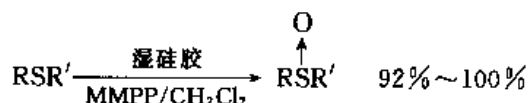
例一 在三氟丙酮催化下,硫醚在过氧化氢作用下高产率地生成亚砷^[17]。



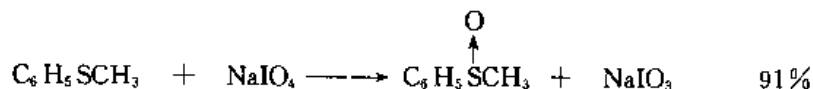
例二 叔丁基过氧化氢在硫酸水溶液中与硫醚反应生成亚砷,产率大于95%^[20]。



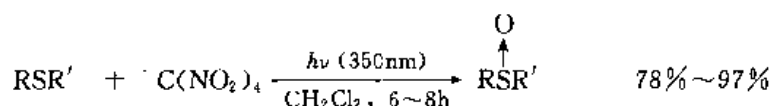
例三 以水合硅胶作支持剂,MMPP可将硫醚氧化为相应的亚砷,产率为92%~100%,硫醚分子中含有敏感的双键(如 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}=\text{O} \\ \diagdown \end{array}$ 或 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagdown \end{array}$ 等)则不发生 Baeyer-Villiger 氧化和环氧化反应^[21]。



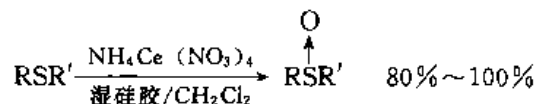
例四 将硫醚加到0℃的过碘酸钠水溶液中,即生成亚砷^[22]。



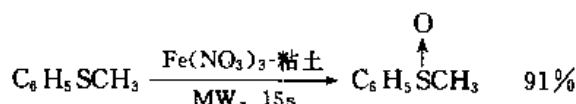
例五 在350nm紫外光催化下,硫醚可被四硝基甲烷氧化,得单一亚砷产物^[23]。



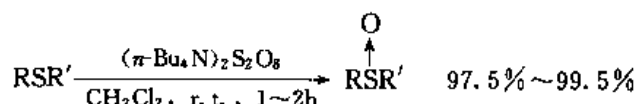
例六 在含水硅胶和二氯甲烷介质中以硝酸铈铵作氧化剂，适用于含多种官能团的硫醚制备亚砷^[24]，副产物因不溶于二氯甲烷而方便地除去。



例七 以粘土为热载体，将硝酸铁氧化剂饱和地吸附其上，进行微波加热，硫醚即被快速氧化成亚砷^[25]。

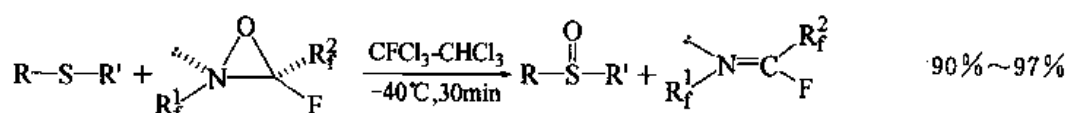


例八 过二硫酸四丁基铵在二氯甲烷中，于室温下高选择性地将硫醚氧化为亚砷，反应条件温和，反应时间短，产率好^[26]。



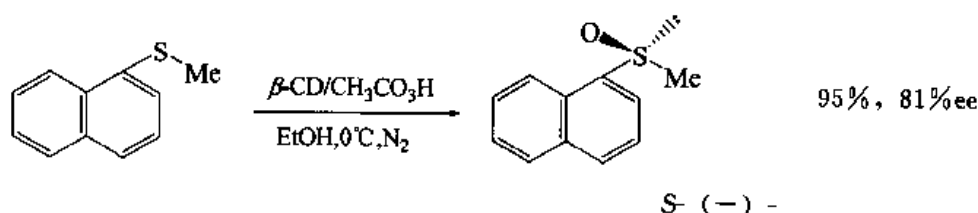
硫醚在二氯甲烷中于 -78°C 可被硫酰氯氧化成亚砷，产率大于90%^[27]。在少量湿硅胶存在下，硫醚与硫酰氯在室温下反应，几乎以定量产率生成亚砷^[28]。

全氟代顺-2, 3-二烷基氧杂氮杂环丙烷 $\text{R}_1^1\text{N}(\text{R}_1^2)\text{F}$ ($\text{R}_1^1 = n\text{-C}_4\text{F}_9$ 或 $n\text{-C}_6\text{F}_{13}$, $\text{R}_1^2 = n\text{-C}_3\text{F}_7$ 或 $n\text{-C}_5\text{F}_{11}$) 是一种新的中性氧化剂，控制不同的反应条件及氧化剂用量，可选择性地制备纯的亚砷和砷(见 16.2.1)。亚砷的产率可达90%~97%^[29]。



采用手性催化剂能使硫醚选择性地氧化成手性亚砷。例如，以旋光活性的酒石酸或 2, 2, 5, 5-四甲基-3, 4-己二醇与钛盐的复合物作手性催化剂，以过氧酸作氧化剂氧化硫醚，可得高至99%ee的手性亚砷^[30]。

例 在 β -环糊精(β -CD)存在下，以过氧乙酸氧化烷基芳基硫醚，可得手性亚砷^[31]。



以高价碘氧化芳硫醚，若在牛血清蛋白^[32]或反向胶束^[14]催化体系中进行，亦能得到具光学活性的芳基亚砷。

参 考 文 献

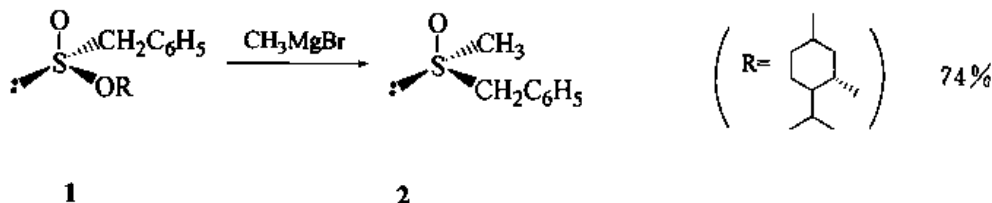
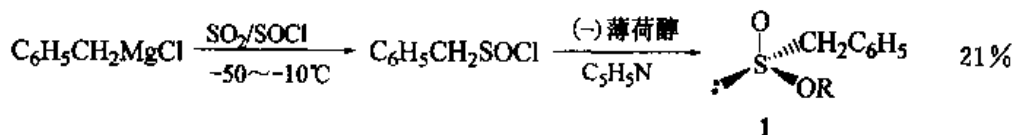
- 1 Peak D A, Walkins T I. *J. Chem. Soc.* 1950, 445
Parham W E, Bhovsac M D. *J. Org. Chem.* 1963, **28**: 2686
Doumaux A R et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, **91**: 3992
Bethell P, Park B K. *Synth. Commun.* 1993, **23**: 1507
Sviridova A V et al. *Zhur. Org. Khim.* 1971, **7**: 2480
- 2 Siegl W O, Johnson C R. *J. Org. Chem.* 1970, **35**: 3657
Baumstark A L, Vasquez P C. *ibid.* 1983, **48**: 65
Venier C G et al. *ibid.* 1982, **47**: 3773
- 3 Fatiadi A J. *Synthesis*. 1976, 157
Gabbi C et al. *Synth. Commun.* 1997, **27**: 2857
Firouzabadi H, Abbasi M. *ibid.* 1999, **29**: 1485
- 4 Firouzabadi H, Seddighi M. *ibid.* 1991, **21**: 211
- 5 Leonard N J, Johnson C R. *J. Org. Chem.* 1962, **27**: 282
Friedman P, Allen P, Jr. *ibid.* 1965, **30**: 780
Hartzell G E, Paige J N. *J. Am. Chem. Soc.* 1966, **88**: 2616
Young T E. *J. Org. Chem.* 1973, **38**: 1567
- 6 Bord Well F G, Bontan P J. *J. Am. Chem. Soc.* 1957, **79**: 717
Gasparrini F et al. *J. Org. Chem.* 1990, **55**: 1323
- 7 Ho T L, Wang C M. *Synthesis*. 1972, 561
- 8 Firouzabadi H et al. *Synth. Commun.* 1998, **28**: 1179
Firouzabadi H et al. *ibid.* 1998, **28**: 377
Mashraqui S H et al. *ibid.* 1998, **28**: 939
Kim Y H et al. *Synthesis*. 1993, 209
- 9 Siedlecka R, Skarzewski J. *ibid.* 1994, 401
Hirano M et al. *ibid.* 1997, 1161
Hirano M et al. *Synth. Commun.* 1996, **26**: 1875
Kageyama T, et al. *Synthesis* 1983, 815
- 10 Skattebol L et al. *J. Org. Chem.* 1967, **32**: 3111
- 11 Harville R, Reed S F, Jr. *ibid.* 1968, **33**: 3976
- 12 Barbero M et al. *J. Org. Chem.* 1996, **61**: 8762
- 13 Barbieri G et al. *J. Chem. Soc.* 1968, **C**: 659
Folson H E, Castrillón J. *Synth. Commun.* 1992, **22**: 1799
Yang R Y, Dai L X. *ibid.* 1994, **24**: 2229
Xia M, Chen Z C. *ibid.* 1997, **27**: 1315
- 14 Tohma H et al. *J. Org. Chem.* 1999, **64**: 3519
- 15 Fabretti A et al. *Synth. Commun.* 1994, **24**: 2393
Orito K et al. *Synthesis*. 1995, 1357
Ali M H, Bohnert G J. *ibid.* 1998, 1238
- 16 Aldea R, Alper H. *J. Org. Chem.* 1995, **60**: 8365
Song G et al. *Synth. Commun.* 1998, **28**: 2783
- 17 Lupattelli P et al. *ibid.* 1997, **27**: 441
- 18 Hirano M et al. *ibid.* 1995, **25**: 3125
- 19 Ali M H, Bohnert G J. *ibid.* 1998, **28**: 2983
- 20 Fringuelli F et al. *ibid.* 1993, **23**: 3157

- ### 16.1.2 法 亚磺酸酯与有机镁化合物的作用

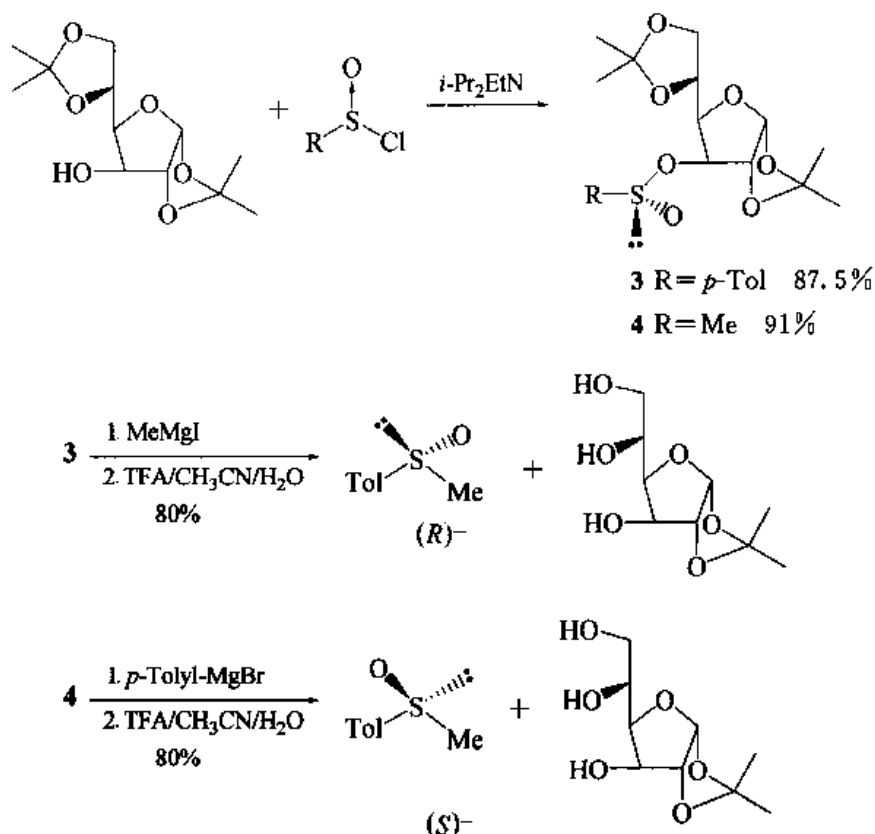
亚磺酸酯与有机镁反应可生成亚砷^[1]。若为光学活性的亚磺酸酯,则生成光学活性的亚砷^[4]。在反应过程中,硫原子的构型发生了逆转。

由于反应具有立体专一性，因此本法已成为合成旋光活性亚砷的有力工具，并通过亚磺酸酯和亚砷之间的这种构型关系，确定了许多亚砷的绝对构型^[2~4]。

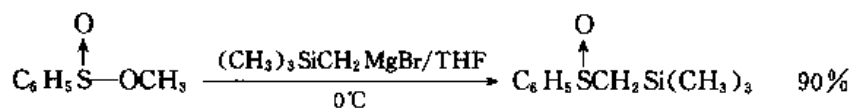
例一 将二氧化硫通入-50℃的氯化苄基镁的乙醚溶液中，升温至-10℃，再加入亚硫酰氯即生成苯甲烷亚磺酰氯。在吡啶催化下，苯甲烷亚磺酰氯于-78℃与（-）-薄荷醇反应，经重结晶提纯，可得右旋亚磺酸酯（1）。（1）与溴化甲基镁反应，生成构型逆转的右旋甲基苄基亚砷（2）^[2]。



例二 以二丙酮-D-葡萄糖分别与对甲苯亚磺酰氯和甲基亚磺酰氯醇解所得的酯(3)和(4), 分别与甲基碘化镁和对甲苯基溴化镁作用, 分别得到(R)-和(S)-甲基对甲苯基亚磺^[3]。



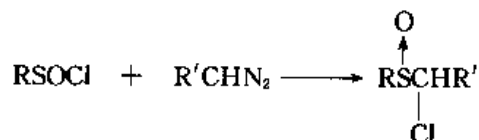
例三 利用此方法, 还可以将苯基亚磺酸甲酯转化成含硅、含锆的亚砷^[6]。



参 考 文 献

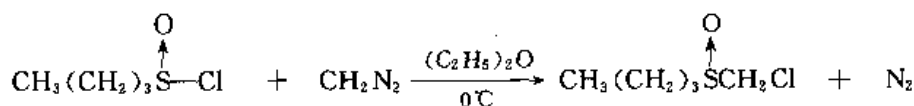
- 1 Stirling C J M. *J. Chem. Soc.* 1963, 5741
Andersen K K. *Tetrahedron Lett.* 1962, 93
Andersen K K. *J. Org. Chem.* 1964, **29**: 1953
Andersen K K et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1964, **86**: 5637
- 2 Axelrod M et al. *ibid.* 1968, **90**: 4835
Solladié G et al. *Synthesis* 1987, 173
- 3 Guerrero-de la Rosa V et al. *ibid.* 1995, 761
- 4 Kawecky R et al. *ibid.* 1996, 603
- 5 Brook A G, Andersen D G. *Can. J. Chem.* 1968, **46**: 2115

16.1.3 法 亚磺酰氯及亚磺酸酯的烃化

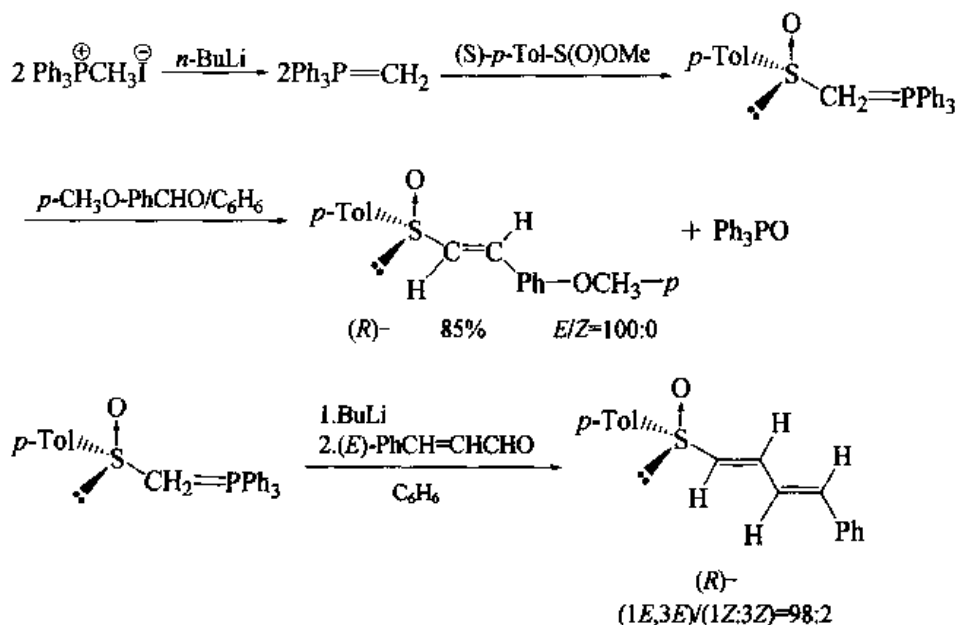


亚磺酰氯与重氮烷反应, 是合成 α -氯代亚砷的良好方法, 产率为 36%~99%^[1]。 α -氯代亚砷是有机合成的中间体^[2]。

例 过量的重氮甲烷滴入冷却的丁烷亚磺酰氯的乙醚溶液中, 即生成氯甲基丁基亚砷^[3]。



手性亚磺酸酯与磷叶立德反应, 生成 α -手性磺基取代的磷叶立德, 继而与醛进行 Wittig 反应, 可合成 *E* 型 α , β 不饱和手性亚磺。该反应无需分离中间体, 可按“一锅法”进行^[4]。

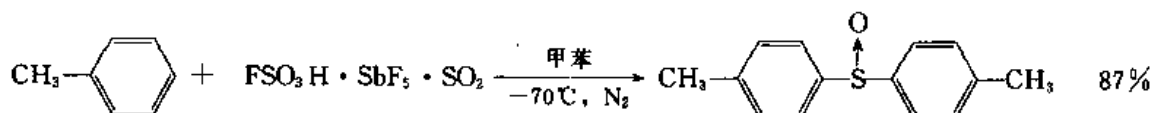


参 考 文 献

- 1 Senning A. *Acta Chem. Scand.* 1968, **22**: 3256
- 2 Cinquini M et al. *Chem. Commun.* 1972, 734
Tsuchihashi G, Ogura K. *Bull. Chem. Soc. Japan* 1972, **45**: 2023
- 3 Venier C G et al. *J. Org. Chem.* 1973, **38**: 17
- 4 Mikolajczyk M et al. *ibid.* 1998, **63**: 9716

16.1.4 法 芳烃的亚磺化

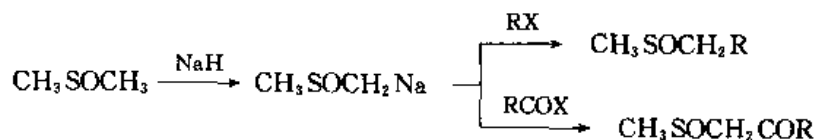
芳基化合物在氟磺酸、五氟化锑形成的超强酸体系中与二氧化硫发生亚磺化反应, 生成对称二芳基亚磺。控制芳烃与超强酸的比例及操作过程中的温度和试剂加入顺序, 可得到较高产率的亚磺^[1]。



参 考 文 献

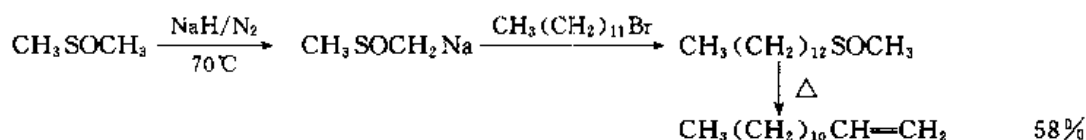
- 1 Laali K K, Nagvekar D S. *J. Org. Chem.* 1991, **56**: 1867

16.1.5 法 亚磺的烃化和酰化

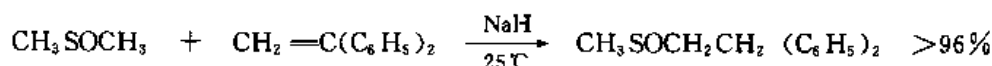


亚砷的 α -氢具有一定的酸性。它与强碱试剂如氢化钠、氨基钠、丁基锂反应，即可生成 α -碳负离子金属盐。它可与卤代烃进行烃化反应，生成 α -烃基亚砷^[1]；亦可与酯进行酰化反应，生成 β -羰基亚砷^[2]。

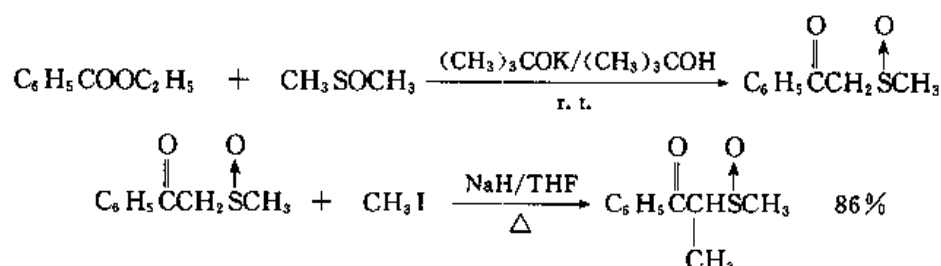
例一 二甲基亚砷在氮气下与氯化钠于 70℃ 反应，生成二甲基亚砷 α -钠盐，再与 1-溴十二烷反应，则生成甲基十三烷基亚砷。后者受热分解，可以合成末端烯烃^[1]。



例二 在强碱试剂存在下，与芳基共轭的烯烃，如苯乙烯、二苯乙烯，在室温即能与二甲基亚砷迅速反应，以几乎定量产率生成 α -烃基取代的亚砷^[3]。

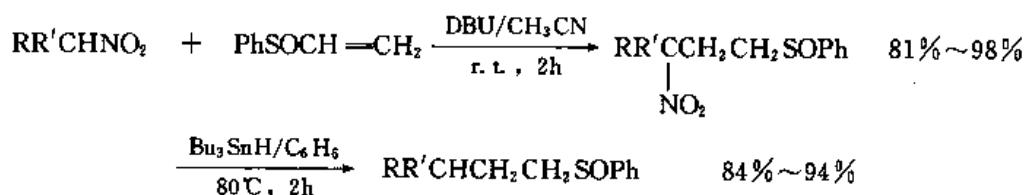


例三 在叔丁醇钾存在下，羧酸酯与二甲基亚砷在室温下反应，即以良好的产率 (87%~95%) 生成 β -羰基亚砷^[4]。由于 β -羰基亚砷含有活性亚甲基，因此它可进一步进行烃化反应^[5]。



α 、 β -不饱和亚砷的 β -位碳可受到亲核试剂的进攻，发生 Michael 加成反应，从而达到 β -烃化之目的^[6]。

例 在有机碱 1, 5-二氮杂二环 [5. 4. 0] 十一-5-烯 (DBU) 催化下， α 、 β -不饱和亚砷与活泼亚甲基化合物 (如硝基烷烃) 进行 Michael 加成反应，生成 β -烃基亚砷^[6]。



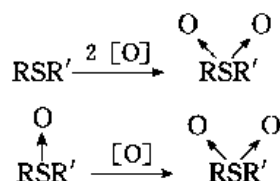
参 考 文 献

- 1 Brokton T J et al. *Australian J. Chem.* 1966, **19**: 521
Sjöberg K. *Tetrahedron Lett.* 1966, 6383
Entwistle I D, Jonstone R A W. *Chem. Commun.* 1965, 29
Lockard J P. *Synthesis* 1973, 485
- 2 Becker H D et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1963, **85**: 3410
Corey E J, Chaykovsky M. *ibid.* 1965, **87**: 1345
- 3 Walling C, Bollyky L. *J. Org. Chem.* 1964, **29**: 2699
- 4 Russell G A, Ochrymowycz L A. *ibid.* 1969, **34**: 3618
- 5 Russell G A, Mikol G J. *J. Am. Chem. Soc.* 1966, **88**: 5498
- 6 Ono N et al. *Tetrahedron Lett.* 1982, **23**: 2957

16.2 砜

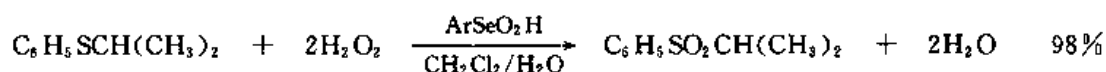
砜亦是有机合成的重要中间体。硫醚在温和的条件下可以氧化成亚砜，但硫醚或亚砜亦可进一步氧化成砜（16.2.1法）。亚磺酸盐与烃化试剂反应是合成砜的另一重要方法（16.2.2法）。芳烃的磺化可以合成芳磺酸，而芳磺酸进一步使芳烃磺化则生成砜（16.2.3法）。光学活性的磺酸酯与有机镁化合物反应，是合成光学活性砜的良好方法（16.2.4法）。砜的 α -氢亦具有一定的酸性，在碱性试剂存在下，它能发生烃化及酰化反应，可以合成多种类型的 α -取代砜（16.2.5法）。

16.2.1 法 硫醚及亚砜的氧化

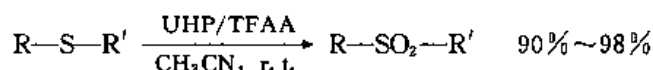


硫醚及亚砜可被多种氧化剂氧化成砜。常用的氧化试剂有过氧化物^[1,2]、高锰酸钾^[3]、三氧化铬^[4]、四氧化钨^[5]、次氯酸钠^[6]、硝酸^[7]、高碘酸^[8]等。一般而言，使用过氧化氢作氧化剂时，欲使硫醚能顺利氧化成砜，必须采用砷、钼、钛等金属化合物作催化剂^[9]，或采用乙酸^[10]、三氟乙酸^[11]、硫酸^[12]等作催化剂。

例一 在芳基硒酸催化下，硫醚的二氯甲烷溶液与30%的过氧化氢水溶液于室温反应，高产率地生成砜^[13]。

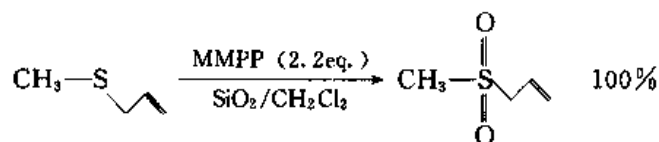


例二 在尿素-过氧化氢（UHP）/三氟乙酸酐（TFAA）体系中，烷基和芳基硫醚能温和而有效地转化为砜^[14]。

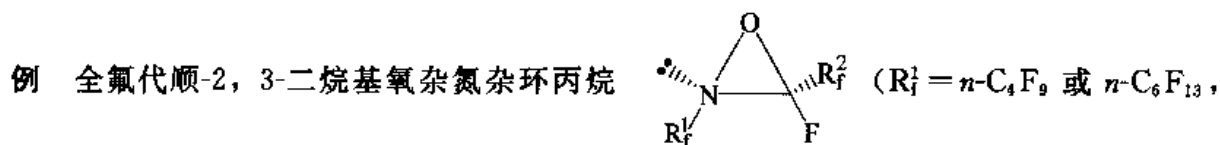


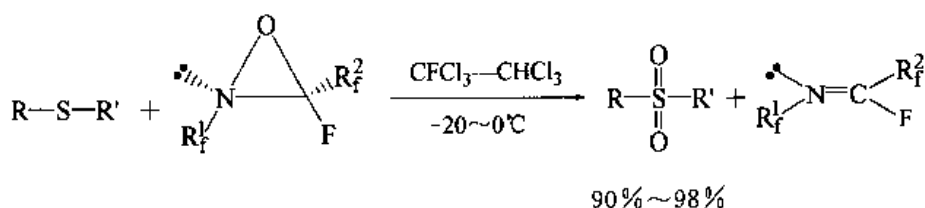
单过氧邻苯二甲酸镁（MMPP）^[15]和间氯过氧苯甲酸（*m*-CPBA）^[8]是一类新型的过氧化物氧化剂，常用于硫醚选择性地氧化成亚砜或砜。

例 MMPP在二氯甲烷中选择性地氧化硫醚成砜，产率大于90%^[15]，分子中所含的其他官能团亦不受影响。

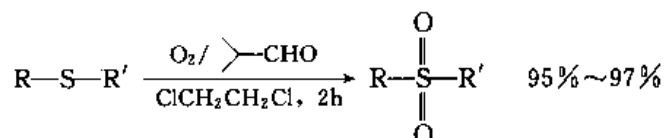


过硼酸钠 $[\text{NaBO}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O} (n=1 \sim 4)]$ ^[16]、硝基四氟化硼 (NO_2BF_4) ^[17]及全氟代顺-2,3-二烷基氧杂氮杂环丙烷^[18]等均是合成砜的有效氧化试剂。

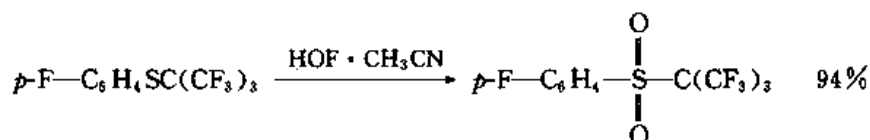




分子氧-醛复合氧化体系可将硫醚氧化成砜，其中以异丁醛和环己基甲醛与分子氧组成的氧化体系反应效果最佳。此方法操作简便，反应条件温和，产率高且无污染^[19]。



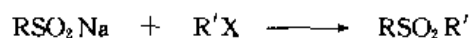
对于一些缺电性的硫醚，HOF·CH₃CN是一种有效的氧化剂，过量4~5倍的氧化剂可使硫醚在室温下快速（20min内）、高产率地生成砜^[20]，但由于试剂具有强氧化性和强腐蚀性，因此对操作条件及反应容器的要求较高。



参 考 文 献

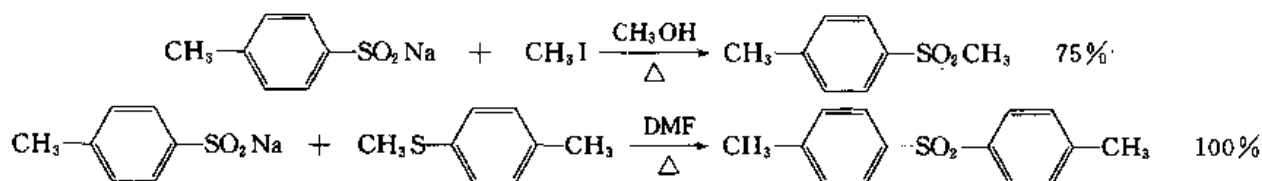
- 1 Schultz H S et al. *J. Org. Chem.* 1963, **28**: 1140
Page P C B, Graham A E. *Synth. Commun.* 1993, **23**: 1507
- 2 Jones D N, Green M J. *J. Chem. Soc.* 1967, C: 532
Paquette L A. *J. Am. Chem. Soc.* 1964, **86**: 4383
Lorin C, Pollin P. *Synthesis* 1998, 1506
- 3 Johnson D A et al. *J. Org. Chem.* 1963, **28**: 1927
Gokel G W et al. *ibid.* 1980, **45**: 3634
Aitken R A et al. *Synthesis* 1997, 787
- 4 Yagupolskii L M, Marenets M S. *Zhur. Obshchei Khim.* 1959, **29**: 278; CA. 1959, **53**: 21765
- 5 Djerassi C, Engle R R. *J. Am. Chem. Soc.* 1953, **75**: 3838
- 6 Wittenburg E. *J. Prakt. Chem.* 1966, **33**: 165
- 7 Goheen D W, Bennett C F. *J. Org. Chem.* 1961, **26**: 1331
- 8 Rodriguez C M et al. *Tetrahedron* 1992, **48**: 3571
- 9 Kuhn L. *Angew. Chem.* 1966, **78**: 937
Amaral M J S. *J. Chem. Soc.* 1969, C: 2495
- 10 Clingman A L, Richtmyer N. K. *J. Org. Chem.* 1964, **29**: 1782
Yamamoto I et al. *Synthesis* 1985, 676
- 11 Venier C G et al. *J. Org. Chem.* 1982, **47**: 3773
- 12 Novitskaya N N et al. *Neftekhimiya*. 1968, **8**: 770; CA. 1969, **70**: 46756
- 13 Reich H J et al. *Synthesis* 1978, 299
- 14 Balicki R. *Synth. Commun.* 1999, **29**: 2235
- 15 Ali M H, Bohnert G J. *ibid.* 1998, **28**: 2983
- 16 McKillop A, Turbin J A. *Tetrahedron Lett.* 1983, **24**: 1505
- 17 Olah G A, Gupta B C B. *J. Org. Chem.* 1983, **48**: 3585
- 18 DesMarteau D D et al. *ibid.* 1994, **59**: 2762

16.2.2 法 亚磺酸盐的烃化

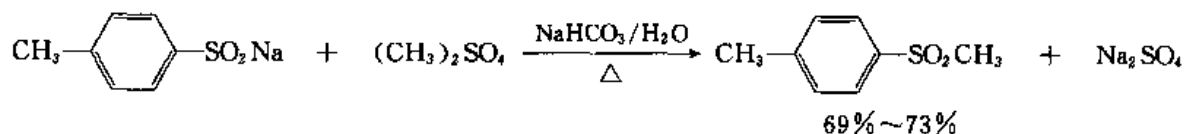


亚磺酸盐与伯、仲卤代烷^[1]或磺酸酯^[2]反应,是合成砜的另一重要方法。活性芳卤^[3]亦可顺利反应。若芳基亚磺酸盐的芳核上带有硝基、氰基、乙酰氨基等吸电子取代基时,反应更为有利。常用的亚磺酸盐为碱金属盐和银盐。利用相转移催化剂使亚磺酸钠与卤代烃反应,可制得较高产率的砜^[4,5]。

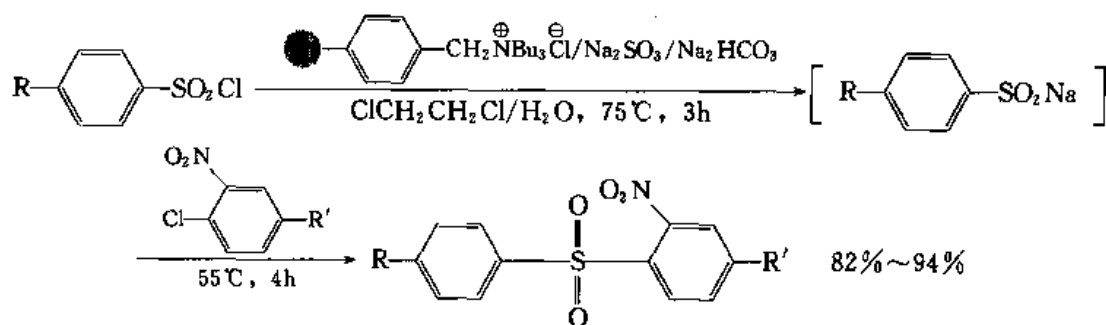
例一 对甲基苯亚磺酸钠与碘甲烷在甲醇中反应,生成甲基对甲苯基砜;它亦可与甲基芳基硫醚在二甲基甲酰胺中反应,生成二芳基砜^[6]。



例二 将对甲基苯亚磺酸钠与硫酸二甲酯、碳酸氢钠及适量的水混合,搅拌回流,即生成甲基芳基砜^[2]。



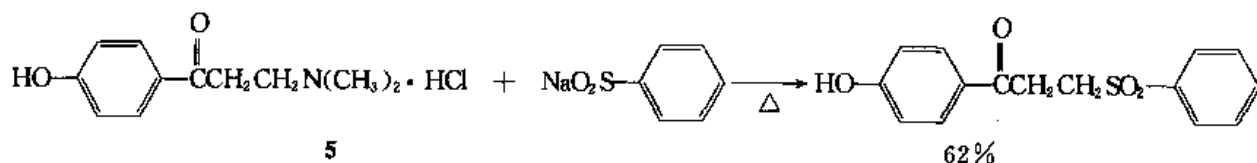
例三 在季铵盐高聚物催化剂存在下,芳磺酰氯先与亚硫酸钠-碳酸氢钠溶液反应,生成亚磺酸钠盐,再与带有强吸电子基的芳卤发生芳环上的亲核取代反应,生成不对称二芳基砜,反应无需分离中间体,产率达为82%~94%^[5]。



连二亚硫酸钠与活性卤代烃于二甲基甲酰胺中共热,亦可生成对称砜^[7]。

α 、 β -不饱和酯、醛、酮、酸、腈等均可与亚磺酸盐发生 Michael 加成反应生成砜^[8]。Mannich 碱亦可代替 α 、 β -不饱和酮与亚磺酸盐反应^[9]。

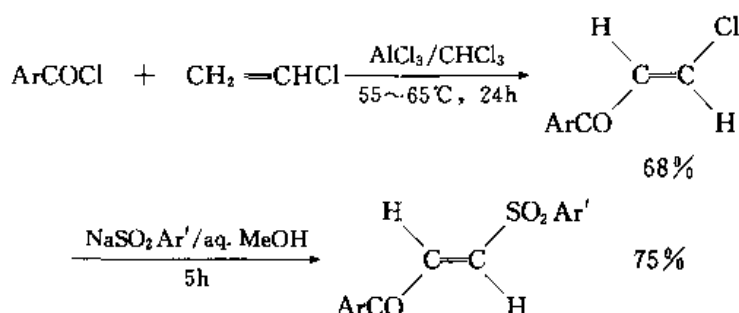
例 Mannich 碱盐酸盐 (5) 与苯亚磺酸钠共热,可合成 γ -羰基砜^[9]。



亚磺酸盐与环氧乙烷进行亲核开环反应可生成 β -羟基砜,产率为23%~83%^[10]。

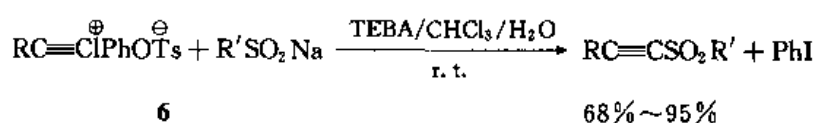
烯烃与二氧化硫及氢气在二价钨或二价铂的复合催化下,生成的亚磺酸中间体亦可与 α 、 β -不饱和醛或酮发生 Michael 加成,生成 γ -羰基砜^[11]。

在 Lewis 酸催化下, 酰氯及烯氯形成的傅氏酰基化产物与亚磺酸盐反应, 可得不饱和羰基砜。若以磺酰氯代替酰氯, 则可得不饱和二砜化合物^[12]。

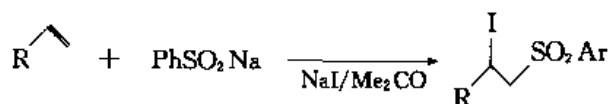


端炔的高价碘化物与亚磺酸钠的反应是制备炔基砜的新方法^[13,14]。

例一 炔基高碘化合物 (6) 在四乙基溴化铵 (TEBA) 催化下与亚磺酸钠反应, 生成炔基砜, 产率 68%~95%^[13]。



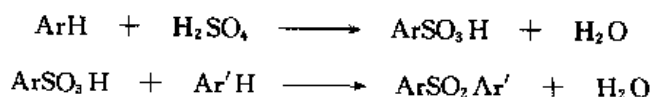
例二 端烯烃与苯基亚磺酸钠在碘化钠-丙酮存在下避光反应, 生成反马氏加成的砜, 但产率不超过 50%^[15]。



参 考 文 献

- 1 Linberg B. *Acta Chem. Scand.* 1963, **17**, 393
Gipstain E et al. *J. Org. Chem.* 1980, **45**, 1486
- 2 Field L, Clark R D. *Org. Syn.* 1963, Coll. Vol. **4**, 674
- 3 Stirling C J M. *J. Chem. Soc.* 1964, 5857
- 4 Vennstra G E, Zwaneburg B. *Synthesis* 1975, 519
- 5 Srinivasan K V et al. *ibid.* 1992, 825
- 6 Smeck J, Fowler J. S. *J. Org. Chem.* 1968, **33**, 3422
- 7 Wellisch E et al. *J. Polymer Sci.* 1964, **132**, 35
- 8 Kalnins M V, Miller B. *Chem. & Ind.* 1966, 555
- 9 Messinger P. *Arch. Pharm.* 1973, **306**, 603; *CA.* 1973, **79**, 136695
- 10 Still I W J, Ablenes F J. *Synth. Commun.* 1982, **12**, 1103
- 11 Keim W et al. *J. Org. Chem.* 1997, **62**, 422
- 12 Reddy D B et al. *Synthesis* 1999, 491
- 13 Liu Z D, Chen Z C. *Synth. Commun.* 1992, **22**, 1997
- 14 Tykwinski R R et al. *J. Org. Chem.* 1993, **58**, 5235
- 15 Harwood L M et al. *Tetrahedron* 1980, **36**, 2483

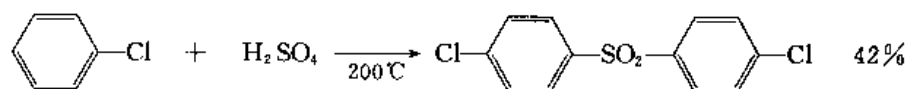
16.2.3 法 芳烃的磺化



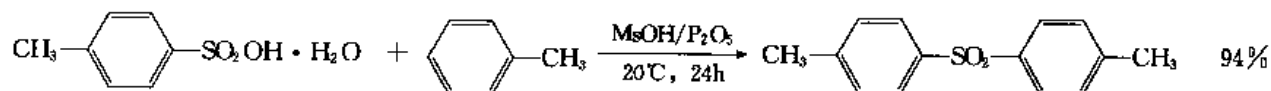
芳烃磺化首先生成磺酸, 磺酸继续与芳烃反应, 则生成砜。芳烃与磺酸的反应要比与硫

酸的反应慢得多。因此, 苯与苯磺酸反应时, 必须不断分去所生成的水, 才能以良好的产率(80%)生成二苯砜^[1]。

例 氯苯与浓硫酸于 200℃ 反应 24h, 则生成二芳基砜^[2]。

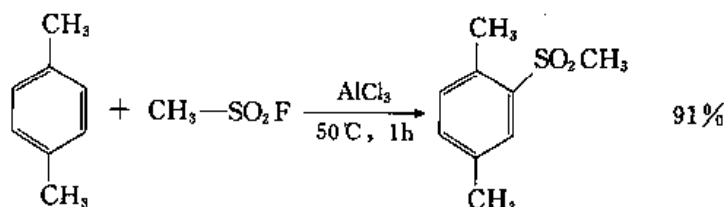


芳磺酸在酸性催化剂如甲基磺酸^[3]或多聚磷酸 (PPA)^[4]和脱水剂五氧化二磷的同时存在下, 亦可与芳烃反应生成二苯基砜。若芳烃含有吸电子基则使反应钝化^[3]。

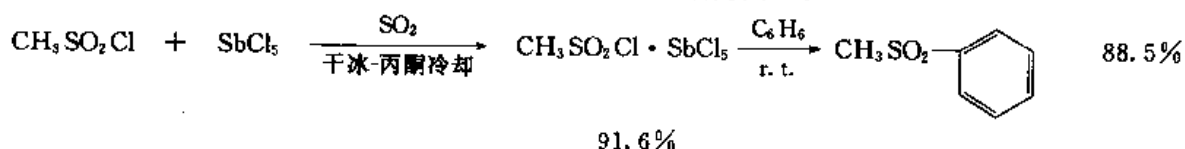


在 Lewis 酸催化下, 芳烃与苯磺酰卤可进行 Friedel-Crafts 反应, 生成砜^[5]。三氯化铝是常用的催化剂, 但五氯化锑^[6]或三(三氟甲基磺酸)铋^[7]对此反应更为有效, 能使反应在室温下进行, 产率较好。

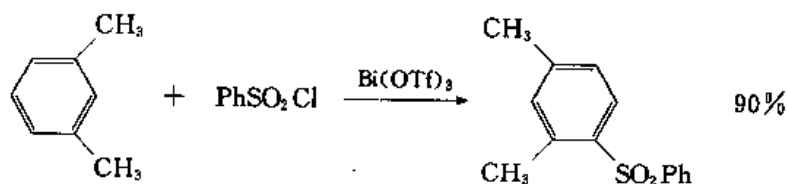
例一 在三氯化铝催化下, 对二甲苯与甲磺酰氟在 50℃ 发生 Friedel-Crafts 反应, 生成芳基砜^[5]。



例二 在干冰-丙酮冷却下, 使五氯化锑与甲磺酰氯在二氧化硫中反应, 首先生成五氯化锑-甲磺酰氯络合物, 再在室温下与芳烃反应生成砜^[6]。

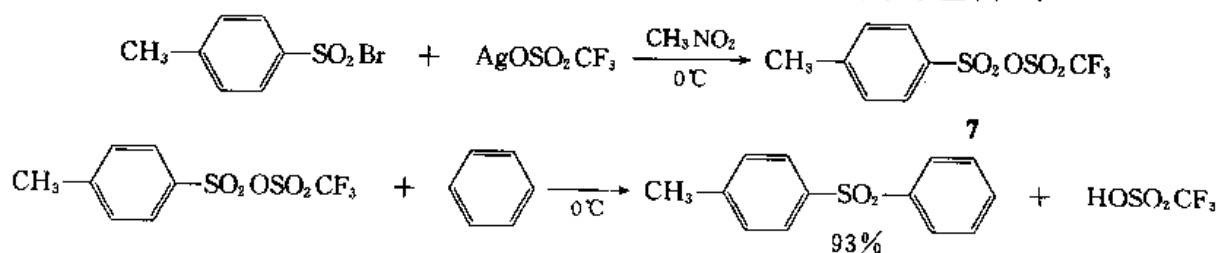


例三 间二甲苯与苯磺酰氯在三(三氟甲基磺酸)铋的催化下与芳烃反应, 以 90% 的产率生成砜^[7]。



磺酸酐是比磺酰氯更好的磺化剂。例如在三氯化铝存在下, 苯与甲磺酸酐 $(\text{CH}_3\text{SO}_2)_2\text{O}$ 反应, 以 77% 产率生成甲基苯基砜; 而用甲磺酰氯时产率只有 2%^[8]。磺酸酐既可由磺酸与五氧化二磷反应^[8]制得, 亦可由磺酸银与磺酰溴反应^[9]制得。

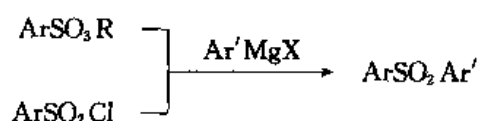
例 将对甲苯磺酰溴的硝基甲烷溶液于 0℃ 滴加到三氟甲烷磺酸银的硝基甲烷溶液中, 首先生成磺酸酐 (7), 再与苯进行磺化, 可高产率地生成苯基对甲苯基砜^[9]。



参 考 文 献

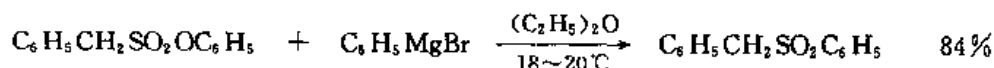
- 1 Olah G A. Friedel-Crafts and Related Reactions. 1963, Vol. 3, 1319
- 2 Heyman H, Fieser L F. *J. Am. Chem. Soc.* 1945, **67**: 1982
- 3 Ueda M et al. *Synthesis* 1984, 323
- 4 Sipe H J et al. *ibid.* 1984, 283
- 5 Hyatt J A, White A W. *ibid.* 1984, 214
- 6 Olah G A, Lin H C. *ibid.* 1974, 342
- 7 Répichet S et al. *J. Org. Chem.* 1999, **64**: 6479
- 8 Field L, Settlege P H. *J. Am. Chem. Soc.* 1954, **76**: 1222
- 9 Effenberger F, Huthmacher K. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1974, **13**: 409

16.2.4 法 磺酸酯与有机金属化合物作用

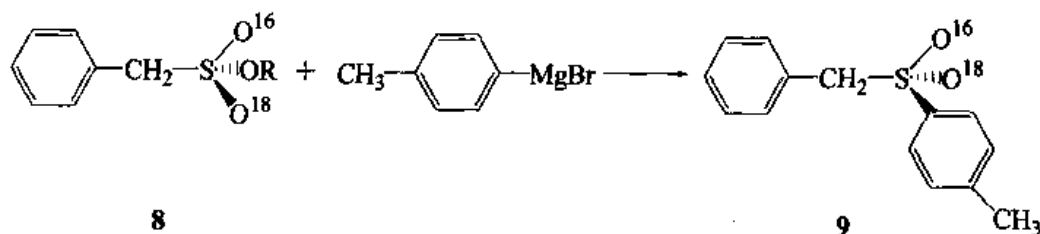


磺酸酯或磺酰氯与有机镁试剂反应，可以合成砜^[1]。

例一 苯甲烷磺酸苯酯与溴化苯基镁于室温反应，即可生成苯基苄基砜^[2]。

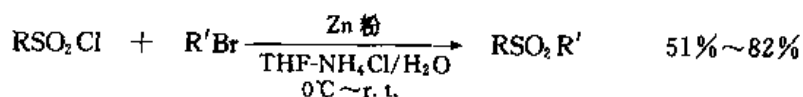


例二 若用旋光活性的磺酸酯 (8) 与有机镁试剂反应，可生成旋光活性的砜 (9)。虽然产率仅有 15%，但在立体化学上却具有重要意义。此反应首次阐明了四共价键的六价硫原子上的亲核取代反应的立体化学^[3]。

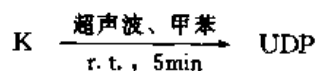


其他有机金属试剂亦能有效地与磺酰卤进行偶合反应^[4,5]。

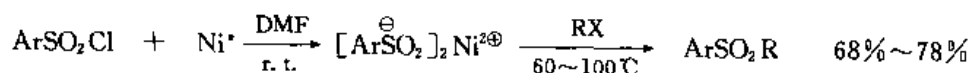
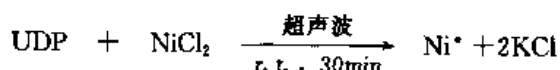
例一 在水介质中，在锌粉存在下磺酰卤即可与烷基卤化物反应生成砜，并不需首先制备有机锌化合物^[4]。



例二 活性镍在芳磺酰氯与卤代烃的偶合中，作为一种电子供给体使芳磺酰基转化为负离子，从而与卤代烃发生 $\text{S}_\text{N}2$ 反应^[6]。



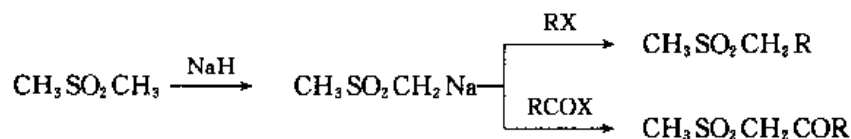
(UDP: 超声波粉碎的 K)



参 考 文 献

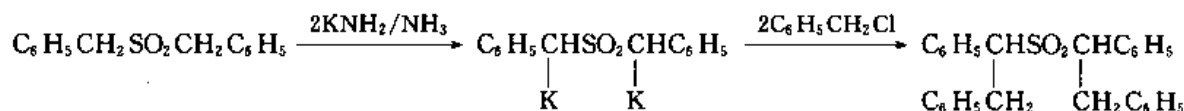
- 1 Gilman H et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1925, **47**: 2047
Shirota Y et al. *Tetrahedron. Lett.* 1967, 639
Shirota Y et al. *Bull. Chem. Soc. Japan* 1966, **39**: 405
- 2 Shirota Y et al. *Tetrahedron Lett.* 1967, 3299
- 3 Sabol M A, Andersen K K. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, **91**: 3603
- 4 Sun X H et al. *Synth. Commun.* 1998, **28**: 1785
- 5 Li H B et al. *ibid.* 1998, **28**: 409

16.2.5 法 砜的烃化及酰化

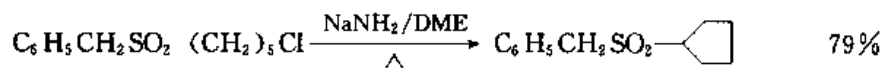


砜与亚砜类似，它的 α -氢亦具有一定的酸性。因此，砜与强碱作用亦能形成 α -碳负离子，进一步发生烃化和酰化反应，可合成 α -取代砜^[1]。

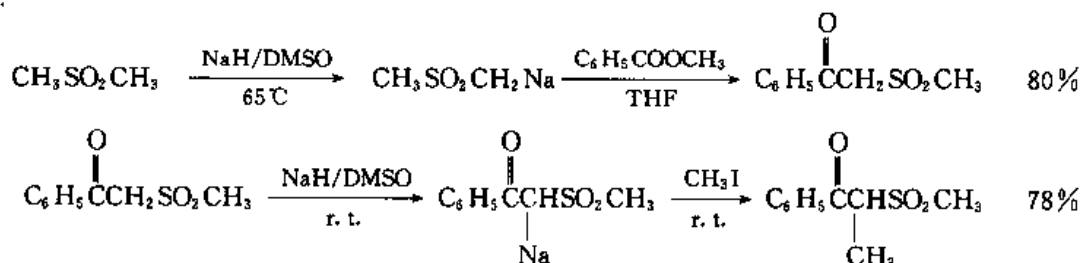
例一 二苄基砜在液氨中与 2mol 氨基钾反应，生成双钾盐，继而与 2mol 苄氯进行烃化反应^[2]。



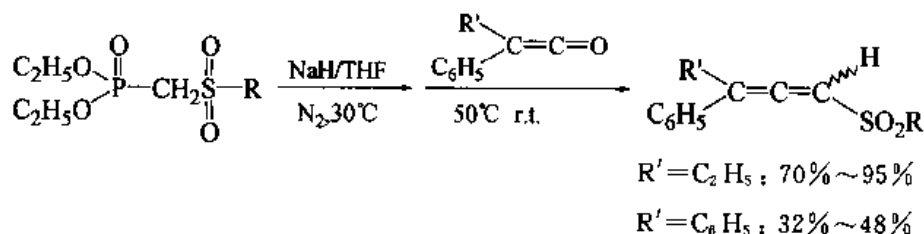
例二 ω -氯砜与过量氨基钠在乙二醇二甲醚（DME）中加热回流，可发生分子内的烃化反应，生成环烷基砜^[3]。



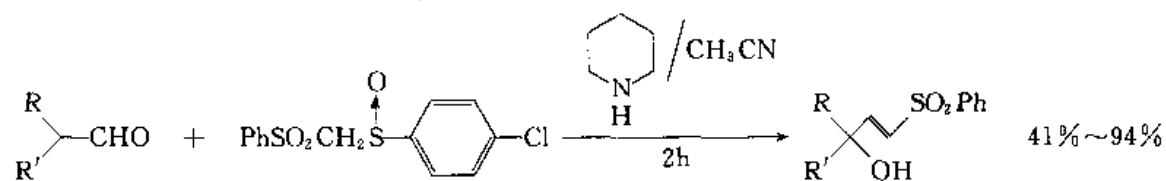
例三 二甲基砜与氢化钠在二甲基亚砜中于 65℃ 反应，继而加入羧酸酯的四氢呋喃溶液，再于 65℃ 反应，即以 71%~83% 产率生成 β -羰基砜。 β -羰基砜具有活性的亚甲基，因此，可以进一步进行烃化反应，生成 α -取代的 β -羰基砜^[4]。 β -羰基砜与 β -羰基亚砜类似，亦是有机合成的重要中间体。



例四 烯酮与 α -磷酸酯基砜发生 Wittig-Horner 反应，可直接合成丙二烯基砜^[5]，烷基芳基烯酮的活性要高于二芳基烯酮。



例五 在六氢吡啶-乙腈溶液中, [(4-氯苯基)亚磺基] (苯基磺基) 甲烷与醛进行亲核加成、重排缩合, 可得 γ -羟基- α, β -不饱和磺^[6]。



参 考 文 献

- 1 Johnson A W. *Ylide Chemistry*, 1966, Chap. 9
- 2 Hauser C R, Harris T M. *J. Am. Chem. Soc.* 1957, **79**: 6342
- 3 Truce W E et al. *J. Org. Chem.* 1968, **33**: 43
- 4 House H O, Larson J K. *ibid.* 1968, **33**: 61
- 5 Fillion H et al. *Synthesis* 1987, 708
- 6 Trost B M, Grese T A. *J. Org. Chem.* 1991, **56**: 3189

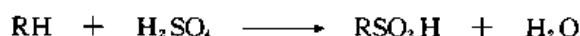
(陶 兰)

第 17 章 磺 酸

17.1 取代反应

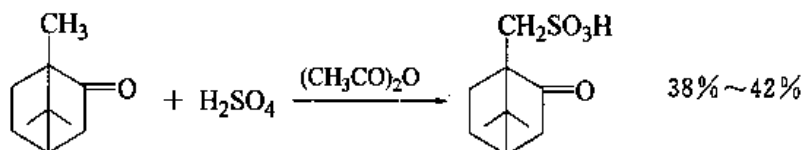
脂肪烃的磺化按游离基历程进行 (17.1.1 法)。芳烃的磺化则按亲电取代历程进行, 是合成芳香族磺酸的重要方法 (17.1.2 法)。卤代烃中的卤素亦可被磺酸基所取代, 但反应按亲核取代历程进行 (17.1.3 法)。

17.1.1 法 脂肪烃的磺化

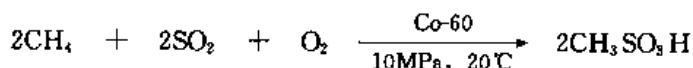


脂肪烃可被多种磺化剂磺化, 形成磺酸。常用的磺化剂有发烟硫酸、三氧化硫等。但由于烃分子中的各种 C—H 均可发生磺化, 因此生成混合磺酸, 故不宜合成纯的单一的磺酸。由于脂肪烃的磺化按游离基历程进行, 因此, 过氧化物、臭氧和光均可催化该反应。许多专利报道了烷烃与二氧化硫及氧进行催化磺化反应, 合成磺酸^[1]。

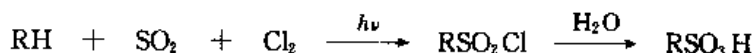
例一 将乙酰酐滴入到冰浴冷却的浓硫酸中, 并控制温度不大于 20℃, 然后加入樟脑, 室温下继续反应, 则生成樟脑-10-磺酸^[2]。



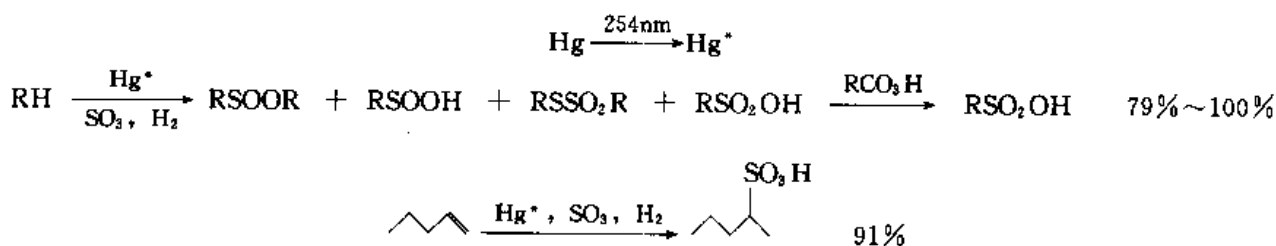
例二 在 Co-60 照射下, 甲烷与二氧化硫及氧气于 10MPa 及 20℃ 下反应, 以 97% 的转化率生成甲烷磺酸^[3]。



例三 在光催化下, 烷烃亦可与二氧化硫及氯反应, 高产率地生成磺酰氯, 继而水解成磺酸^[4]。

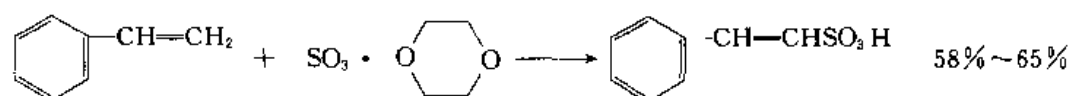


例四 在 254nm 光敏化的汞催化下, 脂肪烃与三氧化硫在氢气流中反应, 生成一系列亚磺酸衍生物, 继而在过氧酸氧化下生成高产率的磺酸^[10], 烯烃在类似的磺化条件下亦生成加成产物烷基磺酸^[10]。



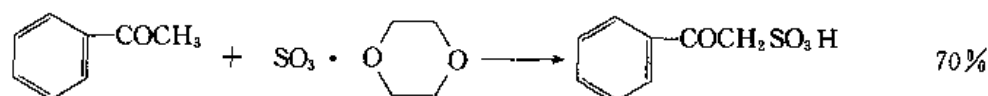
烯烃还可利用三氧化硫与 1,4-二氧杂环己烷形成的络合物进行磺化。环己烯与三氧化硫-1,4-二氧杂环己烷反应, 可得 1-环己烯-3-磺酸^[5]; 但如用浓硫酸在乙酸-乙酐中反应, 主要生成 2-羟基环己烷磺酸^[6]。

例 将 1, 4-二氧杂环己烷滴入到三氧化硫的二氯甲烷溶液中, 并使反应温度控制在 5℃ 以下, 首先生成三氧化硫与 1, 4-二氧杂环己烷的络合物, 继而滴入苯乙烯的二氯甲烷溶液, 加完后室温过夜, 再回流反应, 生成 β -苯乙烯磺酸^[7]。

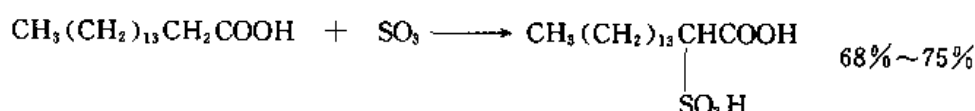


醛、酮亦可与三氧化硫与 1, 4-二氧杂环己烷形成的络合物反应, 生成醛- α -磺酸或酮- α -磺酸^[8]。具有 α -亚甲基的羧酸可直接与三氧化硫反应, 生成 α -磺基羧酸^[9]。

例一 三氧化硫-1, 4-二氧杂环己烷络合物与苯乙酮在室温下反应, 则生成苯乙酮- α -磺酸^[8]。



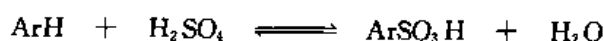
例二 将液态三氧化硫滴入到低于室温 5~10℃ 的软脂酸的四氯化碳溶液中, 加完后于 50~65℃ 反应, 则生成 α -磺基软脂酸^[8]。



参 考 文 献

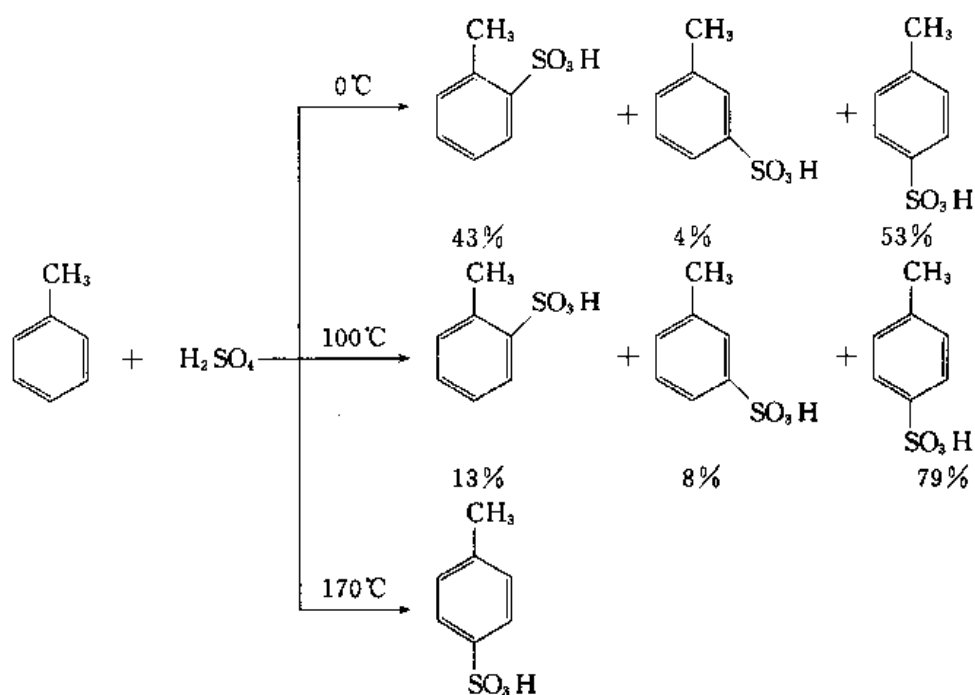
- 1 Hoechst A G F. Fr. 1536649. 1968; CA. 1970, **72**: 21314
Bost H W, Cook C F. US 3479398. 1969; CA. 1970, **72**: 21312
- 2 Bartlett P D, Knox L H. *Org. Syn.* 1973, Coll. Vol. **5**: 194
- 3 Hoechst A G F. Fr. 1483230. 1967; CA. 1968, **68**: 21532
- 4 Arthur L F et al. US 2228598. 1941; CA. 1941, **35**: 3011
- 5 Sperling R. *J. Chem. Soc.* 1949, 1925
- 6 Friese H. *Ber.* 1931, **64**: 2106
- 7 Rondeslvedt C S. Jr., Bordwell F G. *Org. Syn.* 1963, Coll. Vol. **4**: 846
- 8 Truce W E, Alfieri C C. *J. Am. Chem. Soc.* 1950, **72**: 2740
- 9 Well J K et al. *Org. Syn.* 1963, Coll. Vol. **4**: 862
- 10 Ferguson R R, Crabtree R H. *J. Org. Chem.*, 1991, **56**: 5503

17.1.2 法 芳烃的磺化

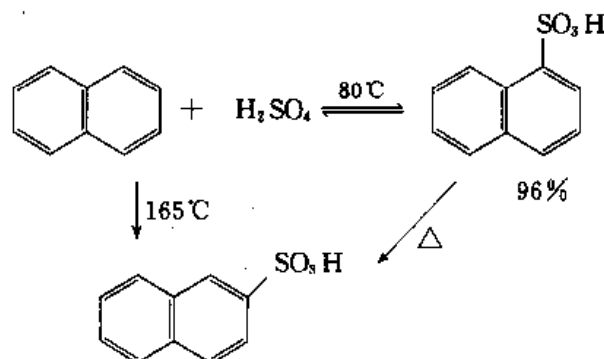


芳烃的磺化通常采用浓硫酸或含有 5%~20% 三氧化硫的发烟硫酸。磺化反应是一可逆反应, 欲得良好产率的磺酸, 必须使用过量的磺化剂或者不断移去生成的水。对于较难磺化的芳烃可采用三氟化硼、锰盐、汞盐、钨盐作催化剂。苯在室温下可用浓硫酸磺化生成苯磺酸^[1]; 而在 70~90℃ 磺化则生成间苯二磺酸, 产率为 90%^[2]; 间苯二磺酸钠在汞盐催化下与 15% 的发烟硫酸于 275℃ 反应, 则以 73% 产率生成 1, 3, 5-苯三磺酸^[3]。由于磺化反应是一可逆反应, 磺酸基位置随反应温度不同而改变^[4]。

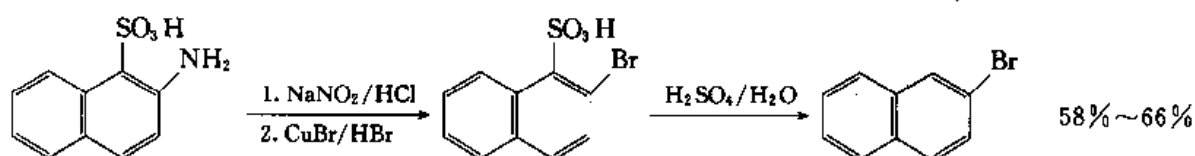
例一 甲苯的磺化与反应温度的关系^[5]。



例二 萘的磺化亦有类似情况。低温 (<80℃) 磺化, 主要生成 α -萘磺酸; 高温 (165℃) 磺化, 主要生成 β -萘磺酸。这是由于在低温反应时, 反应为动力学控制的, α -位磺化速度大于 β -位, 所以优先生成 α -萘磺酸。当高温反应时, 反应为热力学控制的, α -位磺化很快达到可逆, 而 β -位磺化达到可逆是很慢的, 几乎可以看成是不可逆过程, 因此, 高温反应优先生成 β -萘磺酸^[6]。

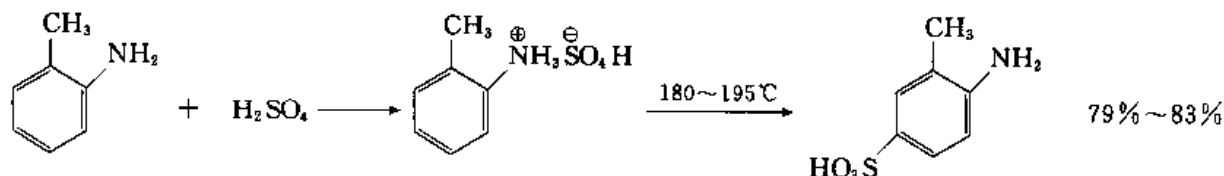


例三 磺化反应可逆性的一个重要应用是将磺酸基先临时占据芳核某特定位置, 然后再进行其他反应, 待反应完成后, 再在稀硫酸中加热, 以移去磺酸基。例如 β -溴代萘的合成^[7]。



芳香族化合物磺化时, 芳环上存在的羟基、烷氧基、羧基、卤素等取代基均无影响。芳胺与硫酸反应, 首先生成铵盐, 继而受热重排成对氨基苯磺酸^[8]。

例 邻氨基甲苯与硫酸反应生成的铵盐于 180~195℃ 受热重排, 生成 4-氨基-3-甲基苯磺酸^[8]。邻氨基甲苯若与发烟硫酸于 180℃ 反应, 可直接生成 4-氨基-3-甲基苯磺酸^[9]。



多数芳杂环化合物均能顺利磺化。例如二苯并呋喃与浓硫酸共热 1h, 即以 75% 的产率生成二苯并呋喃-2-磺酸^[10]。也有一些芳杂环化合物较难磺化。例如吡啶与浓硫酸于 390℃ 反应, 才以 13% 的产率生成吡啶-3-磺酸。但在汞盐催化下, 反应的产率可提高到 70%^[11]。

参 考 文 献

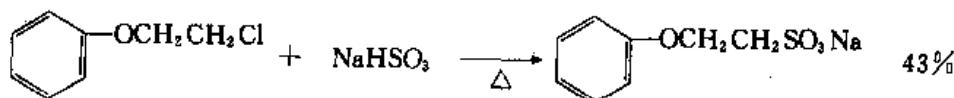
- 1 Tanasescu I, Macarovici M. *Bull. Soc. Chem. France* 1938, **5**: 1126
- 2 Fierz-David H E, Stamm G. *Helv. Chim. Acta* 1942, **25**: 3681
- 3 Suter C M, Harrington G A. *J. Am. Chem. Soc.* 1937, **59**: 2577
- 4 Gilbert E E, *Sulfonation and Related Reactions*, New York, 1965
- 5 Holleman A F, Caland P. *Ber.* 1911, **44**: 2504
Vollbracht L et al. *Rec. Trav. Chim.* 1961, **80**: 11
- 6 Euwes D C. *ibid.* 1909, **28**: 298
- 7 Wolf W C, Doukas H M. *J. Chem. Edu.* 1951, **28**: 472.
- 8 Allen C H F, Van Allan J A. *Org. Syn.* 1955, Coll. Vol. **3**: 824
- 9 Schultz M N, Lucas H J. *J. Am. Chem. Soc.* 1927, **49**: 299
- 10 Wendland R T et al. *ibid.* 1949, **71**: 1593
- 11 McElvain S M, Goese M A. *ibid.* 1943, **65**: 2233
Webb J L, Corwin A H. *ibid.* 1944, **66**: 1456
Evans R F et al. *Org. Syn.* 1973, Coll. Vol. **5**: 977

17.1.3 法 卤代烃与亚硫酸钠作用 (Strecker 反应)

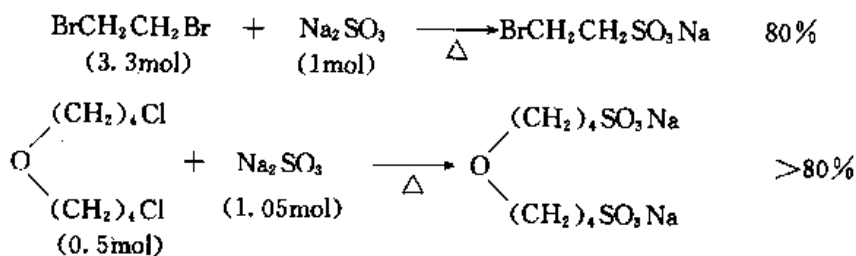


许多卤化物特别是活泼的卤化物, 与亚硫酸钠反应, 生成磺酸钠。伯卤代烷反应时产率较高 (70%~90%), 仲卤代烷、叔卤代烷产率较低。溴代叔丁烷生成磺酸盐的产率只有 23%^[1]。一般操作是将卤代烃与亚硫酸钠水溶液共热即可^[2,3], 对于相对分子质量较大的卤代烃必须较高的反应温度, 在高压釜中进行^[4]。卤代烃分子中含有的氨基、烷氧基、羰基、羧基等均无影响。

例一 β -氯乙基苯基醚与饱和亚硫酸氢钠水溶液加热回流, 即生成 β -苯氧基乙烷磺酸^[3]。



例二 过量的 α, ω -二卤代物与亚硫酸钠水溶液反应可生成 ω -卤代磺酸^[4]。若用 α, ω -二卤代物与过量的亚硫酸钠水溶液反应, 则生成 α, ω -二磺酸^[5]。



参 考 文 献

- 1 Oliver J E, DeMilo A B. *Synthesis*. 1975, 321
Zuffanti S. *J. Am. Chem. Soc.* 1940, **62**: 1044

McElvain F M et al. *ibid.* 1945, **67**: 1578

2 Agami C et al. *Synth. Commun.* 1990, **20**: 3289

3 Beringer R M, Falk R A. *J. Am. Chem. Soc.* 1959, **81**: 2997

4 Beed R M, Tater H V. *ibid.* 1935, **57**: 571

5 Marvel C S, Sparberg M S. *Org. Syn.* 1943, Coll. Vol. **2**: 558

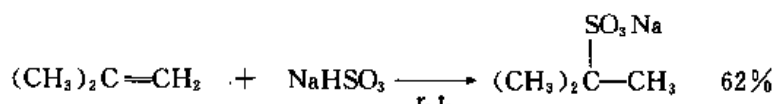
17.2 其他反应

17.2.1 法 烯烃与亚硫酸氢钠加成



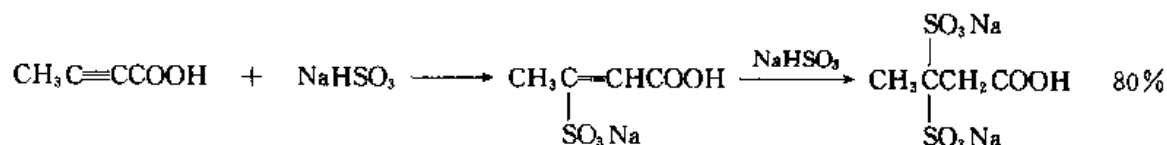
在氧或过氧化物存在下, 烯烃与亚硫酸氢钠可发生加成, 生成磺酸钠。反应按游离基历程进行, 加成方向是反马氏法则的, 通常磺酸钠的产率不高 (12%~62%)^[1]。炔烃亦可发生类似反应, 以良好产率生成二元磺酸^[2]。

例 在空气催化下, 异丁烯与亚硫酸氢钠水溶液于压力瓶内进行反应, 生成 2-甲基-2-丙烷磺酸钠^[3]。

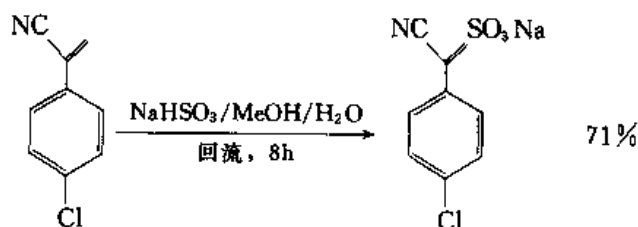


若碳碳双键连有吸电子取代基时, 则反应甚易进行, 高产率地生成加成产物。例如 α , β -不饱和羰基化合物、 α , β -不饱和腈、 α , β -不饱和酸、 α , β -不饱和硝基化合物均可与亚硫酸氢钠顺利加成^[2,4,5]。

例一 2-丁炔酸可与两分子亚硫酸氢钠加成, 生成 β , β -二磺酸钾丁酸^[2]。



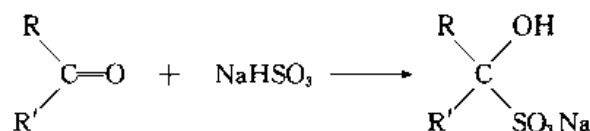
例二 α -对氯苯基丙烯腈与亚硫酸氢钠的甲醇-水溶液回流反应 8h, 生成 β -氰基磺酸钠^[5]。



参 考 文 献

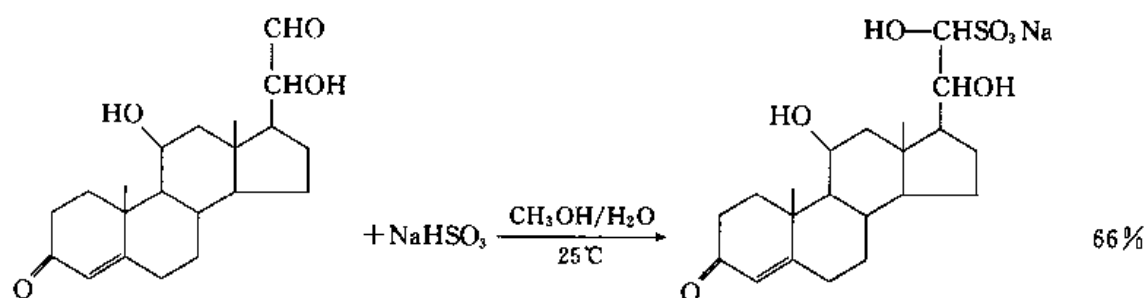
- 1 Lauer M W, Langka C M. *J. Am. Chem. Soc.* 1934, **56**: 1628
Johnson E E, Adams R T. US 3150169. 1964
- 2 Backer H J, Beute A E. *Rec. Trav. Chim.* 1935, **54**: 601, 621
- 3 Kharash M S et al. *J. Org. Chem.* 1938, **3**: 175
- 4 Heath R L, Piggot H A. *J. Chem. Soc.* 1947, 1481
- 5 Li C S et al. *Synthesis*. 1990, 244

17.2.2 法 醛、酮与亚硫酸氢钠加成

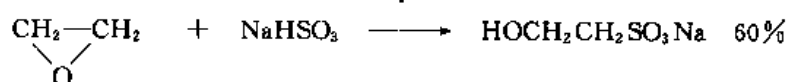


醛、脂肪族甲基酮及脂环酮均易与亚硫酸氢钠加成，生成 α -羟基磺酸。甲基酮的反应速度随羰基相连的烃基的体积增大而减小。许多酮酸酯如丙酮酸酯、乙酰乙酸乙酯等亦可与亚硫酸氢钠加成^[1]。

例一 醛与饱和亚硫酸氢钠水溶液反应，生成的 α -羟基磺酸钠常以结晶析出^[2]。



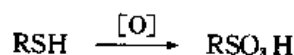
例二 环氧乙烷与亚硫酸氢钠加成是合成 β -羟基磺酸的良好方法^[3]。



参 考 文 献

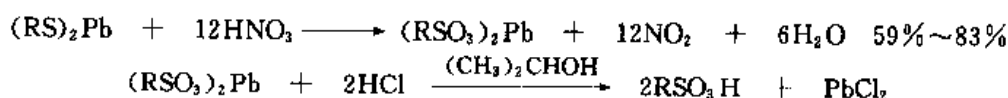
- 1 Suter C M. The Organic Chemistry of Sulfur. New York, 1945, 126
- 2 Taub D et al. J. Am. Chem. Soc. 1954, 76, 4094
- 3 Lauer W M, Hill A. *ibid.* 1936, 58, 1873

17.2.3 法 硫醇及其他含硫化合物的氧化

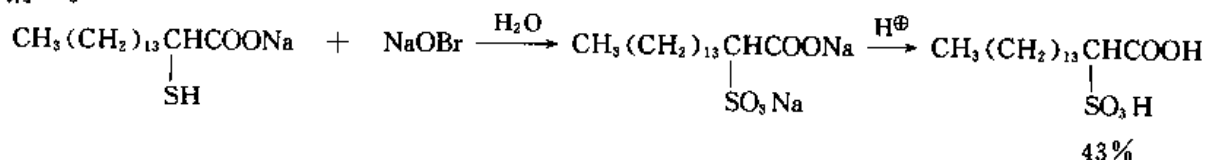


本段涉及的硫醇、硫醚、二硫化物等氧化的最终产物是磺酸。其中，硫醇是最易获得的原料，因此硫醇的氧化更具有合成价值。常用的氧化剂有浓硝酸^[1]、高锰酸钾^[2,3]、铬酸^[3]、溴水^[4]、过氧化氢^[5]等。脂肪族硫醇($\text{C}_2 \sim \text{C}_8$)均可用浓硝酸氧化成磺酸；但利用硫醇的金属盐与浓硫酸反应，生成磺酸的产率更好(59%~83%)^[6]。许多相对分子质量较大的硫醇或二硫化物可在丙酮或醋酸中被高锰酸钾氧化^[3]。过氧化氢是硫醇氧化的温和氧化剂，它可使反应在室温下进行^[5]。

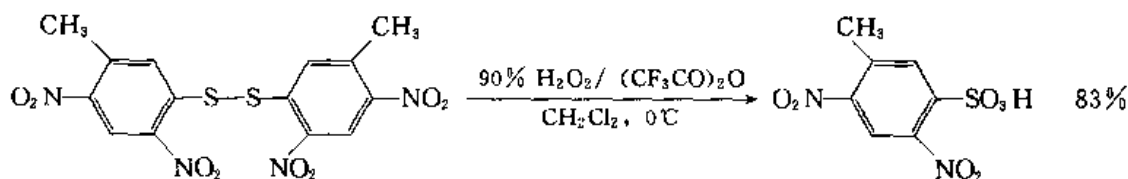
例一 硫醇($\text{C}_9 \sim \text{C}_{14}$)的铅盐与浓硝酸反应，生成磺酸铅。此盐在异丙醇中用干氯化氢处理，即得磺酸^[6]。



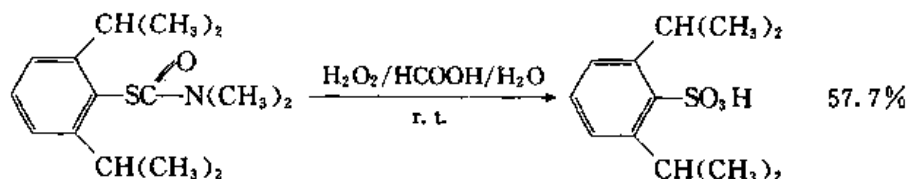
例二 将溴滴入到冷却的 α -巯基软脂酸钠、碳酸钠的水溶液中，即可生成 α -磺酸基软脂酸钠^[4]。



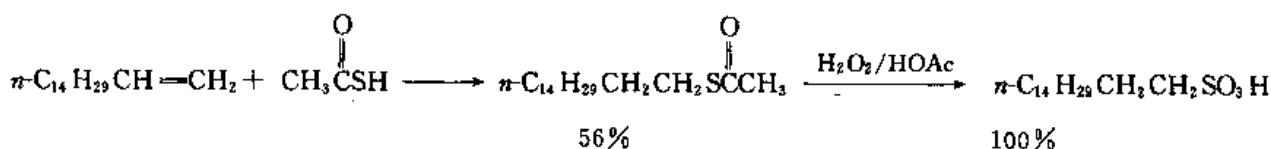
例三 活性芳卤易与二硫化钠反应，生成二芳基二硫化物。将此二硫化物的二氯甲烷溶液加到三氯乙酐及 90% 过氧化氢的冰冷溶液中，即生成用直接磺化法难以制得的芳磺酸^[7]。



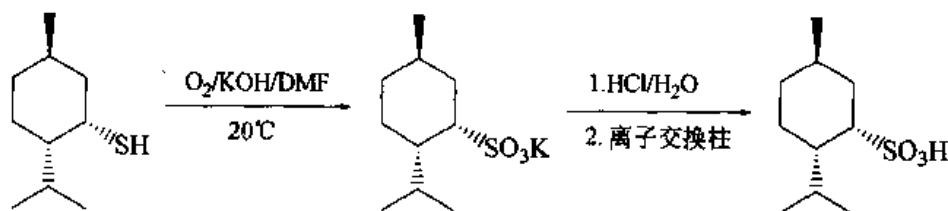
例四 N, N-二甲基硫代氨基甲酸芳酯在甲酸中与 30% 的过氧化氢水溶液反应，即以良好产率生成芳磺酸。由于 N, N-二甲基硫代氨基甲酸酯可由酚与 N, N-二甲基硫代氨基甲酰氯反应制得，因此，本法提供了由酚合成磺酸的有效方法^[8]。



例五 末端烯烃及环烯与硫代乙酸发生加成，生成乙酸硫醇酯。然后用过氧化氢-乙酸氧化，以 56%~91% 的产率生成磺酸^[9]。



例六 分子氧在 DMF 的碱性水溶液中将硫醇氧化为磺酸盐，经离子交换柱后亦可得磺酸^[10]。



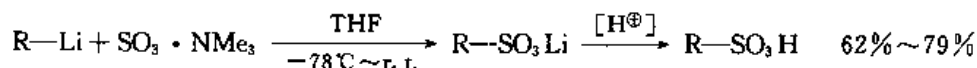
参 考 文 献

- 1 Murray R C. *J. Chem. Soc.* 1933, 739
Hamor G H, Fravraj N. *J. Pharm. Sci.* 1965, **54**, 1265
- 2 Scheinfeld I et al. *J. Org. Chem.* 1969, **34**, 2153
Haszeldine R N, et al. *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1973, 676
- 3 Collin G et al. *Chem. and Ind.* 1933, **52**, 272
- 4 Weil J K et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1952, **75**, 2526
Kricheldorf H R, Schultze J. *Synthesis* 1976, 739
- 5 Yamazaki A et al. *J. Org. Chem.* 1967, **32**, 3032
- 6 Noller C R, Gorden J J. *J. Am. Chem. Soc.* 1933, **55**, 1090
Vivian D L, Reid E E. *ibid.* 1935, **57**, 2559
- 7 Dennis W H, Jr., et al. *Synthesis* 1974, 295
- 8 Cooper J E, Paul J M. *J. Org. Chem.* 1970, **35**, 2046
- 9 Showell J S et al. *ibid.* 1962, **27**, 2853
- 10 Agami C et al. *Synth. Commun.* 1990, **20**, 3289

17.2.4 法 三氧化硫对有机金属化合物的插入反应

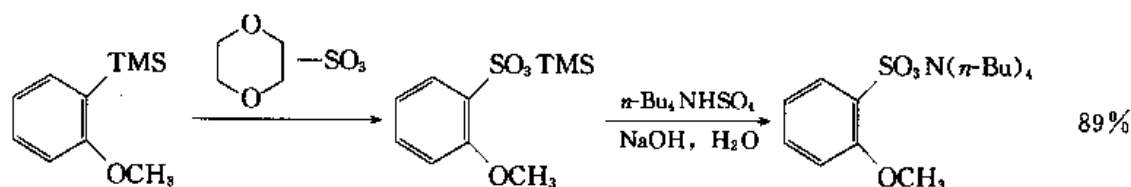
卤代烃与亚硫酸钠的反应只限于饱和脂肪族烷基卤，烯卤或芳卤则不能通过此途径制备磺酸。但三氧化硫对碳-金属键的插入反应，提供了由芳卤或烯卤制备磺酸的又一条途径。有机锂是较为典型的试剂^[1]。由于三氧化硫在操作中较为不便，而使用三氧化硫-吡啶或三氧化硫-三甲胺复合试剂能使反应在更为温和、便利的条件下进行。

例 以三氧化硫-三甲胺复合物为起始剂，在无水乙醚或四氢呋喃中与有机锂化合物反应，控制反应温度由 -78°C 到室温，得到磺酸盐，酸化后即得磺酸^[1]。



三氧化硫亦可对芳基三甲基硅烷的 C—Si 键进行插入。

例 三甲基硅基磺酰氯在室温下与 1,4-二氧杂环己烷作用生成三氧化硫-1,4-二氧杂环己烷复合物，它与 2-甲氧基苯基三甲基硅烷在室温下反应 1h，然后用正四丁基硫酸氢铵的碱溶液处理，即得相应的芳基磺酸四丁基铵，产率可达 89%。当芳环上连有吸电子基时，反应不能进行^[2]。



参 考 文 献

- 1 Smith K, Hou D. *J. Org. Chem.* 1996, **61**: 1530
- 2 Wuts P G M, Wilson K E. *Synthesis* 1998, 1593

(陶 兰)