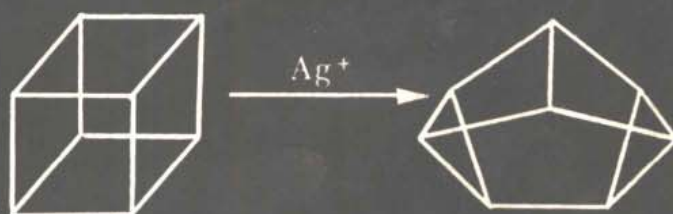


[美] F. A. 凯里 R. J. 森德伯格著

高等有机化学

B卷 反应与合成

王积涛译



高等教育出版社

高等有机化学

B卷 反应与合成

[美] F. A. 凯里 著
R. J. 森德伯格
王积涛 译

高等教育出版社

本书译自美国 F. A. 凯里和 R. J. 森德伯格所著《高等有机化学》。全书分 A 卷结构与机理及 B 卷反应与合成两部分。

B 卷共有十一章, 前九章讨论了目前有机合成中最重要的反应, 并附有与反应有关的机理。第十章讨论一般性合成的技巧。第十一章阐述了高分子合成的某些特征。

本书可供高等学校化学系及化工类有关专业高年级学生及研究生使用, 也可供教师及有关科技工作者参考。

FRANCIS A. CAREY and RICHARD J. SUNDBERG
ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY
PART B. Reaction and Synthesis
Plenum Press, New York 1977

高等有机化学

B 卷 反应与合成

[美] F. A. 凯里 著
R. J. 森德伯格
王积涛 译

高等教育出版社出版

新华书店北京发行所发行

北京市大白楼印刷厂印装

开本 787×1092 1/16 印张 33.5 字数 760,000

1986 年 1 月第 1 版 1986 年 1 月第 1 次印刷

印数 00,001—8,740

书号 13016·0934 定价 6.40 元

译者的话

F. A. 凯里和R. J. 森德伯格的“高等有机化学”B卷再版(1983年)本在本译文出版前发行了。1983年版内容有所增删,增加了一章利用亲核取代实现官能团之互变,并增加了一些新的习题及习题参考文献,删去了最后一章高分子化合物的合成和每章中的一些习题。为了及时把新版内容收进译本中而又不改动已经排好的原版译本,译者只把增加的一章和每章新的习题及其参考文献放在本书之后作为附录供读者选用。1977年版的译文仍保持原样印出。根据作者自序,1983年版和1977年版相同之处多,章节形式一如旧版。译者认为这样处理有利于把新增内容与读者早日见面。如把“亲核取代实现官能团之互变”一章插入第二章“羰基与亲核碳的反应”之后进行教学则完全符合新版的安排要求,请读者予以谅解。

1984年9月译者

B 卷 序 言

有机化学的结构和机理的基础已在A卷中讨论过了。B卷假定学生已掌握这方面的知识，所以这里强调的是有机反应的合成应用。所讨论的机理详尽到使学生理解所选择反应的基础及其立体化学，但更详备的机理细节却不予着重介绍。许多最普通的合成反应则用有参考价值的例子在图式中说明了。

本书是按照反应类型而不是按照官能团的方式来编排的。前九章讨论目前有机合成中最重要的反应。虽然重点在合成，但每章所讨论的反应在机理上通常是属于相关类型的反应。第十章讨论一般性合成的战术和战略。第十一章考虑了高分子合成的某些特征。

参考文献多数同A卷一样以英文期刊为主，它们流传广泛易得。所选文献主要是能说明一种观点或是领先的有用文献。丝毫没有企图把作者有挑选参考资料的优先权考虑进去。

每章给出若干问题，使它们把有关前章的合成反应汇总在一起，并尽量避免把还没有讨论过的反应放进去。当然，合成问题可有许多“正确的答案”，因而，虽然我们把合成问题的文献参考列了进去，在许多情况下可能还有合理的其他抉择。有许多问题使人很伤脑筋，学生如不能应付文献上解决合成问题的挑战也不必感到失去勇气。当然，把较难的问题作为课堂内讨论和分析的起步，这可能是很有帮助的。

B 卷 目 录

图的目录.....1	3.6 其它亲电试剂的加成.....74
表的目录.....2	3.7 羰基 α 位的亲电取代反应.....77
图式的目录.....3	3.8 硼氢化反应.....79
第一章 通过烯醇物和烯胺物	3.9 对丙二烯和炔类的加成.....88
在碳上的烷基化.....1	一般参考文献.....95
1.1 用夺走质子来产生亲核性碳.....1	习题.....96
1.2 形成烯醇物时动力学控制	第四章 羰基和其它官能团的还原反应.....101
和热力学控制.....3	4.1 氢负离子转移试剂.....101
1.3 产生烯醇物的其它方法.....6	4.2 氢原子给予体.....113
1.4 烯醇物的烷基化.....6	4.3 溶化金属还原反应.....114
1.5 双负离子的产生和烷基化.....9	一般参考文献.....120
1.6 在烯醇物烷基化反应中的溶剂效应.....10	习题.....121
1.7 作为烷基化的部位是氧还是碳.....12	第五章 有机金属化合物.....128
1.8 醛、酯、腈和硝基化合物的烷基化.....15	5.1 第 I 和 II 族金属的有机衍生物.....128
1.9 烯醇和烯醇物的氮类似体——烯胺	5.1.1 制备和性质.....128
的烷基化.....16	5.1.2 反应.....133
1.10 用共轭加成法使碳烷基化.....19	5.2 第 IIb 族金属的有机衍生物.....142
一般参考文献.....22	5.3 过渡金属的有机衍生物.....144
习题.....22	5.4 金属离子和络合物的催化重排.....151
第二章 亲核性碳和羰基的反应.....26	5.5 有 π -键的有机金属化合物.....153
2.1 羟醛缩合反应.....26	一般参考文献.....156
2.2 有关的缩合反应.....33	习题.....156
2.3 曼尼希反应.....35	第六章 环加成, 单分子重排
2.4 亲核性碳的酰基化反应.....37	和消除反应.....161
2.5 魏悌希反应.....42	6.1 环加成反应.....161
2.6 硫叶立德作亲核试剂.....46	6.1.1 狄尔斯-阿尔德反应.....161
2.7 亲核的加成-环化反应.....49	6.1.2 偶极体环加成反应.....167
一般参考文献.....50	6.1.3 导致环丁烷的 2+2 环加成
习题.....51	和其它反应.....172
第三章 碳-碳重键的加成反应.....57	6.2 光化环加成.....174
3.1 与氢的加成.....57	6.3 σ 迁移重排.....178
3.2 与卤化氢的加成.....63	6.4 单分子热消除反应.....185
3.3 水合和其它酸催化加成.....66	6.4.1 开环和有关的消除反应.....185
3.4 氧汞化反应.....67	6.4.2 涉及环状过渡态的 β -消去反应.....191
3.5 卤素对烯烃的加成反应.....70	一般参考文献.....195

习题.....195

第七章 芳香取代反应201	
7.1 亲电芳香取代反应.....201	
7.1.1 硝化反应.....201	
7.1.2 卤代反应.....203	
7.1.3 弗瑞德-克拉夫兹烷基化和酰基化.....203	
7.1.4 亲电金属化反应.....213	
7.2 亲核性芳香取代反应.....214	
7.2.1 通过重氮离子的亲核性芳香取代反应.....214	
7.2.2 用加成-消除的亲核性芳香取代反应.....218	
7.2.3 用消除-加成的亲核性芳香取代反应.....220	
7.2.4 铜催化的亲核性芳香取代反应.....224	
7.3 涉及芳香自由基的取代反应.....225	
7.4 多环芳烃类的活性.....228	
一般参考文献.....229	
习题.....229	
第八章 涉及碳烯、氮烯和其它缺电子中间体的反应233	
8.1 碳烯.....233	
8.1.1 结构.....233	
8.1.2 碳烯的产生.....235	
8.1.3 反应.....240	
8.2 氮烯(或奈春).....248	
8.3 缺电子中间体的重排反应.....250	
8.3.1 向碳迁移.....250	
8.3.2 向氮迁移.....254	
8.4 碎片化反应.....259	
8.5 一些合成上有用的碳正离子反应.....261	
一般参考文献.....267	
习题.....267	
第九章 氧化反应274	
9.1 醇氧化至醛、酮或羧酸.....274	
9.1.1 过渡金属氧化剂.....274	
9.1.2 氧、臭氧和过氧化物.....278	
9.1.3 其它氧化剂.....278	
9.2 在碳-碳双键上加氧.....280	
9.2.1 过渡金属氧化剂.....280	
9.2.2 用过氧化试剂使烯氧化成环氧化物.....282	
9.3 碳-碳双键的断裂.....290	
9.3.1 过渡金属氧化剂.....290	
9.3.2 臭氧化分解反应.....291	
9.4 在其它官能团的选择性氧化断裂.....295	
9.4.1 邻二醇类的断裂.....295	
9.4.2 氧化脱羧反应.....296	
9.5 酮和醛的氧化反应.....297	
9.5.1 过渡金属氧化剂.....297	
9.5.2 用过氧化物和氧来氧化酮和醛.....299	
9.5.3 用其它氧化试剂的氧化.....301	
9.6 烯类的烯丙氧化.....302	
9.6.1 过渡金属氧化剂.....302	
9.6.2 氧、臭氧和过氧化物.....302	
9.6.3 其它氧化剂.....305	
9.7 非功能化碳原子的氧化反应.....306	
一般参考文献.....309	
习题.....309	
第十章 多步骤合成法317	
10.1 保护性基团.....317	
10.1.1 保护羟基的基团.....317	
10.1.2 保护氨基的基团.....322	
10.1.3 保护羧基的基团.....323	
10.1.4 保护羧酸的基团.....324	
10.2 合成用等价基团.....325	
10.3 不对称合成.....330	
10.4 合成的策略.....335	
一般参考文献.....351	
习题.....352	
第十一章 高分子的合成360	
11.1 聚合反应.....360	
11.1.1 链式加聚反应.....360	
11.1.2 逐步增长聚合反应.....366	
11.2 多肽和蛋白质的合成.....370	
11.3 核苷、核苷酸和多核苷酸.....376	
一般参考文献.....384	
习题.....384	
习题参考文献389	
主题索引404	
附录419	

图的目录

1.1 未被溶剂化的烯醇物活性提高.....12	3.2 开环的电子控制或空间控制.....75
1.2 O-与C-烷基化的对比13	5.1 在烯烃-过渡金属络合物 中 π -成键的代表.....153
2.1 在克莱森-施密特缩合中 碱催化脱水的过渡态.....31	5.2 含烯丙基配位体的一些 π -有机 金属物的结构.....153
2.2 魏悌希反应的立体化学: 反应与 能量之间函数关系的剖面图.....44	6.1 狄尔斯-阿尔德加成中的内式和外式.....162
3.1 第一和第三碳正离子的相对能量.....63	11.1 牛胰岛素的氨基酸连接顺序.....370

表的目录

1.1 某些含碳酸和碱性催化剂的近似 pK 值.....2	3.7 烯与炔类的相对活性.....90
1.2 烯醇混合物的组成.....4	4.1 氢负离子转移性还原试剂的活性.....101
1.3 正丁基丙二酸二乙酯的醇钠在不同 溶剂中的相对烷基化速度.....10	4.2 氢负离子还原的立体化学.....107
3.1 各种官能团催化还原的条件.....59	6.1 取代的烯对 1,3-偶极加成的相对活性.....170
3.2 均相氢化催化剂举例.....62	7.1 弗瑞德-克拉夫兹催化剂的相对活性.....206
3.3 卤化氢与烯烃加成的立体化学.....65	8.1 烯烃加成的相对速度.....234
3.4 在氯化汞化若干烯烃的相对活性.....68	10.1 在一些烯烃和二-3-藻基硼烷的 硼氢化-氧化反应中的立体选择性.....332
3.5 对烯烃加成的亲电试剂举例.....76	10.2 手征性丙烯酸酯在一些狄-阿 反应中的立体选择性.....333
3.6 硼氢化反应的定向.....80	

图式的目录

1.1 通过夺走质子产生亲核性碳	1	4.3 溶化金属还原反应	114
1.2 某些碳负离子的共振	2	4.4 羰基至亚甲基的还原反应	117
1.3 具体烯醇物的生成	5	5.1 金属化反应制有机锂化合物	130
1.4 较酸性的含碳酸的烷基化	6	5.2 涉及格林雅试剂的合成法	135
1.5 通过烷基化反应方法来合成酮 或羧酸衍生物	7	5.3 格林雅试剂的共轭加成反应举例	139
1.6 一些特定烯醇物的烷基化	8	5.4 从羧酸盐制酮的方法	140
1.7 双负离子的产生和烷基化	10	5.5 通过有机锡试剂制酮	142
1.8 烯胺的烷基化反应	18	5.6 利用锌(瑞氏反应)与 α -卤代羰基物 的缩合	143
1.9 用共轭加成法使碳链烷基化	20	5.7 锂铜试剂的反应	145
1.10 氧负离子同亲电烯的加成	21	5.8 用乌尔曼反应制取联芳基的例子	150
2.1 一般羟醛缩合的例子	27	5.9 金属离子催化异构化	151
2.2 鲁宾逊关环反应	29	5.10 环丁二烯的一些反应	154
2.3 胺催化的诺文葛尔型缩合	34	5.11 二茂铁的亲电取代反应	155
2.4 曼尼希碱的合成和应用	36	6.1 代表性的亲双烯体	164
2.5 羽扁豆碱生物合成中的曼尼希反应	36	6.2 狄尔斯-阿尔德反应的若干例子	166
2.6 亲核性碳的酰基化反应	37	6.3 1,3-偶极化合物	168
2.7 用酯对酮的酰基化反应	39	6.4 典型 1,3-偶极环加成反应	171
2.8 魏德希反应和类似的反应	43	6.5 从小环产生的偶极中间体	172
2.9 硫叶立德的合成	47	6.6 乙烯酮的 2+2 环加成反应	172
2.10 达森缩合反应	50	6.7 热加成反应生成环丁烷	173
3.1 若干烯烃氢化的立体化学	58	6.8 双烯的分子内环加成	176
3.2 用偶亚胺的还原反应	62	6.9 烯酮和烯分子间光环化加成实例	177
3.3 通过氧汞化反应制得醇的方位选择性	69	6.10 羰基化合物与烯类的光环化反应	178
3.4 通过氧汞化反应合成醇、 醚及酰胺的例子	70	6.11 克莱森重排反应	182
3.5 硼氢化-氧化的立体化学	81	6.12 环状偶氮化合物的光化和热分解	190
3.6 有机硼羰基化的合成	84	6.13 通过环状过渡态的消除反应	191
3.7 有机硼的烷基化反应	85	6.14 通过环状过渡态的热消除反应	192
3.8 三烷基硼与卤代酯、卤代酮和卤代 腈的烷基化反应	87	7.1 一些芳香硝化反应举例	202
3.9 酸催化和汞离子催化端基炔水合反应	90	7.2 芳香卤代反应	204
3.10 从炔还原至烯	92	7.3 弗-克烷基化反应	207
3.11 利用烷基铝于合成	94	7.4 弗-克酰基化反应	209
4.1 其它官能团被金属氢络合物还原	110	7.5 与弗-克反应有关的合成反应	212
4.2 用锡烷脱卤素	113	7.6 重氮盐的取代反应	217
		7.7 亲核芳香取代反应	219
		7.8 通过苯炔中间体的若干合成	223

7.9 从卤代芳烃制芳香腈	225	9.15 二氧化硒的氧化反应	306
7.10 涉及自由基中间体的芳香取代反应	226	9.16 芳香化合物的侧链氧化	307
8.1 碳烯产生的通用方法	236	10.1 羟基保护法	320
8.2 碳烯-烯加成以合成环丙烷的反应	242	10.2 酰基亲核性合成用等价物	327
8.3 碳烯分子内插入反应	245	10.3 合成中掩护下的官能团举例	328
8.4 酮通过硫酰胺转化至烯	247	10.4 Mori 和 Matsui 合成保幼酮法	336
8.5 α -重氮酮的沃尔夫重排反应	251	10.5 Ayyar 和 Rao 合成保幼酮法	337
8.6 α -卤酮的碱催化重排反应	253	10.6 Pawson, Cheung, Gurbaxani 及 Saucy 法	338
8.7 贝克曼重排反应	255	10.7 Birch, Macdonald, Powell 合成 保幼酮法	339
8.8 库乔斯反应	257	10.8 Drabkina 及 Tsizin 合成保幼 酮法	340
8.9 施密特反应	258	10.9 Crawford 合成保幼酮法	340
8.10 碎片化反应	260	10.10 Ficini, D'Angelo 及 Noire 合成 保幼酮法	340
8.11 频哪醇重排的若干例子	262	10.11 烟毒醇的合成	342
8.12 多烯的环化反应	266	10.12 石竹烯的合成	344
9.1 用 Cr(VI) 的氧化反应	275	10.13 牡蛎素的合成	345
9.2 二氧化锰氧化醇	277	10.14—10.17 前列腺素中间体的合成	347-350
9.3 以硫试剂为基础的醇氧化反应	279	11.1 一些主要聚合物	368
9.4 对碳-碳双键加氧的氧化反应	282	11.2 多肽合成的正常程序	371
9.5 烯烃的环氧化反应	284	11.3 一些多肽合成采用的保护基团和 活化技术汇总	375
9.6 环氧化物的开环反应	285	11.4 某些核苷的合成法	380
9.7 环氧化物还原至醇	287	11.5 某些寡聚核苷酸的合成法	384
9.8 碱催化的环氧化物开环反应	288		
9.9 烯的氧化断裂	290		
9.10 臭氧分解反应一般机理	292		
9.11 臭氧氧化分解反应	294		
9.12 拜耶-维立格氧化反应	300		
9.13 产生单线态氧的方法	303		
9.14 用单线态氧氧化烯	304		

第一章 通过烯醇物和烯胺物在碳上的烷基化

用 S_N2 型亲核试剂对碳的烷基化在有机化合物的合成中是重要的转变过程。本章介绍这类亲核试剂的产生和烷基化反应。亲核性碳质体通过其它机理进行的烷基化和酰基化在第二章讨论。

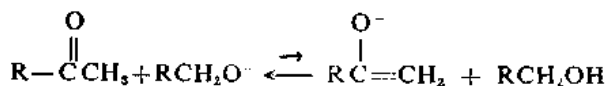
1.1 用夺走质子来产生亲核性碳

从碳原子上移走一个质子，这是产生亲核性碳的最普通手段。由此而产生的负离子人们称之为碳负离子。能稳定负电荷的取代基大大地促进从碳原子上移走质子。羰基对此起了特别重要的作用，这样生成的碳负离子常称作烯醇物(enolates)。在图式1.1中列举出夺走质子的一些典型例子。图式1.2说明了所得到的碳负离子中负电荷是如何离域的。

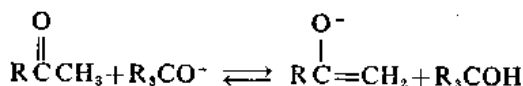
在这些酸-碱反应中平衡位置取决于碳酸和 BH 质体的相对酸性（或碳负离子和 B^- 的碱性造成相反关系）。典型的碳酸和若干常用作碱的质体的共轭酸的近似 pK 值列于表1.1。记载的数值是估计性的，因为在单一溶剂介质中对不同酸强度的许多物质无法确立准确绝对的酸值。而且从一种溶剂到另外一种溶剂，相对酸性可有很大差异。

表1.1报导的 pK 值建立了某些取代基稳定碳负离子能力的大概次序。序列是 $NO_2 > COR > CN \approx CO_2R > SOR > Ph > R$ 。

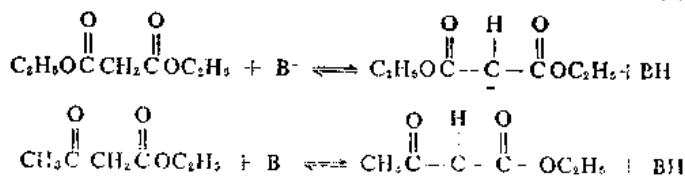
把碱性催化剂的共轭酸的近似 pK 值同碳酸的 pK 值相比较，能够对给定的反应物-碱结合体系的酸碱平衡位置做出估计。举例来说，当我们考虑简单烷基酮的情况，可以看到氢氧根和第一烷氧离子能把这一酮的很小一部分转化为负离子。

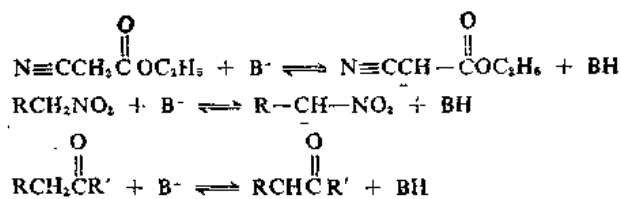


碱性稍许大一些的第三烷氧化物和烯醇物的碱性相当，因而在这一碱的存在下质子转移将进行得更完全些：



图式1.1 通过夺走质子产生亲核性碳





较强的碱如酰胺离子、负氢离子、二甲基亚砷负离子和三苯基甲基负离子能基本上完全转变酮至其烯醇物:

图式1.2 某些碳负离子的共振

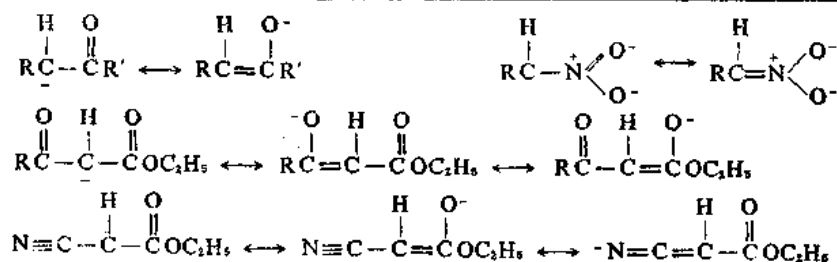


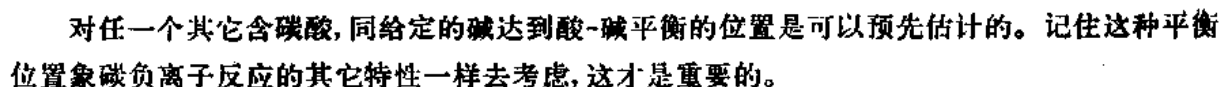
表1.1 某些含碳酸和碱性催化剂的近似 pK 值

碳 酸	pK ^a	常见碱 ^{a, b}	pK ^c
O ₂ NCH ₂ NO ₂	3.6	CH ₃ CO ₂ ⁻	4.2
CH ₃ COCH ₂ NO ₂	5.1		
C ₂ H ₅ NO ₂	8.6		
CH ₃ COCH ₂ COCH ₃	9		
PhCOCH ₂ COCH ₃	9.6	PhO ⁻	9.9
CH ₃ NO ₂	10.2		
CH ₃ COCH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	10.7	(C ₂ H ₅) ₃ N	10.7
CH ₃			
CH ₃ COCHCOCH ₃	11	(C ₂ H ₅) ₃ NH	11
NCCH ₂ CN	11.2		
C ₂ H ₅ O ₂ CCH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	12.7		
环戊二烯	14.5		
C ₂ H ₅			
C ₂ H ₅ O ₂ CCHCO ₂ C ₂ H ₅	15	HO ⁻	15.7
CH ₃ COCH ₃	20	CH ₃ O ⁻	16
芴	20.5	C ₂ H ₅ O ⁻	18
CH ₃ CN	25	(CH ₃) ₃ CO ⁻	19
Ph ₃ CH	33	NH ₂ ⁻	35
		CH ₃ SOCH ₂ ⁻	35
		(C ₂ H ₅) ₃ N ⁻	36
		CH ₂ (CH ₂) ₃ Li	>45

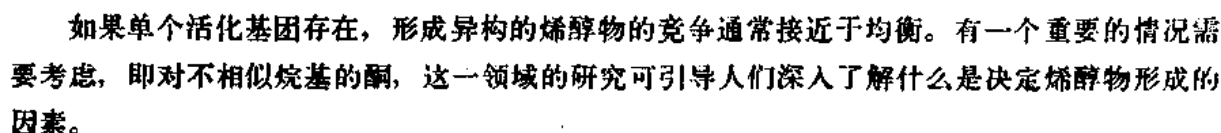
a. D. J. Cram, *Fundamentals of Carbanion Chemistry*, Academic Press, New York, NY, 1965, pp. 8-20, 41.

b. H. O. House, *Modern Synthetic Reactions*, Second edition, W. A. Benjamin, Menlo Park, CA, 1972, p. 494.

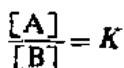
c. 共轭酸的 pK.



当亚甲基或次甲基带有两个拉电子取代基时，它的氢被碱夺去比只有一个取代基活化时要快些。形成的碳负离子也比只有一个取代基的要稳定，这是负电荷离域的结果。因此以乙酰乙酸乙酯为例，C-4 的质子比 C-2 的酸性小，C-2 位上的氢优先被除去：

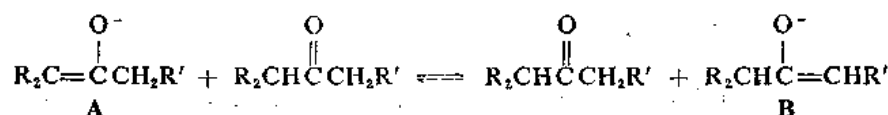

$$\begin{array}{ccc}
 & \text{O} & \\
 & \parallel & \\
 \text{R}_2\text{C}=\text{CCH}_2\text{R}' & \xleftarrow[k_1]{\text{B}^-} & \text{R}_2\text{CH}_2\text{CCH}_2\text{R}' \\
 \text{A} & & \\
 & \xrightarrow[k_2]{\text{B}^-} & \text{R}_2\text{CHC}=\text{CHR}' \\
 & & \text{B}
 \end{array}$$

产物组成的比例被动力学所控制。另外,如果烯醇物 A 和 B 能很快地互相转化的话,反应可以达到平衡,产物组成反映了烯醇物的相对热力学稳定性:

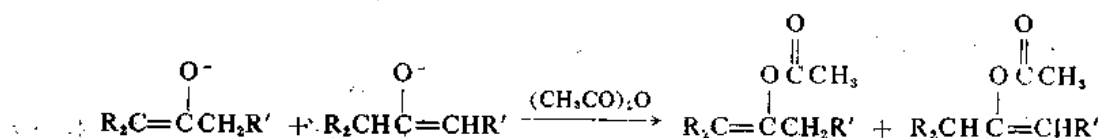


• 3 •

改变反应条件, 从一个酮衍生出烯醇物的混合物时, 有可能使之建立动力学控制或者建立热力学控制。当烯醇物一旦形成彼此间相互转化很慢时, 可以观察到动力学控制在起作用。这种情况在使用非质子性溶剂和很强的碱——例如三苯基甲基锂, 而且没有过量酮存在, 就可观察到这种情况。使用金属锂离子也有利于动力学控制。必须排除质子性溶剂和过量酮, 因为它们

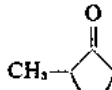
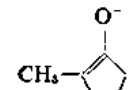
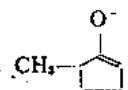
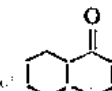
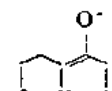
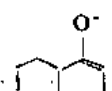
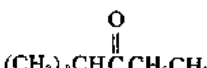
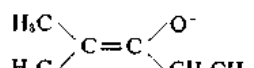
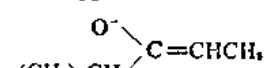
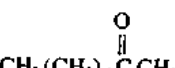

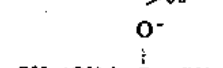


存在会发生质子传递平衡作用, 从而形成烯醇物。锂离子很小。它紧密地和烯醇离子的氧原子配位着, 减慢了质子交换反应速度。哈乌斯(House)和他的同事把酮加至在非质子性溶剂, 1, 2-二甲氧基乙烷的三苯基甲基锂溶液中, 他们用这体系研究动力学控制下的烯醇物组成。当酮过量时达到热力学控制平衡¹。烯醇物的组成是用它和乙酸酐作用来测定的, 因为很快形成了乙酸烯醇酯, 然后测定在溶液中不同的乙酸烯醇酯的比例:



烯醇混合乙酸酯可以用气相色谱或核磁共振法分析。表 1.2 列出了一些酮的数据, 在这些有关的数据中可以找到一致性的关系。动力学控制的条件一般有利于较少取代的烯醇物, 在表 1.2 中每一例子都符合这一规律。产生这一结果的主要原因是空间的因素, 位阻较小的氢比位阻较大的质子更容易被夺去, 导致生成取代得较少的烯醇物。当一种胺负离子, 二异丙基胺基锂

表 1.2 烯醇混合物的组成

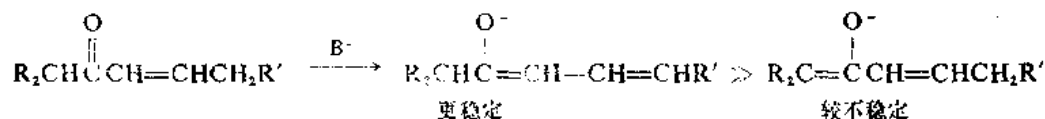
		
动力学的	28	72
热力学的	94	6
		
动力学的	10	90
热力学的	66	34
		
动力学的	<1	>99
		
动力学的	~25	~75
热力学的	~87	~13

a. From H. O. House and B. M. Trost, *J. Org. Chem.* 30, 1341 (1965).

1. H. O. House and B. M. Trost, *J. Org. Chem.* 30, 1341 (1965).

代替三苯基甲基锂²用于这一夺氢反应时也得到类似的结果。相反地,达到平衡时总是取代较多的烯醇物成为优势的质体。碳碳双键的稳定性随着取代的增加而增加,正是这种取代效应导致取代较多的烯醇物较为稳定。

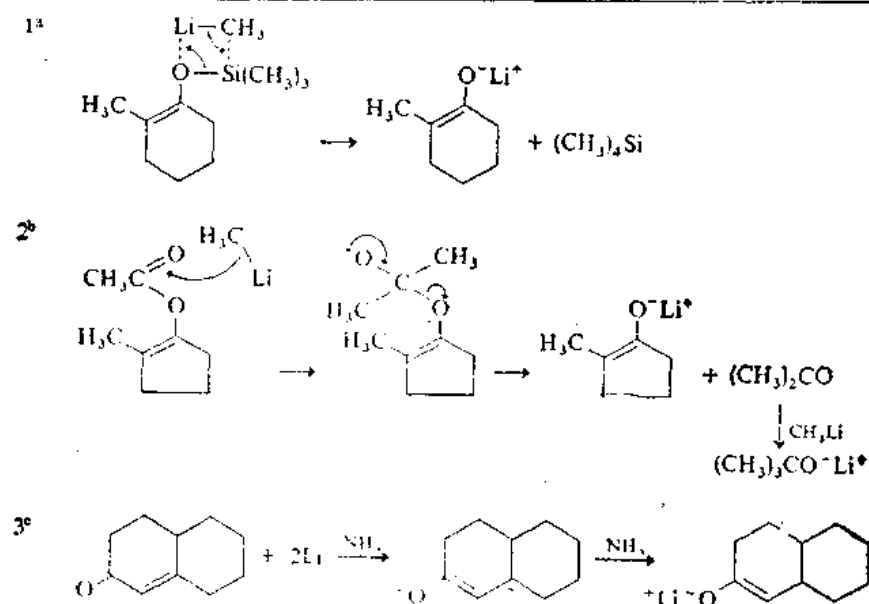
α, β -不饱和酮的 γ -碳原子上的质子优先也被夺去,得到更稳定的烯醇物:



上面两种烯醇异构体的稳定性不同,因为一个是彻底的共轭的,在后一种存在着交叉共轭。后者的负电荷分散到氧和 α 碳受到限制,而在彻底共轭体系中氧, α' 碳和 β' 碳都参与了负电荷的分散。

“动力学控制”和“热力学控制”的术语除适用于烯醇物生成反应之外也适用于其它反应,在A卷4.8节用笼统语言提到这一概念。本章讨论其它反应时谈到某一给定试剂或一特定条件有利于“热力学产物”。这种说法的意思是指在初始产物形成后各种异构物达成平衡的机理起着作用。如果是这样的话,各种可能的产物的相对稳定性预言主要产物。相反地,某一反应若是“动力学控制”的话,必须分析产物形成的竞争速度,才能预言和说明它们的相对数量。

图式1.3 异构烯醇物的生成



- a. G. Stork and P. E. Hadriik, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 4464 (1968); H. O. House, L. J. Czuba, M. Gall, and H. D. Olmstead, *J. Org. Chem.*, **34**, 2322 (1969).
 - b. H. O. House and B. M. Trost, *J. Org. Chem.*, **30**, 2502 (1965).
 - c. G. Stork, P. Rosen, N. Goldman, R. V. Coombs, and J. Tsuji, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 275 (1965).
2. H. O. House, M. Gall, and H. D. Olmstead, *J. Org. Chem.*, **36**, 2361 (1971).

1.3 产生烯醇物的其它方法

烯醇锂的异构物之间不发生相互转变的平衡, 这类反应得到开发和利用, 成为比夺取质子更专一的产生特定的烯醇物的反应。图式 1.3 表明了三个这类方法及有关的反应机理。在下节中描述含特定烯醇质体溶液的合成用途。

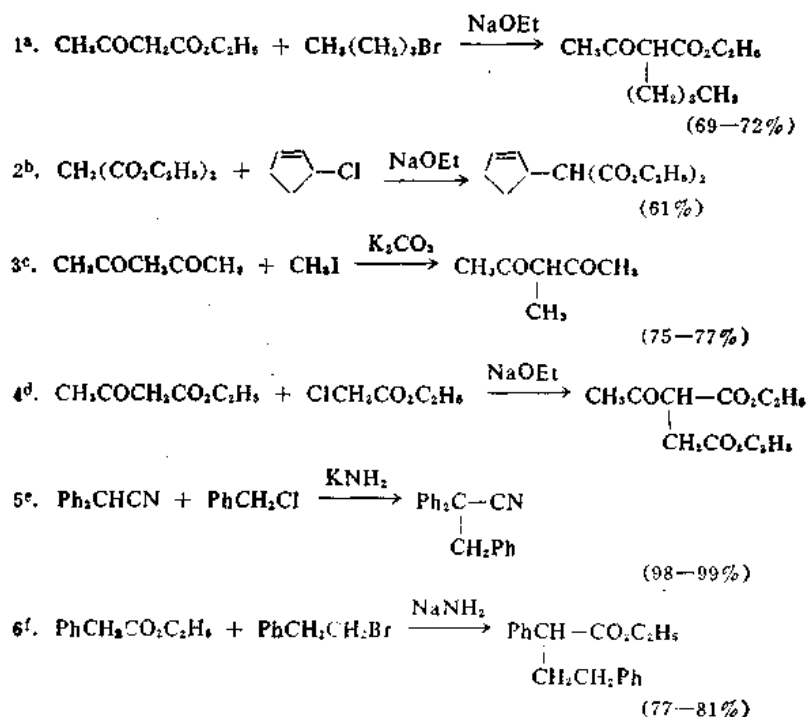
图式 1.3 的 1, 2 项列出用甲基锂断裂烯醇三甲基硅基醚或乙酸烯醇酯的专门形成烯醇物的路子, 这一路线受这些原料来源的限制。从相应的酮制烯醇三甲基硅基醚和乙酸酯一般生成两种可能的衍生物, 后者要加以分离。但有可能找到某种有利于生成其中一个异构体的条件; 例如, 2-甲基环己酮与二异丙基胺基锂和三甲基氯硅烷反应可优先地得到较少取代的烯醇醚, 它与高度取代的异构体(动力学控制条件)⁸的比为 99 比 1。

α , β -不饱和酮用锂-氨还原(图式 1.3 第 3 项)提供了一个产生特定烯醇物的更为一般可用的方法, 因为使用各种缩合反应所得到的原料往往是想得到的, 并且容易弄到手。

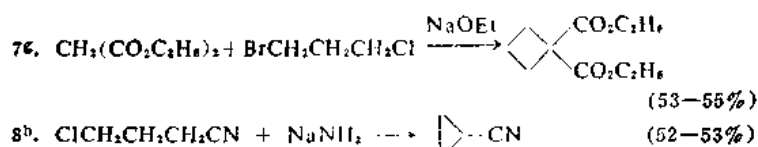
1.4 烯醇物的烷基化

对 β -二酮, β -酮基羧酸酯, 丙二酸酯进行的烷基化可在醇溶剂中用醇钠作碱来完成。两个拉电子取代基之间的碳上氢被夺去后有利于生成单一烯醇物。按 S_N2 历程实现烷基化反应

图式 1.4 较酸性的含碳酸的烷基化

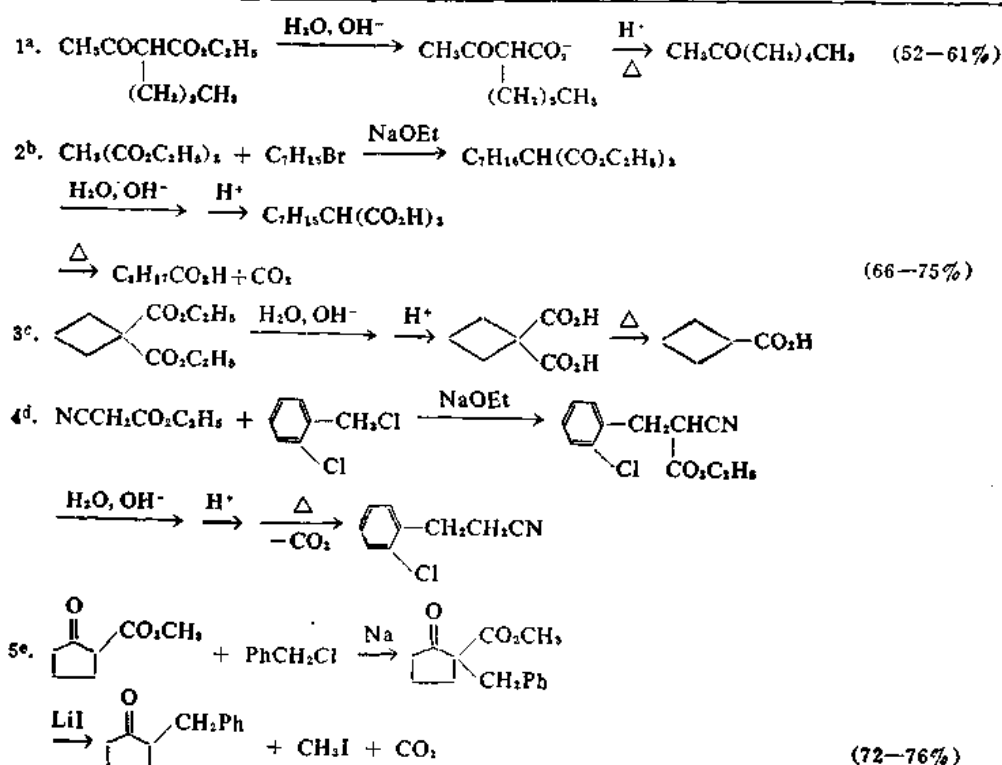


8. H. O. House, L. J. Czuba, M. Gall, and H. D. Olmstead, *J. Org. Chem.* **34**, 2324 (1969).



- a. C. S. Marvel and F. D. Hager, *Org. Synth.* 1, 248 (1911).
 b. R. B. Moffett, *Org. Synth.* IV, 291 (1963).
 c. A. W. Johnson, E. Markham, and R. Price, *Org. Synth.* 42, 75 (1962).
 d. H. Adkins, N. Isbell, and B. Wojcik, *Org. Synth.* II, 262 (1943).
 e. C. R. Hauser and W. R. Dunnivant, *Org. Synth.* IV, 662 (1963).
 f. E. M. Kaiser, W. G. Kenyon, and C. R. Hauser, *Org. Synth.* 47, 72 (1967).
 g. R. P. Mariella and R. Raube, *Org. Synth.* IV, 288 (1963).
 h. M. J. Schlatter, *Org. Synth.* III, 223 (1955).

图式 1.5 通过烷基化反应方法来合成酮或羧酸衍生物

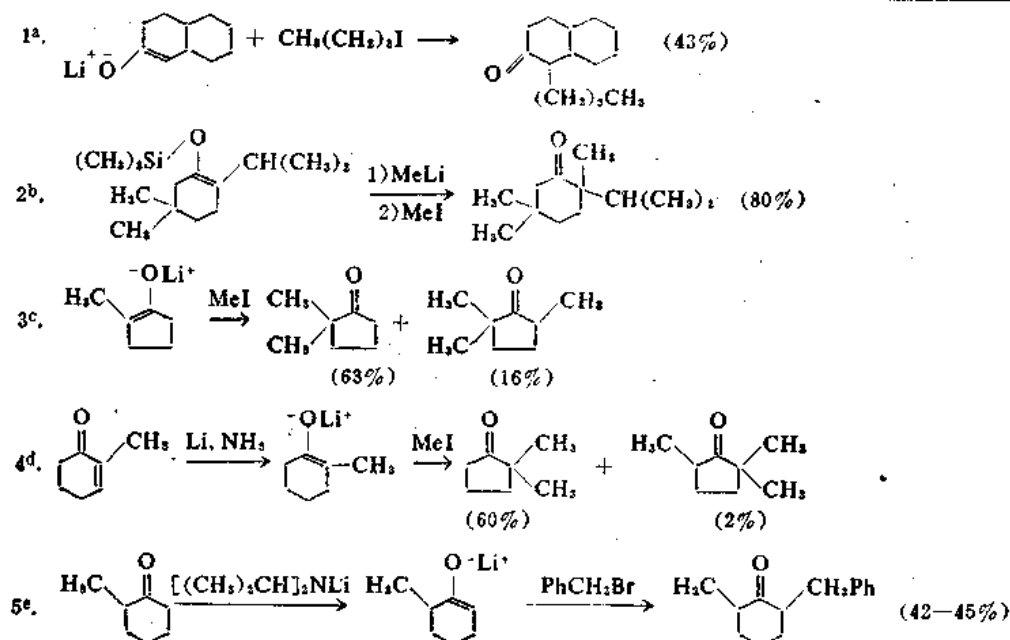


- a. J. R. Johnson and F. D. Hage, *Org. Synth.* I, 351 (1941).
 b. E. E. Reid and J. R. Ruhoff, *Org. Synth.* II, 474 (1943).
 c. G. B. Heisig and F. H. Stodola, *Org. Synth.* III, 213 (1955).
 d. J. A. Shor and F. E. Kaminski, *Org. Synth.* 48, 53 (1968).
 e. F. Elsinger, *Org. Synth.* 45, 7 (1965).

图式 1.4 列出具有较为酸性的含碳酸进行更重要的烷基化反应的一些例子。这些反应为合成一系列酮、羧酸和有关化合物提供了重要手段，如图式 1.5 所示。它们具有共同的机理，碱催化先形成碳负离子，然后通过 $\text{S}_{\text{N}}2$ 机理被亲核试剂攻击。烷基化试剂必须对 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应是合适的底物。第一卤化物和磺酸酯为最好的底物。第二级体系由于消除反应竞争通常产率较差。第三

卤化物和碳酸酯类消除反应超过取代反应,不能得满意的结果。

图式1.6 一些特定烯醇物的烷基化



- a. G. Stork, P. Rosen, N. Goldman, R. V. Coombs, and J. Tsugji, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 275 (1965).
- b. G. Stork and P. E. Hudrlik, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 4464 (1968).
- c. H. O. House and B. M. Trost, *J. Org. Chem.* **30**, 2502 (1965).
- d. H. A. Smith, B. J. L. Huff, W. J. Powers, III, and D. Caine, *J. Org. Chem.* **32**, 2851 (1967).
- e. M. Gall and H. O. House, *Org. Synth.* **52**, 39 (1972).

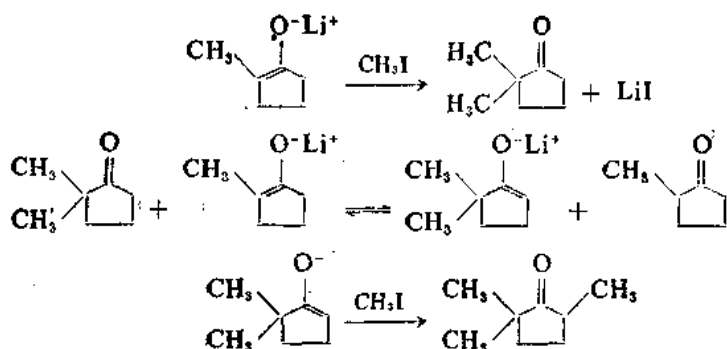
在足量的碱和烷基化试剂反应时亚甲基能进行二次烷基化。这给仅需要一次烷基化产物带来了麻烦的副反应,若用二卤代烷作为烷基化试剂,可以导致关环产物,图式1.4第7项中环丁烷二甲酸二乙酯的合成就是一例。另外第8项中,分子内烷基化反应也是可能的,形成环丙烷甲腈可以说明这个意思。

分子中只有一个拉电子基团存在时如简单的酮、酯和腈,要得高产率的烷基化衍生物需要仔细控制条件。所用的碱必须足够强,使它们全部烯醇化,否则部分未烯醇化的酮、酯等可以相互发生羟酮或酯缩合(见第二章中对此反应的讨论),而不能得到高产率的烷基化产物,使用强碱如氨钠、氢化钠或三苯甲基金属就能解决这个问题。

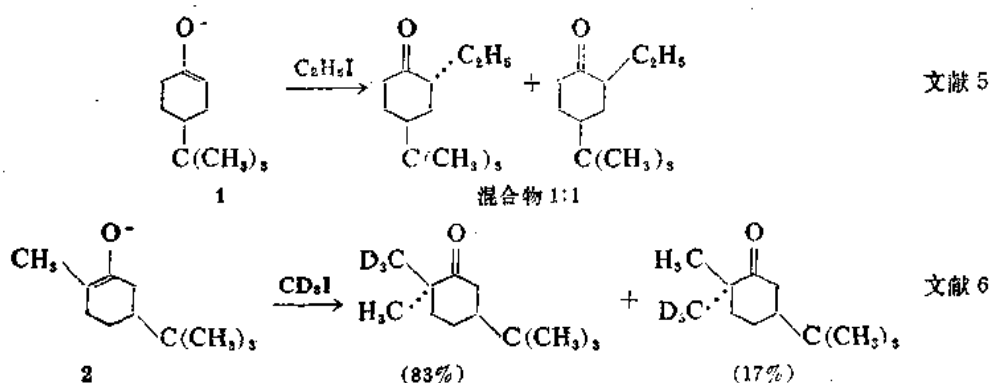
前节介绍过不对称酮失去质子产生各种可能的烯醇的混合物,其百分比取决于动力学因素控制还是热力学因素控制的相对程度。最简单的情况可考虑第1.3节介绍的产生烯醇的方法。这里只产生一种烯醇为主的中间体,从而与烷基化试剂反应,这样来获得一种主要烷基化产物。图式1.6列出一些特殊烯醇的烷基化的例子。

图式1.6中第3项和第4项说明有二次烷基化副产物。这是由于单烷基产物一旦生成后,它能同尚未反应的烯醇物反应而生成烷基酮的烯醇物而发生第二烷基化:

• • •



这些过程在质子性溶剂中进行得极快,也在使用弱的络合正离子时发生。为此,碱催化酮的烷基化反应如在质子性溶剂中进行时很难得好产率的单烷基产物。在非质子性溶剂中使用特种烯醇锂减少这些麻烦⁴。



从环酮的烷基化产物的立体结构的测定中研究出烯醇物烷基化反应的立体化学。烯醇物 1 和 2 的烷基化反应的立体化学得到了澄清。化合物 1 显示不出两种可能的烷基化途径中哪一种占优势,而化合物 2 则给出某一产物更多,它相应于在直立方向引入新烷基的那一个。一般地说,对一个烯醇体系两个面采取高度立体选择是不能指望的,除非其中一个面是空间有障碍的,只有这样,烷基化反应才是高度立体选择性的。

1.5 双负离子的产生和烷基化

在非常强碱如胺离子或有机锂试剂存在下,把二羰基化合物转化为它的双负离子是可能的。把这样的双负离子进行烷基化,并不使处于两个羰基之间的碳烷基化而只在较强碱性的烯醇位上发生烷基反应。被两个羰基活化的酸性较强的亚甲基只是作为单负离子时才是可烷基化的位置,这在以前已讨论过。用选择碱性催化剂的用量和性质,来决定单烷基化的位置,这种技术已经大大地推广于烯醇烷基化的合成用途⁷。图式 1.7 给出双负离子的形成和烷基化的一些例子。

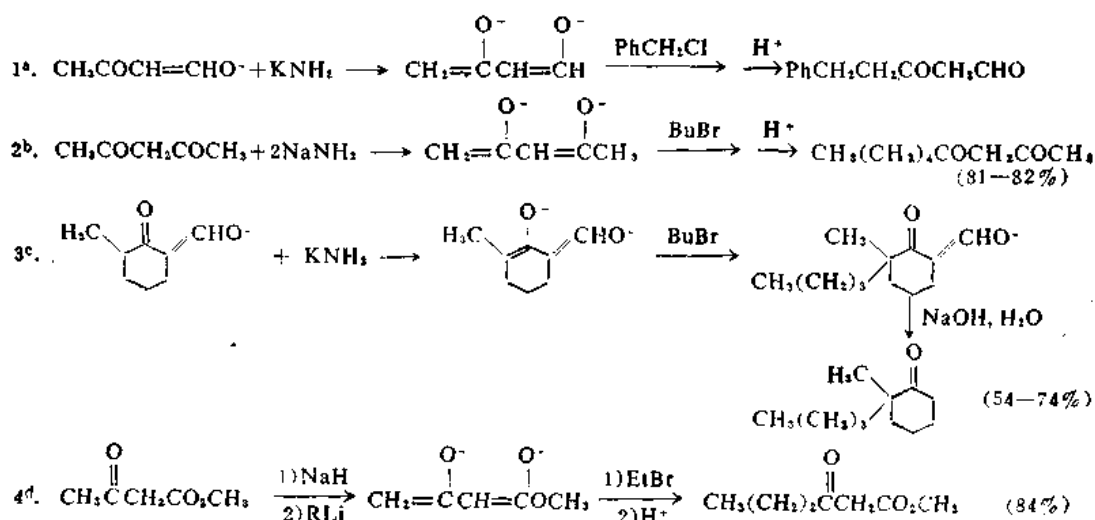
4. H. O. House, *Rev. Chem. Prog.*, **28**, 98 (1967).

5. H. O. House, B. A. Terfettiller, H. D. Olmstead, *J. Org. Chem.*, **33**, 935 (1968).

6. H. O. House and M. J. Umen, *J. Org. Chem.*, **38**, 1000 (1973).

7. T. M. Harris and C. M. Harris, *Org. React.*, **17**, 155 (1969).

图式1.7 双负离子的产生和烷基化



- a. T. M. Harris, S. Boatman, and C. R. Hauser, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 3273 (1963); S. Boatman, T. M. Harris, and C. R. Hauser, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 82 (1965); K. G. Hampton, T. M. Harris, and C. R. Hauser, *J. Org. Chem.* **28**, 1946 (1963).
- b. K. G. Hampton, T. M. Harris and C. R. Hauser, *Org. Synth.* **47**, 92 (1967).
- c. S. Boatman, T. M. Harris and C. R. Hauser, *Org. Synth.* **48**, 40 (1968).
- d. S. N. Huckin and L. Weiler, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 1082 (1974).

1.6 在烯醇物烷基化反应中的溶剂效应

某些非质子极性溶剂如二甲基甲酰胺、二甲亚砜和六甲基磷酰胺具有加速烯醇烷基化反应的作用⁸。在不同溶剂中正丁基丙二酸二乙酯烯醇钠与溴丁烷反应的相对速度在表 1.3 中列出在二甲基甲酰胺和二甲亚砜中, 速度大大地加快, 这说明极性非质子溶剂有加快速度作用。

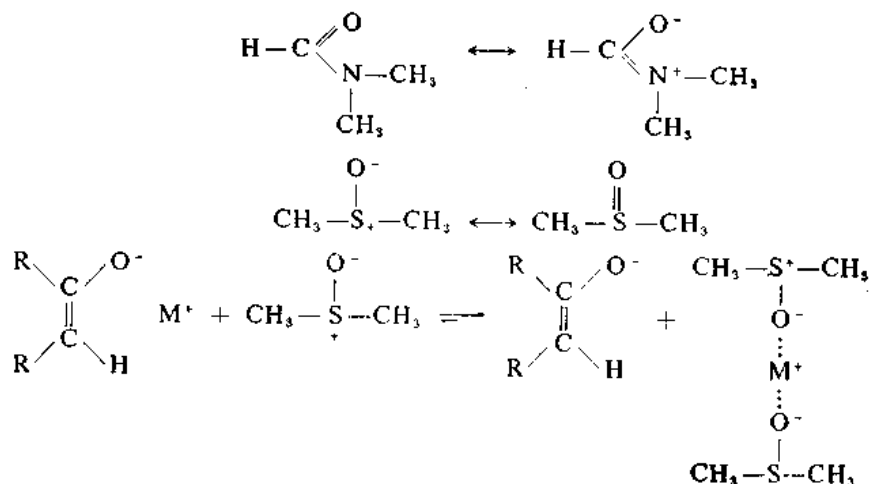
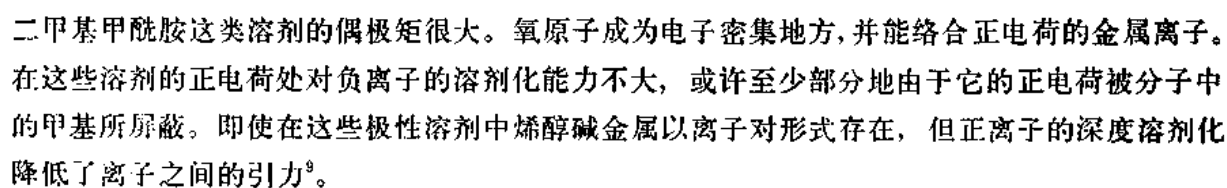
表 1.3 正丁基丙二酸二乙酯的醇钠在不同溶剂中的相对烷基化速度^a

溶 剂	相对速度
苯	1
四氢呋喃	14
二甲氧乙烷 (DMG)	80
二甲基甲酰胺 (DMF)	970
二甲亚砜 (DMSO)	1420

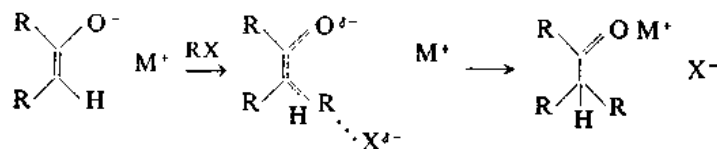
a. From H. E. Zaugg, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 837 (1961).

溶剂的性质决定了碳负离子附近的环境。在非极性溶剂如烃类和简单醚中, 碳负离子与金属离子密切地缔合, 成为离子对或离子团。它们在这些溶剂中的溶解度也是有限的。非极性溶剂不能溶剂化烯醇物和金属离子, 无法把它们分开。在含羟基的溶剂中, 极性羟基促进离子团和离子对的解离, 对正的和负两种离子都能溶剂化, 而且溶剂同烯醇负离子之间还形成氢键:

8. A. J. Parker, *Chem. Rev.* **69**, 1 (1969).



很显然,在不同介质的环境中,烯醇负离子的活性受到它们很强烈的影响。要使烷基化能进行,烯醇负离子在某种程度下必须打破周围的溶剂化。极性非质子溶剂的高活化性能主要是由于负离子大多数情况是未被溶剂化,不需要多少能量花在分解离子对或溶剂化。换句话说,未被溶剂化的烯醇反应物具有比溶剂化的离子更高的能量,因而反应的活化能较低。图 1.1 说明了活性不同点。



9. H. E. Zangg, J. F. Ratajczyk, J. E. Leonard, and A. D. Schaefer, *J. Org. Chem.* **37**, 2249 (1972).

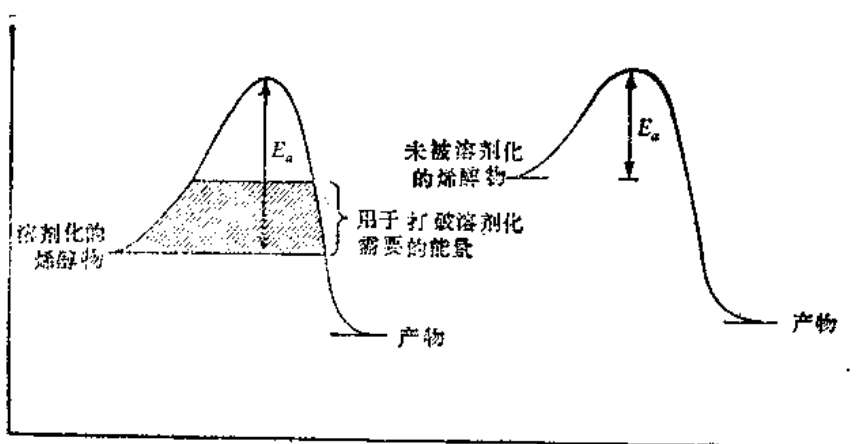
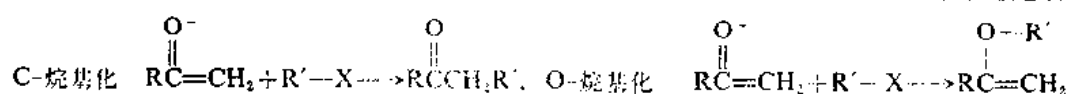


图 1.1 未被溶剂化的烯醇物活性提高

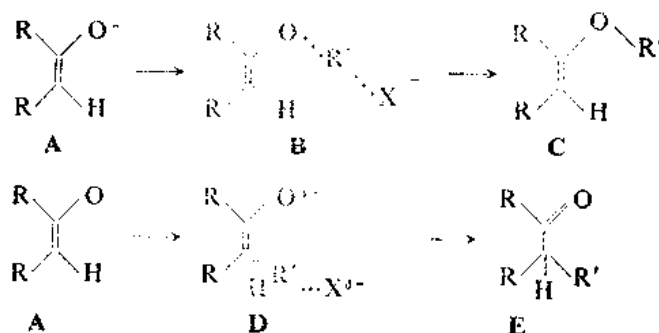
1.7 作为烷基化的部位是氧还是碳

烯醇负离子有两个烷基化可进行的位置。有两个潜在性受亲电试剂进攻位置的亲核试剂叫做“两可亲核试剂” (ambident nucleophiles)。当烷基化试剂是卤代烷时正常的主要烷基化在碳上。让我们考虑优先发生 C-烷基化的因素；有三个相互联系的因素需要考虑。前节已经讨论过，烯醇负离子的溶剂化程度对负离子活性具有强烈的影响。被溶剂化负离子的精细结构能影响烷基化氧和碳的比例。如果氧原子周围有强度溶剂化而在碳则溶剂化比较松散，可以预期碳的相对活性大一些。由于负电荷一般在氧上分布多，氧上通过氢键产生最强溶剂化，这是合理的。



其次，A 卷第五章讨论过 $\text{S}_{\text{N}}2$ 历程的亲核性是与可极化度有关。亲核试剂原子核外的电子云变形越多成键就易，作为 $\text{S}_{\text{N}}2$ 的亲核试剂越强。拿一个两可负离子，一头为氧、一头为碳来比较，电负性较小的碳原子的亲核性比氧的大，它的可极化度也较大，所以说这个负离子碳的一头更亲核些。

最后，可把过渡态的结构，碳的烷基化物和氧的烷基化作一比较：



从存在于 O-烷基化物的键和 C-烷基化物的键的总能量来看，酮是比烯醚较为稳定，因为羰基物的键能较大：

C—O	79	C=O	173
C—O	79	C—C	80
C=C	115	C—C	80
393 kcal/mol		333 kcal/mol	

大多数烷基化反应条件下，O-和C-烷基化物是不能互变的，故不能直接按照热力学来预言C-烷基化。但过渡态B和D分别与其各自的产物C和E相似处极多，因而预料C-烷基化过渡态能量稍低些，在某种程度上这个产物有更大稳定性。这在图1.2加以阐明：

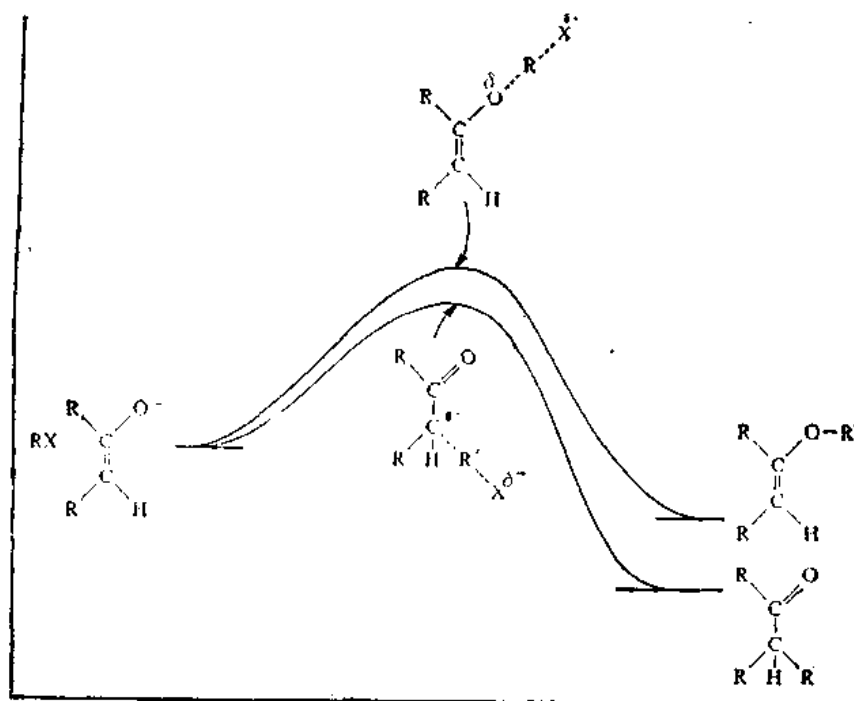
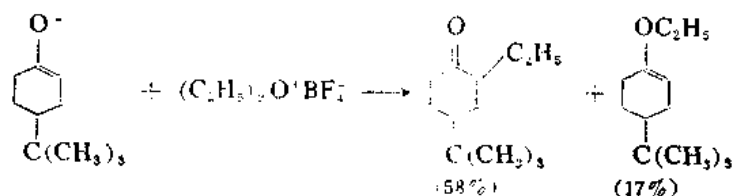


图1.2 O-与C-烷基化的对比

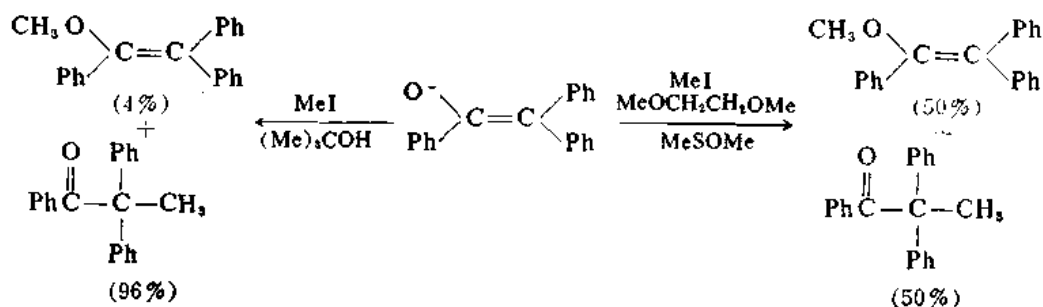
以下有三种互相影响的因素：(1) 溶剂化效应，(2) 烯醇离子的C和O端的亲核性，(3) 过渡态结构决定了O-和C-烷基化反应之间的竞争。

通常烯醇负离子的C-烷基化总是优先发生，除非烷基化试剂的活性特高。当烷基化质体的活性很高时，过渡态结构同烯醇负离子反应物相似性大于其产物，氧的高电荷密度导致O-烷基化。在碱催化的烷基化反应中，O-烷基化是不寻常的。重氮甲烷，三乙氧基硼负离子等这类试剂倾向在氧上反应⁵。与相应的卤代烷比较，硫酸烷基酯和磷酸酯倾向于生成较多的O-烷基化产物。氯甲醚是一种非常活泼的卤化物，也例外地生成高百分率的O-烷基化产物¹⁰。

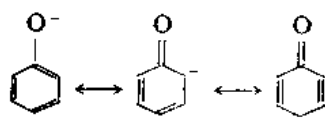


10. R. M. Coates and J. E. Shaw, *J. Org. Chem.* 35, 2597, 2601 (1970).

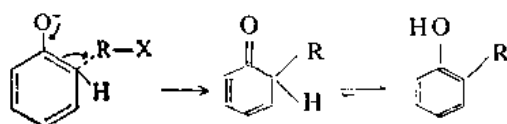
烯醇物中碳原子的位阻效应较大时可以发生深度的 O-烷基化反应,特别在非质子极性溶剂中是这样的。例如,二苯基苯乙酮在二甲亚砜中生成 O-烷基化产物很多¹¹。而另一非质子极性溶剂,即六甲基磷酸胺中,比在二甲亚砜中,对乙酰乙酸乙酯负离子的烷基化观察到发生较多的 O:C 烷基化比例,前者是进行 O-烷基化的入选的溶剂¹²。



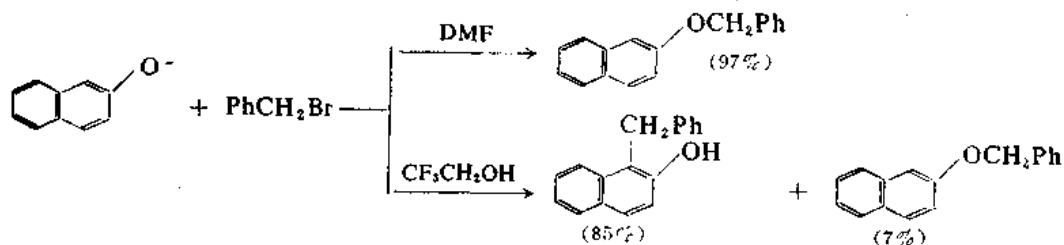
在酚负离子的烷基化反应中, C-烷基化和 O-烷基化之间竞争大致相当:



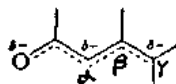
在这种情况下,要进行 C-烷基化在能量上要克服打破芳香性的障碍:



烷基位置的溶剂效应对酚离子看得很清楚。在二甲亚砜、二甲基甲酰胺、醚和醇中,酚主要生成 O-烷基化产物。在水、苯酚、三氟乙醇中,大量烷基化发生在碳上¹³。可见,后一类溶剂能同酚氧负离子形成强氢键。这种溶剂化作用减弱了氧的活性,有利于碳的烷基化:



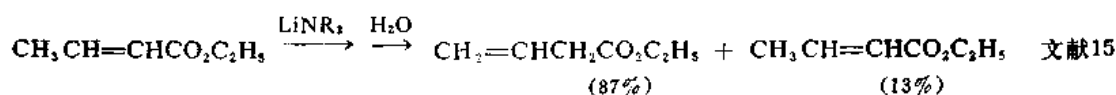
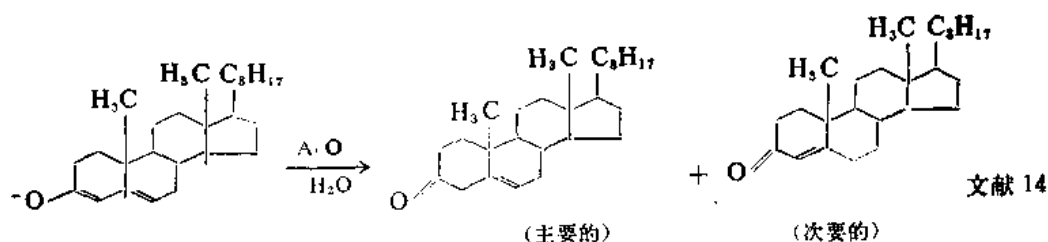
通过 γ -碳上夺取质子,从 α, β -不饱和酮生成的烯醇物有三处受亲电试剂进攻的可能位置:氧、 α -碳和 γ -碳。 α -碳是动力学上质子化和烷基化的有利位置。烯醇物的质子化提供了把 α, β -不饱和酮转变为不稳定的 β, γ -不饱和异构物的方法:



11. H. D. Zook, T. J. Russo, E. F. Ferrand, and D. S. Stoltz, *J. Org. Chem.* 33, 2222(1968).

12. W. W. J. LeNoble and H. F. Morris, *J. Org. Chem.* 34, 1969(1969).

13. N. Kornblum, P. J. Berrigan, and W. J. Le Noble, *J. Am. Chem. Soc.* 85, 1141 (1963); N. Kornblum, R. Seltzer, and P. Haberfield, *J. Am. Chem. Soc.* 85, 1148(1963).

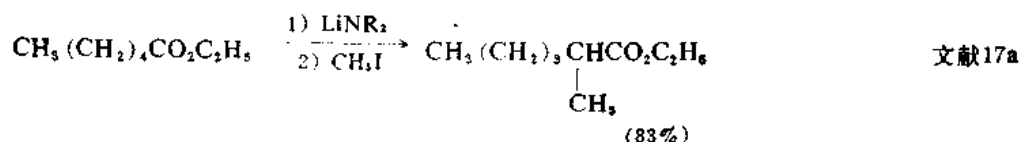


烷基化反应选择性地发生在 α -位上,但这些烯醇物具有很强再次烷基化的倾向,因而只引入一个烷基是困难的¹⁶。

1.8 醛、酯、腈和硝基化合物的烷基化

在能稳定碳上负电荷的官能团中,酮是被研究得最多的。醛的碱性催化 α -烷基化很少见。醛在碱催化时对羟醛缩合反应很敏感(第二章),碱只需要部分地使醛转变为其共轭碱后,这一反应就占优势。用非常强的碱使醛全部转化为相应的烯醇物接着引进烷基化试剂,这也许是一个醛烷基化的可行方法,这类反应的例子却不多见。通过烯胺或亚胺镁盐的烷基化,提供了把醛烷基化的间接步骤。这些反应在1.9节将加以讨论。

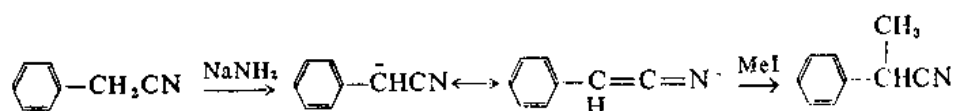
简单酯的碱催化烷基化要求强烈碱性催化剂。相对地弱碱如烷氧化物只能促进酯缩合(第二章)。把酯转变为酯的烯醇物的技术还是近年来发展起来的。要高度位阻的二异丙基胺负离子才能顺利地由酯或内酯中夺取 α -质子,需要低温而不发生羰基加成反应¹⁷。用溴代烷或碘代烷成功地烷基化所得到的烯醇物:



除非叔丁酯阻碍了在羰基上的反应,位阻较小的碱也能用于生成烯醇物。例如在液氨中的氨基锂曾成功地用于烷基化乙酸叔丁酯¹⁸。

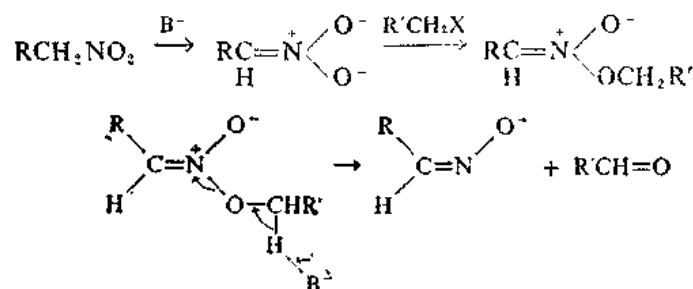
苯基乙腈(苄腈)是发生碳烷基化良好的底物。苯基增加了C—H的酸性而且稳定了生成的负离子:

14. J. H. Ringold and S. K. Malhotra, *Tetrahedron Lett.*, 669(1962); S. K. Malhotra and H. J. Ringold, *J. Am. Chem. Soc.* 85, 1538(1963).
15. M. W. Rathke and D. Sullivan, *Tetrahedron Lett.*, 4249 (1972).
16. G. Stork and J. Benaim, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 5938 (1971).
- 17a. M. W. Rathke and A. Lindert, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 2318 (1971).
- b. R. J. Cregge, J. L. Herrmann, C. S. Lee, J. E. Richman, and R. H. Schlessinger, *Tetrahedron Lett.*, 2425 (1973).
- c. J. I. Hermann and R. H. Schlessinger, *Chem. Commun.*, 711 (1973).
18. W. R. Dunnivant and C. R. Hauser, *J. Org. Chem.* 25(1693); H. Sisido, K. Sei, and M. Nozaki, *J. Org. Chem.* 27, 2681 (1962).

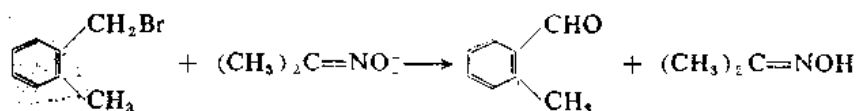


脂肪腈的酸性较弱, 需要强碱使之完全变成负离子。简单腈的烷基化研究得太少, 不足以说明怎样把腈成功地进行C-烷基化的条件。

虽然脂肪性硝基化合物比醛、酯、酮或腈的酸性要大, 但进行烷基化时产生的负离子主要发生在氧上而不在碳上¹⁹。O-烷基化产物, 所谓氮羧酸酯本身不稳定, 在碱液中分解得到醛和一个腈:

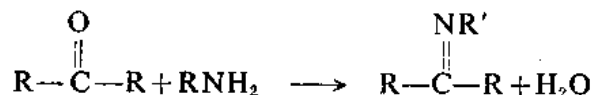


在某些情况下, 这一反应用于从第一卤代物制醛, 但很少能获得足量的C-烷基化产物²⁰。

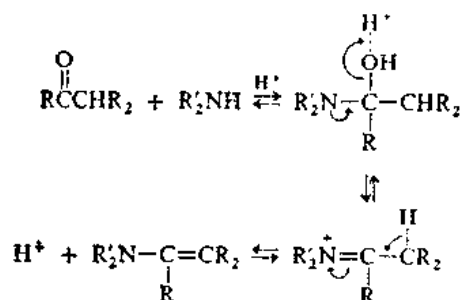


1.9 烯醇和烯醇物的氮类似体——烯胺的烷基化

酮和醛的氮类似体叫做亚胺或氮亚甲物(azomethines)。这些化合物可从酮或醛与伯胺缩合而制得²¹。

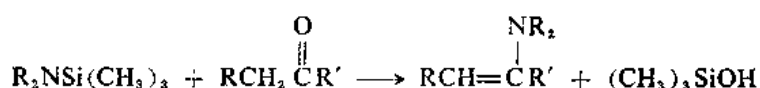
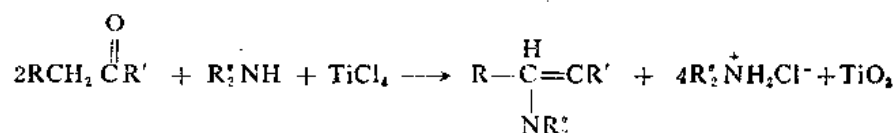


当仲胺与酮或醛在酸性催化剂作用下加热, 发生了有关的缩合反应, 并且通过驱除水而进行到底。经常用恒沸蒸馏来完成这一反应。缩合产物是一种取代的烯基胺或称烯胺。

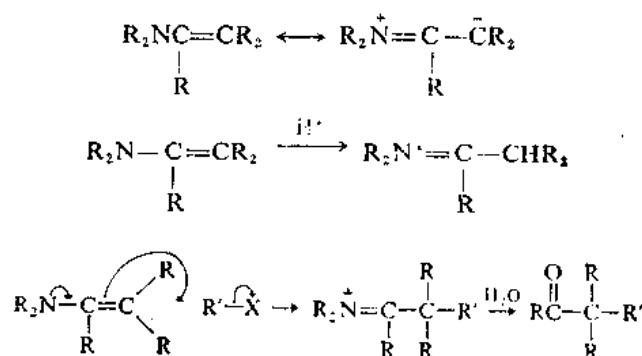


19. H. B. Hass and M. L. Bender, *J. Am. Chem. Soc.* **71**, 1767, 3482 (1949); N. Kornblum and R. A. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 2681 (1964); H. B. Hass and M. L. Bender, *Org. Synth.* **IV**, 932 (1963).
20. R. C. Kerber, G. W. Urry and N. Kornblum, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 4520 (1965).
21. P. Y. Sollenberger and R. B. Martin, in S. Patai (ed.), *Chemistry of the Amino Group*, Chapter 7, Interscience, New York, N. Y., 1968.

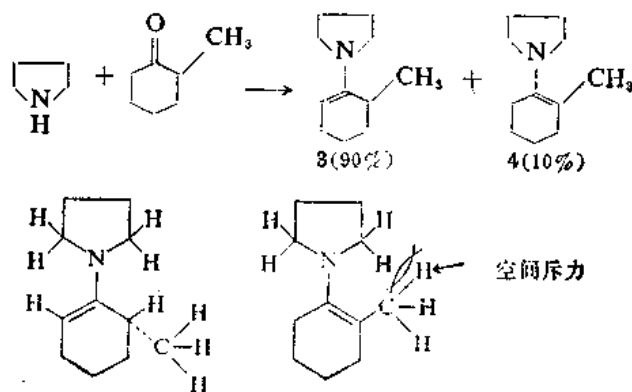
从酮制烯胺还有其它方法，使用强脱水剂驱使反应到底。例如把羰基化合物和第三胺混合后再加四氯化钛很快生成烯胺。这一方法适用于有位阻的胺或普通胺²²。另外一个涉及第三胺转化为三甲基硅基衍生物的方法。由于硅的强烈亲氧不亲氮的性质，有利于在较温和条件下形成烯胺²³：



烯胺的 β -碳原子是亲核位置，因为有与氮原子有共轭关系。把烯胺酸化确实使碳发生质子化而获得亚胺离子。烯胺的 β -碳的亲核性可用于某些合成烷基化反应：



从环己酮制得的烯胺特别有意思。2-甲基环己酮与吡咯烷得到两种烯胺，其中主要是 3^{24} 。用吡咯烷制取取代较少的环己酮烯胺，这种倾向具有普遍性。位阻效应是造成优先选择较少取代烯胺的主要原因。双键的 π 轨道与氮上孤电子对的作用要求氮与碳共平面。在取代较多的异构体中有严重的非键斥力使之不稳定。由于取代较少的烯胺占优势，烷基化反应主要发生在位阻



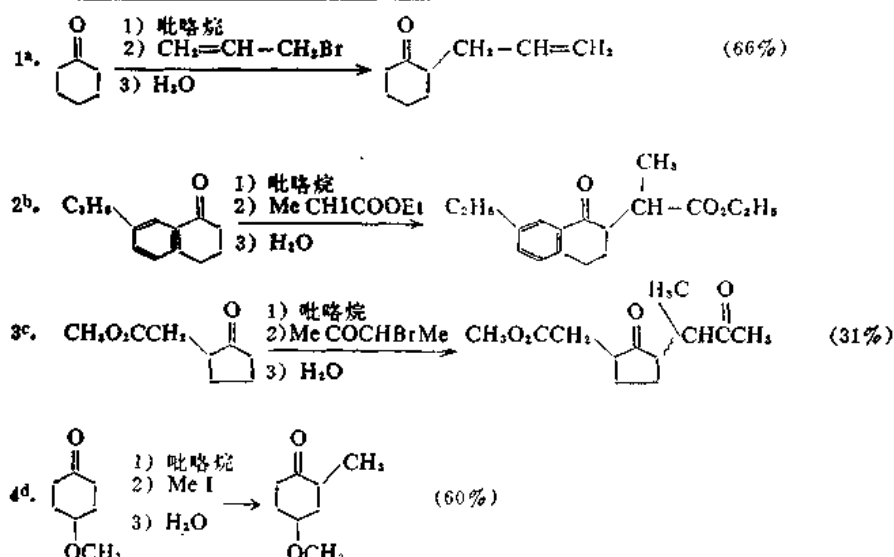
22. W. A. White and H. Weingarten, *J. Org. Chem.* 32, 213 (1967).

23. R. Comi, R. W. Franck, M. Reitano and S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.*, 3197 (1972).

24. W. D. Gurowitz and M. A. Joseph, *J. Org. Chem.* 32, 3289 (1967).

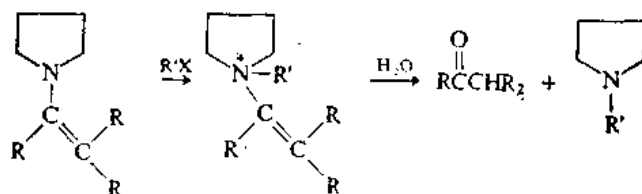
较小的 α -碳上,这一选择性在合成中可以充分利用;典型的反应在图式 1.8 列举出来。反应混合物水解后得烷基酮。

图式 1.8 烯胺的烷基化反应



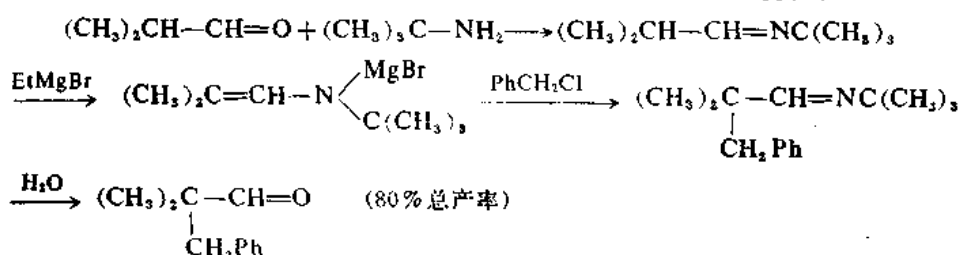
- a. G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkowicz and R. Terrell, *J. Am. Chem. Soc.* 85, 207 (1963).
- b. D. M. Locke and S. W. Pelletier, *J. Am. Chem. Soc.* 80, 2588 (1958).
- c. K. Sisido, S. Kurozumi and K. Ukimoto, *J. Org. Chem.* 34, 2661 (1969).
- d. G. Stork and S. D. Darling, *J. Am. Chem. Soc.* 86, 1761 (1964).

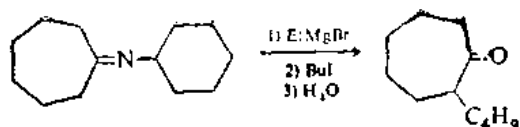
在烯胺体系中氮上的烷基化反应是一个重要的竞争反应。把这些氮烷基化产物水解回收得到未作用的酮:



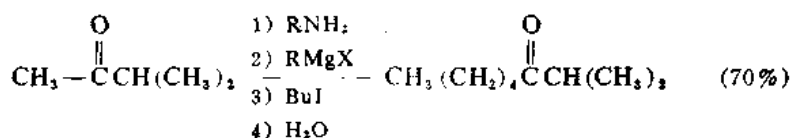
这一竞争性副反应限制了使用那些很活泼的烷基化试剂,如碘甲烷、卤化苯、 α -卤代酮、 α -卤代酯和 α -卤代醚于烷基化烯胺。

从亚胺和强碱可以制得烯醇离子的氮类似物,后者用卤代烷进行烷基化。

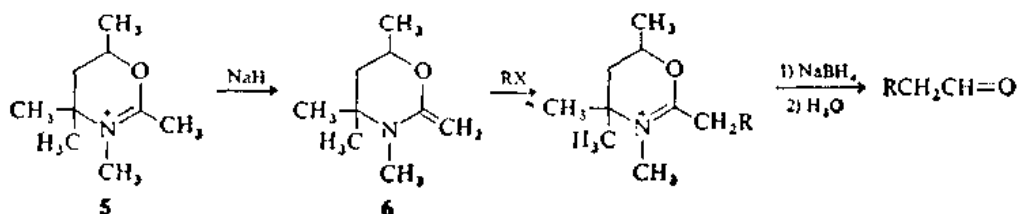




这种烷基化反应适用于制位阻较少的不对称的酮²⁵。

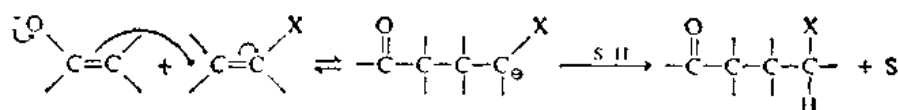


利用二氢噁嗪衍生物进行烷基化也是烯胺化学的基本方法。在与氢化钠反应时,季铵盐 **5** 转变为环状烯胺 **6** 还原烷基化产物,再水解得醛²⁶:



1.10 用共轭加成法使碳烷基化

前节主要处理了亲核性碳与烷基化试剂通过 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应生成新的碳-碳键。这里应讨论另外一些重要而且通用的使碳烷基化的方法。反应涉及对亲电性重键和亲核性碳质体的加成。它们适用于多种多样烯醇类和烯胺类。亲电反应物是些典型的 α 、 β -不饱和酮、酯、腈或其它拉电子取代基,能活化碳-碳双键,使之被亲核试剂攻击。这反应称为麦格尔反应(Michael reaction)或共轭加成²⁷。烷氧基离子或胺类等其它亲核体也能发生这种反应,但已超过了这节讨论的范围。



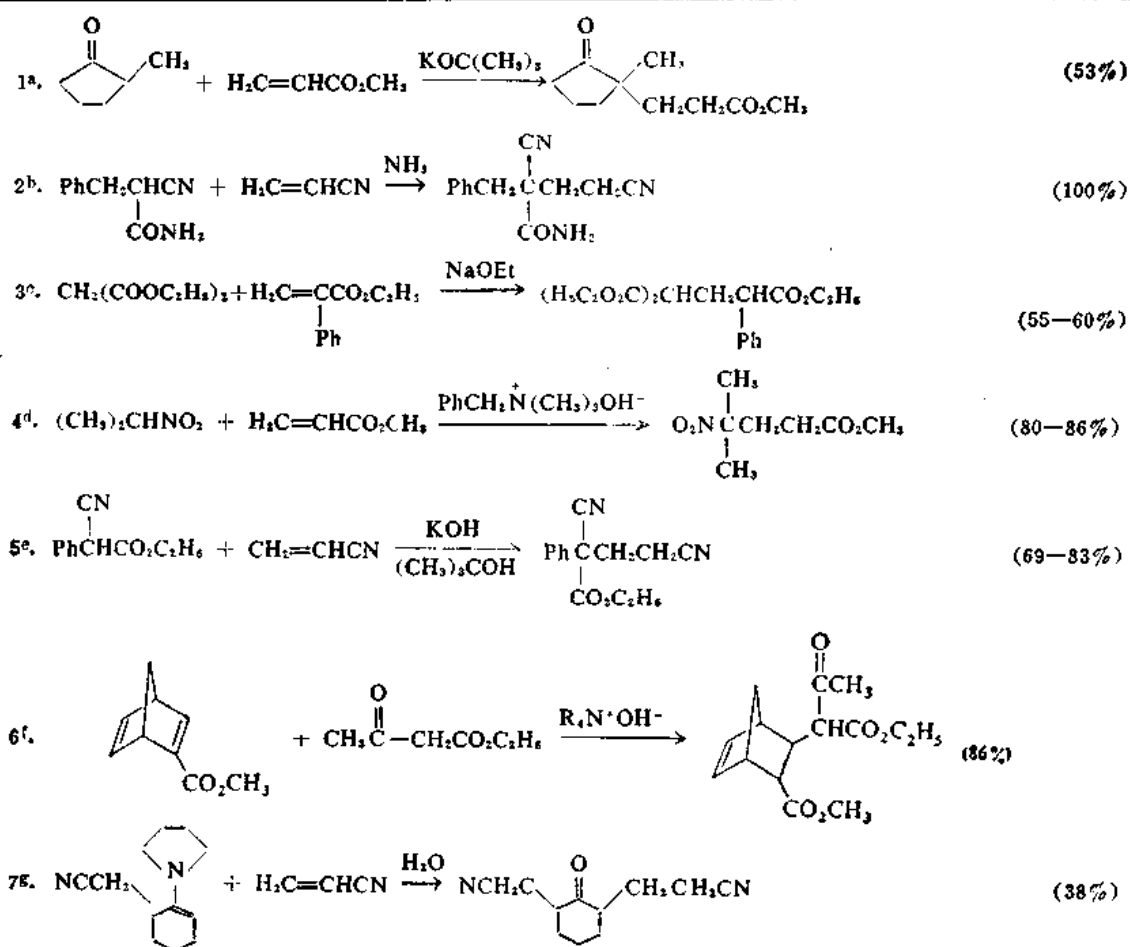
反应通常是碱催化的。各步都可逆,在质子性溶剂(SH)中,特别是醇,质子能转移到加成中间体负离子上而得到加成产物。动力学因素和热力学因素随反应的条件的严峻情况而起着作用。反应常用的烯醇物为丙二酸酯或 β -酮酸酯,它们被两个拉电子取代基所稳定。得到的简单酮或硝基烷的烷基化产物产率很好。烯胺在麦格尔反应中充当活泼的亲核试剂。有一个或多个拉电子基与双键共轭的烯类用作接受体。炔类也能充作亲电质体。

25. G. Stork and S. R. Dowd, *J. Am. Chem. Soc.* 85, 2178 (1963).

26. A. I. Meyers and N. Nazarenko, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 3243(1972); A. I. Meyers, A. Nabeya, H. W. Adiches, I. R. Politzer, G. R. Maloney, A. C. Kove'sky, R. L. Nolen and R. C. Portnoy, *J. Org. Chem.* 38, 36 (1973).

27. E. D. Leigmann, D. Ginsburg and R. Pappo, *Org. React.* 10, 179(1959).

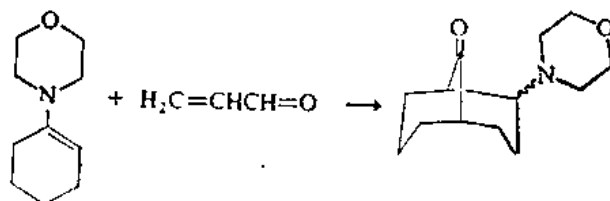
图式 1.9 用共轭加成法使碳链烷基化



- H. O. House, W. L. Roelofs, and B. M. Trost, *J. Org. Chem.* **31**, 646 (1966).
- S. Wakamatsu, *J. Org. Chem.* **27**, 1285 (1962).
- E. M. Kaiser, C. L. Mao, C. F. Hauser, and C. R. Hauser, *J. Org. Chem.* **35**, 410 (1970).
- R. B. Moffett, *Org. Synth.* **IV**, 652 (1963).
- E. C. Horning and A. F. Finelli, *Org. Synth.* **IV**, 776 (1963).
- K. Alder, H. Wirtz and H. Koppelberg, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **601**, 138 (1956).
- L. Mandell, J. U. Riper and K. P. Singh, *J. Org. Chem.* **28**, 3440 (1963).

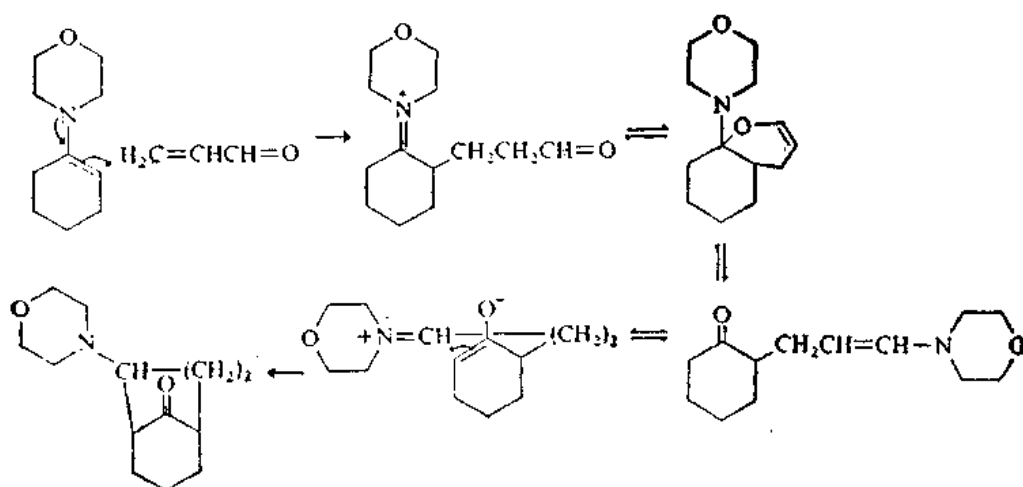
一些麦格瑞反应的典型例子见图式 1.9。反应范围极为广泛, 其中列出了很多例子²⁷。

环己酮的烯胺同丙烯醛的反应生成双环酮²⁸:



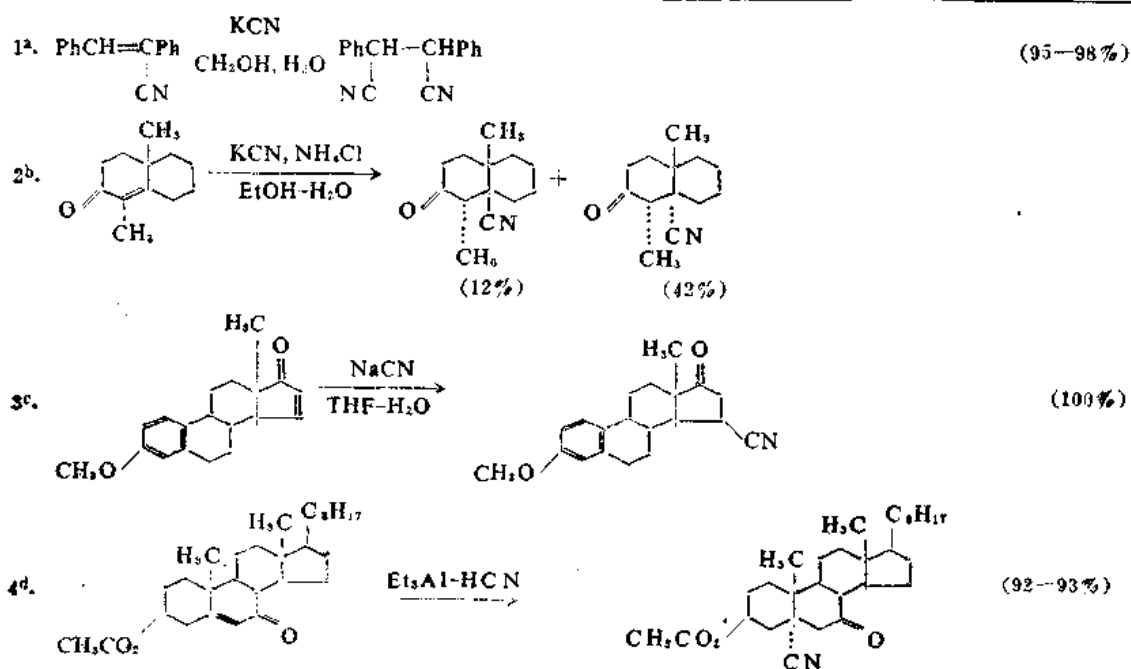
28. G. Stork and H. K. Landesman, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 5129 (1956).

这一反应经过了如下几步,其中包括烯胺与醛基的反应,开始时是一般的共轭加成:



这一反应除加成外的准确机理不容易具体化。可能是部分水解把氨基官能团转移,在醛基上又重新形成了烯胺²⁹。这是一种建造某种双环体系的便利方法。

图式 1.10 氧离子同亲电碳的加成



a. J. A. McRae and R. A. Bannard, *Org. Synth.* IV, 393 (1963).

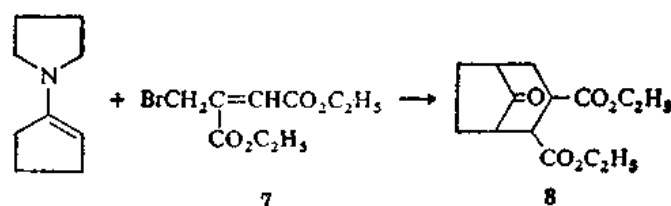
b. O. R. Rodig and N. J. Johnston, *J. Org. Chem.* 34, 1942 (1969).

c. E. W. Cantrell, R. Littell and S. Bernstein, *J. Org. Chem.* 29 64 (1964).

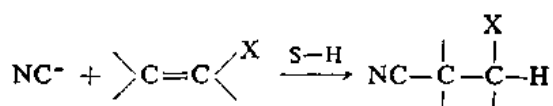
d. W. Nagata and M. Yoshioka, *Org. Synth.* 52, 100 (1972).

29. R. N. Schut and T. M. H. Liu, *J. Org. Chem.* 30, 2845 (1965); R. D. Allen, B. G. Cordiner and R. J. Wells, *Tetrahedron Lett.*, 6055 (1963).

利用双官能团试剂从烯胺也可合成双环酮。溴代酯 7 按 S_N2 方式进行烷基化然后进行麦格瑞加成, 得双环体系 8³⁰:



氨基对亲电的不饱和键是活性亲核试剂, HCN 的总加成:



标准的反应条件为乙醇溶液中加入氰化钠或氰化钾, 为了同样目的³¹, 也可用三乙基铝-氰化氢或氰化二乙基铝。后者在标准反应条件加氨基失败时采用。这些试剂对反应提供立体化学选择性。前一种得到动力学因素控制产物, 后一试剂提供热力学较稳定的腈。两种方法的例子见图式 1. 10。

α 、 β -不饱和羰基体系的 β -碳原子上加一条碳链, 涉及有机金属试剂, 这是另一非常重要的方法。这个反应将在第五章加以讨论。

一般参考文献

烯醇物

- D. J. Cram, *Fundamentals of Carbanion Chemistry*, Academic Press, New York, NY, 1965.
H. O. House, *Modern Synthetic Reactions*, Second Edition, W. A. Benjamin, Menlo Park, CA, 1972, Chapter 9.

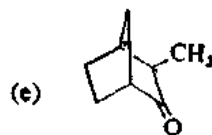
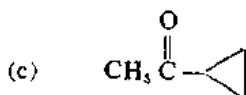
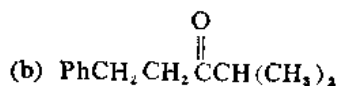
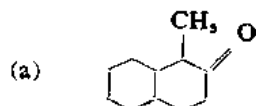
烯胺物

- A. G. Cook, *Enamines, Synthesis, Structure and Reactions*, Marcel Dekker, New York, NY, 1969.

习 题

(这些问题的参考文献在 389 页上可找到)

1. 把下列酮或醛可能的烯醇物都写出来, 指出你认为有利于动力学控制的脱质子的哪个烯醇物。每一例中你认为哪一个是最稳定的?



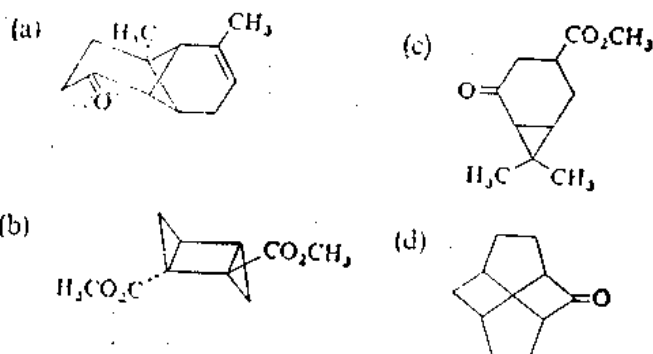
30. R. P. Nelson and R. G. Lawton, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 3884 (1966).

31. W. Nagata, M. Yoshioka and S. Hirai *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 4635 (1972); W. Nagata, M. Yoshioka and M. Murakami, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 4654 (1972).

2. 利用麦格瑞反应制备下列每一个化合物:

- (a) 4,4-二甲基-5-硝基戊-2-酮
- (b) 2,3-二苯基戊二酸二乙酯
- (c) 2-苯甲酰基-3-(2-吡啶基)丁酸乙酯
- (d) 2-苯基-3-羧基环己烷乙酸

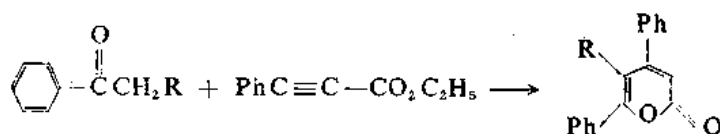
3. 在合成双环和三环化合物时, 利用烯醇的分子内烷基化反应是很方便的。指出适当的原料, 画出前体的结构说明合成下列每一分子的方法:



4. 在碱催化下, 3,5-戊二酮加甲基乙烯基甲酮, 预言这一反应速度表示式。

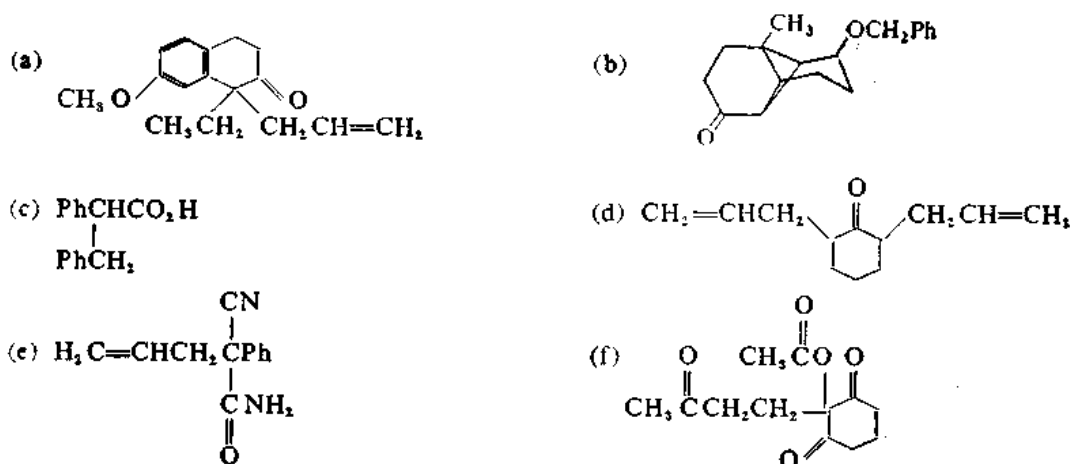
5. 在液氨中, 对 2,3,3-三苯基丙腈加一当量的氨基钾, 继而加氯化苯而得 97% 的 2-苯基-2,3,3-三苯基丙腈。如用二当量的氨基钾, 在同样反应条件下, 得 80% 产率的 2,3,3,4-四苯基丁腈, 解释之。

6. 在麦格瑞反应条件下取代的苯乙酮与苯基丙酸乙酯反应得 α -吡喃酮, 写出历程。

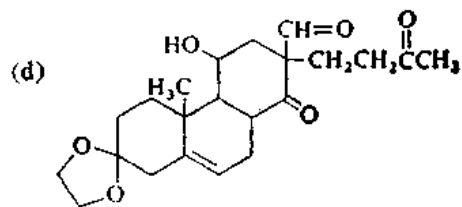
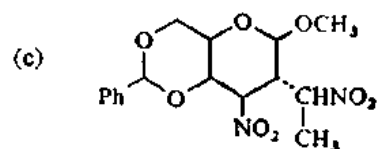
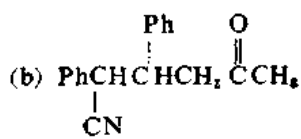
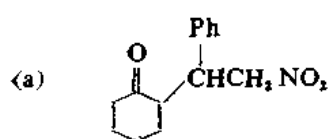


7. 在甲氧钾的甲醇中加热, 能实现简单酮如 2-丁酮或苯基丙酮与 α, β -不饱和酮的反应, 获得环己烯酮。解释环己烯酮是怎样形成的, 后者有什么可能的结构; 能否建议区别可能的环己烯酮异构体的手段:

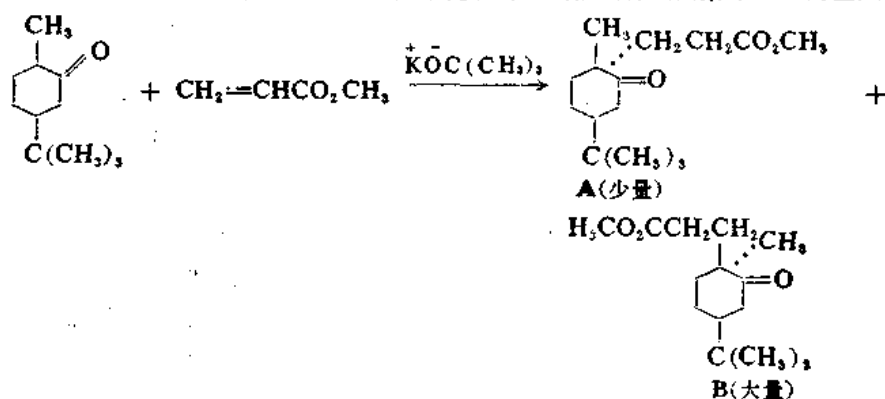
8. 为了取得下列各化合物, 提出涉及亲核性碳的烷基化步骤, 试举原料和反应条件:



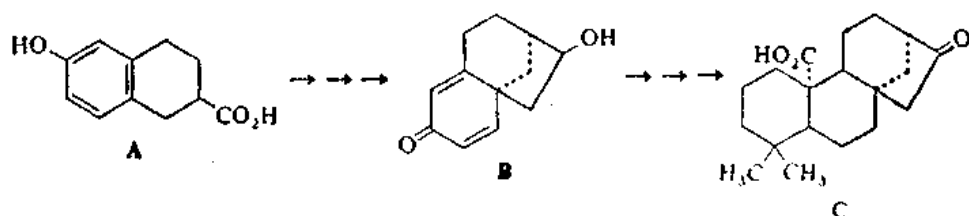
9. 利用麦格瑞反应, 试列出合成下面的每一个化合物的原料:



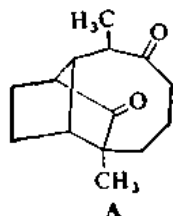
10. 2-甲基-5-叔丁基环己酮与丙烯酸乙酯的麦格瑞反应已有人研究过。得到了两个 2,2-二取代物，而不是 2,6-二取代物。该加成反应是在丁醇中被叔丁氧钾所催化。在对比实验中，显示在这些条件下，两个化合物不能互相转化。反应产物是动力学控制的还是热力学控制的？试推是什么因素导致 B 的生成作为主要产物？



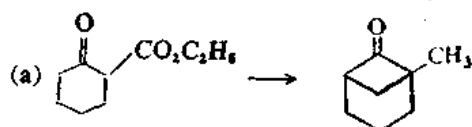
11. 通过化合物 C 合成二萜，它的关键中间体 B 是从一个羧酸 A 得到的，列举从 A 得 B 的一系列反应：

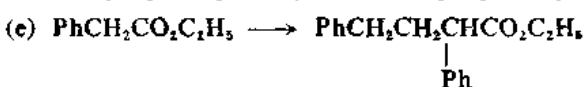
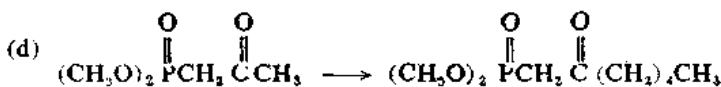
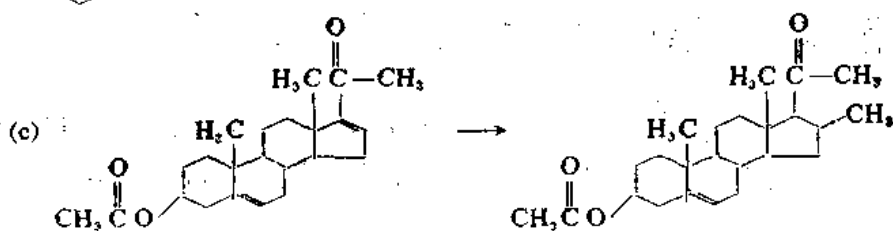
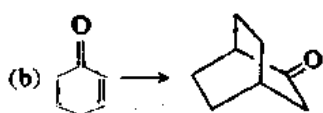


12. 在合成萜，叫作 longifolene 的过程中，利用分子间麦格瑞反应，从一个双环中间体得到了三环中间体 A。推导出双环前体的可能结构：

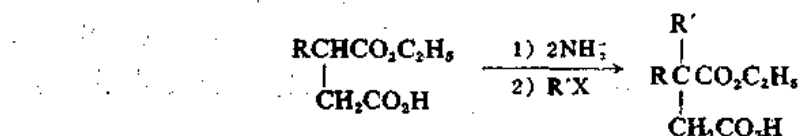


13. 为了完成下列转变，列举连续反应：



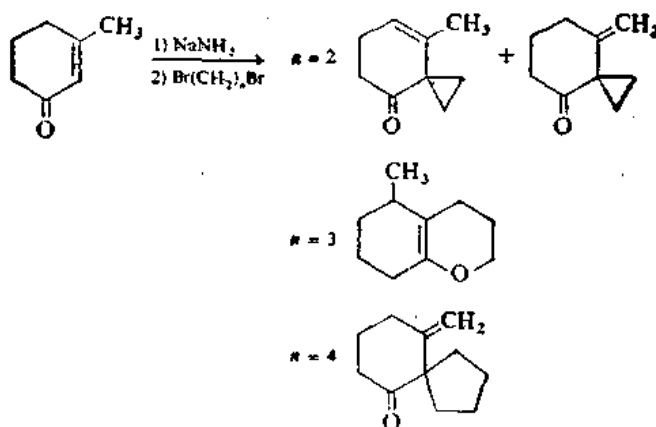


14. 对不对称丁二酸的具体烷基化方法涉及将单酯用二当量在液氨中的氨基离子处理, 继之以烷基化:

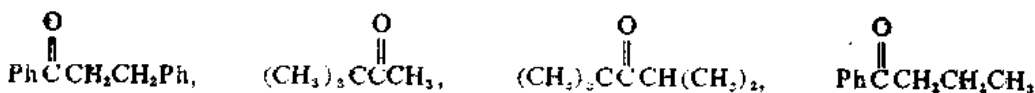


当将二乙酯用一当量碱得一混合产物, 解释为什么这一技术是专一性的。

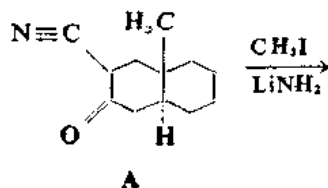
15. 用若干二溴代物来烷基化 3-甲基-2-环己烯酮导致下示产物。试讨论每一反应的过程, 并举出产物结构取决于二卤代物本质的理由。



16. 按照 pK 值大小, 把下列顺序排出:

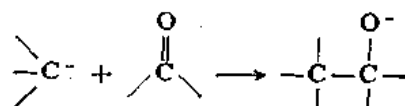


17. 用碘代甲烷把 A 烷基化, 预言产物的结构和立体化学。



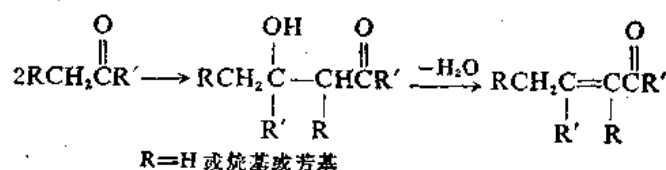
第二章 亲核性碳和羰基的反应

本章所讨论的反应都以一个碳亲核试剂和一个羰基或有关不饱和碳的加成开始, 在机理上是互相关联的。起始加成阶段继之以若干系列反应之一。讨论着重在那些具有重要合成意义的反应。

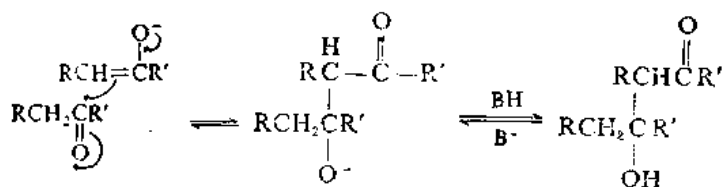
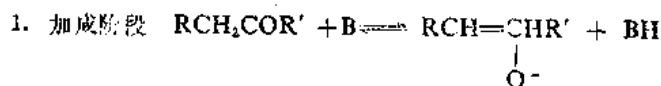


2.1 羟醛缩合反应

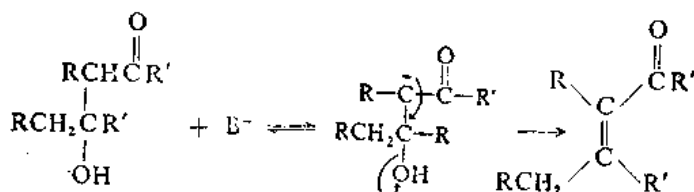
酸或碱催化的酮或醛的自身缩合就是羟醛缩合反应¹⁻³。(也叫作醛醇缩合)在特定条件下, 反应产物可继续进行转变, 特别是去水反应。在两个不同的羰基化合物之间发生的反应用“混合羟醛缩合”这一名词称呼。反应历程包含着一个亲核性碳进攻一个羰基, 这一类型也在不少其它类型反应中可以辨认出来, 本章后节中将加以讨论。



碱催化历程:



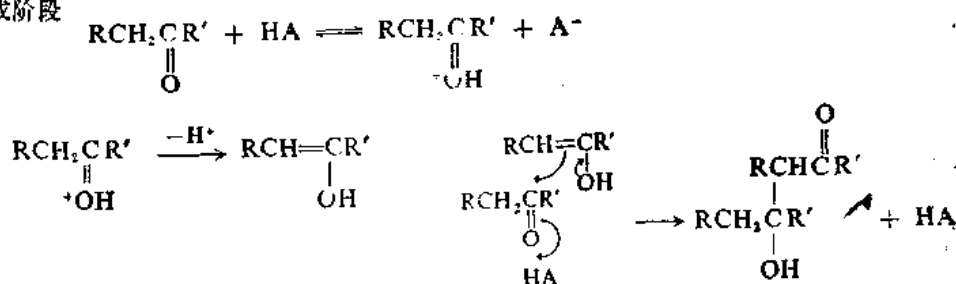
2. 脱水阶段



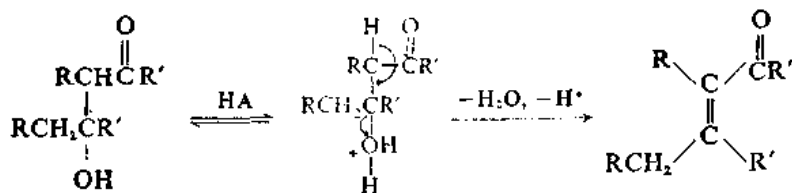
酸催化历程:

1. A. T. Nielsen and W. J. Houlihan, *Org. React.* 16, 1 (1963).
2. R. L. Reeves, In *Chemistry of the Carbonyl Group*, S. Patai (ed.), Interscience New York, NY, 1969, pp. 580-593.
3. H. O. House, *Modern Synthetic Reactions*, Second Edition W. A. Benjamin, Menlo Park, CA, 1972, pp. 629-682.

1. 加成阶段



2. 脱水阶段



由于反应类型的相似性,对一系列涉及烯醇类作为亲核试剂与酮或醛相互作用的反应,一概叫作“一般化的羟醛(又可叫醛醇)反应”。一般来说,碱或酸催化的羟醛缩合加成阶段很易逆转。

朝向加成产物形成方向的平衡常数不总是有利的。例如,脂肪酮通常不很理想。对丙酮的自身缩合,这一困难已有克服方法,说明采用特殊技术能驱使一个平衡常数不利的反应进行到底。反应是在装有不溶性碱催化剂——氢氧化钡的索氏提取器纸兜中进行的⁴。让丙酮蒸气冷凝后的液体通过碱性氧化钡催化剂而发生缩合。每当丙酮接触催化剂后生成少量产物,然后流入下面的烧瓶。由于产物比丙酮的沸点高,蒸出的气体几乎是纯的丙酮。产物不再与催化剂接触,并在烧瓶中聚集起来,其浓度远比平衡时更高,而且逆向反应因无催化剂进行得很慢。

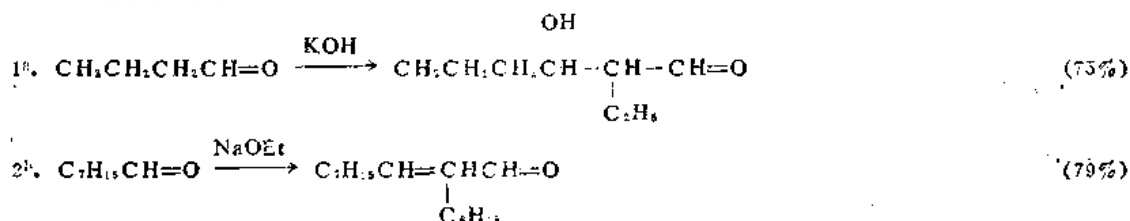
脱水阶段的平衡常数一般是有利于羟醛缩合的,主要是由于所得的是共轭 α, β -不饱和羰基体系。当反应脱水激烈,即使加成平衡不利,总反应也能进行到底。

从合成角度,利用醛作羟醛缩合有一定的困难,因为原料和产物对副反应包括聚合是敏感的。在图式 2.1 前三项仔细控制条件获得成功提供了不少例子。

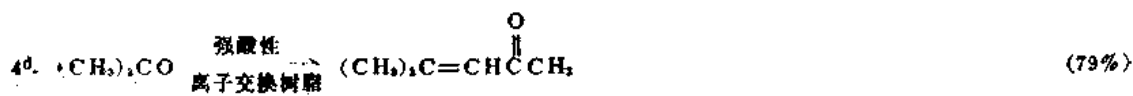
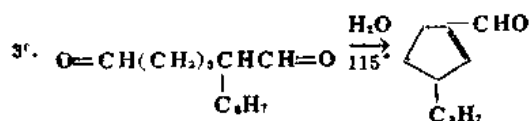
酮的自身缩合而不发生脱水较为罕见,因为加成阶段平衡极为不利。但当有脱水条件时缩合往往也能成功。尼尔森(Nielsen)和胡利汉(Houlihan)的综述一文记载了不少这类反应。图式 2.1 中第 4—6 项就是这类缩合的例子。

图式 2.1 一般羟醛缩合的例子

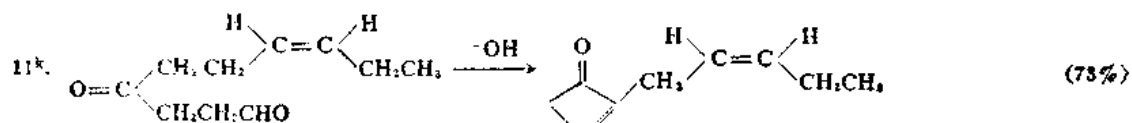
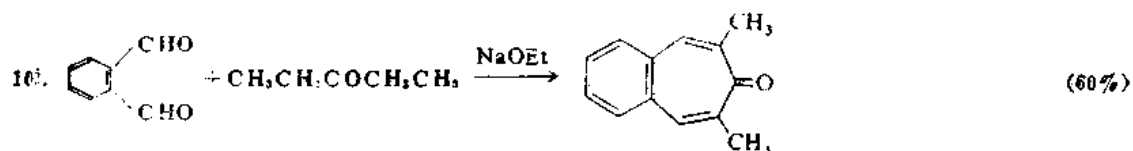
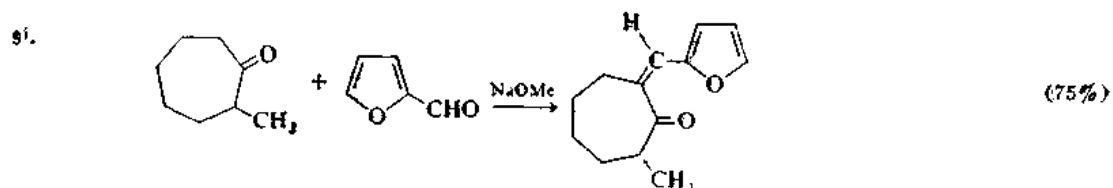
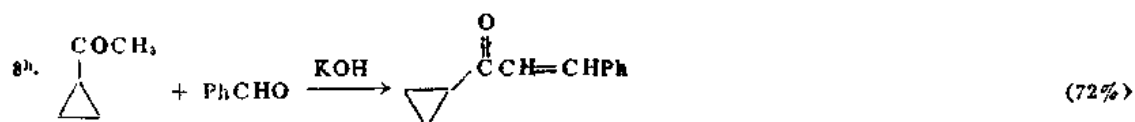
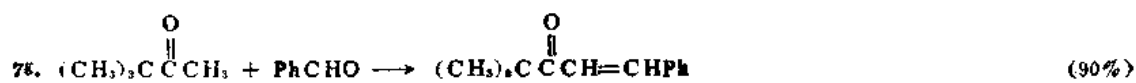
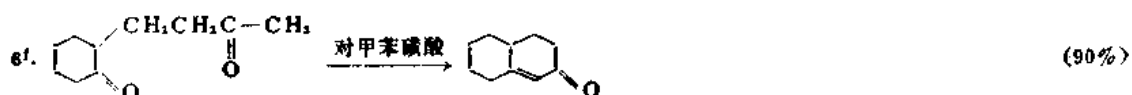
A. 醛或酮的自身缩合:



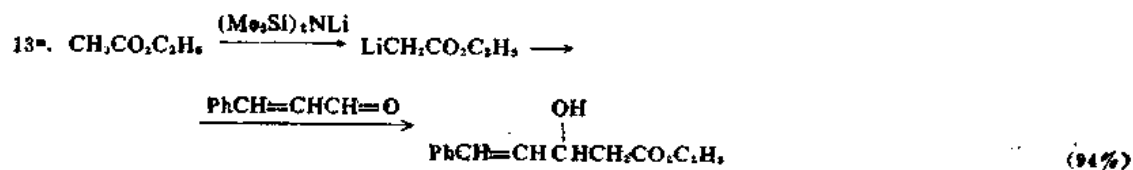
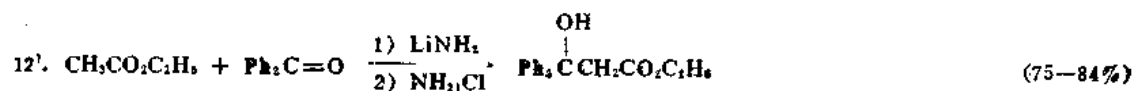
4. J. B. Conant and N. Tuttle, *Org. Synth.* I, 193(1941).

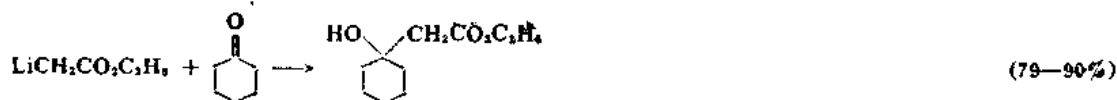
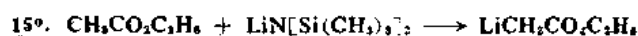
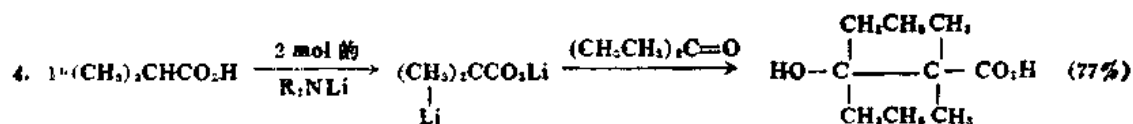


B. 混合缩合和环化缩合:



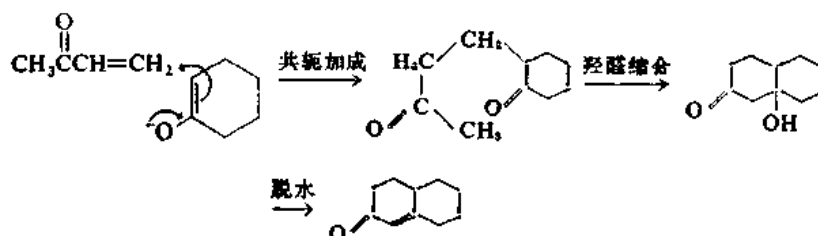
C. 同酯的烯醇物进行缩合:





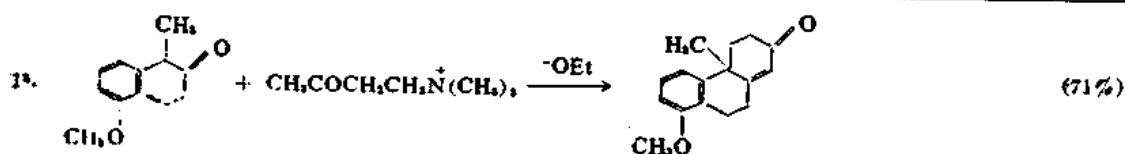
- a. V. Grignard and A. Vesterman, *Bull. Chim. Soc. Fr.* **37**, 425 (1925).
- b. F. J. Villani and F. F. Nord, *J. Am. Chem. Soc.* **69**, 2605 (1947).
- c. J. English and G. W. Barber, *J. Am. Chem. Soc.* **71**, 3316 (1949).
- d. N. B. Lorette, *J. Org. Chem.* **22**, 346 (1957).
- e. W. Wayne and H. Adkins, *J. Am. Chem. Soc.* **62**, 3401 (1940).
- f. D. J. Baisted and J. S. Whitehurst, *J. Chem. Soc.* 4089 (1961).
- g. G. A. Hill and G. Bramann *Org. Synth.* **I**, 81 (1931).
- h. S. C. Bunce, H. J. Dorsman and F. D. Popp, *J. Chem. Soc.* 203 (1963).
- i. A. M. Islam and M. T. Zameity, *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 6023 (1957).
- j. D. Meuche, H. Strauss and E. Heilbronner, *Helv. Chim. Acta* **41**, 2220 (1958).
- k. A. I. Meyers and N. Nazaenko, *J. Org. Chem.* **38**, 175 (1973).
- l. W. R. Dunnivant and C. R. Hauser *Org. Synth.* **44**, 56 (1964).
- m. M. W. Rathke, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 3222 (1970).
- n. G. W. Moersch and A. R. Burkett, *J. Org. Chem.* **36**, 1149 (1971).
- o. M. W. Rathke, *Org. Synth.* **53**, 66 (1973).

分子内的羟醛缩合往往比分子之间的更顺利, 其中特别重要的分子内缩合例子, 所谓鲁宾逊关环(Robinson)就是从可被烯醇化氢的酮关环得一个新的六员环⁶。各步烷基化和关环概括如下:

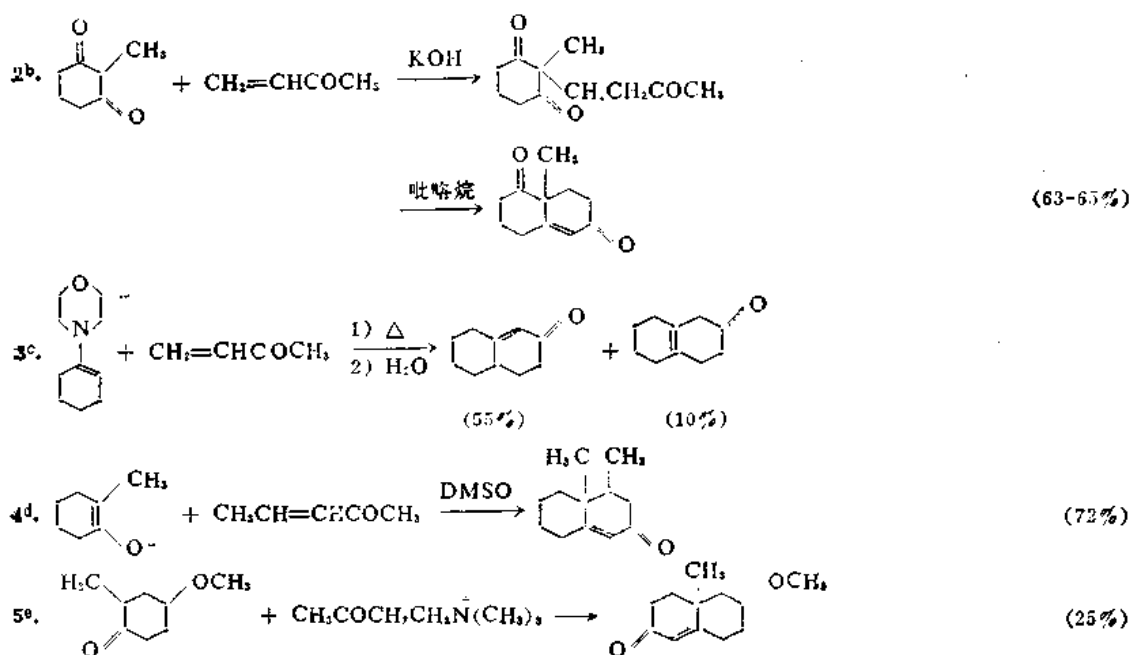


关环是分子内的羟醛缩合, 这一关环方法是合成六员环的重要方法。图式2.2提供了鲁宾逊关环的若干例子。

图式 2.2 鲁宾逊关环反应



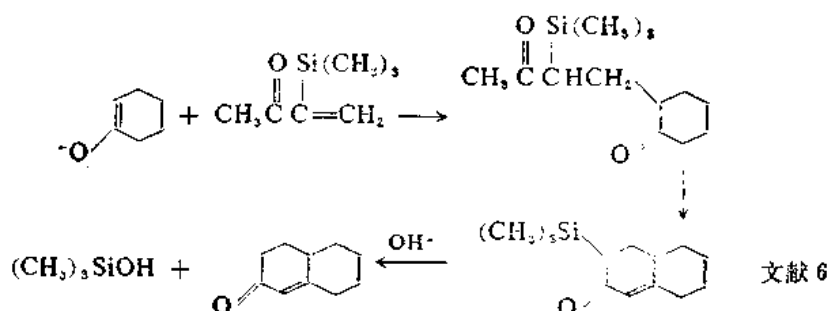
6. E. D. Bergmann, D. Ginsburg and R. Pappo, *Org. React.* **10**, 179 (1950); J. W. Cornforth and R. Robinson *J. Chem. Soc.* 1855 (1949).



- a. J. W. Cornforth and R. Robinson *J. Chem. Soc.* 1853 (1949).
- b. S. Ramachandran and M. S. Newman *Org. Synth.* 41, 33 (1961).
- c. R. L. Augustine and J. A. Caputo, *Org. Synth.* 45, 89 (1965).
- d. C. J. V. Scanio and R. M. Starrett *J. Am. Chem. Soc.* 93, 1539 (1971).
- e. G. Stork and S. D. Darling, *J. Am. Chem. Soc.* 86, 1701 (1964).

反应起始时(第1项)在反应中产生乙烯基甲基酮。4-二甲基氨基-2-丁酮的季铵盐顺利地分解出不饱和酮(见例2—4)。最近的方法为直接加 α , β -不饱和酮。第3项显示在鲁宾逊关环法中用酮作烯胺原料, 提供活性亲核试剂。

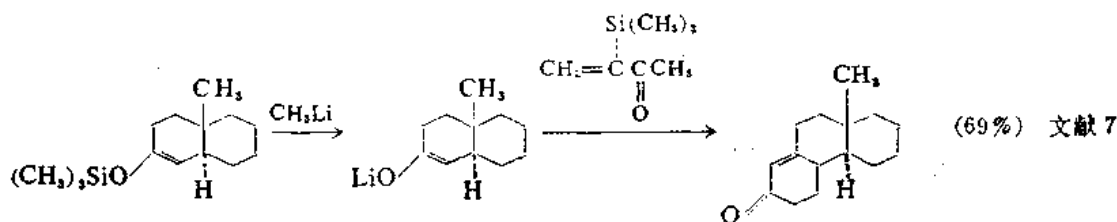
最新改良的鲁宾逊关环法使用甲基-1-三甲基硅基乙烯基酮。反应按照通常程序共轭加成, 羟醛加成和脱水反应:



三甲基硅基的作用为稳定共轭加成形成的中间体碳负离子。在相同于脱水所需要的条件下硅基可被除去。通过亲核进攻硅, 硅基被除去而酮的置换目的完成。取代的甲基乙烯基酮有一个优点, 就是关环反应可以在非质子性溶剂中进行, 在这条件下烯醇平衡不发生。不对称的酮的关环

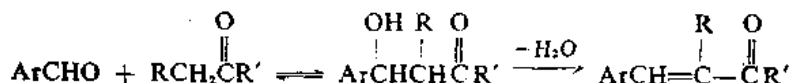
6. G. Stork and B. Ganm, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 6152 (1973); G. Stork and J. Singhm, *J. Am. Chem. Soc.* 96, 6181 (1974).

用第1章描述的方法产生特定的烯醇物得以控制。



从历程的观点, 涉及两个不同羰基化合物的羟醛缩合反应是能够进行的。然而要在合成上有用处, 反应必须有某种根据去选择, 就是说一个反应物更易充当亲核试剂, 而另一反应物作为羰基接受体。如果选择性要求不能满足的话, 产物中含有自身缩合物和两个混合的可预期的缩合产物。

混合羟醛缩合的最重要例子之一为芳香醛同脂肪酮或醛的反应。芳香醛不能作为亲核质体起作用, 因为它缺乏一个 α -氢原子, 它不能形成烯醇或烯醇负离子。脱水反应导致生成的双键既与羰基又与苯环共轭, 所以易于进行:



有许多用芳香醛的酸与碱催化缩合反应的例子。克莱森-施密特缩合反应的名称就是这类混合羟醛反应的别名。在图式2.1中的7~10项为已有记载的几百个这类反应中的例子。

芳香醛和甲基酮的碱性缩合化合物具有强大反式立体化学倾向性。这种立体选择性追溯到脱水这一步。在图2.1中描述了导致顺式和反式产物的过渡态。在消除反应进程中, C-2和C-3上的取代基处于共平面。苯基和酮R基之间的空间压缩斥力提高了顺式产物的过渡态能量, 因此优先形成反式产物。

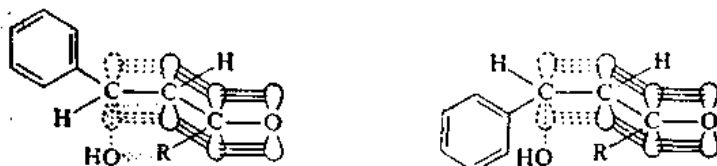
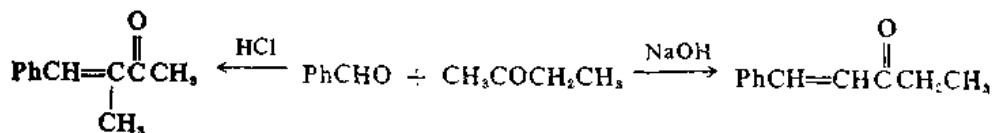


图2.1 在克莱森-施密特缩合中碱催化脱水的过渡态

丁酮和苯甲醛的克莱森-施密特缩合反应的研究进一步阐明影响产物结构的因素⁷。

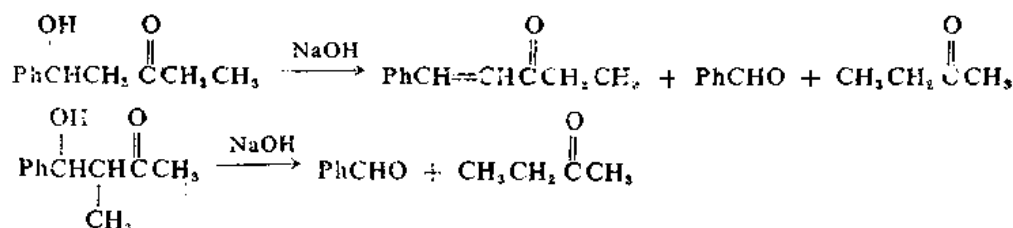


反应结果告诉我们各种反应步骤的相对速度之间关系怎样决定了反应产物的组成。用碱催化时, 苯甲醛同丁酮的甲基反应; 而在酸性催化条件下反应位置是亚甲基。反应条件不允许分离出羟基酮中间体, 因为加成阶段是限制速度一步, 但这些化合物已通过另外的途径制备出来了。它们

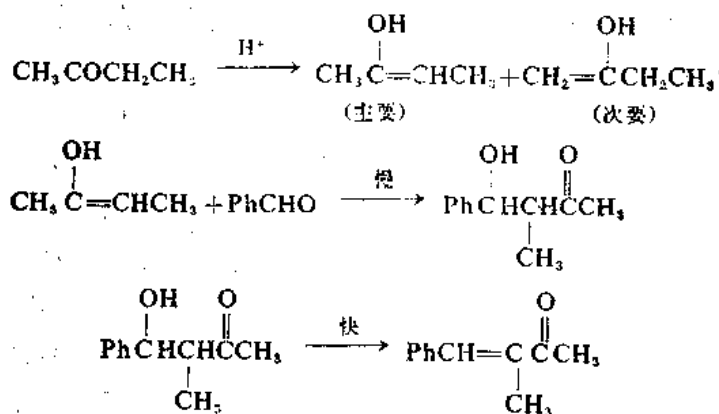
7. r. K. Boekman, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 96, 6179 (1974).

8. M. Stiles, D. Wolf and G. V. Hudson, *J. Am. Chem. Soc.* 81, 628 (1959).

的制取如下列反应式所示:

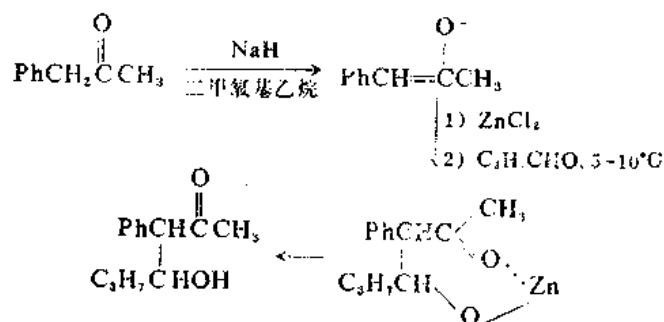


反应结果确定碱催化的脱水反应慢于它的支链异构体的加成逆向反应。在碱催化条件下选择直链产物生成的理由是明显的。直链式羟基酮是唯一的加成中间体。每一种中间体用酸处理得到具有相应碳骨架(包括一些断裂产物)的去水产物。在酸催化条件下,两种中间体都可以脱水。在酸催化条件下,加成阶段决定反应速度,并且形成中间体的量决定了两种脱水产物的相对数量。较多取代的烯醇有利,因此在酸催化反应中支链的异构体变成主要产物:



对某一给定体系,最终产品的结构取决于各自反应速度常数的大小。一般地说,芳香醛与甲基酮的缩合遵循丁酮的形式反应;就是说,碱催化有利于直链式缩合产物,而酸催化则有利于支链产物。

通过在两种羰基化合物中先形成一种烯醇可以进行混合的羟醛缩合反应,不然的话就导致混合产物。假如加成一步快于烯醇离子和羰基接受体之间质子转移,可得单一产物。由于羟醛反应是可逆的,必须使用一种捕获加成物而且阻止逆转的某种技术。这就是在反应混合物中加 ZnCl_2 , 后者生成一种稳定的螯合物。作为一例示意,苯基丙酮与丁醛的选择性缩合反应达到54%产率:



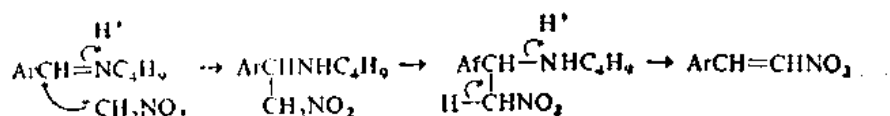
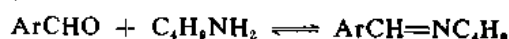
通过考察锌螯合物的结构可以预言优先羟醛加成物的立体化学。主要产物相当于螯环上有最多平伏式取代基⁹。

从酯衍生得到的亲核性烯醇物进行混合型缩合反应的研究已有人开展。一般需要很强的碱才能使酯形成烯醇物。例如, 乙酸乙酯的烯醇锂可用双(三甲基硅基)胺锂作碱来产生。同羰基缩合反应进行得顺利(图式2.1第13项), 似乎没有酯烯醇物与羰基化合物之间发生质子迁移的复杂现象。羧酸的二锂盐也能加到羰基化合物(图式2.1中第14项)。

2.2 有关的缩合反应

若干具有制备价值的反应是机理上确实经过羟醛缩合的一些变相反应。重要的一类是用胺或含胺及其相应的共轭酸组成缓冲体系催化的反应, 它们为与羟醛转变极为相似的一大类缩合。这些胺催化反应经常被人们称作诺文葛尔缩合(Knoevenagel Condensation)¹⁰。

在许多例子中人们证明胺不是以简单的碱在起作用, 而且也涉及与羰基化合物预先进行反应。有人报导了支持芳香醛与硝基甲烷缩合反应机理的动力学证据¹¹。当在胺之外还有一种弱酸存在时这种缩合反应得到了最有效的加速, 这一事实说明胺并不是以简单碱催化剂在起作用。



但是还没有肯定反应机理的研究, 所以没有理由下这样的结论: 亚胺和亚胺是一切胺催化缩合反应的中间体。

在这个反应的制备用途中, 它的主要用处是在酮、醛中含两个活化基团易烯醇化的化合物的缩合。丙二酸酯和氰代乙酸酯是最普通的例子¹²。饱和的中间体只是在特别温和的条件下才能分离得到, 一般产物是“脱水”化合物。硝基烷也是有效的亲核底物。单一强拉电子的硝基已足够活化 α -氢, 使在温和碱性条件下形成亲核的氮羧酸负离子。在潜在的亲核试剂中强酸性质子的性质有两个理由。第一, 象胺那样的弱碱能对反应提供足够浓度的烯醇离子而不致把酮或醛的质子脱落下来。这样羰基组成的自相缩合反应得以减至最小程度。第二, 高度酸性质子有利于消除一步, 驱使缩合反应进行到底。

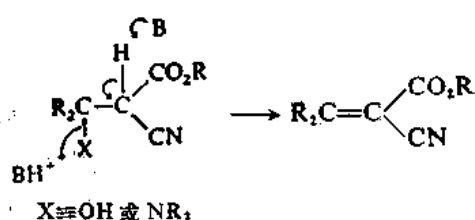
9. H. O. House, D. S. Crumrine A. Y. Teranishi and H. D. Olmstead, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 3310 (1973).

10a. G. Jones, *Org. React.* 15, 204 (1967).

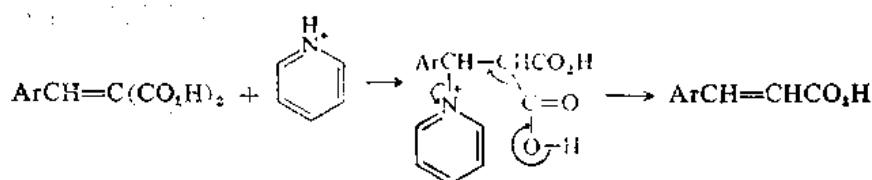
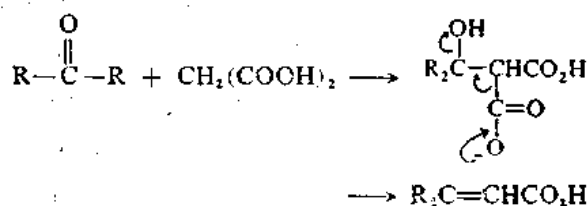
b. R. L. Reeves, in *The Chemistry of the Carbonyl Group*, S. Patai(ed.), Interscience, New York, NY, 1969, pp. 593-599.

11. T. I. Crowell and D. W. Peck, *J. Am. Chem. Soc.* 75, 1075 (1953).

12. A. C. Cope, C. M. Hofmann, C. Wyckoff and E. Hardenbergh, *J. Am. Chem. Soc.* 63, 3432 (1941).



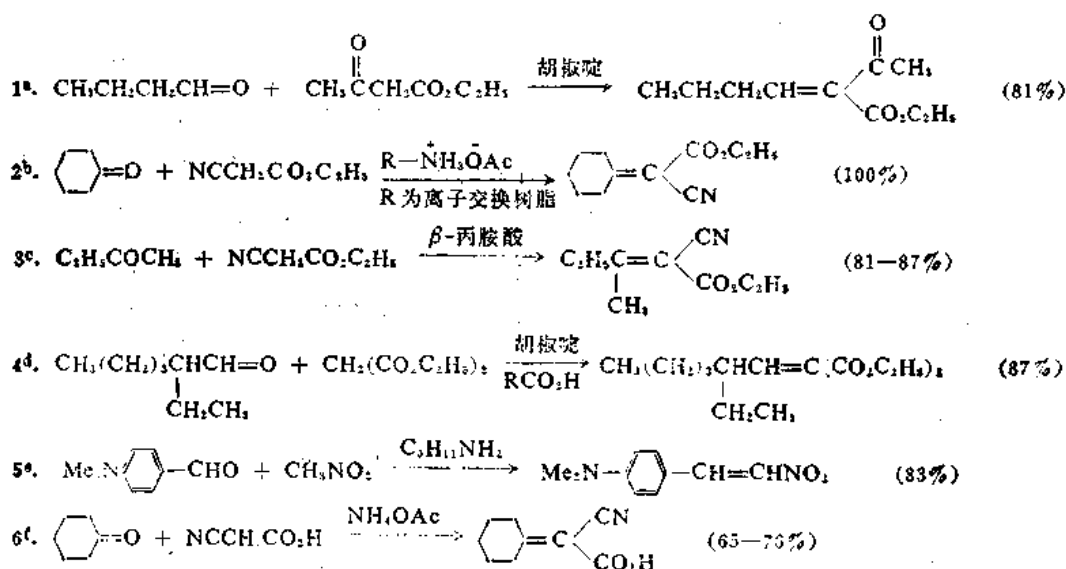
与这一反应密切相关的改变为用氰乙酸或丙二酸作为潜在的亲核试剂（它们相应的酯却不是）。反应的加成阶段的机理在这些情况下和前边讨论的是相似的。加成中间体却易于脱去羧基。很多例子中，脱羧和消除反应作为一步协同过程¹³。脱羧缩合反应多数在吡啶中进行，吡啶正离子显示有催化芳基亚甲基丙二酸脱去羧基的作用¹⁴：



这给脱羧反应的发生提供了另一种机理。

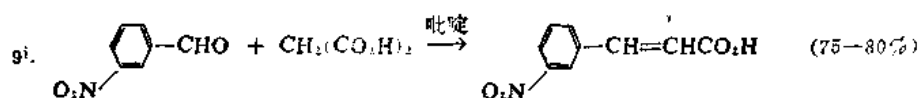
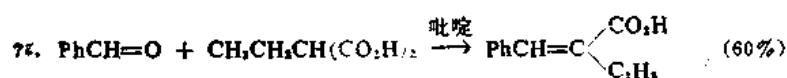
图式 2.3 提供诺文葛尔型缩合反应一些例子。

图式 2.3 胺催化的诺文葛尔型缩合



13. E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 5897 (1952).

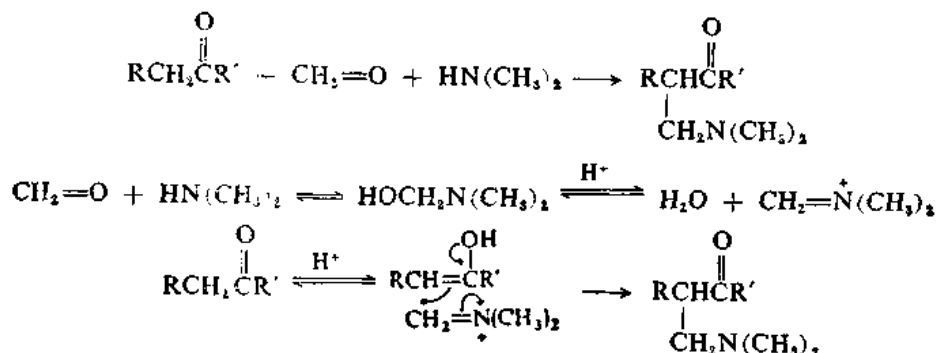
14. E. J. Corey and G. Fraenkel, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 1168 (1953).



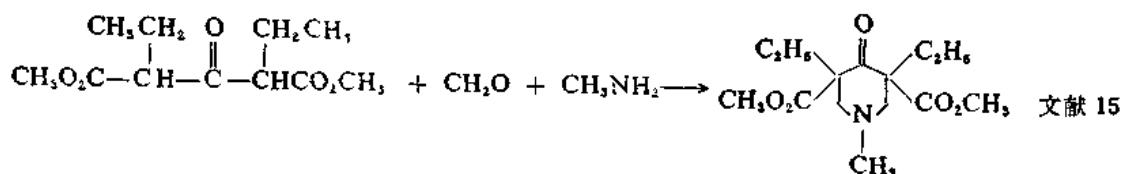
- a. A. C. Cope and C. M. Hofmann, *J. Am. Chem. Soc.* 63, 3456 (1941).
- b. R. W. Feenstra, M. J. Astle and J. R. Shelton, *J. Org. Chem.* 26, 4874 (1961).
- c. F. S. Prout, R. J. Hartman, E. P. Y. Huang, C. J. Korpics and G. R. Tichlaar, *Org. Synth.* IV, 93 (1963).
- d. E. F. Pratt and E. Werble, *J. Am. Chem. Soc.* 72, 4638 (1950).
- e. D. E. Worrall and L. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.* 66, 842 (1944).
- f. A. C. Cope, A. A. D'Addicco, D. E. Whyte and S. A. Glickman, *Org. Synth.* IV, 234 (1963).
- g. W. J. Gensler and E. Berman, *J. Am. Chem. Soc.* 80, 4949 (1958).
- h. R. Stevens, *J. Chem. Soc.* 1113 (1960).
- i. R. H. Wiley and N. R. Smith, *Org. Synth.* IV, 731 (1963).

2.3 曼尼希(Mannich)反应

曼尼希反应与诺文葛尔缩合反应非常近似而相关连, 它们都涉及亚胺中间体。反应在微弱的酸性溶液中进行, 用二烷基氨基甲基实现酮和醛的 α -烷基化。从胺和甲醛衍生得到的亲电试剂是亚胺离子。反应对至少有一个可烯醇化氢的醛和酮是很普通的。为了实用的制备目的, 反



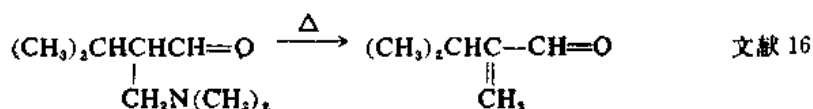
应限于第二胺, 因为伯胺的二次烷基化成为严重问题。但对某些关环反应, 二烷基化反应却是有利地加以采用。



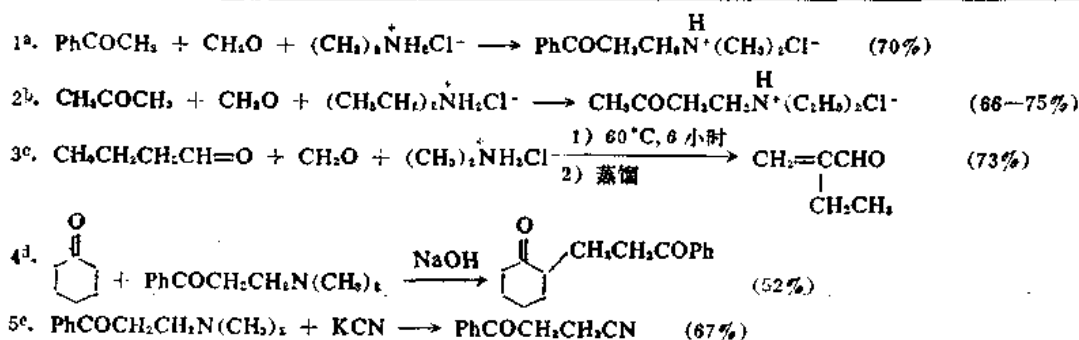
曼尼希反应之所以重要是因为它对氨基酮的合成有用把 β -氨基或其衍生的季铵盐加热分解导致 α -亚甲基酮。季铵盐的分解特别容易, 它们原为 α, β -不饱和羰基化合物的来源。这些

15. C. Mannich and P. Shumann, *Chem. Ber.* 69, 2299 (1936).

是麦格尔(Michael)加成和硼氢化反应的有用合成中间体(第三章)。图式2.4中第4,5项代表了通过曼尼希反应,经过几步制不饱和酮再发生麦格尔加成产物*。

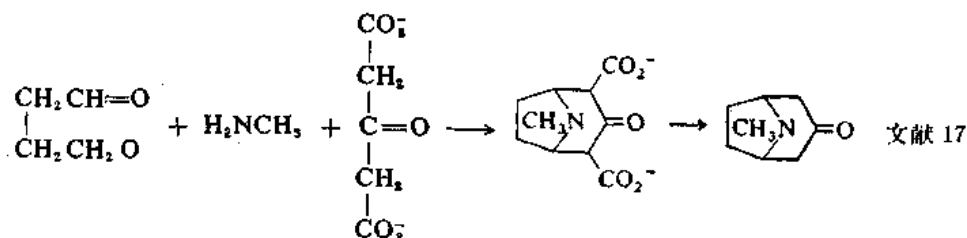


图式 2.4 曼尼希碱的合成和应用



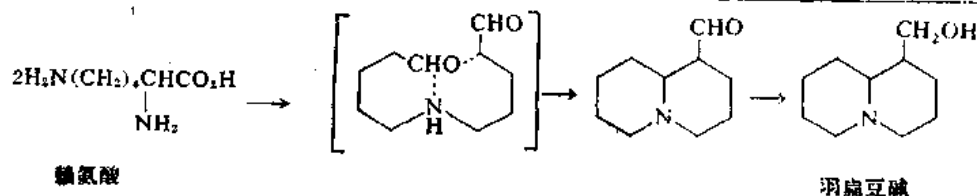
- a. C. E. Maxwell, *Org. Synth.* III, 305 (1955).
 b. A. L. Wilds, R. M. Nowak and K. E. McCaleb, *Org. Synth.* IV, 281 (1963).
 c. C. S. Marvel, R. L. Myers and J. H. Saunders, *J. Am. Chem. Soc.* 70, 1694 (1948).
 d. A. C. Cope and E. C. Hermann, *J. Am. Chem. Soc.* 72, 3405 (1950).
 e. E. B. Knott, *J. Chem. Soc.* 1190 (1947).

曼尼希反应,或其机理近似的类似反应在自然界形成许多含氮分子中很有意义。所以,在总体合成这类化合物中特别模拟生物合成的方式,即所谓生源合成曼尼希反应起着重要作用。最早利用曼尼希反应的例子是1917年R. 鲁宾逊爵士成功地合成了莨菪碱的衍生物,即托品酮(tro-



pinone)。最近,现代生物合成提供了许多关于生物碱合成的资料,许多生物碱曾被成功高效地用平行于自然界的路线去合成。羽扇豆碱可算是曼尼希在生物合成中起作用的一例。图式2.5提供了从赖氨酸生物合成这个生物碱的粗略梗概。

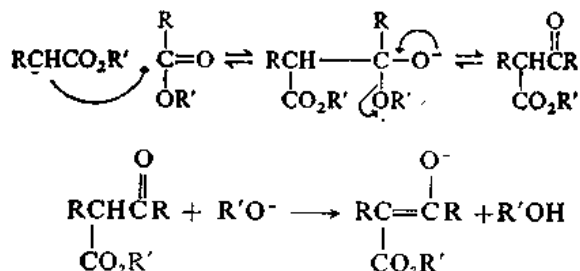
图式 2.5 羽扇豆碱生物合成中的曼尼希反应



16. C. S. Marvel, R. L. Meyers and J. H. Saunders, *J. Am. Chem. Soc.* 70, 1694 (1948).
 * 原文:“通过麦格尔加成至 α, β -不饱和中间体”有误,因为例子中是加成得饱和的酮——译者。
 17. R. Robinson, *J. Chem. Soc.* 762 (1917).

2.4 亲核性碳的酰基化反应

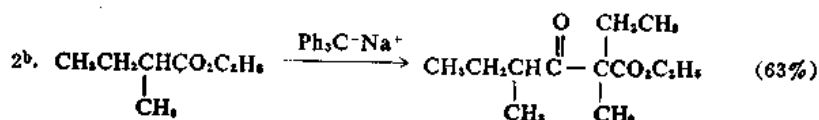
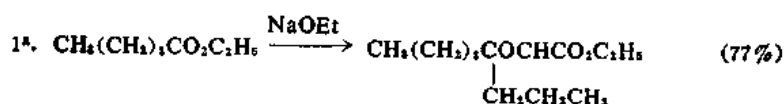
当一个羰基发生加成, 然后消除羰基上一个取代基, 这时烯醇负离子和另一个亲核性碳质体发生了酰基化反应。这种反应类型的经典例子是碱催化的酯自身缩合¹⁸。



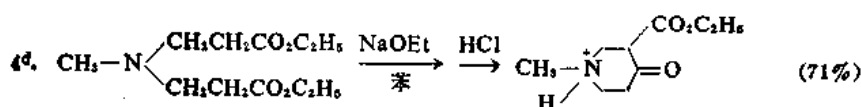
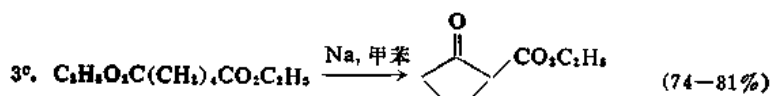
所有这些步骤除最后一步之外都是可逆的。两个拉电子取代基使缩合产物变得比烷氧基的酸性更大, 因而至少有一个摩尔碱“催化剂”存在下驱使反应进行到底, 而最后一步基本上是不可逆的。从实际考虑, 作为催化剂的烷氧化物必须用与酯相同的醇组分以免酯交换而生成混合产物。当 α 位有两个取代基的酯时, 因为不能发生最后一步不可逆的质子转移这些化合物用烷氧离子作催化剂不能缩合。这一限制可以使用非常强的碱来克服, 起始的酯几乎全部转变为它的烯醇物。为此目的一个操作方法使用三苯基甲基钠(图式2.6第2项)

图式 2.6 亲核性碳的酰基化反应

A. 酯分子之间的缩合

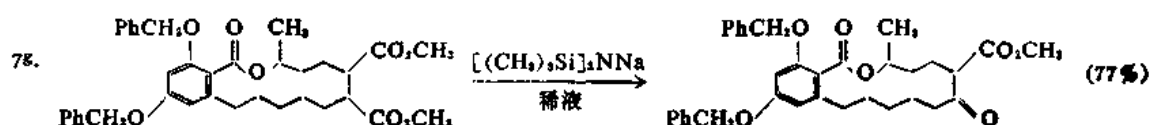
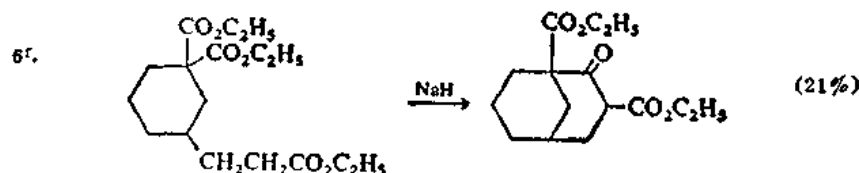
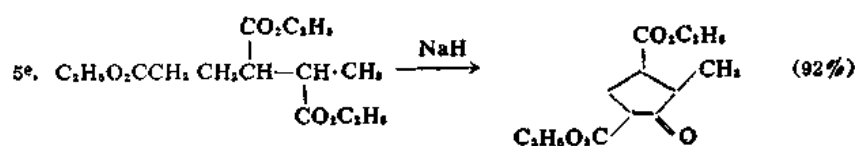


B. 二元酸酯的环化

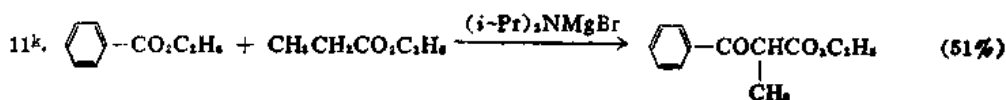
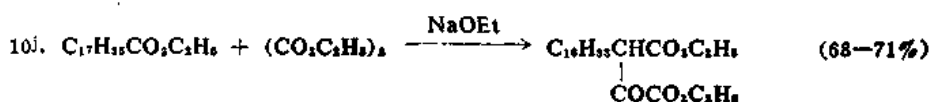
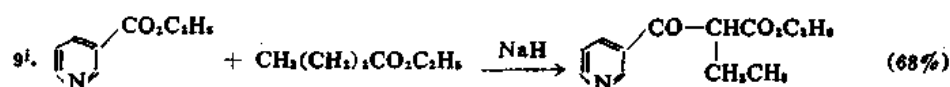
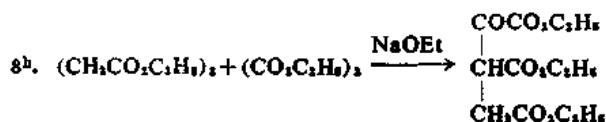


- a. R. R. Bries and S. M. McElvain, *J. Am. Chem. Soc.* **55**, 1697 (1933).
- b. B. E. Hudson, Jr., and C. R. Hauser, *J. Am. Chem. Soc.* **63**, 3156 (1941).
- c. P. S. Pinkney, *Org. Synth.* **II**, 116 (1943).
- d. E. A. Prill and S. M. McElvain, *J. Am. Chem. Soc.* **55**, 1233 (1933).

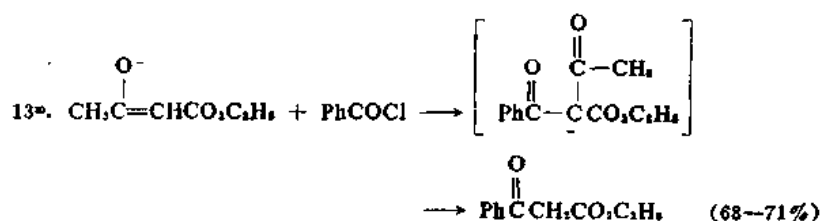
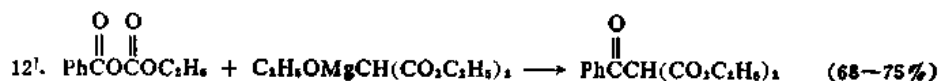
18. C. R. Hauser and B. E. Hudson, Jr., *Org. React.* **1**, 266 (1942).



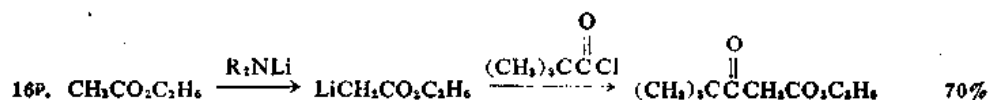
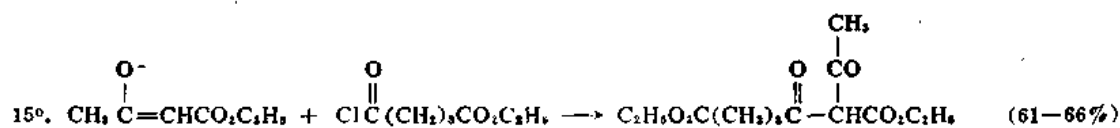
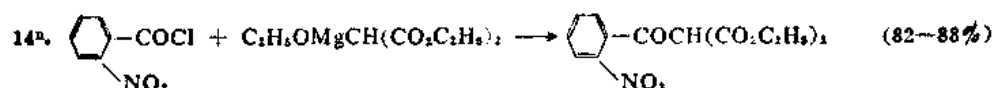
C. 混合的酯缩合



D. 用酸酐和酰卤当酰基化试剂



- e. M. S. Newman and J. L. McPherson, *J. Org. Chem.* **19**, 1717 (1954).
 f. J. P. Ferris and N. C. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 1325 (1963).
 g. R. N. Hurd and D. H. Shah, *J. Org. Chem.* **38**, 390 (1973).
 h. E. M. Bottorff and L. L. Moore, *Org. Synth.* **44**, 67 (1964).
 i. F. W. Swamer and C. R. Hauser, *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 1352 (1950).
 j. D. E. Floyd and S. E. Miller, *Org. Synth.* **IV**, 141 (1963).
 k. E. E. Royals and D. G. Turpin, *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 5452 (1954).
 l. J. A. Price and D. S. Tarbell, *Org. Synth.* **IV**, 285 (1963).
 m. J. M. Straley and A. C. Adams, *Org. Synth.* **IV**, 415 (1963).



n. G. A. Reynolds and C. R. Hauser, *Org. Synth.* IV, 708 (1963).

o. M. Guha and D. Nasipuri, *Org. Synth.* 42, 41 (1962).

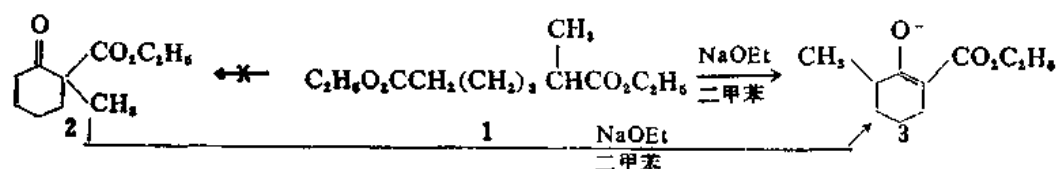
p. M. W. Rathke and J. Deitch, *Tetrahedron Lett.* 2953 (1971).

酯的分子内关环缩合反应一般叫做迪克曼缩合¹⁹。(Dieckmann condensation), 这是用于合成一系列五员和六员环的重要手段, 有时也偶尔用于合成大环。(见图式2.6, 3—7项说明)

近来工作者采用氢化钠与少量醇作催化体系, 可能有效的催化剂实际上仍然是氢化钠与醇作用后生成的醇钠, 后者无疑地是活性催化剂, 体系中有金属钠。

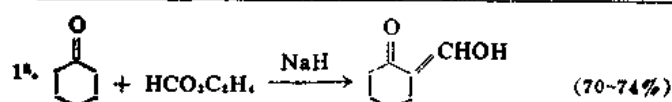


金属钠在缩合反应中和释放出来的醇作用形成醇钠, 驱使反应往右。反应的动力是稳定的烯醇物之生成。由于反应是可逆的, 它受控于热力学因素, 当有一种以上的烯醇物可以生成的情况下, 较为稳定的烯醇物将先生成。作为这种效应的例子, 二酯1的环化就是²⁰。只有3而没有2, 因为后者不能形成稳定的烯醇物。假如通过其它途径得到2, 则缩合后也会通过可逆缩合机理, 异构化为3的:



混合的酯缩合同样要注意混合羟醛缩合所受的限制。其中一个酯应优先地作为接受体, 而另一个则作为亲核试剂。为了与脂肪酸酯自身缩合相竞争, 羰基接受体必须相对地亲电, 这些常用的酯体系为芳香酸的、甲酸的和草酸的酯。每一种中都含有相对于烷基来说拉电子的基团, 而都不具有可烯醇化的氢。因而它们构成了良好的亲电体, 而不能按亲核试剂行事。图式2.6, c段显示这类例子。

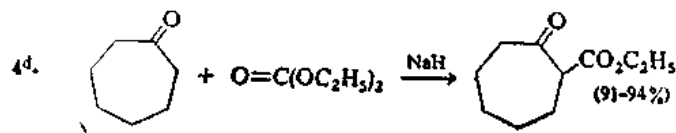
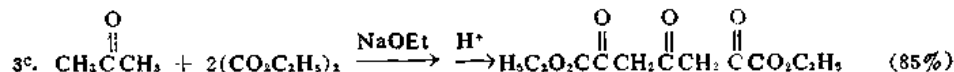
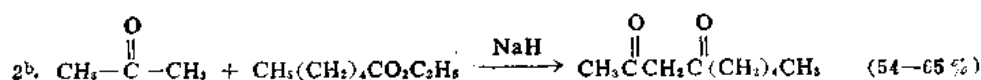
图式2.7 用酯对酮的酰基化反应



a. C. Ainsworth *Org. Synth.* IV, 536 (1963).

19. J. P. Schafer and J. J. Bloomfield, *Org. React.* 15, 1 (1967).

20. N. S. Vul'fson and V. I. Zaretskii, *J. Gen. Chem. USSR* 29, 2704 (1959).



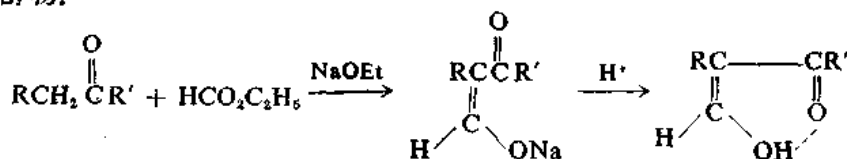
b. N. Green and F. B. LaForge, *J. Am. Chem. Soc.* **70**, 2287 (1948); F. W. Swamer and C. R. Hauser, *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 1352 (1950).

c. E. R. Riegel and F. Zwillgmeyer, *Org. Synth.* **II**, 126 (1943).

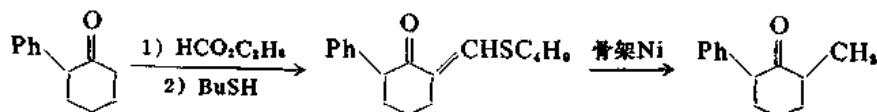
d. A. P. Krapcho, J. Diamanti, C. Cayen and R. Bingham, *Org. Synth.* **47**, 20 (1967).

苯甲酰丙二酸二乙酯的制备法代表以酸酐作酰基化试剂(第 12 项),这是一种比酯更活泼的官能团。反应必须在非亲核性溶剂中进行以免酸酐发生溶剂化与要进行的反应相竞争。使用很活泼的酰基化试剂如酸酐和酰氯的另一限制是它们与烯醇作用,而 O-酰基化成为主要的反应。丙二酸二乙酯的镁盐(第 12, 14 项)在这些反应中可算是一种满意的底物,部分原因是它能溶于非亲核性的醚溶剂中。低温下烯醇锂与酰氯可顺利地进行酰基化反应(第 16 项)。

用以提高活性和选择性,以酯酰基化从酮衍生出来的烯醇物是一种改变酮的活性和选择性的重要合成方法。在图式 2.7 中列出了一些代表性的例子。最常见的这类例子是用甲酸酯去甲酰化酮的烯醇物:

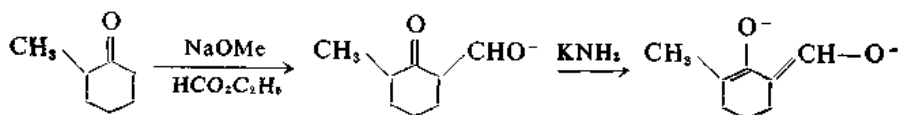


由于酸化后生成的 β -酮醛中有甲醛基,它可深度被烯醇化,这些化合物常被人称为羟基亚甲基衍生物(hydroxymethylene derivatives)。产物的形成受热力学因素控制;因此在相对稳定性基础上可以预言不对称酮会得到什么主要产物。羟基亚甲基化合物有很多合成用处。它可通过与硫醇反应再还原而转变得甲基²¹:



氢化铝把羟基亚甲基酮的烯醇钠还原至羟甲基酮²²。

引向单取代位置上的一系列烷基化反应已有人研究出来,过程中出现双负离子中间体²³:

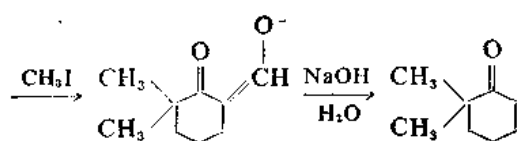


21a. R. E. Ireland and J. A. Marshall, *J. Org. Chem.* **27**, 1615 (1962)

b. J. D. Metzger, M. W. Baker and R. J. Morris, *J. Org. Chem.* **37**, 789 (1972).

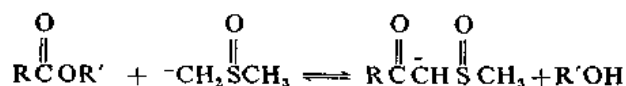
22. E. J. Corey and D. E. Cane, *J. Org. Chem.* **36**, 3070 (1971).

23. S. Boatman, T. M. Harris and C. R. Hauser, *Org. Synth.* **48**, 40 (1968).

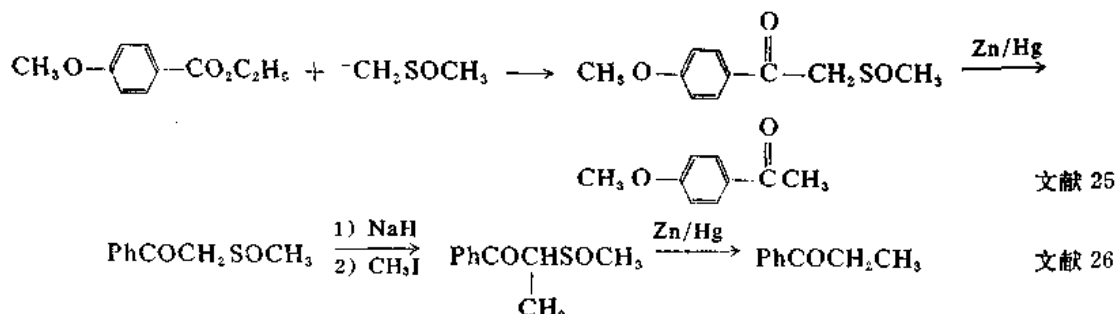


另一方面,假如希望不对称酮在易于酰基化的位置发生烷基化反应,羟亚甲基衍生物可以直接被烷基化。让酮先被碳酸乙酯或草酸乙酯酰基化,酮的 α -位置增加了活性,然后进行烷基化。前章已介绍过有关 β -酮酸酯易于被烷基化的方法。

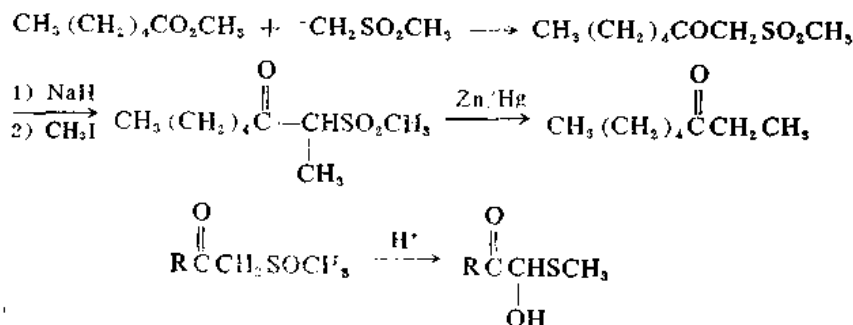
还有一类合成中间体是 β -酮基亚砷,它们是酯和二甲亚砷负离子在碱中酰基化的产物²⁴:



机理上这一反应和酯缩合是一样的,最后得到一个很稳定的负离子。这些东西都有通用的合成意义,因为化合物可以还原退减去甲基亚砷基:



这样经过两步反应包括缩合和还原,可以把一个酯改变为甲基酮。如果中间加一步烷基化,可以制得更高级的酮。二甲砷也可用同一系列类似的反应来处理²⁷。基于 β -酮基亚砷遇见酸后重排的趋势拉塞尔(Russell)等设计了一系列其它合成方法:



利用各种反应条件之一,人们能够把重排产物转变为在端基的两个碳原子上带有各种官能团的化合物。包括羟基和羰基相结合的氧化状态如酮醛、羟基醛、邻二醇和酮基酯^{25,28}。

24a. E. J. Corey and M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 1345 (1965).

b. H. D. Becker, G. J. Mikol, and G. A. Russell, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 3410 (1963).

25. G. A. Russell and G. J. Mikol, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 5498 (1966).

26. P. G. Gassman and G. D. Richmond, *J. Org. Chem.* **31**, 2355 (1966).

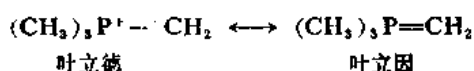
27. H. O. House and J. K. Larson, *J. Org. Chem.* **33**, 61 (1968).

28. G. A. Russell and L. A. Ochrymowycz, *J. Org. Chem.* **34**, 3618 (1969).

2.5 魏悌希反应

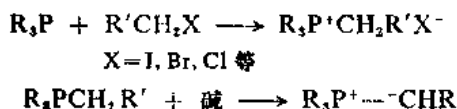
磷和硫的叶立德是重要的亲核碳质体。叶立德是一种提供刘易斯结构的分子,其中有相反的电荷在邻近的两个原子上,这些原子有八偶的电子数。这个定义很广泛,包括了许多其它类型的化合物,我们将把所讨论的叶立德限制在负电荷的碳。叶立德的含正电荷的原子以第二列元素,象磷或硫的合成用途特别重要。

磷叶立德一般稳定,但也很活泼,可用两种刘易斯极限结构式代表。它们有时被称作叶立德(ylide)和叶立因(ylene)。以(三甲基亚甲基磷)($\text{CH}_3)_3\text{PCH}_2$ 为例,有两种式子表示如下:

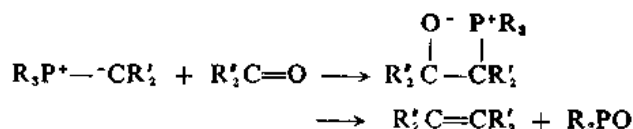


磷叶立德的稳定性归因于两种刘易斯结构的共振,在叶立因中磷外层有部分电子进入 $3d$ 轨道。最近,对三甲基亚甲基磷叶立德的 ^1H 、 ^{13}C 和 ^{31}P 进行了 nmr 光谱的分析,倾向于承认碳为 sp^2 杂化,磷为 sp^3 杂化的偶极结构,并建议叶立因的结构贡献不大²⁹。

磷叶立德是用磷盐与强碱作用去质子化的常用方法来制得的。磷盐又是三烷基磷或三芳基磷同卤代烷反应的产物。



虽然好几年以前叶立德已经被知道,但真正用于合成上要推魏悌希等先在海德尔堡大学开始的,他们把这一试剂用于制烯类³⁰。磷叶立德和醛或酮反应提供了引入碳-碳双键以代替碳氧双键的方法;如下式所示:



反应机理一般认为叶立德的碳负离子亲核加成于羰基得到一偶极中间体(类似甜菜碱),接着退去氧化磷。退减反应也可能是协同的,也可能通过一个四员环的二氢氧杂磷烷中间体³¹而不必经过季磷盐过程,这是环加成的过程³²。

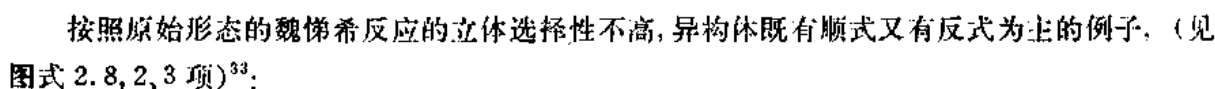
烷基磷盐酸性很弱,要夺取它的质子需要有机锂试剂或二甲亚砷负离子。形成的叶立德很活泼。 β -酮基磷盐应具有较强的酸性,可用较弱的碱去产生叶立德。这样的叶立德被烯醇共振所稳定而活性显著地降低些。与酮反应时需要强烈的条件。在后面讨论的魏悌希反应的改进经常适用于制取有拉电子取代基团的烯:

29. H. Schmidbaur, W. Buchner, and D. Schentzow, *Chem. Ber.* 106, 1251 (1973).

30. A. Maercker, General Review of the Wittig Reaction, *Org. React.* 14, 270 (1965).

31. C. Trindle, J. T. Hwang, and F. A. Carey, *J. Org. Chem.* 38, 2264 (1973).

32. E. Vedejs and K. A. J. Snoble, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 5778 (1973).



1a. C1=CCCCC1=O + CH2=P(Ph)3 -> C1=CCCCC1=CH2 (35—40%)

2b. PhCH=O + PhCH=P(Ph)3 -> PhCH=CHPh (70% 反式, 30% 顺式)

3c. PhCH=O + CH3CH=P(Ph)3 -> PhCH=CHCH3 (13% 反式, 87% 顺式)

4d. PhCH=O + PhCH=CHCH2-P(Ph)3 --LiOEt--> PhCH=CHCH=CHPh (60—70%)

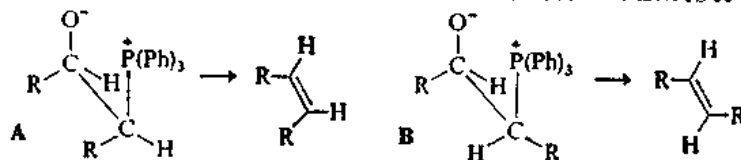
5e. (CH3)2N-C6H4-CHO + Cl2C=P(Ph)3 -> (CH3)2N-C6H4-CH=CCl2 (39—56%)

6f. C1=CCCCC1=O + (C2H5O)2P(=O)CH2CO2C2H5 --NaH--> C1=CCCCC1=CHCO2C2H5 (67—77%)

7g. CH2=C(C2H5)CHO + (C2H5O)2P(=O)CH2CO2C2H5 --NaOEt--> CH2=C(C2H5)C(=C)C(=O)OCC (66%)

8b. Ph2C=O + (CH3)2C(=O)P(=O)(Li)N(CH3)2 -> (Ph)2C=C(CH3)2 (94%)

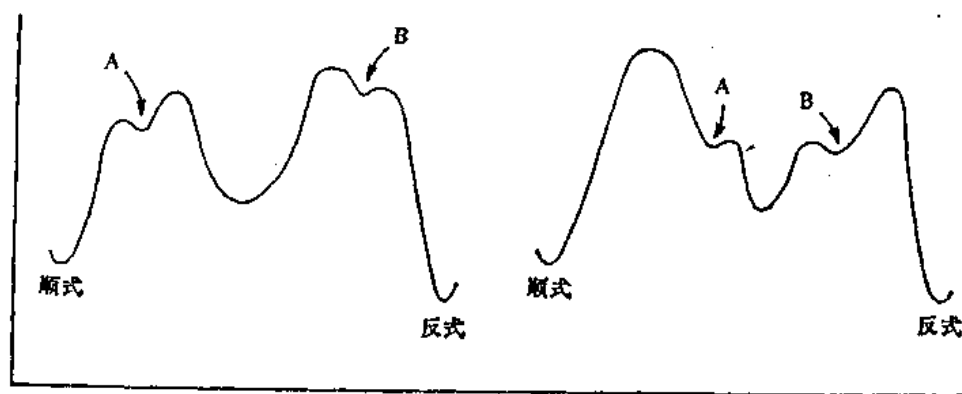
- 曾有人对反应条件与顺反异构体的比例的关系进行过相当多的研究,但还没有总结具有高选择性的条件³⁴。决定产物烯烃立体化学的因素可从以前提到过的机理去考虑。由于最后消除一步涉及四中心过渡态,同向消除应是必要的。因此,甜菜碱中间体的立体结构在消除过渡状态决定了烯的几何状态。赤型的“甜菜碱”(A)应生成顺式烯,苏型异构体(B)生成反式烯。



- 43 •

因此氧化磷的消除必然快于加成的逆转, 烯的立体结构受制于甜菜碱相对生成速度。一般地说, 这一步的立体选择性并不高, 因而得到了烯的混合物。如果甜菜碱的形成能快速地逆转, 这两种甜菜碱达到平衡。这样, 烯的立体化学决定于甜菜碱的相对分解速度。

两种极限情况的近似反应能量剖面线显示于图 2.2。假如甜菜碱能达到平衡, 反式烯应优先生成, 这一优势是取决于反式结构和顺式的相对稳定性。消除过渡态逼近时空间排斥力使顺式变得不稳定。过渡态导致顺式能量高于反式烯。很高的反式与顺式比例是含有拉电子取代的磷叶立德的特征, 它们有烷氧羰基或酰基。这样的叶立德由于较为稳定, 能以相对容易地发生加成的逆转; 也可部分地由于氧上电荷较降低, 以致叶立德的分解趋于缓慢。当化合物中有羰基取

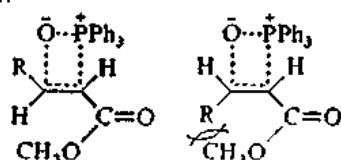


第一种情况: 甜菜碱分解迅速产物相对生成速度控制立体化学,

第二种情况: 甜菜碱达成平衡, 分解相对速度控制立体化学。

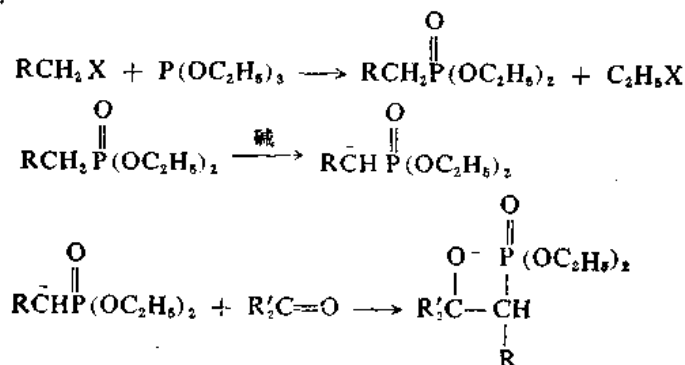
图 2.2 魏梯希反应的立体化学: 反应与能量之间函数关系的剖面图

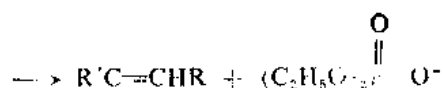
代基时, 这提供了一个有利于反式烯的另一因素。在导致顺式烯的过渡状态有一种不利的空间相互作用干扰了羰基与烯的共平面:



在反式烯中, 这种平面排列是有利的, 因为它容许电子的离域。

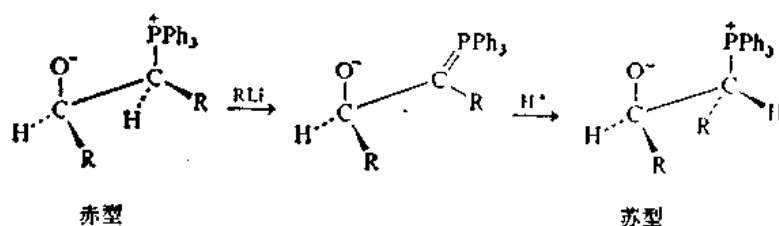
魏梯希反应有一重要的改进, 它涉及具有高立体选择性的磷酸酯。用下列反应来说明磷酸酯代替磷盐的用处:





这种改进主要适用于R为苯基、酰基或烷氧羰基,它们能协助碳负离子中心的稳定³⁵。当R是简单的烷基,可以发生加成,但加成物不易发生消除³⁶。当R为拉电子基团时,改进的膦酸酯魏梯希反应显示很高的反式烯的优势³⁷。标准的魏梯希步骤中起作用的因素同样在这里起作用。稳定化的膦酸酯碳负离子同羰基可逆地加成,消除的容易有利于反式产物。图式2.8中第6和第7项为膦酸酯的改进的魏梯希反应。

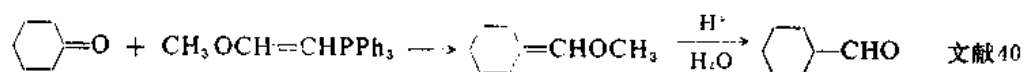
通过操作上的改变,使用烷基磷盐的魏梯希反应可以做到立体选择。在低温和在卤化锂的存在下制得甜菜碱。在这些条件下甜菜碱不马上消除氧化三苯基膦。中间体再与第二分子的有机锂化合物生成一个新的叶立德:



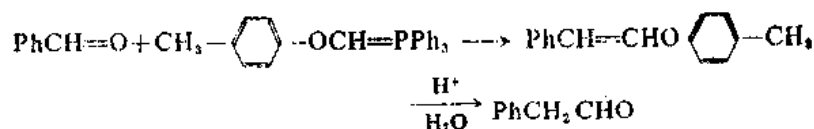
最后加一个当量的质子给予体重新产生起始的叶立德,但其构型变为更稳定的苏型异构体。再把这个立体异构体分解,形成烯,其反式与顺式比例高过95:5³⁸。甜菜碱和第二个分子烷基锂作用所形成的负离子也可进行另一种合成的转变,迄今最有用的方法包括把此负离子用甲醛去处理。加温促进消除氧化三苯膦而产生烯丙醇。反应是高度立体选择性的,对合成天然产物很有价值。



魏梯希反应的用途可推广到合成双键化合物之外,它可扩大到其它官能团化的叶立德。例如通过甲氧基亚甲基⁴⁰和苯氧基亚甲基⁴¹衍生物产生乙烯基醚,从而经过一系列反应水解得醛:

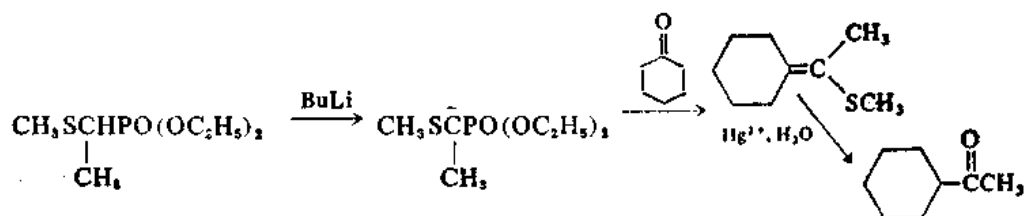


35. J. Boutagy and R. Thomas, *Chem. Rev.* **74**, 87 (1974).
36. E. J. Corey and G. T. Kwiatkowski, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 3654 (1961).
37. D. H. Wadsworth, O. E. Schupp III, E. J. Seua and J. A. Ford, Jr., *J. Org. Chem.* **30**, 680 (1965).
38. M. Schlosser and K. F. Christmann, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **708**, 1 (1967).
39. E. J. Corey and H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 226 (1970); E. J. Corey, H. Yamamoto, D. K. Herron and K. Achiwa, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 6635 (1970); E. J. Corey and H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 6636 (1970); E. J. Corey and H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 6637 (1970); E. J. Corey, J. I. Shulman and H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.*, 447 (1970).
40. S. B. Levine, *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 6150 (1958).
41. G. Wittig, W. Böll, and K. H. Krück, *Chem. Ber.* **95**, 2514 (1962).



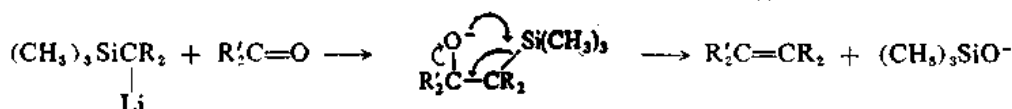
文献41

同样原理, 利用1-(甲硫基烷基膦酸酯)合成酮⁴²。改进过的魏梯希反应产物为乙烯基硫醚, 后者在汞盐存在下水解至酮。

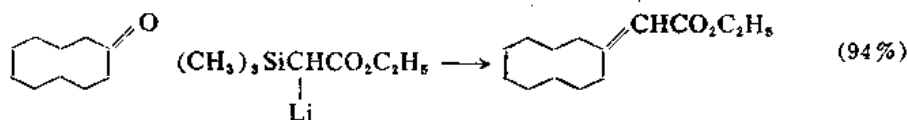


文献42

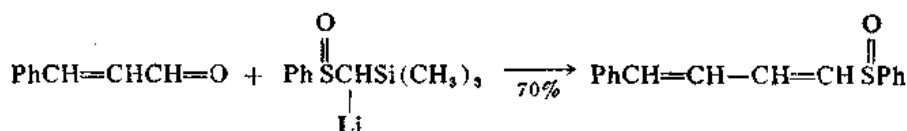
带有 α -三甲基硅基取代的有机锂试剂与醛、酮反应得到与魏梯希反应方式产生相似的烯⁴³。硅取代基的存在有利于去质子一步生成碳负离子。有机锂用作碱。硅的主要作用为提供一条分



解中间体的低能途径, 该中间体是在加成一步中生成的。涉及有机硅试剂的反应适用于各类取代的烯, 但用得不如魏梯希反应那样广泛。 α 、 β -不饱和酯^{44a}和乙烯基亚砷^{44b}是用有机硅试剂制得的化合物的两例。羧酸酯和硫代基团帮助稳定了碳负离子中间体:



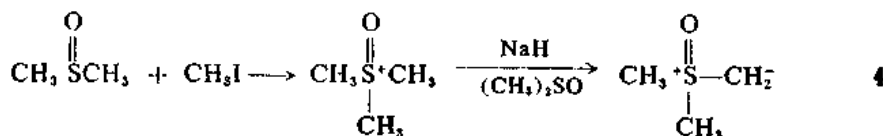
文献44a



文献44b

2.6 硫叶立德作亲核试剂

从硫衍生的硫叶立德在合成重要性上仅次于磷的, 第一个广泛使用的硫叶立德为二甲基亚甲基氧铈(4)和二甲基亚甲基铈(5)⁴⁵。它们的制法如下:



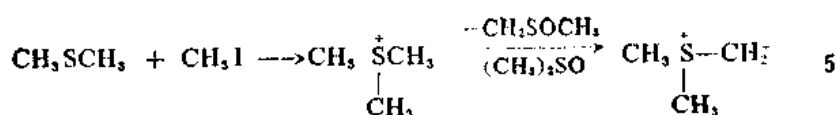
42. E. J. Corey and J. I. Shulman, *J. Org. Chem.* **35**, 777 (1970).

43. D. J. Pierson, *J. Org. Chem.* **33**, 780 (1968).

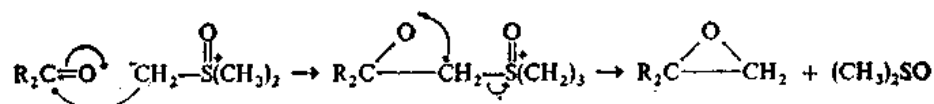
44a. K. Shimoji, H. Taguchi, K. Oshimam, H. Yamamoto, and H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 1620 (1974).

b. F. A. Carey and O. Hernandez, *J. Org. Chem.* **38**, 2670 (1973).

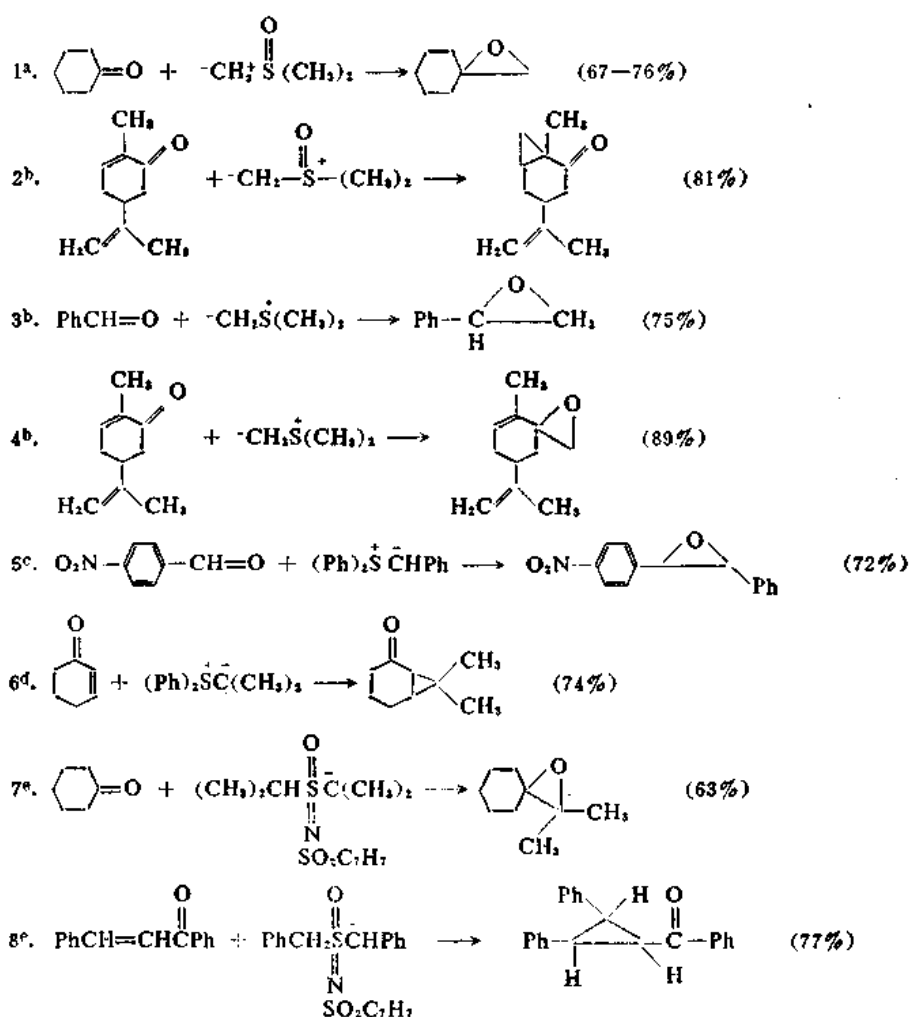
45. F. J. Carey and M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 1353 (1965).



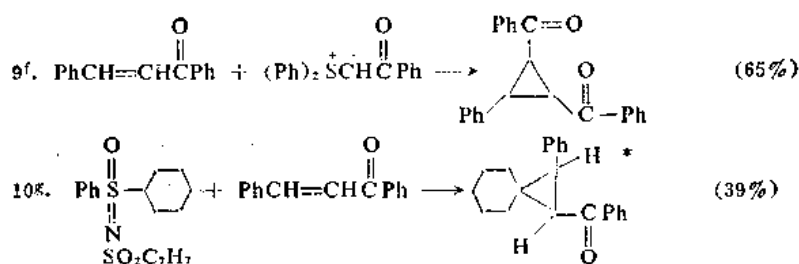
人们认为硫和磷叶立德一样有 d -轨道参予成键以稳定碳负离子处。它与非共轭的酮、醛反应, 二甲基亚甲基氧鎓生成环氧化合物。反应过程涉及羰基加成, 接着是分子内的亲核取代。具体例子可参考图式 2.9。



图式 2.9 硫叶立德的合成



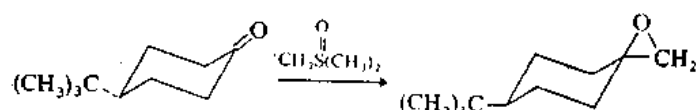
- a. E. J. Corey and M. Chaykovsky, *Org. Synth.* 49, 78 (1969).
- b. E. J. Corey and M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.* 87, 1353 (1965).
- c. A. W. Johnson, V. J. Hruby, and J. L. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* 86, 918 (1964).
- d. E. J. Corey and M. J. Uteiat, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 3912 (1967).
- e. C. R. Johnson and G. F. Katekar, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 5753 (1970).



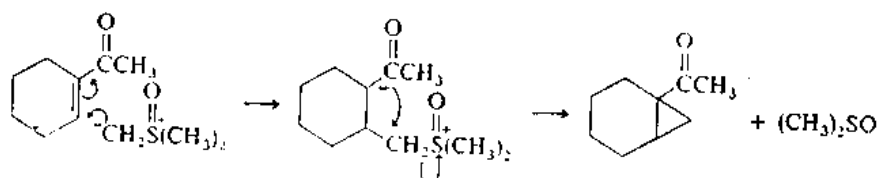
f. B. M. Trost, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 138 (1967).

g. C. R. Johnson, G. F. Katekar, R. F. Huxol and E. R. Janiga, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 3771 (1971).

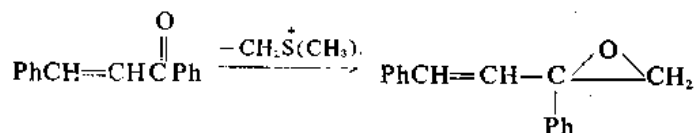
对于环己烷衍生物, 平伏键式进攻占主要。对 α, β -不饱和酮发生共轭加成反应。加成之后接着发生分子内的亲核取代, 最后的结果为关环成环丙烷。二甲基亚甲基硫从共轭的和非共轭的酮



提供环氧化合物。这一叶立德在二者中较为活泼, 而且较不稳定, 必须在制得后立即与酮反应,

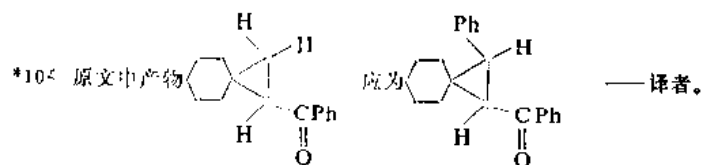


这样才能避免分解。二甲基亚甲基硫与其氧硫显示性质上不同处在于它们进攻六元环的立体化



学。对简单环己酮的进攻是直立键式的^{45,46}, 两种试剂的不同的立体选择性可反映出它们相当不同的稳定性。有人认为二甲基亚甲基硫不稳定使加成一步成为不可逆, 在此条件下, 对羰基加成方向决定了环氧物的立体化学。而对较稳定的二甲基亚甲基氧硫加成可以逆转, 于是环化一步生成更稳定的环氧化物⁴⁷。这类解释类似于讨论涉及稳定的和不稳定的磷叶立德魏梯希反应中的立体化学问题。

硫叶立德的合成多样性推广于制取取代的亚甲基以及亚甲基衍生物, 只要改变硫取代基, 能

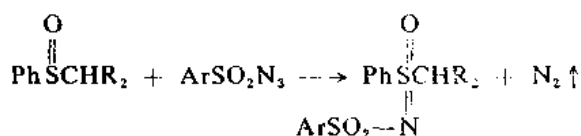


45. 参见 46 页。

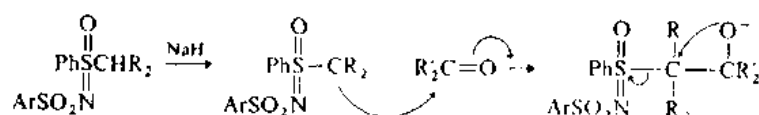
46. C. E. Cook, R. C. Corley and M. E. Wall, *J. Org. Chem.* **33**, 2789 (1968).

47. C. R. Johnson and C. W. Schroeck, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 5303 (1971); C. R. Johnson, C. W. Schroeck and L. R. Shanklin, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 7424 (1973).

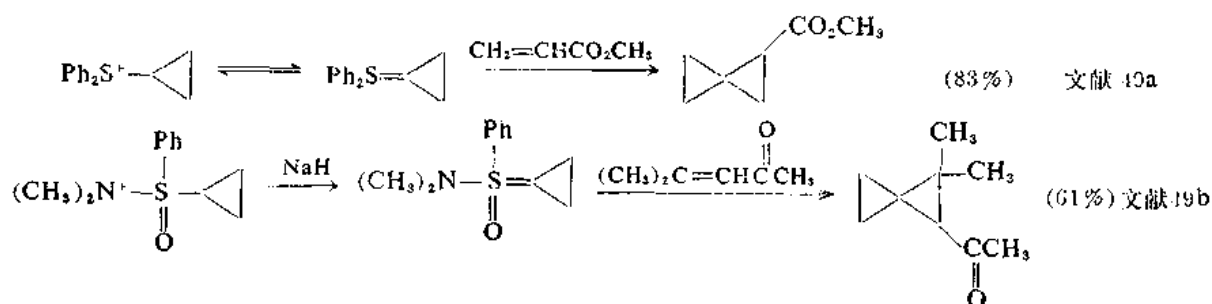
完成转移的任务。图式 2.9 中第 6 项显示把一个异亚丙基的转移。从砞亚胺衍生出来的亲核试剂具有更大的结构适应性⁴³, N-*p*-甲苯磺酰亚胺砞似乎特别有希望, 它是由对甲苯磺酰叠氮化物与亚砞反应制得的:



强碱能把它变为负离子, 接着按氧鎓叶立德式机理进行反应。从饱和酮可制得环氧化物, 而从共轭羰基化合物则得环丙烷(见图式 2.9 第 7 和 8 项)。

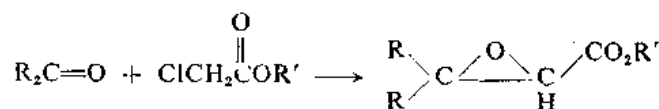


硫叶立德提供了制取螺环[2.2]戊烷体系一个有用的路线。把一个环丙基转移到 α, β -不饱和系统中, 形成第二个环丙环⁴⁸。可以装上的环也有大于三员的, 这些化合物可算是万能的合成中间体^{49c}:



2.7 亲核加成-环化反应

一个较老的合成技术, 叫做达森(Darzens)反应⁵⁰, 它的形式可认为亲核加成于羰基, 继之以分子内亲核取代一个在亲核体上的离去基团。第一步属于从 α -卤代酯衍生的烯醇物与羰基的加成。烷氧基的氧造成亲核进攻碳-卤键, 形成环氧化物。



48a. C. R. Johnson, E. R. Janiga, and M. Haake, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 3890 (1968).

b. C. R. Johnson and G. F. Katekar, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 5753 (1970).

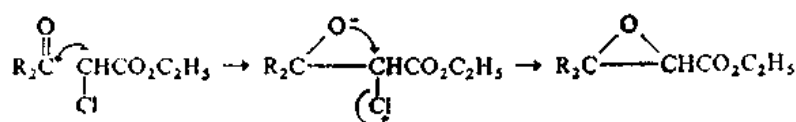
c. C. R. Johnson, R. A. Kirchhoff, R. J. Reischer and G. F. Katekar, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 4287 (1973).

49a. B. M. Trost and M. J. Bogdanowicz, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 5307 (1973).

b. C. R. Johnson, G. F. Katekar, R. F. Huxol and E. R. Janiga, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 3771 (1971); C. R. Johnson and E. R. Janiga, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 7692 (1973).

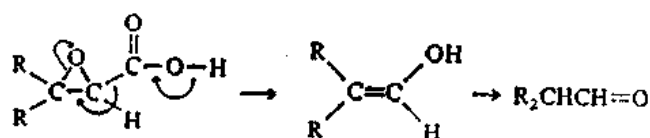
c. B. M. Trost and M. J. Bogdanowicz, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 5311, 5321 (1973).

50. M. S. Newman and B. J. Magerlein, *Org. React.*, **5**, 433 (1951).

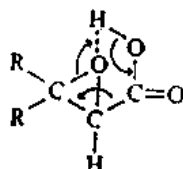


反应没有多少立体选择性,因而从不对称酮通常得到的是异构体的混合物⁵¹。图式 2.10 显示了达森反应的若干典型例子。

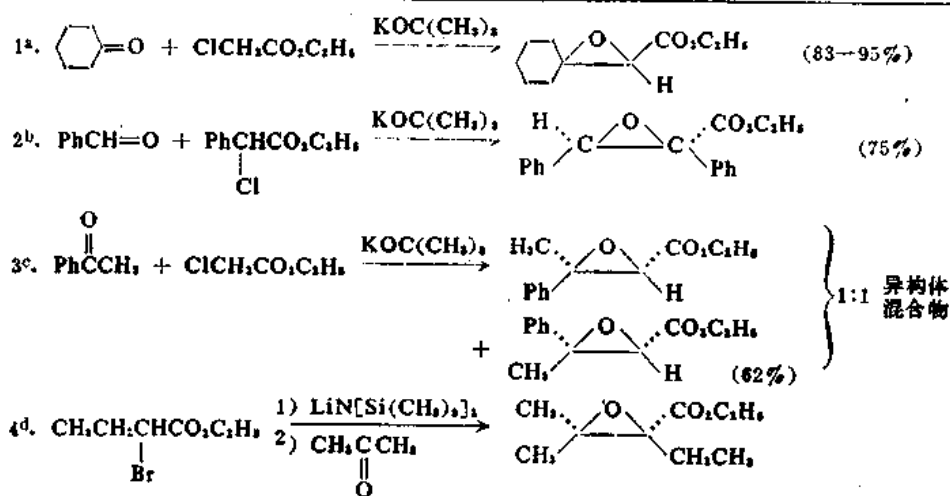
达森缩合所得环氧酯用于合成酮和醛。只要把酯进行皂化:



所得的酸加热就脱羧而形成羰基化合物。可以把这一反应看作是通过双环过渡态的下列的协同反应:



图式 2.10 达森缩合反应



- R. H. Hunt, L. J. Chinn, and W. S. Johnson, *Org. Synth.* 1V, 459 (1963).
- H. F. Zimmerman and L. Ahramjian *J. Am. Chem. Soc.* 82, 5459 (1960).
- F. W. Bachelor and R. K. Bansal *J. Org. Chem.* 34, 3600 (1969).
- R. F. Borch, *Tetrahedron Lett.*, 3761 (1972).

一般参考文献

羟醛缩合

A. T. Nielsen and W. J. Houlihan, *Org. React.* 16, 1 (1968),

51. F. W. Bachelor and R. K. Bansal, *J. Org. Chem.* 34, 3600 (1969).

曼尼希反应

F. F. Blicke *Org. React.* 1, 303 (1942).

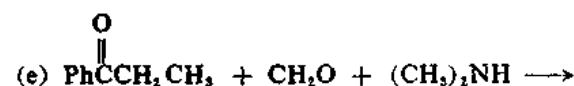
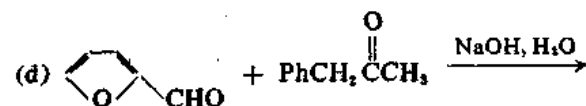
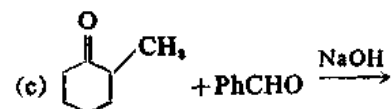
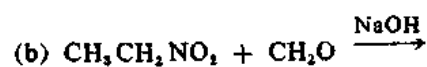
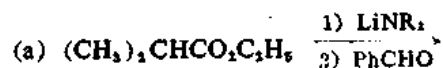
魏梯希反应

A. Maecker, *Org. React.* 14, 270 (1965); A. W. Johnson, *Ylide Chemistry*, Academic Press New York, NY, 1966.

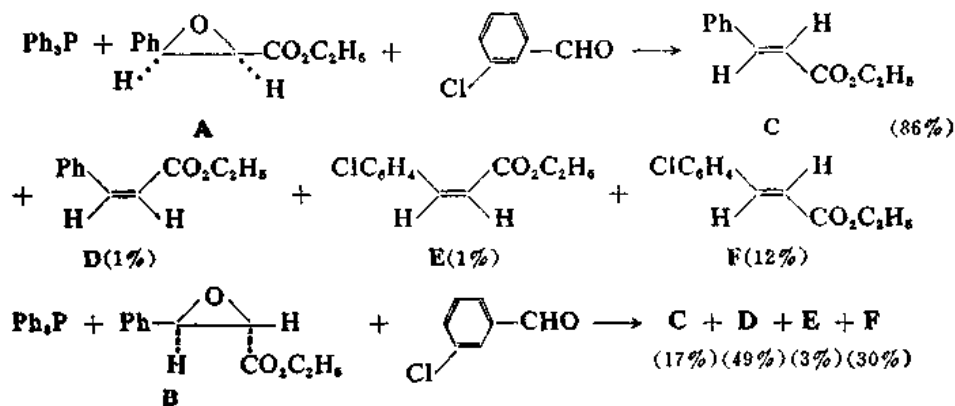
习 题

(这些问题的参考文献可到 389 页去查找)

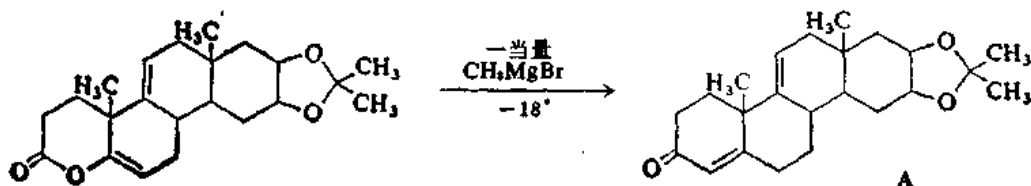
1. 预言下列反应可望得到的一种或多种产物的结构和立体化学。

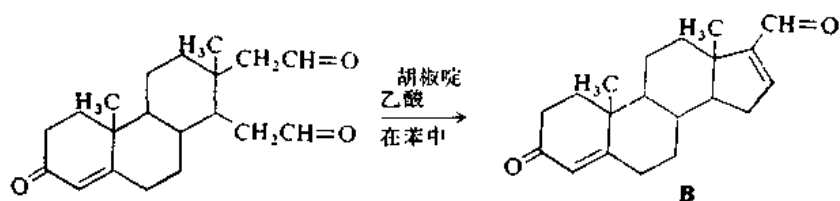


2. 在乙醇中三苯基膦同氯苯甲醛共热, 环氧化物 A 和 B 产生 C, D, E 和 F 产物, 产率见下, 从反式环氧化物得到的 D 比从顺式物要多, 解释这些现象并指出它们与魏梯希反应机理的关系。

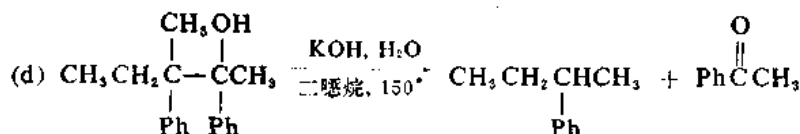
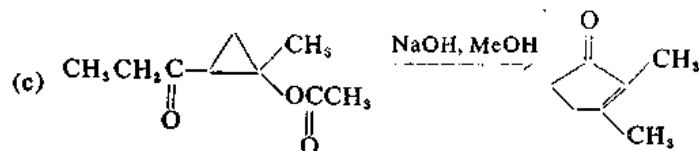
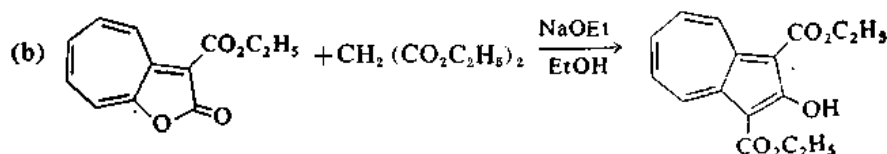
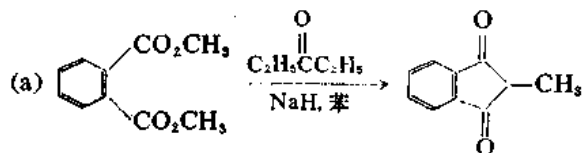


3. 在胆固醇的总体合成中, 化合物 A 和 B 是关键中间体。指出它们的合理合成步骤:

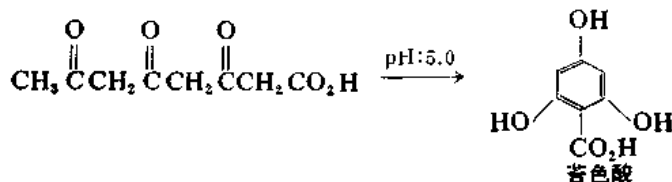




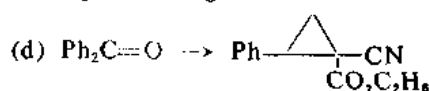
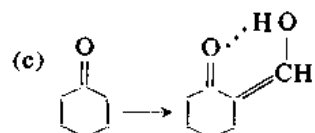
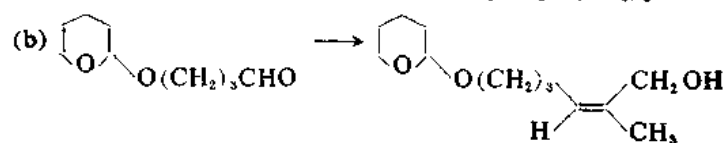
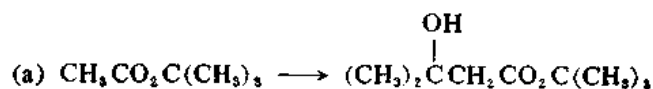
4. 对下列每一种转变提供一种机理解释:

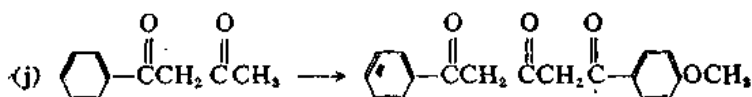
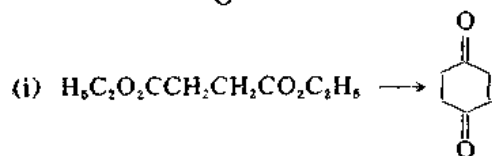
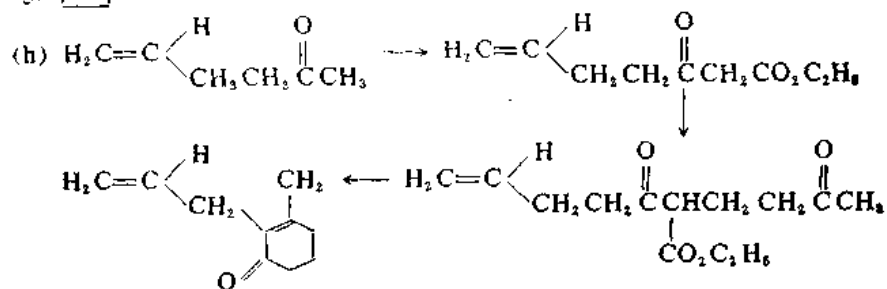
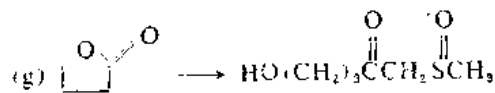
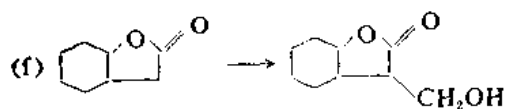
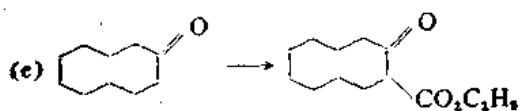


5. 在生态合成苯酚类天然产品中, 人们建议四乙酸(或称生物等当体)作为一个中间体。已有人描述了它的合成, 显示它转化为苔色酸(orsellinic acid)。提出在这条件下转化为苔色酸的机理:

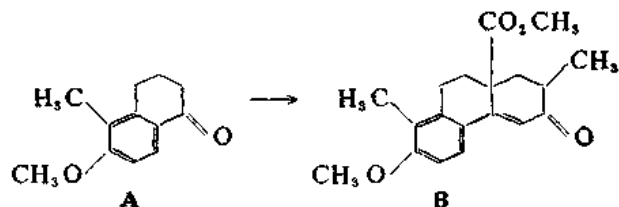


6. 指出能实现下列每一组合成转变的反应条件或一系列反应:

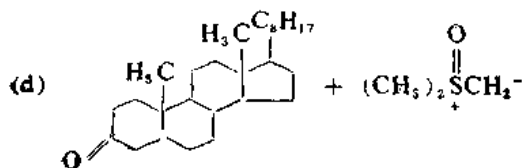
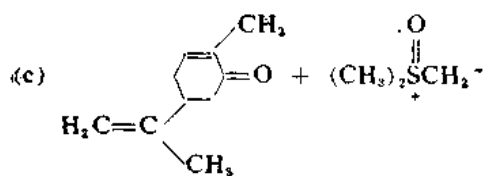
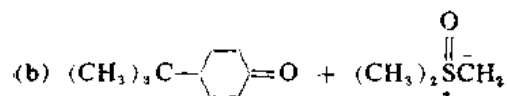
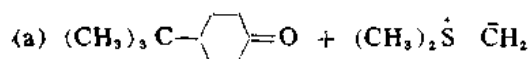




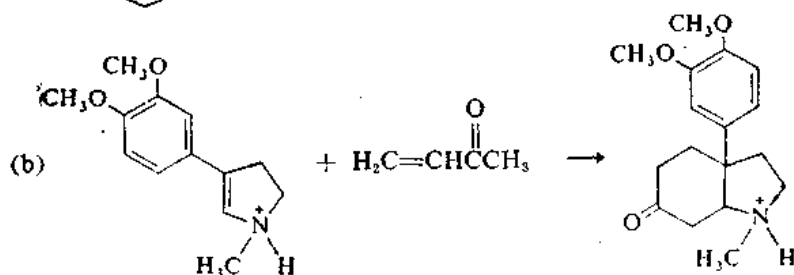
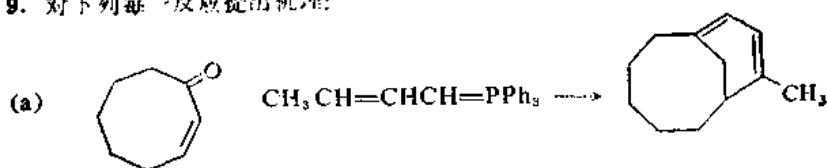
7. 合成生物碱——夹竹桃碱 (conessine) 首先几步要从 A 制 B, 提出实现这一转变的一系列反应:



8. 从下列反应预言产物的立体化学:

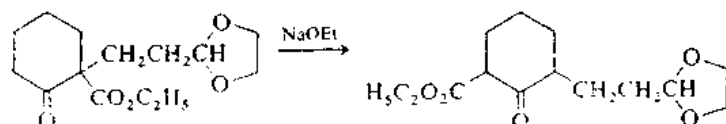


9. 对下列每一反应提出机理:

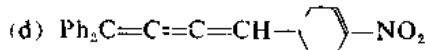
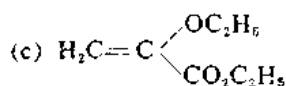
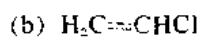
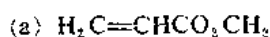


10. 环氧化物脱氧至烯的立体专属性方法, 用二苯基磷化离子(diphenylphosphide)与环氧化物反应, 继之以碘代甲烷。这个方法造成了总的烯烃转化的立体化学结果。例如顺-环辛烯氧化物得反-环辛烯。对这一方法提出机理的说明并讨论它与魏梯希反应的关系。

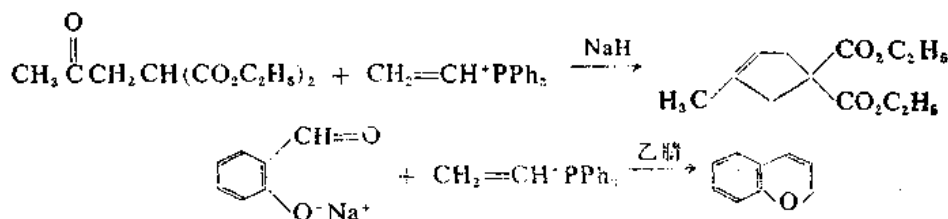
11. 提出下列反应的机理:



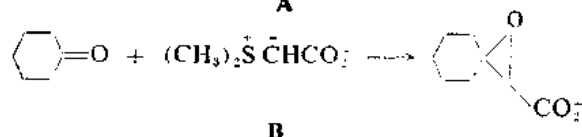
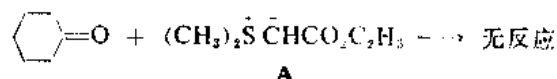
12. 为了合成下列每一个官能团化的烯, 试举如何制备适当试剂, 可用一个易得的羰基化合物的魏梯希反应:



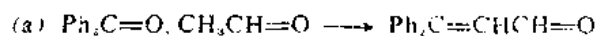
13. 涉及乙烯基三苯基磷化磷的一般性关环方法已经有人设计出来。下列的是两个例子。试论反应的机理并提出用乙烯基三苯基磷盐另外合成环型的反应:

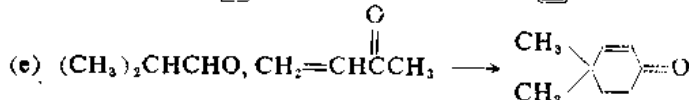
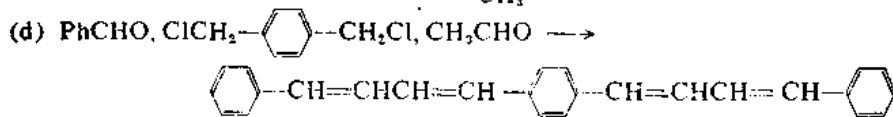
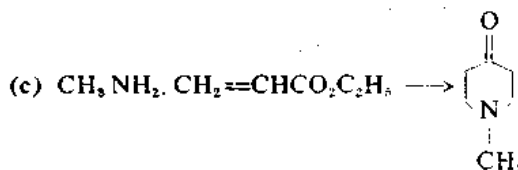
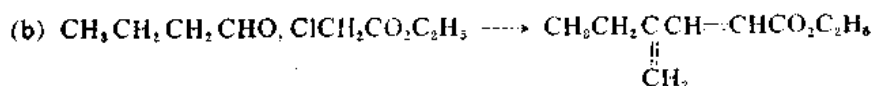


14. 虽然硫叶立德 A 不能与简单酮起反应, 其羧酸类似体 B 却能, 并导致环氧化物, 解释它们反应活性的不同点。

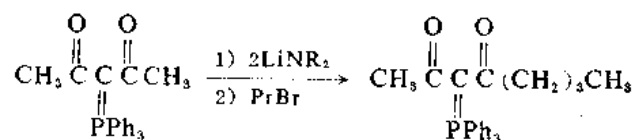


15. 提出下列每一个合成转化的路线。可能要一步以上的反应。其它试剂可任用。

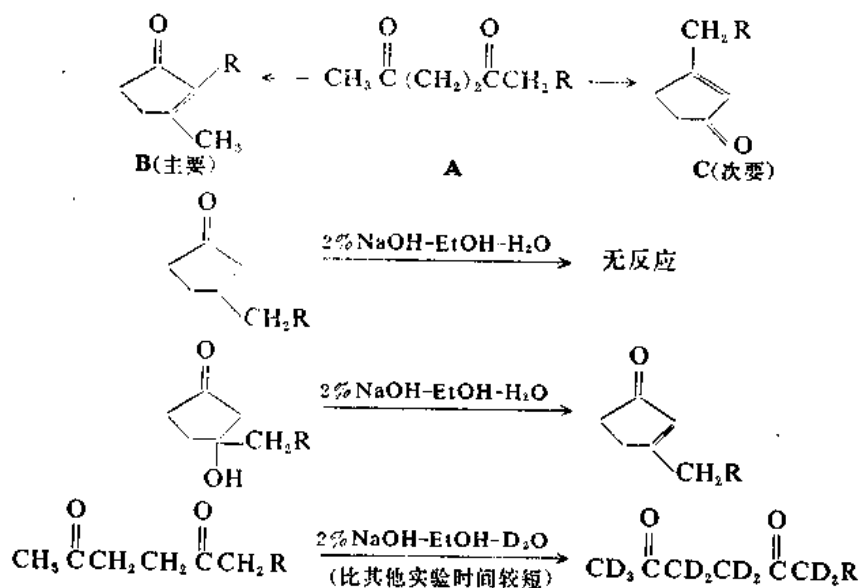




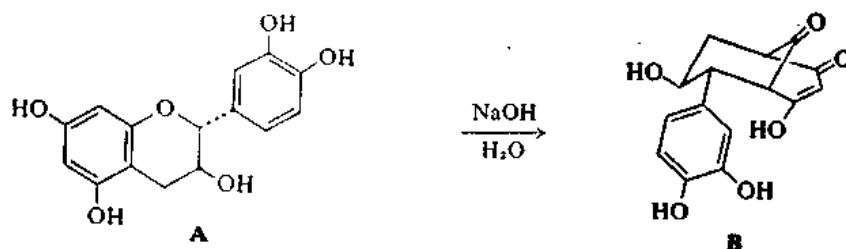
16. 在 THF, -78°C , 把下面的叶立德与一当量的二异丙基胺锂反应, 得一红色溶液。同溴代正丙烷反应缓慢并只生成 10% 的烷基化产物, 经 1 小时在 25°C , 假如红色溶液再加一当量二异丙基胺锂, 可形成一个黑色溶液, 后者很快地与溴代正丙烷在 -78°C 反应, 得到很高产率的产物, 解释之。



17. 想象 A 的环化能导致 B 或 C, 但主要产物为 B。为了明确决定产物结构的机理, 做了下列的实验。对决定产物本质的一步你能作出什么可能的结论?

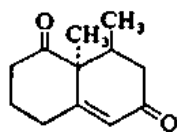


18. 儿茶酚(A)用 0.5% NaOH 回流 45 分钟得化合物 B。设计出一个机理:

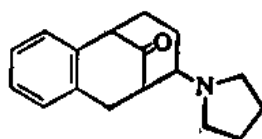


19. 提出从易得原料合成下列每个化合物的路线:

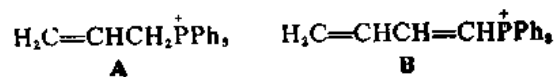
(a)



(b)



20. 两个磷盐 A 和 B 都用于合成环己二烯。试举适当的反应物和催化剂可导致环己二烯:



第三章 碳-碳重键的加成反应

在本章中,总的问题是讨论碳-碳双键的加成。若干类的加成反应被排除在外,因为它们在其他章节中似乎更恰当些。这些包括亲核加成至亲电性的烯(第一章),环加成(第六章),主要属于氧化过程的加成(第九章),自由基历程发生的加成(A卷,第十二章)。

3.1 与氢的加成

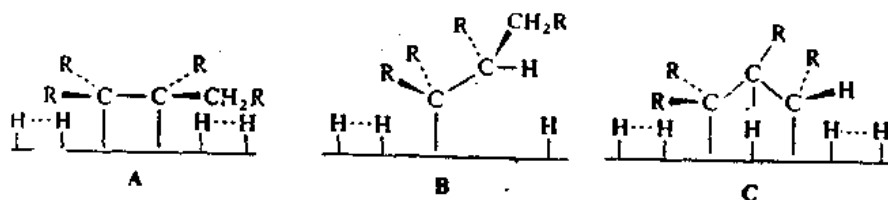
加氢元素于双键最广泛应用的方法为催化氢化。除了有空间阻碍的烯之外,本反应一般进行迅速而干净利落。



通用催化剂是各种粉末状过渡金属,特别是铂、钯、铑、镍和铜。从合成观点,知道其它官能团在催化氢化条件下如何行事是重要的,所以其它官能团和碳-碳双键的催化氢化在本节中都加以讨论。

虽然许多细节还不肯定,但催化氢化的历程和立体化学的大概已经知道。人们知道氢是被作为催化剂的物料的表面所吸附的。碳-碳重键和其它官能团同金属表面作用,有机分子被强烈地吸附形成了中间体。

对简单烯烃在氢化过程中至少有三种类型的中间体曾经被人所设想过。最初形成的中间体被描写为烯键的两个碳原子都被吸附着,形象如A所示。烯的 π -键用于与金属表面成键;在表面吸附的氢加在有机部分导致B,这是相当于一个 σ 键连在金属表面的一种单吸附质体。这一中间体能与吸着的氢作用而生成饱和产物。第三种质体是C,它能解释双键的迁移和简单加氢相竞争的导致氢交换反应。在C中的有机分子相当于从烯烃夺去一个氢原子的烯丙基。这一中间体的络合可能涉及 π 轨道而不是 σ -轨道。在第五章将讨论单个金属有机化合物的结构。我们将会遇到在单个络合物中有机分子与金属原子键合的三种类型键的每个例子。这有助于说明金属表面存在着相似结合的合理性。



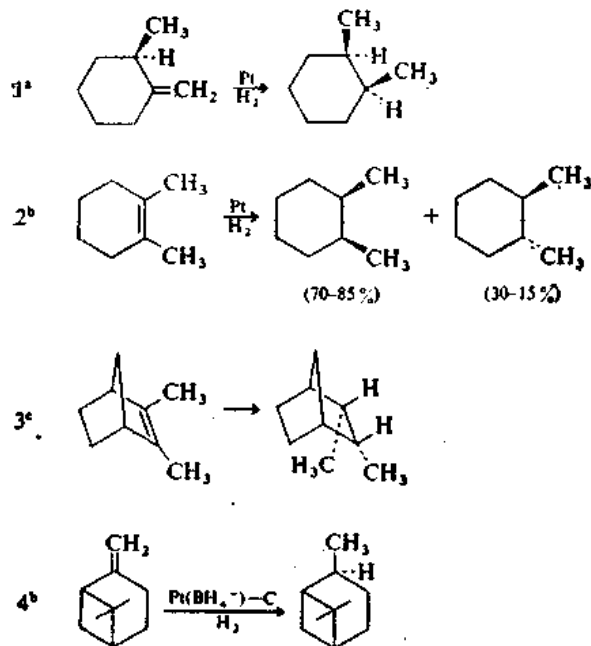
不要认为金属表面是均匀的。若干位置显然对有机分子显示特殊类型的作用。另外,它的表面也不光滑,包含着多变的与被吸附分子空间作用的坎坷表面。

最普通的情况,两个氢原子加在底物的同一面(同面加成),几乎是两个氢原子同时加成的结

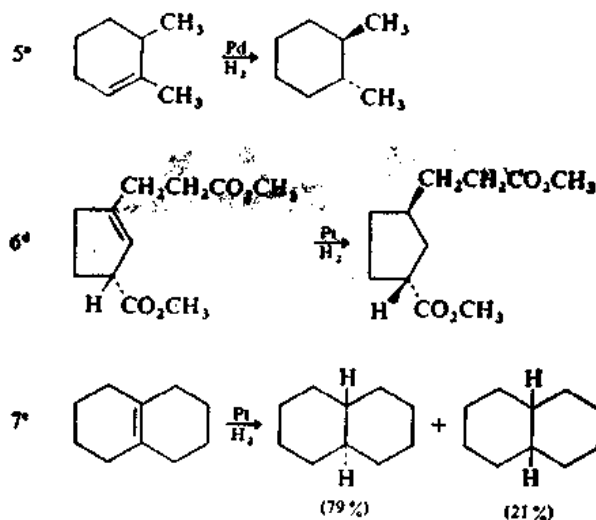
果。假如氢化按二步发生的话, 中间体必须始终同金属表面成键而使单键旋转不致丧失原有的立体构型。通常在催化剂表面吸附涉及的是分子位阻较小的面。图式 3.1 说明了氢化发生在位阻较小的面——同面加成。也有不少另一种加成方式的例子, 它们的立体化学需要单独的确证。

图式 3.1 若干烯烃氢化的立体化学

A. 从位阻较小位置顺式加成的例子





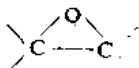


B. 例外



- a. S. Siegel and G. V. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 6082, 6087 (1960).
- b. C. A. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 5901 (1969).
- c. K. Alder and W. Roth, *Chem. Ber.* **87**, 161, (1954).
- d. J. P. Ferris and N. C. N. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 352 (1966).
- e. J. F. Sauvage, R. H. Baker and A. S. Hussey, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 3874 (1961).

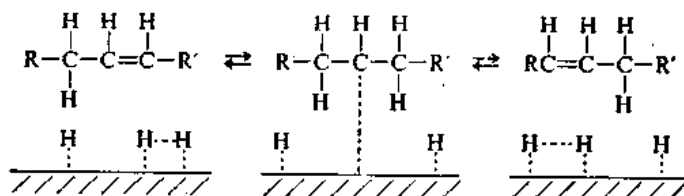
表 3.1 各种官能团催化还原的条件^a

官 能 团	还原产物	一般性催化剂	典型的反应条件
>C=C<	$\begin{array}{c} \text{—C—C—} \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$	Pd, Pt, Ni Ru, Rh	在室温和大气压下很快, 除非高度取代或位阻
$\text{—C}\equiv\text{C—}$	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{C}=\text{C} \quad \text{H} \\ \diagup \quad \diagdown \end{array}$	Pd	室温和低压, 需要喹啉或铅铈钝化剂
		Rh, Pt	中等压力 (5—10atm), 50—100°C
		Ni, Pd	高压 (100—200atm), 100—200°C
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R—C—R} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{R—CH—R} \\ \\ \text{OH} \end{array}$	Pt, Ru	在室温, 1—4atm, 酸性催化剂, 中等速度
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R—C—R} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{R—CH—R} \\ \\ \text{OH} \end{array}$	Cu—Cr, Ni	高压, 50—100°C
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{—C—R} \end{array}$ 或 $\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{—CHR} \end{array}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{—CH}_2\text{R}$	Pd	室温, 1—4atm, 酸性催化剂
$\begin{array}{c} \text{NR}_2 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{—CHR} \end{array}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{—CH}_2\text{R}$	Pd, Ni	50—100°, 1—4atm
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R—C—Cl} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R—CH} \end{array}$	Pd	室温, 1atm, 喹啉或其它减缓的催化剂
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R—COH} \end{array}$	RCH_2OH	Pd, Ni, Ru	需要很苛刻条件
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R—COR} \end{array}$	RCH_2OH	Cu—Cr, Ni	200°C, 高压
$\text{R—C}\equiv\text{N}$	RCH_2NH_2	Ni, Rh	50—100°C, 常用高压, 加 NH_3 以增加伯胺产量
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R—CNH}_2 \end{array}$	RCH_2NH_2	Cu—Cr	需要很苛刻条件
R—NO_2	RNH_2	Pd, Ni, Pt	室温, 1—4atm
$\begin{array}{c} \text{NR} \\ \\ \text{R—C—R} \end{array}$	R_2CHNHR	Pd, Pt	室温, 4—100atm
$\begin{array}{c} \text{R—Cl} \\ \text{R—Br} \\ \text{R—I} \end{array}$	R—H	Pd	活性: $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl}$, 碱促进反应, R = 烷基
	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{OH} \\ \quad \\ \text{—C—C—} \\ \quad \end{array}$	Pt, Pd	在室温反应慢, 1—4atm 酸性催化。

a. R. L. Augustine, *Catalytic Hydrogenation*, Marcel Dekker, New York, NY, 1965; P. N. Rylander, *Catalytic Hydrogenation over Platinum Metals*, Academic Press, New York, NY, 1973; M. Freifelder, *Practical Catalytic Hydrogenation*, Wiley-Interscience, New York, NY, 1971.

氢化反应的立体化学受极性基团的影响,它影响分子被催化剂表面吸附的方式。例如,有一些例子显示羧基或羟基的存在使氢从带有极性基团的方位去引进¹。这意味着分子从这一方位优先地被吸附,羟基与催化剂表面发生强烈的作用。

部分被氢化的烯烃假如在解吸与彻底还原之间存在着竞争的话,烯烃发生异构化:

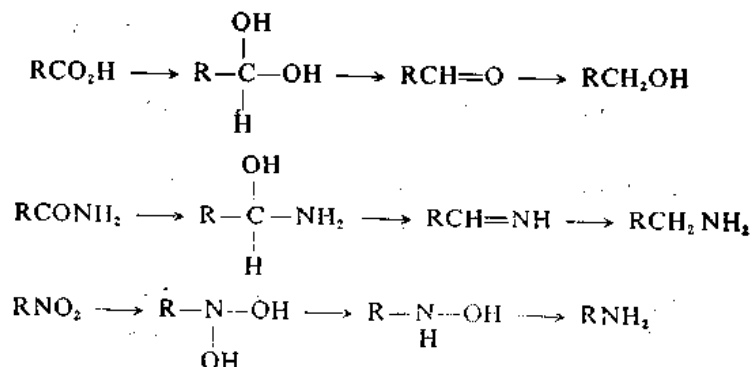


例如,在骨架镍上氢化,1-戊烯发生顺-和反-2-戊烯的异构化²。异构产物的还原至戊烷其速度慢于1-戊烯。要解释氢化立体化学过程,烯烃预先异构化成为一种复杂因素,因为对异构体的氢化立体要求可能是同原来的底物的要求差异很大。底物的氢和催化剂表面的氢之间的交换可以用标记的氢化底物或在氘气氛下进行催化还原的方法加以检验。烯丙基位是最易发生氢交换的位置³。

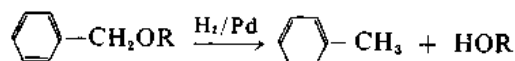
各种官能团的氢化条件随催化剂的不同而异。表 3.1 总结了各类官能团催化还原的一般资料。

表 3.1 表明并不是所有的催化氢化都以加氢告终。芳香酮、醇、胺发生苯环旁的 C—O 和 C—N 键的断裂。卤代烷和卤代芳烃的卤素被氢取代。所谓“氢解”就是指取代基被氢断键和取代的反应。

从羰基消去氧的还原反应总是分步进行的,过程中氧以水分子形式消去:

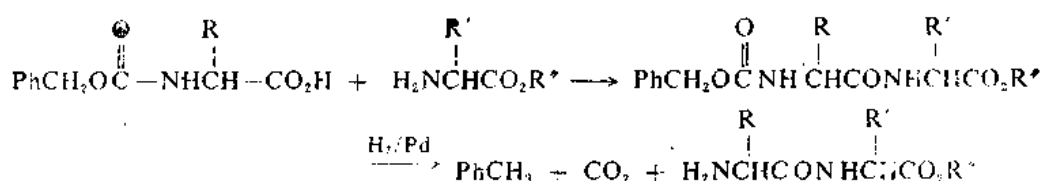


当苯基取代了碳原子时,碳-氧键的还原性断裂是很容易发生的:

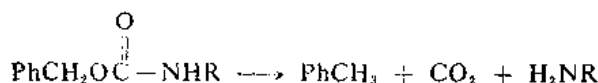


苯氧键的轻易断裂被利用于多步合成中作为“保护性基团”,其中特别重要的例子为“肽”合成的苯氧羰基:

1. S. Mitsui, Y. Senda and H. Saito, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **39**, 694 (1966).
2. H. C. Brown and C. A. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 1005 (1963).
3. G. V. Smith and J. R. Swoap, *J. Org. Chem.* **31**, 3904 (1966).



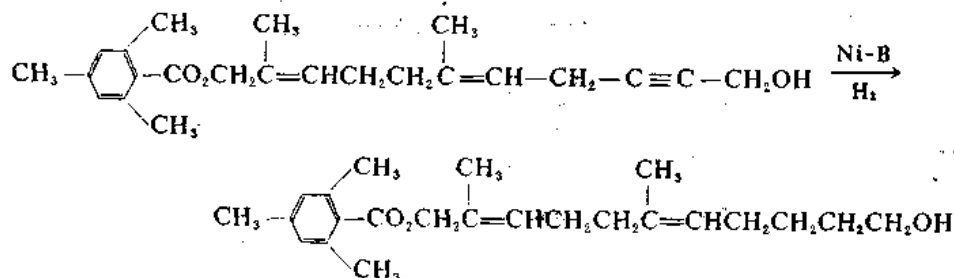
这一保护基团在偶联以后用氢解法消去,而苄基氢解后产生的取代氨基甲酸又自动地脱羧:



差不多所有的碳-卤键在催化氢化条件下都易于发生断裂。芳基卤是很容易消去的,只有当特别活泼的基团同时存在时才能保留住卤素不被竞争消去。卤代烷的活性稍差,可是碱仍然有强烈除去卤素的作用。

多数催化还原装置是耐压系统,氢由市售高压钢瓶中导入系统。也有化学发生氢的技术⁴。这个方法对低温氢化很方便⁵。把硼氢化钠放入酸性溶液,即发生反应并产生氢。有一种自动加硼氢化钠器,保持氢压在一大气压。反应进程从加入的溶液体积的每一瞬间可以检测到。

人们发现高度活性催化剂由碳作载体,在溶液中将铂、钯、铑盐当场用硼氢化钠还原得到⁶。把镍盐类似地还原生成胶体镍-硼,它对各种结构的烯有高度选择性⁷。正常的选择性次序——末端的>二取代的>三取代的,其活性范围相当地广泛,因此多烯也可能被选择性地氢化,作为一例,既有叁键又有双键的一个天然化合物——西立宁(sireain)⁷,其中叁键被氢化为二取代的烯烃,按选择性次序,其氢化速度比分子中的两个三取代的双键要快。



催化还原的最近进展为均相可溶性金属络合氢化催化剂的发现。大多数这些催化剂是铂族带有各种配位基的质体。配位基使络合物在有机相中增加溶解度。在表 3.2 中举了一些活性质体。它们中很多具有高度选择性还原能力。均相催化剂对某些引进氘的特殊反应有优点,因为非均相催化剂上有时发生的氢-氘互换副反应均相氢化则可以把它减至最小程度。

这些催化剂的比较有意思的应用是不对称加氢。手征性催化剂是从有光学活性的膦配位体合成的。这样很有效地产生光学活性中心,因为催化剂在过程中并不被破坏。有光学活性的二膦 1 配位在 Rh 原子上,使铑催化剂合成从非手征性的前体产生 70% 有光学活性的 α-氨基酸:

4. H. C. Brown and C. A. Brown, *J. Org. Chem.* 31, 3989 (1966).

5. C. A. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 5901 (1969).

6. H. C. Brown and C. A. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* 84, 2827 (1962).

7. E. J. Corey, K. Achiwa and J. A. Katznellenbogen, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 4318 (1969).

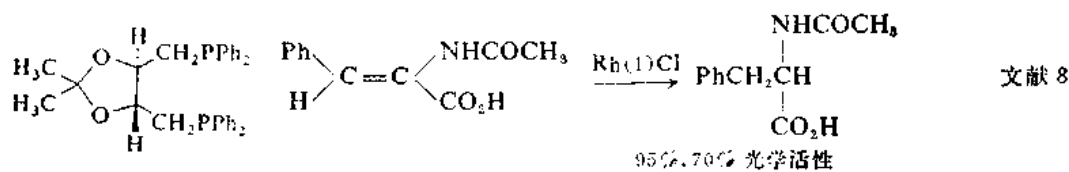


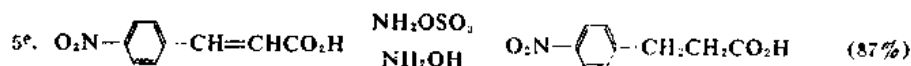
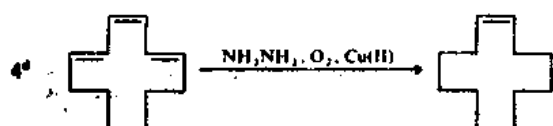
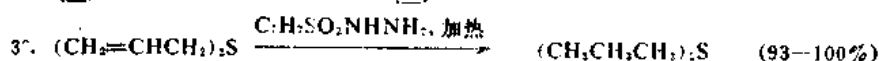
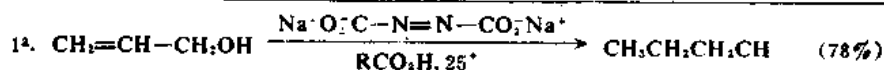
表 3.2 均相氢化催化剂举例

组 成	选 择 性	文 献
(Ph ₃ P) ₃ RhCl	对烯键比其它易还原的基团有优先选择性。	a
MeO ₂ C--Cr(CO) ₃	位阻小的双键比位阻大的优先还原。 专门还原二烯至顺烯	b
(Ph ₃ P) ₂ PtCl ₂ -SnCl ₄	对末端烯键有选择性地还原	c
(Ph ₃ P) ₂ IrCOCl	拉电子基团与双键共轭者致活还原	d

- a. J. A. Osborn, J. F. Jardin, J. F. Young and G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. A*, 1711 (1966).
 b. E. N. Frankel and R. O. Butterfield, *J. Org. Chem.* **34**, 3930 (1969).
 c. R. W. Adams, G. E. Batley and J. C. Bailar, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 6051 (1968).
 d. L. Vaska and R. E. Rhodes, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 4970 (1965); W. Strohmeier and R. Flishman, *Z. Naturforsch.* **24B**, 1217 (1969).

另外一个对双键加氢的重要方法涉及不稳定分子, 偶亚胺 HN=NH。有一系列方法产生偶亚胺, 总结在图式 3.2 中。

图式 3.2 用偶亚胺的还原反应

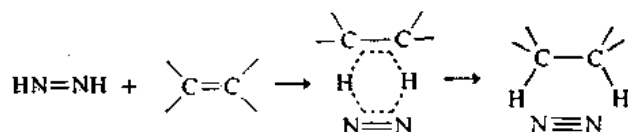


- a. E. E. Van Tamelen, R. S. Dewey, and R. J. Timmons, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 3725 (1961).
 b. R. S. Dewey and E. E. Van Tamelen, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 3729 (1961).
 c. E. E. Van Tamelen, R. S. Dewey, M. F. Lease and W. H. Pirkle, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 4302 (1961).
 d. M. Ohno and M. Okamoto, *Org. Synth.* **49**, 30 (1969).
 e. W. Dürckheime, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **721**, 240 (1959).

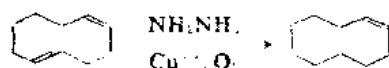
简单的烯很好地被这个试剂所还原, 而常见易被还原的硝基和羧基基团却不被偶亚胺所还原。这

8. H. B. Kagan and T. P. Dang, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 6429 (1972).

样, 即使这些易被还原的基团同时存在的碳碳双键也能得到还原。反应机理可以形象化地理解为通过一个非极性过渡态, 氢转移至重键而消去氮:

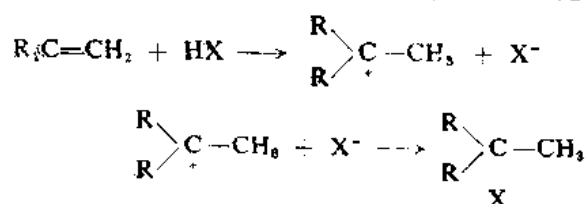


对若干典型烯的加成都是同面的⁹事实说明了这一机理是合理的。偶亚胺的还原速度受烯的扭张力和角张力的影响¹⁰。张力较大的双键反应时加速。例如张力显著的环中反式双键比无张力的顺式双键在顺, 反-1, 2-环癸二烯中易于还原¹¹:



3.2 与卤化氢的加成

氯化氢和溴化氢加在烯上而得加成物。多年以前已经证实卤素加在取代较多的烯烃双键一端, 这一行为普遍地总称为马尔科夫尼科夫规则以概括这类方式的加成。加成机理的粗糙图象揭示出马尔科夫尼科夫规则的机制的基础。第一步加质子于烯, 其过渡态为双键的部分质子化。对下式烯, 质子加成导致第三碳正离子或是第一碳正离子(见图 3.1):



反应按能量较低的路线进行, 得到取代较多的碳正离子。最后碳正离子和卤离子的加成得到产

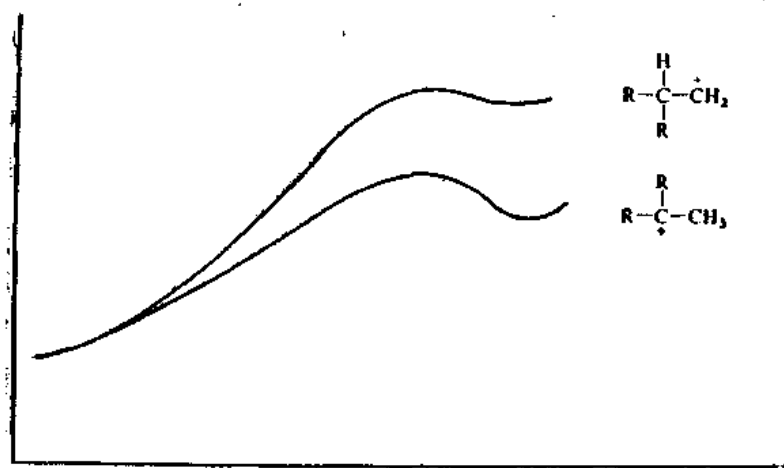
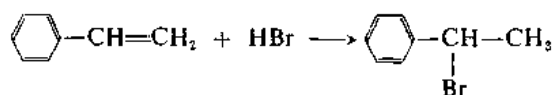


图 3.1 第一和第三碳正离子的相对能量

9. E. J. Corey, D. J. Panto and W. L. Mock, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 2957 (1961).
10. E. W. Gartsch, Jr., S. M. Schilderout, D. B. Patterson, and C. M. Spreche, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 2932 (1965).
11. J. G. Trayham, G. R. Franzen, G. A. Kneil, and D. J. Northington, Jr., *J. Org. Chem.* **32**, 3285 (1967).

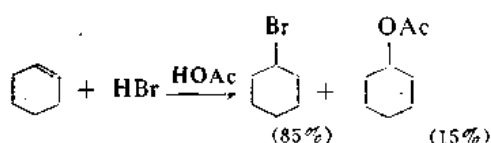
物。更加详细讨论卤化氢对烯的加成机理可参考 A 卷第六章。特别是关于碳正离子能否单独存在的问题也在那里作了介绍。

通用名词“方位选择性”和“方位专属性”的引入是指加成不对称烯形成不同产物的一种方位是选择性的还是专一性的¹²。例如苯乙烯加 HBr 是对 Br-苯基方位专属性的。



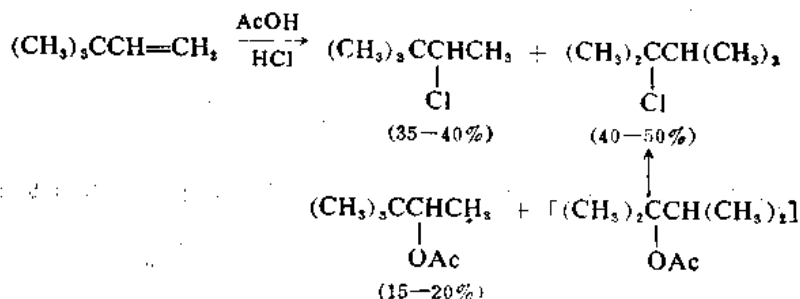
马尔科夫尼科夫规则描述了一般方位选择性，它是因为烷基和芳基对碳正离子中心有稳定作用而起了作用。

在亲核性溶剂中，也可发生溶剂与中间体的加成产物。例如环己烯在醋酸中与溴化氢的反应，得到溴代环己烷之外还有醋酸环己酯：

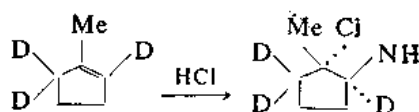


从醋酸根和溴负离子竞争性地作为亲核试剂加于环己基正离子，这种结果是容易理解的。

由于反应中有碳正离子，重排也可能发生。叔丁基乙烯在醋酸中加氯化氢，得到重排的和未重排产物¹³。重排的醋酸酯也生成，但它不稳定，在反应条件下转化至重排的氯化物：



对一系列烯烃加卤化氢的立体化学已经有人研究过。氯化氢加至 1-甲基环戊烯得 $96 \pm 4\%$ 对面加成物¹⁴：



溴化氢加至环己烯，顺-2-丁烯，反-2-丁烯也发生对面加成¹⁵，另一些情况中卤化氢与烯烃的加成是同面的¹⁶。

12. A. Hassner, *J. Org. Chem.* **33**, 2684 (1968).

13. R. C. Fahey and C. A. Mc Pherson, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 3865 (1969).

14. R. C. Fahey and R. A. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 5035 (1964).

15. D. J. Pastom, G. R. Meyer and S. Kang, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 2163 (1969).

16. M. J. S. Dewar and R. C. Fahey, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 3645 (1963).

表 3.3 卤化氢与烯烃加成的立体化学

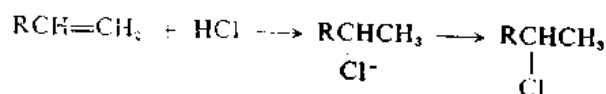
烯	卤 化 氢	立 体 化 学*	文 献
1,2-二甲基环己烯	HBr	对面	a
同上	HCl	取决于温度和溶剂	a
环己烯	HBr	对面	b
顺-2-丁烯	DBr	对面	c
反-2-丁烯	DBr	对面	c
1,2-二甲基环戊烯	HBr	对面	d
1-甲基环戊烯	HCl	对面	e
原菠烯	HBr	同面且重排	f
原菠烯	HCl	同面且重排	g
反-1-苯基丙烯	HBr	同面(9:1)对面	h
顺-1-苯基丙烯	HBr	同面(9:1)对面	h
双环[3.1.0]己-2-烯	DCl	同面	j
1-苯基-4-叔丁基环己烯	DCl	同面	j

* syn 译作同面, anti 译作对面, 以示与 cis (顺)trans (反)的区别——译者。

- a. G. S. Hammond and T. D. Nevitt, *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 4121 (1954); R. C. Fahey and C. A. McPherson, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 2445 (1971); K. B. Becker and C. A. Grob, *Synthesis*, 789 (1973).
- b. R. C. Fahey and R. A. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 5035 (1964).
- c. D. J. Pasto, G. R. Meyer, and B. Lepeska, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 1858 (1974).
- d. G. S. Hammond and C. H. Collins, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 4323 (1960).
- e. Y. Pocker and K. D. Stevens, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 4205 (1969).
- f. H. Kwart and J. L. Nyce, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 2601 (1964).
- g. J. K. Stille, F. M. Sonnenberg, and T. H. Kinstle, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 4922 (1966).
- h. M. J. S. Dewar and R. C. Fahey, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 3645 (1963).
- i. P. K. Freeman, F. A. Raymond, and M. F. Grostic, *J. Org. Chem.* **32**, 24 (1967).
- j. K. D. Berlin, R. O. Lyster, D. E. Gibbs, and J. P. Devlin, *Chem. Commun.* 1246 (1970).

可以注意到某些烯如 1,2-二甲基环己烯的加成立体化学取决于溶剂和温度¹⁷。同面加成对含苯基的烯是很普通的。表 3.3 列出了已经研究过的一系列烯烃加氯化氢和溴化氢的立体化学的例子。

加成的立体化学与加成机理的细节有关系。有两种一般性烯烃加成机理, 通过有单独碳正离子的离子对来进行加成:

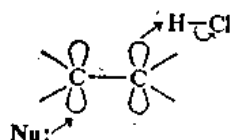


但很多烯烃通过涉及烯、氯化氢和第三者溶剂或卤离子的过渡态发生反应。这种三分子机理不必经过碳正离子, 而只涉及亲核试剂攻击一个烯-氯化氢络合物:



17. R. C. Fahey and C. A. McPherson, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 2445 (1971).

离子对的机理立体专属性不强, 由于它涉及原始烯烃到中间体过程中失去立体构型的可能, 有人人会认为离子对机理导致有利于解释同面加成, 因为在形成离子对一瞬间, 氯离子和要加的氢离子还在重键的同一侧。另一方面, 三分子机理则可望有对面加成。亲核试剂的协同进攻则从相反于质子加成的一侧去加成:



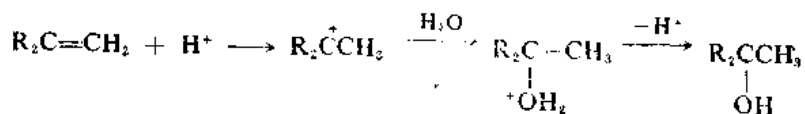
什么样的结构特点能决定一个分子的加成是离子对历程还是三分子对面加成呢? 那些形成稳定的碳正离子的烯很可能是离子对历程的合格者。凡是导致稳定的碳正离子结构特征达到过渡态所需的能量就会降低, 这样的分开的碳正离子造成了离子对。空间障碍应当有利于离子对机理, 因为亲核试剂的接近受到阻力, 它要延迟到在反应进程中 C—H 键的生成基本上完成时才发生。只有那些发生大量同面加成的烯能形成相对稳定的碳正离子这一事实正好符合这一机理观点。

这些基本机理概念使卤化氢对烯的离子性加成的合成用处设置了一些限度。由于中间体的碳正离子性质, 必须考察潜在的反应物之重排可能性。卤化氢加成的立体化学取决于潜在碳正离子中间体的稳定性, 这样给了预见立体选择性以一些根据。二取代的烯一般得对面加成。对三取代的烯或苯乙烯衍生物, 立体选择性的程度为反应物结构和反应条件的敏感的函数, 而且没有单一的规则可以充分预言卤化氢加成的立体化学。

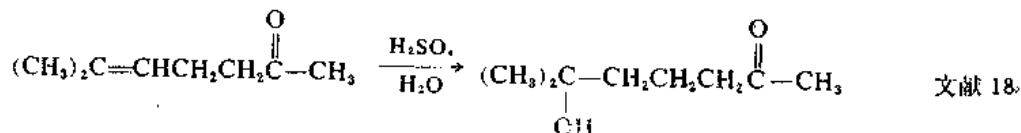
除开溴化氢的离子性加成机理之外, 还有一种有效的自由基机理。在 A 卷第 12.4 节中着重强调过, 这一机理的方位选择性是和离子机理刚好相反。

3.3 水合和其它酸催化加成

卤素之外, 在酸性条件下有多种亲核质体可加在烯键上。一个基础性例子为在水体系中烯的水合反应:

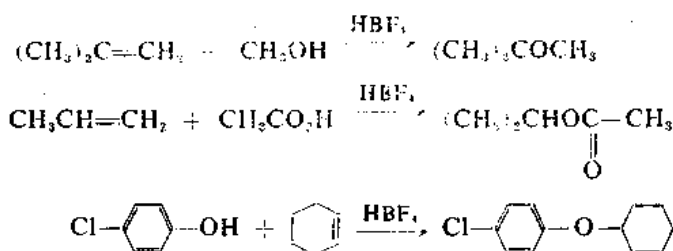


质子的加成造成较多取代的碳正离子, 这样加成就按马尔科尼科夫规则预言的方向进行。在 A 卷第 6.2 节中已有较详细的机理的讨论。当通过烷基、芳基或氢的迁移生成较为稳定的碳正离子时, 正离子中间体倾向于重排。反应最适用于合成第三醇:



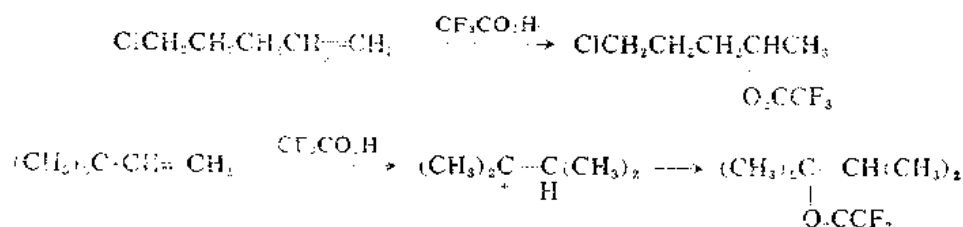
18. J. Meinwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 1617 (1955).

亲核溶剂如醇和羧酸在酸性催化剂作用下也能加成¹⁹。



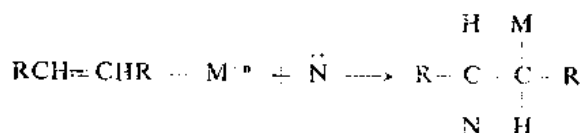
由于需要相当激烈的反应和强酸性条件去实现多数烯的水合，这一反应只能适合于没有其它敏感的官能团的分子。另一烯烃的较温和水合方法在下节中讨论。

三氟醋酸是一很强酸,可在较温和条件下与烯加成²⁰。加成是位置专属性的,按照马氏规则预言的加成方向。硫酸催化此反应,环的张力增加了烯的活性。原蒈烯在0°C时很快发生加成²¹。再有底物若能通过迁移而导致更稳定的碳正离子时,重排将是重要的反应²²。

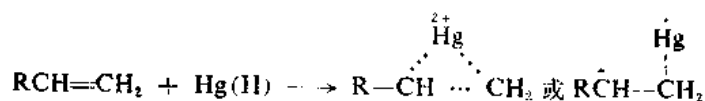


3.4 氢汞化反应

对碳-碳双键的亲电攻击由一个金属离子来担任,然后再加一亲核物,常由溶剂分子来完成。

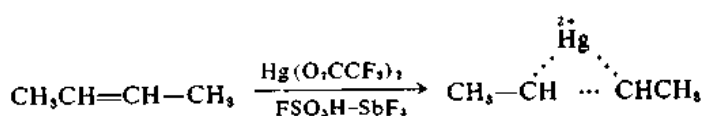


最为人所充分研究的这类反应为醋酸汞的反应²³。现在还不能肯定起始中间体是桥式汞正离子还是一个开链的碳正离子²⁴。

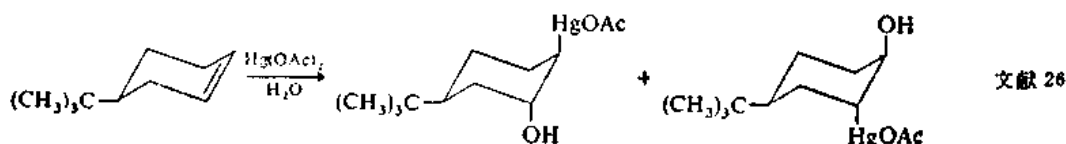


在非亲核性溶剂介质中检测汞正离子是可能的²⁵。

19. R. D. Morin and A. E. Bearce *Ind. Eng. Chem.* **43**, 1396 (1951); D. T. Dalgeish, D. C. Nonhebel, and P. L. Pauson, *J. Chem. Soc. C*, 1174 (1971).
20. P. E. Peterson, R. J. Bopp, D. M. Chevli, E. L. Curran, D. E. Dillard, R. J. Kaniat, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 5902 (1967).
21. H. C. Brown, J. H. Kawakami, and K. -T. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 5536 (1970).
22. V. J. Shiner, Jr., R. D. Fisher and W. Dowd, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 7748 (1969).
23. W. Kitching, *Organomet. Chem. Rev.* **3**, 61 (1968).
24. H. C. Brown, and J. H. Kawakami, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 8665 (1973).
25. G. A. Olah and P. R. Clifford, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 6067 (1973).



高度选择对面加成也被认为有桥式中间体。例如同 4-叔丁基环己烯加成可有两个可能的双直立产物生成。这种立体化学行为是三员环在环己烷系列中亲核开环的特征。假如对 π 体系加成不相同, 有两个可接近分子的方向, 汞加于分子的位阻较小的机会占优势。图式 3.4 第 2 项就是这种情况的一例。



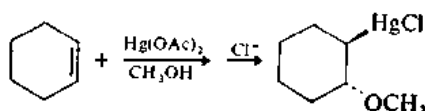
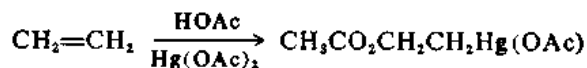
对氧汞化反应烯烃的活性似乎受空间和电子效应相结合的控制²⁷。末端双键比链中双键活泼, 有两个取代基的末端烯却比一个取代基的活泼, 对亲电进攻这是可以预期的。它们的相对活性差距大到足以在某些二烯中实现选择。一些戊烯衍生物的相对活性数据见表 3.4。

表 3.4 在氧汞化若干烯烃的相对活性

1-戊烯	6.6 ^a	反-2-戊烯	0.17
2-甲基-1-戊烯	48	2-甲基-2-戊烯	1.24
顺-2-戊烯	0.56		

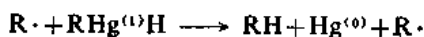
a. 相对于环己烯, 见文献 27。

除了水之外, 其它亲核试剂也能被汞正离子截获。



对碳-碳双键的水合反应, 使用氧汞化, 它的合成用途全在于汞原子被氢取代, 后一步骤可用各种还原试剂特别是硼氢化钠来完成²⁸。

还原取代汞的反应机理涉及自由基中间体, 由氢化烷基汞中间体分解而得²⁹:



这一反应机理的证据有: 当氧存在时(它是很强烈的自由基扫除剂), 反应的进程就受到干扰。再

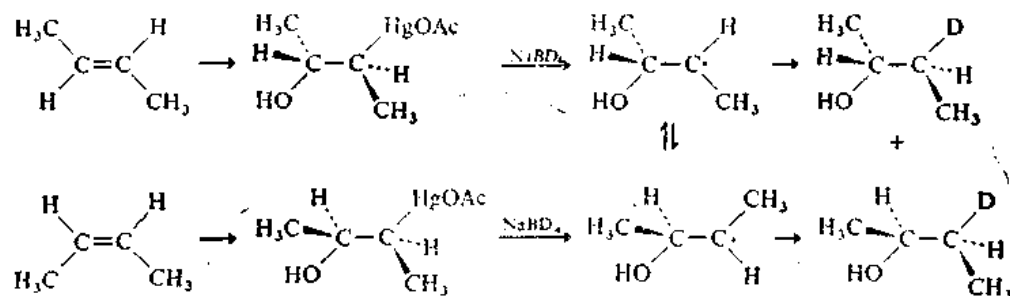
26. D. J. Paste and J. A. Gontarz, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 7480 (1970); W. L. Waters, T. G. Taylor, and A. Factor, *J. Org. Chem.* 38, 2306 (1973).

27. H. C. Brown and P. J. Geoghegan, Jr., *J. Org. Chem.* 37, 1937 (1972).

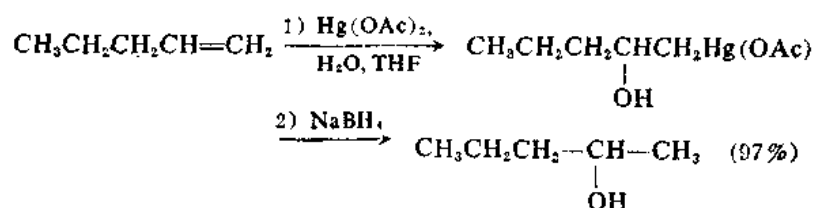
28. F. G. Bordwell and M. L. Douglass, *J. Am. Chem. Soc.* 88, 993 (1966); F. R. Josen, J. J. Miller, S. J. Cristol and R. S. Beckley, *J. Org. Chem.* 37, 4341 (1972).

29. C. L. Hill and G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* 96, 870 (1974).

有还原反应的立体化学也与中间体是一个自由基相一致的³⁰。用 NaBD_4 作还原剂时, 汞原子为 D 所取代。例如, 不管从顺-或反-2-丁烯出发, 经过氧汞化反应, 再用 NaBD_4 还原, 都得到 50:50 赤型和苏型 3-氘-2-丁醇混合物:



总的氧汞化-脱汞反应是高度方位选择的, 亲核部分加在取代最多的碳原子上:



文献31

图式 3.3 列出了若干代表性烯的异构产物的比例。

图式 3.3 通过氧汞化反应制得醇的方位选择性^a

烯烃	醇成分 ^b
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2 \longrightarrow$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array} + \begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \end{array}$
	$\begin{array}{cc} (99.5\%) & (0.5\%) \end{array}$
$(\text{CH}_3)_3\text{CCH}=\text{CH}_2 \rightleftharpoons$	$\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_3\text{CCHCH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array} + \begin{array}{c} (\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{OH} \end{array}$
	$\begin{array}{cc} (97\%) & (3\%) \end{array}$
$(\text{CH}_3)_3\text{CCH}=\text{CHCH}_3 \longrightarrow$	$\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_3\text{CCHCH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array} + \begin{array}{c} (\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2\text{CHCH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$
	$\begin{array}{cc} (5\%) & (95\%) \end{array}$
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3 \longrightarrow$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array} + \begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$
	$\begin{array}{cc} (44\%) & (56\%) \end{array}$
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{PhC}=\text{CH}_2 \end{array} \longrightarrow$	$\begin{array}{c} \text{PhC}(\text{CH}_3)_2 \\ \\ \text{OH} \end{array} \quad (100\%)$

a. 参见文献 31。

b. 醇收率均在 90% 以上。

30. D. J. Pasto and J. A. Gontarz, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 719 (1969);

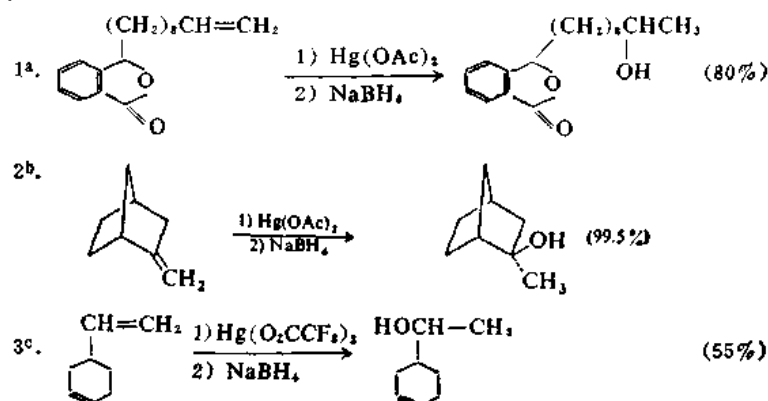
G. A. Gray and W. R. Jackson, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 6205 (1969).

31. H. C. Brown and P. J. Geoghegan, Jr., *J. Org. Chem.* **35**, 1744 (1970).

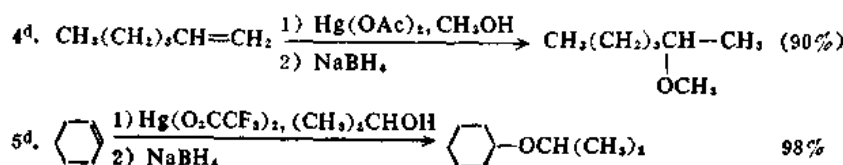
利用氧汞化反应于制取醇、醚及酰胺的例子见图式 3.4。

图式 3.4 通过氧汞化反应合成醇、醚及酰胺的例子

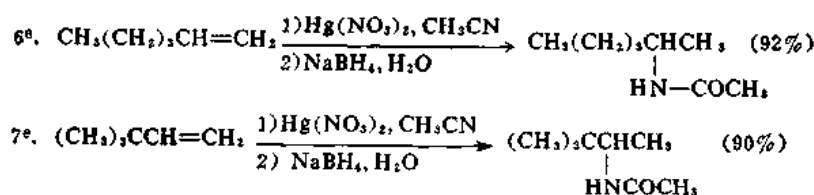
制醇



制醚



酰胺:



a. H. L. Wehrmeister and D. E. Robertson, *J. Org. Chem.* 33, 4173 (1968).

b. H. C. Brown and W. J. Hammar, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 1524 (1967).

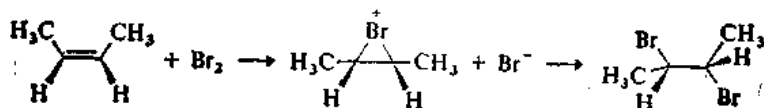
c. H. C. Brown, P. J. Geoghegan, Jr., G. J. Lynch and J. T. Kurek, *J. Org. Chem.* 37, 1941 (1972).

d. H. C. Brown and M.-H. Rei, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 5646 (1969).

e. H. C. Brown and J. T. Kurek, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 5648 (1969).

3.5 卤素对烯烃的加成反应

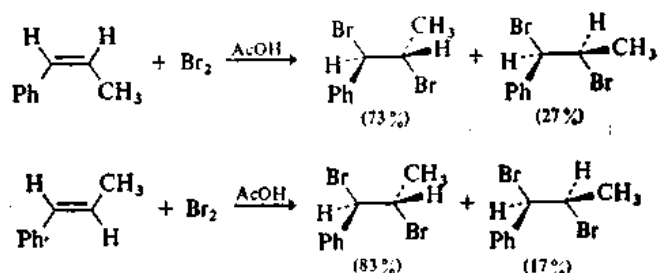
氯和溴对烯烃的加成是极为普通的反应。通过研究反应的立体化学对卤素加成反应的机理已得到了深入了解。不少烯类已知是按照高度立体专属方式加溴，得到对面加成产物。其中已知马来酸、富马酸、顺-2-丁烯、反-2-丁烯和一些环烯都进行对面加成³²。环状正电荷的溴正离子中间体提供这种立体专属性以吸引人的解释：



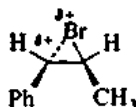
32. J. H. Rolston and K. Yates, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 1469, 1477 (1969).

桥溴原子阻碍了烯键碳原子之间的旋转, 溴负离子正常地从背后打开这个桥环导致对面加成。从核磁共振测量得到了溴正离子存在的物理证据³³。从金刚亚烯基金刚烷的反应中分离出一个溴正离子盐(反离子为 Br_3^-)³⁴。

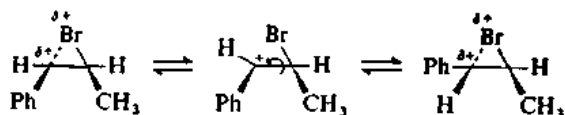
从顺-1-苯基丙烯, 反-1-苯基丙烯, 顺-1, 2-二苯乙烯加溴分别得到 27—80%, 17—29% 和多至 90% 的同面加成物(后者在极性溶剂中)一个常见的现象, 当烯键碳原子上至少有一个苯基



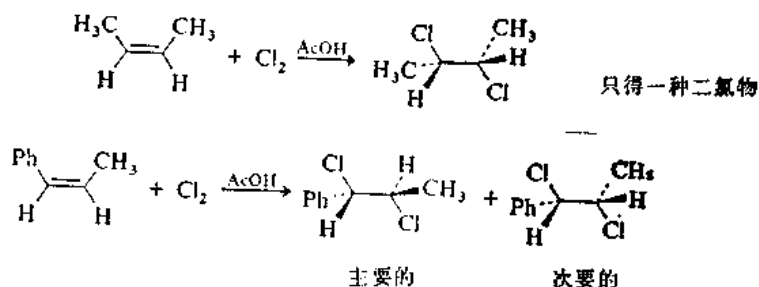
时, 这类烯的加成即有较多的同面加成。深信苯取代基是造成立体专属性丧失的原因。苯取代基的存在减少了强溴正离子成桥的必要性, 因为苯能分散正电荷, 不对称的桥环受到削弱可描述如下:



中间体在苯取代的碳上具有碳正离子性质。这样被削弱的桥键增加了中心碳-碳键的旋转机会。假如发生旋转, 当然对面加成立体专属性就会丧失。

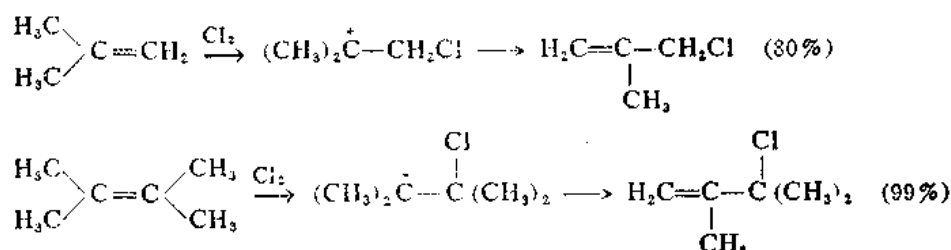


氯化反应显示的对面加成倾向不如溴化反应, 虽然脂肪烯的加氯大多数是对面加成, 而苯基取代的烯则经常是按同面加成的^{35, 36}:



33. G. A. Olah, J. M. Bollinger and J. Brinich, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 2587 (1968); G. A. Olah, P. Schilling, P. W. Westerman, and H. C. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 3581 (1974).
 34. J. Strating, J. H. Wieringa and H. Wynberg, *Chem. Commun.* 907 (1969).
 35. M. L. Poutsma, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 2161, 272 (1965).
 36. R. C. Fahey, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 4681 (1966); R. C. Fahey and C. Schubert, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 5172 (1965).

氯化反应伴随有碳正离子中间体的反应的特征。有分支的烯可以从正离子中间体消去一个质子而得到产物³⁸：



$$\begin{array}{c}
 (\text{CH}_3)_5\text{C} \quad \text{H} \\
 \diagdown \quad \diagup \\
 \text{H} \quad \text{C}=\text{C} \\
 \diagup \quad \diagdown \\
 \text{C}(\text{CH}_3)_3
 \end{array}
 \xrightarrow{\text{Cl}_2}
 \begin{array}{c}
 \text{H}_2\text{C} \quad \text{Cl} \\
 \parallel \quad | \\
 \text{CH}_2\text{C}-\text{CH}-\text{CHC}(\text{CH}_3)_3 \\
 | \\
 \text{CH}_3
 \end{array}
 \quad \text{文献 36}$$

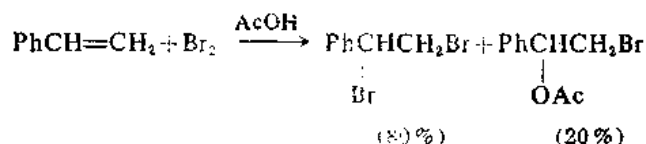
$$\text{Ph}_3\text{CCH}=\text{CH}_2 \xrightarrow{\text{Br}_2} \text{Ph}_3\text{CCH}(\text{Br})\text{CH}_2\text{Br} + \text{Ph}_3\text{C}=\text{C}(\text{Br})\text{CH}_2\text{Br}$$

Br

Ph

$$\text{文献 39}$$

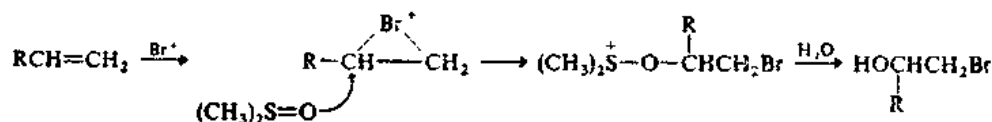
在亲核溶剂中，溶剂分子与卤负离子发生竞争，与正电荷的中间体结合。举例来说，苯乙烯在醋酸中溴化导致相当数量的溴乙酰氧基衍生物：



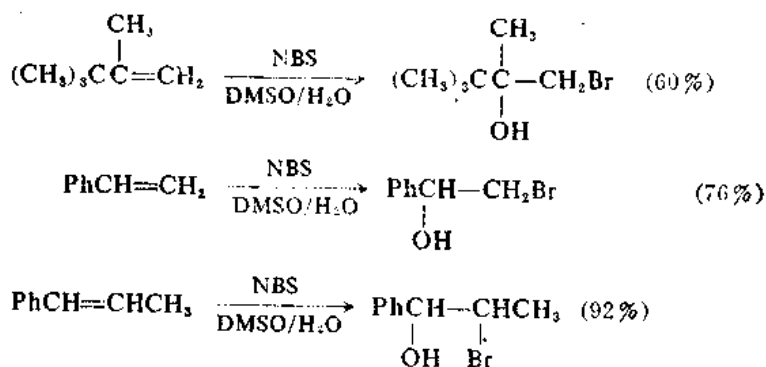
The reaction scheme shows the formation of a cyclic intermediate. On the left, a molecule with a central carbon atom is bonded to a phenyl group (Ph), a bromine atom (Br), a hydroxyl group (O-H), and a group labeled 'A:'. This central carbon is also bonded to a hydrogen atom (H) that is shown with a partial positive charge (δ^+). The bromine atom is also shown with a partial positive charge (δ^+). An arrow points to the right, leading to a cyclic intermediate. This intermediate is a five-membered ring containing an oxygen atom. The ring is substituted with a phenyl group (Ph), an acetoxy group (AcO), and a bromine atom (Br). The ring also contains two hydrogen atoms (H).

• 72 •

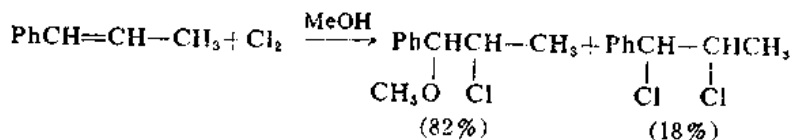
从合成观点,在溴化反应中水的参与导致溴醇,这可能是溶剂参与亲核反应的最重要例子。不对称的溴正离子中,水分子将与具有最显著碳正离子特性的碳原子相反应。如果希望引入水,显然有竞争能力的溴离子浓度应保持愈低愈好。为了达到这一目的,一个方法是用N-溴代丁二酰亚胺作为溴源。在这种条件下,高产率的溴醇可以实现。二甲亚砆对这反应是特别有效的溶



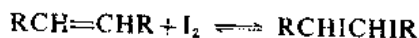
剂⁴⁰。反应显示对对面加成有很高立体专属性,排除了分立的碳正离子中间体。象在正常溴化反应中,桥式溴正离子用以解释对面加成立体专属性。在二甲亚砆中,有人认为先起始的亲核进攻是溶剂 DMSO,然后再与水反应得溴醇。与马尔科夫尼科夫规则相吻合,羟基引入最能容纳正电荷的碳上:



在亲核试剂的溶剂中,氯化也能引导溶剂加到烯键,例如苯基丙烯在甲醇中加氯^{36,41}:



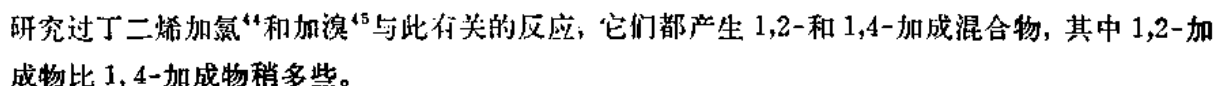
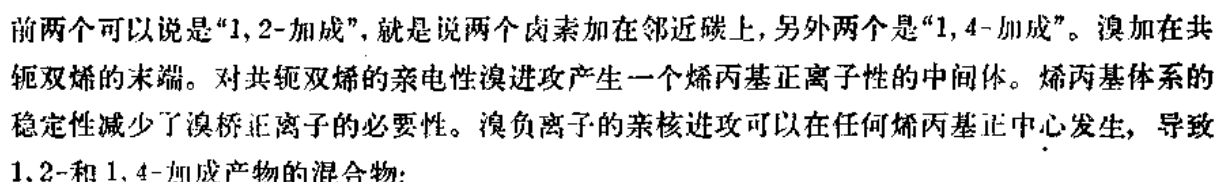
加碘至烯在光化引发下完成。过量的碘自由基催化消除碘,只有把未反应的碘除去才能得二碘物⁴²:



二碘物对光很敏感,在合成中很少应用。

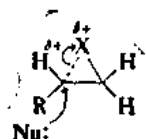
共轭双烯往往得混合加卤产物,以异戊二烯为例⁴³:

40. D. R. Dalton, V. P. Dutta and D. C. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 5498 (1968); G. O. Guss and R. Rosenthal, *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 2540 (1955).
41. M. L. Poutsma and J. L. Karth, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 6595 (1967).
42. P. S. Skell and R. R. Pavlis, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 2050 (1964); R. L. Ayres, C. J. Michejda and E. P. Rak, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 1389 (1971).
43. V. L. Heasley, C. L. Frue, R. T. Gore, Jr. and P. S. Widay, *J. Org. Chem.* **32**, 2342 (1968).

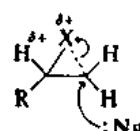


许多其它小分子同烯烃反应得加成产物。这些被认为类似于卤化反应的机理，在这里加以讨论。表 3.5 列出了一些更重要的亲电试剂。不同试剂显出对立体化学和方位选择性方面的多样行为。试剂的正性部分先进攻烯烃，在表 3.5 中几乎所有的例子都被认为与桥式中间体有关。成桥有对称或非对称的，取决于碳原子容纳正电荷的能力。正如表 3.5 所示，打开桥式中间体的方向总是受制于电子效应。换句话说，亲核试剂进攻桥式中间体的最正性碳原子而完成加成反应。当桥键很坚固而且多数正电荷集中在杂原子时，例如 $X=S$ ，空间因素超过了两个碳原子之间小的电子差异，亲核试剂的接近（空间控制的）成为主要因素。换句话说，“电子控制”的情况相应于加成方向受制于断键的难易；也就是说，过渡态键的断裂比键的生成更完全。“空间控制”的情况下在过渡态键的生成更完全而开键发生在成键更易完成的方向。图 3.2 说明了开环的电子和空间控制。开环的电子和空间控制相对因素与 S_N1 和 S_N2 机理的亲核取代反应的因素之间有着一般相似处，这是应该看得出来的。

• 74 •



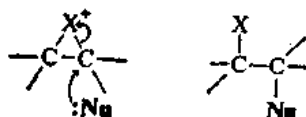
开环受电子控制——
亲核进攻在更正的碳上



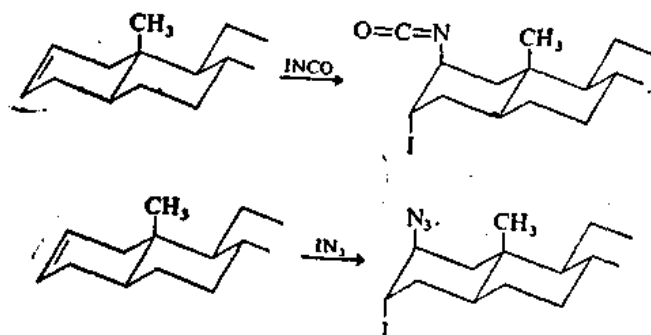
开环受空间控制——
亲核进攻在取代较少的碳上

图 3.2 开环的电子控制或空间控制

通过桥式中间体的加成以对面立体化学为其特征, 因为亲核试剂从背面进攻开环:



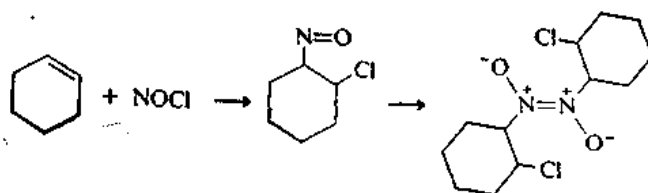
在环烯, 加成以双直立式加上:



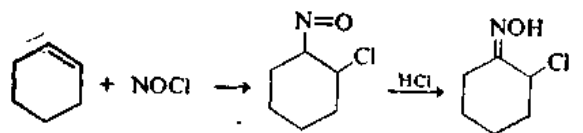
文献 46

文献 47

氯化亚硝酰加于烯烃伴随着连续反应, 假如亚硝基不是第三级的。亚硝基化合物可以二聚或重排至更稳定的脞互变异构体:



文献 48



文献 49

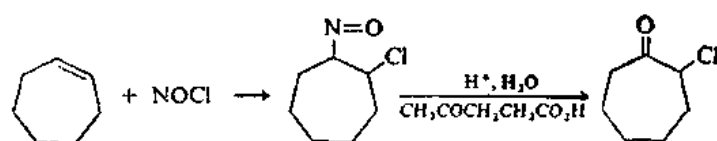
亚硝酰氯加成物水解提供了制得 α -氯酮的简捷路线:

46. A. Hassner and C. Heathcock, *J. Org. Chem.* **30**, 1748 (1965).

47. A. Hassner and F. Boerwinkle, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 216 (1968).

48. B. W. Ponder, T. E. Walton and W. J. Pollock, *J. Org. Chem.* **33**, 3957 (1968).

49. M. Chno, N. Naruse, S. Torimitsu and M. Okamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **39**, 1119 (1966).



文献 50

表 3.5 对烯烃加成的亲电试剂举例

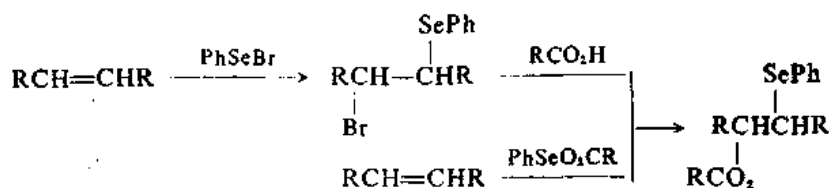
试剂	方位选择性的 控制因素	脂肪体系的 立体专属性	产物	文献
1. $\overset{\delta+}{\text{I}}-\text{N}=\text{C}=\text{O}$	电子的	对面(高)	$\begin{array}{c} \text{R}-\text{CH}-\text{CHR} \\ \quad \\ \text{I} \quad \text{NCO} \end{array}$	a
2. $\text{Br}-\text{N}=\text{N}=\text{N}$	电子的	对 面	$\begin{array}{c} \text{R}-\text{CH}-\text{CHR} \\ \quad \\ \text{Br} \quad \text{N}_3 \end{array}$	b
3. $\text{I}-\text{N}=\text{N}=\text{N}$	电子的	对面(高)	$\begin{array}{c} \text{R}-\text{CH}-\text{CHR} \\ \quad \\ \text{I} \quad \text{N}_3 \end{array}$	c
4. $\text{O}=\text{N}-\text{Cl}$	电子的	†	$\begin{array}{c} \text{R}-\text{C}-\text{CHR} \\ \\ \text{HO}-\text{N}-\text{Cl} \end{array}$	d
5. $\text{O}=\text{N}-\text{O}_2\text{CH}$	电子的	对 面	$\begin{array}{c} \text{R}-\text{C}-\text{CHR} \\ \\ \text{HO}-\text{N}-\text{O}_2\text{CH} \end{array}$	e
6. $\text{RS}-\text{Cl}$	空间的(高)	对面(高)	$\begin{array}{c} \text{R}-\text{CH}-\text{CHR} \\ \quad \\ \text{R S} \quad \text{Cl} \end{array}$	f
7. $\text{NCS}-\text{SCN}$	电子的(高)	对 面	$\begin{array}{c} \text{R}-\text{CH}-\text{CHR} \\ \quad \\ \text{NCS} \quad \text{SCN} \end{array}$	g

- a. A. Hassner, R. P. Hoblitt, C. Heathcock, J. E. Kropp, and M. Lorber, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 1326 (1970); A. Hassner, M. E. Lorber, and C. Heathcock, *J. Org. Chem.* **32**, 540 (1967).
b. A. Hassner, F. P. Boerwinkle, and A. B. Levy, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 4879 (1970).
c. F. W. Fowler, A. Hassner, and L. A. Levy, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 2077 (1967).
d. J. Meinwald, Y. C. Meinwald, and T. N. Baker, III, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 4074 (1967); P. P. Kadzyauskas and N. S. Zehrov, *Russ. Chem. Rev.* **37**, 543 (1968).
e. H. C. Hamann and D. Swern, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 6431 (1968).
f. W. H. Mueller and P. E. Butler, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 2075 (1968). W. A. Thaler, *J. Org. Chem.* **34**, 871 (1969).
g. E. J. Corey, F. A. Carey, and R. A. E. Winter, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 934 (1965); D. J. Pettit and G. K. Helmkamp, *J. Org. Chem.* **29**, 2702 (1964).

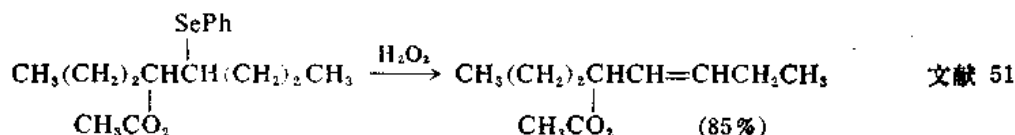
水解是通过亚硝基化合物单位的相互变异体来进行的。用 β -乙酰丙酸去同肟水解时产生的羟胺反应。还没有对一系列不同的烯烃和氯化亚硝酰加成立体化学进行研究。迄今所研究体系中同面加成和对面加成都有人报导。

卤化苯基硒、三氟乙酸苯基硒和乙酸苯基硒加在烯烃上^{51,52}：

50. J. Meinwald, Y. C. Meinwald, and T. N. Baker, III, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 4074 (1964); B. W. Ponder and D. R. Walker, *J. Org. Chem.* **32**, 4136 (1967).
51. K. B. Sharpless and R. F. Lauser, *J. Org. Chem.* **39**, 429 (1974).
52. H. J. Reich, *J. Org. Chem.* **29**, 428 (1974).



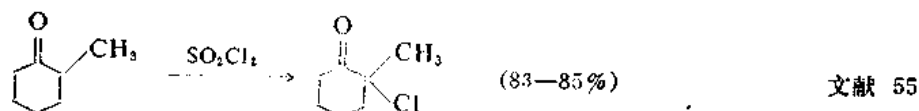
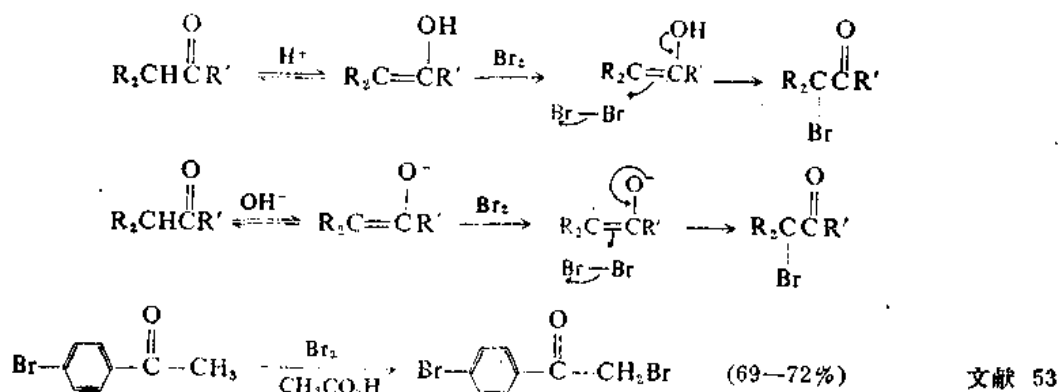
这些加成物在合成上有用,因为它们可用过氧化氢把硒氧化至氧化硒状态而极易进行消除反应:



因而总的过程用氧化完成了把双键移位。

3.7 羰基 α 位的亲电取代反应

虽然象溴这样一些亲电试剂和酮及其它羰基化合物的反应形式上是一种取代过程,从机理来说它和亲电加成是密切相关的。由羰基化合物衍生出来的烯醇或烯醇负离子是活性中间体,起始进攻类似亲电试剂对烯烃的加成。反应不是以加成而是以恢复羰基而告终。在 A 卷第七章已简论及酸性和碱性催化的酮的卤化反应,它们是被研究得最好的一些反应范例。最普通的制备方法为在乙酸中使用溴的反应。还可用的卤化试剂包括 N-溴代丁二酰亚胺和氯化硫酰:



由于反应涉及溴或氯而放出卤化氢,卤化反应是自催化的。在与 N-溴代丁二酰亚胺中,不发生

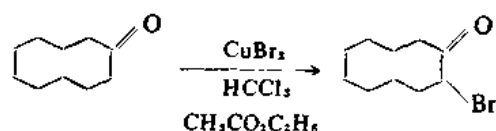
53. W. D. Langly, *Org. Synth.* I, 127 (1944).

54. E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 2301 (1954).

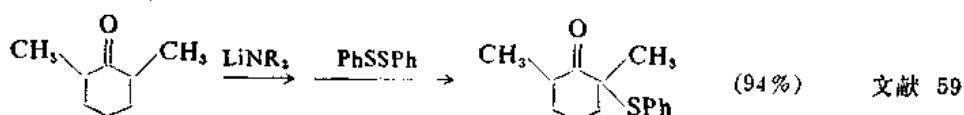
55. E. W. Warnhoff, D. G. Martin and W. S. Johnson, *Org. Synth.* IV, 162 (1963).

溴化氢,故这一试剂对那些酸敏感化合物比较合适。

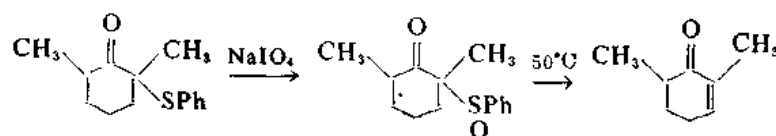
已经在 A 卷第 7.3 节中指出许多情况下卤化比烯醇化还要迅速。如果这一结论正确的话,不对称酮的取代位置取决于异构的烯醇的形成速度。一般地讲,不对称酮可得混合产物。有卤素取代时减慢了这一位置的烯醇化,使第二个卤素引入碳的速度也致钝了。故在酸性溶液中,单卤代反应一般能顺利地进行的。但碱催化的卤代反应倾向于生成多卤代物。使用溶于有机溶剂中如氯仿的氯化铜⁵⁶和溴化铜⁵⁷也是使酮发生单卤代反应的有效方法。



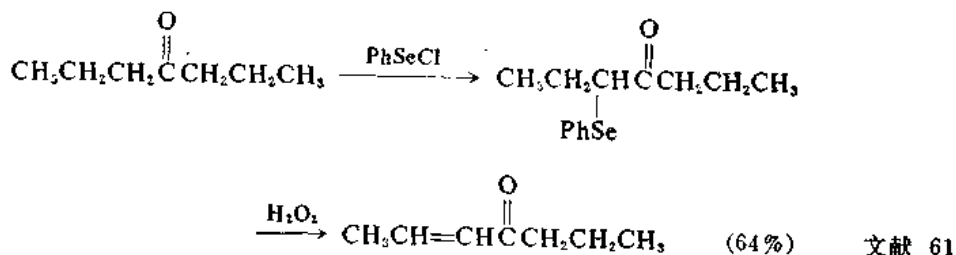
通过烯醇物与二硫化物反应可以在酮基 α 位引入硫的取代基。这一硫代反应对酯⁵⁸、酮⁵⁹和羧酸的双负离子⁶⁰曾进行得顺利。这些 α -取代基用于引入与羰基共轭的不饱和键。硫代基团



氧化至亚砷,再热解得 α, β -不饱和酮这一方法对酮和酯都适用。



对硒的有机物用同样的步骤。使氯化苯基硒与酮和醛反应,类似于 α -卤代反应顺利地得到 α -硒化衍生物。另一途径,酮和酯的烯醇物与氯化苯基硒反应转化为 α -硒化衍生物。 α -硒化合物作为 α, β -不饱和的羰基物的前体。因为用过氧化氢去氧化导致 PhSeOH 的自动消除。



56. E. M. Kosowr, W. J. Cole, G. -S. Wu, D. E. Cardy, and G. Meistes, *J. Org. Chem.* 28, 630 (1963); E. M. Kowower and G. -S. Wu, *J. Org. Chem.* 23, 633 (1963).

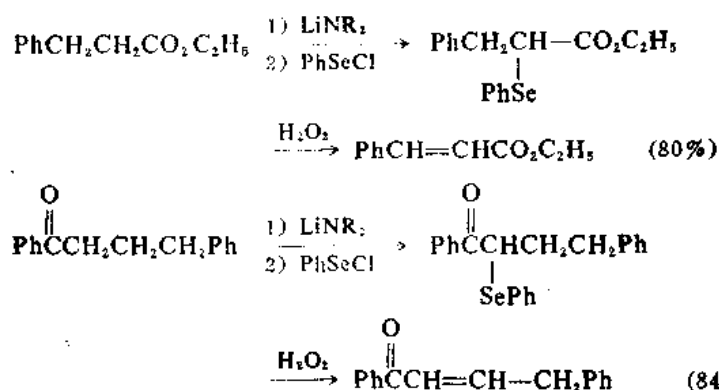
57. L. C. King and G. K. Ostrum, *J. Org. Chem.* 29, 3459 (1964).

58. D. P. Bauer and R. S. Macomber, *J. Org. Chem.* 40, 1990 (1975).

59. B. M. Trost and T. N. Salzmann, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 6840 (1973).

60. B. M. Trost and Y. Tamaru, *J. Am. Chem. Soc.* 97, 3528 (1975).

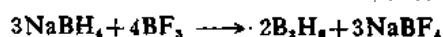
61. K. B. Sharpless, R. F. Lauer, and A. Y. Teranishi, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 6137 (1973).



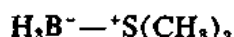
文献 62

3.8 硼氢化反应

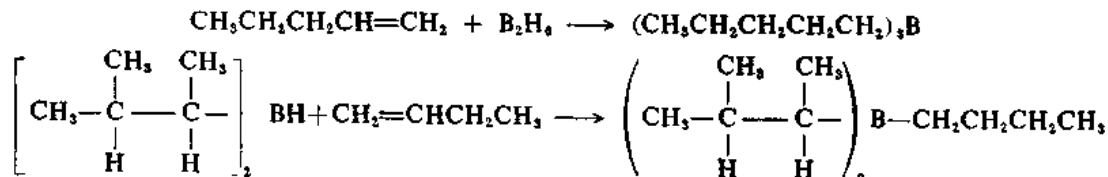
二硼烷和取代的硼烷加在碳-碳双键上是合成醇的很重要方法的基础。这一加成反应叫做硼氢化反应。这是近年来(自 1950 年起)由 H. C. 勃朗(Brown)发现的反应。接着, 勃朗发展了利用有机硼中间体的其它方法。硼氢化反应涉及一步加成。二硼烷和取代的硼烷提供 B—H 键。如果烯的位阻不是太大的话, 加成迅速进行直至全部 B—H 键都反应完, 最后成三烷基硼。二硼烷可在溶液中由硼氢化钠和三氟化硼就近(in situ)产生。市场有四氢呋喃溶液供应。



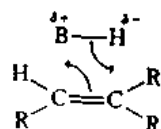
还有硼烷-二甲硫醚络合物试剂供应。



这一试剂比二硼烷能经得起长时间的储存, 并显出对烯烃有相似的活性⁶²:



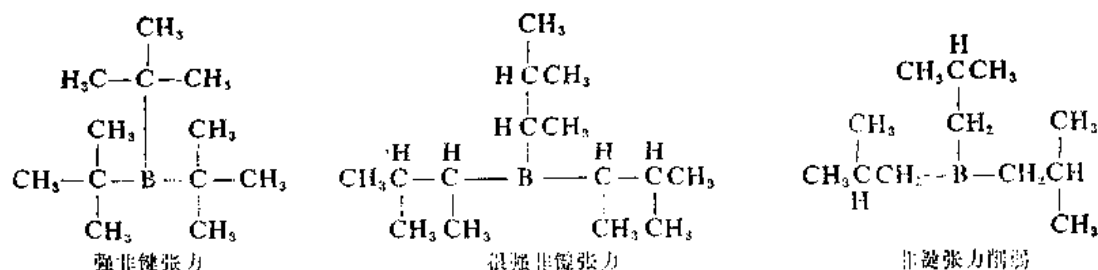
对许多烯烃的研究指出 B—H 键加成反应是高度选择性的无论有关方位(方位选择性)或有关加成的立体化学。硼与较少取代的烯烃碳原子成键为主。立体的和电子的效应结合在一起都有利于这一定位。硼比氢电负性较小。在过渡态中发生的正电荷最适当地可以分散在重键取代



最多的一端。马尔科夫尼科夫规则在加成中适用, 但不同于酸加于烯的一般例子, 在进攻试剂中氢不是最正的。空间效应也有利于硼进攻取代得较少的重键的一端。最后的三烷基硼, 如果烷链高度分支, 其空间障碍将变得很大。这些不利的空间因素在硼对取代较少的碳原子加成时会

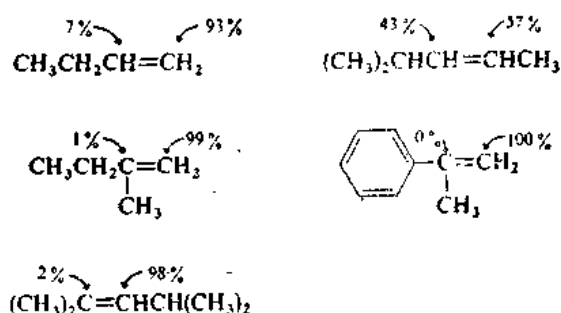
62. H. J. Reich, I. L. Reich, and J. M. Renga, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 5813(1973).

63. L. M. Braun, R. A. Braun, H. R. Crissman, M. Opperman, and R. M. Adams, *J. Org. Chem.*, **36**, 2388(1971); C. F. Lane, *J. Org. Chem.*, **39**, 1437(1974).



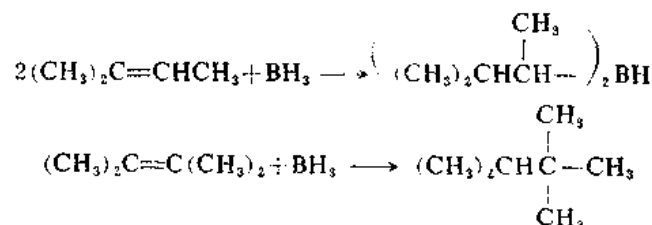
减少。电子效应和立体效应在加成反应中起着相同方向的作用，可以观察到一贯的预见性的选择作用。表 3.6 提供了若干已经检测过的加成方位选择性的例子。

表 3.6 硼氢化反应的定向^a

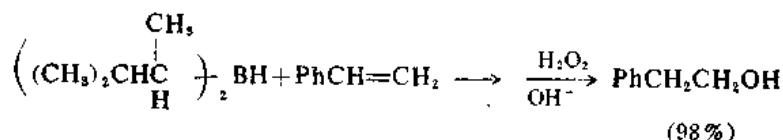


a. 摘自 G. Zweifel and H. C. Brown, *Org. React.* 13, 1 (1963).

当硼原子被取代而空间要求高，可以预期空间定向效应会愈来愈重要，可以利用这一效应于提高选择性地硼氢化反应。某些有位阻的烯的硼氢化用适当比例的反应物可终止于中间阶段。拿这些取代的硼烷于硼氢化其它烯，可观察到选择性有所增加。例如用二硼烷去硼氢化 1-己烯，接着氧化这个硼烷得 94% 1-己醇和 6% 2-己醇。用双 (3-甲基-2-丁基) 硼烷进行硼氢化，然后氧化



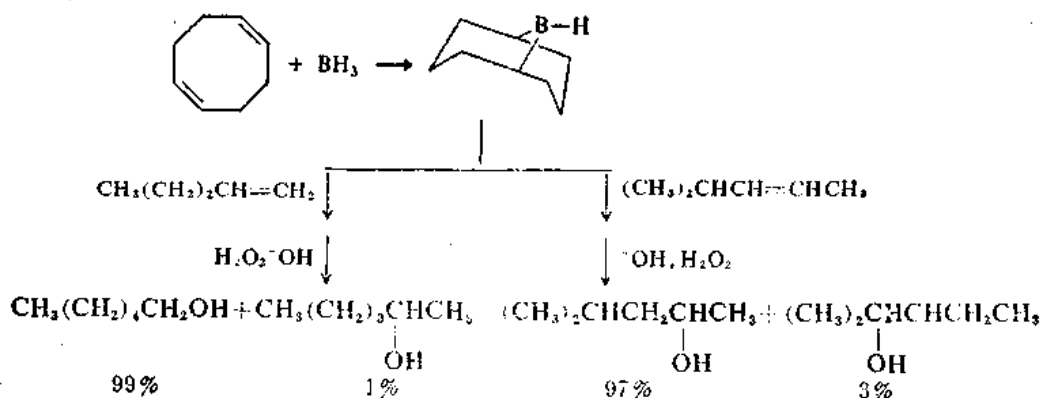
可得 99% 1-己醇和只有 1% 的 2-己醇。类似的倾向对其它烯烃也观察到。例如苯乙烯用二硼烷处理再氧化生成 20% 1-苯基乙醇，80% 2-苯基乙醇。如用双 (3-甲基-2-丁基) 硼烷把比例改为



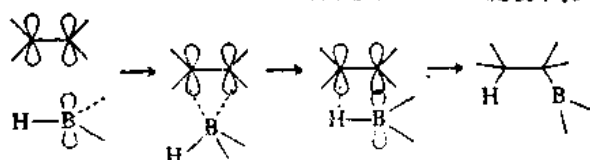
98% 2-苯基乙醇而只有 2% 1-苯基乙醇。从 1,5-环辛二烯硼氢化得到的一个双环二烷基硼显示对其它烯烃加强的选择性⁶⁴。这个试剂通称 9-BBN，它是系统名称 9-硼杂双环[3.3.1]壬烷的

64. E. F. Knights and H. C. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* 90, 5281 (1968); C. G. Scouten and H. C. Brown, *J. Org. Chem.* 38, 4092 (1973).

简称[9-borabicyclo[3.3.1]nonane]。

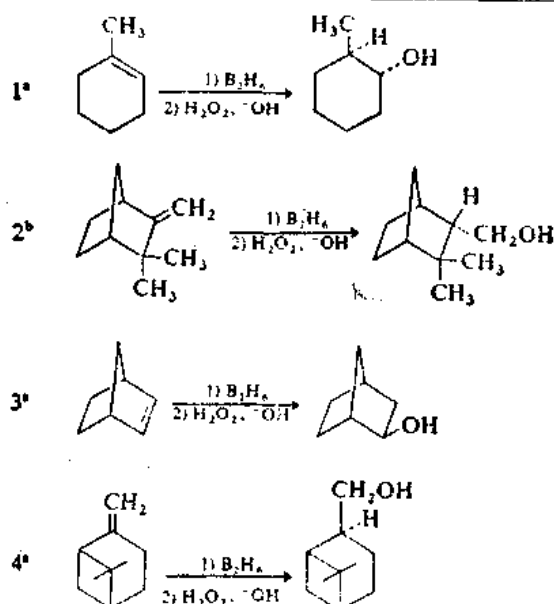


对加成的立体化学来说, 硼氢化反应也是异常有预见性的。通过一种四中心过渡态基本上硼和氢同时和底物成键的加成, 这种加成在立体化学上属于同面的。新的 C—B 键和 C—H 键因此都从重键的同侧生成。用分子轨道的语言, 加成反应可看作在烯的 π -轨道和三价硼的空 p -轨道之间发生了相互作用。碳-硼键生长的同时伴随了 B—H 键协同式地破裂⁶⁵:



图式 3.5 列出了对分子位阻较小的一面强烈同面加成倾向的例子。

图式 3.5 硼氢化-氧化的立体化学

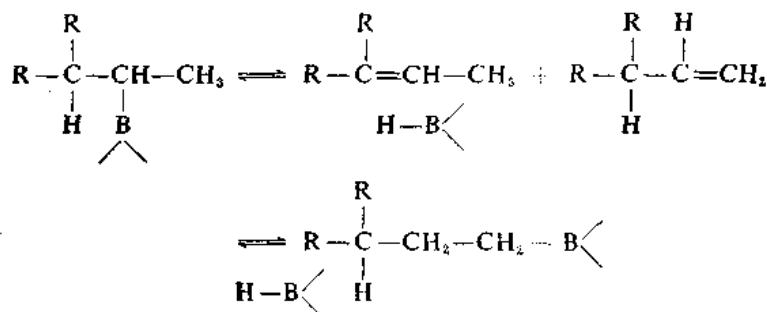


a. H. C. Brown and G. Zweifel, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 2544 (1961).

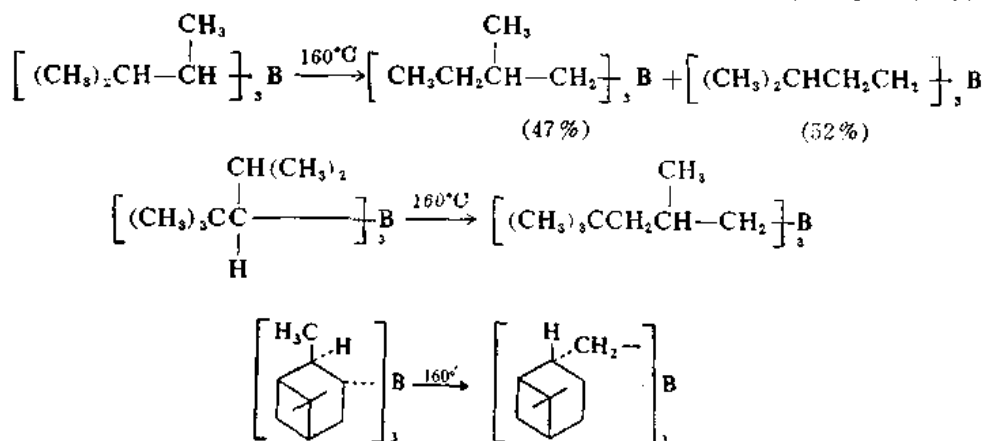
b. R. Dulou and Y. Chrelin-Bessiere, *Bull. Soc. Chem. Fr.*, 1362 (1959).

65. D. J. Pasto, B. Lepeska, T.-C. Cheng, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 6033 (1972); P. R. Jones, *J. Org. Chem.* **37**, 1886 (1972).

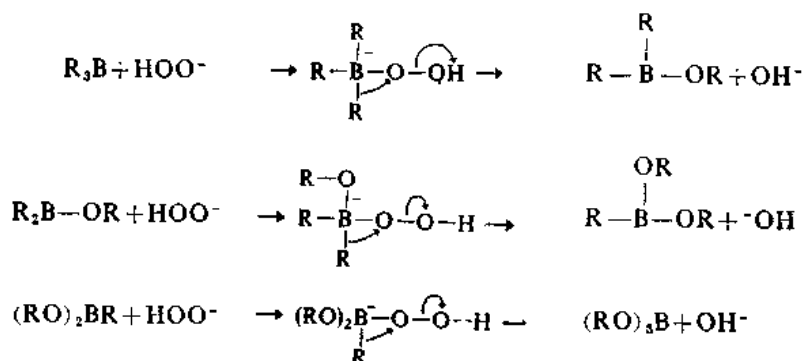
硼氢化反应是加热可逆的。在 160°C 或以上, 从烷基硼上消除 $\text{B}-\text{H}$ 部分, 但在此温度范围, 平衡仍然对加成有利。这样就导致硼转移至取代最少的碳上, 中间发生了一系列减退和加成。



但是, 转移不能通过全部被烷基取代的碳, 因为消除被封锁。硼烷的热重排反应的例子如下:

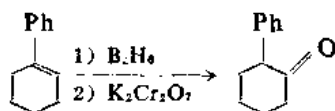


从硼氢化反应制得的硼烷和异构化反应在合成上都是有意义的, 因为它们可以进行一系列下面的反应。早期工作把硼置换为羟基, 氨基和卤原子。加成-置换序列用于把烯烃变成其它类型的有机化合物。其中最广泛应用的还是把有机硼氧化成醇。碱性过氧化氢水溶液是达到这个目的试剂。反应机理大致为:

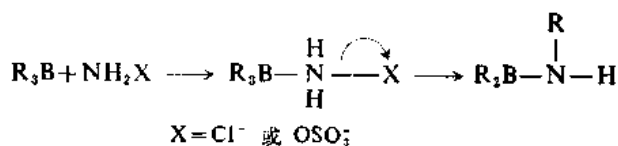


$\text{R}-\text{O}-\text{B}$ 键氧化时被水解, 结果产生醇。可以注意到氧化历程涉及一系列烷基从 B 转移到 O , 烷基都是带着电子转移的。总的立体化学结果等于是把 $\text{C}-\text{B}$ 键氧化而构型不变。加上以前描述过的定向效应, 可以明确地预言用硼氢化和氧化反应制备所得醇的结构和构型。图式 3.5 显示

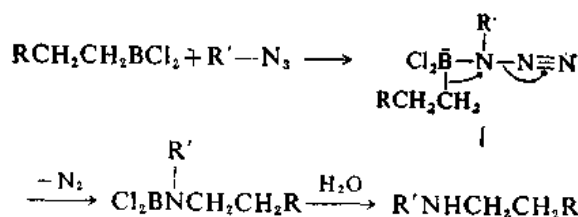
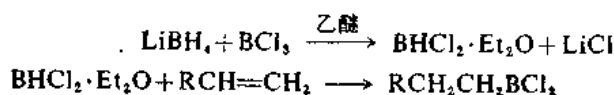
若干实例。最近从有机硼用分子氧作氧化剂进行氧化为醇的条件已有人发现⁶⁶。更强的氧化剂则使硼被置换, 取代的碳原子被氧化得以合成酮⁶⁷:



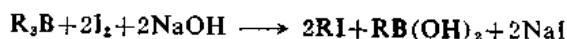
硼原子也可被 NH_2 基所取代⁶⁸。实现这一转化的试剂用氯胺或羟胺-O-磺酸。反应历程和过氧化氢的氧化有机硼很相似。含氮试剂象亲核试剂一样地加在硼上, 重排时去除氯负离子或硫酸根。水解 B-N 键时把胺游离出来:



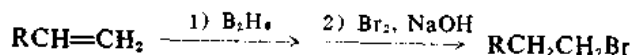
三取代硼烷与叠氮化物反应生成第二胺。最适宜于这一反应的硼烷是单烷基二氯化硼, 它是 BHCl_2 , Et_2O 与烯烃反应的产物⁶⁹。全部反应步骤和最后一步机理总结在下面的反应式中:



有机硼中间体也能用于合成卤代烷。在碱中碘取代硼是很快的⁷⁰。如果是第一烷基, 只能使其中两个可用, 如果是第二烷基的话, 只能使其中一个可用。



类似的方法利用溴和氢氧化钠, 从三烷基硼可得很高产率的溴代烷⁷¹。可以注意到, 卤素原子取代硼原子的位置所得卤代烷与烯烃加卤化氢的方位选择性刚好相反。末端的烯得第一卤代物:



虽然前面提供了专门引入官能团至有机分子的一些重要的方法, 但是它们都不是为建造大的碳架用的, 从 H. C. 布朗实验室那里又发现了通过硼氢化反应得到的有机硼也可以进行许多反应来方便地建起碳架。其中这一类型的第一个方法, 涉及到用硝酸银处理有机硼⁷²。反应过

66. H. C. Brown, M. M. Midland, and G. W. Kabalka, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 1024 (1971).

67. H. C. Brown and C. P. Garg, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 2951 (1961).

68. M. W. Rathke, N. Inoue, K. R. Varma, and H. C. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 2870 (1966).

69. H. C. Brown, M. M. Midland, and A. B. Levy, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 2394 (1973).

70. H. C. Brown, M. W. Rathke, and M. M. Rogic, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 5038 (1968).

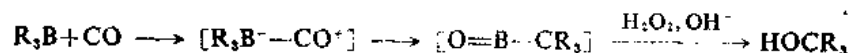
71. H. C. Brown and C. F. Lane, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 6660 (1970).

72. H. C. Brown and C. H. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 1002 (1961).

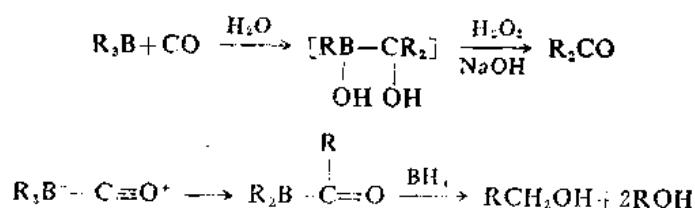
程中一个电子转移而产生自由基中间体, 后者偶联, 结果把两个烷基的新碳-碳键接在一起, 这一反应的缺点是适用范围受其烷基的限制, 只能制备对称的化合物:



以后又发现一氧化碳和有机硼在温和条件下能反应, 这样又发展起了从有机硼合成第一醇, 第三醇和酮的新方法⁷³。产物的类型取决于烷基从硼转移到碳上的反应条件。假如有机硼和一氧化碳在 100—125°C 加热, 烷基全部转移而经过氧化后得到第三醇:



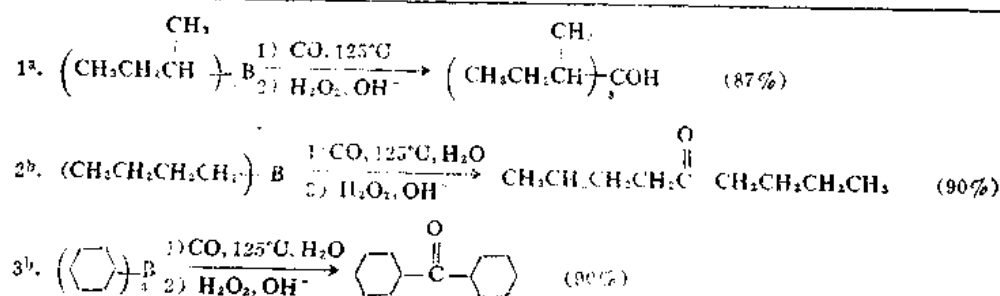
在羰基化后加水, 使转移停止在两个烷基从硼转移至碳原子的阶段, 氧化这个反应混和物得到二烷基酮⁷⁴。当在硼氢化钠或硼氢化锂存在下进行羰基化, 就可得到第一醇⁷⁵:



氢负离子在第一步转移过程中还原了产物。应当注意, 后一种合成法从原料有机硼分子中只利用了三分之一的烷基, 对昂贵的烯是一种限制。剩下的烷基则转化为低一级的同系列醇, 造成了分离上的问题。


酮的合成很灵活, 可以推广至合成不对称酮。2,3-二甲基丁烯可以在控制的条件下硼氢化而得一烷基硼烷, 俗称“特己硼(Thexylborane)”。这个化合物再连续用需要的不同的两个烯进行烷基化, 这两个烷基的结构正好是不对称酮的烷基(见图式 3.6 第 5 项)。“特己”基没有这些支链较少的烷基转移得那么快。当羰基化和转移时, 仅两个烷基转移, 氧化就得到需要的酮⁷⁶。

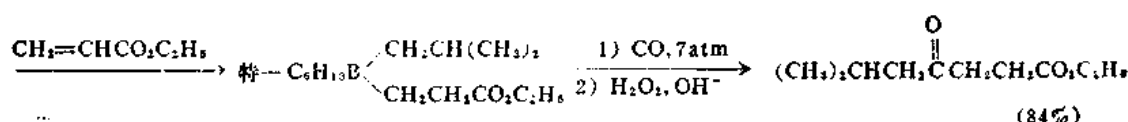
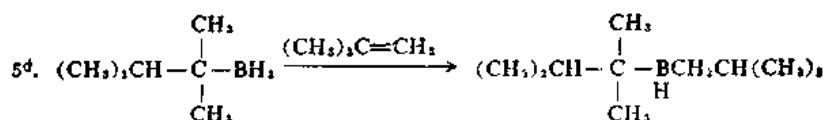
图式 3.6 有机硼羰基化的合成



- a. H. C. Brown and M. W. Rathke, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 2737 (1967).
b. H. C. Brown and M. W. Rathke, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 2738 (1967).

73. H. C. Brown and M. W. Rathke, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 2737 (1967).
74. H. C. Brown and M. W. Rathke, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 2738 (1967).
75. M. W. Rathke and H. C. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 2740 (1967).
76. H. C. Brown and E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 5285 (1967).



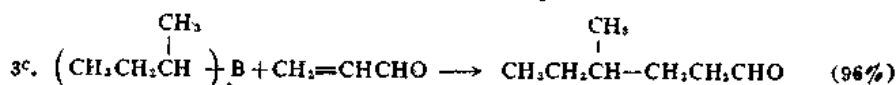
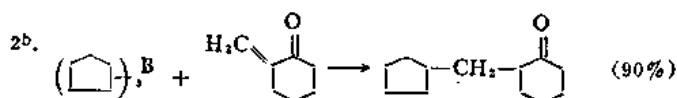
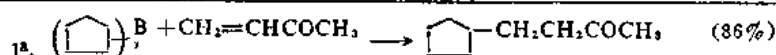


d. H. C. Brown and E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 5285 (1967).

$$\text{Cyclohexene} \xrightarrow{\text{RCH=CH}_2} \text{Allyl cyclohexane} \xrightarrow[\text{3) H}_2\text{O}_2]{\text{1) CO, 2) LiAlH(OBu)}_3} \text{O=CHCH}_2\text{CH}_2\text{R}$$

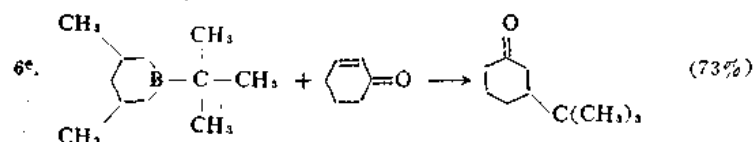
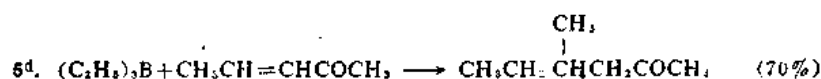
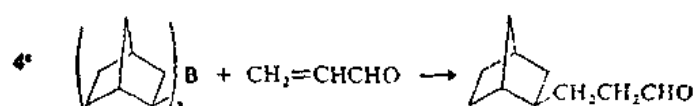
在有机硼上的烷基还可在适当条件下与某些共轭烯和活性卤化物发生烷基化反应。典型的 α, β -不饱和羰基化合物如丙烯醛、甲基乙烯基酮能烷基化有机硼(图式 3.7 例子)。有证据说明烷基化反应通过了自由基中间体⁷⁸。也可认为这些烷基化反应不一定能按照氧化或羰基化那样保持原有的构型⁷⁹。

图式 3.7 有机硼的烷基化合成



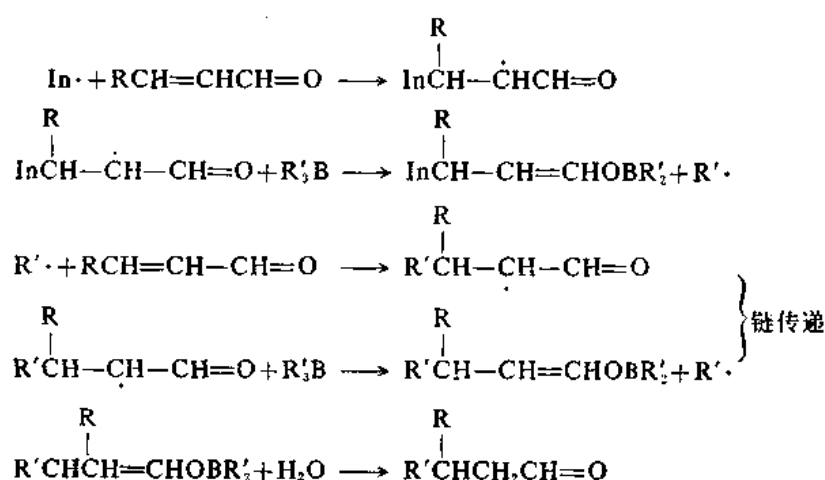
c. H. C. Brown, M. M. Rogic, M. W. Rathke and G. W. Kablka, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 5709 (1967).

79. H. C. Brown, M. M. Rogic, M. W. Rathke, and G. W. Kabalka, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 2151 (1969).

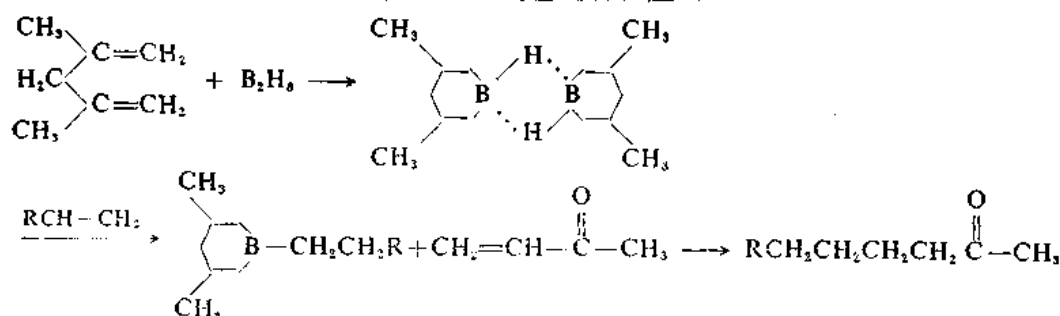


d. H. C. Brown and G. W. Kabalka, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 714 (1970).

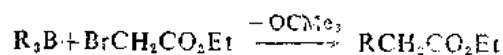
e. E. Negishi and H. C. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 6757 (1973).



改进的烷基化反应利用环状三烷基硼为原料(如为六员环硼杂环己烷)(borinanes),后者系自二硼烷首先与双烯反应再同合成上要加工的烷基进行反应⁸⁰:



高度活泼的卤代烃衍生物,特别象 α -卤代羧基化合物与有机硼反应实现了第二种烷基化方法⁸¹。例如人们发现 α -溴代乙酸乙酯能烷基化若干三烷基硼,产率很好。



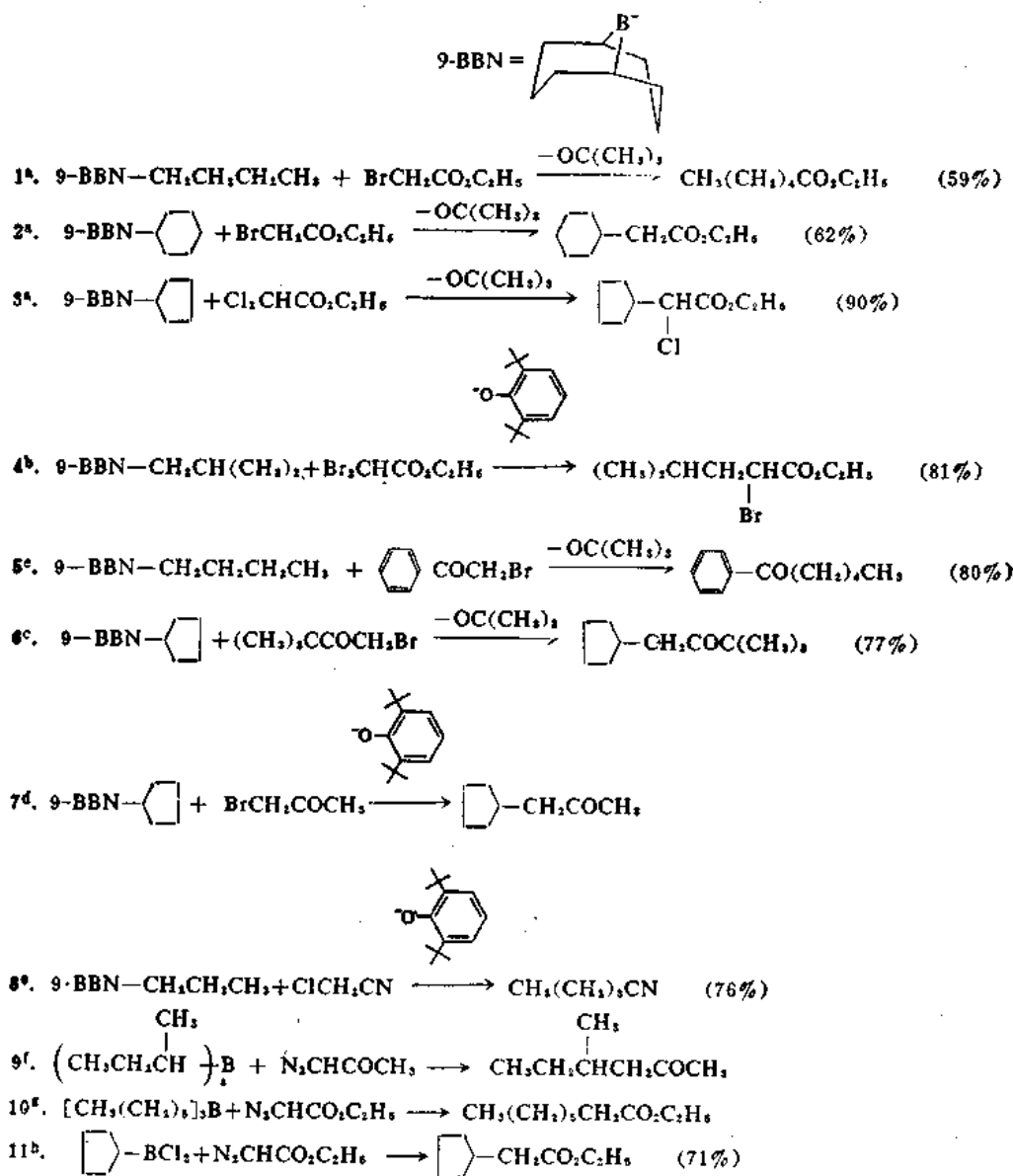
如用从要烷基化的烯制成的三烷基硼和与二烷基硼 9-BBN 制成的有机硼这一合成效率更高。方

80. E. Negishi and H. C. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 6757 (1973).

81. H. C. Brown, M. M. Rogic, M. W. Rathke and G. W. Kabalka, *J. Am. Chem. Soc.* 90, 813 (1968).

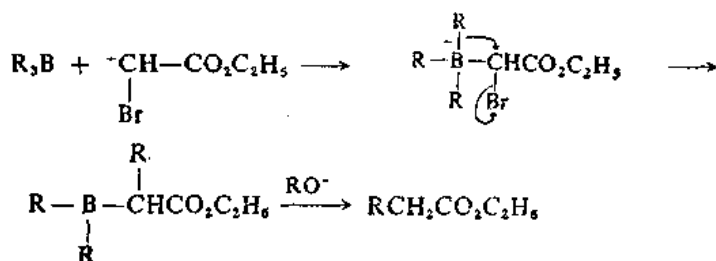
法的优点是可将原料烯全部利用上。烯烃直接硼氢化至相应的三烷基硼中只有三个烷基中的一个能发生反应。 α -卤代酮、 α -卤代腈也能使用作为烷基化有机硼。图式 3.8 总结了这一反应的一些例子。

图式 3.8 三烷基硼与卤代酯、卤代酮、卤代腈的烷基化反应

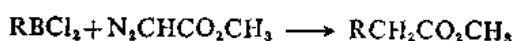


- a. H. C. Brown and M. M. Rogic, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 2146 (1969).
- b. H. C. Brown, H. Nambu, and M. M. Rogic, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 6855 (1969).
- c. H. C. Brown, M. M. Rogic, H. Nambu, and M. W. Rathke, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 2147 (1968).
- d. H. C. Brown, H. Nambu, and M. M. Rogic, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 6853 (1969).
- e. H. C. Brown, H. Nambu, and M. M. Rogic, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 6855 (1969).
- f. J. Hooz and S. Linke, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 5936 (1968).
- g. J. Hooz and S. Linke, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 6891 (1968).
- h. J. Hooz, J. N. Bridson, J. G. Caldaza, H. C. Brown, M. M. Midland, and A. B. Levy, *J. Org. Chem.* **38**, 2574 (1973).

这些烷基化的机理与有机硼氧化至醇是基本上相同。人们认为卤代酯或酮的烯醇物与硼烷反应, 然后退去卤离子, 接着硼的一个取代基转移, 与此相一致的机理是转移的基团保持了构型⁸²。



类似的有关反应使用 α -重氮酯或 α -重氮酮^{83,84}。

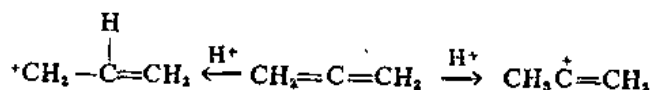


转移一步中分子氮作为离去基团行事。用二烷基氯化硼或烷基二氯化硼可达到最佳效果⁸⁴。

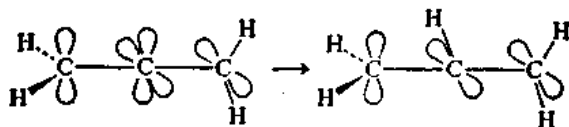
从前节易于判断, 有机硼是多能中间体。硼氢化-氧化系列反应已成为合成醇的重要手段, 而烷基化和烷基化类型的反应也可能成为广泛使用的合成方法。虽然二硼烷是一种还原试剂, 它的还原作用慢到使酯、腈基、硝基都不干扰硼氢化反应。可是酮、醛、羧酸和酰胺基却能被二硼烷很快地还原, 这些还原与硼氢化有竞争性⁸⁵。

3.9 对丙二烯和炔类的加成

丙二烯和炔类要求在亲电加成机理方面专门的考虑。在丙二烯的质子进攻后导致烯丙基正离子或 2-丙烯基正离子, 这是可以理解的:



初步设想, 如果不考虑反应的立体化学方面的话, 应当形成更稳定的烯丙基正离子。在中间碳上质子化而不旋转末端亚甲基将导致没有共振稳定的第一碳正离子, 因为剩下的 π -键正交于空的 p -轨道。因此直接生成烯丙基正离子涉及比质子化更复杂的过程。



HCl, HBr 和 HI 同丙二烯的加成反应已经有人仔细研究过⁸⁶。每一次, 加成产物中卤素总是在产物的中间碳上, 因而证明质子是加在端基碳上的。初始物也可再加卤化氢生成 2,2-二卤丙烷, 也生成二聚物, 但在这里不予讨论。

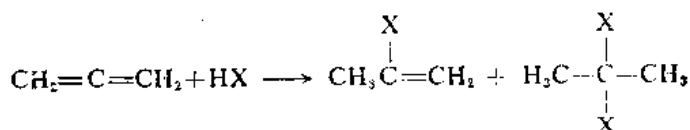
82. H. C. Brown, M. M. Rogic, M. W. Rathke and G. W. Kabalka, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 2151(1969).

83. H. C. Brown, M. M. Midland, and A. B. Levy, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 3662(1972).

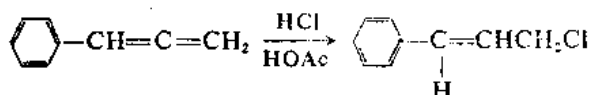
84. J. Hooz, J. N. Bridson, J. G. Calzada, H. C. Brown, M. M. Midland, and A. B. Levy, *J. Org. Chem.* 38, 2574 (1973).

85. H. C. Brown, P. Heim, and N. M. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 1637(1970).

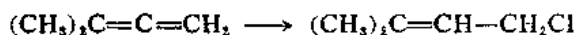
86. K. Griesbaum, W. Naegle, and G. G. Wanless, *J. Am. Chem. Soc.* 87, 3151(1965).



苯基的存在促使质子化发生在中间碳上⁸⁷：

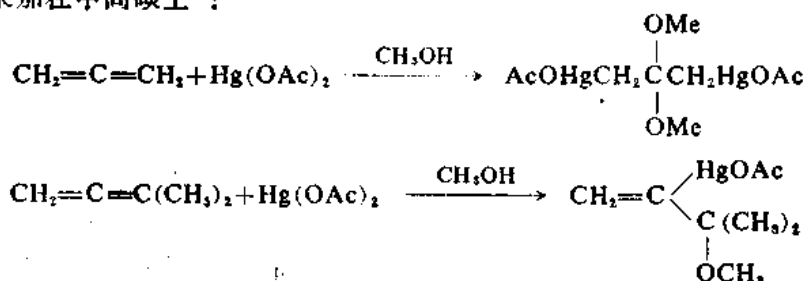


两个烷基在同一碳上,例如 1,1-二甲基丙二烯也有同样效应⁸⁸：



这些取代基团效应似乎是当质子加在中间碳后正离子稳定的结果。即使在过渡态烯丙基共轭还没有发挥其作用,苯基或烷基取代基就能稳定质子化中间体的电荷。

用醋酸汞进行汞化显示同卤化氢加成类似的位置选择性。亲电的汞在末端碳上,但对 1,1-二甲基丙二烯汞加在中间碳上⁸⁹：



分离甲基丙二烯则得到两种加成方向产物。

炔类能与典型的亲电试剂如同已经仔细讨论过的烯的加成一样地发生加成反应。总的说来,炔类的加成活性较差。一个主要原因,亲电试剂进攻炔类所得烯正离子所需的活化能高于从烯至烷基碳正离子。能量差异约为 10 kcal/mol,具体的数量还要看所加的亲电试剂 X^+ 和具体研究的体系⁹⁰：

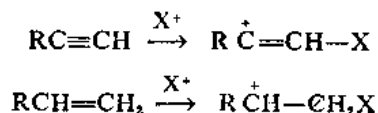


表 3.7 总结了一些数据,它们提供了解烯同炔类的相对活性。

影响及相对活性的很重要的因素是所用的溶剂。介电常数较低的有机溶剂如醋酸中,烯与炔活性比值就大,而用水作溶剂时,则反应速度就相差不多了。这不仅对水合反应,对溴化反应也是如此,极性溶剂的水明显地能够缩短两者过渡态能量之间的差距,这究竟是由于强溶剂化还是别的什么原因造成,还不太清楚。烯和炔分别与三氟乙酸的加成速度也大致相当⁹¹。

87. T. Okuyama, K. Izawa, and T. Fueno, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 6749 (1973).

88. T. L. Jacobs and R. N. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 6397 (1960).

89. W. L. Waters and E. F. Kiefer, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 6261 (1967).

90. K. Yates, G. H. Schmid, T. W. Regulski, D. G. Garratt, H.-W. Leung, and R. McDonald, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 160 (1973).

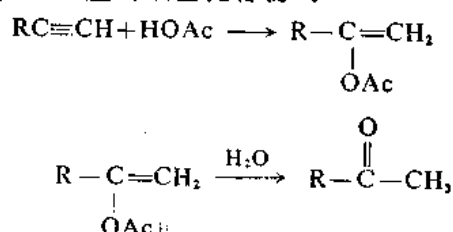
91. P. E. Peterson and J. E. Duddey, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 4990 (1966).

表 3.7 烯与炔类的相对活性^a

体 系	二级反应速度常数比 (烯/炔)		
	溴化 醋酸中	氯化 醋酸中	水合 酸性, 水中
CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH=CH ₂ CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ C≡CH 反-CH ₃ CH ₂ CH=CHCH ₂ CH ₃ CH ₃ CH ₂ C≡C-CH ₂ CH ₃ PhCH=CH ₂ PhC≡CH	1.8×10 ⁶ 3.4×10 ⁶ 2.6×10 ³	5.3×10 ⁶ ~1×10 ⁶ 7.2×10 ³	3.6 16.6 0.65

a. 见参考文献 90。

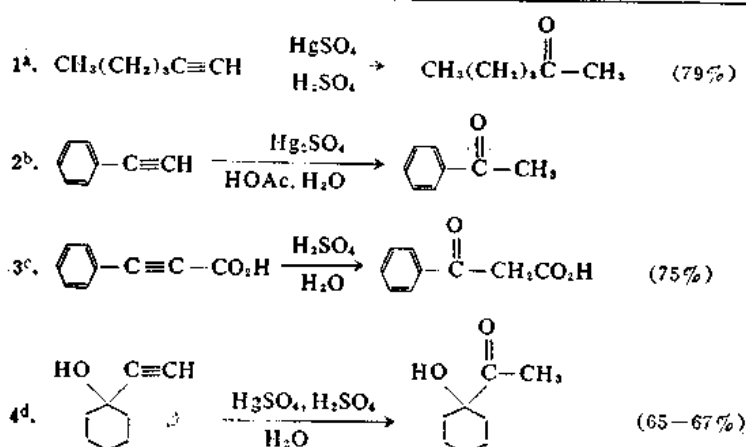
炔的酸性催化加成遵从马氏规则。第一步加成产物并不总是稳定的。例如加醋酸, 生成烯醇的醋酸酯, 后者轻易地转变为相应的羰基化合物⁹²:



在水溶液中, 形成的烯醇极快地转变为羰基化合物。

用汞离子催化的端基炔类的水合反应是一个很重要的合成甲基酮的方法。反应也适用于对称的链中炔类, 不对称炔会生成两种可能的酮混合物⁹³。图式 3.9 提出了炔类水合反应的例子:

图式 3.9 酸催化和汞离子催化端基炔水合反应



a. R. J. Thomas, K. N. Campbell and G. F. Hennion, *J. Am. Chem. Soc.* **60**, 718 (1938).

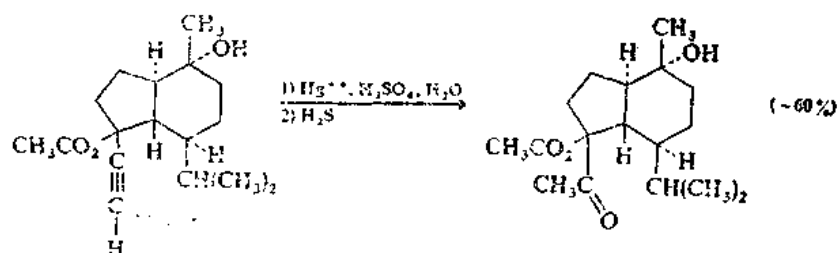
b. R. W. Bott, C. Eaborn and D. R. M. Walton, *J. Chem. Soc.* 384 (1965).

c. D. S. Noyce, M. A. Matesich and P. E. Peterson, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 6225 (1967).

d. G. N. Stacy and R. A. Mikulec, *Org. Synth.* **IV**, 13 (1963).

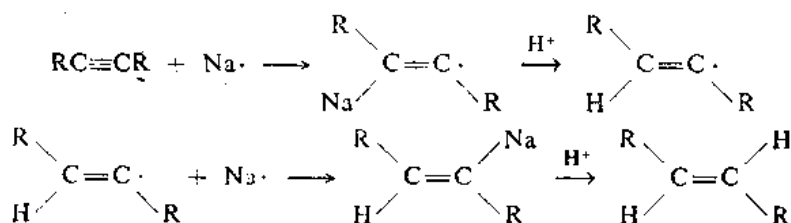
92. R. C. Fahey and D.-J. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 2124 (1968).

93. G. F. Hennion and C. J. Pillar, *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 5317 (1950).



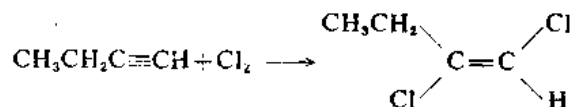
c. D. Caine and F. N. Tuller, *J. Org. Chem.* 38, 3663 (1973).

碳-碳叁键加一分子氢的反应可以立体专属性地完成。催化还原导致顺式异构体。一种经铅毒化过的在碳酸钙上载钯的, 称作“林德拉(Lindlar)催化剂”是最常进行的这种还原方法⁹⁴。钯载在 BaSO_4 上是另一种⁹⁵。在图式 3.10 中记有一些例子。有不少其它催化体系用于实现类似的还原。许多特殊例子可参考催化氢化的综述⁹⁶。如果要获得反式烯, 常用方法是液氮中加金属, 这是钠或其它碱金属的二步还原反应:

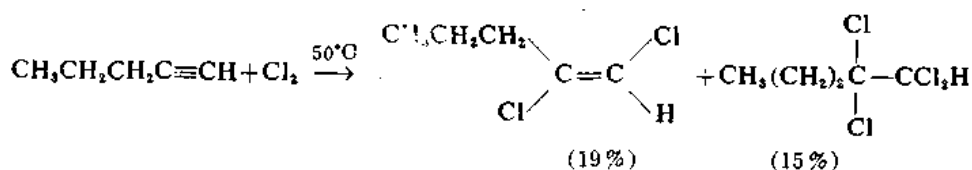


优先产生反式异构体是质子化和还原步骤比乙烯-自由基的异构化迅速的结果⁹⁷。另外可用氢化铝锂把炔转化为反式烯⁹⁸。

氯同炔的加成在无光照的情况下是慢的。举例说, 1-丁炔比 1-丁烯的加氯速度慢两个数量级(10^2 倍)。在光照下, 加成很快被引发, 丁炔量多时主要产物是反式 1,2-二氯丁烯⁹⁹:



反应需要光引发说明其中有自由基-链式机理。在气相反应器中 1-戊炔被氯在较高温度下和较大的氯:炔比情况下产生反-二氯戊烯和饱和的从第二摩尔的氯衍生的四氯物¹⁰⁰:



94. H. Lindlar and R. Dubuis, *Org. Synth.* 46, 89 (1966).

95. D. J. Cram and N. L. Allinger, *J. Am. Chem. Soc.* 78, 2518 (1956).

96a. M. Freifelder, *Practical Catalytic Hydrogenation*, Wiley-Interscience, New York, NY, 1971, pp. 84-110.

b. R. L. Augustine, *Catalytic Hydrogenation*, Marcel Dekker, New York, NY, 1965.

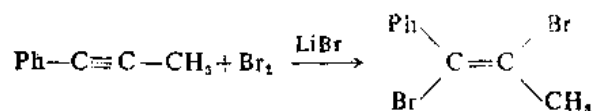
97. H. O. House and E. F. Kinloch, *J. Org. Chem.* 39, 747 (1974).

98. J. D. Chanley and H. Sobotka, *J. Am. Chem. Soc.* 71, 4140 (1949); E. F. Magoon and L. H. Slaugh, *Tetrahedron* 23, 4509 (1967).

99. M. L. Poutsma and J. L. Kartich, *Tetrahedron* 22, 2167 (1966).

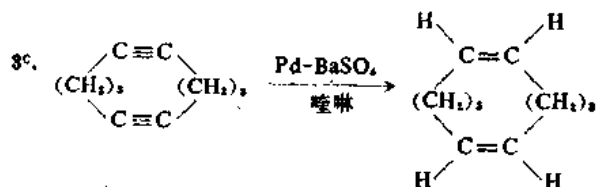
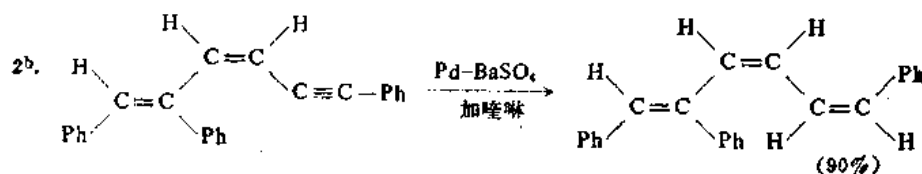
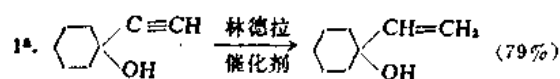
100. A. T. Morse and L. C. Leitch, *Can. J. Chem.* 33, 6 (1955).

在这样条件下的这一反应的机理还不清楚。在醋酸中，1-苯基丙炔被溴化主要生成反-二溴物，但也观察到有相当量的顺式加成物和醋酸加成的衍生物。但，加 LiBr，使反式二溴化合物成为压倒其余的产物¹⁰¹：

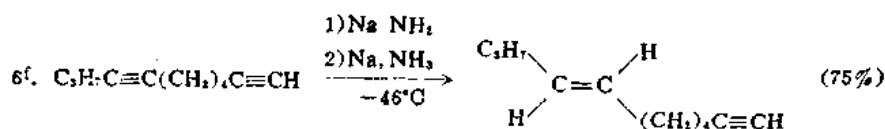
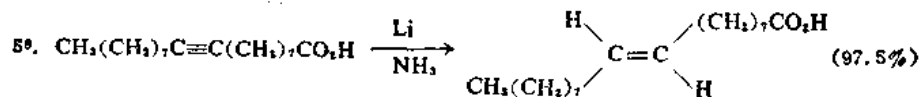
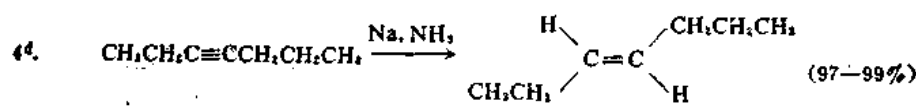


图式 3.10 从炔还原至烯

A. 催化还原



B. 溶化金属还原



a. W. Kimel, J. D. Surmatis, J. Weber, G. O. Chase, N. W. Sax, and A. Ofner, *J. Org. Chem.* 22, 1611 (1957).

b. A. Padwa, L. Brodsky, and S. Clough, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 6767 (1972).

c. D. J. Cram and N. L. Allinger, *J. Am. Chem. Soc.* 78, 2518 (1956).

d. A. L. Henne and K. W. Greenlee, *J. Am. Chem. Soc.* 65, 2020 (1943).

e. R. E. A. Dear and F. L. M. Pattison, *J. Am. Chem. Soc.* 85, 622 (1963).

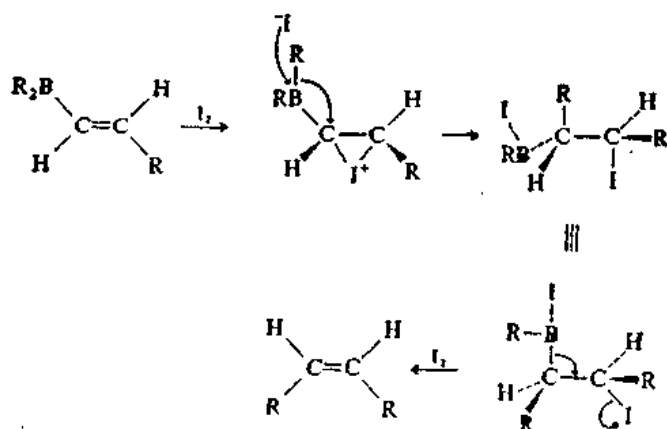
f. N. A. Dobson and R. A. Raphael, *J. Chem. Soc.* 3558 (1955).

3-己炔与等分子量溴作用得高产率的反式二溴衍生物¹⁰²。反应之立体专属性用溴正离子中间体来解释，其情况和烯的一样，但到现在为止，机理的研究没有象在烯的加成那样仔细。

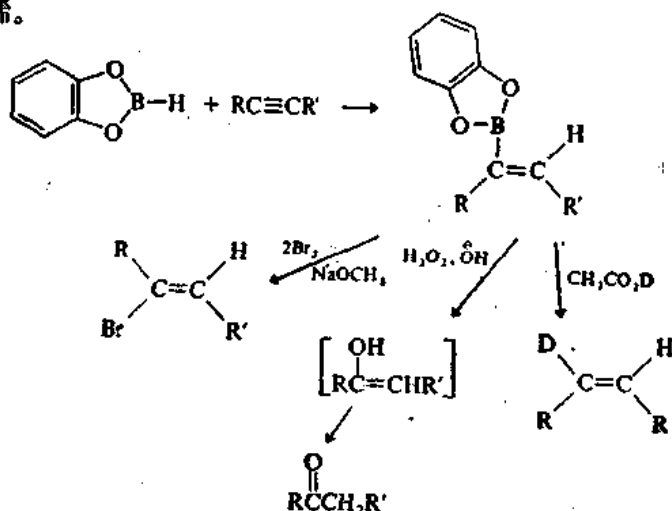
101. J. A. Pincock and K. Yates, *J. Am. Chem. Soc.* 90, 5643 (1968).

102. J. A. Pincock and K. Yates, *Can. J. Chem.* 48, 3332 (1970).

炔类对硼氢化试剂也是活泼的。最有用的方法是让炔烃与二烷基取代的硼烷反应。把生成的二烷基、烯基硼烷用碘和碱处理,生成顺式烯烃¹⁰³。这一方法的机理解释为:双键的碘引发了烷基迁移,接着立体专属性地消除 RBI_2 :

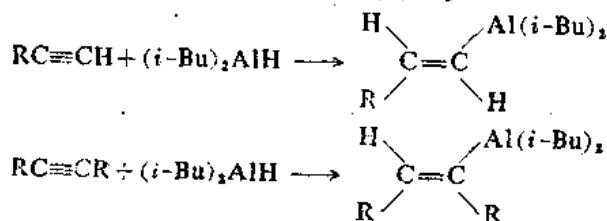


从乙炔和 1,3,2-苯并二氧硼杂戊环衍生的乙烯基硼酸酯显示典型硼烷的反应。在碱中溴把烯基硼酸酯转变为卤代乙烯。



硼酸的质子分解最后结果把炔还原至顺式烯,而通过烯醇则氧化导致酮¹⁰⁴。用不对称炔烃来硼氢化,反应按方位选择性地发生,在叁键位阻较小末端放上硼。加成是立体专属顺式的¹⁰⁵。

有机铝试剂也与炔进行一系列合成上有用的反应。对炔的二烷基氢化铝加成是立体专属顺式的。乙烯基铝烷与亲电试剂反应可被转化为取代烯烃。

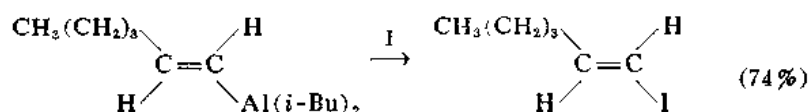


103. G. Zweifel, R. P. Fisher, J. T. Snow, and C. C. Whitney, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 6309 (1971).

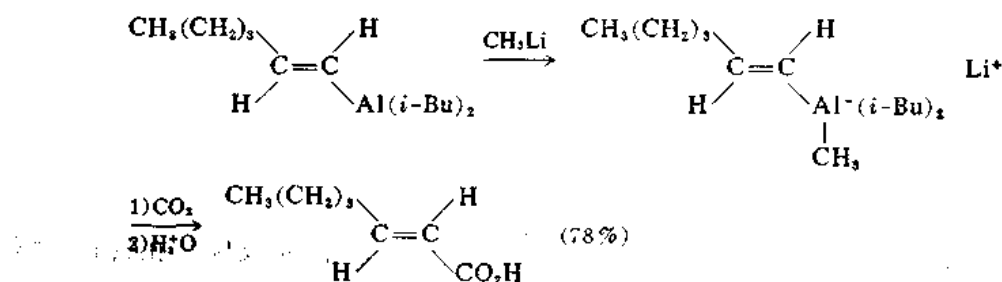
104. H. C. Brown, T. Hamaoka, and N. Ravidran, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 6456 (1973).

105. H. C. Brown and S. K. Gupta, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 4370 (1972).

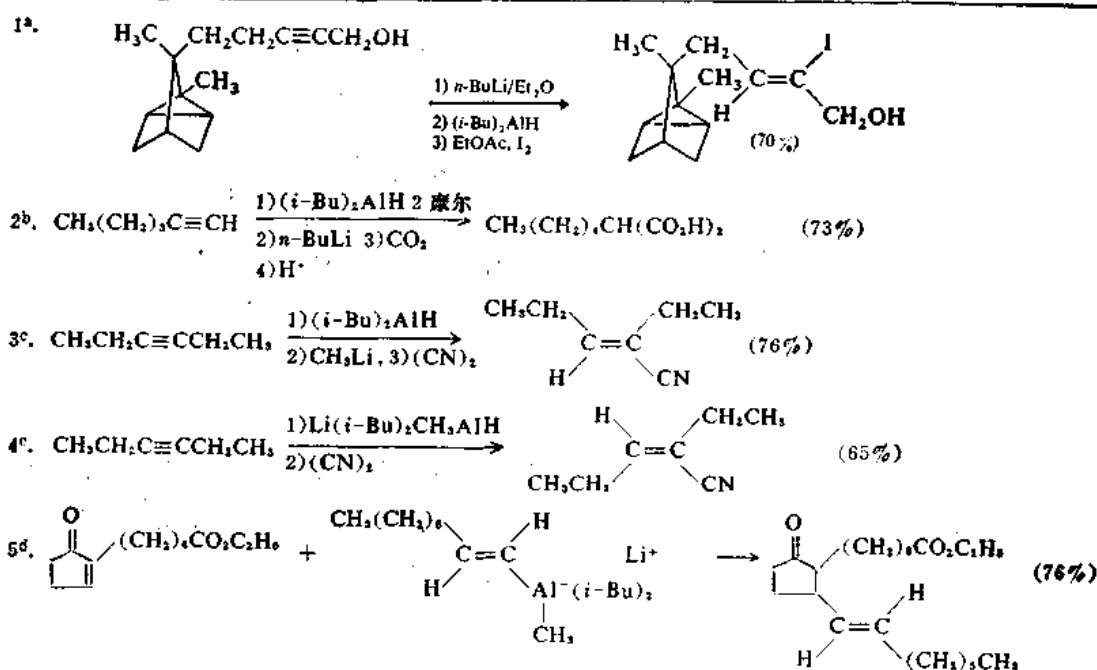
在温和条件下(四氢呋喃-50°C)用溴或碘处理乙烯基铝烷产生相应的卤代烯烃。碳-铝键的断裂全部保留了构型¹⁰⁶。



把乙烯基铝烷直接羧基化来制 α , β -不饱和羧酸效率不高, 但只要稍加改进就能把产率提高¹⁰⁷。加甲基锂至乙烯基铝烷, 它生成一种负离子络合物“ate”, 它与二氧化碳直接反应或更可能地把它分解为乙烯基锂类和三烷基铝之后, 立体专属性地得高产率的 α , β -不饱和羧酸:



图式 3.11 利用烷基铝于合成



a. E. J. Corey, H. A. Kirst, and J. A. Katzenellenbogen, *J. Am. Chem. Soc.*, 92, 6314 (1970).

b. G. Zweifel and R. B. Steele, *Tetrahedron Lett.*, 6921 (1966).

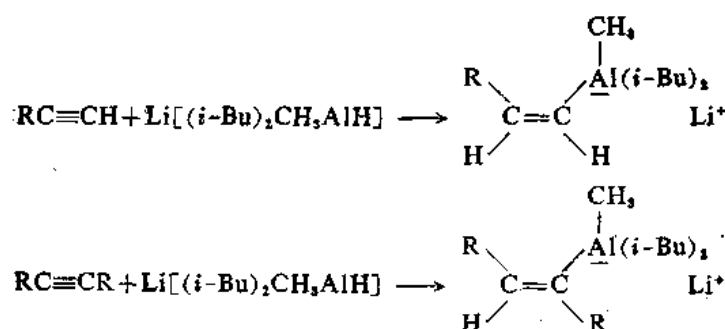
c. G. Zweifel, J. T. Snow, and C. C. Whitney, *J. Am. Chem. Soc.*, 90, 7139 (1968).

d. K. F. Bernady and M. J. Weiss, *Tetrahedron Lett.*, 4083 (1972).

106. G. Zweifel and C. C. Whitney, *J. Am. Chem. Soc.*, 89, 2753 (1967).

107. G. Zweifel and R. B. Steele, *J. Am. Chem. Soc.*, 89, 2754 (1967).

上述反应的一个有用的补充是基于这样的观察：用二异丁基甲基氢化铝锂（它是甲基锂与二异丁基氢化铝就近制得的）加于炔是一种反式立体专属性加成¹⁰⁸：



用类似前例的方法把形成的铝负离子络合物(ate)能转化至乙烯基卤化物或 α,β -不饱和羧酸。有机铝试剂具有多样性的特点，选用适当试剂炔类既能立体专属性地转化为顺式或反式取代烯。对 α,β -不饱和酸而言，适应性更为显著，只要在加试剂的程序先后上就能断定产物的立体化学。

图式 3.11 举出若干涉及直接用烯基铝烷或烯基铝酸络合物的合成转变的例子，在这些反应中，它们参与了中间体是可以理解的。

一般参考文献

催化还原和其他氢-加成反应

- R. L. Burwell, *Acc. Chem. Res.* **2**, 289(1969).
 S. Mizui and A. Kasahara, in *Chemistry of Alkenes*, Vol. 2, J. Zabicky(ed.), Interscience, New York, NY, 1970, Chap. 4.
 M. Freifelder, *Practical Catalytic Hydrogenation*, Wiley-Interscience, New York, NY, 1971.
 R. L. Augustine, *Catalytic Hydrogenation*, Marcel Dekker, New York, NY, 1965.
 B. R. James, *Homogeneous Hydrogenations*, John Wiley, New York, NY, 1973.

加卤化氢

- R. C. Fahey, *Top. Stereochem.* **2**, 237(1968).

溶剂氧化反应

- W. Kitching, *Organomet. Chem. Rev.* **3**, 61(1968).

加假卤素

- A. Hassner, *Acc. Chem. Res.* **4**, 9(1971).

硼氢化反应

- H. C. Brown and M. M. Rogic, *Organomet. Chem. Synth.* **1**, 305(1972).
 H. C. Brown and M. M. Midland, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **11**, 692(1972).

对乙炔类的加成

- T. F. Rutledge, *Acetylenes and Allenes*, Reinhold Book Corp., New York, NY, 1969.
 G. Modena and V. Tonellato, *Adv. Phys. Org. Chem.* **9**, 185(1971).

对丙二烯类的加成

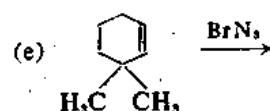
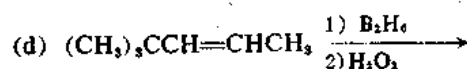
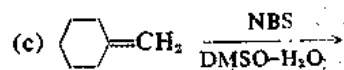
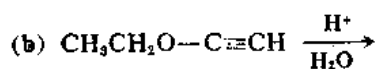
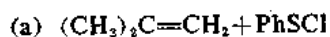
- K. Griesbaum, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **5**, 933(1966).
 D. R. Taylor, *Chem. Rev.* **67**, 317(1967).

108. G. Zweifel and R. B. Steele, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 5085(1967).

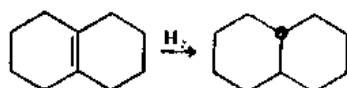
习 题

(这些问题的参考文献可在本书 391 页找到)

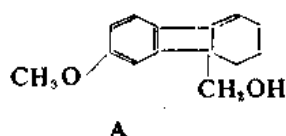
1. 预言下列反应产物的加成方向和结构:



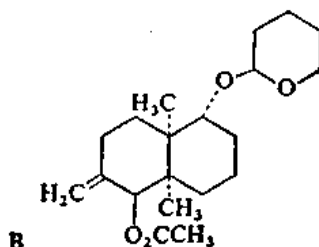
2. 解释 Δ^8 -八氢萘的催化氢化的主要产物是反十氢萘的事实。



3. (a) 预言化合物 A 的催化还原立体化学



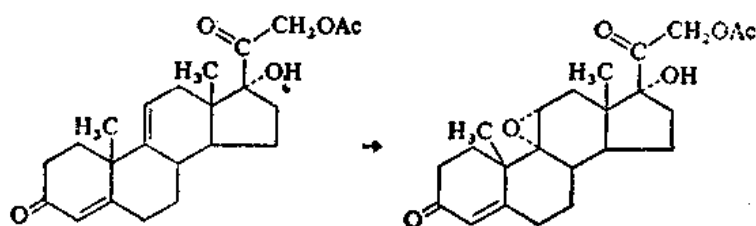
(b) 预言 B 用均相氢化催化剂三个(三苯基膦)。氯化铑的还原立体化学:

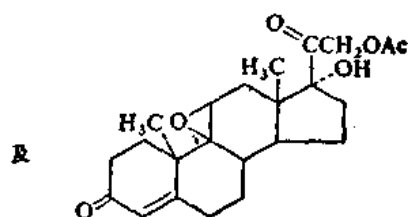


4. 在铂催化剂氢化 1-己烯时, 如果在 95% 完成时停止氢化, 大部分未反应烯是顺-和反-2-己烯的混合物。解释这种现象。

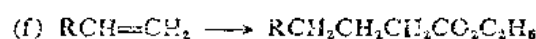
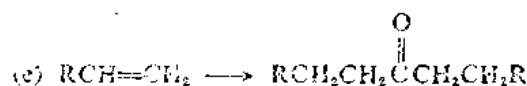
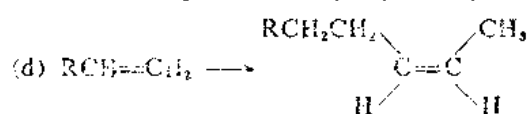
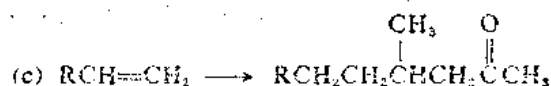
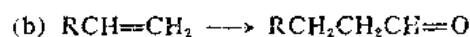
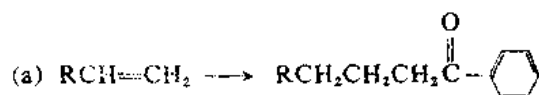
5. 在甲醇中溴化 4-叔丁基环己烯得 45:55 的两个化合物的混合物, 每个的组成为 $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{BrO}$ 。预言这两个产物的结构和立体化学。如何能证实你的预言?

6. 试从下列甾族烯用立体选择性合成法衍生出每一个异构的环氧化物:



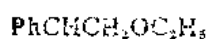


7. 从烯烃 $RCH=CH_2$ 试举如何用有机硼中间体于下列合成:



8. 一氧化碳之外, 氰化钠或二氟氯甲烷也能作为一个碳的片段把三烷基硼转化为三烷基甲醇。前一种情况, 硼烷与氰化钠反应, 所得加成物再用三氯乙酸酐处理, 在二氟氯甲烷的情况, 另一试剂需叔丁氧钾, 氧化一步(过氧化氢)得产物, 试列每一体系的机理。

9. 若硼氢化-一步时间短(7秒种), $PhCH=CHOC_2H_5$ 硼氢化-氧化得 A 为主要产物, 如硼氢化进行较长时间(2小时), B 是主要产物, 解释之。



A

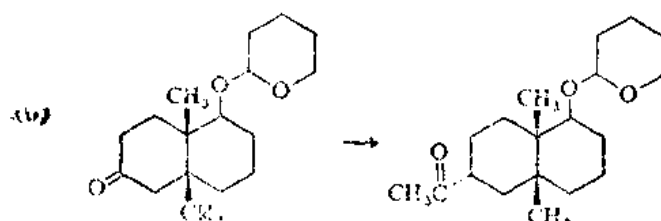
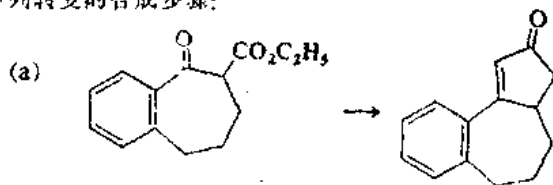


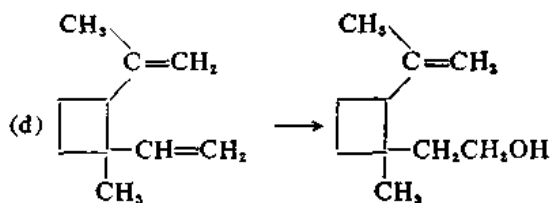
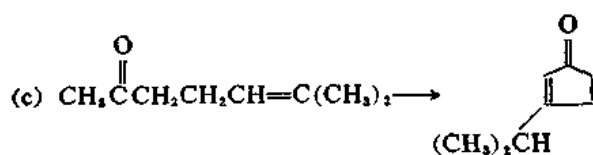
B

10. 4-叔丁基环己烯经氧汞化, 继之用 $NaBH_4$ 还原得顺-4-叔丁基环己醇和反-4-叔丁基环己醇, 它们大致等量。在同样条件下 1-甲基-4-叔丁基环己烯只得到顺-4-叔丁基-1-甲基环己醇。试提出氧汞化-还原方法与此立体化学相一致的机理。

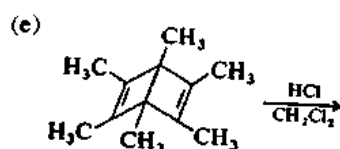
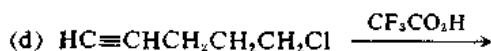
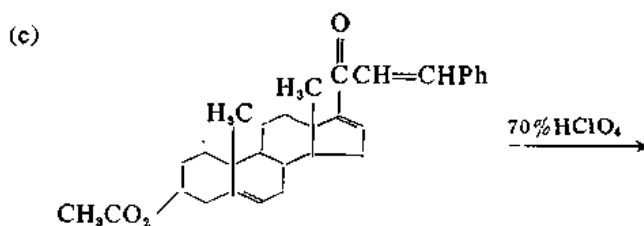
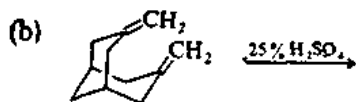
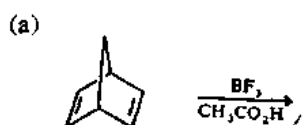
11. 预言 1,3-戊二烯氧汞化-还原性脱汞反应的主要产物。

12. 试举完成下列转变的合成步骤:





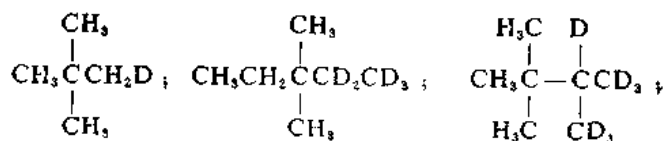
13. 在下列条件下, 下面的每一个化合物得到简单的酸-催化溶剂加成之外的一个产物。试根据机理写出可能生成的结构:

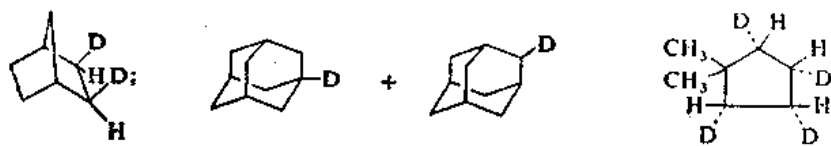


14. (a) 氯化氢分别加于反-1-苯基-1, 3-丁二烯, 顺-1-苯基-1, 3-丁二烯和 1-苯基-1, 2-丁二烯的相等速度为 63:1, 0:12, 产物都是反-3-氯-1-苯基-1-丁烯, 试论这一现象。

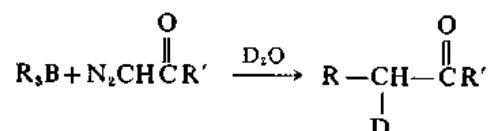
(b) 用硫酸汞和硫酸在甲醇中水化 5-十一碳-2-酮是方位选择性的, 得 85% 产率的 2, 5-十一碳二酮, 试对高选择性作出解释。

15. 人们要获得有关催化氢化中间体的讯息需要考察饱和烃类放置在氘气饱和的催化剂表面, 观察氘引入烃中的方式。下列的是若干这类部分交换反应的起初产物(继续放置最后将使氘不规则地分布)。试论这些交换研究所揭示的方式, 并指出在氢化反应中被吸附的中间体可提供什么讯息。

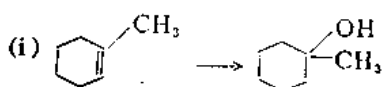
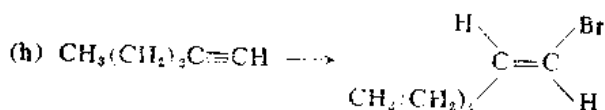
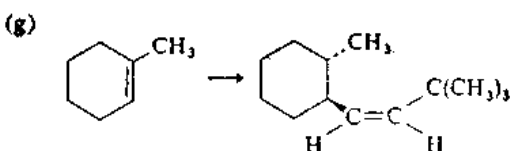
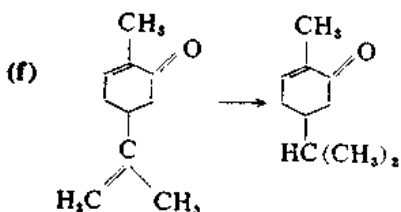
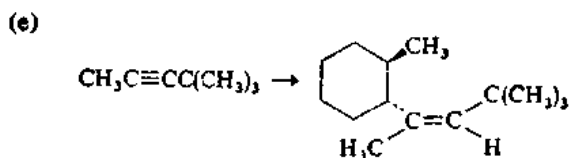
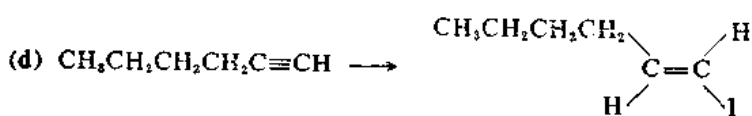
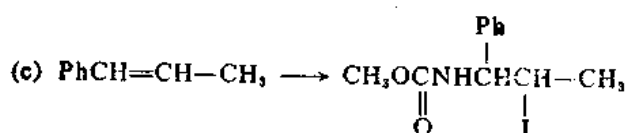
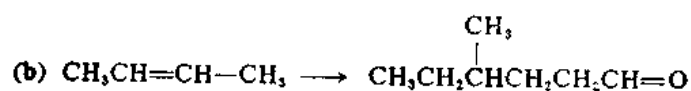
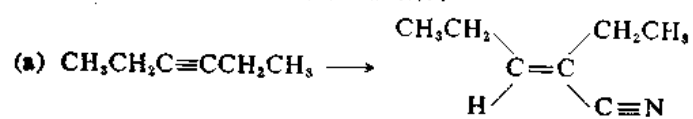


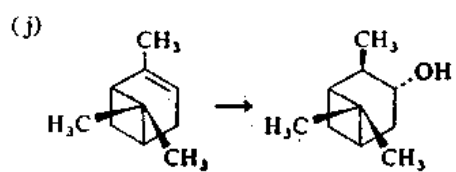


16. 在 D_2O 中, 当三烷基硼烷与 α -重氮酮或 α -重氮酯反应产物是单氘化的。试详细解释这一事实的反应机理。



17. 试写出下列转变能实现的反应条件:





18. 对乙烯基环丙烷溴化至少 300 倍快于溴化 1-己烯。相反地, 这两个烯对芳基硫卤的反应速度是相似的 (乙烯基环丙烷仅快 2 倍)。能否解释这种差异? 反应数据能告诉我们关于产物的结构吗?

第四章 羰基和其它官能团的还原反应

4.1 氢负离子转移试剂

很多羰基和其它官能团现在都用第 III 族原子上的氢负离子试剂来还原。不少可得到的这类试剂提供了相当程度的选择性和立体化学控制。硼氢化钠和氢化铝锂不仅是我們最熟悉的例子,而且显示氢化还原试剂选择性可能的范围。硼氢化钠是一种温和的还原试剂,只能快速还原醛、酮。氢化铝锂是最强有力的还原性氢负离子转移试剂之一,它能相当容易地还原酮、酯、酸,甚至酰胺。这些试剂的活性和一些其它相关的还原试剂见表 4.1。

表 4.1 氢负离子转移性还原试剂的活性

还 原 试 剂	常 见 产 物					
	酰氯	醛	酮	酯	酸	酰胺
NaBH ₄ ;	醇	醇	醇	NR		NR
LiAlH ₄ ;	醇	醇	醇	醇	醇	胺
LiAlH ₄ / t-BuO ₂ H ^a	醇	醇	醇	很慢		醛
AlH ₃	醇	醇	醇	醇	醇	胺
B ₂ H ₆ ^c		醇	醇	NR	醇	胺
$\left[\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ (\text{CH}_3)_2\text{CHCH}- \end{array} \right]_2\text{BH}^d$	NR	醇	醇	NR ^e	NR	醛
$[(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2]_2\text{AlH}^f$		醇	醇	醛		醛

a. See General References at end of this chapter.

b. H. C. Brown and R. F. McFarlin, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 252 (1956); **80**, 5372 (1958); H. C. Brown and B. C. Subba Rao, *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 5377 (1958); H. C. Brown and A. Tsukamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 1089 (1964).

c. H. C. Brown and N. M. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 1464 (1966).

d. H. C. Brown, P. Heim, and N. M. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 1637 (1970); N. M. Yoon, C. S. Pak, H. C. Brown, S. Krishnamurthy, and T. P. Stocky, *J. Org. Chem.* **38**, 2786 (1973); H. C. Brown and P. Heim, *J. Org. Chem.* **38**, 912 (1973).

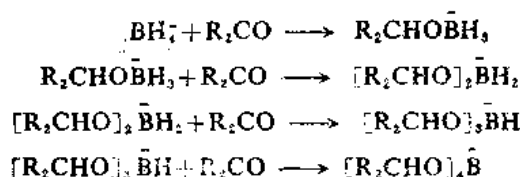
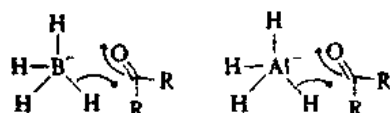
e. H. C. Brown, D. B. Bigley, S. K. Arora, and N. M. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 7161 (1970); H. C. Brown and V. Varma, *J. Org. Chem.* **39**, 1631 (1974).

f. K. E. Wilson, R. T. Seidner, and S. Masamune, *Chem. Commun.* 213 (1970); E. J. Corey and E. A. Broger, *Tetrahedron Lett.*, 1779 (1969); Z. I. Zakharkin and L. P. Sorokina, *Zh. Obshch. Khim.* **37**, 561 (1967).

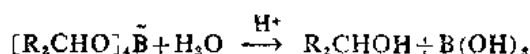
g. Lactones give lactols; ref. 16 (see P. 133).

注 NR 表示无反应。

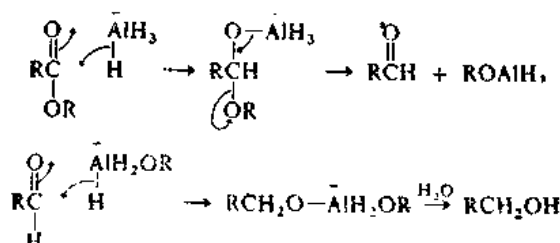
所有第 III 族络合氢化物的还原机理大致相同。它涉及在氢负离子转移时伴随着类金属原子的络合。由于每一个氢原子最终总是要转移的,实际上存在着若干种不全相同的还原剂,在反应中起着作用。



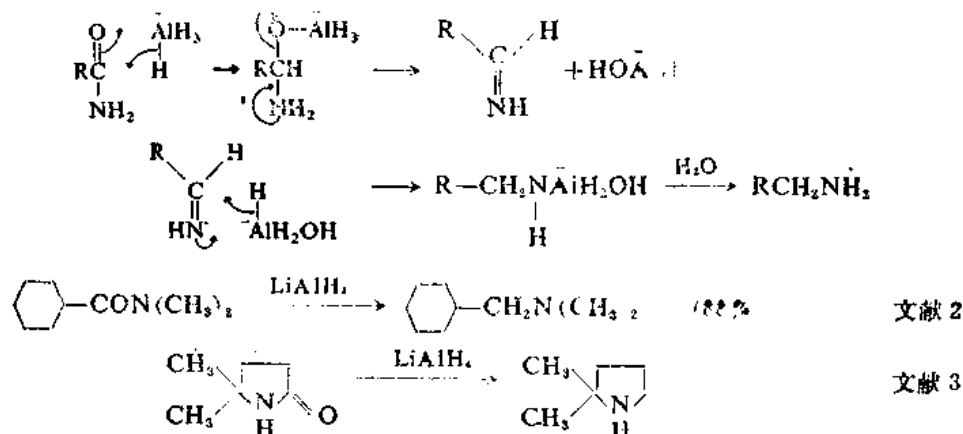
这样似乎对解释反应速度和立体化学复杂化了，但并没有从合成用处上对这些还原试剂有什么严重的影响。从烷氧基硼水解后释放出醇。这是在反应中或处理过程中发生的。



从羧酸衍生物例如酯开始，用氢负离子还原至醇，涉及氢离子迁移和消除步骤：

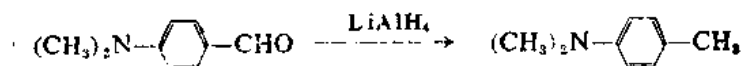


对酰胺来说，选择性地形成胺，因为氨基比氧基更难于离去。酰胺的还原成为制胺的重要方法：

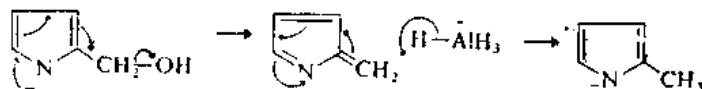
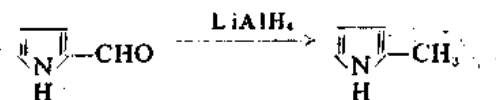


要从酮或醛还原至 $-\text{CH}_2-$ 基，如用氢负离子还原试剂只能在初期形成的醇具有某些结构特点有利于消除氧原子时才能发生。如果有一强斥电子基团在芳香酮的环上时这种情况有时出现。也常发生从电子富有的杂环如吡咯衍生出来的酮还原至亚甲基。

1. B. Rickborn and M. T. Wuesthoff, *J. Am. Chem. Soc.* 52, 6894 (1970).
2. A. C. Cope and E. Ciganek, *Org. Synth.* IV, 339 (1963).
3. R. B. Moffett, *Org. Synth.* IV, 354 (1963).



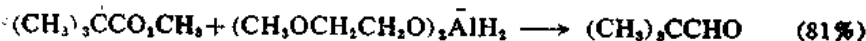
文献 4



文献 5

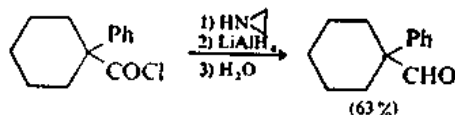
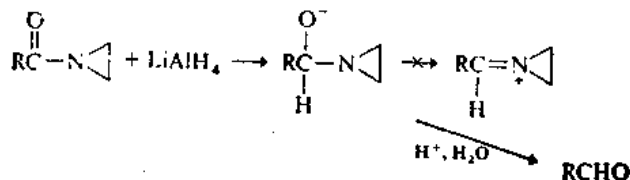
选择性还原中最难的一种是把羧酸衍生物还原至醛,而不还原过头到醇。有几种方法达到这一选择性。一个方法是把氢用几个庞大基团取代,用空间因素来改变其活性。三叔丁氧铝的氢化物⁶就是这一考虑的例子。试剂是用适当量叔丁醇与四氢铝锂作用制得的。表 4.1 中列出用这试剂可还原酰氯至醛而不致还原过头至醇。来自体积较小的第一醇的其它三烷氧铝的氢化物也能制得并对它们的还原性能有所研究⁷。很多情况,它们显示比简单的氢化物有更好的选择性。

某些官能团化的醇与氢化铝锂作用时显出很特别的溶解和活性⁸。例如氢化双(2-甲氧基乙氧基)铝钠(英文名“Redal”)能在 -70°C 溶于苯。它有能力把酯还原至醛:



内酯还原至环状半缩醛。

另一种把羧酸衍生物部分地还原至醛的方法为引入一些能稳定住部分被还原的中间体,使之不发生水的消除。氮杂丙环具有这种效应,因为这个环的内张力(*I-strain*)阻止了脱水(或脱羟基)^{9*}。



文献 10

部分被还原的氮醇对继续还原不敏感,接着水解导致醛。某些芳香含氮杂环的酰基衍生物也可能部分还原至醛。这里退减不利是由于氮的未公用电子对离域化进入芳环 π 体系中,而不能有

4. L. H. Conover and D. S. Tarbell, *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 3586 (1950).

5. R. L. Hieman and S. Theodoropoulos, *J. Org. Chem.* **23**, 3052 (1963).

6. H. C. Brown and B. C. Subba Rao, *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 5377 (1958).

7. H. C. Brown and D. M. Weissman, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 5614 (1965).

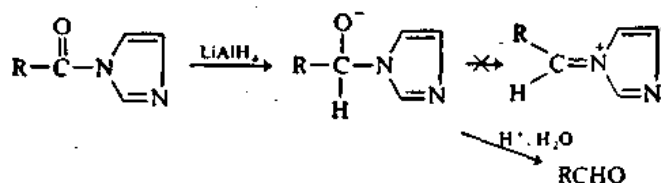
8. J. Málek and M. Cerný, *Synthesis*, 217 (1972).

*它在中间体中稳定了氧与氮杂丙环的共存,而一般酯二官能团是不稳定的,如果退减羟基则造成带三元环的亚胺,后者具有很大张力(我们称这种张力为*I-张力*)所以退减的是氮杂丙烷,留下了醛——译者。

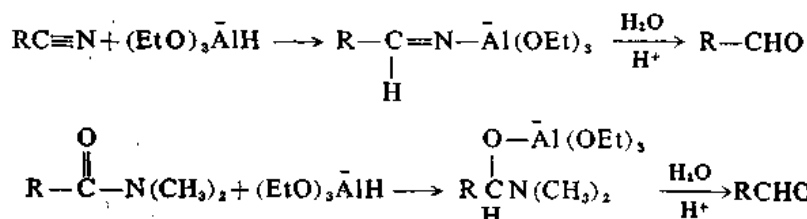
9. H. C. Brown and A. Tsukamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 4549 (1961).

10. J. W. Wilt, J. M. Kosturik, and R. C. Cifowski, *J. Org. Chem.* **30**, 1052 (1965).

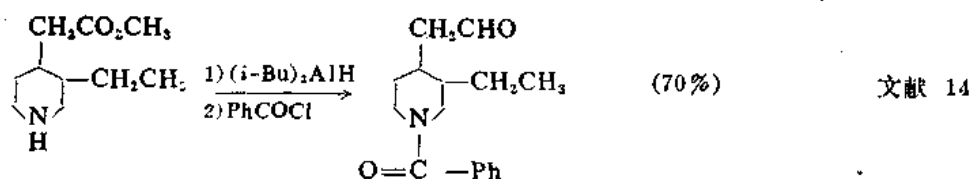
效地促使氧原子离去¹¹：



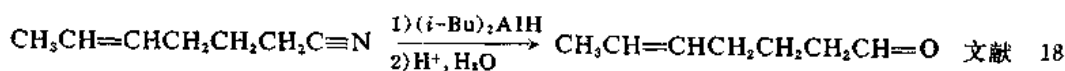
用三乙氧基铝的氢化物来还原腈至醛，作为一个制备方法产率很好¹²。另一个方法为用 N,N-二甲基酰胺作为底物，氢化三乙氧基铝(或氢化二乙氧基铝)作还原剂¹³。这两个方法成功的原因在于第一步还原中间体对继续还原惰性的。水解操作接着释放出醛：



如欲部分地还原酯或酰胺也可使用二烷基硼烷和二烷基铝¹⁴。第一步氢负离子迁移形成的中间体在还原条件下是稳定的。接着水解可提供醛。这一方法特别对酯还原至醛有用，用二异丁基氢化铝是很成功的^{14,15}，还有内酯至内半缩醛¹⁶，部分地断裂酰胺等也行¹⁷。



用二异丁基氢化铝部分还原腈至亚胺，然后再水解成醛，有制备意义^{18,19}：



氰基硼氢化钠²⁰与硼氢化钠是很近似的姐妹试剂，但在中性 pH 中对羰基它的还原活性差得相当多。这一试剂用于还原 C=N 系统至胺。在 C=N 系统被质子化的 pH 值下反应进行很快。在 pH6—7, NaBH₃CN 可以说对羰基基本上没有作用，而对 C=N 系统却很容易质子化。这样使

11. H. A. Staab and H. Bräunling, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 654, 119(1962).

12. H. C. Brown and C. P. Garg, *J. Am. Chem. Soc.*, 86, 1085(1964).

13. H. C. Brown and A. Tsukamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, 86, 1089(1964).

14. G. Grethe, H. S. Lee, T. Mitt, and M. R. Uskoković, *J. Am. Chem. Soc.*, 93, 5904(1971).

15. E. J. Corey and E. A. Broger, *Tetrahedron Lett.*, 1779(1969).

16. H. C. Brown, D. B. Bigley, S. K. Arora, and N. M. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.*, 92, 7161(1970).

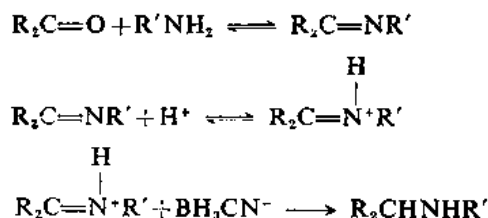
17. J. Gutzwiller and M. Uskoković, *J. Am. Chem. Soc.*, 92, 204(1970).

18. N. A. LeBel, M. E. Post, and J. J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.*, 86, 3759(1964).

19. R. V. Stevens and J. T. Lai, *J. Org. Chem.*, 37, 2138(1972); S. Trofimenko, *J. Org. Chem.*, 29, 3046(1964).

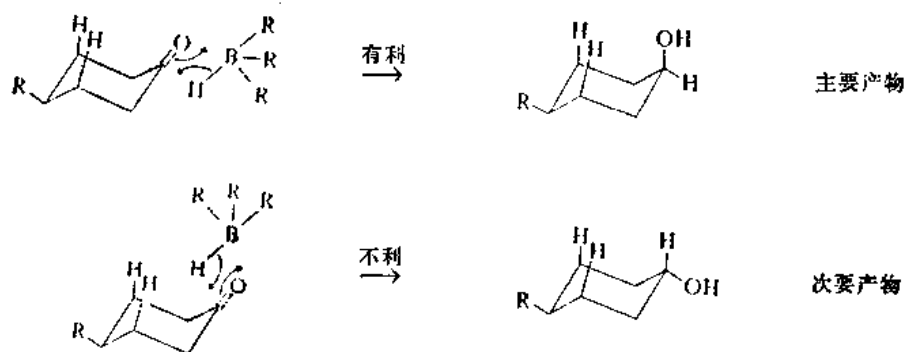
20. C. F. Lane, *Synthesis*, 135(1975).

得人们可从羰基开始制取胺而不必把中间的亚胺分离出来。羰基化合物, 氨或一个烷基胺与亚胺在反应体系中达到平衡。由于亚胺是选择性地被还原, 它在反应体系中生成后被还原至胺²¹产率很好:



二硼烷曾被用作还原试剂。在温和条件下把羧酸还原至第一醇, 这一选择性的还原作用是最有用的²²。对某些官能团受氢负离子还原试剂进攻或催化氢化发生反应的条件下它们对二硼烷还原不活泼, 在这些条件下羧酸基也能被还原。例如酯、硝基、氰基都比羧酸基对二硼烷的还原作用迟钝得多。二硼烷也能还原酰胺。第三酰胺和第二酰胺都很轻易地被还原, 但第一酰胺则作用慢得多²³。用 LiAlH_4 还原酰胺需要很强烈的条件。如有酯、硝基等官能团并存的酰胺, 用二硼烷作酰胺的选择性还原剂是很好的。

氢负离子还原剂的活性的另一重要方面是有关它们的空间选择性。以环己酮衍生物作为氢化物还原的立体化学的研究相当深入。有一些试剂从环己酮主要获得直立键式醇, 另外一些则主要获得平伏键式醇。人们注意到空间有位阻的氢负离子转移试剂大多数生成直立式醇。大家同意, 氢负离子试剂从侧面进攻有较大空间, 对体积较大的试剂有利, 所谓“空间靠近控制”(steric approach control)这一名词就是用于描述这种行为:



空间靠近控制示意图

位阻较小的氢负离子给予体, 具体地说如硼氢化钠和硼氢化锂把环己酮主要还原至平伏式醇。人们对这一结果的因素还有不同意见。平伏式醇当然是两种异构体中最稳定的一种。可是氢负离子迁移反应是取决于动力学控制因素, 但是人们争辩说, 在过渡态平伏式醇的相对稳定

21. R. F. Borch, M. D. Bernstein, and H. D. Faust, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 2897 (1971).

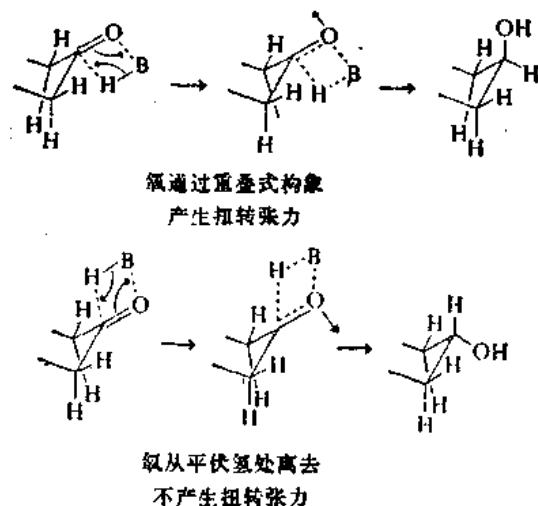
22. M. N. Yoon, C. S. Pak, H. C. Brown, S. Krishnamurthy, and T. P. Stocky, *J. Org. Chem.* **38**, 2786 (1973).

23. H. C. Brown and P. Heim, *J. Org. Chem.* **38**, 912 (1973).

24. W. G. Dauben, G. J. Fonken, and D. S. Noyce, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 2579 (1956).

性, 在没有重大空间问题时候起作用, 也就是过渡态成为决定性因素。为解释反应的立体化学引进了“产物发展控制因素”(product development control)这一名词。主要根据汉蒙德原则的基础已有些人不同意这一想法。认为氢负离子还原反应是一放热而且低活化能的反应。过渡态与原始酮结构相近, 而对产物没有反映出多大结构特点, 很难想象产物的稳定性能决定产物结构成分。

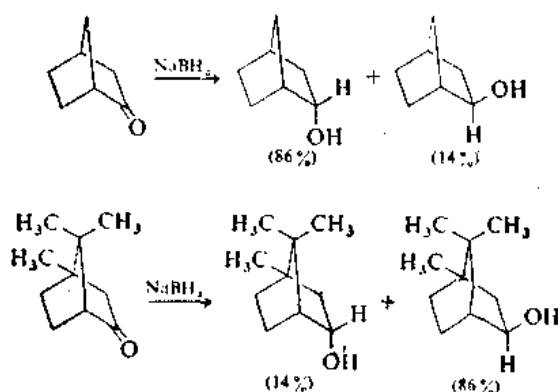
最新的一种解释, 为什么平伏式醇是在没有空间障碍下成为优先的产物, 涉及到两种过渡态产生的扭转张力的分析^{25,26}。平伏式醇优先产生是基于这样的想法:



产生直立键式醇的过渡态存在着扭转张力, 而另一构象的过渡态导致平伏式醇则没有这种张力。

表 4.2 比较了几种酮用空间有阻力的氢化物还原的过程。表中倾向说明还原试剂和酮两者的取代越多, “空间靠近控制因素”越起作用。如要得到直立式环己醇就需要高度位阻的氢化还原试剂。

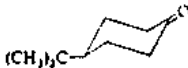
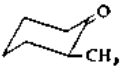
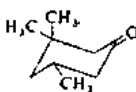

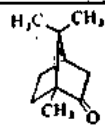
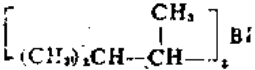
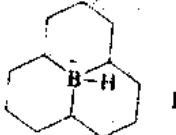
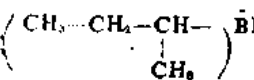
当酮有位阻——例如双环[2.2.1]-2-庚酮——即使硼氢化钠或氢化锂铝等没有位阻的氢负离子还原试剂空间效应也决定了还原的立体化学。



25. M. Chérest, H. Felkin, and N. Prudent, *Tetrahedron Lett.*, 2199 (1968); M. Chérest and H. Felkin, *Tetrahedron Lett.*, 2205 (1968).

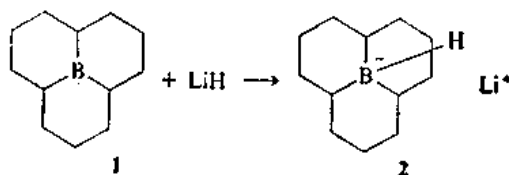
26. For an alternative explanation stressing electronic factors, see J. Klein, *Tetrahedron Lett.*, 4307 (1973).

表 4.2 氢负离子还原的立体化学^a

有利于空间靠近控制产生的醇的%					
					
还原试剂	% 直立式	% 直立式	% 直立式	% 内式	% 外式
NaBH ₄	20 ^b	25 ^c	58 ^c	86 ^d	86 ^d
LiAlH ₄	8	24	83	89	92
LiAl(OMe) ₃ H	9	69		98	99
LiAl(O-t-Bu) ₃ H	9 ^e	36 ^f	95 ^f	64 ^f	94
 B/H	37	94		94	100
 Li ⁺	54	94	99	99	99
 BHLi ⁺	93 ^g	98 ^g	99.8 ^g	99.6 ^g	99.6 ^g

- a. H. C. Brown and W. C. Dickason, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 709 (1970). A. V. Kamernitzky and A. A. Akhrem, *Tetrahedron* **18**, 705 (1962).
 b. P. T. Lansbury and R. E. MacLeay, *J. Org. Chem.* **28**, 1940 (1963).
 c. B. Rickborn and W. T. Wuesthoff, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 6804 (1970).
 d. H. C. Brown and J. Muzzio, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 2811 (1966).
 e. J. Klein, E. Dunkelblum, E. L. Eliel, and Y. Senda, *Tetrahedron Lett.*, 6127 (1968).
 f. E. C. Ashby, J. P. Sevenair, and F. R. Dobbs, *J. Org. Chem.* **36**, 197 (1971).
 g. H. C. Brown and S. Krishnamurthy, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 7159 (1972).

在选择性最好的氢化还原试剂中要推那些带有大烃基的取代物。它们可从有机硼或烷基铝来制取。例如环硼烷 **1** 同氢化锂作用制得三烷基硼氢化物²⁷。后者以其高空间选择性为其特征，科



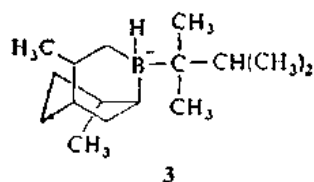
里(Corey)等注意到用高度位阻的三烷基硼氢化物 **3** 对酮的还原有优异的立体选择性²⁸，现在所知道的最高立体选择性的氢化物是三(仲-丁基)硼氢化物²⁹。这个试剂有足够大的空间，即使对

27. H. C. Brown and W. C. Dickason, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 709 (1970).

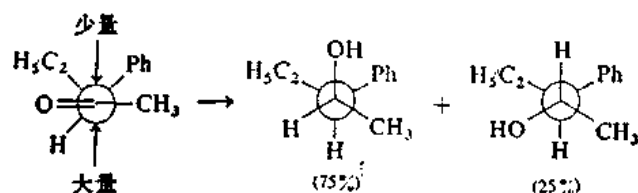
28. E. J. Corey, S. M. Albonico, U. Koelliker, T. K. Schaaf, and R. K. Varma, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 1491 (1971).

29. H. C. Brown and S. Krishnamurthy, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 7159 (1972). This reagent is available commercially and is referred to as "Selectride." (指三个(仲丁基)硼氢化锂。

4-烷基环己酮也能进行平伏式进攻而得直立式醇。

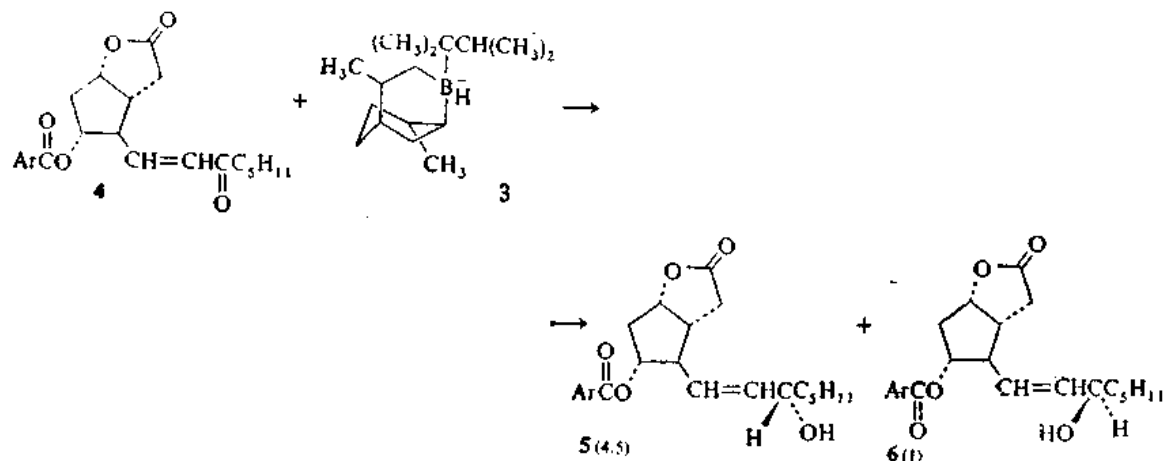


非环酮的还原空间异构体可用空间因素来预言。在羰基附近的不对称碳原子可以控制还原试剂靠近的方向：



根据空间因素作出的预言，羰基总是处在 α 碳原子上最小和中等大小原子(团)之间。氢负离子按立体化学的正确预见从位阻最小的构象方位靠近。这样选择构象的理由是羰基氧选择位阻最小的环境。虽然这不一定是酮的基态的最稳定的构象，但氢化还原过渡态把相当大的铝或硼原子放在羰基氧一起，大大地增加了空间的需要。

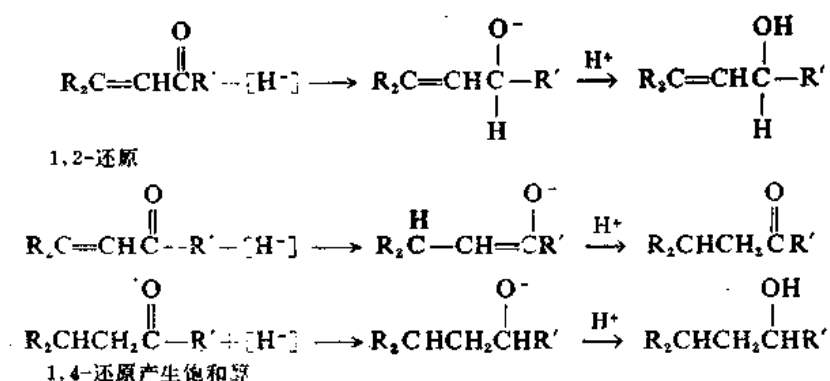
离反应中心较远的基团的空间因素也能影响还原反应的立体化学。这需要庞大的还原试剂去扩大这些空间因素。举例来说，在制备前列腺中间体，两个异构体：5和6，为使5:6比为4.5:1，需要庞大的三烷基硼氢化物3去还原前列腺素中间体的支链²⁸：



α, β -不饱和羰基化合物的氢负离子还原能走两条路线中之一，羰基首先还原可得烯丙醇。一般不再继续还原，因为非共轭的碳-碳双键对亲核试剂是不活泼的。假如最先双键被进攻，则形成烯醇。在质子性溶剂中，它转变为羰基，而可最终被还原至醇。为此，经常从 NaBH_4 或 LiAlH_4 还原共轭不饱和酮的产物中找到兼有饱和的醇和不饱和的醇两种³¹：

30. D. J. Cram and F. A. Abd Elhafez, *J. Am. Chem. Soc.* 74, 5828 (1952).

31. M. R. Johnson and B. Rickborn, *J. Org. Chem.* 35, 1041 (1970); W. R. Jackson and A. Zurqiyah, *J. Chem. Soc.*, 5280 (1965).

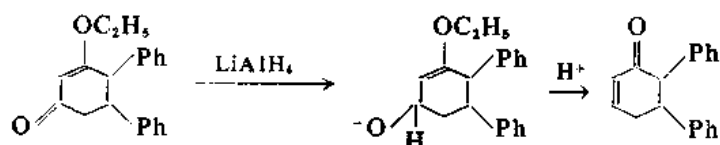


还原至饱和醇的程度用 NaBH_4 要比用 LiAlH_4 多一些。

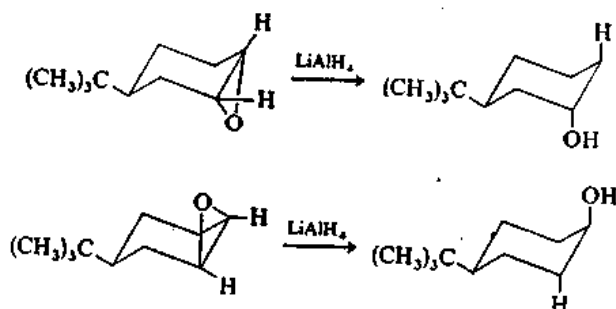
二异丁基氢化铝可用于还原烯酮至烯丙醇类, 因为这个试剂是不还原附近的双键的³²。如果要想还原双键而保留羰基不变的话, 得用催化氢化的方法。以氢化铜和烷基铝制得一种试剂也能选择性地还原碳-碳双键³³。

常见的羰基和羧酸衍生物类虽然广泛地用金属-氢络合物还原, 但是还有其它的体系可以作为充分的合成用途, 值得在这里提一下。图式 4.1 总结了这类体系。

β -二羰基化合物的烯醇醚可用 LiAlH_4 还原, 然后水解至 α, β -不饱和酮³⁴, 还原只停留在烯丙醇, 但继续用酸处理得烯醇醚的水解和脱水物。



环氧化物被 LiAlH_4 还原至醇。在位阻较少的环氧碳上反应发生亲核性进攻。环己烯氧化物通过有双直立式开环的过渡态而被还原³⁵;



三乙基硼氢化锂对相对不活泼的或倾向于重排的环境氧化物是一个更优越的还原剂³⁶。

32. K. E. Wilson, R. T. Seidner, and S. Masamune, *Chem. Commun.*, 213(1970).

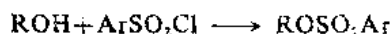
33. S. Masamune, G. S. Bates and P. E. Georgiou, *J. Am. Chem. Soc.* 96, 3686(1974).

34. H. E. Zimmerman and D. I. Schuster, *J. Am. Chem. Soc.* 84, 4527(1962).

35. B. Rickborn and J. Quartucci, *J. Org. Chem.* 29, 3185(1964); B. Rickborn and W. E. Lamke, II, *J. Org. Chem.* 32, 537(1967); D. K. Murphy, R. L. Alumbaugh, and B. Rickborn, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 2649(1969).

36. S. Krishnamurthy, R. M. Schubert, and H. C. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 8486(1973).

金属氢化络合物在有利于 S_N2 反应条件下能取代卤素或磺酸基团。二甲亚砜或环丁砜之类的溶剂提高硼氢化钠的亲核活性, 使卤化物和磺酸酯类被还原至相应的烃³⁷。氢化铝锂也是磺酸酯的有效还原剂。因此把一个醇先磺酸酯化, 然后用四氢铝锂还原组成了一个消除羟基的重要方法:



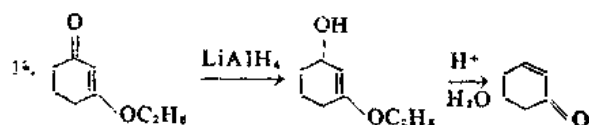
三乙基硼氢化锂是迄今所知道的最活泼的还原卤代烷的试剂。它生成很高产率的相应的烷烃³⁸,

这些还原虽然按照 S_N2 机理进行构型的转化, 但 $LiAlH_4$ 和有关的氢化物还原卤代烷显然并不都是 S_N2 过程³⁹, 例如卤代烯、桥头卤和卤代环丙烷, 这些卤代烃都非常难以进行 S_N2 取代过程的, 但是它们都能很好地被 $LiAlH_4$ 所还原⁴⁰。芳香卤代物在四氢呋喃中也能被 $LiAlH_4$ 还原⁴¹。碘代物、溴代物比氯代物还原得相当快些。这些反应机理还没有人仔细研究过, 很清楚, 简单的亲核取代是不能适用于这些碳的。

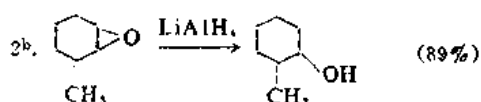
还有一类型反应, 氢化物从碳上迁移走。碳-氢键固有的极性小, 也不倾向按照氢负离子迁移方式发生断裂, 反应往往通过环状过渡态, 新的 C-H 形成的同时发生断裂, 氢的迁移在电荷较高的给电子碳上进行更方便些。碱催化的醛的歧化反应康尼札罗反应便是氢负离子迁移的一例。关于这一反应机理在下面概括地介绍。

图式4.1 其它官能团被金属氢络合物还原

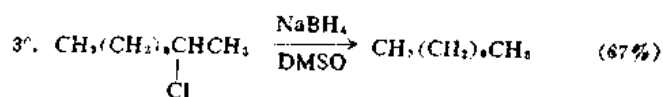
3-烷氧基环己烯酮



环氧化物



卤代物



a. W. F. Gannon and H. O. House, *Org. Synth.* 40, 14 (1960).

b. B. Rickborn and W. E. Lamke, II, *J. Org. Chem.* 32, 337 (1967).

c. R. O. Hutchins, D. Hoke, J. Keegh, and D. Koharski, *Tetrahedron Lett.*, 3495 (1969); H. M. Bell, C. W. Vanderslice, and A. Spehar, *J. Org. Chem.* 34, 3923 (1969).

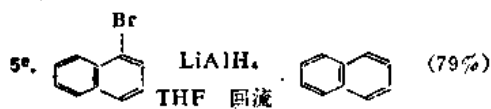
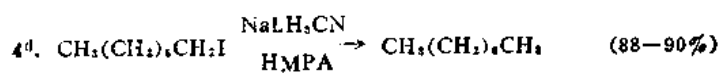
37. R. O. Hutchins, D. Hoke, J. Keegh, and D. Koharski, *Tetrahedron Lett.*, 3495 (1969); H. M. Bell, C. W. Vanderslice, and A. Spehar, *J. Org. Chem.* 34, 3923 (1969).

38. H. C. Brown and S. Krishnamurthy, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 1669 (1973).

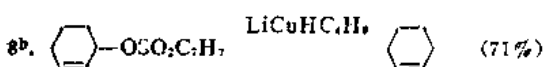
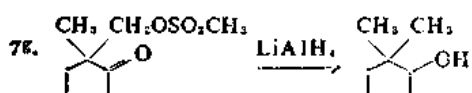
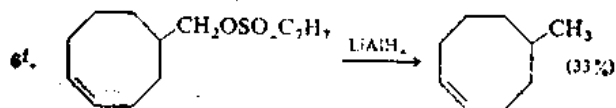
39. G. K. Helmkamp and B. F. Rickborn, *J. Org. Chem.* 22, 479 (1957).

40. C. W. Jefford, D. Kirkpatrick, and F. Delay, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 8905 (1972).

41. H. C. Brown and S. Krishnamurthy, *J. Org. Chem.* 34, 3918 (1969); P. Olavi, I. Virtanen, and P. Jaakkola, *Tetrahedron Lett.*, 1223 (1969).

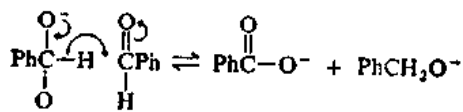
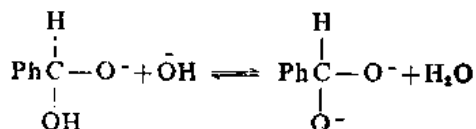
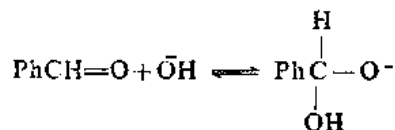


磺酸酯类

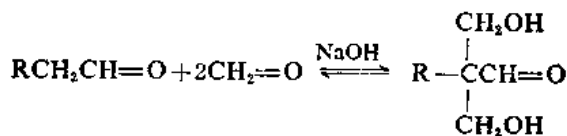


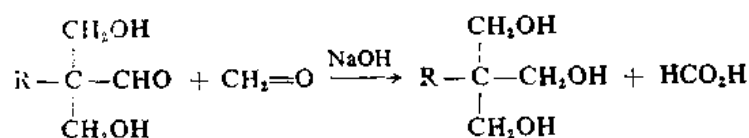
- d. R. O. Hutchins, C. A. Milewski, and B. E. Maryanoff, *Org. Synth.* **53**, 107 (1973).
 e. H. C. Brown and S. Krishnamurthy, *J. Org. Chem.* **34**, 3918 (1969).
 f. A. C. Cope and G. L. Woo, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 3601 (1963).
 g. A. Eschenmoser and A. Frey, *Helv. Chim. Acta* **35**, 1660 (1952).
 h. S. Masamune, G. S. Bates, and P. E. Gerghiou, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 3686 (1974).

人们相信氢负离子是从带有两个负电荷的质体发生的, 由于这高密度电荷造成氢负离子顺

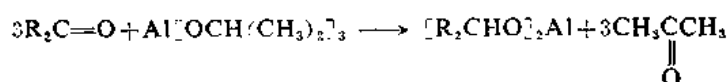


利地转移。带有可烯醇化氢的醛不适用这反应, 因为羟醛缩合和随后的转化就会干扰。这个反应现在只有有限的合成用途。还原剂和底物的作用可用两个不同的醛来实现, 需要的话, 甲醛通常当作还原剂。利用甲醛的羟醛缩合和还原作用合成了多羟基甲基化合物:

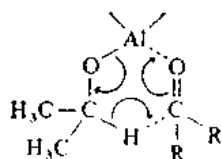




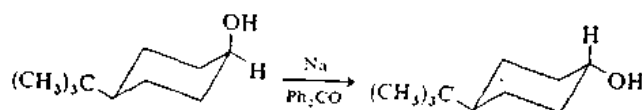
醇铝催化从醇到酮的氢转移。当体系中不断蒸出酮的一个组分这一体系可以驱使反应进行到底。反应常用异丙醇铝来进行, 通称梅尔外因-庞多夫-弗莱(Meerwein-Pondorff-Verley)



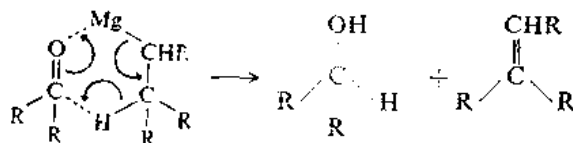
反应⁴²。人们认为反应通过一个环状过渡态, 涉及铝原子与羰基的配位。一般氢从位阻较小的一边给予, 这样, 以环己酮的还原为例, 直立式醇是主要产物⁴³。



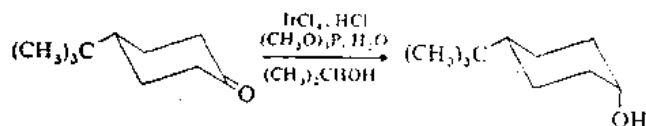
加热时用醇钠能发生类似的氢负离子转移。这组成了实现羟基立体化学平衡的重要手段。通常的操作是加少量羰基化合物, 如二苯酮作为起始的氢负离子接受体, 这样催化了反应。醇的重复形成和氧化导致平衡组成的建立。



当格林雅试剂与高度位阻的酮的正常加成时, 氢负离子转移成为主要反应⁴⁴。这一过程将在第五章进一步讨论。



有一个新的还原方法, 以很高的直立式比平伏式产物比例为其特点, 显然涉及在反应中所用的异丙醇有氢负离子转移现象, 但反应的机理还没有建立⁴⁵:



碳正离子能夺取潜在的氢负离子给予体的氢。硅-氢键对碳正离子是很活泼的, 结果使碳正

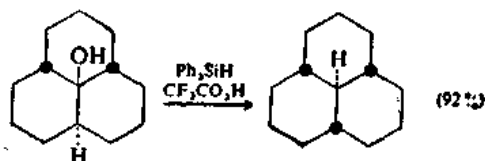
42. A. L. Wilds, *Org. React.* 2, 178 (1944).

43. F. Nerdel, D. Frank, and G. Barth, *Chem. Ber.* 102, 395 (1969).

44. J. S. Birtwistle, K. Lee, J. D. Morrison, W. A. Sanderson, and H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* 29, 37 (1964).

45. E. L. Eitel, T. W. Doyle, R. O. Hutchins, and E. C. Gilbert, *Org. Synth.* 50, 13 (1970).

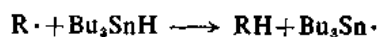
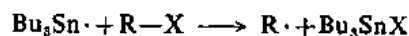
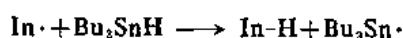
离子还原至烃⁴⁶。这一反应在三氟乙酸中对某些醇的还原, 极易转化为碳正离子有合成价值:



文献 46

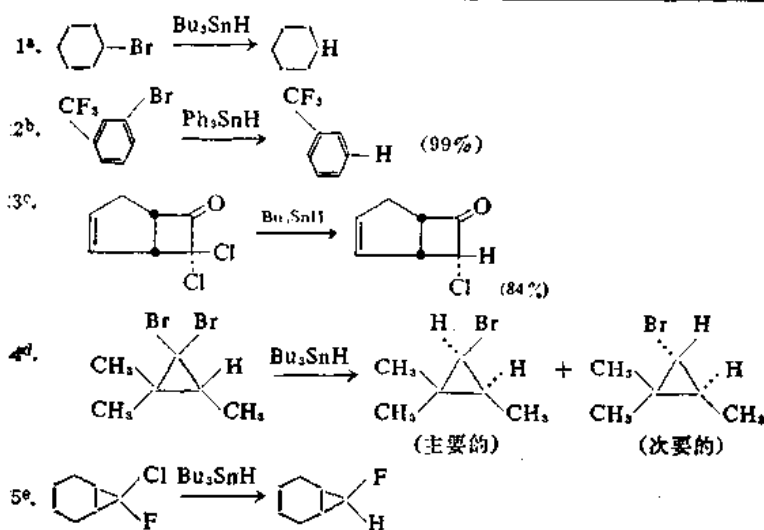
4.2 氢原子给予体

氢原子给予体的还原反应必然涉及未成对电子的中间体, 三正丁基氢化锡就是这一类型还原剂的重要例子。多种类型的含卤化合物能使卤被氢置换, 反应机理的研究指出这是一个自由基链式历程⁴⁷。三取代的锡烷在这些反应中的作用主要是由于它能起一个氢原子给予体的便利。卤素的活性次序: $\text{RI} > \text{RBr} > \text{RCI} > \text{RF}$ ⁴⁸, 反映出卤原子从分子中被夺取的难易次序。



三正丁基氢化锡显示对多卤化合物有相当选择性, 而能部分地脱卤。多卤化物对还原反应的较高活性是由于剩余卤原子对自由基中间体有一定稳定作用。这一选择性用于还原二卤代环丙烷至单卤环丙烷(见图式 4.2 第 4, 5 项)

图式 4.2 用锡烷脱卤素



a. H. G. Kuivila, L. W. Menapace, and C. R. Warner, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 3584 (1962).

b. D. H. Lorenz, P. Shapiro, A. Stern, and E. I. Becker, *J. Org. Chem.* **28**, 2332 (1963).

c. W. T. Brady and E. F. Hoff, Jr., *J. Org. Chem.* **35**, 3733 (1970).

d. D. Seyferth, H. Yamazaki, and D. L. Alleston, *J. Org. Chem.* **28**, 703 (1963).

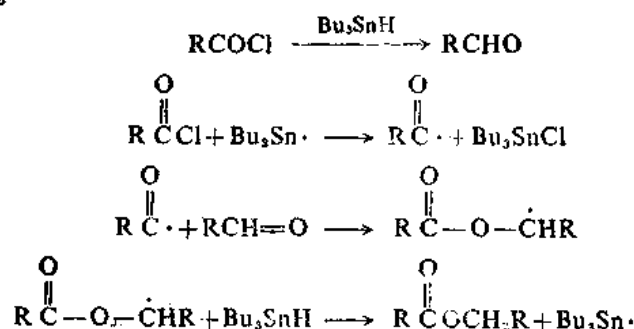
e. T. Ando, F. Namigata, H. Yamanaka, and W. Funasaka, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 5719 (1967).

46. F. A. Carey and H. S. Tremper, *J. Org. Chem.* **36**, 758 (1971).

47. L. W. Menapace and H. G. Kuivila, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 3047 (1964).

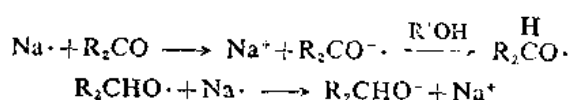
48. H. G. Kuivila and L. W. Menapace, *J. Org. Chem.* **28**, 2165 (1963).

还原性脱卤也适用于把酰卤转变为醛⁴⁹。与此相竞争的反应是在同样条件下把醛转变为酯，它也是若干自由基式光化反应涉及把氢原子转移的还原例子。在 A 卷，第十一和十二章中可找到这一方法的讨论。



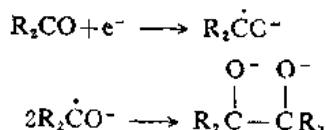
4.3 溶化金属还原反应

有一些重要的还原反应涉及到金属作为还原剂。图式 4.3 所列若干更重要的反应属于这一类型。在氢化金属出现前，还原酮至醇用活泼金属主要是钠，以乙醇或丙醇为溶剂，这一方法在合成工作上曾占很重要地位。这一方法有时称为波夫-勃朗克 (Bouveault-Blanc) 还原法今天已很少应用。反应机理涉及到金属的电子迁移到羰基，分两步进行：



一般，反应主要生成立体异构体对中最稳定的一种醇，因为反应的条件促使 4.1 节中讨论过的氢负离子迁移式的平衡。

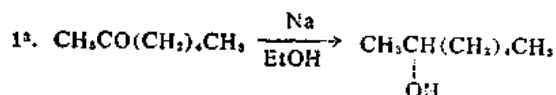
当单电子还原中间体相互偶联的速度快于后继的还原成烃氧化物时，酮能被还原至对称的二醇。需要有利于偶联而抑制自由基负离子的进一步质子化的反应条件。



为此目的，偶联还原经常在烃类溶剂中进行。镁、锌、铝的汞齐是最常用的金属。把丙酮还原偶联至 2,3-二甲基丁-2,3-二醇(频纳醇)是图式 4.3 的一个例子：

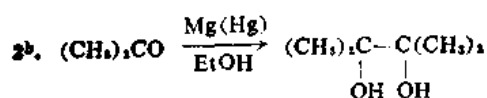
图式 4.3 溶化金属还原反应

例：

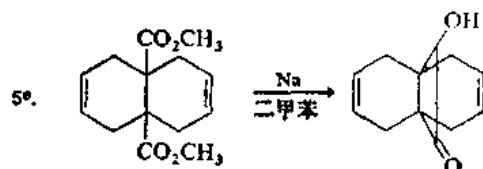
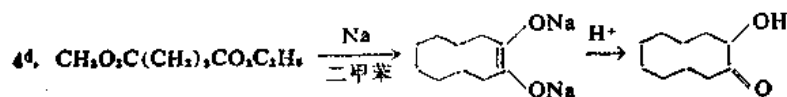
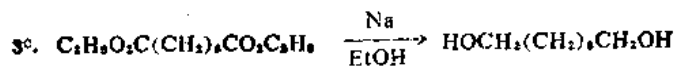


a. F. C. Whitmore and T. Otterbacher, *Org. Synth.* II, 317 (1943).

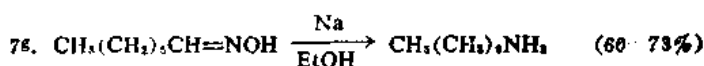
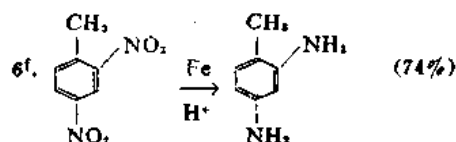
49. H. G. Kuivila and E. J. Walsh, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 88, 571 (1966); E. J. Walsh, Jr., and H. G. Kuivila, *J. Am. Chem. Soc.* 88, 576 (1966).



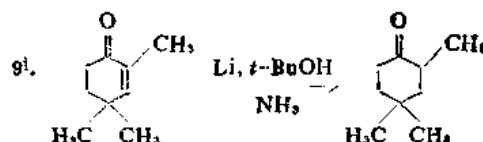
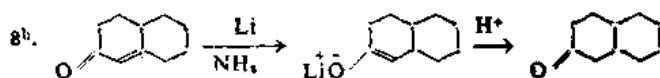
醇



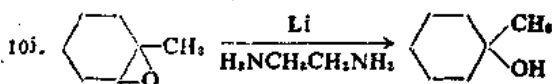
含氮基团



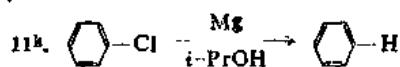
α, β -不饱和酮



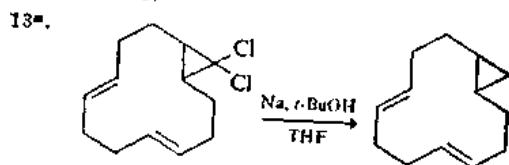
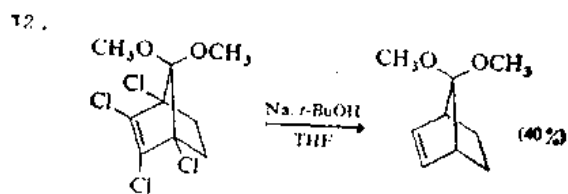
环氧化合物



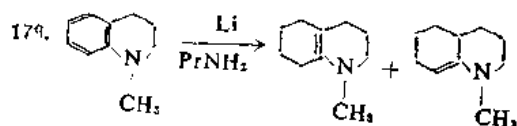
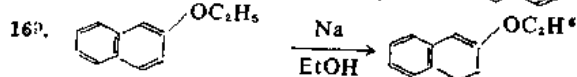
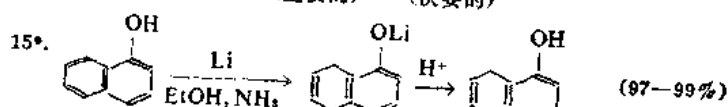
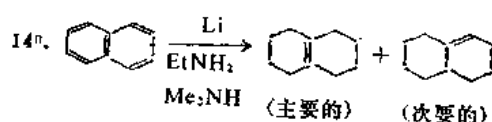
脱卤



- b. R. Adams and E. W. Adams, *Org. Synth.* I, 448 (1932).
- c. R. H. Manske, *Org. Synth.* II, 154 (1943).
- d. N. L. Allinger, *Org. Synth.* IV, 840 (1963).
- e. J. J. Bloomfield and J. R. S. Ireland, *J. Org. Chem.* 31, 2017 (1966).
- f. S. A. Mahood and P. V. L. Schaffner, *Org. Synth.* II, 160 (1943).
- g. W. H. Lycan, S. V. Puntambeker, and C. S. Marvel, *Org. Synth.* II, 318 (1943).
- h. G. Stork, P. Rosen, N. Goldman, R. V. Coombs, and J. Tsuji, *J. Am. Chem. Soc.* 87, 275 (1965).
- i. H. A. Smith, B. J. L. Huff, W. J. Powers, III, and D. Caine, *J. Org. Chem.* 32, 2851 (1967).
- j. H. C. Brown, S. Ikegami, and J. H. Kawakami, *J. Org. Chem.* 35, 3243 (1970).
- k. D. Bryce-Smith and B. J. Wakefield, *Org. Synth.* 47, 163 (1967).

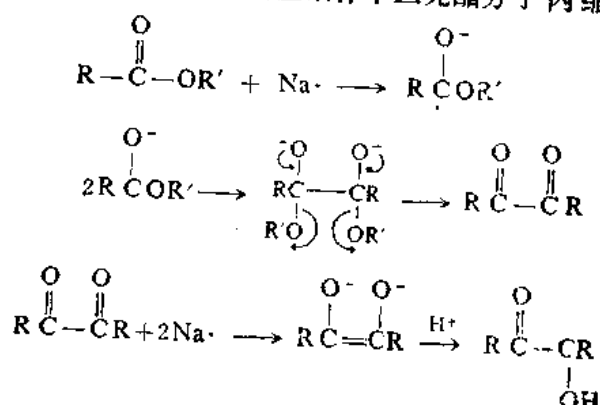


还原芳环



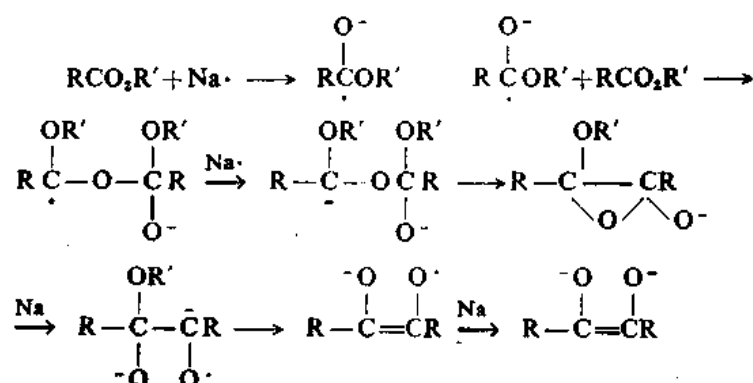
- l. P. G. Gassman and P. G. Pape, *J. Org. Chem.* 29,160(1964); P. G. Gassman and J. L. Marshall, *Org. Synth.* 48,65(1968).
 m. P. G. Gassman, J. Seter, and F. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* 93,1673(1971).
 n. E. M. Kaiser and R. A. Benkeser, *Org. Synth.* 50,88(1970).
 o. C. D. Gutsche and H. H. Peter, *Org. Synth.* IV,887(1963).
 p. M. D. Soffer, M. P. Bellis, H. E. Gellerson, and R. A. Stewart, *Org. Synth.* IV,903(1963).
 q. N. J. Leonard, C. K. Steinhardt, and C. Lee, *J. Org. Chem.* 27,4027(1963).

在惰性溶剂中用金属钠实现酯的还原二聚反应。这一反应有时根据反应产物的名称被称为酰酯因缩合(acyloin condensation)。在这些条件下二元酯分子内缩合为环状酰酯因⁵⁰。在图

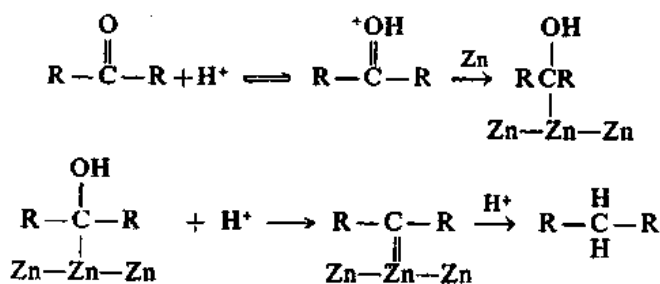


50. K. T. Finley, *Chem. Rev.* 64,573(1964); K. T. Finley and N. A. Sasaki, *J. Am. Chem. Soc.* 88, 4267 (1966).

式 4.3 第 3 项指出, 这是制取中等和大环的重要方法之一。人们建议另外一种反应历程。它绕过 α -二羰基中间体, 因为这一东西在反应中的出现是可怀疑的⁵¹, 因而提出下列说法:



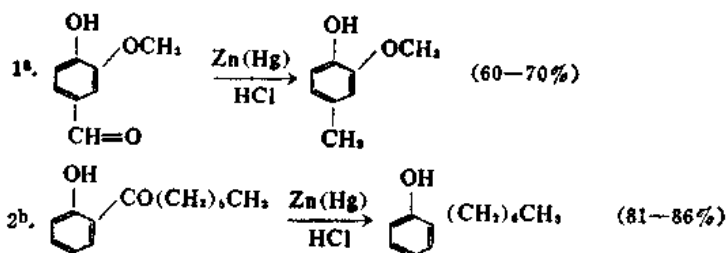
锌和盐酸能完成羰基至亚甲基的还原。人们认为氧从与锌结合的部分还原中间体上以水的形式退减下来。本反应称为克莱门森还原法(Clemmensen reduction)⁵²。由于相应的醇在这个条件下不能被还原至烃, 所以它们不可能在总体反应过程中以中间体出现。克莱门森还原对芳



酮很好, 而对非共轭的酮就不那么有效。反应的若干例子见图式 4.4。

图式 4.4 羰基至亚甲基的还原反应

克莱门森法:



乌尔夫-起士涅(Wolf-Kishner)



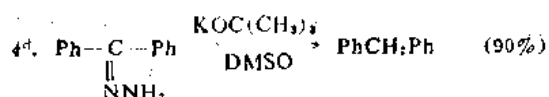
a. R. Schwarz and H. Hering, *Org. Synth.* IV, 203(1963).

b. R. R. Read and J. Wood, Jr., *Org. Synth.* III, 444(1955).

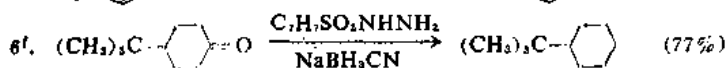
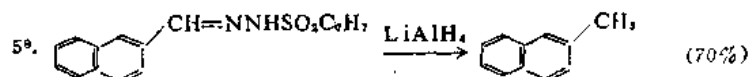
c. L. J. Durham, D. J. McL eod, and J. Cason, *Org. Synth.* IV, 510(1963).

51. J. J. Bloomfield, D. C. Owsley, C. Ainsworth, and R. E. Robertson, *J. Org. Chem.* 40, 393(1975).

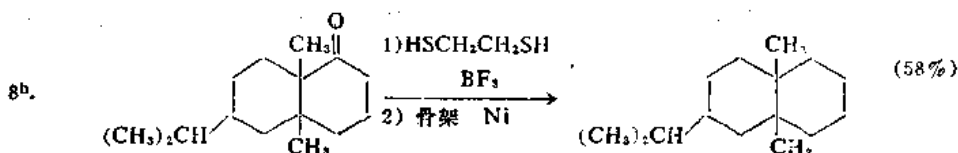
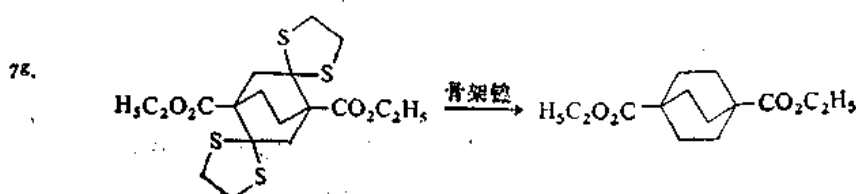
52. E. Vedejs, *Org. React.* 22, 401(1975).



卡格略蒂 (Caglioti)



硫缩酮脱羧法



d. D. J. Cram, M. R. V. Sahyun, and G. R. Knox, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 1734 (1962).

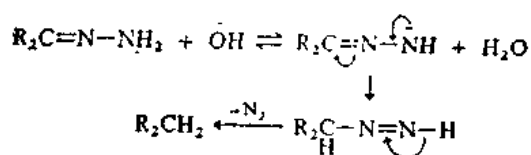
e. L. Caglioti and M. Magi, *Tetrahedron* **19**, 1127 (1963).

f. R. O. Hutchins, B. E. Maryanoff, and C. A. Milewski, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 1793 (1971).

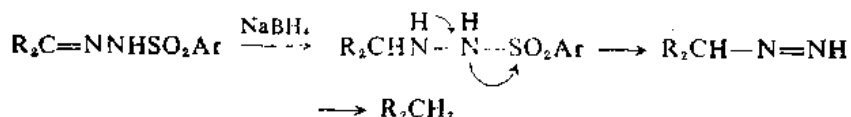
g. J. D. Roberts and W. T. Moreland, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 2167 (1953).

h. P. N. Rao, *J. Org. Chem.* **36**, 2426 (1971).

另外一些不属于溶化金属的方法,但它们是有效的把羰基还原至亚甲基的方法,在这里也附加介绍。乌尔夫-起士涅反应利用碱催化分解脎⁵³, 中间认为有烃基二亚胺的生成,在此条件下分解放出氮:



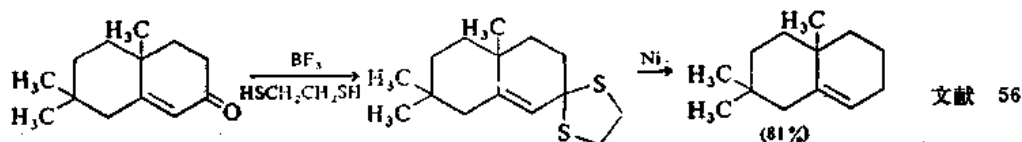
用 LiAlH_4 或 NaBH_4 还原对甲苯磺酰脎也把羰基转变为亚甲基⁵⁴。这个方法如同乌尔夫-起士涅反应一样,涉及二亚胺中间体,已有报导,用温和的还原试剂氨基硼氢化钠得很好的还原



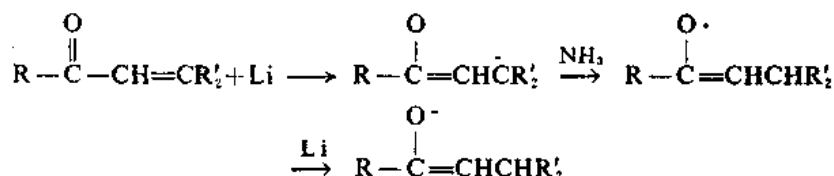
53. D. Todd, *Org. React.*, **4**, 373 (1943); Huang-Minlon, *J. Am. Chem. Soc.* **68**, 2487 (1946).

54. L. Caglioti, *Tetrahedron* **22**, 437 (1966).

产率⁵⁵。还原试剂加在要被还原的羰基化合物和对甲苯磺酰肼的混合物中。脎的生成比用氰基硼氢化钠还原羰基还要快。随着脎的生成,即被 NaBH_3CN 所还原至烃。羰基可以通过硫代缩酮而被还原至亚甲基。从乙二硫醇制环硫代缩酮是普通的制备操作。只要用过量的骨架镍与硫代缩酮一起加热就引起 C—S 键的氢化裂解:

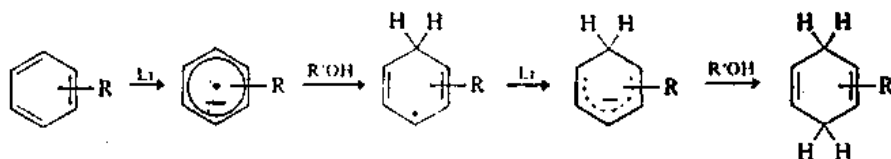


在液氨中加锂也是很重要的还原体系。关于 α, β -不饱和酮还原至烯醇,用此试剂已在第一章第 1.3 节讨论过。烯醇物的碱性从液氨中还不足以夺取质子,因而它是稳定的,可以继续进行一系列典型的烯醇物的反应:

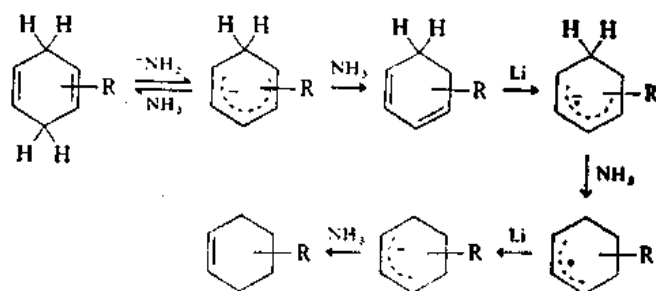


如果要还原,只要在反应混合物中加醇等质子源,烯醇物就发生质子化。

溶化金属体系构成了部分地还原芳香环的最普通方法⁵⁷。普通还原介质为锂或钠以及乙醇在液氨中。反应以电子迁移开始,生成的自由基负离子从乙醇中取得质子:



在二氢体系中的孤独双键比共轭环系要难以还原,所以还原反应停止在二氢物阶段。如不加醇,通过共轭双烯中间体,还原可进行至四氢物阶段。



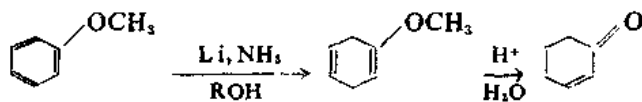
还原反应的速度受到取代基的影响是可以预言的。给电子基团致钝电子的迁移,而拉电子基团

55. R. O. Hutchins, B. E. Maryanoff, and C. E. Milewski, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 1793 (1971); R. O. Hutchins, C. A. Milewski, and B. E. Maryanoff, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 3662 (1973).

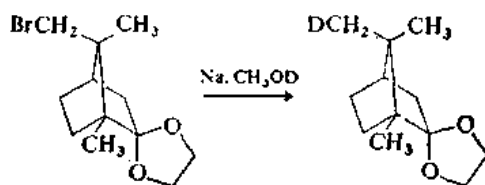
56. F. Sondheimer and S. Wolfe, *Can. J. Chem.* **37**, 1870 (1959).

57. A. J. Birch, *Q. Rev. (London)* **4**, 69 (1950); R. G. Harvey, *Synthesis*, 161 (1970); A. J. Birch and H. Smith, *Q. Rev. (London)* **12**, 17 (1958).

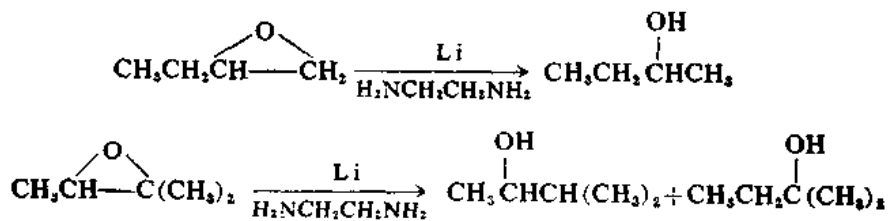
甲氧基苯的还原通过中间体烯醇醚的水解而形成环己烯酮,对合成有重要意义:



溶剂中含有与氧结合的氘,在脱卤反应中氘置换了卤原子:



环氧物在乙二胺中,溶解锂在此溶剂中打开氧环⁵⁹。本方法还原位阻环氧物比 LiAlH_4 还原方法明显地优越。不对称环氧物只生成第二醇而排除了第一醇,但三取代的环氧物打开时兼有两种醇:



N. C. Gaylord, *Reduction with Complex Metal Hydrides*, Interscience, New York, NY, 1956.

E. Schenker, in *Newer Methods of Preparative Organic Chemistry*, Vol. IV, W. Foerst (ed.), Verlag Chemie, Weinheim, Ger., 1968.

R. L. Augustine, *Reduction; Techniques and Applications to Organic Synthesis*, Marcel Dekker, New York, NY, 1968.

H. C. Brown, *Organic Synthesis via Boranes*, Interscience, New York, NY, 1975.

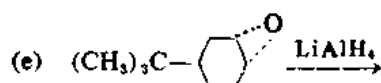
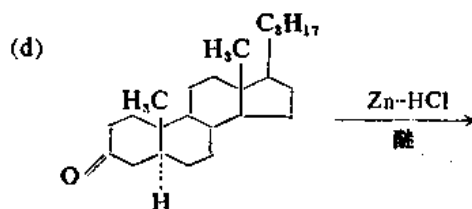
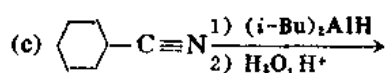
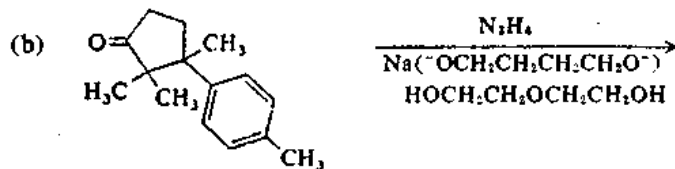
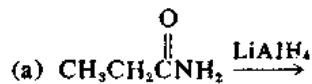
H. C. Brown, *Boranes in Organic Chemistry*, Cornell University Press, Ithaca, NY, 1972.

59. H. C. Brown, S. Ikegami, and J. H. Kawakami, *J. Org. Chem.* **35**, 3243(1970).

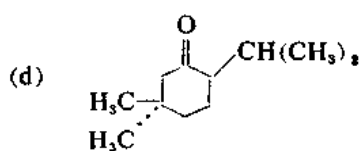
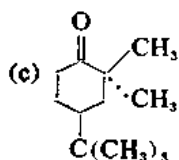
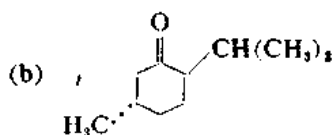
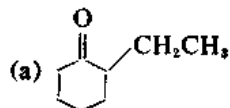
习 题

(这些问题的参考文献在本书 392 页可找到)

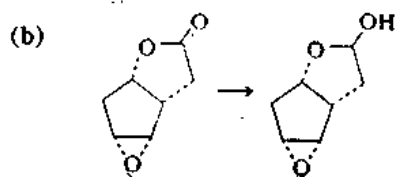
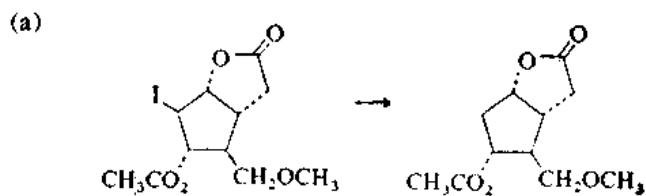
1. 试举每一个下列反应可得的还原产物。

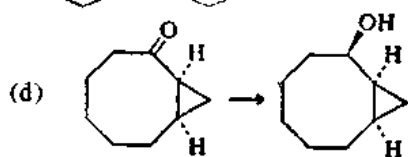
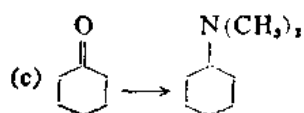


2. 硼氢化钠还原下列环己酮衍生物所得之醇, 试写出其主要的醇的立体化学:

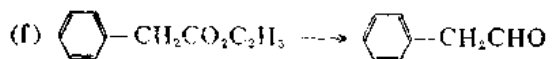
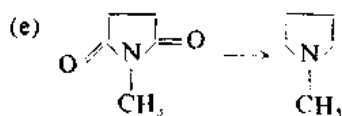
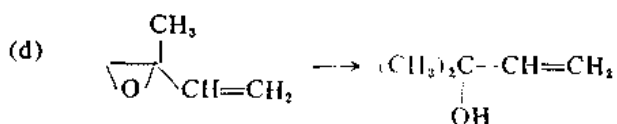
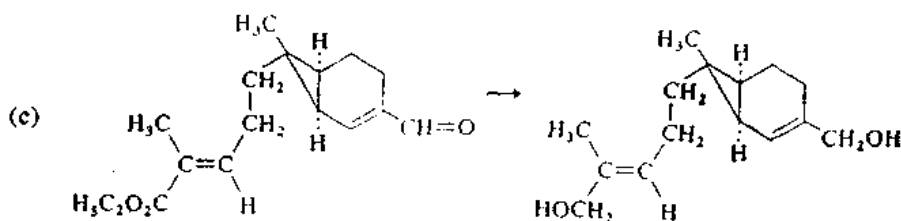
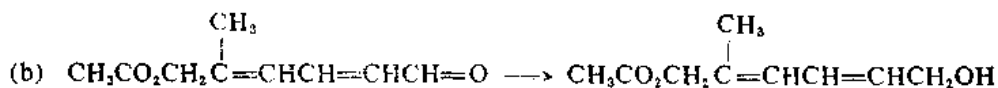
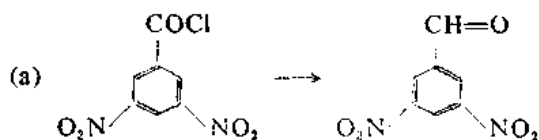
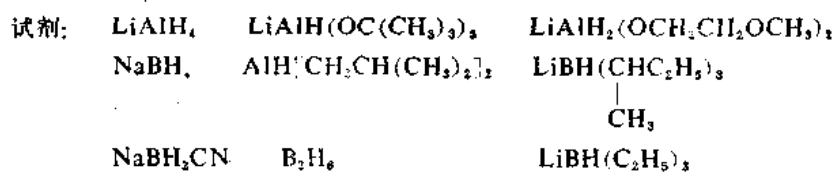


3. 试举完成下列每个一步变化所需之反应条件:

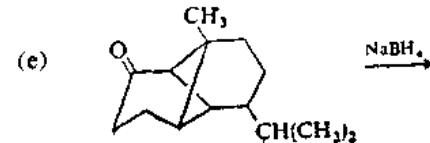
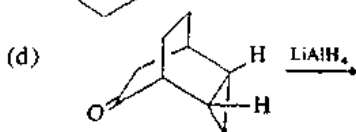
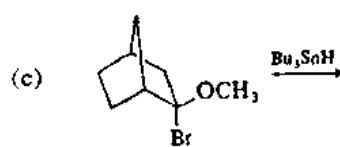
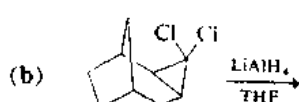
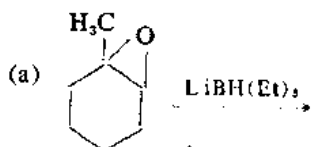




4. 从下列市售可得的氢负离子还原试剂中, 任选一个或多个能把下列化合物一步还原至相应的产物。如有多个试剂可适用, 选择哪几个并提出理由:

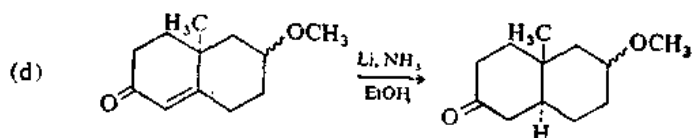
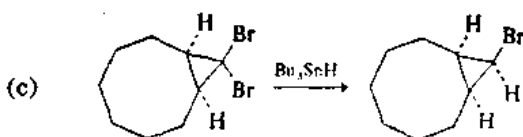
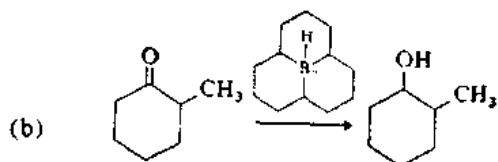
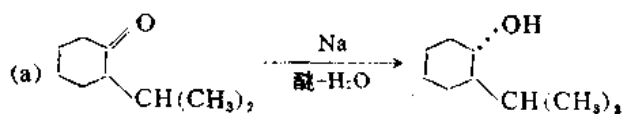


5. 写出每一反应的产物, 并注明立体化学。解释你的答案:



6. 对一系列取代的环己酮和原萆酮, 人们发现用三甲氧基铝钾具有比三叔丁氧基铝钾更强的加在分子位阻较小一面的倾向。试述这一行为可能的解释。

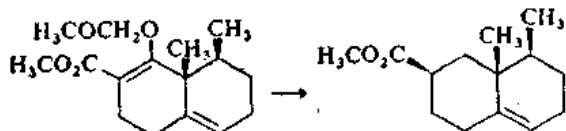
7. 每一个下列反应都证明按高立体选择性方式进行。试讨论你认为每一个中间体化学的主要因素控制。



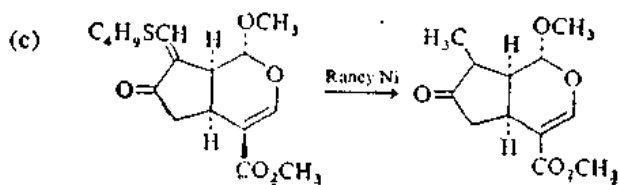
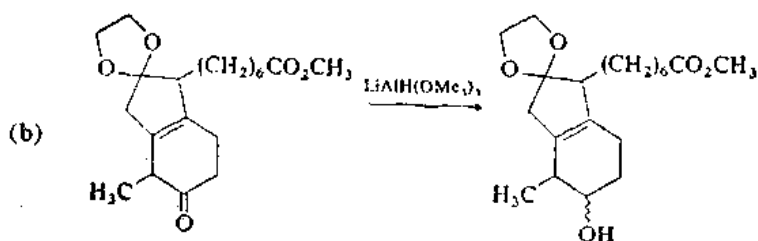
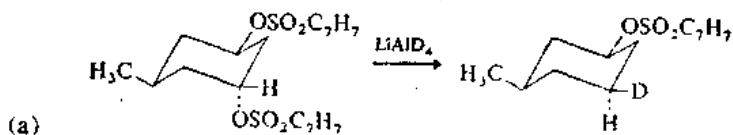
8. 在前节讨论过, 用氨基硼氢化钠还原对甲苯磺酰肼方法应用在 α, β -不饱和羰基化合物时, 双键的迁移总会发生。试举这一过程的机理:



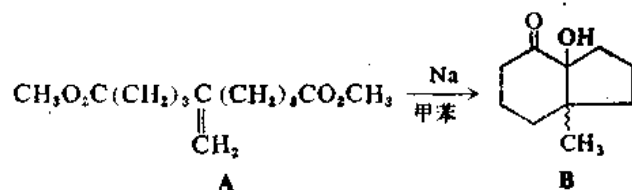
9. 下面的还原是用液氨-锂金属来完成的。列出其机理。力争把立体化学讲清楚。



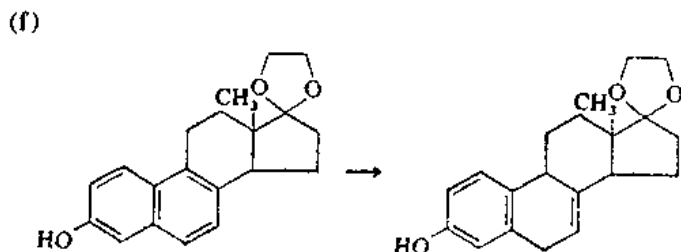
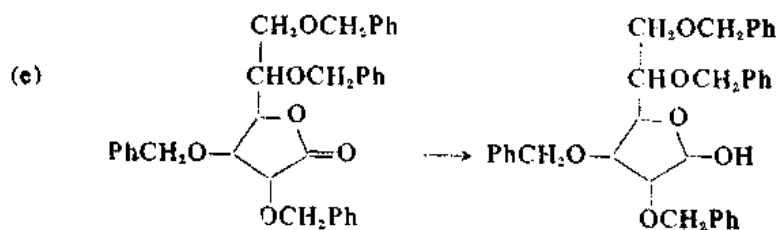
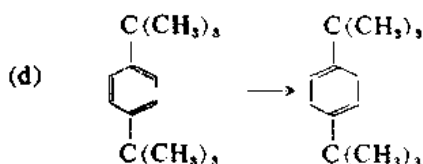
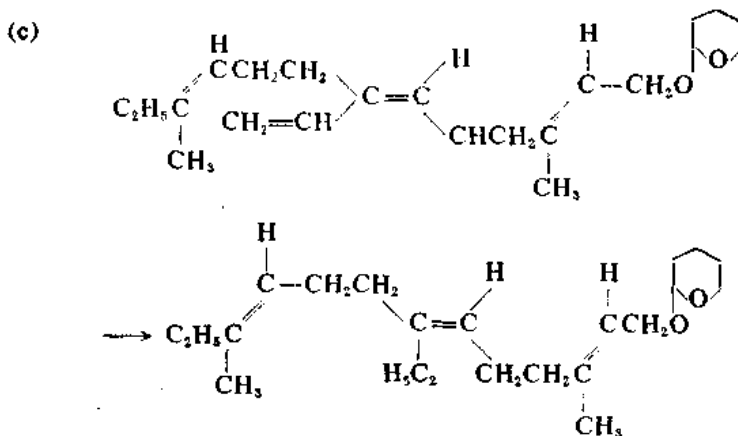
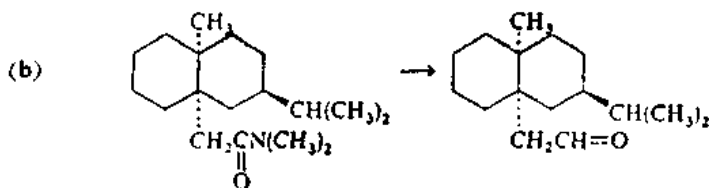
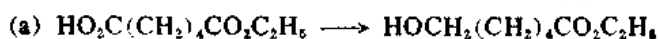
10. 解释每一还原反应的选择性的根据:

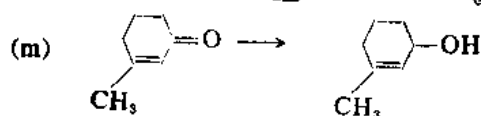
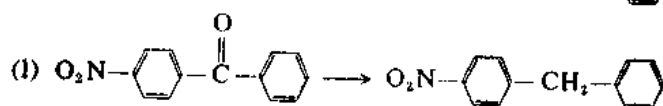
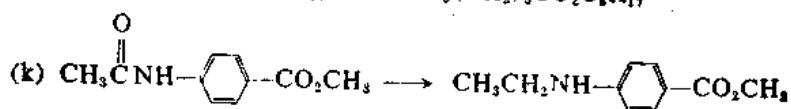
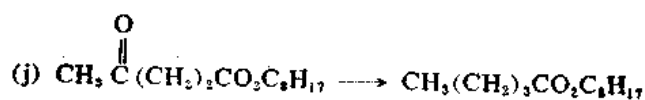
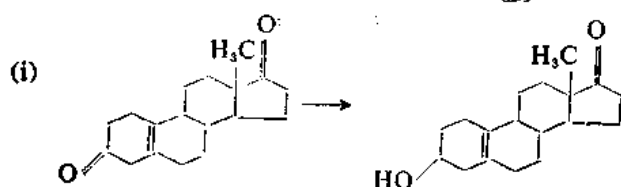
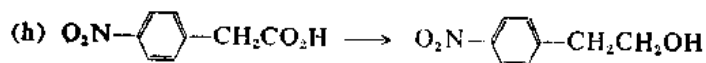
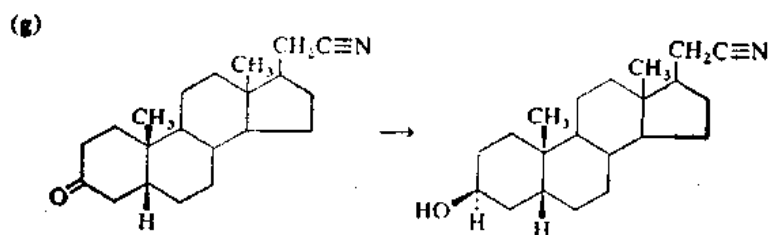


11. 企图使 A 发生酰酐因缩合而没有按一般路线成功。反而生成了 B。试举机理。

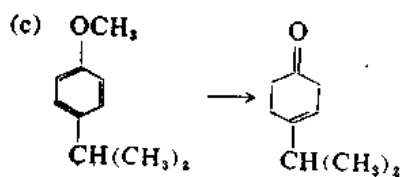
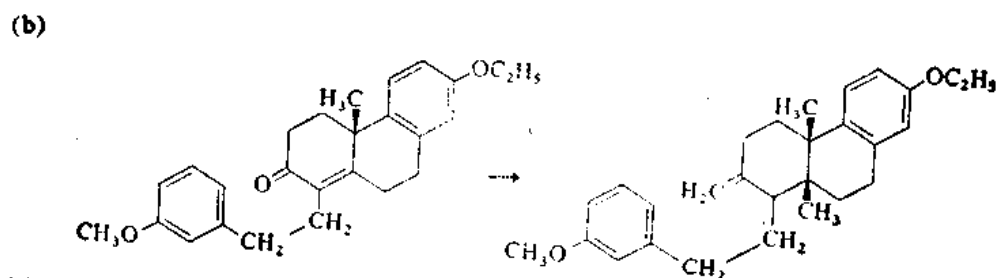
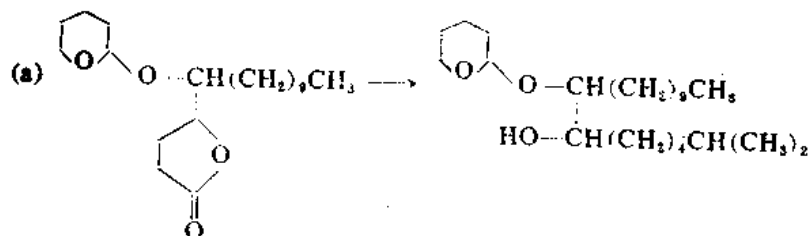


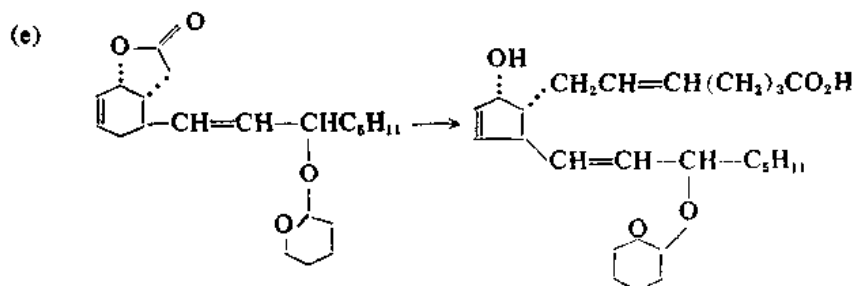
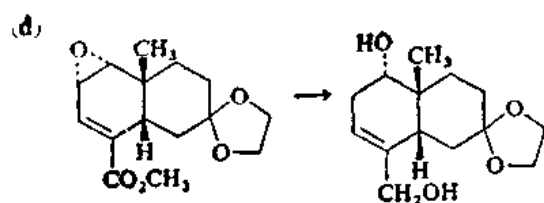
12. 试举试剂和反应条件, 适合于下列选择性的或部分的还原:



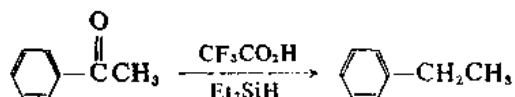


13. 对下列每一个合成, 可用一步或多步有利地还原。试举一系列反应, 其中至少需一步还原能完成每一个的转变:

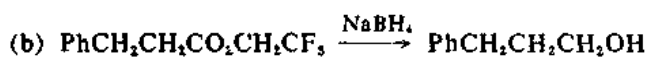
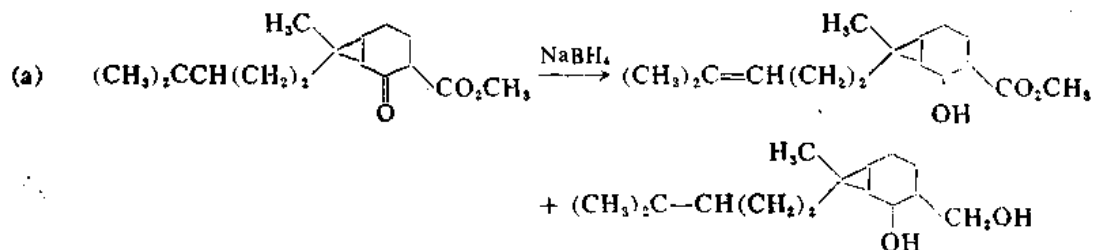




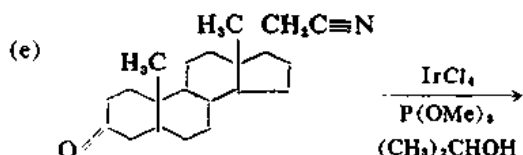
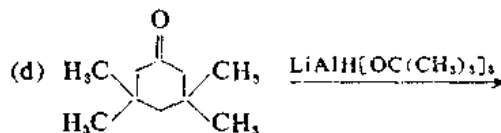
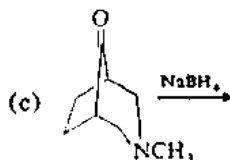
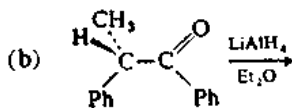
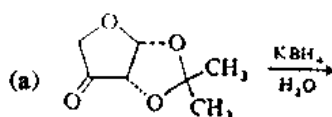
14. 用三乙基硅烷在三氟乙酸中可以还原许多芳香酮和醛至相应的亚甲基化合物。但反应对强拉电子基团取代的对氯苯乙酮却失败了。在此条件下产生了相应醇的三氟乙酸酯。试举这些反应的机理。



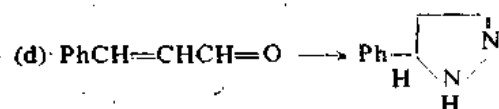
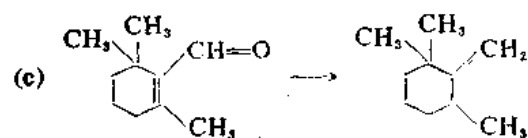
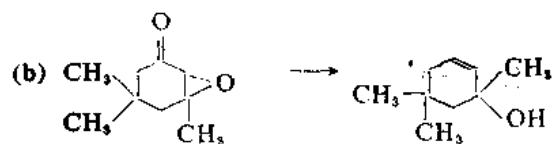
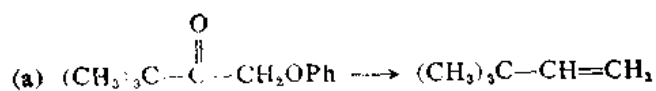
15. 在温和条件下,一般酯不受 NaBH_4 的影响,有两个例外如下,为什么每一种非常容易被还原?



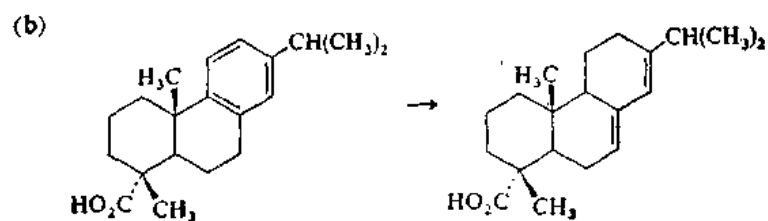
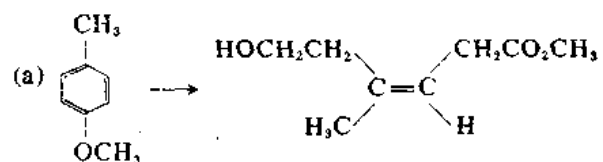
16. 对下列还原反应预言每一种的立体选择性。说明你的预言的根据:



17. 带有别的官能团的酮用乌尔夫-起士涅还原法有时得到不是相应的亚甲基化合物而是别的产物。现举数例。列举每一个反应的机理。



18. 下列合成转变中用的伯奇(Birch)*还原是很重要的。列举完成每一转变的一系列步骤:



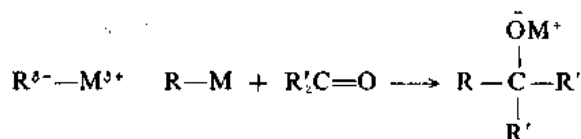
* 伯奇还原反应指在液氨中用锂金属进行还原——译者。

第五章 有机金属化合物

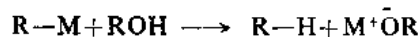
5.1 第 I 和 II 族金属的有机衍生物

5.1.1 制备和性质

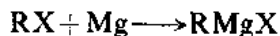
锂, 镁和钠的有机衍生物已经深入地研究过, 它们是最重要的第 I 和 II 族有机金属化合物¹。这两族是元素中电正性最强的。它们和碳的键极性大, 使高电荷集中在碳上。这种电子分布决定了这类化合物的强亲核性和碱性的特征。正如下面详细讨论的, 这些化合物迅速地与正常的羰



基加成得加成产物。它们还从所有的 OH 和 NH 基夺取质子而产生烃。从广泛的合成应用性观点, 最有用的有机金属化合物是镁和锂的化合物

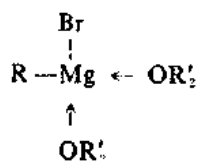


V. 格林雅(Victor Grignard)发现卤代烃与金属镁反应形成的亲核性的有机镁化合物是划时代的有机合成手段。这些化合物在有机化学中继续占重要地位。



在乙醚中, 使卤代烷与金属镁反应仍是主要的合成方法。活性次序 $RI > RBr > Ru > RF$ 。

普通格林雅试剂如甲基溴化镁、乙基溴化镁和苯基溴化镁的溶液已有商品供应。有一些格林雅试剂在四氢呋喃中制备起来比在乙醚中还要快。这在乙烯基格林雅试剂就是如此²。乙醚作为溶剂的好处在于格氏试剂在这溶剂中的溶解度很好, 这是强路易斯酸-碱络合物即醚分子与镁原子之间相互结合的结果。醚分子作为碱与有机镁络合得很紧密。例如, 结晶的苯基溴化镁在用 X-光方法测试, 显示仍然保留着乙醚分子³。



从不活泼的卤化物制取格林雅试剂的一个特殊方法叫做“雾沫夹带法”。把要制取的卤化物与一个更活泼的卤化物一起加在镁和溶剂中。二溴乙烷作为活泼卤化物在反应中分解为乙烯而

1. General Reference: G. E. Coates and K. Wade, *Organometallic Compounds*, Vol. I, Methuen and Co., London, 1967, pp. 1-176.

2. D. Seyferth and F. G. A. Stone, *J. Am. Chem. Soc.* 79, 515 (1957); H. Normant, *Adv. Org. Chem.* 3, 1 (1960).

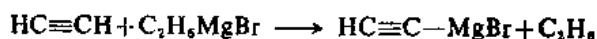
3. G. D. Stucky and R. E. Rundle, *J. Am. Chem. Soc.* 85, 1002 (1963).

并不形成第二种有机镁试剂, 要不然它会干扰下面的反应⁴:



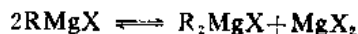
有时进行不稳定试剂的格氏反应采用这样一种技术, 把卤化物和羰基物或其它与镁一起反应的物质同时以等摩尔量相加。这样随着有机镁的生成反应也发生了⁵。另一个有意义的技术是用金属钠或钾还原镁盐制取一种非常活泼的镁黑色粉末。所得的材料与有机卤化物作用特别快, 比金属屑的反应快得多⁶。利用这种高度活化粉末, 即使不同镁起反应的氟化物也能制得格林雅试剂。卤代烯与这种形式的镁也很容易变成格氏试剂。

炔烃的酸性足够强, 它以质子供体形式与烷基格氏试剂反应, 这一反应是制备炔基镁的常用方法:

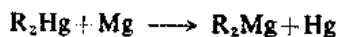


虽然常用的溶剂是乙醚, 格林雅试剂也有在烃中制备的⁷。烷基卤化镁不溶于烷烃, 但在芳烃中加一摩尔叔胺例如三乙胺就得到均相的溶液⁸。胺起着与镁络合的溶剂化效应, 其情况与乙醚的作用相似。

常见的“ RMgX ”式子对醚液中烷基试剂大多数情况下是正确的, 但实验说明它和溴化镁和二烷基镁之间存在着平衡。平衡点取决于溶剂和具体的有机基团, 但在乙醚溶剂中芳基、烷基、烯基镁的平衡远远处在左边。



不带卤负离子的二烷基镁也能从烷基汞化合物来制得⁹。作为一个类型的反应, 在有机金属化学中叫作金属-金属交换反应。有机金属和金属之间的交换发生在电正性的单质金属和电正



性较弱的有机金属两者之间。这样的交换方向在热力学上是有利的, 因为与碳结合的金属原子获得部分正电荷而显示与碳结合的键为离子性的。

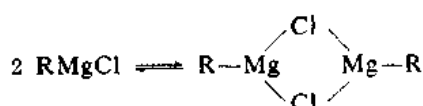
有机金属物和金属盐交换的方向朝着形成电正性更强的金属盐这一有利的方向移动:



这样电正性更强的金属可以得到最多的正电荷状态。涉及到盐的交换时, 金属最高正电荷的状态是它的离子性盐。

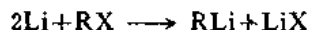
在乙醚中的有机镁化合物处于聚集状态¹⁰。主要的形式是二聚的, 烷基氯化镁的二聚式如下:

4. D. E. Pearson, D. Cowan, and J. D. Beckler, *J. Org. Chem.* **24**, 504(1959); D. E. Pearson and D. Cowan, *Org. Synth.* **44**, 78(1964).
5. M. P. Dreyfuss, *J. Org. Chem.* **28**, 3269(1963).
6. R. D. Rieke and S. E. Bales, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 1775(1974).
7. D. Bryce-Smith and E. T. Blues, *Org. Synth.* **47**, 113(1967).
8. E. C. Ashby and R. Reed, *J. Org. Chem.* **31**, 971(1966).
9. H. O. House, D. D. Trafficante, and R. A. Evans, *J. Org. Chem.* **28**, 348(1963).
10. E. C. Ashby and M. B. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 4363(1968); F. W. Walker and E. C. Ashby, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 3845(1969).

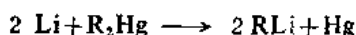


相应的溴化物和碘化物的行为与它们的浓度有关，在极稀溶液中，它们为单体。在四氢呋喃中，它们聚集的倾向较小，若干烷基和芳基格氏试剂在这一溶剂中以单体形式存在。

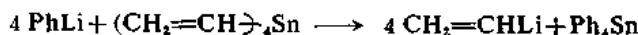
芳基的和烷基的锂可从其相应的卤代烃与金属锂制取，一个摩尔的卤化锂成为这一反应的副产物。



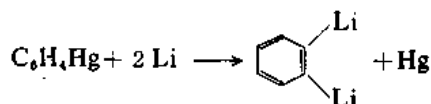
烯基锂的制法也是有人报导过的¹¹。如要制得无卤化锂的有机锂得从有机汞经过金属-金属交换反应：



锡衍生物与锂的金属交换反应在制乙烯基锂等多种有机锂时很有价值¹²：



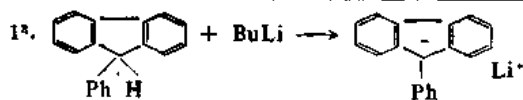
还能利用这一方法制得更复杂的烯基锂¹³。金属-金属交换偶而也用作其它制备的方法，例如从邻-亚苯基汞制邻-二锂苯¹⁴：



卤素-金属交换和氢-金属交换对制某些锂化合物是很重要的。交换反应在形成具有共振稳定的新的有机金属化合物时特别有利。金属化反应经常选择与杂原子靠近的位置。氮和氧以其诱导效应分散和稳定了附近碳的负电荷，但带有取代基的螯合作用对金属原子的配位赋予更重要的稳定效果¹⁵。四甲基乙二胺就能加速烷基锂的交换反应的活性。人们认为四甲基乙二胺所起的作用是与锂络合的结果，它使有机锂的缔合聚集态解体成较小的更高活性的体系。图式5.1告诉我们用氢-金属交换反应制有机锂化合物的一些例子。

简单的烷基锂化合物在烃类溶剂中以六聚体形式存在，这是有一系列数据为证的。

图式5.1 金属化反应制有机锂化合物



a. H. Gilman and J. W. Morton, Jr., *Org. React.* 8, 258(1954).

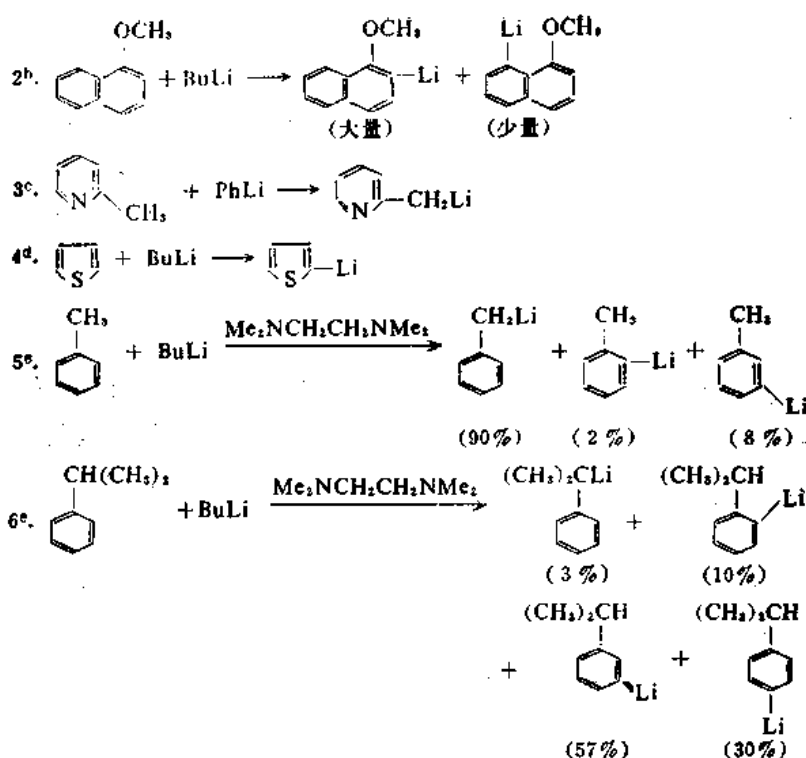
11. E. A. Braude, *Prog. Org. Chem.* 3, 172(1955).

12. D. Seyferth and M. A. Weiner, *J. Am. Chem. Soc.* 83, 3583(1961); *J. Org. Chem.* 26, 4797(1961); *Org. Synth.* 41, 30(1961).

13. E. J. Corey and R. H. Wollenberg, *J. Org. Chem.* 40, 2265(1975).

14. H. J. S. Winkler and G. Wittig, *J. Org. Chem.* 28, 1733(1963).

15. R. G. Jones and H. Gilman, *Org. React.* 6, 339(1951); H. Gilman and J. W. Morton, Jr., *Org. React.* 8, 258(1954); R. E. Dessy, W. Kitching, T. Psarreas, R. Salinger, A. Chen, and T. Chivers, *J. Am. Chem. Soc.* 88, 460(1966); H. J. S. Winkler and H. Winkler, *J. Am. Chem. Soc.* 88, 964(1966).



b. B. M. Graybill and D. A. Shirley, *J. Org. Chem.* **31**, 1221(1966).

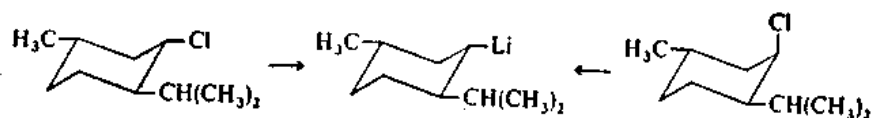
c. R. B. Woodward and E. C. Kornfeld, *Org. Synth.* **III**, 413(1955).

d. E. Jones and I. M. Moodie, *Org. Synth.* **50**, 104(1970).

e. C. D. Broadus, *J. Org. Chem.* **35**, 19(1970).

在乙醚等普通溶剂中,有人证明有机锂主要是四聚体¹⁶。在乙醚中,四聚体是被醚分子溶剂化的¹⁷,人们观察到某些高度位阻的烷基锂反而比更简单的烷基锂活泼。这是由于空间位阻妨碍了四聚体的形成。较高的活性总是伴随着较小的聚集态¹⁸。

从卤代烷与金属反应以制取烷基锂或烷基溴化镁¹⁹总是不能保存原有基团的空间构型。空间异构性的卤化物生成组分相同的有机金属化合物:



卤代环丙烷和卤代乙烯类转化为相应的格氏试剂时能部分地保持其构型,但一旦形成了有机金属试剂,它的构型就不会再变动了²⁰。

16. H. L. Lewis and T. L. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 4664(1970); P. West and R. Waack, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 4395(1967); T. L. Brown, *Adv. Organometal. Chem.* **3**, 365(1965).

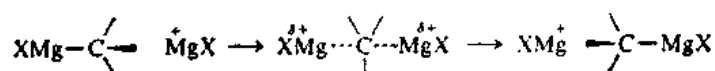
17. P. D. Bartlett, C. V. Goebel, and W. P. Weber, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 7425(1969).

18. W. H. Glaze and C. H. Freeman, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 7198(1969).

19. W. H. Glaze and C. M. Selman, *J. Org. Chem.* **23**, 1987(1968); W. H. Glaze and C. M. Selman, *J. Organometal. Chem.* **11**, P3(1968).

20. T. Yoshino and Y. Manabe, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 2860(1963); H. M. Walborsky and A. E. Young, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 3288(1964).

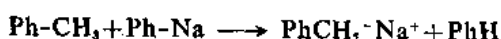
一旦形成, 第二烷基镁化合物发生构型的转化是非常慢的。“内”和“外”原蒽烷基溴化镁需要室温一天时间才能达到彼此转化的平衡²¹。核磁共振研究也指出碳-镁键上的构型转化即使温度高至 170°C 也是慢的(按 nmr 时间坐标计)。与之相对照的第一烷基卤化镁构型的转化是快的²³。例如, 25°C, 在乙醚中 2-甲基丁基溴化镁的半寿期少于 1 秒钟。第一烷基与第二烷基体系的差别可能是由于镁原子之间在烷基上转移, 伴随着发生构型转化的结果:



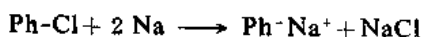
如果有这种桥式中间体生成的话, 第二烷基体系较大的体积将会大大致钝这类交换反应。

通过金属-卤素交换或金属-金属交换制得的有机锂化合物, 存在着有意义的构型保留。用以上方法制备烷基锂时总的构型保留程度不很大²⁴, 而对环丙基和烯基体系则构型保留比例较高²⁵。在乙醚中烷基体系的消旋化程度增高。如要避免消旋化应采用烃类溶剂。

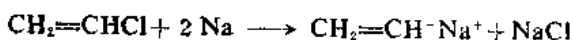
烷基钠没有锂和镁化合物对有机合成那样有用。烷基钠很不易溶于烃类溶剂中, 而且碱性太大, 它与很多溶剂, 包括乙醚在内的溶剂发生作用。从卤化物直接制烷基钠是不方便的, 因为发生武慈式(Wurtz)偶联反应(见第 5.1.2 节)和与此相联系的竞争性反应。烷基钠系用金属-金属交换法从烷基汞制得。氢-金属交换法用以制取苯基或苄基钠:



从卤化物制苯基钠和乙烯基钠的方法已有人描述过。方法要求把卤化物慢慢地加到分散得很细的金属钠中。这样卤化物的浓度才可以压得很低。由于芳基和乙烯基卤化物都是些对置换活性不大的卤化物, 而卤素-金属交换反应则快于武慈偶联。



文献 26



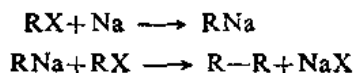
文献 27

更高的碱金属的有机衍生物同有机钠很相似, 至今研究过的就是这些性质。当原子序数增加时活性也增加, 这从简单的电负性关系上也能推测得到。

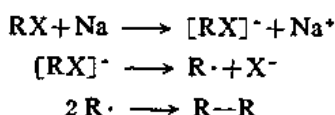
21. F. R. Jensen and K. L. Nakamaye, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 3437(1966); N. G. Krieghoff and D. O. Cowan, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 1322(1966).
22. E. Pechhold, D. G. Adams, and G. Fraenkel, *J. Org. Chem.*, **36**, 1368(1971).
23. G. M. Whitesides, M. Witanowski, and J. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 2854(1965); G. M. Whitesides and J. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 4878(1965); G. Fraenkel and D. T. Dix, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 979(1966).
24. R. L. Letsinger, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 4842(1950); D. Y. Curtin and W. J. Koehl, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 1967(1962).
25. H. M. Walborsky, F. J. Impastato, and A. E. Young, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 3283(1964); D. Seyferth and L. G. Vaughan, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 883(1964); M. J. S. Dewar and J. M. Harris, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 3652(1969).
26. H. Ruschig, R. Fugmann, and W. Meixner, *Angew. Chem.*, **70**, 71(1958).
27. R. G. Anderson, M. B. Silverman, and D. M. Ritter, *J. Org. Chem.*, **23**, 750(1958).

5.1.2 反应

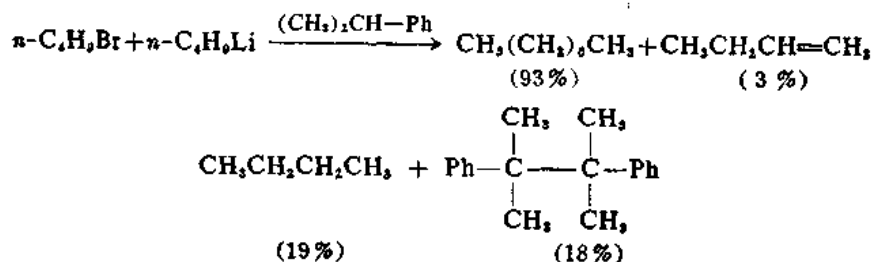
第 I 族和第 II 族的有机金属化合物的碱性和亲核性很强。虽然有机金属化合物看起来可以与卤代烷发生烷基化反应来制不对称的烃，但是在合成上这样做法很不多见。很老的武慈反



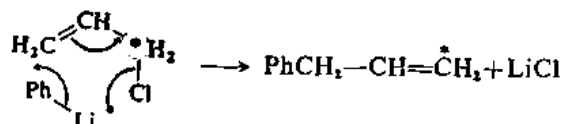
应, 用金属钠把卤代烃偶联起来的中间体有人推测可能是有机钠化合物。最近研究结果认为偶联涉及氧化还原产生的自由基而不是 $\text{S}_{\text{N}}2$ 取代反应²⁸, 钠的偶联反应不便仔细研究, 因为有机钠化合物过于活泼。较为深入研究的对象是有机锂-卤代烷的反应。从简单有机锂-卤代烷偶联反



应的结果显示反应中有自由基。利用顺磁共振法(ESR)和 CIDNP 技术*可以从谱线上探到中间体有自由基²⁹。简单的烷基化产物之外还伴随着拟议中自由基的歧化反应和对称性偶联副产物³⁰:



人们建议烯丙基卤的反应中涉及环状的协同机理³¹。支持这一机理的事实包括同位素标记研究表明当烯丙基氯-1-¹⁴C 同苯基锂反应时, 其末端亚甲基约有四分之三是标记的碳。



有机锂试剂的碳负离子的负电荷是相当离域的, 似乎不属于自由基偶联机理。烯丙基锂和苄基锂都可与溴代第二烷发生反应, 产率不高, 而且在溴被取代的位置上发生高度构型转化³²。

乙烯基锂试剂可被碘代烷很高产率地烷基化³³。

* CIDNP——化学诱导动态核的极化, 一种核磁技术——译者。

28. J. F. Garst and R. H. Cox, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 6389 (1970).

29. G. A. Russell and D. W. Lamson, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 3967 (1969); H. R. Ward and R. G. Lawler, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 5518 (1967); A. R. Lepley and R. L. Landau, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 748 (1969);[†]

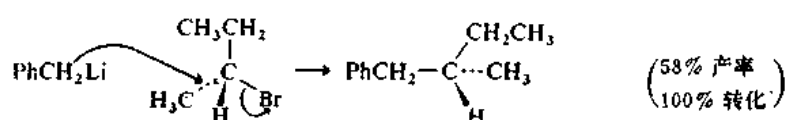
[†]H. R. Ward, R. G. Lawler, and R. A. Cooper, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 746 (1969).

30. D. Bryce-Smith, *J. Chem. Soc.* 1603 (1956).

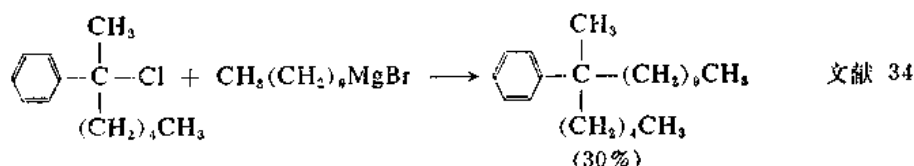
31. R. M. Magid and J. G. Welch, *J. Am. Chem. Soc.* 90, 5211 (1968); R. M. Magid, E. C. Nich, and R. D. Gandour, *J. Org. Chem.* 36, 2099 (1971); R. M. Magid and E. C. Nich, *J. Org. Chem.* 36, 2106 (1971).

32. L. H. Sommer and W. D. Korte, *J. Org. Chem.* 35, 22 (1970).

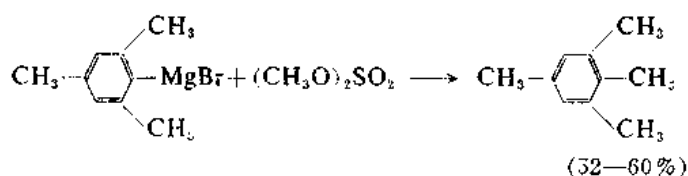
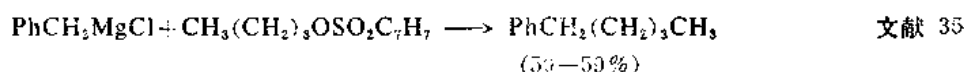
33. J. Millon, R. Lorne, and G. Linstrumelle, *Synthesis*, 434 (1975).



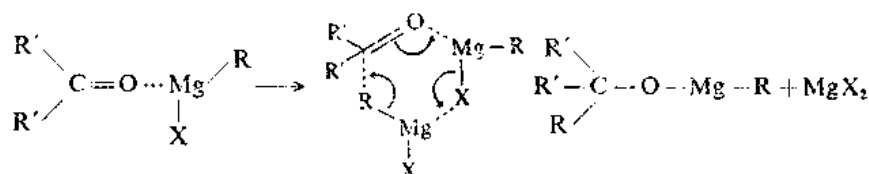
对格林雅试剂进行烷基化有一些合成价值,当涉及甲基、苄基和烯丙基卤代物时:



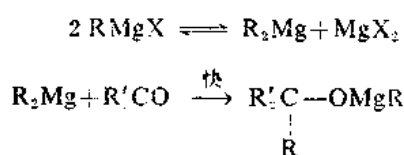
在合成上用硫酸烷基酯或磺酸酯对格林雅试剂进行有用的烷基化:



绝大多数重要反应类型为利用格林雅试剂与羰基相反应。加成的过渡态经常以一种环的形式,包括一分子羰基物与两分子格林雅试剂。已有一些事实根据说明格林雅试剂与羰基是三分



子络合反应³⁶,中间过程是一分子格林雅试剂攻击另一羰基-格林雅试剂的络合物。二烷基镁比烷基卤化镁对酮要活泼些。较高的活性和二烷基镁同烷基卤化镁平衡的存在,这些事实也许可以支持某些格林雅试剂的加成反应涉及二烷基镁的可能性³⁷:



最初的羰基格林雅试剂加成物如带有离去基团,这个加成物解体而可与第二个或第三个格林雅试剂加成。所以酯与格林雅试剂的反应很难控制在酮的一步,因为酮的活性比酯要大。格林

34. C. F. Hobbs and W. C. Hammann, *J. Org. Chem.* **35**, 4188 (1970); R. G. Gough and J. A. Dixon, *J. Org. Chem.* **33**, 2148 (1968).

35. H. Gilman and J. Robinson, *Org. Synth.* **II**, 47 (1943).

36. L. I. Smith, *Org. Synth.* **II**, 360 (1943).

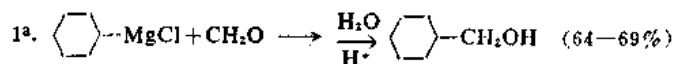
37. E. C. Ashby, R. B. Duke, and H. M. Neumann, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 1954 (1967).

38. H. O. House and J. E. Oliver, *J. Org. Chem.* **33**, 929 (1968); E. C. Ashby, J. Laemmle, and H. M. Neumann, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 4501 (1971).

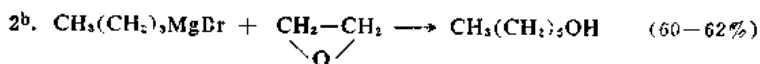
雅试剂与酮、醛、酯分别加成提供了合成各种结构的醇的基础。图式5.2 总结于下:

图式 5.2 涉及格林雅试剂的合成法

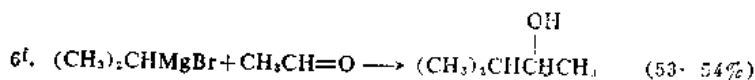
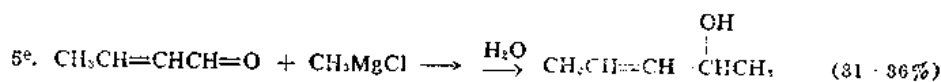
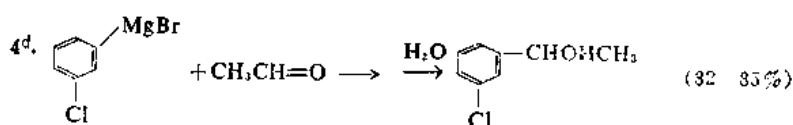
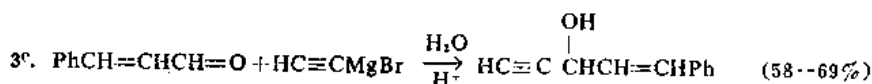
A. 从甲醛制第一醇:



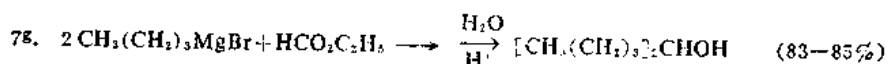
B. 从环氧乙烷制第一醇:



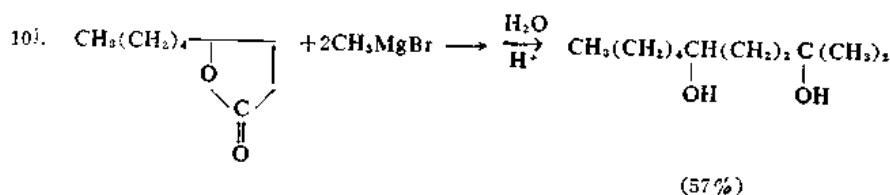
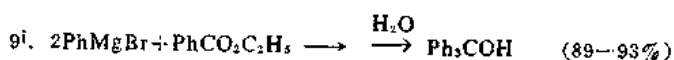
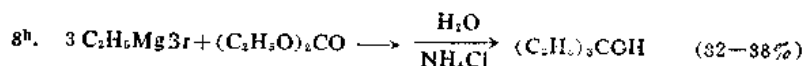
C. 从醛制第二醇:



D. 从甲酸酯制第二醇:

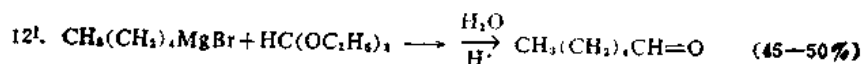
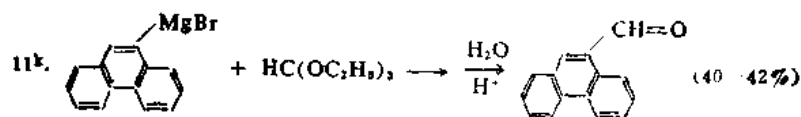


E. 从酯和内酯制第三醇:

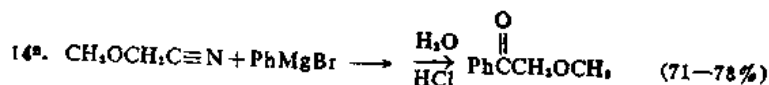
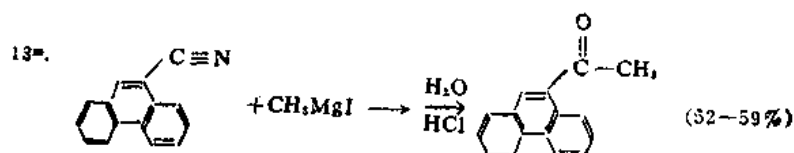


- a. H. Gilman and W. E. Catlin, *Org. Synth.* I, 182(1932).
- b. E. E. Drege, *Org. Synth.* I, 299(1932).
- c. L. Skattebol, E. R. H. Jones, and M. C. Whiting, *Org. Synth.* IV, 792(1963).
- d. C. G. Overberger, J. H. Saunders, R. E. Allen, and R. Gander, *Org. Synth.* III, 200(1955).
- e. E. R. Coburn, *Org. Synth.* III, 696(1955).
- f. N. L. Drake and G. B. Cooke, *Org. Synth.* II, 406(1943).
- g. G. H. Coleman and D. Craig, *Org. Synth.* II, 179(1943).
- h. W. W. Moyer and C. S. Marvel, *Org. Synth.* II, 602(1943).
- i. W. E. Bachman and H. P. Hetzner, *Org. Synth.* III, 839(1955).
- j. J. Colonge and R. Marey, *Org. Synth.* IV, 601(1963).

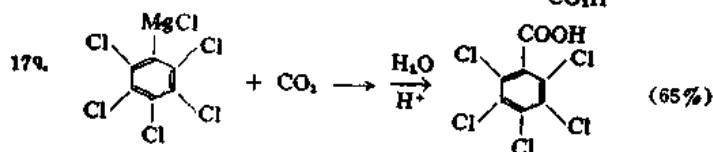
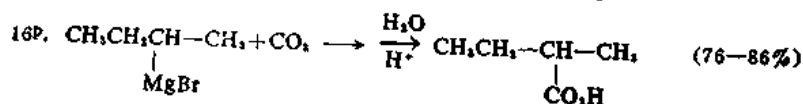
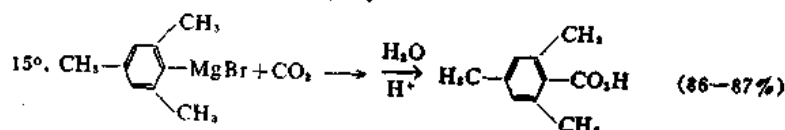
F. 从正甲酸乙酯制醛:



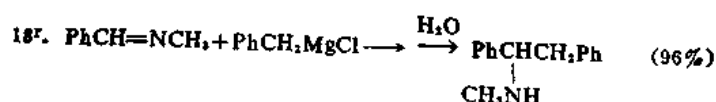
G. 从腈制酮:



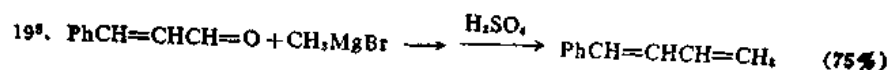
H. 从二氧化碳制羧酸(羧基化反应):



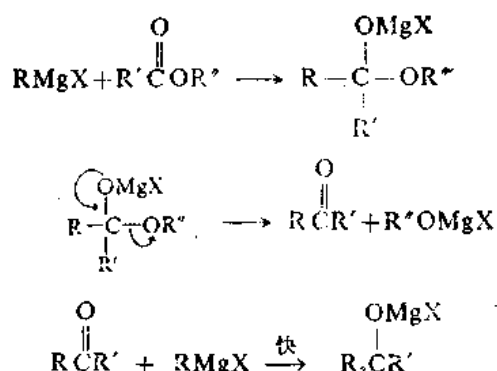
I. 从亚胺制胺:



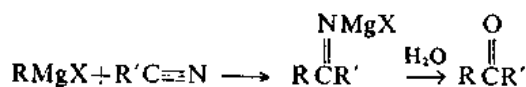
J. 通过中间醇脱水制烯:



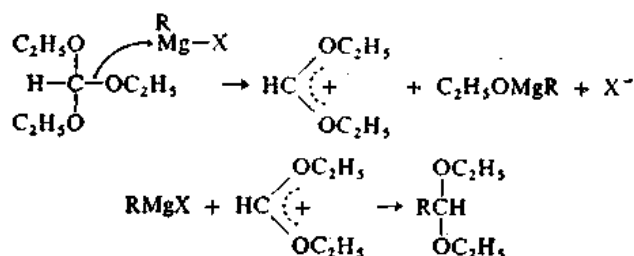
- k. C. A. Dornfeld and G. H. Coleman, *Org. Synth.* III, 701(1955).
 l. G. B. Bachman, *Org. Synth.* II, 323(1943).
 m. J. E. Callen, C. A. Dornfeld, and G. H. Coleman, *Org. Synth.* III, 26(1955).
 n. R. B. Moffett and R. L. Shriner, *Org. Synth.* III, 562(1955).
 o. D. M. Bowen, *Org. Synth.* III, 553(1955).
 p. H. Gilman and R. H. Kirby, *Org. Synth.* I, 353(1932).
 q. D. E. Pearson and D. Cowan, *Org. Synth.* 44, 78(1964).
 r. R. B. Moffett, *Org. Synth.* IV, 605(1963).
 s. O. Grummitt and E. I. Becker, *Org. Synth.* IV, 771(1963).
 t. C. F. H. Allen and S. Converse, *Org. Synth.* I, 221(1932).



另外,通过与腈反应,格氏试剂对合成酮也是有用的。同正甲酸三乙酯反应可得醛。必须先



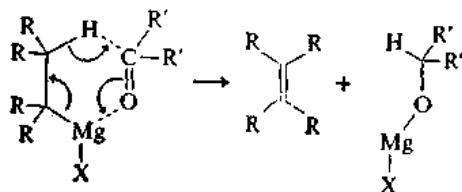
消去其中一个乙氧基然后加成。人们假定镁作为路易斯酸催化了消除反应³⁹:



用加成反应形成的缩醛在反应条件下是稳定的,但被酸水溶液水解至醛。用二氧化碳同格氏试剂反应很容易得到羧酸。图式 5.2 总结了涉及格氏试剂的最广泛应用的合成方法,用“有机合成(Organic Syntheses)”所描述的方法作为例子来说明。

记住格氏试剂严重地被存在于有机金属或羰基化合物的官能团所限制。平常烯、缩酮和缩醛基团不引起麻烦,但未被保护的 OH、NH₂、SH 和羧基是不能存在的。

格氏加成对立体效应敏感,人们观察到同位阻的酮反应时发生羰基还原的竞争过程。对这种转变有一个环状过渡态,类似梅尔外英-庞多夫-弗莱还原来解释。这一反应的程度与酮和格林雅试剂的空间大小增加而加深。举例来说,在二异丙基酮和溴化异丙基镁之间不发生加成,而形成 70% 产率的还原产物——二异丙基甲醇⁴⁰。



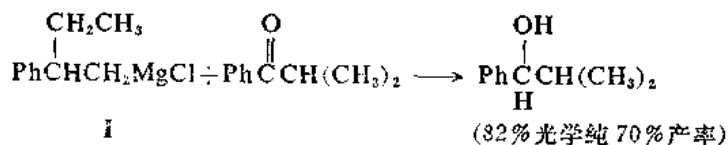
还原反应没有多大合成价值,但人们研究了并且注意到酮的不对称还原的可能性⁴¹。例如,

39. E. L. Eliel and F. W. Nader, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 584(1970).

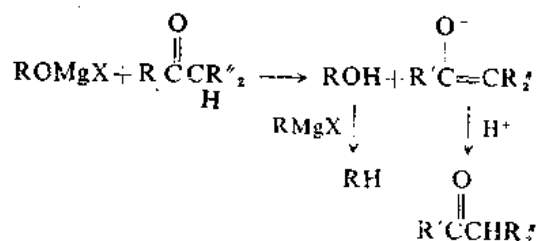
40. D. O. Cowan and H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* 27, 1(1962).

41. J. S. Birtwistle, K. Lee, J. D. Morrison, W. A. Sanderson, and H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* 29, 37 (1964).

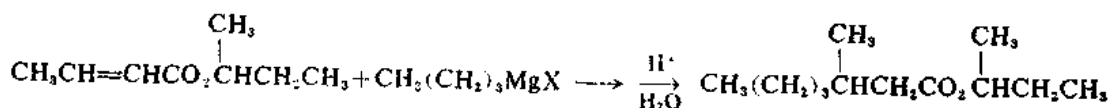
异丙基苯基酮用光学活性的格林雅试剂 **I** 还原时得到 82% 光学产率的醇:



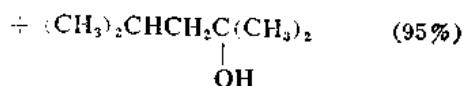
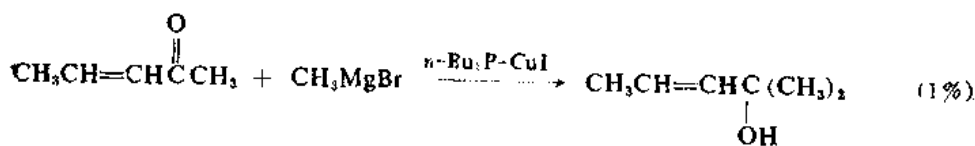
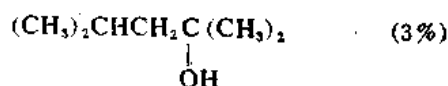
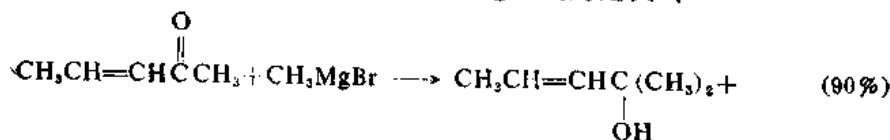
酮的烯醇过程有时也是一种竞争性反应。由于烯醇物对格氏加成不活泼, 水解后回收得酮。当格氏试剂的可观的一部分以烷氧化物存在时, 烯醇化反应证明是特别重要的⁴²。当加成反应进行时生成了醇氧化物。假如反应中氧没有排除掉时, 氧化过程中也生成了它们。如同还原反应, 烯醇化在加成被立体因素致钝时成为最严重的竞争性反应:



人们观察到格氏试剂加到亲电性碳-碳双键上。有两种因素对 α, β -不饱和酮和酯的共轭加成有利。在羰基附近的立体障碍有利于共轭加成。例如巴豆酸 2-丁酯具备足够条件共轭加成, 而位阻较小的酯在羰基上反应⁴³:



如有少量亚铜盐的存在, 它施加重要影响于羰基和双键加成的比例⁴⁴:



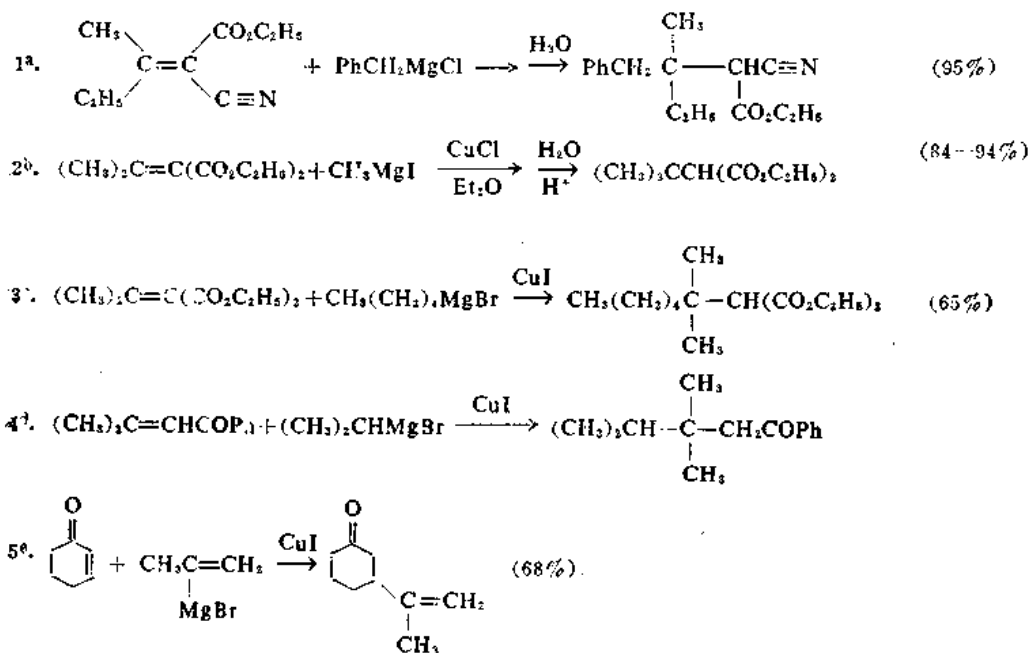
42. H. O. House and D. D. Traficante, *J. Org. Chem.* **28**, 355(1963).

43. J. Munch-Petersen, *Org. Synth.* **41**, 60(1961).

44. H. O. House, W. L. Respess, and G. M. Whitesides, *J. Org. Chem.* **31**, 3128(1966).

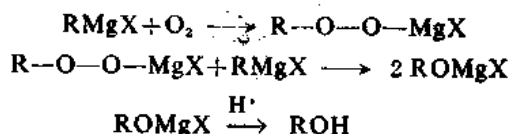
这种现象的历程研究显示中间体为有机铜。关于铜催化共轭加成反应问题在后面过渡金属有机衍生物节中要讨论。格林雅试剂对丙二酸二烷基酯或氰代乙酸烷基酯的 α -亚烷基衍生物进行反应后得到不少共轭加成产物。共轭加成物的比例也因亚铜盐的存在而大大增加⁴⁵。这一反应也是产生高度分支链的有用方法(图式 5.3 第 3 项)。

图式 5.3 格林雅试剂的共轭加成反应举例

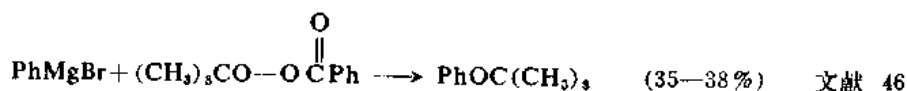


- a. F. S. Proul, R. J. Hartman, E. P.-Y. Huang, C. J. Korfies, and G. R. Tichelaar, *Org. Synth.* IV, 93 (1963).
 b. E. L. Eliel, R. O. Hutchins, and M. Knoeber, *Org. Synth.* 50, 38 (1970).
 c. R. M. Schisla and W. C. Hammann, *J. Org. Chem.* 35, 3224 (1970).
 d. F. D. Lewis and T. A. Hilliard, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 6572 (1970).
 e. H. O. House, R. A. LaTham and C. D. Slater, *J. Org. Chem.* 31, 2667 (1966).

格林雅试剂制取各种碳架的灵活性之外,它还能用于引入含氧官能团。格林雅试剂与氧迅速反应得氢过氧化盐,后者氧化另一分子的格林雅试剂。格林雅试剂对氧-氧单键的活性是制取叔丁醚的基础:



速反应得氢过氧化盐,后者氧化另一分子的格林雅试剂。格林雅试剂对氧-氧单键的活性是制取叔丁醚的基础:

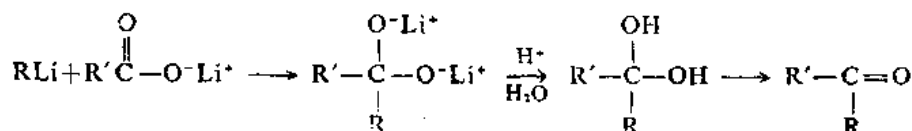


烷基和芳基锂化合物的活性可以方便地以格林雅试剂对比的方式来进行讨论。烷基锂比格

45. R. M. Schisla and W. C. Hammann, *J. Org. Chem.* 35, 3224 (1970).

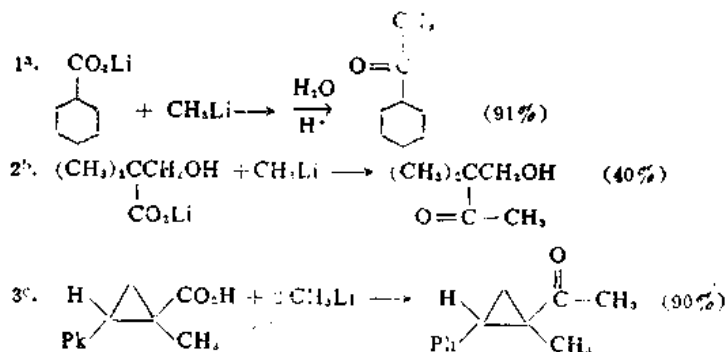
46. C. Frisell and S.-O. Lawesson, *Org. Synth.* 41 91 (1961).

林雅试剂的活性更强,而其还原和共轭加成的倾向却比后者为少。有机锂试剂对羰基加成显示较高活性。这可以乙基锂和乙基溴化镁两者同金刚烷酮的不同反应活性来作出比较;乙基锂得到83%产率的第三醇,而格林雅试剂则主要得其还原产物2-金刚烷醇。即使叔丁基锂也能顺利地同金刚烷酮加成,得高度拥挤的2-叔丁基-2-金刚烷醇(第三醇)80%产率⁴⁷。有机锂试剂的反应同样受到存在于起反应的分子中一些官能团的限制,有一个反应对烷基锂很有效,而对格林雅试剂效果不好,这个反应是从羧酸盐制酮⁴⁸。这一反应的关键在于生成的二锂加成物的稳定性。这一中间体不分解直至水解时才分解,这时酮已经游离出来:



这一反应的例子见图式 5.4。

图式 5.4 从羧酸盐制酮的方法



a. T. M. Bare and H. O. House, *Org. Synth.* 49, 81 (1969).

b. R. A. Schneider and J. Meinwald, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 2023 (1966).

c. C. H. DePuy, F. W. Breitbeil, and K. R. DeBruin, *J. Am. Chem. Soc.* 88, 3347 (1966).

与它们从卤化物的形成反应相对比,对镁和锂试剂的亲电取代反应经常发生高度立体专属性现象。人们揭示用二氧化碳和氯代甲酸乙酯作亲电试剂多次得保留构型的产物^{49,50}。观察到烷基有机金属化合物与溴的反应得出既有总的转化也有构型保留^{49,50}。到现在还没有一个完整的理论说明有机金属化合物的亲电取代反应的这些立体化学特点。

对甲基溴化镁、二甲基镁和甲基锂以及其它有机金属物的立体加成已有人研究过⁵¹。虽然立体选择性通常不高,加成方向似乎倾向于平伏式的进攻而生成直立式醇;基团越大这种平伏式进攻倾向越加大。从这些结果得到一个概念:就是有机金属化合物对羰基的加成方向受制于空

47. J. L. Fry, E. M. Engler, and P. von R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 4628 (1972).

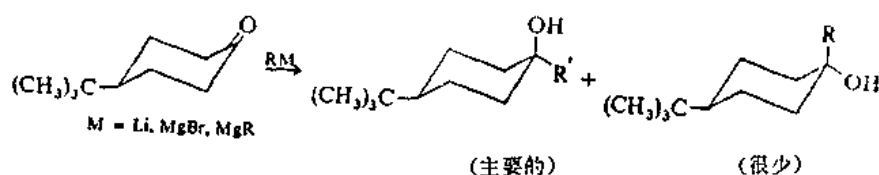
48. M. J. Jorgenson, *Org. React.* 18, 1 (1971).

25. 见 132 页。

49. D. E. Applequist and G. N. Chmurny, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 875 (1967).

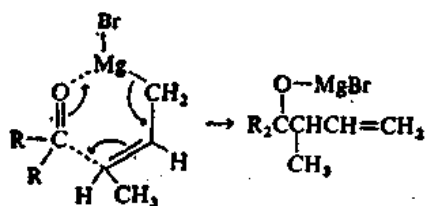
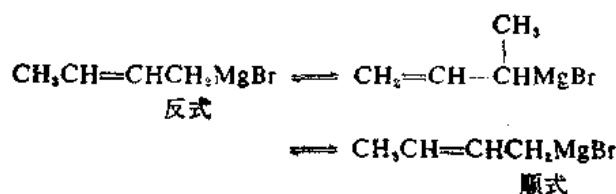
50. W. H. Glaze, C. M. Selman, A. L. Ball, Jr., and L. E. Bray, *J. Org. Chem.* 24, 641 (1959).

51. E. C. Ashby and J. T. Laemmle, *Chem. Rev.* 75, 521 (1975).



因素。双环酮也能同有机锂和有机镁试剂发生反应，得到的加成产物是从羰基位阻较小一面的。

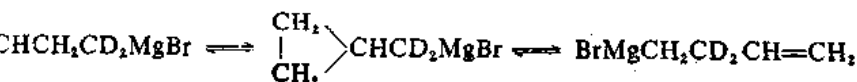
饱和的格林雅试剂一般不会有结构的重排。烯丙基和高烯丙基体系是可以产生结构重排的产物的。2-丁烯基溴化镁和1-甲基丙烯基溴化镁在溶液中达成平衡。加成产物主要来自后一种异构结构，可是它在平衡体系中则占少数成分⁵²。认为加成是通过环状过渡态，发生了烯丙基重排：



这种加成方式涉及高度位阻的酮起反应的时候第一碳更容易起反应。这无疑是一种空间效应：



3-丁烯基溴化镁同微量环丙基甲基溴化镁处于动态平衡中。这一事实为用标记的氘的技术所证实⁵³。环丙基甲基溴化镁⁵⁴和环丙基甲基锂在低温可以制得⁵⁵。在室温则环打开而得3-丁烯基溴化镁。当双键离得越远，例如5-己烯基溴化镁，没有证据可以说明有环状物与开链物之间的平衡⁵⁶：



52. R. A. Benkeser, W. G. Young, W. E. Broxterman, D. A. Jones, Jr., and S. J. Piaseczynski, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 132(1969).

53. M. E. H. Howden, A. Maercker, J. Burdon, and J. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.* 88, 1732(1966).

54. D. J. Patel, C. L. Hamilton, and J. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.* 87, 5144(1965).

55. P. T. Lansbury, V. A. Pattison, W. A. Clement, and J. D. Sidler, *J. Am. Chem. Soc.* 86, 2247(1964).

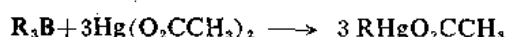
56. R. C. Lamb, P. W. Ayers, M. K. Toney, and J. F. Garst, *J. Am. Chem. Soc.* 88, 4261(1966).

5.2 第IIB族金属的有机衍生物

在本节中,我们将讨论金属为镉、汞或锌的有机金属物。同这些金属的盐反应,格林雅试剂和有机锂化合物能转化为重金属衍生物。反应受较强电正性金属离子性盐的生成趋向而驱使前进。这一反应对有机镉和有机汞化合物是有丰富记载的:



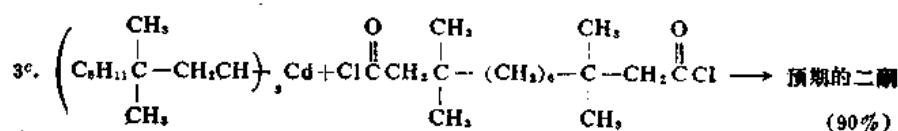
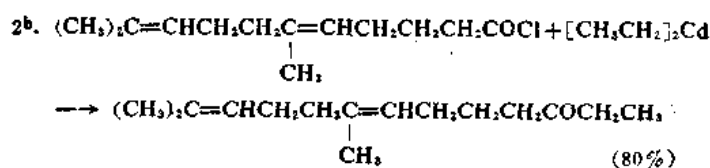
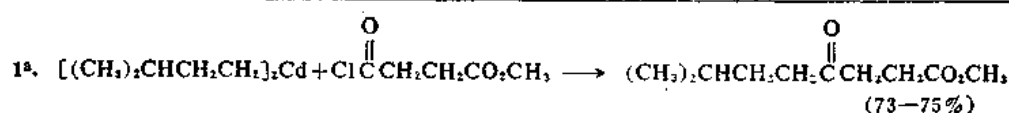
有机汞化合物也能从三烷基硼来制备⁵⁷:



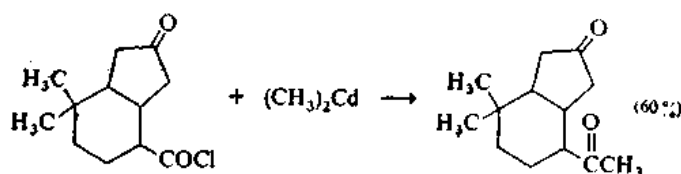
汞有机物和镉有机物的活性远低于锂或镁的体系,因而可用于需要选择性的反应,其中最有用和策略性的例子为从酰氯和镉试剂制酮,镉试剂之所以适用于制酮是由于它太不活泼,不与酮起加成反应,反应可停止在酮的阶段,图式 5.5 举出用此法制酮的例子:



图式 5.5 通过有机镉试剂制酮



4d.



a. J. Cason and F. S. Prout, *Org. Synth.* III, 601(1955).

b. J. W. Ralls and B. Riegel, *J. Am. Chem. Soc.* 77, 6073(1955).

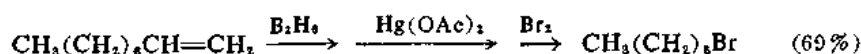
c. R. M. Schisla and W. C. Hammann, *J. Org. Chem.* 35, 3224(1970).

d. M. Miyano and C. R. Dorn, *J. Org. Chem.* 37, 268(1972).

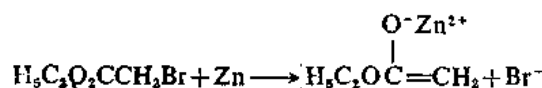
现在,有机汞化合物不常直接用于有机合成。较为有希望的方法为通过硼烷来制汞化合物,这样以烯烃为原料来制取第一卤代物。这个方法是与溴化氢离子直接加末端烯的方位选择刚好相反

57. R. C. Larock and H. C. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 2467(1970).

的⁵⁸。

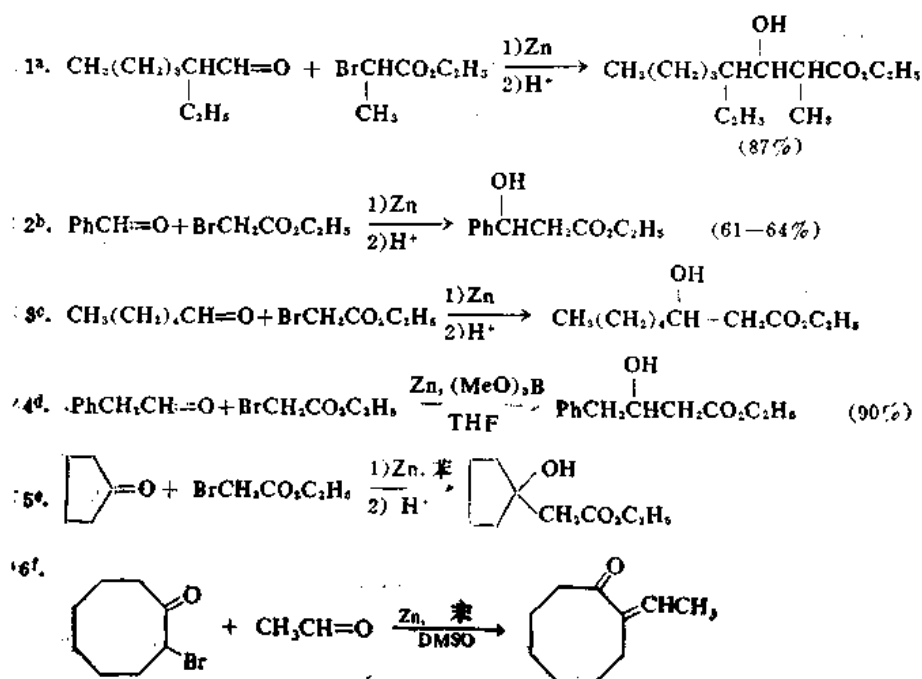


锌在有机合成化学中有重要用途。锌、溴代乙酸乙酯和羰基化合物反应可制 β -羟基羧酸酯^{*}。反应叫做瑞弗马斯基反应(Reformatsky Reaction)⁵⁹。反应中生成的有机金属化合物似乎与格林雅试剂相似。附近的羰基可以分散碳的负电荷,故亲核试剂应最适当地描述为烯醇



锌⁶⁰,烯醇物进行对羰基的亲核进攻,其情况和去质子方法产生的烯醇物相同,与羰基反应。取代的 α -溴代酯和 α -溴代酮也与羰基在金属锌作用下起加成反应,瑞弗马斯基反应的例子见图式 5.6。

图式 5.6 利用锌(瑞氏反应)与 α -卤代羰基物的缩合



- a. K. L. Rinehart, Jr., and E. G. Perkins, *Org. Synth.* IV, 444(1963).
- b. C. R. Hauser and D. S. Breslow, *Org. Synth.* III, 408(1955).
- c. J. W. Frankenfeld and J. J. Werner, *J. Org. Chem.* 34, 3689(1969).
- d. M. W. Rathke and A. Lindert, *J. Org. Chem.* 35, 3966(1970).
- e. J. F. Ruppert and J. D. White, *J. Org. Chem.* 39, 269(1974).
- f. T. A. Spencer, R. W. Britton, and D. S. Watt, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 5727(1967).

58. J. J. Tufariello and M. M. Hovey, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 3221(1970).

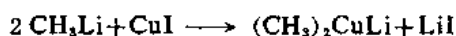
* 原书 α -hydroxyesters 是 β -hydroxyesters 之误——译者。

59. R. L. Shriner, *Org. React.* 1, 1(1942); M. W. Rathke, *Org. React.* 22, 423(1975).

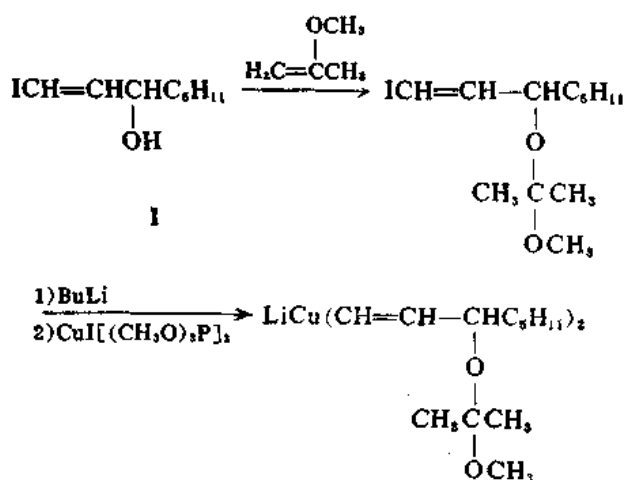
60. W. R. Vaughan and H. P. Knoess, *J. Org. Chem.* 35, 2394(1970).

5.3 过渡金属的有机衍生物

直至最近, 镁、锂、较少的铜还是仅有的有机金属体系, 在有机合成中有着很多用处。在最近几年这种状况有了剧烈的改变。铜的化合物已证明特别有价值⁶¹。这些化合物的最早例子之一是从甲基锂和碘化亚铜制得的一种试剂⁶²; 这个试剂称为二甲基铜酸锂 (lithium dimethylcuprate)。



这个试剂选择性地加在 α, β -不饱和羰基体系的 β 碳上, 并且也有独特的能力去用甲基取代多种类型卤原子。二甲基铜酸锂以 $\text{S}_{\text{N}}2'$ 机理去同乙酸烯丙酯反应。人们发现它和环氧化物反应得开环的烷基化醇。它也加于有炔键酯上。除此之外, 类似的反应涉及支链烷基、苯基和乙烯基铜试剂有许多例子。在图式 5.7 包含了若干具体例子。



已经确定被保护的官能团能在有机铜质体中存在^{62,64}。例如, 弗瑞德(Fried)等合成了 I (醇), 把它转变为甲氧基异丙基醚以免酸性羟基的干扰, 然后把它制成有机铜试剂。这一中间体随后能与 α, β -不饱和酮反应得到一种在前列腺合成中有用的化合物⁶³。

也有人指出可以制得混合型铜酸试剂*, 并且在转移时只选择性地把其中一个烷基迁去^{64,65}。这对通过铜试剂引入相对复杂烷基是很重要的。因为早年操作方法只能利用铜上两个烷基中的一个, 方法可用炔基铜与合成中需要的基团锂衍生物反应。由于炔基和铜结合得牢固, 选择性地转移另一烷基:

61. G. H. Posner, *Org. React.*, **19**, 1(1972); *Org. React.*, **22**, 253(1975).

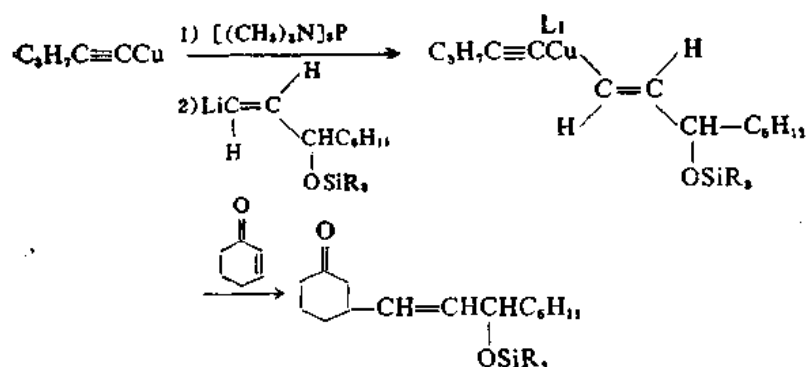
62. E. J. Corey and J. Katzenellenbogen, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 1851(1969); J. B. Siddall, M. Biskup, and J. H. Fried, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 1853(1969); E. J. Corey, C. U. Kim, R. H. K. Chen, and M. Takeda, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 4395(1972).

63. A. F. Kluge, K. G. Untch, and J. H. Fried, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 7827(1972).

64. E. J. Corey and D. J. Beames, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 7210(1972).

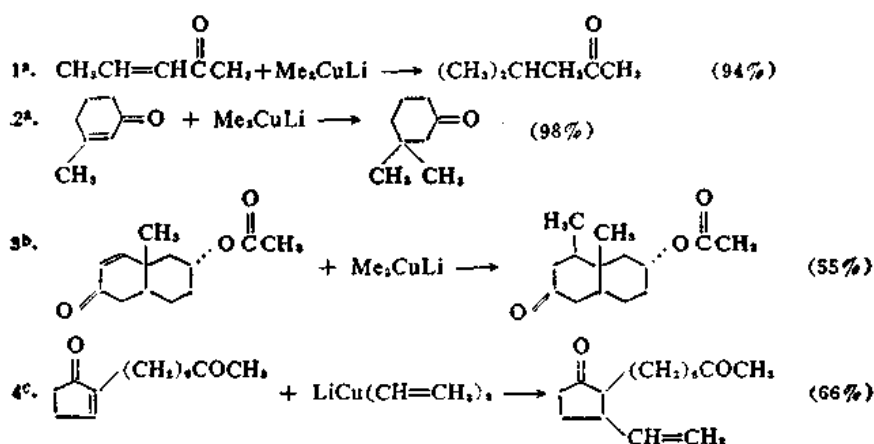
65. H. O. House and M. J. Umen, *J. Org. Chem.*, **38**, 3893(1973).

* 指两个烷基不相似——译者。

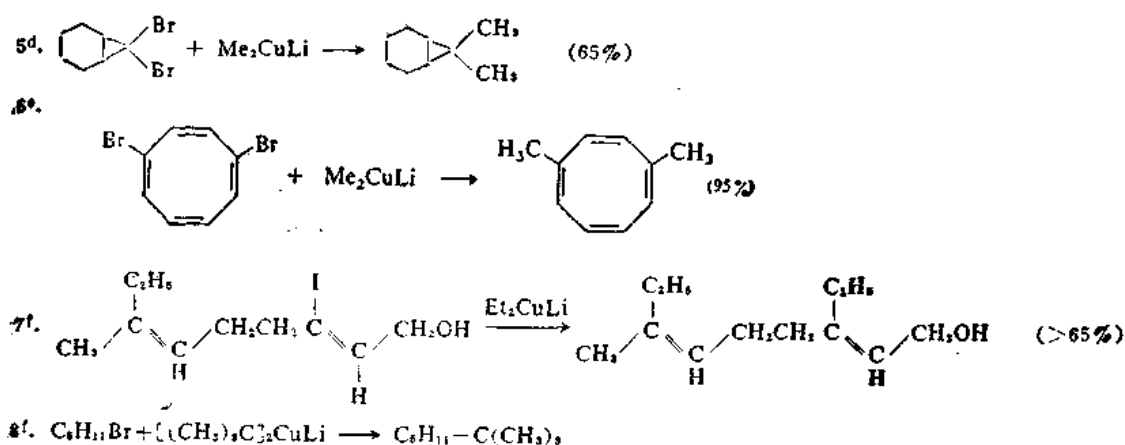


图式 5.7 锂铜试剂的反应

A. 共轭加成



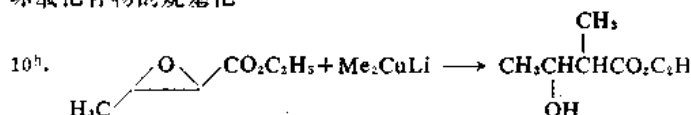
B. 取代卤素



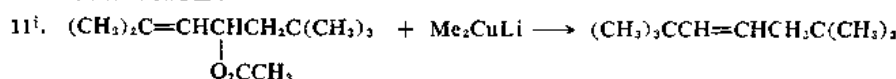
- a. H. O. House, W. L. Respess, and G. M. Whitesides, *J. Org. Chem.* 31, 3128(1966).
- b. J. A. Marshall and G. M. Cohen, *J. Org. Chem.* 36, 877(1971).
- c. F. S. Alvarez, D. Wren, and A. Prince, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 7823(1972).
- d. E. J. Corey and G. H. Posner, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 3911(1967).
- e. W. E. Konz, W. Hecht, and R. Huisgen, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 4104(1970).
- f. E. J. Corey, J. A. Katzenellenbogen, N. W. Gilman, S. A. Roman, and B. W. Erickson, *J. Am. Chem. Soc.* 90, 5618(1968).



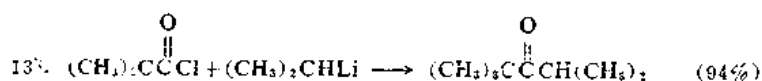
C. 环氧化合物的烷基化



D. 乙酸烯丙酯的烷基化



E. 从酰氯制酮



g. E. E. van Tamelen and J. P. McCormick, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 737 (1970).

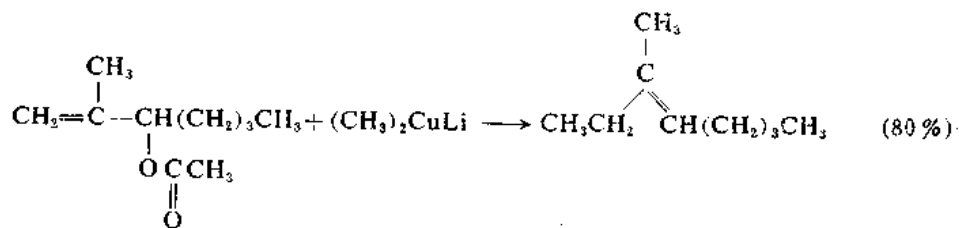
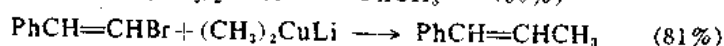
h. C. R. Johnson, R. W. Herr, and D. M. Wieland, *J. Org. Chem.* **38**, 4263 (1973).

i. R. J. Anderson, C. A. Henrick, and J. B. Siddall, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 735 (1970).

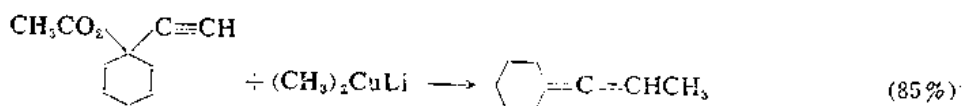
j. G. H. Posner, C. E. Whitten, and P. E. McFarland, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 5106 (1972).

k. J. E. Dubois, M. Boussu, and C. Lion, *Tetrahedron Lett.*, 829 (1971).

科里和波斯纳(Posner)发现二甲基铜酸锂能用甲基取代若干化合物分子中的碘和溴, 其中有芳香的和烯基的卤素⁶⁶。这一取代卤素的方法较之格氏试剂或锂试剂更加顺利而且具有一般取代的意义⁶⁷。烯丙基卤和酯在不饱和碳上发生甲基化, 伴随着双键的移位⁶⁸, 乙酸的含炔酯类也与之反应:



同时电子对转移形成丙二烯⁶⁹:



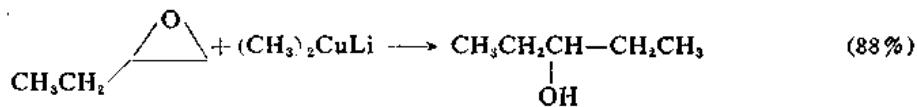
66. E. J. Corey and G. H. Posner, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 3911 (1967).

67. G. M. Whitesides, W. F. Fischer, Jr., J. San Filippo, Jr., R. W. Bashe, and H. O. House, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 4871 (1969).

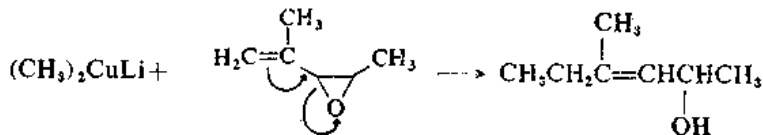
68. R. J. Anderson, C. A. Henrick, and J. B. Siddall, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 735 (1970); E. E. van Tamelen and J. P. McCormick, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 737 (1970).

69. P. Rona and P. Crabbé, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 4733 (1968).

饱和的环氧化合物被二甲基铜酸锂开环⁷⁰, 甲基引入位阻较小的环氧碳上:

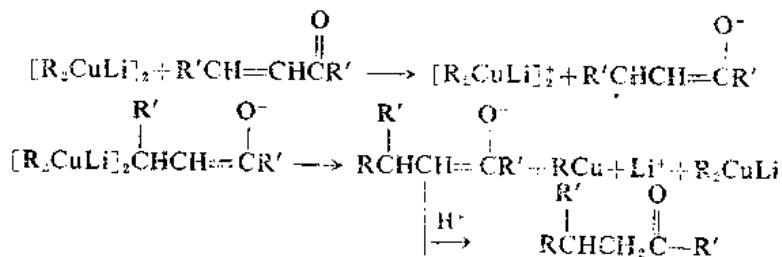


如环氧碳上有乙烯取代基团,试剂攻击双键,结果双键转移,环被打开⁷¹。

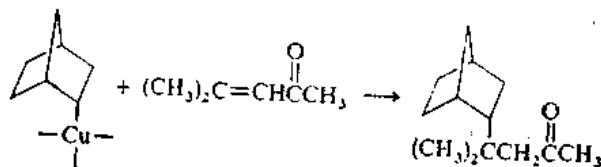


铜酸试剂也能把酰氯转变为酮,这是烷基镉试剂以外的另一种这类反应的代替法⁷²。酰氯分子中可以有其它官能团如氨基、酯和酮而不干扰取代反应⁷³。

铜酸试剂的化学活性表现在它对碳的强有力的亲核性，专门找烯键或卤素碳反应胜过对酮基的反应。反应的机理还没有弄得很肯定。一个领先的建议⁷¹，认为共轭加成先是从铜-锂质体的单电子迁移开始。烷基的转移被认为在中间体中发生，这是从电子转移造成两个产物结合后



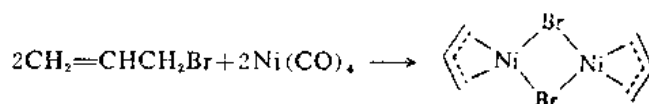
形成的。人们指出被转移的烷基,以原巯烷基的情况为例,它的立体化学没有变动⁷⁵。这一事实以及其它证据排除了烷基作为自由基被转移的可能性。



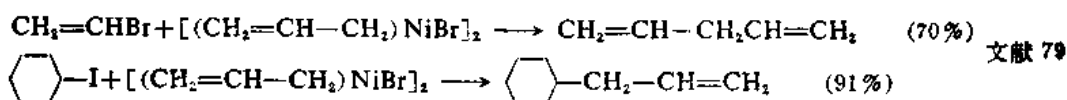
人们研究二正丁基铜酸银与一系列有机卤化物的相对反应速度显示, 各类卤素的相对活性大致与 S_N2 反应很相似⁷⁶。而且在被取代位置的构型也发生了转化^{87,77}, 这一证据暗示过渡态涉及到卤化物的亲核取代。但其历程细节还有问题。

6. C. R. Johnson, R. W. Herr, and D. M. Wieland, *J. Org. Chem.* **38**, 4263 (1973).
71. R. J. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 4978 (1970); R. W. Herr and C. R. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 4979 (1970).
72. G. H. Posner and C. E. Whitten, *Tetrahedron Lett.*, 4647 (1970).
73. G. H. Posner, C. E. Whitten and P. E. McFarland, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 5106 (1972).
74. H. O. House and M. J. Umen, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 5495 (1972).
75. G. M. Whitesides and P. E. Kendall, *J. Org. Chem.* **37**, 3718 (1972).
76. W. H. Mandeville and G. N. Whitesides, *J. Org. Chem.* **29**, 400 (1974).
77. C. R. Johnson and G. A. Dutra, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 7783 (1973).

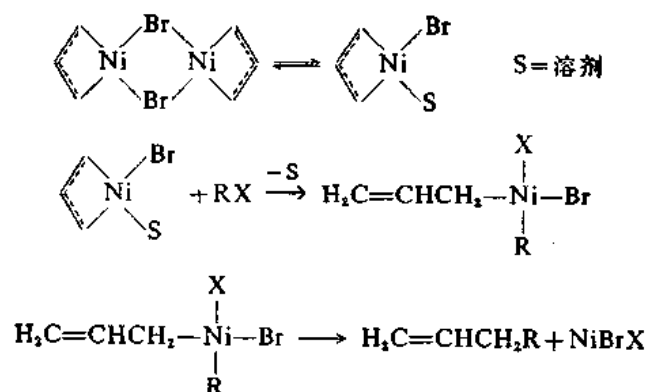
在过渡金属中对有机合成用途来说重要性稍差的要称镍。一般,最重要的反应涉及镍、为两个有机分子的偶联。烯丙基卤与羰基镍反应得到一个烯丙基与镍成键的络合物。成键的性质不同于本章前面讨论过的有机金属化合物。和镍成键涉及 π -轨道;这些有机金属因此叫作 π -烯丙基络合物。成键细节将在5.5节更充分地讨论。



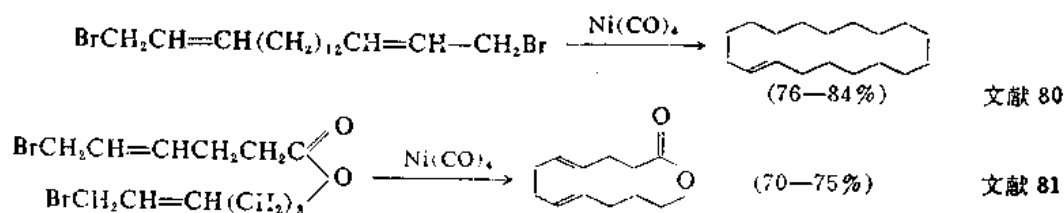
这些化合物在合成上的重要特点是它们与一大批有机卤化物反应的能力,把卤原子用烯丙基来置换⁷⁸:



反应的机理还没有得到仔细研究;它同铜酸试剂不同,不大象以亲核取代反应的机理作用。按照很一般性的说法,下边的反应似乎是卤化物加在镍试剂分子上,然后两个有机基团偶联的同时消去镍(II):



用四羰基镍作试剂的反应中间体可能是一个有机镍化合物。在极性很强的溶剂,如二甲基甲酰胺或二甲亚砜中,四羰基镍使烯丙基卤化物自相偶联。分子内的偶联用于端基双烯丙基溴环化,以制取大环到18个原子的:



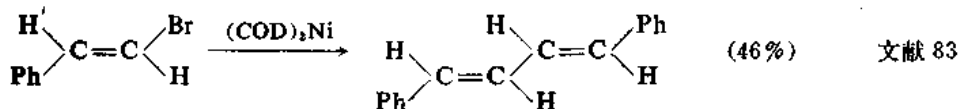
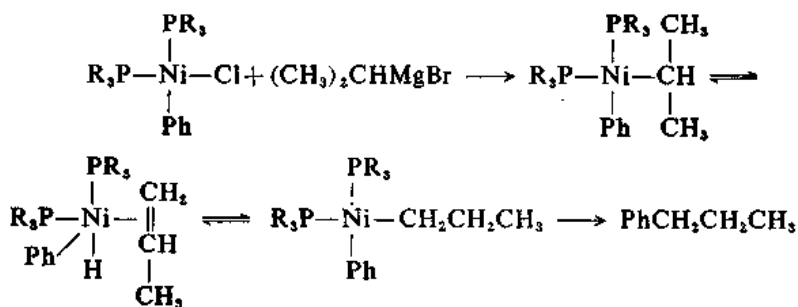
78. M. F. Semmelhack, *Org. React.* 19, 115 (1972).

79. E. J. Corey and M. F. Semmelhack, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 2755 (1967).

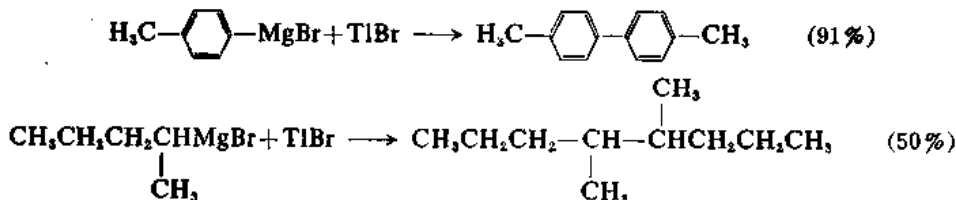
80. E. J. Corey and E. K. W. Wat, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 2757 (1967).

81. E. J. Corey and H. A. Kirst, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 667 (1972).

The diagram shows a central Nickel (Ni) atom coordinated by two bipyridine ligands. Each bipyridine ligand consists of two benzene rings connected by a single bond. The Ni atom is coordinated to the nitrogen atoms of the bipyridine ligands, forming a square planar geometry. The ligands are shown in a perspective view, with one ligand in the foreground and one in the background.

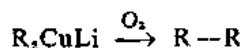
$$\text{N}\equiv\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Br} \xrightarrow{(\text{COD})_2\text{Ni}} \text{N}\equiv\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}\equiv\text{N} \quad (81\%) \quad \text{文献 82}$$

$$\text{1,3-dichlorobenzene} + \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{MgBr} \xrightarrow{(\text{R}_2\text{PCH}_2)_2\text{NiCl}_2} \text{1,3-bis(4-ethylphenyl)benzene} \quad (94\%)$$


格氏试剂在Co(II)离子存在下反应得到偶联产物。从烷基格氏试剂得主要产物系自由基中间体歧化反应产物⁸⁶。溴化铈(II)能实行芳基和第二烷基格氏试剂的偶联,但其它过程与第一格氏试剂竞争⁸⁷。

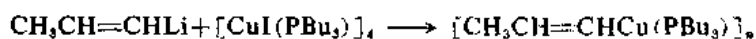


- 149 •

在二烷基铜酸锂络合物中同铜键合的两个烷基被氧化剂如氧或硝基苯所偶联⁸⁸:

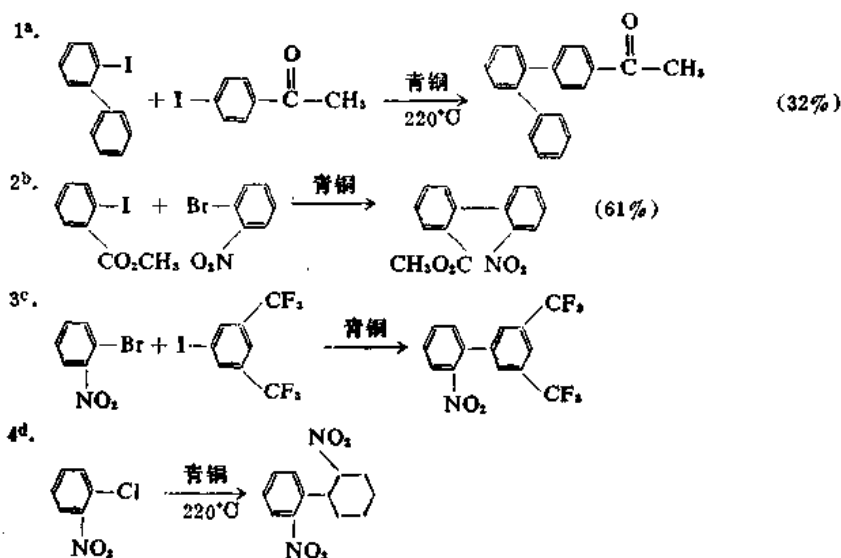


通过金属-金属交换,从相应的锂化合物制得的乙烯基铜和乙烯基银体系发生热分解偶联得丁二烯,近于室温发生金属的析出⁸⁹:



反应的机理不太肯定,可能烷基的单电子氧化至当量自由基,接着两个基发生偶联,在氧化和偶联发生时可能烷基继续留在金属附近,因而不涉及自由基中间体。

图式 5.8 用乌尔曼反应制取联芳基的例子



a. C. F. H. Allen and F. P. Pingert, *J. Am. Chem. Soc.* **64**, 2639(1942).

b. M. R. Pettit and J. C. Tatlow, *J. Chem. Soc.* 1071(1954).

c. R. J. Sundberg and R. W. Heintzelman, *J. Org. Chem.* **39**, 2546(1974).

d. R. C. Fuson and E. A. Cleveland, *Org. Synth.* **III**, 339(1955).

一个早就知道的涉及有机铜的偶联芳基卤反应,叫作乌尔曼反应(Ullmann reaction)^{90,91}。

反应是在青铜存在下把两个芳基卤加热。活性次序是: 碘代物>溴化物>氯化物。碘代物和溴代物一般在 200°C 发生反应。反应也顺利地用于制不对称联芳基。许多乌尔曼反应在参考文献 91 中收集着, 其中若干选例示于图式 5.8 中。这个反应的最好产率是当一个芳基卤中含有一个硝基时获得的。没有这种“活化”基团, 产率难得有好的——常在 20—30% 左右。

88. G. M. Whitesides, J. San Filippo, Jr., C. P. Casey, and E. J. Panek, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 5302(1967).

89. G. M. Whitesides, C. P. Casey, and J. K. Krieger, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 1379(1971).

90. T. Cohen and T. Poeth, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 4363(1972); A. H. Lewin and T. Cohen, *Tetrahedron Lett.*, 4531(1965); T. Cohen and J. G. Tirpak, *Tetrahedron Lett.*, 143(1975).

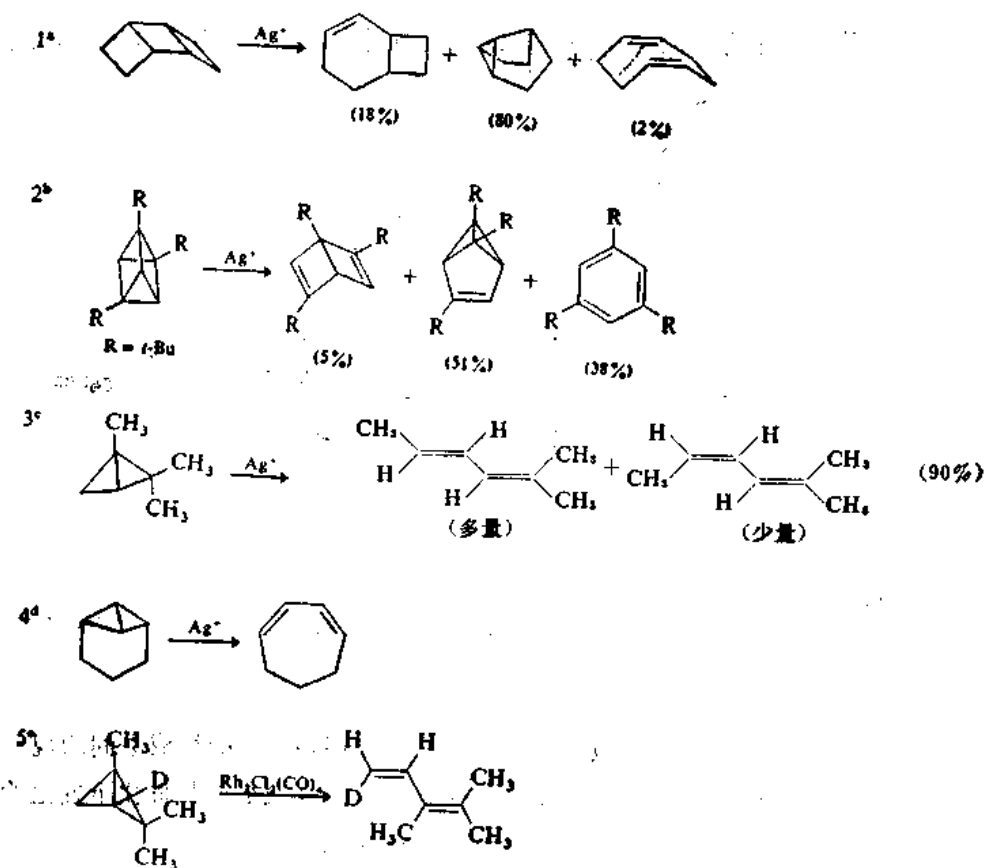
91. P. E. Fanta, *Chem. Rev.* **64**, 613(1964); *Synthesis*, 9(1974).

5.4 金属离子和络合物的催化重排

人们认为过渡金属有机衍生物参与了一种奇妙的有机反应,叫做键的开关反应(bond-switching reactions)。这些是属于高度张力烃的典型反应。图式5.9列举了这些反应的例子。

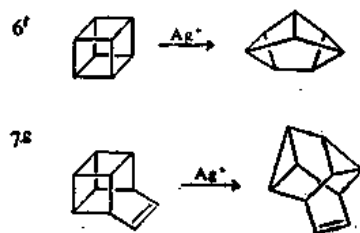
用过渡金属的催化反应机理的观点认为过渡金属对有张力的 σ 键进行亲电性(氧化性)进攻。这种看法得到最广泛地认可⁹²,这类氧化性进攻随之以碳正离子的迁移和键的断裂,最后以金属

图式 5.9 金属离子催化异构化



- a. J. Wristers, L. Brener, and R. Pettit, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 7499(1970).
- b. K. L. Kaiser, R. F. Childs, and P. M. Maitlis, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 1270(1971).
- c. L. A. Paquette, R. P. Henzel, and S. E. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 2335(1971).
- d. L. A. Paquette, G. R. Allen, Jr., and R. P. Henzel, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 7002(1970).
- e. P. G. Gassman and F. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 7631(1970).

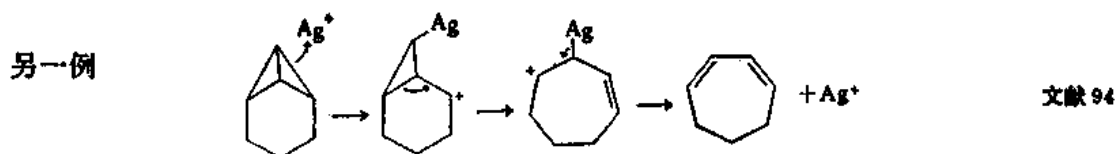
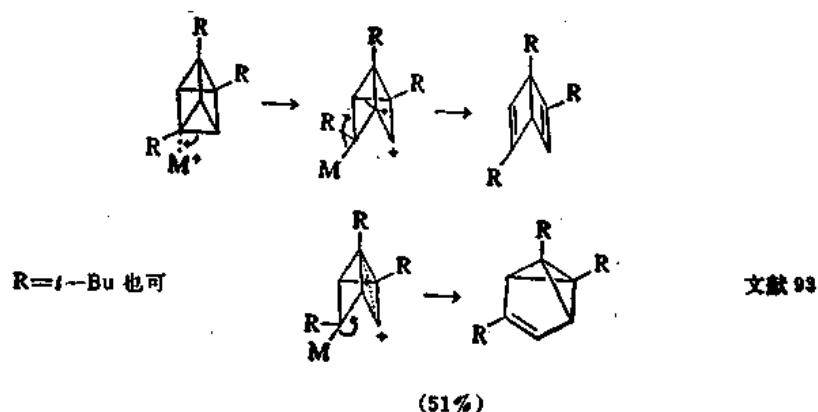
92. T. J. Katz and S. A. Cereface, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 2405(1969), **91**, 6519(1969); L. Cassar, P. E. Eaton, and J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 3515(1970); P. G. Gassman and F. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 7733(1972); L. A. Paquette, S. E. Wilson, R. P. Henzel, and G. R. Allen, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 7761(1972).



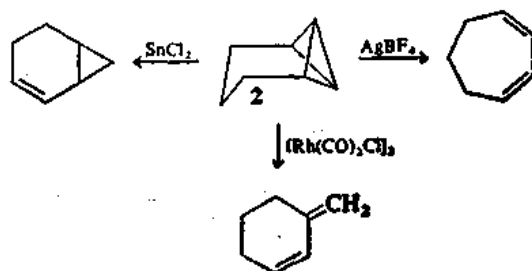
f. L. Cassar, P. E. Eaton, and J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 6366(1970).

g. W. G. Dauben, C. H. Schallhorn, and D. L. Whalen, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 1446(1971).

离子之消除而告终。中间体碳正离子存在的证据为在亲核溶剂中反应中间产生的碳正离子可以加以捕获。



这些反应的变化许多细节虽然已经肯定, 但是对金属离子催化剂和产物的组成之间的规律还没有得到解答。例如研究了三环[4.1.0.0^{2,7}]庚烷, 2, 在十几种过渡金属衍生物催化下发生的异构化反应⁹⁵, 对AgBF₄, [Rh(CO)₂Cl]₂和SnCl₂, 所得产物种种表示于下:



93. K. L. Kaiser, R. F. Childs, and P. M. Maitlis, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 1270(1971).

94. L. A. Paquette, S. E. Wilson, and R. P. Henzel, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 7771(1972).

95. P. G. Gassman and T. J. Atkins, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 7748(1972).

底物小环张力的能量提供了这些重排反应的动力。没有张力的碳氢化合物同各种过渡金属并不起键-开关的重排反应。

5.5 有 π -键的有机金属化合物

在本节中讨论的化合物以其碳-金属键的性质而不同于众。在前节的有机金属在多数情况下涉及碳-金属键时我们可以识别到这个碳原子就是与金属相结合的原子。在本节中讨论的有机金属化合物却是以 π -分子轨道与金属相连,分子轨道是在多于一个碳原子上离域的键。人们看到在这类有机分子中形成这种键的有简单的烯。先是发现铂有烯烃络合物;以后又分离出许多其它过渡金属衍生的络合物。在这些络合物中一般认为成键是两个主要因素的结果。烯烃配位体对金属原子作为电子给予体,从一个填充的 π -轨道把电子迁到空的金属轨道。另外有一种因素叫作“反-键”。这涉及填充的金属轨道与烯烃空的 π -反键轨道相互作用。这两种类型的成键如图5.1中所示。整个这一节中将保持这一成键方式的概念,即使细节方面因有机 π -配位体的性质和过渡金属变化而有所变异。

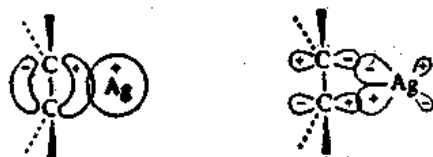
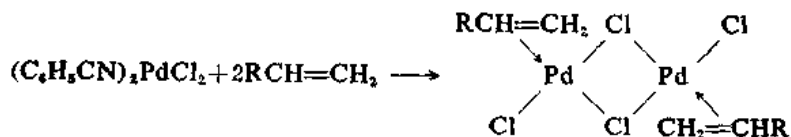
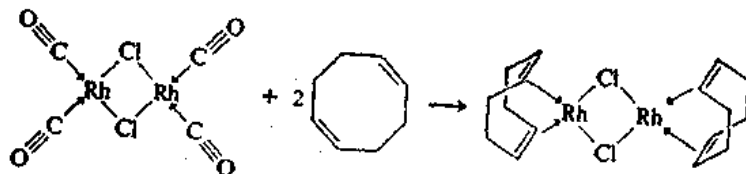


图5.1 在烯烃-过渡金属络合物中 π -成键的代表

烯烃络合物经常用烯烃置换其它配位体来制备。既有加热的也有光化学反应。通过置换溶剂或从金属的络合空间置换卤素,烯烃同铂和钯能形成络合物⁹⁶:



从羰基金属置换出一氧化碳是一种常用的制备方法⁹⁷:



有机配位体的 π -分子轨道是可以离域在两个或更多的碳原子上的。已经有完全表征化过的化合物,它们的 π -轨道与三个、四个、五个、六个和七个碳原子相关连的。在图5.2中表示了烯丙基络合物结构的例子:

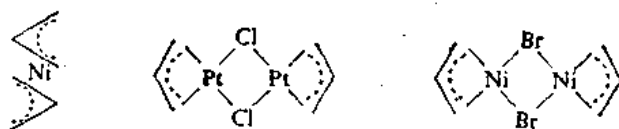
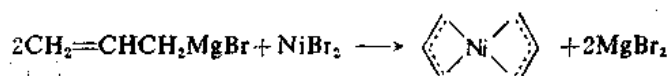


图5.2 含烯丙基配位体的一些 π -有机金属物的结构

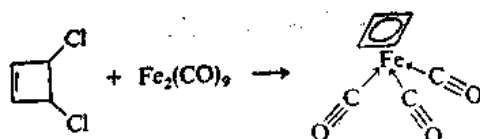
96. M. S. Kharasch, R. C. Seyler, and F. R. Mayo, *J. Am. Chem. Soc.* 60, 882 (1938).

97. J. Chatt and L. M. Venanzi, *J. Chem. Soc.*, 4735 (1957).

二聚的溴化 π -烯丙基镍(I)很容易从烯丙基溴和四烷基镍制得⁷⁹。溴化烯丙基镁与溴化镍反应得双(π -烯丙基)镍⁹⁸:

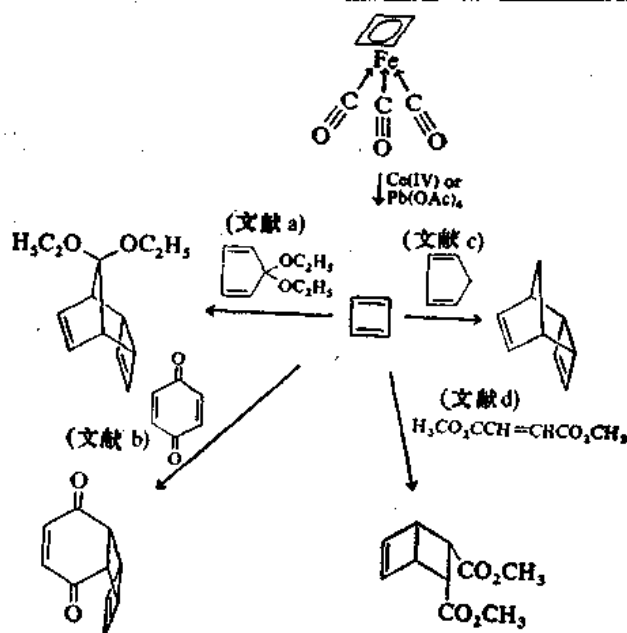


有四碳原子的环状组合的有机配位体的有机金属具有特殊意义, 因为在这情况中配位体是一个环丁二烯衍生物。含这一配位体的衍生物首次在1950近期制得, 人们报导母体环丁二烯络合物是在1965⁹⁹。



以后的研究提供了这些络合物通过氧化分解反应释放出环丁二烯及其衍生物的强有力的证据。所有证据都说明这些化合物的寿命很短, 而且捕获实验确证它们是环丁二烯的反应产物。在环

图式 5.10 环丁二烯的一些反应



- a. J. C. Barborak and R. Pettit, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 3080(1967).
- b. J. C. Barborak, L. Watts, and R. Pettit, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 1328(1966).
- c. L. Watts, J. D. Fitzpatrick, and R. Pettit, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 623(1966).
- d. P. Reeves, J. Henery, and R. Pettit, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 5889(1969).

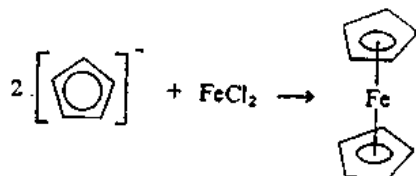
79. See p. 148.

98. D. Walter and G. Wilke, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **5**, 897(1966).

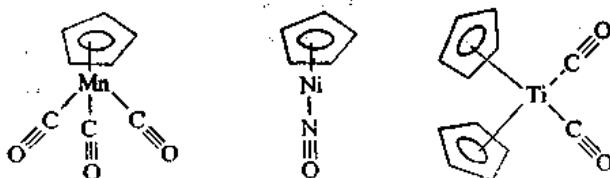
99. G. F. Emerson, L. Watts, and R. Pettit, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 131(1965); R. Pettit and J. Henery, *Org. Synth.* **50**, 21(1970).

丁二烯羰基铁分子中的环呈现出活性芳香环。若干亲电取代反应曾有人做过¹⁰⁰。其它 π -金属有机物的环状配位体也找到有这种活性,即将加以讨论。图式5.10举出这样一些例子,其中有从三羰基铁络合物氧化产生环丁二烯,然后在溶液中与其它试剂进行加成反应。

第一个稳定的 π -有机金属化合物得到表征化的是二茂铁。这是从两个环戊二烯基负离子和铁(II)衍生的中性分子。已经报导了两个方便的制备方法¹⁰¹;它们都涉及芳香性环戊二烯基负离子与Fe(II)的反应。其它金属存在的有关的化合物也已制得。许多这类化合物除环戊二烯基之

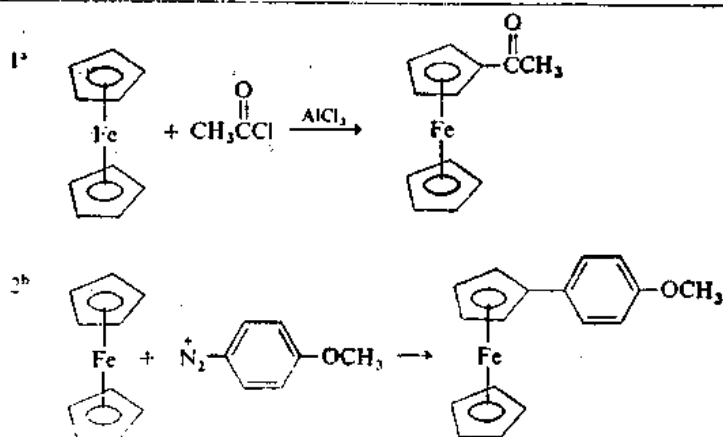


外还有别的配位体同金属相结合¹⁰²。配位体提供的总的电子数加上金属的价电子(或离子)一般达到18,以满足“有效原子序数规则”¹⁰³。



在二茂铁及其衍生物上做了许多化学反应。这个分子象富电子芳香体系那样行事,能发生许多典型的芳香取代反应。在图式5.11中列示了一些说明问题的反应。卤素等相当强的氧化试剂却发生氧化-还原反应,造成氧化态的和铁原子络合环境的变化。

图式 5.11 二茂铁的亲电取代反应



a. R. B. Woodward, M. Rosenblum, and M. C. Whiting, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 3458(1952).

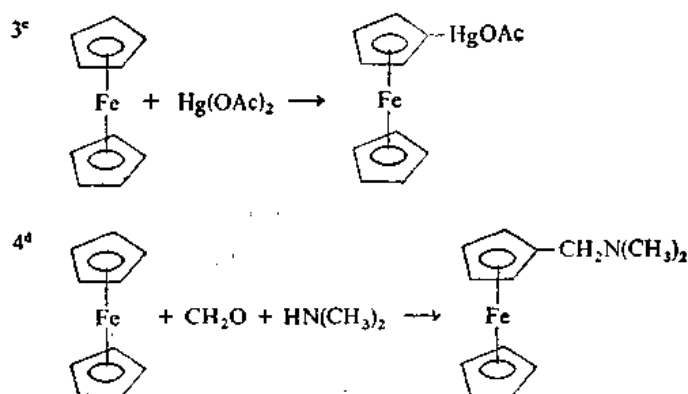
b. M. Rosenblum, W. G. Howells, A. K. Banerjee, and C. Bennett, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 2726(1962).

100. J. D. Fitzpatrick, L. Watts, G. F. Emerson, and R. Pettit, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 3254(1965).

101. G. Wilkinson, *Org. Synth.* **IV**, 473, 476(1963).

102. M. L. H. Green, *Organometallic Compounds*, Vol. II, Methuen and Co., London, 1968, pp. 90-139.

103. M. Tsutsui, M. N. Levy, A. Nakamura, M. Ichikawa, and K. Mori, *Introduction to Metal π -Complex Chemistry*, Plenum Press, New York, NY, 1970, pp. 44-45.



- c. M. Rausch, M. Vogel, and H. Rosenberg, *J. Org. Chem.* 22, 900(1957).
 d. D. Lednicer and C. R. Hauser, *Org. Synth.* 40, 31(1960).

1960 年以来, 从过渡金属原子或离子与有机配位体建造的分子的合成法和结构测定领域发展得非常快, 现在已有千计的这类化合物。这一研究领域本身溶合了有机化学和无机化学的技术和概念, 已是一个重要的学科, 已产生出许多有趣和潜在有用的化合物。

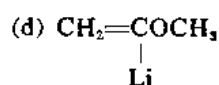
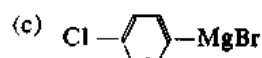
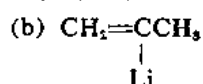
一般参考文献

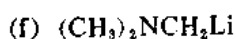
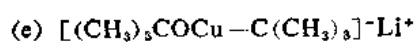
- J. J. Eisch, *The Chemistry of Organometallic Compounds*, Macmillan, New York, NY, 1967.
 G. E. Coates and K. Wade, *Organometallic Compounds*, Vol. I, Methuen and Co., London, 1967.
 J. Wakefield, Organomagnesium compounds in organic synthesis, *Chem. Ind. (London)*, 450 (1972).
 J. M. Brown, Organolithium reagents in synthesis, *Chem. Ind. (London)*, 454(1972).
 E. C. Ashby, Grignard reagents. Compositions and mechanisms of reaction, *Q. Rev. Chem. Soc.*, 259(1967).
 B. J. Wakefield, *The Chemistry of Organolithium Compounds*, Pergamon Press, Oxford, 1974.
 M. L. H. Green, *Organometallic Compounds*, Vol. II, Methuen and Co., London, 1967.
 M. Tsutsui, M. N. Levy, A. Nakamura, M. Ichikawa and K. Mori, *Introduction to Metal π -Complex Chemistry*, Plenum Press, New York, NY, 1970.
 R. B. King, *Transition-Metal Organometallic Chemistry*, Academic Press, New York, NY, 1969.
 C. W. Bird, *Transition Metal Intermediates in Organic Synthesis*, Logos Press, London, 1967.

习 题

(这些问题的参考资料在本书 394 页可找到)

1. 试举如何从易得的前体来制出下列每一个有机金属化合物:

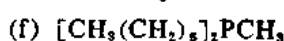
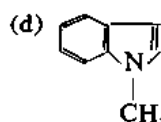
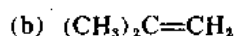




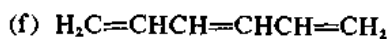
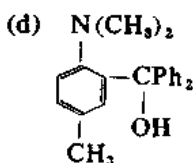
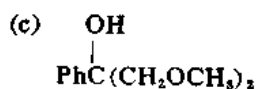
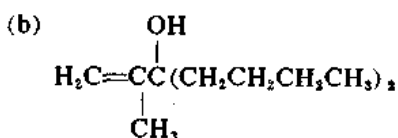
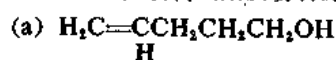
(g)



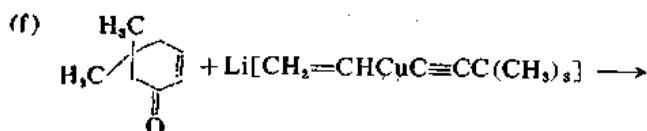
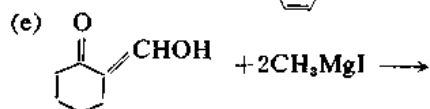
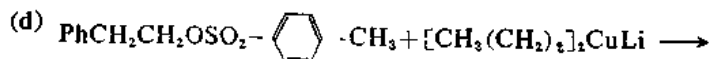
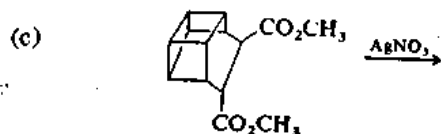
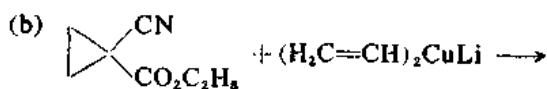
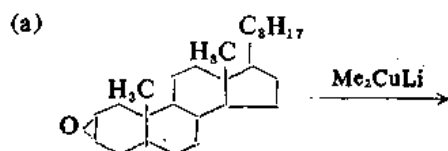
2. 将每一个化合物实行金属化反应, 试述其主要的锂有机化合物的结构。说明原因。在(f)用的是正丁基锂, 在(b)和(c)用四亚甲基二胺作加速金属化助剂, 在(f)用叔丁基锂。



3. 利用有机金属试剂及易得原料试合成下列每一个化合物:



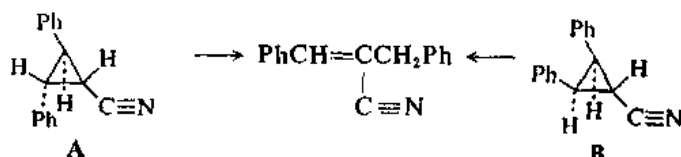
4. 预言下列每一反应的产物:



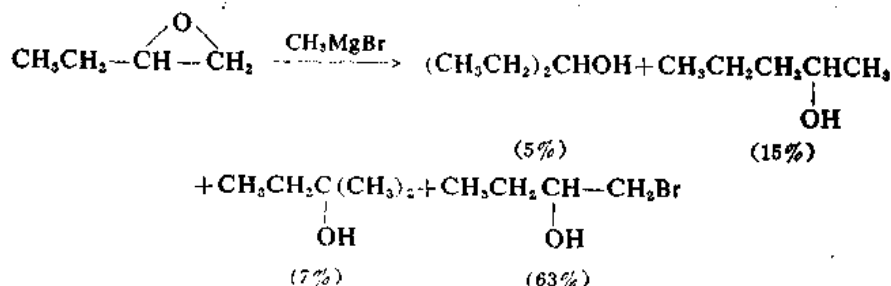
5. 吡咯与乙基溴化镁反应得吡咯的镁盐。后者转而与(一)-2-溴丁烷反应得2-和3-(2-丁基)吡咯。把这混合氧化得(1)-2-甲基丁酸。试述如何去测定此偶联反应的立体化学过程(发生转型和保留构型)?

6. 曾有人研究过 CH_3MgBr 与过量的2-甲基二苯酮的反应。没有简单的速度规律可循。如果在过量 CH_3MgBr 的情况下加 MgBr_2 , 反应成为对 CH_3MgBr 是一级, 而且反应速度常数下降。 MgBr_2 如何能影响反应动力学? 根据你对格氏试剂的知识提出对无 MgBr_2 的一般动力学式子解释你提出动力学式子每一项的根据。

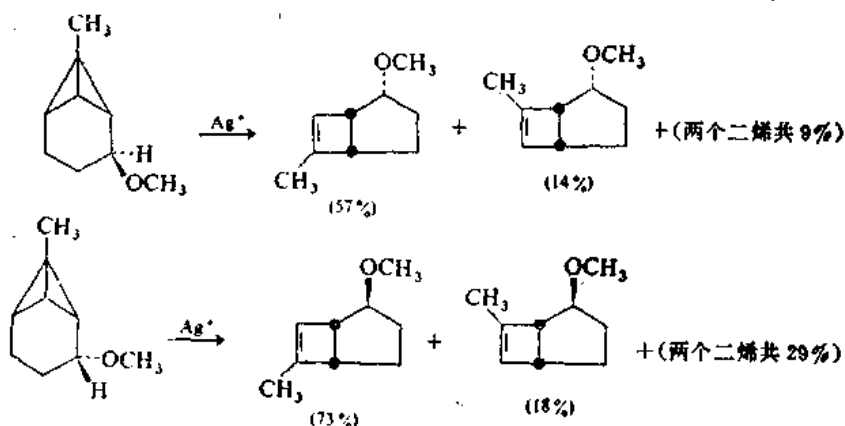
7. 用叔丁基氨基锂金属化 **A** 和 **B**, 在 -78°C 四氢呋喃中。升温至 -25°C 产生品红色溶液, 当用水淬灭后得顺-及反- α -茛苳肉桂腈的1:1混合物。从 **A** 产生品红质体的速度常数, 比产生 **B** 的高42倍, 解释这些结果。



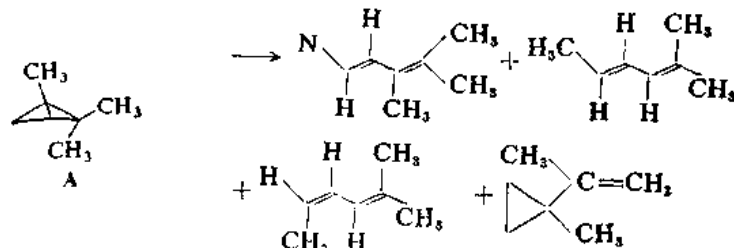
8. 1-丁烯的环氧化物与甲基锂作用得90%产率的3-戊醇。相反地, 在同样条件下与甲基溴化镁作用却得到下列一系列产物。试解释对此环氧化物两个有机金属化合物活性的不同点。



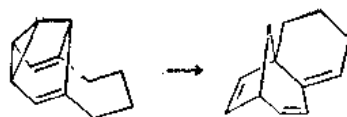
9. 对下列银-离子催化重排提出机理, 注意所述机理要能说明所观察到的立体化学。



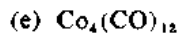
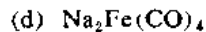
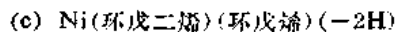
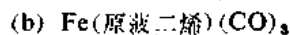
10. 一系列各种亲电性过渡金属衍生物与双环[1.1.0]丁烷衍生物 **A** 作用, 产物包含有不同量的四个化合物。指出哪些键断裂形成每一产物。如果有混淆处可以提出同位素标记实验来区分不同的可能反应。



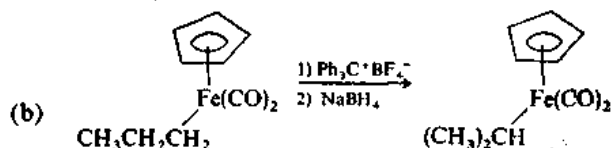
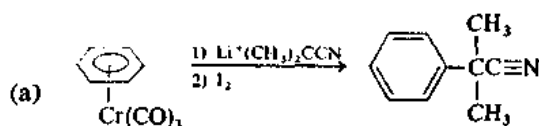
11. 举出用银离子催化重排下列的机理



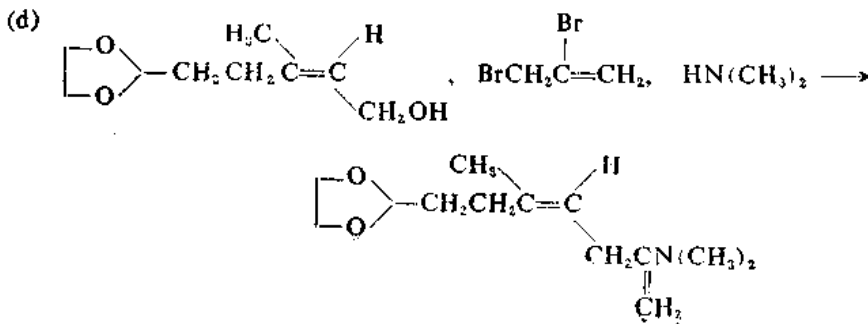
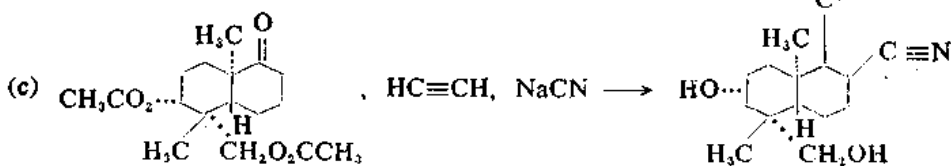
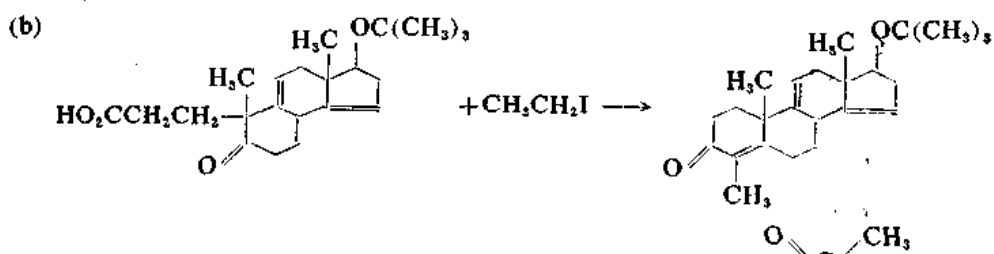
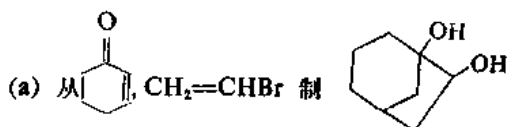
12. 试写出具有下列组成的有机化合物的结构:

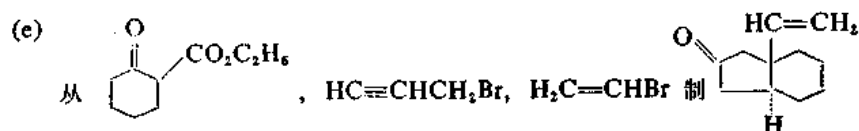


13. 列举下述反应的机理:

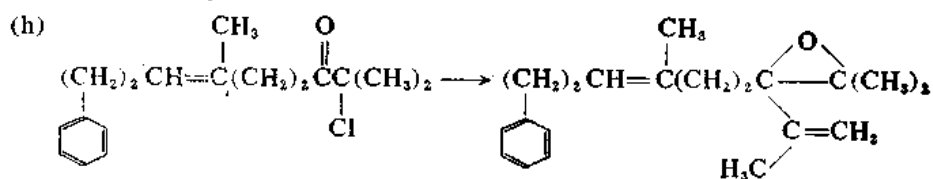
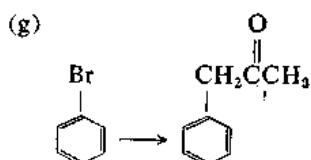
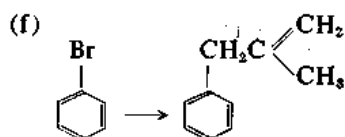
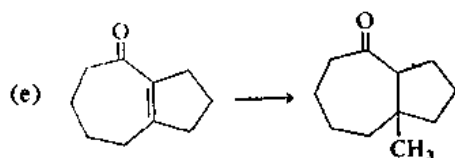
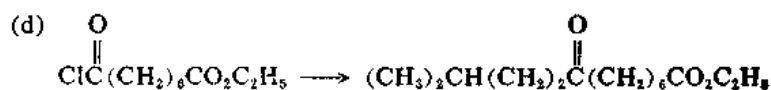
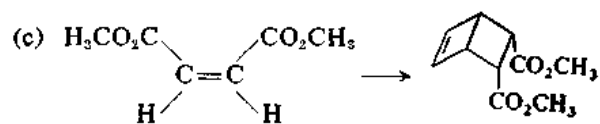
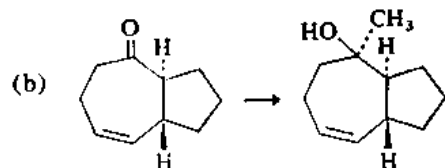
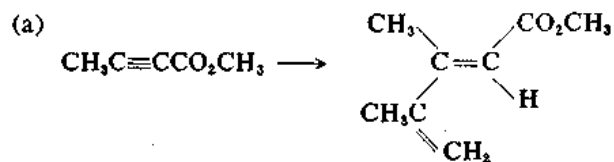


14. 下列转变需要多步反应, 但合成过程中每步用一个有机金属化合物。提出进行转变的有效方法, 使用下面提供的碳原子原料。





15. 在一步反应中, 使用一个有机金属化合物完成下列转变。举出需要什么样有机金属化合物。



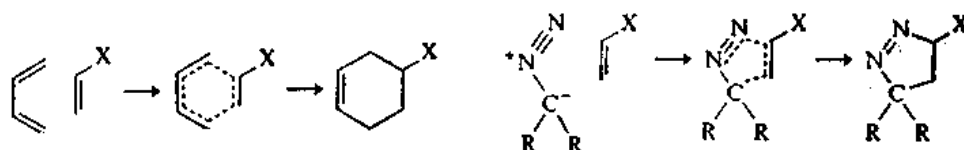
第六章 环加成, 单分子重排和消除反应

在本章中讨论的多数反应显出统一机理类型, 即反应分子或分子之间的价电子重新组合。一般这些反应通过含四、五或六原子环状过渡态。另外这些反应具有共同的特点: 驱使反应前进的能量是由热的或光化学激活的反应分子之一提供的。其它具有高化学势能的极性或自由基发生试剂通常不参与反应。

讨论的许多反应是协同过程, 并且可以用 A 卷第十章所介绍的轨道对称控制的概念来作机理上的处理。另外一些反应在计量上是相似的, 但人们经深入研究, 发现它们是通过单独、短寿命的中间体来进行的。

6.1 环加成反应

本节中讨论的反应为由两个反应分子形成一个新的环。一个真正的协同机理需要单一的过渡态, 因而在反应物和加成物之间于反应过程中不存在中间体。有两个典型环加成反应被认为是按协同机理发生的, 它们是如下:



协同环加成的可靠的理解要在分子轨道理论的指导范围中经反应历程的考验。反应物和产物的分子轨道显示在某些情况下反应物的轨道能顺利地转变为产物的轨道。在另外一些情况, 如果不考虑轨道的对称性和空间分布, 反应似乎可以发生但需高能过渡态, 这时轨道的性质要仔细加以考虑。这些不同的考虑把许多形式的环加成反应描述为“允许的”或“禁阻的”。正如过去讨论过的(A 卷第十章)轨道对称性规则的应用能对某一种协同反应判断为能量有利或能量不利的结论。在本章中, 将着重于这些反应的合成用途。一个给定的反应的可行性由同样的轨道一对称规律提供信息, 常常可以预见环加成产物的立体化学的特点。这一可预见的立体化学对合成目的是吸引人的优点。

6.1.1 狄尔斯-阿尔德(Diels-Alder)反应

烯对双烯的加成反应是形成六员碳环的非常有用的方法。此反应叫作狄尔斯-阿尔德反应¹。

1. L. W. Butz, and A. W. Rytina, *Org. React.* **5**, 136(1949); M. C. Kloetzel, *Org. React.* **4**, 1(1948); H. L. Holmes, *Org. React.* **4**, 60(1948); A. Wasserman, *Diels-Alder Reactions*, Elsevier, New York, NY, 1965; R. Huisgen, R. Grashey, and J. Sauer, in *Chemistry of Alkenes*, S. Patai(ed.), Interscience, New York, NY, 1964, pp. 378—928.

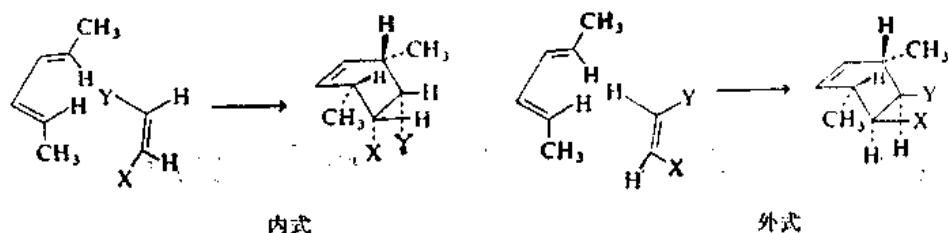


图 6.1 狄尔斯-阿尔德加成中的内式和外式

即使在轨道对称的重要性被人认识以前，机理的协同性质和反应的立体专属性就已经牢固地建立了。用轨道对称性分类的语言来说，狄-阿反应是一种可允许的 $[4_s + 2_s]$ 环加成过程。双烯和烯的（这烯常称为亲双烯体）立体化学都在环化过程中保留。对加成的过渡态要求双烯采取 s -顺式构象。双烯和烯彼此平行地接近。体系的轨道对称性使得双烯的C-1和C-4和亲双烯体双键的碳原子处于六中心排布的稳定的过渡状态：



过渡态的进一步立体化学组合在某种情况下导致产物的混合物。这与双烯和亲双烯体在过渡态中的相对定向有关系。有两种可能的定向，叫作“内式(endo)”和“外式(exo)”加成，在图6.1中加以说明。

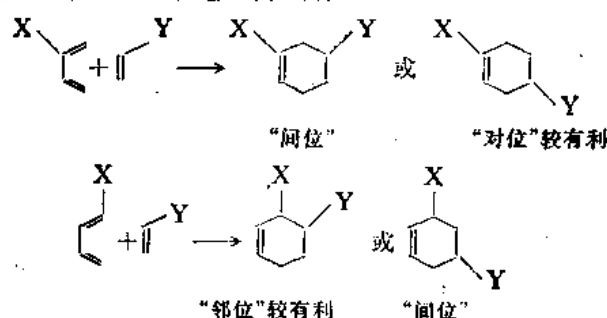
产物按内式还是外式加成的区别当然取决于在双烯和单烯的取代程度。例如涉及丁二烯或一个反对称二取代烯作为加成反应物之一将产生两种方式加成的单一加成物。一般加成有利于内式，特别当X或Y是羰基类不饱和基。这种优先的加成方式——立体上常常较为拥挤——是由于偶极和范德华引力结合的结果，也是X或Y与双烯体轨道作用的结果。这些因素，每一种的相对重要性在决定外式。内式比例时体系和体系间是不同的²。

狄-阿加成中有一种建立已久的电子取代效应。同多数双烯起反应的最有利的烯带有吸引电子的基团。因此最活泼的亲双烯体中有苯醌、马来酸酐和硝基烯烃。 α, β -不饱和酯、酮和腈也是有效的亲双烯体。有一点值得注意，如果用的双烯是相对缺少电子的话，过渡态的极性明显逆转，这时富电子的亲双烯体变成有利。例如六氯环戊二烯与苯乙烯加成，苯上有推电子基加快反应³。

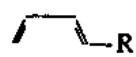
假如双烯与亲双烯体都是不对称的，加成就有一个位置选择性问题。一般地说，“邻”和“对”的定向较为有利，这种取向用定性的分子轨道理论理解为最有利的过渡态，应在双烯的HOMO和亲双烯体的LUMO之间有最强烈的相互作用⁴。在X是推电子基团和Y是拉电子基团时（这是

2. Y. Kobuke, T. Sugimoto, J. Furukawa, and T. Funao, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 3633(1972); K. L. Williamson and Y. -F. L. Hsu, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 7385(1970).
3. J. Sauer and H. Wiest, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1**, 269(1962).
4. K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 4992(1973).

常见的情况), 亲双烯体的LUMO轨道将与双烯体的HOMO 强烈地作用。这些分子轨道的系数在双烯的 4 位碳和在亲双烯体的 2 位碳最大。这样, 键合给“邻”异构体是有利的, 因为双烯体的 C-4 和亲双烯体的 C-2 之间成键构成了这一异构体。

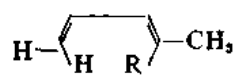


狄-阿环加成对立体效应的两个方面极为敏感。一方面在亲双烯体上有庞大取代基或双烯末端有取代基时都能阻碍两个组分互相接近, 并且减慢反应速度。从 *i*-取代的丁二烯与马来酸酐(顺丁烯二酸酐)反应的相对活性可以看出⁵:

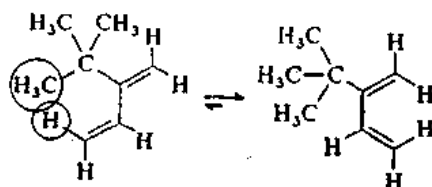
R	$k_{\text{相对}} (25^\circ\text{C})$
 -H	1
-CH ₃	4.2
-C(CH ₃) ₃	<0.05

用甲基代替末端氢使反应速度稍稍增加, 这可能归因于电子效应, 当一个叔丁基取代后反应速度大大地降低。显然, 空间障碍, 即在双烯末端有一个甲基较之它的电子效应是微不足道的。而一个大的叔丁基的空间效应变成压倒性的。

另一种立体效应是与双烯体取代基的分子内范德华斥力有关。双烯在过渡态采取 *s*-顺式构象可能伴随产生取代基之间的不利斥力, 这种斥力在基态时作用不明显。对四氰基乙烯(一个很活泼的亲双烯体), 反-1, 3-戊二烯比 4-甲基-1, 3-戊二烯活性大 10^3 倍, 因为外加的甲基和 C-1 氢在 *s*-顺式构象处于不利的状态⁶。在 C-2 和 C-3, 双烯体略有一些小的取代基空间妨碍不大。2,

R	$k_{\text{相对}}$
 -H	1
-CH ₃	10^{-4}

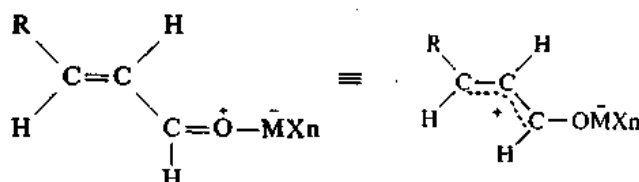
3-二甲基丁二烯与马来酸酐的加成速度比丁二烯快十倍, 电子效应可能要负大部分责任。2-叔丁基1, 3-丁二烯为丁二烯之 27 倍, 因为叔丁基使 *s*-顺式构象较之 *s*-反式构象更加稳定有利:



5. D. Craig, J. J. Shipman, and R. B. Fowler, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 2885 (1961).
6. C. A. Stewart, Jr., *J. Org. Chem.* **28**, 3320 (1963).

2-叔丁基 1,3-丁二烯与马来酸酐作用的活化能只有 6.3 kcal/mol, 基态的构象平衡直接地反映出对反应速度的影响。如果在 C-2 和 C-3 都有叔丁基, 情况就不利于 s-顺式构象了, 还没有观察到 2,3-二叔丁基、1,3-丁二烯能进行狄-阿反应的例子⁷。

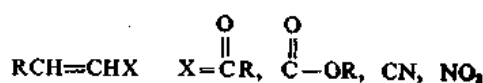
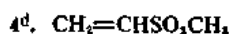
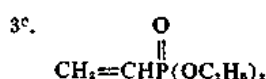
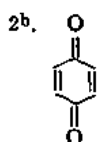
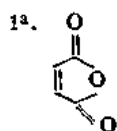
已注意到刘易斯酸, 特别是三氯化铝催化狄-阿环加成⁸⁻¹⁰。催化效应归因于刘易斯酸与亲双烯体的络合作用。形成的络合亲双烯体更加缺乏电子, 比没有络合的分子对正常富电子的双烯更活泼, 加成反应机理仍然被认为是协同的, 高度立体专属性也是明显的。



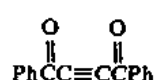
图式 6.1 举出了那些能充当亲双烯体分子活性的例子, 图式 6.2 则举出一些人所熟知的双烯合成参考。

图式 6.1 代表性的亲双烯体

A. 取代的烯:



B. 取代的炔:



a. M. C. Klotzel, *Org. React.* 4, 1(1948).

b. L. W. Butz and A. W. Rytina, *Org. React.* 5, 136(1949).

c. W. M. Daniewski and C. E. Griffin, *J. Org. Chem.* 31, 3236(1966).

d. J. C. Philips and M. Oku, *J. Org. Chem.* 37, 4479(1972).

e. W. J. Middleton, R. E. Heckert, E. L. Little, and C. G. Krespan, *J. Am. Chem. Soc.* 80, 2783(1958).

f. H. L. Holmes, *Org. React.* 4, 60(1948).

g. R. E. Putnam, R. J. Harder, and J. E. Castle, *J. Am. Chem. Soc.* 83, 391(1961); C. G. Krespan, B. C. McKusick, and T. L. Cairns, *J. Am. Chem. Soc.* 83, 3428(1961).

h. J. D. White, M. E. Mann, H. D. Kirshenbaum, and A. Mitra, *J. Org. Chem.* 36, 1048(1971).

i. C. D. Weis, *J. Org. Chem.* 28, 74(1963).

j. B. T. Gillis and P. E. Beck, *J. Org. Chem.* 28, 3177(1963).

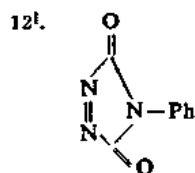
7. H. J. Backer, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* 58, 643(1939).

8. P. Yates and P. Eaton, *J. Am. Chem. Soc.* 82, 4436(1960).

9. T. Inukai and M. Kasai, *J. Org. Chem.* 30, 3567(1965).

10. T. Inukai and T. Kojima, *J. Org. Chem.* 32, 869, 872(1967).

C. 杂原子亲双烯体

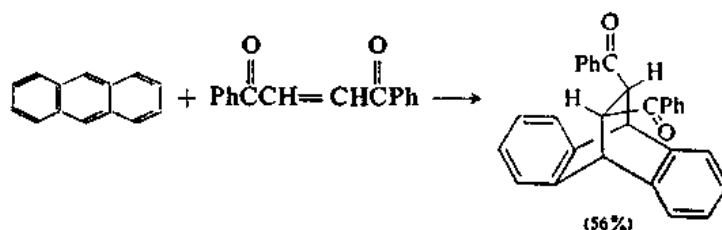


k. B. T. Gillis and J. D. Hagarty, *J. Org. Chem.* 32, 330 (1967).

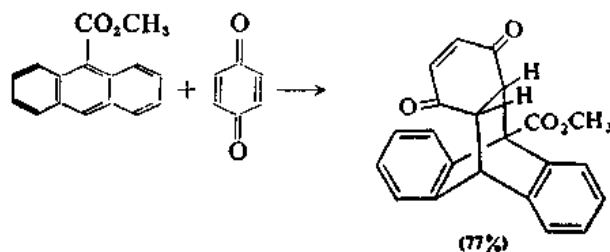
l. M. P. Cava, C. K. Wilkins, Jr., D. R. Dalton, and K. Bessho, *J. Org. Chem.* 30, 3772 (1965); G. Krow, R. Rodebaugh, R. Carmosin, W. Figures, H. Pannella, G. DeVicaris, and M. Grippi, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 5273 (1973).

m. J. C. Jagt and A. M. van Leusen, *J. Org. Chem.* 39, 564 (1974).

稠环芳烃作为狄-阿合成反应的双烯部分活性很高。蒽与若干亲双烯体能生成加成物。加成发生在中间环。



文献 12



文献 13

由于蒽(共振能1.60eV)被两个苯环置换(总的离域能 $2 \times 0.87 = 1.74\text{eV}$), 没有损失共振稳定性¹¹。

萘环系活性差得多。多甲基萘比其母体更活泼, 1, 2, 3, 4-四甲基萘同马来酸酐生成一个加成物, 产率82%¹⁴。反应完全在取代的环上发生。人们认为甲基之间的空间斥力在非平面加成物中得到缓解促进了反应的加速作用。

在苯类化合物中很少发生狄-阿加成。在 AlCl_3 存在下苯和二氰代乙炔形成加成物是有报

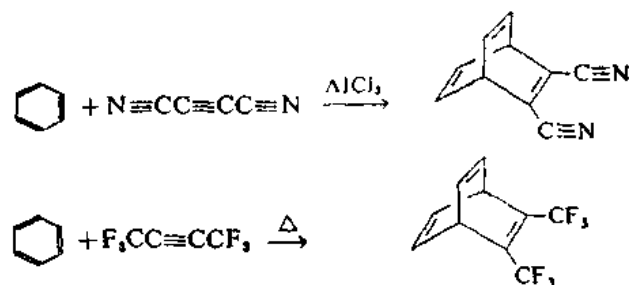
11. M. J. S. Dewar and C. de Llano, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 789 (1969).

12. D. M. McKinnon and J. Y. Wong, *Can. J. Chem.* 49, 3178 (1971).

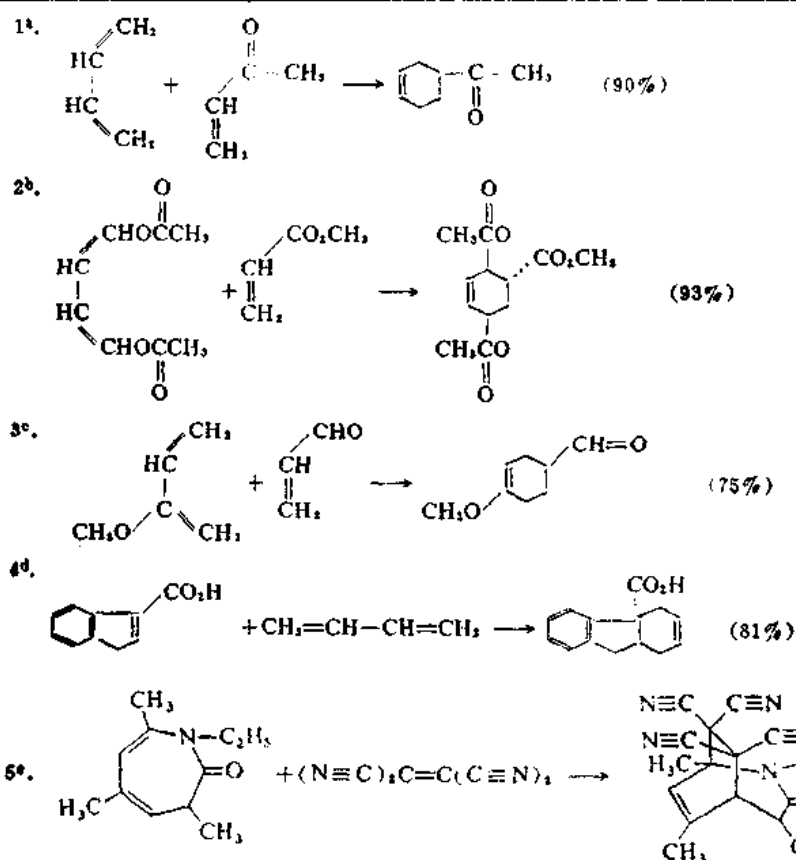
13. P. D. Bartlett and F. D. Greene, *J. Am. Chem. Soc.* 76, 1088 (1954).

14. A. Oku, Y. Ohnishi, and F. Mashio, *J. Org. Chem.* 37, 4264 (1972).

导的¹⁵。六氟-2-丁炔和苯、甲苯及其它烷基苯类也得狄-阿加合物¹⁶：



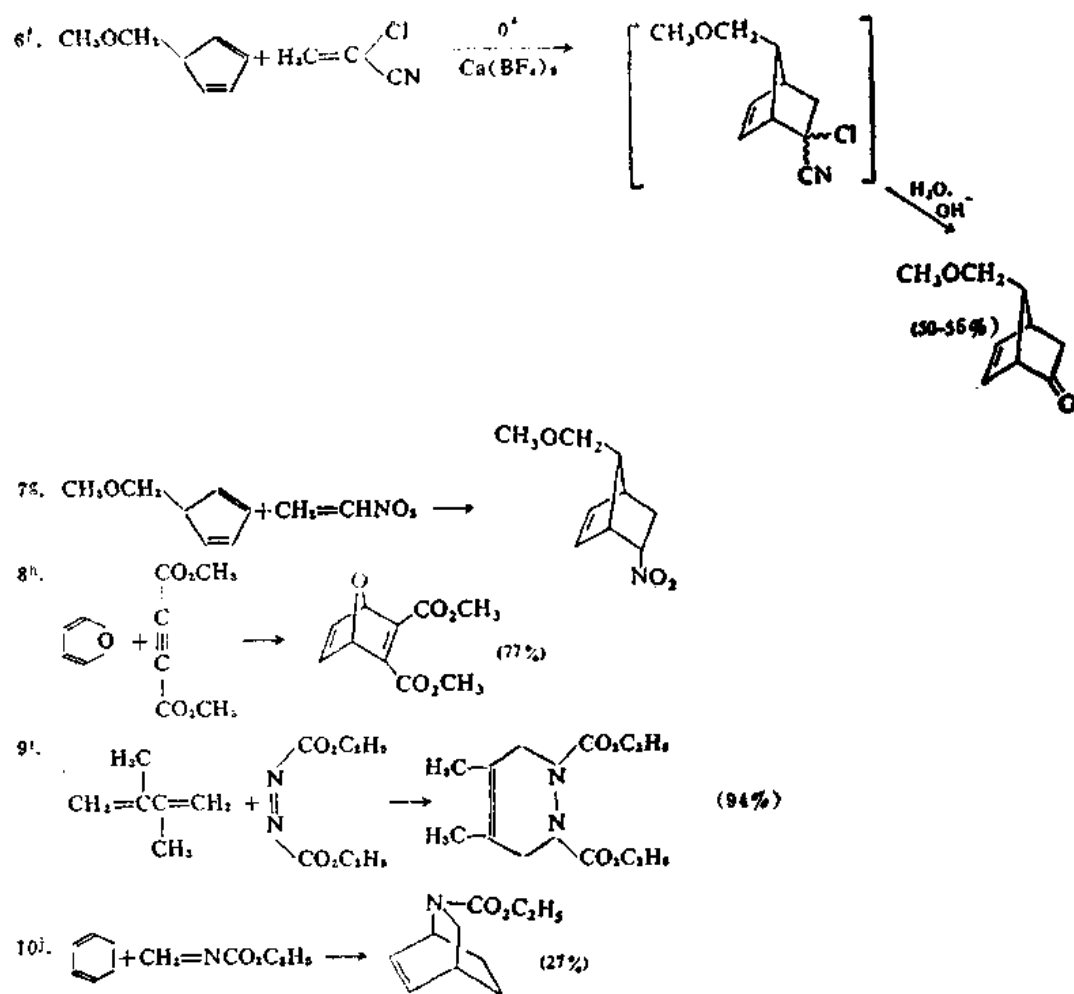
图式 6.2 狄尔斯-阿尔德反应的若干例子



- a. W. K. Johnson, *J. Org. Chem.* **24**, 864(1959).
- b. E. E. Smissman, J. T. Suh, M. Oxman, and R. Daniels, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 1040(1962).
- c. J. I. DeGraw, L. Goodman, and B. R. Baker, *J. Org. Chem.* **26**, 1156(1961).
- d. E. F. Godefroi and L. H. Simanyi, *J. Org. Chem.* **28**, 1112(1963).
- e. L. A. Paquette, *J. Org. Chem.* **29**, 3447(1964).

15. E. Ciganek, *Tetrahedron Lett.*, 3321(1967).

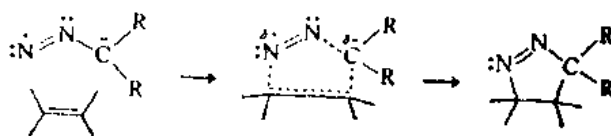
16. R. S. H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 215(1968); C. G. Krespan, B. C. McKusick, and T. L. Cairns, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 3428(1961).



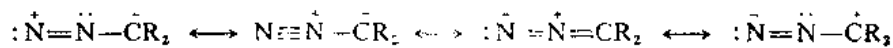
- f. E. J. Corey, U. Koelliker, and J. Neuffer, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 1489 (1971).
 g. S. Ranganathan, D. Ranganathan, and A. K. Mehrotra, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 5261 (1974).
 h. G. Stork, E. E. van Tamelen, L. J. Friedman, and A. W. Burgstahler, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 284 (1953).
 i. B. T. Gillis and P. E. Beck, *J. Org. Chem.* **27**, 1947 (1962).
 j. M. P. Cava, C. K. Wilkins, Jr., D. R. Dalton, and K. Bessho, *J. Org. Chem.* **30**, 3772 (1965).

6.1.2 偶极体环加成反应

A卷第十章简单地讨论了1,3-偶极环加成与协同加成概论之间的关系。这里再详细讨论一下这一反应,因为它包含着合成杂环的一般方法。图式6.3列举了能进行偶极环加成的一些分子类型。这些分子叫作1,3-偶极体,每一个可以有几种共振结构。每个分子至少有一个共振式,它的电荷按1,3分离为正负两极。偶极环加成的名称就是从此而来的。偶极环加成的另一反应物一般为烯或炔,常称亲偶极体。别的重要基团如亚胺的C=N键也能作为亲偶极体起作用。



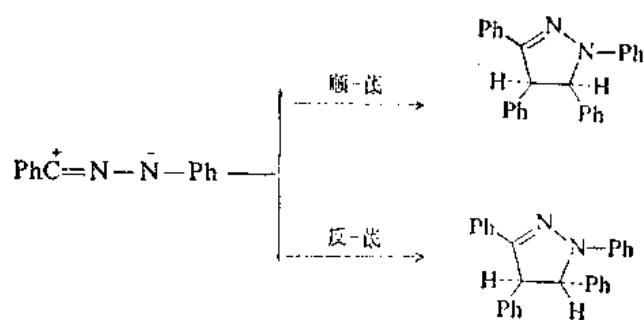
历程的研究显示1,3-偶极与碳碳重键环加成的过渡态并不很极化。反应速度对溶剂的极性并不敏感,这与加成是协同式的看法相吻合¹⁷。电荷之消失是形式上的,实际上,大多数1,3-偶极并不是极性很高的物质。高度极性的结构可以有其它贡献结构式相抵消:



图式 6.3 1,3-偶极化合物

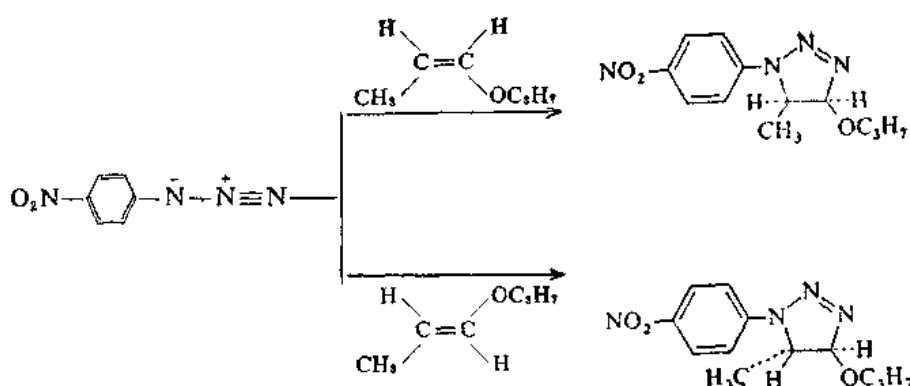
$:\dot{\text{N}}=\ddot{\text{N}}-\ddot{\text{C}}\text{R}$	\longleftrightarrow	$\text{N}\equiv\dot{\text{N}}-\ddot{\text{C}}\text{R}_2$	重氮烷
$:\dot{\text{N}}=\ddot{\text{N}}-\ddot{\text{N}}\text{R}$	\longleftrightarrow	$\text{N}\equiv\dot{\text{N}}-\ddot{\text{N}}\text{R}$	叠氮物
$\text{R}\dot{\text{C}}=\ddot{\text{N}}-\ddot{\text{C}}\text{R}_2$	\longleftrightarrow	$\text{R}\text{C}\equiv\dot{\text{N}}-\ddot{\text{N}}\text{R}$	氮叶立德
$\text{R}\dot{\text{C}}=\ddot{\text{N}}-\ddot{\text{N}}\text{R}$	\longleftrightarrow	$\text{R}\text{C}\equiv\dot{\text{N}}-\ddot{\text{N}}\text{R}$	氮亚胺
$\text{R}\dot{\text{C}}=\ddot{\text{N}}-\ddot{\text{O}}:$	\longleftrightarrow	$\text{R}\text{C}\equiv\dot{\text{N}}-\ddot{\text{O}}:$	腈氧化物
$\text{R}_2\dot{\text{C}}-\ddot{\text{N}}-\ddot{\text{C}}\text{R}_2$	\longleftrightarrow	$\text{R}_2\text{C}=\dot{\text{N}}-\ddot{\text{C}}\text{R}_2$	氮叉甲烯叶立德
$\text{R}_2\dot{\text{C}}-\ddot{\text{N}}-\ddot{\text{O}}:$	\longleftrightarrow	$\text{R}_2\text{C}=\dot{\text{N}}-\ddot{\text{O}}:$	氮酮
$\text{R}_2\dot{\text{C}}-\ddot{\text{O}}-\ddot{\text{O}}:$	\longleftrightarrow	$\text{R}_2\text{C}=\ddot{\text{O}}-\ddot{\text{O}}:$	羰基氧化物

1,3-偶极加成反应产物的结构推测中存在两个有意义的问题:(1)反应是不是立体专属性的?(2)反应有无位置选择性?对第一个问题就亲偶极体而论是肯定的。许多实验例子表明烯的环状产物是同面加成的结果。立体专属性是协同反应历程所期望的,也正是事实上得到的。



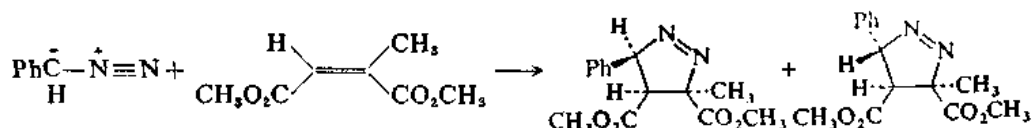
文献 18

17. P. K. Kadaba, *Tetrahedron* 25, 3053(1969); R. Huisgen, G. Szeimies, and L. Möbius, *Chem. Ber.* 100, 2494 (1967); P. Scheiner, J. H. Schomaker, S. Deming, W. J. Libbey, and G. P. Nowack, *J. Am. Chem. Soc.* 87, 306(1965).
18. R. Huisgen, M. Seidel, G. Walbilleh, and H. Knupfer, *Tetrahedron*, 17, 3(1962).



文献 19

对某些1,3-偶极分子,同面加成按反应分子的相对不同的定向导致两个立体异构体。不少情况下,二取代重氮甲烷与烯加成,生成混合物²⁰。这相当于狄-阿反应中的内式和外式的立体化学:



位置选择性到现在还是一个可争论的问题,而且也没有简单规律可预言加成的定向。在一些情况,环加成反应可分离得两种可能的环状产物。对位置专属性没有根本的机制要求。须知重要的事实是企图根据1,3-偶极和亲偶极体的极性去预言位置选择性是完全不可靠的。

多数环加成的位置选择性还没有结论,尚在讨论中。一种观点认为空间效应成为主要原因²¹。这一观点在许多反应中预言产物的正确定向,它认为在两个反应分子上的庞大基团相互之间距离越远越好,这样得到的产物是优势的产物。但是有许多例外,因此立体效应不能是唯一控制因素²²。

对若干偶极环加成进行分子轨道法的分析,有人建议位置选择性受制于反应分子的HOMO和LUMO轨道上的电子密度分析。认为加成有利的定向应为这两种前线轨道取得最大的交盖²³。进行这种分析时,必须认出两个加成反应物的相互作用轨道。认为电子富集的亲偶极体的HOMO与1,3-偶极的LUMO相作用。对电子贫乏的亲偶极体,情况刚好倒过来。预言优势的加成的方向将是这些轨道成对地提供最大交盖的定向。若干1,3-偶极环加成结果的位置选择性的合理解释就是根据这些。

一些1,3-偶极的活性比较还没有人仔细研究过。而对不同的烯作为亲偶极体的活性的比较则做了不少工作。从这里得到了若干概括性结论:

1. 张力增加了烯的活性。例如,原菠烯比环己烯在1,3-偶极环加成反应中要活泼。

19. R. Huisgen and G. Szeimies, *Chem. Ber.* **98**, 1153 (1965).

20. R. Huisgen and P. Eberhard, *Tetrahedron Lett.*, 4343 (1971).

21. R. Huisgen, *J. Org. Chem.* **33**, 2291 (1968).

22. R. A. Firestone, *J. Org. Chem.* **33**, 2285 (1968).

23. R. Sustmann, *Tetrahedron Lett.*, 2717 (1971); R. Sustmann and H. Trill, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **11**, 838 (1972); K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 8953 (1972).

2. 共轭官能团也增强活性。带有拉电子官能团如羰基、氰基的烯类活性加强,但烯胺、乙烯醚类带有推电子官能团的氨基和烷氧基也很活泼。富电子和贫电子的烯都比单烯活泼,这一事实说明单纯考虑基态的电子密度不是靠得住的用以预言偶极环加成活性的指导原则。

在表6.1总结了1,3-偶极体与一系列烯类反应活性数据情况。图式 6.4 则列出了应用1,3-偶极环加成在合成上的一些例子。

表 6.1 取代的烯对1,3-偶极加成的相对活性^{a, b}

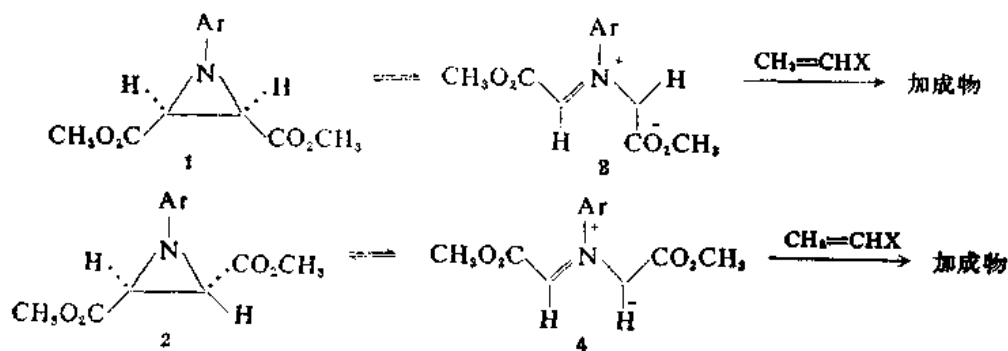
取代烯	Ph_2CN_2	PhN_3	$\text{PhN}=\text{N}-\text{NPh}$	$\text{PhC}\equiv\text{N}^+\text{O}^-$	$\text{PhC}=\text{N}^+-\text{CH}_2$ $\text{H} \quad \text{O}^-$
反丁烯二酸二甲酯	100	31	283	94	18.3
顺丁烯二酸二甲酯	27.8	1.25	7.9	1.61	6.25
原酸烯	1.15	700	3.1	97	0.13
丙烯酸乙酯	23.8	36.5	48	66	11.1(甲酯)
乙烯醚(丁基)	—	1.5	—	15	—
苯乙烯	0.57	1.5	1.6	9.3	0.32
丁烯酸乙酯	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
环戊烯	—	6.9	0.13	1.04	0.022
末端烯	—	1.89 (庚烯)	0.15 (庚烯)	2.6 (己烯)	0.072 (庚烯)
环己烯	—	—	0.011	0.055	—

a. 数据选自 R. Huisgen, R. Grashey and J. Sauer, "Chemistry of Alkenes" S. Patai (ed.), Interscience, New York, N. Y. 1964, PP. 806--877.

b. 对每种1,3-偶极体,溶剂和温度等条件不同,故不能对偶极体与偶极体之间作比较。按上书(a)对每一1,3-偶极体,巴豆酸乙酯的活性定为1.0。

偶极环加成是合成杂环分子的一种重要方法。偶氮化合物的环加成也已应用在环丙烷和其它有张力分子的合成中。环状加成物(吡唑啉)含有偶氮键,而且在热解和光解下失去氮分子。一般,由失去氮的两个碳中心结合,形成三元环。在6.4节中,这一反应则被考虑用于失去氮而形成其它大小的环。

1,3-偶极环加成的有意义的变革为从稳定的有张力环化合物产生1,3-偶极体。在下例中,氮杂环丙烷1和2能发生1,3-偶极3和4,从而与一系列亲偶极体加成得相应的加成物²⁴。涉及偶极体作为单独的中间体包括下述观察到的现象:反应速度并不取决于亲偶极体的浓度,而反应中

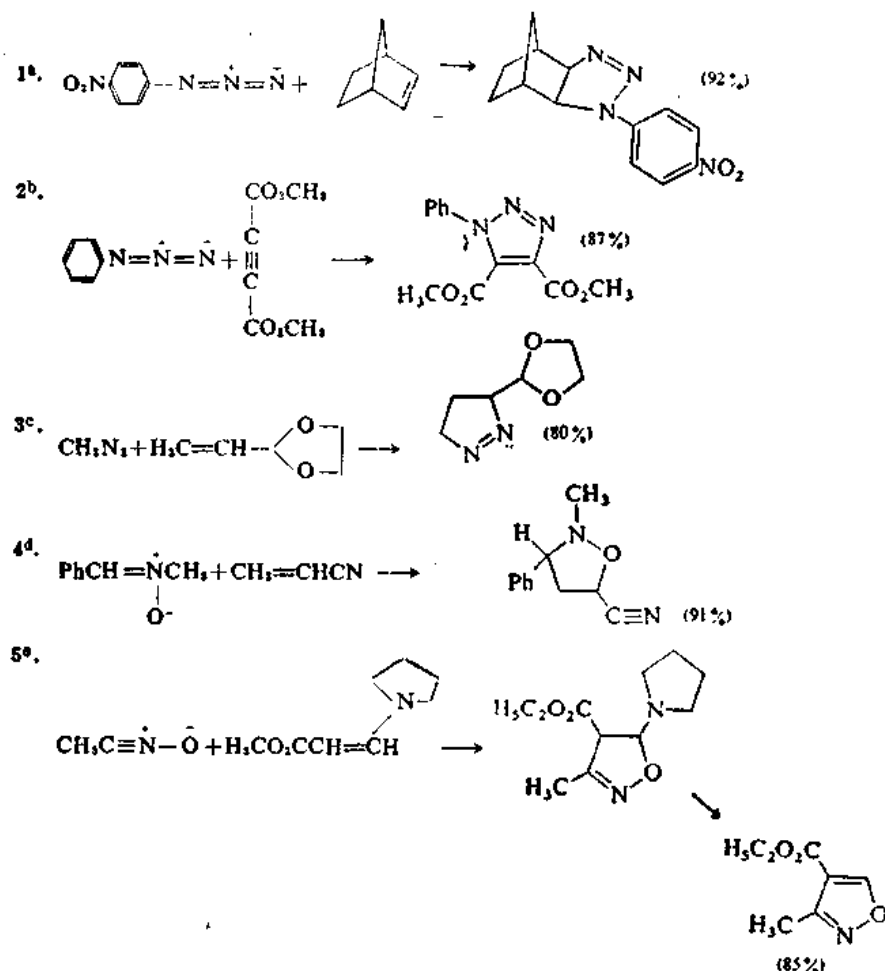


24. R. Huisgen and H. Mäder, J. Am. Chem. Soc. 93, 1777 (1971),

170.

开环反应成为决定反应速度的步骤。氮杂环丙烷中有拉电子取代基加速开环，而且稳定了偶极的碳负离子中心。

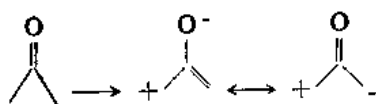
图式 6.4 典型 1,3-偶极环加成反应



- a. P. Scheiner, J. H. Schomaker, S. Deming, W. J. Libbey, and G. P. Nowack, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 306 (1965).
- b. R. Huisgen, R. Knorr, L. Möbius, and G. Szeimies, *Chem. Ber.* **98**, 4014 (1965).
- c. J. M. Stewart, C. Carlisle, K. Kem, and G. Lee, *J. Org. Chem.* **35**, 2040 (1970).
- d. R. Huisgen, H. Hauck, R. Grashey, and H. Seidl, *Chem. Ber.* **101**, 2568 (1968).
- e. G. Stork and J. E. McMurry, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 5461 (1967).

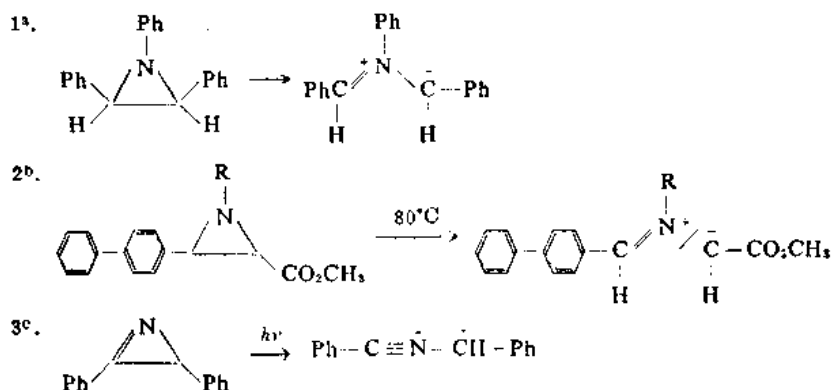
环丙酮也可作为各种环加成的活性反应物。人们建议，环丙酮可逆地断裂得 1,3-偶极体²⁵可能是活性质体。

25. N. J. Turro, S. S. Edelson, J. R. Williams, T. R. Darling, and W. B. Hammond, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 2283 (1969); S. S. Edelson and N. J. Turro, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 2770 (1970); N. J. Turro, *Acc. Chem. Res.* **2**, 25 (1969).



其它从张力环的开环为1,3-偶极的例子如图式 6.5 所示。

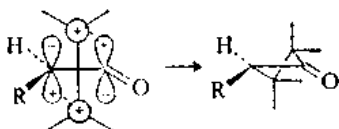
图式 6.5 从小环产生的偶极中间体



- a. H. W. Heine, R. Peavy, and A. J. Durbetaki, *J. Org. Chem.* **31**, 3924 (1966).
 b. P. B. Woller and N. H. Cromwell, *J. Org. Chem.* **35**, 888 (1970).
 c. A. Padwa, M. Dharan, J. Smolanoff, and S. I. Wetmore, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 1945, 1954 (1973).

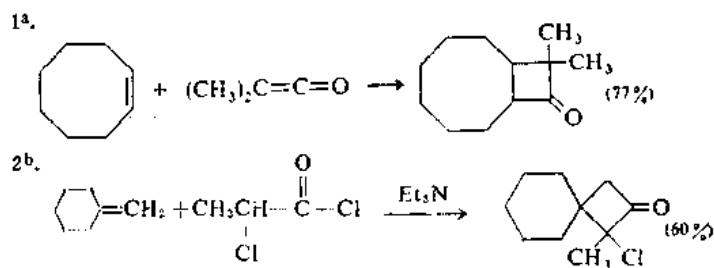
6.1.3 导致环丁烷的2+2环加成和其它反应

在环加成反应中有普遍性和合成用途的是乙烯酮和烯烃的2+2环加成。它们按 $[\pi, 2_s + \pi, 2_s]$ 协同式环加成进行反应²⁶。乙烯酮与烯烃按照垂直交错方式互相接近这样的过渡态比其它烯类



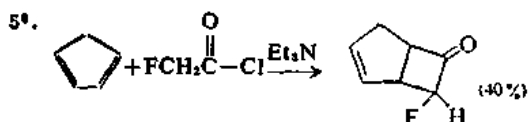
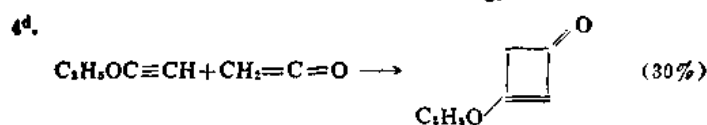
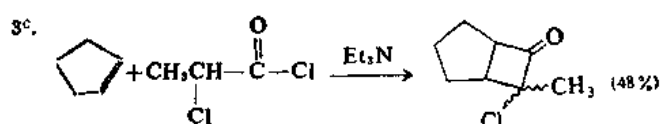
容易形成, 因为乙烯酮的羰基上没有干扰的取代基团。乙烯酮体系的贫电子状态并且有一个低能级的 $\text{C}=\text{O}$ 反键 π^* 轨道能与烯键接近, 这也使乙烯酮高活性地进行2+2式环加成的一个重要因素。这反应是环丁酮的通用合成法。这类反应例子可参考图式6.6。

图式 6.6 乙烯酮的2+2环加成反应



- a. A. P. Krapcho and J. H. Lesser, *J. Org. Chem.* **31**, 2030 (1966).
 b. W. T. Brady and A. D. Patel, *J. Org. Chem.* **38**, 4106 (1973).

26. R. B. Woodward and R. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **8**, 781 (1969).



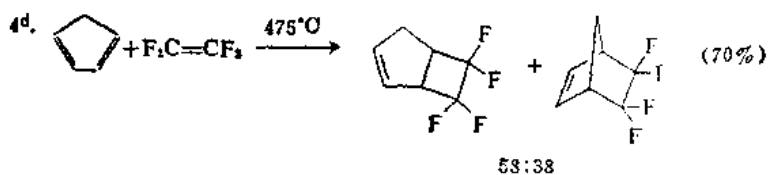
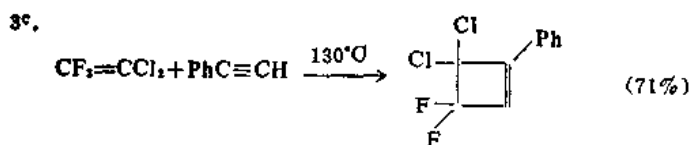
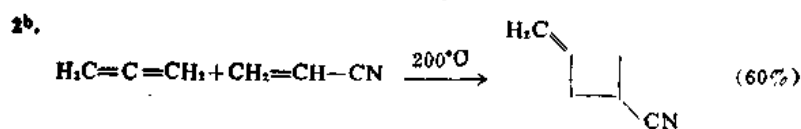
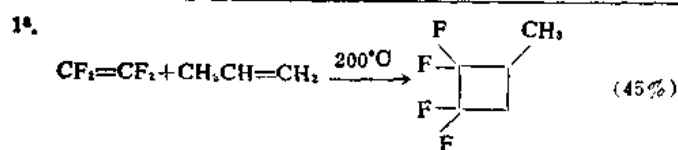
c. W. T. Brady, R. Roe, Jr., E. F. Hoff, and F. H. Parry, III, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 146 (1970).

d. H. H. Wasserman, J. U. Piper, and E. V. Dehmloew, *J. Org. Chem.* **38**, 1451 (1973).

e. W. T. Brady and E. F. Hoff, Jr., *J. Org. Chem.* **35**, 3733 (1970).

有一些其它类型的化合物能与烯反应得环丁烷,但这些反应被认为涉及双基中间体,而不属于协同式的²⁷。最好的这类反应的底物为氟烯和丙二烯类。炔或烯都可作它们加成反应的另一方。双烯和其它共轭化合物比简单烯要活泼。这一类反应的例子参考图式 6.7。

图式 6.7 热加成反应生成环丁烷



53:38

a. D. D. Coffman, P. L. Barrick, R. D. Cramer, and M. S. Raasch, *J. Am. Chem. Soc.* **71**, 490 (1949).

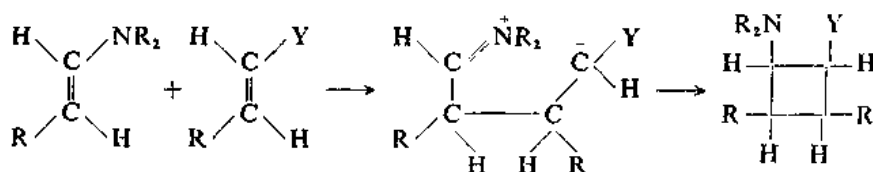
b. H. N. Cripps, J. K. Williams, and W. H. Sharkey, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 2723 (1959).

c. J. D. Roberts, G. B. Kline, and H. E. Simmons, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 4765 (1953).

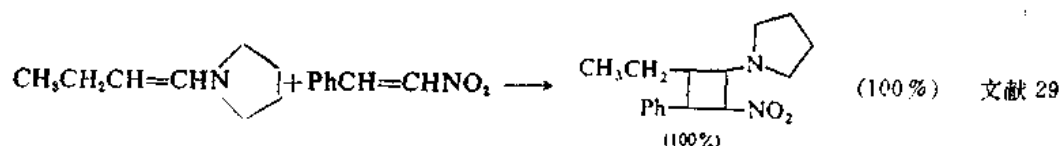
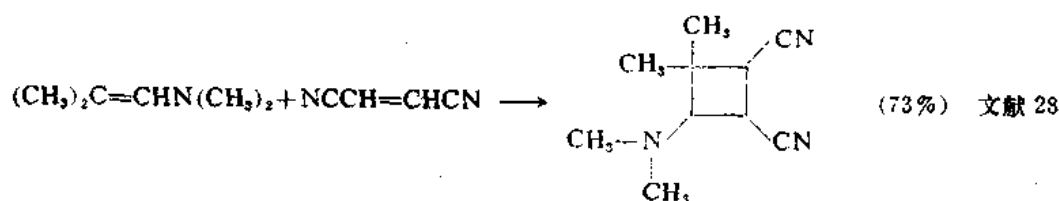
d. J. J. Drysdale, W. W. Gilbert, H. K. Sinclair, and W. H. Sharkey, *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 3672 (1958).

27. J. D. Roberts and C. M. Sharts, *Org. React.* **12**, 1 (1962); P. D. Bartlett, *Q. Rev. Chem. Soc.* **21**, 473 (1970).

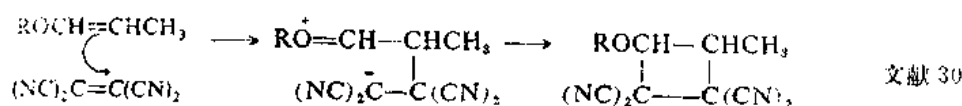
以非协同式机理形成的环丁烷涉及偶极中间体。烯胺与某些电子缺乏的烯反应得环丁烷衍生物:



拉电子基团使电子较多的烯胺与碳碳双键成键是必要的, 并且也是稳定偶极中间体中负离子中心的因素, 可以举出这个反应中两个例子如下:



四氟基乙烯和烯醇醚的环加成中有偶极中间体。再有这两个反应物有取代基使电荷的分离在能量上也是允许的。反应强烈地倾向于保持在非极性溶剂中烯醇醚的立体化学, 但在极性溶剂中立体专属性很少。溶剂效应的这种变异归因于两性离子中间体的寿命。极性较强的溶剂增加了它的寿命, 给以旋转机会, 导致失去其立体专属性。



离子中间体存在的另一证明为环加成反应速度显示依赖于溶剂的极性的现象, 这同协同机理所表现出来的是不同的³¹。

6.2 光化环加成

光化环加成提供了一种对制备用热环加成得到的化合物类型的补充方法。这种在热和光化方式反应之间的互补关系的理论基础扎根于轨道对称关系中, 它的细节部分已在 A 卷第十章中介绍过。

光化反应的类型中最有用的合成反应为两个碳碳双键的 2+2 加成, 和烯与羰基 2+2 环加成得氧杂环丁烷。已有不少报导分子内的环加成例子, 涉及两个烯基相互作用, 构成了合成四员

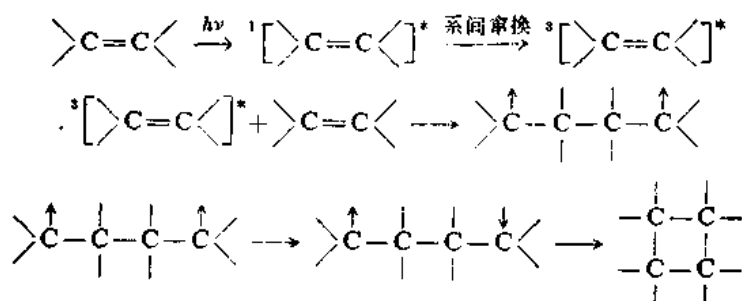
28. K. C. Brannock, A. Bell, R. D. Burpitt, and C. A. Kelly, *J. Org. Chem.* 29, 801 (1964).

29. M. E. Kuchne and L. Foley, *J. Org. Chem.* 30, 4280 (1965).

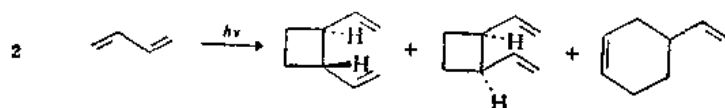
30. R. Huisgen and G. Steiner, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 5054 (1973).

31. G. Steiner and R. Huisgen, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 5056 (1973).

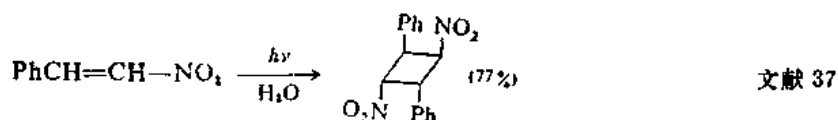
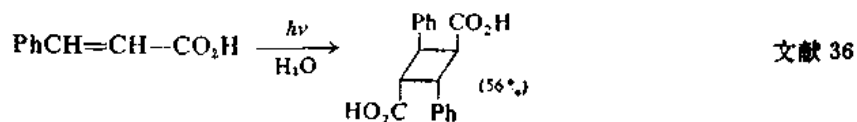
环化合物的重要方法³²。2+2光化环加成不一定是协同的。因为光激化的状态往往是三线态的。在这情况下,加成中间体也是三线态的,必须经过电子自旋的转化才能完成环的加成。结果,光化2+2环加成就不一定是立体专属性的了。与协同式热环加成、狄-阿合成是不同的。中间体发生1,4双基键的旋转如果快于关环则立体专属性丧失。



烯烃分子间加成可在汞光敏化或在短波直接辐射下实现³³。但简单烯没有多大制备用途。双烯在二苯甲酮、2,3-丁二酮-苯乙酮等光敏剂作用下作为反应物使用³⁴。在这些条件下可以得到一些具有一定产率的二聚异构体混合物。一般地,4+2加成物伴随着2+2优势加成物:



取代的苯乙烯光二聚反应是最早光化反应研究的对象³⁵。这些化合物晶态辐射可得高产率的二聚物。在溶液中,顺式和反式之间的异构化是主要反应:



碳碳双键环加成在分子内也可发生。直接辐射双烯导致环丁烷³⁸。这是单线态过程并且是协同式的。环丁烷的立体化学可以用轨道对称规律来预言(A卷,10.1节)。非共轭的双烯在汞光或羰基光敏剂作用下也发生光环化。1,4-二烯不容易形成环丁烷因为产生的环系张力太大。当烯键在分子内相隔两个碳原子以上,环化在立体上变得有利:

32. P. de Mayo, *Acc. Chem. Res.* 4, 41(1971).

33. H. Yamazaki and R. J. Cvetanović, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 520(1969).

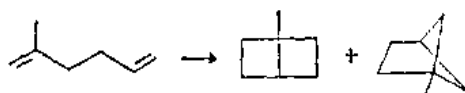
34. G. S. Hammond, N. J. Turro, and R. S. H. Liu, *J. Org. Chem.* 23, 3297(1963).

35. A. Mustafa, *Chem. Rev.* 51, 1(1952).

36. D. G. Farnum and A. J. Mostashari, *Org. Photochem. Synth.* 1, 103(1971).

37. D. G. Farnum and A. J. Mostashari, *Org. Photochem. Synth.* 1, 79(1971).

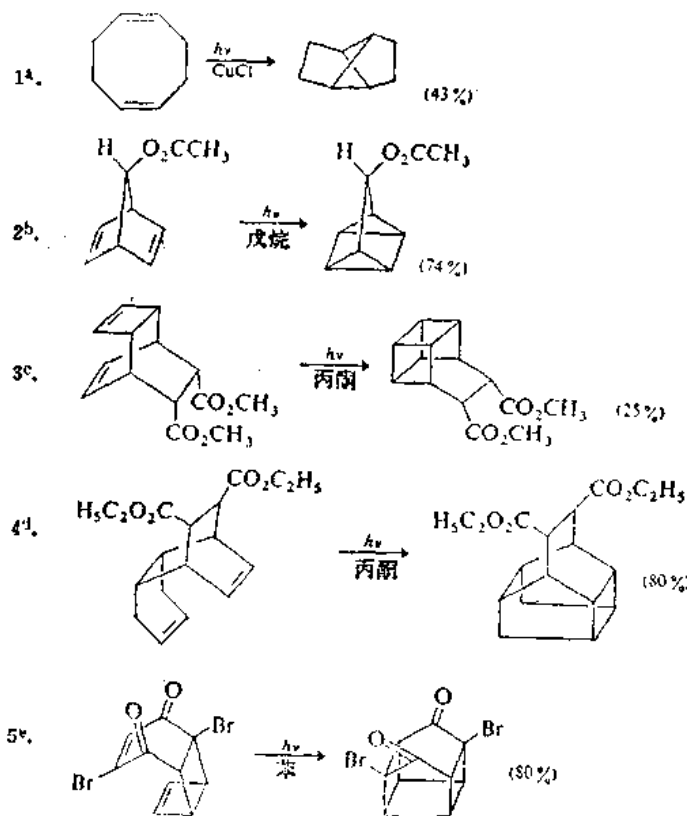
38. R. Srinivasan, *J. Am. Chem. Soc.* 84, 4141(1962); 90, 4498(1968).



文献 39

研究得较多的分子内 2+2 烯键环加成反应用于合成一系列复杂的“笼状”结构物。在这些分子中由于碳碳双键距离近而易于环化。图式 6.8 举了一些实例:

图式 6.8 双烯的分子内环加成

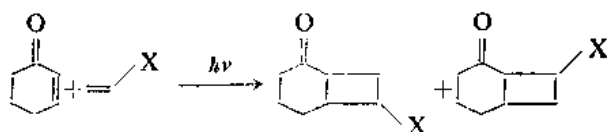


- a. P. Srinivasan, *Org. Photochem. Synth.* 1, 101 (1971); *J. Am. Chem. Soc.* 86, 3318 (1964).
- b. P. G. Gassman and D. S. Patton, *J. Am. Chem. Soc.* 90, 7276 (1968).
- c. W. G. Dauben, C. H. Schallhorn, and D. L. Whalen, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 1446 (1971).
- d. B. M. Jacobson, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 2579 (1973).
- e. J. C. Barborak, L. Watts, and R. Pettit, *J. Am. Chem. Soc.* 88, 1328 (1966).

另一类分子很倾向于光化环加成反应是 α, β -不饱和羰基化合物。它的光化环加成的活化状态是 $n-\pi^*$ 三线态⁴⁰。自旋如果不变的话, 起始中间体就应是三线态的双自由基, 反应不需是立体专属性的(相对于烯部分)⁴¹。环戊烯酮和环己烯酮的这类反应已有人透彻地研究过。非环状烯酮和大环化合物的活化状态被顺-反异构化而失活, 因而不能与烯加成。但环戊烯酮和环己烯酮

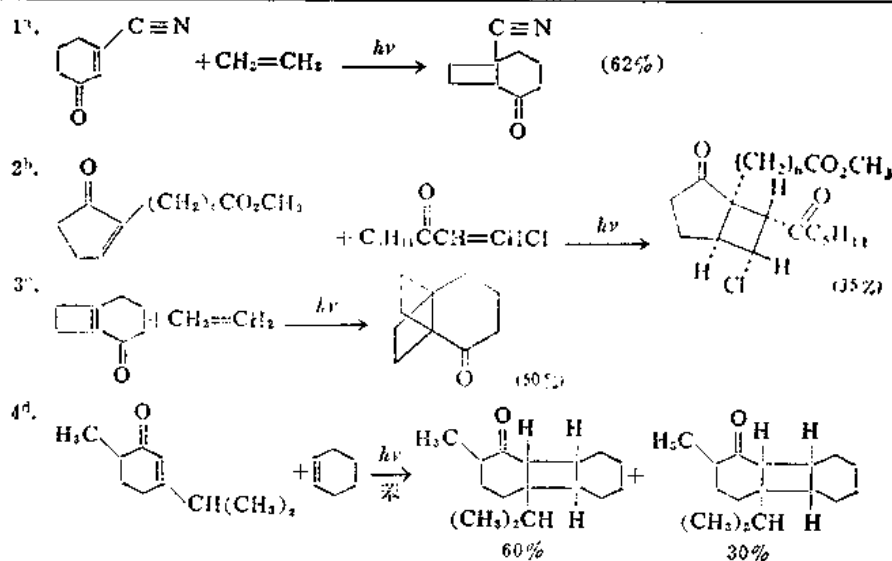
39. J. Meinwald and G. W. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 4923 (1967); R. Srinivasan and K. H. Carlough, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 4932 (1967).
40. P. E. Eaton, *Acc. Chem. Res.* 1, 50 (1968).
41. E. J. Corey, J. D. Bass, R. Le Mahieu, and R. B. Mitra, *J. Am. Chem. Soc.* 86, 5570 (1964).

的环受到约束, 不能发生异构化。炔烃代替烯烃也能作为反应物发生加成^{42,43}。不对称烯有两种加成方式。在这些反应中的控制方位选择性因素现在还不甚清楚。



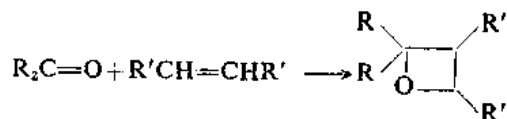
图式 6.9 列举了烯酮和烯类光化环加成的例子。

图式 6.9 烯酮和烯分子间光环化加成实例



- a. W. C. Agosta and W. W. Lowrance, Jr., *J. Org. Chem.* **35**, 3851 (1970).
- b. J. F. Bagh and T. Bogri, *J. Org. Chem.* **37**, 2132 (1972).
- c. P. E. Eaton and K. Nyi, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 2736 (1971).
- d. P. Singh, *J. Org. Chem.* **36**, 3334 (1971).

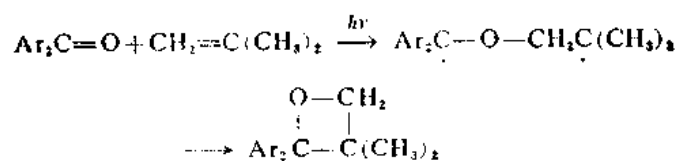
饱和羰基化合物, 特别是芳香羰基化合物经光辐射激活后的羰基生色官能团与烯类作用, 生成了四员环醚(氧杂环丁烷)。羰基化合物与烯加成得氧杂环丁烷这一反应叫作帕特诺-比尤奇反应(Paterno-Büchi reaction)⁴⁴。反应是立体选择性的, 至少对脂肪羰基化合物是如此的, 但芳香体系却没有立体选择性⁴⁵:



这一结果告诉人们脂肪羰基化合物的活化状态是单线态的质体, 而芳香的却是三线态的。

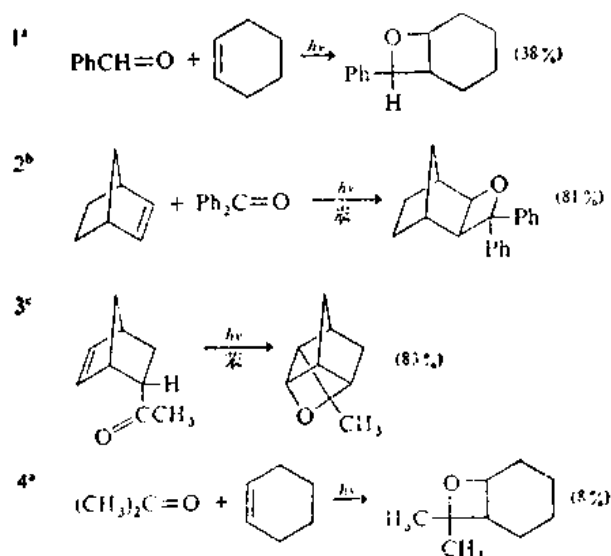
42. R. L. Cargill, T. Y. King, A. B. Sears, and M. R. Willcott, *J. Org. Chem.* **36**, 1423 (1971).
43. W. C. Agosta and W. W. Lowrance, Jr., *J. Org. Chem.* **35**, 3851 (1970).
44. D. R. Arnold, *Adv. Photochem.* **6**, 301 (1968).
45. N. C. Yang and W. Eisenhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 1277 (1971); D. R. Arnold, R. L. Hinman, and A. H. Glick, *Tetrahedron Lett.*, 1425 (1964); N. J. Turro and P. A. Wriede, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 6863 (1968); J. A. Barltrop and H. A. J. Carless, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 8761 (1972).

香酮, 加成的主要方式可以根据两种可能的双自由基中间体中较为稳定的先形成, 氧和碳碳双键上取代较少的一端关环成键这样方式去预言。许多成功的例子已有报导并列表⁴⁴。



一般芳香酮和醛的产率最好。在图式 6.10 给出若干例子

图式 6.10 羰基化合物与烯类的环化反应



a. J. S. Bradshaw, *J. Org. Chem.* 31, 237 (1966).

b. D. R. Arnold, A. H. Glick and V. Y. Abrattys, *Org. Photochem. Synth.* 1, 51 (1971).

c. R. R. Sauers, W. Schinski, and B. Sickles, *Org. Photochem. Synth.* 1, 76 (1971).

6.3 σ 迁移重排

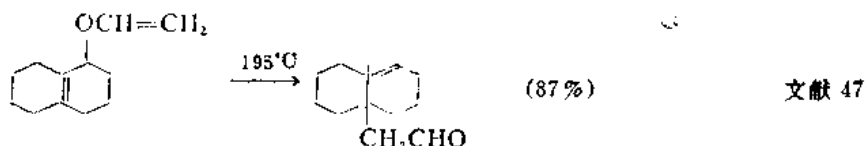
σ 迁移重排的机理和用语的意义已在 A 卷第十章加以考虑。最牢固地建立并成为合成方法的有用工具在 σ 迁移反应中为 [3, 3]- σ 迁移重排。轨道对称守恒原理确定这个反应能按协同机理进行。因此这一反应具有高度预见的立体专一性的优点。



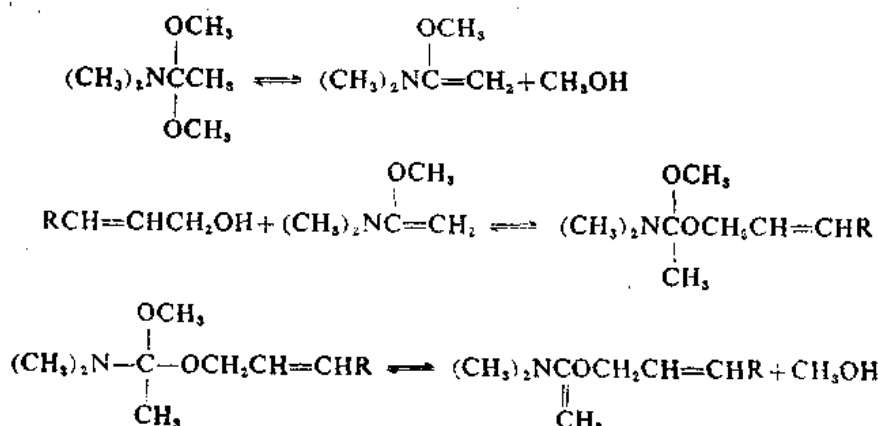
已知各种碳、氧、氮、硫原子在反应体系中所占据位置的组合的例子, 但从合成角度, 最重要的情况是体系中全是碳原子和 $\text{X}=\text{O}$ 的例子。

烯丙基乙烯基醚的 [3, 3]- σ 迁移重排以克莱森重排 (Claisen rearrangement) 著称。早年烯丙基苯基醚的反应已充分地研究过, 但它在脂肪体系中潜在的合成用途终于也被发掘了。反应

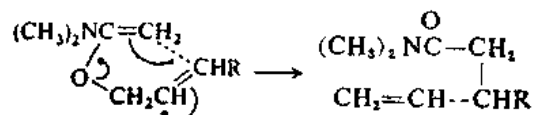
的重要应用为引入在两个六员环交接点上, 所谓“角位”的取代基⁴⁶。在这位置上引入取代基对合成甾族和粘类常是需要的。用乙烯基烯丙基醚的热重排可以引入一个 $-\text{CH}_2\text{CHO}$ 基。所需



的醚可以从烯丙醇通过乙酸汞-催化乙烯基交换反应来制取⁴⁸。这二步方法对其它一些官能团的存在是有限制的, 还发展了一些其它不用催化剂的乙烯热交换反应方法。在这些方法中, 乙烯基是有取代基的, 借以便利交换反应和成为乙烯基醚:



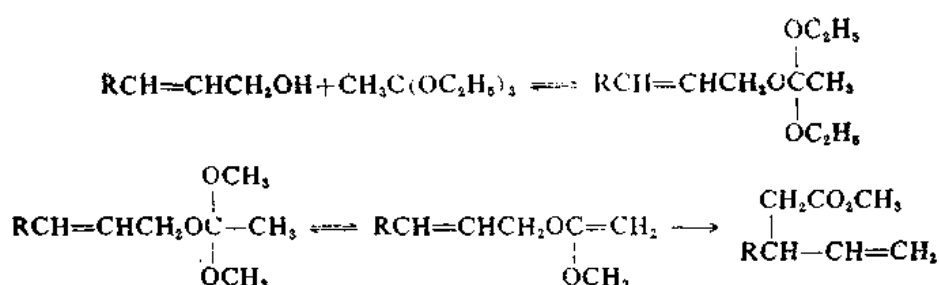
人们先把烯丙醇与 N, N-二甲基乙酰胺的缩醛共热, 可逆的热消除-加成机理引导一个烯丙基进入醚分子中。烯丙醇引入后消去一个甲醇, 产生了乙烯基烯丙基醚的二甲氨基衍生物, 后一反应物的 σ -迁移重排反应如下式进行:



总的效果是在烯丙醇的 C-3 上引入一个 N, N-二甲基乙酰氨基⁴⁹。通过烯丙醇和 N, N-二甲基乙酰胺二甲缩醛, 或和 1-二甲基氨基-1-甲氧乙烯 $(\text{CH}_3)_2\text{NC}(\text{OCH}_3)=\text{CH}_2$ (它是前者的消去衍生物, 可以分别制取) 加热反应顺利地发生。

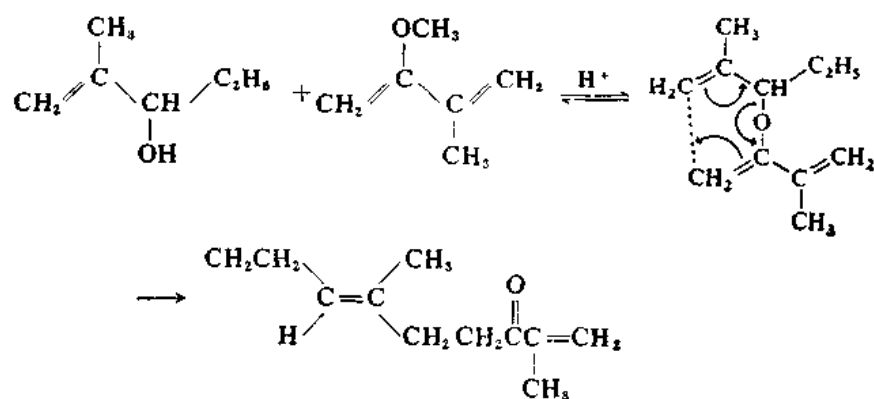
利用一个乙酸正酯同样地可以类似地引入一个甲氧羰甲基⁵⁰。再一次通过一系列加成和消除反应产生了活性的烯丙基乙烯基醚:

46. W. G. Dauben and T. J. Dietsche, *J. Org. Chem.* 37, 1212 (1972).
47. A. W. Burgstahler and I. C. Nordin, *J. Am. Chem. Soc.* 83, 198 (1961).
48. W. H. Watanabe and L. E. Conlon, *J. Am. Chem. Soc.* 79, 2229 (1957).
49. A. E. Wick, D. Felix, K. Steen, and A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* 47, 2425 (1964); D. Felix, K. Gschwend-Steen, A. E. Wick, and A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* 52, 1030 (1969).
50. W. S. Johnson, L. Werthemann, W. R. Bartlett, T. J. Brocksem, T. Li, D. J. Faulkner, and M. R. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 741 (1970).

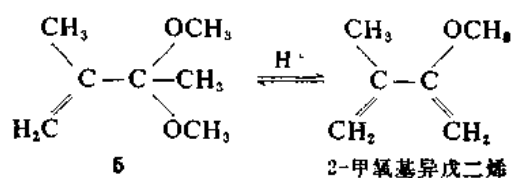


加少许弱酸例如丙酸来催化交换反应。

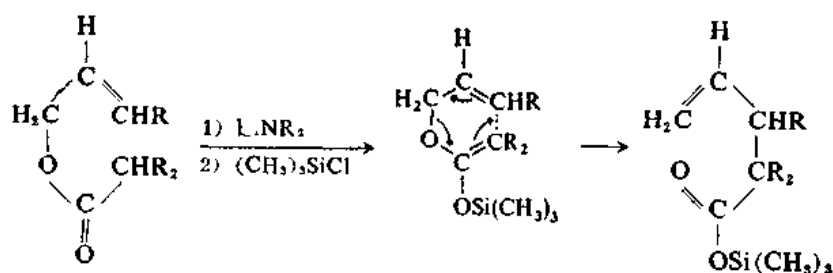
克莱森重排的一个变种, 利用 3-甲氧基异戊二烯作为引入异戊二烯单位至天然产物的合成方法。也是很有价值的。烯丙醇与甲氧基进行酸催化交换, 反复地进行这一操作, 每次把 α, β -不饱和酮还原至相应的烯丙醇⁵¹。由于乙烯基醚和缩酮的不可逆转, 在合成上把缩酮 5 相当



2-甲氧基异戊二烯来使用, 对合成也是很有好处的⁵²:



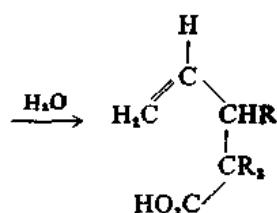
烯丙醇的酯通过酯的烯醇物的三甲硅基衍生物重排至 γ, δ -不饱和羧酸⁵³。这一重排在室温进行得很快:



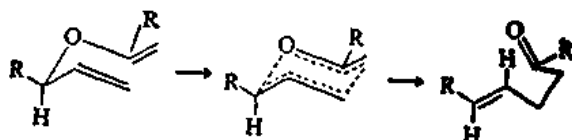
51. D. J. Faulkner and M. R. Petersen, *Tetrahedron Lett.*, 3243(1969); *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 553(1973).

52. W. S. Johnson, T. J. Brocksom, P. Loew, D. H. Rich, L. Werthemann, R. A. Arnold, T. Li, and D. J. Faulkner, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 4463(1970).

53. R. E. Ireland, R. H. Mueller, and A. K. Willard, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 2868(1976).

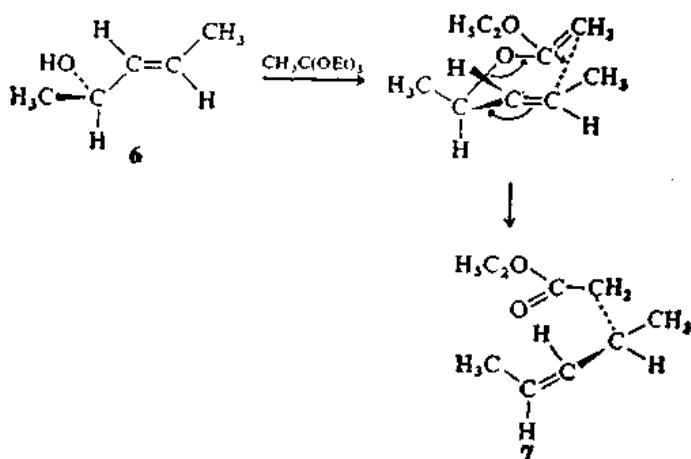


按照过渡态的构象效应,在克莱森重排起作用的协同机理允许反应的立体化学得以预言。这个过渡态被认为具有椅式构象⁵⁴。



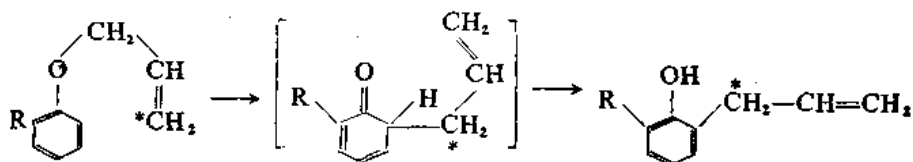
重排产生的新的双键反式较为有利,因为在过渡态中取代基在氧的 α -位置采取平伏键的形式。

克莱森重排反应存在着高度不对称诱导效应⁵⁵。从光学活性化合物 6 开始,用乙酸三乙正酯处理,产生的重排产物 7 的光学产率高达 90%。产物的构型由降解而证实的。



椅式过渡态预言在新的手性中心的立体化学具有取代基的准平伏式的位置。

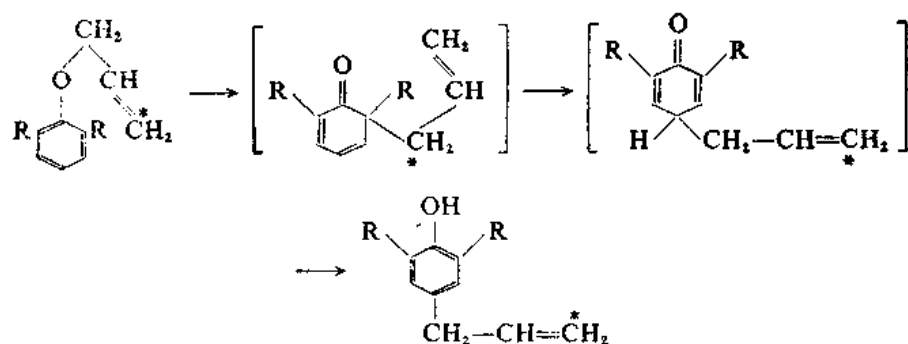
烯丙基苯基醚热重排至邻烯丙基苯酚已被人们熟悉多年。大量反应历程的研究说明这是一个热协同重排⁵⁶。当苯环两个邻位已被占据时,烯丙基进行第二次重排通过 σ -迁移机制得对位取代苯酚:



54. W. von E. Doering and W. R. Roth, *Tetrahedron* 18, 67 (1962).

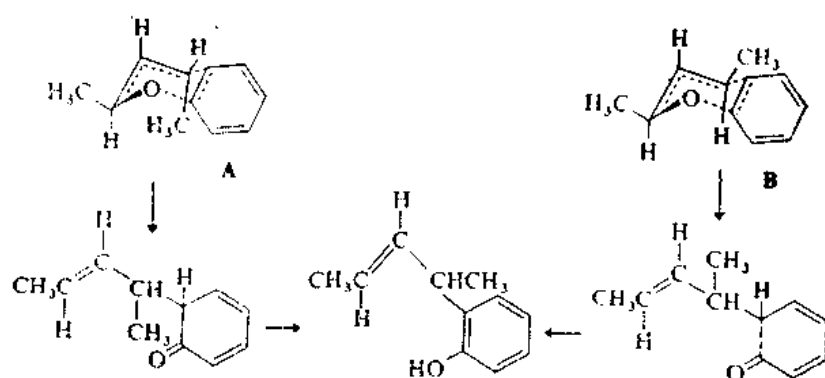
55. R. K. Hill, R. Soman, and S. Sawada, *J. Org. Chem.* 37, 3737 (1972).

56. S. J. Rhoads, in *Molecular Rearrangements*, Vol. 1, P. de Mayo (ed.), Interscience, New York, NY, 1963, pp. 655-684.



放射性碳标记试验显示醚中烯丙基的 C-1 在重排后终止在邻位时变为产物末端 C-3。当重排至对位取代产物时,两次迁移,从 C-1 变为 C-3,结果如上机理所示在原来反应物上的 C-3 在最后产物中也仍然是 C-3。

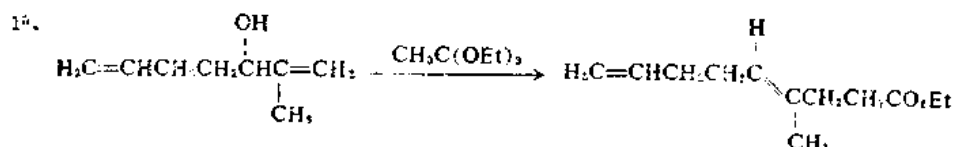
人们考察了烯丙基苯基醚的克莱森重排⁵⁷的立体化学,说明新的双键是反式的,不管原来的烯丙基双键是顺式的还是反式的。这些结果可用椅式过渡态说明。对这两种异构反应物可用 A 或 B 分别表示过渡态的适宜的几何形态。由于在这椅式过渡态中甲基倾向于平伏键取向,所以两者都导致在产物的双键是反式的。



图式 6.11 给出了脂肪和芳香体系两者的[3, -3]- σ 重排例子。

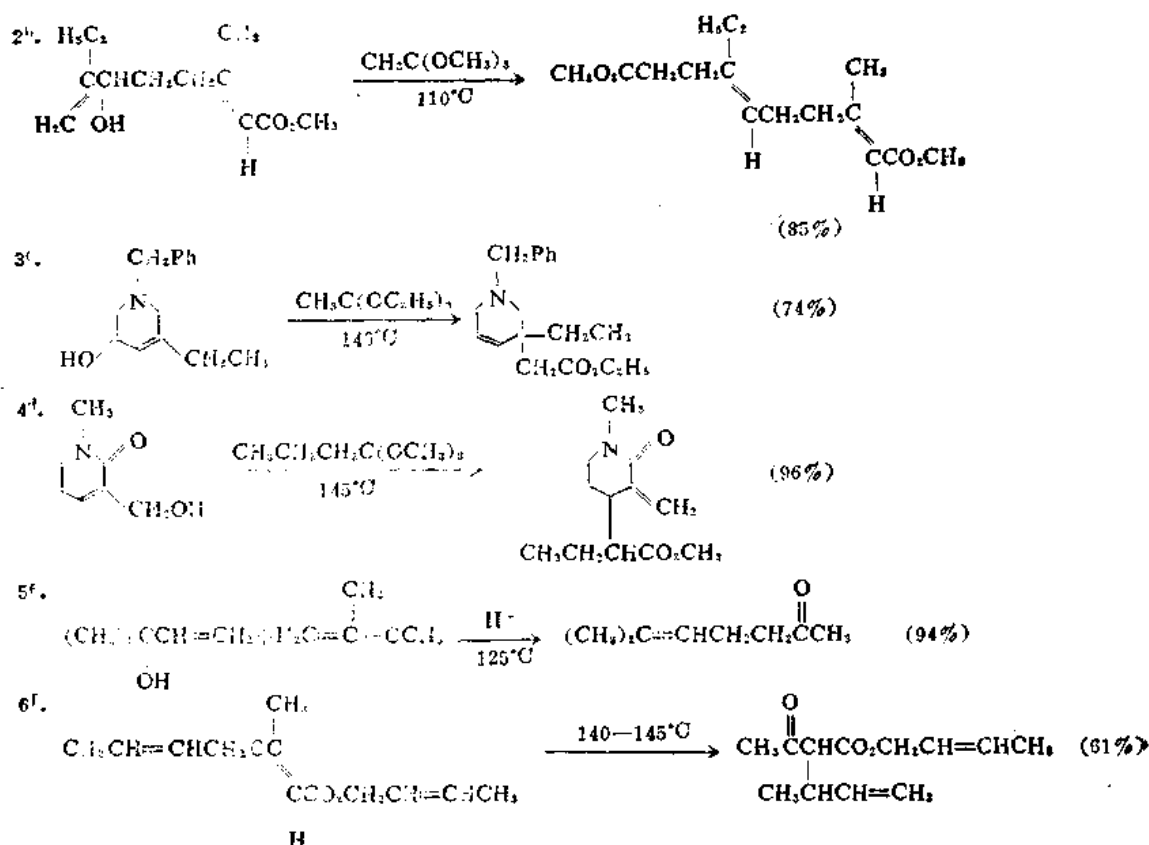
图式 6.11 克莱森重排反应

A. 脂肪族化合物

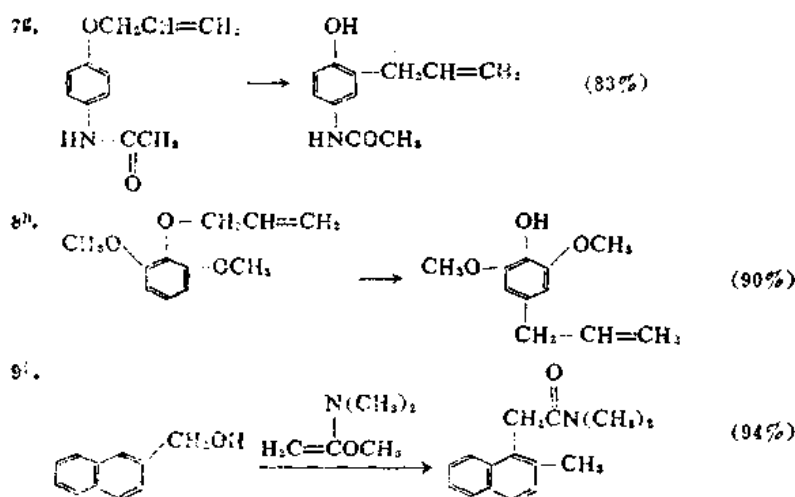


a. R. I. Trust and R. E. Ireland, *Org. Synth.* **53**, 116(1973).

57. H. L. Goering and W. I. Kimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 1743(1965); E. N. Marvell, J. L. Stephenson, and J. Org. *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 1237(1965).

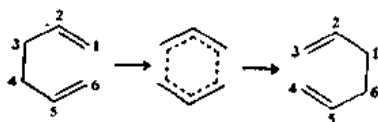


B. 芳香族化合物

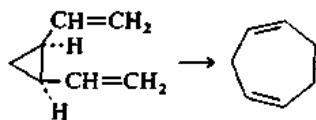


- b. C. A. Henrick, R. Schaub, and J. B. Siddall, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 5374 (1972).
 c. F. E. Ziegler and G. B. Bennett, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 7458 (1973).
 d. J. J. Plattner, R. D. Glass, and H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 8614 (1972).
 e. G. Sancy and R. Marbet, *Helv. Chim. Acta* **50**, 3091 (1967).
 f. J. W. Ralls, R. E. Lundin, and G. F. Bailey, *J. Org. Chem.* **23**, 3521 (1963).
 g. J. H. Bugkhalter, F. H. Tendick, E. M. Jones, P. A. Jones, W. F. Holcomb, and A. L. Rawlins, *J. Am. Chem. Soc.* **70**, 1363 (1948).
 h. I. A. Pearl, *J. Am. Chem. Soc.* **70**, 1746 (1948).
 i. D. Felix, K. Gschwend-Steen, A. E. Wick, and A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **52**, 1030 (1969).

1,5-双烯烃[3,3]- σ 迁移式发生重排,称为考普(Cope)重排反应^{58,59}。本反应在A卷第10.2节已加介绍。特别有关结构相同的反应物与产物的简并重排*。反应速度与溶剂极性和活化参数均无关系,这是符合反应为协同式单分子机理的结论⁶⁰。过渡态的合适的几何一般看来象是环己烷的椅式构象,但有时由于结构的限制,椅式构象不利时也能利用船式构象⁶¹。



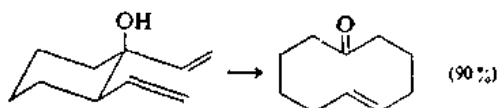
反应速度受原料能量的影响,有张力的化合物能在比无张力分子更低温度下反应。环丙烷的、环丁烷的和环戊烷的1,2-二乙烯基衍生物说明了这一点。顺式二乙烯基环丙烷在 -40°C 以下重排为环庚二烯⁶²,顺式二乙烯基环丁烷在 120°C 重排为1,4-环辛二烯,产率91%⁶³。



它们的反式异构体,因为不能转化为必要的环状过渡态不能在 240°C 以下按协同式机理发生重排。在高温另一种分解方式发生了。顺-二乙烯基环戊烷在 220°C 与顺、顺-1,5-环壬二烯达成平衡,但二者之中环戊烷更稳定,只有5%转化为环壬二烯⁶⁴。

考普重排一般是可逆的,不发生单键和双键数量的改变,因而粗略估算在能量上大体没有什么变化。平衡点受制于原料和可能产物的相对稳定性。但对环状化合物,化合物的分子张力成为控制平衡的主要因素。对非环化合物,平衡时产物的比例有利于共轭体系,内双键比末端双键有利。

双烯体系中在C-3如有一个OH基时,考普重排产物为烯醇,最后当然转变为羰基化合物。这一反应受形成羰基的驱动作用,产率较好,人们称之为羟基考普重排⁶⁵。它用于合成中等大小环:



文献 66

* 表面上看来没有结构变化的重排叫作简并重排(degenerate rearrangement)——译者。

58. A. Jefferson and F. Scheinmann, *Q. Rev. Chem. Soc.* 22, 391(1968).

59. S. J. Rhoads, in *Molecular Rearrangements*, Vol. 1, P. de Mayo(ed.), Interscience, New York, NY, 1963, pp. 684-696; S. J. Rhoads and N. R. Raulins, *Org. React.* 22, 1(1975).

60. H. M. Frey and R. Walsh, *Chem. Rev.* 69, 103(1969).

61. R. P. Lutz, S. Bernal, R. J. Boggio, R. O. Harris, and M. W. McNicholas, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 3985(1971).

62. W. von E. Doering and W. R. Roth, *Tetrahedron* 19, 715(1963).

63. E. Vogel, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 615, 1(1953); G. S. Hammond and C. DeBoer, *J. Am. Chem. Soc.* 86, 899(1964).

64. E. Vogel, W. Grimme, and E. Dinné, *Angew. Chem.* 75, 1103(1963).

65. A. Viola, E. J. Iorio, K. K. Chen, G. M. Glover, U. Nayak, and P. J. Kocienski, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 3462(1967).

66. E. N. Marvell and W. Whalley, *Tetrahedron Lett.*, 509(1970).

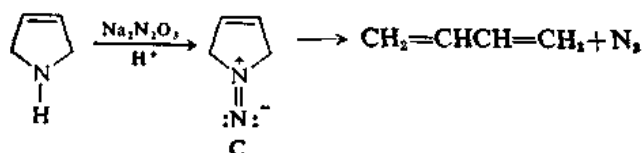
6.4 单分子热消除反应

环加成的逆转反应叫作环消去, 意味着从环状原料分解为两个或两个以上的碎片分子。某些环消去反应虽是协同式的, 还有一些则是分步机理。我们把非协同反应放在一起考虑, 因为总的转变常常密切地与协同机理相关。在 6.4.2 节着重提出通过环状过渡态协同机理的一些重要合成消去例子。

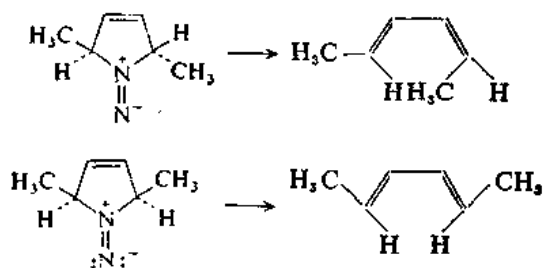
6.4.1 开环和有关的消除反应

由于环消去是环加成的逆转反应, 通过与正向反应同样的历程, 所有影响协同式环加成的立体化学和轨道对称性等问题同样适用于解释环消去反应。这类反应的数目详细研究得还不多, 但有足够多的信息说明轨道对称性在起作用。轨道对称守恒原则规定过程能按协同式进行以及由此而产生的立体化学限制。我们首先讨论协同机理的一些反应, 然后再讨论涉及有单独中间体的消去反应。

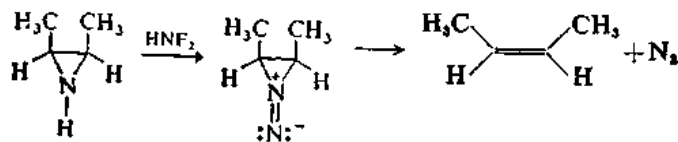
协同消去反应的一个典型例子为用 N-硝基羟胺处理 3-吡咯啉。活性中间体 C 能够消去分子氮。



反应是完全立体专属性的⁶⁷。而且在 C-2 和 C-5 上的基团作相对旋转(对旋)导致产物。这一立体化学符合轨道对称守恒的预言:



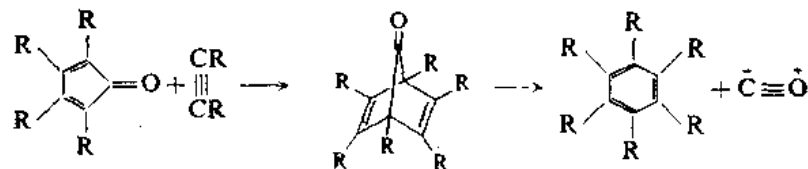
二氟氨 HNF_2 和氮杂环丙烷作用, 后者消去胺而产生烯, 按照轨道对称守恒原则这一反应不是协同的⁶⁸。但是人们观察到反应的立体专属性很明显。从相应的顺-和反-2,3-二甲基氮杂环丙烷获得顺-2-丁烯和反-2-丁烯:



67. D. M. Lemal and S. D. McGregor, *J. Am. Chem. Soc.* 88, 1335 (1966).

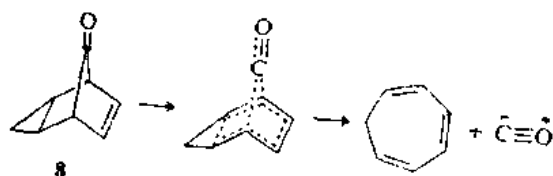
68. J. P. Freeman and W. H. Graham, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 1761 (1967).

从一个环酮消去一氧化碳是常见的反应。饱和体系的光化学反应机理在 A 卷第 11.3 节中已有讨论。只是分子具有特殊结构形式才发生顺利的热消除反应,从双环[2.2.1]庚-2-烯-7-酮消去一氧化碳是按协同式机理。实际上这个化合物的环生成过程中经常自发地消去 CO。通过取代的环戊二烯酮与乙炔衍生物的狄-阿合成的路线来制得这一环系是一通用路线。

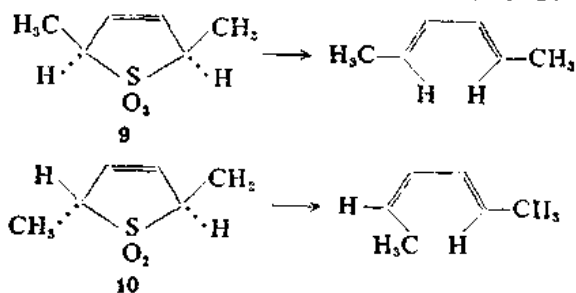


这反应可以用于合成高度取代的苯环⁶⁹。与之相似的体系之消去 CO,如不能直接生成芳环则需要较高的温度。研究得最多的反应是从双环[2.2.1]庚-2-烯-7-酮分解为环己二烯⁷⁰。环上的取代基的性质左右了消去反应之难易,但温度要在 100—150°C 以上。这个反应虽然能按协同式过程进行,其过渡态能量还是较高的。双环[2.2.1]庚二烯-7-酮的意外高的活性,也许反映了发展中环的过渡态的稳定性。

结构 8 意外地容易消去 CO,它的同芳香性稳定了过渡态:



从杂环分子中消去各种氧化态的硫也是很容易的。曾有人研究了它的反应机理和应用。环丁烯砜 9 和 10,在温度为 100—150°C,分解出二氧化硫和反,反-2,4-己二烯和顺,反-2,4-己二烯。分解是立体专属性的,取代在 C-2 和 C-5 的基团发生了对旋,情况和前述的吡咯啉分解相似⁷¹。



从 1,1-二氧化硫杂环丙烷(又称表砜 episulfone)分解出二氧化硫更为容易,在 60°C,顺-2,3-二甲基-1,1-二氧化硫杂丙环分解出立体专属性的顺-2-丁烯⁷²。顺-2,3-二苯基-1,1-二氧化硫杂丙环同样地分解出顺-1,2-二苯乙烯⁷³。

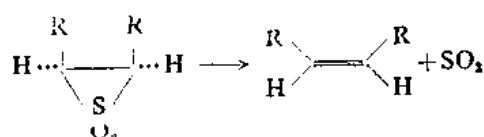
69. M. A. Ogliaruso, M. G. Romanelli, and E. I. Becker, *Chem. Rev.* 65, 261 (1965).

70. B. Halton, M. A. Battiste, R. Rehberg, C. L. Deyrup, and M. E. Brennan, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 5964 (1967); S. C. Clarke and B. L. Johnson, *Tetrahedron* 27, 3555 (1971).

71. W. L. Mock, *J. Am. Chem. Soc.* 88, 2357 (1966); S. D. McGregor and D. M. Lemal, *J. Am. Chem. Soc.* 88, 2358 (1966).

72. N. P. Neureiter, *J. Am. Chem. Soc.* 88, 558 (1966).

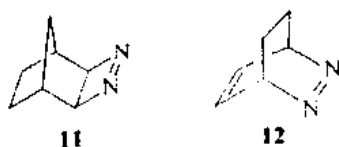
73. N. Tokura, T. Nagai, and S. Matsumura, *J. Org. Chem.* 31, 349 (1966).



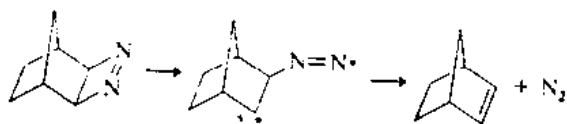
和氮杂环丙烷的去氮的情况是一样的, 分子轨道对称的规则禁阻这类反应按协同式机理进行, 但所研究过的这类反应都是立体专属性的。

环中消去小分子的反应研究得最广泛的为偶氮杂环化合物的消去氮。这对制备一些有张力的环体系是有用的。大多数情况用光化或加热促使偶氮杂环消去氮。这类反应一般不按协同机理, 但其中作为一种特例来先考虑, 至少有一个中间体通过协同式消去是可能的。然后我们将再考虑一般情况的机理和合成用途。

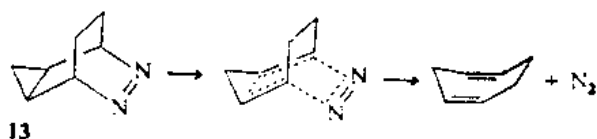
有意思地把偶氮化合物 **11** 和 **12** 的稳定性作一对比, 这里分子轨道理论适用于解释它的环消除和环加成。化合物 **11** 分解出原菠烯和氮要在 100°C 以上。而化合物 **12** 制得后在 -78°C 立即分解⁷⁴, 表面看来它比 **11** 的张力还小。差异的原因是化合物(**11**)如要进行协同式消去反应, 必需通过高能级的 $2+2$ 过程。对 **12** 来说, 协同式消去反应通过了协同的 $4+2$ 环消去过程, **11**



分解的温度范围相当典型地代表有张力的偶氮化合物, 可以假定它是按非协同式双自由基历程。在没有同时碳-碳双键形成的补偿下, $\text{C}-\text{N}$ 键必须破裂, 因而活化能远比协同过程为高。



另一偶氮化合物按协同机理发生分解的例子是 **13**⁷⁵。这里, 环丙烷的电子参与了顺利的消去氮后电子体系的重新组合。这个偶氮化合物在室温就能消去氮:

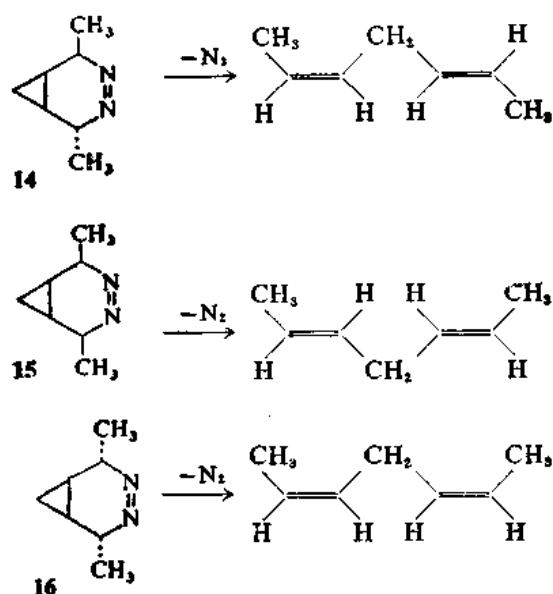


环丙烷的环之存在使协同机理成为可能的进一层证据为研究化合物 **14**、**15** 和 **16** 的消去氮的立体化学⁷⁶。每一反应都是高度立体专属性的, 双烯的生成正如协同机理所推断的,

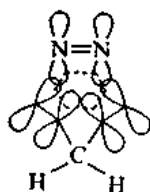
74. N. Rieber, J. Alberts, J. A. Lipsky, and D. M. Lemal, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 5608 (1969).

75. E. L. Allred, J. C. Hinshaw, and A. L. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 3352 (1969); E. L. Allred and K. J. Voorhees, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, (2) (1973).

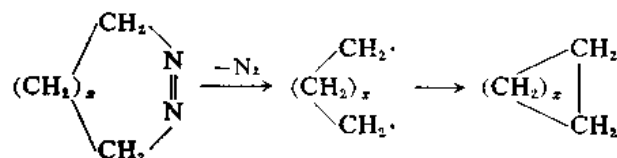
76. J. A. Berson and S. S. Olin, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 777 (1969).



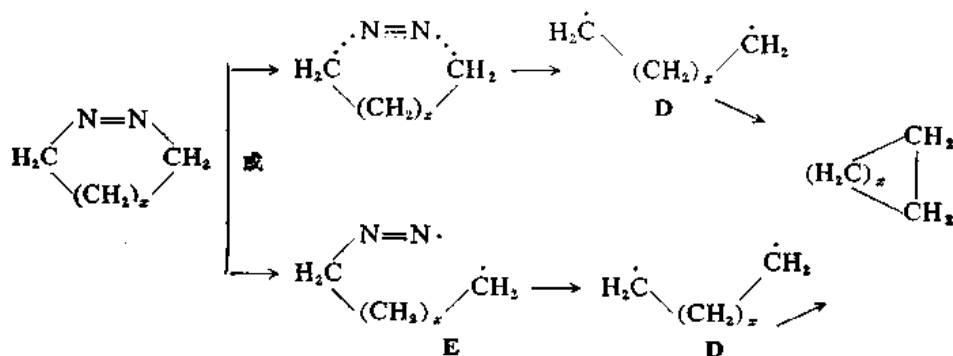
过渡态的能量由于其同芳香性质而较低。这些含氮化合物在室温是不稳定的。



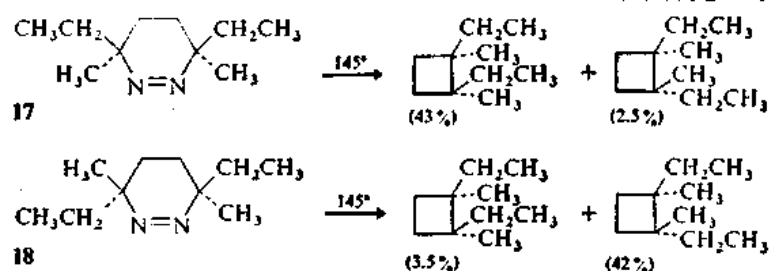
前节介绍了通过适当轨道排列只有偶氮化合物进行协同反应，但它们也能在足够低的温度下分解而不按协同机理，合成上也有用。环状偶氮化合物分解氮得到的主要产物(通过两个基中心的键合)为烃。分解在加热或光化下进行。



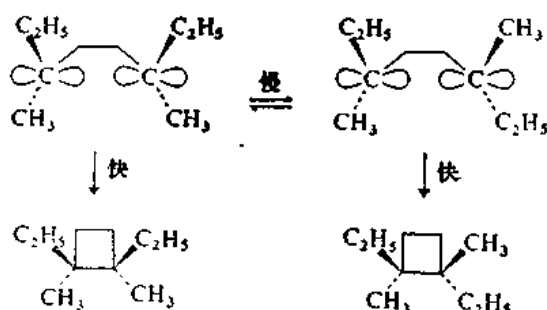
人们现在还在考察的机理有关分裂两个 C—N 键的先后时间。假如分裂是同时发生的，应产生单一中间体——双基 D。假如一个键先均裂，得到另一种中间体 E，可能它代表能量最低的。到目前为止，中间体 E 还没有证实，因为它很不稳定，要证明它的存在是不容易的。



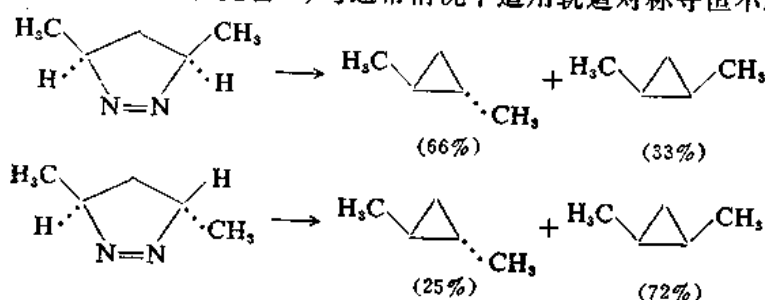
环状偶氮化合物的立体化学引人注意过。立体偶氮异构物 **17** 和 **18** 分解得相应的环丁烷, 有一定立体专属性。明显地它们没有共同的中间体。双基中间体首先以单线态出现(由于失



去氮时保持了自旋状态), 并且能关环成环丁烷, 这些都是在双基异构体能互相变化构象前发生的⁷⁷。关环似乎一般地比在放热反应步骤中产生的单线态 1, 4-双基构象转变快, 对 1, 4-双基来说能量不是在最低点⁷⁸。



偶氮五杂环的分解只有中等程度的立体专属性。有时产物的立体化学与原料是倒置的关系。有人建议用轨道对称的言语来解释这种 1, 3-双基中间体的生成和关环现象, 但既然立体专属性不强, 轨道对称控制一定不很完善⁸⁰, 与通常情况下适用轨道对称守恒不尽相同。



文献 79

环状偶氮化合物也可用光解法消除氮。直接用光分解或用光敏技术⁸¹。

吡唑啉的一个重要用途就是用以制取环丙烷。把偶氮化合物与烯类加成(见第 6.1.2 段)制得这一特定环系是常能实现的。这类加热的和光化过程的例子参考图式 6.12。

77. P. D. Bartlett and N. A. Porter, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 5317 (1968).

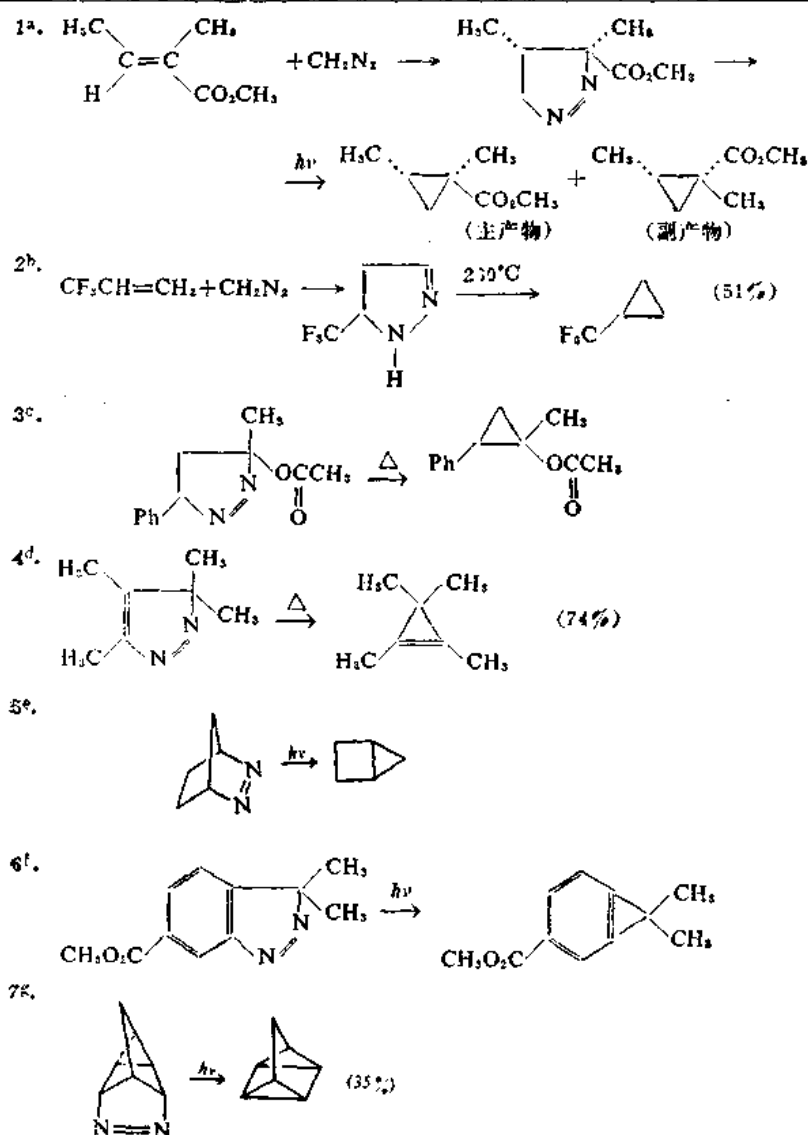
78. L. M. Stephenson and J. I. Brauman, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 1988 (1971).

79. R. J. Crawford and A. Mishra, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 3963 (1966).

80. R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 1475 (1968).

81. P. S. Engel, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 6903 (1969); P. D. Bartlett and P. S. Engel, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 2960 (1968).

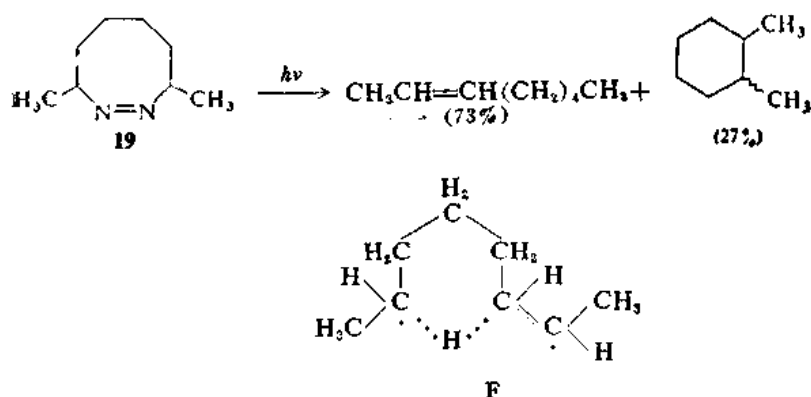
图式 6.12 环状偶氮化合物的光化和热分解



- a. T. V. Van Auken and K. L. Rinehart, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 3736(1962).
- b. F. Misani, L. Speers, and A. M. Lyon, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 2801(1956).
- c. J. P. Freeman, *J. Org. Chem.* **29**, 1379(1964).
- d. G. L. Closs, W. A. Böll, H. Heyn, and V. Dev, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 173(1968).
- e. C. G. Overberger, N. R. Byrd, and R. B. Mesrobian, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 1961(1956).
- f. R. Anet and F. A. L. Anet, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 525(1964).
- g. F. M. Moriarty, *J. Org. Chem.* **28**, 2385(1963).

在热分解反应时环化的同时伴随着烯的生成。对八员偶氮化合物 19 为例, 烯的生成是主要反应途径。通过过渡态 F 的分子内歧化可以说明这一例中生成八碳烯的原因⁸²。

82. C. G. Overberger and J. W. Stoddard, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 4922(1970).



6.4.2 涉及环状过渡态的 β -消去反应

消去反应中第二类重要反应以环状过渡态为其共同特征,通过分子内氢转移,随之消去一个小分子而生成烯。图式 6.13 略举这一类的一些最重要例子。它们还有另一个共同点:即它们是热分解和单分子反应,并不需要酸性或碱性催化剂。但是反应速度随温度的变化相差可以很大。

图式 6.13 通过环状过渡态的消除反应

底物	过渡态	产物	温度幅度	文献
		$RCH=CHR$ $+ HON(CH_3)_2$	100—150°C	a
		$RCH=CHR$ $+ CH_3COOH$	400—500°C	b
		$RCH=CHR$ $+ CH_3SH + SCO$	150—250°C	c

a. A. C. Cope and E. R. Trumbull, *Org. React.* 11, 317 (1960).

b. C. H. DePuy and R. W. King, *Chem. Rev.* 60, 431 (1961).

c. H. R. Nace, *Org. React.* 12, 57 (1962).

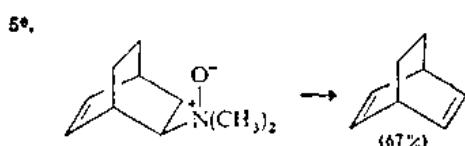
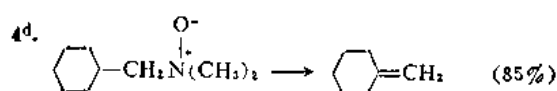
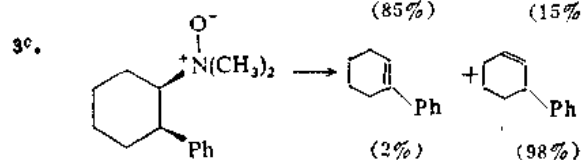
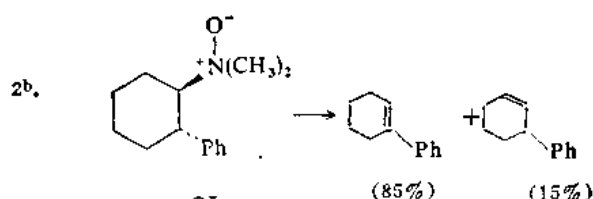
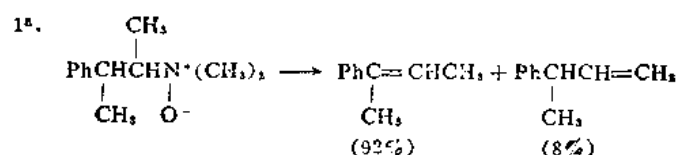
反应的过渡态的环状性质要求消去应符合同面立体化学。环状过渡态含五个或六个原子的不能在消去位置上原子处于对面立体化学关系。为此,这一类反应常被人称为加热同面消除反应。

胺氧化物的分解温度比任何其它热消去反应都要低,因而当要制取非常敏感的烯时用这一

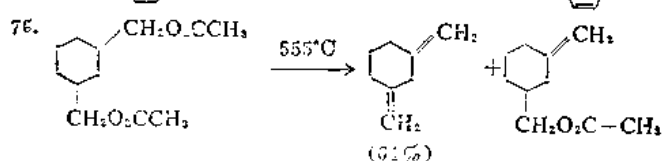
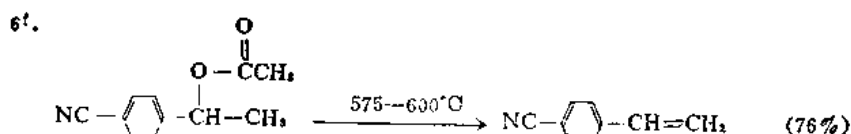
消去反应去制备特别有价值。对某些在二甲亚砆中的氧化胺只需室温就能发生分解反应⁸³。假如氧化胺中有两种类型β-氢, 结果产物中就有两种烯。典型例子见图式 6.14。

图式 6.14 通过环状过渡态的热消除反应

A. 氧化胺的热解

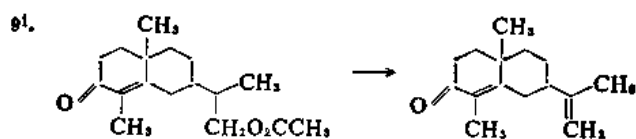
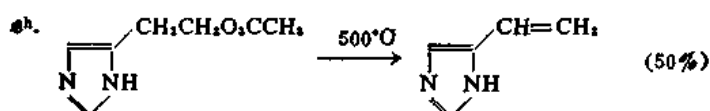


B. 酯的热解

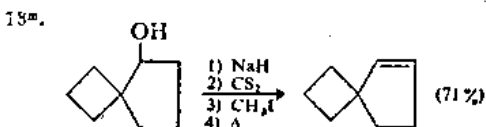
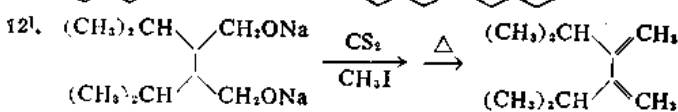
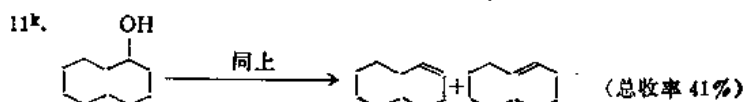
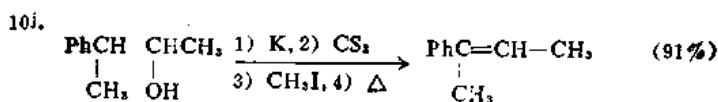


- a. D. J. Cram and J. E. McCarty, *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 5749 (1954).
- b. A. C. Cope and C. L. Bumgardner, *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 960 (1957).
- c. A. C. Cope, C. L. Bumgardner, and E. C. Schweizer, *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 472 (1957).
- d. A. C. Cope, E. Ciganek, and N. A. LeBel, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 2799 (1959).
- e. A. C. Cope and C. L. Bumgardner, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 2812 (1956).
- f. C. G. Overberger and R. E. Allen, *J. Am. Chem. Soc.* **63**, 722 (1945).
- g. W. J. Bailey and J. Economy, *J. Org. Chem.* **23**, 1002 (1958).

83. D. J. Cram, M. R. V. Sahyun, and G. R. Knox, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 1734 (1962).



C. 黄原酸酯的热解



h. C. G. Overberger and N. Vorchheimer, *J. Am. Chem. Soc.* 85, 951 (1963).

i. E. Piers and K. F. Cheng, *Can. J. Chem.* 46, 377 (1968).

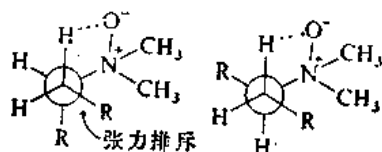
j. D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* 71, 3833 (1949).

k. A. T. Blomquist and A. Goldstein, *J. Am. Chem. Soc.* 77, 1001 (1955).

l. A. de Groot, B. Evenhuis, and H. Wynberg, *J. Org. Chem.* 33, 2214 (1968).

m. C. F. Wilcox, Jr., and G. C. Whitney, *J. Org. Chem.* 32, 2933 (1967).

在温和条件下, 烯类之间不能达成平衡, 产物中异构体的分配被它们的过渡态相对稳定性所控制。一般地说, 反式烯生成得比顺式烯还要多, 主要因为立体排斥作用提高了导致顺式烯的过渡态能量。但选择性不很高, 反: 顺比例在简单产物中在 3:1 至 2:1 之间。



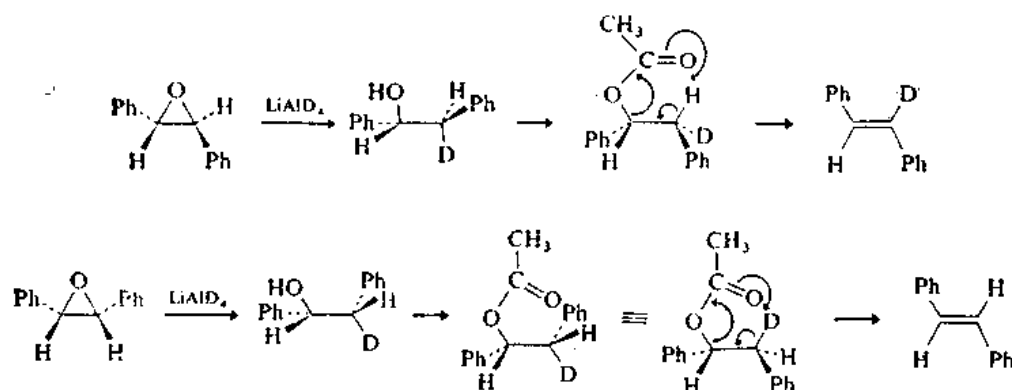
不利 比较有利

在环系中, 构象效应和要求环状过渡态是决定产物组成的最重要因素。消除反应导致与芳环发生共轭关系的烯是特别有利。与苯基属于 α -关系的氢, 它的酸性加强, 及过渡态产生的共轭关系被认为造成这种结果的原因。图式 6.14 第 1 项为决定产物组成因素的重要例子。

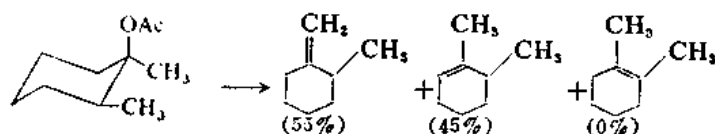
一般用醋酸酯来进行酯的热解。需要的温度高达 500°C 以上。因此热解是一种气相反应。在实验室, 操作放在管式炉中密封的玻管中完成。反应气体产物用惰性气体 (如氮从一端吹扫) 用一定流速被驱赶到另一端的冷阱或其它冷凝体系中去。如用长链酸酯进行热解操作是相同的; 假

如酯的沸点很高则反应也可在液相进行。气相的乙酸酯热解是最常用的方法。

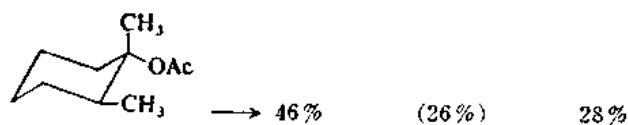
用标记的氘肯定了同面消除。用 LiAlD_4 还原顺-和反-环氧化合物(氧化芪)来立体专属性地引入氘。随后酯热解产物是反-芪, 因为在过渡态中有重叠效应。从反-氧化芪得到保留氘的烯, 而从顺-氧化芪得到的烯却没有氘, 这样证明了同面消除⁸⁴。



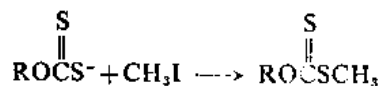
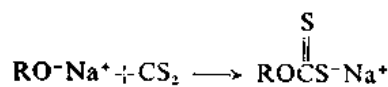
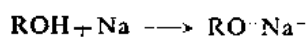
氧化胺的消去反应与之相似, 分子中有比一种类型还多的 β -氢存在时可得到烯烃的混合物。对非环化合物, 烯的分配比例接近于根据每种氢的数目统计预期数。对某一对异构体, 反式烯总是比顺式烯多。在环状体系中, 构象特点、环张力和有关因素常常改变了统计预期的混合物组成。在同面机理起作用的消除方向大大地超过了该机理不起作用的消除方向。



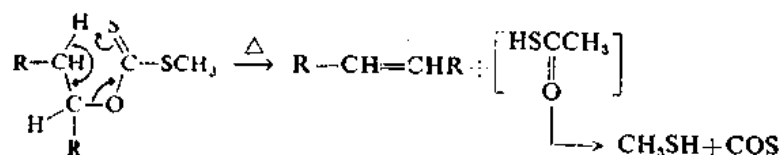
文献 85



醇如通过黄原酸酯去水需要的温度低于乙酸酯的热解, 黄原酸酯的制取是从醇钠开始, 加二



硫化碳而得其酸钠盐, 再用碘甲烷使之甲基化而完成转变。消去一步只需简单蒸馏而得。



84. D. Y. Curtin and D. B. Kellom, *J. Am. Chem. Soc.* 75, 6011(1953).

85. D. H. Froemsdorf, C. H. Collins, G. S. Hammond, and C. H. DePuy, *J. Am. Chem. Soc.* 81, 643(1959).

如同其它同面加热消去反应, 中间体不易发生碳架重排。黄原酸酯的主要用途适宜于那些酸催化时伴随着发生碳架重排的醇的去水反应, 如果制得的烯非常敏感也可用本法。

一般参考文献

环加成反应

J. J. Vollmer and K. L. Servis, *J. Chem. Educ.* **47**, 491(1970).

R. Huisgen, R. Grashey, and J. Sauer, in *The Chemistry of Alkenes*, S. Patai(ed.), Interscience, New York, NY, 1964, pp. 739—953.

热重排反应

T. S. Stevens and W. E. Watts, *Selected Molecular Rearrangements*, Van Nostrand Reinhold, London, 1973, Chapter 8.

H. J. Hansen, in *Mechanisms of Molecular Migrations*, Vol. 3, B. S. Thyagarajan (ed.), Wiley-Interscience, New York, NY, 1971, pp. 177—236.

S. J. Rhoads and N. R. Raulins, *Org. React.* **22**, 1(1975).

热消除反应

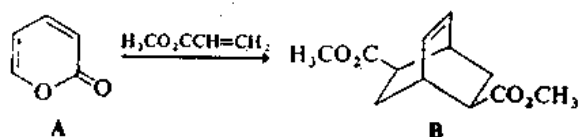
W. H. Saunders, Jr., and A. F. Cockerill, *Mechanisms of Elimination Reactions*, Wiley, New York, NY, 1973, Chapter VIII.

习 题

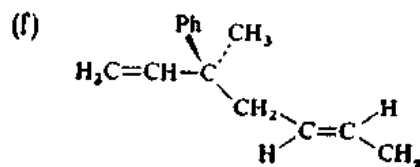
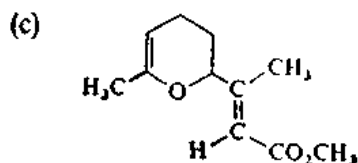
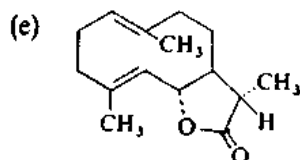
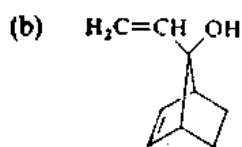
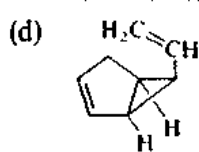
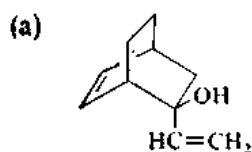
(问题的参考可在本书 395 页找到)

1. 有张力的双环 [2.1.0] 戊-2-烯发生狄-阿反应得环戊二烯, 试画出外式和内式加成物结构。设计测定立体结构属于哪一个的手段。

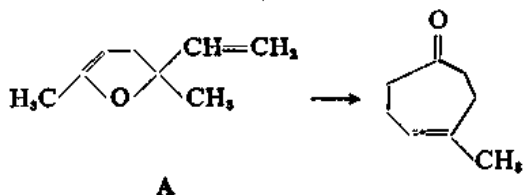
2. 延长 α -呋酮 A 和丙烯酸甲酯回流反应时间得 B 和其它异构体的混合物。解释产物生成的原因。



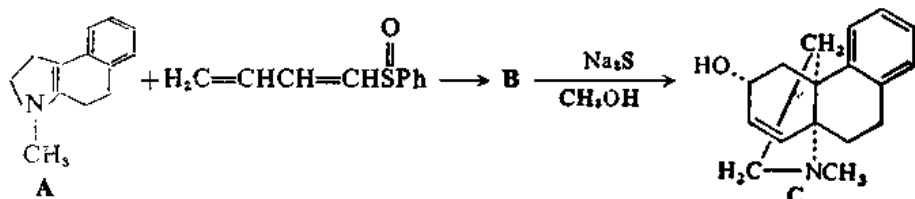
3. 试预言下列化合物的热重排产物。注明期望得到产物的立体化学。



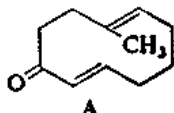
4. 在 140—200°C 范围内加热二氢呋喃 A 得 4-甲基-4-环庚烯酮。解释转变原因。



5. 1-丁二烯基苯基亚砷和四氢苯并吡啶 A 反应为, 文献上报导作为制一种生物碱 hasubanan 的路线, 它们的加成物在甲醇中回流用硫化钠处理得 C。试举出 B 的结构, 并说明从 B 至 C 的生成理由。

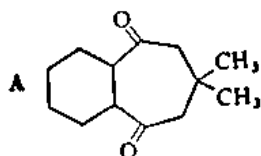


6. 把二烯酮 A 辐射产生三个异构的饱和酮, 它们都有环丁烷的环。建议合理的结构。

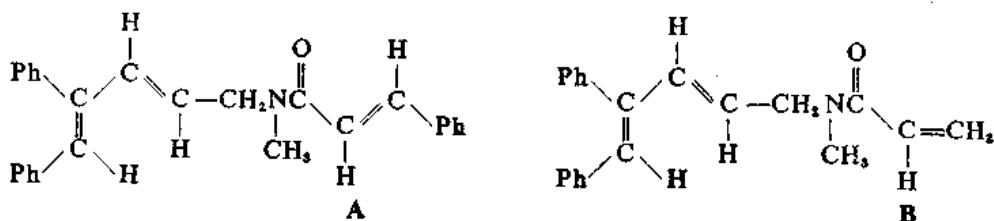


7. 试述从下列亲双烯体或双烯体通过狄-阿反应如何制得最后合成目标的前体。设计一系列可转化狄-阿加成物至要得的产物的反应。

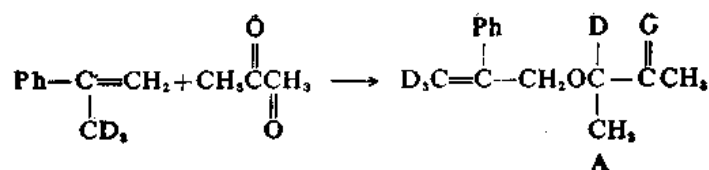
- 用 α -溴代丙醛作为亲双烯体制 4-亚甲基环己烯。
 - 用 α -氯乙腈作为亲双烯体制双环酮。
 - 用 1-甲氧基-3-三甲基硅氧基丁二烯作为双烯制 4-乙酰基-环己-3-烯酮。
 - 用四苯基环戊二烯酮作为双烯制 2, 2', 3, 3', 4, 4', 5, 5'-八苯基联苯。
8. 把环己烯和 5, 5-二甲基环己-1, 3-酮的混合物辐射得 A。试写出其机理。



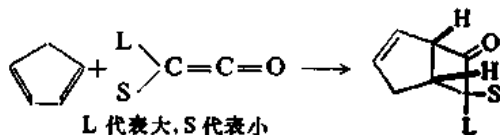
9. 在正常狄-阿反应能起作用的前提下, A 和 B 发生分子内的狄-阿反应, 它们可能生成什么样的立体异构物?



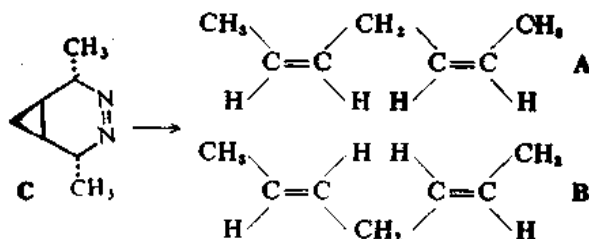
10. 将 α -甲基苯乙烯和联乙酰(丁-2, 3-二酮)得 48% 产率的预期异构氧杂环丁烷。生成的另一化合物是 A。当甲基在 α -甲基苯乙烯上被 CD_3 代替后, 氘的分布如 A, 解释 A 的形成和观察到的标记分布原因。



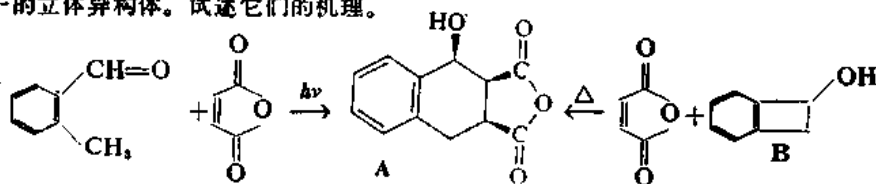
11. 不对称二取代的乙烯酮和环戊二烯加成时, 较大的乙烯酮取代基占有内式位置。试解释此立体化学之原因:



12. 说明为什么偶氮化合物 C 生成双烯 A, 而不成 B?

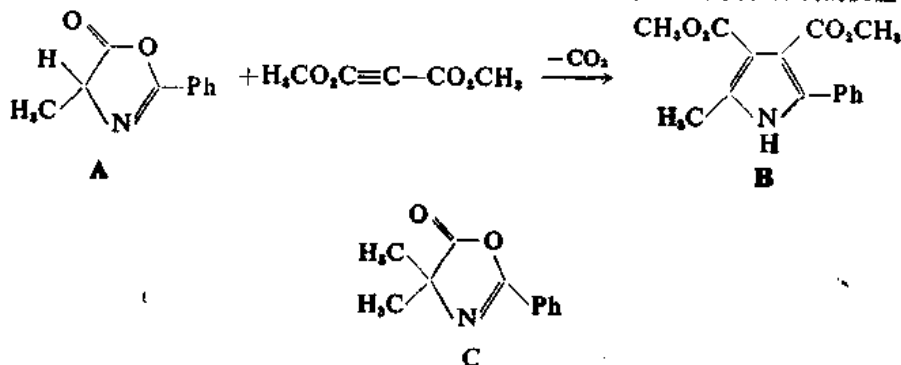


13. 在顺丁烯二酸酐存在下辐射邻甲基苯甲醛得 A。当 B 与顺丁烯二酸酐加热也得同一化合物。这两个反应都得唯一的立体异构体。试述它们的机理。

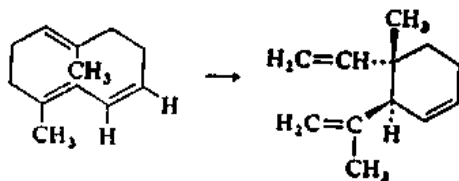


14. 丁-2-烯醛、2-丁酰氧基丙烯和丁炔二酸二甲酯的溶液在少量酸催化作用时得 80% 产率的酞酸二甲酯。解释此反应的过程。

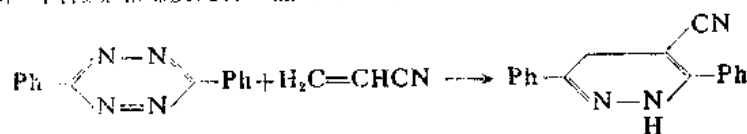
15. 氮内酯在二甲苯中与丁炔二酸二甲酯反应, 释放出二氧化碳和产生吡咯 B。没有丁炔二酸酯在同样条件下 A 不放出 CO_2 。化合物 C 不同丁炔二酸二甲酯生成加成物。试述与这些事实相协调的反应机理。



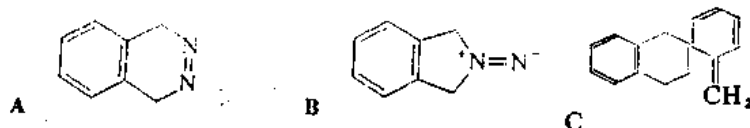
16. 一个叫 pregeijerene 萜加热时重排至 geijerene。试述 pregeijerene 的构象, 如何能允许这种重排。



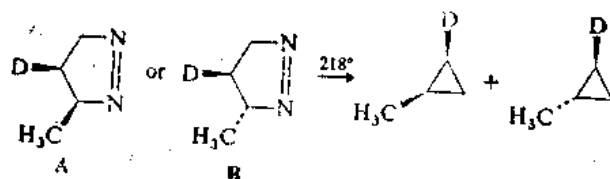
17. (a) 1,2,4,5-四氮杂和反应得二氮吡嗪, 显示于下列反应。提出机理。



(b) A 和 B 化合物都不稳定, 在室温失去氮。两者的分解产物 C。试解释 C 之生成原因。



18. 两个立体异构的吡唑啉 A 和 B 热解的混合产物作对比。两个化合物都得 1:1 顺式和反式 2-氘甲基环丙烷的混合物。对此有什么机理上的限制? 试述与这一数目相一致的机理。

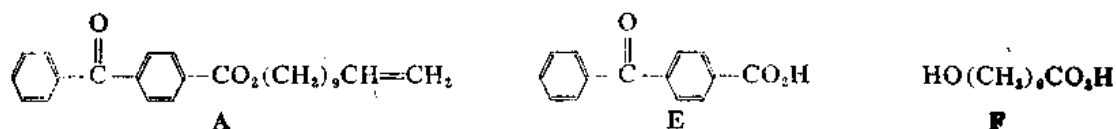


19. 试述如何从指定的原料能提供经热碎裂为需要的活性质体的底物

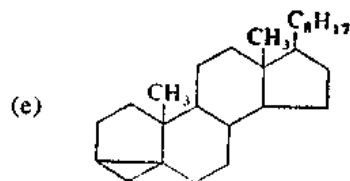
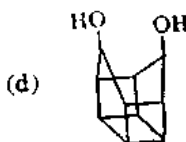
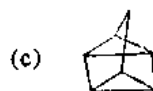
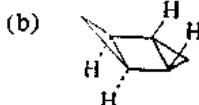
(a) 作为 $(\text{CH}_3)_2\text{Si}=\text{CH}_2$ 的前体。

(b) 和 $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{P}$ 作为 $\text{CH}_3\text{OP}=\text{O}$ 的前体。

20. A 的光分解得 83% 异构化合物 B。B 的碱性水解给出羟基羧酸 C, $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_4$ 。将 B 在己烷中用硅胶处理得 D, $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_2$ 。用过碘酸钠-高锰酸钾处理 D 把后者转化为 E 和 F 的混合物, B, C 和 D 有什么结构?

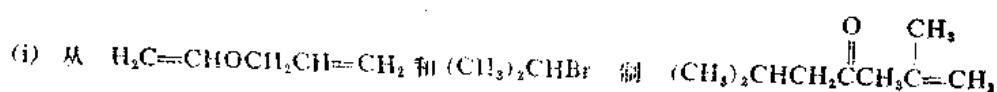
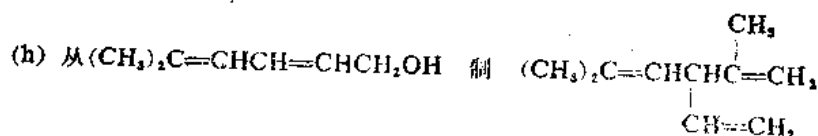
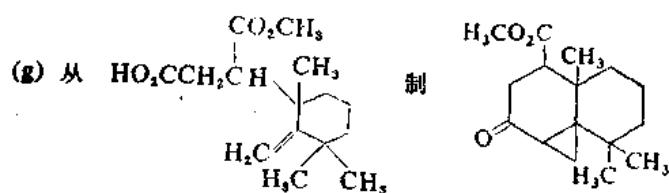
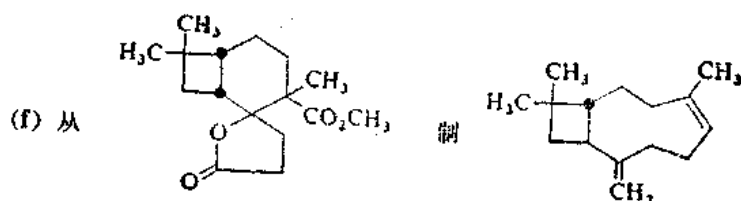
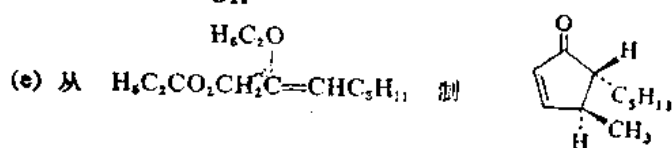
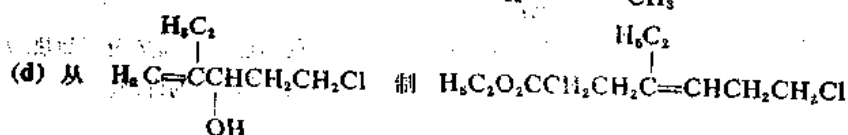
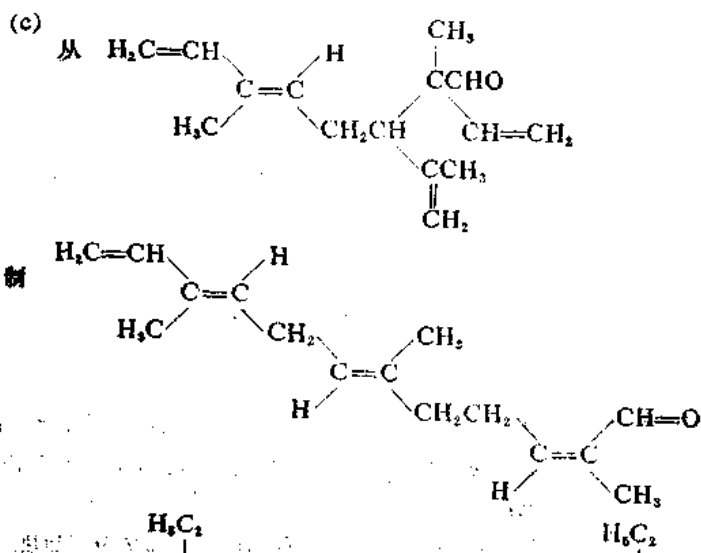
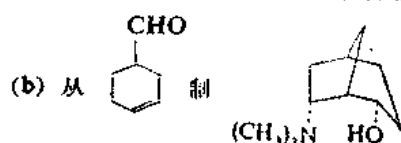


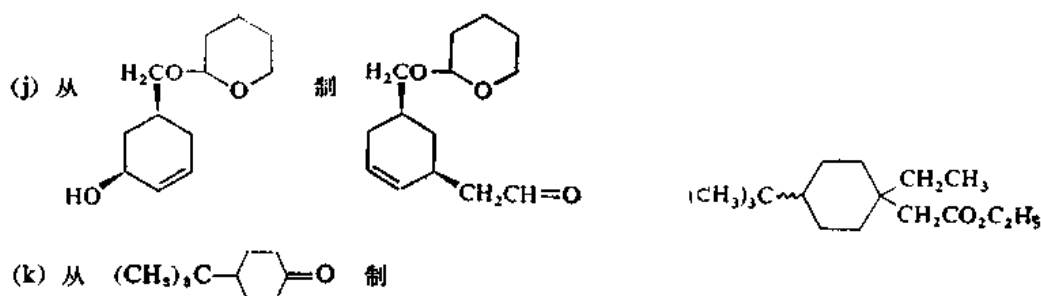
21. 试提出合成下列有张力环化合物的手段:



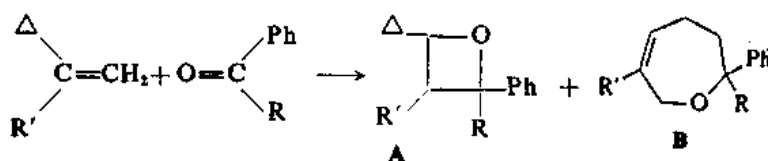
22. 试设计完成下列转变的一系列反应:

(a) 从丁二醛, 异丙基溴和 3-甲氧基-2-甲基丁二烯-1,3 制角鲨烯(squalene)。





23. 乙烯基环丙烷与二苯酮或苯甲醛一起光辐射得二种类型化合物的混合物, 试提出 B 型产物生成的机理:



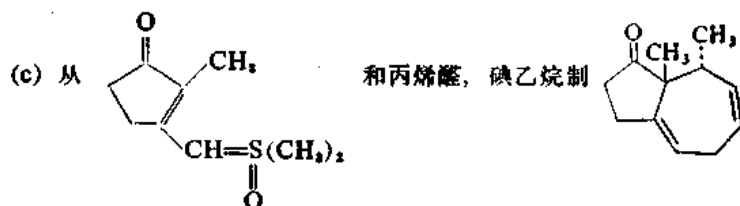
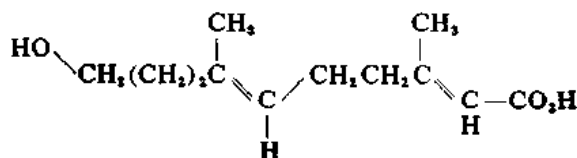
24. 四氰乙烯和乙基乙烯基醚在丙酮中发生加成反应得 94% 的 2+2 加成物和 6% 的另一加成物, 后者的组成中有四氰乙烯+乙基乙烯基醚+丙酮。假如 2+2 加成物与丙酮接触几天, 它完全转化为后一少量产物。试举此物的结构, 并说明起初反应(a)和放置在丙酮中(b)反应的方式。

25. 用以制 2-烯丙基环己酮的好方法是把溶在甲苯中加少量对甲苯磺酸的环己酮二缩烯丙醇加热, 并收集蒸出物, 其中含甲苯和烯丙醇。将残留物蒸馏得 90% 产率的 2-烯丙基环己酮, 设计反应的机理。

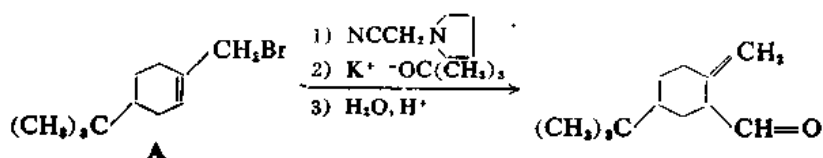
26. 设计从指定的原料提供需要产物的合成路线:

(a) 从二苯乙二酮, 二苯基甲酮和二苯基乙炔制六苯基苯。

(b) 从 1,1-二甲氧基戊-4-酮, 三乙基膦乙酸酯, 2-溴代丙烯和乙酸正甲酯合成



27. 烯丙基溴类 A 和 N-氨基甲基吡咯烷反应, 继之以叔丁氧钾和水的分解处理, 这是合成 β, γ -不饱和醛的通用方法, 试举这一反应能以发生机理。



第七章 芳香取代反应

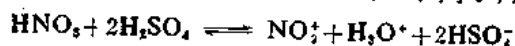
本章涉及在芳香环上引入或交换取代基的反应。其中最重要的一类反应为亲电芳香取代, 但通过亲核取代机理的也是重要的反应, 另外一些则涉及自由基机理。每一类合成上的重要反应例子将加以讨论。从反应机理观点和结构-反应活性关系来看亲电芳香取代反应已经详细地研究过; 这些机理在 A 卷第 9 章中已有介绍。在本章中将着重强调亲电取代的合成问题。

7.1 亲电芳香取代反应

7.1.1 硝化反应

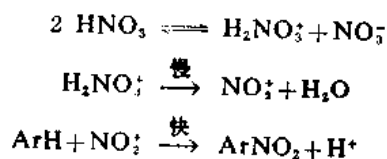
从合成和理解反应机理角度考虑, 芳香硝化反应曾是早年有机化学重视的重要反应。在合成上, 由于硝基能还原至氨基, 它提供了在芳环上引入氨基的途径。在次节(7.2.1)将看到氨基又可提供引入其它重要官能团。从反应机理观点看, 早年确定取代基定位效应的工作, 硝化反应是至关重要的。

硝化反应能够在多种体系中进行。挑选试剂的一个主要因素是根据芳环进行硝化的活性。浓硝酸能实现硝化, 但它并不象硝酸和硫酸的混合酸那样活泼。在两种介质中, 活性硝化质体是硝基正离子。许多物理测定方法可提供这一质体存在的佐证, 并在一些条件下得以估计它的浓度。在浓硫酸中, 硝酸发生离解, 每分子硝酸几乎可生成 4 个离子, 这可由冻点下降来测定¹:



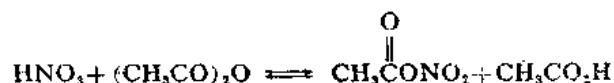
这一溶液也可在拉曼吸收光谱 1400 cm^{-1} 处显示有峰²。硝酸在其它强酸中, 如过氯酸中, 也可观察到类似的峰。在浓硝酸中有同样的峰但比较弱。固体的硝基正离子盐, 如 $\text{NO}_2^+\text{ClO}_4^-$ 可以制备得到, 同样从它找到了这一吸收峰³。光谱强有力地证实了 NO_2^+ 离子的归属。

硝化反应还可在有机溶剂中, 例如醋酸、硝基甲烷中进行, 这些是最普通的例子。在这些溶剂中, 硝化反应速度常数的芳烃底物经常是零级的。决定反应-控制一步是活性硝化质体即硝基正离子的生成⁴。



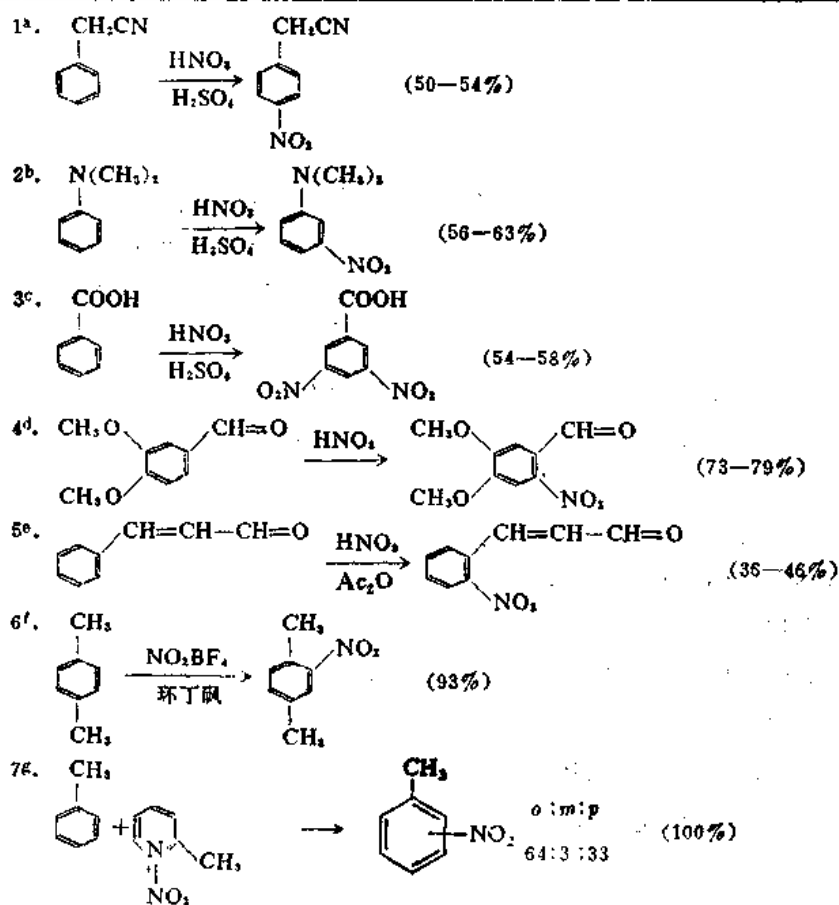
1. R. J. Gillespie, J. Graham, E. D. Hughes, C. K. Ingold, and E. R. A. Peeling, *J. Chem. Soc.*, 2504 (1950).
2. C. K. Ingold, D. J. Millen, and H. G. Poole, *J. Chem. Soc.*, 2576 (1950).
3. D. R. Goodard, E. D. Hughes, and C. K. Ingold, *J. Chem. Soc.*, 2559 (1950); D. J. Millen, *J. Chem. Soc.*, 2606 (1950).
4. E. D. Hughes, C. K. Ingold, and R. I. Reed, *J. Chem. Soc.*, 2400 (1950); J. G. Hoggett, R. B. Moodie, and K. Schofield *J. Chem. Soc. B*, 1 (1969).

硝化反应的另一个有用的介质是溶解硝酸于醋酸酐中。人们认为它产生了醋酐硝基酯:



这一试剂的特点是对某些取代芳烃生成邻位-对位产物⁵的比例高。最后,硝基正离子盐也可作硝化用⁶。氟硼酸硝基盐得到了广泛的研究。还有三氟甲烷磺酸盐较易制得,并在有机溶剂和强酸中都是活泼的硝化试剂⁷。N-硝基吡啶鎓盐被人发现可进行芳香硝化反应,这在图式7.1第7项⁸有说明:

图式 7.1 一些芳香硝化反应举例

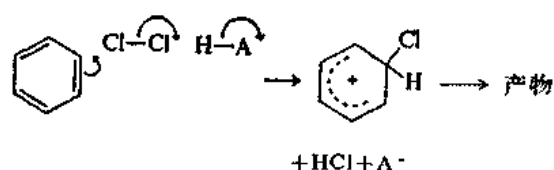


- a. G. R. Robertson, *Org. Synth.* I, 389(1932).
- b. H. M. Fitch, *Org. Synth.* III, 658(1955).
- c. R. Q. Brewster, B. Williams, and R. Phillips, *Org. Synth.* III, 337(1955).
- d. C. A. Fetscher, *Org. Synth.* IV, 735(1963).
- e. R. E. Buckles and M. P. Bellis, *Org. Synth.* IV, 722(1963).
- f. S. J. Kuhn and G. A. Olah, *J. Am. Chem. Soc.* 83, 4564(1961).
- g. C. A. Cupas and R. L. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* 90, 4742(1968).
5. A. K. Sparks, *J. Org. Chem.* 31, 2299(1966).
6. S. J. Kuhn and G. A. Olah, *J. Am. Chem. Soc.* 83, 4564(1961); G. A. Olah and S. J. Kuhn, *J. Am. Chem. Soc.* 84, 3684(1962).
7. C. L. Coon, W. G. Blucher, and M. E. Hill, *J. Org. Chem.* 38, 4243(1973).
8. C. A. Cupas and R. L. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* 90, 4742(1968).

7.1.2 卤代反应

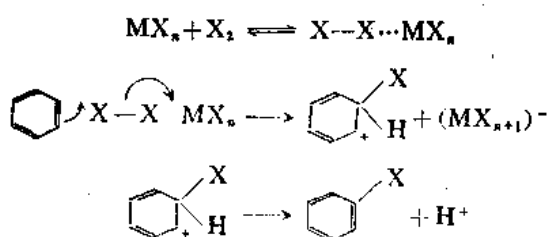
引入一个卤素到芳香环上是合成上重要的反应。氯和溴对芳烃是活泼的, 虽然为了达到需要的反应速度通常需要催化剂。氟过于活泼, 不便控制。碘只对非常活化的芳香化合物才能发生取代反应, 现已采用利用氧化剂直接把碘引入较不活泼的分子中的合成方法。

在醋酸溶液中, 氯代反应常呈二级动力学反应⁹。在非极性溶剂中, 通过加氯化氢和三氟醋酸等试剂催化了这个反应¹⁰。并呈现比较复杂的动力学。在氯-底物络合物中, 从酸催化断裂 Cl—Cl 键的理解说明了这种反应速度行为。在极性溶剂中氯化反应大大地快于它在非极性溶剂中¹¹。



在醋酸和其它溶剂中, 溴代反应也显示了复杂的动力学, 对溴为一级至三级动力学项的。在含水醋酸中观察到二级动力学¹²。

刘易斯酸的催化效应经常用于以制备为目的的反应。在氯代反应中用氯化锌或氯化铁, 因金属铁能产生 FeBr_3 也常加至溴化混合物中。刘易斯酸似乎在加速断裂卤素-卤素键中代替了极性溶剂所起的作用。



溴代一系列芳香底物是有可能的。苯胺和苯酚非常活泼, 在它们活性基团的邻位和对位都有可能发生溴代, 而且很顺利。取代的氨基、烷基和卤代苯可以满意地溴代, 这些取代基向以邻-对位定向效应著称。刘易斯酸用作催化剂时对那些带有强吸电子取代基如硝基或氰基的芳环也能进行溴代。

在铜盐的存在下, 能进行碘代反应¹³。铜盐既能起刘易斯酸催化作用也能作为氧化剂把碘化物转变为碘; 后一种功能对氯化铜存在下的碘化试剂是有效的:

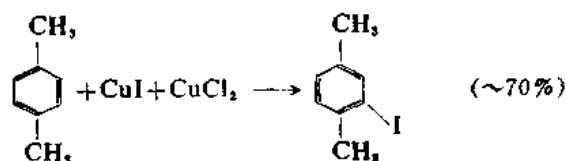
9. L. M. Stock and F. W. Baker, *J. Am. Chem. Soc.* 84, 1661 (1962).

10. L. J. Andrews and R. M. Keefer, *J. Am. Chem. Soc.* 81, 1063 (1959); R. M. Keefer and L. J. Andrews, *J. Am. Chem. Soc.* 82, 4547 (1960); L. J. Andrews and R. M. Keefer, *J. Am. Chem. Soc.* 79, 5169 (1957).

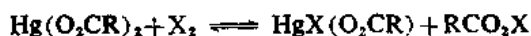
11. L. M. Stock and A. Himoe, *J. Am. Chem. Soc.* 83, 4605 (1961).

12. E. Berliner and J. C. Powers, *J. Am. Chem. Soc.* 83, 905 (1961).

13. W. C. Baird, Jr. and J. H. Surridge, *J. Org. Chem.* 35, 3436 (1970).



卤代反应也受某些其它金属离子强烈催化作用。其中深入研究过一例是汞离子的催化。在卤素和羧酸汞盐的溶液中,突出的卤代试剂是酰基次卤化物:

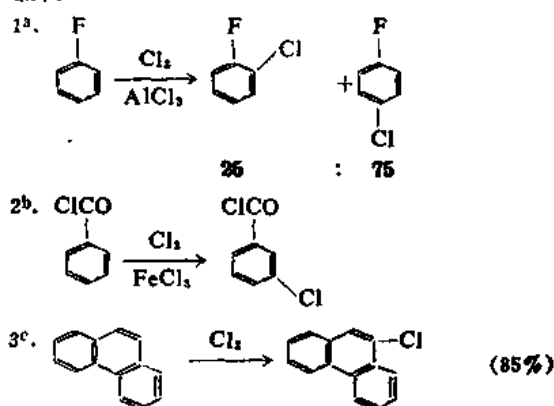


三氟乙酰次卤化物是特别活泼的卤代试剂。甚至硝基苯也能顺利地依次溴化三氟乙酰所溴代¹⁴。

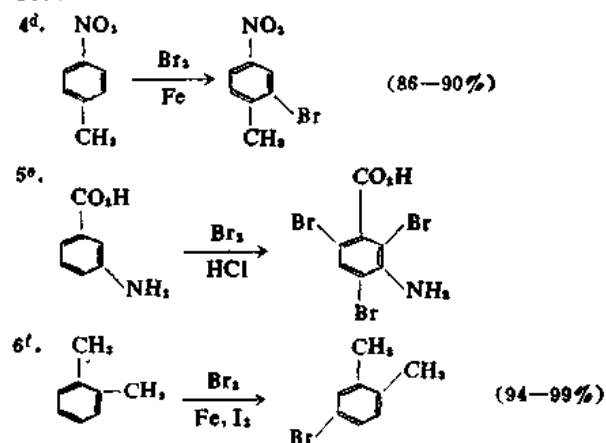
芳环的卤代例子可参考图式 7.2。

图式 7.2 芳香卤代反应

A. 氯代



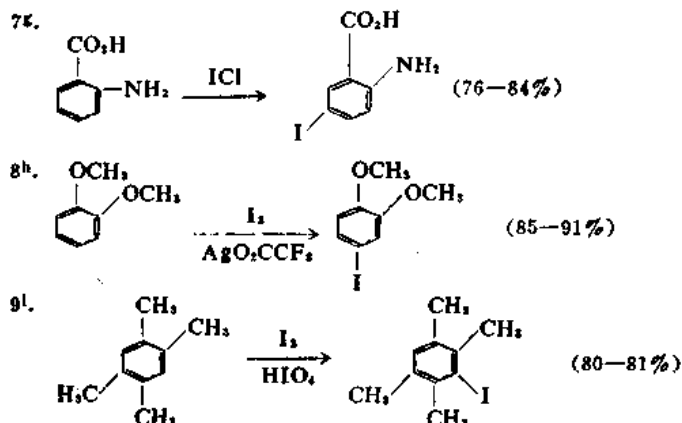
B. 溴代



- a. G. A. Olah, S. J. Kuhn, and B. A. Hardie, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 1055 (1964).
- b. E. Hope and G. F. Riley, *J. Chem. Soc.* **121**, 2510 (1922).
- c. J. Schultz, M. A. Goldberg, E. P. Ordas, and C. Carsch, *J. Org. Chem.* **11**, 320 (1946).
- e. M. M. Robison and B. L. Robison, *Org. Synth.* **IV**, 947 (1963).
- f. W. A. Wisansky and S. Ansbacher, *Org. Synth.* **III**, 138 (1955).

14. J. R. Barnett, L. J. Andrews, and R. M. Keefer, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 6129 (1972).

C. 碘代



g. V. H. Wallingford and P. A. Krueger, *Org. Synth.* II, 349(1943).

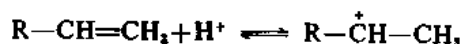
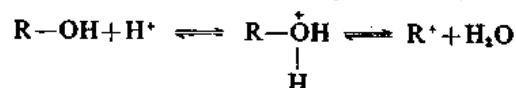
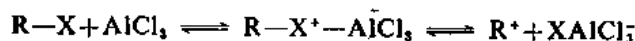
h. D. E. Janssen and C. V. Wilson, *Org. Synth.* IV, 547(1863).

i. H. Suzuki, *Org. Synth.* 51, 94(1971).

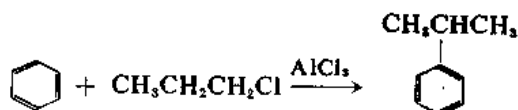
7.1.3 弗瑞德-克拉夫兹(Friedel-Crafts)烷基化和酰基化

弗-克反应是使碳链连接在芳环上的重要方法。活性反应中间体为亲电性含碳质体。在某些反应中确实有单独的碳正离子或酰基正离子,而在另外一些反应中,亲电试剂无疑地为烷基或酰基仍然与离去基团结合着,只是在取代一步中才与芳环结合。碳正离子的游离与否全在于它本身的稳定性。

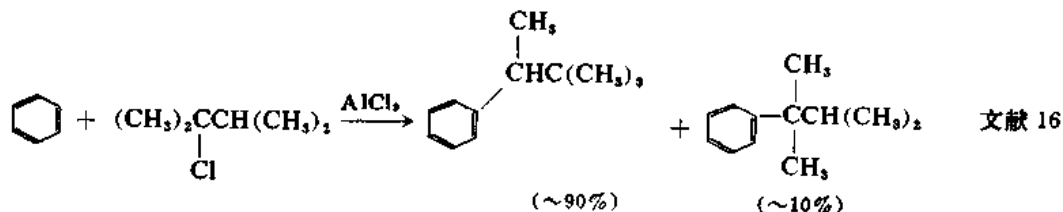
可供选择的烷基化试剂是很多的。卤代烷与刘易斯酸络合物特别是 AlCl_3 质子化的醇、质子化的烯都能提供碳正离子及活性的烷基化试剂。



由于反应涉及碳正离子和有关的中间体,弗-克反应在烷基化试剂中常常伴随着重排反应发生。例如,当正丙基化合物作为底物时常以异丙基引入苯环¹⁵:



从第三碳底物衍生出来第二碳取代物这样的重排似乎不易理解但也已经观察到。这一类型

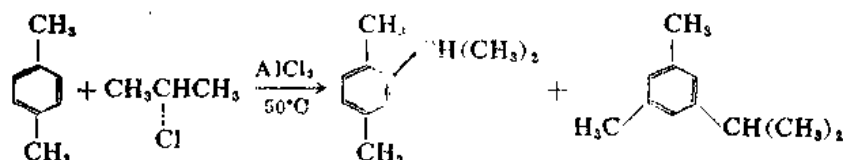


15. S. H. Sharman, *J. Am. Chem. Soc.* 84, 2945(1962).

16. L. Schmerling and J. P. West, *J. Am. Chem. Soc.* 76, 1917(1954).

行为可能是在 AlCl_3 影响下原始的反应产物(未重排的)随后的异构化而不是碳正离子中间体的重排¹⁷。事实上,温和的弗-克催化剂如三氯化铁可以导致预期的不经重排的第三碳正离子产物。

在室温和稍高一些温度及在弗-克反应条件下,烷基在苯环上可以发生位置的迁移¹⁸:



这类迁移一般向着减少取代基之间空间作用方面进行。

相对活性的数据显示卤代烷的活性次序为第三>第二>第一>甲基¹⁹。这一次序是与碳正离子机理或与卤代物和催化剂形成络合物的过程相适应的。在任一情况下, C—卤键的异裂有利的是烷基在碳上增加的那个。

通过取代的苄基卤和一系列弗-克催化剂的使用,仔细地研究了催化活性、碳正离子稳定性和位置选择性之间的关系²⁰。这些数据说明没有单一机理的说法能概括所有弗-克烷基化反应。用非常活泼的催化剂时,芳香底物对相互竞争的反应选择性很小。在活性较小的体系里,底物选择性增加。虽然没有定量的描述催化剂活性的尺度,但若干路易斯酸依据它们催化苯的苄基化活性曾被分成四个大类。在表 7.1 中列出了这些催化剂。

表 7.1 弗瑞德-克拉夫兹催化剂的相对活性^a

非常活泼	中强活泼	活性弱
$\text{AlCl}_3, \text{AlBr}_3$ $\text{GaCl}_3, \text{GaCl}_2$ $\text{SbF}_5, \text{MoCl}_5$	$\text{InCl}_3, \text{LnBr}_3, \text{SbCl}_3$ $\text{FeCl}_3, \text{AlCl}_3\text{-CH}_3\text{NO}_2$ $\text{SbF}_5\text{-CH}_3\text{NO}_2$	$\text{BCl}_3, \text{SnCl}_4$ $\text{TiCl}_4, \text{TiBr}_4$ FeCl_2

a. G. A. Olah, S. Kobayashi, and M. Tashiro, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 7448 (1972).

弗-克烷基化反应经常从烷基苯得到相当数量的邻位和对位产物。例如,甲苯与异丙苯和三氯化铝-硝基甲烷反应得 47% 邻位, 15% 间位和 30% 对位产物²¹。这些反应对空间效应敏感,用叔丁基溴只能得到间位和对位异构体²²。

芳香底物带有拉电子基进行弗-克烷基化反应不行。另一限制是烷基进入芳环后提高了芳环继续进行取代反应的活性,以致发生多烷基化反应。这种多烷基化反应一般可用过量芳香底物的操作来缩减至最少程度。

卤代烷-路易斯酸结合法之外,在合成上还有其它两条应用比较广泛的产生碳正离子的途径。在强酸如硫酸或磷酸介质中醇可作为碳正离子来源。通过醇来烷基化芳环也采用 BF_3 和

17. A. A. Khalaf and R. M. Roberts, *J. Org. Chem.* 35, 3717 (1970).

18. R. M. Roberts and D. Shiengihong, *J. Am. Chem. Soc.* 86, 2851 (1964).

19. H. Jungk, C. R. Smoot, and H. C. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* 78, 2165 (1956).

20. G. A. Olah, S. Kobayashi, and M. Tashiro, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 7448 (1972).

21. G. A. Olah, S. H. Flood, S. J. Kuhn, M. E. Moffatt, and N. A. Overchuck, *J. Am. Chem. Soc.* 86, 1046 (1964).

22. G. A. Olah, S. H. Flood, and M. E. Moffatt, *J. Am. Chem. Soc.* 86, 1060 (1964).

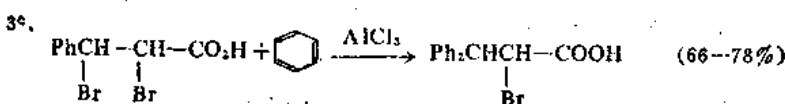
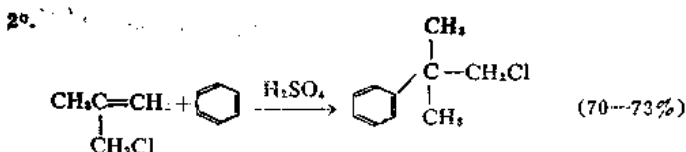
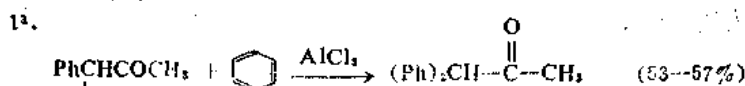
AlCl_3 作催化剂²³。

烯烃也是烷基化产生碳正离子的来源。质子酸——具体来说硫酸、磷酸和氢氟酸——和路易斯酸如 BF_3 和 AlCl_3 用作催化剂²⁴。从位置选择性、烷基倾向异构化至较稳定结构这些因素来进行比较的话, 烯烃和卤代烷作为烷基化试剂是相似的^{25, 110}。

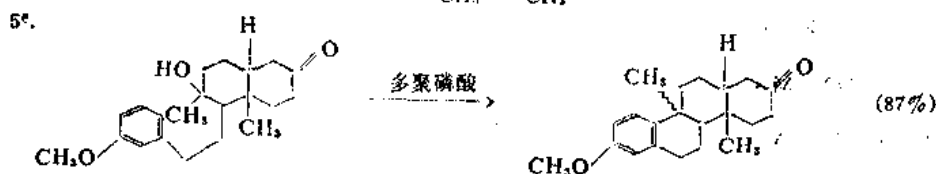
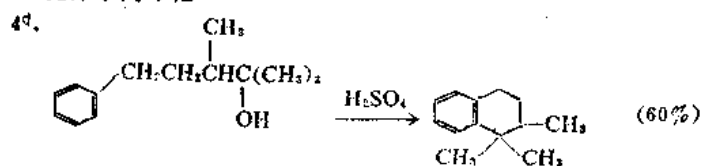
在图式 7.3 中给出弗-克烷基化反应的一些例子。

图式 7.3 弗-克烷基化反应

A. 分子间反应:

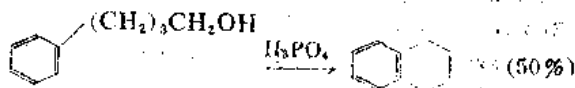


B. 弗-克分子内环化

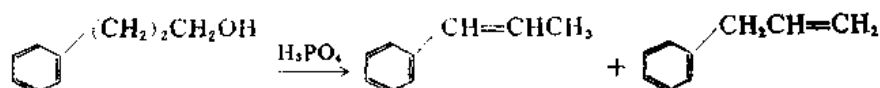


- a. E. M. Schultz and S. Mickey, *Org. Synth.* **III**, 343 (1955).
- b. W. T. Smith, Jr. and J. T. Sellas, *Org. Synth.* **IV**, 702 (1963).
- c. C. P. Krimmel, L. E. Thielen, E. A. Brown, and W. J. Heidtke, *Org. Synth.* **IV**, 960 (1963).
- d. A. A. Khalaf and R. M. Roberts, *J. Org. Chem.* **37**, 4227 (1972).
- e. R. E. Ireland, S. W. Baldwin, and S. C. Welch, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 2056 (1972).

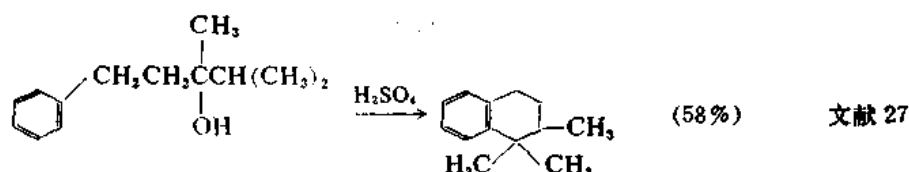
弗-克烷基化反应也能在分子内发生,在这种情况下生成了新环。在这类反应中,六员环比五员环易于形成。因此 4-甲基-1-丁醇在磷酸中环化产率为 50%,而 3-苯基-1-丙醇主要是脱



23. A. Schriesheim, in *Friedel-Crafts and Related Reactions*, Vol. II, G. Olah (ed.), Interscience, New York, NY, 1964, Chapter XVIII.
24. S. H. Patinkin and B. S. Friedman, in *Friedel-Crafts and Related Reactions*, Vol. II, G. Olah (ed.), Interscience, New York, NY, 1964, Chapter XIV.
25. R. H. Allen and L. D. Yats, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 2729 (1961).

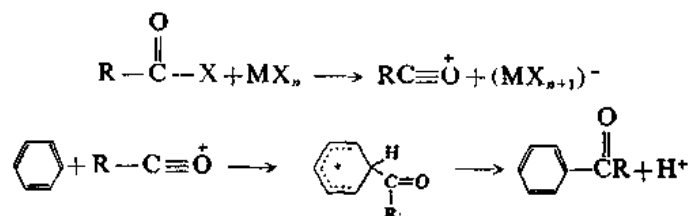


水为烯²⁶。如果潜在的碳正离子能使氢负离子或烷基转移,这种转移将不发生五员环的关环

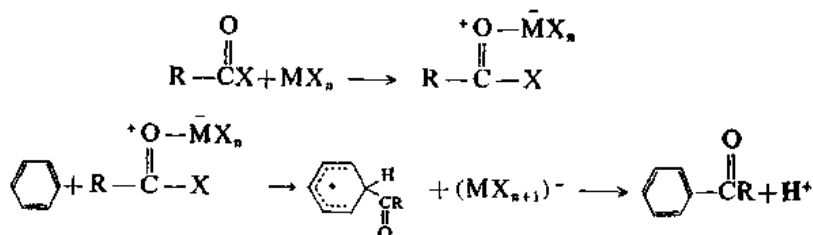


弗-克分子内反应的一个重要用途为建立萜和固醇类的多环烃骨架。在图式 7.3 的第 5 项就是这类用途的例子。

弗-克酰基化反应一般利用酰卤与刘易斯酸催化剂如 AlCl_3 , SbF_5 , BF_3 。有时用酸酐。如同烷基化反应,活性中间体可能是一个解离的有机正离子(酰基正离子)或酰氯与刘易斯酸的络合物²⁸。



或



在弗-克酰基化反应中,引入的酰基定位对反应溶剂和其它条件变化很敏感²⁹。一般,对烷基进攻对位占优势。邻位的百分比进攻随酰基离子的亲电性增加而增加,类似这些不稳定而选择性较小的甲酰基和 2,4-二硝基苯甲酰基质体邻对位比接近 0.8:1³⁰。简单的酰基和苯甲酰基衍生物, *o*:*p* 比一般为 1:20 或更高³¹。

26. A. A. Khalaf and R. M. Roberts, *J. Org. Chem.* **34**, 3571 (1969).

27. A. A. Khalaf and R. M. Roberts, *J. Org. Chem.* **37**, 4227 (1972).

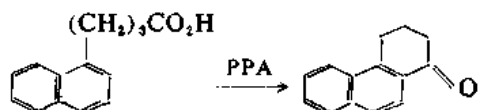
28. F. R. Jensen and G. Goldman, in *Friedel-Crafts and Related Reactions*, Vol. III, G. Olah (ed.), Interscience, New York, NY, 1964, Chap. XXXVI.

29. For example, see L. Friedman and R. J. Honour, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 6344 (1969).

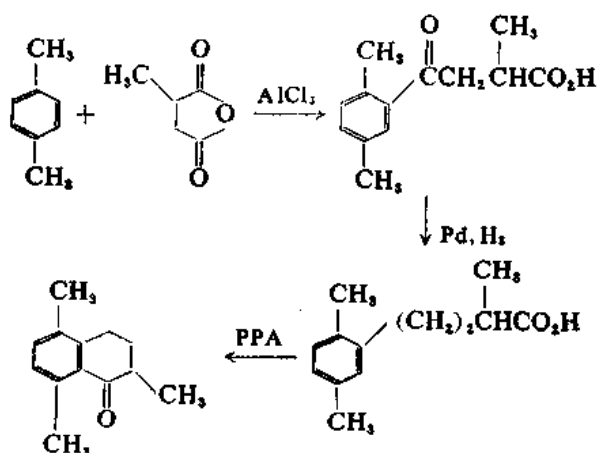
30. G. A. Olah and S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 6964 (1971).

31. H. C. Brown, G. Marino, and L. M. Stock, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 3310 (1959); H. C. Brown and G. Marino, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 5611 (1959); G. A. Olah, M. E. Moffatt, S. J. Kuhn, and B. A. Hardie, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 2198 (1964).

分子内酰基化很普通,常用正常的弗-克操作作为一种酰卤和刘易斯酸,但还有其它方法。分子内酰基化的一个有用方法将羧酸溶于多聚磷酸中并加热以使之环化。反应历程可能涉及一种混合羧酸-磷酸混合酸酐的生成³²。这类环化反应也可用“多聚磷酸酯”来进行,后者为酯化的磷酸寡聚物能溶于氯仿类溶剂中³³。



利用丁二酸酐或其衍生物引入一个并连环到苯环的骨架上,这是一个久经考验的方法。分子间酰基化继之以还原,然后进行分子内酰基化。还原是转变不活泼酰基取代基为更有利的烷基取代基的必要步骤。

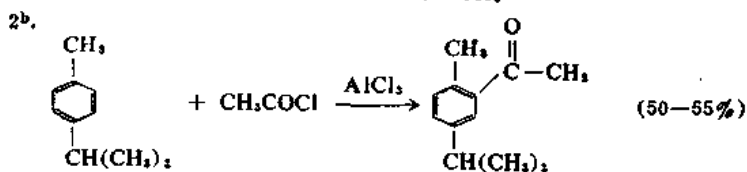
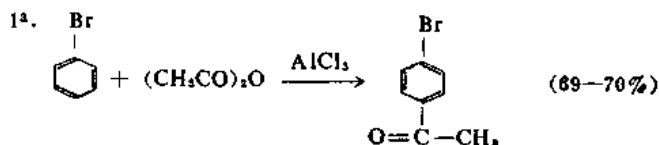


文献 34

图式 7.4 记载了一些弗-克酰基化反应。

图式 7.4 弗-克酰基化反应

A. 分子间酰基化反应:



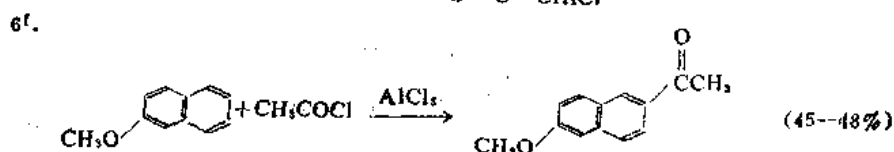
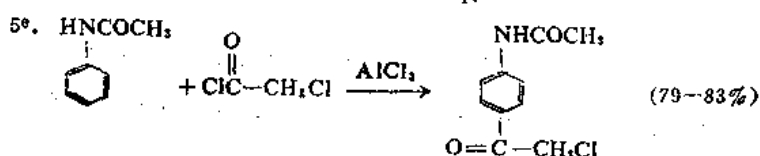
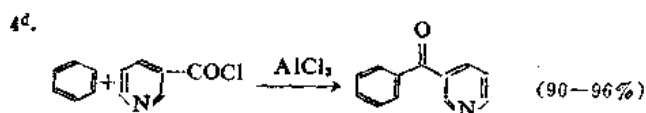
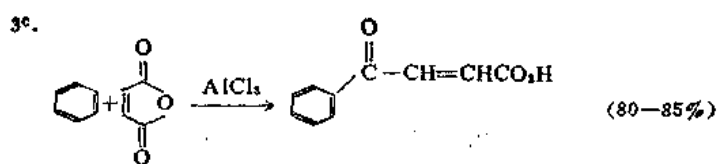
a. R. Adams and C. R. Noller, *Org. Synth.* I, 109(1941).

b. C. F. H. Allen, *Org. Synth.* II, 3(1943).

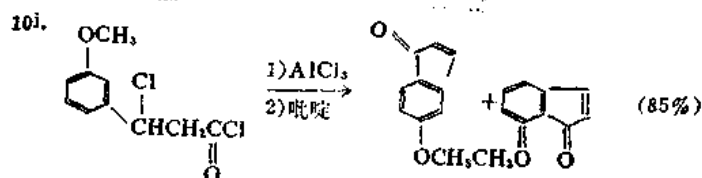
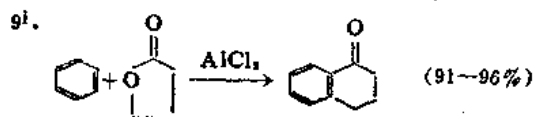
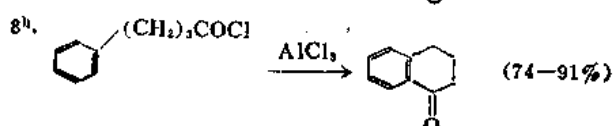
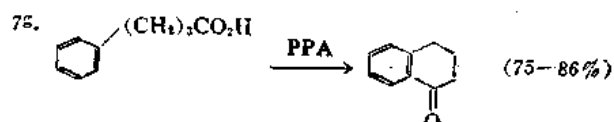
32. W. E. Bachmann and W. J. Horton, *J. Am. Chem. Soc.* 69, 58(1947).

33. Y. Kanouka, O. Yonemitsu, K. Tanizawa, and Y. Ban, *Chem. Pharm. Bull. (Japan)* 12, 773 (1964); T. Kametani, S. Takano, S. Hibino, and T. Terui, *J. Heterocycl. Chem.* 6, 49(1969).

34. E. J. Eisenbraun, C. W. Hinman, J. M. Springer, J. W. Burnham, T. S. Chou, P. W. Flanagan, and M. C. Hamming, *J. Org. Chem.* 36, 2480(1971).



B. 分子内酰基化反应

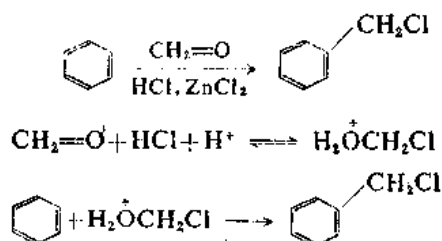


- c. O. Grummitt, E. I. Becker, and C. Miesse, *Org. Synth.* III, 109(1955).
- d. F. J. Villani and M. S. King, *Org. Synth.* IV, 88(1963).
- e. J. L. Leiserson and A. Weissberger, *Org. Synth.* III, 183(1955).
- f. L. Arsenijevic, V. Arsenijevic, A. Horeau, and J. Jacques, *Org. Synth.* 53, 5(1973).
- g. H. R. Snyder and F. X. Werber, *Org. Synth.* III, 798(1955).
- h. E. L. Martin and L. F. Fieser, *Org. Synth.* II, 569(1943).
- i. C. E. Olson and A. F. Bader, *Org. Synth.* IV, 898(1963).
- j. M. B. Floyd and G. R. Allen Jr., *J. Org. Chem.* 35, 2647(1970).

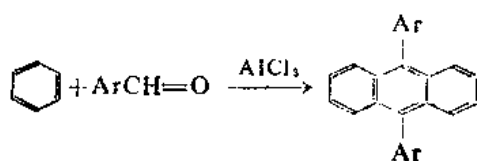
某些芳香分子的其它反应与弗-克反应非常相近。由甲醛在浓盐酸并在卤化盐,特别是氯化锌的存在下,可以引入一氯甲基²⁵。反应范围限苯及带斥电子取代基的衍生物。在氯甲基化反

35. R. C. Fuson and C. H. McKeever, *Org. React.* 1, 63(1942); G. A. Olah and S. H. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* 97, 2293(1975).

应中有几种历程起作用,但活性亲电试剂可能是质子化的氯甲醇。

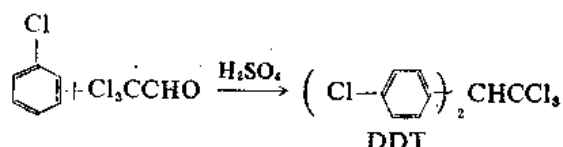


通过质子化酮和醛产生羟基碳正离子,并能实现芳环的烷基化。这类反应的产物——取代的苯醇一般也可以继续变化。从苯和芳香醛反应形成二取代的蒽示范意义:

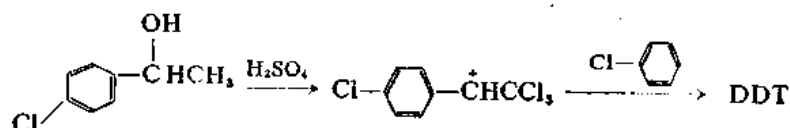


文献 36

另一例子为从三氯乙醛和氯苯合成 DDT:

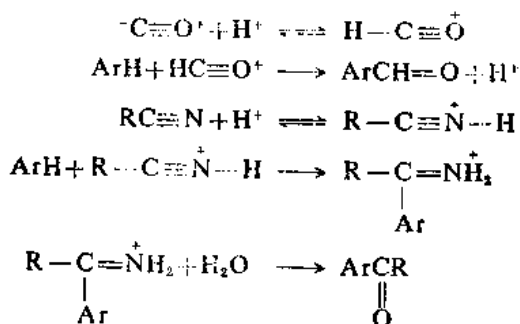


最初生成的甲醇产物作为第二个氯苯分子的烷基化试剂:



这类反应以形成二苯甲烷衍生物为其最终结果。对活泼的芳香烃如均三甲苯、苯酚是特别典型。

在强酸或弗-克催化剂存在下,一氧化碳、氢氰酸和腈类也能同芳香化合物反应。由于产物是甲酰基或酰基芳烃,这些反应对合成来说很有用。拉电子基团致钝进一步亲电取代反应。详细的反应机理的研究还没有人做,但这些反应历程的一般概貌可列举如下:

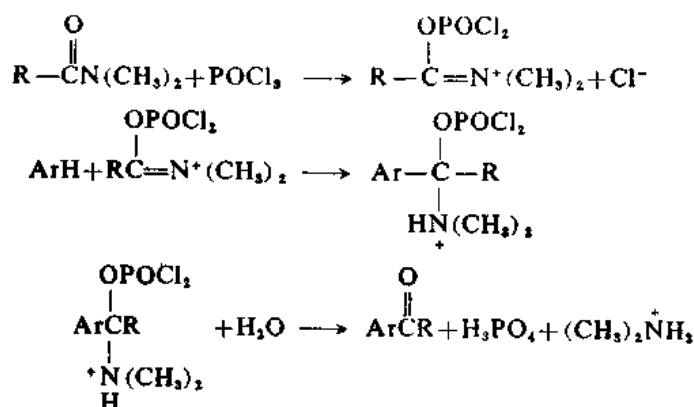


在 *Organic Reactions* 丛书中以综述形式记载了这些反应的许多具体例子³⁷。

36. H. E. Ungnade and E. W. Crandall, *J. Am. Chem. Soc.* **71**, 2209 (1949).

37. N. N. Crouse, *Org. React.* **5**, 290 (1949); W. E. Truce, *Org. React.* **9**, 37 (1957); P. E. Spectri and A. S. DuBois, *Org. React.* **3**, 387 (1949).

另一引入甲酰基和酰基进芳环的有用方法涉及 N,N-二烷基酰胺和三氯氧磷;即维尔斯梅-哈克(Vilsmeier-Haack)反应。反应机理显示活性亲电试剂是在酰胺氧上磷酸化的胺产物:

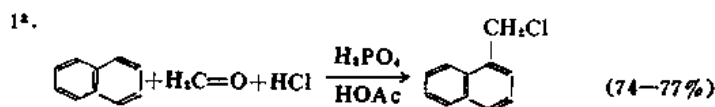


这一质体的亲电活性不如酰基正离子,故芳环必须有一活化取代基使反应顺利地顺利进行。

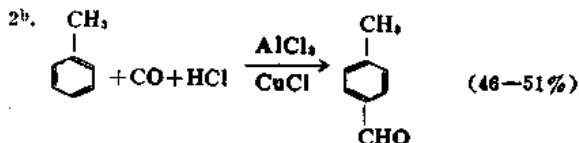
为了酰基化芳环,这些不同的方法举例于图式 7.5。

图式 7.5 与弗-克反应有关的合成反应

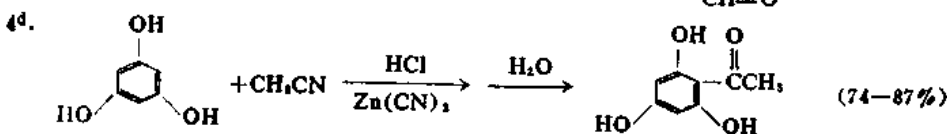
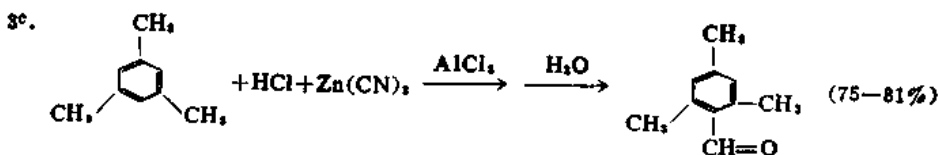
氮甲基化



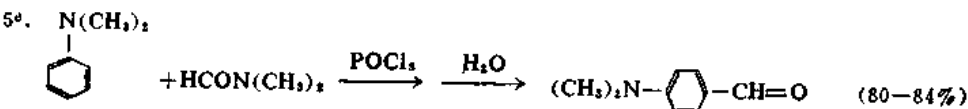
一氧化碳的甲酰化



氰化物和腈的酰基化



维尔斯梅-哈克酰基化反应



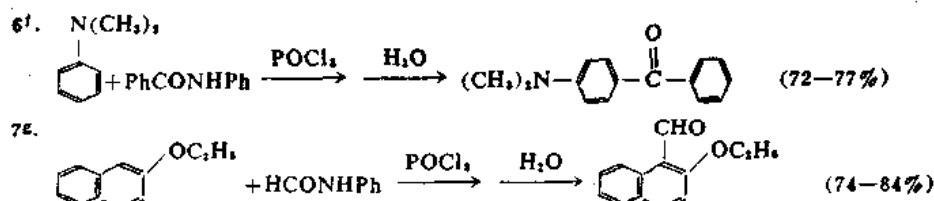
a. O. Grummitt and A. Buck, *Org. Synth.* III, 195(1955).

b. G. H. Coleman and D. Craig, *Org. Synth.* II, 583(1955).

c. R. C. Fuson, E. C. Horning, S. P. Rowland, and M. L. Ward, *Org. Synth.* III, 549(1955).

d. K. C. Gulati, S. R. Seth, and K. Venkataraman, *Org. Synth.* II, 522(1943).

e. E. Campaigne and W. L. Archer, *Org. Synth.* IV, 331(1963).

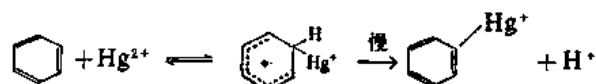


f. C. D. Hurd and C. N. Webb, *Org. Synth.* I, 217(1941).

g. J. H. Wood and R. W. Bost, *Org. Synth.* IV, 98(1955).

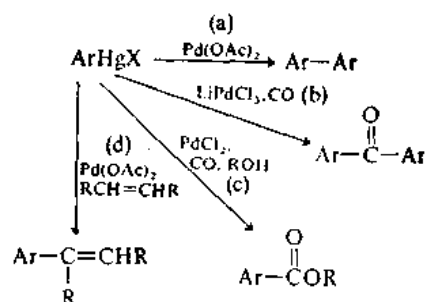
7.1.4 亲电金属化反应

芳香化合物与汞盐反应得芳基汞化合物³⁸。反应显示亲电取代定位效应的典型特征，芳环上的推电子基团致活汞化反应³⁹。汞化反应是质子从 σ -络合物上退减而决定反应速度的一步的少数芳环亲电取代反应之一。反应的同位素效应 $K_H/K_D=6^{40}$ ，说明 σ -络合物必须是可逆地形成的。



在典型的汞化条件下，产生了一系列汞的反应中间体。活性的品种一般为 Hg^{2+} 和 HgX^{+41} 。非解离性的质体如 $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ 较不活泼。三氟乙酸被认为是亲电汞化反应很好的溶剂⁴²。在此介质中，汞化反应显出对苯和它的简单烷烃衍生物为明显二级动力学。通过亲电汞化反应制得的有机汞化合物具有第五章讨论过的同样范围的活性。因而利用有机金属化合物的活性使汞化反应应用于合成中。

近年来，人们对芳基汞化合物与钯 $\text{Pd}(\text{II})$ 盐的金属交换反应的兴趣发展了一些有趣的反应。这样产生的有机钯质体提供了导致产物的活性中间体源。通过不稳定钯中间体形成的一些化合物的类型表示于下：



和一氧化碳的反应涉及有机钯中间体对一氧化碳的加成：

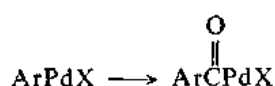
38. W. Kitching, *Organomet. Chem. Rev.* 3, 35(1968).

39. H. C. Brown and C. W. McGary, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 77, 2300, 2306, 2310(1955); A. J. Kresge and H. C. Brown, *J. Org. Chem.* 32, 756(1967).

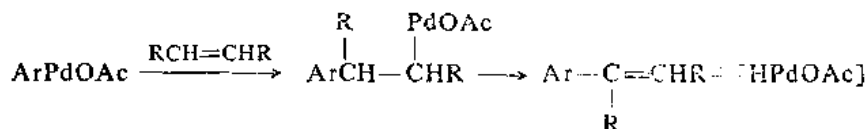
40. C. Perrin and F. H. Westheimer, *J. Am. Chem. Soc.* 85, 2773(1963); A. J. Kresge and J. F. Brennan, *J. Org. Chem.* 32, 752(1967).

41. A. J. Kresge, M. Dubeck and H. C. Brown, *J. Org. Chem.* 32, 745(1967).

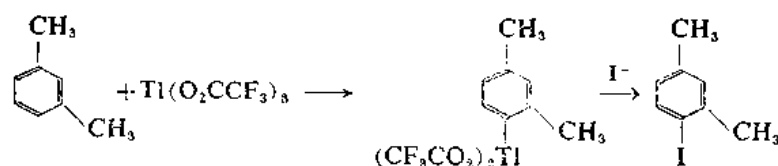
42. H. C. Brown and R. A. Wirkkala, *J. Am. Chem. Soc.* 88, 1447, 1453, 1456(1966).



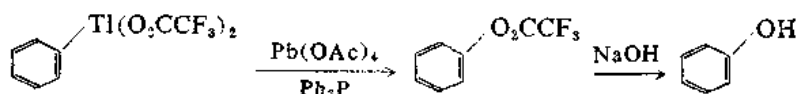
酰基钯中间体与醇反应得酯。在其它的溶剂中，它分解至酰氯或与剩下的芳基卤化钯反应得二芳基酮。同烯的反应涉及有机钯中间体加至烯烃上，接着通过 β -消除反应，烷基钯质体分解，这是烷基钯的典型反应：



人们注意到钨(III)盐的亲电金属化反应，有报导通过钨中间体合成芳香化合物的一些操作⁴⁴。涉及三氟乙酸钨的亲电取代反应，接着再与碘离子反应，这是制芳香碘的一条路线：



起初钨被引入对亲电试剂最活化的位置，但反应是可逆的，因此加热将得到各种可能的异构物的混合物，它的组成取决于它们相对的热力学稳定性。在某些情况下，钨化后再异构化将导致与直接亲电取代不同的定位产物⁴⁵。芳基钨化合物也可以通过氧化和水解转化为酚⁴⁶：



7.2 亲核性芳香取代反应

有一些芳香化合物的重要反应，它的离去基团带着一对成键电子而离开。与饱和碳上的亲核取代不同处，芳香取代涉及一步反应是罕见的，而独立的中间体却是经常出现的。从合成观点，分子氮作为离去基团的芳香重氮化合物是最重要的。

7.2.1 通过重氮离子的亲核性芳香取代反应

在酸性溶液中重氮化苯胺得到芳香重氮离子，它是合成其它芳香化合物的最多能的中间体之一⁴⁷。与脂肪重氮离子不同，芳香重氮离子有足够的稳定性被控制去进行各种反应，而脂肪

43a. M. O. Unger and R. A. Fouty, *J. Org. Chem.* **34**, 18 (1969).

b. R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 5546 (1968).

c. P. M. Henry, *Tetrahedron Lett.*, 2285 (1968).

d. R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 6707 (1969).

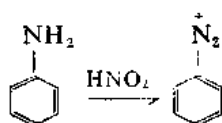
44. A. McKillop and E. C. Taylor, *Adv. Organomet. Chem.* **11**, 147 (1973).

45. A. McKillop, J. D. Hunt, M. J. Zelesko, J. S. Fowler, E. C. Taylor, G. McGillivray, and F. Kienzie, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 4841 (1971); E. C. Taylor, F. Kienzie, R. L. Robey, A. McKillop, and J. D. Hunt, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 4845 (1971).

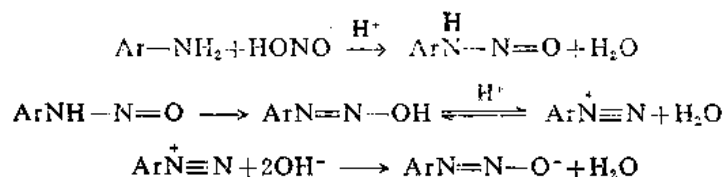
46. E. C. Taylor, H. W. Altland, R. H. Danforth, G. McGillivray, and A. McKillop, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 3520 (1970).

47. H. Zollinger, *Azo and Diazo Chemistry*, Interscience, New York, NY, 1961.

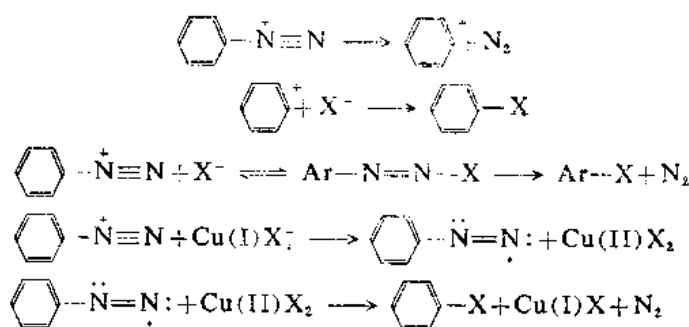
重氮离子很快分解至分子氮和碳正离子, 在一些情况下芳香重氮离子的盐甚至可以被分离出来。经常的亚硝化反应是在水溶液中用亚硝酸进行的。



亚硝酸烷基酯也能充作亚硝化试剂。亚硝化中各步已很清楚⁴⁸。典型的条件下, 质子化的亚硝酸是活性亚硝化试剂。在碱溶液中, 芳香重氮盐转化至重氮酸负离子⁴⁹:



芳香重氮离子作为优越的合成中间体在于 N_2 是一个卓绝的离去基团。同其它活性较小可作为离去基团来比较的话, 这里存在着取代的强大动力。至少有三种能发生取代反应的基本机理。第一种涉及重氮离子的一级分解, 继之以在溶液中存在的亲核试剂被刚生成的芳香正离子所捕获。这一正离子不很稳定, 因为环平面的空轨道不能与 π -体系的电荷离域化同相。即使如此, 若干动力学研究指出芳香重氮离子的亲核取代反应是一级反应而同亲核质体浓度无关⁵⁰。溶剂效应、同位素效应和取代基效应都与芳香重氮离子的单分子分解速度决定因素相一致⁵¹。在其它反应中, 亲核试剂与重氮离子相加作为中间体。取代反应结果是从加成物消除氮后获得的。最后, 取代反应可以通过电子转移的自由基来完成。这一机理特别当用铜催化剂时是十分可能的⁵²。



这三种历程的例子分别有: (a) 芳香重氮盐水解至酚⁵³; (b) 芳香重氮离子与 N_3^- 反应得芳基叠氮。

48. J. H. Ridd, *Q. Rev. Chem. Soc.* **15**, 418 (1961); C. D. Ritchie and D. J. Wright, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 2425 (1971).

49. E. S. Lewis and M. P. Hanson, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 6263 (1967).

50. These studies are summarized by H. G. Richey and J. M. Richey, in *Carbonium Ions*, Vol. II, G. A. Olah and P. von R. Schleyer (eds.), Wiley-Interscience, New York, NY, 1970, pp. 922-931.

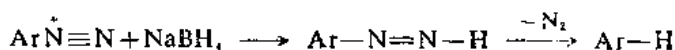
51. C. G. Swain, J. E. Sheats, and K. G. Harbison, *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 783 (1975).

52. T. Cohen, R. J. Lewarchik, and J. Z. Tarino, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 7753 (1974).

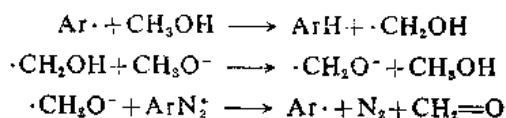
53. E. S. Lewis, L. D. Hartung, and B. M. McKay, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 419 (1969).

化物⁵⁴; (c)桑德迈耶反应(Sandmeyer reaction)涉及用氯化或溴化亚铜制卤代芳烃⁵⁵。具体的有合成意义的重要取代方法在后节中再考虑。

用氢取代重氮基有时是一种有用的合成转化。这种转化常常用于硝基或氨基的强大影响控制着新取代基进入某些位置而我们必须随后除去前者的时候。氢置换重氮基的最好途径是使之与次亚磷酸(H_3PO_2)⁵⁶或硼氢化钠⁵⁷作用,而许多老的方法是在醇中加热重氮盐。硼氢化钠还原显示是通过分解失去氮的芳香偶氮烯(diazenes)而完成的⁵⁸:



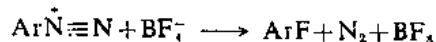
同一种还原质体可能也是 H_3PO_2 还原中存在的。用醇还原是一自由基链式反应,涉及芳基从醇中夺取氢原子⁵⁹:



芳香重氮离子的水解得酚类,经常引入在溶液中存在的负离子如卤素而形成副产物⁶⁰。

用卤素置换重氮基是直接卤代反应之外的引入芳香环卤代物的另一有价值的方法。它比卤化反应的长处是生成单一结构的产物。氯或溴置换重氮基团要用相应的亚铜盐。反应机理涉及电子转移过程,已在较早时人们概括重氮中间体具有的普遍的一种取代反应^{55,61}。对碘的引入,反应不需要铜催化剂。芳香重氮盐和碘化钾或钠的溶液进行反应很容易,生成碘代芳烃。产量一般是好的。这一反应似乎没有很仔细地从机理上考察过,但人们猜想碘化物的还原能力和三碘化复离子的生成可能在反应的易于进行及与其它卤离子比较时起了作用。

在芳环中引入氟要使用被分离出来的四氟硼酸盐。这些化合物再热解而得氟代芳烃。这一方法叫作希曼反应(Schiemann reaction)⁶²。

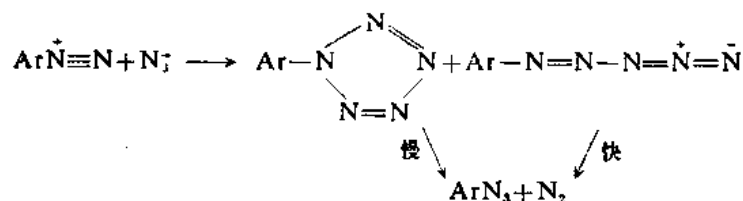


反应涉及芳基正离子,它从 BF_4^- 负离子夺取氟产生反应的产物⁶³。六氟磷酸盐的作用类同⁶⁴。

通过重氮中间体与氰化亚铜的反应可以引入氰基。所有迹象显示象卤化亚铜似的反应涉及电子转移机制在起作用。

54. C. D. Ritchie and D. J. Wright, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 2429 (1971); C. D. Ritchie and P. O. I. Virtanen, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 4968 (1972).
55. J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 2942 (1957); S. C. Dickerman, K. Weiss, and A. K. Ingberman, *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 1904 (1958).
56. N. Kornblum, *Org. React.* **2**, 262 (1944).
57. J. B. Hendrickson, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 1251 (1961).
58. C. E. McKenna and T. G. Traylor, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 2313 (1971).
59. J. F. Bunnett and H. Takayama, *J. Org. Chem.* **23**, 1924 (1968).
60. E. S. Lewis, L. D. Hartung, and B. M. McKay, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 419 (1969).
61. S. C. Dickerman, D. J. DeSousa, and N. Jacobson, *J. Org. Chem.* **34**, 710 (1969).
62. A. Roe, *Org. React.* **5**, 193 (1949).
63. C. G. Swain and R. J. Rogers, *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 799 (1975).
64. M. S. Newman and R. H. B. Galt, *J. Org. Chem.* **25**, 214 (1960).

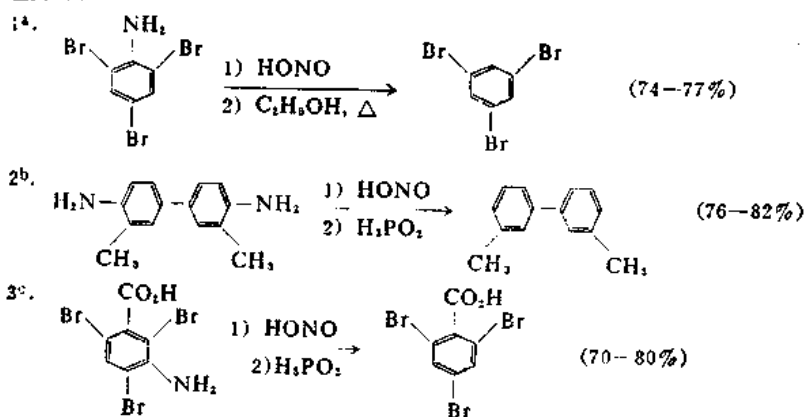
另一有用的反应是使用芳香重氮离子和叠氮化碱金属。结果得好产率的叠氮化芳烃。对于芳烃重氮离子和叠氮离子的反应已作了动力学的研究⁵⁴，分析这些实验数据说明中间形成两个都能最后分解至叠氮化物的中间体：



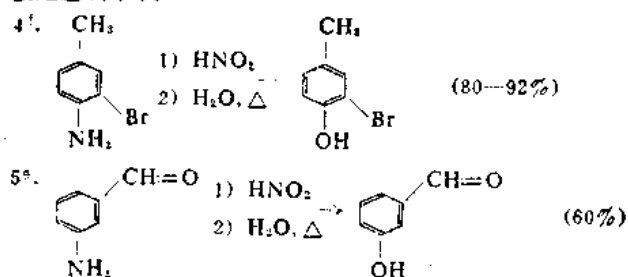
这一反应代表了取代重氮化合物的第二种通用反应机制，也就是取代通过一个不稳定的加成物。通过重氮中间体的取代反应例子有若干收集于图式 7.6。

图式 7.6 重氮盐的取代反应

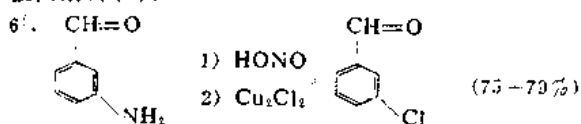
A. 氢取代



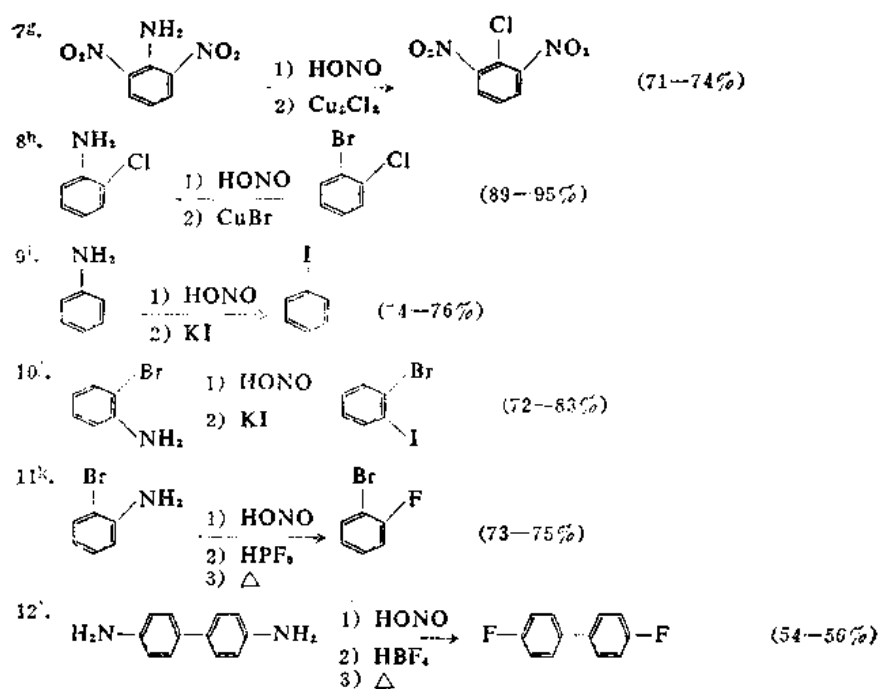
B. 被羟基所取代



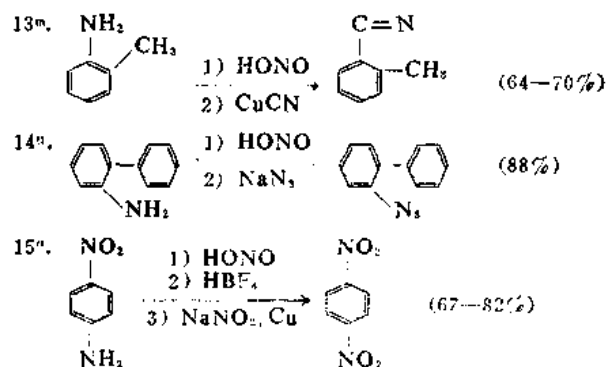
C. 被卤素所取代



- a. G. H. Coleman and W. F. Talbot, *Org. Synth.* II, 592 (1943).
- b. N. Kornblum, *Org. Synth.* III, 285 (1955).
- c. M. M. Robison and B. L. Robison, *Org. Synth.* IV, 947 (1963).
- d. H. E. Ungnade and E. F. Orwoll, *Org. Synth.* III, 130 (1955).
- e. R. N. Icke, C. E. Redemann, B. B. Wisgarver, and G. A. Alles, *Org. Synth.* III, 564 (1953).
- f. J. S. Buck and W. S. Ide, *Org. Synth.* II, 130 (1943).



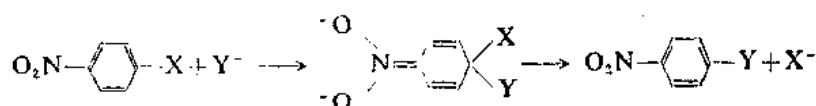
D 被其它小阴离子所取代



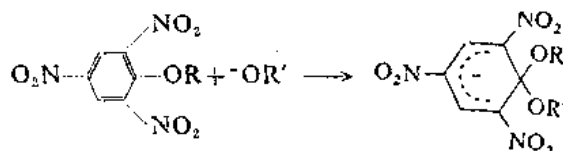
- g. F. D. Gunstone and S. H. Tucker, *Org. Synth.* IV, 160 (1963).
 h. J. L. Hartwell, *Org. Synth.* III, 185 (1955).
 i. H. J. Lucas and E. R. Kennedy, *Org. Synth.* II, 351 (1943).
 j. H. Heaney and I. T. Millar, *Org. Synth.* 40, 105 (1960).
 k. K. G. Rutherford and W. Redmond, *Org. Synth.* 43, 12 (1963).
 l. G. Schiemann and W. Winkelmüller, *Org. Synth.* II, 188 (1943).
 m. H. T. Clarke and R. R. Read, *Org. Synth.* I, 514 (1941).
 n. P. A. S. Smith and B. B. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* 73, 2438 (1957).
 o. E. B. Starkey, *Org. Synth.* II, 225 (1943).

7.2.2 用加成-消除的亲核芳香取代反应

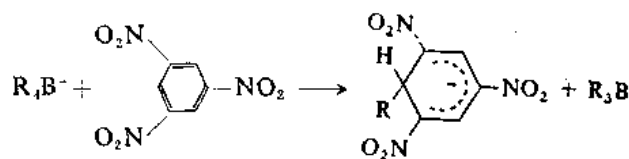
在芳香环上加一亲核试剂，再消除一个取代基，就形成亲核取代反应。这一历程的主要能量要求为形成加成中间体。环上有强拉电子取代基大大地方便了加成这一步，所以硝基芳烃类成为亲核芳香取代反应的最好底物。其它拉电子基如酰基、乙酰基、三氟甲基等也增加活性，但没有硝基那样的强烈程度。加成中间体具有在一定条件下的某种稳定性，经常称作迈森海默络



合物(Meisenheimer complexes)⁶⁵。从硝基芳烃类所衍生出来的加成物颜色很深，从烷氧离子和2,4,6-三硝基苯醚得到的化合物是一些好的例子：



这类众多化合物已被表征化过，最近的一个例子包括烷基作为形式上的亲核试剂的化合物⁶⁶：

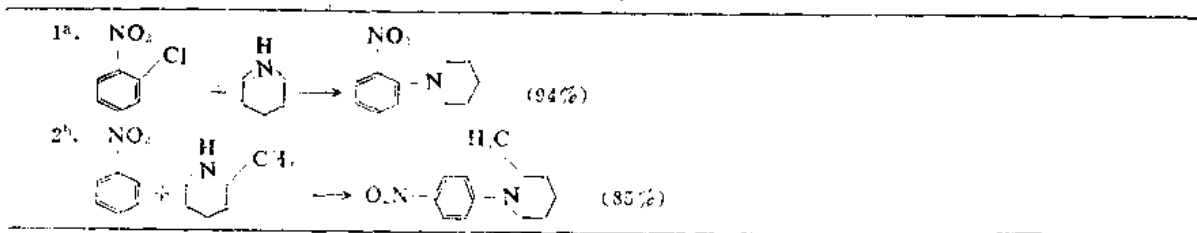


其它许多亲核试剂如氨基、氨、硫醇和烯醇，加在硝基芳烃上得类似的络合物。

经过类似的中间体，对芳环上有潜在离去基团的情况下也发生亲核取代反应。最普通的情况是取代卤素，但烷氧基、硝基、氰基也能在加成-消除机制中被置换下来。值得注意的，这些反应中离去基团的强弱并不与饱和碳上取代反应找到的次序并行。作为一个突出的例子，氟在芳香亲核取代中比其它卤素常常更容易离去。对甲醇钠，对卤代硝基苯在50°C时的相对活性为F(312) >> Cl(1) > Br(0.74) > I(0.36)⁶⁷。在S_N2反应中，I > Br > Cl > F的次序，主要是由于碳-卤键的强度，从I到F是加强的。在亲核芳香取代反应中，键强不是主要因素，因为键的断裂一般并不决定反应速度这一步。高度电负性的氟使加成过渡态更稳定(比起其它卤素)，因而有加速的作用。

各种亲核试剂的活性、溶剂效应和通过加成-消除反应机理的芳香亲核取代的细节部分，特别是动力学的测试更有助于上述问题的阐明，这些详尽的研究已经很多。我们不打算把这些结

图式 7.7 亲核芳香取代反应



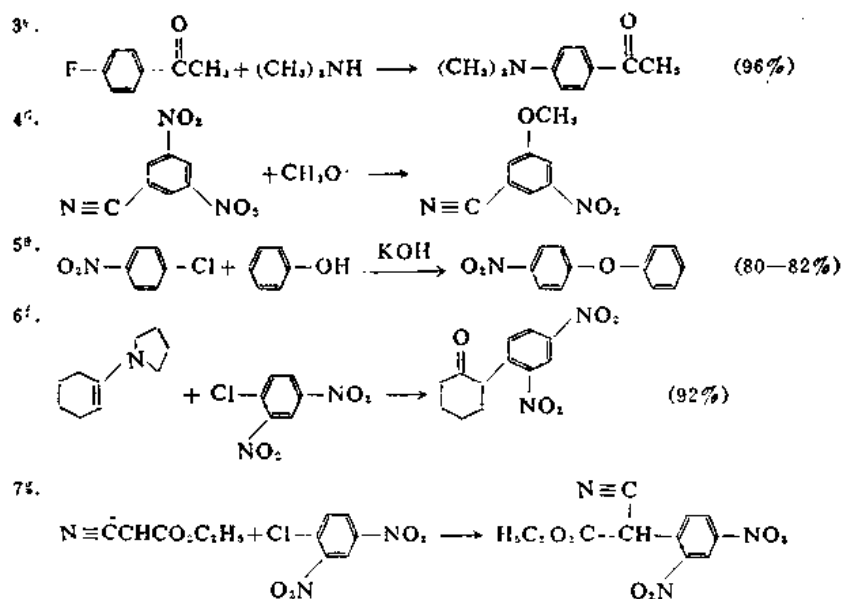
a. S. D. Ross and M. Finkelstein, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 2603 (1963).

b. F. Pera and F. Del Cima, *J. Org. Chem.*, **33**, 1411 (1968).

65. M. J. Strauss, *Chem. Rev.*, **70**, 667 (1970).

66. R. P. Taylor, *J. Org. Chem.*, **35**, 5578 (1970).

67. G. P. Blaker, J. Muller, M. Liveris and P. G. Lutz, *J. Chem. Soc.*, 1265 (1954).



c. H. Bader, A. R. Hansen, and F. J. McCarty, *J. Org. Chem.* **31**, 2319 (1966).

d. E. J. Fendler, J. H. Fendler, N. L. Arthur, and C. E. Griffin, *J. Org. Chem.* **37**, 812 (1972).

e. R. O. Brewster and T. Groening, *Org. Synth.* **11**, 445 (1943).

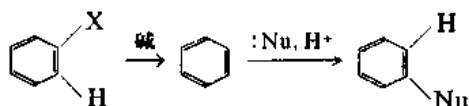
f. M. E. Kuchne, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 837 (1962).

g. H. R. Snyder, E. P. Merica, C. G. Force, and E. G. White, *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 4622 (1958).

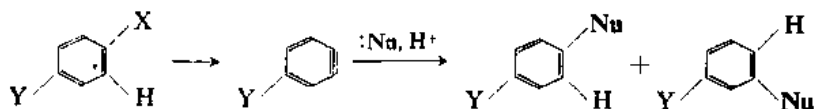
果加以总结, 因为可参考有关这方面的综述⁶⁸。在亲核芳香取代反应中, 碳负离子、烷氧基和胺类都是活性试剂, 并且多数情况这些反应用于合成, 在图式 7.7 中提供若干例子。

7.2.3 用消除-加成的亲核性芳香取代反应

消除-加成机理涉及一种高度不稳定的中间体, 称为去氢苯或苯炔⁶⁹:



这一机理的特征性表现在产物的取代方式上。引入的亲核试剂不需要进入离去基团所结合的环碳原子上:

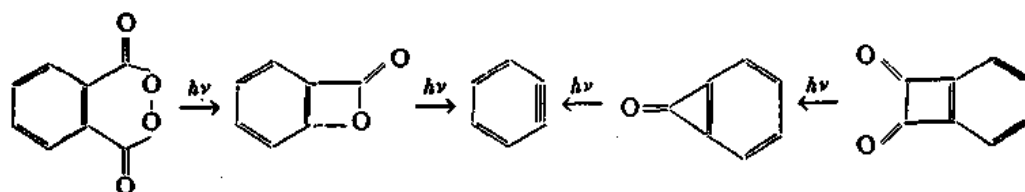


在很低温度惰性固相基质中, 光谱上可以观察到苯炔的存在⁷⁰。为了研究, 分子用光分解法产生:

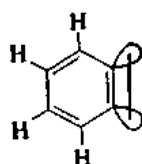
68. J. Miller, *Aromatic Nucleophilic Substitution*, Elsevier, Amsterdam, London, New York, 1968; F. Pietra, *Q. Rev. Chem. Soc.* **23**, 504 (1969); C. F. Bernasconi, in *Aromatic Compounds*, H. Zollinger (ed.), University Park Press, Baltimore, MD, 1973, Chapter 2.

69. R. W. Hoffmann, *Dehydrobenzene and Cycloalkynes*, Academic Press, New York, NY, 1967.

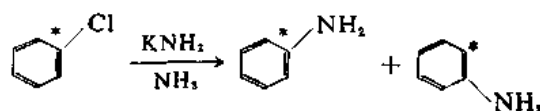
70. O. L. Chapman, K. Mattes, C. L. McIntosh, J. Pacansky, G. V. Calder, and G. Orr, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 6134 (1973).



苯炔的结构有好几种表示方法。最通用的一种表示苯炔的式子类似于苯，但在环平面上带有一个弱的 π -键形成两个 sp 轨道^{*71}。分子轨道计算指出在脱氢的碳原子之间还有额外的键，虽然这种键的强度小于正常的三键⁷²。



早年确定有苯炔作为反应中间体存在的例子为氯苯和氨基钾的反应。¹⁴C-标记的原料经反应分布在苯胺中预计经过苯炔中间体⁷³。



有利于从环上除去作为质子氢的电子效应促进了消除-加成机理。卤素也决定了相对的活性。卤代芳烃与氨基钾(KNH_2)在液氨中的反应确定了 $\text{Br} > \text{I} > \text{Cl} \gg \text{F}$ 的次序⁷⁴。这一次序可用二种效应的平衡来解释。有利于除氢的诱导效应为 $\text{F} > \text{Cl} > \text{Br} > \text{I}$ ，但它被另一反映键强度的因素，基团离去能力 $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl} > \text{F}$ 所大大地超过。在非质子溶剂中的有机金属碱存在下，氢的酸性成为主要因素，因而活性次序为 $\text{F} > \text{Cl} > \text{Br} > \text{I}$ ⁷⁵。

氨、醇或它们的共轭碱等亲核试剂对苯炔的加成非常迅速。人们认为这些亲核加成是苯炔抢夺亲核试剂，继而发生质子化而得取代的苯⁷⁶。两步机理能从取代基对亲核加成的方向的作用上得到一些证明。拉电子基团倾向于亲核试剂加在“三键”的较远一端，因为发展起来的负电荷得到最大的稳定化。选择性一般不高，二种可能的产物经常从单取代苯炔都能生成⁷⁷。

* 译者注，应为二个 sp 轨道，原文为二个 sp^2 轨道。

71. H. E. Simmons, *J. Am. Chem. Soc.* 83, 1637 (1961).

72. R. Hoffman, A. Imamura, and W. J. Hehre, *J. Am. Chem. Soc.* 90, 1499 (1968); D. L. Wilhite and J. L. Whitten, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 2858 (1971).

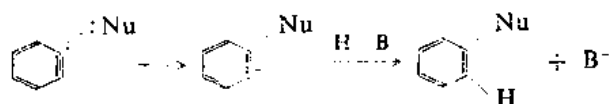
73. J. D. Roberts, D. A. Semelnow, H. E. Simmons, Jr., and L. A. Carlsmith, *J. Am. Chem. Soc.* 78, 601 (1956).

74. F. W. Bergstrom, R. E. Wright, C. Chandler, and W. A. Gilkey, *J. Org. Chem.* 1, 170 (1936).

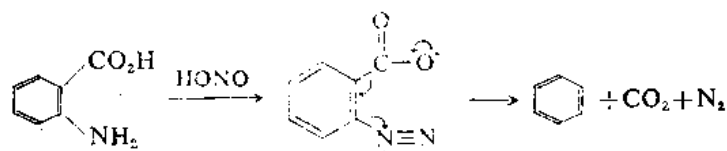
75. R. Huisgen and J. Sauer, *Angew. Chem.* 72, 91 (1960).

76. J. F. Bunnett, D. A. R. Happer, M. Patsch, C. Pyun, and H. Takayama, *J. Am. Chem. Soc.* 88, 5250 (1966); J. F. Bunnett and J. K. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 2254 (1973).

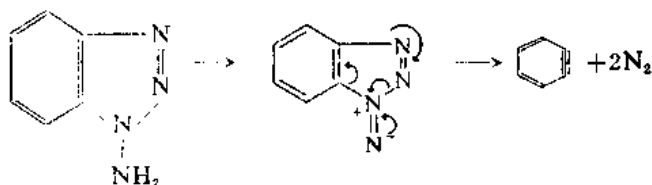
77. E. R. Biehl, E. Nieh, and K. C. Hsu, *J. Org. Chem.* 34, 3595 (1969).



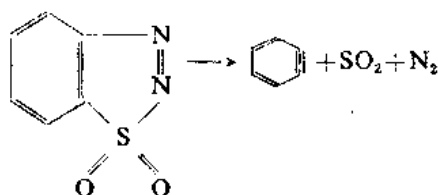
除了从卤苯碱催化消除卤化氢产生苯炔之外还有其它若干方法,有些已用于更通常的制备工作。也许最有用的方法是邻氨基苯甲酸的重氮化反应⁷⁸。紧接重氮化而协同地失去氮和二氧化碳产生苯炔。通过这一方式生成的苯炔在不少种化合物存在下迅速地反应。关于这些具体例子将即加以介绍:



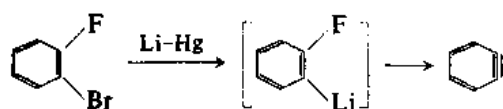
在温和条件下,把1-氨基苯并三唑氧化提供了苯炔的来源。被氧化的中间体失去两分子氮而分解⁷⁹:



另一苯炔前体杂环分子是苯并噻二唑-1,1-二氧化物,它消除氮和二氧化硫而分解为苯炔⁸⁰:



苯炔也能从邻二卤芳烃类中产生。它与锂汞齐(或镁的)反应生成一个有机金属化合物,后者消去卤化锂而分解。邻氟溴苯在这一方法中为通用原料⁸¹。



在乙酸酐中用亚硝酸烷基酯对取代的苯胺进行重氮化也导致苯炔形成⁸²。这一过程里涉及好几步反应。关键中间体为相应的N-亚硝基乙酰苯胺,人们指出分别地制得的这些化合物能作为苯炔前体。在A卷第12.3节中曾描述过亚硝基乙酰苯胺作为芳基重氮正离子-乙酸离子

78. M. Stiles, R. G. Miller, and U. Burckhardt, *J. Am. Chem. Soc.* 85, 1792 (1963); L. Friedman and F. M. Logullo, *J. Org. Chem.* 34, 3089 (1969).

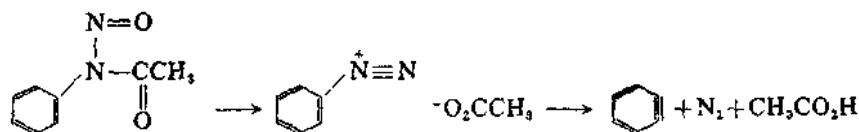
79. C. D. Campbell and C. W. Rees, *Proc. Chem. Soc. London*, 296 (1964); *J. Chem. Soc. C*, 752.

80. G. Wittig and R. W. Hoffmann, *Org. Synth.* 47, 4 (1967); G. Wittig and R. W. Hoffmann, *Chem. Ber.* 95, 2718, 2729 (1962).

81. G. Wittig and L. Pohmer, *Chem. Ber.* 89, 1334 (1956); G. Wittig, *Org. Synth.* IV, 964 (1963).

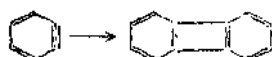
82. A. Baigrie, J. I. G. Cadogan, J. R. Mitchell, A. K. Robertson, and J. T. Sharp, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 2563 (1972).

对的前体:

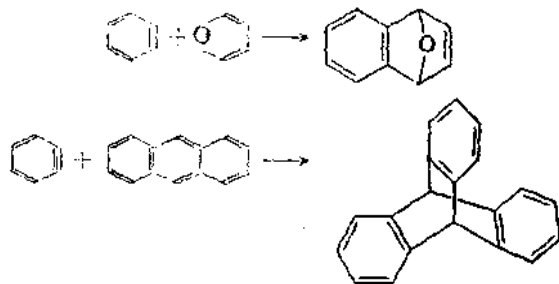


当反应条件使乙酰基作为碱而除去邻位的质子, 消去氮则产生苯炔⁸³。邻叔丁基苯胺是通过 N-亚硝基乙酰苯胺生成苯炔的特别好的底物, 显然, 叔丁基的空间因素加速了氮的消去⁸⁴。

在不饱和分子存在下产生苯炔时, 可观察到在高度张力的三键处有加成。苯炔能二聚, 因而当没有亲核试剂或活性不饱和化合物在近傍时, 它二聚而为联亚苯⁸⁵。



呋喃和环戊二烯酮是同苯炔能发生反应的最好试剂, 得 4+2 环加成产物。蒽也能进行环加成而得三蝶烯(triptycene)



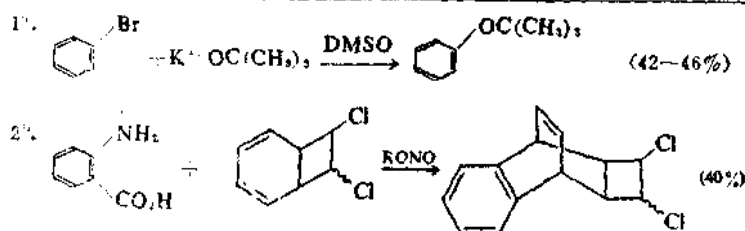
文献 86

文献 87

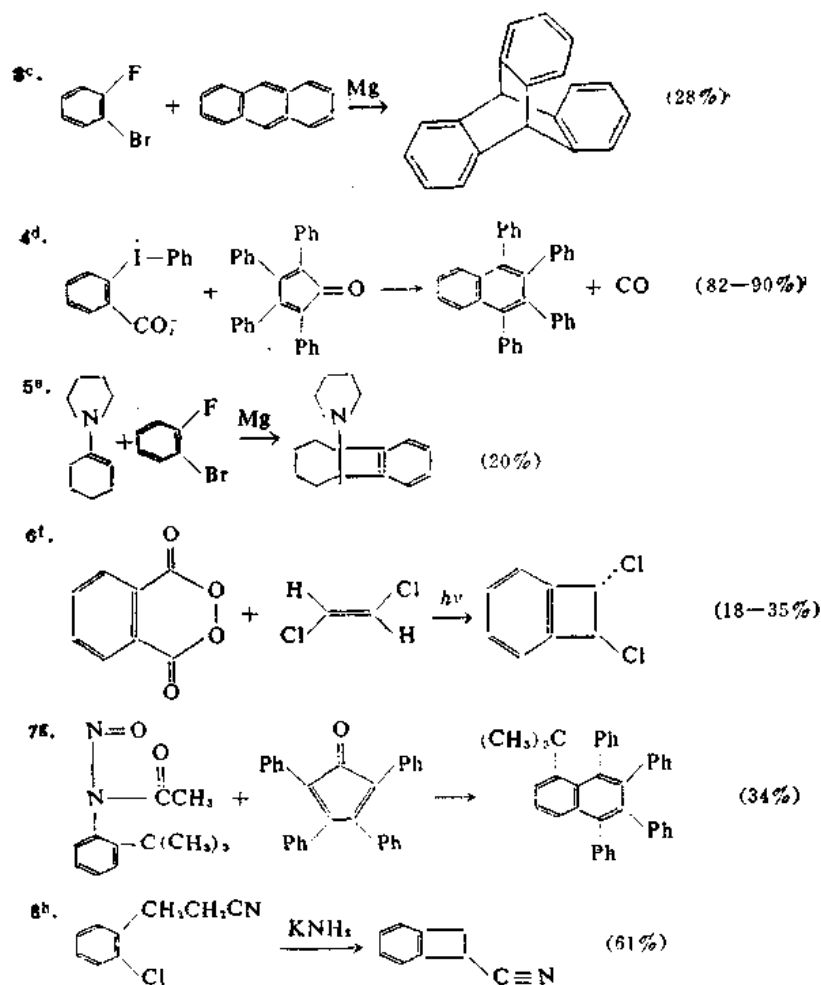
2+2 和 2+4 环加成的立体化学都已研究过。对二氯乙烯, 2+2 加成不是立体专属性的; 对三烯, 4+2 加成是顺式的立体专属性的。苯炔因而显示与基态乙烯平行的行为, 协同地进行 2+4 环加成而非协同地发生 2+2 加成⁸⁸。

图式 7.8 说明若干从苯炔中间体制得的一些化合物类型。

图式 7.8 通过苯炔中间体的若干合成



- a. M. R. V. Saayun and D. J. Cram, *Org. Synth.* 45, 89 (1965).
- b. L. A. Paquette, M. J. Kukla, and J. C. Stowell, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 4920 (1972).
83. D. L. Brydon, J. I. G. Cadogan, J. Cook, M. J. P. Harger, and J. T. Sharp, *J. Chem. Soc. B*, 1993 (1971); C. Rüchardt and C. C. Tan, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 9, 322 (1970).
84. R. M. Franck and K. Yanagi, *J. Am. Chem. Soc.* 90, 5814 (1968).
85. F. M. Logullo, A. H. Seitz, and L. Friedman, *Org. Synth.* 48, 12 (1958).
86. G. Wittig and L. Pohmer, *Angew. Chem.* 67, 348 (1955).
87. L. Friedman and F. M. Logullo, *J. Org. Chem.* 34, 3089 (1969).
88. M. Jones, Jr., and R. H. Levin, *J. Am. Chem. Soc.* 81, 6411 (1969).



c. G. Wittig, *Org. Synth.* IV, 964 (1963).

d. L. F. Fieser and M. J. Haddadin, *Org. Synth.* 46, 107 (1966).

e. M. E. Kuehne, *J. Am. Chem. Soc.* 84, 837 (1962).

f. M. Jones, Jr., and M. R. DeCamp, *J. Org. Chem.* 36, 1536 (1971).

g. D. L. Brydon, J. I. G. Cadogan, J. Cook, M. J. P. Harger, and J. T. Sharp, *J. Chem. Soc. B*, 1996 (1971).

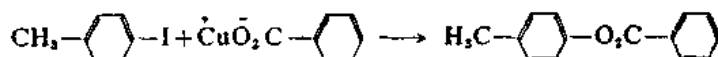
h. J. F. Bunnett and J. A. Skorcz, *J. Org. Chem.* 27, 3836 (1962).

7.2.4 铜催化的亲核性芳香取代反应

在亲核芳香取代反应中有一类不属于前述机理的反应。这是铜催化取代芳香卤素化合物的系列反应。

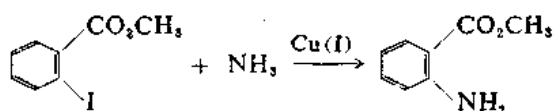
它们中最重要的一类是使芳香卤代物与氰化亚铜加热合成芳香腈。在图式 7.9 中列举了若干例子。

与之相关的涉及一些亲核试剂的反应到目前为止只发现较少的合成应用。例如，将芳香卤代物与苯甲酸亚铜加热制苯甲酸芳基酯：



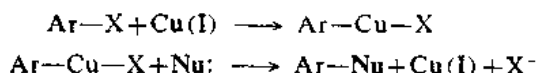
文献 89

另外一个例子是氨在三氟甲磺酸亚铜存在时取代碘的反应:



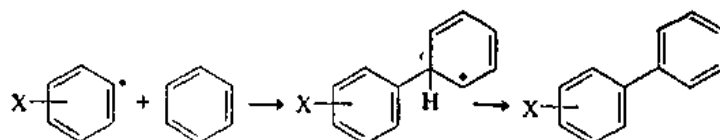
文献 90

这两类反应的使用范围现在还没有很完善地加以综合在文献中。它们都被认为从芳基卤通过有机铜质体的形成才得以进行⁹¹。



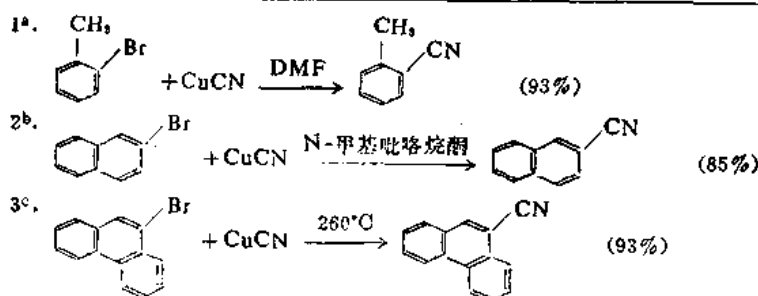
7.3 涉及芳香自由基的取代反应

经过自由基的芳香取代反应中应用最好的要算联苯的合成⁹²。在过量的第二个芳香化合物存在下产生的芳香自由基发生了取代反应。任何来源的芳香自由基都可用。重氮离子分解可能



最普通,但 N-亚硝基乙酰苯胺或芳酰基过氧化物的热分解也可供选用。在图式 7.10 的 A 节举了一些例子。

图式 7.9 从卤代芳烃制芳香腈

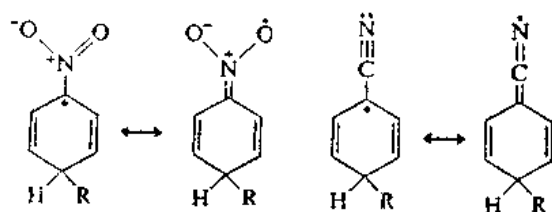


- L. Friedman and H. Shechter, *J. Org. Chem.* **26**, 2522 (1961).
- M. S. Newman and H. Boden, *J. Org. Chem.* **26**, 2525 (1961).
- J. E. Callen, C. A. Dornfeld, and G. H. Coleman, *Org. Synth.* **III**, 212 (1955).

有一点必须注意,涉及自由基中间体的芳香取代反应局限了合成用途,因为取代基的定位效应是不强的。人们推测了取代反应的部分速度因数,对非极性基如苯基,幅度不宽,它们是 0.5—6.5⁹³。这意味着取代基并不能强有力地稳定或活化自由基取代的过渡态。实际结果是均裂芳香

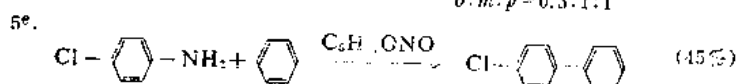
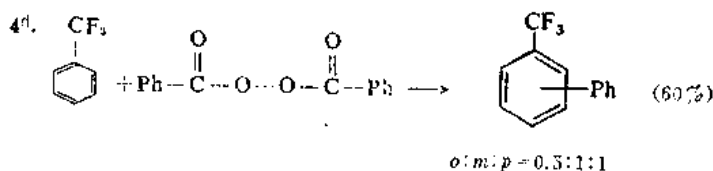
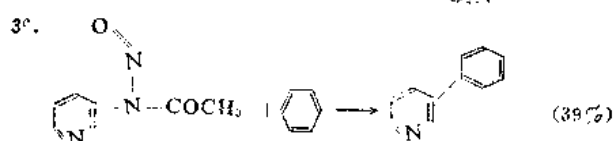
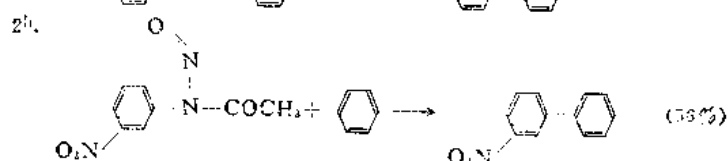
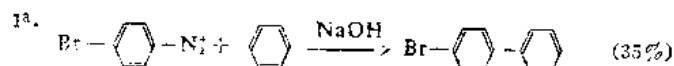
- T. Cohen and A. H. Lewin, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 4521 (1966).
- T. Cohen and J. G. Tirpak, *Tetrahedron Lett.*, 143 (1975).
- T. Cohen, J. Wood, and A. G. Dietz, Jr., *Tetrahedron Lett.*, 3555 (1974).
- W. E. Bachmann and R. A. Hoffman, *Org. React.* **2**, 224 (1944).
- G. H. Williams, *Homolytic Aromatic Substitution*, Pergamon Press, London, 1960; D. H. Hey, *Adv. Free-radical Chem.* **2**, 47 (1966).

取代一般得到数量相差不多的各种可能取代产物的混和物。硝基和氰基曾被认为有最大的定向效应。同亲电取代反应中它们强大间位定向效应相对比,它们都有利于邻位和对位取代;这一差异归因于这些取代基具有分散电子对电荷的能力。由于弱的定向效应,单取代芳香化合物总是在芳基进攻时获得近乎等量的 *o*-, *m*- 和 *p*-取代产物。图式 7.10 例 4 说明了这一观点。

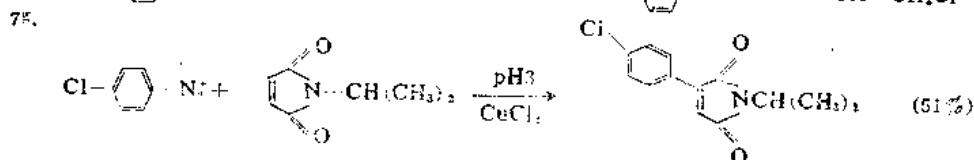
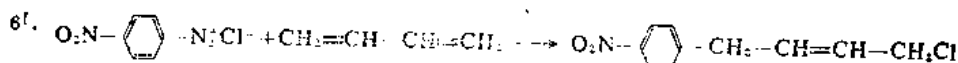


图式 7.10 涉及自由基中间体的芳取代反应

A. 芳香化合物的芳基化:



B. 烯烃的芳基化



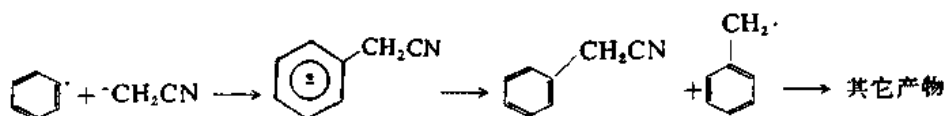
- a. M. Gomberg and W. E. Bachmann, *Org. Synth.* 1, 113 (1941).
- b. W. E. Bachmann and R. A. Hoffman, *Org. React.* 2, 224 (1944).
- c. H. Rapoport, M. Look, and G. J. Kelly, *J. Am. Chem. Soc.* 74, 6293 (1952).
- d. C. S. Rondestvedt, Jr., and H. S. Blanchard, *J. Org. Chem.* 21, 229 (1956).
- e. J. I. G. Cadogan, *J. Chem. Soc.*, 4257 (1962).
- f. G. A. Ropp and E. C. Coyner, *Org. Synth.* IV, 727 (1963).
- g. C. S. Rondestvedt, Jr., and O. Vogl, *J. Am. Chem. Soc.* 77, 2313 (1955).


$$\begin{array}{c}
 \text{X} \\
 | \\
 \text{C}_6\text{H}_5\cdot + \text{H}_2\text{C}=\text{CHX} \rightarrow \text{X}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\dot{\text{C}}\text{HX} \\
 \\
 \text{X} \\
 | \\
 \text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2\dot{\text{C}}\text{HX} + \text{Cu(II)} \rightarrow \text{X}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\dot{\text{C}}\text{HX} + \text{Cu(I)} \\
 \\
 \begin{array}{cc}
 \swarrow -\text{H}\cdot & \searrow \text{Cl}^- \\
 \text{X}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}=\text{CHX} & \text{或 } \text{X}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{CHX} \\
 & | \\
 & \text{Cl}
 \end{array}
 \end{array}$$
$$\text{CH}_3\text{--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C--CH}_2^- + \text{C}_6\text{H}_5\text{Br} \xrightarrow[\text{NH}_3]{h\nu} \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C--CH}_3 \quad (86\%)$$

94. C. S. Rondestvedt, Jr., *Org. React.* **11**, 189 (1960).

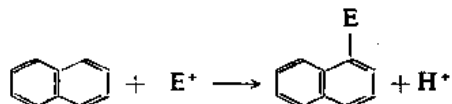
95. R. A. Ross and J. F. Bunnett, *J. Org. Chem.*, **38**, 1497 (1973).

96. J. F. Bunnett and B. F. Gloor, *J. Org. Chem.* **28**, 4156 (1973).



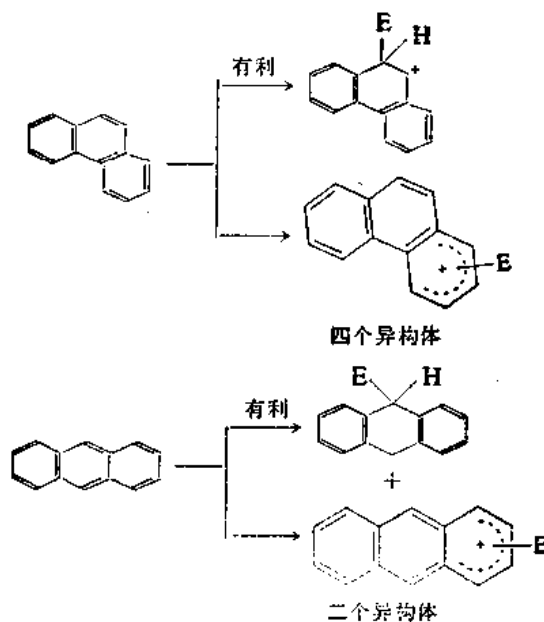
7.4 多环芳烃类的活性

多环芳烃如萘、蒽、菲和较大的类似烃所进行的反应类型与苯衍生物所讨论过的反应细节是相似的。因此要熟悉多环体系的取代化学只需要一些有关环系的活性和位置选择性的一般性资料即够。萘比苯要活泼。动力学倾向于在 1-位取代。有两种因素使 C-2 优先发生取代。如果亲

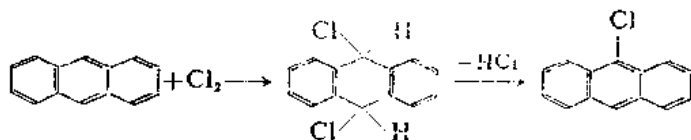


电试剂体积很庞大, 在附近环上的氢构成了空间有利于进攻 C-2。在可逆的取代条件下, 这时热力学稳定性成为控制因素, 有利于 2-取代。这一因素通过磺化结果可以说明, 低温得 1-磺酸, 但在高温条件下得 2-异构体。

菲和蒽都比苯活泼得多, 优先取代中间的环。从简单共振论考虑很明显应发生这种行为。中间环取代所得 σ -络合物有两个完整的苯环。这个中间体的总共振稳定性比在旁边环上发生取代所造成的萘体系要大一些。



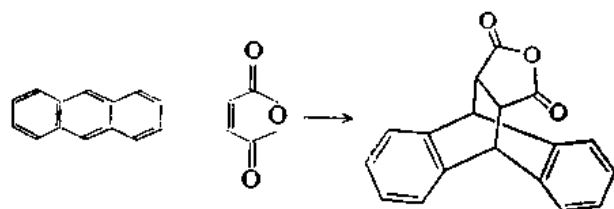
即使在某种亲电取代反应的条件下, 菲和蒽都有进行加成反应的倾向。通过加成中间体部分地卤代和硝化反应可进行:



文献 97

97. P. B. D. de la Mare and J. H. Ridd, *Aromatic Substitution*, Academic Press, New York, NY, 1959, p. 174.

蒽环体系进行协同环加成反应的能力是确定无疑的⁹⁸(参见 6.1 节)。加成的倾向是由于在中间环打破芳香共振后并不丧失共振稳定性, 因为两个苯环所有的稳定性和蒽体系几乎不相上下。以德瓦(Dewar)的分子轨道计算为例⁹⁹, 两个苯环的共振稳定性为 1.74eV, 而一个蒽环是 1.60eV, 可以认为随着加成反应稍稍净得了共振能。



不少较大多环芳香烃的活性在 E. 克拉(Clar)的参考书中已有总结¹⁰⁰。一个明显的特点是分子的中间部分随着分子增大而加成反应趋于容易进行。

一般参考文献

- G. A. Olah (ed.), *Friedel-Crafts and Related Reactions*, Vols. I-IV, Interscience, New York, NY, 1962—1964.
 G. A. Olah, *Friedel-Crafts Chemistry*, Wiley-Interscience, New York, NY, 1973.
 R. O. C. Norman and R. Taylor, *Electrophilic Substitution in Benzenoid Compounds*, Elsevier, Amsterdam, 1965.
 L. M. Stock, *Aromatic Substitution Reactions*, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ, 1968.

芳香硝基化反应

- J. G. Hoggett, R. B. Moodie, J. R. Penton, and K. Schofield. *Nitration and Aromatic Reactivity*, Cambridge University Press, Cambridge, 1971.

亲核芳香取代反应

- J. Miller, *Aromatic Nucleophilic Substitution*, Elsevier, Amsterdam, 1968.

苯炔中间体

- G. Wittig, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 4, 731(1965); H. Heaney, *Chem. Rev.* 62, 81(1962).

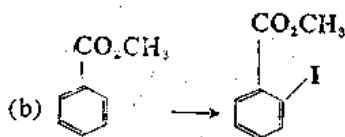
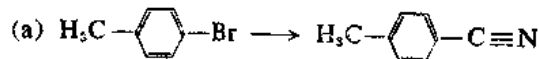
多环芳香环

- E. Clar, *Polycyclic Hydrocarbons*, Academic Press, New York, NY, 1964.

习 题

(这些问题的参考可在本书 397 页找到)

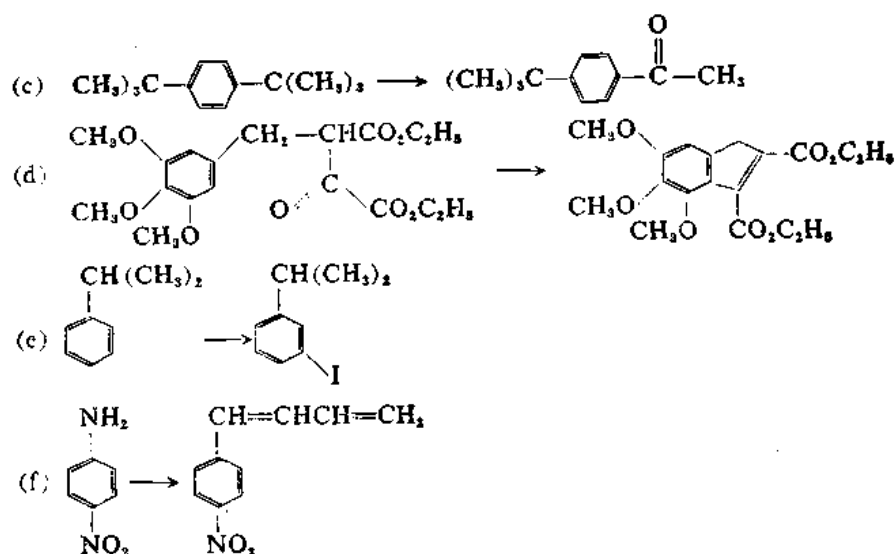
1. 列举完成下列转变所需的反应条件, 不需多步计划。保证选择能得下列异构体作为主要产物的条件。



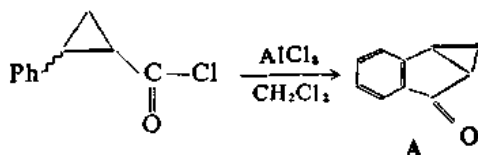
98. W. E. Bachmann and L. B. Scott, *J. Am. Chem. Soc.* 70, 1458(1948).

99. M. J. S. Dewar and C. de Llano, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 789(1969).

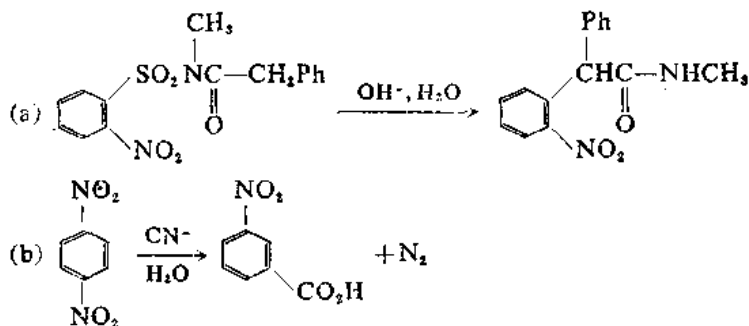
100. E. Clar, *Polycyclic Hydrocarbons*, Vols. 1 and 2, Academic Press, New York, NY, 1964.



2. 当它们用悬浮在 CH_2Cl_2 中的 AlCl_3 来处理, 顺式和反式-2-苯基环丙烷甲酰氯都得到 A。如用光学活性酰氯, 产物是消旋的; 如果在完成前把反应淬灭, 回收到的酰氯总是得消旋化的 15:85 顺-反混合物。说明这一行为。



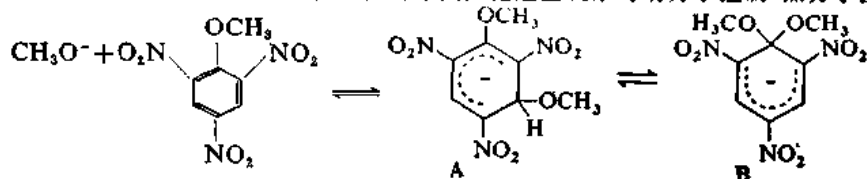
3. 下列两个比较少见的亲核芳香取代反应例子, 试对每一反应建议其机理。



(还有一些事实: 当溶剂用的是 H_2^{18}O , $-\text{COOH}$ 基含有半量的 ^{18}O)

4. 在苯液中的 2, 3-二溴-2, 3-二甲基丁烷用三氯化铝处理并通入一氧化碳, 反应混合物得 73% 产率的 2, 2, 3, 3-四甲基茚酮。如果用 1, 2-二溴-2, 3-二甲基丁烷得到 54% 产率的同样产物, 写出从每一原料到产物的形成机理。对这些反应中各种过程的相对速度作出评价。

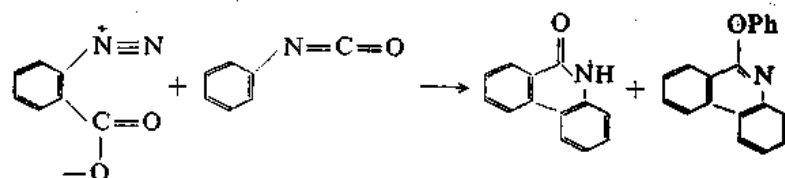
5. 2, 4, 6-三硝基苯甲醚与甲氧离子在 25°C 最初反应得 A ($k=950\text{M}^{-1}\text{sec}^{-1}$), 但 A 重排至 B。有利于 B 的最终 K 很大。提出起始形成的 A 和 B 的较大稳定性的原因。把这些现象与动力学控制-热力学控制联系起来。



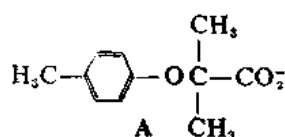
6. 1, 3, 5-三硝基苯在丙酮中的溶液含三乙胺很快变成深红颜色。加乙醚沉淀出红-紫色晶型固体, 显示强

紫外吸收峰在 464 nm 和 555 nm 和强的红外光谱带在 1700 cm^{-1} 。在丙酮- d_6 的核磁共振谱显出下列讯号 8.35 (单峰 2H), 6.8 (宽单峰 1H), 5.08 (三重峰, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 3.49 (四重峰, $J=7\text{Hz}$, 6H), 2.6 (双重峰, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 2.17 (单峰, 3H) 和 1.42 ppm (三重峰, $J=7\text{Hz}$, 9H)。试举此物的结构。

7. 在苯基异氰酸酯存在下苯炔生成下列产物, 虽产率不高, 试述形成这些产物的原因:



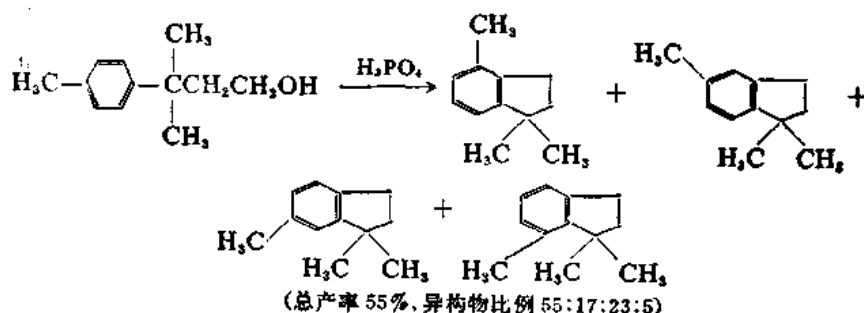
8. 溴和溴化钾溶液加至一种羧酸盐 A 溶液造成一个有分子式 $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrO}_2$ 的中性化合物沉淀。各种光谱数据显示化合物是非芳香性的。试述其结构并讨论形成这个产物的意义。



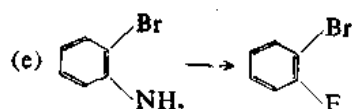
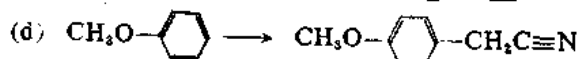
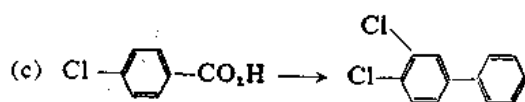
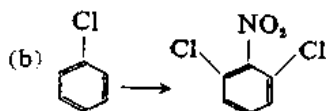
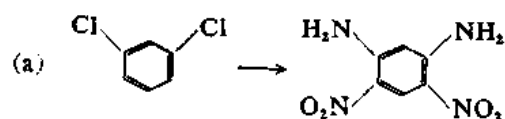
9. 苯甲醛、苄基甲基醚、苯甲酸、苯甲酸甲酯和苯基乙酸进行钝化起始反应都在邻位。试解释这一现象。

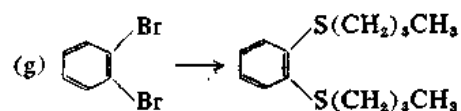
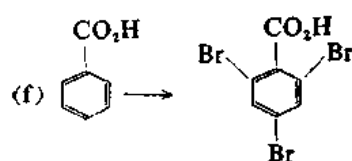
10. 把 2,6-二叔丁基苯酚用溴的乙酸溶液处理生成一种晶型产物, A, 熔点 $69-71^\circ\text{C}$, 它同 4-溴-2,6-二叔丁基苯酚 B 是异构体关系。产物 A 在红外光谱 1665 和 1640 cm^{-1} 处和紫外光谱 252 nm ($\epsilon=13,400$) 有特征峰。在含水乙酸溶液中放置后, A 转化为 B, 试问 A 的结构是什么。

11. 解释下列反应生成产物的原因:

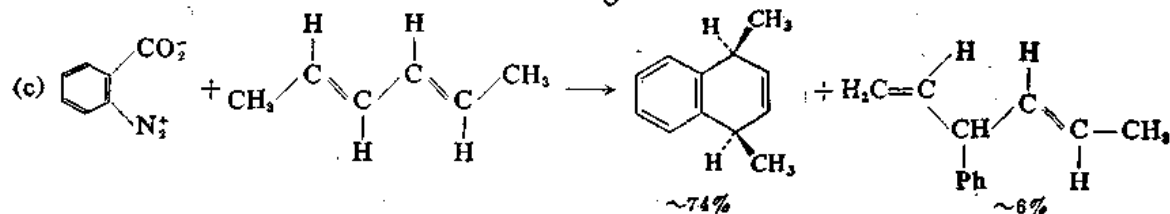
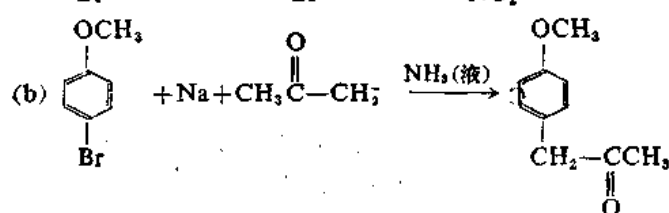
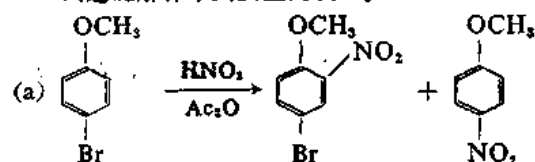


12. 试列出用以下原料合成下列芳香化合物所需的各步反应:



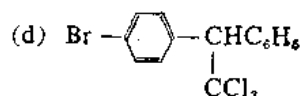
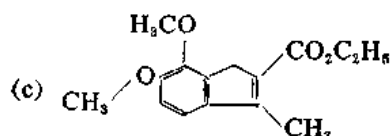
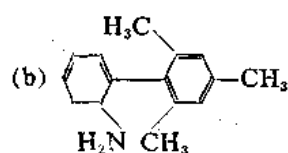
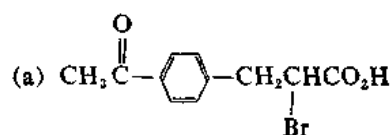


13. 试述能解释下列反应的机理:

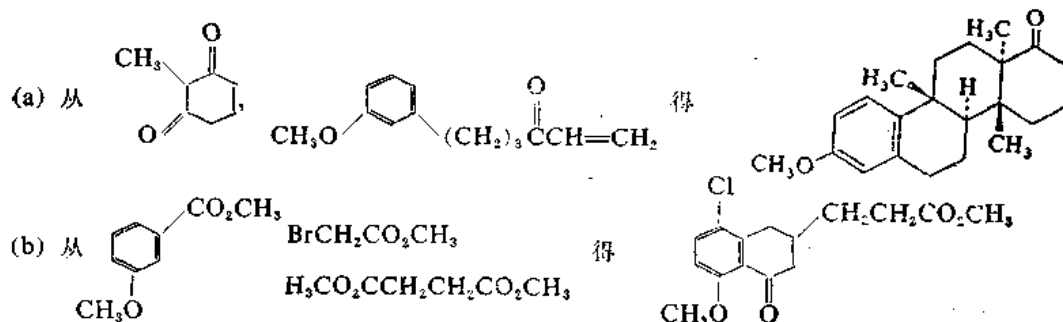


14. 在第五章中提到有机锂化合物和 NaNH_2 引起的消除-加成反应中离去基团效应不同次序。详细解释为什么所用碱的性质影响到离去基团的活性次序。用位能-反应坐标图说明你的解释。

15. 设计用易得原料合成下列化合物的路线:

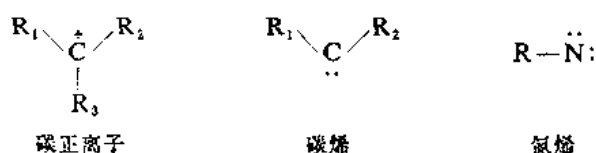


16. 将下列转化用于多步骤合成中, 芳香取代反应是关键一步。试提出所需全部合成的反应步骤:



第八章 涉及碳烯、氮烯和其它缺电子中间体的反应

本章讨论的反应具有偶数电子中间体的缺电子的共性, 中间体并有低能量的空轨道。最熟知的中间体为碳正离子。在 A 篇第五章从机制上讨论了碳正离子的结构。在第 8.4 和 8.5 节补充介绍了碳正离子的碎裂和重排等具有合成价值的反应例子; 中性的碳烯和一价的氮烯(又名卡宾(carbene)氮春 nitrene)也是重要的质体:

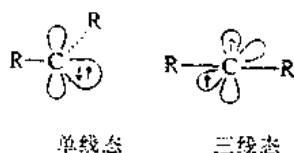


本章前两节介绍这些高度活性体的结构, 产生的方法和性质; 第 8.3 节提出了这些中间体的有用合成反应。近来有机化学设想那些由于碳烯和氮烯引起的反应可能在高度络合的各种中间体中也能找到, 概括在一些非特定的类碳烯和类氮烯名词下。常常很难确定在某一特定反应中真正中间体的性质, 碰见的许多反应处于模棱两可状态。再有, 这里讨论的有一些反应明显地不涉及游离的碳烯和氮烯, 作为类型与之很相似, 所以把它们也放在一起。

8.1 碳烯

8.1.1 结构

碳烯可以单线态和三线态两种基态电子结构存在, 根据它的两个不成键电子是否成对地在一个分子轨道中, 还是平行地自旋分布在两个相等能量的轨道中。



这两种电子构型反映在中间体碳烯的几何状态和化学活性上, 并且在物理性质方面单线态是反磁性的, 三线态是顺磁性的。因而三线态可用电子自旋共振光谱来研究。

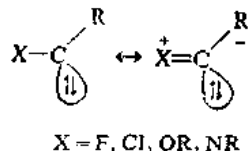
对单线态作为成键的定性描写, 碳采取 sp^2 杂化, 有二个电子占据一个 sp^2 杂化轨道而留出一个空的 p 轨道。 R_1CR_2 键角比正常的 120° 角略有收缩(除非 R_1 和 R_2 很小), 这是由于孤对电子较为扩散造成轨道间最大的排斥。三线态碳烯把配位体按 sp 杂化轨道与碳成直线组合成键, 而把未成对的电子置于两个正交的 p 轨道中。

“从头算起”分子轨道法的计算预言 HCH 角(以 CH_2 为对象)为 135° (三线态), 105° (单线态), 三线态比单线态能量低 10kcal/mol 。

1. J. F. Harrison, *Acc. Chem. Res.* 7, 378 (1974).

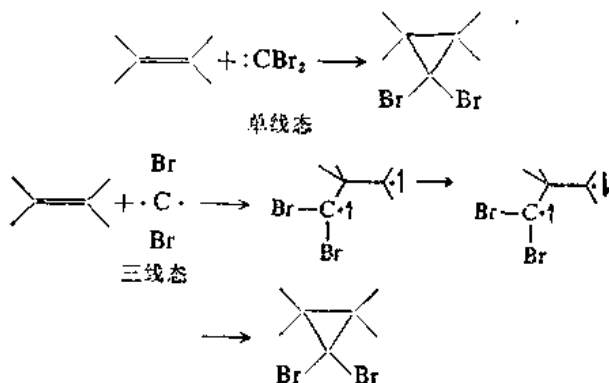
实验测试 CH_2 几何证实了理论推断。用电子自旋共振谱分析 HCH 三线态键角为 $125-140^\circ$ 。用电子光谱测试单线态的 HCH 键角为 102° 。一切可得到的物理和化学的证明指出三线态符合基态形式。

取代基对单线态和三线态的相对能量有扰动²。一般地说, 烷基作为取代基同氢相似, 二烷基碳烯的基态为三线态。有未共用电子对给予体的取代基有稳定单线态的作用, 其效应比三线态通过 π -电子送入空 p 轨道中的倾向更大:



例如二卤碳烯, CF_2 , CCl_2 , CBr_2 都是单线态的, XCX 键角对二氟碳烯为 105° (微波法)³, 二氯的、二溴的碳烯根据红外光谱测定 $\text{X}-\text{C}-\text{X}$ 键角为 $100 \pm 10^\circ$ ⁴。

斯凯尔 (Skell) 提出⁵ 单线态和三线态的活性应该是不同的。三线态是双基, 它象其它有孤电子的活性体一样倾向于对烯类有选择性的反应。单线态由于有空 p -轨道应显亲电性, 象其它亲电试剂同烯类作用。总的说来, 碳烯与烯加成而生成环丙烷衍生物。二溴碳烯在这方面是典型的。反应涉及单线态二溴碳烯协同式一步加成, 而与三线态则是分步进行的:



对一些烯类加成的不同的相对活性似乎按亲电模型 (溴化、环氧化) 来看待比自由基模型 (与 $\cdot\text{CCl}_3$ 加成) 更合理些 (表 8.1)。

表 8.1 烯烃加成的相对速度^a

烯	$\cdot\text{CCl}_3$	CBr_2	Br_2	环 氧 化
异丁烯	1.00	1.00	1.00	1.00
苯乙烯	>19	0.4	0.6	0.1
2-甲基丁烯	0.17	3.2	1.9	13.5

a. P. S. Skell and A. Y. Garner, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 5430 (1956).

2. R. Gleiter and R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 5457 (1968).

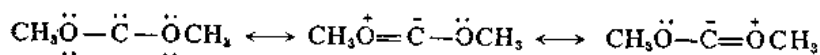
3. F. X. Powell and D. R. Lide, *J. Chem. Phys.* **45**, 1067 (1966).

4. L. Andrews, *J. Chem. Phys.* **48**, 979 (1968); L. Andrews and T. G. Carver, *J. Chem. Phys.* **49**, 896 (1968).

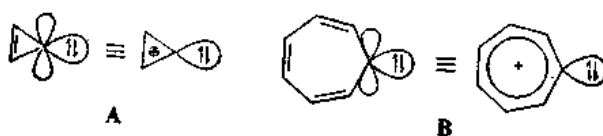
5. P. S. Skell and A. Y. Garner, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 5430 (1956).

同样二氯碳烯与 2-苯基丙烯的取代衍生物加成时, ρ 值为 -0.62, 也说明反应中有亲电质体⁶。 ρ 值的大小与 Ag^+ 与取代的苯乙烯形成 π -络合物的 ρ 值相仿佛(-0.77), 但比水合反应(-4)或溴化反应(-4.3)(与取代苯乙烯的反应)要小。许多碳烯和类碳烯与烯类加成的相对活性数据已有人收集并得到了详细总结⁷。

从邻近杂原子释放电子以稳定单线态可以很显著, 以致于碳烯的亲电性消灭。例如, 二甲氧基碳烯对烯没有亲电性⁸。这归因于氧推电子的作用:



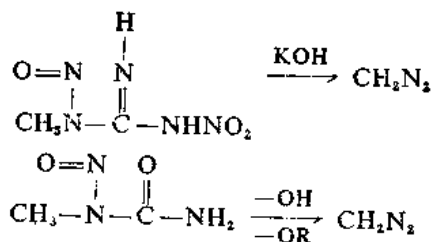
有人研究了二价碳在共轭环体系中 π 电子的离域作用, 以环丙烯亚基(A)和环庚三烯亚基(B)为例。在这些分子中, 假如碳烯的空轨道是 π -体系的一部分, 电子的贫乏将在芳香 π -体系中得到分散。这些碳烯可以分别描述为芳香性环丙烯正离子和草正离子的共轭碱。碳烯式的环丙烯亚基(A)没有能制出, 但它的二苯基衍生物是有的⁹。环庚三烯亚基是制得的, 但它的活性证实了一个离域性的碳烯不是强烈亲电的。它与带有拉电子的烯可以很好地作用, 例如与苯乙烯类反应时, ρ 值约为 +1.0, 显示碳烯是作为亲核试剂来反应的¹⁰。



8.1.2 碳烯的产生

碳烯中间体有各种方法来产生。常用者可参考图式 8.1 并将在以后段落中分别介绍。本节将规定这类方法通用性方面的一些限制。

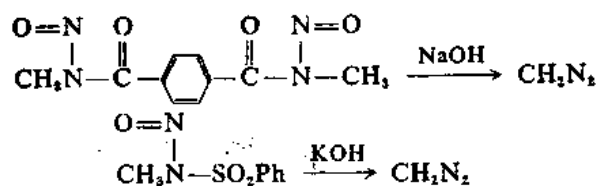
重氮化合物分解成碳烯是很通用的反应。例如简单的重氮甲烷, 二苯基重氮甲烷, 以及有一个或两个取代酰基的重氮化合物。有时合成不出来所需的重氮化合物限制了这个方法。低分子量的重氮烷是有毒性的而且不稳定, 需要用时当场制备且不予分离。简单的脂肪族重氮化合物可从相应的胺衍生物开始合成。常见的重氮甲烷前身为甲胺衍生物。碱催化分解的细节各种情



文献 11

文献 12

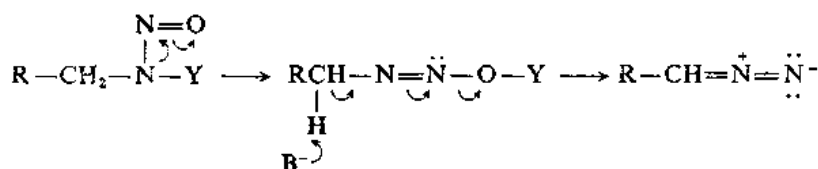
6. D. Seyferth, J. Y-P. Mui, and R. Damrauer, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 6182 (1968).
7. R. A. Moss, in *Carbenes*, M. Jones, Jr., and R. A. Moss (eds.), John Wiley and Sons, New York, NY, 1973, pp. 153-304.
8. D. M. Lemal, E. P. Gosselink, and S. D. McGregor, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 582 (1966).
9. W. M. Jones, M. E. Stowe, E. E. Wells, Jr., and E. W. Lester, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 1849 (1968).
10. L. W. Christensen, E. E. Waali, and W. M. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 2118 (1972).
11. M. Neeman and W. S. Johnson, *Org. Synth.* **V**, 245 (1973).
12. F. Arndt, *Org. Synth.* **II**, 165 (1943).



文献 13

文献 14

况稍有不同,但都涉及两个主要步骤¹⁵: 酰基或磺基取代基从氮转移到 N-亚硝基的氧上去。这一转移之后再继之以烃基的去质子和氧及结合的部分的消除。



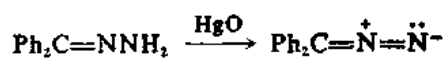
图式 8.1 碳烯产生的通用方法

前 身	条 件	产 物
1a. $\text{R}_2\text{C}=\text{N}=\text{N}^-$ 重氮烷	光解、热解或金属离子催化分解	$\text{R}_2\text{C}:\div\text{N}_2$
2b. $\text{R}_2\text{C}=\text{N}-\text{NSO}_2\text{Ar}$ 重氮基磺盐	光解、热解: 重氮烷为其中间体	$\text{R}_2\text{C}:\div\text{N}_2\div\text{ArSO}_2^-$
3c. $\begin{array}{c} \text{R} \quad \text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{R} \quad \text{N} \end{array}$ 二氮杂环丙烷	光解	$\text{R}_2\text{C}:\div\text{N}_2$
4d. $\begin{array}{c} \text{R} \quad \text{O} \quad \text{R} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{R} \quad \text{C} \quad \text{R} \end{array}$ 环氧化物	光解	$\text{R}_2\text{C}:\div\text{R}_2\text{C}=\text{O}$
5e. $\text{R}_2\text{CH}-\text{X}$ 卤代物	强碱或有机金属化合物	$\text{R}_2\text{C}:\div\text{BH}\div\text{X}$
6f. $\begin{array}{c} \text{R}_2\text{CH}_2\text{R}' \\ \\ \text{X} \end{array}$ α-卤代烷基化合物	热解	$\text{R}_2\text{C}:\div\text{R}'\text{HgX}$

- W. J. Baron, M. R. DeCamp, M. E. Hendrick, M. Jones, Jr., R. H. Levin, and M. B. Sohn, in *Carbenes*, M. Jones, Jr. and R. A. Moss (eds.), John Wiley and Sons, New York, NY, 1973, pp. 1—151.
- W. R. Bamford and T. S. Stevens, *J. Chem. Soc.* 4735 (1952).
- H. M. Erev, *Adv. Photochem.* 4, 225 (1966).
- G. W. Griffin and N. R. Bertoni, in *Carbenes*, M. Jones, Jr. and R. A. Moss (eds.), John Wiley and Sons, New York, NY, 1973, pp. 313—332.
- W. Kirmse, *Carbene Chemistry*, Academic Press, New York, NY, 1971, pp. 93—109, 129—149.
- D. Seyferth, *Acc. Chem. Res.* 5, 65 (1972).

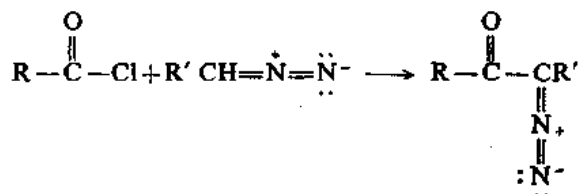
另一条产生重氮化合物的路线是通过氧化相应的胺。这一路线较常用于制备至少有一个芳基取代的重氮烷:

- Th. J. de Boer and H. J. Backer, *Org. Synth.* IV, 250 (1963).
- J. A. Moore and D. E. Reed, *Org. Synth.* V, 351 (1973).
- W. M. Jones, D. L. Muck, and T. K. Tandy, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 88, 68 (1966); W. M. Jones and D. L. Muck, *J. Am. Chem. Soc.* 88, 3798 (1966); R. A. Moss, *J. Org. Chem.* 31, 1082 (1966).



文献 16

如需要 α -重氮酮, 常用的合成方法系自酰卤开始。它与重氮烷发生亲核反应得到重氮酮, 氯离子被置换:

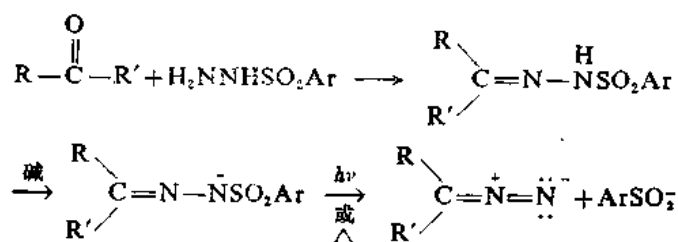


这一酰基化的重氮化合物比原来的重氮烷稍为稳定些。

使重氮化合物分离为碳烯的动力是产生了很稳定的氮分子。在气相活化重氮烷的能量在 30kcal/mol 附近。所需的能量通过光化激活也能提供, 可以控制光化过程至生成主要是单线态或三线态的碳烯。直接光解导致单线态中间体, 因为被激活的重氮烷的分解比系间窜换成三线态快得多。但也不能认为在直接光解实验中完全没有三线态。人们研究了几种重氮化合物后, 得出这样的结论: 直接光解产物中有 15—20% 三线态中间体¹⁷。如用光敏法分解重氮化合物, 三线态碳烯是主要的中间体。芳香酮经常用作光敏剂。

在重氮化合物溶液中加某些铜盐可以导致重氮烷放出氮和生成光解和热解类型的产物。多数证据显示在这类反应中没有生成游离的碳烯中间体¹⁸。实际上碳烯与金属离子催化剂形成的络合物似乎为真正的反应物。这些络合物可看作是类碳烯质体。虽然反应结果好象有碳烯样的活性, 但其它证据排斥了光解除去分子氮时生成完全的游离碳烯。

在图式 8.1 中第二个方法为热解或光解芳香磺酰肼盐。它是重氮甲烷法的一个改变法, 它也以重氮化合物为其中间体。这个方法重要而且有用, 因为它的原始反应物是酮, 而且过程中不需要分离有危险性的重氮烷。分解的条件一般为在形成重氮化合物后立即继续作用, 因而不会得到高浓度的重氮物¹⁹。混合溶剂的性质在甲苯磺酰肼的分解中起重要作用。在有质子给予体



时, 重氮烷烃中间体可以被质子化而另走碳正离子的歧途²⁰。非质子溶剂例如二甲氧基乙烷有

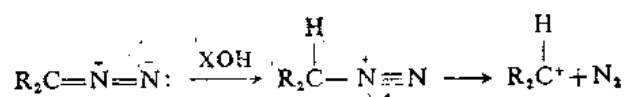
16. L. I. Smith and K. L. Howard, *Org. Synth.* III, 351 (1955).

17. C. S. Elliott and H. M. Frey, *Trans. Faraday Soc.* 64, 2352 (1968); C. D. Gutsche, G. L. Bachman, and R. S. Coffey, *Tetrahedron* 18, 617 (1962).

18. W. R. Moser, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 1135, 1141 (1969).

19. G. M. Kaufman, J. A. Smith, G. G. Van der Stouw, and H. Schechter, *J. Am. Chem. Soc.* 87, 935 (1965).

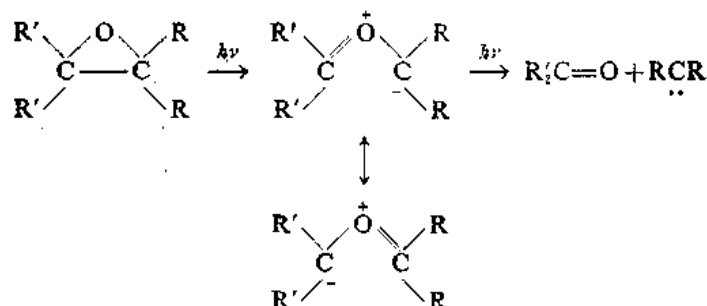
20. J. H. Bayless, L. Friedman, F. B. Cook, and H. Schechter, *J. Am. Chem. Soc.* 90, 531 (1968).



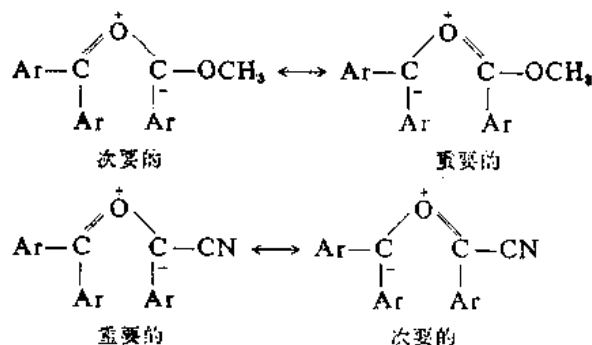
利于它按碳烯途径分解。

图式 8.1 第三种方法使用二氮杂环丙烯,它是重氮化合物的环状异构体。小环的张力、潜在的形成分子氮的能力使这些化合物在光激活下对失去氮非常活泼。对这类化合物的热解还未研究。这些化合物比重氮化合物或芳基磺酰肼还要难以合成²¹,这一困难限制了它们的用途。

碳烯还可从芳基环氧化物光解产生(图式 8.1 第 4 项)。产生的另一化合物为羰基化合物。环氧物的光解不是一步反应,其中检查出一些颜色很深的中间体²²。它们的结构经检定属于羰基叶立德,它是环氧物的偶极价键异构体²³:



人们认为叶立德的分解也是光反应,不对称环氧化物可以产生两种碳烯和两种羰基化合物。取代基的性质往往倾向于断裂出一种。当 R=芳基, R'=烷基时,产生的是脂肪酮,而芳基取代在碳上则成为碳烯片段部分。拉电子取代基如氰基或甲氧羰基有利于产生碳烯,但推电子的甲氧基引导别的环氧物的碳成碳烯。这些取代效应取决于两种共振结构式中对羰基叶立德哪一种是最重要的贡献因素:



每一种共振结构式的相对贡献从 C—O 键的键序上得到反映。C—O 键有最大双键特性者成为羰基,而较弱的 C—O 键则断裂。

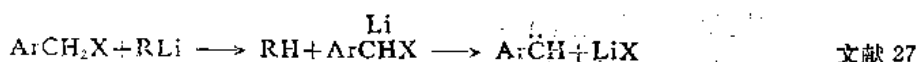
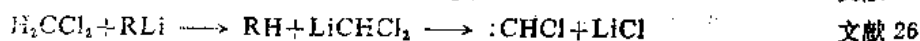
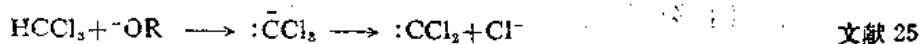
21. 可行的合成方法参考综述: E. Schmitz, *Dreiringe mit Zwei Heteroatomen*, Springer-Verlag, Berlin, 1967, pp. 114—121.

22. R. S. Becker, R. O. Bost, J. Kolc, N. R. Bertoniere, R. L. Smith, and G. W. Griffin, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 1302(1970).

23. T. Do-Minh, A. M. Trozzolo, and G. W. Griffin, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 1402(1970).

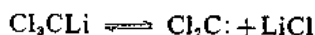
环丙烷也能光化分解出碳烯碎片。这一反应更多地是涉及光化学观点而不作为产生碳烯的有用方法²⁴。

用强碱引发的 α -卤化氢消去反应(图式 8.1 第 5 项)是得到彻底近代研究的产生碳烯的第一个方法。它是从卤化物的 α -消除产生碳烯,这个方法限于底物没有 β -氢,因 β -消除反应将优先发生脱卤化氢反应。本法经典例子为从氯仿生成二氯碳烯,从二氯甲烷生成氯碳烯,从苄基氯生成苄基碳烯:



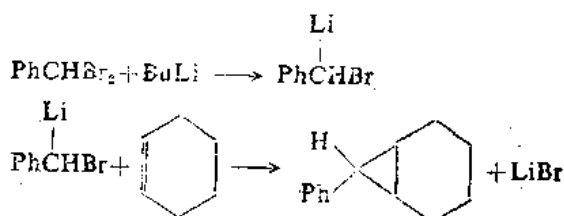
叔丁氧基钾常在合成工作中作为碱去产生二氯碳烯,另外还有一些其它的方法可用²⁸。

用有机锂作为碱来从事 α -消除反应产生活性中间体的确切过程还存在困难。除生成游离的碳烯之外,还可能有类碳烯,包含金属化后形成的 α -卤代有机锂化合物,碳烯-卤化锂络合物有各种缔合程度²⁹。在二氯碳烯-三氯甲基锂之间存在着平衡:



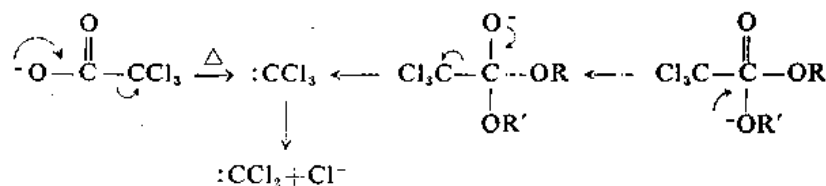
在 -100°C , 平衡偏重在三氯甲基锂一边³⁰。它同烯反应得 1,1-二氯环丙烷,看起来好象只有 CCl_2 而没有 Cl_3CLi , 因为在气相中产生游离的: CCl_2 和烯的活性情况似乎是相同的³¹。

区分真正的碳烯和类碳烯的方法要比较产物分布和不同碳烯来源反应的立体化学,包括无可置疑的重氮烷的分解。经比较之后,人们可以这样下结论:例如从 α, α -二溴甲苯和丁基锂作用产生的中间体不是真正的碳烯而是与 LiBr 连在一起的准碳烯——通称类碳烯³²。 LiBr 只是在底物反应后才被消去的:



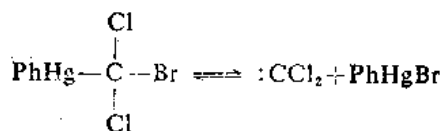
24. G. W. Griffin and N. R. Bertoniore, in *Carbenes*, Vol. I, M. Jones, Jr., and R. A. Moss (eds.), John Wiley and Sons, New York, NY, 1973, pp. 303-318.
25. J. Hine, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 2436 (1950); J. Hine and A. M. Dowell, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 2688 (1954).
26. G. Köbrich, H. TraPP, K. Flory, and W. Driichel, *Chem. Ber.*, **99**, 689 (1966); G. Köbrich and H. R. Merkle, *Chem. Ber.*, **99**, 1782 (1966).
27. G. L. Closs and L. E. Closs, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 5723 (1960).
28. W. von E. Doering and A. K. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 6162 (1954).
29. G. Köbrich, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **6**, 41 (1967).
30. W. T. Miller, Jr., and D. M. Whalen, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 2089 (1964); D. F. Hoeg, D. I. Lusk, and A. L. Crumbliss, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 4147 (1965).
31. P. S. Skell and M. S. Cholod, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 6035, 7131 (1969); *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 3522 (1970).
32. G. L. Closs and R. A. Moss, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 4042 (1964).

提供二氯碳烯的另一途径是将三氯乙酸脱羧³³。实质上,这是发生三氯甲基负离子的另一路线。将三氯乙酸烷基酯用烷氧负离子处理构成了产生类似的碳负离子另一方法:

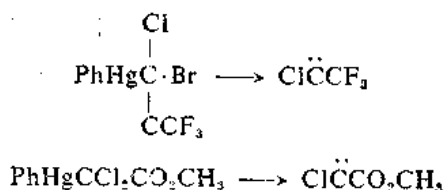


这个方法限于多卤代化合物,因为三个卤原子的诱导效应使脱羧显得很容易,并且从以烷氧断裂方法生成的四面体中间体上消去一个碳负离子。

用汞有机化合物产生碳烯的原理(图式 8.1 第 6 项)也是 α -消去机理。碳-汞键比C—Li键更具有共价性,因而汞体系在室温下稳定并轻易地可被分离出来。在溶液中加热汞有机物与适当的烯,产生碳烯而起反应³⁴。分解似乎是一个可逆的单分子反应,烯的浓度对反应速度影响不大。



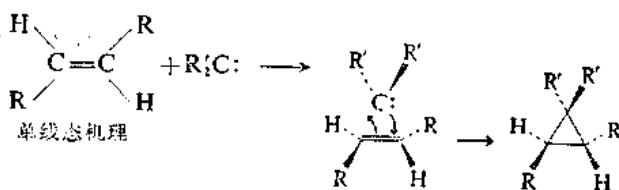
这一现象暗示从前体产生了一个游离的碳烯³⁵。合成了一系列汞有机化合物,它们提供了适当的取代碳烯。例如带有甲氧羰基的或三氟甲基的碳烯可从适当的汞有机物来制取³⁶:



8.1.3 反应

8.1.3.1 与烯和其它不饱和中心的加成反应

同烯的加成反应是碳烯中间体研究得最多的反应,无论从反应机理的角度,还是从合成的用处出发。碳烯一般与烯的反应总是形成环丙烷,观察到的多数碳烯的单线态和三线态都是如此。但是不同的电子状态在立体化学方面显示出不同的特征。

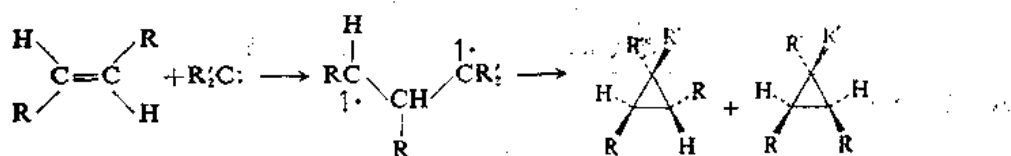


33. W. E. Parham and E. E. Schweizer, *Org. React.* **13**, 55 (1963).

34. D. Seyferth, J. M. Burlitch, R. J. Minas, J. P-P. Mui, H. D. Simmons, Jr., A. J. H. Treiber, and S. R. Dowd, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 4259 (1965).

35. D. Seyferth, J. Y-P. Mui, and J. M. Burlitch, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 4953 (1967).

36. D. Seyferth, D. C. Mueller, and R. L. Lambert, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 1562 (1969).



三线态机理

单线态碳烯可以进行一步机理。结果得到的环丙烷仍能保持原有烯的立体化学。对三线态碳烯来说,中间体是一个双基,由于涉及成键变化的四个电子中三个有同一自旋态,只有一个不同。它不能成环至基态的环丙烷,除非其中一个电子作自旋的转变。而自旋转变是比单键旋转更慢的,因而从三线态碳烯所得环丙烷其立体化学并不一定相同于原料烯的构型^{5,37}。从三线态碳烯得到的环丙烷往往是两种可能立体异构体的混合物。

应用轨道对称规律的原理于协同加成,单线态碳烯的加成预言中间过渡态应有(C)的方式³⁸:



更为对称的接近,如(D)所表示的,引导至较高能级的过渡态,用分子轨道语言来说,就是“禁阻”的意思。

碳烯加成的立体专一性曾经用于实验的设计,在给定条件下测量发生碳烯的多重性。立体专一性的加成方式作为单线态中间体存在的证据。而另一种结果,形成可能的异构体的混合物则需要进一步的信息去解释它。缺乏立体专一性意味着有三线态碳烯,但同时也有单线态参予。

以上的有关立体化学所得结论不适用于气相反应。原因是大多数简单碳烯——烯的加成反应是高度放热的,因为反应过程中产生了两个键而没有键断裂。起始加成物的能量很高,以至于分子内可以发生异构化而失去立体专一性。在溶液中情况不一样,过多的能量很快散失在介质中,形成的产物不能再改变其立体构型。

碳烯最重要的合成用途为合成环丙烷。多数产生碳烯的方法见图式 8.1,如在烯存在时则形成环丙烷。图式 8.2 显示用碳烯和类碳烯合成环丙烷的例子。

有一个把烯转化为环丙烷的有效手段,从二碘甲烷与锌铜合金作用产生 $-\text{CH}_2-$ 单位,俗称辛蒙斯-斯米思(Simmons-Smith)试剂³⁹。其活性中间体为碘代甲基锌碘与双碘代甲基锌的平衡物⁴⁰:

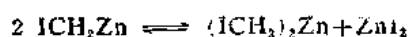
5. See P. 303.

37. P. S. Skell and R. C. Woodworth, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 4496 (1956).

38. R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 1475 (1968); R. Hoffmann, D. M. Hayes, and P. S. Skell, *J. Phys. Chem.* **76**, 564 (1972).

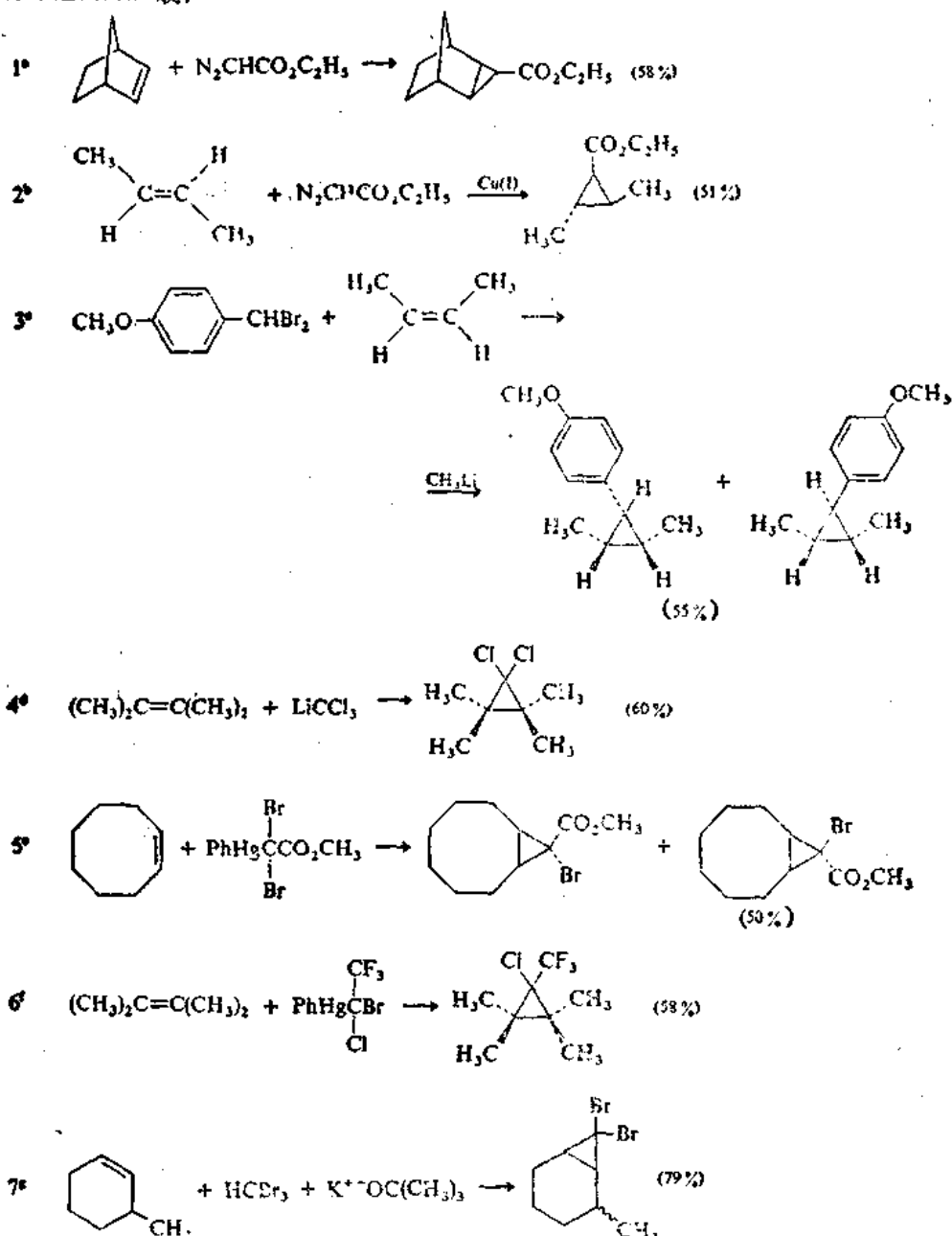
39. H. E. Simmons and R. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 5323 (1958); **81**, 4256 (1959); H. E. Simmons, T. L. Cairns, S. A. Vladuchick, and C. M. Hoiness, *Org. React.* **20**, 1 (1973).

40. E. P. Blanchard and H. E. Simmons, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 1337 (1964); H. E. Simmons, E. P. Blanchard, and R. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 1347 (1964).

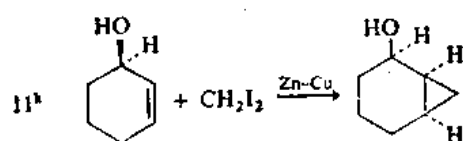
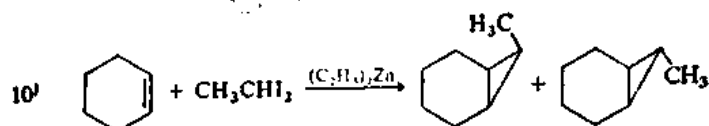
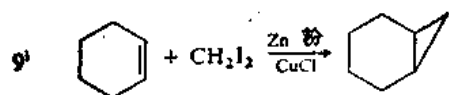
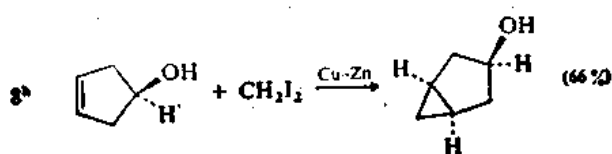


图式 8.2 碳烯-烯加成以合成环丙烷的反应

A. 分子之间的加成:

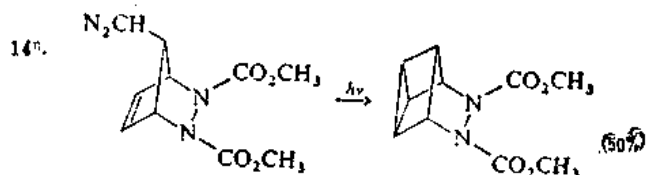
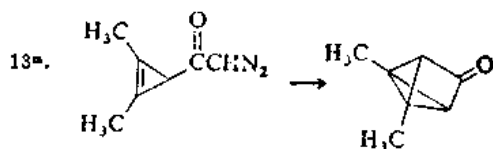
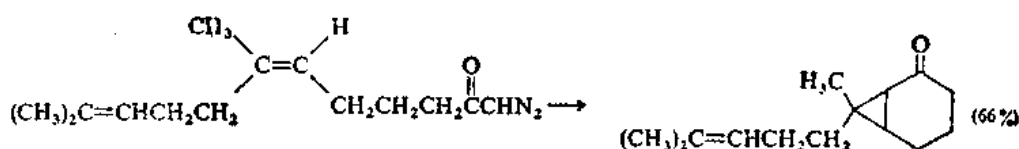


- a. R. R. Sauers and P. E. Sonnett, *Tetrahedron* 20, 1023 (1964).
- b. R. G. Salomon and J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 3300 (1973).
- c. G. L. Closs and R. A. Moss, *J. Am. Chem. Soc.* 86, 4042 (1964).
- d. D. F. Hoeg, D. I. Lusk, and A. L. Crumbliss, *J. Am. Chem. Soc.* 87, 4147 (1965).
- e. D. Seyferth, D. C. Mueller, and R. L. Lambert, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 91, 1562 (1969).
- f. D. Seyferth and D. C. Mueller, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 3714 (1971).
- g. L. A. Paquette, S. E. Wilson, R. P. Henzel, and G. R. Allen, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 94, 7761 (1972).



B. 分子内反应

12¹.



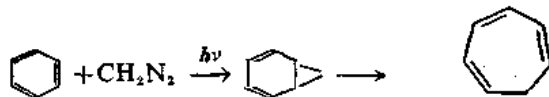
- h. S. Winstein and J. Sonnenberg, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 3235 (1961).
- i. R. J. Rawson and I. T. Harrison, *J. Org. Chem.* **35**, 2057 (1970).
- j. J. Nishimura, N. Kawabata, and J. Furukawa, *Tetrahedron* **25**, 2647 (1969).
- k. J. H. -H. Chan and B. Rickborn, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 6406 (1968).
- l. U. T. Bhalariao, J. J. Plattner, and H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 3429 (1970).
- m. W. von E. Doering and M. Pomerantz, *Tetrahedron Lett.*, 961 (1964).
- n. B. M. Frost and R. M. Cory, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 5572 (1971).

从有机锌化合物分解出来的 CH_2 是立体专一性的。游离的 CH_2 不是中间体。人们认为带有极性取代基的分子，特别是羟基， CH_2 单位进入与羟基靠近一边的双键上⁴¹。这种现象意味着进攻

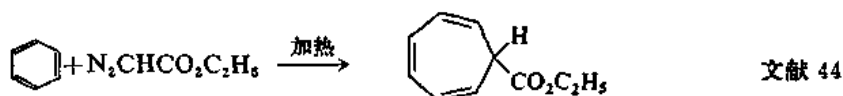
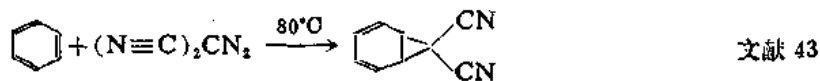
41. J. H. -H. Chan and B. Rickborn, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 6406 (1968); J. A. Staroscik and B. Rickborn, *J. Org. Chem.* **37**, 758 (1972).

试剂可先与羟基络合然后再与碳-碳双键作用。图式 8.2 中第 8 和 11 例说明了羟基有此立体定向效应。

某些碳烯的活性特强，能同苯环加成。重氮甲烷在苯中用光解法可得环庚三烯为其主要产物⁴²：



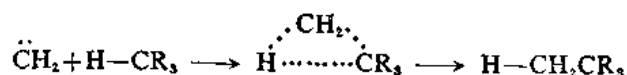
象二氰重氮甲烷等取代的重氮烷烃和重氮乙酸酯之类能发生类似的反应：



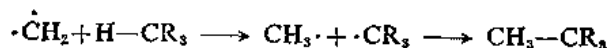
碳烯还能在分子内加成，这些反应是制取高度张力环的重要途径。图式 8.2 第 12—14 例显示了碳烯化学的这一方面的异彩。

8.1.3.2 插入反应

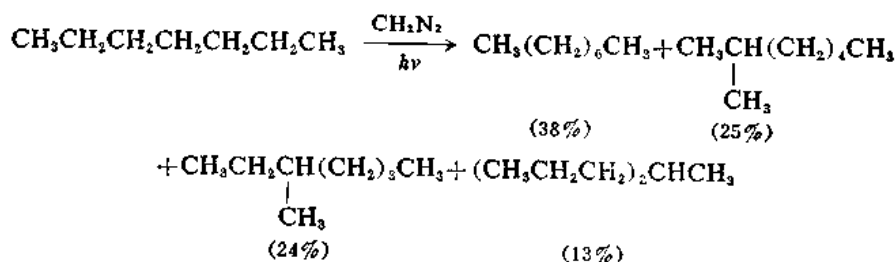
碳烯化学另一特色为它能进行插入反应。从机理上说这一名词用于一步反应，这里碳烯确实名符其实地插入到单键之中：



要证实真正发生了插入反应不总是容易的。另一途径可以得到相同产物：涉及三线态碳烯夺取氢原子，继而碎片又重新结合：



分子间碳烯插入反应在合成上是不常用的反应。原因是多数碳烯没有选择性，C—H 键与之以相等速度作用，导致混合产物。例如从庚烷插入碳烯所得衍生物数目恰好是各种 C—H 键插入机会的统计数目⁴⁵。对官能团取代的碳烯，反应有某些选择性，但不足以避免产生混合物。



例如乙氧羰基碳烯插入一个第三 H—C 键其速度约三倍于第一 H—C 键⁴⁶。在有加成又有插入

42. G. A. Russell and D. G. Hendry, *J. Org. Chem.* **28**, 1933 (1963).

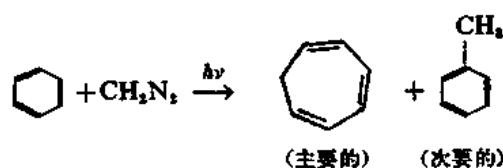
43. E. Ciganek, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 1454 (1967).

44. J. E. Baldwin and R. A. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 1886 (1967).

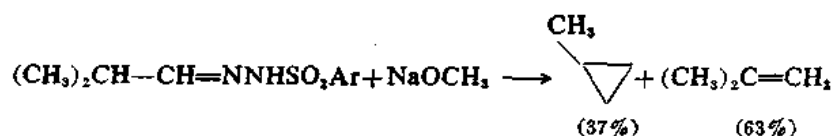
45. D. B. Richardson, M. C. Simmons, and I. Dvoretzky, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 1934 (1961).

46. W. von E. Doering and L. H. Knox, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 1989 (1961).

可能的反应中, 两者都发生, 而加成是主要的。重氮甲烷在苯中光解产生的环庚三烯比甲苯多¹²:

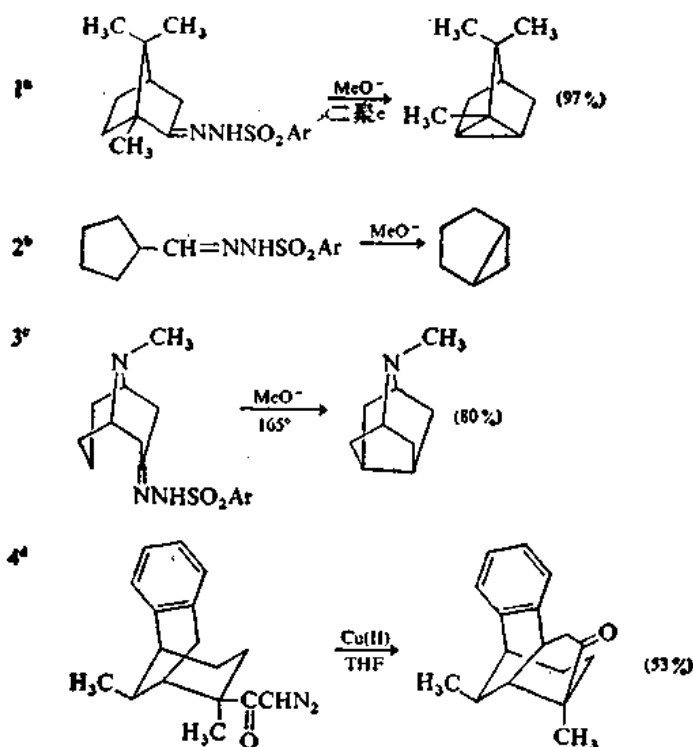


分子内的插入反应较有选择机会, 因为各种 C—H 键和碳烯中心距离不一, 而易于接近者当为主要产物。为此, 这一反应有合成意义, 特别是在制取高度张力环系衍生物。通过分子内插入反应形成环丙烷, 常常是烷基碳烯的主要产物:

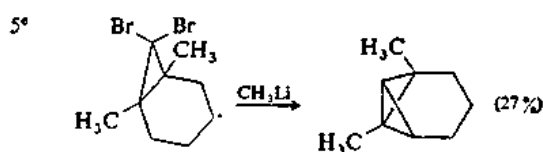


与它竞争的是氢的迁移的稳定作用。我们将对这一反应在重排反应中加以讨论。图式 8.3 提供了分子内插入反应的例子, 它们的高产率在合成上有相当吸引力。

图式 8.3 碳烯分子内插入反应



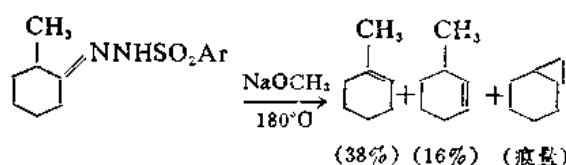
- a. R. H. Shapiro, J. H. Duncan, and J. C. Clopton, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 1442(1967).
- b. W. Kirmse and G. Wächtershäuser, *Tetrahedron* **22**, 63(1966).
- c. T. Sasaki, S. Eguchi and T. Kiriya, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 212(1969).
- d. U. R. Ghatak and S. Chakrabarty, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 4756(1972).



e. L. A. Paquette, S. E. Wilson, R. P. Henzel, and G. R. Allen, Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 7761 (1972).

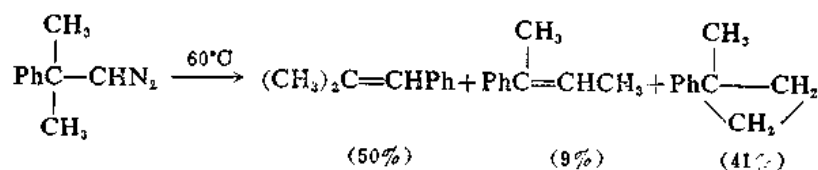
8. 1. 3. 3 重排反应

碳烯的最常见的重排为氢的迁移产生烯。这一稳定方式成为主要,并排除了多数脂肪性的和脂环性的碳烯的分子间反应,经常胜过分子内插入反应的竞争。例如 2-甲基环己酮的对甲苯磺酰肼分解所得的碳烯主要生成 1-甲基环己烯和 3-甲基环己烯,而只有痕迹量的分子内插入产物。



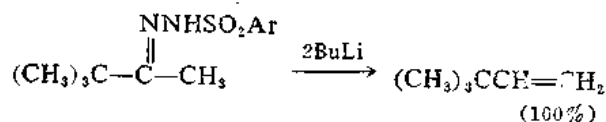
文献 47

烷基或芳基的迁移也能稳定碳烯。化合物 1 提供了苯基和甲基的迁移例子,并观察到分子内插入反应:



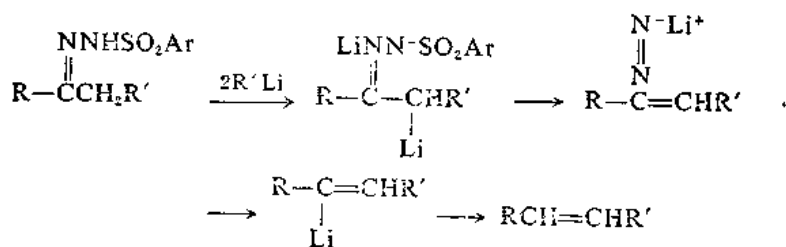
文献 48

一个通过类碳烯重排成烯的有用合成应用是将酮转化成烯。酮的对甲苯磺酰肼衍生物用过量的烷基锂试剂处理:



文献 49

人们建议反应中有锂化的重氮烷⁵⁰:



图式 8.4 列举了一些这一反应的合成例子。

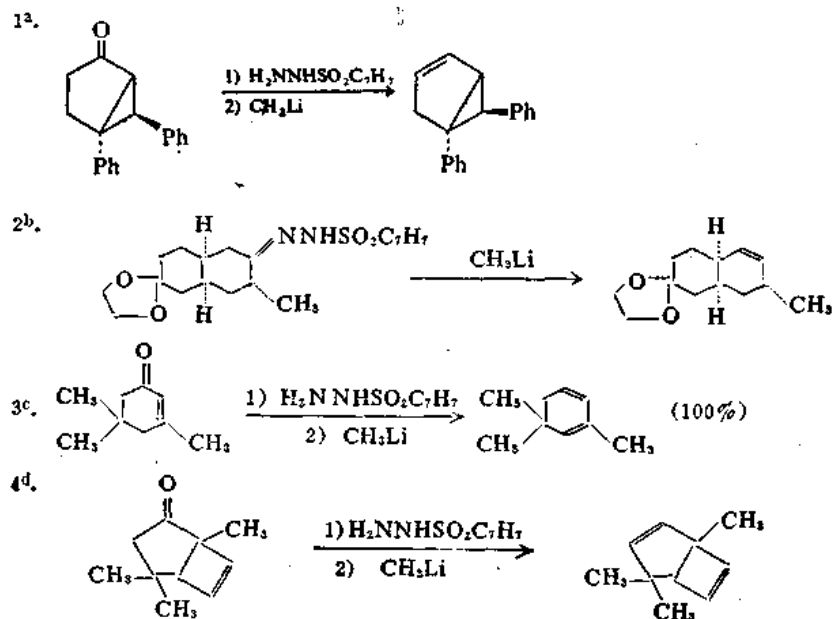
47. J. W. Wilt and W. J. Wagner, *J. Org. Chem.* **29**, 2738 (1964).

48. H. Philip and J. Keating, *Tetrahedron Lett.*, 523 (1961).

49. G. Kaufman, E. Cook, H. Shechter, J. Bayless, and L. Friedman, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 5736 (1967).

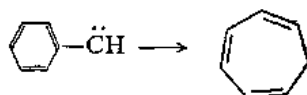
50. R. H. Shapiro and M. J. Heath, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 5734 (1967).

图式 8.4 配通过碳酰肼氧化至烯

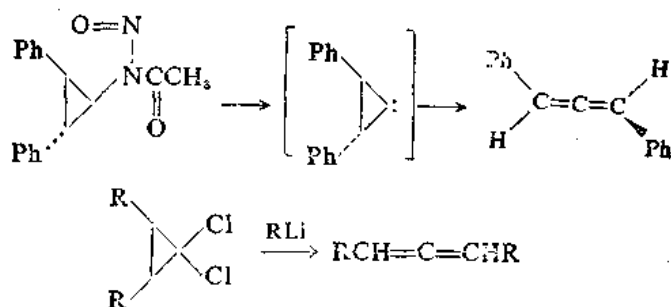


- a. H. E. Zimmerman and G. A. Epling, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 8749 (1972).
 b. W. L. Scott and D. A. Evans, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 4779 (1972).
 c. W. G. Dauben, M. E. Lorber, N. D. Vietmeyer, R. H. Shapiro, J. H. Duncan, and K. Tomer, *J. Am. Chem. Soc.* 90, 4762 (1968).
 d. J. E. Baldwin and M. S. Kaplan, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 668 (1972).

苯基碳烯在气相 250°C 以上重排至环庚三烯亚基。这一反应的若干细节将在问题 10 中遇到；问题参考可提供更多原委，内容较复杂非本节所能概括。



还有一些其它类型碳烯有特别方式得到稳定。环丙烯亚基打开环生成丙二烯：

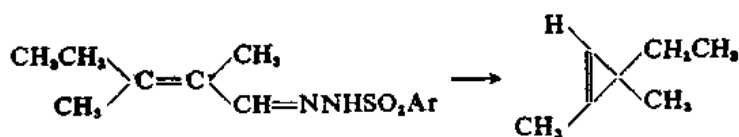


文献 51

文献 52

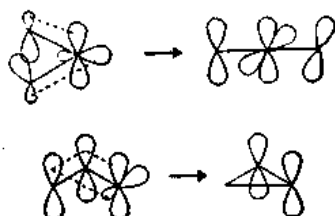
与碳烯中心邻近的双键(乙烯基碳烯)环化至环丙烯⁵³：

51. W. M. Jones, J. W. Wilson, Jr., and F. B. Tutwiler, *J. Am. Chem. Soc.* 85, 3309 (1963).
 52. W. R. Moore and H. R. Ward, *J. Org. Chem.* 25, 2073 (1960).
 53. G. L. Closs, L. E. Closs, and W. A. Böll, *J. Am. Chem. Soc.* 85, 3796 (1963).



文献 54

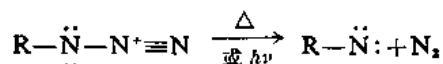
这些关环和开环反应都可看作是电环化反应。前者导至开环后者导至关环:



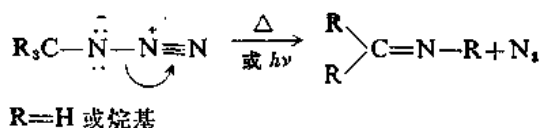
8.2 氮烯(或奈春)

碳烯的氮类似物叫作氮烯(nitrene)(俗名奈春,以别于亚胺 imine)。同碳烯相似的地方,它也有单线态和三线态两种电子状态。三线态一般是基态,但反应中两种状态都参加了。氮烯和碳烯的化学有许多共性,当然也有它们自己的重要差别。

绝大多数情况产生氮烯的方法为叠氮物的光解和热解。这个方法类似于从重氮化合物生成碳烯。进行分解的叠氮物的类型 RN_3 , R = 烷基⁵⁵、芳基⁵⁶、酰基⁵⁷和磺酰基⁵⁸。



烷基氮烯的典型反应为把自己的一个取代基转移到氮上,得到亚胺:



分子间的插入和加成反应对脂肪基氮烯来说几乎是没听说过的。实际上,人们还不清楚氮烯能否作为一个独立质体存在。叠氮基的构象决定了从烷基叠氮物分子分解时哪一个取代基转移。现象暗示转移开始在氮分子完全脱离潜在的氮烯中心之前⁵⁹,因为氮离去后,三个基团在立体化学上来说是相当的。

目前,芳基氮烯的化学还不能用简单系统的方法来描述。一般地说,反应进程似乎受氮烯的转化和氮杂环丙烯的形成所控制,生成的主要质体似乎取决于苯上的取代基。

54. E. J. York, W. Dittmar, J. R. Stevenson, and R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 5680 (1973).

55. F. D. Lewis and W. H. Saunders, Jr., in *Nitrenes*, W. Lwowski (ed.), Interscience, New York, NY, 1970, pp. 47-98.

56. P. A. S. Smith, in *Nitrenes*, W. Lwowski (ed.), Interscience, New York, NY, 1970, pp. 49-162.

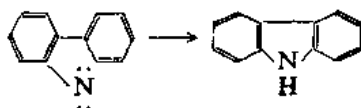
57. W. Lwowski, in *Nitrenes*, W. Lwowski (ed.), Interscience, New York, NY, 1970, pp. 185-224.

58. D. S. Breslow, in *Nitrenes*, W. Lwowski (ed.), Interscience, New York, NY, 1970, pp. 245-303; R. A. Abramovitch and R. G. Sutherland, *Fortschr. Chem. Forsch.* 16, 1 (1970).

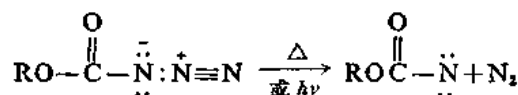
59. R. M. Moriarty and R. C. Reardon, *Tetrahedron* 26, 1379 (1970); R. A. Abramovitch and E. P. Kyba, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 1537 (1971); R. M. Moriarty and P. Serridge, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 1534 (1971).



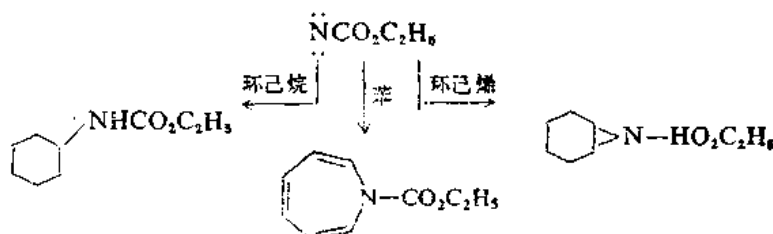
芳基氮烯也参加了若干有效的分子内反应,例如从邻-联苯基氮烯在光照或热解下形成咪唑⁶⁰:



氮烯中“最规矩”的是烷氧羰基氮烯⁶¹:

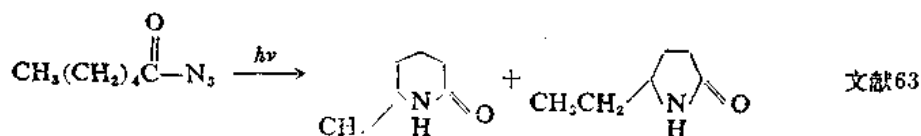


这些中间体与烯进行加成,并与饱和体系反应进行插入反应。它也能同苯起加成反应⁶¹。烷氧羰基氮烯的许多反应是研究得很仔细的反应。例如关于它们和各种烃类反应的立体选择性、专一性的数据已有总结和说明⁶¹。



这一氮烯比简单的碳烯选择能力还要强,对 2-甲基丁烷的第一、第二和第三位置,其插入反应的选择能力为 1:10:40。它与烯的加成立体专一性和电子多重性的关系仍如碳烯。单线态得专一性的加成物,而三线态的加成物没有立体专一性。

酰基叠氮化物是熟知的化合物。它们在克蒂斯(Curtius)重排反应的作用将在后节 8.3.2 中讨论。显然这反应不涉及氮烯。对酰基叠氮化物进行光解可以验证氮烯的活性。特别是分子内 C-H 插入反应,据观察结果反应产率并不高⁶²:



磺酰氮烯是磺酰叠氮化物的热解产物。对饱和烃它进行插入反应⁶⁴。对芳香环有人报告得加成物,但主要产物为磺酰苯胺,它是加成中间体的开环产物:

60. P. A. S. Smith and B. B. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* 73, 2435, 2433 (1951); J. S. Swenton, T. J. Ikeler, and B. H. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 3103 (1970).

57. See p. 248.

61. W. Lwowski, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 6, 397 (1967).

62. O. E. Edwards, in *Nitrenes*, W. Lwowski (ed.), Interscience, New York, NY, 1970, pp. 225-243.

63. I. Brown and O. E. Edwards, *Can. J. Chem.* 45, 2599 (1967).

64. D. S. Breslow, M. F. Sloan, N. R. Newburg, and W. B. Renfrow, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 2273 (1969).

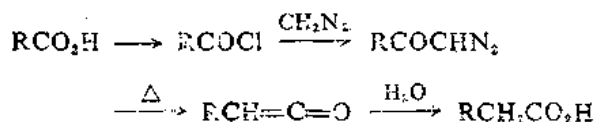


8.3 缺电子中间体的重排反应

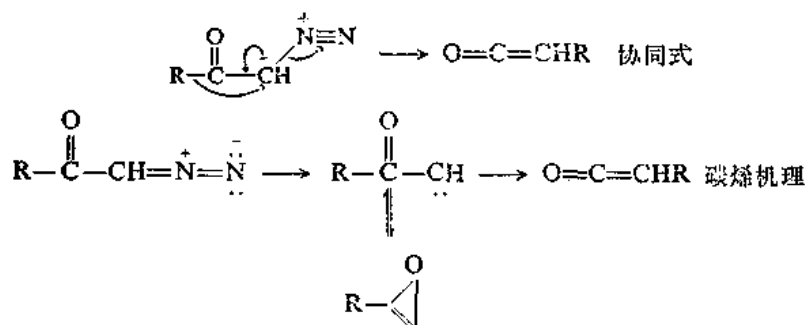
本章归属的反应都是以骨架重排为其特征。有一些是协同式的，它们绕过了独立的缺电子中间体(碳正离子、碳烯、氮烯等)。在碳上和氮上的重排反应最重要，有一些将在后节分别讨论。

8.3.1 向碳迁移

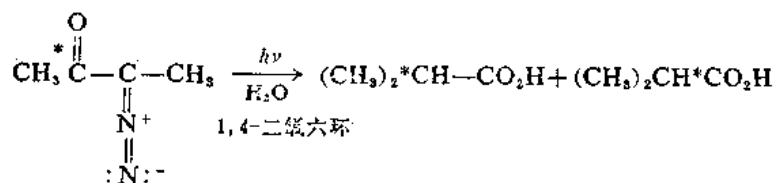
重氮酮加热或光化分解得到重排产物。反应叫做沃尔夫(Wolff)重排, 并且有合成重要性, 因为它包含了羧酸的升高一个碳的所谓阿恩特-艾斯特特(Arndt-Eistert)反应的便利方法²⁴。



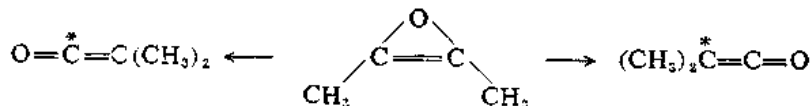
反应机理集中在断定转移是否与氮的消去是协同的问题。假如是两步过程, 它应是碳烯中间体反应。与之相关的假如碳烯出现在反应过程中, 那么它是否与关环异构物氧杂环丙烯建立平衡。通过这些研究得到的结论是这个光化反应是有碳烯参与的, 但有关热过程的机理不能一般地肯



定是否如此。在光化反应中存在着羰基碳烯和氧杂环丙烯的平衡⁶⁷。用同位素标记方法可以确



定这一机理。放射性碳分布在两个不同的碳上,说明中间体是一个对称的杂环丙烯:

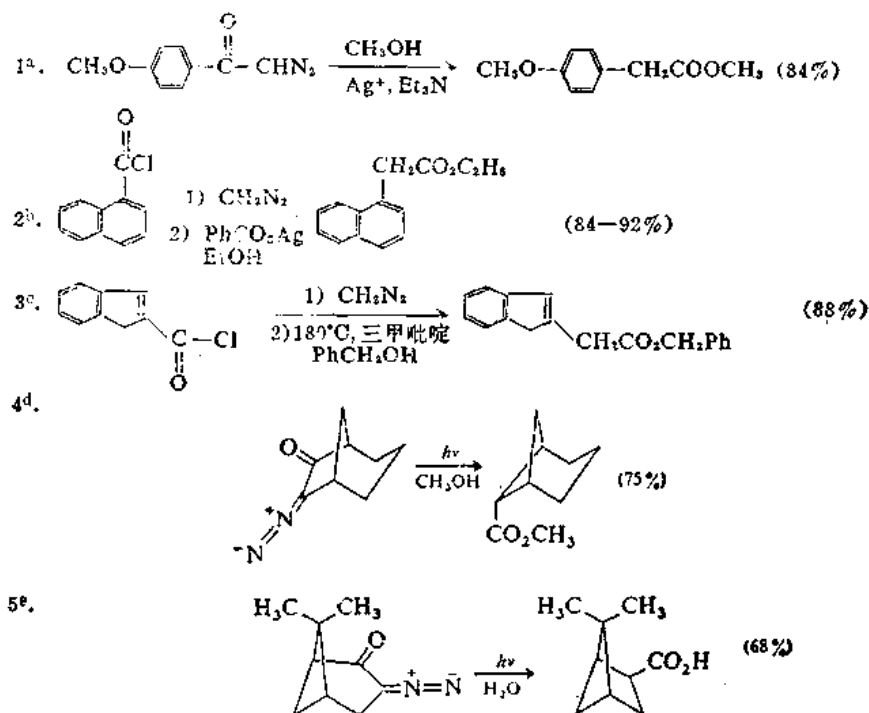


假如碳烯中间体没有进入氧杂环结构中,重排只能得到在羧基上标记的一种产物。

55. R. A. Abramovitch, G. N. Knaus, and V. Uma, *J. Org. Chem.* **39**, 1101 (1974).
56. W. E. Bachman and W. S. Struve, *Org. React.* **1**, 38 (1942); L. L. Rodina and I. K. Korobitsyna, *Russ. Chem. Rev.* (English translation) **36**, 260 (1967).
57. S. A. Mastlin and P. G. Sammes, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1**, 2623 (1972); J. Fenwick, G. Frater, K. Ogi, and O. P. Strausz, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 124 (1973).

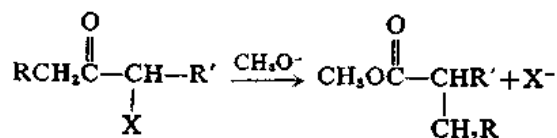
在实际操作中,热解反应常用银离子催化。在这些条件下,如果标记的 ^{14}C 放在转移位上⁶⁸不能观察到动态的碳同位素效应,协同式过程应显示同位素效应。因而反应结果倾向于承认有两步的机理,只要知道转移是决定反应速度的部分。动力学研究和取代基效应在有银催化剂或没有催化剂存在下,都按两步机理去解释过⁶⁹。但问题还远没有完全解决,虽然反应机理尚有争议,反应本身仍是有合成价值的。图式 8.5 给出了一些反应的合成应用例子。后二例介绍了重排用于环重氮酮的环收缩反应:

图式 8.5 α -重氮酮的沃尔夫重排反应



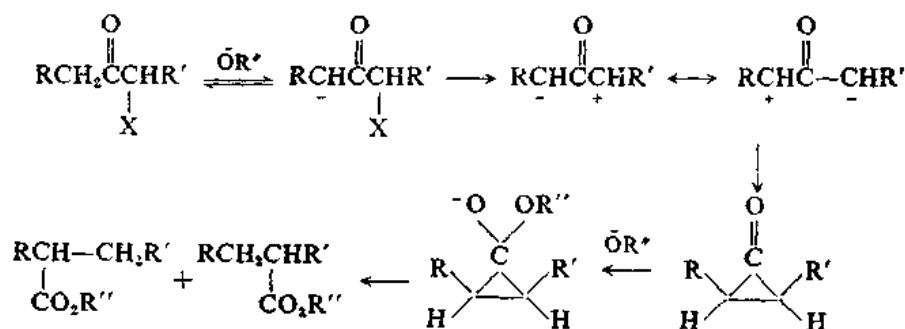
- a. M. S. Newman and P. F. Beal, III, *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 5163 (1956).
- b. V. Lee and M. S. Newman, *Org. Synth.* **50**, 77 (1970).
- c. E. D. Bergmann and E. Hoffmann, *J. Org. Chem.* **27**, 3555 (1961).
- d. K. B. Wiberg and B. A. Hess, Jr., *J. Org. Chem.* **31**, 2250 (1966).
- e. J. Meinwald and P. G. Gassman, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 2857 (1960).

α -卤代酮用碱处理时进行一种碳架变化。反应机理与本章中介绍的许多其它重排都不一样。其总的结构变化似乎与 α -重氮酮的重排相似;因此在这里附带一起讨论。最常用的碱是烷氧负离子,取代卤素后可以得到一个酯。假如酮是在环上,使环发生收缩。

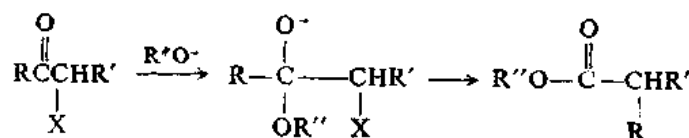


68. Y. Yukawa and T. Iyata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **42**, 802 (1969).
69. Y. Yukawa, Y. Tsuno, and T. Iyata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **40**, 2613, 2618 (1967); W. Jugelt and D. Schmidt, *Tetrahedron* **25**, 969 (1969).

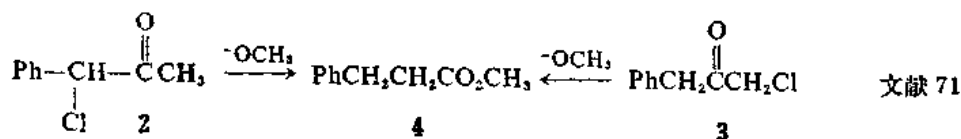
碱催化的 α -卤代酮到羧酸衍生物的转化俗称法伏斯基(Favorskii)反应⁷⁰。已经有人对反应作过深入的机理的研究。所得结果强烈地证明重排涉及环丙酮开环成1, 3-偶极, 或环丙酮是中间体⁷¹。



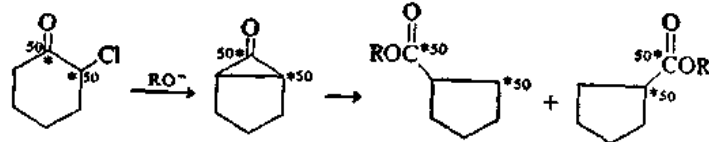
还可以在沒有酸性 α -氢的情况下进行相似的反应历程, 即“半安息香酸”重排(Semibenzilic):



这两种机理造成碳架的净改变是相同的。环丙酮和半安息香酸机理所需能量几乎接近于平衡, 即使对化合物具有可烯醇化的氢也可作为半安息香酸机理起作用的例子, 曾有人报导过⁷²。若干例子证明环丙酮机理优于半安息香酸机理, 其中涉及一种对称的中间体。异构的氯代酮(2)和(3)为例导致同一酯, 并有人指出在重排条件下, 这两个酮是不能互变的:



这种现象只有它们共有一个中间体——环丙酮才能解释。用标记的¹⁴C制得的2-氯环己酮发生的重排反应也说明了中间体是一个对称的环丙酮⁷³:



由于环丙酮作为中间体, 从反应物 α -卤酮到产物酯, 它们的结构不能直接推导。产物的结构取决于环丙酮中间体开环的方向, 而开环方向还没有一定的规律, 似乎以形成较为稳定的两个可能的烯醇酯的方向占优势。为了证明这一观点, 在 α -碳上用一个苯基取代, 环的断裂也在取代的碳和羰基之间, 但一个烷基取代的碳, 开环方向是在未取代的或较少取代的碳和羰基之间⁷⁴。

70. A. S. Kende, *Org. React.* 11, 261(1960); A. A. Akhrem, T. K. Ustynyuk, and Y. A. Titov, *Russ. Chem. Rev.* (English translation) 39, 732(1970).

71. F. G. Bordwell, R. G. Scamehorn, and W. R. Springer, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 2087(1969); F. G. Bordwell and J. G. Strong, *J. Org. Chem.* 38, 579(1973).

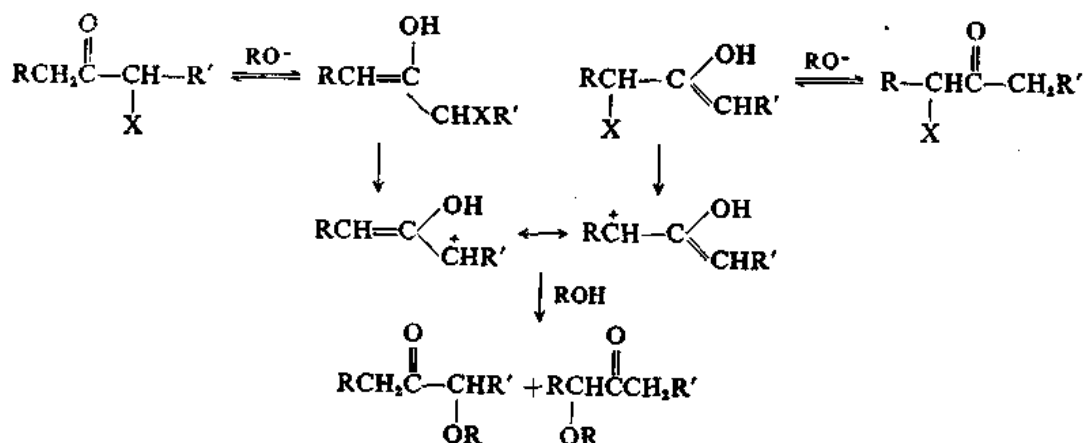
72. E. W. Warnoff, C. M. Wong, and W. T. Tai, *J. Am. Chem. Soc.* 90, 514(1968).

73. P. B. Loftfield, *J. Am. Chem. Soc.* 73, 4707(1951).

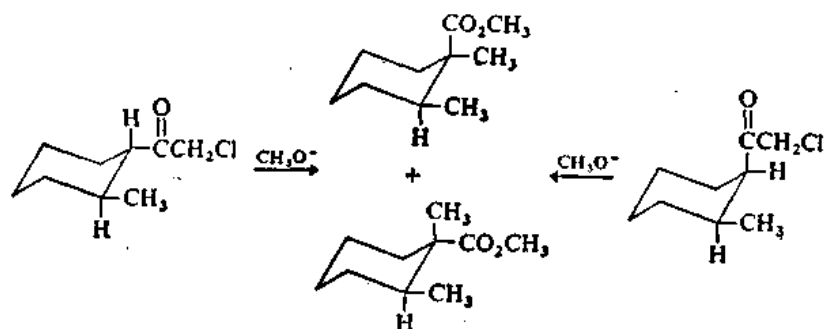
74. C. Rappe, L. Knutsson, N. J. Turro, and R. B. Gagosian, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 2032(1970).

前例 $\text{PhCHClC}(=\text{O})\text{CH}_3$ (2) $\text{PhCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{Cl}$ (3) 两者都得到同一酯 (4) 是符合即苯基对开环一步的定向效应这一观点的。

α -烷氧基酮是用烷氧基催化的法伏斯基(Favorskii)重排共同副产物。一般地说, 这些副产物并不是通过 $\text{S}_{\text{N}}2$ 直接取代卤素的结果, 因为反应中有对称性中间体。最说得通的历程是氯酮的烯醇式是烷氧基酮的前身⁷⁵:



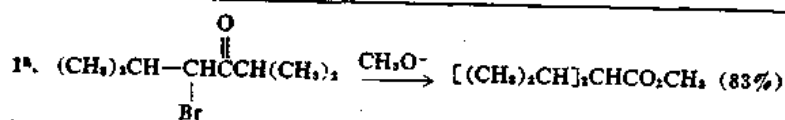
法伏斯基重排的立体化学也有人作过研究, 虽然若干化合物显示立体选择性, 但总的结果是反应得到立体异构产物, 它们的中间体可能为平面型的烯醇物或者(以及)是偶极中间体:



文献 76

法伏斯基反应曾被用于实现环的收缩以合成有张力的环系。图式 8.6 第 4 例说明这一反应的用途。 α, α' -二卤酮的重排伴随着消去卤化氢, 得到 α, β -不饱和酯。见图式 8.6 第 3 例。

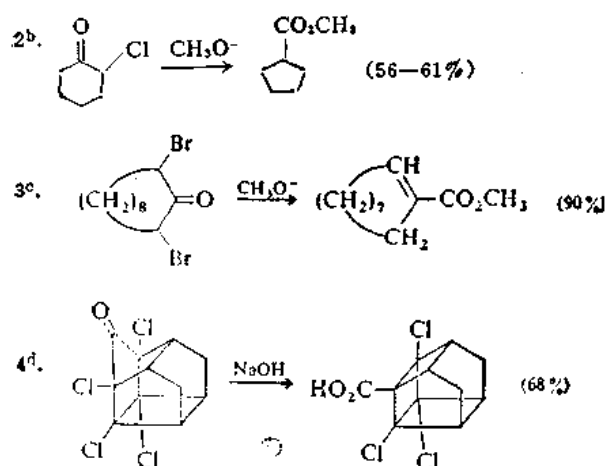
图式 8.6 α -卤酮的碱催化重排反应



a. S. Sarel and M. S. Newman, *J. Am. Chem. Soc.* 78, 416(1956).

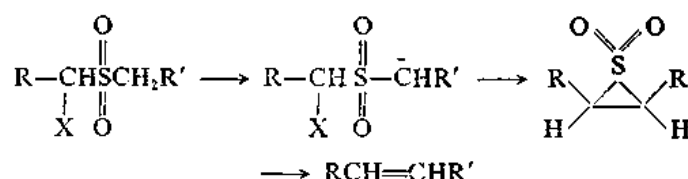
75. F. G. Bordwell and M. W. Carlson, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 3377(1970).

76. H. O. House and F. A. Richey, Jr., *J. Org. Chem.* 32, 2151(1967).

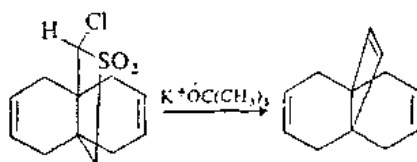


- b. D. W. Goheen and W. R. Vaughan, *Org. Synth.* **IV**, 594 (1963).
 c. E. W. Garbisch, Jr., and J. Wohlleben, *J. Org. Chem.* **33**, 2157 (1968).
 d. R. J. Siedman, L. S. Miller, L. D. Davis, and J. R. E. Hoover, *J. Org. Chem.* **35**, 4169 (1970).

α -卤酮进行相关的重排反应。分子去质子后的碳负离子形成一个不饱和的二氧化硫杂环丙烷⁷⁷：



二氧化硫杂环丙烷分解，释放出二氧化硫。反应可用来合成某些类型的烯：



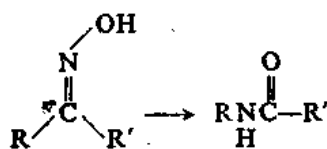
文献 78

8.3.2 向氮迁移

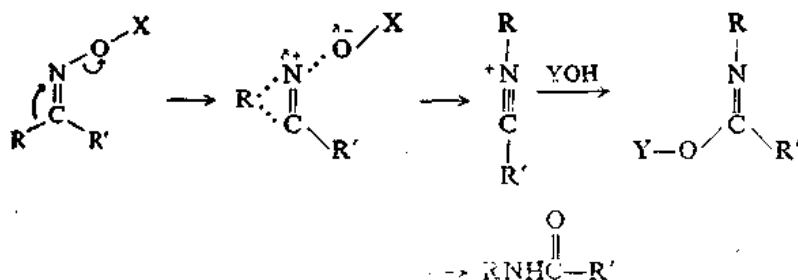
在这类反应中最重要的是贝克曼(Beckmann)重排。它涉及酮肟转化为酰胺；另外是把羧酸衍生物转变为胺，失去一分子二氧化碳，及把酮和氢叠氮酸反应得酰胺的施密特(Schmidt)反应。

肟的贝克曼重排是一类很普通反应，已研究了很久了。一系列质子酸和路易斯酸能使反应发生。早年研究确定了两个重要观点有关反应的立体化学有助于反应历程的阐明：

77. L. A. Paquette, *Acc. Chem. Res.* **1**, 209 (1968); L. A. Paquette, in *Mechanisms of Molecular Migrations*, Vol. 1, B. S. Thyagarajan (ed.), Wiley-Interscience, New York, NY, 1968, Chap. 3.
 78. L. A. Paquette, J. C. Phillips, and R. E. Wingard, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 4516 (1971).

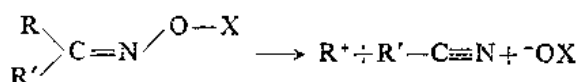


第一, 转移的烃基处于 $\text{C}=\text{N}$ 双键与羟基对侧, 因而 R 转移而 R' 不转移。第二, 转移的基团保持了自己的立体构型。这些立体化学现象归结为 $\text{N}-\text{O}$ 键的异裂同时对面基团协同的转移。反应通过加亲核试剂至氮次正离子而完成, 最后互变异构水解得稳定的酰胺^{78,80}。



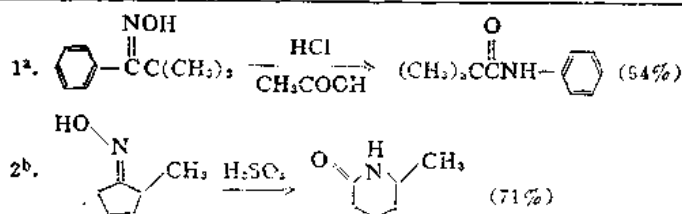
一大批各类试剂——包括硫酸、盐酸、多聚磷酸、五氯化磷、三氯氧磷和芳基磷酰氯——能引起重排。它们起了把 OH 转变为更活泼的离去基团, 从而使 $\text{N}-\text{O}$ 键易于断裂。在某些条件下肟的构型转化与重排发生竞争。当竞争发生时, 得到的是酰胺的混合物。要使肟最低限度不发生转型的办法需用五氯化磷处理肟, 或用对甲苯磷酰氯溶剂分解肟, 这样可以减少酰胺的混合物的生成^{81,82}。用质子酸催化更易使肟的异构化平衡先于重排反应。

贝克曼重排的一种变异形式为当 R 或 R' 之一能够以碳正离子形式稳定的产生。这样使分子发生碎片化。这种情况在 8.4 节中将加以介绍。



图式 8.7 记录了贝克曼重排的实例,《有机反应》⁷⁹ 中一篇评述性文章已对 1960 年以前该反

图式 8.7 贝克曼重排反应



a. R. F. Brown, N. M. van Gulick and G. H. Schmid, *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 1094 (1955).

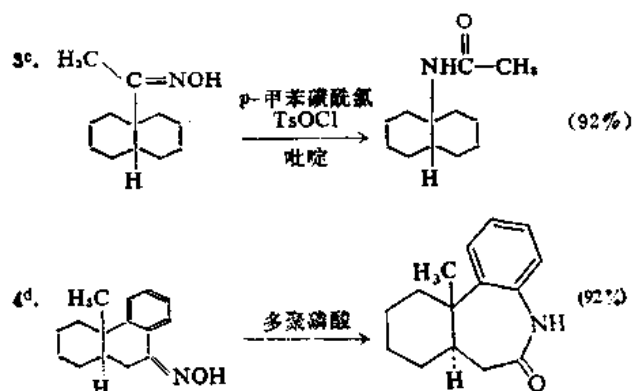
b. J. G. Hildebrand, Jr. and M. T. Fogert, *J. Am. Chem. Soc.* **58**, 650 (1936).

79. I. G. Donarume and W. Z. Heldt, *Org. React.* **11**, 1 (1956); P. A. S. Smith, *Open Chain Nitrogen Compounds*, Vol. II, W. A. Benjamin, New York, NY, 1956, pp. 47-54.

80. P. A. S. Smith, in *Molecular Rearrangements*, Vol. I, P. de Mayo (ed.), Interscience, New York, NY, 1963, pp. 483-507.

81. R. F. Brown, N. M. van Gulick and G. H. Schmid, *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 1094 (1955).

82. J. C. Craig and A. R. Naik, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 3410 (1962).

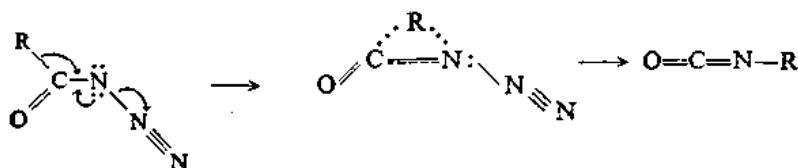


c. R. K. Hill and O. T. Chertyk, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 1064 (1962).

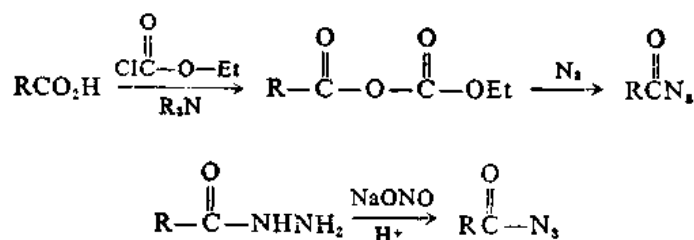
d. R. A. Barnes and M. T. Beachem, *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 5388 (1955).

应的报导作了广泛的总结。

第二个有用的涉及缺电子氮中心重排的反应——酰叠氮物的热解——叫做库乔斯 (Curtius) 重排。最初产物是异氰酸酯, 它可以从反应体系中分离出来, 或继续进行反应, 取决于所用反应溶剂。这一重排与贝克曼重排形式上相同处在转移基团保持它的立体化学构型。反应被认为是与分子氮的消去协同进行的, 因为没有人能证实反应有亚氮中间体出现过⁸³:



需要驱动酰基叠氮化物分解的温度是很低的, 一般在 100°C 左右⁸⁴。酰基叠氮物系从叠氮化钾与活性的酰基化试剂制得, 也有将酰肼重氮化来制取的。一个特别方便的方法是用氯甲酸乙酯去处理羧酸, 先得一个混合的酸酐, 后者再与叠氮离子进行反应⁸⁵:



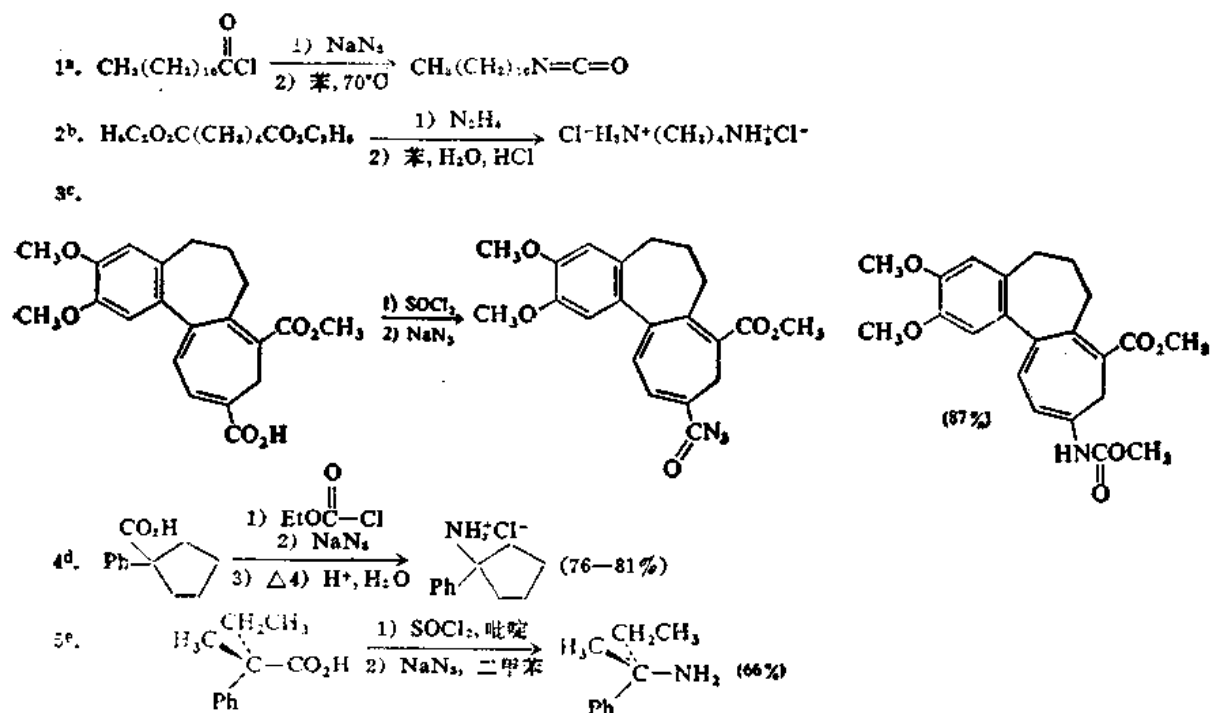
用于库乔斯重排的若干例子见图式 8.8。

83. S. Linke, G. T. Tisue, and W. Lwowski, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 6308 (1967).

84. P. A. S. Smith, *Org. React.* **3**, 337 (1946); P. A. S. Smith, *Open Chain Nitrogen Compounds*, Vol. 2, W. A. Benjamin, New York, NY, 1986, pp. 219—221.

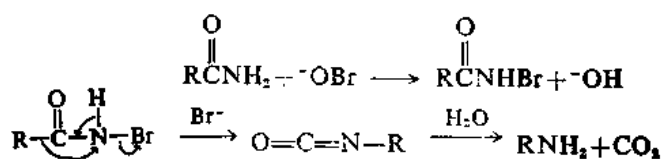
85. J. Weinstock, *J. Org. Chem.* **26**, 3511 (1961).

图式 8.8 库乔斯反应

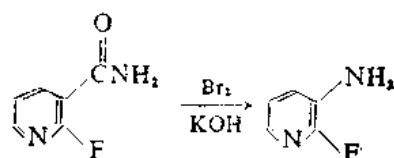


- a. C. F. H. Allen and A. Bell, *Org. Synth.* III, 846(1955).
- b. P. A. S. Smith, *Org. Synth.* IV, 819(1963).
- c. J. Schreiber, W. Leimgruber, M. Pesaro, P. Schudel, T. Threlfall, and A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* 44, 540(1961).
- d. C. Kaiser and J. Weinstock, *Org. Synth.* 51, 48(1971).
- e. D. J. Cram and J. S. Bradshaw, *J. Am. Chem. Soc.* 85, 1108(1963).

次溴酸对酰胺的氧化是另一个偶然用于把羧酸转化为相应的胺,同时失去二氧化碳的反应。 N -溴代酰胺公认为中间体⁸⁶。这一反应以霍夫曼(Hoffmann)重排闻名。在消去溴负离子时迁



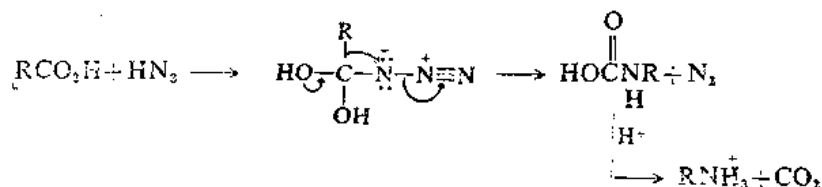
移被认为是协同进行的。它用于把氨基置换羧基,是一个特别对合成某种芳香胺有合成用途的转变:



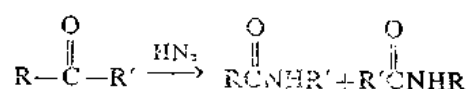
文献87

86. E. S. Wallis and J. F. Lane, *Org. React.* 3, 267(1946).
87. G. C. Finger, L. D. Starr, A. Roe, and W. J. Link, *J. Org. Chem.* 27, 3965(1962).

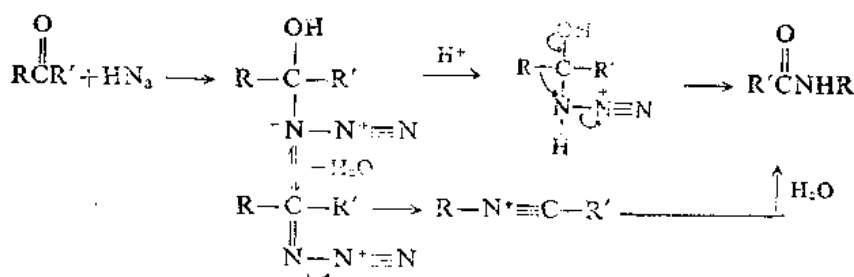
羧酸及其酯与叠氮酸 HN_3 反应也能失去羰基而转变为胺。这叫作施密特反应⁸⁸。过程机理与库乔斯反应相关, 从一个叠氮基失去氮而产生了一个缺电子中心。叠氮酸加于羰基生成了中间体。迁移基团保留了它的构型。



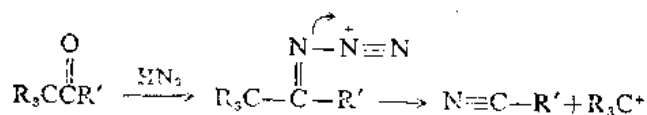
当施密特反应应用于 α, β -不饱和羧酸时, 重排产物是一个烯胺, 后者水解得相应的酮。图式 8.9 第 3 项是这类反应的例子。叠氮酸把酮转变为酰胺的反应, 是用贝克曼重排实现同样转变的另一种方法。这一方法的缺点是酮上哪一基团发生迁移的决定因素并不完全理解。



为此, 从不对称酮重排的产物是一混合物, 其组成不能预言。象羧酸的情况, 关键的中间体是叠氮酸与酮的加成物。其失水在一些情况中可能发生在分解之前。



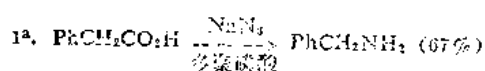
如果其中一个取代在酮上的基团能产生稳定的碳正离子, 那么可分解成腈和碳正离子⁸⁹⁻⁹¹:



施密特反应的若干例子见图式 8.9:

图式 8.9 施密特反应

A. 羧酸、酯:



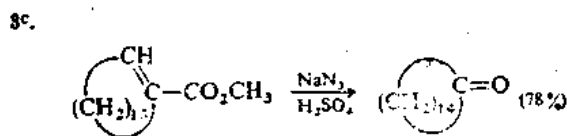
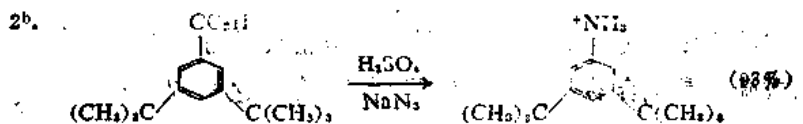
a. R. M. Palmere and R. T. Conley, *J. Org. Chem.* 35, 2703 (1970).

88. H. Wolff, *Org. React.* 3, 317 (1949); P. A. S. Smith, in *Molecular Rearrangements*, P. de Mayo (ed.), Vol. 1, Interscience, New York, NY, 1963, pp. 537-527.

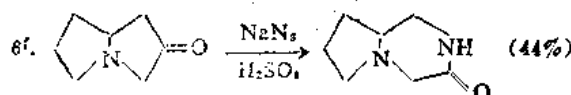
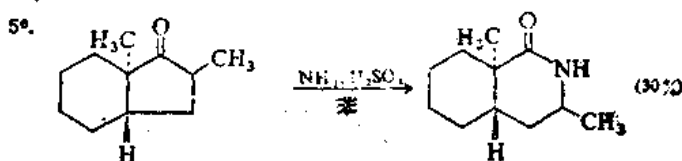
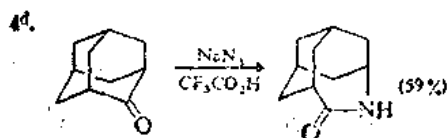
89. R. K. Hill, R. T. Conley, and O. T. Chortyk, *J. Am. Chem. Soc.* 87, 5643 (1965).

90. R. M. Palmere, R. T. Conley, and J. L. Rabinowitz, *J. Org. Chem.* 37, 4095 (1972).

91. R. T. Conley and B. E. Nowak, *J. Org. Chem.* 26, 692 (1961).



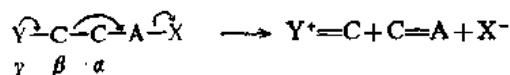
B. 酮:



- b. J. W. Elder and R. P. Mariella, *Can. J. Chem.* **41**, 1653 (1963).
- c. B. L. Mookherjee, R. W. Trenkle, and R. P. Patel, *J. Org. Chem.* **36**, 2266 (1971).
- d. T. Sasaki, S. Eguchi, and T. Toru, *J. Org. Chem.* **35**, 4109 (1970).
- e. E. J. Moriconi and M. A. Stelmanski, *J. Org. Chem.* **37**, 2035 (1972).
- f. L. A. Paquette and M. K. Scott, *J. Org. Chem.* **33**, 2379 (1968).

8.4 碎片化反应

“碎片化”反应是指碳架在电子缺乏状态下碳键断裂为碎片。结构特色要求距离缺电子中心第二位 β -碳原子易于成正碳离子，碎片化反应才能发生。在如下结构式中 γ -原子(Y)为一杂原子，



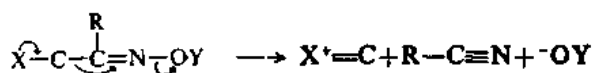
子，如氮或氧时这类反应最容易进行，这些杂原子由于有未共用电子对而稳定了新的碳正离子中心⁹²。(译者按：这里 A 为缺电子中心，X 为电负性基团)。碎片化是协同式或分步进行的。协同机理的特点为反应速度加快并限于分子几何适合于轨道在有关原子之间连续地互相交盖。以4-氯哌啶的溶剂分解为例，它比氯代环己烷的溶剂分解快得多，而且分解成碎片⁹³：



92. C. A. Grob, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **8**, 535 (1969).

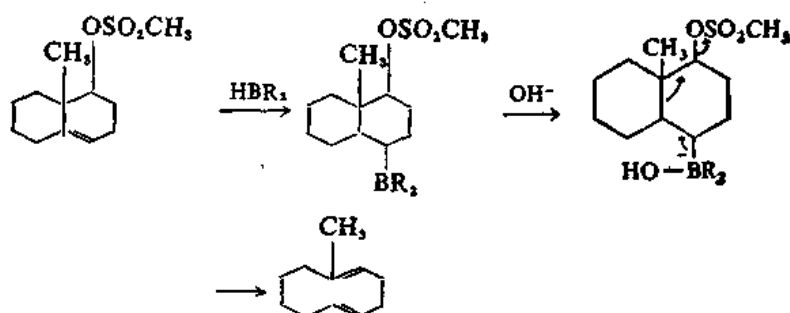
93. R. D. Arce, C. A. Grob, T. Kaffenberger, and V. Krasnobajew, *Helv. Chim. Acta* **49**, 185 (1966).

贝克曼重排反应提供了若干碎片化反应的例子。反应结果为碳正离子与腈等。碎片化反应对如下结构式中, X 为氮、氧或硫时是很容易发生的。当腈的取代基之一为一个第三烷基



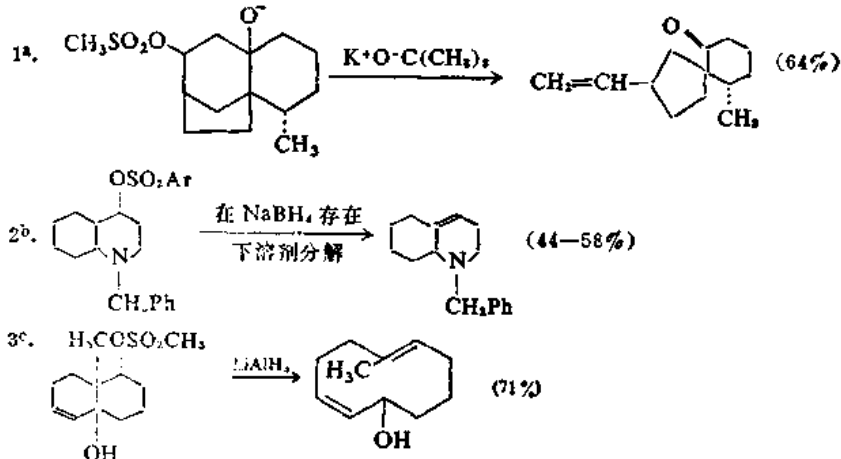
子见图式 8.10。

碎片化过程具有合成价值,它可作为从两个并联环变为一个大环的方法。图式 8.10 中第 3 例就是这一类型的例子。有机硼化合物 δ 位碳上如有一个易于离去基团也能进行碎片化反应⁹⁴, 活性中间体可能是在硼上加羟基的四面体中间体:



图式 8.10 碎片化反应

A. 杂原子促进了溶剂碎片化:



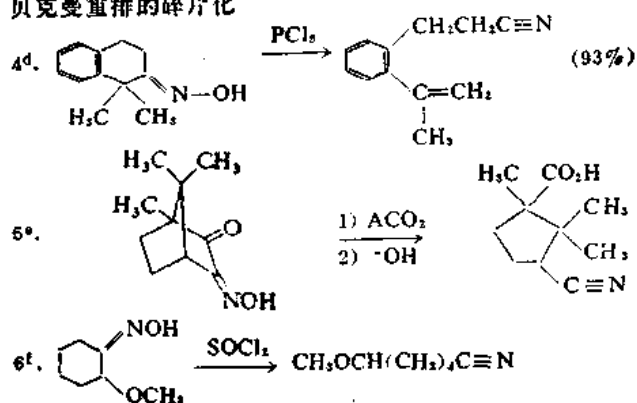
a. J. A. Marshall and S. F. Brady, *J. Org. Chem.* 35, 4068(1970).

b. J. A. Marshall and J. H. Babler, *J. Org. Chem.* 34, 4186(1969).

c. J. A. Marshall, W. F. Huffman, and J. A. Ruth, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 4691(1972).

94. J. A. Marshall and G. L. Bundy, *Chem. Commun.*, 854(1967); P. S. Wharton, C. E. Sundin, D. W. Johnson and H. C. Kluender, *J. Org. Chem.* 37, 54(1972).

B. 贝克曼重排的碎片化



d. R. T. Conley and R. J. Lange, *J. Org. Chem.* 28, 210(1963).

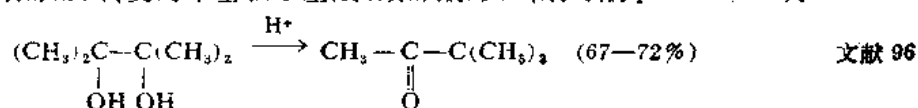
e. A. Hassner, W. A. Wentworth, and I. H. Pomerantz, *J. Org. Chem.* 23, 304(1963).

f. M. Ohno and I. Terasawa, *J. Am. Chem. Soc.* 88, 5683(1966).

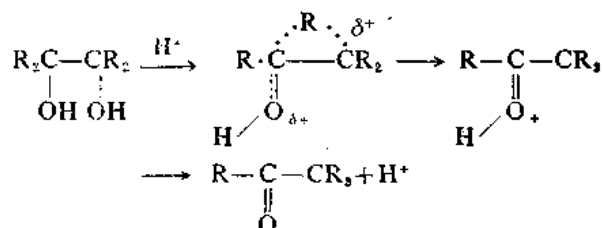
8.5 一些合成上有用的碳正离子反应

伴随 S_N1 取代反应的碳架重排反应已在 A 卷第五章中介绍过将不在这里着重讨论。本节将集中讨论带有特殊结构的能促进特别有意义的改变骨架的反应。

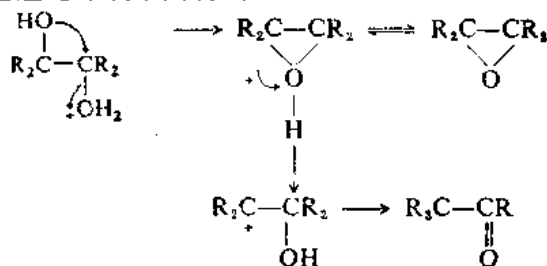
反应之一为酸性催化把二醇转变为酮。即常称的频哪醇重排⁹⁵。反应的经典例子为 2,3-二甲基-2,3-丁二醇(频哪醇)转变为甲基叔丁基酮(频哪酮, 又叫纳啉酮 pinacolone):



反应历程涉及碳正离子的形成和取代基的转移, 剩下的羟基释放电子在一旁推动迁移:



若干情况下部分反应也经过环氧中间物⁹⁷:



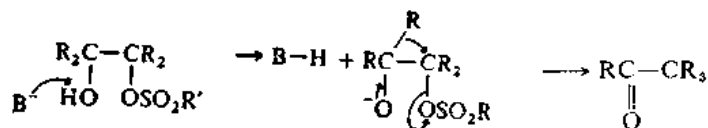
95. C. J. Collins, *Q. Rev. Chem. Soc.* 14, 357(1960).

96. G. A. Hill and E. W. Flosdorf, *Org. Synth.* 1, 451(1932).

97. S. Wold, *Acta Chem. Scand.* 23, 1266(1969).

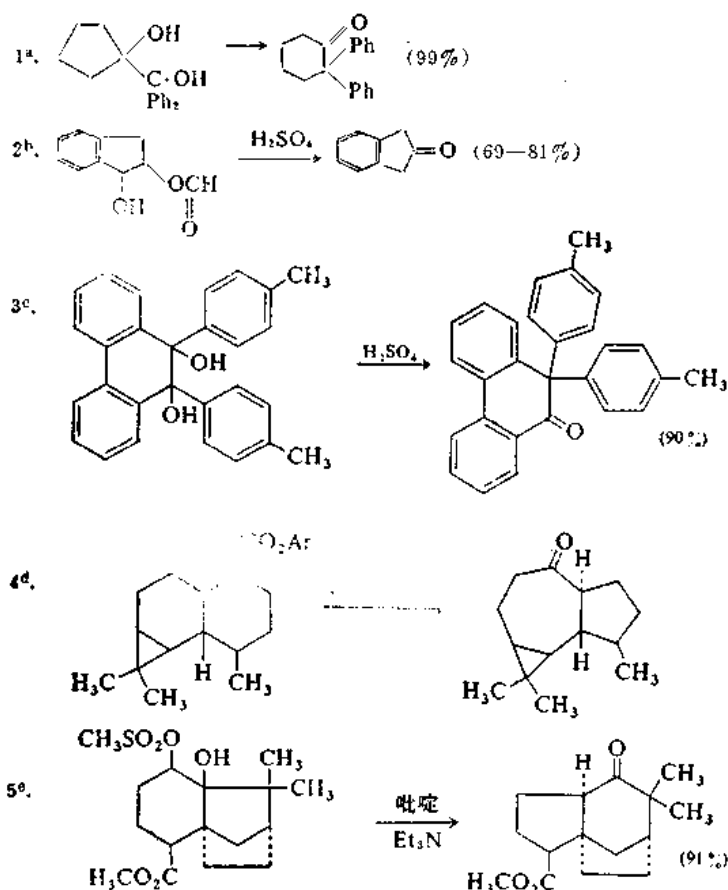
传统的进行频哪醇重排的条件为用强酸处理 1, 2-乙二醇。在这些条件下, 易于离子化的 C—O 键产生碳正离子, 在邻近甲醇的位置上发生了一个基团的迁移。立体化学和转移趋势在两个不同基团重排的程度方面都是起决定作用的因素。

通过乙二醇的单磺酸酯的合成, 进行重排结果一样, 这是另一方法:

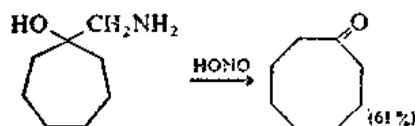


这些化合物的重排是在碱影响下实现的。这一方法用于改变相应的酸催化的 1, 2-乙二醇重排性质。例如在含一个第二羟基和一个第三羟基的邻二醇情况下, 第二羟基总是优先被磺化。相反, 在酸催化条件下第三羟基更易离子化。这一方法对环系的重排有些价值, 特别在萜的合成上, 见图式 8.11 第 4 和 5 项。

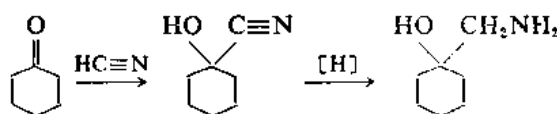
图式 8.11 频哪醇重排的若干例子



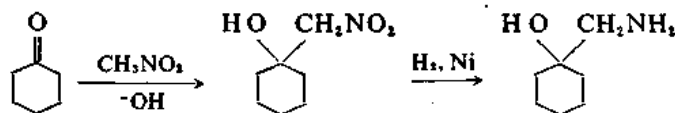
- a. H. E. Zaugg, M. Freifelder, and B. W. Horrom, *J. Org. Chem.* 15, 1191 (1950).
- b. J. E. Horan and R. W. Schiessler, *Org. Synth.* 41, 53 (1961).
- c. E. J. Moriconi, F. T. Wallenberger, L. P. Kuhn, and W. F. O. Connor, *J. Org. Chem.* 22, 1651 (1957).
- d. G. Büchi, W. Rotheinz, and J. V. Paukstelis, *J. Am. Chem. Soc.* 88, 4113 (1966).
- e. D. F. MacSwiney and R. Ramage, *Tetrahedron* 27, 1481 (1971).

$$\begin{array}{ccccccc} \text{OH} & & \text{OH} & & \text{CH} & & \text{O} \\ | & & | & & | & & || \\ \text{R}_2\text{CCH}_2\text{NH}_2 & \xrightarrow{\text{HONO}} & \text{R}_2\text{CCH}_2\text{N}^+\equiv\text{N}^- & \longrightarrow & \text{RC}-\dot{\text{C}}\text{H}_2 & \longrightarrow & \text{RCCH}_2\text{R} \\ & & & & | & & \\ & & & & \text{R} & & \end{array}$$


而 β -氨基醇的久经考验的合成方法涉及从酮制氰醇, 继之以还原至 β -氨基醇:


$$\text{Cyclohexanone} + (\text{CH}_3)_3\text{SiCN} \xrightarrow{\text{ZnI}_2} \text{Intermediate} \xrightarrow{\text{LiAlH}_4} \text{Cyclohexylmethanamine}$$

还有一个制取氨基甲基环醇的方法为还原硝基甲烷与环酮加成物:

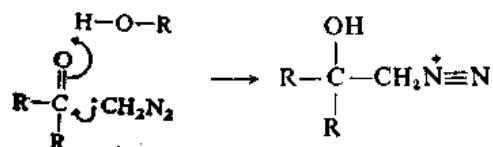


把氨基甲基环烷进行重氮化反应也能使环扩大,但在缺乏羟基参予重排反应的情况下,不能使之成为很专一的反应,混合物有烯、醇等,常常既有重排也有非重排物,合成上没有什么可取的地方⁹⁸。

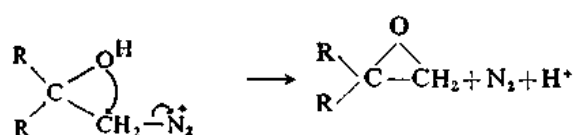
$$\text{Cyclohexanone} + \text{CH}_2\text{N}_2 \rightarrow \text{Intermediate} \rightarrow \text{Product}$$

102. C. D. Gutsche, *Org. React.*, **8**, 364 (1954).

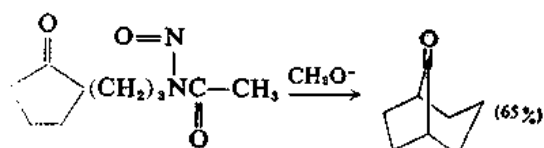
在质子性溶剂中, 最低限度反应按蒂芬努-杰姆扬诺夫反应中间体经过的基本上相同的历程进行。因为产物也是一个酮, 接着再加重氮甲烷又可导至更高的同系物。一开始用比产物更活泼的酮, 得率最好。因而对有张力的酮反应效果一般不错。高级的重氮烷也能应用¹⁰³。反应用醇



溶剂而加快。这可能因羟基作为质子授予体, 使加成一步易于进行¹⁰⁴。在这些反应中常碰到副产物——环氧化物, 它是 CH_2 单元和羰基加合的产物:

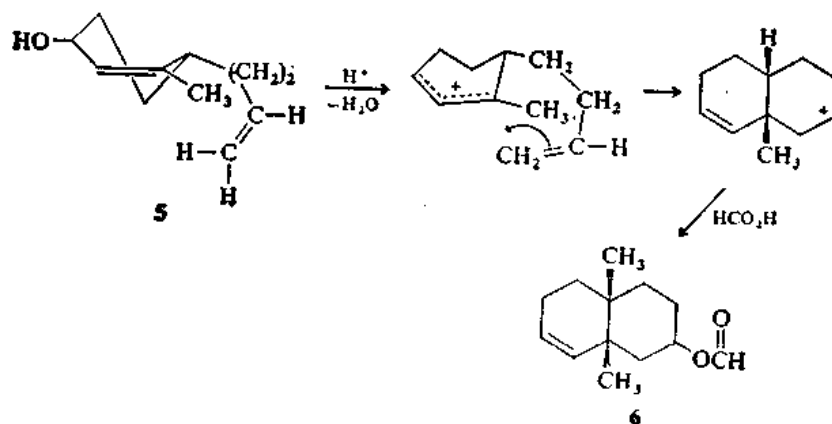


分子内的重氮基和羰基中心反应可以用于建造双环体系:



文献 105

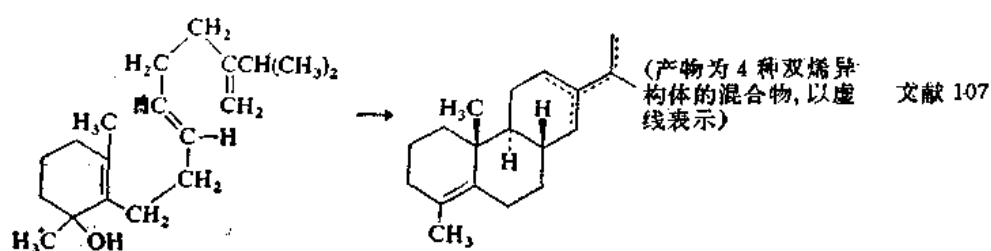
多烯类用质子酸或刘易斯酸处理经常是合成环的有效方法。通过亲电进攻, 反应需要烯处于合适的位置才能成环。例如, 化合物 5 用甲酸处理可得定量产率的 6。反应是通过质子所引发和烯丙醇的离子化:



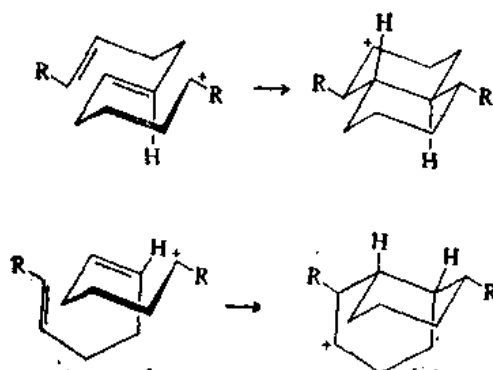
文献 106

更高级的多烯可以环化至多环体系:

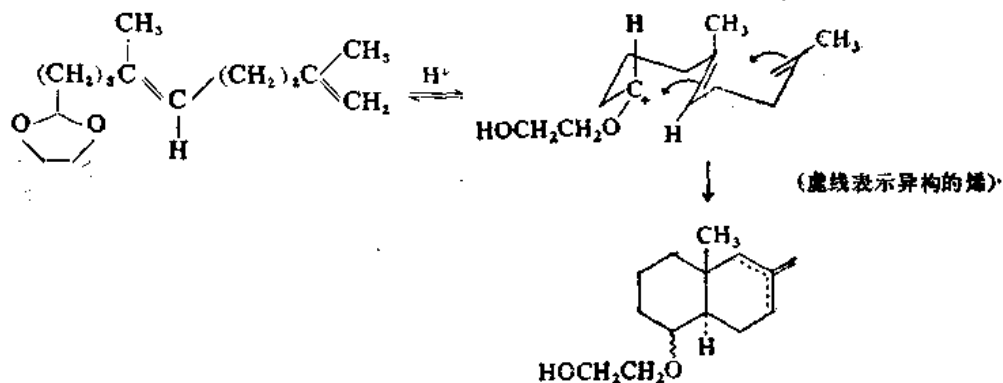
103. J. A. Marshall and J. J. Partridge, *J. Org. Chem.* 33, 4090 (1968).
 104. J. N. Bradley, G. W. Cowell, and A. Ledwith, *J. Chem. Soc.* 4334 (1964).
 105. C. D. Gutsche and D. M. Bailey, *J. Org. Chem.* 28, 607 (1963).
 106. W. S. Johnson, P. J. Neustaedter, and K. K. Schmieg, *J. Am. Chem. Soc.* 87, 5148 (1965).



这些反应通常有高的立体选择性,从反应物构象基础上可以预测其立体化学结果¹⁰⁸。对于羧酸类的环化反应立体化学可以按照展现的椅式环己烷环构象来预言。从参与的双键反面进攻得以预料环连接处的立体化学。



为了达到最佳合成效果,碳正离子部位引发环化,需要温和反应条件。迄今最灵活的体系是烯丙醇,它在酸性介质中很易环化。甲酸、路易斯酸例如四氯化锡是多烯丙醇发生环化的有效试剂。缩醛在酸溶剂中产生 α -烷氧基碳正离子,引发适当的多烯体系的环化¹⁰⁹。



另一产生合适亲电中心的重要方法为酸催化打开环氧化物的氧环¹¹⁰。

由于开环一步首先得到碳正离子中间体,经常发现产物中包含彼此相关化合物的混合物,它们都从同一碳正离子渊源得来。这些一般包含亲核溶剂捕获碳正离子的产物,都是些失去一个

107. W. S. Johnson, N.P. Jensen, J. Hooz, and E. J. Leopold, *J. Am. Chem. Soc.* 90, 5872 (1968).

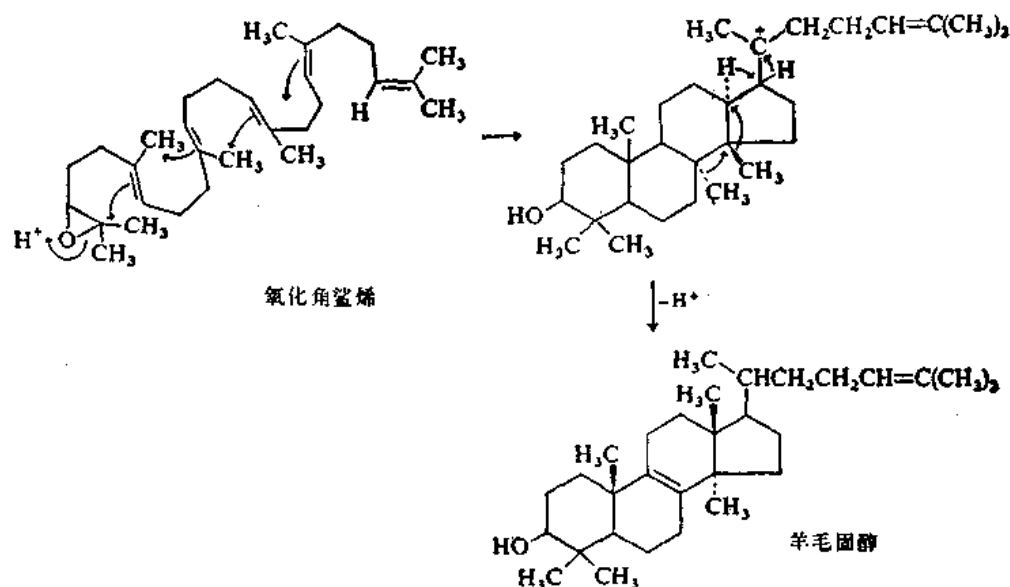
108. W. S. Johnson, *Acc. Chem. Res.* 1, 1 (1968).

109. A. van der Gen, K. Wiedhaup, J. J. Swoboda, H. C. Dunathan, and W. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 2656 (1973).

110. E. E. van Tamelen and R. G. Nadeau, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 176 (1967).

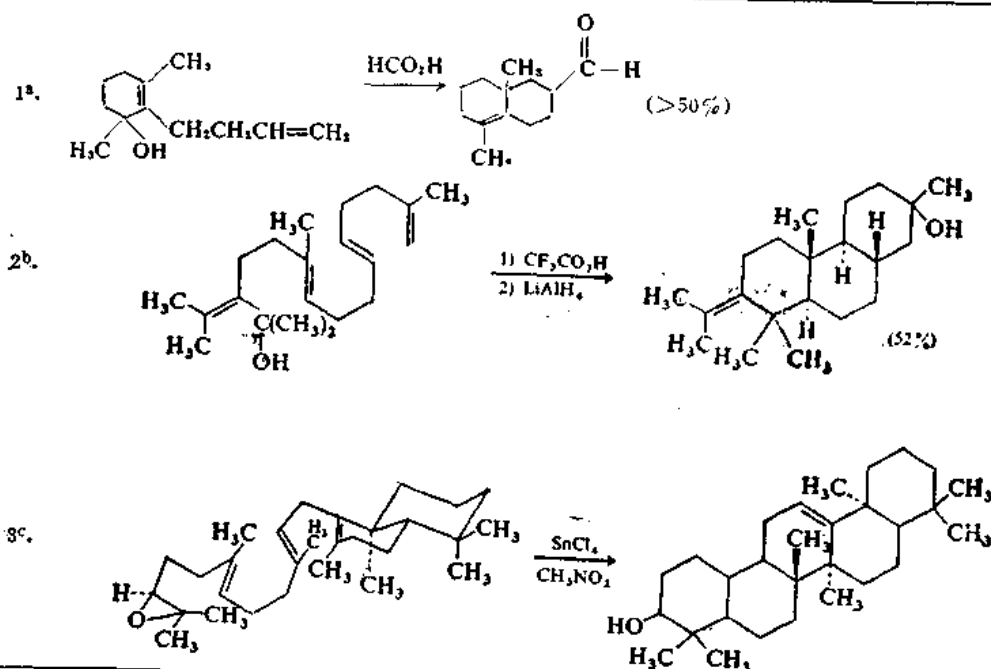
质子得到的各种烯混合物。

多烯环化对合成多环天然萜曾有相当价值。在很大程度上，这些合成可能是自然界中从多烯合成多环化合物的途径。最富戏剧性的例子，从一个开链烃至多环物的例子为氧化角鲨烯转化至羊毛固醇(lanosterol)和其它固醇。



图式 8.12 提出了一些多烯环化代表性的实验室合成方法的例子。

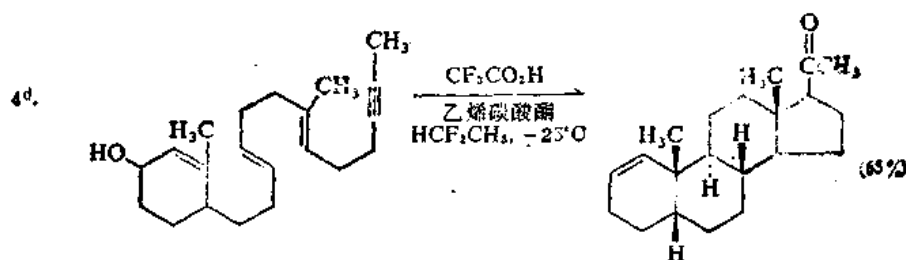
图式 8.12 多烯的环化反应



a. J. A. Marshall, N. Cohen, and A. R. Hochstetler, *J. Am. Chem. Soc.* 88, 3408 (1966).

b. W. S. Johnson and T. K. Schaaf, *Chem. Commun.* 611 (1969).

c. E. E. van Tamelen, R. A. Holton, R. E. Hopla, and W. E. Konz, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 8228 (1972).



d. B. E. McCarry, R. L. Markezich and W. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 4416(1973).

一般参考文献

S. P. McManus(ed.), *Organic Reactive Intermediates*, Academic Press, New York, NY, 1973.

碳烯

M. Jones, Jr., and R. A. Moss, *Carbenes*, John Wiley and Sons, New York, NY, 1973.

D. Bethell, *Prog. Phys. Org. Chem.* **7**, 153(1968).

W. Kirmse, *Carbene Chemistry*, Academic Press, New York, NY, 1971.

氮烯

W. Lwowski(ed.), *Nitrenes*, Interscience, New York, NY, 1970.

R. A. Abramovitch and E. P. Kyba, in *The Chemistry of the Azido Group*, S. Patai (ed.), Interscience, New York, NY, 1971, pp.331—395.

G. L. Abbe, *Chem. Rev.* **69**, 345(1969).

重排

P. de Mayo (ed.), *Molecular Rearrangements*, Vols. 1 and 2, Interscience, New York, NY, 1963.

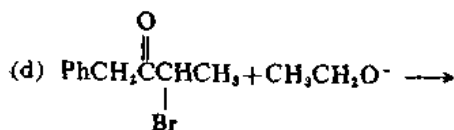
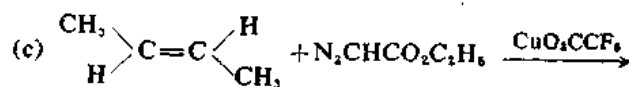
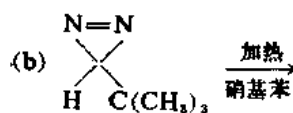
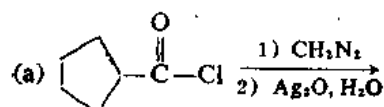
B. S. Thyagarajan (ed.), *Mechanisms of Molecular Migrations*, Vols. 1-4, Wiley-Interscience, New York, NY, 1968—1971.

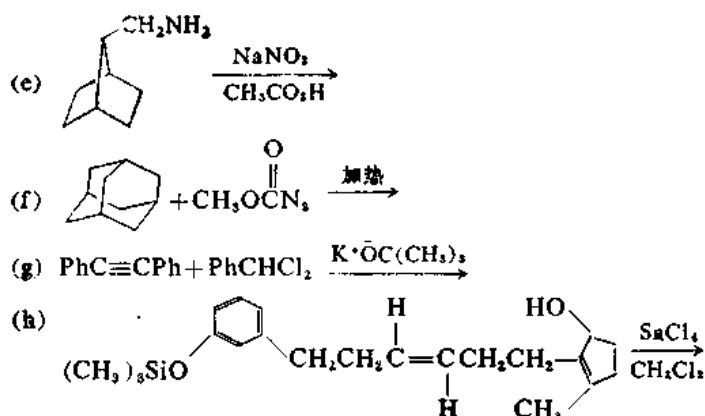
D. Redmore and C. D. Gutsche, *Adv. Alicyclic Chem.* **3**, 1(1971).

习 题

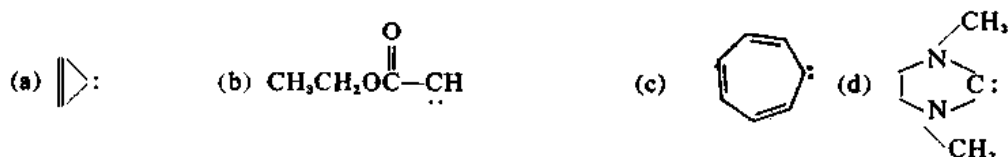
(这些问题的参考文献可在书后 398 页找到)

1. 写出下列反应的产物:

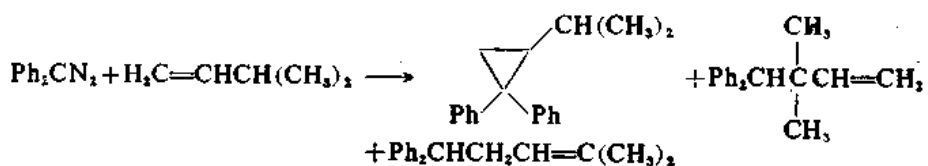




2. 下列每一个碳烯预料处于单线态基态, 无论从定性的结构角度考虑, 或是从理论计算基础上。试述每种情况以什么结构特色导致单线态的稳定。

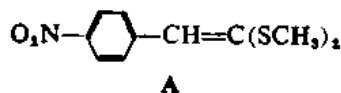


3. 在 3-甲基丁烯中光照二苯基重氮甲烷得三种主要产物, 试解释每一产物如何生成的:

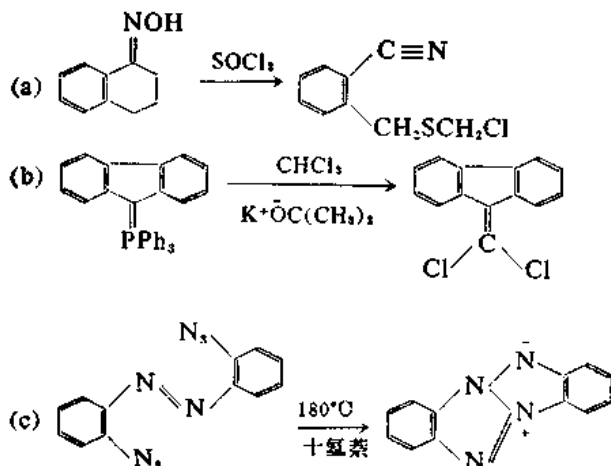


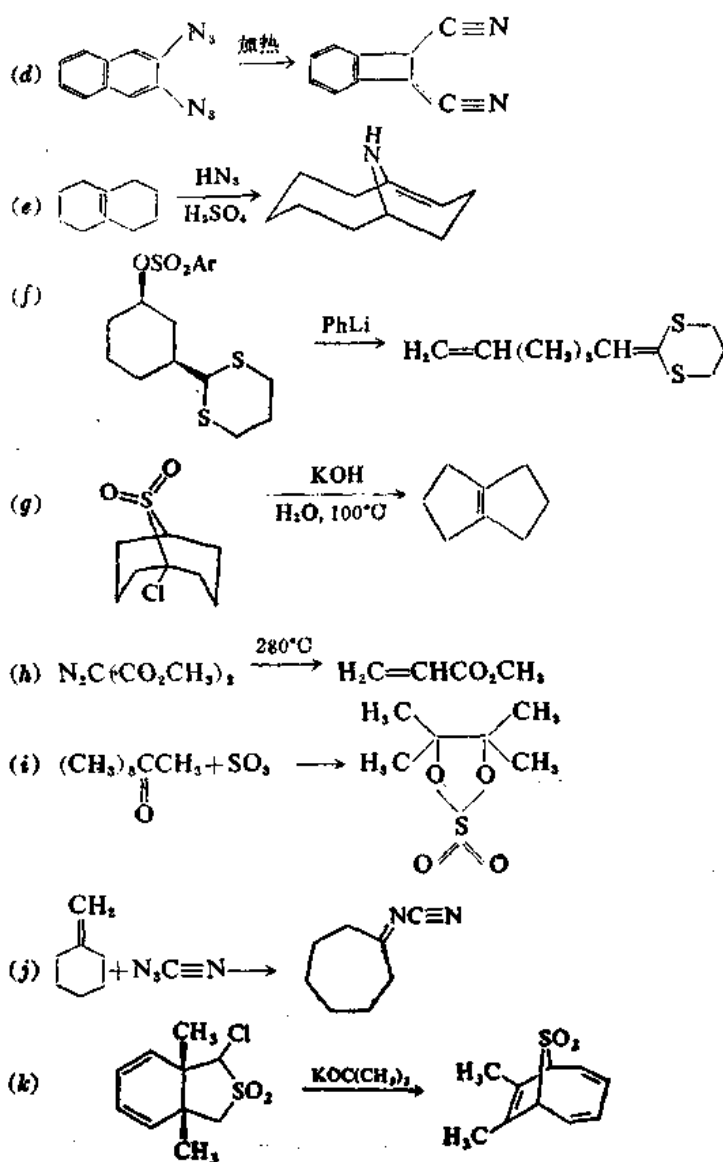
4. 反环辛烯-3-醇的羟基决定了这一化合物与辛蒙斯-斯米思试剂反应的立体的化学。凭借模型, 预言所得产物的立体结构。

5. 在四氢呋喃中用氯化钠处理 $(\text{CH}_3\text{S})_2\text{C}=\text{NNHSO}_2\text{Ar}$, 在三苯基磷的存在下得一黄色悬浮液。再加对硝基苯甲醛至此反应混合物中得化合物 A, 产率 64%, 解释之。

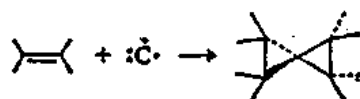


6. 试对下列反应提出每一种反应的历程:



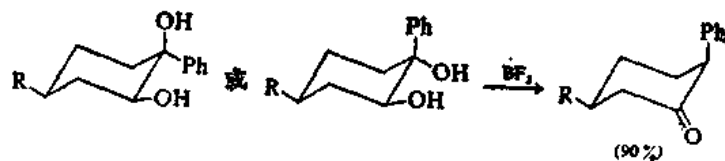


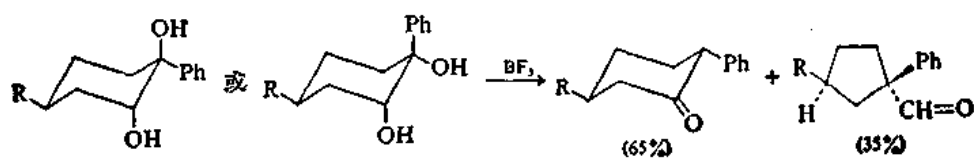
7. 原子碳在基态(^3P)下与烯的作用类似于简单的碳烯, 可得螺戊烷:



试讨论原子碳与反-2-丁烯反应后得到三种非对映的四甲基螺戊烷, 其比例为 38:37:25, 而与顺-2-丁烯反应的结果得到等量的两种非对映的四甲基螺戊烷。从反-2-丁烯反应产物中只有一个是与从顺-2-丁烯作用产物之一是相同的。

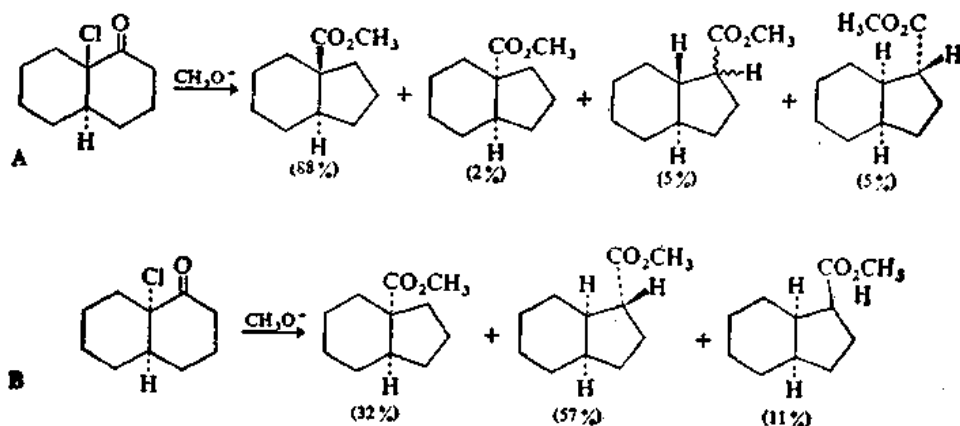
8. 从下列反应所示产物的组成, 讨论反应底物的立体化学与产物组成关系的重要性:



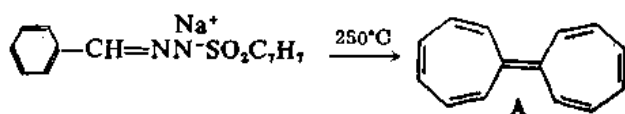


R = t-丁基

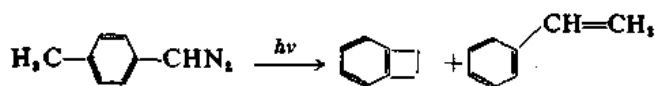
9. 立体异构的氯十氢萘酮 A 和 B 在二甲氧乙烷中用甲醇钠处理后得不同产品混合物。试讨论法沃斯基重排中间体中存在的双偶极体和环丙酮与上述反应结果的关系。



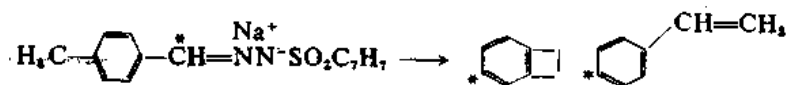
10. 把苯甲醛对甲苯磺酰胺的钠盐进行热解, 得庚富瓦烯 (heptafulvalene) A:



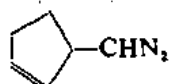
把间甲苯重氮甲烷或对甲苯重氮甲烷进行光分解得到含有苯乙烯和苯并环丁烯的混合产物:



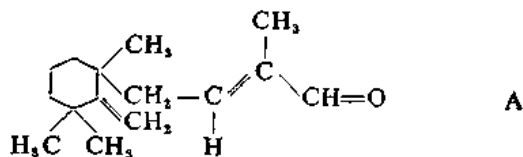
从 o-, m-, 或 p-甲基苯甲醛对甲苯磺酰胺热分解形成同样产物。试提出这些碳架重排的机理。你所建议的历程是否与下述同位素标记研究相一致?



11. 试写出从 3-环戊烯基重氮甲烷光分解的主要产物。

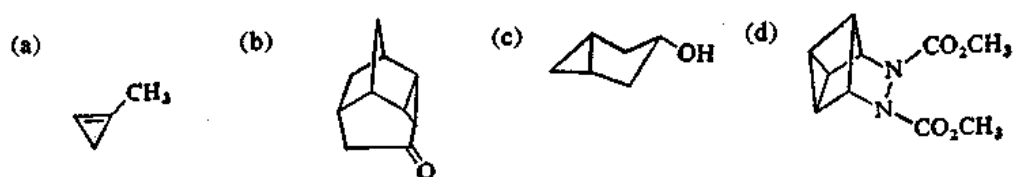


12. 一个醛 A 先转化为它的对甲苯磺酰胺, 然后转为它相应的钠盐, 再把它热分解。分得两个产物, 试举出其结构。

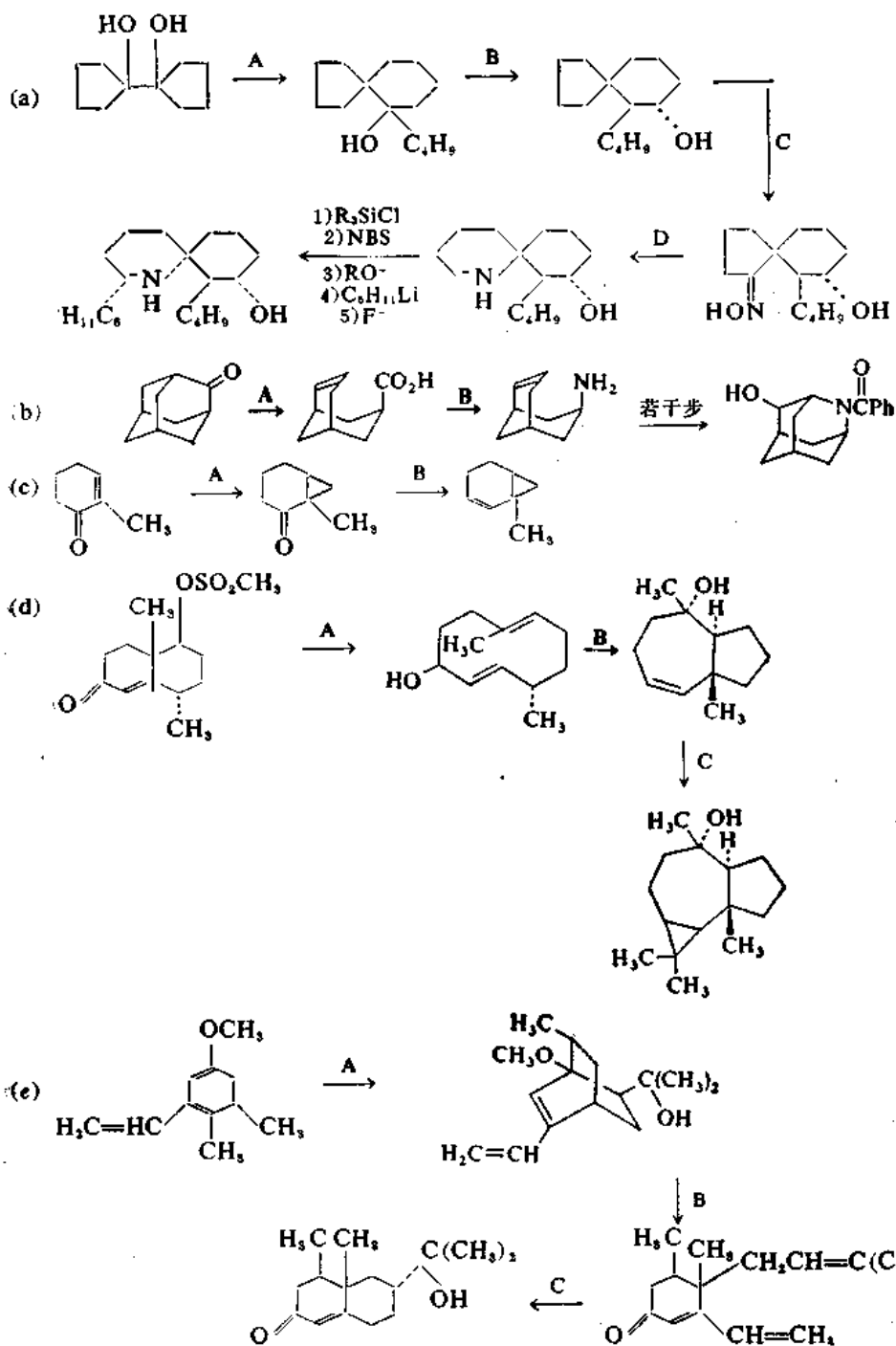


13. 试写出能导出下列有张力环系的碳烯或类碳烯中间体。提出合成适当的前体从而产生中间体的实用方

法。

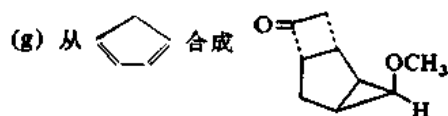
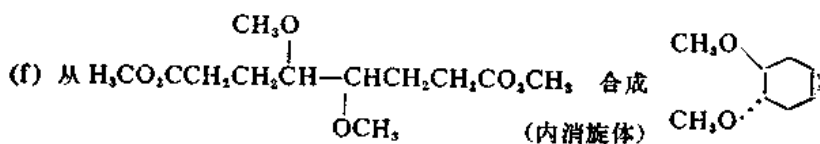
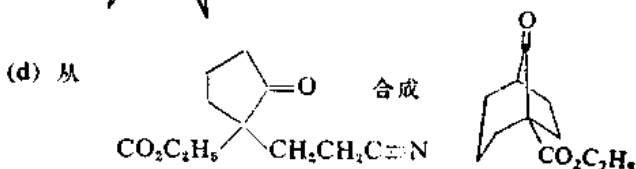
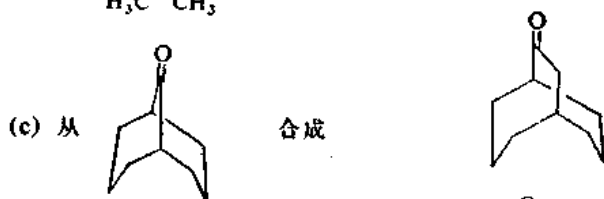
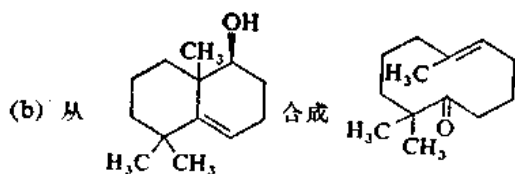
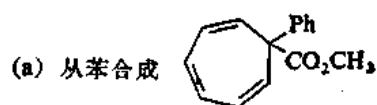


14. 若干多步骤合成列举于下。试完成字母标记步骤所需的试剂或反应程序。每一种可能需要 1 至 3 步。

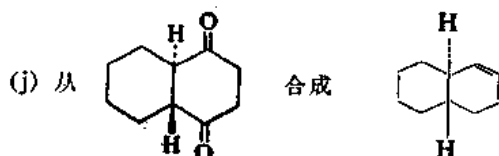


15. 新戊醇的简便合成法包含将双异丁烯 (2, 4, 4-三甲基-1-戊烯) 在浓硫酸中与含水过氧化氢一起搅拌, 有机层分离出来并除去, 再与另加的硫酸搅拌。形成的有机层予以蒸馏, 得 40% 产率的新戊醇。试举此合成方法所经过的反应。

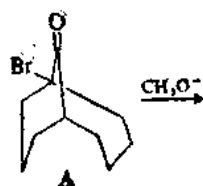
16. 试提出从规定的原料和其它易得的化合物合成下列产物的方法。每一种可能要求一步以上的反应。



(i) 从环辛烯合成 $\text{N}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)_7\text{CH}=\text{O}$



17. 试从化合物 A 经法沃斯基重排写出其产物的结构。



实验告诉我们，上列酮重排时既可经过环丙酮也可经半安息香酸的历程，依反应条件而定。试设计出两个实验，使你能验证在给定条件操作下发生的反应机理。

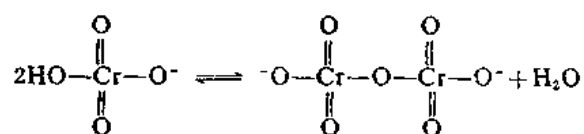
第九章 氧化反应

本章将讨论官能团转变为较高氧化态衍生物。供讨论的所选的反应是那些在有机合成中普遍可用的。要是考虑反应的历程，明显的事实是本章的材料分布在比以前几章中远为多样化的机理类型范围之中。由于机理的多样性，本章材料按照完成官能团转变为纲来组织。这样组织法便于比较可用于实现某一合成转化的各种方法，但有不足处，把某一氧化剂的反应分散，例如高锰酸离子出现在不同的段落里。一般氧化剂分成三大类：过渡金属衍生物；氧、臭氧及过氧化物；以及其它氧化剂。

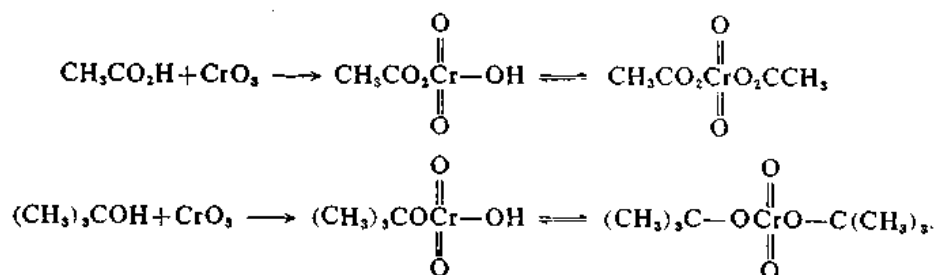
9.1 醇氧化至醛、酮或羧酸

9.1.1 过渡金属氧化剂

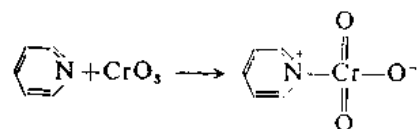
最常用的过渡金属氧化剂要算是 Cr(VI) 氧化剂。在水溶液中六价铬 Cr(VI) 的形式随其浓度和 pH 不同而变。在稀溶液中，铬酸以单核的酸式根存在；随着浓度增加，重铬酸根为其主要离子。这些离子的质子化程度随 pH 而变。从 CrO₃ 制得的溶液，在有羟基的有机溶剂中，铬



以铬酸的酯的形式存在¹：



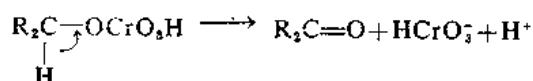
在吡啶中，铬以 Cr—N 键结合的络合物形式存在：



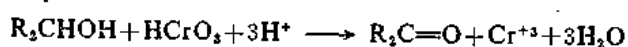
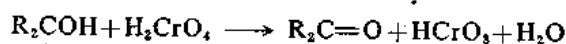
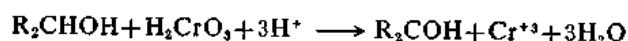
以上各种形式的铬化合物都是六价(VI)的，它们都是强氧化剂。它们的具体活性取决于溶剂和 Cr 存在的形式而定，因而选用某一试剂和条件能够达到特定的氧化目的。CrO₃ 基类化剂常

1. K. B. Wiberg, *Oxidation in Organic Chemistry*, Part A, Academic Press, New York, NY, pp.69—72..

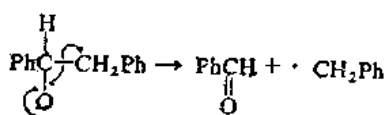
常被用于将醇转变为相应的酮或醛。其氧化机理按下面所描述的过程在起作用。反应的动力学也说明质子的参予决定了过渡态反应速度快慢。一项重要鉴别反应速度决定性步骤的证据为：当 α -H 换了氘后观察到有大的同位素效应²。产生的 Cr(IV) 氧化态是不稳定的，它可以继续提



供氧化作用。虽然有许多方案值得考虑，关于这个问题仍然值得积极的研究，有人认为有一部分底物是被形成的 Cr(IV) 通过自由基氧化的³⁻⁶。



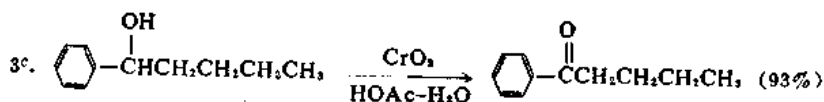
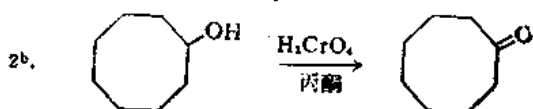
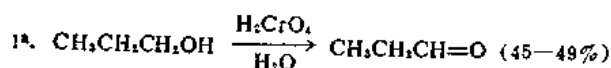
在底物的羟基邻位均裂产生相对稳定的自由基，这一过程与正常的氧化步骤是竞争地发生的。此过程中涉及单电子氧化生成的烷氧基。



若干合成规模的 Cr(VI) 氧化醇的反应条件一般采用铬酸的酸性水溶液[俗称琼斯(Jone's)试剂]注入被氧化的化合物的丙酮溶液中。反应很快发生，而且把氧化过头反应减至最小程度。被还原的铬盐常常沉淀下来，把丙酮溶液倾出，以便下面的处理。图式 9.1 中第 2, 5 项就是这一技术的例子。

图式 9.1 用 Cr(VI) 的氧化反应

A. 铬酸氧化溶液



a. C. D. Hurd and R. N. Meinert, *Org. Synth.* II, 541(1943).

b. E. J. Eisenbraun, *Org. Synth.* 45, 28(1965).

c. H. A. Neidig, D. L. Funck, R. Uhrich, R. Baker, and W. Kreiser, *J. Am. Chem. Soc.* 72, 4617(1950).

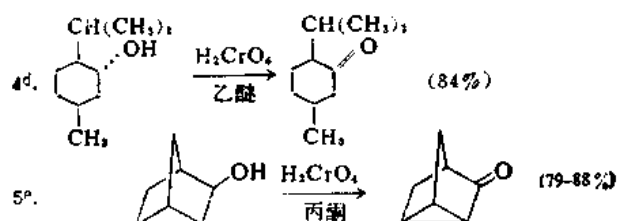
2. F. H. Westheimer and N. Nicolaides, *J. Am. Chem. Soc.* 71, 25(1949).

3. M. Rahman and J. Roček, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 5462(1971).

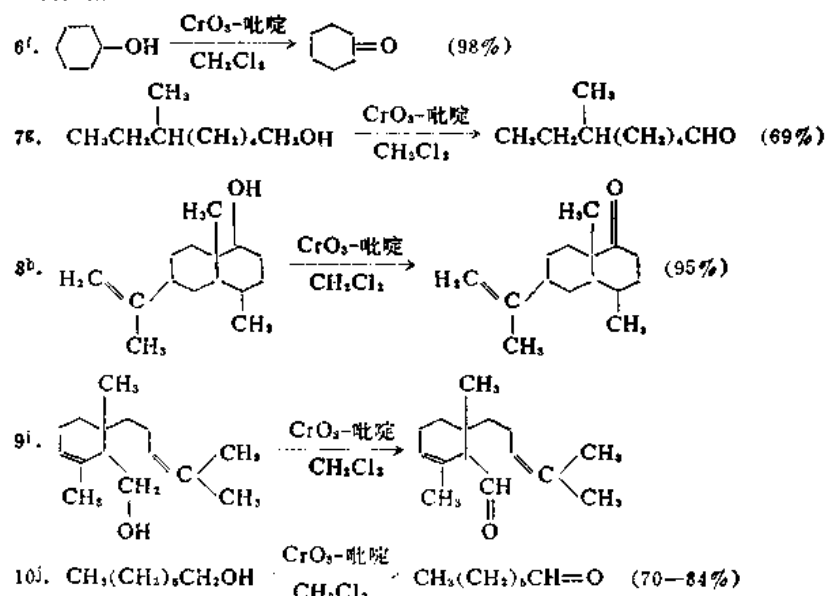
4. P. M. Nave and W. S. Trahanovsky, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 1120(1970).

5. K. B. Wiberg and S. K. Mukherjee, *J. Am. Chem. Soc.* 96, 1884(1974).

6. M. Doyle, R. J. Swedo, and J. Roček, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 8352(1973).



B. 三氧化铬-吡啶

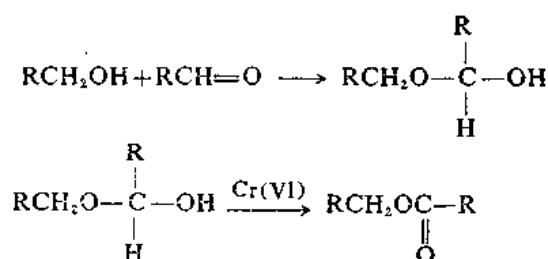


- d. H. C. Brown, C. P. Garg, and K. T. Liu, *J. Org. Chem.* **36**, 387(1971).
- e. J. Meinwald, J. Crandall, and W. E. Hymans, *Org. Synth.* **45**, 77(1965).
- f. J. C. Collins, W. W. Hess, and F. J. Frank, *Tetrahedron Lett.*, 3363(1968).
- g. J. I. DeGraw and J. O. Rodin, *J. Org. Chem.* **36**, 2902(1971).
- h. R. Ratcliffe and R. Rodchorst, *J. Org. Chem.* **35**, 4000(1970).
- i. M. A. Schwartz, J. D. Crowell, and J. H. Musser, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 4361(1972).
- j. J. C. Collins and W. W. Hess, *Org. Synth.* **52**, 5(1972).

三氧化铬和吡啶形成的络合物用于分子中有碳碳双键等其它官能团对 Cr(VI) 敏感⁷ 的或分子对酸敏感的情况。这一试剂在固醇化学中特别有用⁸。科林斯(Collins) 首创的 CrO₃-吡啶试剂和方法近几年来得到了广泛的应用⁹。把 CrO₃-吡啶络合物分离出来, 并溶于二氯甲烷。用过量的氧化剂, 简单的第一醇和第二醇分别在几分钟内全部被氧化至醛或酮, 分别得到很高产率。还有一种不需分离络合物的方法更加简化了实验操作¹⁰。只需把三氧化铬加至吡啶的二氯甲烷溶液中。接着再加醇至氧化试剂溶液, 反应快, 产率高。图式 9.1 中第 6—10 例显示用此法的优越结果。

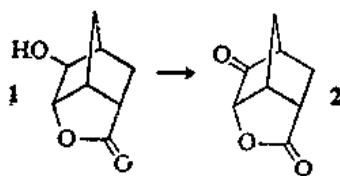
7. G. I. Poos, G. E. Arth, R. E. Beyler, and L. H. Sarett, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 422(1953).
8. W. S. Johnson, W. A. Vredenburg, and J. E. Pike, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 3409(1960); W. S. Allen, S. Bernstein, and R. Littell, *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 6116(1954).
9. J. C. Collins, W. W. Hess, and F. J. Frank, *Tetrahedron Lett.*, 3363(1968).
10. R. Ratcliffe and R. Rodchorst, *J. Org. Chem.* **35**, 4000(1970).

采用 CrO_3 -吡啶试剂的好处, 似乎绕过了氧化第一醇中的成酯的副反应。当未反应的醇和醛形成半缩醛, 再被氧化则成酯¹¹。半缩醛到酯的氧化机理大概类似于简单醇的氧化操作。



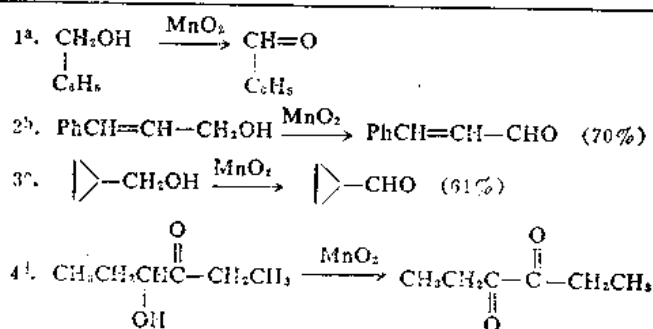
高锰酸钾对醇氧化至酮和醛用处不大。此试剂比 Cr(VI) 的选择性小, 而氧化过头成为一不易解决的问题。可是二氧化锰(IV)却有相当的用处。这一试剂专门进攻烯丙基的和苄基的羟基, 具有一定选择性。 MnO_2 的具体活性取决于它本身的制备¹²。用 Mn(II)SO_4 与 KMnO_4 在氢氧化钠碱性溶液中沉淀出来的二氧化锰, 其活性与干燥的程度很有关系, 人们介绍利用苯的恒沸去水法¹³。图式 9.2 介绍一些醇对 MnO_2 氧化很敏感的例子。

另一将醇氧化至酮的试剂为四氧化钨。例如把(1)氧化至(2)用此试剂得到成功而其它方法则都失败。这是一个强有力的氧化剂, 但它也很容易氧化碳碳双键¹⁴。

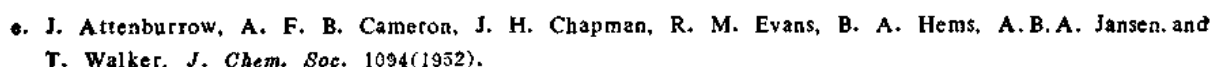


文献 15

图式 9.2 二氧化锰氧化醇

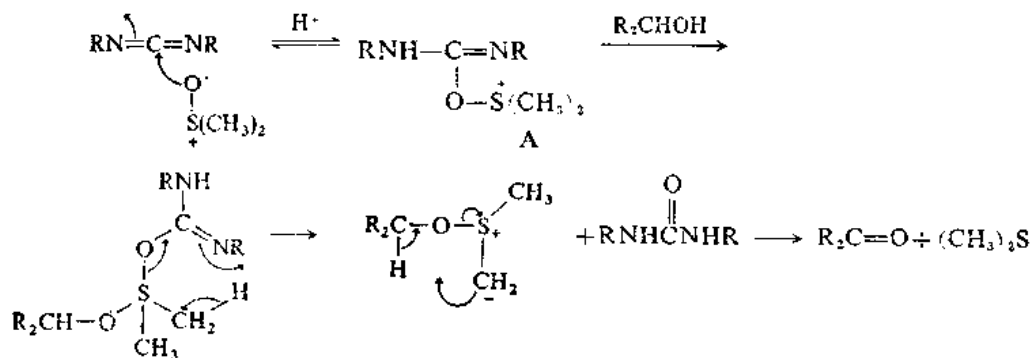
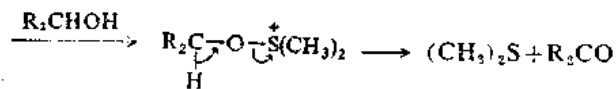


- a. E. F. Pratt and J. F. Van De Castle, *J. Org. Chem.* 23, 2973(1961).
 - b. I. M. Goldman, *J. Org. Chem.* 34, 1979(1969).
 - c. L. Crombie and J. Crossley, *J. Chem. Soc.* 4933(1963).
 - d. E. P. Papadopoulos, A. Jarrar, and C. H. Issidorides, *J. Org. Chem.* 31, 615(1966).
11. W. A. Mosher and D. M. Preiss, *J. Am. Chem. Soc.* 75, 5605(1953).
 12. D. G. Lee, in *Oxidation*, Vol. I, R. L. Augustine(ed.), Marcel Dekker, New York, NY, 1969, pp. 66-70.
 13. I. M. Goldman, *J. Org. Chem.* 34, 1979(1969).
 14. J. L. Courtney and K. F. Swansborough, *Rev. Pure Appl. Chem.* 22, 47(1972); D. G. Lee and M. van den Engh, in *Oxidation*, Part B, W. S. Trahanovsky(ed.), Academic Press, New York, NY, 1973, Chap. IV.
 15. R. M. Moriarty, H. Gopal, and T. Adams, *Tetrahedron Lett.*, 4003(1970).



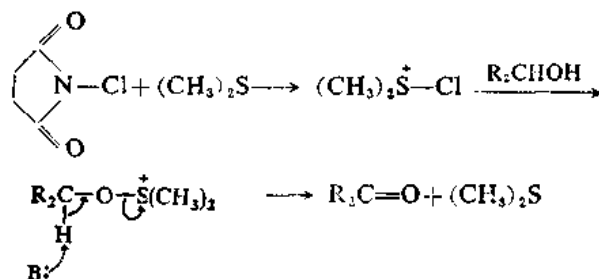
醇作为官能团不是迅速地被氧或过氧化物所氧化的。醇能被臭氧所攻击，但无重要制备前途。

醇氧化至酮的一个很有用的方法，即起用了二甲亚砜(DMSO)和任何一种亲电性分子特别象二环己基碳酰二亚胺(DCC), 醋酸酐, 三氧化硫¹⁶。开始时采用 DMSO-DCC 体系¹⁷。此法适用于分子对强氧化剂高度敏感, 因而不能忍受其它氧化方法。氧化机理涉及生成中间体 A——DMSO 亲核性地与 DCC 的结合物, 然后与醇反应。主要的反应动力为碳酰二亚胺转化为类似脲的碳酰胺¹⁸。

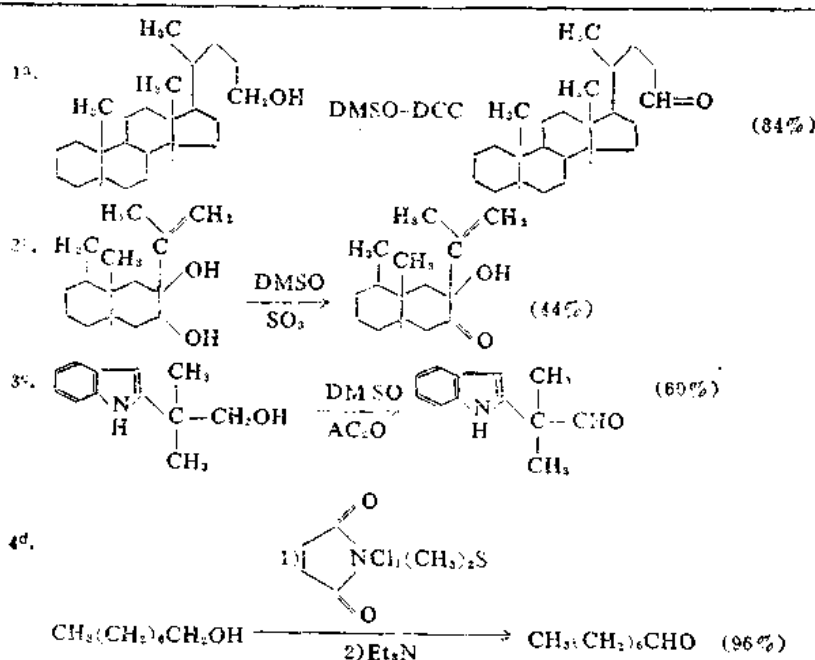

$$\text{Pyridinium-SO}_3^- + \text{S}(\text{CH}_3)_2 \longrightarrow \text{Pyridine} + \text{SO}_3\text{S}(\text{CH}_3)_2$$


16. Reviews: J. G. Moffatt, in *Oxidation*, Vol. 2, R. L. Augustine and D. J. Trecker, (eds.), Marcel Dekker, New York, NY, 1971, pp. 1-64; W. W. Epstein and F. W. Sweat, *Chem. Rev.* **67**, 247 (1967).
17. K. E. Pflizner and J. G. Moffatt, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 5681, 5670 (1965).
18. J. G. Moffatt, *J. Org. Chem.* **36**, 1909 (1971).
19. I. R. Parikh and W. von E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 5505 (1967).
20. J. D. Albright and L. Goldman, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 2416 (1967).
21. K. Onodera, S. Hirano, and N. Kashimura, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 4651 (1965).

在非常温和条件下醇的氧化可以采用同 DMSO 相关的氧化机理的方法。二甲基硫醚用 N-氯代丁二酰亚胺转化为硫衍生物。这一含硫的质体很容易与醇反应，产生与 DMSO 方法同样的烷氧硫盐。在温和碱的存在下二甲硫醚消除，完成了氧化反应²²：



图式 9.3 以硫试剂为基础的醇氧化反应



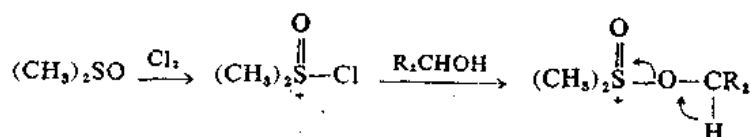
a. J. G. Moffatt, *Org. Synth.* 47, 25(1967).

b. J. A. Marshall and G. M. Cohen, *J. Org. Chem.* 36, 877(1971).

c. E. Houghton and J. E. Saxton, *J. Chem. Soc. C.* 595(1969).

d. E. J. Corey and C. U. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 7586(1972).

同样，在低温氯和 DMSO 的加成物与醇的反应估计是氯从硫上被取代下来，然后分解为酮和 DMSO²³：



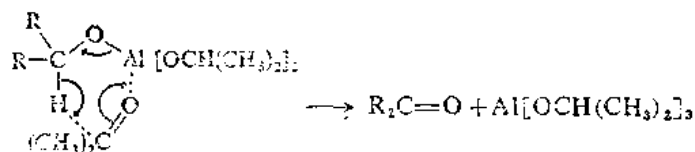
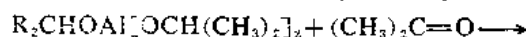
22. E. J. Corey and C. U. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 7586(1972).

23. E. J. Corey and C. U. Kim, *Tetrahedron Lett.*, 919(1973).

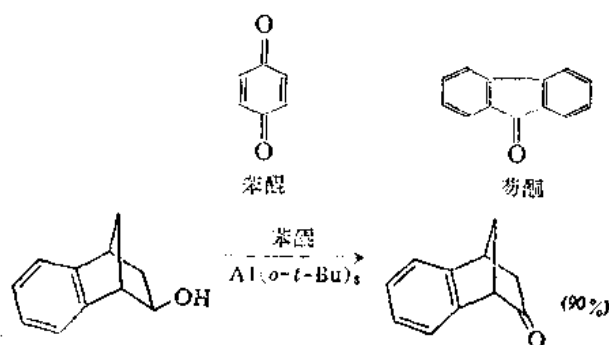


图式 9.3 列举了一些用硫试剂氧化醇的例子。

发展起来的 CrO_3 -吡啶络合物和以 DMSO 为基础的氧化体系减少了较老的氧化技术的例子数目。其中之一为奥彭瑙厄 (Oppenauer) 氧化法²⁴，它是梅-本-弗 (Meerwein-Ponndorf-Verley) 还原法的逆反应 (见第 3 章)。把被氧化的醇与一个羰基化合物及烷氧基铝共热，后者是氢接受体。反应是可逆的，通过一个环状过渡态。平衡被羰基化合物作为强烈氢接受体而驱向需要的方向：



苯醌和萘醌也曾作此用途。另外加入过量氢负离子的接受体有利于反应物(醇)被氧化到底。因为反应条件无酸性,这个方法对反应底物有利;后者在酸的反应条件或过渡金属离子存在不能容忍时,这个方法很有价值。



文献 25

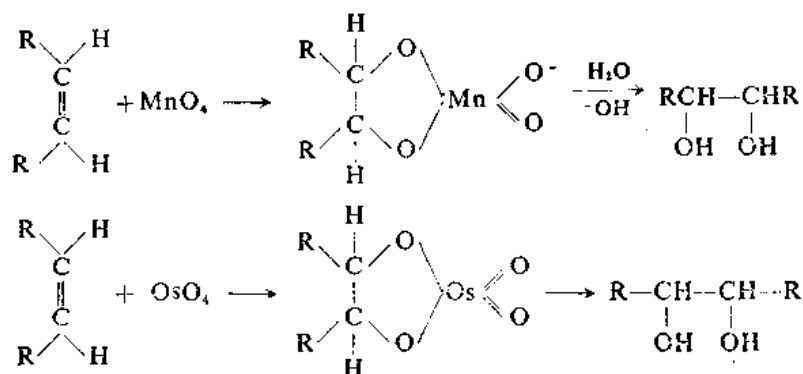
9.2 在碳-碳双键加氧

9.2.1 过渡金属氧化剂

在双键上加氧,用高氧化态的过渡金属如高锰酸离子和四氧化锇效率是最高的。温和的反应条件,高锰酸钾可把烯烃转化至乙二醇类,产率相当高。这一氧化剂能够继续氧化二醇至酮醇,或断裂烯键至羧酸,因而仔细地控制反应条件对取得良好氧化结果很重要。这一氧化反应中中间体为一环状锰酸酯。鉴于形成中间体是环状的,预期乙二醇具有顺式立体结构,实验证明确实是这样的。另一同面地氧化烯烃为二羟基的氧化剂是四氧化锇,它的优点是不会氧化过头,但它的缺点是贵而有毒。这里也形成一个环状中间体,而且可以分离出来。1,2-乙二醇可用硫化氢或氢亚硫酸离子分解环状锇酸酯而得到。图式 9.4 提出了烯氧化至 1,2-顺式二醇的例子:

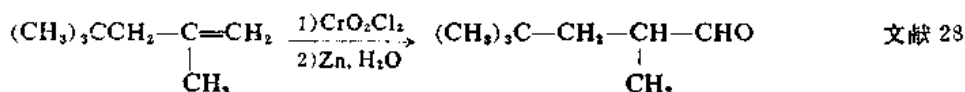
24. C. Djerassi, *Org. React.* 6, 207(1951).

25. P. D. Bartlett and W. P. Giddings, *J. Am. Chem. Soc.* 82, 1249(1960).

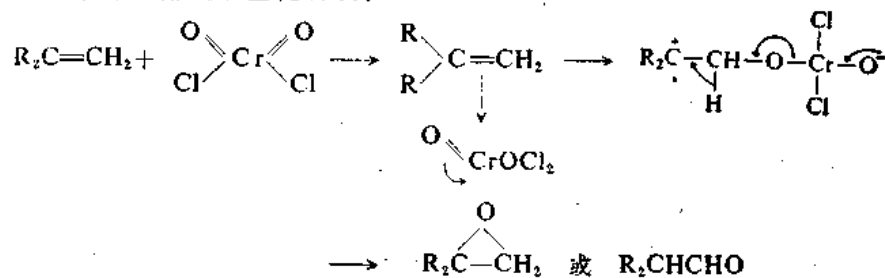


双键用 Cr(VI) 试剂加氧得到一系列产物。环氧化物和酮醇是经常遇到的例子, 但这些反应很少是干净利落地作为合成之用的²⁶。

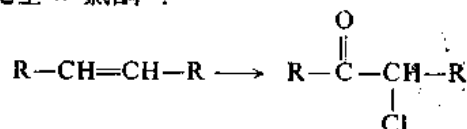
铬酰氯是一种挥发性液体, 其中铬的氧化态是 VI, 能在末端双键上加氧形成醛²⁷:



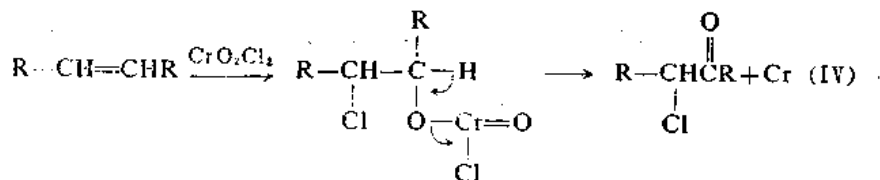
人们建议这个反应机理是亲电性进攻双键的反应, 可导致生成碳正离子性质的过渡体²⁹。可能环氧化物是中间体再重排至羰基化合物。



双键在链中间被铬酰氯氧化至 α -氯酮³⁰:

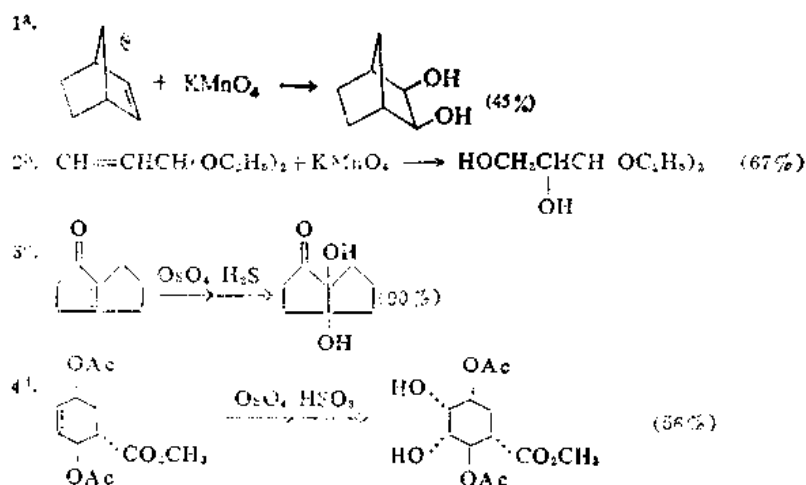


反应能公式化为铬酰氯与烯的加成, 再象铬酸酯以同样方法分解, 情况与其它 Cr(VI) 的氧化反应相似:



26. K. B. Wiberg, *Oxidation in Organic Chemistry*, Academic Press, New York, NY, pp. 125-142.
27. F. Freeman, P. J. Cameron, and R. H. DuBois, *J. Org. Chem.* **33**, 3970 (1968).
28. F. Freeman, R. H. DuBois, and T. G. McLaughlin, *Org. Synth.* **51**, 4 (1971).
29. F. Freeman, P. D. McCart, and N. J. Yamachika, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 4621 (1970); F. Freeman and K. W. Arledge, *J. Org. Chem.* **37**, 2665 (1972).
30. K. B. Sharpless and A. Y. Teranishi, *J. Org. Chem.* **38**, 185 (1973).

图式 9.4 对碳-碳双键加氧的氧化反应

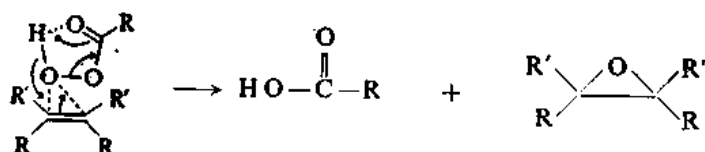


- K. B. Wiberg and K. A. Saegbarth, *J. Am. Chem. Soc.* 79, 2822(1957).
- E. J. Witzeman, W. L. Evans, H. Haas and E. F. Schroeder, *Org. Synth.* 11, 307(1943).
- E. Ghera, R. Szpigelman, and E. Wenkert, *J. Chem. Soc. C*, 1479(1966).
- E. E. Smisson, J. T. Suh, M. Oxman, and R. Daniels, *J. Am. Chem. Soc.* 84, 1040(1962).

9.2.2 用过氧化试剂使烯氧化成环氧化物

在这一部分中把烯转化为环氧化物的反应应用很广泛³¹。大多数使用一种过氧羧酸之一作为氧化剂。间氯过氧苯甲酸有商品也可方便地制得³²，它是非常稳定的固体，也是最流行的试剂。过氧乙酸、过氧苯甲酸、过氧三氟乙酸以及其它试剂也经常有人使用。

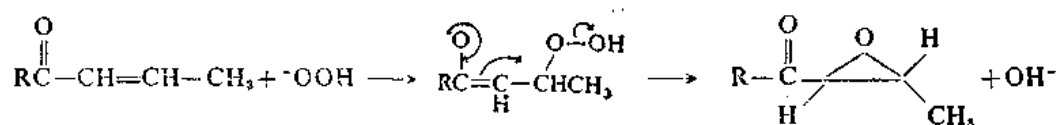
人们指出离子性中间体在环氧化过程中是没有的。反应速度和溶剂极性不发生直接关系³³。加成是同面的及带有取代基的烯能保留原有立体特性是一致观察到的。因而一般认为反应是协同式的。过渡态的最好代表式用下图表示：



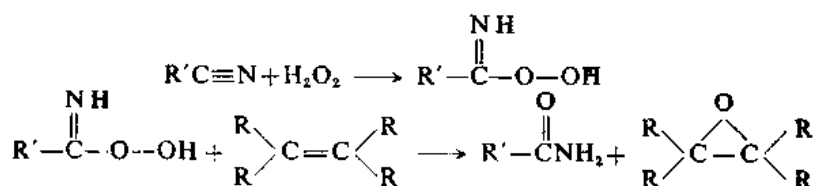
已经确定重要的结构和活性之间的关系：即烯烃上有推电子烷基时，烯烃对反应的活性有所增加，过氧酸带有拉电子取代基时，它的活性比烷基过氧酸也增加。这一活性次序说明过氧酸起着亲电性氧化作用。过渡态不可能高度极性，因为反应对取代效应敏感性很低。用一系列过氧苯甲酸去氧化反-芪的反应特性常数 ρ 为 -0.8^{34} 。当烯与羰基共轭或还有其它强拉电子基团，它的活性很低，只有很强氧化性的过氧酸如三氟过氧乙酸才能把它成功地氧化³⁵。这些化合物也可

- D. Swern, *Organic Peroxides*, Vol. II, Wiley-Interscience, New York, NY, 1971, pp. 355-533.
- R. N. McDonald, R. N. Steppel, and J. E. Dorsey, *Org. Synth.* 50, 15(1970).
- N. N. Schwartz and I. N. Blumberg, *J. Org. Chem.* 29, 1976(1964).
- B. M. Lynch and K. H. Pausacker, *J. Chem. Soc.* 1525(1955).
- W. D. Emmons and A. S. Pagano, *J. Am. Chem. Soc.* 77, 89(1955).

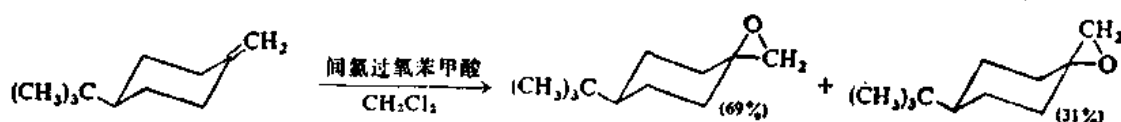
被碱性过氧化氢氧化成环氧化物。这里氢过氧负离子 (HO-O^-) 的亲核共轭加成为反应第一步³⁶, 反应机理与前大不一样:



涉及烯、腈和过氧化氢的反应属于一种完全避免酸性反应条件的环氧化反应³⁷。腈和过氧化氢反应形成过氧亚氮羟酸(peroxyimidic acid), 后者使烯环氧化, 其历程同用过氧酸相似。这一反应从形成稳定的酰胺羰基也得到了相当强的驱动力。



用过氧羧酸进行环氧化反应的立体化学已研究清楚。氧优先地从分子位阻较小的一面进攻和加成。例如原蒎烯得 96:4; 外型: 内型³⁸。遵循一般倾向的其它例子在斯温(Swern)的综述中已加总结³¹。当分子有两种可能进行的差别不大的反应时, 产物总是混合物。例如在六员环外非位阻性双键产生两种环氧化物, 它们是平伏方向进攻和直立方向进攻的产物³⁹:



加成不从位阻较少的一边入手的例外也有记载, 当极性取代基, 特别是羟基在分子中时, 羟基似与进攻试剂络合, 因而加成发生在占有取代基的分子一边⁴⁰:

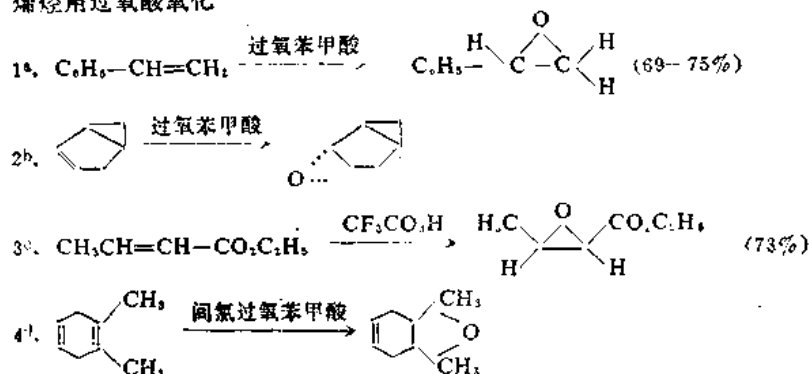


图式 9.5 列举了环氧化反应的代表性例子:

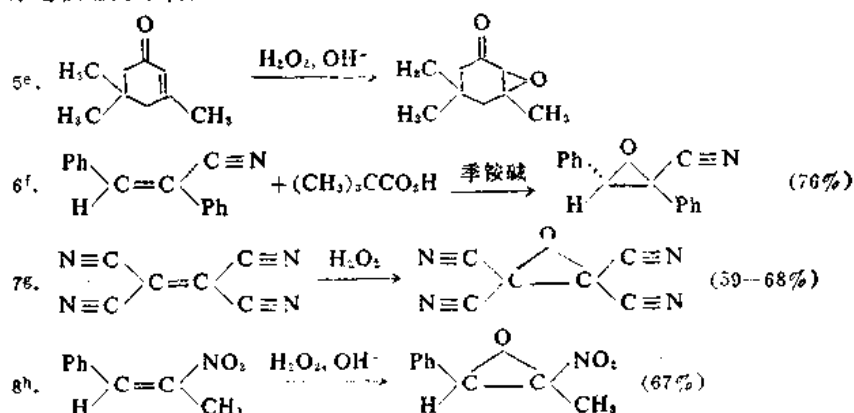
36. C. A. Bunton and G. J. Minkoff, *J. Chem. Soc.* 665(1949).
37. G. B. Payne, *Tetrahedron* 13, 762(1957).
38. H. Kwart and T. Takeshita, *J. Org. Chem.* 23, 670(1958).
39. R. G. Carlson and N. S. Behn, *J. Org. Chem.* 32, 1363(1967).
40. H. B. Henbest and R. A. L. Wilson, *J. Chem. Soc.* 1958(1957).

图式 9.5 烯烃的环氧化反应

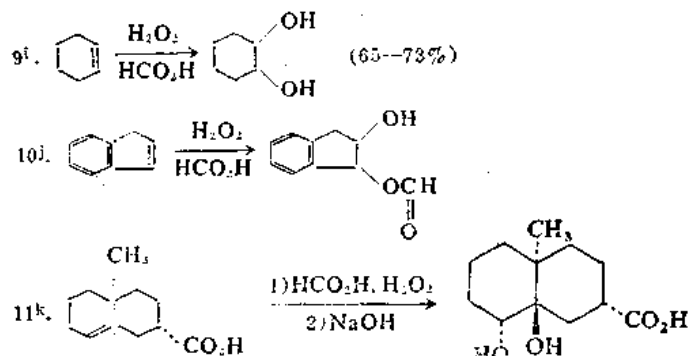
A. 烯烃用过氧酸氧化



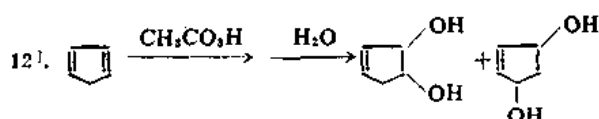
B. 亲电性烯烃的环氧化



C. 用环氧中间体的溶剂分解氧化

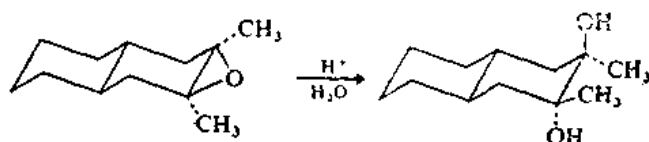


- a. H. Hibbert and P. Burt, *Org. Synth.* 1, 481(1932).
- b. E. J. Corey and R. L. Dawson, *J. Am. Chem. Soc.* 85, 1782(1963).
- c. W. D. Emmons and A. S. Pagano, *J. Am. Chem. Soc.* 77, 89(1955).
- d. L. A. Paquette and J. H. Barrett, *Org. Synth.* 49, 62(1969).
- e. R. L. Wasson and H. O. House, *Org. Synth.* IV, 552(1963).
- f. G. B. Payne and P. H. Williams, *J. Org. Chem.* 27, 651(1961).
- g. W. J. Linn, *Org. Synth.* 49, 103(1969).
- h. H. Newman and R. B. Angier, *Tetrahedron* 26, 825(1970).
- i. A. Roebuck and H. Adkins, *Org. Synth.* III, 217 (1955).
- j. J. E. Horan and R. W. Schiessler, *Org. Synth.* 41, 53(1961).
- k. T. R. Kelly, *J. Org. Chem.* 37, 3393(1972).



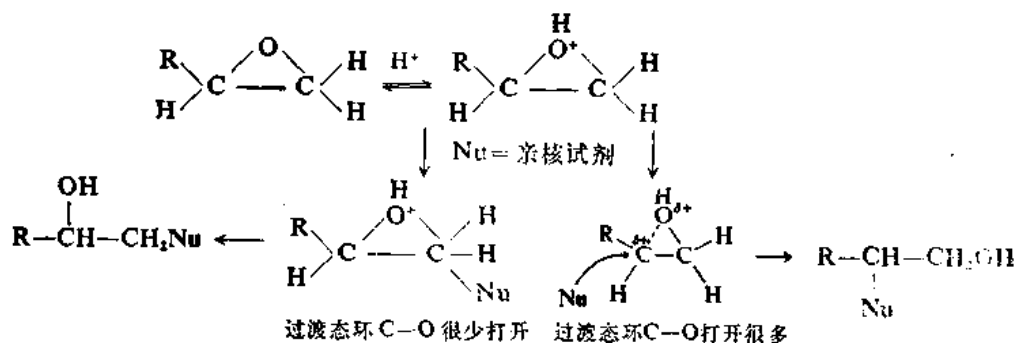
1. M. Korach, D. R. Nielsen, and W. H. Rideout, *Org. Synth.* 42.50(1962).

环氧化反应经常先于溶剂分解, 或者亲核性开环发生在酸性水介质中, 环氧物被打开成二醇, 这是反式加成的过程。在环系开环得二直立式羟基: 碱催化的打开环氧环时亲核试剂提供了



文献 11

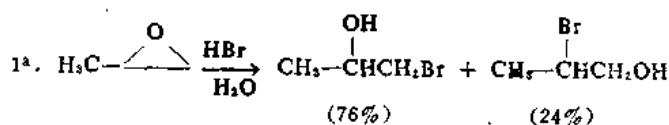
开环动力, 一般涉及取代基较少的碳, 因为这是暴露于亲核进攻的最突出的地位⁴²。酸催化反应的情况比较复杂。质子与氧结合后削弱了 C—O 键, 使弱的亲核试剂能以打开它。假如 C—O 键在过渡态完好无损时, 按亲核开环相同的立体要求亲核试剂会进攻取代较少的位置, 另一方面假



如当过渡态已产生时, C—O 的断裂已接近于完成, 将看到反应朝着相反的方向进行, 因为较多取代的碳上能容纳聚集的正电荷。当简单的脂肪族环氧化合物例如环氧丙烯同卤化氢反应时, 优势的反应方式为卤离子和取代较少的第一碳结合⁴³。取代基能进一步稳定碳正离子中间体导致相反方向的加成⁴⁴。图式 9.6 显示了既有酸催化又有亲核的开环例子。

图式 9.6 环氧化物的开环反应

A. 酸催化的亲电开环反应



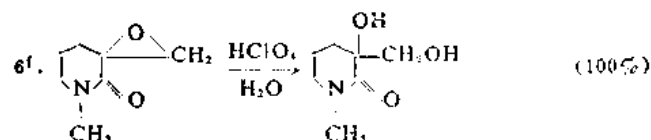
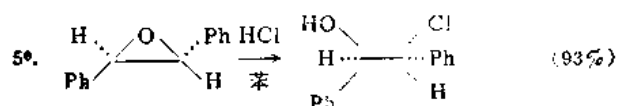
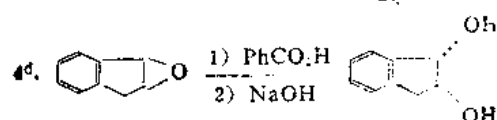
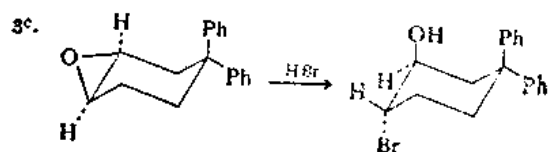
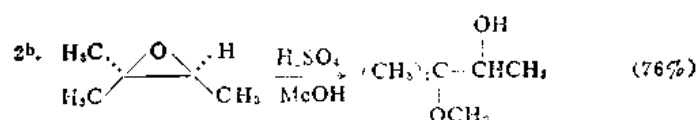
a. C. A. Stewart and C. A. Vander Werf, *J. Am. Chem. Soc.* 76, 1259(1954).

41. B. Rickborn and D. K. Murphy, *J. Org. Chem.* 34, 3209(1969).

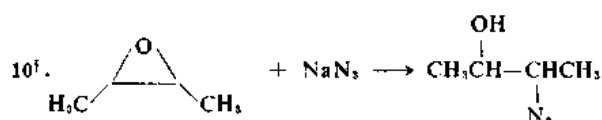
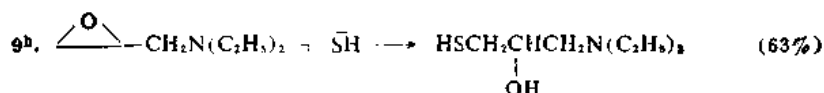
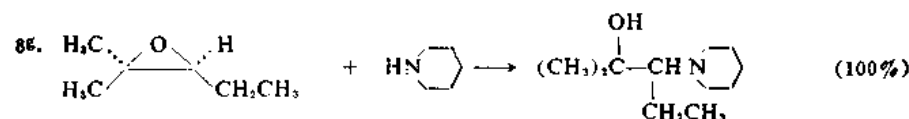
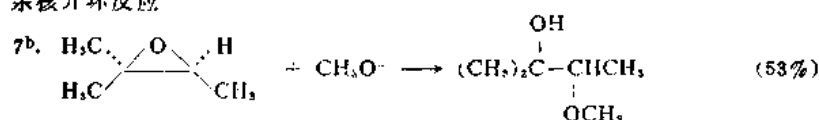
42. R. E. Parker and N. S. Isaacs, *Chem. Rev.* 59, 737(1959).

43. C. A. Stewart and C. A. Vander Werf, *J. Am. Chem. Soc.* 76, 1259(1954).

44. S. Winstein and L. L. Ingraham, *J. Am. Chem. Soc.* 74, 1160(1952).



B. 亲核开环反应

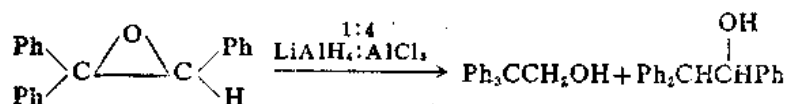


- b. S. Winstein and L. L. Ingraham, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 1160 (1952).
- c. F. G. Bordwell, R. R. Frame, and J. G. Strong, *J. Org. Chem.* **33**, 3385 (1968).
- d. A. Gagas, A. Fusco, and J. T. Benedict, *J. Org. Chem.* **37**, 3181 (1972).
- e. G. Berti, F. Bottari, P. L. Ferrarini, and B. Macchia, *J. Org. Chem.* **30**, 4091 (1965).
- f. M. L. Rueppel and H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 3877 (1972).
- g. T. Colclough, J. I. Cunneen, and C. G. Moore, *Tetrahedron* **15**, 187 (1961).
- h. D. M. Burness and H. O. Bayet, *J. Org. Chem.* **28**, 2283 (1963).
- i. C. A. VanderWerf, R. Y. Heisler, and W. E. McEwen, *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 1231 (1954).

环氧化物可被还原至醇。氢化锂铝实行亲核性还原反应，其氢负离子加在取代较少的碳原子上。三乙基硼氢化锂比 LiAlH_4 还原性更强，对那些不易还原的环氧化物显示其优点⁴⁵。不少

45. S. Krishnamurthy, R. M. Schubert and H. C. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 8486 (1973).

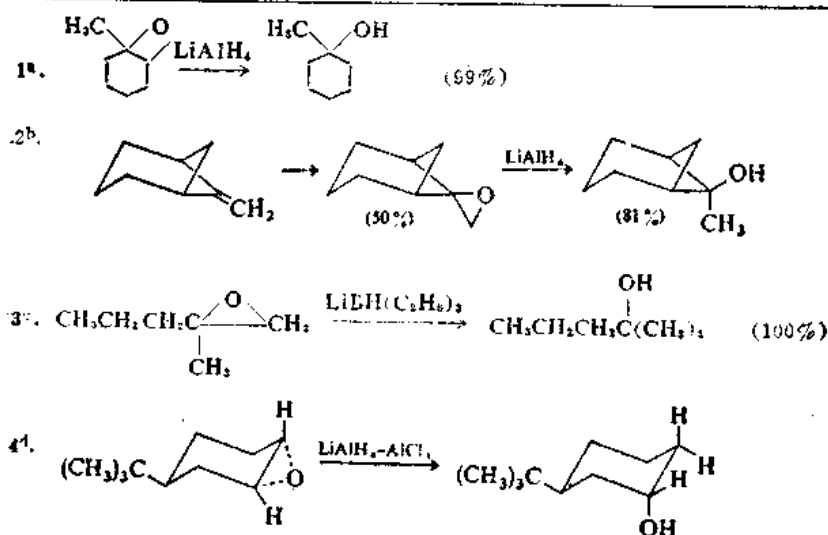
研究试用三氯化铝和氢化锂铝混合生成的还原性物质去还原环氧化物⁴⁶。所产生的活性试剂是铝烷(AlH_3)和氯代铝烷。这些质体有路易斯酸的特性,氢负离子总是加在取代较多的环氧碳上。还有一些发生取代基转移的情况,很可能是通过亲电开氧环产生了碳正离子的缘故:



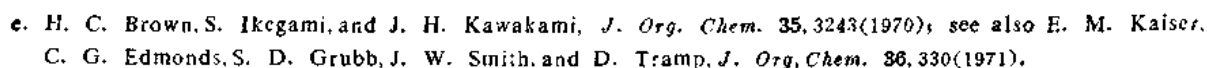
溶在四氢呋喃中的二硼烷还原环氧化物,但产率低,反应过程中二硼烷的亲电性质造成了副反应产物⁴⁷。在 BH_3^- 离子的存在下,二硼烷的还原效果稍好,但二硼烷的亲电作用仍然可以看出来,因为氢负离子加在取代得较多的碳上所得产物为主要产物⁴⁸。溶解的金属,如锂溶于乙二胺,把环氧化物还原至醇,可得具有合成意义的产率⁴⁹。

图式 9.7 列举了从环氧化物还原制醇的一些例子。它们与环氧化反应联合起来组成了一条从烯制醇的路线。

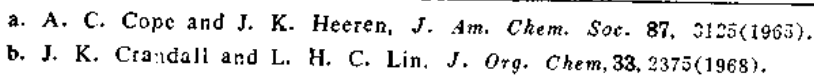
图式 9.7 环氧化物还原至醇



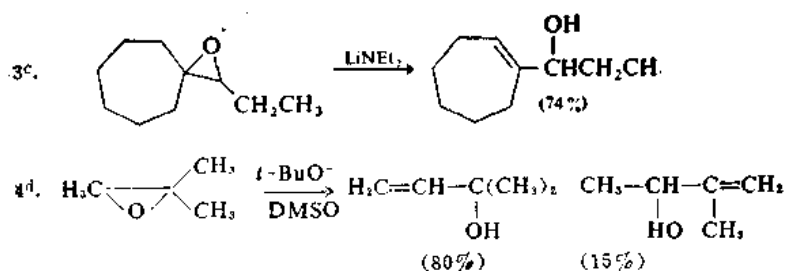
- a. D. K. Murphy, R. L. Alumbaugh, and B. Rickborn, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 2649(1969); H. C. Brown and N. M. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 1464(1966).
 - b. K. B. Wiberg and W. F. Chen, *J. Org. Chem.* **37**, 3235(1972).
 - c. S. Krishnamurthy, R. M. Schubert, and H. C. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 8436(1973).
 - d. B. Rickborn and J. Quartucci, *J. Org. Chem.* **23**, 3185(1964).
-
- 46a. M. N. Rerick and E. L. Eliel, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 2356(1962).
 - b. E. C. Ashby and J. Praher, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 729(1966).
 - c. P. T. Lansbury, D. J. Scharf, and V. A. Pattison, *J. Org. Chem.* **22**, 1743(1967).
 - d. B. Rickborn and W. E. Lamke, II, *J. Org. Chem.* **22**, 537(1967).
 - e. D. K. Murphy, R. L. Alumbaugh, and B. Rickborn, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 2649(1969).
 47. D. J. Pasto, C. C. Cumbo, and J. Hickman, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 2201(1966).
 48. H. C. Brown and N. M. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 2686(1968).


$$\text{R}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2 \xrightarrow{\text{O}} \text{RCH}=\text{CHCH}_2\text{OH}$$
$$\text{C}_6\text{H}_4(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2 \xrightarrow{\text{LiN}(\text{Et})_3} \text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$$

图式 9.8 碱催化的环氧化物开环反应

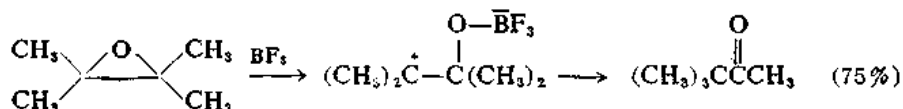


49. H. C. Brown, S. Ikegami, and J. H. Kawakami, *J. Org. Chem.* **35**, 3243 (1970).
50. R. P. Thummel and B. Rickborn, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 2064 (1970).
51. A. C. Cope, G. A. Berchtold, P. E. Peterson, and S. H. Sharman, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 6370 (1970).
52. J. K. Crandall, *J. Org. Chem.* **29**, 2330 (1964); J. K. Crandall and L. H. C. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 4526, 4527 (1967).

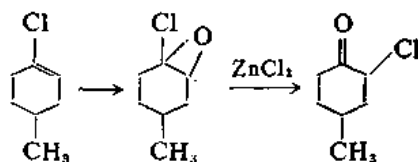


- c. R. P. Thummel and B. Rickborn, *J. Org. Chem.* **36**, 1365 (1971).
 d. C. C. Price and D. D. Carmelite, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 4039 (1966).

环氧化物能被强路易斯酸异构化为羰基化合物⁵³。研究得最多的是三氟化硼。碳正离子似乎被牵涉在反应过程中,产物的结构和立体化学取决于生成碳正离子的构象因素,后者左右了碳正离子生成后的基团的转移方向。高氯酸锂也能催化开环,并通过碳正离子重排至羰基化合物⁵⁴。烯烃用过氧三氟乙酸和三氟化硼的混和反应介质直接进行氧化得到羰基化合物⁵⁵。中间有取代基的转移,只有对称的烯烃才能获得高产率的单一产物,例如 2,3-二甲基丁烯,或某些结构的烯倾向于特定取代基的转移时也有较好的产率。

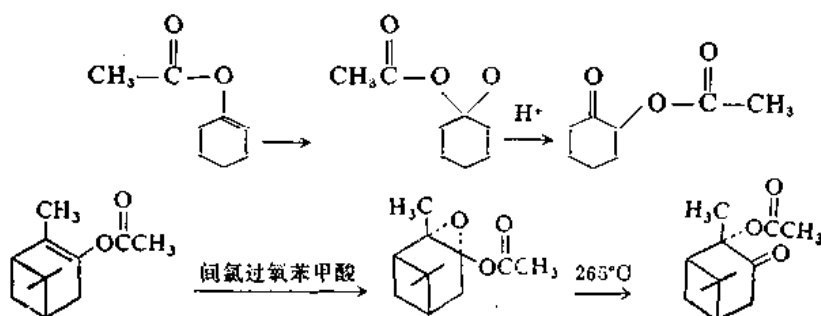


带有氧和卤取代基的烯极易发生环氧化,产生的活性氧环用于转变成有用的合成产物。乙烯基氯提供了氯代环氧化物,转而重排至 α -氯酮:



文献 56

醋酸烯醇酯形成环氧化物,重排至 α -乙酰氧基酮:

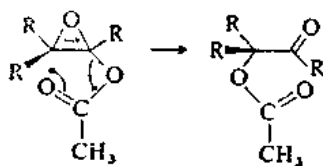


文献 57

文献 58

53. J. M. Coxon, M. P. Hartshorn, and W. J. Rae, *Tetrahedron* **26**, 1091 (1970).
 54. B. Rickborn and R. M. Gerkin, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 1693 (1971).
 55. H. Hart and L. R. Lerner, *J. Org. Chem.* **42**, 2669 (1976).
 56. R. N. McDonald and T. E. Tabor, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 6573 (1967).
 57. K. L. Williamson, J. I. Coburn and M. F. Herr, *J. Org. Chem.* **22**, 3934 (1967).
 58. R. G. Carlson and J. K. Pierce, *J. Org. Chem.* **36**, 2319 (1971).

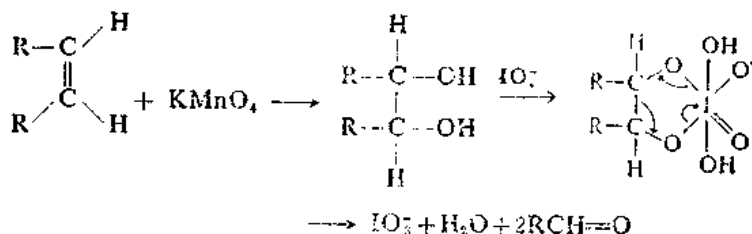
乙酰氧基环氧化物重排的立体化学中涉及乙酰氧基的迁移及与乙酰氧基结合的碳原子的转型⁶¹。反应可能通过环状过渡态进行:



9.3 碳-碳双键的断裂

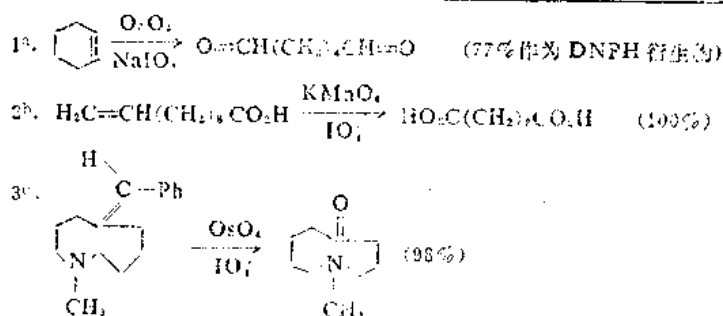
9.3.1 过渡金属氧化剂

断裂有机分子的碳-碳双键的最常选用的方法是基于烯烃到乙二醇中间体的路线。前节9.2已讨论过烯烃到乙二醇的氧化反应。在温和条件下,使用高碘酸溶液含催化剂量的高锰酸离子⁶⁰一举断裂烯烃。高锰酸盐先进行羟基化反应,乙二醇随即再被高碘酸所断裂。高碘酸氧化中产



生一个环状中间体。它的氧化作用不断地再生高锰酸。这个反应无疑地有降解剖析结构的潜力,但也有些合成用途。四氧化钌与高碘酸钠合用也能利索地断裂烯烃^{61,62}。利用四氧化钌和高碘酸钠也成功地氧化断裂双键,已见诸报导⁶³。图式9.9中可找到这些反应的例子。

图式9.9 烯的氧化断裂



a. R. Pappo, D. S. Allen, Jr., R. U. Lemieux, and W. S. Johnson, *J. Org. Chem.* 21, 478 (1956).

b. R. U. Lemieux and E. von Rudloff, *Can. J. Chem.* 33, 1701 (1955).

c. M. G. Reinecke, L. R. Kray, and R. F. Francis, *J. Org. Chem.* 37, 2403 (1972).

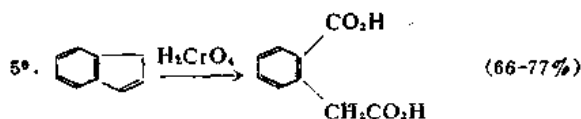
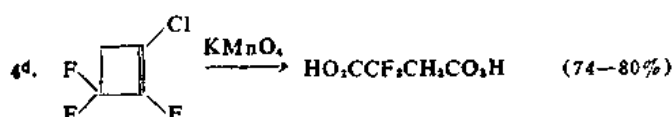
59. K. L. Williamson and W. S. Johnson, *J. Org. Chem.* 23, 4563 (1958).

60. R. U. Lemieux and E. von Rudloff, *Can. J. Chem.* 33, 1701, 1719 (1955); E. von Rudloff, *Can. J. Chem.* 33, 1714 (1955).

61. R. Pappo, D. S. Allen, Jr., R. U. Lemieux, and W. S. Johnson, *J. Org. Chem.* 21, 473 (1956).

62. H. Vorbrueggen and C. Dierckx, *J. Am. Chem. Soc.* 84, 2993 (1962).

63. W. G. Dauben and L. E. Friedrich, *J. Org. Chem.* 37, 141 (1972).

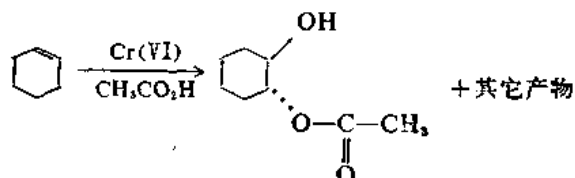


d. M. S. Raasch and J. E. Castle, *Org. Synth.* 42, 44 (1962).

e. O. Grummitt, R. Egan, and A. Buck, *Org. Synth.* III, 449 (1955).

* (DNPH=2, 4-二硝基苯肼)

Cr(VI)攻击烯烃的结果既有烯丙基氧化物(见 9.6 节)又有氧在双键上的加成产物。使这一方法失去了合成用途的魅力。至少有一部分氧化通过相应的环氧化物, 其证明为当反应有截留试剂时, 人们分离得到环氧化物的衍生物⁶⁴。例如, 已经知道环己烯氧化物在醋酸中溶剂分解得顺式和反式 2-乙酰氧基环己醇和少量环戊基甲醛。当环己烯用铬酸在可比拟的条件下氧化, 同样可得到这些产物⁶⁵:



虽然反应历程很复杂, 这一氧化方法对合成二羧酸仍然有用的, 因为中间的氧化产物能继续被氧化。显然, 分子中如还有别的易起反应的官能团时, 这个方法不能使用。图式 9.9 第 4, 5 项说明了这一问题。

9.3.2 臭氧化分解反应

臭氧同双键反应构成了断裂碳-碳双键的重要方法⁶⁶。几十年来它已成为降解工具, 偶尔也用于合成。近年来发展了低温下研究不稳定物质的光谱技术(臭氧化中间体的光谱)。研究的结果巩固了早年反应机理的设想, 并提出了反应机理的许多细节。

臭氧分解反应总的历程用图式 9.10 表示。第一步是 1:1 加成物环状三员环。这一中间体极不稳定, 还不能直接证明其存在。人们认为这一中间体重排至四员环如图式 9.10 所示⁶⁷。有时被人称为“摩尔臭氧物”(molozonide) 也是很很不稳定的。只是在与之反应很快的溶剂中发生了反应改变的过程中才能侦察出来(醛或酮的反应)。下一个中间体是 1, 2, 3-三氧杂环戊烷, 或称为“起始臭氧物”。最早从光谱分析中检定的中间体⁶⁸⁻⁷⁰。最后这一加成物分解成“臭氧化

64. J. Roček and J. C. Drozd, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 8968 (1970).

65. A. K. Awasthy and J. Roček, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 991 (1969).

66a. P. S. Bailey, *Chem. Rev.* 58, 925 (1958).

b. R. W. Murray, *Acc. Chem. Res.* 1, 313 (1968).

67. P. R. Story, E. A. Whited, and J. A. Alford, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 2143 (1972).

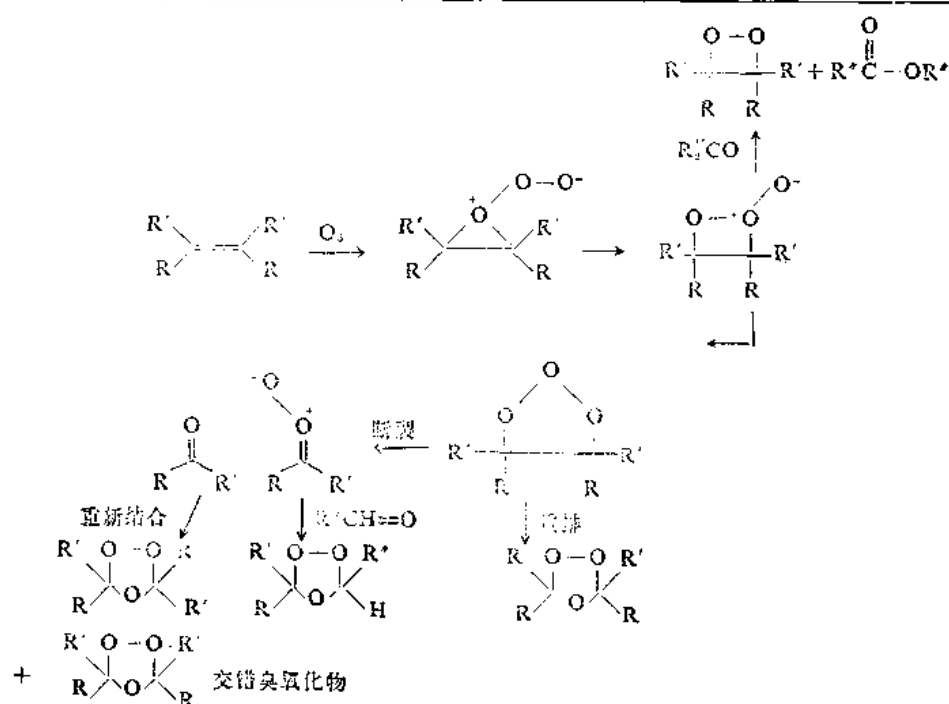
68. P. S. Bailey, J. A. Thompson, and B. A. Shoulders, *J. Am. Chem. Soc.* 88, 4098 (1966).

69. L. A. Hull, I. C. Hisatsune, and J. Heicklen, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 4856 (1972).

70. L. J. Durham and F. L. Greenwood, *J. Org. Chem.* 33, 1629 (1968).

物^{71,72};

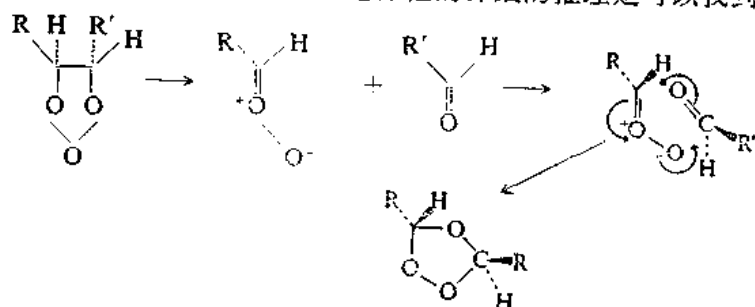
图式 9.10 臭氧分解反应一般机理



所设“臭氧化物”(即 1, 2, 4-三氧杂环戊烷)。“起始臭氧化物”还断裂出一些过氧化产物,人们一致认为断裂和发生重新结合,是产生“臭氧化物”的主要途径。反复的实验证明⁷³臭氧化物的立体异构体的比例与起始烯的构型有关。这一结果是与断裂-重组机理相符的,假设两性中间离子的

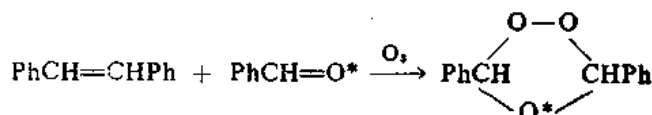


同面和对映异构体之间不存在平衡。形成和重组步骤的立体选择性解释了臭氧化物立体化学依赖于烯烃的几何形状。根据构象分析对观察到的立体选择性的详细的推理是可以找到的^{74,75}。

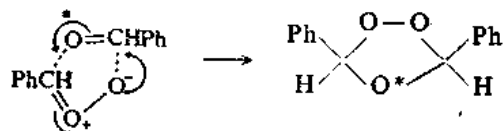


71. P. R. Story, J. A. Alford, W. C. Ray, and J. R. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 3644 (1971).
72. F. L. Greenwood and L. J. Durham, *J. Org. Chem.* **34**, 3363 (1969).
73. S. Fliszár and J. Carles, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 2637 (1969).
74. N. L. Bauld, J. A. Thompson, C. E. Hudson, and P. S. Bailey, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 1822 (1968); R. P. Lattimer, R. L. Kuczkowski, and C. W. Gilles, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 348 (1974).
75. J. Renard and S. Fliszár, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 2628 (1970).

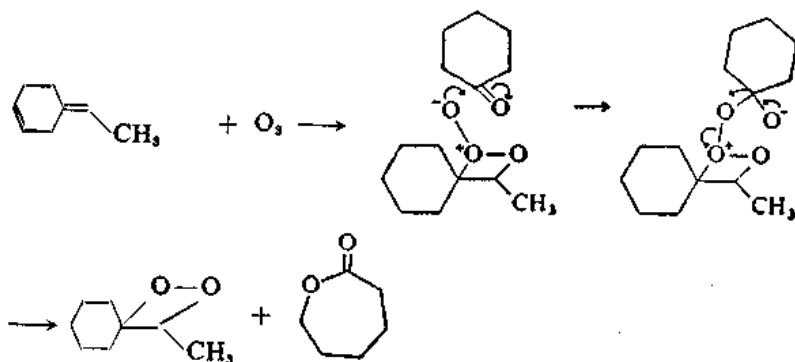
如果在臭氧化物全部生成以前存在着相当浓度的羰基化合物的话,“交错臭氧化物得以生成。这是在加进的羰基化合物截留住断裂一步生成的两性离子时发生的。当顺-芪在 ^{18}O 标记的苯甲醛存在下进行臭氧化分解,标记氧被纳入醚而不进入过氧部分:



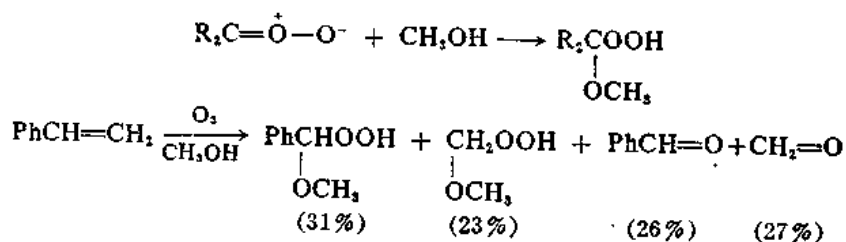
这一结果与断裂-重新结合的机理,产生交错臭氧化物的说法是没有矛盾的⁷⁶。



活泼的溶剂分子能够改变臭氧化分解反应的途径。我们已经提到当用某些羰基化合物作臭氧化反应的溶剂时,反应改变其正常路线。在这一条件下,形成二氧杂环丁烷^{67,71}。人们建议其历程如下:



当臭氧化分解在醇中进行时,两性离子中间体被醇截住生成 α -羟基过氧醚⁷⁷。阻碍了重新结合一步,并可分离出在断裂一步出现的羰基化合物。



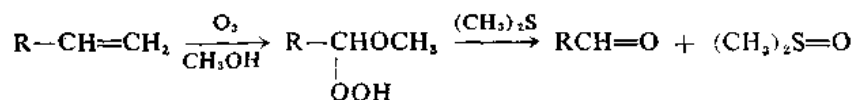
臭氧化分解反应历程虽然很复杂,可是它是分裂碳-碳双键产率很高的方法。实际可分离得到的产物的氧化态取决于处理反应混合物的具体条件。假如希望得到羰基产物,最好把臭氧化分解反应放在甲醇中进行,结果生成 α -甲氧基烷基氢过氧化物。反应混合物再用二甲硫醚处理,后者还原过氧化氢物,高产率地分离出羰基化合物⁷⁸。这个方法避免使羰基产物遭到氧化,

76. S. Fliszár and J. Carles, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 2637 (1969).

77. W. P. Keaveney, M. G. Berger, and J. J. Pappas, *J. Org. Chem.* 32, 1537 (1967).

78. J. J. Pappas, W. P. Keaveney, E. Ganche, and M. Berger, *Tetrahedron Lett.*, 4273 (1966).

特别是醛, 避免遭到存在于臭氧化分解终了时的过氧化物的氧化作用。



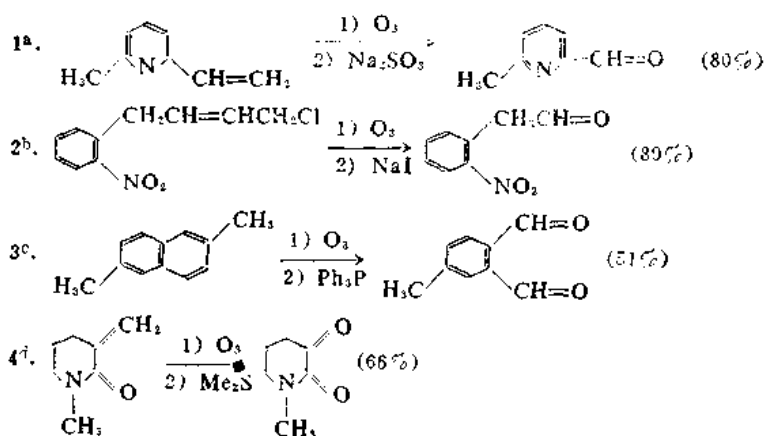
为同样目的可用的其它还原剂有三苯基膦⁷⁹, 亚磷酸三甲酯⁸⁰, 三(二甲氨基)膦⁸¹, 亚硫酸钠⁸²和锌⁸³。有总结性报导记载了其它还原剂类型的用途^{66a}。

如要得相应于断裂下来的羰基的还原物醇, 混合物可用氢负离子还原剂⁸⁴。而臭氧化分解混合物在过量的过氧化氢处理之后保证醛的彻底氧化至羧酸, 羧酸的产率很好⁸³。

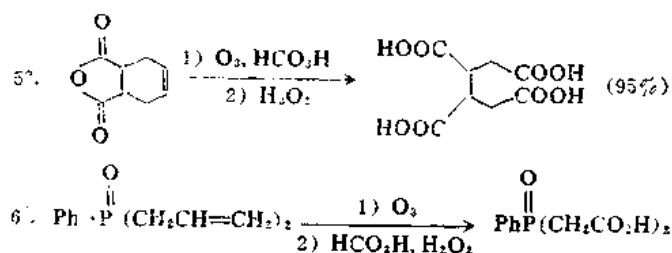
图式 9.11 说明某些用臭氧化分解在合成中的例子。

图式 9.11 臭氧化分解反应

A. 还原性处理



B. 氧化性处理



a. R. H. Callighan and M. H. Wilt, *J. Org. Chem.* 23, 4912 (1961).

b. W. E. Noland and J. H. Scilistedt, *J. Org. Chem.* 31, 345 (1966).

c. J. J. Pappas, W. P. Keaveney, M. Berger, and R. V. Rush, *J. Org. Chem.* 33, 737 (1968).

d. M. L. Rueppel and H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 3377 (1972).

e. J. E. Franz, W. S. Knowles, and C. Osuch, *J. Org. Chem.* 30, 4328 (1965).

f. J. L. Eichelberger and J. K. Stille, *J. Org. Chem.* 36, 1840 (1971).

79. J. J. Pappas, W. P. Keaveney, M. Berger, and R. V. Rush, *J. Org. Chem.* 33, 787 (1968).

80. W. S. Knowles and Q. E. Thompson, *J. Org. Chem.* 25, 1031 (1960).

81. A. Furlenmeier, A. Fürst, A. Langemann, G. Waidvogel, P. Hocks, U. Kerb, and R. Wiechert, *Helv. Chim. Acta.* 50, 2387 (1967).

82. R. H. Callighan and M. H. Wilt, *J. Org. Chem.* 23, 4912 (1961).

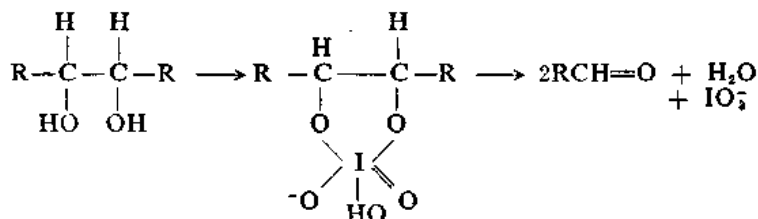
83. A. L. Henne and P. Hill, *J. Am. Chem. Soc.* 65, 752 (1943).

84. F. L. Greenwood, *J. Org. Chem.* 20, 303 (1955).

9.4 在其它官能团的选择性氧化断裂

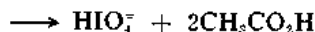
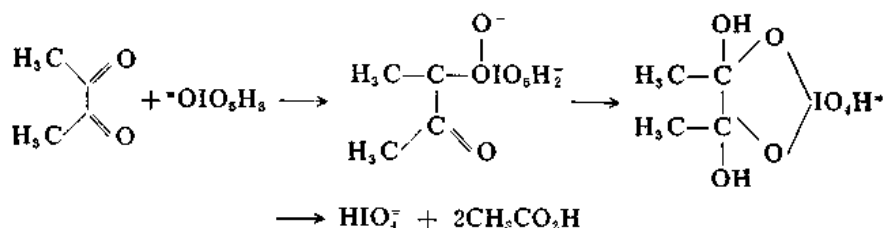
9.4.1 邻二醇类的断裂

已经指出,与断裂反应相关,从碳-碳双键开始氧化,邻二醇类是对温和的氧化断裂很敏感的。最常用于断裂邻二醇的试剂是高碘酸负离子⁸⁵。机理研究指出关键的中间体是邻二醇和氧化剂的环状络合物。对邻二醇立体化学和氧化速度之间的关系经研究后确定:凡是阻碍形成环状中间体的立体特点降低了氧化速度。例如,顺-1,2-二羟基环己烷比其反式异构体更活泼⁸⁶。速

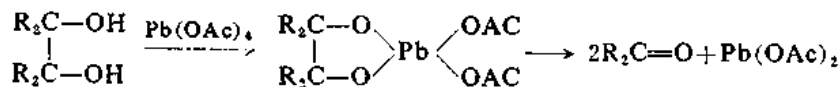


度降低是因为反-二醇造成环酯张力增加造成的。若干种邻二醇由于分子的刚性排除了环状中间体的可能性,基本上对高碘酸不反应。有时,以模型物具有一定立体构型作为标准,比较一系列反应速度,可根据它们的立体化学作出相对活性的估计。

带有邻近官能团的其它体系,能形成环状中间体者也能被高碘酸所断裂。二酮被断裂成羧酸,人们曾建议二酮与亲核试剂先结合,形成活性环状中间体⁸⁷。 α -羟基酮和 α -氨基醇类似地遭受氧化断裂。



四乙酸铅是断裂邻二醇的另一种氧化剂。它对邻二醇类在水介质中溶解度很小不适宜于用高碘酸的反应特别有用。象高碘酸讨论过的一样,环状机理适用于类似的立体化学与活性的关系⁸⁸。但不同于高碘酸的地方,那些不能形成环状中间体的邻二醇类最终也能被氧化。例如,反



式9,10-二羟基十氢化萘被氧化,而顺式异构式比它快100倍⁸⁹:

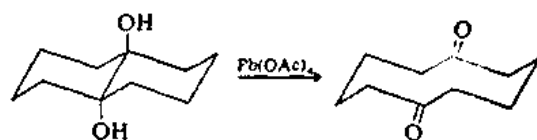
85. C. A. Bunton, in *Oxidation in Organic Chemistry*, K. B. Wiberg(ed.), Academic Press, New York, NY, pp. 367-388; A. S. Perlin, in *Oxidation*, R. L. Augustine(ed.), Marcel Dekker, New York, NY, 1969, pp. 189-204.

86. C. C. Price and M. Knell, *J. Am. Chem. Soc.* 64, 552(1942).

87. C. A. Bunton and V. J. Shiner, Jr., *J. Chem. Soc.* 1593(1960).

88. C. A. Bunton, in *Oxidation in Organic Chemistry*, K. B. Wiberg(ed.), Academic Press, New York, NY, 1965, pp. 393-405; W. S. Trahanovsky, J. A. Gilmore, and P. C. Heaton, *J. Org. Chem.* 38, 769(1973).

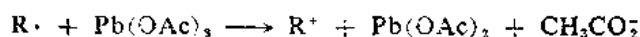
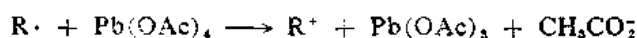
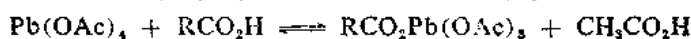
89. R. Criegee, E. Hüger, G. Huber, P. Kruck, F. Markischeffel, and H. Schellenberger, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 599, 81(1956).



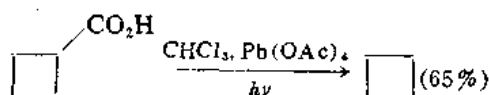
因此, 环状过渡态提供了能量最低途径, 但氧化断裂其它机理也是可能的。

9.4.2 氧化脱羧反应

羧酸被四乙酸铅氧化, 发生脱羧, 产物有烯、烷、乙酸酯或在改变条件时生成卤代烷。一个自由基机理在起作用, 产物组成取决于自由基中间体的命运⁹⁰。反应被铜(II)盐所催化, 铜(II)氧化中间自由基至碳正离子。在这一步中 Cu(II)比 Pb(OAc)₄更活泼。



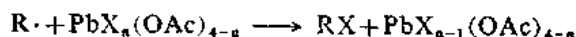
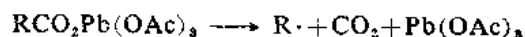
当中间自由基夺取了溶剂中的氢快于它被氧化至碳正离子时, 它变成烷烃。这一还原反应在善于供氢的溶剂中得到了加快。对第一烷基最有利, 因为变成第一碳正离子需要更高的活化能。光化分解成烷的最好条件是将羧酸在氯仿中分解:



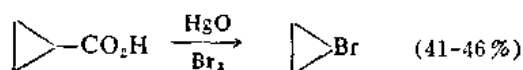
文献 91

正常情况, 主要产物是烯和酯。它们来自碳正离子中间体, 分别消去一个质子或接受一个醋酸负离子。有醋酸铜存在时, 烯: 酯的比例有所增加⁹²。

在卤化盐存在下进行氧化时, 卤代烷的产率很好。人们认为卤素是在自由基阶段通过配位基迁移方式引进的:



第二种把羧酸变为溴代物的方法, 溴化脱羧反应称为亨斯迪克尔(Hunsdiecker)反应⁹³。进行这个转化的最方便的方法为羧酸与氧化汞、溴共热:



文献 94

总的转化也可把羧酸银(I)盐与溴反应而完成⁹⁵。

1,2-二羧酸与四乙酸铅作用发生双脱羧而生成烯。这一反应偶尔用于制取张力的烯。可以看作二电子氧化引发的协同反应:

90. R. A. Sheldon and J. K. Kochi, *Org. React.* 19, 279 (1972).

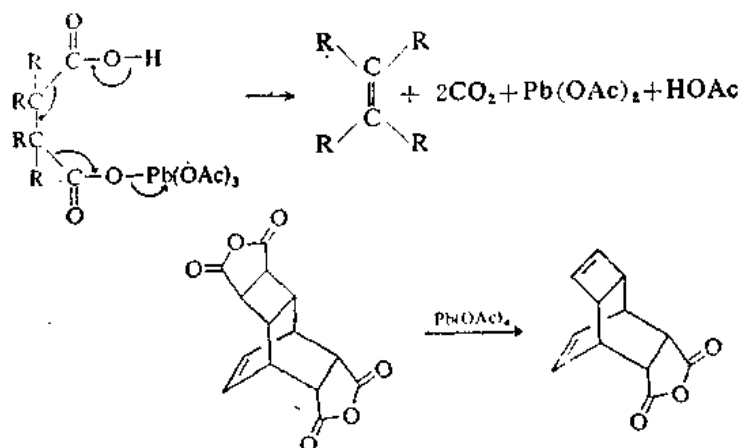
91. J. K. Kochi and J. D. Bacha, *J. Org. Chem.* 33, 2746 (1968).

92. J. D. Bacha and J. K. Kochi, *Tetrahedron* 24, 2215 (1968).

93. C. V. Wilson, *Org. React.* 9, 322 (1957).

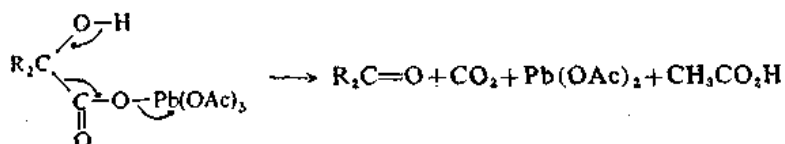
94. J. S. Meek and D. T. Osuga, *Org. Synth.* V, 125 (1973).

95. A. McKillop, D. Bromley, and E. C. Taylor, *J. Org. Chem.* 34, 1172 (1969).

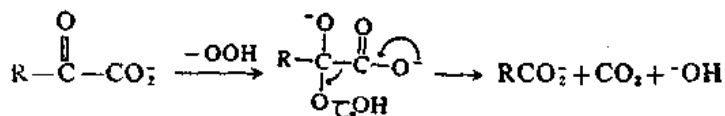


文献 36

α -羟基羧酸氧化反应可能是协同机理, 这些化合物轻易地进行氧化脱羧反应⁹⁷:



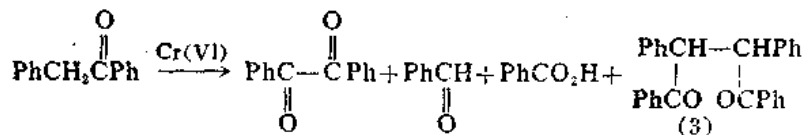
α -二羰基化合物被碱性过氧化氢所进攻。这一反应最常用于从 α -酮酸氧化制备羧酸, 失去二氧化碳; 有合成用途⁹⁸:



9.5 酮和醛的氧化反应

9.5.1 过渡金属氧化剂

酮被 Cr(VI) 和 Mn(VIII) 试剂所氧化断裂。反应有时用于开环合成双官能团分子。这两种试剂所起的作用认为有烯醇中间体⁹⁹, 但它们的反应机理细节还没有完全确定。有人研究了反应动力学数据和正确的产物产率, 并提出了象苄基苯基酮(去氧安息香)被 Cr(VI) 氧化的反应历程¹⁰⁰。产物中包含有氧化断裂碎片也有羰基邻近亚甲基氧化至羰基的二苯乙二酮(联苯酮)。此外, 还有偶联产物(3), 人们认为反应中有自由基中间体, 它是在同一条件下形成的:



69. E. Grovenstein, Jr., D. V. Rao, and J. W. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* 83, 1705 (1961).

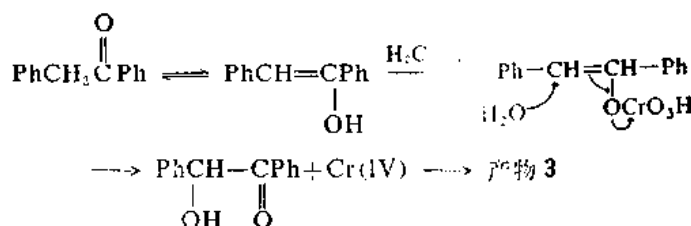
97. R. Criegee and E. Buchner, *Chem. Ber.* 73, 563 (1940).

98. J. E. Leiffler, *J. Org. Chem.* 16, 1735 (1951).

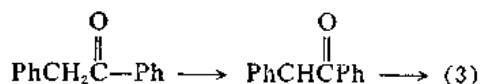
99. K. B. Wiberg and R. D. Geer, *J. Am. Chem. Soc.* 87, 5272 (1965); J. Roček and A. Riehl, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 6691 (1967).

100. K. B. Wiberg, O. Aniline, and A. Gatzke, *J. Org. Chem.* 37, 5223 (1972).

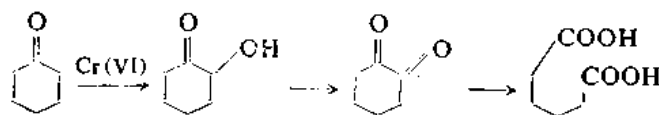
二酮和断裂产物都是从中间体安息香来的。它是原料酮烯醇式氧化产物:



偶联产物被认为有单电子氧化中间体,它是和 Cr(IV)的作用结果:

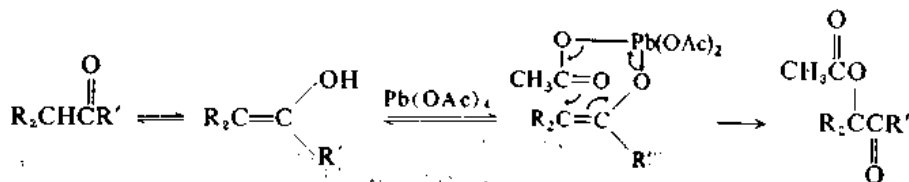


研究环己酮的氧化,显示 2-羟基环己酮的中间介入,后者继续被氧化至环己二酮,断裂至二羧酸。主要是己二酸¹⁰¹。

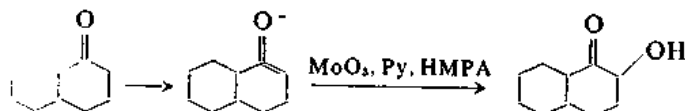


由于醇氧化至酮效率很高,醇实际上可作为氧化断裂的起始原料。反应比醇至酮的转变所需条件要更猛烈。

四乙酸铅与酮反应得 α -乙酰氧基酮¹⁰²。文献报导的产率很少是高的。反应曾被成功地用于甾酮。三氟化硼用于催化这些氧化。它的作用被认为起着烯醇的催化,而烯醇则是活性中间体¹⁰³。



过氧化钼氧化烯醇至 α -羟基酮:酮和烯醇酯都能被氧化¹⁰⁴。试剂制备法为:将钼(VI)MoO₃溶于过氧化氢,接着加六甲磷酰胺。沉淀转化为吡啶络合物,用此形式起反应。



醛可被 Mn(VII) 和 Cr(VI) 氧化至羧酸。铬氧化的机理已有人详细地研究过。认为先形成水合醛的铬酸酯,然后以决定性的一步反应分解为羧酸,情况和氧化醇相似¹⁰⁵:

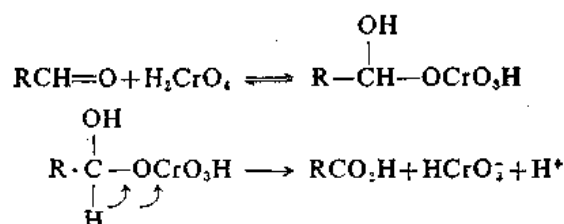
101. J. Roček and A. Richl, *J. Org. Chem.* **32**, 3569 (1967).

102. R. Criegee, in *Oxidation in Organic Chemistry*, K. B. Wiberg (ed.), Academic Press, New York, NY, 1965, pp. 305-312.

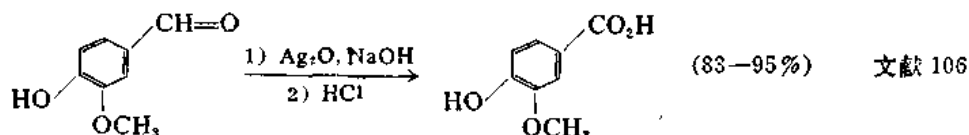
103. J. D. Cocker, H. B. Henbest, G. H. Phillips, G. P. Slater, and D. A. Thomas, *J. Chem. Soc.*, 6 (1965).

104. E. Vedejs, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 5845 (1974).

105. K. B. Wiberg, *Oxidation in Organic Chemistry*, Academic Press, New York, NY, 1965, pp. 172-173.

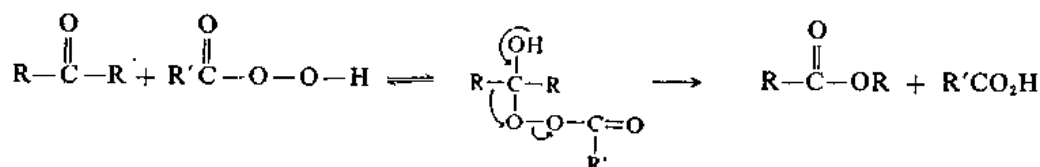


使醛变为羧酸的另一氧化试剂是氧化银:



9.5.2 用过氧化物和氧来氧化酮和醛

在酸催化剂存在下,过氧化物能够氧化羰基化合物,其方式为把氧原子插入羰基附近的碳碳键之中。插入反应是由一系列步骤来完成的,如对羰基的加成、氧的转移等,历程如下。协同式的 O—O 异裂经常决定反应速度¹⁰⁷:



反应叫做拜耶-维立格(Baeyer-Villiger)反应¹⁰⁸。

当反应涉及不对称酮时,产物结构取决于哪一烷基发生转移。一些研究致力于探明拜耶-维立格氧化中的基团迁移倾向。从而确定了基团转移的一般次序为:

第三烷基,第二烷基 > 苄基,苯基 > 第一烷基 > 环丙基 > 甲基¹⁰⁹。因而甲基酮总是生成乙酸酯,这是较大基团迁移的结果¹¹⁰。按照转移总是向着电子缺乏中心这一普遍原则,迁移基团的构型在拜耶-维立格氧化反应中保持不变。

支配转移倾向的确实因素还不完全清楚,取代基的电子效应肯定与之有关:例如在二苯酮反应时,对位取代不同的基团使芳基的迁移相对活性依次降低: $\text{CH}_3\text{O} > \text{CH}_3 > \text{H} > \text{Cl} > \text{NO}_2$ ¹¹¹。人们相信,立体和构象因素也起作用¹¹²。迁移选择性看起来也取决于过氧酸的性质,例如过氧三氟乙酸显示比弱的氧化剂选择性似乎较小。

目前,过氧三氟乙酸和间氯过氧苯甲酸是完成拜耶-维立格氧化酮的最常用在合成上的试

106. I. A. Pearl, *Org. Synth.*, IV, 972 (1963).

107. Y. Ogata and Y. Sawaki, *J. Org. Chem.*, 37, 2053 (1972).

108. C. H. Hassall, *Org. React.*, 9, 73 (1957).

109. H. O. House, *Modern Synthetic Reactions*, Second Edition, W. A. Benjamin, Menlo Park, CA, 1972, p. 125.

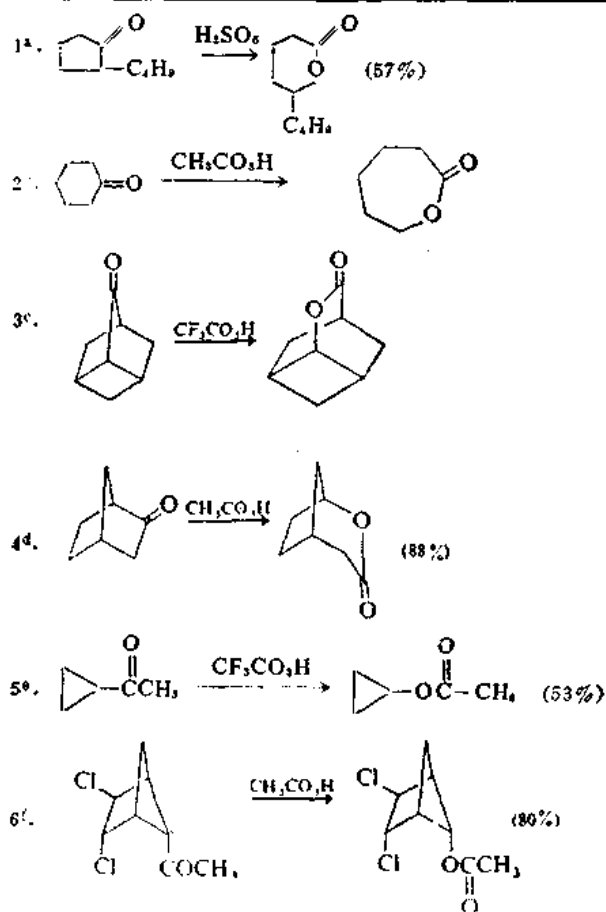
110. P. A. S. Smith, in *Molecular Rearrangements*, P. de Mayo (ed.), Interscience, New York, NY, p. 584.

111. W. E. Doering and L. Speers, *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 5515 (1950).

112. M. F. Hawthorne, W. D. Emmons, and K. S. McCallum, *J. Am. Chem. Soc.*, 80, 6393 (1958); J. Meinwald and E. Frauenglass, *J. Am. Chem. Soc.*, 82, 125 (1960).

剂。图式 9.12 显示典型的例子。在五十年代前应用过氧乙酸、过氧苯甲酸、过氧化氢和强酸的许多例子已有文献记载¹¹³。过氧硫酸至少对简单酮也是一种有效试剂¹¹⁴。

图式 9.12—拜耶-维立格氧化反应



- a. T. H. Parliment, M. W. Parliment, and I. S. Fagerson, *Chem. Ind.*, 1845 (1966).
- b. P. S. Starcher and B. Phillips, *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 4079 (1958).
- c. S. A. Monti and S. S. Yuan, *J. Org. Chem.* **36**, 3350 (1971).
- d. J. Meinwald and E. Frauenglass, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 5235 (1960).
- e. W. D. Emmons and G. B. Lucas, *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 2237 (1955).
- f. K. B. Wiberg and R. W. Ubersax, *J. Org. Chem.* **37**, 3527 (1972).

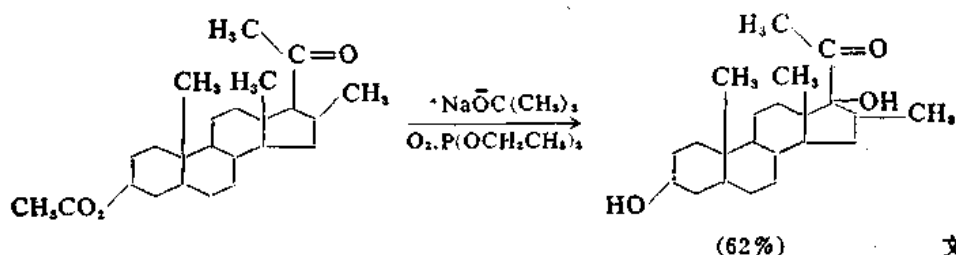
虽然酮对分子氧基本上是惰性的，烯醇负离子却对氧敏感。在合成上氧和碱结合用于醛类的氧化，氧被引入潜在的碳负离子的地方¹¹⁵。氢过氧化物在氧化反应中为起始产物，当有DMSO或其它能还原氢过氧化物的试剂存在时，可分离出醇。在三烷基亚磷酸酯存在下，固醇类的氧化方法得到相当成功¹¹⁶。氢过氧化物中间体，被亚磷酸酯有效地还原。氧化机理对某些碳负离子

113. C. H. Hassall, *Org. React.* **9**, 73 (1957).

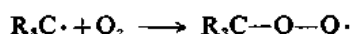
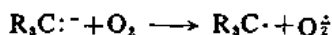
114. N. C. Deno, W. E. Billups, K. E. Kramer, and R. R. Lastomirsky, *J. Org. Chem.* **35**, 3080 (1970).

115. J. N. Gardner, T. L. Popper, F. E. Carlon, O. Gnoj, and H. L. Herzog, *J. Org. Chem.* **33**, 3695 (1968).

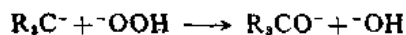
116. J. N. Gardner, F. E. Carlon, and O. Gnoj, *J. Org. Chem.* **33**, 1234 (1968).



至少显示有电子迁移引发, 这一机理普遍地适用¹¹⁷。其余几步可能属于链式反应, 如同分子氧的氧化反应——见 A 卷第十二章。过氧化氢在某些反应中充当氧化剂^{118, 119}。

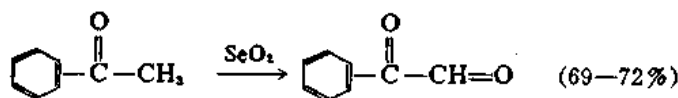
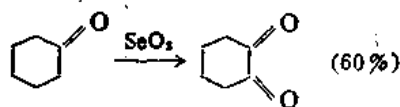
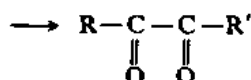
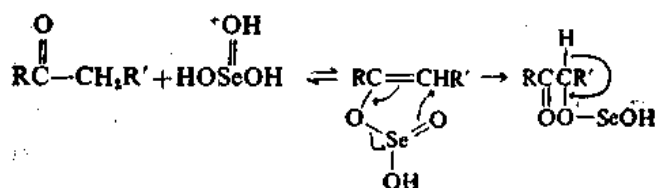


在这些情况下, 直接生成产物——醇。



9.5.3 用其它氧化试剂的氧化

二氧化硒可直接广泛地用于氧化酮和醛至 α -二羧基化合物。当邻近羰基如有亚甲基 CH_2 , 氧化¹²⁰ 反应的产物产率很高。不对称酮, 被氧化的是最容易烯醇化的 CH_2 基。反应过程中有烯醇的硒酸酯¹²¹。其它有关二氧化硒的氧化机理将在下节(9.6.3)中继续讨论:



甲基酮被次氯酸或次溴酸离子降解至低一级羧酸。引发的步骤为碱催化的卤化反应。卤代酮比它的前身更活泼, 可迅速卤化至三卤化合物。三卤甲基酮极易被碱所断裂, 这是由于卤原子

117. G. A. Russell and A. G. Bemis, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 5491 (1966).

118. G. Büchi, K. E. Matsumoto, and H. Nishimura, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 5209 (1971).

119. R. Volkmann, S. Danishefsky, J. Eggler, and D. M. Solomon, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 5576 (1971).

120. E. N. Trachtenberg, in *Oxidation*, R. L. Augustine (ed.), Marcel Dekker, New York, NY, 1969.

121. E. J. Corey and J. P. Schaefer, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 918 (1960).

122. C. C. Hach, C. V. Banks, and H. Diehl, *Org. Synth.* **IV**, 223 (1963).

123. H. A. Riley and A. R. Gray, *Org. Synth.* **II**, 509 (1943).


$$\begin{array}{ccccccc} \text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3 & \xrightleftharpoons{\text{慢}} & \text{R}-\overset{\text{O}^-}{\parallel}{\text{C}}=\text{CH}_2 & \xrightarrow{\text{OBr}^-} & \text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2\text{Br} & \xrightarrow{-\text{OH}} & \text{R}-\overset{\text{O}^-}{\parallel}{\text{C}}=\text{CHBr} \\ & & & & & & \\ & \xrightarrow{\text{快}} & \text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CBr}_3 & \xrightleftharpoons{\text{OH}^-} & \text{R}-\overset{\text{O}^-}{\underset{\text{OH}}{\text{C}}}-\text{CBr}_3 & \longrightarrow & \text{R}-\text{CO}_2\text{H} + ^-\text{CBr}_3 \\ & & & & & & \\ & & & & & & \longrightarrow \text{RCO}_2^- + \text{HCBBr}_3 \end{array}$$

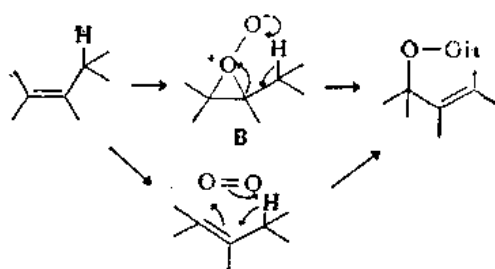
9.6.1 过渡金属氧化剂

$$\text{Cyclohexene with a methyl group at the 3-position} \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2]{\text{CrO}_3\text{-吡啶}} \text{3-methylcyclohex-2-en-1-one} \quad (68\%)$$

文献 126

9.6.2 氢、臭氧和过氧化物

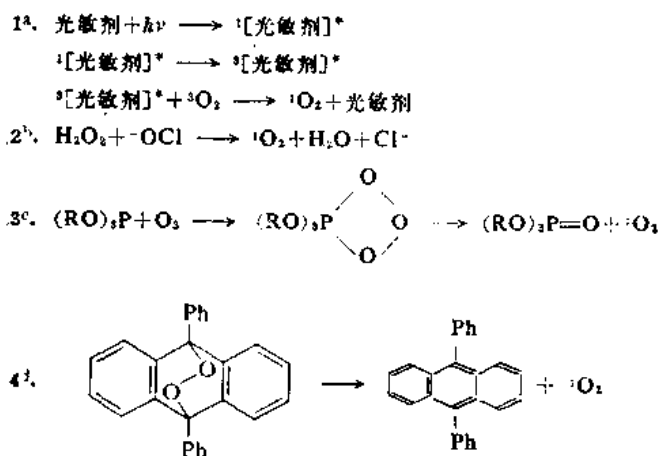
124. L. T. Sandborn and E. W. Bousquet, *Org. Synth.*, **1**, 52 (1929).
125. L. I. Smith, W. W. Prichard, and L. J. Spillane, *Org. Synth.*, **31**, 302 (1955).
126. W. G. Dauben, M. Lorber, and D. S. Fullerton, *J. Org. Chem.*, **34**, 3587 (1969).
127. K. B. Wiberg and S. D. Nielsen, *J. Org. Chem.*, **27**, 3353 (1964).
128. A. Nickon and J. F. Bacch, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 1498 (1961).



反应中是否存在一种很不稳定中间体的问题, 现在还有不同意见。多数研究集中于过环氧化物中间体 *B*。可注意的是这一中间体有某些与臭氧分解机理建议的第一个中间体有相同之处。这一假定与立体化学结果和烯丙基迁移(该氧化反应的特征)等事实是没有矛盾的。这一过环氧化物中间体的寿命极短, 还没有直接检测出来。好几种溶剂截留实验曾用这一中间体的机理说法来解释¹²⁹。还没有哪一种结果能排斥一步协同反应机理, 很可能它就是经常起作用的机理¹³⁰。

有很多产生氧化剂的手段¹³¹。从制备观点, 最重要的是把三线态的基态氧激发到单线态氧的光敏反应, 次氯酸盐氧化过氧化氢, 9, 10-二苯基蒽过氧化物的分解, 以及亚磷酸酯和臭氧在低温加成物的分解。用以上几种氧化试剂所得产物都是近似对应的, 由此而导致这样的结论, 每一种的活性氧化剂其实是一种化学质体。它们释放出单线态氧的方法, 见图式 9.13。

图式 9.13 产生单线态氧的方法



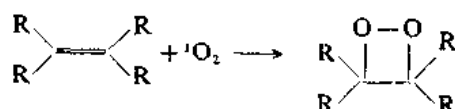
- a. C. S. Foote and S. Wexler, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 3880 (1964).
- b. C. S. Foote and S. Wexler, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 3879 (1964).
- c. R. W. Murray and M. L. Kaplan, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 537 (1964).
- d. H. H. Wasserman, J. R. Scheffer, and J. L. Cooper, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 4991 (1972).

129. A. P. Schaap and G. R. Faler, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 3381 (1973); N. M. Hasty and D. R. Kearns, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 3380 (1973); W. Fenical, D. R. Kearns, and P. Radlick, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 7888 (1973).
130. C. S. Foote, T. T. Fujimoto, and Y. C. Chang, *Tetrahedron Lett.*, 45 (1972).
131. D. R. Kearns, *Chem. Rev.* **71**, 395 (1971).

被激活的氧分子如果没有碰到可以反应的烯, 就淹没为基态的三线态。人们指出淹没速度与溶剂的性质有关¹³²。可测得的寿命从 CCl_4 中的 $700\mu\text{s}$ 到水中的 $2\mu\text{s}$ 。很明显, 溶剂能对氧化效率起显著的影响; 激活态寿命越长, 与底物烯相遇而反应的机会就越多。

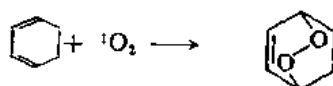
可以预期, 烯烃的相对活性是亲电试剂进攻的相对活性。随着烯的烷基取代数目的增多, 活性也增加^{133, 134}。端基烯相对地不活泼, 一般不转化得足够量产物。另外严重的立体因素阻碍了反应¹³⁵。立体效应左右了氧的接近方位, 优先进攻的地方是分子中障碍较少的碳原子。烯烃象原蒽烯不能适应协同式机理, 由于立体和电子的关系, 这类烯对单线态氧呈惰性¹³⁵。

还有一些烯同单线态氧以另一种方式反应, 得到环状的二氧杂丁烷加成物¹³⁶⁻¹³⁸:

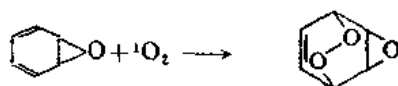


这种反应并不是只带有烷基取代烯的主要形式, 但对乙烯基醚是重要的。

单线态氧同双烯进行 $4+2$ 环加成反应, 产生过氧化物:



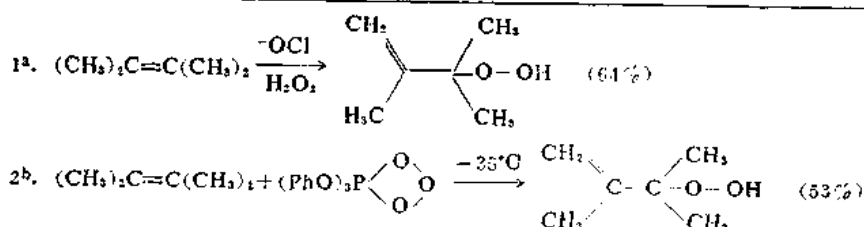
文献 139



文献 140

通常烯的氧化反应并不以产生氢过氧化物为其最终产物。不必彻底的提纯就可把它们还原至相应的烯丙醇。单线态氧的氧化之后再实行还原的一系列方法是从烯制烯丙醇的常规程序, 双键发生移位(烯丙基式重排)。图式 9.14 记录了一些具体例子:

图式 9.14 用单线态氧氧化烯



a. C. S. Foote, S. Wexler, W. Ando, and R. Higgins, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 975 (1968).

b. R. W. Murray and M. L. Kaplan, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 5333 (1968).

132. P. B. Merkel and D. R. Kearns, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 1621, 7244 (1972).

133. K. R. Kopecky and H. J. Reich, *Can. J. Chem.* **43**, 2235 (1965).

134. C. S. Foote and R. W. Denny, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 51 (1971).

135. F. A. Litt and A. Nickon, *Oxidation of Organic Compounds—III*, Advances in Chemistry Series, No. 77, American Chemical Society, Washington, DC, 1963, pp. 118–132.

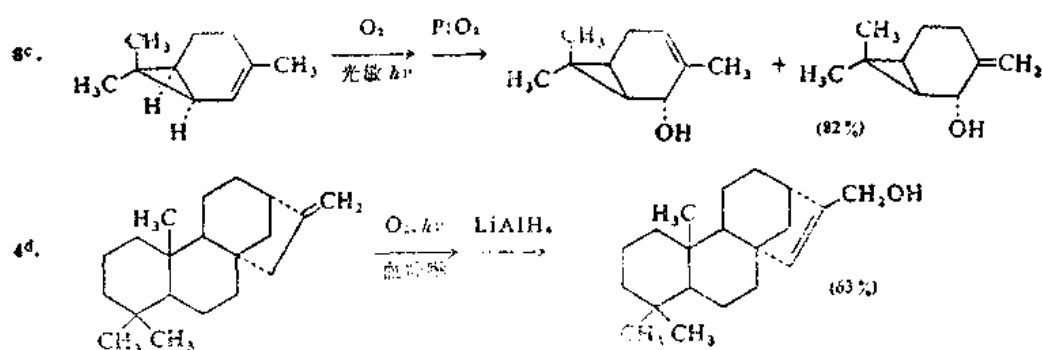
136. W. Fenical, D. R. Kearns, and P. Radlick, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 3396 (1969).

137. S. Mazur and C. S. Foote, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 3225 (1970).

138. P. D. Bartlett and A. P. Schaap, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 3223 (1970).

139. C. S. Foote, S. Wexler, W. Ando, and R. Higgins, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 975 (1968).

140. C. H. Foster and G. A. Berchtold, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 7939 (1972).

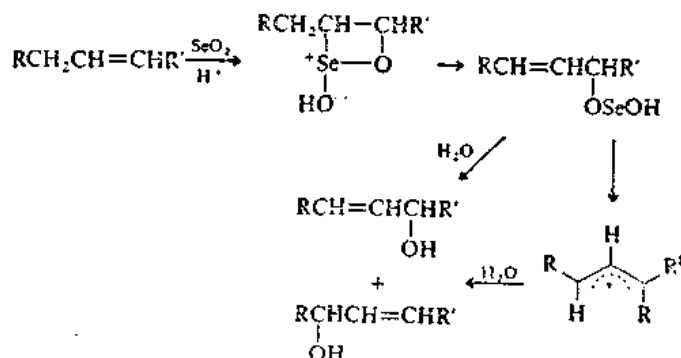


c. K. Gollnick and G. Schade, *Tetrahedron Lett.*, 2335(1966).

d. R. A. Bell, R. E. Ireland, and L. N. Mander, *J. Org. Chem.* 31, 2536(1966).

9.6.3 其它氧化剂

二氧化硒选择烯丙位, 优先于碳碳双键进行氧化, 它成为烯丙式氧化很有用的试剂。这一试剂进攻各种可以反应的烯丙位已有大量的报导, 并已有总结¹⁴¹。反应机理虽然还不算仔细地确立, 但各步梗概已有, 对二氧化硒的正常氧化情况下讨论其产物的类型是有用的。下述各步组成了最简单反应程序之一, 它们合理地说明反应的类型^{142, 143}。图示硒酸烯丙酯也可由别的途径产生^{144, 145}。作为氧化起始物的醇也可继续被过量的 SeO_2 氧化至相应的羰基化合物; 在正常反应条件下发生继续氧化, 所以通常分离到的是羰基化合物。只是在牺牲了烯的低转化率醇才能被分离得到。假如醇是反应目标, 氧化可在醋酸溶剂中进行。方法可生成醋酸酯, 它对 SeO_2 氧化是惰性的。



各种有烯丙位的分子按其活性来排列, 在三取代烯中次序为 $\text{CH}_2 > \text{CH}_3 > \text{CH}$, 对二取代烯, 其次序改为 $\text{CH} > \text{CH}_2 > \text{CH}_3$ 。烯丙基中间体如果是不对称的话, 反应机理推导出产物中有混合物。实验发现许多情况有此混合物。端基烯的双键移位到链中, 这类产物也经常找到:

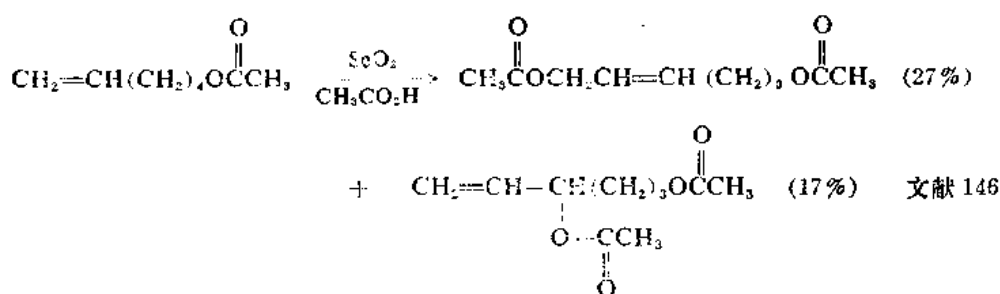
141. E. N. Trachtenberg in *Oxidation*, Vol. 1, R. L. Augustine, (ed.), Marcel Dekker, New York, NY, 1969, pp. 119-187.

142. J. P. Schaefer, B. Horvath, and H. P. Klein, *J. Org. Chem.* 33, 2647(1968).

143. E. N. Trachtenberg, C. H. Nelson, and J. R. Carver, *J. Org. Chem.* 35, 1653(1970).

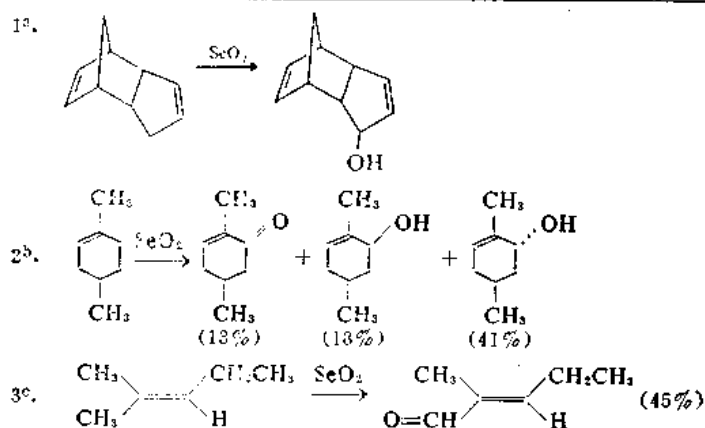
144. U. T. Bhalariao and H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 4835(1971).

145. K. B. Sharpless and R. F. Lauer, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 7154(1972).



另一种经常观察到的事实与烯丙基干扰相协调: 一般得不到醇, 特别是第三位的, 而得到的是双烯。正如图式 9.15 第三例所表明, 反应显示对三取代的胞二甲基烯有高立体选择性¹⁴⁴。研究了二氧化硒对其它烯的氧化反应的立体化学^{143, 144} 找到了各种可能的立体异构混合物。

图式 9.15 二氧化硒的氧化反应

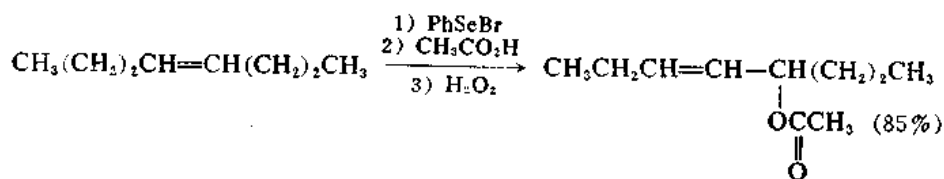


a. R. B. Woodward and T. J. Katz, *Tetrahedron* **5**, 70 (1959).

b. E. N. Trachtenberg and J. R. Carver, *J. Org. Chem.* **35**, 1646 (1970).

c. U. T. Bhalekar and H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 4835 (1971).

溴化苯基硒是能把烯的烯丙位氧化的另一氧化剂¹⁴⁷。发生了加成反应, 醋酸与加成物反应, 接着发生氧化, 产生醋酸烯丙酯:



图式 9.15 提供了二氧化硒氧化的一些例子。

9.7 非功能化碳原子的氧化反应

企图选择性地氧化烃或其它官能团化合物离官能团远处的试验困难很大。用强过渡金属氧化剂, 初期氧化产物总是比起始原料对氧化要敏感。烃类一经氧化, 它便从醇、羰基中间体链式

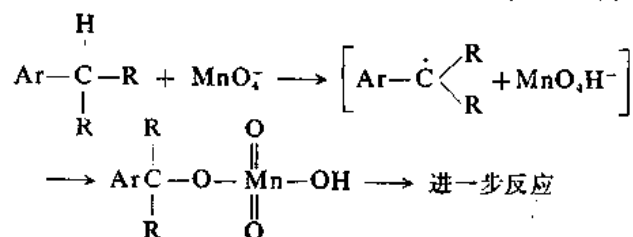
146. J. Colonge and M. Reymier, *Bull. Soc. Chem. Fr.*, 1531 (1955).

147. K. B. Sharpless and R. F. Lauer, *J. Org. Chem.* **39**, 429 (1974).

的断裂很快连续地氧化至羧酸。把烃的氧化作为合成方法限于少数例子。多数是工业催化方法。在发展这些体系上面下了很大功夫，其中有一些已经达到工业经济重要性。由于非均相催化反应机理知识的限制，我们在这里不予额外的关注。

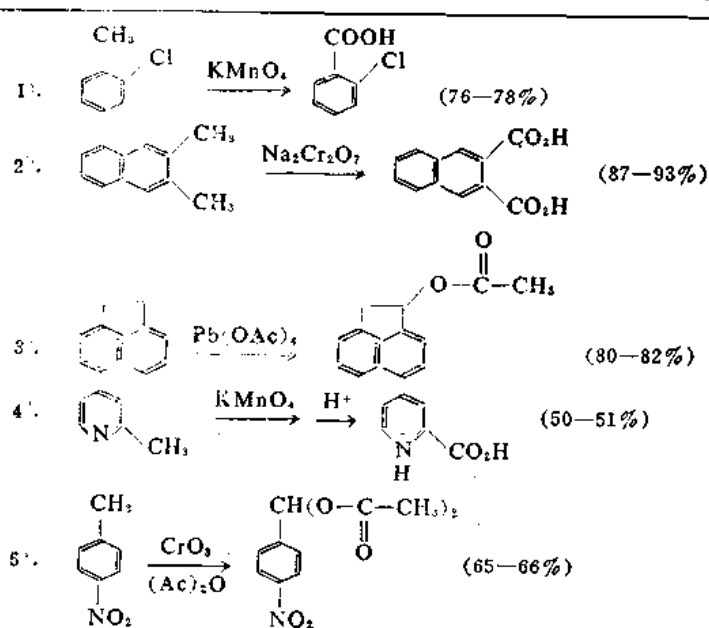
我们最熟悉和有用的烃的氧化反应可能为芳烃支链的氧化。有两个因素使这一方法即使用强氧化剂也能高产：第一，苄基位置对氧化易被活化。不管自由基还是碳正离子中间体都特别容易在这一位置生成，这是潜在的共振稳定性的缘故。第二，芳香环对 Mn(VIII) 和 Cr(VI) 氧化进攻不敏感，而脂肪基则易于被氧化。

要描述这些氧化的反应机理是不容易的，因为金属的好几种氧化态都牵涉到反应过程中去。以高锰酸钾为例，人们认为起始进攻方式是夺取氢原子，随后变成五价锰(V)酸的酯¹⁴⁸：



图式 9.16 列出了一些芳香支链氧化的例子，第 3 及 5 例氧化停止在羧酸以前的阶段。

图式 9.16 芳香化合物的侧链氧化



a. H. T. Clarke and E. R. Taylor, *Org. Synth.* II, 135 (1943).

b. L. Friedman, *Org. Synth.* 43, 80 (1963), L. Friedman, D. L. Fishel, and H. Shechter, *J. Org. Chem.* 30, 1453 (1965).

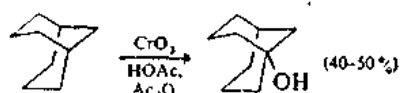
c. J. Cason, *Org. Synth.* III, 3 (1955).

d. A. W. Singer and S. M. McElvain, *Org. Synth.* III, 740 (1955).

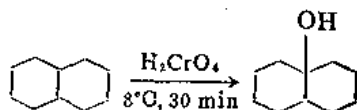
e. T. Nishimura, *Org. Synth.* IV, 713 (1963).

148. R. Stewart, in *Oxidation in Organic Chemistry*, K. B. Wiberg (ed.), Academic Press, New York, NY, 1965 pp. 36-41; J. I. Brauman and A. J. Pandell, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 329 (1970).

第二类烃可以充作选择性氧化对象的烃底物是双环烃¹⁴⁹。这里, 桥头位置是首当其冲受攻击的地方, 因为 C—H 活性次序是 $3^\circ > 2^\circ > 1^\circ$ 。起始氧化产物不再轻易地被继续氧化。双环的几何结构 [勃赖特 (Bredt)¹⁸ 规则] 阻止了醇的失水。第三桥上羟基理所当然地不能变为酮; 在桥头位置上的羟基停留在醇阶段。由于亚甲基较桥头位活性差, 选择性氧化反应成为可能。铬酸对无张力双环烃的功能化是最有用的试剂。对张力双环如原蒈烷反应不成功, 因为这些桥头位的活性由于自由基或碳正离子中间体的不利能量因素而降低了。

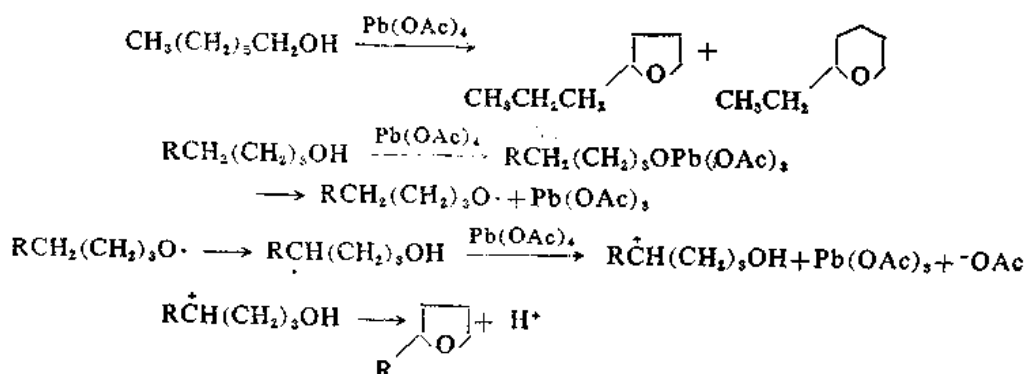


有人报导 Cr(VI) 试剂氧化烃类的一些其它成功的例子, 例如氧化顺式十氢萘至相应的醇, 但必须仔细控制反应条件, 即使如此, 很少能得高产率的氧化产物。

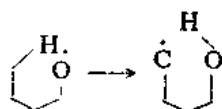


文献 150

四乙酸铅能实现非功能化的 C—H 键的氧化, 但这方法紧紧涉及在分子中某一位置上有一个官能团(羟基)¹⁵¹。人们认为反应涉及一个烷氧铅中间体¹⁵²。关键的一步涉及饱和链分子内的烷氧基夺取氢原子。



这一类型的去质子过渡态较合理的形式为六中心的, 因而主要产物属于四氢呋喃衍生物。少量六员环的醚也常遇到:



本书 A 卷第 12.5 节介绍过分子内夺取氢, 在非活化基团处发生加成反应而具有合成意义。特别有用的为巴登(Barton)发展的亚硝酸酯光解方法, 在留族的甲基功能化反应中很重要¹⁵³。

149. R. C. Bingham and P. v. R. Schleyer, *J. Org. Chem.* 36, 1198 (1971).

150. K. B. Wiberg and G. Foster, *J. Am. Chem. Soc.* 83, 423 (1961).

151. V. M. Mićović, R. I. Mamuzić, D. Jeremić, and M. L. Mihailović, *Tetrahedron* 20, 2279 (1964).

152. K. Heusler and J. Kalvoda, *Angew. Chem.* 76, 518 (1964).

153. D. H. R. Barton, J. Beaton, L. E. Geller, and M. M. Pechet, *J. Am. Chem. Soc.* 83, 4076 (1961).

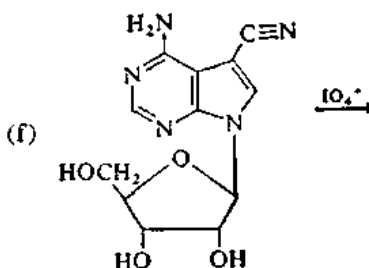
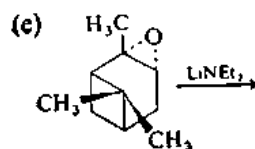
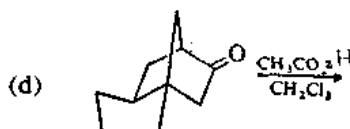
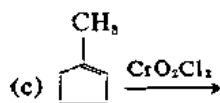
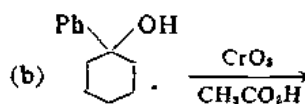
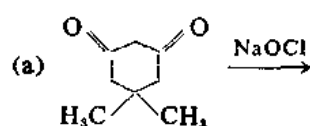
一般参考文献

- K. B. Wiberg(ed.), *Oxidation in Organic Chemistry*, Part A, Academic Press, New York, NY, 1965.
 W. S. Trahanovsky(ed.), *Oxidation in Organic Chemistry*, Part B, Academic Press, New York, NY, 1973.
 R. L. Augustine(ed.), *Oxidation*, Vol. 1, Marcel Dekker, New York, NY, 1969.
 R. L. Augustine and D. J. Trecker(eds.), *Oxidation*, Vol. 2, Marcel Dekker, New York, NY, 1971.
 L. J. Chinn, *Selection of Oxidants in Synthesis*, Marcel Dekker, New York, NY, 1971.

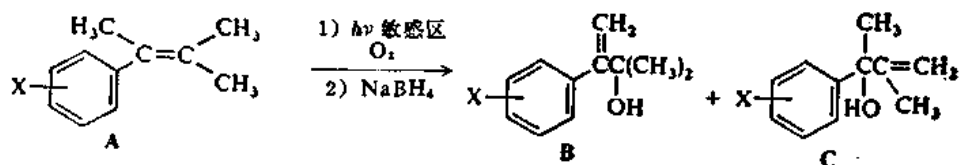
习 题

(习题参考在 399 页中可找到)

1. 举出每一反应的可能得到的产物

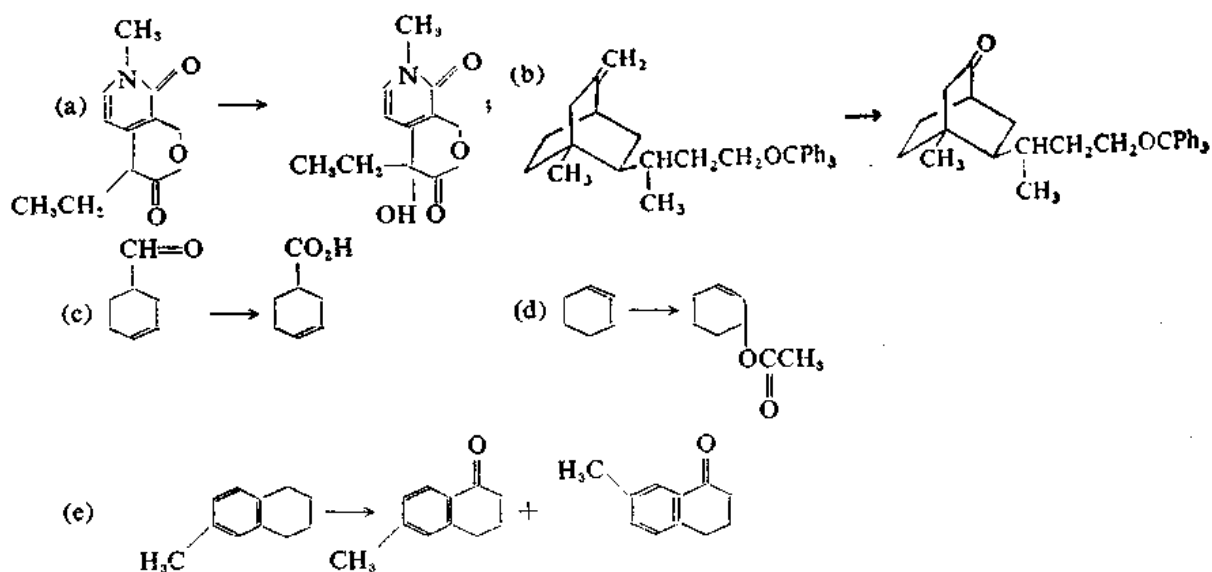


2. 具有一般结构 A 的苯乙烯类遭受光氧化, 继而还原, 得混合的产物醇 B 和 C。B 和 C 的比例对九种取代的乙烯几乎不变——2.6:1, X 的电子效应对甲氧基至对氨基。试从上述结果提出光氧化反应过渡态方面的结论:

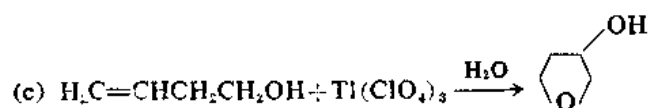
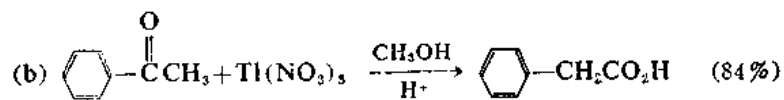
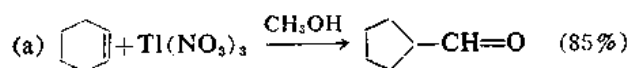


3. 4-甲基环己烯在环氧化反应中不显出立体选择性, 得到环氧化物, 反式稍占优势 54:46。另一方面, 顺-4,5-二甲基环己烯优先地生成(87:13)反, 反-4,5-二甲基环氧化环己烯, 解释之。

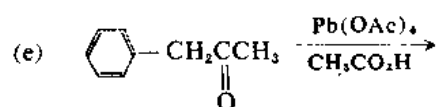
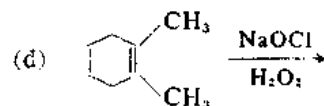
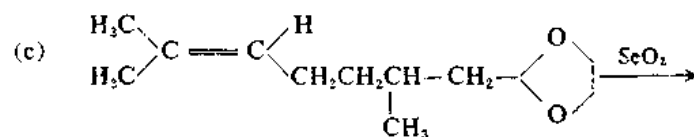
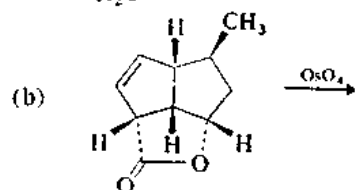
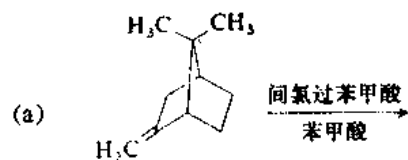
4. 举出能用于下列氧化反应的每一种氧化剂:

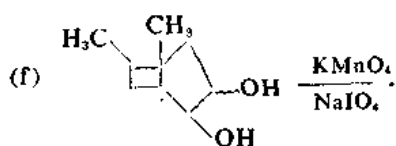


5. 对可被 Ti(III) 盐作用的下列氧化反应提出合理的机理:

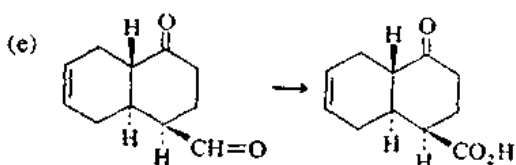
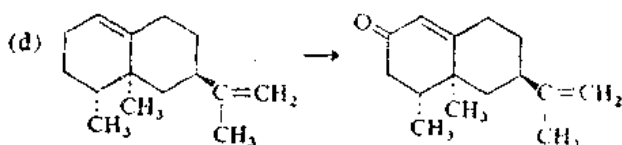
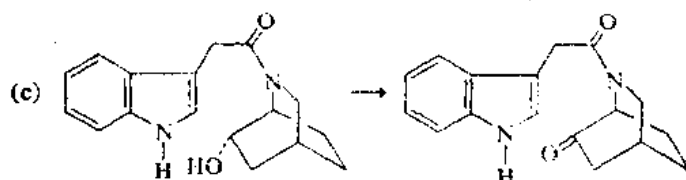
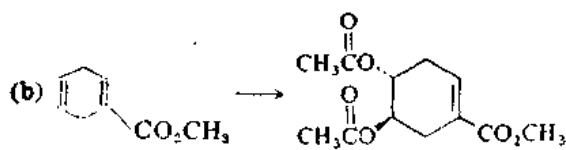
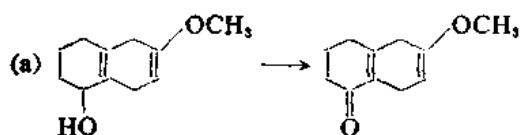


6. 预言下列氧化反应的产物。注意如有可能生成立体异构体时要标出立体化学。



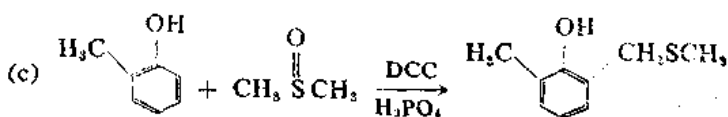
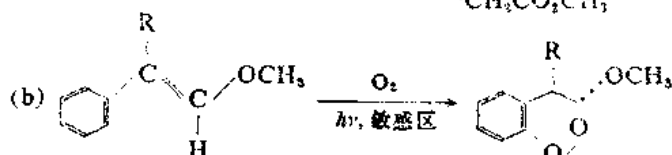
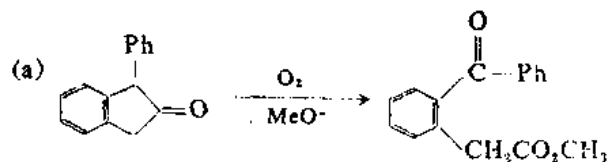


7. 为了避免分子中其它点发生变化, 对下列每一种分子需要仔细地控制氧化条件。提出达到每一例选择性氧化的最佳试剂。解释所选用方法的根据。

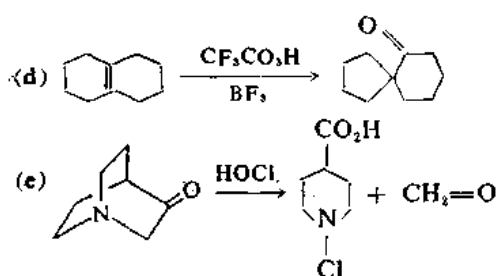


8. 异构的环己醇用铬酸氧化总是直立式羟基比平伏式的反应快。例如, 反-4-叔丁基环己醇比顺式异构体迟钝(相差 3.2 倍)。对顺式和反式-3, 3, 5-三甲基环己醇的差别更大。反式醇比顺式的活泼 35 倍。这些数据与第 274 页上所给的机理是否一致? 对以上数据有无更多的反应机理细节? 解释之。

9. 对下列每一反应提出机理说明之:

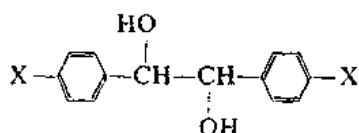


(没有对位异构体)



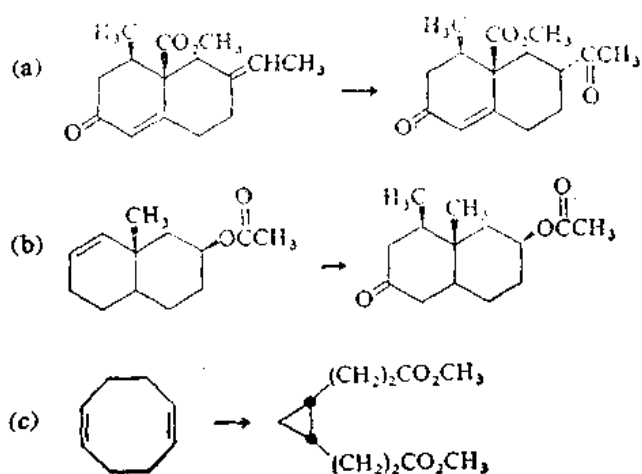
10. 有人报导一种直接把醛转化至酯的方法。适用于 α, β -不饱和醛和芳香醛。方法为将醛和氯化钠、二氧化锰在含一些醋酸的甲醇溶液中搅拌几个小时。产物是 α, β -不饱和酸或芳香羧酸的甲酯。说明这一方法所以能成功的理论根据。

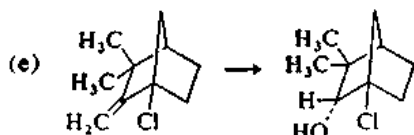
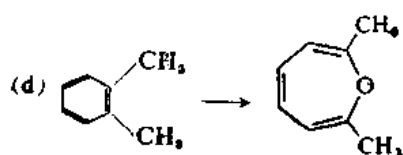
11. 除了 $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ 和高碘酸以外, 能把邻二醇断裂的试剂是硝酸铈铵 (CAN)。研究了一系列用 $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ 和 CAN 在醋酸中进行的平行试验。这两种氧化剂对反应物结构和反应活性数据列举下表。关于氧化机理, 从上述数据中你找到什么共同处与区别的结论? 能否提出 CAN 氧化的机理?



X	相 对 速 度	
	$\text{Pb}(\text{OAc})_4$	CAN
<i>p</i> -CH ₃	2.6	1.0
<i>m</i> -CH ₃	1.8	1.8
H(内消除)	1.0	1.0
H(dI)	8.3	0.9
<i>p</i> -Cl	0.40	1.8
<i>p</i> -Br	0.45	1.1
<i>m</i> -Cl	0.24	1.4
<i>p</i> -NO ₂	0.062	1.2
H(二醇的单甲醚)	0.17	0.05

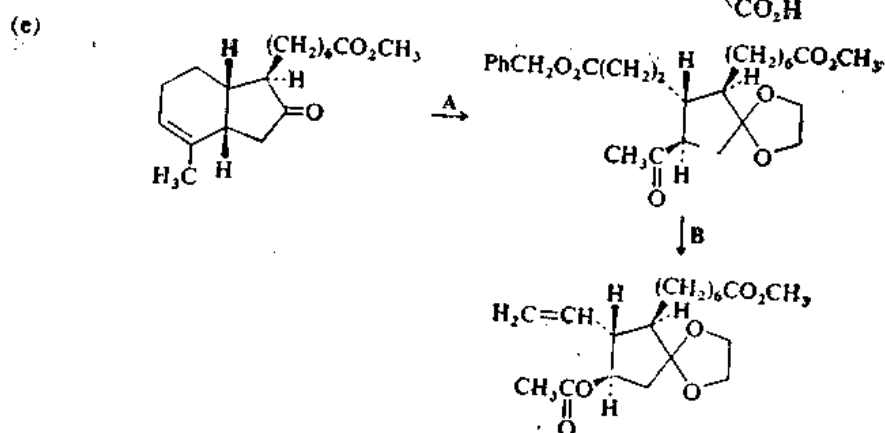
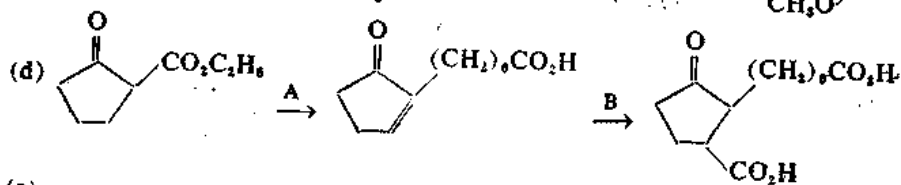
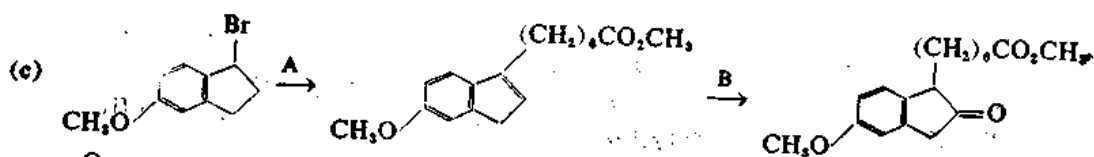
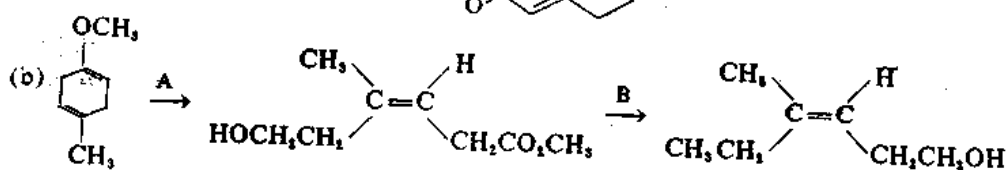
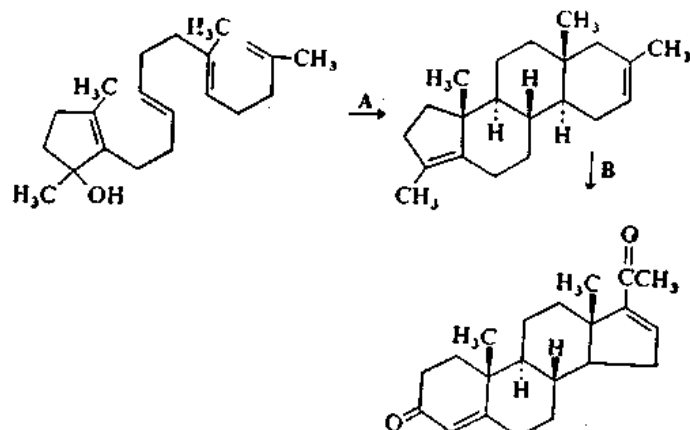
12. 试述下列合成变化的实现方法。它们需要几步, 但每一种至少需一种氧化步骤。

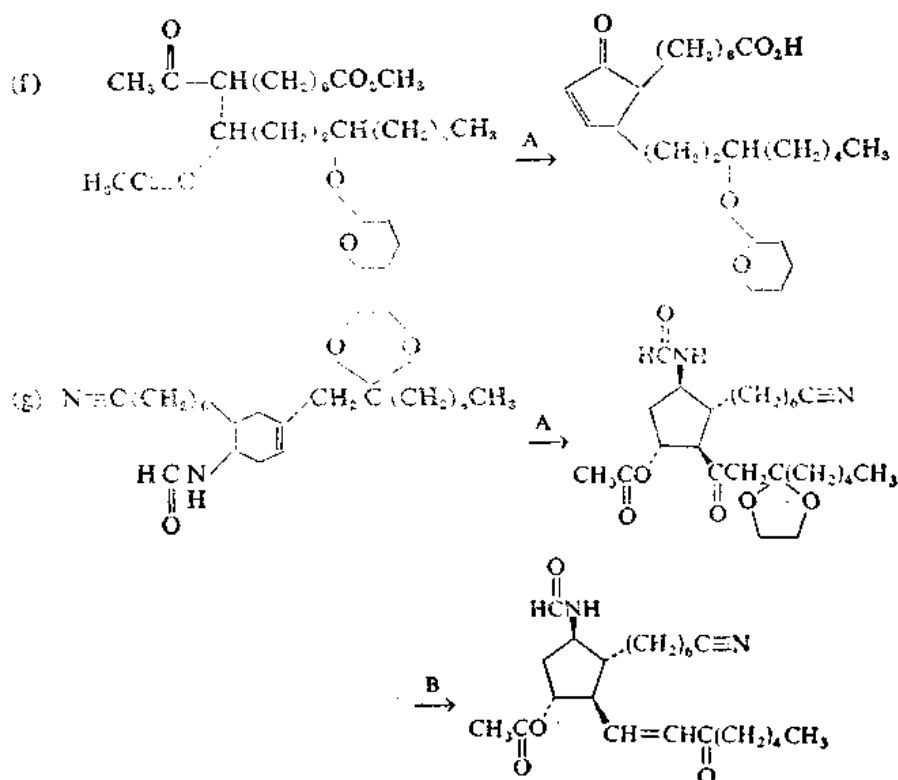




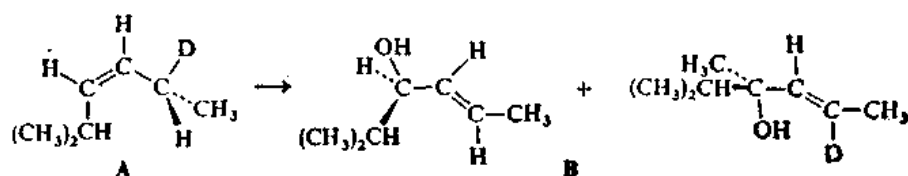
13. 下列几步合成中需要氧化反应。举出字母标出的试剂或反应程序以达到转变, 有的需四步。

(a)



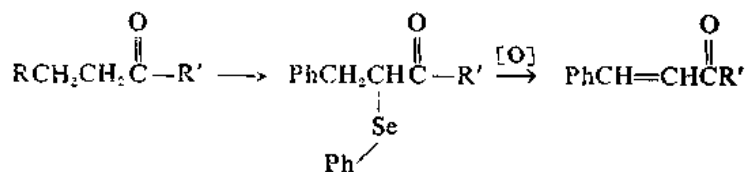


11. 有人研究过光学活性的纯烯 A 的单线态-氧的氧化作用。主要产物是醇 B (对氢过氧化物中间体还原之后)。具有 R 构型的产物在 C-4 处含氢而不含氘。其 S 构型物则在 C-4 处只含氘。这两种产物的生成是等量的。这些结果符合“协同式”机理, 还是单线态-氧的“超环氧”机理?



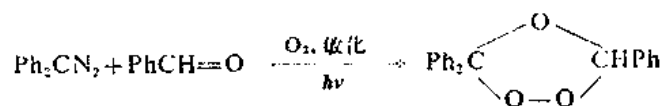
15. 2,5-二甲基己二烯[2,4]的低温光氧化生成一种不稳定加成物, 后者在比室温稍高条件下分解至丙酮和 4-甲基戊烯-2。问此产物的结构, 是否从二烯一般都能得到这一类型产物? 如果不是, 为什么本化合物是不寻常的?

16. 已经发展起一种在羰基 α, β 位引入碳-碳双键的方法。经常使 PhSeCl 与酮、醛、或酯发生反应而首先生成 α -苯基硒衍生物, 后者再用过氧化氢或高碘酸处理:

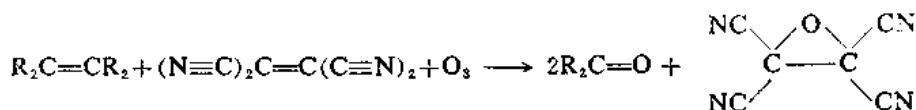


试提出能解释此反应机理的梗概。

17. 有人报导一种不用臭氧而合成臭氧化物的方法。它包括将偶氮化合物和醛的溶液进行光敏化的氧化反应。试举出机理。

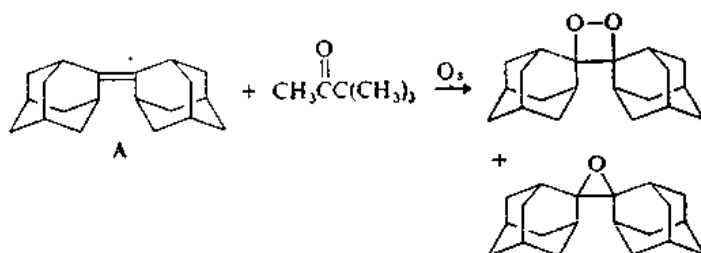


18. 为了避免在臭氧分解中过分地氧化碳基产物, 而加入四氟乙烯至反应混合物中。反应的计量示于下:

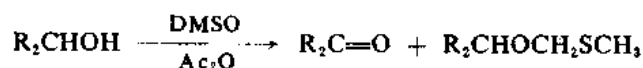


试对四氟乙烯的作用提出合理的机理解释。你的建议是否认为四氟乙烯对此烯特别有效? 说明之。

19. 研究单线态氧的氧化反应机理时曾集中于金刚烷叉金刚烷 (A)。反应在甲基叔丁基酮作为溶剂中生成下列产物。这些结果对单线态氧的氧化中间体——过环氧化物有何关系?

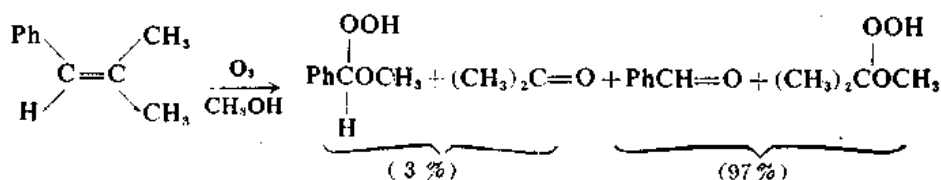


20. 用二甲亚砜-乙酸酐对醇进行氧化时常常观察到有甲硫基甲醚的生成。试举一机理解释这些副产物的生成原因。



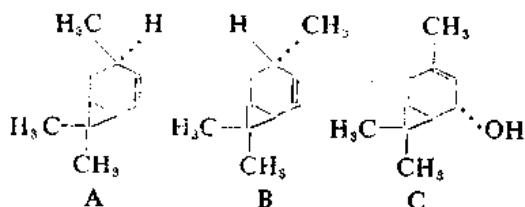
21. 下列有关取代苯乙烯的臭氧分解的定量数据是在四氯化碳溶液中获得: $\rho = -0.91$; $\Delta E_s \cong 11.5 \text{ kcal/mol}$; $\Delta S^\ddagger \approx 18 \pm 2 \text{ eu}$, 苯乙烯和臭氧的反应级数都是一级, 反应在臭氧消失后计算起的。这些数据能否提供在臭氧分解机理中(图式 9.10), 哪一步是速度决定的信息?

22. 人们注意到当不对称烯在甲醇中进行臭氧化时, 一种断裂方式总是优先于另一种。例如:



如何解释此例中的断裂位置选择性?

23. 两个立体异构体 A 和 B 显示对单线态氧的反应活性有很大差别。A 被氧化至 C, 但 B 在类似条件下不反应。解释之:



24. 在乙醚中用盐酸处理环氧化物 A 得下列产物。试写出能说明主要产物生成的机理, 并设计出能证明你的机理的可行的试验。



The image shows two chemical structures of 2-methyl-2-vinyl-3,4-dihydro-2H-pyran derivatives. The left structure is 2-methyl-2-vinyl-3,4-dihydro-2H-pyran, and the right structure is 2-methyl-2-vinyl-3,4-dihydro-2H-pyran with a methyl group at the 3-position.

• 316 •

第十章 多步骤合成法

前面章节已经介绍过许多反应，它们是有机合成的重要工具。虽然这些章节内早已讨论了有关合成的众多问题，但对具体的多步骤合成讲得很少。本章集中讨论多步骤合成，利用前章所提供过的化学反应知识作为基础。目前有机合成中面临的挑战总的说来属于多官能团分子的合成问题。为此，多步骤合成需要考虑设计各步反应于分子中多官能团的适合问题。

在第 10.1 节和第 10.2 节的“保护基团”和“合成用等价基团”介绍一些官能团临时的应变方法，使它们不致干扰分子其它位置的反应。第 10.3 节的“不对称合成”我们将讨论分子在一处的立体化学怎样影响着其它点反应的立体化学结果。在第 10.4 节中我们将说明“合成的策略”用最近的文献实例说明多步骤的设计和实施的。

10.1 保护性基团

合成路线上每一步最理想的情况是只对分子中希望发生变化的位置有反应而不涉及其它位置。实际上某一特定反应的所用试剂不仅与分子指定的官能团起反应，同时也常在其它部位作用。因此暂时改变干扰官能团的性质，使它不同特定试剂作用，而在以后步骤中再把它重新恢复。

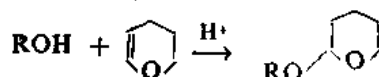
对选择合适的保护基团有三个方面是需要考虑的：(1)需要被保护基团的性质；(2)保护基团在被保护的分子上必须有一定稳定性。在分子发生反应的条件下使所保护的基团掩蔽起来；(3)解除保护基团的条件不致使分子遭受破坏。对任何一个官能团迄今还没有一个万能的保护基团。可是合成的艺术已进展至高水平，已有许多互相补偿的保护基团，提供设计复杂的分子以各种灵活性。

下面将描述一些常用的最普通官能团的保护基团。

10.1.1 保护羟基的基团

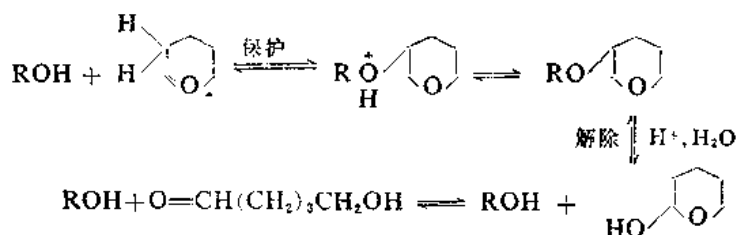
合成工作中经常需要把羟基掩蔽起来，使分子好象没有活泼氢的衍生物。例如格氏试剂或其它金属有机化合物就有此需要。羟基的活泼氢将破坏强碱性的金属有机试剂，以当量起作用，而且可能进一步不利于它们起反应。

由于醚对金属有机物反应通常是不活泼的，把醇转化为醚确是一种保护羟基的理想手段。选择什么样的醚取决于以后解除保护基时分子能容忍的反应条件。一个重要的方法为在温和酸性水解的条件下，适当地来解除保护基，后者为四氢吡喃的醚¹。



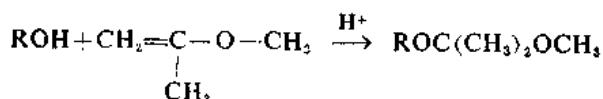
1. W. E. Parham and E. L. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.* 70, 4187 (1948).

在二氢吡喃中,对烯基醚的酸性催化加成,引入了保护基团。它可在稀的酸性水溶剂中解除。四氢吡喃的引入和解除是酸催化的可逆反应,与缩醛的生成和水解相似(参考A卷8.1节)。



四氢吡喃基象其它缩醛和缩酮对亲核试剂不起反应,在氢负离子还原的条件下,金属有机反应或水溶液中的碱催化反应不发生反应。

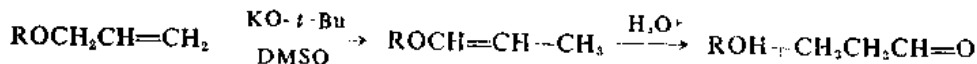
四氢吡喃基醚作为保护基团的主要缺点是与醇反应结果在四氢吡喃环的2-位产生一个不对称中心。对非手征性醇反应产物产生外消旋混合物,这对这类醇不发生困难。假如醇本身分子任何地方有一个不对称中心,与二氢吡喃缩合的结果应得四氢吡喃基醚的非对映体混合物,给提纯和鉴定带来了复杂和困难。克服这一困难可用甲基-2-丙烯基醚而不用二氢吡喃。这样不会引入额外的不对称中心,所得缩醛具有更多优点,它比四氢吡喃基醚所需水解条件更为温和²。乙基乙烯基醚虽然也用于保护羟基,但它同二氢吡喃一样,当醇是手征性的话,也产生非对映体:



简单烷基不能以醚的形式保护醇官能团。虽然它们能容易地引入,但随后断裂下来时却需要猛烈的条件,如浓的氢溴酸,而后者继续要同醇基作用。只有叔丁基是一例外,具有保护基团的用处。因为叔丁碳正离子的稳定性,在相当温和酸性条件下可以断裂叔丁醚。

三苯甲基在更为温和的条件下被消去,它是重要的羟基保护基团。它以三苯甲基氯形式与醇反应。引入反应是S_N1取代反应历程。热的乙酸水溶液足够消去三苯甲基。在苯核上取代有斥电子基团后加速了消去反应。人们使用了对甲氧衍生物来达到这一目的³。三芳甲基本身很庞大一般只能引入第一醇中心。

苄基能作为保护醇的基团,特别是一些分子不能容忍酸的条件下断裂醚键的时候。苄氧C—O键的断裂不需酸而可用催化氢解法⁴或液氨钠法⁵。烯丙基醚是代替苄基醚的另一种保护基团。烯丙基醚定量地被叔丁氧钾在二甲亚砜中异构化为丙烯基醚,后者对稀酸相当活泼⁶:

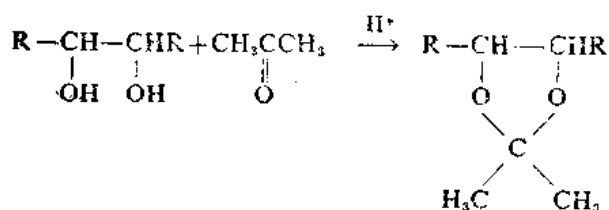


硅醚作为醇保护基负有重要作用⁷。醇和三甲硅基氯在胺的存在下很容易转化为三甲硅醚,

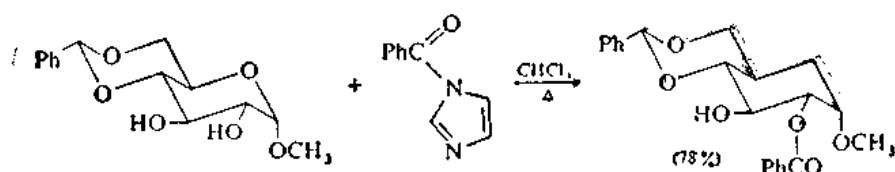
2. A. F. Kluge, K. G. Untch, and J. H. Fried, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 7827 (1972).
3. M. Smith, D. H. Rammner, I. H. Goldberg, and H. G. Khorana, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 430 (1962).
4. W. H. Hartung and R. Simonoff, *Org. React.* **7**, 263 (1953).
5. E. J. Reist, V. J. Bartuska, and L. Goodman, *J. Org. Chem.* **29**, 3725 (1964).
6. R. Gigg and C. D. Warren, *J. Chem. Soc. C*, 1903 (1968).
7. J. F. Klebe, in *Advances in Organic Chemistry, Methods and Results*, Vol. 8, E. C. Taylor (ed.), Wiley-Interscience, New York, NY, 1972, pp. 97-178; A. E. Pierce, *Silylation of Organic Compounds*, Pierce Chemical Co., Rockford, Ill. 1968.

$$\text{ROH} + (\text{CH}_3)_3\text{SiCl} \xrightarrow{\text{R}_3\text{N}} \text{ROSi}(\text{CH}_3)_3$$

二醇类的保护方法属于另一种。1,2-二醇和1,3-二醇同醛、酮形成环状缩醛和缩酮,除非环化不合分子的几何的要求。丙酮的缩酮衍生物为最普通例子。因为缩酮和四氢吡喃衍生物具有类似的保护特点,不受碱和亲核试剂影响,而在酸液中易于被除去:

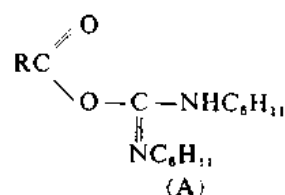

$$\text{R}-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CH}_2\text{OH} + \text{CH}_3-\overset{\text{OCH}_3}{\underset{\text{OCH}_3}{\text{C}}}-\text{CH}_3 \xrightarrow{\text{H}^+} \text{R}-\underset{\text{O}}{\text{CH}}-\underset{\text{O}}{\text{CH}_2}-\underset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}$$
$$\text{ROH} + \text{R}'\text{C}(=\text{O})\text{-N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{N} \quad \text{N} \end{array} \longrightarrow \text{R-O-C}(=\text{O})\text{-R}' + \text{HN} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{N} \quad \text{N} \end{array}$$

10. H. A. Sizab, *Angew. Chem.* **74**, 407 (1962).



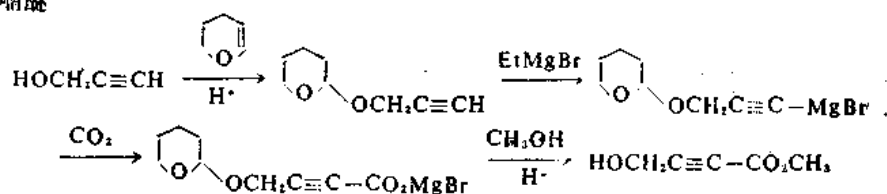
文献 11

有位阻的羟基需特别的酰化操作。最有效的方法是使它在强碱下转化为活性更强的烷氧基(用 $n\text{-BuLi}$, EtMgBr)。如果这种转化不行或无效时,再用更活泼的酰化试剂。以羧酸与三氟醋酸酐混合,在反应体系中就近生成高度活性酰化试剂。由于三氟醋酸极易离去¹²,混和酸酐呈增强的活性。二环己基碳酰二亚胺又是活化羧基的另一个试剂,它与羧酸作用形成亚胺酐(A)(iminoanhydride)。(参考A卷 8.6 节):

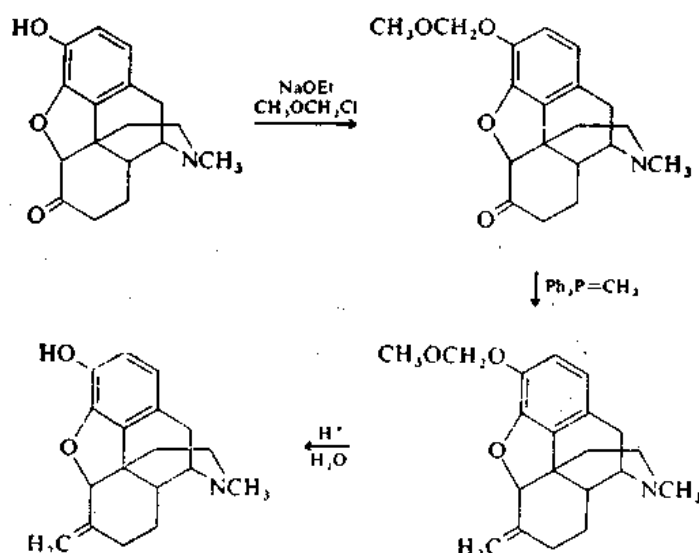


图式 10.1 羟基保护法

1'. 四氢吡喃醚



2'. 甲氧甲基醚



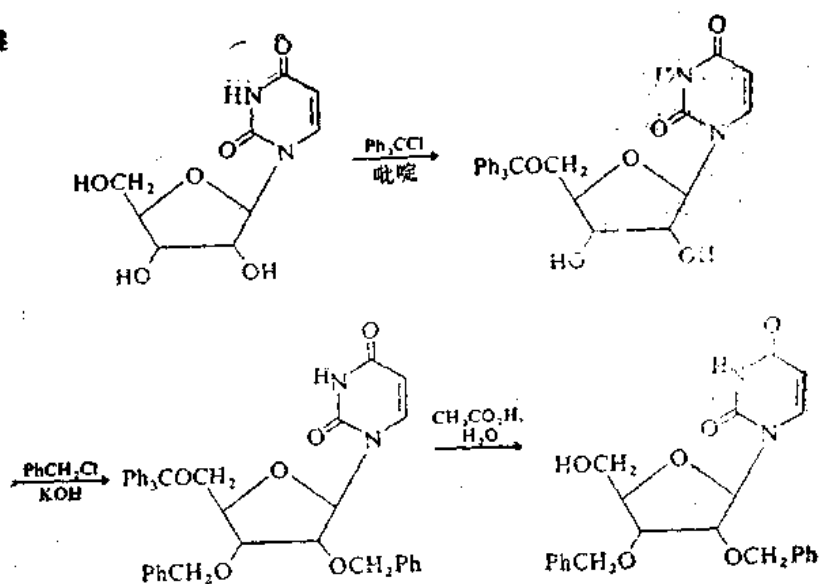
a. H. B. Henbest, E. R. H. Jones, and I. M. S. Wallis, *J. Chem. Soc.*, 3646 (1959).

b. M. A. Abdel-Rahman, H. W. Elliott, R. Binks, W. Kung, and H. Rapoport, *J. Med. Chem.* 9, 1 (1965).

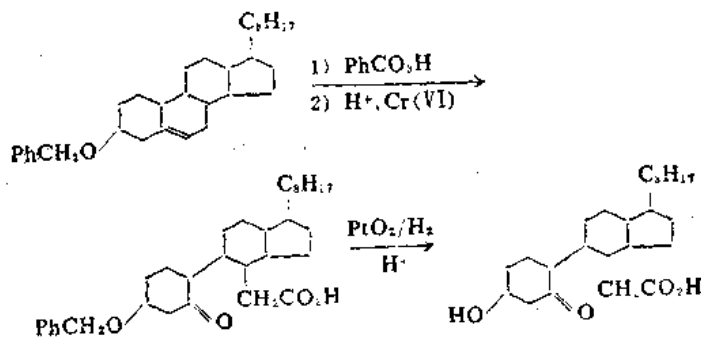
11. F. A. Carey and K. O. Hodgson, *Carbohydr. Res.* 12, 463 (1970).

12. R. C. Parish and L. M. Stock, *J. Org. Chem.* 30, 927 (1965); J. M. Tedder, *Chem. Rev.* 55, 787 (1955).

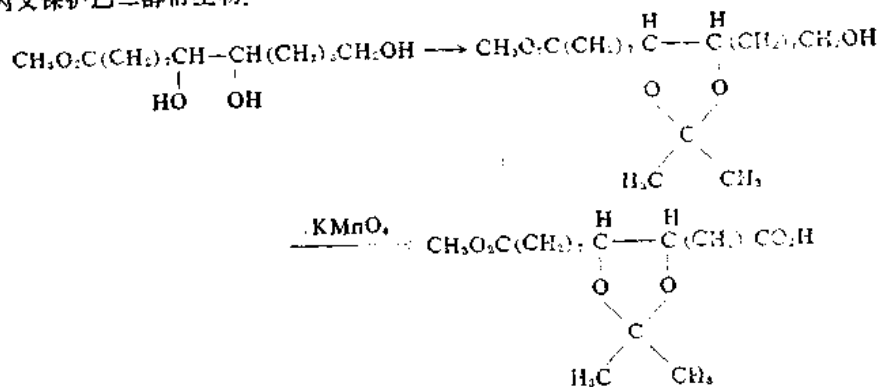
3. 三苯甲基醚



4. 苯醚



5. 异丙叉保护乙二醇衍生物:



c. A. M. Michelson and A. Todd, *J. Chem. Soc.* 3459 (1956).

d. L. Knof, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 656, 133 (1962).

e. S. D. Sabnis, H. H. Mathur, and S. C. Bhattacharyya, *J. Chem. Soc.* 2477 (1963).

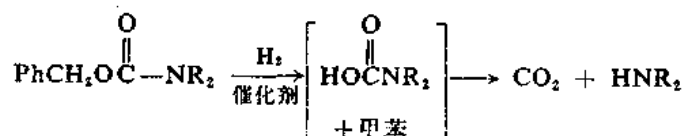
从邻二醇制环状的碳酸酯很容易,它补充了前边描述的环缩醛法。环状酯从 N , N' -羰基二咪唑制得,或用碳酸二乙酯发生酯交换制得。这些试剂比用光气更有效和方便。

图式 10.1 介绍若干短的合成路线,显示重要的羟基保护基团的应用实例。

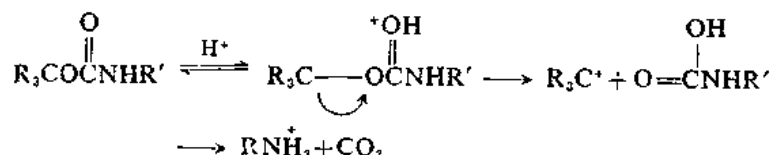
10.1.2 保护氨基的基团

未被保护的氨基既有亲核性的又有微弱酸性的氢。假如指定的反应不能在上述这些活性规定的范围内进行,必须采取保护性措施。掩蔽亲核性的办法是把氨基酰化。关于合成多肽实行对氨基暂时性掩蔽的重要性将在第11章再介绍。

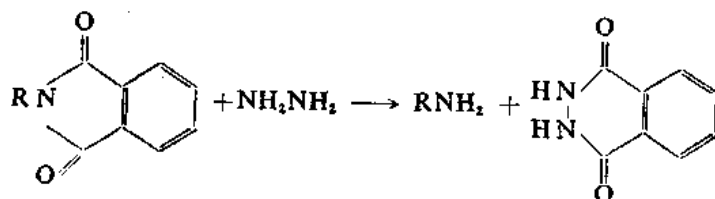
针对这个目的的最有用的保护基团是苄氧羰基。这一基团的用处在于消去它很容易。由于苄基 C—O 键对氢解很活泼,用氢化法就能从苄氧羰基衍生物中再生氨基,伴随着自发的去羧反应:



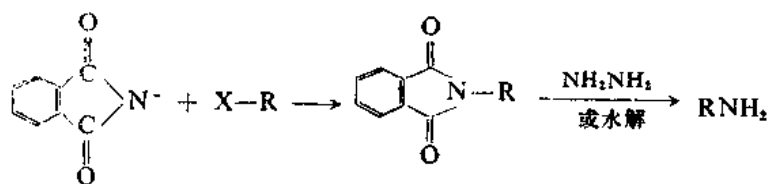
第三烷氧羰基也用于保护氨基。这种情况下消去方便归因于第三碳正离子的稳定性。三氟醋酸的酸性为消去叔丁氧羰基提供了条件。简单的酰胺作为保护基团是可以的,只在分子能抵抗得住



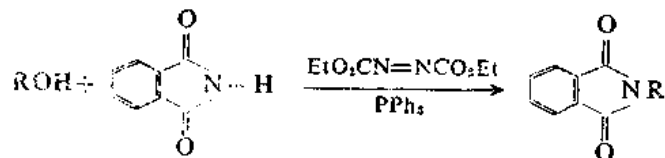
酸性或碱性水解的使用。邻苯二甲酰基曾被用于保护第一氨基中心,而用肼处理后水解除去。后一方法的结果生成邻苯二甲酰环肼:



邻苯二甲酰基和丁二酰基的氮衍生物较酸,它们的相应负离子很易生成,也易被烷基化。



这构成了加布里尔(Gabriel)第一胺的合成¹³。最近邻苯二甲酰亚胺用于直接从醇转化为胺¹⁴:



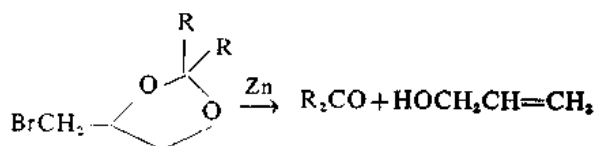
偶氮二甲酸二乙酯把醇转化为烷氧基磷盐,后者充当活性烷基试剂:

13. M. S. Gibson and R. W. Bradshaw, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 7, 919 (1968).

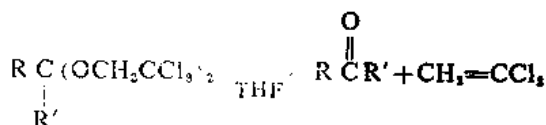
14. O. Mitsunobu, M. Wada, and T. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 670 (1972).

羰基化合物与醇在酸性催化剂存在下也能制取缩酮和缩醛。但要求提供一个除水的措施, 反应便能进行到底。

假如不用酸性催化水解条件而要再生羰基。可用 β -卤醇。用金属锌还原断裂缩醛或缩酮是可能的。另一变通法采用巯基醇代替乙二醇。

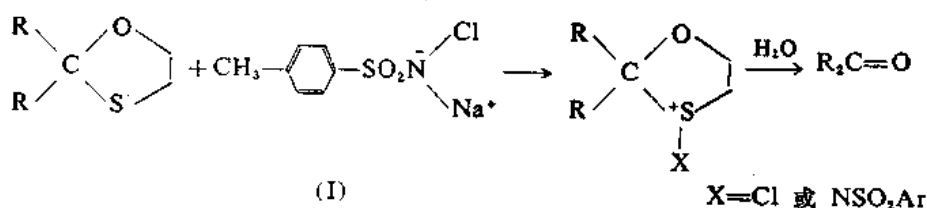


文献 19

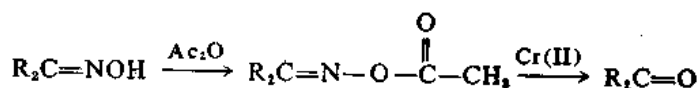


文献 20

从酮和巯基乙醇, 在 BF_3 存在下不难制得 1,3-氧硫杂环戊烷衍生物²¹, 或在苯中与 p -甲苯磺酸催化剂共沸去水²²。1,3-氧硫杂环戊烷比 1,3-二氧杂环戊烷优越处在为下一步消去保护基时不需要酸性条件。1,3-氧硫杂环可在醇中用阮来镍 (Raney Ni) 除去, 即使在稍微碱性条件下也行²³。用化合物 I (氯胺-T), 也能实现消除, 可能是把硫氧化成磺盐。这一形式是更易离去的基团, 于是保护基团的消除通过水解的过程²⁴:



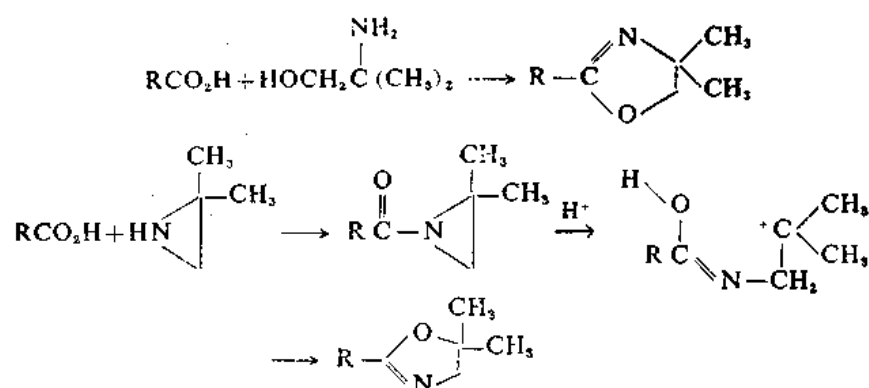
在羰基中心形成碳氮双键的各类羰基化合物的衍生物(见第 8.1 节)不常用作保护基团。这里有肟、缩氨基脲、腙等。这些衍生物确实易于制得, 但没有温和的消除条件。一个例外是肟用肼酞酰基化, 然后用亚铬离子还原²⁵:



10.1.4 保护羧酸的基团

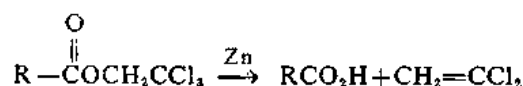
如只要对羧基的 $\text{O}-\text{H}$ 而不对羰基掩蔽, 用标准酯化手段可以完成任务。保护羰基的最困难问题可通过把它转化为 2-噁唑啉衍生物来解决。最方便的 2-噁唑啉是 4,4-和 5,5-二甲基衍生物, 后者是将羧酸与 2-氨基-3-甲基丙醇或与 2,2-二甲基氮杂环丙烷分别作用制得²⁶。

19. E. J. Corey and R. A. Ruden, *J. Org. Chem.* 38, 834(1973).
20. J. L. Isidor and R. M. Carlson, *J. Org. Chem.* 38, 554(1973).
21. G. E. Wilson, Jr., M. G. Huang and W. W. Scholman, Jr., *J. Org. Chem.* 33, 2133(1968).
22. C. Djerassi and M. Gorman, *J. Am. Chem. Soc.* 75, 3704(1953).
23. C. Djerassi, E. Batres, J. Romo, and G. Rozenbraz, *J. Am. Chem. Soc.* 74, 3634(1952).
24. D. W. Emerson and H. Wynberg, *Tetrahedron Lett.*, 3445(1971).
25. E. J. Corey and J. E. Richman, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 5276(1970).
26. A. I. Meyers and D. L. Temple, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 92, 6644(1970); D. Haidukewych and A. I. Meyers, *Tetrahedron Lett.*, 3031(1972).

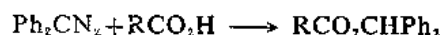


羧酸经保护成杂环后对格林雅试剂或氢负离子还原试剂成功地起保护作用。羧基经酸性水解又可再生。另一方法,使它们在醇中用酸处理回到羧酸酯。

一大批醇供羧酸转化至酯。它们都能掩护羧基的酸性,但不能防止亲核试剂进攻其羰基中心,特别象格林雅试剂和有机锂化合物。甲酯、乙酯常用于合成。碱性水解释放出羧基是最常用的方法。假如水解条件不合适,可作成苄基酯,这时经氢解可再解放出羧酸基团。叔丁酯极易在温和酸性条件下断裂,由于它极易发生烷氧断裂。2,2,2-三氯乙基酯具有若干特殊用途。这个基团在水-醋酸介质中用锌粉可以消去²⁷:



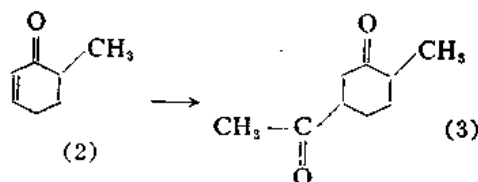
酯是在酸催化下经酯化而生成,也可用酰氯与醇反应而成。合成少量的酯,一个方便的方法是将羧酸与适当的重氮化合物作用。重氮甲烷作为制取甲酯的常规试剂,但要制高度取代的酯需有其相应的重氮化合物。二苯甲酯可很容易地从羧酸与重氮二苯甲烷作用得到²⁸:



10.2 合成用等价基团

前述保护基团在合成过程中属于消极性质。它们之引入和消去并不赋予分子以任何活化作用,对转化官能团帮助很小。把官能团的掩蔽和赋予基团以某种活化性能结合在一起,这对分子的转化更有利些。“合成用等价基团”这一词用于描述保护和活化基团的意思。

例如,要把 2 转化为 3, 以前所说过的方法都不能一步完成。在乙酰基结合的地方是对亲核

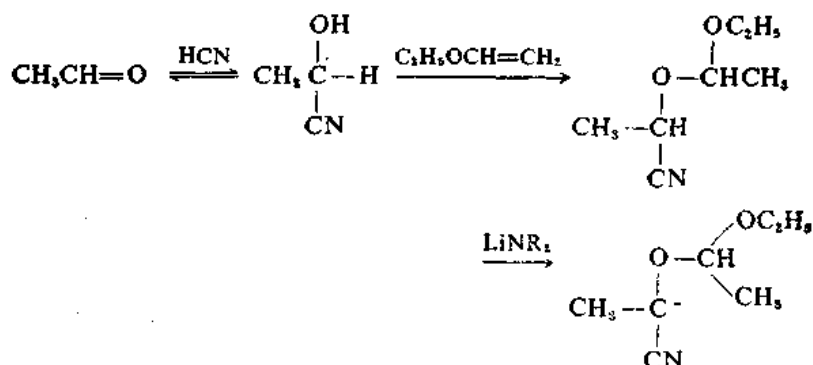


试剂有活性的,但 CH_3CO 这样的亲核试剂是找不到的。这一转变需要一个相当于亲核的试剂,

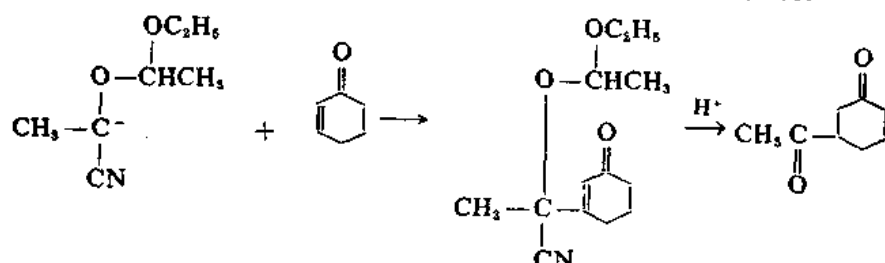
27. R. B. Woodward, K. Heusler, J. Gosteli, P. Naegeli, W. Oppolzer, R. Ramage, S. Ranganathan, and H. Vorbrüggen, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 852 (1966).

28. A. A. Aboderin, G. R. Delpierre, and J. S. Fruton, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 5469 (1965).

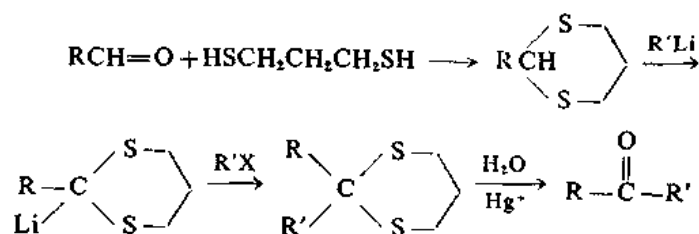
它能与亲电性的碳碳双键加成, 然后在碳架形成后再转变为 CH_3CO 。这类相当于 CH_3CO 的亲核性等价基团, 已有人开发过, 其中最合适的一个试剂, 对本问题有关的基团是氰醇乙醚。强碱, 例如二异丙胺锂能把烷氧腈转化为碳负离子²⁹:



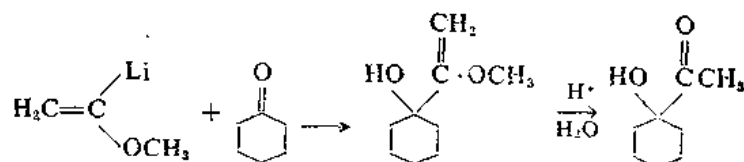
这一亲核性质体能顺利地加在环己烯酮上。继之以酸性水解得需要的产物:



还有若干用作相当于亲核性羰基的合成等价试剂, 特别用于 $\text{S}_\text{N}2$ 烷基化反应。醛的二噻烷(dithiane)锂化后可转化为亲核试剂。结果所得碳负离子很易被烷基化。水解得酮³⁰。锂化的乙烯基醚和乙烯基硫醚也相当于亲核性羰基的合成等价试剂。例如甲基乙烯基醚可被叔丁胺锂

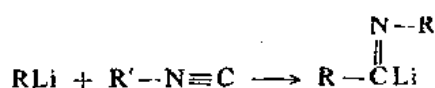


在 THF 中 -65°C 所锂化。乙烯基锂化合物与很多羰基化合物加成得乙烯基醚, 后者容易水解至酮³¹:

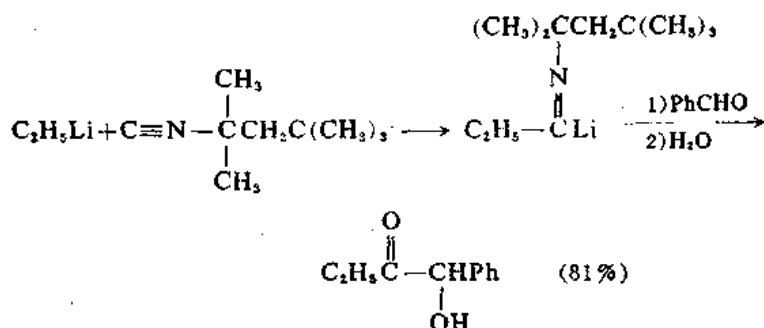


α -锂代醛亚胺是有机锂与异腈的加成产物:

29. G. Stork and L. Maldonado, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 5286(1971); **96**, 5272(1974).
30. D. Seebach, *Synthesis*, 17(1969); D. Seebach and E. J. Corey, *J. Org. Chem.*, **40**, 231(1975).
31. J. E. Baldwin, G. A. Höfle, and O. W. Lever, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 7125(1974).

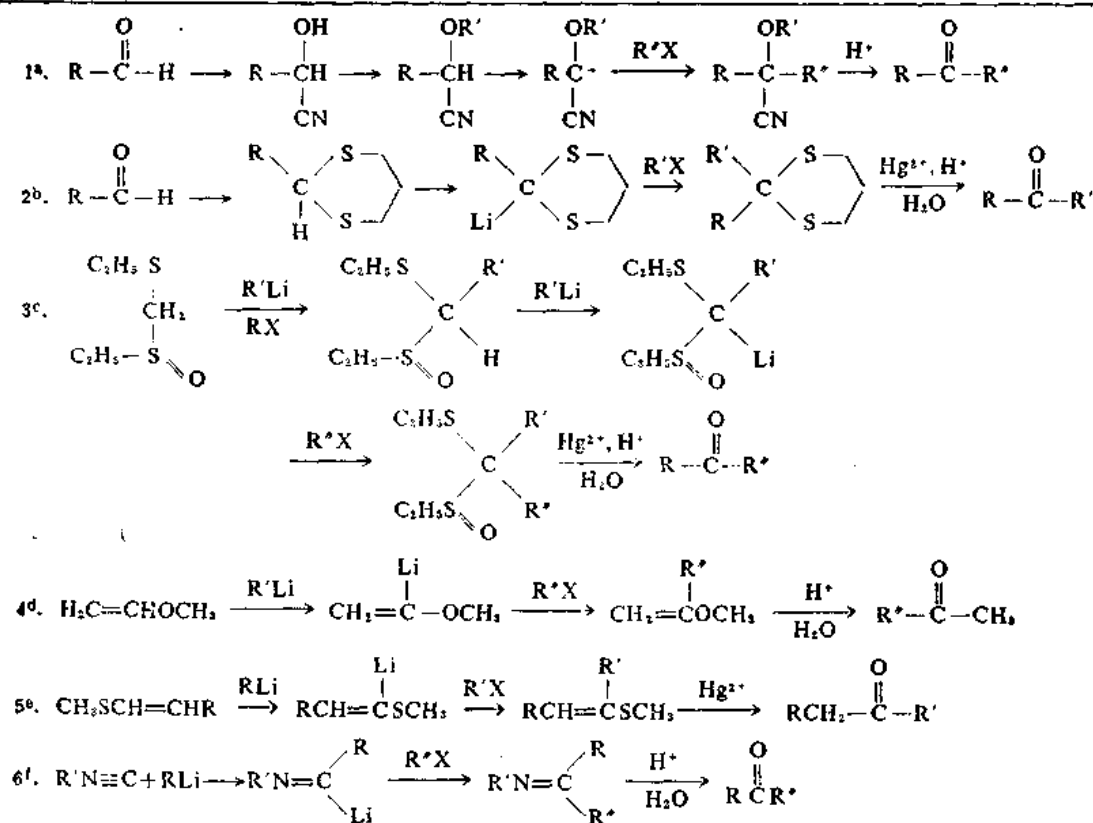


这一试剂经烷基化后作为亲核试剂, 很容易转变为酮。例如从锂代醛亚胺加羰基形成 α -羟基酮:



文献 32

图式 10.2 酰基亲核性合成等价物



a. G. Stork and L. Maldonado, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 5286(1971); **96**, 5272(1974).

b. D. Seebach, *Synthesis*, 17(1969).

c. J. E. Richman, J. L. Herrmann, and R. H. Schlessinger, *Tetrahedron Lett.*, 3267(1973); J. L. Herrmann, J. E. Richman, and R. H. Schlessinger, *Tetrahedron Lett.*, 3271(1973).

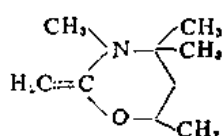
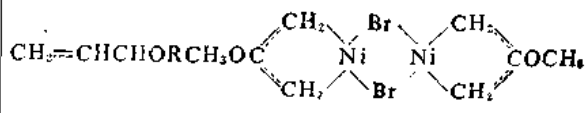
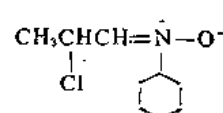
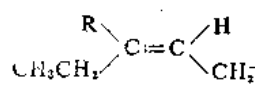
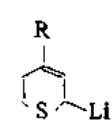
d. J. E. Baldwin, G. A. Höfle, and O. W. Lever, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 7125(1974).

e. K. Oshimo, K. Shimoji, H. Takahashi, H. Yamamoto, and H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 2694(1973).

f. G. E. Niznik, W. H. Morrison, III, and H. M. Walborsky, *J. Org. Chem.* **39**, 600(1974).

32. G. E. Niznik, W. H. Morrison, III, and H. M. Walborsky, *J. Org. Chem.* **39**, 600(1974).

图式 10.3 合成中掩护

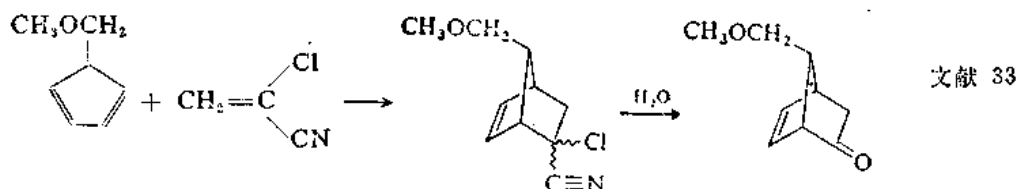
编 号	合成基元	试 剂
1 ^a .	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}$	$\text{ICH}_2\text{CH}=\text{CSi}(\text{CH}_3)_2$
2 ^b .	$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	
3 ^c .	$\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{O}$	$[\text{H}_2\text{CSCH}=\text{CH}-\text{CHSCH}_3]$
4 ^{d,e} .	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{O}$	
5 ^f .	$\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$	
6 ^g .	$\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{O}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{O}$
7 ^h .		

- a. G. Stork and M. E. Jung, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 3682 (1974).
b. A. I. Meyers and N. Nazarenho, *J. Org. Chem.* **38**, 175 (1973).
c. E. J. Corey, B. W. Erickson, and R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 1724 (1971).
d. D. A. Evans, G. C. Andrews, and B. Buckwalter, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 5560 (1974).
e. W. C. Still and T. L. Macdonald, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 5561 (1974).
f. L. S. Hegedus and R. K. Stiverson, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 3250 (1974).
g. S. Shatzmiller, P. Gygas, D. Hall, and A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **56**, 2961 (1973).
h. P. L. Stotter and R. E. Hornish, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 4444 (1973).

[illegible]

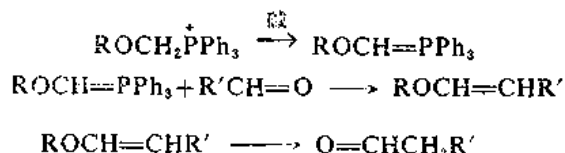
若干相当于羰基的亲核合成等价试剂总结于图式 10.2 中。

在这些合成用等价物的应用及原理基础上, 可以设想有多种合成转化的可能性。几乎任何分子中具有合成用途和通过反应发生别的官能团转变的片断能充当合成用等价基团。有一些已在前章中遇见过。 α -氯丙烯腈的狄-阿双烯合成加成物经水解转变为环酮:



在这些情况下, 亲双烯体是乙烯酮的合成等价物。它是很有用的等价物, 因为乙烯酮本身不是令人很满意的亲双烯体。

第二章曾讨论过使用烷氧甲基和芳氧甲基磷盐(Wittig 反应)。由于形成的乙烯基醚很易水解至醛, 烷氧基、芳氧基亚甲基磷盐是相当于甲醛基的亲核等价物³⁴:



与此类似, 用 α -甲氧烷基磷盐提供了一条合成酮的路线³⁵。掩护过的有活性的官能团已经获得合成技巧的重大成功³⁶。因此, 人们在追查醛的合成方法时, 当看到导致 $\text{RCH}=\text{CHOR}'$ 的反应时, 应把后者与制醛法联系起来, 因为普端基的烯基醚很容易转变为醛。图式 10.3 列出了其它小分子片断具有活性并能充当合成用等价物的单位。

10.3 不对称合成

设计多步骤合成时, 人们必须同时考虑立体化学和官能团的问题。在讨论个别反应中举了许多例子, 其中立体化学为反应机理的直接结果。例如, 硼氢化反应-氧化反应涉及同面加成, 构型得以保留。一个广泛而不能到处可用的概念: 试剂总是从分子的位阻较小的方向进攻。这类现象已在多处见到。

现在我们要考虑如何在合成中应用这些立体化学要素。反应的立体化学怎样被反应物分子的结构特征所控制, 这一问题很重要。它被广泛地收罗在“不对称合成”标题下³⁷, 它的定义为: “底物分子的非手征性部分与反应物作用后产生手征中心, 得到的异构体分子数量不均等, 这些反应

33. E. J. Corey, N. M. Weinshenker, T. K. Schaaf, and W. Huler, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 5675 (1969).

34. S. G. Levine, *J. Am. Chem. Soc.* 80, 6156 (1958); G. Wittig, W. Böhl, and K. H. Kräck, *Chem. Ber.* 95, 2514 (1962).

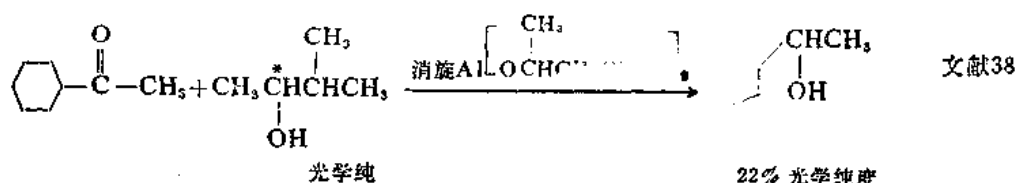
35. C. A. Henrick, F. Schaub, and J. B. Siddall, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 5374 (1972).

36. D. Seebach and D. Enders, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 14, 15 (1975).

37. J. D. Morrison and H. S. Mosher, *Asymmetric Organic Reactions*, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ, 1971.

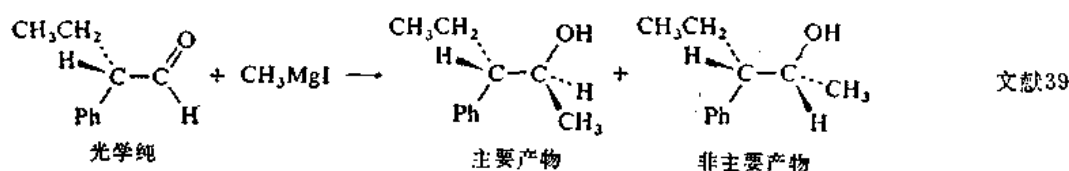
称为不对称合成”。为此,我们要研究控制新形成手征中心的构型的方法。已知, 这些方法往往取决于上述原则, 即反应试剂沿着分子位阻较小的途径进攻。

最简单的不对称合成的例子, 可看作是一个非手征性分子与手征性试剂作用的结果, 在反应处产生了一个新的手征中心。酮醇及其铝盐经梅-彭-弗(Meerwein-Ponndorf-Verley) 还原是这类反应之一。

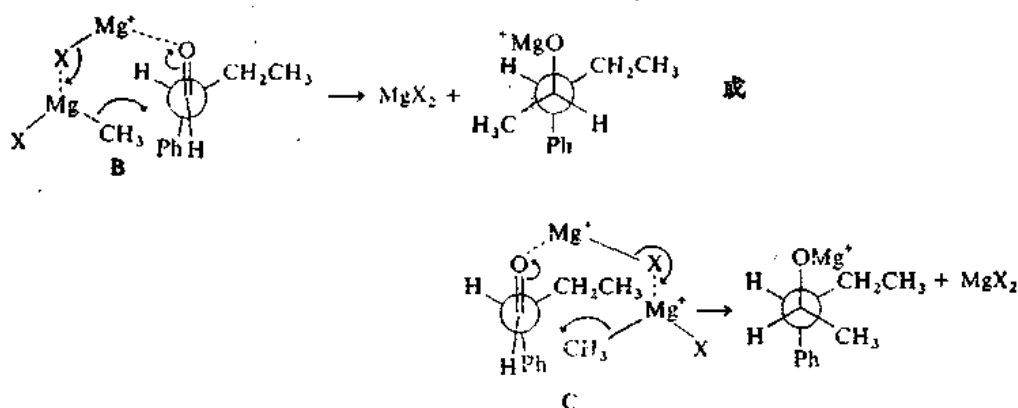


非手征性的甲基环己基酮被还原至相应的醇, 在这一方法中醇以突出的对映异构体形成。

在此定义下的另一例子, 一个手征性分子与非手征性试剂作用产生了过量某一构型的新手征中心产物。格林雅试剂与光学活性酮(羰基附近有一手征性碳)加成, 这是控制构型的例子。这里, 一种纯的构型的酮用非手征性试剂处理后产生过量的两种可能的非对映异构体的一种。



不对称合成涉及非对映的过渡态。在上述例子中, 我们集中注意力于反应物的具体构象, 并考虑试剂接近的可能方向。以 B 和 C 为例, 几种可能的非对映过渡态的两种中, 过渡态 B 由于立体因素关系优先反应。氢比乙基位阻小, 格林雅试剂易于在这方位接近。结果新的手征中心的构型是 S 型。还有别的构象作为过渡态可考虑; 已经显示的那个是最小位阻与羰基作用, 这是合理的。由于有机金属试剂及许多氢负离子转移试剂在反应中先与氧络合, 因此设想氧和配位基选择两个最小基团之间的交错构象, 这也是可以理解的。

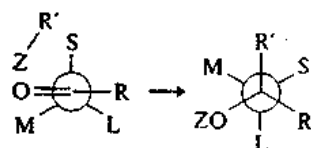


如果不考虑羰基亲核加成历程的细节, 人们建立了一条有用的经验的规则, 即人称为克兰姆

38. W. E. Doering and R. W. Young, *J. Am. Chem. Soc.* 72, 631 (1950).

39. D. J. Cram and F. A. Abd Elhafez, *J. Am. Chem. Soc.* 74, 5828 (1952).

(Cram's) “不对称诱导的立体控制规则”。它预言这类化合物分子邻近手征中心的羰基采取两个最小基团交错式构象,进攻基团从位阻较小的位置接近羰基,这样所得的非对映异构体是主要的产物⁴⁰。



式中 L, M, S 分别代表最大的、中等的、最小的基团。

人们考察了能进行不对称转变的许多化学反应。对不对称反应中选择性的大小程度用“百分对映体盈余”这一名词来表示。定义为:

“百分对映体盈余 = 百分主要对映体 - 百分次要对映体”

现在可考虑一些不对称转化的例子作为说明。

进行硼氢化-氧化反应,用光学活性的硼烷是很方便的。易得的光学活性酯:(+)-2-蒎烯与二硼烷反应得二烷基硼烷⁴¹(这里烷基为手征性蒎基)。这一试剂能同烯加成,然后氧化,得到一个光学活性的醇⁴²。表 10.1 列出了这些反应的百分对映体盈余的数据。

表 10.1 在一些烯烃和二-3-蒎基硼烷的硼氢化-氧化反应中的立体选择性*

编 号	烯 烃	对映体盈余%
1.	2-甲基-1-丁烯	21
2.	2,3-二甲基-1-丁烯	30
3.	顺-2-丁烯	87
4.	反-2-丁烯	13
5.	顺-2-戊烯	82
6.	顺-3-己烯	91
7.	1-甲基环己烯	18
8.	原蒎烯	70
9.	双环[2.2.2]辛烯-2	17

a. H. C. Brown, N. R. Ayyangar, and G. Zweifel, *J. Am. Chem. Soc.* 86, 397 (1964); 86, 1071 (1964); G. Zweifel, N. R. Ayyangar, T. Munekata, and H. C. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* 86, 1076 (1964).

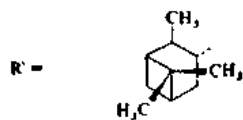
对内烯(表中第 3、5、6 项)选择性高。对反式有位阻的烯和无张力环烯(第 4、7、9 项)选择性小得多。人们认为选择性大小是由于位阻大的烯同去烷基的硼烷(较小空间的硼烷)作用的结果。端基烯显示选择性也不大,可能是因为起反应的位置没有多大空间障碍,非对映的过渡态彼此能量差异不大的缘故。端基烯选择性降低的另一原因是:形成的手征中心离光学活性硼烷隔开一个碳原子。作为普遍性规律,对映体选择性随着新生成的手征性与光学活性试剂的不对称中心愈靠近而增长。

40. D. J. Cram and K. R. Kopecky, *J. Am. Chem. Soc.* 81, 2748 (1959).

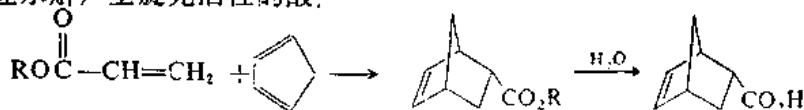
41. G. Zweifel and H. C. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* 86, 393 (1964).

42. H. C. Brown, N. R. Ayyangar, and G. Zweifel, *J. Am. Chem. Soc.* 86, 397 (1964).

* 译者加注。



有旋光活性的丙烯酸酯的迪尔斯-阿尔德双烯合成反应中有稍多对映体的光学活性产物的富集,生成的酯经水解产生旋光活性的酸:



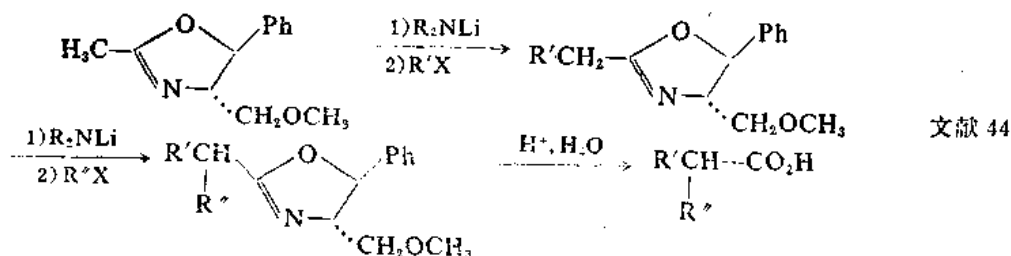
说明反应中产生了对映体之一。对映体富集的程度与手征性的 R 和反应条件有关。具体地说,低温下用路易斯酸作催化剂,双烯环加成的光学选择性大于在室温下无催化的反应。若干数据列在表 10.2 中。

表 10.2 手征性丙烯酸酯在一些狄-阿反应中的立体选择性^a

R	$\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{Et})_2 - 70^\circ\text{C}$	无催化 $25-35^\circ\text{C}$
$ \begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \quad \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ (\text{CH}_3)_2\text{CH} \quad \text{Cyclohexane Ring} \quad \text{C} \quad \text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \end{array} $	82—85	7
$ \begin{array}{c} \text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{CH}-\text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} $	27	3
$ \begin{array}{c} (\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} $	88	5

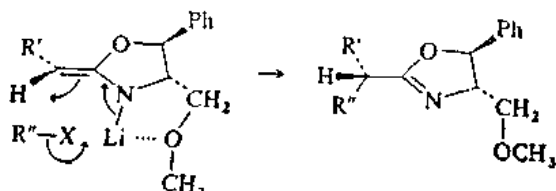
a. J. Sauer and J. Kredel, *Tetrahedron Lett.*, 6359 (1966).

不对称合成二烷基醋酸可用一个手征性噁唑啉中间体 4, 后者可从易得的旋光活性氨基酸制得:



43. K. R. Varma and E. Caspi, *Tetrahedron* **24**, 6365 (1968); A. Streitwieser, Jr., L. Verbit, and R. Bittman, *J. Org. Chem.* **32**, 1530 (1967); D. R. Brown, S. F. A. Kettle, J. McKenna, and J. M. McKenna, *Chem. Commun.*, 667 (1967); D. J. Sandman, K. Mislow, W. P. Giddings, J. Dirlam, and G. C. Hanson, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 4877 (1968).
44. A. I. Meyers and G. Knaus, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 6508 (1974).

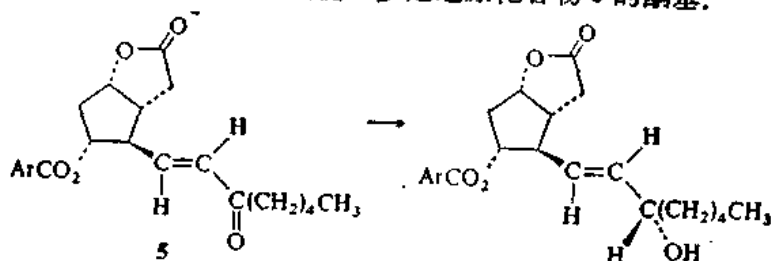
噁唑啉转化为碳负离子, 进行两个预期的烷基的取代。第二轮碳负离子的生成和烷基化接着水解噁唑啉得有 50—75% 光学纯度的羧酸。这一方法的有意思方面为, 所得酸要末 R 构型, 要末 S 构型占优势, 取决于 R' 和 R'' 引入的先后次序。手征中心肯定是在第二次烷基化时形成的。过渡态有人建议如下:



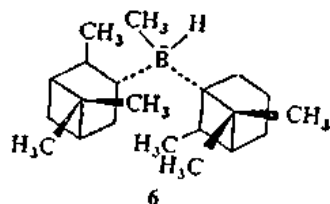
从手征性意义上可以检查到不对称的引入需要有底面进攻而且环外双键的构型要如图所表示的那样。甲氧基的螯合解释了优先地从底面进攻; 苯的立体位阻也作出了贡献。双键的构型已经由立体因素所决定了。

这些转化例子说明不对称合成的原理。有效的合成需要: (a) 一个易得的光学活性试剂用于指定的转化, (b) 反应条件专门有利于生成高产率的对映体。一般地说, 人们也希望能回收光学活性试剂。狄-阿双烯合成提供了这是怎样完成的例子。水解或氢化铝锂还原法制得了产物同时也回收原来的醇, 后者又可重用。同样, 在合成二烷基乙酸中, 光学活性的氨基醇也能从水解回收重用。

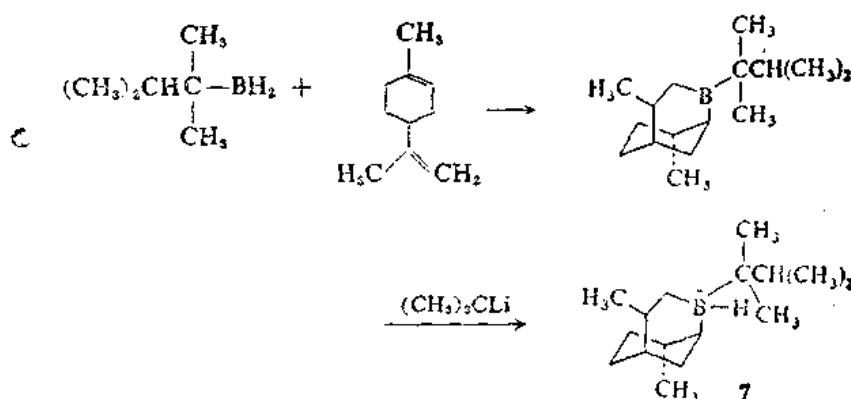
立体选择性反应的方向, 预言和合理的解释要靠立体因素。有较大立体作用差异的情况下预料反应应有较高立体选择性。可举的例子, 科瑞(Corey)等发展了很大体积的氢化还原剂, 用于合成前列腺素的不对称还原⁴⁵。合成关键一步是还原化合物 5 的酮基:



需要建立的手征中心从上式可以看出。如果用硼氢化锌还原则基本上没有立体选择性, 得 1:1 的非对映体醇的混合物。他们从二-3-蒎基硼烷与甲基锂制得了一种体积庞大的复杂的氢化物—氢化烃基硼烷还原剂 6, 拿这还原剂得到的想要的产物, 非对映体比例~2:1。以叔己基硼烷与苧烯相作用制得的比这更庞大的还原性氢化物:



45. E. J. Corey, S. M. Albonico, U. Koelliker, T. K. Schaaf, and R. K. Varma, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 1491 (1971).



三烷基硼与叔丁基锂反应得一硼氢化物 7。这一硼氢化物增加要制的手性醇，其比例增大到 4.5:1。

10.4 合成的策略

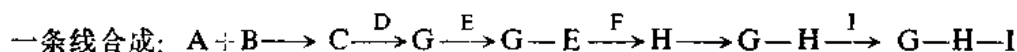
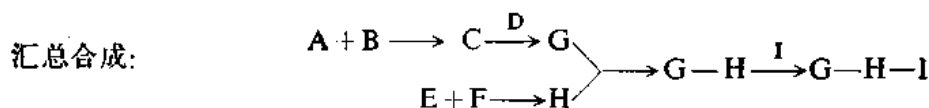
到现在已经讲过的材料主要为可供合成化学家选用的各种工具的叙述。这一武器库中最重要的一部分为广泛的分门别类的可供化学家使用的化学反应。有关的反应条件、立体化学和该反应的产率为判断某一反应能否用于合成都是一些基础。一般反应机理的了解也是重要的工具。为了对付合成的挑战，不断需要发展新的合成方法，而新合成方法之能否为人所用还得看其机理是否合理。在本章中，我们已经介绍了特种合成技术工具，例如保护基团和合成等价基团。这些工具的使用需要适当计划和策略才能胜利地解决合成问题。

有效的合成一个有机化合物的计划关键在严格地对几种反应从可得原料开始到产品的可能结构经过的各个反应步骤作出审慎的评价。一般地说，可选择反应步骤和任何一个合成计划的复杂性随分子的大小和官能团数目和手征中心的数目增多而大大地增加。目的在于挑选最有效的几条路线而进行的分析，其问题就是要认识可得原料和终极目的之间有着多种可能途径。合成步骤的适当途径必须安排出来。

途径适当与否的限制取决于合成的理由。例如目的在合成一种生物活性的带有几个手征中心的天然产物，必须严格地注意立体化学。作为一种大批量生产的商品的合成必然受原料的价格和来源等等因素所限制。工业合成步骤还受副产物是否多到不可容忍等所限制，这些对实验室规模的合成中都不是重要的问题。

发展一个成功的合成计划对一个合成化学家可算是智慧的第一次挑战。完成任务中的创造性和想象力付出了报酬。要确立一条路线没有唯一正确的答案。

合成计划的第一步反应涉及“倒退合成(retrosynthetic)”分析法。把分子结构加以分割，按照合理步骤一步一步地分割成较简单化合物，直至简单的可得的原料。有一些因素必须进入这一过程，彼此都是互相联系着的。分子的整体骨架由一系列关键性中间体所建立起来的。第一阶段的倒退合成分析应当看到组成该分子的各个重要碎片。在此阶段也须要考虑“汇总合成”的潜在优点。例如，假如分子包含有两个碎片 G 和 H，还有一条支链 I，比较可取的方法是分别合成 G 和 H，然后把它们合成在一起，而不是先做 G 而在它上面一步一步去做连续合成的总产率是各



步产率的乘积。由于产率不会超过 100%，总产率随着步骤数目增多而下降。一条线合成的步骤最多，原料损失也最大。汇总合成比它的优越处在于建立几个碎片时是分头开始的，用原料不是一种，从每一种原料所经过的反应步骤数目有所降低。

一旦确认关键的中间体之后，下一步就得面临立体化学问题。大概有这几种：碳-碳双键的顺-反异构现象，环连结处的立体化学，手征中心的相对构型。要挑选能遵循立体专属性的或立体选择性的路线才能达到合成最终产物的目的。举例说，一种分子有一种顺-反异构现象和两种手征中心，可有 $\frac{1}{2}(2)^3 = 4$ 个非对映异构体。由于它们的物理性质接近，要得一种纯立体异构体的机会很少，除非对立体化学进行严格的控制。

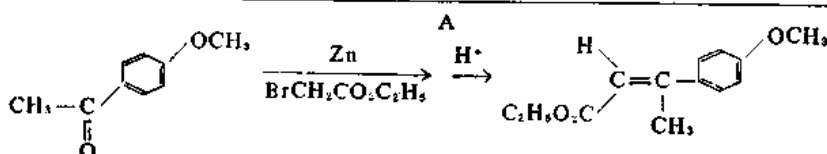
最后，还有官能团的问题。我们已经讨论了利用保护基团和合成等价基团对官能团进行保护和掩蔽的意见。官能团的相互转化是经常要进行的。最终产物分子中如要引入一个羟基在某一个碳原子上，往往在前一步反应得一羰基，而在合成序列最后一步把它转化为醇。与此类似的，酯可自酰胺转化而来，等等。正确的按装官能团工作似乎比建立分子骨架和立体化学要麻烦少一些，因为普通基团的转化方法数目很多。

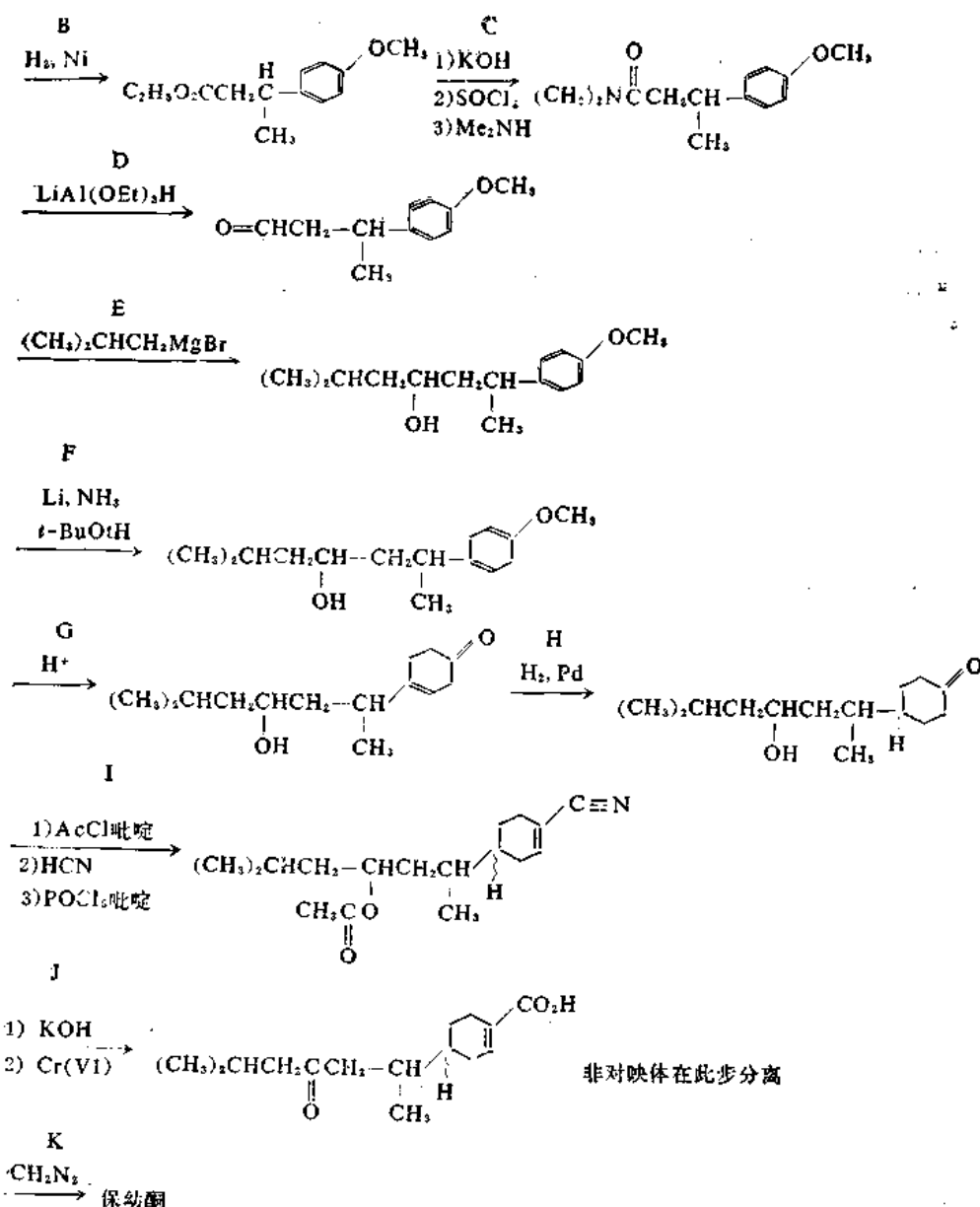
可以举出一些成功的多步骤合成例子说明我们的想法。在这些例子中，我们虽事后才知道，但让我们在面对分子骨架、立体化学和官能团诸步反应上作认真的分析思索。所选例子为天然产物，但对其它合成目标同样的概念也适用。



保幼酮(Juvabione) 让我们举出一个已有多种方法合成一种分子的例子，保幼酮是一种从萜衍生出来的酮酯，可自某些植物分离得到。它显示对某种昆虫有保幼的活性，即，它能改变其变态的程序。对这一物质至少已有七种不同的合成路线报导过。合成法见图式 10.4 直到图 10.10。对这些路线进行一些比较，表明对这一化合物可以不同途径去做。图式 10.6、10.7 和 10.10 方法是立体选择性的。图式 10.4、10.5 和 10.8 则没有选择性。图式 10.9 合成的立体化学不清楚，只是从专利上看到其摘要。图式 10.4 和 10.5 的两条合成路线平行，很多地方相似，我们基本上赞成 10.4 的路线。

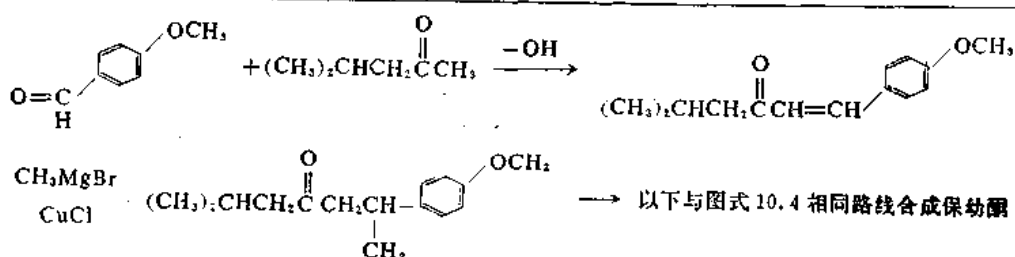
图式 10.4 Mori 和 Matsui 合成保幼酮法





a. K. Mori and M. Matsui, *Tetrahedron* 24, 3127 (1968).

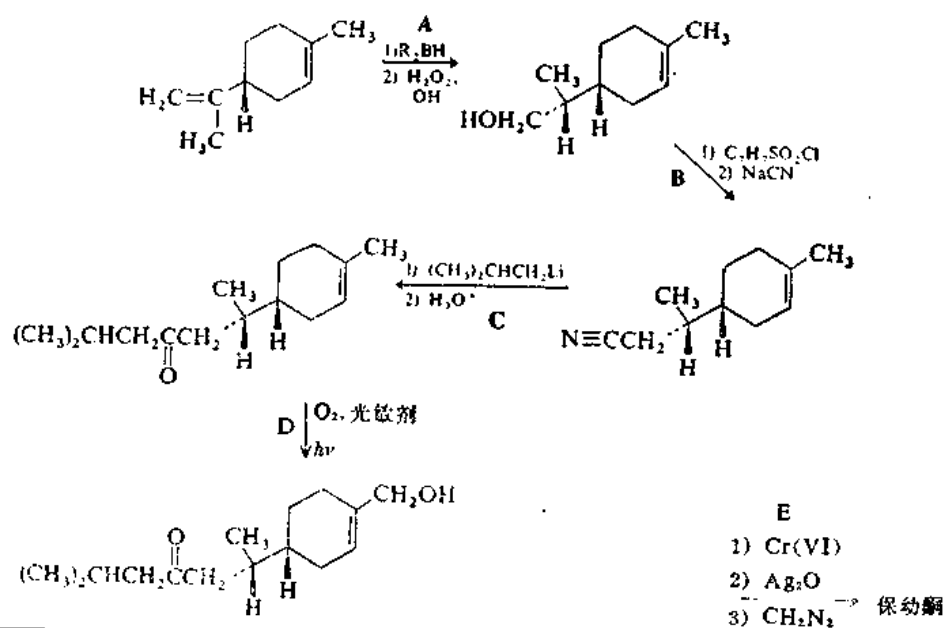
图式 10.5 Ayyar 及 Rao 合成保幼酮法



a. K. S. Ayyar and G. S. K. Rao, *Can. J. Chem.* 46, 1467 (1968).

在合成保幼酮的众多方法中, 关键中间体是一个环己烯作为前体。图式 10.4 和 10.5 都用一个苯环开始, 但在合成中把芳香体系还原是相当靠后的。图式 10.6 和 10.9 用光学活性的天然原料柠檬烯作为原料。这样对特别需要光学活性的产物时提供了立体化学的捷径。图式 10.4、10.6 和 10.10 一步一步地从关键的环状中间体建立起支链, 而在图式 10.7、10.8、10.9 合成中则支链已经做好了, 只在最后装上环状中间体。

图式 10.6 Pawson, Cheung, Gurbaxani, Saucy 法^a



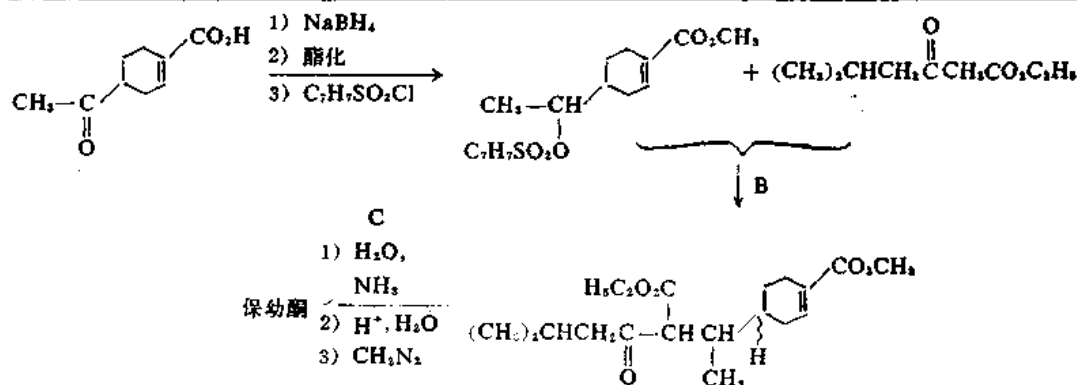
a. B. A. Pawson, H-C. Cheung, S. Gurbaxani, and G. Saucy, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 336 (1970).

这些合成中的立体化学问题涉及两个相邻手征中心碳原子的构型。图式 10.4、10.5 中构型是在还原一步(B)中体现产物的立体化学。两种可能的非对映异构体都能生成, 必须在(J)步完成后分开。图式 10.8 中同样地没有立体化学措施, 产物是两个非对映体的混合物。

图式 10.6、10.7、10.10 的合成路线是立体选择性的。在图式 10.6 中, 起始原料用光学活性的柠檬烯。它的手征中心使第一步(A)硼氢化具有立体选择性, 希望要的立体异构物占 3:2 的优势, 固体衍生物经过结晶, 其中间体是纯的立体异构体。这些手征中心在以后几步反应中没有再牵扯进去, 故而在合成早期立体构型已经确定, 在以后反应中不必再为立体异构体之分离而麻烦。图式 10.7 立体化学受狄-阿加合物中间体的二环性质所控制。加合物已经具备了两个手征中心所需的相对构型, 这两个中心不再在以后改变。(C)一步导致非对映体的混合物, 经过 D 和 E, 但这个手征中心不在最后产物中出现, 因而对合成的总立体化学不成问题。

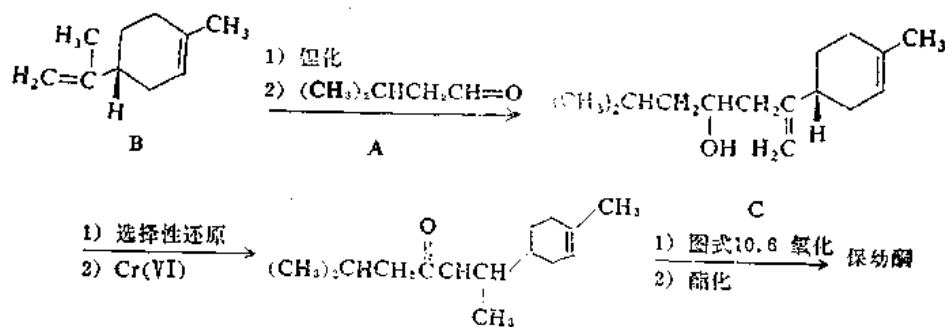
图式 10.10 记载的合成方法中, 立体化学也是在前几步中确定的。烯胺的质子化水解(B)是立体选择性的, 可能是从分子位阻较小的一边进行质子化的缘故。其它反应不影响这一手征中心, 总体合成是立体选择性的。有意思的是在合成中 E 步采用了氰醇作为保护基, 相当于亲核性酰基。

图式 10.8 Drabkina, Tsizin 合成保幼酮法*



a. A. A. Drabkina and Y. S. Tsizin, *J. Gen. Chem. USSR*(Engl. translation)43,422,691(1973).

图式 10.9 Crawford 合成保幼酮法*

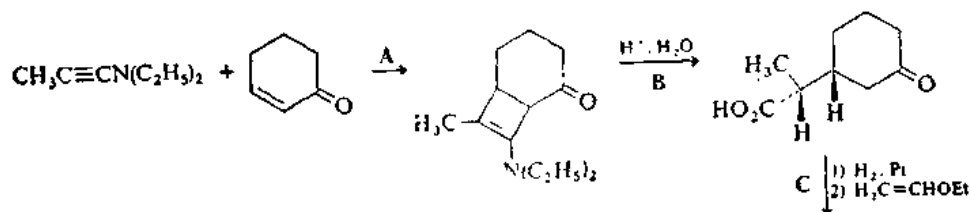


a. R. J. Crawford, US Patent 3,676,506, *Chem. Abstr.* 77,113889e(1972).

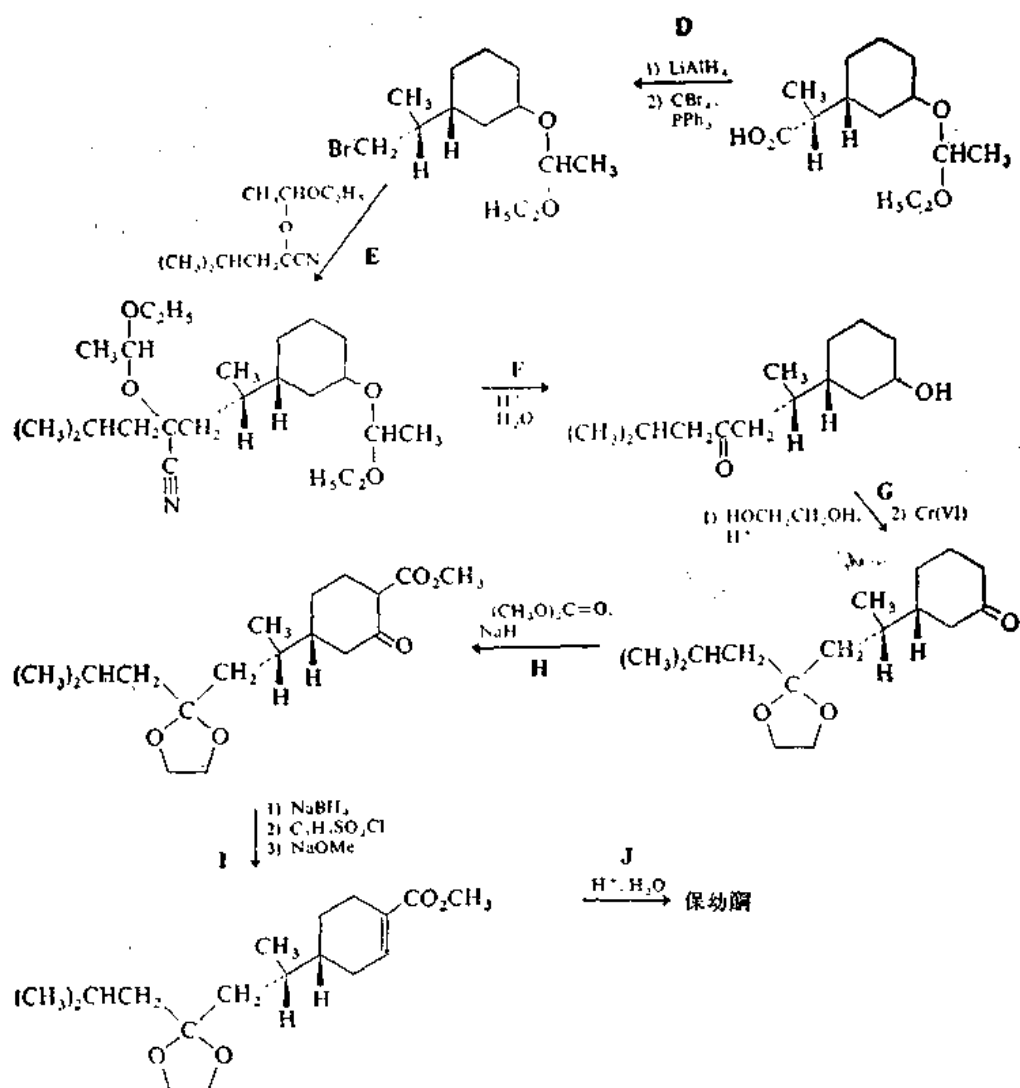
这一套合成法说明按装保幼酮的脂链有多种方法可用。而在三条合成路线中控制立体化学的措施都不相同。图式 10.6 和 10.7 的不对称合成方法依靠双环中间体的立体化学，从而选用所需的异构体于下步反应。图式 10.10 法通过立体选择性的质子化建立手征中心的构型。

多官能团天然化合物的合成在文献中有大量记载，只能在下边选少数例子加以考虑。并不是因为这些特殊分子有什么重要性，主要目的在说明合成所采用的方法，如何搭碳架、装官能团和控制立体化学，这些问题在合成复杂的分子之中是彼此相关的。

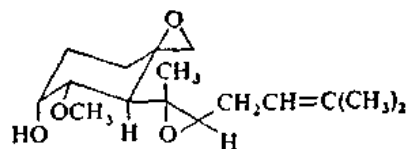
图式 10.10 Ficini, D'Angelo 及 Noire 合成保幼酮法*



a. J. Ficini, J. D'Angelo, and J. Noire, *J. Am. Chem. Soc.* 96,1213(1974).

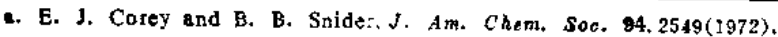


烟霉醇(fumagillol) 烟霉醇是抗菌素烟霉素(fumagillin)酯中的组成部分。虽然它的分子大小与保幼酮差不太多，可是它的立体化学问题比后者麻烦得多。它有六个手征中心。两个

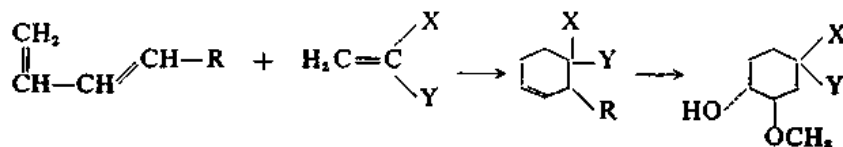


烟霉醇

环氧结构增加了合成困难。相当活泼的基团的引入必须在合成阶段的后期。可以考虑烯的环氧化，羰基与硫叶立德的反应，分子内亲核关环等等措施都可以采用，用以装上环氧基团至适当位置。由于分子中有环，人们可以先建立一个六员环，然后再加支链。用分子内烷基化或缩合关环，但也可以考虑狄-阿加成法建立这个环。能不能在亲双烯上先有 X 和 Y，然后变成环外氧

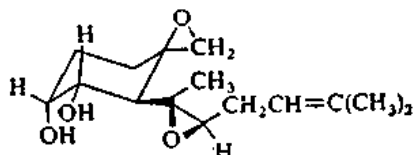


环：如果行的话，狄-阿反应变得吸引力很强，它将提供一个双键，作为按装羟基和甲氧基的部位。这些基团可通过一系列位置选择性和立体专属性反应引入双键。如果这些难题能够解决，问题就缩小至合成带有 R 的双烯，R 成为以后支链的前身。

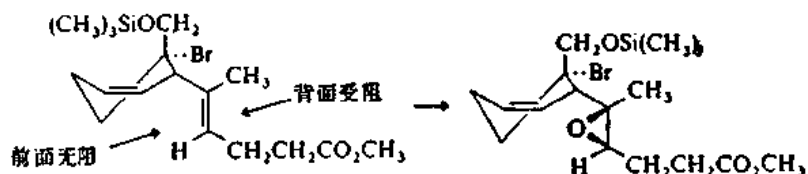


合成问题的解决沿着这一思路而得到实现的有考瑞(Corey)和斯奈德(Snyder)方法⁴⁶。在图式 10.11 中说明了这一路线。 α -溴丙烯醛作为本身不稳定同时可能是亲双烯体——丙二烯氧

化物 $\text{CH}_2=\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2$ 的合成等价物。在(H)这步里醛基被还原至第一醇以后分子内烷基化反应形成了环氧基团。(I)步建立了羟基和甲氧基的立体化学。四氧化锇氧化保证了同面加成。与烷基支链相对的立体化学受到位阻因素的控制。试剂从烷基相反方向进攻双键。(J)步二醇的选择性甲基化可能归因于在平伏型羟基易于起反应的结果。于是平伏型羟基优先被甲基化。这一步确切的选择效果还不甚清楚，因为产物仅得 65% 的中等收率，说明其它异构体也有生成的可能。



G 这一步涉及化学和立体选择性两个问题。三取代的双键必须优先被氧化，先于环内双键。这种优先环氧化*反应之所以会发生，主要是由于在过氧羧酸氧化反应中有高度取代的双键增加了反应的活性。被氧化的双键有两个不相同的面(非对映面)，面向氧化剂。结果要的一面取得了优势，因为双键的背面除 CH_3 基和 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ 阻碍之外，还有环上溴和三甲硅基的阻碍。

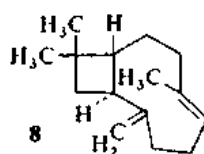


石竹烯(caryophyllene) 石竹烯(8)是一个倍半萜，它提出了合成小环(四员环)和中等大环(九员环)的难题。它的官能团并不复杂，只有一个烯基在环中，它有两个手征中心要建造一个反式烯的立体化学结构。合成路线显示在图式 10.12 中⁴⁷。一些官能团转变比较普通不需评述。作为反应在本书其它部分已经讨论了。步骤 A(见第 6.2 节)，步骤 B、C(见 1.4 及 2.4 节)，步骤 D(见第 5.1 节)步骤 G、H(见第 3.1 节)，步骤 I、L(见第 2.5 节)，它们都是直接了当的变化。步骤 D 的突出之处是引入一个潜在羧酸基，形式上被二甲氧缩醛所掩蔽着。消去三键以后，缩醛被水

46. E. J. Corey and B. B. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 2549(1972).

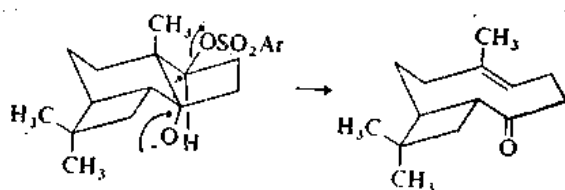
* G 步中为环氧化反应而不是取代反应。原书“取代反应”有误——译者。

47. E. J. Corey, R. B. Mitra, and H. Uda, *J. Am. Chem. Soc.* 86, 485(1964).

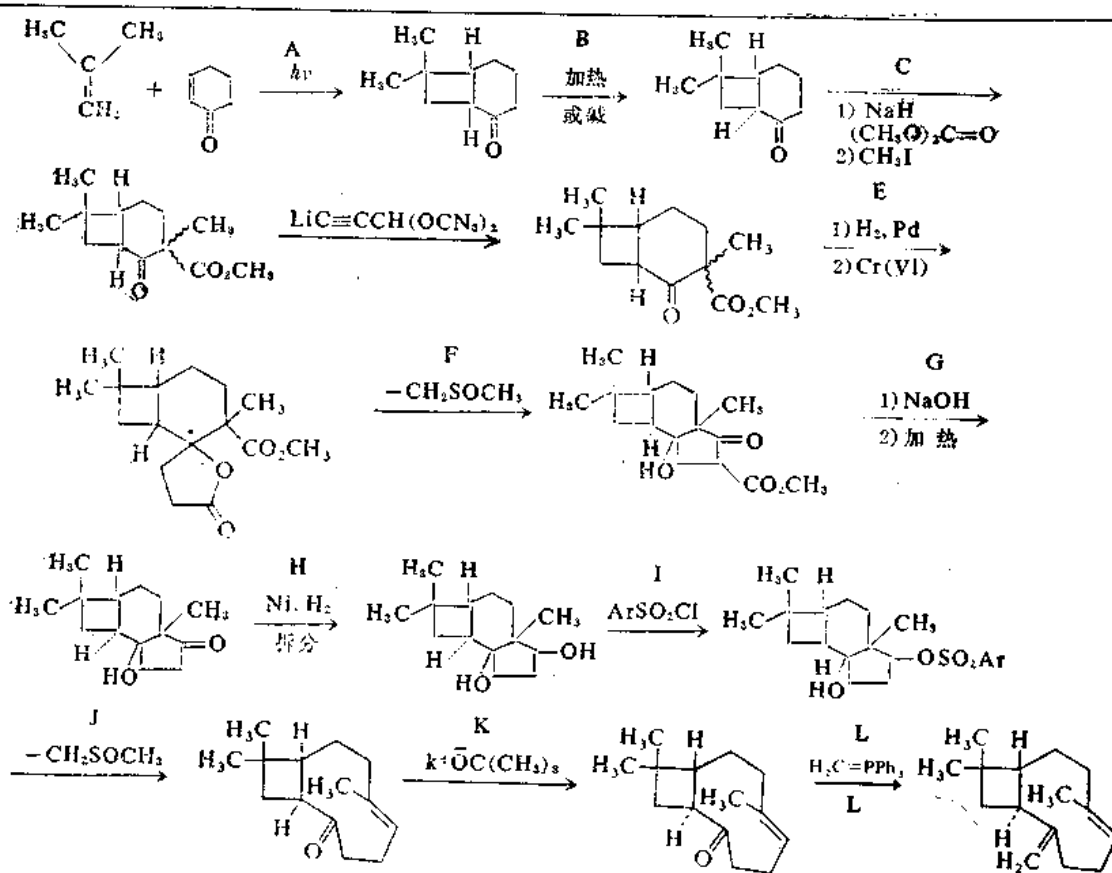


石竹烯

解和氧化转为羧基。内酯化的实现是由于羟基很近的缘故。步骤 F 是迪克曼(Dieckmann)缩合(见第 2.4 节), 这里内酯环的 α - 碳充当了亲核试剂。关键的一步是 J, 这里碎片化反应(第 8.5 节)被利用于制造中等大环。这一方法又能在环连结处建立需要的立体构型, 原因是附近羰基允许差向异构化至较为稳定的反式并联。碎片化反应是立体专属性的。从步骤 H 分离得到的两个邻二醇中, 那个第二羟基与角式甲基处于顺式关系的二醇, 它被断裂为反式环烯。

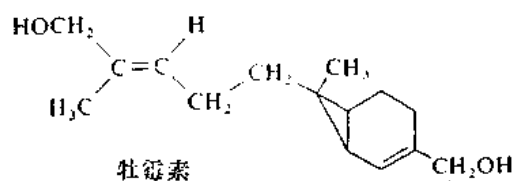


图式 10.12 石竹烯的合成^a



a. 见文献 47.

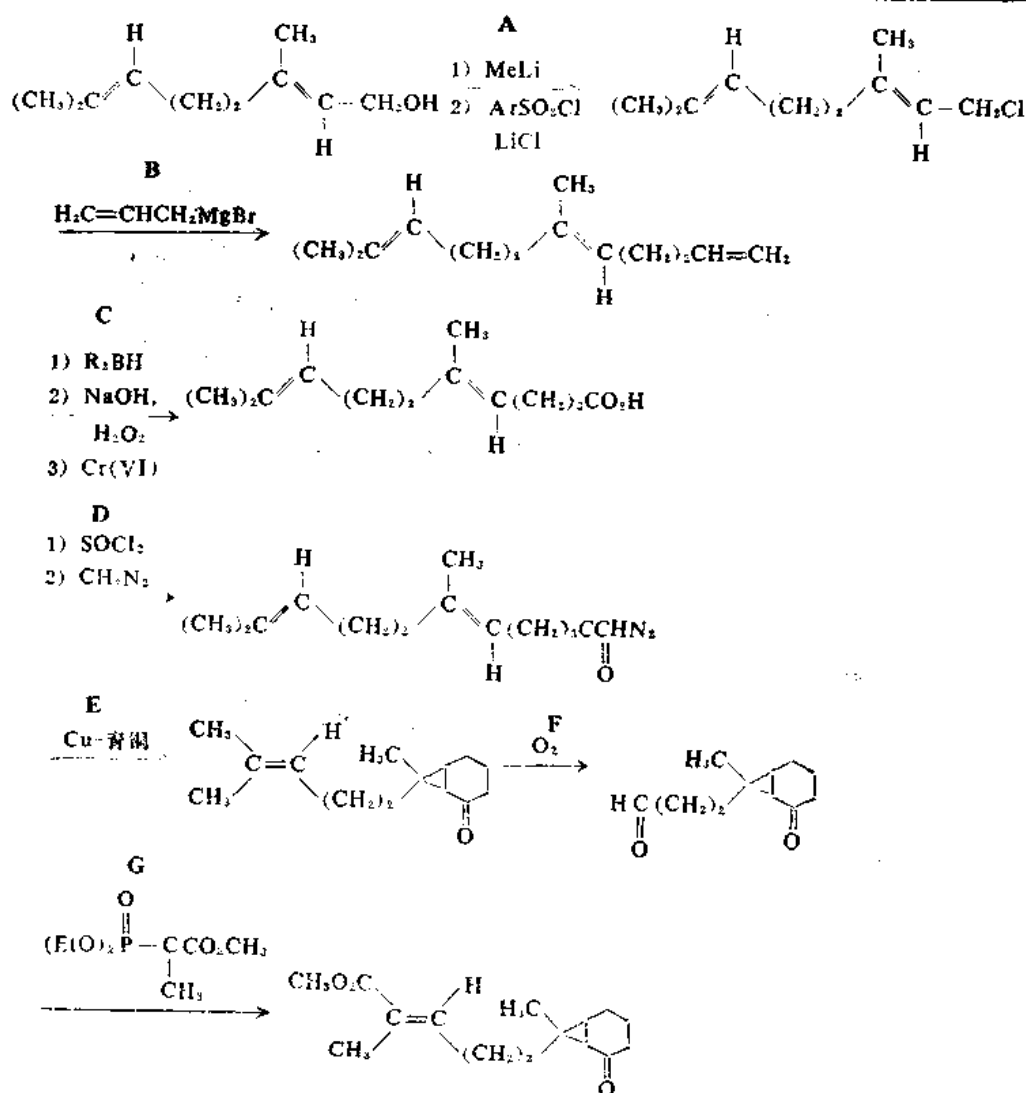
牡蛎素(sirenin) 牡蛎素是 *Allomyces* 霉菌繁殖过程中产生的一种性激素。分子中的烯键上羟甲基同其它烷基取代基处于反式方向。图式 10.13 列出格里埃柯(P. A. Grieco)设计的



牡蛎素

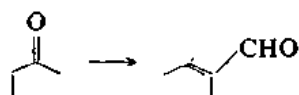
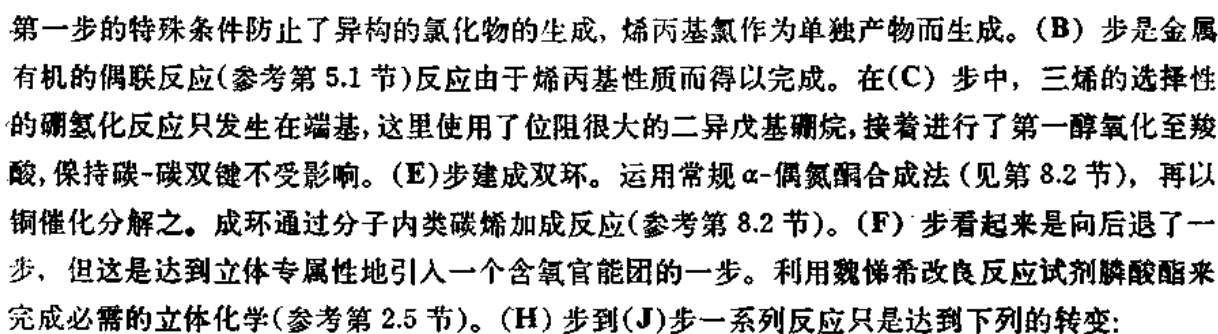
合成路线⁴⁸。也有人报导其它路线的。起始原料用的是一个易得天然产物——牻牛儿醇。每一步都有其独到引人之处。(A)步涉及氯离子取代芳磺酸酯的 S_N2 取代特殊反应。

图式 10.13 牡蛎素的合成^a



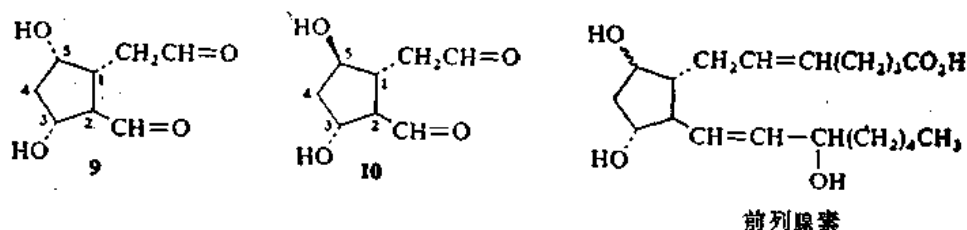
a. P. A. Grieco, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 5663 (1969).

48. P. A. Grieco, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 5660 (1969).

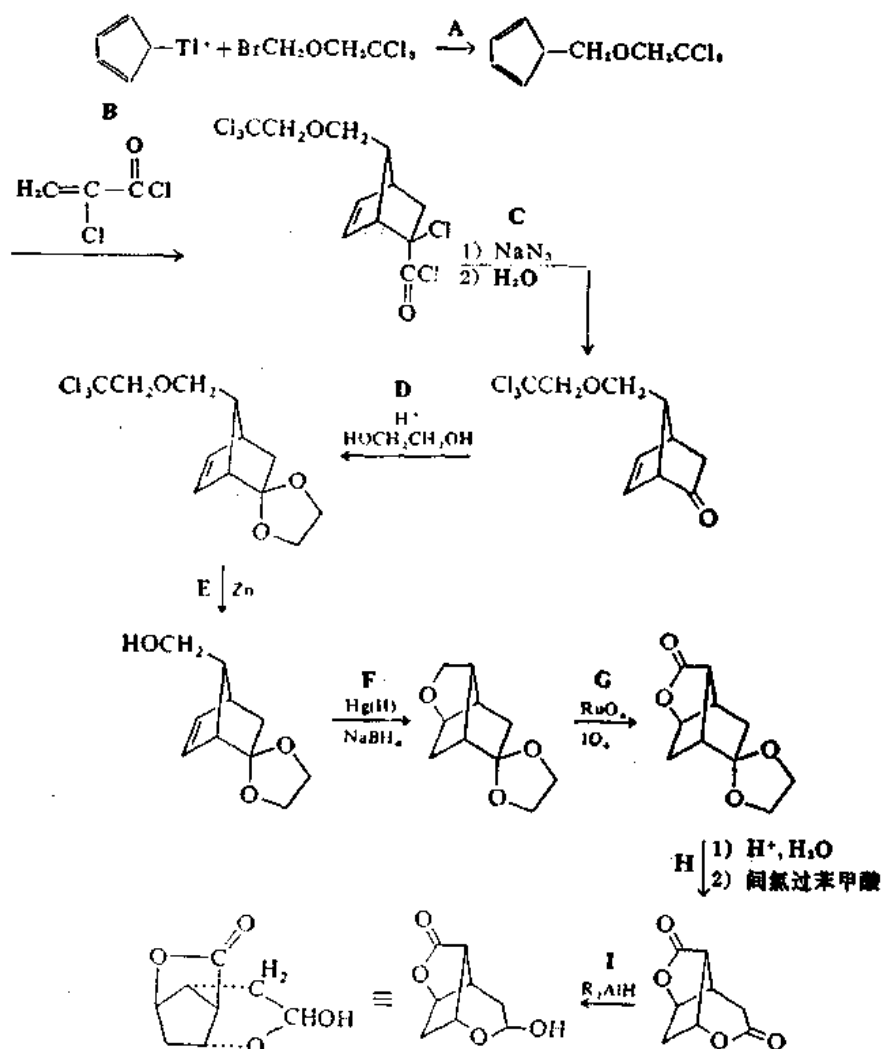

$$\begin{array}{c}
 \text{O} \\
 \parallel \\
 \text{CH}_3\text{C}=\text{CH}-\ddot{\text{O}}^- + \text{RX} \longrightarrow \text{CH}_3\text{C}=\text{CH}-\text{OR} \xrightarrow{\text{NaBH}_4} \text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})=\text{CHOR} \\
 \\
 \xrightarrow{\text{H}^+} \text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}=\text{CH}-\text{OR} \longrightarrow \text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{O}^+\text{R} \xrightarrow{\text{H}_2\text{O}} \text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{OH})-\text{OR} \\
 \\
 \xrightarrow{\text{H}^+} \text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{O} + \text{ROH} + \text{H}^+
 \end{array}$$

前列腺素中间体(Prostaglandin Intermediates) 图式 10.14 到图式 10.17 勾画出合成中间体(9)和(10)的一些步骤。这些中间体都是合成前列腺素的立体异构化合物,前列腺素是哺乳动物和其它有机体中为量很少的天然产物。合成这类化合物颇有现实兴趣,因为它们具有广泛

而深远的生理活性,但从自然界不易获得。这些中间体的醛基是经过几步装上去而未经保护,支链通过没有其它官能团的魏梯希试剂而接上。这一路线的每一步设计都要获得立体纯产物。纯度重要性很显然,只要考虑中间体有四个手征中心,八个非对映混合体能在一起形成,不用任何立体化学控制手段将导致什么样复杂情况就可想而知。合成的每一步控制产物的立体结构,全部依靠双环中间体保持了各个官能团之间的相对立体关系。



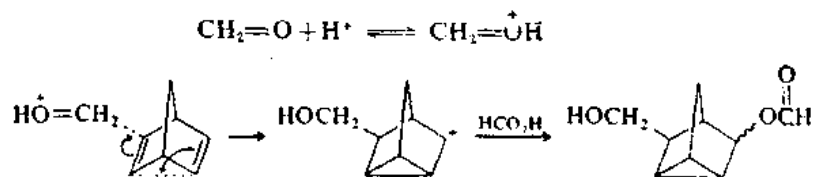
图式 10.14 前列腺素中间体的合成之一^a



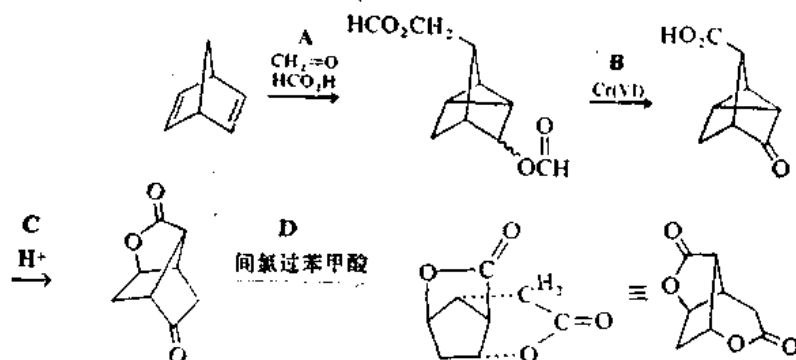
a. J. S. Bindra, A. Grodski, T. K. Schaaf, and E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 7522 (1973).

在图式 10.14 中, 环戊烷的第 1 位和第 3 位的相对立体关系是通过双环[2.2.1]庚烯的形成而建立起来的(见 B 步)。环的几何性要求(B)步产生的两个新碳-碳键彼此处于顺式的关系。另一重要的在 1, 3 位进行的操作为(H)步, 实行贝耶-维立格(Baeyer-Villiger)氧化。由于这一反应不变动迁移基团的构型(见第 9 章), 1, 3 两位的基团保持了顺式关系。在 C-2 和 C-5 的基团必须是顺式的, 但对 C-1 和 C-3 基团却是反式的。建立这一关系的关键反应也是(B)步。亲双烯体的进攻是从已有取代的环戊二烯位阻较小的一面靠近。C-2 基团和 C-5 上氧保持顺式关系在(F)步分子内形成 C-O 键就已建立起来。

图式 10.15 路线比图式 10.14 的稍短, 使用了相同的一般方法建立立体化学关系。在(C)步中, 环丙烷经质子化打开。早期刚产生的碳正离子在分子内被捕获, C-2 和 C-5 的顺式关系得以确立。双环的几何性, 贝耶尔-维立格反应的立体化学保证了 C-1 和 C-3 基团的立体关系, 情况和图式 10.14 类同。(A)步质子化是甲醛引发的亲电取代反应, 产生出来的正离子被甲酸抓住, 第一醇在此反应条件下也被甲酸酯化。



图式 10.15 前列腺素中间体合成之二

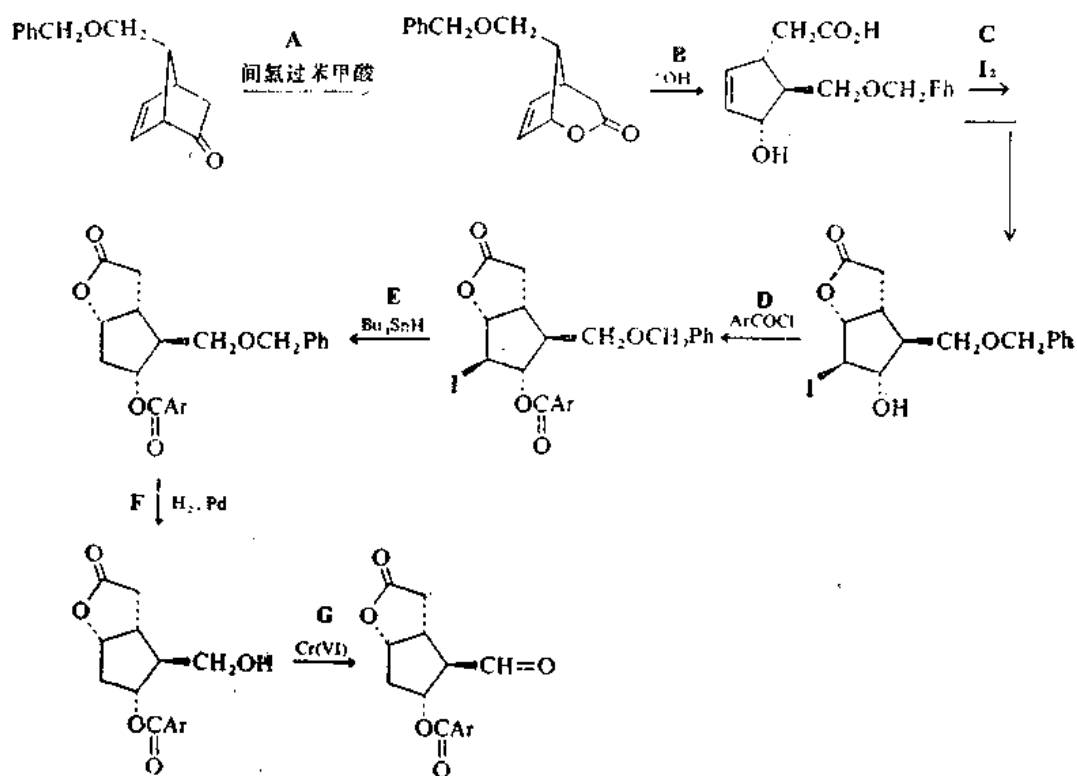


a. J. S. Bindra, A. Grodski, T. K. Schaaf, and E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 7522(1973).

图式 10.16 和图式 10.17 合成中间体, 其 C-1, C-3 和 C-5 基团都是相互顺式的关系。在图式 10.16 路线中, C-1 和 C-3 基团的顺式关系又是依靠贝耶尔-维立格氧化确立的, 在合成路线的一开始就实行了。(C)步中, C-5 的含氧基团的顺式关系也建立起来。所谓“碘内酯化”是立体专属反面加成而同时优先形成五员并联顺式环, (反式并联不是优先产物)。其余几步已在前面的反应中讨论过。

还有一条路线(图式 10.17)同前面讨论过的图式 10.14 到 10.16 三条全然不同。C-1 碳和 C-5 氧的顺式关系在(E)步中确立。这一步反应涉及第一烷基磺酸酯溶剂化分解同时发生了碳-碳双键的参予。羟甲基的内式立体化学在(B)步中的出现保证了需要的立体化学。内式立

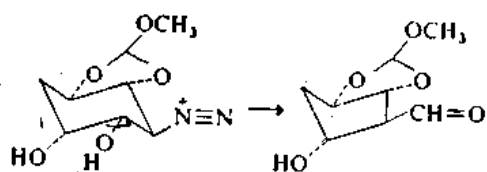
图式 10.16 前列腺素中间体合成之三^a



a. E. J. Corey, S. M. Albonico, U. Koelliker, T. K. Schaaf, and R. K. Varma, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 1491 (1971).

体化学是通过顺-1, 3, 5-三羟基环己烷作为原料的环化(A步)而确立的。

图式 10.17 的有意义处在最后一步经梯芬努-吉米扬诺夫 (Tiffeneau-Demjanov) 关环缩小成环戊烷 (参考第 8.6 节)。它的环己烷前身的立体化学已经进行到一步缩环使基团迁移至与离去的氮的反面上是可能的。

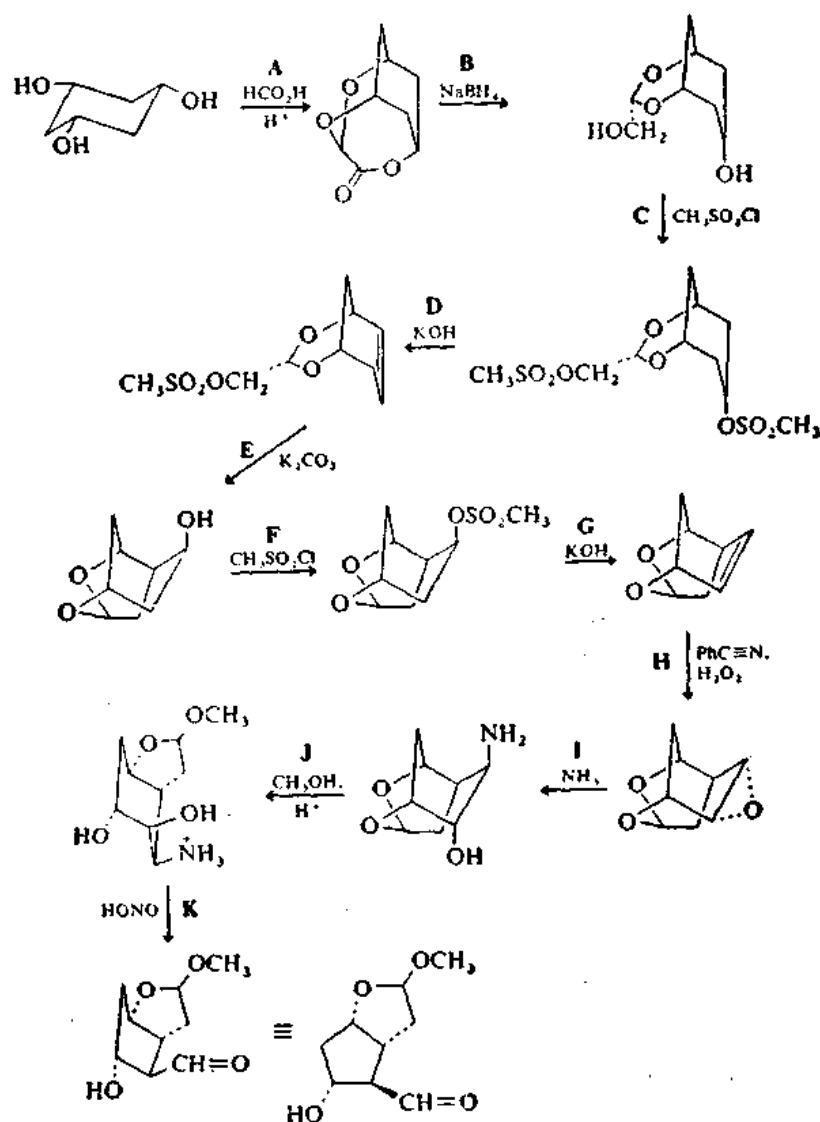


这一路线另一特点是合成开始就有羟基存在。它们在(A)步被掩护为环缩醛一直到(I)步。到最后前二步才有一个羟基释放,以便最终重排得需要的构象。

以上合成代表了今日有机化学家合成的水平。当然比这还复杂的分子也有合成的。例如维生素B-12的全合成在1972年宣布成功,这是沿续十年的成果⁴⁹。不论从合成对象的复杂性或方法程序的逻辑要求,这是迄今为止令人印象最深刻的一个合成杰作。

49. R. B. Woodward, *Peter A. Leemakers Symposium*, Wesleyan University, Middletown, CN, 1972.

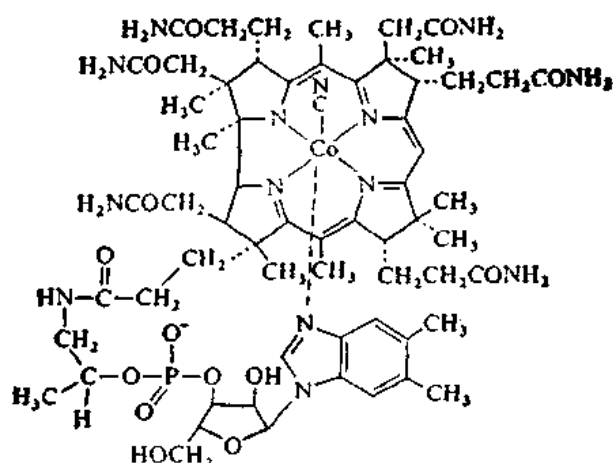
图式 10.17 前列腺素中间体合成之因^a



a. R. B. Woodward, J. Gosteli, I. Ernest, R. J. Friary, G. Nestler, H. Raman, R. Sitrin, C. Suter, and J. K. Whitesell, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 6853 (1973).

合理的倒退合成分析、设计出可行的合成路线,这取决于若干因素,其中化学家的经验、想象力和洞察事物的能力是最重要的。手头可运用的反应种类也是重要的。这不仅涉及人们头脑中记得住的反应,与能否找得到适合于某种转化的反应在文献的出处也有关系。最系统而广泛的来源要算泰尔海姆(Theilheimer)主编的一套“有机化学合成方法”(Synthetic Methods of Organic Chemistry)。这一套资料和其它合成方法丛书列在一般参考书目中。这些书籍对官能团转化提供了最好的情报。对某一特定合成目标设计出令人满意的合成计划,必须逐一或近似分子上去考虑。在本章末有一些习题可供思考。

用计算机去完成分析合成任务近年来有不少探索工作。这无疑是吸引人的,因为计算机储



维生素 B-12

存的反应的系统分类总比藏在化学家头脑中来得完全。然而把这些反应分类同倒退合成分析高效程序编制结合起来并不是轻易的工作。科瑞(Corey)等编写了有关这方面概念的一本书⁵⁰。在他们完成这一编印的时候已经又有了新进展⁵¹。简单地说,程序包括合成目标的倒退合成分析,发展出潜在中间体的“树”。往后倒退经过可能的前身的每一系列,于是发展出可能的合成路线的众多系列。人们造出了“对仗转化(antithetic transform)”这一名词,用以描述结构分析步骤中每一步,对某一特定反应产物设计出了可能需要的原料。

当前的程序利用化学家和计算机密切对话方法。通过图形结构式,先是化学家画,计算机也提供可用作中间体的化合物结构式⁵²。这里不可能描述分析程序的详细部分。哈佛大学工作者用这一系统于合成分析中,当系统能处理更多问题时,方法将愈来愈显得效率高。我们也应当指出,计算机分析并不减少人脑设计合成路线的作用。1971年科瑞描述解决复杂合成问题的一般方法“不可能在可见的将来得到完善”。显然,方法的系统化将有助于常规的倒退合成分析的方面,并有助于化学家对合成想法的系统化。

一般参考文献

1. F. W. McOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press, New York, NY, 1973.
2. E. Ireland, *Organic Synthesis*, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ, 1969.
3. W. Theilheimer, *Synthetic Methods of Organic Chemistry*, Vols. 1-30, S. Karger, Basel, 1946-1976.
4. S. R. Sandler and W. Karo, *Organic Functional Group Preparations*, Vols. I-III, Academic Press, New York, NY, 1968-1972.
50. E. J. Corey, *Q. Rev. Chem. Soc.* 25, 455 (1971).
51. E. J. Corey, R. D. Cramer, III, and W. J. Howe, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 440 (1972); E. J. Corey, W. J. Howe, and D. A. Pensak, *J. Am. Chem. Soc.* 96, 7724 (1974).
52. E. J. Corey, W. T. Wipke, R. D. Cramer, III, and W. J. Howe, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 421, 431 (1972).

C. A. Buchler and D. E. Pearson, *Survey of Organic Syntheses*, Wiley-Interscience, New York, NY, 1970.

I. T. Harrison and S. Harrison, *Compendium of Organic Synthetic Methods*, Vols. 1 and 2, Wiley, New York, NY, 1971, 1974.

R. B. Wagner and H. D. Zook, *Synthetic Organic Chemistry*, John Wiley and Sons, New York, NY, 1953.

J. ApSimon, *The Total Synthesis of Natural Products*, Vols. 1 and 2, Wiley-Interscience, New York, NY, 1973.

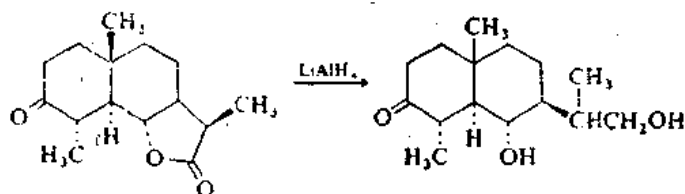
I. Fleming, *Selected Organic Syntheses*, Wiley, New York, NY, 1973.

习 题

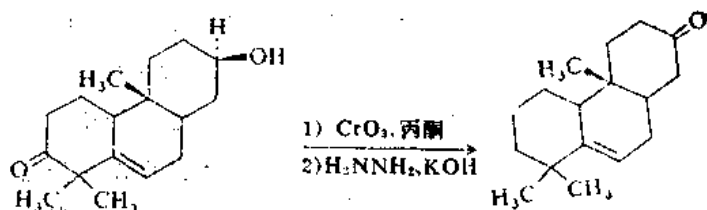
(这些问题的参考文献可查本书 401 页)

1. 在下列每一种合成变化中已给合适的试剂, 但反应并不能如式一步实现。应进行何种必要的改变使变化能按所示路线得以实现?

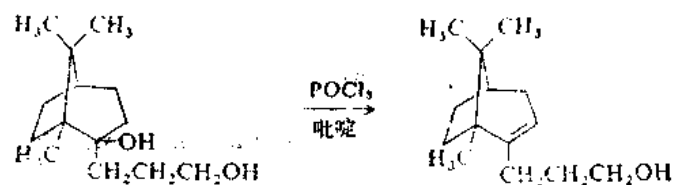
(a)



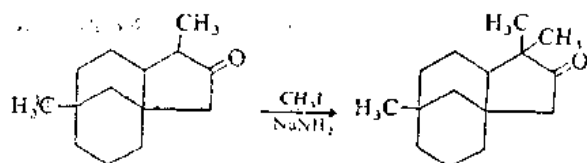
(b)



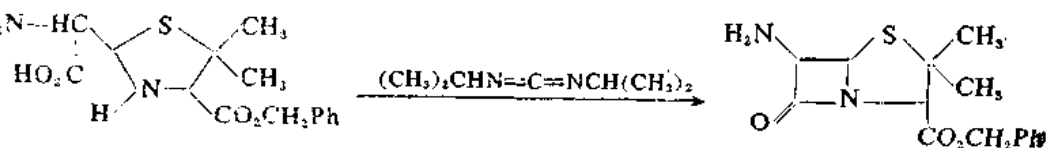
(c)

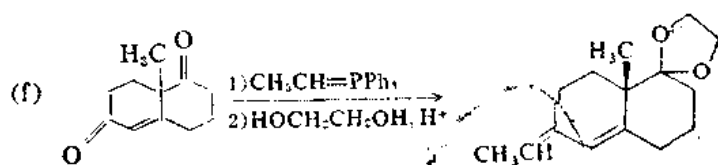


(d)

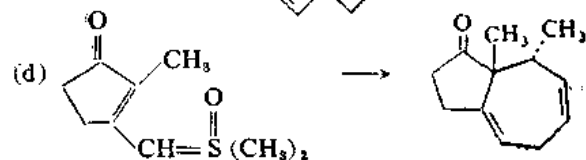
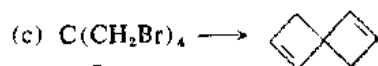
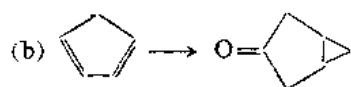
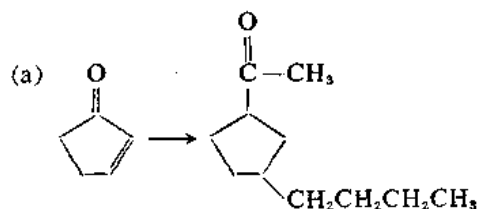


(e)

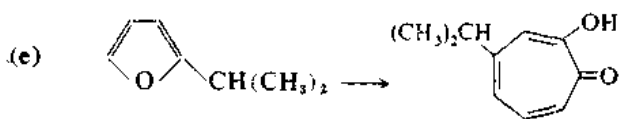
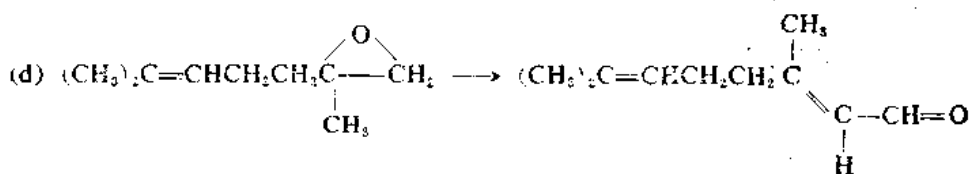
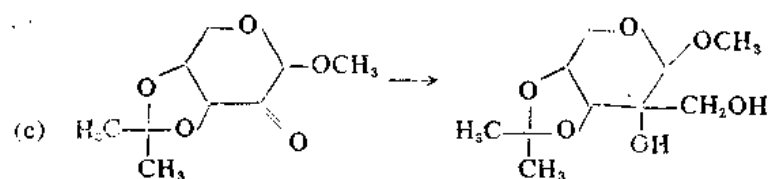
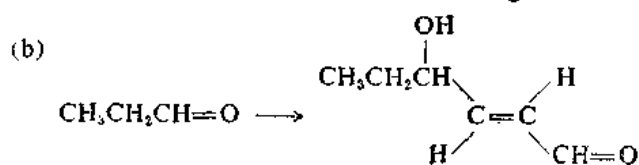
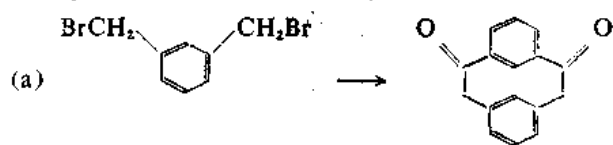




2. 试述下列合成得以实现的方法:

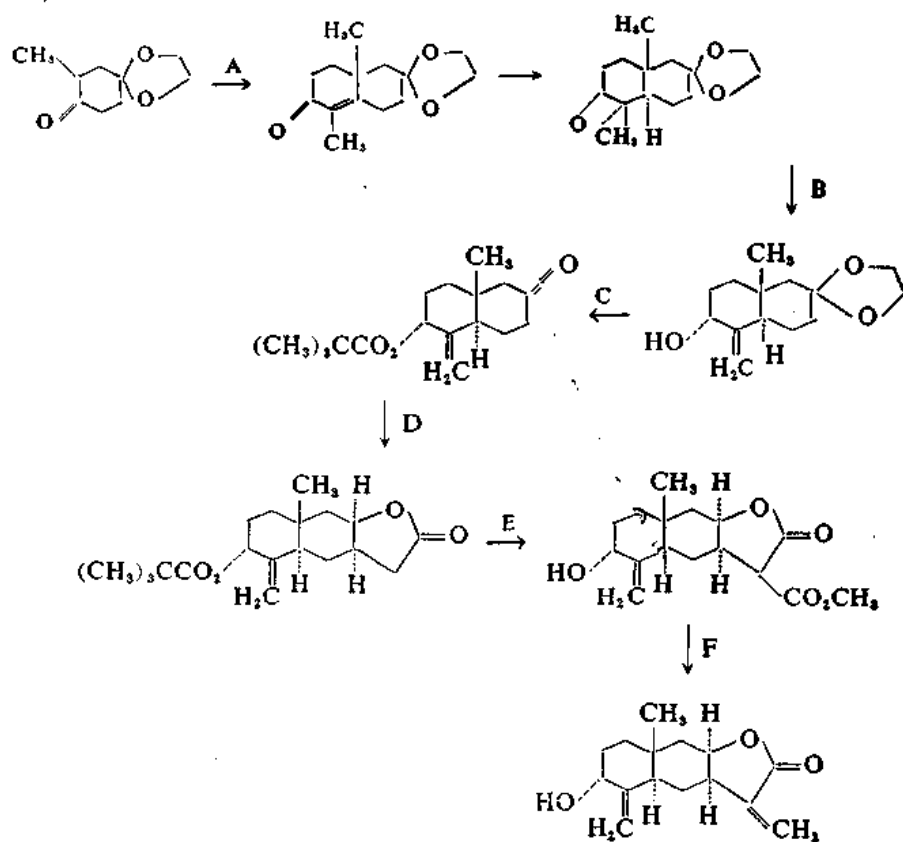


3. 利用图式 10.2、10.3 所指出的合成路线用相当试剂和其它需用的试剂来完成下列转变 (可能需要不止一步反应)。

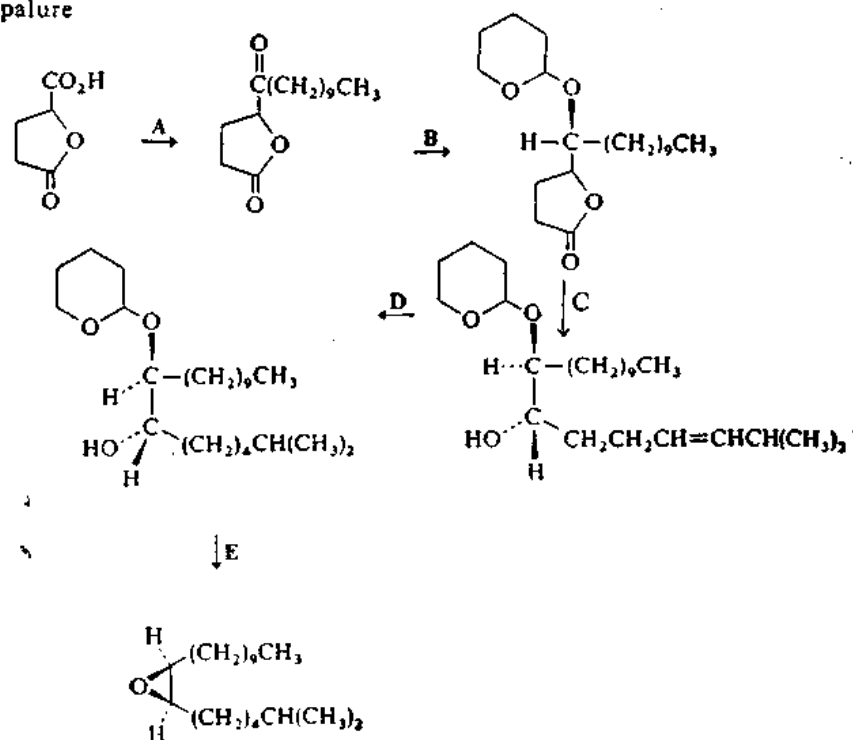


4. 给出下列若干天然产物的设计合成图式。每一步用一个字母标出，代表一种试剂或一系列反应用以完成所需的变化。

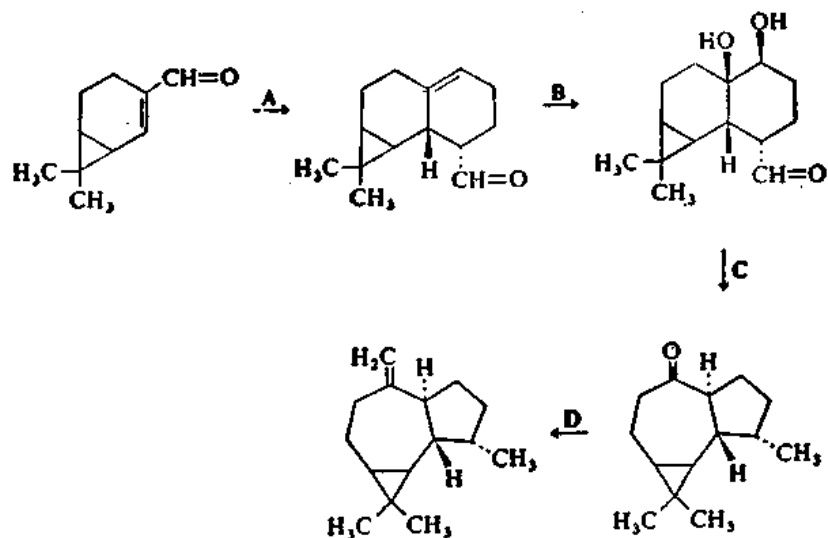
(a) isorelekin



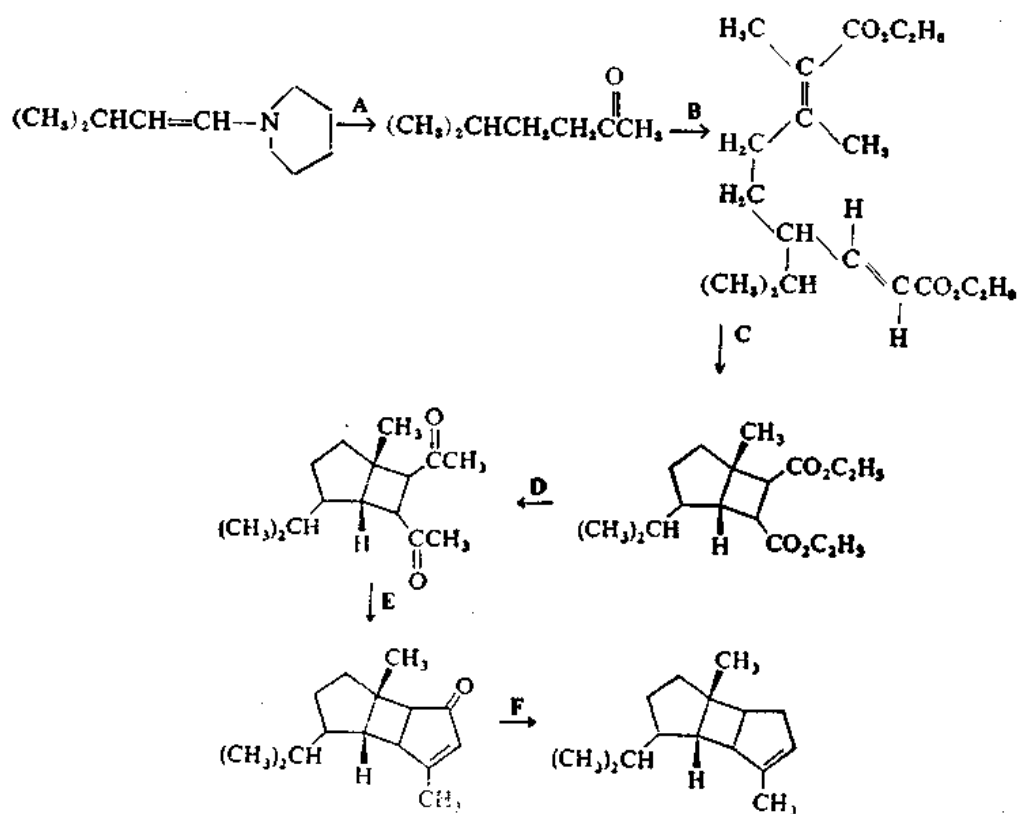
(b) dispalure



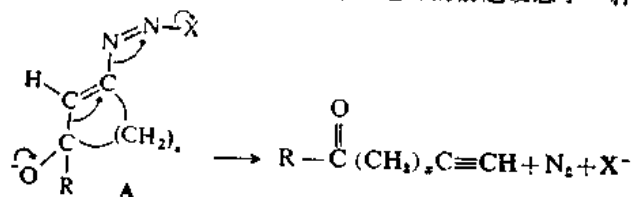
(c) aromandrene



(d) α -bourbonene

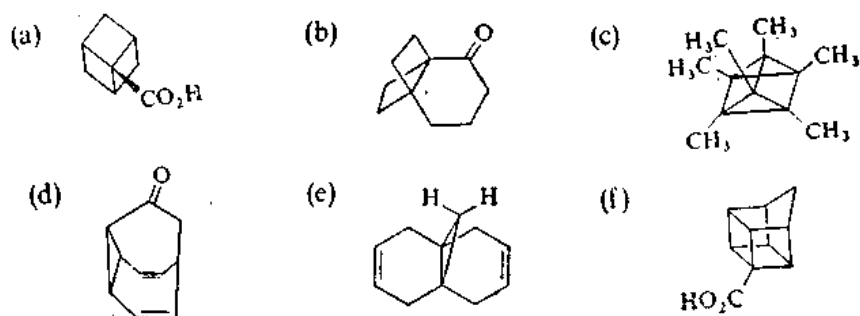


5. 根据象A体系碎裂化能在较温和条件下进行的前题设想了一种新的顺利地制炔基酮的路线:

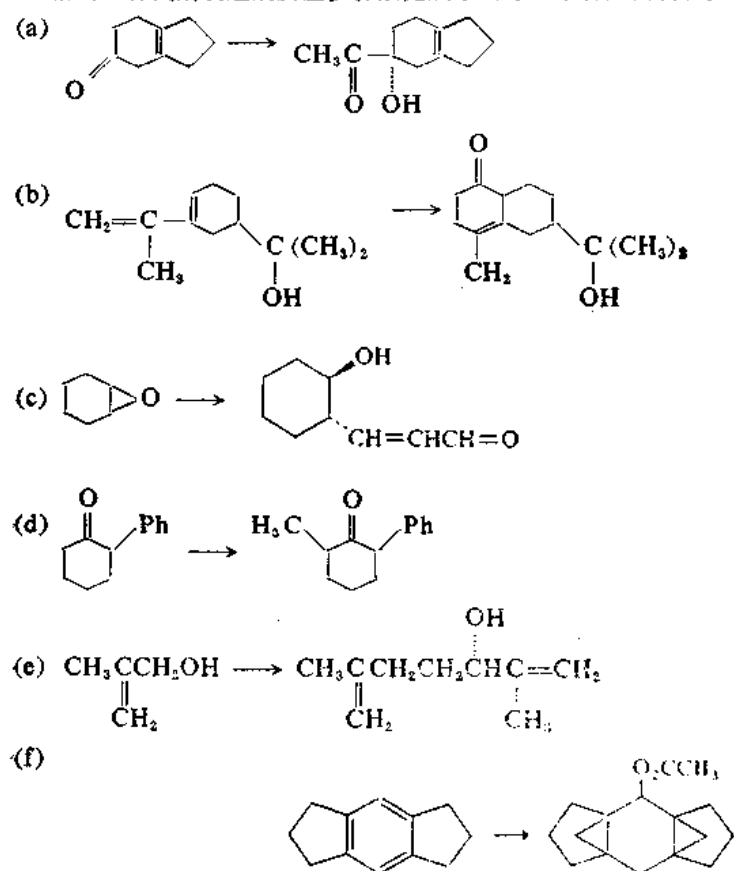


试从易得的试剂, 提出从 α, β -不饱和酮来制取所需的中间体A的实用方法。

6. 设计合成下列多环化合物的方法:

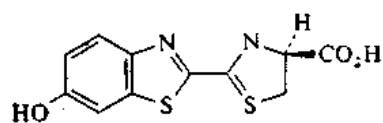


7. 指出一种试剂或短线反应步骤以完成下列每一个合成的转化:

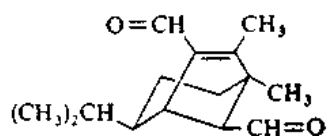


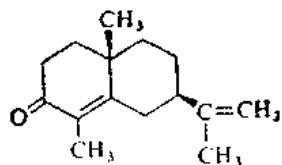
8. 指出可得的有旋光活性的原料可作为合成下列化合物的起始点:

(a) 萤火虫的荧光素

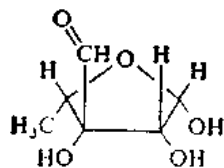


(b) 蟾孢醛

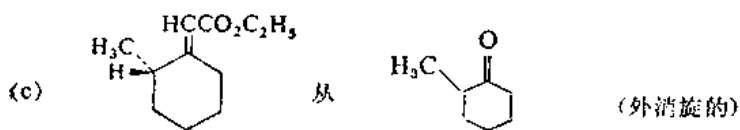
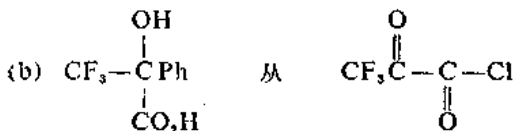
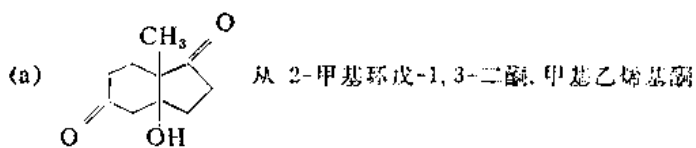
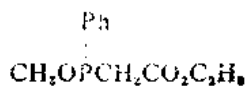
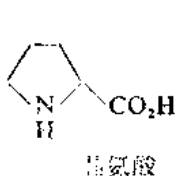
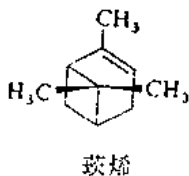
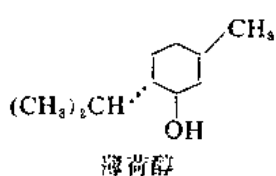


(c) α -步草酮

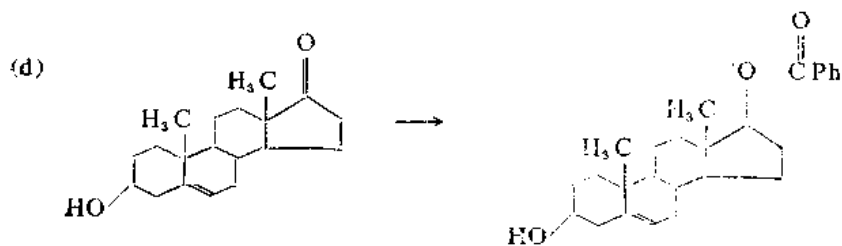
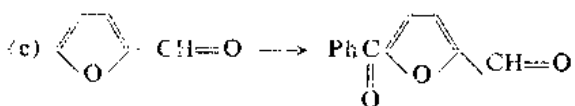
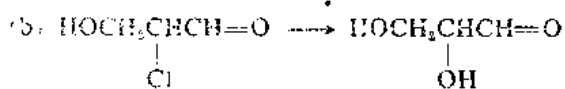
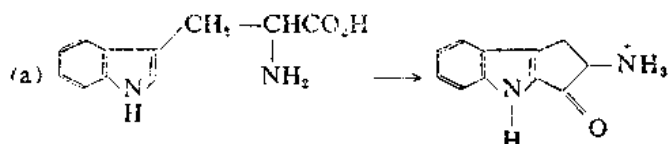
(d) 链霉糖

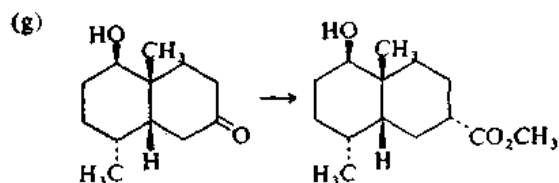
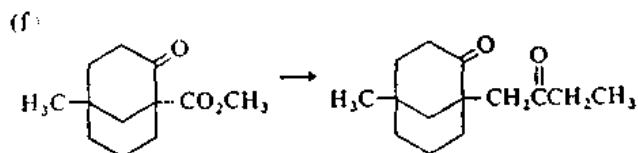
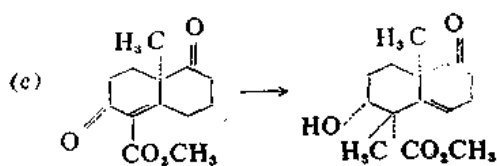


9. 试从下列试剂和任一下列旋光活性纯试剂, 提出合成下面的光学活性化合物的方法:

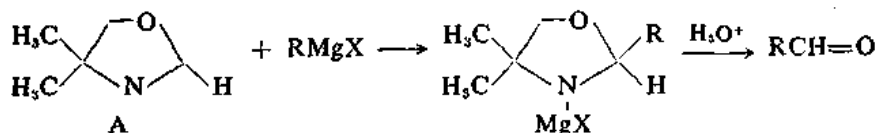


10. 试指出为了完成下列合成转变所需保护的地方, 并提出可能的保护基和合适的实现每个合成转化的图式:



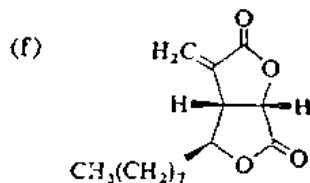
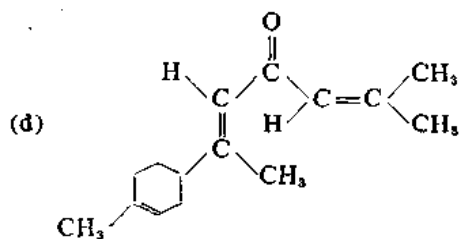
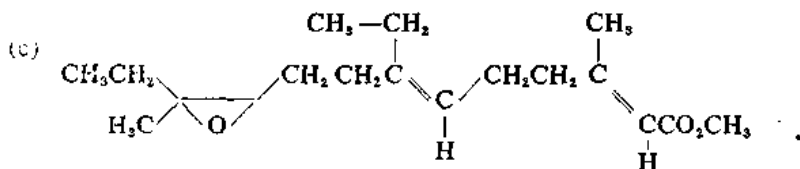
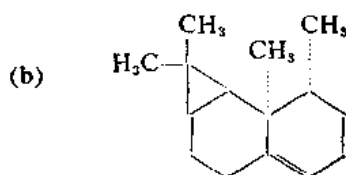


11. 据了解化合物A作为有机金属化合物潜在的甲酰化试剂按照下列方程式进行反应:

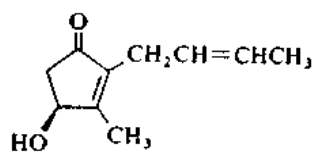


发现有机金属化合物与A加成是低效的。试将加成这步改进得更有利, 致使这一可行的程序得到改善。

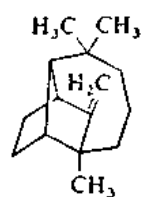
12. 试进行下列每一种天然产物的倒退合成分析。举出至少三种分别不同的图式, 讨论三种建议的优缺点并描述最佳路线的详细合成计划:



(g)

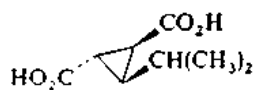


(h)

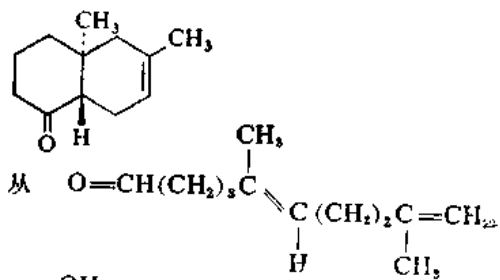


13. 提出能以实现下列化合物的不对称合成的建议:

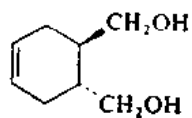
(a)



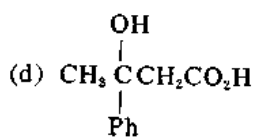
(c)



(b)



(d)

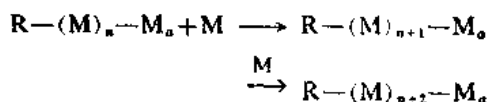


第十一章 高分子的合成

1930年以来,有机化学家们于工业试验室努力从事研究高聚物材料的合成,在工业和市场上许多这类物质成为重要商品。本章将说明如何利用一些反应来创造有用的高聚物。我们可以看到在讨论聚合反应的基本机理时,我们面临的问题是同小的有机分子的反应是一样的,而只是聚合结果得到了高分子量的分子这一特点而已。

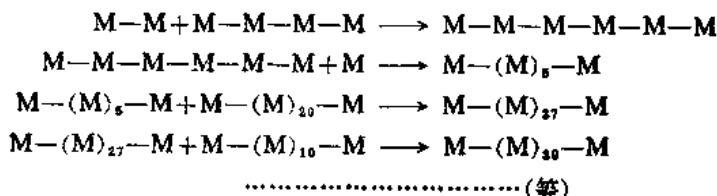
聚合反应一般可以分为三大类型:链式加聚,逐步增长聚合和络合聚合。

链式加聚 链式加聚的特征是个别单体的互相连接形成聚合链。每一单位连续加成不断产生一个活化位置 M_n , 后者延续下去,这个键在另一个单体反应后持续地增长着。生长的聚合链



和单体分子之间的反应机理涉及自由基、阳离子或阴离子中间体,每种类型将在特定的例子中加以介绍。

逐步增长聚合 在逐步增长聚合过程中,单体并不是一个一个地加上去。相反,链的长度之逐步增长和分子量的逐步变高是通过调聚和低聚物相互作用得到的。在许多这样逐步增长聚合中,生成了如水或醇等小分子的副产物。为此,这一类聚合反应有时也叫做缩聚反应。副产物的生成并不是绝对必要的,所以,现在用“逐步增长聚合”这一名词较为适宜。



络合聚合 第三种常见的聚合类型是络合聚合。同加聚相似,它也是一个一个单体加上去的。它是加聚的一种形式,但不同于单体加成,因为除了单体和聚合链之外还出现了第三种质体参加。在络合聚合过程中,络合加成这一步发生在单体和聚合物与第三种质体之间,后者促成了新的化学键产生。一般,这第三种质体通常是金属络合物。

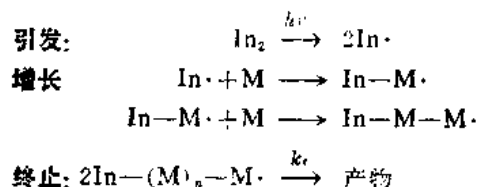
11.1 聚合反应

11.1.1 链式加聚反应

最重要的链加聚反应是聚合链末端以自由基形式进行反应。这一类聚合常称**自由基链的聚合**。基本反应机理在A卷第十二章中讨论自由基化学时已介绍过。

聚合一般依靠引发剂在反应混合物中发动链式聚合反应。典型的引发剂为那些热不稳定

的、加热分解成自由基的分子。还有一些靠光分解或氧化还原产生自由基中间体的体系。引发之后，个别链增长的速度常数是很大的，而正常的聚合总是发生在反应分子链的浓度很低的 ($<10^{-6}M$) 情况下。结果，聚合总速度是中等的。

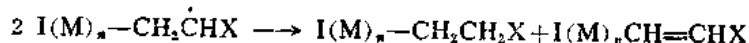


对这类反应体系的动力学分析是可能的。自由基链的聚合的动力学基本方程是假定反应自由基浓度保持低而恒定的前提下推导出来的。在这些条件下，终止的速度相当于引发速度：

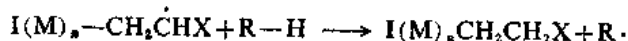
$$\begin{aligned}2k_i[\text{In}] &= 2(k_t)[\text{I(M)}_n\text{M}\cdot]^2 \\ [\text{I}\cdot\text{M}_n\cdot\text{M}\cdot] &= \left(\frac{k_i}{k_t}\right)^{1/2} [\text{In}]^{1/2} \\ \text{聚合速度} &= k_p [\text{I(M)}_n\text{M}\cdot][\text{M}] = k_p[\text{M}] \left(\frac{k_i}{k_t}\right)^{1/2} (\text{In})^{1/2} \\ &= k_p[\text{M}][\text{In}]^{1/2}\end{aligned}$$

k_t 项可以包含几种不同反应速度常数，相应于若干可能的终止过程中的每一种反应。动力学方程完全和 A 卷第十二章的自由基加成反应的公式相似。

由自由基链的聚合制得的聚合物分子量大小取决于增长阶段与终止链的增长阶段两者速度的比例。停止链增长的一种方式两个自由基结合，或者发生歧化生成一个聚合物饱和端基与另一个不饱和烯基末端：

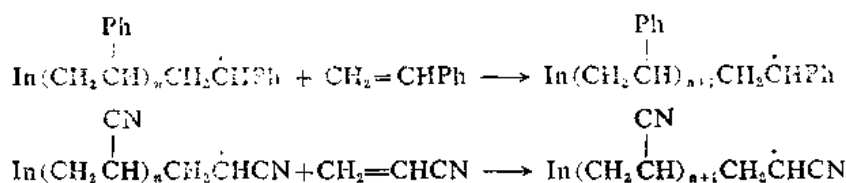


另一种停止链生长的方式为链的转移。链的转移并不发生自由基中心的消失，但确实终止了聚



合物链的增长同时引发了另一新链的生长中心。链转移和链终止孰快孰慢决定了聚合物的分子量。常见的链转移机理为从溶液中另一分子夺取一个氢原子。后者可以是溶剂分子或别的添加剂。体系中加进一些化合物达到链的转移的目的，就是控制聚合物分子量分布的主要方法。链转移试剂的存在意味着某一聚合物链的生长停止之时并不破坏活化自由基。凡是链转移试剂的浓度或活性高的时候，链的增长越易受到干扰，聚合物平均分子量就低一些。

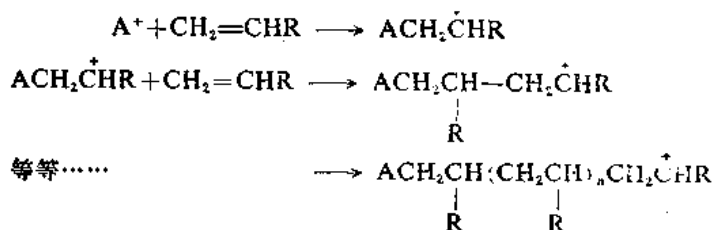
能够通过自由基链的聚合反应而易于聚合的化合物也就是那些易于进行自由基加成反应的类型。烯烃带有芳基、酯基、腈基或卤素的基团，它们的自由基中间体较为稳定也是较易进行自由基聚合反应的。端基烯一般比高度取代的异向烯要活泼些。自由基链聚合的主要方式为头尾相加。这是因为每一次单体加成发生时产生了最稳定的自由基中间体。例如苯乙烯加成生成苯基取代自由基，丙烯腈加成生成氰基取代自由基；取代基总是有规律地出现在链的间隔碳的位置上，而不是杂乱无章地分布着的。



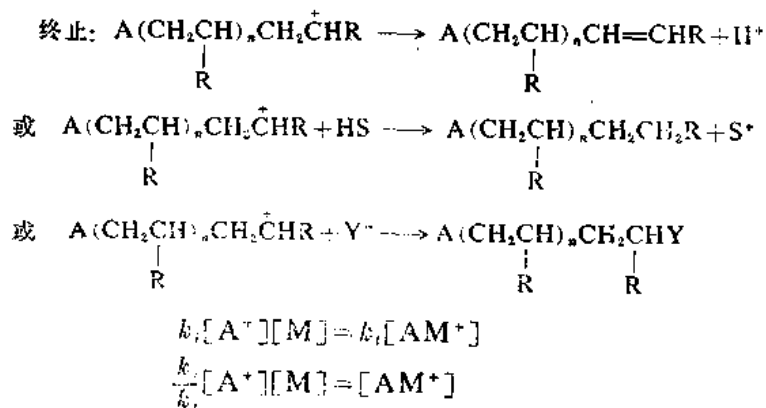
聚合的技术已经深入的研究过,并有若干种能发生聚合的重要方法。自由基链的聚合只用很纯的单体(加上引发剂和作控制用的链转移剂),这叫做本体聚合。苯乙烯和甲基丙烯酸甲酯在工业上转化为聚合物时分别采用本体聚合,可算是这一类单体的代表。另一种技术为悬浮聚合,顾名思义,聚合开始时是单体的悬浮液。氯乙烯和醋酸乙烯酯就是这一类单体聚合的例子。双烯类聚合成橡胶是乳胶聚合的代表,这是同悬浮聚合很不相同的一种过程。乳胶聚合用的引发剂是水溶性的,而单体则部分地在肥皂或表面活性剂存在下以微粒状存在。乳胶聚合的特征为增长过程发生在微粒的表面。由于微粒数量多,它的颗粒又小,两个自由基相互碰撞导致链的终止的机率不大可能出现,所以不常用引发剂接种。当微粒内部发生聚合,更多的分子被微粒所溶解。其结果可以获得很长很长的聚合链。聚合也可在单体溶液中进行。假如聚合物在溶剂中是可溶性的话,需要把溶剂蒸去以回收聚合物。假如不溶性的话,它就从溶液中沉淀出来。

许多市售重要聚合物是共聚物。就是说两个或两个以上单体混合物共同聚合的产物。共聚反应将在链式加聚的重要机制介绍之后再讨论。

烯烃的聚合也可用一系列质子酸或路易斯酸引发。生长着的聚合链的活化点是一种碳正离子。



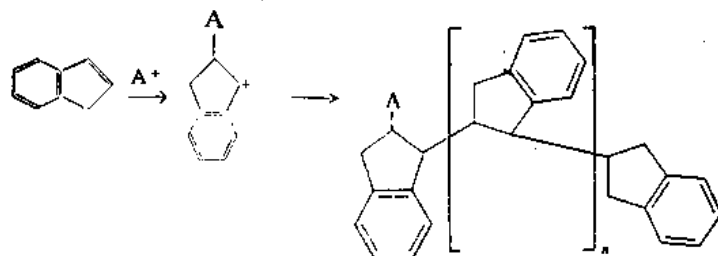
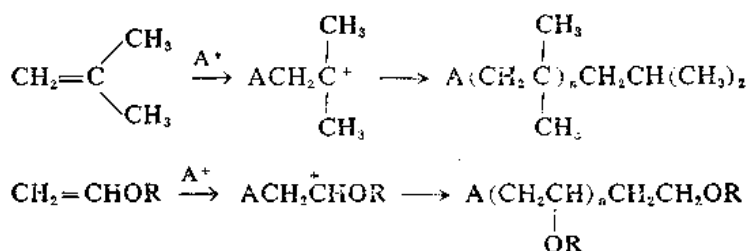
失去质子则链的增长终止,通过从溶剂或一些在溶液中存在的其它分子夺取氢负离子,或一个负离子相结合都使链终止。阳离子聚合的动力学方程是假定在低而稳定浓度的活性生长链前提下导出的,因而假定链的引发和终止速度是相同的:



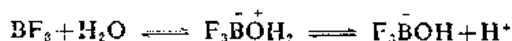
$$\text{增长速度} = k_p[\text{AM}^+][\text{M}] = \frac{k_t}{k_i}[\text{A}^+][\text{M}]^2$$

这里 $[\text{A}^+]$ 为有催化活性酸的浓度。

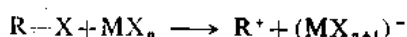
在阳离子条件下最容易聚合的烯烃是那些能导致相对稳定的碳正离子中间体的烯。异丁烯、乙烯醚以及有芳基取代的烯，它们都是重要的阳离子聚合单体。由于生长着的聚合链和单体要反应生成两种可能的碳正离子的较稳定的中间体，阳离子聚合反应如同自由基链的聚合一样，单体总是按头尾有规律地相接成链。



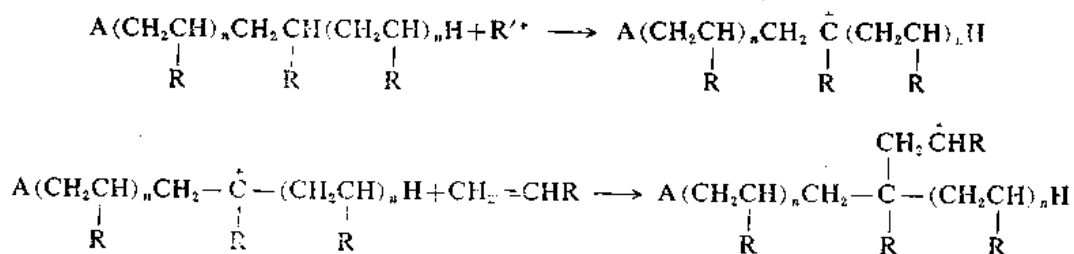
实际操作时，除阳离子聚合的基本已知的机制之外当然还有许多复杂问题。许多催化体系是由两个组分组成的。在一些体系中，例如 BF_3 只有在有水存在下有催化效能。活性催化剂可能



是一个作为质子供给的加成物在起作用。卤代烷与路易斯酸结合起来也能充当引发催化剂。人们认为这一体系中卤代烷产生了一个碳正离子。这一方式在A卷第五章有关碳正离子生成过程中已介绍过。

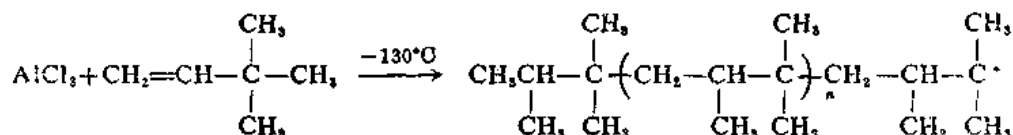
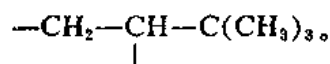
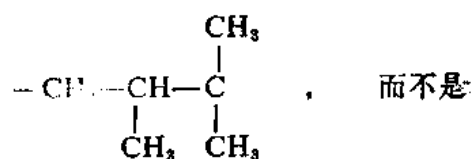


因为阳离子聚合涉及碳正离子中间体，就能发生聚合结构的各种变迁的可能性。从聚合链内某一位置夺取一个氢负离子造成链的歧化：



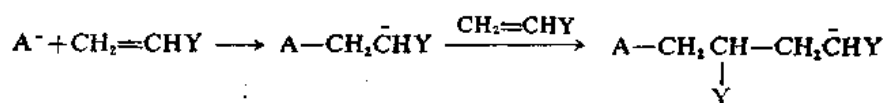
对某一单体，重排与增长相互竞争。当有这种情况时，聚合的骨架包含有重排的和未重排的单体

单元。叔丁基乙烯是一特例¹，聚合物中重复单元是



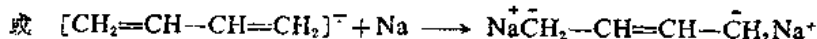
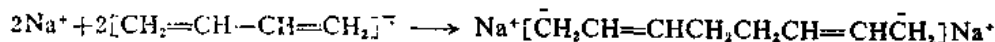
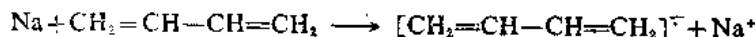
阳离子聚合速度和行为对引发剂的性质比自由基远远敏感。其理由可能是阳离子活性中心要与相反的负离子和溶剂起作用。碳正离子中心可以同任何东西结合，也可以强烈地与负离子结合成对，取决于溶剂和负离子的性质²。这些因素在控制共聚时强烈地起着作用。当正离子位置完全自由而且活性很高的时候，聚合不可能区别两种单体（都在体系中）。另一种情况，当离子成对活性降低时，选择性可以高一些³。例如用 AlBr_3 催化异丁烯和对-氯苯乙烯的共聚，选择性随着溶剂的极性增加而增加。增加是由于有效地溶剂化和在更极性的溶剂中降低了活性的缘故。

烯烃的链式聚合也能被阴离子试剂所催化。阴离子聚合在分子有稳定碳负离子的基团存在时特别容易进行。就是乙烯也能按负离子方式进行聚合。可是，需要使用如烷基锂那样的极强



碱。它与阳离子聚合相同处为溶剂的性质和抗衡离子都起着重要作用，因为这些因素决定了阴离子在增长聚合链中的活泼性。

阴离子聚合引发剂中一类重要代表为有机金属化合物，特别是钠和锂的化合物（复习第5章烷基金属的一般性质）。格氏试剂能引发丙烯腈和丙烯酸酯的聚合，但不能引发烃的聚合。有机钠化合物可以在体系中就近产生，金属钠在体系生成有机钠，后者再放出能引发聚合的活化试剂。金属钠催化双烯的聚合，其机理已被人证明涉及双负离子，后者是双烯自由基负离子二聚的产物。

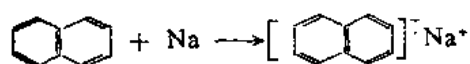


另一类引发体系为预先制得的自由基负离子。例如钠和萘的作用（参考A卷第12章12.1.7节）。自由基负离子再同单体作用，使单体变成自由基负离子，后者二聚。起聚合增长作

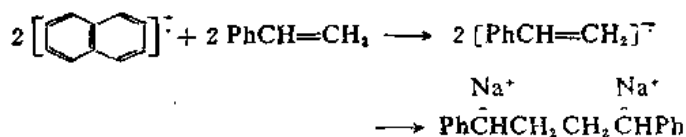
1. J. P. Kennedy, J. J. Elliott, and B. E. Hudson, Jr., *Makromol. Chem.* 79, 109 (1964).

2. N. Kanoh, K. Ikeda, A. Gotoh, T. Higashimura, and S. Okamura, *Makromol. Chem.* 86, 200 (1965).

3. A. V. Tobolsky and R. J. Boudreau, *J. Polym. Sci.* 51, S53 (1961); C. G. Overberger and V. G. Kamath, *J. Am. Chem. Soc.* 85, 446 (1963).



用的就是这类双负离子:

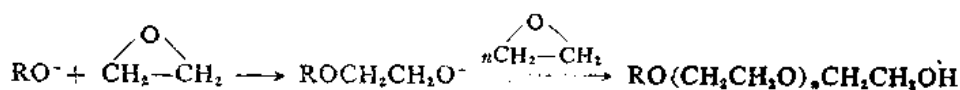


如果单体是高纯的话, 不大会发生终止, 因为双负离子活性中心不易发生二聚或歧化反应, 也不可能交换质子而生成别的碳负离子中心⁴。这样产生了两种重要的后果:

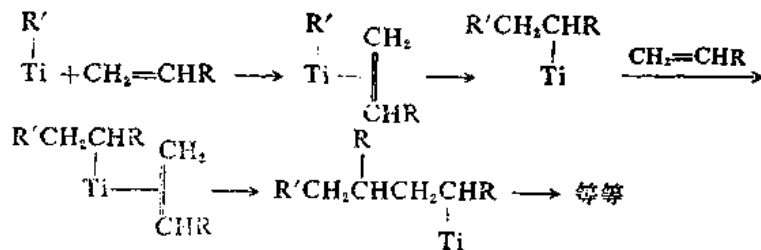
1. 由于电子迅速转移而使所有引发步骤非常容易发生。聚合链以恒速增长着直至所有单体都消耗光为止。因此, 阴离子聚合物的分子量大小接近相似; 也就是说聚合物的分子量范围分布较窄。

2. 活化的链的端基寿命很长。当单体都消耗光后, 只要再加单体, 聚合可以重新进行, 因为活性碳负离子中心依然存在。所说“活的聚合物”这一词就是用于表达阴离子聚合反应的这一特点⁵。它的活性需要用水、醇或任何质子给予体予以淬灭, 这些含氢物质的酸性足以中和碳负离子的电荷。

环氧乙烷类是另一类按阴离子-链加成机理进行聚合的重要单体。用强碱催化聚合(如烷氧负离子), 形成聚醚。每一步加成产生了一个新的烷氧中心, 后者同另一单体分子进行亲核开环反应。



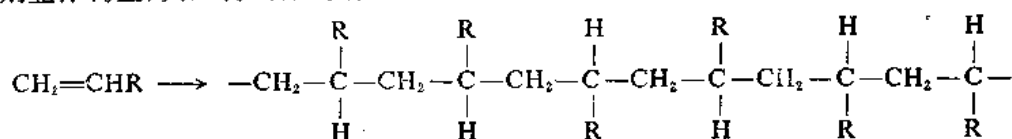
需要考虑另一类特殊的加成聚合反应, 就是络合聚合。它是单体和聚合物同时络合在某种络合中心的加聚反应。经常用非均相催化剂; 最有名的是齐格勒-那塔(Ziegler-Natta)催化剂, 它用三烷基铝与四氯化钛在惰性烃溶剂中制得。与之有关的一大族类似的体系都属此类。这些催化剂的作用机理有人指出涉及两个基本功能。首先, 引发基团, 以后是增长着的聚合链在催化剂表面的钛原子中心结合起来。钛也能接受单体进入它的络合圈内, 即 π -键配位络合。其次, 络合的两部分彼此作用, 增长了烷基链并空出了位置让另一单体分子进行 π 络合。不很肯定活化位置上确切的结构以及另一金属(指铝)如何密切地参加这一反应。



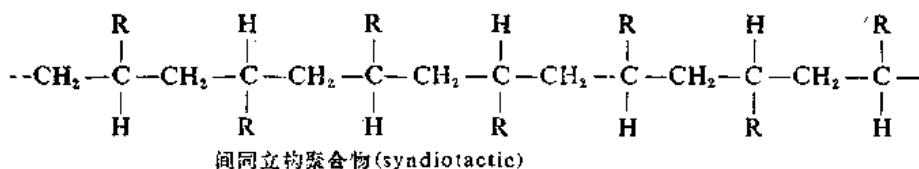
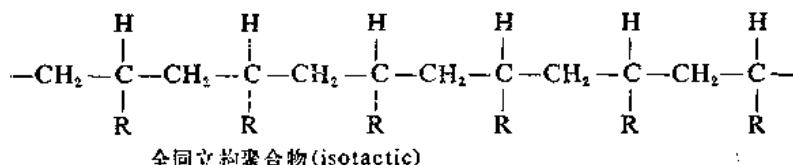
4. M. Szwarc, M. Levy, and R. Milkovich, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 2656(1956); C. E. Frank and W. E. Foster, *J. Org. Chem.* **23**, 503(1958).

5. M. Szwarc, *Carbanions. Living Polymers and Electron Transfer Processes*, Interscience, New York, NY, 1962, Chap. 2.

齐格勒-那塔催化剂的特点是聚合的立体专属性。自由基和阳离子对单取代烯烃的聚合导致无规则立体构型,其产物叫作无规(立构)聚合物。



有规立构是可能的,齐格勒-那塔催化剂导致立体有规聚合物的形成。有两种有规的立构。一种是每一不对称碳的构型都相同,这种聚合物叫做全同立构聚合物(isotactic),另一种有规律地在链上间隔分布同一构型的不对称碳原子,这种聚合物叫做间同立构聚合物(syndiotactic)

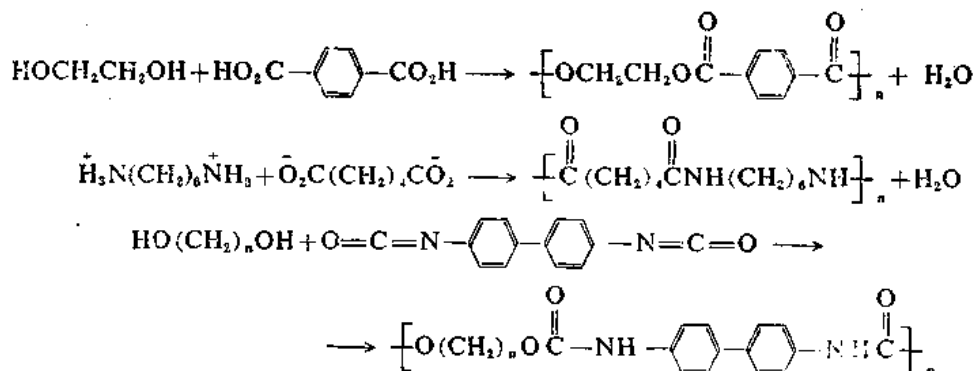


一般用齐格勒-那塔催化剂得到全同立构聚合物,但丙烯也能聚合成间同立构聚合物⁶。用络合催化剂所得聚合物分叉很少。这也是一个特点。结果产物具有比自由基或阳离子催化产物较高结晶性和较高密度(聚合物的组成保持相同)。络合聚合造成的高度规则性可以说是在活化位置上立体专属性作用的结果。这是指单体按一定的方位键合反应导致的聚合物。

图式 11.1 总结了一些主要聚合物,包括了链加聚方法制得的一些聚合物。

11.1.2 逐步增长聚合反应

第二大类型聚合是“逐步增长”或缩合聚合。链增长聚合中的常见单体为端基烯烃,而逐步增长聚合用的典型单体为双官能团分子。制取聚酯、聚酰胺、聚氨基甲酸为逐步增长聚合的例子,表示于下:



这些类型聚合涉及的反应在性质上和本书前面讨论过的相应官能团化学性质没有什么不同

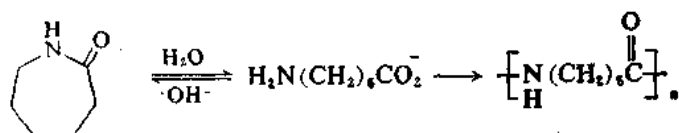
6. J. Boor, Jr., *Macromol. Rev.* 2, 115 (1967).

处。在羰基上的缩合反应很普遍,但第三例则属于对缺电子的重叠烯体系进行的亲核加成。

区别逐步增长聚合和链式聚合的要点为分子量随时间变化的关系不同。链式聚合在某一定瞬间只有少数链在增长着。反应混合物只包含聚合物和单体,具有中等长度的聚合链也很少。随着时间的推移聚合物数量增多而单体减少,聚合物部分链长相对地恒定。逐步增长聚合则不然,单体消失很快,二聚、三聚、四聚等等不断成倍地上涨,随着反应的进行平均分子量持续地增大,因为分子量成倍地增大。“逐步增长”这一词来自调聚物或寡聚物的加成而不是聚合物与单体的加成。

适宜于逐步增长聚合的反应必须有高转化率、没有副反应,这样才能达到可以认可的分子量的目的。假如其中一个双官能团试剂早期用完,聚合链就在缺乏可加成官能团的那一位置上停顿下来。例如,如果A和B等量存在,B转化成聚合物的效率为98%,有2%消耗为不活化产物。缩聚结果得平均分子量为 $(A)_{50}(B)_{49}$ 这样的聚合物。适宜的分子量分布范围一般比这个还要宽,由此可见,只有那些很高效的反应才用于逐步增长聚合。

已有不少双官能团分子用于逐步增长聚合。也可以从单品种双官能团分子(如果官能团能相互作用)作为缩聚单体。人所共知的例子为从己内酰胺制取尼龙-6,把环打开接着氨基酸进行线性聚合:



图式 11.1 也列出一些逐步增长聚合制取聚合物的例子。

在寻找聚合物改性的研究工作过程中,人们找到了一些改进聚合物性质的技术。从明显化学基础上提出的一个方法叫做共聚反应。把单体的混合物进行聚合,两者在聚合机理规定的情况下都是很活泼的。每一单体参加聚合的多少为聚合链活化位置上相对活性和浓度的函数。单体交错成对共聚,链的结构中单体是间隔地重复着:



从A衍生的活化位置A*如果对B较活泼,而对A稍差,然后又倒过来先找A后找B,这样间隔聚合产生了上述共聚物。如果A*对A较活泼,聚合结果产物中将含更多A:



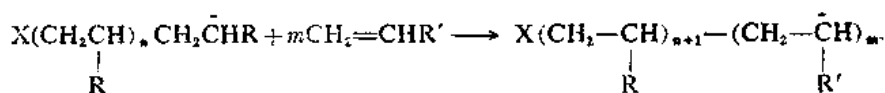
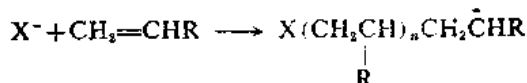
一个单体在共聚反应中与另一种单体(交叉)反应而不同它同种单体(本体)反应的倾向一般用r值表示,这里

$$r = \frac{\text{本体反应速度}}{\text{交叉反应速度}}$$

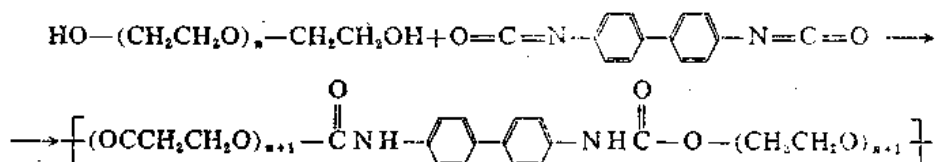
当r接近于零,意味着A只与B结合,或A-B的B一头只与A结合,造成了间隔聚合链。假若r接近1,则得无规则的共聚,而r>>1时导致本体聚合。

阴离子聚合产生“活的聚合物”,提供了另外一种共聚的途径。单体聚合后,还不等它暴露于淬灭剂之前,立即与另一种单体继续聚合。这种增长的聚合物叫做“嵌段”共聚物,因为两种单体

分 别 成 链 段 而 不 是 混 杂 渗 透。

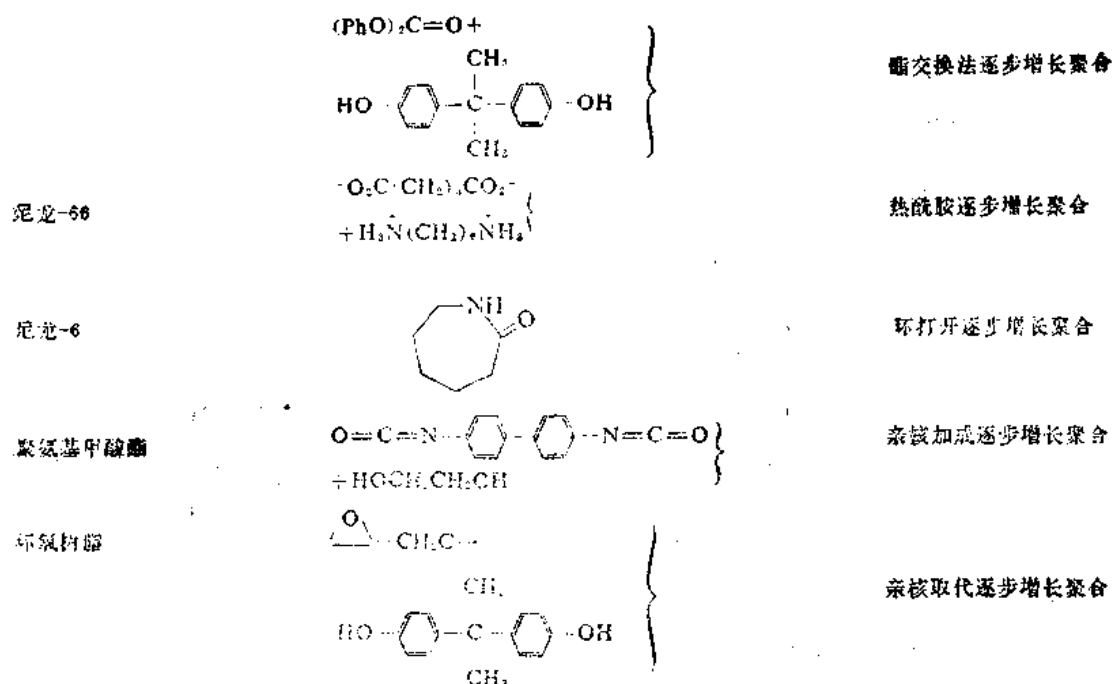


“嵌段”聚合也可把一种聚合链与单体混合,两者都有相互能作用的活性端基:



图式 11.1 一些主要聚合物

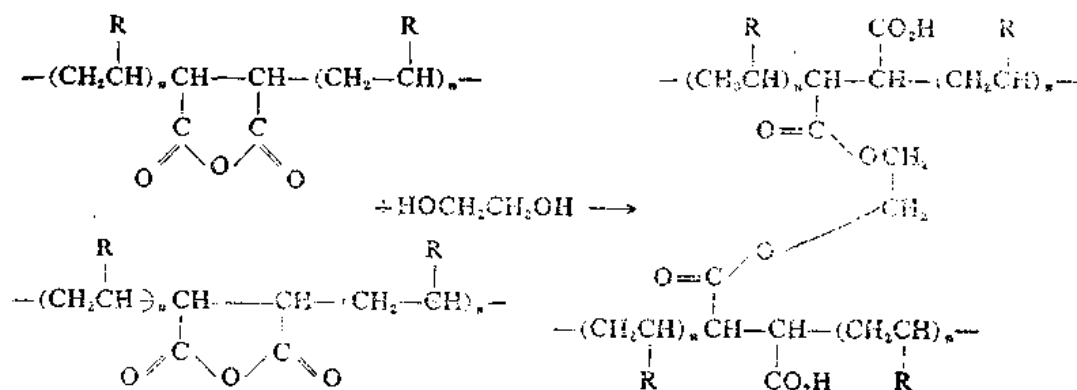
聚合物	单体	主要方法
链增长聚合		
聚乙烯(高密度)	$CH_2=CH_2$	络合聚合
聚乙烯(低密度)	$CH_2=CH_2$	自由基-链加聚
聚丙烯(全同立构)	$CH_2=CH-CH_3$	络合聚合
聚苯乙烯	$CH_2=CH-Ph$	过氧化物催化, 自由基-链聚合
聚异戊二烯(顺)	$CH_2=CH-\overset{\overset{CH_3}{\mid}}{C}=CH_2$	络合或丁基锂催化
聚异丁烯	$CH_2=C(CH_3)_2$	阴离子聚合
聚氯乙炔	$CH_2=CHCl$	低温阳离子聚合
聚氯丁二烯	$CH_2=CH-\overset{\overset{Cl}{\mid}}{C}=CH_2$	BF_3 和 $AlCl_3$ 催化
聚四氟乙烯	$CF_2=CF_2$	氧化还原催化,水悬浮液
(特氟隆)		自由基链乳胶聚合,
聚甲基丙烯酸甲酯	$CH_2=C(CO_2CH_3)-CH_3$	氧化还原催化
聚丙烯腈	$CH_2=CHCN$	水悬液中自由基-链聚合
聚醋酸乙烯酯	$CH_2=CH\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-CH_3$	自由基-链加聚
链增长聚合		
聚环氧乙烷	$\begin{array}{c} O \\ \diagup \quad \diagdown \\ CH_2-CH_2 \end{array}$	碱催化阴离子链加聚
逐步增长聚合		
聚酯	$CH_3O_2C-\text{C}_6\text{H}_4-CO_2CH_3 + HOCH_2CH_2OH$	酯交换法逐步增长聚合



聚合物的性质受交链程度的影响很大。迄今为止我们讨论的大分子只涉及单个链的聚合。我们知道在某种作用机制下链可以分叉，但还没有讨论到链与链之间——即交链——发生连接的问题。交链赋予聚合物的物理性质以极重要的影响。具体地说，交链进一步变成网状结构使聚合物具有高强度、刚性和低溶解的性质。

交链作为化学反应不同于聚合。以天然的和合成的橡胶为例，它们需要硫化来交链。交链反应往往进行于聚合链上有不饱和基团。后者与硫作用，生成的化学键把附近的链连接起来。

往往少量的单体组织在聚合链中就足以使后者对交链反应非常敏感。端基烯与马来酸酐进行共聚就是一例。链中有马来酸酐单元能够进行酸酐或衍生基团应有的反应：



涉及聚酯或聚氨酯甲酸酯的缩聚，利用一些三羟基醇，例如三羟基醇之外亦可用甘油作为交链之用。

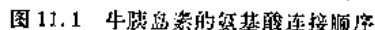
本节为合成聚合物提供了一些概括性的基本概念。控制聚合的机理同解释小分子反应是完全相同的。聚合物生产的许多难题是怎样控制聚合程度以及改进聚合物的性能来扩大它们的实

11.2 多肽和蛋白质的合成

$$\begin{array}{ccccccc} \text{R} & & \text{R} & & \text{R} & & \text{R} & & \text{R} \\ | & & | & & | & & | & & | \\ \text{H}_2\text{NCHCO}_2\text{H} & \longrightarrow & \text{H}_2\text{NCHCO} & \text{NHCH} & \text{---CO---} & \text{NH} & \text{CHCO} & \dots & \text{NHCHCO}_2\text{H} \end{array}$$

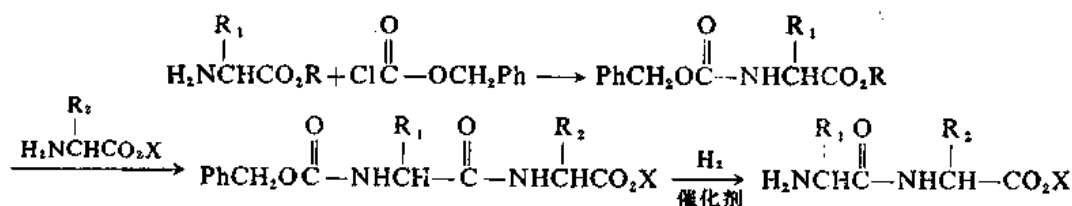
发展起来的并且有现实意义的合成策略是基于采用活性基团和保护基团。例如操作步骤可开始用在羧基已经保护的氨基酸。第二个反应物要用氨基已经保护的氨基酸。再用一个试剂把自由的羧基变成有活性的酰基化试剂,于是得到了以上两种氨基酸连在一起的酰胺。之后,第二个单元的氨基保护基团被解除而把第三个单元与之作用。这样的操作重复进行直至需要的链被建立起来。

合成多肽的技术已经发展到很精细的阶段,自六十年代以来,已经有好几组世界名手[其中包括中国在科学通报 941 页(1966)]报导了胰岛素的全合成⁷。胰岛素中 51 个氨基酸链程序见图 11.1,此后比它更大的多肽也经合成:



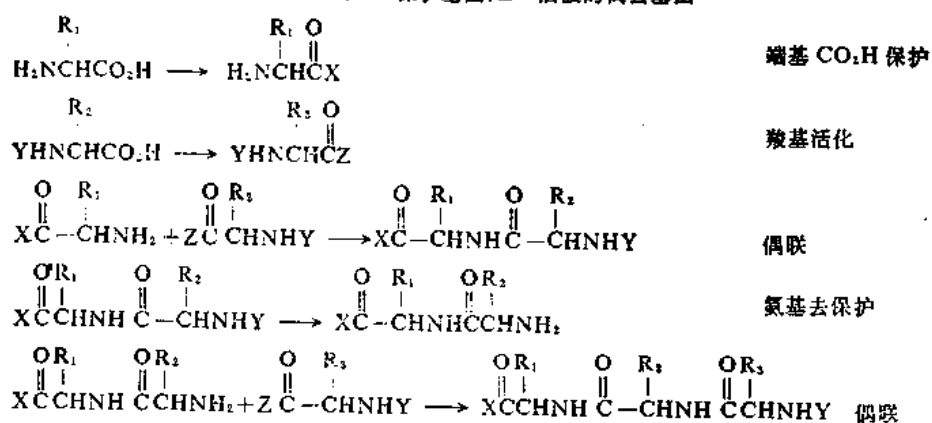
7. P. G. Katsoyannis, A. Tometsko and C. Zolot, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 166 (1966); Y.-T. Kung *et al.*, *Ko Hsueh Tung Pao*, 941 (1966); *Chem. Abstr.* **68**, 18350z (1967); H. Zahn, J. Meienhofer, and E. Schnabel, *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **44**, 109 (1965); *Chem. Abstr.* **63**, 13405 (1965).

基的保护基团都是必要的。最常用的氨基保护基团为苄氧羰基⁸：

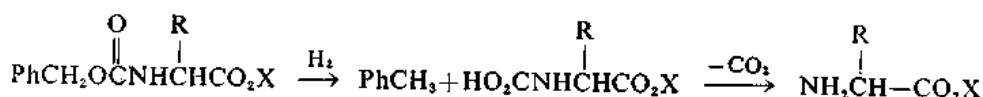


图式 11.2 多肽合成的正常程序

X, Y = 保护基团, Z = 活泼的离去基团

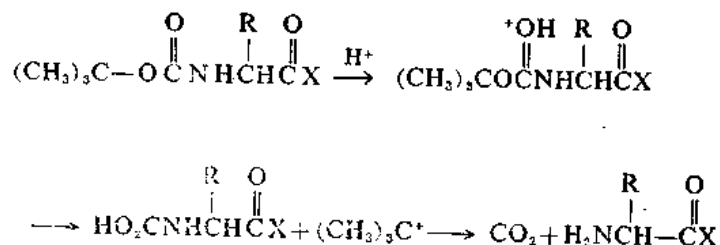


利用氯甲酸苄酯作为 N-酰化试剂。我们已经讨论过氢解反应能解除苄基的方法(前章 10.2 节)。氨基甲酸苄酯在氢解之后接着脱羧：



除去苄氧羰基的其它方法还包括把保护的多肽用钠-液氨还原⁹和用浓 HBr 处理¹⁰。

叔丁氧羰基也算是一种重要氨基保护基团。经常把叔丁氧羰基叠氮化物用于 N-酰基化反应。解除保护基的方法根据叔丁基正离子相对稳定的原理。常用无水三氟乙酸的酸性条件，使 C—O 键断裂，再进行脱羧¹¹：



8. M. Bergmann and L. Zervas, *Chem. Ber.* 65, 1192 (1932).

9. R. H. Siffert and V. du Vigneaud, *J. Biol. Chem.* 108, 753 (1935).

10. D. Pen-Isai and A. Berger, *J. Org. Chem.* 17, 1594 (1952); G. W. Anderson, J. Blodinger, and A. D. Welcher, *J. Am. Chem. Soc.* 74, 5369 (1952).

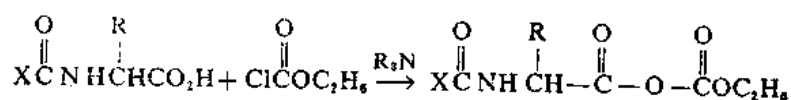
11. L. A. Carpino, *J. Am. Chem. Soc.* 79, 98 (1957).

三氟乙酰基也用于保护氨基。由于氟的吸电子诱导效应, 三氟乙酰衍生物比正常酰胺易于在碱性溶液中水解¹²。它们也能被硼氢化钠还原断裂¹³。由于解除法的特殊条件, 三氟乙酰基可以作为这样的用法, 就是叔丁氧羰基或苄氧羰基在氨基上被解除时, 它仍然保留了氨基保护的作用。

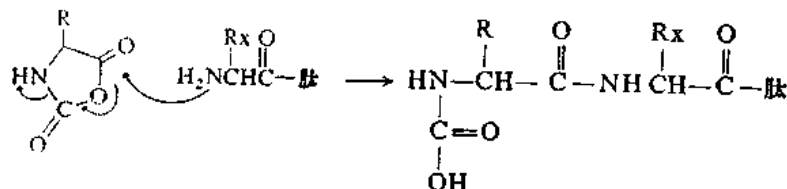
羧基可以酯的形式被保护。甲酯、乙酯用稀碱水解除去, 苄酯用氢解法除去。也许最广泛用于保护羧基的是叔丁基。由于叔丁正离子稳定, 它被解除很容易; 在乙酸或用三氟乙酸加HBr就能达到此目的。叔丁酯的制备法: 羧酸与异丁烯在酸性催化条件下加成即得。这个反应也依靠叔丁正离子的稳定性。图式 11.2 显示保护 C-端羧酸基的方法, 在解除氨基保护基团之后仍然需要这一保护作用。假如氨基保护基团用氢解法除去时叔丁基仍能发挥其保护功能。

合成多肽片断的方法: 相继地加进氨基酸单元, 后者的氨基已经保护好, 羧基也已经活化好。肽链在氨基解除保护然后再与另一个同样处理活化过的氨基酸反应。羧基的活化须在温和条件下进行以免消旋或副反应的发生。关于活化羧基以便酰化的手段在下段将予考虑。

第一个肽的合成曾经用过保护的氨基酸酰氯¹⁴, 近年来不大使用这种方法了。这些化合物稳定性不好而且难于提纯; 这些问题已被其它活化羧基系统的方法克服绕过。混合酸酐在概念上具有同样的保护作用, 实际上更为有用。一般用氯甲酸乙酯与保护的氨基酸作用, 以制得混合酸酐¹⁵:



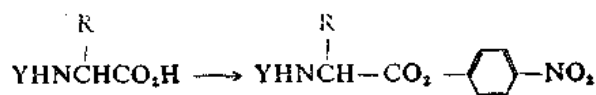
另一与之相关的方法, 采用环状 N-甲羧基氨基酸内酐:



这个方法的特点为氨基在与肽链作用时是部分地被内酰胺保护着不参予反应。在下一步偶联时用温和条件就能脱去 N-甲羧基而显出亲核性的氨基, 它立刻就能起偶联作用。必须十分小心¹⁶勿使脱羧反应在前期发生。假如在尚未作用完了的内酐存在时发生脱羧, 就会引入两个或多个同样单元的氨基酸到肽链中, 使产物不纯。多肽掺杂了这种副反应混合物的分离是非常困难的, 因为它们的性质非常相同。

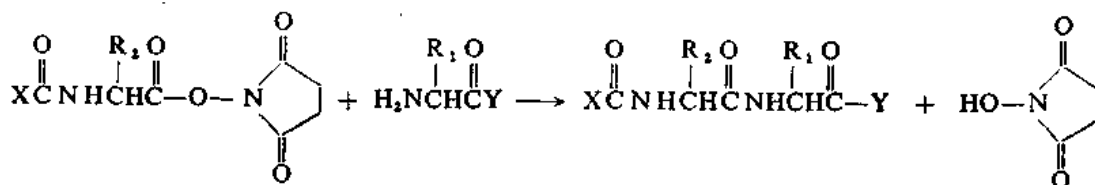
活化羧基最普通的技术为引入对硝基苯酯¹⁷:

12. E. E. Schöllenberg and M. Calvin, *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 2779 (1955).
13. F. Weygand and T. E. Frauendorfer, *Chem. Ber.* **103**, 2437 (1970).
14. E. Fischer, *Chem. Ber.* **39**, 453 (1906); E. Abderhalden and A. Fodor, *Chem. Ber.* **43**, 561 (1916).
15. N. F. Albertson, *Org. React.* **12**, 157 (1962).
16. R. Hirschmann, R. G. Strachan, H. Schwam, E. F. Schoenewaldt, H. Joshua, B. Barkemeyer, D. F. Veber, W. J. Paleveda, Jr., T. A. Jacob, T. E. Beesley, and R. G. Denkwalter, *J. Org. Chem.* **32**, 3415 (1967).
17. M. Bodanszky and V. du Vigneaud, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 5188 (1959).



这些衍生物可以储存很久,同时它与自由的氨基作用成肽键时对硝基苯氧负离子却很容易离去。2,4,5-三氯苯酯有时也用于同一方式¹⁸。

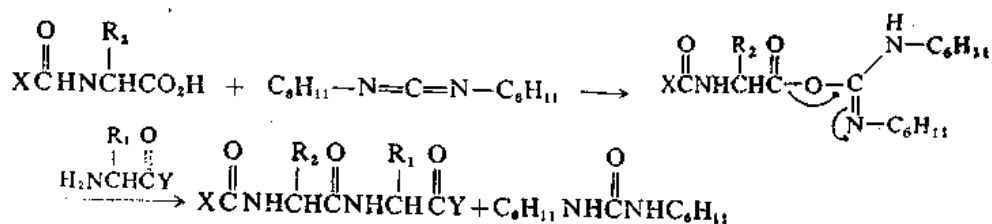
另外一种不同的方法为保护的氨基酸与 N-羟基丁二酰亚胺的偶联¹⁹。酰化的 N-羟基丁二酰亚胺象对硝基苯酯一样,能被分离与提纯,而且很快地与自由氨基作用。反应后由于 N-羟基丁二酰亚胺易溶于稀碱一经释放出来即可除去。N-羟基丁二酰亚胺的相对稳定性也是很重要的,它的酯能与氨基起酰基化的反应。



前面列举各种方法要求活化的羧基事先准备好,然后把羧基单位与氨基组分相接。还有一些其它方法把羧基在氨基同时存在下进行活化。这类试剂起着活化羧基形成肽键的作用,称为“偶联”试剂。最普通的肽合成偶联试剂就是二环己基碳酰二亚胺(DCC)。它活化羧基的机理已在



A卷第八章 8.6 节讨论过。



自从 1955 年开始引入这一试剂以来²⁰, DCC 就成为肽键合成的重要工具。在多肽合成工作中很少有人不采用这一试剂的。

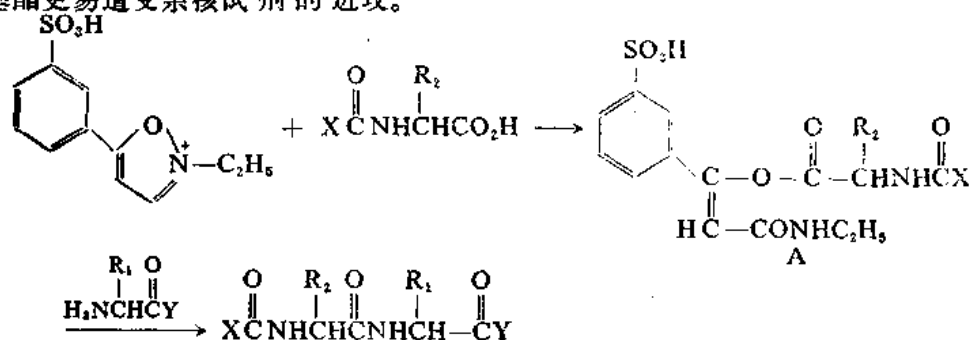
若干种其它偶联试剂也有人试用过,其中一种在多肽合成中不时碰到的试剂为 N-乙基-5-

18. J. Pless and R. A. Boissonnas, *Helv. Chim. Acta* 46, 1609 (1963).

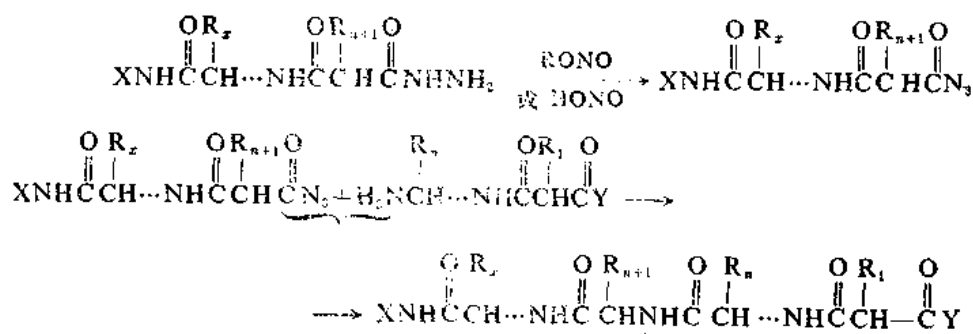
19. G. W. Anderson, J. E. Zimmerman, and F. M. Callahan, *J. Am. Chem. Soc.* 86, 1839 (1964).

20. J. C. Sheehan and G. P. Hess, *J. Am. Chem. Soc.* 77, 1067 (1955); J. C. Sheehan, M. Goodman, and G. P. Hess, *J. Am. Chem. Soc.* 78, 1237 (1956).

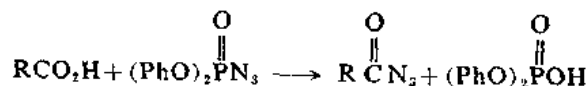
苯基异噻唑啉磺酸酯²¹。通过相当复杂的机理(这里不予详细考虑),这一试剂把保护的氨基酸活化成衍生物 A, 后者再与氨基单元反应。A 对亲核试剂进攻的活性归因于烯醇酯的生成。而这类酯比烷基酯更易遭受亲核试剂的进攻。



具有相当大小的多肽系从较小的片断偶联得到的。反应涉及一个片断的羧基端的解除保护, 接着对第二片断的氨基进行活化和反应。对这种片断偶联的重要技术涉及 C-端胍基的重氮化。当使用这一方法时, 合成片断中胍基也能当作保护羧基, 然后在那里用于片断偶联。羧酸酯和胍的作用能制得酰胍。这些酰胍官能团能够通过多步骤操作, 在氨基则用苄氧羰基, 叔丁氧羰基或其它易被除去的酰基取代基。酰叠氮物系用胍重氮化制取的, 它作为活化的羧基体系用于偶联。



对小肽链的合成也用酰叠氮物代替混酐。在这一情况下通过保护的氨基酸酰氯与叠氮化钠相作用制得了酰叠氮物, 也可由此而与胍相作用(俗称胍解)而制得酰胍。有一种试剂可以直接把羧酸转化为酰叠氮化物, 这个试剂就是 O, O-二苯基磷酰叠氮化物²²:



利用酰叠氮化物偶联的一个重要特点为反应几乎不导致消旋化。某些反应体系虽然也可使观察到细微消旋化, 但较之其它偶联法, 在同样条件下, 有广泛的消旋化, 前法优点很多²³。

21. R. B. Woodward and R. A. Olofson, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 1007 (1961); R. B. Woodward, R. A. Olofson, and H. Mayer, *Tetrahedron Suppl.* **3**, 321 (1966).

22. T. Shioiri, K. Ninomiya, and S. Yamada, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 6203 (1972).

23. Y. S. Klausner and M. Podansky, *Synthese*, 549 (1974).

图式 11.3 一些多肽合成采用的保护基团和活化技术汇总

多 肽	最终多肽含氮 基酸单元数	保护基团	活 化 技 术	文献参考
核糖核酸 酶 T ₁ 的第 81—104 位	24	苄氧羰基, 叔丁氧羰基	酰肼重氮化 对硝基苯酯 N-羟基丁二酰亚胺	a
酶 T ₁ 的第 48—80 位	33	同上	同上	b
酶 T ₁ 的第 1—47 位	47	同上	同上	c
胰岛素 B 链 第 1—26 位	26	同上	对硝基苯酯 异噁唑啉磺酸酯 N-羟基丁二酰亚胺	d
人胰岛素的 B 链	30	同上	对硝基苯酯 酰肼重氮化 二环己基碳酸二亚胺 异噁唑啉磺酸酯	e
促肾上腺皮质激素* (ACTH)	39	叔丁氧羰基	二环己基碳酸二亚胺	f
核糖核酸酶 A*	124*	叔丁氧羰基	二环己基碳酸二亚胺	g
核糖核酸酶 AS*	104*	叔丁氧羰基	N-甲酸内酐 N-羧甲酸内酐 N-羟基丁二酰亚胺 二环己基碳酸二亚胺 酰肼、二环己基碳酸二亚 胺、混酐对硝基苯酯	h
运动徐缓素*	9	叔丁氧羰基	二环己基碳酸二亚胺	i
氧化毒素	9 (环状)		酰肼、二环己基碳酸二亚 胺、混酐对硝基苯酯	j
ACTH-(1—23)	23	苄氧羰基	混酐、羧基叠氮化物, DCC	k

保护基团、多肽及活化技术简化符号

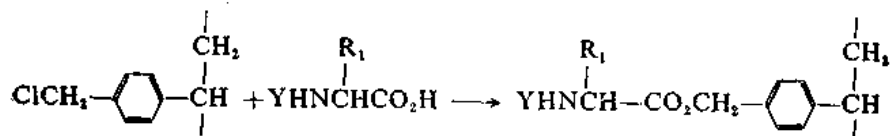
保 护 基 团	活 化 技 术
Z(或Cbz) 苄氧羰基	MA 混酐
Boc 叔丁氧羰基	DCC 二环己基碳酸二亚胺
附注* 系用固相法合成	NP 对硝基苯酯
† 没有提纯合成产物具有天然蛋 白质的生理活性	HOSO N-羟基丁二酰亚胺
	EPIO N-乙基-5-苯基异噁唑啉磺酸酯

- K. Kawasaki, R. Camble, G. Dupuis, H. Romovacek, H. T. Storey, C. Yanaihara, and K. Hofmann, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 6815 (1973).
- R. Camble, G. Dupuis, K. Kawasaki, H. Romovacek, N. Yanaihara, and K. Hofmann, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 2091 (1972).
- H. T. Storey, J. Beacham, S. F. Cernosek, F. M. Finn, C. Yanaihara, and K. Hofmann, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 5170 (1972).
- P. G. Katsoyannis, J. Ginos, A. Cosmatos, and G. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 6427 (1973).
- P. G. Katsoyannis, M. Tilak, J. Ginos, and K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 5862 (1971); P. G. Katsoyannis, J. Ginos, and M. Tilak, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 5866 (1971); P. G. Katsoyannis, J. Ginos, C. Zalut, M. Tilak, S. Johnson, and A. C. Trakatellis, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 5877 (1971).
- D. Yamashiro and C. H. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 1310 (1973).
- B. Guite and R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 501 (1969).
- R. Hirschmann, R. F. Nutt, D. F. Veber, R. A. Vitali, S. L. Varga, T. A. Jacob, F. W. Holly, and R. C. Denkwalter, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 597 (1970).
- R. B. Merrifield, *Biochemistry* **3**, 1385 (1964); see also M. Fridkin, A. Patchornik, and E. Katchalski, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 2953 (1968).
- V. du Vigneaud, C. Ressler, J. M. Swan, C. W. Roberts, and P. G. Katsoyannis, *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 3115 (1954); M. Bódanszky and V. du Vigneaud, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 2504, 5688 (1959).
- K. Hofmann, H. Yajima, T. Liu, and N. Yanaihara, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 4475 (1962).

含有多氨基酸单元的多肽合成,如果有丝氨酸、赖氨酸、半胱氨酸等分别含有羟基、氨基、巯基,这些官能团也必须在成肽前加以保护。这里我们不再介绍如何保护这些官能团的具体操作,其基本原理同氨基和羧基的保护相似。这些保护基团必须易于引入,在偶联条件下稳定,而在肽链合成后期加以除去而不发生多肽的破坏。

图式 11.3 提供了各种复杂的多肽合成工作的近期文献报导。这些文章的学习使人们对多肽合成中保护基团之实际运用有一深刻印象。

1962 年梅瑞费尔德²⁴(R. B. Merrifield)引入了一个新的多肽合成法。他的基本思想是让第一个氨基酸附在一种不溶性高聚物分子上。具体地说,在聚苯乙烯中先进行氯甲基化,把氨基酸的羧基一端实行烃基化,以便聚合物接上第一单元:



下步每一个单元重复地处理,一一接上: 1) 氨基去保护, 2) 二环己基碳酰二亚胺把第二个氨基酸偶联。反应始终是非均相的,增长的肽链连接在不溶性聚合物上。这样可大大地减少通常每次分离操作的损失和简化提纯手续。它也可能使加料处理机械化和自动化,缩短和加快了多肽合成周期,对个别中间体的纯化省去很多麻烦。当需要的氨基酸按程序连接上去时,用还原性断裂法把多肽同聚合物分离,然后用色层法提纯。这个方法又称为“固相多肽合成”,因为多肽是在一个不溶性载体上合成的²⁵。

由于合成进行过程中对中间体不予纯化,每步要求非常高的产率。任何时候只要失去一段稍尾单元,合成就会使多肽连接次序错误。简单的统计显示在合成 25 个单元多肽中按照 99% 成功率引入每一个单元最终肽链只有 75% 具有正确的程序。其余产物为缺少一个或两个单元的性质颇相近的多肽。如果含有 100 个单元,每个肽链若有一次失误,完美的平均产率将是很低的。当今研究注意力集中于鉴定那些不符合产率需要的步骤,并且改进这些步骤的条件,以便可靠地达到偶联阶段时要求的靠得住的成果。

固相方法成功地建立起中间体片断。这些片断在偶联之前个别地用常规技术进行提纯。由于个别片断经过提纯这样偶联不大会导致相互近似而其实不等同的多肽混合物。

有代表性的多肽合成法包括固相法在图式 11.3 中列出。图式中介绍了各种保护和活化技术的简写符号,它们在研究领域内已被广泛地引用。

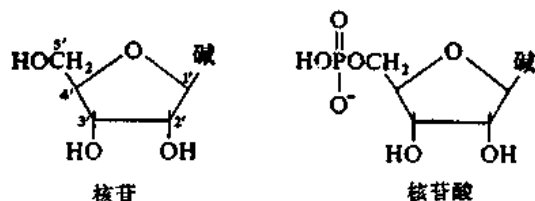
11.3 核苷、核苷酸和多核苷酸

在有机化学中,合成 DNA 和 RNA 多聚物的组成单元,最后合成核糖核酸(RNA)和去氧核糖核酸(DNA)成为出色的研究领域。小分子由于它的生理活性又是大分子的组成部分而富

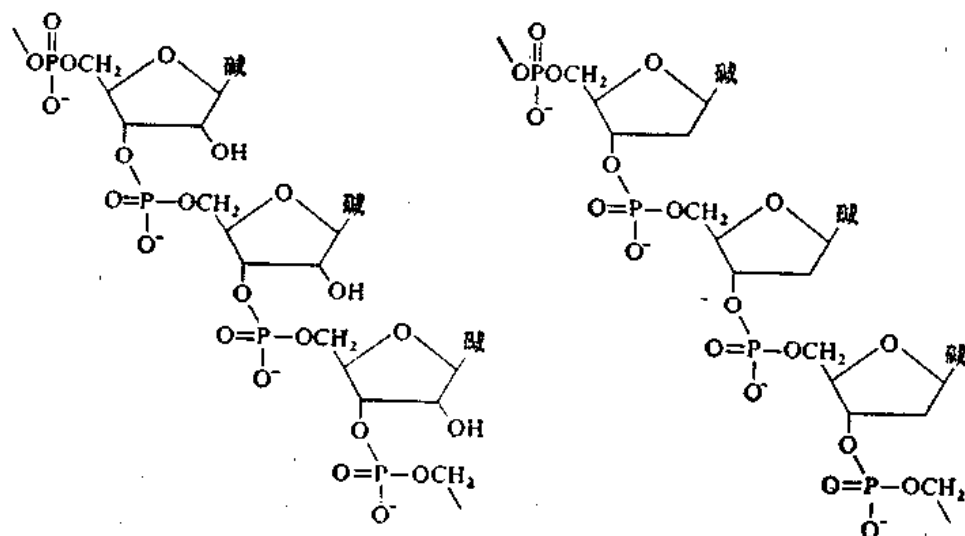
24. R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* 85, 2149 (1963).

25. J. M. Stewart and J. D. Young, *Solid Phase Peptide Synthesis*, W. H. Freeman, San Francisco, CA, 1969.

有意义



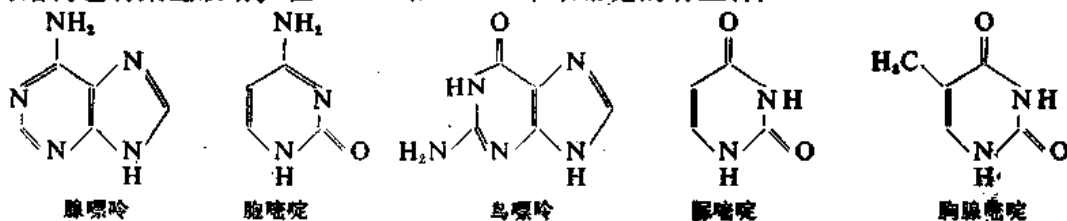
在 RNA 中的核苷是核糖连接四种杂环碱之一,即腺嘌呤、胞嘧啶、鸟嘌呤或尿嘧啶的衍生物。磷酸化后它们便叫做核苷酸。聚合物是由磷酸把 3'-羟基同邻近核苷的羟甲基连接起来而合成。在 DNA 中,糖的 2-羟基被氢所取代(去氧核糖),在尿嘧啶的位置胸腺嘧啶作为碱可被



RNA 的多核苷酸结构

DNA 的多核苷酸结构

利用。许多其它核苷存在于其它糖中,但在 DNA 和 RNA 中还没有遇到过其它糖。同样含氮杂环的结构也有某些改动。在 DNA 和 RNA 中最常见的有五种:

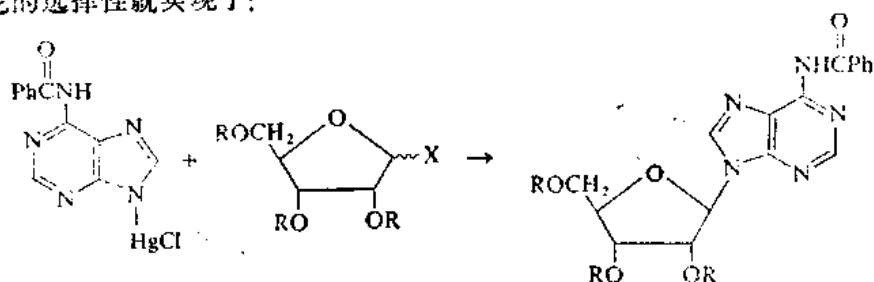


合成多核苷酸的基本概念与合成多肽是一样的。链用逐一加核苷酸单元或小的寡聚核苷酸建立起来。实际操作中涉及的问题却是相当困难的,核苷酸合成技术及其聚合技术还没有多肽化学来得成熟。虽然如此,它是高分子合成的重要领域,因此下边将讨论一些近来这一领域的基本方法。

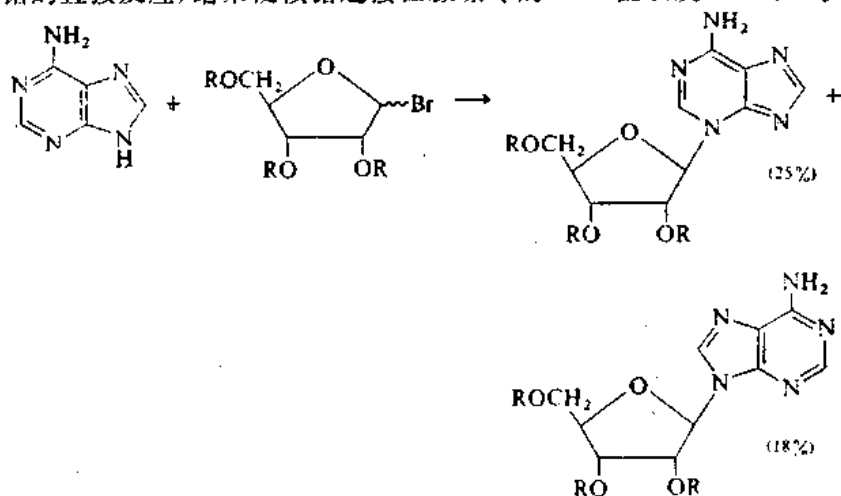
在核苷合成中的基本反应为呋喃糖的卤素衍生物与碱的亲核试剂相互作用。糖分子的羟基通常用苯醚或乙酰基或苯甲酸酯类所保护。醚键用氢解法除去,而酯基用碱性水或氨水与之反应除去。这里所举例子选自核糖或去氧核糖系列,而这些反应一般适用于其它糖类。

由于所讨论的碱具有多个潜在的亲核中心,它们的选择性很重要。要完成选择性反应可以

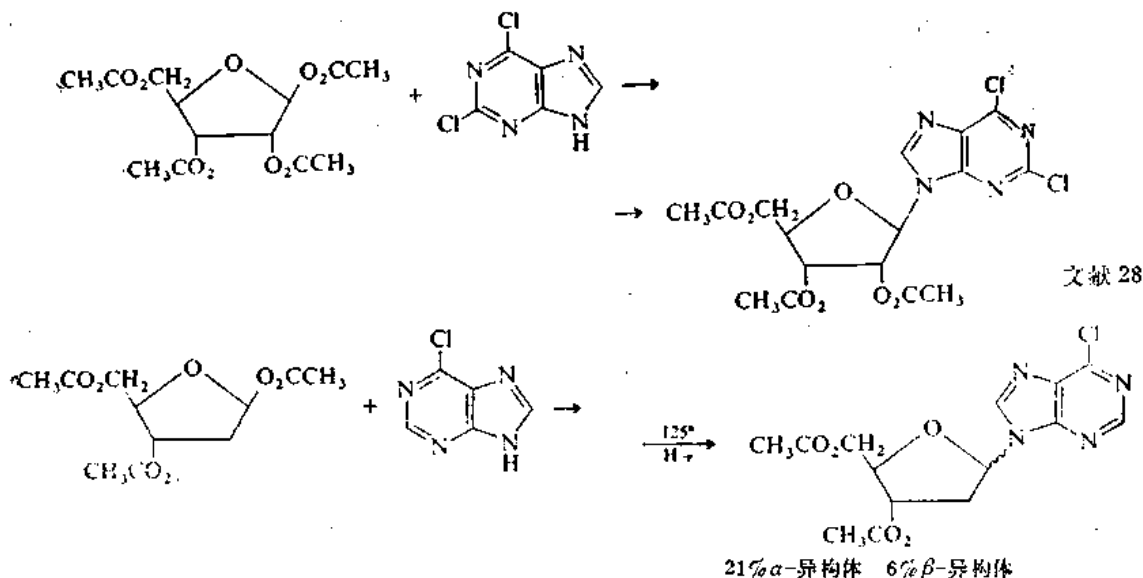
利用碱内在的选择性, 保护其中一个或多个竞争性官能团。例如腺嘌呤制成 N-汞衍生物和苯甲酰衍生物, 它的选择性就实现了:



腺嘌呤和卤代糖的直接反应, 结果使核糖连接在腺嘌呤的 N-3 位以及 N-4 位²⁶。



把碱和糖连接起来的另一种方法所谓“融合法”。把四乙酰基核糖和碱在一起加热(没有溶剂)。乙酰基是较差的离去基团(较卤素), 但在 130—150°C 发生反应²⁷:

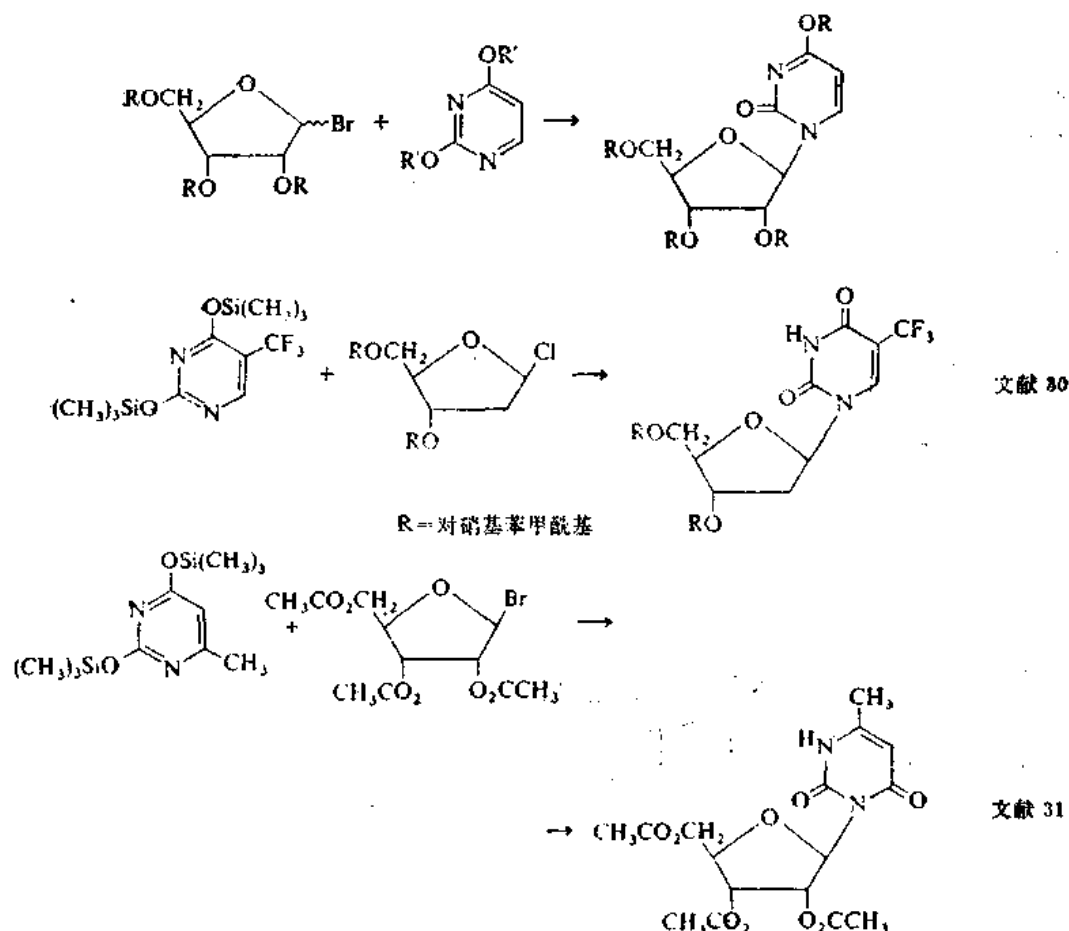


26. N. J. Leonard and R. A. Laursen, *J. Am. Chem. Soc.* 85, 2026 (1963).

27. J. A. Montgomery and K. Hewson, *J. Heterocycl. Chem.* 1, 213 (1964).

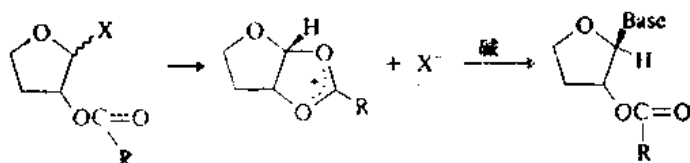
28. M. J. Robins and R. K. Robins, *J. Am. Chem. Soc.* 87, 4934 (1965).

嘧啶碱如胞嘧啶、尿嘧啶和胸腺嘧啶不能用卤代糖直接烷基化。吡啶酮式环氮的亲核性远低于嘌呤碱中吡啶氮。二烷氧基嘧啶是活泼的，去烷基却发生在烷基化的氮上。这叫做希尔伯特-约翰逊(Hilbert-Johnson)方法²⁹。最近改进用嘧啶碱的三甲硅基醚。对这一更活泼的基



团，两个氧上的保护基团在烷基化反应后全被除去，然后继续操作。从嘧啶碱也可制得其汞衍生物，它们同卤代糖也能反应成核苷³²。

把碱引入呋喃糖环的立体化学受制于糖取代基的分子内取代基的参予因素。当呋喃糖有一个 2- α -乙酰氧基时，碱总是引入糖的 β 位，这是分子内因素参予了反应³³：



29. G. E. Hilbert and T. B. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **52**, 4489 (1930).

30. K. J. Ryan, E. M. Acton, and L. Goodman, *J. Org. Chem.* **31**, 1181 (1966).

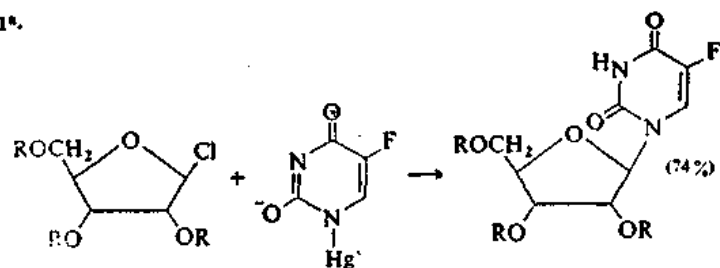
31. M. W. Winkley and R. K. Robins, *J. Org. Chem.* **33**, 2822 (1968).

32. J. J. Fox and I. Wempen, *Adv. Carbohydr. Chem.* **14**, 283 (1959).

33. T. L. V. Ulbricht, *Purines, Pyrimidines and Nucleotides*, Macmillan, New York, NY, 1964, pp. 48-50.

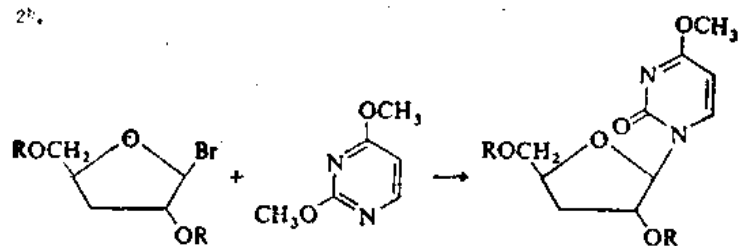
图式 11.4 某些核苷的合成法

1^a.



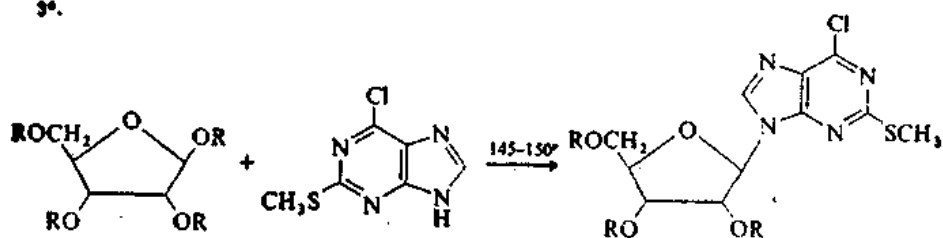
R = 苯甲酰基

2^b.



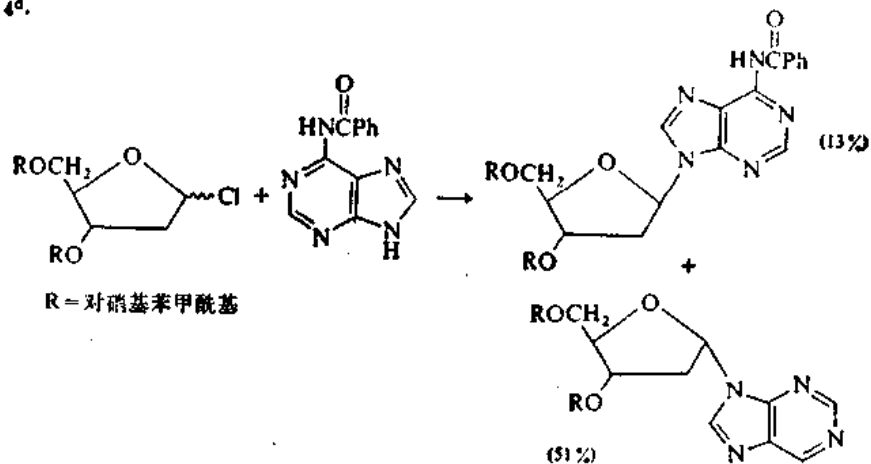
R = 对硝基苯甲酰基

3^a.



R = 乙酰基

4^d.



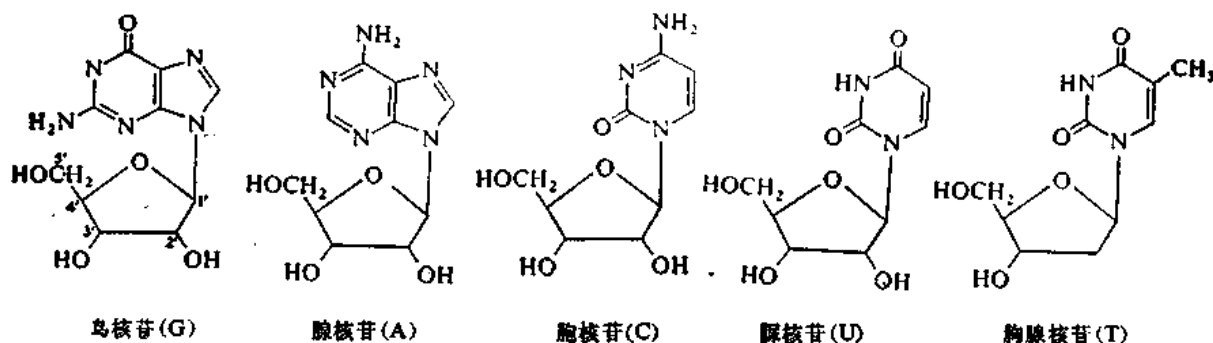
R = 对硝基苯甲酰基

- a. N. C. Yung, J. H. Burchenal, R. Fecher, R. Duschinsky, and J. J. Fox. *J. Am. Chem. Soc.* 83. 4060 (1961).
- b. E. Walton, F. W. Holly, G. E. Boxer, and R. F. Nutt, *J. Org. Chem.* 31, 1163 (1966).
- c. T. Sato, in *Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry*, W. W. Zorbach and R. S. Tipson (eds.), Interscience, New York, NY, 1968, pp. 264-268.
- d. R. K. Ness, in *Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry*, W. W. Zorbach and R. S. Tipson (eds.), Interscience, New York, NY, 1968, pp. 183-192.

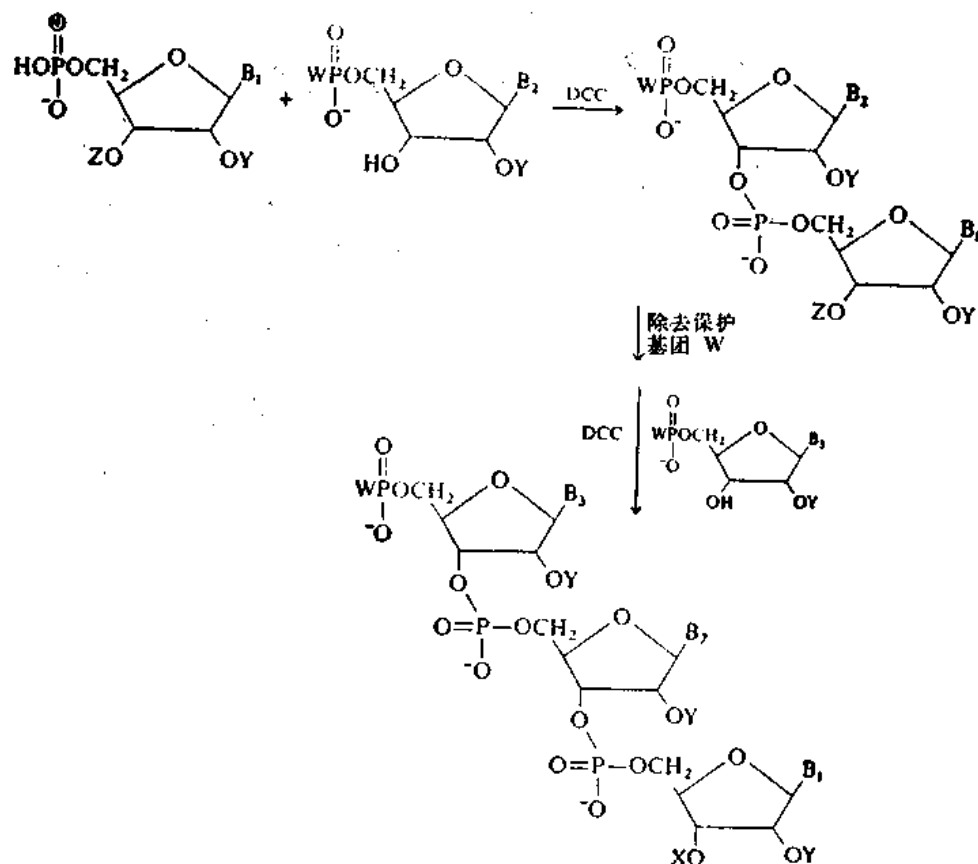
如果没有这一结构特点, 形成的是立体异构体混合物。

利用以上一般方法可以制得一系列核苷(见图式 11.4)。

合成 RNA 多核苷酸的结构单元(核苷)是可以得到的, 它们的名称来源于碱。从核苷成功

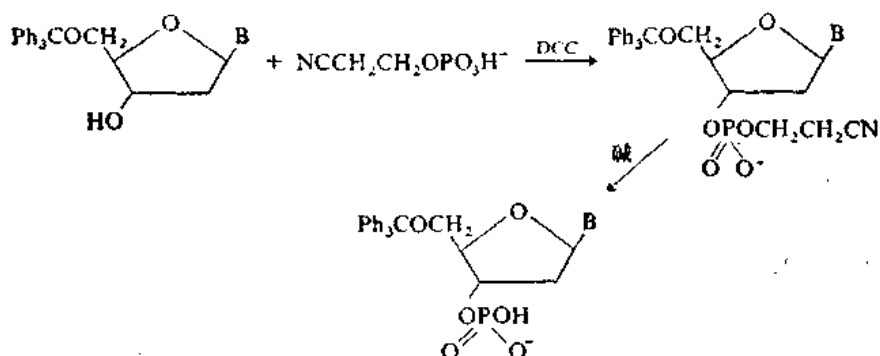


地制寡聚核苷酸需要进行磷酸化和在 5' 和 3' 位羟基偶联的技术。寡聚的核苷酸的 2' 位羟基需要保护。这种复杂问题对去氧核苷酸是不存在的*。第一个苷的 5' 位羟基通过磷酸化与第二个苷的 3' 位把两个核苷连接起来。第二个苷的 5' 位必须保护好以达到预期的反应。或者在 3' 位首先磷酸化。磷酸单位作为保护基团需要适当的掩蔽, 这样解除保护基团和磷酸化反应才能以最小数目的步骤来完成。

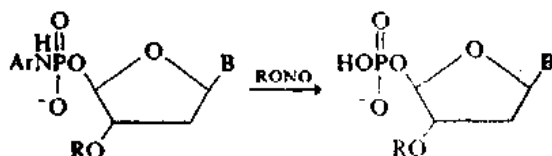


* 没有 2 位羟基——译者。

核苷上羟基的磷酸化用一种磷酸的衍生物与羟基作用来完成的。所用磷的化合物可以是一种活泼的磷酸化试剂或者用磷酸烷基酯负离子与一缩合剂。常用的一种磷酸化方法系磷酸酐乙基酯³⁴。酐乙基再用稀碱除去。它之所以容易被除去是因为碱催化了 β -消除反应的机理在起作用:



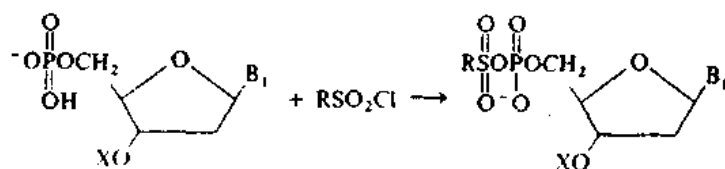
磷酸基从掩蔽形式转为活泼的磷酸化试剂, 所用的方法系自 N-芳基磷酸胺出发。经亚硝化, 释放出自由的磷酸基, 再把缩合剂如 DCC 用于与另一核苷酸偶联磷酸化³⁵。为了促进它在有机溶剂中的溶解, 使用较大的芳基比较有利, 对(三苯基甲基)苯基磷酸胺就是为这一目的而设计出来的³⁶。



用于合成寡聚核苷酸的羟基保护在第 10 章中已经介绍, 这里不需再讨论。苯甲酸酯和乙酸酯为常用的保护基团, 三苯甲基、对甲氧三苯甲基和四氢吡喃基也经常用作羟基保护基团。

偶联剂常常用二环己基碳酰二亚胺。人们认为活化机理涉及磷酸酐的形成。

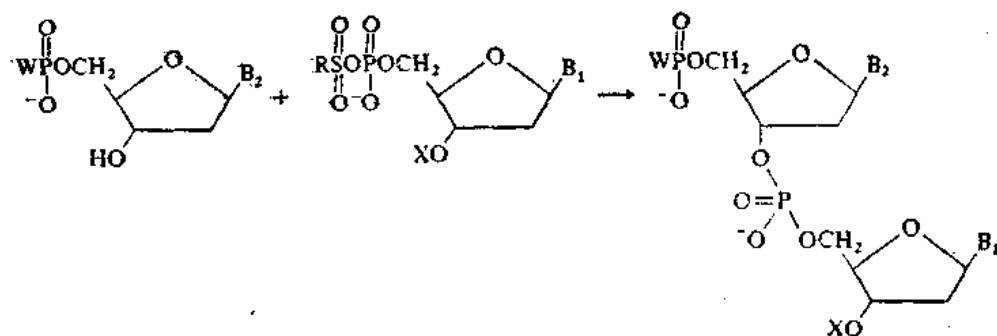
磺酰氯也用作偶联剂。那些最常碰到的有甲烷磺酰氯(MS), 均三甲苯磺酰氯, 三异丙苯磺酰氯(TPS)。这些试剂作用方式为形成混合的磺酸-磷酸酐, 后者与自由的亲核性羟基反应生成磷酸化产物:



34. G. M. Tener, *J. Am. Chem. Soc.* 83, 159 (1961); G. Weimann and H. G. Khorana, *J. Am. Chem. Soc.* 84, 419 (1962).

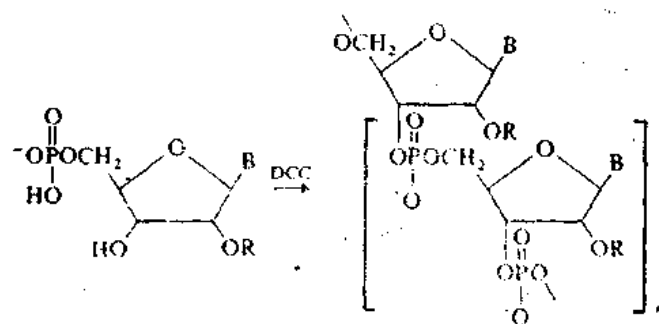
35. E. Ohtsuka, K. Murao, M. Ubasawa, and M. Ikehara, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 3441 (1970).

36. K. L. Agarwal, A. Yamazaki, and H. G. Khorana, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 2754 (1971).



合成多聚核苷酸涉及逐步加上核苷酸单元。磷酸化、去保护和偶联反复操作才引入一个核苷酸单元。

同一种核苷酸的多缩聚合成得到核苷酸的本体缩聚物，比按一定顺序缩聚物要易于得到。把一个核苷酸在 C-5S' 和 3' 位羟基不加保护，用偶联剂 DCC 与之作用，就得到一个分子量很高的含有一种核苷酸的物质³⁷：



用固相方法合成蛋白质的努力尝试也用于合成寡聚核苷酸，工作已开始³⁸，目前要求每步更高的偶联效率，核苷酸偶联比多肽的要难些。满意的合成链的长度用固相法在一定范围内是有限的。

图式 11.5 总结了合成寡聚核苷酸的最近代表性文献。本领域中一些广泛采用的简写符号也列在本表内。

37. Y. Lapidot and H. G. Khorana, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 3857 (1963); C. Coutsoygeorgopoulos and H. G. Khorana, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 2926 (1964); D. B. Straus and J. R. Fresco, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 5025 (1973).
38. R. L. Letsinger and V. Mahadevan, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 5319 (1966); E. Ohtsuka, S. Morioka, and M. Ikchira, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 3229 (1972); K. F. Yip and K. C. Tsou, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 3272 (1971); L. R. Melby and D. R. Strobach, *J. Org. Chem.* **34**, 421 (1969).

图式 11.5 某些寡聚核苷酸的合成法*

合成的程序	所用保护基团	偶联试剂	文 献
1. dTPTPTPAPG	单甲氧基三苯甲基, 异氰酸苯酯	TPS	a
2. 所有可能的二核苷酸	对三苯甲基苯苦氨基, 乙酸酯	TPS	b
3. PTPTpAPApTPCPCPAPTAPTPGPGC	三苯甲基, 乙酸酯	MS	c
4. 各种三核苷酸	苯基硫乙基, 乙酸酯	MS	d
5. PAPCPC(核糖核苷酸)	对甲氧苯基氨基, 单甲氧三苯甲基	DCC	e
6. CPGPUPCPCPAPCPCPA(核糖核苷酸)	同上, 苯甲酸酯	TPS, DCC	f
7. APTPGPCPAPCPTPCPTPTpAPG	氰乙基, 单甲氧三苯甲基	均三甲苯 硫酰氯	g

* 简称符号见 *J. Biol. Chem.* 241, 527(1966).

a. K. L. Agarwal and H. G. Khorana, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 3578(1972).

b. K. L. Agarwal, A. Yamazaki, and H. G. Khorana, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 2754(1971).

c. A. F. Cook, E. P. Weimer, M. J. Holman, D. T. Maichuk, and A. L. Nussbaum, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 1334(1972).

d. S. A. Narang, O. S. Bhanot, J. Goodchild, R. H. Wightman, and S. K. Dheer, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 6183(1972).

e. E. Ohtsuka, K. Murao, M. Ubasawa, and M. Ikehara, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 3441(1970).

f. E. Ohtsuka, M. Ubasawa, S. Morioka, and M. Ikehara, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 4725(1973).

g. A. Kumar and H. G. Khorana, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 2743(1969).

一般参考文献

F. W. Billmeyer, Jr., *Textbook of Polymer Science*, Wiley-Interscience, New York, NY, 1971.

R. B. Seymour, *Introduction to Polymer Chemistry*, McGraw-Hill, New York, NY, 1971.

G. Odian, *Principles of Polymerization*, McGraw-Hill, New York, NY, 1970.

S. R. Sandler and W. Karo, *Polymer Synthesis*, Vol. I, Academic Press, New York, NY, 1974.

多肽合成参考

M. Bodanszky and M. A. Ordetti, *Peptide Synthesis*, Interscience, New York, NY, 1966.

J. M. Stewart and J. D. Young, *Solid Phase Peptide Synthesis*, W. H. Freeman, San Francisco, CA, 1969.

核苷、核苷酸和多核苷酸参考

W. W. Zorbach and R. S. Tipson, *Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry*, Interscience, New York, NY, 1968.

T. L. V. Ulbricht, *Purines, Pyrimidines and Nucleotides*, Macmillan, New York, NY, 1964.

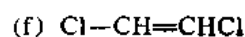
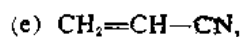
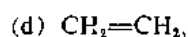
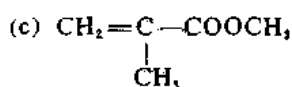
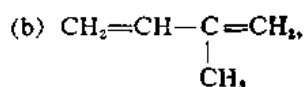
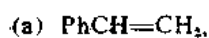
习 题

(这些问题可参考文献见 403 页)

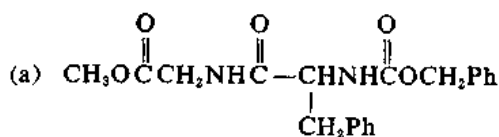
1. 试举五种活化氨基酸羧基的方法, 使之能对氨基酸的氨基进行酰化。

2. 从下列催化体系中, 选出哪些能催化下列每一种烯基化合物的聚合:

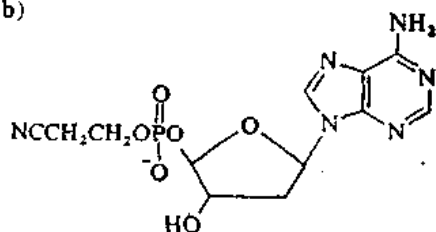
催化剂: $\text{AlCl}_3\text{-H}_2\text{O}$, HF , $(\text{CH}_3)_2\text{CN}=\text{NC}(\text{CH}_3)_2$, PhLi , $(\text{CH}_3)_3\text{CO}^-\text{K}^+$, $\text{Fe(II)-H}_2\text{O}_2$



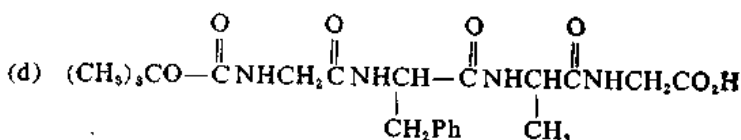
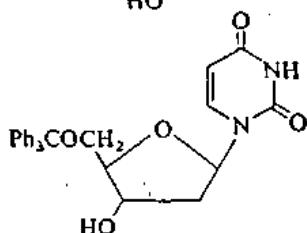
3. 指出除去每一种的保护基所需的反应条件:



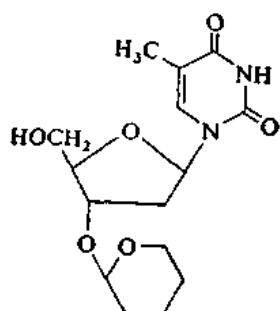
(b)



(c)



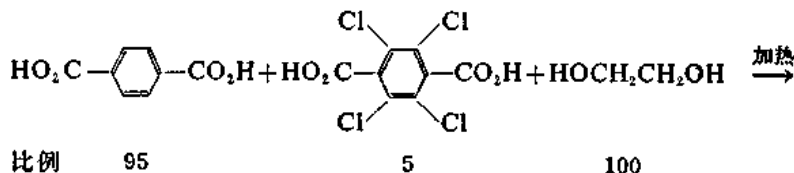
(e)



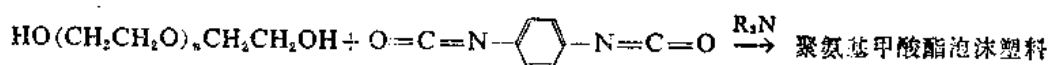
4. 在合成含有赖氨酸的多肽时, ϵ -氨基必须加以保护。如不采取这一措施时将会引入何种杂质? 对保护赖氨酸的 ϵ -氨基在固相合成法中需要什么特殊保护基? 最近解决这一问题的成功方法为使用叔丁氧羰基保

护 α -氨基, 而用 2, 4-二氯苄氧羰基保护赖氨酸的 ϵ -氨基, 后一基团具有何种性质使它在这一法中特别合适?

5. 如果你想把抗燃性能引入一种聚酯中, 并决定用一种含高的氯成分的单体与之共聚。你认为能否任意地把含氯单体引入聚酯链中? 解释之。

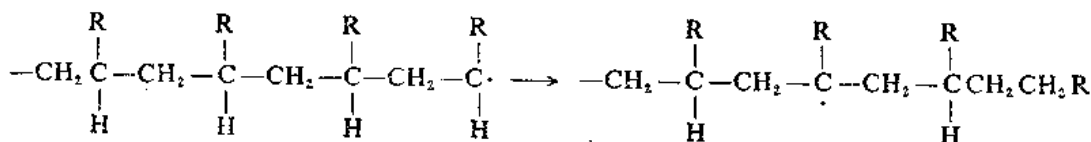


6. 聚氨酯甲酸酯的泡沫塑料系用聚合和交联的同时伴随着放出气体的方法, 这样气泡的产生遍布聚合物。聚氨酯甲酸酯的原料为低分子量的聚醚和端基羟基及芳香二胺。快速聚合和发生气体是在加入一种典型叔胺催化剂:

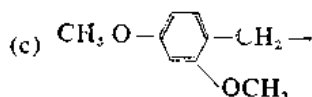
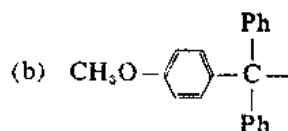
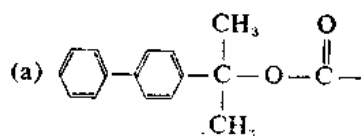


举出最后聚合物的结构, 和聚合物中交联的可能性。问气体的源泉和形起泡沫的本质是什么?

7. 自由基-链聚合可被“反噬”——一种内部氢原子迁移——来完成。这一过程对结构会有什么效应, 对聚合物的平均分子量有何影响?



8. 下面比较熟知的保护基团衍生物曾用于特别温和条件下可以除去保护基团的需要。指出与每一衍生物相关的标准的保护基团。说明那些使取代的保护基团特别活泼的特点。试述除去它们的反应条件的类型。

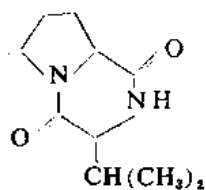


9. 一种聚合溶剂的链转移常数(C_s), 定义为溶剂同生长着聚合物链的活性相对于聚合物链同单体的活性之比。在某种芳香溶剂中, 苯乙烯的聚合, 人们报导了下列常数值。试提供这些溶剂在系列中作用的合理说明:

苯	0.018
叔丁基苯	0.04
甲苯	0.125
乙苯	0.67
异丙基苯	0.82

10. 试至少举出胍基与聚苯乙烯物相结合的两种方法, 从而在胍基上可以接长多肽链, 继而断裂得肽的胍化物。在合成胍化物的肽链形式上有何优点?

11. 采取固相合成方法中, 人们发现在羧酸存在时, 缬氨二肽从聚苯乙烯残基上断裂下来。断裂产物证明是 A。如何解释从树脂断裂出二肽, 试举其机理。



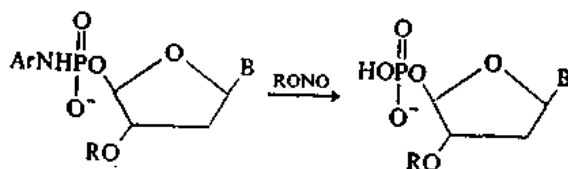
A

12. 在生产合成橡胶的早年配方时要求把下面的材料(按重量比)在 50°C 混炼。在混合物反应中每一组起到了什么作用?

丁二烯	75
苯乙烯	25
水	180
肥皂	5
十二烷基醇	0.5
过硫酸钾	0.3

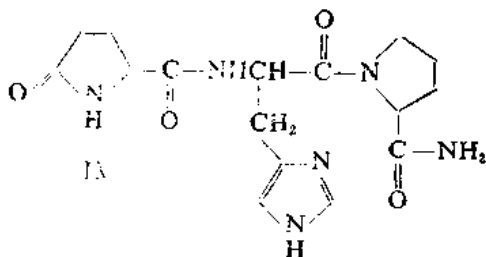
13. 在寡聚核苷酸的合成中, 2-苄基乙氧基用于磷酸酯中保护氧的基团。它用于各类偶联反应是稳定的, 但极易用过碘酸溶液继之以 2N NaOH 除去。是基于什么机理使基团易于除去?

14. 试举出从磷酸苯胺释放出磷酸基的机理, 反应用亚硝酸戊酯处理;



15. 把组氨酸同树脂相结合的一种固相多肽合成法已被引用, 这里组氨酸的氨基和羧基都不同树脂结合, 因而多肽链可以从这两者延伸。反应的序列大概示于下边。写出每一阶段发生反应的式子。

- (1) Boc-甘氨酸 + 氯甲基聚苯乙烯 \longrightarrow I
- (2) I + 1,5-二氯-2,4-二硝基苯 $\xrightarrow{\text{Et}_3\text{N}}$ II
- (3) II + Boc-组氨酸 \longrightarrow III
- (4) III + 三氯乙酸对硝基苯酯 \longrightarrow IV
- (5) IV + 脯氨酸 \longrightarrow V
- (6) V + 三氯乙酸 \longrightarrow VI
- (7) VI + 2-吡咯酮-5-甲酸五氯苯酯 \longrightarrow VII
- (8) VII + N-甲基咪唑 \longrightarrow VIII
- (9) VIII + HSCH₂CH₂OH \longrightarrow IX



16. 用质子酸或路易斯酸处理聚合物时得下列的缩醛。试举所得聚合物的结构和聚合反应得以进行机理。

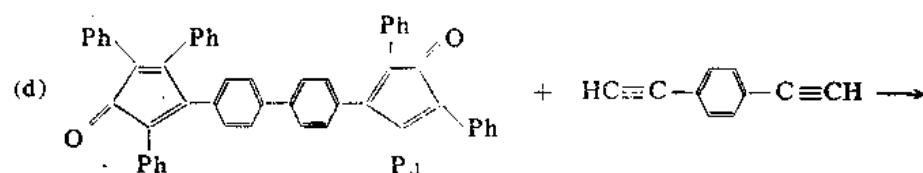
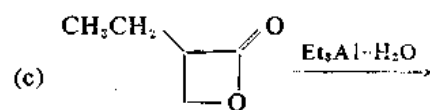
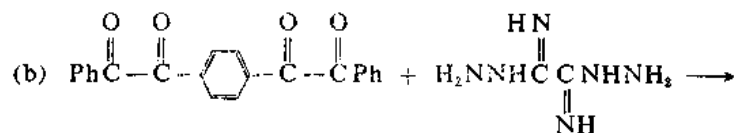
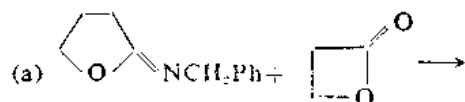
(a)



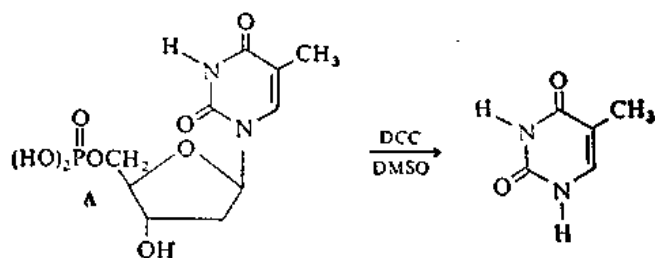
(b)



17. 试举下列单体进行聚合反应的聚合物结构。写出设想能发生聚合的机理。



18. 代替吡啶作为溶剂用的 DMSO，在碳酸二环己胺促进的胸腺核苷 5' 磷酸 A 聚合反应中，结果定量地断裂产生胸腺碱。试解释之。



习题参考文献

第一章

2. E. D. Bergmann, D. Ginsburg, and R. Pappo, *Org. React.* **10**, 179(1959).
3. a. E. J. Corey and D. S. Watt, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 2302(1973).
b. A. Wissner and J. Meinwald, *J. Org. Chem.* **38**, 1697(1973).
c. W. J. Gensler and P. H. Solomon, *J. Org. Chem.* **38**, 1726(1973).
d. H. W. Whitlock, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 3412(1962).
4. J. A. Markisz and J. D. Gettler, *Can. J. Chem.* **47**, 1965(1969).
5. C. R. Hauser, T. M. Harris, and T. G. Ledford, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 4099(1959).
6. J. Fried, *Heterocyclic Compounds*, R. C. Elderfield (ed.), Vol. 1, Wiley, New York, NY, 1950, p. 358.
7. R. Chapurlat, J. Huet, and J. Dreux, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2446, 2450(1967).
8. a. K. Wiesner, K. K. Chan, and C. Demerson, *Tetrahedron Lett.*, 2893(1965).
b. C. H. Heathcock, R. A. Badger, and J. W. Patterson, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 4133(1967).
c. C. R. Hauser and W. R. Denny, *Org. Synth.* **40**, 38(1960).
d. G. Opitz, H. Milderberger, and H. Suhr, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **649**, 47(1961).
e. K. Shimo, S. Wakamatsu, and T. Inoue, *J. Org. Chem.* **26**, 4868(1961).
f. T. A. Spencer, K. K. Schmieg, and K. L. Williamson, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 3785(1963).
9. a. H. Feuer, A. Hirschfeld, and E. D. Bergmann, *Tetrahedron* **24**, 1187(1968).
b. A. Baradel, R. Longeray, J. Dreux, and J. Doris, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 255(1970).
c. H. H. Baer and K. S. Ong, *Can. J. Chem.* **46**, 2511(1968).
d. A. Wettstein, K. Heusler, H. Ueberwasser, and P. Wieland, *Helv. Chim. Acta* **40**, 323(1957).
10. H. O. House and M. J. Umen, *J. Org. Chem.* **38**, 1000(1973).
11. S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 233(1964).
12. E. J. Corey, M. Ohno, R. B. Mitra, and P. A. Vatakencherry, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 478(1964).
13. a. E. Wenkert and D. P. Strike, *J. Org. Chem.* **27**, 1883(1962).
b. S. J. Etheredge, *J. Org. Chem.* **31**, 1990(1966).
c. R. Deghenghi and R. Gaudry, *Tetrahedron Lett.*, 489(1962).
d. P. A. Grieco and C. C. Pogonowski, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 3071(1973).
e. E. M. Kaiser, W. G. Kenyon, and C. R. Hauser, *Org. Synth.* **V**, 559(1973).
14. W. G. Kofron and L. G. Wideman, *J. Org. Chem.* **37**, 555(1972).
15. M. S. Newman, V. DeVries, and R. Darlak, *J. Org. Chem.* **31**, 2171(1966).
16. H. D. Zook, W. L. Kelly, and I. Y. Posey, *J. Org. Chem.* **33**, 3477(1968).
17. M. E. Kuehne, *J. Org. Chem.* **35**, 171(1970).

第二章

2. A. J. Speziale and D. E. Bissing, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 3878(1963).
3. R. B. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, K. Heusler, and W. M. McLamore, *J. Am. Chem.*

Soc. **74**, 4223(1952).

- 4 a. W. A. Mosher and R. W. Soeder, *J. Org. Chem.* **36**, 1561(1971).
b. T. Nozoe, K. Takase, T. Nakazawa, and S. Fukuda, *Tetrahedron* **27**, 3357(1971).
c. J. E. McMurry and T. E. Glass, *Tetrahedron Lett.*, 2575(1971).
d. D. J. Cram, A. Langemann, and F. Hauck, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 5750(1959).
5. T. T. Howarth, G. P. Murphy, and T. M. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 517(1969).
- 6 a. M. W. Rathke and D. F. Sullivan, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 3050(1973).
b. E. J. Corey, H. Yamamoto, D. K. Herron, and K. Achiwa, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 6635(1970).
c. E. J. Corey and D. E. Cane, *J. Org. Chem.* **36**, 3070(1971).
d. E. W. Yankee and D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 6328(1970).
e. W. G. Dauben, C. D. Poulter, and C. Suter, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 7408(1970).
f. P. A. Grieco and K. Hiroi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1317(1972).
g. T. Mukaiyama, M. Higo, and H. Takei, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **43**, 2566(1970).
h. I. Vlattas, I. T. Harrison, L. Tököcs, J. H. Fried, and A. D. Cross, *J. Org. Chem.* **33**, 4176(1968).
i. A. T. Nielsen and W. R. Carpenter, *Org. Synth.* **V**, 288(1973).
j. M. L. Miles, T. M. Harris, and C. R. Hauser, *Org. Synth.* **V**, 718(1973).
7. G. Stork, S. D. Darling, I. T. Harrison, and P. S. Wharton, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 2018(1962).
8. Text references 45—47 (pp. 59 and 62).
- 9 a. W. G. Dauben and J. Ipaktschi, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 5088(1973).
b. T. J. Curphey and H. L. Kim, *Tetrahedron Lett.*, 1441(1968).
10. E. Vedejs, K. A. J. Snoble, and P. L. Fuchs, *J. Org. Chem.* **38**, 1178(1973).
11. K. P. Singh and L. Mandell, *Chem. Ber.* **96**, 2485(1963).
- 12 a. W. S. Wadsworth, Jr., and W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 1733(1960).
b. D. Seyferth, S. O. Grim, and T. O. Read, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 1617(1961).
c. M. Engelhardt, H. Plieninger, and P. Schreiber, *Chem. Ber.* **97**, 1713(1964).
d. K. W. Ratts and R. D. Partes, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 6112(1969).
13. E. E. Schweizer and G. J. O'Neil, *J. Org. Chem.* **30**, 2082(1965); E. E. Schweizer, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 2744(1964).
14. J. Adams, L. Hoffman, Jr., and B. M. Trost, *J. Org. Chem.* **35**, 1600(1970).
- 15 a. G. Wittig and H. D. Frommelt, *Chem. Ber.* **97**, 3548(1964).
b. R. J. Sundberg, P. A. Bukowick, and F. O. Holcombe, *J. Org. Chem.* **32**, 2938(1967).
c. D. R. Howton, *J. Org. Chem.* **10**, 277(1945).
d. R. N. McDonald and T. W. Campbell, *J. Org. Chem.* **24**, 1969(1959).
e. Y. Chan and W. W. Epstein, *Org. Synth.* **53**, 48(1973).
16. M. P. Cooke, Jr., and R. Goswami, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 7891(1973).
17. P. M. McCurry, Jr., and R. K. Singh, *J. Org. Chem.* **39**, 2316(1974).
18. K. D. Sears, R. L. Casebier, H. L. Hergert, G. H. Stout, and L. E. McCandlish, *J. Org. Chem.* **39**, 3244(1974).
- 19a. R. M. Coates and J. E. Shaw, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 5657(1970).
b. K. Mitsuhashi and S. Shiotani, *Chem. Pharm. Bull.* **18**, 75(1970).
20. G. Büchi and H. Wüest, *Helv. Chim. Acta* **54**, 1767(1971).

第三章

2. G. V. Smith and R. L. Burwell, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 925(1962).
3. a. H. W. Thompson, *J. Org. Chem.* **36**, 2577(1971).
b. E. Piers, W. de Waal, and R. W. Britton, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 5113(1971).
4. G. V. Smith and R. L. Burwell, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 925(1962).
5. D. J. Pasto and J. A. Gontarz, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 6902(1971).
6. J. Fried and E. F. Sabo, *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 1130(1957).
7. a. H. C. Brown, M. M. Rogić, H. Nambu, and M. W. Rathke, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 2147(1969); H. C. Brown, H. Nambu, and M. M. Rogić, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 6852(1969).
b. H. C. Brown and R. A. Coleman, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 4606(1969).
c. H. C. Brown and G. W. Kabalka, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 714(1970).
d. G. Zweifel, R. P. Fisher, J. T. Snow, and C. C. Whitney, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 6309(1971).
e. H. C. Brown and M. W. Rathke, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 2738(1967).
f. H. C. Brown and M. M. Rogić, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 2146(1969).
8. A. Pelzer, M. G. Hutchings, and K. Smith, *Chem. Commun.*, 1048(1971); H. C. Brown, B. A. Carlson, and R. H. Prager, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 2070(1971).
9. D. J. Pasto and C. C. Cumbo, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 4343(1964).
10. D. J. Pasto and J. A. Gontarz, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 6902(1971).
11. H. C. Brown, P. J. Geoghegan, Jr., G. J. Lynch, and J. T. Kurek, *J. Org. Chem.* **37**, 1941(1972).
12. a. E. Kloster-Jensen, E. Kováts, A. Eschenmoser, and E. Heilbronner, *Helv. Chim. Acta* **39**, 1051(1956).
b. P. N. Rao, *J. Org. Chem.* **36**, 2426(1971).
c. W. I. Fanta and W. F. Erman, *J. Org. Chem.* **33**, 1658(1968).
d. W. E. Billups, J. H. Cross, and C. V. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 3438(1973).
13. a. J. Meinwald and J. K. Crandall, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 1292(1966).
b. H. Stetter and J. Gärtner, *Chem. Ber.* **99**, 925(1966).
c. W. Barbieri, A. Consonni, and R. Sciaky, *J. Org. Chem.* **33**, 3544(1968).
d. P. E. Peterson and J. E. Dudley, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 2865(1963).
e. L. A. Paquette and G. R. Krow, *Tetrahedron Lett.*, 2139(1968).
14. a. K. Izawa, T. Okuyama, T. Sakagami, and T. Fueno, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 6752(1973).
b. G. Stork and R. Borch, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 935(1964).
15. R. L. Burwell, Jr., *Acc. Chem. Res.* **2**, 289(1969).
16. J. Hooz and D. M. Gunn, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 6193(1969).
17. a. G. Zweifel, J. T. Snow, and C. C. Whitney, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 7139(1968).
b. H. C. Brown, M. M. Rogić, M. W. Rathke, and G. W. Kabalka, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 5709(1967).
c. A. Hassner, R. P. Hoblitt, C. Heathcock, J. E. Kropp, and M. Lorber, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 1326(1970).
d. G. Zweifel and C. C. Whitney, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 2753(1967).

- e. G. Zweifel, R. P. Fisher, J. T. Snow, and C. C. Whitney, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 6300 (1971).
- f. R. E. Ireland and P. Bey, *Org. Synth.* **53**, 63 (1973).
- g. G. Zweifel, R. P. Fisher, J. T. Snow, and C. C. Whitney, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 6309 (1971).
- h. G. Zweifel and C. C. Whitney, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 2753 (1967).
- i. J. M. Jerkunica and T. G. Traylor, *Org. Synth.* **53**, 94 (1973).
- j. G. Zweifel and H. C. Brown, *Org. Synth.* **52**, 59 (1972).
- 18. D. G. Garratt, A. Modro, K. Oyama, G. H. Schmid, T. T. Tidwell, and K. Yates, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 5295 (1974).

第四章

- 1 b. W. Parker, R. Ramage, and R. A. Raphael, *J. Chem. Soc.* 1558 (1962).
- d. S. Yamamura, M. Toda, and Y. Hirata, *Org. Synth.* **53**, 86 (1973).
- 2. D. C. Wigfield and D. J. Phelps, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 543 (1974).
- 3 a. E. J. Corey, T. K. Schaaf, W. Huber, U. Koelliker, and N. M. Weinshenker, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 397 (1970).
- b. E. J. Corey and R. Noyori, *Tetrahedron Lett.*, 311 (1970).
- c. R. E. Borch, *Org. Synth.* **52**, 124 (1972).
- d. D. Seyferth and V. A. Mai, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 7412 (1970).
- 4 a. J. E. Siggins, A. A. Larsen, J. H. Ackerman, and C. D. Carabateas, *Org. Synth.* **53**, 52 (1973).
- b. W. Sucrow, *Tetrahedron Lett.*, 4725 (1970).
- c. P. A. Grieco, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 5660 (1969).
- d. R. S. Lenox and J. A. Katzenellenbogen, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 957 (1973).
- e. V. Bažant, M. Čapka, M. Cerný, C. Chvalovsky, K. Kochloefl, M. Kraus, and J. Málek, *Tetrahedron Lett.*, 3303 (1968).
- f. L. I. Zakharkin and I. M. Khorlina, *Tetrahedron Lett.*, 619 (1962).
- 5 a. S. Krishnamurthy, R. M. Schabert, and H. C. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 8485 (1973).
- b. C. W. Jefford, D. Kirkpatrick, and F. Delay, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 8905 (1972).
- c. J. San Filippo, Jr., and G. M. Anderson, *J. Org. Chem.* **39**, 473 (1974).
- d. G. R. Wenzinger and J. A. Ors, *J. Org. Chem.* **39**, 2660 (1974).
- e. C. H. Heathcock, R. A. Badger, and J. W. Patterson, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 4133 (1967).
- 6. E. C. Ashby, J. P. Sevenair, and F. R. Dobbs, *J. Org. Chem.* **36**, 197 (1971).
- 7 a. G. Stork and W. N. White, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 4604 (1956).
- b. H. C. Brown and W. C. Dickason, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 709 (1970).
- c. D. Seyferth, H. Yamazaki, and D. L. Allieston, *J. Org. Chem.* **28**, 703 (1963).
- d. G. Stork and S. D. Darling, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 1512 (1960).
- 8. R. O. Hutchins, C. A. Milewski, and B. E. Maryanoff, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 3662 (1973).
- 9. R. M. Coates and J. E. Shaw, *J. Org. Chem.* **35**, 2597 (1970).
- 10. a. W. C. Agosta and W. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 3947 (1971).
- b. D. Taub, R. D. Hoffsommer, C. H. Kuo, H. L. Slates, Z. S. Zelawski, and N. L. Wendler, *Chem. Commun.*, 1258 (1970).
- c. G. Büchi, J. A. Carlson, J. E. Powell, Jr., and L.-F. Tietze, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 2165

(1970).

11. P. Y. Johnson and M. A. Priest, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 5619(1974).
12. a. N. M. Yoon, C. S. Pak, H. C. Brown, S. Krishnamurthy, and T. P. Stocky, *J. Org. Chem.* **38**, 2786(1973).
b. D. J. Dawson and R. E. Ireland, *Tetrahedron Lett.*, 1899(1968).
c. E. J. Corey and H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 6636(1970).
d. H. Kwart and R. A. Conley, *J. Org. Chem.* **38**, 2011(1973).
e. P. Kohn, R. H. Samaritano, and L. M. Lerner, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 5475(1965).
f. D. J. Marshall and R. Deghenghi, *Can. J. Chem.* **47**, 3127(1969).
g. G. R. Pettit and J. R. Dias, *J. Org. Chem.* **36**, 3207(1971).
h. N. M. Yoon, C. S. Pak, H. C. Brown, S. Krishnamurthy, and T. P. Stocky, *J. Org. Chem.* **38**, 2786(1973).
i. W. F. Johns, *J. Org. Chem.* **29**, 1490(1964).
j. R. O. Hutchins, C. A. Milewski, and B. A. Maryanoff, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 3662(1973).
k. M. J. Kernet, P. A. Thio, and S. I. Tan, *J. Org. Chem.* **33**, 3637(1968).
l. C. T. West, S. J. Donnelly, D. A. Kooistra, and M. P. Doyle, *J. Org. Chem.* **38**, 2675 (1973).
m. M. R. Johnson and B. Rickborn, *J. Org. Chem.* **25**, 1041(1970).
13. a. S. Iwaki, S. Manmo, T. Saito, M. Yamada, and K. Katagiri, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 7842(1974).
b. R. E. Ireland and S. C. Welch, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 7232(1970).
c. M. D. Soffer and M. A. Jennik, *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 1003(1955).
d. E. J. Corey and D. S. Watt, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 2303(1973).
e. E. J. Corey and G. Meinet, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 6834(1973).
14. C. T. West, S. J. Donnelly, D. A. Kooistra, and M. P. Doyle, *J. Org. Chem.* **38**, 2675 (1973).
15. a. U. T. Bhalerao, J. J. Plattner, and H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 3429(1970).
b. S. Takahashi and L. A. Cohen, *J. Org. Chem.* **35**, 1565(1970).
16. a. F. A. Carey, D. H. Ball, and L. Long, Jr., *Carbohydr. Res.* **3**, 205(1966).
b. D. J. Cram and F. A. Abd Elhafez, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 5823(1952).
c. H. O. House, H. C. Müller, C. G. Pitt, and P. P. Wickham, *J. Org. Chem.* **28**, 2407(1963).
d. J. Klein, E. Dunkelblum, E. Eliel, and Y. Senda, *Tetrahedron Lett.*, 6127(1968).
e. G. R. Pettit and J. R. Dias, *J. Org. Chem.* **36**, 3207(1971).
17. a. N. J. Leonard and S. Gelfand, *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 3272(1955).
b. P. S. Wharton and D. H. Bohlen, *J. Org. Chem.* **26**, 3615(1961); W. R. Benn and R. M. Dodson, *J. Org. Chem.* **29**, 1142(1964).
c. G. Lardelli and O. Jeger, *Helv. Chim. Acta* **32**, 1317(1949).
d. R. J. Petersen and P. S. Skell, *Org. Synth.* **V**, 929(1973).
18. a. E. J. Corey, J. A. Katzenellenbogen, N. W. Gilman, S. A. Roman, and B. W. Erickson, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 5618(1968).
b. A. W. Burgstahler and L. R. Worden, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 2587(1961).

第五章

- 1 a. K. Hafner and H. Kaiser, *Org. Synth.* **V**, 1088(1973).
 b. D. Seyferth, J. Fogel, and J. K. Heeren, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 2207(1966).
 c. R. A. Benkeser and F. J. Riel, *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 3472(1951).
 d. J. E. Baldwin, G. A. Hoffe, and O. W. Lever, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 7125(1974).
 e. G. H. Posner, C. E. Whitten, and J. J. Sterling, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 7788(1973).
 f. D. J. Peterson, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 4027(1971).
 g. R. S. Bly and R. L. Veazey, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 4221(1969).
- 2 a. B. M. Graybill and D. A. Shirley, *J. Org. Chem.* **31**, 1221(1966).
 b. S. Akiyama and J. Hooz, *Tetrahedron Lett.*, 4115(1973).
 c. C. D. Broadus, *J. Org. Chem.* **35**, 10(1970).
 d. D. A. Shirley and P. A. Roussel, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 375(1953).
 e. K. P. Klein and C. R. Hauser, *J. Org. Chem.* **32**, 1479(1967).
 f. D. J. Peterson and H. R. Hays, *J. Org. Chem.* **30**, 1939(1965).
- 3 a. M. P. Dreyfuss, *J. Org. Chem.* **28**, 3269(1963).
 b. P. J. Pearce, D. H. Richards, and N. F. Scilly, *Org. Synth.* **52**, 19(1972).
 c. U. Schöllkopf, H. Küppers, H. -J. Traenckner, and W. Pitteroff, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **704**, 120(1967).
 d. J. V. Hay and T. M. Harris, *Org. Synth.* **53**, 56(1973).
 e. E. L. Eliel, R. O. Hutchins, and M. Knoeber, *Org. Synth.* **50**, 38(1970).
 f. J. C. H. Hwa and H. Sims, *Org. Synth.* **V**, 608(1973).
- 4 a. C. R. Johnson, R. W. Herr, and D. M. Wieland, *J. Org. Chem.* **38**, 4263(1973).
 b. E. J. Corey and P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 4014(1972).
 c. W. G. Dauben and A. J. Kielbania, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 7345(1971).
 d. C. R. Johnson and G. A. Dutra, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 7777(1973).
 e. R. A. J. Smith and T. A. Spencer, *J. Org. Chem.* **35**, 3220(1970).
 f. H. O. House and M. J. Umen, *J. Org. Chem.* **38**, 3893(1973).
5. P. S. Skell and G. P. Bean, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 4660(1962).
6. E. C. Ashby, J. Laemmle, and H. M. Neumann, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 4601(1971).
7. M. Newcomb and W. T. Ford, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 7186(1973).
8. R. W. Herr and C. R. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 4979(1970).
9. G. Zon and L. A. Paquette, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 215(1974).
10. P. G. Gassman, G. R. Meyer, and F. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 7741(1972); P. G. Gassman and F. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 7733(1972).
11. R. K. Russell, R. E. Wingard, Jr., and L. A. Paquette, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 7483(1974).
- 12 a. E. O. Fischer, K. Otele, H. Essler, W. Fröhlich, I. P. Mortensen, and W. Semmlinger, *Chem. Ber.* **91**, 2763(1958).
 b. R. Pettit, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 1260(1959).
 c. M. Dubeck and A. H. Filbey, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 1257(1961).

- d. M. P. Cooke, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 6080(1970).
- e. C. H. Wei and L. F. Dahl, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 1821(1966).
- 13 a. M. F. Semmelhack and H. T. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 7091(1974).
- b. M. L. H. Green and P. L. I. Nagy, *J. Organometal. Chem.* **1**, 58(1963).
- 14 a. E. J. Corey and R. L. Carney, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 7318(1971).
- b. W. G. Dauben, G. Ahlgren, T. J. Leitereg, W. C. Schwarzel, and M. Yashio, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 8593(1972).
- c. S. W. Pelletier and S. Prabhakar, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 5318(1968).
- d. E. J. Corey, D. E. Cane, and L. Libit, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 7016(1971).
- e. R. D. Clark and C. H. Heathcock, *Tetrahedron Lett.*, 1713(1974); W. G. Dauben, J. W. McFarland, and J. B. Rogan, *J. Org. Chem.* **26**, 297(1961).
- 15 a. E. J. Corey, C. U. Kim, R. H. K. Chen, and M. Takeda, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 4395(1972).
- b. J. A. Marshall, W. F. Huffman, and J. A. Ruth, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 4691(1972).
- c. L. Watts, J. D. Fitzpatrick, and R. Pettit, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 623(1966).
- d. H. A. Whaley, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 3767(1971).
- e. J. A. Marshall, W. F. Huffman, and J. A. Ruth, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 4691(1972).
- f. M. F. Semmelhack and P. M. Helquist, *Org. Synth.* **52**, 115(1972).
- g. L. S. Hegedus and R. K. Stivers, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 3250(1974).
- h. G. D. Prestwich and J. N. Labovitz, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 7103(1974).

第六章

1. J. E. Baldwin and R. K. Pinschmidt, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 5247(1970).
2. H. E. Zimmerman, G. L. Grunewald, R. M. Paufler, and M. A. Sherwin, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 2330(1969).
- 3 a. b. J. A. Berson and M. Jones, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 5019(1964).
- c. G. Büchi and J. E. Powell, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 4559(1967).
- d. C. Cupas, W. E. Watts, and P. von R. Schleyer, *Tetrahedron Lett.*, 2503(1964).
- e. T. C. Jain, C. M. Banks, and J. E. McCloskey, *Tetrahedron Lett.*, 841(1970).
- f. R. K. Hill and N. W. Gilman, *Chem. Commun.*, 619(1967).
4. S. J. Rhoads and J. M. Watson, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 5813(1971); S. J. Rhoads and C. F. Brandenburg, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 5805(1971).
5. D. A. Evans, C. A. Bryan, and C. L. Sims, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 2891(1972).
6. C. H. Heathcock and R. A. Badger, *J. Org. Chem.* **37**, 234(1972).
- 7 a. B. B. Snider, *J. Org. Chem.* **38**, 3961(1973).
- b. P. K. Freeman, D. M. Balls, and D. J. Brown, *J. Org. Chem.* **33**, 2211(1968).
- c. S. Danishefsky and T. Kitahara, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 7807(1974).
- d. W. Dülthy, W. Schommer, W. Höschen, and H. Dierichs, *Chem. Ber.* **63**, 1159(1935).
8. B. D. Challand, H. Hikino, G. Kornis, G. Lange, and P. de Mayo, *J. Org. Chem.* **34**, 794(1969).
9. H. W. Gschwend, A. O. Lee, and H. -P. Meier, *J. Org. Chem.* **38**, 2169(1973).
10. H. -S. Ryang, K. Shima, and H. Sakurai, *J. Org. Chem.* **38**, 2860(1973).
11. W. T. Brady, F. H. Parry, III, and J. D. Stockton, *J. Org. Chem.* **36**, 1486(1971); W. T. Brady

- and R. Roe, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 1662(1971).
12. J. A. Berson and S. S. Olin, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 777(1969).
 13. B. J. Arnold, S. M. Mellows, P. G. Sammes, and T. W. Wallace, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 401(1974); B. J. Arnold, P. G. Sammes, and T. W. Wallace *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 409(1974).
 14. J. Wolinsky and R. B. Logan, *J. Org. Chem.* **35**, 3295(1970).
 15. H. Gotthardt, R. Huisgen, and H. O. Bayer, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 4340(1970).
 16. R. J. McClure, G. A. Sim, P. Coggon, and A. T. McPhail, *Chem. Commun.*, 128(1970).
 17. a. R. A. Carboni and R. V. Lindsey, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 4342(1959).
b. L. A. Carpino, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 2196(1962); **85**, 2144(1963).
 18. R. J. Crawford and G. L. Erickson, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 3907(1967).
 19. a. T. J. Barton and E. Kline, *J. Organometal Chem.* **42**, C21(1972).
b. C. H. Clapp and F. H. Westheimer, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 6710(1974).
 20. D. Bichan and M. Winnik, *Tetrahedron Lett.*, 3857(1974).
 21. a. P. G. Gassman and K. T. Mansfield, *Org. Synth.* **V**, 96(1973).
b. E. L. Allred and J. C. Hinshaw, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 6885(1968).
c. C. D. Smith, *Org. Synth.* **51**, 133(1971).
d. J. S. McKennis, L. Brener, J. S. Ward, and R. Pettit, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 4957(1971).
e. W. G. Dauben and F. G. Willey, *Tetrahedron Lett.*, 893(1962).
f. K. B. Wiberg, G. J. Burgmaier, and P. Warner, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 246(1971).
 22. a. D. J. Faulkner and M. R. Peterson, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 553(1973).
b. N. A. Le Bel, N. D. Ojha, J. R. Menke, and R. J. Newland, *J. Org. Chem.* **37**, 2896(1972).
c. G. Buchi and H. Wüest, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 7573(1974).
d. C. A. Henrick, F. Schaub, and J. B. Siddall, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 5374(1972).
e. R. E. Ireland and R. H. Mueller, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 5897(1972).
f. E. J. Corey, R. B. Mitra, and H. Uda, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 485(1964).
g. J. E. McMurry and L. C. Blaszczyk, *J. Org. Chem.* **39**, 2217(1974).
h. W. Sucrow, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **7**, 629(1968).
i. O. P. Vig, K. L. Matta, and I. Raj, *J. Ind. Chem. Soc.* **41**, 752(1964).
j. W. Nagata, S. Hirai, T. Okumura, and K. Kawata, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 1650(1968).
k. H. C. House, J. Lubinkowski, and J. J. Good, *J. Org. Chem.* **40**, 86(1975).
 23. N. Shimizu, M. Ishikawa, K. Ishikura, and S. Nishida, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 6456(1974).
 24. R. Schug and R. Huisgen, *Chem. Commun.*, 60(1975).
 25. W. L. Howard and N. B. Lorette, *Org. Synth.* **V**, 25(1973).
 26. a. L. F. Fieser, *Org. Synth.* **V**, 604(1973).
b. D. H. Miles, P. Loew, W. S. Johnson, A. F. Kluge, and J. Meinwald, *Tetrahedron Lett.*, 3019(1972).
c. J. P. Marino and T. Kaneko, *J. Org. Chem.* **39**, 3175(1974).
 27. L. N. Mander and J. V. Turner, *J. Org. Chem.* **37**, 2915(1972).

第七章

- 1 b. E. C. Taylor, F. Kienzle, R. L. Robey, and A. McKillop, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 2175(1970).
- c. G. F. Hennaion and S. F. de C. McLeese, *J. Am. Chem. Soc.* **64**, 2421(1942).
- d. J. Koo, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 1889(1953).
- e. E. C. Taylor, F. Kienzle, R. L. Robey, A. McKillop, and J. D. Hunt, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 4845(1971).
- f. G. A. Ropp and E. C. Coyner, *Org. Synth.* **IV**, 727(1963).
2. G. R. Elling, R. C. Hahn, and G. Schwab, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 5659(1973).
- 3 a. R. J. Sundberg and D. E. Blackburn, *J. Org. Chem.* **34**, 2799(1969).
- b. M. Rosenblum, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 3796(1960).
4. H. A. Bruson and H. L. Plant, *J. Org. Chem.* **32**, 3356(1967).
5. C. F. Bernasconi, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 6975(1971).
6. R. Foster and C. A. Fyfe, *J. Chem. Soc. B*, 53(1966).
7. J. C. Sheehan and G. D. Daves, Jr., *J. Org. Chem.* **30**, 3247(1965).
8. E. J. Corey, S. Barcza, and G. Klotmann, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 4782(1969).
9. E. C. Taylor, F. Kienzle, R. L. Robey, and A. McKillop, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 2175(1970).
10. P. B. D. de la Mare, O. M. H. el Dusouqui, J. G. Tillett, and M. Zeltner, *J. Chem. Soc.* 5306(1934).
11. A. A. Khalaf and R. M. Roberts, *J. Org. Chem.* **36**, 1040(1971).
- 12 a. J. H. Boyer and R. S. Bariks, *Org. Synth.* **V**, 1067(1973).
- b. H. P. Schultz, *Org. Synth.* **IV**, 364(1953), F. D. Gunstone and S. H. Tucker, *Org. Synth.* **IV**, 160(1963).
- c. D. H. Hey and M. J. Perkins, *Org. Synth.* **V**, 51(1973).
- d. K. Rorig, J. D. Johnston, R. W. Hamilton, and T. J. Telinski, *Org. Synth.* **IV**, 576(1963).
- e. K. G. Rutherford and W. Redmond, *Org. Synth.* **V**, 133(1973).
- f. M. M. Robison and B. L. Robison, *Org. Synth.* **IV**, 947(1963).
- g. R. Adams, W. Reifschneider, and A. Ferretti, *Org. Synth.* **V**, 107(1973).
- 13 a. C. L. Perrin and G. A. Skinner, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 3389(1971).
- b. R. A. Rossi and J. F. Bunnett, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 683(1972).
- c. M. Jones, Jr., and R. H. Levin, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 6411(1969).
- 15 a. G. H. Cleland, *Org. Synth.* **51**, 1(1971).
- b. G. Smolinsky, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 4717(1960).
- c. J. T. Koo, *Org. Synth.* **V**, 550(1973).
- d. A. B. Galun and A. Kalir, *Org. Synth.* **48**, 27(1968).
- 16 a. R. E. Ireland, C. A. Lipinski, C. J. Kowalski, J. W. Tilley, and D. M. Walba, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 3333(1974).
- b. J. J. Korst, J. D. Johnston, K. Butler, E. J. Bianco, L. H. Conover, and R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 439(1968).

第八章

- 1 b. E. Schmitz, D. Habisch, and A. Stark, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2**, 548(1963).
g. R. Breslow and H. W. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 2367(1961).
h. P. A. Bartlett and W. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 7501(1973).
3. W. J. Baron, M. E. Hendrick, and M. Jones, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 6286(1973).
4. C. D. Poulter, E. C. Friedrich, and S. Winstein, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 6892(1969).
5. D. M. Lemal and E. H. Banitt, *Tetrahedron Lett.*, 245(1964).
- 6 a. R. K. Hill and D. A. Cullison, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 2923(1973).
b. R. Oda, Y. Ito and M. Okano, *Tetrahedron Lett.*, 7(1964).
c. R. A. Carboin, J. C. Kauer, J. E. Castle, and H. E. Simmons, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 2618(1967).
d. M. E. Peek, C. W. Rees, and R. C. Storr, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1260(1974).
e. K. Biemann, G. Büchi, and B. H. Walker, *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 5558(1957).
f. J. A. Marshall and J. L. Belleire, *Tetrahedron Lett.*, 871(1971).
g. L. A. Paquette and R. W. Houser, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 3870(1969).
h. D. C. Richardson, M. E. Hendrick, and M. Jones, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 3790(1971).
i. J. C. Sheehan and U. Zoller, *J. Org. Chem.* **39**, 3415(1974).
j. J. E. McMurry and A. P. Coppolino, *J. Org. Chem.* **38**, 2821(1973).
k. L. A. Paquette, R. H. Meisinger, and R. E. Wingard, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 2230(1973).
7. P. S. Skell and R. R. Engel, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 3749(1966).
8. P. L. Barieli, G. Berti, B. Macchia, and L. Monti, *J. Chem. Soc. C*, 1168(1970).
9. H. O. House and G. A. Frank, *J. Org. Chem.* **30**, 2948(1965).
10. W. M. Jones, R. C. Joines, J. A. Myers, T. Mitsunashi, K. E. Krajca, E. E. Waali, T. L. Davis, and A. B. Turner, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 826(1973); G. G. Vander Stouw, A. R. Kraska, and H. Schechter, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 1655(1972); P. Schissel, M. E. Kent, D. J. McAdoo, and E. Hedaya, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 2147 (1970); W. J. Baron, M. Jones, Jr., and P. P. Gaspar, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 4739 (1970); E. Hedaya and M. E. Kent, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 3283 (1971).
11. D. M. Lemal and K. S. Shim, *Tetrahedron Lett.*, 3231(1964).
12. G. Büchi and J. D. White, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 2884(1964).
- 13 a. F. Fisher and D. E. Applequist, *J. Org. Chem.* **30**, 2089(1965).
b. B. Boyer, P. Dubreuil, G. Lamaty, J. P. Rogue, and P. Geneste, *Tetrahedron Lett.*, 2919 (1974).
c. S. Winstein and J. Sonnenberg, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 3235(1973).
d. B. M. Trost, R. M. Cory, P. H. Scudder, and H. B. Neubold, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 7813(1973).
- 14 a. E. J. Corey, J. F. Arnett, and G. N. Widiger, *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 430(1975).
b. W. H. Staas and L. A. Spurlock, *J. Org. Chem.* **39**, 3822(1974).
c. P. G. Gassman and T. J. Atkins, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 7748(1972).
d. J. A. Marshall and J. A. Ruth, *J. Org. Chem.* **39**, 1971(1974).
e. K. P. Dastur, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 2605(1974).
15. J. Hoffman, *Org. Synth.* **V**, 818(1973).
- 16 a. E. Ciganek, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 2207(1971).

- b. M. Miyashita and A. Yoshikoshi, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 1917(1974).
 - c. N. J. Leonard and J. C. Coll, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 6685(1970).
 - d. C. D. Gutsche and H. R. Zandstra, *J. Org. Chem.* **39**, 324(1974).
 - e. U. Biethan, U. v. Gizycki, and H. Musso, *Tetrahedron Lett.*, 1477(1965).
 - f. A. C. Cope and A. S. Mehta, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 1268(1964).
 - g. E. J. Corey, Z. Arnold, and J. Hutton, *Tetrahedron Lett.*, 307(1970).
 - h. E. J. Corey, M. Ohno, R. B. Mitra, and P. A. Vatakencherry, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 478(1964).
 - i. M. Ohno, N. Naruse, and J. Terasawa, *Org. Synth.* **V**, 266(1973).
 - j. B. M. Jacobson, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 2579(1971).
17. E. W. Warnhoff, C. M. Wong, and W. T. Tai, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 514(1968).

第九章

- 1 a. W. T. Smith and G. L. McLeod, *Org. Synth.* **IV**, 345(1963).
 - b. L. F. Fieser and J. Szmuszkowicz, *J. Am. Chem. Soc.* **70**, 3352(1948).
 - c. F. Freeman and K. W. Arledge, *J. Org. Chem.* **37**, 2656(1972).
 - d. E. J. Corey and R. S. Glass, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 2600(1967).
 - e. J. K. Crandall and L. C. Crawley, *Org. Synth.* **53**, 17(1973).
 - f. T. Uematsu and R. J. Suhadolnik, *J. Org. Chem.* **33**, 726(1968).
2. C. S. Foote and R. W. Denny, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 5162(1971).
3. B. Rickborn and S. Y. Lwo, *J. Org. Chem.* **30**, 2212(1965).
- 4 a. J. J. Plattner, R. D. Gless, and H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 8613(1972).
- b. R. N. Mirrington and K. J. Schmalzl, *J. Org. Chem.* **37**, 2877(1972).
- c. T. G. Clarke, N. A. Hampson, J. B. Lee, J. R. Morley, and B. Scanlon, *Tetrahedron Lett.*, 5685(1968).
- d. K. B. Sharpless and R. F. Lauer, *J. Org. Chem.* **39**, 429(1974); *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 2697(1973).
- e. J. W. Burnham, W. P. Duncan, E. J. Eisenbraun, G. W. Keen, and M. C. Hamming, *J. Org. Chem.* **39**, 1416(1974).
- 5 a. A. McKillop, J. D. Hunt, F. Kienzle, E. Bigham, and E. C. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 3635(1973).
- b. A. McKillop, B. P. Swann, and E. C. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 3340(1973).
- c. J. E. Byrd and J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 2586(1973).
- 6 a. H. C. Brown, J. H. Kawakami, and S. Ikegami, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 6914(1970).
- b. T. Sakan and K. Abe, *Tetrahedron Lett.*, 2471(1968).
- c. K. J. Clark, G. I. Fray, R. H. Jaeger, and R. Robinson, *Tetrahedron* **6**, 217(1959).
- d. C. S. Foote, *Acc. Chem. Res.* **1**, 104(1968).
- e. S. Moon and H. Bohm, *J. Org. Chem.* **37**, 4338(1972).
- f. W. G. Dauben and D. A. Cox, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 2130(1963).
- 7 a. R. B. Miller and R. D. Nash, *J. Org. Chem.* **38**, 4424(1973).
- b. R. Grewe and I. Hinrichs, *Chem. Ber.* **97**, 443(1964).
- c. W. Nagata, S. Hirai, K. Kawata, and T. Okumura, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 5046(1967).

- d. W. G. Dauben, M. Lorber, and D. S. Fullerton, *J. Org. Chem.* **34**, 3587 (1969).
- e. E. E. van Tamelen, M. Shamma, A. W. Burgstahler, J. Wolinsky, R. Tamm, and P. E. Aldrich, *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 5006 (1958).
8. E. L. Eliel, S. H. Schroeter, T. J. Brett, F. J. Biros, and J. C. Richer, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 3327 (1963).
9. a. F. G. Bordwell and A. C. Knipe, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 3416 (1971).
b. C. S. Foote, S. Mazur, P. A. Burns, and D. Lerdal, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 586 (1973).
c. J. P. Marino, K. E. Pflitzner, and R. A. Olofson, *Tetrahedron* **27**, 4181 (1971).
d. H. Hart and L. R. Lerner, *J. Org. Chem.* **32**, 2609 (1967).
e. W. H. Dennis, Jr., L. A. Hull, and D. H. Rosenblatt, *J. Org. Chem.* **32**, 3783 (1967).
10. E. J. Corey, N. W. Gilman, and B. E. Ganem, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 5616 (1968).
11. W. S. Trahanovsky, J. R. Gilmore, and P. C. Heaton, *J. Org. Chem.* **38**, 760 (1973).
12. a. J. A. Marshall and R. A. Ruden, *J. Org. Chem.* **36**, 591 (1971).
b. J. A. Marshall and G. M. Cohen, *J. Org. Chem.* **36**, 877 (1971).
c. A. C. Cope, S. Moon, and C. H. Park, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 4843 (1962).
d. L. A. Paquette and J. H. Barrett, *Org. Synth.* **V**, 467 (1973).
e. J. V. Pankstelis and B. W. Macharia, *J. Org. Chem.* **38**, 646 (1973).
13. a. W. S. Johnson, T. Li, C. A. Harbert, W. R. Bartlett, T. R. Herrin, B. Staskun, and D. H. Rich, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 4461 (1970); W. S. Johnson, M. F. Semmelhack, M. U. S. Sultanbawa, and L. A. Dolak, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 2994 (1968).
b. E. J. Corey, J. A. Katzenellenbogen, N. W. Gilman, S. A. Roman, and B. W. Erickson, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 5618 (1968).
c. D. Taub, R. D. Hoffsommer, C. H. Kuo, H. L. Slates, Z. S. Zewlawski, and N. L. Wendler, *Chem. Commun.*, 1258 (1970).
d. J. F. Bagli, T. Bogri, and R. Deghenghi, *Tetrahedron Lett.*, 465 (1966).
e. D. Taub, R. D. Hoffsommer, C. H. Kuo, H. L. Slates, Z. S. Zewlawski, and N. L. Wendler, *Chem. Commun.*, 1258 (1970).
f. D. P. Strike and H. Smith, *Tetrahedron Lett.*, 4393 (1970).
g. E. J. Corey, N. H. Andersen, R. M. Carlson, J. Paust, E. Vedejs, I. Vlattas, and R. E. K. Winter, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 3245 (1968).
14. L. M. Stephenson, D. E. McClure, and P. Sysak, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 7888 (1973).
15. N. M. Hasty and D. R. Kearns, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 3330 (1973).
16. K. B. Sharpless, R. F. Lauer, and A. Y. Teranishi, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 6137 (1973).
17. D. P. Higley and R. W. Murray, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 3330 (1974).
18. R. Criegee and P. Gunther, *Chem. Ber.* **96**, 1564 (1963).
19. A. P. Schaap and G. R. Faler, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 3381 (1973).
20. J. D. Albright and L. Goldman, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 2416 (1967).
21. A. J. Whitworth, R. Ayoub, Y. Rousseau, and S. Fliszar, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 7128 (1969).
22. W. P. Keaveney, M. G. Berger, and J. J. Pappas, *J. Org. Chem.* **32**, 1537 (1967).

23. K. Gollnick and G. Schade, *Tetrahedron Lett.*, 2335(1966).
24. W. V. McConnell and W. H. Moore, *J. Org. Chem.* **28**, 822(1963).
25. E. E. Royals and J. C. Leffingwell, *J. Org. Chem.* **31**, 1937(1966).
26. M. Doyle, R. J. Swedo, and J. Roček, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 8352(1973).

第十章

- 1 a. D. M. Simonovic, A. S. Rao, and S. C. Bhattacharyya, *Tetrahedron* **19**, 1861(1963).
 b. R. E. Ireland and L. N. Mander, *J. Org. Chem.* **32**, 689(1967).
 c. G. Büchi, W. D. MacLeod, Jr., and J. Padilla O., *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 4438(1964).
 d. P. Doyle, I. R. Maclean, W. Parker, and R. A. Raphael, *Proc. Chem. Soc.* 239(1963).
 e. J. C. Sheehan and K. R. Henry-Logan, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 2983(1962).
 f. E. J. Corey, M. Ohno, R. B. Mitra, and P. A. Vatakencherry, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 478(1964).
- 2 a. A. B. Smith, III, and W. C. Agosta, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 3289(1974).
 b. R. S. Cooke and U. H. Andrews, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 2974(1974).
 c. L. A. Hulshof and H. Wynberg, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 2191(1974).
 d. J. P. Marino and T. Kaneko, *J. Org. Chem.* **30**, 3175(1974).
- 3 a. T. Hylton and V. Boekelheide, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 6987(1968).
 b. B. W. Erickson, *Org. Synth.* **53**, 189(1973).
 c. H. Paulsen, V. Sinnwell, and P. Stadler, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **11**, 149(1972).
 d. S. Torii, K. Uneyama, and M. Ishihara, *J. Org. Chem.* **39**, 3645(1974).
 e. R. Noyori, S. Makino, T. Okita, and Y. Hayakawa, *J. Org. Chem.* **40**, 806(1975).
- 4 a. R. B. Miller and E. S. Behare, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 8102(1974).
 b. S. Iwaki, S. Marumo, T. Saito, M. Yamada, and K. Katagiri, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 7842(1974).
 c. G. Büchi, W. Hofheinz, and J. V. Paukstelis, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 6473(1969).
 d. M. Brown, *J. Org. Chem.* **33**, 162(1968).
5. A. Eschenmoser, D. Felix, and G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **50**, 703(1967).
- 6 a. J. M. Harless and S. A. Monti, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 4714(1974).
 b. P. E. Eaton and G. H. Temme, III, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 7508(1973).
 c. D. M. Lemal and J. P. Lokensgard, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 5934(1966).
 d. W. von E. Doering, B. M. Ferrier, E. T. Fossel, J. H. Hartenstein, M. Jones, Jr., G. Klumpp, R. M. Rubin, and M. Saunders, *Tetrahedron* **23**, 3943(1967).
 e. E. Vogel, W. Klug, and A. Breuer, *Org. Synth.* **54**, 11(1974).
 f. L. A. Paquette and J. S. Ward, *J. Org. Chem.* **37**, 3509(1972).
- 7 a. J. A. Marshall and A. E. Greene, *J. Org. Chem.* **36**, 2035(1971).
 b. P. S. Wharton, C. E. Sundin, D. W. Johnson, and H. C. Kluender, *J. Org. Chem.* **37**, 34(1972).
 c. E. J. Corey, B. W. Erickson, and R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 1724(1971).
 d. R. E. Ireland and J. A. Marshall, *J. Org. Chem.* **27**, 1615(1962).
 e. W. S. Johnson, T. J. Brocksom, P. Loew, D. H. Rich, L. Werthemann, R. A. Arnold, T. Li, and D. J. Faulkner, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 4463(1970).
 f. L. Birladcanu, T. Hanafusa, and S. Winstein, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 2315(1966); T. Hanafusa,

- L. Birladeanu, and S. Winstein, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 3510(1965).
- 8 a. E. H. White, F. McCapra, and G. F. Field, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 337(1963).
b. E. J. Corey and S. Nozoe, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 3527(1963).
c. R. Howe and F. J. McQuillin, *J. Chem. Soc.* 2423(1955).
d. J. R. Dyer, W. E. McGonigal, and K. C. Rice, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 654(1965).
- 9 a. L. G. Hajos and D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **39**, 1615(1974).
b. L. Hub and H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **35**, 3691(1970).
c. S. Musierowicz, A. Wroblewski, and H. Krawczyk, *Tetrahedron Lett.*, 437(1975).
- 10 a. S. Ohki and T. Nagasaka, *Chem. Pharm. Bull.* **19**, 545(1967).
b. A. Guyer, A. Bieler, and E. Pedrazzetti, *Helv. Chim. Acta* **39**, 423(1956).
c. S. F. Thames and H. C. Odom, Jr., *J. Heterocycl. Chem.* **3**, 490(1966).
d. H. C. Beyerman and G. J. Heiszwolf, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **84**, 203(1965).
e. S. W. Pelletier, R. L. Chappell, and S. Prabhakar, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 2889 (1968); S. W. Pelletier and S. Prabhakar, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 5318(1968).
f. P. Doyle, I. R. MacLean, W. Parker, and R. A. Raphael, *Proc. Chem. Soc.*, 239(1963).
g. M. Kato, H. Kosugi, and A. Yoshikoshi, *Chem. Commun.*, 185(1970).
11. A. I. Meyers and E. W. Collington, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 6676(1970).
- 12 a. I. Fleming, *Selected Organic Syntheses*, Wiley, London, 1973, pp. 3-6; J. E. McMurry and J. Melton, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 5209(1971).
b. R. M. Coates and J. E. Shaw, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 5657(1970).
c. W. S. Johnson, T. J. Brooksom, P. Loew, D. H. Rich, L. Werthemann, R. A. Arnold, T. Li, and D. J. Faulkner, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 4463(1970); E. E. van Tamelen and J. P. McCormick, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 737(1970); S. Tanaka, H. Yamamoto, H. Nozaki, K. B. Sharpless, R. C. Michaelson, and J. D. Cutting, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 5254(1974); K. Imai, S. Marumo, and K. Mori, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 5925(1974); D. J. Faulkner and M. R. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 553(1973); J. A. Findlay and W. D. Mackay, *Chem. Commun.*, 733(1969); H. Schulz and I. Sprung, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **8**, 271(1969); K. Mori, B. Stalla-Bourdillon, M. Ohki, M. Matsui, and W. S. Bowers, *Tetrahedron* **25**, 1067(1969); W. S. Johnson, T. Li, D. J. Faulkner, and S. F. Campbell, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 6225(1968); R. Zurfluh, E. N. Wall, J. B. Siddall, and A. Edwards, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 6224(1968); E. J. Corey, J. A. Katzenellenbogen, N. W. Gilman, S. A. Roman, and B. W. Erickson, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 5618(1968); E. J. Corey, H. Yamamoto, D. K. Herron, and K. Achiwa, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 6635(1970); K. H. Dahm, B. M. Trost, and H. Röller, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 5292(1967); P. Leeuw and W. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 3765(1971).
d. J. H. Babler, D. O. Olsen, and W. H. Arnold, *J. Org. Chem.* **39**, 1650(1974); R. J. Crawford, W. F. Erman, and C. D. Broadus, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 4298(1972).
e. E. J. Corey and R. D. Balanson, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 6516(1974).
f. J. L. Herrmann, M. H. Berger, and R. H. Schlessinger, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 7923(1973).
g. R. F. Romanet and R. H. Schlessinger, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 3701(1974); R. A. LeMahieu, M. Carson, and R. W. Kierstead, *J. Org. Chem.* **33**, 3660(1968); G. Büchi, D. Minster, and J. C. F. Young, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 4319(1971).
h. E. J. Corey, M. Ohno, R. B. Mitra, and P. A. Vatakencherry, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 478(1964).

- 13 a. H. M. Walborsky, T. Sugita, M. Ohno, and T. Inouye, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 5255(1960).
b. H. M. Walborsky, L. Barash, and T. C. Davis, *J. Org. Chem.* **26**, 4778(1961); *Tetrahedron* **19**, 2333(1963).
c. W. S. Johnson, C. A. Harbert, and R. D. Stipanovic, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 5279(1968).
d. M. Mousseron, M. Mousseron, J. Neyrolles, and Y. Beziat, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1483(1963);
Y. Beziat and M. Mousseron-Canet, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1187(1968).

第十一章

4. B. W. Erickson and R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 3757(1973).
- 8 a. F. Sieber and B. Iselin, *Helv. Chim. Acta* **51**, 614(1968).
b. M. Smith, D. H. Rammier, I. H. Goldberg, and H. G. Khorana, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 430(1962).
c. P. G. Pietta, P. Cavallo, and G. R. Marshall, *J. Org. Chem.* **36**, 3966(1971).
10. S. -S. Wang and R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 6488(1969); S. -S. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 1328(1973).
11. B. F. Gisin and R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 3102(1972).
13. S. A. Narang, O. S. Bhanot, J. Goodchild, R. H. Wightman, and S. K. Dheer, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 6183(1972).
14. E. Ohtsuka, M. Ubasawa, and M. Ikehara, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 5507(1970).
15. J. D. Glass, I. L. Schwartz, and R. Walter, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 6209(1972).
16. H. K. Hall, Jr., and M. I. Steuk, *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.* **11**, 1035(1973); H. K. Hall, Jr., L. J. Carr, R. Kellman, and F. De Blauwe, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 7265(1974).
- 17 a. T. Saegusa, Y. Kimura, K. Sano, and S. Kobayashi, *Macromolecules* **7**, 546(1974).
b. P. M. Hergenrother, *Macromolecules* **7**, 575(1974).
c. K. Teranishi, M. Iida, T. Araki, S. Yamashita, and H. Tani, *Macromolecules* **7**, 421(1974).
d. J. K. Stille and G. K. Noren, *Macromolecules* **5**, 49(1972).
18. K. E. Pfitzner and J. G. Moffatt, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 5661(1965).

主题索引

一 划

-氧化碳, 与有机硼烷的反应	81
N-乙基-5-苯基异噻唑, 碳酸酯, 用于合成肽	374
乙烯硫化物, 作酮和醛的前体	46
乙烯基卤化物(参见溴化物, 氯化物, 碘化物)	
乙烯酮	
从偶氮酮的热分解制	170
在 2+2 环加成中的活性	172
乙烯醚	
在保护羟基中	318
热重排的	181
锂化的, 作亲核性酰基等价基团	326
乙硼烷(参见二硼烷)	
乙酰化	
二甲亚砜	41
弗瑞德-克拉夫兹的	200
酯的	37
乙酸正酯, 克莱森重排试剂	181
乙酸铅	
同醇的反应	308
邻二醇的氧化断裂	295
酮的氧化	298
羧酸的去羧基	296
乙酸烯醇酯	
乙酸与炔的加成	99
环氧化反应	282
烯醇离子的乙酰化	4

二 划

二亚胺, 作为还原试剂	62
二甲亚砜	
在氧化胺热裂时作溶剂	192
形成溴醇	73
作醇氧化的试剂	278
N, N'-二甲基乙酰胺二甲缩醛, 与烯丙醇反应	179

二甲基硫鎓亚甲化物	47
二环己基碳酰二亚胺, 作试剂	
多肽合成	373
核苷的偶联	382
醇的氧化	278
二茂铁	155
二氧化硒	
烯的烯丙位氧化	305
酮的氧化	301
二氯化锡, 选择性地氧化醇	277
二烯	
从乙烯基醚试剂合成	159
光化学	175
1,3-卤化反应	74
1,5-考普重排	184
1,3-二硫烷, 作为酰基负离子等价物	326
二硼烷	
产生	79
同环氧化物反应	287
同烯反应	105
在还原羰基中	322
t-丁氧羰基, 作为保护氨基的基团	319
t-丁基二甲基硅醚, 作为醇的保护基团	319

三 划

三甲基硅基, 杂环衍生物用于核苷酸合成	379
三甲基硅基烯醇醚	
在产生特种烯醇物	6
酯, 西格马迁移重排	180
三甲基硅基氰化物, 加于羰基	263
三甲基硅基醚, 作为醇的保护基	319
三苯基甲基, 作为醇的保护基	318
三氟乙酰次溴衍生物, 作芳香溴代试剂	203
三氟乙酰基作氨基保护基	323
三氟乙酸, 加于烯	67

三氯化铬	
与烯反应	291
在烯丙位的氧化	302
对不饱和烃的氧化	274
同吡啶络合作氧化剂	274
对酮的氧化	297
作为氧化剂	
三氯乙醇	
从缩醛和缩酮制, 作羰基保护基	323
酯的, 作羧酸保护基	324

四 烯

无规立构聚合物	366
无质子偶极溶剂	10
不对称合成	330—334
均相氢化	62
克莱森重排	181
酮的格氏试剂还原	138
不饱和酮	
从环氧化物得到	283
从烯醇得到	3
光化环加成反应	176
合成:	
从 β -二酮经烯醚	109
用烯的氧化制取	302
通过 α -亚磺酰酮	77
通过 α -硒代酮	77
经曼尼希反应	36
作为狄尔斯-阿尔德亲双烯体	164
还原	
用氢化金属	109
用铟	115
共轭加成	19
选择性的	108
烷基化	145
反向合成分析	335
马尔科夫尼科夫规则	
卤化氢加于烯	63
亲电加成, 对炔	89
烯烃的水合反应	66
烯烃的硼氢化反应	79

内酯, 用于从环酮氧化制	299
贝克曼重排	255
碎片化	259
水化, 烯	66

五 烯

正甲酸乙酯, 与格氏试剂反应制醛	136
正离子聚合	363
正酯, 与烯丙醇的热反应	179
丙二烯	
形成, 从环丙亚基物	247
环加成反应	173
质子化	88
亲电加成	89
丙烯腈	
共轭加成	20
聚合	364
丙酮缩合物, 作二醇衍生物	319
石竹烯, 合成	343
对向转化	351
加布瑞尔胺合成	322
1, 2 和 1, 4-加成于双烯	74
本体聚合	362
布沃-布朗克还原	115
去氨基, 氮杂丙环	185
3-吡咯啉	185
去羧基, 不饱和环酮	186
尼龙-6	367, 370
四氢吡喃醚, 作为醇的保护基	
四氯化钨, 在过碘酸存在下, 断裂	
烯醇的氧化剂	
四氯乙烯	
同烯醇醚反应	170
四氯乙烯在狄-阿反应中用作亲双烯体	164
丘加叶夫反应	194
弗瑞德-克拉夫兹反应	205—210
分子内的	207
异构物比例	205
重排	206
综述	229
催化剂	206

立体专属性		立规聚合物	366
乙酰氧基环氧物重排	289	兰姆堡-帕克重排	254
从有机铜转移烷基	140, 147	生长着的聚合物	365
从烯生成溴醇	73	叶立德	
光化 2+2 环加成	177	硫	46
偶氮化合物的环逆转	190	在合成环丙烷中	48
克莱森重排	182	在合成环氧物中	47
卤化氢加于烯	65	磷	
辛孟斯-斯密思反应	241	合成	42
法伏尔斯基重排	252	结构	42
亲电取代, 有机金属试剂	140	羧基	238
热消除反应	190	异戊二烯单位, 由 3-甲氧	
1, 3-偶极环加成反应	168	基异戊二烯的反应引入	180
烯的卤化	71	异氰酸酯作试剂	75
烯的环氧化	288	异氰酸酯, 由库修斯重排制	256
烯的羟基化	283	异腈, 用有机锂试剂反应制	327
烯的硼氢化	79	异噻唑啉衍生物, 在多肽合成中用作试剂	371
炔烯插入反应	248	用计算机的有机合成	355
碳烯加于烯	240	<i>p</i> -甲苯磺酰脲 (参见脲, <i>p</i> -甲苯磺酰基)	
立体选择性		甲酸正乙酯 (参见正甲酸乙酯)	
有机金属试剂加于羰基	138	刘易斯酸	
氧化, 烯烃	68	弗-克反应	206
克莱森重排	181	同环氧化物的反应	280
胺氧化物的热裂	193	狄-阿反应中的催化剂	333
狄-阿反应	161	烯的正离子聚合催化用	363
派特诺-比奇反应	177		
臭氧化物的生成	292		
烯丙型氧化, 用 SeO_2	306		
烯的氧汞化	69		
烯的环氧化	282--284		
烯的氢化	58		
烯的羟基化	280		
酮的还原	166		
立体效应			
对烯胺的稳定性	17		
在格氏试剂与酮的反应中	137, 301		
在氧化化反应中	68		
在狄-阿反应中	161		
在 1, 3-偶极环加成中	168		
在络合的氢化金属还原中	107		
在烯的环氧化中	283		
在硼氢化反应中	80, 332		
		六 划	
		汞	
		芳基衍生物	213
		卤烷基衍生物作碳烯前体	240
		盐	
		与芳香化合物反应	213
		与烯反应	68
		在炔水化中作催化剂	90
		作为烯的加成试剂	68
		烷基衍生物	141
		α -亚甲基酮, 从曼尼希碱来	35
		亚胺	
		用氮烯重排制	24
		用氮基氢氰酸衍还原	105
		质子化	33

亚胺正离子中间体	33—35	α, β -不饱和酮的环氧化	283
在克诺文葛尔反应中	33	同腈的反应	283
在曼尼希反应中	35	碳负离子被氧化	301
在烯胺水解中	17	过氧化钼, 酮被氧化	298
亚胺基氯化镁, 烷基化	18	达森反应	49
亚砷		同位素效应	
α -酮的, 作中间体	78	在苯化芳环中	213
β -酮的, 作中间体	41	在铬酸氧化中	275
亚硫酸酐, 作为核苷偶联试剂	382	齐格勒-纳塔催化剂	365
N-亚硝基乙酰苯胺作芳基前体	223	米尔文芳基化反应	227
N-亚硝基化合物, 作重氮甲烷前体	235—236	庞道夫-沃莱还原作用	280
亚硫酸酐, 加于烯	75	用于不对称合成	331
重排	250—259	合成等价基团	325
西格马迁移	184	次亚磷酸, 还原芳基重氮离子	216
在卤化氢加于烯烃时	64	次卤酸, 酮的氧化	302
在弗氏反应中	206	施密特反应	258
在烯烃的氯化时	72	阮来镍	
克莱森	178—183	作为烯烃氢化催化剂	59
考普	184	对硫代缩酮的氢解	118, 119
重氮甲基酮	250—253	共轭加成	
含氧键-考普	184	格氏试剂的	139
碳烯中间体	246—248	硫叶立德与不饱和酮	48
频那醇	261	烷基化反应	19
动力学控制形成烯醇	3	铜试剂	144
西格马迁移重排	181	共聚	367
克莱森	178		
考普	184		
自由基			
作为芳基取代的中间体	225	卤化反应	
作为 Cr(VI) 氧化副产物前体	275	二烯	74
在链加成聚合反应中	360—362	立体化学	73
自由基负离子		芳香族化合物	203
在亲核芳香取代反应中	226—227	烯	71—73
烯聚合引发	361	卤化氢, 加成	
负离子聚合	354, 367	丙二烯	88
负络离子(金属的)		烯	65
铜的	144	卤化物(参见氟化物、氯化物、溴化物、碘化物)	
均相氢化	62	卤化物	
有效原子序数规则, 过渡金属络合物	155	乙烯基	
过三氟乙酸	285	与二(1, 5-环辛二烯)镍(0)偶联	149
在拜耶-韦立格氧化中	299, 348	从乙烯基铝来制取	94
过氧化氢		芳基	

七 划

与二(1,5-环辛二烯)镍(0)偶联	149	位置选择性	163
从芳基重氮离子合成	217	苯炔	223
从苯炔生成	220	前列腺素合成	346—349
对亲核取代的活性	218	α -氯乙酰肼, 作亲双烯体	330
由电子迁移反应取代	227	催化	164
在乌尔曼反应中	150	希尔珀特-约翰森合成核苷酸法	379
同二甲基锂铜反应	15	希曼反应	216
转化为腈	225	麦格尔反应	20
铜催化的亲核取代	224	邻二醇	295
炔基		二氧杂戊烷的保护作用	319
反应与		合成, 用环氧化物水解	285
有机锂试剂	130	烯的羟基化	281
有机镍试剂	148	氧化断裂	295—296
格氏试剂, 镍催化	149	碳酸酯的保护作用	321
合成		邻近基团参予, 在核苷酸合成中	379
从有机汞	142	邻苯二甲酰亚胺, 合成胺	322
从羧酸脱羧制	296	位置选择性和位置专属性	
由硼氢化	83	光化环加成反应	177
卤化氢加至烯	63	在三氟乙酸与烯加成	67
作为 α -消除生成碳烯的前身	239	在丙二烯的亲电加成	88
烯丙基		在烯的硼氢化反应	80
与镍试剂偶联	148	在烯的羟基汞化反应	67
同苯基锂反应	130	在狄尔斯-阿尔德反应	163
α -卤代烷基锂试剂	239	在酯的热解反应	191
α -卤代酯		卤化氢加于烯	64
同有机硼烷反应	49	定义	64
在达森反应中	143	1,3-偶极环加成	169
在瑞弗马斯基反应中	130	伯奇还原	119, 127
卤素-金属交换		含氧键-考普重排	184
立体化学		乳胶聚合	362
α -卤酮		壮维素, 合成	345—346
由乙烯内环氧化合成	289	还原	
在瑞弗马斯基反应中	143	用二硼烷还原羧酸	105
作为甲基酮次卤酸氧化中间体	302	沃尔夫-基什涅法	118
碱催化重排	252	克莱门森法	117
卤醇, 合成	73	卤化物的	
沃尔夫重排	251	用有机锡氢化物	113
沃尔夫-基什涅还原	118	用金属氢化物	110
狄尔斯-阿尔德反应	161—167	芳基重氮离子	216
不对称合成, 通过丙烯酸酯	334	伯奇法	120
立体化学	162	炔的	92
合成烟酰胺	342	锂-氮法	119

酮的		环丁酮, 合成	172
用手性还原剂	334	环丙烷	
用格氏试剂	112	二卤, 从烯和二卤碳烯制	234
催化氢化	57	在分子内插入碳烯制	244
辛孟斯-斯密思试剂	241	光化裂解	233
库修斯重排	257	合成	170
同同立构聚合物	365	从 α, β -不饱和羰基物和硫叶立德制	46
芳香化合物		吡咯啉热裂	189, 190
支链氧化	307	环丙烯, 从乙烯卡宾制	247
在双烯合成中作双烯体	165	环丙酮	
同氮烯的反应	249	环加成反应中偶极式	172
同碳烯的加成	239	法伏尔斯反应的中间体	253
溶化金属还原	115	环加成	
芳香基, 重氮离子		光化学	174—178
作合成中间体	214	狄尔斯-阿尔德反应	162—167
转化至芳基卤	216	苯炔的	223
氮被氢所置换	216	多环芳香化合物	176
半氧羰基, 作保护基团	322	1, 3-偶极	167—172
半基醚		环逆转反应	186
作保护醇的基团	318	环氧化物	
氢解	60	反应	285—290
克莱门森还原反应	117	与二硼烷	287
克莱森重排	182	与铜试剂	147
立体化学		与 LiAlH_4	287
烯丙基乙烯基醚的	181	用金属氢化物还原	287
烯丙基苯基醚的	182	合成:	
烯丙基酯的烯醇, 三甲基硅醚的	180	达森反应	49
克莱森-施密特缩合	31	烯的环氧化	284
克莱森缩合	31	硫叶立德	47
酯的烯醇的烷基化作副反应	8	光化产生碳烯	236—238
克诺文葛尔缩合	33	作频那醇重排中间体	261
克赖姆规则	332	作碳烯前身	238
考普重排	184	重排至羰基物	289
武慈偶联	132	环打开	285—289
		在聚烯环化的引发	264—267
		溶化金属还原	115
		聚合	365
环丁二烯铁三羰基	154	张力环状化合物	151
环丁酮, 失去 SO_2	186	合成	
环丁烷, 合成		用二去羧基化反应	296
用光环化二烯	175	用光化环加成反应	176
用环加成反应	173	用环收缩法	251

八 划

用金属络合物重排	151
表碲、热消除 SO_2	186
罗宾森环化	29
用甲基-1-三甲基硅基乙烯基酮	30
酮相多肽合成	376
肽、合成	375
酮	
还原	115
还原性水解	324
经重排、发生贝克曼反应、酰胺前身	255
苯乙烯、聚合	362
苯炔	221
产生	222
环加成反应	223
总结性述评	220
键合	221
苯胺	
作苯炔的前身	221
转化至芳基重氮离子	215
苯基二硫化物、烯醇的硫化	76
苯基硒卤化物	
用于制 α, β -不饱和羰基物	78
在烯丙基氧化反应	306
加于烯	77
炔	
加二烷基氢化铝	93
还原	93—95
2+2 环加成	177
亲电加成	89—91
氢化	91
炔基卤化镁、制备	129
迪克曼缩合	37, 343
金属-金属交换	132
立体化学	140
制乙烯铜试剂	144
制芳基汞化合物	213
金属化反应	130—131
1, 3-二硫烷	326
甲基乙烯基醚	326
芳环亲电的	213
亨斯迪克尔反应	296
法伏尔斯基重排	252

九 划

拜耶-维立格氧化	299, 348
砷, α -卤代, 碱催化重排	254
科林斯试剂	276
顺二烯乙基环丁烷, 考普重排	189
顺二烯乙基环丙烷, 考普重排	184
顺二烯乙基环戊烷, 考普重排	184
保幼酮, 合成路线	336—340
保护基团	
在多肽合成中	373
在核苷酸合成中	381
苄氧羰基	318, 375
络合聚合	365
咪唑、酰基衍生物, 用于醛的合成	104
钠二(2-甲氧乙氧基)铝氢, 作选择性还原试剂	103
钠有机衍生物	132
钠氨基硼氢	
亚胺的还原	165
p-甲基磺酰肼的还原	118
氟化物(参见卤化物)	
芳基的, 由重氮盐合成	216
氢化反应	
立体化学	58
均相的	61—62
炔的	91
述评	95
烯的	57
催化剂	57—59
氢过氧化物	
从格氏试剂和氧反应	139
在单线态氧对烯的氧化	304
氧与碳负离子的反应	301
氢负离子迁移	
从碳	101
从格氏试剂	137
氢解	
苄基	60
硫代缩酮	118
除去苄氧羰基保护基	318
钠硼氢化物	

三氯乙酰胺的断裂	320	聚合	376—383
N-三氯乙酰基的断裂	373	胺	
还原		合成	
<i>p</i> -甲苯磺酰胺	110	用有机硼	83
芳基重氮离子	216	对邻苯二甲酰亚胺烷基化	322
烷基汞化物	68	还原	102—115
噁唑鎓离子	19	亚胺	104
羰基	101	肪	115
亲双烯体, 在狄-阿反应中	170	硝基化合物	115
亲电芳香取代反应	201—214	酰胺	102
弗-克反应	205—211	保护基团	322
卤化反应	203—205	羟基, 重排	263
多环芳香物	228—229	氨基酸	
金属化反应	213—214	保护氨基的基团	373
硝化反应	201—202	在牛胰胰岛素中的序列	370
亲核芳香取代反应	214—225	多肽和蛋白质的合成	370—376
重氮离子	214—215	胺基的保护基团	373
述评	229	氧	
铜催化	227	与烯醇物和碳负离子反应	300
亲偶极体, 在1,3-偶极环加成中	176	单线态	
前列腺素, 在合成中间体	347—350	产生	303
派特诺-比奇反应	177	同烯的反应	302—303
十 划			
硅有机氢化物, 作氢的给予体	113	氧化	
逐步增长聚合	366—369	有机硼烷	81—82
热力学控制, 烯醇形成	3	α -硒酮	78
格林雅试剂		邻二醇	295—296
与正甲酸乙酯反应	137	拜耶-维立格法, 对酐	299—300
与氧和过氧化物反应	139	烃的	306—308
不饱和烃基的结构	128	羧基的	296—297
对酐进行还原	137	醛的	279—299
同烯基物的加成	134—137, 331	醇的	274—278
制备及性质	123—141	烯的	200—203
构型稳定性	132	氧化胺, 热解	192
被 Co(II), Ni(III), Ti(IV) 催化偶联	149	氧汞化反应	
酐反应的立体化学	331	丙二烯的	95
核苷, 合成法	377	述评	95
核苷的磷酸化	381	烯的	67
核苷酸		氧杂环丁烷, 用光环加成合成	177
合成	377	氧杂环丙烷, 沃尔夫重排中间体	251
		臭氧分解 1,3-偶极分子	294
		1,3-偶极环加成反应	171
		2+2 环加成中间体	172

偶氮化合物, 作碳烯来源	
热消除氮	188, 191
偶氮甲烷	
与羧酸酐氮反应	237
合成	235—240
偶氮次甲基(参考亚胺偶氮杂丙环、碳烯前身)	
偶氮酮	
与有机硼反应	88
从酰氯和偶氮甲烷反应制	237
转化至丙烯酮	250
铂	
π -烯丙基络合物	153
烯络合物	153
铊, 芳基衍生物作合成中间体	214
消除反应	
α -消除, 在环氧化物开环	288
α -消除路线制碳烯	239
热消除	192
桑德迈耶反应	216
烟霉醇, 合成	341—343
高锰酸盐	
烃的氧化	307
烯的羟基化	281, 290
醛、酮的氧化	297
醇的氧化	277
高碘酸盐	
α -二酮的断裂	295
邻二醇的断裂	290, 295

十 一 划

酚	
由芳基铊试剂合成	214
用重氮重子水解合成	217
烯丙基醚的热重排	181
碱催化烷基化	14
肟酰基, 作胺的保护基	322
硒卤化物	
与酮反应	301
在烯烃的烯丙基位氧化	305
硒氧化物	
合成不饱和酮的中间体	79

消除反应	78
硫叶立德	47
硫氯化物, 加于烯	76
硫酸氮, 用于制 α -氯酮	77
铝, 乙基衍生物作合成中间体	95
银	
烃重排用催化剂	151
烯络合物	153
铜试剂, 反应	
制备	144
氧化二聚	150
铜盐, 作催化剂	
分解偶氮化合物	237
与芳香重氮盐的反应	215
与芳基卤的反应	224
格氏试剂与不饱和化合物的反应	139
芳香碘化反应的试剂	203
铬酰氯, 与烯反应	281
维尔斯迈-哈克反应	212
魏梯希反应	42—45
立体选择性	44—45
在制备醛、酮经烯醇醚中	42, 346
机理	43
腈酸类改进型	46, 342
假卤素, 加成反应	76
述评	95
康尼扎罗反应	110
曼尼希反应	35
述评	50
悬浮液聚	362
烯	
与过渡金属络合	153
不对称的硼氢化	332
水化	66
反应	
同三氯乙酸	67
卤化氢	63
卤化硒	305
臭氧	291
碳烯	233, 235
合成	
用乙酸盐热解	192

N-溴酰胺, 霍夫曼重排	257	卤化物的还原	110
溴醇, 合成	73	锂三叔丁氧铝氢, 作立体选择性还原剂	101
氟乙基, 作寡聚核酸合成的保护基	382	锂三烷基硼氢, 作立体选择性还原剂	107
氟化物(参见腈)		α -锂代醛亚胺	326
氟醇		锂有机试剂	
作酰基负离子等价物	326	与卤代烷的偶联反应	133
形成	263	反应	
还原	263	同烷基卤	133
氟醇的三甲基硅基醚	326	同烷基化合物	140
氟杂环丙烷		同羧酸	140
开环, 在环加成中	170	从卤化物产生碳烯	239
合成咪唑啉衍生物	325	制备与性质	130
同二氟胺反应的环逆转	133	构型的稳定性	140
通过氮烯加成反应合成	248	锂-氮还原法	
酰基, 合成醛	103	用于 α, β -不饱和酮	119
氟烯		用于芳环	116
述评	267	用于环氧化物	115
制备和反应	248	卤化物	120
氟羧酸酯	16	锂铝氢, 作还原试剂	
N-氟丁二酰亚胺氯化反应	279	p-甲苯磺酰胺	118
芳香化合物	204	环氧化物	110
炔的	91	羟基亚甲基衍生物	40
烯的	71	羰基	103
酮的	77	酰基氮杂丙环	103
氟化物(参见卤化物)		磺酸酯	111
苄基, 芳香氟甲基化	212	锂铝氢-氯化铝络合物, 还原环氧化物	287
烷基, 烯加氯化氢	65	锌	
α -氟丙烯腈, 作双烯合成的酮的等价物	330	还原4-溴甲基二噁环戊烷	324
氟甲基化, 芳香化合物	211	还原性除去三氯乙基保护基	324
m-氟代过苯甲酸		克莱门森还原反应应用	117
立体选择氧化	343, 348	锌, 有机衍生物	
在拜耶-维立格氧化中用	299	存在辛孟斯-斯密思反应中	241
烯的环氧化反应	282—284	存在瑞弗马斯基反应中	143
α -氟酮, 用铬酰氯与烯的反应	281	镓, 四氧化, 对烯进行羟基化	281, 290
奥本渥氧化	280	羟胺-O-磺酸	
链加成聚合	360—366	二亚胺的来源	62
锂, 乙基二聚, 得二烯	150	从有机硼烷合成烷基胺	83
锂二甲基铜	144	N-羟基丁二酰亚胺, 合成多肽	373
锂二异丁基甲基铝氢	95	羟基亚甲基衍生物	40
锂三乙氧铝氢, 腈的还原剂	104	还原	40
锂三乙基硼氢	107	α -羟基酯, 用瑞弗马斯基反应	143
与环氧化物反应	287	醛缩缩合	26

作酮烷基化的副反应	7
琼斯试剂	275
硝化反应	
芳环的	201
述评	229
硝基化合物	
还原	115
烷基化	16
硝基正离子, 作硝化体	201—202
<i>p</i> -硝基苯酯, 用于多肽合成	373
胺, <i>p</i> -甲苯磺酰	
作酮转化至烯的中间体	246
被金属氢化物还原	118
碳烯的前身	236
腈	
不饱和的, 通过烷基铝试剂制取	94
用三乙氧基氢化铝还原	104
用共轭加成制	20
用腈的碎片化产生	261
芳基的	
从重氮盐制	216
从铜催化卤代芳烃的反应	225
烷基化	16
蒂芬诺-杰米扬诺夫反应环收缩	263
嵌段共聚物	367
频那醇重排(参见频哪醇)	261

十 三 划

溶剂效应	
对亲电加成于烯和炔的速度	89
对烯丙基卤的偶联, 用羰基镍催化	148
对烯醇的烷基化	10
碘化反应	
芳香化合物	203
烯的	73
碘化物(参见卤化物)	
乙烯基, 由有机铝中间体合成	94
芳基, 合成	
由芳基铯中间体	214
用碘化反应	203
烷基, 由有机硼合成	83

9-硼杂双环壬烷(9-BBN)	81
作选择性硼氢化试剂	81
在醛的合成	85
硼氢化反应	79—88
用于不对称合成	334
用9-硼杂双环壬烷	81
合成	
胺	83
酮	83
醇	80
炔的	93
述评	95
硼烷	79
立体选择反应	332
用于制立体选择性还原试剂	334
取代的	79
碎片化反应	260
碎片化反应	259—261
在铬酸氧化反应中	275
酰正离子	
在弗-克反应中	207
酰胺	
合成	
从烯, 用氧系化反应	70
用贝克曼重排	255
氢叠氮酸与酮反应	258
还原	
用二硼烷	104
用氢化铝锂	102
转化为胺, 霍夫曼重排	257
酰酐因缩合(参见安息香缩合)	
分子内的	115
酮	
不对称还原	332
反应	
同有机锂试剂	140
同格氏试剂	134
同氢叠氮酸	258
甲酮, 用次卤酸氧化	301
光化加成于烯	177
合成	
从有机硼烷烷基化法	84

用汞离子催化水解炔	90	瑞弗马斯基反应	143
用酰氯和铜试剂	146	催化剂	
用酰氯和锡试剂	142	弗-克反应	206
用羧酸和有机锂	140	均相氢化	61
用腈和格氏试剂	137	键合调换反应	151
芳基, 弗-克反应	208—210	锡, 有机衍生物	
臭氧分解烯	291—294	四乙烯基, 用于制乙烯基锂	130
醇的氧化法	274—277	氢化物还原卤化物	113
还原		2-噻唑啉	
立体化学	105—107	在二烷基乙酸的不对称合成中	333
立体选择, 用三烷基氢化硼	334	作羧酸的保护基团	324
沃尔夫-基什涅法	118	1, 3-噻嗪杂戊烷, 作羰基的保护基团	324
用烷氧铝催化	288	羧酸	
克莱门森还原法	117	合成	
溶解金属法	114	不饱和的, 克诺文葛尔反应	31
α -卤代酮与有机硼反应	87	不饱和的, 通过有机铝试剂	39
卤化反应	77	用次卤酸氧化甲基酮	302
环扩大, 用重氮烷	263	用格氏试剂, 碳酸化	136
保护基团	323	用重氮甲烷酯化	325
氧化	297	保护基团	324, 371
用过羧酸	299	氧化去羧, 用四乙酸铅	296
α -羟基, 氧化	299	通过沃尔夫重排升级	250
α -氯酮		羧酸酐	
由氯乙烯环氧化	289	在弗-克酰基化反应中作试剂	209
用铬酰氯氧化烯	281	作酰基化试剂, 混合型的	319
β -酮基亚砷	41	多肽合成用	372
β -酮基磷盐, 酸性	42	羧酸酰氯	
酯		弗-克酰基化反应用	208
与格氏试剂反应	137	反应:	
合成		三正丁基锡氢化物	113
从烯	67	与有机铜试剂	146
用拜耶-维立格氧化酮	299	与有机锡试剂	142
烷基化	15	叠氮化物	
烯丙基		作氮烯的前身	248
与铜试剂反应	144	芳基的, 从重氮盐制	217
用二氧化硒氧化烯制	305	烷基, 从有机硼与之作用, 制仲胺	83
通过三甲基硅基烯醇醚热重排	180	酰基, 合成多肽	374
烯醇物的硫酸化	79	酰基, 库乔斯重排	256
热消除反应	193	叠氮化碘, 作试剂	75
酰酐因缩合	116	葱, 活性	223
溶化金属还原法制	114—115		
碱催化缩合酮	27		

十 四 划

缩合反应	
克莱森	37
克莱森-施密特	31
克诺文葛尔	34
迪克曼	39
酞酐因	116
醛醇	26
缩酮, 作保护基团	
对邻二醇	319
酮	323
醇	319
缩醛, 作保护基团	
对邻二醇	321
醇	317—321
醛	323—324
镍, 有机试剂(参见克氏试剂)	
碱性催化剂, 强度	239
碳正离子	
与三氟乙烯加于烯	67
与卤化氢加于烯	64
四乙酸铅的脱羧反应	297
弗-克反应	205—211
在氯化烃的反应中	72
梅尔外因芳基化反应	227
重排	
正离子聚合	363
在弗-克烷基化中	206
环氧化物的反应	280
频那醇-频那酮的重排	261
环化	264
环氧化物的开环	285
亲电加于丙二烯	89
硅烷的还原	112
碎片化反应	259—261
碳负离子	
共振稳定化	2
烷基化	7
碱性	1—2
碳烯	

加至苯	244
加成立体化学单线态与三线态	240
在环氧化物开环	236
产生法	235—240
重排	246—243
结构与键	233—235
总结性述评	267
活性	233—235
插入反应	244—245
α -酰基, 与氧杂环丙烯的平衡	250
酸度	
含碳酸(见表)	2
镧盐的	42
邻二醇(见邻二醇)	
寡聚核苷酸	383
聚磷酸, 作环化试剂	209—210
聚合	
逐步增长	366
络合	365
链加成	360
聚烯环化	264

十 五 划

镍, 有机物	
π -丙二烯络合物	418
制备与反应	148
镍-硼, 在烯的氢化反应中	
作催化剂	61
镍羰基, 与卤化物反应	148
霍夫曼重排	257
醇	
不饱和的醇合成法从环氧化物	284
烯的单线态氧的氧化	303
光学活性的, 不对称合成	303—333
合成	
从有机金属	135
汞氧化反应	69
环氧化物的还原	109
硼氧化-氧化	82
烯的水解	66
羰基化合物的还原	101

保护基	317
叔醇, 从有机硼的烷基化	84
氧化	
用二甲亚砩	278
用 Cr(VI)	275
奥本沃法	317
胺基化	
对有位阻的	320
用 N-酰基咪唑	319
羰基化反应	
有机硼烷的	84
芳环的	211
十 六 划	
醛	
二硫化衍生物	324
反应	
同芳环	211
有机金属试剂	135
合成	
从格氏试剂与正甲酸酯反应	136—137
从 α -烷氧基、烷基磷酸	330
从烯与铬酰氯	221
还原	
脂	104

酰基氮杂环丙烷和咪唑类	103
酸的酰氯	103
酯	103—104
氧化法	
从醇	279
端烯类	281
维尔斯迈-哈克反应	212
氧化	297
臭氧分解	291
烷基化	135
醚	
通过氧汞化反应制	70
磺酰亚胺	
在取代环丙烷的合成中	49
在环氧烷的合成中	48
碳酸酯	
二醇的单酯, 碎片化和重排	260
与格氏试剂反应	134
波氢化金属所还原	110
锡、烷基衍生物	142
膦酸酯, 魏梯希反应	44

十 七 划

磷盐, 制叶立德中间体	42
-------------	----

附 录

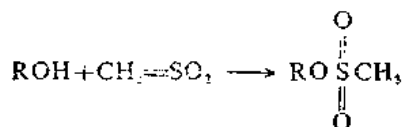
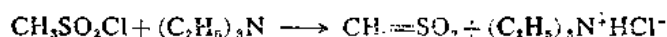
I. 1983年版增加的一章(第三章) 利用亲核取代反应实现官能团之互变

前二章(指本书第一、第二章)涉及用碳作为亲核原子的方法形成新的碳键。在第一章中的反应为亲核碳进攻 sp^3 中心, 而第二章则涉及主要是羰基 sp^2 中心的反应。在本章中我们把注意引向非碳亲核试剂。在 sp^3 和 sp^2 中心的亲核取代都被用于合成操作, 特别用于官能团的互变。这些反应的机理问题在A篇第5及第8章已有详细的介绍。

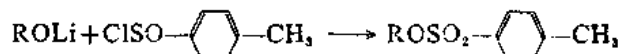
3.1 把醇转变为烷基化试剂

3.1.1 磺酸酯

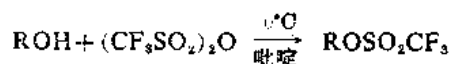
从醇制取磺酸酯是把一个活泼的离去基团引入烷基链的有效方法。反应很普通, 只是当形成的磺酸酯过于活泼而需要特别小心时才会发生复杂问题。对甲苯磺酸酯和甲烷磺酸酯在制备中是最常用的基团, 但当需要非常容易离去基时, 更活泼的三氟甲烷磺酸酯才被用上。引入对甲苯磺酸基或甲烷磺酸基通常方法采取在 $0-25^\circ\text{C}$ 吡啶中用磺酰氯与醇搅拌。从醇制甲烷磺酸酯另一有用方法是在 0°C 用三乙胺作碱进行的快速反应²。在这些条件下, 反应可能通过一种硫烯(sulfene)中间体³。



使用醇的锂盐又是一个有价值的方法, 后者避免了磺酸酯与过量胺发生的次级反应⁴。烷基的和



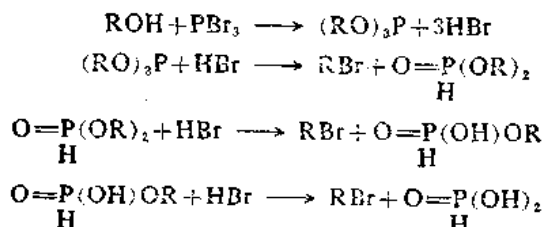
烯丙基醇的三氟甲烷磺酸酯可以三氟甲烷磺酸酐在吡啶存在的卤化溶剂中 0°C 下反应制得⁵。由



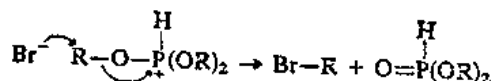
于磺酸酯的制备不干扰 $\text{C}-\text{O}$ 键, 重排问题或成酯时消旋化问题不会发生。但是, 敏感的磺酸酯, 例如烯丙基体系, 可能一旦形成后发生离解反应, 故而要采取适当注意步骤。第三烷基甲苯磺酸酯不能轻易地制备, 它们也不如从第一和第二醇得到的那样稳定。一般人们注意到第三醇在制其甲苯磺酸酯时转变为烯。

3.1.2 卤代物

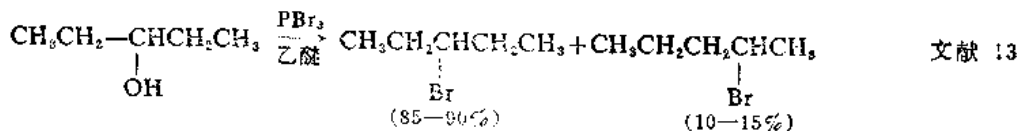
利用亲核取代反应形成碳-碳键, 烷基卤的突出作用在第一章已为人所共知。最普通的烷基卤前体是其相应的醇而且把醇转变为卤代物的一系列方法已经发展成熟。醇的敏感性和分子中其它官能团决定了选择什么试剂。简单的第一醇用热而浓的氢溴酸就可转变为溴代烷⁶。用盐酸-氯化锌(卢卡氏 Lucas 试剂) 同样地可把简单第一醇转变为氯代烷⁷。这些反应按 S_N2 机理进行, 消除和重排不常引起麻烦。浓的氢卤酸通过 S_N1 过程把第三醇转变为卤代物。这些反应在制备上用于其中间体碳正离子不发生重排产物⁸。另一把醇转变为卤代物的常用方法涉及许多非金属元素卤化物的反应。经典试剂如氯化亚砷、三氯化磷或三溴化磷对那些既不对酸敏感又不倾向发生结构重排的醇适用。与卤化磷的反应机理可考虑用三溴化磷的反应来作说明。醇首先进攻三溴化磷形成亚磷酸三烷基酯, 溴被一个接一个地置换下来。如果它是在胺中进行的, 后者中和了生成的溴化氢⁹反应到此停止。溴化氢接着与亚磷酸酯反应而把溴引入烷基。每



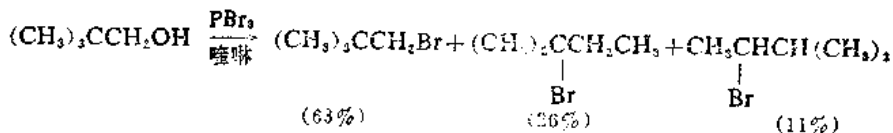
一碳-溴键通过背后置换而形成。断裂 C—O 键的驱动力是磷氧酰基键的形成。由于手性第二醇在反应中发生某种消旋, 所以第三步置换的立体专属性程度有所下降¹⁰。在醇转变为卤代烷



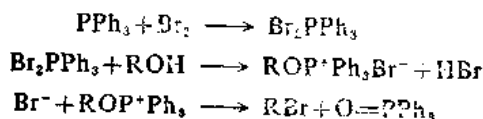
时, 烷基的重排与其立体化学行为是同步的。例如光学活性的 2-丁醇用 PBr₃ 转变为 2-丁基溴时, 伴随着 10—13% 消旋¹¹。少量 (1.5%) 叔丁基溴也生成了¹²。离解和重排的程度随链的增



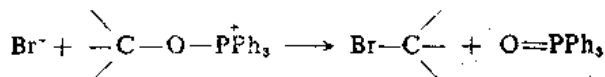
长和分叉而增加。有立体障碍的底物如新戊醇产生大量重排产物¹⁴:



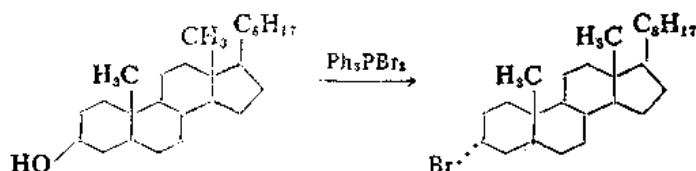
从三苯基磷和溴形成的化合物也能把醇转变为溴代物, 特别对第二醇和其它与磷试剂可能发生迁移和重排的体系有用¹⁵。在 PPh₃-Br₂ 体系中的活性试剂是一个五价磷化合物。醇取代



这一五价加成物的一个溴离子得到一个离子性磷中间体。这些质体有时能被分离出来¹⁶。磷中间体被溴离子亲核进攻而置换出氧化三苯基磷。在这步形成的P=O键的键强度提供了反应以大部分驱动力。由于反应最初形成的加合物不涉及与碳的直接键合,第二步通过从碳的背后进行置换,对饱和第二卤素反应的立体化学进程是构型发生转化。二氯化三苯基磷对醇具有类似的活性,也曾用于制氯代物¹⁸。

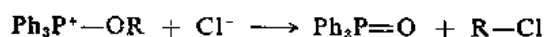
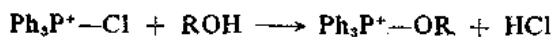


行置换,对饱和第二卤素反应的立体化学进程是构型发生转化。二氯化三苯基磷对醇具有类似的活性,也曾用于制氯代物¹⁸。

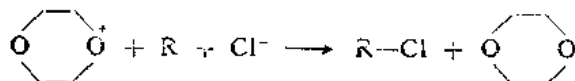
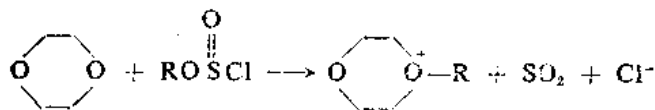
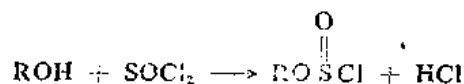


文献 17

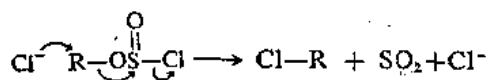
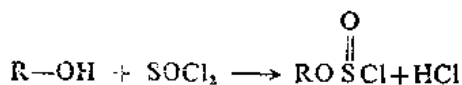
从醇制氯代物的另一有用的方法系根据三苯基磷与四氯化碳^{19a}或六氯丙酮^{19b}的反应。每例中磷与卤源物反应形成氯代磷离子^{19c}。氯代磷离子再同醇反应得到一个烷氧基磷离子,后者提供了易受氯负离子亲核进攻的P—O键而生成氧化三苯基磷。



氯化亚硫酸(SOCl_2)经常用来从醇制氯代物。它与醇的反应有两个机理。在象二噁烷等亲

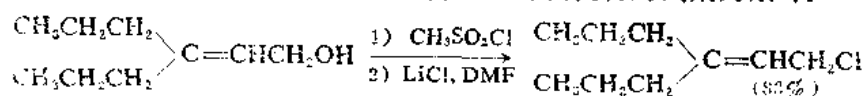


核溶剂中,由于溶剂参与反应而保持原有的构型²⁰。没有这类溶剂时,可能通过氯负离子亲核进攻一个氯亚硫酸烷基酯的机理而最后以构型转化告终:

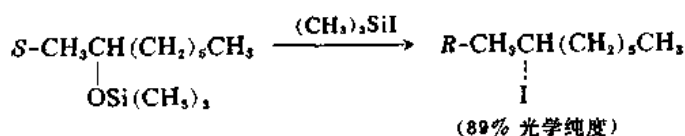


如果不考虑消旋化或重排的可能性,用氯化锌可以催化氯化亚硫酸与醇的反应²¹。

对倾向于烯丙基重排体系特别有用的一个非常温和方法是先把醇转变为对甲苯磺酸酯,接着用氯或溴离子进行亲核置换。另一温和的转变醇为氯代物的试剂为杂环: 2-氯-3-乙基苯并



文献 22



文献 30

图式 3.1 归纳了已经讨论过的各种醇转变为卤代物的一些例子。

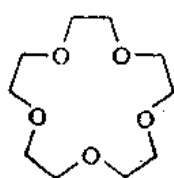
3.2 在饱和碳上用亲核取代引入官能基团

在 A 卷第 5 章已经详细地讨论过亲核取代反应的机理部分。机理基础曾为亲核取代反应发展为重要合成方法有重要作用。由于 S_N2 的预见性的立体化学和绕过碳正离子中间体和产生消除及重排的可能性, 这种反应机理从合成观点看来是取代过程中最理想的类型。本节将讨论制备若干官能团时 S_N2 反应的作用, 但首先要回顾一下溶剂在 S_N2 反应中的重要性。对溶剂和有关介质作用的合理处理使我们利用 S_N2 机理对许多合成方法作出了有意义的改进。

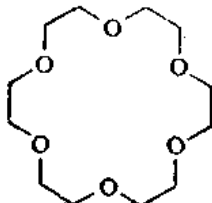
3.2.1 一般溶剂效应

为制备型亲核取代设计的反应条件目的在增加离去基团和亲核试剂的相互活性, 使得要进行的取代在适宜的速度下发生而且避免有害的其它可能的竞争性反应。离去基团活性多半取决于被取代的底物。一般活性次序 $\text{RSO}_3^- > \text{I}^- > \text{Br}^- > \text{Cl}^-$ 对多数 S_N2 过程是适用的(详细数据请查 A 卷 5.6 节)合成上广泛使用甲基磺酸酯, 对甲苯磺酸酯, 碘代物和溴代物, 但氯代物反应迟钝, 只是在象烯丙基和苄基情况下特别活泼的氯代物是例外。具体使用的亲核试剂一般都取决于合成目标。因而亲核性的最佳条件要通过反应条件特别是溶剂的选择来达到。关于溶剂有几条通则可循。烃类和醚对盐通常不是适合的溶剂。丙酮和乙腈稍具极化, 但也只有少量离子性化合物在其中的溶解度是大的。溶解度可用四烷基铵盐的负离子得到显著的改进。通常醇是盐的好的溶剂, 但负离子的亲核性在醇中由于深度溶剂化而比较低。极性非质子性溶剂特别是二甲基甲酰胺和二甲基亚砷是盐的好溶剂, 鉴于它们选择性地溶剂化正离子, 在这些溶剂中负离子亲核试剂常常显示高活性。这些溶剂的高水溶性和它们的高沸点给产物分离提纯的带来困难。其他有用的极性非质子溶剂的例子为六甲基磷酰三胺, N,N -二乙基乙酰胺和 N -甲基吡咯烷酮³¹。提高活性之外, 极性非质子溶剂还改变亲核负离子的活性次序。在 DMF 中可比较卤代物的亲核性次序为 $\text{Cl}^- > \text{Br}^- > \text{I}^-$ ³², 而在羟基性溶剂中次序为 $\text{I}^- > \text{Br}^- > \text{Cl}^-$, 它们活性的差别很大³³。

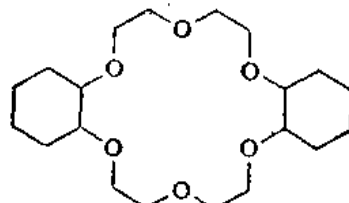
最近广泛用于亲核取代过程的两项研究成果是使用“冠醚”作为络合剂和采用“相转移”催化剂。冠醚是一类大环多醚, 三个例子如下所示:



15-冠 5

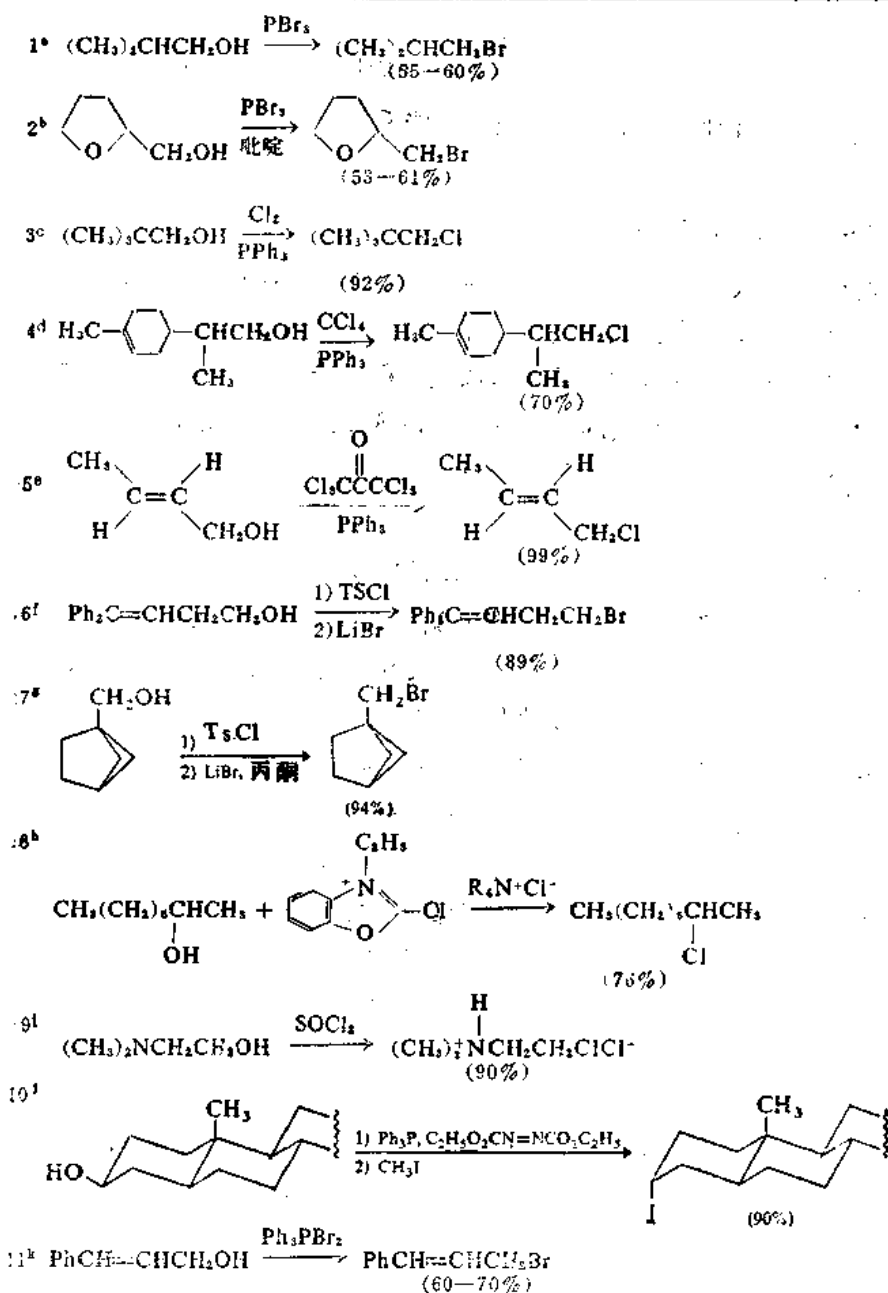


18-冠 6



二环己烷并-18-冠-6

图式 3.1 烷基卤的制法



- C. R. Noller and R. Dinsmore, *Org. Synth.* II, 558 (1943).
- L. H. Smith, *Org. Synth.* III, 793 (1955).
- G. A. Wiley, R. L. Hershkowitz, B. M. Rein, and B. C. Chung, *J. Am. Chem. Soc.* 86, 904 (1964).
- B. D. MacKenzie, M. M. Angelo, and J. Wolfinsky, *J. Org. Chem.* 44, 4942 (1979).
- R. M. Magid, O. S. Fruchy, W. L. Johnson, and T. G. Allen, *J. Org. Chem.* 44, 359 (1979).
- M. E. H. Howden, A. Maercker, J. Burdon, and J. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.* 83, 1733 (1961).
- K. B. Wiberg and B. R. Lowry, *J. Am. Chem. Soc.* 85, 3188 (1963).
- T. Mukaiyama, S. Shoda, and Y. Watanabe, *Chem. Lett.*, 383 (1977).
- L. A. R. Hall, V. C. Stephens, and J. H. Burckhalter, *Org. Synth.* IV, 333 (1963).
- H. Loibner and E. Zbiral, *Helv. Chim. Acta* 59, 2196 (1976).
- J. P. Schaefer, J. G. Higgins, and P. K. Shenoy, *Org. Synth.* V, 249 (1973).

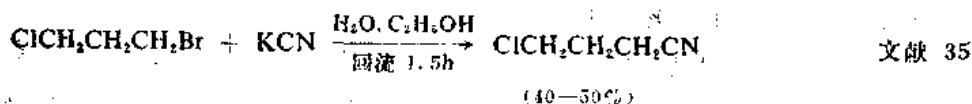
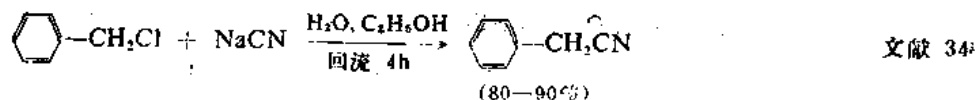
第一个数字代表环的大小, 第二个标志环中氧原子数目。这些材料对正离子具有特殊络合性质而且产生在制备亲核取代中重要的催化效应。把正离子络合在冠醚孔穴, 这些化合物有溶剂化试剂的作用, 而许多本来不溶于有机溶剂中的离解性盐类都能溶解在冠醚存在的溶剂中。一旦溶于极性低的非质子性溶剂中, 负离子由于较少地被溶剂化而显出很强亲核活性, 于是紧密离子对被冠醚络正离子所排除。结果, 亲核性达到或超过它们在非质子极性溶剂中的程度。

对亲核取代过程具有很大影响的第二个通用领域是相转移催化剂的发展。所谓相转移催化剂是一些离子性化合物, 通常为季铵或鏍盐, 在正离子中烷基的大小正好使它们的盐在有机溶剂中很易溶解。换句话说, 正离子必须是高度亲油性的。用相转移催化剂来增加亲核活性的机理取决于溶剂效应。相转移过程的条件必须采用两相体系。有机底物溶于水-不互溶的有机溶剂中例如烃类或卤代烃类。离子性亲核试剂溶于水。即使剧烈搅拌混合这些体系绝不倾向于发生反应, 因为亲核试剂和底物彼此分别在水相和有机相中而离开。当加入相转移催化剂后情况改变了。催化剂的烷基足够大到使有机相能溶解, 正离子就带着亲核的负离子从水相进入有机相以维持电中性。结果, 情况和冠醚一样地发生催化, 负离子在有机相是不大被溶剂化的。在下边段落中讨论的许多制备性转变通过冠醚或者通过相转移催化来实现的。所叙述的结果进一步说明溶剂效应的深度影响。这些催化方法对那些在其它条件下反应特慢或由于其它原因而活性不够时在合成工作上有用。

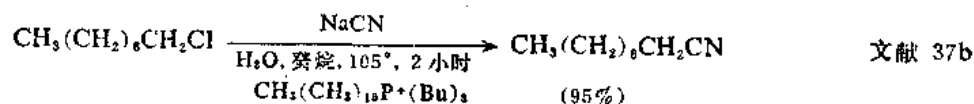
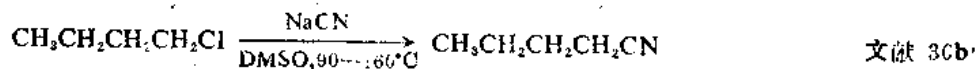
3.2.2 腈

卤素或对甲苯磺酸基被氰基置换, 使碳链增长一个原子并且使它成为羧酸族的衍生物, 自早年有机化学以来已是合成上重要的反应。

经典的制取脂肪腈的条件是使卤代物与氰化物盐在含水醇溶剂中加热。

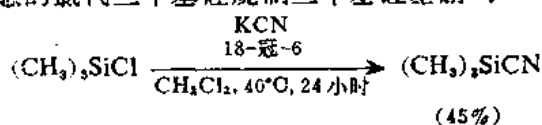


把溶剂改为 DMSO 后在 1 小时或更短时间内, 120—140°C 下完成第一氯代物的制备³⁶。用十六碳烷基三丁基磷溴盐作为相转移催化、把包括 1-氯癸烷和水相氰化钾的两相体系, 反应在 2 小时和 105°C 可得癸基氰化物, 产率 95%³⁷。



利用一系列氯代物和溴代物在乙腈中经 18-冠-6 催化的固体氰化钾和卤代物的反应也曾有人研究过^{38,39}。对第一溴代物产率很高, 反应时间在 83°C 需回流 15—30 小时。很有趣, 在这体系中氰代物比溴代物更活泼, 反应时间约 2 小时。第二卤代物反应相当慢, 产率下降为 50—60%。

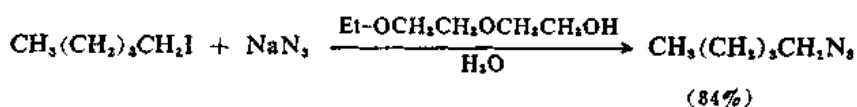
因为有竞争性消除反应。第三卤代物不能满意地反应，因为消除过程占优势。用非水条件的一个很好例子为从对水解敏感的氯代三甲基硅烷制三甲基硅基腈³⁹：



文献 39

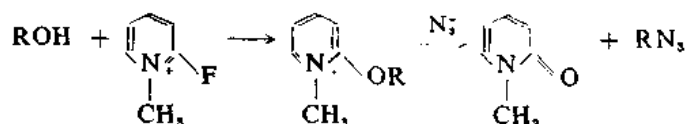
3.2.3 叠氮化物

叠氮化物是合成各类含氮官能团的有用中间体。将在 7.1.5 节中讨论的，它们能进行环加成反应和被还原至胺。通常是用亲核取代反应把叠氮基引进脂肪分子中。反应有些慢，即使非质子极性溶剂中亦然⁴⁰。最靠得住的方法是在二甲亚砜中把适当卤代物与叠氮化钠共热⁴¹，或用 DMF 溶剂⁴²。叠氮化钠和碘代物用高沸点醇作溶剂可以制得烷基叠氮化物⁴³。取代反应的相转移催化涉及叠氮离子在多聚甘醇⁴⁴中和甲基三辛基氯化铵⁴⁵反应。

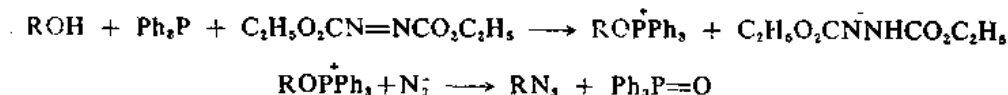


文献 43

从醇直接制备叠氮物也是有用的方法。用 2-氟-1-甲基吡啶鎓碘盐活化醇，接着便与叠氮化锂反应就制得高产率的脂肪基叠氮化物⁴⁶。这些条件对第二醇主要导致构型转化。二苯基磷酰叠

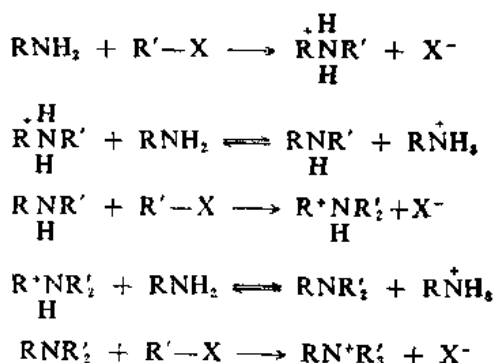


氮化物与醇反应，要有三苯基磷、偶氮二羧酸二乙酯一起存在⁴⁷。氢叠氮酸 HN_3 也可作为活化条件下的叠氮离子源⁴⁸。在这些条件下醇被活化的机理已在讨论卤代物时介绍过。



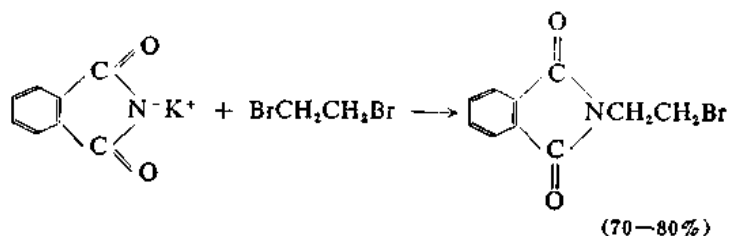
3.2.4 胺和酰胺的烷基化

用卤代物对中性胺烷基化是知道得最早的有机反应之一。从合成观点看来反应是复杂的，如果烷基化试剂是过量的话，它能一直进行到季铵盐。即使在计量的卤代物或对甲苯磺酸酯存



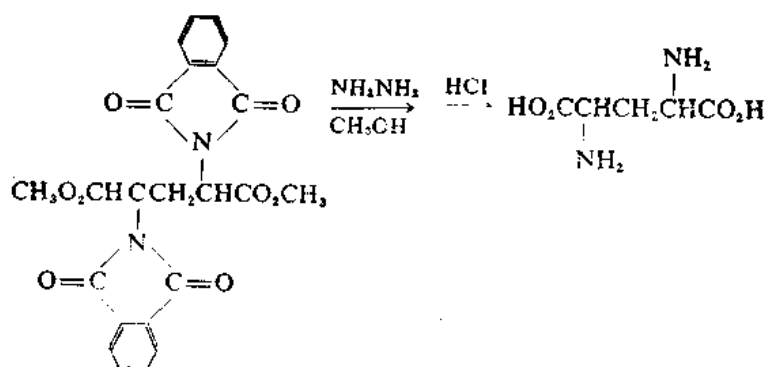
在下，质子化产物与中性起始胺之中的平衡如此迅速，产物总是一个混合物。为此，要把一个胺进行一次烷基化，经常用醛作为烷基源而反应按还原性烷基化来进行，这在第 5 章中将有所介

绍。另一方面,如果要彻底烷基化至季铵盐,可用过量卤代物,再加碱中和释放出来的酸,会使反应完全。酰胺与胺相比是较弱的亲核试剂,它与卤代物反应极慢。如果处理的是酰胺负离子情况就完全不同。经典的 Gabriel 操作反应用酞酰亚胺就是一例⁴⁹。



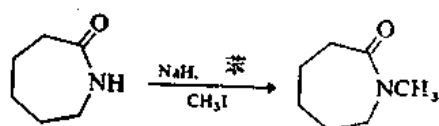
文献 50

在酞酰亚胺中加强 NH 基的酸性能形成负离子,后者容易被烷基卤或对甲苯磺酸酯所烷基化。已被烷基化的胺可通过取代的酞酰亚胺与肼反应释放出来。

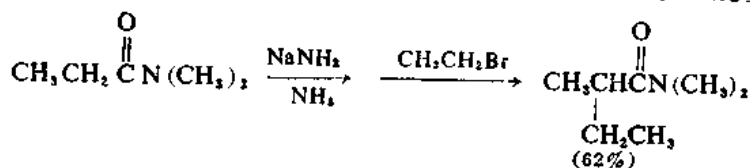


文献 51

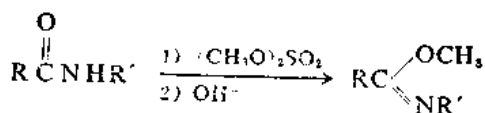
第二酰胺可用氢化钠夺质子然后再与烷基卤来烷基化⁵²。在强碱的条件下第三酰胺形成酰



胺的烯醇式。后者进行碳的烷基化反应⁵³。氨基钠和二烷基氨基锂曾被用于去质子。中性的第三和第二酰胺与非常活性的烷基化试剂如氟硼酸三乙锌盐结合可给出 O-烷基化产物⁵⁴。这一反



应徐徐进行,虽然较慢但仍然在适当速度下与对甲苯磺酸酯或硫酸二甲酯进行反应。用碱处理这样生成的盐提供了一条至亚氨基醚的途径:



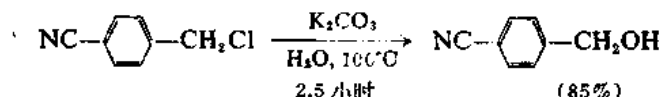
图式 3.2, 第 8 项为这一反应的特殊例子。

3.2.5 氧亲核试剂

在合成工作中饶有兴趣的氧亲核试剂有氢氧离子(或水), 烷氧基离子和羧酸负离子。取代

后的产物分别为醇、醚和酯,这是理所当然的。

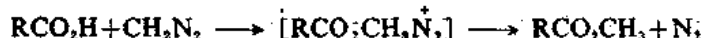
一般地说,要得到某种醇比其相应的卤代物容易,故从卤代物至醇的转变并不在合成工作中经常使用的反应。当合成上有利时,主要问题是控制反应条件去避免竞争性的消去反应。卤化苄水解至相应的醇得好的产率⁵⁵。这能作为有用的合成转变,因卤化苄既可通过侧链溴化或氯化



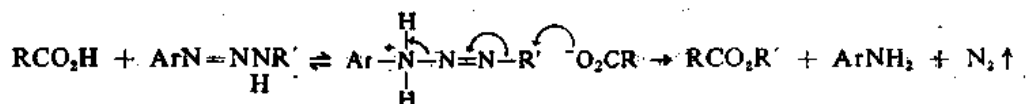
反应也可用氯甲基化反应来得到。(第 8.1.3 节)

从烷氧化物和烷基化试剂反应制醚是有一般合成重要性的。例如酚变为甲氧基芳烃就是很普通反应,常用碘甲烷或硫酸二甲酯作烷基化试剂。反应在弱碱存在下进行,如用 Na_2CO_3 , 因为酚羟基是酸性的。从第一卤代物、磷酸酯和硫酸酯在这些条件下可得极好产率。醇的共轭碱比酚氧物的碱性强,因而卤代烷的 β -消除反应更成问题。幸亏最常遇到的醚是甲基的和苄基的醚。相应的卤代物不能进行 β -消除反应而且对取代特别活泼,所以产率特别好。在图式 3.2 11-14 项中是制备醚的典型例子。

有两种把羧酸转化成酯的方法,它们在机理上属于本节讨论范畴。其中之一是羧酸与重氮化合物反应,特别用重氮甲烷。第二个是用卤代物或磷酸酯烷基化羧酸负离子。羧酸同重氮甲烷的酯化反应是一个非常快而彻底的反应。烷基化试剂是异常活泼的甲基重氮鎓离子,后者系重氮甲烷质子化产生的。作用的中间体最好描述为离子对,它实际上立刻起反应给出酯和分子氮。这个反应被多次地用于制甲酯而且是很通用的反应。重氮甲烷以及它前体的毒性是这个反



应的缺点。一个改良的方法是用烷基三氮唑作为活性烷基化剂⁵⁶。烷基三氮唑从“伯胺和芳香重氮盐容易制得⁵⁷。质子化后三氮唑产生一个活泼的烷基化试剂,它相当于(虽然不完全等同于)从重氮烷产生的烷基重氮鎓离子。



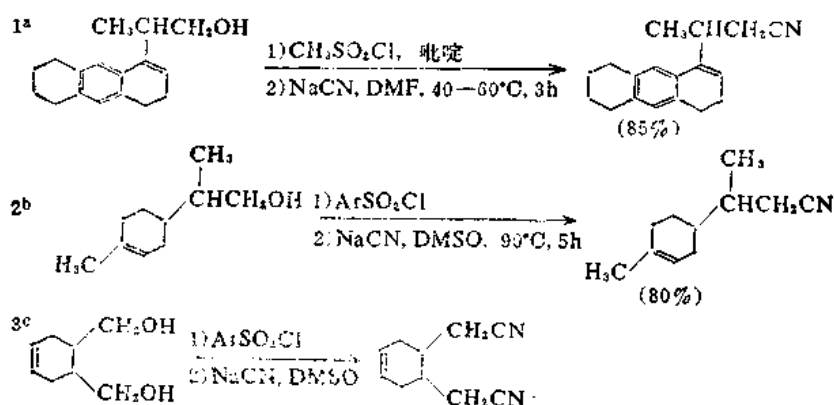
对于规模大的制备,让羧酸盐与烷基溴、碘或与对甲苯磷酸酯反应是制备酯更安全而且效果较好。羧酸负离子不是特别活泼的亲核剂,故而反应在极性非质子溶剂中进行最好⁵⁸,或用冠醚催化剂⁵⁹。丙酮被认为对碘代烷的反应是一种好溶剂⁶⁰。羧酸盐类的烷基化方法在制备有位阻的酯时特别有利,因为酸催化来制备这种酯是比较困难的,这在 3.4 节时将再介绍。图式 3.2 中 F 及 G 项给出用重氮烷和其它烷基化剂对酯烷基化的具体例子。

3.2.6 硫亲核试剂

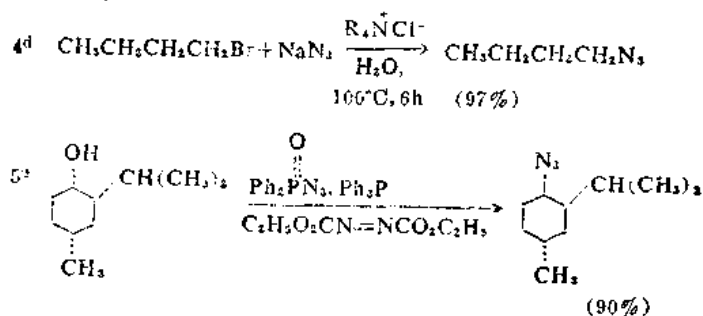
从硫醇衍生的负离子是强亲核性的,可以轻易地被卤代物烷基化。经常使用醇溶剂。有人使用了相转移催化剂⁶¹,但鉴于硫化物负离子内在的高度亲核性,在制备的优越性上,这一方法正如预料地并不见得是必要的。亲核性倾向于提高可极化度。可极化度则随原子序数之增加而

图式 3.2 用亲核取代转变官能团

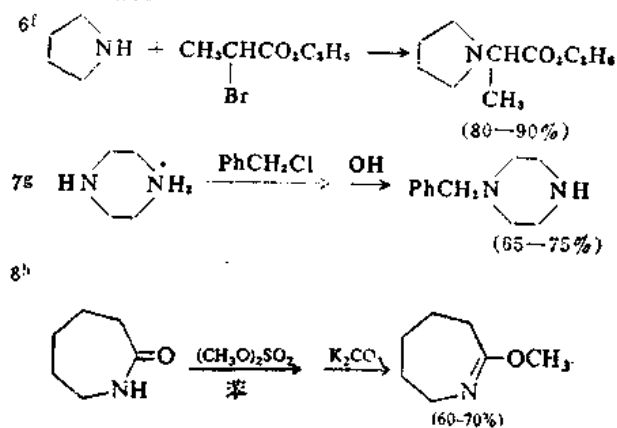
A. 腈



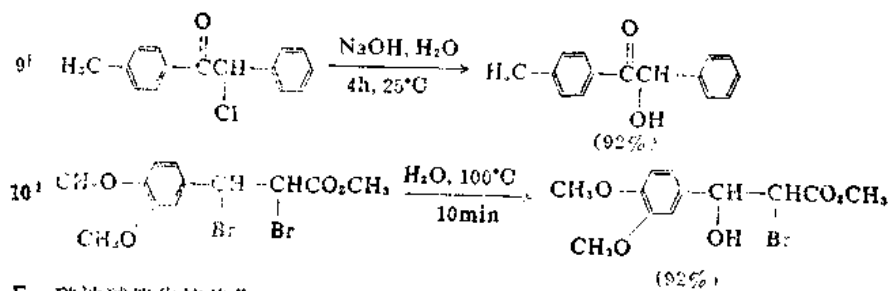
B. 叠氮化物



C. 胺及酰胺

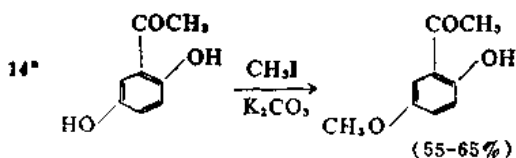
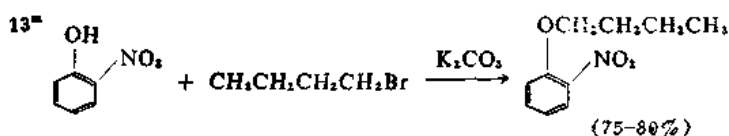
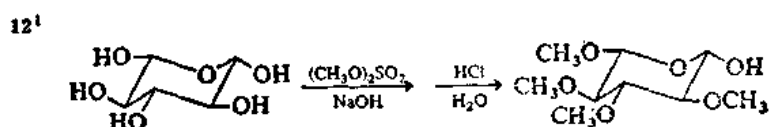
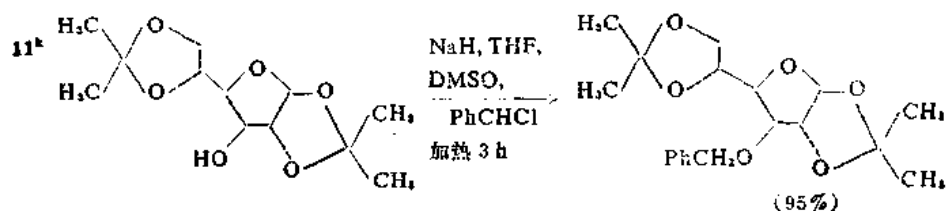


D. 烷基卤的水解

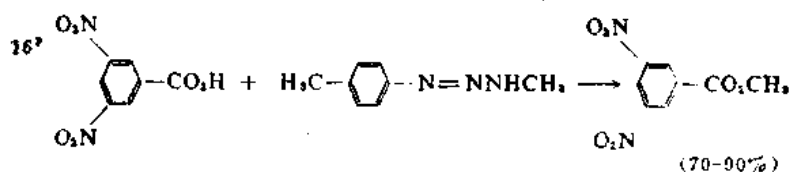
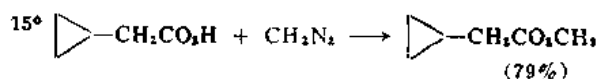


E. 醚液碱催化烷基化

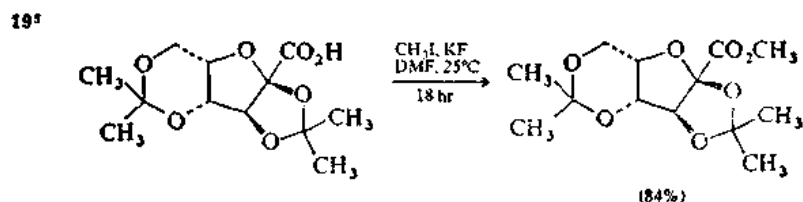
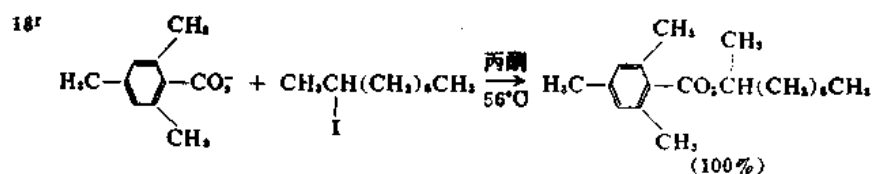
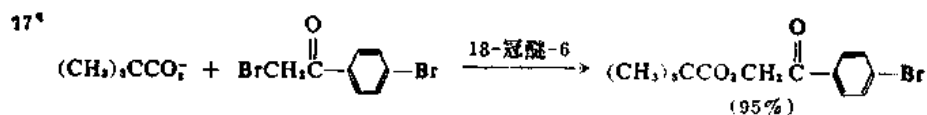
图式 3.2 (续一)



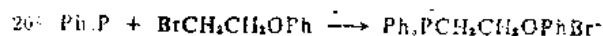
F. 用重氮烷和三氮唑酯化



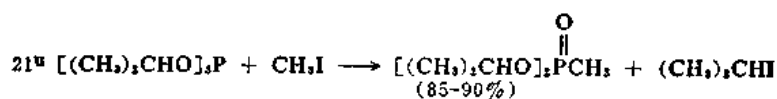
G. 羧酸盐用亲核取代的酯化



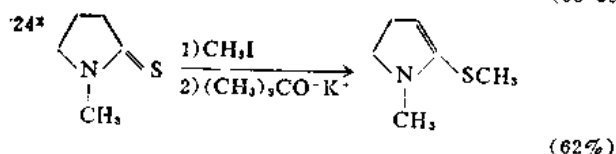
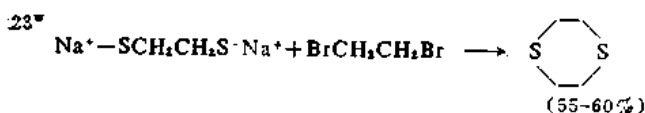
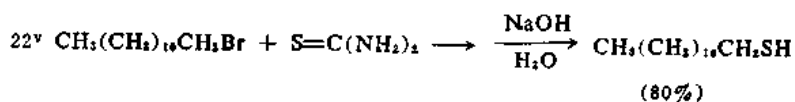
H. 磷亲核试剂



图式 3.2 (续二)

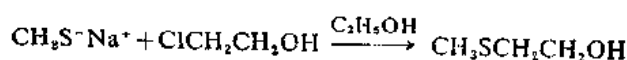


I. 硫亲核试剂

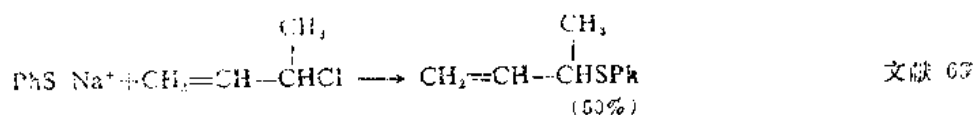


- a. M. S. Newman and S. Otsuka, *J. Org. Chem.*, **23**, 797 (1958).
- b. B. A. Pawson, H. C. Cheung, S. Gurbaxani, and G. Saucy, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 336 (1970).
- c. J. J. Bloomfield and P. V. Fennessey, *Tetrahedron Lett.*, 2273 (1964).
- d. W. P. Reeves and M. L. Bahr, *Synthesis*, 823 (1976).
- e. B. Lal, B. N. Pramanik, M. S. Manhas, and A. K. Bose, *Tetrahedron Lett.*, 1977 (1977).
- f. R. B. Moffett, *Org. Synth.*, **IV**, 466 (1963).
- g. J. C. Craig and R. J. Young, *Org. Synth.*, **V**, 88 (1973).
- h. R. E. Benson and T. L. Cairns, *Org. Synth.*, **IV**, 588 (1963).
- i. R. N. McDonald and P. A. Schwab, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 4004 (1963).
- j. E. Adler and K. J. Bjorkquist, *Acta Chem. Scand.*, **5**, 241 (1951).
- k. C. H. Heathcock, C. T. White, J. J. Morrison, and D. VanDerveer, *J. Org. Chem.*, **46**, 1296 (1981).
- l. E. S. West and R. F. Holden, *Org. Synth.*, **III**, 800 (1955).
- m. C. F. H. Allen and J. W. Gates, Jr., *Org. Synth.*, **III**, 140 (1955).
- n. G. N. Vyas and N. M. Shah, *Org. Synth.*, **IV**, 836 (1963).
- o. L. I. Smith and S. McKenzie, Jr., *J. Org. Chem.*, **15**, 74 (1950); A. I. Vogel, *Practical Organic Chemistry*, third edition, Wiley (1956), p. 973.
- p. E. H. White, A. A. Baum, and D. E. Eitel, *Org. Synth.*, **V**, 797 (1973).
- q. H. D. Durst, *Tetrahedron Lett.*, 2421 (1974).
- r. G. G. Moore, T. A. Foglia, and T. J. McGahan, *J. Org. Chem.*, **44**, 2425 (1979).
- s. C. H. Heathcock, C. T. White, J. Morrison, and D. VanDerveer, *J. Org. Chem.*, **46**, 1296 (1981).
- t. E. E. Schweizer and R. D. Bach, *Org. Synth.*, **V**, 1145 (1973).
- u. A. H. Ford-Moore and B. J. Perry, *Org. Synth.*, **IV**, 325 (1963).
- v. G. G. Urquhart, J. W. Gates, Jr., and R. Connor, *Org. Synth.*, **III**, 363 (1965).
- w. K. G. Gillis and A. B. Lacey, *Org. Synth.*, **IV**, 396 (1963).
- x. R. Gompper and W. Elser, *Org. Synth.*, **V**, 780 (1973).

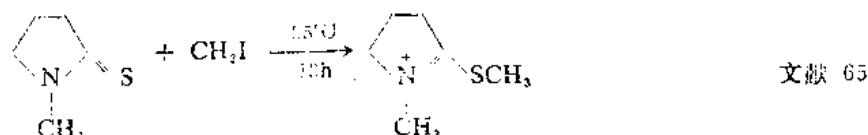
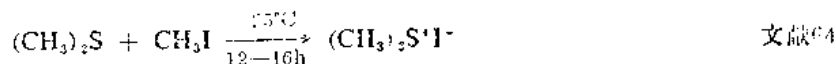
增加,故硫原子在相似的结构环境中比氧原子更亲核一些。



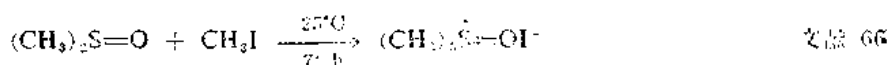
文献 62



中性的含硫化合物是好的亲核试剂。硫化物和硫代酰胺容易与例如碘甲烷形成盐。即使亚

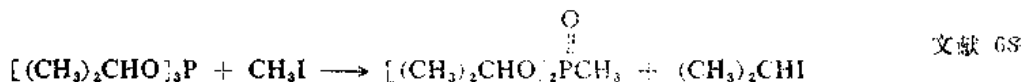
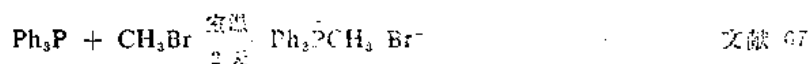


砷, 它的亲核性被分子增加的氧减弱了, 也能同碘甲烷发生烷基化反应。这些砷酮和亚砷酮盐象在第二章中所讨论的那样有合成上的价值。

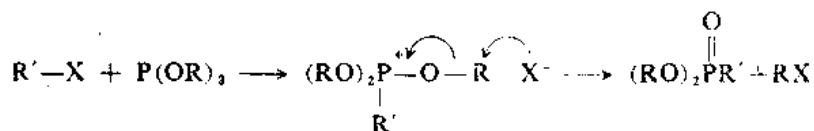


3.2.7 磷亲核试剂

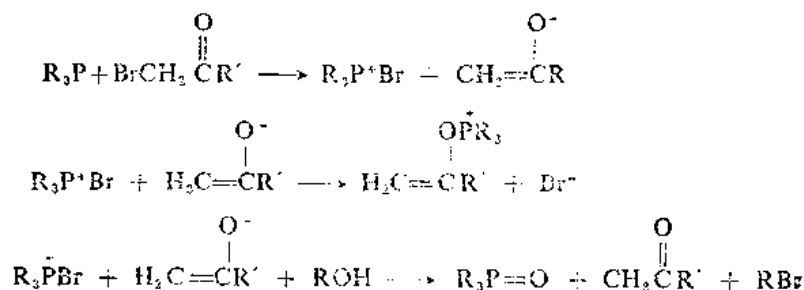
中性的和负离子性的磷化合物对卤代烷都是好的亲核试剂。这些反应的例子在第二章中已遇见过, 它们涉及有价值的磷烷(phosphorane)和磷酸酯作为魏梯希型反应中间体的制备:



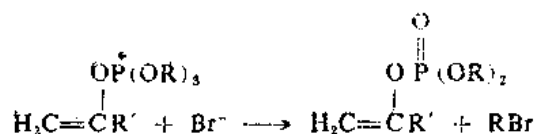
同亚磷酸酯的反应人称米哈依利斯-阿尔布蜀夫(Michaelis-Arbuzov)反应, 它经过一个不稳定的三烷氧基磷鎓离子中间体。第二步接着又是烷氧基磷离子与亲核试剂反应断裂 O—C 键的另一例子, 最后造成一个磷酸键。



α -溴酮与磷和亚磷酸酯能进行一种磷进攻溴的竞争性反应。在质子溶剂中, 烯醇中间体被质子化, 总的反应进程为酮的去卤反应⁶⁹:



当有机磷是亚磷酸酯时, 稳定的化合物是一磷酸的烯醇酯⁷⁰。

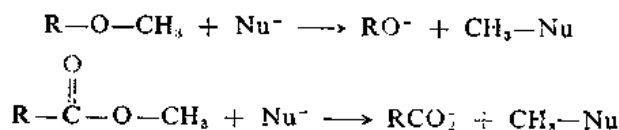


3.2.8 在饱和碳上亲核取代反应总结

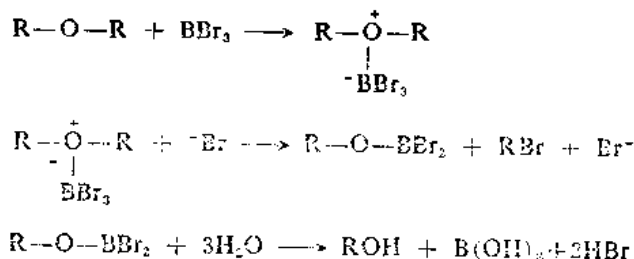
在前几节中, 在 sp^3 碳上的一些亲核取代反应即对合成最有用的反应已加以概括了。这些反应都可归纳在 A 卷第五章中讨论过的总的反应机理范畴里。因而烷基化试剂的活性次序为: 苄基 > 烯丙基 ~ 甲基 > 第二烷基。第三烷基试剂一般不能顺利地反应。离去基团的活性次序为: 磷酸酯 > 碘 > 溴 > 氯代物。空间障碍能大大地降低亲核反应的速度。因此涉及亲核取代的计划步骤必须仔细地估计到它可能有的空间问题。由于下列这些化合物: α -卤酯, α -卤酮, α -卤腈和 α -卤醚对亲核取代呈现活性, 它们都是在前节中考虑的反应类型的有用底物。图式 3.2 给了取自“有机合成”专集和一些最近合成工作中的有代表性亲核取代的例子。

3.3 在醚和酯中亲核断裂碳-氧键

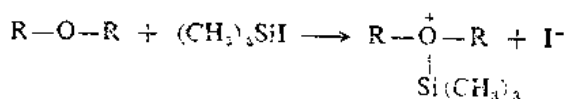
经亲核取代作用断裂醚或酯中的碳-氧键常常是合成转化的需要。其目的可能想去除一个暂时性的保护基团, 例如, 在醚中可在非水解条件下释放出羧酸基。经典性的断裂反应用浓氢卤酸可能对许多多官能团分子过于猛烈。幸而, 对这些转变已经发展了十分温和的试剂。这些试剂包括三溴化硼⁷¹, 碘代三甲基硅烷⁷², 和在硫醇存在下用三氟化硼⁷³。

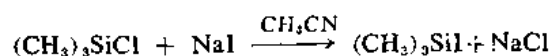
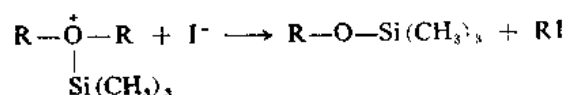


利用三溴化硼断裂醚的机理涉及溴离子进攻醚的加合物 (亲电硼试剂与醚作用结果)。断裂一步既可按 S_N2 或可以 S_N1 进程来发生, 取决于烷基的性质。对甲醚来说, 产率一般总是不好的。在室温, 碘代三甲基硅烷断裂甲醚只需几个小时⁷²。苄基和叔丁基体系很快地被断裂, 至于第二烷基体系反应要超过 10—50 小时。反应假定通过最初形成的铯离子中间体来进行的。不

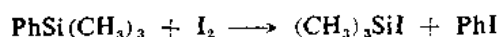


对称醚的断裂方向取决于 O—R 键断裂的相对难易, 是用 S_N2 (甲基等) 还是用 S_N1 (叔丁基等) 过程。由于碘三甲基硅烷很贵, 并且储存和处理起来有困难, 另一种方法, 有人报道可以从别的原料就近来产生这一试剂。在醚存在下, 断裂反应随着碘代三甲基硅烷的产生而进行。



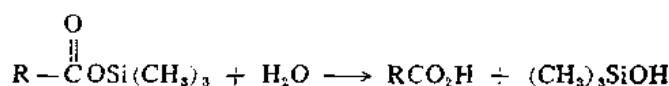
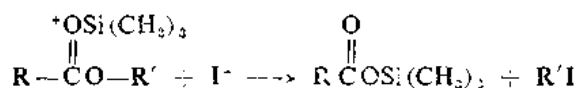
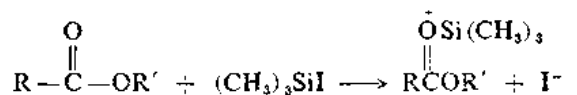


文献 74



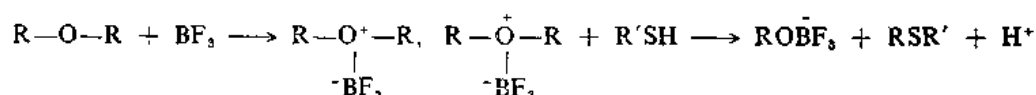
文献 75

碘代三甲基硅烷也能使酯迅速断裂。首先形成的是三甲基硅基酯, 但后者遇水立即水解⁷⁶。

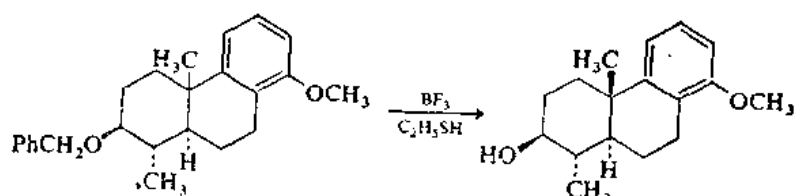


苄基的、甲基的和叔丁基酯迅速断裂, 但第二烷基酯反应较慢。在叔丁酯的情况, 初步硅烷基化接着迅速离解出叔丁基正离子。

三氟化硼-烷基硫醇结合试剂也基于亲核进攻醚的络合离子的原理起作用⁷⁷。反应过渡态必

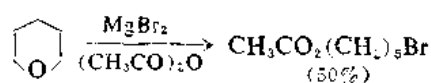


然涉及大量离子化, 因为人们发现苄醚比甲醚要容易断裂。



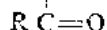
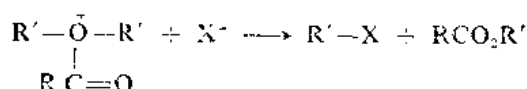
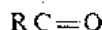
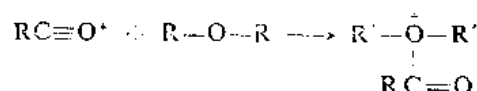
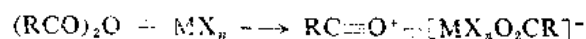
文献 77

人们观察到用路易斯酸和乙酸酐能断裂醚。这里用的路易斯酸包括 BF_3 ⁷⁸, FeCl_3 ⁷⁹ 和

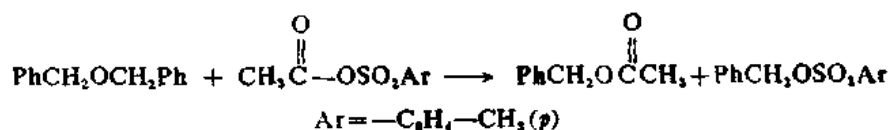


文献 80

MgBr_2 ⁸⁰。机理研究认为从酸酐和路易斯酸作为活性亲电试剂产生了酰基正离子磺酸-乙酸酐混

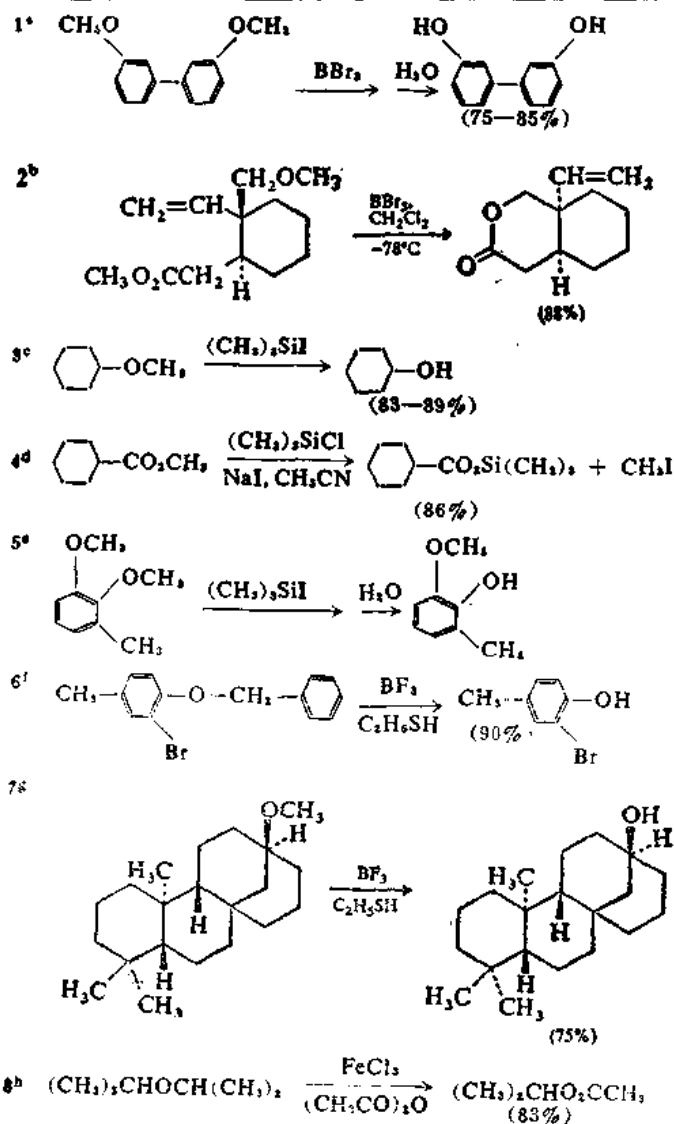


合物把醚转变为酯⁸¹。这里混合的酸酐作为酰基正离子的来源:



图式 3.3 给出醚断裂反应的一些具体例子。

图式 3.3 醚和酯的断裂



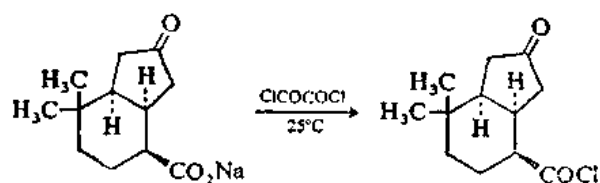
- a. J. F. W. McOmie and D. E. West, *Org. Synth.* V, 412(1973).
- b. P. A. Grieco, K. Hiroi, J. J. Reap, and J. A. Noguez, *J. Org. Chem.* 40, 1450(1975).
- c. M. E. Jung and M. A. Lyster, *Org. Synth.* 59, 35(1980).
- d. T. Morita, Y. Okamoto, and H. Sakurai, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 874(1978).
- e. E. H. Vickery, L. F. Pahler, and E. J. Eisenbraun, *J. Org. Chem.* 44, 4444(1979).
- f. K. Fuji, K. Ichikawa, M. Node, and E. Fujita, *J. Org. Chem.* 44, 1661(1979).
- g. N. Nobe, H. Hori, and E. Fujita, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 2237(1976).
- h. B. Ganem and V. R. Small, Jr., *J. Org. Chem.* 39, 3728(1974).

3.4 合成上羧酸衍生物的转变

把羧酸衍生物作为一大类化合物放在一起研究是很方便的, 这类化合物包括羧酸的酸酐、酰氯、酯和酰胺。对简单脂肪族和芳香族酸在它们衍生物之间相互变换在合成上一般是简单的工作, 包括象酯的皂化, 酰氯的形成, 胺与酸酐或酰氯的一些基本反应。当多步骤合成是以分子中有其它敏感官能团为对象时, 必须用温和的试剂和条件。因此, 为了实现羧酸衍生物的互相转变发展起许多其它方法, 其中有一些将在下面的节段中考虑。

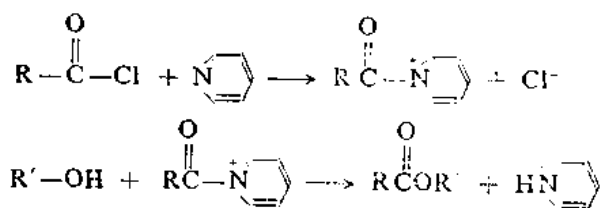
3.4.1 酰基化活性试剂的制备

传统的转变羧酸为活性酰基试剂, 利用后者把醇变为酯或从胺变为酰胺的方法是形成酰氯。分子如果没有对酸敏感的官能团可用氯化亚硫酸酐或五氯化磷来制酰氯。如需要温和条件, 一般在烃溶剂中让酸或其钠盐与草酰氯反应, 在中性条件下提供酰氯。



文献 82

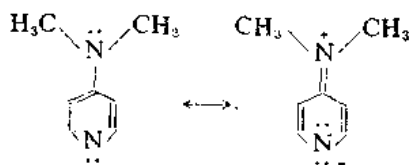
酰氯是高度活泼酰化试剂, 同胺迅速反应。与醇作用的制备方法要求用吡啶作催化剂。吡啶、催化的酰基化常常涉及吡啶首先被酰基化, 接着再同醇反应。吡啶是比中性醇更好的亲核试剂, 但只要酰基吡啶鎓离子一形成, 羰基碳变得更容易受到亲核进攻了⁸³。

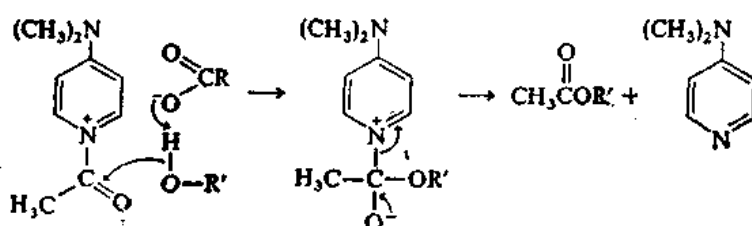


剂, 但只要酰基吡啶鎓离子一形成, 羰基碳变得更容易受到亲核进攻了⁸³。

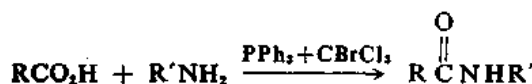
如用4-二甲氨基吡啶作为亲核催化剂时人们可得到更强催化效应⁸⁴。二甲氨基是给电子取代基, 它在吡啶上增加了氮的亲核性和碱性。在酰基反应应用酸酐和酰氯的体系中加入5—20摩尔%二甲氨基吡啶可加速酰基化速度四个数量级同时使第三醇和有位阻的醇也成功地被酰基化。

二甲氨基吡啶的催化机理人们考虑有 *N*-酰基吡啶鎓离子。然而负离子的属性也影响活性, 因而完整的图式需要注意酰基吡啶及其离子对的特性。很有趣的, 在4-二甲氨基吡啶存在下乙酸酐是比乙酰氯更为活泼的酰基化试剂。这与正常的活性次序是相反的。这一反常现象如从反离子醋酸根作为碱比氯强来解释, 醋酸根基有对醇去质子的作用:

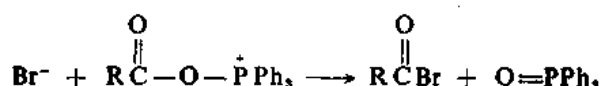
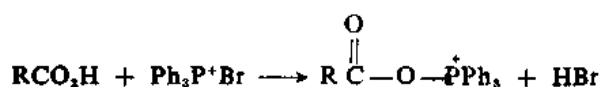




还有一些在亲核试剂存在下就近产生酰氯的其它活化方法。把羧酸与三苯基膦、溴三氯甲烷和胺在一起回流可得到相应的酰胺⁸⁵。这个方法可以通过酰溴，因为人们知道三苯基膦和四

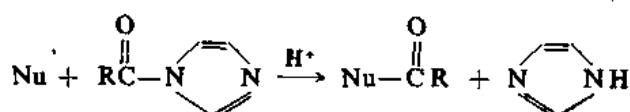


氯化碳可把酸转化为相应的酰氯⁸⁶。类似的，羧酸与三苯基膦-溴化物的加合物反应得到酰

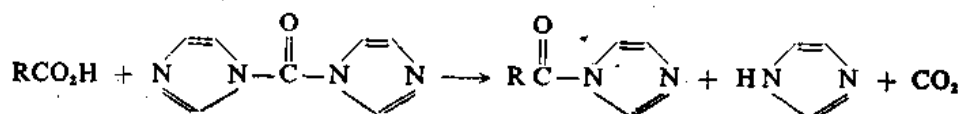


溴⁸⁷。这些反应机理上与醇变为卤代物相类似，后者在 3.1.2 节已讨论过。

除了酰氯和酰溴之外还有一些温和而有选择性的酰基化试剂，它们很容易从羧酸来制取。*N*-酰基咪唑衍生物，又称咪唑立德 (Imidazolides)⁸⁸ 就是一例。它作为酰基试剂的活性是基于

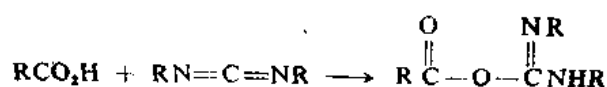


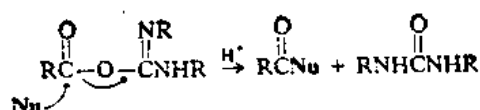
这个化合物具有芳香性而削弱了特定的酰胺键。它不同于正常酰胺键，从氮至羰基氧的共振给电子效应是弱的。所以羰基易遭亲核试剂的攻击。咪唑立德的活性也被另一咪唑氮的质子化而加强。咪唑环的作用很象吡啶-催化酰基化中的吡啶环。但咪唑立德是可分离的物质并可以直接从羧酸与双咪唑羰基反应来制得的。咪唑立德与醇反应只要加热就得酯，并且在室温与胺反



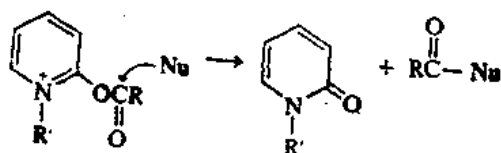
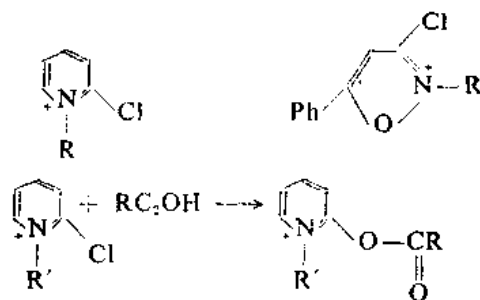
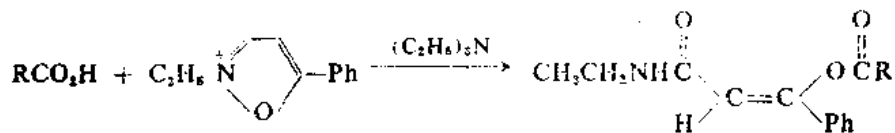
应得酰胺。咪唑立德特别适宜于酰化酸敏感的材料。

环己基碳酰二亚胺 (CCD) 是把羧酸直接转变为活性酰基化试剂的另一个试剂。从氨基酸合成多肽中这一物质具有广泛用于酰基一步的用途，它的活化方法也适用于其它方面⁸⁹。羧酸同碳酰二亚胺反应得一个酰基异脲。酰基在这环境里高度活化，因为酰-氧键的断裂把异脲的碳-氮双键转变为更稳定的碳氧双键⁹⁰。有些相似的机理适用于解释羧酸与异噁唑鎓盐的反应⁹¹。这些试剂活化羰基的机理在习题 13 中作为问题提出来。



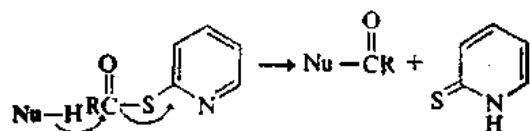


2-氟吡啶鎓离子⁹²和3-氯异噻唑鎓离子⁹³也使羧酸对亲核性进攻敏感。每一例中, 卤素被羧酸基从杂环上置换出来: 酰基变得对亲核进攻很活泼, 杂环在每一例中被转变为酰胺一样的结构。

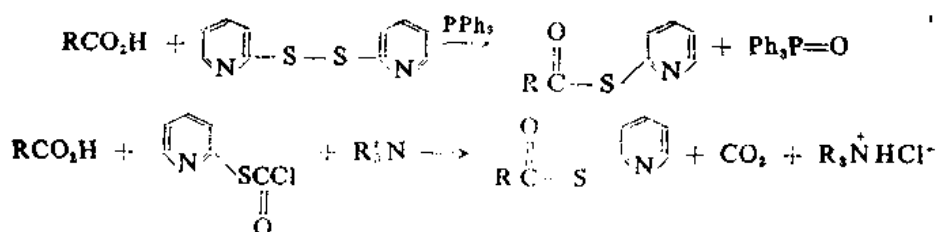


原来在杂环上的正电荷加快了第一步取代和后一步酰基化反应, 这是理所当然的。

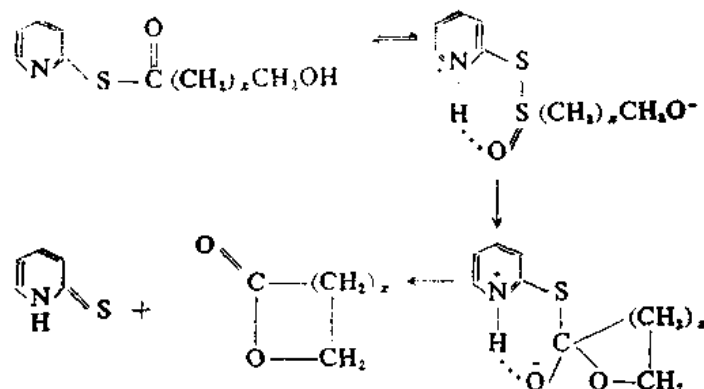
硫醇的羧酸酯作为酰基化试剂比简单醇的酯要活泼些。吡啶-2-硫醇的酯特别活泼, 因为它有另一个驱动力——形成更稳定的吡啶-2-硫酮互变物。



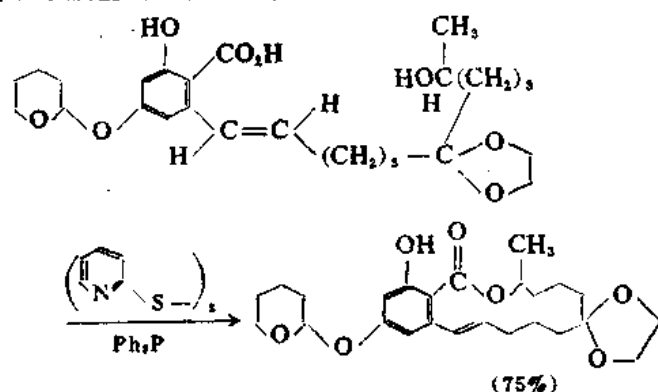
这些酯可从羧酸与二硫化 2, 2'-联吡啶和三苯基膦⁹⁴一起反应, 或直接从酸和 2-吡啶基硫代甲酰氯⁹⁵来制取:



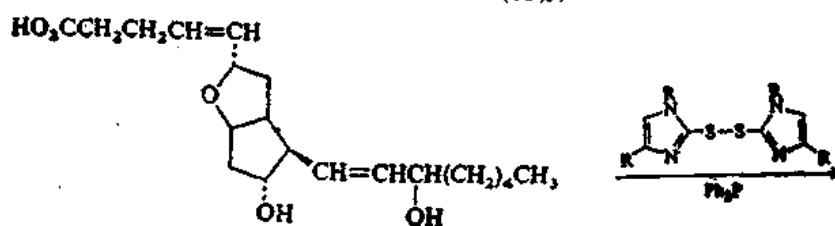
二硫化 2-吡啶和有关的 2-咪唑基在大内酯的关环上有特殊用途⁹⁶。这种结构特性在一些抗生素中可以遇见, 后者由于有很多其它敏感官能团的存在需要温和的关环条件。人们建议吡



吡啶和咪唑硫代酯中杂环氮起了碱的作用, 对醇基有去质子的机理。这提供了一个环状过渡态, 这时氢键增加了羰基的活性^{87, 93}。用这方法制内酯有十分显著的产率:



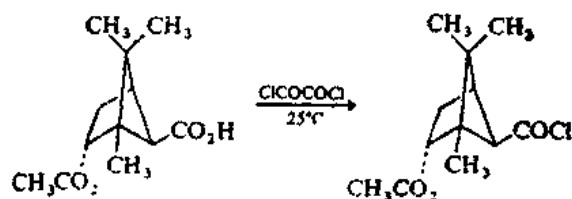
文献 96



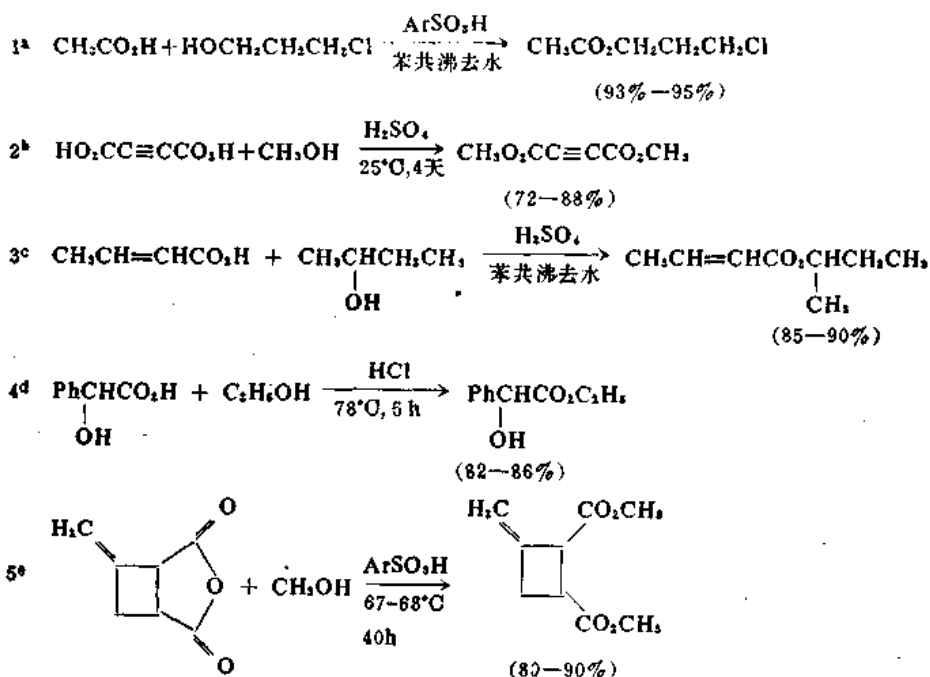
文献 99

图式 3.4 举出从羧酸制活性酰基试剂的典型例子, 以及接着从酸衍生物转化为酯和酰胺

图式 3.4 制备活性酰基试剂及其反应



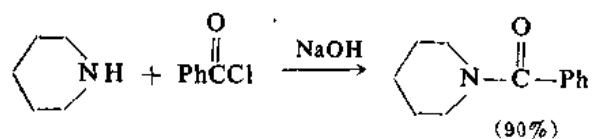
图式 3.5 酸催化的酯化反应



- C. F. H. Allen and F. W. Spangler, *Org. Synth.* III, 203 (1955).
- E. H. Huntress, T. E. Lesslie, and J. Bornstein, *Org. Synth.* IV, 329 (1963).
- J. Munch-Petersen, *Org. Synth.* V, 762 (1973).
- E. L. Eliel, M. T. Fisk, and T. Prosser, *Org. Synth.* IV, 169 (1963).
- H. B. Stevenson, H. N. Cripps, and J. K. Williams, *Org. Synth.* V, 459 (1973).

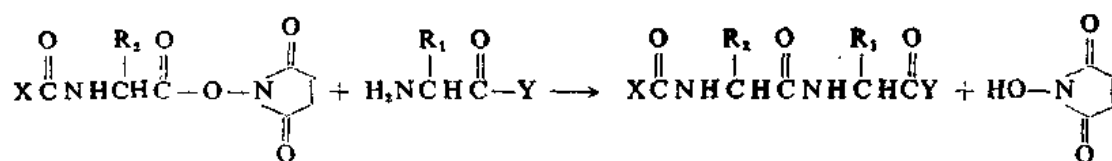
3.4.3 酰胺的制备

最常见的制取酰胺的方法是让一个活性酰基化试剂同一个氨或第一胺或第二胺的反应, 见第 3.4.1 节的介绍。如用酰卤, 需要某些中和卤化氢的措施, 要不然它会与反应的胺结合而成相应的盐。酸酐对多数胺迅速发生酰基化而且如果易得的话也是方便的。所谓肖登-包曼(Schotten-Baumann)反应条件涉及胺与过量酸酐或酰氯和一碱性水溶液在一起摇荡, 这是制取简单酰胺很令人满意的方法。



文献 100

做了许多工作研究亲核胺用羧酸近位的活化反应。这一类反应构成了合成多肽和蛋白质的主要方法。已经成为合成多肽重要的活化羧酸方法中是已在第 3.4.1 节提到的碳酰二亚胺和异噁唑啉正离子方法。由于胺比醇的亲核性强, 离去基在潜酰基化试剂中并不需要象用于醇的那样活泼。对硝基苯基¹⁰¹和 2,4,5-三氯苯基¹⁰²的氨基酸酯的活性足够用于与胺合成肽。*N*-羟基丁二酰亚胺的酰基衍生物也能用于合成肽和其它类型的酰胺¹⁰³。酰基化的 *N*-羟基丁二酰亚胺象对硝基苯基酯可被分离提纯, 但是迅速与自由的氨基酸反应。释放出来的 *N*-羟基丁二酰亚

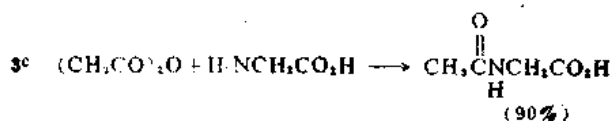
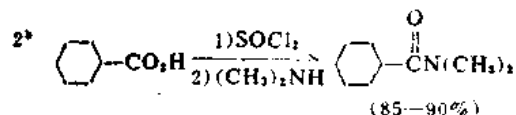
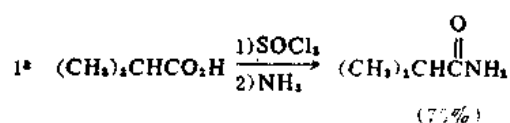


胺很容易除去。因为它溶于稀碱液中。*N*-羟基丁二酰亚胺负离子的相对稳定性也有助于氨基亲核进攻时酰基衍生物的活化。

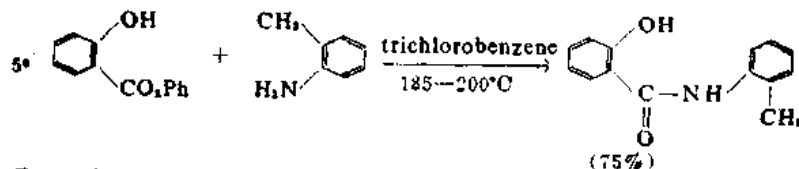
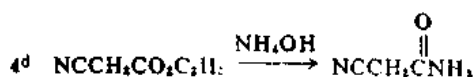
从烷基酯直接制酰胺是可行的但可能是麻烦的。多数酯和简单胺之间反应得酰胺，但对于许多制备实际上来说反应太慢而不方便。在图式 3.6 中第 4 和第 5 项中为成功的例子。氯代乙酸酯(第 4 项)的活性大于未取代的脂肪族化合物，这是由于氯基的活化效应。

图式 3.6 酰胺的合成

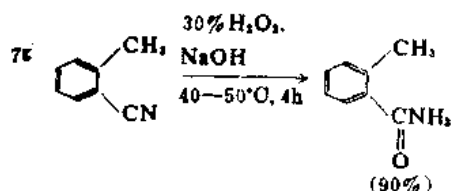
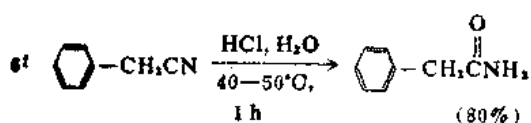
A. 从酰氯和酸酐



B. 从酯



C. 从腈



a. R. E. Kent and S. M. McElvain, *Org. Synth.* III, 490 (1955).

b. A. C. Cope and E. Ciganek, *Org. Synth.* IV, 339 (1963).

c. R. M. Herbst and D. Shemin, *Org. Synth.* II, 11 (1943).

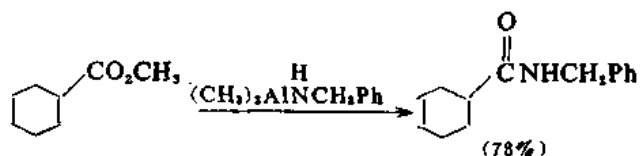
d. D. B. Corson, R. W. Scott, and C. E. Vose, *Org. Synth.* I, 179 (1941).

e. C. F. H. Allen and J. Van Allan, *Org. Synth.* III, 765 (1955).

f. W. Wenner, *Org. Synth.* IV, 760 (1963).

g. C. R. Noller, *Org. Synth.* II, 586 (1943).

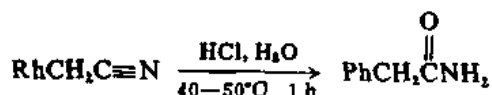
一个转变酯到酰胺的有前途的新方法涉及从三甲基铝与氨或胺制得的氨基铝或胺铝。在室温下, 这些试剂直接把酯转变为酰胺。反应的动力是铝-氧键的牢固性大于铝-氮键。氨基三丁基



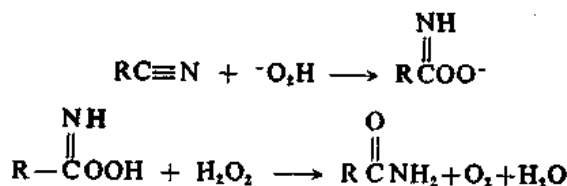
文献 104

锡和四个-(二甲氨基)络钛都显示类似的活性¹⁰⁵。

氨基和羧酸处于同等氧化水平, 故脎是第一酰胺的前体。部分水解是可能的¹⁰⁶。较温和的



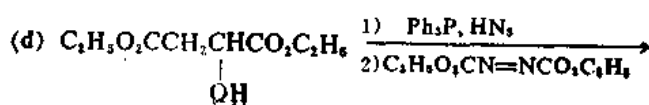
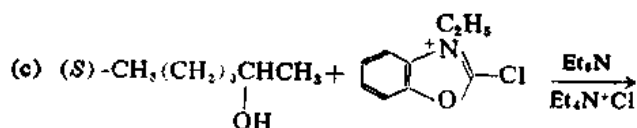
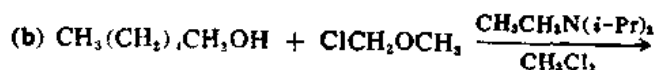
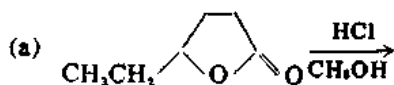
方法涉及脎与过氧化氢碱溶液的反应¹⁰⁷。强烈的亲核性过氧化氢加在脎上, 结果得酰胺。过氧化碳亚氨酸 (peroxycarboximidic acid) 加成物的接着分解的可能机理有几种¹⁰⁸。在这些机理中,

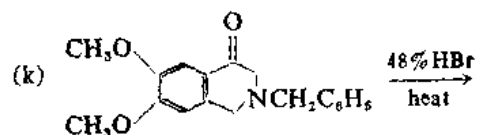
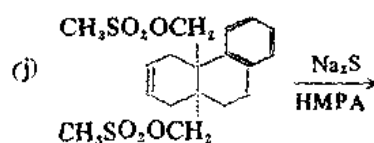
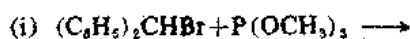
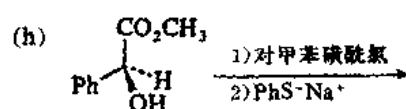
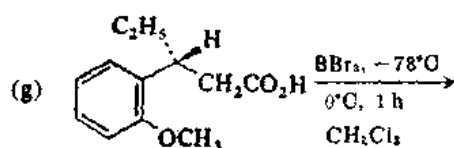
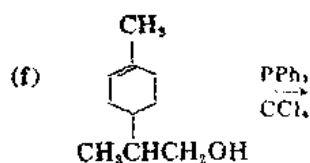
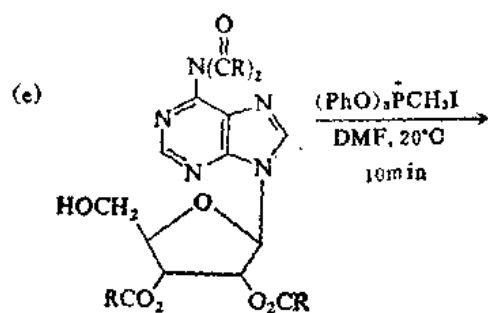


过氧化氢转化至氧和水, 剩下水解的有机底物, 后者处于同一氧化水平上。图式 3.6 说明了一些从羧酸、酯和脎合成酰胺可用的方法。

习 题

1. 在具体规定的反应条件下写出预期生成的产物。注意要指明立体化学。



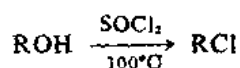


2. 当(R)-(-)-5-己烯-2-醇用三苯基磷在回流的四氯化碳中处理, 得到(+)-5-氯-1-己烯。把(R)-(-)-5-己烯-2-醇转变为它的对溴苯磺酸酯, 然后用氯化锂反应得(+)-5-氯-1-己烯。用五氯化磷在醚中与(S)-(+)-5-己烯-2-醇反应得(-)-5-氯-1-己烯。

(a) 写出上述反应的化学方程并注明每一反应是以构型保留还是构型翻转的最后形式来进行的。

(b) (R)-5-氯-1-己烯的旋光符号是甚么?

3. 若干醇与氯化亚硫酸反应的异构化产物经仔细研究报导如下。它们的产物组成也在下面列出。说明每一种重排产物的来源并讨论促进异构化的结构特性。

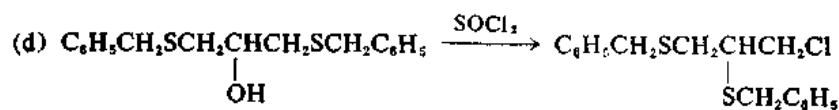
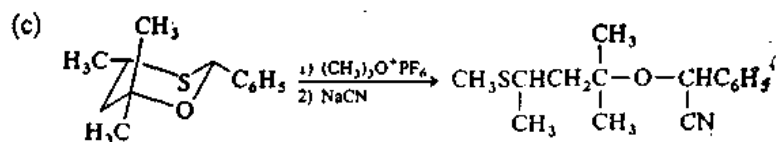
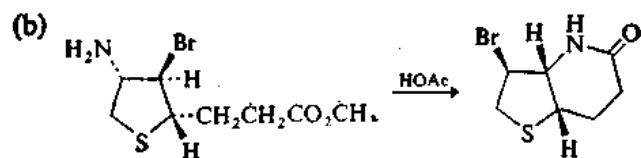
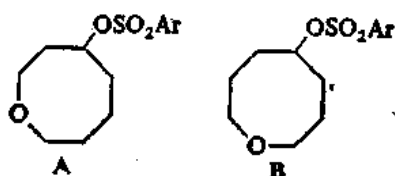


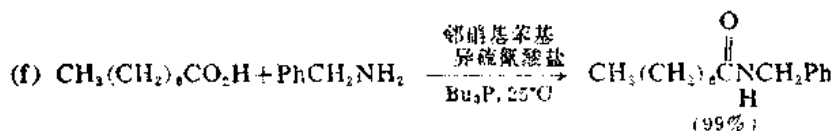
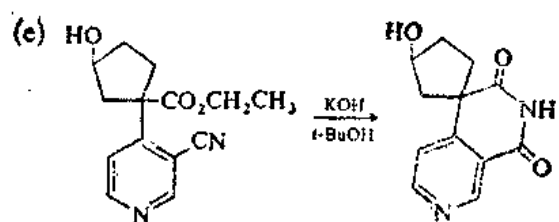
R	% 未重排 RCl	结构和重排 RCl 的量
$CH_3CH_2CH_2CH_2-$	100	

$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2-$	99.7		$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHCH}_3$ Cl (0.3%)
$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$	100		
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHCH}_2-$ CH ₃	73	$\text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ Cl (1%)	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ Cl (11%)
			$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ Cl (10%)
$(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2-$	2		$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ Cl (98%)
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_3$ 	98		$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ Cl (2%)
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ 	90		$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_3$ Cl (10%)
$(\text{CH}_3)_2\text{CHCHCH}_3$ 	5		$\text{CH}_3\text{CHC}(\text{CH}_3)_2$ Cl (95%)

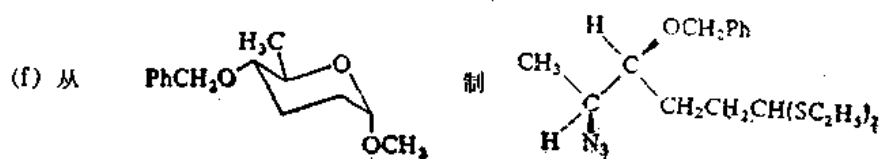
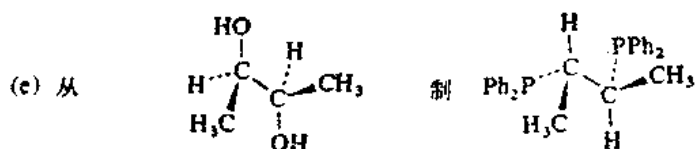
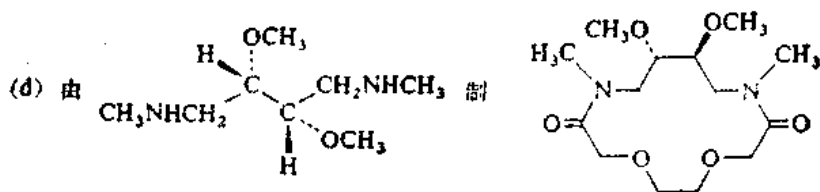
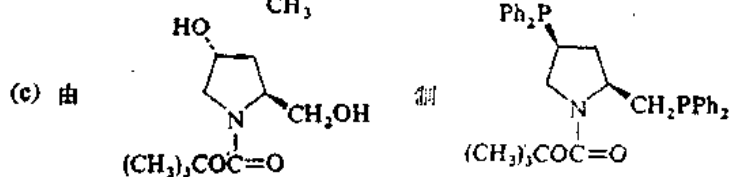
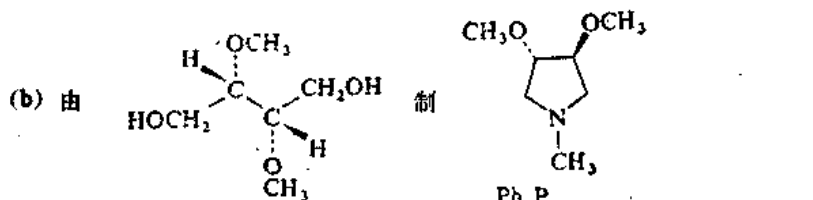
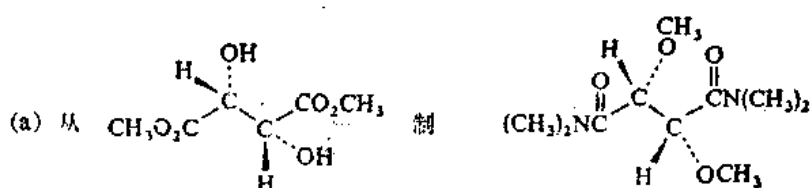
4. 写出能解释下列观察到的现象和转化的反应机理。

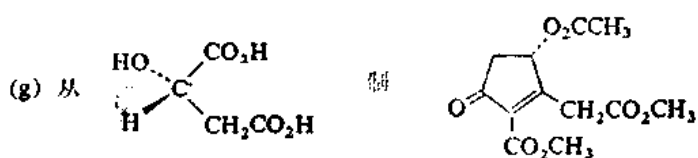
(a) 动力学测量显出溶剂分解取代反应的速度, B 是 5×10^6 倍快于 A。



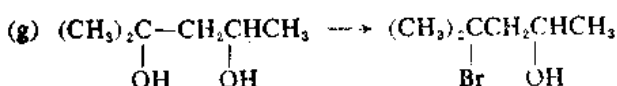
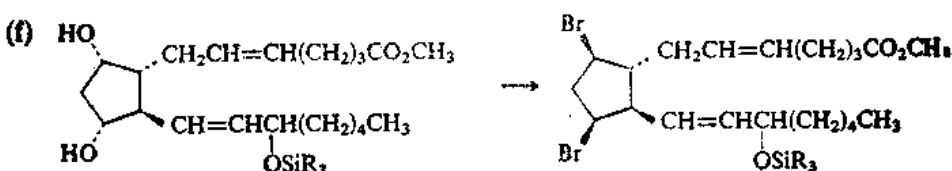
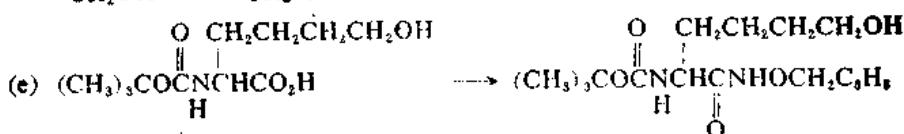
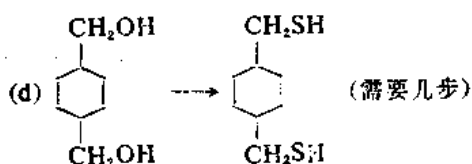
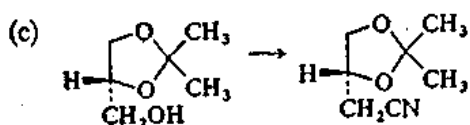
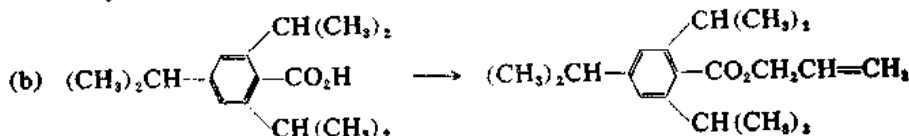
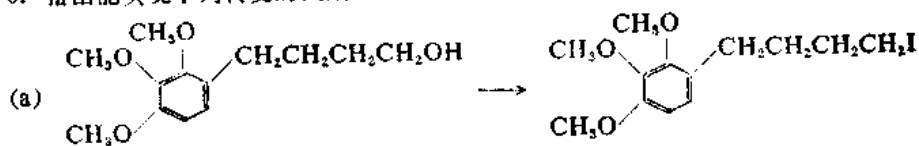


5. 从自然来源可得到的物质如碳水化合物、氨基酸和其它小分子是用于合成立体化学确定物质的有价值原料。试提出能实现下列转变的连续性反应, 特别注意要保证所得产物的立体化学纯度。

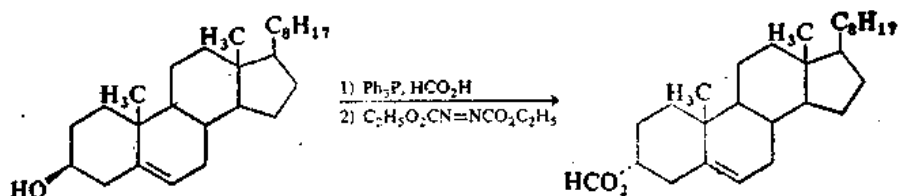




6. 指出能实现下列转变的试剂和反应条件。

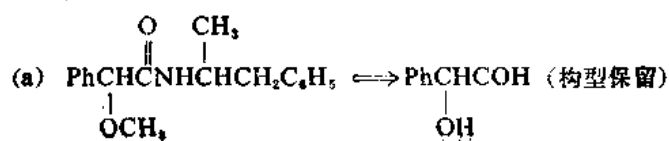


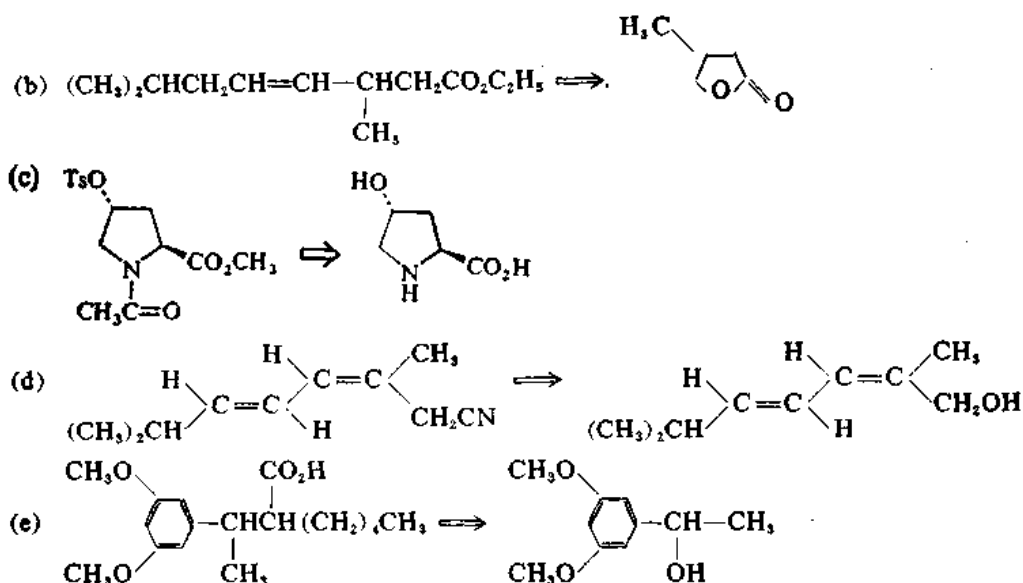
7. 把醇的构型翻转的一个方法以胆固醇作为底物来示范:



写出关键一步机理细节, 从胆固醇转变为翻转的甲酸酯。

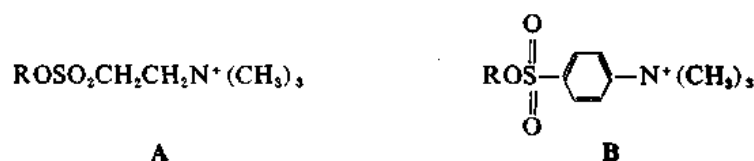
8. 简短的合成系列反应用于达到把右边的反应物转为左边的产物。提出合适的方法。要求不超过三步。



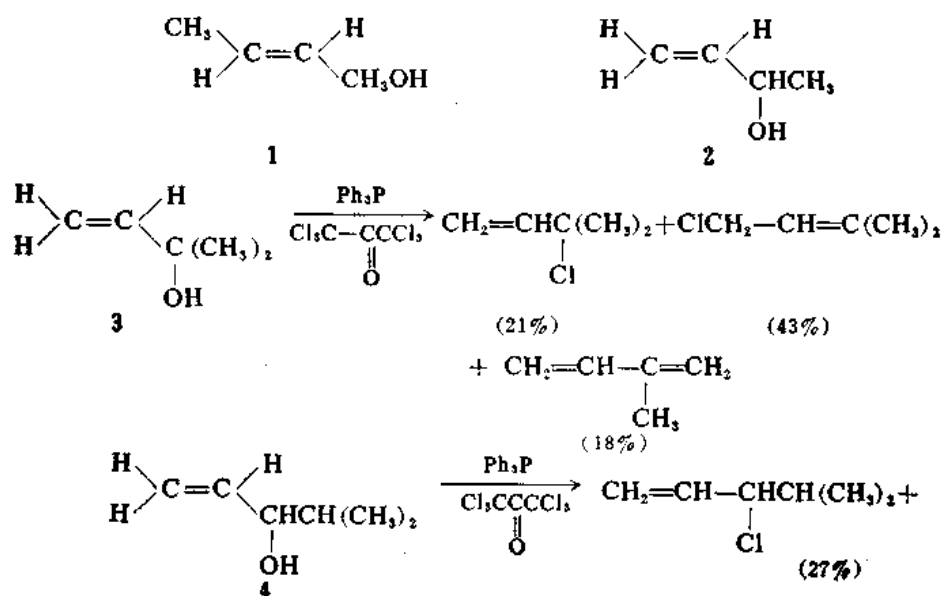


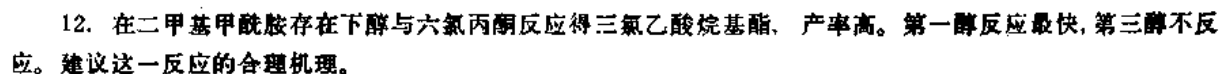
9. 三苯基膦氧化物与三氟甲基磺酸酐反应产生一个离子性的物质，其组成为简单 1:1 加合物。当这个物质加于含羧酸的溶液中，继而再加胺，可得好产率的酰胺。同样地，先用这个试剂处理羧酸再同醇反应也同样地得到酯。这一离子性物质应有什么结构，它如何影响羧酸的活性？

10. 具有第四氮取代的磺酸酯，例如 A 和 B，对亲核取代反应有额外的高活性。讨论赋予这些物质的活性的因素。



11. 人们曾经研究过三苯基膦-六氯丙酮同烯丙醇反应的范围。第一和某些第二醇如 1 和 2 可得没有重排卤代物，产率好。某些其它醇如 3 和 4 则得更复杂的混合物。讨论决定某一给定醇转化至卤代物的可能是重要的结构因素。







A



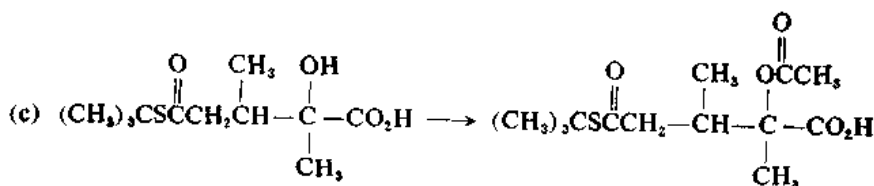
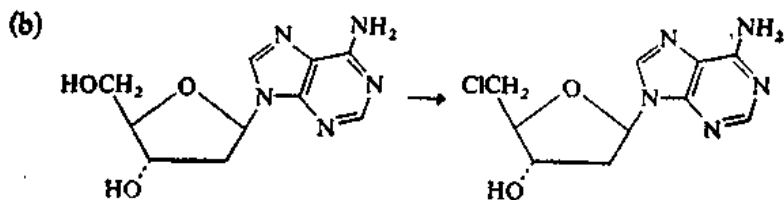
B

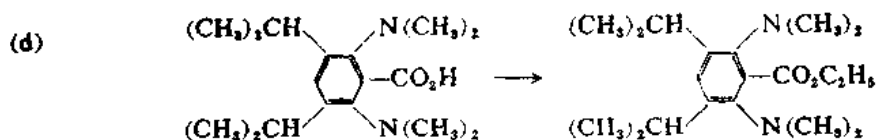
$$\begin{array}{c}
 \text{Ph} \\
 \diagup \\
 \text{N}^+ \\
 \diagdown \\
 \text{C}_2\text{H}_5
 \end{array}
 \xrightarrow[2) \text{PhCH}_2\text{NH}_2, 15\text{h}]{1) \text{Et}_3\text{N}, 1 \text{ min}}
 \text{PhCH}_2\text{O}_2\text{CNHCH}_2\text{CO}_2\text{H} \rightarrow \text{PhCH}_2\text{O}_2\text{CNHCH}_2\text{C(=O)NHCH}_2\text{Ph}$$

$$\text{PhCH}_2\text{O}_2\text{CNHCH}_2\text{CO}_2\text{H} + \text{PhNH}_2 \xrightarrow[25^\circ\text{C}, 2\text{h}]{\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{OC(=O)N}^+ \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}_6\text{H}_5 \quad \text{OC}_2\text{H}_5 \end{array}} \text{PhCH}_2\text{O}_2\text{CNHCH}_2\text{C(=O)NHPh}$$

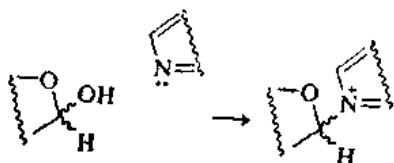
(a)

Chemical reaction scheme (a) showing the conversion of a substituted cyclopentane derivative to a complex polycyclic ether. The starting material is a cyclopentane ring with an RO group, an OR group, and a side chain containing a carboxylic acid and a terminal hydroxyl group. The product is a complex polycyclic ether with multiple rings and a terminal methyl group. The R group is defined as a 2,6-dioxabicyclo[3.2.1]oct-2-yl group.

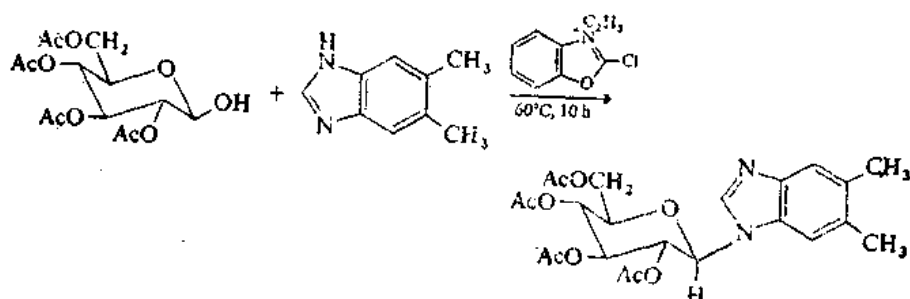




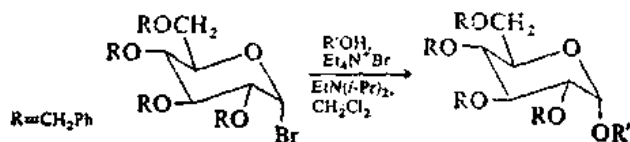
15. 碳水化合物和杂环碱反应以制核苷是研究这类物质重要生物活性的根本。已发展起若干完成这类反应的方法。



为了解决这个问题曾使用 2, 3, 4, 6-四-O-乙酰基- β -D-葡萄糖吡喃糖作为糖的衍生物。研究了 2-氯-3-乙基苯并咪唑鎓氯的应用问题。产率是好的, 而且反应有立体选择性, 得 β -糖苷。试提出机理并解释立体化学。



16. 2, 3, 4, 6-四-O-苄基- α -D-葡萄糖吡喃基溴用醇和溴化四乙基铵, 和二异丙基乙基胺在二氯亚烷中制 α -葡萄糖苷曾有人报道过。



提出这一反应的立体化学过程的说明。

参 考 文 献

1. R. S. Tipson, *J. Org. Chem.* 9, 235(1944).
2. R. K. Crossland and K. L. Servis, *J. Org. Chem.* 35, 3195(1970).
3. W. E. Truce and J. R. Norell, *J. Am. Chem. Soc.* 85, 3231(1963); J. F. King and T. W. S. Le, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 6524(1969).
4. H. C. Brown, R. Bernheimer, C. J. Kim, and S. E. Scheppele, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 370, (1967).
5. C. D. Beard, K. Baum, and V. Grakauskas, *J. Org. Chem.* 38, 3673(1973).
6. E. E. Reid, J. R. Ruhoff, and R. E. Burnett, *Org. Synth.* II, 246(1943).
7. J. E. Copenhaver and A. M. Whaley, *Org. Synth.* I, 142(1941).
8. J. F. Norris and A. W. Olmsted, *Org. Synth.* I, 144(1941); H. C. Brown and M. H. Rei, *J. Org.*

Chem. **31**, 1090(1966).

9. A. H. Ford-Moore and B. J. Perry, *Org. Synth* **IV**, 955(1963).
10. H. R. Hudson, *Synthesis*, 112(1969).
11. D. G. Goodwin and H. R. Hudson, *J. Chem. Soc. B*, 1333(1968).
12. E. J. Coulson, W. Gerrard and H. R. Hudson, *J. Chem. Soc.*, 2364(1965).
13. J. Cason and J. S. Correia, *J. Org. Chem.* **26**, 3645(1961).
14. H. R. Hudson, *J. Chem. Soc.* 664(1968).
15. G. A. Wiley, R. L. Hershkowitz, B. M. Rein, and B. C. Chung, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 964 (1964).
16. J. P. Schefer and D. S. Weinberg, *J. Org. Chem.* **30**, 3469(1965).
17. D. Levy, and R. Stevenson, *J. Org. Chem.* **30**, 3469(1965).
18. L. Horner, H. Oediger, and H. Hoffmann, *Justus Liebig's Ann. der Chemie* **626**, 26(1959).
19. a. J. B. Lee and T. J. Nolan, *Can. J. Chem.* **44**, 1331(1966).
b. R. M. Magid, O. S. Fruchey, W. L. Johnson, and T. G. Allen, *J. Org. Chem.* **44**, 359(1979).
c. R. Appel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **14**, 801(1975).
20. E. S. Lewis and C. E. Boozer, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 308(1952).
21. T. G. Squires, W. W. Schmidt, and C. S. McCandlish, Jr., *J. Org. Chem.* **40**, 134(1975).
22. E. W. Collington and A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **36**, 3044(1971).
23. T. Mukaiyama, S. Shoda, and Y. Watanabe, *Chem. Lett.*, 383(1977).
24. N. A. Porter, J. D. Byers, A. E. Ali, and T. E. Eling, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 1183(1980).
25. D. T. Longone, *J. Org. Chem.* **28**, 1770(1963).
26. E. J. Corey and J. E. Anderson, *J. Org. Chem.* **32**, 4160(1967).
27. J. P. H. Verheyden and J. G. Moffatt, *J. Org. Chem.* **35**, 2319, 2868(1970).
28. H. Loibner and E. Zbiral, *Helv. Chim. Acta* **59**, 2100(1976).
29. M. E. Jung and P. L. Ornstein, *Tetrahedron Lett.*, 2659(1977).
30. T. Morita, S. Yoshida, Y. Okamoto, and H. Sakurai, *Synthesis*, 379(1979).
31. A. F. Sowinski and G. M. Whitesides, *J. Org. Chem.* **44**, 2369(1979).
32. W. M. Weaver and J. D. Hutchinson, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 261(1964).
33. R. G. Pearson and J. Songstad, *J. Org. Chem.* **32**, 2899(1967).
34. R. Adams and A. F. Thal, *Org. Synth.* **I**, 101(1932).
35. C. F. H. Allen, *Org. Synth.* **I**, 150(1932).
36. a. L. Friedman and H. Shechter, *J. Org. Chem.* **25**, 877(1960).
b. R. A. Smiley and C. Arnold, *J. Org. Chem.* **25**, 257(1960).
37. C. M. Starks, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 195(1971); C. M. Starks and R. M. Owens, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 3613(1973).
38. F. L. Cook, C. W. Bowers, and C. L. Liotta, *J. Org. Chem.* **39**, 3416(1974).
39. J. W. Zubrick, B. I. Dunbar, and H. D. Durst, *Tetrahedron Lett.*, 71(1975).
40. M. E. C. Biffin, J. Miller, and D. B. Paul, in *The Chemistry of the Azido Group*, S. Patai (ed.), Interscience, New York(1971), Chap. 2.
41. R. Goutarel, A. Cave, L. Tan, and M. Leboeuf, *Bull. Soc. Chim. France*, 646(1962).
42. E. J. Reist, R. R. Spencer, B. R. Baker, and L. Goodman, *Chem. Ind. (London)*, 1794(1962).

43. E. Lieber, T. S. Chao, and C. N. R. Rao, *J. Org. Chem.* **22**, 238(1957).
44. H. Lehmkuhl, F. Rabet, and K. Ha child, *Synthesis*, 184(1977).
45. W. P. Reeves and M. L. Bahr, *Synthesis*, 823(1976).
46. K. Hojo, S. Kobayashi, K. Soai, S. Ikeda, and T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, 635(1977).
47. B. Lal, B. N. Pramanik M. S. Manhas, and A. K. Bose, *Tetrahedron Lett.*, 1977(1977).
48. J. Schweng and E. Zbiral, *Justus Liebig's Ann. der Chem.*, 1089(1978); H. Loibner and E. Zbiral, *Helv. Chim. Acta.* **59**, 2100(1976).
49. M. S. Gibson and R. N. Bradshaw, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **7**, 919(1968).
50. P. L. Salzberg and J. V. Supniewski, *Org. Synth.* **I**, 114(1932).
51. J. C. Sheehan and W. A. Bolhofer, *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 2786(1950).
52. a. W. S. Fones, *J. Org. Chem.* **14**, 1099(1949).
b. R. M. Moriarty, *J. Org. Chem.* **29**, 2748(1964).
53. a. H. L. Needles and R. E. Whitfield, *J. Org. Chem.* **31**, 989(1966).
b. B. M. Trost and R. A. Kunz, *J. Org. Chem.* **39**, 2475(1974).
c. P. G. Gassman and B. L. Fox, *J. Org. Chem.* **31**, 982(1966).
54. L. Weintraub, S. R. Oles, and N. Kalish, *J. Org. Chem.* **33**, 1979 (1968); H. Meerwein, E. Battenberg, H. Gold, E. Pfeil, and G. Willfang, *J. Prakt. Chem.* **154**, 83(1939).
55. J. N. Ashley, H. J. Barber, A. J. Ewins, G. Newbery, and A. D. Self, *J. Chem. Soc.*, 103 (1942).
56. E. H. White, H. Maskill, D. J. Woodcock, and M. A. Schroeder, *Tetrahedron Lett.*, 1713 (1969).
57. E. H. White and H. Scherrer, *Tetrahedron Lett.*, 758(1961).
58. P. E. Pfeffer, T. A. Foglia, P. A. Barr, I. Schmeltz, and L. S. Silbert, *Tetrahedron Lett.*, 4063 (1972); J. E. Shaw, D. C. Kunerth, and J. J. Sherry, *Tetrahedron Lett.*, 689(1973); J. Grundy, B. G. James, and G. Pattenden, *Tetrahedron Lett.*, 757(1972).
59. C. L. Liotta, H. P. Harris, M. McDermott, T. Gonzalez, and K. Smith, *Tetrahedron Lett.*, 2417 (1974).
60. G. G. Moore, T. A. Foglia, and T. J. McGahan, *J. Org. Chem.* **44**, 2425(1979).
61. A. W. Herriott and D. Picker, *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 2345(1979).
62. W. Windus and P. R. Shildneck, *Org. Synth.* **II**, 345(1943).
63. W. E. Parham and S. H. Groen, *J. Org. Chem.* **30**, 728(1965).
64. E. H. Corey and M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 1353(1965).
65. R. Gompper and W. E. ser, *Org. Synth.* **V**, 780(1973).
66. R. Kuhn and H. Trischmann, *Justus Liebig's Ann. der Chem.* **611**, 117(1958).
67. G. Wittig and U. Schoellkopf, *Org. Synth.* **V**, 751(1973).
68. A. H. Ford-Moore and B. J. Perry, *Org. Synth.* **IV**, 325(1963).
69. N. Kreutzkamp and H. Kayser, *Chem. Ber.* **89**, 1614(1956).
70. I. J. Borowitz and H. Parnes, *J. Org. Chem.* **32**, 3560(1967).
71. J. F. W. McOmie, M. L. Watts, and D. E. West, *Tetrahedron* **24**, 2289(1968).
72. M. E. Jung and M. A. Lyster, *J. Org. Chem.* **42**, 3761(1977).
73. M. Node, H. Hori, and E. Fujita, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 2237(1976); K. Fuji, K. Ichi-

- kawa, M. Node, and E. Fujita, *J. Org. Chem.* **44**, 1661(1979).
74. T. Morita, Y. Okamoto, and H. Sakurai, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 874(1978); G. A. Olah, S. C. Narang, B. G. B. Gupta, and R. Malhotra, *Synthesis*, 61(1979).
75. T. L. Ho and G. A. Olah, *Synthesis*, 417(1977); R. A. Benkeser, E. C. Mozdzen, and C. L. Muth, *J. Org. Chem.* **44**, 2185(1979).
76. T. L. Ho and G. A. Olah, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **15**, 774(1976); M. E. Jung and M. A. Lyster, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 968(1977).
77. K. Fuji, K. Ichikawa, M. Node, and E. Fujita, *J. Org. Chem.* **44**, 1661(1979).
78. C. R. Narayanan and K. N. Iyer, *J. Org. Chem.* **30**, 1734(1965).
79. B. Ganem and V. R. Small, Jr., *J. Org. Chem.* **39**, 3728(1974).
80. D. J. Goldsmith, E. Kennedy, and R. G. Campbell, *J. Org. Chem.* **40**, 3571(1975).
81. M. H. Karger and Y. Mazur, *J. Org. Chem.* **36**, 532(1971).
82. M. Miyano and C. R. Dorn, *J. Org. Chem.* **37**, 268(1972).
83. A. R. Fersht and W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 5432, 5442(1970).
84. G. Hofie, W. Steglich, and H. Vorbruggen, *Angew. Chem. Intern. Ed. Engl.* **17**, 569(1978); E. Guibo-Jampel, G. Le Corre, and M. Wakselman, *Tetrahedron Lett.*, 1157(1979).
85. L. E. Barstow and V. J. Hruby, *J. Org. Chem.* **36**, 1305(1971).
86. J. B. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 3440(1966).
87. H. J. Bestmann and L. Mott, *Justus Liebig's Ann. der Chem.* **693**, 132(1966).
88. H. A. Staab and W. Rohr, *Newer Methods Prep. Org. Chem.* **5**, 61(1968).
89. F. Kurzer and K. Douraghi-Zadeh, *Chem. Rev.* **67**, 107(1967). A. Hassner and V. Alexanian *Tetrahedron Lett.*, 4475(1978).
90. D. F. DeTar and R. Silverstein, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 1013, 1020(1966); D. F. DeTar, R. Silverstein, and F. F. Rogers, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 1024(1966).
91. R. B. Woodward and R. A. Olofson, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 1007(1961).
92. T. Mukaiyama, M. Usui, E. Shimada, and K. Saigo, *Chem. Lett.*, 1045(1975).
93. K. Tomita, S. Sugai, T. Kobayashi, and T. Murakami, *Chem. Pharm. Bull.* **27**, 2398(1979).
94. T. Mukaiyama, R. Matsueda, and M. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, 1901(1970).
95. E. J. Corey and D. A. Clark, *Tetrahedron Lett.*, 2875(1979).
96. E. J. Corey and K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 5614(1974); K. C. Nicolaou, *Tetrahedron* **33**, 683(1977).
97. E. J. Corey, K. C. Nicolaou, and L. S. Melvin, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 654(1975).
98. E. J. Corey, D. J. Brunelle, and P. J. Stork, *Tetrahedron Lett.*, 3405(1976).
99. E. J. Corey, H. L. Pearce, I. Szekeley, and M. Ishiguro, *Tetrahedron Lett.*, 1023(1978).
100. C. S. Marvel and W. A. Lazier, *Org. Synth.* **I**, 99(1941).
101. M. Bodanszky and V. DuVigncaud, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 5688(1959).
102. J. Pless and R. A. Boissonnas, *Helv. Chim. Acta* **46**, 1609(1963).
103. G. W. Anderson, J. E. Zimmerman, and F. M. Callahan, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 1839(1964).
104. A. Basha, M. Lipton, and S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.*, 4171(1977).
105. G. Chandra, T. A. George, and M. F. Lappert, *J. Chem. Soc. C*, 2565(1969).
106. W. Wenner, *Org. Synth.* **IV**, 760(1963).

107. C.R. Noller, *Org. Synth.* **II**, 586(1943); J.S. Buck and W.S. Ide, *Org. Synth.* **II**, 44(1943).
 108. K. B. Wiberg, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 3961(1953); **77**, 2519(1955); J. E. McIsaac, Jr., R. E. Ball, and E. J. Behrman, *J. Org. Chem.* **36**, 3048(1971).

习题参考文献

- 1a. M.E. Kuehne and J.C. Bohnert, *J. Org. Chem.* **46**, 3443(1981).
- b. B.C. Barot and H.W. Pinnick, *J. Org. Chem.* **46**, 2981(1981).
- c. T. Mukaiyama, S. Shoda, and Y. Watanabe, *Chem. Lett.* 383(1977).
- d. H. Loibner and E. Zbiral, *Helv. Chim. Acta* **59**, 2100(1976).
- e. E.J. Prisbe, J. Smejkal, J.P.H. Verheyden, and J.G. Moffatt, *J. Org. Chem.* **41**, 1836(1976).
- f. B.D. MacKenzie, M.M. Angelo, and J. Wolinski, *J. Org. Chem.* **44**, 4042(1979).
- g. A.I. Meyers, R.K. Smith, and C.E. Whitten, *J. Org. Chem.* **44**, 2250(1979).
- h. W.A. Bonner, *J. Org. Chem.* **32**, 2496(1967).
- i. B.E. Smith and A. Burger, *J. Amer. Chem. Soc.* 755891(1953).
- j. W.D. Clubucar, L.A. Paquette, and J.F. Blount, *J. Org. Chem.* **46**, 4021(1981).
- k. G. Grethe, V. Toome, H.L. Lee, M. Uskokovic, and A. Brossi, *J. Org. Chem.* **33**, 504(1968).
2. A.W. Friederang and D.S. Tarbell, *J. Org. Chem.* **33**, 3797(1968).
3. H.R. Hudson and G.R. de Spinoza, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 104(1976).
- 4a. L.A. Paquette and M.K. Scott, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 6760(1972).
- b. P.N. Confalone, G. Pizolato, E.G. Baggiolini, D. Lollar, and M.R. Uskokovic, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 7020(1977).
- c. E.L. Eliel, J.K. Koskimies, and B. Lohri, *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 1614(1978).
- d. H. Hagiwara, M. Numata, K. Konishi, and Y. Okam, *Chem. Pharm. Bull.* **13**, 253(1965).
- e. A.S. Kende and T.P. Demuth, *Tetrahedron Lett.* 715(1980).
- f. P.A. Grieco, D.S. Clark, and G.P. Withers, *J. Org. Chem.* **44**, 2945(1979).
- 5a. b. D. Seebach, H. O. Kalinowski, B. Bastani, G. Crass, H. Daum, H. Dorr, N. P. Duprees, V. Ehring, W. Langer, C. Nussler, H.-A. Oei and M. Schmidt, *Helv. Chim. Acta* **60**, 301(1977).
- c. C.L. Ba S.J. Fritschel, J.R. Stille and J.K. Stille, *J. Org. Chem.* **46**, 2954(1981).
- d. D. Seebach, H.-O. Kalinowski, B. Bastini, G. Crassm H. Daum, H. Dorr, N. P. Dupreez, V. Ehrigm W. Langer, C. Nussle H.-A Oei and M. Schmidt, *Helv. Chim. Acta*, **60**, 301(1977).
- e. M.D. Fryzuk and B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 6262(1977).
- f. S. Hanessian and R. Frenette, *Tetrahedron Lett.*, 3391(1979).
- g. K.G. Paul, F. Johnson, and D. Favara, *J. Am. Chem Soc.*, 1285(1976).
- 6a. P. Henley-Smith, D.A. Whiting, and A.F. Wood, *J. Chem. Soc. Perkin, Trans. 1*, 614(1980).
- b. P. Beak and L.G. Carter, *J. Org. Chem.* **46**, 2363(1981).
- c. M.E. Jung and T.J. Shaw, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 6304(1981).
- d. P.N. Swepston, S. -T. Lin, A. Hawkins, S. Humphrey, S. Siegel, and A.W. Cordes, *J. Org. Chem* **46**, 3754(1981).
- e. P.J. Maurer and M.J. Miller, *J. Org. Chem.* **46**, 2835(1971).
- f. N.A. Porter, J.D. Byers, A.E. Ali, and T.E. Eling, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 1183(1980).
- g. G.A. Olahm B.G.B. Gupta, R. Malhotram and S.C. Narang, *J. Org. Chem.* **45**, 1638(1980).

7. A.K. Bose, B. Lal, W. Hoffman, III, and M.S. Manhas, *Tetrahedron Lett.* 1619(1973).
- 8a. J. Jacobus, M. Raban, and K. Mislow, *J. Org. Chem.* 33, 1142(1968).
- b. b.M. Schmid and R. Barner, *Helv. Chim. Acta* 62, 464(1979).
- c. V. Eswarakrishnan and L. Field, *J. Org. Chem.* 46, 4183(1981).
- d. R.F. Borchm A.J. Evans, and J.J. Wadem *J. Amer. Chem. Soc.*, 99, 1612, (1973).
- e. H.S. Aaron and C.P. Ferguson, *J. Org. Chem.* 33, 684(1968).
9. J.B. Hendrickson and S.M. Schwartzman, *Tetrahedron Lett.* 277(1975).
10. J.F. Kingm S.M. Loosmore, J.D. Lock, and M. Aslam, *J. Am. Chem. Soc.* 100, 1637 (1978).
- C.N. Sukenik and R.G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.*, 98, 6613(1976).
11. R.M. Magid, O.S. Fruchey, W.L. Johnson, and T.G. Allen, *J. Org. Chem.* 44, 359(1979).
12. R.S. Freedlander, T.A. Bryson, R.B. Dunlap, E.M. Schulman, and C.A. Lewis Jr., *J. Org. Chem.* 46, 3519(1981).
13. R.B. Woodeard, R.A. Olofson, *J. Am. Chem. Soc.* 83, 1007(1961); *Tetrahedron Suppl.* 3, 321 (1966); B. Belleau and G. Malek, *J. Am. Chem. Soc.* 90, 1651(1968).
- 14a. E.J. Corey, K.C. Nicolaou, and L.S. Melvin, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 97, 654(1975).
- b. L.M. Beacham, III, *J. Org. Chem.* 44, 3100(1979).
- c. J. Huang and J. Meinwald, *J. Am. Chem. Soc.* 103, 861(1981).
- d. P. Beak and L.G. Carter, *J. Org. Chem.* 46 2363(1981).
15. T. Mukaiyama S. Shoda, T. Nakatsuka, and K. Narasaka, *Chem. Lett.* 605(1978).
16. R.U. Lemieux, K.B. Hendriks, R.V. Stick, and K. James, *J. Am. Chem. Soc.* 97, 4056(1975).

II. 1983 年版增加的一般参考文献、

习题及习题参考文献

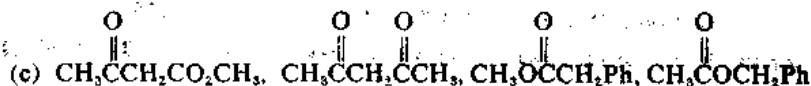
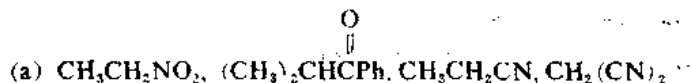
第一章

一般参考文献

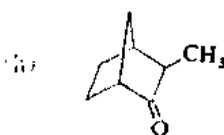
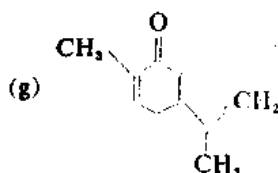
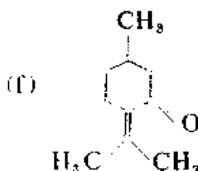
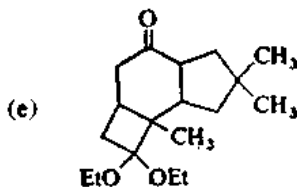
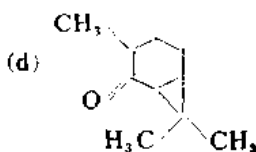
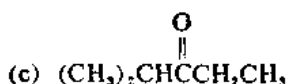
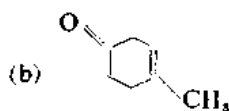
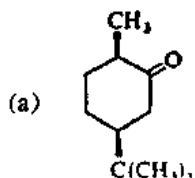
1. J.C. Stowell, *Carbanions in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, New York (1979).
2. J.R. Jones, *The Ionization of Carbon Acids*, Academic Press, New York (1973).
3. L.M. Jackman and B.C. Hange, *Tetrahedron* 33, 2737-2769 (1977).

习 题

1. 把它们按酸性的减弱次序排列 (对照旧版译本同章第 16 题)。

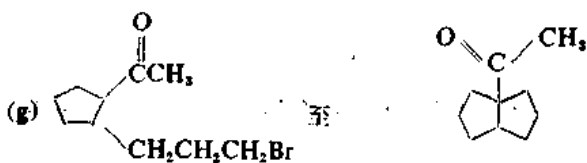
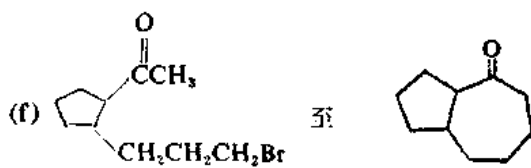
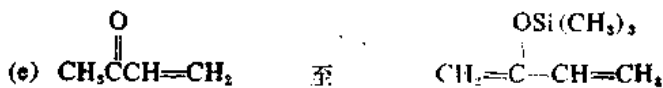
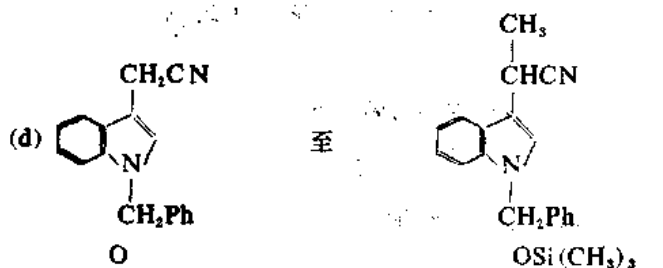
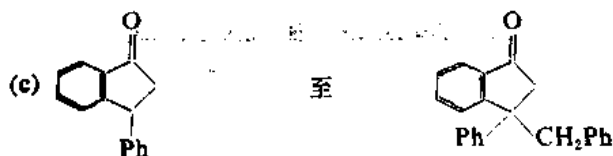
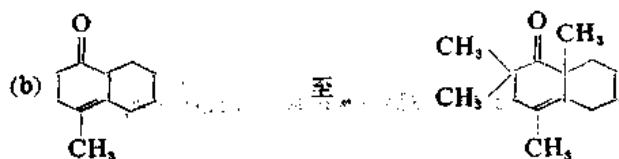


2. 把每一个酮的所有可能的烯醇结构写出来, 指出可能的烯醇中哪个对动力学控制去质子化有利。每一例中预计哪一个最稳定。(本题与旧版第 1 题有同样的问法, 但其中只有一个 (e) 在新书中保留即 (h), 其余均更新)

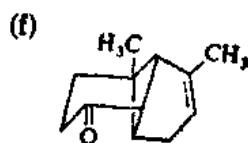
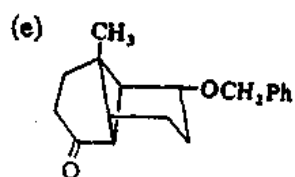


3. 提出完成下列转变的适当试剂和反应条件。

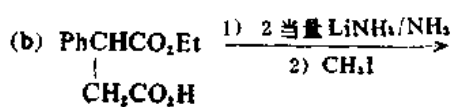
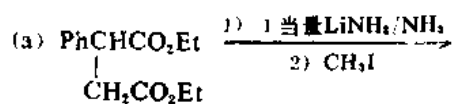
(a) 2-甲基环己酮 至 2-苯基-6-甲基环己酮。

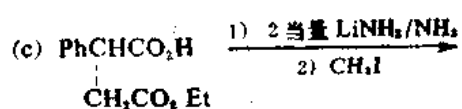


4. [(a)至(d)小题见旧版第3题,新版增加(e)和(f)]。



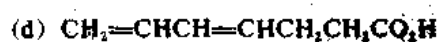
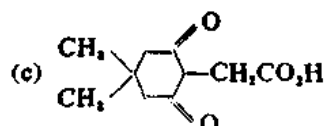
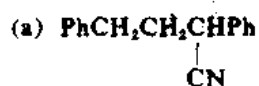
5. 预言下列每一反应的主要产物:





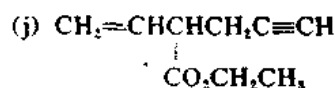
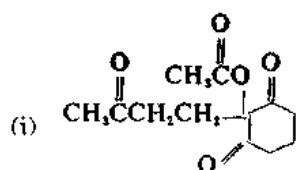
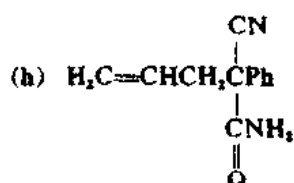
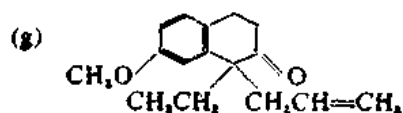
6. 见旧版第一章第 5 题。

7. 用亲核碳作烷基化试剂, 试写出要得到下列每个化合物所需要易得的原料和反应条件。

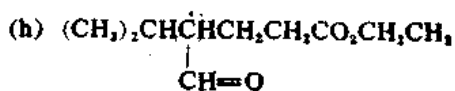
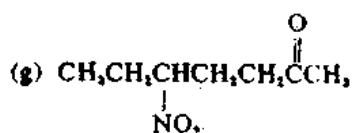
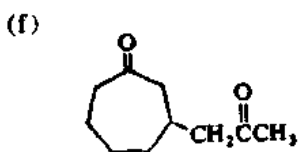
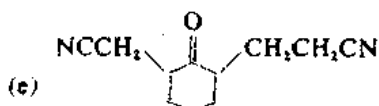


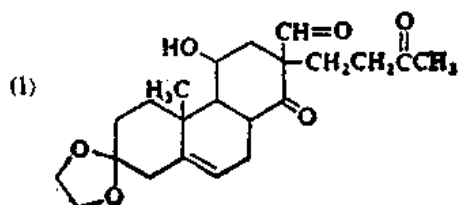
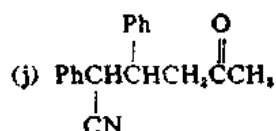
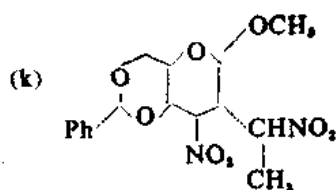
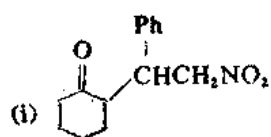
(e) 2,3-二苯基丙酸

(f) 2,6-二烯丙基环己酮

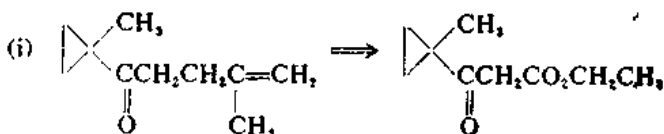
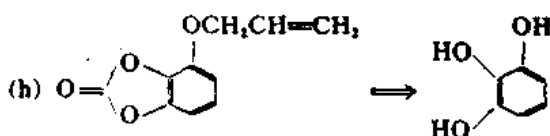
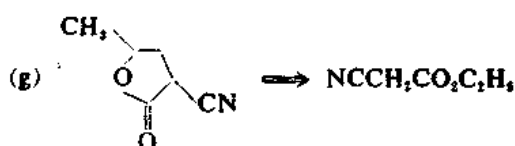
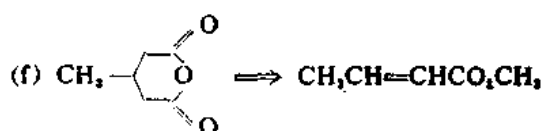


8. 利用麦格尔 (Michael) 反应制取下列化合物, 试举原料和合适的反应条件。[(a)、(b)、(c)、(d) 参考旧版第 2 题 (a) → (d)]





9. 设计合成时,最有成效的方法是从目标分子倒推到容易获得的原料。我们称之为后推合成分析(retro-synthetic analysis)并且用下面的 \Rightarrow 箭头来表示,在下面每一个问题中,左面列出目标分子,右面列出原料。试从指定的原料利用任何必要的有机或无机试剂制取目标分子。在有些情况下要多于一步才能制得。[旧版第13题有(a), (b), (c), (d), (e)小题,但没有用 \Rightarrow 符号]



10. 与旧版第一章第 11 题同。

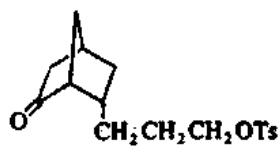
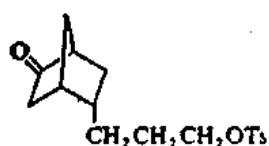
11. 与旧版第一章第 12 题同。

12. 与旧版第一章第 6 题同。

13. 与旧版第一章第 7 题同。

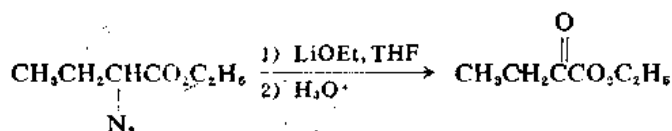
14. 与旧版第一章第 17 题同。

15. 下列化合物之一进行分子内环化得一三环酮, $[(CH_3)_3Si]_2NNa$ 作为缩合剂。另一则不能。试写出产物的结构。解释这一差别。

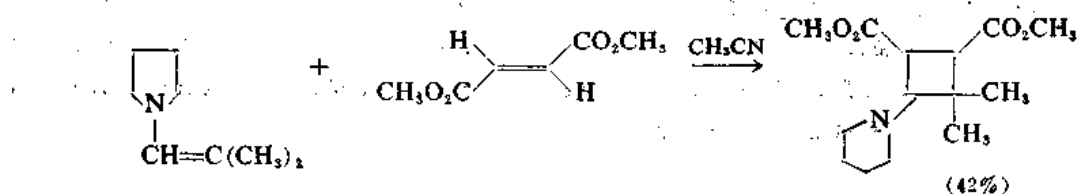


16. 与旧版第一章第 15 题同。

17. 将 2-叠氮丁酸乙酯在四氢呋喃中用催化剂量的乙氧锂处理使其释放出氮。把这反应后的溶液用 3 N 盐酸中止反应, 可分离出 86% 产率的 2-羧基丁酸乙酯。对这一反应提出合理的机理:



18. 对下列反应提出合理的机理:



习题文献参考

- 1a. W.S. Matthews, J.E. Baresm J.E. Bartmessm F.G. Bordwell, F.J. Cornforth, G.E. Drucker, Z. Margolin, R.J. McCollum, and N.R. Vanier, *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 7006(1975).
- b. H.D. Zook, W.L. Kelly, and I.Y. Posey, *J. Org. Chem.* **33**, 3477(1968).
- 2a. H.O. House and M.J. Umen, *J. Org. Chem.* **38**, 1000(1973).
- b. W.C. Stille and M. -Y Tsai, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 3654(1980).
- c. H.O. House and B.M. Trost, *J. Org. Chem.* **30**, 1341(1965).
- d. D.Caine and T.L. Smith, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 7568(1980).
- e. M.F. Semmelhack, S. Tomoda, and K.M. Hurst, *J. Am. Chem. Soc.* **102** 7567(1980).
- f. R.A. Lee, C. McAndrews, K.M. Patel, and W. Reusch, *Tetrahedron Lett.* 965(1973).
- g. R.H. Frzier, Jr., and R.L. Harlow, *J. Org. Chem.* **45**, 5408(1980).
- 3a. M. Gall and H.O. House, *Org. Synth.* **52**, 39(1972).
- b. P.S. Wharton and C.E. Sundin, *J. Org. Chem.* **33**, 4255(1968).
- c. B.W. Rockett and C.R. Hauser, *J. Org. Chem.* **29**, 1394(1964).
- d. J. Meier, *Bull. Chim. Soc., Fr.*, 290(1962).
- e. M.E. Jung and C.A. McCombs, *Org. Synth.* **58**, 163(1978).
- f&g. H.O. House, T.S.B. Sayer, and C. -C. Yau, *J. Org. Chem.* **43**, 2153(178).
- 4e. C.H. Heathcock R.A. Badger, and J.W. Patterson, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 4133(1967).
- f. E.J. Corey and D.S. Watt, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 2302(1973).
5. W.G. Kofron and L.G. Wideman, *J. Org. Chem.* **37**, 555(1972).
- 7a. N. Campbell and E. Ciganeck, *J. Chem Soc.* 3834(1956).

- b. F. W. Sum and L. Weiler, *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 4491(1979).
- c. K. W. Rosemund, H. Herzberg, and H. Schutt, *Chem. Ber.* **87**, 1258(1954).
- d. T. Hudlicky, F. J. Koszyk, T. M. Kutchan, and J. P. Sheth, *J. Org. Chem.* **45**, 5020(1980).
- e. C. R. Hauser and W. R. Dunnivant, *Org. Synth.* **40**, 38(1960).
- f. G. Opitz, H. Milderberger, and H. Suhr, *Justus Liebig's Ann. Chem.* **649**, 47(1961).
- g. K. Wiesner, K. K. Chan, and C. Demerson, *Tetrahedron Lett.* 2893(1965).
- h. K. Shimo, S. Wakamatsu, and T. Inouem *J. Org. Chem.* **26**, 4868(1961).
- i. T. A. Spencer, K. K. Schmiegell, and K. L. Williamson, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 3785(1963).
- j. G. R. Kieczkowski and R. H. Schlessinger *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 1938(1978).
- 8e. L. Mandell, J. U. Piper and K. P. Singh, *J. Org. Chem.* **28**, 3440(1963).
- f. H. O. House, W. A. Kleschick, and E. L. Zaiko, *J. Org. Chem.* **43**, 3653(1978).
- g. J. E. McMurry and J. Melton, *Org. Synth.* **55**, 36(1977).
- h. D. F. Taber and B. P. Gunn, *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 3992(1979).
- i. H. Feuser, A. Hirschfeld, and E. D. Bergmann, *Tetrahedron* **24**, 1187(1968).
- j. A. Baradel, R. Longeray, J. Dreux, and J. Doris, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 255(1970).
- k. H. H. Baer and K. S. Ong, *Can. J. Chem.* **46**, 2511(1968).
- l. A. Wettstein, K. Heuserm H. Ueberwasser, and P. Wieland, *Helv. Chim. Acta*, **40**, 323(1957).
- 9a. E. Wenkert and D. P. Strike, *J. Org. Chem.* **27**, 1883(1962).
- b. S. J. Etheredge, *J. Org. Chem.* **31**, 1990(1966).
- c. R. Deghenghi and R. Gaudry, *Tetrahedron Lett.* 489(1962).
- d. P. A. Grieco and C. C. Pogonowski, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 3071(1973).
- e. E. M. Kaiser, W. G. Kenyon, and C. R. Hauserm, *Org. Synth.* **V**, 559(1973).
- f. J. Cason, *Org. Synth.*, **IV**, 630(1963).
- g. S. A. Glickman and A. C. Cope, *J. Amer. Chem. Soc.* **67**, 1012(1945).
- h. W. Steglich and L. Zechlin, *Chem. Ber.* **111**, 3939(1978).
- i. S. F. Bradym M. A. Iltonm and W. S. Johnsonm *J. Amer. Chem. Soc.* **90** 2882(1968).
- j. R. P. Hatch, J. Shringarpurem and S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.* **43**, 4172(1978).
15. J. G. Hemkel and L. A. Spurlock, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 8339(1973).
16. M. S. Newman, V. DeVries, and R. Darlak, *J. Org. Chem.* **31**, 2171(1966).
17. P. A. Manis and M. W. Rathke, *J. Org. Chem.* **45**, 4952(1980).
18. F. D. Lewis, T. -L. Ho, and R. J. DeVoe, *J. Org. Chem.* **45**, 5283(1980).

第 二 章

一般参考文献

羟醛缩合

T. Mukaiyama, *Org. Reaction*, **28**, 203(1982).

环反应

R. E. Gawley, *Synthesis*, 777(1976).

M. E. Jung, *Tetrahedron* 32, 3 (1976).

磷碳负离子

W. S. Wadsworth, Jr., *Org. React.* 25, 73 (1977).

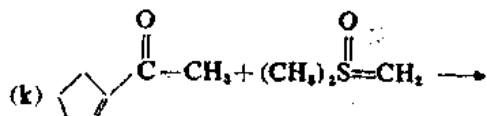
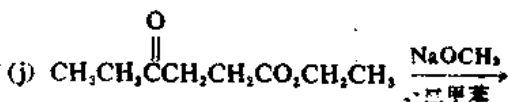
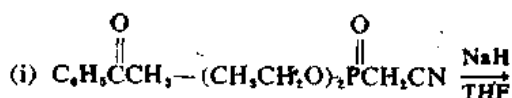
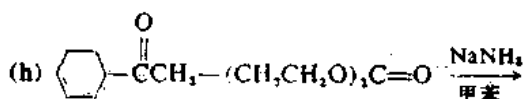
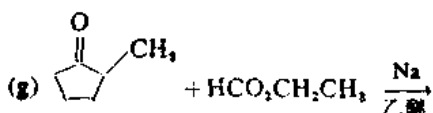
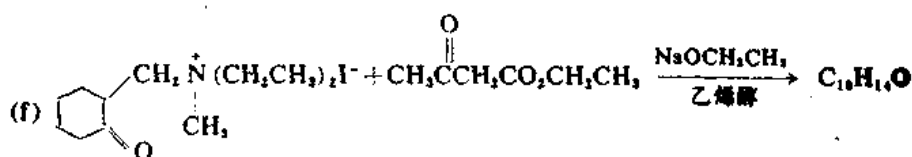
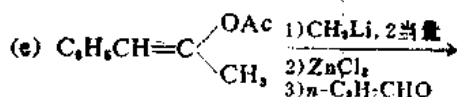
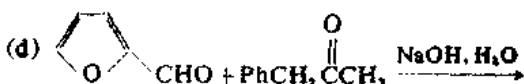
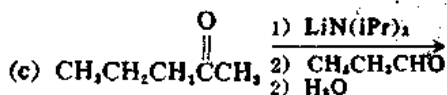
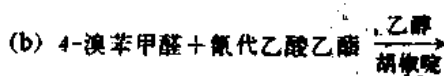
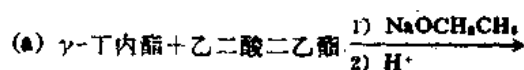
J. Boutagy and R. Thomas, *Chem. Rev.* 74, 87 (1974).

硫叶立德

B. M. Trost and L. S. Melvin, Jr., *Sulfur Ylides*, Academic Press, New York (1975).

习 题

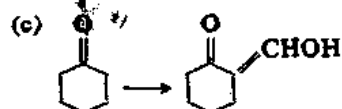
1. 对下列反应预言生成的产物:



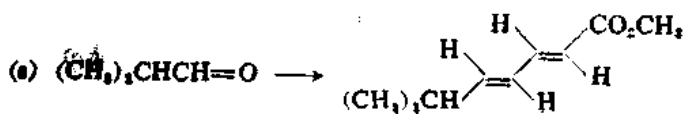
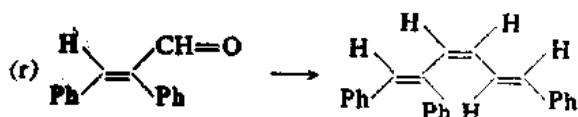
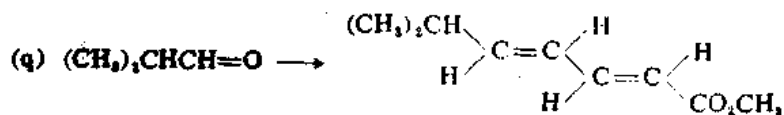
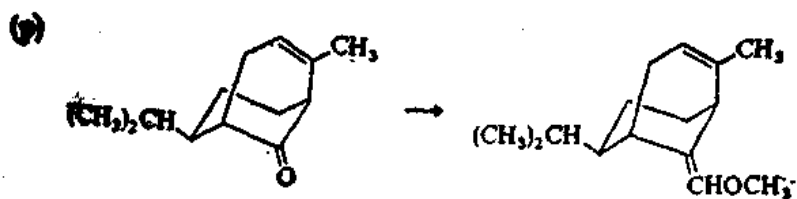
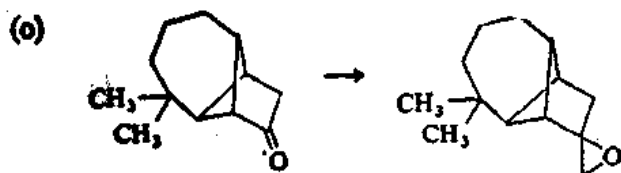
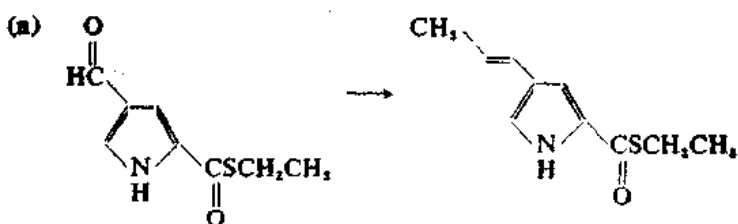
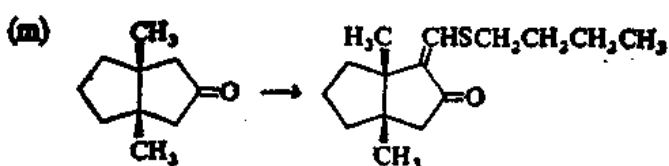
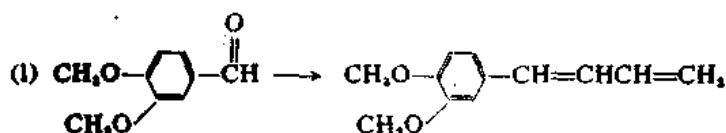
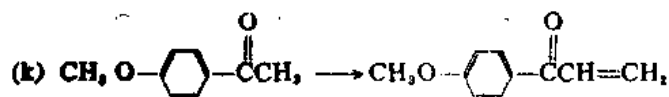
2. 要完成下列合成转变指出反应条件或一系列步骤:

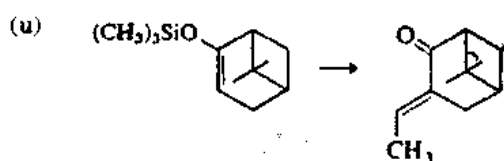
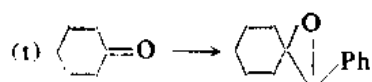
(a) 与旧版第二章第6题(a)同。

(b) 与旧版第6题(b)同。

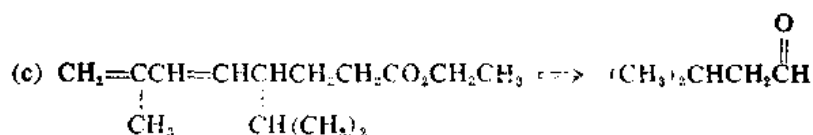
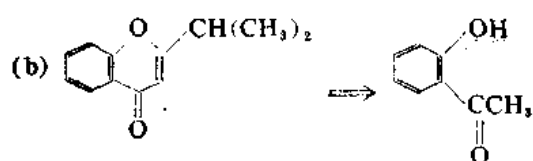
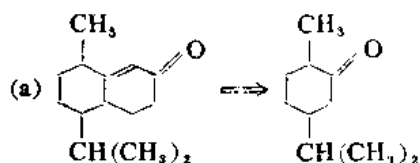


(d) (e) (f) (g) (h) (i) (j) 均与旧版第二章第6题的(d) (e) (f) (g) (h) (i) (j) 相同。

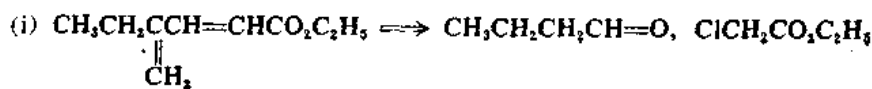
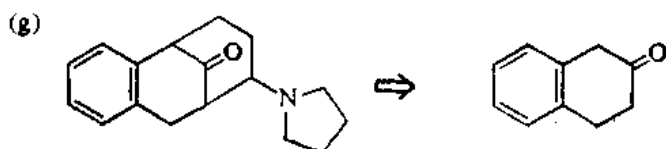
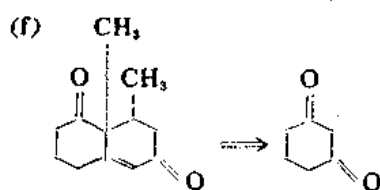
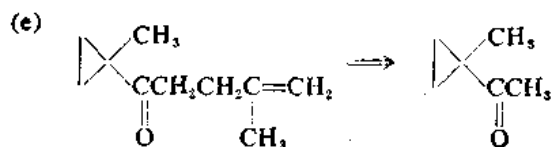
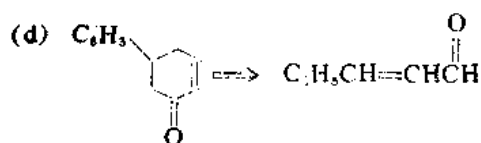


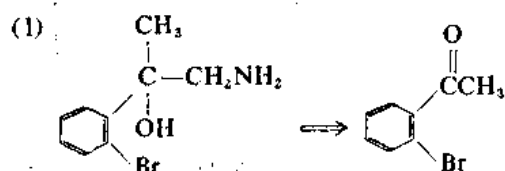
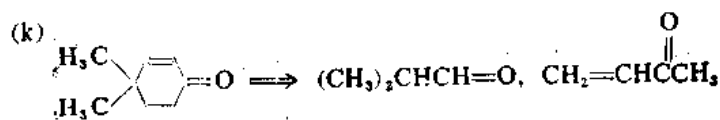
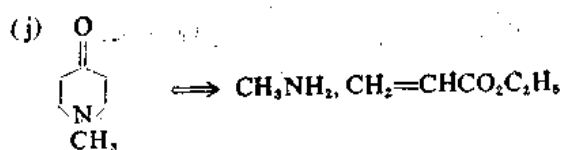


3. 一步一步倒推分析下列每一个目标分子，揭示出用所给原料几步就可有效地得到它们。试指出倒推分析思路并提出实现所需合成的试剂和反应条件。



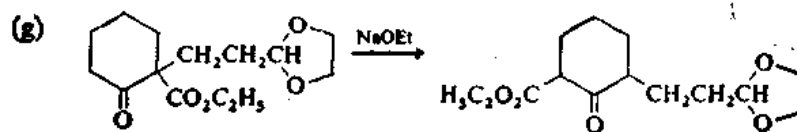
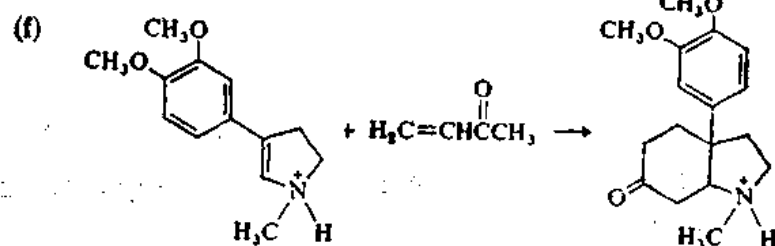
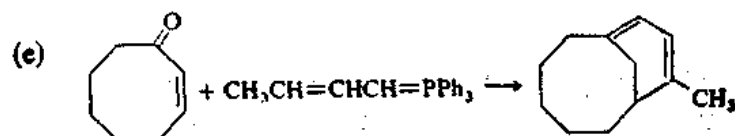
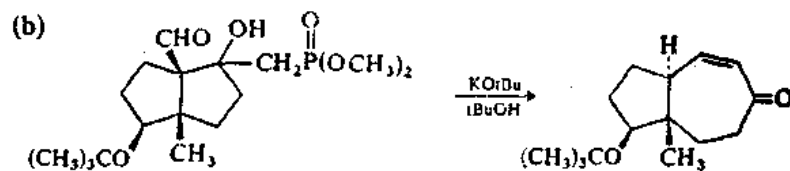
可参考第1题(新版)8h。





4. 对下列转变提供机理:

(a) (c) (d) 与旧版第二章第 4 题 (a) (c) (d) 相同。



5. 与旧版第二章第 5 题相同。

6. (a) 与旧版第二章第 10 题相同。

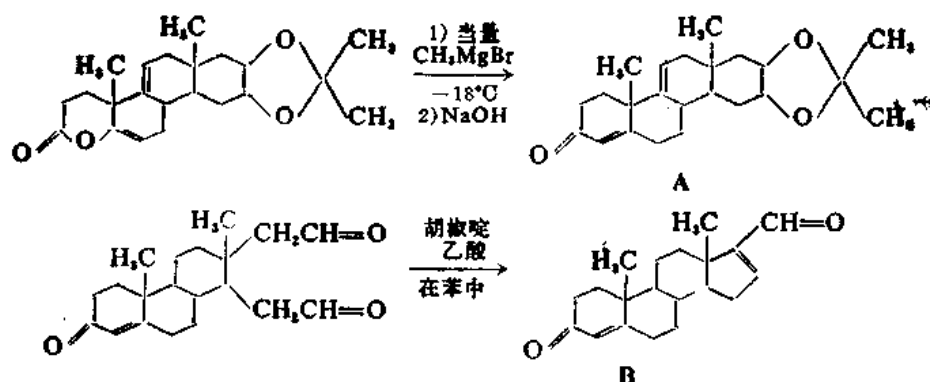
(b) *E*-4-辛烯的环氧化物(即反-2,3-二-正丙基氧杂丙烷)与三甲基硅烷基钾反应得 *Z*-4-辛烯, 作为 93% 产率的唯一烯, 提出你对此反应的合理机理。

7(a) 与旧版第 13 题相同。

(b) 下列两个磷盐都可用于合成环己二烯。试提出预期可得环己二烯的适当的共反应物和催化剂

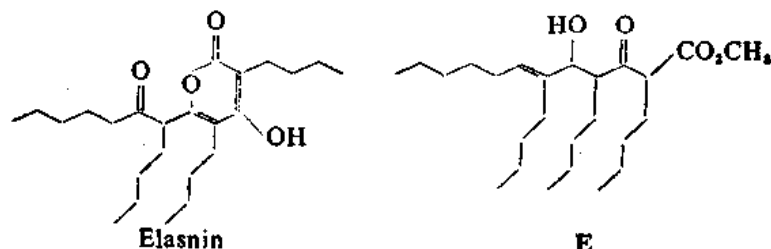


8. 化合物 A 和 B 是全合成胆固醇的关键中间体, 试解释下面指出方法的合理性:

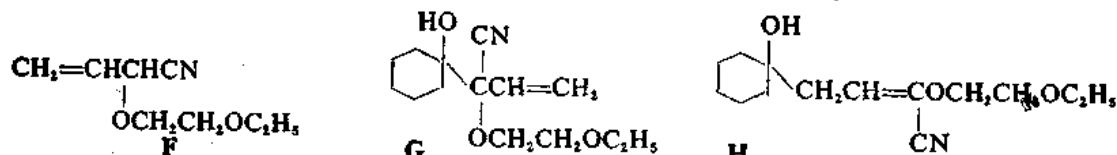


9. 与旧版第二章第7题相同。

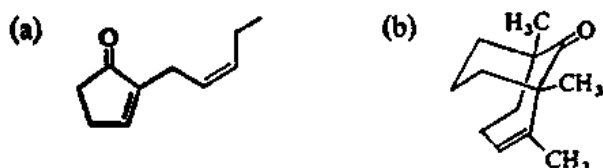
10. 有一物质人称“埃拉斯太斯(elastase)”据说是引起关节炎, 各类炎症, 肺气肿和肺炎的主要原因。“埃拉斯太斯”的活性可被从特种微生物培养液得到的叫作“埃拉斯宁(elasnin)”的物质所抑制。“埃拉斯宁”的结构如下。人们曾报道利用化合物E作为关键中间体合成了“埃拉斯宁”。试用己酸甲酯和己醛合成化合物E:



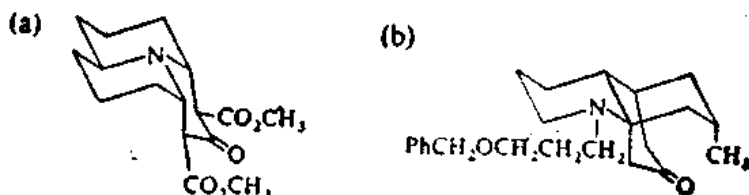
11. 用二异丙基胺锂处理化合物F, 接着再同环己酮反应可得G或H。在 -70°C 加乙醛得G, 但在 0°C 乙醛则得H。再有, 用二异丙基胺锂处理G, 在 0°C 时得H。说明这些情况和结果。



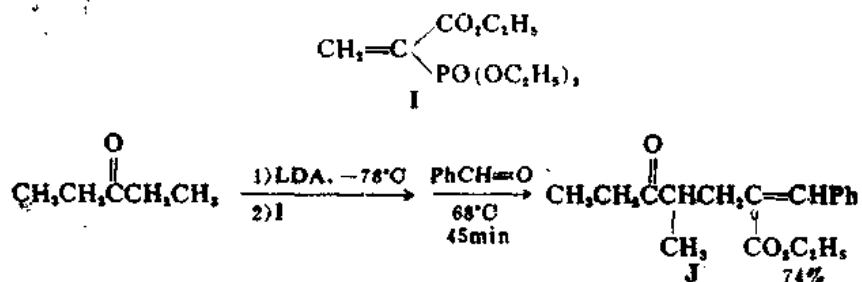
12. 把下列分子解剖成较小的前体, 断裂处的键合要能用羟醛缩合法连接起来的, 找出这种键。指明前体的结构和进行适当缩合的反应条件。



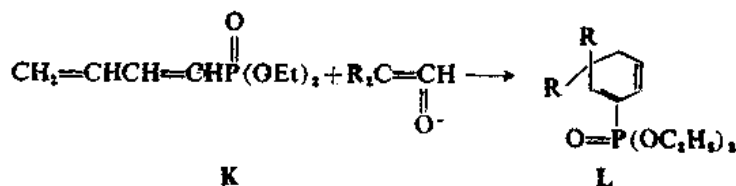
13. 从较简单原料可用曼尼许反应(mannich)一步制得下列物质。用倒推分析法确定一个潜在的原料。在曼尼许反应条件下由它能一步制得所示的化合物。



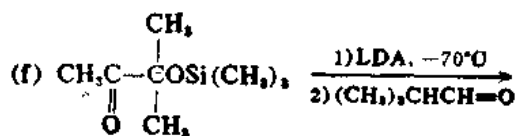
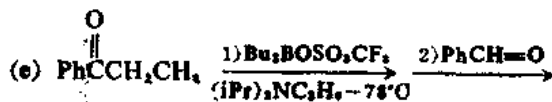
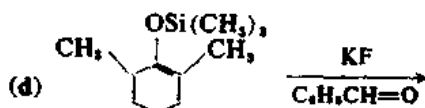
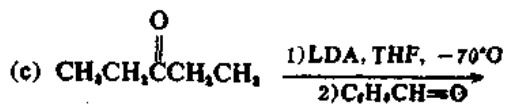
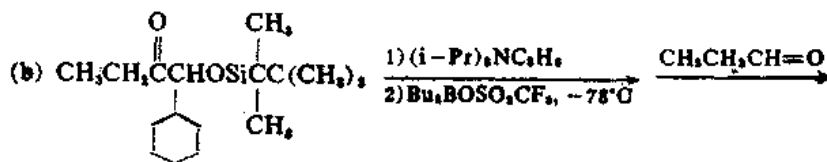
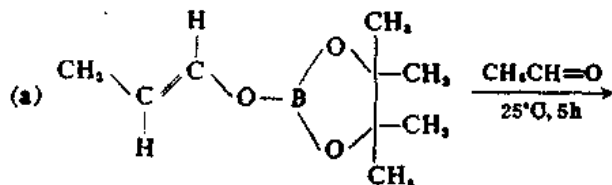
14. (a) 试剂 I 用于从简单前体合成相当复杂分子, 例如 3-戊酮的烯醇式用 I 先处理, 再与苯乙醛反应, 得 J 的立体异构物, 比例为 2:1。试提出这一合成的机理。



(b) 试剂 K 把醛的烯醇式转化为环己二烯基膦酸酯 L。这个反应的机理是什么? 还有别的产物可望生成吗?



15. 试述下列的羟醛缩合能否有高度的立体选择性。如有则写出其主产物的相对构型。



习题参考文献

- 1a. G. M. Ksander, J. E. McMurty, and N. Johnson, *J. Org. Chem.* **42**, 1180 (1977).
- b. J. Z. Bickly, *J. Chem. Soc.* 683 (1961).
- c. G. Stork, G. A. Kraus, and G. A. Garcia, *J. Org. Chem.* **39**, 3459 (1974).
- d. H. Midorikawa, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **27**, 210 (1954).
- e. O. Stork and S. D. Dowd, *Org. Synth.* **55**, 46 (1976).
- f. E. C. DuFeu, F. J. McQuillin, and R. Robinson, *J. Chem. Soc.* 53 (1937).
- g. E. Buchta, G. Wolfram, and H. Ziemer, *Chem. Ber.* **91**, 4552 (1958).
- h. L. H. Briggs and E. F. Orgias, *J. Chem. Soc. C*, 1285 (1970).
- i. J. A. Profitt and D. S. Watt, *Org. Synth.* **56**, 1984 (1977).
- j. U. Hengartner and V. Chu, *Org. Synth.* **58**, 83 (1978).
- k. E. Giacomini, M. A. Loreto, L. Pellacani, and P. A. Tardella, *J. Org. Chem.* **45**, 519 (1980).
- 2k. A. P. Deraciera and D. A. Whiting, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1257 (1978).
- l. T. Amatayakul, J. R. Cannon, P. Dampawan, T. Dechatiwongse, R. G. F. Giles, C. Huntrakul, K. Kusumran, M. Mookhasamit, C. L. Raston, V. Reutrakul, and A. H. White, *Aust. J. Chem.* **32**, 71 (1979).
- m. R. M. Cortes, S. K. Shah, and R. W. Mason, *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 6765 (1979).
- n. K. A. Parker and T. H. Fedynyshyn, *Tetrahedron Lett.* 1657 (1979).
- o. M. Miyashita and A. Yoshikishi, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 1917 (1974).
- p. W. R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 1390 (1980).
- q. E. J. Corey, H. Yamamoto, D. K. Herron, and K. Achiwa, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 6635 (1970).
- r. A. Padwa, L. Brodsky, and S. Clough, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 6767 (1972).
- s. W. R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 1390 (1980).
- t. C. R. Johnson, K. Mori, and A. Nakanishi, *J. Org. Chem.* **44**, 2065 (1979).
- u. T. Yanami, M. Miyashita and A. Yoshikoshi, *J. Org. Chem.* **45**, 607 (1980).
- 3a. K. D. Croft, E. L. Ghisalbeti, P. R. Jefferies, and A. D. Stuart, *Aust. J. Chem.* **32**, 2079 (1971).
- b. L. H. Briggs and G. W. White, *J. Chem. Soc. C*, 3077 (1971).
- c. D. F. Taber and B. P. Gunn, *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 3992 (1979).
- d. G. V. Kryshal, V. V. Kulganek, V. F. Kucherov, and L. A. Yanovskaya, *Synthesis*, 107 (1979).

第四章 (旧版第三章)

一般参考文献

溶剂亲化反应

R. C. Larock, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **17**, 27 (1978).

硫与硒试剂的加成

W. A. Smit, N. S. Zehrov, I. V. Bodrikov, and M. Z. Krimer, *Acc. Chem. Res.* **12**, 282 (1979).

D. J. Clive, *Tetrahedron* **34**, 1049 (1978).

乙炔与丙二烯加成

K. Griesbaum, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 5, 933 (1966).

D. R. Taylor *Chem. Rev.* 67, 317 (1967).

有机硼作为合成中间体

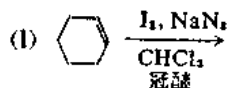
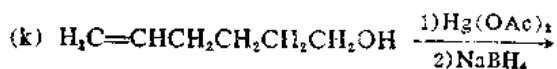
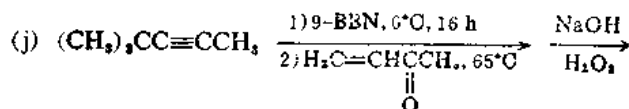
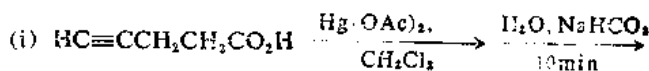
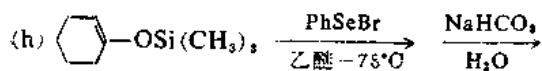
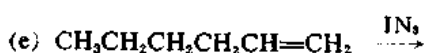
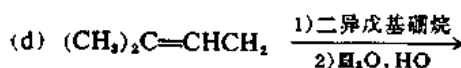
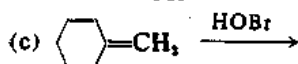
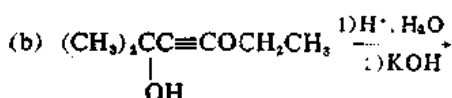
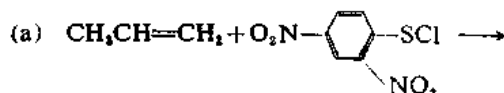
H. C. Brown, *Organic Syntheses via Boranes* John Wiley, New York (1975).

H. C. Brown, *Boranes in Organic Chemistry*, Cornell University Press Ithaca (1972).

G. Cragg, *Organoboranes in Organic Synthesis*, Marcel Dekker, New York (1973).

习 题

1. 对下列反应预言加成方向和产物的结构。



2. 见旧版第三章第 5 题。

3. 见旧版第三章第 7 题。

4. 见旧版第三章第 9 题。

5. 见旧版第三章第 10 题。

6. 1,4-二叔丁基环己烯在硼氢化-氧化后得三个醇, C(77%), D(20%)和 E(3%)。C 氧化得酮 F, 后者容易在酸或碱作用转化为异构酮 G。G 是 D 和 E 两醇氧化的唯一产物。问 C—G 化合物的结构。

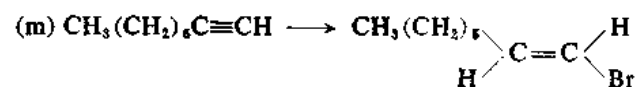
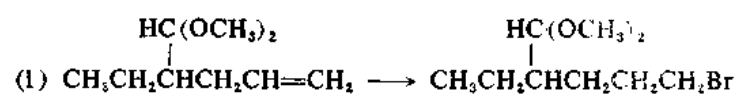
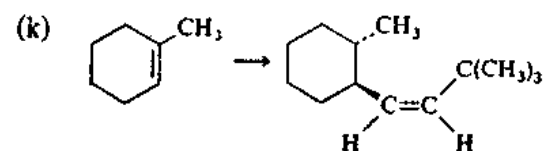
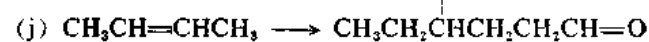
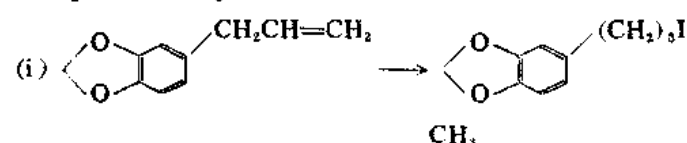
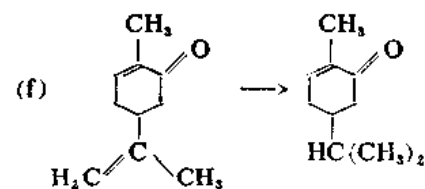
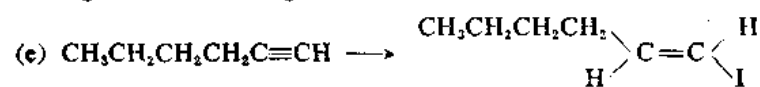
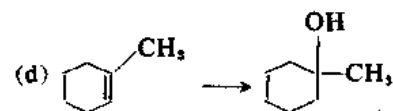
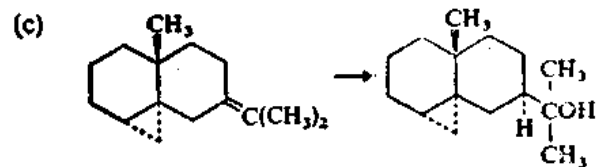
7. 完成下列转变的合成路线(包括试剂和条件):

(a) 见旧版第三章 12 题 (a)。

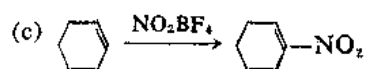
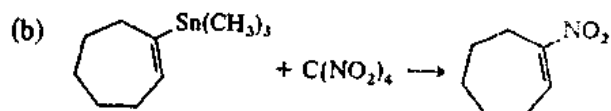
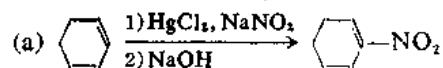
(b) 见旧版第三章 12 题 (b)。

(g) 见旧版第三章 12 题 (c)。

(h) 见旧版第三章 12 题 (d)。

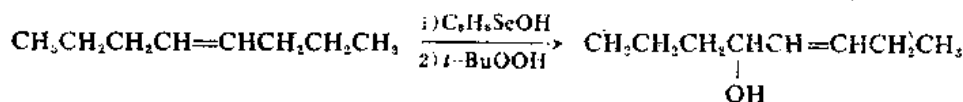


8. 有三条制备硝基烯的方法如下, 试述发生每一种转变的机理:



9. 在甲醇中, 用硫酸汞和硫酸把 5-十一炔-2-酮水化的反应是方位选择的, 得 2, 5-十一碳二酮, 产率 85%, 试解释它的高选择性。

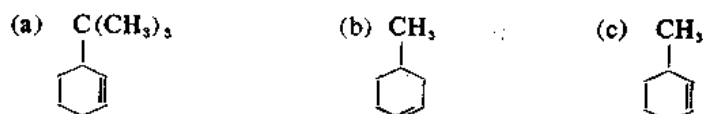
10. 有人设计制取烯丙醇的一个方法, 即将苯基硒酸加入烯中, 混合物再用叔丁基氢过氧化物氧化处理, 试解释这一方法的机理:



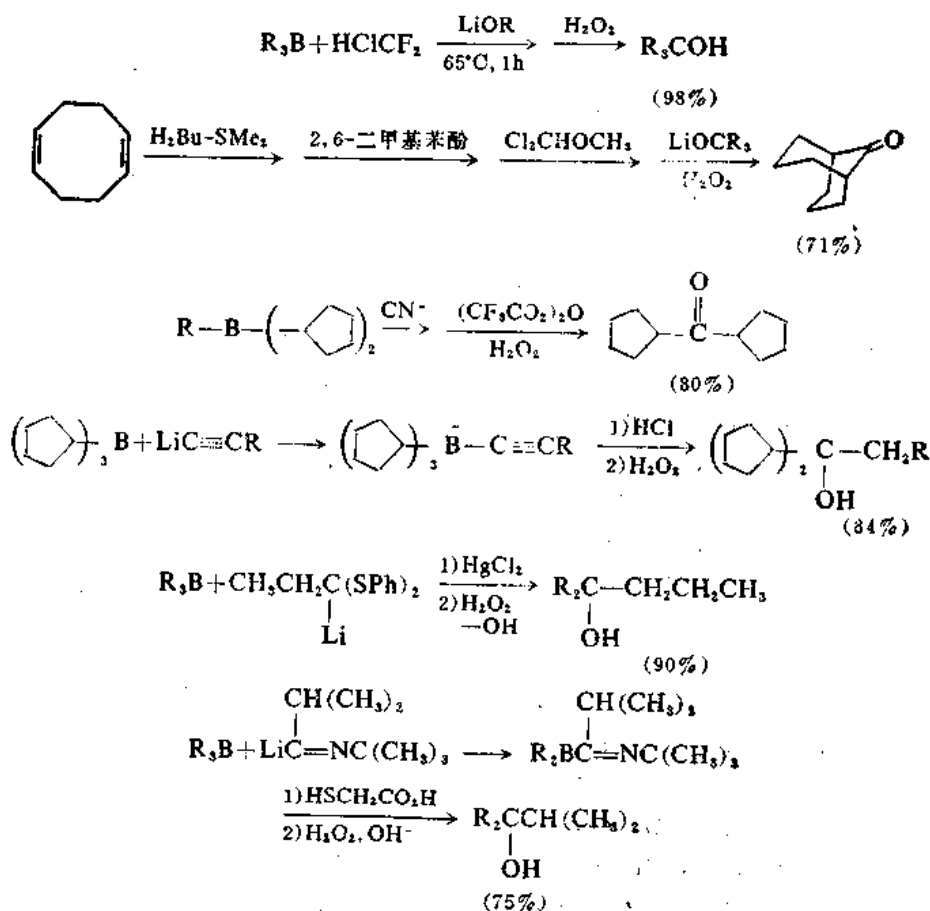
11. 利用烯醇化学和有机硒试剂, 试将 2-苯基环己酮方位选择性地转变为 2-苯基-2-环己烯-1-酮或 6-苯基-2-环己烯-1-酮。

12. 见旧版第三章第 16 题。

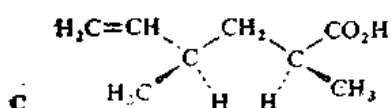
13. 氧汞化反应涉及汞正离子的机理基础上, 预言下列取代环己烯应用氧汞化-去汞化所得醇的结构和立体化学:



14. 有机硼与氟离子, 氯二氟甲烷, 二氯甲基, 甲基醚, 乙炔化物, α -锂代二苯基硫代乙缩醛和 α -锂代肟胺的反应见新版第四章图式 4.9。比较这些试剂和从这一系列试剂得到最后反应产物的结构。试设计出能包括这些反应的通用机理, 并讨论这些试剂共有的结构特点(与一氧化碳相似处)。图式 4.9 简例:

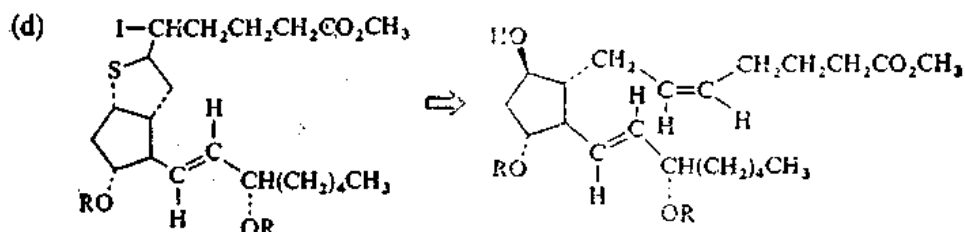
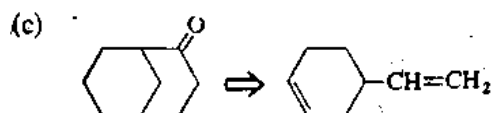
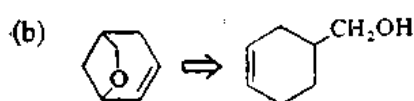
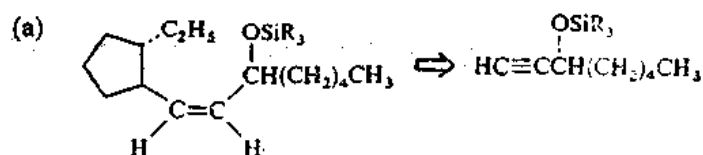


15. 不饱和酸 C 与在乙腈中的 I_2 (没有碱) 反应得到产率 89% 的两个立体异构的碘代内酯混合物, 其比率



20:1. 试写出主产物和副产物在这些反应条件下生成的立体化学。

16. 一些合成转变用倒推式列出如下。试提出不多于三步的短线反应适用于这些合成转变。



习题参考文献

- 1a. N. Kharasch and C. M. Buess, *J. Am. Chem. Soc.* **71**, 2724(1949).
- b. I. Heilbron, E. R. H. Jones, M. Julia, and B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc.* 1823(1949).
- c. A. J. Sisti, *J. Org. Chem.* **33**, 3953 (1968).
- d. H. C. Brown and G. Zweifel, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 1242(1961).
- e. G. W. Eowlerm, A. Hassner, and L. A. Levy, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 2077(1967).
- f. A. Hassner and F. W. Fowler, *J. Org. Chem.* **33**, 2686(1968).
- g. A. Padwa, T. Blacklock, and A. Tremper, *Org. Synth.* **57**, 83(1977).
- h. I. Ryu, S. Murai, I. Niwa, and N. Sonda, *Synthesis*, 874(1977).
- i. R. A. Amos and J. A. Katzenellenbogen, *J. Org. Chem.* **43**, 560(1978).
- j. P. Jacob, III, and H. C. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 7832(1976).
- k. H. C. Brown and G. J. Lynch, *J. Org. Chem.* **46**, 531(1981).
- l. R. C. Cambie, R. C. Hayward, P. S. Rutledge, T. Smith-Palmer, B. E. Swedlund, and P. D. Woodgate, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 180(1979).
6. D. J. Pasto and F. M. Klein, *Tetrahedron Lett.* 963(1967).
- 7c. R. A. Moss and E. Y. Chen, *J. Org. Chem.* **46**, 1466(1981).
- d. J. M. Jerkunica and T. G. Taylor *Org Synth.* **53**, 94(1973).

- e G. Zweifel and C. C. Whitney, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 2733(1967).
- f R. E. Ireland and P. Bey, *Org. Synth.* **53**, 63(1973).
- i G. W. Kabalka and E. E. Gooch, III, *J. Org. Chem.* **45**, 3578(1980).
- j H. C. Brown, M. M. Rogic, M. W. Rathke, and G. W. Kabalka, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 5709(1967).
- k G. Zweifel, R. P. Fisher, J. T. Snow, and C. C. Whitney, *J. Am. Chem. Soc.* **93** 6309(1971).
- l W. Oppolzer, H. Hauth, P. Pfaffli, and R. Wenger, *Helv. Chim. Acta* **60**, 1801(1977).
- m G. H. Posner and P. W. Tang, *J. Org. Chem.* **43**, 4131(1978).
- 8a. E. J. Corey and H. Estreicher, *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 6294(1978).
- b. E. J. Corey and H. Estreicher, *Tetrahedron Lett.* 1113(1980).
- c. G. A. Olah and M. Nojima, *Synthesis*, 785(1973).
- 9. G. Stork and R. Borch, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 935(1964).
- 10. T. Hori and K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **43**, 1689(1978).
- 11. H. J. Reich, J. M. Renga, and I. L. Reich, *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 5434(1975).
- 13. H. C. Brown, G. J. Lynch, W. J. Hammar, and L. C. Liu, *J. Org. Chem.* **44**, 1910(1979).
- 15. P. A. Bartlett and J. Myerson, *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 3950(1978).
- 16a. D. A. Evans, T. C. Crawford, R. C. Thomas, and J. A. Walker, *J. Org. Chem.* **45**, 4542(1980).
- b. K. C. Nicolaou, R. L. Magolda, W. J. Sipio, W. E. Barnette, Z. Lysenko, and M. M. Joullie, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 3784(1980).
- c. S. U. Kulkarni, H. D. Leem and H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **45**, 4542(1980).
- d. K. C. Nicolaou, W. E. Barnette, and R. L. Magolda, *J. Am. Chem. Soc.* **103**, 3472(1981).

第五章 (相当于旧版第四章)

一般参考文献

催化还原

P. N. Rylander, *Catalytic Hydrogenation in Organic Syntheses*, Academic Press, New York(1979).

M. Freifelder, *Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis, Procedures and Commentary*, John Wiley and Son, New York(1978).

B. R. James, *Homogeneous Hydrogenation*, John Wiley and Son, New York(1973).

氢化金属

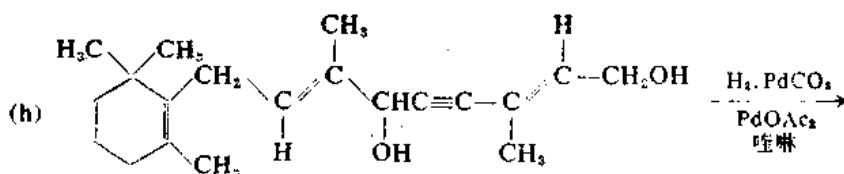
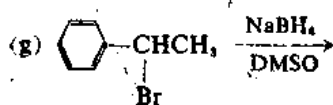
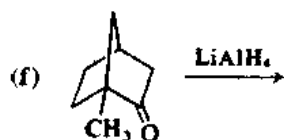
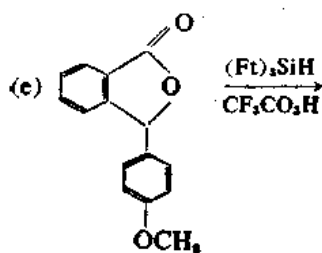
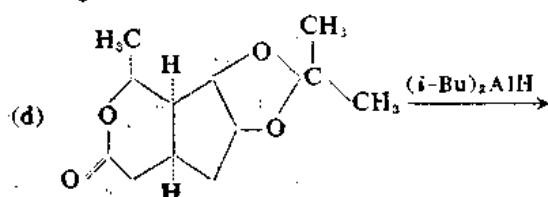
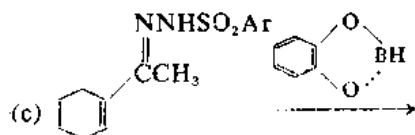
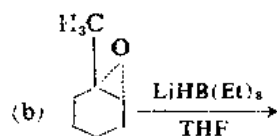
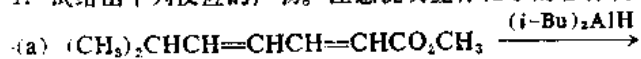
A. Hajos, *Complex Hydrides and Related Reducing Agents in Organic Syntheses*, Elsevier Scientific, New York(1979).

溶解金属的还原

A. A. Akhrem, I. G. Rshetova and Y. A. Titov, *Birch Reduction of Aromatic Compounds*, IFL Plenum, New York(1972).

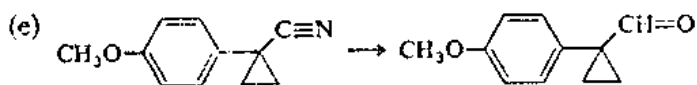
习 题

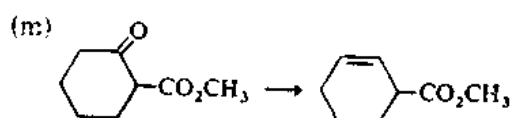
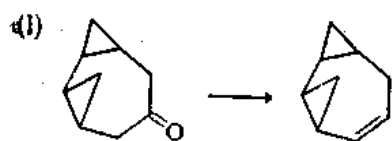
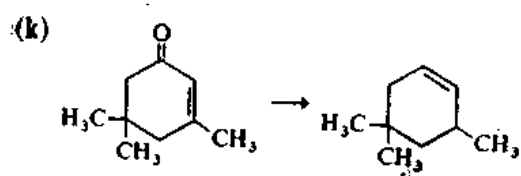
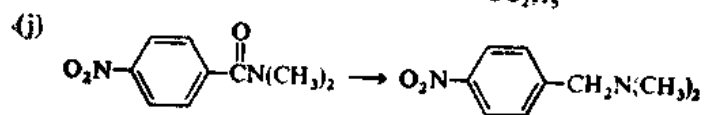
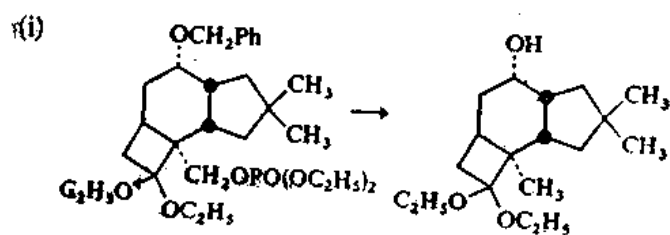
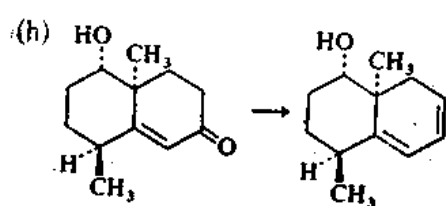
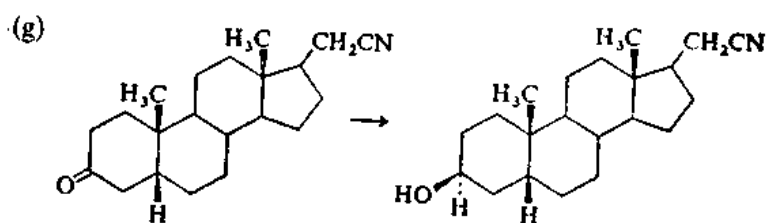
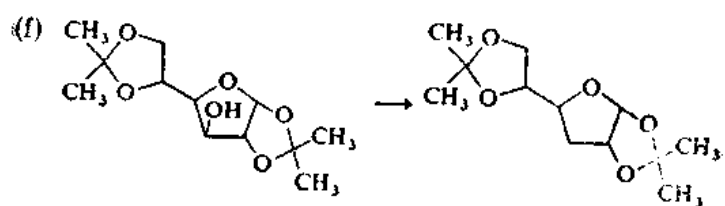
1. 试给出下列反应的产物。注意说明立体化学的各种表示方法:



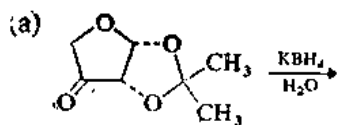
2. 见旧版第四章第2题。

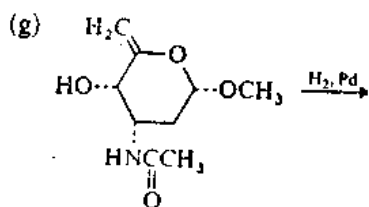
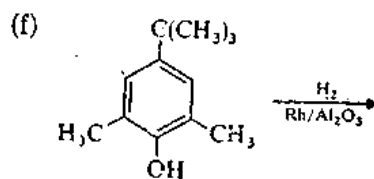
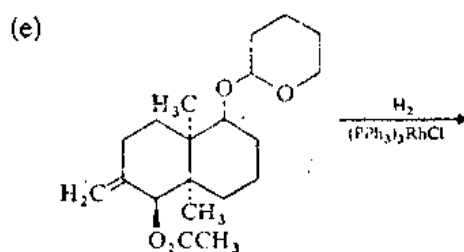
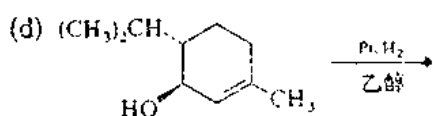
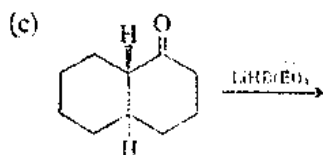
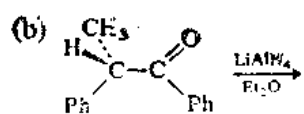
3. a, b, c, d 见旧版第四章3题 a, b, c, d。



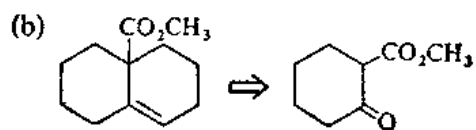
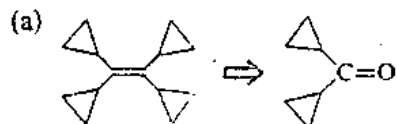


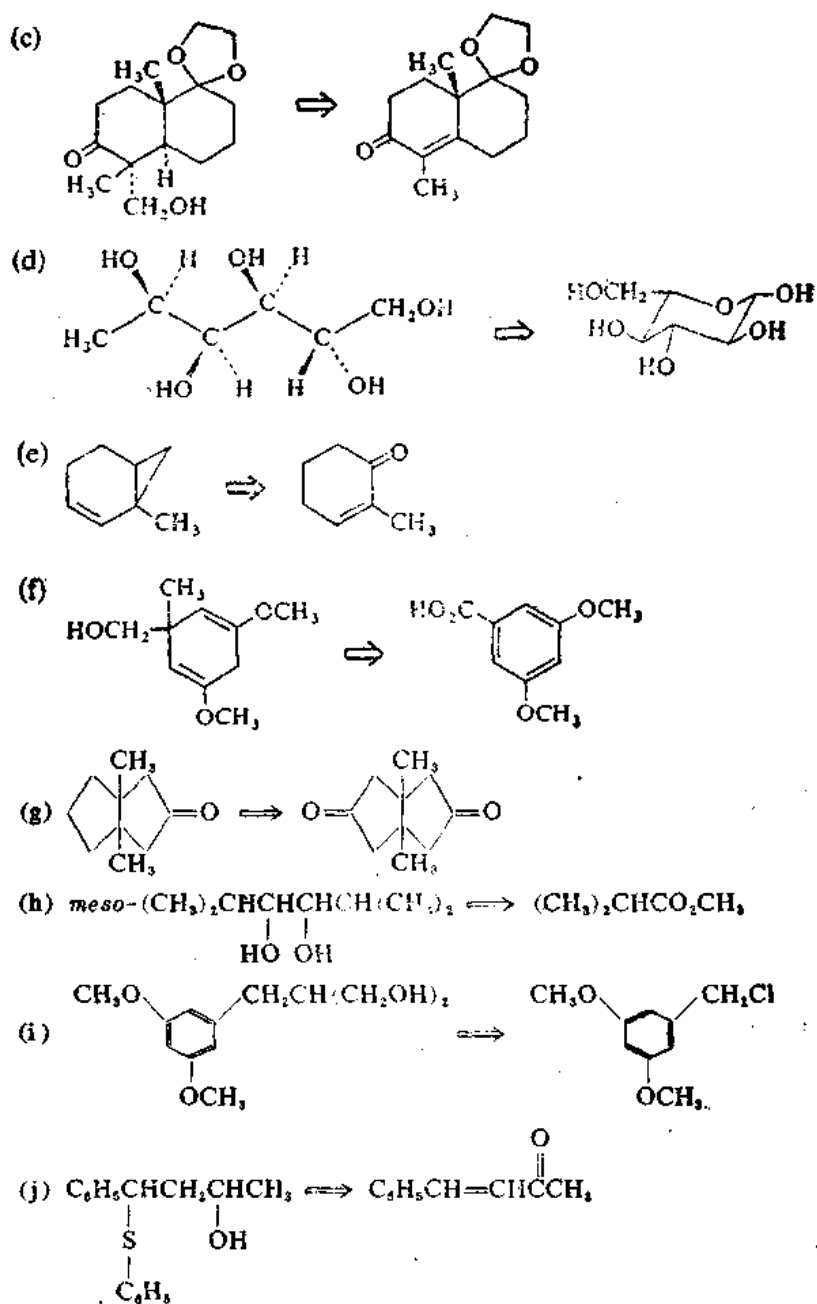
4. 预言下列反应产物的立体化学和证明你的预言的合理性:





5. 试提出进行下列合成的简便方法, 在左边的化合物是要合成的, 在右边则是原料(\Rightarrow 代表倒推符号), 不要用超过三步的反应。





6. 提供解释下边描述的反应速度差异之原因。

(a) LiAlH_4 还原樟脑比 NaAlH_4 快 30 倍。

(b) 当冠醚加入到 LiAlH_4 还原樟脑的混合物中时, 其还原速度降低 4 倍。

(c) 用三叔丁氧基铝锂氢还原环己酮, 环中 C-3 位加一甲基影响反应速度不太大, 但再加一个则产生大的影响。在 C-5 位加第三个甲基无影响。第四个甲基的影响也不大。

	速度
环己酮	439
3-甲基环己酮	280
3,3-二甲基环己酮	17.5

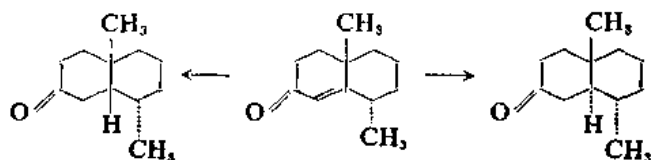
3,3,5-三甲基环己酮

17.4

3,3,5,5-四甲基环己酮

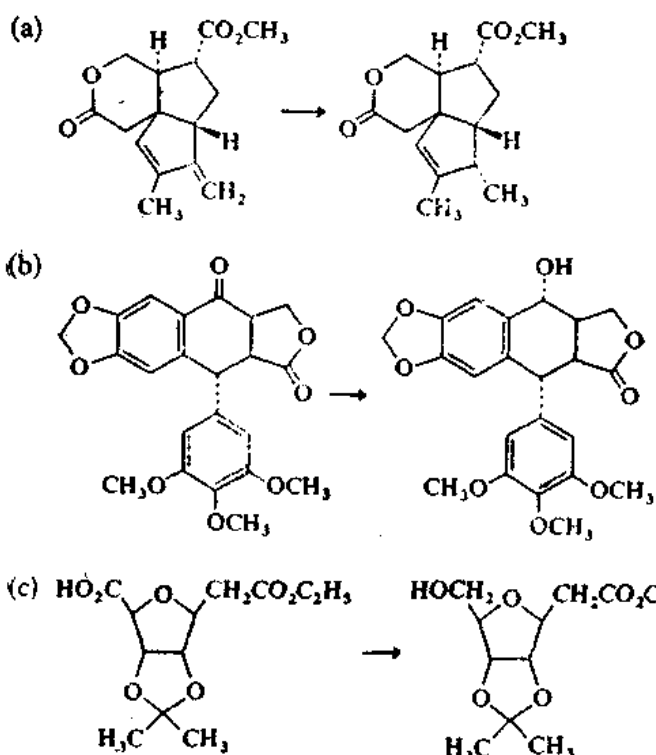
8.9

7. 提出把下列的八氢合萘酮立体选择性地转化为适当的非对映体的十氢合萘酮的反应条件。



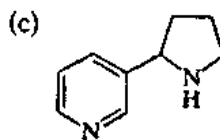
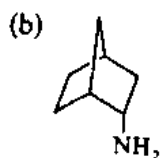
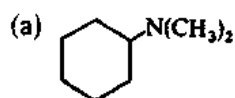
8. 在塞拉里昂生长的一种草本植物很毒, 曾用作杀虫剂。有毒因子被确证为 *Z*-18-氟-9-十八碳烯酸。试从 8-氟辛醇, 1-氯-7-碘庚烷, 乙炔和其必需的有机和无机试剂合成这一物质。

9. 下列分子含有一个以上的可还原基团。指出适当影响选择还原该分子的还原试剂。说明选择性的基础原理。

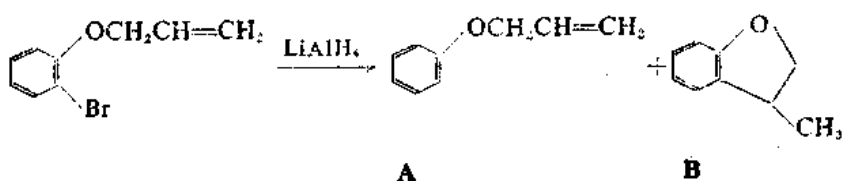


10. 解释从下列还原反应所观察到的立体选择性原理。(各小题参阅旧版第四章第7题各小题)

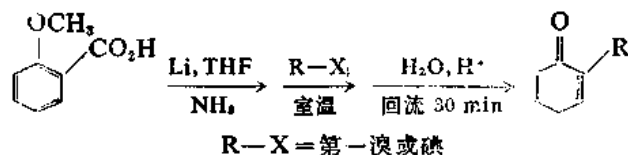
11. 氰基氢钠的有价值用途是通过还原性氨化以合成胺。试举哪种羧基和胺的组分用此法以制取下列的胺? 说明你为什么挑选这些试剂。



12. 用 LiAlH_4 还原 *o*-溴苯基烯丙基醚已在几种溶剂中研究过。在醚中得二个产物。A:B 的比例随 LiAlH_4 浓度而增加。当 LiAlD_4 用作还原剂时, 约有产物 B 之一半是单氘化衍生物。提供这一结果的合适机理。氘在氘化产物中可能的位置在哪里? 为什么产物不能全部氘化?

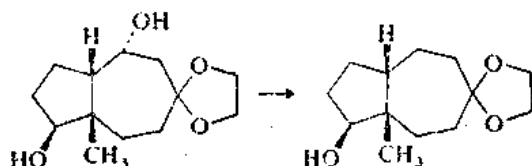


13. 合成 2-取代环己酮的简易方法已有人得到成功。产率虽然只有 25—50%，但它可以用一锅煮的方法来制得。试剂加入的次序如下。试说明这一合成的机理原理，并对每一步中间体加以鉴定。



14. 伯奇(Birch)法还原 3, 4, 5-三甲氧苯甲酸得 94% 的二氢苯甲酸，后者只含两个甲氧取代基。试提出基于伯奇还原机理的这种产物的可能的结构。

15. 在一个多步骤合成中要求有选择性地除去其两个第二醇中的一个。



请用至少三种方法以完成这一转变，讨论各种可能性的优劣并提出最好或最方便可行的方案。

16. 见旧版第四章第 17 题(a) — (d)。

17. (a) (b) (c) (d) (e) (f) 见旧版第四章第 12 题(a) (b) (k) (l), (m) (j)。

习题参考文献

- 1a. W. R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 1390 (1980).
- b. H. C. Brown, S. C. Kim, and S. Krishnamurthy, *J. Org. Chem.* **45**, 1 (1980).
- c. G. W. Kabalka, D. T. C. Yang, and J. D. Baker, Jr., *J. Org. Chem.* **41**, 574 (1976).
- d. J. K. Whitesell, R. S. Mathews, M. A. Minton, and A. M. Helbing, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 3468 (1981).
- e. K. S. Kim, M. W. Spatz, and F. Johnson, *Tetrahedron Lett.* 331 (1979).
- f. M.-H. Rei, *J. Org. Chem.* **44**, 2760 (1979).
- g. R. O. Hutchins, D. Kandasamy, F. Dux, III, C. A. Maryanoff, D. Rolstein, B. Goldsmith, W. Burgoyne, F. Cistone, J. Dalessandro, and J. Puglis, *J. Org. Chem.* **43**, 2259 (1979).
- h. H. Lindlar, *Helv. Chim. Acta* **35**, 446 (1952).
- 3c. R. V. Stevens and J. T. Lai, *J. Org. Chem.* **37**, 2138 (1972).
- f. M. J. Robins, and J. S. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.* **103**, 932 (1981).
- g. G. R. Pettit and J. R. Dias, *J. Org. Chem.* **36**, 3207 (1971).
- h. P. A. Grieco, T. Oguri, and S. Gilman, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 5886 (1980).
- i. M. F. Semmelhack, S. Tomoda, and K. M. Hurst, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 7567 (1980).

- j. H. C. Brown and P. Heim, *J. Org. Chem.* **38**, 912(1973).
- k. R. O. Pritchins and N. R. Natale, *J. Org. Chem.* **43**, 2299(1978).
- l. M. R. Dettly and L. A. Paquettem *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 821(1977).
- m. C. A. Bunnell and P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 5184(1977).
- 4a. F. A. Carey, D. H. Ball, and L. Long, Jr., *Carbohydr. Res.* **3**, 205(1966).
- b. D. J. Cram and F. A. Abd Elhafez, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 5828(1952).
- c. R. N. Rej, C. Taylor, and G. Eadon, *J. Org. Chem.* **45**, 126(1980).
- d. M. C. Dart and H. B. Henbest, *J. Chem. Soc.* 2563(1960).
- e. E. Piers, W. deWaal, and R. W. Britton, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 5113(1971).
- f. A. L. J. Beckwith and C. Easton, *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 2913(1978).
- g. D. Horton and W. Weckerle, *Carbohydr. Res.* **44**, 227(1975).
- 5a. D. Lenoir, *Synthesis*, 553(1977).
- b. J. A. Marshall and A. E. Greene, *J. Org. Chem.* **36**, 2035(1971).
- c. B. M. Trost, Y. Nishimura, and K. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 1328(1979); J. E. McMurry, A. Andrus, G. M. Ksander, J. H. Musser, and M. A. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 1330(1979).
- d. R. E. Ireland, and C. S. Wilcox, *J. Org. Chem.* **45**, 197(1980).
- e. P. G. Gassman and T. J. Atkins, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 7748(1972).
- f. A. Gopalan and P. Magnus, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 1756(1980).
- g. R. M. Coates, S. K. Shah, and R. W. Mason, *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 6765(1979); Y.-K. Han and L. A. Paquette, *J. Org. Chem.* **44**, 3731(1979).
- h. L. P. Kuhn, *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 5950(1958).
- i. R. P. Hatch, J. Shringarpure, and S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.* **43**, 4172(1978).
- j. T. Shono et al., *Tetrahedron Lett.* 1205(1978).
6. a. b. K. E. Wieggers and S. G. Smith, *J. Org. Chem.* **43**, 1126(1978).
- c. D. C. Wigfield and F. W. Gowland, *J. Org. Chem.* **45**, 653(1980).
7. D. Caine and T. L. Smith, Jr., *J. Org. Chem.* **43**, 755(1978).
8. R. E. A. Dear and F. L. M. Pattison, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 622(1963).
- 9a. S. Danishefsky, M. Hiram, K. Gombatz, T. Harayama, E. Berman, and P. F. Schuda, *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 7020(1979).
- b. A. S. Kende, M. L. King, and D. P. Curran, *J. Org. Chem.* **46**, 2826(1981).
- c. A. P. Kozikowski and A. Ames, *J. Am. Chem. Soc.* **103**, 3923(1981).

第六章 (旧版为第五章)

一般参考文献

有机铜试剂

- G. Posner, *An Introduction to Synthesis Using Organocopper Reagents*, Wiley-Intersciences, New York (1980).
- G. Posner, *Org. React.* **19**, 1 (1972).

其它金属中间体及化合物

J. P. Collman and L. S. Hegedus, *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, University Science Books, Mill Valley, California (1980).


J. Tsuji, *Organic Synthesis with Palladium Compounds*, Springer-Verlag, New York (1980).

E. Negishi, *Organometallics i Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York (1980).


H. Alper, Ed. *Transition Metal Organometallics in Organic Synthesis* Vols. I and II. Academic Press, New York (1978).

习 题

$$(a) \quad \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{H} \quad \text{Br} \end{array} \xrightarrow[\text{THF/乙醚/戊烷, } -120^\circ\text{C}]{2t\text{-BuLi}} \text{PhCHO}$$
$$(c) \text{H}_2\text{C}=\text{C} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{MgBr} \end{array} + \text{CH}_3-\text{CH}-\text{CH}_2 \xrightarrow{\text{Cu(I)}} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \end{array}$$

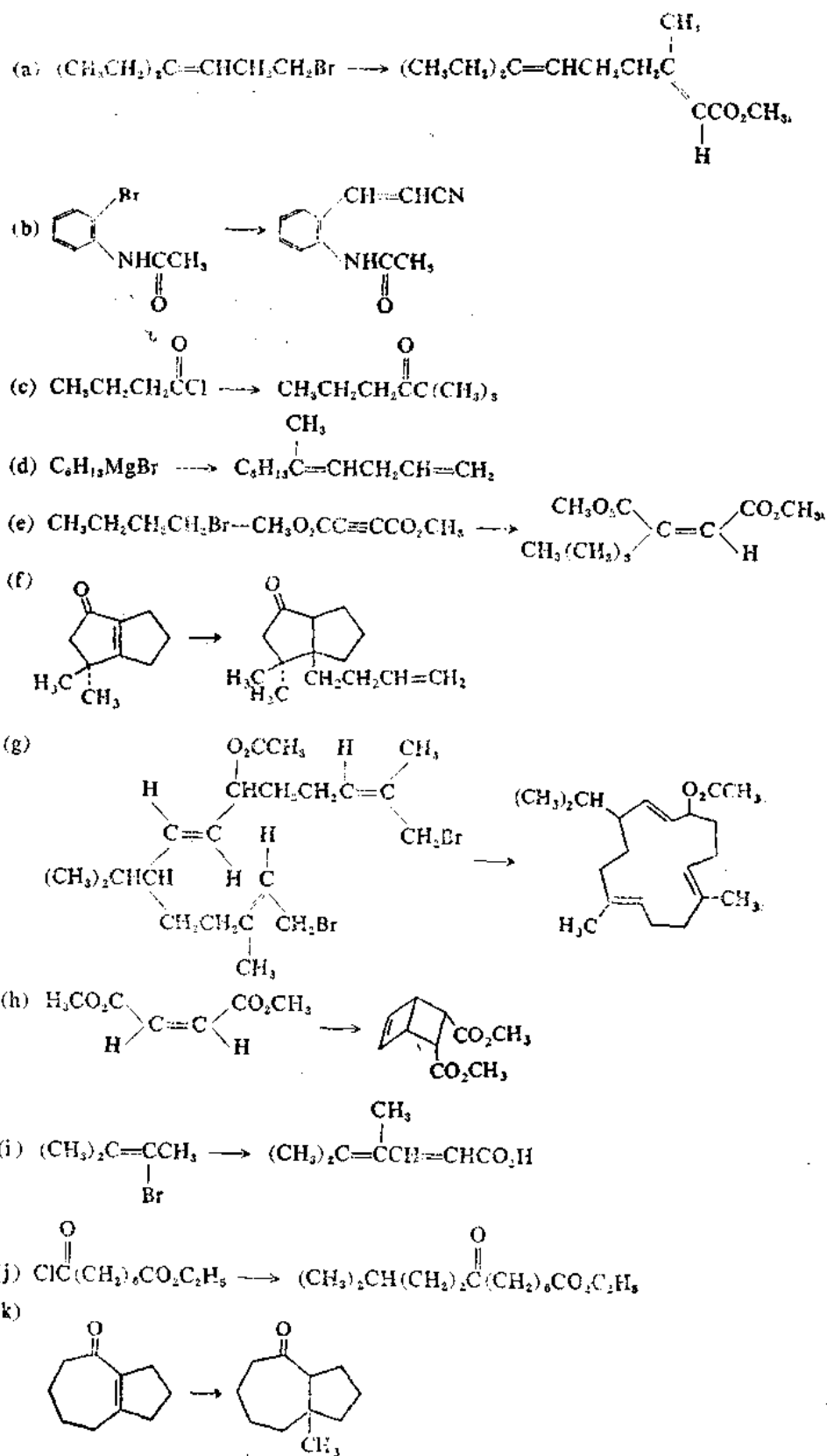
(c) 

$$(g) \text{CH}_3\text{CH}_2\text{MgBr} + \begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} = \begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{I} \end{array} \xrightarrow{\text{Pd(PPh}_3)_4}$$

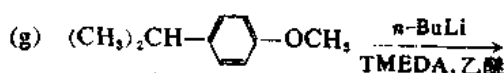
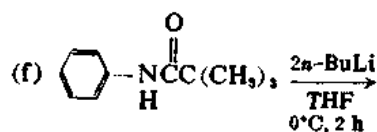
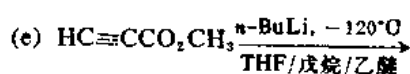
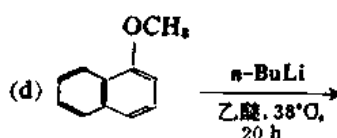
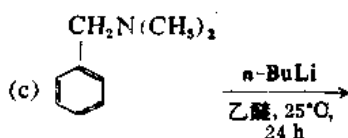
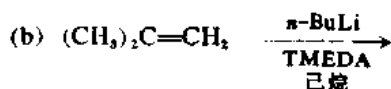
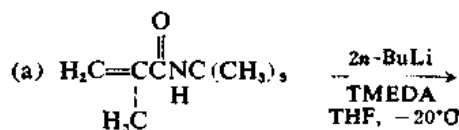
(h) 

3. 见旧版第五章第 8 题。

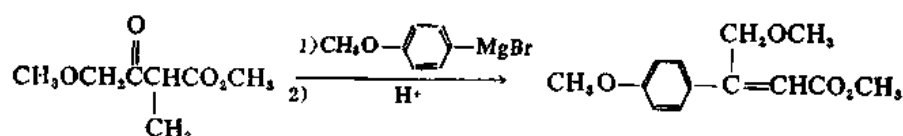
4. 试说明实现下列转变所需的适当条件和试剂。在所有这些例中,都可采用一锅煮的方法。



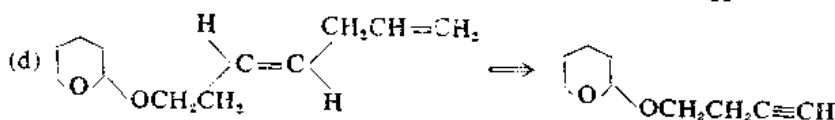
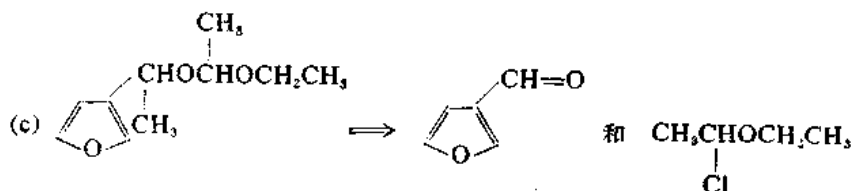
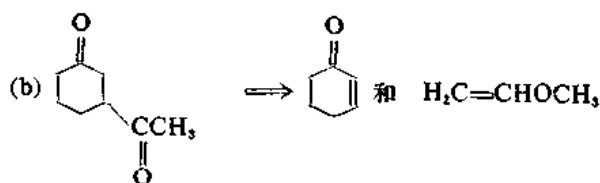
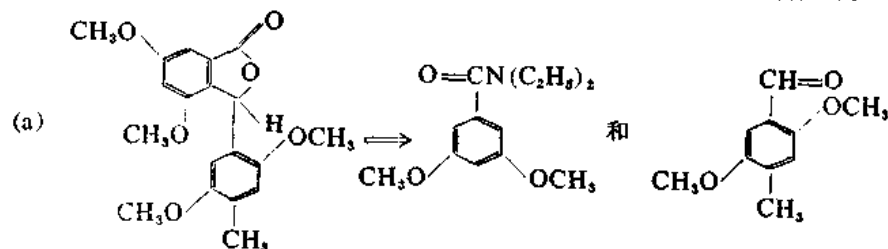
5. 下列每一个化合物在指定的条件下可导致含一至几个锂原子的产物, 根据已知能促进锂化或能稳定锂化物种的结构因素预言被锂化的产物的结构。被引进锂原子的数目相等于所用的锂试剂的摩尔数。

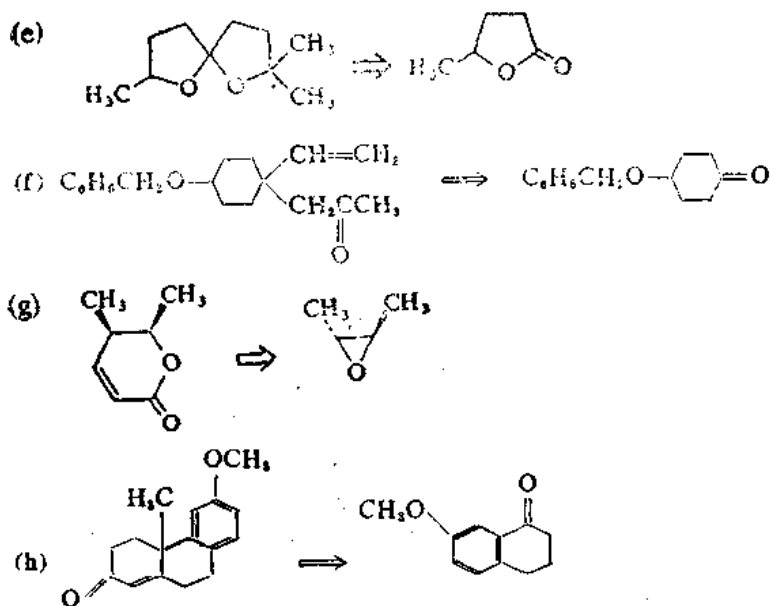


6. 人们曾揭示下列的转变如用格氏加成然后去水将不会得好的效果。你能否解释为什么建议的转变不大可能是满意的原因?

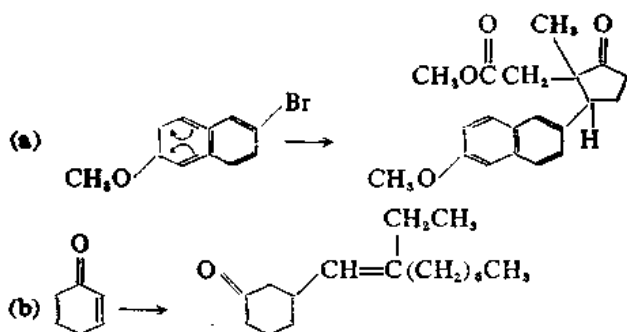


7. 从右边起始原料用不多于三步反应制出左边产物。对每一转变指出合理的一系列反应。

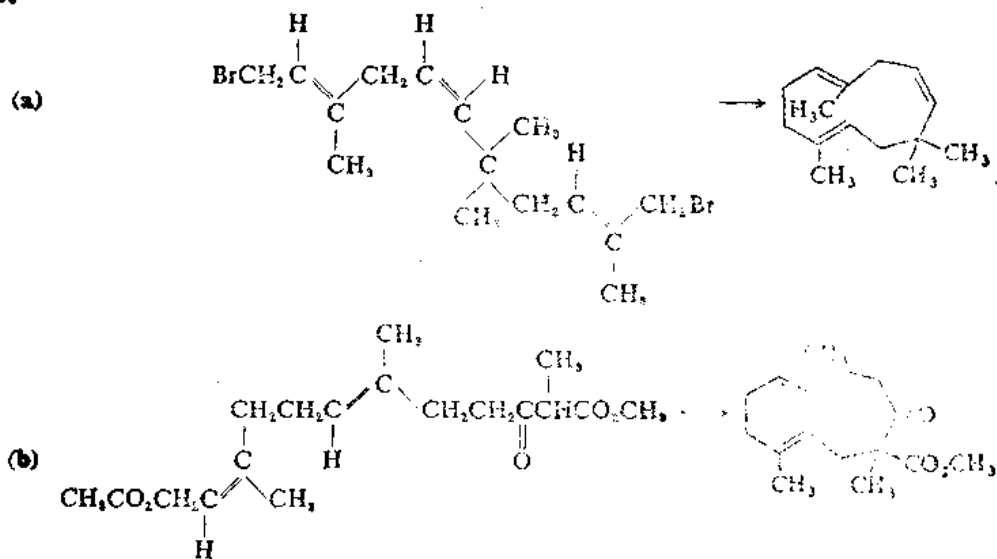




8. 下列转变可用多步骤来进行, 但用“一锅煮”合成法, 中间不需要把中间体分离。试举出一系列的有机、无机试剂和大概的反应条件用以发生它们的转变。



9. 有人描述过过渡金属试剂能合成一系列大环化合物。试举能带来这下面转变的有机金属试剂或金属化合物。



“环丁二烯络合物氧化分解中,从络合物释放出来的环丁二烯与截留试剂在先还是在后作用”。

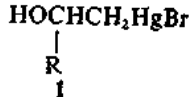


11. 某些不饱和烯醇的硅基醚用 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 处理后可被环化, 例如:

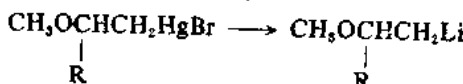


反应导致生成金属钡。对这一反应写出一个机理。

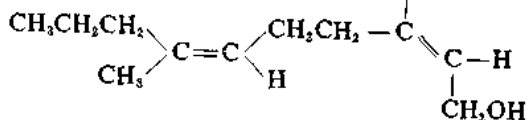
12. 溶解性汞化反应(参考新版 4.3 节, 老版 3.4 节)提供了制有机汞 1 和 2 类方便的来源。这些如何转化为可被官能化的锂试剂如 3 或 4?



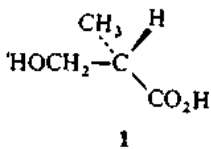
你采用的方法能否适用于下列转化？说明你的理由。



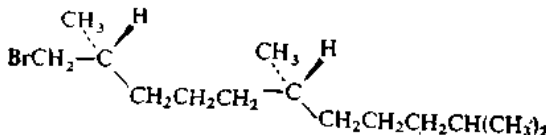
13. 下列化合物被人证实是苹果蛾昆虫内激素的组成。它曾被人用正丙基溴、丙炔、1-戊炔、环氧乙烷和 CO_2 合成过, 这些用作碳源。设计合成它的路线。提示:



14. 从异丁酸经微生物氧化可得旋光纯的 *S*-3-羟基-2-甲基丙酸 **1**。从另一天然产物, 蒲勒酮 (Pulegone) 可制得也是旋光纯的醛 **2**。



利用它们来合成 3, 后者是合成 α -妊娠醇(α -tocopherol 也是维生素 E)有意义的原料。



习题参考文献

- 1a. H. Neumann and D. Seebach, *Tetrahedron Lett.* 4839 (1976).
- b. P. Canonne, G. Foscolos, and G. Lemay, *Tetrahedron Lett.* 155 (1983).
- c. C. Huyah, F. Derguini-Boumechal, and G. Linstumelle, *Tetrahedron Lett.* 1503 (1979).
- d. N. J. LaLima, Jr. and A. B. Levy, Jr., *J. Org. Chem.* 43, 1279 (1978).
- e. A. Cowell and J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* 102, 4193 (1980).
- f. T. Sato, M. Kawashima, and T. Fujisawa, *Tetrahedron Lett.* 2375 (1981).
- g. H. P. Dang and G. Linstumelle, *Tetrahedron Lett.* 191 (1978).
- h. B. M. Trost and D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* 102, 5699 (1980).
- 2a. M. P. Dreyfuss, *J. Org. Chem.* 28, 3269 (1963).
- b. P. J. Pearce, D. H. Richards, and N. F. Scilly, *Org. Synth.* 52, 19 (1972).
- c. U. Schöllkopf, H. Küppers, H.-J. Traencker, and W. Pitteroff, *Justus Liebig's Ann. Chem.* 704, 120 (1967).
- d. J. V. Hay and T. M. Harris, *Org. Synth.* 53, 56 (1973).
- e. E. L. Ehel, R. O. Hutchins, and M. Knoeber, *Org. Synth.* 50, 38 (1970).
- f. J. C. H. Hwa and H. Sims, *Org. Synth.* V, 608 (1973).
3. R. W. Herr and C. R. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 4979 (1970).
- 4a. R. J. Anderson, V. L. Corbin, G. Cotterrell, G. R. Cox, C. A. Henrick, F. Schaub, and J. B. Siddall, *J. Am. Chem. Soc.* 97, 1197 (1975).
- b. P. deMayo, L. K. Sydnes, and G. Wenska, *J. Org. Chem.* 45, 1549 (1980).
- c. F. Sato, M. Inoue, K. Oguro, and M. Sato, *Tetrahedron Lett.* 4303 (1979).
- d. A. Marfat, P. R. McGuirk, and P. Helquist, *J. Org. Chem.* 44, 3888 (1979).
- e. Y. Yamamoto, H. Yatagai, and K. Maruyama, *J. Org. Chem.* 44, 1744 (1979).
- f. H. Shostarez and L. Paquette, *J. Am. Chem. Soc.* 103, 722 (1981).
- g. W. G. Dauben, G. H. Beasley, M. D. Broadhurst, B. Muller, D. J. Peppard, P. Pesnelle, and C. Suter, *J. Am. Chem. Soc.* 97, 4973 (1975).
- h. L. Watts, J. D. Fitzpatrick, and R. Pettit, *J. Am. Chem. Soc.* 88, 623 (1966).
- i. J. I. Kim, B. A. Patel, and R. F. Heck, *J. Org. Chem.* 46, 1067 (1981).
- j. H. A. Whaley, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 3767 (1971).
- k. J. A. Marshall, W. F. Huffman, and J. A. Ruth, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 4691 (1972).
- 5a. J. J. Fitt and H. W. Gschwend, *J. Org. Chem.* 45, 4258 (1980).
- b. S. Akiyama and J. Hooz, *Tetrahedron Lett.* 4115 (1973).
- c. K. P. Klein and C. R. Hauser, *J. Org. Chem.* 32, 1479 (1967).
- d. B. M. Graybill and D. A. Shirley, *J. Org. Chem.* 31, 1221 (1966).
- e. M. M. Midland, A. Tramontano, and J. R. Cable, *J. Org. Chem.* 45, 28 (1980).
- f. W. Fuhrer and H. W. Gschwend, *J. Org. Chem.* 44, 1155 (1979).
- g. D. F. Taber and R. W. Korsmeyer, *J. Org. Chem.* 43, 4623 (1978).
6. J. Cornforth, *Tetrahedron Lett.* 709 (1980).
- 7a. S. O. deSilya, M. Watanabe, and V. Snieckus, *J. Org. Chem.* 44, 4802 (1979).
- b. C. G. Chavdarian and C. H. Heathcock, *J. Am. Chem. Soc.* 97, 3822 (1975).

- c. W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 1481 (1978).
- d. E. J. Corey and D. R. Williams, *Tetrahedron Lett.* 3847 (1977).
- e. C. Phillips, R. Jacobson, B. Abrahams, H. J. Williams, and L. R. Smith, *J. Org. Chem.* **45**, 1920 (1980).
- f. E. J. Corey and J. G. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 1038 (1979).
- g. M. A. Adams, A. J. Duggan, J. Smolanoff, and J. Meinwald, *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 5364 (1979).
- h. P. N. Rao and K. Raman, *Tetrahedron* **4**, 294 (1958).
- 8a. C. M. Lentz and G. H. Posner, *Tetrahedron Lett.* 3769 (1978).
- b. A. Marfat, P. R. McGuirk, R. Kramer, and P. Helquist, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 2553 (1977).
- 9a. E. J. Corey and E. Hamanaka, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 2758 (1967).
- b. Y. Kitagawa, A. Itoh, S. Hashimoto, H. Yamamoto, and H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 5864 (1977).
10. R. H. Grubbs and R. A. Grey, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 5765 (1973).
11. Y. Itoh, H. Aoyama, T. Hirao, A. Mochizuki, and T. Saegusa, *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 491 (1979).
12. J. Barluenga, F. J. Fananas, and M. Yus, *J. Org. Chem.* **44**, 4798 (1979).
13. A. Marfat, P. R. McGuirk, and P. Helquist, *J. Org. Chem.* **44**, 1345 (1979).
14. N. Cohen, W. F. Eichel, R. J. Lopresti, C. Neukom, and G. Saucy, *J. Org. Chem.* **41**, 3505 (1976).

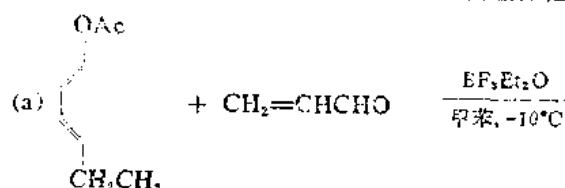
第七章 (旧版第六章)

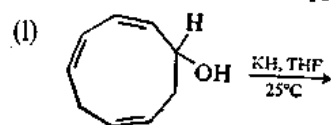
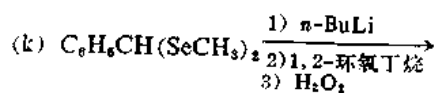
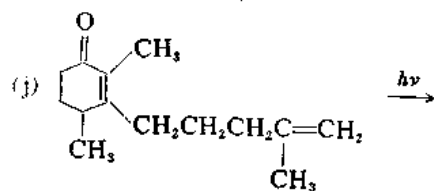
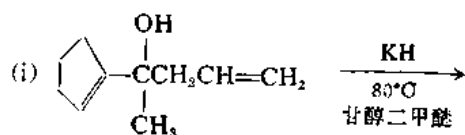
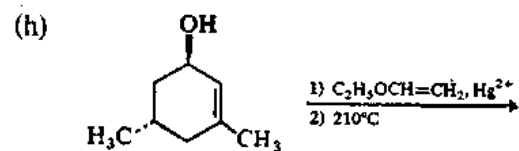
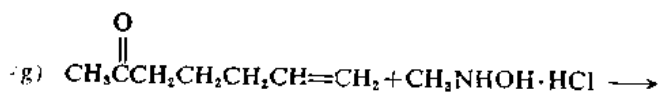
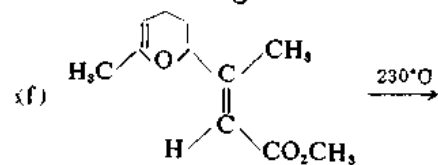
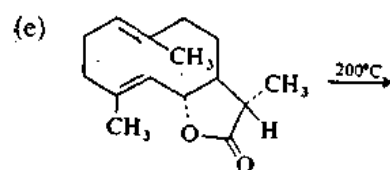
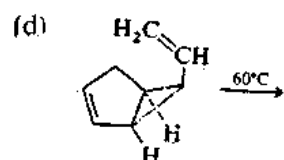
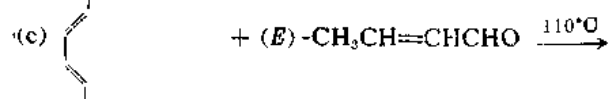
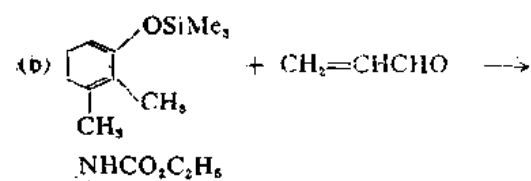
一般参考文献

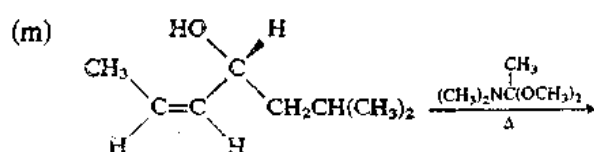
- R. B. Woodward and R. Hoffman, *The Conservation of Orbital Symmetry*, Academic Press New York, (1970).
- A. P. Marchand and R. E. Lehr, Editors, *Pericyclic Reactions* Vol. I and II, Academic Press, New York (1977).
- E. Block, *Reactions of Organosulfur Compounds*, Academic Press New York (1978), Chapter 7.
- B. M. Trost and L. S. Melvin, Jr., *Sulfur Ylides*, Academic Press, New York (1978), Chapter 7.

习 题

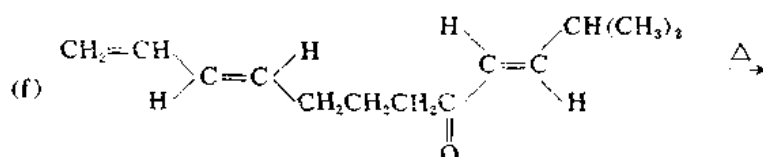
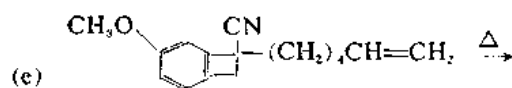
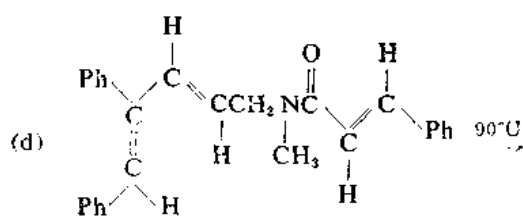
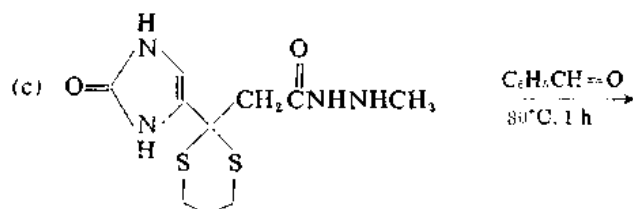
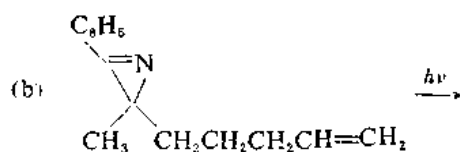
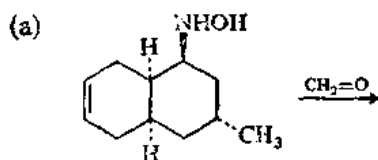
1. 预言下列反应的产物,清楚地写出适当的立体化学。



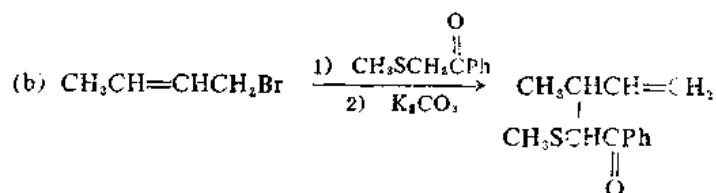
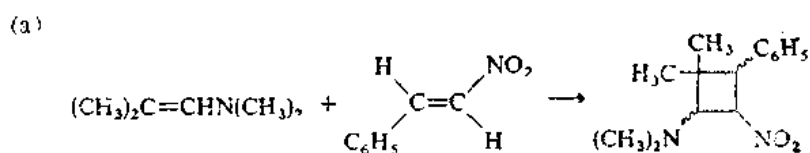




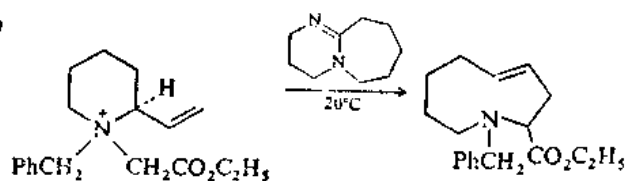
2. 下列每一底物在指定反应条件下都发生分子内环加成反应。试写出产物的结构, 包括立体的结构, 并指出在反应中的中间体结构。



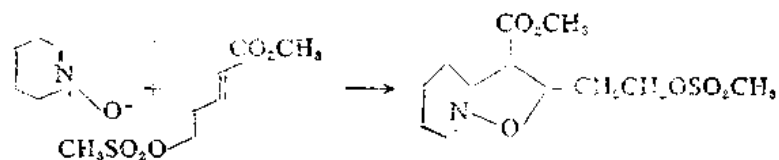
3. 指出下列的每一个反应属于哪一种机理类型。



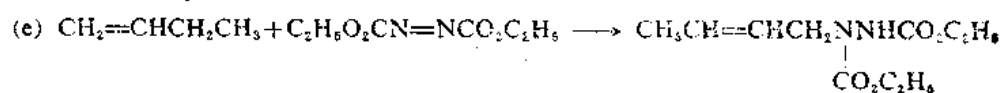
(c)



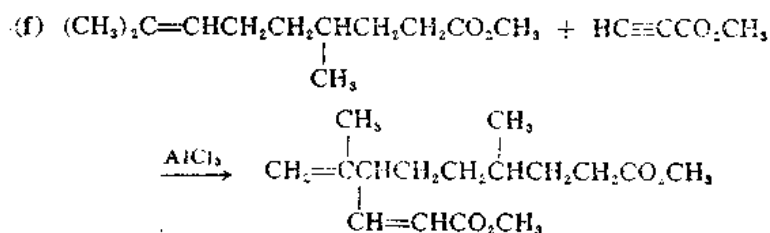
(d)



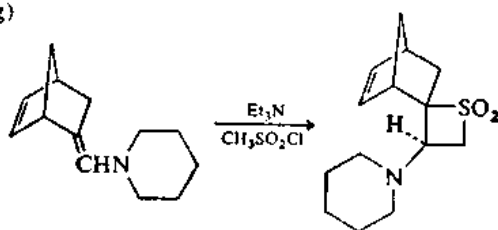
(e)



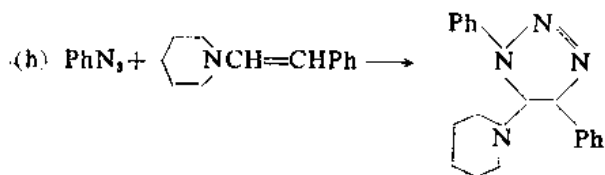
(f)



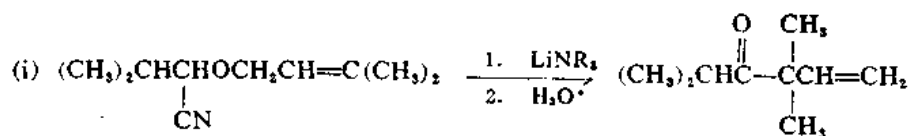
(g)



(h)

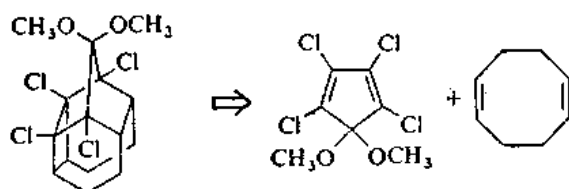


(i)

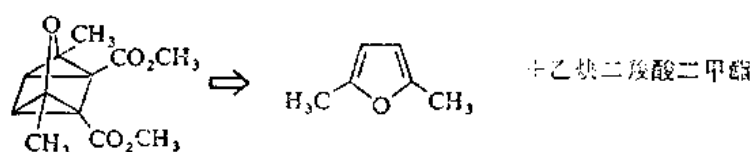


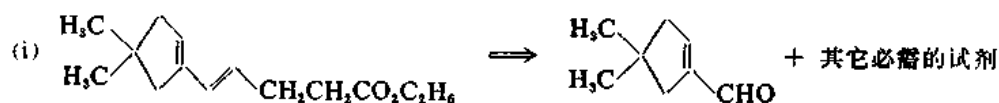
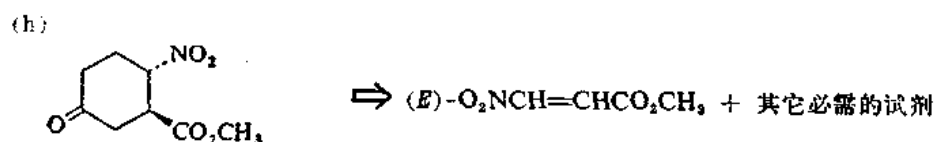
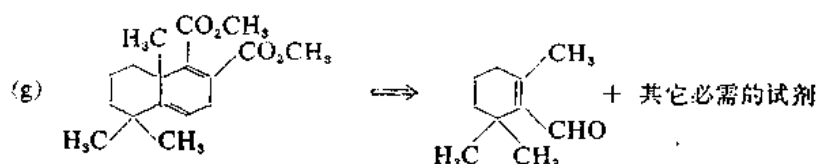
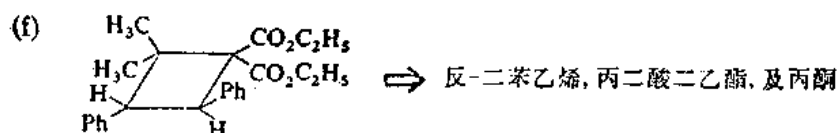
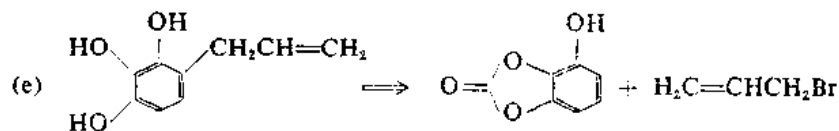
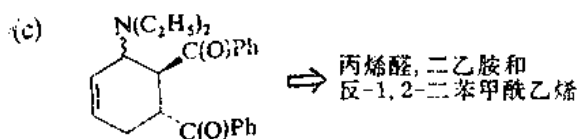
4. 利用倒推原理, 试说明下列每一目标分子能从给定的原料来制得。不需要超过三步转化就能完成各个合成:

(a)



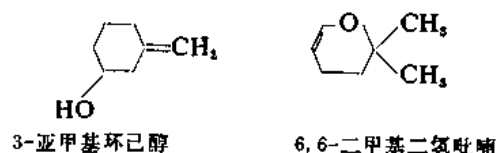
(b)



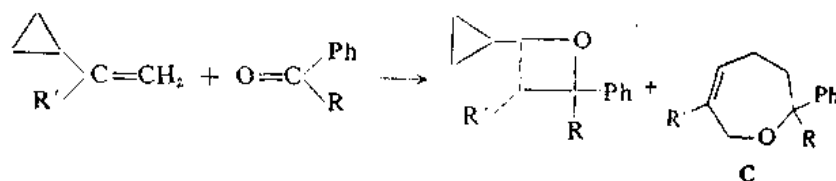


5. 见旧版第六章习题 2。

6. 在压力下当 2-甲基丙烯与丙烯醛热至 300°C , 生成 3-亚甲基环己醇和 6,6-二甲基二氢吡喃。解释生成这些产物的原因。



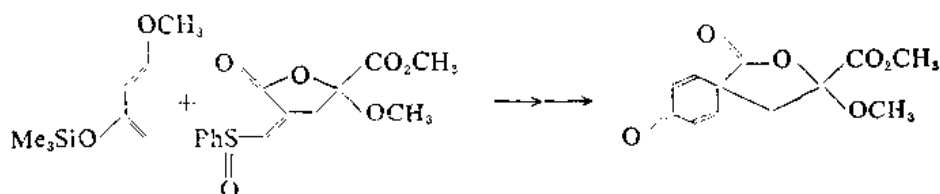
7. 乙烯基环丙烷与苯甲醛或二苯甲酮一起被辐射, 得二类产物的混合物。试提出类型 C 产物的生成机理



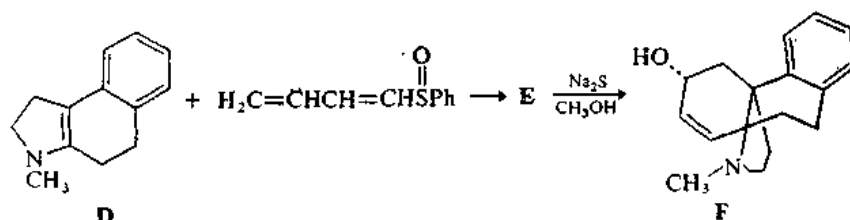
8. 见旧版第六章习题 24。

9. 见旧版第六章习题 25。

10. 在理想制取普瑞芬酸 (prephenic acid) 关键中间体的一个方案如下列反应式。写出一系列反应式表示这一方案的重要步骤和中间体。指出所用试剂以达到此转变而不用加热反应。



11. 在制哈苏班南植物碱 (hasubanan alkaloid) 的方案中涉及 1-丁二烯基芳基亚砷与四氢合苯并呋喃 D 的反应。用硫化钠处理生成的加合物, 在甲醇中回流得到 F。试写出 E 的结构, 并解释从 E 生成 F 的合理性



12. 见旧版第六章第 14 题。

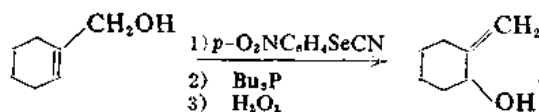
13. 见旧版第六章第 6 题。

14. 见旧版第六章第 13 题。

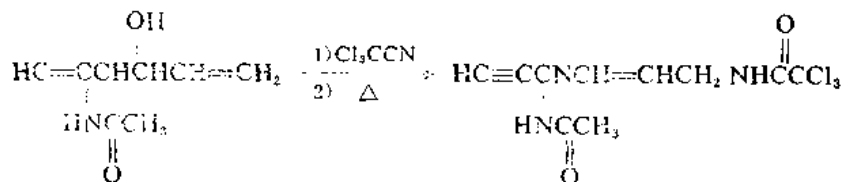
15. 见旧版第六章第 20 题。

16. 见旧版第六章第 17 题。

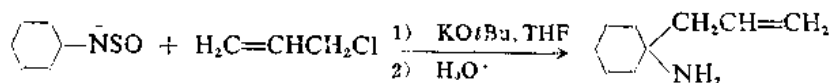
17. 已描述过在烯丙醇分子中功能基“移位”(transposition)的方法, 如下例中所示。试对此方法予以说明合理的机理。



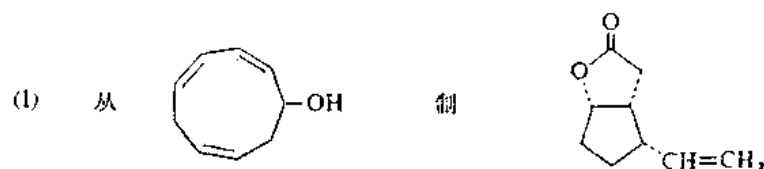
18. 一个氧-氮互相移位的烯丙重排涉及用三氯乙腈处理一种烯丙醇, 然后加热衍生成三氯乙亚胺酸酯。解释此转变。



19. N-亚磺胺 (N-Sulfinylamine) 去质子得到的负离子不与烷基卤反应, 但能被烯丙基卤所烷基化, 如下所示。试对这一明显的选择性加以说明。



20. 见旧版第六章第 22 题 (a) — (k)。



习题参考文献

- 1a. B. M. Trost, S. A. Godleski, and J. P. Genet, *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 3930 (1978).
- b. M. E. Jung and C. A. McCombs, *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 5207 (1978).
- c. L. E. Overman and P. J. Jessup, *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 5179 (1978).
- d. C. Cupas, W. E. Watts, and P. von R. Schleyer, *Tetrahedron Lett.* 2503 (1964).
- e. T. C. Jain, C. M. Banks, and J. E. McCloskey, *Tetrahedron Lett.* 841 (1970).
- f. G. Büchi and J. E. Powell, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 4559 (1967).
- g. M. Raban, F. B. Jones, Jr., E. H. Carlson, E. Banucci, and N. A. LeBel, *J. Org. Chem.* **35**, 1497 (1970).
- h. H. Yamamoto and H. L. Sham, *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 1609 (1979).
- i. H. O. House, T. S. B. Sayer, and C.-C. Yau, *J. Org. Chem.* **43**, 2153 (1978).
- j. M. C. Pirrung, *J. Am. Chem. Soc.* **103**, 82 (1981).
- k. M. Sevrin and A. Krief, *Tetrahedron Lett.* 187 (1978).
- l. L. A. Paquette, G. D. Crouse, and A. K. Sharma, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 3972 (1980).
- m. N.-K. Chan and G. Saucy, *J. Org. Chem.* **42**, 3828 (1977).
- 2a. W. Oppolzer and M. Petrzilka, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 6722 (1976).
- b. A. Padwa and N. Kamigata, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 1871 (1977).
- c. P. A. Jacobi, A. Brownstein, M. Martinelli, and K. Grozinger, *J. Am. Chem. Soc.* **103**, 239 (1981).
- d. H. W. Gschwend, A. O. Lee, and H.-P. Meier, *J. Org. Chem.* **38**, 2169 (1973).
- e. T. Kametani, M. Tsubuki, Y. Shiratori, H. Nemoto, M. Ihara, K. Fukumoto, F. Satoh, and H. Inoue, *J. Org. Chem.* **42**, 2672 (1977).
- f. J. L. Gras and M. Bertrand, *Tetrahedron Lett.* 4549 (1979).
- 3a. K. C. Brannock, A. Bell, R. D. Burpitt, and C. A. Kelly, *J. Org. Chem.* **29**, 801 (1964).
- b. K. Ogura, S. Furukawa, and G. Tsuchihashi, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 2125 (1980).
- c. E. Vedejs, M. J. Arco, D. W. Powell, J. M. Renga, and S. P. Singer, *J. Org. Chem.* **43**, 4831 (1978).
- d. J. J. Tufariello and J. J. Tegeler, *Tetrahedron Lett.* 4037 (1976).
- e. W. A. Thaler and B. Franzus, *J. Org. Chem.* **29**, 2226 (1964).
- f. B. B. Snider, *J. Org. Chem.* **41**, 3061 (1976).
- g. L. A. Paquette, *J. Org. Chem.* **29**, 2851 (1964).
- h. M. E. Monk and Y. K. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 2213 (1964).
- i. B. Cazcs and S. Julia, *Bull. Soc. Chim. France*, 925 (1977).
- 4a. P. E. Eaton and U. R. Chakraborty, *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 3634 (1978).
- b. H. Hogeveen and B. J. Nüsse, *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 3110 (1978).
- c. T. Oida, S. Tanimoto, T. Sugimoto, and M. Okano, *Synthesis*, 131 (1980).
- d. J. N. Labovitz, C. A. Henrick, and V. L. Corbin, *Tetrahedron Lett.* 4209 (1975).
- e. W. Steglich and L. Zechlin, *Chem. Ber.* **111**, 3939 (1978).
- f. F. D. Lewis and R. J. DeVoe, *J. Org. Chem.* **45**, 948 (1980).
- g. S. P. Tanis and K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 4398 (1979).

- h. S. Danishefsky, M. P. Prisbylla, and S. Hiner, *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 2918 (1978).
- i. T. Hudlicky, F. J. Koszyk, T. M. Kutchan, and J. P. Sheth, *J. Org. Chem.* **45**, 5020 (1980).
5. H. E. Zimmerman, G. L. Grunewald, R. M. Paufler, and M. A. Sherwin, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 2330 (1969).
6. C. J. Albisetti, N. G. Fisher, M. J. Hogsed, and R. M. Joyce, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 2637 (1956).
7. N. Shimizu, M. Ishikawa, K. Ishikura, and S. Nishida, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 6456 (1974).
8. R. Schug and R. Huisgen, *Chem. Commun.* **60** (1975).
9. W. L. Howard and N. B. Lorette, *Org. Synth.* **V**, 25 (1973).
10. S. Danishefsky, M. Hirama, N. Frietsch, and J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 7013 (1979).
11. D. A. Evans, C. A. Bryan, and C. L. Sims, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 2891 (1972).
12. J. Wolinsky and R. B. Login, *J. Org. Chem.* **35**, 3205 (1970).
13. C. H. Heathcock and R. A. Badger, *J. Org. Chem.* **37**, 234 (1972).
14. B. J. Arnold, S. M. Mellows, P. G. Sammes, and T. W. Wallace, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 401 (1974); B. J. Arnold, P. G. Sammes, and T. W. Wallace, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 409 (1974).
15. D. Bichan and M. Winnik, *Tetrahedron Lett.* 3857 (1974).
- 16a. R. A. Carboni and R. V. Lindsey, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 4342 (1959).
- b. L. A. Carpino, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 2196 (1962); **85**, 2144 (1963).
17. D. L. J. Clive, G. Chittattu, N. J. Curtis, and S. M. Menchen, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 7770 (1978).
18. B. W. Metcalf, P. Bey, C. Danzin, M. J. Jung, P. Casara, and J. P. Veveri, *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 2551 (1978).
19. F. M. Schell, J. P. Carter, and C. Wiaux-Zamar, *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 2894 (1978).
- 20a. D. J. Faulkner and M. R. Peterson, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 553 (1973).
- b. N. A. Le Bel, N. D. Ojha, J. R. Menke, and R. J. Newland, *J. Org. Chem.* **37**, 2896 (1972).
- c. G. Büchi and H. Wüest, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 7573 (1974).
- d. C. A. Henrick, F. Schaub, and J. B. Siddall, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 5374 (1972).
- e. R. E. Ireland and R. H. Mueller, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 5897 (1972).
- f. E. J. Corey, R. B. Mitra, and H. Uda, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 485 (1964).
- g. J. E. McMurry and L. C. Blaszcak, *J. Org. Chem.* **39**, 2217 (1974).
- h. W. Sucrow, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **7**, 629 (1968).
- i. O. P. Vig, K. L. Matta, and I. Raj, *J. Ind. Chem. Soc.* **41**, 752 (1964).
- j. W. Nagata, S. Hirai, T. Okumura, and K. Kawata, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 1650 (1968).
- k. H. O. House, J. Lubinkowski, and J. J. Good, *J. Org. Chem.* **40**, 86 (1975).
- l. L. A. Paquette, G. D. Grouse, and A. K. Sharma, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 3972 (1980).

第八章 (旧版第七章)

一般参考文献

亲核取代反应

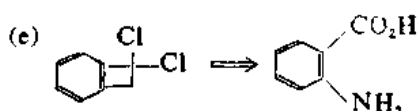
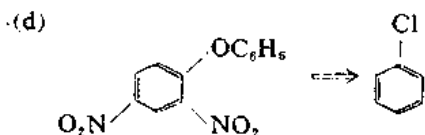
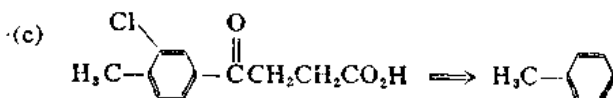
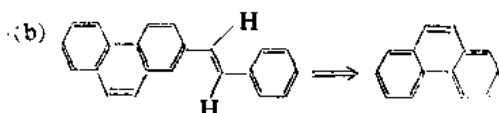
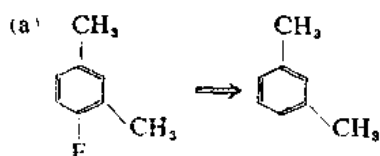
H. Zollinger, *Azo and Diazo Chemistry*, Interscience, New York (1961).

S. Patai, (ed), *The Chemistry of Diazonium and Diazo Groups*, Wiley New York, (1978).

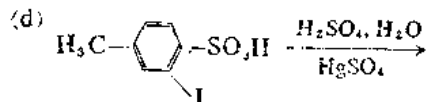
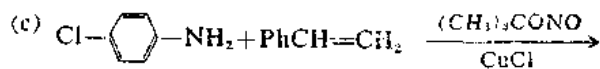
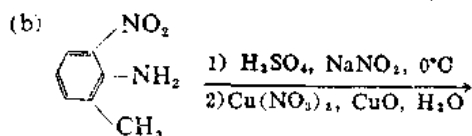
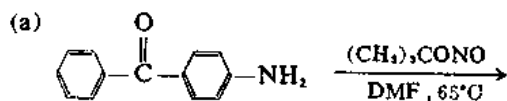
R. W. Hoffman, *Dehydrobenzene and Cycloalkynes*, Academic Press New York (1967).

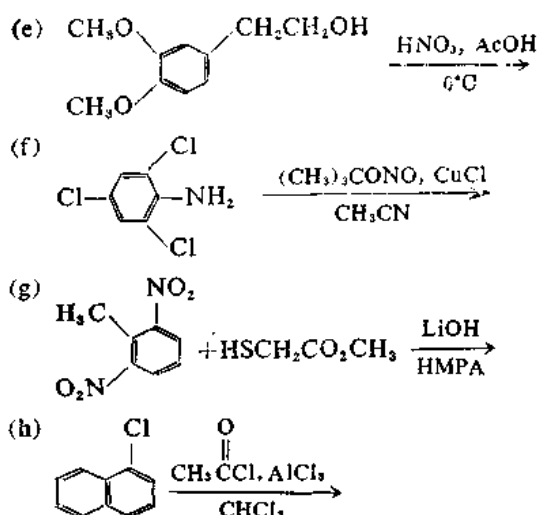
习 题

1. 见旧版第七章第 1 题 (a) — (f)。
2. 试提出短系列反应能把右边的原料转变为左边所示的需要产物。



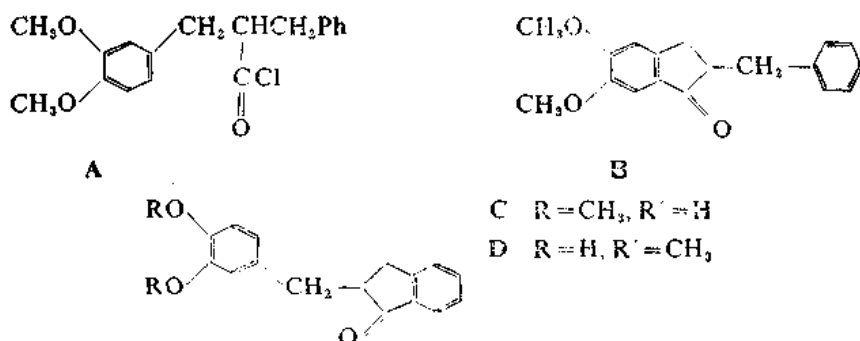
3. 见旧版第七章第 13 题。
4. 预言下列反应之产物。假如可得到不止一种产物, 指明哪一个是主要的, 哪一个是次要的。





5. 从苯和其它别的有机的或无机的试剂来合成邻位、间位和对位氟代苯丙酮, 试提出有效方法。

6. 在二溴甲烷中用一个当量的溴化铝处理化合物 A, 可得唯一产物 B, 产率 78%。当用三当量的溴化铝后, 化合物 C 和 D 却有 97% 总收产。试对此结果作出解释。

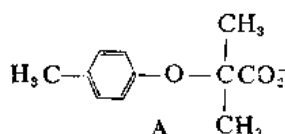


7. 在不同条件下用异丙基溴对萘烷基化, 得下列数据:

反应介质 A:	AlCl ₃ -CS ₂	
反应介质 B:	AlCl ₃ -CH ₃ NO ₂	
	α: β 比例	
反应时间 (min)	A	B
5	4:96	83:17
15	2.5:97.5	74:26
45	2:98	70:30

对这两种介质有什么因素造成产物比例之不同? 为什么比例依时间而变异?

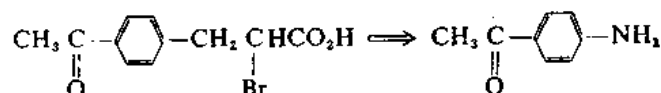
8. 加溴和溴化钾的溶液至一羧酸盐 A 的溶液中造成了一个中性化合物 (具有经验式 C₁₁H₁₃BrO₃) 沉淀出来。各种光谱数据显示化合物不是芳香性的。试提出此产物的结构并说明形成此物的意义。



9. 见旧版第七章第 9 题。

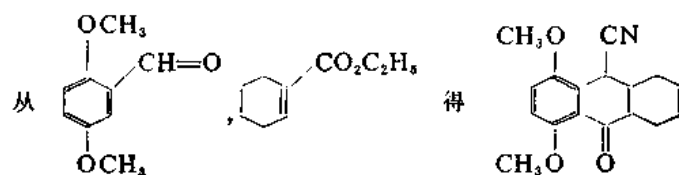
10. 题意与旧版第七章第 12 题相同, 只是用倒推符号 (\longleftarrow) 代替 \longrightarrow 。

(h)

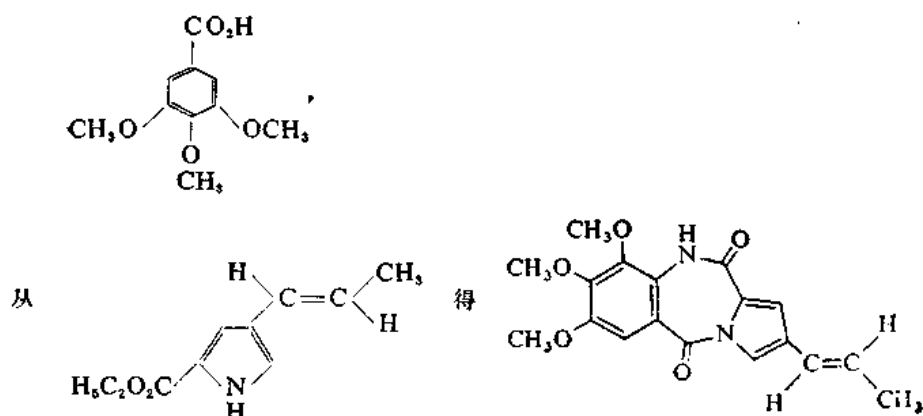


11. 部分小题(a), (b)见旧版第七章第16题(a), (b), 增加(c)–(f)。

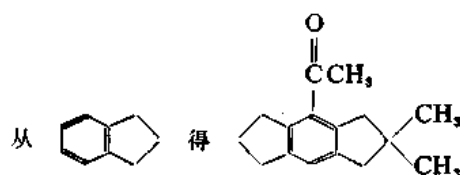
(c)



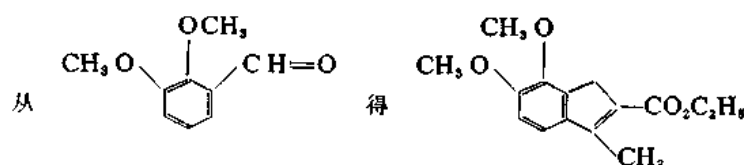
(d)



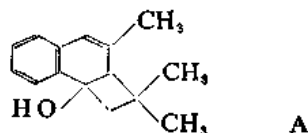
(e)



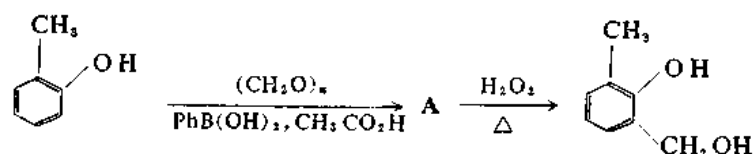
(f)



12. 3,5,5-三甲基环己-2-烯酮与 NaNH_2 (3个当量) 在 THF 中反应产生它的烯醇物。当溴苯加至这一溶液并搅拌4小时, 产物A被分离出来, 产率30%。试写出此转变的机理。



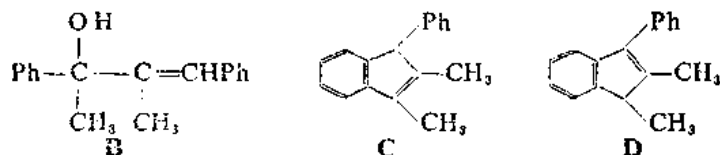
13. 用与聚甲醛及苯基硼酸加热的办法, 许多苯酚可以选择性地在邻位羟甲基化。



得到中间体A, 具有 $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_2$ 的式子, 而且第一步后就可分离出来。写出这中间体的结构并讨论它在反应中

的作用。

14. 当化合物 B 在 -78°C 溶于 FSO_3H 中, 核磁共振显示有一个碳正离子生成。如将此溶液加热至 -10°C , 生成另一种离子形式。第一种离子可给出化合物 C (用碱给以淬灭冷却), 而第二种则给出 D。这两种碳正离子的结构是什么? 为什么在淬灭后得出不同产物?



习题参考文献

- 1a. L. Friedman and H. Shechter, *J. Org. Chem.* **26**, 2522 (1961).
- b. E. C. Taylor, F. Kienzle, R. L. Robey, and A. McKillop, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 2175 (1970).
- c. G. F. Hennion and S. F. de C. McLeese, *J. Am. Chem. Soc.* **64**, 2421 (1942).
- d. J. Koo, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 1889 (1953).
- e. E. C. Taylor, F. Kienzle, R. L. Robey, A. McKillop, and J. D. Hunt, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 4815 (1971).
- f. G. A. Ropp and E. C. Coyner, *Org. Synth.* **IV**, 727 (1963).
- 2a. E. C. Taylor, E. C. Bigham, and D. K. Johnson, *J. Org. Chem.* **42**, 362 (1977).
- b. P. Studt, *Justus Liebig's Ann. Chem.* 2105 (1978).
- c. T. Jojima, H. Takeshiba, and T. Kinoto, *Bull. Chem. Soc. Japan* **52**, 2441 (1979).
- d. R. W. Bost and F. Nicholson, *J. Am. Chem. Soc.* **57**, 2368 (1935).
- e. H. Durr, H. Nickels, L. A. Pacala, and M. Jones, Jr., *J. Org. Chem.* **45**, 973 (1980).
- 3a. C. L. Perrin and G. A. Skinner, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 3389 (1971).
- b. R. A. Rossi and J. F. Bunnett, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 683 (1972).
- c. M. Jones, Jr. and R. H. Levin, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 6111 (1969).
- 4a. M. P. Doyle, J. F. Dellaria, Jr., B. Siegfried, and S. W. Bishop, *J. Org. Chem.* **42**, 3494 (1977).
- b. T. Cohen, A. G. Dietz, Jr., and J. R. Miser, *J. Org. Chem.* **42**, 2033 (1977).
- c. M. P. Doyle, B. Siegfried, R. C. Elliot, and J. F. Dellaria, Jr., *J. Org. Chem.* **42**, 2432 (1977).
- d. G. D. Figuly and J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **45**, 3728 (1980).
- e. E. McDonald and R. D. Wylie, *Tetrahedron* **35**, 1413 (1979).
- f. M. P. Doyle, B. Siegfried, and J. F. Dellaria, Jr., *J. Org. Chem.* **42**, 2426 (1977).
- g. A. P. Kozikowski, M. N. Greco, and J. P. Springer, *J. Am. Chem. Soc.* **104**, 7622 (1982).
- h. P. H. Gore and I. M. Khan, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 2779 (1979).
5. B. L. Zentz and W. H. Hartung, *J. Org. Chem.* **11**, 444 (1946).
6. T. F. Suckley, III, and H. Kepoport, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 3056 (1980).
7. G. A. Olah and J. A. Olah, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 1839 (1971).
8. E. J. Corey, S. Barcza, and G. Klotmann, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 4782 (1969).
9. E. C. Taylor, F. Kienzle, R. L. Robey, and A. McKillop, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 2175 (1970).

- 10a. J. H. Boyer and R. S. Burkis, *Org. Synth.* V, 1067 (1973).
 b. H. P. Schultz, *Org. Synth.* IV, 364 (1963); F. D. Gunstone and S. H. Tucker, *Org. Synth.* IV, 160 (1963).
 c. D. H. Hey and M. J. Perkins, *Org. Synth.* V, 51 (1973).
 d. K. Korig, D. Johnston, R. W. Hamilton, and T. J. Telinski, *Org. Synth.* IV, 576 (1963).
 e. K. G. Rutherford and W. Redmond, *Org. Synth.* V, 133 (1973).
 f. M. M. Robison and B. L. Robison, *Org. Synth.* IV, 947 (1963).
 g. R. Adams, W. Reifschneider, and A. Ferretti, *Org. Synth.* V, 107 (1973).
 h. G. H. Cleland, *Org. Synth.* 51, 1 (1971).
 11a. R. E. Ireland, C. A. Lipinski, C. J. Kowalski, J. W. Tilley, and D. M. Walba, *J. Am. Chem. Soc.* 96, 3333 (1974).
 b. J. J. Korst, J. D. Johnston, K. Butler, E. J. Bianco, L. H. Conover, and R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* 90, 439 (1968).
 c. K. A. Parker and J. Kallmerten, *J. Org. Chem.* 45, 2614, 2620 (1980).
 d. F. A. Carey and R. M. Giuliano, *J. Org. Chem.* 46, 1366 (1981).
 e. R. B. Woodward and T. R. Hoyer, *J. Am. Chem. Soc.* 99, 8007 (1977).
 f. E. C. Horning, J. Koo, M. S. Fish, and G. N. Walker, *Org. Synth.* IV, 408 (1963); J. Koo, *Org. Synth.* V, 550 (1973).
 12. M. Essiz, G. Guillaumet, J.-J. Brunet, and P. Caubere, *J. Org. Chem.* 45, 240 (1980).
 13. W. Nagata, K. Okada, and T. Aoki, *Synthesis*, 365 (1979).
 14. W. G. Miller and C. U. Pittman, Jr., *J. Org. Chem.* 39, 1955 (1974).

第九章 (与旧版第八章内容类似)

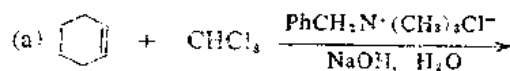
一般参考文献

重排与环化

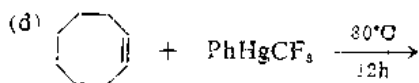
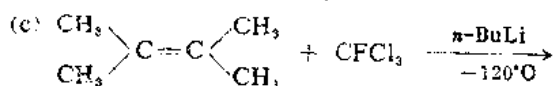
W. S. Johnson, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 15, 9 (1976).

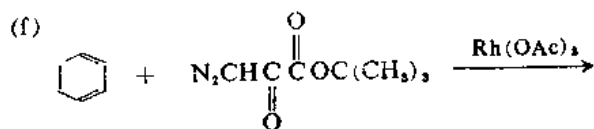
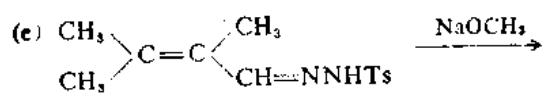
习 题

1. 指出下列反应的预期主要产物:

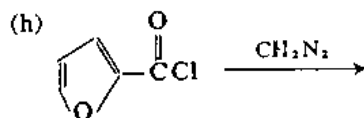


(b) 见旧版第八章第 1 题(f)。

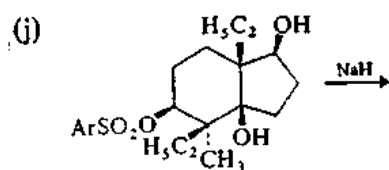




(g) 见旧版第八章第 1 题 (d)

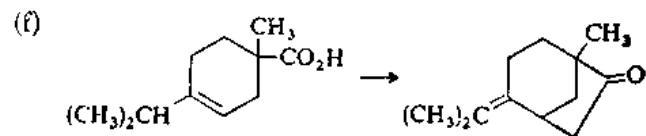
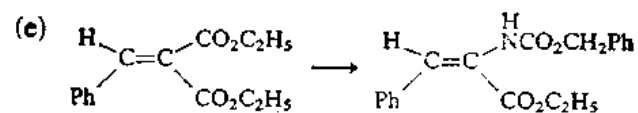
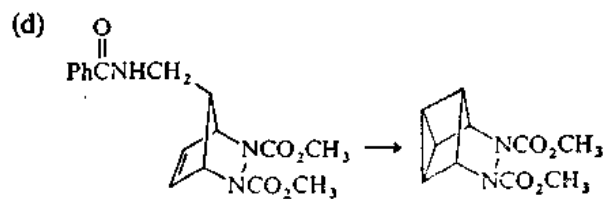
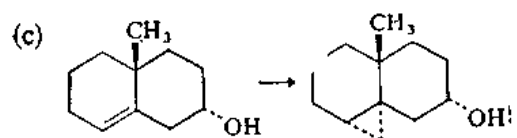
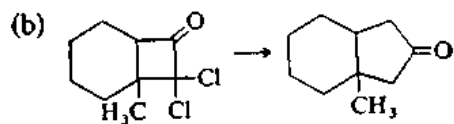
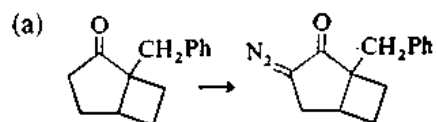


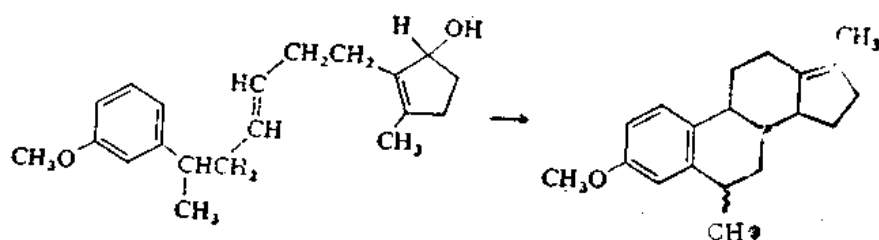
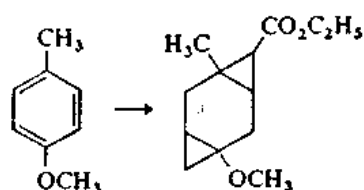
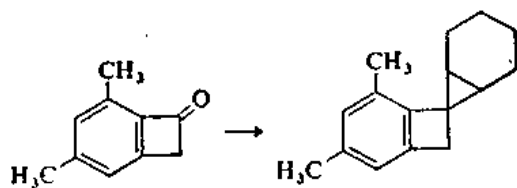
(i) 见旧版第八章第 1 题 (b)。



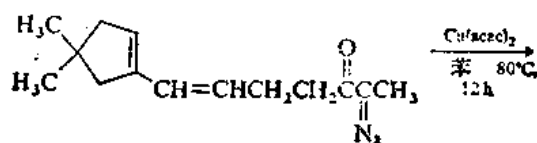
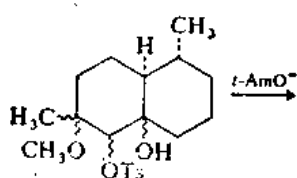
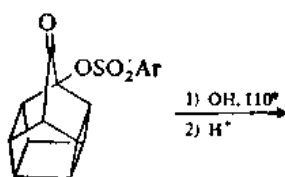
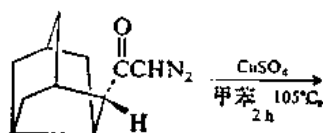
2. 见旧版第八章第 2 题。

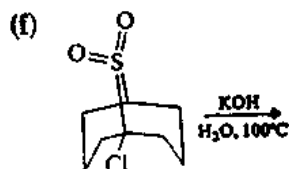
3. 指出对下列转变能实现的适当试剂和几个反应的条件(不需多步)。



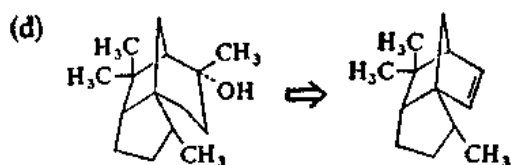
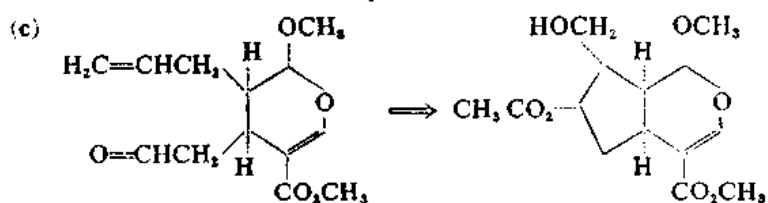
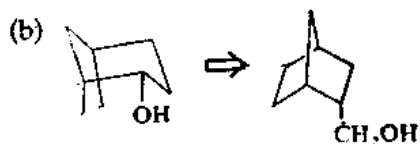
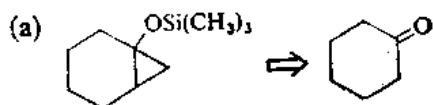


- (2)

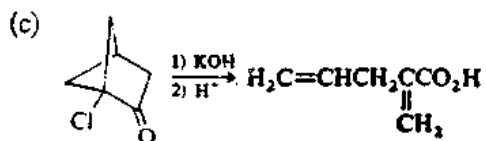
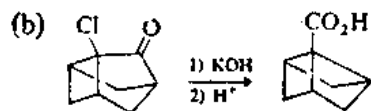
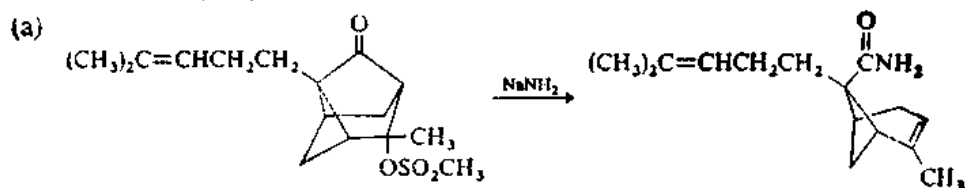




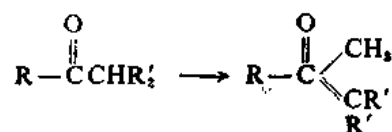
9. 从右边原料到左边要的物品只需几步反应系列就能完成。试设计连续反应。



10. 对下列反应写出机理。

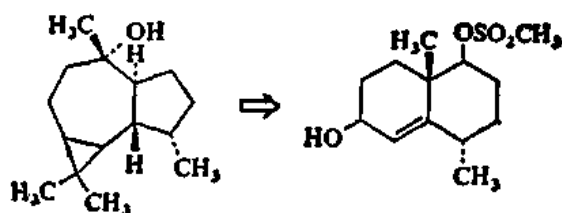


11. 把无环的和环状酮转变为 α, β -不饱和酮需要加入 $=CCH_3$ 单元, 要设计出一系列反应。



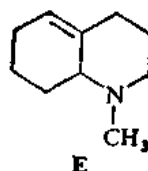
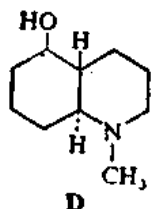
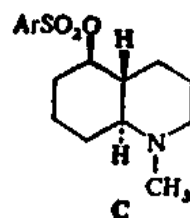
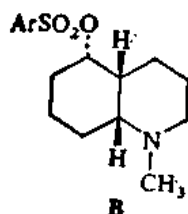
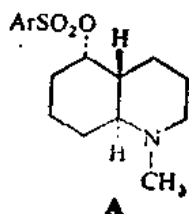
方法需用卡宾类试剂, 1-碘-1, 1-二氯乙烷作为关键试剂。总反应包括三步, 一步在卡宾反应之前, 一步在卡宾反应之后。试用键转变分析方法和你对卡宾化学的知识设计这些反应系列。

12. 从下面的八氢合萜衍生物合成“球醇(globulol)”要四步反应。这些包括加一卡宾, 碎裂反应和酸催化的环癸-2, 7-二烯醇的环化, 而不一定互相衔接。最后一步把二溴环丙烷用二甲基酮试剂转变为二甲基环丙烷。从“球醇”倒推, 试找出反应系列并对每步提出所用试剂。



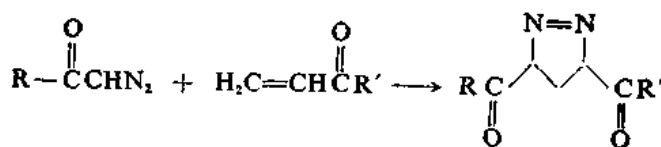
“球醇”

13. 下列三个十氢合萜在溶剂解后各得不同产物。一个得到 9-甲基氨基-反-5-壬烯醛, 一个得 9-甲基氨基-顺-壬烯醛, 第三个得两种萜烯衍生物 D 和 E 的混合物。试找出哪个化合物生成哪种产物。说明你的理由。

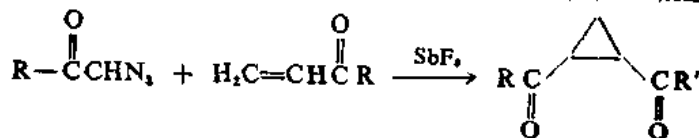


14. 见旧版第八章第 10 题。

15. 正常的酰基重氮化合物与简单的 α, β -不饱和羰基化合物之间进行的是环加成反应。



但是, 当反应在刘易斯酸中进行时, 特别是五氟化锑存在下, 反应进程不同, 得一二酰基环丙烷:



试对在 SbF_5 存在下反应路线改变作出机理的解释。

习题参考文献

- 1a. S. Julia and A. Ginebreda, *Synthesis*, 682 (1977).
- b. R. Breslow and H. W. Chang, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 2367 (1961).
- c. D. J. Burton and J. L. Hahnfeld, *J. Org. Chem.*, **42**, 828 (1977).
- d. D. Seyferth and S. P. Hopper, *J. Org. Chem.*, **37**, 4070 (1972).
- e. G. L. Closs, L. E. Closs, and W. A. Böll, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 3796 (1963).
- f. L. G. Mueller and R. G. Lawton, *J. Org. Chem.*, **44**, 4741 (1979).
- g. F. G. Bordwell and M. W. Carlson, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 3377 (1970).
- h. A. Burger and G. H. Harnest, *J. Am. Chem. Soc.*, **65**, 2382 (1943).
- i. E. Schmitz, D. Habisch, and A. Stark, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2**, 548 (1963).
- j. R. Zurflüh, E. N. Wall, J. B. Siddall, and J. A. Edwards, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 6224 (1968).
- 2a. W. J. Hehre, J. A. Pople, W. A. Lathan, L. Radom, E. Wasserman, and Z. R. Wasserman, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 4378 (1976); N. C. Baird and K. F. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 1333 (1978).
- b. P. H. Mueller, N. G. Rondan, K. N. Houk, J. F. Harrison, D. Hooper, B. H. Willen, and J. F. Liebman, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 5049 (1981).
- c. d. R. Gleiter and R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 5457 (1968).
- 3a. K. B. Wiberg, B. L. Furtek, and L. K. Olli, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 7675 (1979).
- b. A. E. Greene and J.-P. Depres, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 4003 (1979).
- c. R. A. Moss and E. Y. Chen, *J. Org. Chem.*, **46**, 1466 (1981).
- d. B. M. Trost, R. M. Cory, P. H. Scudder, and H. B. Neubold, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 7813 (1973).
- e. T. J. Nitz, E. M. Holt, B. Rubin, and C. H. Stammer, *J. Org. Chem.*, **46**, 2667 (1981).
- f. L. N. Mander, J. V. Turner, and B. G. Coombe, *Austral. J. Chem.*, **27**, 1985 (1974).
- g. P. J. Jessup, C. B. Petty, J. Roos, and L. E. Overman, *Org. Synth.*, **59**, 1 (1979).
- h. H. Dürr, H. Nickels, L. A. Pacala, and M. Jones, Jr., *J. Org. Chem.*, **45**, 973 (1980).
- i. G. A. Schiehser and J. D. White, *J. Org. Chem.*, **45**, 1864 (1980).
- j. M. B. Groen and F. J. Zoelen, *J. Org. Chem.*, **43**, 1961 (1978).
4. C. D. Poulter, E. C. Friedrich, and S. Winstein, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 6892 (1969).
5. P. L. Barili, G. Berti, B. Macchia, and L. Monti, *J. Chem. Soc. C*, 1168 (1970).
- 6a. R. K. Hill and D. A. Cullison, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 2923 (1973).
- b. A. B. Smith, III, B. H. Toder, S. J. Branca, and R. K. Dieter, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 1996 (1981).
7. E. W. Warnhoff, C. M. Wong, and W. T. Tai, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 514 (1968).
- 8a. S. A. Godleski, P. von, R. Schleyer, E. Osawa, Y. Inamoto, and Y. Fujikura, *J. Org. Chem.*, **41**, 2596 (1978).
- b. P. E. Eaton, Y. S. Or, and S. J. Branca, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 2134 (1981).
- c. G. H. Posner, K. A. Babiak, G. L. Loomis, W. J. Frazee, R. D. Mittal, and I. L. Karle, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 504 (1981).

- J. Am. Chem. Soc.* **102**, 7498 (1980).
- d. T. Hudlicky, F. J. Koszyk, T. M. Kutchan, and J. P. Sheth, *J. Org. Chem.* **45**, 5020 (1980).
- e. L. A. Paquette and Y. -K. Han, *J. Am. Chem. Soc.* **103**, 1835 (1981).
- f. L. A. Paquette and R. W. Houser, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 3870 (1969).
- 9a. Y. Ito, S. Fujii, M. Nakatsuka, F. Kawamoto, and T. Saegusa, *Org. Synth.* **59**, 113 (1979).
- b. P. Nedenskov, H. Heide, and N. Clauson-Kass, *Acta Chem. Scand.* **16**, 246 (1962).
- c. L. -F. Fietze, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 946 (1974).
- d. E. G. Breithotte and A. G. Fallis, *J. Org. Chem.* **43**, 1964 (1978).
- 10a. S. D. Larsen and S. A. Monti, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 8015 (1977).
- b. S. A. Monti and J. M. Harless, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 2690 (1977).
- c. F. T. Bond and C. -Y. Ho, *J. Org. Chem.* **41**, 1421 (1976).
11. L. Blanco, N. Slougui, G. Roussau, and J. M. Conia, *Tetrahedron Lett.* **645** (1981).
12. J. A. Marshall and J. A. Ruth, *J. Org. Chem.* **39**, 1971 (1974).
13. C. A. Grob, H. R. Kiefer, H. J. Lutz, and H. J. Wilkens, *Helv. Chim. Acta* **50**, 416 (1967).
14. W. M. Jones, R. C. Joines, J. A. Myers, T. Mitsunashi, K. E. Krajca, E. E. Waali, T. L. Davis, and A. B. Turner, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 826 (1973); G. G. Vander Stouw, A. R. Kraska, and H. Schechter, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 1655 (1972); P. Schissel, M. E. Kent, D. J. McAdoo, and E. Hefia, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 2147 (1970); W. J. Baron, M. Jones, Jr., and P. P. Cagar, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 4739 (1970); E. Hedaya and M. E. Kent, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 3283 (1971); C. Mayor and W. M. Jones, *J. Org. Chem.* **42**, 4498 (1978).
15. M. P. Doyle, W. E. Buhro, and J. F. Della'ia Jr., *Tetrahedron Lett.* **4429** (1979).

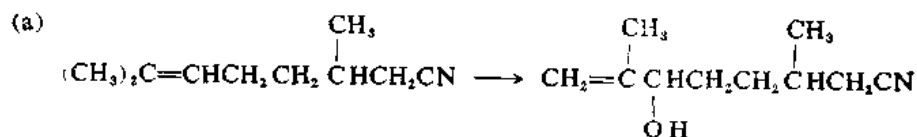
第十章 氧化反应 (与旧版第九章内容相似)

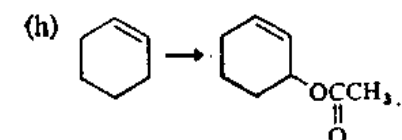
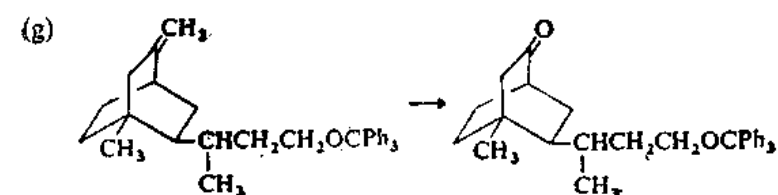
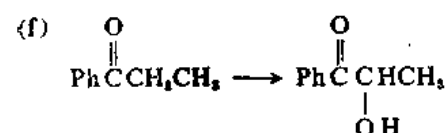
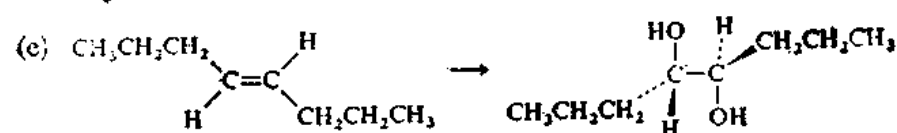
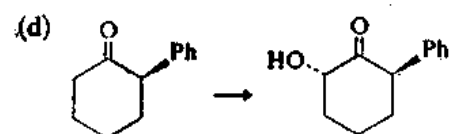
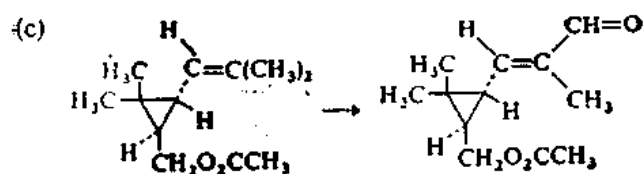
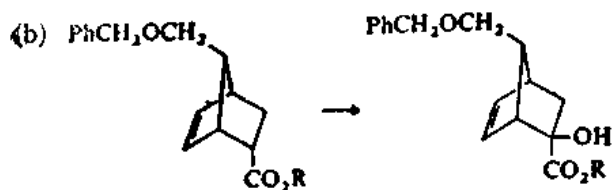
一般参考文献

- W. S. Trahanovsky (ed) *Oxidation in Organic Chemistry*, Part C, Academic Press, New York (1978).
- P. S. Bailey, *Oxidation in Organic Chemistry*, Vol I, Academic Press, New York (1978); Vol II, Academic Press, New York (1982).
- H. H. Wasserman and R. W. Murray, ed., *Singlet Oxygen*, Academic Press, New York (1979).

习 题

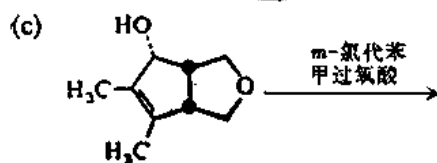
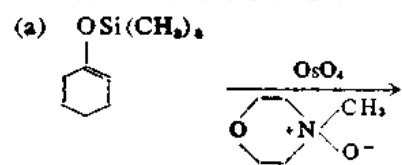
1. 指出进行下列转变所需的适当氧化剂:

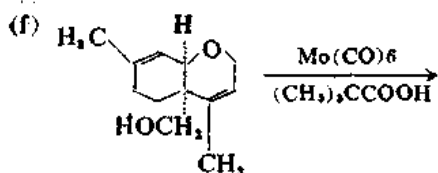
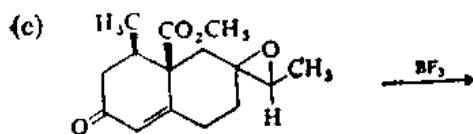
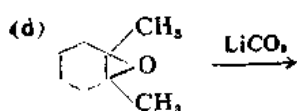




2. 见旧版第九章第 8 题。

3. 预言下列反应产物。注意考虑立体化学问题。





(b) (g) (h) 在旧版第九章第 6 题 (a), (b), (c) 中已有。

4. 见旧版第九章第 25 题。

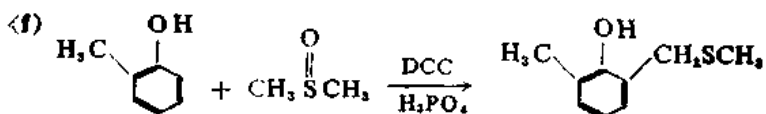
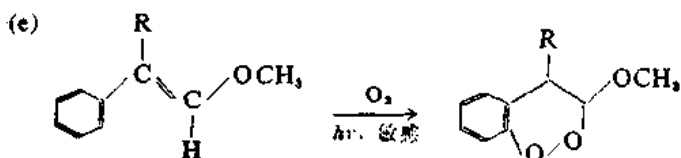
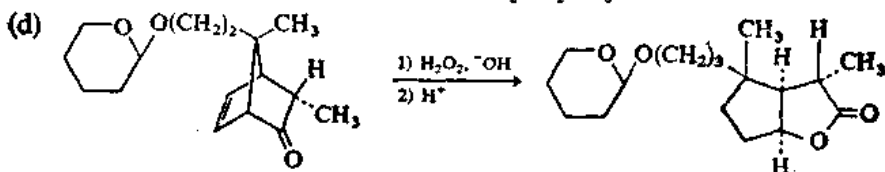
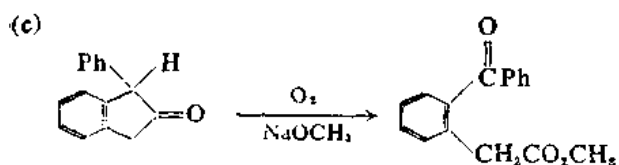
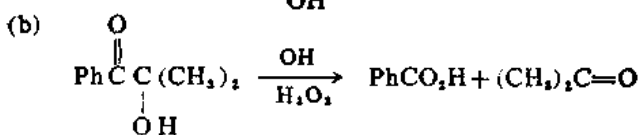
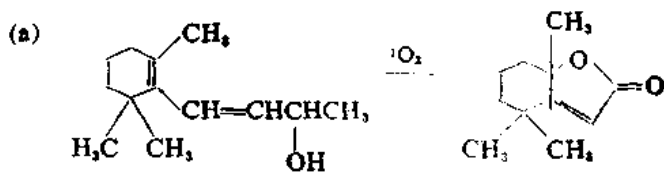
5. 直接氧化第一卤代物或对甲苯磺酸酯至醛能用在碱条件下与二甲亚碘的反应来进行。试写出这一通用反应的机理。

6. 见旧版第九章第 17 题。

7. 见旧版第九章第 18 题。

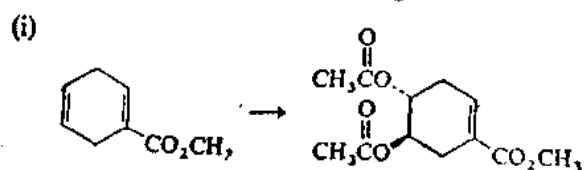
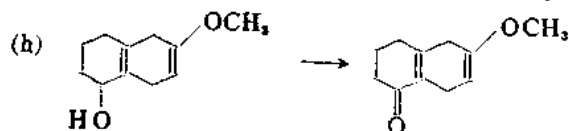
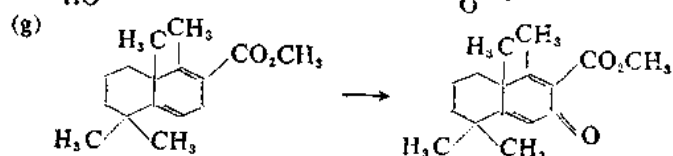
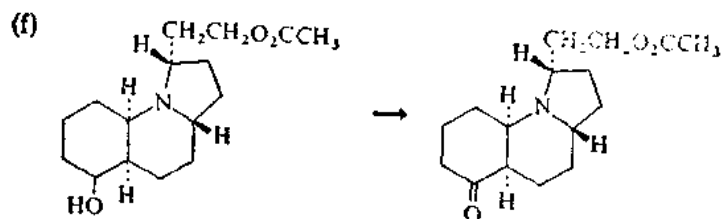
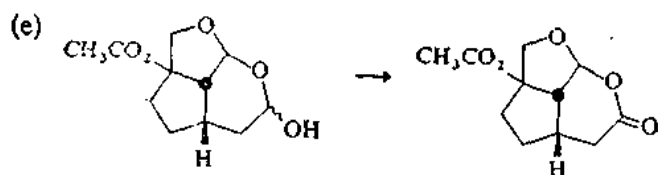
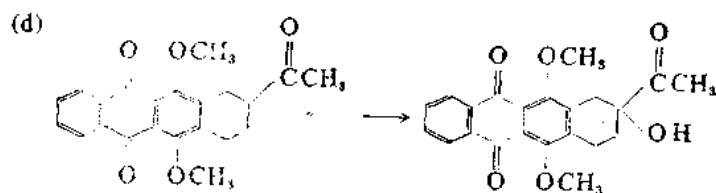
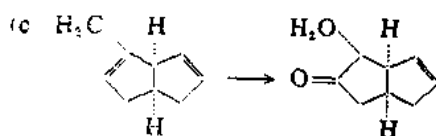
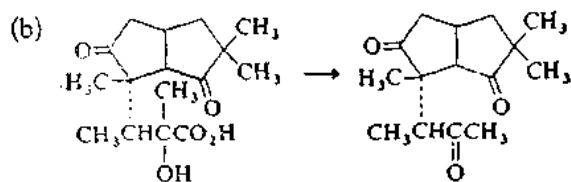
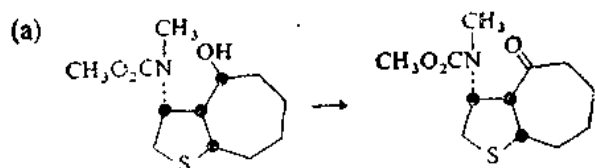
8. 见旧版第九章第 22 题。

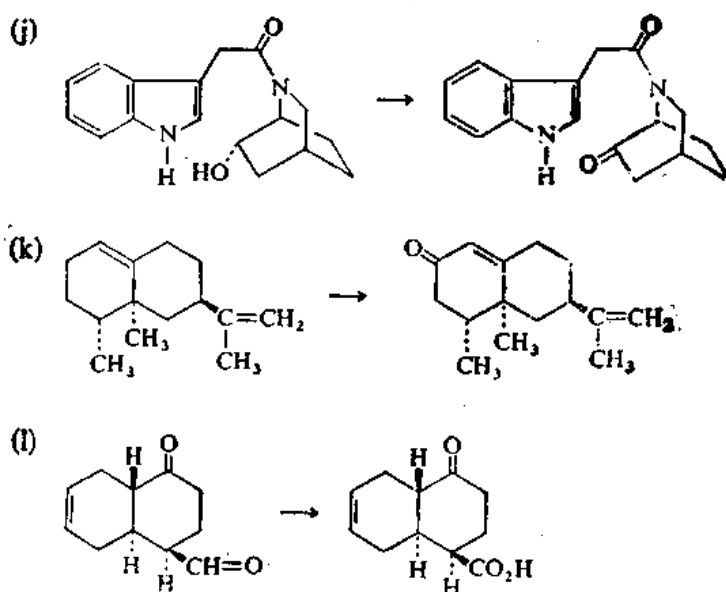
9. 试对下列反常的氧化反应写出其机理。



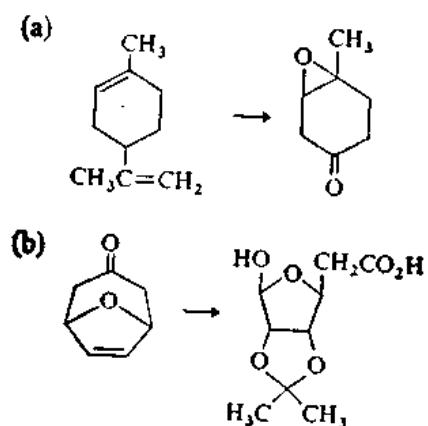
没有对位异构体产物

10. 指出实现下列转变所需的一种或多种氧化剂。每一分子均有选择性或要保留潜在敏感官能团的问题。多数情况“一锅煮”的方法是可能的,而且不需超过三步反应。解释你挑选试剂的理论根据。

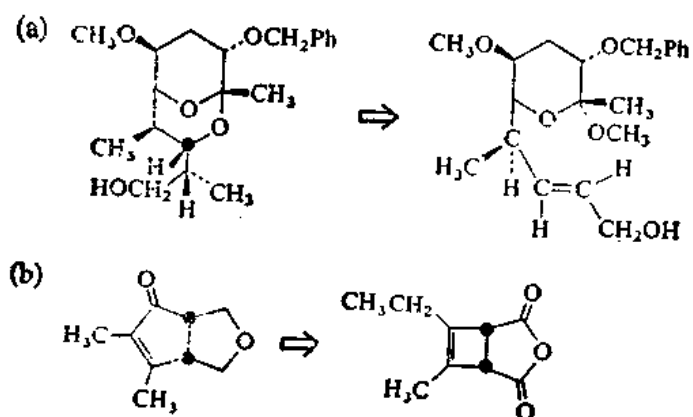


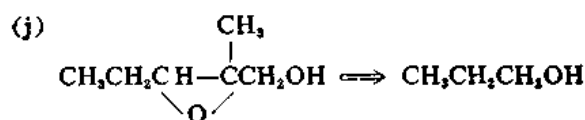
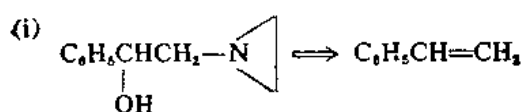
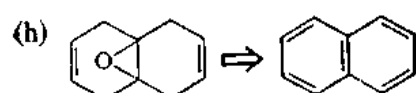
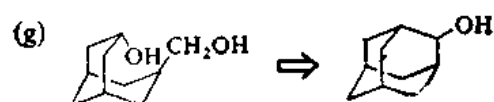
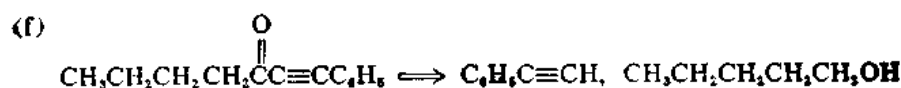
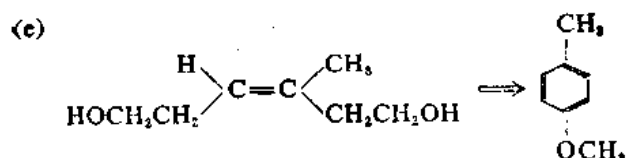
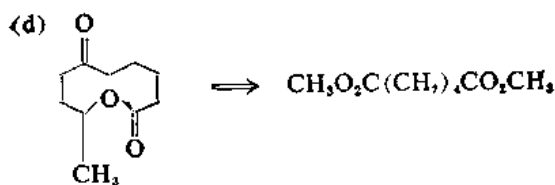
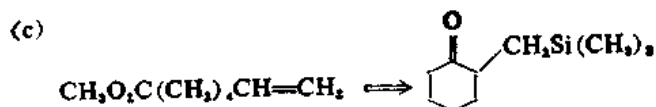


11. 下列两个转变是通过短线反应系列其中包括几步氧化步骤来实现的。试推导出能推动这些转变的 各步并建议每一步适用的试剂。

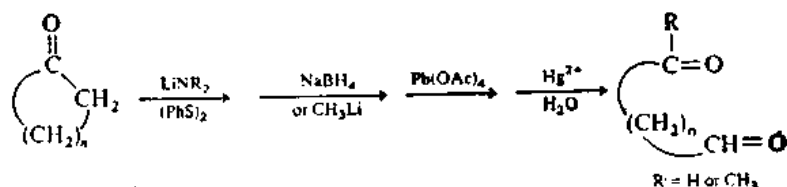


12. 试设计出一系列反应完成从原料(右边)到产品(左边)的转化。仔细审查立体化学的要求。

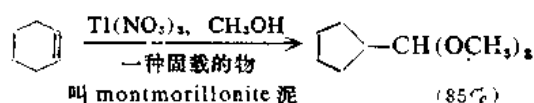




13. 有一个氧化分裂环状酮的方法涉及四步反应。第一步,把酮转为 α -苯基碲化衍生物(参考旧版 3.7 节,新版 4.7 节)。然后酮转变为醇,用还原或加一个有机锂试剂均可。这个化合物再用四乙酸铅处理得一种氧化产物,后者的羟基被乙酰基化并有额外的氧加在 β -碲醇上。在 Hg^{2+} 存在下把这个中间体水解至二羰基化合物。试画出每一步反应产物可能的结构和总体反应机理:



14. 某些铊盐如 $\text{Ti}(\text{NO}_3)_3$ 发生氧化反应之外同时伴随重排反应,特别当铊盐载于惰性物料上时产率很高。有两个例子如下。写出合理的机理。





习题参考文献

- 3a. Y. Butsugan, S. Yoshida, M. Muto, and T. Bito, *Tetrahedron Lett.* 1129 (1971).
- b. E. J. Corey and H. E. Ensley, *J. Am. Chem. Soc.* 97, 6908 (1975).
- c. R. G. Gaughan and C. D. Poulter, *J. Org. Chem.* 44, 2441 (1979).
- d. E. Vedejs, D. A. Engler, and J. E. Telschow, *J. Org. Chem.* 43, 188 (1978).
- e. K. Akashi, R. E. Palermo, and K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* 43, 2063 (1978).
- f. A. Hassner, R. H. Reuss, and H. W. Pinnick, *J. Org. Chem.* 40, 3427 (1975).
- g. R. N. Mirrington and K. J. Schmalzl, *J. Org. Chem.* 37, 2877 (1972).
- h. K. B. Sharpless and R. F. Lauer, *J. Org. Chem.* 39, 429 (1974).
2. E. L. Eliel, S. H. Schroeter, T. J. Brett, F. J. Biros, and J. -C. Richer, *J. Am. Chem. Soc.* 88, 3327 (1966).
- 3a. J. P. McCormick, W. Tomasik, and M. W. Johnson, *Tetrahedron Lett.* 607 (1981).
- b. H. C. Brown, J. H. Kawakami, and S. Ikegami, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 6914 (1970).
- c. R. M. Scarborough, Jr., B. H. Toder, and A. B. Smith, III, *J. Am. Chem. Soc.* 102, 3904 (1980).
- d. B. Rickborn and R. M. Gerkin, *J. Am. Chem. Soc.* 90, 4193 (1968).
- e. J. A. Marshall and R. A. Ruden, *J. Org. Chem.* 36, 594 (1971).
- f. G. A. Kraus and B. Roth, *J. Org. Chem.* 45, 4825 (1980).
- g. T. Sakan and K. Abe, *Tetrahedron Lett.* 2471 (1968).
- h. K. J. Clark, G. I. Fray, R. H. Jagger, and R. Robinson, *Tetrahedron* 6, 217 (1959).
4. E. E. Royals and J. C. Leffingwell, *J. Org. Chem.* 31, 1937 (1966).
5. W. W. Epstein and F. W. Sweat, *Chem. Rev.* 67, 247 (1967).
6. D. P. Higley and R. W. Murray, *J. Am. Chem. Soc.* 96, 3330 (1974).
7. R. Criegee and P. Günther, *Chem. Ber.* 96, 1564 (1963).
8. W. P. Keaveney, M. G. Berger, and J. J. Pappas, *J. Org. Chem.* 32, 1537 (1967).
- 9a. S. Ise, S. Katsumura, S. B. Hyeon, and T. Sakan, *Tetrahedron Lett.* 1089 (1971).
- b. Y. Ogata, Y. Sawaki, and M. Shiroyama, *J. Org. Chem.* 42, 4061 (1977).
- c. F. G. Bordwell and A. C. Knipe, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 3416 (1971).
- d. B. M. Trost, P. R. Bernstein, and P. C. Funtschilling, *J. Am. Chem. Soc.* 101, 4378 (1979).
- e. C. S. Foote, S. Mazur, P. A. Burns, and D. Lerdal, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 586 (1973).
- f. J. P. Marino, K. E. Pfitzner, and R. A. Olofson, *Tetrahedron* 27, 4181 (1971).
- 10a. P. N. Confalone, C. Pizzolato, D. L. Confalone, and M. R. Uskokovic, *J. Am. Chem. Soc.* 102, 1954 (1980).
- b. S. Danishefsky, R. Zamboni, M. Kahn, and S. J. Etheredge, *J. Am. Chem. Soc.* 103, 3460 (1981).
- c. J. K. Whitesell, R. S. Matthews, M. A. Minton, and A. M. Helbling, *J. Am. Chem. Soc.*

- 103, 3468 (1981).
- d. F. A. J. Kerdesky, R. J. Ardecky, M. V. Lakshmikanthan, and M. P. Cava, *J. Am. Chem. Soc.* **103**, 1992 (1981).
 - e. J. K. Whitesell and R. S. Matthews, *J. Org. Chem.* **43**, 1650 (1978).
 - f. R. Fujimoto, Y. Kishi, and J. F. Blount, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 7154 (1980).
 - g. S. P. Tanis and K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 4398 (1979).
 - h. R. B. Miller and R. D. Nash, *J. Org. Chem.* **38**, 4424 (1973).
 - i. R. Grewe and I. Hinrichs, *Chem. Ber.* **97**, 413 (1964).
 - j. W. Nagata, S. Hirai, K. Kawata, and T. Okumura, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 5115 (1967).
 - k. W. G. Dauben, M. Lorber, and D. S. Fullerton, *J. Org. Chem.* **34**, 3587 (1969).
 - l. E. E. van Tamelen, M. Shamma, A. W. Burgstahler, J. Wolinsky, R. Tamm, and P. E. Aldrich, *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 5006 (1958).
- 11a. F. Delay and G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **62**, 2168 (1979).
 - b. R. Noyori, T. Sato, and Y. Hayakawa, *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 2561 (1978).
 - 12a. R. E. Ireland, P. G. M. Wuts, and B. Ernst, *J. Am. Chem. Soc.* **103**, 3205 (1981).
 - b. R. M. Scarborough, Jr., B. H. Toder, and A. B. Smith, III, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 3904 (1980).
 - c. P. F. Hudrlik, A. M. Hudrlik, G. Nagendrapra, T. Yimenu, E. T. Zellers, and E. Chin, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 6894 (1980).
 - d. T. Wakamatsu, K. Akasaka, and Y. Ban, *J. Org. Chem.* **44**, 2908 (1979).
 - e. D. A. Evans, C. E. Sacks, R. A. Whitney, and N. G. Mandel, *Tetrahedron Lett.* 727 (1978).
 - f. F. Bourelle-Wagnier, M. Vincent, and J. Chucho, *J. Org. Chem.* **45**, 428 (1980).
 - g. J. A. Zalikowski, K. E. Gilbert, and W. T. Borden, *J. Org. Chem.* **45**, 345 (1980).
 - h. E. Vogel, W. Klug, and A. Breuer, *Org. Synth.* **55**, 86 (1976).
 - i. L. D. Spicer, M. W. Bullock, M. Garber, W. Groth, J. J. Hand, D. W. Long, J. L. Sawyer, and R. S. Wayne, *J. Org. Chem.* **33**, 1350 (1968).
 - j. B. E. Rossiter, T. Katsuki, and K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **103**, 464 (1981).
 13. B. M. Trost and K. Hiroi, *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 6911 (1975).
 14. E. C. Taylor, C. -S. Chiang, A. McKillop, and J. F. White, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 6750 (1976).

第十一章 (在旧版为第十章 内容略有变动)

一般参考文献

合成用等价基团

- D. Seebach, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **18**, 239 (1979).
 D. Lednicer, *Adv. Org. Chem. Methods Results* **8**, 179 (1972).

不对称合成

- H. S. Mosher and J. D. Morrison, *Asymmetric Organic Reaction*, 2nd. ed. American Chemical

Society, Washington (1976).

Y. Izumi and A. Tai, *Stereodifferentiating Reactions*, Academic Press, New York (1977).

H. B. Kagan and J. C. Faud, *Top. Stereochem.* **10**, 175 (1977).

D. Valentine, Jr., and J. W. Scott, *Synthesis*, 329 (1978).

J. W. Apsimon, *Tetrahedron*, **35**, 2797 (1979).

P. A. Bartlett, *Tetrahedron* **36**, 3 (1980).

倒推合成分析

S. Warren, *Designing Organic Synthesis, A Programmed Introduction to the Synthon Approach*, Wiley, New York (1978).

全合成描述

S. Danishefsky and S. E. Danishefsky, *Progress in Total Synthesis*, Meredith, New York (1979).

N. Anand, J. S. Bindra, and S. Ranganathan, *Art in Organic Synthesis*, Holden-Day, San Francisco (1970).

J. S. Bindra and R. Bindra, *Creativity in Organic Synthesis*, Academic Press, New York (1973).

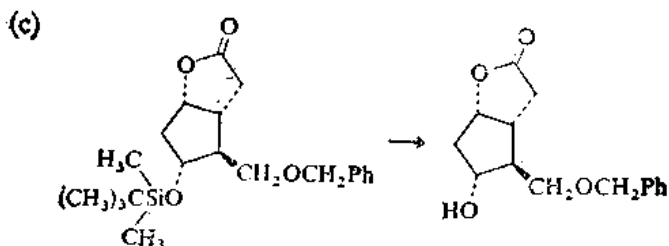
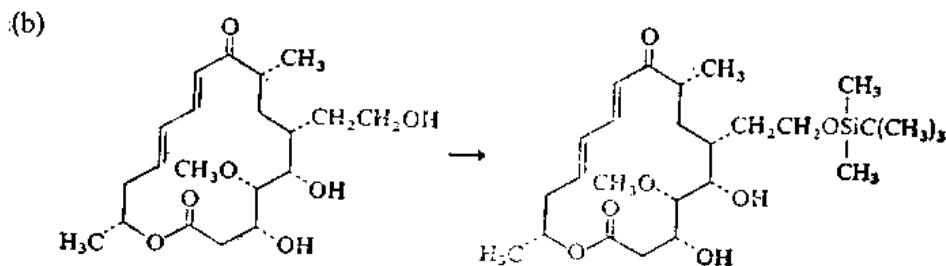
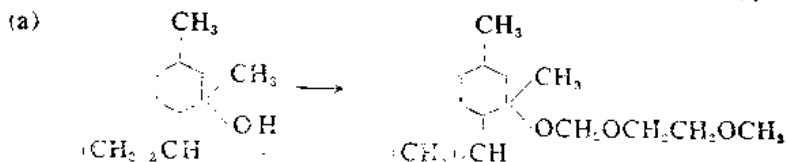
光活性天然产物作为原料的合成

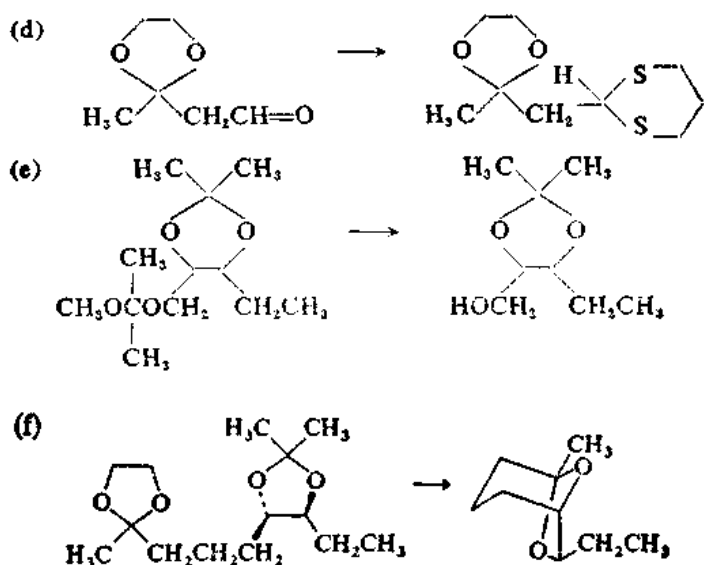
S. Hanessian, *Acc. Chem. Res.* **12**, 159 (1979).

E. Fraser-Reid and R. C. Anderson, *Fortschritte Chem. Org. Naturstoffe*, **39**, 1 (1980).

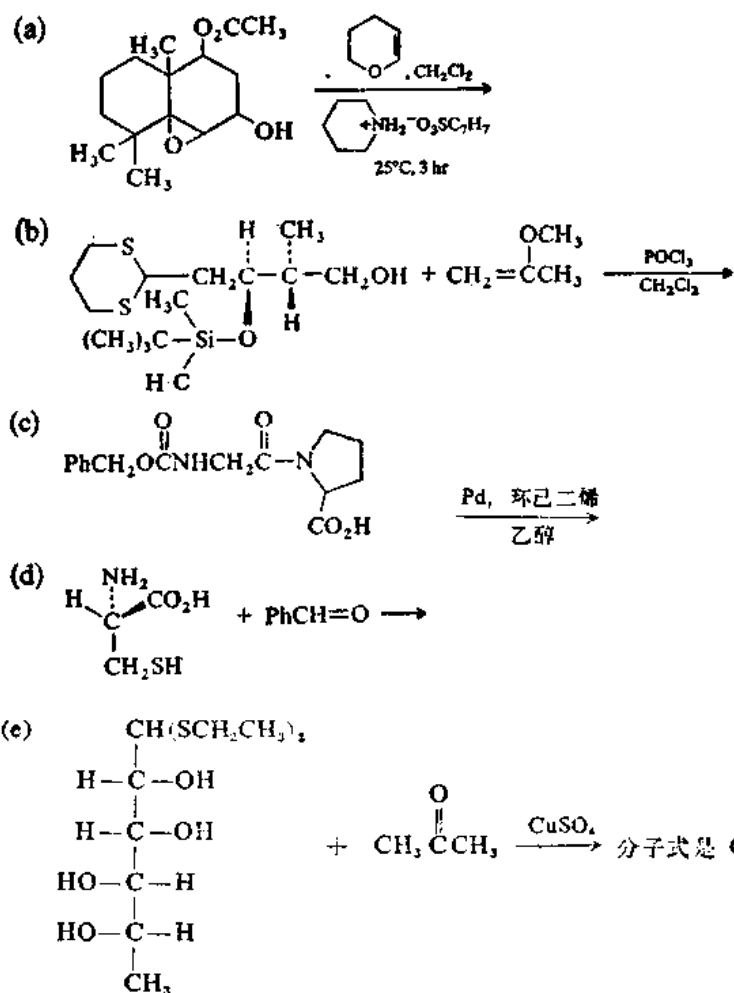
习 题

1. 下列需要引入或除去保护基团而发生的转变指出合适的反应条件。





2. 在下列反应条件下该得何产物?



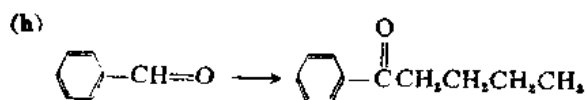
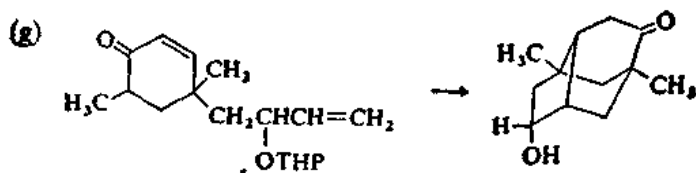
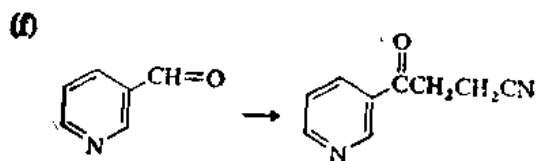
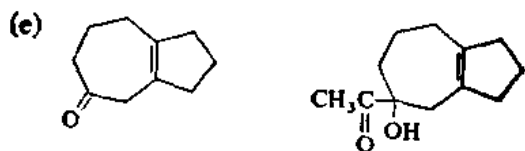
3. 见旧版第十章第1题。

4. 在某种情况下, 下面一些基团可对第二胺作为暂时性的保护基团, 它可以第三取代基方式被除去。试举出随后除去每种基团的合适条件。

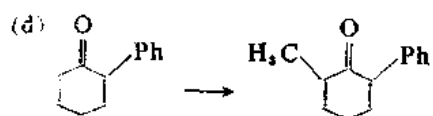
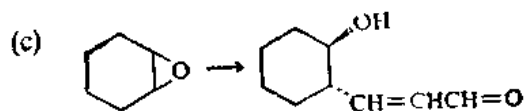
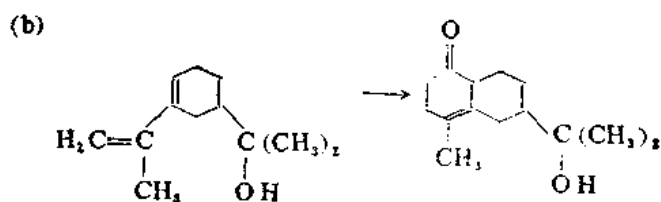
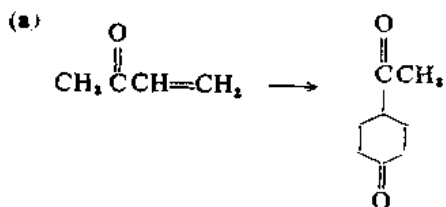
(a) PhCH_2- , (b) $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-$, (c) $\text{CH}_2=\text{CH}-$, (d) $\text{PhCH}_2\text{OCH}_2-$

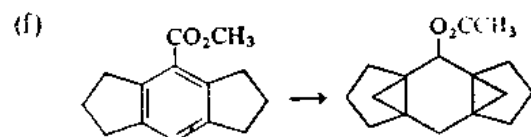
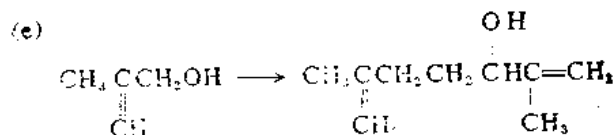
5. 试写出如何有效地利用合成等价基团于下列转变中。

(a) (b) (c) (d) 在旧版第十章第 3 题中已有。

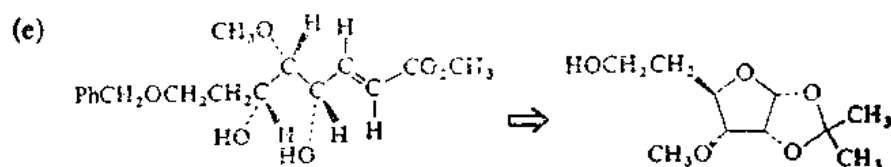
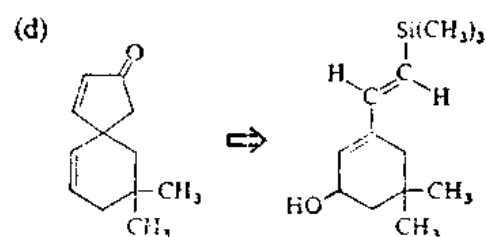
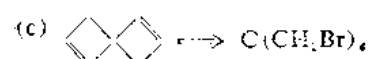
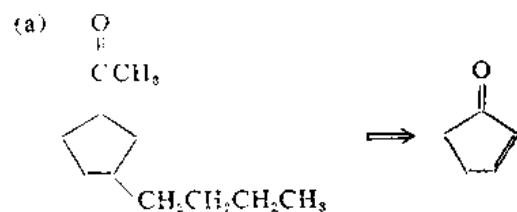


6. 试举能完成下列每一个转变的试剂或短系列反应。

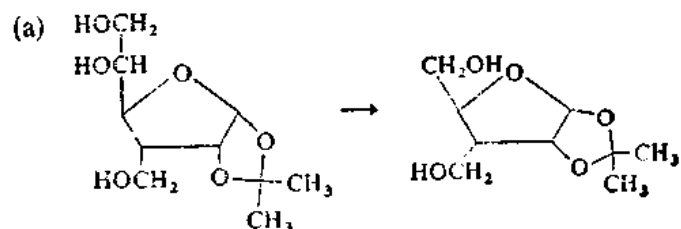


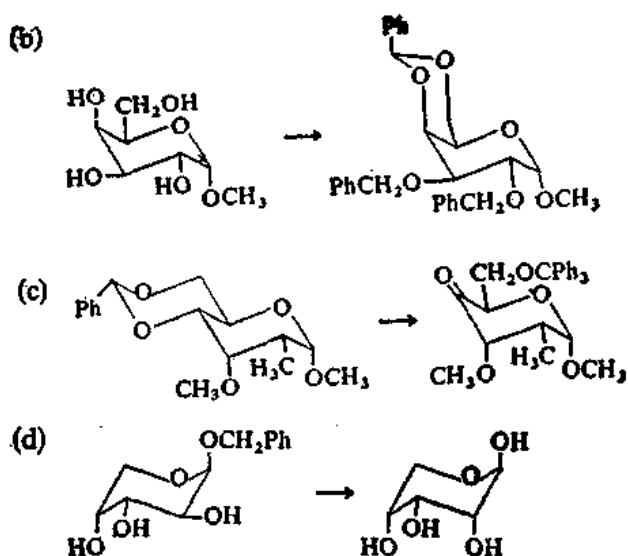


7. 写出从右边的原料到左边的产物需要的试剂或短系列反应来完成各合成。

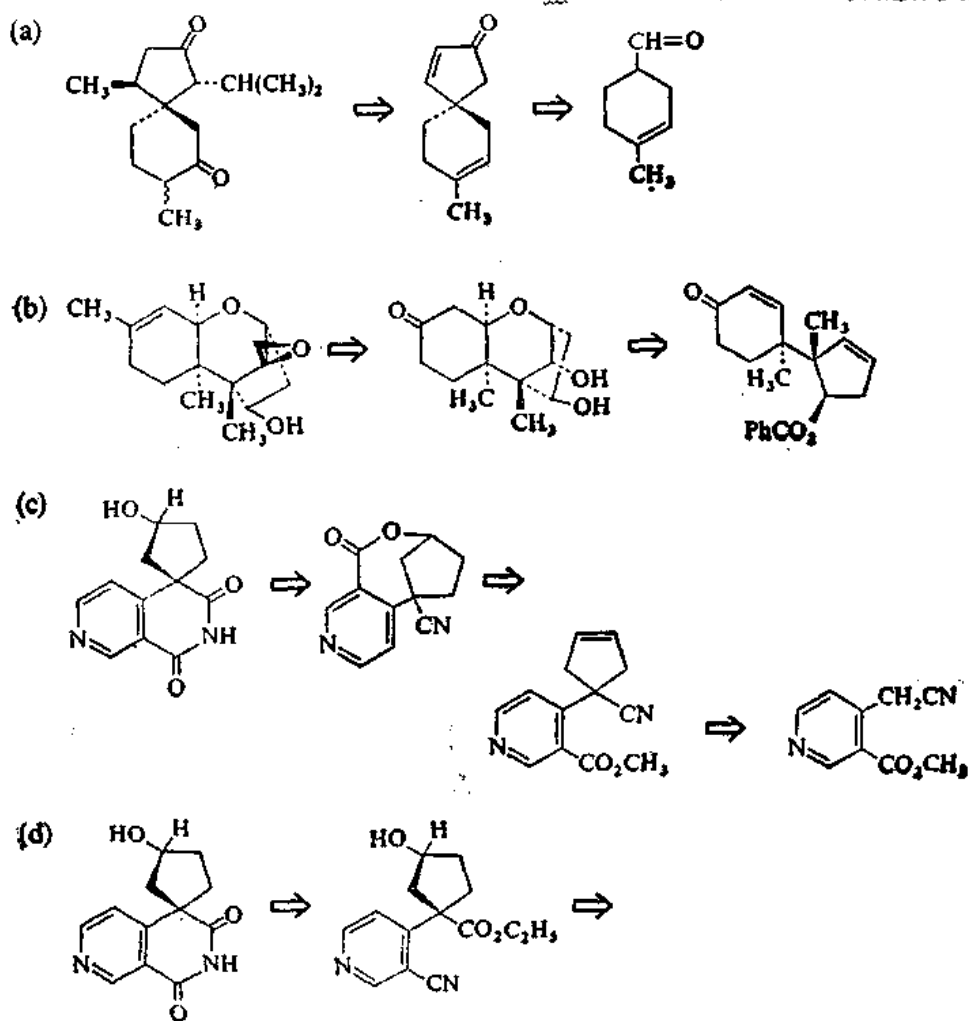


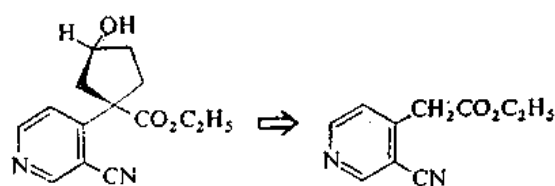
8. 由于糖在自然界中为易得的纯光学化合物，可在合成光学活性物质中用作有用的原料，但在糖中有很多类似官能团而需要选择性保护和反应的灵活技术。试述如何使用保护基团与/(或)选择性试剂以达到需求如下列转变。





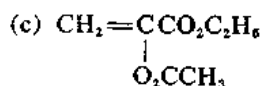
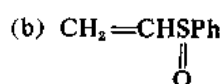
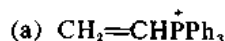
9. 天然产物的全合成中的组分的合成转变可用通用倒推法来完成。对每一例推断裂处试提出试剂或能完成前进合成反应的短系列反应。你所建议的路线应为非对映选择性的, 而不需为对映选择性的。



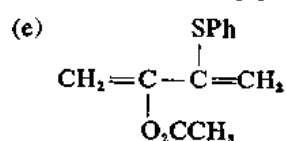
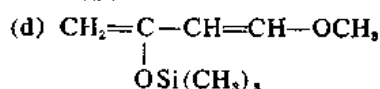


10. 狄尔斯-阿尔德反应为引人入胜的合成手段，特别因为它的可预测的立体化学。但是作为亲双烯体和双烯体本身却有着重大的化合物类型的限制。因此，合成等价性的概念在这一领域内受到了重用。对下列每一个活性亲双烯体和双烯体，试举出一二处结构改造，使它进行的狄-阿加成物能导致不能直接用狄-阿反应得到的产物。写出双烯或亲双烯体的“合成等价物”结构，并指出为什么直接的狄-阿反应是不行的。

亲双烯体

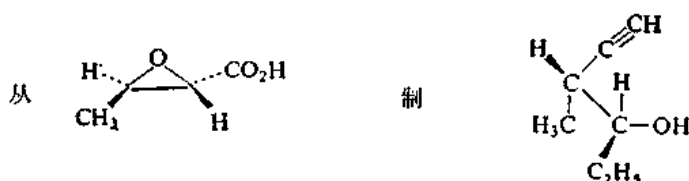


双烯体

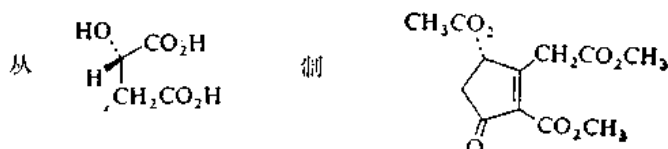


11. 纯光学物质的一种合成法是从一个易得的光学纯物质开始，通过一系列立体专一反应来完成合成。试设计下列基于纯光学原料的一系列合成反应：

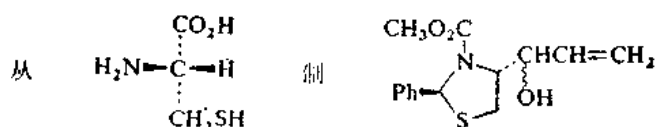
(a)



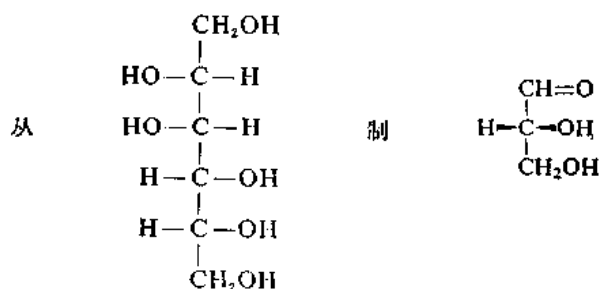
(b)



(c)



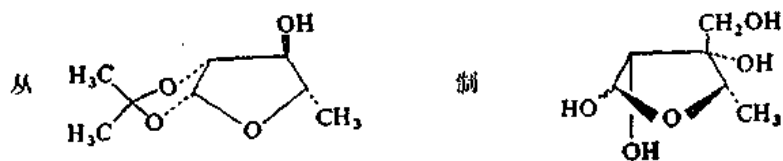
(d)



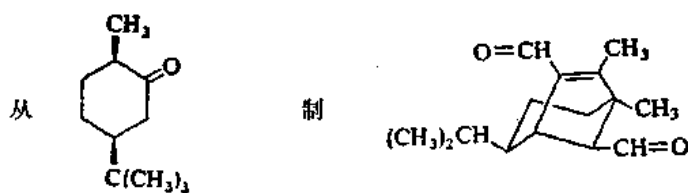
(e)



(f)



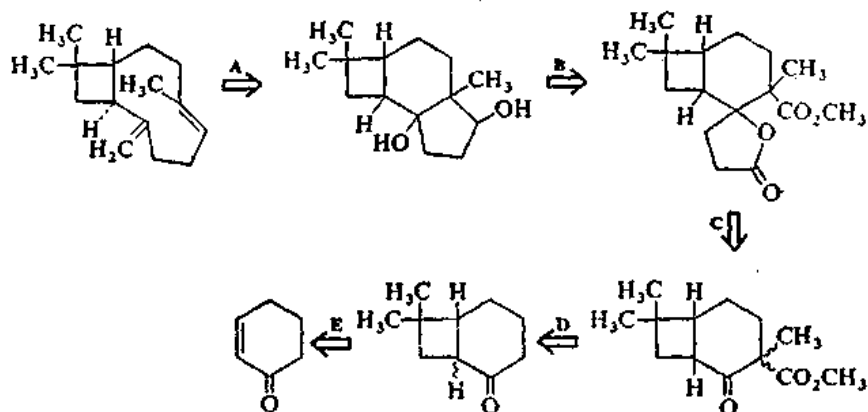
(g)



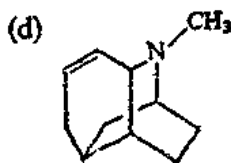
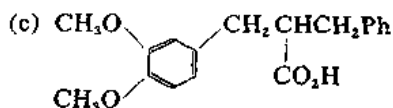
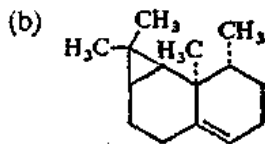
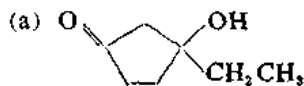
(h)

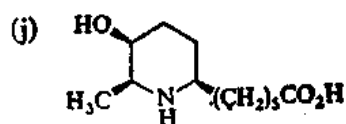
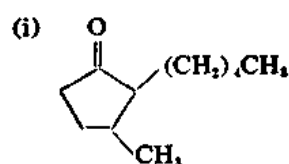
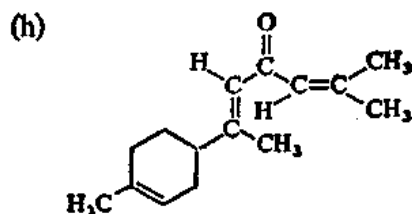
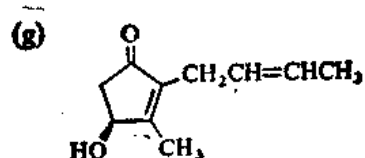
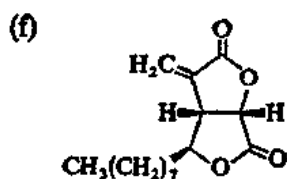
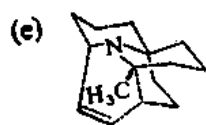


12. 见旧版第十章第4题。合成四个天然化合物, isotelekin, dispalure, aromandrene, α -bourbonene 要求相同, 但题目以倒推形式, 与原版形式不同。

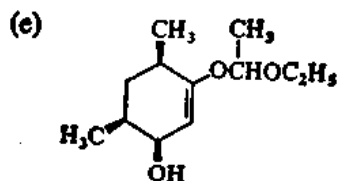
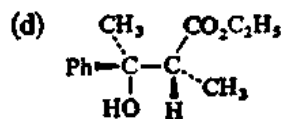
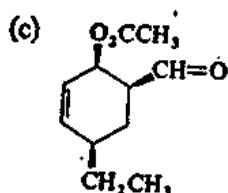
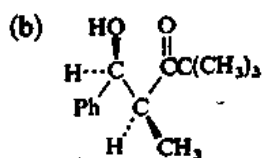
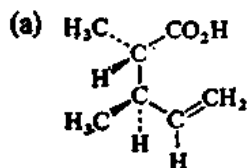


13. 设计下列每一分子的倒推分析合成。要求写出不少于三条设计图。讨论三个图式的相对优劣。并举较完善详细的你认为最好的合成计划。

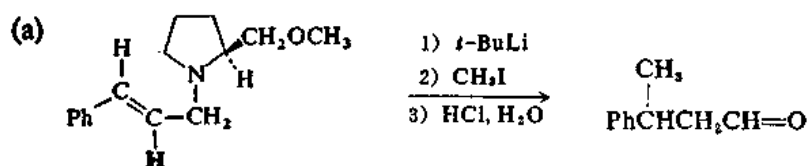


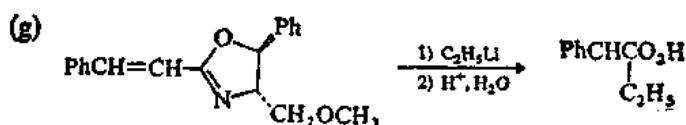
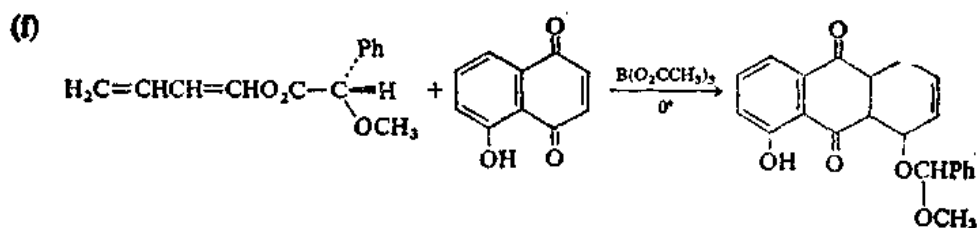
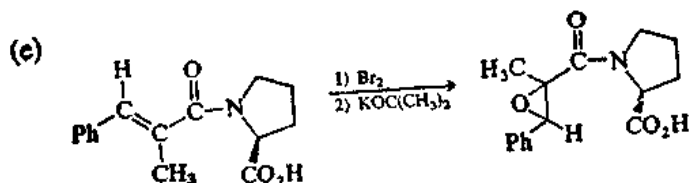
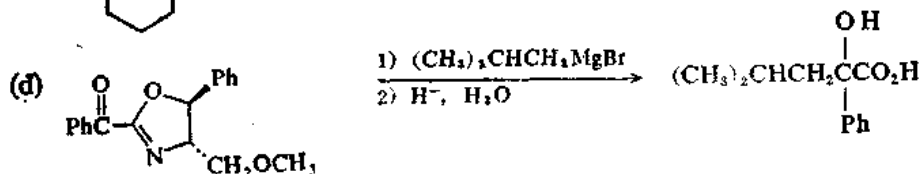
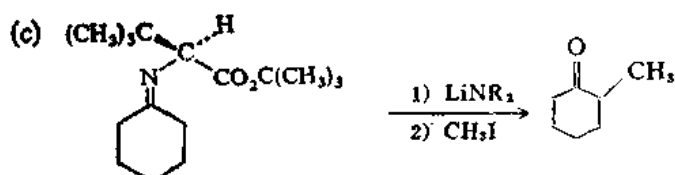
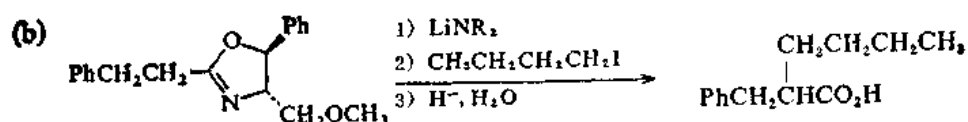


14. 试举出完成下列化合物的非对映选择性合成的方法。



15. 利用模型仔细考虑过渡态的几何, 预言每一个不对称合成所得主产物的绝对构型。解释你的预言的根据。





习题参考文献

- 1a. E. J. Corey, J. -L. Gras, and P. Ulrich, *Tetrahedron Lett.* 809 (1976).
- b. K. C. Nicolaou, S. P. Seitz, and M. R. Pavia, *J. Am. Chem. Soc.* 103, 1222 (1981).
- c. E. J. Corey and A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 6190 (1972).
- d-f. H. H. Meyer, *Justus Liebig's Ann. Chem.* 732 (1977).
- 2a. M. Miyashita, A. Yoshikoshi, and P. A. Grieco, *J. Org. Chem.* 42, 3772 (1977).
- b. E. J. Corey, L. O. Weigel, D. Floyd, and M. G. Bock, *J. Am. Chem. Soc.* 100, 2916 (1978).
- c. A. M. Felix, E. P. Heimer, T. J. Lambros, C. Tzougraki, and J. Meienhofer, *J. Org. Chem.* 43, 4194 (1978).
- d. P. N. Confalone, G. Pizzolato, E. G. Baggiolini, D. Lollar, and M. R. Uskokovic, *J. Am. Chem. Soc.* 97, 5936 (1975).

- e. A. B. Foster, J. Lehmann, and M. Stacey, *J. Chem. Soc.* 4649 (1961).
- 2a. D. M. Simonovic', A. S. Rao, and S. C. Bhattacharyya, *Tetrahedron* **19** 1061 (1963).
- b. R. E. Ireland and L. N. Mander, *J. Org. Chem.* **32**, 689 (1967).
- c. G. Büchi, W. D. MacLeod, Jr., and J. Padilla, O., *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 4438 (1964).
- d. P. Doyle, I. R. Maclean, W. Parker, and R. A. Raphael, *Proc. Chem. Soc.* 239 (1963).
- e. J. C. Sheehan and K. R. Henry-Logan, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 2983 (1962).
- f. E. J. Corey, M. Ohno, R. B. Mitra, and P. A. Vatakencherry, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 478 (1964).
- 4a. B. ElAmin, G. M. Anantharamaiah, G. P. Royer, and G. E. Means, *J. Org. Chem.* **44**, 3442 (1979).
- b. B. Moreau, S. Lavielle, and A. Marquet, *Tetrahedron Lett.* 2591 (1977); B. C. Laguzza and B. Ganem, *Tetrahedron Lett.* 1483 (1981).
- c. J. I. Seeman, *Synthesis*, 493 (1977); D. Spitzner, *Synthesis*, 242 (1977).
- d. H. J. Anderson and J. K. Groves, *Tetrahedron Lett.* 3165 (1971).
- 5a. T. Hylton and V. Bockelheide, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 6987 (1968).
- b. B. W. Erickson, *Org. Synth.* **53**, 189 (1973).
- c. H. Paulsen, V. Sinnwell, and P. Stadler, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **11**, 149 (1972).
- d. S. Torii, K. Uneyama, and M. Isihara, *J. Org. Chem.* **39**, 3645 (1974).
- e. J. A. Marshall and A. E. Greene, *J. Org. Chem.* **36**, 2035 (1971).
- f. E. Lecte, M. R. Chedekel, and G. B. Bodem, *J. Org. Chem.* **37**, 4465 (1972).
- g. H. Yamamoto and H. L. Sham, *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 1609 (1979).
- h. K. Deuchert, U. Hertenstein, S. Hünig, and G. Wehner, *Chem. Ber.* **112**, 2045 (1979).
- 6a. S. Danishefsky and T. Kitahara, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 7807 (1974).
- b. P. S. Wharton, C. E. Sundin, D. W. Johnson, and H. C. Kluender, *J. Org. Chem.* **37**, 34 (1972).
- c. E. J. Corey, B. W. Erickson, and R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 1724 (1971).
- d. R. E. Ireland and J. A. Marshall, *J. Org. Chem.* **27**, 1615 (1962).
- e. W. S. Johnson, T. J. Brockson, P. Loew, D. H. Rich, L. Werthemann, R. A. Arnold, T. Li, and D. J. Faulkner, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 4463 (1970).
- f. L. Birladeanu, T. Hanafusa, and S. Winstein, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 2315 (1966); T. Hanafusa, L. Birladeanu, and S. Winstein, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 3510 (1965).
- 7a. A. B. Smith, III, and W. C. Agosta, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 3289 (1974).
- b. R. S. Cooke and U. H. Andrews, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 2974 (1974).
- c. L. A. Hulshof and H. Wynberg, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 2191 (1974).
- d. S. D. Burke, C. W. Murtiashaw, M. S. Dike, S. M. S. Strickland, and J. O. Saunders, *J. Org. Chem.* **46**, 2400 (1981).
- e. K. C. Nicolaou, M. R. Pavia, and S. P. Seitz, *J. Am. Chem. Soc.* **103**, 1224 (1981).
- 8a. E. M. Acton, R. N. Goerner, H. S. Uh, K. J. Ryan, D. W. Henry, C. E. Cass, and G. A. LePage, *J. Med. Chem.* **22**, 518 (1979).
- b. E. G. Gros, *Carbohydr. Res.* **2**, 56 (1966).
- c. S. Hanessian and G. Rancourt, *Can. J. Chem.* **55**, 1111 (1977).
- d. R. R. Schmidt and A. Gohl, *Chem. Ber.* **112**, 1689 (1979).

- 9a. S. F. Martin and T. Chou, *J. Org. Chem.* **43**, 1027 (1978).
- b. W. C. Still and M. -Y. Tsai, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 3654 (1980).
- c. J. C. Bottaro and G. A. Berchtold, *J. Org. Chem.* **45**, 1176 (1980).
- d. A. S. Kende and T. P. Demuth, *Tetrahedron Lett.* 715 (1980).
- 10a. R. Bonjouklian and R. A. Ruden, *J. Org. Chem.* **42**, 4095 (1977).
- b. L. A. Paquette, R. E. Moerck, B. Harirchian, and P. D. Magaus, *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 1597 (1978).
- c. P. S. Wharton, C. E. Sundin, D. W. Johnson, and H. C. Kluender, *J. Org. Chem.* **37**, 34 (1972).
- d. S. Danishefsky, T. Kitahara, C. F. Yan, and J. Morris, *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 6996 (1979).
- e. B. M. Trost, J. Ippen, and W. C. Vladuchick, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 8116 (1977).
- 11a. E. J. Corey, E. J. Trybulski, L. S. Melvin, Jr., K. C. Nicolaou, J. A. Secrist, R. Lett, P. W. Sheldrake, J. R. Falck, D. J. Brunelle, M. F. Haslanger, S. Kim, and S. Yoo, *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 4618 (1978).
- b. K. G. Paul, F. Johnson, and D. Favara, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 1285 (1976).
- c. P. N. Confalone, G. Pizzolato, E. G. Baggiolini, D. Lollar, and M. R. Uskokovic, *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 5936 (1975).
- d. E. Baer, J. M. Grosheintz, and H. O. L. Fischer, *J. Am. Chem. Soc.* **61**, 2607 (1939).
- e. J. L. Coke and A. B. Richon, *J. Org. Chem.* **41**, 3516 (1976).
- f. J. R. Dyer, W. E. McGonigal, and K. C. Rice, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 654 (1965).
- g. E. J. Corey and S. Nozoe, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 3527 (1963).
- h. R. Jacobson, R. J. Taylor, H. J. Williams, and L. R. Smith, *J. Org. Chem.* **47**, 3140 (1982).
- 12a. R. B. Miller and E. S. Behare, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 8102 (1974).
- b. S. Iwaki, S. Marumo, T. Saito, M. Yamada, and K. Katagiri, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 7842 (1974).
- c. G. Büchi, W. Hofheinz, and J. V. Paukstelis, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 6473 (1969).
- d. M. Brown, *J. Org. Chem.* **33**, 162 (1968).
- e. E. J. Corey, R. B. Mitra, and H. Uda, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 485 (1964).
- 13a. I. Fleming, *Selected Organic Syntheses*, Wiley, London (1973), pp. 3-6; J. E. McMurry and J. Melton, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 5309 (1971).
- b. R. M. Coates and J. E. Shaw, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 5657 (1970).
- c. T. F. Buckley, III, and H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 3056 (1980).
- d. D. A. Evans, A. M. Golob, N. S. Mandel, and G. S. Mandel, *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 8170 (1978).
- e. E. J. Corey and R. D. Balanson, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 6516 (1974).
- f. J. L. Herrmann, M. H. Berger, and R. H. Schlessinger, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 7923 (1973).
- g. R. F. Romanet and R. H. Schlessinger, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 3701 (1974); R. A. LeMahieu, M. Carson, and R. W. Kierstead, *J. Org. Chem.* **33**, 3660 (1968); G. Büchi, D. Minster, and J. C. F. Young, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 4319 (1971).
- h. J. H. Babler, D. O. Olsen, and W. H. Arnold, *J. Org. Chem.* **39**, 1656 (1974); R. J.

- Crawford, W. F. Erman, and C. D. Broadbush, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 4298 (1972).
- i. C. S. Subramanian, P. J. Thomas, V. R. Mamdapur, and M. S. Chadha, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 2346 (1979).
 - j. S. Hanessian and R. Frenette, *Tetrahedron Lett.* 3391 (1979).
 - 14a. R. E. Ireland, R. H. Mueller, and A. K. Willard, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 2868 (1976).
 - b. W. A. Kleschick, C. T. Buse, and C. H. Heathcock, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 247 (1977); P. Fellmann and J. E. Dubois, *Tetrahedron* **34**, 1349 (1978).
 - c. B. M. Trost, S. A. Godleski, and J. P. Genêt, *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 3930 (1978).
 - d. M. Mousseron, M. Mousseron, J. Neyrolles, and Y. Beziat, *Bull. Chim. Soc. France*, 1483 (1963); Y. Beziat and M. Mousseron-Canet, *Bull. Soc. Chim. France*, 1187 (1968).
 - e. G. Stork and V. Nair, *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 1315 (1979).
 - 15a. H. Ahlbrecht, G. Bonnet, D. Enders, and G. Zimmermann, *Tetrahedron Lett.* 3175 (1980).
 - b. A. I. Meyers, G. Knaus, K. Kamata, and M. E. Ford, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 567 (1976).
 - c. S. Hashimoto and K. Koga, *Tetrahedron Lett.* 573 (1978).
 - d. A. I. Meyers and J. Slade, *J. Org. Chem.* **45**, 2785 (1980).
 - e. S. Terashima, M. Hayashi, and K. Koga, *Tetrahedron Lett.* 2733 (1980).
 - f. B. M. Trost, D. O'Krongly, and J. L. Belletire, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 7595 (1980).
 - g. A. I. Meyers, R. K. Smith, and C. E. Whitten, *J. Org. Chem.* **44**, 2250 (1979).