

当·代·有·机·化·学·译·丛

当代有机合成方法

*M*ODERN METHODS OF ORGANIC SYNTHESIS

原著 W. Carruthers [英]
I. Coldham [英]

王全瑞 李志铭 译
荣国斌 校



华东理工大学出版社

EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY PRESS

CAMBRIDGE

当代有机化学译丛

当代有机合成方法

Modern Methods of Organic Synthesis(4th)

原著 William Carruthers [英]
Iain Coldham [英]

王全瑞 李志铭 译
荣国斌 校



华东理工大学出版社

本书为 CAMBRIDGE UNIVERSITY PRESS 出版公司授权的独家简体中文译本,翻印必究。

图书在版编目(CIP)数据

当代有机合成方法/(英)卡拉瑟斯(Carruthers W.),
(英)科德哈姆(Coldham I.)著;王全瑞,李志铭译.

上海:华东理工大学出版社,2006.3

(当代有机化学译丛)

ISBN 7-5628-1844-4

I. 当... II. ①卡...②科...③王... III. 有机合
成-反应方法 IV. O621.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2006)第 001271 号

著作权合同登记号:"图字:09-2005-550 号"

Translation from the English language edition;

Modern Methods of Organic Synthesis, Ed. 4

By William Carruthers and Iain Coldham

All Rights Reserved. Authorized translation from the English language
edition published 2004 by CAMBRIDGE UNIVERSITY PRESS

当代有机合成方法

王全瑞 李志铭 译
荣国斌 校

当代有机化学译丛

出版	华东理工大学出版社	开本	787×1092 1/16
社址	上海市梅陇路 130 号	印张	32.5
邮编	200237 电话(021)64250306	字数	621 千字
网址	www.hdlgpress.com.cn	版次	2006 年 3 月第 1 版
发行	新华书店上海发行所	印次	2006 年 3 月第 1 次
印刷	上海崇明裕安印刷厂	印数	1-4050 册
ISBN 7-5628-1844-4/O·159		定价:58.00 元	

内 容 提 要

本书根据 2004 年由英国剑桥大学出版社出版的第四版《Modern Methods of Organic Synthesis》翻译而成。原作讨论了有机合成中所要用到的各种关键方法及它们的价值、局限和在复杂分子合成中的应用。全书共分七章,内容包括碳-碳单(双)键的形成、周环反应、自由基与卡宾化学、烯烃的官能团化及氧化和还原反应。

全书包括了直到 2003 年的参考文献 790 多篇,书中各章均配有适量的习题,书末附有题解或解题线索,一般还都给出文献出处以方便读者更深入的学习和提高。

本书是有机合成方面一本非常出色的有国际影响的好教材。对于那些正在从事有机合成学习的高年级学生以及研究生而言,本书可为他们提供坚实的基础。对正在从事有机合成工作的研究者来说,本书也能对他们所从事的课题提供新的思路和线索,因而可作为一本不可或缺的参考书。

译校者的话

有机合成方法学的研究一直是有机合成中的一个核心课题。由英国 William Carruthers 和 Iain Coldham 编著,剑桥大学出版社出版的《MODERN METHODS OF ORGANIC SYNTHESIS》一书是一部值得推崇的适于化学专业高年级学生和研究生学习有机合成化学的好教材。本书初版于 1970 年出版,即受到广泛好评和使用,经过三次补充和修订,又于 2004 年出版了第 4 版。本中译本就是根据原作第 4 版翻译而成的。该书包括了几乎所有的合成反应涉及的方法,重点突出介绍了那些新颖实用的方法,并给读者新的思路、有价值的线索和进一步拓展研究课题的可能。全书按反应类型编写,对各类反应的适用范围、反应条件、特色、局限和发展由来等都有恰到好处的介绍,做到内容精练,体系新颖、取材适当。并且结合实例,突出各个反应在复杂分子合成应用上的价值。全书包括了直到 2003 年的参考文献 790 多篇,这些文献都是有机化学工作者耳熟能详的一流期刊。书中各章均配有适量的习题,书末附有题解或解题线索,一般都给出文献出处以方便读者的学习和提高。

原著在写作上深入浅出,行笔简洁流畅。本书译校工作力求既忠实于原作,做到译文准确、文字风格前后一致、科学术语表达规范,对原作中发现的若干疏漏也进行了订正。英文人名、参考文献未作翻译。对于常用的缩略词以及惯用的符号等,包括尚未见确切翻译的化合物名称等,在有些场合也未作翻译,必要时我们紧随译文在括号内附上英文原文。

本书由王全瑞和李志铭翻译。本课题组的许多研究生也参加了试译工作,他们是硕士生季秀芳、孙雨竹、郭志云和博士生孟青青、李颖杰、柴立挺、陈欢生、李云霞、邹炯、洪巍和匡亮,全书由王全瑞定稿。复旦大学化学系陶凤岗教授对本书翻译工作给予了积极的支持,并提出了许多建设性的意见,在此一并谨表谢忱。由于译校者水平所限,错误或不妥之处也恐难免。恳请同行不吝指正,以便再版时改进为盼。

王全瑞(复旦大学化学系 qrwang@fudan.edu.cn)
荣国斌(华东理工大学化学系 ronggb@ecust.edu.cn)

2006 年 1 月于上海

第四版前言

《当代有机合成方法》一书最初由 W. (Bill) Carruthers 博士编写,迄今已出版了三次,且很受欢迎,帮助了很多高年级学习有机化学的学生们。不幸的是, Carruthers 博士在他将要退休前于 1990 年去世。我作为他在 University of Exeter 的继任者,理所当然应该承担起准备该书第四版的工作。为表示对 Carruthers 博士的敬意,采取了与前三版相似的格式,当然该书被完全重写,充分吸纳了自第三版出版以来在本领域出现的许多成就(直到 2003 年)。像前几版一样,本书首先描述了形成碳-碳单键的一些最重要的方法,包括利用烯醇盐和有机金属化合物(第一章),碳-碳双键的形成(第二章),周环反应(第三章),自由基和卡宾化学(第四章)。其中的材料已被重新组织,重点描述一些在有机合成中有用的高产率和高选择性的反应。例如,第一章中扩大了一些利用主族和过渡金属化学的反应(而不是将有机硼和有机硅化合物另设一章),这些反应正是当今被广泛使用的。增添了一章描述烯烃官能团化的内容,涵盖的反应如硼氢化、环氧化和双羟基化(第五章)。本书以氧化反应(第六章)和还原反应结束(第七章),这两种反应在有机合成中是被广泛使用的。在每章的结尾,都给出了一些习题,并在书后附了答案。参考文献被作为脚注编在相关的页面上,以方便读者使用。

和前几版一样,该书主要针对即将开始研究生涯的高年级本科生和研究生。我的目的是讲出反应和试剂的最特征的内容,而不是提供一个泛泛的叙述。一般不讨论反应的机理,除非在理解反应过程或相关的立体化学问题时显得有必要。我希望这本书能成为一本被广泛使用的有益的参考工具,为合成化学家们提供帮助,这也是 Carruthers 博士的遗愿。

该书的大部分是我在即将前往 University of Sheffield 前夕在 University of Exeter 撰写的,我对 University of Exeter 诸同仁的鼓励和帮助表示感谢。

本书中某章的一部分是我在 University of Miami 作为访问学者时完成的,我要感谢 Bob Gawley 教授提供的支持。我还要感谢校读本书部分章节的 Chris Moody, Mike Shipman, Mark Wood, Alison Franklin, Joe Harrity, Steve Pih 和 Ben Dobson 等等。最后,感谢我的家人的耐心,使我能够完成这本书的写作。

I. Coldham

2004 年 1 月

第一版前言

这本书基本定位于高年级的本科生及研究生,期望在开始他们的研究生涯时,注意现代有机合成所用的一些反应。很显然,以本书之篇幅,即使是粗略提及,也不可能涵盖有机合成中的所有领域,所以就要有恰当的选择。取舍的原则是基于反应的实用性、多样性以及在某些情况下的选择性。

该书的大部分内容是有关形成碳碳单键和双键的反应。一些比较成熟的反应,如酮的烷基化和 Dies-Alder 反应,随着知识的进步,他们的适用范围和用途也在不断的扩大,也被列入了讨论的范围。其他如磷叶立德、有机硼试剂,以及从铜、镍、铝衍生的新的有机金属试剂,是最近才被引入的,它们为合成化学家提供了强有力的方法。还讨论了一些进行不活泼甲基和亚甲基官能团化的方法,主要是通过自由基对不活泼碳-氢键的分子内进攻。本书的最后一章是利用氧化和还原的方法对官能团进行修饰,重点介绍现代方法的适用范围和局限性,尤其是在选择性方面。

各种主题的讨论不可能做到详尽无遗。我的观点是要介绍每个反应的显著特点,而不是进行泛泛的叙述。除非在理解反应过程或有关的立体化学问题时有必要,一般来说,不讨论反应机理。参考文献引用不多,相关的综述文献也给予了标明,但对大部分内容,仅对于能产生极大兴趣以及最新的工作,才会给出原始文献。这里给出一个特别的文献,是 H. O. House 编写的一本极好的书:《当代合成反应》(Modern Synthetic Reactions),这本书在一些方面给了我指导,我曾尝试以此为蓝本,但感觉还不太充分。

我要衷心感谢我的同事和朋友,他就是 K. Schofield 博士。在编写这本书的过程中,他给予了很多建设性的意见和缜密的建议,使我受益匪浅。

1970 年 10 月 26 日

目 录

1 碳-碳单键的形成	1
1.1 主族化学	1
1.1.1 烯醇化物和烯胺的烷基化	1
1.1.2 烯醇和烯胺的共轭加成	19
1.1.3 醇醛缩合反应	27
1.1.4 烯醇盐和烯胺用于不对称反应	36
1.1.5 有机锂试剂	45
1.1.6 有机镁试剂	63
1.1.7 有机锌试剂	67
1.1.8 硼、硅及锡的烯丙基有机金属试剂	71
1.2 过渡金属化学	75
1.2.1 有机铜试剂	75
1.2.2 有机铬化学	81
1.2.3 有机钴化学	85
1.2.4 有机钯化学	89
习题	101
2 碳-碳双键的形成	105
2.1 β 消除反应	105
2.2 顺式热解消除反应	111
2.3 碎裂化反应	118
2.4 由腈制备烯烃	120
2.5 由 1,2-二醇制备烯烃	123
2.6 由炔烃制备烯烃	125
2.7 Wittig 反应及相关反应	132
2.8 由矾制备烯烃	144
2.9 由钛或铬试剂制备烯烃	148
2.10 烯烃复分解反应	151
习题	155

3 周环反应	159
3.1 Diels-Alder 环加成反应	159
3.1.1 亲二烯体	162
3.1.2 二烯	174
3.1.3 Diels-Alder 反应的区域选择性	185
3.1.4 Diels-Alder 反应的立体化学	188
3.1.5 分子内 Diels-Alder 反应	193
3.1.6 逆 Diels-Alder 反应	199
3.1.7 不对称 Diels-Alder 反应	202
3.2 [2+2]环加成反应	211
3.3 烯丙基负离子和烯丙基正离子的环加成反应	219
3.4 1,3-偶极环加成反应	222
3.5 烯反应	231
3.6 [3,3]- σ 重排	238
3.6.1 Cope 重排	239
3.6.2 Claisen 重排	244
3.7 [2,3]- σ 重排	253
3.8 电环化反应	259
习题	264
4 自由基与卡宾化学	268
4.1 自由基	268
4.1.1 自由基夺取反应	269
4.1.2 自由基加成反应	280
4.2 卡宾	299
习题	312
5 烯烃的官能团化	315
5.1 硼氢化反应	315
5.1.1 有机硼烷的反应	322
5.2 环氧化和氮杂环丙烷化	331
5.2.1 环氧化	331
5.2.2 不对称环氧化	337
5.2.3 氮杂环丙烷化	346
5.3 双羟基化	349

5.3.1	用四氧化锇进行双羟基化	349
5.3.2	其它双羟基化方法	355
5.3.3	氨基-羟基化	358
5.4	氧化裂解	360
5.5	钨催化的烯烃的氧化反应	365
	习题	367
6	氧化反应	370
6.1	烃的氧化	370
6.1.1	烷烃的氧化	370
6.1.2	芳香烃的氧化	371
6.1.3	烯烃	374
6.2	醇的氧化	378
6.2.1	铬试剂	378
6.2.2	通过烷氧基钨盐的氧化	381
6.2.3	锰试剂	384
6.2.4	其它金属氧化剂	386
6.2.5	其它非金属氧化剂	389
6.2.6	氧化到羧酸或酯	392
6.3	酮的氧化	394
6.3.1	α, β -不饱和酮	394
6.3.2	α -羟基酮	396
6.3.3	酮的 Bayer-Villiger 氧化	398
	习题	402
7	还原	405
7.1	催化氢化	405
7.1.1	催化剂	406
7.1.2	还原的选择性	407
7.1.3	烯烃的氢化	408
7.1.4	立体化学和反应机理	411
7.1.5	炔烃的氢化	414
7.1.6	芳香化合物的氢化	414
7.1.7	醛和酮的氢化	416
7.1.8	腈、肟和硝基化合物的氢化	416

7.1.9	均相氢化	417
7.1.10	均相氢化的不对称诱导	420
7.2	通过溶解金属的还原	422
7.2.1	羰基化合物的还原	423
7.2.2	使用金属和氨或胺的还原:共轭体系	427
7.2.3	使用金属和氨的还原:芳香化合物	429
7.2.4	金属-液氨还原炔烃	432
7.2.5	用金属-氨体系还原裂解	432
7.3	氢转移试剂用于还原	434
7.3.1	烷氧基铝化合物	434
7.3.2	氢化锂铝和硼氢化钠	435
7.3.3	氢化锂铝和硼氢化钠的衍生物	443
7.3.4	氢化锂铝和氯化铝的混合试剂	444
7.3.5	二异丁基氢化铝(DIBAL-H)	445
7.3.6	氰基硼氢化钠和三乙酰氧基硼氢化钠	446
7.3.7	硼烷及其衍生物	449
7.4	其它还原方法	454
7.4.1	酶催化	454
7.4.2	Wolff-Kishner-黄鸣龙还原	457
7.4.3	用二亚胺还原	459
7.4.4	用三烷基硅烷还原	460
	习题	462
	习题参考答案	466
	后记	487
	索引	488

1 碳-碳单键的形成

碳-碳单键的形成是有机合成的基石,其重要性自不待言。正因为此,形成碳-碳键方法的数量一直呈与日俱增的态势。具有重要应用价值的方法都涉及金属有机化合物或烯醇盐对亲电试剂的加成反应,诸如格氏反应、醇醛缩合反应、Michael 加成反应、烷基化反应以及各种偶联反应等等。在过去的十年中,建立在主族化学和过渡金属配合物化学上的碳-碳键形成反应均取得了非常显著的进步。在本章中我们将对那些具有实际应用价值的反应进行介绍,而利用周环反应和自由基反应形成碳-碳单键则将在第三章和第四章中进行介绍。

1.1 主族化学

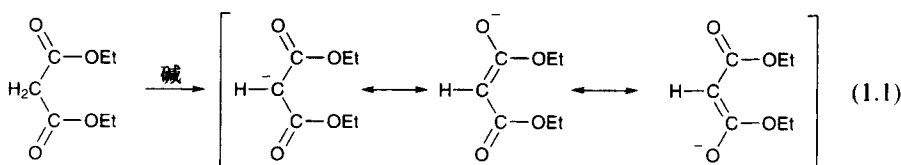
1.1.1 烯醇化物和烯胺的烷基化

众所周知,羰基能增加其相邻的(即 α -位)质子的酸性。表 1.1 列举了一些不饱和化合物、一些常用的溶剂及试剂的 pK_a 值。

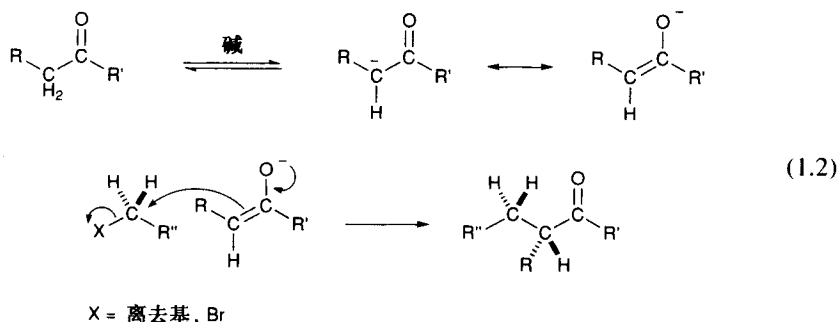
这些化合物中 C—H 键的酸性是由不饱和基团吸电子诱导效应和化合物失去一个质子后形成的负离子的共振杂化稳定化共同作用的结果(式 1.1)。所有的基团对“活化”相邻 C—H 的效果各不相同。在常见的基团中硝基是作用最强的一个。常见的基团有如下的次序: $\text{NO}_2 > \text{COR} > \text{SO}_2\text{R} > \text{CO}_2\text{R} > \text{CN} > \text{C}_6\text{H}_5$ 。两个活化基团的存在使两者的作用更强。例如,丙二酸二乙酯的 pK_a (≈ 13)比乙酸乙酯的 pK_a (≈ 24)要低。当有电负性取代基时(如硫醚分子)酸性会略微上升,而有烷基取代基时酸性则会下降。

表 1.1 一些活化的化合物以及常见试剂的酸度近似值

化合物	pK _a	化合物	pK _a
CH ₃ CO ₂ H	5	C ₆ H ₅ COCH ₃	19
CH ₂ (CN)CO ₂ Et	9	CH ₃ COCH ₃	20
CH ₂ (COCH ₃) ₂	9	CH ₃ CO ₂ Et	24
CH ₃ NO ₂	10	CH ₃ CN	25
CH ₃ COCH ₂ CO ₂ Et	11	[(CH ₃) ₃ Si] ₂ NH	26
CH ₂ (CO ₂ Et) ₂	13	CH ₃ SO ₂ CH ₃	31
CH ₃ OH	16	CH ₃ SOCH ₃	35
(CH ₃) ₃ COH	19	[(CH ₃) ₂ CH] ₂ NH	36



迄今为止,合成中最重要的活化基团当属羰基。用碱拔去羰基化合物中 α -碳原子上的一个氢质子,可以得到相应的烯醇负离子。正是这些烯醇负离子参与了羰基化合物的许多反应,例如醇醛缩合、双分子亲核取代(如式 1.2 所示的烷基化)。



烯醇负离子和烯醇不同,在羰基化合物的平衡态中总存在有烯醇(式 1.3)。大部分一元酮和酯类的平衡态中只有很少量(<1%)的烯醇式存在,但是 1,2-和 1,3-二羰基化合物的平衡态中就可能有多数(>50%)的烯醇式的存在。当存在有质子酸时,酮会大量地转化为烯醇结构,这在许多酸催化的羰基化合物的反应中都有所涉及。

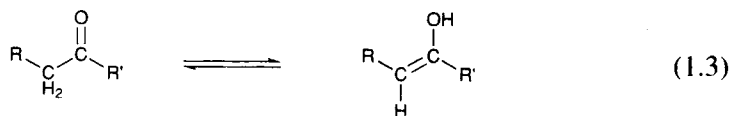
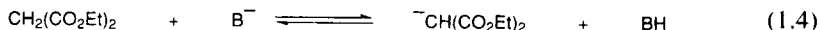


表 1.1 说明当 C—H 键被两个或更多的羰基或氰基活化后的化合物都具有相对较高的酸性。因此就有可能用相对较弱的碱(如乙醇钠的乙醇溶液)去形成所需的烯醇负离子。由此一个平衡就建立了(式 1.4),所用碱的共轭酸(BH)的酸性必须低于亚甲基化合物的酸性。另一种制备亚甲基化合物的烯醇负离子的方法是使用分散在四氢呋喃(THF)、乙醚(Et₂O)或苯中的氢化钠(或者细碎的金属钠或钾)反应制得。伴随着氢气的释放,这些烯醇负离子的金属盐以不可逆转的形式生成。 β -二酮通常可以在乙醇水溶液或丙酮水溶液中使用碱金属的氢氧化物或碳酸盐将其转化成烯醇负离子。



烯醇负离子的烷基化反应在二甲基甲酰胺(DMF)、二甲亚砜(DMSO)或 1,2-二甲氧基乙烷(DME)中要比在普通的质子化溶剂中快得多。六甲基磷酰胺(HMPA)、三胺或四胺能够加快烷基化反应的速度。究其原因,认为是由于这些溶剂或添加物能够使正离子溶剂化而不能溶剂化烯醇负离子,从而使正离子和烯醇负离子分隔开。这样,就出现了相对游离的烯醇负离子,这些负离子是比离子对的反应性更强的亲核试剂¹。加入季铵盐,通常能够加速在碱性水溶液中进行反应²。

通过与卤代烃或其他的烷基化试剂反应,可以方便地实现烯醇负离子的烷基化³。一级烷基、二级烷基、烯丙基、苄基卤代物都可以成功地进行反应。但是当使用三级烷基的卤代物时,由于存在竞争性的消除反应,一般只能得到很少量的烷基化产物。有时,使用对甲苯磺酸酯、甲磺酸酯或三氟甲磺酸酯能得到比使用卤代烷更好的结果。磺酸酯是优良的烷基化试剂,由醇可以很容易制得纯净的磺酸酯,比从相应的卤代物进行制备更为简便。一级醇和二级醇可以在 Mitsunobu

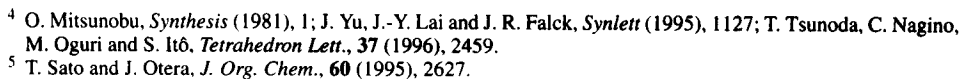
¹ H. E. Zaugg, D. A. Dunnigan, R. J. Michaels, L. R. Swett, T. S. Wang, A. H. Sommers and R. W. DeNet, *J. Org. Chem.*, **26** (1961), 644; A. J. Parker, *Quart. Rev. Chem. Soc. Lond.*, **16** (1962), 163; M. Goto, K. Akimoto, K. Aoki, M. Shindo and K. Koga, *Tetrahedron Lett.*, **40** (1999), 8129.

² M. Makosza and A. Jonczyk, *Org. Synth.*, **55** (1976), 91.

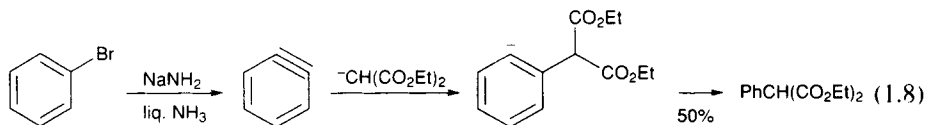
³ D. Caine, in *Comprehensive Organic Synthesis*, ed. B. M. Trost and I. Fleming, vol. 3 (Oxford: Pergamon Press, 1991), p. 1.

$$\begin{array}{c} \text{OSO}_2\text{Me} \\ | \\ \text{CH} \\ | \\ \text{CO}_2\text{Et} \end{array} + \text{CH}_2(\text{CO}_2\text{Et})_2 \xrightarrow[\text{68\%}]{\text{CsF}} \begin{array}{c} \text{CH}(\text{CO}_2\text{Et})_2 \\ | \\ \text{CH} \\ | \\ \text{CO}_2\text{Et} \end{array} \quad (1.5)$$
$$\begin{array}{c}
 \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{Cl})\text{CH}=\text{CH}_2 \xrightarrow[\text{NaOEt, EtOH}]{\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{Et})_2} \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}(\text{CO}_2\text{Et})_2)\text{CH}=\text{CH}_2 + \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}(\text{CO}_2\text{Et})_2)\text{CH}=\text{CH}_2 \quad (1.6)
 \end{array}$$

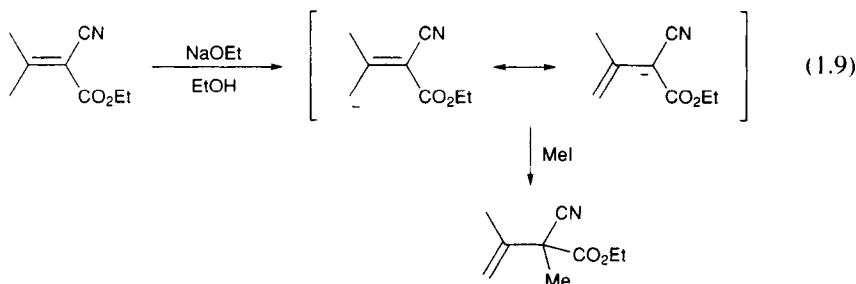
当然,当需要进行二烷基化时,可以使用相同或不同的两种烷基化试剂通过两步反应进行两步成功的操作来有效地得到二烷基化产物。二卤代物的烷基化提供了一条有效的制备三元至七元环状化合物的途径(式 1.7)。非环状产物也会通过竞争性的分子间反应同时生成,因此必须小心选择条件(如采用高度稀释方法)以抑制它们的形成。



在通常条件下,芳基和烯基卤化物不会和烯醇负离子反应。但是,当芳基卤的邻、对位有很强的吸电子取代基存在时反应也会发生。例如,2,4-二硝基氯苯和氰基乙酸乙酯通过一个加成-消除过程反应生成(2,4-二硝基苯基)氰基乙酸乙酯(90%)。不活泼的芳基卤在剧烈的条件下可以和烯醇化合物反应,特别是使用氨基钠的液氨溶液。例如,在这种条件下,溴苯和丙二酸二乙酯以消除-加成反应方式进行,其中苯炔是反应的中间体(式 1.8)。

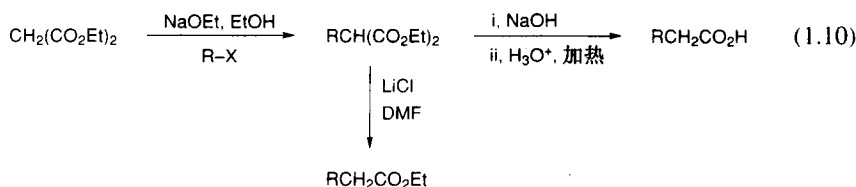


有共轭结构的烯醇负离子可以通过对 α, β -不饱和羰基化合物拔去一个氢原子得到(式 1.9)。动力学控制的这种离域负离子的烷基化反应发生在 α -碳原子上,直接得到 β, γ -不饱和化合物。这些负离子上进行的动力学控制的质子化也经历类似的过程。



有时,1,3-二羰基化合物进行烷基化时会发生一个无用的副反应,生成O-烷基化产物。例如,1,3-环己二酮和丁基溴反应得到37%的O-烷基化产物,而C-烷基化产物2-丁基-1,3-环己二酮仅占15%。然而,在一般情况下,只有当烯醇的平衡浓度达到相当高的时候(如1,3-二羰基化合物中)亚甲基化合物的O-烷基化反应才会和C-烷基化反应产生明显的竞争。对于具体的一个1,3-二羰基化合物,O-烷基化和C-烷基化的竞争程度取决于正离子、溶剂和亲电试剂的选择。与烯醇氧原子以更多共价键成分结合的阳离子(如 Li^+)或较弱的亲电试剂(如烷基卤)倾向于C-烷基化;反之, K^+ 等阳离子或较强的亲电试剂(如烷基磺酸酯)更倾向于O-烷基化。

丙二酸酯以及其它有活性亚甲基的化合物的烷基化反应在有机合成上很有用处,因为烷基化产物可以再进行水解和脱羧(式 1.10)。在中性条件下,与碱金属盐(如 LiCl)在偶极型非质子溶剂(如 DMF)中直接脱去羧基是较为流行的一个变异方法⁶。



从单官能团的羰基化合物(醛、酮和酯等)中拔去一个质子氢要比 1,3-二羰基化合物困难得多。表 1.1 表明,要使只被一个羰基或氰基活化的甲基或亚甲基被拔氢后产生出足够高浓度的用于烷基化反应所需的烯醇负离子,需要使用比乙氧离子或甲氧离子更强的碱。使用在相应叔醇(如叔丁醇)或惰性溶剂中的叔醇碱金属盐业已获得成功,它的一个缺点是没有足够的碱性使酮完全转化为烯醇负离子。这样就有可能发生负离子和未转化的羰基化合物之间的醛醇缩合反应。一个可选择的方法是使用碱性更强的碱,使化合物完全转化为烯醇负离子。传统的此类碱有氨基钠或氨基钾以及氢化钠,常用的溶剂是乙醚、苯、DME 或 DMF。对碱金属的氮化物一般使用其溶于液氨的溶液。尽管这些碱可以把羰基化合物几乎定量地转化成烯醇负离子,但是由于使用这些碱时,试剂在溶剂中的不溶性使得醛醇缩合反应还是成为一个问题。烯醇负离子在非均相反应介质中形成很慢,而它和未转化的羰基化合物在反应的某一阶段又会共存,这样醛醇缩合的发生还是难以避免。当使用在非极性溶剂中可溶的二烷基氨基锂,例如,二异丙基氨基锂(LDA)、2,2,6,6-四甲基哌啶基锂(LTMP)或双(三甲基硅基)氨基的碱金属盐(LHMDS、NaHMDS 和 KHMDS)等,醛醇缩合就不再成为问题。这些碱是目前最常用的生成烯醇的试剂。

图式 1.11 以酯为例说明了分子间的烷基化反应。同样,在适当的情形下也可以顺利地进行分子内烷基化,而这种反应在合成环状化合物方面有着广泛的应用。这种反应中,亲电中心一般从烯醇负离子位阻较小的一侧且垂直于所在平面的方向进攻烯醇负离子。

⁶ A. P. Krapcho, *Synthesis* (1982), 805; 893.