

| 有机合成反应原理丛书 |

重排反应原理

孙昌俊 茹淼焱 主编

CHONGPAI
FANYING
YUANLI



化学工业出版社

| 有机合成反应原理丛书 |

重排反应原理

孙昌俊 茹淼焱 主编



化学工业出版社

· 北京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

重排反应原理/孙昌俊, 茹森焱主编. —北京: 化学工业出版社, 2017. 3

(有机合成反应原理丛书)

ISBN 978-7-122-29006-9

I. ①重… II. ①孙… ②茹… III. ①重排反应
IV. ①O621.25

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 022125 号

责任编辑: 王湘民

装帧设计: 韩 飞

责任校对: 边 涛

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: 三河市航远印刷有限公司

装 订: 三河市瞰发装订厂

710mm×1000mm 1/16 印张 14 $\frac{3}{4}$ 字数 284 千字 2017 年 5 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: 88.00 元

版权所有 违者必究



前言

重排反应是有机化学的重要组成部分，在有机合成、药物合成中有重要的应用。

有机化学重排反应很早就被人们发现。一般在进攻试剂作用或者介质的影响下，有机分子发生原子或原子团的转移和电子云密度重新分布，或者重键位置改变，环的扩大或缩小，碳架发生了改变等，统称为重排反应。

有机重排反应到目前为止已经有近二百种，有多种不同的分类方法。按反应是分子内还是分子间进行的，可以分为分子内和分子间重排反应；按照迁移基团迁移的距离可以分为 1,2-重排和非 1,2-重排；按照反应机理可以分为亲核重排、亲电重排、自由基重排、周环反应等；按照迁移起点和迁移终点的化学元素可以分为 $C \rightarrow C$ 、 $C \rightarrow N$ 、 $C \rightarrow O$ 、 $N \rightarrow C$ 、 $O \rightarrow C$ 、 $O \rightarrow P$ 等重排；也有按光学活性或官能团类型进行分类的。但无论按照哪种方法分类，由于重排反应的复杂性，都很难做到尽善尽美。

重排反应多种多样，重排产物更是复杂多变。人们对重排反应的研究，无论在理论方面，还是在具体的合成中，都已取得了令人可喜的成就。这些成就不仅可以解释重排反应的过程，而且可以用来预测许多有机重排反应，用于合成所希望得到的化合物，极大地推动了有机合成化学的发展。

本书有如下特点。

1. 本书按照亲核、亲电、芳环上的重排等方式进行编排，以便于读者查阅。由于自由基重排反应数量和应用较少，本书不做介绍。

2. 本书列出了有机合成、药物合成中常见的三十多种重排反应，内容比较丰富。对每一个重排反应进行了详细介绍，包括反应机理、适用范围、影响因素等。同时尽量用具体的药物或药物中间体的合成作为反应实例，说明各种重排反

应在药物合成中的应用。实际上是对每一种重排反应从理论到实践进行了比较系统的总结。

3. 所选用的合成方法，真实可靠、可操作性强。并附有相应的参考资料。以我们近五十年有机合成的实践和经验，对所选化合物进行了细心的筛选。

本书由孙昌俊、茹森焱主编，曹晓冉、孙凤云、王秀菊、房士敏、孙琪、马岚、孙雪峰、辛炳炜、连军、周峰岩参加了部分内容的编写和资料收集与整理工作。

编写过程中，得到山东大学化学与化工学院陈再成教授、赵宝祥教授和化学工业出版社有关同志的大力支持，在此一并表示感谢。

本书实用性强，适合于从事医药、化学、应化、化工、生化、农药、染料、颜料、日用化工、助剂、试剂等行业的生产、科研、教学、实验室工作者以及大专院校的师生使用。

限于我们水平，书中不妥之处，恳请读者批评指正。

孙昌俊

2017年4月于济南

符号说明

Ac	acetyl	乙酰基
AcOH	acetic acide	乙酸
AIBN	2,2'-azobisisobutyronitrile	偶氮二异丁腈
Ar	aryl	芳基
9-BBN	9-borabicyclo[3. 3. 1]nonane	9-硼双环[3. 3. 1]壬烷
Bn	benzyl	苄基
BOC	<i>t</i> -butoxycarbonyl	叔丁氧羰基
bp	boiling point	沸点
Bu	butyl	丁基
Bz	benzoyl	苯甲酰基
Cbz	benzyloxycarbonyl	苄氧羰基
CDI	1,1'-carbonyldiimidazole	1,1'-羰基二咪唑
<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -chloropetoxycarboxylic acid	间氯过氧苯甲酸
cymene		异丙基甲苯
DABCO	1,4-diazabicyclo[2. 2. 2]octane	1,4 二氮杂二环[2. 2. 2]辛烷
DCC	dicyclohexyl carbodiimide	二环己基碳二亚胺
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone	2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌
DEAD	diethyl azodicarboxylate	偶氮二甲酸二乙酯
dioxane	1,4-dioxane	1,4-二氧六环
DMAC	<i>N,N</i> -dimethylacetamide	<i>N,N</i> -二甲基乙酰胺
DMAP	4-dimethylaminopyridine	4-二甲氨基吡啶
DME	1,2-dimethoxyethane	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide	<i>N,N</i> -二甲基甲酰胺
DMSO	dimethyl sulfoxide	二甲亚砜
dppb	1,4-bis(diphenylphosphino)butane	1,4-双(二苯膦基)丁烷
dppe	1,4-bis(diphenylphosphino)ethane	1,4-双(二苯膦基)乙烷
ee	enantiomeric excess	对映体过量
<i>endo</i>		内型
<i>exo</i>		外型
Et	ethyl	乙基
EtOH	ethyl alcohol	乙醇
<i>hν</i>	irradiation	光照
HMPA	hexamethylphosphorictriamide	六甲基磷酰三胺
HOBt	1-hydroxybenzotriazole	1-羟基苯并三唑
HOMO	highest occupied molecular orbital	最高占有轨道
<i>i</i> -	<i>iso</i> -	异
LAH	lithium aluminum hydride	氢化铝锂

LDA	lithium diisopropyl amine	二异丙基氨基锂
LHMDS	lithium hexamethyldisilazane	六甲基二硅胺锂
LUMO	lowest unoccupied molecular orbital	最低空轨道
<i>m</i> -	meta-	间位
mp	melting point	熔点
MW	microwave	微波
<i>n</i> -	normal	正
NBA	<i>N</i> -bromo acetamide	<i>N</i> -溴代乙酰胺
NBS	<i>N</i> -brobo succinimide	<i>N</i> -溴代丁二酰亚胺
NCA	<i>N</i> -chloro succinimide	<i>N</i> -氯代乙酰胺
NCS	<i>N</i> -chloro succinimide	<i>N</i> -氯代丁二酰亚胺
NIS	<i>N</i> -iodo succinimide	<i>N</i> -碘代丁二酰亚胺
NMM	<i>N</i> -methyl morpholine	<i>N</i> -甲基吗啉
NMP	<i>N</i> -methyl-2-pyrrolidinone	<i>N</i> -甲基吡咯烷酮
TEBA	triethyl benzyl ammonium salt	三乙基苄基铵盐
<i>o</i> -	ortho	邻位
<i>p</i> -	para	对位
Ph	phenyl	苯基
PPA	polyphosphoric acid	多聚磷酸
Pr	propyl	丙基
Py	pyridine	吡啶
R	alkyl etc.	烷基等
Raney Ni(W-2)		活性镍
rt	room temperature	室温
<i>t</i> -	<i>tert</i> -	叔-
S _N 1	unimolecular nucleophilic substitution	单分子亲核取代
S _N 2	bimolecular nucleophilic substitution	双分子亲核取代
TBAB	tetrabutylammonium bromide	四丁基溴化铵
TEA	triethylamine	三乙胺
TEBA	triethylbenzylammonium salt	三乙基苄基铵盐
Tf	trifluoromethanesulfonyl (triflyl)	三氟甲磺酰基
TFA	trifluoroacetic acid	三氟乙酸
TFAA	trifluoroacetic anhydride	三氟乙酸酐
THF	tetrahydrofurane	四氢呋喃
TMP	2,2,6,6-tetramethylpiperidine	2,2,6,6-四甲基哌啶
Tol	toluene or tolyl	甲苯或甲苯基
triglyme	triethylene glycol dimethyl ether	三甘醇二甲醚
Ts	tosyl	对甲苯磺酰基
TsOH	tosic acid	对甲苯磺酸
Xyl	xylene	二甲苯

目 录

第一章 亲核重排反应

1

第一节 由碳至碳的重排反应	2
一、Wagner-Meerwein 重排反应	3
二、Pinacol 重排反应	11
三、Demyanov 重排反应和 Tiffen-Demyanov 重排反应	23
四、Dienone-phenol 重排反应 (二烯酮-酚重排反应)	28
五、Allylic 重排反应(烯丙基重排反应)	35
六、Benzilic acid 重排反应 (二苯羟乙酸重排反应)	46
七、Acid-catalyzed Aldehyde-Ketone 重排反应 (酸催化下的醛、酮的重排反应)	52
第二节 由碳至碳的重排反应(碳烯重排)	56
一、Wolff 重排反应和 Arndt-Eistert 合成	56
二、其他碳烯重排反应	64
第三节 由碳至氮的重排反应	66
一、Beckmann 重排反应	67
二、Hofmann 重排反应	79
三、Curtius 重排反应	88
四、Schmidt 重排反应	94

五、Lossen 重排反应	104
六、Neber 重排反应	110
第四节 由碳至氧的重排	115
一、Hydroperoxide 重排反应	
(氢过氧化物的重排)	115
二、Baeyer-Villiger 反应	118

第二章

亲电重排反应

124

第一节 Favorskii 重排反应	126
第二节 Stevens 重排反应	136
第三节 Wittig 重排反应	143

第三章

芳香族芳环上的重排反应

150

第一节 芳环上的亲电重排反应	150
一、Fries 重排反应	151
二、Orton 重排反应(氯胺重排反应)	159
三、Nitramine 重排反应(硝基芳胺重排反应)	165
四、Hofmann-Martius 重排反应和	
Reilly-Hickinbottom 重排反应	168
五、Sulphanilic acid 重排反应(氨基苯磺酸	
重排反应).....	172
六、Diazoamino-aminoazo 重排反应	
(偶氮氨基-氨基偶氮化合物的重排反应)	176
七、Fischer-Hepp 重排反应(亚硝胺重排反应).....	178
第二节 芳环上的亲核重排反应	181
一、Bamberger 重排反应(苯基胍胺的重排)	181
二、Sommelet-Hauser 重排反应	187
三、Smiles 重排反应	192

第三节 芳香族化合物通过环状过渡态进行的	
重排反应	198
一、Claisen 重排反应	198
二、Fischer 吲哚合成法	206
三、Benzidine 重排反应(联苯胺重排反应, Zinin	
联苯胺重排反应).....	216

参考文献

224

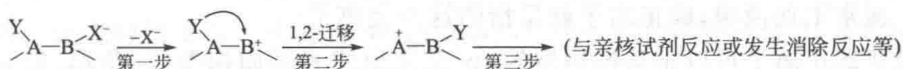
化合物名称索引

225

第一章 亲核重排反应

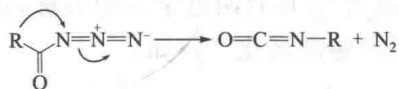
重排反应中以亲核重排最多见，而亲核重排中又以 1,2-重排为最常见。

一般来说，亲核 1,2-重排反应包括三个步骤，即离去基团的离去、基团的 1,2-迁移、亲核试剂的进攻（或发生消除反应）。其中 1,2-迁移步骤是真正发生重排的步骤。



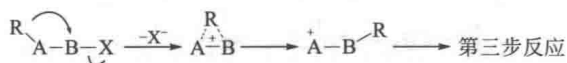
这种过程有时被称为 Whitmore 1,2-迁移。由于迁移基团是带着一对电子迁移的，因此，迁移终点的原子必须是一个外层只有六个电子的原子。反应的第一步是建立一个六电子体系。

虽然通常将 1,2-亲核重排分为三步，而且在很多情况下确实如此，但在其他不少情况下却并非如此，而是其中的两步或三步是同时进行的。例如在如下反应中，后两步是同时进行的：



在上述反应中，若 R 为手性基团，则重排后手性基团的绝对构型保持不变。

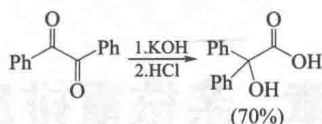
在有些反应中，碳正离子可能不再是活性中间体，很可能是经历了一种三元环结构的状态，类似于 S_N2 反应。在如下反应中，前两步是同时进行的。



这种情况类似于邻近基团 R 参与协助离去基团的离去（邻基参与）。要发生这一过程，在立体化学上要求邻近基团 R 与离去基团 X 处于反式共平面的位置。

在亲核重排反应中，最常见的是碳正离子（由碳至碳的碳-碳重排）重排、碳烯的重排（由碳至碳的重排）、氮烯的重排（由碳至氮的重排）和氧正离子（由碳至氧的重排）的重排。

亲核重排反应在有机合成、药物合成中应用广泛。例如医药胃复康(Benactyzine)等的中间体二苯羟乙酸的合成。

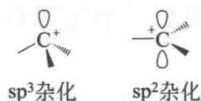


第一节 由碳至碳的重排反应

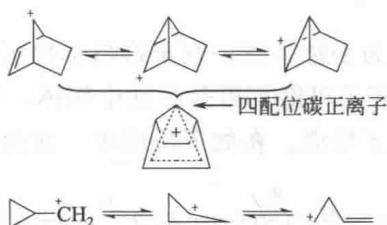
由碳至碳的重排反应又称为碳-碳重排反应,期间经历碳正离子中间体。碳正离子是含带正电荷碳原子的离子的总称,包括经典的碳正离子,非经典碳正离子及乙烯基正离子三类,乙烯基正离子出现得很少。

经典碳正离子 经典碳正离子是三配位的,具有普通的两电子共价键的碳正离子。通常不加说明,碳正离子就是指的这一类离子。

经典碳正离子可以是角锥构型的 sp^3 杂化形式和平面构型(三角形)的 sp^2 杂化形式。其平面构型已证明是较稳定的。

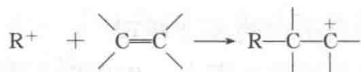


非经典碳正离子 经典碳正离子的正碳中心是三配位的,正电荷定域在一个碳原子上,或与未共享电子对、双键或三键共轭而离域化。在非经典碳正离子中,其正碳中心的配位数为 4 或者 5,具有两电子三中心键,正电荷是通过不在共轭位置的双键、叁键或通过一个单键离域化。例如:



有多种方法可以产生碳正离子。

碳正离子是活性中间体,存在时间短暂,立即可以发生其他反应。主要反应如下:与亲核试剂反应生成相应的化合物,如带负电荷的 HO^- 、 X^- 、 RO^- 或带未共电子对的中性分子如水、胺等;失去质子生成烯;发生基团的迁移生成新的碳正离子(重排反应)以及作为亲电试剂与双键发生加成反应等。



碳正离子的这些反应，在有机合成、药物合成中应用十分广泛。

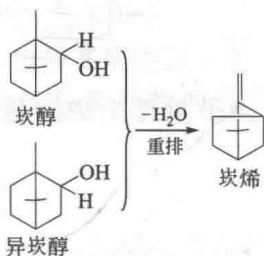
发生碳正离子重排反应的例子很多，例如 Wagner-Meerwein 重排（烃基或氢的 1,2 移位）、频哪醇重排（邻二醇在酸催化下会重排成醛和酮）、Demyanov 重排，Tiffen-Demyanov 扩环以及有关反应、二烯酮-酚重排、烯丙基重排、二苯乙醇酸（Benzilic acid）重排、酸催化下醛酮的重排等，它们在有机合成、药物合成中都是常见的重排反应。

一、Wagner-Meerwein 重排反应

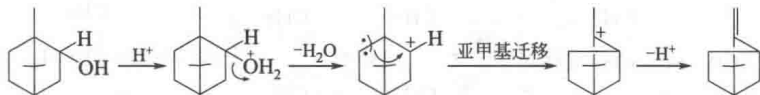
俄国化学家 Wagner 1899 年在研究炭醇于 Lewis 酸催化下，发生消除（脱水）、取代反应时，发现会发生碳络变化而生成炭烯的重排反应。德国化学家 Meerwein 在研究其他类型的反应时发现了类似的重排反应。Whitmore 则提出了有关碳正离子的反应历程。

烃基（主要包括烷基和芳基）或氢从一个碳原子迁移至邻近另一个碳原子上生成新的化合物的反应，统称为 Wagner-Meerwein（瓦格纳-麦尔外因）重排反应。该重排属于 1,2-亲核重排反应。

炭醇或异炭醇用 H_2SO_4 、 P_2O_5 、无水 $ZnCl_2$ 等脱水剂脱水时，发生重排生成炭烯。



Whitmore 提出的关于上述反应的反应机理如下：

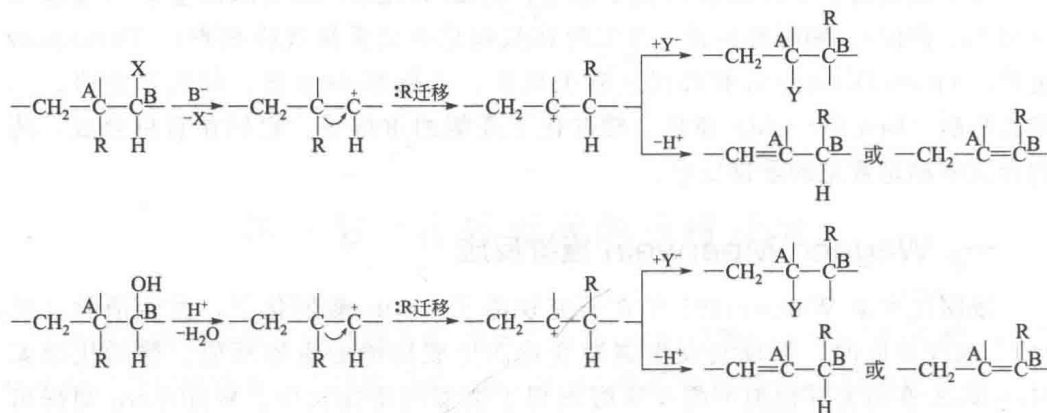


Wagner-Meerwein 重排反应属于分子内的重排，是由 C 至 C 的重排。重排的终点碳原子上，通常连有羟基或卤素原子，在酸或碱催化下，羟基（羟基失去水）或卤素原子失去，生成碳正离子，而后碳正离子邻近碳原子上的 H 或 R 基团带着一对电子迁移到碳正离子的碳原子上，最后在起点碳原子上进行亲核加成或发生消除反应，生成重排产物。

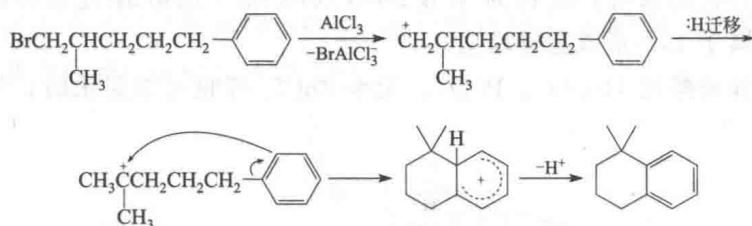
Wagner-Meerwein 重排反应的反应机理大致有如下四种情况。

1. 分子内的 S_N1 机理和分子内的 S_N2 机理

若在重排过程中，离去基团首先离去，生成碳正离子，而后邻近碳上的基团迁移，这可以看做是分子内的 S_N1 反应。

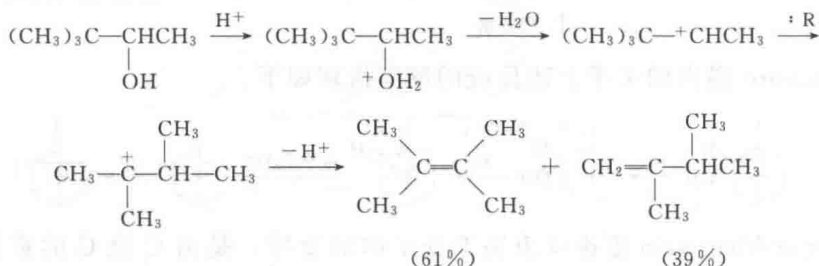


该类重排与碳正离子的稳定性有关。碳正离子的稳定性次序为： $3^\circ > 2^\circ > 1^\circ$ 。重排的动力之一是重排后生成更稳定的碳正离子。例如：

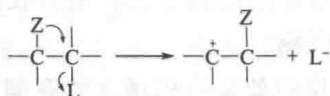


上述重排过程中， 1° 碳正离子重排生成较稳定的 3° 碳正离子，反应容易进行。

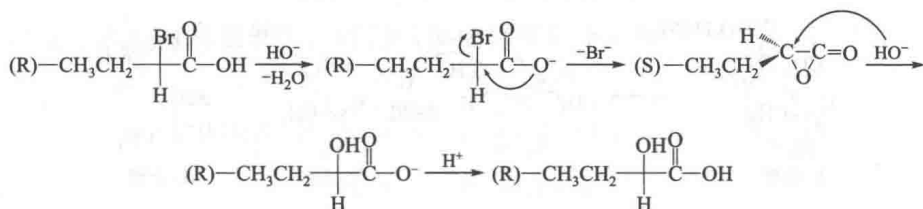
又如如下反应：



若在重排过程中，离去基团的离去和迁移基团的迁移同时进行，则可以看做是分子内的 S_N2 反应。

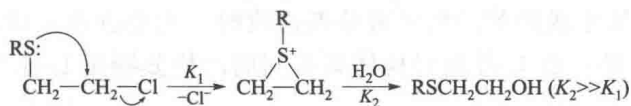


在分子内的 S_N2 反应中，迁移基团作为亲核试剂参与了离去基团的离去，称之为邻基参与。例如如下反应：



上述反应分为两步：a. 反应物的邻基从反面进攻 α -碳原子，形成中间体，构型转化一次，为分子内的 S_N2 反应；b. 外部的亲核试剂 Nu^- 从邻基的反面进攻中间体，构型又转化一次，再发生一次分子间 S_N2 反应。该类反应总的结果是产物的绝对构型保持不变。

又如如下反应：

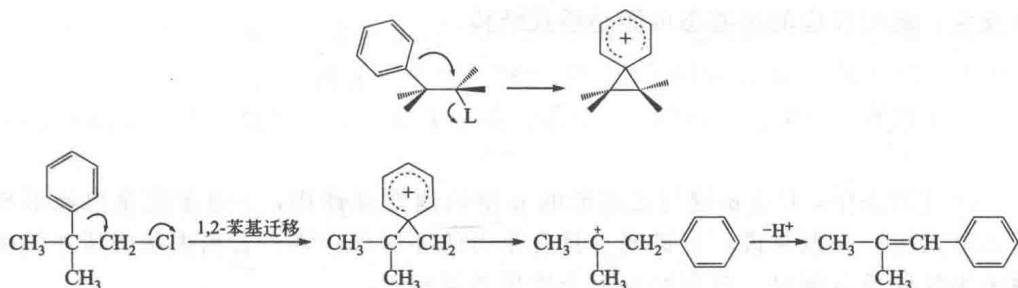


反应中首先发生分子内 S_N2 反应，生成环状过渡态，再发生一次分子间 S_N2 反应，反应速率比一般的 S_N2 反应大得多。

邻基参与是很普遍的现象，它经常可以从特殊类型的立体化学、异常大的反应速率（迁移基团处于离去基团的附近，有效浓度高，很容易进行少量改组即可生成过渡态），或者二者的结合而显示出来。其实邻基参与效应的范围很广，比如狄尔斯-阿尔德反应中连有不饱和基团的亲双烯体与双烯体之间的次级轨道作用，使得内型加成物成为动力学控制产物的现象，就是邻基参与效应的一个例子。

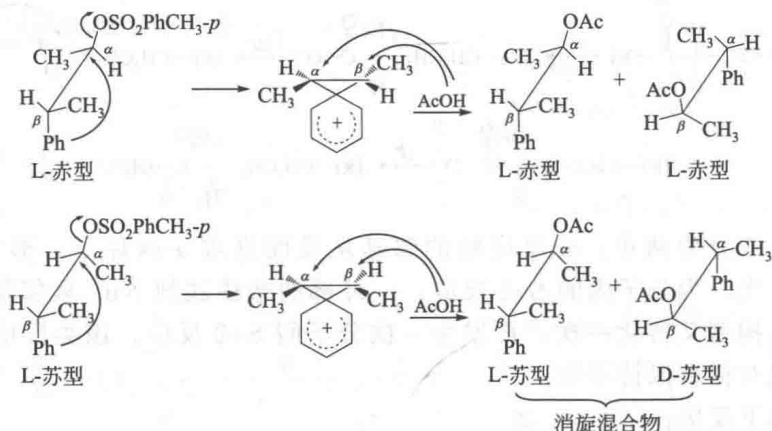
2. 苯鎓离子机理

具有大 π 键的芳基，在参与邻基基团的离去时，生成苯鎓离子，正电荷离域分布在芳环上。



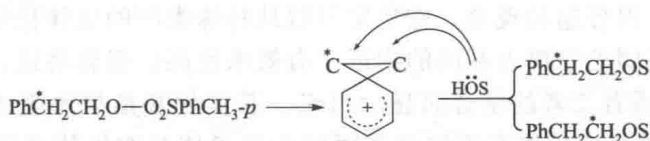
在该类反应中，涉及苯基迁移的反应常常可以发现苯鎓离子的生成。例如对甲苯磺酸-3-苯基-2-丁酯于醋酸中的溶剂分解，赤型反应物得到的产物大部分

构型保持，而苏型反应物得到的产物则为消旋混合物。用苯鎓离子机理可以圆满地进行解释。



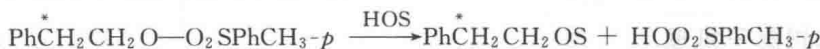
L-赤型异构体生成的苯鎓离子被溶剂进攻时，无论进攻 α 位还是 β 位，得到的产物都是 L-赤型；而 L-苏型异构体则得到的产物分别是 L-赤型和 L-苏型，形成外消旋体。

同位素标记的对甲苯磺酸 β -苯乙酯进行溶剂解时，标记元素分散，从而进一步证明了苯鎓离子的存在。



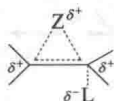
式中，HOS 代表溶剂。

在此反应中，若只是简单的 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应，则只能生成同位素未分散的产物。



3. 桥式过渡态机理

C-C σ -键和氢原子没有孤对电子，但在一定的条件下也可以作为邻近基团参与反应。此时反应的过渡态可能是桥式结构。

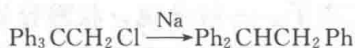


在过渡态中，C-Z σ -键与正离子的 p-空轨道相互作用， σ -电子完全离域形成桥式过渡态。一般来说，开链或不具有张力的环状化合物，若离去基团所连的碳原子为仲碳或叔碳时，氢和烷基不会提供邻基相助。

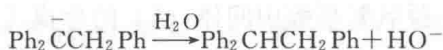
4. 自由基型机理

Wagner-Meerwein 重排大多为亲核重排，但芳基迁移时也有自由基型反应。

例如：



该反应为自由基型反应。可能的反应机理如下：

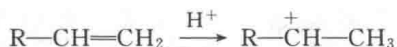


在 Wagner-Meerwein 重排反应中，碳络的变化与频哪醇重排相反，因此，Wagner-Meerwein 重排有时又叫反频哪醇重排。



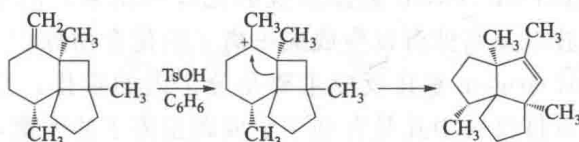
前已述及，Wagner-Meerwein 重排基本都属于亲核重排，反应中涉及活性中间体碳正离子的生成和稳定性。关于碳正离子的生成方法主要有如下几种：

(1) 由烯生成碳正离子 烯烃的质子化生成碳正离子，反应遵循马氏规则。



某些多环烯烃在质子酸催化下生成的碳正离子也可以发生该重排反应。

例如：

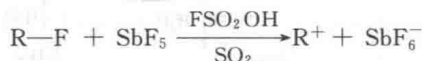


(2) 由卤代烃生成碳正离子



对于卤代烃而言，失去卤素原子的反应速率为： $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl} > \text{F}$ 。对于烷基而言， $3^\circ > 2^\circ > 1^\circ$ 。因此，碘代物更容易发生 Wagner-Meerwein 重排反应。氯代物和氟代物常常需要使用 Lewis 酸作催化剂，Lewis 酸可以加速反应的进行，如氯化汞等。

在特定条件下，C-F 键也可以断裂生成碳正离子。例如：



(3) 由醇生成碳正离子 醇在酸性条件下可以失去水生成碳正离子。

