

有 机 合 成

· 切断法探讨 ·

〔英〕 斯图尔特·沃伦 著

丁新腾 译

上海科学技术文献出版社

序

本书是为支持由我和 Jim Staunton 所筹划的有机合成讲座而编写的。这个讲座,我的习题解答式的教程^[1],以及目前这本更为详尽的教科书的宗旨都是为了帮助学生自行设计有机合成。

我要感谢曾经帮助我将原始想法演变成这本书的所有人们——我的同事们,尤其是 Jim Staunton 和 Ted McDonald, 1976 年至 1981 年期间的二年级学生和我的科研小组成员。我要特别感谢 Denis Marrian, 他通读并修改了底稿的许多改写本,提出了许多创造性建议,核对了所有文献。他的热心帮助广泛地促进了编写计划的持续向前进展。

斯图尔特·沃伦
1981 年于剑桥大学

目 录

导论	(1)
第一章 切断法	(3)
第二章 基本原理: 芳族化合物的合成法	(9)
第三章 战略 I: 次序先后问题	(21)
第四章 一基团 C—X 切断	(33)
第五章 战略 II: 化学选择性	(42)
第六章 二基团 C—X 切断	(50)
第七章 战略 III: 极性的颠倒, 环化反应, 战略小结	(62)
第八章 胺的合成	(72)
第九章 战略 IV: 保护基	(79)
第十章 一基团 C—O 切断 I: 醇	(88)
第十一章 综合性战略 A: 切断之选择	(101)
第十二章 战略 V: 立体选择性 A	(109)
第十三章 一基团 C—O 切断 II: 羰基化合物	(124)
第十四章 战略 VI: 区域选择性	(133)
第十五章 烯烃的合成	(139)
第十六章 战略 VII: 炔烃的利用	(148)
第十七章 二基团切断 I: 狄尔斯-阿德耳反应	(155)
第十八章 战略 VIII: 羰基缩合反应导论	(164)
第十九章 二基团切断 II: 1, 3-二官能团化合物和 α, β -不饱和羰基化合物	(169)
第二十章 战略 IX: 羰基缩合反应中的控制	(179)

第二十一章	二基团切断 III: 1, 5-二官能团化合物, 迈克尔加成和 Robinson 成环反应	(201)
第二十二章	战略 X: 脂族硝基化合物在合成中的应用...	(212)
第二十三章	二基团切断 IV: 1, 2-二官能团化合物.....	(219)
第二十四章	战略 XI: 用于合成中的游离基反应。 FGA 及其颠倒	(232)
第二十五章	二基团切断 V: 1, 4-二官能团化合物	(246)
第二十六章	战略 XII: 重接	(256)
第二十七章	二基团切断 VI: 1, 6-二官能团化合物.....	(263)
第二十八章	综合性战略 B: 羰基切断的战略.....	(270)
✓ 第二十九章	战略 XIII: 环合成法导论。饱和杂环.....	(283)
第三十章	三元环	(296)
✓ 第三十一章	战略 XIV: 合成中的重排反应	(305)
第三十二章	四元环: 有机合成中的光化学	(315)
第三十三章	战略 XV: 烯酮在合成中的利用	(323)
第三十四章	五元环	(328)
第三十五章	战略 XVI: 合成中的周环重排反应。 制备五元环的特殊方法	(334)
✓ 第三十六章	六元环	(346)
第三十七章	综合性战略 C: 合成环的战略	(357)
第三十八章	战略 XVII: 立体选择性 B	(374)
第三十九章	芳族杂环化合物	(389)
第四十章	综合性战略 D: 高级战略	(413)
综合参考文献	(439)
参考文献	(440)
缩写注释及索引	(454)
合成设计方法小结		

设计一个合成的例行程序.....	(6)
切断法中所用的术语	(20)
战略小结	(68)
指导优良切断的准则.....表 11.2	(108)
羰基战略小结.....	(282)
重排战略小结.....	(314)

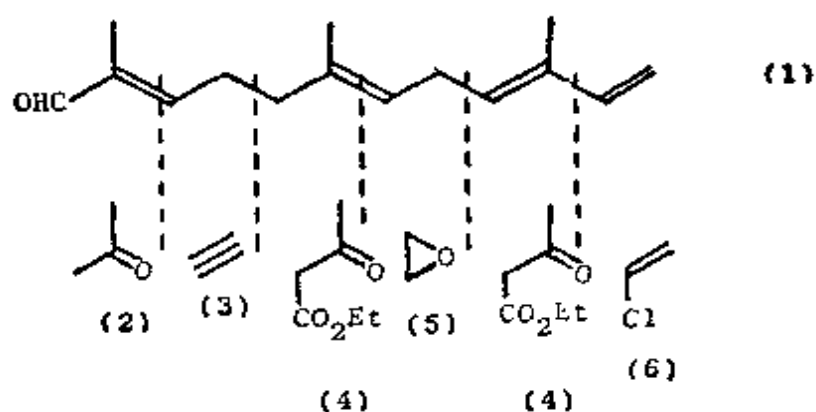
表 格 一 览

表 2.1	用于芳族化合物合成的一碳亲电试剂	(14)
表 2.2	用于芳族亲电取代反应的试剂	(14)
表 2.3	经由官能团互换而引入芳族侧链	(15)
表 2.4	某些经由重氮盐的亲核取代反应而制得的芳族化合物	(17)
表 3.1	芳族亲电取代反应中的定位和活化作用	(32)
表 4.1	羧酸衍生物的活泼性等级	(34)
表 4.2	由醇衍生的脂族化合物	(37)
表 7.1	1, <i>n</i> -diX 合成的合成子	(63)
表 9.1	保护基	(81)
表 10.1	一基团 C—C 切断	(88)
表 10.2	使醇氧化成醛和酮的氧化剂	(92)
表 10.3	从醇衍生的化合物	(98)
表 11.1	某些易于获得的脂族起始原料	(106)
表 11.2	指导优良切断的准则	(108)
表 12.1	立体专一反应	(115)
表 18.1	自然的或合乎逻辑的合成子	(166)
表 18.2	碳素酸和用来使其电离的碱	(167)
表 20.1	羰基化合物的活性	(180)
表 23.1	烯烃作为 1, 2- 二官能团化合物之来源	(214)
表 23.2	某些易得的 1, 2- 二官能团化合物	(230)
表 24.1	官能团的除去	(243)
表 25.1	某些易得的 1, 4- 二官能团化合物	(252)
表 26.1	双键开环法	(256)
表 29.1	影响成环的因素	(284)
表 29.2	某些易得的含两个杂原子的试剂	(289)
表 38.1	立体专一反应	(374)
表 38.2	sp^2 几何结构的控制	(376)
表 40.1	可用一种极易获得的起始原料作为其合成设计之出发点的某些分子	(429)
表 40.2	某些极易获得的起始原料	(430)
表 40.3	可以通过简单路线从其它廉价化合物制得的起始原料	(432)

导 论

在全世界的几乎每个有机实验室中，化学家都在进行化合物的合成工作。工业化学家在合成药物、高聚物(塑料)、杀虫剂、染料、食用色素和食用香精、香料、去垢剂、消毒剂等等。科研化学家在合成结构不确定的天然产物、供探讨机理用的化合物、化学和生物过程中的可能的中间体、供大众医疗用的成千上万种的有效药物以及甚至其本身对有机合成可能有用的化合物。在进行这些合成之前和进行这些合成的过程中，一组组化学家围坐在黑板旁或一迭迭纸头旁筹划着他们将要从事的工作。他们把可行的路线都画出来，加以评判、修改或充实，直至作出决定为止。他们将计划进行尝试，当烧瓶中的化合物的行为表明与意料中的行为不同时，计划就得重新修改，直至最后获得成功为止。

本书的目的在于向你指明怎样制订这种计划：帮助你学会在有机合成中运用切断法或合成子法。这是一种分析用的方法：我们从欲待合成的分子(即目标分子)出发，用一系列切断将



其解体,使之成为种种办得到的原料。我们将在本书的最末一章中讨论天然产物 α -甜橙醛(1)的合成,并要推导出一条使用五种易得的不同起始原料(2~6)的路线。

谁也无法一见 α -甜橙醛的结构就能立刻把这五种起始原料都写出来。我们只有在运用多种切断法进行冗长的分析之后才能写出这些原料。本书要向你讲述从简单分子出发进展到诸如 α -甜橙醛那样的分子的系统性分析方法。

我们把有关种种切断法类型的各章与有关合成战略的各章交替地进行讲授,旨在使讲授能得到更广泛的前后联系。我们把异常重要的讲述综合性战略的四个章分四处插入上述方案中,这四章就是第十一章,第二十八章,第三十七章和第四十章。如果你是位学生,你可能需要阅读所有各章,尽管你会发现开头所看到的都是非常熟悉的化学。如果你是位职业化学家,你会觉得开头的指导性的几章都是基础性的。不过,我希望这样做是值得的,因为它们与早期讲述战略的章节有联系。

鉴于本书不是一本普通有机化学教材,我暂且把读者假定为具有大约第一年有机化学基础知识的水平。如果你对某个特定反应不了解,可求助于普通教科书。我已试图将反应机理给以恰如其份的足够阐明,使你有能力把它用在合成之中。

与这本主教材配套的是一本辅助练习册,内中有供每章使用的经过核对的例子、习题及其解答。设计有机合成是一门艺术,只能从训练和实践中学会它。随着课程的进展,你应试着去做辅助练习册中的习题,以便发现你是否把每章都弄懂了,这样做是非常重要的。我的那本习题解答式的教材^[1]的核心部分会对你有所帮助;该书中的实例与本书所举实例基本上是不同的。

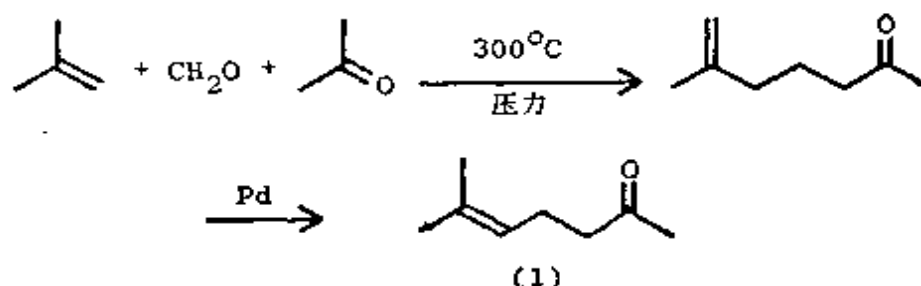
第一章中我们要考察一些业已圆满完成的合成,借此揭开序幕。从第二章起,就开始一系列严谨的训练了。

第一章

切断法

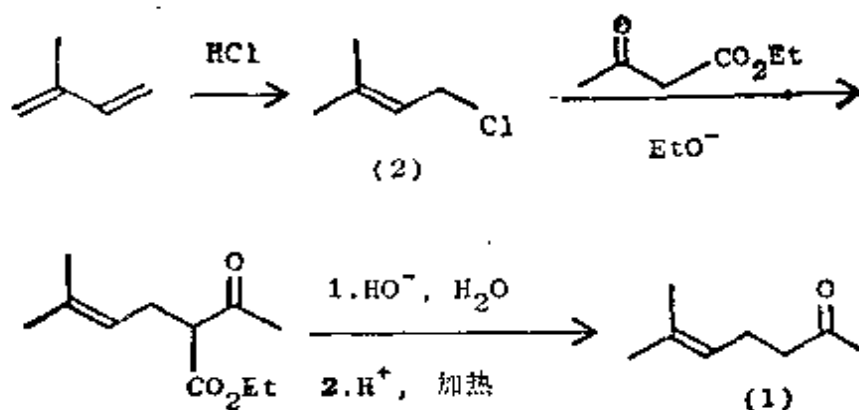
本书旨在帮助你自行设计合成而不着重于讲述他人所设计的合成。但书中仍然包括许多他人工作的实例,因为在任何书里借助例题学习知识始终是重要的。本章先展示一下以后要发生的情景,以便让你不必过多关心合成的细节而要着重关心合成之通法。

酮(1)是个从廉价起始原料成吨地生产的重要工业化学品^[3],并被用于合成维生素A和某些食用香精和香料。

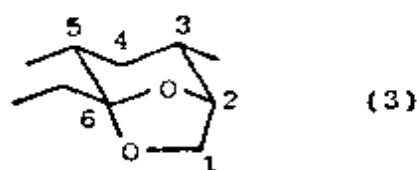


高压、高温在实验室中均感不便,而采用(2)为中间体的路线虽然长些但却较为简单^[3]。这条路线还算较短,使用的是廉价起始原料,而且每步给出高产率。

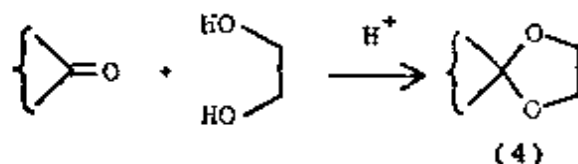
化学家怎样选择这些路线呢?通向这个只含八个碳原子的简单分子(1)的途径多半是凭对可靠反应和反应机理的全面了解而找到的,不是靠一步一步的分析。即使采用分析的办法去做,对反应和机理的全面了解仍然极其重要,因为合成主要是已知反应在未知物分子上的应用。



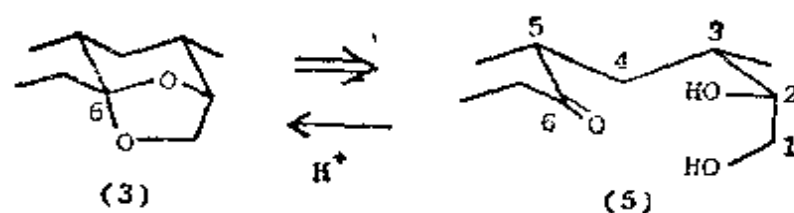
下一个目标分子(TM)(3)的合成就很难用同样方法来设计了。它的复杂性较大,需要一种更为高级的方法。摩梯斯曲里汀(Multistriatin)(3)是欧洲榆小蠹的信息素之一。当未交配过的雌性蠹虫发现一个丰富的食物来源(榆树)时,就释放出这种挥发性化合物,招来带有能引起荷兰榆树病的真菌的雄虫,榆树即被感染,随之很快死亡。



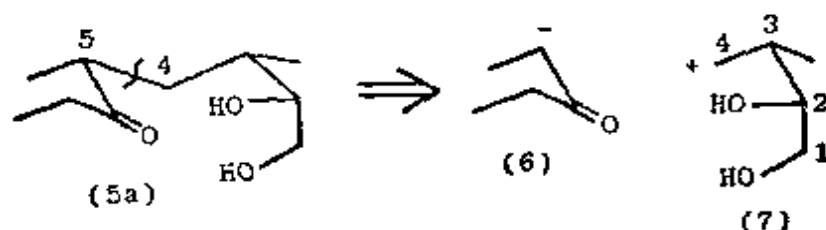
(3)应该可以用来诱捕这种甲虫,从而防止这种病害的扩散,但不能指望从甲虫身上分离出可供实际使用的数量。需用合成法加以制取。在分析(3)的合成时,我们发现 C6 有两根单键与氧原子相连,这样我们就认出了一个缩醛官能团。缩醛(4)可用可靠的反应由羰基化合物和醇制得。



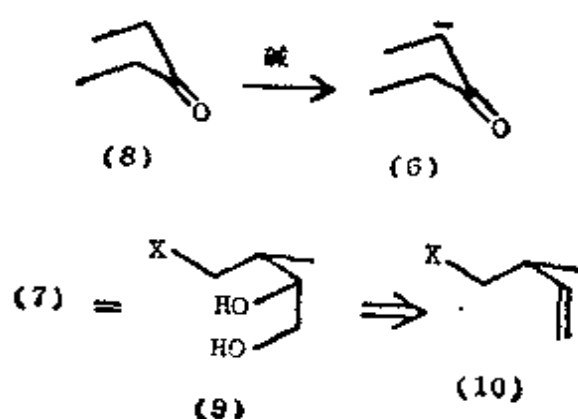
如果我们从后向前倒推,使用 \Rightarrow 来表示一个反的合成步骤,这样我们就发现(5)可作为制取欲得的缩醛(3)的中间体。



为了制取(5), 我们无疑需用 C—O 单键把两个较简单的碎片连接起来使之成为一个分子。但用哪个单键来连接呢? O4—O5 是个良好的抉择, 因为它把一个对称酮(6)与分子的其余部分连接了起来。我们于是可以把这个键(5a)切断, 横跨该键写上标记 χ , 并用上符号 \Rightarrow 。在写出碎片之前, 我们应考虑到相当于这一切断的合成步骤。(6)中的羰基应能使负碳离子稳定, 因此, 为使离子反应得以发生, (7)应是个正碳离子。

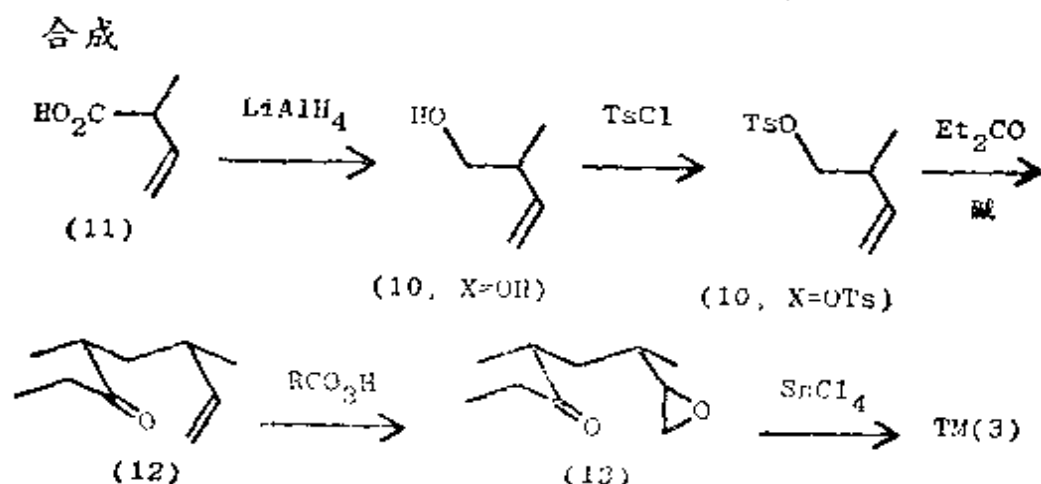


负离子(6)可由酮(8)和碱反应而得, 但在(7)的 O4 处的正离子则找不到一个简单办法加以制取。解决的办法是在 O4 处接上一个良好的离去基团, 从而得到(9)(X=Br, 等等), 以作为一个完整的碎片。



酮(8)易于获得,但(9)则须自制。我们应再次认出(9)含有1, 2-二醇官能团,后者系由烯烃(10)羟基化而得,羟基化是个已知且可靠的反应。

有个化学家小组^[4],他们在设计这一合成时决定采用醇(10),因为(10)已可由酸(11)制得,他们还决定用对甲苯磺酸根为离去基团。现在可把这一合成写成向前推进的形式了。在实施这一合成时,他们用过酸使(12)环氧化*,并发现环氧化物(13)用路易斯(Lewis)酸处理时能直接生成(3)。



设计一个合成的例行程序

1. 分析

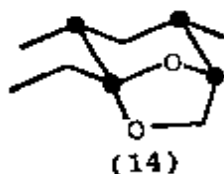
- 认出目标分子中的官能团。
- 用相当于已知和可靠的反应进行切断。
- 必要时重复进行切断以便到达易于取得的起始原料。

2. 合成

- 根据分析写出合成计划,加进试剂和条件。
- 根据实验室中所遇到的失败和成功,修改计划。

* 原文误为羟基化(hydroxylated)——译注。

我们要把这套常规程序贯穿于全书之中。

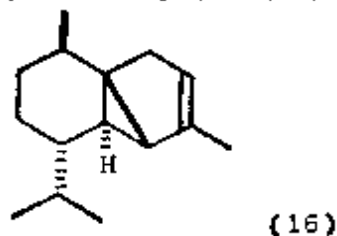
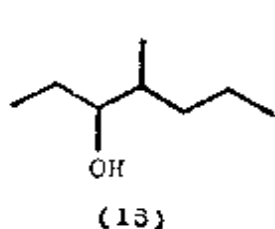


刚才所述的目标分子(3)的合成中有个大毛病:未曾设法控制四个手性中心(14中的·)的立体化学,结果得到的是各种异构体的混合物。只有天然的异构体(14)才能招引蠹虫,为此现已设计出(3)的一套立体选择性的合成法(见第十二章)。因此,为使一个有机化学家能有效地设计合成,我们必须在应该具备的主要背景性知识的清单中加上立体化学这一项。这张清单现在应是:

1. 对各种反应机理的了解。
2. 运用各种可靠反应的知识。
3. 某些化合物是易于获得的,必须有这方面的鉴别能力。
4. 对立体化学的了解。

本书将向你指明,应该怎样用以前曾陈述过的基本方案,把这些背景性知识应用于有机合成之中。如果感到自己的背景性知识薄弱,用不着为此而忧虑。所有这四个方面(以上的1~4)在每章中都要进行讨论,如果合宜的话。这样,你的背景性知识势必会持续增进。

欧洲榆小蠹所释放的信息素混合物中有三种化合物:即化合物(14),醇(15),还有 α -枯甾(α -cubebene)(16)。我们要首先考察象(15)那样的简单分子,进而考察天然的摩梯斯曲里



汀。最后,在接近本书末尾时,再来考察象 α -枯甙那样的复杂分子。

我们在本章中所接触到的两个化合物,即(1)和(3),曾被人们用多种不同方法合成过。合成是一门充满创造性的科学,因此对任何一种分子来说,不会总是只有一种“正确的”或“最佳的”合成法。对于本书中的每一目标分子,我通常只指出其一种合成法:你则可以设计比文献所发表的更短,立体化学的可控性更强,产率更高,通用性更大——总之是更好的合成法。如果这样,那末本书的利用正在使你受益。

第二章

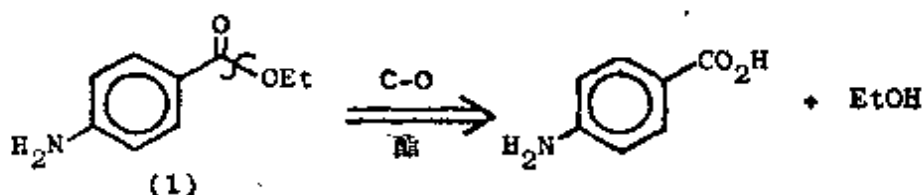
基本原理：芳族化合物的合成法

我们以芳族化合物作为开端，这是因为需予切断的几乎总是那种将芳环与分子的其余部分连接起来的键：重要的是必须决定何时进行切断和确切地确定采用何种起始原料。在本章中，我们将要使用切断(disconnection)，官能团互换(FGI)，合成子(synthon)等各种术语。

切断和官能团互换 (FGI)

切断是合成步骤或反应之逆，因此只有当头脑中有个可信赖的反应时我们才进行切断。在设计局麻剂苯佐卡因(1)时，我们知道酯是从醇和酸制得的，因此我们能够写出一个 C—O 切断来。通常，应将切断标上符号以表明构成它们时的理由。

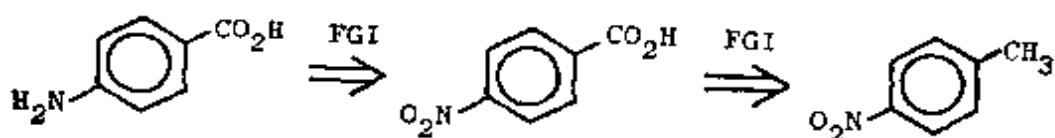
苯佐卡因：分析 1



现在我们将 CO_2H 或 NH_2 从苯环上切断下来，但我们知道没有什么良好的反应可与这些切断相当。因此先得进行官能团互换(FGI)，把这些官能团换成别的、可加以切断的基团。芳

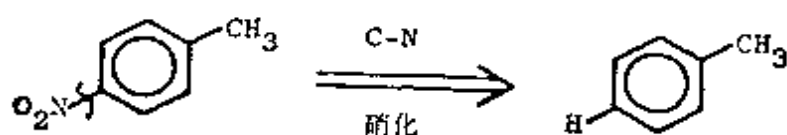
族酸可由甲基氧化而得, 而氨基则可由硝基还原而得。我们可将这些写出如下:

分析 2



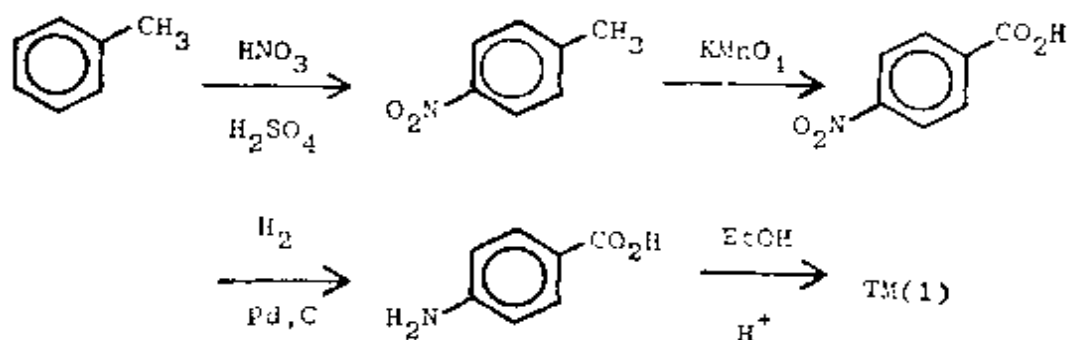
现在看来, 切断硝基是合理的, 因为我们知道甲苯颇易硝化, 而且甲苯又是易于取得的化合物。

分析 3



这样, 分析就完成了。于是我们现在应该使用所提及的试剂把合成写出来。不应期望你所预料的试剂和条件都是确切的, 事实上再聪明的化学家也无法回避全面的文献查阅工作。能知道所需的试剂的类型就够了, 而我则要在强调任何必不可少的条件的同时, 写出实际所用的试剂和条件, 帮你扩大这种认识。

合成^[5]

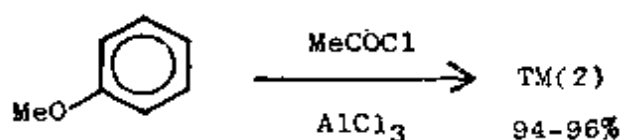
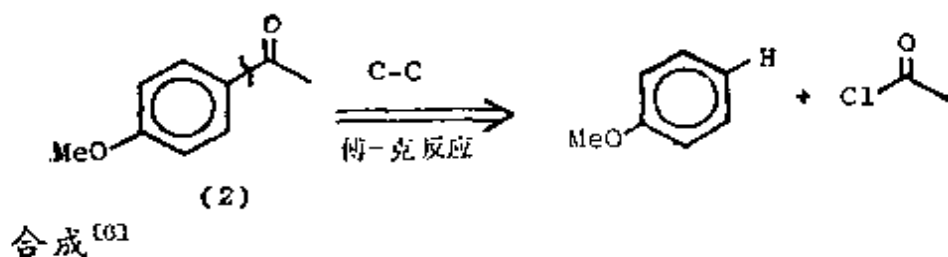


有可能用一种不同的程序来实施这些合成步骤(例如将最后两步的次序颠倒); 这类决策是合成战略的一部分, 要在第三章中加以讨论。

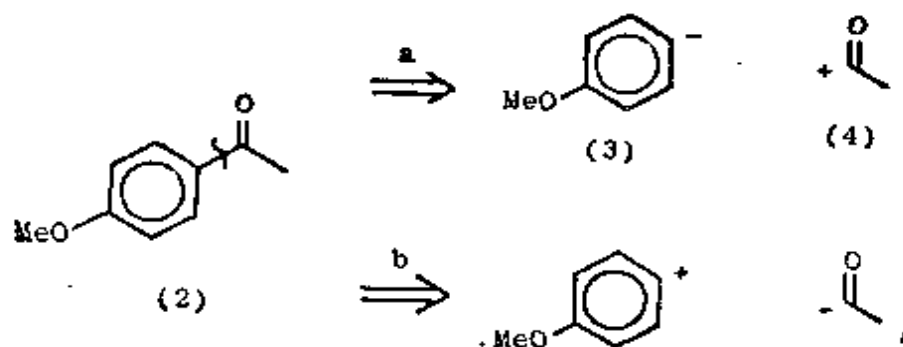
合 成 子

另一个有用的切断相当于傅-克 (Friedel-Crafts) 反应, 山楂花香精(2)即可用此反应合成。这是个一步反应的合成, 从易得的醚出发。

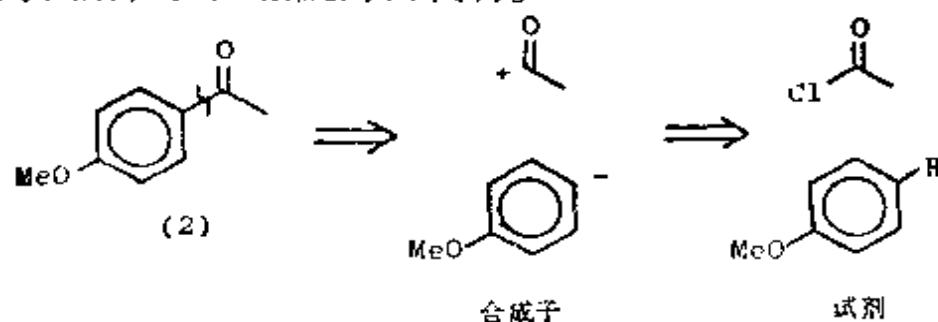
分析



在本反应以及我们曾用来合成苯佐卡因的硝化反应中, 向苯环进攻的试剂是正离子, 在傅-克反应中是 MeCO^+ , 在硝化反应中是 NO_2^+ 。当我们切断一个连在芳环上的键时, 我们自然指望出现这类反应, 因此我们不但要选择打破哪根键而且要选择按何种电子方式打破这根键。这里, 应该写出切断(a)而不是(b), 因为(a)中的芳环表现为亲核试剂, 酰氯表现为亲电试剂。

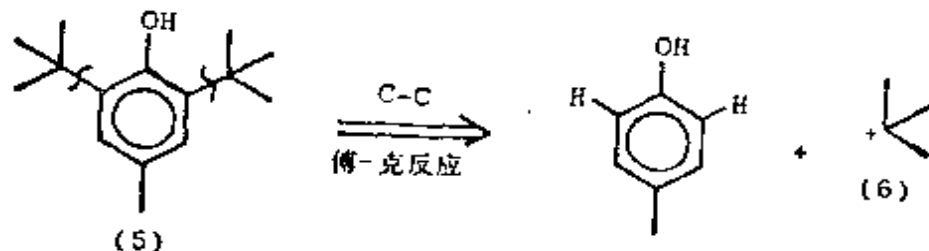


这些碎片(3)和(4)都是合成子——它们是想象中的碎片,可能被牵涉到反应之中,也可能不被卷入,但它们都有助于使我们明白该用哪些试剂。此处碰巧(4)是合成中的一个中间体,而不是(3)。分析完成后,必须以实际所用的试剂来代替合成子。一个负离子型合成子的试剂往往是相应的烃;一个正离子型合成子的试剂往往是相应的卤代物。



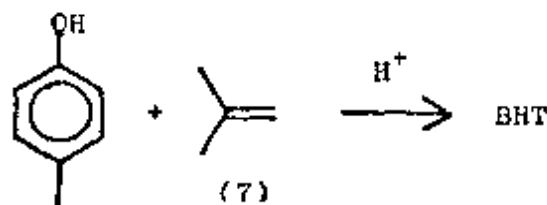
傅-克烷基化反应也是一个有用的反应,尤其适用于叔卤代物。因此,在“BHT”(5)(即叔丁基代羟基甲苯——一种用于食品的抗氧化剂)上作第一次切断时,可切在两个叔丁基上。

BHT: 分析



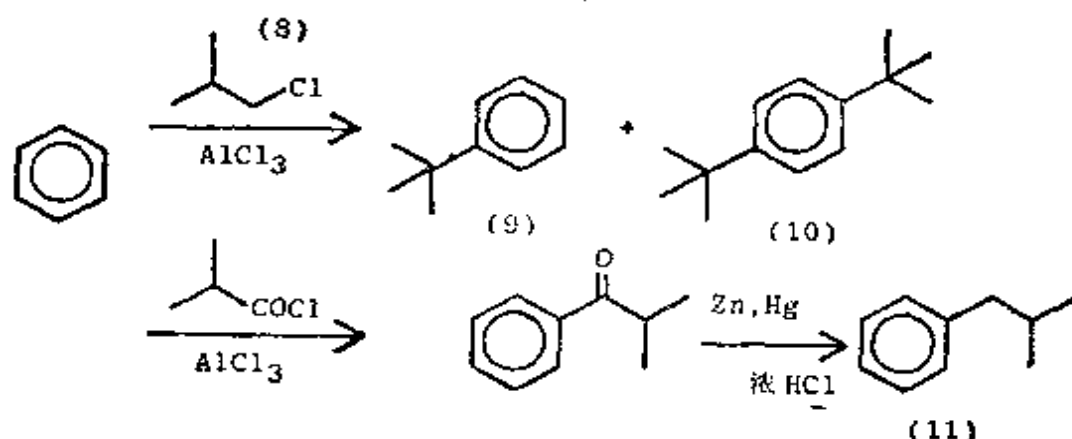
我们可以或是用 $t\text{-BuOL}$ 和 AlCl_3 , 或是用易于取得的烯烃(7)和质子酸来充当叔丁基正离子(6)的试剂。

合成^[7]



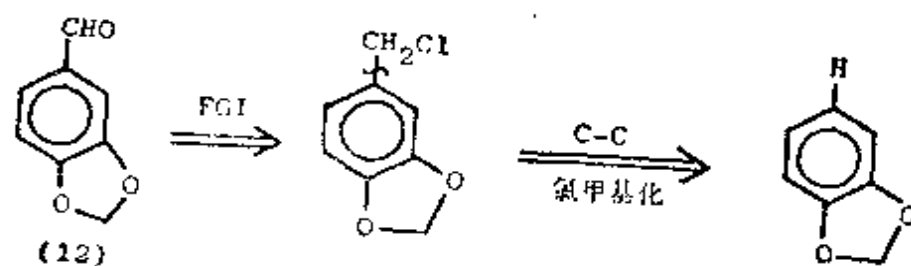
虽然多烷基取代在此有好处,但对傅-克反应来说,多烷基

取代和伯烷基卤的重排一样均会引起麻烦。例如, 卤代烷(8)和苯反应时要生成(9)和(10)的混合物; 如果想制化合物(11)就必须使用傅-克酰基化反应, 它不受这两种缺点所影响。然后可再将羰基进行还原^[8](见第二十四章)。



如果希望只接上一个碳原子, 正如芳醛的合成那样, 不能使用 HCOCl , 因为后者是不存在的。最可靠的方法之一是用 CH_2O 和 HCl 进行氯甲基化反应^[9], 因为 CH_2O 和 HCl 生成 CH_2OCl 基, 后者可容易地被氧化成 CHO (FGI)。重要的香料胡椒醛(12)即可用此法合成。接上一个带官能团的碳原子的其它方法列示于表 2.1 中。

胡椒醛: 分析



合成^[10]

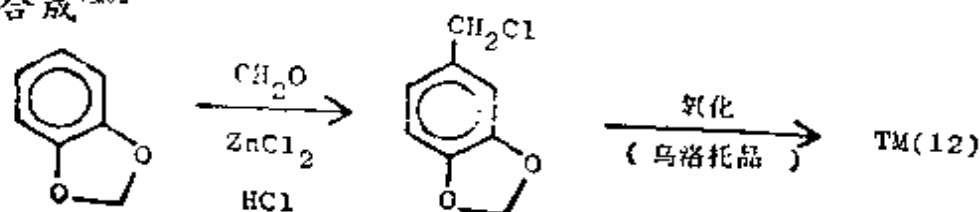


表 2.1 用于芳族化合物合成的一碳亲电试剂^(a)。

$\text{R}-\text{C}_6\text{H}_5 \xrightarrow{\text{X}^+} \text{R}-\text{C}_6\text{H}_4\text{X}$		
X	试 剂	反 应
CH_2Cl CHO	$\text{CH}_2\text{O} + \text{HCl} + \text{ZnCl}_2$ $\text{CHCl}_3 + \text{HO}^-$ $\text{Me}_3\text{N}-\text{CH}-\text{OPOCl}_2$ $(\text{Me}_3\text{NCHO} + \text{POCl}_3)$ $\text{CO} + \text{HCl} + \text{AlCl}_3$ $\text{Zn}(\text{CN})_2 + \text{HCl}$	氯甲基化 Reimer-Tiemann ^(b) Vilsmeier-Haack 甲酰化

(a) 也见第十章中的格氏(Grignard)试剂。

(b) 只适用于酚(R=OH); 邻位产物为主。

当需要引入杂原子时, 可用硝化反应引入 NO_2 基, 用卤代反应则可直接引进 Cl 或 Br (OR 或 I 则通常需经亲核取代反应而被引入, 见下一节)。表 2.2 列示了芳族化合物合成中产生这些合成子和某些其它合成子的可靠试剂。

表 2.2 用于芳族亲电取代反应的试剂

$\text{R}-\text{C}_6\text{H}_5 \xrightarrow{\text{X}^+} \text{R}-\text{C}_6\text{H}_4\text{X}$		
合 成 子	试 剂	反 应
R^+	$\text{RBr} + \text{AlCl}_3$ $\text{ROH} + \text{H}^+$ 烃 + H^+	傅-克 ^[11] 烷基化
RCO^+	$\text{RCOCl} + \text{AlCl}_3$	傅-克 ^[12] 酰基化
NO_2^+	$\text{HNO}_3 + \text{H}_2\text{SO}_4$	硝化
Cl^+	$\text{Cl}_2 + \text{FeCl}_3$	氯代
Br^+	$\text{Br}_2 + \text{Fe}$	溴代
$^+\text{SO}_2\text{OH}$	H_2SO_4	磺化
$^+\text{SO}_2\text{Cl}$	ClSO_2OH	氯磺化
ArN_2^+	ArN_2^+	重氮偶联

其它芳族侧链最好经由这些产物的 FGI 而引入。表 2.3 列示了某些实例。

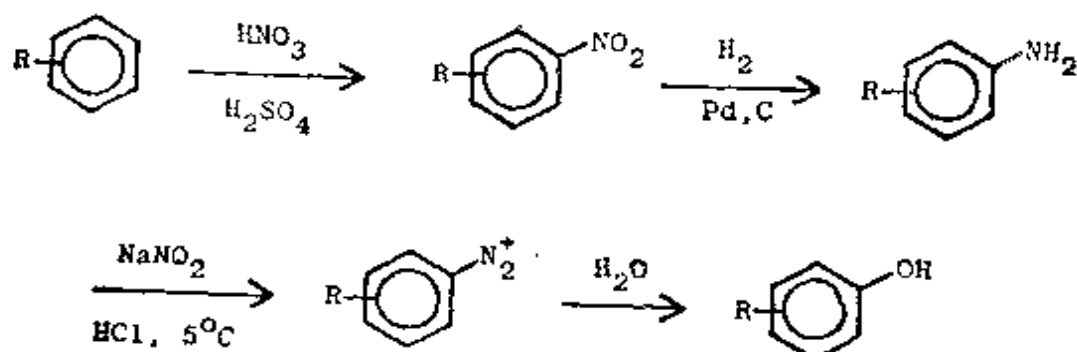
表 2.3 经由官能团互换而引入芳族侧链

Y	X	试 剂
还原 —NO ₂	—NH ₂	H ₂ , Pd, C Sn, 浓 HCl
—COR	—CH(OH)R	NaBH ₄
—COR	—CH ₂ R	例如 Zn/Hg, 浓 HCl 见表 24.1
氧化 —CH ₂ Cl	—CHO	乌洛托品
—CH ₂ R	—CO ₂ H	KMnO ₄
—CH ₃		
—COR	—OCOR	R'/CO ₃ H
取代 —CH ₃	—CCl ₃	Cl ₂ , PCl ₅ ^[13]
—CCl ₃	—CF ₃	SbF ₅ ^[13]
—CN	—CO ₂ H	HO ⁻ , H ₂ O

芳族亲核取代反应

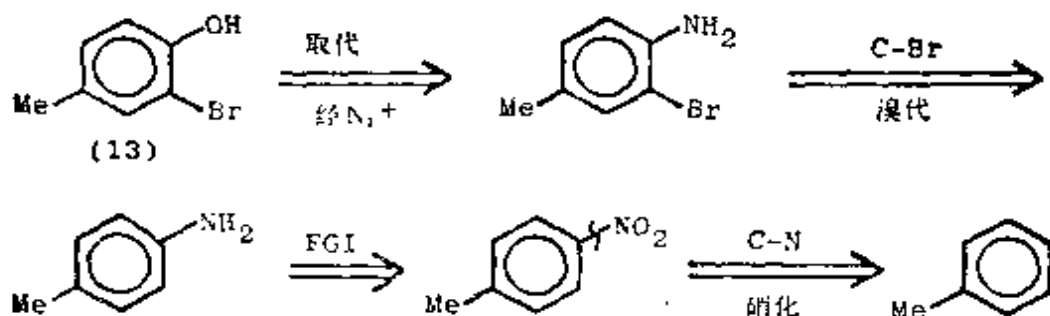
到此为止，我们已讨论了把正离子型的合成子引入芳环的反应，但我们尚缺少相当于合成子 RO⁺ 的合适试剂。如欲向一个苯环加入一个氧原子，就必须另辟途径，将一个负离子型的试剂 RO⁻ 引进到一个带有离去基团的芳族化合物中。这就是芳族亲核取代反应，当它的离去基团是 N₂ (即重氮盐) 时，反应起

得最好。这一合成的程序是硝化, 承氮化, 取代。



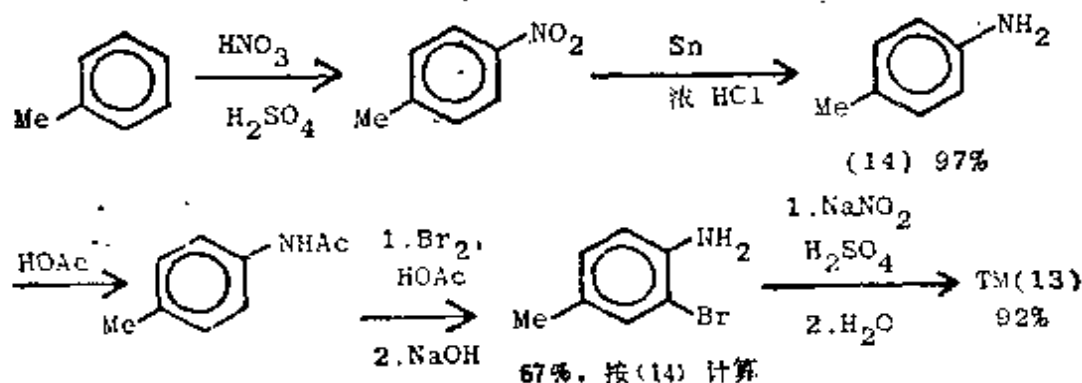
酚(13)的合成可按上法进行分析, 将 OH 转换成 NO_2 。溴原子可在胺阶段或酚阶段加入, 但在胺阶段加入溴可得较好的控制。

分析



实际合成中, 胺被保护成酰胺的形式以阻止溴同样地进入到邻位。

合成^[14]



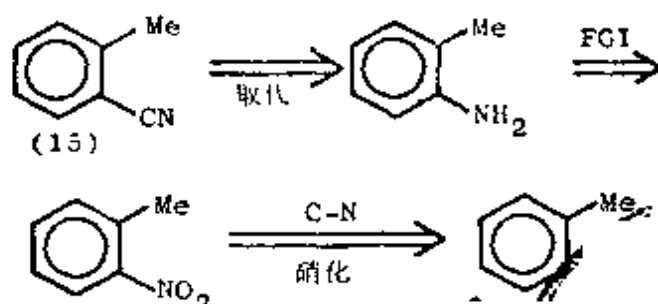
某些亲核试剂 (例如 ON^- , OI^- , Br^-) 最好以 Cu(I) 衍生物

的形式加入: 表 2.4 中列示了一张此类试剂和其它试剂的名单。
芳族腈(15)可以极容易地按此法加以切断。

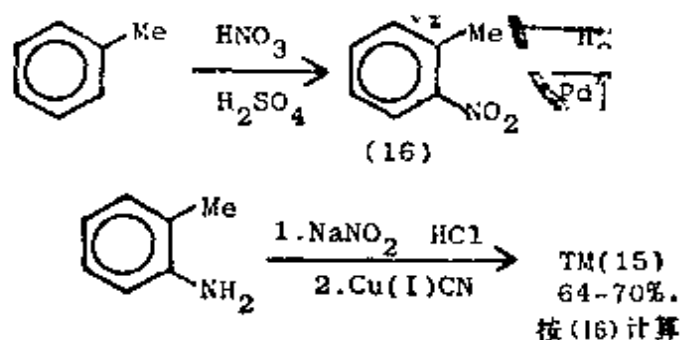
表 2.4 某些经由重氮盐的亲核取代反应而制得的芳族化合物

$\text{ArNH}_2 \xrightarrow{\text{HONO}} \text{ArN}_2^+ \xrightarrow{\text{Z}^-} \text{ArZ}$	
Z	试 剂
HO	H_2O
RO	ROH
CN	Cu(I)CN
Cl	Cu(I)Cl
Br	Cu(I)Br
I	KI
Ar	ArH
H	H_3PO_2 或 EtOH/H^+

分析

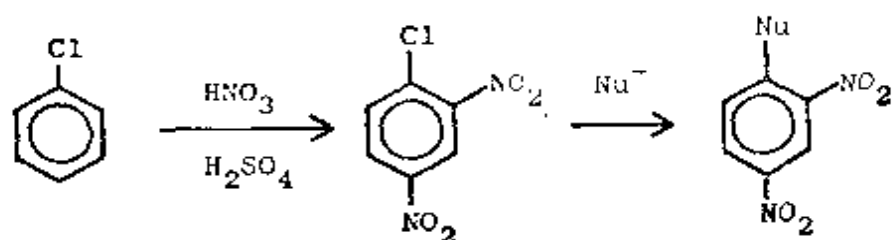


合成^[15]



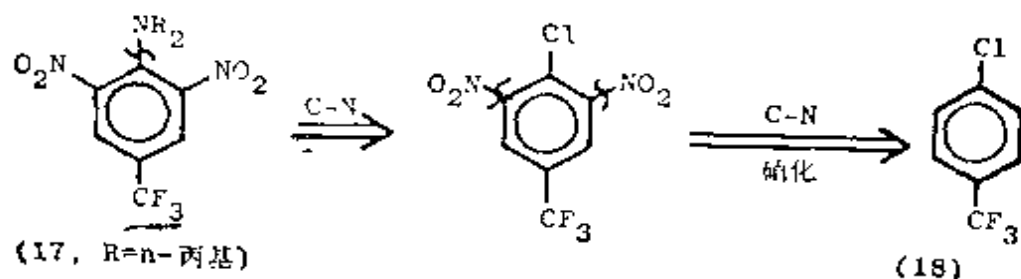
卤代物的亲核取代反应

只有当邻位和对位存在硝基或类似的吸电子基团时卤原子才可能从芳环上被取代出来。幸运的是这种化合物易于通过硝化反应制得:

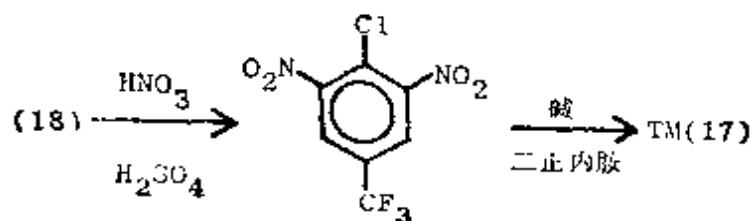


Lilley 公司的诸如三氟拉灵 B (Trifluralin B) (**17**) 之类的芽前除草剂可作为这条路线的优秀代表。氨基可按此法引入, 而两个硝基则可通过直接硝化加以引进。起始原料(**18**)的合成将在第三章中加以讨论。

三氟拉灵 B: 分析



合成 [16]

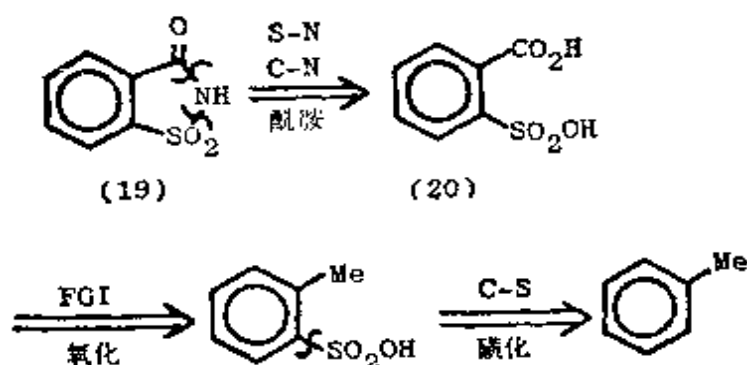


邻位和对位产物的混合物

在邻硝基甲苯(**10**)和对硝基甲苯(**14**)的制备中, 我们使用了同一种反应, 即甲苯的硝化。实际上, 生成的是个混合物, 必须加以分离才能获得所需的异构体。在别的情况中, 最好避免采用能生成混合产物的反应, 但芳族取代反应由于非常容易实施以致分离变得可被容忍, 尤其在合成的最初阶段是如此。因此人们用大的规模作这种反应, 以制取足够量的所需异构体。与此同时, 应考虑另一异构体的利用。

糖精(**19**)就是按此制得的。切断亚胺可得二酸(**20**), 后者可从邻甲苯磺酸经由 FGI 而制得。

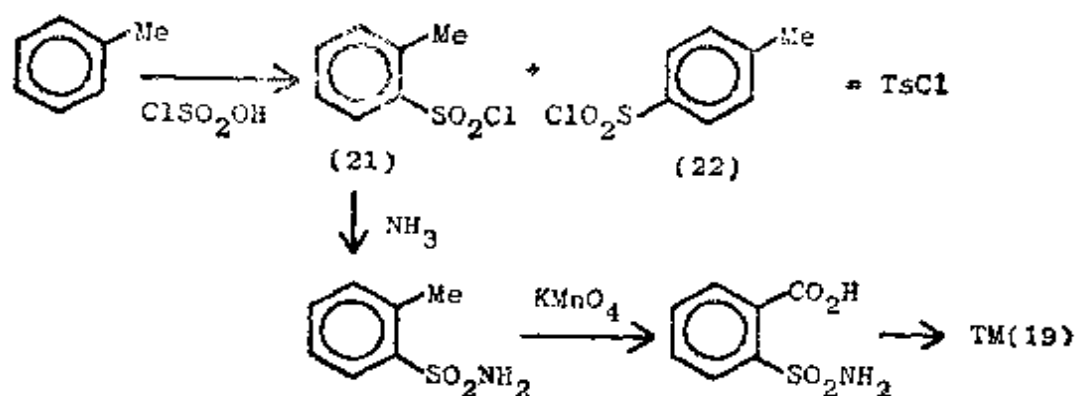
糖精: 分析



实际制造时, 系直接制成磺酰氯(**21**)并将它和对位物分离, 这样做就更为快捷。合成中的其余部分都属常规反应。

糖精是大规模制造的产品, 因此有大量对甲苯磺酰氯过剩, 价格低廉。这便是为何对甲苯磺酰氯是个如此普遍使用的离去基团的一个理由(见第四章)。

芳族化合物合成中的邻位和对位混合物的问题以及其它类合成^[17]



似的战略性问题是下一章要讨论的课题。

切断法中所用的术语

目标分子(TM): 欲待合成的分子。

分析或逆合成分析: 将一个TM通过FGI和切断解剖成易得的起始原料的过程。

FGI(官能团相互转换): 借助于取代, 加成, 消去, 氧化或还原, 以及分析中所用的逆推法操作, 将一个官能团转换成另一个官能团的过程。

切断: 逆推一个反应。想象中的一根键的断裂, 使分子“裂分”成两种可能的起始原料。

\Rightarrow : 切断或FGI的符号。

合成子^(a): 通过切断而产生的一种想象中的碎片, 通常为一个正离子或负离子。它们可以是相应的反应中的一个中间体, 也可能不是。

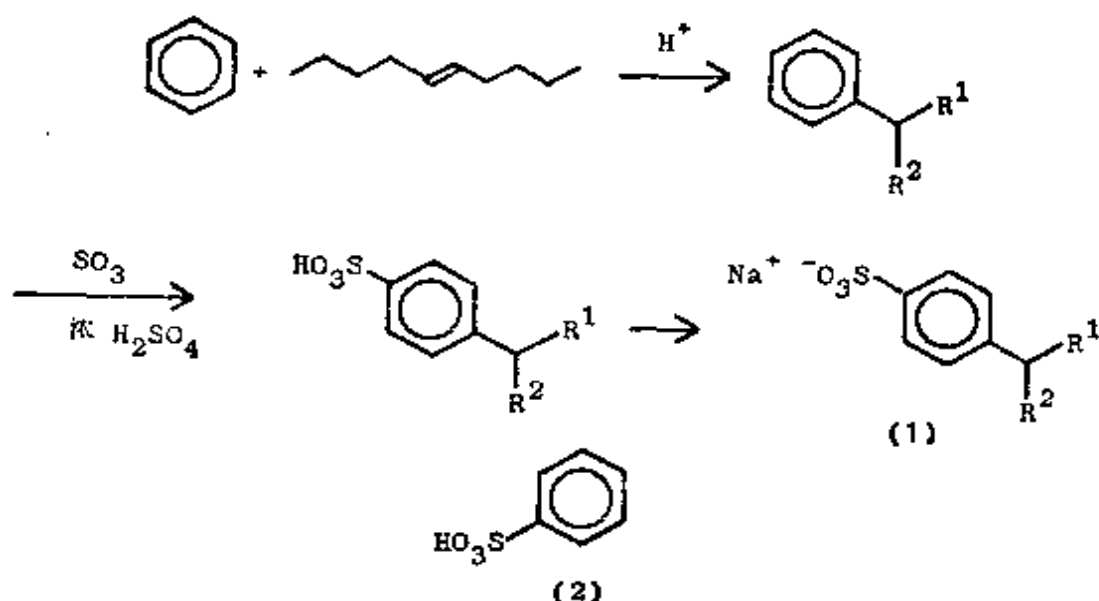
试剂^(a): 实际使用的代表合成子的化合物。例如 MeI 是合成子 Me^+ 的试剂。

(a) 有的化学家用合成子这个名称来指有机合成中的有用的试剂。

第三章

战略 I: 次序先后问题

我们要用交替的办法, 讲述象前章那样的指导性的章节, 又讲述象本章那样的讨论战略的章节。后者所要讨论的是关系到总体计划比关系到某一个别反应更为重要的一些问题。在本章中, 我们将以芳族化合物为例, 考虑需予实施的反应的次序问题。



现今普遍使用的洗涤剂含诸如(1)那样的磺酸钠。工业上, 它们是从苯经两步制成的, 即傅-克反应和磺化反应^[18]。问题是, 为何要按这一次序? 有两个因素影响这个问题的答案。第一, 烷基是推电子基, 可使磺化较易进行。另一种次序, 即经由

磺酸(2),将是极难进行的,因为磺酸基是强的吸电子基,它有致钝性。第二,推电子性的烷基是邻、对位定位基(此处由于它的体积的关系,只生成对位产物)。磺酸基是间位定位基,故必然生成一个不同的产物。

在抉择先后次序时,必须兼顾考虑这些有关的几方面(表3.1对这些作了总结)。我们可以据此得出几条有普遍意义的准则。

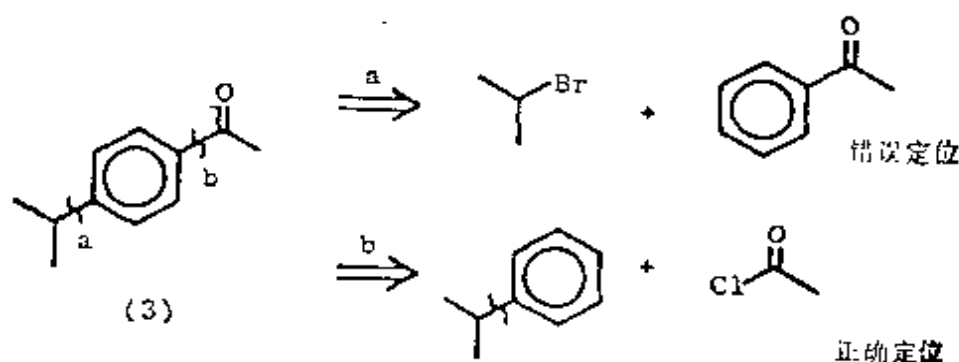
决定先后次序的准则

准则 1

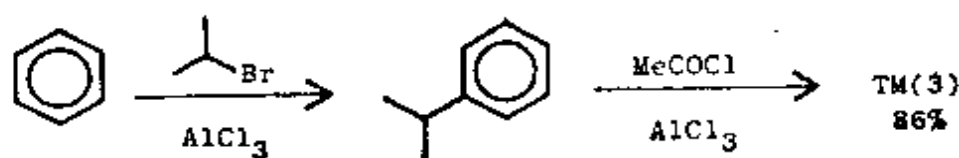
考察基团间的相互关系,寻出能实现正确定位的基团。做到这一点的彻底的办法是,把所有基团轮流加以切断,看看其逆反应是否会产生所需的正确定位。

对菖蒲香酮(3)进行分析时,可以抓住两个可能的最初切断。其中的一种切断(b)可得出能按正确定位进行反应的起始原料,而(a)中的酮基则是间位定位基。这样便可知道合成的先后次序该是怎样的。

分析



合成^[19]

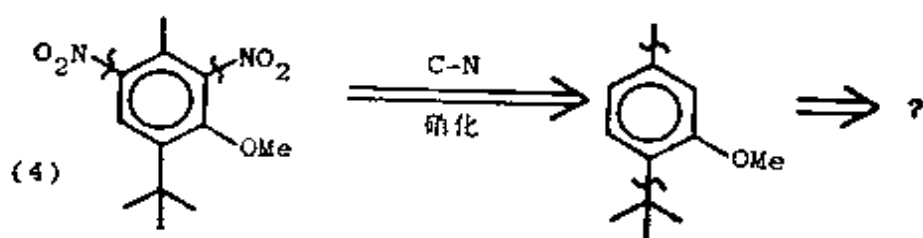


准则 2

如有选择余地时,可最先切断最具吸电子性的基团(这就是说这个基团将最后被引入)。这种基团有致钝性,故只要有它存在就难以引入任何基团。

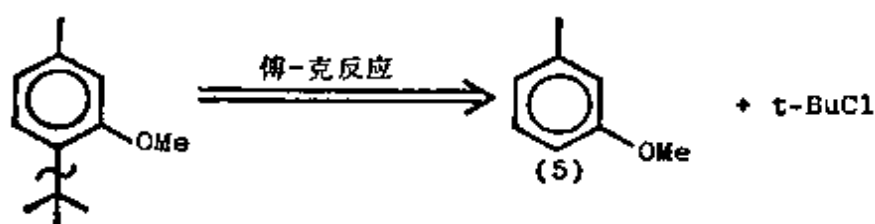
合成麝香(4)是使香料增香和定香的要素,它是个苯环上有五个取代基的芳族化合物。硝基是最具吸电子性的基团,故应最先将其切断。

合成麝香: 分析 1



Me 或 *t*-Bu 基可用傅-克反应加以引入。OMe 基是强的邻、对位定位基,故只有 *t*-Bu 切断是合理的切断(准则 1)。

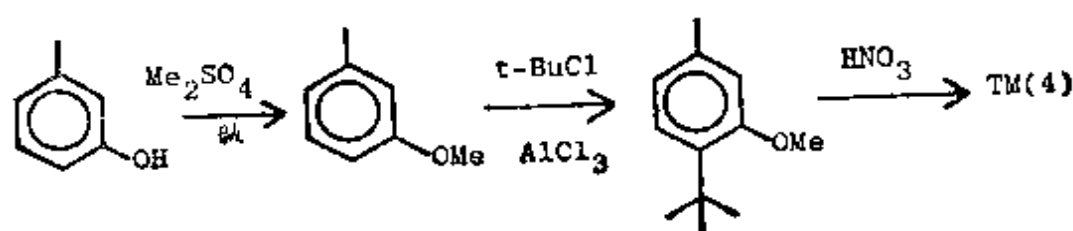
分析 2



起始原料(5)是易得的间苯二酚单甲醚,可用任何甲基化试剂加以制得。常用的是硫酸二甲酯。

合成^[20, 21]

只有经验才能告知我们在傅-克烷基化时叔丁基究竟进入



甲氧基的邻位还是对位。

准则 3

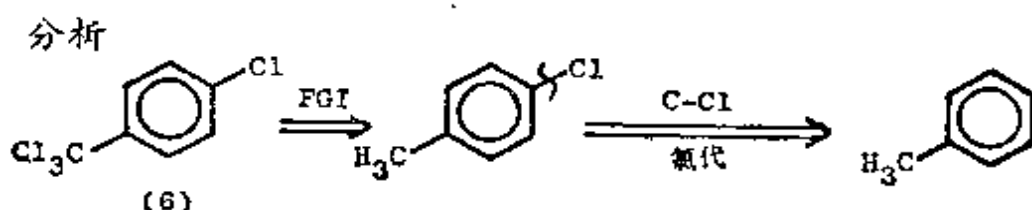
如在合成中需进行 FGI, 那么它很可能会改变基团的定位效应, 因此另一个取代基可能应在 FGI 之前或之后导入。某些例子有:

邻、对位定位的 Me \rightarrow 间位定位的 CO_2H

邻、对位定位的 Me \rightarrow 间位定位的 CCl_3/OTf

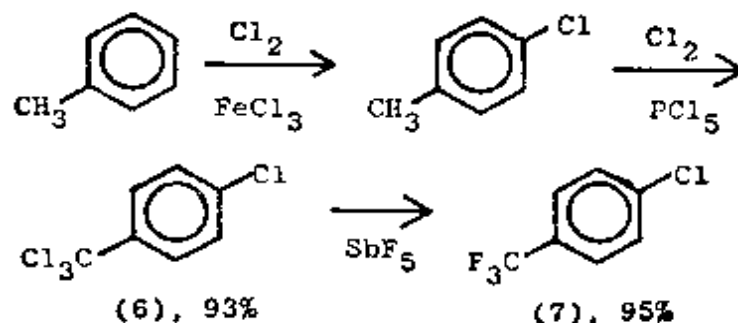
间位定位的 $\text{NO}_2 \rightarrow$ 邻、对位定位的 NH_2

合成 (6) 时显然要同时涉及到环上的氯代和甲基的氯代 (FGI)。 CCl_3 是间位定位基, 因此必须在切断芳基氯之前颠倒 FGI。



用以制取 (7) 的合成具有极好的产率。

合成^[13]

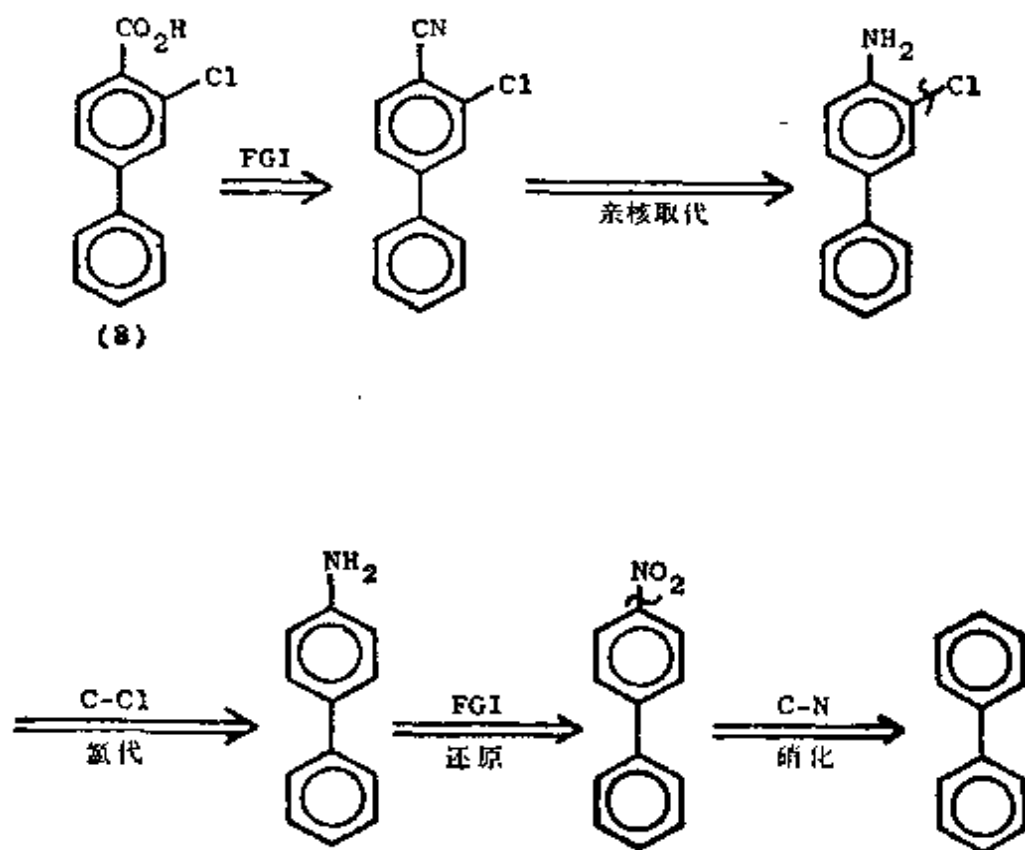


准则 4

许多基团可通过向得自胺的重氮盐作亲核取代而加以导入(参见第二章)。在胺阶段引入其它基团可能是有好处的, 因为氨基是强的邻、对位定位基。

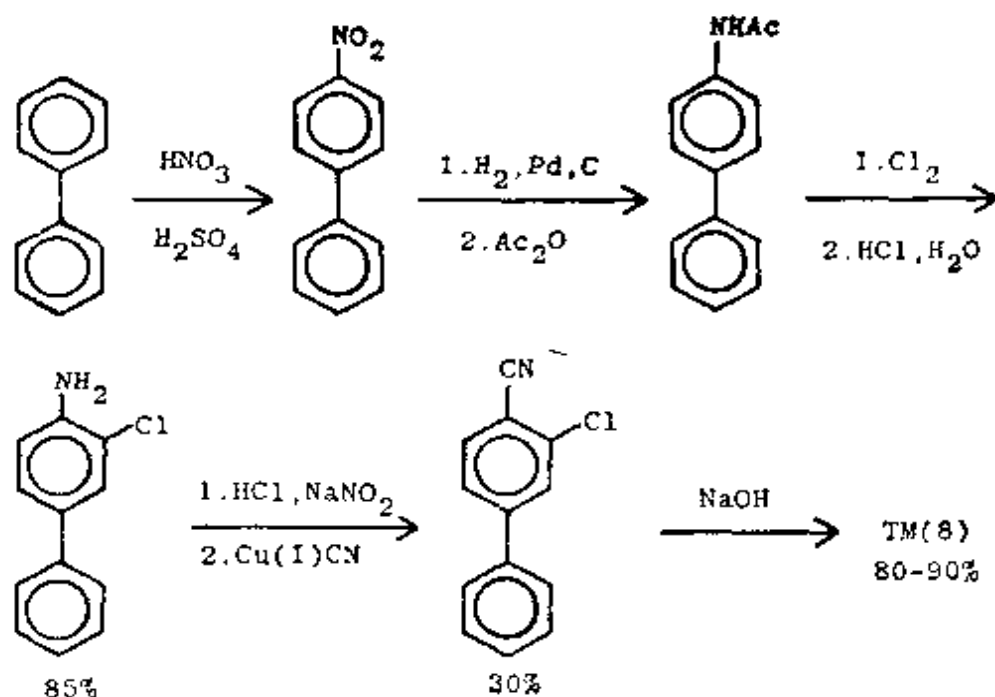
Hull 大学曾经需要用(8)来研究其液晶行为^[22](液晶可用于数字显示)。另一苯环是邻、对位定位基。因此, 为了将氯原子导入至正确的位置上, 必须将 CO_2H 基团用一个比 Ph 更强的邻、对位定位基替代。此处显然可以选用氨基。

分析



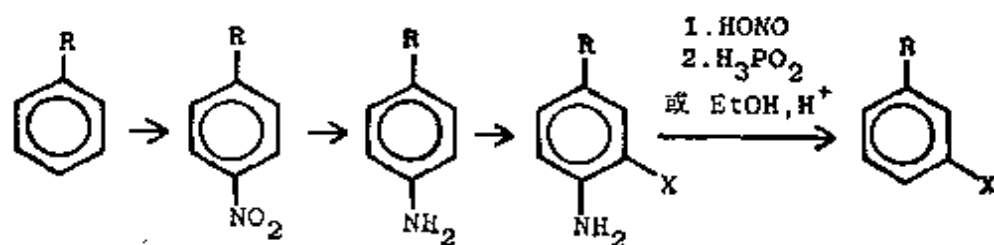
实际合成中, 须将氨基乙酰化以防过度氯代(参阅第二章)。

合成^[22, 23]

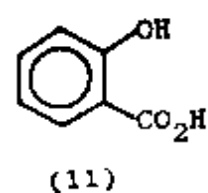
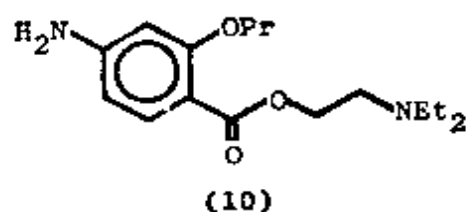
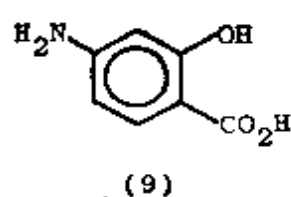


准则 5

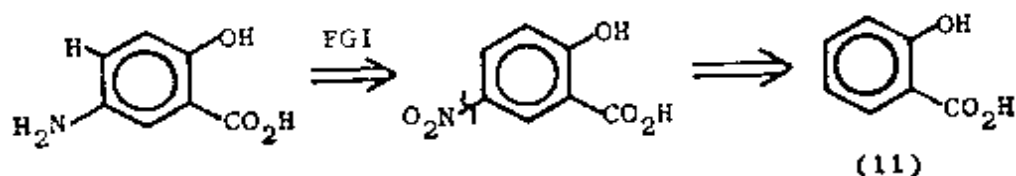
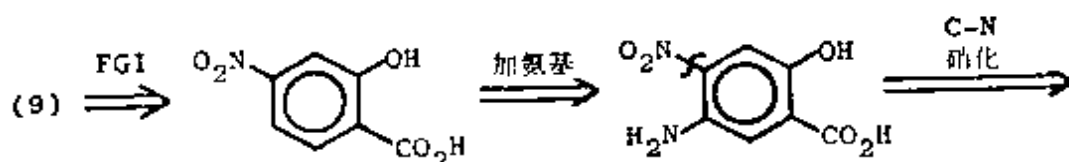
万不得已时，有个诀窍可以用于某些诸如引进两个互处间位的邻、对位定位基那样的难题。先引进一个“作幌子的”氨基以建立起所需要的关系，随后再用重氮化和还原反应将氨基除去。



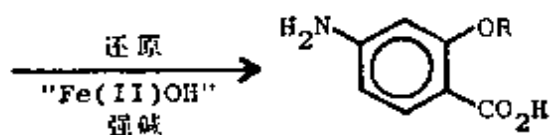
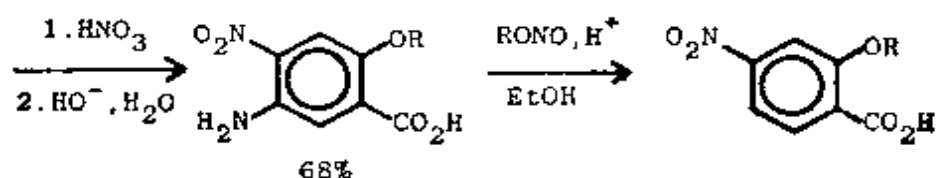
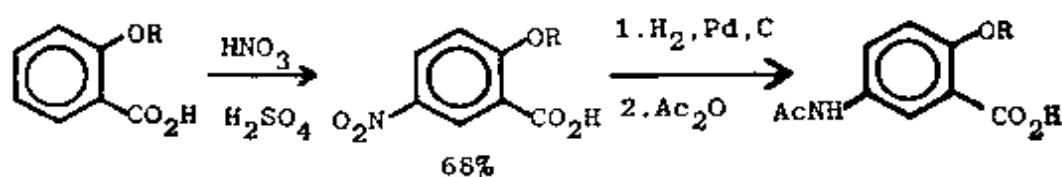
酸(9)被用于合成诸如丙氧卡因 (Propoxycaïne) (10) 之类的一系列局麻剂^[24]。氨基不能通过水杨酸 (11) 的硝化而被导入，因为氧原子是邻、对位定位基，从而要生成错误的异构体。这一问题可以通过故意制成错误的异构体并将其硝化而得到解决。



分析



合成 [25]



准则 6

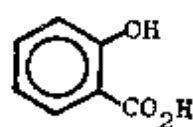
找出难导入的取代基。根本不用切断这些基团, 而是使用

一个含有这种取代基的起始原料，这样做往往是上策。OH 和 OR 便是实例。我们已在化合物 (4) (取代基为 OMe) 和化合物 (8) (取代基为 Ph) 中使用过这条准则。

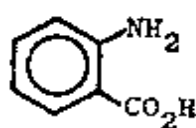
准则 7

这是准则 6 的延伸。找出存在于 TM 中和存在于一个甚易获得的起始物中的取代基联合体，尤其如果它是一个难建立的联合体的话。

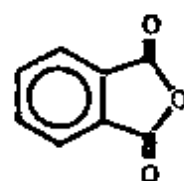
具体实例有：



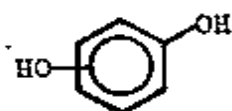
水杨酸(或水杨醛)



邻氨基苯甲酸



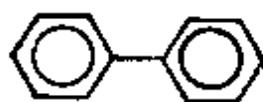
香豆素



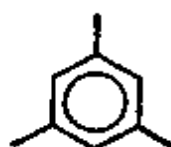
邻、间和对位化合物



邻、间和对甲苯酚



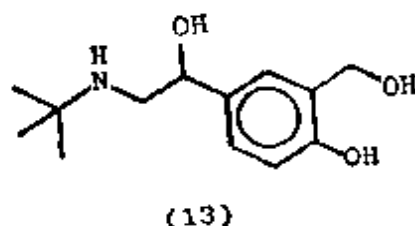
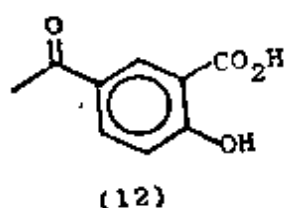
联苯



蒽

我们已使用过这条准则于化合物 (4) (从间甲酚出发), (8) (从联苯出发) 和 (9) (从水杨酸出发) 的合成。

另一实例是供合成抗喘药萨波脱摩 (Salbutamol) (13) 所需的化合物 (12)。酸 (12) 显然可经由水杨酸的傅-克反应制成。

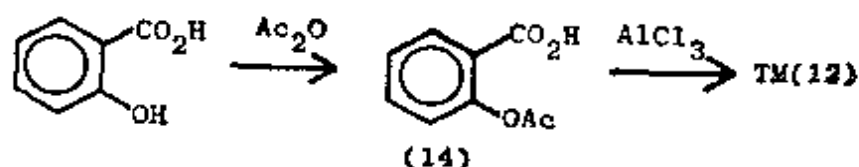


分析



这一合成比反应式所表示的要容易些，因为实现酚的傅-克酰基化反应时，最好是使用首先将酚制成酚酯，然后用 AlCl_3 使之重排的办法。此处，所需的酯是(14)，此物几乎不需自制，因为它就是阿斯匹灵。设计这个萨波脱摩的合成时无疑应想到使用这个廉价起始原料。

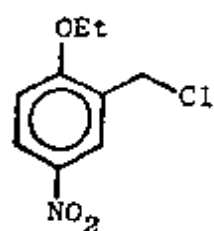
合成^[26]



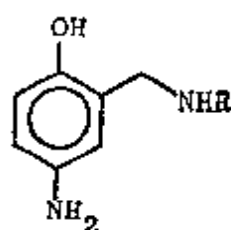
准则 8

要避免使用会导致在分子的其它部位发生不要求的反应的那些合成程序。例如苯甲醛硝化时只生成 50% 间硝基苯甲醛，因为硝酸将会使 CHO 氧化成 CO_2H 。绕道解决这个特殊问题的一种办法是将苯甲酸硝化，然后将 CO_2H 还原成 CHO 。

一个更为有趣的例子是化合物(15)，它是供作抗疟药试验^[27]的化合物。最好让 OEt 原来就在起始原料上(准则 6)，这样我们就可以有两种仅在次序先后上有所不同的战略。

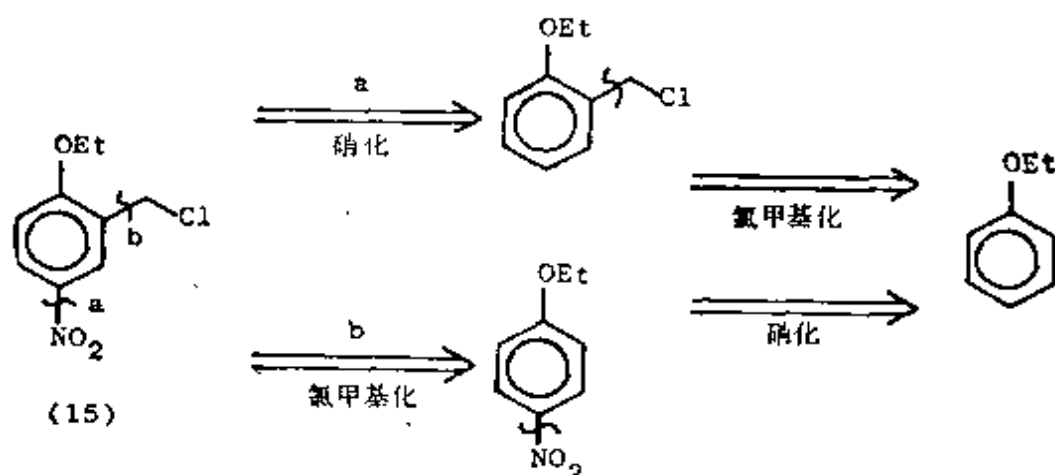


(15)



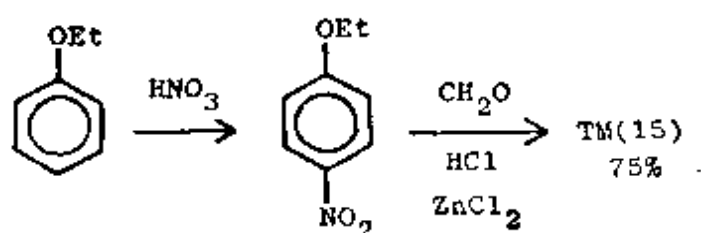
(16)

分析



两种战略都符合取代反应的模式 (OEt 的推电子性比 CH_2Cl 强), 而且战略(a)还与准则 2 相符。但 CH_2Cl 易被氧化 (见第二章), 因此它可能在硝化条件下遭到破坏。战略(b)能给出高产率。

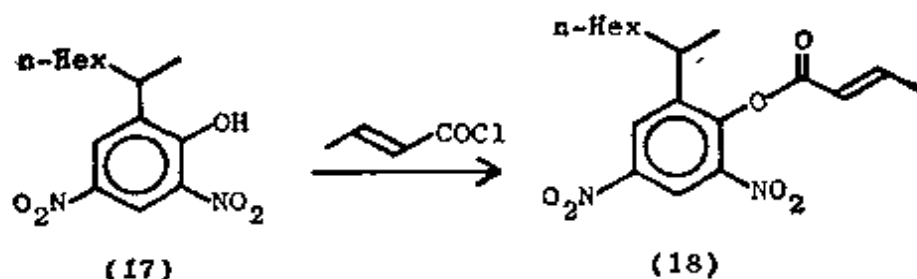
合成^[27]



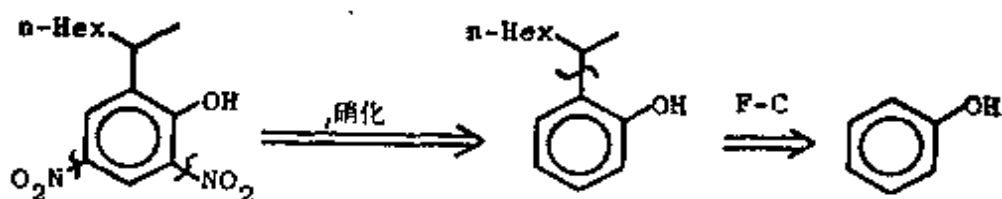
准则 9

若涉及邻、对位取代时, 有一个策略可避免分离异构体, 那就是把另一个位置封闭起来。

酚(17)的酯被用作花园杀菌剂^[28], 例如称为二硝卡普(Dinocap)的(18)。我们可以首先将硝基切断(准则2), 但所需的傅-克反应肯定会由于亲电试剂很大而生成对位产物。

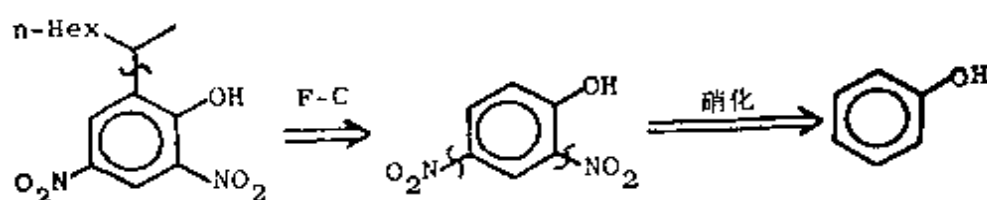


分析 1



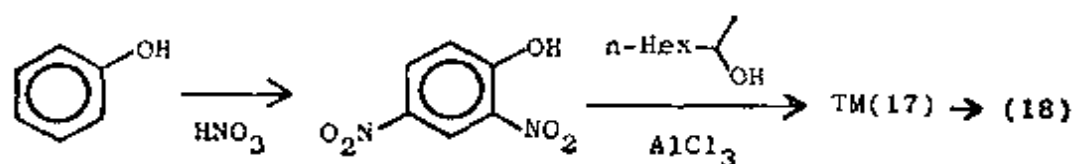
另一种次序, 即首先切断傅-克烷基, 这样做虽属不寻常, 但在此处却是明智的, 因为对位是封闭的。

分析 2

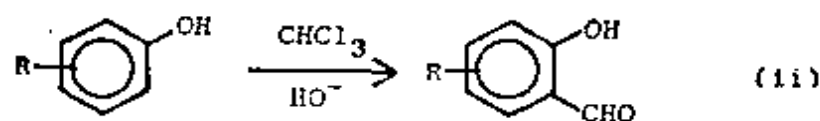
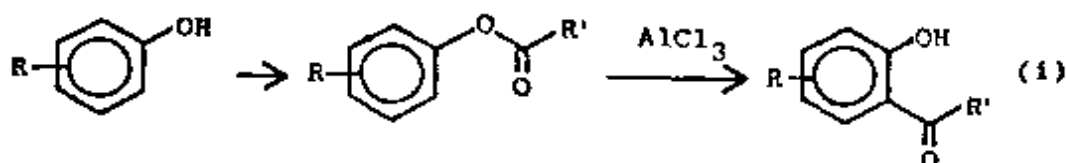


二硝卡普是按第二条路线进行生产的。

合成^[28]



通常还有两种反应可以给出大量邻位产物：即 Fries 重排^[297](i)(参见准则 7)和 Reimer-Tiemann 反应^[30](ii)。当分子中有其它取代基存在时,可用这两种反应引进取代基于邻位,但分子必须具有一个 OH 基。



并非在任一情况中须用所有这九条准则——事实上某些准则很可能互相抵触。问题在于要会判断,正如实验中的尝试误差法一样。通过判断选出一条良好的路线来。通常,往往几种策略都可取得成功。

表 3.1 芳族亲电取代反应中的定位和活化作用。(最富致活性的基团都在这张名单的顶部。一般来说,致活性较大的和致活性较小的基团相比,前者占支配地位*,它们之间的差别愈大,则选择性就愈大)

定 位	基 团	活 化 作 用
邻、对	$\text{R}_2\text{N}, \text{NH}_2$	致活(推电子)
	RO, OH	
间	烯基	电 中 性
	芳基	
	烷基	
	CO_2^-, H	
	卤素	致钝(吸电子)
	CX_3	
	($\text{X}=\text{F}, \text{Cl}$ 等)	
	CO_2H	
	COR, CHO	
	SO_3H	
	NO_2	

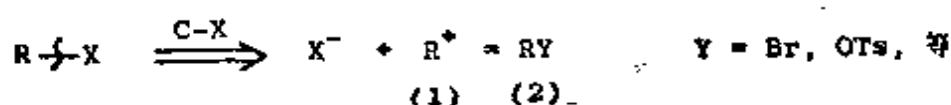
* 不计空间效应。

第四章

一基团 C-X 切断

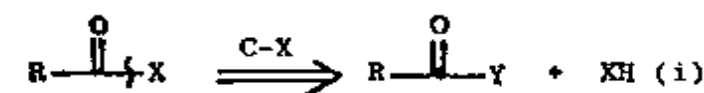
我们曾用芳族化合物作为开始, 这是因为切断的位置极易决定。我们要继续研究醚, 酰胺和硫醚, 因为切断的位置也极易决定: 切断碳和杂原子(X)之间的键。这一方法对有机合成的设计具有重大意义, 它是一种“一基团切断法”, 因为我们仅仅只需认出一个基团便可进行切断了。此处可以使用“C—X”或“C—N”等标记。

与此相应的反应多数是离子型的并且涉及象醇(ROH), 胺(RNH₂)或硫醇(RSH)中的亲核杂原子。因此, 本切断将给出一个正碳离子合成子(1)。(1)的试剂通常是具有在R上连有良好离去基团的化合物(2)。换句话说, 这种反应乃是某种取代反应, 故试剂将是烷基卤, 酰氯和诸如此类的东西, 而最好的试剂将是最易起取代反应者。



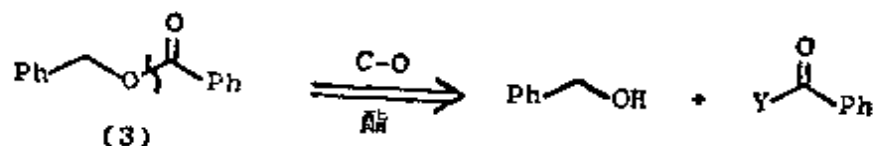
羧基衍生物 RCOX

对羧酸衍生物进行切断是容易的, 因为我们几乎总是选择羰基和杂原子之间的键作为首次切断(i)。



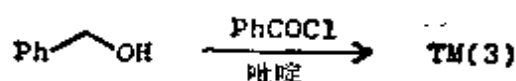
酯(3)就需按上法进行切断。这个酯既可作驱虫剂^[31]又可作香水的溶剂。

分析



可用几条路线对它进行合成：也许最容易的要算酰氯法了(Y=Cl)，其中用吡啶作催化剂和溶剂。

合成



酰氯在这类合成中是经常用到的，因为它们是所有衍生物中最活泼的一个，而且也因为它们可从酸本身和 PCl_5 或 SOCl_2 作用而得。沿活泼性等级(见表4.1)从上往下制取是颇易做到的，而且等级底部的酯和酰胺幸好又是通常最需要的羧酸衍生物。

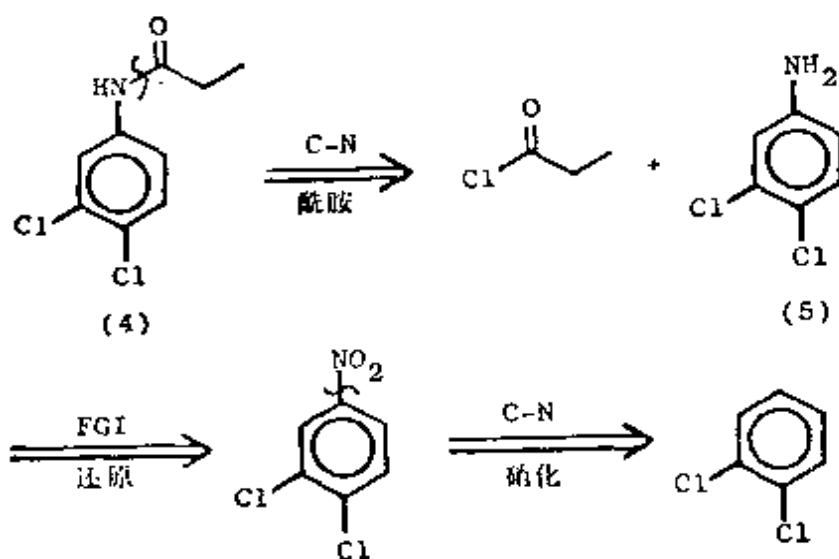
表4.1 羧酸衍生物的活泼性等级

最活泼	
酰氯	$\text{RCOCl} \xleftarrow{\text{SOCl}_2 \text{ 或 } \text{PCl}_5} \text{RCO}_2\text{H 羧酸}$
酐	$\text{RCO}\cdot\text{O}\cdot\text{COR} \xleftarrow{\text{Ac}_2\text{O}} \text{RCO}_2\text{H 羧酸}$
酯	$\text{RCO}\cdot\text{OR}^1 \xleftarrow[\text{H}^+]{\text{R}^1\text{OH}} \text{RCO}_2\text{H 羧酸}$
酰胺	$\text{RCO}\cdot\text{NR}^1\text{R}^2 \xleftarrow{\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}} \text{RCO}_2\text{H 羧酸}$
最稳定	
通常不直接制备	

用作稻田除草剂的丙氯苯胺(Propanil)(4)^[33]是个酰胺，因此我们将它切断成胺和酰氯。芳香胺(5)则再按第二章和第

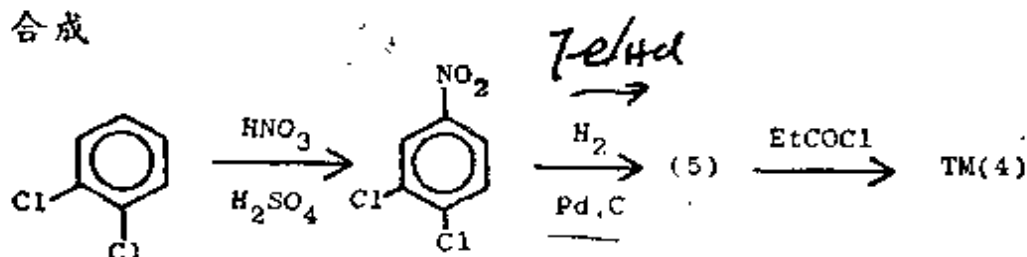
三章的方法作进一步切断。

丙氯苯胺; 分析



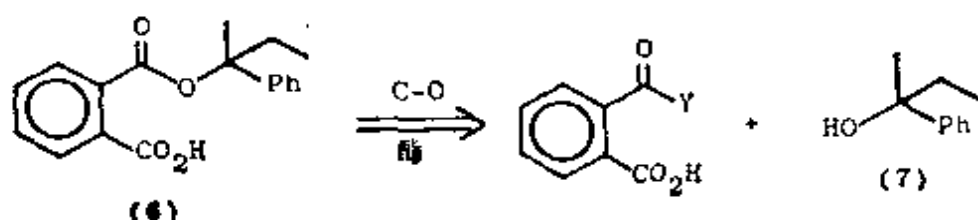
硝化反应的取向是正确的: 空间障碍将阻碍形成大量 1, 2, 3-三取代物。

合成

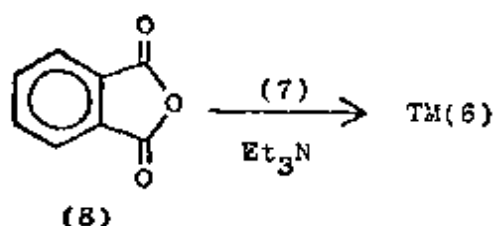


化合物(6)是个较为复杂的实例, 但我们能认出一个可用通常方法加以切断的酯, 这样就使问题大为简化了。此处, 非常便宜的苯酚(8)是最好的羧酸衍生物。醇(7)的合成将在第十章中加以讨论。

分析



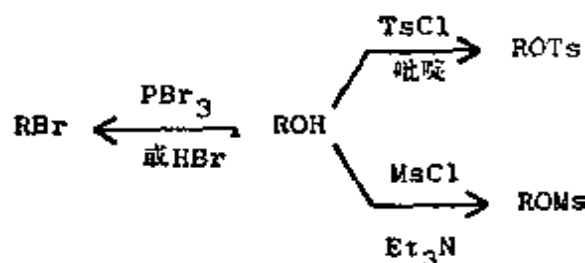
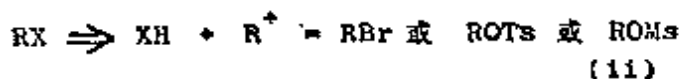
合成^[84]



(6)这个分子是在将醇(7)拆分成两个旋光异构体时所需的化合物,因为此时需要一个带有能电离的官能团(此处为 CO_2H)的衍生物。

醇、醚、烷基卤和硫醚

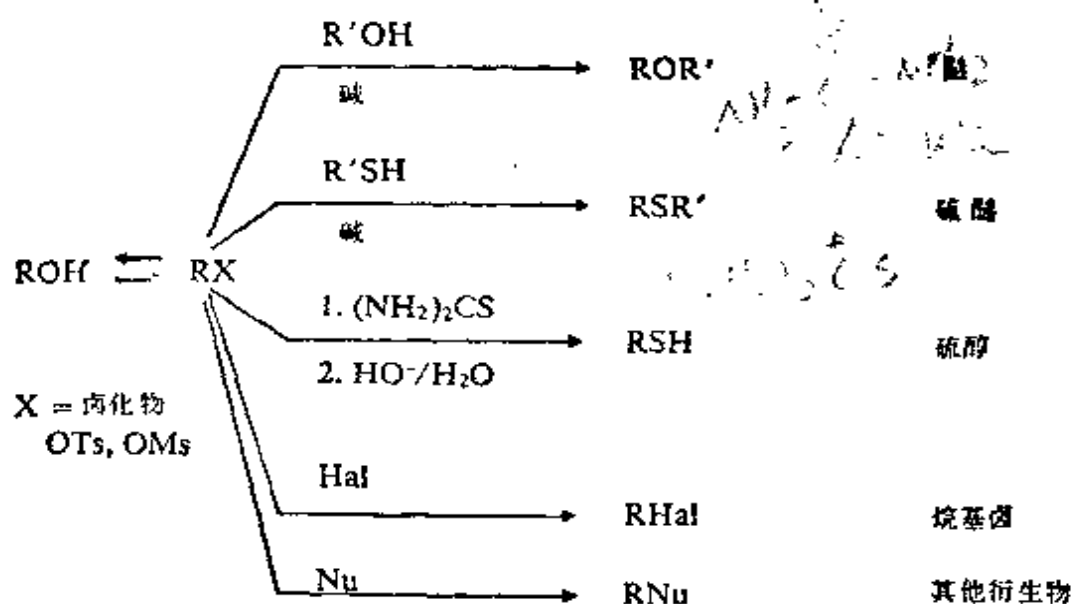
在脂族化合物(ii)中作 $\text{C}-\text{X}$ 切断时,给出一个亲核试剂 XH 和一个亲电的含碳粒子,后者通常以烷基卤,对甲苯磺酸酯*或甲磺酸酯*为代表。这些化合物全都可从醇(ii)制得。由于醇又可通过 $\text{C}-\text{O}$ 键的形成而制得(第十章),因此我们把醇作为主要官能团来加以对待(表4.2)。



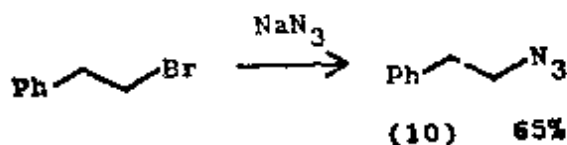
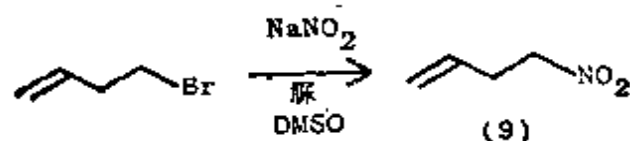
为配合这些分子的结构,必须挑选条件。甲基和伯烷基衍生物系按 $\text{S}_{\text{N}}2$ 机理进行反应,故强亲核试剂和非极性溶剂对这种反应有效。硝基化合物^[85](9)和迭氮化合物^[86](10),即表4.2

* 对甲苯磺酸酯(tosylate) — ROTs , 甲磺酸酯(methane sulphonate) — ROMs 。
 TsCl 的合成可见第二章。

表 4.2 由醇衍生的脂族化合物

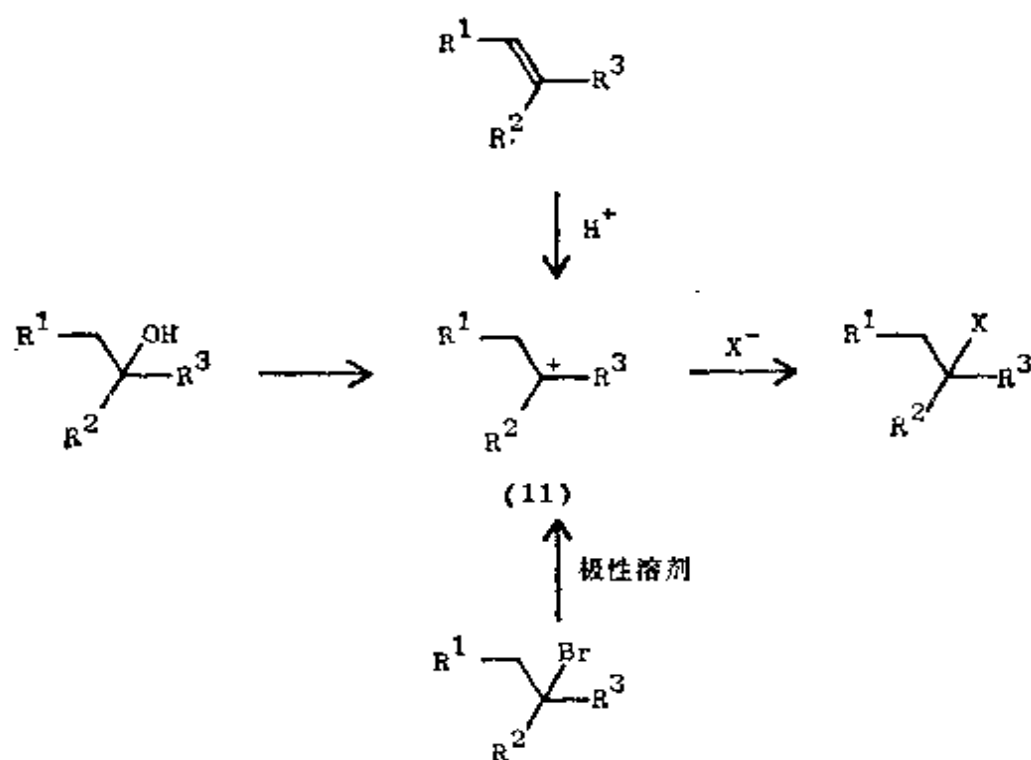


中的“其他衍生物”之例，均可容易地从相应的溴代物通过 S_N2 反应制得，因为它们都是伯烷基化合物。



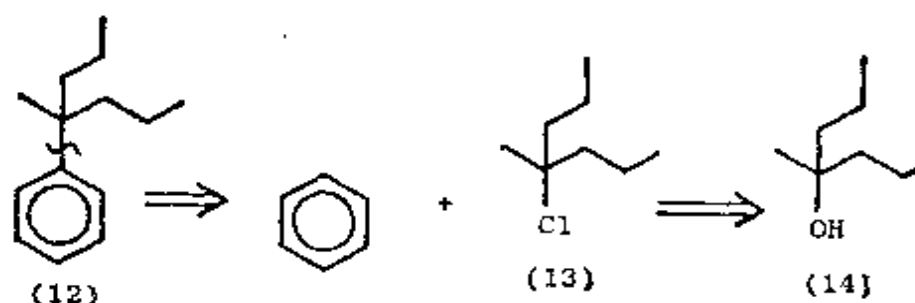
叔化合物甚至可更容易地通过直接从醇、烷基卤或烯所生成的稳定正碳离子(11)借助 S_N1 机理而进行反应。强亲核试剂无助于这一反应，但极性溶剂和催化剂(通常为酸或路易斯酸)则通过使 OH 变为更好的一个离去基团而有所帮助。

化合物(12)显然可以用傅-克反应从苯和叔烷基卤(13)制得，后者系由醇(14)制得。(14)转变成(13)所需之唯一试剂是浓 HCl 。诸如(14)之类的化合物的合成法将要在第十章中加以

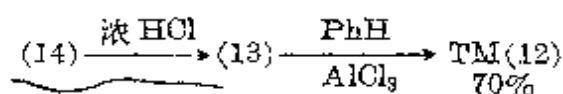


讨论。

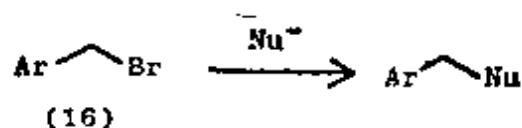
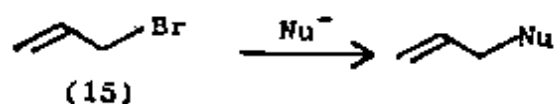
分析



合成 [37]



烯丙基衍生物(15)和苄基衍生物(16)易于按 S_N1 和 S_N2 两种机理起反应,故反应条件在此相对地无关紧要了。相比之下,仲烷基衍生物最难制备,遇到此种情况时需用较为苛刻的条件。

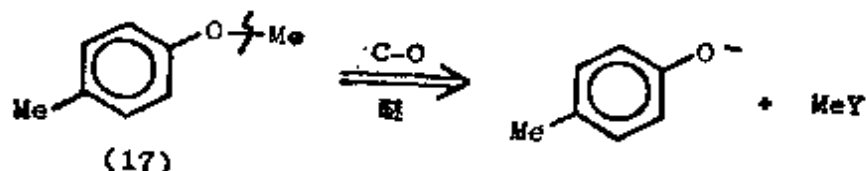


这些转变虽然从概念上说是比较简单的,但对有机合成设计来说则是很关键的。 $\text{R}^1-\text{X}-\text{R}^2$ 型化合物提供了该在何处作首次切断的选择机会,故是比较有趣的。

醚和硫醚

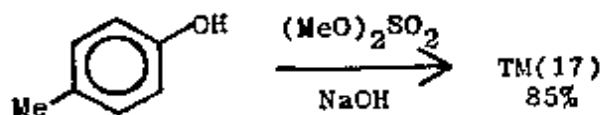
我们往往可因目标分子之某一侧有活性(或缺乏活性)而选中它作为首次切断之处。生长在墙上的黄草花香料化合物(17)有活性的一侧(MeO , 通过 $\text{S}_{\text{N}}2$)和非活性的一侧(Ar),故切断是容易的。

分析



酚的甲基化可以使用硫酸二甲酯,反应是在碱性溶液中进行的,因酚在碱性溶液中可被电离。由于机理属 $\text{S}_{\text{N}}2$,用较强的亲核负离子自然有其优点。

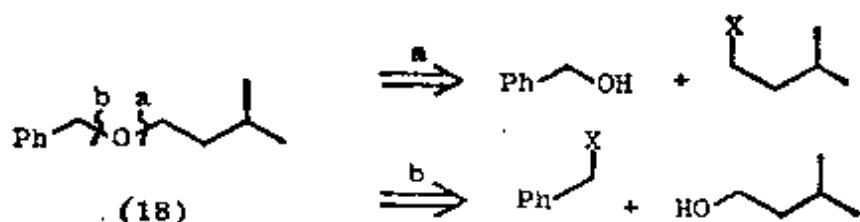
合成^[38]



梔子香料化合物(18)可在任一侧加以切断,因为两侧都是

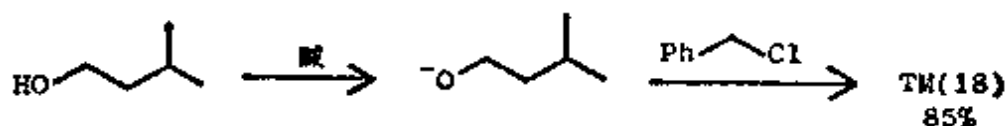
伯烷基卤。苄基卤固然比较活泼,但支持按路线(b)进行切断的决定性因素是路线(a)很可能导致消去反应。

分析



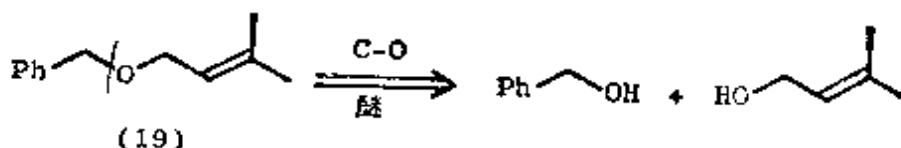
合成

此又是 S_N2 机理,因而碱催化剂有助于反应之进行^[39]。

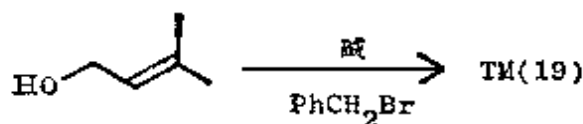


如果无一特别占先,那么较为有益的办法是把两个碎片都写成醇,随后再断定将哪个转换成亲电试剂。Baldwin^[40]需用醚(19)研究其正碳离子的重排反应。该醚的两侧都是活性的,故可将其写成两个醇。Baldwin 并未透露^[40]他实际所用的合成醚(19)的路线,但两条路线看来都是好的,虽然以下所示的那条路线更为肯定些。

分析

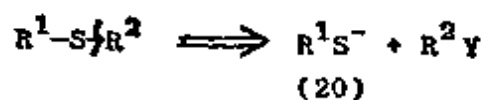


合成



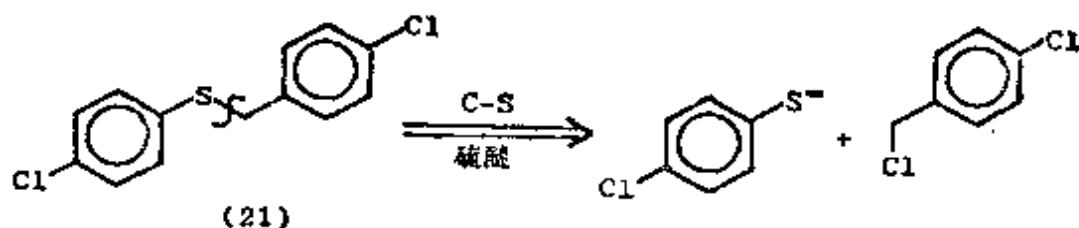
同样这些原则可应用于硫醚(R^1SR^2)的合成。甚至反应更

易按 S_N2 进行, 因为硫醇在比醇低的 pK_a 电离, 负离子(20)比 RO^- 更软, 因而对于 sp^3 碳更具亲核性。

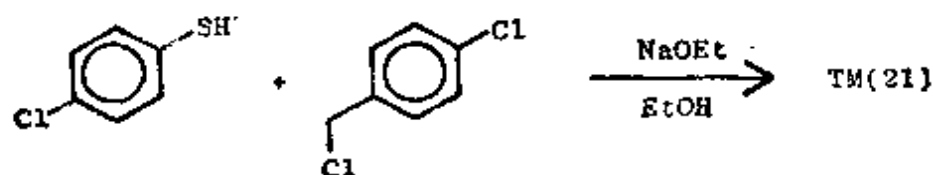


杀蟥剂氯苯杀 (Chlorbenside) (21) (能杀蟥、壁虱、蛆和蟀等) 应首先在烷基一侧进行切断而不是在芳基一侧。硫醇的合成将在下一章中进行讨论。

氯苯杀: 分析



合成^[41]

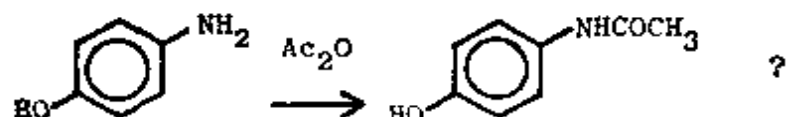


第五章

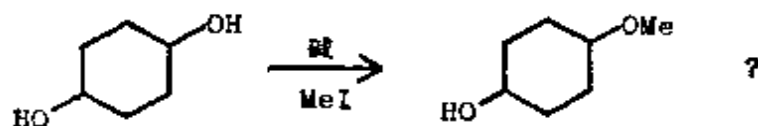
战略 II: 化学选择性

当分子中含有两个活性官能团而我们只想使其中之一一起反应时, 化学选择性的问题就出现了。在本标题下, 我们可作如下考虑:

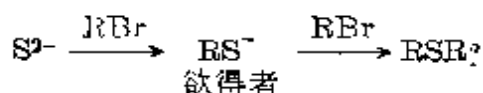
1. 两种不同官能团的相对活泼性, 例如:



2. 两个相同官能团之一的反应, 例如,



3. 一个能重复起反应的基团的反应, 例如硫醇的合成。



本章将要论述所有这三种情况。虽然应根据每一情况之优点加以采纳, 但有几条有益的通则可资遵循。

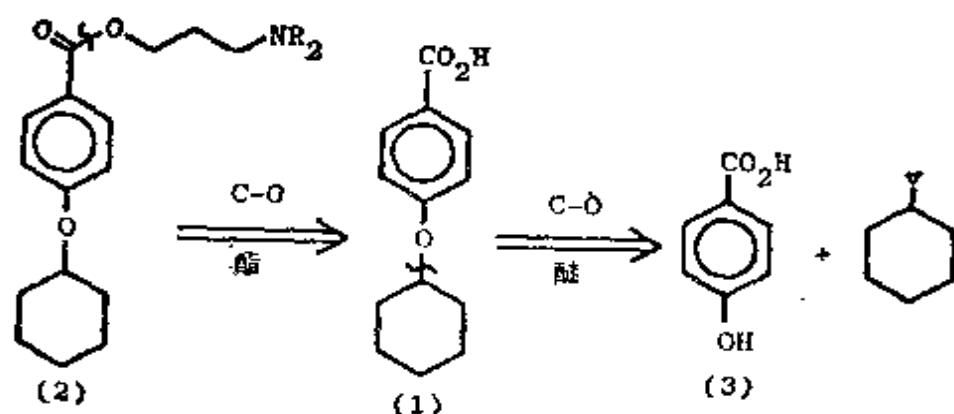
准则 1

当有两种活性不相等的官能团时, 总是可以做到只使较活泼的基团单独起反应。

用以合成麻醉剂环美卡因 (Cyclomethycaine) (2) 所需的酸

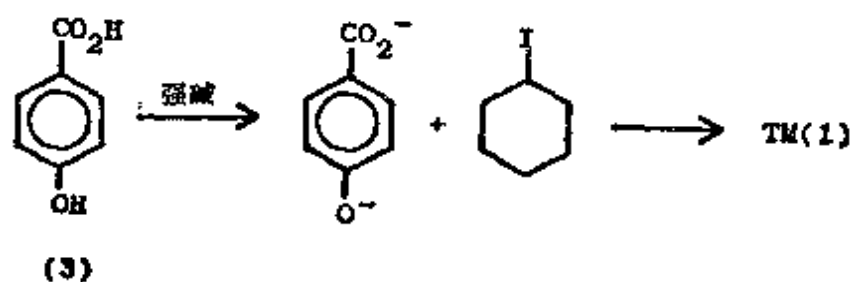
(1) 可以作为一个醚加以分析(见第四章), 以求得出简单的起始原料。但是, 羧基(3)会只在 OH 基上起反应吗? CO_2H 基也会起反应吗? 在碱性溶液中, 当两个基团都电离时(即 $\text{pH} > 10$ 时), 酚负离子比羧酸负离子更为活泼($\text{p}K_a$ 差值约为 5), 因此只在酚上烷基化。

环美卡因: 分析



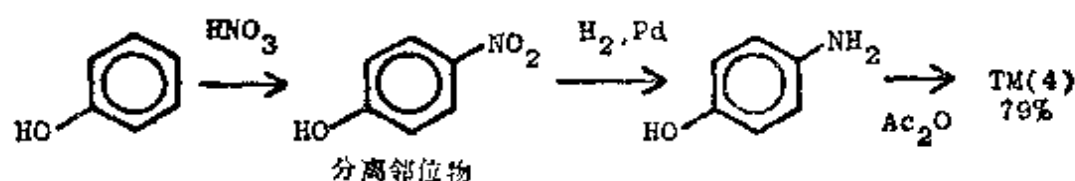
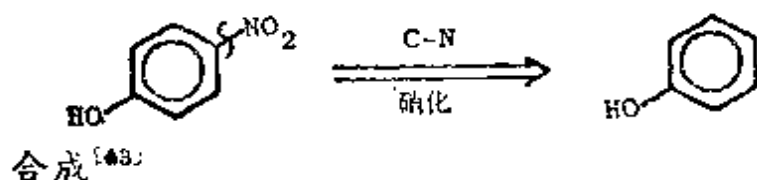
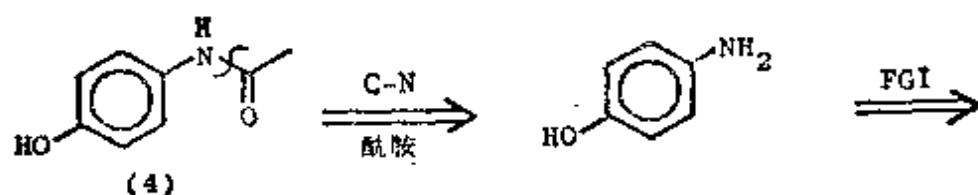
在发表的合成法^[42]中使用了烷基碘, 因为它是个仲烷基卤, 因而比较不活泼(第四章)。碘离子是个比氯离子或溴离子更好的离去基。

合成^[42]



常用止痛药对乙酰酚(Paracetamol)(4)是个简单酰胺, 应该能从对氨基苯酚的乙酰化制得(其进一步的分析可照第二章和第三章进行)。此处我们希望酚不电离, 这样 NH_2 将比 OH 更活泼(NH_2 比水更富亲核性, 但比 HO^- 差)。

对乙酰酚: 分析

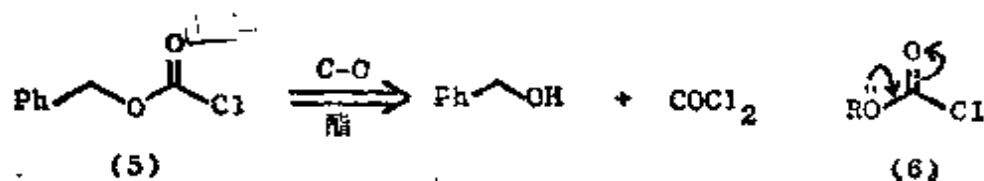


准则 2

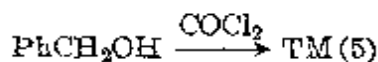
当某一官能团能反应两次时，起始原料和第一产物将竞争着与试剂反应。只有当第一产物的活泼性逊于起始原料时反应才能取得成功。

酰氯 (5) 在肽的合成中被用来保护氨基。切断酯键即得简单起始原料，但合成中将要求 COCl_2 (光气) 只与 PhCH_2OH 作用一次。这是可以成功的，因为半酯 (5) 的活泼性由于共轭作用 (6) 而比双酰氯 COCl_2 差。

分析



合成 [44]

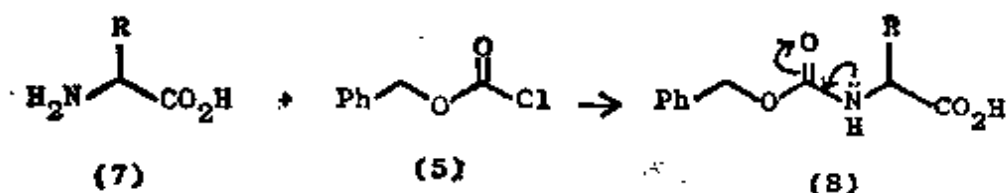


酞的卤代(第七章)可作为另一个实例。

准则 3

准则 1 和 2 中所遇到的不顺利情况可借助于使用保护基加以解决。

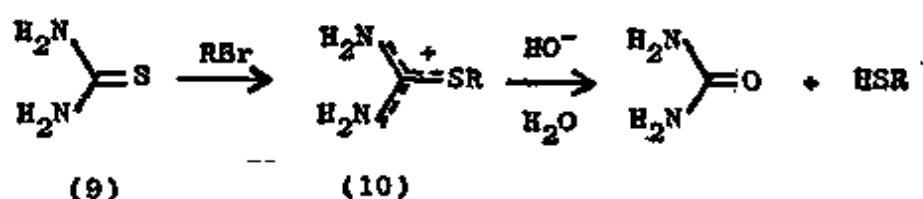
如果我们希望使两个不同官能团中的一个较不活泼者起反应, 或者如果与一个官能团反应所得的产物和起始原料一样活泼或更活泼时, 我们就得用保护基把不希望的反应阻住。氨基酸(7)是构成蛋白质的组份, 在其极大多数涉及 CO_2H 基的反应中, 应将活泼的 NH_2 基加以保护起来。化合物(5)便是供作此种用途的^[44]。注意, (5)可能与一个胺作用两次, 但第一产物(8)所受到的共轭作用甚至比(5)更甚, 因而活性较差。 CO_2H 基的活性不及 NH_2 因而不起反应。我们还要在第九章中对保护基作系统的讨论。



借助于对 H_2S 进行直接烷基化以合成硫醇 RSH 的反应不是一个好反应, 因为产物与起始原料至少有同样的活泼性(i)。

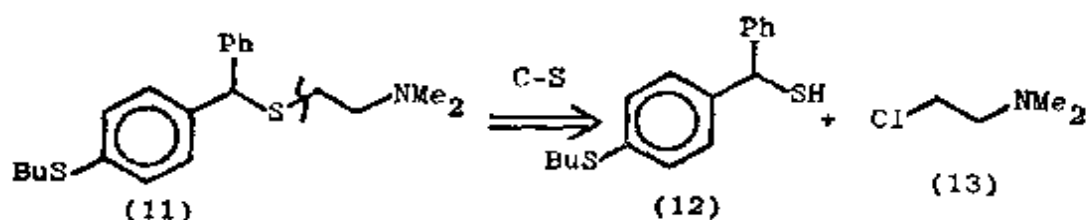


硫脲(9)可作为 H_2S 的潜在等当物使用, 由于硫脲镱盐(10)不能进一步起反应, 故能容易地被水解成硫醇。



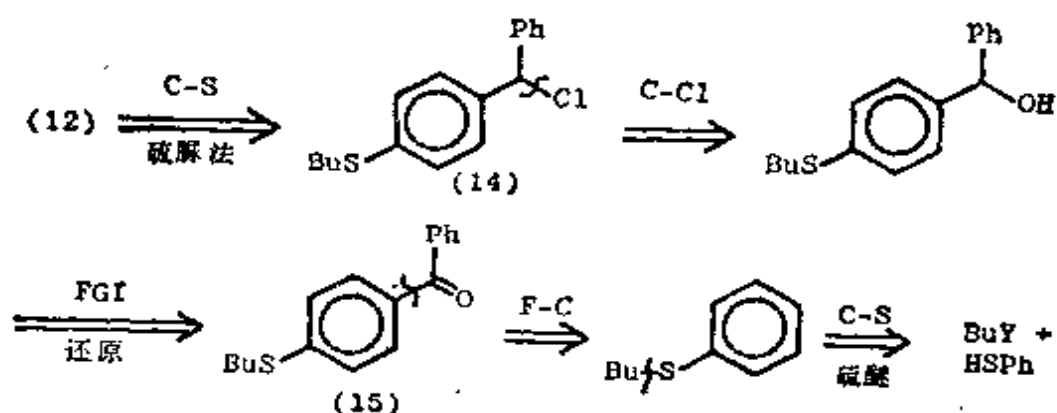
镇静剂卡普托二胺 (Captopdiamine) (11) 的合成以实例说明了这一点, 并修订增补了前几章的材料。硫醇(12)显然是原料之一, 另一原料(13)将在第六章中予以讨论。

卡普托二胺：分析 1



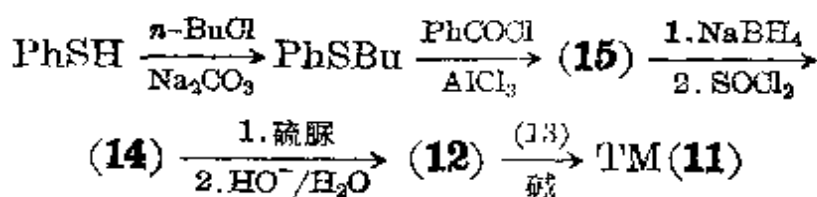
硫醇(12)系由卤代物(14)用硫脲法制得，化合物(14)显然是从傅-克反应产物(15)衍生而来的。苯基硫醇是易得的化合物。

分析 2



傅-克反应的定位是正确的，因为二价硫上的未共享电子对使取代基进入邻、对位。

合成^[45]

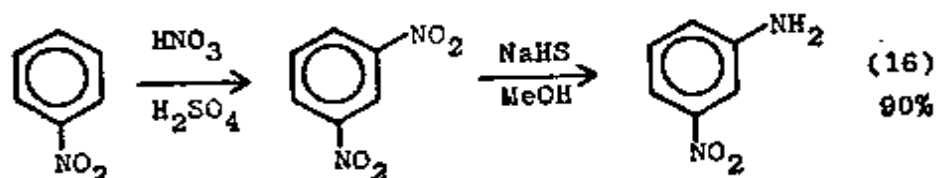


准则 4

如果产物的活性比起始原料小，则可以做到使两个相同基团中的一个起反应。

间二硝基苯的部分还原便是一个实例。还原涉及到从还原

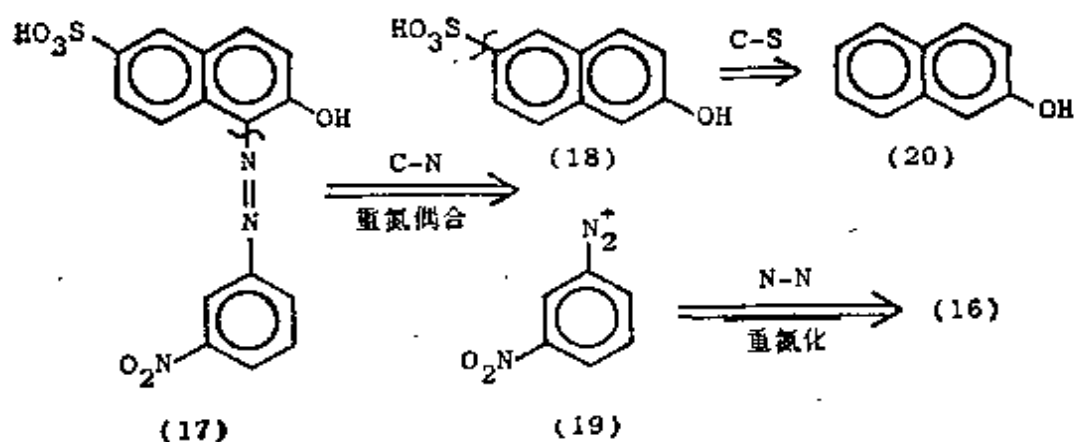
剂接受电子的能力。产物中只有一个吸电子的硝基，故其还原要比起始原料慢得多。适用于此种目的的最佳还原剂是硫氢酸钠^[46]。



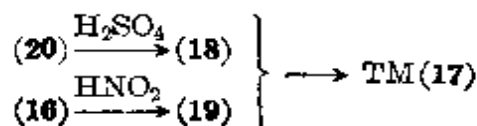
此产物甚为有用，因可利用氨基来决定亲电取代反应的取向，且其本身经重氮化后又可被亲核试剂所取代。它的易得性为第三章增添了额外的多面性。

可溶性染料(17)显然是得自(18)和(19)的一种重氮-偶联产物(见表 2.2)。若用标准的芳族切断法作进一步分析，便可导出间硝基苯胺(16)和现成有供应的 β -萘酚(20)。

分析



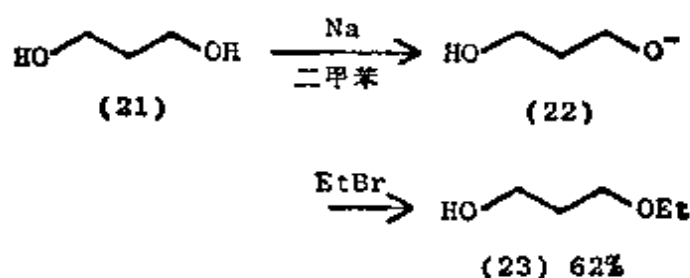
合成^[47]



准则 5

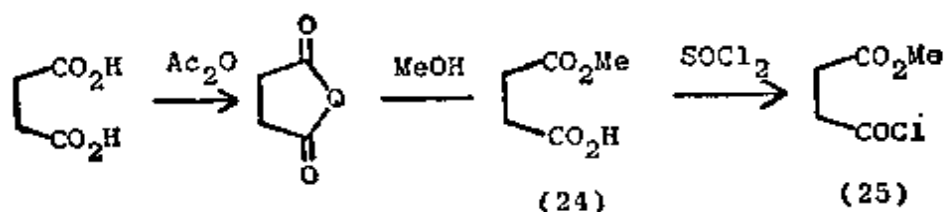
应用统计学的效应, 可使两个相同官能团之一与一当量试剂起反应。

这是一种不可靠的方法, 但若成功, 则可免去对基团进行保护或采取迂回战略。这两种基团必须是相等的, 而且必须是相互隔开的。二醇(21)可被单烷基化, 产率适中^[48], 其法是在甲苯中用一当量钠使二醇绝大部分转变成单负离子(22)。尽管(22)会与双负离子和(21)呈平衡, 但加入烷基卤时能以合意的得率生成羟基醚(23), 后者用于维生素E的合成^[48]。

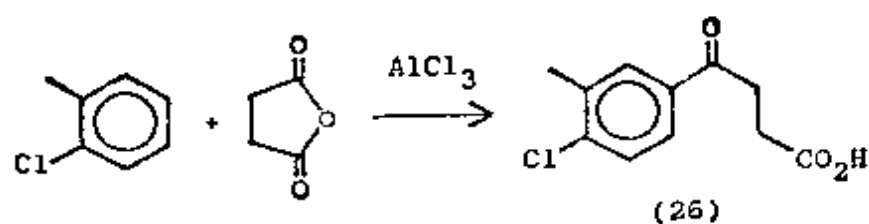


准则 6

一种更为可靠的对付两个相等官能团的办法是将其变成一种衍生物, 后者只能起一次反应。环酐就是一个重要的实例。当环酐一旦与一个亲核试剂结合后(例如生成24后), 产物就不再活泼了。各种进一步的反应均能保持差别(例如生成半酯, 半酰氯25)^[49]。

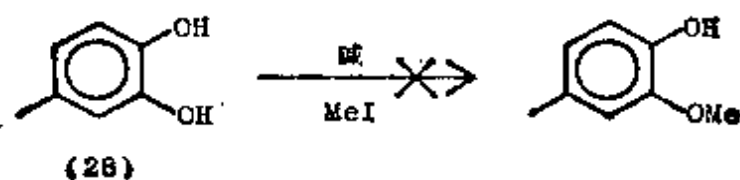
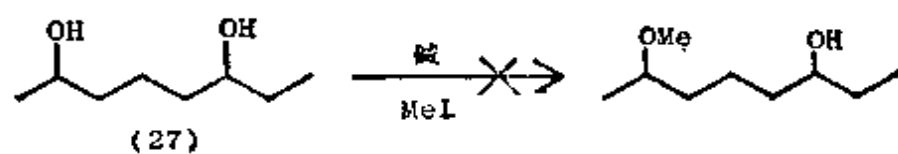


傅-克反应用在酐上也是有效的, 且环酐也是只起一次反应。化合物(26)曾被用于杀菌剂的合成^[50]。



准则 7

两个基团近乎相等但并不全等时, 如(27)和(28)中的情况, 应避免企图只使它们之一一起反应。

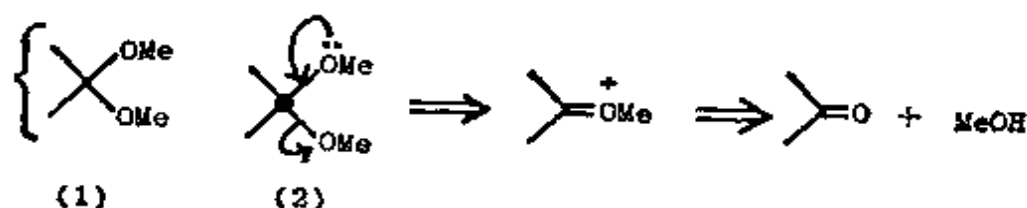


第 六 章

二基团 C—X 切断

1, 1-二官能团化合物

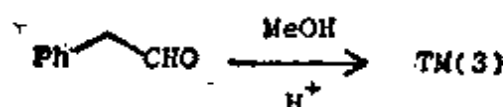
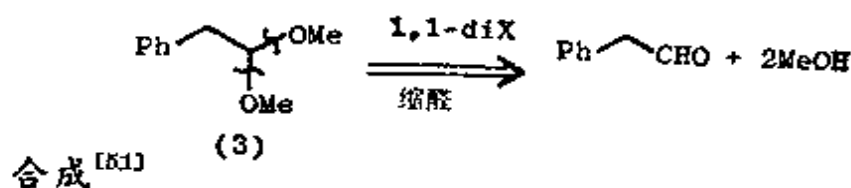
迄今为止我们所用过的所有切断都是“一基团”切断，这就是说我们已经认得出一个简单官能团和相当于制取该官能团的可靠反应的切断了。此法的一个重要延伸是使用一个官能团来帮助切断分子中别处的另一官能团。我们已经遇到过的一个实例是缩醛(1)的合成。这类化合物具有四个 C—O 键，它们全都可以作为切断的候选者，如果我们将此化合物视为一种醚的话。如果我们认出其中有个带两个 C—O 键的碳原子(2中用·表示者)，我们就可利用一个氧原子来帮助切断另一个(2)，从而发现我们手里的化合物是个缩醛。两个 C—O 因而均应可被切断，我们可把这种操作标以符号“1, 1-diX”以表明我们所指的含义。



在第一章中讨论过的昆虫信息素，即欧洲榆小蠹的信息素 Multistriatin 中，我们已经遇见过一个重要的缩醛了。另一个是香料“绿叶丁香素”(3)。此中的缩醛基团很易认出，合成也简

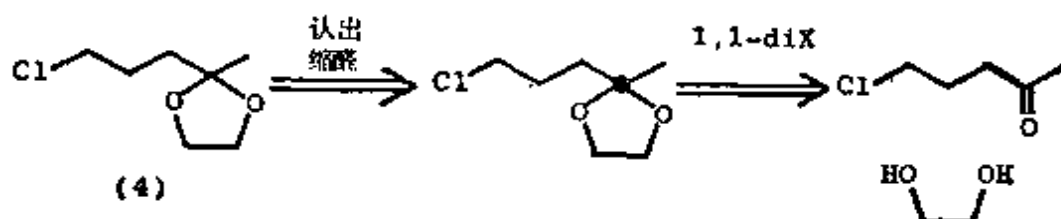
单易行。

绿叶丁香素：分析

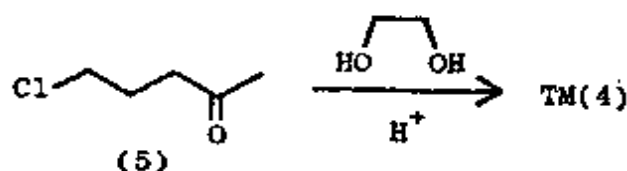


绿叶丁香素适用于作为肥皂的一种添加剂，因为缩醛不象醛和酮，对肥皂中的碱是稳定的。在合成中，缩醛的主要用途是保护醛和酮（见第九章）。环状缩醛（例如 4）通常用于酮（第十章）：一旦找出羰基碳后，切断法都是一样的。

分析



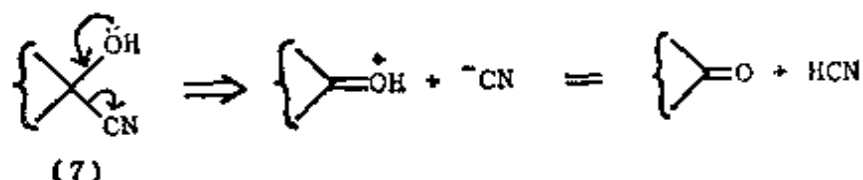
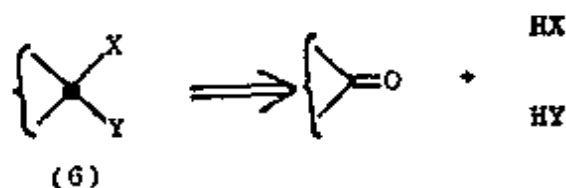
合成



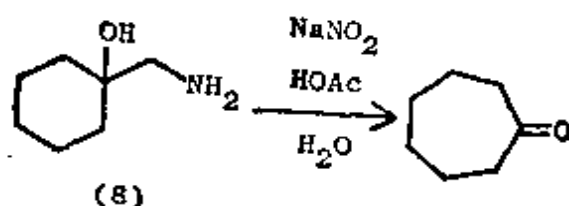
需要将化合物(4)转变成格氏 (Grignard) 试剂^[52]，此时非得将酮保护起来不可，否则就会自相反应。氯代酮(5)的合成将在第二十五章中予以讨论，对基团进行保护的更详细的叙述则载于第九章中。

缩醛是通式为(6)的一类分子的实例，此中两个杂原子都连在同一碳原子上。这一碳原子(6中的·)于是处在羰基的氧化

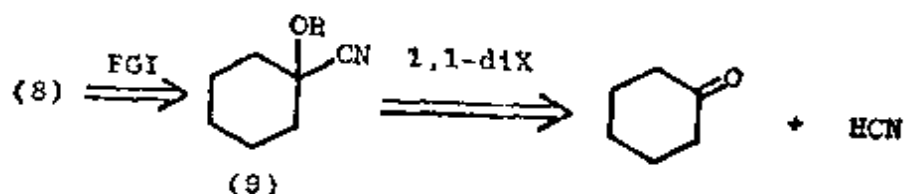
级,而这种分子是从一个羰基化合物和两个亲核试剂制成的。



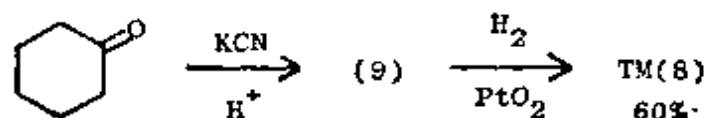
若杂原子之一以 OH 基的形式存在,则涉及到的亲核试剂就只有一种了,所以象氰醇(7)之类的分子显然是从羰基化合物和 HCN 制得的。因而,扩环(见第三十章)所需的^[53]羟基胺(8)可通过将(9)还原而得(见第八章)从而也就可从环己酮制得。



分析



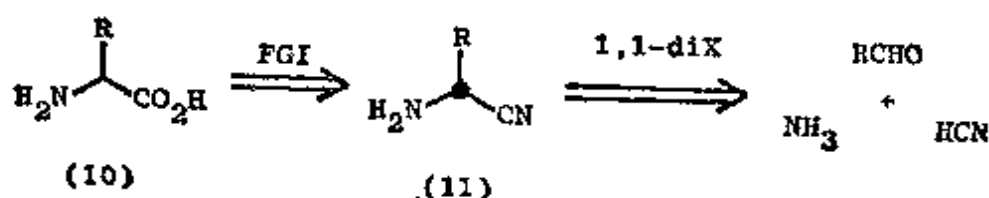
合成^[54]



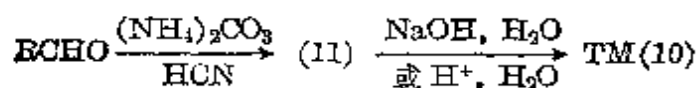
当两个氧原子全被其它基团取代时,可能更难于找出 1, 1-切断。 α -氨基酸(10)的合成重要到足可作为一个需要加以记住

的基于这种切断的一种特殊方法。视氰基为一个“杂原子”，氮为另一杂原子，切断后可得到一个醛，氨和氰化物。合成时（即著名的斯特莱克(Strecker)合成法），氨基腈(11)系用一步法从醛制得，然后在酸或碱中将它水解成 α -氨基酸(10)

分析

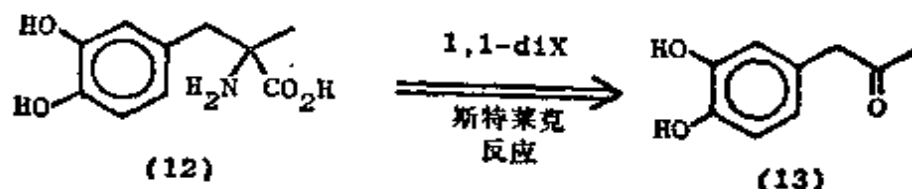


合成

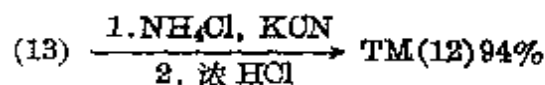


代谢物“多巴”(dopa)的类似物氨基酸(12)，是治疗震颤性麻痹症(Parkinson 病)试验中所需的化合物^[55]。斯特莱克切断使我们返回到酮(13)，而实际上确实可用此路线制得化合物(12)。

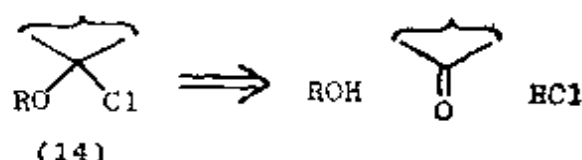
分析



合成^[55]

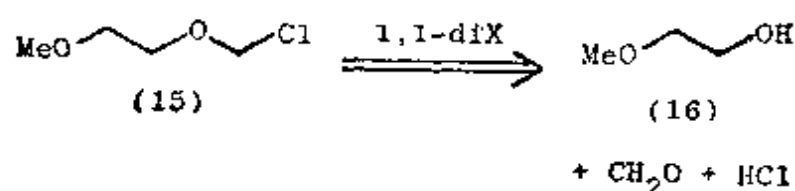


α -卤代醚(14)更显然是从醛或酮衍生出来的，其它试剂是 HCl 和一个醇 ROH。这当然是和产生缩醛的反应同属一类，但酸中有一个亲核的抗衡离子(Cl^-)，而且试剂的比例也改变了。为使缩醛得以形成，需用大为过量的醇和一种象 TsOH 之类的具有不亲核的抗衡离子的酸。

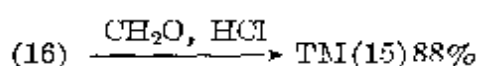


重要的实例有 MeOOCH_2Cl , 它在商业上有供应(但它是一种危险的致癌物质), 再有就是化合物(15), 它被 Corey^[56] 用来引入其“MEM”保护基于醇(见第九章)。醇(16)的合成将在本章的下一节中加以讨论。

MEM 试剂: 分析



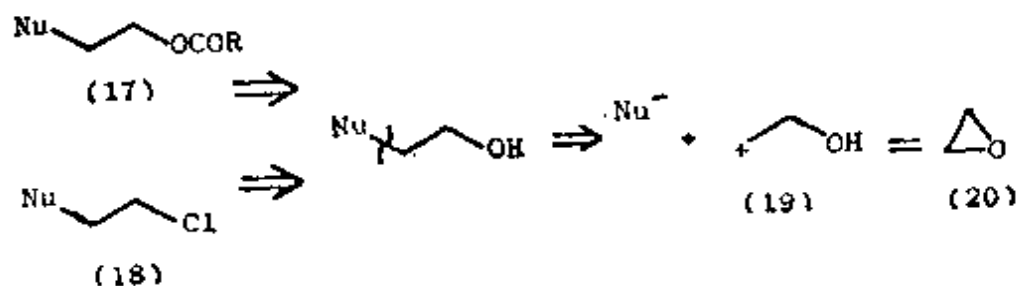
合成^[56]



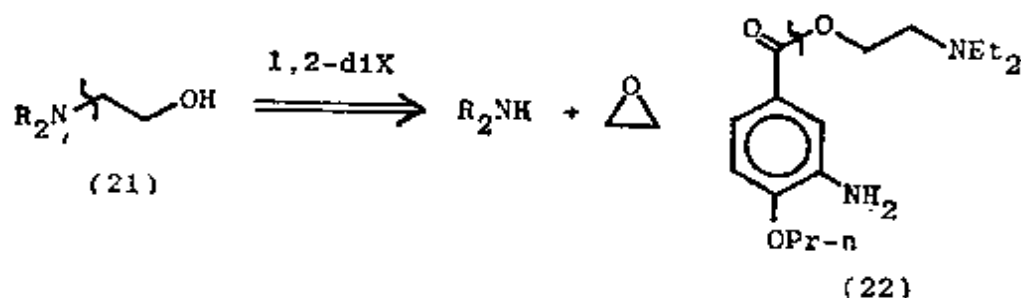
1,2-二官能团化合物

醇

相邻两个碳原子上连有杂原子的化合物, 例如(17)和(18), 将其作为醇的衍生物来考虑是最为有利的。切断时可得合成子(19), 后者的试剂是环氧化物(20), 如果你想制取(19)本身, 就必定得到化合物(20)。

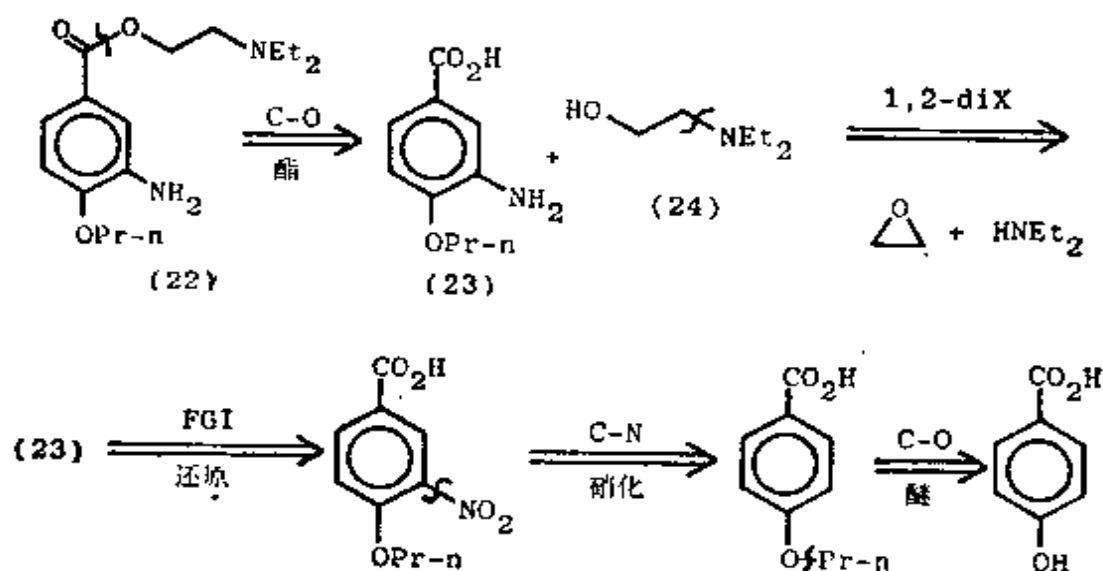


(21)是这一组化合物中的极其重要的成员，因为它们被用作许多药物分子的必要部分，这些药物分子具有平衡得很好的亲水和亲油性质，可把药物分子带进生物的细胞内。一系列麻醉剂内都含丙卡因 (Proparacaine)^[57] (22) 的种种位置异构体 (也见第三章)。



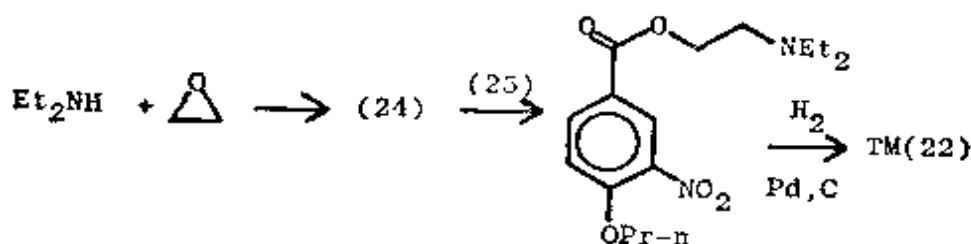
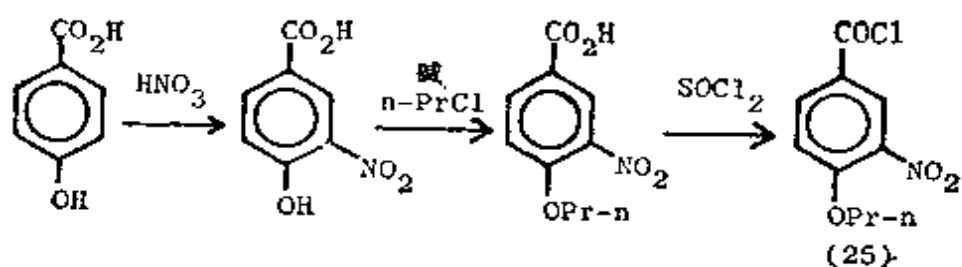
我们认出(22)中有酯，醚和胺，但酯显然是个开始着手之处。酸(23)可借助标准芳族切断法予以制取，而醇(24)是个1,2-diX化合物。

丙卡因：分析



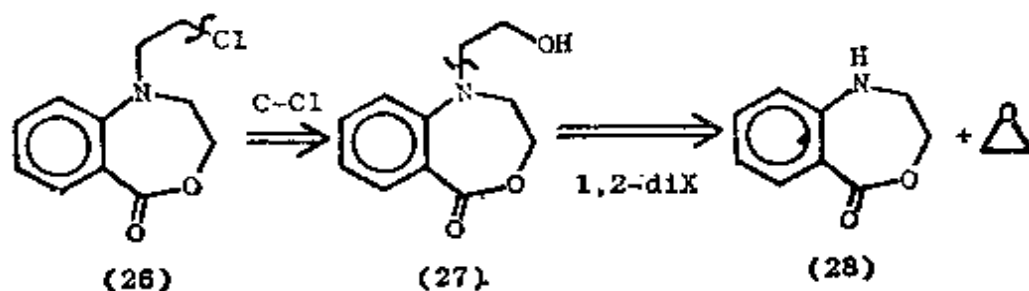
应选用能使不需要的反应降至最低限度的合成次序：(23)中的游离氨基可能会干扰酯化反应，故将还原放在最后。

合成 [57]



许多 β 氯代胺具有生理活性，往往有抗癌作用，化合物 (26) 即是其中之一 [58]。氯原子必定来自醇 (27)，而后者显然是个环氧化合物和胺 (28) 的加成物。

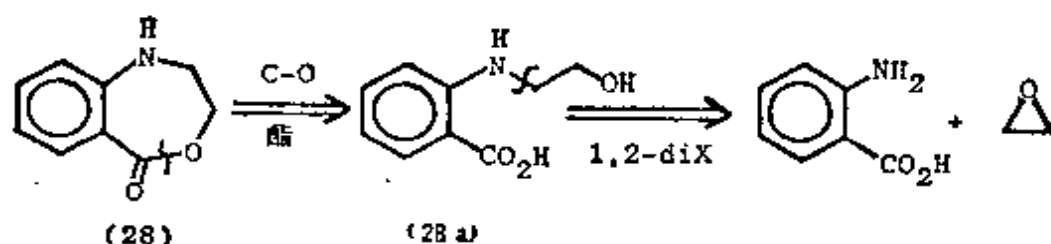
分析 1



环状化合物的制备并不比开链化合物难：它们往往更易制得，因为环化反应是种非常良好的反应(见第七章)。(28)是个胺，也是个酯，故有一个明显的切断处，可切断成另一个环氧化合物加成物 (28a)，后者又有个明显的切断处，这回可切断至极易获得的邻氨基苯甲酸。

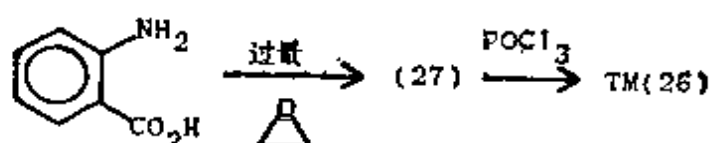
分析 2

其合成可比预料的容易，因为邻氨基苯甲酸用过量环氧乙



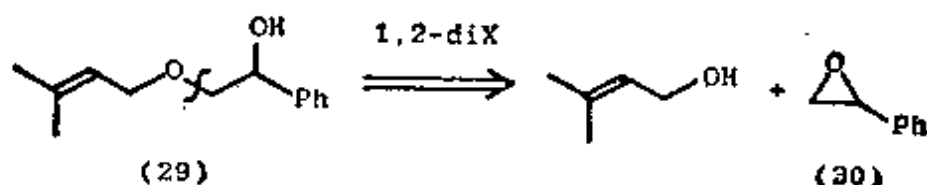
烷处理时即能直接生成 (27)。POCl₃ 被用来代替更常用的 SOCl₂ 以制备氯代物 (26)。

合成^[58]

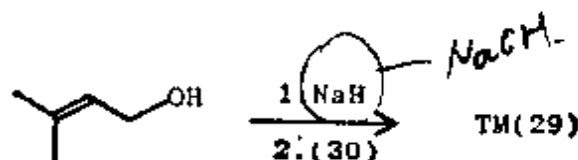


不对称环氧化物受亲核试剂进攻时, 进攻点是在取代基较少的碳原子上。因此, 研究克莱森(Claissen)重排(见第三十四章)时所需的^[59]化合物(29), 可视为 1, 2-diX 化合物加以切断, 因为这样可使环氧化物(30)在正确位置上受到进攻。

分析

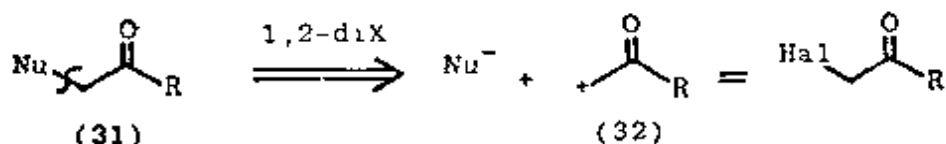


合成^[59]



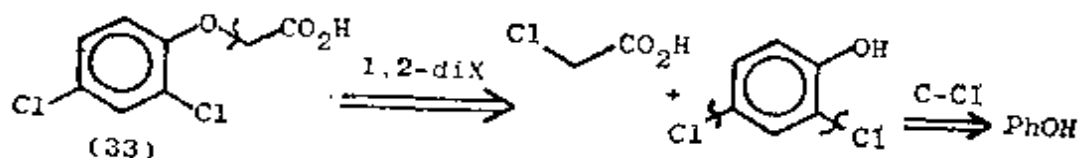
羰基化合物

若处于更高的氧化级(31), 亲电合成子应是 α -羰基正离子 (32), 即一种极其不稳定的离子。这一合成子的最佳试剂是 α -卤代羰基化合物, 它们很易制得(见第七章)且很易被亲核试剂所攻击。



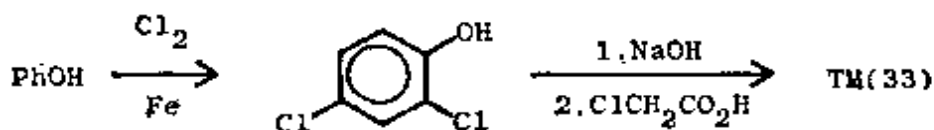
运用这一方法可知最广泛使用的农药之一除草剂“2, 4-D”
(33)有个明显的切断处, 最终可返回到酚。

2, 4-D: 分析



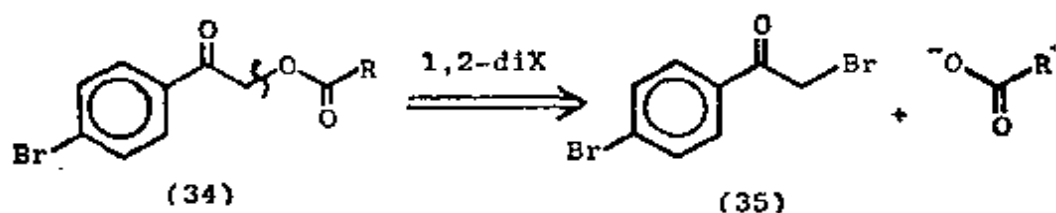
合成^[80]

酚的氯代反应可被控制在基本上生成 2, 4-二氯化合物这一步, 因为每个氯原子使分子对进一步氯代的活性降低。在后面的取代反应中, 需要酚的负离子。



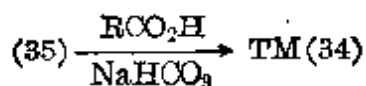
这些 α -卤代羰基化合物有足够活泼性, 故可供我们考虑某些酯(34)的另一种切断。

分析



此反应做起来很简便, 且是一种将液体羧酸制成晶体衍生物的方法, 用于液体羧酸之提纯、鉴定和保护^[81]。

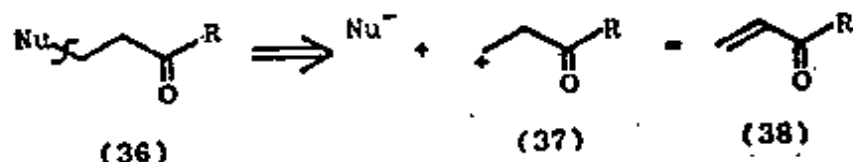
合成



试剂(35)的合成述于第七章中。

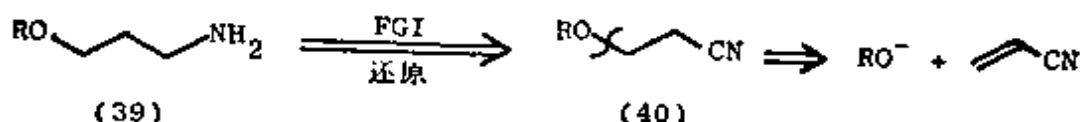
1, 3-二官能团化合物

这类化合物只能在羰基氧化级时切断, 例如(36), 此时不饱和化合物(38)是合成子(37)的试剂。这就是迈克尔 (Michael) 反应, 它对所有羰基化合物, 腈, 硝基化合物等都有效, 并适用于极大多数亲核试剂。



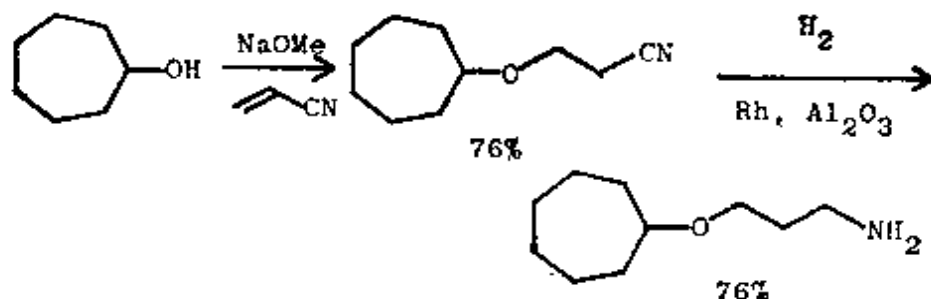
象(39)之类的胺可通过将腈(40)还原而得, 后者又可通过迈克尔反应制得。此一迈克尔合成需用碱作催化剂, 因为 RO^- 是个比 ROH 更好的亲核试剂。

分析

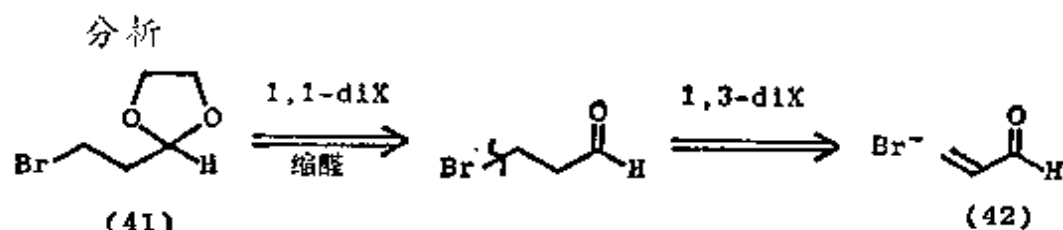


合成^[62]

实例之一是:

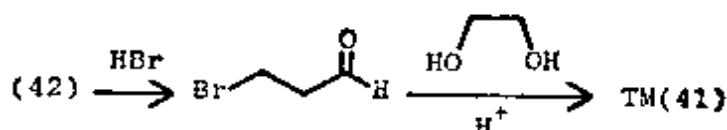


由(41)形成的格氏试剂已被广泛用于合成。我们认出它有一个溴和一个缩醛；切断缩醛即显示出一个 β -溴代醛，后者可通过迈克尔反应由 Br^- 加成于丙烯醛(42)而得。



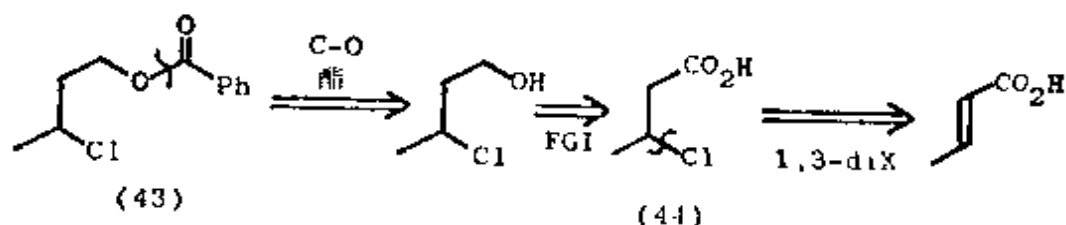
所有简单的丙烯醛衍生物 $\text{CH}_2=\text{CHOR}$ ($\text{R}=\text{OH}$, OR , H , Me) 均有商品供应, 因为它们是制造丙烯酸型聚合物的单体。在本合成中, 我们将需用酸作催化剂, 因为 Br^- 是个非常弱的亲核试剂。

合成^[68]



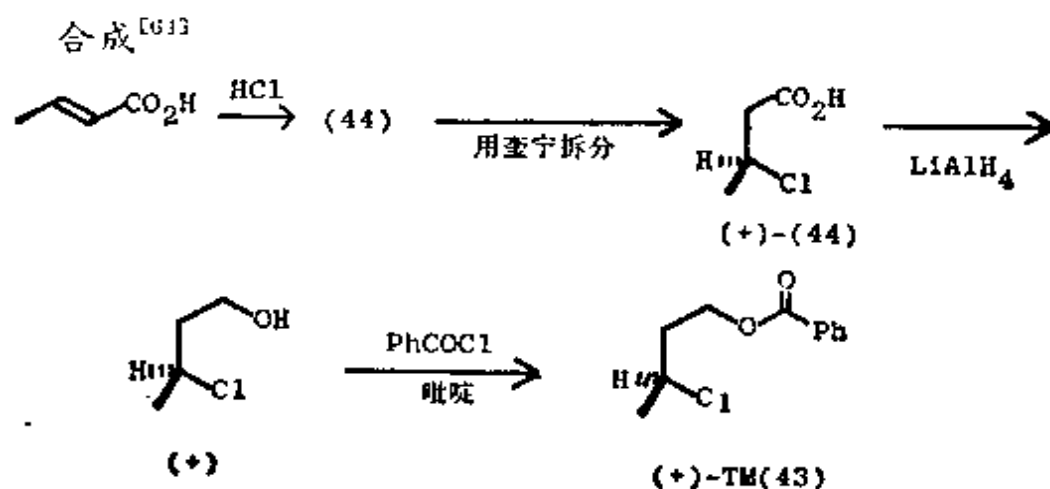
切断一个不处于羰基氧化级的 1, 3-diX 化合物时, 必须首先通过 FGI 改变氧化级。若 TM 无含氧取代基, 应通过取代反应制出一个这种取代基。日本化学家为了研究傅-克烷基化反应的立体化学, 特选择制取了有旋光活性的(43)以供这一目的之需。切断此酯即会显现出 1, 3-diX 关系, 且若把氧化等级调节至酸(44), 即可倒退到简单的起始原料。

分析



使用酸(44)的另一优点在于制取目标分子之前即可将(42)

拆分成两个旋光异构体(关于拆分的较详细的讨论可见第十二章)。



我们在本章中假设亲核试剂加成于 C—C 双键而不是直接加成于羰基。关于这个问题,第十四章中有更全面的探讨。

第七章

战略 III: 极性的颠倒, 环化反应, 战略小结

本章内容包括两个从讨论 C—X 切断中涌现出来的普遍性战略问题, 再加上我们的整个合成讲授计划的到现阶段为止的小结。

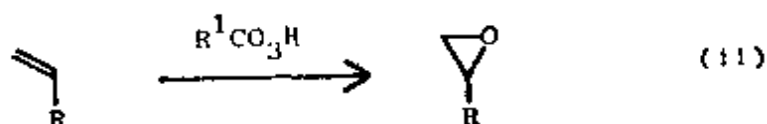
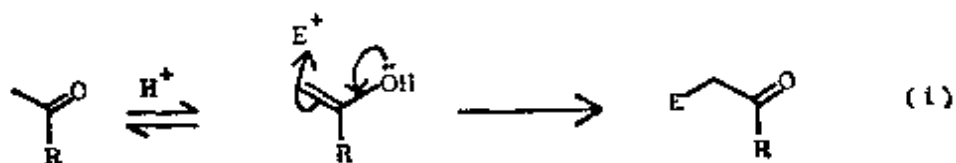
极性的颠倒: 环氧化物和 α -卤代羰基化合物的合成

在第六章中, 我们曾经需要用到四种合成子 [(1)~(4)], 见表 7.1]。1, 1-和 1, 3-diX 关系的合成子可被转换成为试剂, 办法很简单, 只须利用酮和烯酮的自然亲电性质即可——在(1)和(4)中标有(+)的原子生来就是亲电性的。合成子(2)和(3)就不能与此类似地易于用试剂来表示了: (3)实在太不象个中间体, 以致无法形成。

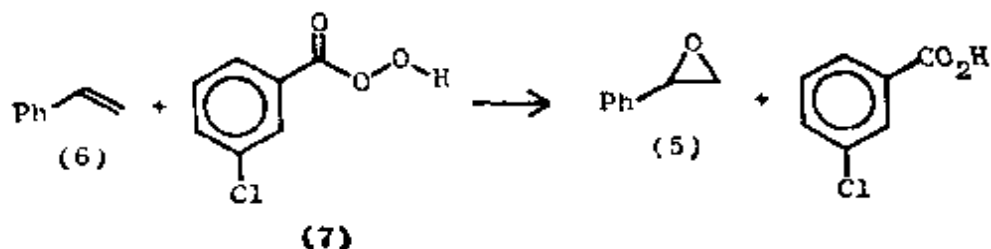
我们用一个三元环(环氧化物)来解决(2)的问题, 而用 α -卤代羰基化合物来解决(3)的问题: 表面上是两种不相同的手段, 但实际所根据的却是同一原理。(2)和(3)中标有(+)的原子是很易使它成为亲核性的, 例如借助于烯醇化(i), 因此一条通用的原则是, 利用杂原子上的一次预先亲核进攻, 使该原子的自然极性从亲核转变成亲电。酮的卤代(i, E=Br)为(3)提供了一个试剂, 而烯烃的环氧化(ii)则为(2)提供了试剂。

表 7.1 1, n-diX 合成的合成子

2-基团关系	合成子	试 剂
1, 1	$\begin{array}{c} R^1 \\ \\ R^2 - C^+ - OH \\ (1) \end{array}$	$\begin{array}{c} R^1 \\ \\ R^2 - C=O \end{array}$
1, 2	$\begin{array}{c} + \\ \\ R - CH - OH \\ (2) \end{array}$	$\begin{array}{c} O \\ \diagup \quad \diagdown \\ R \end{array}$
	$\begin{array}{c} + \\ \\ R - C=O \\ (3) \end{array}$	$\begin{array}{c} Hal \\ \\ R - CH_2 - C=O \end{array}$
1, 3	$\begin{array}{c} + \\ \\ R - CH_2 - C(=O)R \\ (4) \end{array}$	$\begin{array}{c} O \\ \\ R - CH=CH - C=O \end{array}$



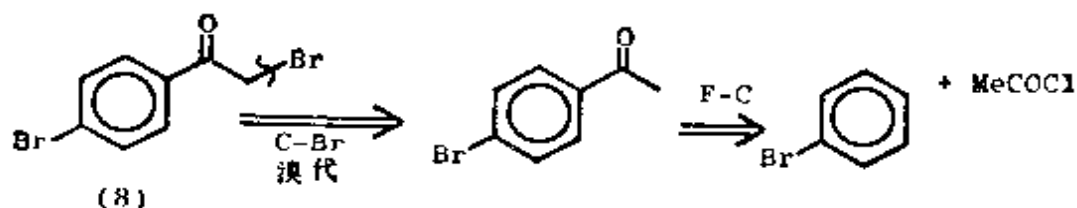
第六章中用过的环氧化物(5)系由易得的苯乙烯(6)制得, 苯乙烯是聚苯乙烯的单体。有商品供应的间氯过氧苯甲酸(MCPBA)(7)往往用于这种环氧化反应。



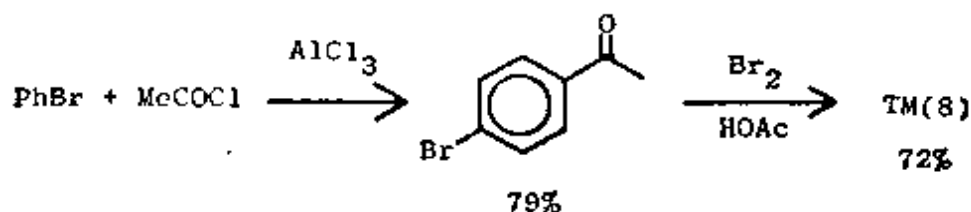
酮的卤代

酮的 α -卤代(第五章)须在酸性溶液中进行,以防发生多卤代。因此,对试剂(8)进行全面分析颇为简单,如果我们注意到苯环上的两个基团的定位效应,并首先使用傅-克切断的话。试剂(8)在第六章中曾用于制备羧酸衍生物。

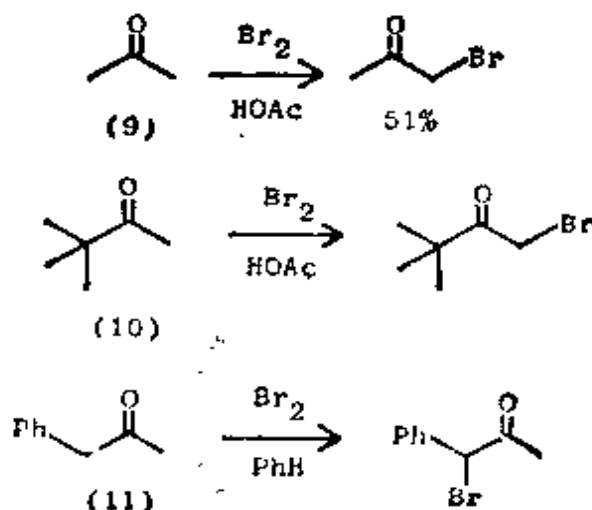
分析



合成^[65]



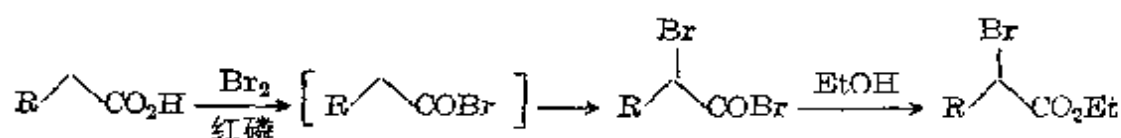
这一溴代反应是明确无疑的,因为这个酮只能在一侧烯醇化。一般来说,此反应只适用于对称的酮(例如 9)^[66],一端封闭的酮(例如 10)^[67],或以特殊形式烯醇化(例如 11)^[68]的酮(见第



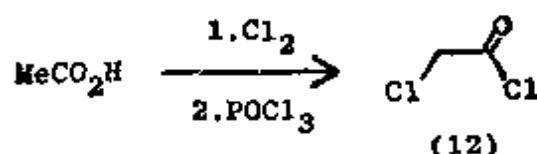
十三和十九章)。

羧酸的卤代

对于无疑只能在一个方向烯醇化的羧酸来说, 卤代时不存在两种或多种可能性。一个可靠的方法是用红磷作催化剂, 经由酰溴而进行溴代*。此反应还能直接导致生成 α -溴代酯。

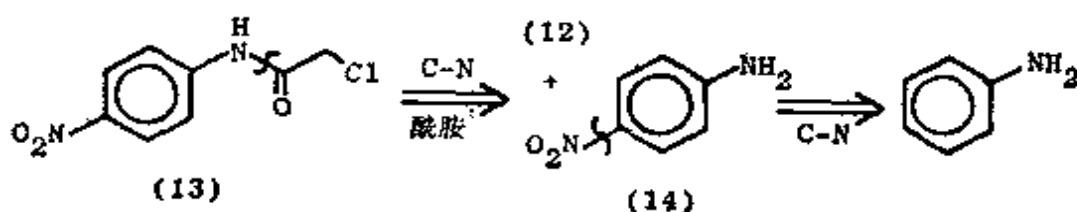


α -氯代酸也可由羧酸氯代而得, 且往往有商品供应。氯乙酰氯(12)可从醋酸以工业规模制取^[70]。



合成某些提神用的四唑^[71]时需用的 α -氯代酰胺(13), 最好将它作为酰胺来分析, 因为此中的酰氯是有供应的氯乙酰氯。

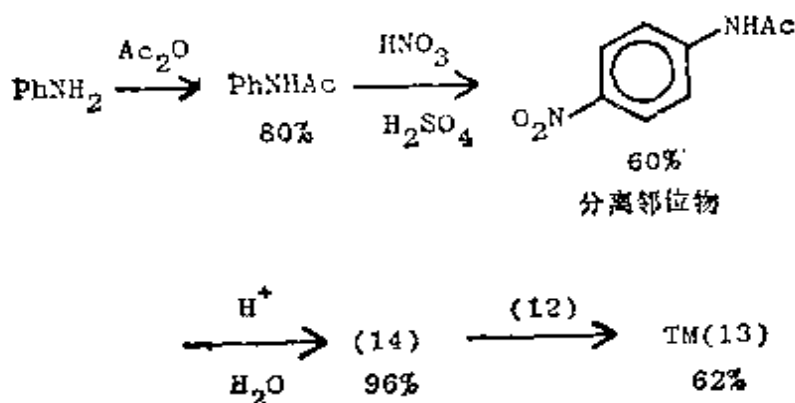
分析



最好是在硝化之前就作乙酰化: 这样可保证单硝化, 而且增大了氨基的体积, 从而可形成较多的对位产物(见第二章)。胺是硬^[72]碱性亲核试剂, 因此(14)将进攻(12)的羰基而不是 α -碳。

合成^[71, 73]

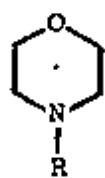
* α -溴代酸可用溴和 PCl_5 对羧酸进行溴代而制得^[60]。



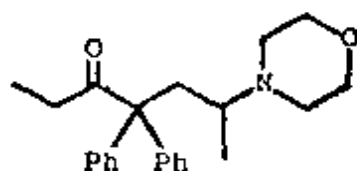
环化反应

环之容易形成使我们在从酮制备五元环状缩醛和制备一种七元杂环化合物(见第六章)中得到裨益。在本章中,我们又见到了如何形成三元环氧化物。如能形成三,五,六或七元环时,成环反应一般优先于双分子之间形成开链化合物的反应。四元环是个特殊情况,要在第二十九章加以讨论。在该章中,所有这些要点都将有更充实的发展。

吗啉(15)的合成是说明成环容易性的一个重要实例。取代吗啉常见诸于药物分子,作为药物分子之一部分。止痛药非那克松(Phenadoxone)^[74](16)即是一例。化合物(15)既是胺也是醚。切断醚较为容易些,且我们通过写出二醇作为中间体可以维护分子的对称性(见第四章)。这个二醇显然是个胺和两分子环氧乙烷的加成物。

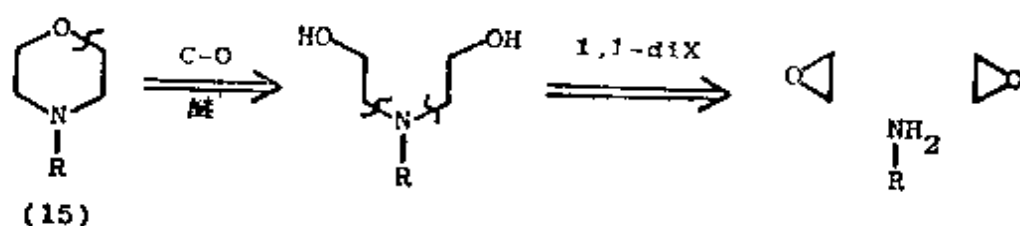


(15)



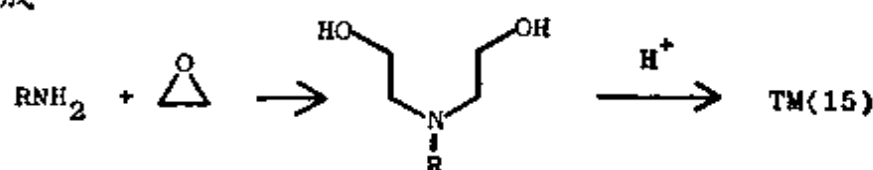
(16)

分析



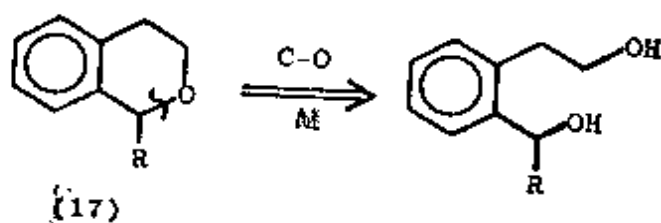
其合成涉及成环反应, 故无需将一个醇转变成对甲苯磺酸酯或卤代物; 单以酸处理即可催化此反应, 形成稳定的六元环。

合成^[75]



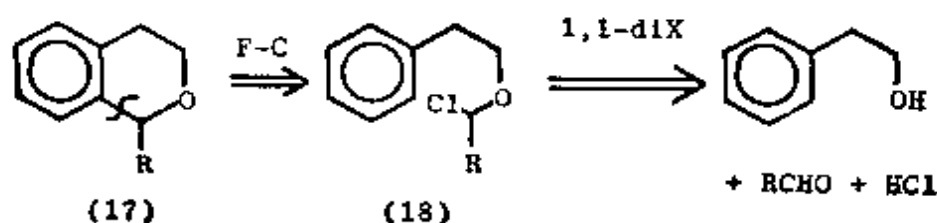
鉴于成环反应极其容易, 故它能帮助我们在可供选择的战略中, 找出一条最佳路线去合成化合物。环醚(17)上的明显切断需要一个邻位二取代的苯, 此物无疑是可以制得的, 但必定会得到大量对位化合物。

分析 1

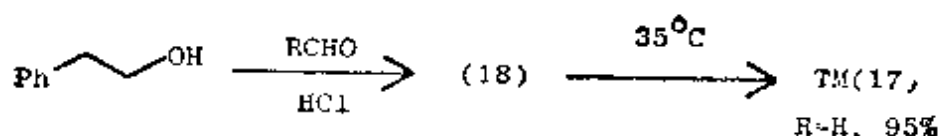


另一可供选用的切断是傅-克切断, 它需要(18)——一种较不稳定的化合物。但这是几乎不成问题的, 因为(18)不稳定, 很易闭环成(17)。此反应发生于 35°C, (18)无需分离。

分析 2



合成^[76]



战略小结

我们曾在第一章中列述过设计一个合成时所用的例行手续之要点。我们现在可加进得自第二至第七章的要点来充实它。

分析

1. 认出目标分子中的官能团。

2. 借助已知的可靠方法进行切断，必要时采用 FGI 使产生合适的官能团以供切断。应切断：

(a) 连接芳环与分子剩留部分的键，不论是 $\text{Ar}-\text{C}$ 或 $\text{Ar}-\text{X}$ (第二和第三章)

(b) 尤应切断任何 $\text{C}-\text{X}$ 键(第四章)

(i) 邻接于羰基的键 $\text{RCO}-\text{X}$ (第四章)；

(ii) 1, 1-, 1, 2-或 1, 3-diX 型的二基团切断(第六章)；

(iii) 环内之键，因为成环反应能顺利地地进行(第七章)；

3. 必要时重复进行切断，以便获取易得的起始原料。

合成

1. 根据分析，写出合成计划，加上试剂和条件。

2. 检查是否已选好一个合理的次序安排。

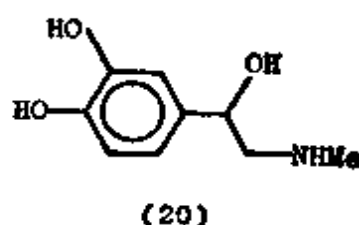
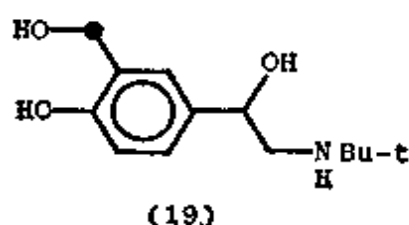
3. 检查是否把化学选择性(第五章)的各个方面考虑周到了，特别是不应让不要求发生的反应发生于分子的任何地方。必要时应使用保护基(见第九章)。

4. 根据 2 和 3 以及出乎意料的实验失败或成功来修改计划。

我们将要随着本书内容的进展不断发展上述例行程序。

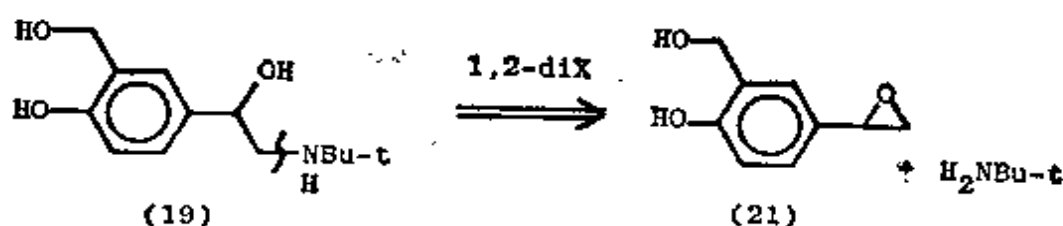
实例：萨波脱摩 (Salbutamol)

治喘药萨波脱摩(19)与肾上腺素(20)极为近似。额外的碳原子(19 中的·)能防止危险的心脏副作用,而叔丁基则使该药物具有长效性。萨波脱摩有三个羟基和一个胺官能团,但胺部分是分子中唯一 1, 2-diX 关系的一部分。这个 1, 2-diX 切断可



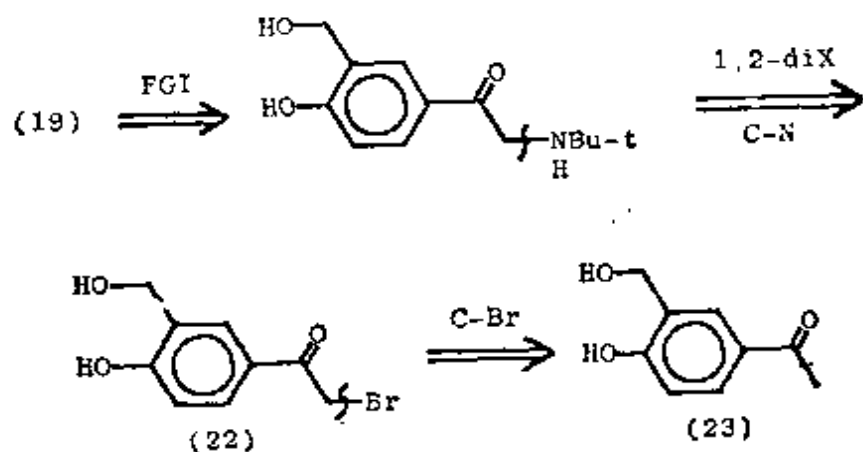
导致环氧化物(21), 而且这一途径是成功的(第三十章), 但涉及一些迄今尚未讨论过的方法。另一种方法是首先使用 FGI, 并在羰基氧化级施行切断而向后倒退至 α -溴代酮(22), 后者可由酮(23)本身制得。

萨波脱摩: 分析 1



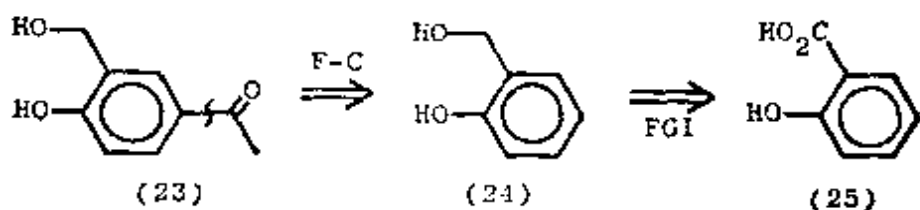
分析 2

酮(23)显然是通过傅-克反应制得的, 但怎样才能制得起始的二醇(24)呢? 若回顾一下关于合成芳族化合物的准则(第三



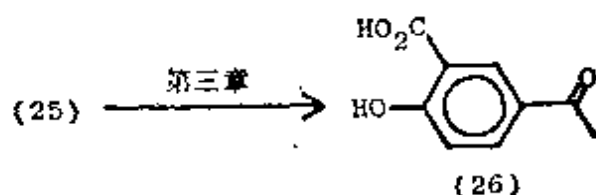
章), 我们发现可以采用一个良好的战略, 那就是利用已经具有这种邻位取代基类型的方便的起始原料。此处, 一个明显的候选者是水杨酸(25)。

分析 3



水杨酸至酮(26)的转变已在第三章中讨论过。

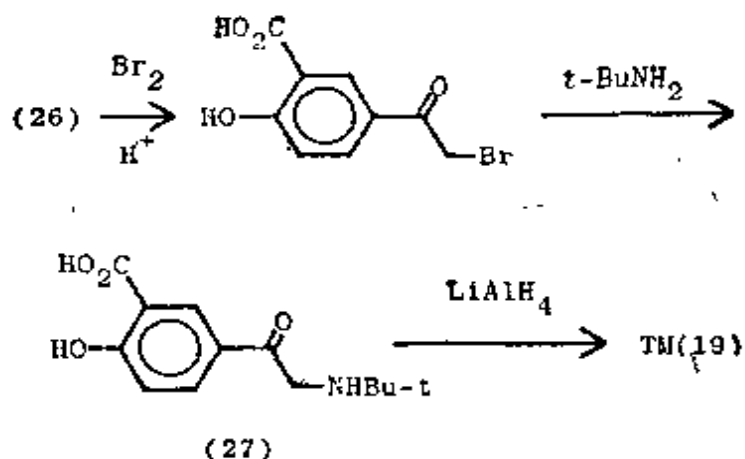
合成 1



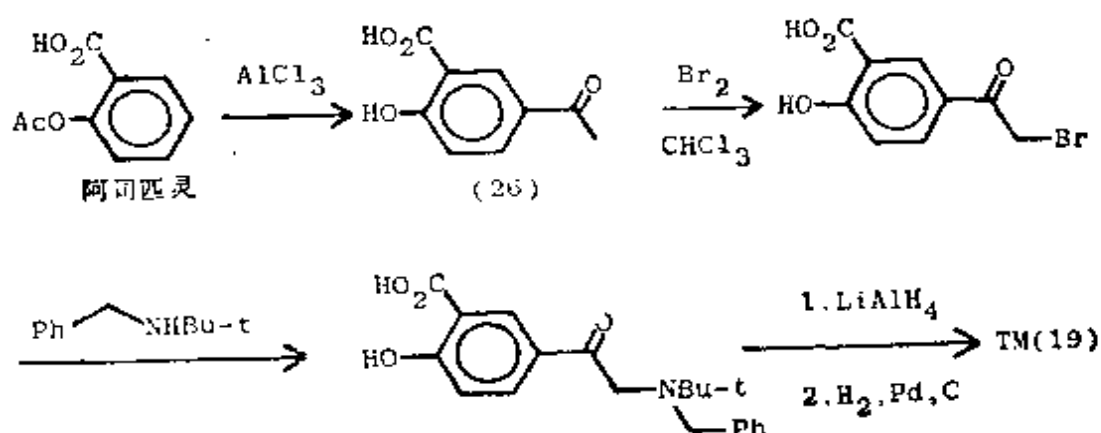
若在最终将酸和酮一起还原, 这样就可省去一个步骤。于是整个计划就变成为:

合成 2

让我们来查验一下这一合成的化学选择性问题的, (27)中的



NH 基团可能会与溴代酮再起反应或在别处起反应，因此最好用保护基将它封住。这些都将在第九章中进行讨论，该章中将要介绍苯基。苯基可通过氢化加以除去。在实验室中，于中性溶液中对(26)进行溴代被证明是较好的办法，因此订出了如下的最终方案：



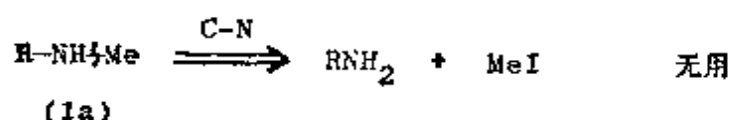
本合成步骤短，产率高，并充分利用了本书迄今所提到过的战略要点。与此同时，这一合成引出了以下两章的课题：胺的合成及保护基的利用。

第 八 章

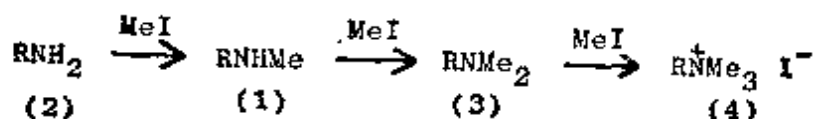
胺 的 合 成

胺的合成之所以作为单独一章加以讨论是由于供醚、硫醚及诸如此类化合物用的 C—X 切断 (1a) 在胺中不能满足需要。此处的问题在于反应的产物 (1) 至少象起始原料 (2) 一样活泼 (如果不致由于甲基的诱导效应而有所超过的话), 故能进一步起反应生成 (3), 甚至 (4)。

分析

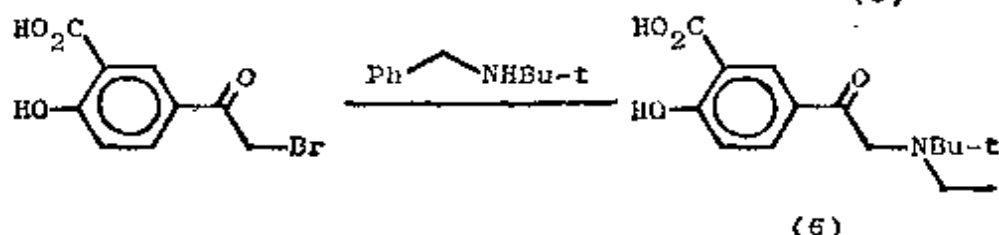
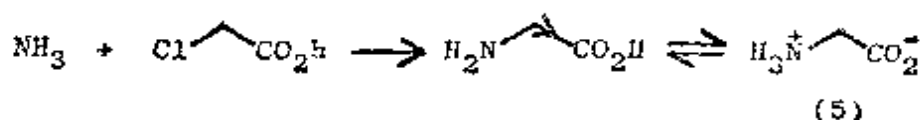


合成

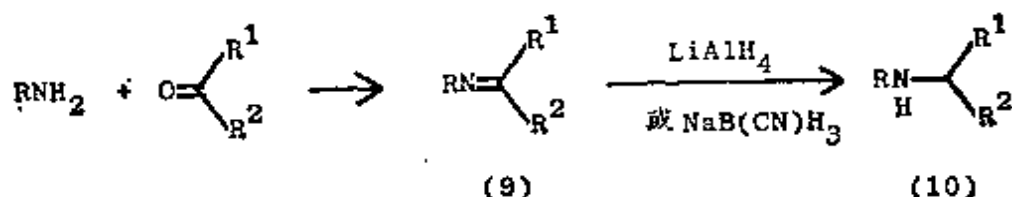
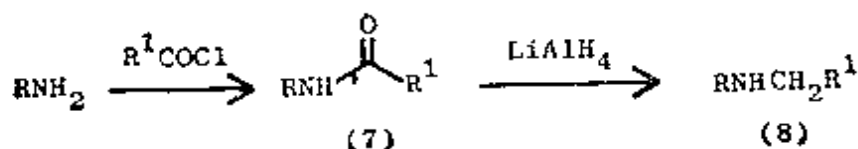


只加入一个当量的 MeI 是无用的, 因为反应中所形成的第一分子 (1) 将与 (2) 争夺 MeI。

偶尔可以使用这个反应 (即用烷基卤使胺烷基化), 如果产物由于电子 (例如 5) 或空间障碍 (例如 6) 而比起始原料不活泼, 或者反应是个分子内反应的话。此处的第二个例子 (6) 取自第七章中所讨论的萨波脱摩的合成。除非你能看到有特殊理由可致成功, 否则就应避免使用此种反应。

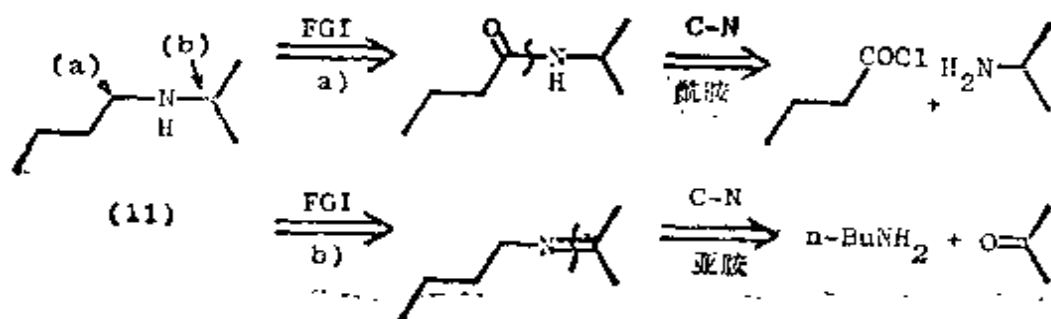


解决这一问题的一般办法是避免使用烷基卤而使用替代性的亲电试剂，这种亲电试剂与胺生成相对不活泼的产物。最出色的例子是酰卤，醛以及酮。它们的产物，酰胺(7)和亚胺(9)，可被还原成胺^[78]。酰胺法不可避免地在氮原子的邻近生成一个 OH_2 基团(8)，但亚胺法则适用于带支链的胺(10)。

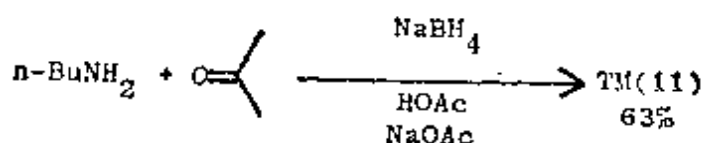


因此，在运用 C—N 切断之前需要先作 FGI。胺(11)可用任一方法(a 或 b)切断。它已被路线(b)所合成^[79]，还原是在不分出亚胺的情况下进行的。用酰胺路线无疑同样会是成功的。

分析

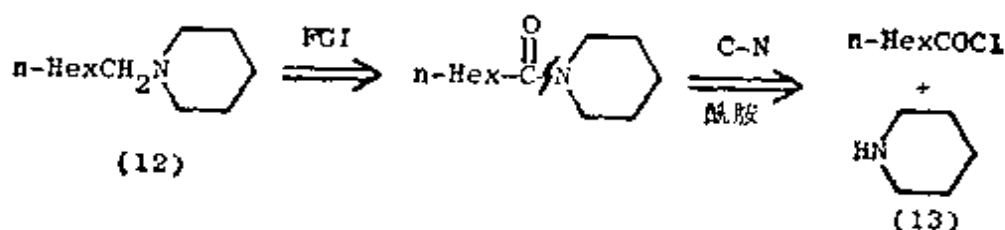


合成^[79]



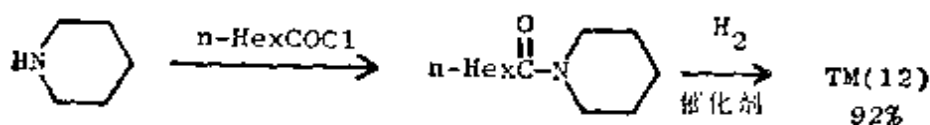
一个更适合于作为酰胺法的例子的化合物是环胺(12)。我们挑选环外 CH_2 基作为 FGI 的部位，因为哌啶(13)这个环胺是很易获得的。

分析



合成^[80]

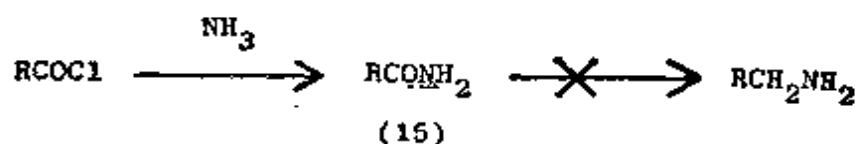
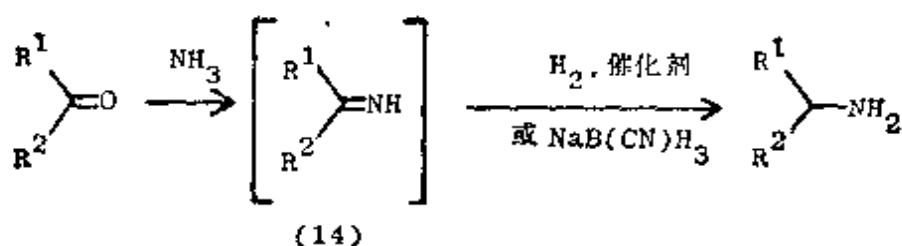
文献发表的合成中曾使用催化还原法；现今则可选用更普通的 LiAlH_4 了。



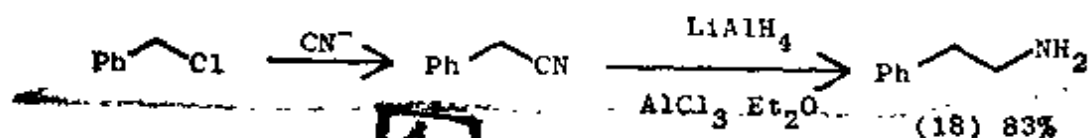
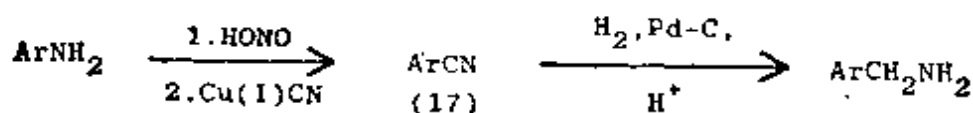
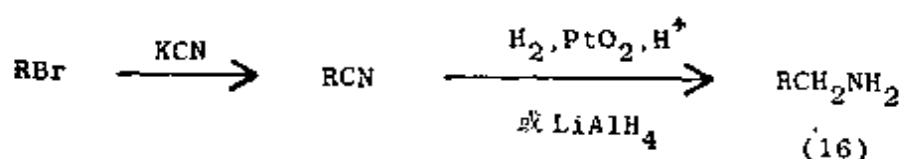
伯胺 RNH_2

无取代的亚胺(14)不稳定，通常无法以高得率制得，但伯胺还是可用一步还原胺化法制成，此中生成的中间体亚胺不予分离。

伯胺通常不用酰胺(15)还原制取，而是用对上述路线稍加修改而成的其它还原法制备。通过腈的还原^[81]，可以制取非支链化的胺(16)。此法特别适用于制苄胺类，因为芳基氰(17)能

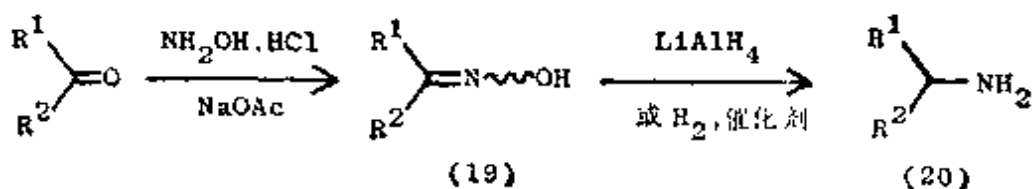


从重氮盐制取(见第二章), 对于苯胺的同系列胺(18), 此法也特别适用, 因为氰离子很易和苄基氯反应。



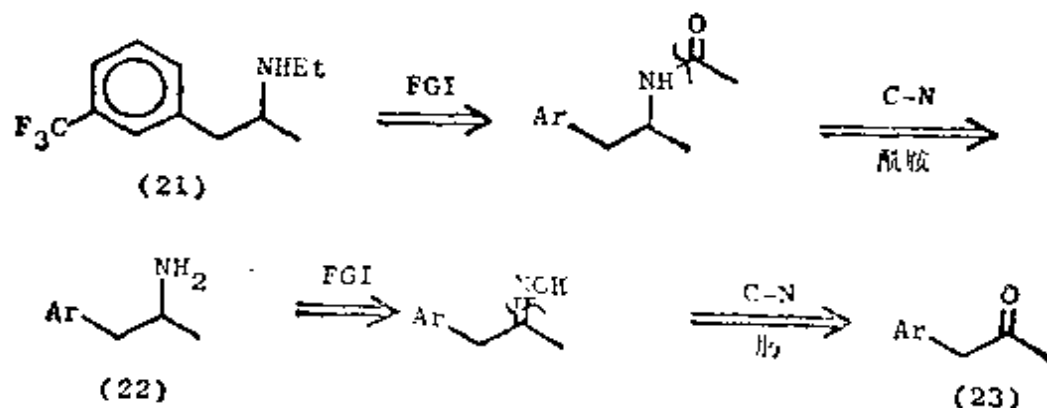
切断时又需先作 FGI。我们已在第六章中见过实例。

制备支链化的伯胺(20)时, 肟(19)乃是良好的中间体, 因为它们很易从酮制得, 还原反应使弱的 N—O 键开裂并使 C—N 键还原。切断前, 又需作 FGI。



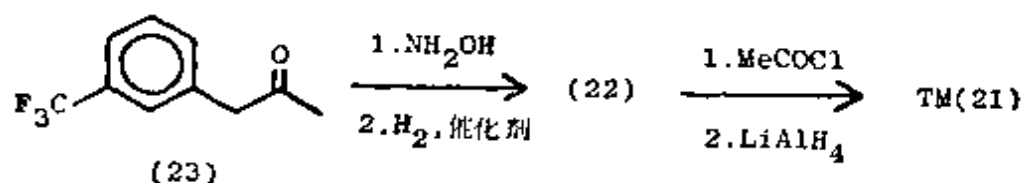
一种对中枢神经系统有作用的药物芬佛胺(Fenfluramine)(21)的合成,以实例说明了胺的两个切断。通过酰胺法可将乙基切除,留下支链化的胺(22),后者可由酮(23)通过肟制得。

芬佛胺: 分析

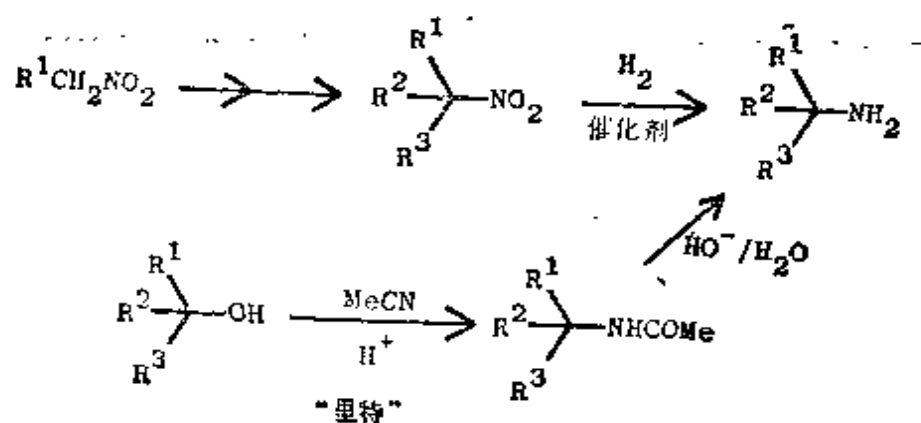


合成 [23]

肟或酰胺均不需分离——已发表的文献中对这两种情况使用了不同的还原方法,它们显然是通过实验发展出来的。



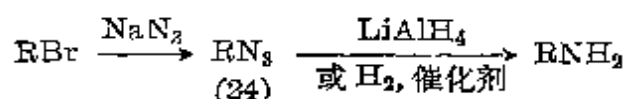
硝基化合物的烷基化即还原是一条制取叔烷基胺的途径,该法在第二十二章中有讨论。另一条途径是使用里特(Ritter)反应,然后再将酰胺水解。



利用还原反应的其它制胺法

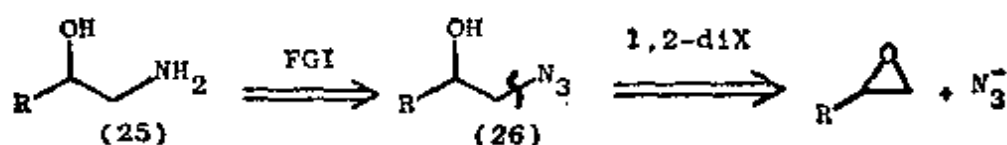
我们已经知道, 芳族胺系通过硝基化合物还原而得(第二章), 脂族硝基化合物同样可予利用(第二十二章)。

叠氮化物(24)也可被还原成胺^[78, 84]: 此法的重要性在于叠氮离子 N_3^- 可充当 NH_2^- 的试剂, 故此处的切断是 $O-X$ 型的正规切断。这一合成子的其它试剂将在下一节中讨论。

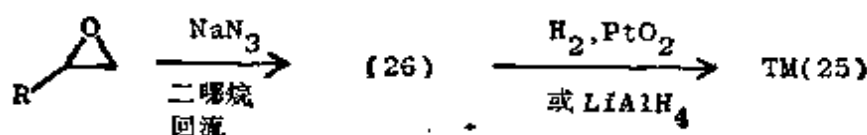


因此, 象(25)之类的胺可经由叠氮化物(26)还原而得, 后者得自环氧化物和叠氮离子。

分析



合成^[83]

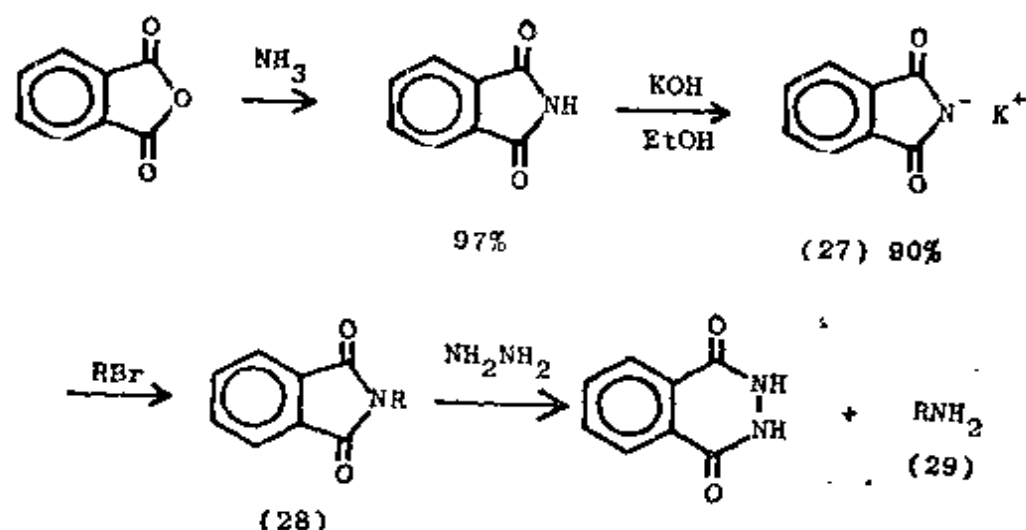


合成子 NH_2^- 的试剂

虽然 NH_2^- 可被制得($NaNH_2$ 有商品供应), 但其碱性极强因而总是进攻质子(导致消去反应)而不是取代卤离子。但有几种易得的试剂可充当 NH_2^- 这一合成子的试剂, 其中最为人们所熟悉的也许算是邻苯二甲酰亚胺离子(27)了。

邻苯二甲酰亚胺可由苯酐制得, 两个羰基都有助于使负离

子(27)稳定,故其钾盐是个稳定的化合物^[86]。该负离子(27)既已被保护住,因此它只能与烷基卤作用一次,生成取代的邻苯二甲酰亚胺(28),后者可被肼(NH_2NH_2)开裂而释出伯胺(29)。

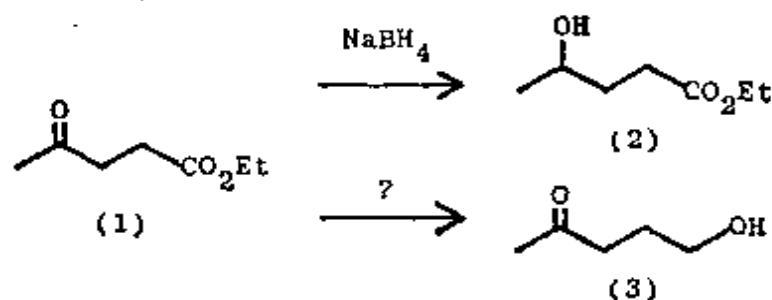


邻苯二甲酰亚胺法可被视作是保护基的利用——这些将在下一章中详加讨论。

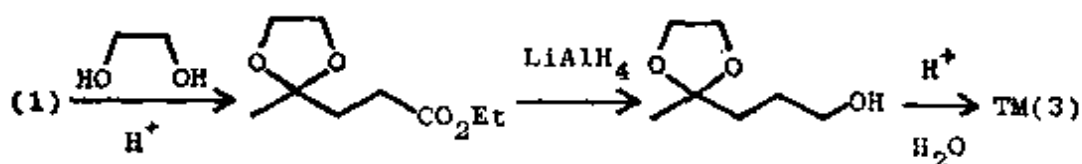
第九章

战略 IV: 保护基

我们在前几章中曾偶尔提到过保护基；本章则要系统地陈述使用保护基所根据的理由。利用保护基可以克服简单的化学选择性问题(第五章)。醇(2)很易通过将酮酯(1)中的较活泼的羰基加以还原而制得。想通过还原较不活泼的羰基以制取醇(3)是不甚容易的,但可通过利用酮的较大的活性而达到目的,办法是引入一个不与所选定的还原剂 LiAlH_4 起反应的保护基。此处需要使用的保护基显然是缩醛。



合成



一个保护基必须是:

1. 易于接上和脱下;
2. 能抗拒与未保护官能团起反应的试剂的作用;
3. 能抗拒尽可能多的各种其它试剂的作用。

在(3)的合成中, 缩醛很易制成也很易被水解, 且均可获得高产率。缩醛能抗拒诸如碱, 亲核试剂, 和还原剂等能与未保护的酮起反应的各种试剂, 又能抗拒与酯起反应时的 LiAlH_4 的作用。现今, 所有官能团都有其保护基^[87], 其中较重要者示于表 9.1 中。我们已经看到过其中一些保护基所起的作用了;

第五章: 以氯甲酸苄酯保护胺;

第五章: 以硫脲盐保护硫醇;

第六章: 缩醛保护基的进一步讨论;

第六章: 设计一个新的保护基;

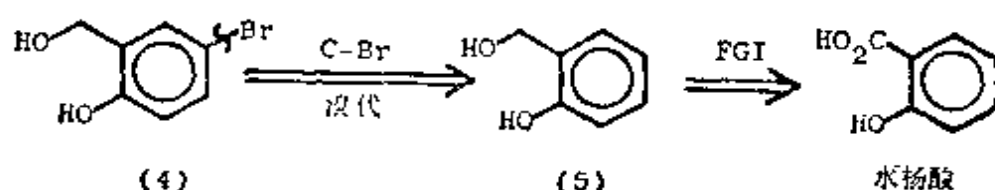
第七章: 苄基作为胺合成法中的一个保护基;

第八章: 胺合成法中作为保护基的酰胺等的许多实例。

本章将挑选出一些实例来阐明其它类型的保护基, 更多的实例将会出现在本书的其余章节中。

正如在萨波脱摩的中间体(4)的合成中所见到的, 缩醛也可用于保护二醇, 所用试剂为易得的丙酮或苯甲醛之类的羰基化合物(见第三和第七章)。溴处于正确的位置, 故可立即予以切断, 而起始原料(5)是从水杨酸经一步反应制得的(第三章的战略)。

分析

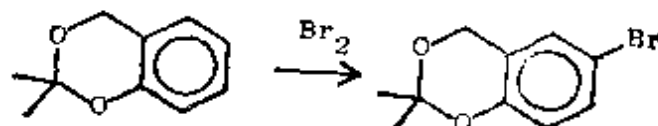
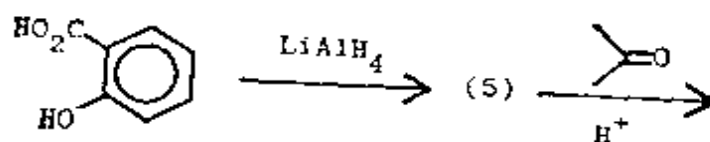


溴代反应很可能使(5)中的活泼苯醇氧化, 为此加上了一个缩醛保护基。它是可以被除去的, 除去后便可得到(4), 但由于在以后的合成中需要一个保护基, 所以让它留着。

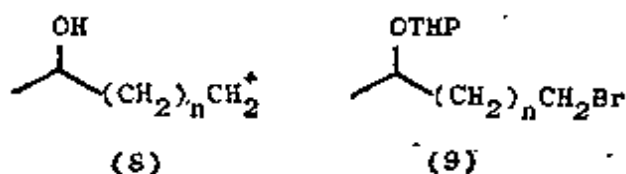
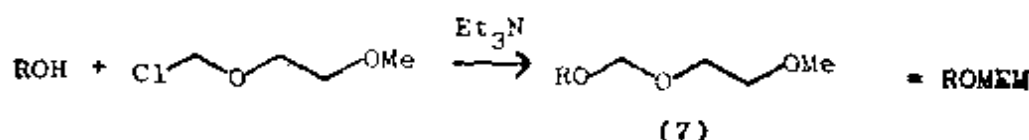
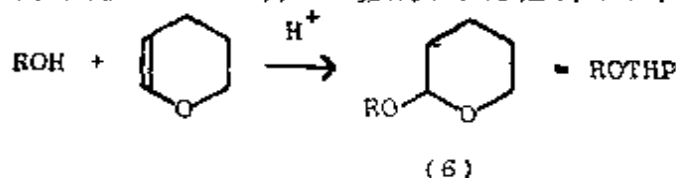
合成^[88]

表 9.1 保护基

基	保护基(PG)	加 入	除 去	PG 能抗拒基	与 PG 起作用者
醛 RCHO 酮	缩醛 RCH(OR')_2 缩醛(缩酮)	$\text{R'OH}, \text{H}^+$	$\text{H}^+/\text{H}_2\text{O}$ $\text{H}^+/\text{H}_2\text{O}$	亲核试剂, 碱, 还原剂 亲核试剂, 碱, 还原剂	亲电试剂, 氧化剂 亲电试剂, 氧化剂
羧酸 RCO_2H	酯 RCO_2Me RCO_2Et $\text{RCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ $\text{RCO}_2\text{Bu}-t$ $\text{RCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 负离子 RCO_2^-	CH_3N_2 EtOH/H^+ $\text{PhCH}_2\text{OH}/\text{H}^+$ $\text{H}^+, t\text{-BuOH}$ $\text{Cl}_3\text{COCH}_2\text{OH}$	$\text{HO}^-/\text{H}_2\text{O}$ H_2 , 催化剂 或 HBr H^+ Zn, MeOH	弱碱 亲电试剂	强碱 亲核试剂, 还原剂
醇 ROH	醚 ROCH_2Ph 缩醛 THP MEM 酯 $\text{RCO}_2\text{R'}$	PhCH_2Br 碱 见第六章 R'OCOCl 吡啶	H_2 , 催化剂 或 HBr $\text{H}^+/\text{H}_2\text{O}$ ZnBr_2 NH_3, MeOH	亲电试剂, 碱, 氧化 碱 碱 亲电试剂, 碱, 氧化	HX (X 是个 亲核试剂) 羧酸 羧酸 亲核试剂
酚 ArOH	醚 ArOMe 缩醛 ArOCH_2OMe	Me_2SO_4 K_2CO_3 MeOCH_2Cl 碱	HI, HBr 或 PBr_3 $\text{HOAc}, \text{H}_2\text{O}$	碱, 弱亲电试剂 碱, 弱亲电试剂	环上可被亲 电试剂进攻 环上可被亲 电试剂进攻
胺 RNH_2	酰胺 RNHCOR' 氨基甲酸酯 $\text{RNHCOO}\cdot\text{OR'}$	R'OCOCl 氨基甲酸酯 R'OCOCl 见第五章	$\text{HO}^-/\text{H}_2\text{O}$ $\text{H}^+/\text{H}_2\text{O}$ $\text{R' = CH}_2\text{Ph}$ H_2 , 催化剂 或 HBr R' = 特丁基 H^+ NH_2NH_2	亲电试剂 亲电试剂 亲电试剂	碱, 亲核试剂 碱, 亲核试剂
硫醇 RSH	邻苯二甲 酰亚胺 AcSR	苯酐 见第八章 见第五章 $\text{RSH} + \text{AcCl}$ + 碱 见第九章	$\text{HO}^-/\text{H}_2\text{O}$ $\text{HO}^-/\text{H}_2\text{O}$	亲电试剂 亲电试剂	氧化 氧化



令人比较诧异的是缩醛既可用于保护简单的醇，也可保护二醇。最好的缩醛之二是“THP”(6)和“MEM”(7)的衍生物。与醚(表 9.1)相比，人们更愿使用此两者，因为它们能在极温和的条件下被除去。MEM 保护基的试剂在第六章中有讨论。

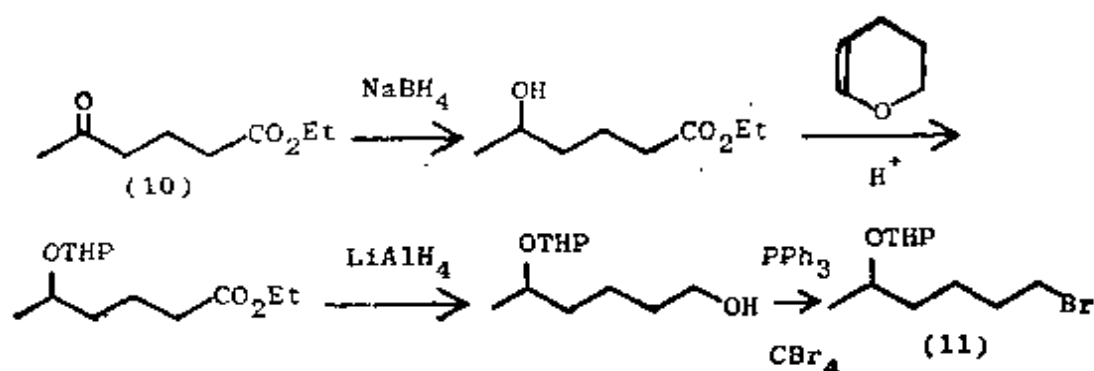


THP 保护基已被用于合成子(8)的试剂中。裸露的羟基将会起反应而生成一种环醚，因此经 THP 保护后的溴代醇(9)可选作为合成子(8)的试剂。它们通常自酮酯(10)制成。

合成($n=3$ 时)^[89]

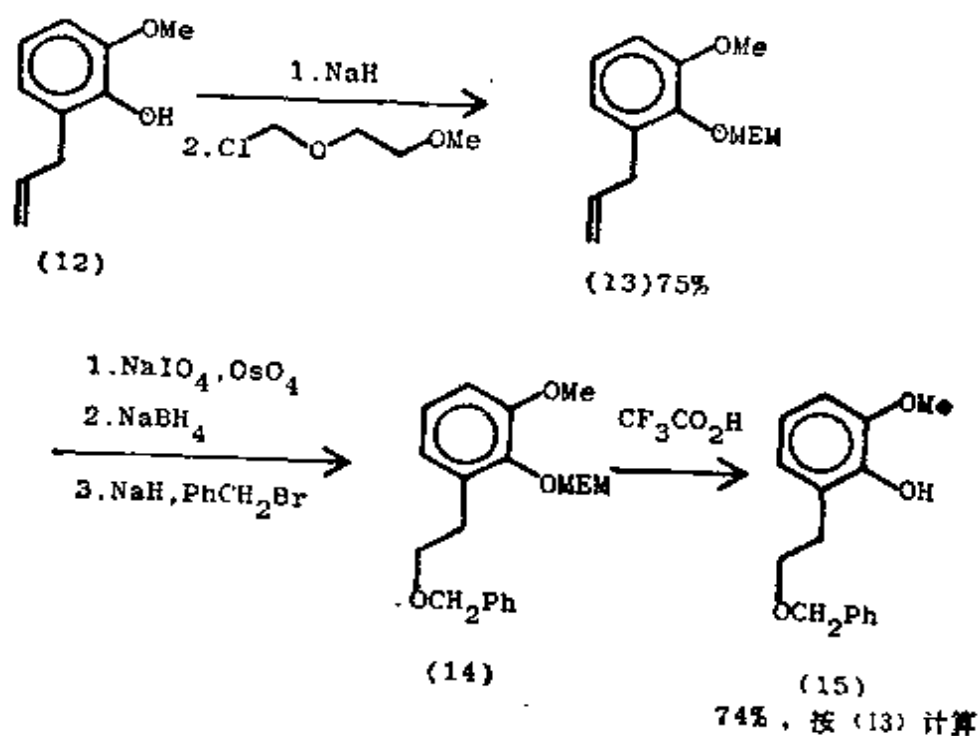
用于将 OH 转变成 Br 的试剂($\text{PPh}_3 + \text{OBr}_4$)是一种利用磷对氧有亲和力这一优点的试剂。另一产物是 Ph_3PO 。试剂(11)已被用于酶抑制剂 diploidalide-A 的合成中^[90]。

当一个分子含几个相同官能团时，可能需将每个基团用不



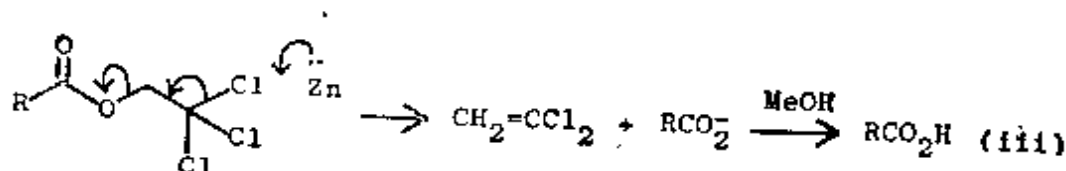
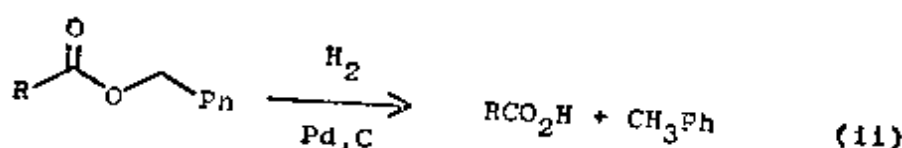
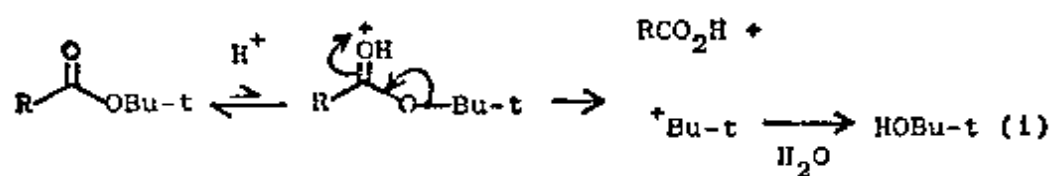
同方式进行保护以便能在不同条件下除去每一保护基。Corey 在合成赤霉酸时^[91]需要只带一个游离羟基的三醇(15)。由于化合物(12)易于取得(第三十五章)，因此 Corey 将游离羟基用易于除去的 MEM 基^[92]保护，从而得到了(13)，再将双键羟基化^{*}，引入并保护一个新羟基，然后除去 MEM 基。注意(14)中的三个羟基每个各以不同方式被保护起来。

合成



* 原文误为臭氧化——译者注。

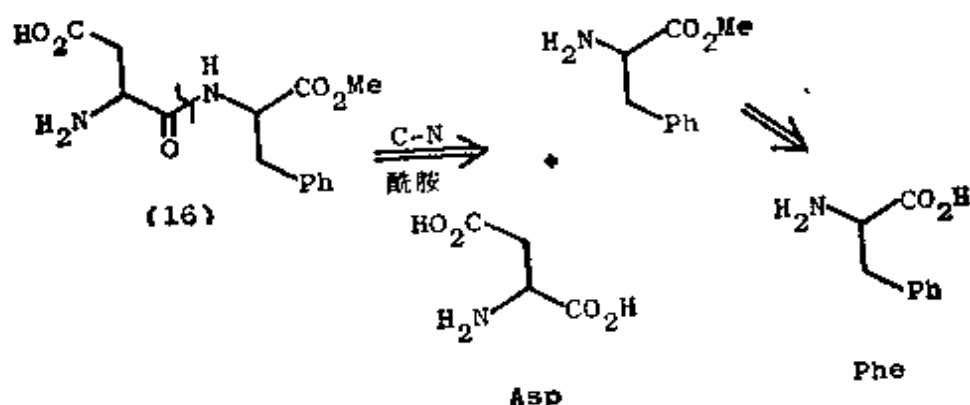
醇类也可被保护成酯, 但酯更广泛地用作酸的保护基。表 9.1 中列有四种不同类型的酯, 其去除保护基的条件各异, 差别相当大。正规的酯(例如 RCO_2Et)可在酸或碱的水溶液中, 在尚算剧烈的条件下被水解。叔丁酯可借助一种特殊机理(a_{11})经由叔丁基正离子(i)而非常容易地被水解。对于即使在温和条件下水解也嫌过分剧烈的苄基酯(就像苄基醚或苄基胺似的), 则可用氢解法使之开裂(ii)。即使氢解法也可能殃及分子中别处的烯基时, 则可使用保护成三氯乙基酯的办法: 此物可被金属锌开裂(iii)。这几套条件之一应该可以适用于所有的情况。



保护羧酸用的保护基对于肽的合成是必不可少的。即使对二肽来说, 这个问题也是显著的。二肽酯 Asp-Phe-OMe (**16**) 是一种比蔗糖甜 150 倍的甜味剂^[93]。如只从 Asp 和 Phe 这两个个别氨基酸都很易获得这一点来考虑, 就只有一种切断是合理的。但我们怎样才能使一个特定的氨基与另一特定的 CO_2H 基

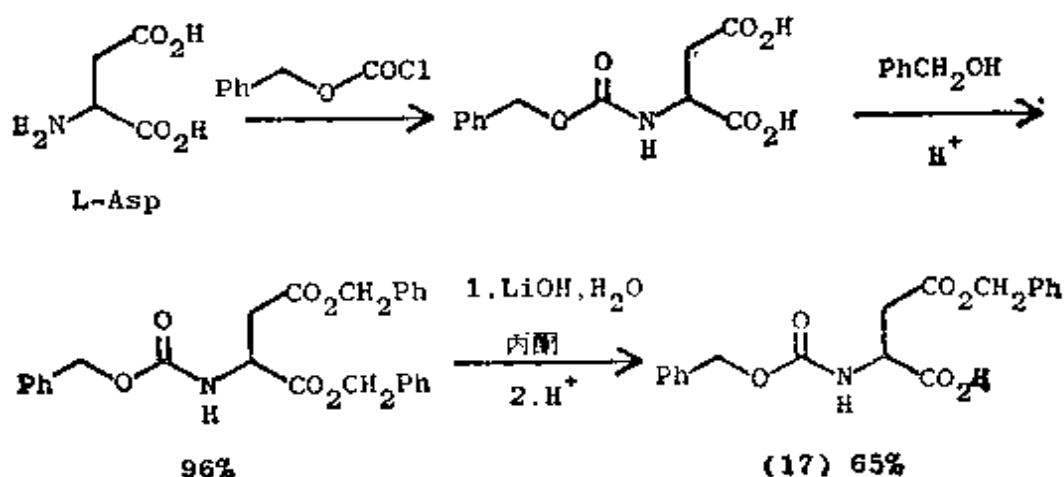
结合起来呢？二聚物 Asp-Asp 和 Phe-Phe 能象“错误”产物 Phe-Asp 一样地被形成，何况 Asp 还有一个第二 CO_2H 基哩。答案是什么呢？保护！

分析

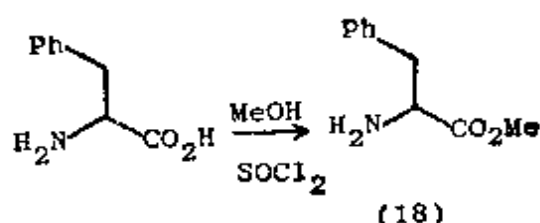


Asp 可被完全保护起来， CO_2H 保护成酯， NH_2 保护成氨基甲酸酯。Phe 的 CO_2H 也可被同样地保护起来，只让 Phe 的 NH_2 基保持游离。接下来的问题是将 Asp 中的一个 $\alpha\text{-CO}_2\text{H}$ 基释放出来而使另一个 CO_2H 基仍被保护着。研究肽的化学家知道，靠温和的碱性水解可以做到这一点。除非专家，不能指望一般人会知道这一点，尽管他可能发现了 α -酯水解时邻基参与的可能性。他将需要到文献中去寻找条件。

Asp 的保护^[94]

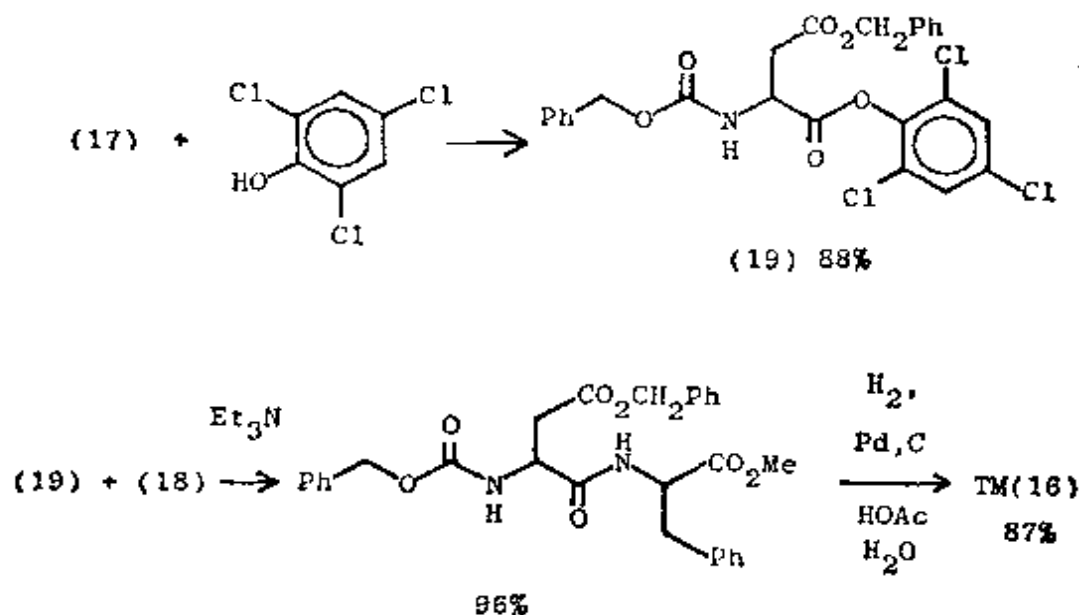


Phe 的保护^[93]



我们还需使(17)中的游离 CO_2H 基活化且必须使它活泼到超过简单的酯, 因为 NH_2 基在适宜条件下会与酯起反应(第四章)。为此目的, 研究肽的化学家在这种场合选择使用活泼的三氯苯基酯(19)以供达到这一目的之用, 尽管还有许多其它替代办法。待(18)和(19)偶合后, 留下来唯一要做的事便是除去保护基了: 原先是选用了苄基作为保护基的, 因此可以通过水解一举将它们全都除去。

合成^[93]

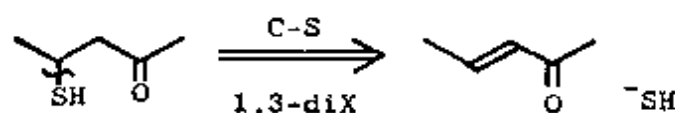
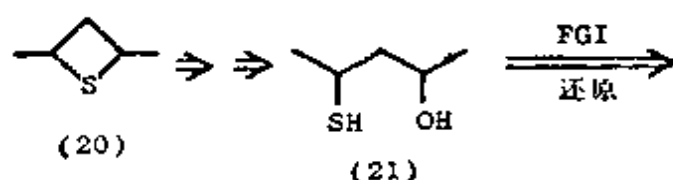


应该注意到, 战略性差但却很重要的部分水解成(17)的步骤乃是唯一低产率的一步。其余几步的得率都极高, 加进和除去保护基对产率几无损失。

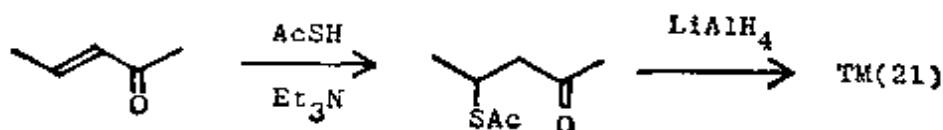
尽管保护基在肽的合成和许多其它领域中都至为重要，但使用保护基说明了一个事实，即化学家自认失败，因为需要花费精力于非生产性的接上和脱除保护基的额外步骤之中。有时，可将脱除保护基与别的更有生产性的步骤结合起来，这样可以省掉一步操作。

在合成杂环化合物(20)中，需用化合物(21)^[96]作中间体。分析是简单易行的，因为这是一种1,3-diX化合物(第六章)。我们已经知道(第五章)，HS⁻是必须保护的，以防反应过度，而且我们曾经使用过硫脲作为对HS⁻的保护方式。在本合成中，乙酰基是个更佳的保护基，因为在用LiAlH₄还原时，酮的还原和保护基的除去可在同一步骤中一举完成。

分析



合成^[96]



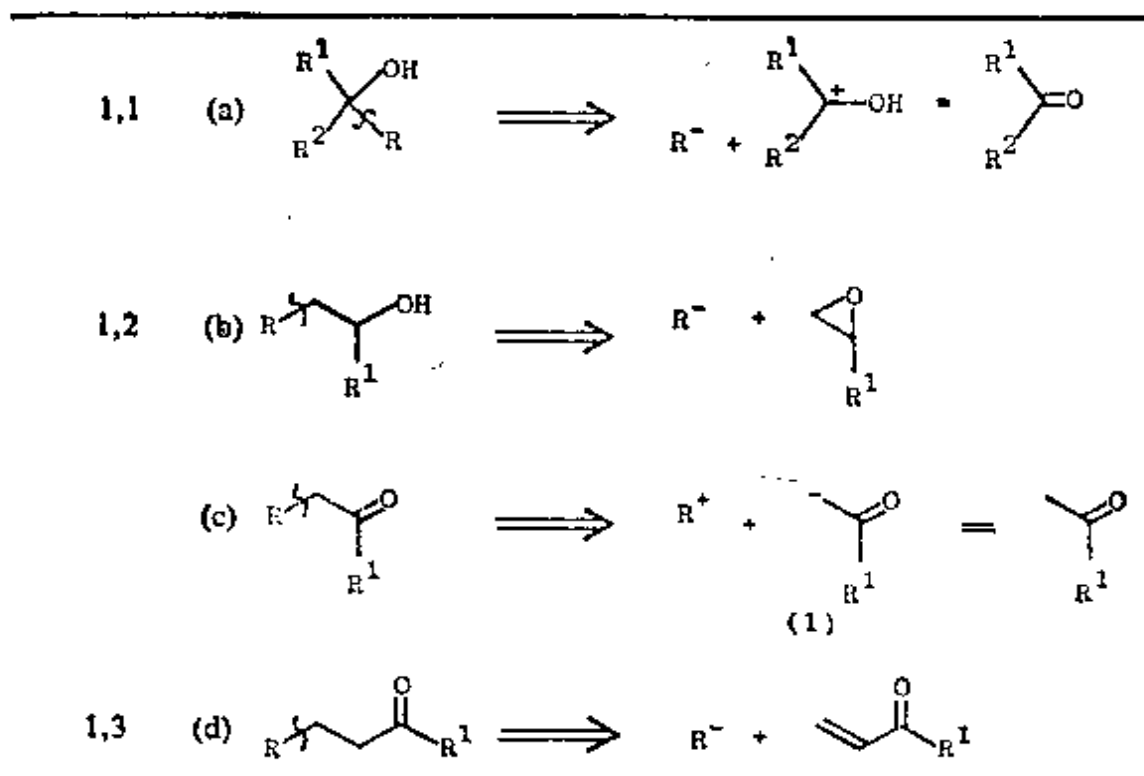
* 原文误为硫脲——译者注。

第十章

一基团 C—C 切断 I: 醇

现在开始,我们搁下碳与其它原子间的键的切断不提,转而讨论更富挑战性的 C—C 切断。它们之所以更富挑战性,是由于有机分子具有许多 C—C 键,而我们必须学会应该切断哪一个。从一种角度上说, C—C 切断比 C—X 切断容易些。亲电碳的试剂(例如 RBr) 和亲核碳的试剂(例如 $RMgX$) 都很容易得到,而杂原子则几乎总是以亲核剂的形式被加入。第六章中所

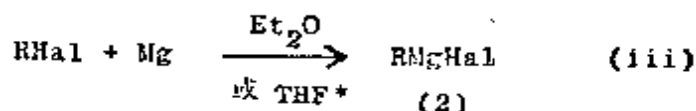
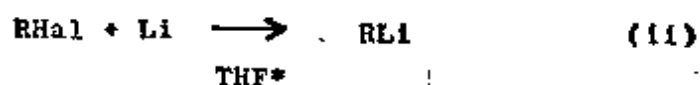
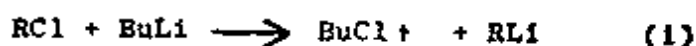
表 10 1 一基团 C—C 切断



见到过的切断,总结于表 10.1 中者,也适用于(a), (b)和(d)形式的 C—O 切断。至于类型 (c),它的意义在于避免作极性的颠倒(第七章)而使用烯醇负离子 (1) 的天然极性。虽然我们正在使用着从处理二基团 C—X 切断中发展出来的逻辑,但现在的情况是只有一个官能团,因此我们应该称它们为一基团切断。切断(a)和(b)要在本章中进行讨论; (c)和(d)则在第十三章中讨论。

负碳离子合成子的试剂

表 10.1 中的 (a)、(b)、(c) 切断全都需要负碳离子合成子的试剂 R^- 。简单负碳离子几乎从不在反应中形成,因此我们将需要有一些试剂,其中的碳与诸如金属之类的电正性较大的原子相连。最普通的即是 Li 和 Mg。丁基锂有商品供应,其它烷基锂可通过交换反应(i)从丁基锂制取。格氏试剂(2)通常直接由烷基卤和金属镁 (iii) 制得——此法也可用于制 RLi (ii), 这些方法也适用于制芳基化合物。由 $RHal$ 转变至 RLi 或 $RMgBr$ 时涉及到极性的形式上的颠倒。



* THF, 四氢呋喃

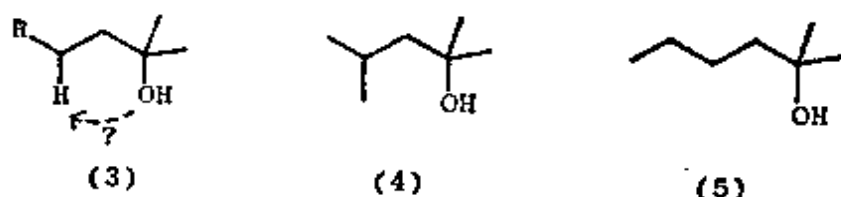


1, 1-C—C 切断

醇的合成

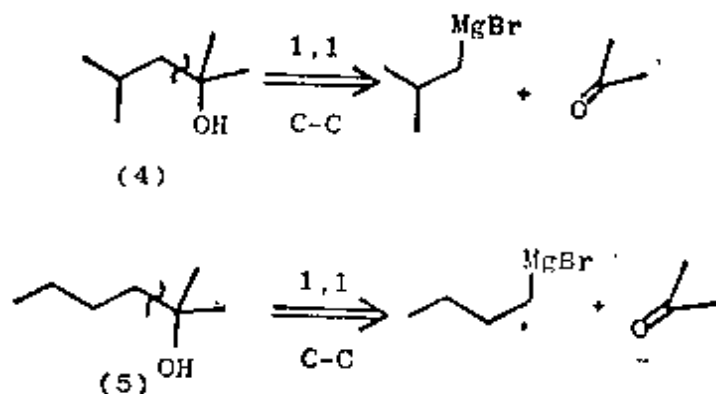
任何醇都可在紧接于氧的 C—O 键上切断(表 10.1 中的 (a))得出醛或酮和一种格氏试剂作为起始原料。

1963 年, 几位化学家^[97]想研究用分子(3)中的羟基来控制同一分子中烃链氧化的可能性。它们决定制取侧链分支化的醇(4)和侧链未分支化的醇(5)以供这一目的之需。



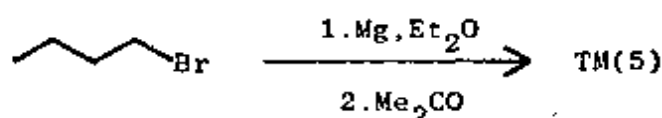
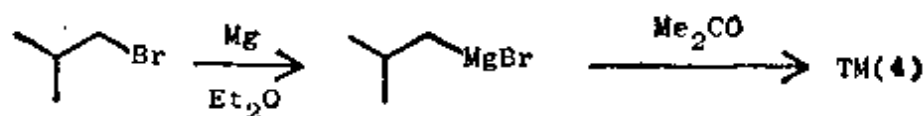
若切断紧接着羟基的 C—O 键, 即可看出这两个化合物都是由丙酮和一个格氏试剂制得的。两种烷基卤均有商品供应, 故合成是不成问题的。TM(4) 的合成的全过程通常可被归结成象说明 TM(5) 那样的方式来表示。

分析



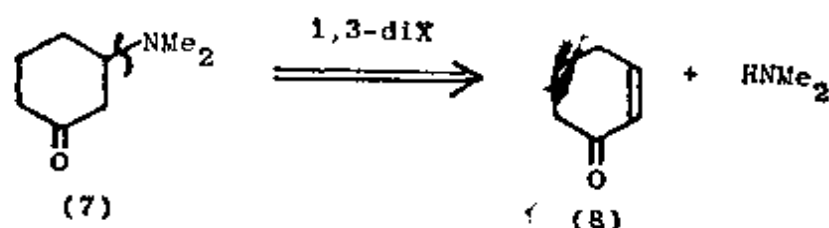
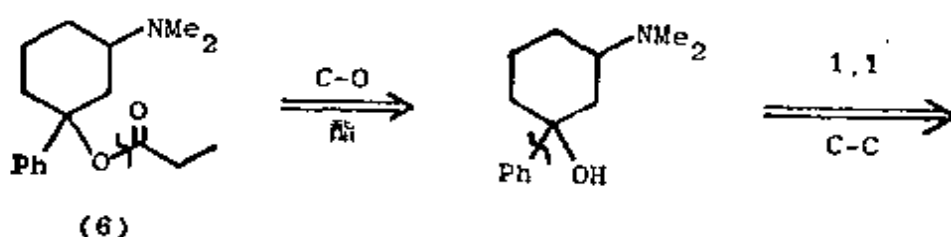
合成

在更为复杂的例子中, 可能需在格氏反应步骤之前或后作进一步的切断或 FGI。化合物(6)曾因为了研究其作为止痛药



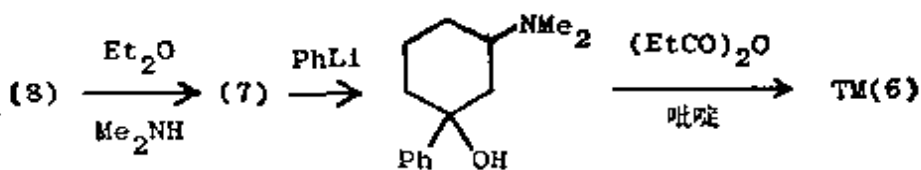
之药效之需而被合成^[98]。切断酯，即显示出一个醇，进一步切断苯基处的 O—C 键即得一个简单环化合物(7)，后者显然可进行 1, 3-diX 切断(见第六章)。

分析



已有人将此合成付诸实施，用 PhLi 作为 Ph⁻ 的来源并在酯的形成中用酞作试剂。烯酮(8)是易于获得的化合物。

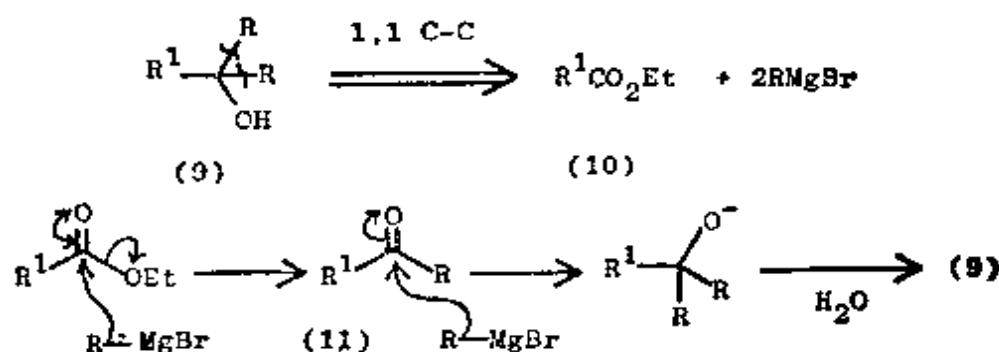
合成^[98]



60%，按(8)计算

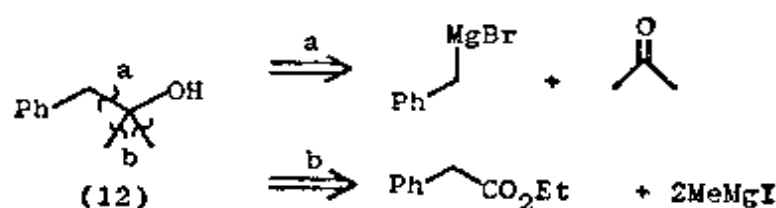
另一可供选用的，通向具有两个等同 R 基的醇(9)的办法是，将这两个 R 基一举全都切断，酯(10)即成为起始原料。在

反应中,一分子格氏试剂把 EtO^- 从酯(10)中代出,生成酮(11),后者比酯还活泼,立即抓住第二个格氏试剂分子。



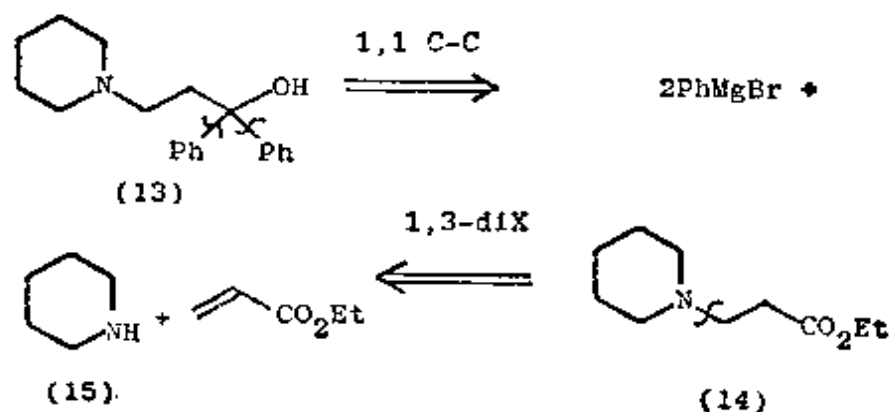
醇(12)可作香料,它的醋酸酯^[99]具有一种“幽谷风信子般的独特的飘香”。此醇可有两种切断方式。按照这两种切断法所作的合成均是成功的。

分析

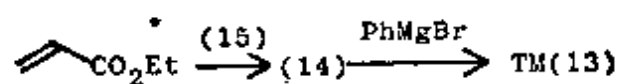


肌肉松弛剂派林道尔 (Pirindol)^[100] (13) 使人想到可将它的两个苯基全都切断以给出酯(14),后者很易从哌啶(15)和一个丙烯酸酯制得。

派林道尔: 分析

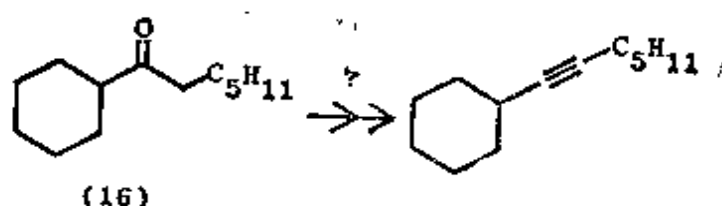


合成^[101]

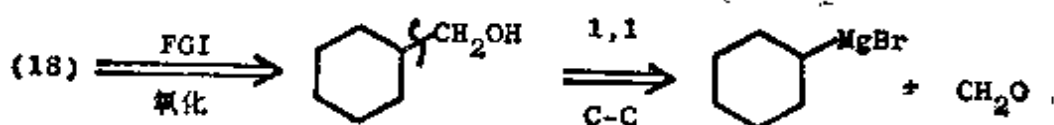
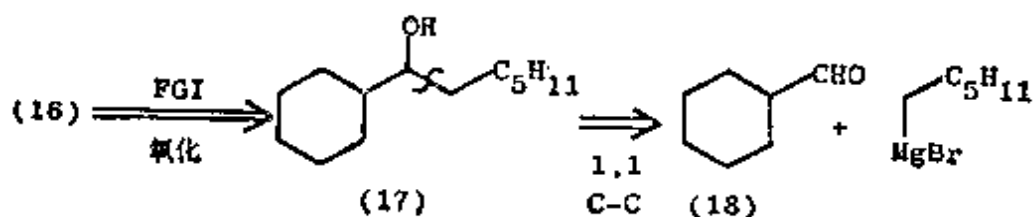


醛和酮的合成

经由本切断法通向醛和酮的最容易的途径是将相应的醇进行氧化。当 Lythgoe^[102] 需要以酮(16)为实例来表明炔的一种新合成法时,选用的就是这条路线。借助 FGI, 倒退至醇(17), 接着再通过切断支链得到醛(18), 后者可如法炮制。



分析



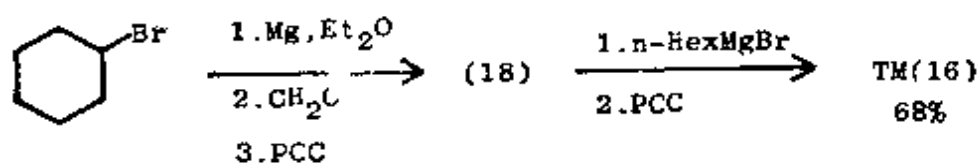
最普通的氧化剂均以六价铬为基础,其新式的变种有 PCC^[103] (氯铬酸吡啶盐)和 PDC^[104] (重铬酸吡啶盐)。表 10.2 列出了你可能会遇到的另一些这类氧化剂。

合成^[102]

表 10.2 使醇氧化成醛和酮的氧化剂*

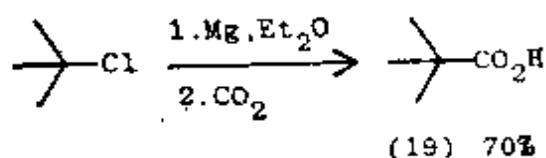
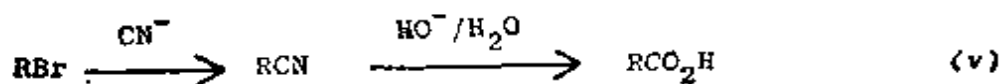
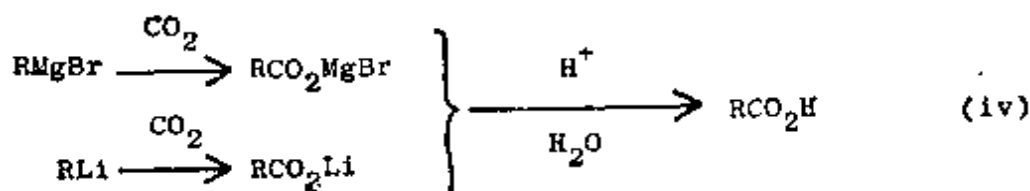
名 称	方 法	用于使 RCH_2OH 转变成醛
—	$\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7, \text{H}^+$	RCHO —生成即予蒸出
Jones	$\text{CrO}_3, \text{H}_2\text{SO}_4, \text{丙酮}$	RCHO —生成即予蒸出
Collins	$\text{CrO}_3, \text{吡啶}$	在 CH_2Cl_2 溶液中使用
PCC[103]	$\text{CrO}_3 \cdot \text{Pyr} \cdot \text{HCl}$	无需修改
PDC[104]	$2 \text{Pyr} \cdot \text{H}^+ \cdot \text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$	在 CH_2Cl_2 溶液中使用
Moffatt	$\text{Mn}_2\text{SO}_4 + \text{RN}=\text{C}$ $:\text{NR}(\text{DCC})$	无需修改

* 详细的讨论见 House 著作中的第五、六和七章。

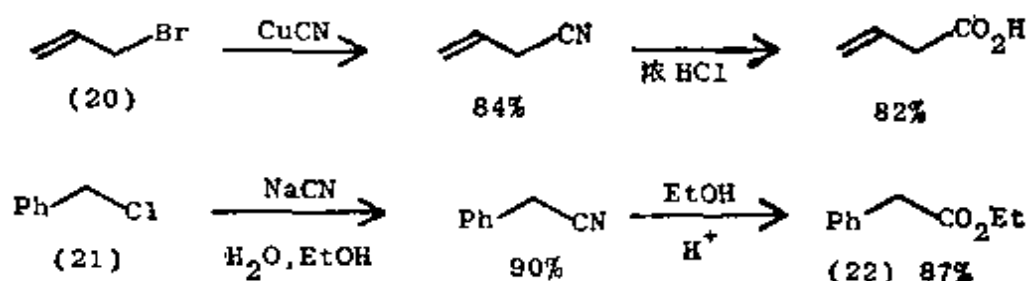


羧酸

在这一氧化级进行直接切断是可能的, 因为 CO_2 , 尤其固态“干冰”称便, 与格氏试剂或 RLi 只反应一次 (iv)。此法可作为腈之水解(v)之补充, 因为切断是一样的但极性是不同的。为此, 叔烷基酸(19)不能用腈水解法制备, 因为在叔碳原子上进行取代肯定是困难的。格氏法则进行得很好^[105]。

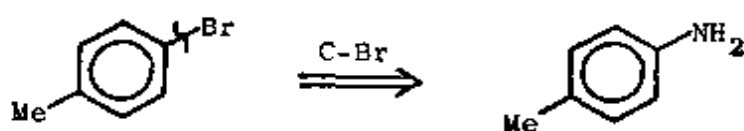
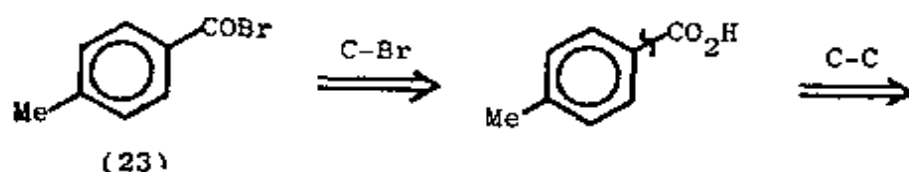


对于活泼的烯丙基卤^[107](20)和苄基卤^[107](21)来说, 腈水解法较佳, 而且还有一个优点, 即如有需要的话, 可直接由腈制酯(例如 22)^[107]。

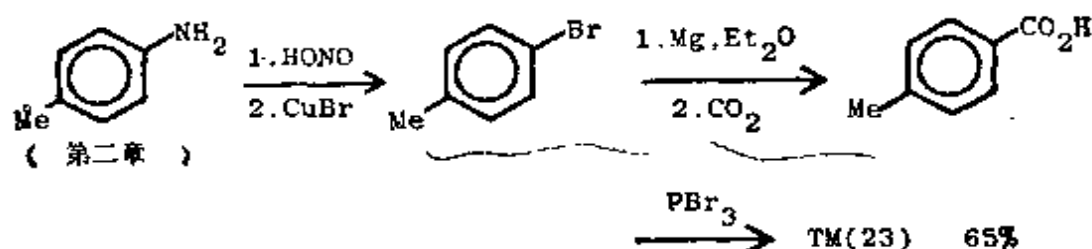


酸往往可经由酰氯转化成许多衍生物(第四章), 故可能需在 C—O 切断之前或之后进行 FGI 或 C—X 切断。酰溴(23)需作格氏切断, 因为芳基卤的亲核取代反应不是一种好反应。

分析

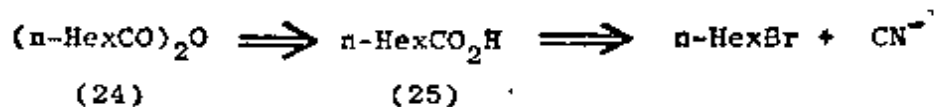


合成^[105, 108]

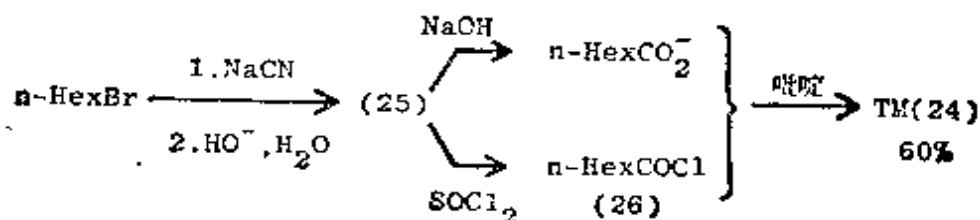


酐(24)需用酰氯(26)来制备, 而(26)系从酸(25)和 SOCl_2 制得。这个脂族酸则可用氰化物法制得。

分析



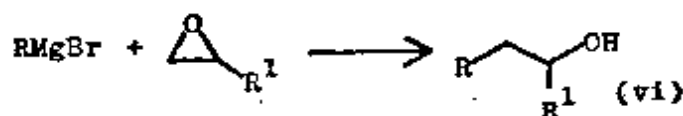
合成^[109]



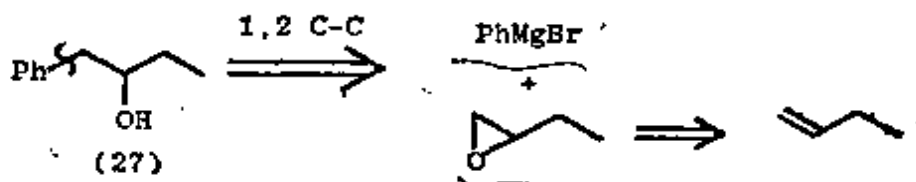
1,2 C—C 切断

醇的合成

环氧化物路线(vi)在此非常顶用，如果该环氧化物的取代基并不太多的话。用于香料的醇(27)^[110]可按此法制取。



分析



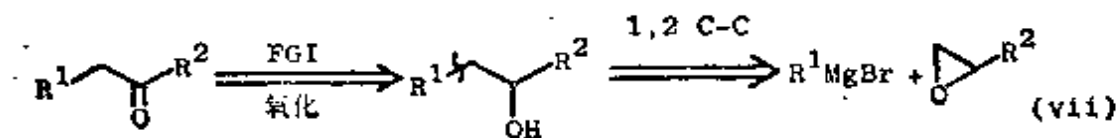
合成^[110]



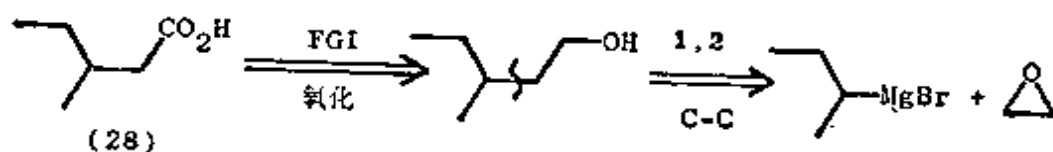
这种合成醇的方法有其优点，那就是这一反应是立体专一性的，在第十二章中要利用这一点。

羰基化合物的合成

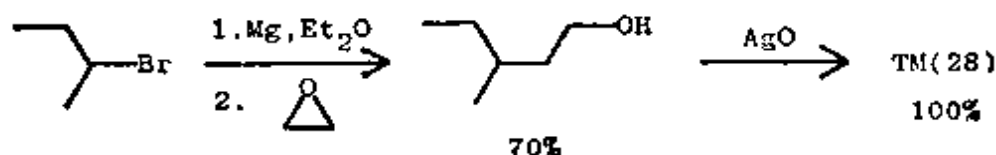
羰基化合物又可从醇通过氧化而得，故可使用同样的切断 (vii)。酸(28)可作为一个例子。



分析



合成^[111]



一种更直接的方法是象第十三章中所讨论的那样将极性颠倒(见表 10.1 中的(o))。



其它由醇制得的化合物

第二至第九章的大多数 O—X 切断最终都倒退到以醇作为起始原料。本章已对这些醇的碳架的建造作了介绍，因此现在我们已可能对大批化合物进行完全合成了。表 10.3 列出了从醇衍生的化合物。

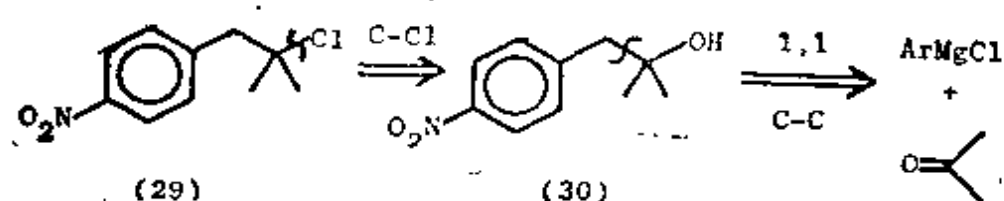
1979 年，化学家们为研究^[112]吸电子基在 S_N1 反应中所起的作用，特选择制取化合物(29)以供这一目的之用。此叔烷基

表 10.3 从醇衍生的化合物

反 应 类 型	产 物	章	进一步的产物	章
氧化	醛	10	通过酰亚胺还原成胺	8
	酮	10		
	酸	10		
羧酸衍生物的加成	酯	4	通过酰胺还原成胺	8
对甲苯磺酰化 (TsCl, 吡啶)	对甲苯磺酰基化合物	4	通过酰胺还原成胺 其它取代物(见下)	4
取代 PBr ₃ 或 HBr SOCl ₂	溴代物	4	醚 硫醇 硫醚 腈	4
	氯代物	4		5
				4
				10

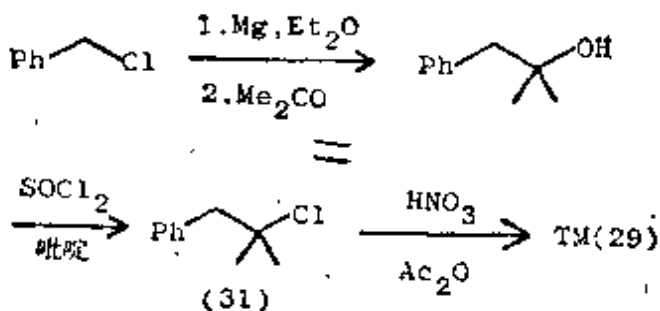
卤必定来自醇(30)。我们还可继续往下分析,其办法是把分子切断出一个丙酮分子来(这个方法以及另一个可供选择的方法在本章的化合物(12)中已提到过)。

分析



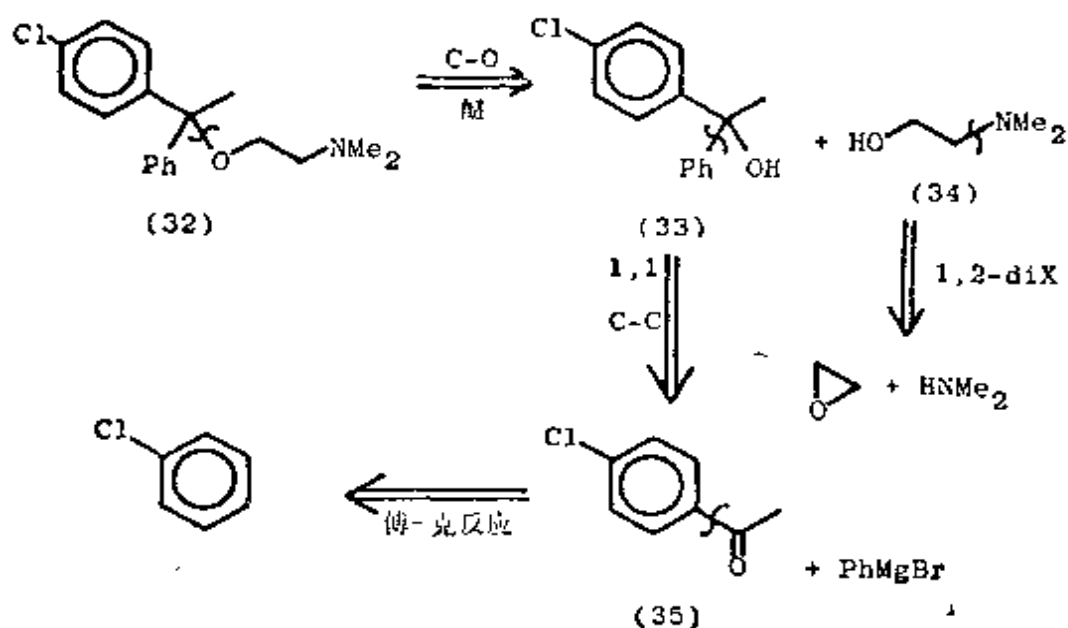
硝基可在任何阶段引入,因为所有其它基团都属邻、对位定位基。由于硝基属间位定位基,因此 OH₂Cl 基可在硝化之前用氯甲基化加以引入(第二章)。由于化学家们也想制取别的取代物,他们所做的做法是首先建成基本骨架(31),最后才进行硝化。

合成 [112]



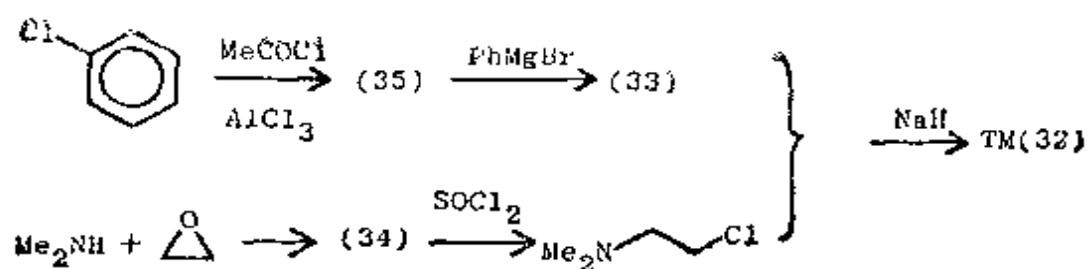
第二个实例是抗组胺药 (32)^[118]。把醚切断, 两端各写上 OH(第四章), 即得两个合理的碎片。其一(34)是个胺和环氧化物的加成物(第六章), 另一则显然是个格氏反应的产物。最好把苯基切断, 这样以后就没有用对二氯苯制单格氏试剂的问题了。我们可以使用傅-克切断于酮(35)上。

分析



合成 [119]

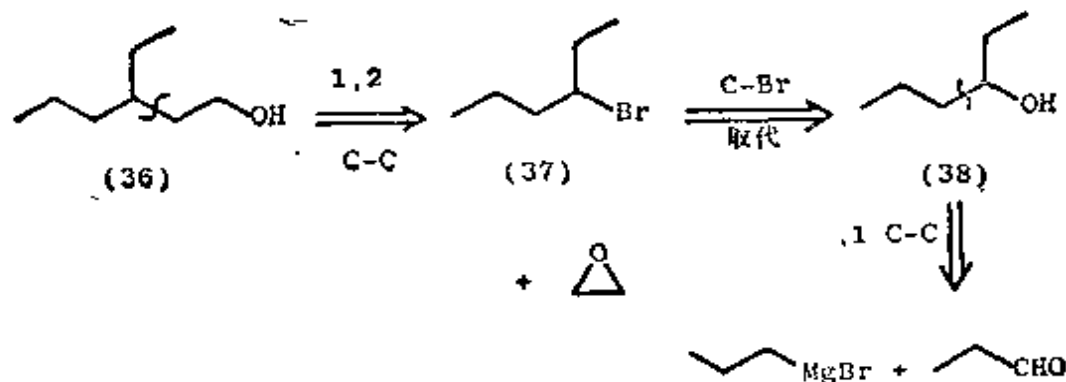
供醚合成所需的烷基卤可极其方便地由氨基醇制得。



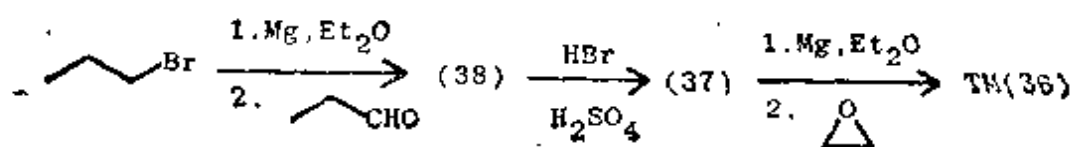
重 复 法

格氏法合成醇的起始原料是烷基卤和醛、酮。这些起始原料本身则通过取代反应和氧化反应由醇制得,因此用重复法(反复几次)合成一个大的分子是可能的。一个简单的例子是醇(36),这是一项研究计划所需的一部分工作,该项研究计划是合成所有带支链的辛醇的可信样品,以供与未知样品进行比较。格氏切断给出烷基卤(37),它是从另一醇(38)制得的,(38)则又可用另一格氏反应制成。

分析



合成^[114]

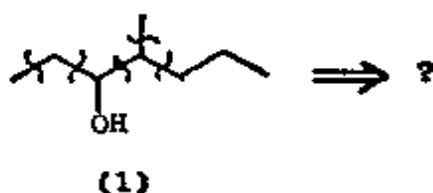


第十一章

综合性战略 A: 切断之选择

这是四章综合性战略中的第一章。这四章综合性战略要向你介绍一些适用于全面的，而不是局限于某个特定领域的有机合成设计的要点。本章要叙述一些能帮你从几种切断中选出一一种切断的通则。

主要的选择是在各种 C—C 切断之间来进行的。在第一章中曾介绍过醇(1)，它是欧洲榆小蠹的信息素的一个组分，即使这样简单的一个醇分子，也可在五个有标记的键中的任一键上进行切断。



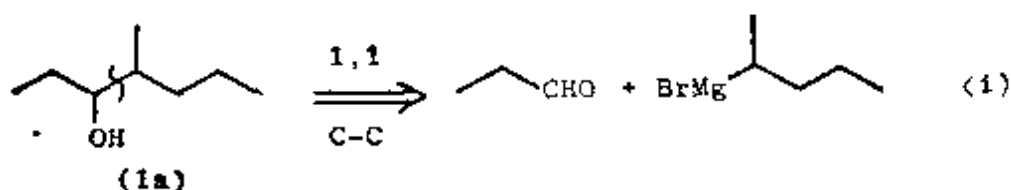
最大简化

五种切断中只有一种(i)是良好的选择。我们需要回到简单的起始原料去，而且我们可以最快地做到这点，如果针对下列键进行切断的话：

1. 在接近分子的中央处进行切断，从而使其断裂成合理的两半，而不是从端部切除一或两个碳原子；

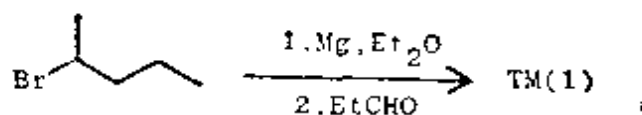
2. 在支化点上进行切断, 因为这样更有可能给出直链碎片, 而这些碎片更有可能是易得的化合物。

分析



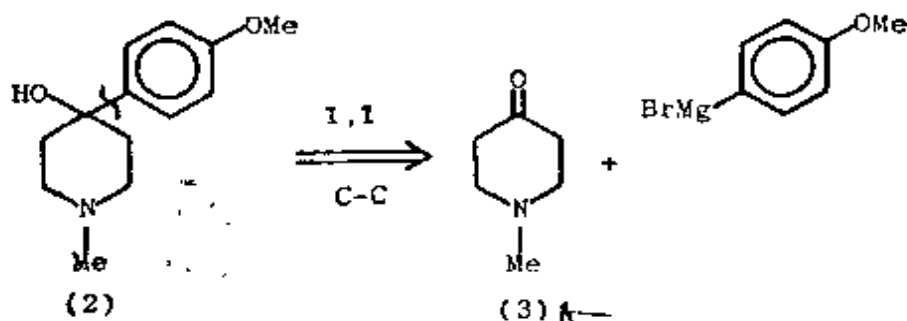
我们所选定的切断(1)符合这两条准则, 故其合成是简单的一步操作。

合成 [115]



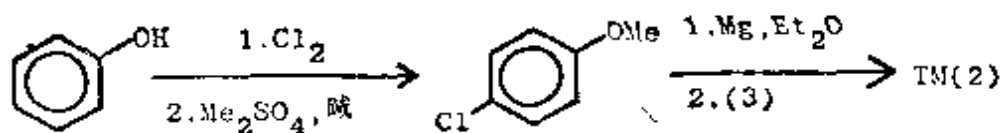
一个环和一条链之间的连接必定是个支化点, 认识这一点后我们就可引伸准则 2 了。例如, 有一系列以结构(2)为基础的药物, 对于此类结构, 我们可用切断法使一个环与另一个分开。

分析



我们将在第十九章中分析象(3)之类的化合物。格氏合成法是容易做到的。

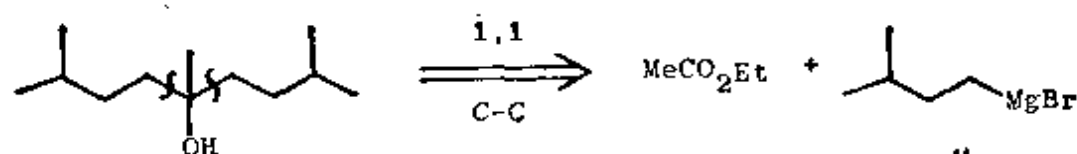
合成 [116]



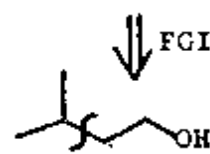
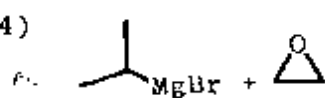
对 称 性

第二条准则是利用目标分子的对称性。为此,叔醇(4)最好在支化点切断两次以保留其对称性。此物之合成系由格氏(Grignard)本人所作^[117]。

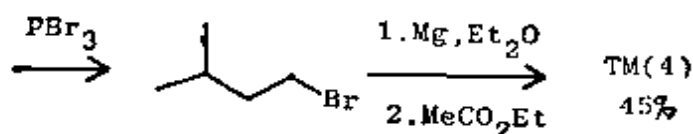
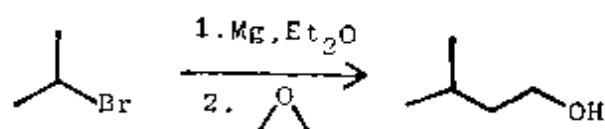
分析



(4)

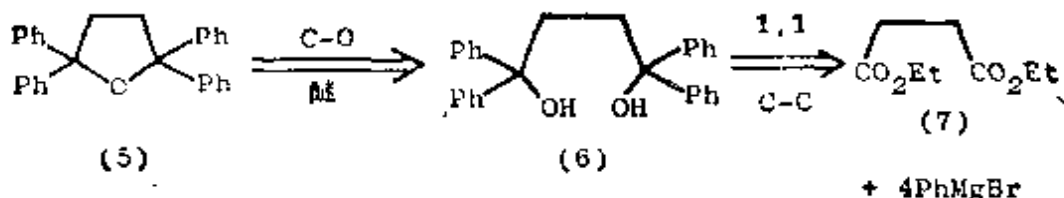


合成^[117]

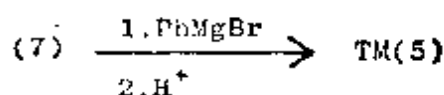


对称的醚(5)可从对称的二醇(6)制得,(6)则又可从对称的酯(7)制得,后者是个很易获得的化合物(琥珀酸酯)。对称性避免了选择性问题的。

分析



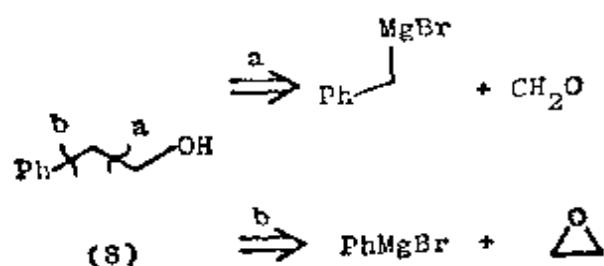
合成^[118]



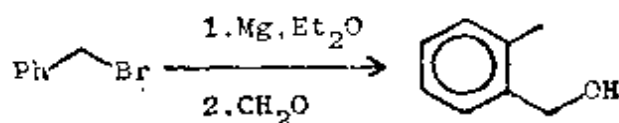
高产率步骤

设计一个合成时, 需要遵循一条难办的但在实施中又是非常重要的准则, 那就是妥善选定一个切断, 这个切断应相当于在实际合成中能起最佳作用的反应。这可能意味着最好写出两或两条以上可能的路线, 并在实验室中加以尝试, 或至少在文献中寻找极其相似的路线。对醇(8)来说, (a)和(b)这两条路线看来都无问题: 但在实际操作中, 一条给出高得率的(8)而另一条则给出截然不同的产物。

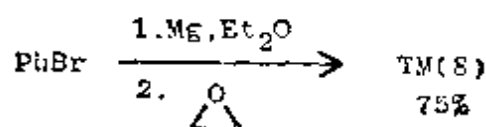
分析



合成(a)^[119]



合成(b)^[120]

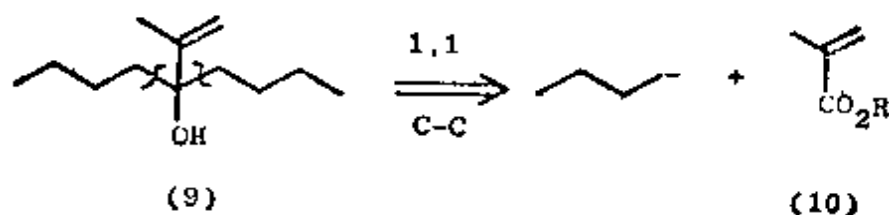


可被认可的起始原料

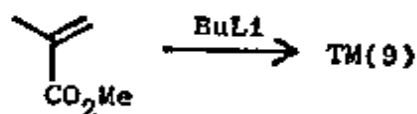
另一条有实际意义的准则是找出能倒退至极易获得的起始原料的切断。想列出一张便宜的脂族起始原料的完整名单显然不可能,但由于这是与合成打交道的新手最感茫然的一个问题,因此我们在表 11.1 中列出了某些概念。容易获得的芳族化合物已在第三章中讨论过。供应厂商的目录是一种供化学家亲自使用的指南。有关本节战略要在第四十章中进一步予以扩充。

醇(9)可以对称性为指导对其进行分析,或者靠辨认出嵌在分子骨架内的一个甲基丙烯酸酯分子(10)来进行分析:所得结论是一样的。本合成已用丁基锂使之实施^[121]。

分析



合成^[121]

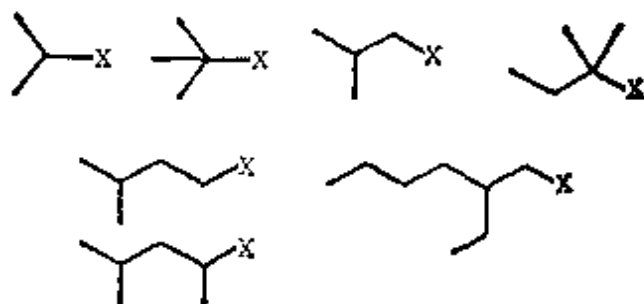


若不可能在一步切断中倒退至易得的起始原料,则切断成几种易于合成的化合物的做法往往是可取的。象(11)或(12)之类的碎片可容易地借助于二基团 O—X 切断制得,因此凡能生成(11)或(12)的切断均属好战略。

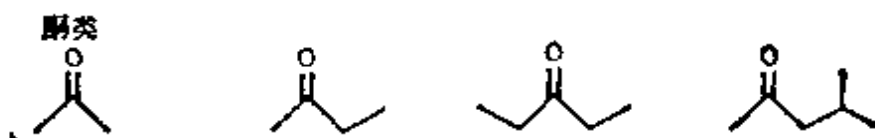
表 11.1 某些易于获得的脂族起始原料*

直链化合物: $C_4 \sim C_9$ 左右的醇、烷基卤、羧酸、醛、胺

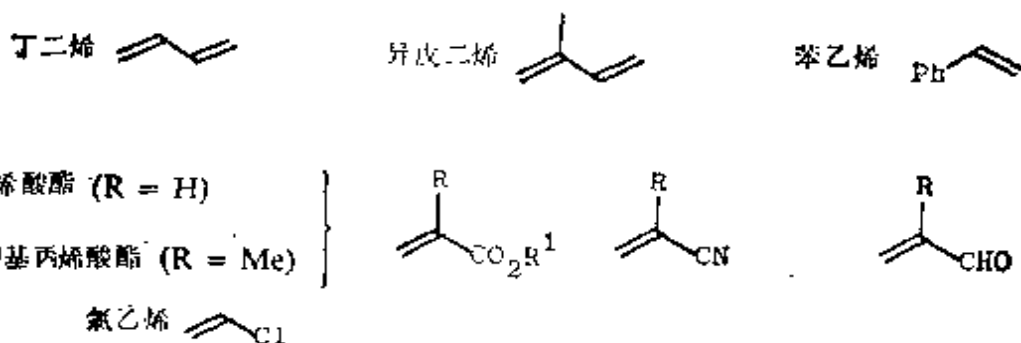
支链化合物: 如上, 以下列骨架为基础



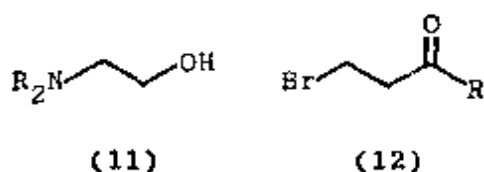
环醇和环酮: $C_4 \sim C_8$



用于制造塑料等的单体:

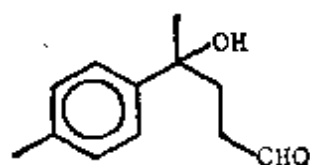


* 易于获得的芳族化合物在第三章中有过讨论。

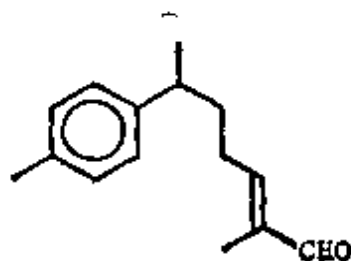


羟基醛(13)是 Büchi^[132] 合成天然产物日榧醛(14)时所用的一个中间体。叔醇是个显著的可予切断之处, 且切断(a)可把

环从链上切下(准则 2)。碎片(15)将是易于制取的, 但对于碎片(16)我们就没有经验了。另一可供选用的切断(b)给出两个可被认可的碎片——一个是傅-克产物(17), 一个是(12)类型的化合物(18)。

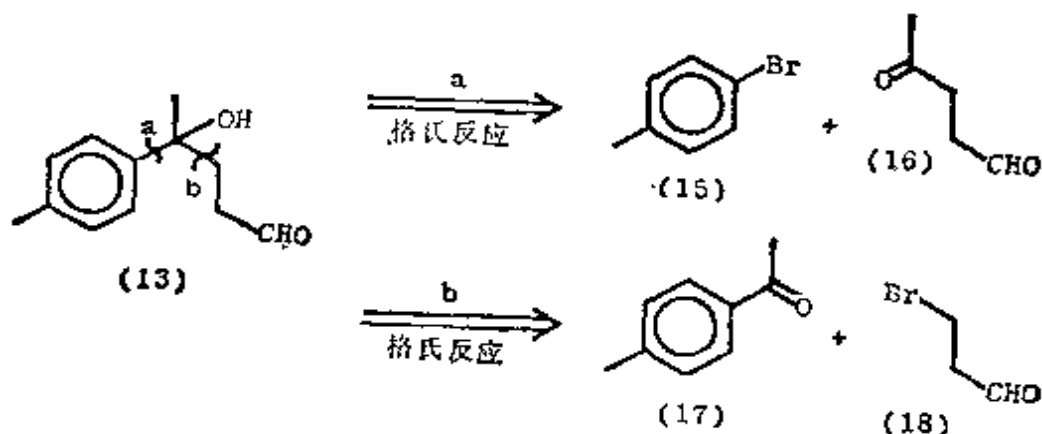


(13)



(14)

日榧醛的中间体: 分析



在合成中,我们将不得不在制成格氏试剂之前把(18)中的醛基保护成缩醛, 否则它会自身起反应。凡是能与强碱性且是亲核性的格氏试剂起反应的所有基团均须加以保护, 如果它们与格氏试剂是在同一分子中的话。属于这种基团的例子有: 所有的羰基, 醇, 环氧化物。缩醛本应在反应末加以除去, 以便释出(13), 可是 Büchi 让它留着以供随后合成日榧醛时派用处。

合成 [122, 123]

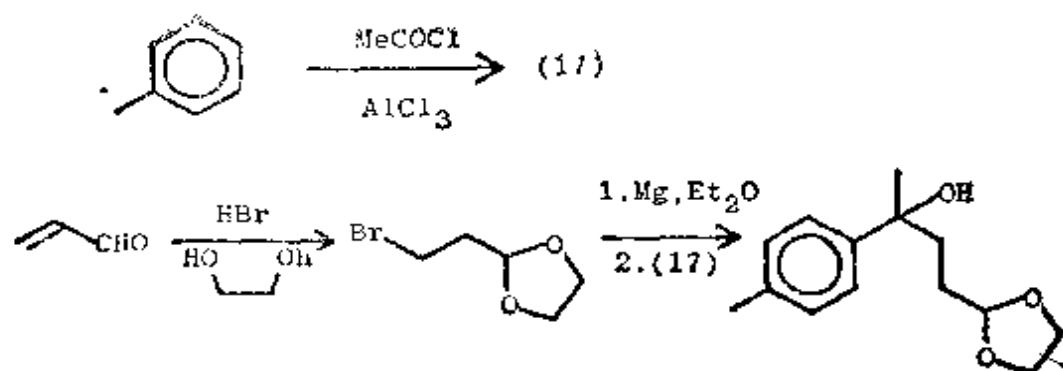


表 11.2 指导优良切断的准则

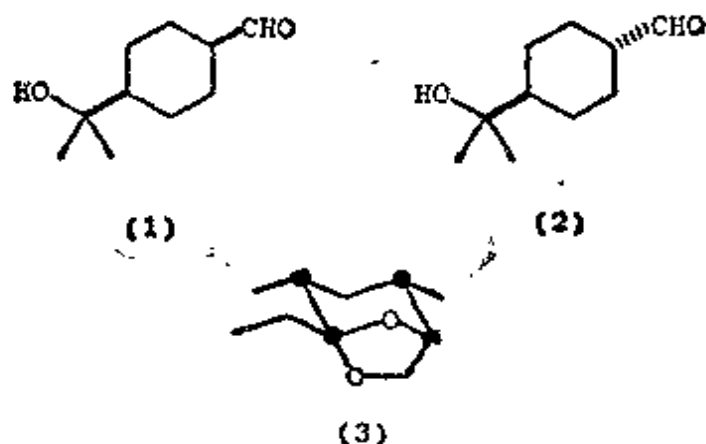
1. 使合成步骤尽可能地短。
2. 只用相当于已知可信反应的切断。
3. 切断 $\text{C}-\text{X}$ 键, 尤其是在二基团切断时。此中包括 $\text{RCO}-\text{X}$ 。
4. 根据分子中的官能团, 切断 $\text{C}-\text{C}$ 键。如有可能:
 - (a) 力求最大简化
 - 在分子中央切断;
 - 在支化点上切断;
 - 将环从链上切下。
 - (b) 如有对称性应予利用。
5. 所选的切断应相当于产率最高的反应, 如果这种反应是已知的话。
6. 通过切断倒退至可被接受的起始原料或易于制取的化合物为止。

所有这些准则都有助于使合成变得尽可能地短——此点至为重要, 因为每多一步都意味着产率上的一定损失, 故步骤愈少愈好。表 11.2 总结了以前几章中的准则以及从本章中推导出来的准则。要记住的是, 只有其中的几个准则可用于任一合成, 它们很可能彼此抵触。选择正确切断所需的判断能力只有通过实践才能提高。

第十二章

战略 V: 立体选择性 A

有机分子的生理活性决定于它们的立体化学。此点对于药物, 杀虫剂, 植物生长调节剂, 香料, 调味剂以及所有具有生理活性的化合物来说都是正确的。顺式羟基醛(1)具有强烈而愉快的气味, 被用作铃兰香料, 但其反式*异构体实际上是没有气味的^[194]。任一合成都必须给出纯(1), 而不应是(1)和较为稳定的(2)的混合物——平衡时(2)占92%。这一合成就必须是立体有择性的。



欧洲榆小蠹的信息素摩梯斯曲里汀(3)是个更为复杂的实例。你可以回忆一下第一章中所说的, 只有单一的立体异构体能吸引此种甲虫。仅仅依靠立体选择性的合成法制取一个非对

* 它们是非对映异构体因此不形成旋光性的问题, 因为(1)和(2)都不是手性分子。

映异构体是不够的。此化合物应该是个单一的对映异构体,也就是说它必定是有旋光性的。在本章中,我们将要考虑在几个手性中心(例如(3)中用·标记的四个手性中心)上建立起正确的相对立体化学的问题,而首先要考虑制取光学活性化合物的问题。

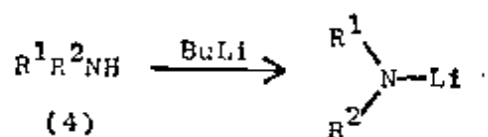
光学活性化合物

如果需要一个单一的对映异构体,不管它有几个手性中心,我们可以或是用一种天然存在的光学活性物质作为起始原料来制取,或是在合成过程中通过拆分而获得。

拆分

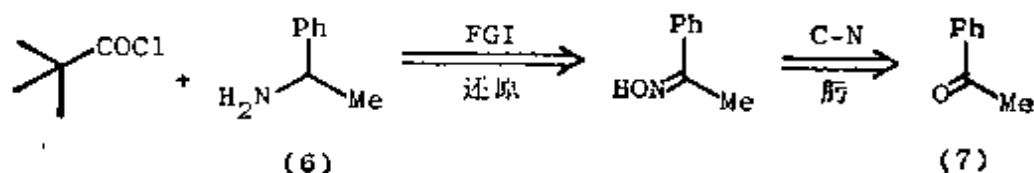
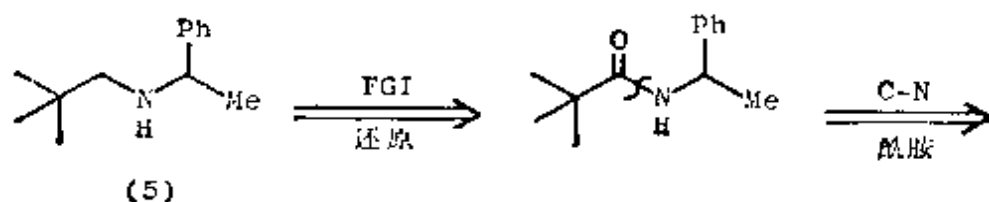
原则上说,拆分工作应在合成工作的早先阶段就做,因为这样可以避免不需要的物质(即无用的对映异构体)存在于整个合成过程之中。然而,我们还应在任一阶段考虑到是否让不要的对映异构体进行循环还是因为官能团合适了而方便地将它拆分。

Cram^[125]曾经为了研究消去反应的立体化学而希望得到一个有强烈旋光性的,肯定不会起取代作用的碱。从有位阻的仲胺(4)所衍生的碱常被用于消去反应, Cram 就选择了胺(5)供作这一目的之需。



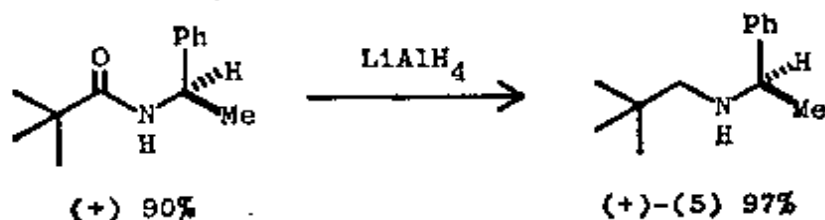
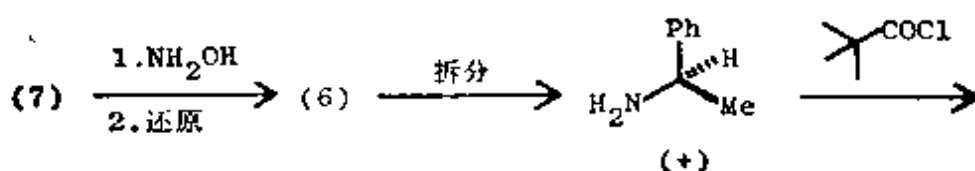
用酰胺法进行分析(见第八章)可以退回至胺(6),后者可由酮(7)制得,(7)是个简单的傅-克反应产物。

分析



胺(6)是第一个手性中间体,因此就在这一阶段用一个天然的旋光性化合物进行拆分。

合成^[125]



有光学活性的起始原料

许多天然的光学活性化合物是大量有供应的,氨基酸和糖类即为显著之实例。合成光学活性目标分子时,所用的一个战略是切断至这些有供应的化合物的骨架之一,以及在合成中使用立体专一反应(下节中有更详细的阐述)。

Silverstein^[126]在其研究昆虫信息素*的工作中曾需要一种

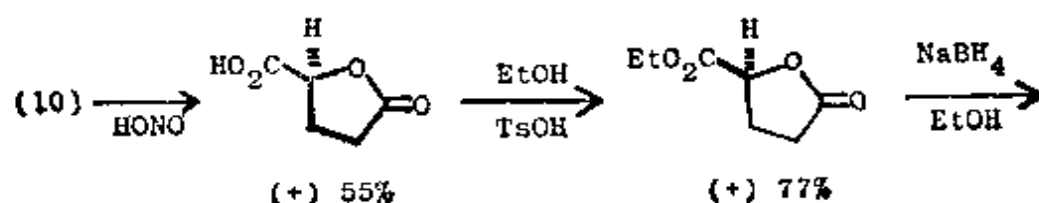
* 第二十五章中有更详细的叙述。

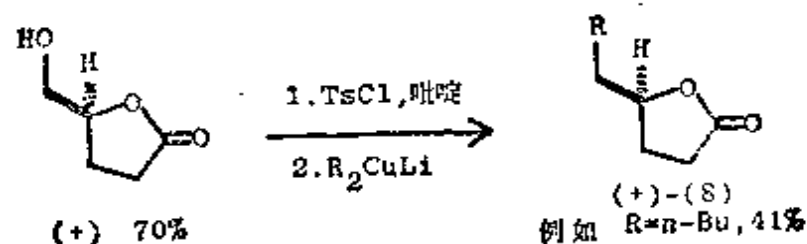
乙二 大六七

(8) \Rightarrow (9) $\xrightarrow{\text{C-X}}$ $\xrightarrow[\text{还原}]{\text{FGI}}$

EtO_2C $\xrightarrow[\text{酯}]{\text{C-O}}$ HO_2C $\xrightarrow[\text{取代}]{\text{C-O}}$ S-(+)-Glu (10)

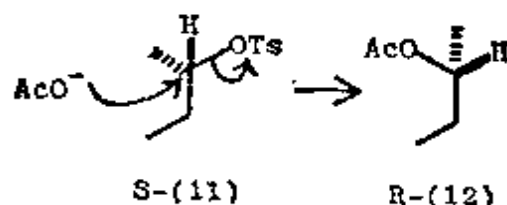
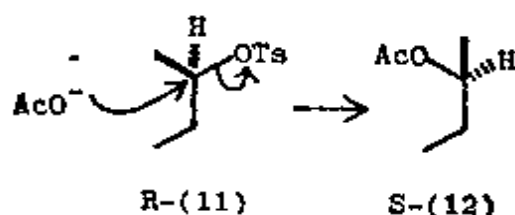
合成 [126]



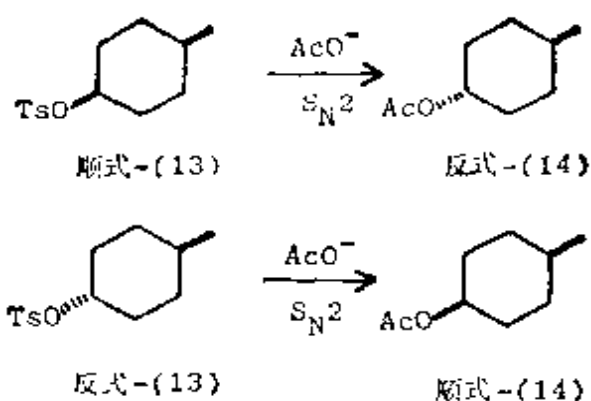


立体专一反应

凡其机理要求生成一种特定立体化学结果的反应，我们称之为是立体专一的。不管这种反应所生成的是比较稳定还是不稳定的产物，立体专一的产物必定要生成，而且这一反应还伴带着一个概念，即起始原料的每一立体异构体分别给出一个不同的立体异构的产物。它们可能是对映异构体或非对映异构体。在 S_N2 反应中，反应机理要求“从背后进攻”，因而发生构型翻转，因此 R-(11) 给出 S-(12)，S-(11) 给出 R-(12)。

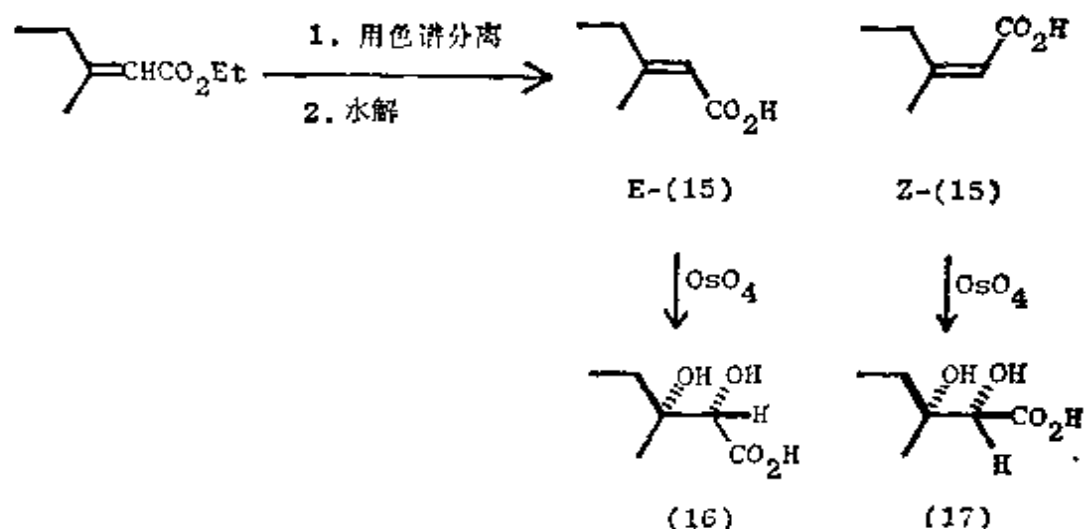


在具有两个“手性”中心的分子中，例如(13)，顺式对甲苯磺酸酯给出反式醋酸酯，反之亦然。它们是非对映异构体而且是非手性的。



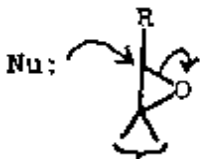
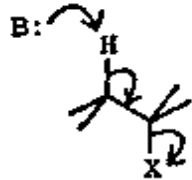
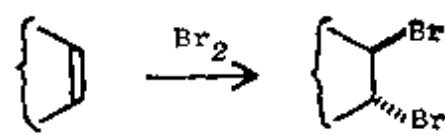
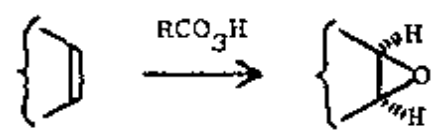
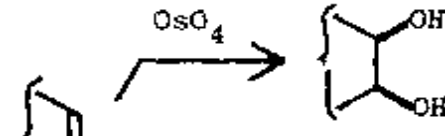
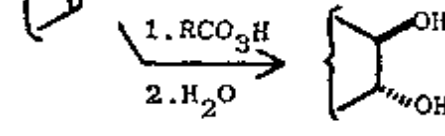
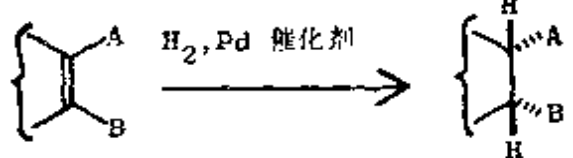
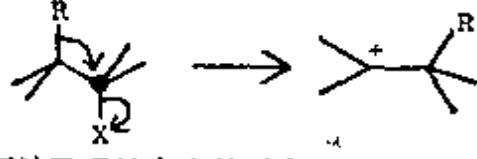
某些类似的立体专一反应示于表 12.1 中。当然还有许多更复杂的例子，其中某些将会在本书中见到。表中的最后一行可能看来无甚意义，但这是一条传递一个手性中心的最安全的途径。应该核实早期费劲地建立起来的手性中心，并未在随后的步骤中被某一其它反应所改变，这一点也是至为重要的。

羟基化反应是特别有用的反应，因为顺式和反式羟基化都有办法做到。或是用 E-，或是用 Z-烯烃*，两者均可被选作起始原料。Orout^[127] 当年曾需用 (16) 和 (17) 两者作酶方面的某些实验，他就是用 (15) 的两个异构体通过立体专一的羟基化反应来加以合成的。



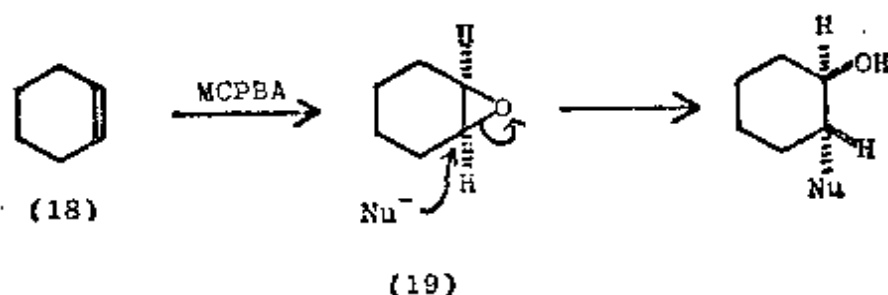
* 在 E-烯烃中，两个优先次序最高的基团呈反式，在 Z-烯烃中它们呈顺式。

表 12.1 立体专一反应

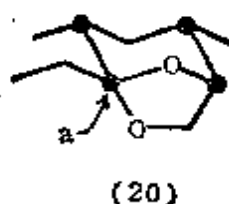
	$\text{Nu:} \curvearrowright \text{R}-\text{X}$	
取代反应: $\text{S}_{\text{N}}2$		被进攻的手性中心的构型反转
有邻基参与的 $\text{S}_{\text{N}}2$		被进攻的手性中心的构型保持
消去反应: $\text{E}2$		H 和 X 在同平面上呈反位排列
对烯烃的亲电加成		
溴代		反式加成
环氧化		顺式加成
羟基化		顺式加成
		反式加成
氢化		顺式加成
重排		迁移基 R 的构型保持
不涉及手性中心的反应 任何反应		迁移终端·处的构型反转 构型保持

环氧化合物的利用

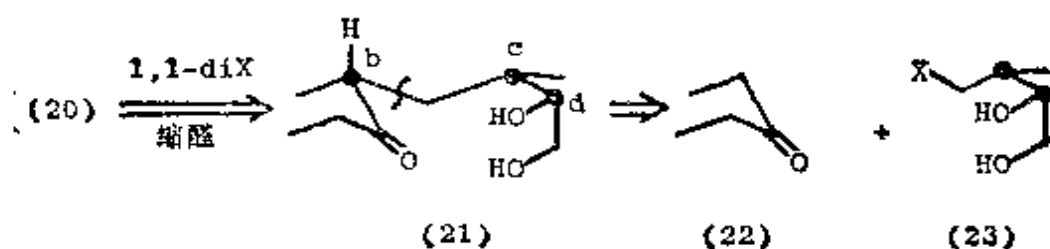
环氧化合物为烯烃几何结构与 sp^3 立体化学之间建起了一座桥梁。一个几何结构已知的烯烃(例如(18))可通过立体专一的顺式加成形成一个环氧化物。如在这一环氧化物(19)上作亲核进攻(S_N2), 就能建立起两个具有已知立体化学的手性中心。



我们曾在第一章中讨论过欧洲榆小蠹的信息素摩梯斯曲里汀(20)。现在到了对这个问题进行立体化学分析的时候了。此分子有四个手性中心((20)中的 \cdot), 其中之一(a)其实是不重要的, 因为切断缩醛即可显示出(21), 它可视为真正的目标分子。若(21)环化成缩醛, 它必定给出(20)——没有其它立体化学的可能。



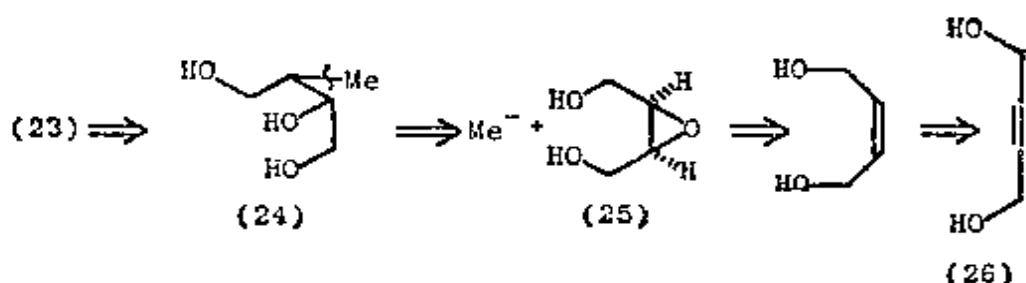
摩梯斯曲里汀: 分析 1



剩下的是两个相邻的手性中心((21)中的c和d);第三个(b)则被一个 OH_2 基团所隔开。因此,用立体专一反应控制(c)和(d)将是容易的,但(b)的控制将是困难的。此外,(b)紧接于一个羰基且有一个质子((21)中的H),因此在此所建立起来的任何立体化学都会被烯醇化所破坏。于是妥善的战略应是对(21)作切断,切断成为对称的酮(22)和一个中间体(23),后者含有我们欲加控制的两个手性中心。到此为止的分析与第一章中的分析相同。

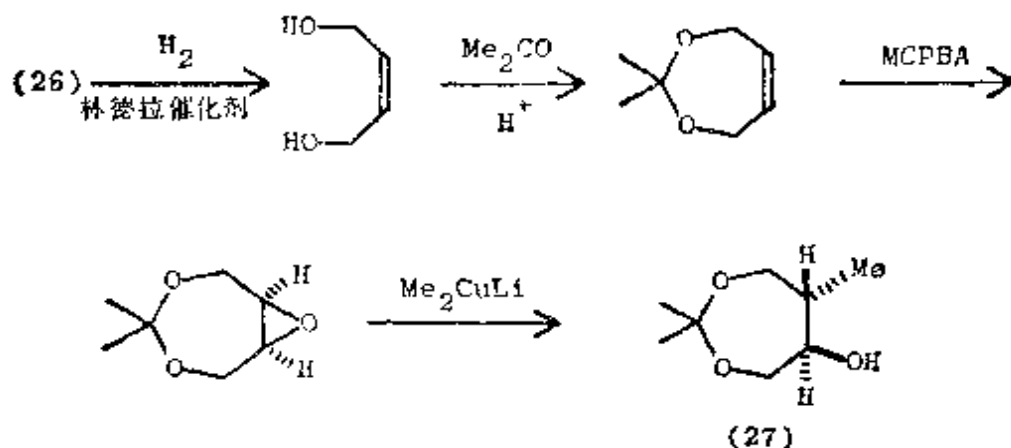
(23)中的离去基团X将如惯常一样由羟基衍生而来。因此,(24)可从对称的环氧化物(25)制得,制备时可选用正确的立体化学,借助 $\text{S}_{\text{N}}2$ 构型翻转反应得到(24)。要求的立体化学是顺式,故可从很易获得的炔二醇(26)经由几步简单反应制得(24)。

分析 2



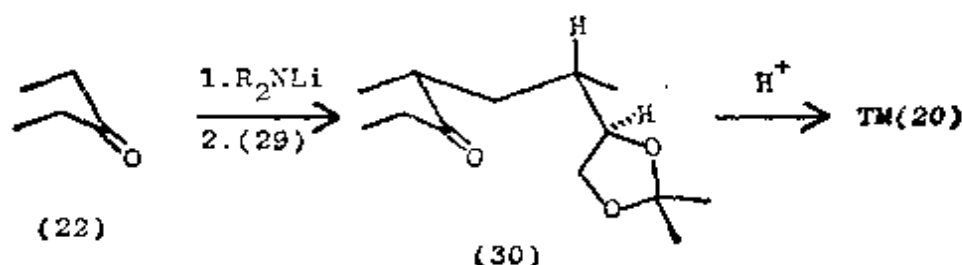
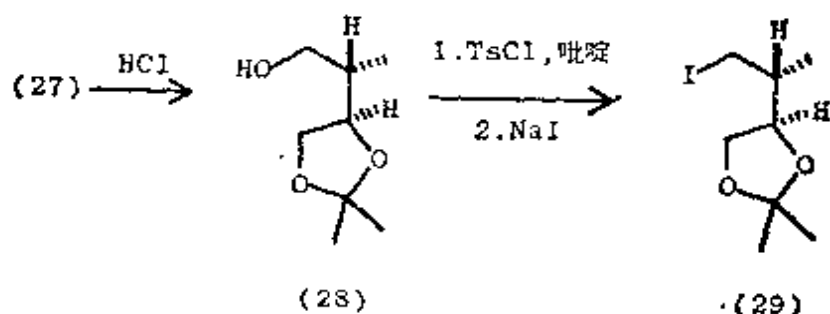
将此分析转变成合成时需要作出两个决定——该怎样进行保护,以及该用什么试剂来代表 Me^- ? 格氏试剂也许能行,但实际上有机铜试剂更好^[128]。(25)中的羟基极易用缩醛形式加以保护,而且最好在环氧化之前付诸实施。

合成 1^[128]



现在我们需要从(27)除去缩醛并代之以一个保护基以保护下一步反应中不派用处的两个 OH 基, 此点可借助热力学控制加以做到: 将(27)用酸处理使它重排成(28), 因为五元环较七元环稳定。现在可将游离羟基转变成碘化物(29), 它有两个构型已知的手性中心。这些都是 Me_2CuLi 将环氧化物立体专一性地开环成(27)这一反应直接带来的结果。

合成 2^[128]

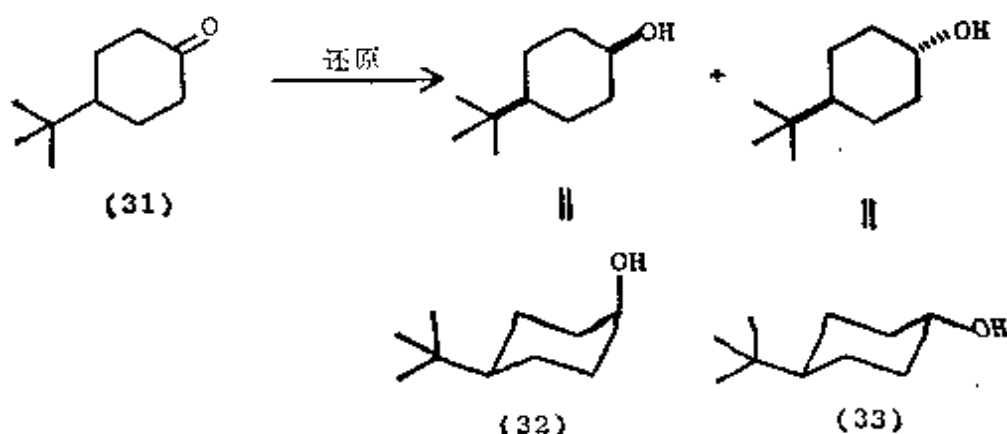


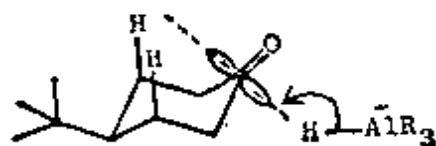
最后几步需要用(29)将酮(22)进行烷基化,使生成(30)以及缩醛的重新改组。此点又可在酸中使其完成,因为二环的(20)比(30)稳定。这一合成能给出85%天然异构体,只带15%中心(b)处的立体化学是错误的异构体。天然异构体之所以占优势是因为它有一个横键甲基。

立体选择性的反应

凡反应机理能提供两条可供选择的,化学上等同的途径以便能够选择最有利的途径(动力学控制)或生成最稳定的产物(热力学控制)的方式进行反应。我们称这种反应为立体选择性的反应。这些反应普遍涉及在有其它手性中心存在下建立一个手性中心。

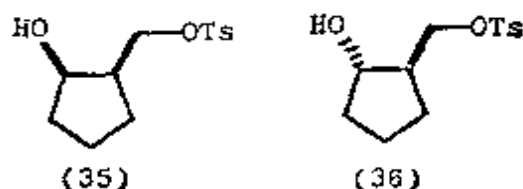
酮(31)可被还原成两个醇,即顺式(32)或反式(33)。二横键的反式醇(33)较为稳定,故在平衡条件下占优势——例如用 $\text{Al}(\text{OPr-i})_3$ 还原时^[129]。然而,从(34)形成顺式醇(32)的路线较佳,而这一反应在动力学控制的条件下更利于进行——例如在用位阻大的活泼试剂 $\text{LiAlH}(\text{OBu-t})_3$ 还原时^[130]。



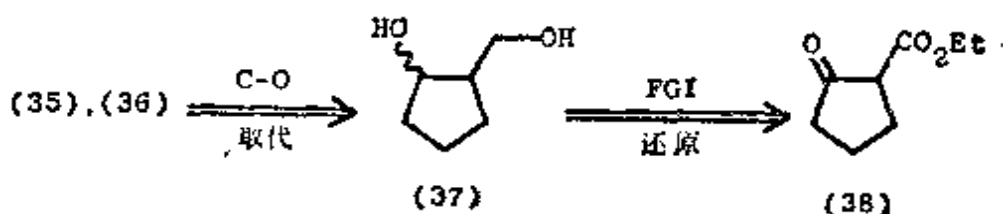


(34)

有时,需要得到一个化合物的所有两个异构体,此时选择性较差的立体选择性反应反倒是个优点! 在研究顺式(35)和反式(36)对甲苯磺酸酯与碱之间的反应时,顺、反两种异构体都需要^[131]。这两种对甲苯磺酸酯显然都可从醇(37)将位阻较小的伯羟基用化学选择性的方法(第五章)进行对甲苯磺酰化制得,而还原极易获得的(第十九章)酮酯(38)是一条合适的立体选择性较弱的通向(37)的路线。

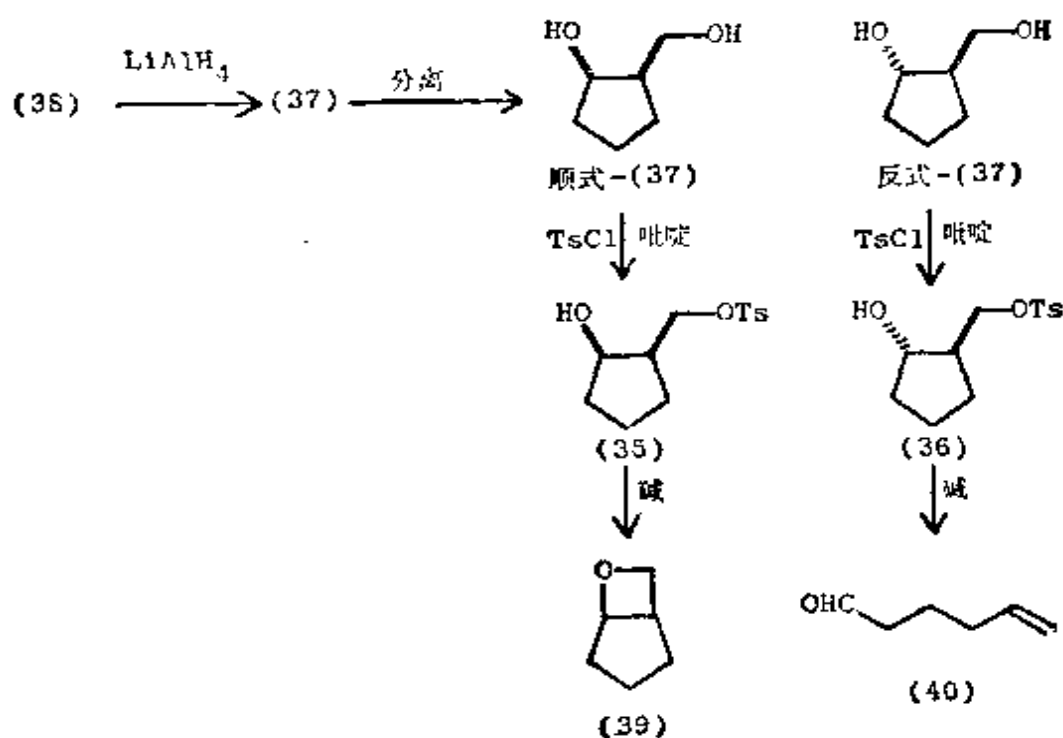


分析



实验表明^[131], (38)用 LiAlH_4 还原时所得两种醇的数量都相当可观,它们可用层析法分离。对甲苯磺酰化后生成了所需的(35)和(36)。花在这里的精力是值得的,因为用碱处理时发生了显著不同的反应,生成了(39)和(40)。

合成^[131]

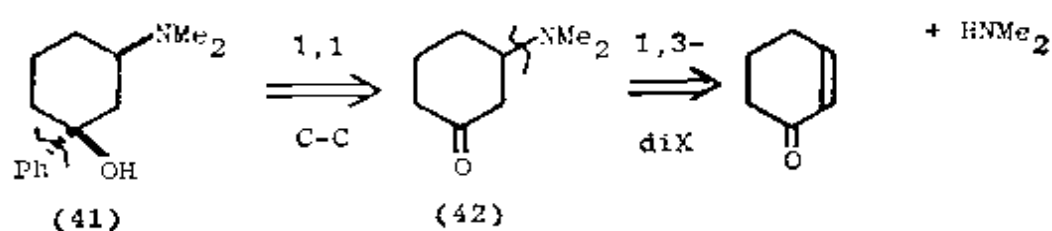


立体选择性反应的控制

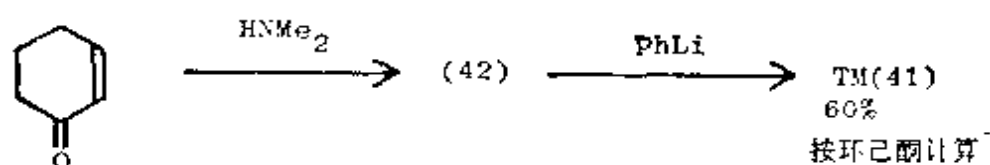
六元环中的构象控制

酮的还原和对酮的亲核进攻都属难于对反应结果作预料的典型情况，因为两种因素，即动力学和热力学因素，起着相反的作用。制造一种止痛药^[98]所需的醇(41)(见第十章)显然可用 Ph^- 加成于胺基酮(42)制得，这是一个简单的 Michael 加成产物(见第六章)。此处所需要的立体化学在于应和 Me_2N 基相对的一侧作竖键加成，而使用苯基锂为试剂^[98]的动力学控制多半可得到这一结果。

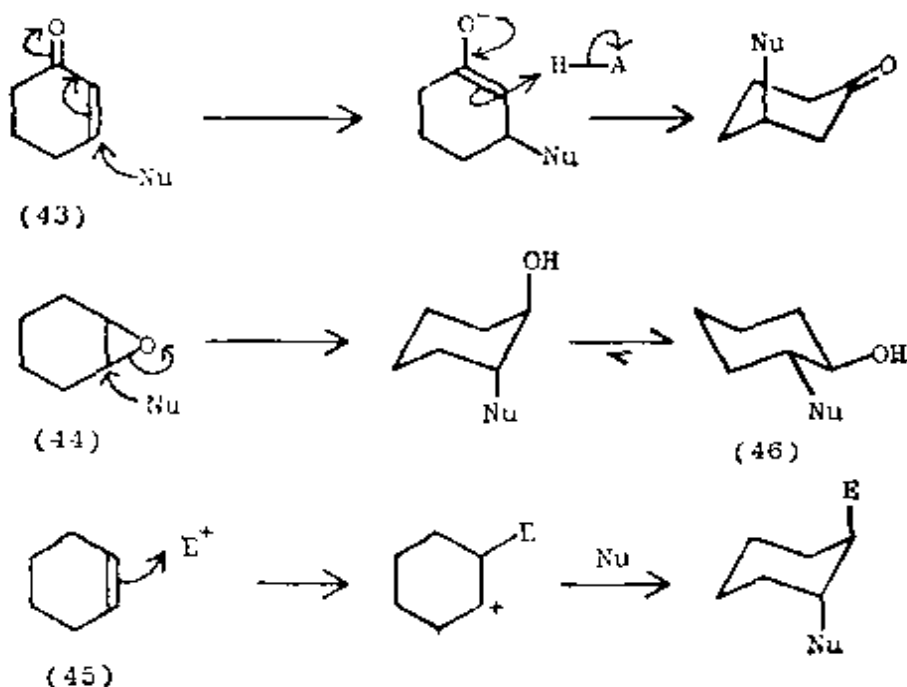
分析



合成^[98]

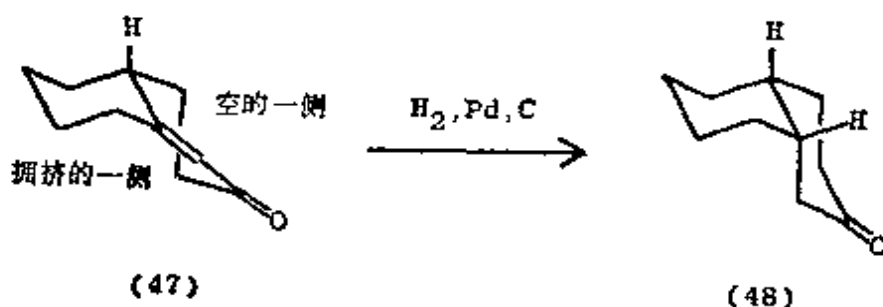


向环己烯酮(**43**)或氧化环己烯(**44**)作亲核进攻, 或向环己烯(**45**)作亲电进攻时, 都有很强选择性, 有利于竖键产物之生成, 尽管这些产物在反应后可能“翻”成横键异构体(例如(**46**))。以后将有许多实例遍布全书, 第一个出现的是第十三章中的TM(**25**)。



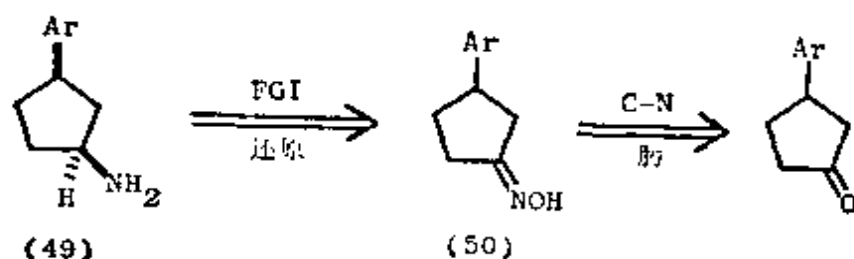
在其它化合物中的控制

在其它各种情况中,决定性的因素通常是:向分子中不太拥挤的一侧进攻。烯烃的氢化便是一个好例子,因为扁平的烯烃分子的一侧必须接触催化剂,因此选择不太拥挤的一侧的倾向性通常较高。(47)氢化时给出^[132]高比例的稳定性较差的顺式萘烷酮(48)。

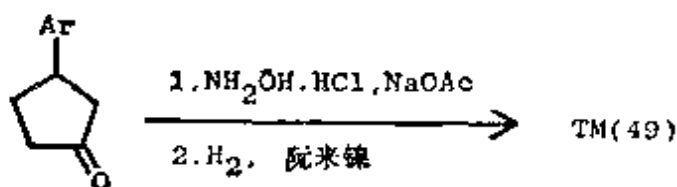


由 Allen 和 Hanbury^[133]所作的作为高效止痛剂的顺式胺(49)的合成是个切题的例子。此胺必定是通过还原而来的(第八章),而肟(50)在氢化时氢加在与 Ar 基相对的一侧上。

分析



合成^[133]



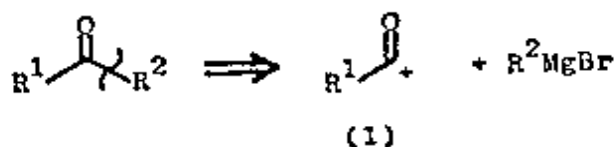
第十三章

一基团 C—C 切断 II: 羰基化合物

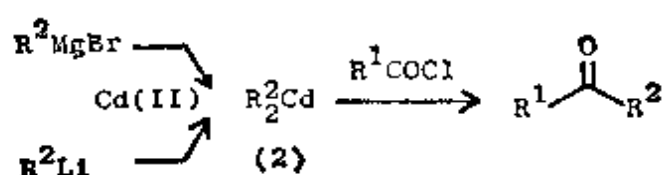
在第十章中, 制取羰基化合物的途径都是以醇的氧化为基础的。本章汇集了许多通过 C—O 切断而直接导向羰基化合物的方法, 并要仔细研究这些方法所根据的思考方法。本章要介绍一种新的选择性, 即区域选择性, 并要在下一章中对此详加讨论。

通过 1,1C—C 切断得出羰基化合物

酮经 1,1-切断可得合成子(1), 我们以前曾用酯和格氏试剂作为这一合成子的试剂。然而, 这一方法从一开始就注定要失败(见第十章), 因为在格氏试剂存在下会形成酮, 它比酯还活泼, 于是生成了醇。

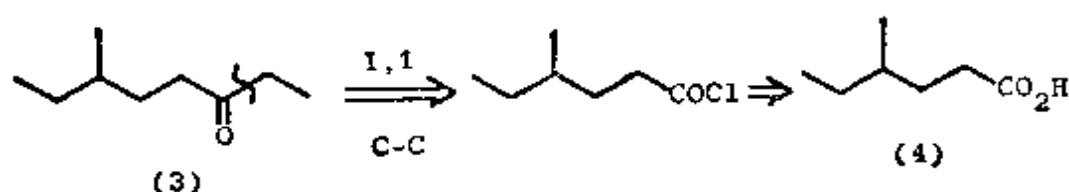


解决这个问题的途径有两。其一是使用一种较不活泼的有机金属试剂, 它能与酰氯反应而不与稍不活泼的酮反应。(铜是适合这一目的优良金属, 且试剂(2)可从格氏试剂或有机锂制得。

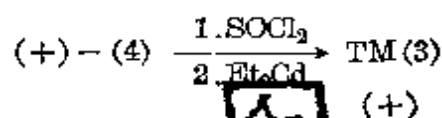


蚂蚁的警戒信息素(3)的合成^[134]使用了这一战略, 因为旋光性的酸(4)容易获得, 且只有结构正确的对映异构体才对蚂蚁有警戒作用。

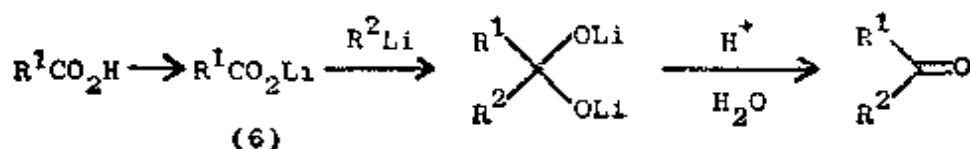
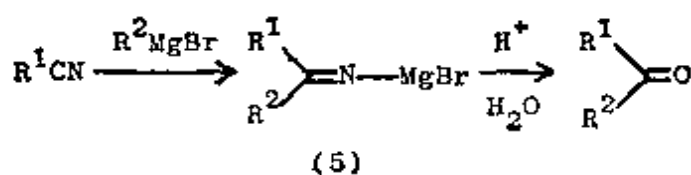
分析



合成^[134]



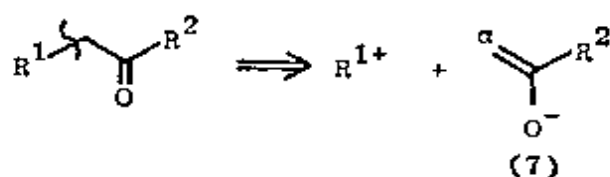
另一条途径是使用合成子(1)的一种试剂, 这个试剂在格氏试剂存在下不会形成酮。腈^[135]是理想的试剂, 因为只有在亚胺(5)用酸水解处理时才会生成酮。羧酸盐(6)和烷基锂之间的反应能造成同样结果^[136]。



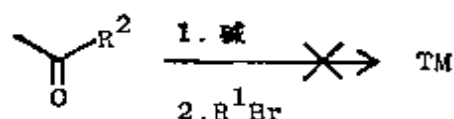
通过烯醇的烷基化^[137]得出羧基化合物

通过 1, 2 O—O 切断的合乎逻辑的方法需用烷基卤对烯醇或烯醇负离子(7)进行烷基化(表 10.1 中的战略(O))。这是羰基化合物中 α -碳原子的自然极性。

分析

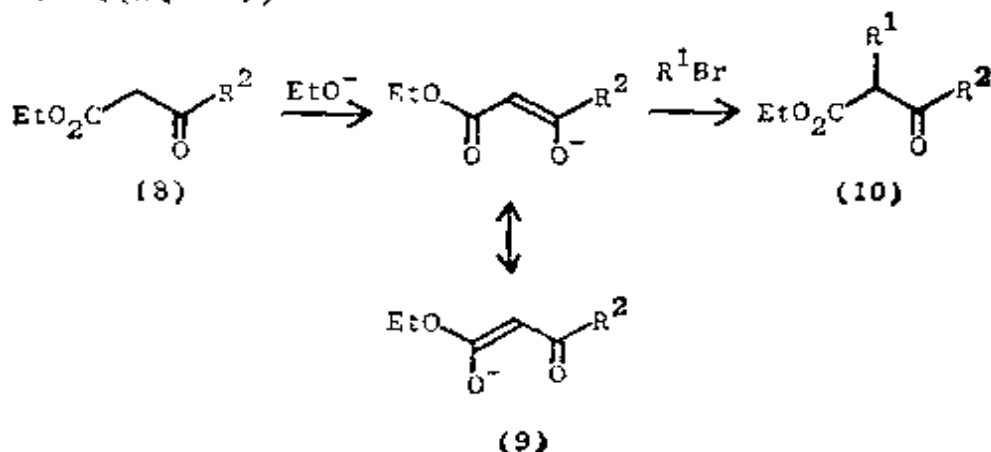


合成(无用)



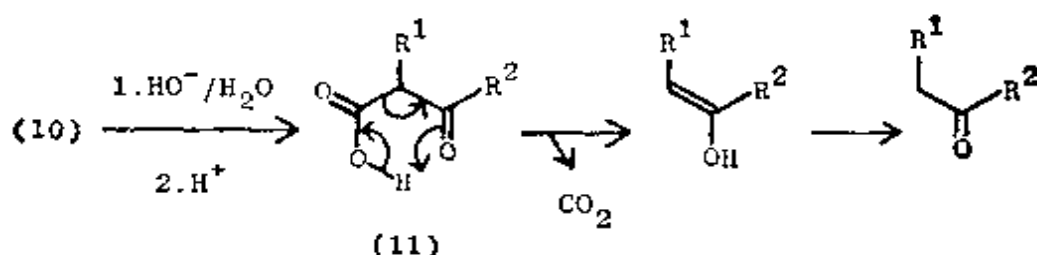
这一想法可能是自然的和合乎逻辑的,但在实施中有其严重困难。产物也可能被烷基化,且烯醇负离子(7)可以优先与任一酮(起始原料或产物)反应而不是与烷基卤反应。为使烷基化能成功,在 α -碳原子上必须有个致活基,通常为 CO_2Et 。于是这一反应就变成:

合成(成功的)

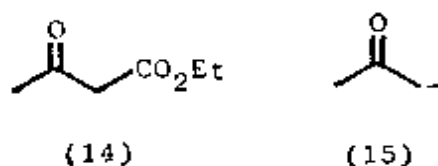
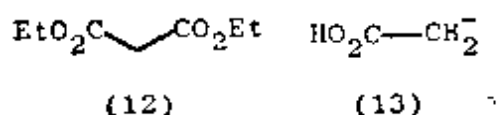


这个致活基通过共轭作用使烯醇负离子(9)稳定,故酮酯(8)可被 EtO^- 全部转化成(9)。(9)与(8)不会起反应,一部分原因是由于(9)比(7)稳定得多,另一部分原因是由于没有(8)留下。烷基卤是在分开的一步中加入的,故不会有残留的碱使产物变成它的负离子。

与保护基相反,致活基团能加强某一方向的反应(这里为烯醇化),但它必须象保护基一样,一待反应完成后应易于被除去。(10)水解后给出酸,此酸(11)于加热时脱 CO_2 而给出酮。

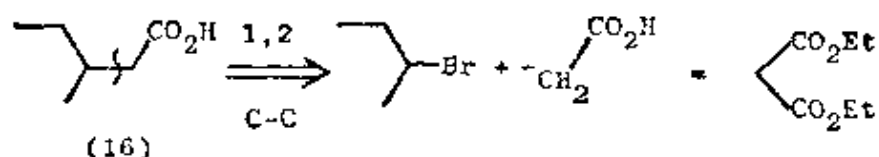


在第二十章中,要对同样易于加入的致活基进行讨论。我们本章中将使用很易获得的丙二酸酯(12)和乙酰乙酸酯(14),它们分别是合成子(13)和(15)的试剂,亦即活化形式的醋酸和丙酮。

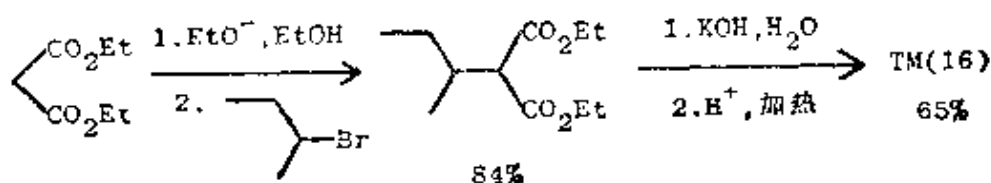


以前(见第十章)我们曾通过氧化将一个醇合成为酸(16)。另一可供选用的路线是在支化点作切断并使用丙二酸酯^[138]。

分析

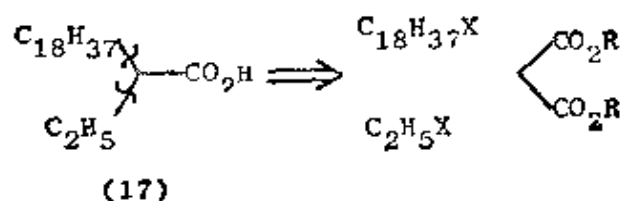


合成^[138]



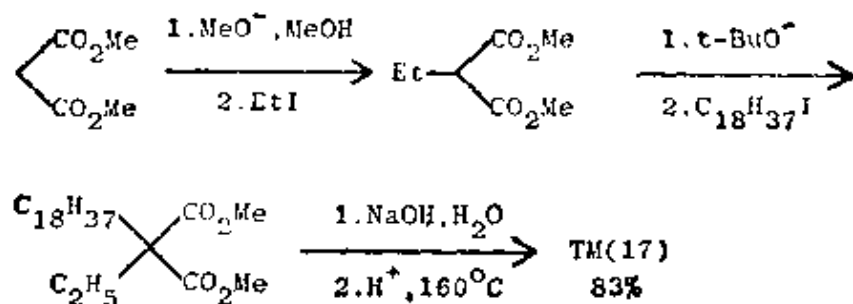
可以将这种操作重复,以便制取 α 碳上有支链的酸;切断的次序并不重要。长链脂肪酸(17)已用此法制得^[139]。

分析



碰巧,此处用了甲酯,第二步中使用了叔丁醇盐作为碱。这些改变都没有什么大关系。

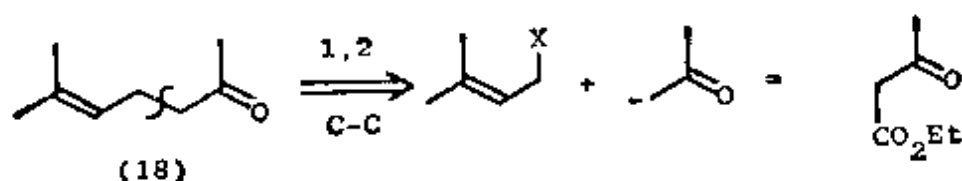
合成^[139]



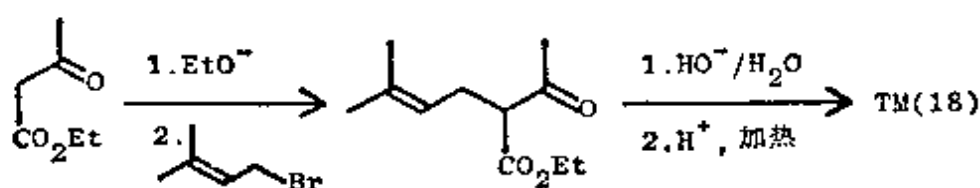
用此法制酮的一个良好实例是第一章中已讨论过的以工业规模进行生产的化合物(18)。烷基化剂是个烯丙基卤,因而反

应理应是迅速的。

分析

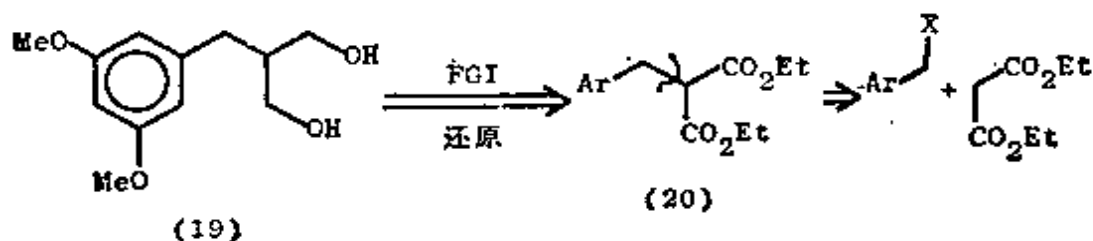


合成 [140]

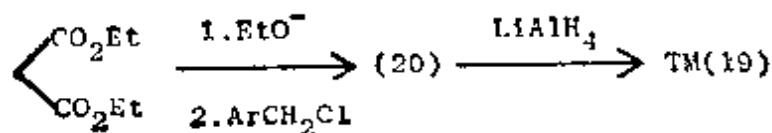


在这些烷基化了的产物上可以进行所有寻常的 FGI。其中特别值得一提的是用还原来代替除去致活基团。这样就势必给出 1, 3-二醇, 例如(19), 它是合成四环素类抗生素时所需的化合物^[4,1]。丙二酸酯(20)的还原可得(19), 再作一次正规的丙二酸酯切断就使分析完成了。

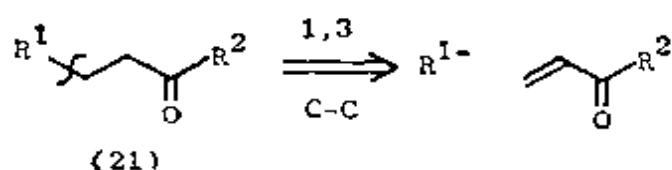
分析



合成 [241]

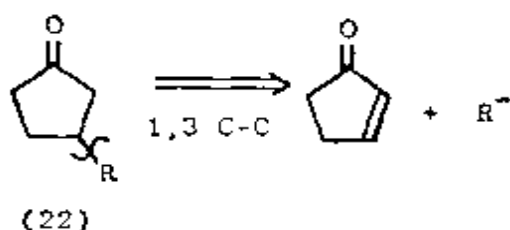


用迈克尔 (Michael) 加成反应合成羰基化合物



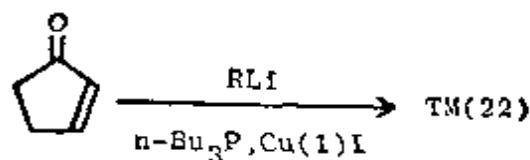
我们在第六章中所遇到的 1, 3-切断对碳亲核试剂 (21) 也有效。此反应即是负碳离子对 α, β -不饱和羰基化合物的迈克尔加成, 而且我们可以期望格氏试剂或 RLi 会起此种反应。当在 β 或 γ 碳原子上有个支化点时, 特别是当需待切断的键把一个环连在一条碳链上时, 我们就应把这种切断找出来。酮 (22) 显然可以如此加以切断。

分析



文献报道的合成法^[142]使用了一个奇妙的催化剂, 但遵循同样的战略。我们曾在第十二章中使用过像 (22) 那样的化合物。

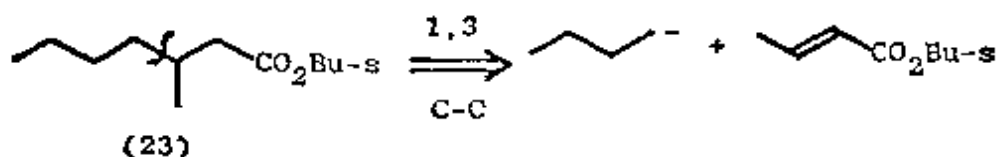
合成^[142]



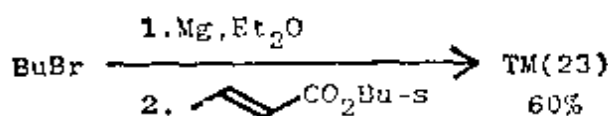
当我们有选择余地时, 最好切断较长的链, 以便更迅速地回

到简单的起始原料,正如对待酯(23)的情况那样。此处使用了格氏试剂^[143],未用催化剂。

分析

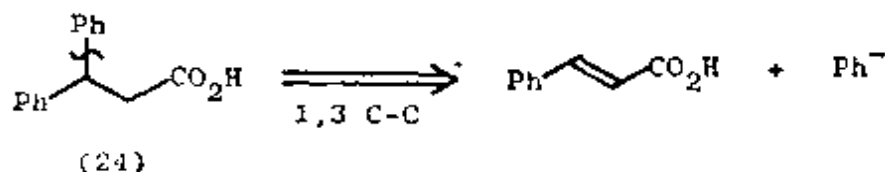


合成^[143]

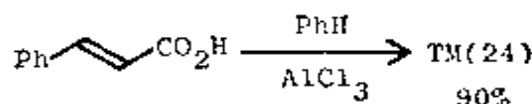


芳族化合物在傅-克反应条件下是足够好的亲核试剂,能按上述方式进行加成,故在合成酸(24)时^[144]不必制取有机金属试剂。

分析

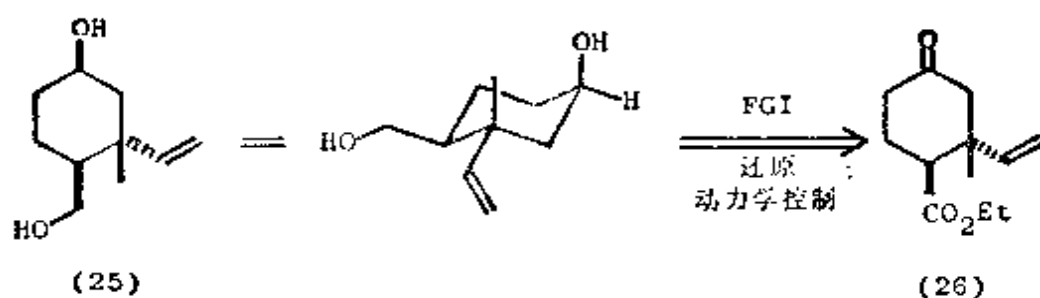


合成^[144]



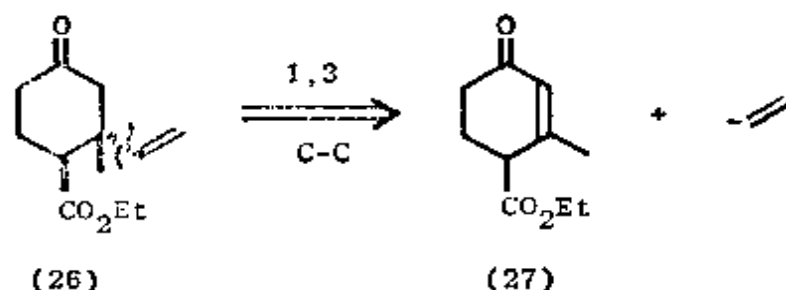
有一个例子,其中立体化学颇为重要,那就是二醇(25)。此物可按第十二章中所述之方式将酮酯(26)还原而得,而且此环状醇的立体化学在动力学控制的还原反应(见第十二章)中是正确的。

分析 1



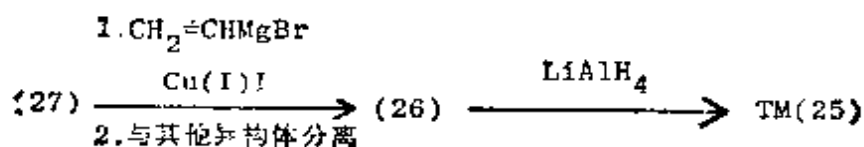
余下的两个手性中心是相邻的,因此如果我们把与 CO_2Et 处于相反位置的乙烯基切断,必能获得高度的立体选择性。起始原料是极易获得的 Hagemann 酯(27)。

分析 2



在迈克尔加成步骤中再次使用了一种铜催化剂^[145]。它能催化迈克尔加成而不催化与酮的直接加成,此点将在下一章加以讨论。在这些条件下,加成反应确实高度选择性地按有利于所需的异构体方向进行。用 LiAlH_4 还原则会按照预料那样地有利于生成竖键醇。二醇(25)曾被用于甾体类似物的合成。

合成^[145]

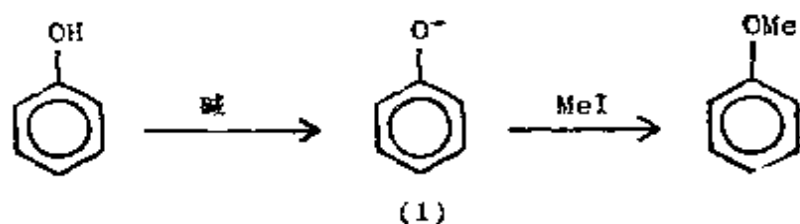


第十四章

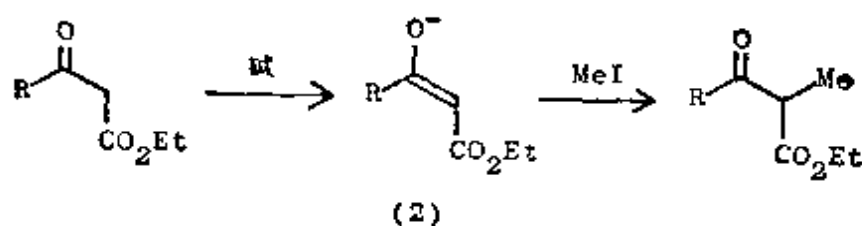
战略 VI: 区域选择性

第五章讨论了化学选择性：怎样使一个官能团反应而不使另一个反应。现在我们必须面对一个更微妙而又需要加以了解的问题——区域选择性，亦即怎样只使某一官能团的一个特定部位起反应而别处不起反应。我们已曾遇到过这类问题。我们已经知道，苯氧负离子(1)与烷基化试剂的反应发生在氧上，但烯醇负离子(2)的反应则通常发生在碳上。

O-烷基化：

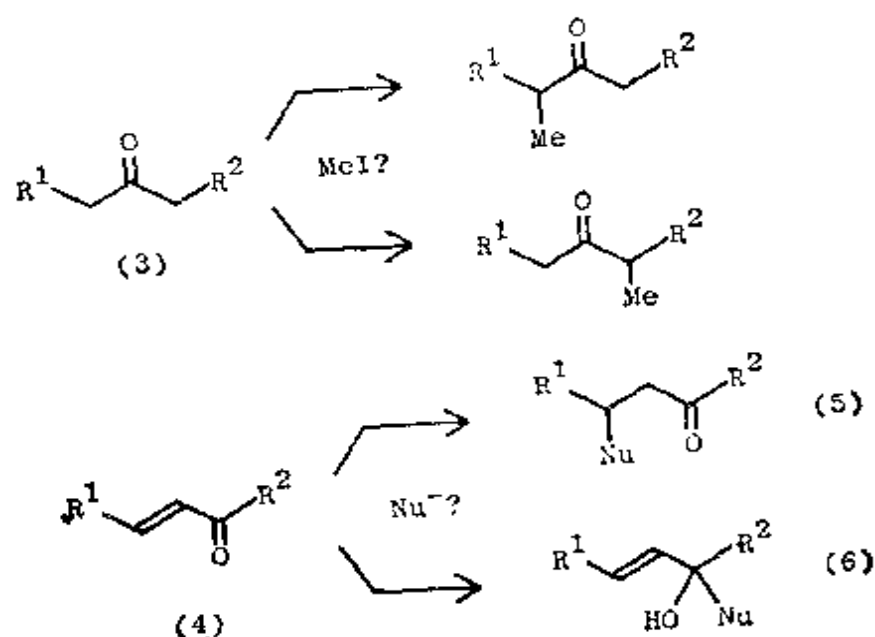


C-烷基化：



这些区域选择性固然可被改变，但自然的结果最有用。本章中，我们将要考察两个问题，此中两种可能性都有用处。我们如何能使烷基化(或溴代等)发生于不对称酮(3)的一侧，以及如

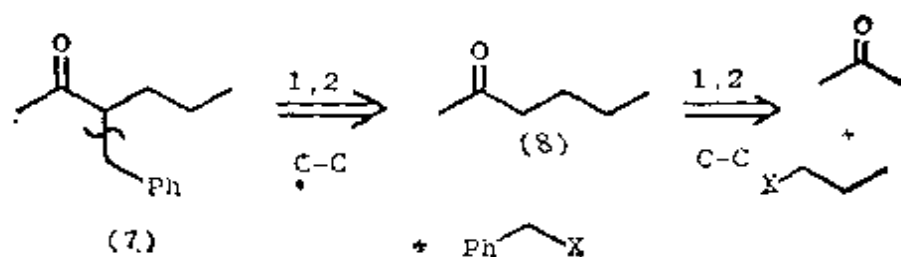
何能控制亲核试剂与不饱和羰基化合物(4)进行迈克尔加成(5)或进行直接加成(6)?



酮的区域选择性烷基化

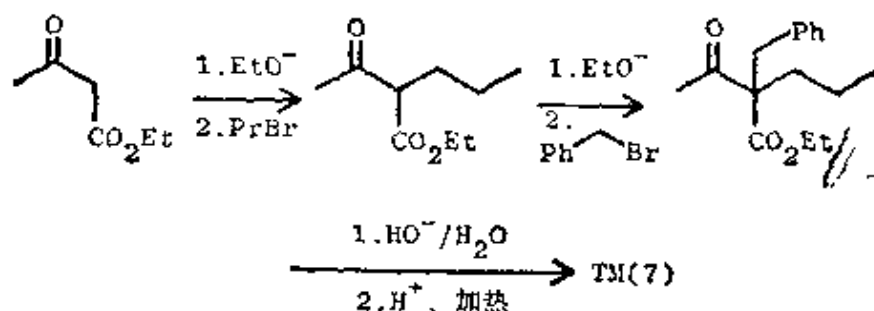
这个问题,如上述(3)所示,无法在本书范围内得到解决。然而,运用战略有可能通过烷基化合成任一目标分子。现设(7)为目标分子;它有可能通过酮(8)的苄基化而被制得。我们无法有选择性地使(8)苄基化,但若也用烷基化来制备(8),于是合成就可成功了。

分析



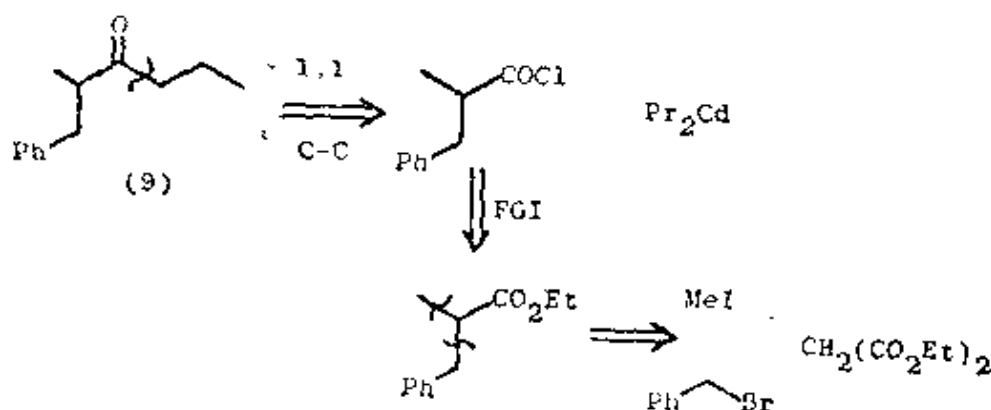
为进行烷基化，需要有个致活基团(第十三章)而且要求此同一致活基能供两次烷基化之用。于是起始原料必须是丙酮的合成等当物——乙酰乙酸乙酯。

合成 [146]

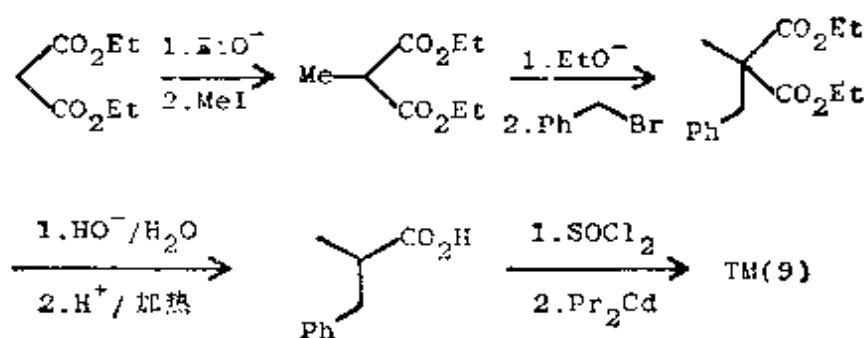


反应的次序是可以加以改变的。对酯进行烷基化时，区域选择性的问题就消失了，因为酯只能向一个方向烯醇化。因此，如果我们在制取酮前就完成所有的烷基化，我们就能从丙二酸酯出发制得不对称的酮。这意味着应该首先用 1,1 C—C 法切断酮(9)(见第十三章)。在以后各章中，随着目标分子愈来愈大，诸如此类的手段将变得愈加重要。

分析

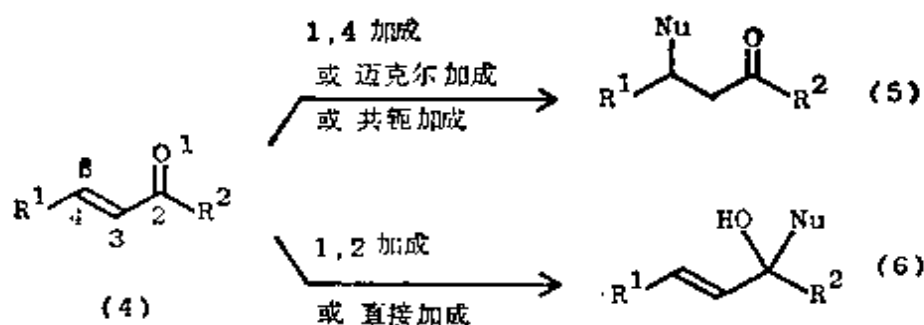


合成 [147]



迈克尔反应中的区域选择性

α, β -不饱和羧基化合物的直接(1,2)和迈克尔(1,4共轭)这两种相对的加成问题无需另找其它战略即可加以解决。一般遵循以下的原则:



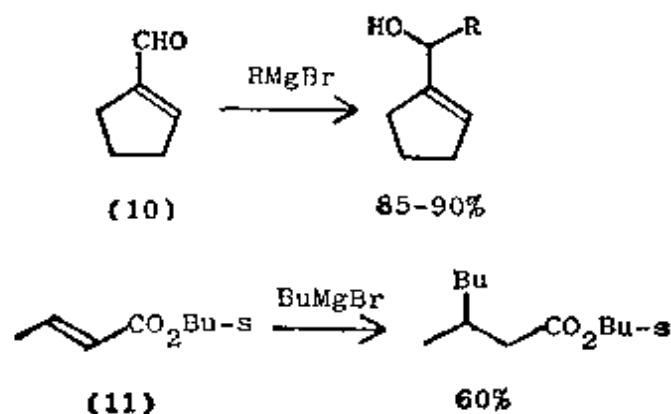
1. 迈克尔产物(5)*是热力学产物。因为较为稳定的 $\text{C}=\text{O}$ 键被保存下来而较弱的 $\text{C}=\text{C}$ 键则被破坏了。

2. 直接加成比迈克尔加成更易可逆。因此亲核试剂愈是稳定,或加成反应愈易可逆,愈是有利于迈克尔加成。

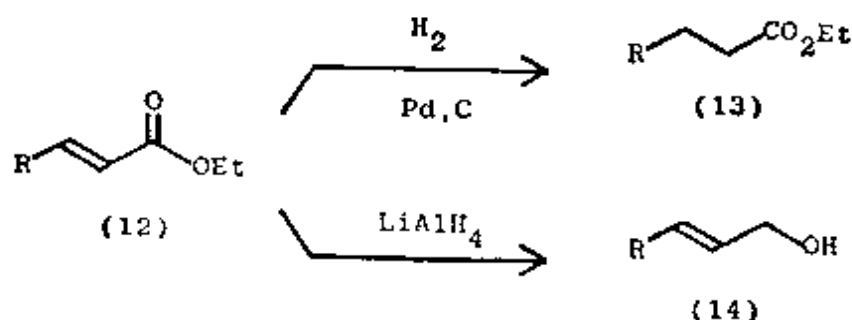
3. 从动力学上说, $\text{C}=\text{O}$ 是较硬的部位, β 碳原子是较软的部位。因此强碱性亲核试剂倾向于作直接进攻而弱碱性亲核试剂倾向于按迈克尔方式进攻。

* 原文误为(6)——译者注。

在迈克尔受体中, 不饱和醛和酰氯大多倾向于直接加成, 酮和酯多半倾向于迈克尔加成。因此格氏试剂直接^[148]加成于醛(10), 而以迈克尔方式^[143]加成于酯(11)

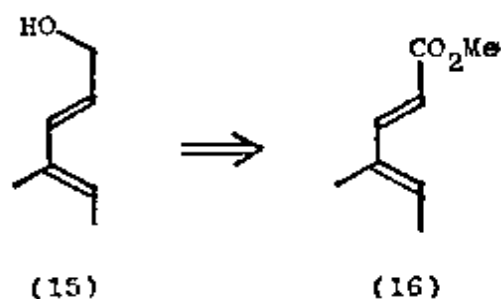


亲核试剂中^[149], RLi , NH_2^- , RO^- 和氢化物还原剂之类的亲核试剂更倾向于直接加成: RMgBr , 中性胺, RS^- 和稳定的负碳离子则更倾向于按迈克尔方式加成, 而且我们已在第六、第十、和第十三章中见过许多此类例子。一个有用的例子是通过选用适当的还原剂来控制醛、酮和酯(12)的还原。氢化反应^[150]不是离子型反应, 它要选择较弱的键起反应, 而这总是 $\text{O}=\text{O}$ 键。另一种结果则可容易地用 LiAlH_4 来达到^[151], 或者, 对于醛和酮来说, 可用 NaBH_4 来达到。这样, 酯(12)可以或是给出饱和酯(13), 或是给出烯丙醇(14), 视所用之还原剂而定。



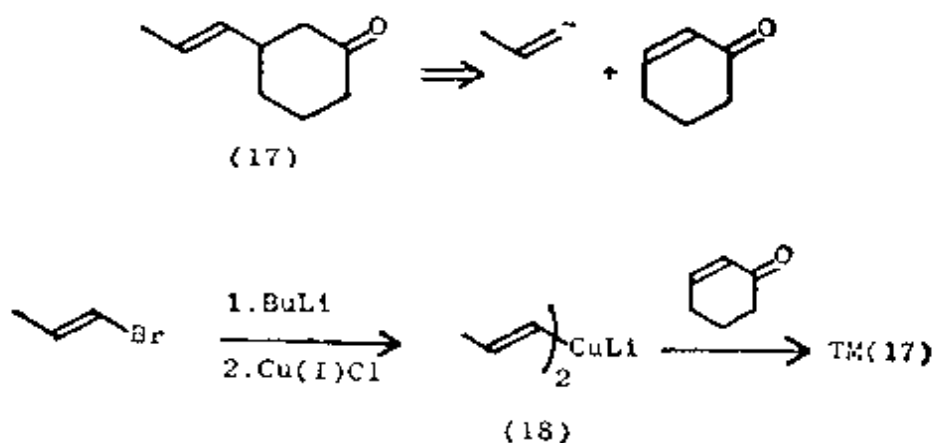
一个惹人注目的例子是醇(15), 它的苯基醚曾是一个狄尔

斯-阿德耳反应(第十七章)中需要的原料。酯*(16)还原时,若使用 LiAlH_4 , 应该是个区域选择性的反应, 有利于还原羰基; 实际分离出来的(15)可达 87%^[152]



有个可靠的办法可使格氏试剂或有机金属锂试剂按 1, 4 进行加成, 那就是将金属(Mg 或 Li)改换成 Cu(I) ^[153]。确切的机理尚不了解, 但几乎肯定涉及到单电子转移。这就是第十三章中的“奇妙”催化剂所起的作用。人们可以或是在 Cu(I) 盐存在下使用格氏试剂, 或是使用由 RLi 和 Cu(I) 盐制成的有机铜化合物(R_2CuLi)。

因此, γ, δ -不饱和酮(17)可以在它的环与侧链相连接的分枝点上将其切断, 给出环己烯酮和一个乙烯基型负离子, 以这些作为起始原料。此合成已用乙烯基型铜锂(18)加以实施^[154]。



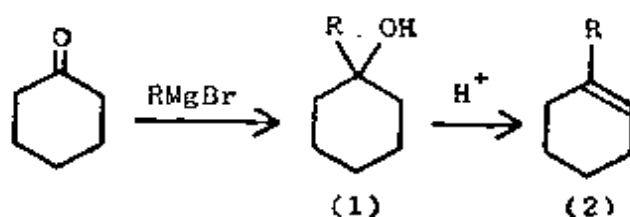
* 见辅助练习册中有关第十五章的内容。

第十五章

烯烃的合成

得自醇及其衍生物的消除反应

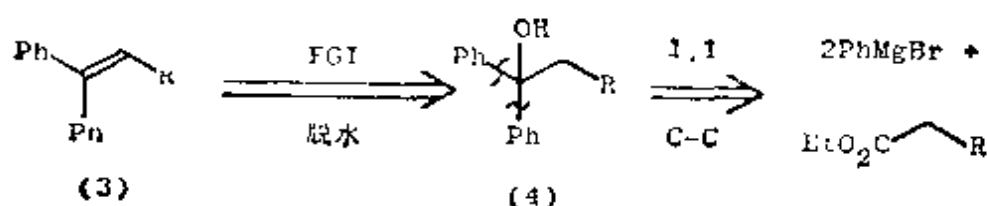
烯烃通常可在酸性条件下经由醇(例如**1**)脱水而得,而醇则可用惯常的方法制得。这条路线特别适宜于烯烃或带支链的环烯烃(例如**2**)。



担负这项任务的酸必须相当强,而且必须有个非亲核性的对应负离子,否则会发生取代反应。最普通的几种酸是 KHSO_4 (结晶,比 H_2SO_4 容易操作) 和磷酸,或酸性略低的 POCl_3 在吡啶中的溶液。双键的几何构型和位置简直无法控制,但这在许多简单分子中并不重要。例如在(1)中,双键处于六元环内的倾向大大超过处于环外,且只可能生成顺式(2)。

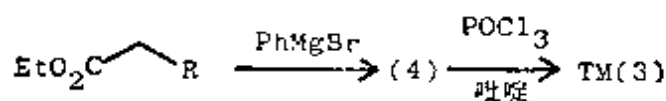
Zimmermann^[155] 想研究通式为(3)的一系列烯烃的光化学,当时他本可以将 OH 基放在双键的任一端。但从战略上说,将 OH 基放在支化点上较好,因为醇(4)经过切断可给出较简单的起始原料。

分析



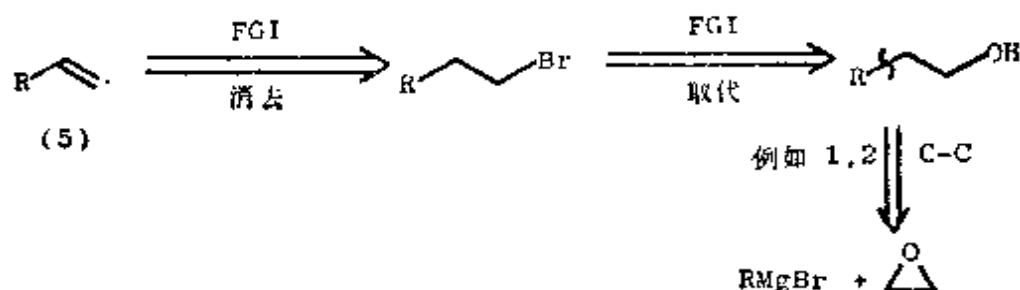
这个叔醇(4)经由 E1 机理的脱水反应将是非常快的,而且双键的位置或几何构型是明确无疑的。

合成^[155]

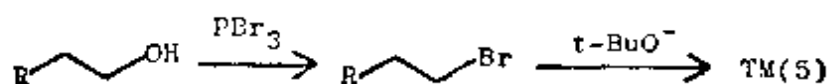


利用烷基卤的消去反应在战略上与醇的脱水基本相同,因为烷基卤通常是从醇制来的。在烷基卤的消去反应中,伯官能团能在碱,而不是酸催化下很好地被消去。

分析



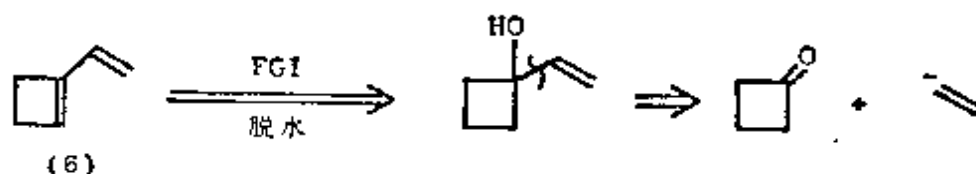
合成



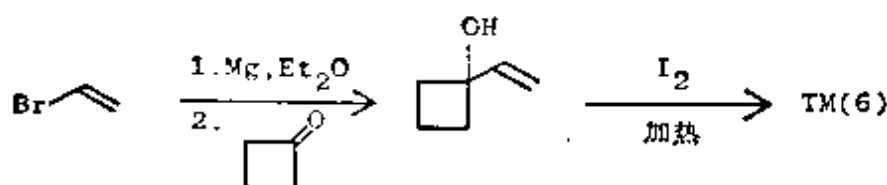
若使用乙烯基格氏试剂,则可用本法制取二烯,理由是有一个方向的脱水作用已被乙烯基所阻止,而且乙烯基还可通过 E1

机理加快反应, 因为中间体是个烯丙基型正离子。一个有趣的例子是四元环化合物(6)^[156]; 注意 OH 基又被加在支化点上。

分析



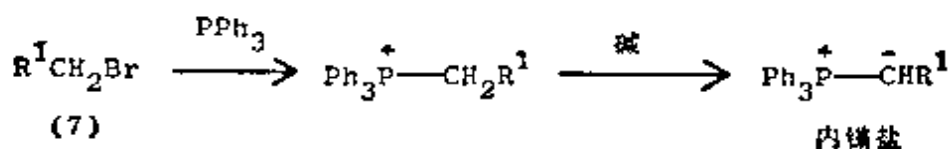
合成^[156]



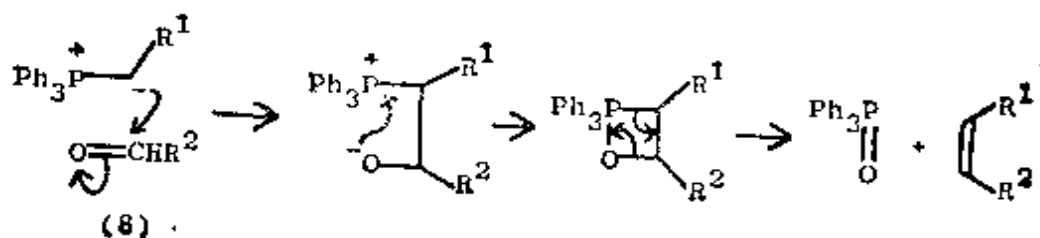
维悌希(Wittig)反应

烯烃的这些合成法现今多半已被维悌希反应^[157]所代替, 维悌希反应能完全控制双键的位置, 部分控制双键的几何构型。你对这一反应可能感到陌生, 它是按照以下机理进行的。

维悌希试剂

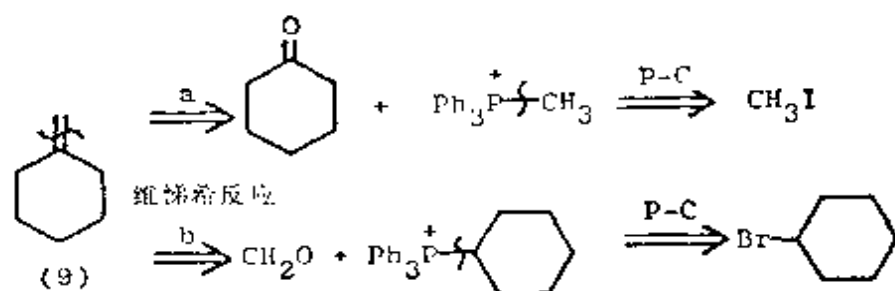


维悌希反应

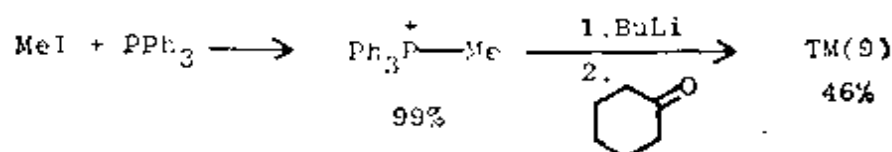


维悌希反应在一步反应中同时生成 σ 键和 π 键, 故切断处是在双键上, 双键的哪一端来自烷基卤(7), 哪一端来自羰基化合物(8), 几乎可以随意选定。因此, 几乎不可能借助消除反应制成的外式烯(9), 可以方便地用任一维悌希路线制成。路线(a)也许更为容易些, 因为环己酮比甲醛更易操作。

分析

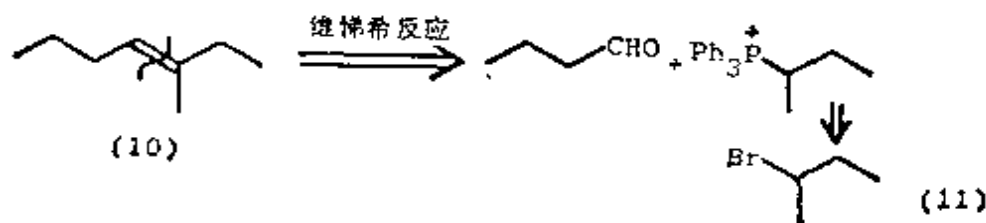


合成 [158]

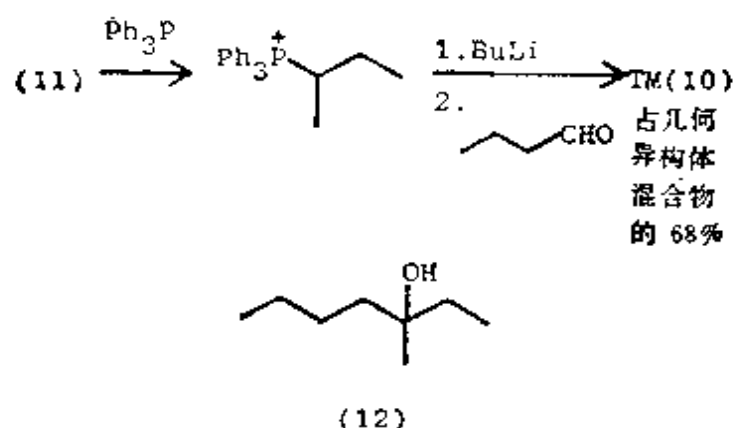


链上带支链时, 例如(10), 并不碍事, 因为可以或是用仲烷基卤(11)或是用酮来制备它。而即使使用象(12)那样在支化点上有羟基的醇来脱水时, 情况也会完全改观, 势必给出位置异构体的混合物。

分析

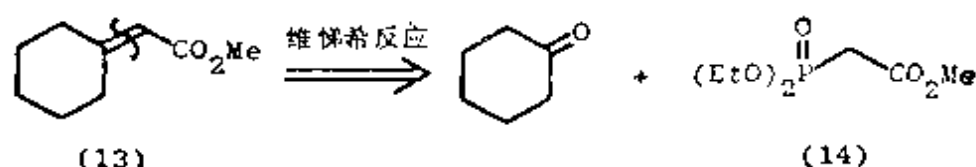


合成 [159]

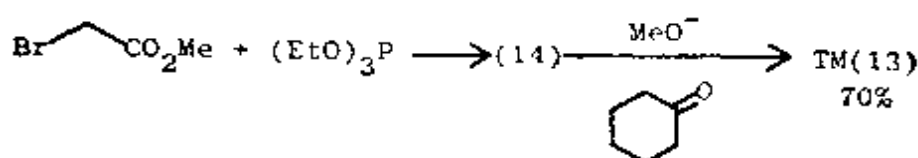


象(13)那样的取代烯烃可用维悌希反应制得：人们往往使用较活泼的磷酸酯(14)，如果其中有个促进稳定的基团存在的话。

分析

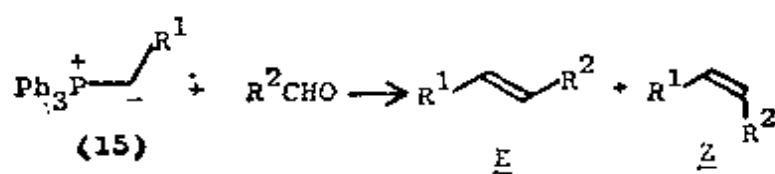


合成^[160]



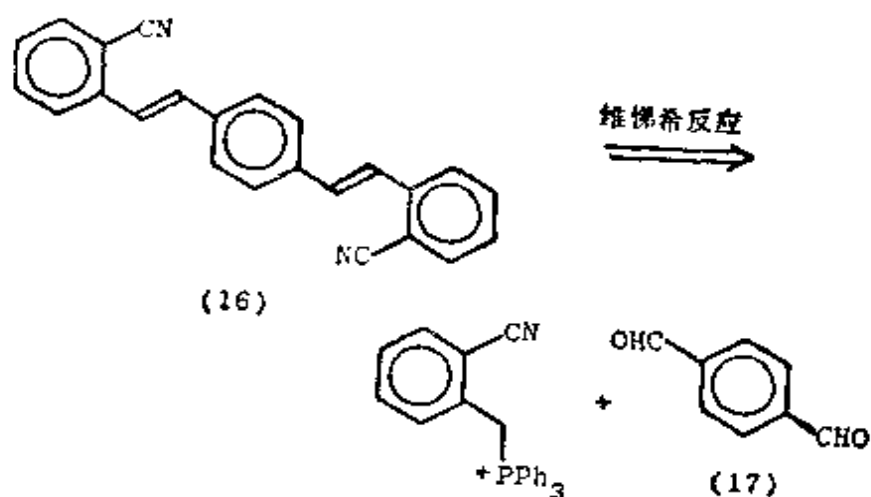
维悌希反应中的立体选择性

一般的法则^[157]是，稳定化了的内盐(得自(14)或(15)， $\text{R}^1 = \text{Ar}$, COR , $\text{C}=\text{C}$ 等)与醛反应时主要给出 E(反式)烯烃，未被稳定的内盐((15), $\text{R}^1 = \text{烷基}$)则主要给出 Z(顺式)烯烃。



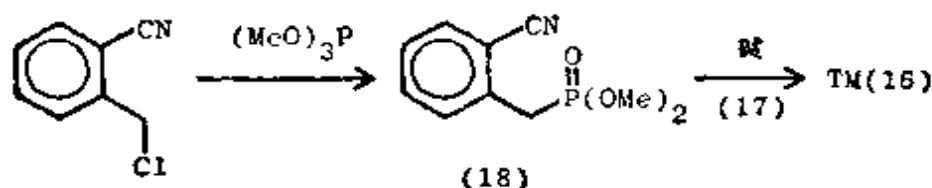
光学增白剂派拉尼 (Palanil) (16) 是用维梯希反应制造的^[2]。所谓“比白还白”的洗涤剂内即含有这种增白剂。经切断后,势必得出一个芳基取代的内鎓盐,但醛 (17) 的易于获得(其相应的酸用于涤纶的制造)使以下路线成为两条路线中之较佳者。

派拉尼: 分析



这个内鎓盐被 CN 和芳基所稳定,所以可用磷酸酯 (18) 代替,而且反应是高度反式选择性的。

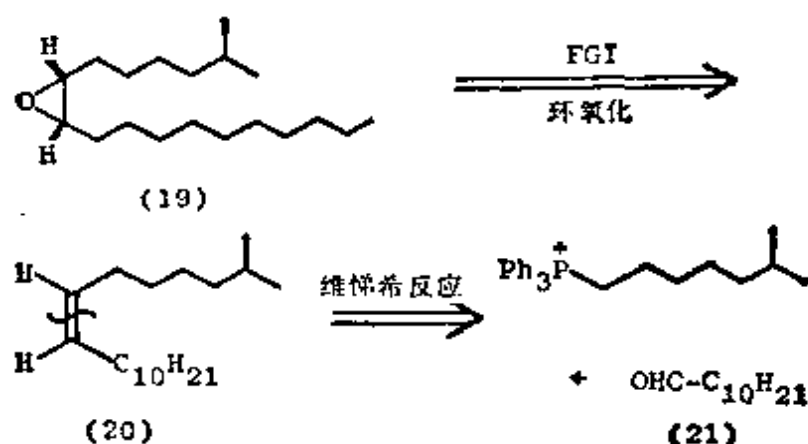
合成^[3]



许多昆虫信息素都是简单烯烃的衍生物。狄斯派勒(19)是舞毒蛾的一种性引诱剂,它是以顺式烯烃(20)通过立体专一环氧化而得到的一个环氧化合物(见表 12.1)。不论按哪种方式切断均给出一个未被稳定的内鎓盐,故可望在维梯希反应中得

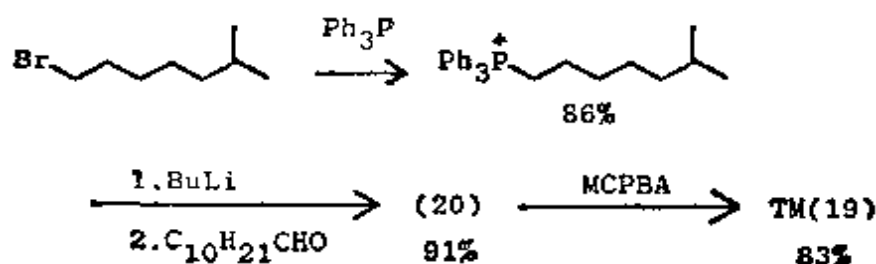
到顺式选择性。

分析



其合成确已用(21)所示的试剂加以实施, 获得了高产率和高立体选择性。另一种可供选用的结合方式无疑也能给出同样好的结果。合成产物对舞毒蛾的引诱作用和天然物相同。

合成^[61]

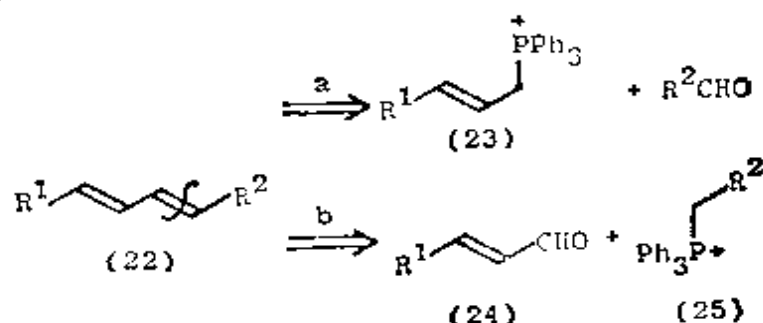


用维梯希反应作二烯合成

共轭二烯(22)是有机合成中的重要中间体, 因为它们可以用于狄尔斯-阿德耳反应(第十七章)。这里又可允许用任一种切断, 给出烯丙基磷盐(23)和简单醛, 或给出未被稳定的磷盐(25)和烯醛(24)作为起始原料。若 R^1 和 R^2 均为简单烷基, 则路线(a)似更倾向于给出反式双键, 路线(b)则更倾向于给出顺式。另一双键的几何构型不为反应所影响, 而是由起始原料

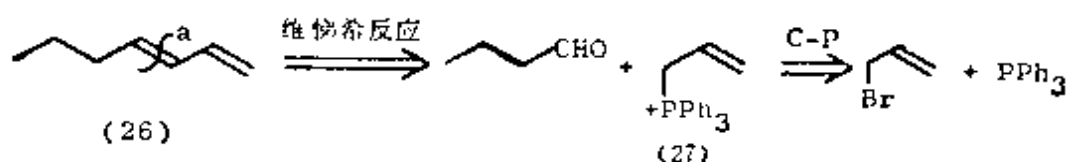
(23)和(24)所决定。因此,选中哪个双键进行切断要根据立体化学和通常的战略准则(第十一章)作定夺。

分析

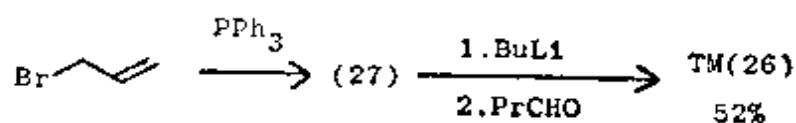


简单的1-烷基丁二烯(26)是某一狄尔斯-阿德耳反应需要用到的^[159](见第十七章),其中央双键须呈反式。最好的切断是(a),它可给出两个几乎一样小的易于获得的起始原料。选择切断时,用了能给出一个受到稳定的内鎓盐(27),从而可得反式双键。

分析

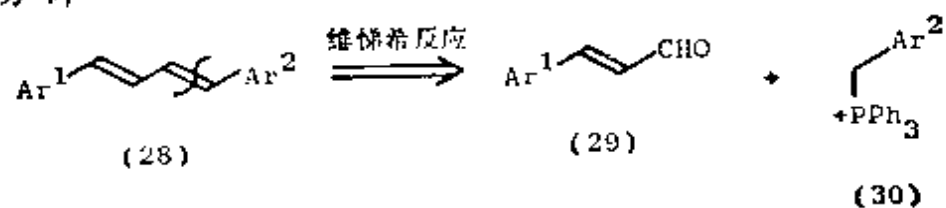


合成^[159]

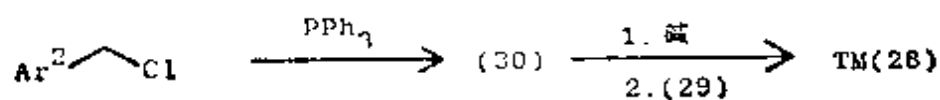


另一种可供选用的切断取向(即以上的(b))适用于1,4-二芳基丁二烯(26)。带有各种取代基的这类化合物都是为了供系统地研究电子效应对狄尔斯-阿德耳反应的影响之所需。切断时,以能给出苄基磷盐(30)和易于制得的肉桂醛(29)(见第十八章)者为最佳。

分析



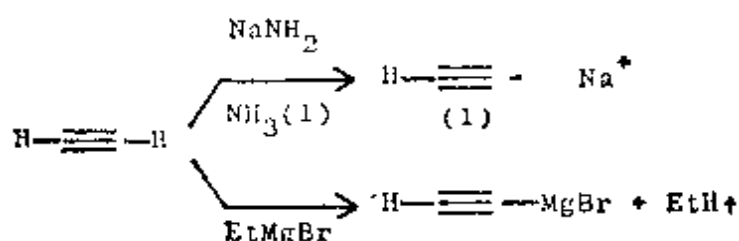
合成 [162]



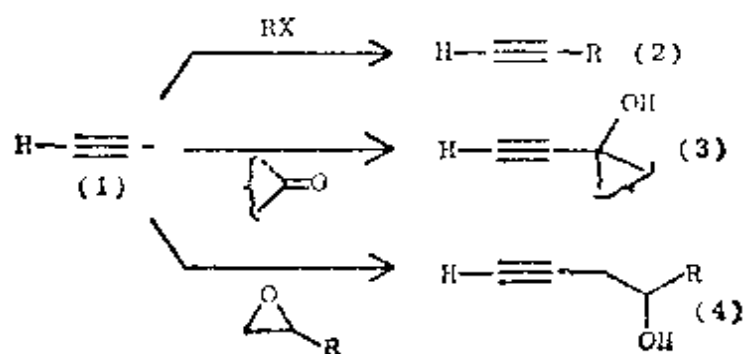
第十六章

战略 VII: 炔烃的利用

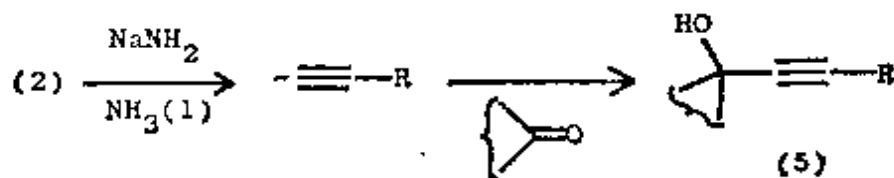
本章与以往各章均异。我们要在本章中考察一类化合物，即炔烃，看看它们能在合成中发挥哪些特殊作用，尤其是它们怎样解决业已出现的某些问题。



乙炔本身极易获得，其最重要的性质在于能形成负碳离子(1)，后者通常是在液氮中用氨基钠制得的，但也可借助于格氏交换反应制得。这是可以作为真正中间体而加以利用的少数几种负碳离子之一。它能与烷基卤、羰基化合物、环氧化合物等反应，生成中间体(2)~(4)。

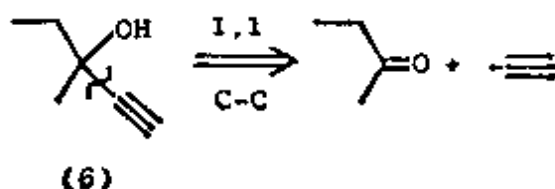


这些产物仍有一个炔属氢,故能再与碱和亲电试剂作用,生成例如(5)之类的化合物。因而在和三键相邻的任一键上作切断是合理的。

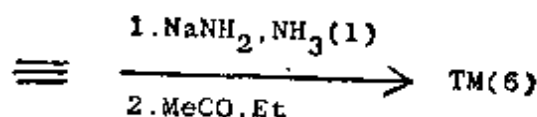


镇静剂奥利弗 (Oblivon)(6) 显然是个乙炔的加合物^[163], 而消泡表面活性剂^[164] 萨费诺 (Surfynol) 显然是乙炔的二次加合物。它们的合成都很简单。

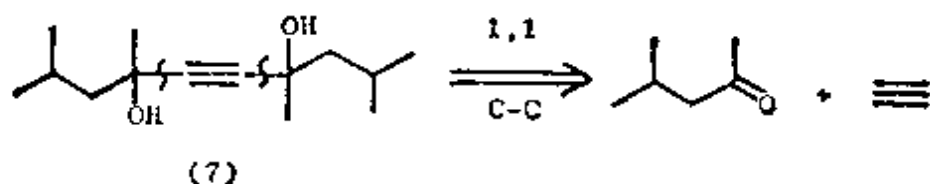
奥利弗: 分析



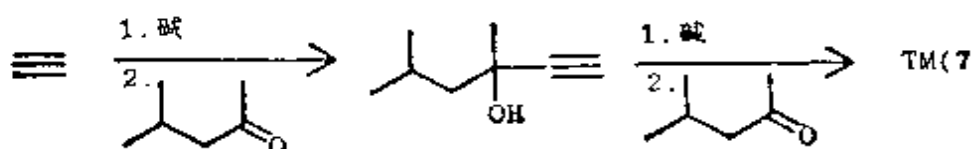
合成



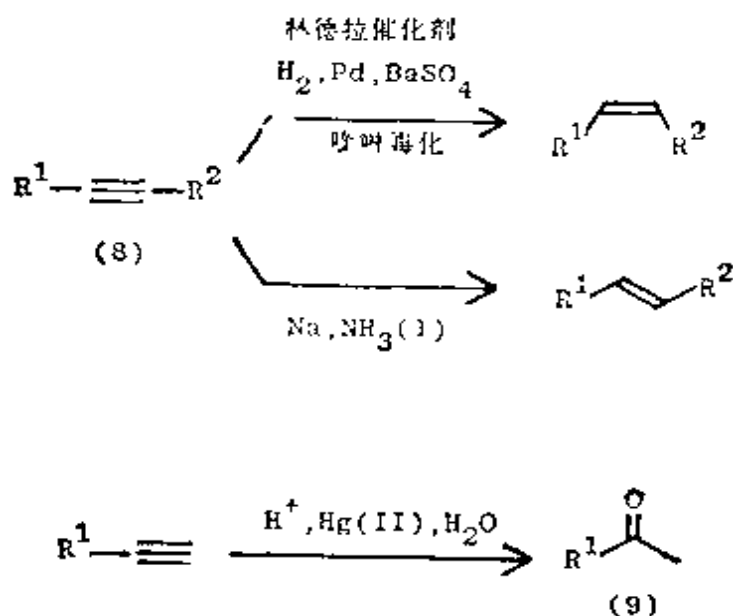
萨费诺: 分析



合成^[164]

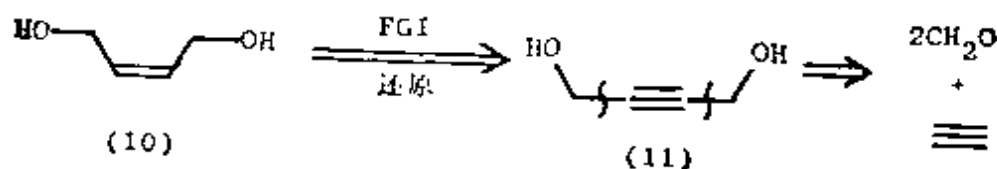


乙炔加合物除少数几个有其自身之重要性外，余者均系有用之中间体，因二取代乙炔(8)可根据需要还原成顺式或反式烯烃，单取代乙炔可被水合成为甲基酮(9)。

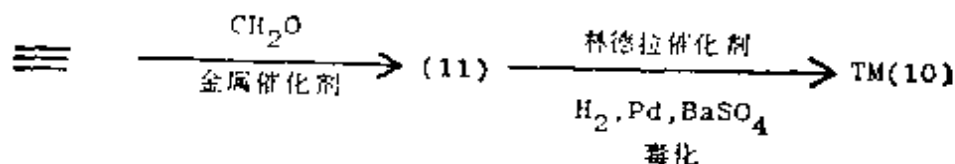


重要的中间体顺丁烯二醇(10)可用相应的炔(11)氢化而得。丁炔二醇(11)在工业上是用本章所提出的战略以催化加氢法大规模地进行生产的*。

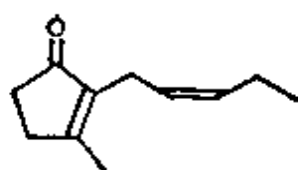
分析



合成 [166]



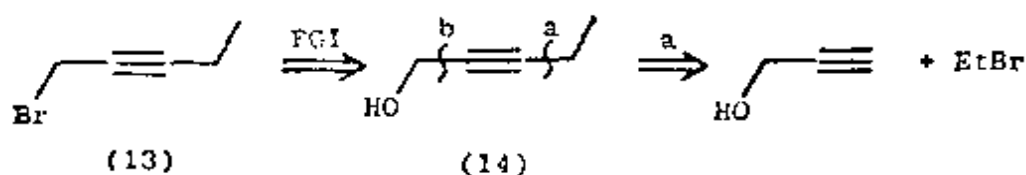
* 关于难以驾驭的 Reppe 在第二次世界大战后不愿向盟军泄露此一生产方法的引人入胜的故事述于参考文献 [165] 中。我们在第十二章中曾用过(10)。



(12)
顺式-茉莉酮

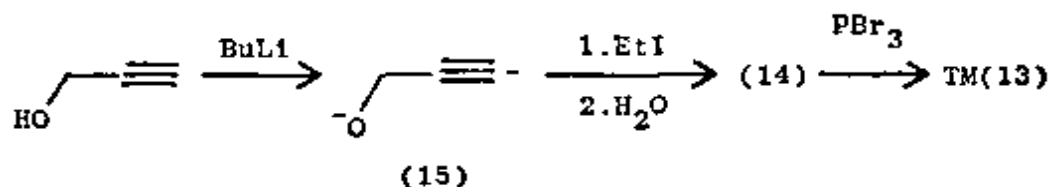
如果顺-C5 支链有来源的话, 即可合成重要的香精成分顺式-茉莉酮(12)。溴代物(13)往往可用于这一目的, 因为当它与顺式-茉莉酮分子的剩余部分相加后, 再经林德拉还原便可得到顺式双键。溴代物(13)显然由醇(14)衍生而来。此处, 切断(a)或(b)都可以用, 但我们将用(a), 因为有个化学选择性方面的重要之点能从(a)中呈现出来。

分析



在这一合成中^[167], 我们需要对双负离子(15)上的碳进行烷基化。烷基化确实发生在这个地方, 因为这个负碳离子(乙炔的 pK_a 约为 25)比氧负离子(醇的 pK_a 约为 16)活泼得多, 故无需对醇进行保护。

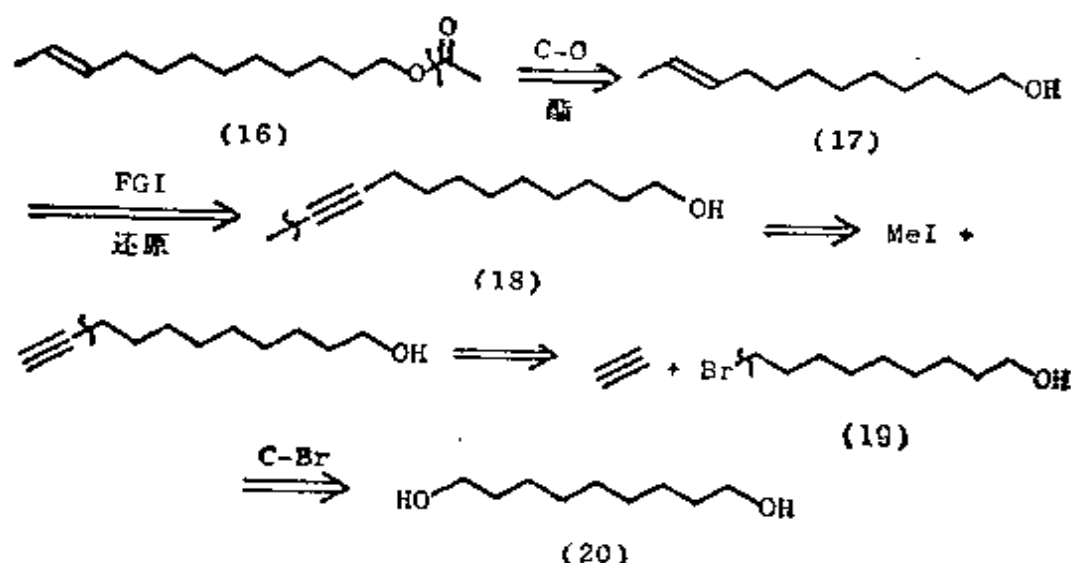
合成^[167]



反式乙酸酯(16)是一种信息素, 用于诱捕豌豆蛾^[161, 168], 以便准确及时地告诉农民该在何时喷洒杀虫剂以消灭这种破坏性

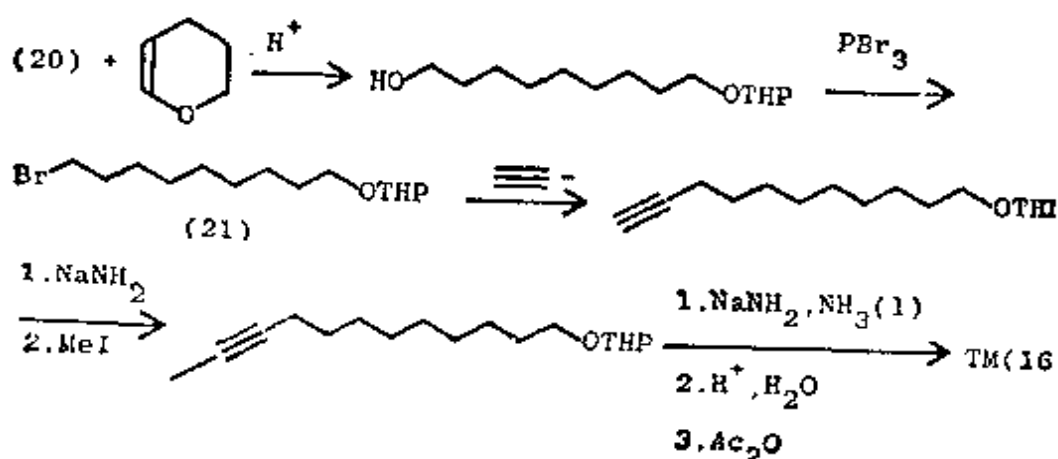
的害虫。化合物(16)可从反式醇(17)制得,从而可从炔(18)经由还原而得。切断(18)便知它最终需要用到不对称的化合物(19)。二醇(20)有大量供应,故可采用统计的方法(第五章),因为当原料价格便宜而所要的 TM 仅只少量时,不在乎极高的产率。

豌豆蛾信息素: 分析



实验^[108]表明,将二醇(20)的一端做成其 THP 衍生物(第九章)以资保护时,可得好收率,故随后可制得单溴代化合物(21)。此保护基一直保留到接近合成之最后阶段。

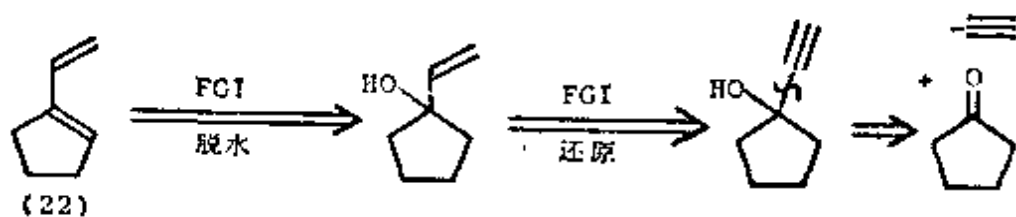
合成



二 烯 合 成

乙炔对于制取象化合物(22)之类的二烯特别有用。环外双键来自乙炔,环内的则来自醇的脱水。此点很象第十五章中所概述的战略,但这里乙炔充当了乙烯负离子合成子的试剂。

分析

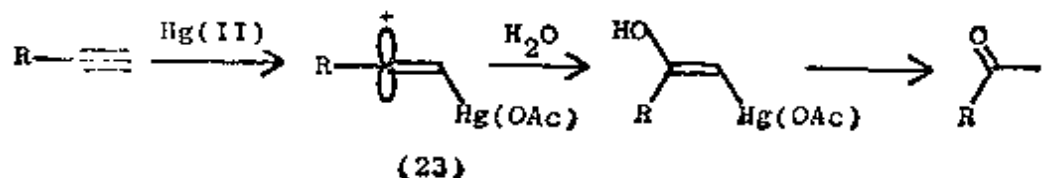


合成 [169]

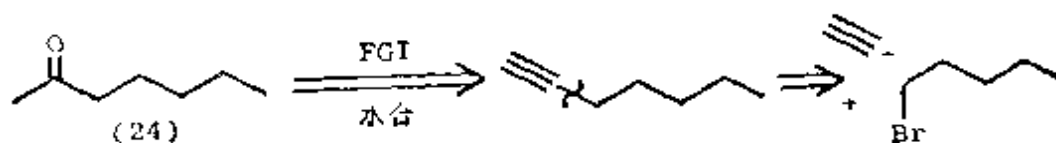


水 合 作 用

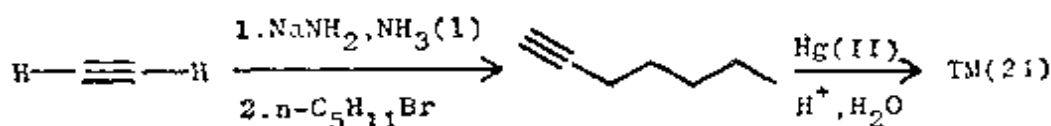
三键以 Hg(II) 为催化剂的水合作用取决于较稳定的乙烯基型正离子(23)的形成。因此端基炔总是生成甲基酮。麝香石竹香料(24)即可按此法制得^[170]。



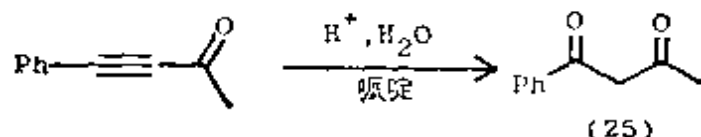
分析



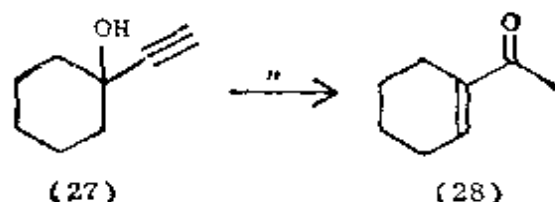
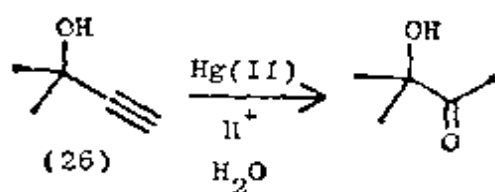
合成^[170]



共轭炔烃水合时更为容易, 无需金属催化剂^[171], 即可通过迈克尔加成水合成 1,3-二酮, 例如(25)。



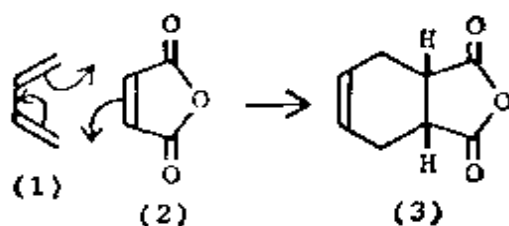
其它类型的乙炔加合物(3)和(4)也都可被水合, 但酮的加合物(3)能发生意外的重排。简单加合物(26)按照预料进行水合^[172], 但环状化合物(27)则在支链发生水合的同时, 还在环上发生脱水作用^[173]。有用的产物(28)与化合物(27)互为同分异构。



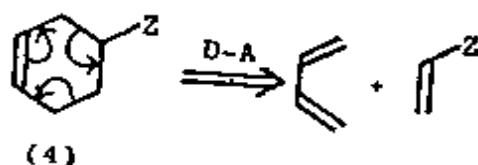
第十七章

二基团切断 I: 狄尔斯-阿德耳反应

狄尔斯-阿德耳 (Diels-Alder) 反应是有机合成中最重要的反应之一, 这是因为它能在一步中造成两个 C—O 键, 又因为它有区域选择性和立体选择性。它是共轭二烯(1)和共轭烯烃(2) (亲二烯体) 之间的一种周环加成反应, 生成的是环己烯类化合物。

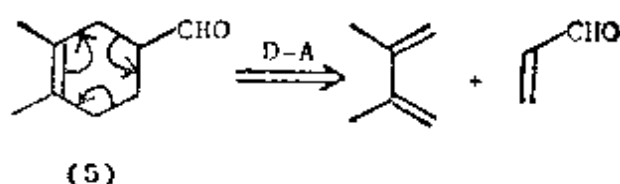


寻找相应的切断时, 通常最好是将该反应的逆反应机理画出来。每当你想要制取一个在环内双键的远端至少有个吸电子基(Z)的环己烯(4)时, 可以从双键出发绕环画三个箭头, 方向不论。

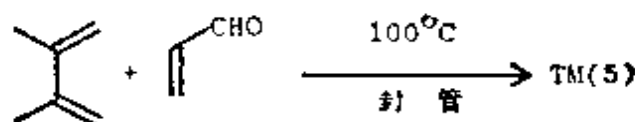


醛(5)可以容易地用狄尔斯-阿德耳反应来制取, 此点极易用上法发现。不需使用特殊溶剂和条件, 因为反应中不生成离子型中间体。只需将两个组分混合一起并予加热即可。

分析

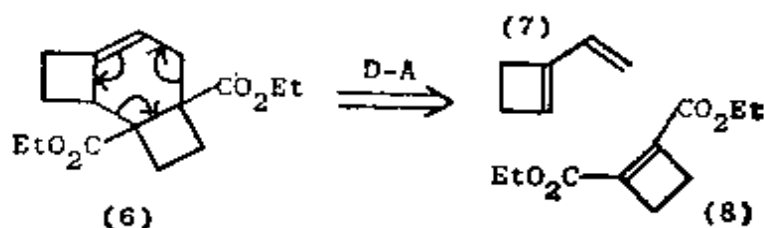


合成 [175]



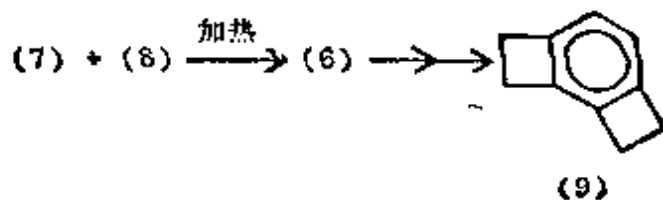
这是一种二基团切断, 因为只有当两个特征, 即环己烯和吸电子基全都存在时, 而且它们之间的关系被认出后才能对它进行切断。不管目标分子可能多复杂, 例如(16), 如果它有一个环己烯和一个吸电子基而且具有正确的关系, 就值得试一下狄尔斯-阿德耳切断。其它特征, 例如(6)中的四元环, 可以不必介意。

分析



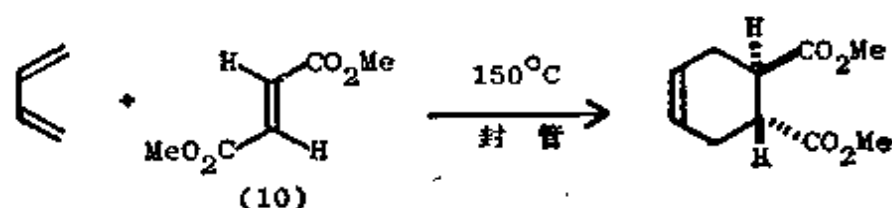
我们曾在第十五章中制备过(7), 而亲二烯体(8)将要在以后加以讨论。合成是简单易行的。在制取有两个稠合四元环的稀奇古怪的苯(9)时曾使用过(6) [176]。

合成 [176]



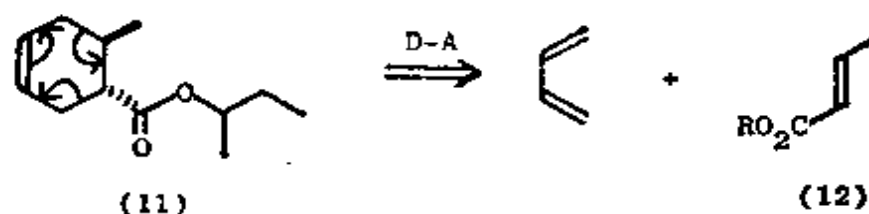
立体专一性和立体选择性

狄尔斯-阿德耳反应是同步发生的,以致二烯和亲二烯体均无时间进行旋转,故它们的立体化学必然如实地重现于产物之中,顺式亲二烯体给出顺式产物(例如 **3** 和 **6**),反式亲二烯体(例如 **10**)给出反式产物^[177]。



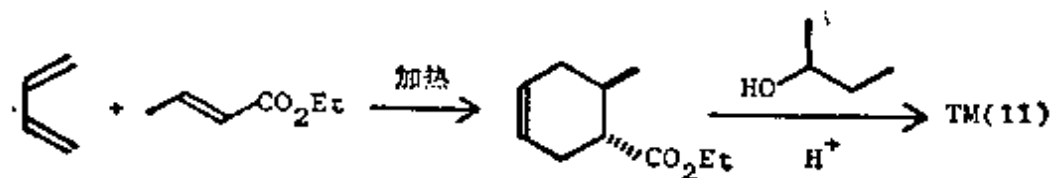
用作地中海果蝇的诱饵的合成引诱剂西格留 (Siglure) (**11**)^[178], 正是一个具有这种反式关系的化合物,故可自反式亲二烯体(**12**)制得。

西格留: 分析

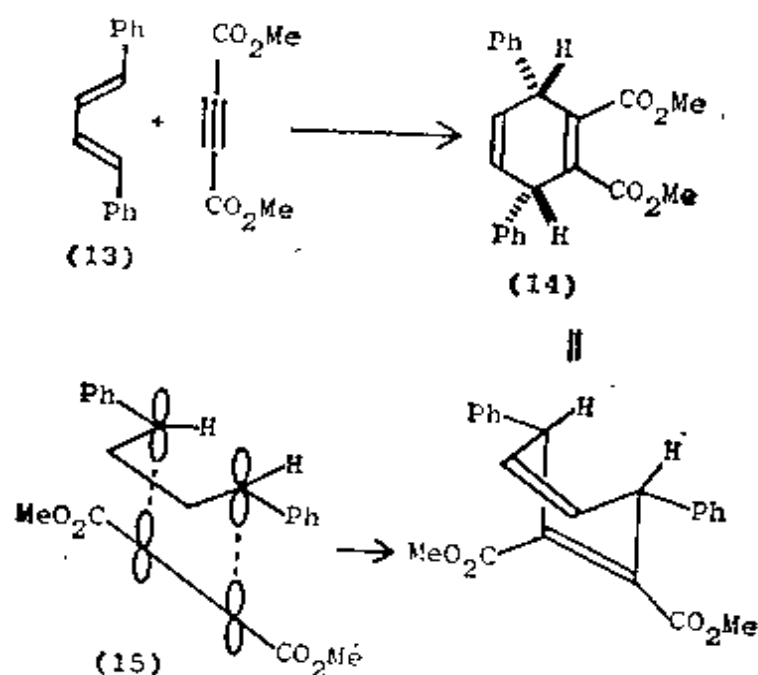


在制造该化合物时,可以方便地使用廉价的乙酯(**12**, R=Et),并在狄尔斯-阿德耳反应之后再用更复杂的醇进行交换^[178]。

合成^[178]



二烯的立体化学也被如实地传递到产物之中。二烯(13)与一个乙炔型亲二烯体加成后给出顺式产物(14)。这是因为这两个试剂是以两个平行的平面(15)互相接近而进行反应的, 因此形成新的 σ 键的 p 轨道重叠时尽可能几乎是同轴的。

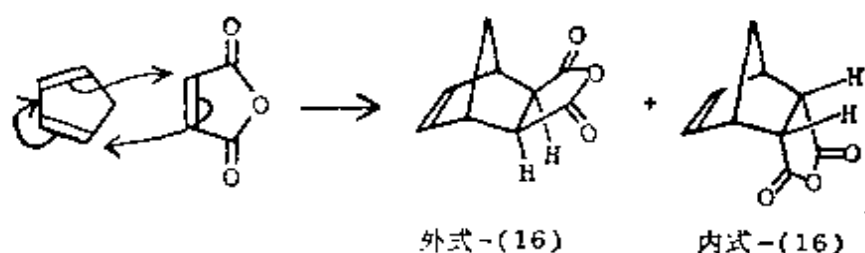


狄尔斯-阿德耳反应在这两个方面都是立体专一的(第十二章), 此中, 产物的立体化学仅由起始原料的立体化学所决定, 与某一反应路线之可能多么有利全然无关。狄尔斯-阿德耳反应还有一个立体化学问题, 即内式选择性, 它是立体选择性的一个方面。

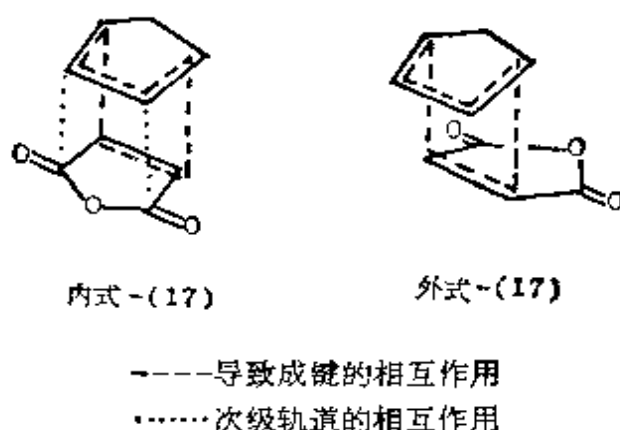
内式选择性

我在以上最后一个例子中有意使用乙炔型亲二烯体以回避二烯和亲二烯体的立体化学间的相互关系问题。尽管每一原料的立体化学必定被保留, 但在许多情况中仍能生成两种产物。这

不难从环状体系,例如(16)中看出。



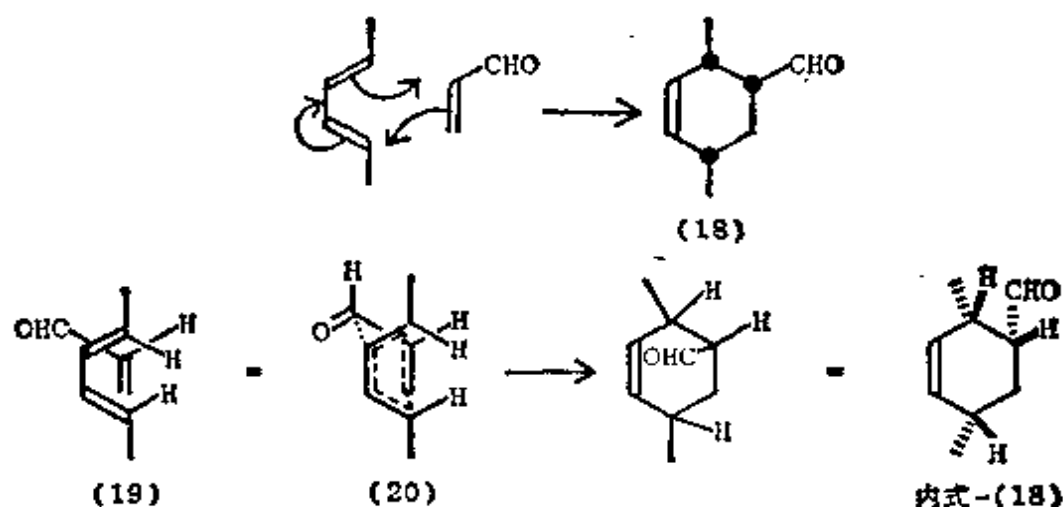
这两个产物称做外式和内式, 这些名称所指的是亲二烯体的 Z 基 (此处为 CO) 与新的环己烯环中的双键之间的相互关系。实际上, 反应是有利于生成内式的, 因为它是动力学产物, 尽管外式产物通常更为稳定些。亲二烯体中的吸电子基 Z 的作用在于在内式过渡态(17)中通过空间吸引二烯。这是一种次级轨道相互作用, 它并不导致形成键, 但却确实有助于使过渡态合为一体*。



对于开链化合物来说, 如果把一个分子写在另一分子之上, 就极易写出内式产物的立体化学。化合物(18)的合成便是一个简单实例。反应过程中引入了三个新的手性中心(18中的 \cdot)。将二烯画在亲二烯体的上面(19), 使氢位于正在发展出来的带

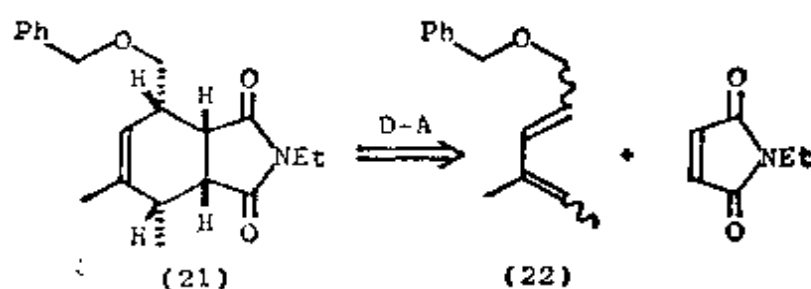
* 其中的理由述于 Fleming 著的 "Orbitals" 一书的第 106 页中。

标记的手性中心上, 并把羰基安排在能发生次级轨道相互作用的位置(20)上, 这样就给出了内式-(18)的正确的立体化学。

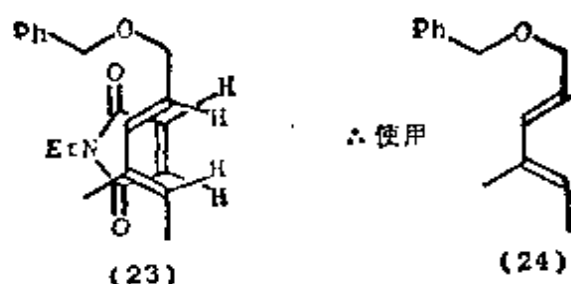


把(19)画成内式-(18)的程序清楚地表明了, 应该怎样画内式加成物的立体化学。通常不必把四个式子全都画出。酰亚胺(21)曾被 Weinreb 用于合成细胞松弛素^[179]。如果使用二烯(22)的正确的几何异构体, 所得(21)的四个手性中心将会是正确的, 亦即所有四个氢原子均呈顺式。若用 E, E-二烯(24)*, 一个图式(23)便是可表明所有四个氢原子在内式过渡态中均为顺式了。

分析

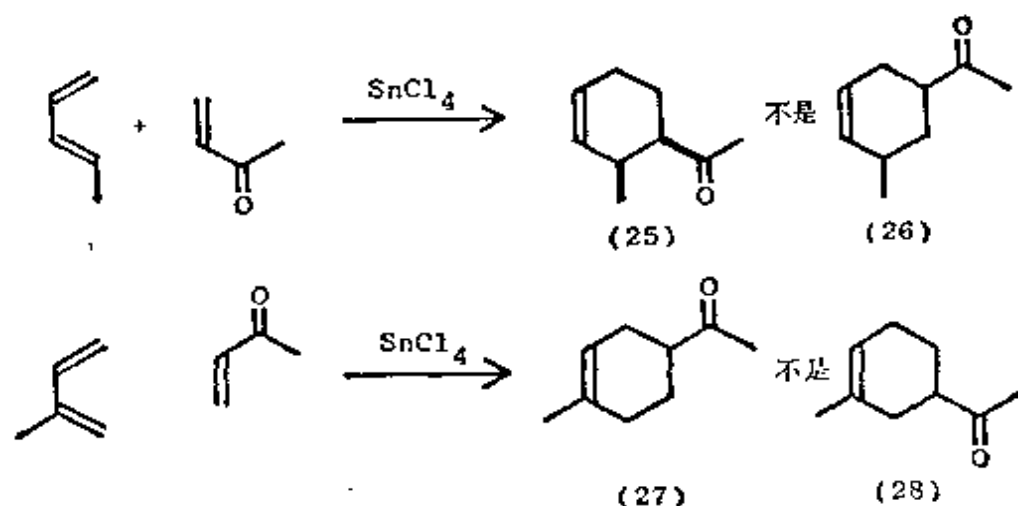


* 这一二烯的合成在第十四章和本书的辅助练习册中供第十五章用的内容中均有讨论。



狄尔斯-阿德耳反应的区域选择性

不对称二烯和不对称亲二烯体间的反应也是区域选择性的。这个问题的解说超出本书范围^{*},但使用这个反应于合成上时,我们只需采用简捷法来获取答案。最简便的记忆方法是:狄尔斯-阿德耳反应是“邻、对位”定位的。这样,1-取代的丁二烯给出“邻位”产物(25),而2-取代的丁二烯给出“对位”产物(27),在路易氏酸催化下尤其如此^[180]。“间位”产物(26)和(28)无法按此法制得。

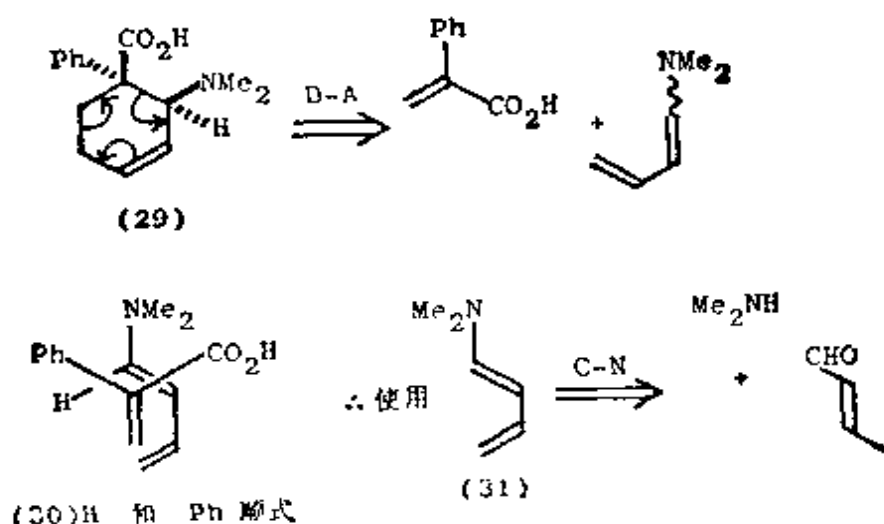


立体专一性,立体选择性和区域选择性结合起来,就可形成

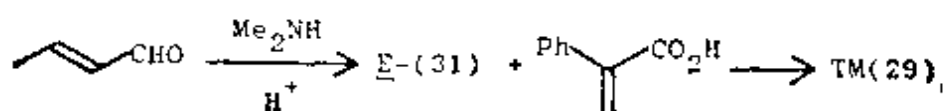
^{*} 此点在 Fleming 著的“Orbitals”一书的第 132 页中有详细说明。

一种对狄尔斯-阿尔德反应有空前程度的控制作用,所以现在你可以懂得这个反应为何如此普遍的原因了。对严重疼痛有效的止痛剂泰里定 (Tilidine) (**29**), 是个显著的狄尔斯-阿尔德产物。区域选择性正确地是“邻位”, 而且内式过渡态 (**30**) 表明需用反式烯胺 (**31**)。如果我们按通常办法制备烯胺, 所得到的即是这种几何构型。

泰里定: 分析



合成^[181]

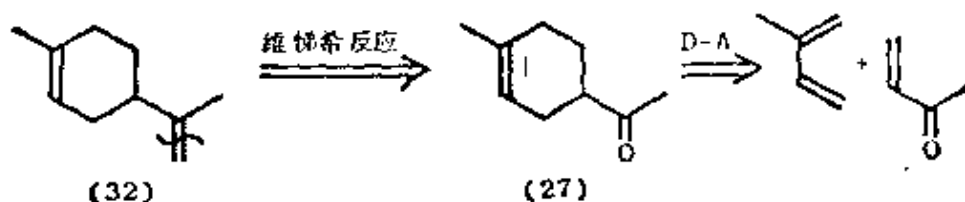


狄尔斯-阿尔德产物上的 FGI

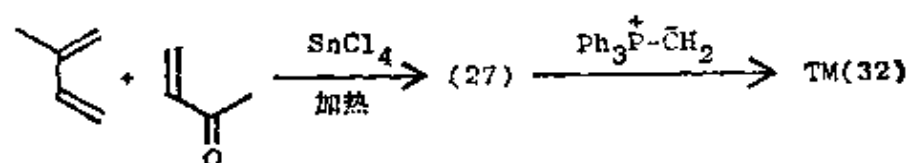
狄尔斯-阿尔德反应是一种如此有效的反应,以致一有可能就应加以利用,这样做乃是一种良好的策略。Vig^[180] 选用一碳维梯希步骤来切断苧烯 (**32**) (存在于柑桔属水果中的一种天然

气味要素), 因为这样可以显现出“对位”狄尔斯-阿德耳产物(27)。

苧烯: 分析

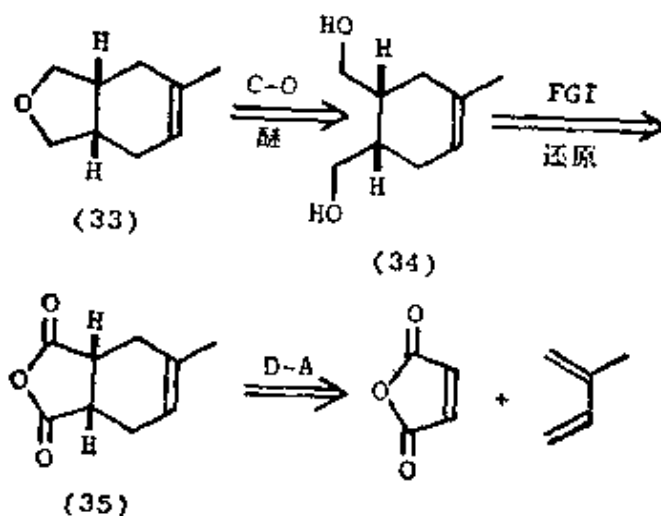


合成^[180]

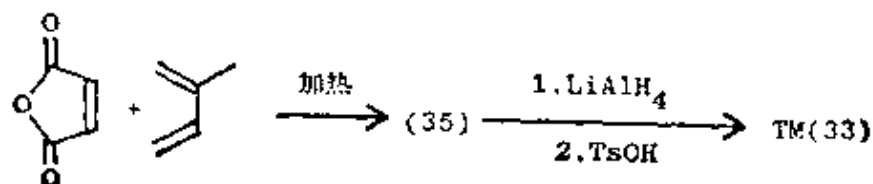


环醚(33)显然来自二醇(34), 后者可从多种狄尔斯-阿德耳一加成物通过还原而得。酐(35)是令人满意的^[182]。

分析



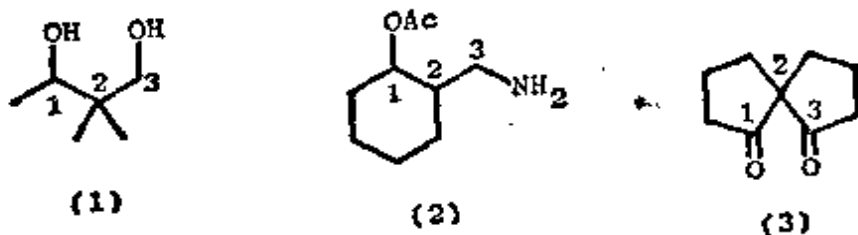
合成^[182]



第十八章

战略 VIII: 羰基缩合反应导论

以下十章都是关于具有两个官能团的碳架的合成法。我们将把诸如(1), (2)和(3)之类的化合物作为 1, 3-二官能团化合物归集成一组, 因为重要的是官能团的位置而不在于它的类型。我们的逻辑是, 官能团都可从醇, 酮(或醛), 或酸通过取代反应衍生出来。还有, 这三种化合物可通过氧化或还原而相互进行转化。



此处的分析将意味着, 利用 FGI 和 C—X 切断倒退至只具有合适氧化级的含氧官能团的基本骨架, 然后再用我们打算要讨论的二基团法来切断 C—C 键。尽管我们已经遇到过用于二官能团化合物的 C—X 切断法, 我们这里将要遇到的 C—C 切断在战略上乃是更为重要者, 而且它将使我们能合成复杂得多的目标分子。本书的这一节使基本合成设计中所需的各种反应臻于完全了。

讨论的先后次序将是:

第十九章: 1, 3-二官能团化合物和 α, β -不饱和羰基化合

物。

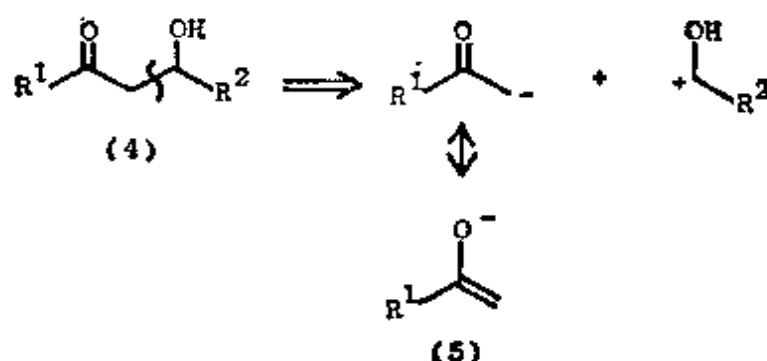
第二十一章: 1, 5-二羰基化合物。

第二十三章: 1, 2-二官能团化合物。

第二十五章: 1, 4-二官能团化合物。

第二十七章: 1, 6-二官能团化合物。

之所以安排成这样奇怪的次序是, 因为我想用自然的合乎逻辑的合成子作开端。对二基团切断来说, 例如(4), 每个合成子都带有官能团, 而我们将用其中的官能团能帮助稳定亲核试剂或亲电试剂的那种合成子作为开端(表 18.1)。亲核试剂通常将是烯醇盐(5)。与“直接”的亲电试剂(表 18.1)结合起来, 必定就会形成 1, 3-关系, 例如(4), 而这是第十九章要讨论的课题。然后我们要转入到共轭亲电试剂, 从而也就是第二十一章中的 1, 5-关系。



1, 2 和 1, 4-关系需要一个反常极性的合成子, 例如(6)、(7)或(8), 与取自表 18.1 的一个自然合成子相结合, 而这些关系要在以后的第二十三和二十五章中讨论。1, 6-关系则留在最后讲(第二十七章), 因为它需要一种新的逻辑——重接法的逻辑, 而不用切断。

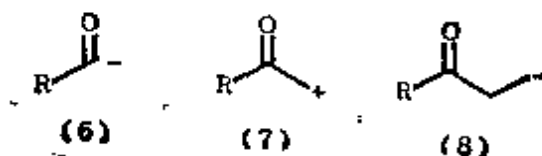
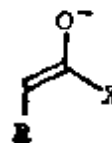
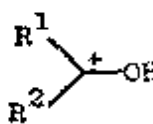
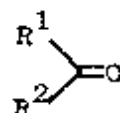
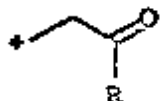
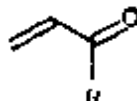


表 18.1 自然的或合乎逻辑的合成子

亲核试剂	亲电试剂 合成子
烯醇负离子(或烯醇)	(a) 直接
 <div style="display: inline-block; vertical-align: middle; margin-left: 10px;"> $X = \text{H}$ OEt Alk Ar </div>	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div data-bbox="799 376 927 584"> RCHOH^+  </div> <div data-bbox="1038 376 1158 573"> RCHO  </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 20px;"> <div data-bbox="823 640 895 685"> RCO^+ </div> <div data-bbox="1046 651 1270 730"> RCOX $(X = \text{Cl, OR}^1)$ </div> </div>
	(b) 共轭(迈克尔加成)
	<div style="display: flex; justify-content: space-around;">   </div>

你会注意到,所有这些方法都依赖于羰基。我们已经频繁地使用过这个官能团,但这回要涉足于羰基缩合反应,即一个羰基和另一个羰基的反应,这里需要考虑某些更为高深的战略,而讨论战略的各章将要发展这些想法,至第二十八章达到高潮。并在该章中要对羰基合成中的战略作一番总的讨论。讨论战略的各章是:

第 20 章: 战略 IX: 羰基缩合反应中的控制。

第 22 章: 战略 X: 脂族硝基化合物在合成中的应用。

第 24 章: 战略 XI: 合成中的游离基反应。FGA 及其颠倒。

第 26 章: 战略 XII: 重接。

第 28 章: 综合性战略 B: 羰基切断的战略。

羰基化学始于十九世纪,当时的习俗是对新的化学反应冠

以发现者的名字。根据两个理由,我将用人名称呼许多反应:

1. 多数人喜欢在学到一个新反应的同时知悉一个人名——这样有助于同时记住反应和人名。

2. 化学文献往往利用人名作为反应之速记,以后我也将在

表 18.2 碳素酸和用来使其电离的碱

碳素酸(H 是酸性质子)	pK_a	碱	(共轭酸的 pK_a)	
$Alk-H$	42	$BuLi$	42	易获得
		$RMgBr$	42	$RBr + Mg$
PhH	40	$PhLi$	40	
$CH_2=CHCH_3$	38			
$PhCH_3$	37	NaH	37	易获得
		R_2NLi	36	$R_2NH + BuLi$
$MeSO_2CH_3$	35	NH_2^-	35	$Na + NH_3(l)$
(DMSO)		$MeSO_2CH_2^-$	35	$NaH + DMSO$
Ph_3CH	30	Ph_3C^-	30	
$HC\equiv CH$	25			
CH_3CN	25			
CH_3CO_2Et	25			
CH_3COMe	20			
CH_3COPh	19	$t-BuOK$	19	易获得
CH_3PPh_2	18	EtO^- , MeO^-	18	$ROH + Na$
$ClCH_2COMe$	17			
$PhCH_2COPh$	16	HO^-	16	易获得
$CH_2(CO_2Et)_2$	13			
$MeOCOCH_2CO_2Et$	11			
		PhO^-	10	$PhOH + HO^-$
CH_3NO_2	10	Na_2CO_3	10	易获得
		$R_3N_{etc.}$	10	
$NOCH_2CO_2Et$	9			
$Ph_3P^+CH_2CO_2Et$	6	$NaHCO_3$	6	易获得
		AcO^-	5	易获得
		吡啶	5	易获得

本书中这样做。

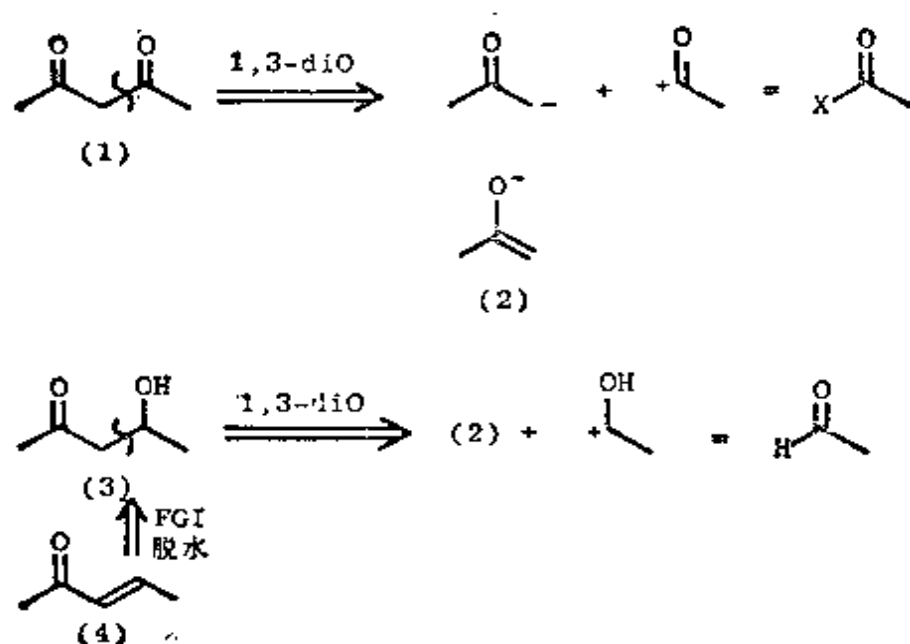
没有必要记住所有的人名；更为重要的是要理解反应。某些人名反应，例如维梯希反应和狄尔斯-阿德耳反应，是如此重要以致所有化学家均需知其人名。它们会极其频繁地被提到，到时候相信你会察觉它们。

在以下十章中我们将需用各式各样的碱把羰基化合物转变成负离子。表 18.2 给出了各种碱的强度的指南。任何碱可被用来使表中比它低的一个化合物形成负离子，该碱的共轭酸应该有比碳素酸更高的 pK_a 。

第 十 九 章

二基团切断 II: 1,3-二官能团化合物 和 α, β -不饱和羰基化合物

这一组化合物有可能在两种氧化级，将二羰基(1)和 β -羟基羰基(3)，进行直接切断。烯酮(4)放在本章中讨论是因为它们通常系由(3)脱水而得。

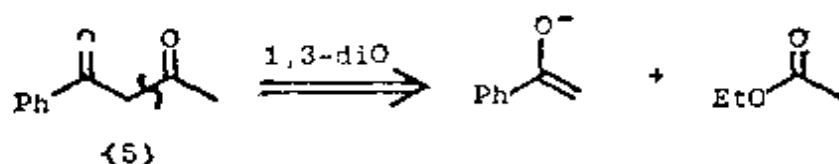


1,3-二羰基化合物^[183]

切断(1)意味着我们正在找寻一个对烯醇负离子进行酰基化的反应。这对于酯($\text{X}=\text{OR}$)或酰氯($\text{X}=\text{Cl}$)来说是可能的。

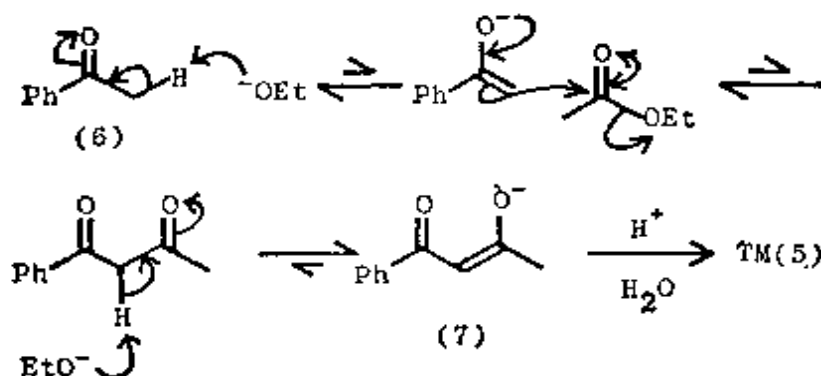
香料化合物(5)(它有香脂气味, 浓而持久)^[184] 可被切断成为一个酮的烯醇盐和一个酯。

分析



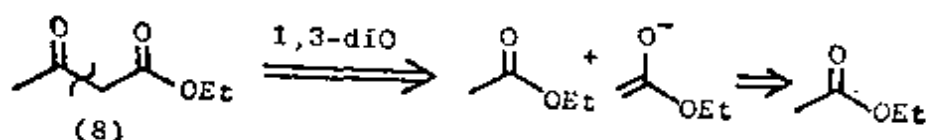
可借助于将酮(6)、酯和一个碱相混来实施这一反应。这个碱的强度只要达到能供应小浓度的烯醇负离子即行, 通常是用 EtO^- 。此反应因而是个平衡反应, 它通过形成产物的稳定的离域烯醇盐(7)而被驱向右方。用酸进行后处理, 即得 TM(5)。最后这一步对于所有此类反应均须用到, 但通常不予写出。

合成^[185]

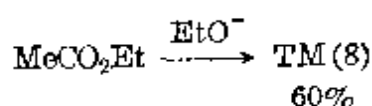


此反应曾由克莱逊 (Claisen)^[185] 所作, 故称克莱逊缩合反应。我们在第十三章中用到过的乙酰乙酸酯(8)也是用此法制成的。这回的起始原料是两分子相同的化合物。这个被称为克莱逊酯缩合的合成^[186], 单是将醋酸乙酯用碱处理即可。

分析

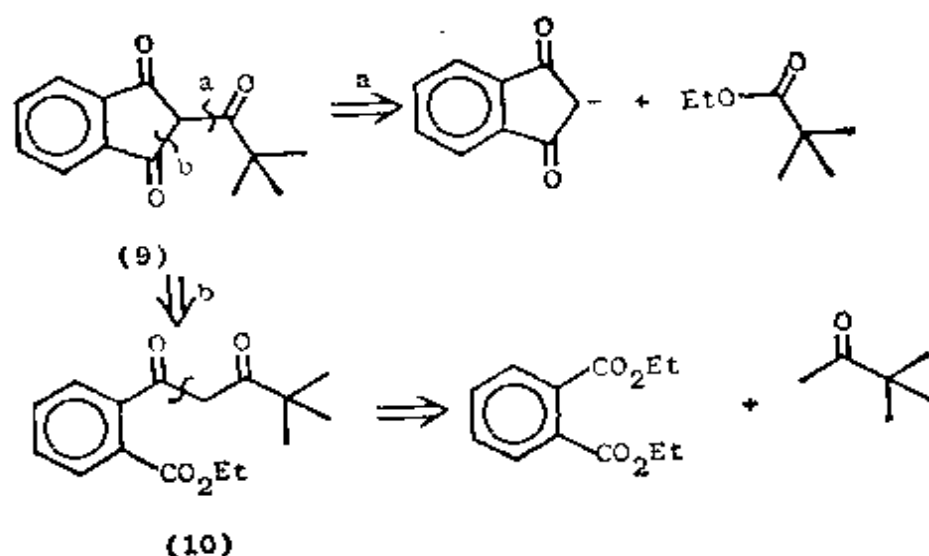


合成^[186]



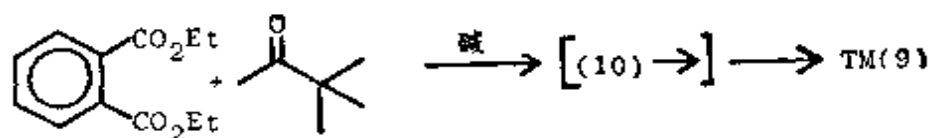
贝浮尔(Pival)(9)是一种杀鼠药^[187], 它有三个酮基, 每一酮基与其余酮基均呈 1, 3-关系。在两种可能的切断中, (b)可迅速返回至易得的起始原料。

贝浮尔: 分析



此化合物的合成^[188], 正如涉及闭环反应时经常遇到的情况那样, 比预计的要容易, 因为(10)能在其形成的条件下闭环成(9)。不对称 1, 3-二酮的合成将在第二十章中作更全面的讨论。

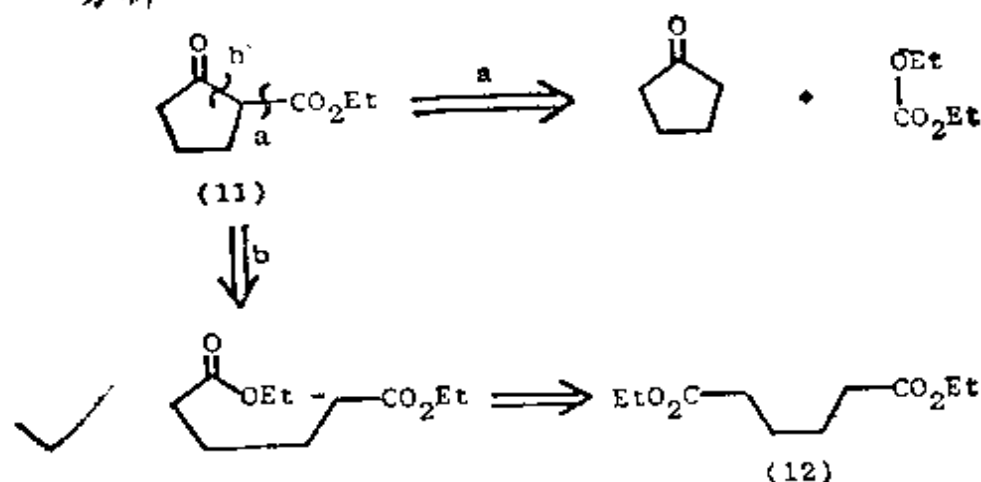
合成^[188]



重要的酮酯(11)可用两种方式加以切断。其一 (a) 只除去一个碳原子, 是个蹩脚的战略, 但另一则切出对称而又易得的二

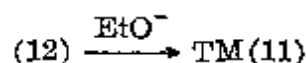
酯(12)(第二十七章)作为起始原料。

分析



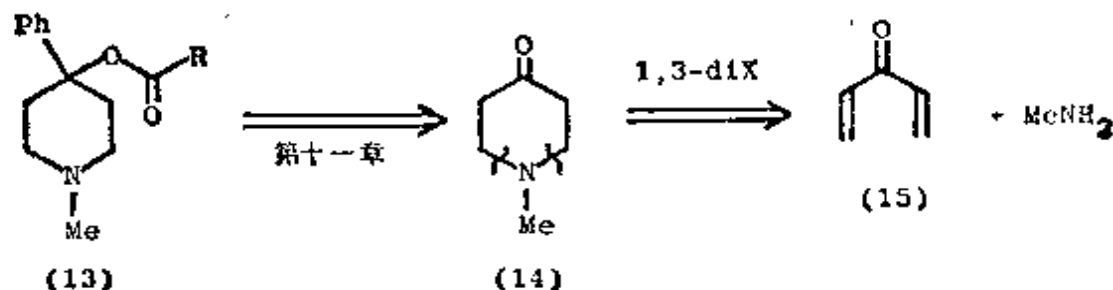
此反应属分子内反应,因此它是快速和干净利索的。这样,(11)便是个易于获得的化合物了,可以作为制备其它五元环的起始原料。

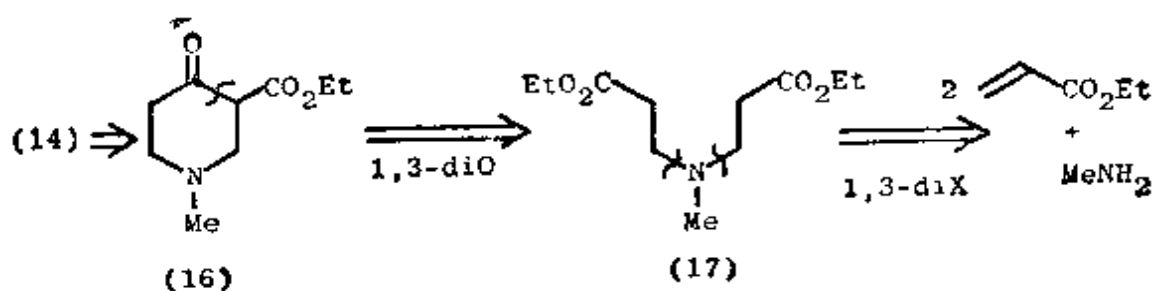
合成^[189]



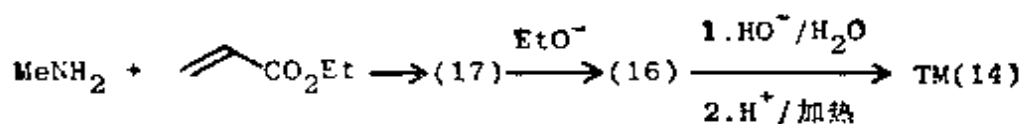
此反应用在杂环化合物上的一个有用的变通形式能给出酮(14),后者在第十一章中曾被用来合成(13)。(14)用1,3-diX法(第六章)直接切断时势必需用不稳定的酮(15)作为起始原料。然而,如果我们插入一个 CO_2Et 基,使其与酮呈 β 位(如11所示)。从而得到(16),那末作一次1,3-二羰基切断即可得对称二酯(17)。两个1,3-diX切断现在有其卓越的意义。

分析

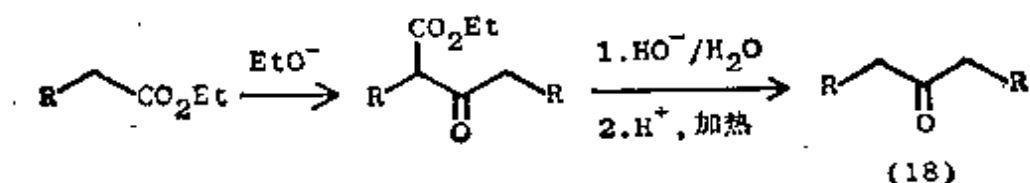




合成 [190]



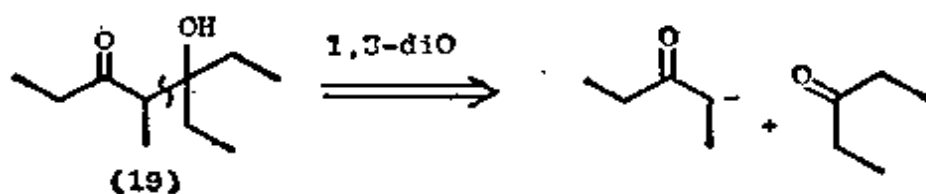
这一制取环酮的路线实际上是条制取不管是环状的，或是象 (18) 之类的非环状的对称酮的通用路线，往后本书将要用到它。



β -羟基羰基化合物 [191]

这是在较低氧化级的同一种切断，但酯被醛或酮代替了。化合物 (19) 看来似乎很复杂，但它只有一个可能的切断，且其起始原料是两分子同一化合物。

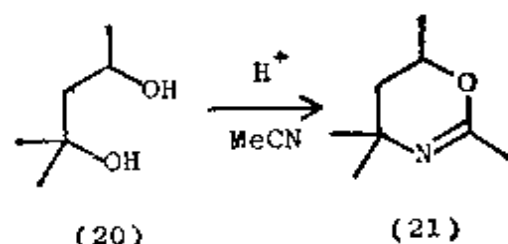
分析



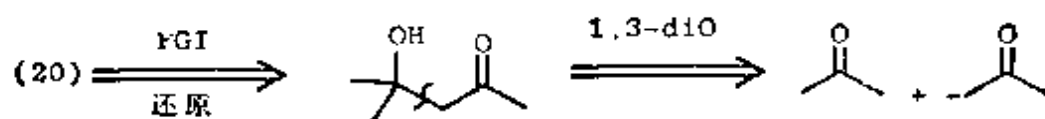
合成^[193]



其它化合物可能需在切断前进行 FGI。Meyer 杂环试剂* (21) 系用里特 (Ritter) 反应(第八章)由二醇(20)制得, 而该二醇系从 β -羟基酮通过还原而得。经切断, 又显示出同一化合物的两个分子。

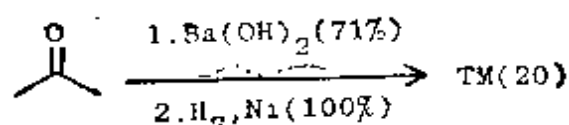


分析



这个缩合反应在不溶性的碱性催化剂氢氧化钡的存在下甚易进行。

合成^[193]

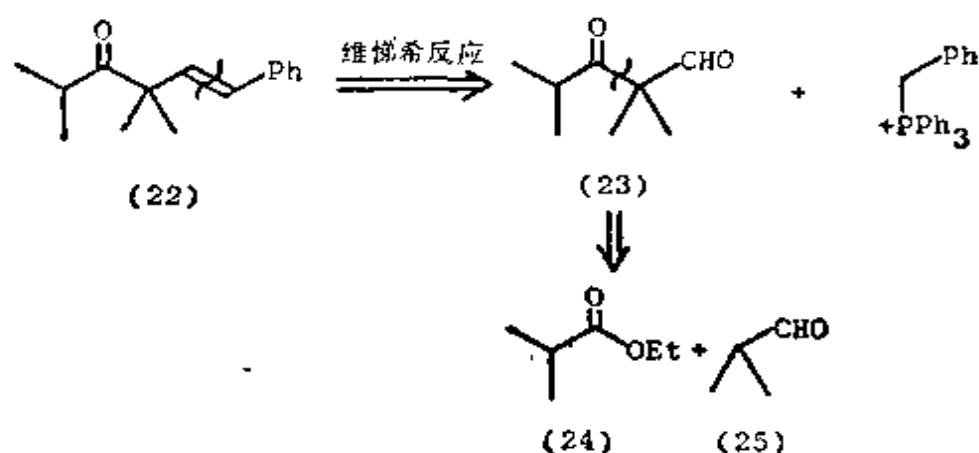


有时可以通过氧化将 β -羟基羰基化合物容易地制成 1, 3-二羰基化合物。1970 年, 化学家们^[194] 曾为了研究一个非共轭烯酮的光化学反应而希望合成化合物(27)。维悌希切断在此颇

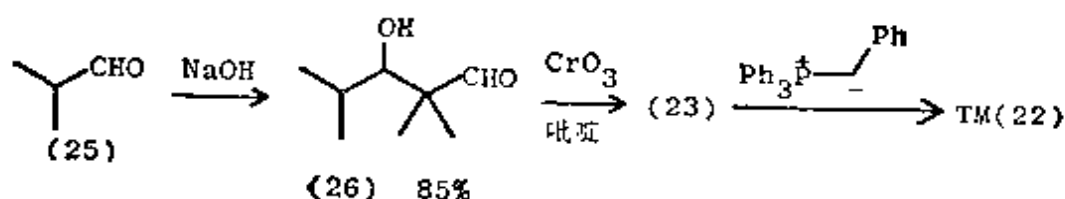
* 化合物(21)是一种有多方面用途的试剂, 可用于合成醛、酮、酸等^[193]。

有意义,因为它给出 1, 3-二羰基化合物(23)作为起始原料。对(23)作直接切断,便向我们显示了醛(25)和酯(24)之间的一个反应;它们有同样的碳架。因此,如果我们使用两分子醛而后进行氧化,便可避免任何模棱两可的可能性。

分析



合成^[194]



必须注意到,维悌希反应有化学选择性方面的问题,那就是此反应须发生在醛上而不是酮上。维悌希反应还有立体选择性的一面,那就是我们所要的是反式的(22)。这两种选择性都在对我们有利地进行着选择,因为醛比酮更活泼,且建立起来的内盐(第十五章)能给出反式烯烃。

一个醛与其本身的缩合,如在(25)和(26)中,是一种“醇醛”缩合反应,因为产物(26)是个羟基醛,或称醇醛。有些人把所有这类涉及醛或酮的缩合反应一概称为醇醛缩合反应。

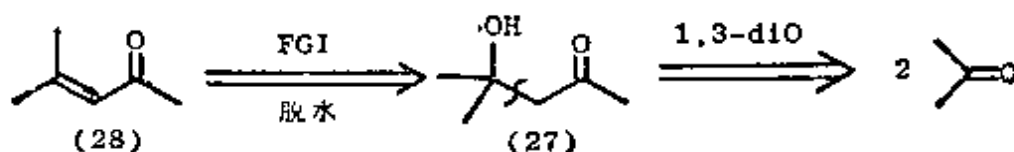
α, β -不饱和羰基化合物

β -羟基羰基化合物的脱水极为容易, 因为拟予除去的质子(27 中的 H)是个烯丙基型质子, 而产物(28)又是共轭的。

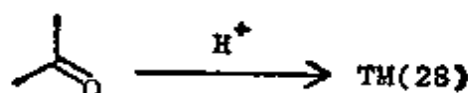


对烯酮或其它的 α, β -不饱和羰基化合物进行全面分析时, 应先作 FGI 然后再作 1, 3-dio 切断。脱水反应实际上往往是在缩合过程中发生的, 故中间体(27)无需加以分离。在本例中, 酸性催化剂给出好产率^[195]。

分析

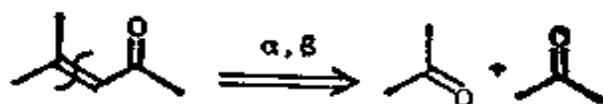


合成^[195]



因此我们通常用速写法直接将烯酮切断成两个羰基组分:

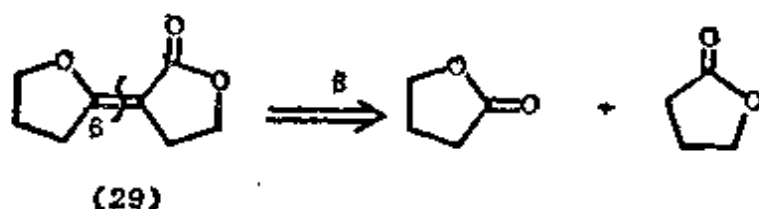
分析



这是一种极其重要的切断, 你必须学会在不明朗化的场合,

例如(29)中, 把它找出来。只需单单把双键切断, 随后在 β 原子处写上个羰基即可。按此我们可从(29)得到两个相等的内酯。此反应可在碱中加以实施^[196]。

分析

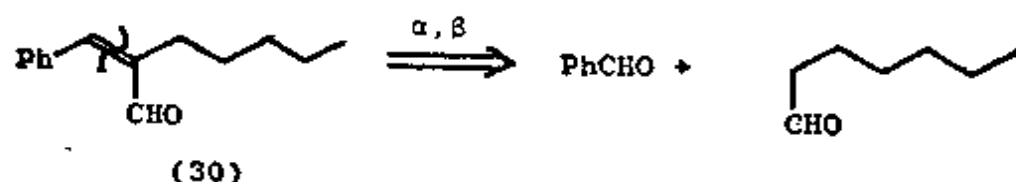


合成^[196]



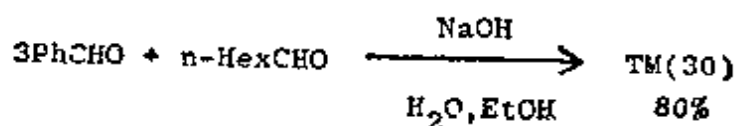
著名的法国香精组分 α -戊基肉桂醛 (Flosal)^[197](30) 是个烯酮, 故可按上法加以切断。

α -戊基肉桂醛: 分析



此合成系在碱中进行, 使用大过量的苯甲醛以使脂族醛的自身缩合降至最低程度。这种两可性将在第二十章中加以讨论。

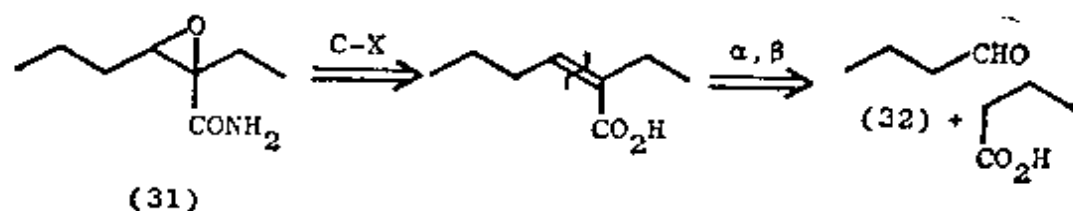
合成^[197]



轻度镇静剂奥森米特 (Oxanamide)^[198](31) 的合成可作为

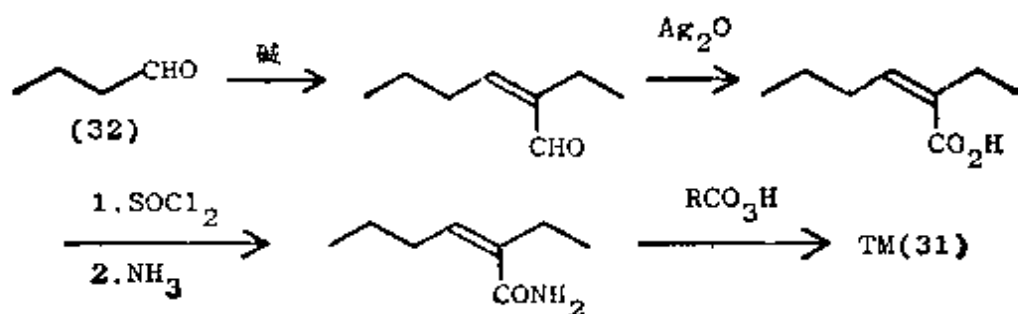
实例来说明怎样可把 C—X 切断和 FGI 增添到这一通法中去。这个分子有酰胺和环氧官能团。我们知道有一种方法可引入这些基团中的每一个——通过 C—N 和 C—O 切断。因此我们即应由此开始,并随后决定工作的先后次序。这样,我们可以得到一个 α, β -不饱和酸,从而接着可在双键处进行切断。

奥森米特: 分析



这两个起始原料有同样的骨架,因此较好的办法将是使用两分子醛(32)并随后进行氧化,正如我们在前一节中制备(23)时曾经做过的那样,借此避免发生两种反应的可能。尝试和误差法表明,最好在环氧化之前引进酰胺基。

合成^[198]

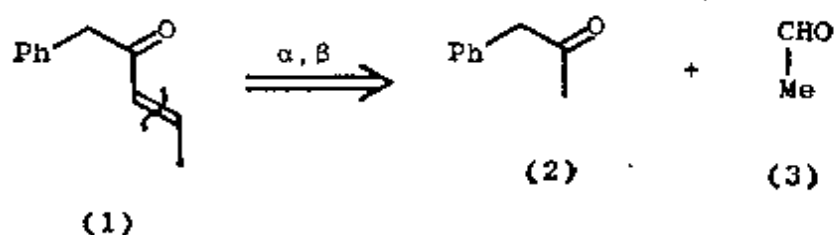


第 二 十 章

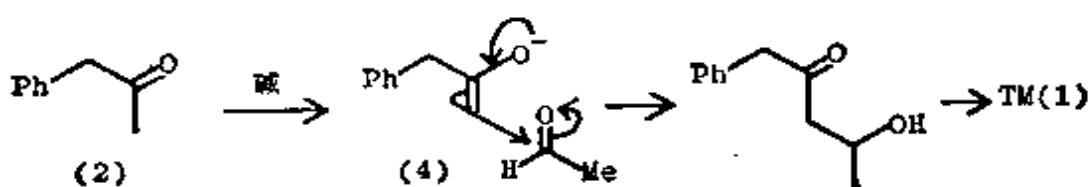
战略 IX: 羰基缩合反应中的控制

上一章介绍了一系列基于羰基化学的优良切断法, 但回避了一切化学选择性和区域选择性。这些反应极为重要, 因而值得花时间去学会某些控制这两类选择性的方法。所有的主要难点都涌现在烯酮(1)的合成中。

分析



合成(无用)



分析极为简单, 但一到合成就什么都成问题了。我们想使酮(2)烯醇化, 但难道醛(3)不会同样烯醇化吗? 我们想使(2)的烯醇化发生于甲基一侧以给出(4), 但苄基一侧的烯醇化却可能占优势。我们想使烯醇负离子(4)进攻醛, 但是, 难道它就不会同样进攻另一分子(2)吗?

对于一个明确而专一的缩合来说,哪个化合物烯醇化,哪个化合物充当亲电试剂(化学选择性)都必须是明确无疑的,而且关于烯醇化的区域选择性也应该是毫无疑问的。我们需要得到下列三个问题的明确而有利的回答:

1. 哪个化合物烯醇化?
2. 它在哪一侧烯醇化?
3. 哪个化合物充当亲电试剂?

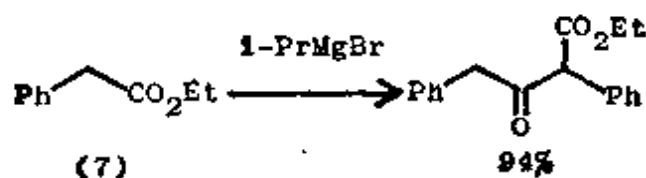
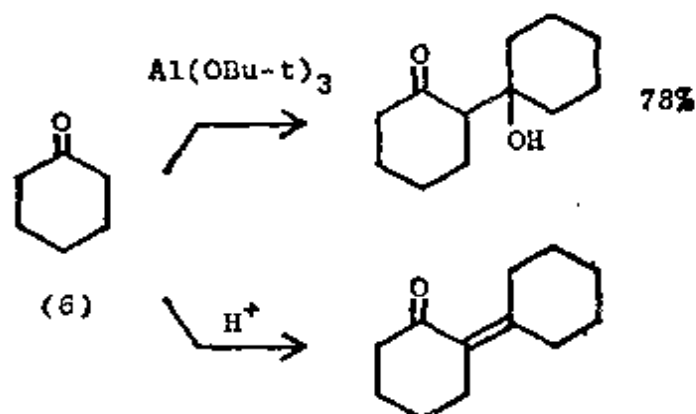
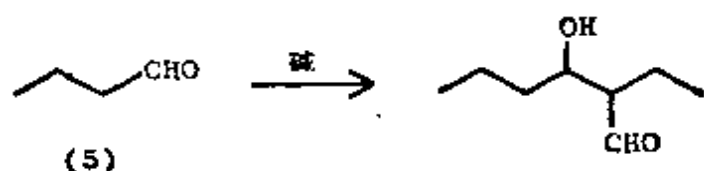
幸运的是,难得会遇到三者都严重成问题的情况,但即使它们都成问题。我们现在有足够办法去解决几乎是最难对待的局面。在本章中,我们要用第十九章中的反应作例,考察控制的办法。最易烯醇化的羰基化合物同样也是最亲电的(表 20.1),这就是引起这些问题的原因。

表 20.1 羰基化合物的活性

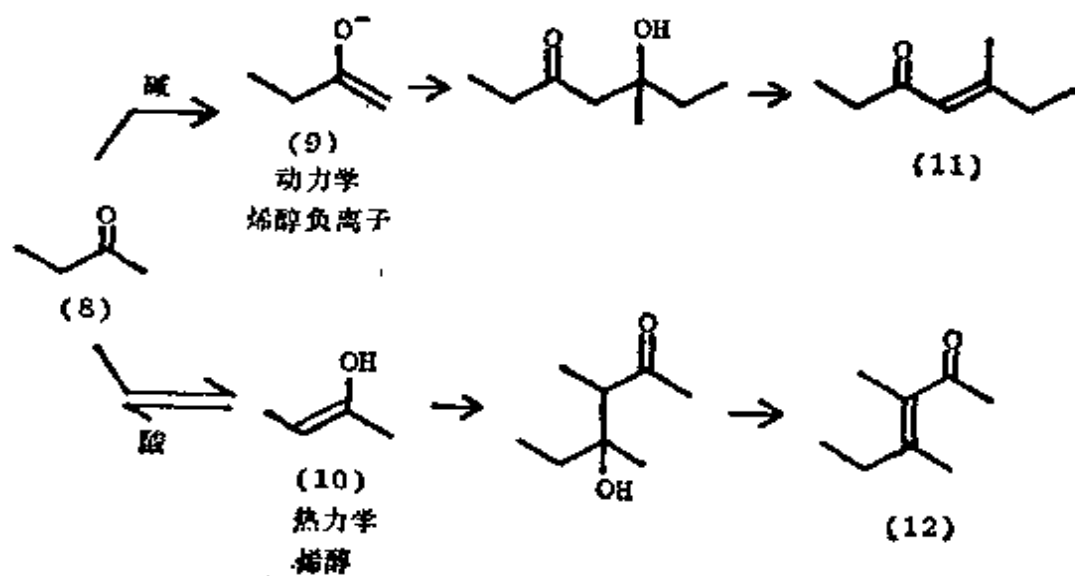
			→ 最易烯醇化
			→ 最富亲电性
RCONR'_2	$\text{RCO}_2\text{R}'$	$(\text{RCO})_2\text{O}$	RCOCl
	RCOR'	RCHO	

自 缩 合

如果两个化合物一样,选择性的问题(即以上的问题 1 和 3)也就避免了。第十九章中曾有过这种自缩合的例子,当时我们曾特意用预先进行 FGI 的办法加以保护,以保证不致变成自缩合。醛(5)^[199], 对称酮(6)^[200] 和酯(7)^[201] 均可作为能进行明确专一的反应之实例。



不对称酮在烯醇化时有区域选择性的问题(先前有过讨论,见第十四章)。有的选择性可以通过改变条件而达到目的。在碱中,动力学控制保证较为酸性的,通常位于取代较少的碳原子



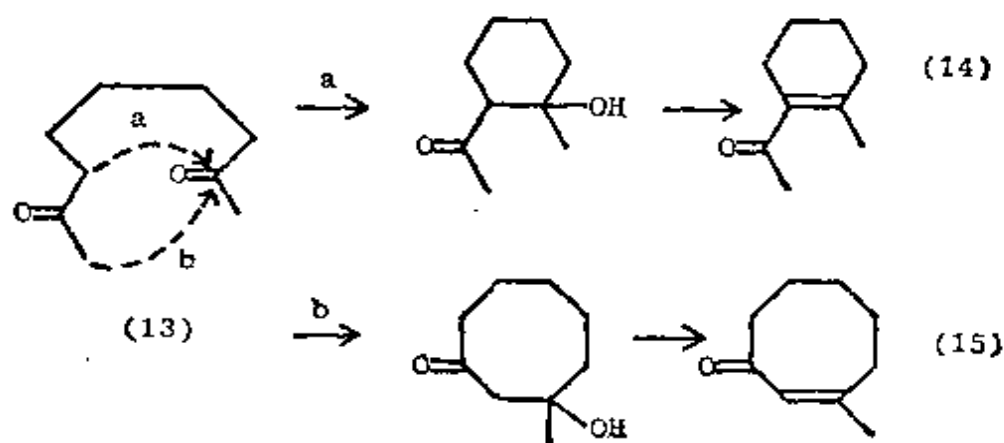
上的质子被除去,例如(8)之变成(9)。在酸中,酮和烯醇间的快速平衡意味着较稳定的,通常取代较多的烯醇可被生成,例如(10)。因此,在碱性^[202]和酸性^[203]条件下可从酮(8)形成不同产物(11)和(12)。

这些都是相当敏感地平衡着的因素,因此不可依靠。任何新情况下均须通过试验来衡量这种方法之是否合宜。总之,要限制可能经由自缩合而生成的化合物的范围,而需要有控制交叉缩合的办法。

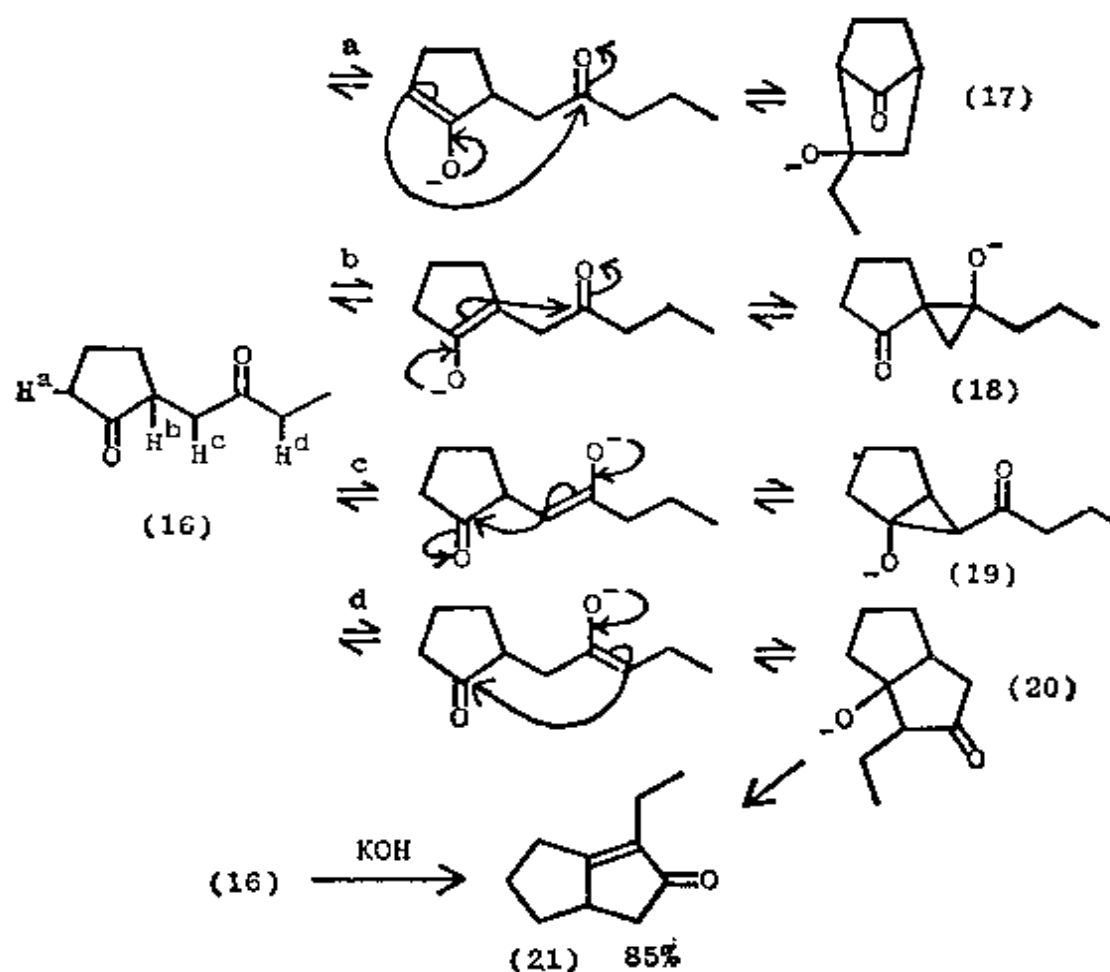
分子内反应

这些反应是自缩合和交叉缩合反应之间的中途站。尽管只涉及一个分子,仍然可能引起所有三个问题;但由于这些羰基缩合反应通常是可逆反应,故在热力学上可使通向形成稳定五元和六元环的途径占上风。因此分子内反应比相当的双分子反应易于控制。

对称二酮(13)的环化反应可按两种方式进行,视酮的哪一端进行烯醇化而定。实际上,在酸或碱中,只循路线(a)进行反应生成稳定的六元环化合物(14),而不生成稳定性较差的八元环化合物(15)。在酸性溶液中,生成的(14)为85%^[204]。



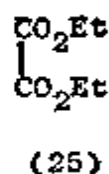
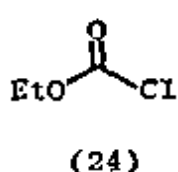
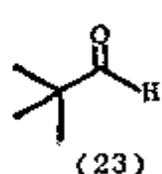
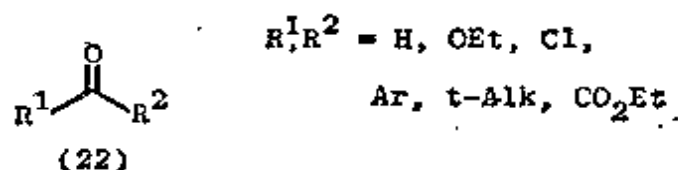
不对称的二酮(16)可按四种不同方式(a~d)烯醇化, 而每一烯醇可以环化, 给出四个不同的产物(17~20)。产物(18)和(19)两者都含三元环故会立即回复成(16)。产物(17)只含五元环但它是个拥挤而又带有桥的化合物, 故不能脱水(见本章中的交叉缩合 III 这一节)。只有产物(20)是稳定的, 甚易脱水成(21), 故(21)是唯一产物^[205]。因而, 不考虑小环同样是有有效的。



交叉缩合 I: 不能烯醇化的化合物的利用

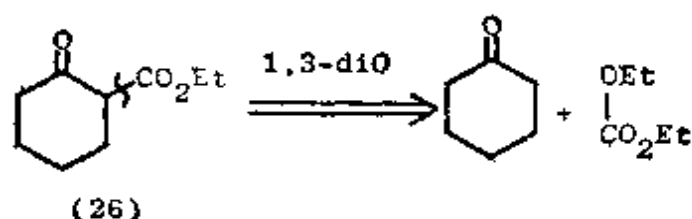
一个化合物若不能烯醇化, 它在缩合中就只能作为亲电组

分起反应。这类化合物可概括成分子式 (22), 式中任一取代基均无任何 α -质子。(23)~(25)即为这种化合物的几个实例。

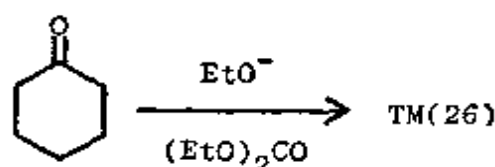


一种有用的情况是在诸如(26)这类化合物中加入一个致活基 CO_2Et (见第十九章)。经切断, 知其需要一个碳酸衍生物: 酯 $\text{CO}(\text{OEt})_2$ (碳酸二乙酯)和半酰氯(24)(氯代甲酸乙酯)都是供作这一任务用的优秀试剂。

分析

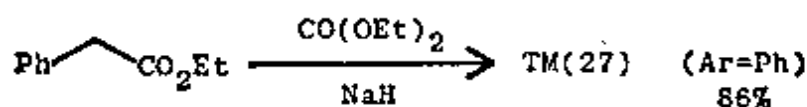
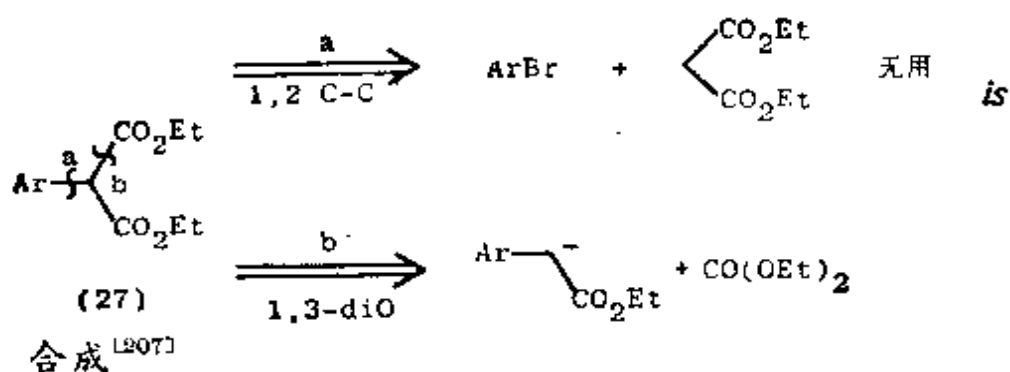


合成 [206]

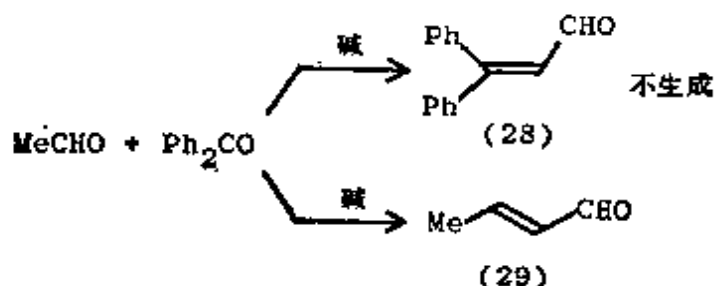


芳基取代的丙二酸酯(27)通常系用此法制取, 因为另一可资替代的切断(a), 要求在芳基卤上作未知的 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应

分析

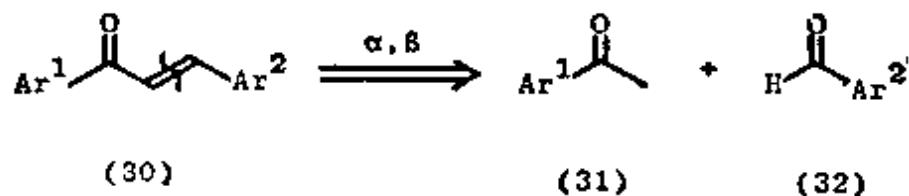


诸如 ArCHO , ArCO_2Et 和 HCO_2Et 之类的化合物在这一形式的控制中都是有用的, 但还是要提一句警告的话。尽管亲电试剂不能烯醇化, 但它们的反应伙伴也可能是个亲电试剂, 因而可能自缩合。因此 Ph_2CO , 一种蹩脚的亲电试剂, 不能用于与乙醛缩合以合成(28), 因能代之以生成自缩合产物(29)。



因此亲电试剂部分非得比烯醇部分更富亲电性。查耳酮(30)显然可用(31)和(32)合成, 因为只有(31)能烯醇化而且醛(32)比酮(31)更富亲电性。

分析

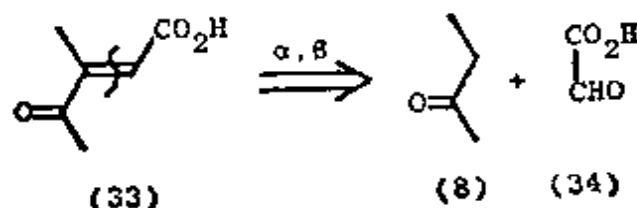


合成^[208]

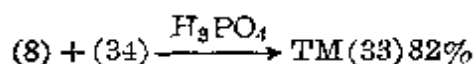


烯醇化的区域选择性依然是重要的。酸(33)曾在伍德沃德(Woodward)和 Eschenmoser 时代(很早以前了!)的维生素 B₁₂ 合成^[209]中被使用过。经切断,得出一个不对称酮(8)和活泼的、不能烯醇化的化合物(34)。在酸中反应时(见本章中的“自缩合”这一节)保证烯醇化发生在化合物(8)中的取代较多的一侧。

分析

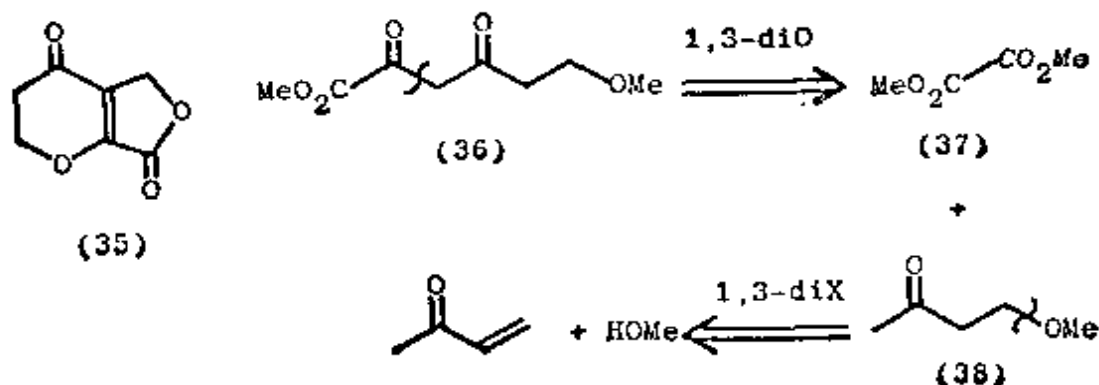


合成^[209]

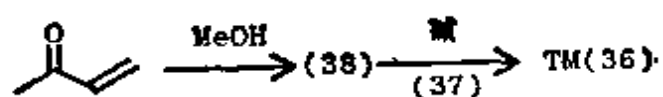


与此适成对照,在伍德沃德^[210]的棒曲霉素(一种抗生素)的假设结构(35)的合成过程中,用标准 1,3-二羰基切断法对中间体(36)作分析时,揭示出活泼的不能烯醇化的(37)和不对称酮(38),后者可满足在甲基处进行烯醇化之需。在碱中进行的缩合作用保证了动力学控制(见本章中的“自缩合”这一节)。这一棒曲霉素的中间体的分析见下。

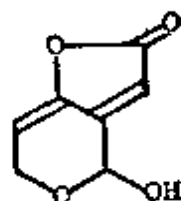
分析



合成^[210]



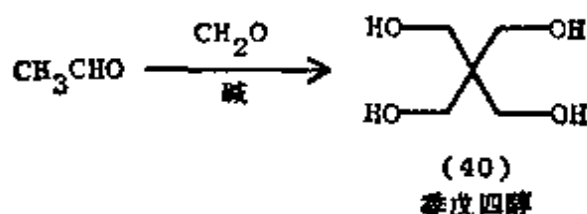
这一合成表明了(35)不是棒曲霉素的正确结构, 随后伍德沃德又制成了(39), 那才是正确的结构。



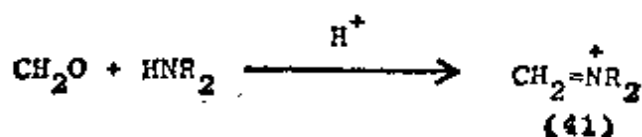
(39)

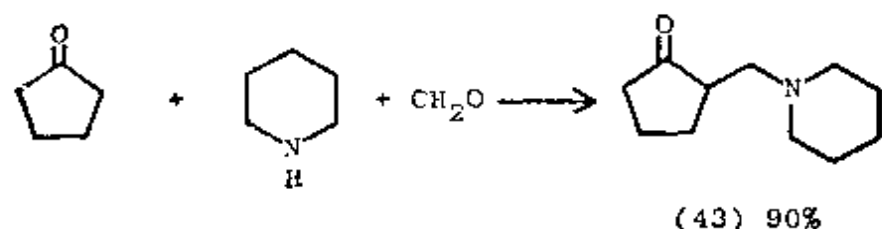
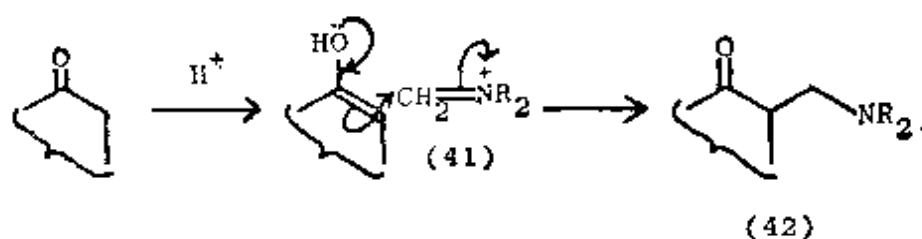
甲醛: 曼尼奇(Mannich)反应

甲醛 CH_2O 是不能烯醇化的活泼羰基化合物的一个突出的候选者。使用这一化合物时的麻烦在于它过于活泼, 重复地发生加成从而使产物经由卡尼查罗反应转变成为诸如(40)之类的化合物。

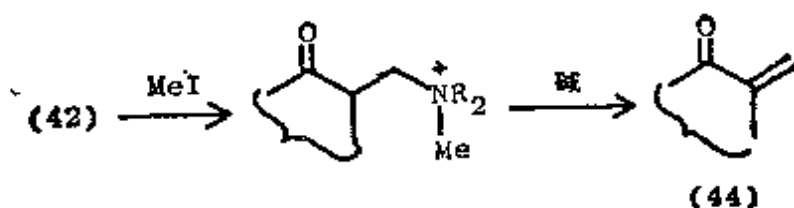


我们需要一个比甲醛本身活性较差的甲醛等当物。最通常的方法是用曼尼奇反应^[211], 此中甲醛与一个烯醇化的成分和一个仲胺发生反应。先是形成中间体(41): 此物与烯醇加成形成曼尼奇碱(42)。



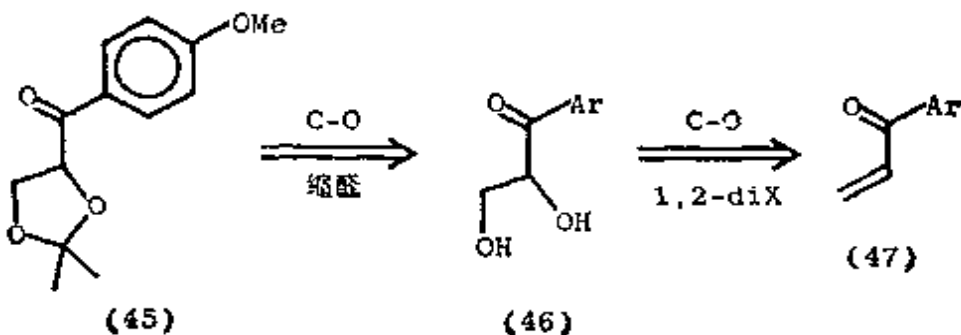


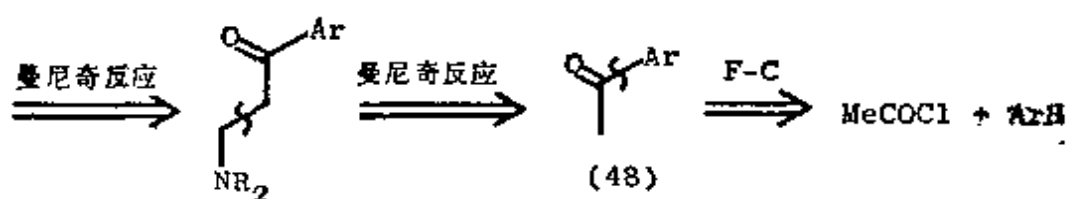
这些化合物本身并不怎么有趣，但可被分离和提纯，例如 **(43)**^[212]，随后再经烷基化和消去反应使之转变成**(44)**，此即为甲醛缩合反应的产物。甲叉酮类**(44)**不稳定，而曼尼奇法的一个优点在于可以把它们以曼尼奇碱**(42)**的形式贮存起来，待到临用时加以释放。



Whiting在对取自针叶树心材中的化合物进行合成时^[218]，需要用到缩醛**(45)**。对此缩醛作切断，可得二醇**(46)**，后者可由烯酮**(47)**制得。这个酮把我们引导到了惯用的曼尼奇反应并从而引向傅-克反应产物**(48)**。

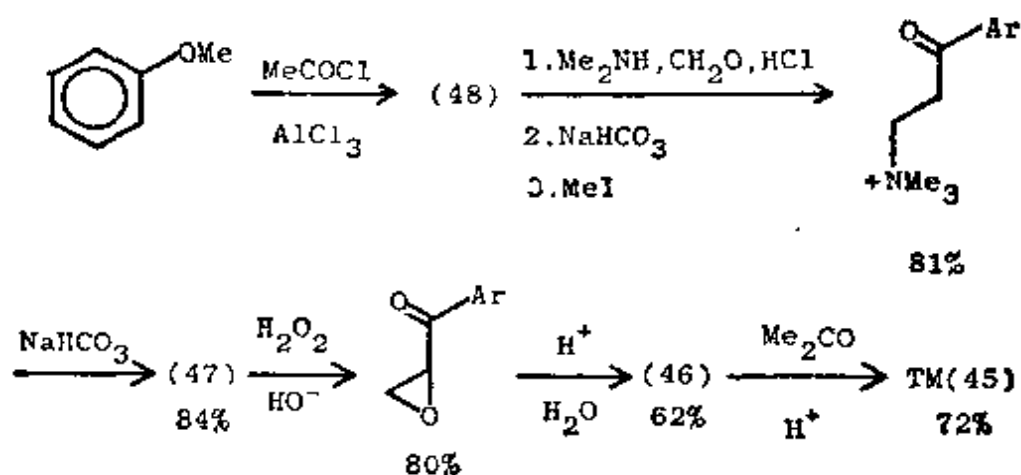
分析





Whiting 在曼尼奇反应中使用了 Me_2NH , 并发现消去反应这一步, 可以在使用很弱的碱——碳酸氢钠下即可实施, 羟基化是通过环氧化和水解使之完成的。

合成^[213]



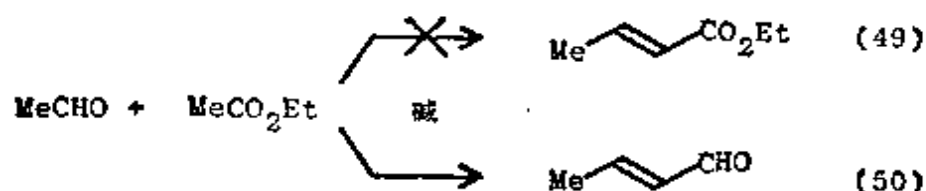
交叉缩合 II: 使用特定的烯醇等当物

区域选择性和化学选择性的问题全可由使用特定烯醇等当物来解决。所谓特定等当物是指一种试剂, 它的行为就象是个特定羰基化合物的区域专一性的烯醇。

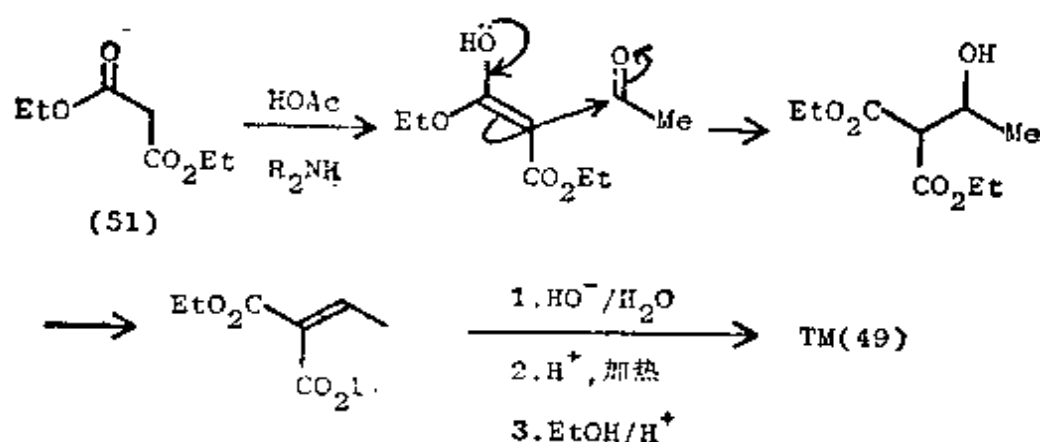
致活基团

我们已经知道(第十三、十四章), 怎样可以通过在我们希望其发生烯醇化的位置处引进一个致活基, 通常为 CO_2Et , 来使酮的区域选择性的烷基化反应得以实现。同样这一方法还可用

于羰基缩合反应中。一个酯的烯醇和一个作为亲电试剂的醛不能正常地进行缩合，因为醛在烯醇化和作为亲电试剂这两种意义上来说都更为活泼，因此发生自缩合，给出(50)。

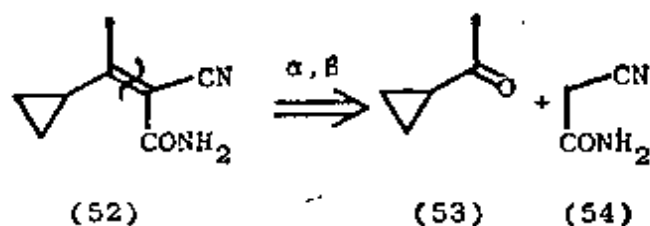


如果用丙二酸酯(51)，即特定的烯醇等当物来代替该酯，缩合反应就进行得非常好。丙二酸酯(51)可在反应条件下完全烯醇化，而醛则仅能微弱烯醇化，且最富亲电性的羰基依然是醛。通常往往使用弱酸和弱碱的混合物，因为反应条件必须尽可能温和以便只鼓励最快的反应(动力学控制)。这就是众所周知的Knoevenagel 反应^[214]。产物可按常法进行水解和脱羧，生成TM(49)。



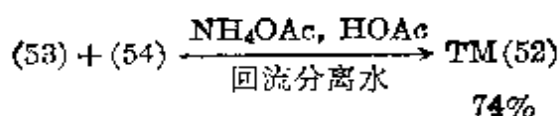
两个羰基或相似的能使负离子稳定的基团的任何结合都适合于这个反应。化合物(52)中的酰胺基和氰基为切断成酮(53)和丙二酸酯衍生物(54)指出了方向。

分析



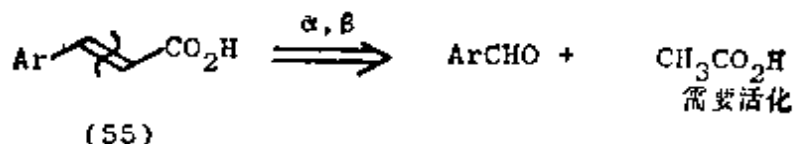
我们将要在第三十章中讨论(53)的合成。其它方面的合成是简单易行的。TM(54)曾被转变成为一种无毒、速效的巴比妥酸盐^[215]。

合成

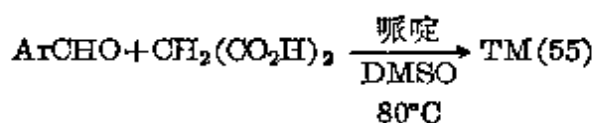


如欲获得脱羧产物,例如(49),则可走捷径,那就是使用游离的酸,例如丙二酸来代替酯。此酸的烯醇化几乎象酯一样良好,且在反应条件下即可脱羧。这是制备重要的肉桂酸(55)的最佳途径之一^[216]。

分析

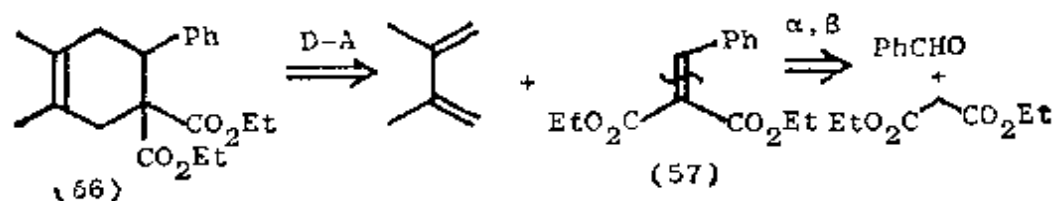


合成^[216]

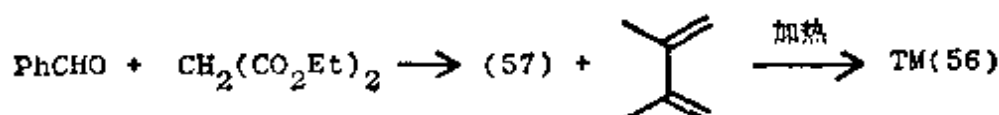


狄尔斯-阿德耳反应(第十七章)所需的亲二烯体可用本法制取。(56)的显而易见的狄尔斯-阿德耳切断可导出亲二烯体(57),后者显然是个丙二酸酯缩合产物。

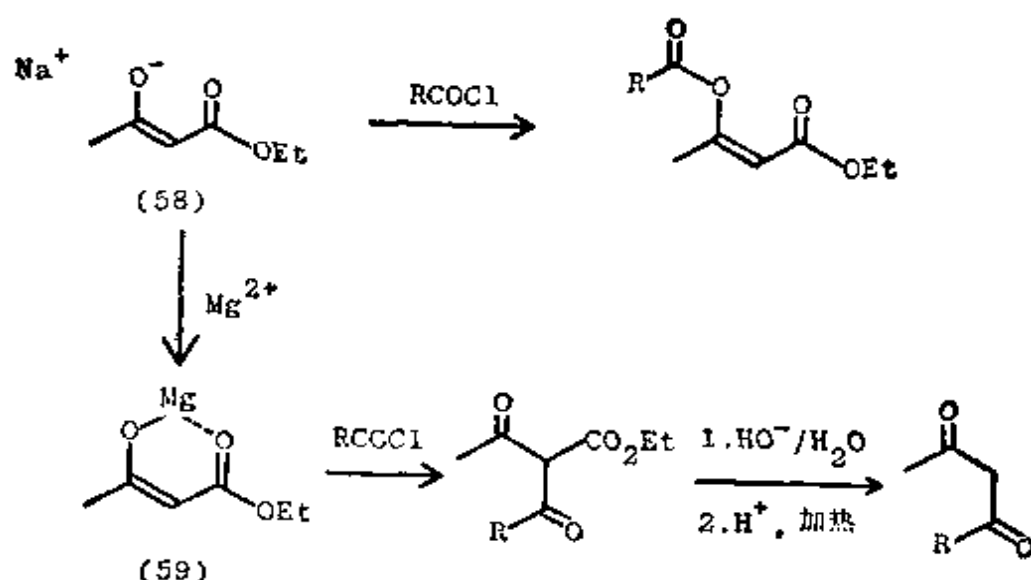
分析



合成 [17]

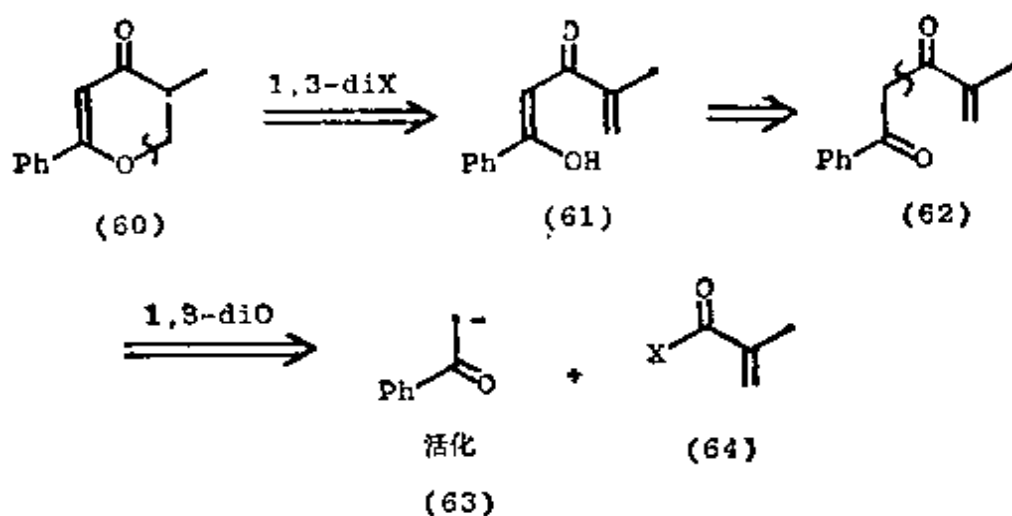


用这一方法合成 1, 3-二羰基化合物时, 作为第一步需对丙二酸酯或其它简单 1, 3-二羰基化合物进行酰基化。烯醇钠或钾(58)的酰基化反应发生在氧上, 但在相应的烯醇镁(59)中, 氧原子被金属所螯合, 让碳原子可以自由进行反应。



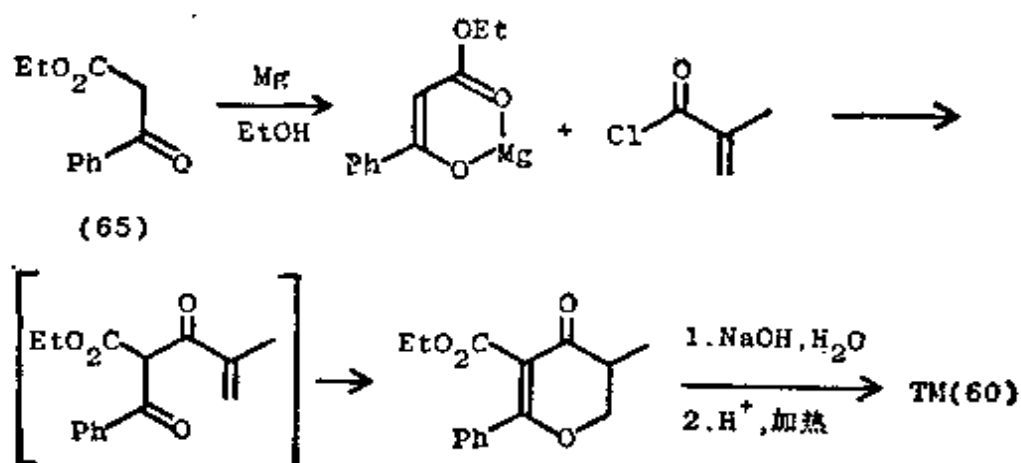
天然产物布拉替能 (bullatonone) 曾被认为具有结构式 (60), 这是从分离到的极少量样品的光谱分析中得到的结论。为与天然产物作比较, 必须合成化合物 (60) 的可信样品。切断 O—O 键时就显示出一个烯醇(61), 从而又可按通常的办法切出一个 1, 3-二酮(62)。

据说的布拉替能：分析



当时决定使用活化形式的(65)作为(63)的特定烯醇等当物,并用酰氯(64, X=Cl)酰化镁衍生物^[218]。

合成^[218]



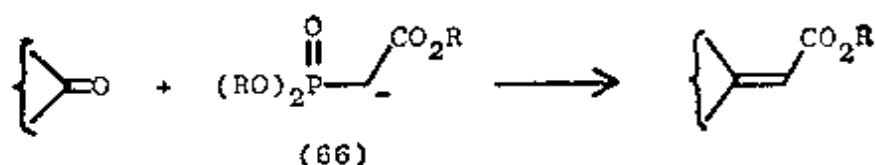
环化是自发进行的。经水解和脱羧后给出(60),它被证明与天然的布拉替能不符*。

维悌希和雷福马茨基(Reformatsky)试剂

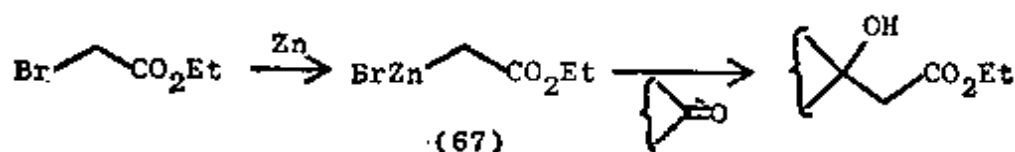
我们已经遇见过一系列有特效的烯醇等当物,象维悌希试

* 正确的结构为第二十三章中的(47)。

剂(66)即可用于此途。(见第十五章)。

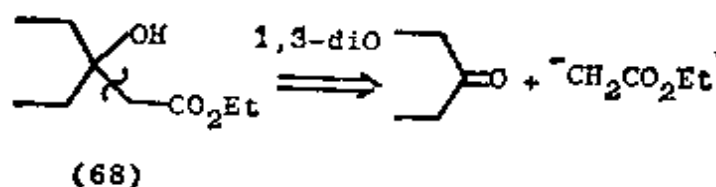


其它可供选用的,对于 β -羟基羰基化合物更为有用的等当物是有机金属试剂。有机锌试剂(67)能与醛和酮反应但不与酯反应,因此它们可从 α -卤代酯制得。这就是雷福马茨基反应^[219],它的优点在于 α -卤代酯很易制得(见第七章)。

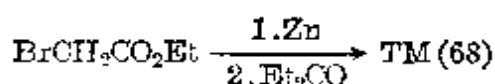


醇(68)最好作为 β -羟基羰基化合物加以切断;用雷福马茨基反应加以合成时可得好产率^[220]。

分析



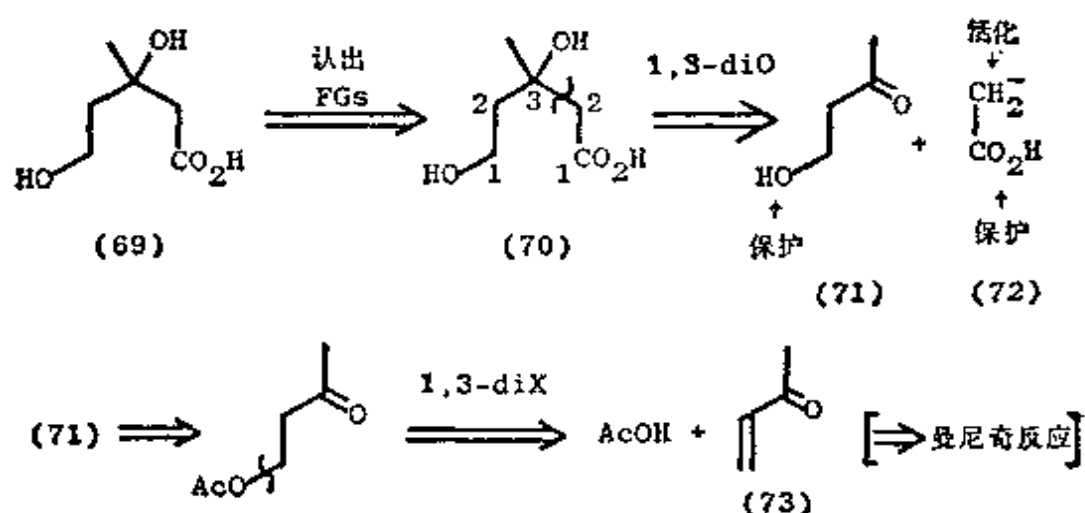
合成^[220]



3-甲基-3, 5-二羧戊酸(MVA)(69)是个极其重要的生物合成中间体,人能用它合成甾体,植物能用它合成萜类。跟踪这些生物合成途径时,需要用到放射性标记的MVA。J. W. Cornforth^[221]已经发表了许多这类合成。MVA有两个1, 3-二羧基关系(70),其中之一可被切断成(71)和(72)。若OH和

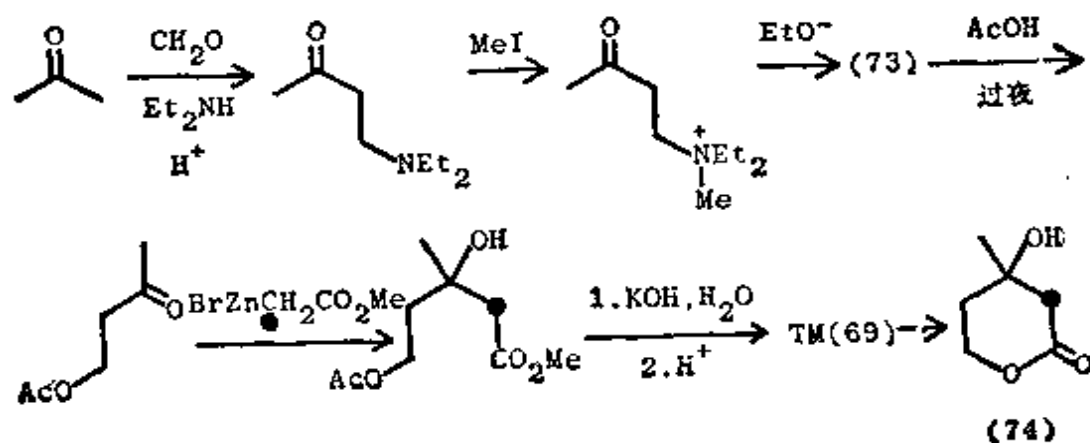
CO₂H 基团均被保护成酯, 我们就能用雷福马茨基法活化 (72), 最后将两个保护基在一步反应中一举除去。

MVA: 分析



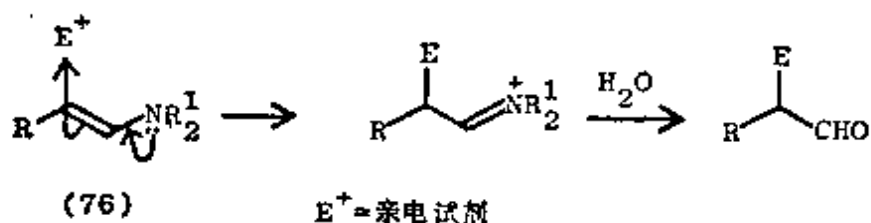
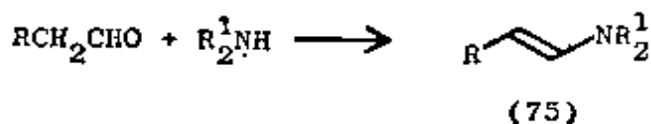
可使甲基乙烯基酮(73)在需要时从曼尼奇碱释放出来^[222], 并且随后即可在极为温和的条件下与乙酸发生加成。MVA 正常地以内酯 (74) 形式释出。Cornforth^[223] 用这一合成法制备了¹⁴O 标记(•)的 MVA(74)。

合成^[228]



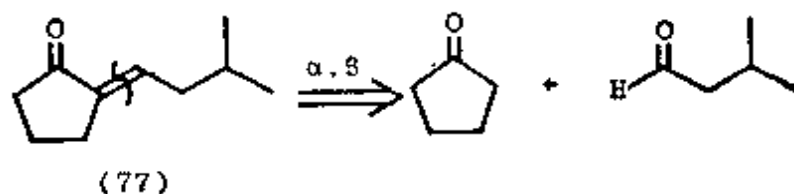
烯胺

醛的最特效的烯醇等当物是烯胺^[224](75), 而且它们对酮也是极为有用的。它们很易从羰基化合物和仲胺制得, 是稳定的可被分离的化合物, 且能象烯醇一样地进行反应(76)。

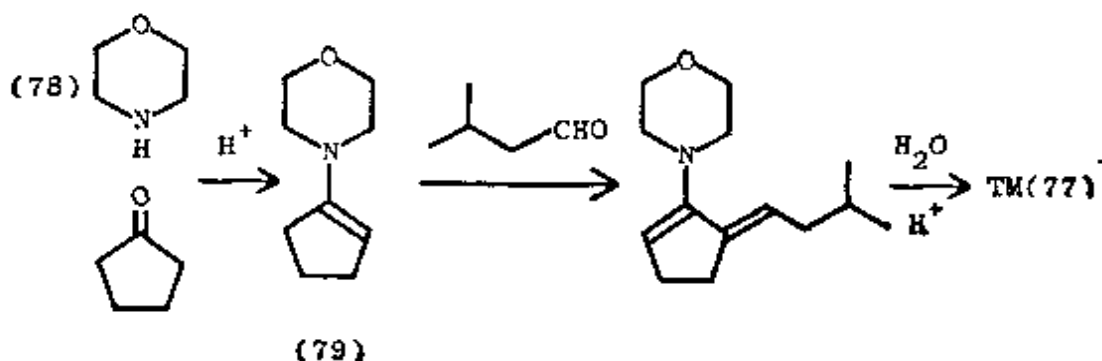


(77)的分析显示出缩合反应, 这是一个醛和一个较不活泼的酮的烯醇之间的缩合, 它很易通过首先将这个酮制成烯胺而加以实现。制烯胺时往往使用环状仲胺吗啉(78)。

分析

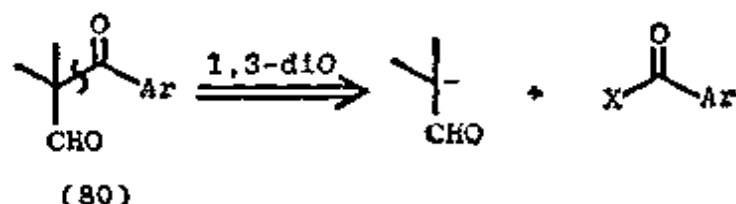


合成^[225]

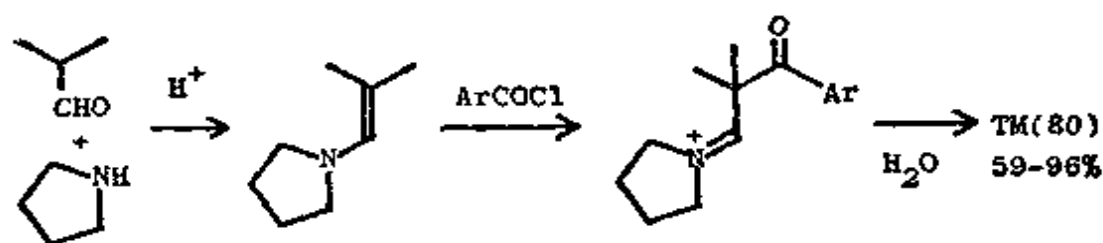


烯胺还可被酰基化, 因此可用于 1, 3-二羰基化物的合成, 这种酰基化还特别适用于醛。酮醛 (80) 最好是在分子中央加以切断, 使生成两个极易获得的起始原料。(80) 的合成^[226] 使用了烯胺和酰氯。

分析

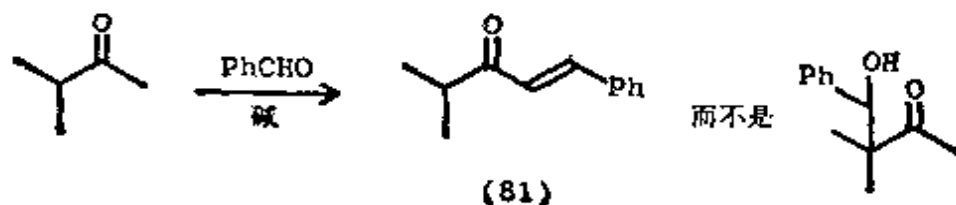


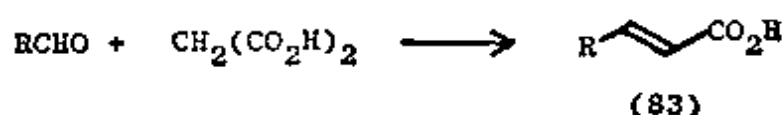
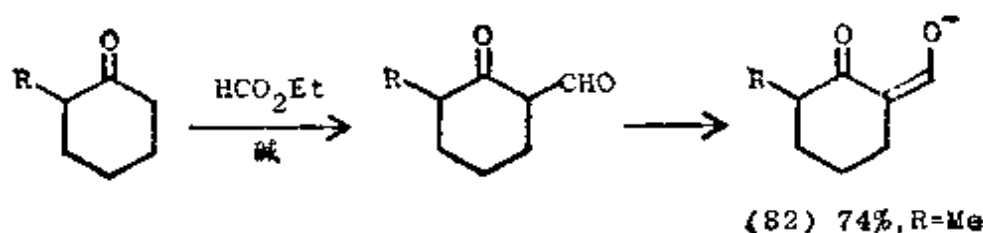
合成^[226]



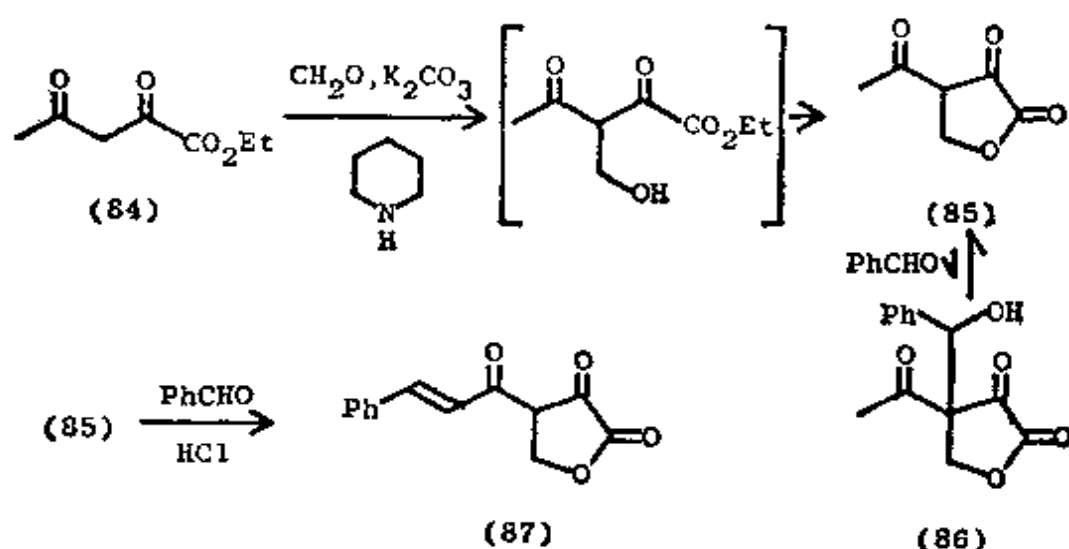
交叉缩合 III: 除去一个产物

当所有产物都处于平衡时, 不可逆地除去一个产物乃是热力学控制的一种强有力的办法。这种控制通常被运用于如下反应中: 通过脱水使生成烯酮, 例如 (81)^[227]; 产物电离成稳定的 β -二羰基负离子, 例如 (82)^[228]; 或进行脱羧(第十三章中的 11) 而生成, 例如, (83)^[229]。



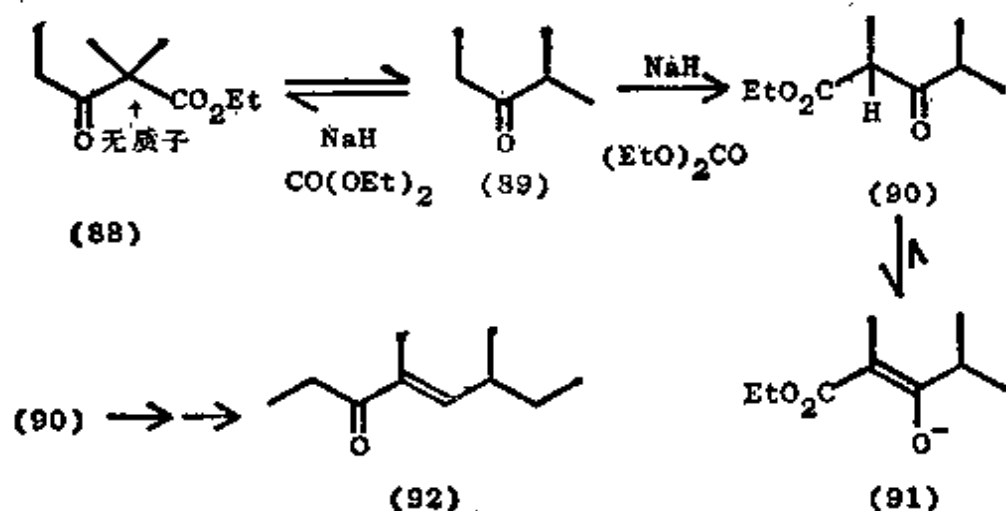


前两个例子可以控制不对称酮的烯醇化作用的区域选择性, 如果它只能在一侧脱水或形成一个负离子的话。甲醛与(84)反应时, 反应发生在最易烯醇化的一侧^[230], 但在产物(85)的两种可供选择的反应中, 有一个是在它的甲基上起反应, 而且这一反应无疑是很顺利的, 因为产物(86)不能脱水。最终产物(87)是棒曲霉素(见本章中的“交叉缩合 I”这一节)的另一合成法中所需的原料。



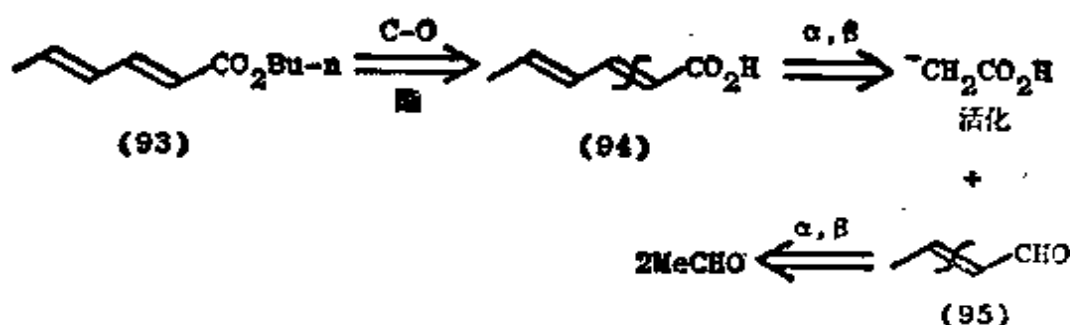
HCO_2Et 或 $\text{CO}(\text{OEt})_2$ 与不对称酮的区域选择性反应颇为重要, 因为它能使酮的与之起反应的一侧活化而进行烯醇化(第

十四和二十章)。这样, 酮 (88) 与 $\text{CO}(\text{OEt})_2$ 缩合时^[281] 生成 (90) 而不是 (88), 因为只有 (90) 能形成稳定的烯醇负离子 (91)。此产物是合成蚂蚁信息素 (92) 时 (见第二十九章) 所需的原料。



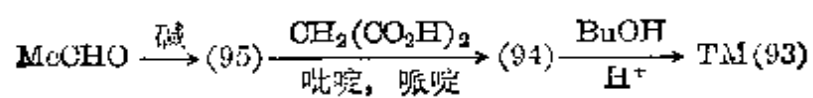
脱羧法曾在本章的 TM 55 中讨论过, 它是 Knoevenagel 控制法的一部分。一种食根的害虫——欧洲大甲虫可用合成信息素山梨酸丁酯 (93) 诱而捕杀之^[282]。此酯显然得自酸 (94), 后者经过 α, β -键切断后给出醛 (95), 再次将 (95) 进行 α, β -键切断。

分析



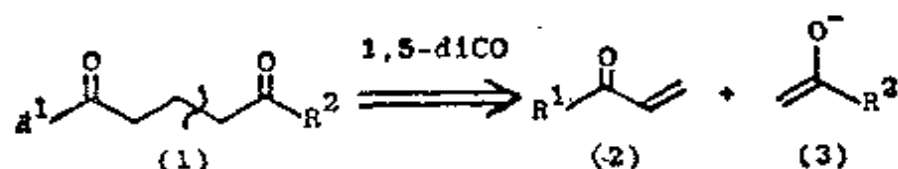
自缩合合成 (95) 的反应无需控制, 而且脱羧法理想地适宜于第二步。

合成^[232]



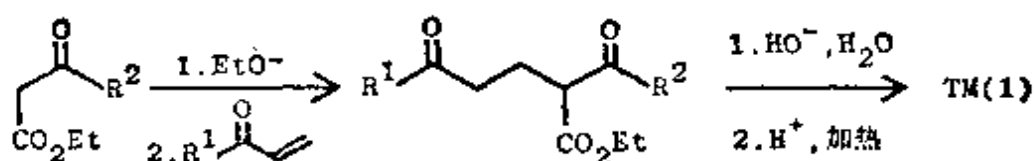
第二十一章

二基团切断 III: 1,5-二官能团化合物, 迈克尔加成和 Robinson 成环反应



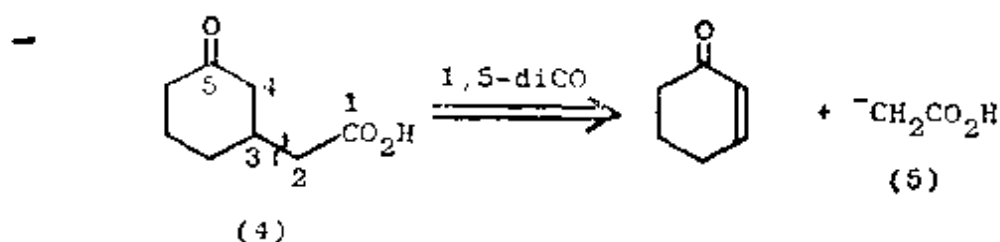
在一逆迈克尔反应中, 1,5-二羰基化合物(1)可被切断于任一 α, β 键。前述有关控制的所有问题仍然存在, 因此我们最好应使烯醇负离子(3)上有一个致活基以便保证两点, 即保证烯醇化发生在这一部位上(第十四章和第二十章), 保证发生迈克尔反应而不是向(2)作直接加成(第十四章)。正规的 CO_2Et 能起良好作用^[233]。

合成

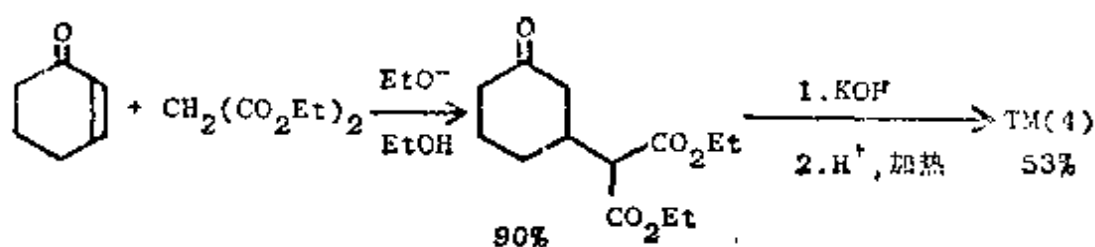


对环酮(4)来说, 最好是在环和链相接之处进行切断, 而合成子(5)最好由丙二酸酯来代表。

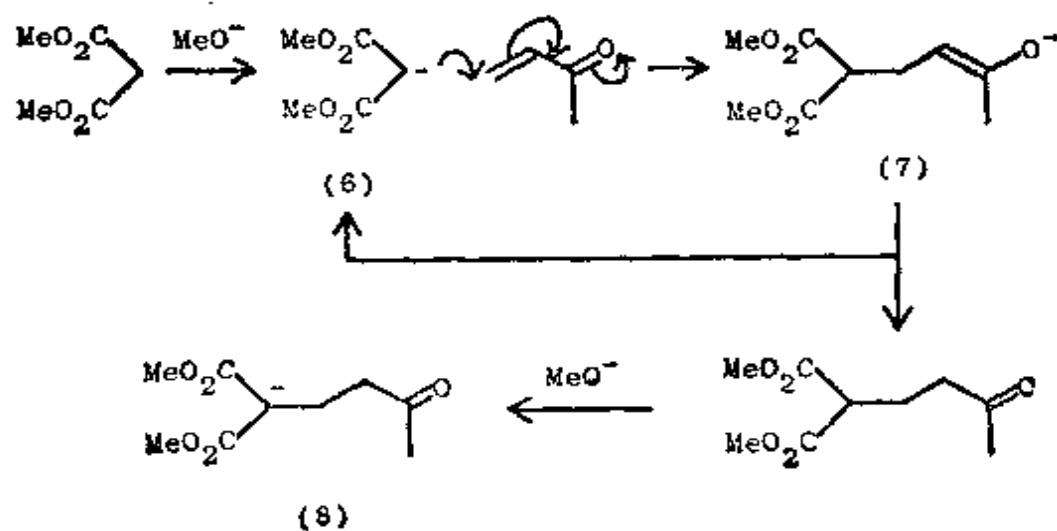
分析



合成^[235]

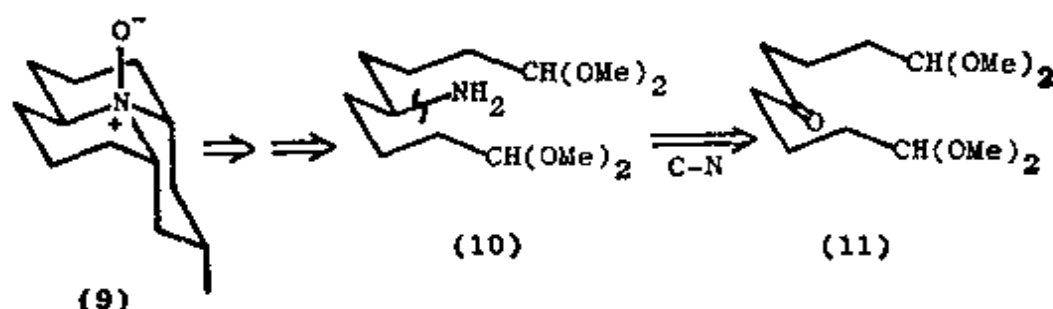


当这类迈克尔反应能沿着一个催化循环进行时反应起得最好。在催化循环中,最先形成的产物的烯醇负离子(7)是个足够强的碱,能使起始原料的负离子(6)再生^[235]。于是,除将产物转变成它的稳定负离子(8)时所消耗的一摩尔碱外,只需催化量的碱就够了,如在1,3-二羰基合成中的情况一样(第十九章)。



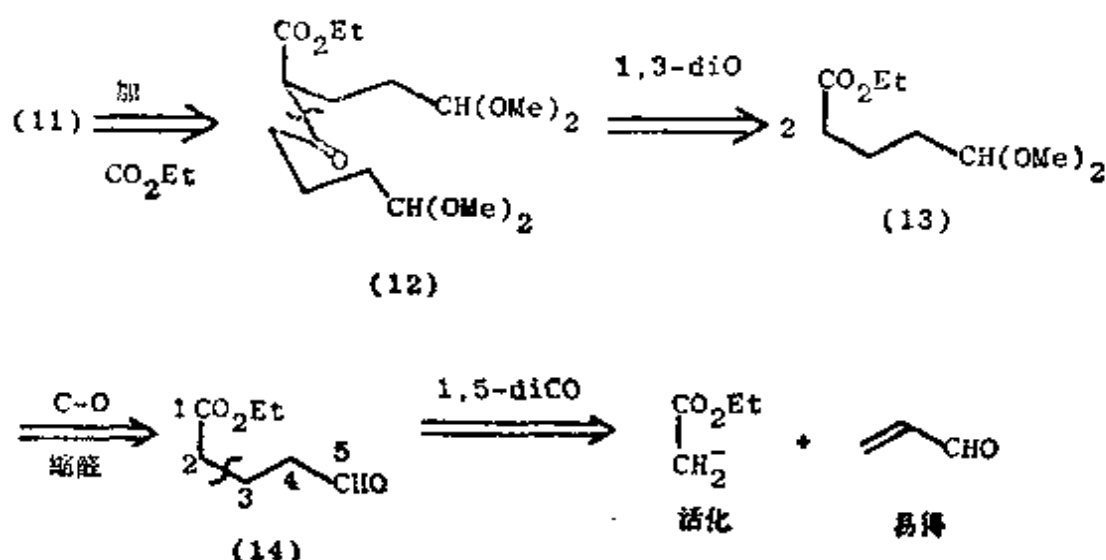
Stevens 在其合成柯新尼林(Cocoinelline) (9)⁽²³⁴⁾时需要用到胺 (10)。(9) 是瓢虫从它们的膝部渗出的防御化合物。支化的伯胺必定来自一个酮 (11) (第八章), 而且如能在这些操作过程中让缩醛保护基留在原位上也许更好些。

分析 1



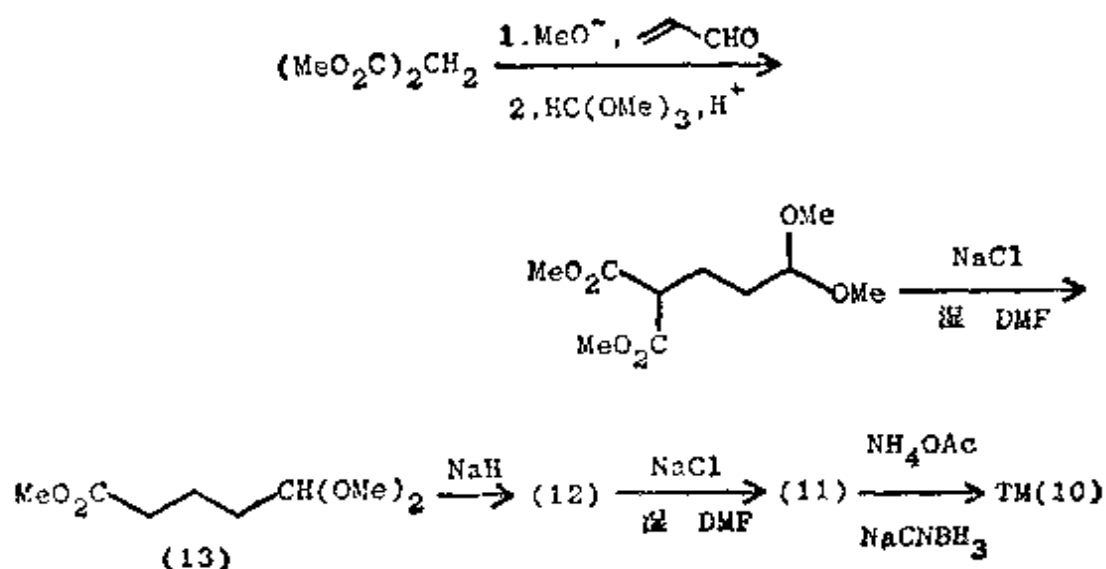
这个(11)是个对称的酮, 故可在加入一个 CO_2Et 致活基之后使用 1, 3-diCO 切断(12)(第十九章)。这个战略颇好, 因为这个战略能导致经由自缩合而退回到单一的起始原料(13)。我们如果把缩醛基除去, 就得到一个 1, 5-二羰基化合物(14), 再用逆迈克尔切断即可得出丙二酸酯作为一个起始原料。

分析 2



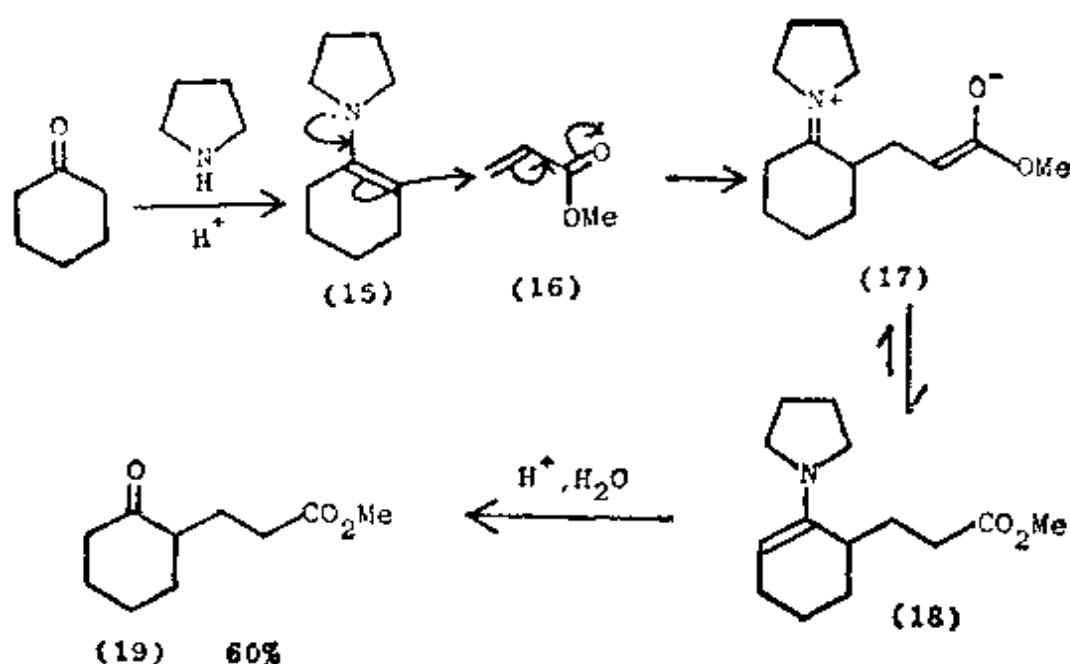
Stevens 选择在迈克尔反应后立即把醛保护起来的作法^[130]以防在这个活性基团上发生副反应, 然后用氰基硼氢化钠作还原剂, 借助还原氨化(第八章)而引入氨基。要注意到在需要制取例如 (13) 那样的酯时, 利用湿溶剂 (DMF 或 DMSO) 中的 NaCl 来进行脱羧这一捷径。

合成^[236]

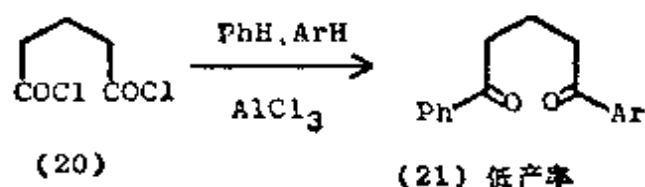


借助形成烯胺而活化

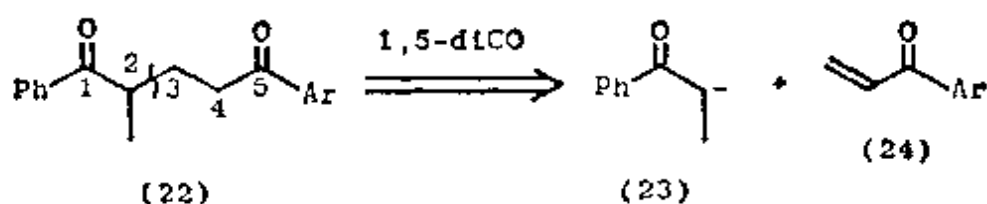
我们在二十章中讨论过把烯胺作为烯醇的特定等当物使用。烯胺在迈克尔反应中同样是有用的^[224]。烯胺 (15) 干净利索地以迈克尔方式与丙烯酸酯 (16) 相加, 最初生成产物 (17), 和 (18) 呈平衡。(18) 在酸性水溶液中水解时释出 1, 5-二羰基化合物 (19)。



供光化学实验^[237]用的一个不对称的 1, 5-二酮(21), 首次曾用一种蹩脚的统计学的战略从酰氯(20)合成而得。化学家们实在还想得到带有一个额外甲基的化合物(22), 因此促使他们考虑一种好得多的在支化点(C2)上的 1, 5-二羰基切断。

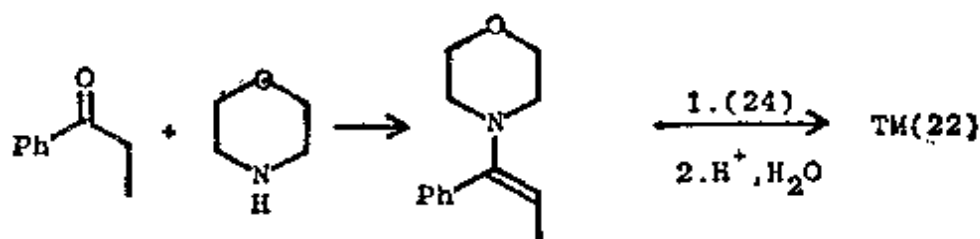


分析



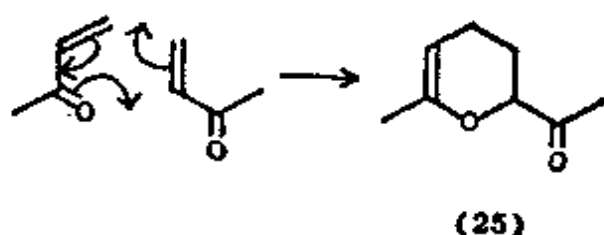
合成子(23)可用烯胺代表, 而乙烯基酮(24)则在需要时可用曼尼奇反应制取(见第二十章), 下一章要对此进行讨论。

合成^[237]



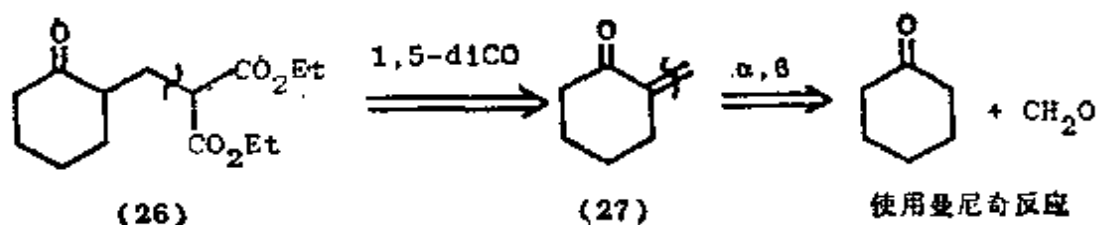
借助曼尼奇反应制迈克尔受体

乙烯基酮相当活泼，很易通过狄尔斯-阿德耳反应二聚成(25)，故通常最好是等到需要用到它们时才予制出。为做到这一点(见第二十章)，可不加乙烯基酮而是加入烷基化的曼尼奇碱，后者在迈克尔反应所用的碱性条件下分解而释出乙烯基酮，进入反应混合物中。

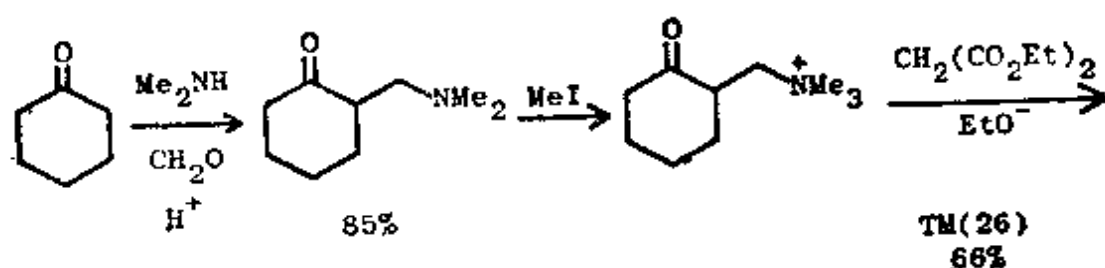


具有环外甲叉基的环酮，例如(27)，通常要用此法加以保护，因为露出的 CH_2 基极富亲电性。在酮酯(26)中，额外的那个酯基向我们指出，我们应作哪种切断以避免需要控制。

分析



合成^[238A]

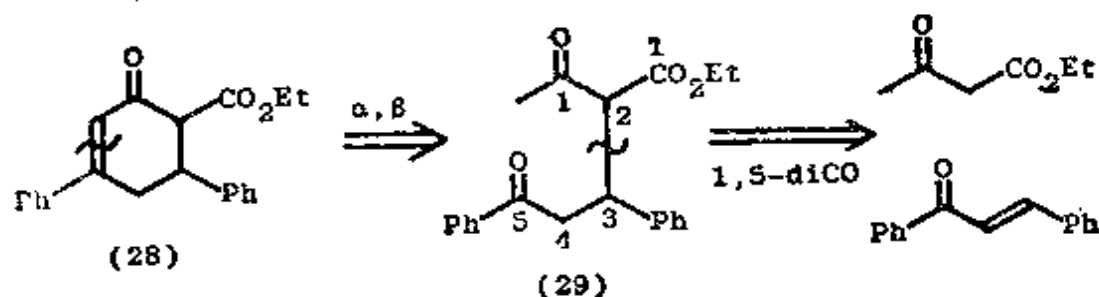


另一条可供选用的通向 TM(19) 的路线应是经由 TM(26)——两种 1, 5-diCO 切断都是有用的。

Robinson 成环反应

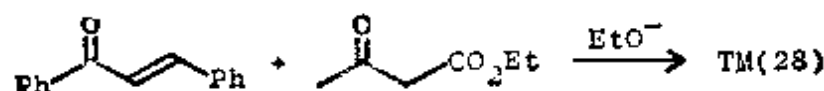
迈克尔反应的一个延伸可作为制取六元环的一种重要方法。乍一见(28), 你就可能想到对它使用狄尔斯-阿德耳切断, 因为它是个带羰基的环己烯, 但是相互间的关系不对。可是 α, β 双键的切断能显示出一个简单的 1, 5-二羰基切断(29)。

分析



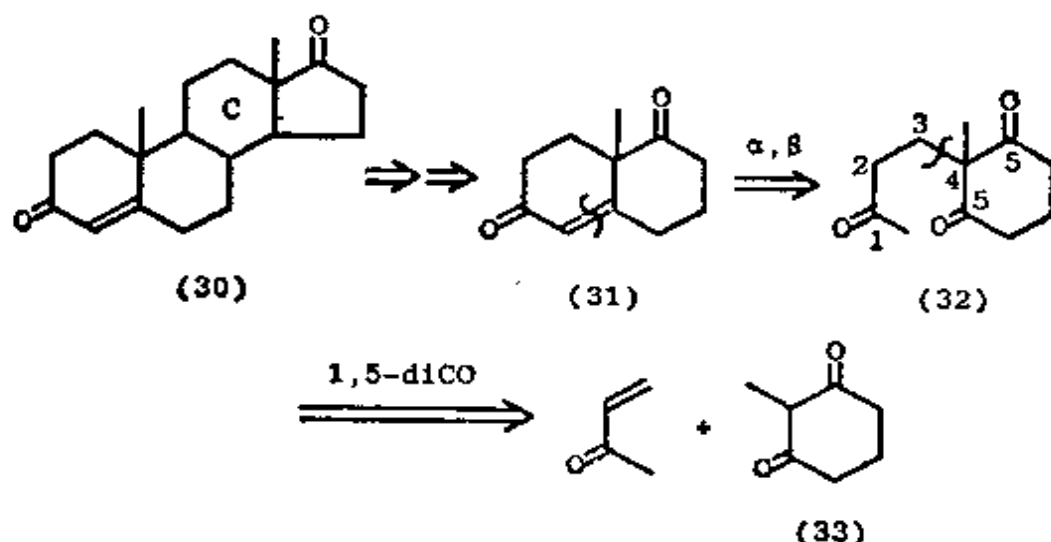
此合成的第二步, 即(29)闭环成(28), 通常能自发进行, 而整个加成和闭环过程, 即环的形成或成环, 通称为 Robinson 成环反应^[239]。

合成^[240]



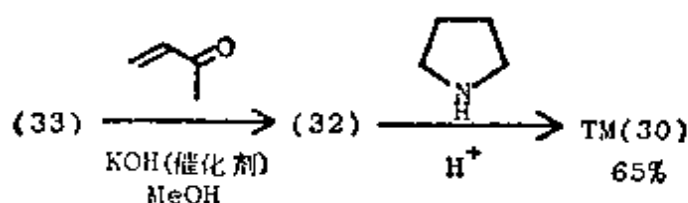
二环酮(31)是合成诸如(30)之类的甾族化合物的理想中间体,因为这个非共轭的酮所处的位置正好适宜于添加 C 环。在(31)上作 α, β 切断可得 1, 5-二酮(32), 在后者的环-链交接处有一个能给出对称二酮(33)的绝好的切断。

分析



活化作用已在(33)中被建立, 因此环化成对称的(32)是明确无疑的。假若是这样, 通常将中间体(32)分离出来^[241]并将环化作为一个单独的反应阶段加以实施。供迈克尔反应的碱只需催化量即够, 因为(32)中的 C4 位置是封住的, 无法烯醇化(见本章 TM4 之合成)。

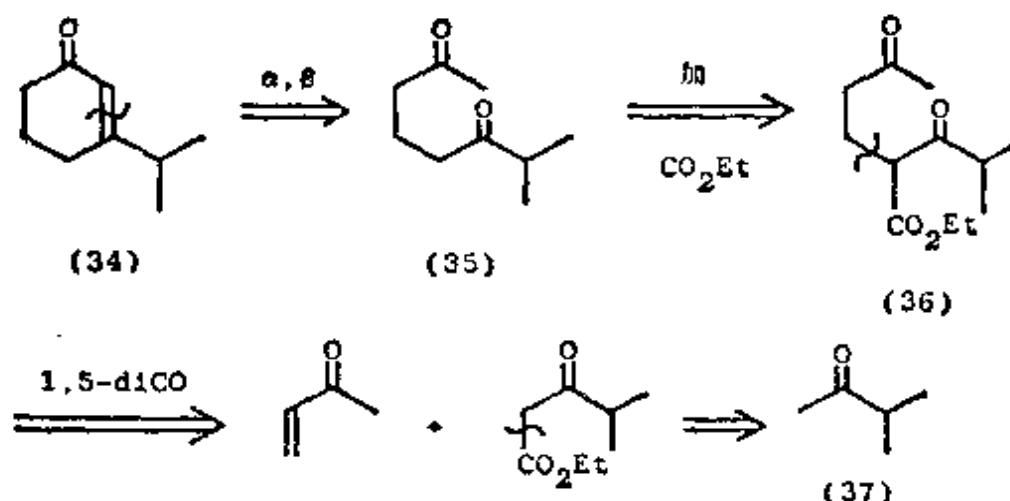
合成^[241]



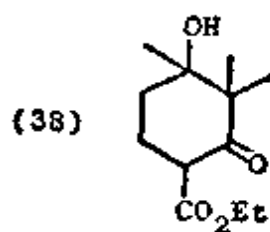
简单环己烯酮类可用 Robinson 成环法制备, 必要时可在加进一个致活基后再做。(34) 上作 α, β -切断时, 揭示出一个不对称的开链 1, 5-二酮(35), 因此有必要用一个诸如 CO₂Et 之

类的致活基控制迈克尔反应,从而得到(36)。致活基要加在酮(37)的甲基上,因为另一种加法的产物无法烯醇化(第二十章)。

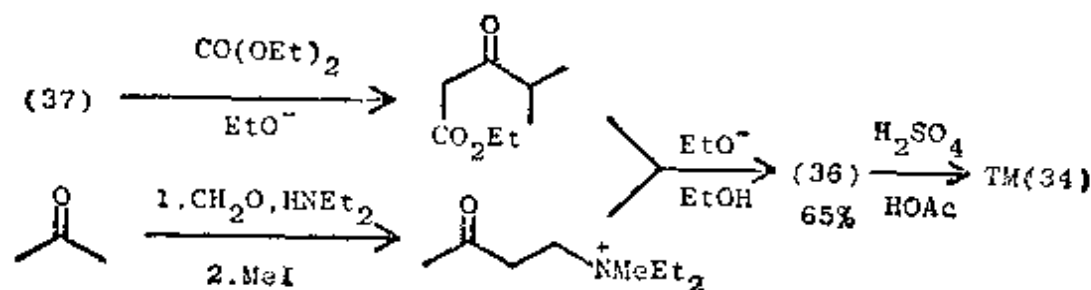
分析



此处可以使用曼尼奇控制法(第二十章)——乙烯基酮会在反应混合物中释出。(36)的环化没有其它可能,因为另一种可能的产物(38)不能脱水成为一个共轭烯酮。水解和脱羧均发生于反应条件下。



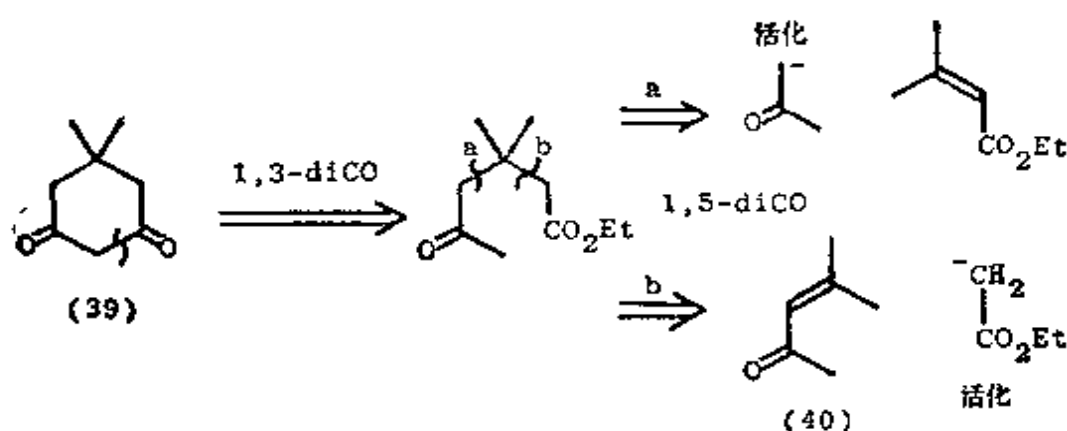
合成^[242]



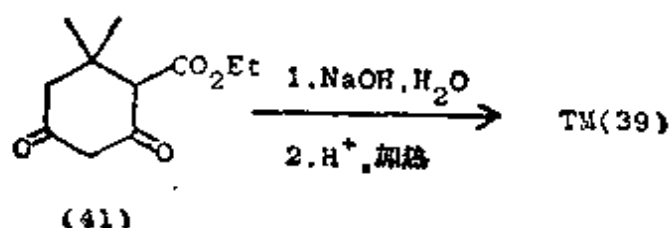
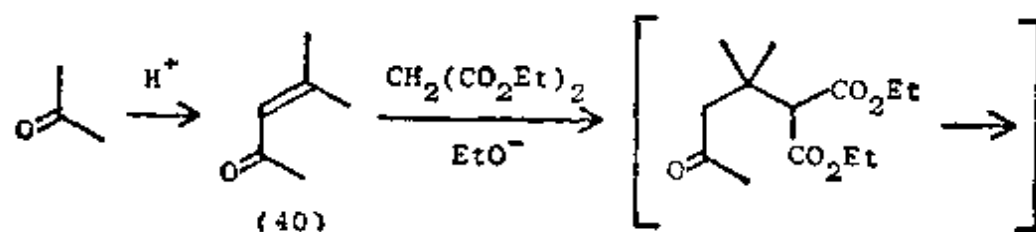
环状 1,3-二酮

酮酯在其合成的反应条件下, 通常同样会发生环化。双甲酮(39)是个著名的实例。不论是(a)或(b), 任一种切断无疑都导致一个良好的合成法, 但被采用的是(b), 因为它的两种起始原料都极易获得, 烯酮(40)乃是丙酮之二聚体(第十九章)。

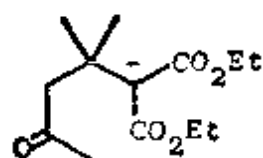
双甲酮: 分析



合成 [343]



用加入 CO_2Et 的办法来进行活化最为方便。如有需要, 中间体(41)可以 85% 的产率被分离出来, 但它可被直接水解脱羧而成为双甲酮。应该注意到, 环化作用给出的是稳定的六元环(41)(热力学控制), 而最稳定的烯醇负离子(42)却只能给出一个四元环。

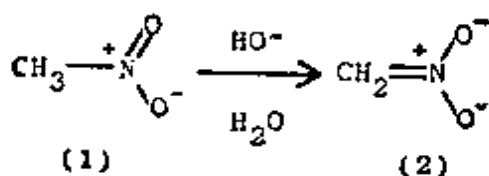


(42)

第二十二章

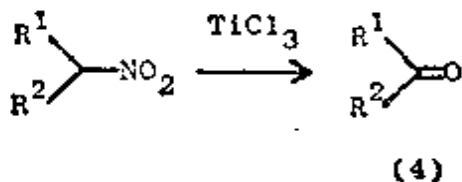
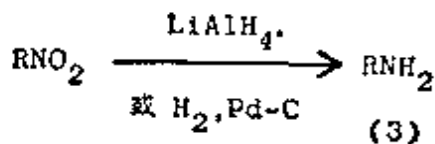
战略 X: 脂族硝基化合物 在合成中的应用

在控制羰基缩合反应时(第二十章), 我们忽视了一个可能的方法, 这个方法是: 使用一种能烯醇化但不充当亲电试剂的化合物。之所以忽视这一方法, 是由于不可能指望任何羰基化合物都能做到这一点。但诸如硝基甲烷(1)之类的脂族硝基化合物可以担当这一角色。硝基对亲核进攻并不敏感, 但对负离子的稳定作用则极强。一个硝基对负离子的稳定作用至少可以抵得上两个羰基: 硝基甲烷的 pK_a 小于丙二酸酯的 pK_a 。(见表 18.2)。就是弱碱也能使硝基甲烷“烯醇化”——硝基甲烷溶于氢氧化钠水溶液。

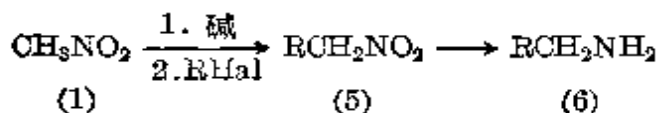


凭其本身的重要性而作为目标分子予以合成的硝基化合物为数颇少, 硝基化合物在合成上的重要之处在于, 硝基甚易被转化成两种很需要的化合物: 经由还原而转化成胺, 例如(3), 以及用 TiCl_3 催化水解而转化成酮^[244], 例如(4)。这两种反应为合成设计提出了两种新概念: 潜在的官能度和酰基负离子等当物。

它们是本章讨论之主题,对随后几章来说也将是重要的。

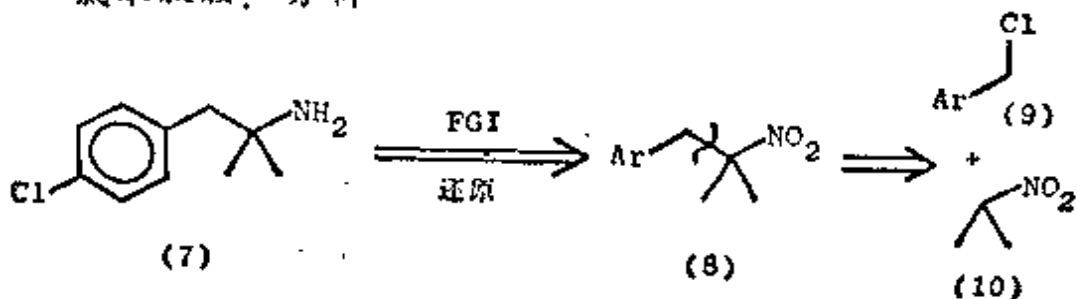


仅有的极易获得的硝基化合物是硝基甲烷(1)和2-硝基丙烷。然而,由于硝基甲烷极易形成负离子(2)故可按丙二酸酯的方式被烷基化而变成别的硝基化合物(5)。若这一产物被还原成伯胺(6),则负离子(2)便成了合成子 $^-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 的试剂。氨基在烷基化时并不存在,它是潜在的。这就是我们所谓的潜在官能度。

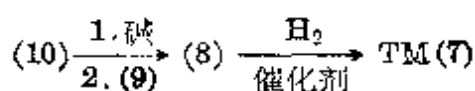


这个方法对于带有叔烷基的伯胺尤其有用，因为过去学过的方法(第八章)中，即使有也很少能适用于这些化合物。这样，食欲抑制剂氯苯叔胺(Chlorphentermine)^[245](7)，最好从硝基化合物(8)制取。于是，最好的切断自然是把它切成苄基卤(9)和2-硝基丙烷(10)：此两物都容易获得，何况切断成尽可能大的碎片乃是一种好战略。

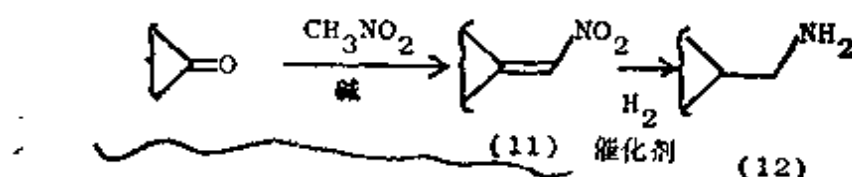
氣苯叔胺：分析



合成^[245]

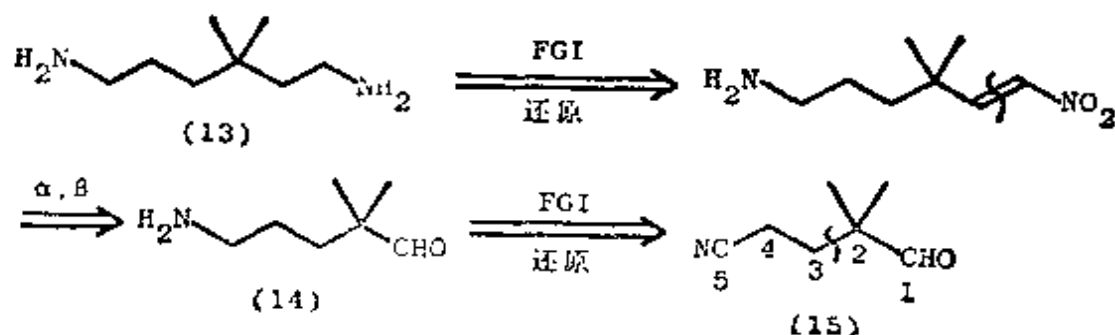


硝基烷烃 $ROCH_2NO_2$ 同样能与醛和酮缩合，而且产物 (11) 中的双键和硝基可被一举还原，生成胺 (12)。此缩合作用专一明确，因为硝基甲烷极易形成负离子而又不自相作用。还原时可用催化氢化或用“Red-Al”^[246] 即 $NaAlH_2[OCH_2CH_2OMe]_2$ 。

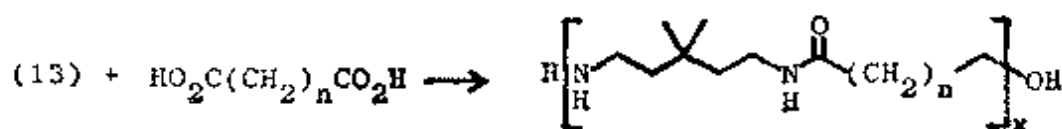


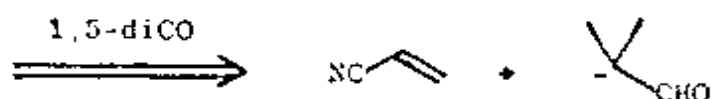
二胺 (13) 是制造聚酰胺*时所需的一种单体^[247]。用我们刚才讲过的方案，切断较短的一条侧链便可退回到氨基醛 (14)。留下的 NH_2 基可来自 NO_2 或 CN ，但我们宁可选用 CN ，因为它能使我们得到 1, 5-关系 (15)，我们可以对 (15) 用通常的迈克尔法 (第二十一章) 在支化点处加以切断。

分析

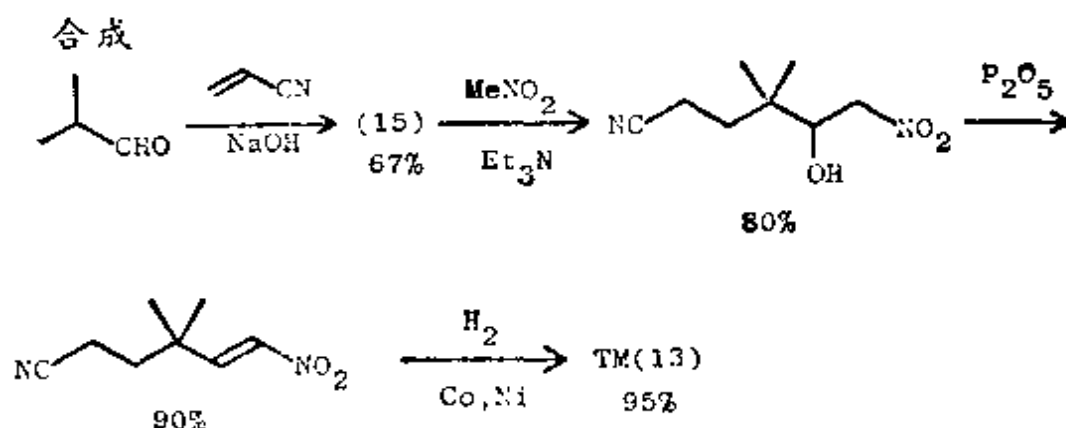


* 诸如尼龙之类的聚酰胺系内二胺和二酸制得：

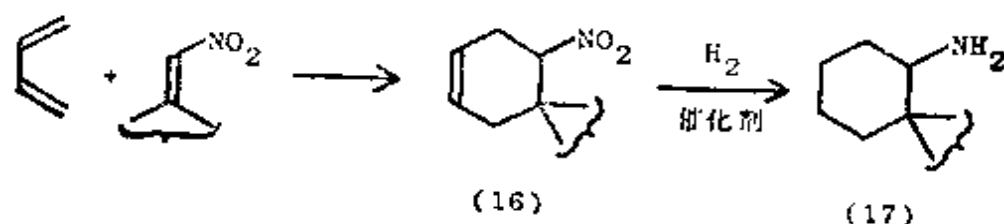




我们不希望让(14)释出,因为它会环化。总之,较简短的办法是将CN与C=O和NO₂一并在最末一步中加以还原。实验表明,分两步完成硝基甲烷的缩合比较好些。

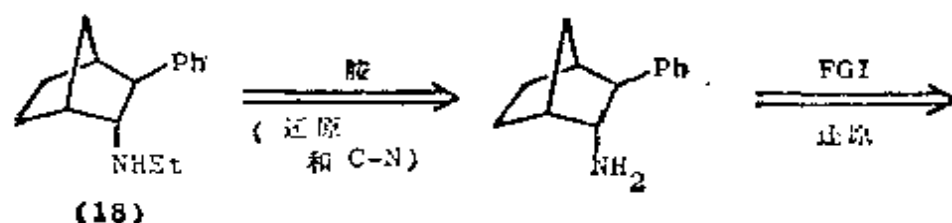


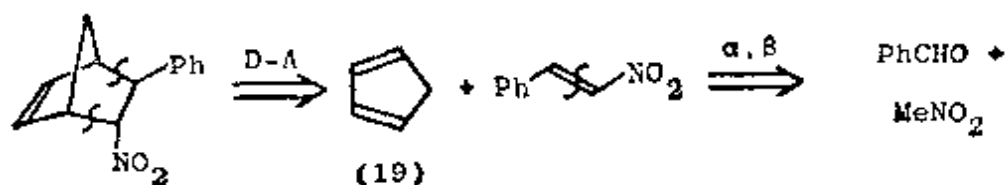
α, β -不饱和硝基化合物都是优良的亲二烯体,因此环己基胺(17)可通过还原狄尔斯-阿德耳加成物(16)而得。



兴奋剂奋卡弗明(Fencamfamin)(18)是可用这一方法加以合成的一个候选化合物(一旦用第八章中的方法除掉乙基之后),因为它有环戊二烯(19)的狄尔斯-阿德耳反应加成物(第十七章)的骨架结构。

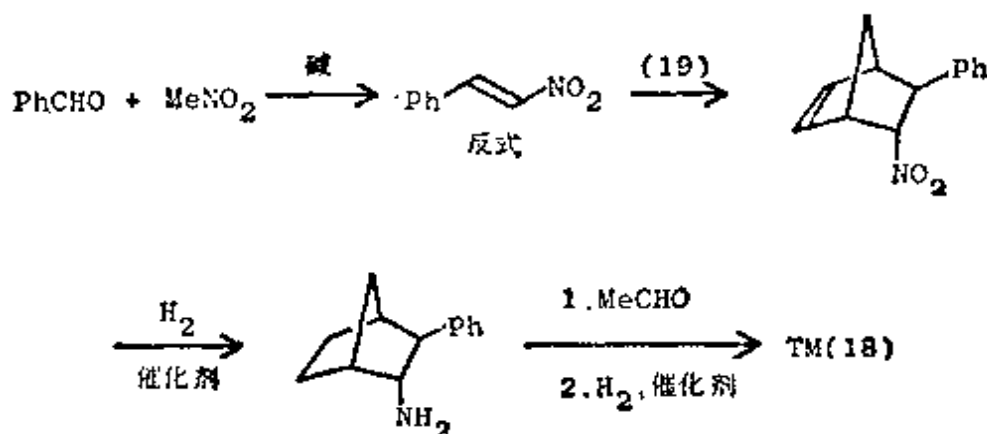
奋卡弗明: 分析





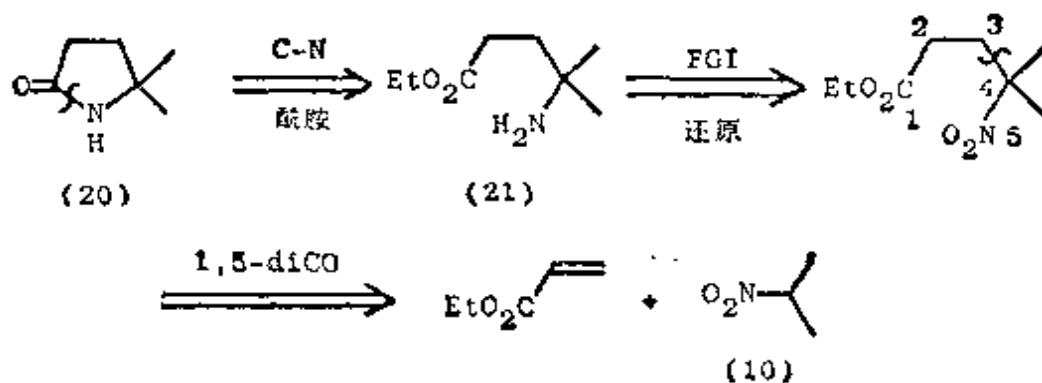
乙基系通过亚胺还原而被加入(第八章)。由于缩合能选择性地给出反式 PhCH:CHNO_2 , 而且硝基成为内式(第十七章), 故立体化学将如下式所示。

合成^[249]



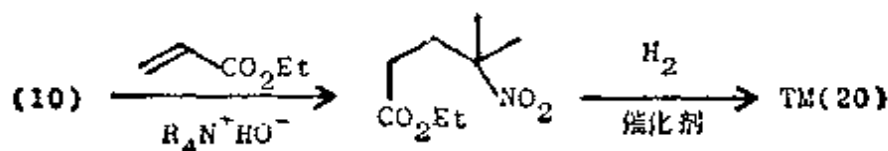
硝基化合物也能简洁地起迈克尔加成反应。切断环状酰胺(20)时给出一个1, 5-关系, 如果我们把 NH_2 写成 NO_2 的话——(21) 中的紧接于 NH_2 的叔碳向我们强烈暗示必须这样做。接下来就只有一个迈克尔切断的可能了。

分析



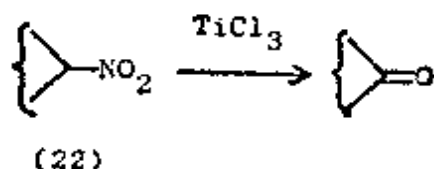
此迈克尔加成无需进行控制, 因为硝基化合物极易“烯醇化”。催化还原时, NO_2 先于羰基起作用, 又(21)的环化作用会自发地进行。

合成^[250]

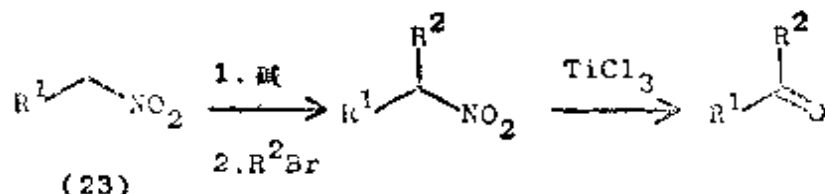


从硝基化合物制酮

在将仲硝基化合物(22)转变成酮时, 过去总是用以浓硫酸为试剂的 Nef 反应来试试。此反应过于剧烈, 不能令人满意。自 McMurry 发现^[244] TiCl_3 在温和得多的条件下能对此反应有催化作用以后, 使它变成了一个有用的反应



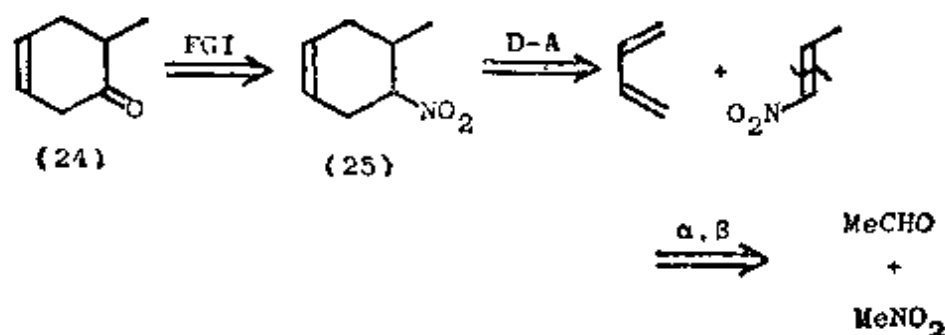
伯硝基化合物(23)的烷基化是制备仲硝基化合物的简便方法。在这组程序中, 起始原料(23)具有潜在的羰基官能度, 故其负离子是合成子 R^1CO^- 的一个试剂。 R^1CO^- 是个酰基负离子等当物。在接下来的几章中我们需要用到这类合成子。



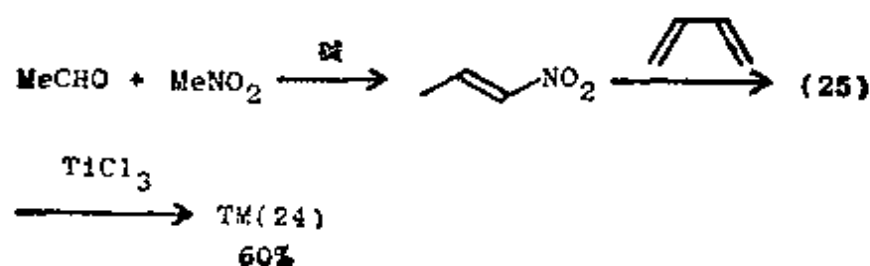
非共轭的烯酮(21)是个可从硝基化合物加以制得的酮的实

例。直接狄尔斯-阿尔德切断是不可能的, 但将羰基换成 NO_2 后 (25) 便显露出一个简单的狄尔斯-阿尔德切断。结合时会再次给出一个反式结构, 但这与最终产物 (24) 不相关。

分析



合成 [244]

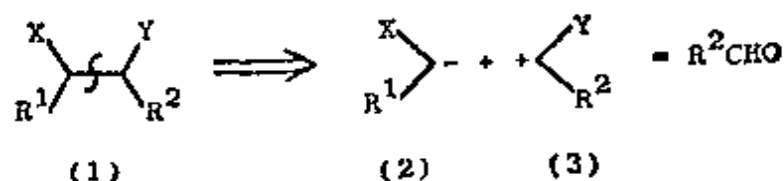


第二十三章

二基团切断 IV: 1, 2-二官能团化合物

制备 1, 2-二取代化合物并无重大的统一性战略。各种各样的方法倒不少, 我将试着把它们以对我们有所帮助的方式加以分类。判断每种方法的优点在此比在别处尤为重要。

一个共同性的讨论课题是优先切断 (1) 中的两个接有取代基的碳原子之间的键。



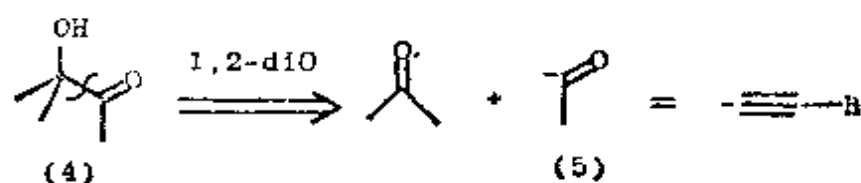
问题的本质现在展现出来了。合成子 (3) 有许多候选物, 最明显的自然是醛 ($\text{Y}=\text{OH}$)。但是, 合成子 (2) 的候选物是什么呢? 这个合成子具有反常的, 非自然的极性 (不合逻辑的), 故通常的战略应是为 (2) 考虑一个试剂, 或是采用另外某种战略而把它完全回避掉。

利用酰基负离子等当物的方法^[251]

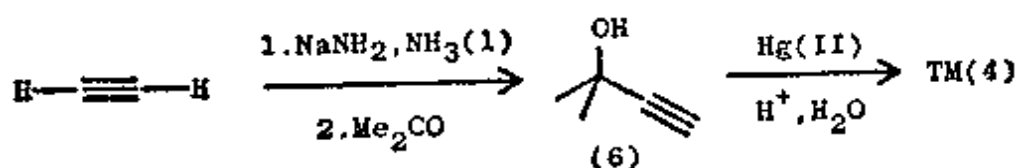
切断诸如 (4) 那样的 α -羟基酮时, 需要酰基负离子 (5) 的等当物。我们已经遇见过两个这种等当物, 即上一章中的硝基化合物和第十六章中的乙炔。乙炔负离子可满足此处的要求, 因

为加成物(6)可在 Hg(II) 催化下被水解成 TM(4)。

分析

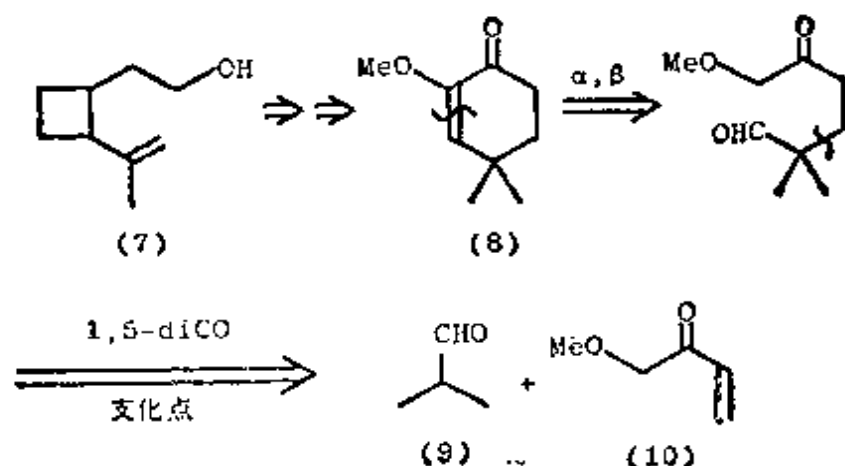


合成 [172]



酮(8)曾是合成棉椿象激素格浪地沙 (grandisol)(7) 时的一个中间体。这个环己烯酮是 Robinson 环化反应产物；用第二十一章的方法进行切断，即可返回至易得的醛(9)和奇怪的烯酮(10)

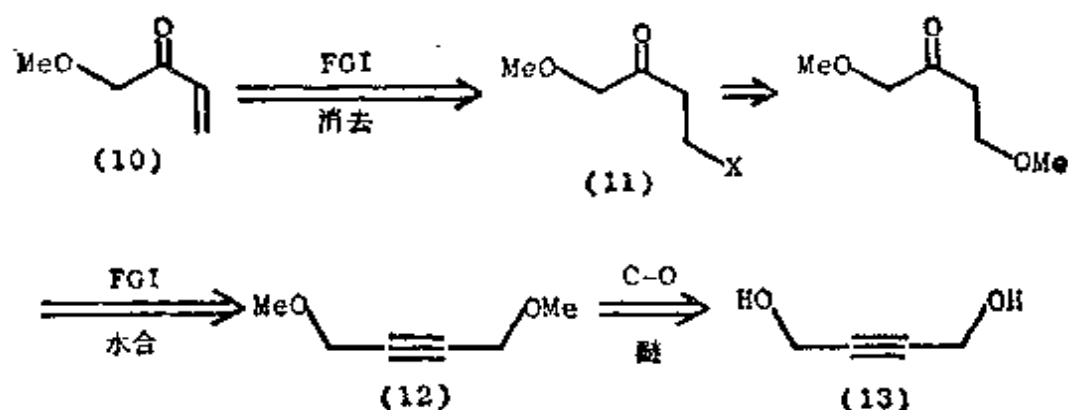
分析 1



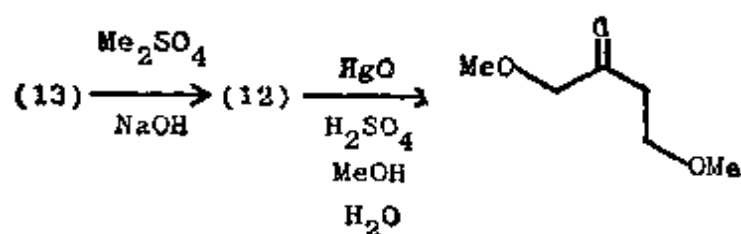
(10)固然可能用区域选择性的曼尼奇反应来制取，但还有个更巧妙的方法，它来自对以下事实的承认，即任何 β -取代化合物(11)将会有同样好的效果。如果我们让 $\text{X}=\text{OMe}$ ，那么通过 FGI 就可向一个炔化合物(12)引进对称性，于是易于获得的丁

炔二醇(13)便成为起始原料了(见第十六章)。

分析 2

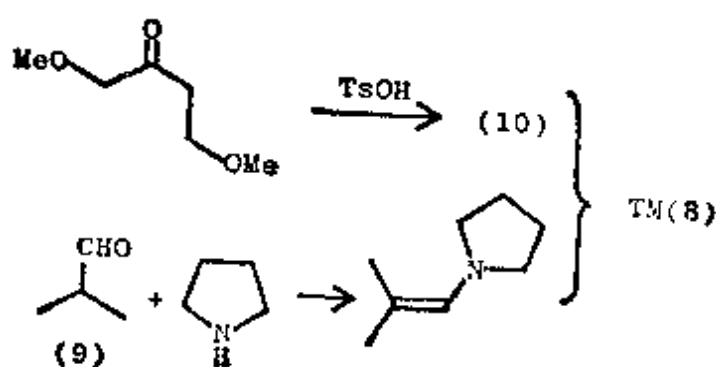


合成 1^[252]

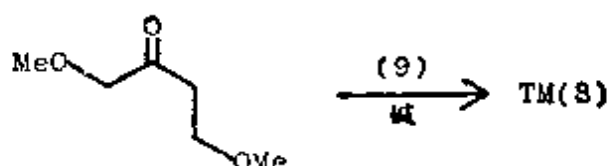


可以这样来完成合成: 或是在用 Robinson 环化反应(合成 2)将两者结合之前把醛(9)活化成烯胺并将另一个消去成(10), 或是用懒人的简单办法, 全然不进行控制^[254]——对本合成来说, 可得好产率(合成 3)。

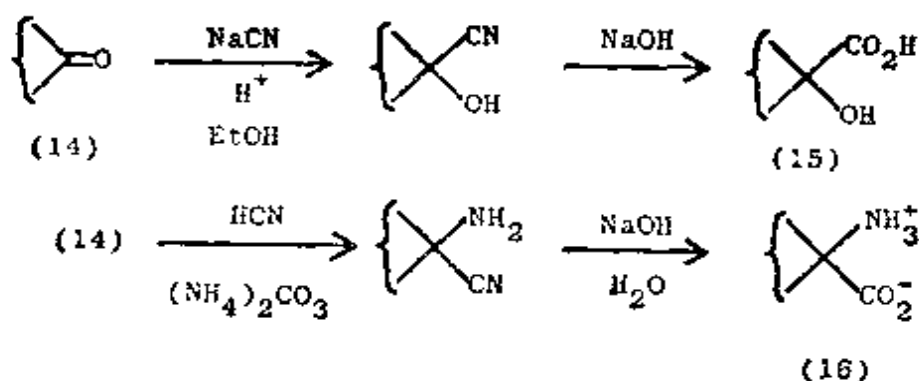
合成 2^[253]



合成 3^[254]

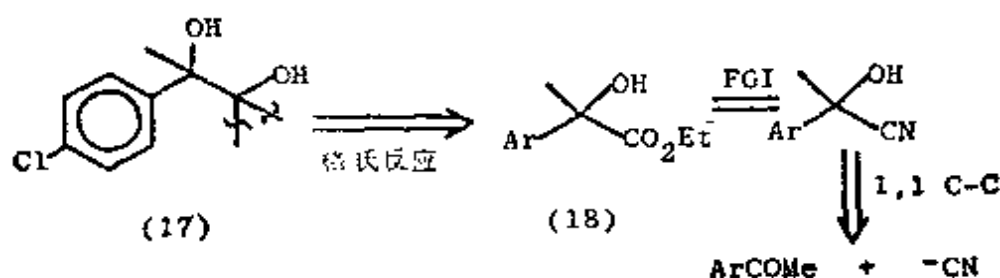


我们业已遇到过的另一个酰基负离子等当物是 ON^- ，即 $^- \text{CO}_2\text{H}$ 的试剂。我们曾讨论过它对羰基化合物(14)的加成(第六章)，及一种能导致生成 α -氨基酸(16)的变通法(第六章)。



本章中，我们要通过对得自这些 1, 1-二取代化合物(15)和(16)的各种 TM 的考察，使上述这些方法更深入一层。治疗小病的轻度镇静剂非那格道尔 (phenaglycodol)^[265](17) 有两个相邻的叔醇官能团。从其中之一上把两个甲基全都切下 (Grignard, 第十章) 便得一个 α -羟基酯(18)，即一个属于(15)类型的化合物。

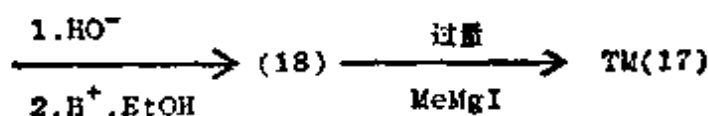
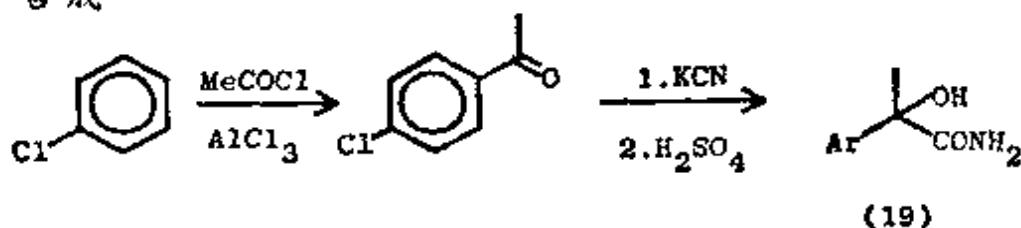
非那格道尔：分析



在实践中^[265]，将氰基转变成酯时可能已存在一些困难了，因为酰胺(19)会作为中间体分离析出。一分子格氏试剂被(18)

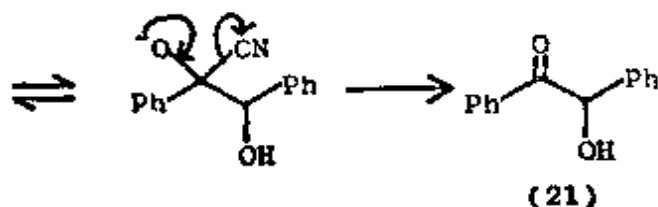
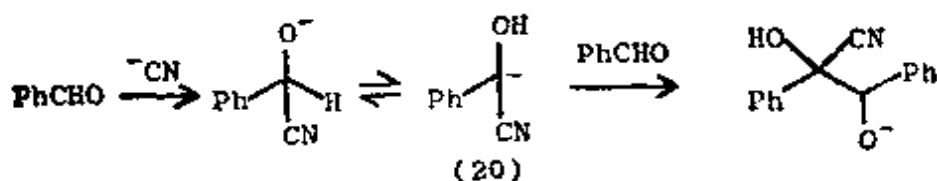
中的 OH 所中和, 故需用过量。另一可供选用的方法自然是使用 SeO_2 的氧化法(见以下的第三节)。

合成^[255]

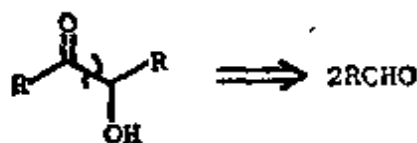


苯偶姻缩合^[256]

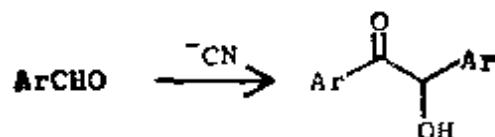
氰离子也在苯偶姻缩合反应中起作用。最简单的例子是, 从苯甲醛合成苯偶姻(21)。其切断和逻辑与(4)的合成中所用者相同, 因为氰离子将一分子苯甲醛转变成酰基负离子等当物(20)。此反应只对不能烯醇化的醛有效。



分析



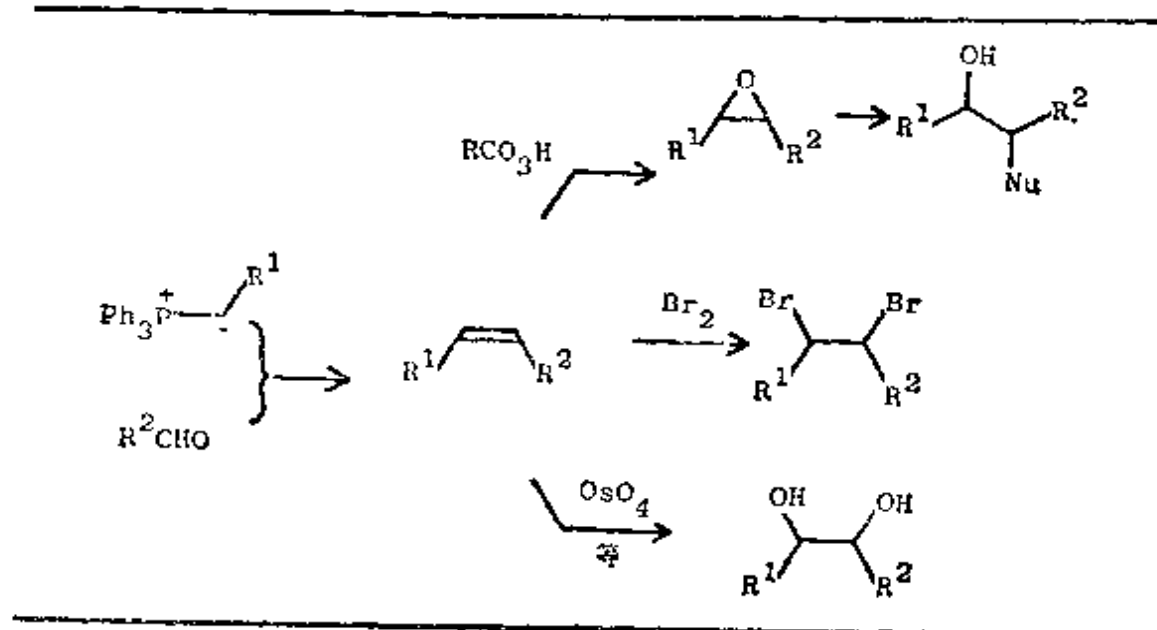
合成^[256]



从烯烃出发的方法

烯烃易于制取(第十五章), 有两个邻接的可构成官能团的原子, 并可通过环氧化, 卤化, 或羟基化而被转变成 1, 2-二取代化合物(表 23.1)。维悌希反应是制取烯烃的最普通的方法, 因此切断又是在两个构成官能团的原子之间。

表 23.1 烯烃作为 1, 2-二官能团化合物之来源

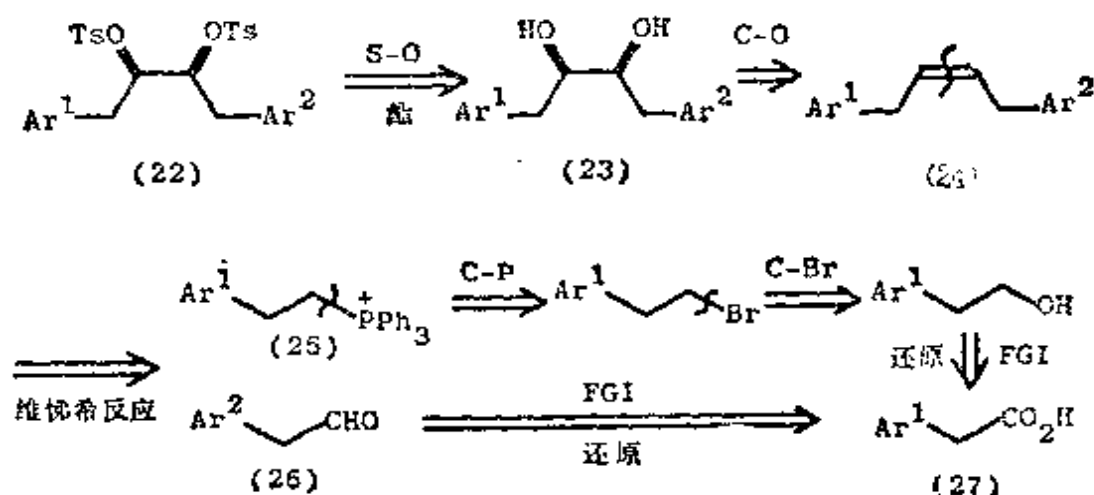


我们已经讨论过环氧化物通过 $C-X$ 切断(第六章)和 $C-O$ 切断(第十章)以作为 1, 2-二官能团化合物的来源, 因此我们要在这里集中讨论羟基化。这些反应的立体化学也已讨论过了(第十二章)。

Lambert^[257] 想研究一个离去基团对处于其邻位的另一基团的行为之影响, 他需要用到带有各种芳基的二对甲苯磺酸酯(22)的两个单独的非对映异构体。这些化合物是 1, 2-二醇(23)的酯, 而这些二醇可以立体专一地由烯烃(24)制得。维悌

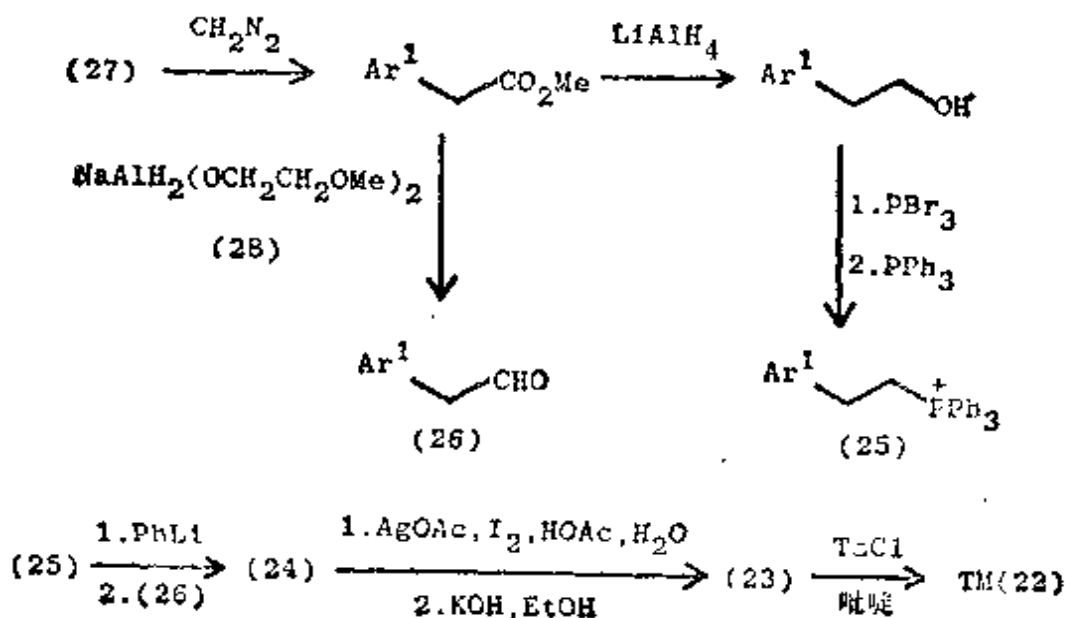
希切断给出(25)和(26), 两者均可从作为商品供应的芳基乙酸(27)制得。

分析



有位阻的还原剂(28)将酸(27)转变成醛(26), 而 LiAlH_4 则将其转变成醇。维悌希反应立体专一地给出顺式烯烃(24) (第十五章), Lambert 就选用(24)来作顺式羟基化。

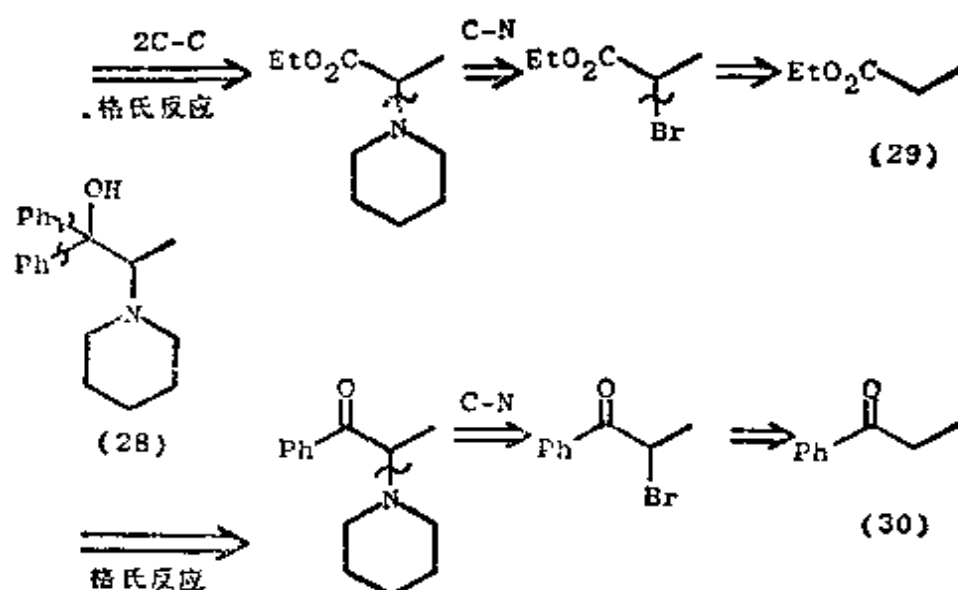
合成^[257]



向羰基化合物的 α -位引入官能团

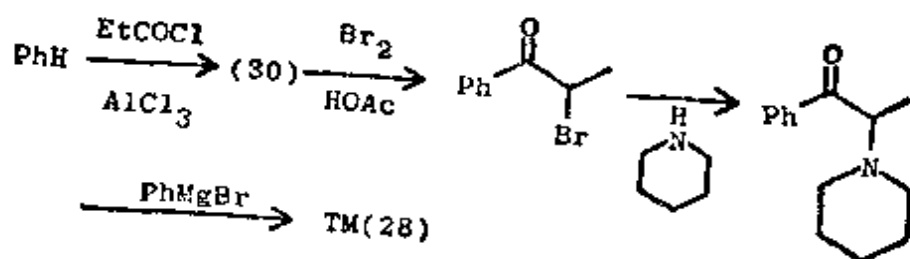
这一方法曾在第六章中讨论过。抗痉挛药达非派诺 (Diphepanol) (28) 可作为一个实例。切断两个苯基之一或两个苯基均予切断, 可以得到 α -氨基羰基化合物, 后者可从相应的 α -卤代化合物制得 (见第八章)。(29) 和 (30) 这两个化合物的卤代都是区域专一性的, 因为羰基的另一侧无法烯醇化。

达非派诺: 分析

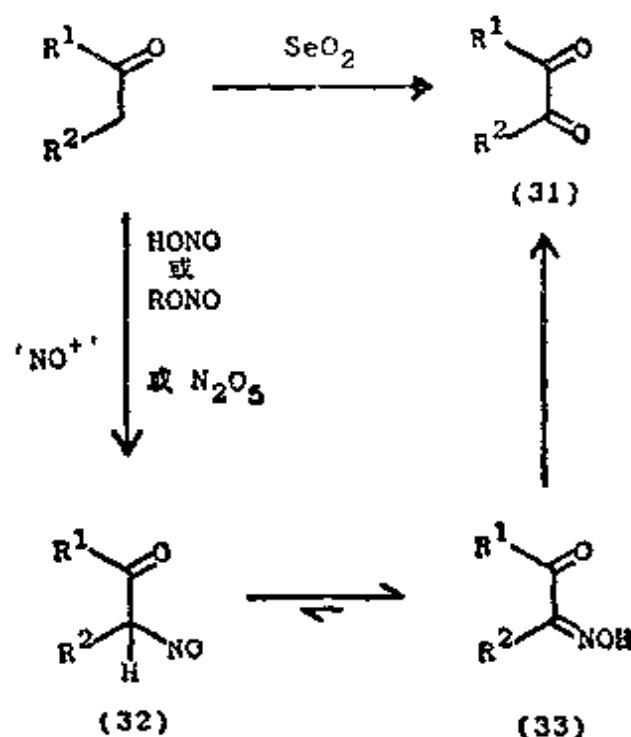


在一篇已发表的合成报道中^[258], 使用了经由 (30) 的傅-克反应路线, 虽然另一条路线也会进行得甚好。另有一些显然可供选用的路线, 它们都经由环氧化物。

合成^[258]

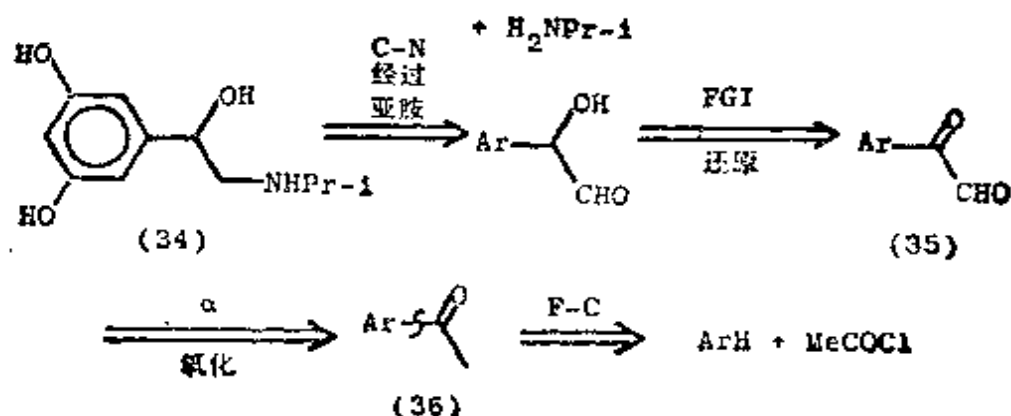


一个与此有关联的方法是在老的羰基邻位建立起一个新羰基。这类反应是通过烯醇进行的，且只有当烯醇化的方向并不含糊时，这些反应才是专一明确的。氧化硒(SeO_2)可将酮直接转变成 α -二酮^[259](31)，而亚硝基化^[260]则生成(32)，后者与肟(33)呈互变异构。水解时给出同一个 α -二酮(31)。



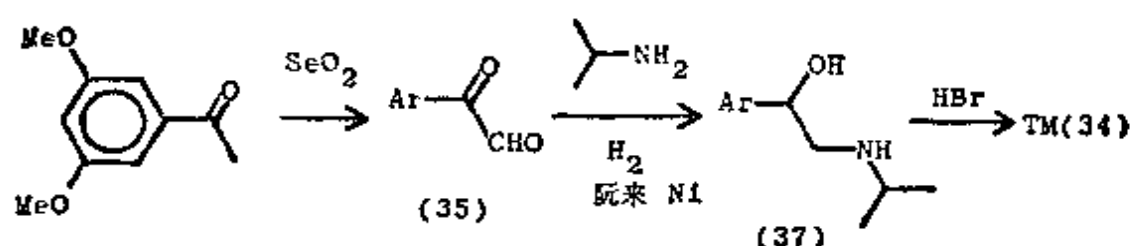
这两种方法均已用于制取肾上腺素类似物。治疗支气管扩张的药物默得普诺(Metaproterenol)(34)可用各种熟知的方法由 α -酮醛(35)制得。我们的新的 α -氧化作用使芳酮(33)成了一个合适的起始原料，虽然在氧化过程中需将羟基予以保护^[261]。由于 ArCOMe 易于用傅-克反应合成， α -氧化作用的战略在此是颇具吸引力的。

默得普诺：分析



此一合成已采用甲醚保护基, 用 SeO_2 作 α -氧化剂使之实现。两个还原反应(酮和亚胺)是在一步中完成的。

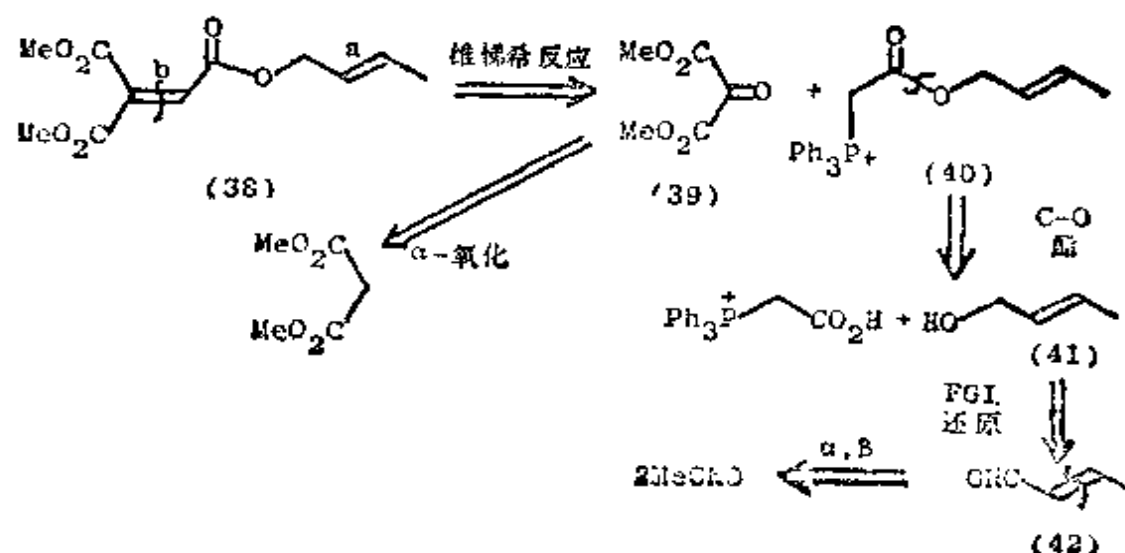
合成^[261]



要注意, α -二羰基化合物是极具亲电性的, 而(35)中的醛与 $i\text{-PrNH}_2$ 的反应比共轭的酮要快得多。

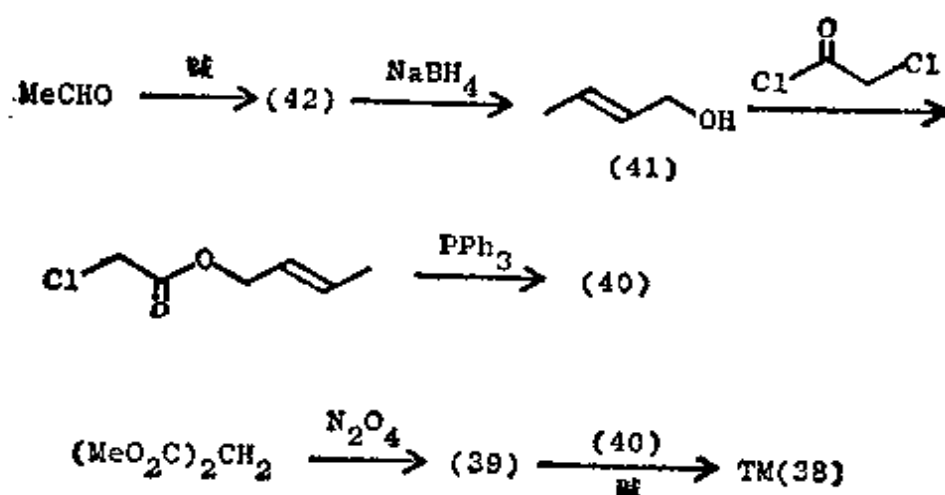
三酯(38)曾是研究富电子的(a)双键和贫电子的(b)双键间的分子内周环反应时所需的一个化合物^[262]。若在双键(b)上作维梯希切断(更接近分子的中央), 那么不管怎样写法都好, 它要求提供一个 α -二羰基化合物。酮二酯(39)很易从丙二酸酯通过 α -氧化制得, 因此这一路线应予以优先采纳。若进一步切断磷盐(40), 便知烯丙醇(41)是中间体, 从而得知来自 α, β -不饱和醛(42)(第十九章)的区域选择性还原(第十四章)。

分析



由于氯乙酰氯是有供应的, 故可用与分析略有不同的程序来合成(40)。这种受化合物的方便性所支配的战略是下一节所要讨论的主题。

合成^[262]

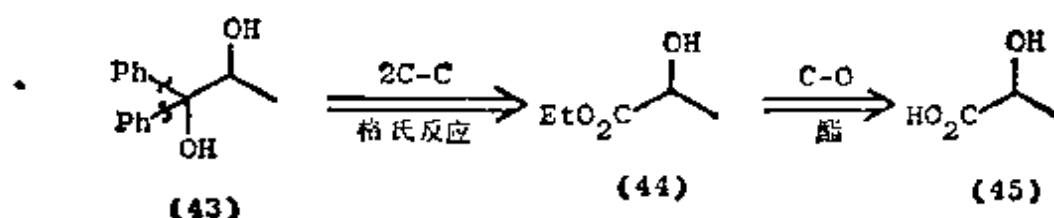


基于起始原料的易得性的战略

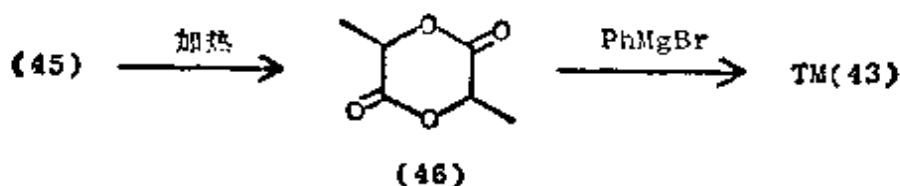
由于 1, 2-二官能团化合物的骨架难以构筑, 故用切断成为极易获得的化合物(表 23.2)的办法, 来代替 1, 2-关系切断, 乃是一种明智的战略。

切断二醇(43)的一个办法是将两个苯基都切除(格氏反应), 留下乳酸(45)的骨架(44)。合成时, 毋需酯化, 因为乳酸(45)形成二聚的内酯(46), 后者与格氏试剂生成(43)^[263]。

分析

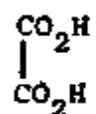
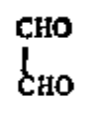
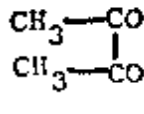
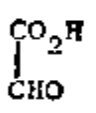
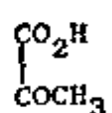
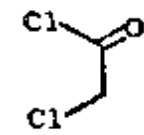
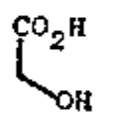
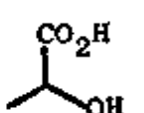
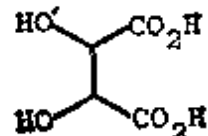
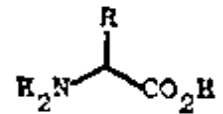
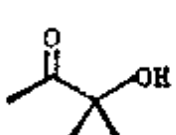
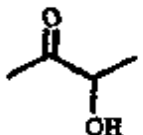
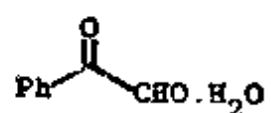
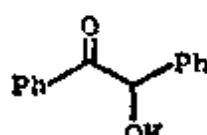
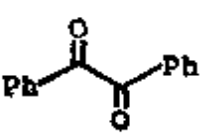
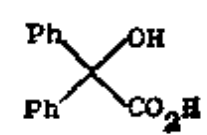





合成^[268]



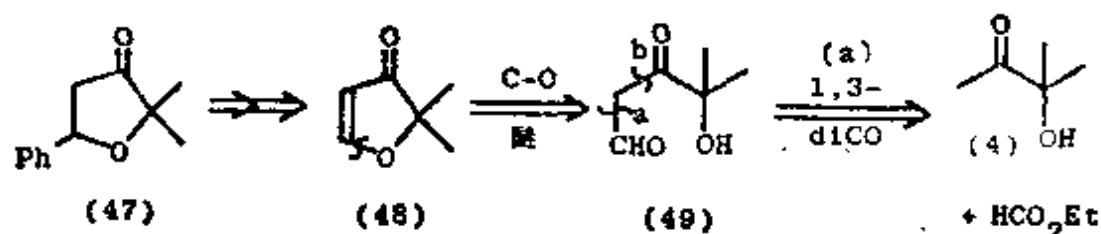
环状不饱和酮(46)已被用于化合物(47)的一种合成法中(见第二十章和本书的辅助练习册中供第二十章用的内容),并

表 23.2 某些易得的 1, 2-二官能团化合物

	草酸(也可用它的酐和酰氯)		乙二醛(水溶液)		丁二酮
	乙醛酸($\cdot H_2O$)		丙酮酸		氯乙酰氯
	乙醇酸($\cdot H_2O$)		乳酸		酒石酸(±)及内消旋
	广泛存在于自然界中的 α -氨基酸, R=烷基, 芳基等				
	(参见第 16 章)		乙偶姻		苯基乙二醛
	苯偶姻 (见第 23 章)		苯偶酰		二苯乙醇酸
	乙二醇		乙醇胺		乙二胺

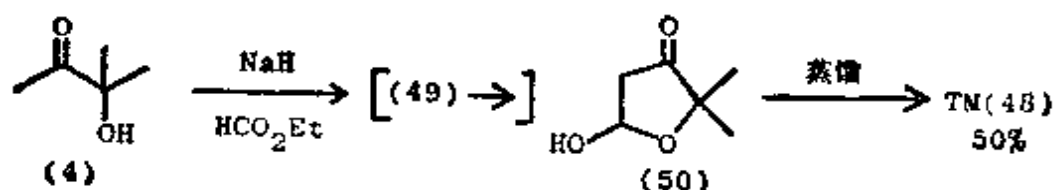
已把(48)作为亲二烯体用于狄尔斯-阿德耳反应中^[264]。切断这个烯醚,即可看出(49)中的1, 2-和1, 3-关系,而且1, 3-切断之一(a)能用易得的(4)作起始原料。

分析



第一步毋需控制, 因为(4)只可能在一侧进行烯醇化作用, 而 HCO_2Et 是无法烯醇化的(第二十章)。(49)能自发进行环化, 但需进行蒸馏以使半缩醛(50)脱水。

合成^[265]



这就完成了一项为1, 2-二官能团化合物挑选方法的工作。还有更多的, 基于游离基反应的方法将出现在下一章中。

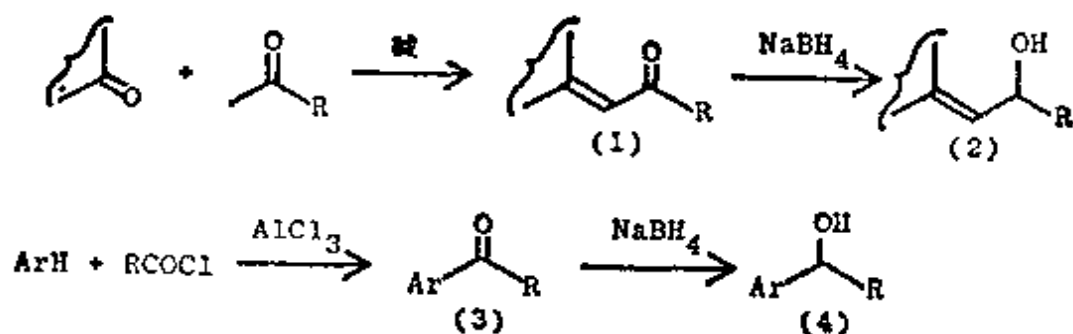
第二十四章

战略 XI: 用于合成中的游离基反应。FGA 及其颠倒

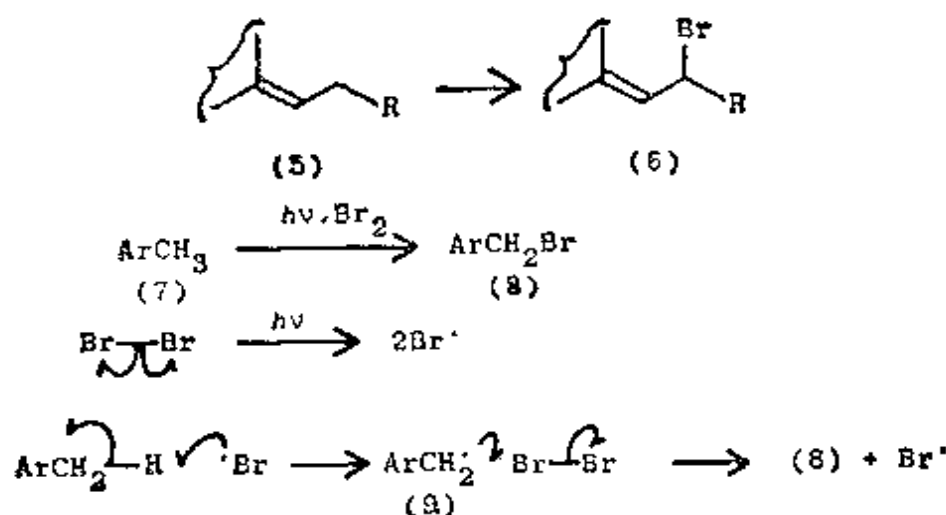
迄今为止我们只讨论了离子型反应和周环反应。这也很自然, 因为它们在合成中比游离基反应更为重要。可是某些游离基反应很有用, 其中许多可导致 1, 2-二官能团化合物。为方便起见, 一并在本章中对它们进行讨论。

烯丙基和苄基位置上的官能团的引入^[266]

以离子型反应制备烯丙基醇(2)和苄基醇(3)时所采用的路线是将羰基化合物(1)和(3)还原, 因为(1)和(3)很易通过缩合或傅-克反应制得。

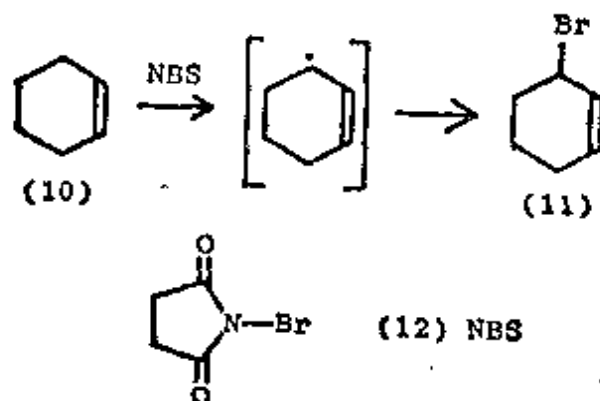


游离基反应能提供一条由烃(5)和(7)直接制备有用的溴代物(6)和(8)的途径。光照下, 溴本身即为 Br^\cdot 的来源, Br^\cdot 从最弱的 C—H 键上夺取一个氢原子, 生成稳定的苄基游离



基(9)。

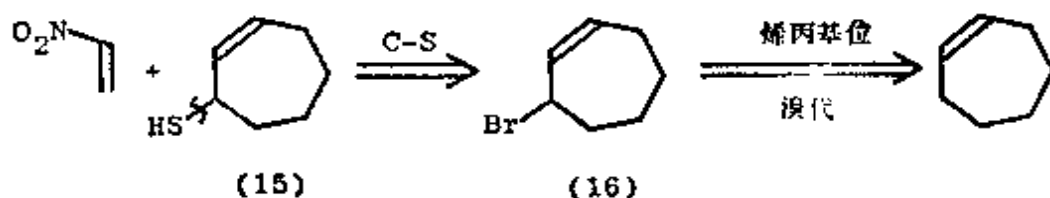
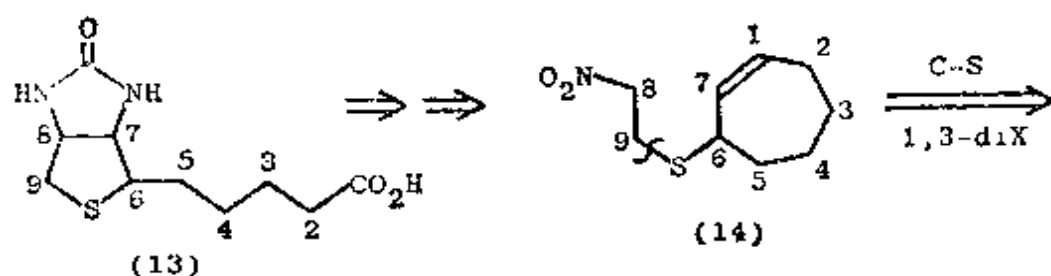
在烯丙基位进行溴代时,例如(10)→(11),“NBS”即N-溴代琥珀酰亚胺(12)是经常用到的。该化合物充当游离基发生剂的角色,故是溴的一个来源*。



Confalone^[287]在设计合成生物素(13)的当时,选用了中间体(14)来提供所有的碳原子和一个氮及一个硫原子。迈克尔切断给出烯丙硫醇(15),后者可由烯丙基溴(16)制得,因而也就可从环庚烯制得。

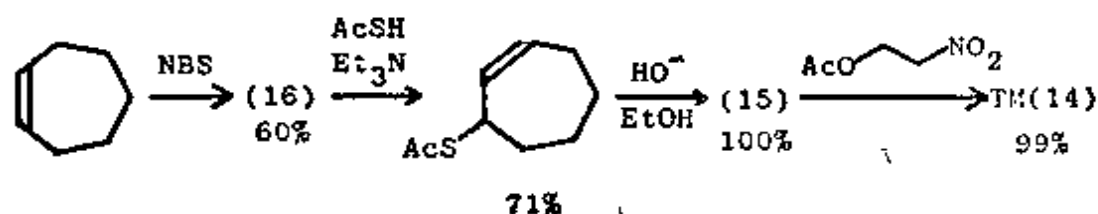
分析

* 其机理述于辅助练习册中。

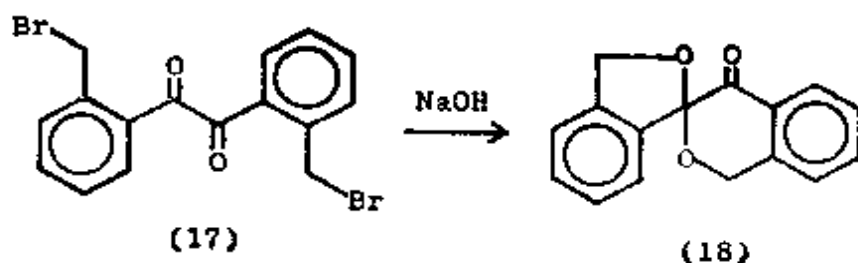


NBS 曾被用来进行烯丙基位的溴代反应。硫醇合成中需要对硫进行保护(见第五章), 故可用酯。硝基化合物也以酯的形式加以保护, 以便使硝基乙烯释放至反应混合物中。

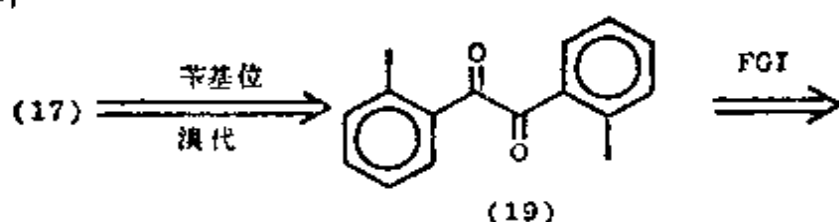
合成^[267]



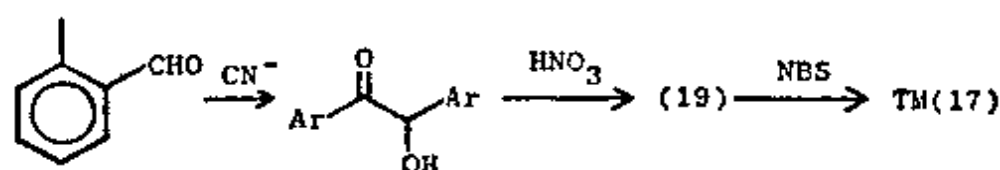
双苄基溴(17)是为了研究其在碱中的闭环反应之需要而加以制备的^[268]。它一闭环即可得到一个异常的化合物(18)。把烯丙基位的溴代反应倒过来, 可得对称的 α -二酮(19), 后者经 FGI 后可用苯偶姻缩合反应制成(第二十三章)。此处也可使用 NBS, 作为这个复杂 TM 的一个简短合成中的游离基发生剂。



分析

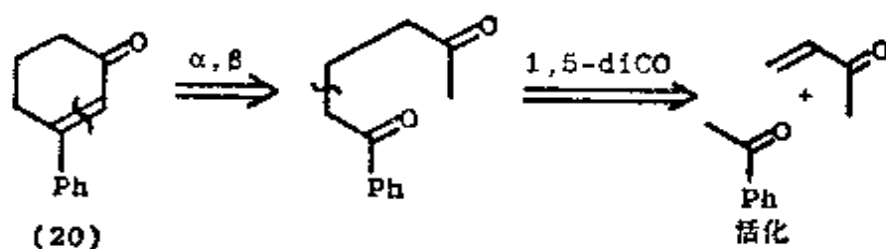


合成 [21:91]

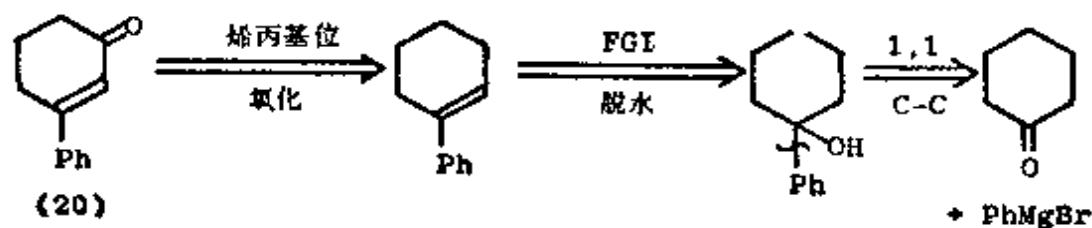


SeO_2 对烯丙基位和苄基位的氧化反应(见第二十三章), 虽不属游离基反应, 但最好还是应在这里提一下。用常规战略(第二十一章)和用烯丙基位氧化战略对环己烯酮(20)作分析时, 表明了它们的差别何其悬殊!

分析 1: Robinson 环化反应

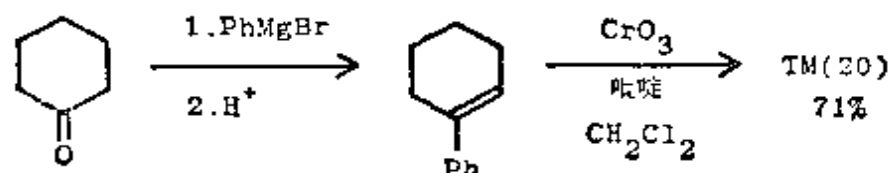


分析 2: 向烯丙基位引入官能团



这一合成已用新战略加以实施^[270]。最初几步为第十和第十五章中的简单格氏化学,并用 CrO_3 代替了 SeO_2 。

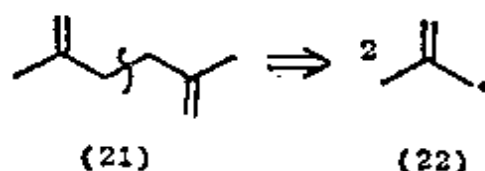
合成^[270]



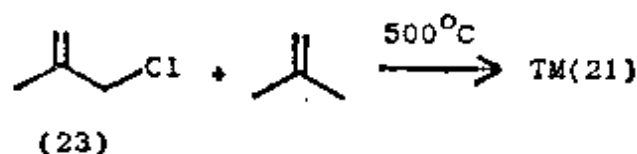
C—C 键 的 形 成

在工业上,许多 C—C 键形成反应中用到游离基反应^[271],特别是烯烃的聚合反应。这些方法都超越本书的范围。某些较简单的分子可用游离基二聚反应制备。制造拟除虫菊酯类杀虫剂用的二烯(21)是稳定的烯丙基型游离基(22)的二聚体,帝国化学公司(ICI)便是以工业规模^[272]从烯丙基卤(23)来制造它的。

分析



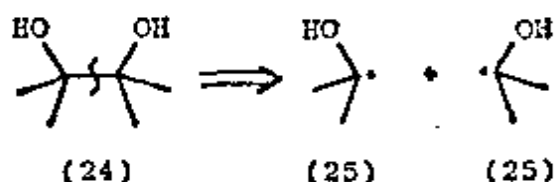
合成^[272]



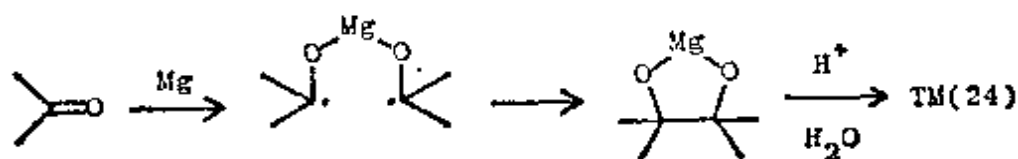
这一节的内容与这类游离基二聚反应(22~23)有关,它们多半用来制 1, 2-二官能团化合物。这样, 1, 2-二醇(24)应该可从两个游离基(25)制得,而且它确是这样制成的。游离基

(25)是丙酮通过金属催化还原反应生成的。产物(24)称为频哪醇,故有时称此反应为频哪醇还原。此反应适用于大多数酮,包括能烯醇化的酮。

频哪醇: 分析

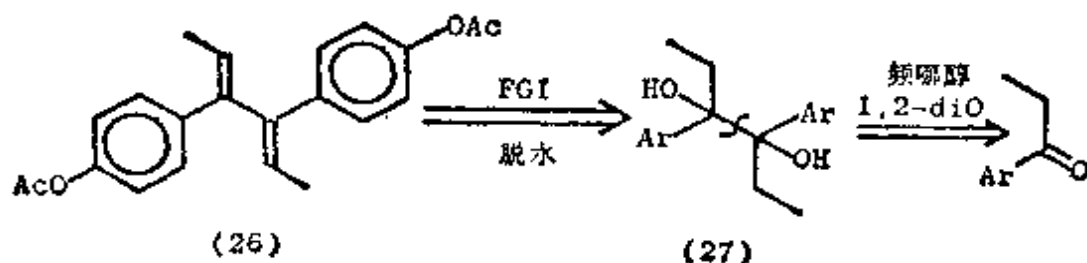


合成

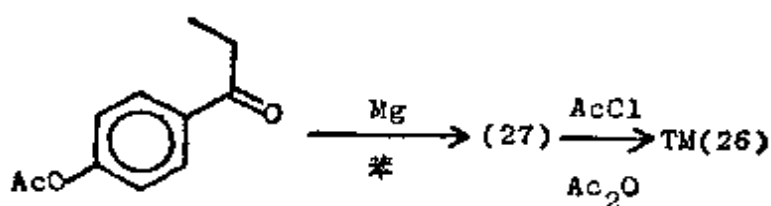


合成的雌性激素^[273]——双烯雌酚(26)是对称二醇(27)的脱水产物,而(27)可按上述方式加以切断。乙酰氯最易完成这一脱水反应(可能经由乙酸酯)。

双烯雌酚: 分析

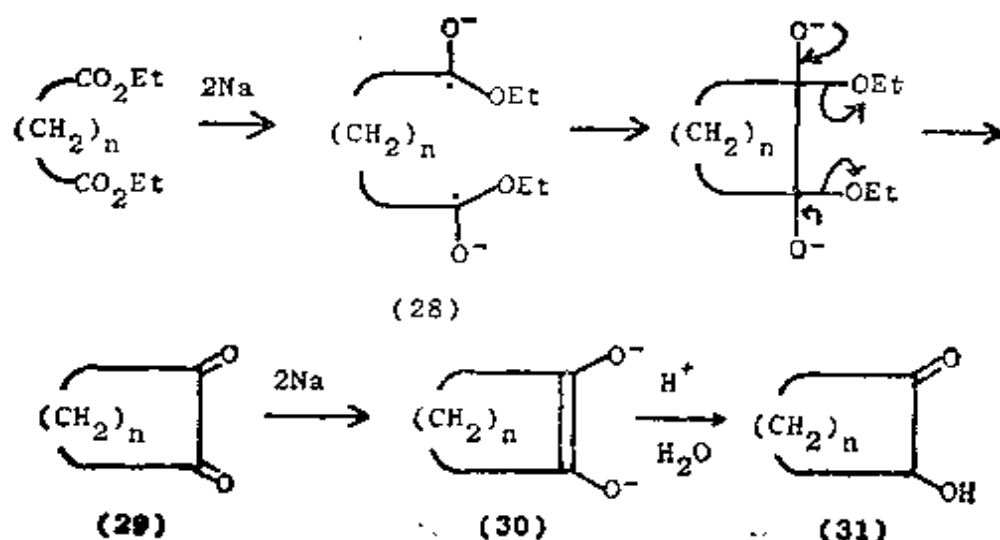


合成^[273]

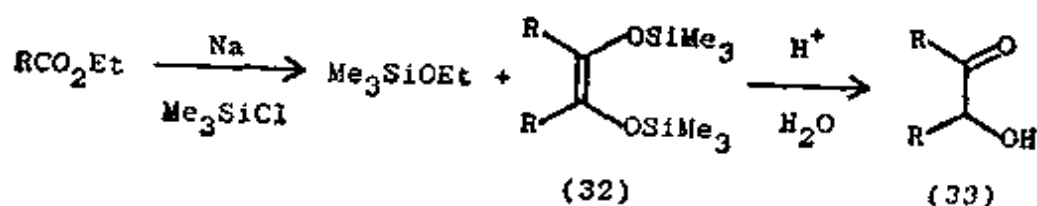


偶姻缩合反应^[274]是在酯氧化级的一种类似的二聚作用。金属又起了电子给予体的作用,使双游离基(28)得以形成。传统

上此反应只用于制大环化合物，而且这些双游离基确能环化成二酮(29)，即使 n 大到 42 也行。进一步还原成(30)是不可避免的，因为二酮(29)的亲电性比原先的酯更大。在水溶液中进行后处理时， α -羟基酮或偶姻(31)即行释出。

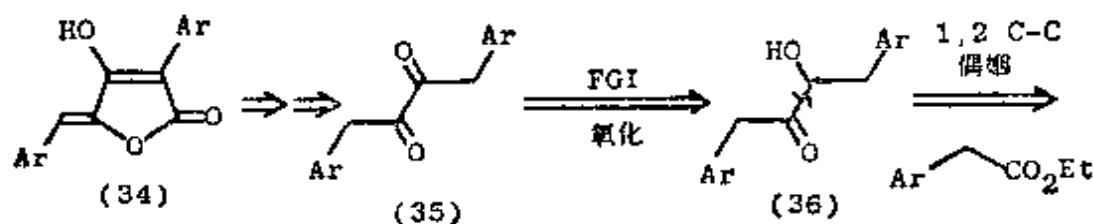


偶姻反应对于合成大环化合物仍然特别有用，但对其它大小的环状化合物和开链化合物来说现今可通过加入 Me_3SiCl 来实现偶姻反应， Me_3SiCl 能捕捉双负离子(30)并除去副产物 EtO^- ，从而避免了副反应^[275]。硅烷化后的产物(32)很易水解成偶姻化合物(33)。

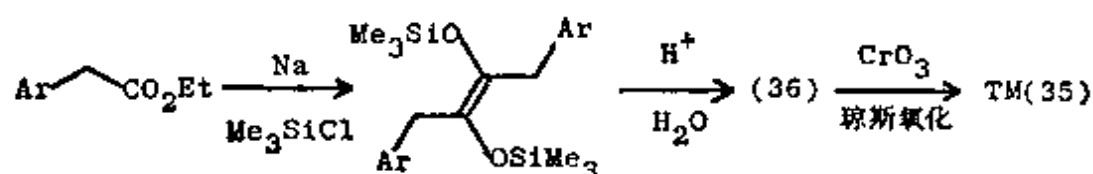


在合成特窗酸衍生物(34)以及进而合成天然产物蒲耳佛酮(Pulvinones)时^[276]，需要用到 α -二酮(35)。对(35)进行 FGI，得出 α -羟基酮(36)。这些羟基酮不能用苯偶姻缩合反应(第二十三章)制取，因为所需的醛会发生烯醇化。 Me_3SiCl 存在下的偶姻反应可避免这一难题。

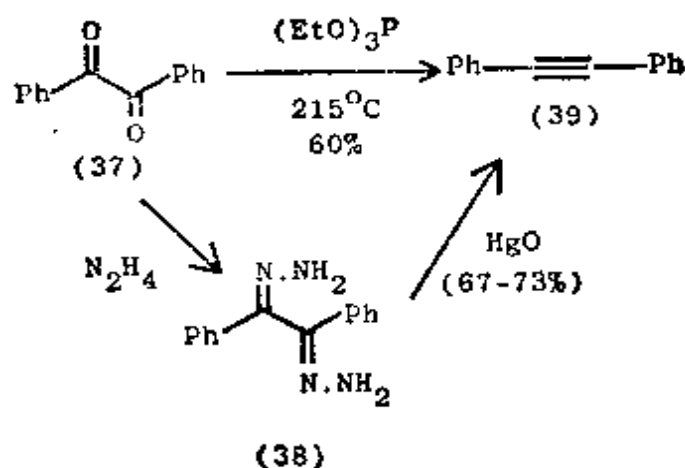
分析



合成 [176, 277]



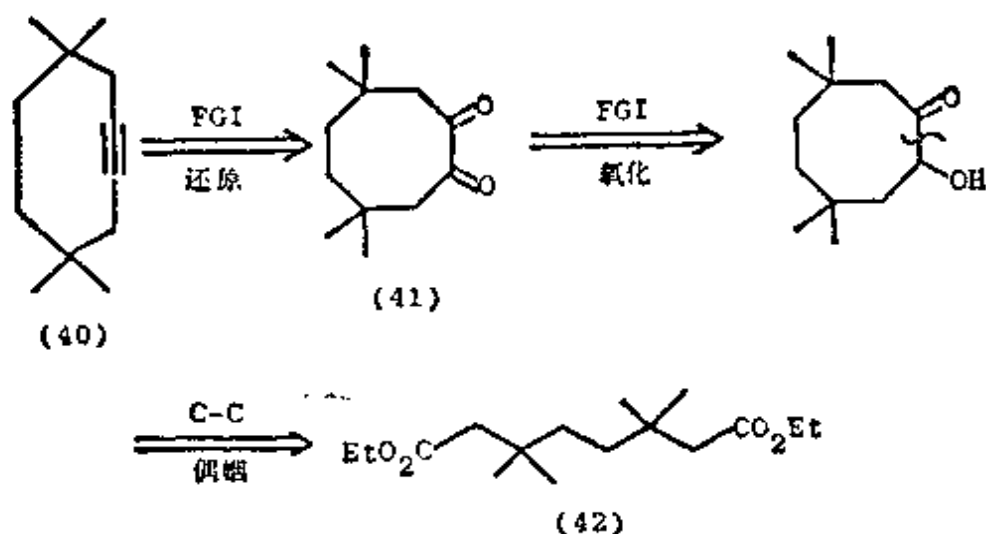
由苯偶姻或偶姻反应的产物通过氧化而制得的 α -二酮类, 例如(37), 可被转变成炔^[278], 转变的办法: 或是借助于 P(OR)_3 除去两个氧, 或是经由双肼(38)然后再用 Hg(II) 加以氧化。这一方法对于无法用炔负离子对烷基卤进行置换(第十六章)而加以制取的炔, 例如(39), 甚为有用。此中, 起始原料(37)系由苯偶姻(第二十三章)通过硝酸氧化而得。



曾用这一方法制备了最小的环炔烃——即使在八元环(40)内也可有个炔键。 α -二酮(41)最好从二酯(42)通过偶姻反应制

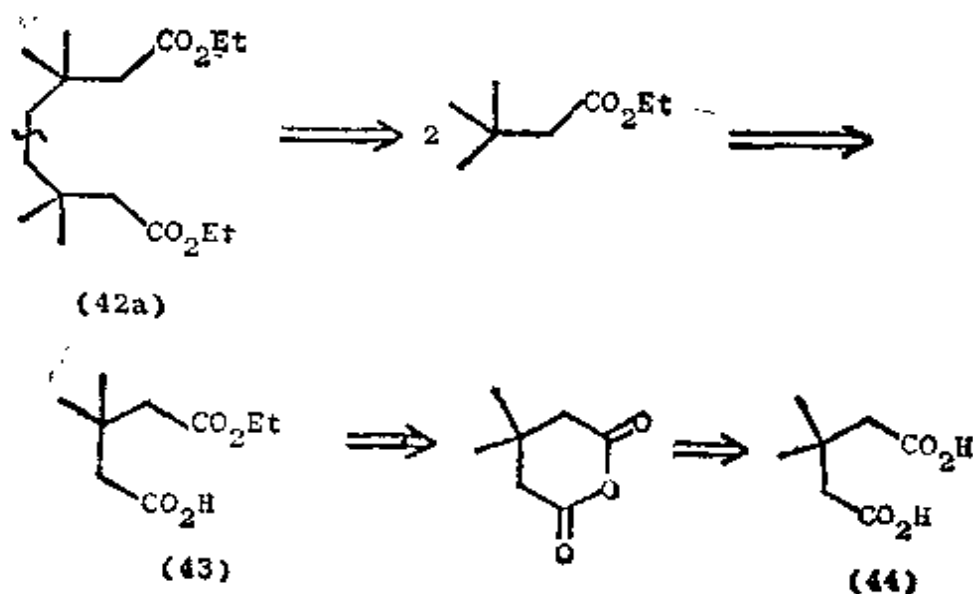
得^[379]。

分析 1

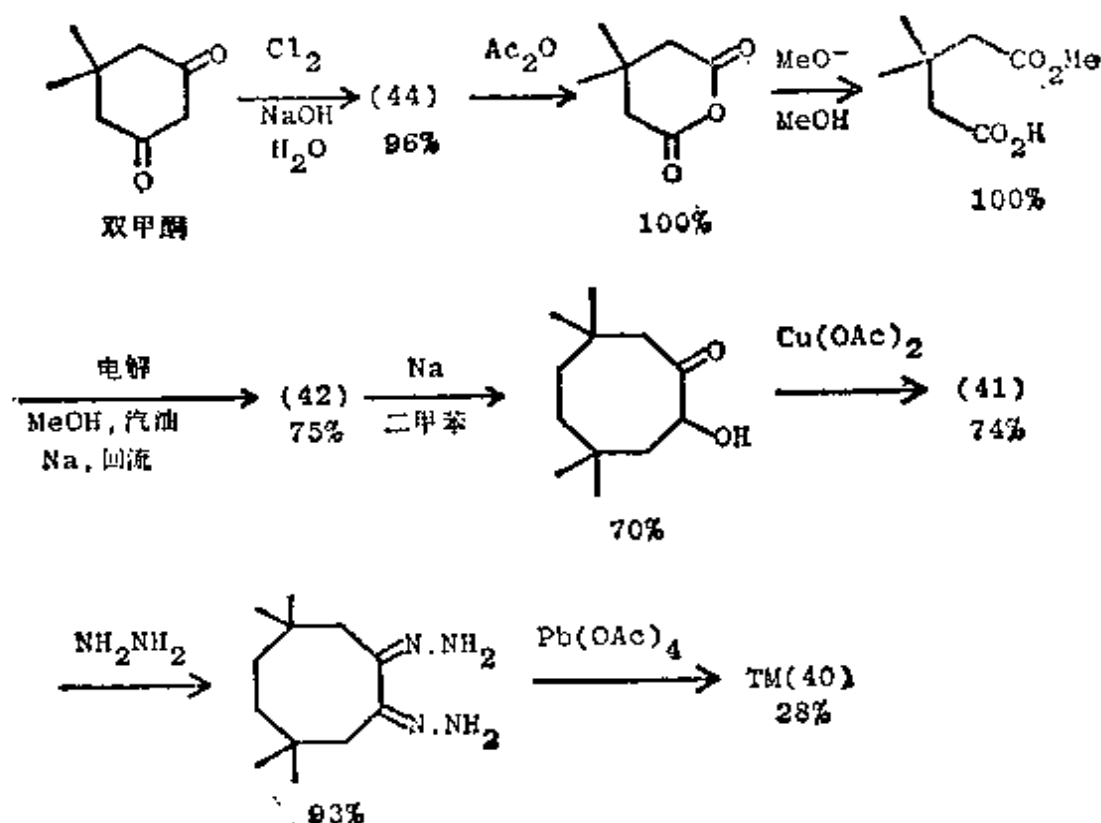


对称的(42)是一个理想的可由两个游离基加以合成的目标分子(见本节开首处)。这些游离基可由半酯(43)通过电解脱羧而生成, (43)则可从二酸(44)经由环酐制得(第五章)。酸(44)系由双甲酮通过氧化开裂而得(第二十一章)。

分析 2



合成 [279]



添加官能团 (FGA)

烃类的合成

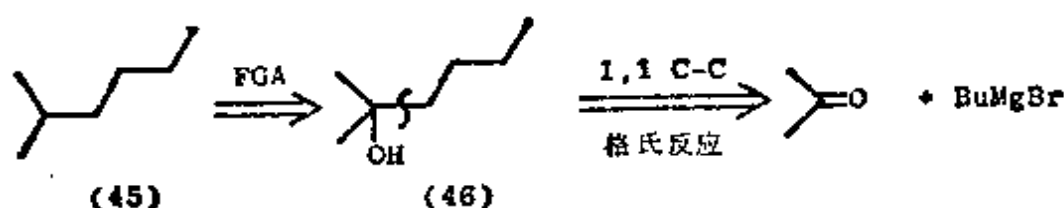
标题 FGA 是指战略上的 FGA: 这就是说, 在分析过程中为了能将分子切断, 特意加入一个官能团。在合成过程中*, 我们将要除去这个官能团。最明显的应用之处是烃类的合成: 它们没有官能团, 故必须添加官能团, 然后才能进行可能的切断。

为研究石油重整^[280], 需要有带支链, 例如(45)那样的简单烃。一个有益的 FGA 是在支化点上加入一个羟基, 这样就可

* 这是本章最初部分的颠倒, 在该处我们把官能团加入于合成过程中而在分析过程中将其除去。

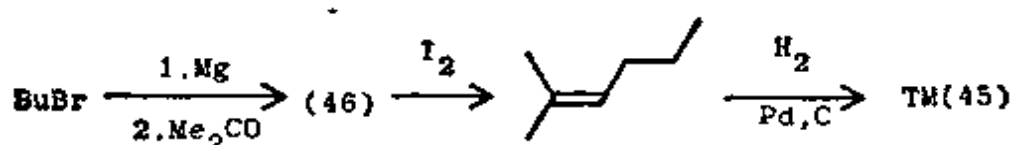
作格氏反应切断了。

分析



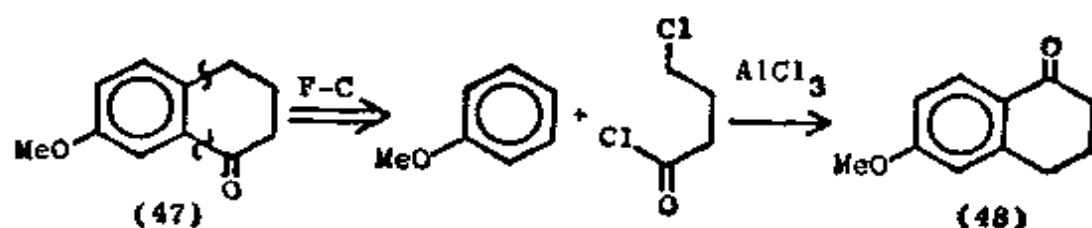
有许多办法可使 OH 和其它官能团被氢置换(表 24.1)。用于醇的一种办法是先行脱水(形成哪种烯烃并不重要)再予氢化。

合成^[280]



在合成带官能团的化合物时, FGA 也有其重要作用。在蔡满酮(47)的合成中, 它能解决区域选择性的问题。两个 Ar—O 键的傅-克反应切断都是难以接受的, 因为酰基化将发生于 MeO 基的对位, 从而形成错误的异构体(48)^[284]。

分析 1



最好是遵照第三章中的方法, 首先将酰基切断。如果我们引入一个羰基(FGA), 那末中间体(49)便可用傅-克反应来制取, 而且这样就可使对称的酞(50)成为起始原料了。

分析 2

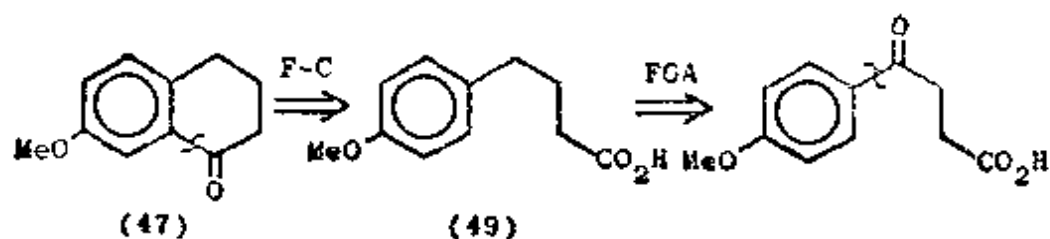
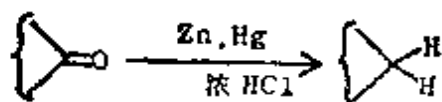
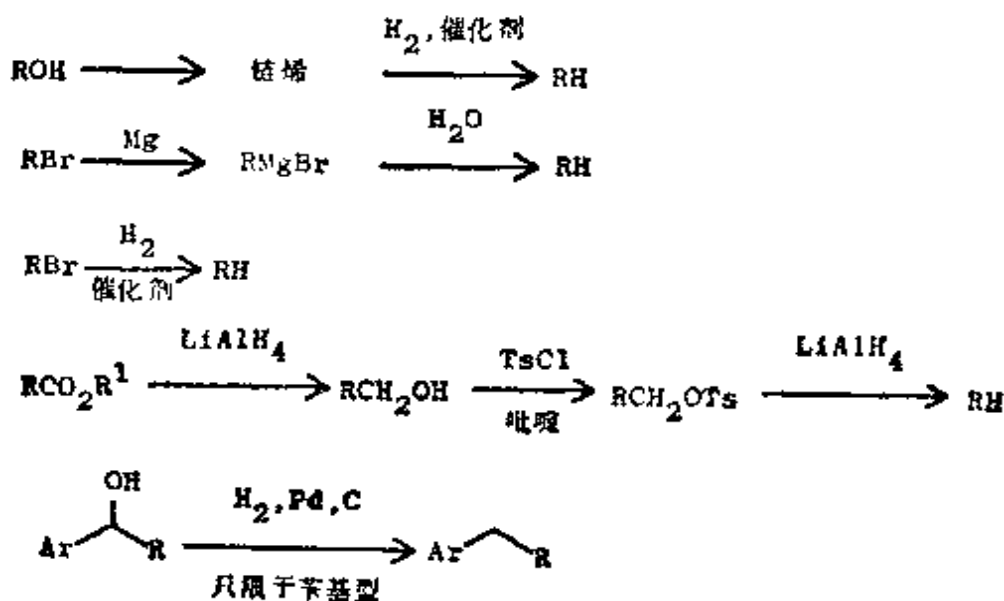
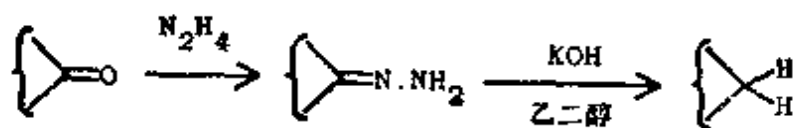


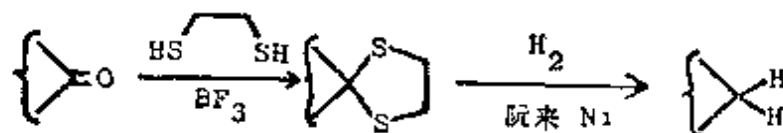
表 24.1 官能团的除去



(克莱门森反应)²⁸¹



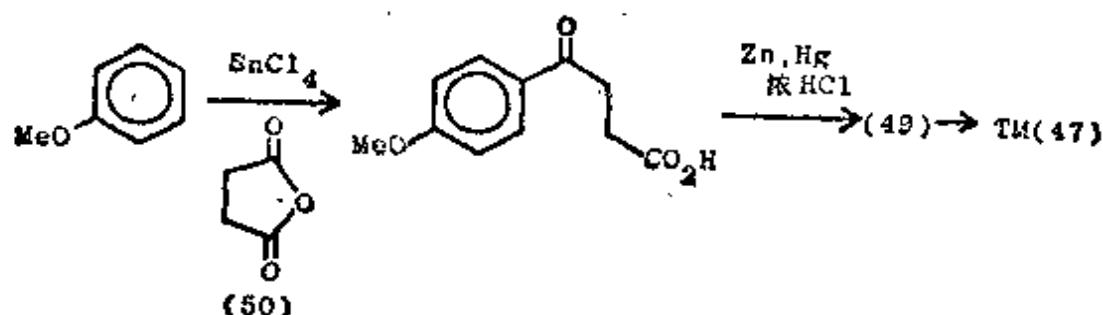
(Wolf-Kishner)²⁸²



(Mozingo)²⁸³

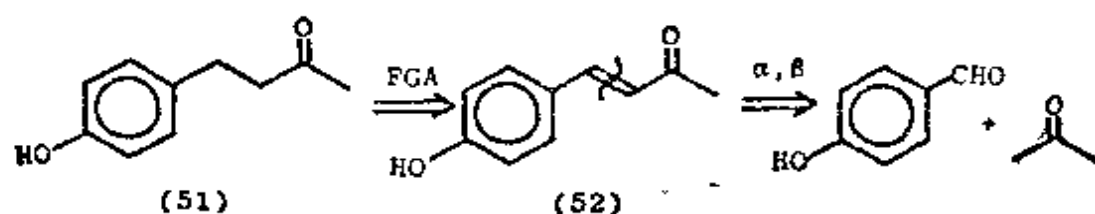
任何一种供除去羰基用的方法(表 24.1)都可能奏效, 因为分子的坚牢性是可耐受所有三种方法。克莱门逊法已被用于本合成中^[285], 且必须在两个羰基仍不一样即闭环尚未发生之前即予执行。

合成^[285]



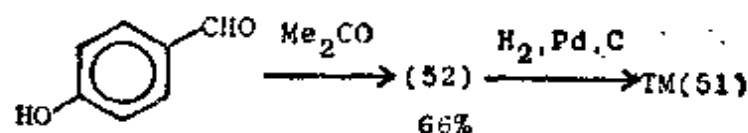
O=O 双键 FGA 在将两个相隔较远的官能团变成有用的关系的过程中起着重要作用。覆盆子酮(51)广泛用于模仿真山莓的滋味和气味, 此化合物如不加入双键是找不到明显切断处的, 一旦加入双键后(52), 羰基缩合就显示出来了。

覆盆子酮: 分析



氢化反应能除去即便是共轭的双键而不殃及羰基(第十四章)或芳环。

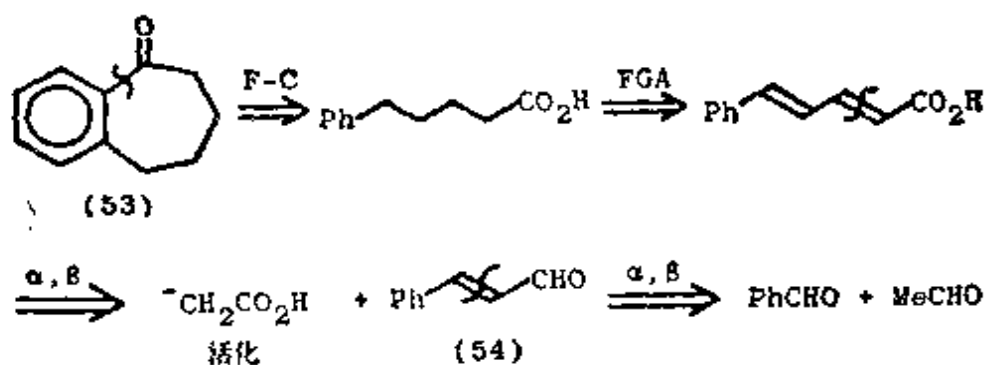
合成^[286]



FGA 的这种经过扩展的形式, 甚至可使相距极远的两个官

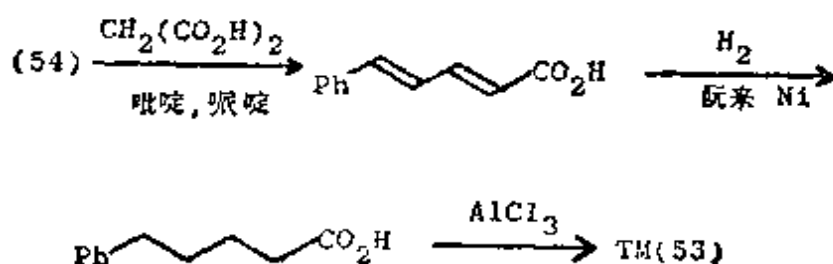
能因成为有用的关系。对环酮 (53) 作第一次切断是颇为容易的, 但我们如何继续切下去呢? 一个解决办法便是作一次双键 FGA, 这样, 两个相继的羰基缩合就显示出来了。

分析



肉桂醛 (54) 极易获得, 因此我们只需完成剩下的几步即可^[287]。

合成^[287]

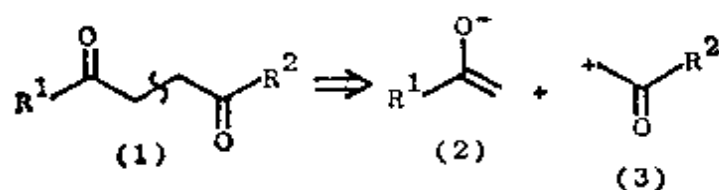


第二十五章

二基团切断 V: 1, 4-二官能团化合物

本章也会出现反常(不合逻辑的)合成子的问题(参考第二十三章)。一个 1, 4-二酮可在其中心键上被切断成烯醇负离子(2), 但它还需要一个反常的合成子, 即 α -羰基正离子(3)。我们需要这一合成子的试剂, 也需要各种不同氧化级的有关合成子的试剂。我们曾在第六章中遇到过其中的几种试剂, 即 α -卤代羰基化合物和环氧化合物。

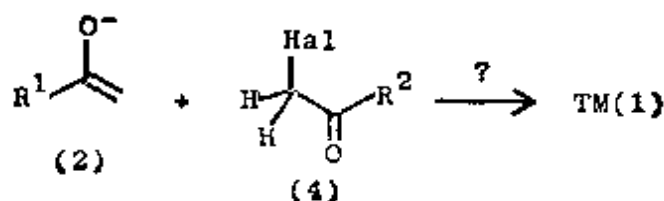
分析



利用反常亲电合成子的方法

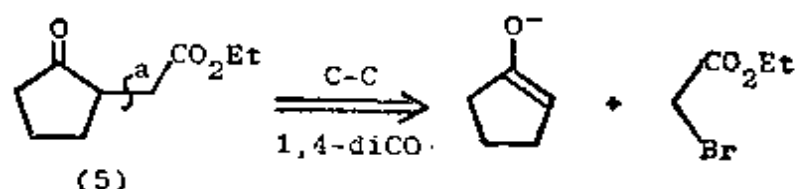
α -卤代羰基化合物(4)是合成子(3)的有用试剂。在这一反应中, 控制是重要的, 因为(4)中的卤素取代基也加强 α -质子(4中的 H)的酸性(见表 18.2)。通常的办法是使用一种专一的烯醇等当物来代表合成子(2)(见第二十章)。

合成

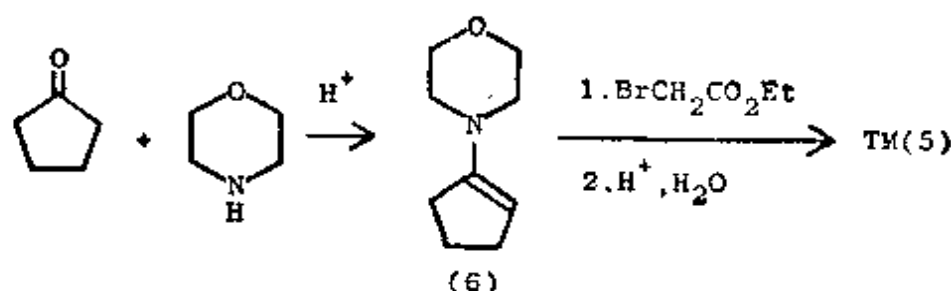


切断(5)中的中央键(a)是个好战略, 因为这样可把环和链分开。最普通的专一的烯醇等当物是烯胺(6)和化合物(7), 后者被一个 CO_2Et 基所活化; (6)和(7)都已被用于(5)的合成中。化合物(7)的合成已在第十九章中讨论过。

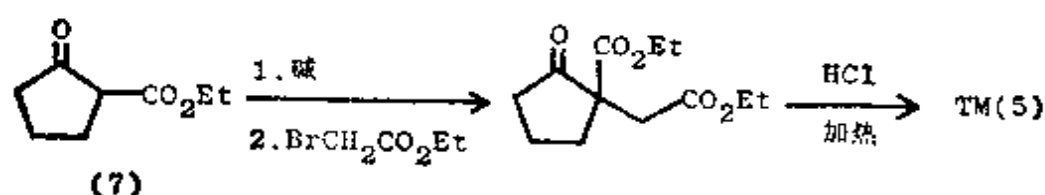
分析



利用烯胺的合成^[188]

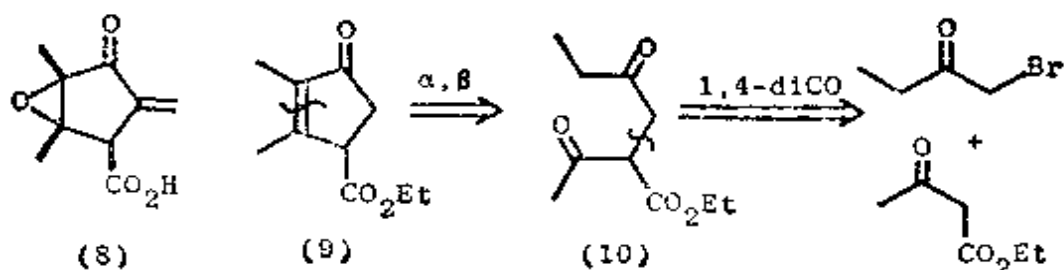


利用被 CO_2Et 所活化的基团的合成^[289]



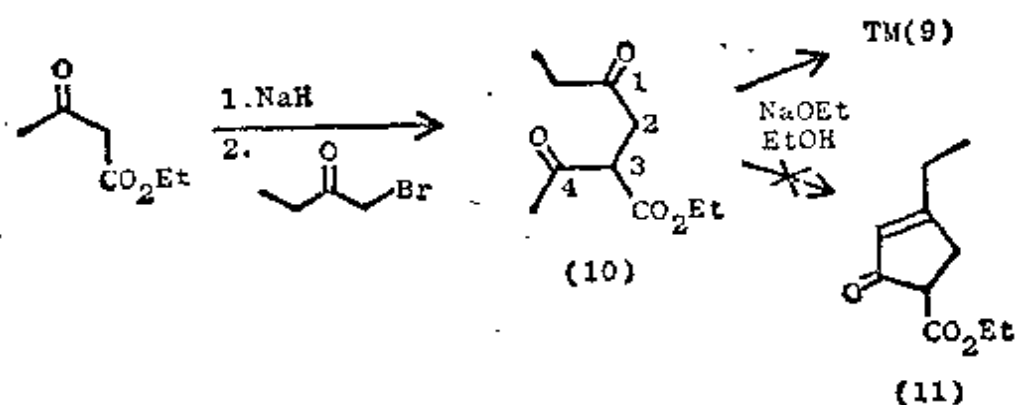
在合成抗生素亚甲霉素(methylenomycin)(8)时需要用到酮酯(9)。应首先在 α, β -双键上进行切断, 这样就可显示出一个明显的1,4-切断(10), 其中已存在着一个活化基 CO_2Et 。

分析

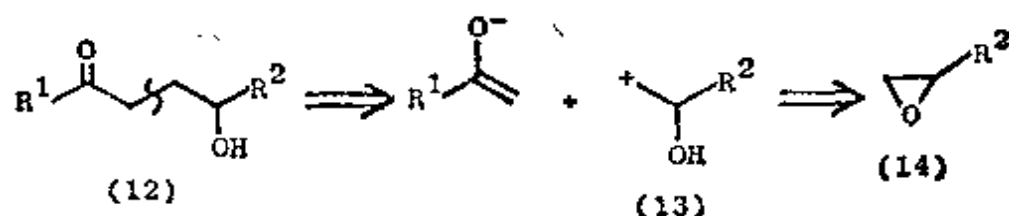


关于(10)的闭环可能会有某些疑问。O3处的烯醇化不成问题(第二十章),因为它只可能给出一个三元环。另一种变成五元环(11)的闭环反应不会发生^[290];热力学控制有利于TM(9)中的取代基较多的双键。

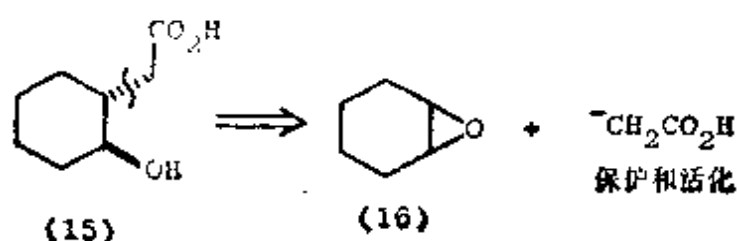
合成^[290]



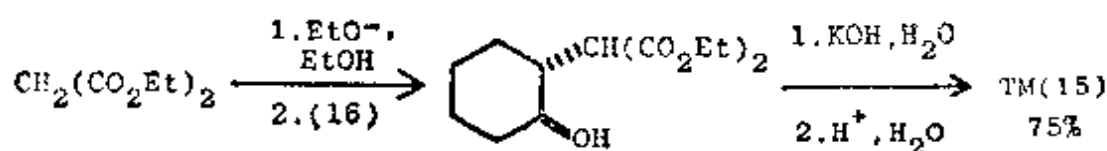
在醇氧化级(12),环氧化合物(14)是反常合成子(13)的明显的试剂。在构象研究中,曾经需要用到反式羟基酸(15)。在环-链交接点上作切断是明智的,因为对称的环氧化合物(16)可以保证区域专一性和立体专一性。



分析

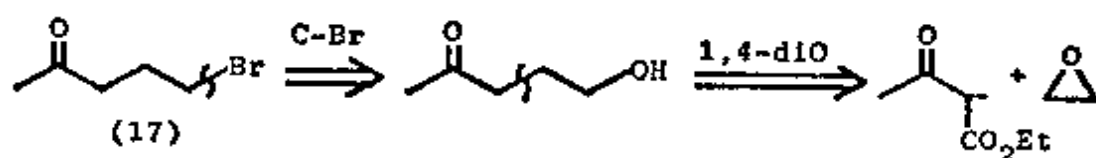


合成^[291]



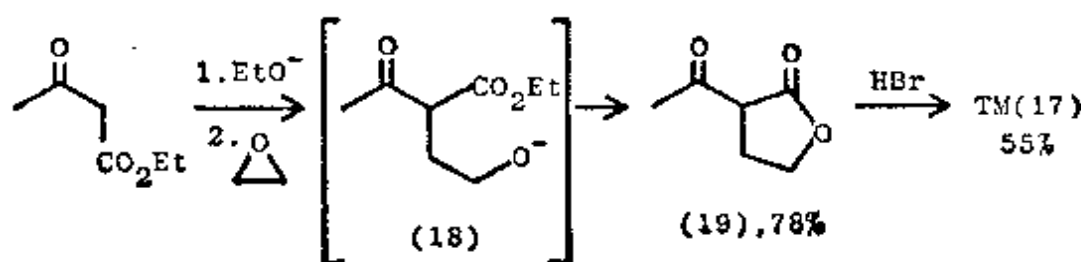
属于这一类的另一个化合物是合成上有用的中间体(17)。切断时可得乙酰乙酸酯和环氧乙烷本身。

分析



中间体(18)会环化成内酯(19),但这决不是一件讨厌的事,因为(19)经过一步反应即能转变成 TM(17)。被 Br^- 所取代,水解,以及脱羧全都发生于同一条件下。

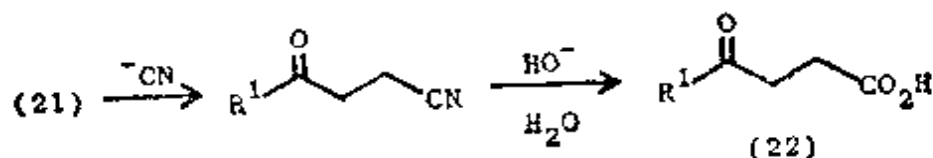
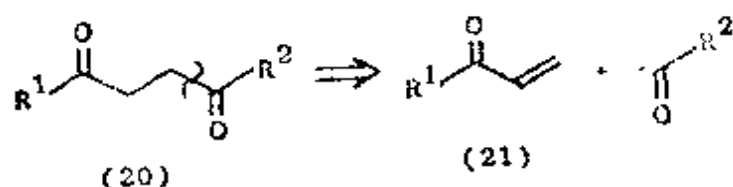
合成^[202]



反常的亲核合成子

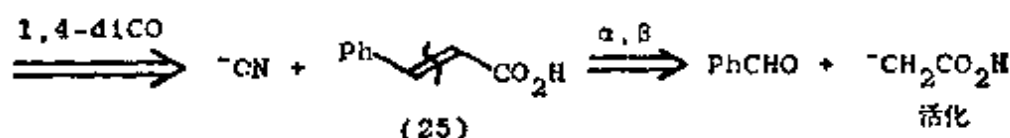
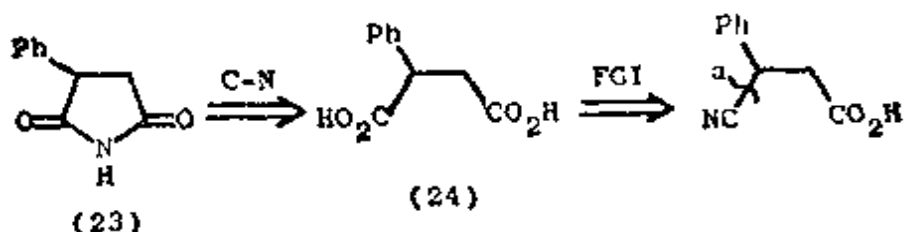
另一种可供选择的切断(20)需要用到酰基负离子等当物的迈克尔加成反应。作为 $^- \text{CO}_2\text{H}$ 的试剂的羧负离子,以及硝基烷烃负离子(第二十二章)两者均易进行迈克尔加成,因此羧负离子对(21)的加成是一条适合于制 γ -酮酸(22)的路线。

抗惊厥药芬苏美(Phensuximide)(23)是个亚胺,可由二酸(24)制得。我们可以切断任一 CO_2H 基,但最好还是切在支化



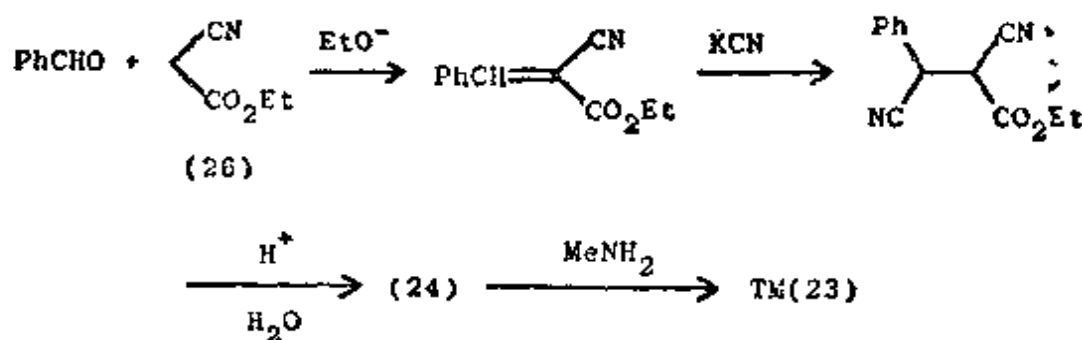
点上(a)。

芬苏美：分析

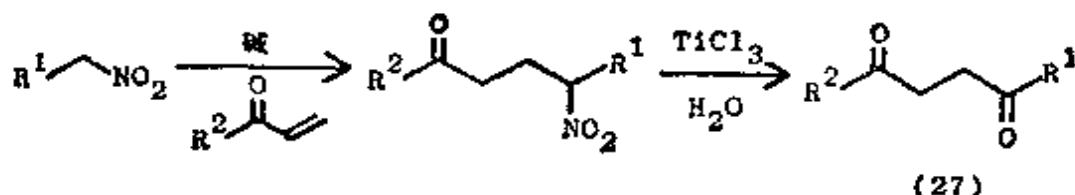


实际上,由于氰离子只能缓慢地与肉桂酸(25)加成,故用一个致活基(CO₂Et)来帮助最初的缩合和帮助迈克尔加成。任何一种丙二酸酯衍生物都能做到这一点,例如氰基化合物(26)就得到了成功的应用。

合成^[293]

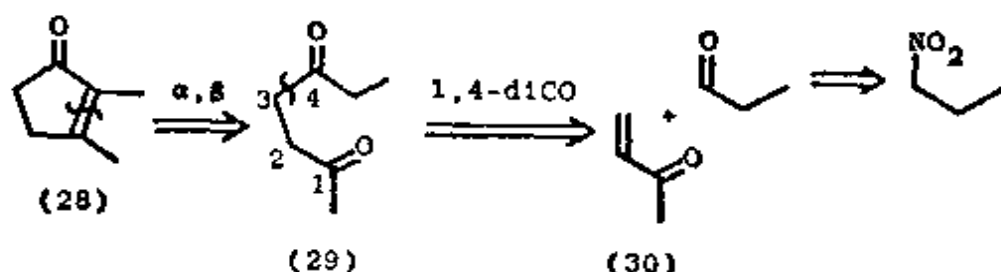


硝基烷烃的负离子(第二十二章)可与烯酮作迈克尔加成, 因此它们在 1, 4-二酮(27)的合成^[244]中所起的作用, 犹如一个酰基负离子的等当物。



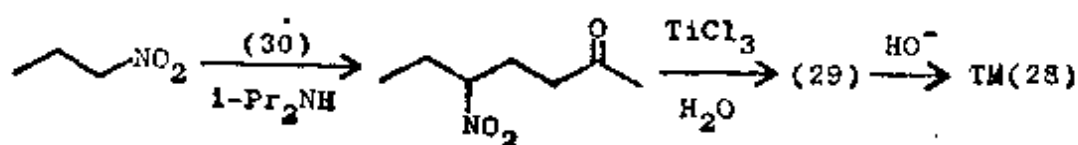
环戊烯酮(28)有个明显的 α, β -切断, 可给出 1, 4-二酮(29)。任一种 1, 4-切断均可做下去, 因此我们选择易得的酮(30)作为我们的向导。

分析



硝基烷烃的酸性是如此的强, 以致只需弱碱即可使它发生迈克尔反应。环化作用只给出取代基较多的双键。



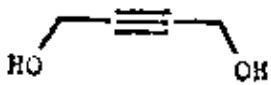




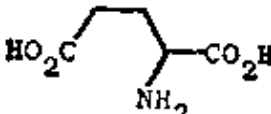

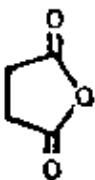


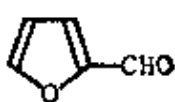


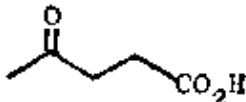
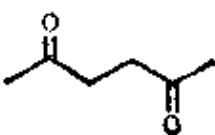
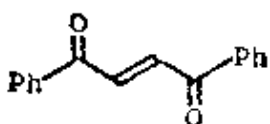

合成^[244]



基于起始原料的易得性的战略

避免反常极性问题的一个办法是使用一种价廉且易得的 1, 4-二官能团原料作为出发点。表 25.1 列出了可供选用的原料。使用其中某些化合物的傅-克反应之例曾在第二十四章中

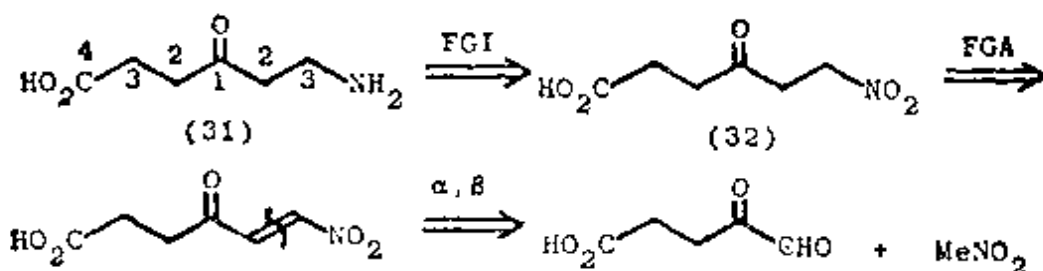
表 25.1 某些易得的 1, 4-二官能团化合物

1, 4-丁二醇	顺丁烯二醇 (第十六章)	丁炔二醇
		
胺和 卤代烷		
 丁二胺		
γ -取代酯 (第二十五章)	丁内酯	谷氨酸
		
琥珀酸及其衍生物	琥珀酸酐	马来酸酐
		
各种呋喃	尤其是糠醛 (第四十章)	其还原产物 例如:
		
富马酸及其衍生物	乙酰丙酸	丙酮基丙酮
		
二苯甲酰基乙烯	3-苯甲酰基丙酸	
		

作过讨论,使用马来酸酐的狄尔斯-阿德耳反应之例则在第十七章中讨论过。

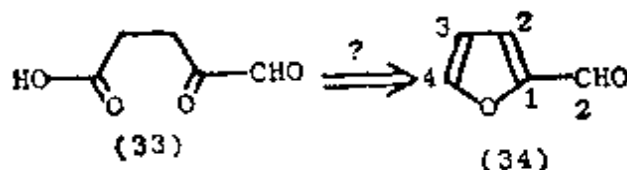
氨基酸(31)是合成 β -封阻剂的一个中间体。它含 1, 4-二羰基和一个与酮呈 1, 3-关系的氨基。如果氨基系来自硝基(32), 于是 FGA (第二十四章)可给出一个导同(33)的良好切断。

分析 1



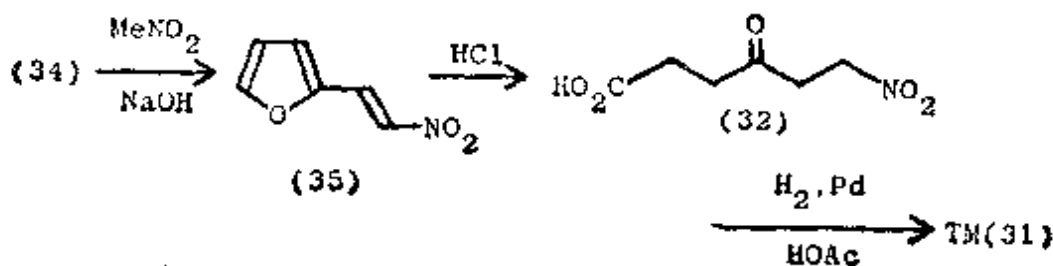
此处既有 1, 2-又有 1, 4-二羰基关系, 而在极为便宜的起始原料糠醛(34) (制造 Quaker 燕麦片时的一种副产物)中恰好存在着这两种关系。

分析 2



与硝基甲烷的缩合最好先做^[394], 使生成(35), 后者与(32)有同样的氧化级, 真够诧异。在酸性溶液中水解时, 给出高产率的(32)。

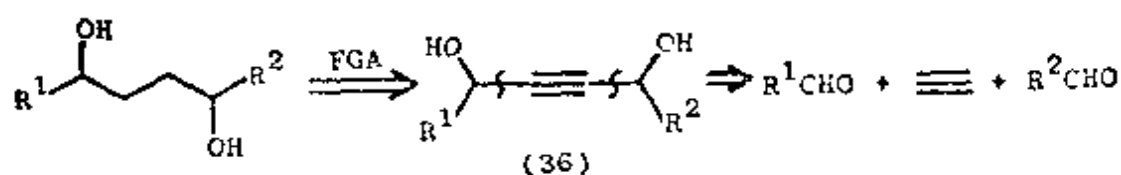
合成^[394]



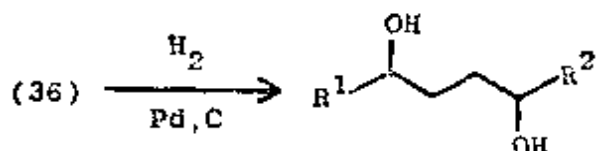
FGA 战 略

添加一个三键*的 FGA 给建立 1, 4-二官能团骨架提供了一个简便的战略。乙炔的二次加成物(36)和羰基化合物均可被氢化(不用催化毒化剂), 以除去三键。

分析

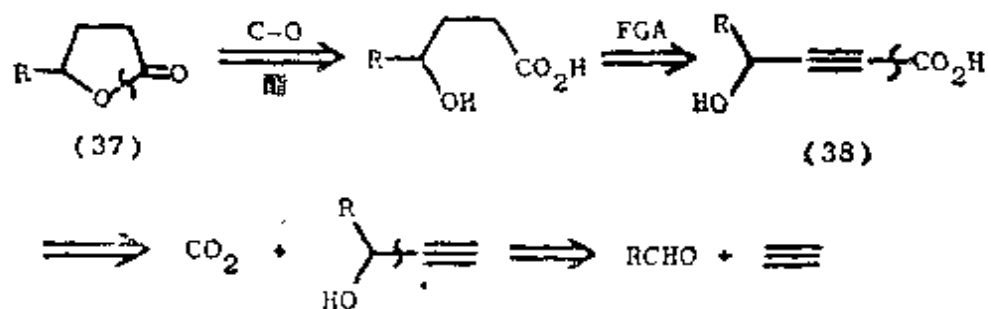


合成



γ -内酯(37)可同样地加以处理, 可以使用从(38)的一端切去一个羰基化合物而从另一端切去 CO_2 的办法。

分析

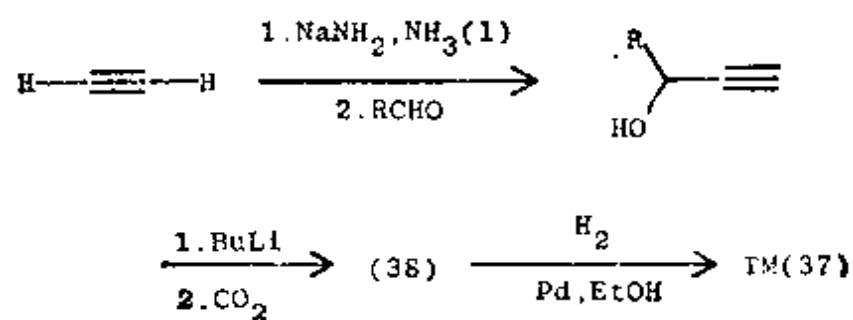


这个分为三步的合成法^[293](环化作用能在氢化时自发进行)与第十二章中的“光学活性起始原料”一节中的那个合成适成有趣的对照, 在下一情况中将易得的谷氨酸作为一个立体专

* 关于 FGA 可见第二十四章, 关于乙炔在合成中的利用可见第十六章。

一合成的起始原料。

合成^[205]



第二十六章

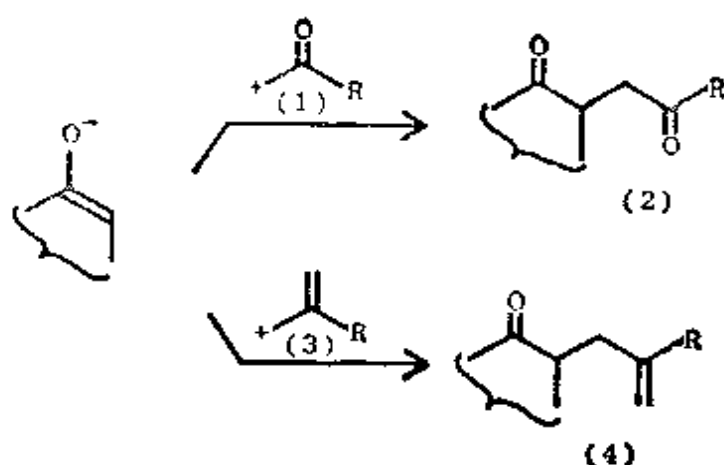
战略 XII, 重接

借助 C—C 开裂以合成 1, 2-和 1, 4-二官能团化合物

向烯醇负离子加入 α -羰基正合成子(1)时, 我们不得不使用极性颠倒这一办法, 但加入合成子(3)时就无需使用这套计策: 烯丙基卤很易制得(第二十四章)而且在 S_N2 反应中是活泼的。可借助于 C=C 双键的氧化开裂而将(4)转变成(2), 这为通向 1, 4-二羰基化合物提供了另一条路线。表 26.1 总结了开裂双键的各种方法。

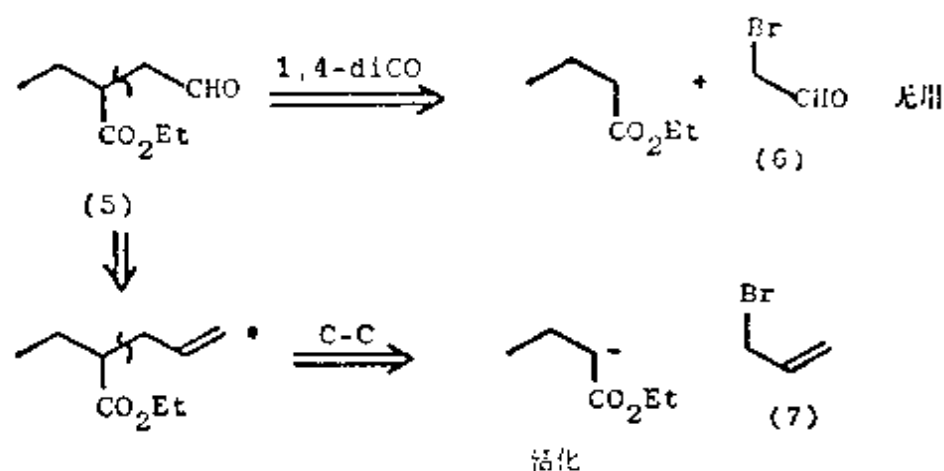
表 26.1 双键开裂法^[296]

臭氧化继以还原性后处理	
$R^1 \text{---} \text{CH=CH} \text{---} R^2$	$\xrightarrow{1. O_3 \quad 2. Me_2S} R^1CHO + R^2CHO$
臭氧化继以氧化性后处理	
$R^1 \text{---} \text{CH=CH} \text{---} R^2$	$\xrightarrow{1. O_3 \quad 2. H_2O_2} R^1CO_2H + R^2CO_2H$
羟基化及二醇的开裂	
$R^1 \text{---} \text{CH=CH} \text{---} R^2$	$\xrightarrow[\text{或 } KMnO_4]{OsO_4} R^1 \text{---} \text{CH(OH)---CH(OH)---} R^2 \xrightarrow[\text{或 } Pb(OAc)_4]{NaIO_4} R^1CHO + R^2CHO$
羟基化及开裂相结合	
$R^1 \text{---} \text{CH=CH} \text{---} R^2$	$\xrightarrow[\text{过量 } NaIO_4]{KMnO_4 \text{ 或 } OsO_4 \text{ (催化剂)}} R^1CHO + R^2CHO$



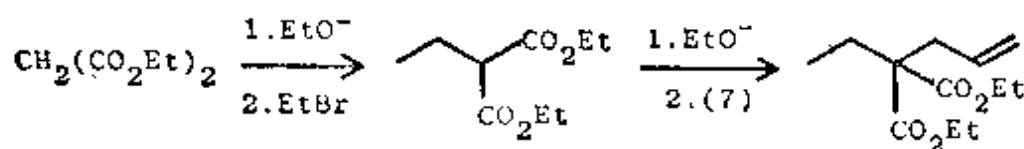
切断酯醛(5)就使我们想到 α -卤代醛(6)可作为试剂。这类化合物高度活泼,不加保护是极难驾驭的。简单的烯丙基卤(7)则是个很吸引人的替代物。

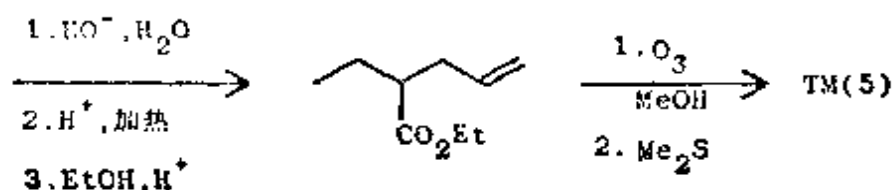
分析



这一合成业已得到实施^[297],以臭氧为双键开裂试剂,丙二酸酯为活化了的烯醇负离子试剂。

合成^[297]

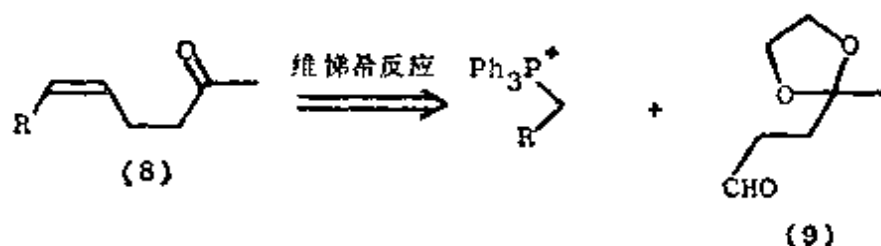




用此法对二羰基化合物作分析时, 我们使用的不是切断而是切断之反, 即我们必须在分子里连接出一根键来, 后者将在合成过程中被打断。这一操作称为重接。

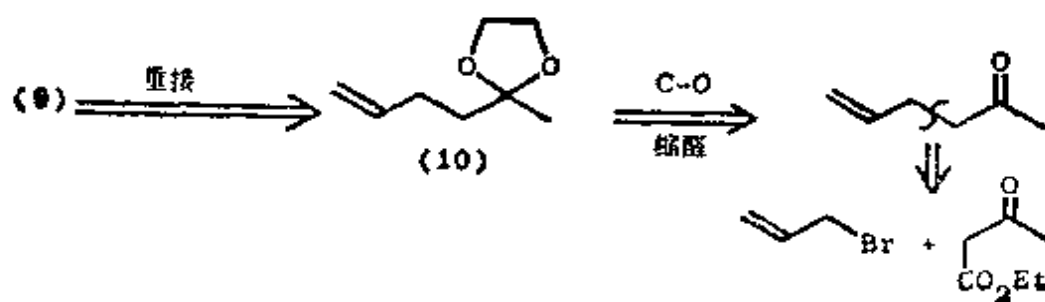
考虑一下怎样制取存在于昆虫信息素、食用香精、香料中的一个结构, 即顺式烯酮(8)的问题。维悌希反应应可给出正确的立体化学(第十五章), 但需用经选择性地保护过的醛酮(9), 因为维悌希试剂可能过于活泼而无法给出所需的化学选择性。

分析 1

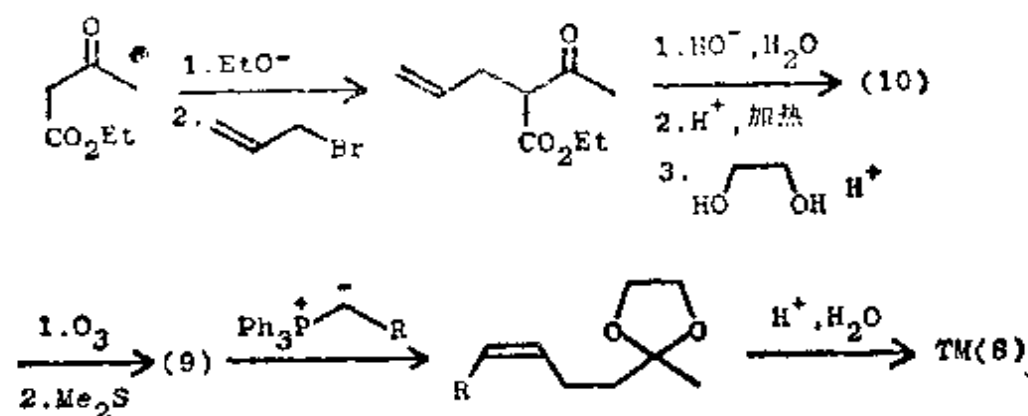


这是个 1, 4-二羰基问题故可通过重接成(10)而加以解决。这样, 可在酮被保护好后再引入醛, 从而避免了化学选择性的问题。

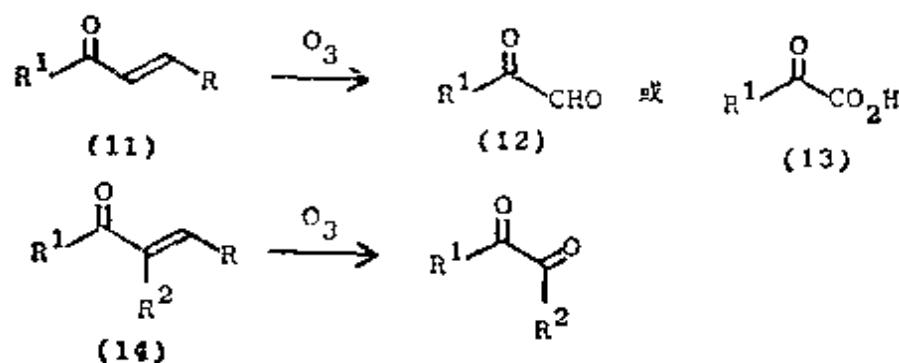
分析 2



合成^[2983]

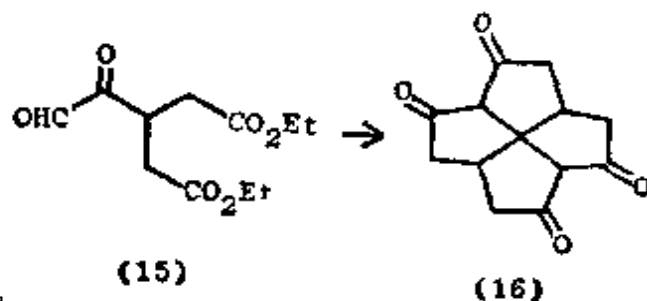


重接也可用于1, 2-二羰基化合物的合成, 因为烯酮(11)臭氧化时, 可给出 α -酮醛(12)或酸(13), 视后处理而定。用臭氧分解(14)之类的烯酮则可得 α -二酮。



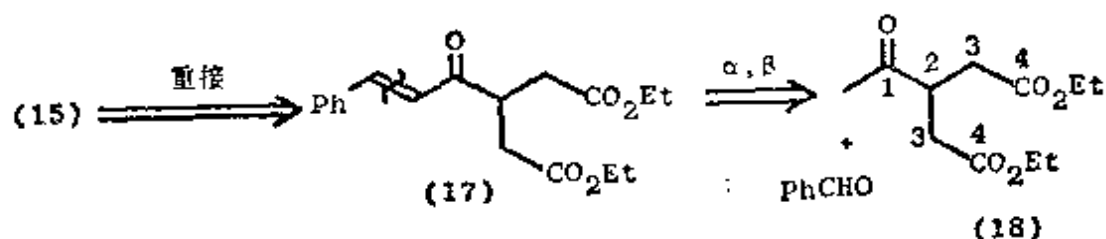
(11)和(14)中的R基无关紧要, 因为它会在臭氧分解中失落, 通常使用的是 $\text{R}=\text{Ph}$, 以便使烯酮(11)和(14)可用苯甲醛以明确而专一的缩合反应制得。

化合物(15)曾被用于合成特殊的稠环十字酮(16)。显然可



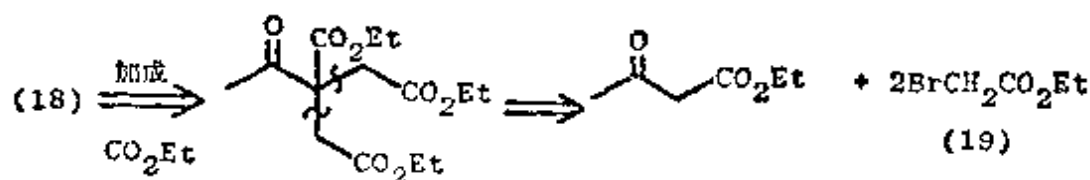
将醛重接成(17), 随后再作 α, β -切断而到达苯甲醛和(18)。

分析 1



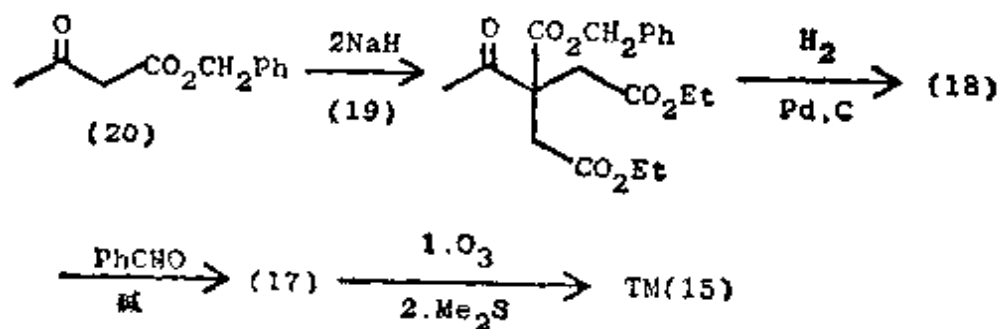
如果首先添加一个致活基, 那末对称的(18)中的两种 1, 4-关系均可被切断成(19)。

分析 2



实际^[2292]所用的是乙酰乙酸苄酯(20), 以便能通过氢解使游离酸释出并脱羧。与苯甲醛的缩合反应是明确而又专一的, 因为不可能生成另一种脱水产物(第二十章)。

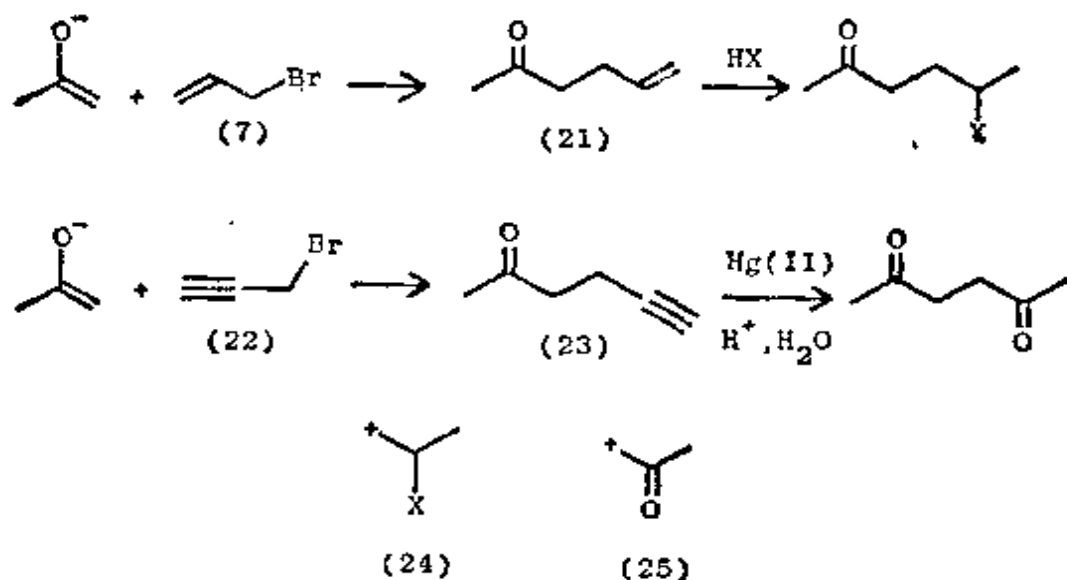
合成^[2292]



不用重接的 1, 4-二官能团化

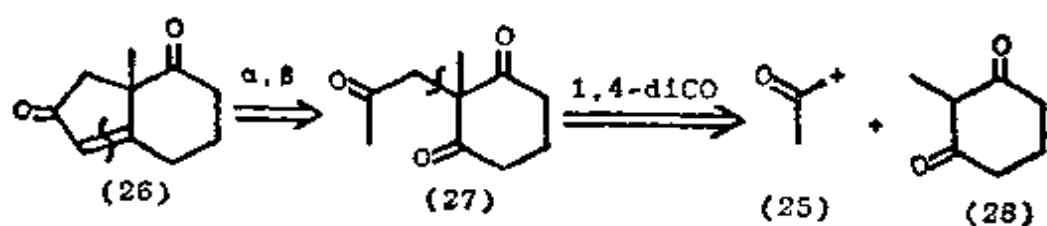
通过向(21)中的双键作亲电加成或通过将(23)中的三键进

行水解, 烯丙基卤(7)和炔丙基卤(22)可以分别起到潜在反常合成子(24)和(25)的作用。如果亲核试剂为一烯醇负离子, 则必定生成 1, 4-二官能团化合物。



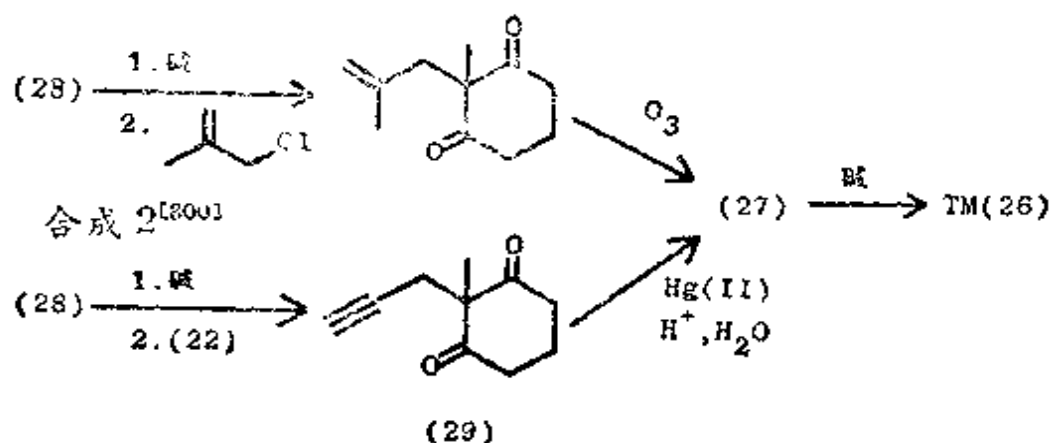
炔丙基卤(22)的一个有趣的应用是在 Robinson 环化反应 (第二十一章) 的五元环翻版中从 1, 4-二酮形成环戊烯酮类。在(26)上作 α, β -切断即可显示出(27)中的一个 1, 4-关系, 它需要合成子(25)。

分析



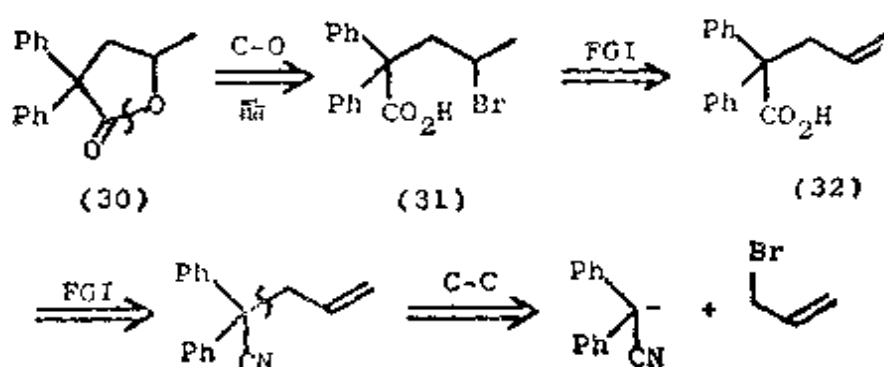
可用烯丙基卤来充任(25), 再用臭氧分解以使羰基产生, 或者用炔丙基溴(22)再加上(29)的水合^[800]。

合成 1



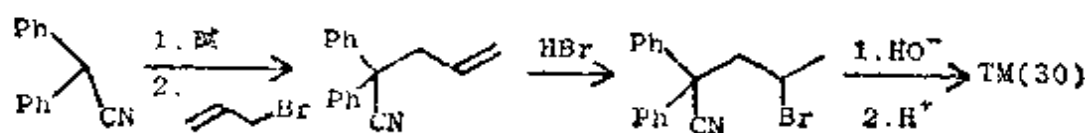
加 HBr 于烯丙基时可得烷基溴——对取代反应最有用的衍生物。内酯(30)可从溴代酸(31)制得, 而溴代物又来自(32)中的烯丙基。为了加入这个烯丙基, 最好将 CO_2H 基用 CN 替代, 以便制得更稳定的负碳离子。

分析



氰基水解成 CO_2H 和溴水解成 OH 均可在一步中一举完成^[301]。

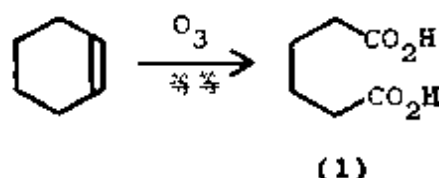
合成^[301]



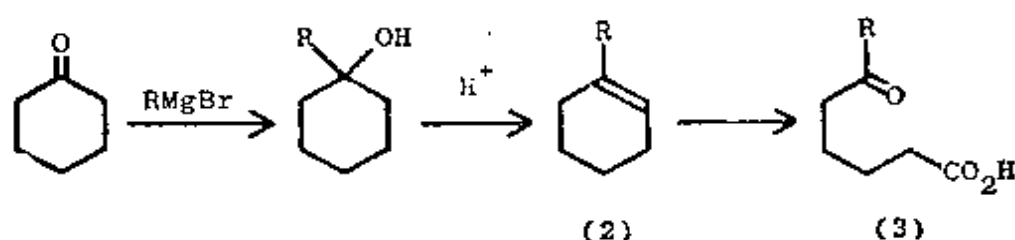
第二十七章

二基团切断 VI: 1, 6-二官能团化合物

重接法是合成 1, 6-二官能团化合物的常用战略, 因为氧化开裂所需的环己烯类甚易制得。己二酸(1)可从环己烯本身制得, 且是通过缩合反应(第十九章)制取五元环化合物的一个原料。

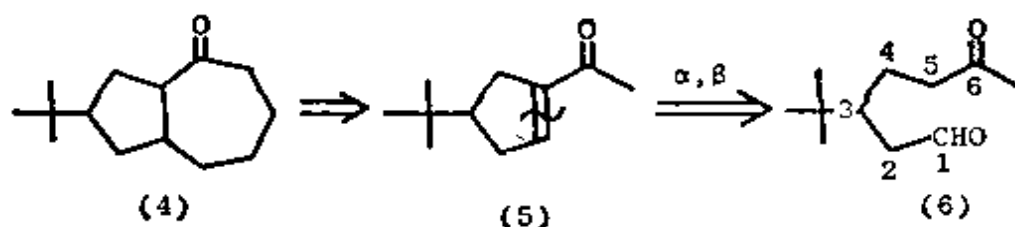


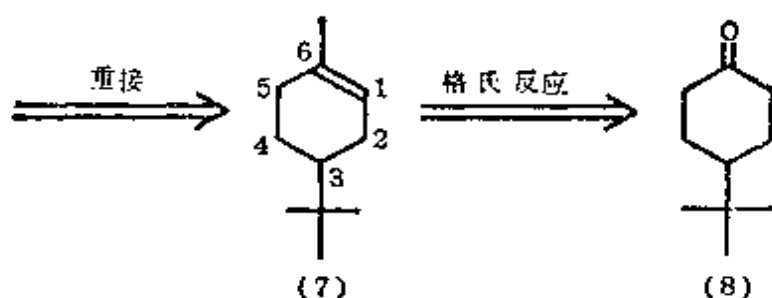
可从环己酮和格氏试剂制得的 1-位取代的环己烯(2)可开裂成为酮酸(3)或酮醛, 视条件而定。



在合成二环酮(4)^[302]时, 需要用到酮(5)。α, β-切断显示出一个 1, 6-二羰基化合物(6), 而重接又可给出(7), 后者可从酮(8)用格氏反应路线制得。

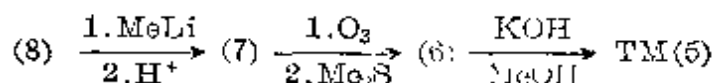
分析



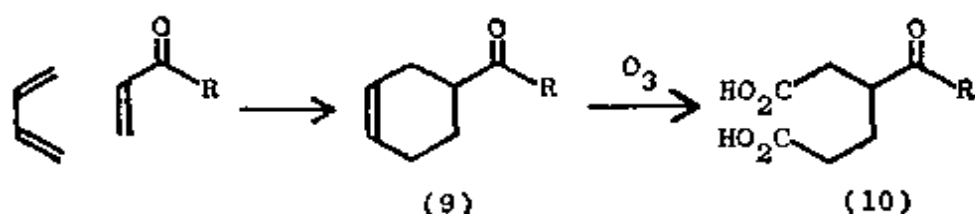


化合物(8)的合成要在第三十六章中讨论。(7)经臭氧化和还原性后处理而被开裂(表 26.1)之后生成酮醛(6)。而环化反应则可给出取代基最多的双键。

合成^[302, 303]

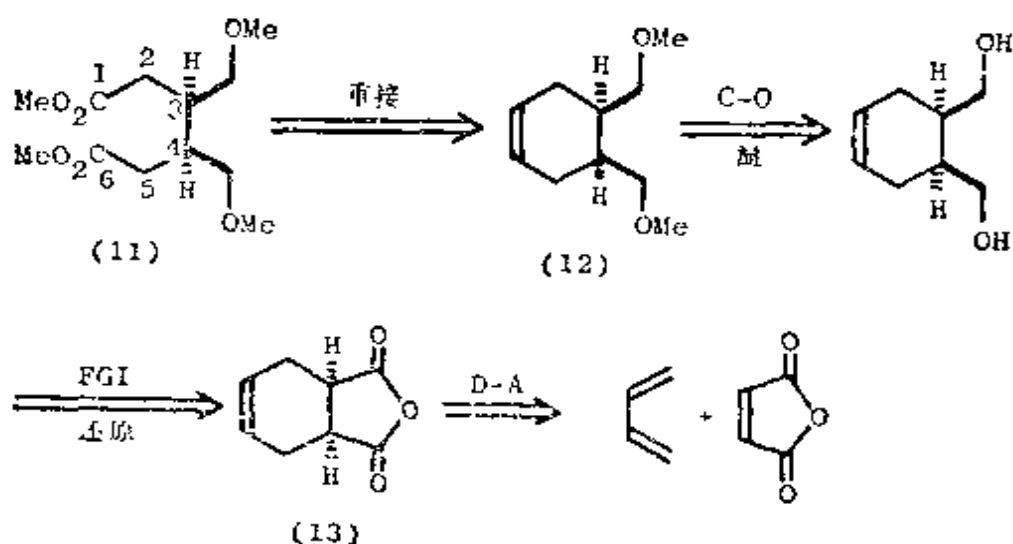


制取环己烯类化合物的最重要途径也许算是狄尔斯-阿德耳反应了, 它为制取 1, 6-二羰基产物开辟了广阔天地。狄尔斯-阿德耳加成物(9)至少另有一个羰基, 故其开裂产物具有 1, 4-, 1, 5- 和 1, 6-二羰基关系。



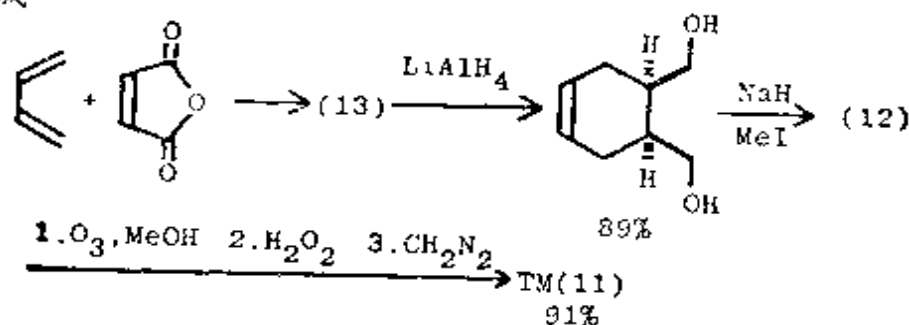
Heathcock^[304] 在合成抗生素 Pentalenolactone 时需要用到二酯(11)。重接可得对称的环己烯(12), 它具有狄尔斯-阿德耳加成物的正确的取代模式。将氧化级稍加调整即可想到酐(13)可作为一个合适的起始原料, 而且如果在狄尔斯-阿德耳反应中使用马来酸酐的话, 立体化学将是正确的。

分析



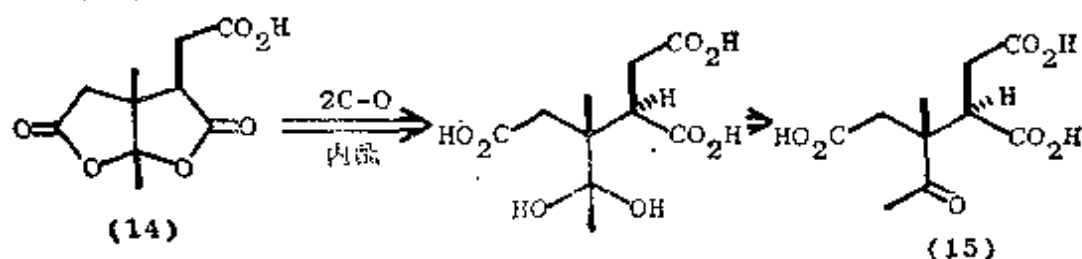
用 LiAlH_4 还原酸酐(13)至二醇是可能的。开裂一步是用臭氧分解和氧化性后处理加以实施的，而二酯(11)是在同一步中与重氮甲烷(CH_2N_2)相作用而形成的。

合成^[304]



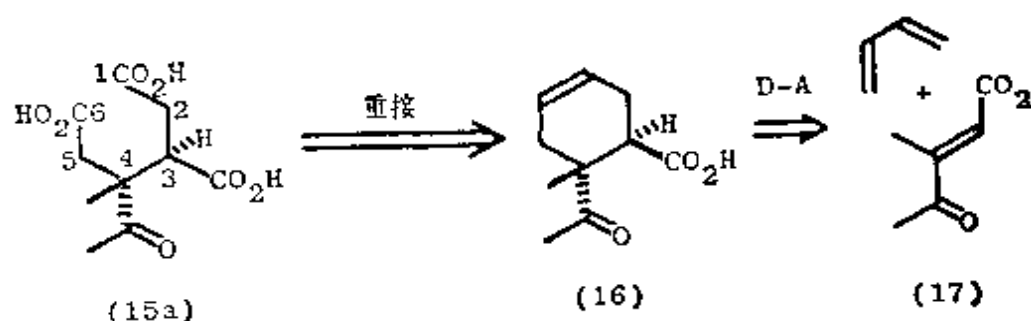
二环双内酯(14)曾被 Eschenmoser^[305] 用于他的维生素 B_{12} 合成法中作为所有四个杂环的前体。将两个内酯均予切断即可显示出酮(15)。

分析 1



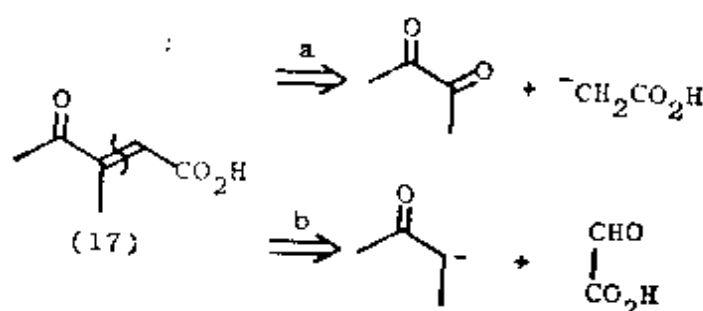
酮三酸(**15**)含 1, 4-, 1, 5- 以及一个单一的 1, 6-二羧基关系(**15a**)。小心地把 1, 6-进行重接以避免丧失立体化学, 我们便可看到一个明显的狄尔斯-阿德耳加成物(**16**)。

分析 2



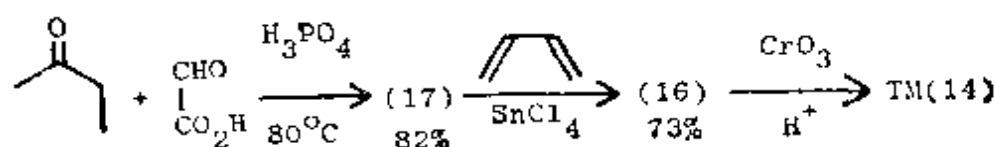
亲二烯体可有两种 α, β -切断。想控制(a)使它只起一次反应可能有困难, 但(b)除酮的烯醇化存在着区域问题外, 其它方面均属明确无疑。

分析 3



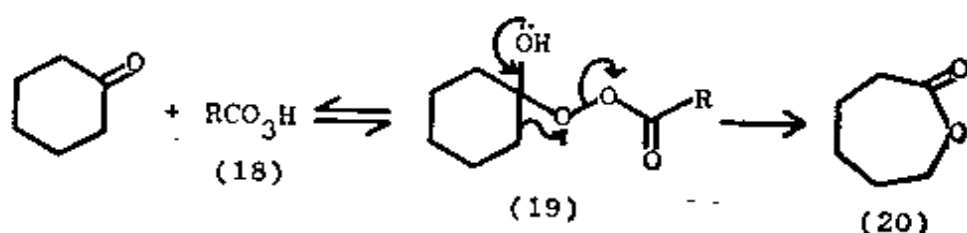
酸性条件保证了烯醇化发生于取代基较多的一侧(第二十章), 热力学控制给出(**17**)的 E-异构体——即是我们所要的那个异构体。Eschenmoser 发现, (**16**)在酸性条件下氧化性开裂时, 能导致不必分离出(**15**)的情况下自发形成内酯。

合成^[305]



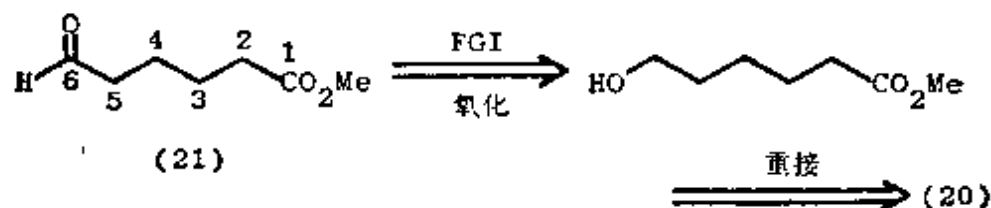
用 Baeyer-Villiger 反应进行氧化性开裂

环己酮类也可被过酸(18)氧化性开裂, 重排反应(19)具有使氧原子插入环内而生成内酯的作用^[300]。

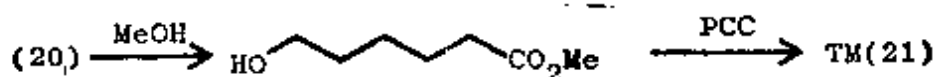


生物素的一种合成法(参见第二十四章)中需用醛酯(21)^[307], (21)看上去有个难以解决的化学选择性问题。先经 FGA 然后重接成酮(20)可保持两个羰基间的差异, 且合成变得简单易行了。

分析

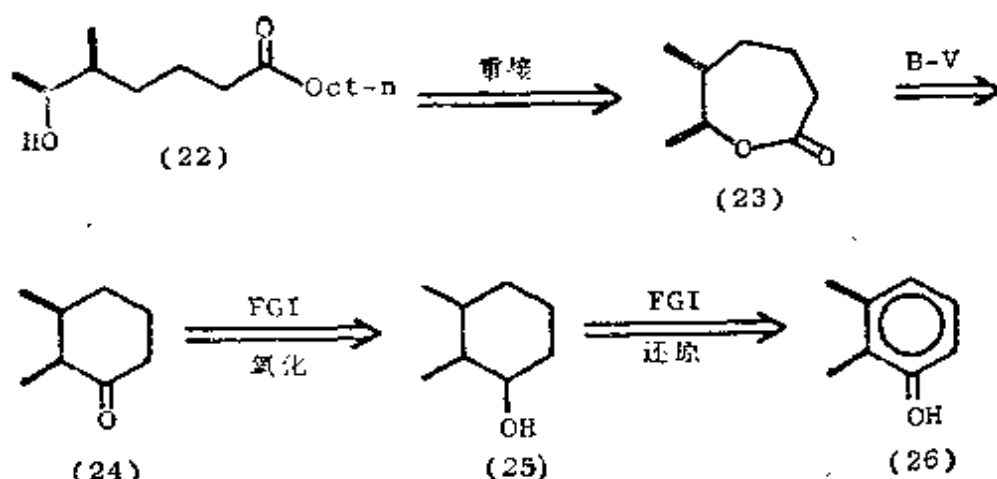


合成



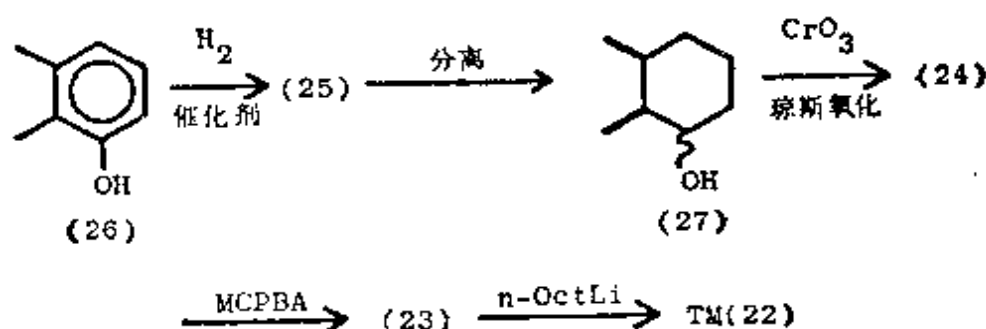
Baeyer-Villiger 反应是区域选择性的——取代基较多的基团发生迁移。它又是立体专一的——在立体化学上保持构型。羟基酮(22)曾是昆虫信息素合成^[308]中所需的原料, 是个 1, 6-二官能团化合物。它可以通过有机金属试剂(R^-)对内酯(23)作亲核取代而得, 而得自(24)的 Baeyer-Villiger 产物则可从芳族化合物(26)制得。

分析



(26)经催化还原后给出(25)的异构体混合物，用色谱法可将顺式化合物(27)从该混合物中分出。Baeyer-Villiger反应涉及到取代较多的基团发生迁移但又同时保持构型，实验证明用一个有机锂化合物可使(23)转变成(22)。

合成^[308]

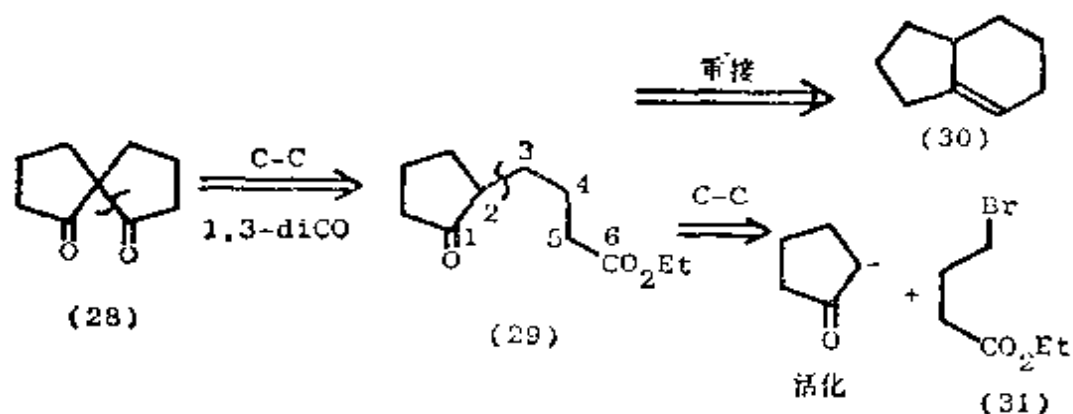


其它途径

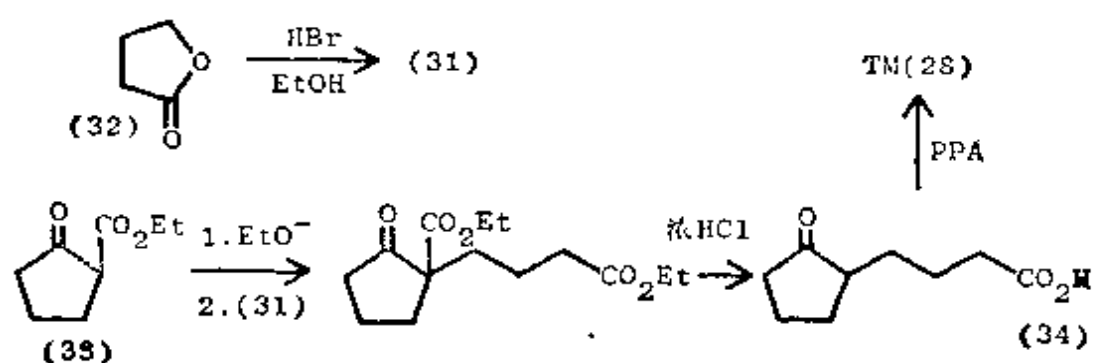
没有理由说 1, 6-二官能团化合物不该用惯常的方法来制取，尤其没有理由忽视 1, 6-关系。对称的螺酮(28)可切断成 1, 6-二羰基化合物(29)，后者无疑可由(30)开裂而得。另一可供选用的方法是在环和侧链间进行切断，切出甚易从丁内酯

(32)(表 25.1)制得的(31)。

分析



合成³⁰⁹¹



酮酯(33)曾在第十九章中讨论过。最后的环化反应是用多聚磷酸(PPA)作用于游离酸(34)而予以实施的, PPA 是一种强脱水剂。

第二十八章

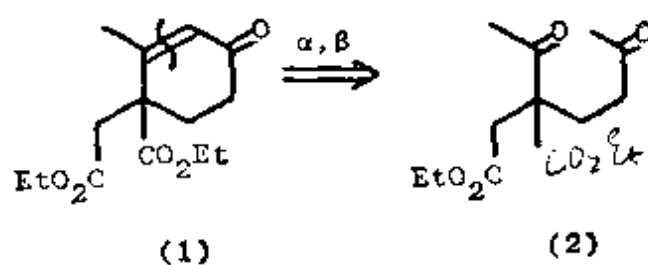
综合性战略 B: 羰基切断的战略

本章把以上最后十章中的羰基切断与在第十一章中所确立的切断的一些总原则联系起来。我们将会发现一些新原则, 但本章的要旨在于使用第十一章的原则来判定为何某些羰基的切断要比另一些好。

我们可以把目标分子中的所有羰基关系全都加以考察, 根据这些关系来考虑所有可能的切断, 然后判定我们应优先使用哪个。这样做可能是件非常冗长的工作, 我将只举一例以说明之。此后在切断时我们将用我们所确定的准则来加以选择。

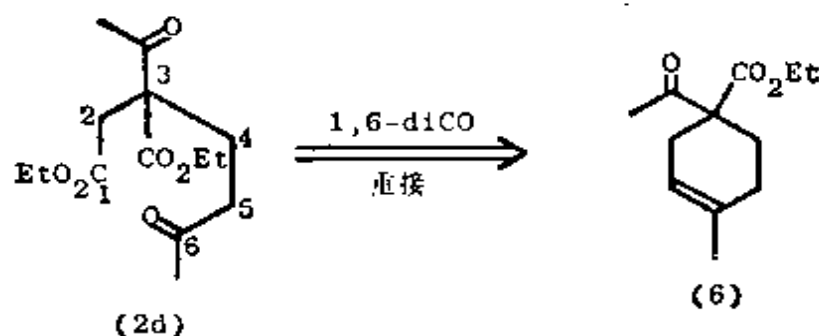
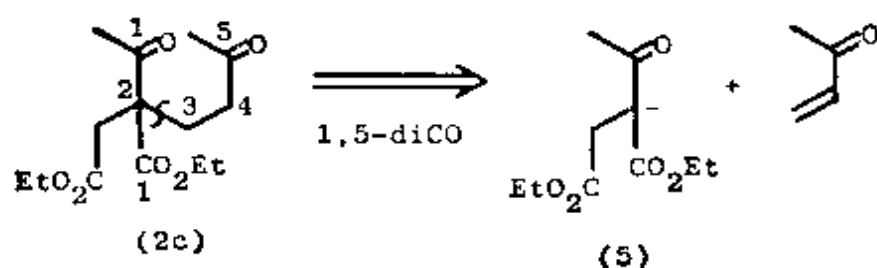
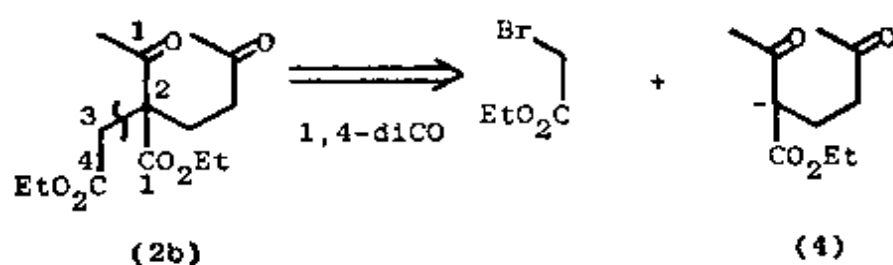
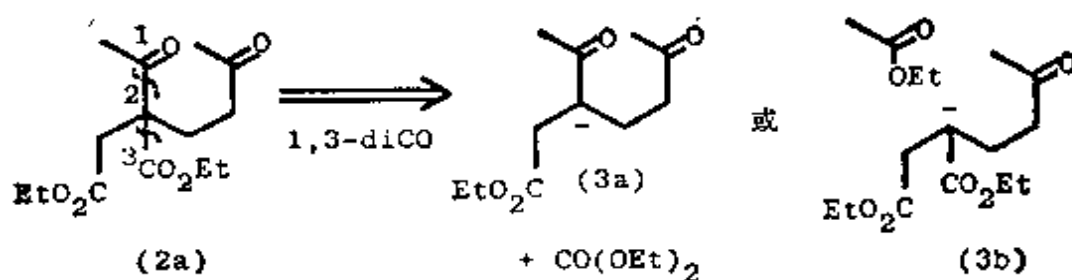
Pratt 和 Raphael 为合成抗肿瘤化合物凡诺利品(Vernolepin)^[310]而需要用到环己烯酮(1)。切断 α, β -键, 即可显出基本骨架(2): 无需作 FGI, 因为所有官能团均为羰基。

分析 1



化合物 (2) 具有 1,3-, 1,4-, 1,5- 和 1,6-二羰基关系 (2a~2d)。下一步便是一切断这些关系(重接 1, 6), 如分析 2 所示。

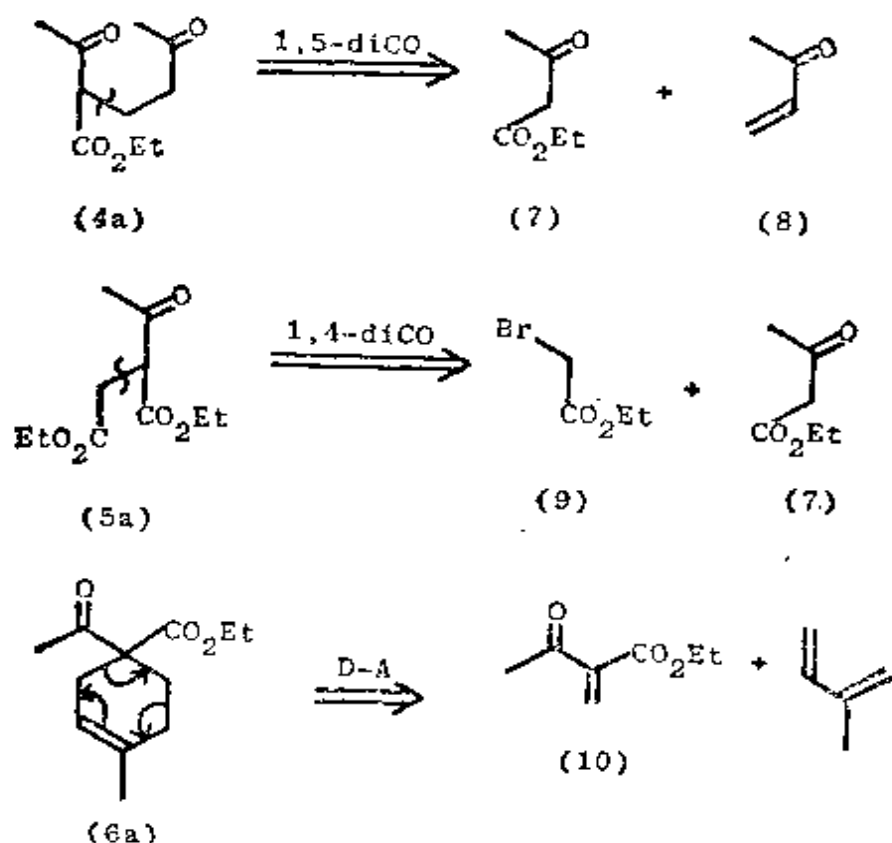
分析 2



可以忽略 1, 3-切断, 因为(3a)或(3b)的特定的烯醇负离子几乎是不可能制成的——每一分子都至少有四个大致相当的烯醇化部位。1, 4- 和 1, 5- 切断看来是可行的, 因为(4)和(5)

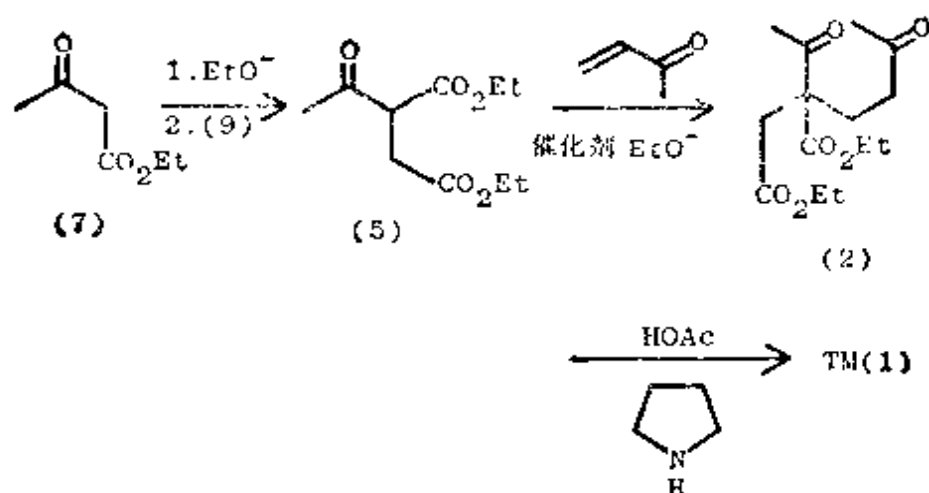
均为稳定的负离子。此外 1, 6- 也属可行, 因为(6)看上去象是一个狄尔斯-阿德耳加成物。我们可以对(4), (5)和(6)继续进行分析。

分析 3



1, 4- 和 1, 5- 途径所需的起始原料是一样的, 即(7), (8)和(9), 只是搭配次序有差别。狄尔斯-阿德耳战略是好的, 因为取向是对位的(第十七章)而且亲二烯体(10)可从(7)用曼尼奇法制得。面对这三种看来都一样好的前景, 最好的策略是尝试一下 1, 4- 或 1, 5- 这两种办法, 因为如果一个办法失败, 起始原料可以用到另一个上去。Pratt 和 Raphael^[810] 发现经由 (5) 的 1, 5- 战略是成功的——其它战略也很可能如此。

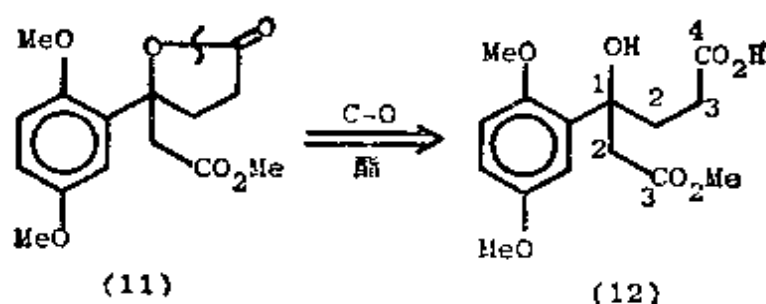
合成



随着课程的进展,我们现在将要对各种切断进行挑选,而且只有当切断“明显”地不成功时才转向较差的切断。不要忘记,我们给出的合成未必都是唯一成功的合成。

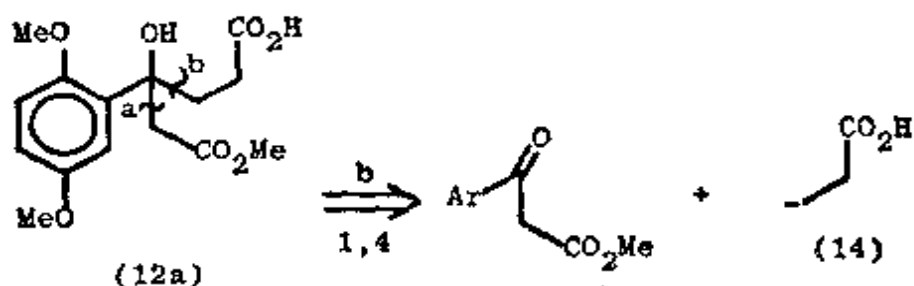
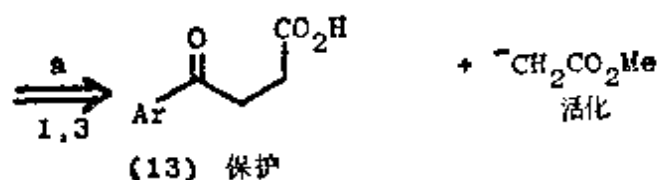
当 TM 中有 C—X 键时,例如(11),通常最好先把它们切断,这样我们可以了解一下切断后所显示出来的碳架。下一步便是用数字表示各种带有官能团的碳原子之间的关系(12)。

分析 1



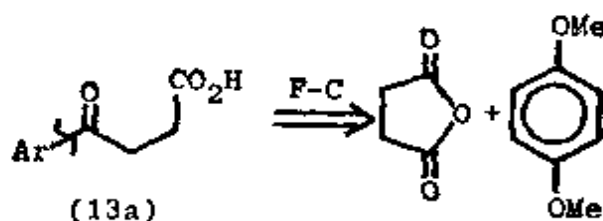
此处有一个 1, 3- 关系和 1, 4- 关系。对 1, 3- 关系来说,战略上最好的做法是在支化点上切断而且这是最易做到的,因为 1, 4- 需要难以解决的合成子(14)。

分析 2



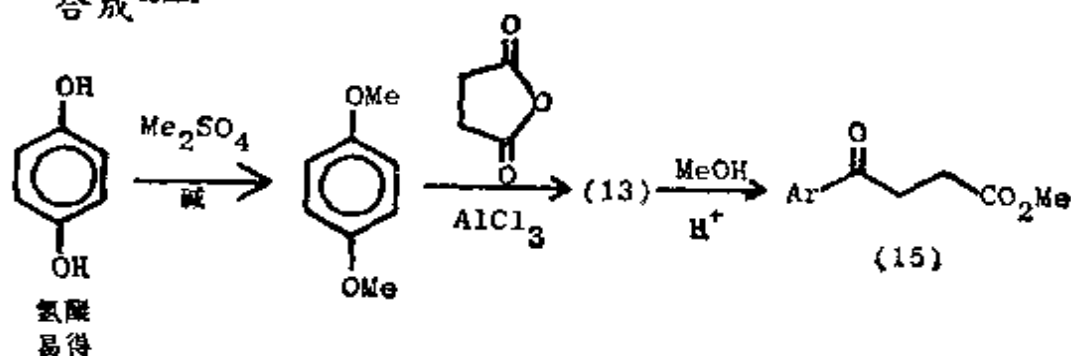
接下来处理(13)。剩下的只有1,4-二羰基关系了。最好的战略是在傅-克反应中使用易得的1,4-化合物琥珀酸酐(表25.1)。

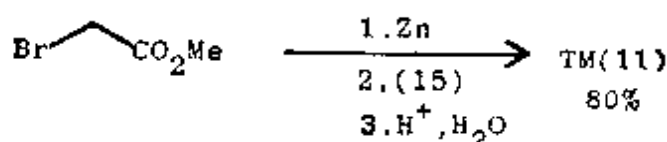
分析 3



这个傅-克反应不存在取向问题,因为芳环中的所有位置都一样。雷福马茨基反应(第二十章)通常是 β -羟基酯(12)的一种最好控制法,因此我们有必要将 CO_2H 基保护成为酯(15)。最后的环化发生于后处理过程中。

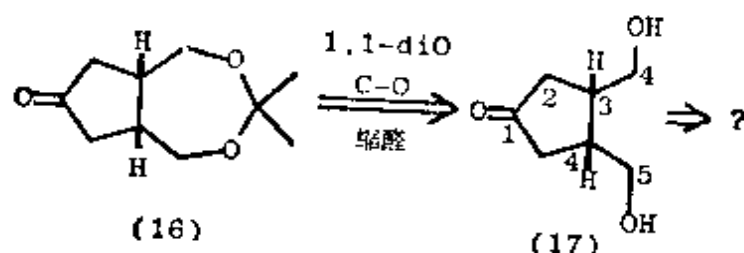
合成^[811]





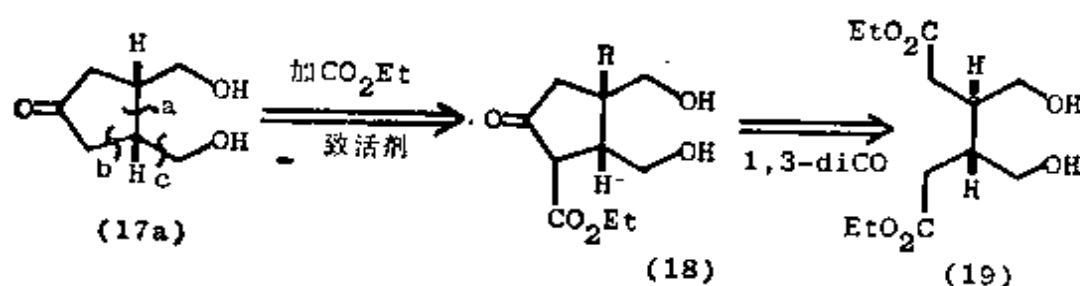
连一个“明显”切断也不许可时，就需作透彻的考虑。二环化合物(16)是前列腺素的一种合成法中需要用到的化合物^[312]，它有一个缩醛结构，对此进行切断时即可露出骨架(17)。这个骨架是对称的而且有 1, 4- 和 1, 5- 关系。

分析 1



看来 1, 4- 或 1, 5- 切断没有一个能完全行得通(例如(a), (b), 或(c))而且它们会破坏对称性。一个变通的战略是照第十九章中所介绍的办法引入一个致活基(18)。于是一个 1, 3-二羰基切断使(19)中的对称性得到了恢复。

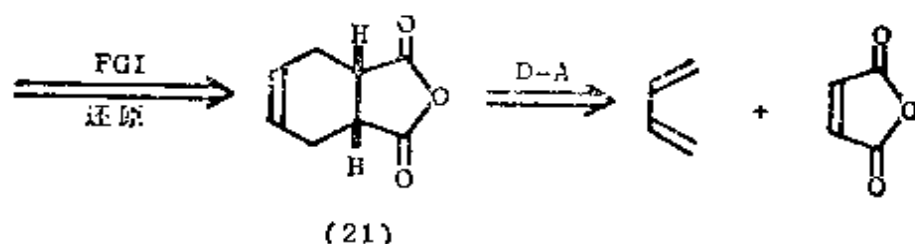
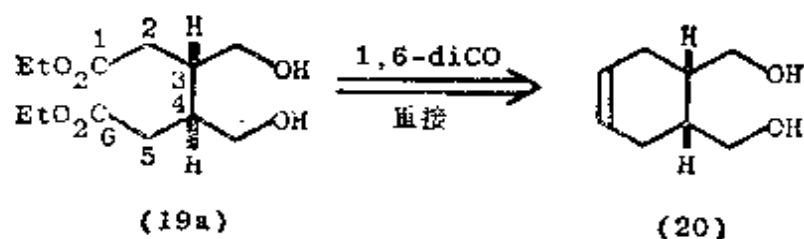
分析 2



原先无用的 1, 4- 和 1, 5- 关系依然存在,但是出现了一个新的 1, 6- 关系。重接维持了对称性(20), 再经过调节氧化级之后便显示出了一个狄尔斯-阿德耳加成物(21)*

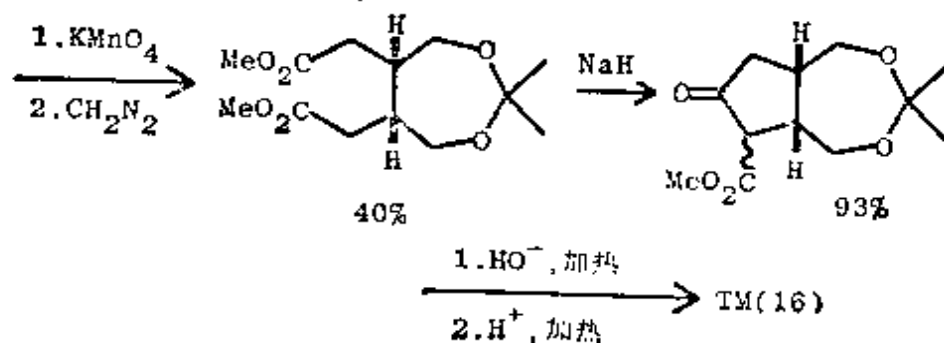
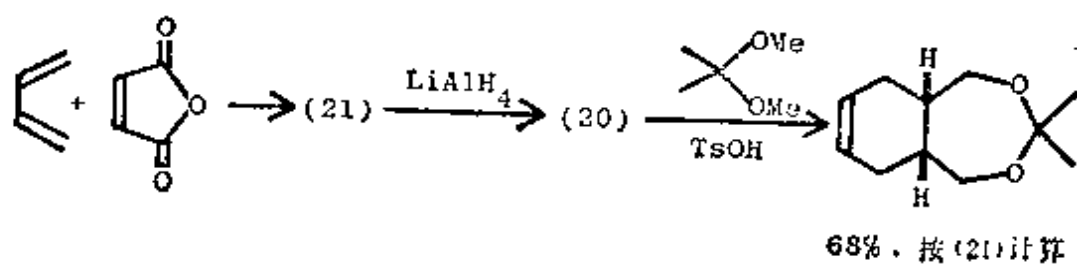
* 参见第二十七章。

分析 3



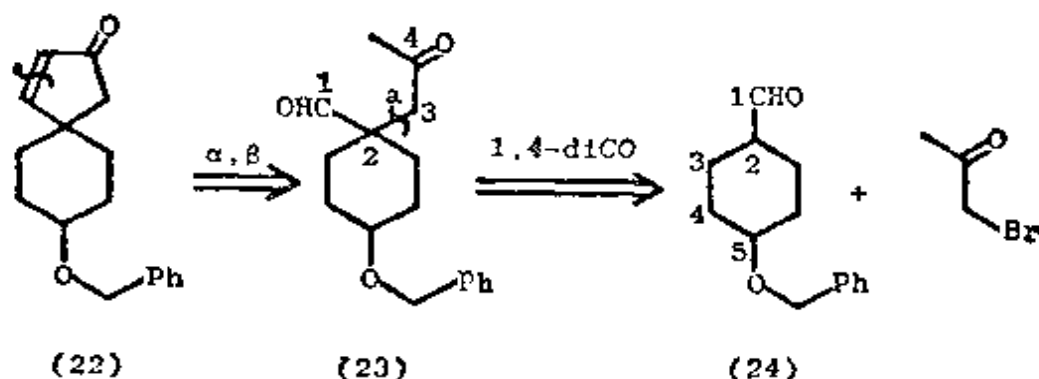
马来酸酐之作为亲二烯体保证了两个手性中心间的正确关系。最好在氧化性开裂以前进行还原和保护，以便保持分子右侧和左侧间的差别。

合成^[812]



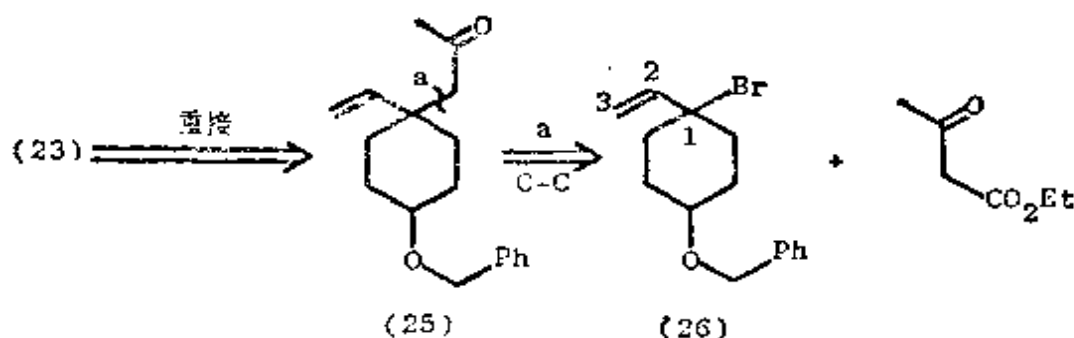
丢弃蹩脚战略，重新再作尝试。这种过程可能必须重复好几遍。螺烯酮(22)是 Corey^[818] 在合成赤霉酸需要用到的化合物，可有两条途径制备它，但最后都趋淘汰，只得寻找第三条途径。对(22)的首次切断当然应切在 α, β -键上，以给出(23)。这是一个 1, 4-二羰基化合物，最明显不过地应在支化处将其切断(a)，成为(24)。

分析 1



醛(24)是个 1, 5-二官能团化合物但却不能用迈克尔反应制取*。看来切断(a)仍然是个最佳选择。因此我们可能应考虑到将(23)中的醛进行重接，并根据第二十六章所述的战略考虑将切断(a)的极性颠倒过来。

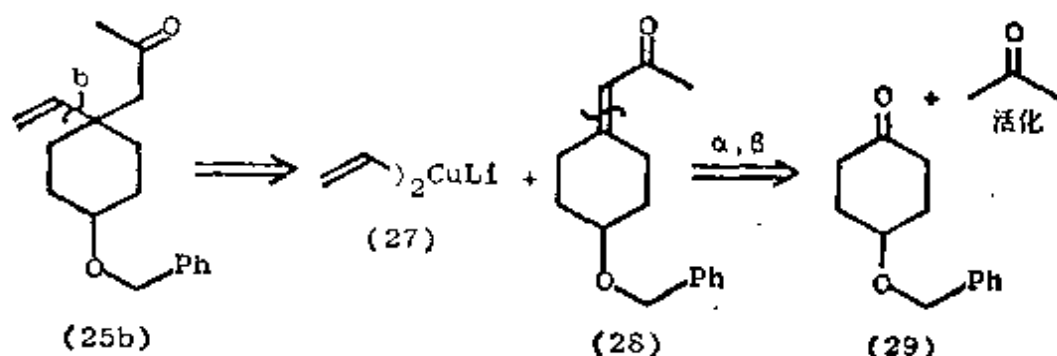
分析 2



* 虽然如果用芳族化合物通过还原来制取时无疑应该可以制得。见第三十六章。

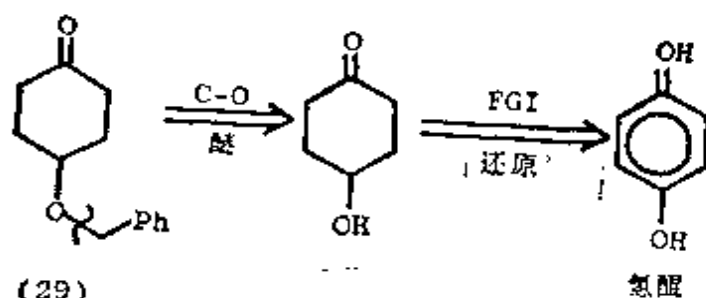
不幸的是烯丙基溴(26)几乎肯定会在 C3 处与亲核试剂起反应,因此,此法不足以值得尝试。另一个可供选择的支化处的切断(25b),需要使一种乙烯基铜衍生物(27)加成于一种烯酮(28)(第十四章中有其一例)。在烯酮(28)上用通常的方法作进一步切断时,可得简单的环己酮(29)。

分析 3



(29)中的醚和酮之间的关系,可以最容易地通过还原一个芳族化合物而被建立,象本节 TM(11) 合成中所用的对苯二酚便是个明显的可供挑选的对象。

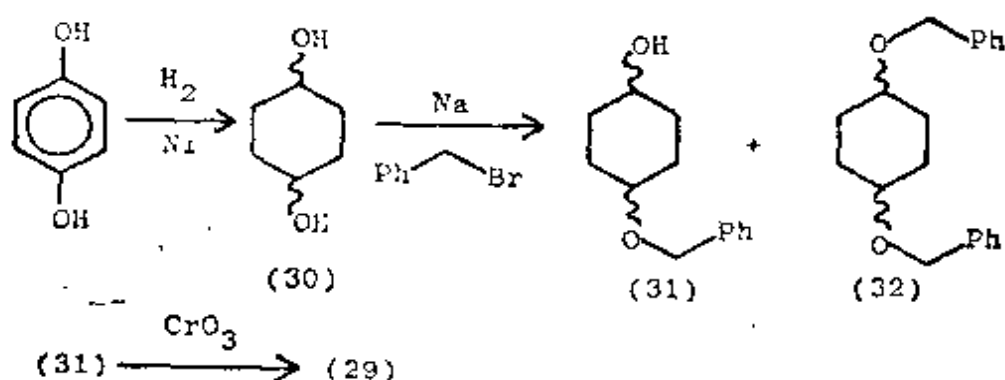
分析 4



在合成^[314]的第一阶段中,需在两个相等的基团即对苯二酚的两个 OH 基之间进行化学选择。这就只能凭统计学来决定结果了(第五章),而实验证明二醇(30)的单苯基化所给出的结果最好。产率仅达中等(50%)但其副产物(30)和(32)可以循环套用。因此,在一个合成中有个蹩脚的起始步骤并不算太坏,只要

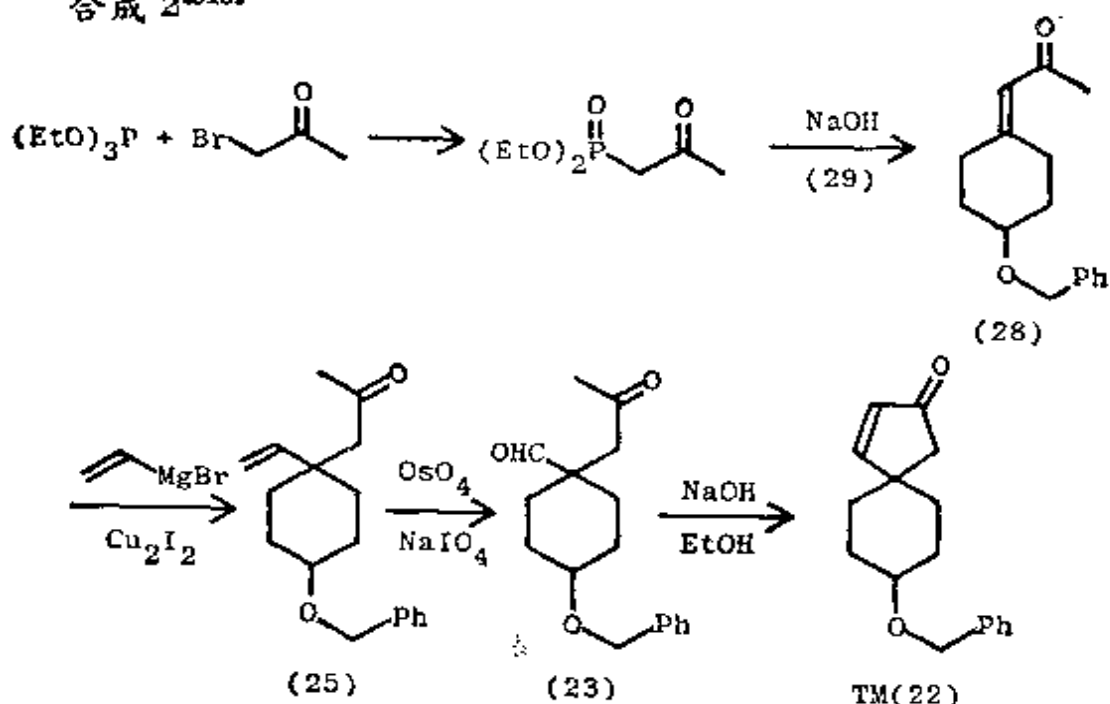
它能够使用便宜的起始原料大规模地进行即可。

合成^[314]



Corey^[313] 选用维悌希法来控制生成(28)的缩合反应。合成的其余部分则按计划进行。

合成^[313]

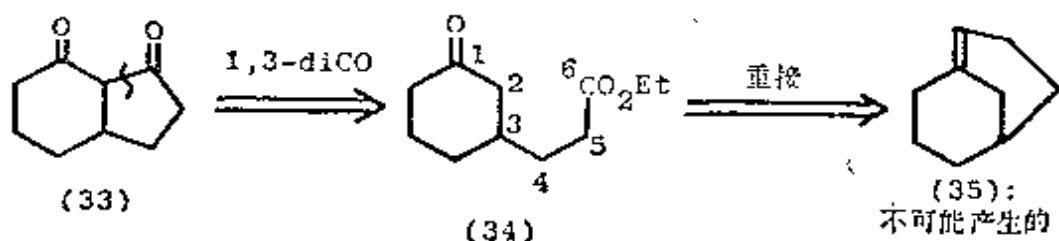


另一种战略是通过增长*或缩短链来改变两个取代基之间的关系,使无益的关系变成有益。二环酮(33)有个1,3-二酮切断,它能揭示出1,6-二羰基化合物(34)。此处正规的重接是不

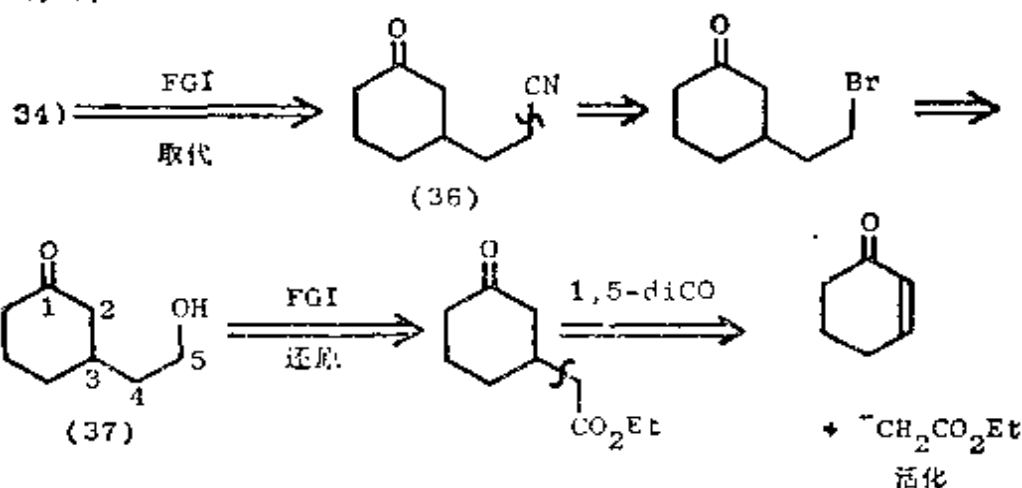
* 链的增长法在第三十一章中要作详细讨论。

可能的, 因为有张力的烯烃(35)是做不成的。将链长缩短一个碳原子, 1, 6-关系就改成 1, 5-关系(37)了, 后者经 FGI 后可在环-链连接处用通常的迈克尔法(第二十一章)加以切断。在合成中, 链增长最易通过卤素被氰离子取代而实现。

分析 1

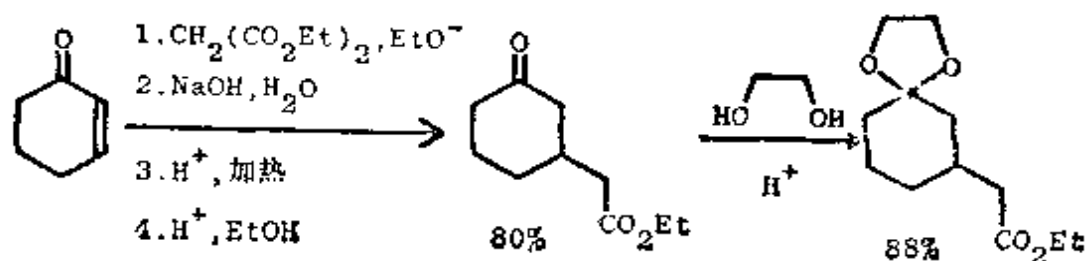


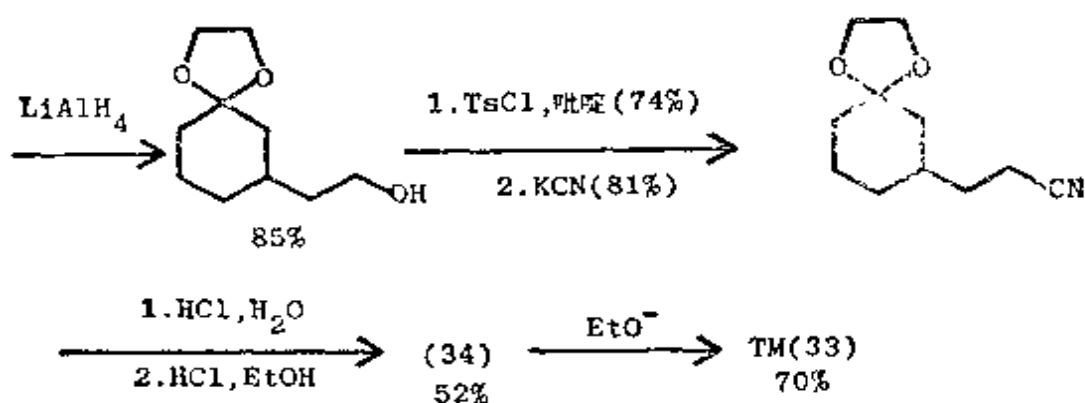
分析 2



迈克尔反应中, 使用丙二酸酯为亲核试剂是令人满意的, 但在酯被还原时, 必须对酮进行保护^[315]。合成的其余部分则按计划进行。

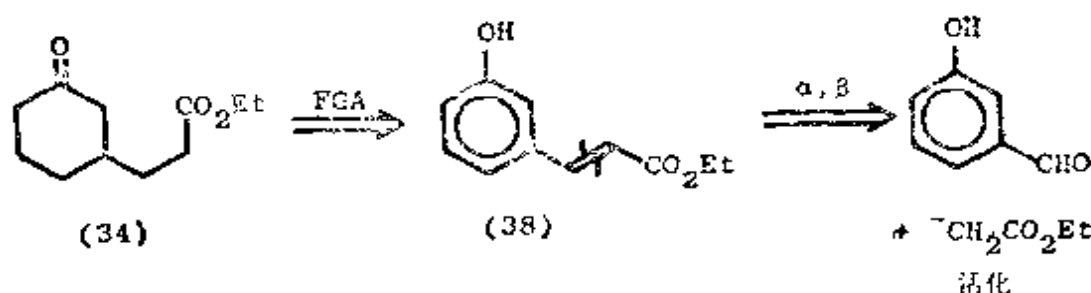
合成^[315]





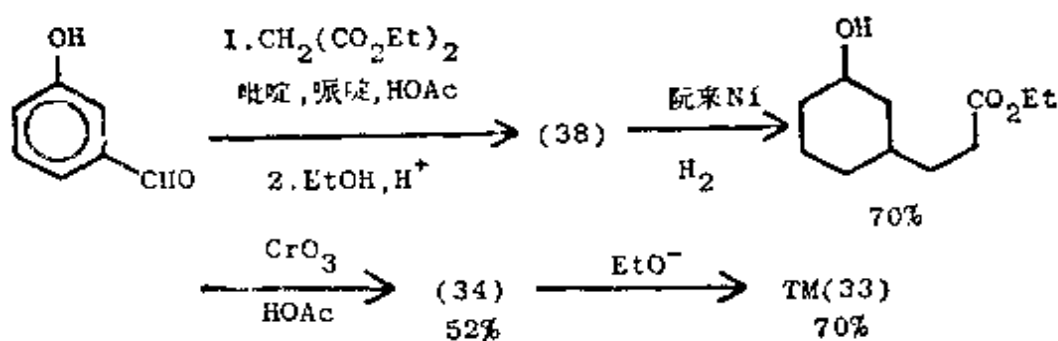
这是一个长合成。尽管产率都好,但全程总产率仅为 13%。第二个成功而短得多的合成来自 FGA 战略(第二十四章)。引入不饱和性于(34)的整个骨架中,给出一个芳族化合物(38),它有一个明显的 α, β -切断。

分析 3



间羟基苯甲醛是有供应的,而(38)在阮来镍存在下的氢化,可使双键和苯环都被还原。这样,(34)的简短合成法只剩下重新氧化这一步了。全程总产率为 25%。

合成 2^[315]



这两种战略只是目前有可能用来解决难题的许多方法中的两个实例。我们将在以后各章中见到更多这种实例。

方 法 小 结

1. 借助于 FGI 或 C—X 切断, 将所有官能团转变成以氧为基础的官能团(OH, CO, 等等)使基本碳架得以显示出来。

2. 查验 1, n -关系。

3. (必要时)调整氧化级, 并利用第十八至二十八章中的反应, 以表 11.2 中所列的准则为指导, 进行切断。

4. 必要时, 考察所有可能的切断直至找到一个好的合成法。

5. 必要时, 添加额外的官能团(FGA)或致活基, 或通过链的接长或缩短法改变 1, n -关系, 以求得到一个好的合成法。

6. 若合成中非包括蹩脚的一步不可, 应尽可能将其放在较早阶段。

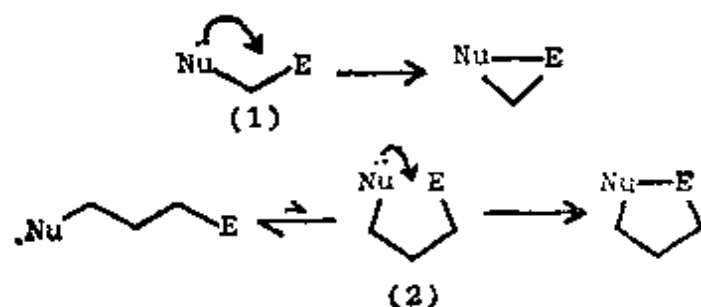
第二十九章

战略 XIII, 环合成法导论。饱和杂环

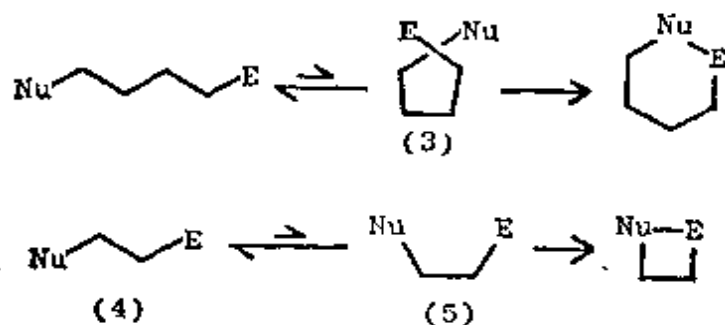
成环反应之异常容易, 已成为遍及全书的一个论题。它出现于第七章和第二十章, 我曾在该处强调过可以放松对成环的控制, 因为成环反应通常优先于分子间的反应。以后的九章要叙及环的形成, 按三元到六元的环的大小次序讲述, 对有关的各个课题用通常的战略章节交叉进行讨论。本章将以饱和杂环的合成例, 比较深入地说明成环为何较为顺利的理由。

环化反应

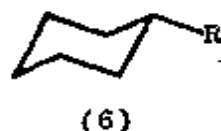
鉴于熵的原因, 分子内反应在动力学上通常比分子间的反应有利, 因为反应的两个部位是同一分子的一部分, 无需作双分子碰撞。这一因素在形成三元环时最突出, 因为此时试剂两端总是靠得很近。对五元环的形成也是如此, 因为此时(2)的自然热运动可使反应基团处于成键距离之内。



六元环的形成在动力学上是合理的: 这里的问题是, 对六元环和更大的环来说, 旋转运动使活泼的两端靠得过近(3), 故在能够成键之前碳链需被折迭。四元环的形成特别慢: 链在正常情况下所取的构象是(4), 此中两个活泼基团彼此远离, 即使在对环化来说是最佳的构象(5)中, 它们仍然相距很远。



然而对六元环来说, 当它的椅式构象(6)中, 所有基团均呈参差式, 尤其如果象在(6)中那样大取代基能变得呈横键状态时, 那么六元环在热力学上就特别利于形成。五元环也是稳定的, 但三元和四元环则具有张力, 键角各为 60° 和 90° 而不是通常 sp^3 原子的 109° 或 sp^2 原子的 120° 。

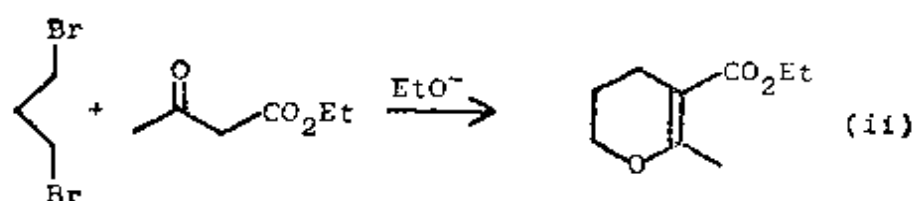
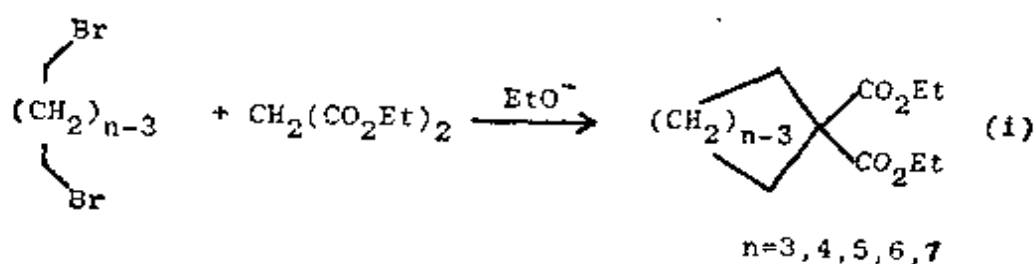


所有这些结论都是粗糙和现成的, 还须在研究对象的精细结构的来龙去脉中加以评价。表 29.1 作了一个总结。

表 29.1 影响成环的因素

环的大小	动力学因数	热力学因数
3	✓✓✓	×
4	×	×
5	✓✓	✓
6	✓	✓✓
7	✓	✓

将两个因素一起进行考虑,便知五元、六元和七元环都是易于制取的。三元环易于制取但往往在其生成的条件下重又开环,四元环则特别令人感到棘手,往往需用特殊的方法。在Perkin的借助于丙二酸酯的二次取代以形成环的原始论文^[316]中,三元、四元、五元、六元和七元环均曾以高收率形成,但四元环形成得极其缓慢(i)。使用乙酰乙酸酯时,不形成四元环,代之以形成一种烯醇醚(ii)。



除四元环外,这些因素均对环的形成有利,因此我们可以使用各种正规的切断和所有正规的准则,来选择一个我们所需要的切断。我们已曾用此法分析过许多环状化合物的形成(例如在第十七、二十、二十一、二十七和二十八章中),现要系统地逐个讨论每种大小的环的合成法,用本章中的C—X切断作为开端,进展到第三十至三十七章中的C—C切断。

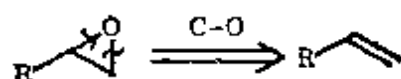
饱和杂环

三元环

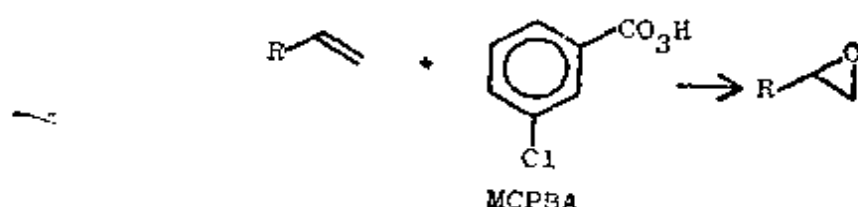
环氧化物通常系由烯烃制得——可将两个C—O键一举加

以切断。试剂是个过氧化物 RCO_3H ，通常为 MCPBA (第七章)。

分析

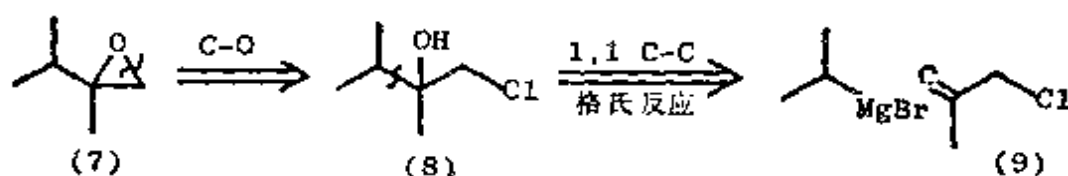


合成

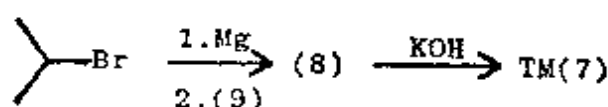


只切断环氧化物(7)中的一根 C—O 键，便可使人想到氯醇(8)是个中间体，然后再通过 C—O 切断便可想到 α -氯代酮(9)很可能是个良好的起始原料。Cornforth^[317] 开发了这一方法，利用格氏试剂进攻(9)以制取(8)。容易从(8)通过置换而制得环氧化物(7)这一点表明动力学有利于三元环的形成。

分析



合成^[317]

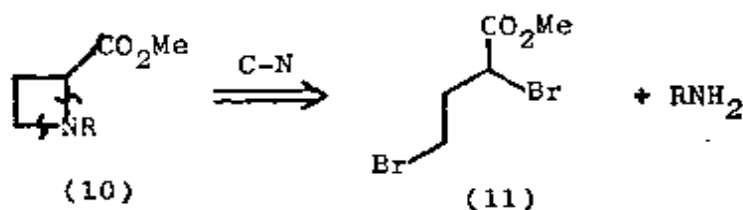


四元环

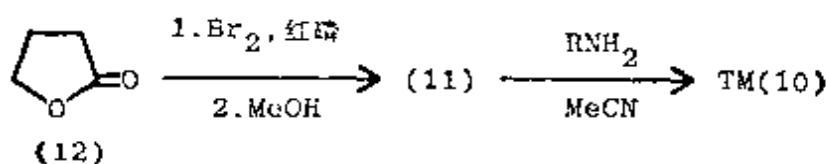
制取四碳环化合物的特殊方法是在第三十二章中阐述的。正规的环化法^[318]往往得到很差的结果，但有时是成功的。直接对胺(10)的 C—N 进行切断便使人想到 1,3 二溴化物(11)可作为起始原料。内酯(12)可被用来制取(11)(表 25.1 的战略)

而且它真的能与一个伯胺作用生成 TM(10)^[319]。

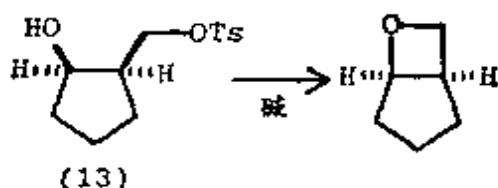
分析



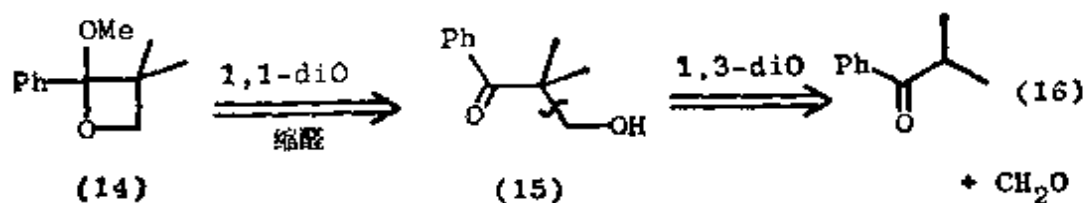
合成^[319]



在非常有利的情况下，四元环醚也能用环化法制取。我们已经知道，顺式(13)（但不是反式）能在碱中发生环化作用（第十三章）。在环状缩醛(14)上，作类似的 C—O 切断可以返回到 β -羟基酮(15)，从而返回到酮(16)。



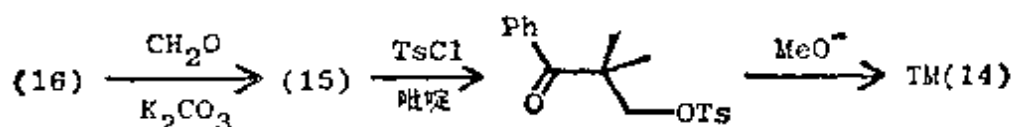
分析



此处无需作曼尼奇控制，因为(16)只有一个可以烯醇化的质子，虽然使用了一种弱碱^[320]以防止(15)发生卡尼查罗还原。我们需为环化反应创造尽可能有利的条件，因此把(15)中的 OH 基转变成为一种更好的离去基团，而 MeOH 则以比较活泼

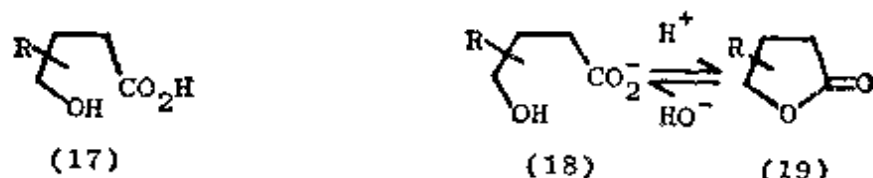
的 MeO^- 的形式加入。

合成^[320]



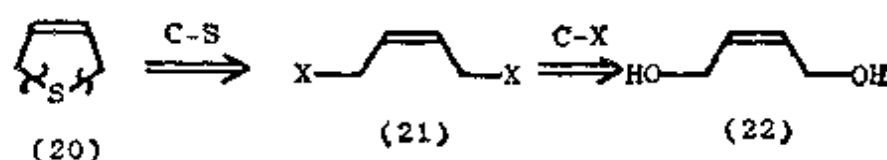
五元环

环化成为五元环是极为顺利的。羧基酸(17)通常不能被分离：负离子(18)是稳定的，但中和作用能使闭环立即发生，生成内酯(19)。五元内酯的合成已在第十二、二十五、二十六、二十七和二十八章中讨论过。

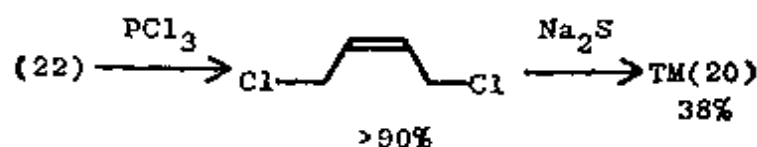


供五元杂环化合物合成用的策略是切断两个 C—X 键，并认出必须添加到亲核杂原子上去的那个亲电的含碳碎片。环状硫醚(20)需要顺式二卤代物(21)，后者来自顺-丁烯二醇(22) (第十六章)。

分析



合成^[321]



环中有两个杂原子时，通常最为简便的做法是把容易获得的含有这两个杂原子的碎片(表 29.2)辨认出来，并将它与

一适宜的亲电碎片切开。按此,合成蚂蚁警戒信息素马尼康(mannicone)(23)时,所需的化合物(24)显然可以认出它含有肼 NH_2NH_2 。切断时即显示出酯(25)。

分析 1

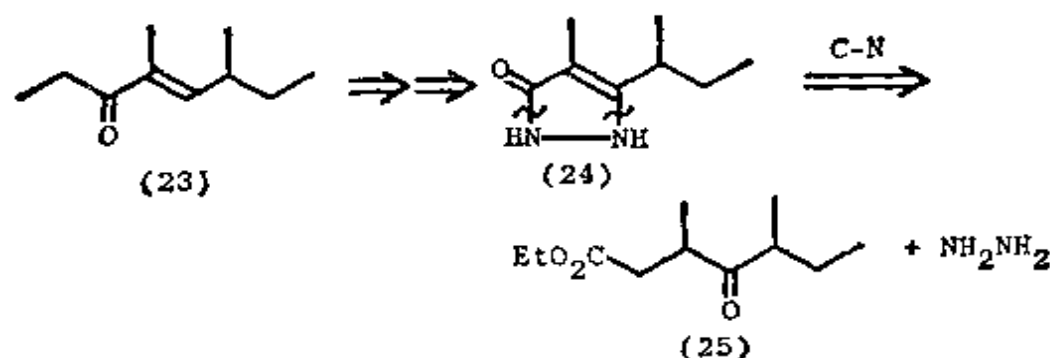


表 29.2 某些易得的含两个杂原子的试剂

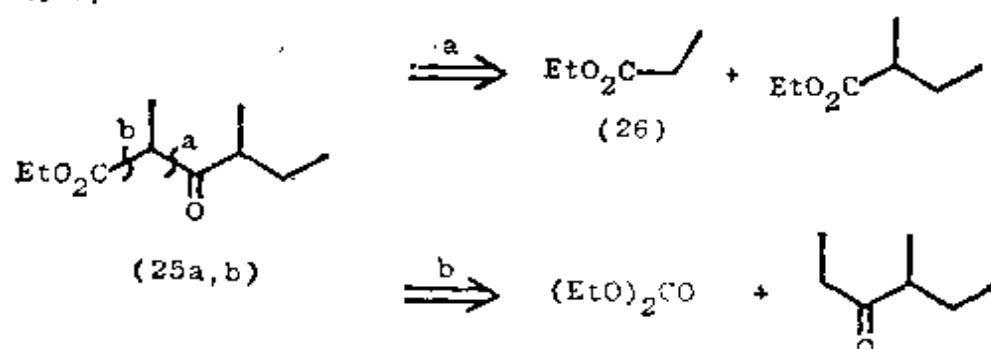
肼 NH_2NH_2		肼 NH_2NH_2	
脲		硫脲	
乙二醇		乙醇胺	
重氮甲烷	$\text{CH}_2=\text{N}=\text{N}$	乙二胺	
邻苯二胺		本胺	
酰胺		硫代酰胺	
$\xrightarrow{\text{P}_2\text{S}_5}$			

* 也见表 23.3。

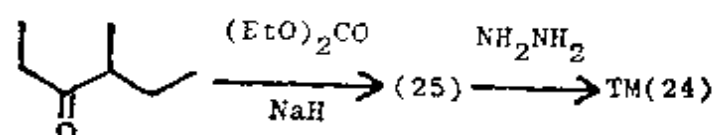
1, 3-二羰基化合物(25)可被切断于(a)或(b)处: (a) 不专

一，模棱两可，因为(26)能自相缩合。但(b)则不然，因为只有所需的产物(25)能形成一个稳定的烯醇负离子(第二十章)。

分析 2

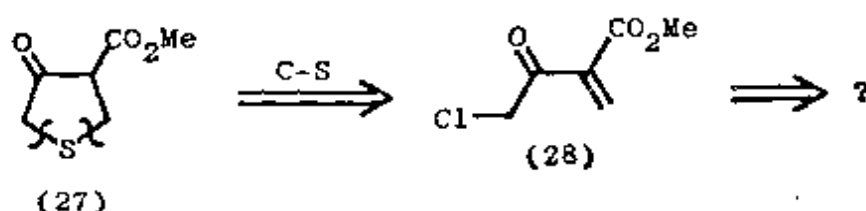


合成^[331]

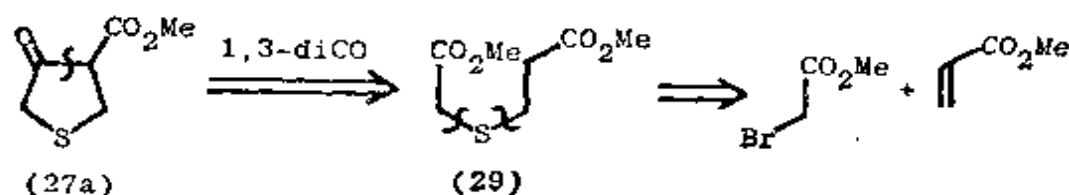


切断 C—C 键可能有益。(27) 上的两个明显的 C—X 切断给出一个有困难的起始原料(28)，但若先作 1, 3-二羧基切断至(29)，则就可以作更为有益的 C—S 切断了。

分析 1(C—X 切断)

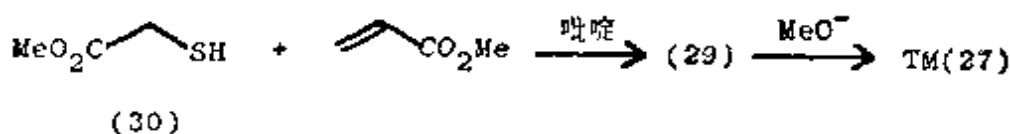


分析 2(C—O 切断)



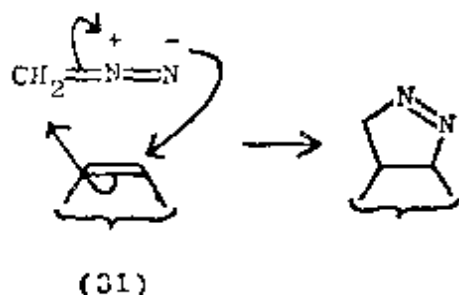
此硫醚曾由伍德沃德^[329]制得，他就是选用了第二种分析中的迈克尔反应，因为巯基乙酸酯(30)是容易获得的化合物。

合成^[322]



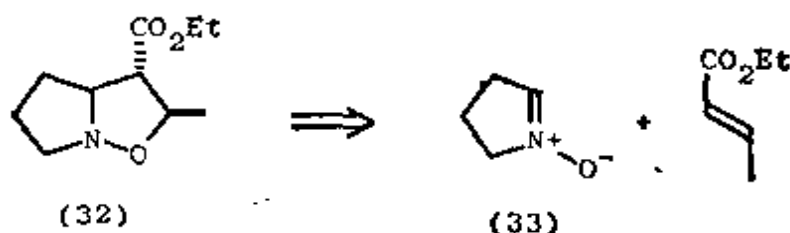
1, 3-偶极环加成反应

1, 3-偶极环加成乃是制备五元环, 例如(31)的一种特殊方法^[323]。它象狄尔斯-阿德耳反应, 但二烯被三碳四电子单元, 即1, 3-偶极所替代。



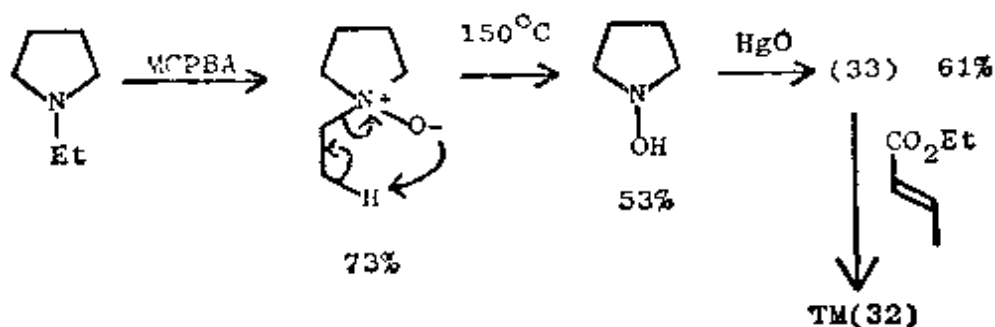
共轭二烯反应得最好, 如在狄尔斯-阿德耳反应中那样。因此(32)中的杂原子和酯基能使人想到1, 3-偶极切断。有关这类反应的取向问题超越本书的范围, 但在Fleming^[324]的著作中则有全面讨论。

分析



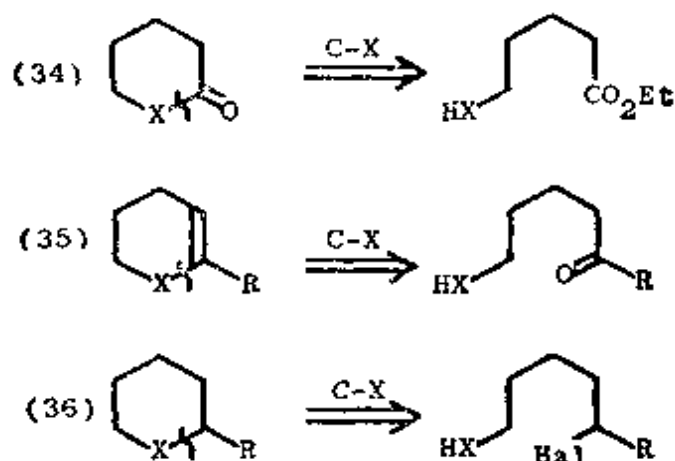
1, 3-偶极(33)是个氮酮, 可从一个环胺通过氧化、消去、另一次氧化等一系列反应制得。环加成反应只得出需要的异构体(32), 而且不饱和酯的反式立体化学必然被保存下来。

合成^[325]



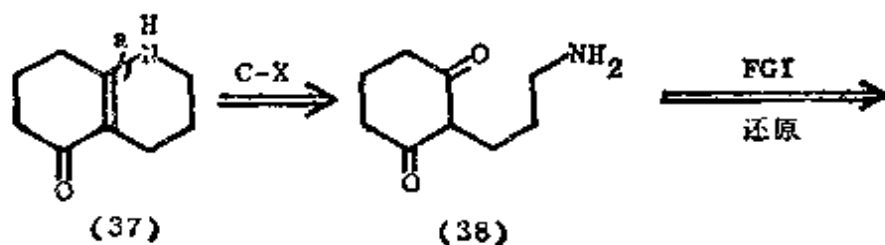
六元环

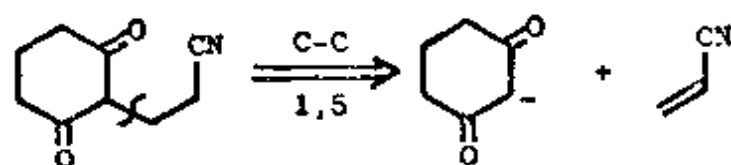
这些又很简单,而且用于五元环的同样准则又可使用于此。当杂原子与不同氧化级的碳原子相连时,例如(34)、(35)或(36),最佳的切断次序通常是首先切断(34),最后切断(36)。



按照这一处理次序,对(37)应先作切断(a)。这一切断揭示出一个对称氨基酮(38),若氨基系来自氰基,则(38)有个1,5-切断。

分析

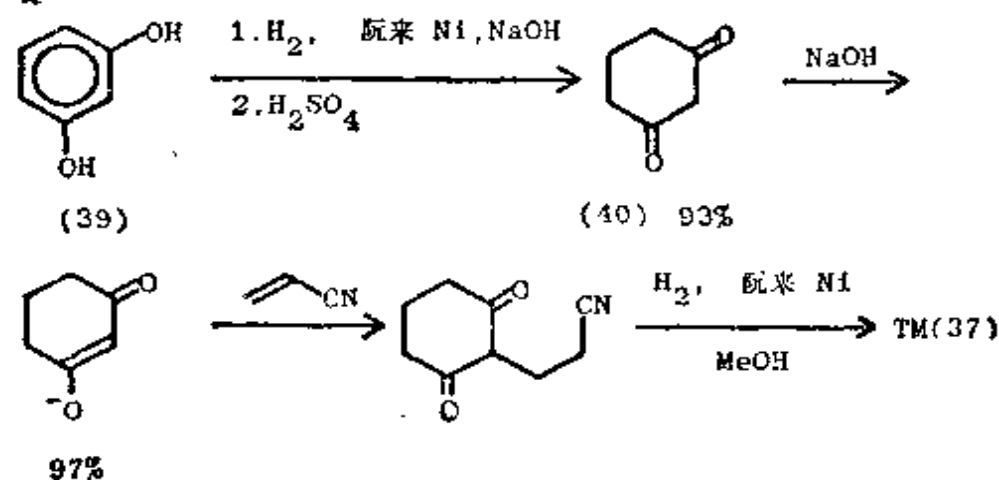




二酮(40)可由间苯二酚(39)通过还原而得。此外,同一催化剂(阮来 Ni)促进氨基在羰基存在下被还原。(38)的闭环能自发进行。

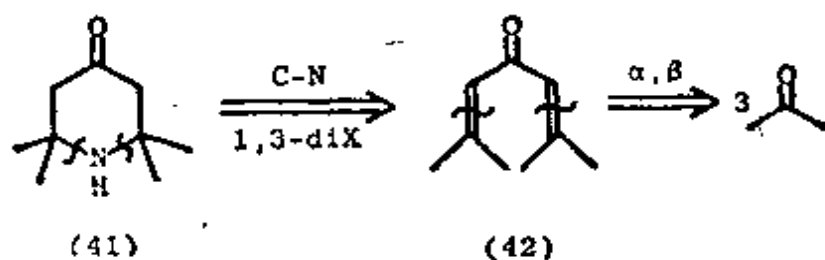
合成^[328]

在



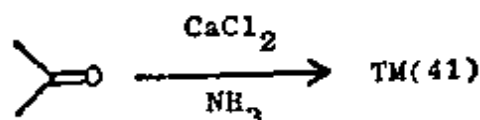
4-哌啶酮可在 C—N(41) 处加以切断, 或者使用用于其它对称酮(43)的战略(第十九章)。

分析



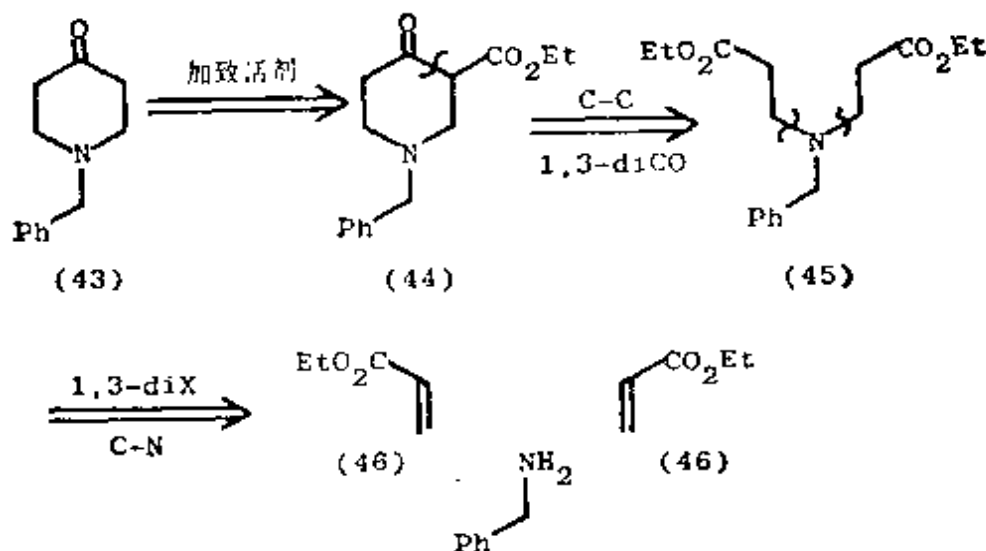
由于(42)系由三分子丙酮制成, 合成比预料者更为容易, 因此(41)是个很易获得的化合物。

合成^[327]



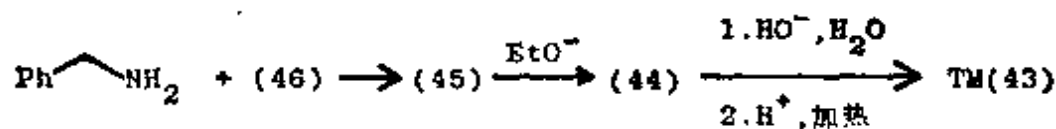
C—O 切断战略更为普遍(44)，已被用于许多药物之制备^[328]。

分析



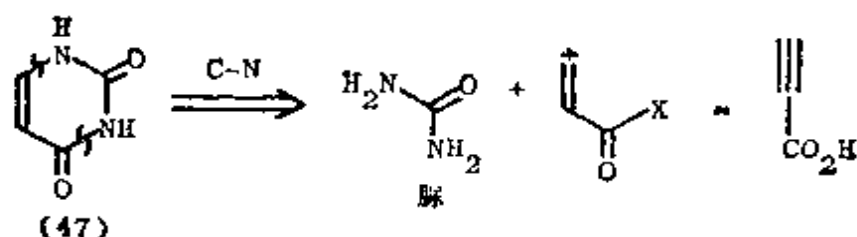
此合成短，可迳直从易得的苯胺和丙烯酸酯(46)进行合成(参见第十九章)。

合成^[329]

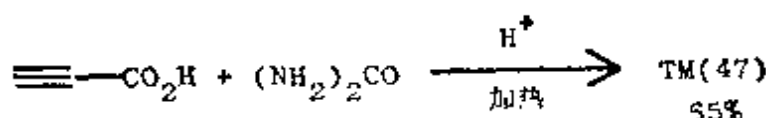


若环内有两个杂原子，就应找出一个可被认可的含有这两个杂原子的碎片来，这样做又是很有用的。尿嘧啶(47)是核酸中的碱基之一，可被切断成尿素和一个合适的亲电碎片。向亲电性的快作迈克尔加成是个适宜的反应。

尿嘧啶：分析



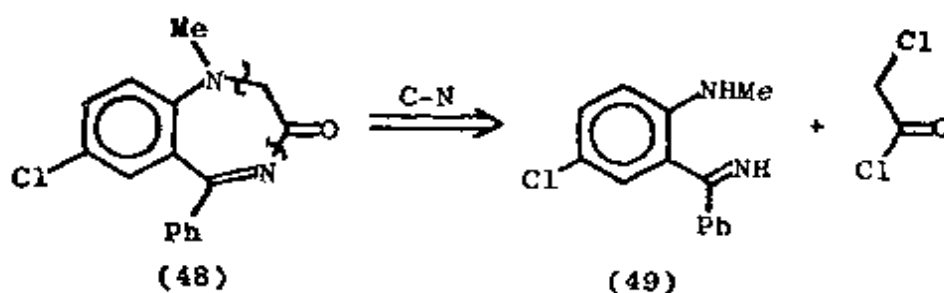
合成^[330]



七元环

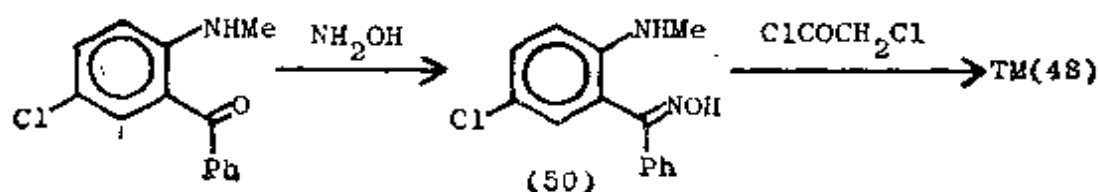
环化成七元环时可能缺乏环化成五元或六元环时的那种动力学或热力学方面的巨大优势，但不论哪种环化反应都并无巨大困难，使用通常的切断即可。镇静剂利眠宁(Librium)和安定(Valium)均以(48)那样的结构作为基础。切去作为脂族碎片的氯乙酰氯(第二十三章)，便留下一个芳酮的亚胺(49)。

分析



实际上，在环化反应中可以使用羟胺(50)。

合成^[331]



第三十章

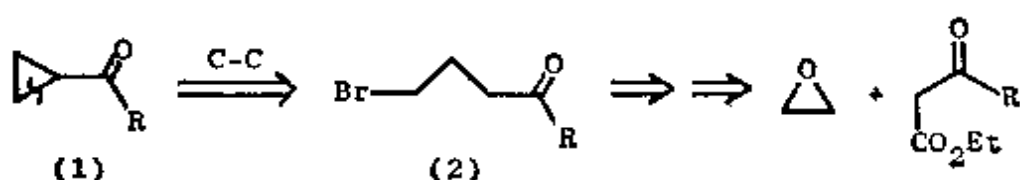
三元环

环化反应

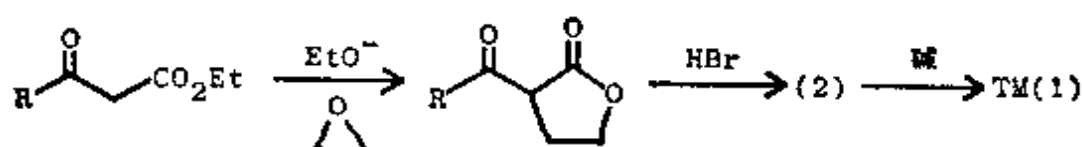
三元环的形成在动力学上是有利的，但在热力学上却是不利的，因此三元环往往就在其形成的条件下被打破。由于大多数羰基缩合反应都是可逆的，它们通常不是通往三元环的好路线。羰基化合物的烷基化反应通常是不可逆的，而且由于环化反应是动力学上有利的反应，故能生成三元环而无需控制。

象(1)那样的环丙酮可从 γ -卤代酮(2)制得，由环氧化物和活化的酮制取(2)的合成法曾在第二十五章中讨论过。

分析



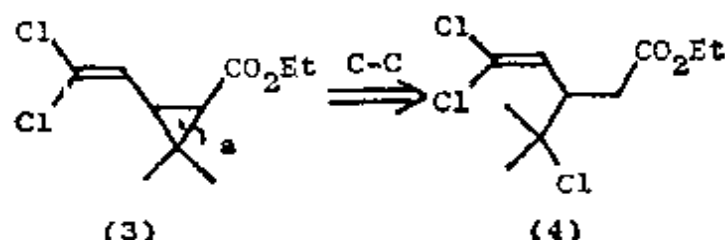
合成^[332]



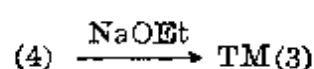
由 Rothamstead 的 M. Elliott 小组所开发的人工仿造的生物杀虫剂扑灭司灵(Permethrin)^[333] 含酯(3)。切断(a)可得

出具有叔卤代物结构的起始原料(4)，即便是这个(4)就可在碱中容易地环化了，环的形成极其顺利。

分析



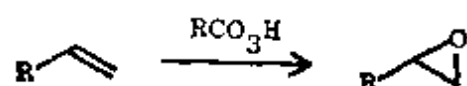
合成^[334]



插入反应

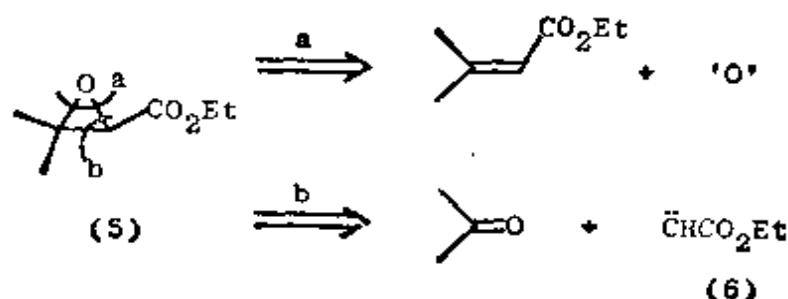
环氧化合物

大多数三元环系用插入反应制得，两根键在插入反应中一举形成。我们已经知道(第七和第二十九章)环氧化物通常是由此法制成的，过酸在此起亲电试剂的作用。



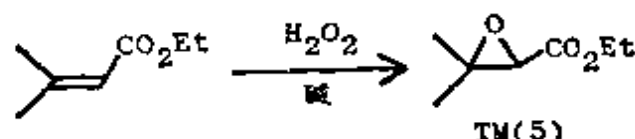
切除一个碳原子的相应切断说明了碳烯，例如(6)，是中间体。这种切断对 α, β -不饱和羰基化合物的环氧化物(5)来说颇为重要。

分析



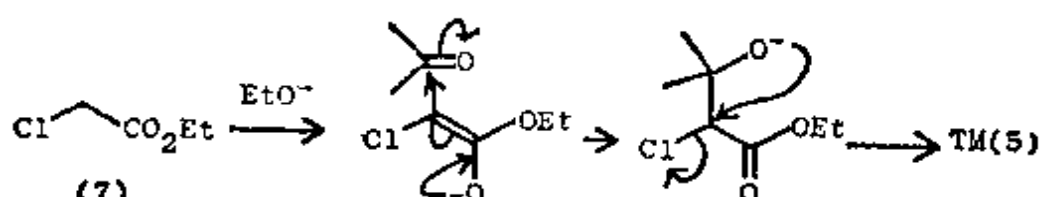
在路线(a)中, 作为氧原子的试剂必须是亲核性的, 因此使用从 H_2O_2 和碱所生成的 HOO^- 。

合成(a)



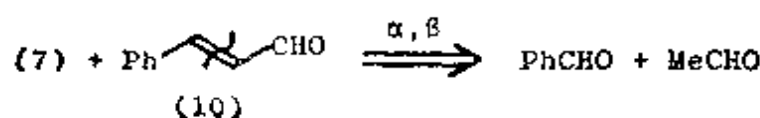
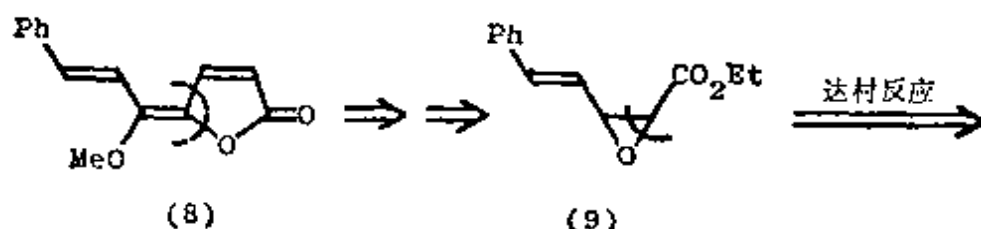
路线(b)需要碳烯(6)的一个试剂, 并把卤代酯(7)用在达村反应^[335]中。其实中间体并不是一个碳烯。

合成(b)

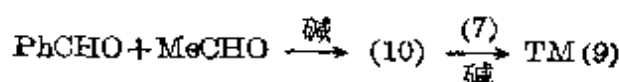


环氧化物(9)曾被用来给派比罗内酯(piperolide)(8)提供其中标上记号的那些原子, (8)是存在于植物 *Piper sanctum* 中的一种天然产物^[336]。达村切断得出肉桂醛(10), 后者甚易通过羰基缩合而得。

分析

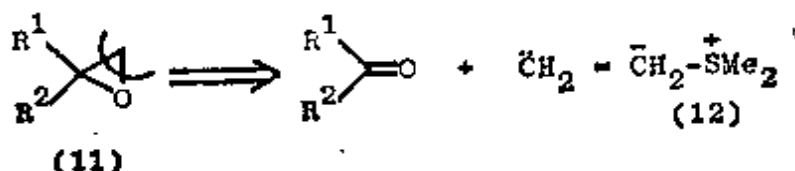


合成^[336]

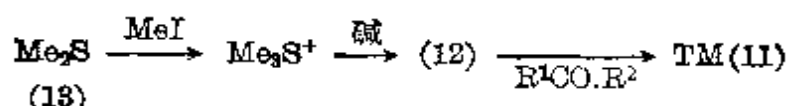


这种同样地切除一个碳原子的切断对于没有羰基取代的环氧化物(11)来说也是有益的。试剂应该是个亲核的碳烯等当物, 硫内鎓盐(12)便是答案^[337]。这些都可通过类似于合成磷内鎓盐的操作(第十五章)由硫醚(13)制得, 尽管两种内鎓盐与羰基化合物的作用非常不同(第三十一章中有与“内鎓盐” CH_2N_2 相作用的第三种反应)。

分析

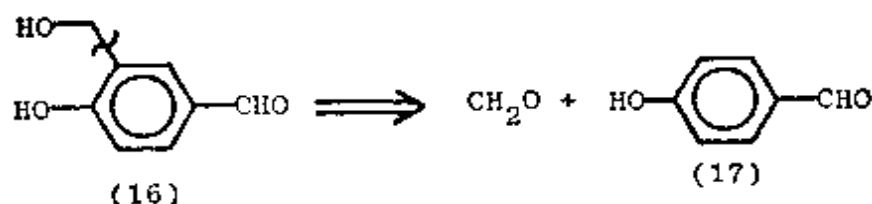
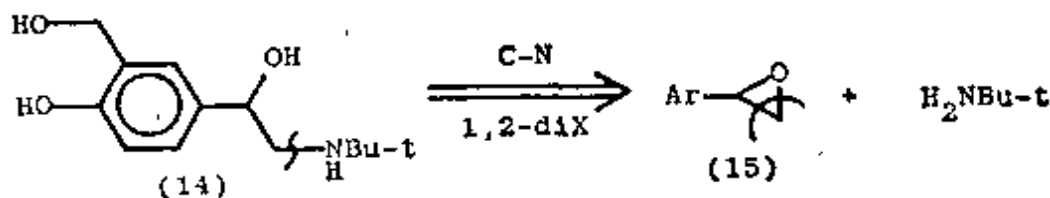


合成^[337]



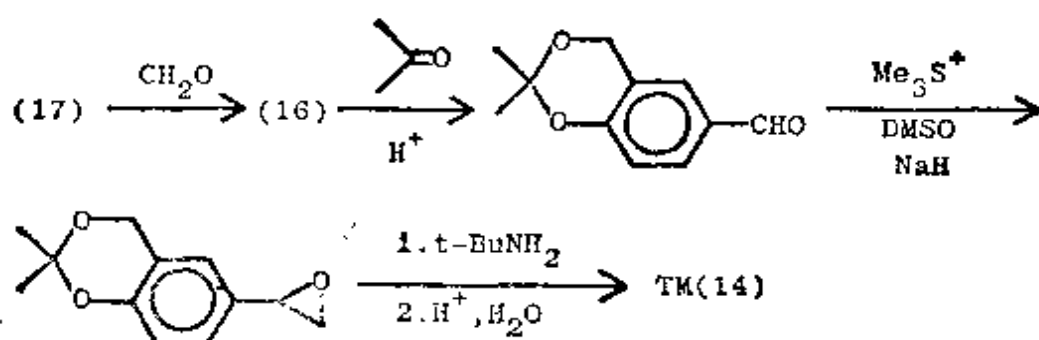
我们已曾对气喘病药物萨波脱摩(14)的一种合成法作过分析(第七章)。另有一种可供选用的方法是1, 2-diox 切断成环氧化物(15)。再用“碳烯”切断从(15)切成醛(16), 后者可通过(17)与甲醛加成而得。

萨波脱摩: 分析



在加入内鎓盐(12)之前, 必须对(16)中的两个羟基进行保护; 制成缩醛是最方便的办法。

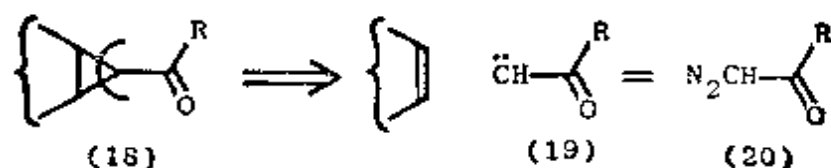
合成^[88]



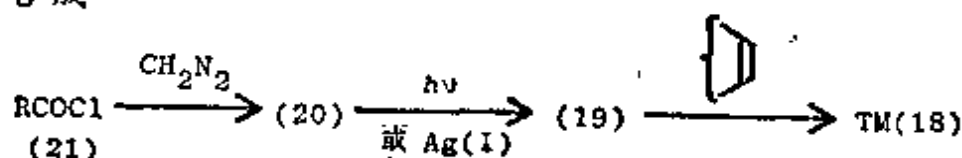
环丙基酮类^[338]

在环丙基酮(18)上作同样切断时, 需要一个碳烯(19)的试剂。这可以重氮酮(20)的形式供给, (20)可由酰氯(21)和重氮甲烷 CH_2N_2 制得。当(20)或是被光所分解或是与 Ag(I) 盐一起加热时, 碳烯(19)可能是这一反应中的一个中间体。

分析

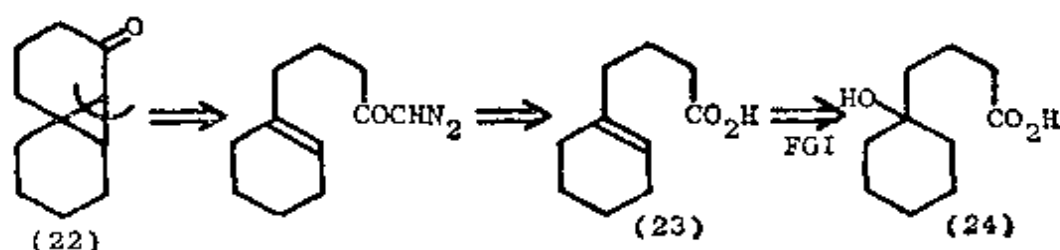


合成



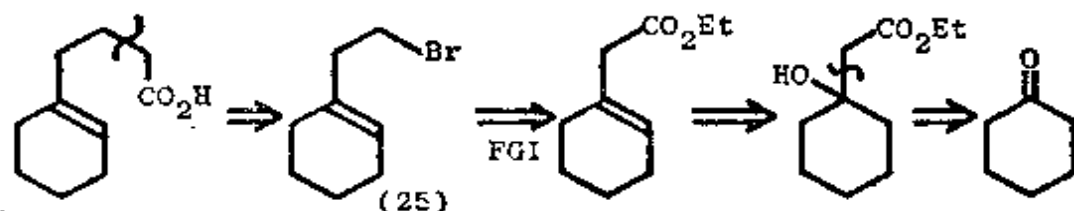
如果我们把这种切断用于三环酮(22), 它就立即变成一个简单的问题了, 因为起始原料是单环酮(23)。

分析 1

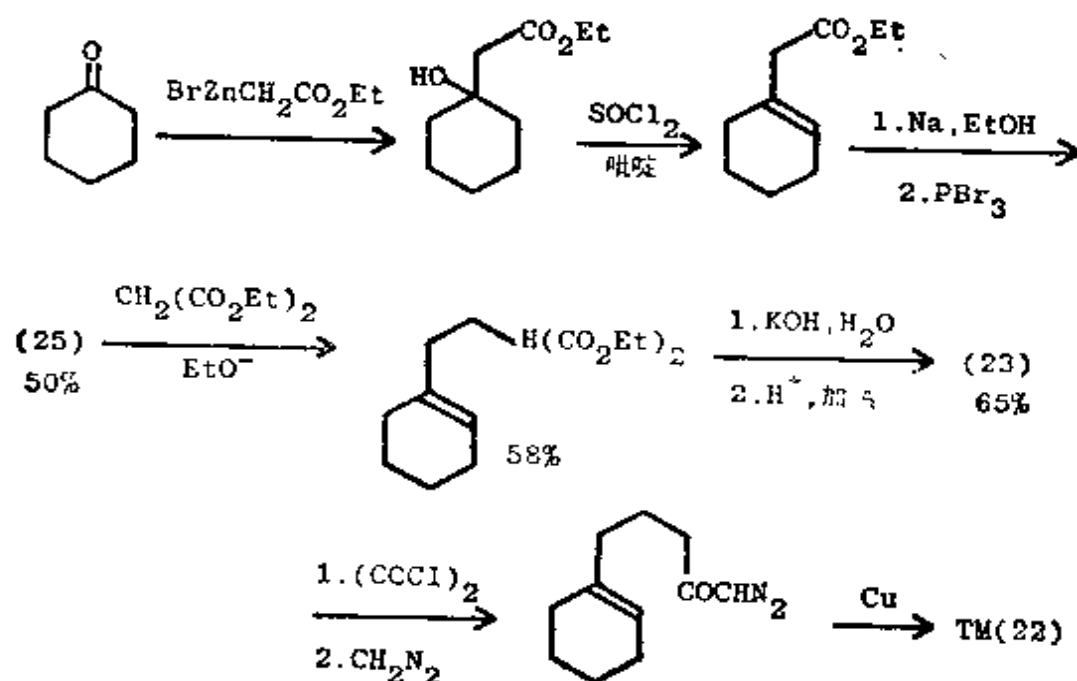


酸(23)可由醇(24)脱水而得,但这个1,5-二官能团化合物不能用迈克尔反应制取,因为此醇是个叔醇。作为代替,对(23)作丙二酸酯切断,即可得到一个烷基卤,后者可从(25)的前体经 FGI 而得。雷福马茨基路线可给出(25)的前体。

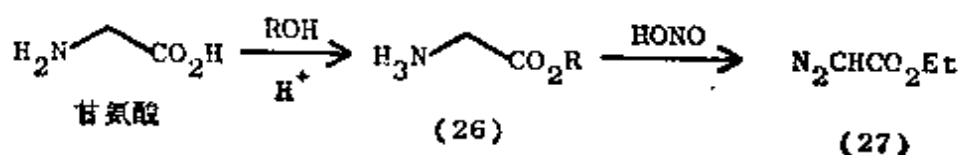
分析 2



合成 [339]

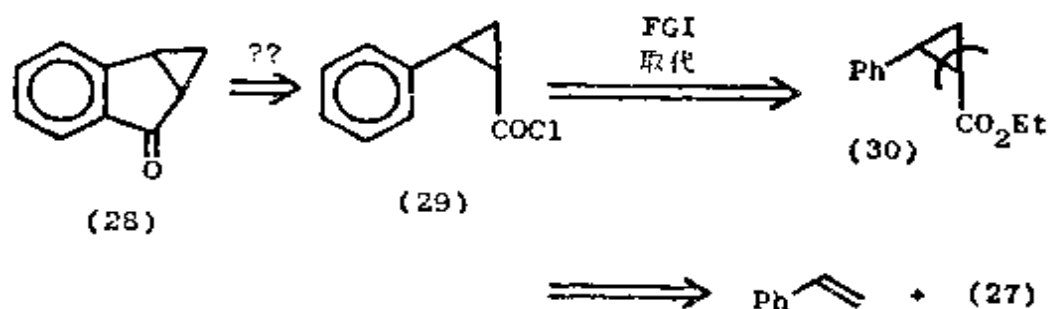


重氮乙酸酯(27)可从甘氨酸酯(26),经重氮化而得,它能提供碳烯以供合成三元环之用。



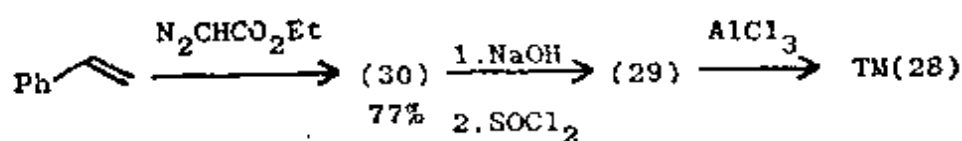
合成三元环化合物(28)的一种可能的方法是利用酰氯(29)的分子内傅-克反应,而且某些化学家^[340]曾希望对这种可能性进行研究。首先,他们必须合成(29)。预先作 FGI 使之成为(30)后,我们便能进行重氮乙酸酯切断,到达苯乙烯(31)。

分析



重氮乙酸酯的加成反应的产率极高,酰氯(29)曾以此法制得^[310],而且它确能环化成(28)。

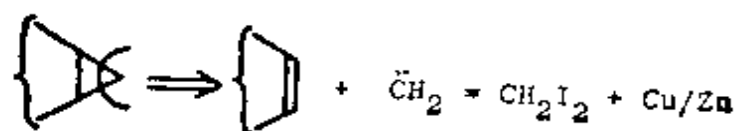
合成^[340]



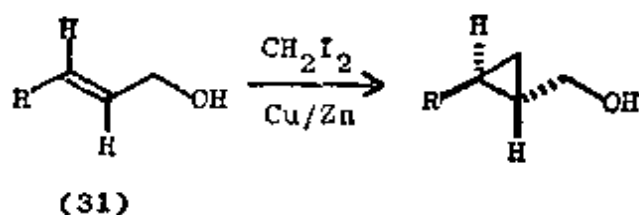
环丙烷类

对环丙烷来说,所有切断全一样,都需要有个碳烯等价物加成到非活化的双键上。重氮甲烷可以做到这一点,但碳烯的最好来源之一是 CH_2I_2 与锌-铜合金的作用(即 Simmons-Smith 反应^[341])。对烯丙醇类(31)来说,此反应进行得特别好,这无疑是因为 OH 基团和试剂之间的氢键所致。因而这一反应完全是立体选择性的。

分析

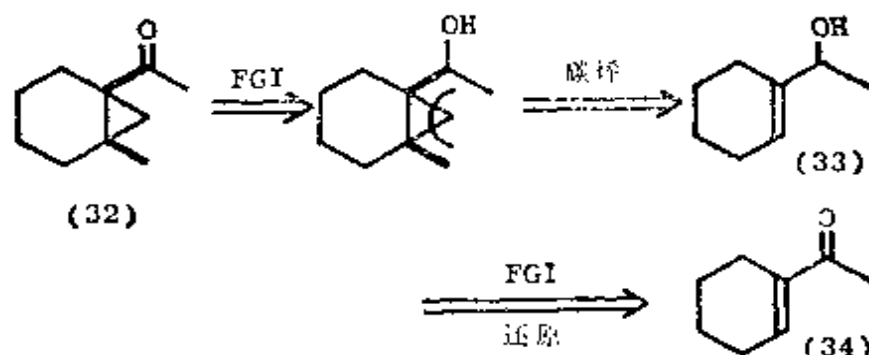


合成



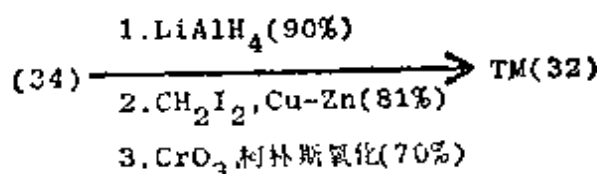
在研究酮(32)的热重排时^[342], (32)的合成是通过烯丙醇(33)加以完成的, 为的是保证能有效地环化。烯丙醇(33)最好用烯酮(34)经区域选择性还原加以制得(第十四章)。

分析

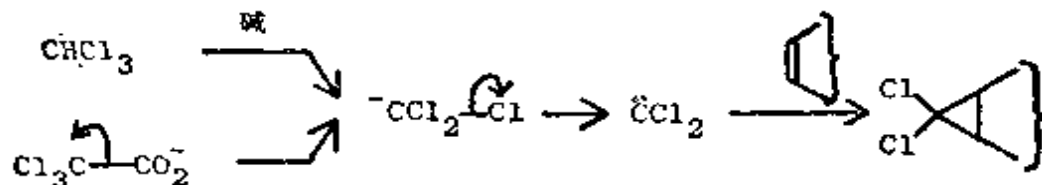


Simmons-Smith 反应在此进行得很好^[342], 任一种醇都无需分离。

合成^[342]

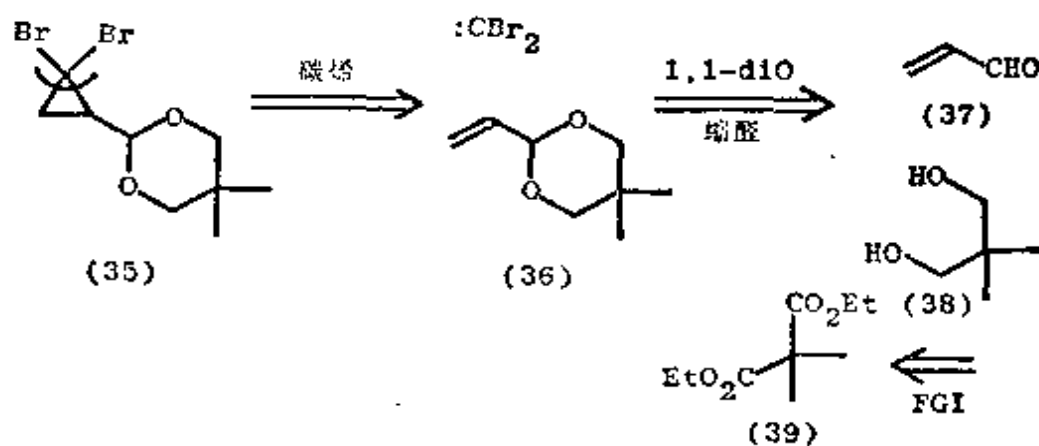


相对来说, 卤代碳烯的使用比较容易, 它们能用卤仿和碱制得, 或用三卤乙酸负离子经脱羧而得。

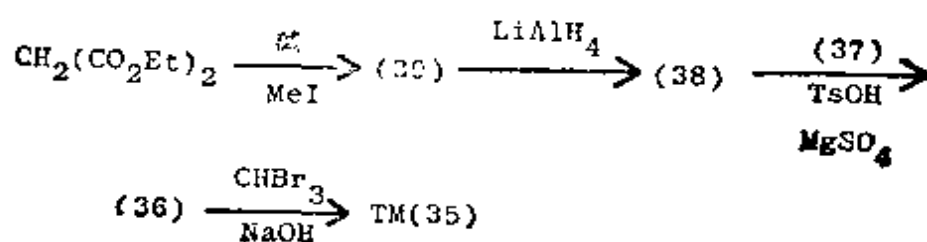


化合物(35)曾被用于天然产物 himalchene 的合成^[343], 二卤碳烯切断能揭示出(36), (36)很易用丙烯醛(37)和二醇(38)制得, 而(38)又可从丙二酸酯(39)制得。

分析



合成^[343]



第三十一章

战略 XIV: 合成中的重排反应

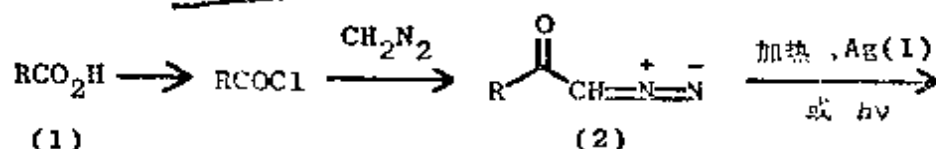
当目标分子的骨架难以建造时, 有一个战略可以使用, 那就是用常规的反应建立起一个稍为不同的骨架, 然后再将其重排成目标分子。这些方法适用范围很广, 从简单链状化合物的链延伸直到极难分析的深奥的骨骼重排。

重氮烷

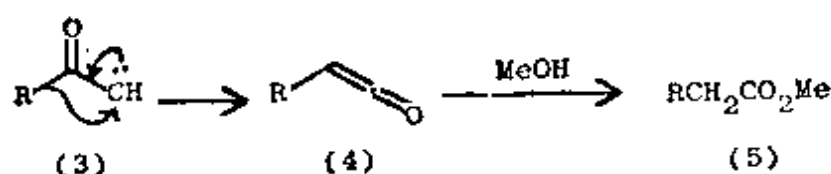
我们在前一章中曾见过重氮烷在三元环合成中的应用。同样, 这些重氮烷对于经由碳烯或正碳离子而进行的重排反应来说也是有用的试剂。

借助重氮甲烷的链延伸法: Arndt-Eistert 操作

如将一个由重氮甲烷和酰氯制成的重氮烷烃(2), 在无碳烯接受剂存在下进行加热或光照, 则碳烯(3)重排成为一种亲电性的烯酮*(4), 它捕获, 例如, 一个亲核溶剂后即生成酯(5)。结果使原来酸(1)的链长增加了一个 CH_2 基。

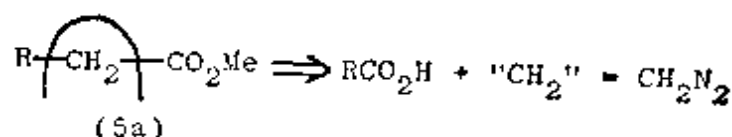


* 烯酮化学将在第三十三章中作更全面的讨论。

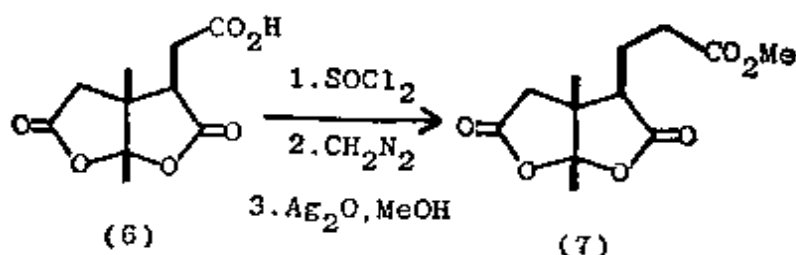


此法称为 Arndt-Eistert 操作^[844]。当目标分子中的羰基之间的关系无所用处，而当链较短时才变得有益的情况中，Arndt-Eistert 操作颇为有用。我们曾在第二十八章中见过一例，其中氰离子被用作链的延伸试剂。重氮甲烷是这种试剂中的更为高级者，所需的步骤更少些。切断是要除去碳烯。

分析

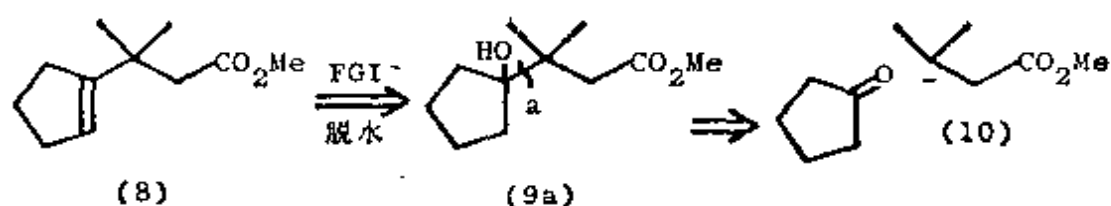


在第二十七章中，我们分析过二环酮(6)的合成。Eschenmoser 在其维生素 B₁₂ 的合成法^[305]中，需要把(6)的乙酸侧链增长，使之成为(7)的丙酸侧链。他就是用 Arndt-Eistert 操作完成这一点的。

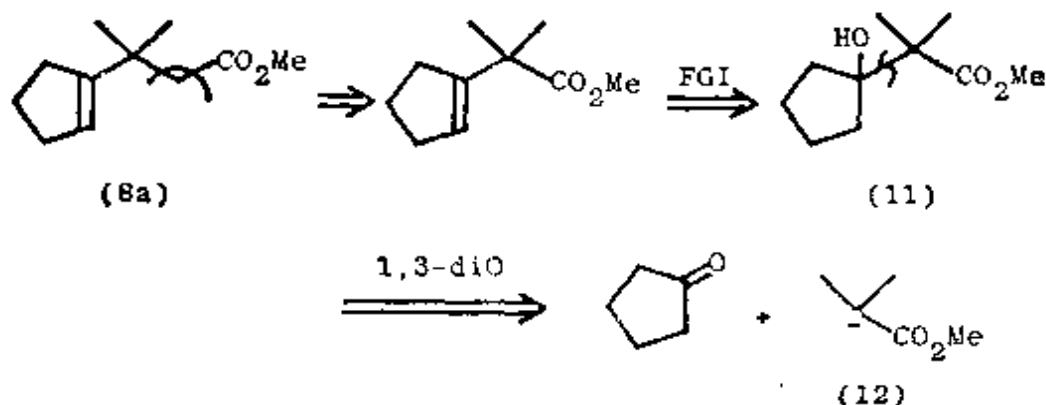


不饱和酯(8)系由醇(9)脱水而得。下一个切断应在(9)中的键(a)处，但它需要反常的合成子(10)。一个较好的战略是通过除去一个 CH₂ 基团，而将(9)中的 1, 4-关系改变成(11)中的 1, 3-关系，以便能够使用正常的合成子(12)。

分析 1

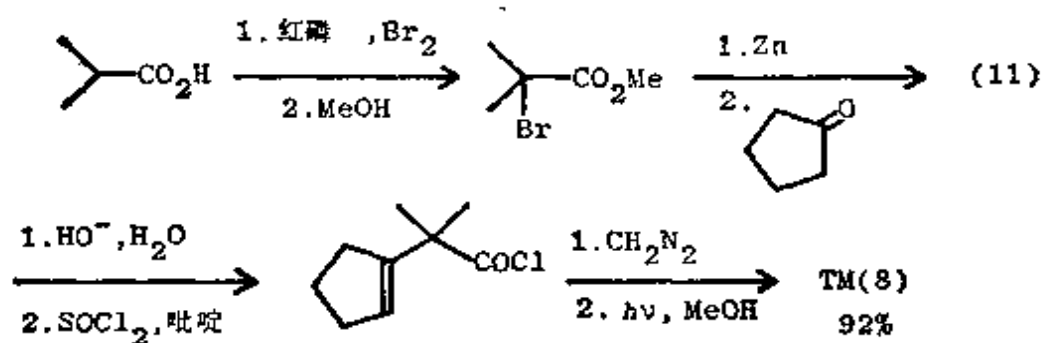


分析 2



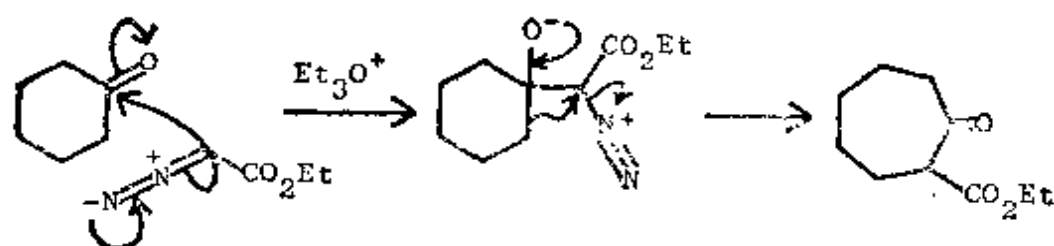
对于象(11)那样的 β -羟基酯的合成控制用雷福马茨基法(第二十章)最容易。脱水即可在形成酰氯的条件下(SOCl_2 和吡啶)完成。从而省略了一步。

合成^[345]



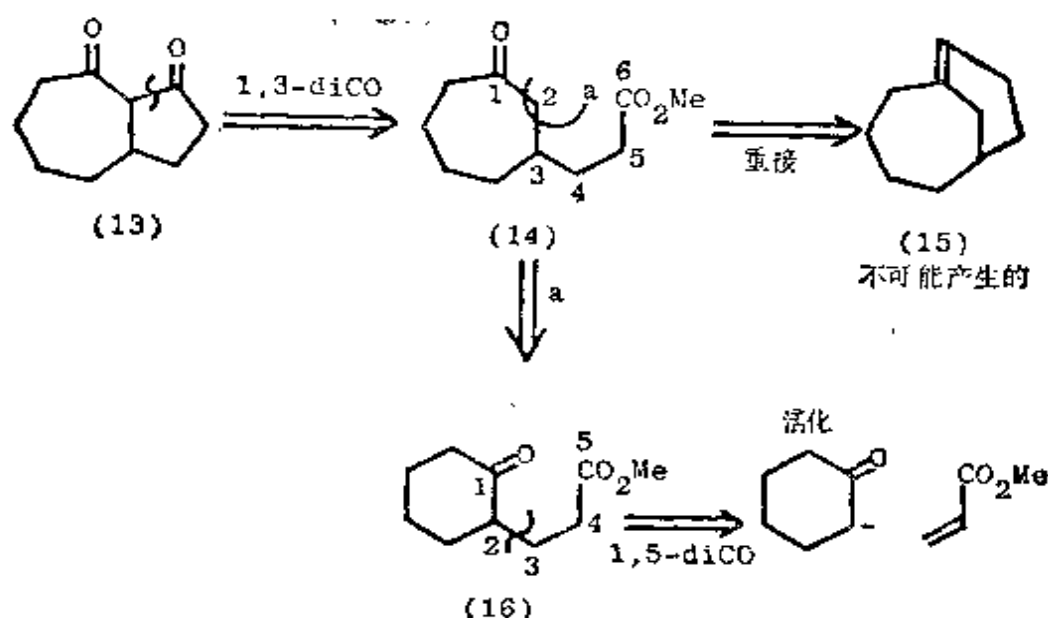
重氮烷和酮

用重氮烷向酮类作直接进攻是一种有用的扩环法, 对于从易于合成的六元环扩成七元环尤其有用, 因为所形成的环庚酮^[340]已得到了活化。



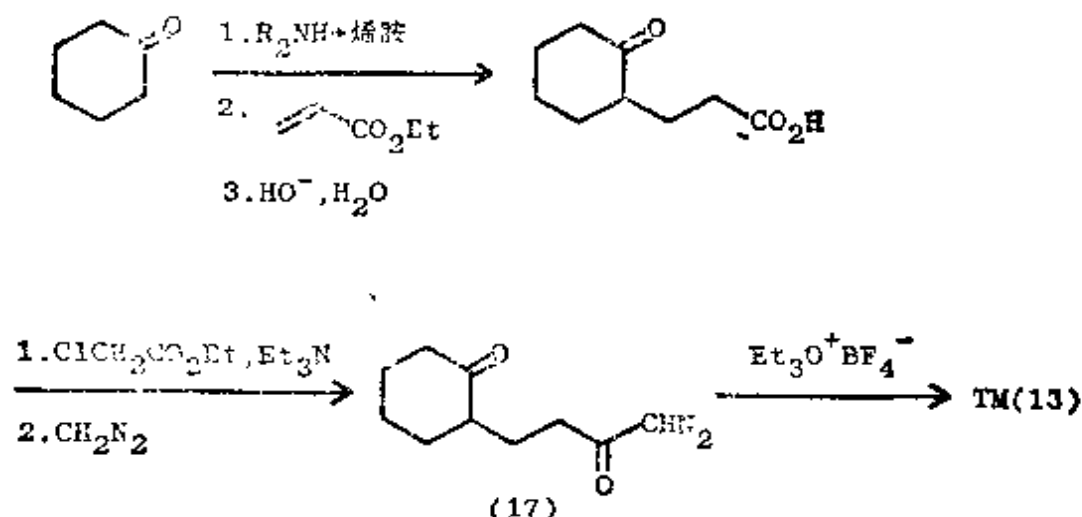
二环酮(13)首先有个明显的1, 3-二羰基切断, 可被切断成1, 6-二羰基化合物(14)。重接成为(15)是不可能的。一种解决办法是利用链的延伸法(参见第二十八章), 但另一种机灵的办法是先切除一个碳烯, 使1, 5-二羰基化合物(16)得以显出, 然后再作一次简单的迈克尔切断。

分析



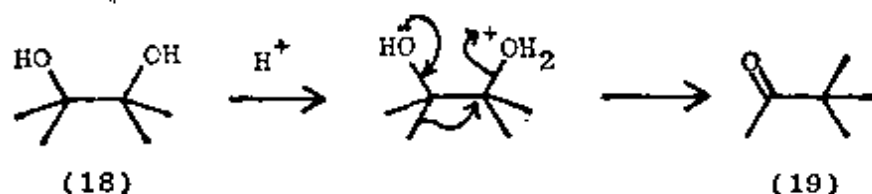
迈克尔反应所需的活化作用可借助于使用 CO_2Et 基或借助于形成烯胺而使之实现。(16)扩环成为(14)的反应是明确而又专一的, 因为只有取代较多的侧链进行迁移, 如在 Baeyer-Villiger 反应中的情况一样(第二十七章)。可以单用重氮甲烷来处理(16), 但是较好的一个办法^[346]是将(16)转变成为重氮酮(17)使反应成为分子内的反应。

合成^[346]



频哪醇重排

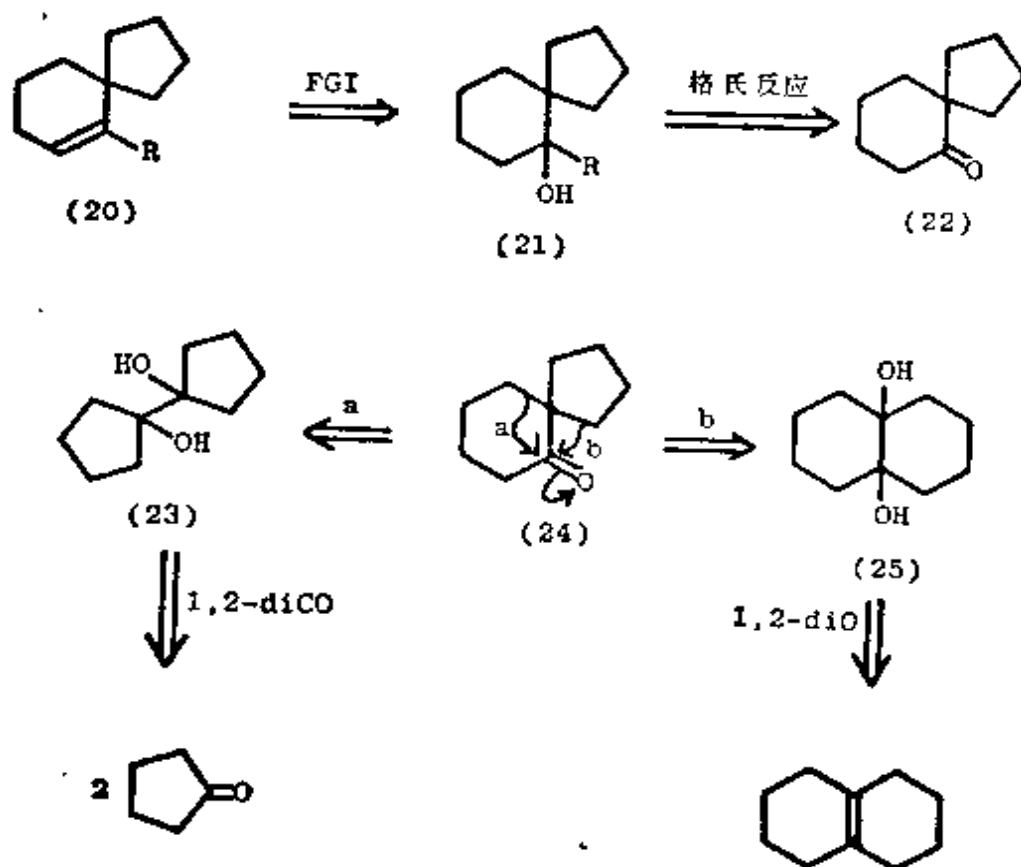
在讨论游离基的那一章中(第二十四章), 我们曾见过怎样用酮的还原二聚法制取“频哪醇”, 例如(18)。这类频哪醇在酸中发生重排, 成为叔烷基酮(19)。



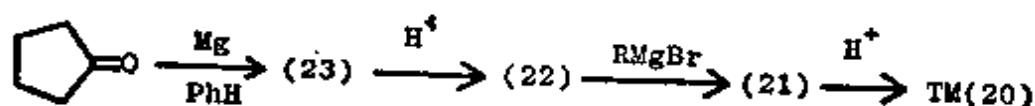
尽管受限于需要维持对称性, 此法乃是一种制取叔烷基酮的有用的方法, 而用其它办法制取叔烷基酮是困难的^[347]。拥挤的烯烃^[348](20)必定是从醇(21)制来的, 因而也是从酮(22)用格氏反应制来的。酮(22)在羰基的一侧有个叔烷基, 故可从对称的频哪醇(23)制得。看出这一点的最简便的办法是把重排倒过来画(24)。两种可供选用的起始原料中, 其一(25)不能用频哪醇还原法制取但可从局部还原过的萘通过羟基化反应制得(第

三十六章)。

分析



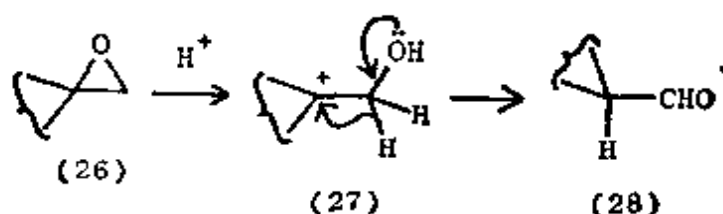
合成 [248]



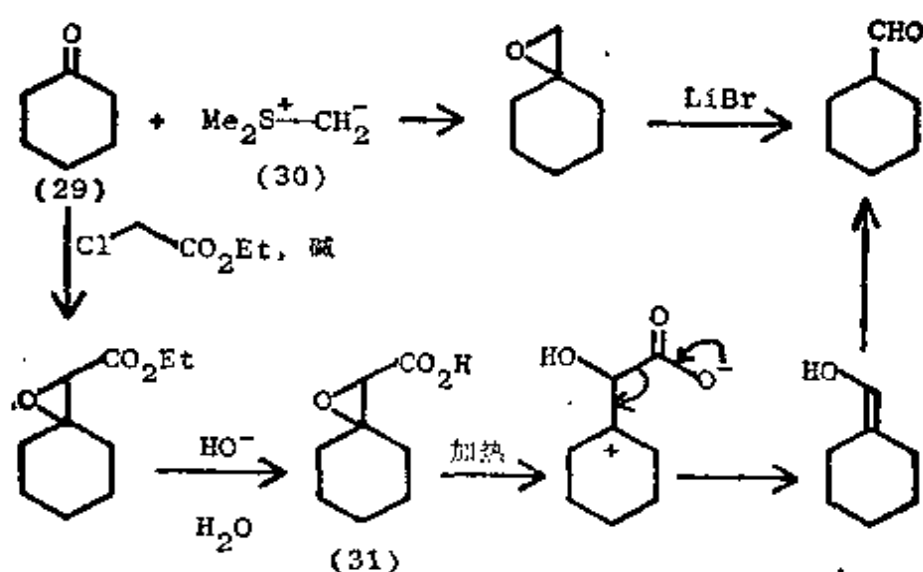
环氧化物重排

环氧化物重排与频哪醇重排有密切关系, 但它有能力进行羰基化合物的更一般性的合成^[349]。用酸或用即使弱如 LiBr 或 MgBr₂ 那样的路易斯酸处理时, 环氧化物(26)开环成较稳定的正碳离子(27), 后者重排成羰基化合物(28)。迁移的次序通

常是： $H > \text{芳基} > t\text{-烷基} > s\text{-烷基} > p\text{-烷基}$ 。

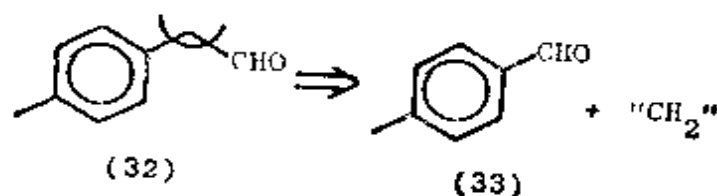


当环氧化物采用羰基化物, 例如(29)来制备时(第三十章), 结果是链伸长而生成同系列的醛。这一步骤可用硫内 鎓盐^[35] (30)来加以实现, 或者用达村反应及其中间体酸(31)的脱羧来加以实现。

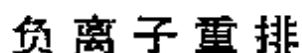


可用上述方法之一将一种有“尖刺花香气”的香料化合物(32)切断, 退回至芳族醛(33)。达村路线已被成功地采用。

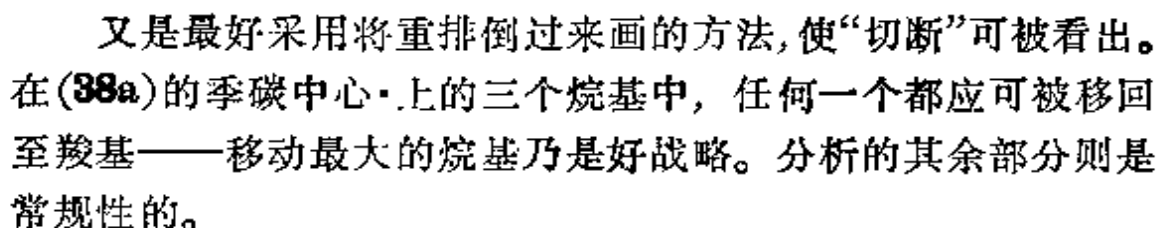
分析




合成^[351]

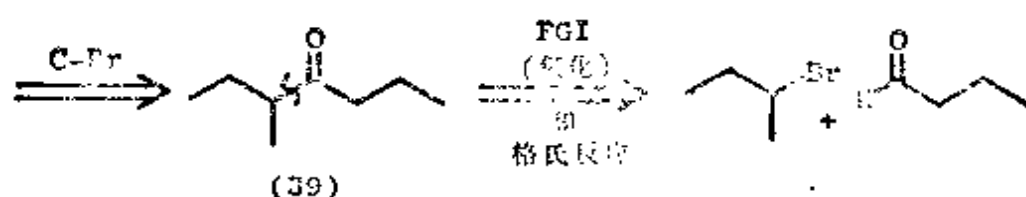


此重排能将例如(34)之类的 α -卤代酮转变成不稳定的环丙酮(35),后者发生分解(36)而生成酯(37)。在分解作用中(36),较稳定的负碳离子扮演离去基团的角色。



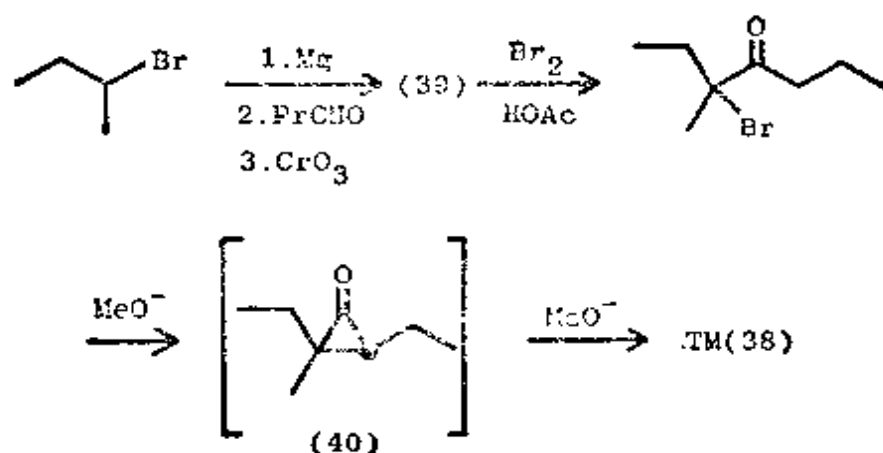


 (38) \rightleftharpoons (38a) $\xrightarrow{\text{法沃尔斯基反应}}$



在酸性溶液中，(39)的溴代反应多半发生于取代基较多的一侧(第二十章)，合成的其余部分则是简单易行的。

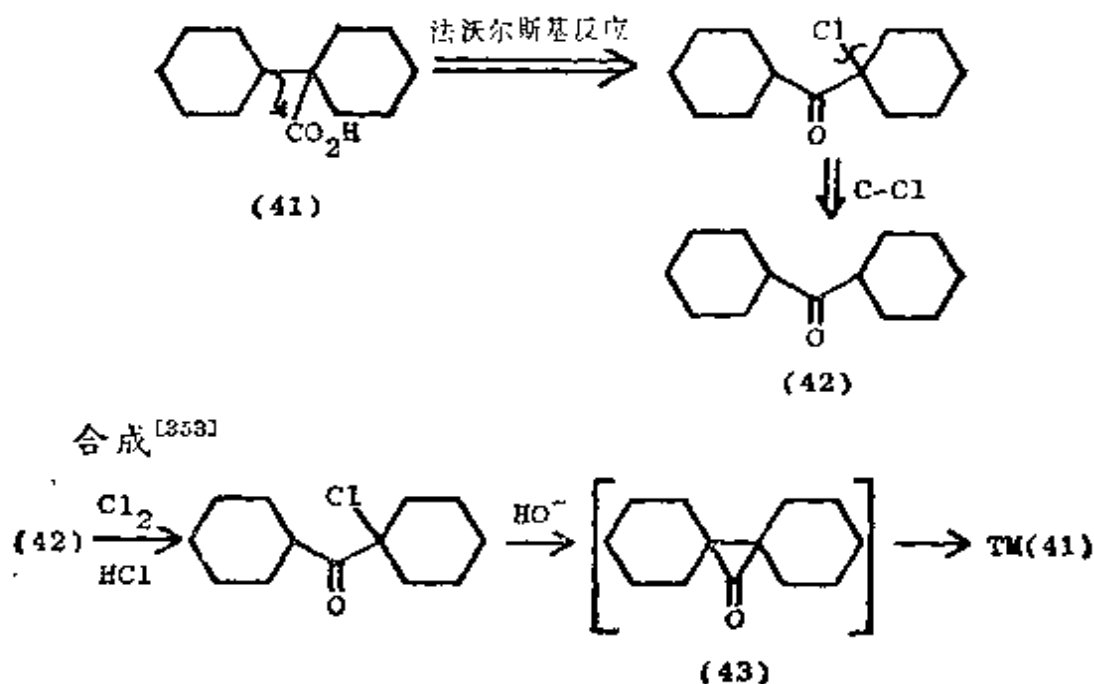
合成^[352]



用 MeO^- 使(40)开环的反应是明确无疑的，因为只有较稳定的负碳离子，即带有较少烷基者(40中的 \cdot)才充当离去基团。这意味着法沃尔斯基反应对于制取羰基邻近有叔烷基的酸是颇有用的——非常相似于频哪醇重排。

解痉药的组分(41)正是这样的一种酸。当将法沃尔斯基反应倒过来画时，对称性使人想到需要移动环己基，以便对称的酮(42)的卤代和环丙酮中间体(43)的开环都可成为明确而专一的反应。

分析



小 结

当考察一个目标分子时，与重排相联系的切断是颇难看得出来的。两条准则可能对你有所帮助：

1. 在具有一个羰基的化合物中，羰基对与它相隔一个原子的位置会有帮助。

2. 羰基邻近带有叔烷基的化合物可用重排反应来合成。

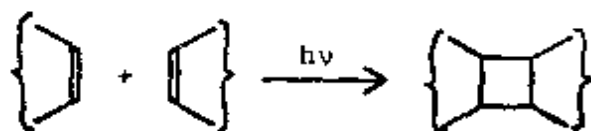
面临这类目标分子之一时，必须看看是否可用本章所述的任一种重排加以合成。只有经验才能使你有把握地运用各种重排于各类不熟悉的分子，而我们将要在以后各章中积累这种经验。

第三十二章

四元环: 有机合成中的光化学

我们在分析各种大小的环的合成时,曾下过这样的结论(第二十九章):即四元环特别难于合成。为此,经常使用一种特殊的方法,即光化学的 $2+2$ 环加成反应^[354]来制取四元环。某些 $2+2$ 热环化反应,尤其是烯酮的热环化反应(第三十三章),以及某些离子型反应(见本章的“用离子型反应制四元环”一节)也都有用。

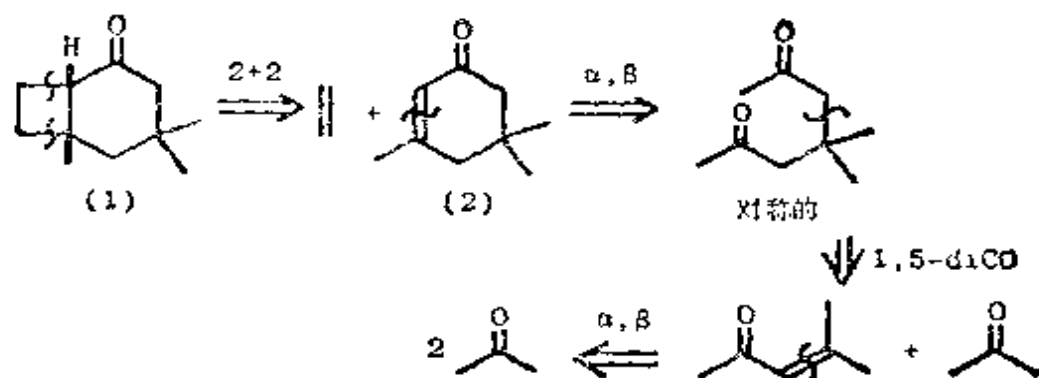
光化学 $2+2$ 环加成反应



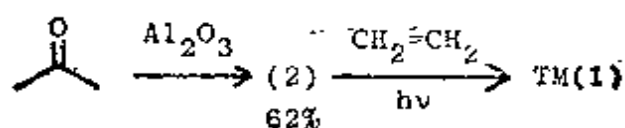
热不能使两种烯烃形成环丁烷。根据伍德沃德-霍夫曼规则,在激发态下才容许发生此种环化反应,因此它是个光化学反应^[355]。当有一个烯烃是共轭烯烃,例如是个烯酮因而能够吸收紫外光时,反应就起得完全而又干净利索。

通过把 $2+2$ 环加成反应颠倒过来的办法将(1)切断,得出乙烯和烯酮(2)作为起始原料。烯酮(2)可用通常的方法从三分子丙酮制得^[356]。在环加成反应中^[357], (2)能吸收光,因此其激发态与乙烯加成而生成(1)。

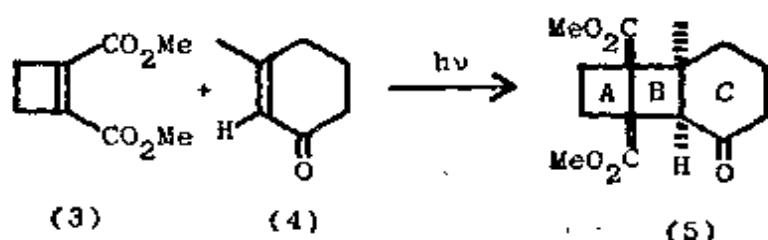
分析



合成 [356, 357]



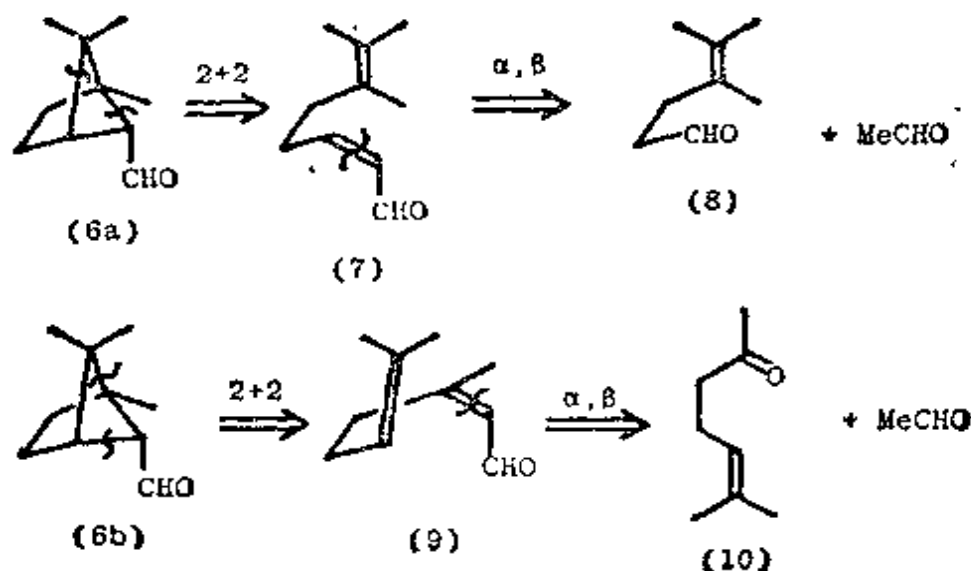
以(2)→(1)为例, 如在狄尔斯-阿尔德反应中一样(第十七章), 两个反应物的立体化学通常能重现于产物中, 虽然往往几乎没有选择余地, 因为一个四元环是无法以反式与一五元环稠合的, 而只能困难地与一六元环稠合。不存在“内式”规则(参见第十七章)。两种成份, 例如(3)和(4), 是以产生最小立体障碍的方式相互结合的。按此^[358], (5)具有顺式的环连接方式 A/B 和 B/C, 但在环 A 和 C 之间则为反式关系。



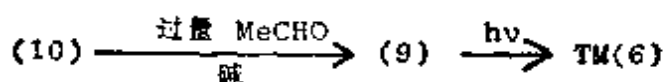
大多数环丁烷化合物能提供几种 2+2 切断供人选择, 至于选用哪一种则往往可根据起始原料的易得性或其合成的容易程度而定。据此, 对(6)进行切断(a 和 b), 给出两种烯醛(7)和(9), 而每种烯醛又可转而在 α, β -键上被切断成(8)和(10)。烯

酮(10)是易得的化合物,其合成法曾在第一章中讨论过,因而我们宁可采用这条路线。

分析



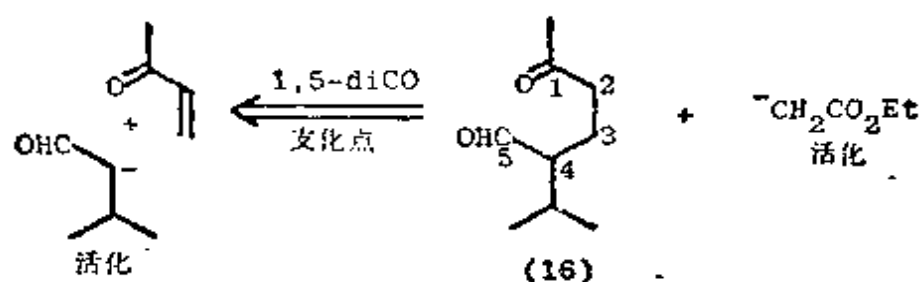
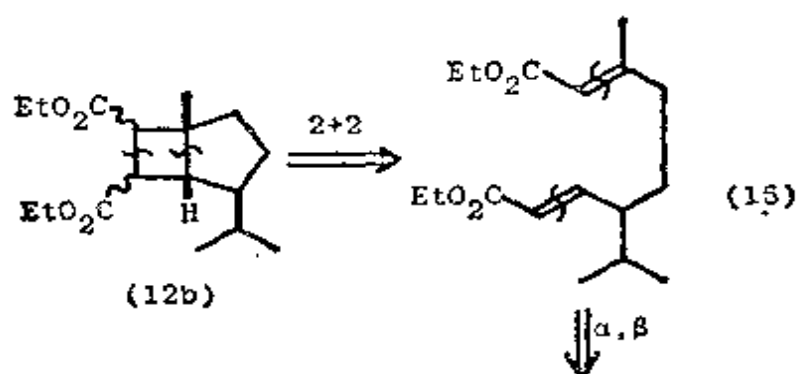
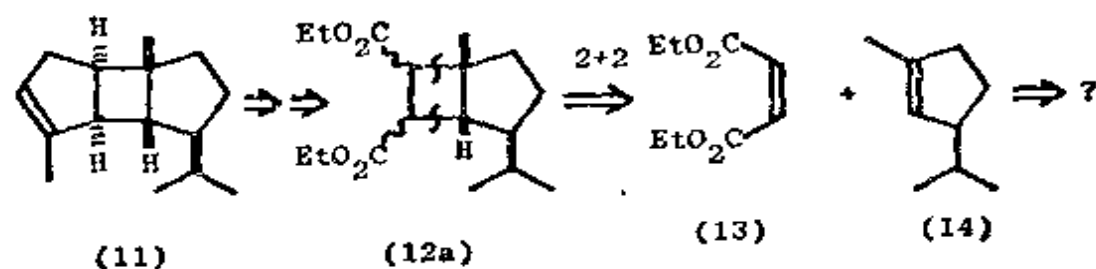
合成^[359]



这种环加成反应的分子内反应的特性有助于使它成为一个好反应,这是人们偏爱进行象(6a)和(6b)之类的切断的理由。另一方面,象(5) \Rightarrow (3)+(4)之类的切断,可使我们更迅速地找到简单起始原料,因此判断这两种互相对立的考虑时需要权衡得失。

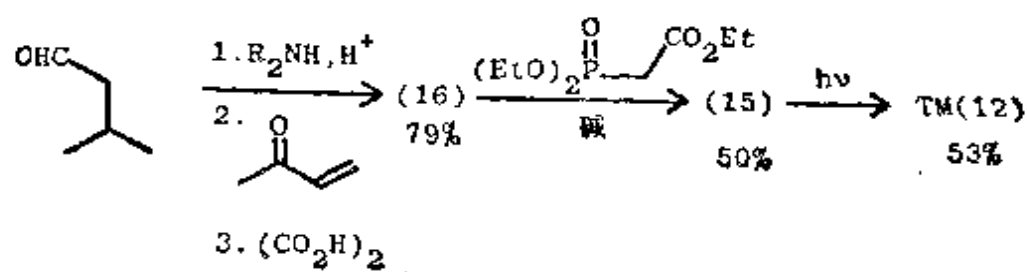
化合物(12)是 Brown^[360] 合成波旁烯(bourbonene)(11)时的一个中间体,它可被切断成(14)和马来酸酯(13)或被切断成单一的起始原料(15)。制取(14)并无明显的途径,然面对(15)作进一步切断倒是可以迅速回到简单起始原料,故在这种情况下我们又宁愿选用分子内反应的路线。

分析



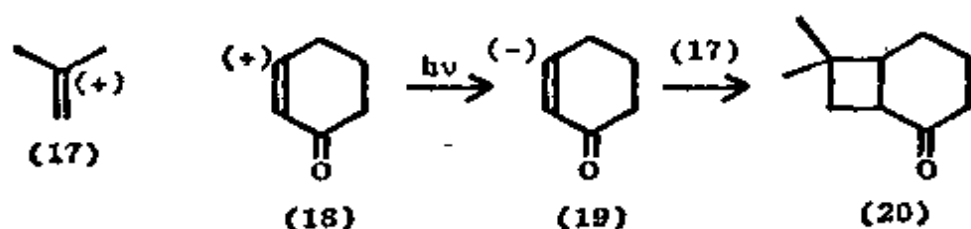
此中, 迈克尔反应可通过将醛制成烯胺来控制, (16) 转变成 (15) 则宜用维悌希法。在 2+2 环加成中, 异丙基将倾向于与 (12) 中新的四元环呈反式, 因此立体化学将是正确的。

合成^[300]



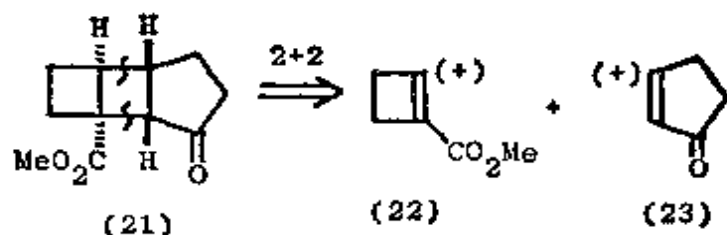
光化学 2+2 环加成反应的区域选择性

无法在本书范围内解释这个问题^{*}，有一条经验法则可循，那就是将可以从一个离子型反应中预料到的情况加以颠倒。(17)和(18)这两种烯烃各有一个亲电性的末端，用(+)加以标出。在离子型反应中，这些末端自然要相互回避，但在激发态下极性可被颠倒，因此当(18)吸收光后，它的极性被颠倒成(19)，因而产物^[361]的取向是(20)。因此，只要将根据上述经验法则得到的两个亲电部位连接起来，我们就能直接写出(20)来。

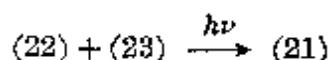


将(21)切断，便可想到(22)和(23)是起始原料。取向是对的，因为两个亲电性原子(+)应该连在一起。立体化学也是对的(见上一节)。

分析

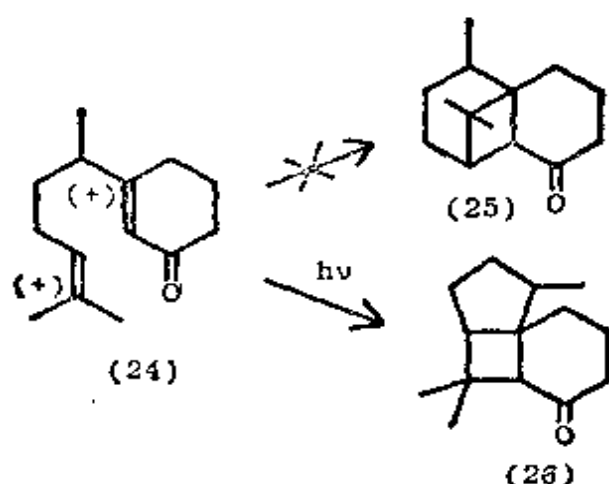


合成^[362]



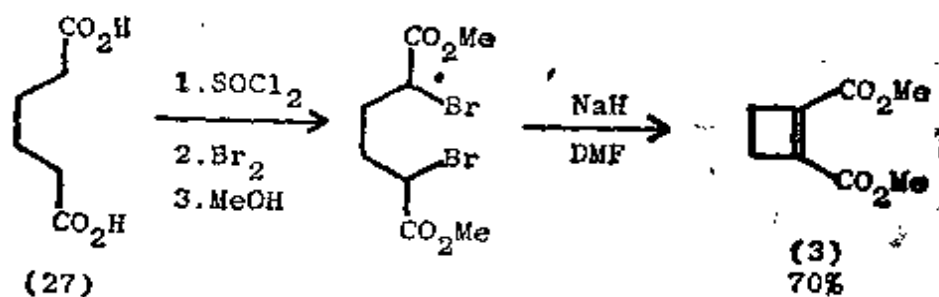
分子内反应未必都一定遵守这一规律，原因是起始原料有时不可能将其自身扭弯成所需的取向。以(24)为例，它本该优先环化成(25)；但却相反，主产物是空间障碍更为松弛的(26)^[363]。

^{*} 可见 Fleming 著“Orbitals”一书的第 219 页。



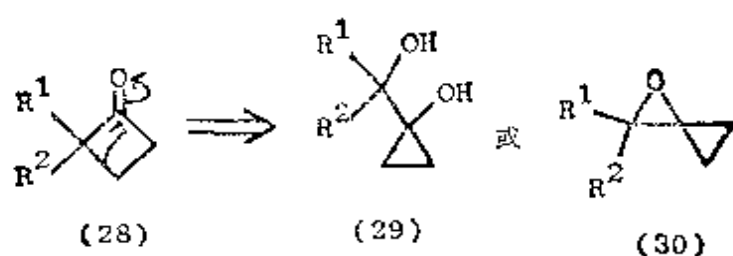
用离子型反应制四元环

环丁烯(3)曾被用于光化学环加成反应中(见本章的“光化学 2+2 环加成反应”一节)。它是从极易获得的己二酸(27)(见第二十七章)通过离子型反应制得的^[304]。这是一种例外情况,借助羧基缩合而环化成四元环的办法,通常不是一种值得推荐的路线(见第二十九章)。



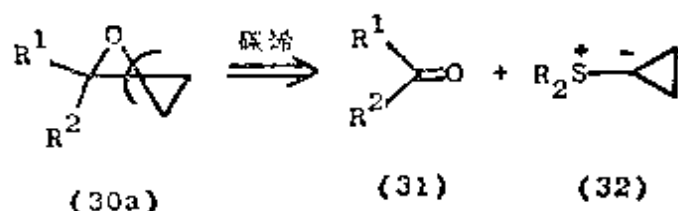
一个供合成四元环用的战略是扩环或缩环。从五元环缩成四元环很难成功,因为这样势必引入张力^[305],但三元环原来就有张力,而且甚易制取(第三十章),因此扩环是很有意义的。象(28)那样的环丁酮有各种重排产物的替换型式(第三十一章),故可能是由二醇(29)或环氧化物(30)制得的。

分析 1

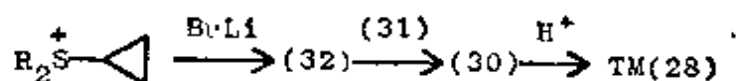


二醇(29)不对称,故不是很行得通的(见第三十一章),但环氧化物(30)可被切断成为酮(31)和硫内鎓盐(32)(参见第三十章)。此法已由 Trost^[306] 彻底研究过,并已发展成为一种重要的合成方法。

分析 2

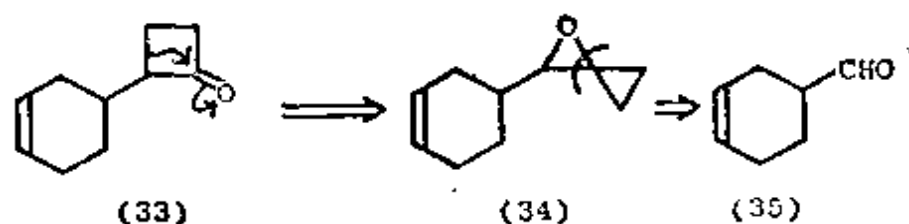


合成^[306]

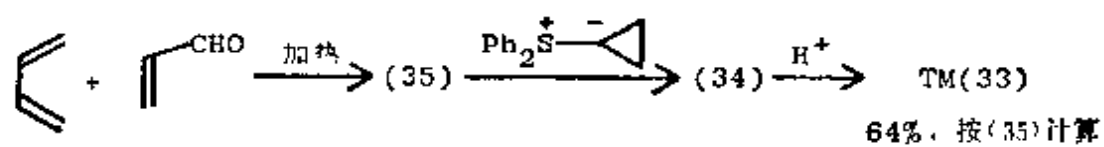


于是,环丁酮(33)应该可以从环氧化物(34)因而也就是醛(35)制得,它显然是个狄尔斯-阿德耳产物。

分析



合成^[306]



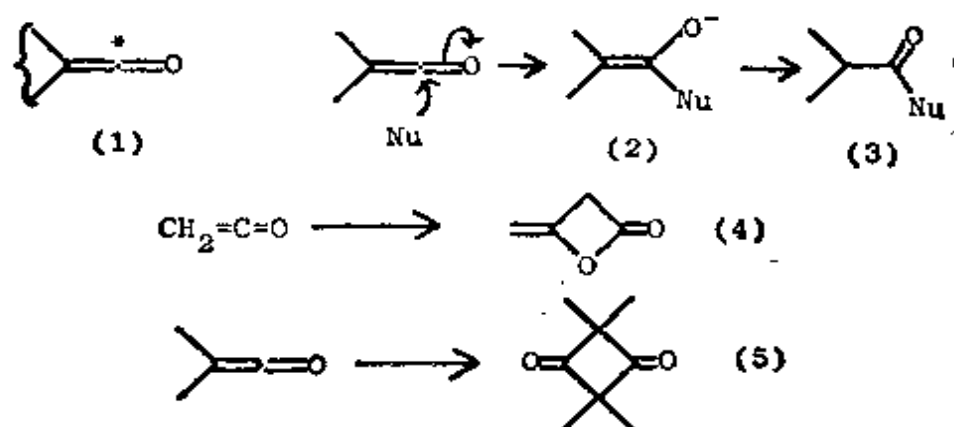
以更加简单的重排为根据的其它实例已为人所周知^[387, 388]。

第三十三章

战略 XV: 烯酮在合成中的利用

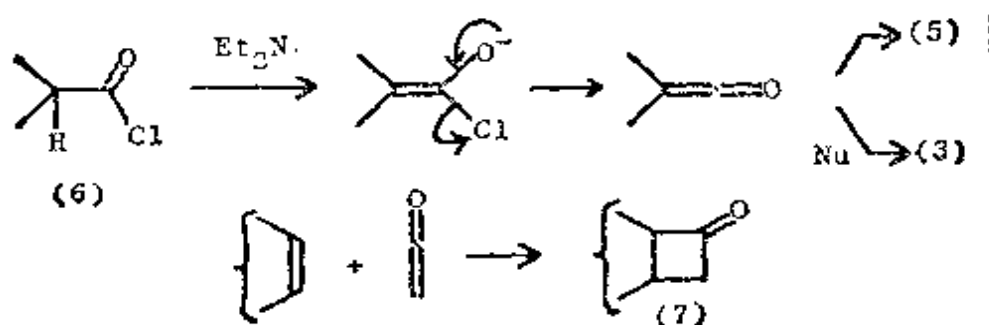
烯酮化学小结

我们曾在第三十一章中见到过烯酮(1)作为 Arndt-Eistert 链延伸法中的一个中间体。它们的奇特的 sp 碳原子(1中的*)是高度亲电性的。亲核试剂与之作用时,可使它经由烯醇负离子(2)而成为酰基衍生物(3)。烯酮类不稳定,不能贮存。它们在没有亲核试剂存在下会发生二聚: 乙烯酮本身生成内酯(4)(此物有商品供应), 二取代烯酮则生成环丁二酮(5)。单取代烯酮可生成两种化合物中的任一种。



烯酮通常可由酰氯与叔胺通过消除反应制成。按此,(6)生成二甲基乙烯酮。如无其它试剂存在,形成二聚体(5)。若有亲核试剂存在,形成产物(3),与此同时可与烯烃发生 2+2 热环加成反应,生成环丁酮(7)*。

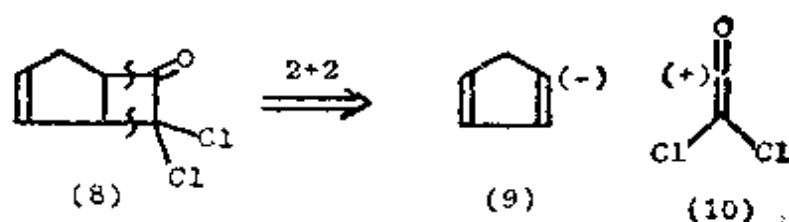
* 其解说见 Fleming 著 "Orbitals" 一书中的第 143 页。



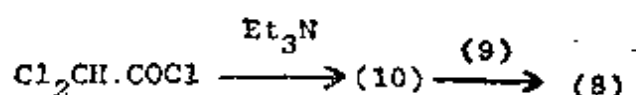
2+2 热环加成反应

供这些热环加成反应用的切断是(8), 与第三十二章中用于光化学环加成反应的切断是一样的。一个重要的不同之点是, 这些热反应显现出离子型的区域选择性——在合成(8)时, (9)中的亲核性原子(-)与二氯乙烯酮(10)中的亲电性原子(+)相结合*。

分析



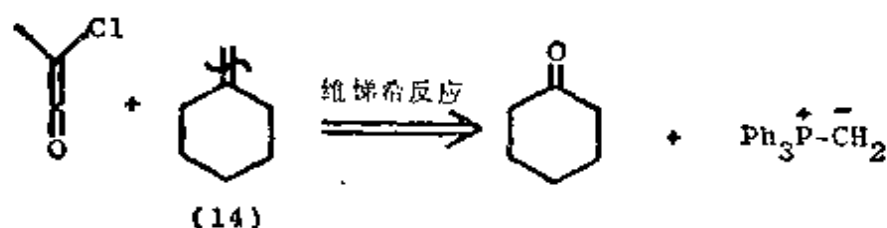
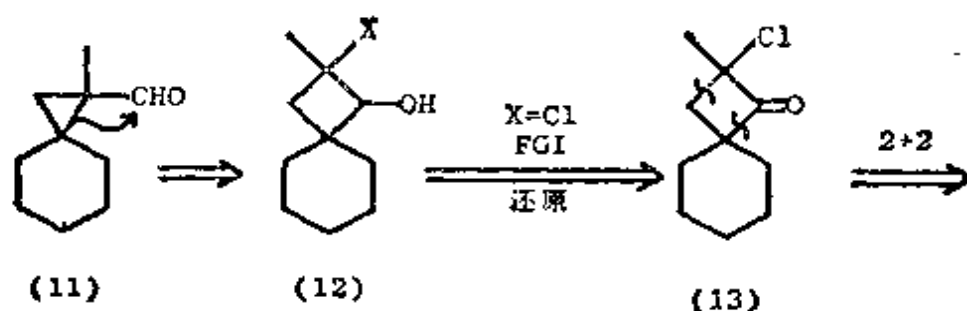
合成 [309]



环丙基醛(11)在其羰基邻近有个叔烷基, 故很可能是通过象(12)之类的四元环的缩环作用制得的, 其中的 X 是个离去基团。若令 $\text{X} = \text{Cl}$, 我们就能通过将 α -氯代环丁酮(13)还原而制得(12)。(13)是烯酮的环加成产物。

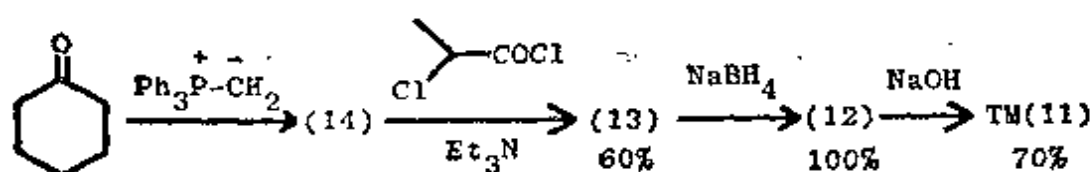
* 符号(+)和(-)表示分子的自然极性, 并非表示它带有电荷。

分析

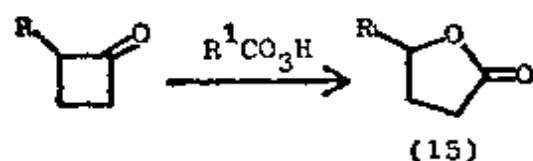


用维悌希法合成(14)曾于第十五章中讨论过。烯酮可由酰氯产生,环化的取向是正确的。

合成^[370]



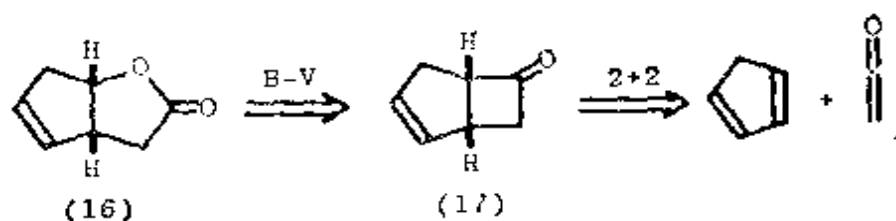
内酯(15)可用 Baeyer-Villiger 重排(第二十七章)制得。取代较多的那个基团发生迁移,构型保持不变。



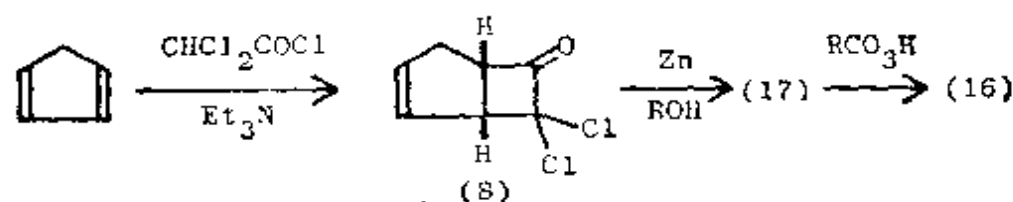
内酯(16)是前列腺素合成中的一个重要中间体。颠倒 Baeyer-Villiger 重排,即得环丁酮(17),它是烯酮和环戊二烯的加合物。实际上,二氯乙烯酮在制备和操作方面都比乙烯酮本身方便得多,故用化合物(8)为中间体,其中的两个氯原子是

用 Zn 来除去的^[3711]。

分析



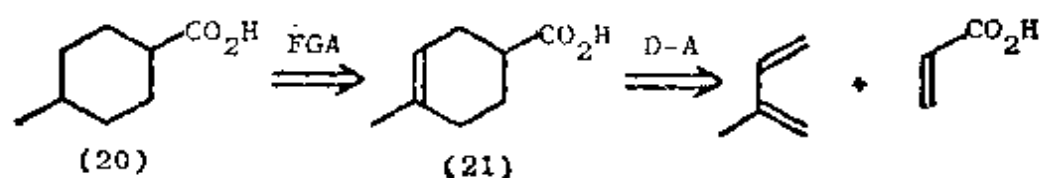
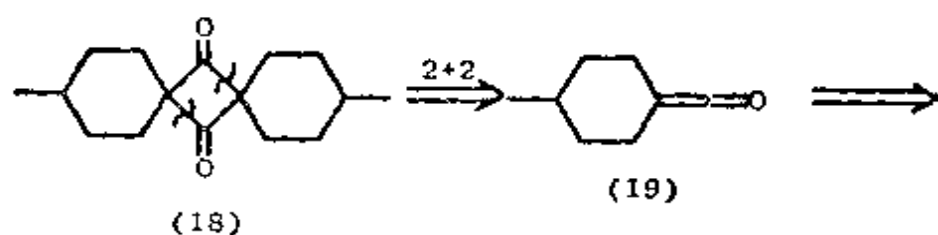
合成^[3711]



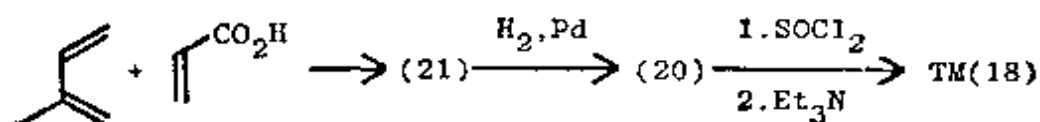
烯酮二聚体

TM(18)显然是烯酮的二聚体, 切断它时, 只需把两个分子(19)分开即可。在(20)中, 酸和甲基的对位取向使人想到了经FGA后的一个狄尔斯-阿德耳反应。

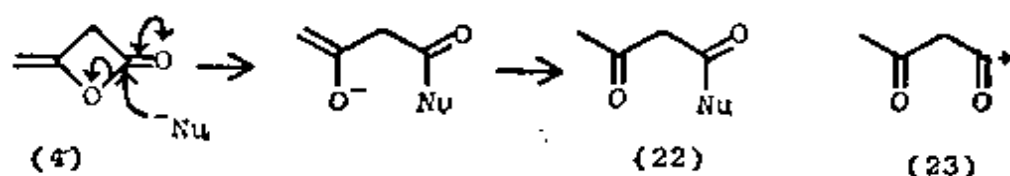
分析



合成^[3723]

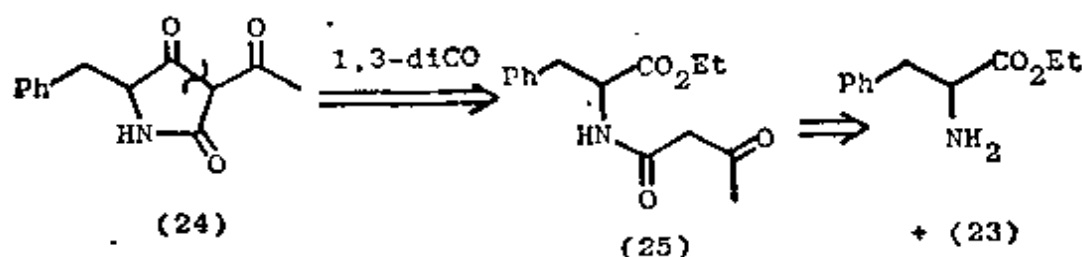


由于乙烯酮二聚体本身是个烯醇酯，故能与亲核试剂反应生成乙酰乙酸衍生物(22)。因此二聚体(4)乃是合成子(23)的试剂。

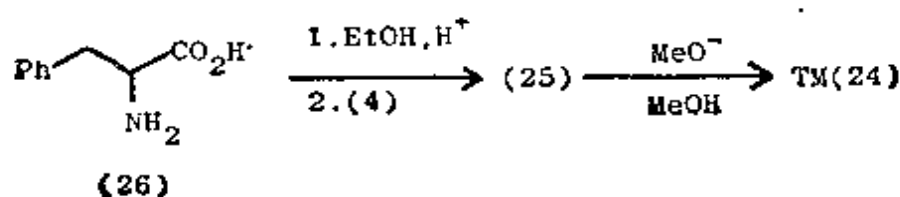


杂环化合物(24)是细胞松弛素合成中的一个中间体^[378]，可用1,3-二羰基路线从(25)制得。酰胺(25)是天然存在的氨基酸——苯丙氨酸(26)的乙酰乙酸衍生物，因此这是一条值得遵循的好路线。

分析



合成^[373]



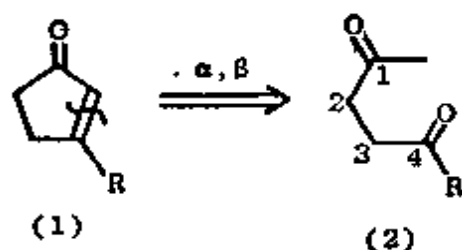
第三十四章

五元环

五元环通常可通过标准的羰基化学制得,这与三元环、四元环或六元环有所不同,其原因一部分在于五元成环反应方面的工作(见本章的较后部分)只是刚开始,但也在于五元环最易用传统化学原理制得,因为在动力学和热力学上五元环比开链化合物占显著优势(第二十九章)。本章中包括可供挑选的惯常方法,下一章中则包括特殊方法。本章对某些方面作了修订。

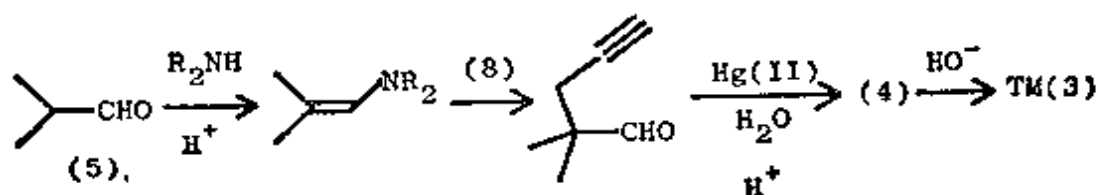
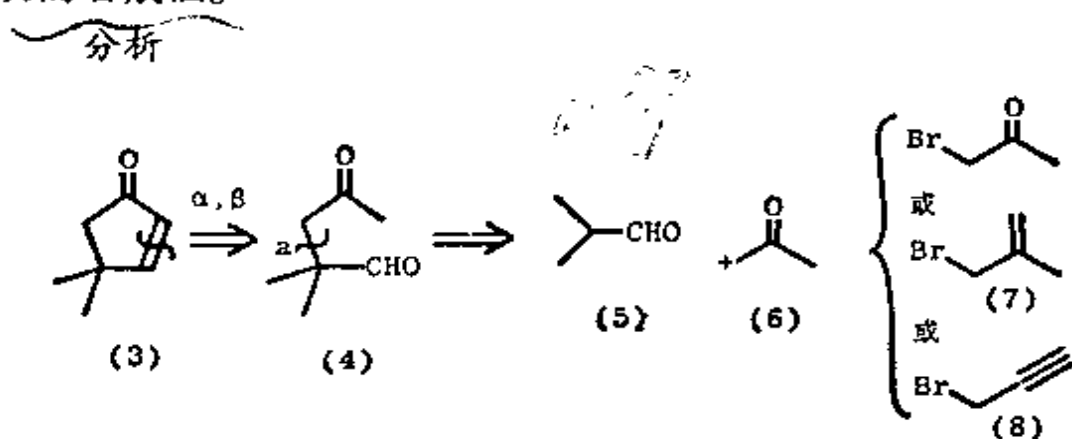
从 1, 4-二羰基化合物

环戊烯酮类(1)可被切断成 1, 4-二羰基化合物(2),而第二十五章中所用的任一方法都是通向环戊烯酮类的高度有效的途径(其例见第二十五, 二十六和二十八章)。在合成任何值得讨论的环戊烯酮时,控制问题(第二十章)通常在方法的选定上占支配地位。

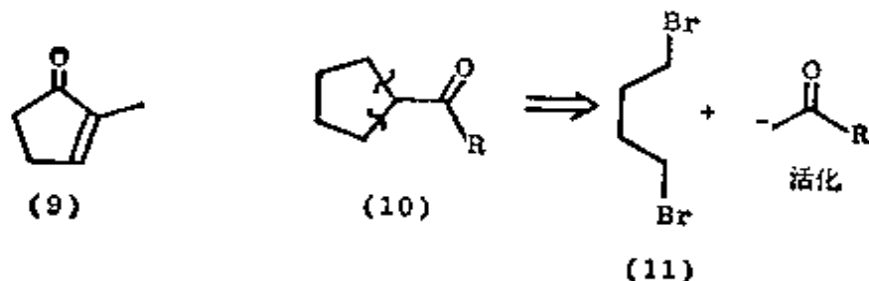


环戊烯酮(3)曾被用于四元环的光化学合成中^[374]。它可被切断成酮醛(4),而支化点处的切断(a)又可给出醛(5)和合成子

(6), 对于(6)我们可能会想到使用 α -溴代丙酮(第二十五章), 烯丙基溴(7)(第二十六章), 或炔丙基溴(8)(第二十六章), 每种情况中则均使用醛(5)的烯胺以保证控制。以下所示者为一成功的合成法。



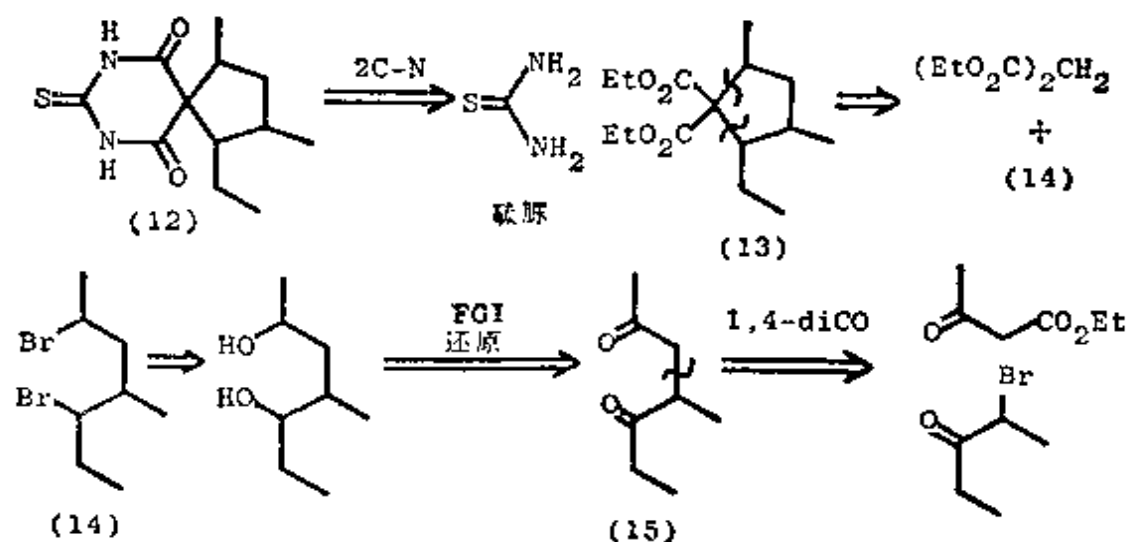
这种向羰基化合物引入一个五元环以制备环戊烯酮的方法使我们联想到了 Robinson 成环反应, 因此往往称之为五元成环反应(见第二十六章)。现今在这一领域的研究工作颇为活跃^[376], 环戊烯酮的许多新合成法以及合成子(6)的新试剂每年都有出现。TM(3)的制法已达五种^[374, 375], TM(9)则至少已达十七种(1980 年的数字)^[376, 377]。



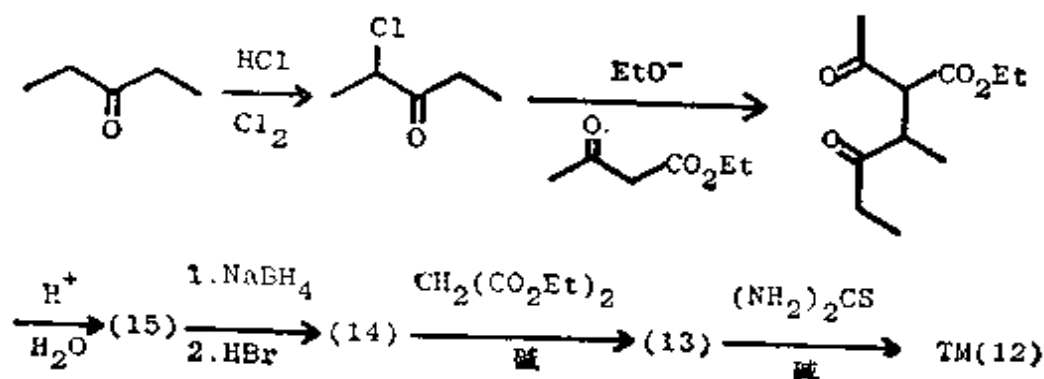
另一条从 1, 4-二羰基化合物通向五元环的途径总结于(10)的切断中, 此中的烷基化试剂系从二羰基化合物衍生而来, 而二羰基化合物则可以是易得的化合物(见表 25.1)也可能是非得自己合成不可。

巴比妥酸衍生物(12)即可按上法制得^[378]。认出(12)中的硫脲后, 我们即可首先将(12)切断成(13)。致活基现已存在于这个中间体上(13 中的 CO_2Et), 但烷基化试剂(14)则须从二酮(15)通过 FGI 加以合成。(15)的切断是受对称性指导的。

螺构硫代巴比妥: 分析

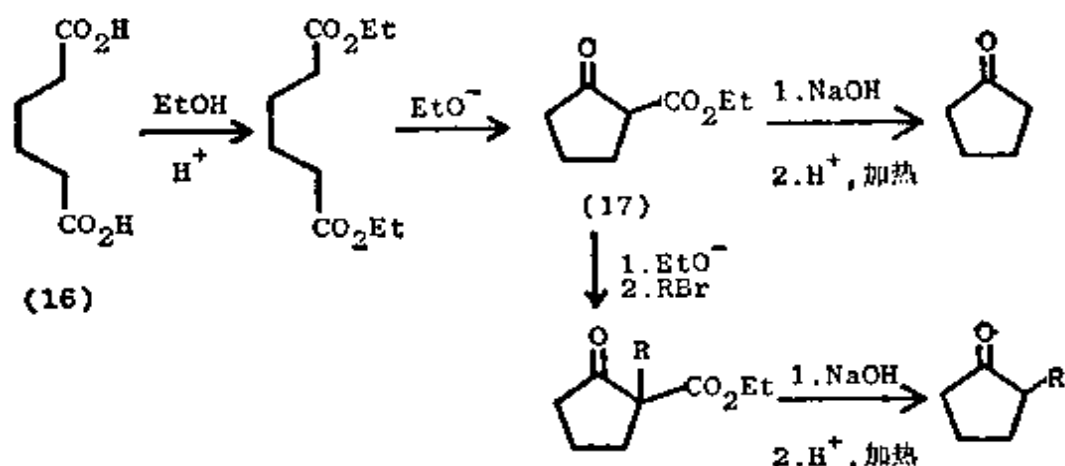


合成^[378]

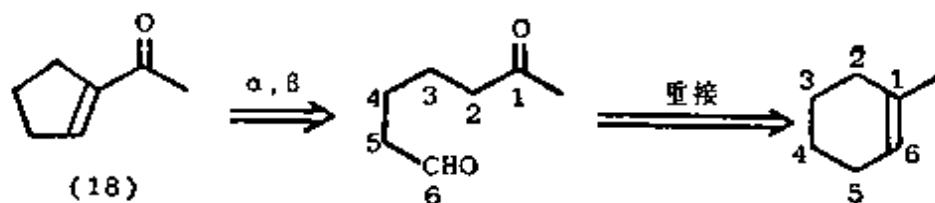


从 1, 6-二羰基化合物

从己二酸(**16**)合成酮酯(**17**), 从而也就是环己酮本身, 曾在第十九章中作过介绍。(**17**)可被用来合成其它环己酮类, 其办法是在脱羧前进行烷基化。

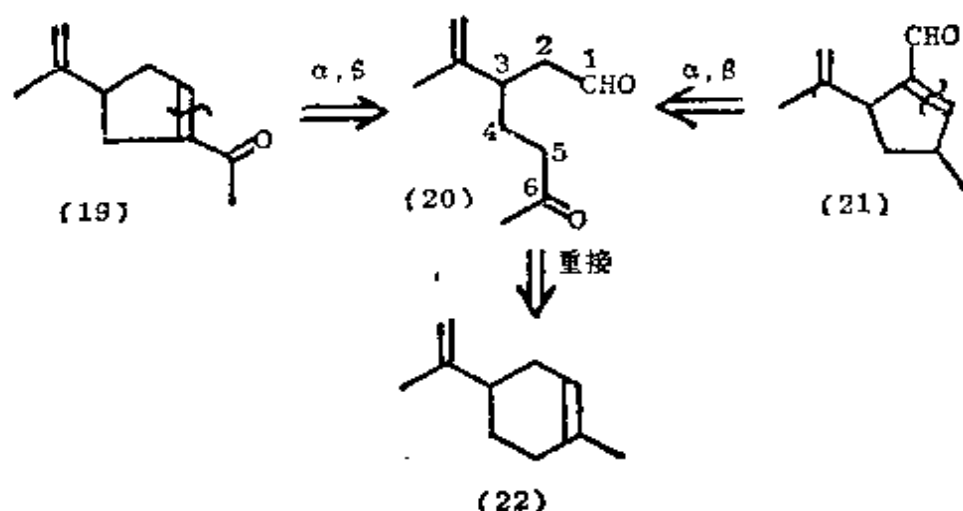


象(**18**)那样的烯酮也可被切断成为 1, 6-二羰基起始原料。制备这类化合物用的任一种方法同时也是五元环的一种有效合成法。我们已曾用此法将狄尔斯-阿德耳加成物转变成环戊酮类化合物(第二十八章)。



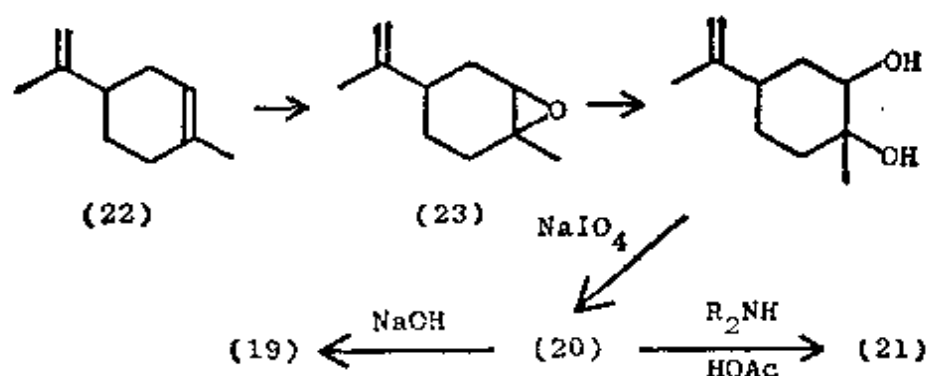
(**19**)和(**21**)这两个目标分子均可被切断成为同样的 1, 6-二羰基化合物(**20**), 且重接后可得天然产物苧烯(**22**), 后者的合成法曾在第十七章中讨论过。

分析



这一合成中存在着两个化学选择性方面的问题。其一，如何使(22)中的一个双键开裂而不使另一个开裂？其二，怎样控制(20)的环化反应？(22)的环氧化作用可选择性地作用于取代较多的双键而生成(23)，后者经过两步即被开环成(20)^[379]。(20)的环化可用反应条件加以控制：强碱性条件下通过热力学控制得到(19)，弱碱性条件下只有醛发生烯醇化(动力学控制)因而得(21)。

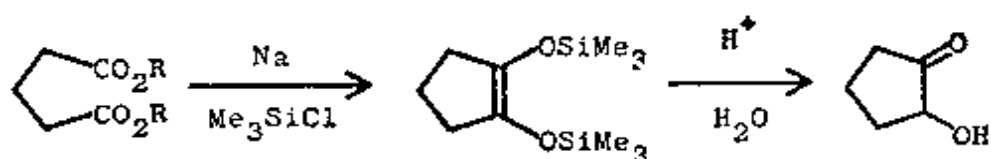
合成^[379]



从 1, 5-二羰基化合物

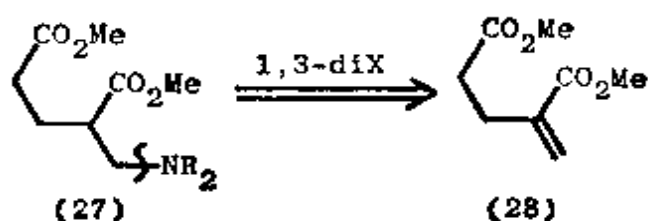
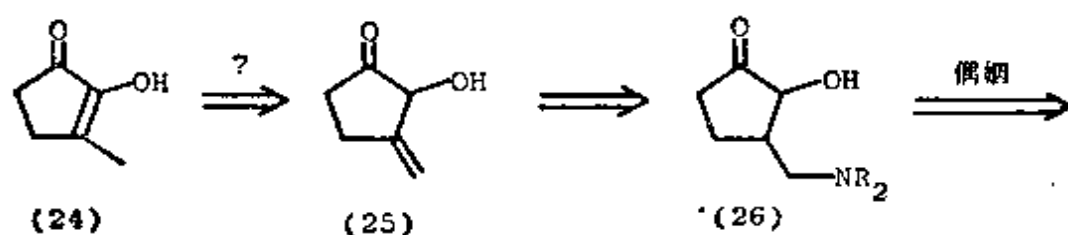
偶姻反应(见第二十四章)的硅烷修改型式对于从 1, 5-二

酯制五元环颇为有用。

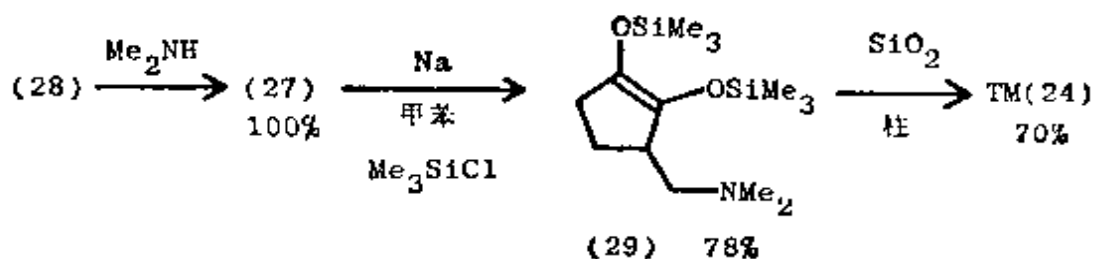


重要的调香化合物(24)具有“药香-咖啡-焦糖”香味。其外貌象偶姻缩合产物(25)。额外的那根双键是个讨厌的东西,因为象(28)那样的化合物将不起偶姻反应。若将此双键用胺(26)掩蔽起来(参见第二十一章),就可允许作偶姻切断而到达(27),胺(26)则可在合成终了时予以除去。到头来,从(29)除去胺是极为容易的。

分析



合成 [380]



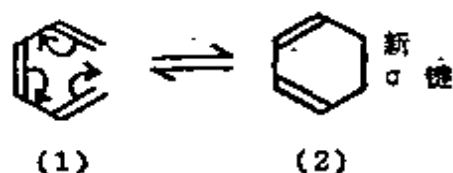
第三十五章

战略 XVI: 合成中的周环重排反应。 制备五元环的特殊方法

迄今为止, 已经使用过的唯一的一组周环反应是环加成反应: 即狄尔斯-阿德耳反应(第十七章)以及光化学(第三十二章)或热(第三十三章) $2+2$ 环加成反应。电环化反应和 σ -迁移反应*, 在合成中也都是有用的反应, 而且每种反应又是五元环合成法的基础, 此处为方便起见, 将它们组成一章。

电环化反应

电环化反应是跨越共轭 π 体系 (1) 之两端形成一个新的 σ 键 (2) 的反应, 或其逆反应。



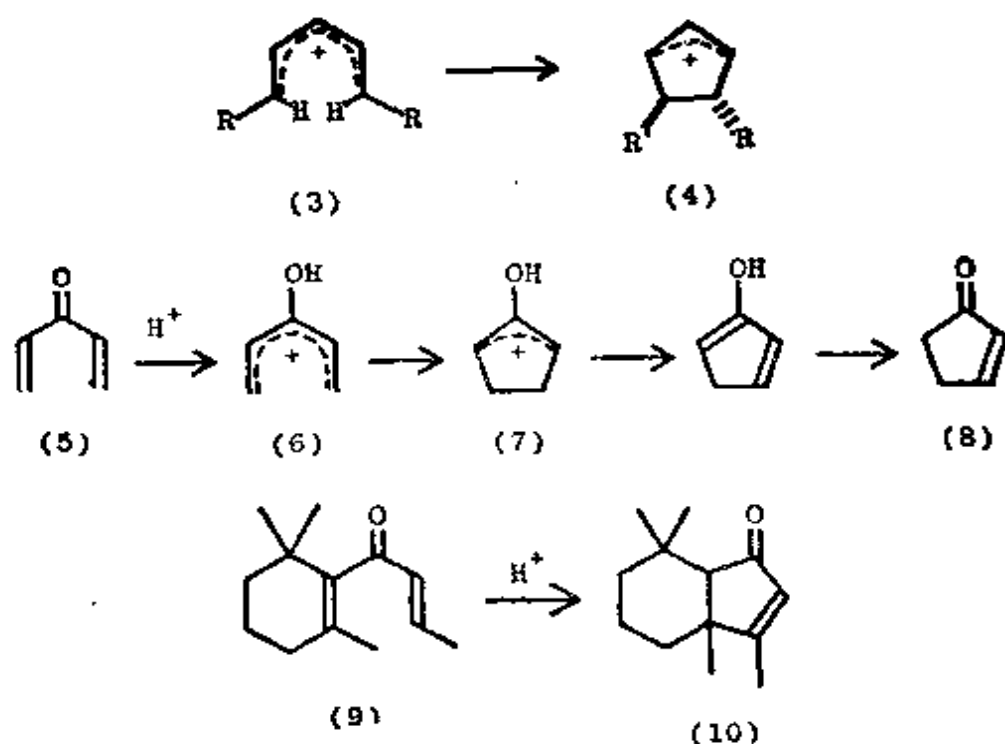
二烯酮转变成环戊烯酮的环化反应**

戊二烯正离子 (3) 能按顺旋方式热环化成环戊二烯正离子 (4)。这种反应的一个最重要的实例^[381], 是从二烯酮 (5) 开始,

* 这些反应的理论完整地叙述于 Fleming 著“Orbitals”一书的第 98 页中。

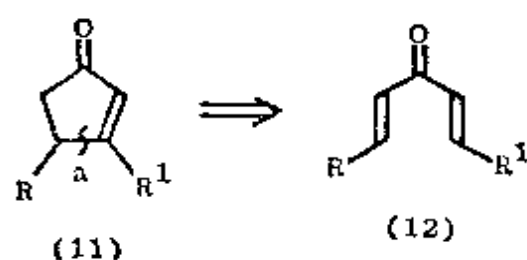
** 有时称为 Nazarov 反应。

经由正离子(6)和(7)而生成环戊烯酮(8)的反应。

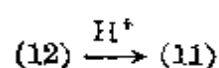


因此,举例来说,天然产物 α 突厥酮(9)能在酸性溶液中环化成(10)^[289]。切断是在五元环中与羰基相对的那个键上(即(11)中的a),合成是在二烯酮(12)用酸或路易斯酸处理下实现的^[388]。

分析

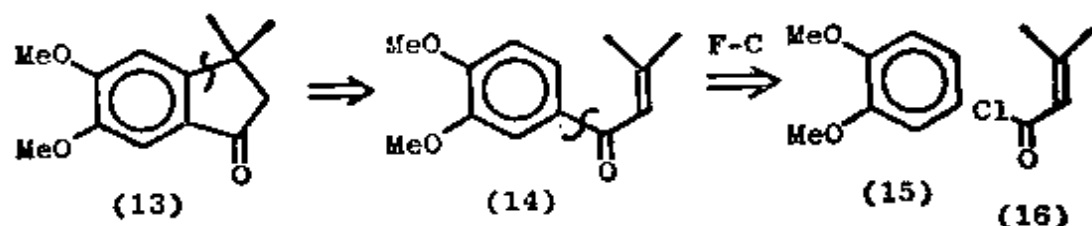


合成



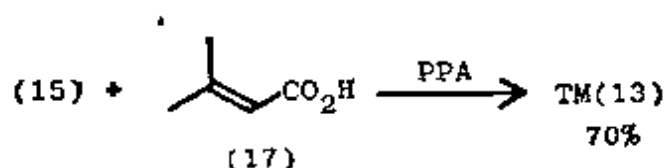
象(12)那样的二烯酮并不特别容易合成,在酸性条件下使用可能生成(12)的任何方法时,通常不生成(12)而是生成环戊烯酮。芳族化合物(13)是合成甾体类似物时所需的一个化合物^[384]。切断与羰基相对的键,即得“二烯酮”(14),是个得自醚(15)和酰氯(16)的傅-克反应产物。

分析



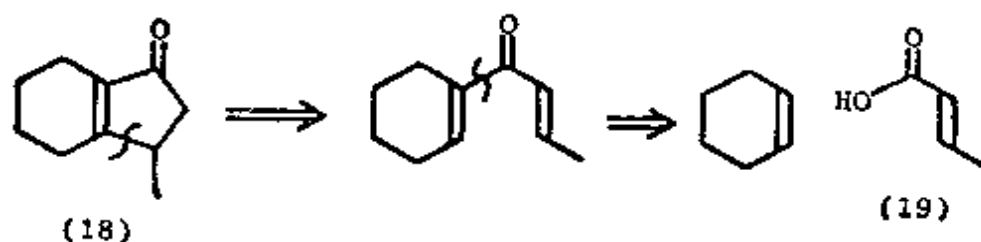
其合成要比预料的容易些: (15)用游离酸(17)和多聚磷酸(PPA)处理时,一步即得(13),它无疑经由(14)而来。

合成^[385]

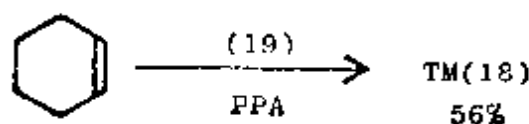


芳环是无关紧要的: 二环酮(18)经同样切断后最终给出环己烯和不饱和酸(19)。此处,一步合成法又取得了成功^[386]。

分析

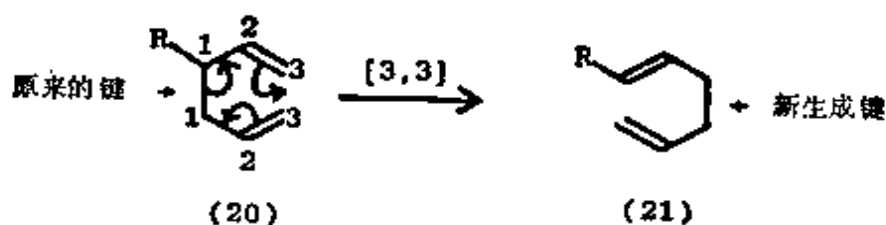


合成^[386]



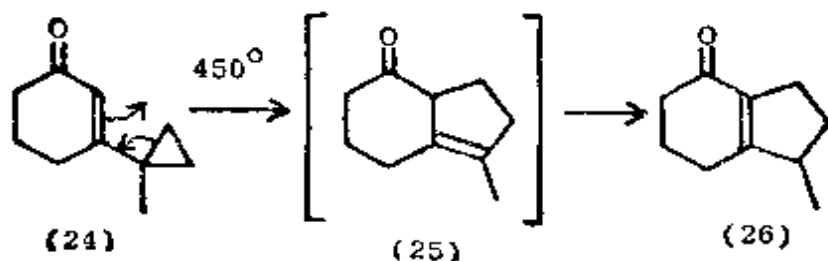
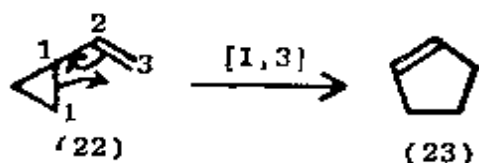
σ- 迁移重排

σ- 迁移重排是一种单分子反应,反应中有一个σ键从分子的一个位置(20)移动到另一个位置(21)。这样, (20)→(21)是个[3, 3]σ- 迁移反应。数字(见20)表示相对于原来的键的新σ- 键的位置。

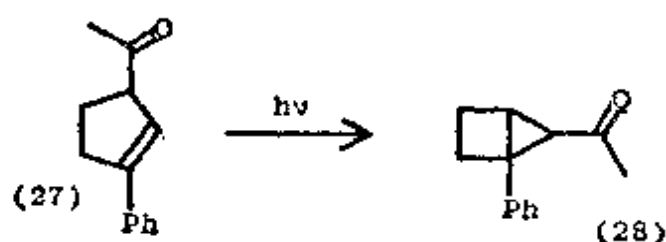


乙烯基环丙烷转变成环戊烯的重排反应

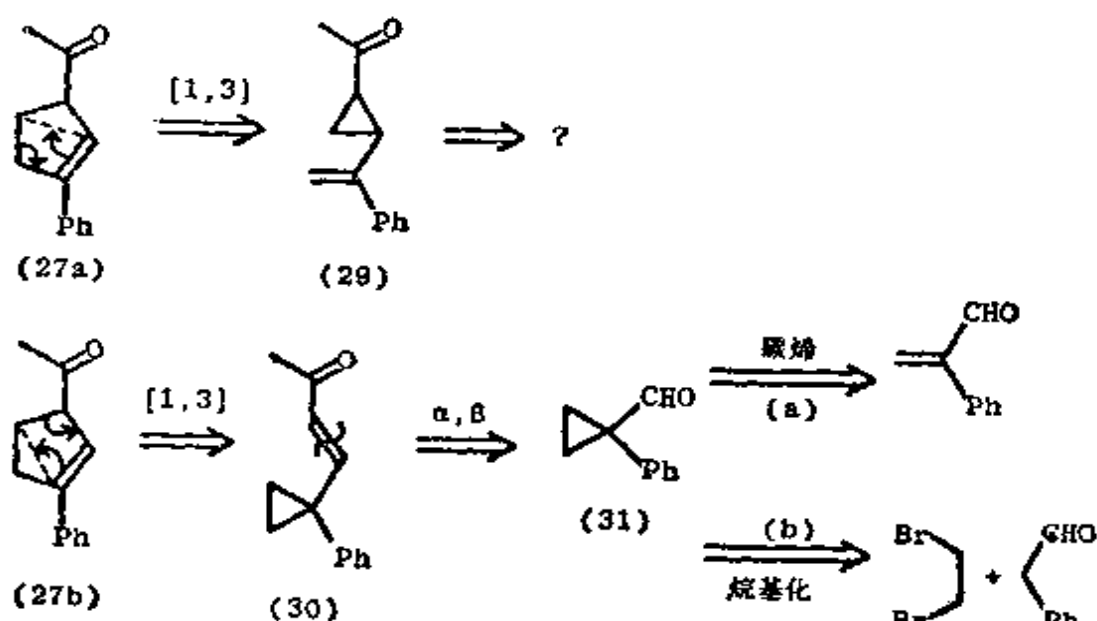
乙烯基环丙烷(22)于加热下发生异构化,生成环戊烯(23)。这是一个禁阻的[1, 3]-σ- 迁移,之所以会发生是由于反应在熵值上极为有利,以致能够克服对称性能垒^[887]。



这样, (24) 于加热至 450°C 时可得 (26), 无疑经由 [1, 3]-迁移至 (25)。产物 (26) 已被用于天然产物齐查因 (zizaene) 的一种合成法中^[389]。找出切断的最简便方法, 正如通常用于重排反应者, 是将反应颠倒过来。光化学法合成 (28) 时所需的^[389]环戊烯基酮 (27), 理应可从两种不同的乙烯基环丙烷 (29) 和 (30) 制得。(29) 无明显的切断处, 但 (30) 经 α, β -切断后即显示出醛 (31), 后者至少可用两条路线制取。



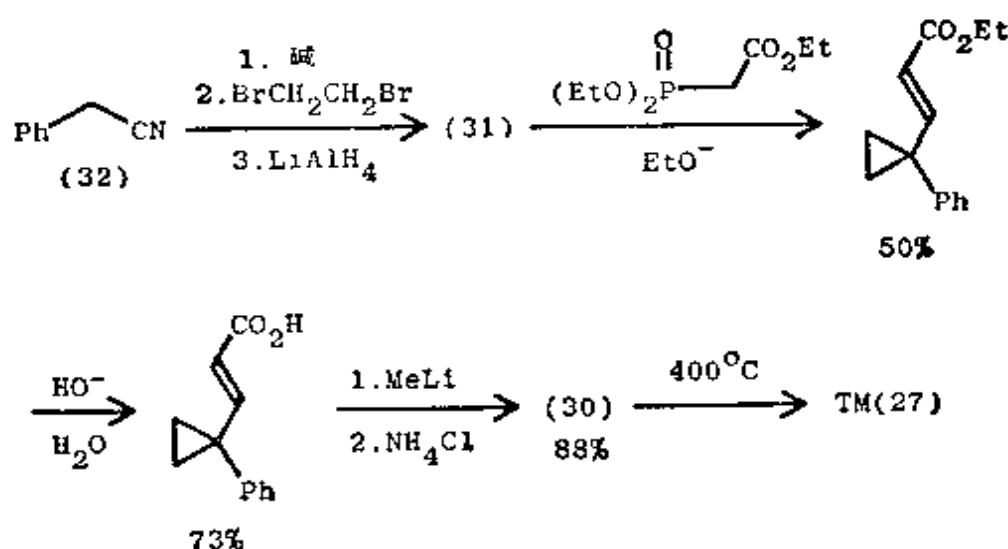
分析



醛 (31) 已用烷基化路线制成^[390], 采用了比较稳定的氰基化合物 (32) 并用 LiAlH_4 还原 (现今, 我们应该使用 $i\text{-Bu}_2\text{AlH}$,

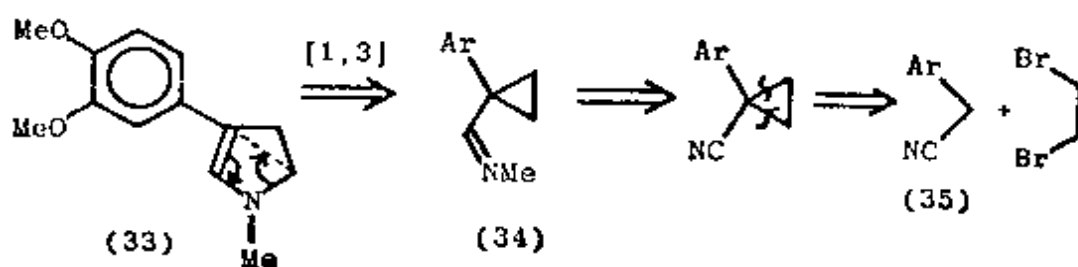
DIBAL)。维梯希法^[389]曾被用来控制酸氧化级的缩合反应,这使合成变得稍为长些。我们所提议的那条较短的路线是有可能的,它曾被试验过,但是失败了。

合成^[389, 390]

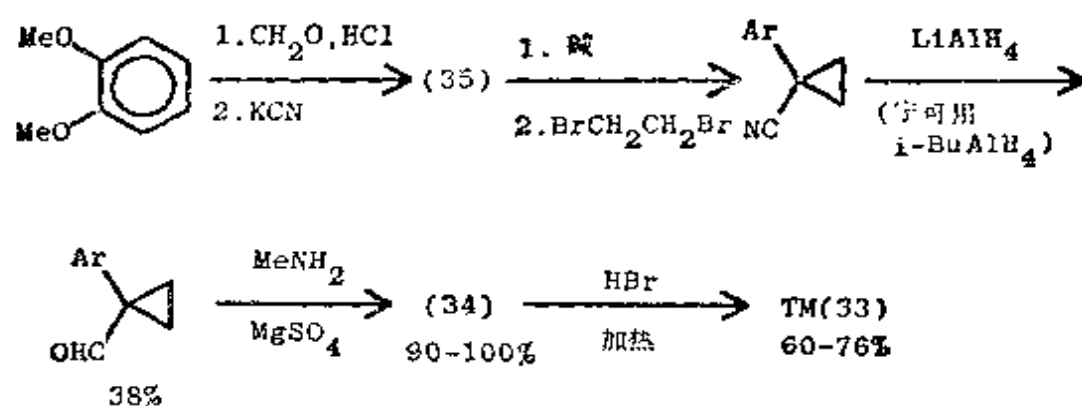


此重排在杂环中也进行得很好:合成生物碱时所需的^[391]化合物(33),可被切断成亚胺(34),后者可从苄腈(35)制得。其合成是顺利的。

分析

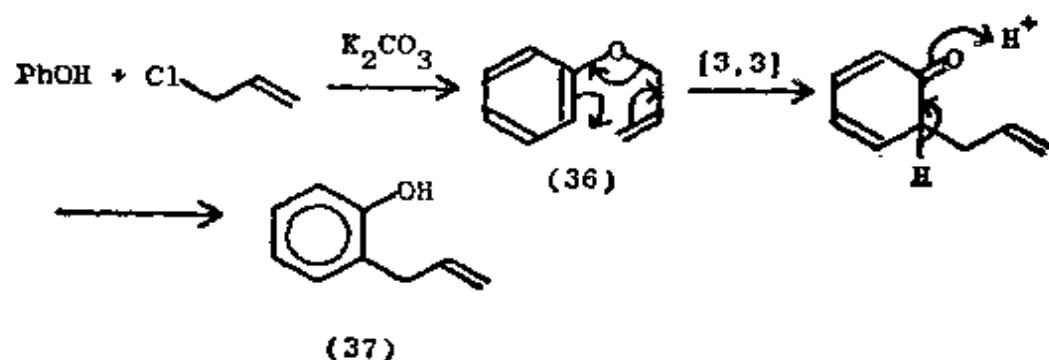


合成^[391]



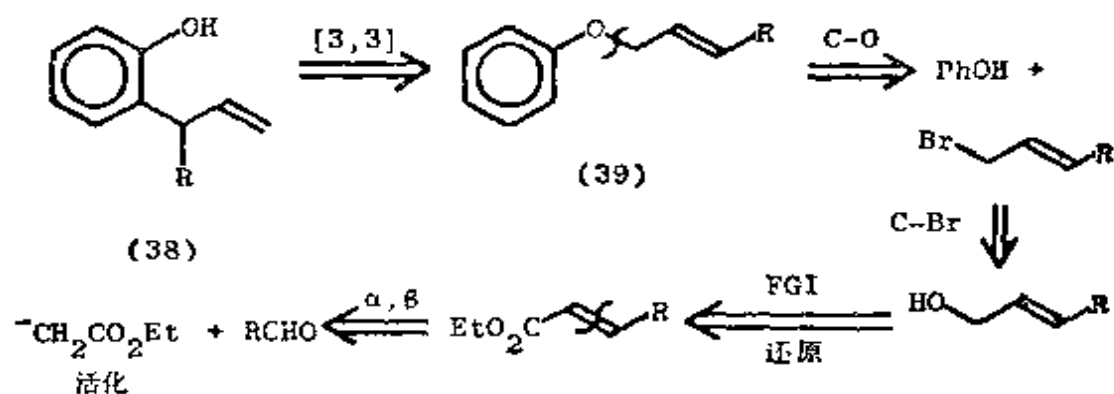
[3, 3]- σ -迁移: 克莱森(Claisen), 柯柏(Cope)和卡洛尔(Carroll)重排

原始的[3, 3]- σ -迁移(见本章“ σ -迁移重排”一节)是克莱森重排^[392], 它是一种向苯环引入烯丙基的极好办法。一个按通常的方法制得的芳基烯丙基醚(36)于加热时会重排成邻烯丙基酚(37)。

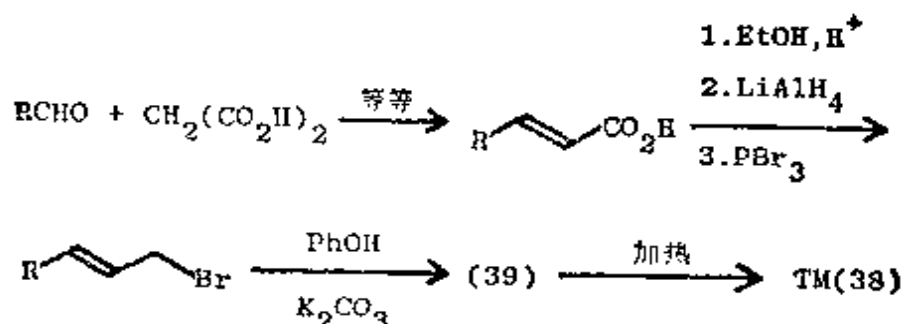


切断时应把烯丙基重新置于氧上, 要记住的是, 如果它是不对称的话就应将其颠倒——注意(38)和(39)中 R 的位置。

分析

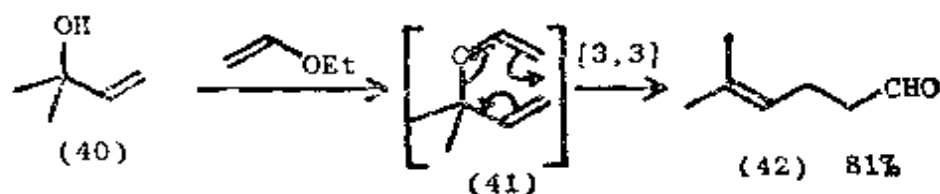


合成^[393]

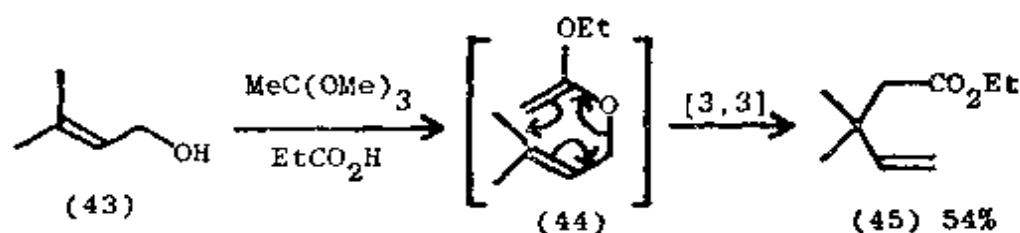


脂肪族中的这种重排^[393]是与柯柏和克莱森这两个名字相联的。这种重排也使醚中的一个C—O键转变成产物中的C—C键。烯丙基醇(40)或(43)可通过与另一乙烯基醚反应^[394]或与原甲酸酯反应^[395],而被转变成乙烯基醚(41)(生成醛或酮)或(44)(生成酯)。重排在100~150°时迅速进行,生成 γ, δ -不饱和羰基化合物(42)和(45)。

合成1^[394]



合成2^[395]

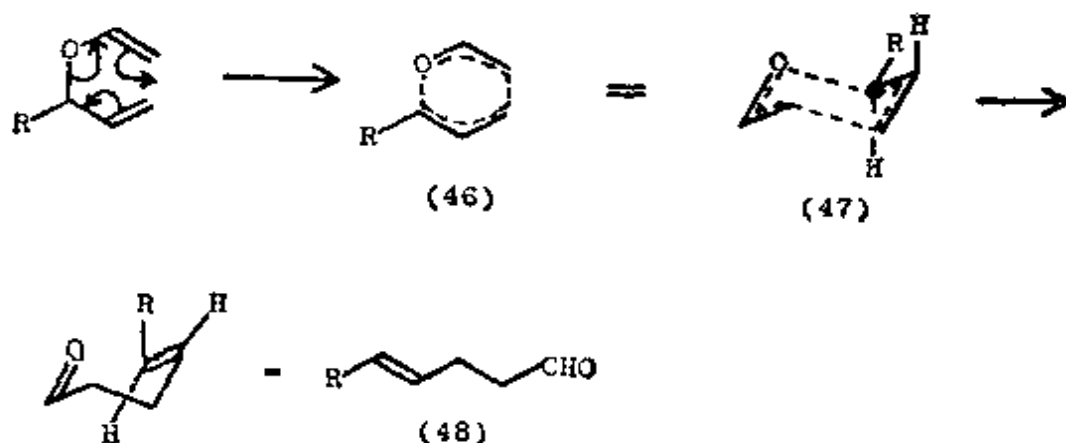


用于这些反应的切断并不很明显。仔细观察这两个例子后,应可看出烯丙基被加至一个醛或酯的烯醇位上了,即(42)和(45)这两者都是 γ, δ -不饱和羰基化合物。这些反应是对烯醇负离子进行区域专一性烷基化的办法,因而其切断也就是把烯丙基与烯醇负离子分开,要记住的是应把烯丙基颠倒才是。

分析

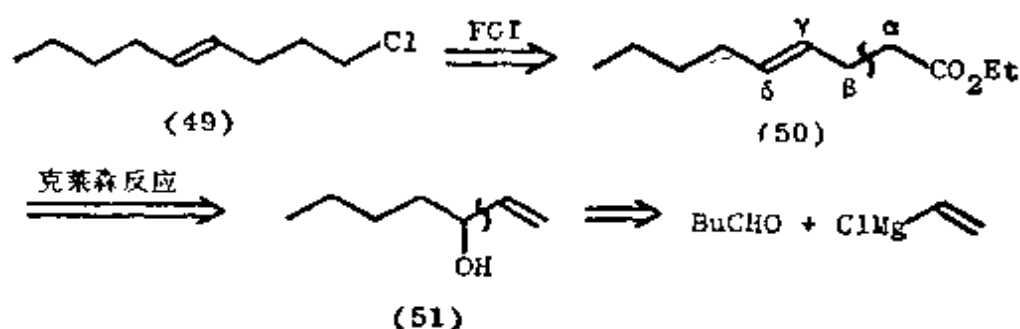


克莱森-柯柏反应也是高度立体选择性的^[33,34]。已知(41)和(44)两反应的过渡态(46),犹如椅式环己烷(47)。在关键性的位置(47中的 \cdot)上的取代基倾向于占据横键,因此(48)中的新双键必定呈反式。(47)中所标出的两个氢原子有助于说明这一点。

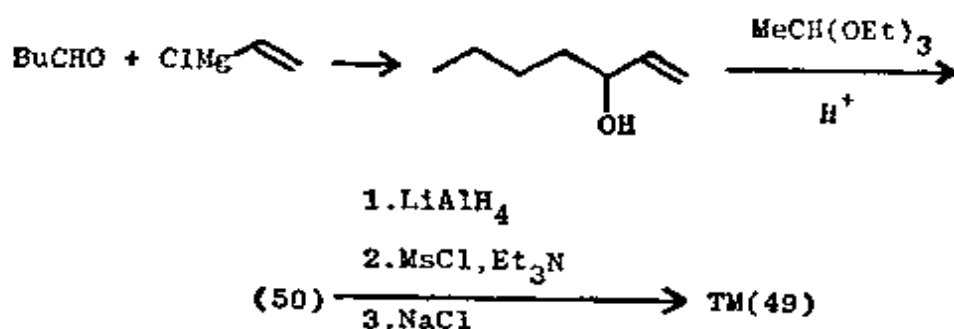


Evans 在其对全氢希斯特科托辛(perhydrohistrionicotoxin, 得自哥伦比亚蟾皮的剧烈毒素)进行合成^[396]时, 需要用到卤代物(49)。还原酯(50)可得相应的醇, 而(50)可由克莱森-柯柏重排制得。(51)中的取代基 R 是丁基, 因此立体选择性应是高度倾向于反式(50)的。

分析



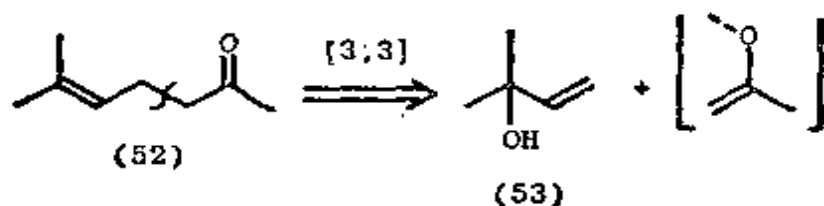
合成^[396]



如果你认为这些听上去象是学究式的重排反应, 对于工业上的粗略一套来说未免过于精细, 那么你就难免会吃惊。属于 [3, 3]- σ -迁移的卡洛尔重排在德国的 BASF 已被用作工业上制造维生素 A 和某些香料和食用香精的重要方法^[2]。

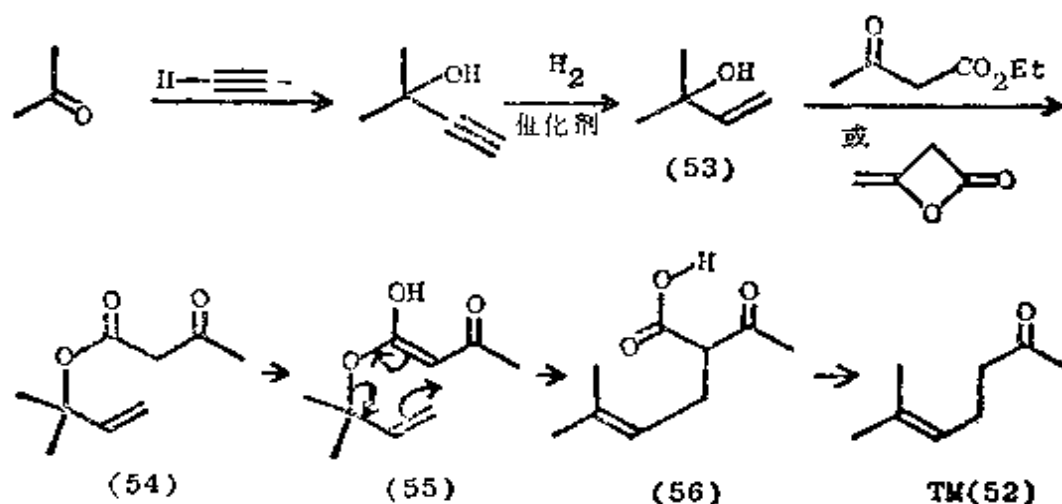
第一章中提到过的酮(52)是另一个 γ, δ -不饱和化合物, 克莱森-柯柏切断使人想到可用烯丙基醇(53)和一个试剂去制备丙酮的烯醇醚。

分析



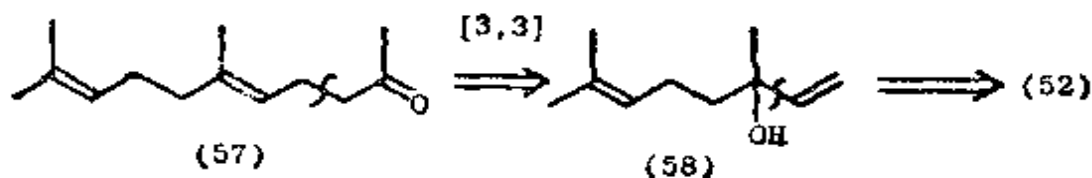
卡洛尔反应使用一种由酯交换或由二聚乙烯酮(第三十三章)制成的乙酰乙酸酯(54),得到烯醇(55), (55)能进行[3, 3]- σ -迁移而生成酮酸(56), 后者在反应条件下即行脱羧。(53)的合成乃是标准的乙炔化学(第十六章)。

合成^[2]



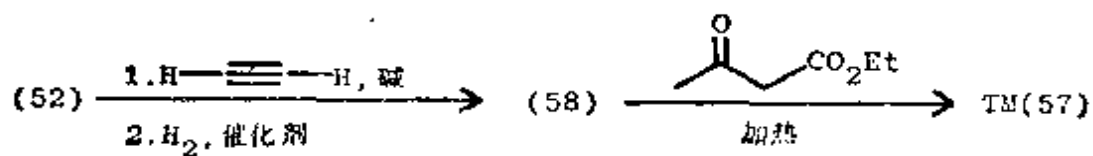
牦牛儿基丙酮(57), 也是一种在 BASF 进行制造的自然产物, 系用同样方法制取, 因为它也是一种 γ, δ -不饱和酮。用烯丙基颠倒法进行切断可得(58), 后者可从(52)制得。

分析



新的双键的几何结构将是符合需要的，因为较大基团在卡洛尔重排过渡态中倾向于占据横键。

合成^[52]

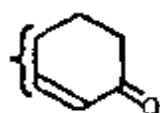


第三十六章

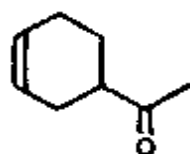
六元环

制备脂肪族六元环有三种通法，每种通法可产生带有特征性取代型式的环：

1. 羰基缩合反应——尤其是 Robinson 成环反应（第二十一章）；

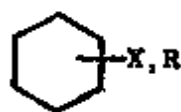


2. 狄尔斯-阿德耳反应（第十七章）

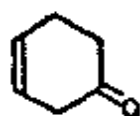


3. 芳族化合物的还原

(a) 完全还原，



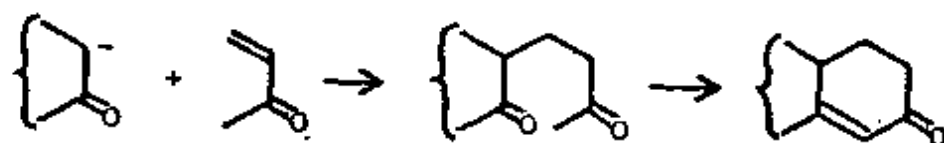
(b) 局部还原，尤其是勃期(Birch)还原。



除勃期还原外,所有这些方法都曾提到过,而对 1 和 2 已曾作过透彻的分析。因此我们对 1 和 2 这两种反应要予以修订,对 3 则拟花上较多时间加以讨论。

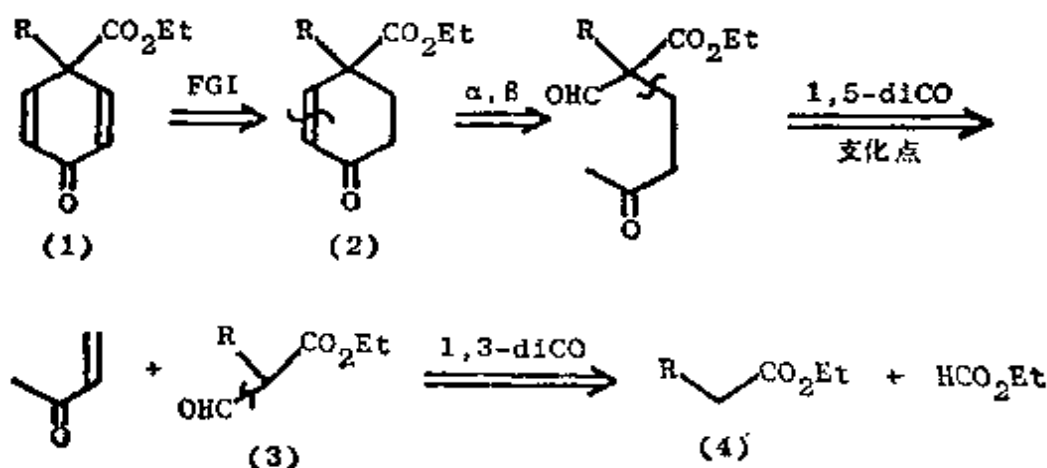
羰基缩合: Robinson 成环反应

Robinson 成环反应曾在第二十一章中介绍过,且是所有能导致生成六元环的羰基缩合反应中的最为重要者。

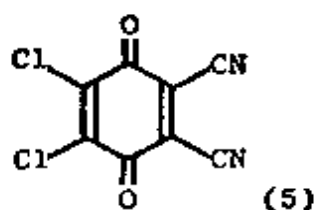


Marx^[397] 曾希望研究重排反应中,究竟是烷基还是 CO_2Et 基更易迁移,当时他需要化合物(1),其中的 R 基能很方便地加以改变。双键之一能通过(2)的氧化而被引入,(2)是典型的 Robinson 成环反应的产物。切断能揭示出作为起始原料的 1,3-二羰基化合物(3),而后者可由简单的酯(4)和甲酸乙酯制得。

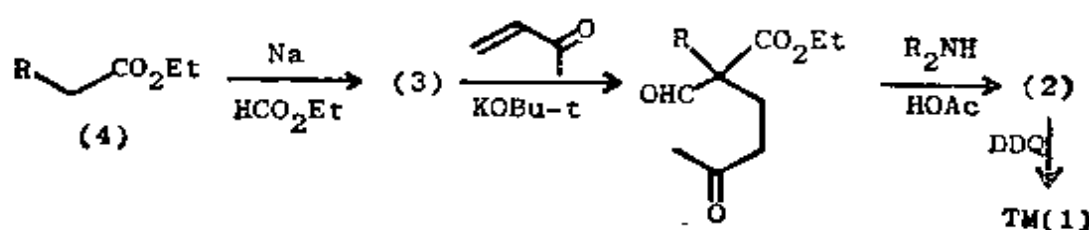
分析



合成的第一步是明确无疑的因为只有(4)能烯醇化且 HCO_2Et 的亲电性较强。Robinson 成环反应是分两步加以实施的,而最终的氧化使用了一种醌“DDQ”(5),它是一种优良的脱氢试剂。



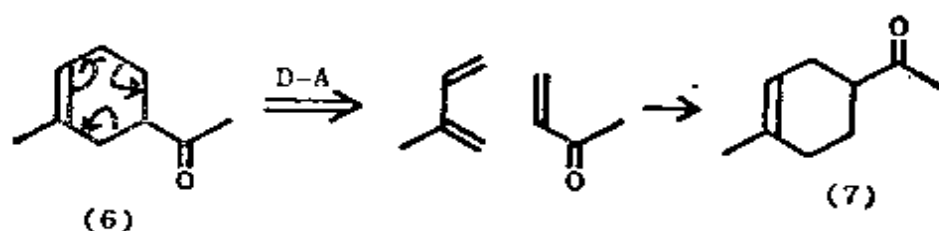
合成^[397]



狄尔斯-阿德耳 (Diels-Alder) 反应

在第十七章中曾对此反应作过详细讨论并分析了它的立体选择性和区域选择性。当 Büchi 打算合成(6)时,他自然地联想到了狄尔斯-阿德耳反应^[398]。

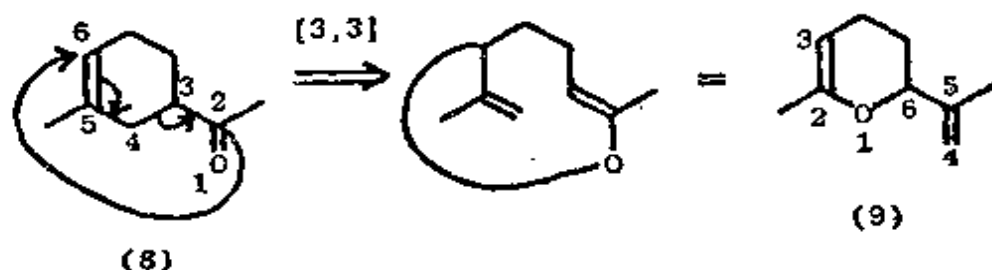
分析 1



遗憾的是,狄尔斯-阿德耳反应给出邻位和对位产物(见第十七章)而不是象(6)那样的间位产物。此处,这一特殊反应生

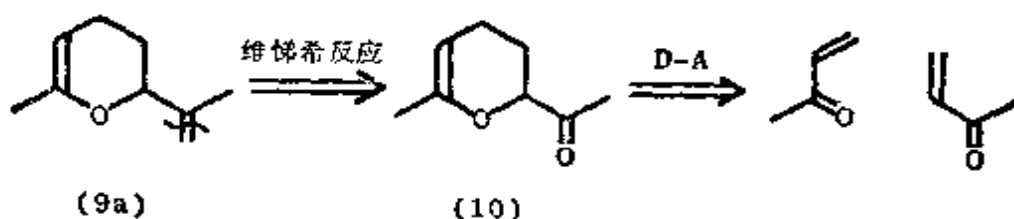
成^[899](7)。另一种办法是, 鉴于酮(6)是个 γ, δ - 不饱和羰基化合物因此可用克莱森-柯柏重排 (第三十五章) 加以制得。其切断法很难仿效, 但注在(8)和(9)上的数字肯定有所帮助。

分析 2



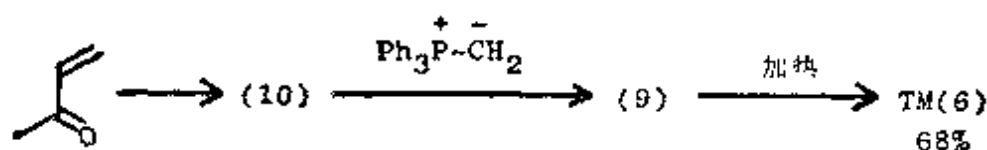
结构(9)与甲基乙烯基酮(第二十一章)的狄尔斯-阿德耳二聚体*(10)的结构非常相似, 维悌希反应将它们联系了起来。

分析 3



尽管二聚成(10)通常是麻烦的, 但它倒确实使(10)成为极易获得的化合物。克莱森-柯柏重排可使(9)变成(6), 因为它以牺牲一个较不稳定的 $\text{O}=\text{C}$ 双键为代价而生成一个羰基。

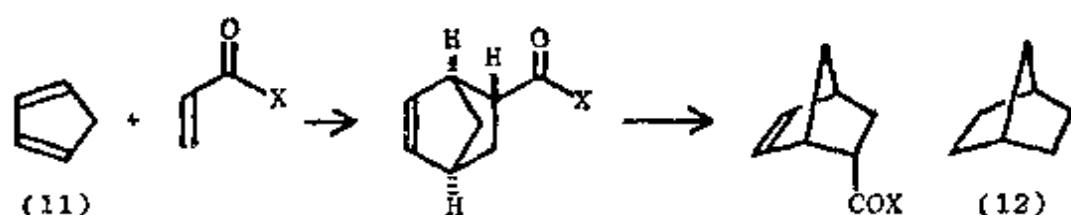
合成^[898]



环戊二烯(11)也是极易获得之物, 因此狄尔斯-阿德耳法特别适宜于制备具有(12)那样的骨架的化合物, (12)是个存在于

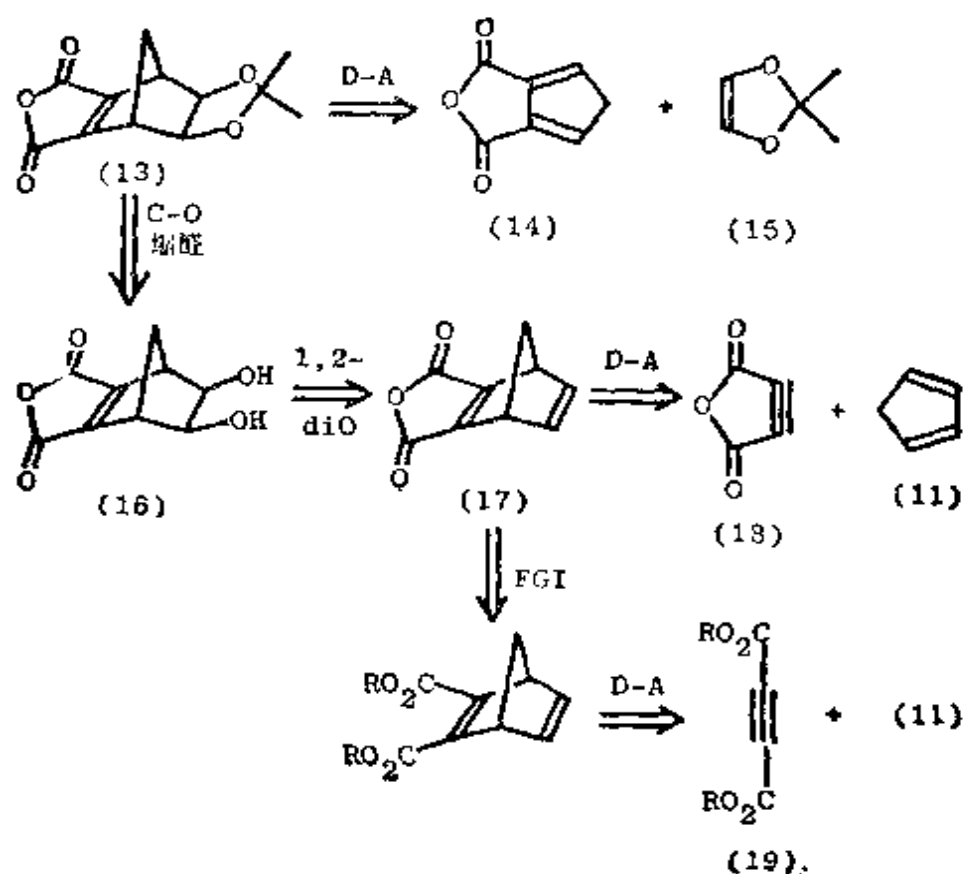
* 此二聚作用的区域选择性的解说见 Fleming 的著作“Orbitals”, 141 页。

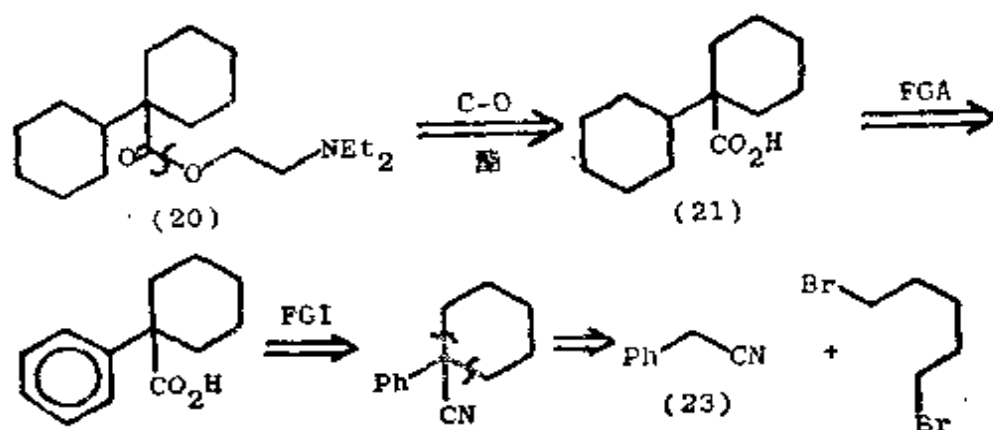
许多天然产物中的共同骨架。



在丹尼雪夫斯基 (Danishefsky) 的戊搭烯内酯合成法^[400]中曾用(13)作为中间体。直接作狄尔斯-阿德耳切断没有用,因为它产生未必可能的起始原料(14)和(15)。若先除去缩醛使成为二醇(16),后者就可从烯烃(17)制得。狄尔斯-阿德耳切断仍旧是不可能的,因为(18)张力过大,但略为作一下 FGI 便可允许有个良好的,(19)和环戊二烯之间的狄尔斯-阿德耳反应。

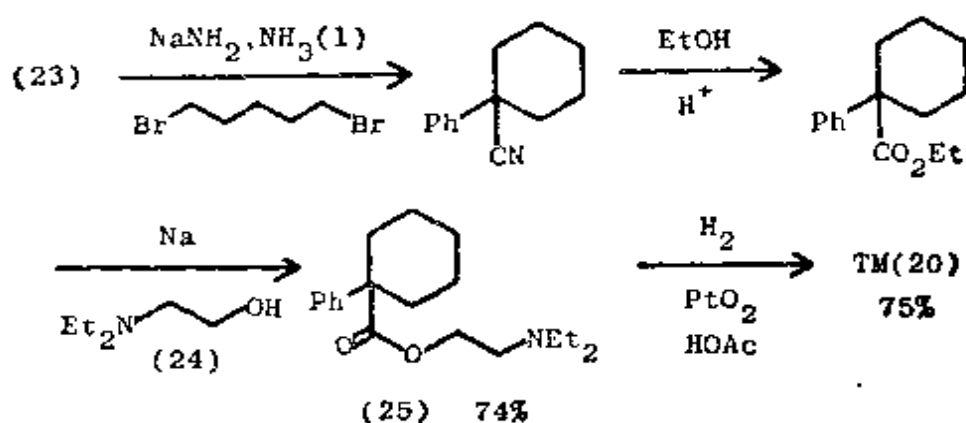
分析





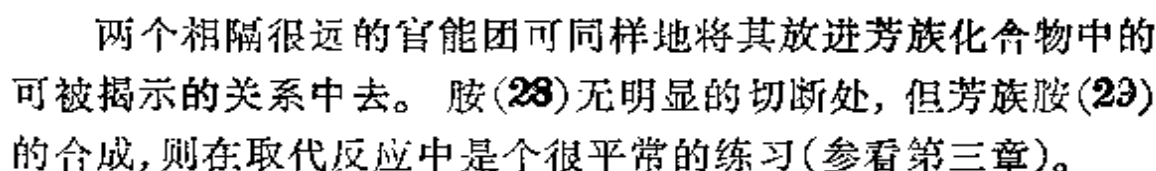
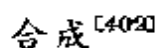
实际上,在还原之前先装配好完整的分子(25),这样就可得较高的产率。醇(24)是个胺-环氧化物加成物(第六章)。(21)的酯也可由法沃尔斯基(Favorskii)重排制得(第三十一章)。

合成^[401]

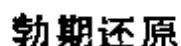
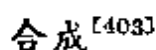


我们可以明智地把一个饱和化合物中相隔很远的两个取代基与芳环中的两个取代基联系起来。酮(26)已被用于构象分析的研究——我们曾在第二十七章中把它用作起始原料。我们显然很想切断键(a):这在(26)中几乎不可能,但在芳族化合物(27)中则就很平常了。

分析

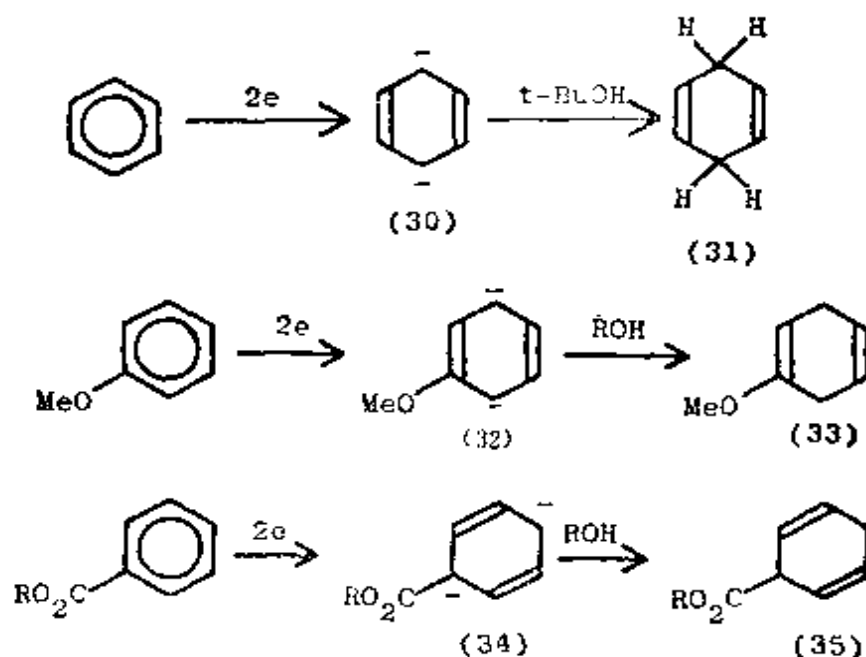


分析



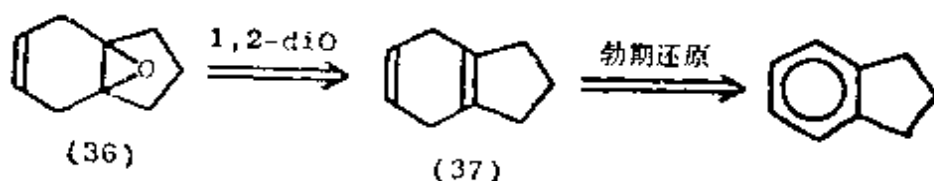
勃期还原^[404]是芳族化合物的部分还原法,是靠金属溶解时的电子转移来完成的,通常是在弱的质子给予体(一般为醇)存

在下将钠溶于液氮或将锂溶于乙胺中。此反应的行为表明, 仿佛双负离子(30)是个中间体, 后者生成非共轭的二烯(31)。推电子取代基排斥双负离子(32)而生成象(33)那样的产物, 吸电子取代基则吸引双负离子(34), 生成象(35)那样的产物。

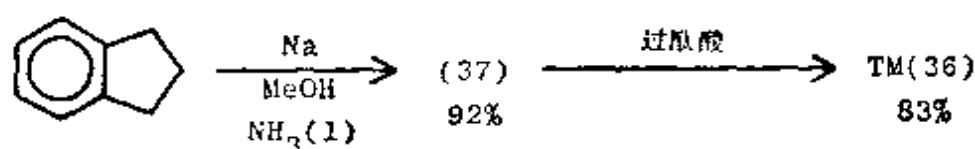


环氧化合物(36)可从(37)制取, 它是通过将取代基较多, 从而也是更为亲核的双键进行化学选择性的环氧化反应而被制成的。非共轭的二烯(37)显然是个初期还原产物, 因为两个推电子取代基都在双键上, 因而是远离负离子的。

分析

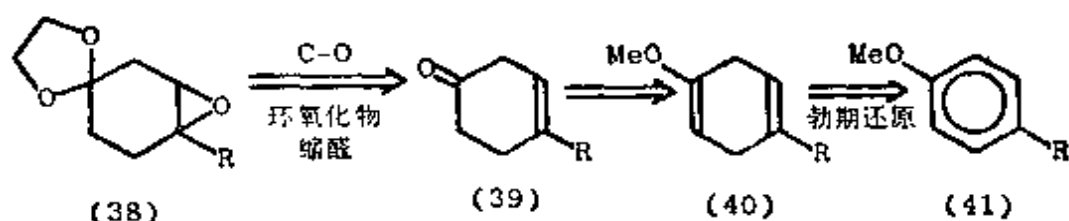


合成^[405]

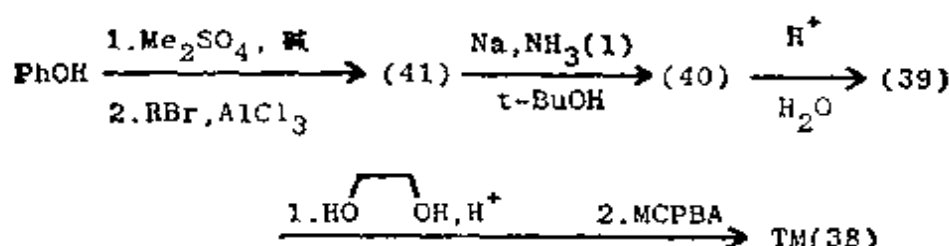


烷氧基苯经勃期还原后生成乙烯基醚(33)。经酸性水解后可生成酮, 因此这些化合物是潜在的酮。环氧化合物(38)可被首先切断成为酮(39), 其办法是除去环氧和缩醛。双键的位置不与酮成共轭, 而是位于被烷基取代的位置上, 这是勃期还原的一个线索。其余均为简单的芳香族化学。

分析

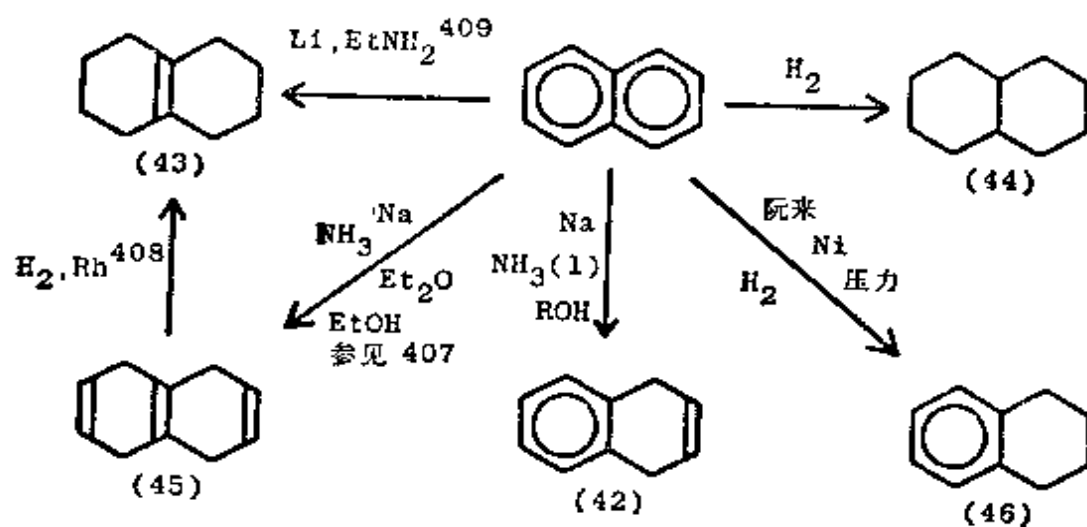


合成^[403]



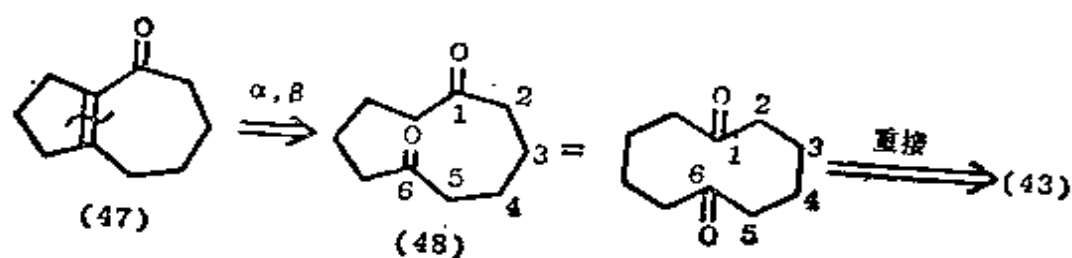
注意, (40)是(41)的唯一的勃期还原产物, 此中两个推电子取代基都留在双键上。TM(38)曾是萜类合成时所需的化合物。

尚有其它一些试剂可用于芳香族体系的部分还原: 萘的还原可被控制于生成五种产物(42)~(46)中的任一种^[407]。这里不拟试图讨论这些条件; 但你必须知道, 这些化合物都是易于获得的。

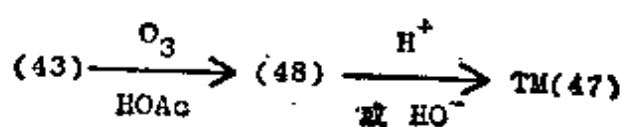


烯酮(47)可被切断成 1, 6-二酮(48)。用通常方法进行重接(第二十七章), 便知(43)可作为起始原料。

分析



合成^[410]



第三十七章

综合性战略 C: 合成环的战略

本章收集了前面紧接的八章中关于环合成法的概念,并将它们纳入我们的综合性战略探讨的内容中来。不需要重大的新原理:我们将使用第十一章和第二十八章中业已确立的同样准则,另加一、两个特殊准则以供环的合成之需。

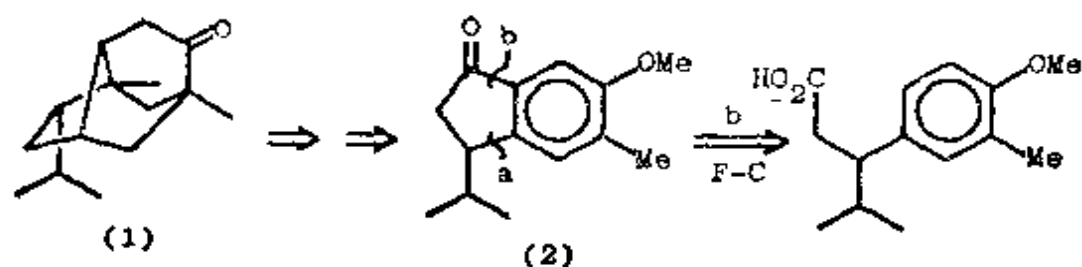
用成环来控制选择性

环化是容易的。我们在第七和第二十章里曾经见到过许多环化都无需控制,因为分子内的反应通常优先于分子间的反应。因此,如果合成中非得用到一步难起的反应时,一个良好的战略是使它是个环化反应。

Corey 在其合成海洋异种信息素 (Allomone)***(1)** 时,曾需要^[411]用酮**(2)**作中间体。键(a)将是易于制成的因为它处于 MeO 基团的对位。但键(b)将是困难的因为它处于 MeO 的间位。若我们使键(b)的形成是个成环反应,问题就解决了。因此我们必须首先切断(b)。

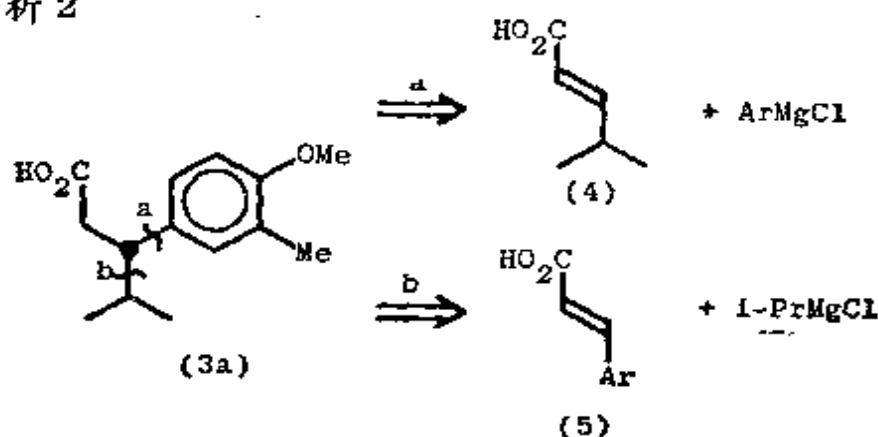
分析 1

* Allomone 系由一种物种所释放而被另一种物种,例如掠食者,所利用的外激素。



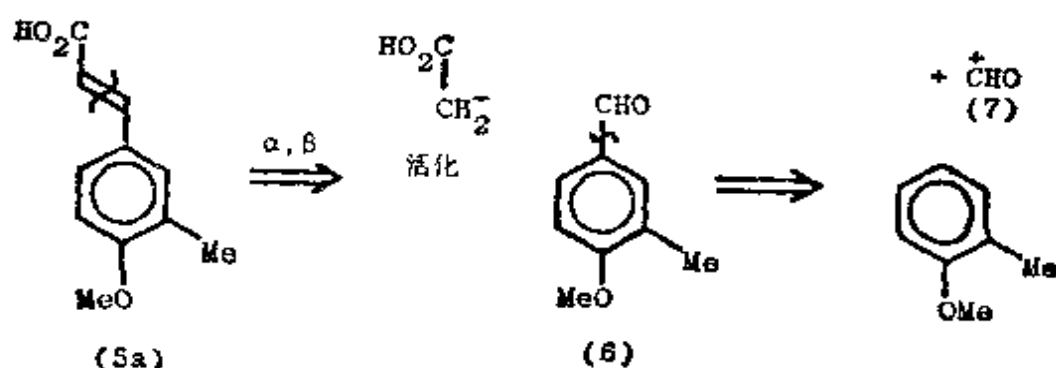
在支化点 (3a 中的 \cdot) 上可作迈克尔切断, 或是切除芳环而得 (4), 或是切除异丙基而得 (5)。

分析 2



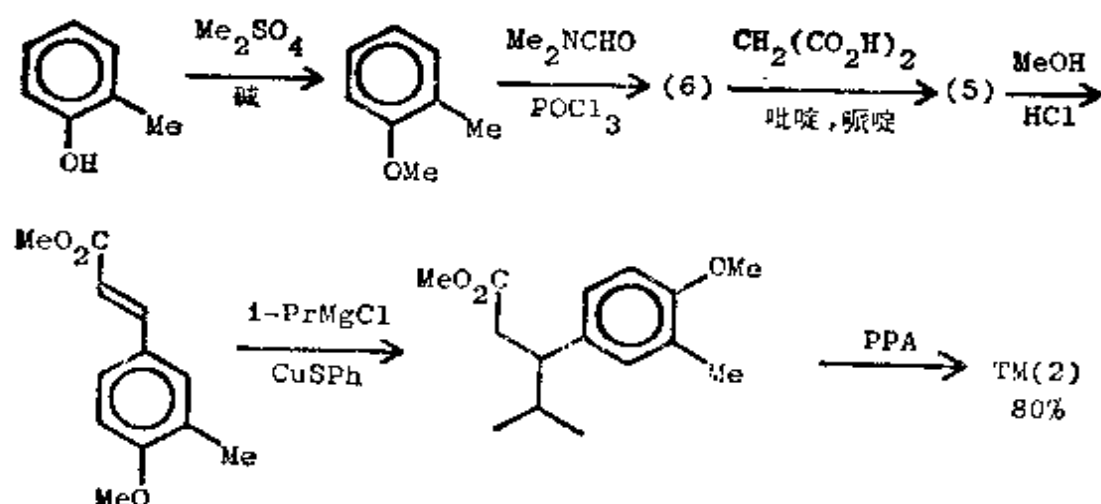
这两种不饱和酸都易用羰基缩合反应制取, 而且所有起始原料都是易得的, 因此任一条路线都是好的。我们将用 (5) 继续往下做: 通常的 α, β -切断可切出醛 (6), 后者可用一碳博-克 (见表 2.1) 反应加以制取。

分析 3



Corey 选择了 Me_2NCHO 和 POCl_3 (见表 2.1) 作为合成子 (7) 的试剂, 并采用 Knoevenagel 式的控制 (第二十章) 使 (6) 缩合成为 (5)。铜盐催化下的与 (5) 的甲酯的格氏加成可给出正确的区域选择性 (第十四章), 最终的环化生成了预料中的目标分子。

合成 [411]



偶尔, 由于 TM 是个环而使切断变得更引不起注意。当双键为两个环所共有时, 如在第三十五章的 TM(18) 中, 通常很出色的 α , β - 切断可以变成不重要 (虽然还应参看第三十六章)。维悌希和格氏反应用在环化反应中也不算甚好。

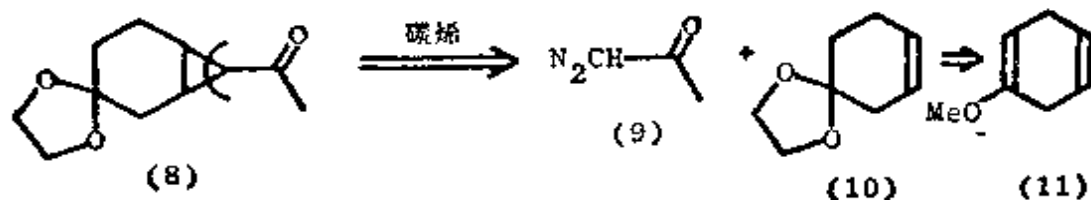
小 环

在分析的早期就切断一个小环 (三元或四元) 或至少作任何别的切断之前, 就考虑小环可能如何被制得, 这样做往往是个好战略。制备小环所需的特殊方法往往对战略起支配作用。

酮 (8) 具有一个三元环和另一个受到保护的酮基。重氮酮

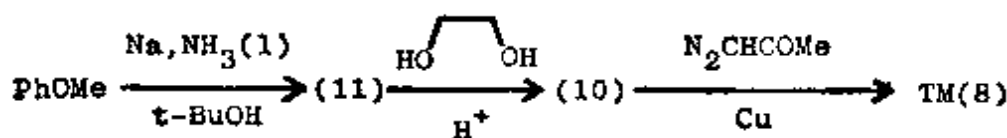
(9)(第三十一章)的容易获得指导着我们去切断三元环。中间体(10)显然是个勃期还原产物(第三十七章)。

分析



合成的先后次序必须保证在引入第二个酮基前保护好第一个,实际过程中,(11)可被直接转变成(10)。

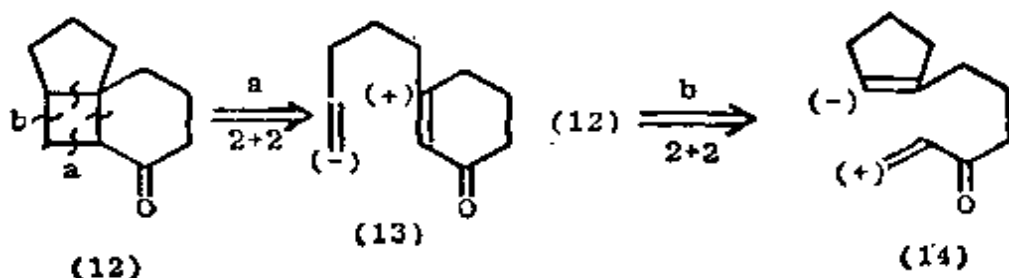
合成^[412]



为某一给定的合成子开发试剂

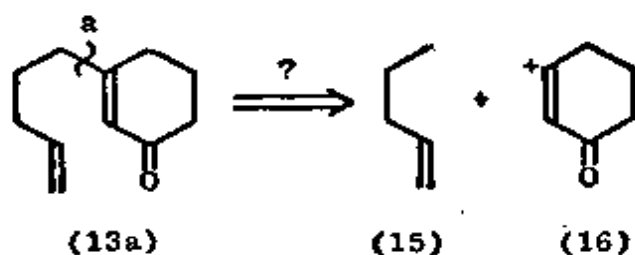
根据战略需要而采取一种切断时,它所产生的合成子的试剂可能是不存在的。为此,化学家就必须开发出一种新试剂以满足需要,否则就放弃该战略。酮(12)显然必定是从(13)或(14)通过光化学 2+2 环加成反应(第三十二章)制得的。因为四元环支配着战略。

分析 1



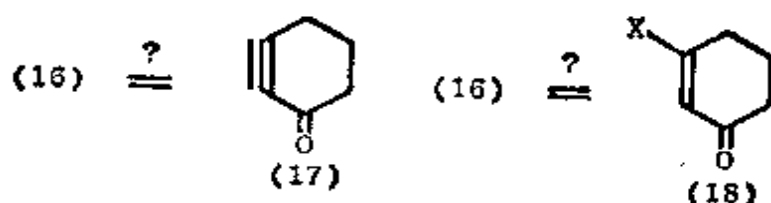
(13)的环加成反应的取向是正确的,但(14)是不正确的(第三十二章),虽然这在一个分子内的反应中可能是无所谓的。不过,(13)是较为保险的“赌注”。接下来的一个切断应是切在(13a)的环和链的连接处,切出合成子(15)和(16),(16)的自然极性是正的,因而我们把(15)写成负的。

分析 2



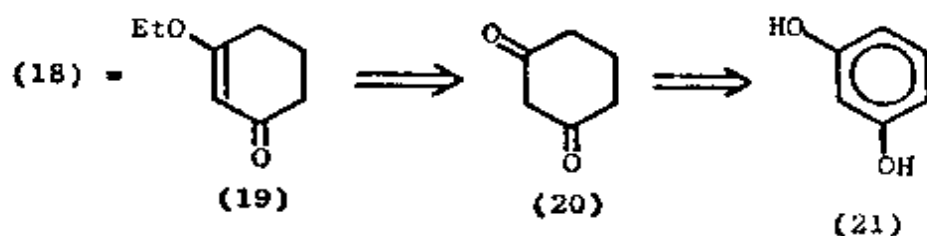
对于(15)来说,用格氏试剂就可以了,但(16)比较困难。我们不能使用(17),因为三键不可能存在于六元环中。最合理的变通办法是在(18)的恰当位置上放一个离去基团 X。

分析 3



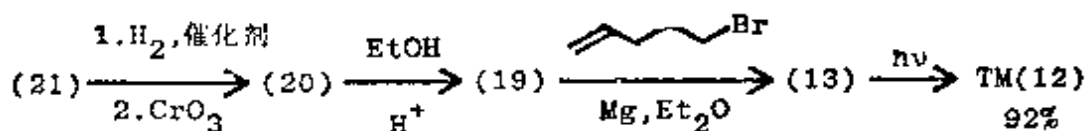
从文献查考中得知,烯醇的醚(19)可由二酮(20)制得,而后者则又可从芳族化合物(21)制得。

分析 4



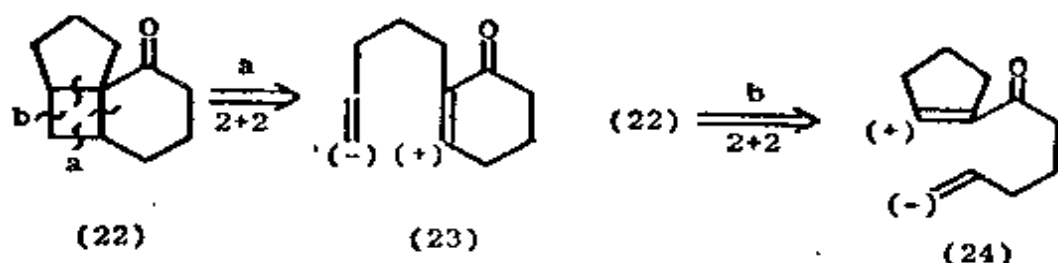
这对我们来说曾是新的化学，但对那些将其付诸实施的人^[418]来说则不然，而且令人钦佩地取得了成功，TM(12)曾被用作一种萜烯的生合成的模型。

合成^[418]



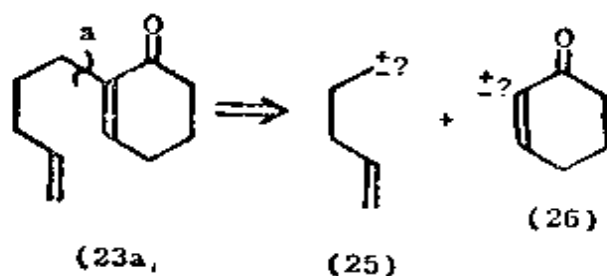
一个更有挑战性的例子是异构的酮(22)，它又是可以从两种合理的起始原料通过2+2环加成反应制得。

分析 1



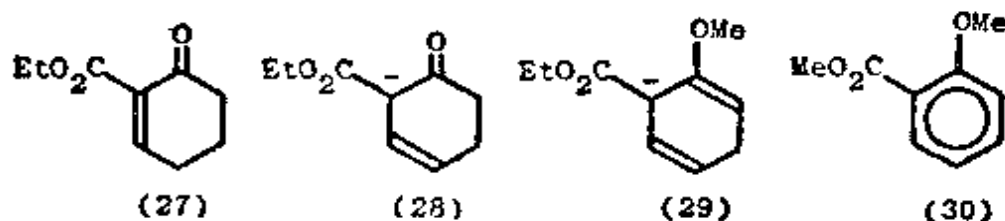
这回(23)和(24)两者都有错误的自然极性(第三十二章)，但这又是无关紧要的，因为两种反应均属分子内的反应。制六元环的方法(第三十六章)比制五元环(第三十四章)的方法多。因此我们将沿着(23)继续往下做，虽然(24)无疑也是可以制得的。(23)中需予切断的键显然是(23a)，但合成子的极性和试剂的性质无一清楚的。

分析 2



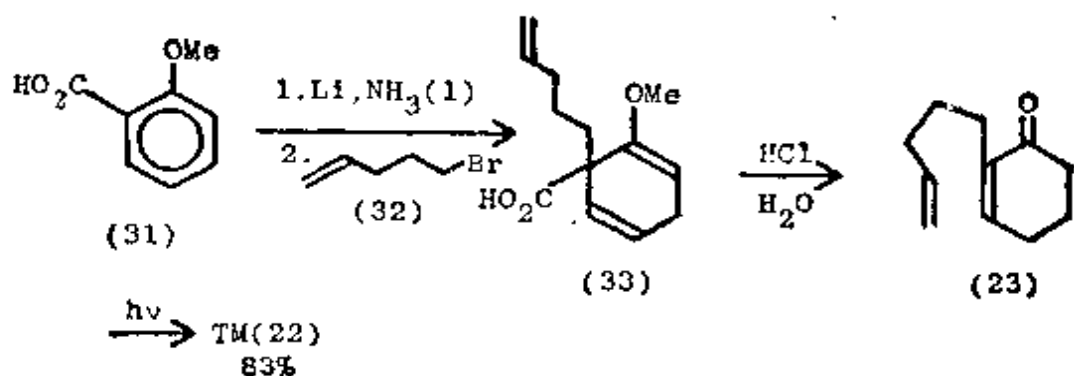
供上一题中的合成子(15)用的烷基卤能为合成子(25)提供一个亲核试剂(格氏试剂)或一个亲电试剂(烷基卤),因此我们必须从(26)选定切断的极性。带电荷的原子的自然极性是'负的,因此第一步计划应是找出代表(26)的亲核试剂。我们不曾见过任何这种试剂,文献中也不曾报道过这种试剂,因此非得创造不可。

可以在亲核部位放上一个致活基(27),但这样就没有氢了,因此双键必须移动(28)。负离子(28)开始象一个勃期还原产物了(第三十六章),在将酮转变成一个烯醇的醚(29)后,这一设计就完成了。试剂(29)必定是从水杨酸酯(30)衍生而来。再有,还原的区域化学(选择性)是正确的(第三十六章)。



实验证明^[414]可以使用游离的酸,其法如下:用烷基卤(32)为猝灭剂的勃期还原可生成(33),后者在酸性溶液中经水解和脱羧后生成(23)。这在有机合成文献中增添了一个新方法,随后曾被 Mander 用于他的赤霉酸的合成中^[415]。

合成^[414]

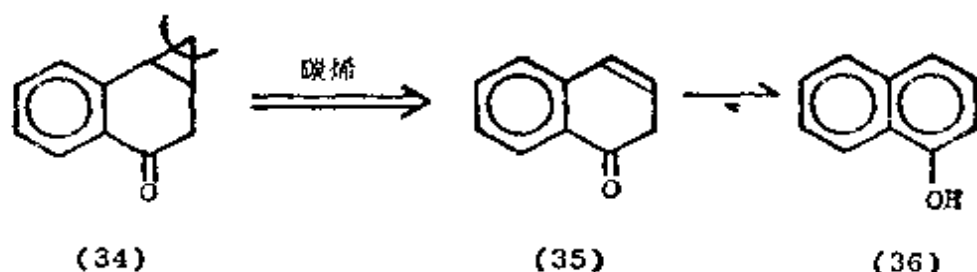


可供选用的其它战略

我曾经强调过，战略上的一般性准则不如对于所研究的特定目标分子的洞察性研究来得重要。下面有两个实例，其中的三元环和四元环不得不在切断六元环之后再予切断。

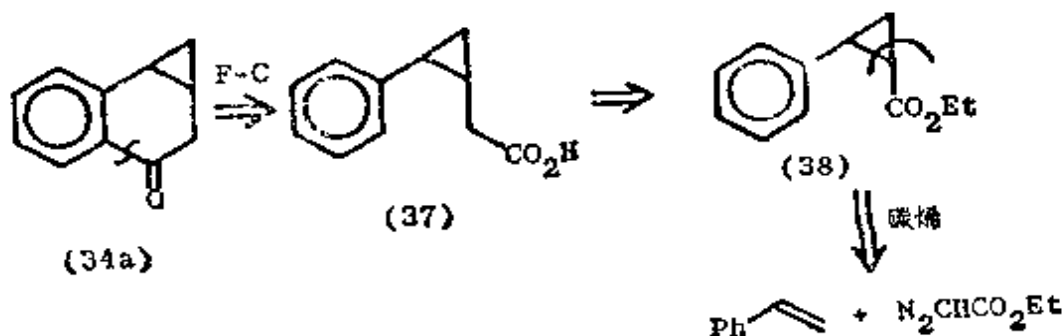
酮(34)乍看象是由碳烯加成于(35)而得到的一个简单产物。遗憾的是，(35)是萘酚(36)的一个互变异构体，无法制取。

分析 1

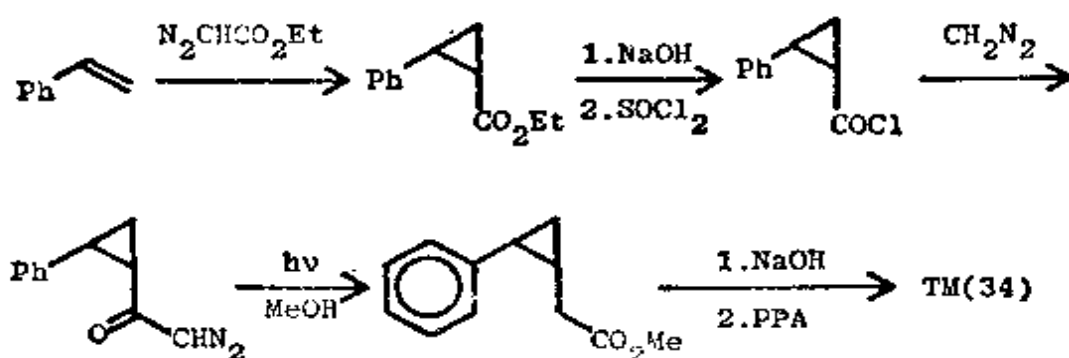


另一种可供选用的战略是让三元环单独留着而使用一个傅-克反应切断，若中间体(37)无 α -CH₂基团(38)，那么(37)是很易制备的，因为它成了一个重氮酯与苯乙烯的加成产物，这是一条我们曾在第三十章中讨论过的途径。从(38)制取(37)时，可以使用链延伸法(第三十一章)。

分析 2

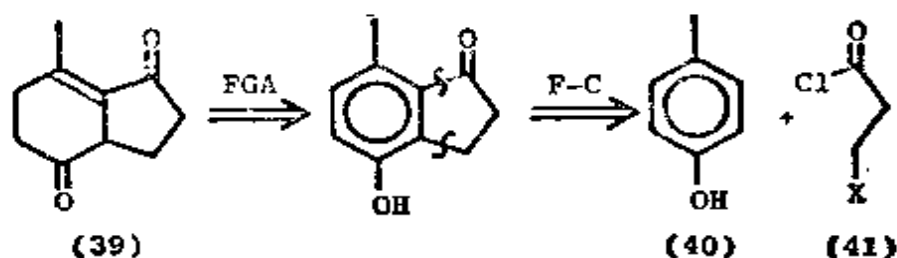


合成^[416](前几步^[340]取自第三十章)。



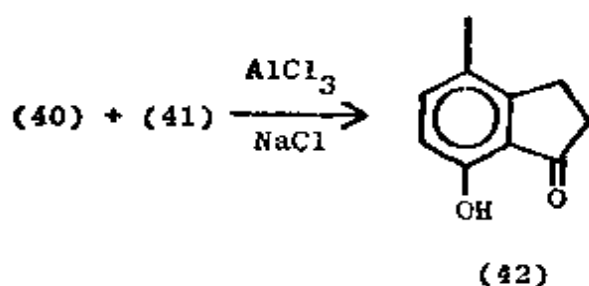
Raphael 在合成^[417]斯曲柯尔 (strigol) 时曾要用到二酮 (39)。斯曲柯尔是一种刺激寄生性的欧洲杂草发芽的化合物。根据以往的战略, 我们应优先保存六元环而切断五元环——一种经由酚 (40) 的傅-克反应途径看上去是可行的 (参见第三十五章)。

分析 1



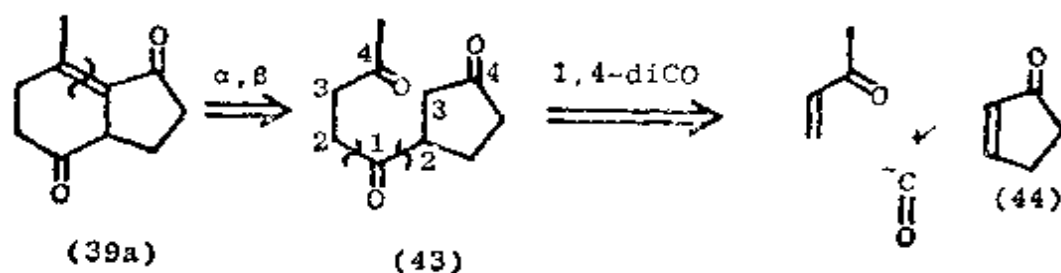
不幸的是, 羰基和羟基的取向不对: 羟基是决定定位的并指引羰基进入其邻位。(40) 和 (41) 反应^[284]时生成异构的产物 (42): 我们遇到了与第二十四章中相同的问题。

合成 1



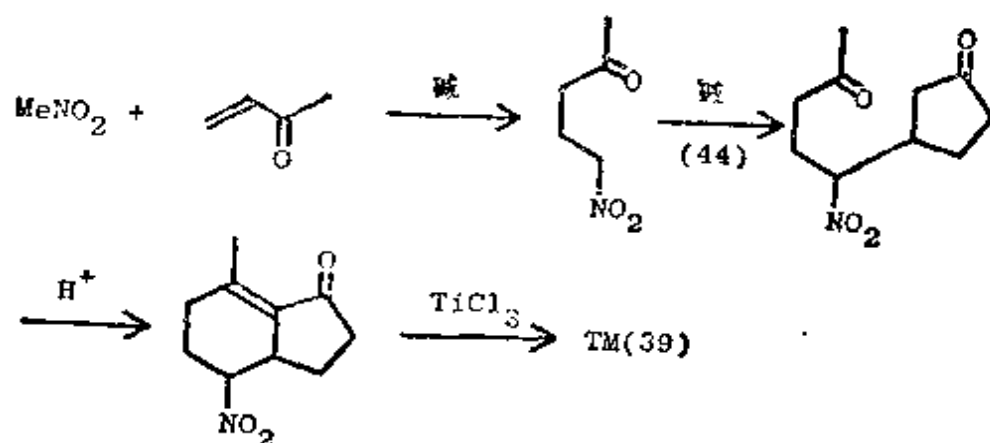
因此应首先切断六元环。 α, β -切断给出全都是1, 4-关系的三酮(43), 而且此处的最好战略是用一个酰基负离子等当物, 来充当中央的那个羰基并用两个迈克尔反应加以切断。

分析 2



供这一目的用的最佳酰基负离子等当物是硝基甲烷(第二十五章), 它的负离子能利索地首先与甲基乙烯基酮加成, 然后与环戊烯酮(44)加成。无需进行控制, 因为硝基对负离子的稳定作用犹如两个羰基一样。象通常一样, 硝基可用 TiCl_3 加以除去(第二十二章)。环化是明确无疑的, 因为不能形成别的稳定的环。

合成^[417]

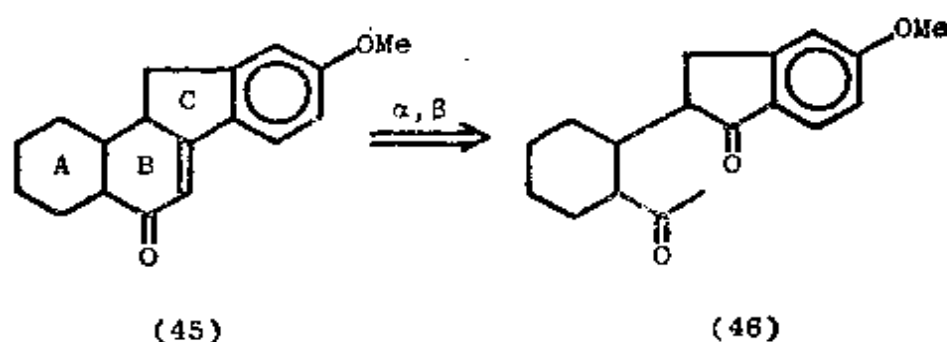


稠环化合物^[418]

这些化合物谅必不是对逻辑分析的一种威慑——分析的原理保持不变，另外要加上一个目的，那就是应尽快减少环的数目。这是最大简化原理(第十一章)的一个引伸，它通常意味着在分子的中央处附近进行切断，把它分隔成只含一个环的碎片。

甾体类似物(45)有四个环。其中之一是芳环，故可予以忽略。明显的第一个切断打破了B环，这个切断是在其余三个环的中央处，因此是个好战略。

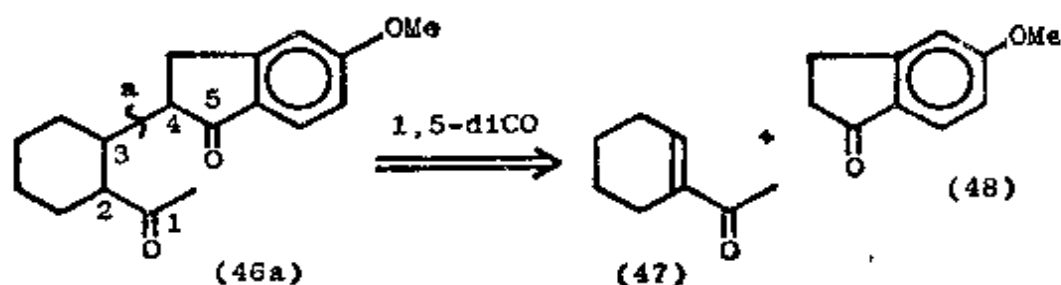
分析 1



切断(45)中的键(a)将使该分子分割成为两个简单的起始

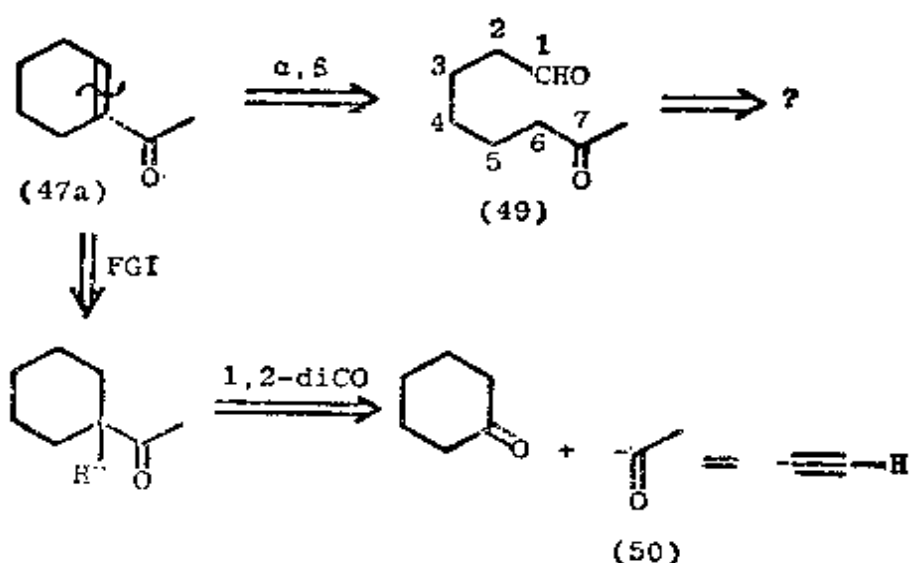
原料,而且幸好(46)是个1,5-二酮,它在恰好是我们所需要的地方有个逆迈克尔切断(第二十一章)。

分析 2



在(47)上作通常的 α, β -切断不会非常有成果,因为它所给出的是它的前身1,7-二羰基物(49)。但在战略上占优势的环-链切断倒是好的,如果我们能有个代表酰基负离子(50)的试剂的话。我们已经遇到过(47)的合成(第十六章),它使用了乙炔负离子作为乙酰基负离子的等当物。

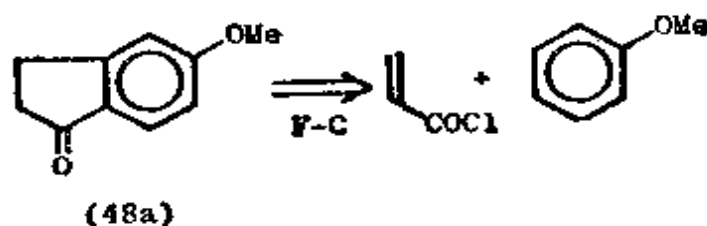
分析 3



酮(46)具有适合于傅-克反应的正确取向(与上一题中的相似的酮适成对照),而第三十五章中所介绍的使用不饱和酸的

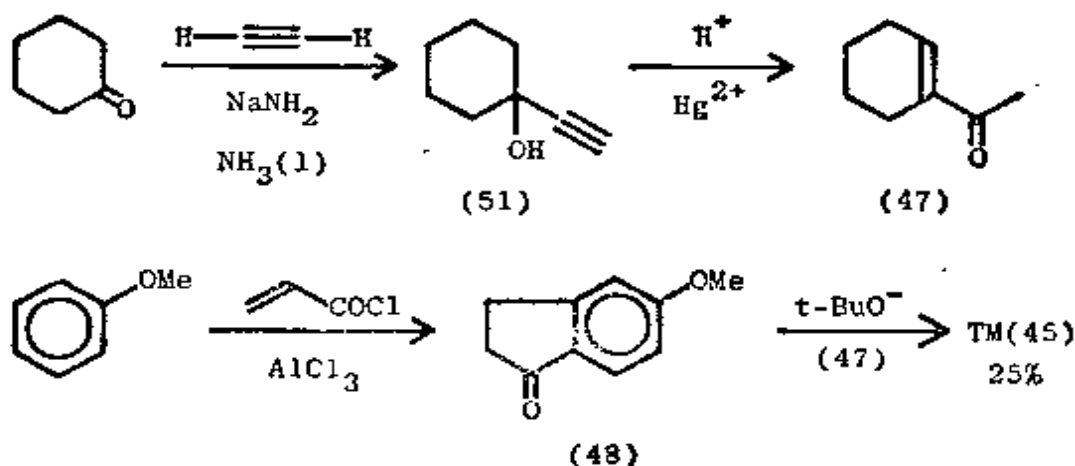
那个方法是理想的方法。

分析 4



其合成比分析要更为简易：醇的脱水 and (51) 中三键的水合在一步中完成，环化能自发进行，但最终产率差。

合成^[419]



这一战略的一种合乎逻辑的引伸对多环桥环化合物^[420]特别重要，这个引伸便是“共同原子”法。将两或多个环所共用的原子(共同原子)加以标记：切断这些原子所连的键势必会减少环的数目。

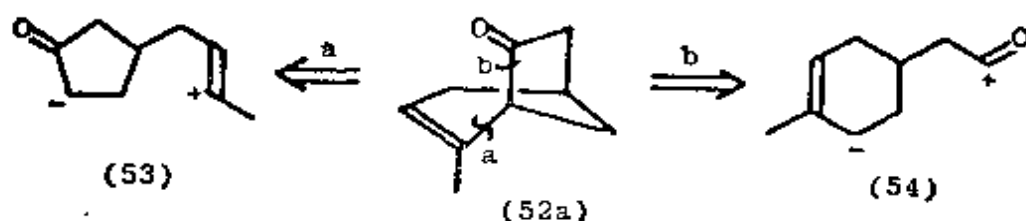
桥环酮(52)曾用于若瓦贝酮(Juvabione)的合成(见第三十八章)。现将共同原子用·加以标记，切断与这些原子相连的任一个键便可得到只带一个环的起始原料。



(52)

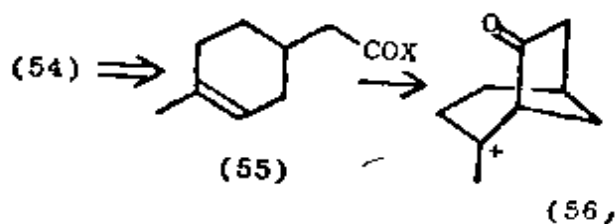
最富有化学意义的切断是那些介乎官能团之间的切断 (a 和 b), 切出的合成子应选取以能表示出其自然极性者为宜。

分析 1



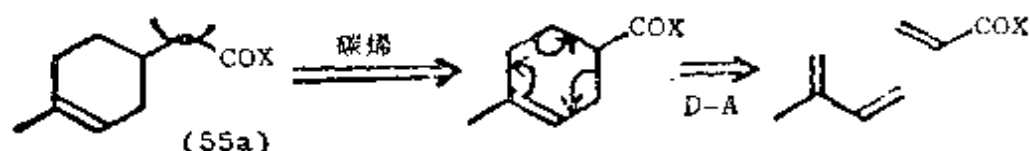
对称性有利于路线(b), 因为(54)中的烯丙基负离子是对称的, 而且烯烃(55)应可环化成(52)。从正离子(56)失去 H^+ 的反应定然是明确无疑的, 因为在桥头上是不可能形成双键的。

分析 2



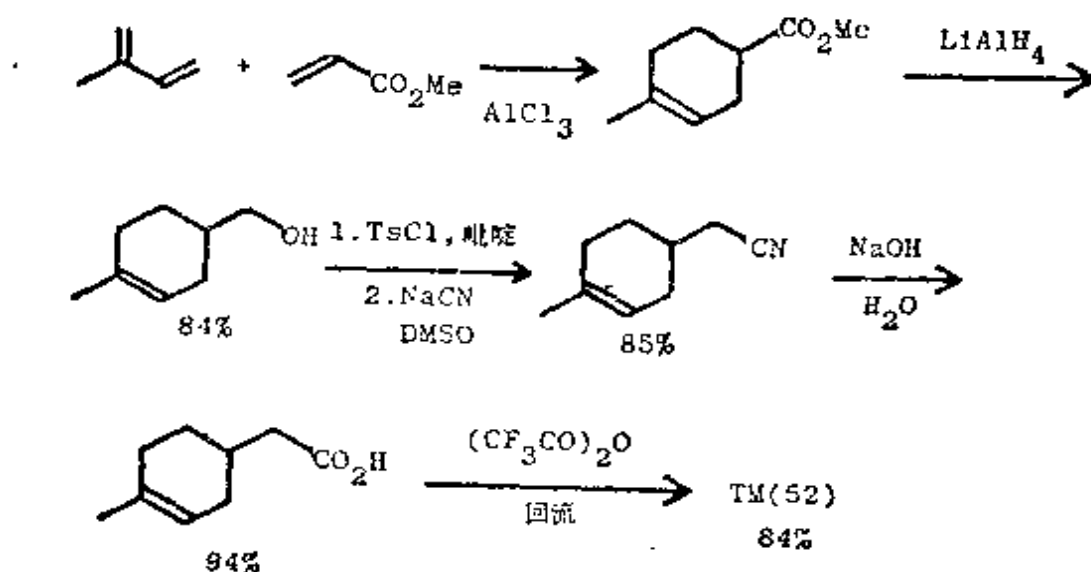
若用战略性的链缩短法(第三十一章)除去一个 CH_2 , 那么中间体(55)就一定是个狄尔斯-阿德耳加成物。狄尔斯-阿德耳的取向是对位的, 因而是正确的(第十七章)。

分析 3



合成时所用的是氰化物链延伸法(第二十八章)而不是 Arndt-Eistert 法(第三十一章)。(55) 环化成目标分子系通过将酸与三氟乙酸酐共热而实现的。

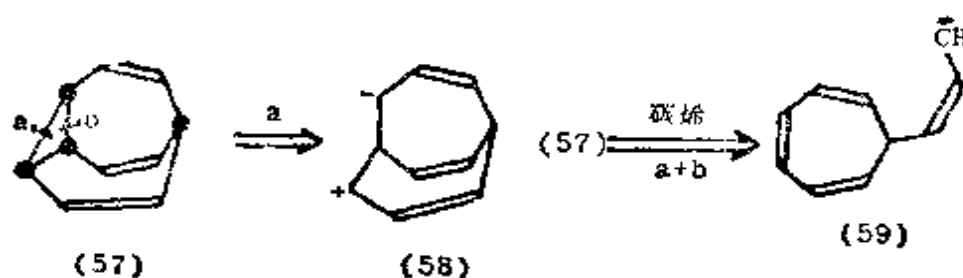
合成^[420, 421]



这一战略的一个惊人的成功之例,是瞬烯(57)的合成,瞬烯是一种能进行为数极多的 [3, 3]- σ -重排*的化合物。四个共用原子(即 57 中的 \cdot)有三个在三元环中,切断一个共用键(即位于两个共用原子间的键)将会给出一个二环体系(58),但切断两个共用键就会给出一个单环(59)。

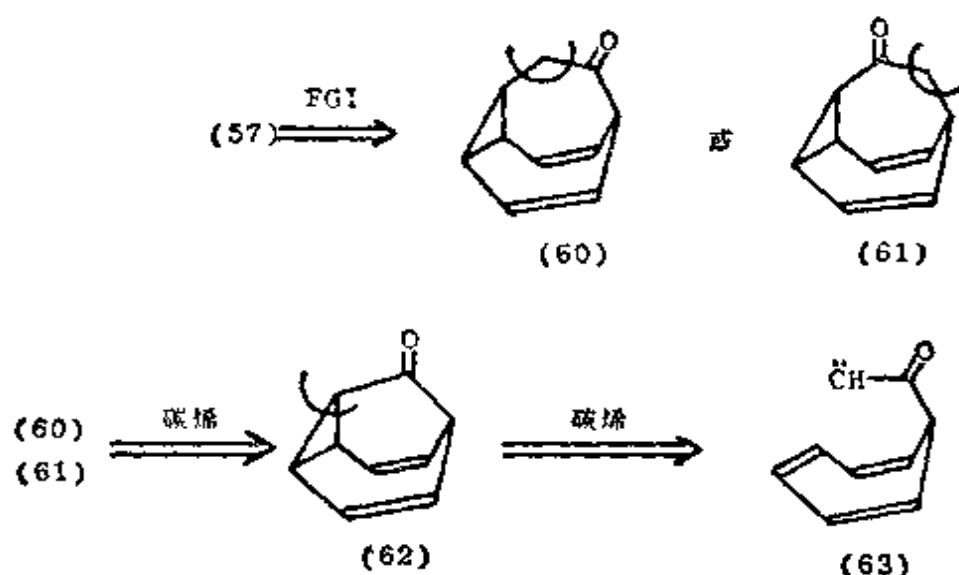
分析 1

* 关于此项的解说见第三十五章。



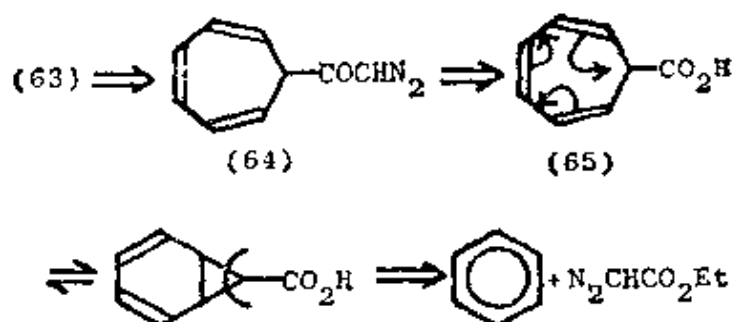
没有什么化学可与此类简单切断相当，但预先进行 FGI 至酮(60)或(61)看来是可行的，因为我们可以从重氮甲烷制得 α -酮碳烯(第三十章)。由于(60)或(61)这两者都是可行的，故对这两者预先作碳烯切断(第三十一章)使之成为(62)时便可允许进行一次明确无疑的共用键切断而到达(63)。

分析 2



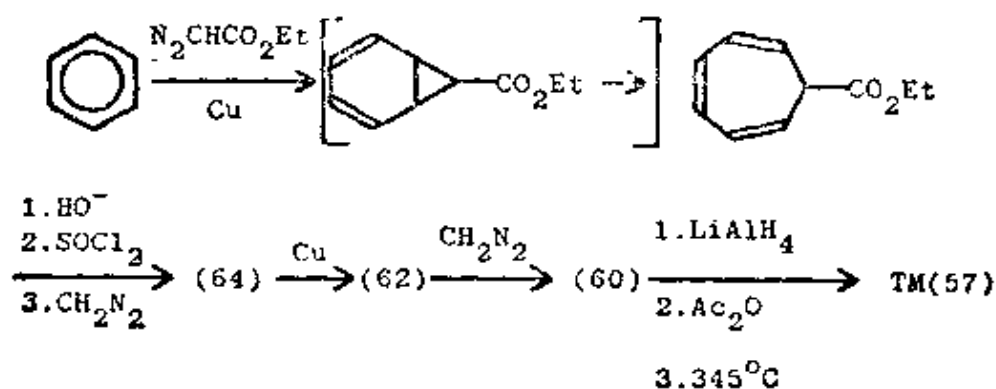
重氮酮(64)能提供碳烯(63)而且(64)可用通常方法从酸(65)(第三十一章)制得。然而另一个碳烯切断揭示出如下事实：即(65)可从苯和一种重氮酯(第三十一章)制得。

分析 3



除少数几步 FGI 外,本合成有着一系列的碳烯反应。在酮 (62) 的扩环反应中可以得出结论,三元环迁移得最好,因此 (60) 确实是生成的。

合成^[422]



第三十八章

战略 XVII, 立体选择性 B

我们曾在第十二章中遇到过合成中的立体化学控制的某些基本概念。现在我们要重新提出这个重要问题并对以往各章中所遇到的许多立体专一反应和立体选择性反应作一展望。表 38.1 和 38.2 作了概要的总结。可供我们支配的方法非常多, 因此我们要做到程度很深的立体化学控制是可能的。立体化学在战略上往往是个支配性的因素。

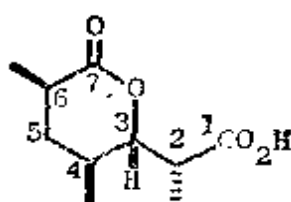
表 38.1 立体专一反应

	章
周环反应	
狄尔斯-阿德耳	17
2+2 光环加成	32
2+2 烯酮环加成	33
二烯酮→环戊烯酮(顺旋)	35
有关的反应:	
在狄尔斯-阿德耳加合物上作进一步转换但不影响手性中心的反应, 例如氧化开裂反应	27, 28
重排反应	
在迁移基团中构型保持不变的反应:	
Baeyer-Villiger	27, 33
Arndt-Eistert 等	31
频哪醇重排等	31

* 这是对表 12.1 的补充。

具有许多手性中心的目标分子的分析法

刚开始分析时,在你仅仅只认出了官能团并注意到了结构特征或方便的切断时,还应注意到手性中心的数目和它们的位置。Prelog-Djerassi 内酯 (1) 是合成大环内酯类抗生素的一个重要中间体^[423]。它有一个内酯环,一个羧酸,和四个手性中心——三个相邻(C2~C4),一个是隔开的(C6)。



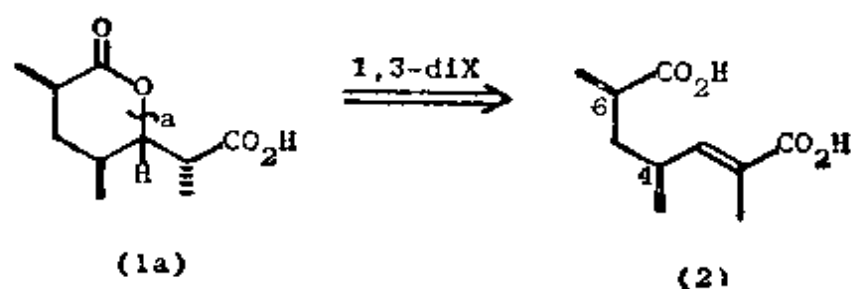
(1)

表 38.2 sp^2 几何结构的控制

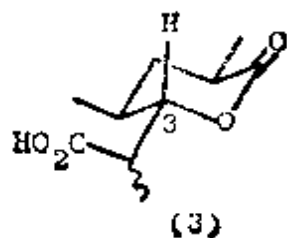
	章
制取具有已知几何形状的双键	
维蒂希反应	15
炔烃的利用	16
烯酮: 缩合中反式双键占优势	18, 19
克莱森-柯柏重排	35
sp^2 几何形状之转变成 sp^3 手性	
狄尔斯-阿德耳反应	17
立体专一的	17
立体选择性的(内式加合物)	17
1, 2-二官能团化合物的合成	23, 30
碳氢插入反应	30
光环加成反应	32
烯酮环加成反应	33

可以利用一个手性中心来建立其相邻的另一个, 依次类推, 借以正确地建立起邻近的各个手性中心。例如, 我们已经看到怎样可以利用一个环氧化物来把两个手性中心联系起来(第十二章), 一个邻位酮的立体选择性还原或一个双键的氢化怎样可被用来引入第三个手性中心, 如此等等。(1)中的分隔开的手性中心也许不能用此法加以建立, 因此我们必须利用已在分子中的因素作为开端。最吸引人的战略是要具备手性中心 6 和在原料中已经正确地建立起来的手性中心 2, 3 中的一个或 4, 并把留下的两个相邻的中心通过立体选择性反应放进去。这一战略符合突出的 1, 3-dix(逆迈克尔)切断(1a), 因为该切断在起始原料中留下两个手性中心(4 和 6)。

分析 1

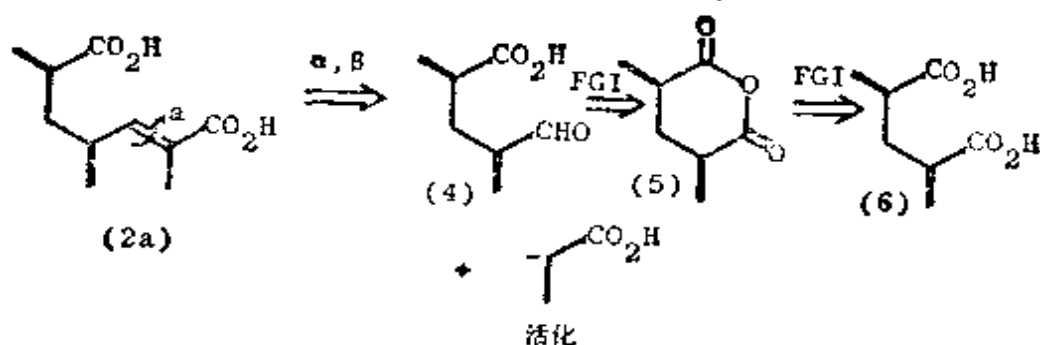


现在的战略是要从在 C4 和 C6 位具有正确立体化学的某个化合物出发来合成(2), 并通过调节条件来控制闭环反应的立体选择性。尽管这只有通过实验才可能找到, 但至少有一个中心应是易于建立的(3 中的 C3), 因为六元环周围的取代基全都呈横键。



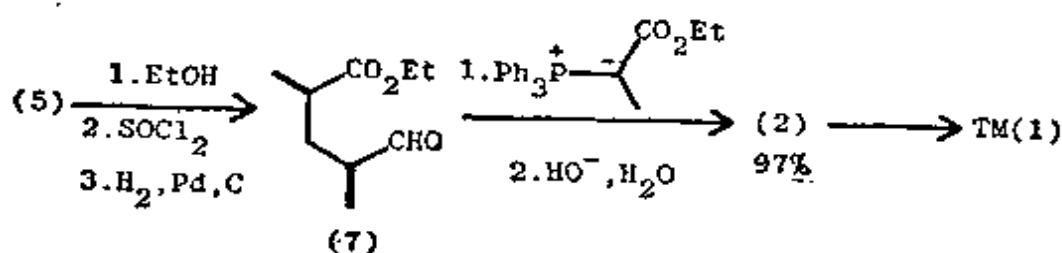
(2a)的 α , β -切断给出醛酸(4)。易得的内消旋二酸(6)具有正确的立体化学,且其酐(5)对两个羰基间的化学选择性来说是很理想的(第五章)。

分析 2



合成的起始部分,即合成(2),是简单易行的。两个羰基是可被区分的,因为(7)以及所用的维悌希法(第十五章)可将缩合反应控制于生成(2)。(2)闭环成(1)需作大量试差法试验,但终于找到了产率为40%的生成 Prelog-Djerassi 内酯(1)的条件,生成一个(1)与 O2 差向异构体(见化合物 3)为4:1的混和物,两者可用层析法分离。

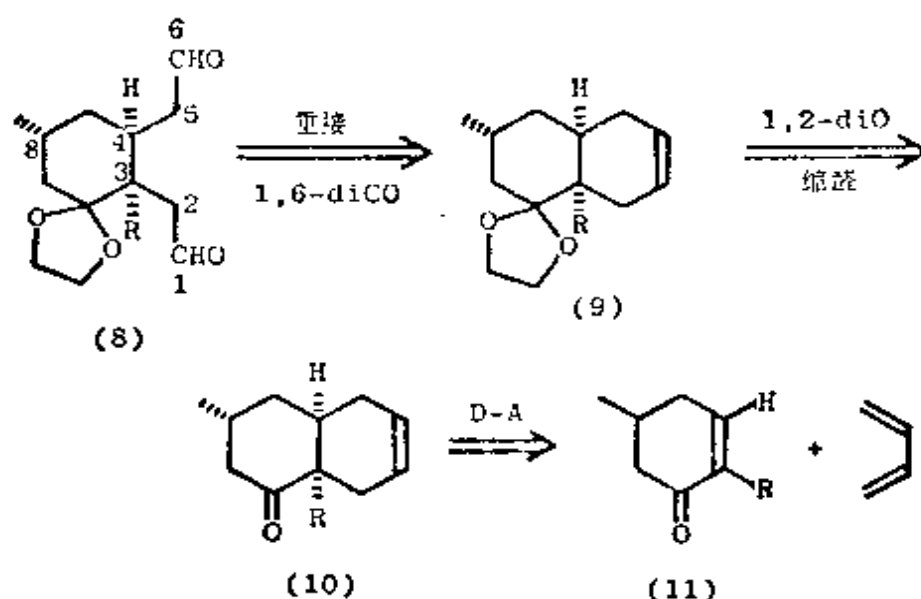
合成^[423]



狄尔斯-阿德尔反应提供了造成远隔的手性中心间的正确关系的另一条途径。(8)曾是合成一种生物碱时所需的中间体^[424]。它有三个手性中心——两个相邻(C3, C4),一个远隔(C8)。1, 6-二醛使人想到应重接成(9),而后者是个得自环己

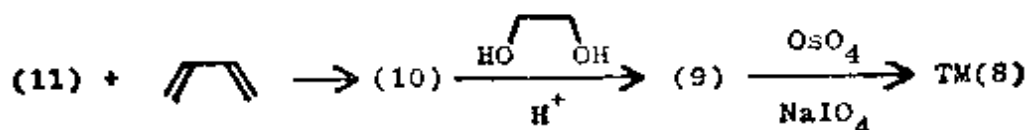
烯酮(11)*的狄尔斯-阿德耳加合物(10)(除去缩醛之后)。

分析

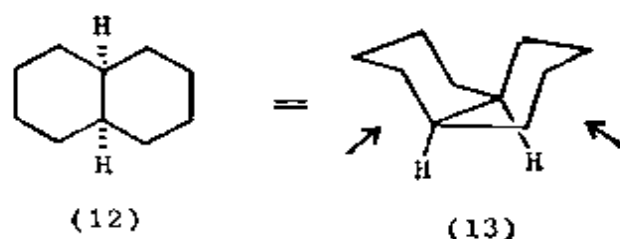


所有立体化学控制系由狄尔斯-阿德耳反应所提供。丁二烯将在甲基的反面加成至(11)上从而生成(10)。

合成^[424]

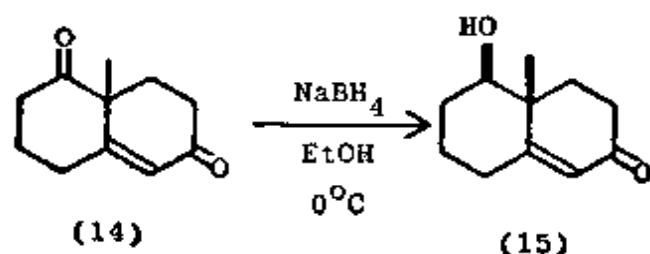


在处理诸如顺-十氢萘(12)之类的碗形分子时,例如(9)和(10),由于试剂必须从“碗”(13)的外边接近,亦即须从环连接处的氢的同一侧接近,因此可以得到良好的控制。



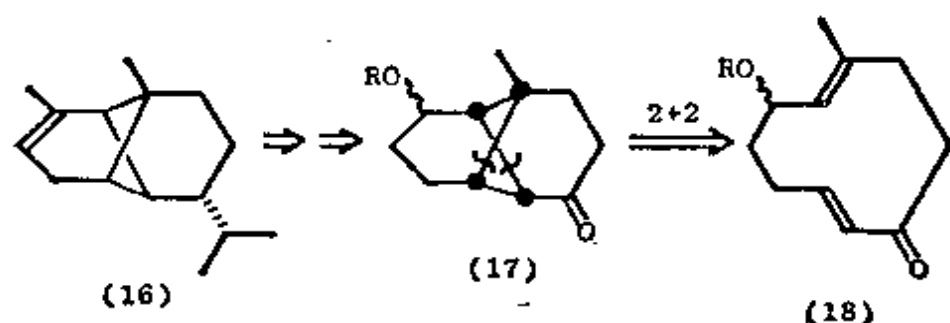
* 关于此类化合物的合成参见第三十七章。

甚至第二十一章中所制得的 Robinson 环化反应产物(14), 也可被选择性地还原成(15), 虽然它只是一只浅的碗。应注意到化学选择性: 共轭的酮未被还原。



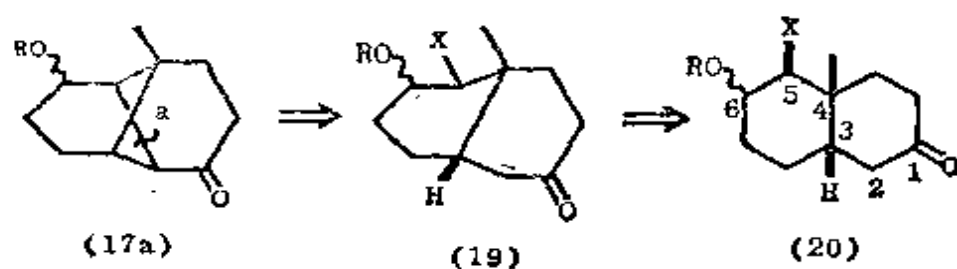
Heathcock 的奇异多环萜柯派因(copaene)(16)的合成很好地以实例证实了这个方法。柯派因是从酮(17)通过一系列较为平常的反应制成的: 令人感兴趣的是骨架(17)的合成。中央的四元环包括了所有的共用原子(17中的·), 但切断任何两根键, 例如通过 2+2 法导出(18), 均可导出一个难做的十元环。

分析 1



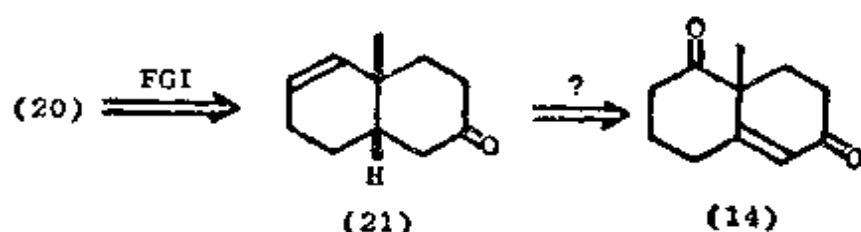
(17)中的羰基使人想起了另一种可供选用的切断, 它相当于烯醇负离子(19)的分子内烷基化反应。这一切断导出了顺-十氢萜酮(20), 作为中间体。

分析 2



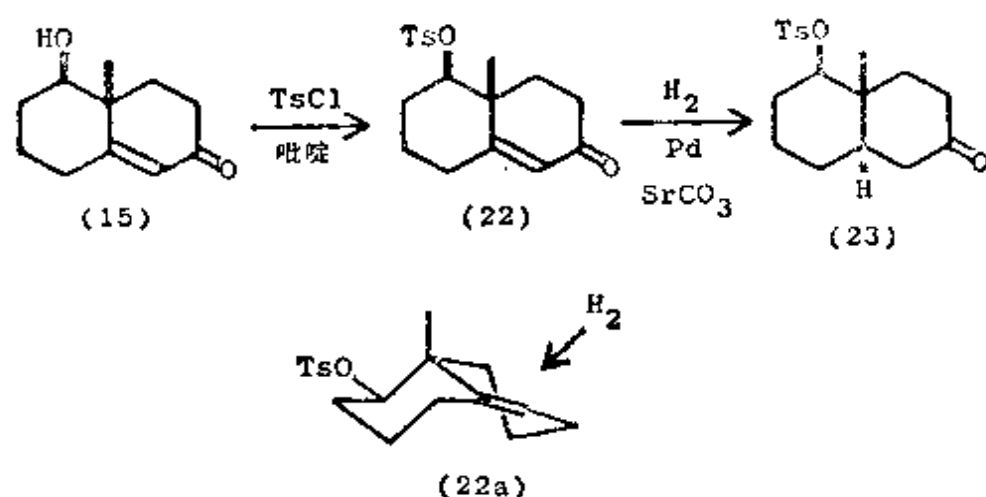
顺-十氢萘酮(20)有四个邻接的手性中心。其一(C6)无需控制,因为它在转化至(16)的过程中须被氧化成酮。如果要发生(19)转变成(17)的环化反应,则其余三个手性中心必须呈如(20)中所示的状态,因为 S_N2 取代要伴随发生构型的翻转。切断(17a)也是受欢迎的,因为(20)中C5和C6处的两个相邻官能团可从双键制得(第二十三章),这样就使人想到了下一步到达(21)的切断。

分析 3



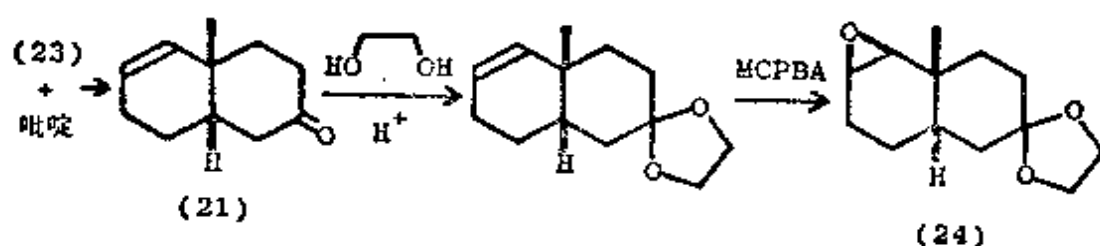
(21)的结构能使人想到 Robinson 成环产物(14),后者是个易得的起始原料(第二十一章)。(14)中的一个酮被还原时可得(15)[见本节中之(14)→(15)],后者立即被转变成对甲苯磺酸酯(22),以供以后的消去之用。氢化时,要求双键(22)能平卧于催化剂表面之上(第十二章),因而只有从“碗”的外侧(见 22a)才可能进行这种氢化,生成顺-十氢萘酮(23)。

合成^[425]1



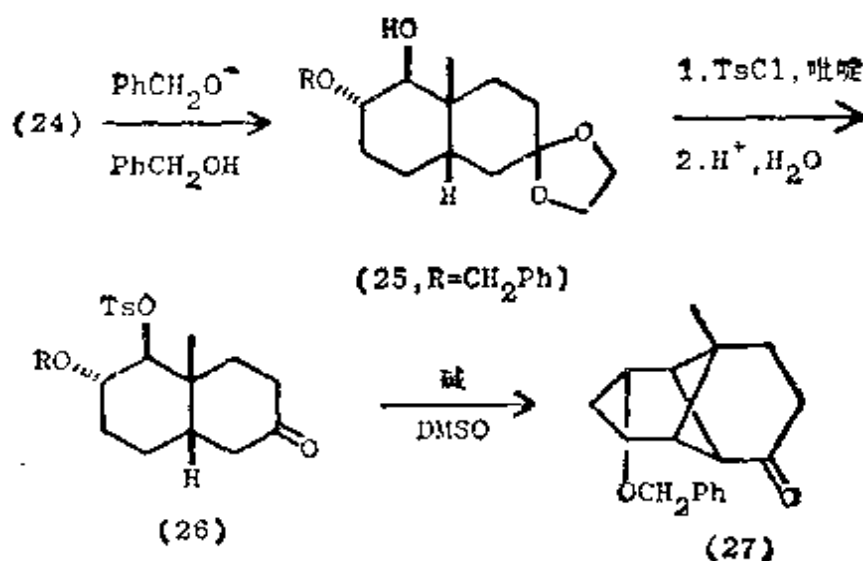
(20) 中的三个主要手性中心, 现在均已被正确地建立了。现在该引进额外的含氧官能团了。消去反应可得(21), 又酮被保护后的双键的环氧化作用从“碗”的外侧进行反应, 生成(24)。

合成^{[425]2}



在 C6 处的经过保护的羟基即 OR 的导入是区域选择性的 (在位阻较小的手性中心处进行反式二竖键开环——见第十二章), 生成具有完全正确的官能团和立体化学的化合物(25)。游离羟基的对甲苯磺酰基化可造成离去基团, 而酮的释出可使环化成(27)的反应得以进行。化合物(27)曾被转变成柯派因(16)^[425]。

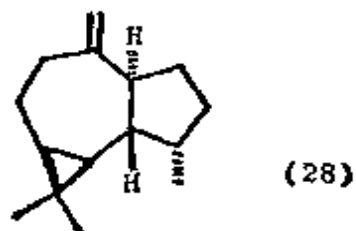
合成^{[425]3}



用合成法来确定天然产物的立体化学

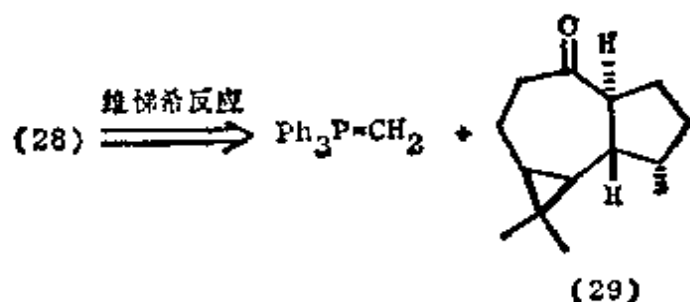
天然产物在被分离时所得数量往往太少，无法允许作其立体化学之测定；若能随后再使粗结构完善化我们自会感到更为满意。立体化学是随后通过各个可能异构体的立体上受到控制的合成，以及可信的合成样品与天然产物的对比来加以搞清的。在此，精细和可预言的立体化学的重要性可不言而喻。

Büchi^[426]曾在食用香精化合物香橙烯(28)上进行这一惊人的任务；他合成了各种异构体，全都具有已知的立体化学，并证实(28)是与天然产物等同的。我们将只讨论这个异构体。



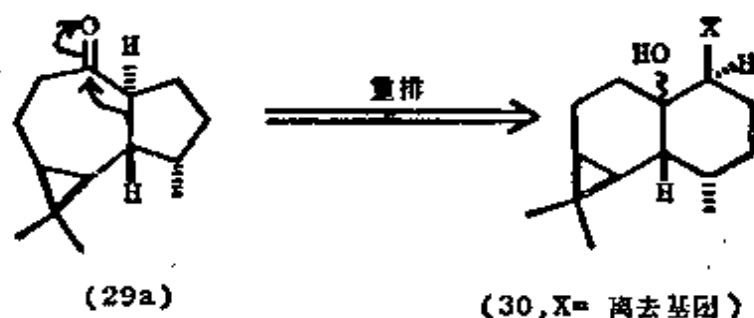
香橙烯(28)只有一个官能团——一个环外亚甲基双键。其骨架具有三个稠合的环:即三元、七元、以及五元环,并有五个手性中心,全都是邻接的,因而我们有可能利用其中之一建立起其余的中心。只有一种切断可以不经 FGA 而能见效的,那就是维梯希切断,因此酮(29)必定是个中间体。

分析 1



关于五元和七元环中的立体化学的控制,我们知道得极少,但对六元环的立体化学的控制了解得甚多。适用于酮(29)的最佳战略是从十氢萘(30)开始,利用立体专一的重排反应(29a)来加以制取(第三十一章),并把十氢萘中所有五个手性中心都正确地建立起来。位于(30)的环接合处的羟基的立体化学并不重要。

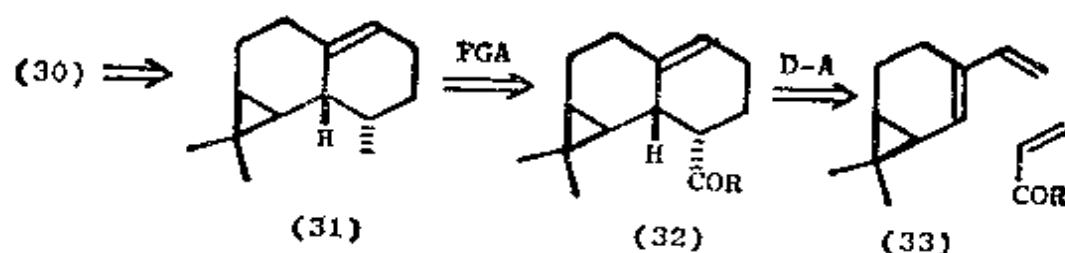
分析 2



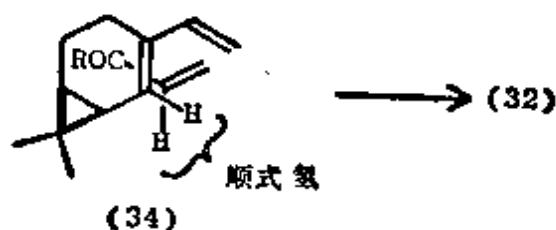
正如柯派因合成(20)中的情况那样,两个相邻的官能团可以从双键即从中间体(31)制得。碗形(31)的羟基化必须从外部

发生, 这样可以得到(30)的正确立体化学。如果是个羰基代替了甲基, 如在(32)中的情况那样, 那么(31)中的环己烯就可以用狄尔斯-阿德耳反应加以制备了, 因此进行 FGA 在此是合算的, 因为它能导致如此重大的简化。

分析 3

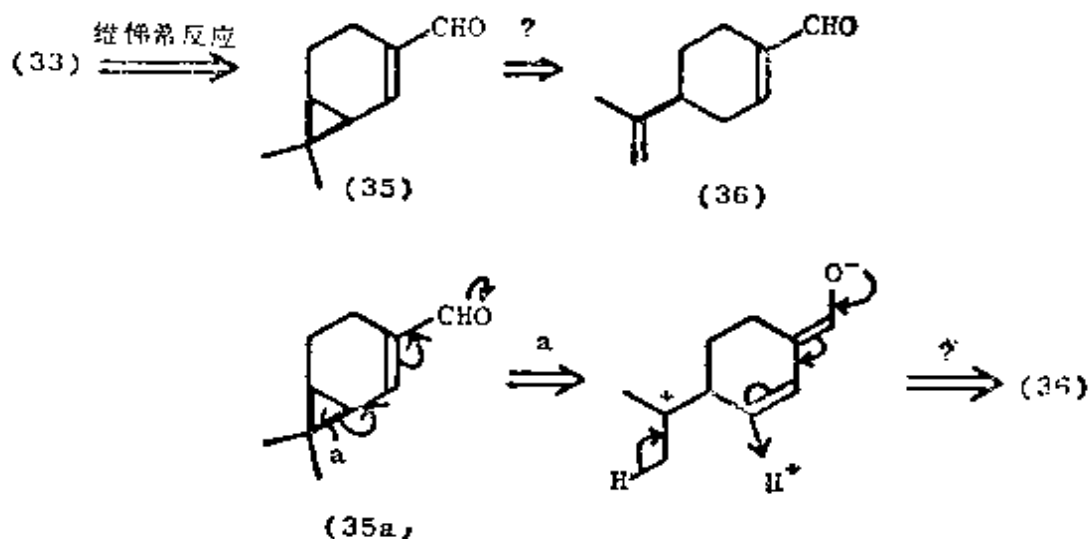


所谓合算, 是指如果狄尔斯-阿德耳反应的区域和立体选择性都是对的话这样做才合算。连接在(33)中的二烯上的两个烷基按不同方式进行定位(第十七章), 但实验表明了位于二烯末端的三元环比接近中央的 OH_2 更为强烈。立体化学因而变得更复杂。亲二烯体必须加到(33)的下侧以便保持与三元环上的两个甲基远离。这样就把环连接处的氢往上推。于是内式选择性必然把 OOR 基往下推(见 34)。



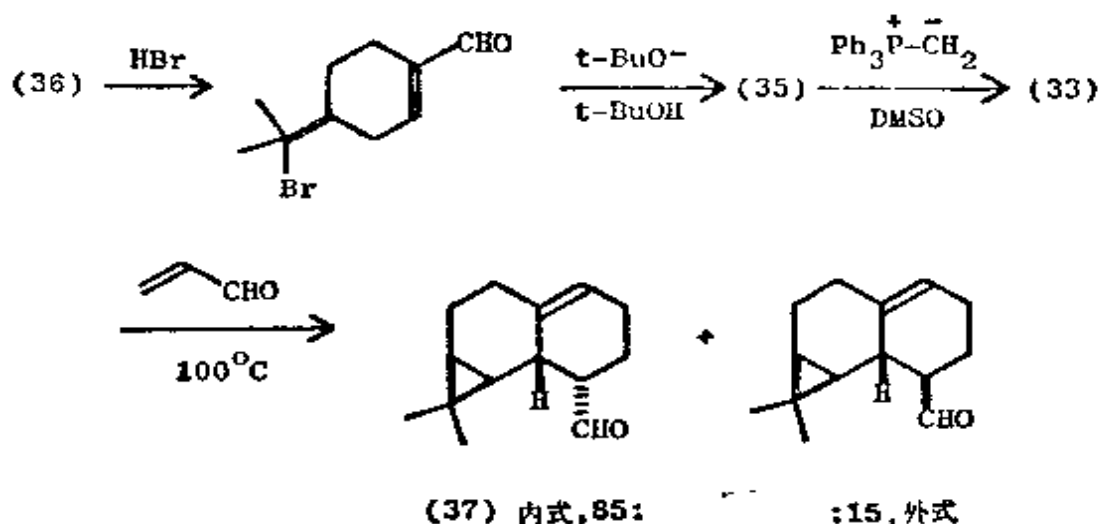
对(33)作进一步的维梯希分析可得醛(35)。有旋光性的(-)-紫苏醛(36)是易得化合物(它是个天然产物), 因此切断(35a)变得极富吸引力。通过在叔碳中心处的置换反应以形成三元环的方法是众所周知的(第三十章)。

分析 4



最终^[490], 用 HBr 随后再用强碱处理(36)可得(35), 其两个手性中心均已建立。适当地用维梯希反应合成的二烯(33)与丙烯醛($\text{CH}_2=\text{CH}\cdot\text{CHO}$)可生成内式(37)和外式狄尔斯-阿德耳加合物, 比例为 85:15。所有加成反应均从底下进行。

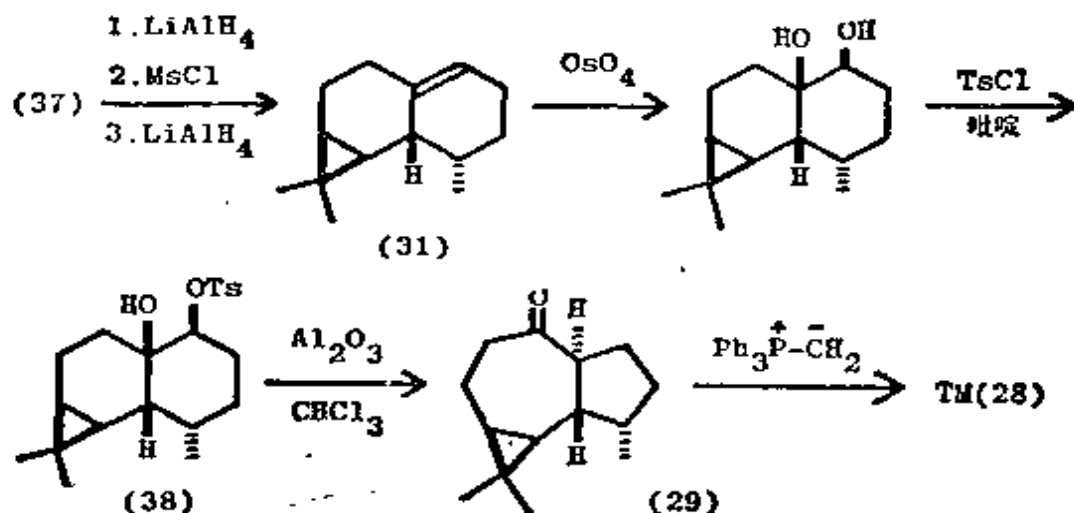
合成 1



此醛经几步反应后可被还原成甲基, 再经羟基化而把剩余的手性中心按预料地放入。位阻较小的醇的化学选择性的对甲

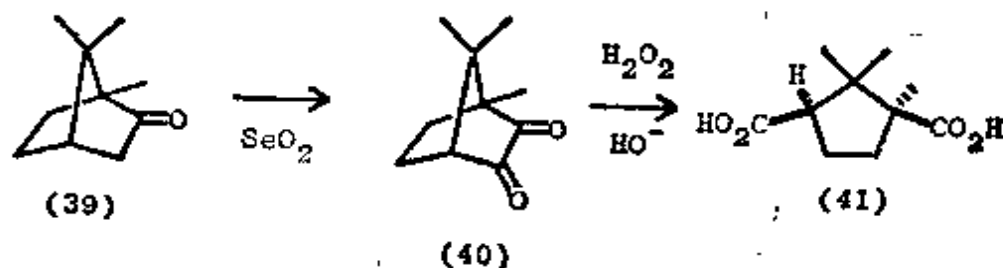
苯磺酰基化在(38)中造成了离去基团。(38)按预定计划重排成(29),从而得到了有旋光性的香橙烯。

合成^[426]



迄今所举的例子全都是环状化合物,因为立体化学在环中比在链中容易控制得多。供开链化合物用的一个战略是利用一个刚性结构——一个烯,芳族化合物,或环状化合物——以便正确地建立起立体化学,然后再破除刚性结构而使开链再现。

笼状分子特别适合于这一战略,因为凡是能存在的分子,几乎总是只可能有一种立体化学。樟脑(39)有两个手性中心,但只能存在一种对映异构体。经由(40)的裂分必定给出顺式二酸(41)。



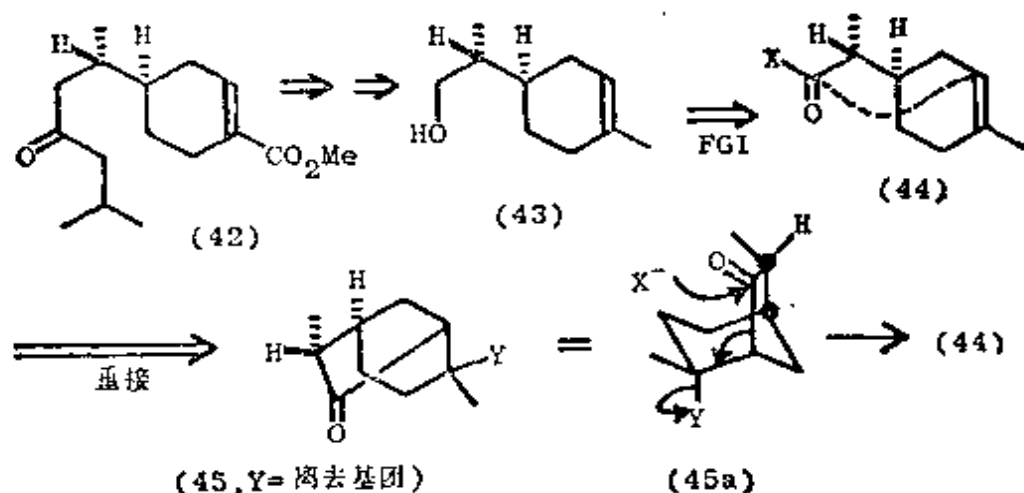
虽然樟脑酸(41)仍是环状的,但此处所用的方法,能同样适用于开链化合物。若瓦贝酮(42)是某些针叶树所分泌的作为抗

御蛙虫的化学物质,其中有两个手性中心,它们都位于分子的柔韧部分因而不易被控制。

Monti 的 (24) 合成法使用了一个笼状化合物以使立体化学得到固定^[427]。

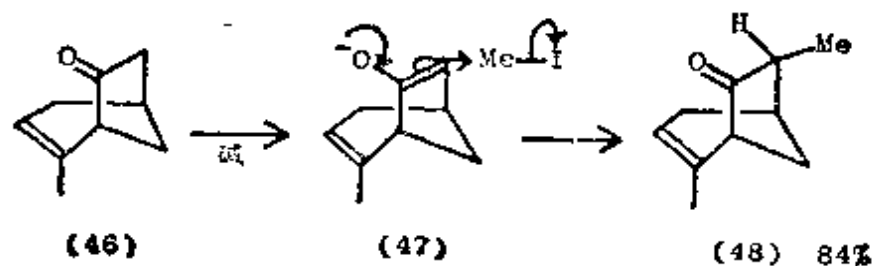
少数反应能够使 (43) 转变成为 (42), 而不殃及两个手性中心。醇 (43) 可通过 (44) 还原而得, (44) 则可被切断成 (45)。由 (45) 至 (44) 的反应乃是一个碎裂反应, 如 (45a) 上的箭头所示。

若瓦贝酮: 分析



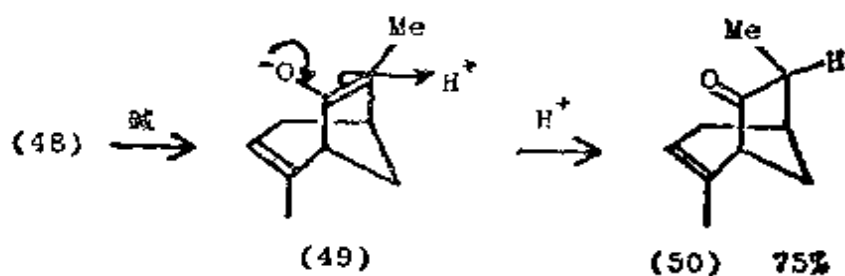
将 (45) 改写成 (45a) 即可显出若瓦贝酮的两个手性中心(•)。还应注意到, Y 对于反周平面消去反应应有正确的立体化学, 就是说, Y 须与羰基呈反式。(45) 的骨架可象 (46) 一样地易于制得(第三十七章), 但 (46) 甲基化时给出错误的立体异构体 (48)。

合成¹^[427]



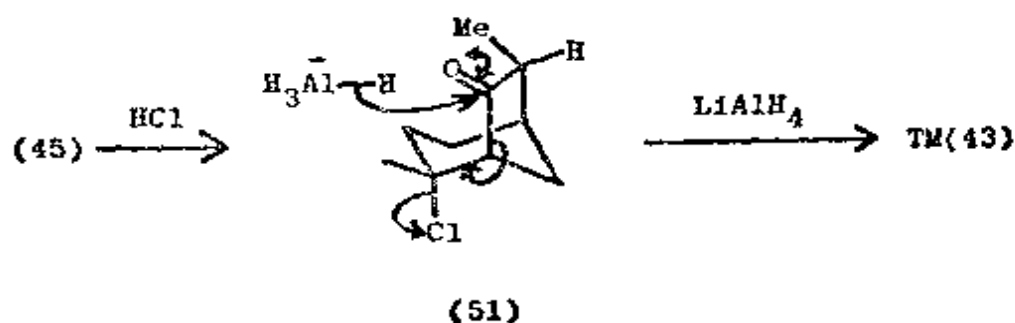
此点说明了烯醇负离子(47)是在位阻较小的一侧受到亲电试剂攻击的,因而烯醇负离子(49)的形成及被一个质子捕获,生成了正确的立体异构体(50)。

合成 2



HCl 向 (50) 的加成发生于双键的位阻较小的下侧,生成 (51), 后者被亲核试剂及时地碎裂成 (44)。有一条捷径,那就是在碎裂反应中使用 $LiAlH_4$, 以便使醛(44, $X=H$)得以形成并在同一步中被还原成 (43)。

合成 3



第三十九章

芳族杂环化合物

取代的呋喃(1), 异喹啉类(2)和其它芳族杂环化合物在药物, 香料, 农业和染料化学中有其广泛的应用。一个重要的作用在于帮助向活细胞内传送一个有生物活性的取代基。



(1)

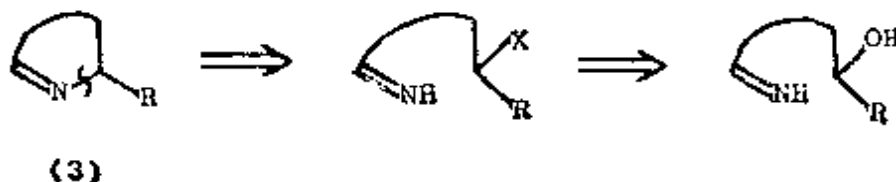


(2)

我们要使用与第二十九章中用在饱和杂环化合物上同样的切断, 但我们的任务比以往要容易些, 因为芳环的热力学稳定性允许走捷径。本章要介绍几个新原则而对碳骨架的合成法来说则是有用的修订。

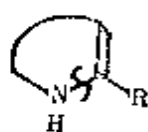
特别重要的是要认出连在杂原子上的碳原子的氧化级。我们已经知道对三种氧化级(3)、(4)和(5)(用氮为例)的碳怎样进行切断。在芳族系列中, 诸如(6), (7)和(8)那样的化合物都具有处于羧酸氧化级的碳原子(·)。

醇



(3)

醛和酮

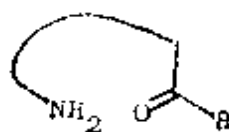


(4a)

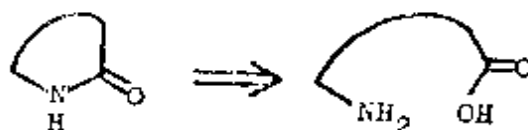
或



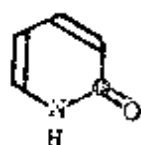
(4b)



羧酸



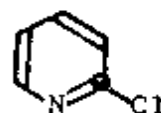
(5)



(6)



(7)



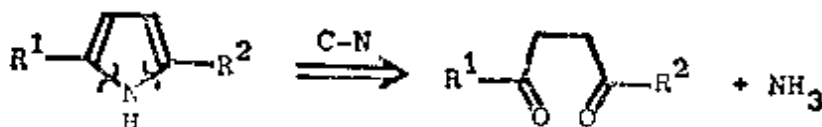
(8)

讨论所有芳族杂环化合物是不可能的，因此我打算从最重要的几种杂环化合物中挑选一些例子进行讨论。

五元环：呋喃和吡咯

呋喃类(1)和吡咯类(2)化合物的最简单的切断是切除杂原子，留下一个可用第二十五章的方法加以制取的1,4-二羰基化合物(10)。

分析

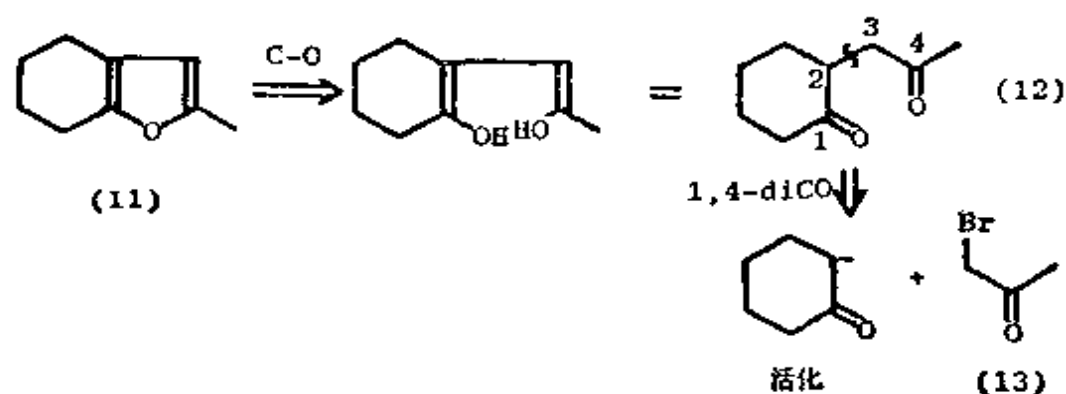


(9)

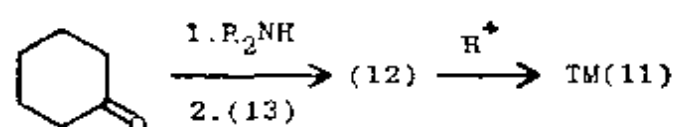
(10)

二环呋喃(11)来自二酮(12),且环-链切断可导出简单起始原料。烯胺法控制(第二十章)能产生良好结果^[428],而且环化时无需再加含氧的亲核试剂,因为(12)中已有两个氧原子。

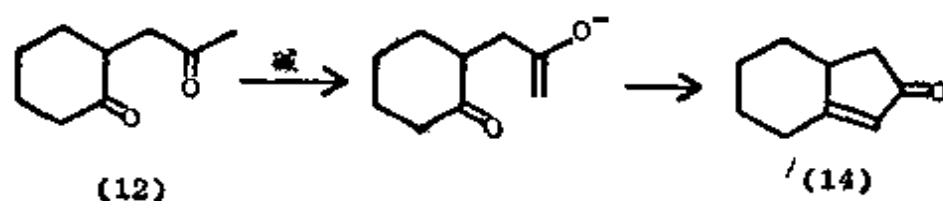
分析



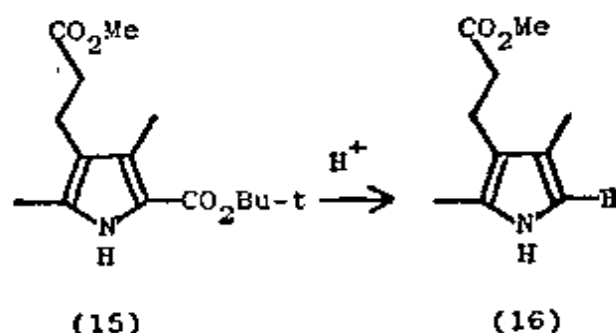
合成^[428]



环化成呋喃的反应在酸中甚易发生,应避免用碱,因为碱促进环戊烯酮的生成,例如(14),而不是发生羰基缩合反应(第三十四章)。

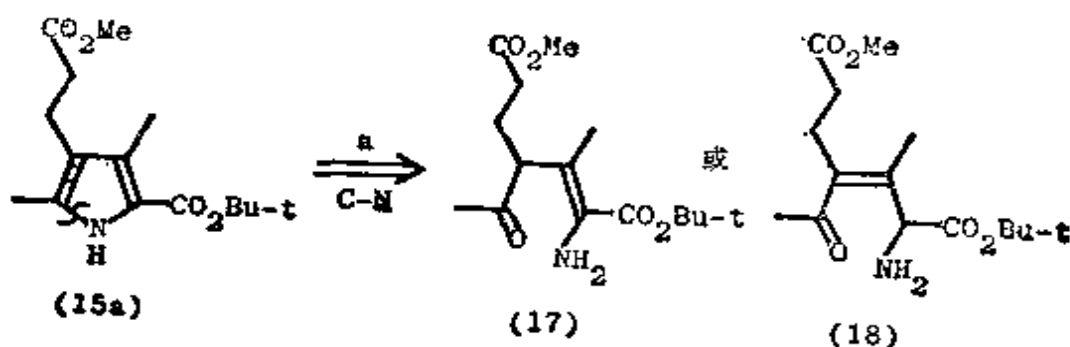


吡咯(10)可用同法制得, 环化则是用氮来进行的, 但另外一个可供选用的战略对于羰基取代的吡咯特别有用。诸如(15)之类的吡咯酯, 需用于合成卟啉(如在血红蛋白中), 二氢卟吩(如在叶绿素中)和咕啉(维生素 B₁₂)中。酯(15)具有血红素的侧链, 并可通过水解和脱羧而被转变成吡咯(16), 后者带一个活泼的游离位置(16 中的 H)。



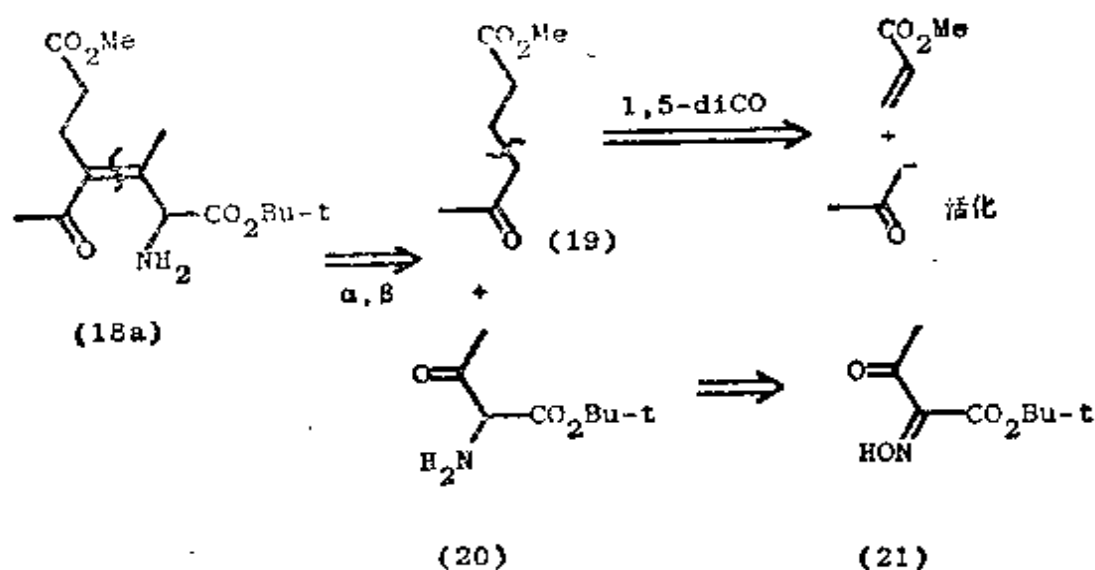
切断离酯基较远一侧的 C—N 键可得(17)或(18)。双键起始在何处并不重要, 因为必要时它会进行迁移。

分析 1



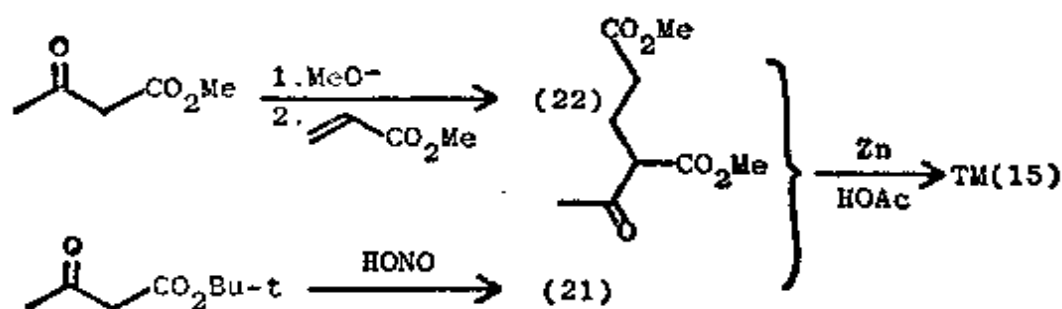
烯酮(18)的 α , β -切断可得一个 1, 5-二羰基化合物(19)和一个氨基酮(20), 后者可从脎(21)经还原而得, 因而即是从乙酰乙酸酯经亚硝化(第二十三章)而得。

分析 2



如此冗长的分析,使人想到其合成是吓人的,可是芳族化合物的稳定性意味着, (20)和(19)相作用给出(15)的反应是在一步中完成的。我们所要做的只是用标准的 CO_2Et 活化法来建造(22)并在还原性条件下将它与(21)结合起来。还原、缩合、脱羧三者一起发生。这就是 Hantzsch 的吡咯合成法^[469]。

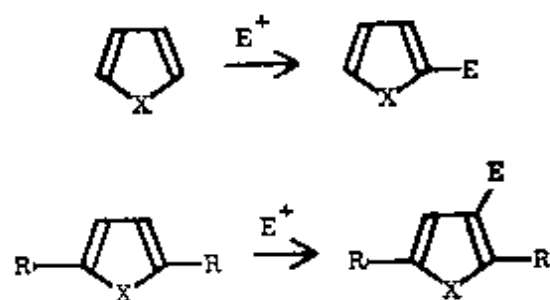
合成



亲电取代反应

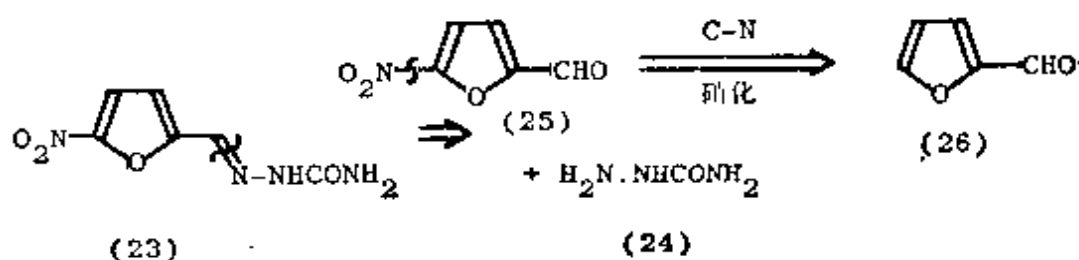
亲电取代反应在吡咯类和吡喃类上,不如在苯类上(见第二和第三章)有用,因为稳定性较差的五元环会被强酸所破坏。硝化和傅-克酰基化仍能在温和条件下进行; α -位首先受攻击,

或者,当 α -位被封住时, β -位可同样被进攻。



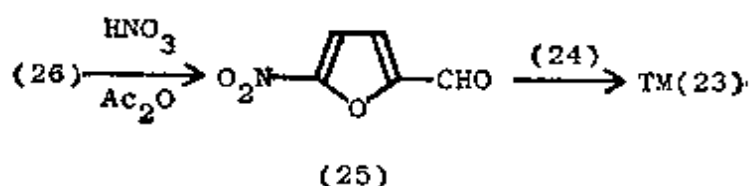
杀菌剂硝基呋喃脒 (**23**) 是一个亚胺, 系由易得的氨基脒 (**24**) 和醛 (**25**) 制得。硝基系在 α -位上, 因此 C—N 切断成非常便宜的糠醛 (**26**) 颇好。

分析



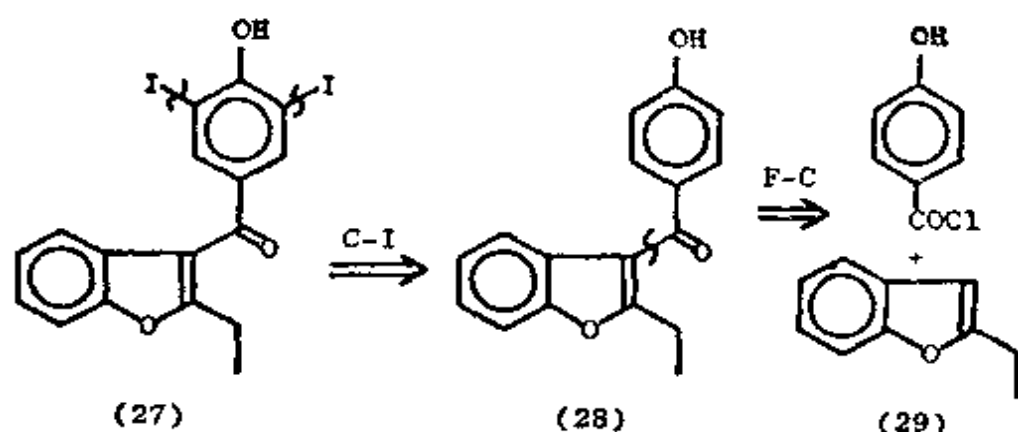
用由硝酸和乙酰酐就地生成的 $\text{NO}_2^+ \text{AcO}^-$ 盐, 对这类杂环进行硝化可以避免环的分解。

合成^[430]



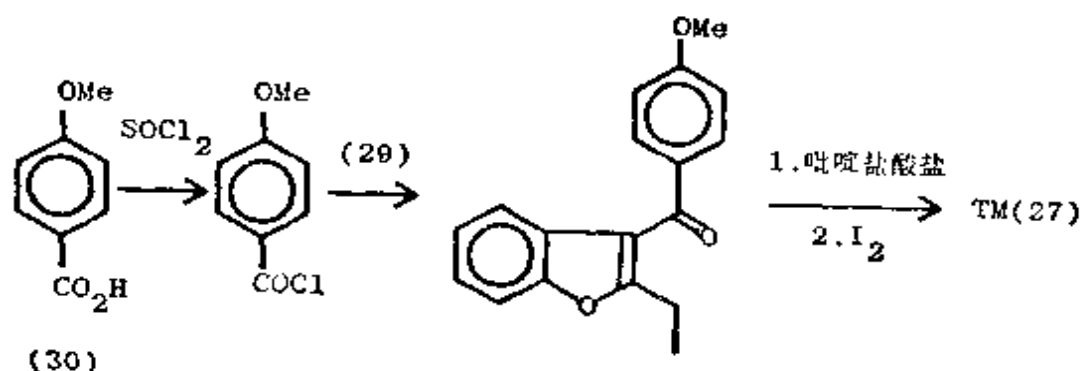
冠状血管扩张剂苯碘达隆 (Bonziodarone) (**27**) 是酚 (**28**) 的碘代产物。作傅-克切断是明智的, 因为在苯并呋喃 (**29**) 上的 α -位是被封住的。(**29**) 的合成将在下一节中进行讨论。

分析



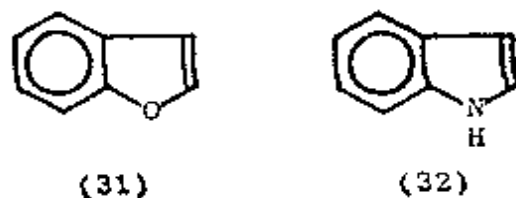
傅-克反应过程中, 将需对羟基进行保护, 甲醚自然最为方便, 因为酸(30)易得。苯并呋喃足够活泼, 以致无需使用傅-克催化剂。甲醚保护基通常系用 HBr 或 HI 加以除去(见表 9.1), 可是这些强酸会破坏呋喃。实践证明氯化吡啶鎓盐是令人满意的。

合成^[431]



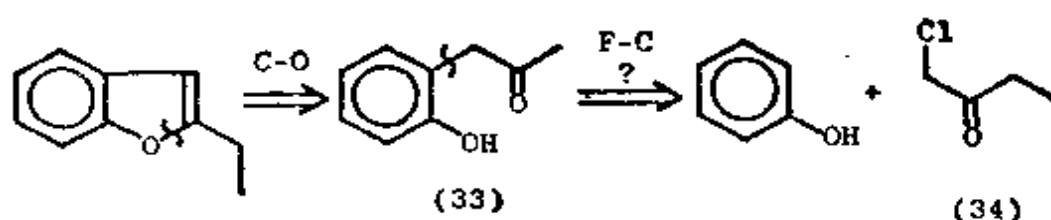
苯并呋喃类和吡啶类

苯并衍生物苯并呋喃(31)和吡啶(32)不能用象对待其母体分子那样相当简单的方式进行分析。



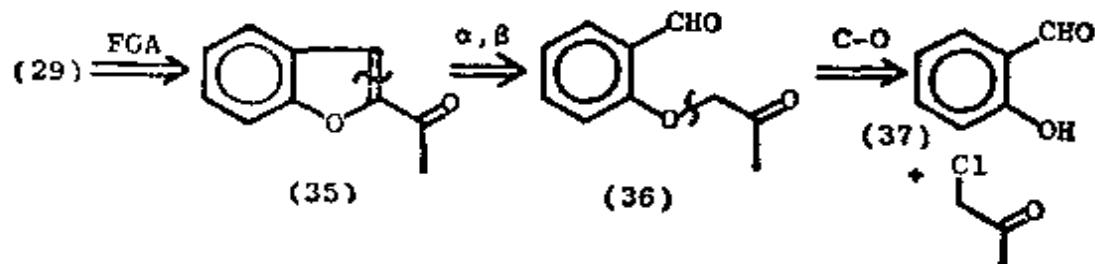
用通常方法对苯并呋喃(29)进行切断,可得酚酮(33)。无法作进一步的傅-克切断,例如切断至(34),因为(33)中的羰基处于最无益的位置。如果它真的是个更靠近环的羰基,(33)自然可用傅-克反应制取:隔开了一个原子,因而我们可以使用FGA(第二十四章)。

分析 1



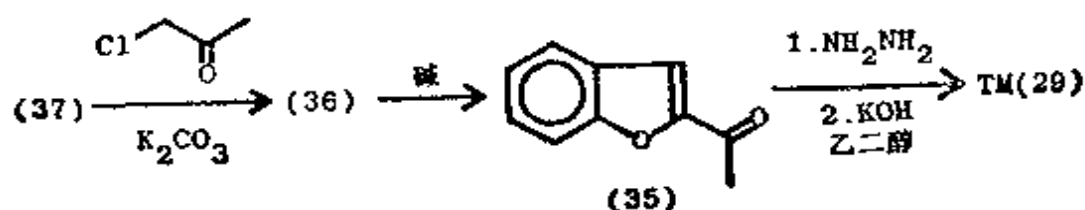
FGA 为我们提供了一个成功的战略。如果我们向(29)加入一个羰基,即得烯酮(35),再用有益的 α, β -切断,即可达(36),并从而到达水杨醛(37)和氯代丙酮作为易得的起始原料。

分析 2

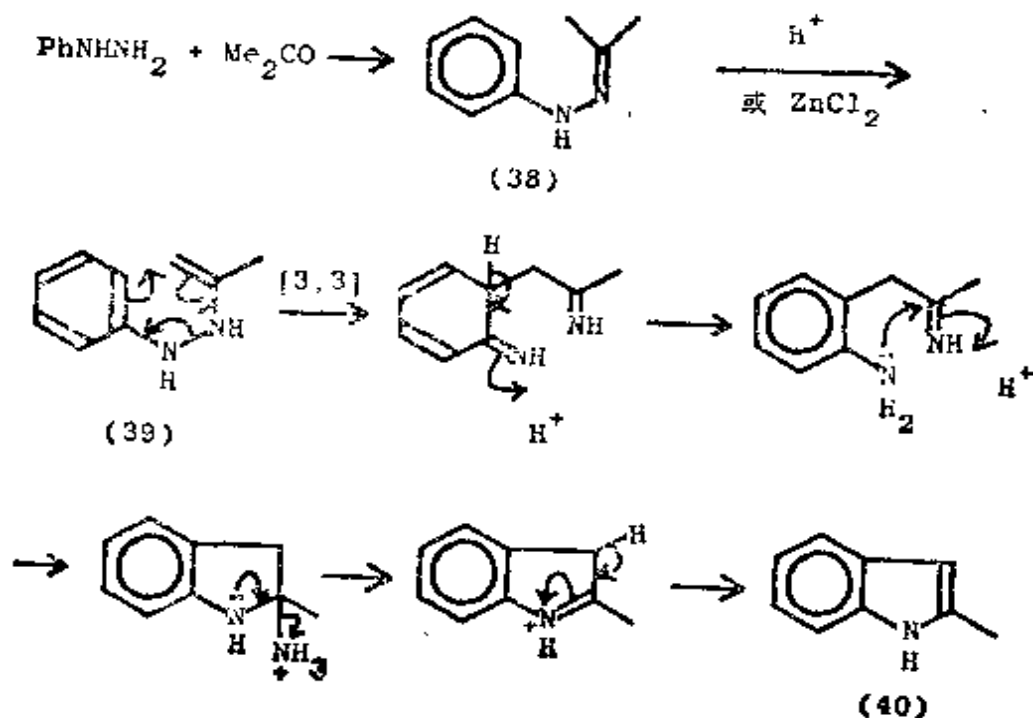


(35)的合成是简单易行的。羰基的除去无法在酸性条件下完成,否则呋喃即行分解,但 Wolf-Kishner 法(见表 24.1)则完成得非常好。

合成^[431]

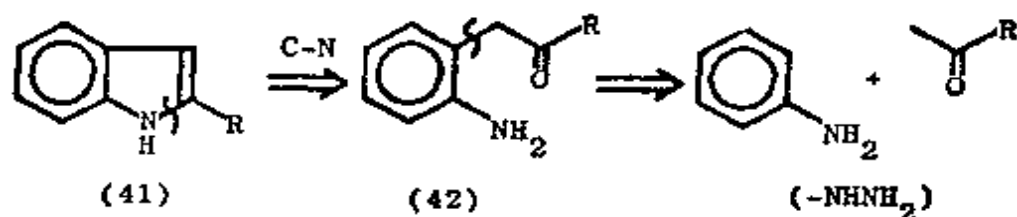


吡啶是个特殊情况, 因为有个杰出的方法可供使用, 即费歇尔(Fischer)吡啶合成法。酮的苯腙(38)用酸(或路易斯酸—— $ZnCl_2$ 较常用)处理。[3, 3]- σ -迁移(第三十五章)则紧接在互变异构(39)之后, 弱 N—N 键换成 O—O 键。其余则是通向稳定的芳族吡啶(40)的步骤。



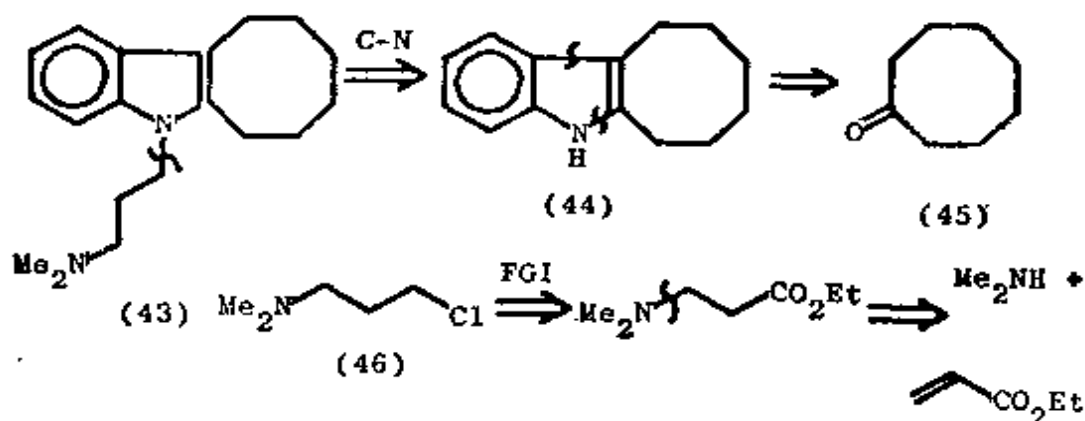
若把费歇尔吡啶合成法颠倒过来, 则“明显”的切断(41)可露出羰基的位置, 对 O—O 键(42)的切断则可求得起始原料。这些曾经是我们加以探究过, 并加以放弃的供(29)用的一些切断, 可是它们现在导致了一套极佳的吡啶合成法。

分析



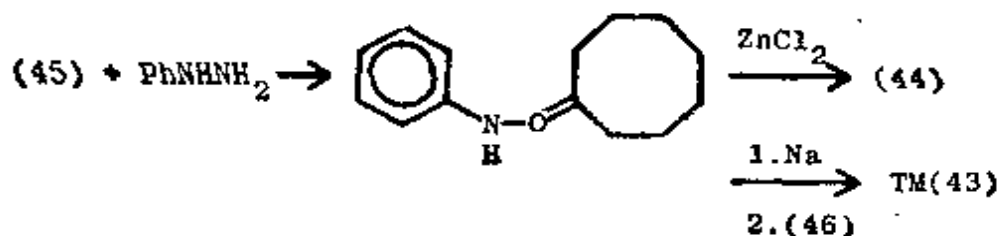
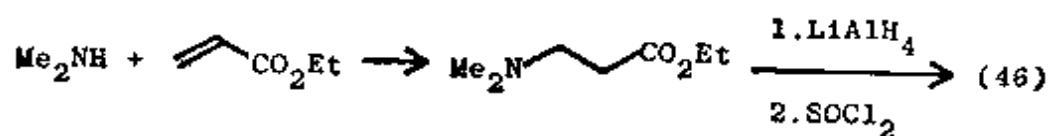
抗抑郁剂艾泼灵啉(Iprindole) (43) 显然是吲哚(44)被(46)烷基化而制成的。费歇尔吲哚切断显示出易得的环酮(45)可作为起始原料。至于(46)的切断则是第六章中的标准 C—X 式切断。

分析

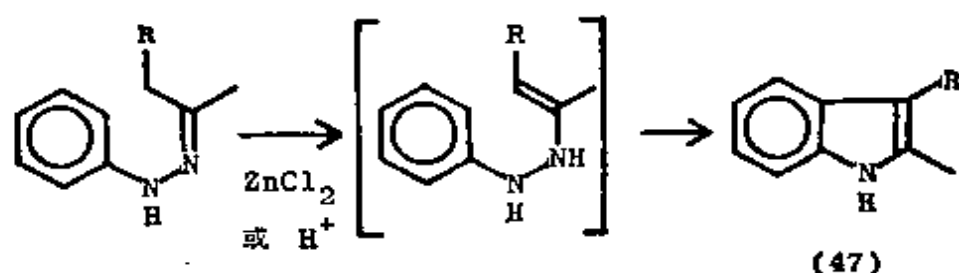


在费歇尔吲哚合成法中曾使用了氯化锌，又在烷基化一步中曾使用了(44)的钠盐。

合成 [482]

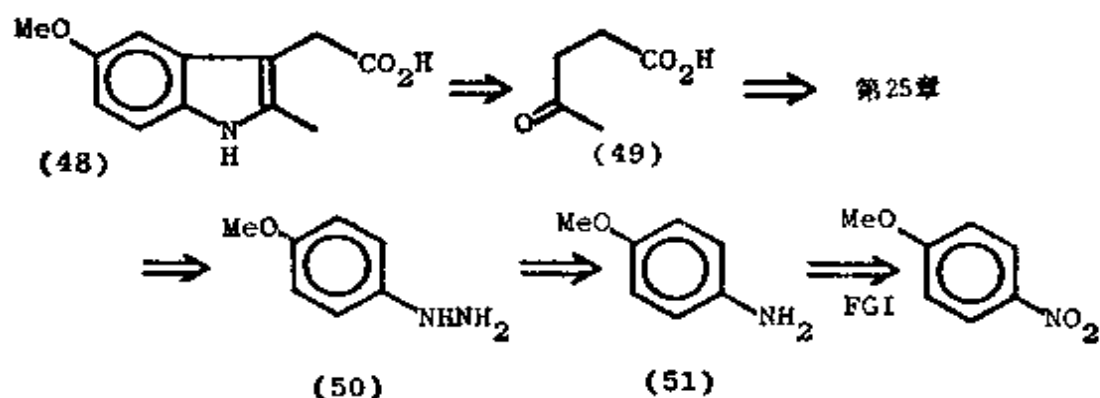


酮若不是对称的,则形成更为稳定的烯胺,亦即取代较多的产物。象(47)那样的吲哚便可按此路线制得。



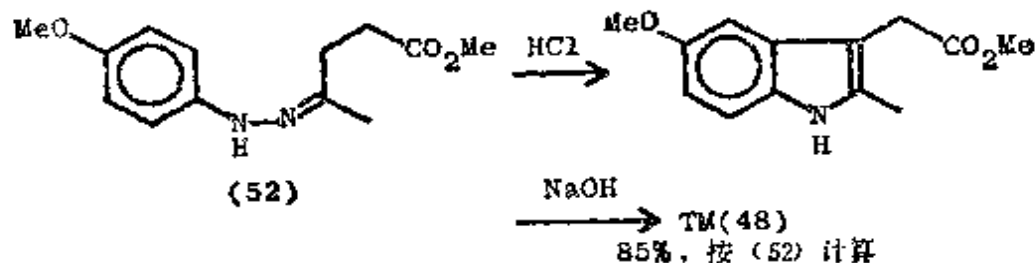
(48)的费歇尔吲哚切断需要一个酮酸(49)和一个取代的肼(50)。酮酸(49)是个标准的1,4-二羰基问题(第二十五章)。象(50)之类的苯肼类是从芳胺(51)通过重氮盐的还原反应制得的。

分析



这种带有5-MeO基的吲哚是许多药物的基本结构,例如酸(48)可用于制造吲哚密辛(Indomethacin),后者是一种非甾体的抗炎药^[483]。如果将酸保护成酯,则合成是简单易行的,合成中使用了HCl来催化费歇尔吲哚环的形成步骤。

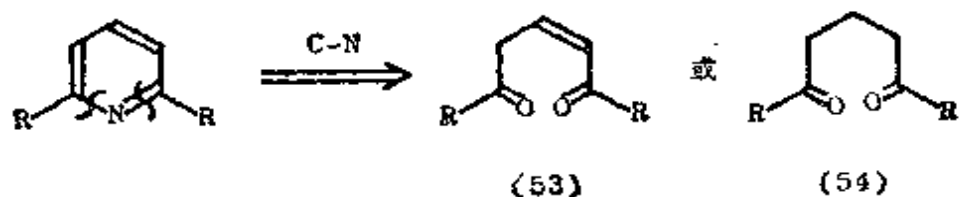
合成^[484]



六 元 环

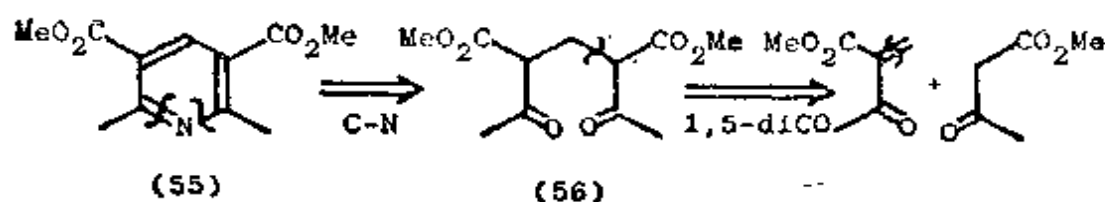
嘧啶类

吡啶本身及许多取代吡啶都易于得到。其余的吡啶化合物则有赖于合成。通常的 C—N 切断, 这回切断成为 1, 5-二羰基物(53), 可导致获得良好的合成法。剩余的双键(53)可予忽略, 这样做往往可更方便些, 因为二氢吡啶类甚易被氧化成吡啶类。



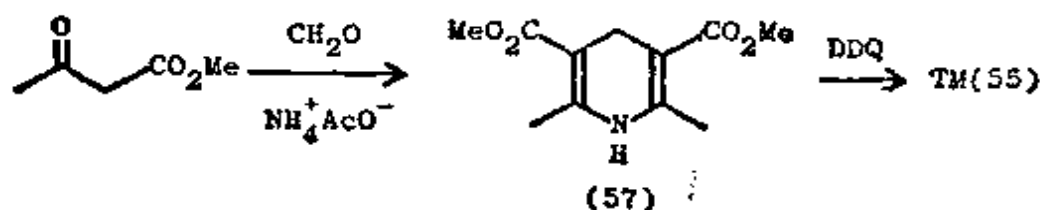
按照这一逻辑，吡啶二酯(55)来自(56)。对对称的(56)作进一步1, 5-切断(第二十一章)，最终表明两个乙酰乙酸酯和甲醛是起始原料。

分析



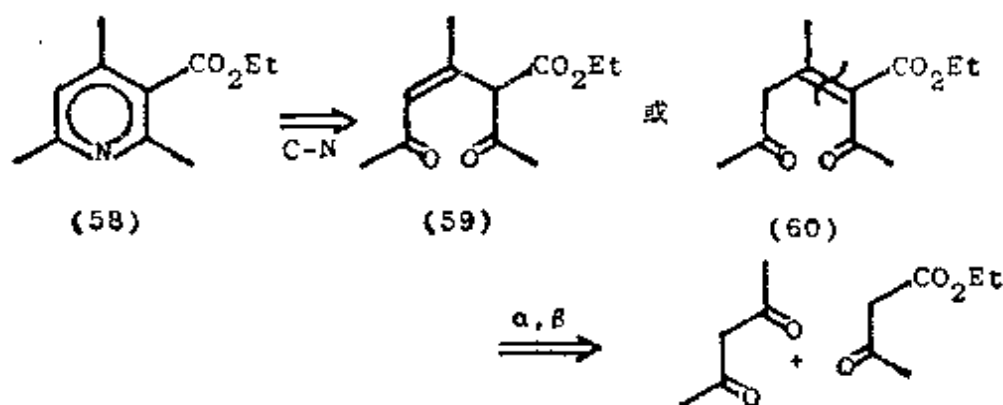
将乙酰乙酸酯、甲醛和醋酸铵的混合物加热时即能生成二氢吡啶(57)，因此这一合成比预料的要容易。用象 DDQ(第三十六章)之类的醌进行氧化即得吡啶化合物。

合成^[43]

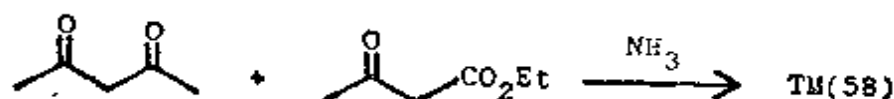


就不对称双键来说，(58)中剩留双键的一个位置可能比另一个更有用。(58)经切断应可得(59)或(60)：只有(60)有 α 、 β -切断，可被切断成易得的试剂。其合成又是非常简单。

分析



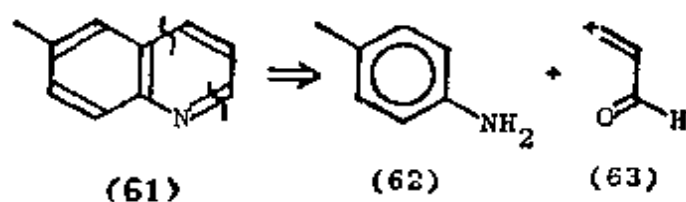
合成^[436]



噻啉类

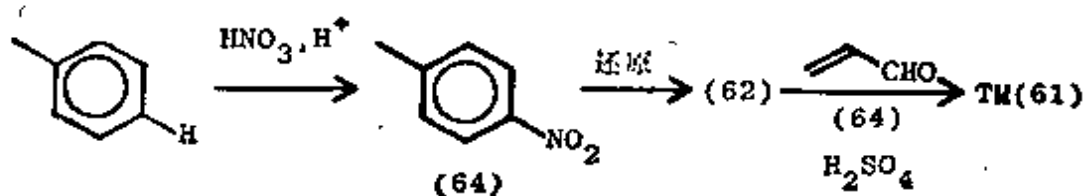
这里又有一种特殊方法居支配地位,即 Skraup 合成法。这个合成被证明是相当合乎逻辑的,尽管它的名声不好,被说成是犹如一个“魔术酿酒”般的反应。噻啉(61)是个香精,具有一种“灵猫香-密香”气味^[437],它可被切断成为一个胺和一个合成子(63)。

分析



关于(63)的最简单的回答是使用丙烯醛来充当试剂,然后进行氧化。这就是 Skraup 合成法的基础。Skraup 在 1871 年合成了(61),丙烯醛是从甘油产生的,虽然丙烯醛现今能容易地购得。他当时选用了氧化剂对硝基甲苯(64),以便使另一试剂(62)得以再生,这是早期的一种循环形式。

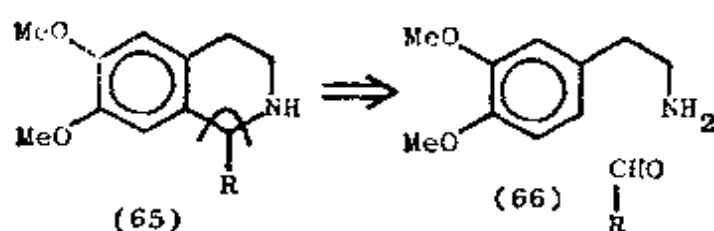
合成^[438]



异噻啉类

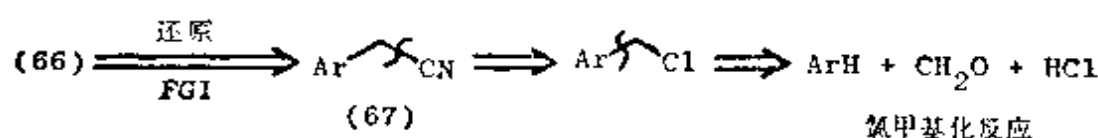
异噻啉类及其有关的化合物,如(65),广泛存在于自然界中,而且比噻啉类易于制取。(65)上有个明显的可供切断之处,可以从环上切除一个碳原子,切出物呈醛氧化级。

分析 1



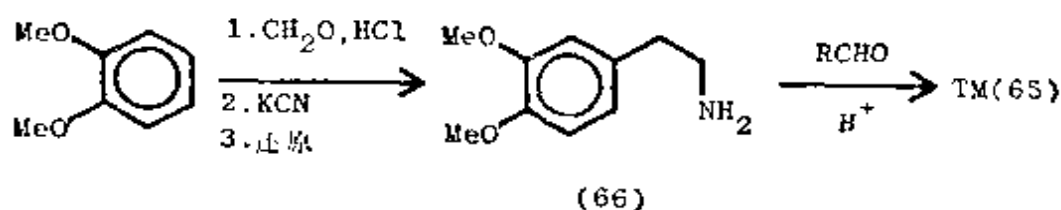
此反应是一种内部的曼尼奇反应(参见第二十章), 可在温和条件下进行。胺(66)是个有生理活性的多巴胺(dopamine)的醚, 它是从氰化物(67)制来的。

分析 2



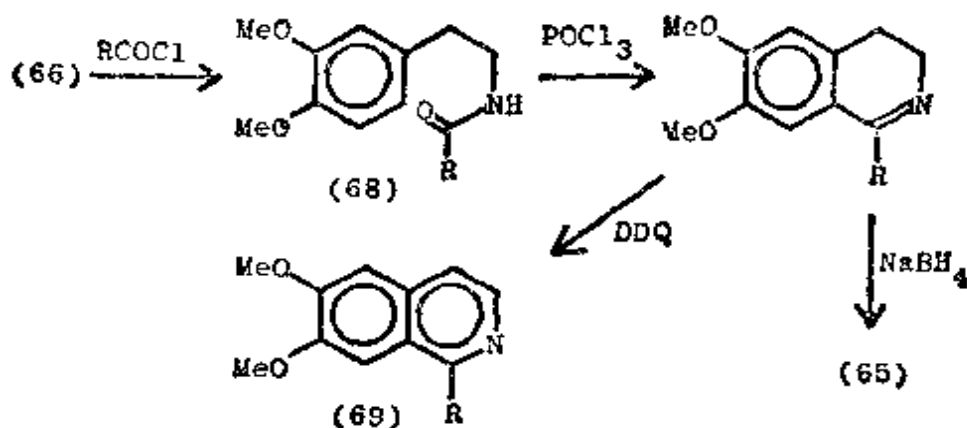
第一步是在最活泼(位阻较小)位置上所发生的氯甲基化反应(第二章)。氰离子置换和还原反应产生(66), 后者在酸性溶液中与醛环化成(65)。

合成^[439]



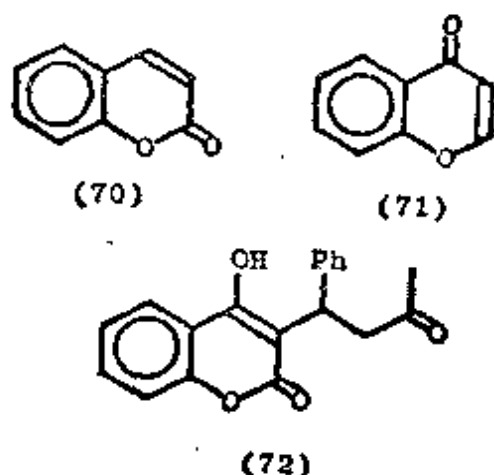
另一条可供选用的路线是从(66)制成酰胺(68)并用 POCl_3 使之环化。产物可被还原成(65)或被氧化成异喹啉(69)。

合成^[440]



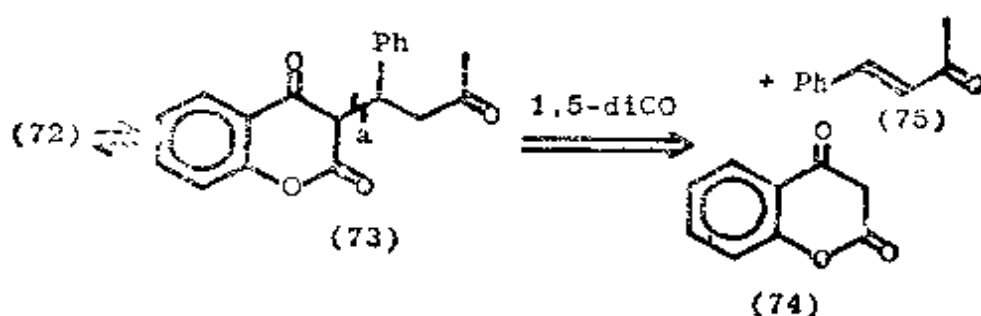
香豆素类和色酮类

某些重要的工业产品属于香豆素类(70)，色酮类(71)和其它苯并衍生物之列。香豆素本身(70)就是新割下来的干草中所嗅到的气味，而杀鼠灵(72)则是一个取代的香豆素。对于这些容易制取的化合物来说，无需使用特殊的方法，正如杀鼠灵的合成所表示出来的情况那样。



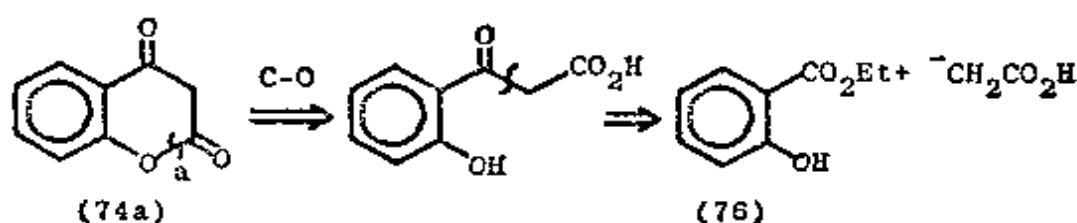
1, 5-二羰基切断(a)，这在杀鼠灵的酮式互变异构体(73)中可以看得更加清楚，从战略上说是个极佳的切断，因为它使两个支化点分隔开来并能给出两种简单的起始原料，即香豆素类(74)和烯酮(75)(第二十章)。

杀鼠灵: 分析

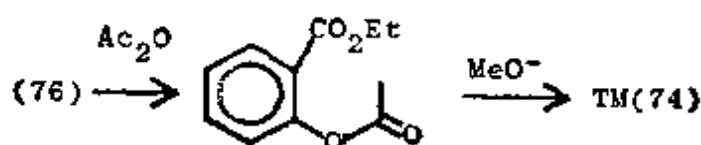


用 C—O 和 1, 3-二羰基法切断(74)时, 可知水杨酸酯(78)和一个乙酸衍生物是起始原料。若使用乙酰则合成可得高产率, 这是因为酯的形成能使分子内的 C—O 键得以形成。

分析 1

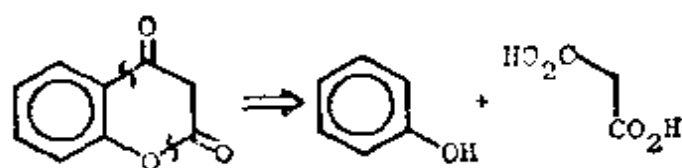


合成 1^[441]



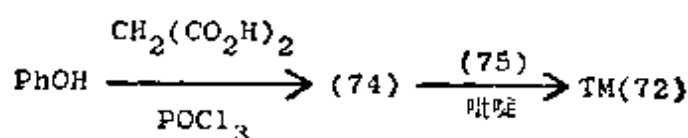
另一可供选用的分析(74b)是把丙二酸从酚上移出, 其逻辑是酯的形成可使合成中的傅-克反应部分成为分子内的反应。最终, 用酸性催化剂时, 上述傅-克反应是一步反应^[442]。杀鼠灵的合成用弱碱作催化剂^[443]。

分析 2



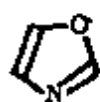
(74b)

杀鼠灵: 合成



具有两个杂原子的芳族杂环化合物

从诸如噁唑(77)之类的五元环到诸如二氮杂萘(78)之类的七元环间, 存在着一大批芳族杂环化合物。我们将要讲述所有三种含两个氮原子的六元环和一种也含两个氮原子的五元环化合物, 因为在这两类中有着许多重要化合物。



(77)



(78)



咪嗪



吡嗪



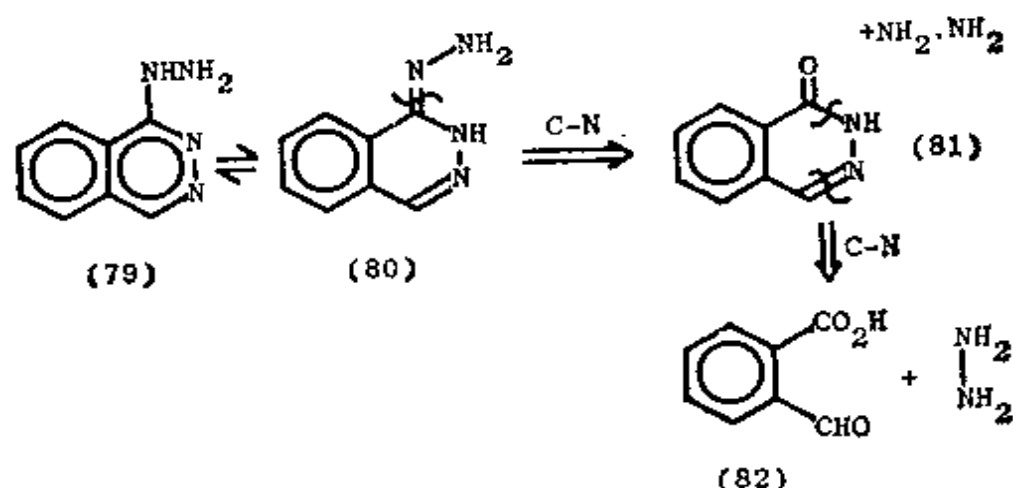
嘧啶

咪嗪类

这些化合物是六元环的, 环中有两个相邻的氮原子, 例如抗高血压药“血降嗪”(Hydrallazine)(79)。互变异构体(80)清楚

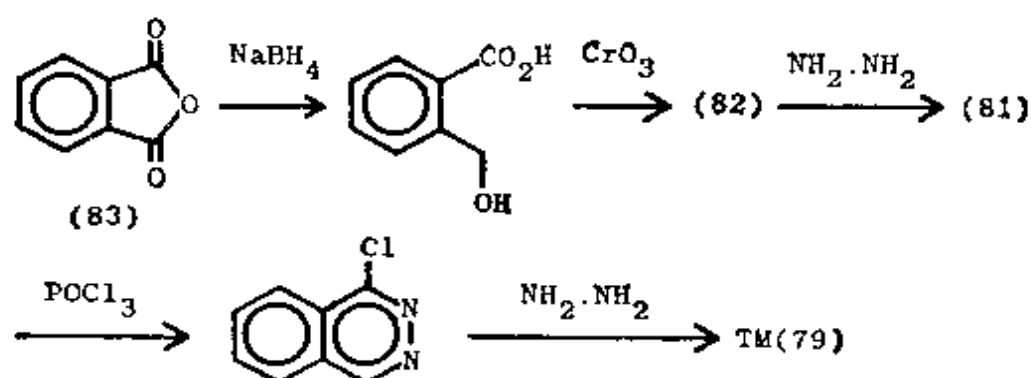
地显示了第一个切断，并且在除去了一个可被认出的碎片(肼，参见第二十九章)之后，残留醛酸(82)。每一碳原子的氧化级又一次颇为重要。

血降嗪: 分析



苯酐(83)的部分还原，是使化学选择性能得到保证的可靠办法(参见第五章)。作为醛的一种制法，还原成醇后再予氧化往往是比较方便的。酰胺(81)不与肼反应，但氯代物(84)则确实可与肼反应。

合成^[444]

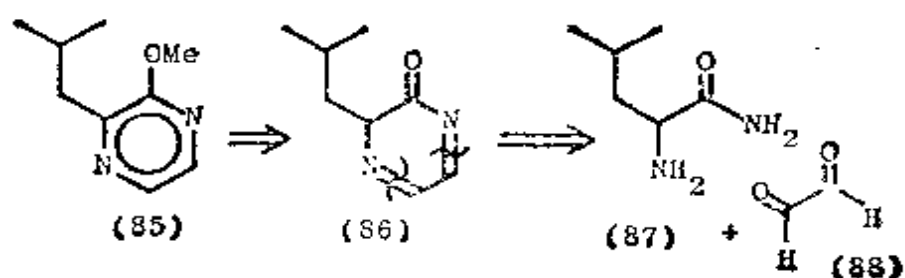


吡嗪类

上述同样原理也适用于诸如(85)之类的吡嗪的合成，(85)

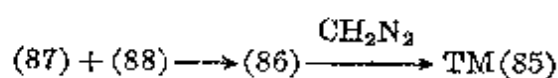
是青胡椒的青香气的主要成分。烯醇醚必定是从酰胺(83)制来的,而且我们随后可将(86)切断成为易得的(第二十三章)乙二醛(88)和化合物(87),后者是天然存在的氨基酸亮氨酸的酰胺。

分析



此环化当然是个良好的反应,(86)的O-甲基化是用重氮甲烷来完成的。

合成^[445]

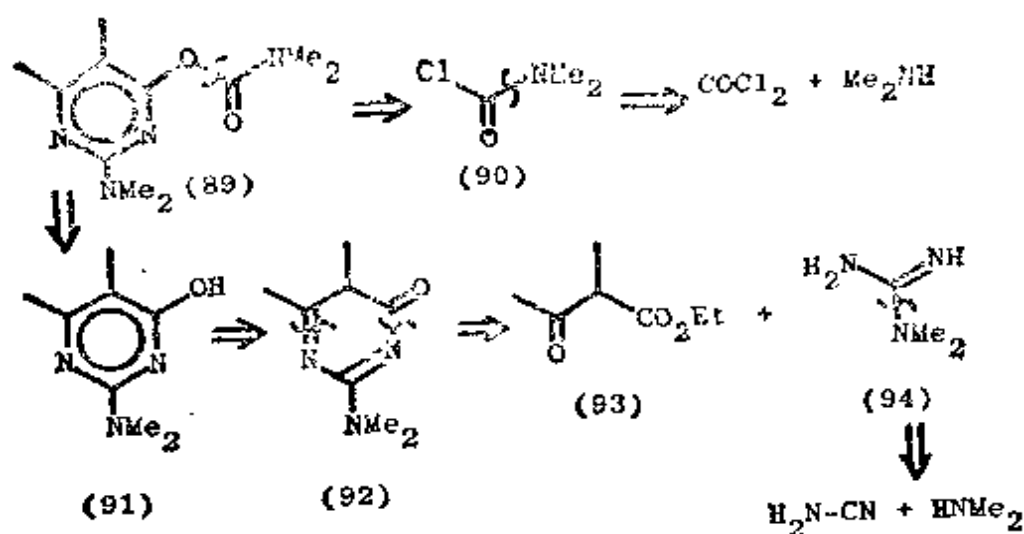


许多其它吡嗪类是咖啡和烤牛肉等各种各样食物香气要素。它们的气味强到令人吃惊的地步——合成(85)时所用过的工作台几年以后仍会散发出青胡椒的香气^[446]。在 10^{12} 份水中有一份时人即可加以检出。

嘧啶类

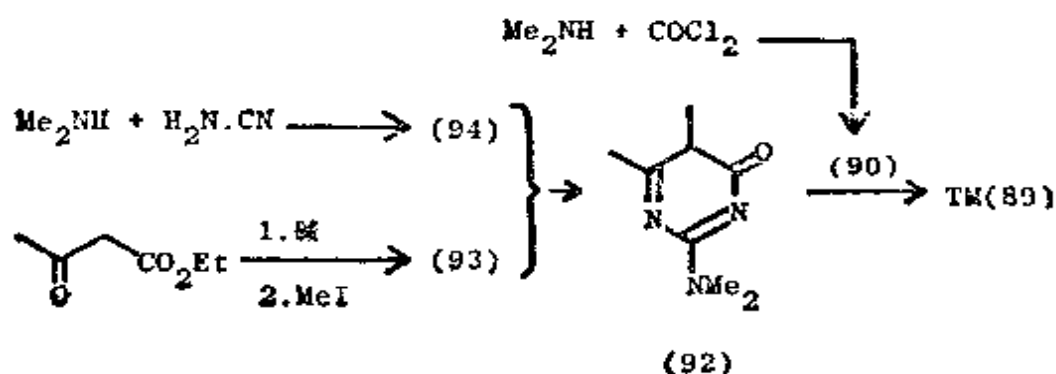
我们曾在第二十九章中考察过从核酸合成嘧啶碱。嘧啶的另一个例子是杀蚜灵(Aphox)(89),它是ICI公司出品的一种杀虫剂,能杀灭蚜虫(绿色蚜虫),而不殃及其天敌瓢虫。切断酯一侧的链可得酰氯(90)(参见第五章)和(91),后者可以其互变异构体(92)的形式更容易地被切断成酮酯(93)和酞(94)。

杀蚜灵:分析



脒(94)系用 Me_2NH 加成于有供应的氨基氰 $\text{NH}_2\cdot\text{CN}$ 而制得, 酮酯(93)则是一种乙酰乙酸酯产物。环化进行得颇好, 再用(90)进行酰化后即可完成合成。

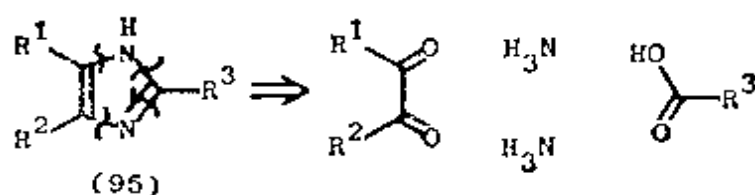
合成^[447]



咪唑类

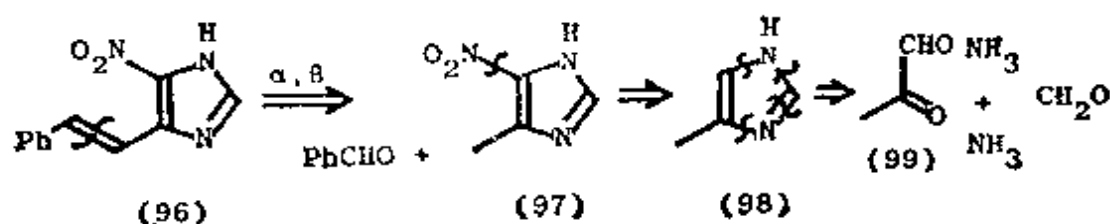
这类带有两个氮原子的五元环(93)存在于许多天然产物和许多合成的生物活性化合物中。它们可被明显地切断成一个1, 2-二羰基化合物、一个酸和两分子氨。

分析



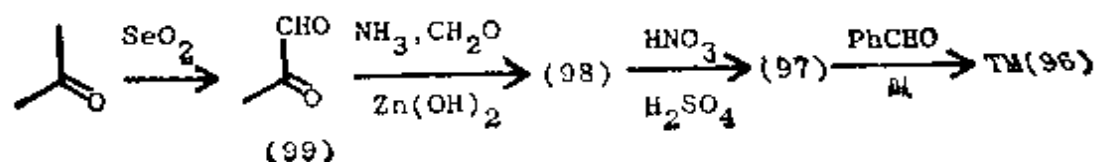
令人惊奇的是这一方法居然能行，虽然为使活性更大起见常将羧酸代之以醛。氧化成芳族咪唑的反应甚易发生。咪唑(96)被用于合成潘多司坦丁(pentostatin)，后者是一种能增强抗癌药效果的化合物。“烯酮”切断——(97)中的甲基将甚易形成一个被硝基所稳定的负碳离子——可得到硝基咪唑(97)，后者可由(98)经硝化而得。(96)可象(95)一样地被切断成简单的起始原料。

分析

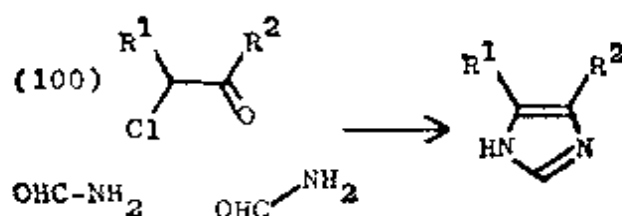


酮醛(99)最好用 α -官能团化的方法(第二十三章)加以制得^[448]，而生成咪唑的反应是在 $\text{Zn}(\text{OH})_2$ 的催化下发生的^[449]。在正确位置上的硝化是与硝酸相作用而发生的^[450]。与苯甲醛的最终缩合^[451]导致(96)的生成。

合成^[448~451]

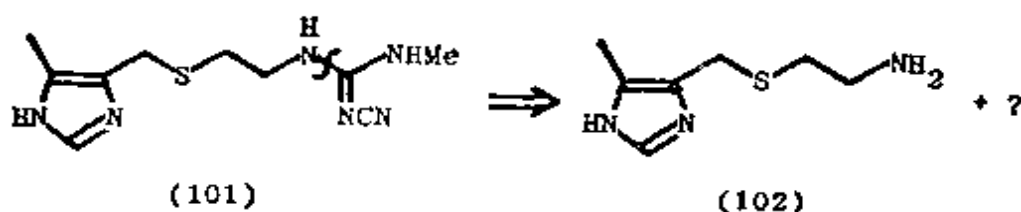


另一可供选用的咪唑合成法以甲酰胺 HCONH_2 的形式来供应两个氮原子，其余部分则利用一个 α - 卤代酮(100)。这就是勃里特兰克(Brodereck)反应，它是杂环合成容易进行的另一个证据。



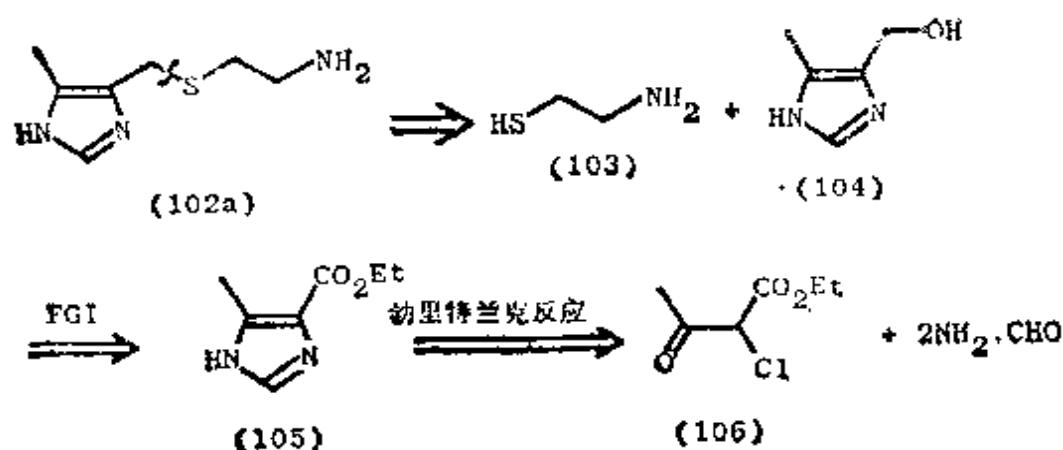
治疗十二指肠溃疡的药物泰格美(Tagamet)(101)曾由Smith, Kline 和 French 按上述路线制成^[458]。泰格美又是一种胍，可用我们曾用于(94)的方式将其切断成胺(102)和某种与 $\text{R}_2\text{N}\cdot\text{ON}$ 相类似的尚属未知的亲电试剂。

泰格美: 分析 1



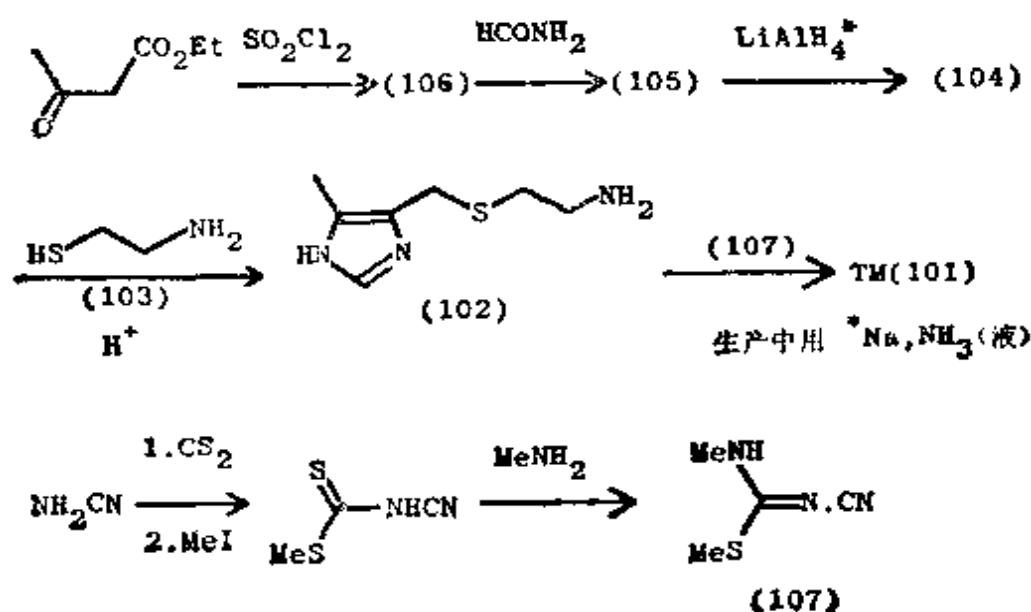
切除巯基胺(103)后，留下一个简单的咪唑(104)，其中的羟基将作为被硫取代时的离去基团。咪唑在这一阶段作切断时，就需要有个难搞到的 α - 羟基酮，所以预先作 FGI，使之成为酯(105)可使这一步大为简化。

分析 2



氯代酮(106)可直接由乙酰乙酸酯合成, 除最末一步外, 合成的其余部分均属常规反应。经过许多次实验后, 发展出了试剂(107)以供完成这一任务之用。

合成^[458]



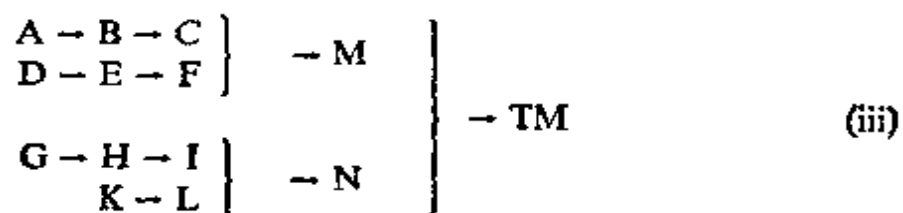
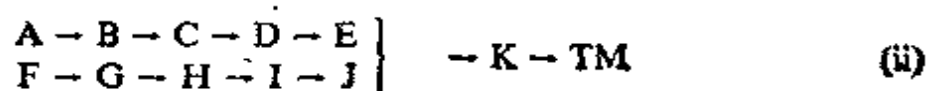
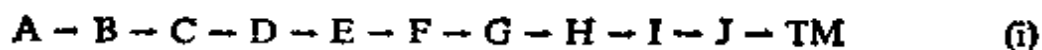
第四十章

综合性战略 D: 高级战略

在这最后一章中,我们要把许多有用的准则汇集起来,并将其运用于我们一直在讨论的大批各类分子的一些实例中。

收 敛 法

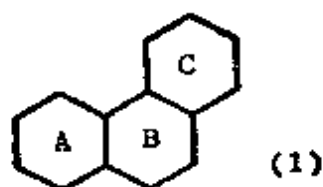
一个按线型方式(i)进行的十步合成,若每步产率为90%,可得总产率34%。若将计划分支一次(ii),产率上升至53%,而分支更多的计划(iii)其产率可达66%。这种分支的战略称为收敛法,从原理上说,此法比线型多步骤的合成为佳(虽然其它因素可能超越这一原则)。



在早先讨论综合性战略的几章中(第十二,二十八,以及三十七章)所建立的一些准则也就是收敛法:在一个分子的中央或

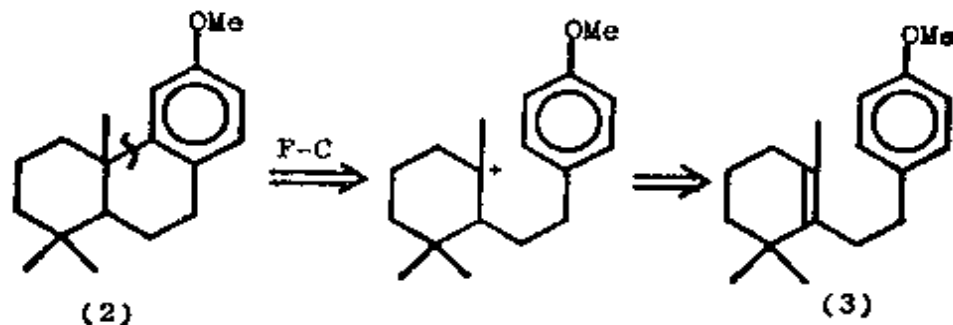
支化点上进行切断大致都可导致收敛型的合成。收敛型合成之实例出现于第五, 六, 十, 二十一, 二十三和三十九章中。

就化合物(1)而言, 若先建成环 A 和环 C 后再予连接, 这个具有三个环的化合物的合成, 即可用收敛型方式予以解决。线型方式则是先建成环 A, 然后环 B, 然后环 C。如欲进行收敛型合成, 就应首先切断环 B。



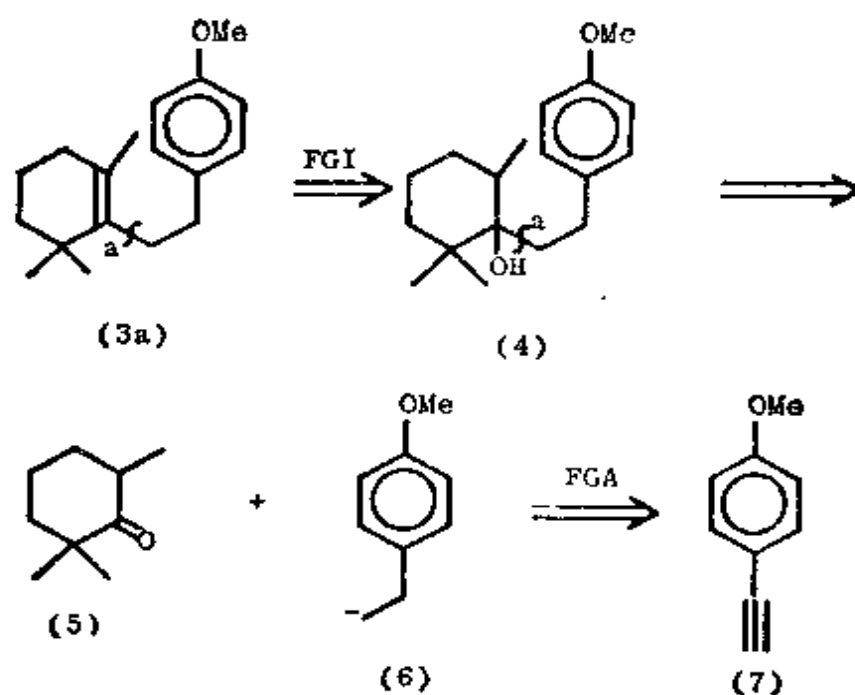
铁锈醇(2)是个简明的实例。在中央环上进行 F—O 切断, 便知需要有个正碳离子, 后者可由烯(3)通过质子化制得。

铁锈醇: 分析 1



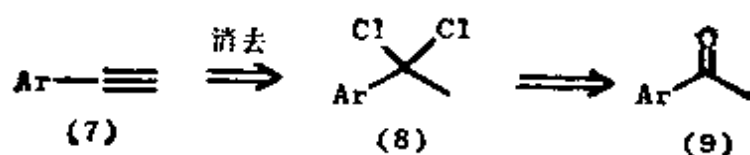
如果觉得(3)可以从(4)制得, 就应在(3a)的(a)处切断。切断(a)可得酮(5)和合成子(6), 后者可以是个格氏试剂, 但经 FGA 后即可成为替代物炔(7)。此处即为收敛点, 因为(5)和(7)均须加以制取。

分析 2



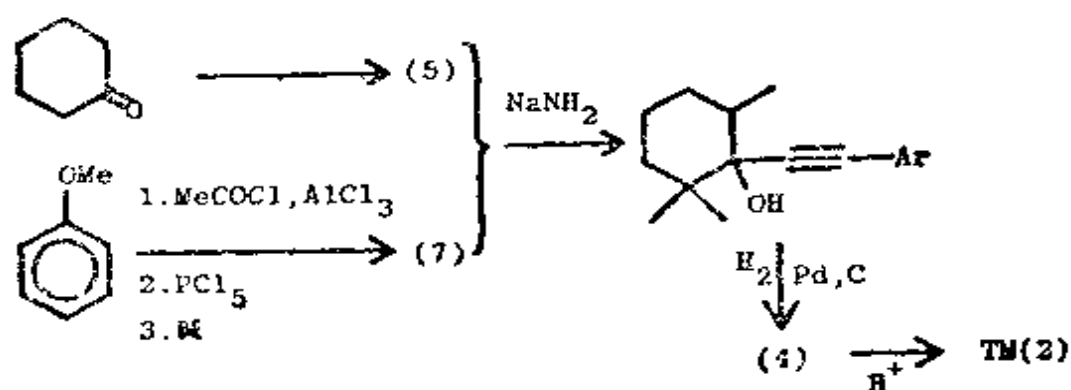
环己酮在剧烈条件下的烷基化能生成(5)，而(7)则可从酮(9)通过其偕二卤代物(8)的消去反应制得。

分析 3



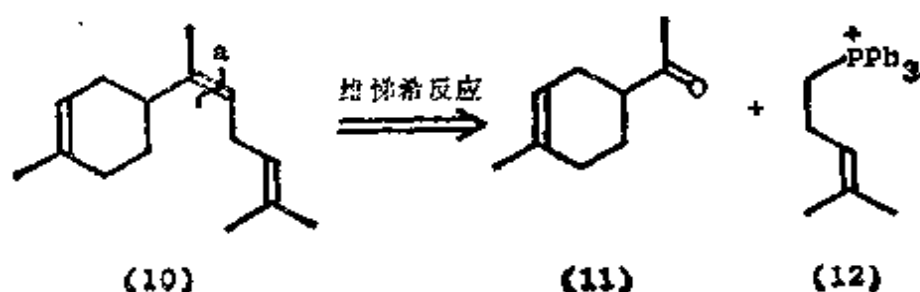
于是用分支一次的方法就使这一合成完成了^[454]。环 B 的闭环反应可用醇(4)直接进行,无疑经由(3)。

合成^[454]



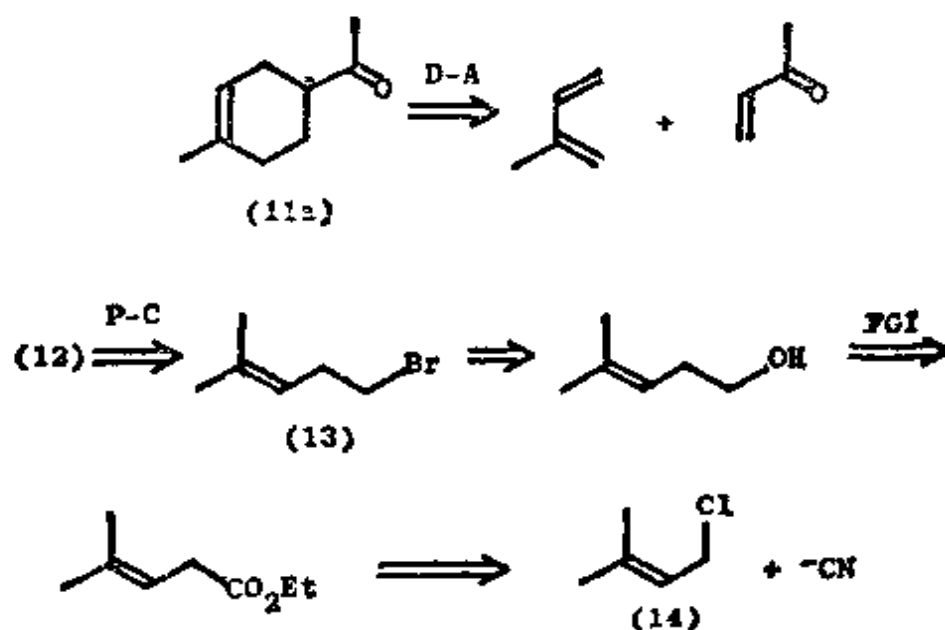
α -毕萨波烯(10)是另一类化合物的例子,在这类化合物中,收敛法能帮助分析:(10)有三个双键,基本上互不相关。切断中央键(a)(维梯希反应)可得两个大小相等的碎片,这要比切断任何其它双键更可能导致收敛型合成。

α -毕萨波烯:分析



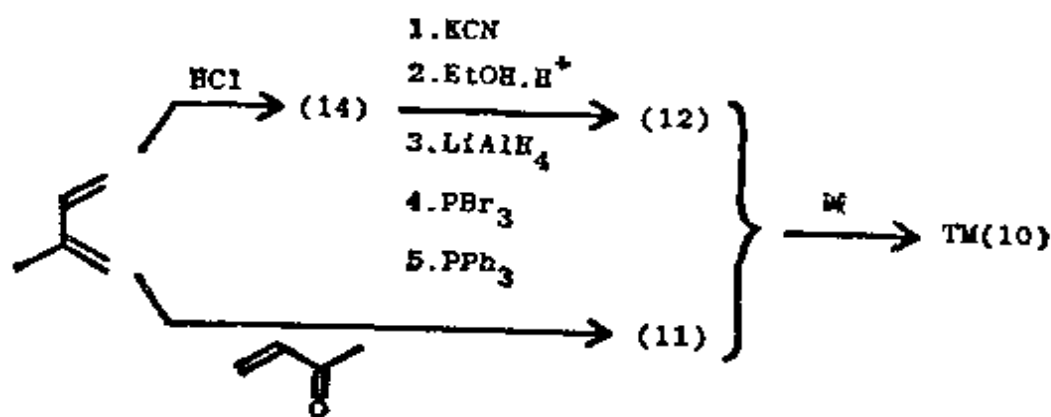
酮(11)显然是个狄尔斯-阿德耳加合物,而磷盐(12)需用烃基卤(13),后者甚易用第一章中讨论过的烃基卤(14)通过链延长法(第二十八章)制得。

分析 2



(11)的取向为狄尔斯-阿德耳反应的对位(第十七章)故是正确的,而维悌希反应可根据需要而使其主要生成 Z- 烯烃(第十五章)。非常有趣,这一合成的两个分支都从异戊二烯开始。

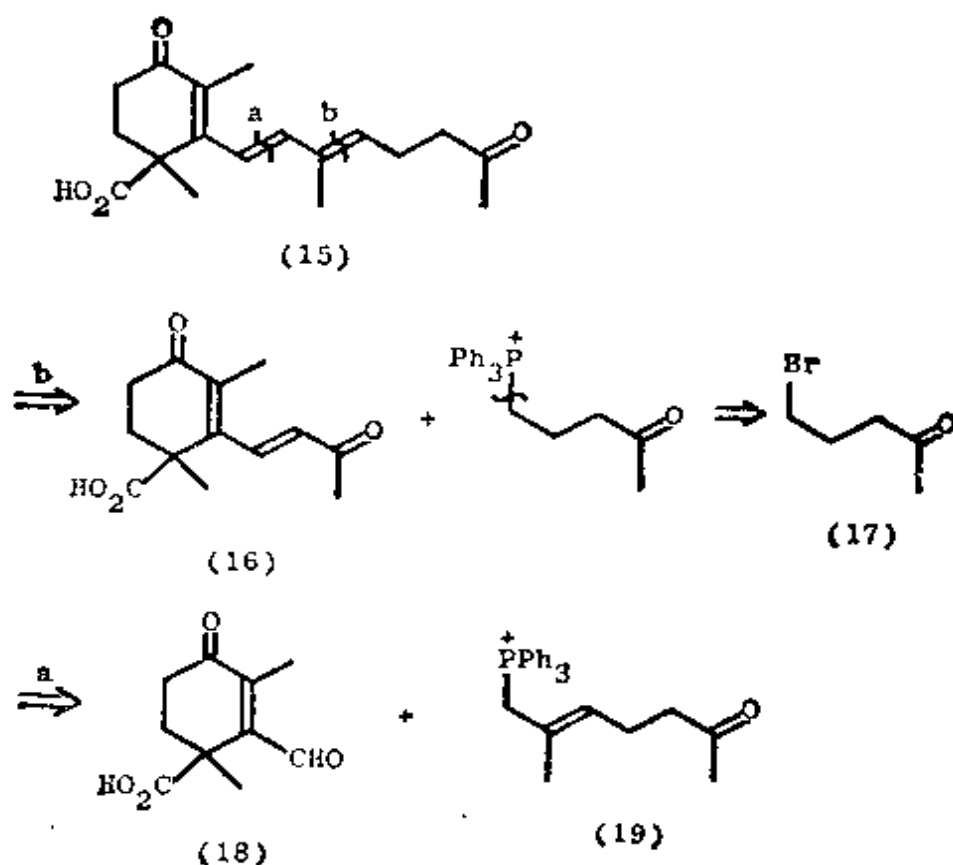
合成^[455]



象毕萨波烯那样具有几个可供选择的第一切断的分子,是考虑决定第一切断对收敛会有好处的典型例子。真菌代谢物曲利伯利酸(trisporic acid)(15)是个更值得试一下的例子。中央的两个双键(a)和(b)提供了可能的维悌希切断。稍偏中央的

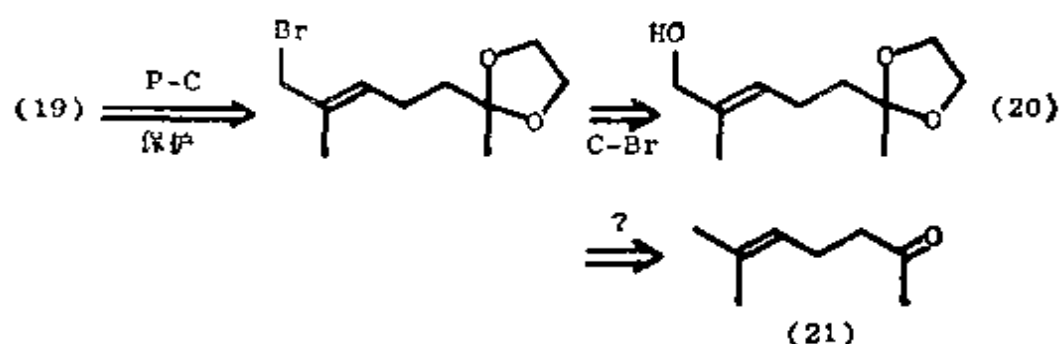
(b)切断, 得出一个容易合成的烷基卤(17)(第二十五章)和一个难获得的酮(16), 但较为居中的(a)则可得出两个几乎相等的碎片(18)和(19), 因而导致更加收敛性的合成。

曲利伯利酸: 分析 1



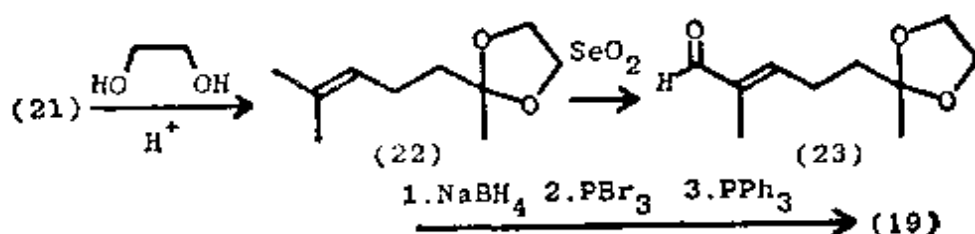
对(18)和(19)的进一步分析, 能结合到以往各章中的许多要点。磷盐(19)必须加以保护, 它必定从醇(20)经由烃基卤而被制得。这个骨架和酮(21)(第一章)一样。

分析 2



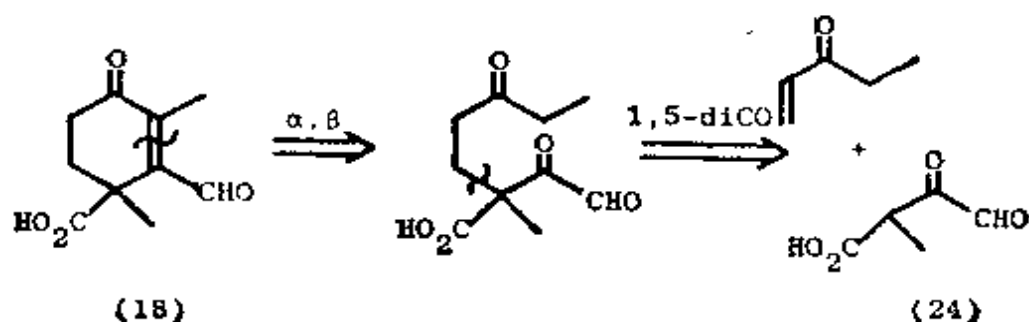
实际合成中^[456], (22) 用 SeO_2 进行烯丙基位氧化 (第二十四章) 生成醛 (23), 从此再经简单的几步即得磷盐 (19)。

磷盐 (19): 合成 1^[456]



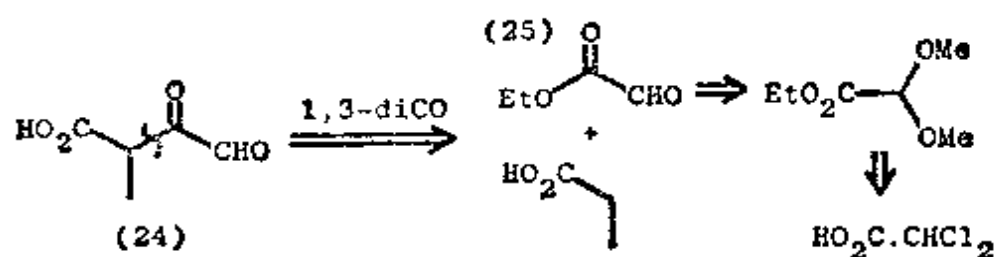
这一收敛型分析中的另一分支源于环己酮 (18)。此物看来象是 Robinson 成环反应的产物 (第二十一章), 需用易得的乙基乙烯基酮和三羰基化合物 (24) 作为起始原料。

分析 3



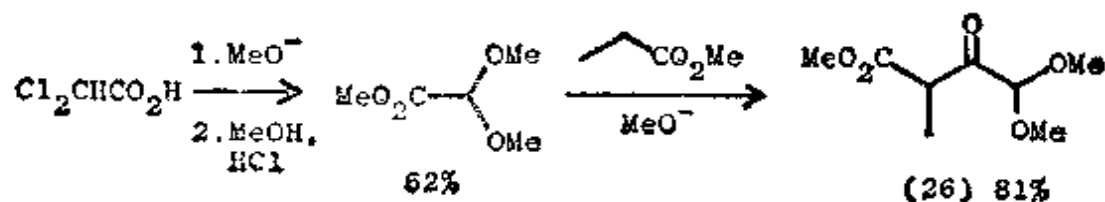
(24) 用 1, 3- 二羰基法 (第十九章) 加以切断, 给出醛 酯 (25) 为起始原料, 醛基在此处显然需予保护, 也许在 Robinson 成环过程中也需保护, 因此使用了易得的二氯乙酸。

分析 4



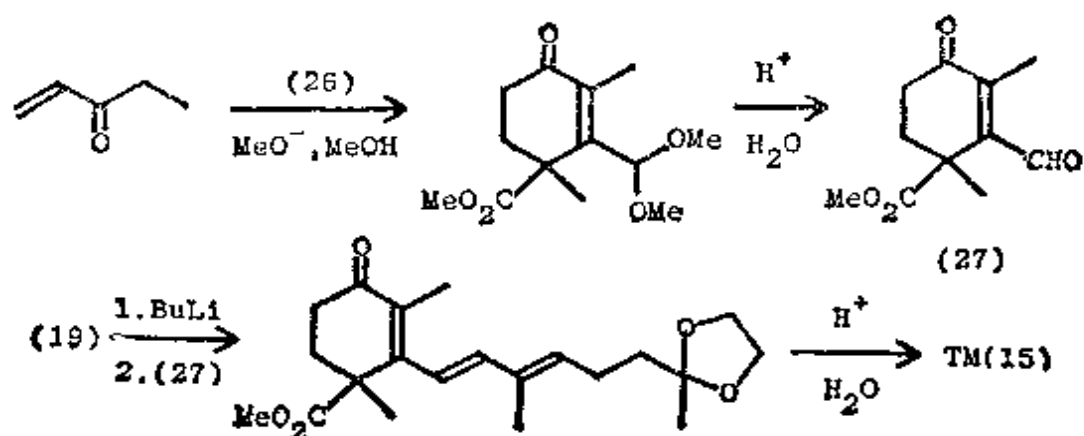
酸也需保护, 因此我们用如下路线制成 (26), 以它作为出发点. (26) 是经过保护的 (24)。

合成 2^[457]



Robinson 成环反应在碱中一步即告完成, 用酸水解时释出 (27), 后者经过收敛的维悌希反应和水解后生成曲利伯利酸。双键为 E 型, 因为来自 (19) 的内盐是被共轭的 (第十五章)。

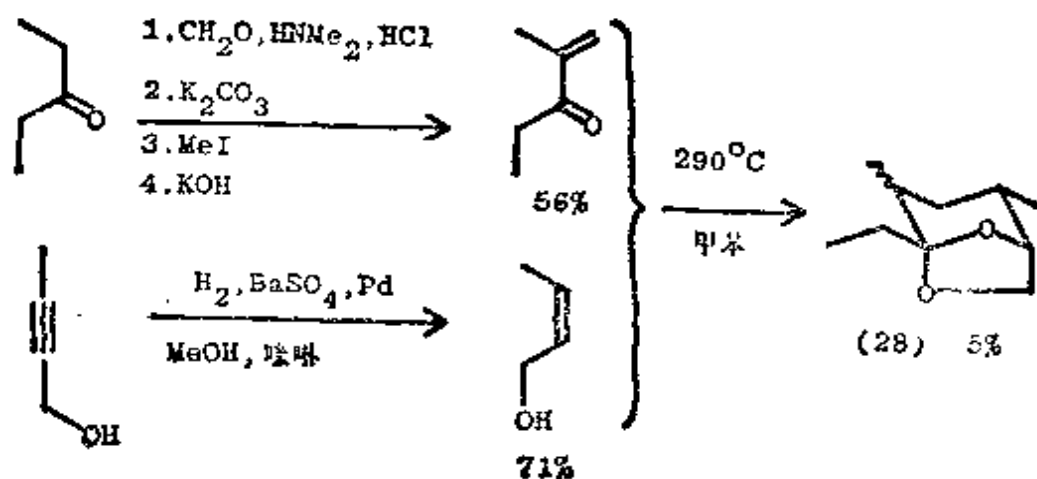
合成 3^[456]



收敛分析已被用于肽的合成^[458],这是收敛分析的一个特别有用的领域^[458]。此中所切断的全是酰胺键,给出各别氨基酸,因此线型的或收敛型的合成方案都较简单。有关这方面的细节超越本书范围,不予详述。

在花了一些时间讨论收敛之后,宜进一言以资告诫。只有当所有其它情况都相同时,收敛型合成才比线型合成为佳。收敛型合成并非魔法无边,一个坏的步骤无论在何处终究是灾难性的。欧洲榆小蠹信息素摩梯斯曲里汀(28)的合成法中有一个是收敛型的^[459],但其收敛步骤中的产率很糟(5%)。第十二章中的线型合成的产率则好得多。

摩梯斯曲里汀:收敛型合成^[459]

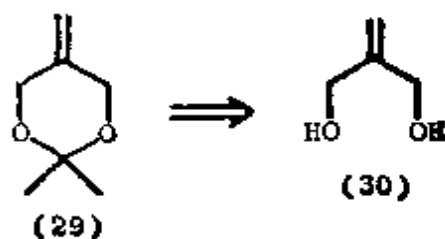


关键反应战略

遍及本书的纯粹分析性的方法可用另一方法加以补充，那就是从一个关键反应出发“来回”地进行思考。如果一个反应足够好——狄尔斯-阿德耳反应即为一个明显的实例，那么一个合成成就一样可从一个可能的狄尔斯-阿德耳加合物出发向前思考而得，或从 TM 出发往后思考而得。

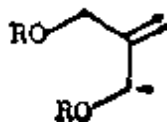
(29) 的负离子现正被开发成为有机合成中的一种新试剂*。这个简单化合物，甚至更简单的化合物(30)均无良法可加以合成。从(30)显然可以制得(29)。若把狄尔斯-阿德耳反应认作关键反应，便可得出(31)可作为起始原料之概念。(31)经由缩合和逆狄尔斯-阿德耳反应后即可转变成为(30)。

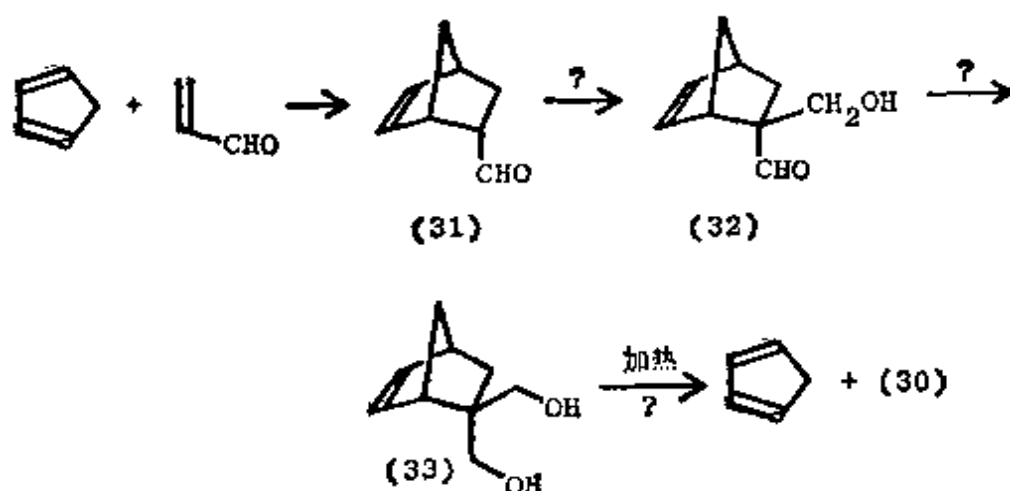
分析



可能的合成

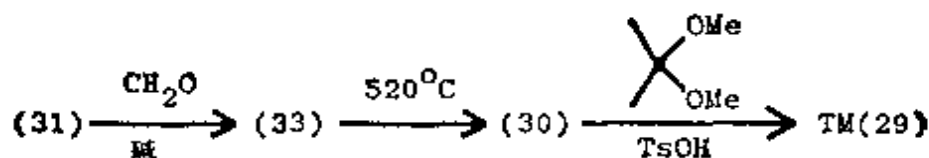
* 其行为犹如合成子





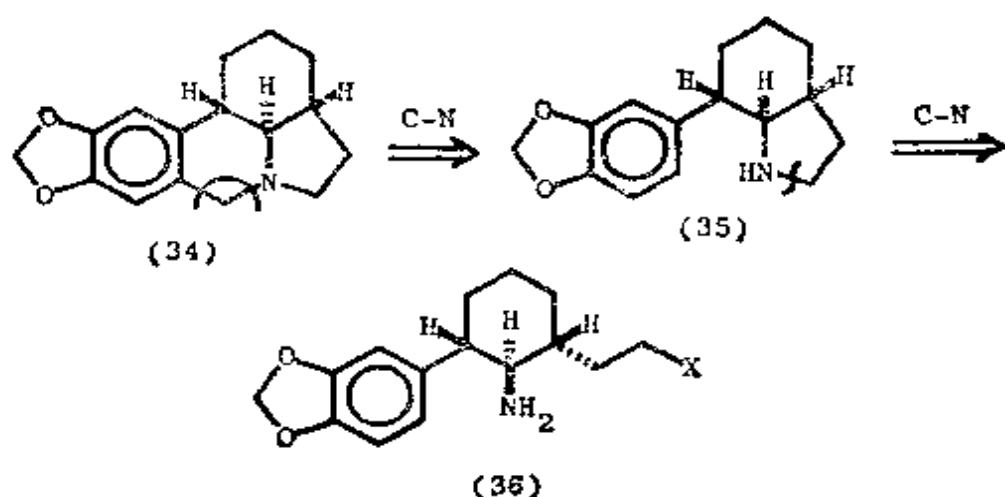
(31) 缩合成 (32) 需用甲醛和碱。在这些条件下通过卡尼查罗反应发生还原, 因此这一合成不象外表上所显示的那样长。导向 (30) 的逆狄尔斯-阿尔德耳反应发生于高温。

合成^[460]



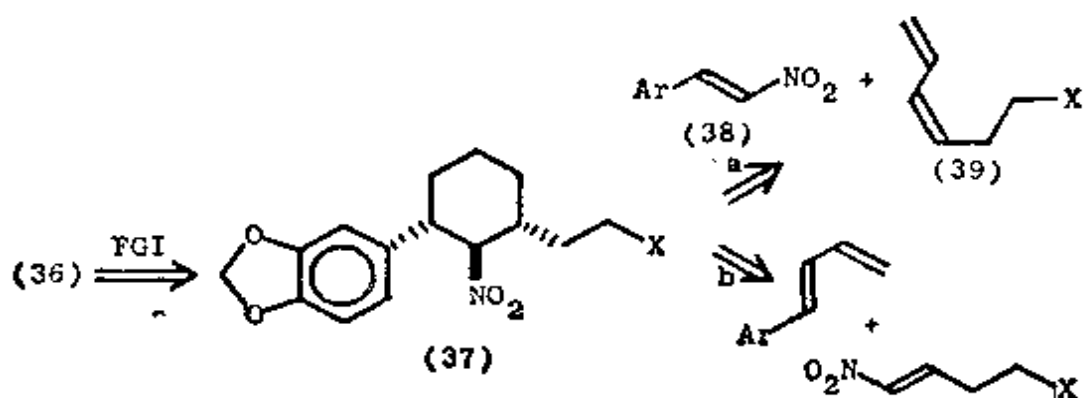
生物碱力柯兰 (Lycorane) (34) 可作为一个更有挑战性的实例。它有三个邻接的手性中心, 一个紧靠着氮。我们需要将 O—N 键切断, 但把手性中心从氮原子上切下乃属蹩脚之战略, 因为这样势必失掉对立体化学的控制。由于 (34) 是个异喹啉, 故可使用曼尼奇切断 (第三十九章), 得到 (35), 然后再经一次简单的 O—N 切断便可达到中间体 (36)。

力柯兰: 分析 1



用狄尔斯-阿德耳反应制取这一六元环的可能性现在显得相当吸引人, 因为所有三个手性中心都在环上。氨基自当来自作为吸电子基团的硝基。接下来是两种可能的狄尔斯-阿德耳切断。

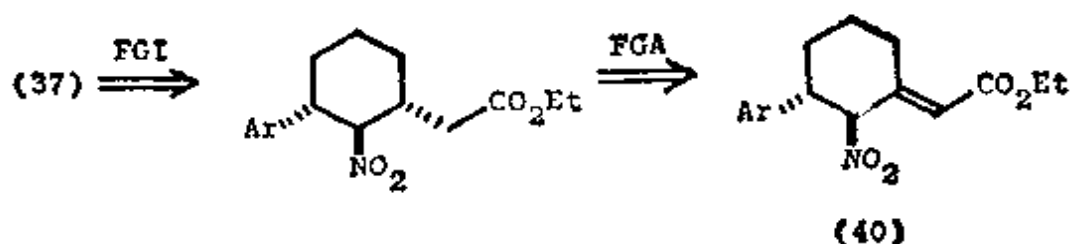
分析 2



每一切断中的区域选择性是正确的 (邻位 NO_2 和二烯的取代基), 且硝基烯的立体化学 (第十五章) 应是反式——这倒很好, 因为我们只能制得反式硝基烯 (第二十二章)。芳族硝基烯易于制取, 因此战略 (a) 可予进一步利用。

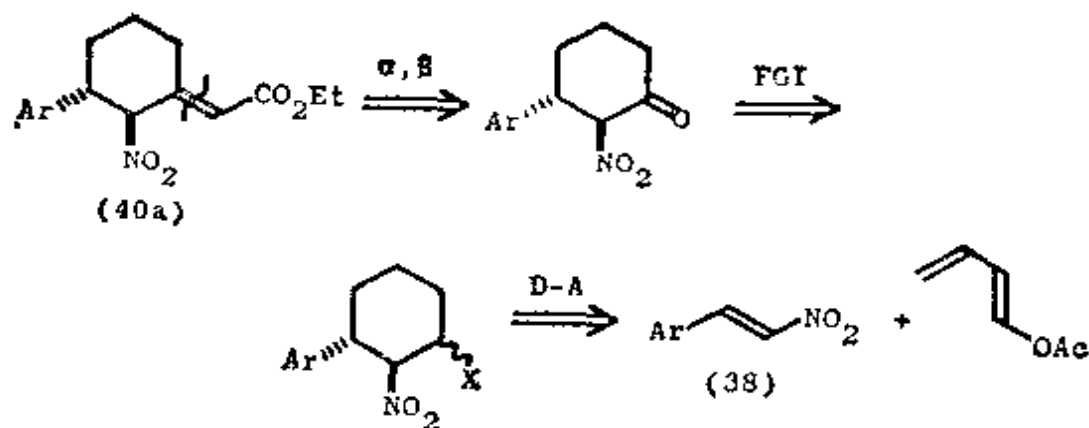
虽然(38)的立体化学是正确的,我们将需用顺式二烯(39),以求获得正确的内式加合物(第十七章)。这是一个无吸引力的概念,我们可以回避它,其办法是将(37)通过 FGI 而变成羰基,并通过 FGA 取消错的手性中心,借此做到对(37)的侧链进行预先切断(见第二十四章)。

分析 3



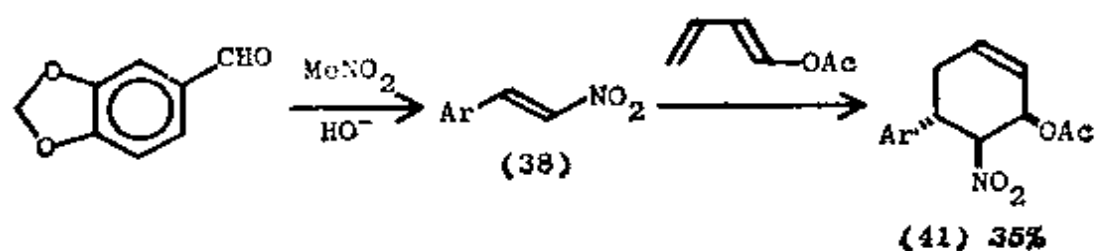
(40a) 的 α, β -切断以及随后的 FGI, 可以使人想到可用 1-位带有一个杂原子的丁二烯作起始原料, 因此可用易得的 1-乙酰氧基丁二烯。

分析 4



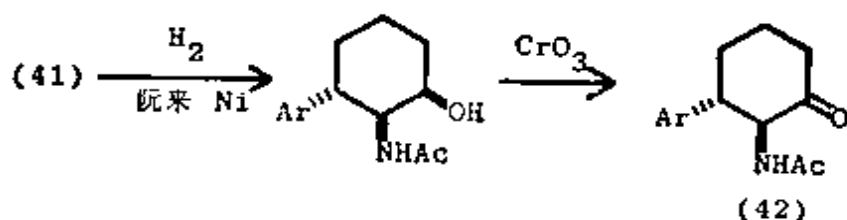
二烯是反式的, 因此它将给出一个错的手性中心, 但这是既定计划的一部分, 而且我们打算要把它变成一个羰基。至于起始原料, 第二章中已予制成。

合成^[461]



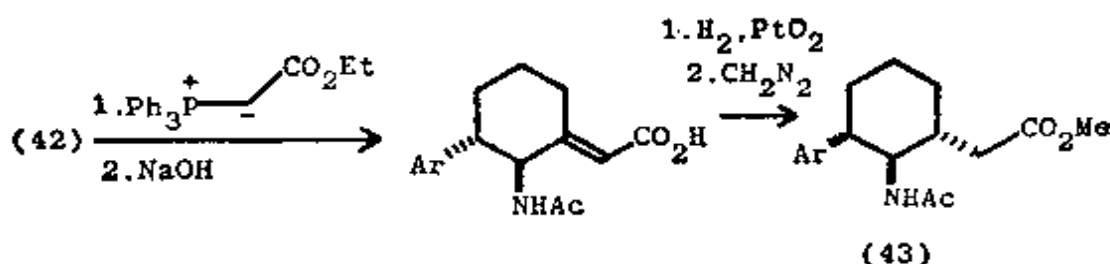
硝基必须立即予以还原以免在手性中心发生“烯醇化”，双键同时也被还原。乙酰基自动地转移至氮原子上，并让其留在该处以资在缩合中起保护作用。氧化给出所要的酮(42)，同时取消“错误”的手性中心。

合成 2



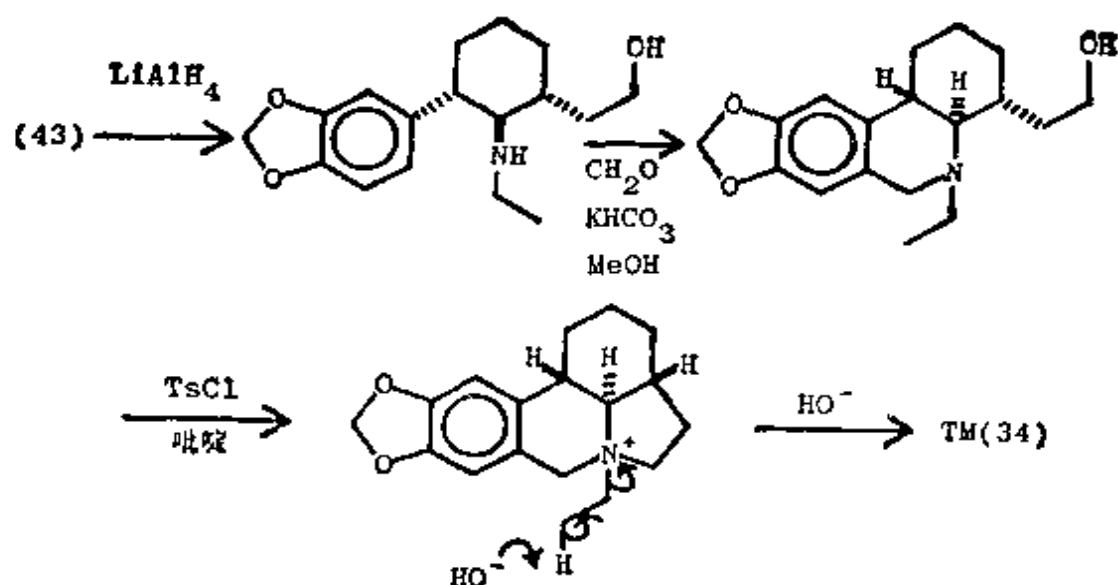
缩合系用维悌希法进行控制，加氢时氢加在与大的芳基相对的一侧，生成全横键的(43)。

合成 3



将酯还原，以便为环化反应提供离去基团，乙酰基与此同时也被还原成乙基。环化反应能按计划进行，乙基在最后被消去。

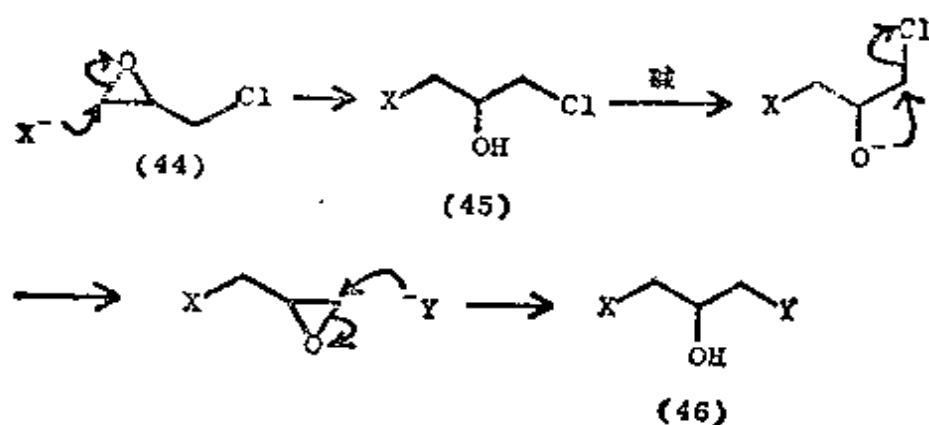
合成 4



易得的起始原料的战略

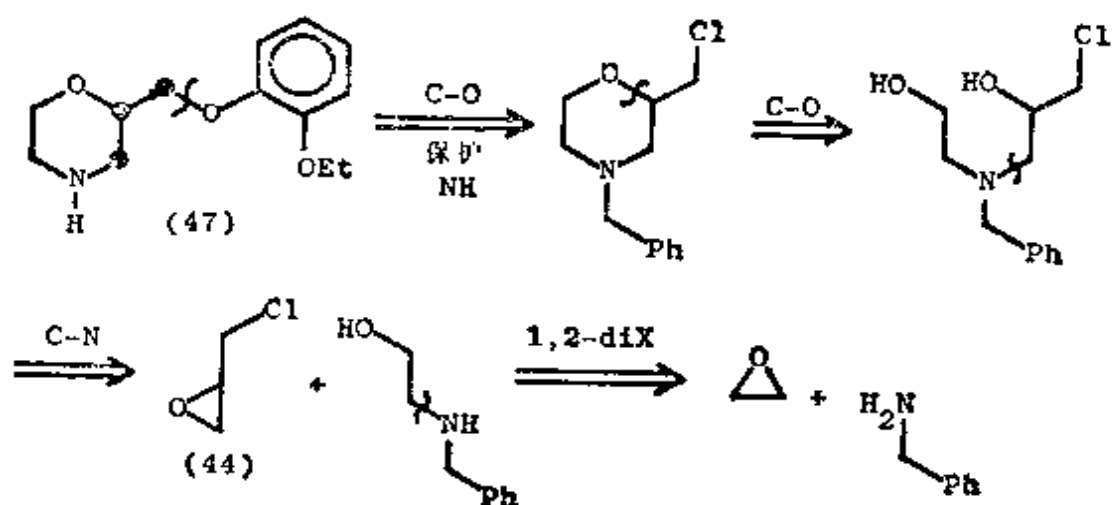
我们已曾使用过这一战略，特别是用于芳族化合物（第三章），1, 2- 和 1, 4- 二官能化合物（第二十三和二十五章），它成了用以选择良好切断的最早的准则之一（第十一章）。我们要在本章中考察一些易得性较不显著的起始原料和由这些原料制得的目标分子。

当需要 1, 2, 3- 三官能团化合物时，3- 氯 -1, 2- 环氧丙烷 (44) 是个有用之物。它能与亲核试剂在位阻较小的一端起反应生成 (45)，而后者用碱处理时形成一个新的环氧化合物，它能与第二个亲核试剂反应生成 (46)。



抗抑郁剂维瓦拉(Vivalan)^[462](47)含有1, 2, 3-三官能团的碎片(·), 这是通过C—O和C—N切断显示出来的。

维瓦拉: 分析



易得的儿茶酚(48)的单烷基化可在碱性溶液中完成(参见第五章), 产率适中。这一合成是收敛型的。

合成^[462]

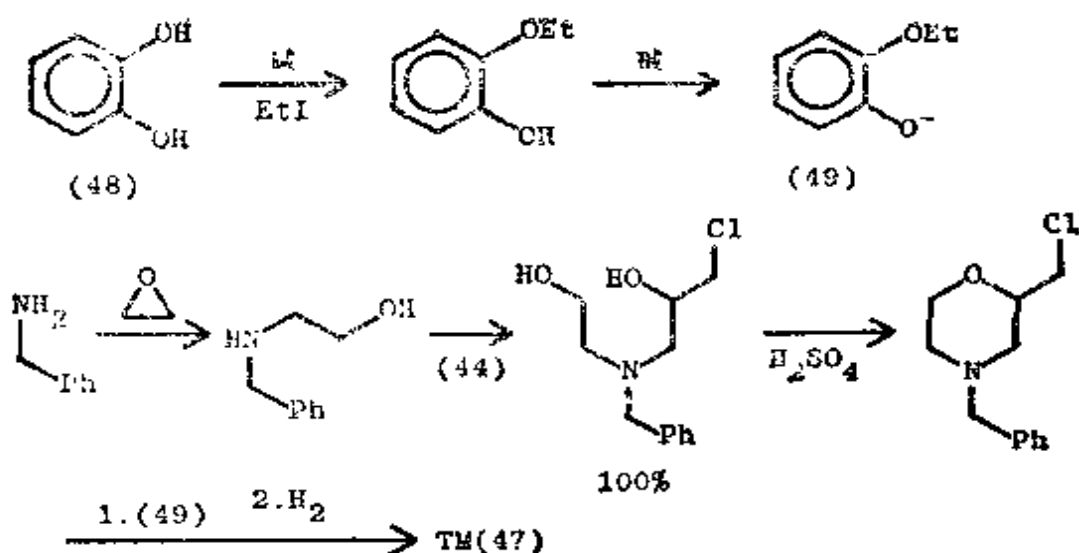
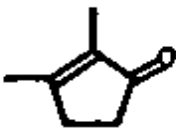

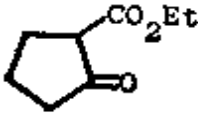
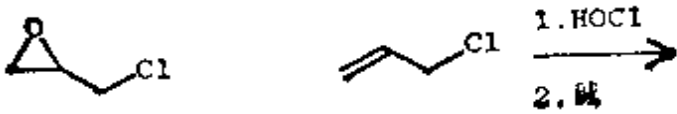
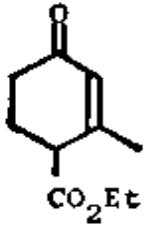
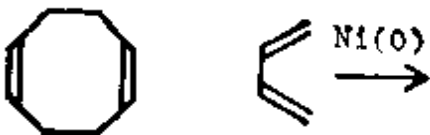


表 40 1 可用一种极易获得的起始原料作为其合成设计之出发点的某些分子

目标分子	起始原料	参考文献
Corey 内酯及前列腺素 	环戊二烯(二聚体)	[463]
1-苯基丙酮 		[464]
前列腺素经山: 	(参见第 33 章)	[465]
	Wieland-Miescher 酮	[466]
	(参见第 21 章)	

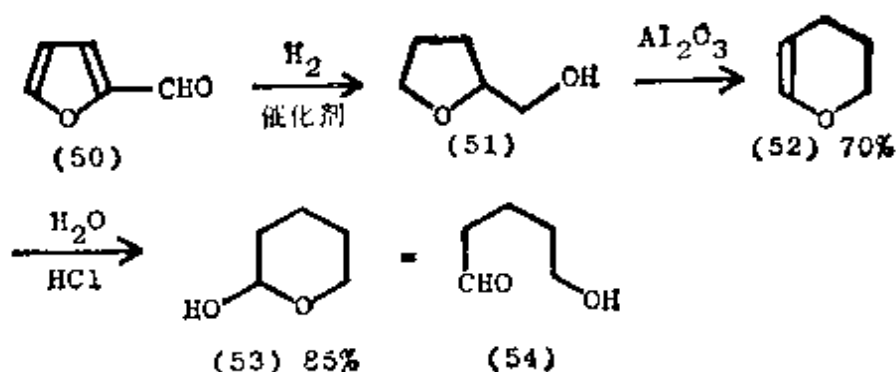
表 40.2 某些极易获得的起始原料

起始原料	得自	应用
二甲环戊烯酮	第 34 章	[467]
		
丁炔二醇及顺丁烯二醇	第 16 章	第 12 章
		
	第 19 章	第 12 章
3-氯-1,2-环氧丙烷		
		
Hagemann 酯		
	[468]	孕甾酮 ^[469] 斯曲利醇 ^[470] [471]
环庚-1,5-二烯		[472]
		

从 3-氯-1, 2-环氧丙烷制得的产物是很易看得出来的。别的产物的合成则是用“来回”思考法使用极易获得的化合物来加以设计的。表 40.1 和 40.2 列示了一些被视作为是“极易获得的”TM 类型和“极易获得的”分子的实例。极大多数起始原料本身均已在本书中被讨论过。

糠醛(50)这个起始原料非常便宜(第二十五章), 故值得对它作相当广泛的利用。它可被还原成醇(51), 后者可重排成二氢呋喃(52), 供接上 THP 保护基之用(第九章)。(52)经水合后生成半缩醛(53), 它在碱促催化反应中即可作为(54)使用。所有这些化合物因而均属极易获得之物。另一些令人诧异的程序示于表 40.3 中。

合成^[479]



当 Baldwin^[480] 希望研究经由迈克尔反应而发生的环化反应时, 曾需用羟基酯(55)。这些研究曾导致了 Baldwin 规则的制定。(55)离(54)显然仅隔一步缩合反应。

分析

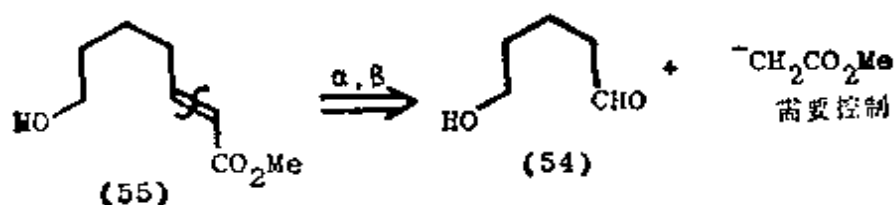
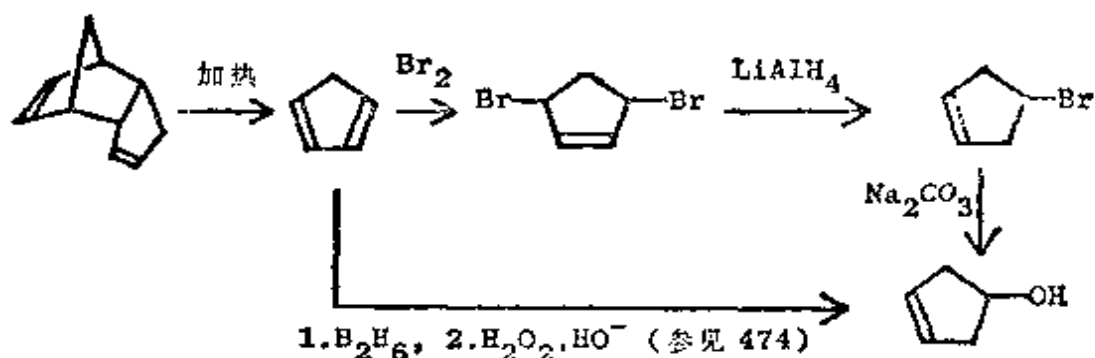


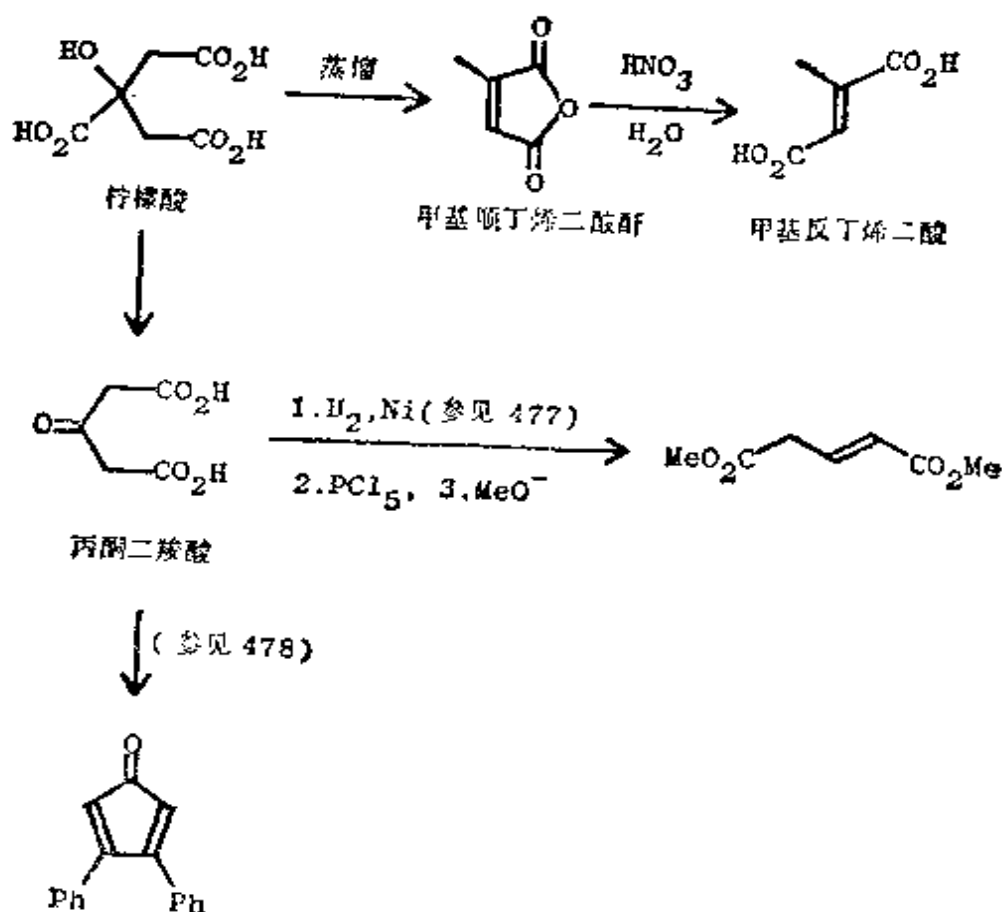
表 40.3 可以通过简单路线从其它廉价化合物制得的起始原料

环戊二烯路线^[473]



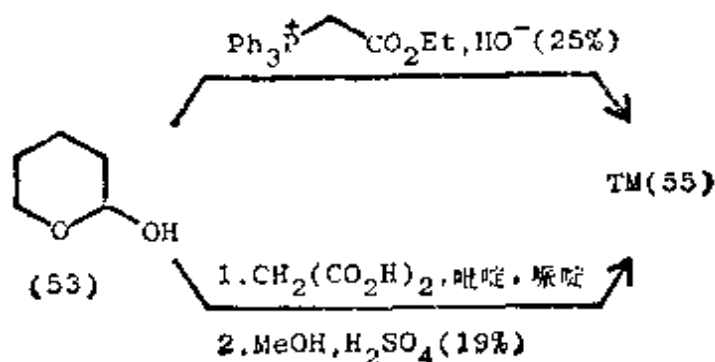
用于生物碱合成^[475]

柠檬酸路线^[476]



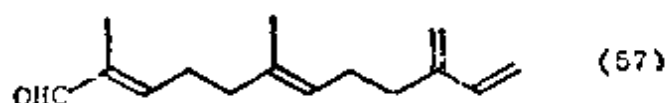
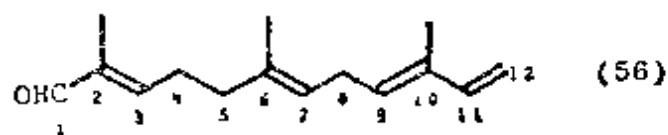
此缩合反应已通过维悌希法^[481]和丙二酸酯法^[482]同时获得成功。

合成



工业性合成之一例

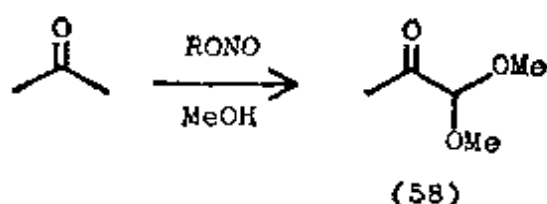
战略性的论据对于工业性的合成和实验室合成一样适用。BASF 公司现正生产 α -(56) 和 β -(57) 甜橙醛, 它们是造成桔子油香味的物质。这些合成的分析把关键反应、线型和收敛型战略以及起始原料的易得性等几个方面都结合在一起了。



α -甜橙醛(56)含三组隔开的官能团: 烯醛(C1~C3), 双键(C6~C7)和共轭二烯(C9~C12)。维悌希反应可能是每个双键的关键反应(尽管 C6~C7 的立体化学成问题), 又若 C10 在任何阶段是个羰基, C6~C7 的关键反应可能是克莱森-柯柏重排

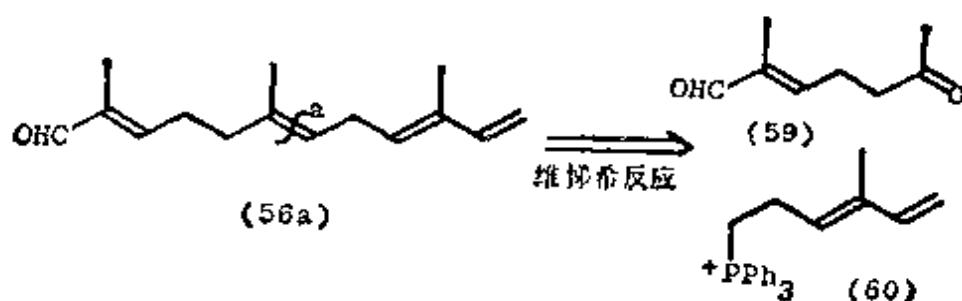
(第三十五章)。

在 BASF 公司, 一个可供利用的起始原料是该公司合成维生素 A 时所用的酮(58), 它由丙酮氧化而得(此系 α -官能团化之一例, 见第二十三章), 此物将提供 O1 和 O2。于是, 对 O2~O3 处的切断可留到分析的最后阶段去作。



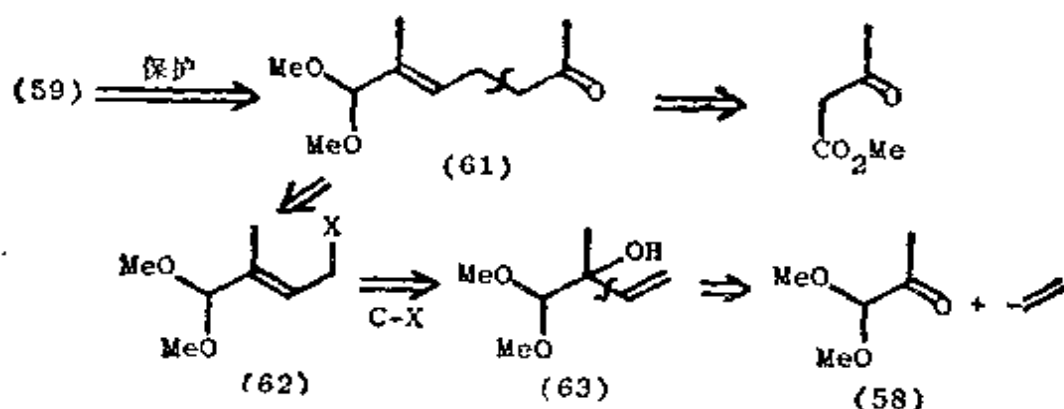
收敛法(见本章第一节)需在分子中央进行切断(a)。答案应是酮(59)和磷盐(60)间的维悌希反应。

收敛型分析 1



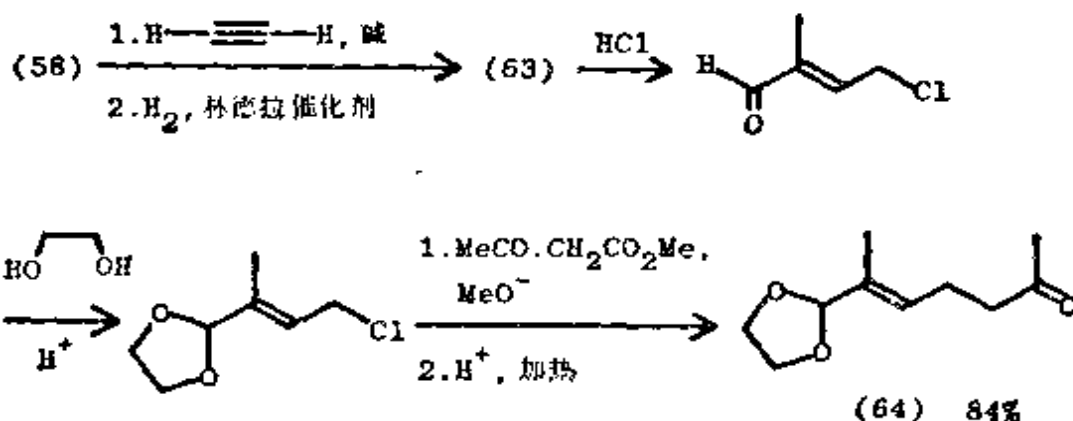
(59)中的醛基应予保护, 保护成就象如果它是从(58)制得时的那样。(59)的经过保护的形式(61)可从乙酰乙酸酯和烯丙基卤(62)制成。(62)则可得自(58)(参看第十六和三十五章), 用乙炔充当乙烯基负离子合成子。

收敛型分析 2



合成的这一部分是简单易行的，唯一与计划有出入的地方是烯丙基型重排过程中的原有保护基之脱落及其必要的更换。

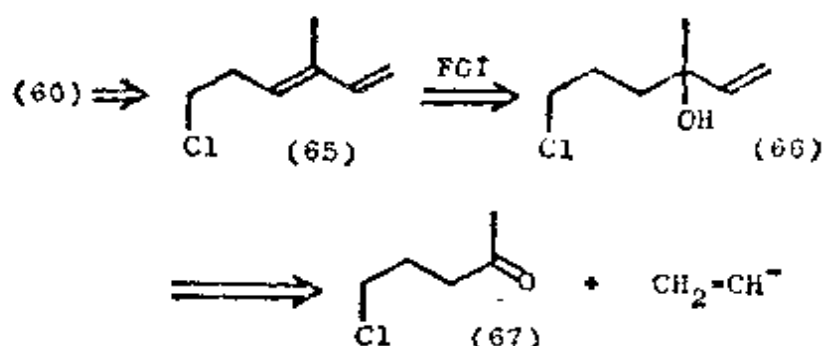
酮(64): 合成^[463]



你可能乐意将这一合成与利用烯丙基位官能团化来制取(59)(见本章关于曲利伯利酸的分析2)的路线作一比较。

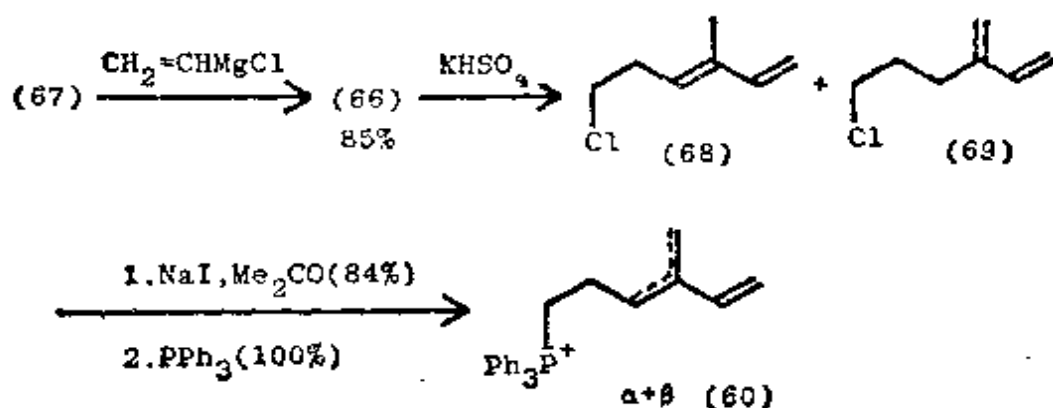
我们现在应该回过头来讨论收敛型合成中的另一分支了，也就是磷盐(60)。它必定来自烃基卤(65)，而且可以借助FGI将(65)转变成醇(66)以便安置好一个支化点切断。氯代酮(67)在第二十五章中已被讨论过。

收敛型分析3

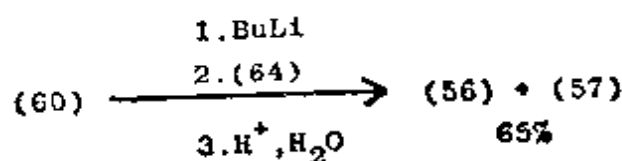


这回用乙烯基格氏试剂作为乙烯基负离子。又(66)的脱水可生成由(68)和(69)所组成的混合物。它们无须分离,因为 α -和 β -甜橙醛的混合物即可适宜于作为产品。

磷盐(60): 合成^[23]



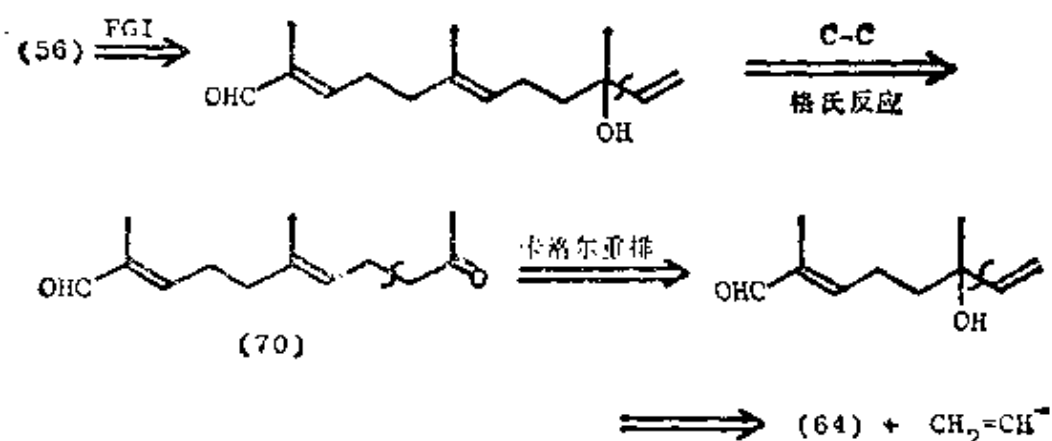
α -和 β -甜橙醛: 合成^[23]



甜橙醛的线型分析系从右端开始, 通过重新水合和一个格氏反应切断而到达酮(70)。这是 γ, δ -不饱和体系, 故可用卡罗尔重排(第三十五章)加以制取(记住应颠倒烯丙醇)。这个烯

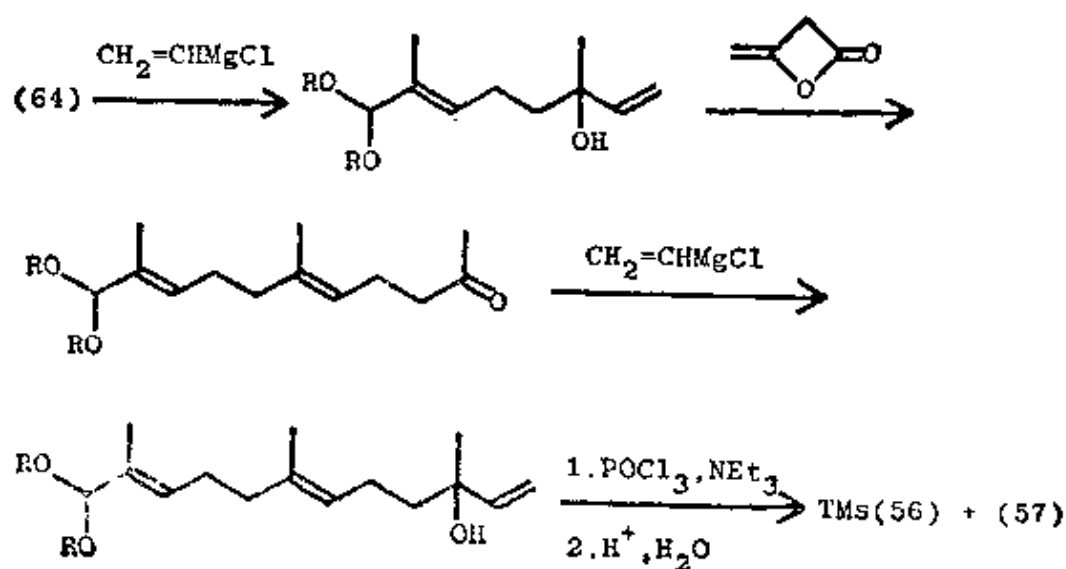
丙醇重又可用乙烯基格氏试剂与酮(64)加成而得。(64)已在收敛法中制得。

线型分析



工业上,在卡洛尔重排这一步中使用了双烯酮(第三十三章)。脱水反应也是生成 α -和 β -甜橙醛的混合物。

合成^[2]



这两条合成路线的长度看来非常相似，而且许多反应实际上是一样的。BASF 并未透露他们究竟偏重哪条。我们就以这同一个化合物拥有的两种可供选择的合成路线作为讨论之结束。有机合成充满着创造性，新的合成层出不穷，与日俱增。你现在也该能够自己设计新的合成了。

综合参考文献

- Ap Simon*: J. Ap Simon, ed., *The Total Synthesis of Natural Products*, Wiley-Interscience, New York, 3 volumes, 1973-1977.
- Carruthers*: W. Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, Second Edition, Cambridge University Press, 1978.
- Drug Synthesis*: D. Lednicher and L. A. Mitscher, *The Organic Chemistry of Drug Synthesis*, Wiley, New York, 1977.
- Fleming, Orbitals*: I. Fleming, *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Wiley, London, 1976.
- Fleming, Synthesis*: I. Fleming, *Selected Organic Syntheses*, Wiley, London, 1973.
- Houben-Weyl*: E. Müller, ed., *Methoden der Organischen Chemie*, Fourth Edition, Thieme, Stuttgart, Many Volumes, 1952-1981.
- House*: H. O. House, *Modern Synthetic Reactions*, Second Edition, Benjamin, Menlo Park, 1972.
- Perfumes*: T. F. West, H. J. Strausz, and D. H. R. Barton, *Synthetic Perfumes*, Arnold, London, 1949.
- Pesticide Manual*: C. A. Worthing ed., *The Pesticide Manual*, Sixth Edition, British Crop Protection Council, Croydon, 1979.
- Pesticides*: R. J. W. Cremllyn, *Pesticides: Preparation and Mode of Action*, Wiley, Chichester, 1978.
- Vogel*: B. S. Furniss, A. J. Hannaford, V. Rogers, P. W. G. Smith, and A. R. Tatchell, *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, Fourth Edition, Longman, London, 1978.

参 考 文 献

1. S. Warren, *Designing Organic Syntheses*, Wiley, Chichester, 1978.
2. H. Pommer and A. Nürrenbach, *Pure Appl. Chem.*, 1975, **43**, 527; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1977, **16**, 423.
3. A. F. Thomas in *Ap Simon*, Vol.2, pp.4-7.
4. G. T. Pearce, W. E. Gore, and R. M. Silverstein, *J. Org. Chem.*, 1976, **41**, 2797.
5. *Drug Synthesis*, pp.9-10; H. Salkowski, *Ber.*, 1895, **28**, 1917.
6. P. H. Gore in *Friedel-Crafts and Related Reactions*, ed. G. A. Olah, Vol.III, part 1, Interscience, New York, 1964, p.180.
7. W. Weinrich, *Ind. Eng. Chem.*, 1943, **35**, 264; S. H. Patinkin and B. S. Friedman in ref.6, Vol.II, part 1, p.81.
8. E. L. Martin, *Org. React.*, 1942, **1**, 155.
9. R. C. Fuson and C. H. McKeever, *Org. React.*, 1942, **1**, 63.
10. *Perfumes*, p.141; cf. J. R. Holum, *J. Org. Chem.*, 1961, **26**, 4814.
11. Ref.6, Vol.II.
12. Ref.6, Vol.III.
13. H. S. Booth, H. M. Elsey, and P. E. Burchfield, *J. Am. Chem. Soc.*, 1935, **57**, 2066.
14. J. R. Johnson and L. T. Sædboen, *Org. Synth. Coll.*, 1932, **1**, 111; H. E. Ungnade and E. F. Cowell, *Ibid.*, 1955, **3**, 130; *Vogel*, p.660.
15. H. T. Clarke and R. R. Read, *Org. Synth. Coll.*, 1932, **1**, 514.
16. *Pesticides*, p.154; *Pesticide Manual*, p.537.
17. J. M. Tedler, A. Nechvatal, and A. H. Jubb, *Basic Organic Chemistry*, Part 5, Industrial Products, Wiley, London, 1975, p.574.
18. Ref.17, pp.463-467.
19. *Perfumes*, p.162; G. Baddeley, G. Holt, and W. Pickles, *J. Chem. Soc.*, 1952, 4162.
20. Ref.17, p.564.
21. M. S. Carpenter, W. M. Easter, and T. F. Wood, *J. Org. Chem.*, 1951, **16**, 586.
22. D. J. Byron, G. W. Gray, A. Ibbotson, and B. M. Worrall, *J. Chem. Soc.*, 1963, 2253; D. J. Byron, G. W. Gray, and R. C. Wilson, *J. Chem. Soc. (C)*, 1966, 840.
23. H. A. Scarborough and W. A. Waters, *J. Chem. Soc.*, 1926, 559.
24. *Drug Synthesis*, pp.9-10; *U.S. Pat.*, 1954, 2,689,248; *Chem. Abstr.*, 1956, **50**, 2671b.
25. J. L. Simonsen and M. G. Rau, *J. Chem. Soc.*, 1917, 220; R. O. Clinton, U. E. Salvador, S. C. Faskowski, and M. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, **74**, 522.
26. D. T. Collin, D. Hartley, D. Jack, L. H. C. Lunts, J. C. Press, A. C. Ritchie, and P. Toon, *J. Med. Chem.*, 1970, **13**, 674.
27. S. H. Buckhaber, F. H. Tendick, F. M. Jones, P. A. Jones, W. F. Holcomb, and A. L. Rawlin, *J. Am. Chem. Soc.*, 1948, **70**, 1363.

28. *Pesticides*, p.118; *Pesticide Manual*, p.203.
29. A. H. Blatt, *Org. React.*, 1942, 1, 312.
30. H. Wynberg, *Chem. Rev.*, 1960, 60, 169.
31. *Pesticides*, p.198.
32. *Perfumes*, p.250.
33. *Pesticides*, p.152; *Pesticide Manual*, p.446; W. Schäfer, L. Eue, and P. Wegler, *Ger. Pat.*, 1958, 1,039,779; *Chem. Abstr.*, 1960, 54, 20060h.
34. A. G. Davies, J. Kenyon, and L. W. F. Salamé, *J. Chem. Soc.*, 1957, 3148.
35. M. H. Benn and M. G. Ettlinger, *Chem. Commun.*, 1965, 445.
36. J. H. Boyer and J. Hamer, *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, 77, 951.
37. O. M. Halse, *J. Prakt. Chem.*, 1914, (2)89, 451.
38. W. T. Olson, H. F. Hipsher, C. M. Buess, I. A. Goodman, I. Hart, J. H. Lanneck, and L. C. Gibbons, *J. Am. Chem. Soc.*, 1947, 69, 2451; *Perfumes*, p.219; *Vogel*, p.755.
39. *Perfumes*, p.226.
40. J. E. Baldwin, J. de Bernardis, and J. E. Patrick, *Tetrahedron Lett.*, 1970, 353.
41. J. E. Cranham, D. J. Higgons, and H. A. Stevenson, *Chem. Ind. (London)*, 1953, 1206; cf. H. A. Stevenson, R. F. Brookes, D. J. Higgons, and J. E. Cranham, *Brit. Pat.*, 1955, 738,170; *Chem. Abstr.*, 1956, 50, 10334b.
42. *Drug Synthesis*, p.14; S. M. McElvain and T. P. Carney, *J. Am. Chem. Soc.*, 1946, 68, 2592.
43. *Drug Synthesis*, p.111; S. Veibel, *Ber.*, 1930, 63, 1582, 2074; L. Spiegler, *U.S. Pat.*, 1960, 2,947,781; *Chem. Abstr.*, 1961, 55, 7353f; M. Freifelder, *J. Org. Chem.*, 1962, 27, 1092; G. Wilbert and J. de Angelis, *U.S. Pat.*, 1958, 2,998,450; *Chem. Abstr.*, 1962, 56, 2381e.
44. M. Bergmann and L. Zervas, *Ber.*, 1932, 65, 1192.
45. *Drug Synthesis*, p.44; O. H. Hubner and P. V. Petersen, *U.S. Pat.*, 1958, 2,830,088; *Chem. Abstr.*, 1958, 52, 14690i.
46. H. H. Hodgson and E. R. Ward, *J. Chem. Soc.*, 1949, 1316.
47. Dr. A. Topham, Personal Communication.
48. L. I. Smith and J. A. Sprung, *J. Am. Chem. Soc.*, 1943, 65, 1276.
49. P. Ruggli and A. Maeder, *Helv. Chim. Acta*, 1942, 25, 936.
50. T. Tojima, H. Takeshiba, and T. Kinoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1979, 52, 2441.
51. *Perfumes*, p.315.
52. F. Näf, R. Decorzant, and W. Thommen, *Helv. Chim. Acta*, 1975, 58, 1868; M. Rosenberger, D. Andrews, F. DiMaria, A. J. Duggan, and G. Saucy, *Ibid.*, 1972, 55, 249; C. Feugas, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1963, 2568.
53. H. J. Dauben, H. R. Ringold, R. H. Wade, D. L. Pearson, and A. G. Anderson, *Org. Synth. Coll.*, 1963, 4, 221.
54. B. Tchoubar, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1949, 160, 164, 169.
55. *Drug Synthesis*, pp.95-96; D. F. Reinhold, R. A. Firestone, W. A. Gaines, J. M. Chemerda, and M. Slettinger, *J. Org. Chem.*, 1968, 33, 1209.
56. E. J. Corey, J.-L. Gras, and P. Ulrich, *Tetrahedron Lett.*, 1976, 809.
57. R. O. Clinton, U. J. Salvador, S. C. Laskowski, and M. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, 74, 592.
58. J. L. Everett, J. J. Roberts, and W. C. J. Ross, *J. Chem. Soc.*, 1953, 2386.
59. J. L. C. Kachinsky and R. G. Salomon, *Tetrahedron Lett.*, 1977, 3235.
60. *Pesticides*, p.142; *Pesticide Manual*, p.145; *Vogel*, p.754.
61. J. B. Hendrickson and C. Kandall, *Tetrahedron Lett.*, 1970, 343; W. L. Judefind, and E. E. Reid, *J. Am. Chem. Soc.*, 1920, 42, 1043.
62. M. Freifelder, *J. Am. Chem. Soc.*, 1960, 82, 2386.
63. G. Büchi and H. Wüest, *J. Org. Chem.*, 1969, 34, 1122.
64. T. Nakajima, S. Masuda, S. Nakashima, T. Kondo, Y. Nakamoto, and S. Suga, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1979, 52, 2377.

65. R. Adams and C. R. Noller, *Org. Synth. Coll.*, 1932, 1, 109; W. D. Langley, *Ibid.*, 127.
66. P. A. Levene, *Org. Synth. Coll.*, 1943, 2, 88.
67. O. Widman and E. Wahlberg, *Ber.*, 1911, 44, 2065.
68. E. M. Schultz and S. Mickey, *Org. Synth. Coll.*, 1955, 3, 343.
69. C. S. Marvel, *Org. Synth. Coll.*, 1955, 3, 523, 848.
70. G. F. MacKenzie and E. K. Morris, *U.S. Pat.*, 1958, 2,848,491; *Chem. Abstr.*, 1959, 53, 1151b.
71. E. K. Harvill, R. M. Herbst, and E. G. Schreiner, *J. Org. Chem.*, 1952, 17, 1597.
72. *Fleming, Orbitals*, p.34.
73. *Vogel*, pp.684-687.
74. M. Bockmühl and G. Ehrhart, *Liebigs Ann. Chem.*, 1948, 561, 52.
75. N. H. Cromwell, in *Heterocyclic Compounds*, ed., R. C. Elderfield, Vol. 6, 1957, Wiley, New York, pp.502-517.
76. A. Rieche and E. Schmitz, *Chem. Ber.*, 1956, 89, 1254.
77. D. T. Collin, D. Hartley, D. Jack, L. H. C. Lunts, J. C. Press, A. C. Ritchie, and P. Toon, *J. Med. Chem.*, 1970, 13, 674.
78. R. Schröter and F. Möller, *Houben-Weyl*, XI/1, pp.341-731.
79. K. A. Schellenberg, *J. Org. Chem.*, 1963, 28, 3259.
80. B. Wojcik and H. Adkins, *J. Am. Chem. Soc.*, 1934, 56, 2419.
81. W. H. Hartung, *J. Am. Chem. Soc.*, 1928, 50, 3370; M. Rabinowitz, in *The Chemistry of the Cyano Group*, ed., Z. Rappaport, Interscience, London, 1970, pp.319-331.
82. R. F. Nystrom, *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, 77, 2544.
83. *Drug Synthesis*, p.70; L. Beregi, P. Hugon, J. C. LeDouarec, and H. Schmitt, *French Pat.*, 1963, M1658. *Chem. Abstr.*, 1963, 59, 3831f.
84. T. Sheradsky, in *The Chemistry of the Azido Group*, ed., S. Patai, Interscience, London, 1971, pp.333-342.
85. C. A. VanderWerf, R. Y. Heisler, and W. E. McEwen, *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, 76, 1231.
86. W. A. Noyes and P. K. Porter, *Org. Synth. Coll.*, 1932, 1, 457; P. L. Salzberg and J. V. Supniewski, *Ibid.*, 119.
87. J. F. W. McOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press, London, 1973.
88. A. Amann, H. Koenig, P. C. Thieme, and H. Giertz, *Ger. Offen.*, 1974, 2,310,140; *Chem. Abstr.*, 1975, 82, 31115; H. Koenig, P. C. Thieme, and H. Giertz, *Ger. Offen.*, 1974, 2,310,141; *Chem. Abstr.*, 1975, 82, 31118.
89. T. Ishida and K. Wada, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1977, 337.
90. T. Ishida and K. Wada, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1979, 323.
91. E. J. Corey, R. L. Danheiser, S. Chandrasekaran, P. Siret, G. E. Keck, and J.-L. Gras, *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, 100, 8031.
92. E. J. Corey, J.-L. Gras, and P. Ulrich, *Tetrahedron Lett.*, 1976, 809.
93. R. H. Mazur, J. M. Schlatter, and A. H. Goldkamp, *J. Am. Chem. Soc.*, 1969, 91, 2684.
94. J. M. Davey, A. H. Laird, and J. S. Morley, *J. Chem. Soc. (C)*, 1966, 555.
95. R. A. Boissonas, St. Guttman, P.-A. Jaquenoud, and J.-P. Waller, *Helv. Chim. Acta*, 1956, 39, 1421.
96. S. Searles, H. R. Hays, and E. F. Lutz, *J. Org. Chem.*, 1962, 27, 2828.
97. B. M. Trost, W. L. Schinski, and I. B. Mantz, *J. Am. Chem. Soc.*, 1969, 91, 4320.
98. J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, 85, 1958.
99. M. P. Mertes, P. E. Hanna, and A. A. Ramsey, *J. Med. Chem.*, 1970, 13, 125.
100. *Perfumes*, p.66; V. Grignard, *Compt. Rend.*, 1900, 130, 1322; A. Klages, *Ber.*, 1904, 37, 1721.

100. *Drug Synthesis*, p.45.
101. D. W. Adamson, *Brit. Pat.*, 1949, 624,118. *Chem. Abstr.*, 1950, **44**, 662h.
102. B. Lythgoe and I. Waterhouse, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1979, 2429.
103. E. J. Corey and J. W. Suggs, *Tetrahedron Lett.*, 1975, 2647.
104. E. J. Corey and G. Schmidt, *Tetrahedron Lett.*, 1979, 399.
105. M. S. Kharasch and O. Reinmuth, *Grignard Reactions of Non-Metallic Substances*, Prentice-Hall, New York, 1954, pp.913-960 and 767-845.
106. K. Friedrich and K. Wallenfels, in *The Chemistry of the Cyano Group*, ed., Z. Rappoport, Interscience, London, 1970, pp.67-110. F. C. Schaeffer, *ibid.*, pp.256-262.
107. R. Adams and A. F. Thal, *Org. Synth. Coll.*, 1932, **1**, 107, 270. J. V. Supniewski and P. L. Salzberg, *ibid.*, **46**; E. Rietz, *ibid.*, 1955, **3**, 851.
108. L. A. Bigelow, *Org. Synth. Coll.*, 1932, **1**, 136; E. A. Coulson, *J. Chem. Soc.*, 1934, 1406.
109. R. K. Smalley and H. Suschitzky, *J. Chem. Soc.*, 1964, 755.
110. *Perfumes*, p.70; P. A. Levene and A. Walti, *J. Biol. Chem.*, 1931, **94**, 367.
111. R. C. Huston and A. H. Agett, *J. Org. Chem.*, 1941, **6**, 123; T. G. Clarke, N. A. Hampson, J. B. Lee, J. R. Morley, and B. Scanlon, *Tetrahedron Lett.*, 1968, 5685.
112. J. F. Bunnett and S. Sridharan, *J. Org. Chem.*, 1979, **44**, 1458.
113. *Drug Synthesis*, p.44; H. Arnold, N. Brock, E. Kuhas, and D. Lorenz, *Arzneimittel-Forsch.*, 1954, **4**, 189; *Chem. Abstr.*, 1954, **48**, 7795e.
114. G. L. Dorough, H. B. Glass, T. L. Gresham, G. B. Malone, and E. E. Reid, *J. Am. Chem. Soc.*, 1941, **63**, 3100.
115. R. M. Einterz, J. W. Ponder, and R. S. Lenox, *J. Chem. Educ.*, 1977, **54**, 382.
116. G. M. Badger, H. C. Carrington, and J. A. Hendry, *Brit. Pat.*, 1946, 576,962; *Chem. Abstr.*, 1948, **42**, 3782g.
117. Ref.105, p.597; V. Grignard, *Ann. Chim. (Paris)*, 1901 (7), **24**, 475-476.
118. S. F. Acree, *Am. Chem. J.*, 1905, **33**, 180; *J. Chem. Soc.*, 1905, **Ai**, 216; Ref.105, p.609.
119. S. Siegel, W. M. Boyer, and R. R. Jay, *J. Am. Chem. Soc.*, 1951, **73**, 3237.
120. P. Schorigin, W. Issaguljanz, A. Gussewa, V. Ossipowa, and C. Poljakowa, *Ber.*, 1931, **64**, 2584.
121. P. J. Pearce, D. H. Richards, and N. F. Scilly, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1970, 1160.
122. G. Büchi and H. Wüest, *J. Org. Chem.*, 1969, **34**, 1122.
123. For the Friedel-Crafts step see p.000 and for bromine addition see p.000.
124. G. Ohloff and W. Giersch, *Helv. Chim. Acta*, 1980, **63**, 76.
125. D. J. Cram and F. A. A. Elhafez, *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, **74**, 5851.
126. U. Ravid and R. M. Silverstein, *Tetrahedron Lett.*, 1977, 423.
127. D. H. G. Crout, Personal Communication; cf. M. Schröder, *Chem. Rev.*, 1980, **80**, 187.
128. W. J. Elliott and J. Fried, *J. Org. Chem.*, 1976, **41**, 2475.
129. E. L. Eliel and R. S. Ro, *J. Am. Chem. Soc.*, 1957, **79**, 5995.
130. J. Klein, E. Dunkelblum, E. L. Eliel, and Y. Senda, *Tetrahedron Lett.* 1968 6127; see also House, pp.54-70.
131. G. Kinast and L.-F. Tietze, *Chem. Ber.*, 1976, **109**, 3626.
132. R. L. Augustine, *J. Org. Chem.*, 1958, **23**, 1853; S. Nishimura and M. Shimahara, *Chem. Ind. (London)*, 1966, 1796.
133. cf. B. Carnmalm, T. De Paulis, E. Jacupovic, L. Johansson, U. H. Lindberg, B. Ulf, N. E. Stjernstrom, A. L. Renyi, S. B. Ross, and S. O. Ogren, *Acta Pharm. Suec.*, 1975, **12**, 149; *Chem. Abstr.*, 1975, **83**, 157704.
134. R. Rossi and P. A. Salvadori, *Synthesis*, 1979, 209.
135. Ref.105, pp.767-845.

136. M. J. Jorgenson, *Org. React.*, 1970, 18, 1.
137. House, pp.492-595.
138. E. B. Vici, C. S. Marvel, and C. M. Hsueh, *Org. Synth. Coll.*, 1943, 2, 416.
139. C. S. Marvel, *Org. Synth. Coll.*, 1955, 3, 495.
140. J. Weichet, L. Novak, J. Sturay, and L. Etala, *Czech. Pat.*, 1964, 112,243; *Chem. Abstr.*, 1965, 62, 13049c.
141. B. Glatz, G. Helmchen, H. Muxfeldt, H. Porcher, R. Prewo, J. Senn, J. J. Stezowski, R. J. Stojka, and D. R. White, *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, 101, 2171.
142. M. Suzuki, T. Suzuki, T. Kawaguchi, and R. Noyori, *Tetrahedron Lett.*, 1980, 21, 1247.
143. J. Munch-Petersen, *Org. Synth. Coll.*, 1973, 5, 762.
144. P. Pfeiffer and H. L. de Waal, *Liebigs Ann. Chem.*, 1935, 520, 185.
145. T. Kametani and H. Nemoto, *Tetrahedron Lett.*, 1979, 3309.
146. Method of J. Cason, *Chem. Rev.*, 1947, 40, 15; D. A. Shirley, *Org. React.*, 1954, 8, 23.
147. Method of L. Clarke, *J. Am. Chem. Soc.*, 1911, 33, 529; W. B. Renfrew, *Ibid.*, 1944, 66, 144; C. S. Marvel and F. D. Hager, *Org. Synth. Coll.*, 1932, 1, 248; J. R. Johnson and F. D. Hager, *Ibid.*, 351.
148. E. Ugon, *Compt. Rend.*, 1932, 194, 2311, *Chem. Abstr.*, 1932, 26, 5079.
149. Fleming, *Orbitals*, p.70.
150. House, pp.1-34.
151. W. G. Brown, *Org. React.*, 1951, 6, 469; N. G. Gaylord, *Reduction with Complex Metal Hydrides*, Interscience, New York, 1956, p.446.
152. J. Auerbach and S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.*, 1975, 40, 3311.
153. G. H. Posner, *Org. React.*, 1972, 19, 1; 1975, 22, 253; H. O. House, *Acc. Chem. Res.*, 1976, 9, 59; J. F. Normant, *Synthesis*, 1972, 63.
154. C. P. Casey and R. A. Boggs, *Tetrahedron Lett.*, 1971, 2455.
155. H. E. Zimmerman, T. P. Gannett, and G. E. Keck, *J. Org. Chem.*, 1979, 44, 1982.
156. R. P. Thummel, *J. Am. Chem. Soc.*, 1976, 98, 628.
157. House, pp.682-709.
158. G. Wittig and U. Schöllkopf, *Org. Synth. Coll.*, 1973, 5, 751.
159. C. F. Hauser, T. W. Brooks, M. L. Miles, M. A. Raymond, and G. B. Butler, *J. Org. Chem.*, 1963, 28, 372.
160. W. S. Wadsworth and W. D. Emmons, *Org. Synth. Coll.*, 1973, 5, 547.
161. C. A. Henrick, *Tetrahedron*, 1977, 33, 1845; B. A. Bierl, M. Beroza, and C. W. Collier, *Science*, 1970, 170, 87.
162. R. N. McDonald and T. W. Campbell, *J. Org. Chem.*, 1959, 24, 1969.
163. G. H. Whitfield, *Brit. Pat.*, 1955, 735,118; *Chem. Abstr.*, 1956, 50, 8721f.
164. H. Pasedach, *Ger. Offen.*, 1972, 2,047,446; *Chem. Abstr.*, 1972, 77, 4876.
165. J. W. Copenhaver and M. H. Bigelow, *Acetylene and Carbon Monoxide Chemistry*, Reinhold, New York, 1949, pp.130-142.
166. A. W. Johnson, *J. Chem. Soc.*, 1946, 1014.
167. A. A. Kraevskii, I. K. Sarycheva, and N. A. Preobrazhenskii, *Zh. Obsch. Khim.*, 1963, 33, 1831; *Chem. Abstr.*, 1964, 61, 14518f.
168. R. A. Baker and D. A. Evans, *Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. B*, 1975, 347; *Aliphatic and Related Natural Product Chemistry*, *Chem. Soc. Sp. Per. Rep.*, 1979, pp.102-127.
169. V. F. Kucherov and E. P. Serebryakov, *Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim.*, 1960, 1057; *Chem. Abstr.*, 1961, 55, 475h.
170. R. J. Thomas, K. N. Campbell, and G. F. Hendon, *J. Am. Chem. Soc.*, 1938, 60, 718.
171. *Perfumes*, p.164; J. V. Nel, *Liebigs Ann. Chem.*, 1899, 308, 277.

172. M. F. Ansell, W. J. Hickinbottom, and A. A. Hyatt, *J. Chem. Soc.*, 1955, 1592.
173. S. Swaminathan and K. V. Narayanan, *Chem. Rev.*, 1971, 71, 429; J. H. Saunders, *Org. Synth. Coll.*, 1955, 3, 22; G. W. Stacy and R. A. Mikulec, *ibid.*, 1963, 4, 13.
174. M. C. Klotzel, *Org. React.*, 1948, 4, 1; H. L. Holmes, *Ibid.*, 60; L. W. Butz, *Ibid.*, 1949, 5, 136; J. Sauer, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1966, 5, 211.
175. O. Diels and K. Alder, *Liebigs Ann. Chem.*, 1929, 470, 62.
176. *Carruthers*, pp.202-211; J. G. Martin and R. K. Hill, *Chem. Rev.*, 1961, 61, 537.
177. F. V. Brutcher and D. D. Rosenfeld, *J. Org. Chem.*, 1964, 29, 3154.
178. N. Green, M. Beroza, and S. A. Hall, *Adv. Pest Control Res.*, 1960, 3, 129; *Pesticides*, p.196.
179. M. Y. Kim and S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.*, 1979, 579.
180. E. F. Lutz and G. M. Bailey, *J. Am. Chem. Soc.*, 1964, 86, 3899; T. Inukai and T. Kojima, *J. Org. Chem.*, 1967, 32, 869, 872; 1971, 36, 924; *Carruthers*, pp.198-202, 211-215.
181. G. Satzinger, *Liebigs Ann. Chem.*, 1969, 728, 64.
182. N. L. Wendler and H. L. Siates, *J. Am. Chem. Soc.*, 1958, 80, 3937.
183. *House*, pp.734-786.
184. *Perfumes*, p.164.
185. C. Beyer and L. Claisen, *Ber.*, 1887, 20, 2178.
186. J. K. H. Inglis and K. C. Roberts, *Org. Synth. Coll.*, 1932, 1, 235.
187. *Pesticide Manual*, p.428; N. J. A. Gutteridge, *Chem. Soc. Rev.*, 1972, 1, 381.
188. L. B. Kilgore, J. H. Ford, and W. C. Wolfe, *Ind. Eng. Chem.*, 1942, 34, 494.
189. P. S. Pinkney, *Org. Synth. Coll.*, 1943, 2, 116; W. Dieckmann, *Ber.*, 1894, 27, 102.
190. S. M. McElvain and K. Rorig, *J. Am. Chem. Soc.*, 1948, 70, 1820; J. P. Schaefer and J. J. Bloomfield, *Org. React.*, 1967, 15, 1; cf. p.000.
191. *House*, pp.629-733.
192. A. T. Nielsen and W. J. Houlhan, *Org. React.*, 1968, 16, 115.
193. J. B. Conant and N. Tuttle, *Org. Synth. Coll.*, 1932, 1, 199; H. Adkins and H. I. Cramer, *J. Am. Chem. Soc.*, 1930, 52, 4349. See A. I. Meyers, *Heterocycles in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1974, for applications of the reagent.
194. W. G. Dauben, M. S. Kellogg, J. I. Seeman, and W. A. Spitzer, *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, 92, 1786.
195. N. B. Lorette, *J. Org. Chem.*, 1957, 22, 346.
196. O. E. Curtis, J. M. Sandri, R. E. Crocker, and H. Hart, *Org. Synth. Coll.*, 1963, 4, 278.
197. *Perfumes*, p.142.
198. *Drug Synthesis*, pp.220-221; K. W. Wheeler, M. G. Van Campen, and R. S. Shelton, *J. Org. Chem.*, 1960, 25, 1021.
199. Ref.192, p.86.
200. Ref.192, p.117.
201. J. B. Conant and A. H. Blatt, *J. Am. Chem. Soc.*, 1929, 51, 1227.
202. Ref.192, pp.112-113.
203. A. E. Abbott, G. A. R. Kon, and R. D. Satchell, *J. Chem. Soc.*, 1928, 2514.
204. Ref.192, p.125.
205. H. Paul and I. Wendel, *Chem. Ber.*, 1957, 90, 1342.
206. cf. H. R. Snyder, L. A. Brooks, and S. H. Shapiro, *Org. Synth. Coll.*, 1943, 2, 531; A. P. Krapcho, J. Diamanti, C. Cayen, and R. Bingham, *Ibid.*, 1973, 5, 198.
207. cf. P. A. Levene and G. M. Meyer, *Org. Synth. Coll.*, 1943, 2, 288; G. R. Zellars, and R. Levine, *J. Org. Chem.*, 1948, 13, 160.
208. Ref.192, pp.272-330.
209. A. Eschenmoser and C. E. Wintner, *Science*, 1977, 196, 1418.
210. B. Puetzer, C. H. Nield, and R. H. Barry, *J. Am. Chem. Soc.*, 1945, 67, 833.

211. M. Tramontini, *Synthesis*, 1973, 703; *House*, pp.654-660.
212. F. F. Blicke, *Org. React.*, 1942, 1, 303.
213. A. P. Beracierta and D. A. Whiting, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1978, 1257.
214. G. Jones, *Org. React.*, 1967, 15, 204; *House*, pp.632-653.
215. J. W. Opie, J. Seifter, W. F. Bruce, and G. Mueller, *U.S. Pat.*, 1951, 2,538,322; *Chem. Abstr.*, 1951, 45, 6657c.
216. C. A. Kingsbury and G. Max, *J. Org. Chem.*, 1978, 43, 3131.
217. K. Alder and H. F. Rickert, *Ber.*, 1939, 72, 1983.
218. T. Reffstrup and P. M. Boll, *Acta Chem. Scand., Ser. B*, 1977, 31, 727.
219. R. L. Shriner, *Org. React.*, 1942, 1, 1; M. W. Rathke, *Ibid.*, 1974, 22, 423; *House*, pp.671-677.
220. S. N. Reformatsky, *J. Prakt. Chem.*, 1896, 54, 469, 477; M. S. Newman and A. Kutner, *J. Am. Chem. Soc.*, 1951, 73, 4199.
221. J. W. Cornforth and R. H. Cornforth, in *Natural Substances from Mevalonic Acid*, ed. T. W. Goodwin, Biochem. Soc. Symposium 29, Academic Press, London, 1970, pp.5-17.
222. E. C. DuFeu, F. J. McQuillin, and R. Robinson, *J. Chem. Soc.*, 1937, 53.
223. J. W. Cornforth, R. H. Cornforth, G. Popják, and I. Y. Gore, *Biochem. J.*, 1958, 69, 146.
224. G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkowicz, and R. Terrell, *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, 85, 207.
225. L. Birkofer, S. M. Kim, and H. D. Engels, *Chem. Ber.*, 1962, 95, 1495.
226. S.-R. Kuhlmei, H. Adolph, K. Rieth, and G. Opitz, *Liebigs Ann. Chem.*, 1979, 617; L. Nilsson, *Acta Chem. Scand., Ser. B*, 1979, 33, 203.
227. Ref.192, p.211.
228. C. R. Hauser, F. W. Swamer, and J. T. Adams, *Org. React.*, 1954, 8, 165.
229. G. Jones, *Org. React.*, 1967, 15, 274-325.
230. E. T. Borrows and B. A. Hems, *J. Chem. Soc.*, 1945, 577.
231. P. J. Kocienski, J. M. Ansell, and R. W. Ostrow, *J. Org. Chem.*, 1976, 41, 3625.
232. *Pesticides*, p.196; C. F. H. Allen and J. Van Allen, *Org. Synth. Coll.*, 1955, 3, 783.
233. *House*, pp.595-623; E. D. Bergmann, D. Ginsburg, and R. Pappo, *Org. React.*, 1959, 10, 179.
234. P. D. Bartlett and G. F. Woods, *J. Am. Chem. Soc.*, 1940, 62, 2933.
235. *House*, pp.596-597.
236. R. V. Stevens and A. W. M. Lee, *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, 101, 7032.
237. J. P. Bays, M. V. Encinas, R. D. Small, and J. C. Sciano, *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, 102, 727.
238. R. L. Frank and R. C. Pierle, *J. Am. Chem. Soc.*, 1951, 73, 724.
239. M. E. Jung, *Tetrahedron*, 1976, 32, 3; *House*, pp.606-611.
240. R. Connor and D. B. Andrews, *J. Am. Chem. Soc.*, 1934, 56, 2713.
241. S. Ramachandran and M. S. Newman, *Org. Synth. Coll.*, 1973, 5, 486; T. A. Spencer, H. S. Neel, D. C. Ward, and K. L. Williamson, *J. Org. Chem.*, 1966, 31, 434.
242. J. K. Roy, *Science and Culture (India)*, 1953, 19, 156; *Chem. Abstr.*, 1954, 48, 13660g.
243. R. L. Shriner and H. R. Todd, *Org. Synth. Coll.*, 1943, 2, 200.
244. J. E. McMurry, *Acc. Chem. Res.*, 1974, 7, 281; J. E. McMurry and J. Melton, *J. Org. Chem.*, 1973, 38, 4367.
245. *Drug Synthesis*, p.73; G. B. Bachman, H. B. Hass, and G. O. Platau, *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, 76, 3972.
246. J. R. Butterick and A. M. Unrau, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1974, 307.
247. R. Gabler, H. Müller, G. E. Ashby, E. R. Agouri, H.-R. Meyer, and G. Kabas, *Chimia*, 1967, 21, 65.

248. G. Poidevin, P. Foy, and T. Rull, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1979, 11—196.
249. G. I. Poos, J. Kleis, R. R. Wittkind, and J. D. Rosenau, *J. Org. Chem.*, 1961, 26, 4898; J. Thiesing, G. Seitz, R. Hotovy, and S. Sommer, *Ger. Pat.*, 1961, 1,110,159; *Chem. Abstr.*, 1962, 56, 2352h.
250. J. H. Clark, J. M. Miller, and K.-H. So, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1978, 941; E. Bellasio, B. Cavalleri, T. La Noce, and E. Testa, *Farmaco Ed. Sci.*, 1976, 31, 471; *Chem. Abstr.*, 1976, 85, 177173; See also T.-L. Ho, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1980, 1149.
251. O. W. Lever, *Tetrahedron*, 1976, 32, 1943.
252. G. F. Hennion and F. P. Kupiecki, *J. Org. Chem.*, 1953, 18, 1601.
253. G. L. Lange, D. J. Wallace, and S. So, *J. Org. Chem.*, 1979, 44, 3066.
254. E. Wenkert, N. F. Golob, and R. A. J. Smith, *J. Org. Chem.*, 1973, 38, 4068; E. Wenkert, D. A. Berges, and N. F. Golob, *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, 100, 1263.
255. *Drug Synthesis*, pp.219-220; J. Mills, *U.S. Pat.*, 1957, 2,812,363; *Chem. Abstr.*, 1961, 55, 5427d.
256. W. S. Ide and J. S. Buck, *Org. React.*, 1948, 4, 269.
257. J. B. Lambert, H. W. Mark, A. G. Holcomb, and E. S. Magyar, *Acc. Chem. Res.*, 1979, 12, 321; J. B. Lambert, H. W. Mark, and E. S. Magyar, *J. Am. Chem. Soc.*, 1977, 99, 3059.
258. *Drug Synthesis*, p.46; L. Stein and E. Lindner, *U.S. Pat.*, 1958, 2,827,460; *Chem. Abstr.*, 1959, 53, 415f.
259. *House*, pp.407-411.
260. O. Truster, *Org. React.*, 1953, 7, 327.
261. *Drug Synthesis*, pp.64-65; C. H. Boeringer Sohn, *Belg. Pat.*, 1961, 611,502; *Chem. Abstr.*, 1962, 57, 13678i.
262. B. B. Snider, D. M. Roush, and T. A. Killinger, *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, 101, 6023.
263. Ref.105, p.688.
264. A. B. Smith and P. J. Jerris, *Synth. Commun.*, 1978, 8, 421; S. W. Baldwin and M. T. Crimmins, *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, 102, 1198; *Tetrahedron Lett.*, 1978, 4197.
265. P. Margaretha, *Tetrahedron Lett.*, 1971, 4891.
266. *House*, pp.478-491.
267. P. N. Confalone, E. D. Lollar, G. Pizzolato, and M. R. Uskoković, *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, 100, 6291; P. N. Confalone, G. Pizzolato, D. L. Confalone, and M. R. Uskoković, *Ibid.*, 1980, 102, 1954.
268. M. Verhage, D. A. Hoogwater, J. Reedijk, and H. van Bekkum, *Tetrahedron Lett.*, 1979, 1267.
269. H. Moureu, P. Chovin, and R. Sabourin, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1955, 1255.
270. W. G. Dauben, M. Lorber, and D. S. Fullerton, *J. Org. Chem.*, 1969, 34, 3587.
271. Ref.17, pp.197-245.
272. D. Holland and D. J. Milner, *Chem. Ind. (London)*, 1979, 707.
273. E. C. Dodds and R. Robinson, *Proc. R. Soc. London, Ser. B*, 1939, 127, 148.
274. J. J. Bloomfield, D. C. Owsley, and J. M. Nelke, *Org. React.*, 1976, 23, 259.
275. K. Rühlmann, *Synthesis*, 1971, 236; J. J. Bloomfield, D. C. Owsley, C. Ainsworth, and R. E. Robertson, *J. Org. Chem.*, 1975, 40, 393.
276. P. J. Jerris, P. M. Wovkulich, and A. B. Smith, *Tetrahedron Lett.*, 1979, 4517.
277. P. Ruggli and P. Zeller, *Helv. Chim. Acta*, 1945, 28, 741; I. Hagedorn, U. Eholzer, and A. Lüttringhaus, *Ber.*, 1960, 93, 1584.
278. A. C. Cope, D. S. Smith, and R. J. Cotter, *Org. Synth. Coll.*, 1963, 4, 377; T. Mukaiyama, H. Nambu, and T. Kumamoto, *J. Org. Chem.*, 1964, 29, 2243.
279. A. Krebs, *Tetrahedron Lett.*, 1968, 4511.

280. G. Edgar, G. Calingaert, and R. E. Marker, *J. Am. Chem. Soc.*, 1929, 51, 1483; G. W. Moersch and F. C. Whitmore, *Ibid.*, 1949, 71, 819.
281. House, pp.163-167.
282. House, pp.228-239.
283. House, pp.15-16.
284. Ref.6, p.961; B. R. Davis and I. R. N. McCormick, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1979, 3001.
285. E. C. Horning and D. B. Reisner, *J. Am. Chem. Soc.*, 1949, 71, 1036; E. L. Martin, *Org. React.*, 1942, 1, 155.
286. C. Mannich and K. W. Merz, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*, 1927, 265, 15, 104; *Chem. Abstr.*, 1927, 21, 1449, 1803.
287. Ref.214, p.282; J. T. Plati, W. H. Strain, and S. L. Warren, *J. Am. Chem. Soc.*, 1943, 65, 1273; F. S. Kipping and A. E. Hunter, *J. Chem. Soc.*, 1901, 79, 602.
288. H. Fritz and E. Stock, *Tetrahedron*, 1970, 26, 5821.
289. R. P. Linstead and E. M. Meade, *J. Chem. Soc.*, 1934, 935.
290. J. Jernow, W. Tautz, P. Roca, and J. F. Blount, *J. Org. Chem.*, 1979, 44, 4210.
291. M. S. Newman and C. A. VanderWert, *J. Am. Chem. Soc.*, 1945, 67, 233.
292. L. Johnson, *U.S. Pat.*, 1943, 2,443,827; *Chem. Abstr.*, 1949, 43, 678; T. E. Bellas, R. G. Brownlee, and R. M. Silverstein, *Tetrahedron*, 1969, 25, 5149; G. W. Cannon, R. C. Ellis, and J. R. Leal, *Org. Synth. Coll.*, 1963, 4, 597.
293. *Drug Synthesis*, p.226; C. A. Miller and L. M. Long, *J. Am. Chem. Soc.*, 1951, 73, 4895.
294. O. Moldenhauer, W. Irion, D. Mastaglio, R. Pfluger, and H. Doser, *Liebigs Ann. Chem.*, 1953, 583, 50.
295. J. P. Vigneron and V. Bloy, *Tetrahedron Lett.*, 1980, 1735; J. P. Vigneron and J. M. Blanchard, *Ibid.*, 1739; J. P. Vigneron, R. Méric, and M. Dhaenens, *Ibid.*, 2057.
296. D. Lednicher in *Advances in Organic Chemistry*, ed. E. C. Taylor, Wiley-Interscience, New York, 1972, Vol.8, pp.180-245; House, pp.275-278, 353-363.
297. M. T. Edgar, G. R. Pettit, and T. H. Smith, *J. Org. Chem.*, 1978, 43, 4115.
298. W. G. Taylor, *J. Org. Chem.*, 1979, 44, 1020.
299. R. Mitschka and J. M. Cook, *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, 100, 3973.
300. K. Y. Geetha, K. Rajagopalan, and S. Swaminathan, *Tetrahedron*, 1978, 34, 2201.
301. N. R. Easton, J. H. Gardner, and J. R. Stevens, *J. Am. Chem. Soc.*, 1947, 69, 2941.
302. H. O. House, C.-C. Yau, and D. Vanderveer, *J. Org. Chem.*, 1979, 44, 3031.
303. H. O. House and M. J. Umen, *J. Org. Chem.*, 1973, 38, 1000.
304. F. Plavac and C. H. Heathcock, *Tetrahedron Lett.*, 1979, 2115.
305. A. Eschenmoser and C. E. Winter, *Science*, 1977, 196, 1410.
306. House, pp.321-329.
307. J. Vasilevskis, J. A. Gualtieri, S. D. Hutchings, R. C. West, J. W. Scott, D. K. Parrish, F. T. Bizzarro, and G. F. Field, *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, 100, 7423.
308. G. Magnusson, *Tetrahedron*, 1978, 34, 1385.
309. W. E. Bachmann and W. S. Struve, *J. Am. Chem. Soc.*, 1941, 63, 2590; W. Carruthers and A. Orridge, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1977, 2411; H. Gerlach and W. Müller, *Helv. Chim. Acta*, 1972, 55, 2277.
310. R. A. Pratt and R. A. Raphael, *Unpublished Observations*.
311. A. S. Dreiding and A. J. Tomaszewski, *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, 76, 540.
312. H. Nakai, Y. Arai, N. Hamanaka, and M. Hayashi, *Tetrahedron Lett.*, 1979, 803.
313. F. J. Corey and J. G. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, 101, 1638.
314. D. A. Prins, *Helv. Chim. Acta*, 1957, 40, 1621.
315. H. Stetter, I. Krüger-Hansen, and M. Rizk, *Chem. Ber.*, 1961, 94, 2702.

316. W. H. Perkin, *J. Chem. Soc.*, 1885, 801; 1886, 806; 1887, 1; E. Haworth and W. H. Perkin, *Ibid.*, 1894, 591; House, pp.541-544.
317. R. A. Barnes and W. M. Budde, *J. Am. Chem. Soc.*, 1946, 68, 2573.
318. N. H. Cromwell and B. Phillips, *Chem. Rev.*, 1979, 79, 331.
319. R. M. Rodebaugh and N. H. Cromwell, *J. Heterocycl. Chem.*, 1968, 5, 309; 1969, 6, 439; B. Wladislaw, *J. Org. Chem.*, 1961, 26, 711.
320. F. Nerdel and H. Kressin, *Liebigs Ann. Chem.*, 1967, 707, 1.
321. R. H. Everhardus, R. Gräffing, and L. Brandsma, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1976, 95, 153; B. A. Trofimov, S. V. Afrosova, G. K. Musorin, and M. G. Voronkov, *Zh. Org. Khim.*, 1978, 14, 667; *Chem. Abstr.*, 1978, 88, 190507.
322. R. B. Woodward and R. H. Eastman, *J. Am. Chem. Soc.*, 1946, 68, 2229.
323. R. Huisgen, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1963, 2, 563, 633.
324. Fleming, *Orbitals*, pp.148-161.
325. J. Thesing and W. Sirrenberg, *Chem. Ber.*, 1959, 92, 1748; J. J. Tufariello and J. P. Tette, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1971, 469; J. J. Tufariello and G. E. Lee, *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, 102, 373.
326. C. A. Grob and H. R. Kiefer, *Helv. Chim. Acta*, 1965, 48, 799.
327. G. Sosnovsky and M. Konieczny, *Synthesis*, 1976, 735.
328. *Drug Synthesis*, pp.256-260, 298-310.
329. B. Fiehn, W. Wetterau, P. Carabateas, and L. Grumbach, *J. Am. Chem. Soc.*, 1958, 80, 4916.
330. R. J. DePasquale, *J. Org. Chem.*, 1977, 42, 2185.
331. *Drug Synthesis*, p.363; Ref.17, p.414; L. H. Sternbach and E. Reeder, *J. Org. Chem.*, 1961, 26, 4936.
332. J. M. Conia, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1968, 7, 570.
333. M. Elliott, A. W. Farnham, N. F. Janes, P. H. Needham, D. A. Pulman, and J. H. Stevenson, *Nature (London)*, 1973, 246, 169.
334. P. D. Klemmensen, H. Kolind-Andersen, H. B. Madsen, and A. Svendsen, *J. Org. Chem.*, 1979, 44, 416.
335. House, pp.666-671.
336. H. Achenbach and J. Witzke, *Tetrahedron Lett.*, 1979, 1579.
337. House, pp.709-733.
338. S. D. Burke and P. A. Grieco, *Org. React.*, 1979, 26, 261.
339. J. F. Ruppert and J. D. White, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1976, 976.
340. A. Burger and W. L. Yost, *J. Am. Chem. Soc.*, 1948, 70, 2198.
341. H. E. Simmons, T. L. Cairns, and S. A. Vladuchick, *Org. React.*, 1973, 20, 1.
342. S. A. Monti and T. W. McAninch, *Tetrahedron Lett.*, 1974, 3239.
343. E. Piers and E. H. Ruediger, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1979, 166.
344. W. E. Bachman and W. S. Struve, *Org. React.*, 1942, 1, 38.
345. A. B. Smith, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1974, 695.
346. W. L. Mock and M. E. Hartman, *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, 92, 5767.
347. A. P. Krapcho, *Synthesis*, 1976, 425.
348. E. J. Corey, J. F. Arnett, and G. N. Widiger, *J. Am. Chem. Soc.*, 1975, 97, 430.
349. D. Dieterich, *Houben-Weyl*, VII/2a/1, pp.927-1048.
350. B. M. Trost and L. S. Melvin, *Sulfur Ylides*, Academic Press, New York, 1975.
351. *Perfumes*, p.124; A. Knorr, E. Laage, and A. Weissenborn, *Ger. Pat.*, 1930, 591,452; *Chem. Abstr.*, 1934, 28, 2367.
352. A. S. Kende, *Org. React.*, 1960, 11, 261.
353. J. G. Aston, J. T. Clarke, K. A. Burgess, and R. B. Greenburg, *J. Am. Chem. Soc.*, 1942, 64, 300.
354. P. G. Sammes, *Quart. Rev.*, 1970, 24, 37; J. Kossanyi, *Pure Appl. Chem.*, 1979, 51, 181; A. B. Holmes in *General and Synthetic Methods*, *Chem. Soc., Spec. Per. Reports*, ed. G. Pattenden, 1980, p.329.
355. Fleming, *Orbitals*, p.86 and 208.

356. Ref.192, p.112.
357. D. C. Owsley and J. J. Bloomfield, *J. Chem. Soc.*, 1971 (C), 3443.
358. G. L. Lange, M.-A. Huggins, and E. Neidert, *Tetrahedron Lett.*, 1976, 4409.
359. R. C. Cookson, J. Hudec, S. A. Knight, and B. Whitear, *Tetrahedron Lett.*, 1962, 79.
360. M. Brown, *J. Org. Chem.*, 1968, 33, 162.
361. E. J. Corey, R. B. Mitra, and H. Uda, *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, 85, 362; 1964, 86, 485.
362. P. A. Wender and J. C. Lechleiter, *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, 100, 4321.
363. M. Fétizon, S. Lazare, C. Pascard, and T. Prange, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1979, 1407.
364. R. N. McDonald and R. R. Reitz, *J. Org. Chem.*, 1972, 37, 2418.
365. D. Redmore and C. D. Gutsche in *Adv. in Alicyclic Chem.*, 1971, 3, 10.
366. B. M. Trost, M. J. Bogdanowicz, and J. Kern, *J. Am. Chem. Soc.*, 1975, 97, 2218; B. M. Trost, M. Preckel, and L. M. Leichter, *Ibid.*, 2224.
367. C. D. Gutsche and D. Redmore, *Carbocyclic Ring Expansion Reactions*, Academic Press, New York, 1968, pp.9, 63, 83, 131.
368. J. M. Conia and M. J. Robson, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1975, 14, 473.
369. R. W. Holder, *J. Chem. Educ.*, 1976, 53, 81.
370. W. T. Brady and A. D. Patel, *J. Org. Chem.*, 1973, 38, 4106.
371. E. J. Corey, Z. Arnold, and J. Hutton, *Tetrahedron Lett.*, 1970, 307; M. J. Dimsdale, R. F. Newton, D. K. Rainey, C. F. Webb, T. V. Lee, and S. M. Roberts, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1977, 716.
372. M. Farina and G. DiSilvestro, *Tetrahedron Lett.*, 1975, 183.
373. T. Schmidlin and C. Tamni, *Helv. Chim. Acta*, 1980, 63, 121.
374. S. Wolff, W. L. Schreiber, A. B. Smith, and W. C. Agosta, *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, 94, 7797.
375. P. D. Magnus and M. S. Nobbs, *Synth. Commun.*, 1980, 10, 273.
376. R. L. Danheiser, D. J. Carini, and A. Basak, *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, 103, 1604; P. Prempre, T. Siwapinyoyos, C. Thebtaranonth, and Y. Thebtaranonth, *Tetrahedron Lett.*, 1980, 21, 1169; R. A. Ellison, *Synthesis*, 1973, 397; M. E. Jung, *Tetrahedron*, 1976, 32, 3.
377. R. L. Funk and K. P. C. Vollhardt, *Synthesis*, 1980, 118.
378. *Drug Synthesis*, p.275; W. J. Doran and E. M. VanHeyningen, *U.S. Pat.*, 1951, 2,561,689.
379. J. Meinwald and T. H. Jones, *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, 100, 1883.
380. R. C. Cookson and S. A. Smith, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1979, 2447.
381. T. S. Sorensen and A. Rauk, in *Pericyclic Reactions*, eds. A. P. Marchand and R. E. Lehr, Academic Press, New York, 1977, Vol.2, pp.21-33.
382. G. Ohloff, K. H. Schulte-Elte, and E. Demole, *Helv. Chim. Acta*, 1971, 54, 2913.
383. J. M. Allen, K. M. Johnston, J. F. Jones, and R. G. Shotton, *Tetrahedron*, 1977, 33, 2083.
384. F.-H. Marquardt, *Helv. Chim. Acta*, 1965, 48, 1476.
385. T. R. Kasturi and S. Parvathi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1980, 448.
386. S. Dev, *J. Indian Chem. Soc.*, 1957, 34, 169.
387. E. Piers, C. K. Lau, and I. Nagakura, *Tetrahedron Lett.*, 1976, 3233; J. E. Baldwin in ref.381, p.273 and ref.367, pp.163-170.
388. E. Piers and J. Banville, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1979, 1138.
389. H.-U. Gonzenbach, I.-M. Tegmo-Larsson, J.-P. Grosclaude, and K. Schaffner, *Helv. Chim. Acta*, 1977, 60, 1091.
390. H. Kuntzel, H. Wolf, and K. Schaffner, *Helv. Chim. Acta*, 1971, 54, 868.
391. C. P. Forbes, G. L. Wenteler, and A. Wiechers, *Tetrahedron*, 1978, 34, 487; *Ap Simon*, Vol.3, p.447 ff, 527 ff.
392. D. S. Tarbell, *Org. React.*, 1944, 2, 1.

393. G. B. Bennett, *Synthesis*, 1977, 589; S. J. Rhoads and N. R. Raulins, *Org. React.*, 1975, 22, 1.
394. R. Marbet and G. Saucy, *Helv. Chim. Acta*, 1967, 50, 2095; A. W. Burgstahler and I. C. Nordin, *J. Am. Chem. Soc.*, 1961, 83, 198.
395. Y. Nakada, R. Endo, S. Muramatsu, J. Ide, and Y. Yura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1979, 52, 1511.
396. D. A. Evans and E. W. Thomas, *Tetrahedron Lett.*, 1979, 411.
397. J. N. Marx, J. C. Argyle, and L. R. Norman, *J. Am. Chem. Soc.*, 1974, 96, 2121.
398. G. Büchi and J. E. Powell, *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, 92, 3126.
399. O. P. Vig, K. L. Matta, A. Lal, and I. Raj, *J. Indian Chem. Soc.*, 1964, 41, 142; *Chem. Abstr.*, 1964, 61, 1895c.
400. S. Danishefsky, M. Hiram, K. Gombatz, T. Harayama, E. Berman, and P. Schuda, *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, 100, 6536.
401. C. H. Tilford, M. G. Van Campen, and R. S. Shelton, *J. Am. Chem. Soc.*, 1947, 69, 2902.
402. V. I. Isagulyants and P. P. Bagryantseva, *Neftyanoe Khoz.*, 1938, 36; *Chem. Abstr.*, 1939, 33, 8183; S. H. Patinkin and B. S. Friedman in ref.6, Vol.II/1, pp.199-201; E. L. Eliel, R. J. L. Martin, and D. Nasipuri, *Org. Synth. Coll.*, 1973, 5, 175; S. Winstein and N. J. Holness, *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, 77, 5562.
403. R. Schröter, *Houben-Weyl*, XI/1, p.688; *Vogel*, p.755; R. W. West, *J. Chem. Soc.*, 1925, 127, 494.
404. A. J. Birch and G. Subba Rao, *Adv. Org. Chem., Methods and Results*, 1972, 8, 1; *House*, pp.190-205.
405. E. Giovanni and H. Wegmüller, *Helv. Chim. Acta*, 1958, 41, 933.
406. W. C. Still, A. J. Lewis, and D. Goldsmith, *Tetrahedron Lett.*, 1971, 1421.
407. *House*, pp.7, 192-202; A. J. Birch, A. R. Murray, and H. Smith, *J. Chem. Soc.*, 1951, 1945; W. Hüchel and H. Schlee, *Chem. Ber.*, 1955, 88, 346.
408. J. J. Sims, V. K. Honwad, and L. H. Selman, *Tetrahedron Lett.*, 1969, 87.
409. E. M. Kaiser and R. A. Benkeser, *Org. Synth.*, 1970, 50, 88.
410. W. Hüchel, R. Danneel, A. Schwartz, and A. Gercke, *Liebigs Ann. Chem.*, 1929, 474, 121; W. Hüchel, A. Gercke, and A. Gross, *Ber.*, 1933, 66, 563.
411. E. J. Corey, M. Behforouz, and M. Ishiguro, *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, 101, 1608.
412. G. Stork, D. F. Taber, and M. Marx, *Tetrahedron Lett.*, 1978, 2445; see footnote 3.
413. J.-M. Conia and P. Bestin, *Bull. Soc. Chim. France*, 1969, 483; R. L. Cargill, J. R. Dalton, S. O'Connor, and D. G. Michels, *Tetrahedron Lett.*, 1978, 4465.
414. D. F. Taber, *J. Org. Chem.*, 1976, 41, 2649.
415. J. M. Hook and L. N. Mander, *J. Org. Chem.*, 1980, 45, 1722; J. M. Hook, L. N. Mander, and R. Urech, *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, 102, 6628.
416. M. J. Perkins, N. B. Peynircioglu, and B. V. Smith, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1978, 1025.
417. G. A. Macalpine, R. A. Raphael, A. Shaw, A. W. Taylor, and H.-J. Wild, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1974, 834.
418. E. J. Corey and W. L. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.*, 1976, 98, 189, 203; E. J. Corey, H. W. Orf, and D. A. Pensak, *Ibid.*, 210.
419. A. Chatterjee, R. C. Chatterjee, and B. K. Bhattacharyya, *J. Indian Chem. Soc.*, 1957, 34, 855.
420. E. J. Corey, W. J. Howe, H. W. Orf, D. A. Pensak, and G. Petersson, *J. Am. Chem. Soc.*, 1975, 97, 6116.
421. T. Inukai and T. Kojima, *J. Org. Chem.*, 1966, 31, 1121; S. A. Monti and G. L. White, *Ibid.*, 1975, 40, 215; S. D. Larsen and S. A. Monti, *J. Am. Chem. Soc.*, 1977, 99, 8015.

422. W. von E. Doering, B. M. Ferrier, E. T. Fossel, J. H. Hartenstein, M. Jones, G. Klumpp, R. M. Rubin, and M. Saunders, *Tetrahedron*, 1967, 23, 3943.
423. P. A. Bartlett and J. L. Adams, *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, 102, 337.
424. T. Hayama, M. Takatani, and Y. Inubushi, *Tetrahedron Lett.*, 1979, 4307.
425. C. H. Heathcock, R. A. Badger, and J. W. Patterson, *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, 89, 4133.
426. G. Büchi, W. Hoffmeier, and J. W. Paukstelis, *J. Am. Chem. Soc.*, 1966, 88, 4113; 1969, 91, 6473.
427. S. D. Larsen and S. A. Monti, *Synth. Commun.*, 1979, 9, 143.
428. H. E. Baumgarten, P. L. Creger, and C. E. Villars, *J. Am. Chem. Soc.*, 1958, 80, 6609.
429. A. W. Johnson, E. Markham, R. Price, and K. B. Shaw, *J. Chem. Soc.*, 1958, 4254.
430. *Drug Synthesis*, p.228.
431. *Drug Synthesis*, p.313; N. P. Buu Hoi and C. Beaudet, *U.S. Pat.*, 1961, 3,012,042; *Chem. Abstr.*, 1962, 57, 11168c.
432. L. M. Rice, E. Hertz, and M. E. Freed, *J. Med. Chem.*, 1964, 7, 313.
433. T. Y. Shen, R. L. Ellis, T. B. Windholz, A. R. Matzuk, A. Rosegay, S. Lucas, B. E. Witzel, C. H. Stammer, A. N. Wilson, F. W. Holly, J. D. Willet, L. H. Sarett, W. J. Holtz, E. A. Risley, G. W. Nuss, and M. E. Freed, *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, 85, 488.
434. E. Shaw, *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, 77, 4319.
435. F. Brody and P. R. Ruby in *Pyridine and Its Derivatives*, ed. A. Weissberger, Interscience, New York, 1960, Part I, pp.500-533.
436. Ref.435, pp.355-434.
437. *Perfumes*, p.305.
438. Z. H. Skraup, *Monatsh. Chem.*, 1881, 2, 139; (details on p.158).
439. W. M. Whaley and T. R. Govindachari, *Org. React.*, 1951, 6, 151.
440. W. M. Whaley and T. R. Govindachari, *Org. React.*, 1951, 6, 74.
441. *Pesticide Manual*, p.545; Ref.17, p.400.
442. E. Ziegler, H. Junek, and G. Wiltgrube, *Monatsh. Chem.*, 1956, 87, 386.
443. M. Ikawa, M. A. Stahmann, and K. P. Link, *J. Am. Chem. Soc.*, 1944, 66, 902; N. J. A. Gutteridge, *Chem. Soc. Rev.*, 1972, 1, 381.
444. J. Druey and B. H. Ringier, *Helv. Chim. Acta*, 1951, 34, 195.
445. R. G. Buttery, R. M. Seifert, R. E. Lundin, D. G. Guadagni, and L. C. Ling, *Chem. Ind. (London)*, 1969, 490.
446. *Gustation and Olfaction*, eds. G. Ohloff and A. F. Thomas, Academic Press, London, 1971, p.173.
447. F. L. C. Baranyovits and R. Ghosh, *Chem. Ind. (London)*, 1969, 1018; *Pesticide Manual*, p.432.
448. H. L. Riley, J. F. Morley, and N. A. C. Friend, *J. Chem. Soc.*, 1932, 1875.
449. J. M. Gulland and T. F. Macrae, *J. Chem. Soc.*, 1933, 662.
450. R. G. Fargher and F. L. Pyman, *J. Chem. Soc.*, 1919, 217.
451. D. C. Baker and S. R. Putt, *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, 101, 6127.
452. H. Brederick and G. Theilig, *Chem. Ber.*, 1953, 86, 88; M. R. Grimmett, *Adv. Heterocycl. Chem.*, 1970, 12, 113.
453. G. J. Durant, J. C. Emmett, C. R. Ganellin, P. D. Miles, M. E. Parsons, H. D. Brain, and G. R. White, *J. Med. Chem.*, 1977, 20, 901.
454. D. L. Snitman, R. J. Himmelsbach, and D. S. Watt, *J. Org. Chem.*, 1978, 43, 4758.
455. F. Delay and G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta*, 1979, 62, 369.
456. J. A. Secrist, C. J. Hickey, and R. E. Norris, *J. Org. Chem.*, 1977, 42, 525.
457. E. E. Royals and A. G. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.*, 1956, 78, 4162.

458. Fleming, *Synthesis*, p. 88.
459. W. E. Gore, G. T. Pearce, and R. M. Silverstein, *J. Org. Chem.*, 1975, 40, 1705.
460. A. P. Kozikowski and K. Isobe, *Tetrahedron Lett.*, 1979, 833.
461. R. K. Hill, J. A. Joule, and L. J. Loeffler, *J. Am. Chem. Soc.*, 1962, 84, 4951.
462. F. Loftus, *Synth. Commun.*, 1980, 10, 59.
463. D. Brewster, M. Myers, J. Ormerod, P. Otter, A. C. B. Smith, M. E. Spinner and S. Turner, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1973, 2796.
464. P. A. Grieco, *J. Org. Chem.*, 1972, 37, 2363.
465. C. B. Chapleo, M. A. W. Finch, T. V. Lee, and S. M. Roberts, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1979, 676; M. A. W. Finch, T. V. Lee, and S. M. Roberts, *Ibid.*, p. 677.
466. P. Geetha, K. Narasimhan, and S. Swaminathan, *Tetrahedron Lett.*, 1979, 565.
467. G. Traverso, G. P. Polloni, G. de Giulii, A. Barco, and A. Invernizzi Gamba, *Gazz. Chim. Ital.*, 1971, 101, 225; A. Fischli, M. Klaus, H. Mayer, P. Schönholzer, and H. Rüegg, *Helv. Chim. Acta*, 1975, 58, 564; R. K. Boeckman, D. M. Blum, and S. D. Arthur, *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, 101, 5060.
468. L. I. Smith and G. F. Rouault, *J. Am. Chem. Soc.*, 1943, 65, 631.
469. R. L. Markezich, W. E. Willy, B. E. McCarry, and W. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, 95, 4414; 4416; D. R. Morton, M. B. Gravestock, R. J. Parry, and W. S. Johnson, *Ibid.*, 4417; D. R. Morton and W. S. Johnson, *Ibid.*, 4419.
470. J. B. Heather, R. S. D. Mittal, and C. J. Sih, *J. Am. Chem. Soc.*, 1974, 96, 1976.
471. J. D. White and W. L. Sung, *J. Org. Chem.*, 1974, 39, 2323; T. Kametani and H. Nemoto, *Tetrahedron Lett.*, 1979, 3309.
472. C. B. Quinn and J. R. Wiseman, *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, 95, 1342.
473. P. D. Bartlett and M. R. Rice, *J. Org. Chem.*, 1963, 28, 3351.
474. S. Winstein, E. L. Alfred, and J. Sonnenberg, *J. Am. Chem. Soc.*, 1959, 81, 5833.
475. E. E. van Tamelen, L. J. Dolby, and R. G. Lawton, *Tetrahedron Lett.*, 1980, No. 19, 30; E. E. van Tamelen, J. P. Yardley, and M. Miyano, *Ibid.*, 1963, 1011; E. E. van Tamelen, J. P. Yardley, M. Miyano, and W. B. Hinshaw, *J. Am. Chem. Soc.*, 1969, 91, 7333.
476. H. H. Morten and G. L. Keenan, *J. Am. Chem. Soc.*, 1931, 53, 2347.
477. E. E. van Tamelen, C. Placeway, G. P. Schiemenz, and I. G. Wright, *J. Am. Chem. Soc.*, 1969, 91, 7359.
478. D. M. White, *J. Org. Chem.*, 1974, 39, 1951.
479. R. L. Sawyer and D. W. Andrus, *Org. Synth. Coll.*, 1955, 3, 276; G. F. Woods, *Ibid.*, 470.
480. J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1976, 734.
481. L. D. Bergel'son, E. V. Dyatlovitskaya, and M. M. Shemyakin, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.*, 1963, 506; *Chem. Abstr.*, 1963, 59, 3766d.
482. G. I. Fray, R. H. Jaeger, F. D. Morgan, R. Robinson, and A. D. B. Sloan, *Tetrahedron*, 1961, 15, 20; J. Kennedy, N. J. McCorkindale, and R. A. Raphael, *J. Chem. Soc.*, 1961, 3813.
483. M. Baumann, W. Hoffmann, and H. Pommer, *Liebigs Ann. Chem.*, 1976, 1626.

缩写注释及索引

Asp(天冬氨酸)	85	1, 3-diX	60
BHT(叔丁基代羟基甲苯)	12	DMF(N, N-二甲基甲酰胺)	201
Bu(丁基)	69	DMSO(二甲亚砜)	37
B-V(Baeyer-Villiger)反应	267	M ⁺ (亲电剂)	63
Cat(催化剂)	77	E/Z(表示烯烃构型之符号)	114
C—Br	16	F-C(Friedel-Crafts 反应)	31
C—C	11	FGA(添加官能团)	241
1, 1 C—C	90	FGI(官能团互换)	9
1, 2 C—C	97	h ν	233
1, 3 C—C	130	Hex(己基)	94
C—Cl	24	MCPBA(间氯过苯甲酸)	63
C—N	11, 35	MEM(甲氧乙氧基甲基)	54
C—O	34	Ms(甲磺酰基)	37
C—P	146	NBS(N-溴代琥珀酰亚胺)	233
C—S	19	N-N	47
C—X	35	Nu(亲核剂)	37
2, 4-D(2, 4 滴)	38	Oct(辛基)	268
D-A(Diels-Alder 反应)	155	POC(三氧化铬吡啶盐酸)	92
DCC(二环己基碳二亚胺)	92	PDC(重铬酸吡啶络)	92
DDQ(二氯二氧苯醌)	348	Phe(苯丙氨酸)	86
Dibal(二异丁基氢化铝)	339	pip(哌啶)	191
1, 3-diCO	203	PPA(多聚磷酸)	269
1, 4-diCO	247	Pr(丙基)	55
1, 5 diCO	201	Pyr(吡啶)	36
1, 6-diCO	271	S N	19
1, 2-diO	220	THF(四氢呋喃)	89
1, 3-diO	169	THP(四氢吡咯)	81
1, 4-diO	249	TM(目标分子)	1, 20
1, n-diX	63	Ts(对甲苯磺酰基)	20
1, 1-diX	51		
1, 2 diX	56		