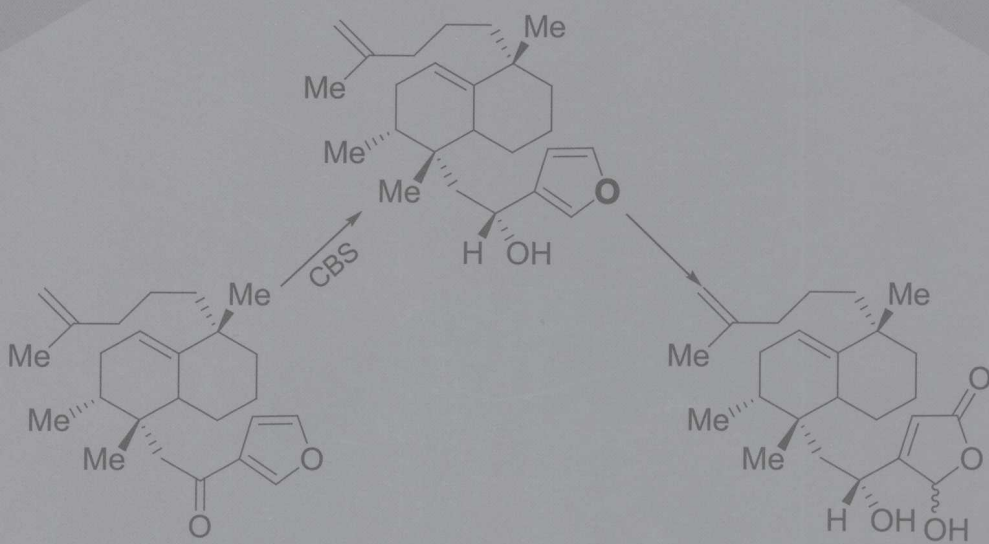


Organic Name Reactions,  
Reagents and Rules

# 有机人名反应、 试剂与规则

黄培强 主编



化学工业出版社

Organic Name Reactions,  
Reagents and Rules

# 有机人名反应、 试剂与规则

黄培强 主编



化学工业出版社

·北京·

本书精选了 220 种在有机合成中具有重要使用价值的有机人名反应、人名试剂与人名规则。在有机人名反应和试剂方面,除了原始反应和试剂外,对反应、试剂的适用范围、特点进行精炼点评,并对其改良方法与相关反应进行追踪。为使本书更具可读性和指导性,根据反应的类型及试剂的应用,分类介绍了 C-C 键形成、C-C 不饱和键形成、C-X 键形成、氧化反应、还原反应、环化反应、重排反应等,这样便于读者理解并掌握同类反应各自的特点。此外,规则和模型单独列出。大量原始与最新的参考文献能够满足读者进一步深入了解反应。

本书适合有机化学与药物合成专业的本科生与研究生阅读;同时对于有机合成工作者及相关领域的读者都有一定的借鉴价值。

#### 图书在版编目(CIP)数据

有机人名反应、试剂与规则/黄培强主编. —北京:  
化学工业出版社, 2007. 10  
ISBN 978-7-122-01316-3

I. 有… II. 黄… III. 有机化学-化学反应  
IV. 0621.25

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2007) 第 158923 号

---

责任编辑: 李晓红 梁虹  
责任校对: 吴静

装帧设计: 张辉

---

出版发行: 化学工业出版社 (北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)

印刷: 大厂聚鑫印刷有限责任公司

装订: 三河市延风装订厂

787mm × 1092mm 1/16 印张 29 $\frac{1}{4}$  字数 627 千字 2008 年 1 月北京第 1 版第 1 次印刷

---

购书咨询: 010-64518888 (传真: 010-64519686) 售后服务: 010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书, 如有缺损质量问题, 本社销售中心负责调换。

---

定 价: 68.00 元

版权所有 违者必究

## 承担本书有关条目撰写的学者

(按完成数目降序排列)

厦门大学：黄培强，陈毅辉，郑啸，张洪奎，詹庄平，罗捷敏，章慧，叶剑良，  
刘良先，刘刚

中国科学院上海有机化学研究所：翟宏斌，赵刚，侯雪龙，李超忠，田伟生，  
姜标，施敏，唐勇

北京大学：王剑波，席振峰，师章杰

南开大学：李卫东，周其林，席真

兰州大学：涂永强，梁永民，庠学功，王锐，曹小平

中国科学技术大学：龚流柱，汪志勇

中国科学院化学研究所：王东，刘利

四川大学：冯小明

新加坡：陈安齐

天津大学：赵康

浙江大学：王彦广

南京大学：黄志真

武汉大学：雷爱文，王春江

云南大学：张洪彬

中国科学院理化技术研究所：吴骊珠

中国科学院上海药物研究所：岳建民

华中师范大学：肖文精

东北师范大学：刘群，董德文

# 序

自然界之所以如此缤纷绚烂、千姿百态，在一定程度上得益于有机化学反应的多样性。有机化学反应包括了生物催化反应，有内涵之丰蕴、变异之多端及理论之精湛等特色，在参与人类的物质与精神文明世界中做出了积极的贡献。以发明者冠名的人名反应也许称得上是有机化学反应中的精华。有机人名反应不仅是直接将反应与发明人的殊荣联系起来，而且每一个反应都经过人们长期的深入研究，结合了相关的理论、有机试剂研究的发展等，不断地得到开拓创新与广泛应用，并在基础研究上得到升华，逐步构成一个独特的体系，可以说是探索出了一条简捷的路径。

研习有机人名反应，有助于启发人们的创新思维，在天然产物和药物的合成中融会贯通。正因为如此，厦门大学的黄培强教授会同国内的一批中青年学者，适时地编写了这本《有机人名反应、试剂与规则》。其内容无论在条理性、纵深性及广泛性上都有所涵盖，作出了可贵的努力和尝试。虽然在国际上已有多个版本的“有机人名反应”，但本书仍不失自己的风格及光泽。

相信本书的出版将有益于有机化学的研习者，尤其是从事有机合成和药物研发的工作者，并将成为他们的良师益友。我愿意向广大的读者推荐此书。

林国强

二〇〇七年十月廿日

# 前 言

有机反应是有机合成的基石。许多重要有机反应是以其发现者命名的，这不但便于记忆，且具有纪念意义。近年国际上正式出版了多部有机人名反应的专著，说明学术界有较大的需求。但国内此类书却很少。随着国际制药公司把研发机构迁往中国大陆，以及我国制药业的不断发展，有机合成的人才需求旺盛，编写一本有机人名反应图书显得非常必要。

编写此书的目的是为了体现一些理念，希望这些特色和创新能使读者受益。为此拟定如下编写思路。

首先，将读者对象定位于本科生、研究生、有机化学教师，从事有机合成和药物合成的化学与药物化学工作者。希望本书能成为本科生了解、理解重要有机反应并对有机合成产生兴趣的载体；能够为研究生及有机合成工作者提供有机人名反应的背景和发展现状，以及运用于有机合成特别是天然产物合成的示范。我们相信，对于有机合成工作者而言，有机反应是不可或缺的工具，然而，如何把它们运用于有机合成，却非仅仅知道这些反应和机理就能达到。

其次，在选材上，本书以有机人名反应为主，但不局限于此，其中还包含若干重要的有机人名试剂及有机人名规则。在有机人名反应和试剂方面，除了提供所述反应和试剂的原始文献外，还对其适用范围、特点进行精炼点评，并对其改进或改良方法进行跟踪。同时，为使本书更具参考价值和指导性，所提供的参考文献尽量包含在期刊上发表的综述和在《有机合成》系列出版物上发表的经过验证的合成方法。

在反应的选取范围上，严格而言，只有经典的反应才能成为公认的人名反应。然而，在有机化学学科快速发展的当代，新反应与新试剂层出不穷，它们的价值逐步被证明。因此，我们确定了兼收经典和现代反应、试剂的原则。

对于有机人名反应的数量，没有统一的说法。网上最新的《默克索引》(The Merck Index)中收入有机人名反应707个。虽然其中有重复者，不过也大体给予我们一个量的概念。由于篇幅所限，本书编选时兼顾了对基础有机化学(本科)有意义的反应、研究生和有机合成工作者可能感兴趣的反应以及有特殊理论和应用价值的反应，共220个。

鉴于目前国际上已有多本关于有机人名反应方面的图书，为更好地编写一本具有特色的书，编者一方面在编写原则上体现特色，另一方面则设想广邀国内优秀中青年专家参与撰写其中一个或几个反应，希望所介绍的反应最专业，也最具权威性。此外，编者认为，尽量客

观地反映中国研究者在相关方面的贡献是必要的。因此，在这方面做了一些力所能及的努力。尽管由于时间等方面的限制，“广邀”的初衷未能完全如愿，有的专家因时间等原因无法接受邀请，但这一工作还是得到许多活跃在科研第一线专家学者的大力支持。他们以极大的热情完成了他们所负责的撰写内容。感谢他们的积极支持与贡献，使这一工作能如期完成。

尽管编写者预定了较高的目标，然而，囿于学识和水平，预期的目标尚未能全部达到。特别是由于时间所限，书中的差错在所难免，敬请读者、同行不吝指正。

林国强院士在百忙之中为本书写序，谨此致以衷心的感谢！

对于本书的立项，感谢化学工业出版社给予的大力支持，同时感谢本书责任编辑给予宽松的编写环境，特别感谢他们用心、专业的分类与编辑加工！

厦门大学化学化工学院高燕娇同志和陈静威同志协助本书部分内容的录入、图式的绘制等工作，在此一并表示感谢。

对于在本书编写过程中曾给予支持和帮助的其他人士，编者谨此一并致以谢忱！

黄培强  
二〇〇七年八月

# 目 录

## C-C 键形成

Arndt-Eistert 同系化反应 .....	1	Mander 试剂 .....	41
Barbier 反应 .....	3	Michael 加成 .....	42
Baylis-Hillman 反应 .....	5	Mukaiyama 羟醛反应和	
Blaise 反应 .....	8	Mukaiyama-Michael 反应 .....	44
Blanc 氯甲基化反应 .....	9	Negishi 偶联反应 .....	47
Cadiot-Chodkiewicz 偶联反应 .....	10	Nicholas 反应 .....	54
Castro-Stephens 偶联反应 .....	11	Nozaki-Hiyama-Kishi 偶联反应 .....	57
Claisen 缩合 .....	13	Prins 反应 .....	59
Dakin-West 反应 .....	15	Reformatsky 反应 .....	62
Eglinton 偶联反应 .....	16	Reimer-Tiemann 反应 .....	66
Ene 反应 .....	17	Roush 反应和 Brown 反应 .....	67
Evans 羟醛加成反应 .....	19	Sakurai 反应和 Hosomi-Sakurai 反应 .....	70
Friedel-Crafts 反应 .....	22	Sonogashira 反应 .....	75
Fukuyama 偶联反应 .....	26	Stetter 反应 .....	78
Glaser 偶联和 Hay 偶联反应 .....	27	Stille 偶联反应 .....	80
Grignard 试剂 .....	28	Stork 烯胺化反应 .....	82
Heck 反应 .....	31	Suzuki-Miyaura 偶联反应 .....	86
Henry 反应 .....	34	Ullmann 偶联反应 .....	89
Hiyama 偶联反应 .....	36	Vilsmeier-Haack 反应和	
Kolbe 电解合成 .....	38	Vilsmeier 反应 .....	92
Kumada-Corriu 交叉偶联 .....	39	Weinreb 酮合成法 .....	93
Liebeskind 偶联反应 .....	40		

## C=C 键和 C≡C 键形成

【C=C 键】		Shapiro 反应 .....	113
Bamford-Stevens 反应 .....	96	Claisen-Schmidt 反应 .....	114
Burgess 脱水剂 .....	97	Eschenmoser 缩硫反应 .....	115
Chugaev 消除反应 .....	99	Fujimoto-Belleau 反应 .....	117
Cope 消除和反 Cope 消除反应 .....	101	Julia-Lythgoe 烯炔合成法 .....	118
Corey-Winter 反应 .....	102	改良的 Julia 烯炔合成法和	
Grubbs 反应 .....	104	Julia-Kociensky 烯炔合成法 .....	120
Hofmann 消除反应 .....	109	Knoevenagel 缩合 .....	121
Lu-Trost-Inoue 反应 .....	111	Doebner-Knoevenagel 缩合 .....	122
Martin 试剂 .....	112	McMurry 烯炔化反应 .....	123



Peterson 烯化反应 .....	125
Stobbe 缩合 .....	128
Tebbe 试剂 .....	130
Thorpe 反应和 Thorpe-Ziegler 反应 .....	131
Wittig 反应和 Schlosser-Wittig 反应 .....	132
Horner-Wittig 反应 .....	134

Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) 反应 .....	135
【C=C 键】	
Corey-Fuchs 反应 .....	138
Seyferth-Gilbert 增碳法 .....	139

### C-X 键形成 (包括 X-X 键)

#### 【C-卤键】

Appel-Lee 反应 .....	142
Kochi 反应 .....	144
Hell-Volhard-Zelinsky 反应 .....	144
Hunsdiecker 反应 .....	145

#### 【C-N 键】

Buchwald-Hartwig 交叉偶联反应 .....	147
Castro 试剂 (BOP 和 PyBOP) .....	149
Chichibabin 反应 .....	151
Delepine 反应 .....	153
DEPBT (叶蕴华试剂) .....	153
Gabriel 胺合成 .....	156
Leuckart-Wallach 反应 和 Eschweiler-Clarke 反应 .....	158

Merrifield 固相多肽合成 .....	160
Petasis 反应 .....	163
Ritter 反应 .....	165
Staudinger 反应 .....	167

#### 【C=O 键】

Nef 反应 .....	169
Yamaguchi 酯化 .....	170
Steglich 酯化法和 Keck 改良法 .....	171

#### 【C-S 键】

Lawesson's 试剂 .....	173
【C-杂原子键】	
Chan-Lam 偶联反应 .....	174
Mitsunobu 反应 .....	175
Miyaura 硼化反应 .....	179

### 氧化反应

Collins 试剂 (Collins 氧化) .....	182
Corey-Kim 氧化 .....	183
Dess-Martin 氧化 .....	184
Fétizon 试剂 .....	187
Kornblum 氧化 .....	188
Moffatt 氧化 .....	189
Oppenauer 氧化 .....	190
Parikh-Doering 氧化 .....	192
Sarett 氧化 .....	193
Swern 氧化 .....	194
Wacker 氧化 .....	196
Dakin 反应 .....	198
(Fleming-)Tamao(-Kumada) 氧化 .....	199

Prévost 反应和 Woodward 双羟基化 反应 .....	201
Sharpless 不对称邻二羟基化 .....	203
Sharpless 不对称环氧化 .....	205
Shi 不对称环氧化 .....	209
Sharpless 不对称邻氨基羟基化反应 .....	212
Davis 试剂 .....	214
Rubottom 氧化 .....	215
Criegee 邻二醇氧化裂解 .....	216
Baeyer-Villiger 氧化反应 .....	217
Jones 试剂 .....	221
Barton 反应 .....	222

### 还原反应

#### 【还原为醛】

Fukuyama 还原 .....	224
Rosenmund 还原 .....	225

#### 【还原为醇】

Brown 硼氢化反应 .....	226
Bouveault-Blanc 还原 .....	234

Corey-Bakshi-Shibata 还原反应 .....	235
Luche 还原 .....	237
Meerwein-Ponndorf-Verley 还原 .....	238
【还原为 CH】	
Birch 还原 .....	240
Barton-McCombie 去氧反应 .....	242
Clemmensen 还原反应 .....	245

Wolff-Kishner 还原 .....	247
黄鸣龙还原 .....	248
Raney Nickel -W2 (兰尼镍) .....	252
Noyori 氢化催化剂 .....	254
Zhang's 手性工具箱 .....	260
Wilkinson's 催化剂 .....	263

## 环化反应

### 【碳环】

Bergman 环化反应 .....	266
Dieckmann 缩合反应 .....	268
Diels-Alder 反应 .....	270
Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert 反应 .....	275
Kulinkovich 反应和 Kulinkovich-De Meijere 反应 .....	278
Nazarov 环化反应 .....	279
Parham 环化 .....	282
Pauson-Khand 反应 .....	283
Robinson 环合 .....	285
Robinson-Schöpf 反应 .....	288
Weiss 反应 .....	290

### 【杂环】

Biginelli 反应 .....	291
--------------------	-----

Bischler-Napieralski 反应 .....	295
Brassard 二烯 .....	298
Bucherer-Bergs 反应 .....	300
Chan 二烯 .....	302
Corey-Chaykovsky 反应 .....	303
Danishefsky 二烯 .....	304
Darzens 缩合 .....	307
Feist-Bénary 反应 .....	309
Fischer 吲哚合成法 .....	310
Friedländer 喹啉合成法 .....	312
Hantzsch 反应 .....	314
Hofmann-Löffler-Freytag 反应 .....	316
Paal-Knorr 合成 .....	318
Paterno-Büchi 环化 .....	321
Pechmann 缩合 .....	323
Pictet-Spengler 环化 .....	324

## 重排反应

Achmatowicz 重排和 氮杂-Achmatowicz 重排 .....	327
Baker-Venkaraman 重排 .....	330
Beckmann 重排 .....	332
Brook 重排和逆-Brook 重排 .....	334
Carroll 重排 .....	335
Chan 重排 .....	337
Claisen 重排 .....	338
Johnson-Claisen 重排, Esche- nmoser-Claisen 重排和 Ireland- Claisen 重排 .....	341
Cope 重排 .....	344
Curtius 重排 .....	346
Demjanov 重排 .....	348

Favorskii 重排 .....	349
Ferrier 重排 .....	352
Petasis-Ferrier 重排 .....	354
Carbon-Ferrier 重排 .....	354
Fries 重排 .....	355
Fritsch-Buttenberg-Wiechell (FBW) 重排 .....	357
Hofmann 重排 .....	358
Jocic 反应 .....	360
Lossen 重排 .....	361
McLafferty 重排 .....	362
Mislow-Evans 重排 .....	364
Meyer-Schuster 重排和 Rupe 重排 .....	365
Neber 重排 .....	367

Overman 重排 .....	368	Stevens 重排 .....	385
Payne 重排 .....	371	Tishchenko 反应 .....	388
Polonovski 反应 .....	372	Wagner-Meerwein 重排 .....	392
Polonovski-Potier 反应 .....	374	1,2-Wittig 重排 .....	394
Pummerer 重排 .....	375	2,3-Wittig 重排 .....	397
Ramberg-Bäcklund 重排 .....	377	Wolff 重排 .....	399
Schmidt 反应 .....	382		

### 规则和模型

Baldwin 环化规则 .....	403	Markovnikov 规则 .....	419
Cotton 效应 .....	406	Bürgi-Dunitz 轨道 .....	421
Cram 模型和 Felkin-Anh 模型 .....	410	Mosher 酸在对映异构体组成和绝对 构型测定中的应用 .....	421
Fürst-Plattner 规则 .....	412	核 Overhauser 效应 (NOE) .....	423
Hofmann 规则与 Saytzeff 规则 .....	413	Thorpe-Ingold 效应 .....	426
Ireland 模型 .....	414	Zimmerman-Traxler 过渡态 .....	427
Johnson-Eschenmoser-Stork 假说 .....	415		

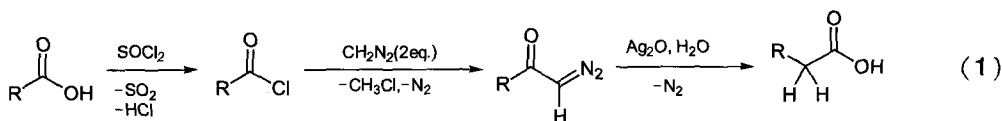
### 其它类型

【多组分反应】		Grob 碎裂化反应 .....	445
Mannich 反应和 Mannich-Eschenmoser Methylenation 反应 .....	429	Haller-Bauer (HB) 反应 .....	450
Passerini 反应 .....	432	Krapcho 去烷氧羰基化反应 .....	452
Strecker 合成 .....	434	Lieben 反应 .....	453
Ugi 反应 .....	440	Suarez 裂解 .....	454
【C-C 键断裂】		【歧化反应】	
Eschenmoser 碎裂化反应 .....	444	Cannizzaro 反应 .....	456

# C-C 键形成

## Arndt-Eistert 同系化反应

Arndt-Eistert 反应是羧酸的同系化（增加一个  $\text{CH}_2$ ）反应，是一种非常有用的增长羧酸碳链的合成方法（式 1）<sup>[1]</sup>。这个方法涉及三步反应，第一步是使酸转化为相应的酰氯，第二步是中间体  $\alpha$ -重氮甲基酮的生成，接下来第三步进行 Wolff 重排。Wolff 重排可在氧化银/水体系或苯甲酸银/三乙胺体系下进行，一般产率较好（50%~80%）<sup>[2]</sup>。



如果用醇（ROH）或胺（RNHR'）替换水，则生成相应的同系化酯或酰胺。其它金属（钯，铜）也能催化重氮酮的分解。一个可替换的方法是不使用催化剂，而直接将重氮酮于亲核溶剂（ $\text{H}_2\text{O}$ , ROH,  $\text{RNH}_2$ ）中加热或光照。

**反应机理**（图 1）：第一步是羧酸和亚硫酰氯反应得到酰氯，伴随有副产物 HCl 的生成。这样，重氮甲烷需要加入 2 个摩尔比的量，其中 1 个摩尔量和 HCl 反应得到一氯甲烷和氮气，另 1 个摩尔量才和酰氯反应得到中间产物  $\alpha$ -重氮甲基酮。催化剂在这个反应中的作用还不是很清楚。 $\alpha$ -重氮甲基酮存在有两种构型，*s*-(*E*) 和 *s*-(*Z*) 构型，二者可通过中间 C-C 单键旋转而相互转化。Wolff 重排优先发生于 *s*-(*Z*) 构型。随着失去一分子氮气，重氮酮分解为卡宾。卡宾通过 [1,2] 迁移转化为乙烯酮，最后受亲核试剂进攻，生成相应的同系化羧酸衍生物<sup>[2-4]</sup>。

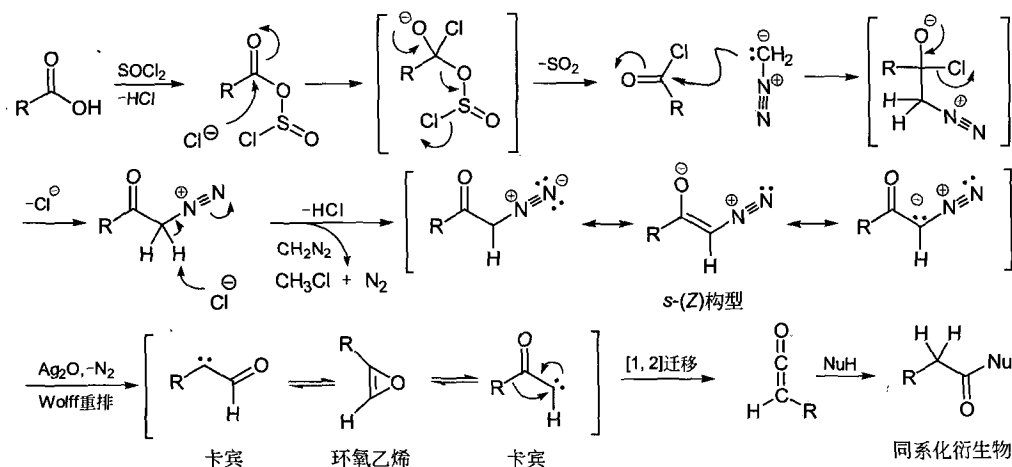
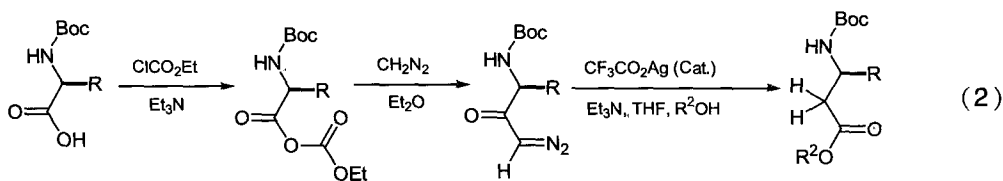


图 1

该反应适用范围较广，可耐受广泛的非质子化官能基团，例如烷基、芳基和双键等。质子化的官能基团能和重氮甲烷或重氮酮反应因而不适用于该反应。

$\beta$ -氨基酸的低聚物不同于  $\alpha$ -多肽，无论在溶液中还是固态都展示出相当好的折叠成明确二级结构的能力。 $\beta$ -氨基酸砌块可用  $\alpha$ -氨基酸通过 Arndt-Eistert 反应来合成 (式 2) [5]。



Nicolaou 在合成一个 CP 分子时，用 Arndt-Eistert 反应对一个有空间位阻的羧酸进行了同系化 (图 2)。由于该中间体不很稳定，重氮酮的制备是通过甲磺酰氯而非亚硫酸氯。重氮酮随即溶解在含有过量  $\text{Ag}_2\text{O}$  的  $\text{DMF}:\text{H}_2\text{O}(2:1)$  中加热至  $120^\circ\text{C}$ ，只需 1min 即以 35% 的产率得到同系化的羧酸 [6]。

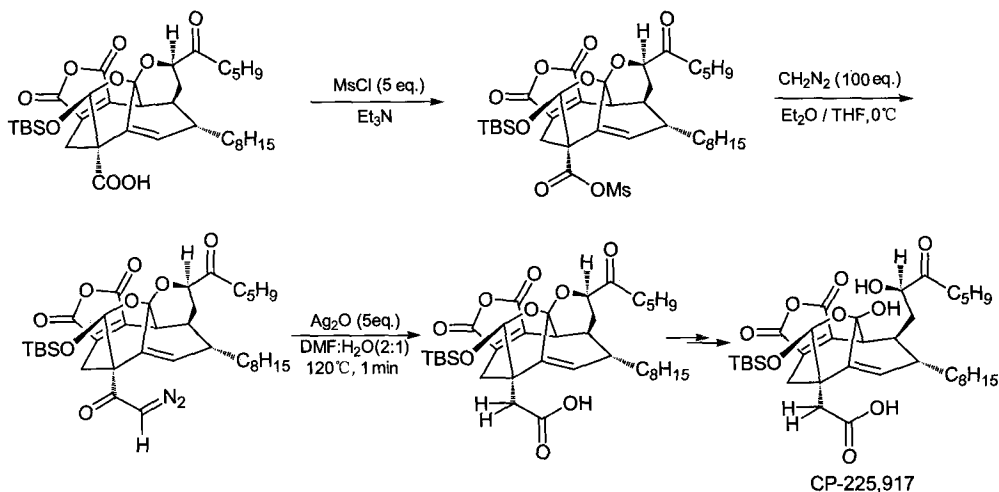
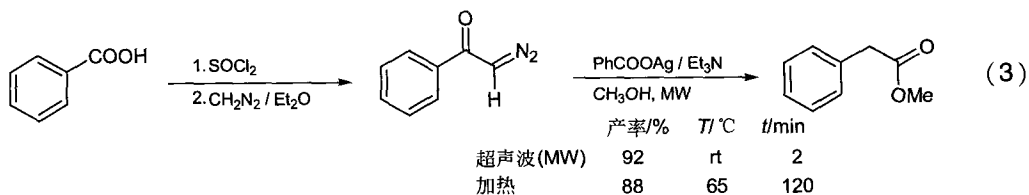


图 2

1996 年，Montero 对 Arndt-Eistert 同系化反应进行了改进 (式 3)。他采用超声波来促进反应的进行，得到了较好的结果，使反应时间缩短到几分钟，反应温度降至室温 [7]。其它改进见文献 [8~11]。



Arndt-Eistert 同系化反应也有一些缺点，例如由于使用重氮甲烷而带来操作上的困难和不能用于大量制备。如果想进一步提高产率，通常还要把中间体  $\alpha$ -重氮甲基酮分离纯化，并且要用新制的苯甲酸银，这些都增加了操作难度。但就目前的合成方法，Arndt-Eistert 同系化反应仍非常实用，尤其是进行位阻较大的三级羧酸的同系化。

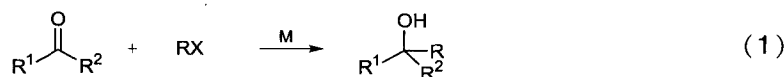
## 参考文献

- [1] Arndt, F.; Eistert, B. *Ber.* **1935**, *68B*, 200.  
 [2] Kimse, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2193.  
 [3] Bachmann, W. E.; Struve, W. S. *Org. React.* **1942**, *1*, 38.  
 [4] Huggett, C.; Arnold, R. T.; Taylor, T. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 3043.  
 [5] Gademann, K.; Ernst, M.; Hoyer, D.; Seebach, D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 1223.  
 [6] Nicolaou, K. C.; Baran, P. S.; Zhong, Y.-L.; et al. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 1669.  
 [7] Winum, J.-Y.; Kamal, M.; Leydet, A.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1781.  
 [8] Katritzky, A. R.; Zhang, S.; Fang, Y. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3789.  
 [9] Vasanthakumar, G. R.; Patil, B. S.; Suresh Babu, V. V. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2002**, 2087.  
 [10] Vasanthakumar, G. R.; Babu, V. V. S. *J. Pept. Res.* **2003**, *61*, 230.  
 [11] Vasanthakumar, G. R.; Babu, V. V. S. *Indian J. Chem., Sect. B* **2003**, *42B*, 1691.

(莫凡洋, 王剑波)

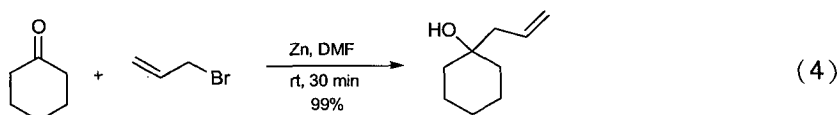
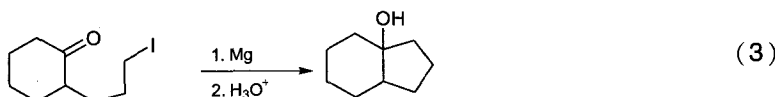
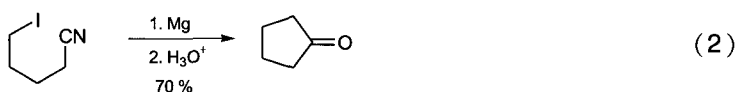
## Barbier 反应

Barbier 反应是指在羰基化合物（醛或酮）等亲电试剂存在下，卤代烃与金属反应现场生成有机金属试剂，并与体系中的羰基化合物（醛或酮）反应，生成二级或三级醇（式 1）<sup>[1,2]</sup>。通常进攻试剂为较活泼的烯丙基卤，这样得到的产物为高烯丙基醇。在 Barbier 反应中，有机金属中间体的形成和随后的亲核加成反应在同一体系中一步完成。如果有有机镁试剂的制备及其与亲电试剂的加成要分步完成，通常将之称为 Grignard 反应（Victor Grignard 是 Philippe Barbier 的学生，因为发明了 Grignard 试剂而得到 1912 年诺贝尔化学奖）。此类反应需要无氧、无水的操作条件。

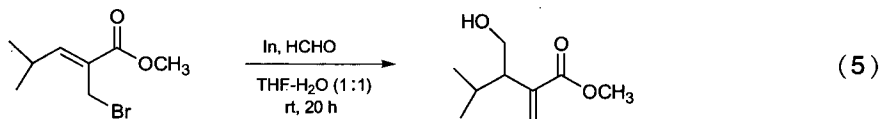


其中  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  可以是氢原子、烷基或芳基基团， $\text{R}$  通常为一级烷基，也可以是二级烷基和芳香基团。三级烷基在形成有机金属试剂时容易发生消除反应。 $\text{R}$  为芳基和体积较大的基团时，反应较慢，甚至导致不反应。 $\text{R}^1$  和  $\text{R}^2$  的基团大小也会对反应造成较大影响，如果两个都为芳基，经常使得反应不能发生。当羰基化合物为醛时，反应经常进行得较好。

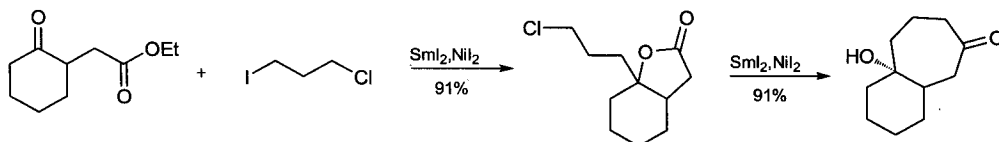
Barbier 反应也可以分子内方式进行（式 2，式 3）。参与反应的金属是反应的促进剂而不是催化剂，通常需要化学计量以上。能促进这类反应的金属很广，几乎所有的主族金属和一些过渡金属（Zn、Cd、Mn、Cu、Fe、Co、Ni、Cr、Ti、Mo 等）及一些镧系金属（Ce、La、Sm、Yb 等）都可以作为反应的促进剂。这些金属都是插入 C-X 键生成有机金属化合物来促进反应的，因而该类反应也能被很多路易斯酸所促进。



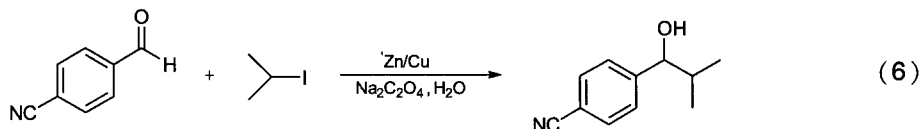
Barbier 反应中的金属有机化合物也能被某些元素有机化合物所替代, 如烯丙基硅化物、烯丙基硫化物、烯丙基硼化物等都可用于 Barbier 反应。反应溶剂通常是乙醚, 四氢呋喃, *N,N*-二甲基甲酰胺, 醇和二氯甲烷等。式(5)是金属铟促进的 Barbier 反应实例<sup>[3]</sup>。



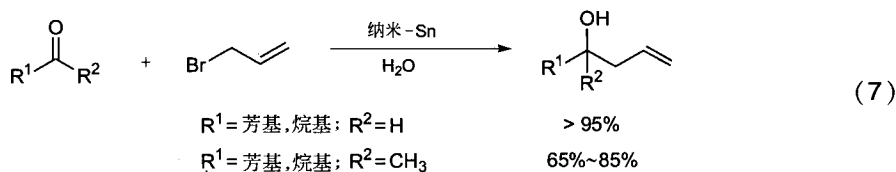
除了金属外, 二碘化钐作为单电子还原剂也可引发 Barbier 反应<sup>[4]</sup>。



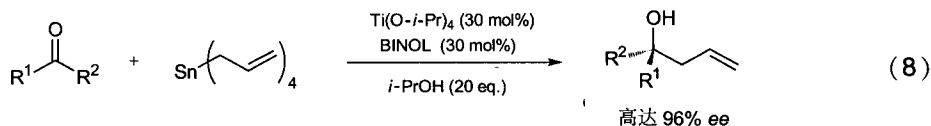
随着环境友好合成和绿色化学的发展, 水相 Barbier 反应成为绿色合成方法的研究热点之一(式6)<sup>[5]</sup>。



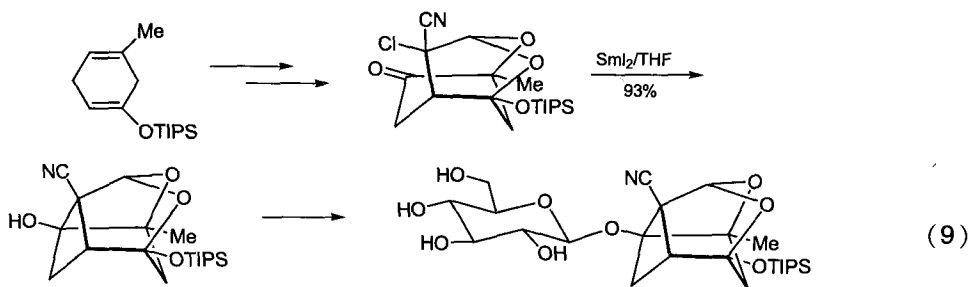
最近几年, 纳米金属促进剂的使用, 不仅能提高 Barbier 反应的速率, 还能较大程度地提高反应产率, 并将水相中的反应底物醛扩展到酮(式7)<sup>[6]</sup>。而且减少了酸、碱、相转移催化剂等助剂的使用, 使 Barbier 反应变得更加环境友好和更加高效实用。



通过选择合适的反应条件和手性配体, 能够实现不对称的 Barbier 反应。例如, 最近报道了使用较高浓度的联二酚手性配体和异丙氧钛协同作用, 成功实现不对称的烯丙基化反应(式8)<sup>[7]</sup>。



来自牡丹花的芍药苷类化合物, 具有镇静、抗凝固、消炎、调节神经肌活性等功能。同时对于治疗湿疹、经痛和疱疹等疾病具有较好疗效。其全合成的关键合成步骤系通过 Barbier 反应完成(式9)<sup>[8]</sup>。



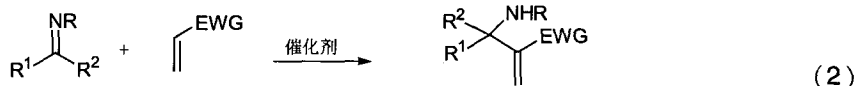
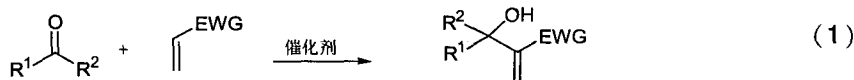
## 参考文献

- [1] Barbier, P. *Compt. Rend.* **1899**, 128, 110.  
 [2] Yamamoto, Y.; Asao, N. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2207.  
 [3] Bennett, G. D.; Paquette, L. A. *Org. Synth.* **2002**, 77, 107; **2004**, Coll. Vol. 10, 541.  
 [4] Molander, G. A.; Alonso-Alija, C. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4366.  
 [5] Keh, C. C. K.; Wei, C.; Li, C. -J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 4062.  
 [6] Wang, Z.-Y.; Zha, Z.-G.; Zhou, C.-L. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1683.  
 [7] Wooten, A. J.; Kim, J. G.; Walsh, P. J. *Org. Lett.* **2007**, 9, 381.  
 [8] Corey, E. J.; Wu, Y. -J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 8871.

(汪志勇)

## Baylis-Hillman 反应

Baylis-Hillman 反应, 又被称 Morita-Baylis-Hillman 反应, 是  $\alpha, \beta$ -不饱和化合物与亲电试剂 (醛、酮) 在合适的催化剂作用下, 反应生成烯炔  $\alpha$ -位加成产物 (式 1)<sup>[1,2]</sup>。后来, 亲电试剂扩展到亚胺类  $sp^2$  型碳的亲电试剂, 称为氮杂-Baylis-Hillman 反应 (式 2)<sup>[3]</sup>。



式1和式2中: EWG = CHO, COR, CO<sub>2</sub>R, CN, SO<sub>2</sub>R, SO<sub>3</sub>R, etc.

底物中的亲电试剂可以是醛、亚胺、亚胺盐以及活化的酮。 $\alpha, \beta$ -不饱和化合物 (活化烯炔) 可以是丙烯酸酯、丙烯醛、乙烯基酮、丙烯腈、 $\alpha, \beta$ -不饱和的砜、亚砜、亚胺以及  $\alpha, \beta$ -不饱和环烯酮等缺电子烯炔。催化剂一般常用 DABCO, 但是其它的叔胺和叔膦等弱亲核试剂也可用于催化这个反应<sup>[4,5]</sup>。

**反应机理:** 该反应经历叔胺与活化烯炔的 Michael 加成反应启动的加成-消除反应历程<sup>[6]</sup> (图 1)。

Baylis-Hillman 反应具有以下特点: ①反应原料廉价易得; ②该反应具有原子经济性; ③反应生成的产物具有多个可进一步转化的官能团; ④环境友好, 反应的催化剂主要是有机小分子催化剂, 从而可以避免通常的不对称催化反应中可能用到的金属离子; ⑤反应条件温和, 多数反应在室温条件下就可以进行<sup>[7-12]</sup>。

尽管 Baylis-Hillman 反应具有上述种种优点, 但是在初始的 20 年里这个反应没有受到有机化学家的关注。仅仅在 20 世纪 80 年代初, 有机化学家们才开始对这个反应进行更深入的



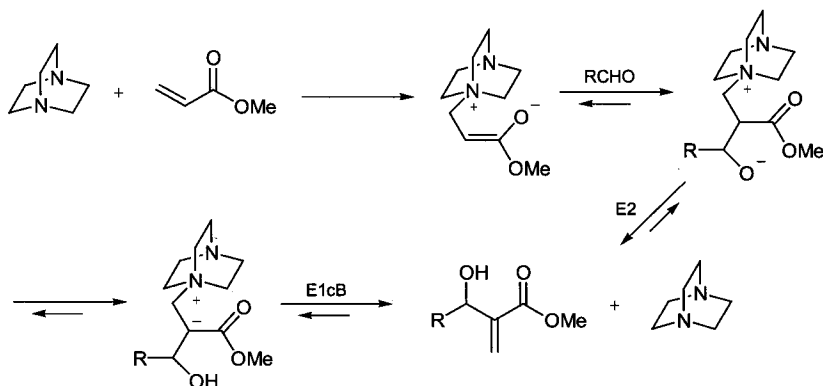
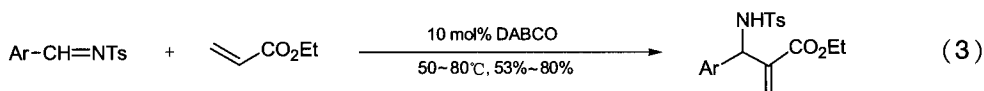


图 1

研究。到目前为止，Baylis-Hillman 反应的应用却非常有限，这主要是因为通常在反应条件下，该反应的速率非常慢。高压、微波照射以及超声波等物理手段在一定程度上可以提高 Baylis-Hillman 反应的速率。同时发展高效的催化体系以及合适的底物也成为重要的研究方向。用亚胺代替醛作为亲电试剂进行 Baylis-Hillman 反应，可以在很大程度上缩短反应时间，并提高反应收率，该类反应也被称为 aza-Baylis-Hillman 反应。Perlmutter 等人于 1984 年报道了第一例 aza-Baylis-Hillman 反应 (式 3)<sup>[3]</sup>。



近年来，Baylis-Hillman 反应在机理研究以及手性试剂控制的不对称催化方面取得了很大的进展。目前成功地用于不对称催化的 Baylis-Hillman 反应的催化剂主要是一些双官能团化的叔胺以及叔膦类化合物，该类催化剂除了具有一个亲核的官能团以外，还具有活泼氢作为氢键给体。除了手性催化剂以外，手性共催化剂和非手性的叔胺或叔膦共催化体系也成功用于不对称的 Baylis-Hillman 反应，取得了很好的结果。一些典型的用于不对称催化的 Baylis-Hillman 反应的催化剂以及共催化剂如图 2 所示<sup>[13-21]</sup>。

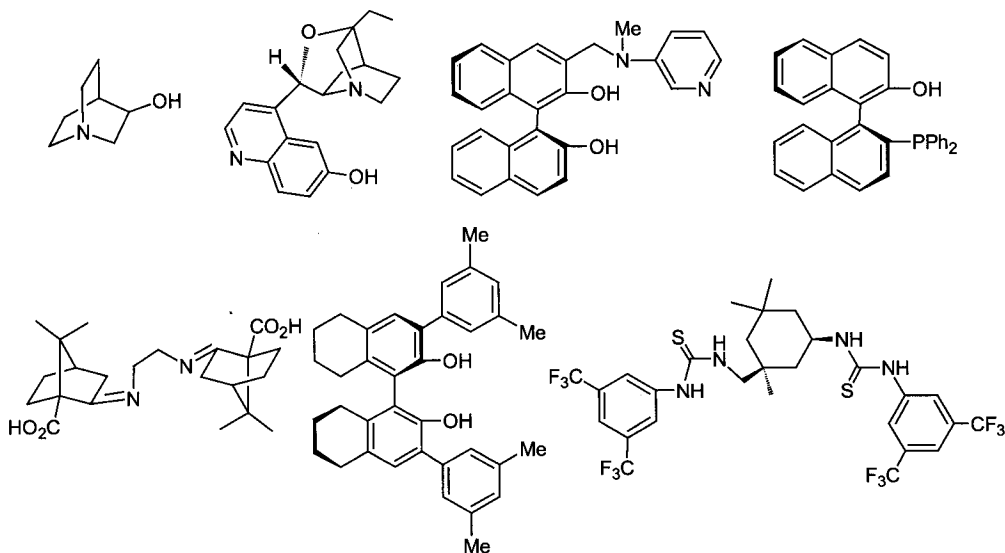


图 2