

新型

有机化学试剂 制备与应用(一)

XINXING YOUJI HUAXUE SHIJI
ZHIBEI YU YINGYONG

楼 鑫 © 编著



合肥工业大学出版社
HEFEI UNIVERSITY OF TECHNOLOGY PRESS

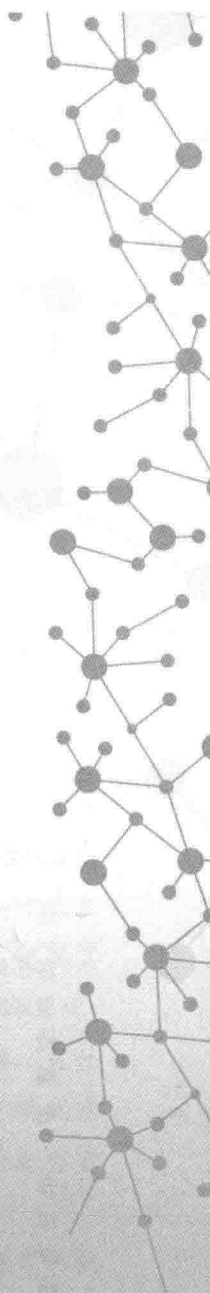
新型

有机化学试剂 制备与应用(一)

XINXING YOUJI HUAXUE SHIJI
ZHIBEI YU YINGYONG

楼 鑫◎编著

常州大学图书馆
藏书章



图书在版编目(CIP)数据

新型有机化学试剂制备与应用. 一/楼鑫编著. —合肥:合肥工业大学出版社, 2017. 7

ISBN 978-7-5650-3476-3

I. ①新… II. ①楼… III. ①有机试剂—制备 IV. ①TQ421.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2017)第 176264 号

新型有机化学试剂制备与应用(一)

楼鑫 编著

责任编辑 张择瑞
出版发行 合肥工业大学出版社
地 址 (230009)合肥市屯溪路 193 号
网 址 www.hfutpress.com.cn
电 话 理工编辑部:0551-62903204
市场营销部:0551-62903198
开 本 710 毫米×1000 毫米 1/16
印 张 15.5
字 数 201 千字
版 次 2017 年 7 月第 1 版
印 次 2017 年 7 月第 1 次印刷
印 刷 合肥现代印务有限公司
书 号 ISBN 978-7-5650-3476-3
定 价 35.00 元

如果有影响阅读的印装质量问题,请与出版社市场营销部联系调换。

前 言

有机化学试剂的发掘一直是有机合成的重要环节,特别是一些功能性新型试剂的开发,对于有机的合成有时起着关键的作用。这些年,我国有机化学研究领域的快速发展,推动着新型有机化学试剂的不断开发,相较于有机化学百舸争流般研究论文的蓬勃发展,目前介绍有机化学试剂的书显得凤毛麟角了。清华大学的胡跃飞教授出版了现代有机合成试剂的系列丛书,按照试剂的不同功能单独列了分册,其他作者鲜有著述。本书的出发点,是根据自己有机化学的知识,选择有机合成中各类有一定应用价值的化学试剂,按照两个一对,或几个一组的形式来介绍。在不同的组合系列中,有的是按照功能相同的原则,所谓“神”是而“形”不似;有的按照“形”似而“神”不是进行组合来阐述有机化学上的“谬以毫厘,差以千里”;有的按照类似官能团进行组合,探究类似官能团在有机合成上的异曲同工之妙。本书的目的,主要是通过一种新型的视界和方式来介绍现代的有机合成试剂,即如何通过有机化学试剂结构的细微转变,观察其相应的化学性质及其在现代有机合成中的应用起着些许的或者跳跃式的变化,这也是古人一直提倡的格物致知方法,从而加深对有机化学知识的理解。另外希望通过本系列试剂丛书的出版,起抛砖引玉的作用,通过对功能性化学试剂的结构归纳,总结新型有机化学试剂的构效关系;开发一些类似系列的新型有机化学合成试剂。

本书中每组试剂的阐述首先介绍试剂的普通物化性质,接着介绍通常的制备方法,而后用化学反应来例证试剂的应用范围,每个反应例子都有具体的化学文献支撑。本书的读者主要是针对高等院校,研究机构 and 企业的有机合成与制药行业的科研人员。

本书作为系列丛书的第一分册,选录了杂环类试剂、苯并唑类化合物;也选录了进行环合的试剂,如能够合成普通的五、六元环,也可以有效地合成三、四

元环的试剂;也选录了相转移类型的卤化试剂和氧化试剂,通过这些新型有机化学试剂的介绍,希望激发对有机化学和有机试剂的兴趣。由于作者在有机化学的学术水平有限,该书存在着诸多遗憾之处,如试剂的选录不够完善,试剂的解读不够全面,选择的反应实例有一定片面性。所以,在本书出版后,希望得到广大读者和同行的反馈。

本书的出版非常感谢安徽省教育厅科研项目(KJ2014A181)的经费支撑,在本书的撰写编辑工作中感谢滁州学院材料与化工学院学生在画图和部分文字整理工作的帮助,特别是许思兴、胡忠伏、刘安、汪守福、陆兆辉、石红伟、朱祖强和李学俊几位同学的帮忙。

楼 鑫

2017年6月于滁州

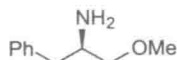
目 录

苄基甲氧甲基甲胺	(001)
4-苄基噁唑烷-2-硫代酮	(004)
乙酸甲磺酸酐	(010)
苯甲酸三氟甲磺酸酐	(013)
烯丙基乙基砷	(017)
烯丙基溴	(023)
烯丙基三氯乙酰亚胺酯	(030)
烯丙基三氟甲基磺酸酯	(035)
丙二烯氯甲基砷	(038)
氯乙酰异氰酸酯	(040)
苯甲酰基异硫氰酸酯	(043)
苯并三唑-1-碳酰氯	(046)
1-氯苯并三唑	(048)
1-氟基苯并三唑	(051)
苯并三唑-1-基甲基异氰化物	(054)
苯并噻唑	(058)
苯并噻唑-2-磺酰氯	(063)
1,1-羰基双(3-甲基咪唑鎓)双(三氟甲磺酸酯)	(066)
2-氯-1-甲基碘代吡啶	(068)
1,3-环戊二酮	(072)
1,3-环己二酮	(075)
1,5-二甲氧基-1,4-环己二烯	(080)
丙烯腈	(085)

2-氯丙烯腈	(096)
1,3-戊二烯	(102)
1,3-丁二烯-1-氨基甲酸苄酯	(108)
1-氯-3-戊酮	(113)
顺-5-氯-3-三甲基甲锡烷基-2-戊烯	(116)
2-氯乙基氯甲基醚	(119)
2-氯乙基二氯甲醚	(122)
1-氯乙基三甲基硅烷	(125)
重氨基丙酮	(127)
1-氯-3-重氨基-2-丙酮	(132)
1-氯-2-碘乙烷	(135)
1-氯-2-碘乙烯	(139)
O-烯丙基羟胺	(142)
苄基羟胺盐酸盐	(144)
苄基-4-硝基苯碳酸酯	(147)
苄基氯甲基醚	(148)
三氟甲磺酸苄酯	(152)
对甲苯磺酸苄酯	(155)
1-氯烯丙基锂	(157)
2,3-二氯丙烯	(162)
苄基氯甲基硫醚	(166)
苄基溴甲基硫醚	(171)
1,3-丙二硫醇	(173)
2-氯-1,3-二噻烷	(180)
氯乙醛	(185)
2-氯-1,1-二乙氧基乙烷	(190)
1-氯-2-苯基乙炔	(194)
乙氧基三甲基硅乙炔	(197)
高锰酸苄基三乙基铵	(200)

四丁基过碘酸铵盐	(204)
苄氧基羰基肼	(207)
三甲基胺乙酰肼的氯化盐	(209)
1-氯-N,N,2-三甲基丙烯基胺	(211)
三甲基苄铵二氯化碘盐	(219)
苄基三甲基铵四氯碘酸盐	(222)
苄基重氮甲烷	(225)
苄基磺酰基重氮甲烷	(230)
烯丙叉三苯基膦	(233)
亚苄基三苯基膦	(237)

苄基甲氧甲基胺[Benzyl(methoxymethyl)methylamine]



(S)[64715-80-6](R)[59919-07-2] C₁₀H₁₅NO (MW 165.23)

作为手性助剂,该试剂主要和酮形成亚胺的方式对酮类^[1]和醛类^[2]进行不对称烷基化,也可以形成手性铜酸试剂^[3]。

物理数据:(S)bp 55~59℃(0.1毫米汞柱);mp 盐酸盐 151~152℃;

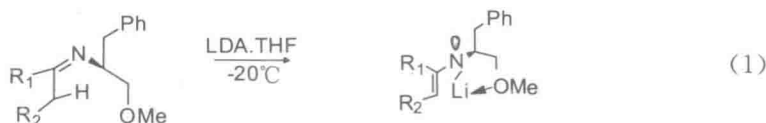
旋光度 25°~14.4°(C 5.7, 苯);盐酸盐旋光度+19.7°(C 2.5, 乙醇)。

制备方法:这些手性甲氧基胺都很容易从相应的(S)-或(R)-苯丙氨酸通过还原,再通过甲基化进行制备^[2]。

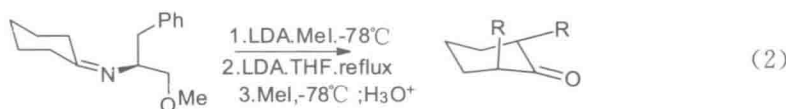
处理、储存和注意事项:新蒸馏的胺转化为其盐酸盐再进行存储和处理,是该化合物的一种方便的处理方法。游离胺和大气中的二氧化碳反应生成碳酸盐。游离胺蒸馏后为避免吸附空气的二氧化碳,应贮在有氩气或氮气保护下的密封瓶里。

不对称烷基化反应

这两个手性对映的胺可通过转化为其对应的非外消旋的胺锂盐对酮和醛进行不对称烷基化反应[反应式(1)]。烷基化反应的立体选择性由其胺锂盐和甲氧基进行整合时所产生的诱导刚性结构来决定,假设这偏向性是在影响亲电试剂进攻的方向和速度的时候。

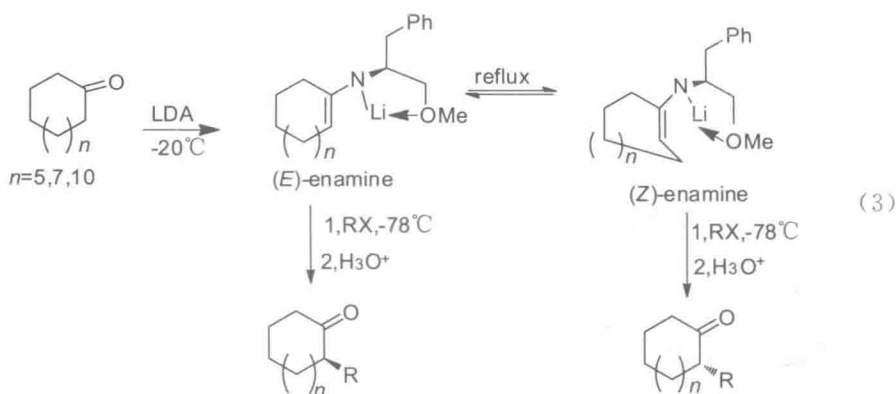


中型环酮已经通过他们的手性胺锂化合物光学选择性地进行了烷基化生成 2-烷基环己酮,ee 值为 80%~100%^[4],该操作也可以进行对环己酮进行二烷基化,ee 值非常高[反应式(2)]^[4]。根据这个实验方法可对 3-甲基环己酮进行区域选择性的重氢化,其光学选择性非常好^[5]。

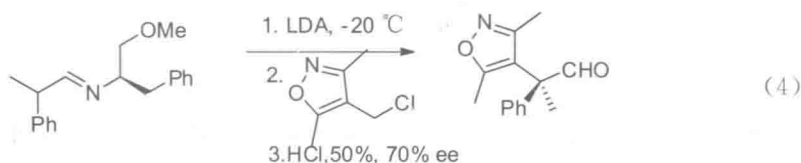


和中型环酮相反,对大型环酮进行烷基化只能得到一种光学对映体,该异构体取

决于其胺锂是通过动力学(*E*-enamine)还是通过热力学条件(*Z*-enamine)形成的[反应式(3)]^[6]。光学活性的烷基大环酮其收率为62%~90%, ee值为30%~82%。

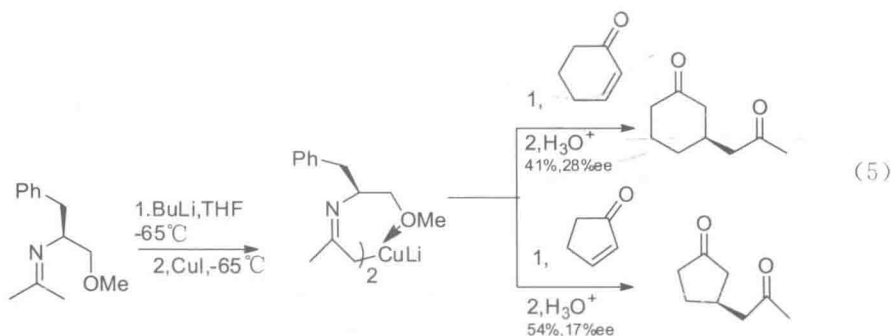


类似地,醛也可以通过这个方法进行光学选择性地烷基化。然而,得到的 ee 值却低得多(47%)^[2]。该方法的一个特殊应用是对醛进行光学选择性地烃基化构成手性中心。如可以通过该方法对 2-苯基丙醛构建一个手性的中心,如反应式(4),可得到非常高的 ee 值。



手性铜酸盐试剂

这种手性胺还发现应用在铜亚胺盐对环性的烯酮进行不对称共轭加成。光学活性的酮亚胺有机铜锂化合物用来制备手性铜酸盐试剂。然而,当这个胺用来进行加成时其 ee 值相当低(17%~28% ee)[反应式(5)]^[3]。

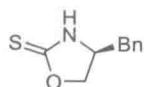


对醛和酮进行光学选择性地烃基化也可以使用 Enders 试剂 SAMP 和 RAMP^[8]。和 Meyer 的手性辅助试剂相反, Enders 试剂合成路线冗长而且回收不方便, 因为辅助试剂裂解后并没有重新生成原来的试剂。同时它还生成硝胺类化合物, 而该类化合物一般被认为是致癌物质。因此, 简易制备, 起始物料易购, 该试剂高效的回收使它成为一个方便的手性胺辅助剂。

参考文献

1. Meyers, A. I. ; Williams, D. R. ; Druelinger, M. J. *Am. Chem. Soc.* 1976, 98, 3032.
2. Meyers, A. I. ; Poindexter, G. S. ; Brich, Z. *J. Org. Chem.* 1978, 43, 892.
3. Yamamoto, K. ; Iijima, M. ; Ogimura, Y. *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 3711.
4. Meyers, A. I. ; Williams, D. R. ; Erickson, G. W. ; White, S. ; Druelinger, M. J. *Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 3081.
5. Kallmerten, J. ; Knopp, M. A. ; Durham, L. L. ; Holak, I. J. *Label. Compound Radiopharm.* 1986, 23, 329.
6. Meyers, A. I. ; Williams, D. R. ; White, S. ; Erickson, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 3088.
7. Marron, B. E. ; Schlicksupp, L. ; Natale, N. R. *J. Heterocycl. Chem.* 1988, 25, 1067.
8. Enders, D. ; Eichenauer, H. *Angew. Cheml* 1976, 88, 579; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1976, 15, 549.

4-苄基噁唑烷-2-硫代酮 (4-Benzyloxazolidine-2-thione)



[145588-94-9] C₁₀H₁₁NOS (MW 193.27)

该试剂等同于前者的酰化物利用自身分子结构进行选择合成反应。

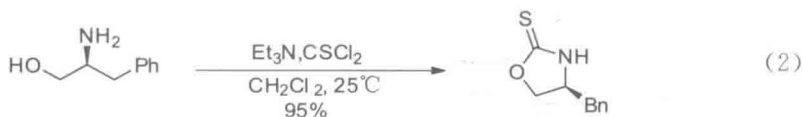
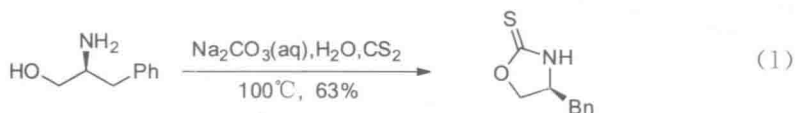
多功能手性辅剂用于不对称羟醛和其他不对称烯醇化反应。

溶解度：溶于二氯甲烷和四氢呋喃，微溶于己烷。

供应的形式：无色油状物。

制备方法^[1,2]

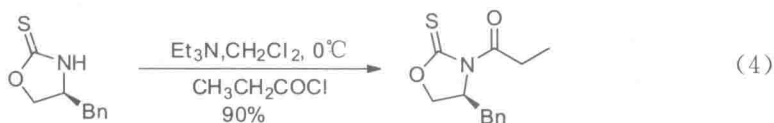
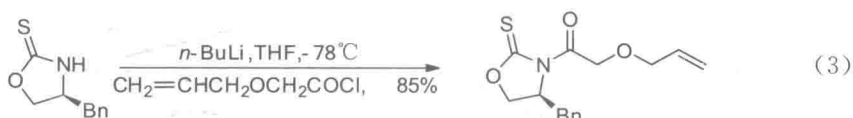
从 2-氨基-3-苯基-1-丙醇(苯丙氨酸)可以有两种方法合成 4-苄基噁唑烷-2-硫代酮。适量的氨基醇可以容易地从(R)-苯丙氨酸溶液或(S)-苯丙氨酸通过氢氧化钠和四氢呋喃的碘还原制备^[3]。苯丙氨酸的二硫化碳和碳酸钠水溶液在 100℃条件下反应 15 分钟生成 4-苄基噁唑烷-2-硫代酮，收率为 63%[反应式(1)]^[1]。另一方法，氨基醇与硫光气和三乙胺的二氯甲烷溶液在 25℃的条件下反应 30 分钟生成 95%噁唑烷硫代酮[反应式(2)]^[2]。前面的方法往往导致噁唑烷硫代酮中含有不同量的噁唑烷硫代酮杂质。



N-酰化的方法

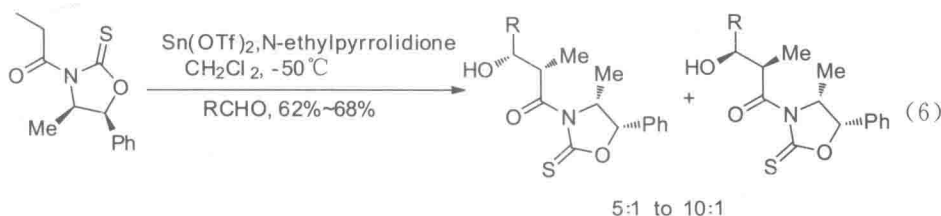
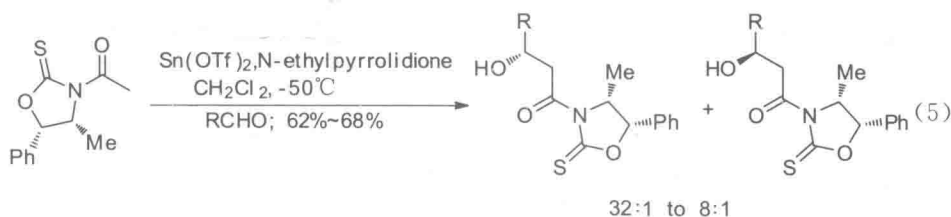
噁唑硫代酮通过各种常规的方法进行 N-酰化,包括其锂或钠盐^[4]用一酰氯或混合酸酐进行酰化[反应式(3)],或在三乙胺存在下通过与一酰氯酰化制备[反应

式(4)]^[2,5]。



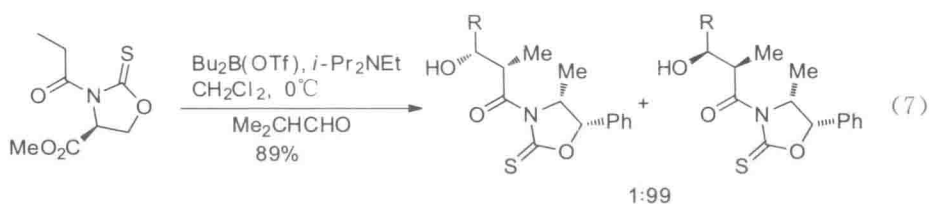
N-酰化噁唑烷硫代酮锡(Ⅱ)烯醇盐

N-噁唑烷硫代酮烯醇化锡(Ⅱ)在生成非埃文斯羟醛产物时表现出中度非对映选择性[反应式(5),(6)],大概是通过螯合过渡态进行的^[6]。在非对称选择性醋酸羟醛缩合反应中,N-乙酰噁唑烷硫代酮通常比相应的硫代噁唑烷硫酮的选择性更差。

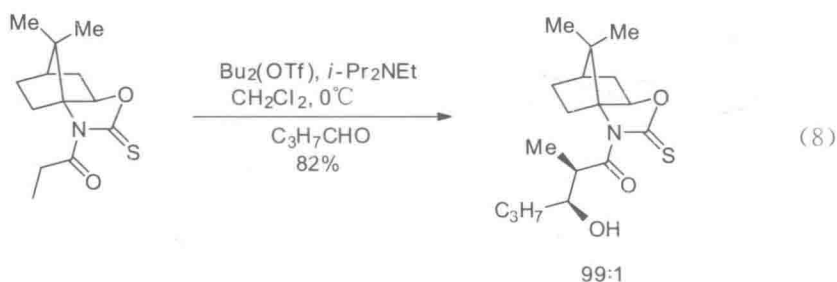


N-正丙基噁唑烷硫代酮硼烯醇酯

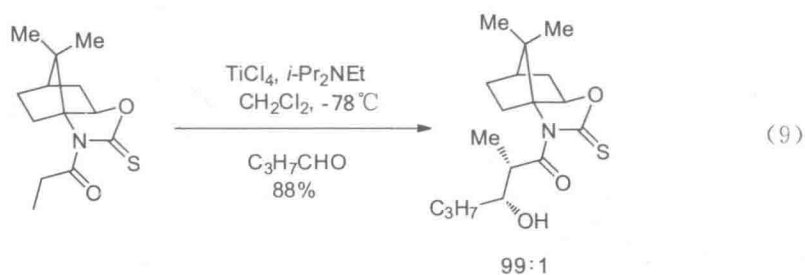
N-正丙基噁唑烷硫代酮硼烯醇酯可以在标准的烯醇化条件下用二丁基三氟甲磺酸硼酯和二异丙基乙胺反应制备。该硼的烯醇化物与醛反应生成顺式的埃文斯羟醛产物,具有非常好的非对应立体选择性[反应式(7)]。在一些文献报道中,无须氧化处理直接制备^[7]。



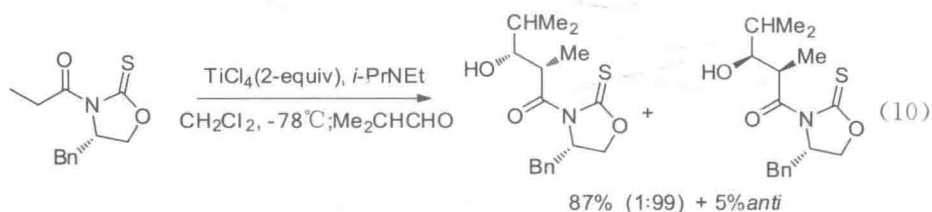
从噻唑硫代酮衍生的酮基蒽酸酸硼烯醇化物也表明在羟醛缩合反应中具有高的非对应立体选择性[反应式(8)]^[4]。



噻唑硫酮的烯醇化钛(IV)最近像锡(II)烯醇化物一样,已普遍使用,该钛(IV)烯醇化物[反应式(9)],可以用来合成非埃文斯顺式羟醛加成产物^[4]。

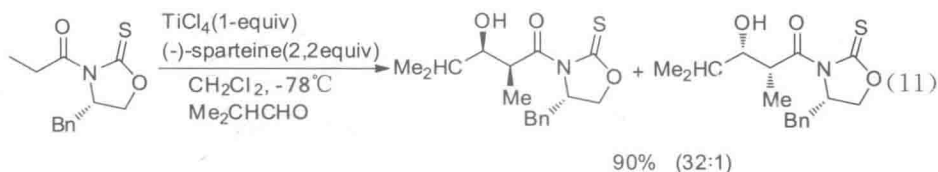


进一步实验发现 N-丙酰基-4-苯基噻唑-2-硫代酮的烯醇化钛(IV)可以适当地通过控制反应条件生成非埃文斯或埃文斯羟醛缩合产品。把 N-丙酰基-4-苯基噻唑-2-硫酮和 2 当量的氯化钛(IV)和二异丙基乙胺,然后再加入醛优先生成非埃文斯顺式产物[反应式(10)]。

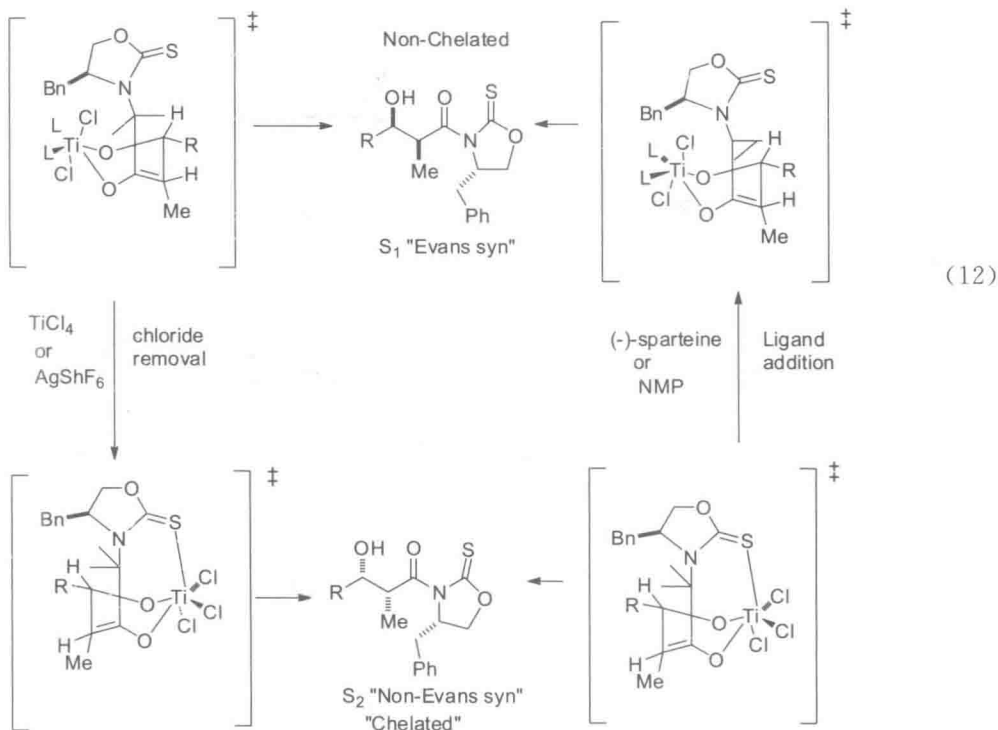
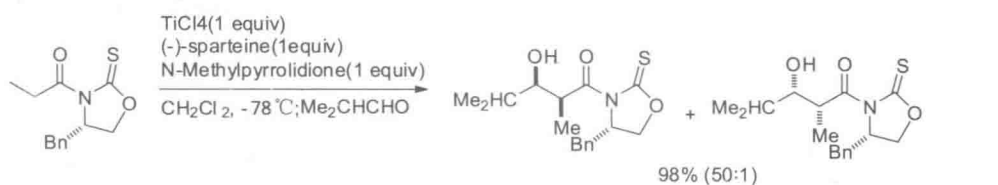


如果用 1 当量氯化钛(IV)和 2.2 当量的(-)-鹰爪豆碱生成埃文斯顺式产物作

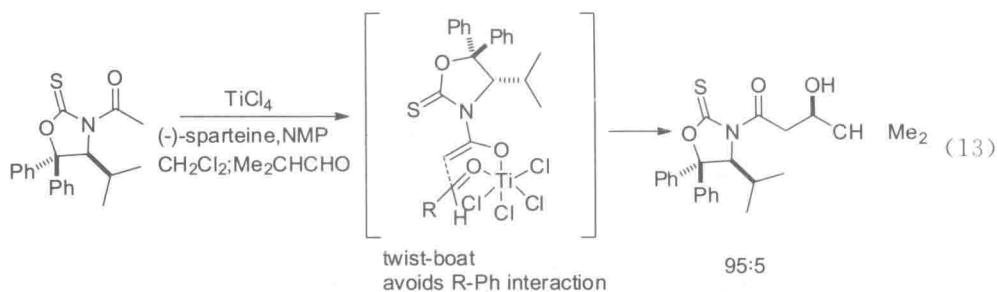
为 mainly 对映体[反应式(11)]^[8]。



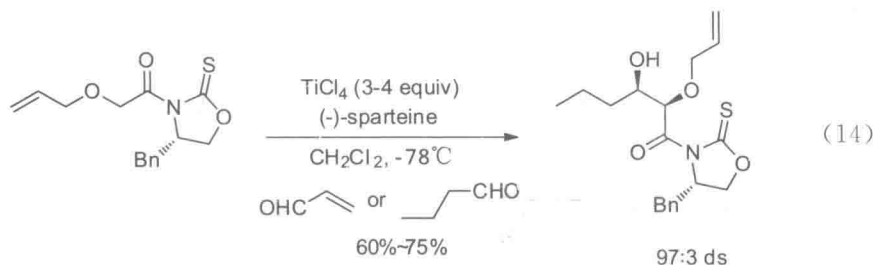
这些结果是通过螯合和非螯合过渡态之间切换模型假设得到的。最终,用 1 当量的氯化钛(IV)、1 当量的(-)-鹰爪豆碱和 1 当量 N-甲基吡咯烷酮作为金属配体,无须大于 1 当量的(-)-鹰爪豆碱用来进行反应[反应式(12)]^[2]。



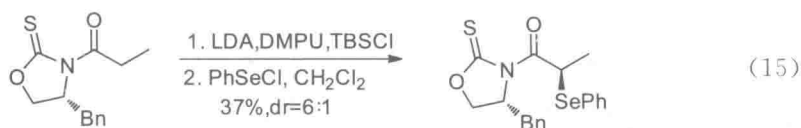
用四氯化钛、(-)-鹰爪豆碱和 NMP(甲基吡咯烷酮),在烯醇化条件下和 N-乙酰基-4-异丙基-5,5-二苯基噁唑-2-硫代酮反应生成了羟醛加合物乙酸酯,具有非常高的非对映选择性[反应式(13)]^[9]。



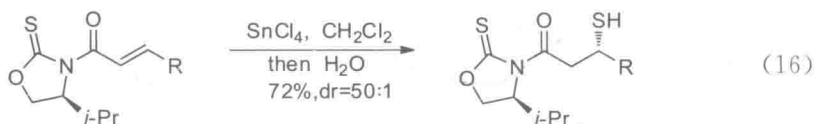
使用过量的氯化钛(IV)与 N-糖苷基噁唑硫代酮易选择性生成反式的羟醛加合物[反应式(14)]。这些羟醛加合物很可能是通过一个开放的过渡态进行的,其中添加的路易斯酸的作用是激活醛,随后进行羟醛加成反应^[5]。



由 N-酰基噁唑硫酮衍生的烯醇硅醚和苯基氯化硒反应可制备硒二酰胺,具有非常好的非对称选择性[反应式(15)],但收率一般^[10]。



由四氯化锡(IV)和取代的巴豆酰基噁唑硫代酮形成的烯醇化物进行热重排生成 3-巯基噁唑烷酮,产率高达 80%,dr 值高达 50:1[反应式(16)]^[11]。



参考文献

1. Delaunay, D.; Toupet, L.; Le Corre, M., J. Org. Chem. 1995, 60, 6604.
2. Crimmins, M. T.; King, B. W.; Tabet, E. A.; Chaudhary, K., J. Org. Chem. 2001, 66, 894.

3. McKennon, M. J. ; Meyers, A. I. ; Drauz, K. ; Schwarm, M. , J. Org. Chem. 1993,58,3568.
4. (a) Yan, T. - H. ; Tan, C. - W. ; Lee, H. - C. ; Lo, H. - C. ; Huang, T. - Y. , J. Am. Chem. Soc. 1993,115,2613 - 2621. (b) Yan, T. - H. ; Hung, A. - W. ; Lee, H. - C. ; Chang, C. - S. ; Liu, W. - H. , J. Org. Chem. 1995,60,3301.
5. Crimmins, M. T. ; McDougall, P. J. , Org. Lett. 2003,4,591.
6. Nagao, Y. ; Inone, T. ; Hashimoto, K. ; Hagiwara, Y. ; Ochiai, M. ; Fujita, E. , J. Chem. Soc. , Chem. Commun. 1985,1418.
7. (a) Hsiao, C. ; Miller, M. , Tetrahedron Lett. 1985,26,4855 - 4858. (b) Hsiao, C. ; Miller, M. , J. Org. Chem. 1987,52,2201.
8. Crimmins, M. T. ; King, B. W. ; Tabet, E. A. , J. Am. Chem. Soc. 1998,120,9084.
9. Guz, N. R. ; Phillips, A. J. , Org. Lett. 2002,4,2253.
10. Holmes, A. , Tetrahedron: Asymmetry 1992,3,1289.
11. Palomo, C. , J. Am. Chem. Soc. 2001,123,5602.