

有 机 合 成

概 念 方 法 原 料

〔联邦德国〕 J.富尔赫朴 合著
G.彭茨林

韩长日 杜建新 宋小平 译
曾昭琼 校

化 学 工 业 出 版 社

内 容 提 要

本书是联邦德国化学出版社出版的有机合成专著。全书分为四章，分别系统地介绍了碳键和碳杂键合成中的合成子及其基本合成方案；总结性地介绍了官能团的选择性相互转变及其保护方法；详细论述了逆合成法和合成设计的技巧；并为一些复杂的目标分子的合成提供了最优的合成路线和最新资料，以尽量反映现代有机合成水平。书中第三章列出了大量可选的商品原料，对实际研究工作者选择合成路线具有很大的指导意义。

本书对于高等院校有机化学专业高年级学生、研究生和青年教师以及有机合成、药物合成、天然生物合成的研究工作者都具有一定的参考价值。

本书的第二章和第三章由杜建新同志翻译；第一章和索引由宋小平同志翻译；第四章由韩长日同志翻译，全书由韩长日同志进行了初校，最后由曾昭琼教授审校。

Jürgen Fahrhop Gustav Penzlin
Organic Synthesis
Concepts, Methods, Starting Materials
Verlag Chemie, Weinheim, 1983

有 机 合 成
概念 方法 原料
韩长日 杜建新 宋小平 译
曾昭琼 校

责任编辑：潘正安

封面设计：许 立

化学工业出版社出版发行

(北京和平门内大街16号)

化学工业出版社印刷厂印刷

新华书店北京发行所经销

开本787×1092¹/₁₆印张20字数503千字

1990年4月第1版 1990年4月北京第1次印刷

印 数 1—2,570

ISBN 7-5025-0649-7/O·20

定 价11.00元

序 言

本书是为化学专业高年级学生、研究生和化学研究工作者而著，旨在传授在现代有机合成中起着重要作用的概念、方法、原料和目标分子等方面的有关知识。此外，阐述了这些知识在逆合成分析中的应用，并且论述了合成设计技巧。

在每章开始时，对该章重要的概念进行了总结性的论述。主要内容可概括如下：

- ① 合成子法
- ② 官能度 (functionality) 排列的系统评述
- ③ 在碳-碳键的形成和官能团的转变中，实现区域选择性和立体选择性的战略方法
- ④ 实现热力学上不利的反应的战略措施
- ⑤ 逆合成分析

在引用和介绍的合成方法中，意在侧重于应用性、简单性和教学适用性。应用性暗示着这个方法可用于复杂分子的有机合成；简单性意味着这个方法不会花太多的时间；教学适用性表现在力图采用一些实例来说明选择性控制的某些基本原理。

同时，列出了一些市场上可供应的商品原料，它为有机合成化学工作者提供了有关工业上可得到哪些原料以及根据合成原料如何选择实现复杂合成方案等方面的有关信息。

J. 富尔赫特

G. 彭茨林

目 录

第一章 碳链和碳环合成中的合成子… 1

引言…………… 1

1.1 供电子体(亲核试剂)…………… 4

1.1.1 烷基化和 d^1 -
合成子…………… 4

1.1.2 d^2 -合成子…………… 9

1.1.3 d^3 -合成子…………… 13

1.1.4 d^n -合成子…………… 14

1.2 电子接受体(亲电试剂, a -
合成子)…………… 14

1.3 极性转换…………… 16

1.4 引入无官能团的烷基…………… 18

1.5 烯炔和炔炔的形成…………… 25

1.6 经偶联反应生成的烷炔、烯炔
和炔炔…………… 33

1.7 醇和环氧化合物…………… 38

1.8 醛、酮和羧酸…………… 40

1.9 1,2-二官能团化合物…………… 44

1.10 1,3-二官能团化合物…………… 48

1.11 1,4-二官能团化合物…………… 54

1.12 1,5-二官能团化合物…………… 58

1.13 碳环…………… 61

1.13.1 环丙烷和环丙烯衍生物…………… 61

1.13.2 环丁烷衍生物…………… 65

1.13.3 环戊烷衍生物…………… 67

1.13.4 环己烷和环己烯衍生物…………… 71

1.14 1,6-二官能团化合物…………… 72

1.15 酸性催化环化反应…………… 75

1.16 桥状碳环…………… 76

第二章 官能团的选择性相互转变…………… 79

引言…………… 79

2.1 还原…………… 80

2.1.1 碳-碳重键和环
丙烷的氢化…………… 82

2.1.2 醛、酮和羧酸衍

生物的还原…………… 88

2.1.3 氮化合物的还原…………… 91

2.1.4 碳-杂原子键的还原断裂…………… 93

2.2 氧化…………… 95

2.2.1 非官能团碳原子的氧化…………… 97

2.2.2 碳-碳重键中的碳
原子的氧化…………… 101

2.2.3 醇转化成醛、酮
和羧酸的氧化…………… 106

2.2.4 酮醛的氧化重排和断
裂…………… 109

2.3 用脱氢和其它消除
反应合成烯炔…………… 110

2.4 羧酸衍生物的合成…………… 115

2.5 氮杂环…………… 118

2.6 官能团的保护…………… 125

2.6.1 活泼碳-氢键和
碳-碳键…………… 125

2.6.2 醇羟基…………… 127

2.6.3 氨基…………… 130

2.6.4 羧基…………… 132

2.6.5 醛基和酮基…………… 132

2.6.6 磷酸酯基…………… 134

第三章 简单有机化合物的逆

合成分析…………… 135

引言…………… 135

3.1 原料…………… 135

3.1.1 单官能团开链试剂…………… 136

3.1.2 二官能团、三官能团
和寡官能团的开链
试剂…………… 136

3.1.3 硅和磷试剂…………… 141

3.1.4 无芳香性的碳环试剂…………… 156

3.1.5 芳香环和杂环原料…………… 156

3.2 逆合成分析(反推合成法) ...	156	4.2.2 叶绿素 a ——结构特 征和合成	205
3.2.1 单官能团和二官能团非 手性开链目标分子的 反推合成法	156	4.2.3 咕啉	207
3.2.2 单环和双环目标分子区域 选择性和立体选择性 逆合成问题	167	4.3 用碳水化合物合成 天然产物	210
3.2.3 开链目标分子的立体选择 性的逆合成	170	4.4 前列腺素	218
3.2.4 桥状的多环分子	172	4.4.1 由PGA ₂ 到PGE ₂ 和PGF ₂ 的 部分合成	219
3.2.5 简单分子的反推合成 分析小结	173	4.4.2 PGF中间体的全合成 ...	220
3.2.6 不断学习研究性论文 ...	174	4.5 甾族化合物	221
第四章 复杂分子的构造方法	175	4.5.1 全合成	221
4.1 通过官能团的相互转变的合成 (缩合反应)	175	4.5.2 甾族化合物的氧化、 脱氢和氟化	224
4.1.1 寡核苷酸	175	4.5.3 甾族化合物的化学 反应性	228
4.1.1.1 二酯法和三酯法	177	4.6 生物碱	230
4.1.1.2 亚磷酸酯法和1,3,2- Dioxaphosphole 法	179	4.6.1 用胺进行亲核取代	230
4.1.1.3 固相合成法	181	4.6.2 Mannich反应	232
4.1.1.4 化学与酶催化相结合的 合成法	183	4.6.3 苯酚衍生物的偶联	234
4.1.2 肽	184	4.6.4 电环化反应	235
4.1.2.1 肽的合成步骤	184	4.7 合成药物	238
4.1.2.2 肽的固相合成法	188	4.7.1 苯的侧链含氮衍生物 ...	239
4.1.2.3 肽的液相合成法	192	4.7.2 氮杂环	241
4.1.2.4 肽的碎片缩合法	193	4.8 抗生素	247
4.1.2.5 大环肽和 Depsipetides	195	4.8.1 β -内酰胺	248
4.1.3 大杂环	195	4.8.2 四环素	252
4.1.3.1 高反稀释法	196	4.8.3 大环内酯	254
4.1.3.2 模板反应	197	4.9 奇妙的多环烃	256
4.1.3.3 逐步缩合法	197	4.9.1 (CH) ₄	256
4.1.3.4 “Zip-反应”	198	4.9.2 (CH) ₆	257
4.2 卟啉、叶绿素 a 和咕啉	199	4.9.3 (CH) ₈	257
4.2.1 卟啉和卟啉原	199	4.9.4 (CH) ₁₀	258
		4.9.5 含有亚甲基桥的[4n+2]- 环轮烯	260
		4.9.6 十二面烷 (CH) ₂₀	260
		4.9.7 凯库勒烯(C ₁₈ H ₂₄)	262
		参考文献	263
		索引	281
		缩写符号	309

第一章

碳链和碳环合成中的合成子

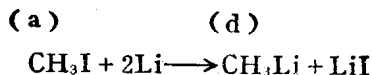
引言

大多数生成碳-碳键的合成反应是极性的：即某一试剂的负极性（“电负性的”）碳原子（供电子体doner, 简称d）与另一试剂的正极性（“电正性的”）碳原子（电子接受体acceptor, 简称a）结合，生成一个新的碳-碳共价键。在合成中，形式上作为碳负离子和碳正离子使用的单位分别称为供电子体合成子（synthons）和电子接受体合成子。它们来自各种带有官能团的试剂。

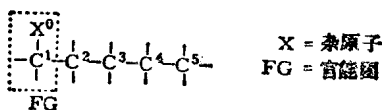
例如： CH_3^- 甲基供电子体合成子（来自试剂 CH_3Li ）， CH_3^+ 甲基电子接受体合成子（来自试剂 CH_3I ）。

供电子体试剂转变为电子接受体试剂，或者反过来，电子接受体试剂转变为供电子体试剂，均被称为极性转换（“umpolung”）^①

例如：



按照官能团和活性碳原子的相对位置将合成子进行编号分类。



如果官能团本身的碳原子C-1具有活性，则该试剂为 d^1 -或 a^1 -合成子，如果 α -碳原子（C-2）是反应中心，我们称它为 d^2 -或 a^2 -合成子。如果 β -碳原子（C-3）是反应部位，则相应地称为 d^3 -或 a^3 -合成子，等等。没有官能团的烷基合成子称为烷基化合成子。官能团中电负性的杂原子也能与电子接受体合成子形成共价键，这种情况下，我们称它为 d^0 -合成子。

^① 有些文献中将umpolung译成极性翻转，鉴于umpolung并不单指某一部位的极性翻转，还包括反应部位的改变（见§1.3），因此，译者认为将其译为极性转换更为恰当。——译者注

例加

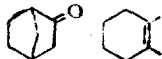
合成子类型	举例	试剂	官能团
d ⁰	$\text{CH}_3\text{S}^\ominus$	CH_3SH	$-\text{C}-\text{S}-$
d ¹	$^\ominus\text{C}\equiv\text{N}$	K^+CN^-	$-\text{C}\equiv\text{N}$
d ²	$\text{H}_2\text{C}^\ominus-\text{CHO}$	CH_3CHO	$-\text{CHO}$
d ³	$^\ominus\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}^\ominus-\text{NH}_2$	$\text{Li}^\ominus \text{C}\equiv\text{C}-\text{C}^\ominus-\text{NH}_2$	$-\text{C}-\text{NH}_2$
烷基	$\text{CH}_3^\ominus$	LiCH_3	-
a ⁰	$^\ominus\text{P}(\text{CH}_3)_2$	$(\text{CH}_3)_2\text{P}-\text{Cl}$	$-\text{P}(\text{CH}_3)_2$
a ¹	$\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{OH}}{\underset{\text{O}^\ominus}{\text{C}}}-\text{CH}_3$	$\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CH}_3$	$>\text{C}=\text{O}$
a ²	$\text{H}_2\text{C}^\ominus-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CH}_3$	$\text{Br}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CH}_3$	$>\text{C}=\text{O}$
a ³	$\text{H}_2\text{C}^\ominus-\text{C}^\ominus=\text{C}^\ominus-\text{OR}$	$\text{H}_2\text{C}=\text{C}^\ominus-\text{C}^\ominus=\text{OR}$	$-\text{C}^\ominus=\text{OR}$
烷基	$\text{CH}_3^\ominus$	$(\text{CH}_3)_3\text{S}^\ominus \text{Br}^\ominus$	-

在适当的条件下，d-合成子与a-合成子所对应的两个试剂结合生成一个新的碳-碳键（除d⁰-合成子外）。我们可用下列规律来设计产物（目标分子）的官能度（functionality）。

反应合成子	产物特征	反应合成子	产物特征
烷基a + 烷基d	无官能团	$\text{a}^1 + \text{d}^2, \text{a}^2 + \text{d}^1$	1,3-二官能团
烷基a + d ¹ , 烷基d + a ¹	单官能团	$\text{a}^1 + \text{d}^3, \text{a}^2 + \text{d}^2, \text{a}^3 + \text{d}^1$	1,4-二官能团
$\text{a}^1 + \text{d}^1$	1,2-二官能团	等等	

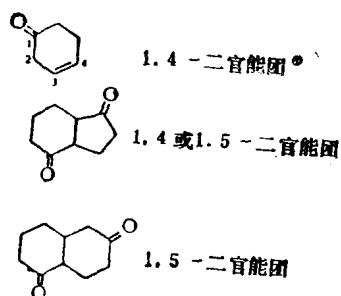
官能度排列举例：

无官能团产物  n-C₁₀₀H₂₀₂

单官能团产物 

双官能团产物  1,3-二官能团^o

 1,4-二官能团^o

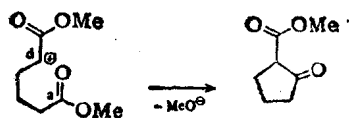


① 共轭 $C=C$ 双键的末端定义为官能团中心。

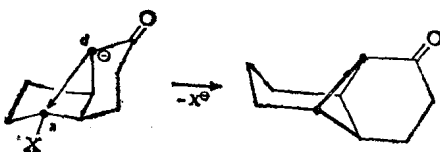
如果目标分子带有极性官能团，则合成子中所含的官能团必须多于 1。

如果在开链有机分子中，含有一个电子接受体部位和一个供电子中心，则这两个原子间可进行分子内键合。相应地生成单环化合物。

例如：



使用环状化合物作为原料，则分子中的供电子中心和电子接受部位的分子内反应，可合成螺多环、稠多环和桥多环化合物。



在第一章中，首先介绍一些普通的合成子和相应的试剂。重点放在区域选择性地形成碳负离子上。接着，按照下列“目标分子官能度排列”的顺序，给出一些典型的合成步骤。

- 无官能团的（饱和）开链烃；
- 单官能团的（不饱和）开链烃；
- 通过特殊偶联反应生成的烃；
- 单官能团的开链 C、H、O-化合物（按照氧化数升高的顺序）；
- 含有 C、H、O 的双官能团开链化合物（按照 1,2-；1,3-；1,4-；和 1,5-双官能团的顺序）；
- 环烃和它的 C、H、O-化合物（按照 3-, 4-, 5-, 6-员环的顺序）；
- 通过裂解反应生成的 C、H、O-双官能团化合物；
- 桥环化合物。

我们将有机合成反应的一般性问题同一些特殊例子结合起来讨论，这些问题包括：

- 通过开发性地利用底物的立体化学（见 § 1.4）和亲核试剂的反应差异性所实现的

区域选择性和立体选择性,

- ② 运用活泼基团的可逆性加成所获得的区域选择性 (见 § 1.6, § 1.5);
- ③ 在环化、多聚和二烃化反应的竞争过程中的选择性 (见 § 1.4);
- ④ 排除立体障碍 (见 § 1.4, § 1.13.4) 及克服不利的熵效应 (见 § 1.4, § 1.6, § 1.9)。

按照Corey的定义,“合成子”是可通过已知的或设计的合成操作与有机分子化合的单元 (E. J. Corey, 1967A)。合成子可能象甲基负离子这样简单,或象烯醇负离子那样复杂。由于大多数合成反应是极性的,因而,合成子必须具有亲核性的供电子中心 (d) 或具有亲电性的电子受体中心 (a)。在碳化合物的合成中,合成子是由含有象C—Br, C=C, C=O, C=N等官能团的有机试剂产生的。合成子的活性部位可以在C-1碳原子上 (它可能是官能团的一部分), 或者在远离官能团的 c^n (d^n 或 a^n , $n \geq 2$) 碳原子上。我们将按照官能团和极性的活泼碳原子之间的距离增加的顺序, 对重要的供电子体合成子以及电子受体合成子分别进行讨论。由于官能团上的杂原子含有孤对电子, 因此往往可作为供电子体 d^0 , 较少例外。

1.1 供电子体 (亲核试剂)

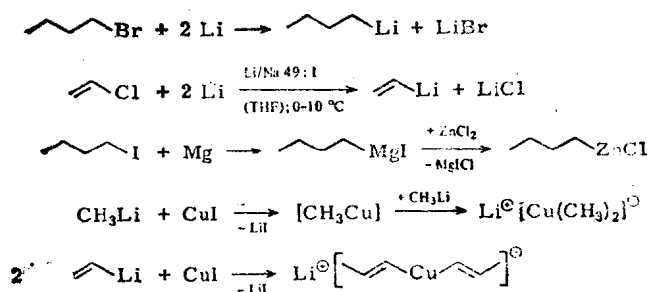
1.1.1 烷基化和 d^1 -合成子

碳负离子是带有一对电子的有机负离子物种, 电荷主要集中在碳原子上。在烷基、烯基和炔基负离子中, 非键合的电子总是定域在碳原子上, 它们具有高度的反应活性。形成碳负离子的难易程度与相应的C—H键中的S成分有关, S成分愈增加, 则愈易形成碳负离子: $C-CH < C=CH < C \equiv CH$ 。当碳原子上的取代基数目不同时, 饱和烷基负离子的稳定性顺序为 $3^\circ < 2^\circ < 1^\circ$, 但它们的稳定性都很小。

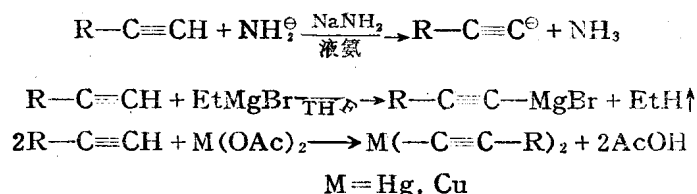
烷基、芳基和烯基碳负离子通常由相应的卤代物通过金属-卤素的交换反应制得^①。卤素与 sp^3 杂化碳原子连接的卤代物的反应性大于卤素连接于 sp^2 杂化碳原子上的卤代物 (见 § 1.4)。离子型的碳-金属键 (例如: C—Na, C—Li 或 C—Mg) 可以通过金属-金属的相互交换, 使之形成带有更多共价性的碳-金属键 (例如: C—Cu)。金属离子可以强烈地与碳负离子中心结合从而改变负碳中心的化学行为。显然, 碳负离子化学和有机金属化合物化学, 尤其是锂、镁、钠和钾的有机金属化合物的化学 (M. Schlosser, 1973) 是紧密相关的。它们两者的化学反应是类似的。不过, 合成化学尤其注意金属化学中的两个重要的特性: 其一, 有机锂比其它碱金属有机物的共价性强 (见 § 1.1.2, § 1.4); 其次带有“软”铜 (I) 的碳负离子具有较高的亲核性 (见 § 1.4 和 § 1.6)。

饱和的烷基部分不显示官能度。因此, 烷基金属化合物不是 d^1 -合成子, 因为在反应过程中, 失去了其中的官能团, 如 $RMgX$ 在反应中失去卤代物或 RLi 在反应中失去金属离子。所以烷基金属化合物只能起烷基合成子的功用。另一方面, 烯基负离子 (R. West, 1961) 则构成 $d^{1,2}$ -合成子, 因为产物中还保留着C=C官能团, 它可以参与进一步的合成操作。

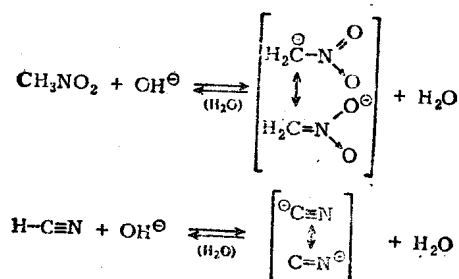
① 我们给出了几个未列出参考文献的标准产物, 这些产物在 M. Fieser and L. Fieser, Reagents for Org. Chem. Vol. I, Wiley, N. Y, 1967 或在标准有机化学课本中都容易查到。



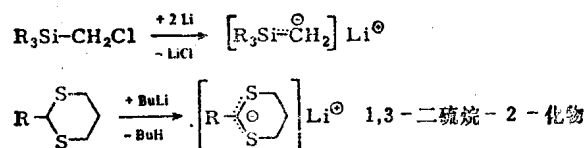
炔基负离子 ($\text{p}K_a \approx 22$) 比饱和烷基或烯基负离子 ($\text{p}K_a = 40 \sim 45$) 稳定, 将末端炔烃用强碱如 NaNH_2 (NH_3 的 $\text{p}K_a \approx 35$) 处理, 可直接形成炔负离子。炔化镁常用较高活性的 Grignard 试剂与炔烃发生质子-金属交换反应来制备。用相应的乙酸金属盐与炔烃在中性条件下反应, 可以直接得到铜和汞的炔化物 (G. E. Coates, 1977; R. P. Houghton, 1979)。

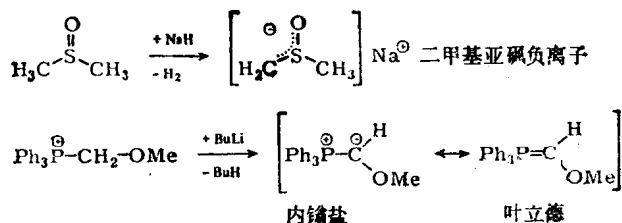


有许多 d^1 -合成子, 虽然亲核中心位于碳原子上, 但碳原子上的电子对可通过和杂原子的相互作用而离域到杂原子的轨道中, 从而使体系稳定化。例如, 由硝基烷烃制取碳负离子的反应可在水溶液中进行 (如, CH_3NO_2 : $\text{p}K_a \approx 10.2$)。在合成中, 硝基甲烷和硝基乙烷负离子尤其有用。氰负离子也属于 d^1 -合成子 (HCN , $\text{p}K_a = 9.1$)。

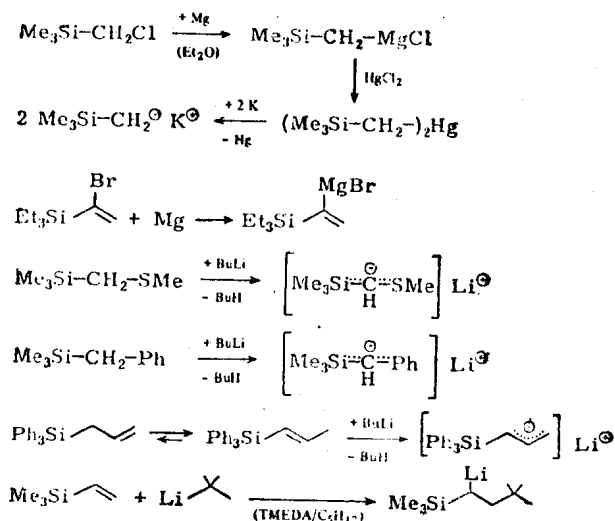


碳负离子化学的近期发展主要着眼于寻找含有硅、硫、磷和某些过渡金属原子的碳负离子, 这些杂原子的 d 轨道可以分散体系的负电荷, 从而使其稳定。这种稳定作用可能是通过电子密度部分地从碳负离子转移到杂原子低能量的 d 空轨道 (反馈键) 或通过形成内络盐而获得的。在内络盐结构中, 正电荷的“鎓中心” (onium centre) 与碳负离子邻接, 通过形成叶立德而使之发生稳定化。

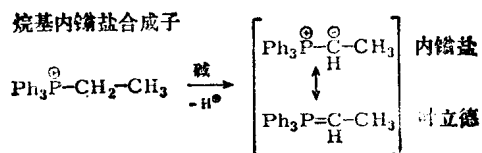


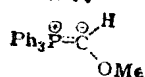
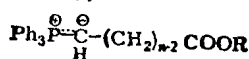
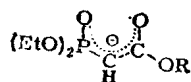


采用Grignard试剂的制备技术, 可以用氯硅烷制得硅烷负离子。电正性较高的硅原子和金属原子间的相互排斥作用, 将削弱碳-金属键, 以致在许多情况下, 金属-金属之间可以进行交换。如果硅烷的碳原子上带有一个苯基, 一个硫原子或第二个硅原子, 则硅烷也可能发生去质子化反应。这种硅烷与强碱或丁基锂作用可以脱去质子而形成负离子。烯丙基硅烷也能与丁基锂作用形成负离子, 这种负离子的负电荷通过共轭作用离域在三个碳原子上。然而烯基硅烷容易发生亲核加成, 与金属有机物发生加成反应, 生成饱和的硅烷负离子, 其中的负电荷通常定域在与硅原子相邻的碳原子上 (I. Fleming, 1979)。

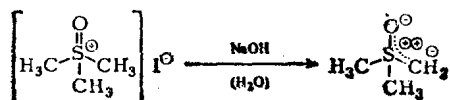
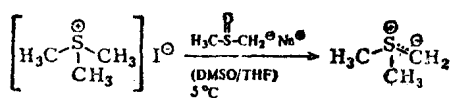
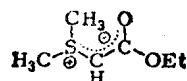


季磷鎓盐与强碱作用时, 与磷原子邻接的烷基碳将失去一个质子, 形成磷内鎓盐, 由于其中 $d-p$ 轨道的相互作用或形成叶立德, 所以使磷内鎓盐稳定化。作用的碱的强度主要依赖于发生去质子化的碳原子上的取代基。这些取代基分散邻近负电荷的程度愈大, 则内鎓盐愈稳定, 且内鎓盐的反应活性愈小。由于磷原子大多在合成操作完成之后被除去, 所以随着取代基的不同, 磷内鎓盐可能表现为无官能团的(烷基)合成子或 d^1 , d^2 …… d^n -合成子。以膦酸制得的碳负离子, 也常常用于有机合成 (B. J. Walker, 1972; J. I. G. Cadogan, 1979)。

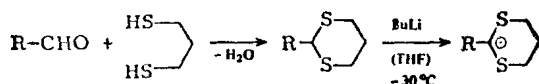


d^1 合成子 d^m 合成子 d^2 合成子

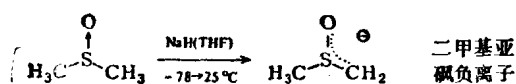
含有一个负碳离子的硫内鎓盐，其负碳离子被邻位上带有正电荷的硫原子所稳定。用烷基硫鎓盐制得的硫内鎓盐，通常只有在低温下才能生成和利用，但氧硫鎓内鎓盐在常温下是稳定的。生成硫内鎓盐的最重要方法是采用硫鎓盐的去质子化。前面所谈的有关磷内鎓盐合成子的应用性，对于硫也是适用的：原则上，它们也许可以用作引入各种不同类型的取代基的重要试剂。但到目前为止，硫内鎓盐几乎只作为非官能团合成子和 d^2 -合成子使用(B. M. Trost, 1975, A)。

 d^2 合成子

不过，来自硫缩醛的碳负离子也是典型的 d^1 -合成子。常见的试剂大多是1,3-二硫化物和C α -硅代的硫醚(见§1.5)；D. Seebach, 1969, 1973；B. -T. Gröbel, 1974, 1977)。这些衍生物在THF中与丁基锂作用能失去质子形成相应的负离子。



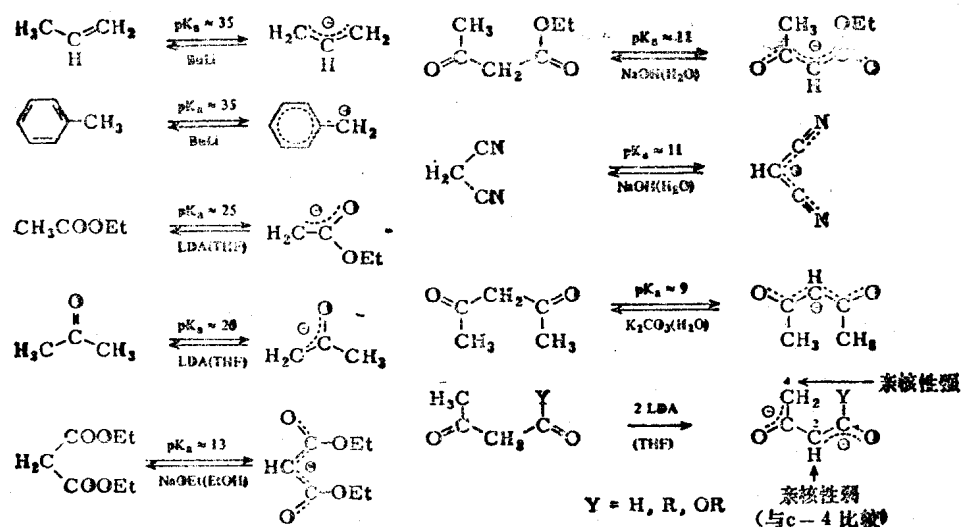
在亚磺和磺中，邻位的甲基也可以与强碱作用脱去质子。如果将亚磺酰基(—SO—)或磺酰基(—SO₂—)作为官能团考虑，这些碳负离子也属 d^1 -合成子。后面可看到这些负离子既可作为无官能团的合成子，也可作为 d^1 -合成子， d^2 -合成子或者 d^3 -合成子(见§1.9, §1.11)。



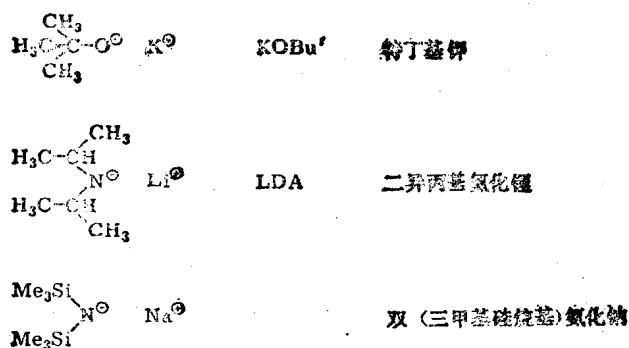
1.1.2 d²-合成子

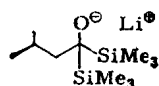
烃基中的C—H键可以被邻接的不饱和吸电子取代基极化。一些基团对邻接的CH₃, CH₂或CH基的活化能力顺序是: CR=NR⁺>COR>CN>COOR>CR=NR>Ph>CR=CR₂。两个活化取代基对C—H键的作用是相互加强的。

1,3-二氧化合物(即1,3-二羰基化合物)与两当量的强碱(如LDA或BuLi)作用,则可夺取C-2和C-4上的质子。这些二负离子的C-4部位的亲核性比碱性小的C-2中心的亲核性要大得多(Hauser规则; C. R. Hauser, 1958; K. G. Hampton, 1965)。下面列举了一些典型的d²-合成子的形成方法及其pK_a值。



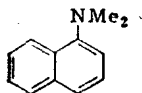
形成这些负离子(烯醇盐)的难易顺序依赖于碳化合物、碱和溶剂三者间的平衡。为了保证溶液中有足够的碳负离子合成子的浓度,碱的共轭酸和溶剂的共轭酸两者的pK_a值必须比碳化合物的pK_a值大。(即碱和溶剂的共轭酸的酸性必须比碳化合物小)。水中的氢氧化合物(其共轭酸的pK_a≈16),醇中相应的醇盐(其共轭酸的pK_a≈20),液氨中的氨基钠(其共轭酸的pK_a≈35),二甲基亚砷中的二甲亚砷化钠(其共轭酸的pK_a≈35),以及在醚或烃类溶剂中的氢化钠、氨基锂、烷基锂,都是合成中常用的配合组分。有时,某些碱(如甲氧化物、氮化物、烷基锂)可能作为亲核试剂参与反应,换句话说,它们不能从反应体系中夺取质子,它们的负离子只与有机物发生加成和取代反应。如果碰到这种情况,可换用空间位阻较大的碱,下面给出几个例子(H. O. House, 1972; I. Kuwajima, 1976)。



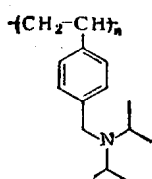


1,1-二(三甲基硅烷基)
-3-甲基丁醇锂

弱碱 bases



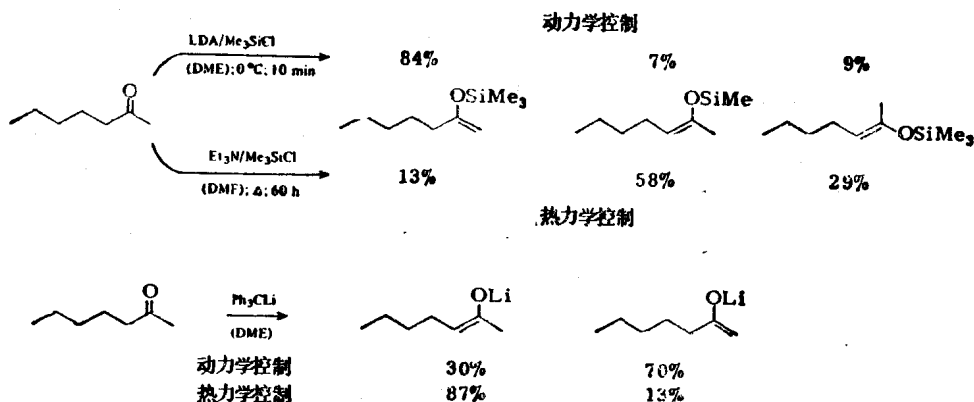
1-(二甲氨基)萘 (Hünig 碱)

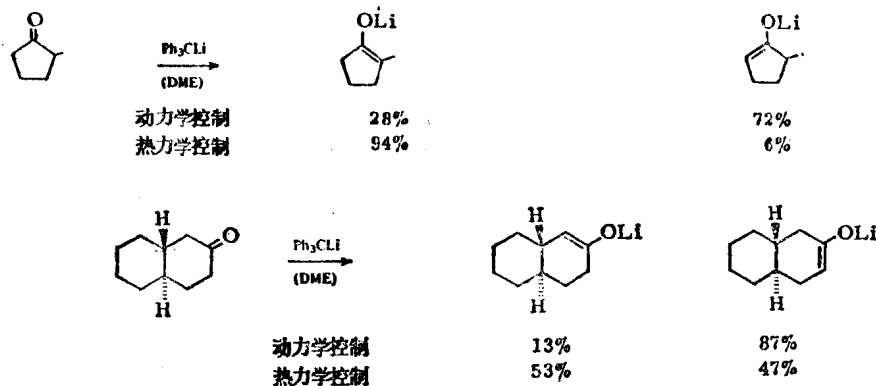


聚[4-(二异丙基氨基)苯乙烯]
(聚合型Hünig 碱)

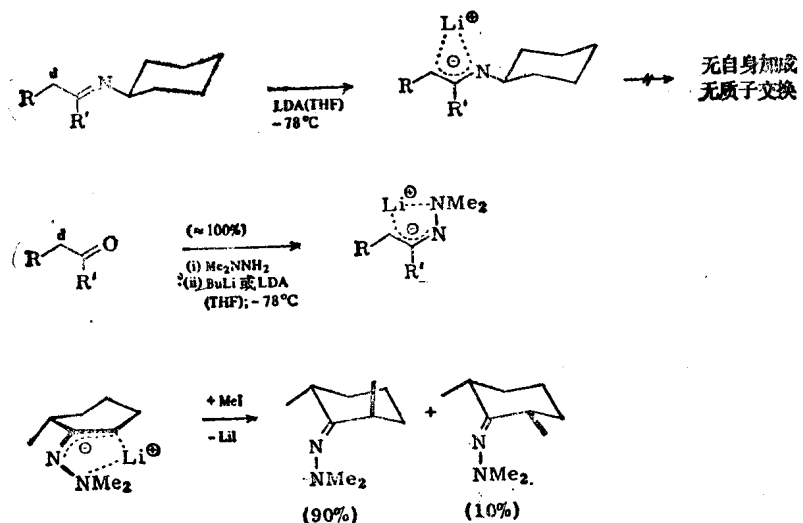
醛、羧酸酯和1,3-二羰基化合物的 α -碳负离子通常很好确定,因为只有其中一个碳原子是被活化的。然而在不对称酮中,两个邻接的 α -位C—H键都被活化,因此,在烯醇盐的形成过程中,存在着区域选择性的问题。在某些有利的条件下,就能够区域选择性地失去某个碳原子上的质子。

在低温条件下,将酮加入过量的强碱中,通常是在 -78°C 下使用LDA,以四氢呋喃(THF)为溶剂,在这种动力学控制的条件下,反应优先失去酸性大位阻小的质子。而运用热力学平衡控制,则可以非常慢地得到较稳定的烯醇盐,通常得到的是被取代基稳定的那一种负离子(H. O. House, 1977)。那些“动力学”的烯醇盐可用化学方法“捕捉”,并且能以硅基烯醇醚的形式分离出来(J. K. Rasmussen, 1977; H. O. House, 1969)。另一方面,如果将弱酸加入溶液中,如加入过量的非离子化的酮和无亲核性的醇,如特丁基醇,则“动力学”的烯醇盐有利于转变为它的互变异构体,即负中心位于取代基较多的 α -碳上(这主要是由于超共轭效应的稳定化作用)。用锂作为抗衡离子时,达到平衡的速度相当慢,相反,用钾或钠作为抗衡离子时,互变异构体则很快达到平衡。



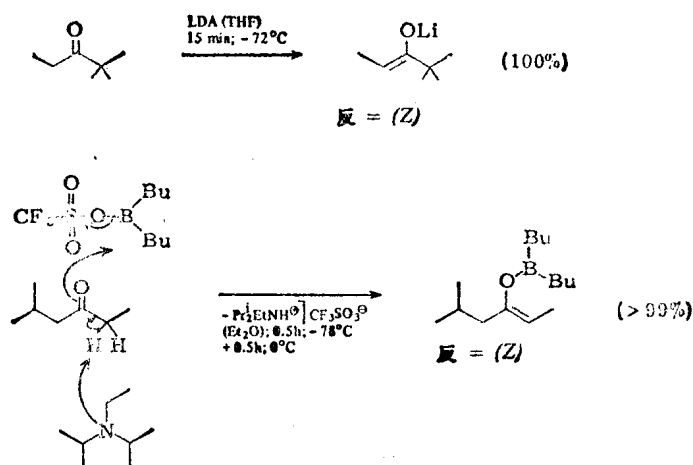


这里还应注意的，在动力学控制的条件下，体系中不存在非离子化的羰基化合物。因此，生成的烯醇离子对羰基的亲核加成是不可能的，从而抑制了羟醛缩合的副反应。羰基与伯胺进行缩合反应，可使伯胺基转变为亚氨基。产生的N-烷基胺（席夫碱，Schiff base）可在0℃下，以乙醚为溶剂与LDA发生金属化反应。在-70℃条件下，这种席夫碱的锂盐不能发生自身加成，因而是稳定的。这些碳负离子在羟醛的选择性缩合中是有用的（见§1.10；G. Wittig, 1968）。金属化的二甲基胺已被广泛地用于合成反应。由于二甲基氨基的取向总是远离大的取代基，因此有利于立体选择性和区域选择性地形成负离子，抗衡的金属离子倾向于定域在取代基少的碳原子上（E. J. Corey, 1978A）。

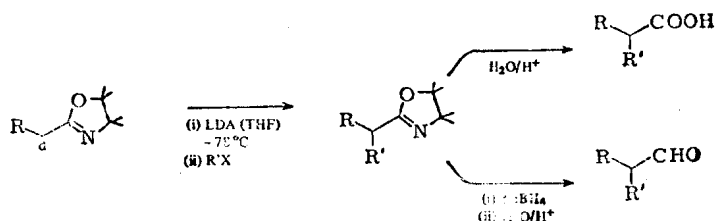


某些酮在-72℃与LDA发生去质子作用时，仅得到反式烯醇盐^①，而酮中有一个烃基是立体上所必需的（W. A. Kleschick, 1977；见§1.10）。酮也能区域选择性地发生在取代基较少的碳原子上发生烯醇化，如果在低温条件下采用大体积的碱，则立体选择性地形成反式烯醇盐；若用三氟甲磺酸的二烷基硼（R₂BO₂SO₂CF₃）“捕捉”烯醇盐，也可以立体选择性地形成反式烯醇盐（D. A. Evans, 1979）。这两类反式烯醇盐都可被用于羟醛的立体选择性缩合反应（见§1.10）。

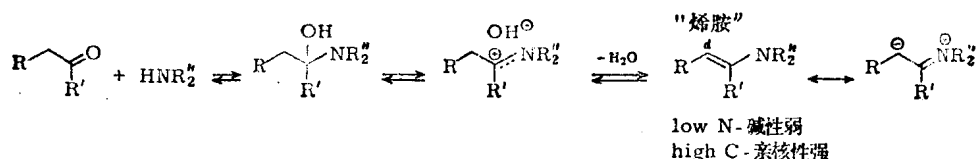
① 反式烯醇盐是相对于碳链而言，它与Z-烯醇盐是等价的，而Z-型是用次序规则确定的。



实际上,在容易得到的环状亚氨酯(如2-噁唑啉)中, α -碳原子也容易与LDA或丁基钾发生金属化反应。其中的杂环可以看作潜在的甲酰基或羧基(见§1.4),而烷基取代基相当于碳链。金属离子锂主要定域在氮原子上。合适的手性噁唑啉可以与锂离子形成手性的螯合物,这种螯合物在-78°C时是稳定的(A. I. Meyers, 1976; 见§1.4)。



醛和酮与仲胺的缩合,经过N-半缩醛和氢氧化亚胺中间体,然后失去1分子水,得到烯胺。在这种共轭体系中,电子密度和亲核性将由氮原子转移到 α -碳原子上,因而,烯胺是有用的电中性 d^2 -试剂(G. A. Cook, 1969; S. F. Dyke, 1973)。大体积的杂环取代基有利于区域选择性和立体选择性反应。



通常所用的胺的N-碱性(四氢吡咯>哌啶>吗啉)愈大,形成的烯胺分子中电子对的离域程度愈大。这种效应在吗啉烯胺中最为显著(见下表)。而且,五员环倾向于生成能量上有利的环外双键,这使四氢吡咯所形成的烯胺对亲电试剂的反应性比相应的哌啶烯胺对亲电试剂的反应性高得多(G. A. Cook, 1969)。