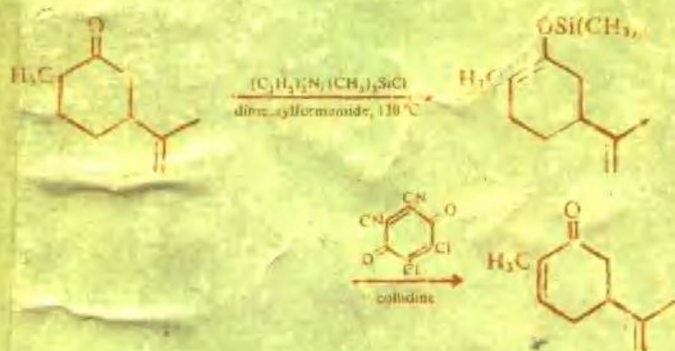


XIANDAI  
YOUJI HECHENG  
FANGFA

# 现代有机合成方法

W. Carruthers 著

钱佐国 孙汉章 张东生 译 孙明昆 校



青岛海洋大学出版社

# 现代有机合成方法

[英]W. Carruthers 著

钱佐国 孙汉章 张东生 译

孙明昆 校

青岛海洋大学出版社

## 内容简介

本书介绍有机合成化学的基本原理,重点阐述近代有机化学的新方法、新试剂新理论在有机合成中的应用。主要包括碳-碳单键和碳-碳双键的生成、氧化反应、还原反应、碳-氢键上的反应、成环反应、某些元素有机化合物在合成上的应用等。本书重视基本知识、基本反应和基本原理,在经典有机合成化学的框架内引入现代方法,概念清晰,内容新颖,文字精炼;在叙述上注意由浅入深,不同层次的读者均可从书中受益。

本书可作为高等学校有机合成化学的教学参考书,适合于有机化学专业的学生和教师阅读,并可供从事有机化学的研究人员和工程技术人员阅读、参考。

Carruthers, W

## SOME MODERN METHODS OF ORGANIC SYNTHESIS

Third edition

Cambridge University Press, 1986

Cambridge London New York New Rochelle

Melbourne Sydney

## 现代有机合成方法

[英] W. Carruthers 著

钱佐国 孙汉章 张东生 译

孙明昆 校

⊗

青岛海洋大学出版社出版发行

(青岛鱼山路5号)

丽岛微机排版部排版

天津静一胶印厂印刷

⊗

850×1168毫米 32开本 16.6印张 416千字

1990年4月第1版 1990年4月第1次印刷

印数: 1-5000

ISBN 7-81026-014-8/O·1

定价: 6.70元

## 第一版序

本书主要为开始进入研究工作的大学高年级学生和研究生而写，旨在引起他们对用于近代有机合成的一些反应的注意。显然，在这样一本篇幅不大的书中，即使采用简略的方法，也不可能把有机合成的整个领域概括无遗，因而必须进行精选。取材主要考虑反应的实用性和通用性，在有些情况下还考虑到它们的选择性。

本书的大部分内容系讨论能形成碳-碳单键和碳-碳双键的反应。所讨论的反应，有些是人们熟知的常规反应，例如酮的烷基化和 Diels-Alder 反应，随着近代知识的积累，这些反应的范围和应用都已被扩大。其它诸如涉及磷叶立德、有机碳烷以及得自铜、镍、铝的新型有机金属试剂的反应，它们是近代才被引入有机合成领域的，同时大大地丰富了合成化学家的知识库。所讨论的另一种反应是分子内自由基进攻非活化碳-氢键，而使非活化甲基和亚甲基官能化的方法。本书的最后二章是关于官能团改造的氧化和还原方法，重点讨论现代方法的范围及其限制，特别是有关它们的选择性方面。

没有对各个专题作全面的讨论。作者的目的是阐述每一种反应的突出特性，而无意提供完整的说明。对于反应机理，除非为理解反应的过程和立体化学所必需，否则一般不作讨论。根据此套丛书的通例，参考文献尽量少罗列。但有关的评论大都已注出，仅对那些有特别意义的论题或最新的研究结果，才罗列出原始文献。这里，要特别提出 H.O. House 的优秀著作“Modern Synthetic Reactions”，作者在讨论许多问题时由该书得到了指引，并试图在该书的基础上有所建树而感到力之不足。

感谢我的朋友和同事 K. Schofield 博士，在撰写本书的过程中，由于他的许多有益的评论和精心的指点，使作者获得巨大的帮助。

W. Carruthers

1970 年 10 月 26 日

## 第三版序

此第三版本的总轮廓与旧的版本相同，然而已借此机会，尽可能地将最新的内容收入本书，着重第二版本以来知识的进展和得到应用的新的合成方法。从那时以来，合成方面最明显的趋势或许是高度立体选择性反应的发展，以及它们在复杂合成中的应用。这些反应包括：羰基化合物的立体选择性烷基化，立体选择性羟醛缩合，以及立体选择性的氧化、环氧化和还原等，这些均属在这一版本中要讨论的问题。立体选择性生成碳-碳双键的新方法，Diels-Alder反应的现代应用，特别是它在天然产物合成中立体化学控制方面的应用，以及其相关的1,3-偶极加成反应也都作了讨论。本书的其它章节，是关于有机金属试剂（包括有机硼、有机硅和由铜、镍、钯所衍生的其它试剂）在合成中的日益重要的应用，以及对非活化碳-氢键上选择性反应的不断增长的兴趣。

本书主要为开始进入研究工作的大学高年级学生和研究生而写，作者的目的是阐明反应和试剂的突出特性，而无意提供完整的说明。除非为理解反应的过程和立体化学所必需，否则对反应机理不作讨论。为使本书篇幅不致过大，旧版本中的某些直接意义不大的素材，在此版本中已被删去。讨论新的反应时，均列出参考文献作证。

W • Carruthers

1985年5月

# 目 录

第一版序

第三版序

|                                                  |     |
|--------------------------------------------------|-----|
| 第一章 碳-碳单键的形成 .....                               | 1   |
| 1.1 烷基化: 烯醇负离子的重要性 .....                         | 1   |
| 1.2 酸性较强的亚甲基的烷基化 .....                           | 4   |
| 1.3 1,3-二羰基化合物的 $\gamma$ -烷基化;<br>合成中的双负离子 ..... | 8   |
| 1.4 酮的烷基化 .....                                  | 12  |
| 1.5 烯胺和有关的反应 .....                               | 25  |
| 1.6 $\alpha$ -硫代和 $\alpha$ -硒代负碳离子的烷基化 .....     | 37  |
| 1.7 偶极转换 .....                                   | 40  |
| 1.8 羟醛(酮)缩合反应 .....                              | 47  |
| 1.9 烯烃的烯丙位烷基化 .....                              | 62  |
| 1.10 醛酮的二氢-1,3- 噻合成法 .....                       | 69  |
| 1.11 有机镍和有机铜配合物的偶联反应 .....                       | 72  |
| 1.12 有机铜化锂的反应:<br>铜催化的Grignard试剂反应 .....         | 76  |
| 1.13 碳烯和类碳烯的合成应用 .....                           | 85  |
| 1.14 利用烯烃的自由基加成反应生成碳-碳键 .....                    | 94  |
| 1.15 某些光环化反应 .....                               | 101 |
| 第二章 碳-碳双键的形成 .....                               | 108 |
| 2.1 $\beta$ -消除反应 .....                          | 108 |
| 2.2 热解顺式消除 .....                                 | 112 |
| 2.3 亚砷-次磺酸酯重排: 烯丙醇类的合成 .....                     | 120 |
| 2.4 Wittig 反应和相关的反应 .....                        | 121 |

|            |                                                                                |            |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 2.5        | 由砜合成烯烃.....                                                                    | 138        |
| 2.6        | $\beta$ -内酯的脱羧 .....                                                           | 142        |
| 2.7        | 三取代和四取代烯烃的立体选择性合成.....                                                         | 143        |
| 2.8        | 碎裂反应.....                                                                      | 152        |
| 2.9        | 羧酸的氧化脱羧.....                                                                   | 154        |
| 2.10       | 由芳基磺酰肼合成烯烃 .....                                                               | 158        |
| 2.11       | 由 1,2-二醇进行立体专一性合成 .....                                                        | 162        |
| 2.12       | 烯丙基乙烯基醚类的 Claisen 重排 .....                                                     | 164        |
| 2.13       | 羰基化合物的还原二聚 .....                                                               | 179        |
| <b>第三章</b> | <b>Diels-Alder 反应及其相关反应 .....</b>                                              | <b>181</b> |
| 3.1        | 概论.....                                                                        | 181        |
| 3.2        | 亲二烯体—杂原子亲二烯体, 氧作为亲二烯体.....                                                     | 182        |
| 3.3        | 二烯体—非环状二烯体, 杂原子二烯体, 1,2-二甲叉环烷烃类, 乙烯基环烯烃和乙烯基芳烃, 芳烃类, 环二烯, 环戊二烯酮和邻苯醌类, 呋喃类 ..... | 196        |
| 3.4        | 分子内 Diels-Alder 反应 .....                                                       | 213        |
| 3.5        | 逆 Diels-Alder 反应 .....                                                         | 218        |
| 3.6        | Lewis 酸的催化作用 .....                                                             | 219        |
| 3.7        | Diels-Alder 反应的区域化学 .....                                                      | 224        |
| 3.8        | Diels-Alder 反应的立体化学 .....                                                      | 229        |
| 3.9        | 不对称 Diels-Alder 反应 .....                                                       | 238        |
| 3.10       | Diels-Alder 反应的机理.....                                                         | 241        |
| 3.11       | 光敏 Diels-Alder 反应 .....                                                        | 244        |
| 3.12       | 烯反应 .....                                                                      | 245        |
| 3.13       | 对烯丙基正离子和烯丙基负离子的环加成反应 ...                                                       | 254        |
| 3.14       | 1,3-偶极环加成反应 .....                                                              | 257        |
| <b>第四章</b> | <b>非活化 C-H 键的反应 .....</b>                                                      | <b>264</b> |
| 4.1        | Hofmann-Loeffler-Freytag 反应 .....                                              | 264        |
| 4.2        | 氮烯的环化反应.....                                                                   | 269        |

|            |                                                                                         |            |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 4.3        | Barton 反应及其相关的方法—有机亚硝酸酯和次卤酸酯的光解, N-亚硝基酰胺的光解 .....                                       | 269        |
| 4.4        | 一元醇与四乙酸铅的反应 .....                                                                       | 280        |
| 4.5        | 其它反应—由氢过氧化物合成不饱和醇, 由酮的光解合成环丁醇类化合物, 甾核中非活化碳原子的长程官能化 .....                                | 282        |
| <b>第五章</b> | <b>有机硼烷和有机硅烷的合成应用 .....</b>                                                             | <b>290</b> |
| 5.1        | 硼氢化 .....                                                                               | 290        |
| 5.2        | 有机硼烷的反应—质子解, 氧化, 由烯烃对映选择性合成仲醇, 有机硼烷的异构化和环化 .....                                        | 296        |
| 5.3        | 碳—碳双键的形成—有机硼烷的羰基化, 与 $\alpha$ -溴代酮和 $\alpha$ -溴代酯的反应, 与重氮化合物的反应 ...                     | 304        |
| 5.4        | 烯基硼烷及三烷基炔基硼加合物的反应 .....                                                                 | 315        |
| 5.5        | 有机硼烷的自由基反应 .....                                                                        | 320        |
| 5.6        | 有机硅化合物在合成中的应用—官能团的保护, 三甲基硅醚, 烷硅基烯醇醚. ....                                               | 320        |
| 5.7        | 烯基硅烷和烯丙基硅烷 .....                                                                        | 328        |
| 5.8        | 正碳离子重排的控制— $\beta$ -效应 .....                                                            | 336        |
| 5.9        | $\alpha$ -烷硅基负碳离子 .....                                                                 | 339        |
| 5.10       | $\beta$ -烷硅基取代的羰基化合物 .....                                                              | 342        |
| 5.11       | 氰基三甲基硅烷 .....                                                                           | 344        |
| 5.12       | 三甲基碘硅烷和三氟甲烷磺酸三甲基硅 .....                                                                 | 346        |
| <b>第六章</b> | <b>氧化 .....</b>                                                                         | <b>350</b> |
| 6.1        | 烃的氧化 .....                                                                              | 350        |
| 6.2        | 醇的氧化—铬酸, 三氧化铬—吡啶络合物, 二氧化锰, 碳酸银, 通过烷氧基钨盐的氧化, 其它方法 .....                                  | 355        |
| 6.3        | 碳—碳双键的氧化—二醇类, 环氧化物, 烯丙式醇的对映选择性环氧化(Sharpless 环氧化), 高烯丙醇的非对映选择性环氧化, 环氧化物的合成反应, 臭氧分解 ..... | 368        |

|            |                                                                                               |            |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 6.4        | 烯烃的光敏氧化.....                                                                                  | 397        |
| 6.5        | 烯烃的钨-催化氧化 .....                                                                               | 402        |
| 6.6        | 酮的氧化—转化为 $\alpha,\beta$ -不饱和酮, Baeyer-Villiger<br>氧化 .....                                    | 404        |
| 6.7        | 用四氧化钨氧化.....                                                                                  | 412        |
| 6.8        | 用硝酸铈氧化.....                                                                                   | 413        |
| <b>第七章</b> | <b>还原 .....</b>                                                                               | <b>416</b> |
| 7.1        | 催化氢化—催化剂, 还原的选择性, 官能团的还<br>原, 立体化学和机理, 均相氢化 .....                                             | 416        |
| 7.2        | 溶解金属的还原作用—用金属加酸还原, 羰基化<br>化合物的还原, 用液氨中的金属还原(Birch 还原),<br>醇和卤代烃的还原断裂 .....                    | 436        |
| 7.3        | 氢负离子转移剂的还原作用—烃氧基铝, 氢化铝<br>锂和硼氢化钠, 烷氧基氢化铝锂, 氢化铝锂-氯<br>化铝试剂, 二异丁基氢化铝, 氰基硼氢化钠, 三<br>烷基硼氢化物 ..... | 462        |
| 7.4        | 甲硼烷和二烷基硼烷的还原作用.....                                                                           | 483        |
| 7.5        | 其它方法—Wolff-Kishner 还原法, 硫缩醛(酮)的<br>脱硫, 联亚氨, 低价钛化物, 三烷基锡氢化物,<br>三烷基硅烷 .....                    | 487        |
|            | <b>参考文献 .....</b>                                                                             | <b>497</b> |
|            | <b>译者后记 .....</b>                                                                             | <b>520</b> |

# 第一章 碳-碳单键的形成

尽管碳-碳单键的形成在有机合成中十分重要，但是通用的合成方法并不多，条件温和收率又高的方法则更少。最有用的方法多数是用负碳离子，它们是由金属有机化合物、活泼的甲基或亚甲基化合物所衍生的。负碳离子的反应包括：进攻羰基或共轭羰基(如 Grignard 反应、羟醛缩合、Claisen 酯缩合和 Michael 反应)以及在饱和碳原子上的亲核取代(如酮的烷基化、某些有机金属化合物的偶联反应)。其它用于形成碳-碳键的反应还有正碳离子的反应和周环反应，自由基反应近年来也找到了有效的应用。所有这些方法的例子都将在本章加以讨论。

## 1.1 烷基化：烯醇负离子的重要性

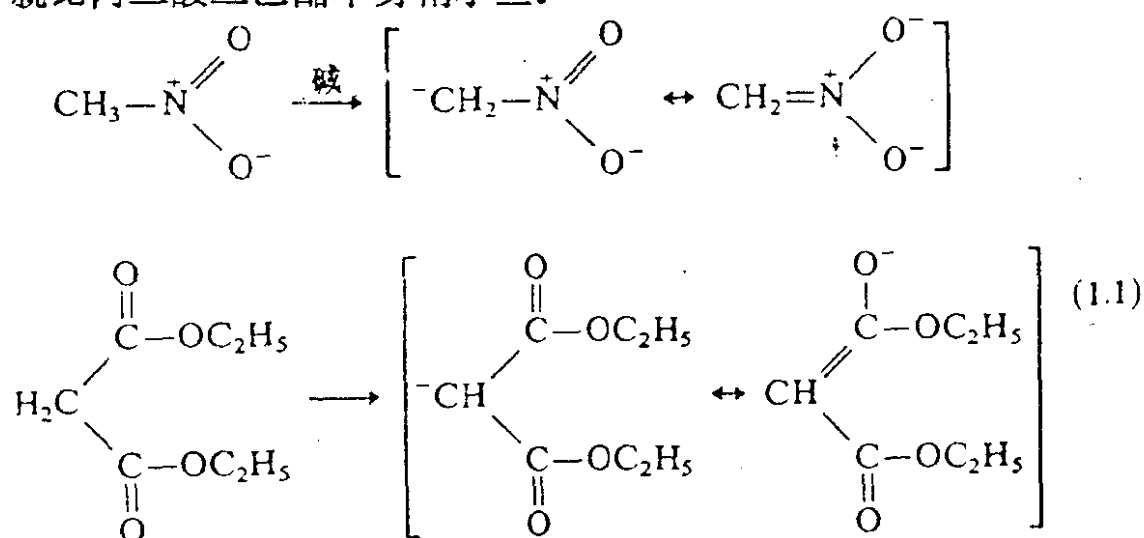
众所周知，饱和碳原子上连接的某些不饱和基团，将使该碳上的氢原子变得相当的酸性，因而这种化合物经适当的碱处理后，便可转变为负离子。表 1.1 取自 House (1965) 的著作，表中列出若干这类化合物以及某些普通溶剂和试剂的  $PK_a$  值。

表 1.1 活泼亚甲基化合物和其它普通试剂的近似酸度

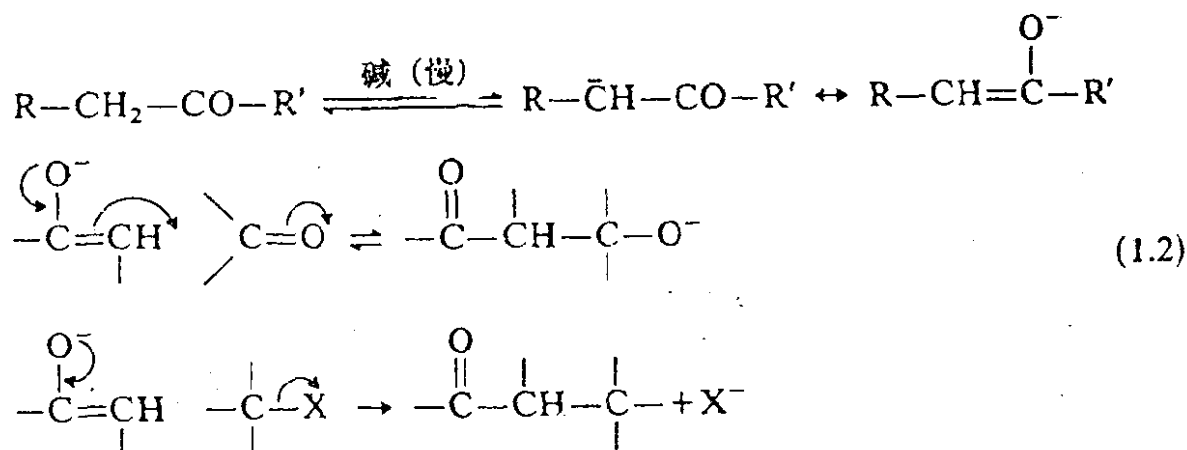
| 化合物                    | $PK_a$ | 化合物              | $PK_a$ |
|------------------------|--------|------------------|--------|
| $CH_3CO_2H$            | 5      | $C_6H_5COCH_3$   | 19     |
| $CH_2(CN)CO_2C_2H_5$   | 9      | $CH_3COCH_3$     | 20     |
| $CH_2(CO_2CH_3)_2$     | 9      | $CH_3SO_2CH_3$   | ~23    |
| $CH_3NO_2$             | 10     | $CH_3CO_2C_2H_5$ | ~24    |
| $CH_3COCH_2CO_2C_2H_5$ | 11     | $CH_3CO_2^-$     | ~24    |
| $CH_2(CO_2C_2H_5)_2$   | 13     | $CH_3CN$         | ~25    |
| $CH_3OH$               | 16     | $C_6H_5NH_2$     | ~30    |
| $C_2H_5OH$             | 18     | $(C_6H_5)_3CH$   | ~40    |
| $(CH_3)_3COH$          | 19     | $CH_3SOCH_3$     | ~40    |

酸性氢原子下边加横线

这些化合物的 C-H 键的酸性, 是不饱和基团的吸电子诱导效应, 以及脱去质子后生成的负碳离子的共轭稳定效应的综合结果(1.1), 并非所有的基团在“活化”邻近  $\text{CH}_2$  和  $\text{CH}_3$  中都有同等的作用; 在普通的基团中, 硝基最强, 其余的大致顺序是:  $\text{NO}_2 > \text{COR} > \text{SO}_2\text{R} > \text{CO}_2\text{R} > \text{CN} > \text{C}_6\text{H}_5$ , 两个活化基团可彼此加强作用, 将丙二酸二乙酯( $\text{pK}_a \approx 13$ )与乙酸乙酯( $\text{pK}_a \approx 24$ )加以比较便可以看出这一点. 酸性也可以因有吸电子取代基而略为增强(如硫醚), 也可因烷基的存在而降低, 例如甲基丙二酸二乙酯中 C-H 的酸性就比丙二酸二乙酯本身稍小些.

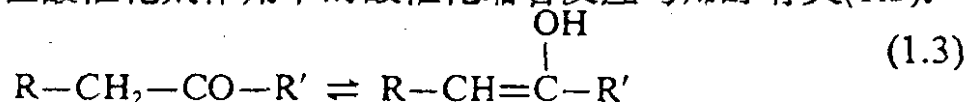


至今, 合成上最重要的活化基是羰基和羧酸酯基. 用碱脱去羰基化合物  $\alpha$ -碳上的质子, 即生成相应的烯醇负离子. 正是这些负离子参与了羰基化合物的碱催化缩合反应(如羟醛缩合)和双分子亲核取代反应(如烷基化反应)(1.2).

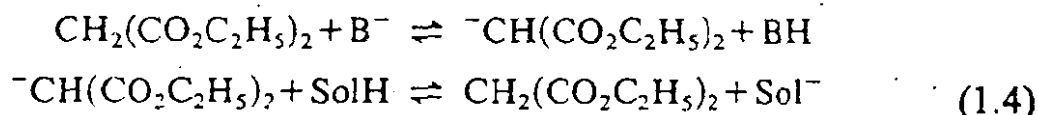


应当把烯醇负离子与烯醇本身区别开来, 烯醇总是与其羰基化合物相平衡而存在. 大多数的单酮和酯在平衡时仅含有少量烯醇

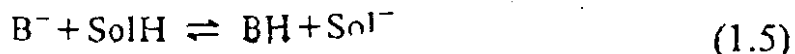
(<1%), 而对于 1,2-和 1,3-二羰基化合物, 存在的烯醇数量则高得多(>50%). 单酮在酸催化剂存在下, 大部分转变为烯醇式, 因此许多羰基化合物在酸催化剂作用下的酸催化缩合反应与烯醇有关(1.3).



羰基化合物与碱之间的平衡反应产生烯醇负离子. 烯醇负离子与溶剂之间还包含一个竞争平衡. 例如, 对于丙二酸二乙酯在溶剂 SolH 和碱 B<sup>-</sup>存在时, 有下列反应:



为保证烯醇负离子有足够的平衡浓度, 溶剂的酸性和碱的共轭酸的酸性, 显然都要比活泼亚甲基化合物弱得多才行. 因此, 碱和溶剂的正确选择, 对后来的烷基化反应或其它反应能否成功, 具有重大意义. 反应通常要在无水条件下进行, 因为水是一种比普通的活泼亚甲基化合物强得多的酸, 如果有水存在, 它将使得生成的任何负碳离子质子化. 另一个重要的方面是, 溶剂的酸性务必不能比碱的共轭酸高出许多, 否则下列平衡:



将远远朝向右方, 而使得 B<sup>-</sup>的浓度降低. 例如氨基钠在液氨或苯中能作为碱使用, 但在乙醇中显然是不能用的. 普通用来将活泼亚甲基化合物转变为相应负离子的碱-溶剂体系包括: 甲醇钠、乙醇钠以及叔丁醇钠或钾在对应醇中的溶液. 叔丁醇钾是一种特别有用的试剂, 因为它是一种不良的亲核试剂, 而且在不同的溶剂中具有广泛不同的碱性强度; 在无水的二甲亚砜溶液中, 它是最活泼的(Pearson and Buchler, 1974). 金属钠、金属钾或氢化钠在苯、乙醚或二甲氧基乙烷的悬浮液, 氨基钠在惰性溶剂的悬浮液或在液氨中的溶液, 以及三苯甲基钠或三苯甲基钾在乙醚或苯中的溶液等, 也已经应用于酸性较弱的化合物.

然而在许多实际应用中, 这些传统的碱现今已被某些位阻仲胺的锂盐所替代, 特别是二异丙胺基锂、2,2,6,6-四甲基哌啶子基锂(Olofson and Dougherty, 1973)或双(三甲硅烷基)胺即 HN(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 的碱金属盐(Colvin, 1978; Smith and Richmond, 1983). 这类强碱性的氮化物是一种很弱的亲核试剂, 它们本身不进攻敏感的官能团, 而且

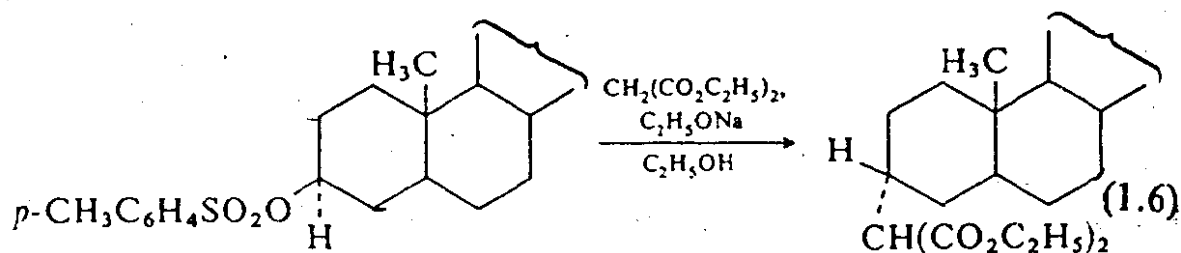
它们还有另外的优点，就是在非极性溶剂甚至烃中它们也是可溶的。而传统的碱在大多数普通溶剂中的不溶性，严重限制了它们的应用。

## 1.2 酸性较强的亚甲基的烷基化

为获得合理迅速的反应，相应负碳离子具备一定的高浓度自然是必要的。C-H 键被一个硝基活化或被二个或多个羰基、酯基或氰基活化的化合物，用比较弱的碱，例如乙醇钠的乙醇溶液作用，便能大部转变为它们的负离子，因为它们的酸性比较大(见表 1.1)。另一种方法是在苯或醚中制备烯醇盐，使用的是金属钠、金属钾或氢化钠，它们与活泼亚甲基化合物发生不可逆的反应，生成金属盐并同时释放出氢气。 $\beta$ -二酮通常可以用碱金属氢氧化物或碳酸盐在含水醇或丙酮中转变为相应的烯醇盐。

烯醇负离子在二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、1,2-二甲氧基乙烷或六甲基磷酰胺中的烷基化反应，往往比在普通的质子溶剂中快得多。看来这是因为上述那些溶剂不会使烯醇负离子溶剂化，也就不会降低它们作为亲核试剂的活性。但是它们却能使阳离子溶剂化，将它从阳离子-烯醇负离子的离子对中分离出去，从而留下比较自由的烯醇负离子。可以预料，后者将是一种比离子对更为活泼的亲核试剂(Parker, 1962)。利用苛性碱水溶液作为碱试剂的反应，往往因有相转移催化剂，如四烷基铵盐的存在而得以改善(参考 Makosza and Jon'czyk, 1976)。

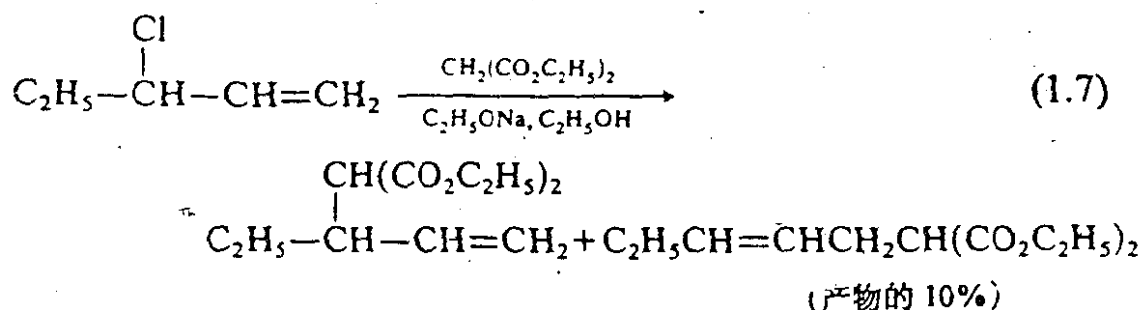
烯醇负离子的烷基化，采用卤代烷或其它烷基化试剂是很容易实现的。伯卤代烷、仲卤代烷、烯丙基和苄基卤化物类都可以成功的应用，但用叔卤代烷时，烷基化产物的收率大多不好，因为存在着脱卤化氢反应的竞争。用对甲苯磺酸酯或甲烷磺酸酯进行反应往往比卤代烷有利。磺酸酯是一类良好的烷基化试剂，它通常可由醇制备，而且



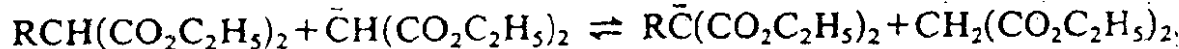
比相应的卤代烷更易于在单纯的条件下制得。环氧化物也作为烷基化

试剂，反应一般发生在它的取代度较小的碳原子上。烯醇负离子是按  $SN^2$  历程进攻烷基化试剂的，因此烷基化试剂的碳原子发生构型的转化。

烯醇负离子与仲或叔烯丙基卤化物或磺酸酯的反应，由于存在竞争的进攻  $\alpha$ -位和  $\gamma$ -位而可能生成混合的产物(1.7)。



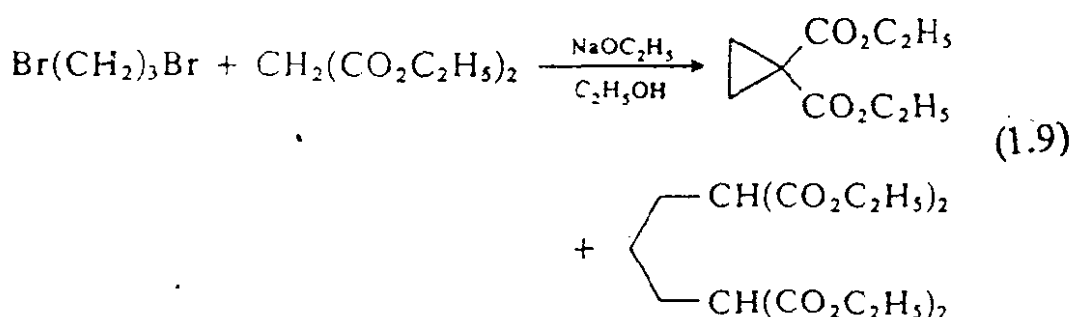
活泼亚甲基化合物进行烷基化时，经常遇到的一个难题是生成了不希望的双烷基化产物。在丙二酸二乙酯钠盐的烷基化过程中，最初生成的单烷基化衍生物与其负离子相平衡而存在，如(1.8)中的第一个方程式所示。在乙醇溶液中，双烷基化的反应不会发生到明显的程度，因为乙醇的酸性足以将单烷基化衍生物的负离子浓度降至很低，但酸性较强的丙二酸二乙酯本身的负离子浓度则不会降低。



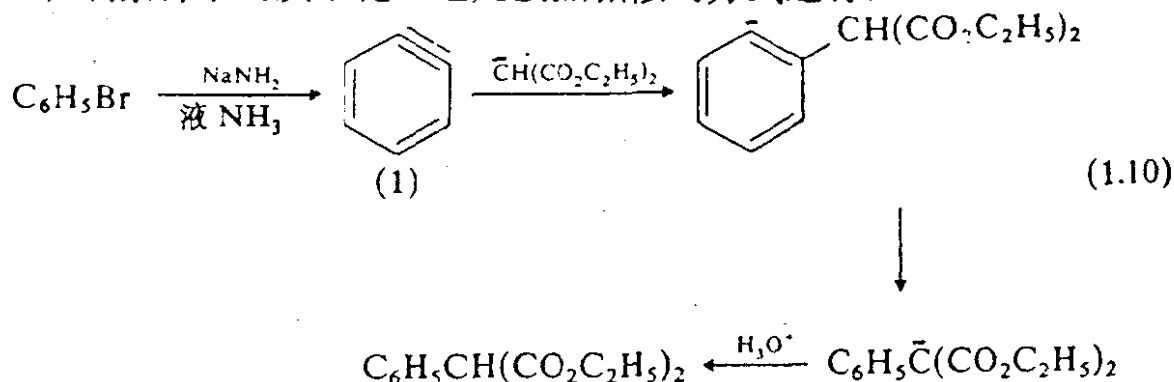
然而用惰性溶剂代替乙醇，就将有利于双烷基化反应的发生；酸性较强的氰乙酸烷基酯如果烷基化时使用的烷基化试剂非常活泼，例如烯丙基或苄基卤化物或磺酸酯类，则双烷基化将成为一个更加严重的问题。

如果需要的话，双烷基化当然可以通过两步连续的操作而精心予以实施，两步中所用的烷基化试剂可以相同也可以不相同。例如丙二酸酯用  $\alpha, \omega$ -多亚甲基二卤化物进行单烷基化，由此生成的  $\omega$ -卤代烷基丙二酸酯然后进行分子内的烷基化，这就构成一种有用的合成 3-7 元环状化合物的路线。但由于存在分子间反应的竞争，往往也有非环产物伴生，因此务必细心选择条件，以抑制它们的生成(1.9)。

芳基或烯基卤化物在一般条件下不与烯醇负离子反应，不过邻位和对位连有强电负性取代基的芳卤则能起反应。例如 2,4-二硝基氯苯与氰乙酸乙酯生成(2,4-二硝基苯基)氰乙酸乙酯，收率 90%。该反应通过加成-消除历程进行，而不是  $SN^2$  历程。在更为强烈的条件

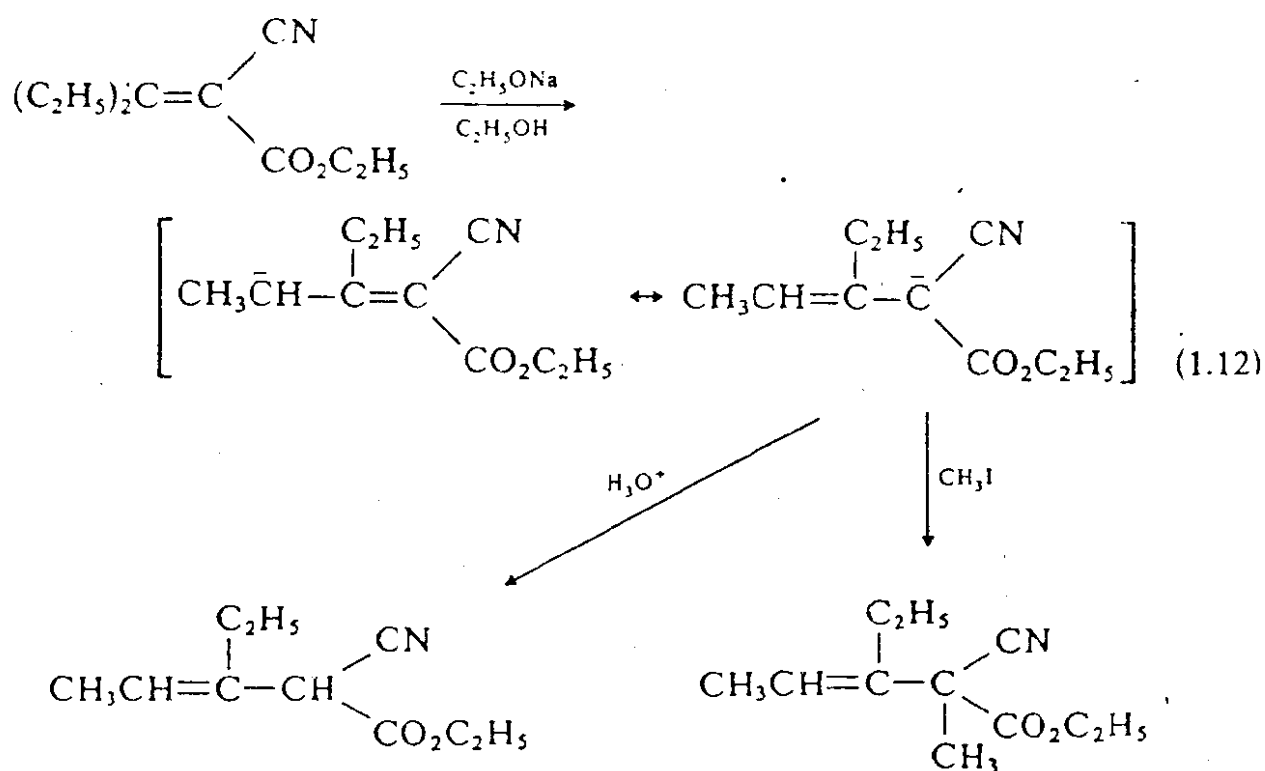
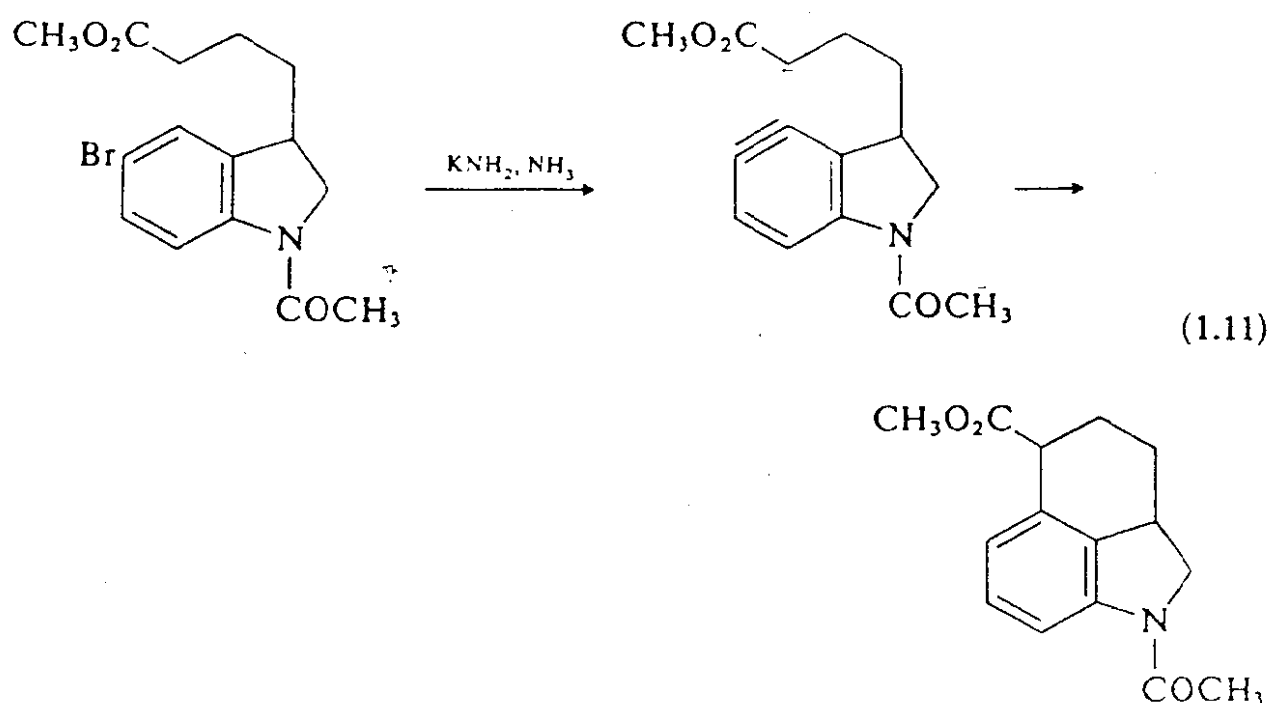


下，不活泼的芳卤也可以与烯醇盐反应。例如溴苯与丙二酸二乙酯，在液氨中和过量氨基钠的存在下就容易起反应，生成苯基丙二酸二乙酯，收率 50%。但反应并不是一种直接的亲核取代，而是通过一种消除-加成历程而进行的，苯炔是其中的一种中间体(1.10)。与此相似的分子内反应也能实现，所以这种方法已成为一种合成某些环系的好方法(1.11)。活泼亚甲基化合物的烯基衍生物，可从亚烷基衍生物通过使双键脱离共轭的方法而间接制得，如(1.12)所示的实例。例中，离域的负碳离子在动力学控制条件下的烷基化反应是发生在  $\alpha$ -碳上的，因而直接就生成了  $\beta,\gamma$ -不饱和化合物。这种负碳离子在动力学控制条件下的质子化，也是按照相似的方式进行。



在 1,3-二羰基化合物烷基化时，一种经常发生的无用的副反应是生成了 O-烷基化产物。例如环己烷-1,3-二酮的钠盐与溴丁烷的反应，生成 37% 的 1-丁氧基环己烯-3-酮，而 2-丁基环己烷-1,3-二酮只有 15%。但是一般说来，O-烷基化能显著竞争过 C-烷基化的，只有那些其烯醇的平衡浓度相当高的活泼亚甲基化合物，例如 1,3-二羰基化合物和酚类。当然，酚类一般是以 O-烷基化占优势。

丙二酸酯、氰乙酸酯和  $\beta$ -酮酸酯的烷基化在合成上是有用的，

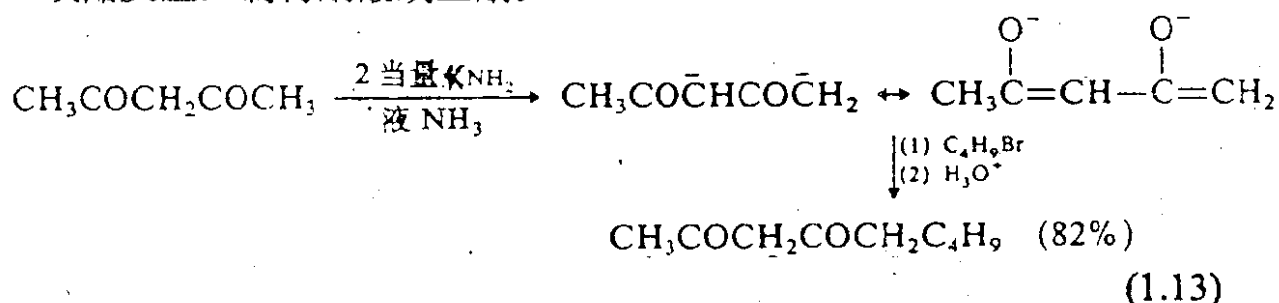


因为其烷基化产物，经水解和脱羧，最好是用碱金属盐(如氯化锂)在非质子偶极溶剂如二甲基甲酰胺于中性条件直接脱除酯基(Krapcho, 1982)，便生成了羧酸(酯)或酮。从烷基取代的丙二酸酯或氰乙酸酯可制得取代乙酸或取代乙酸酯；而从烷基取代的乙酰乙酸乙酯则可制得甲基酮。

### 1.3 1,3-二羰基化合物的 $\gamma$ -烷基化；

#### 合成中的双负离子

在“普通”的条件下，1,3-二酮或  $\beta$ -酮酸酯的烷基化反应不发生在双重活化的亚甲基或次甲基上，而发生在“外侧”甲基或亚甲基的情况，一般并不严重。但是这样的烷基化是可以有选择性地加以实现的，而且有着良好的收率，方法是将二酮与2当量适宜的强碱，如氨基钠或二异丙胺基锂作用制得的双负离子，与1当量烷基化试剂反应(Harris and Harris, 1969)。例如2,4-戊二酮生成2,4-壬二酮，收率82%，这是因为烷基化反应发生在其共振稳定性较小而活性较大的负碳离子上(1.13)，再如苯甲酰基丙酮的双负离子与苄氯反应，生成1,6-二苯基-1,3-戊二酮，收率77%。这类双负离子还可与二氧化碳或酯反应，制得酮酸或三酮。



不对称二酮，表面上可能生成两种不同的双负离子，但实际发现，大多数情况下都只生成一种，因此其烷基化反应生成的是单一产物。例如2,4-己二酮在甲基上的烷基化远比在亚甲基上的占优势，2-乙酰基环己酮和2-乙酰基环戊酮两者都全部在甲基上烷基化。总的来说，这种烷基化反应的容易性次序如下：  
 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2 > \text{CH}_3 > \text{CH}_2$ 。

这种反应同样很适用于  $\beta$ -酮醛和  $\beta$ -酮酸酯，后一种反应可以作为合成“混合”Claisen 酯缩合产物的一种有用的路线。对于  $\beta$ -酮醛的反应，一般是用碱金属的氮化物处理已制成的醛的单钠盐，以便防止醛的自缩合。对于  $\beta$ -酮酸酯，其双负离子可由它与2当量二异丙胺基锂反应而方便地制得，此双负离子与各种烷基化试剂作用，生成  $\gamma$ -烷基化产物，收率很高(Huckin and weiler, 1974)。例如按照此法制得的乙酰乙酸乙酯双负离子，已经应用于许多天然产物的合成。一