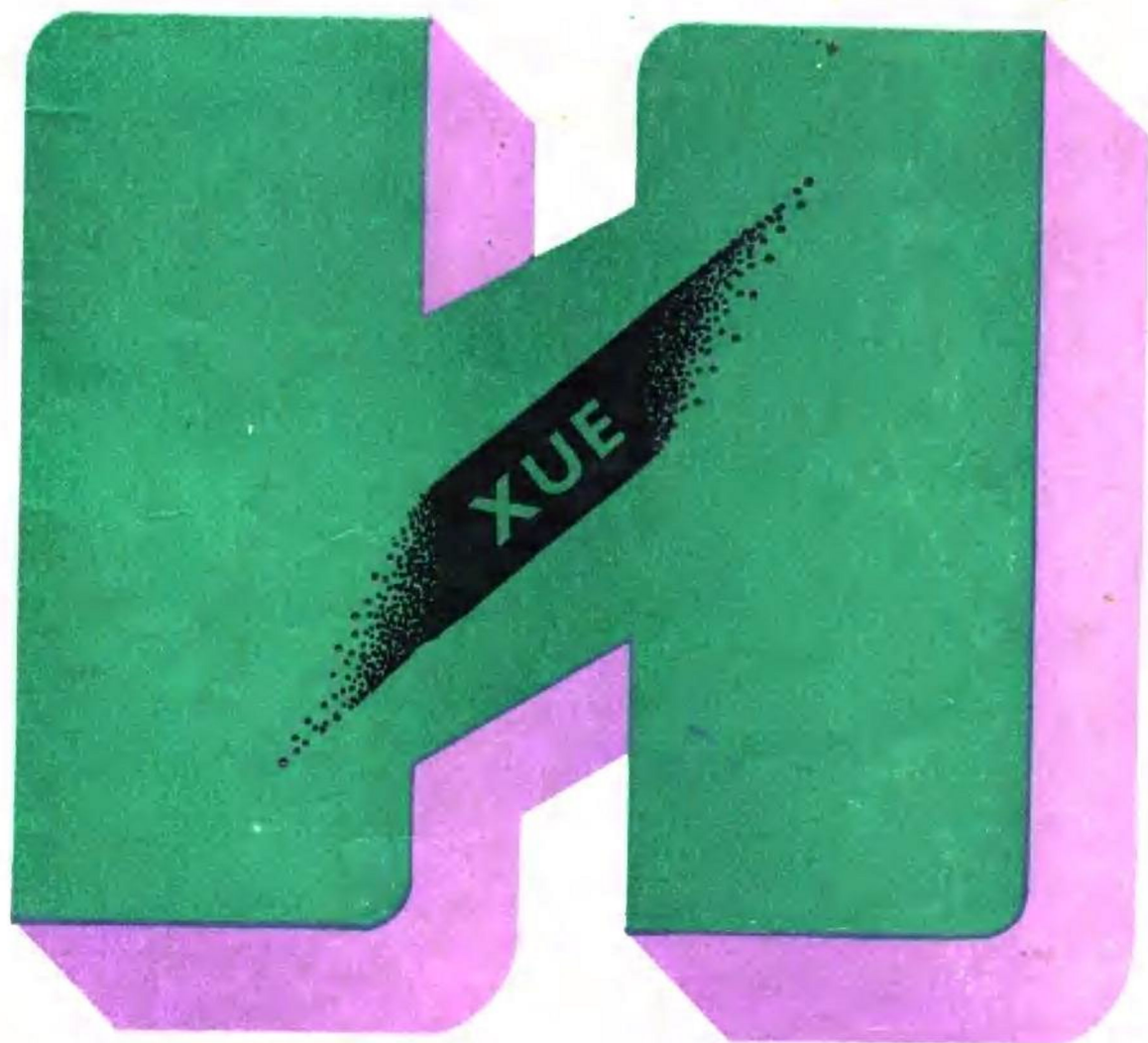


有机合成

黄 宪

高等教育出版社

上 册



有 机 合 成

上 册

黄 宪

高 等 教 育 出 版 社

内 容 提 要

本书为高等学校选修课教学丛书之一。

本书分上下两册,共三篇。第一篇有机合成反应为上册,第二篇有机合成设计,第三篇复杂结构有机化合物的合成,为下册。第一篇重点介绍近代有机合成反应,以各类中间体和试剂分章讨论合成反应。第二篇重点介绍有机合成设计的逻辑思维方法。第三篇通过复杂结构有机化合物的全合成实例写出解决有机合成时前人所使用的技巧和方法。通过前两篇的理论在本篇实例中的具体应用,达到前后呼应,融为一体的目的。

本书可作为大学本科化学专业、药学专业高年级学生学习有机合成的选修课的教材,亦可作为研究生学习有机合成化学的参考书。

(京)112 号

有 机 合 成

(上 册)

黄 亮

*

高等教育出版社出版

新华书店北京发行所发行

河北省香河县印刷厂印装

*

开本 787×1092 1/16 印张 21 字数 480 000

1992 年 9 月第 1 版 1992 年 9 月第 1 次印刷

印数 0001—2 150

ISBN 7-04-003840-4/O·1119

定价 7.95 元

前 言

近 20 年来有机合成正处于日新月异,一日千里的发展时期。其重要特征是新试剂、新反应不断涌现;高选择性新合成反应更如雨后春笋,与日俱增。有机合成发展的另一重要特征是合成设计方法更加巧妙合理,既艺术又科学。这些突破性的进展,已在许多复杂分子的合成中显示了巨大潜力和广阔的应用前景。

根据近代有机合成发展的特征,并考虑到目前国内有机合成化学课程教学的实际情况以及国内外有机合成教材的不同特点,本书分成三篇,分章编写。第一篇为有机合成反应;第二篇为有机合成设计;第三篇为复杂结构有机化合物的合成。第一篇重点介绍近代有机合成反应。由于近代有机合成反应不再局限于烃类化合物,含卤、含氧化合物之间相互转变的经典反应,而是通过元素及金属有机化合物等作中间体和试剂来完成的多种转变。因此本篇以中间体和试剂来分章讨论合成反应,更符合于有机合成发展的现状。第二篇重点介绍有机合成设计的逻辑思维方法。通过目标分子、合成子等概念的引入和深化,深入讨论逆合成分析方法及进行有机合成设计应注意的各个方面。第三篇通过复杂分子全合成实例写出解决有机合成问题时前人所使用的技巧和方法,进一步阐明前两篇论述的有机合成反应和合成设计方法在复杂分子全合成中的具体应用,从而达到本书在内容上前后呼应、融为一体的目的。

在编写过程中注意了收集和介绍我国有机化学家对有机合成化学所作贡献的资料,如对青蒿素的全合成、砷试剂、钛试剂以及过渡金属有机试剂在合成中的应用所做的出色工作。对此,本书在相应的章节中都加以介绍。

本书分上下两册,第一篇为上册,由黄宪(杭州大学)撰写;第二、三篇为下册。其中第二篇由徐汉生(武汉大学)撰写;第三篇由吴世晖(复旦大学)撰写,计算机辅助有机合成一章由中国科学院上海有机化学研究所计算中心郑崇直和苏蓁撰写。下册由吴世晖进行统稿。

本书初稿完成后,三位编者进行了相互审阅,并承蒙南开大学王积涛教授仔细审阅,提出了许多宝贵意见。按照初审意见,对有关篇章作了压缩、调整。修改后又承蒙王积涛教授复审。特此表示衷心感谢!

本书可作为综合性大学本科化学专业、药学专业、师范院校化学专业高年级学生学习有机合成选修课的教材,亦可作为上述各类学校有机化学专业研究生学习有机合成化学的参考教材。

有机合成不仅内容丰富,而且发展迅速,但囿于编者水平,书中难免有错误和不妥之处,恳切希望读者指正。

编 者

1991 年 7 月

目 录

第一篇 有机合成反应

第一章 烯醇负离子作中间体的合成

反应.....1

一、羟化反应.....3

1. 活性亚甲基化合物的羟化.....3
2. 酮及腈的羟化.....10
3. 羧酸及其衍生物的羟化.....14
4. Michael 反应.....14

二、酰化反应.....15

1. 酯的酰化.....15
2. 酮与腈的酰化.....17
3. 具有适当酸度的活性亚甲基化合物的酰化.....19

三、缩合反应.....21

1. 藉醇醛缩合反应失水而使平衡有利的反应.....21
2. 藉醇醛缩合产物闭环而使平衡有利的反应.....24
3. 藉醇醛缩合产物形成金属螯合物而使平衡有利的反应.....26

参考文献.....31

第二章 有机氮化合物作中间体的合成

反应.....33

一、烯胺作中间体.....33

1. 烯胺的制备.....33
2. 烯胺的羟化反应.....34
3. 烯胺的酰化反应.....41
4. 烯胺的 γ -位金属化反应.....43
5. 烯胺的 N -金属化反应.....44
6. 环加成反应.....46

二、2-取代-5,6-二氢-1,3-嘧啶作中间体.....47

1. 合成醛.....48

2. 合成酮.....50

三、2-取代嘧啶作中间体.....52

1. 合成羰基化合物.....52
2. 合成脂肪族羧酸及羧酸酯.....53
3. 合成芳香族羧酸.....54

参考文献.....55

第三章 有机磷、砷化合物作中间体的

合成反应.....57

一、磷叶立德作中间体.....57

1. 与羰基化合物反应.....57
2. 酰化反应.....66
3. 羟化反应.....67
4. 偶联反应.....69

二、磷酸酯及其衍生物作中间体.....70

三、砷叶立德作中间体.....74

1. 与羰基化合物反应.....75
2. 与 α, β -不饱和羰基化合物反应.....76
3. 羟化反应.....77
4. 酰化反应.....78
5. 卤化反应.....78

参考文献.....78

第四章 有机硫、硒、碲化合物作中间体

的合成反应.....81

一、有机硫化合物作中间体.....81

1. 硫叶立德作中间体.....81
2. 硫醚作中间体.....85
3. 硫代缩醛及其氧化物作中间体.....91
4. 亚砷及砷作中间体.....95

二、有机硒、碲化合物作中间体.....99

1. 有机硒、碲试剂的制备.....99
2. 氧化还原反应.....100

3. 消除反应	101
4. 偶联反应	103
5. 硒、碲稳定化的 α -碳负离子的反应	104
6. 硒、碲叶立德的反应	107
参考文献	108

第五章 有机硅化合物作中间体的合成反应

一、芳基硅烷作中间体	111
二、乙烯基硅烷作中间体	113
1. 乙烯基硅烷的制备	113
2. 亲电取代反应	114
3. 加成反应	117
4. 氧化反应	118
三、烯丙基硅烷作中间体	119
1. 烯丙基硅烷的制备	119
2. 质子解反应	120
3. 与杂原子亲电试剂反应	121
4. 与碳原子亲电试剂反应	121
四、 α -金属化硅烷作中间体	123
1. α -金属化硅烷的制备	123
2. 缩合反应	124
3. 烃化反应	125
五、烯醇硅醚作中间体	126
1. 烯醇硅醚的制备	126
2. 区域稳定的烯醇负离子的形成	127
3. 烃化反应	128
4. 缩合反应	129
5. Michael 反应	130
6. 酰化反应	130
7. 氧化反应	130
六、卤代硅烷及其类似物作中间体	132
1. 卤代硅烷及其类似物的制备	132
2. 烷-氧键的裂解反应	132
3. 与羰基化合物反应	133
参考文献	135

第六章 有机硼化合物作中间体的合成反应

一、烷基硼烷作中间体	137
------------	-----

1. 烷基硼烷的制备	137
2. 还原反应	140
3. 硼氢化反应	141
4. 卤代反应	144
5. 烃化反应	145
6. 1,4-加成反应	147
7. 1,2-加成反应	149
8. 羰基化反应	149
二、烯基硼烷作中间体	154
1. 1,4-加成反应	154
2. 1,2-加成反应	154
3. 烯烃的立体选择合成反应	155
4. 偶联反应	157
三、四烷基硼化锂作中间体	159
1. 与亲电试剂反应	159
2. 偶联反应	161
参考文献	162

第七章 金属有机化合物作中间体的合成反应

一、有机铜化合物作中间体	164
1. 取代反应	165
2. 与酰卤反应	168
3. 与溴代酮反应	168
4. Michael 加成反应	169
5. 与环氧化物的加成反应	170
6. 偶联反应	171
二、过渡金属有机化合物的基元反应	172
1. 配位体的配位和解离	172
2. 氧化加成和还原消除反应	173
3. 插入和反插入反应	173
4. 与金属络合物的配体的反应	174
三、镍、钯络合物作中间体	174
1. 镍、钯与碳-卤键的氧化加成	174
2. 钯与碳-氢键的氧化加成	177
3. 钯与碳-氧键的氧化加成	178
四、茂金属络合物作中间体	181
1. 二氯二茂钛作中间体	181
2. 一氢一氯二茂锆作中间体	186

3. 烃基-氯二茂锆作中间体	188	1. 烃的碳-氢键的氧化	242
4. (η^4 -双烯) 二茂锆作中间体	190	2. 烃的碳-碳重键的氧化	244
五、芳烃金属络合物作中间体	192	3. 醇的氧化	246
1. 环上的亲核取代反应	192	4. 醛的氧化	249
2. 芳基锂盐、苄基锂盐的形成及其反应	194	二、藉过氧化物的氧化反应	249
3. 侧链上共轭双键的亲核加成反应	194	1. 碳-碳双键的氧化	250
六、金属羰基络合物作中间体	195	2. 羰基化合物的氧化	257
1. 金属羰基络合物与有机卤化物的反应	195	3. 胺及硫醚的氧化	260
2. 金属羰基络合物与有机锂化合物反应	198	三、藉过碘酸及四乙酸铅的氧化反应	261
3. 四羰基铁二钠与亲核试剂反应	199	1. 过碘酸作氧化剂	261
4. 金属羰基化合物催化烯、炔的羰基化反应	200	2. 四乙酸铅作氧化剂	263
参考文献	201	四、其它氧化剂的氧化反应	267
第八章 环加成反应	204	1. 醋酸汞作氧化剂	267
一、Diels-Alder 反应	204	2. 二氧化硒作氧化剂	270
1. 亲双烯体系	204	3. 四氧化钨作氧化剂	271
2. 双烯体系	207	4. 硝酸铈(III) 作氧化剂	272
3. Diels-Alder 反应的机理	209	5. 二甲基亚砷作氧化剂	274
4. Diels-Alder 反应的立体化学	210	参考文献	277
5. Lewis 酸催化的 Diels-Alder 反应	214	第十章 还原反应	280
6. 逆向 Diels-Alder 反应	215	一、催化氢化反应	280
二、ene 反应	216	1. 催化剂	280
三、丙烯基离子的环加成反应	219	2. 催化氢化的选择性	281
四、1,3-偶极环加成反应	221	3. 官能团的催化氢化	282
1. 1,3-偶极体系	222	4. 催化还原的立体化学	83
2. 反应机理	223	5. 氢解反应	288
3. 1,3-偶极环加成反应在有机合成中的应用	225	6. 催化氢化机理	289
五、卡宾的环加成反应	228	7. 均相催化氢化	290
1. 插入反应	230	二、可溶金属还原反应	293
2. 与碳-碳双键的加成反应	231	1. 羰基化合物的还原	294
3. 与芳香族化合物的加成	235	2. 共轭体系的还原	298
4. 与羰基化合物反应	236	3. 炔烃的还原	303
5. 重排反应	237	4. 还原裂解	304
参考文献	238	三、负氢转移还原反应	307
第九章 氧化反应	241	1. 醛、酮的还原	307
一、藉铬、锰化合物的氧化反应	241	2. 醛、酮还原的立体化学	310
		3. 羧酸及其衍生物的还原	314

4. 对其它重键的还原	316	2. 芳磺酰肼作还原剂	321
5. 还原裂解	318	3. 联亚胺作还原剂	322
四、其它还原反应	320	参考文献	324
1. Wolff-Kishner-黄鸣龙还原反应	320		

第一篇 有机合成反应

近 20 多年来,有机合成化学的发展极为迅速,其重要特征是新理论、新反应的不断涌现,新试剂、新技术的不断采用。近代有机合成反应不再局限于烃类化合物、含卤化合物、含氧化合物之间的相互转变的经典反应,而是通过含氮化合物,有机磷、有机硫、有机硼、有机硅化合物以及各种金属有机化合物等作中间体来完成的多种新反应。而这些新反应的不断开发和广泛应用,正是近代有机合成化学的特色。

第一章 烯醇负离子作中间体的合成反应

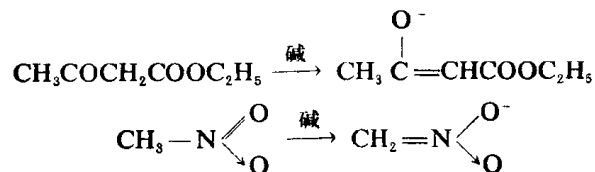
在碳-碳键形成的合成反应中,应用最广泛的是以烯醇负离子为中间体的一些反应。各种醛、酮、腈及硝基化合物的 α -氢由于受羰基、氰基及硝基等不饱和基团影响,使它们的酸性增加(表 1-1)。

表1-1 活性亚甲基化合物及其它一般试剂的酸性

化合物	pK _a	化合物	pK _a
CH ₃ COOH	5	C ₆ H ₅ COCH ₃	19
CH ₂ (CN)CO ₂ C ₂ H ₅	9	CH ₃ COCH ₃	20
CH ₂ (COCH ₃) ₂	9	CH ₃ SO ₂ CH ₃	~23
CH ₃ NO ₂	10	CH ₃ CO ₂ C ₂ H ₅	~24
CH ₃ COCH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	11	CH ₃ COO ⁻	~24
CH ₂ (COOC ₂ H ₅) ₂	13	CH ₃ CN	~25
CH ₃ OH	16	C ₆ H ₅ NH ₂	~30
C ₂ H ₅ OH	18	(C ₆ H ₅) ₃ CH	~40
(CH ₃) ₃ COH	19	CH ₃ SOCH ₃	~40

(H下画线者为酸性氢原子)

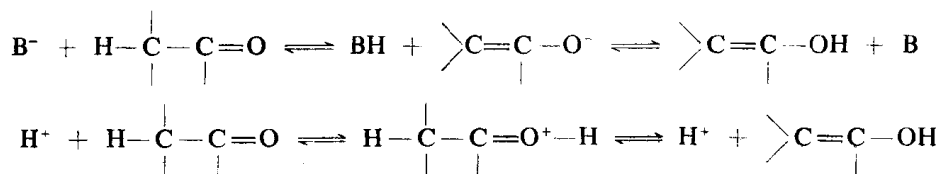
它们若与适当的碱作用,即可失去质子形成烯醇负离子或类似烯醇型的负离子。



不饱和基团中以硝基对 α -氢的酸性影响最为显著,其它基团按影响大小可排列成下列次

序: $-\text{NO}_2 > -\text{COR} > \text{SO}_2\text{R} > -\text{CN} > -\text{C}_6\text{H}_5$ 。显然, 这些基团的影响一方面由于吸电子效应($-I$), 使与它们相连的 α -氢更易以质子形式移去; 另一方面由于共轭效应($-C$)提高了烯醇负离子的稳定性。

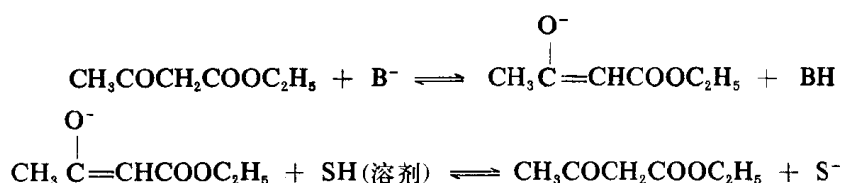
烯醇负离子与烯醇本身不同。烯醇通常仅存在于碱或酸催化的羰基化合物的平衡体系中。



一元酮及酯在平衡体系中的烯醇含量极微($<1\%$), 而 1, 3-二酮的烯醇含量往往大于 50% (表 1-2)。因此当利用碱与羰基化合物通过平衡作用生成烯醇负离子时, 必然会遇到与它相竞争的烯醇负离子与溶剂的平衡。

表 1-2 各种化合物中烯醇的含量

化合物	烯醇%	化合物	烯醇%
CH_3COCH_3	2.5×10^{-4}	$\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{COOCH}_3$	7.5
$\text{C}_6\text{H}_5\text{COCH}_3$	3.5×10^{-2}	$\text{CH}_2(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2$	0
环戊酮	4.8×10^{-3}	$\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{COCH}_3$	80
环己酮	2.0×10^{-2}	环己酮-2-甲醛	100

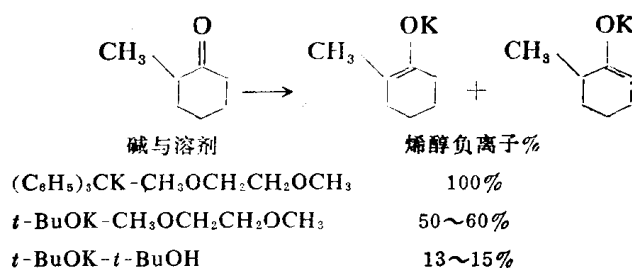


为了保证在平衡体系中有一定浓度的烯醇负离子, 首先必须选择溶剂的酸性和碱的共轭酸的酸性都要比活性亚甲基化合物弱。例如通常在水条件下进行, 因为水的酸性一般大于活性亚甲基化合物, 如果有水存在, 产生的烯醇负离子立即质子化。另一个重要的条件是溶剂的酸性要比碱的共轭酸的酸性要弱, 否则下述平衡将大大向右进行, 使碱的浓度显著降低。例如氨基钠作碱时必须采用液氨或苯为溶剂, 而不能用乙醇。常用的碱性试剂及溶剂有: 醇钠(钾)的醇溶液或

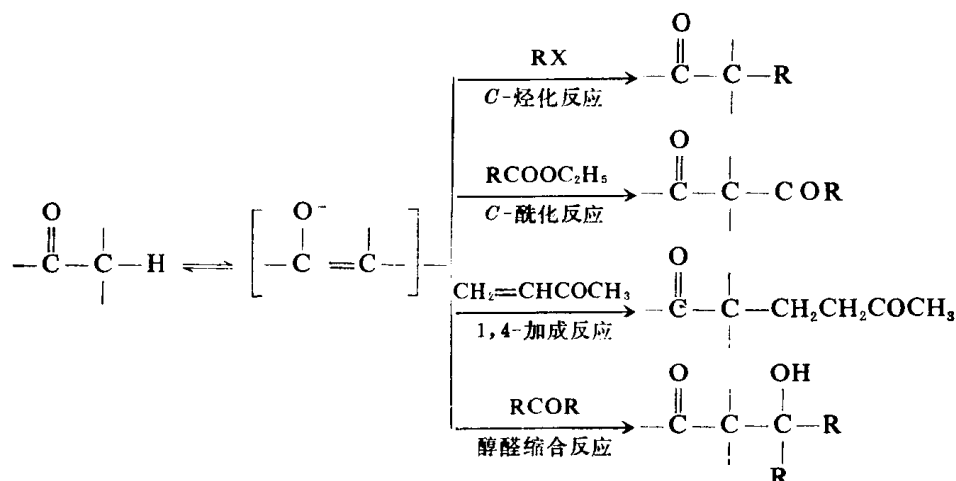


醇钠悬浮于惰性溶剂如乙醚、苯或乙二醇二甲醚(DME)中, 其中叔戊醇钠可溶于乙醚及苯中, 应用极广。金属钠、钾、氢化钠或三苯甲基钾(钠)通常均悬浮于惰性溶剂乙醚、*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)或乙二醇二甲醚中。而氨基钠(钾)既可悬浮于惰性溶剂中又可溶于液氨中, 二甲基亚砷钠的二甲基亚砷(DMSO)溶液碱性更强, 特别适用于活性较小的化合物。*N,N*-二(异丙基)氨基锂(LDA)的液氨溶液是立体位阻碱, 它可使不对称酮选择生成低取代的烯醇负离子。

根据活性亚甲基化合物 α -氢的酸性大小, 即可选择适当的碱及溶剂, 使它既可完全形成烯醇型负离子, 亦可使烯醇负离子以适当的浓度存在于平衡体系中。例如:



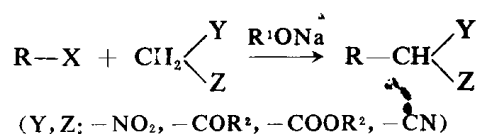
烯醇负离子是极为活泼的亲核试剂,可以与多种有机试剂反应形成新的碳-碳键,从而获得多种合成产物,在有机合成中应用极广。



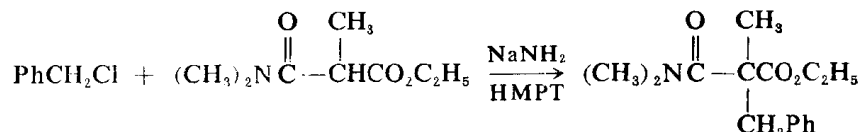
一、烃化反应

1. 活性亚甲基化合物的烃化

与一个硝基或两个以上羰基、烷氧羰基、氰基相连的亚甲基化合物的酸性甚至比醇的酸性还强,因此它们与醇钠的无水醇溶液作用即可形成一定浓度的烯醇负离子,继而与烃化试剂作用,达到烃化的目的。



叔丁醇钾特别适用于 α -取代的乙酰乙酸乙酯的烃化。对于那些酸性较弱的活性亚甲基化合物,则需用更强的碱,如氨基钠的液氨溶液等作催化剂。



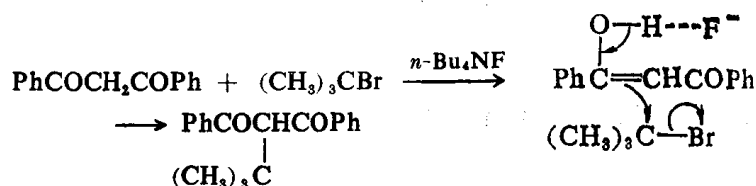
溶剂的性质对活性亚甲基化合物的烃化反应亦有影响。一般而言,在非质子性溶剂如 *N,N*-二甲基甲酰胺、二甲基亚砷及乙二醇二甲醚中的反应比采用质子性溶剂的反应要迅速。这是由于非质子性溶剂不像质子性溶剂那样使烯醇负离子溶剂化,因此不降低烯醇负离子的亲核能力;

$$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{C} \begin{array}{c} \nearrow \text{CH} \\ \searrow \text{O}^- \end{array} \text{C}=\text{O}-\text{OC}_2\text{H}_5 + \text{溶剂} \rightleftharpoons \text{CH}_3-\text{C} \begin{array}{c} \nearrow \text{CH} \\ \searrow \text{O}^- \end{array} \text{C}=\text{O}-\text{OC}_2\text{H}_5 + \text{Na}^+ - \text{溶剂} \\ \text{(离子对)} \end{array}$$
$$\text{Cyclopentadienyl-COOC}_2\text{H}_5\text{Na}^+ + \text{RX} \xrightarrow[\text{室温}]{\text{DMSO}} \text{Cyclopent-2-en-1-one-2-COOC}_2\text{H}_5\text{R} \quad 61\sim94\%$$
$$\begin{array}{l}
 \text{CH}_2(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2 \xrightarrow{\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}} \text{C}_2\text{H}_5\text{O}\overset{\text{ONa}}{\underset{|}{\text{C}}}=\text{CHCOOC}_2\text{H}_5 \xrightarrow{\text{RX}} \text{RCH}(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2 \\
 \text{CH}_3\text{COCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5 \xrightarrow{\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}} \text{CH}_3\overset{\text{ONa}}{\underset{|}{\text{C}}}=\text{CHCOOC}_2\text{H}_5 \xrightarrow{\text{RX}} \text{CH}_3\text{COCH}(\text{R})\text{COOC}_2\text{H}_5 \\
 \text{PhCHCN} \xrightarrow[\text{液 NH}_3]{\text{NaNH}_2} \left[\text{Ph}\overset{\cdot}{\underset{\text{COO}^-}{\text{C}}} \right] 2\text{Na}^+ \xrightarrow{\text{RX}} \text{PhC}(\text{R})\begin{matrix} \text{CN} \\ \text{COOH} \end{matrix} \\
 \text{R}-\text{C}(\text{O})_2\text{O}-\text{C}(\text{O})_2\text{R} + \text{R}^1\text{X} \xrightarrow[\text{CHCl}_3]{\text{K}_2\text{CO}_3(\text{S})/\text{TEBA}} \text{R}-\text{C}(\text{O})_2\text{O}-\text{C}(\text{O})_2\text{R}(\text{R}^1)
 \end{array}$$
$$\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{Et})_2 + (\text{CH}_3)_3\text{CCl} \xrightarrow{\text{BF}_3} \text{Et O}-\text{C}(\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2)-\text{OEt} \longrightarrow (\text{CH}_3)_3\text{CCH}(\text{CO}_2\text{Et})_2$$

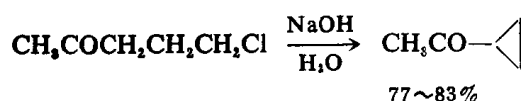
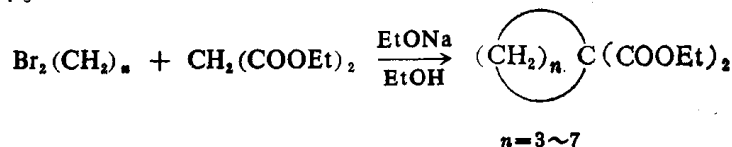
50%

$$\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CO}_2\text{Et} + (\text{CH}_3)_3\text{CBr} \xrightarrow[\text{PhNO}_2]{\text{AgClO}_4} \text{CH}_3\text{COCH}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)\text{CO}_2\text{Et} \quad 68\%$$

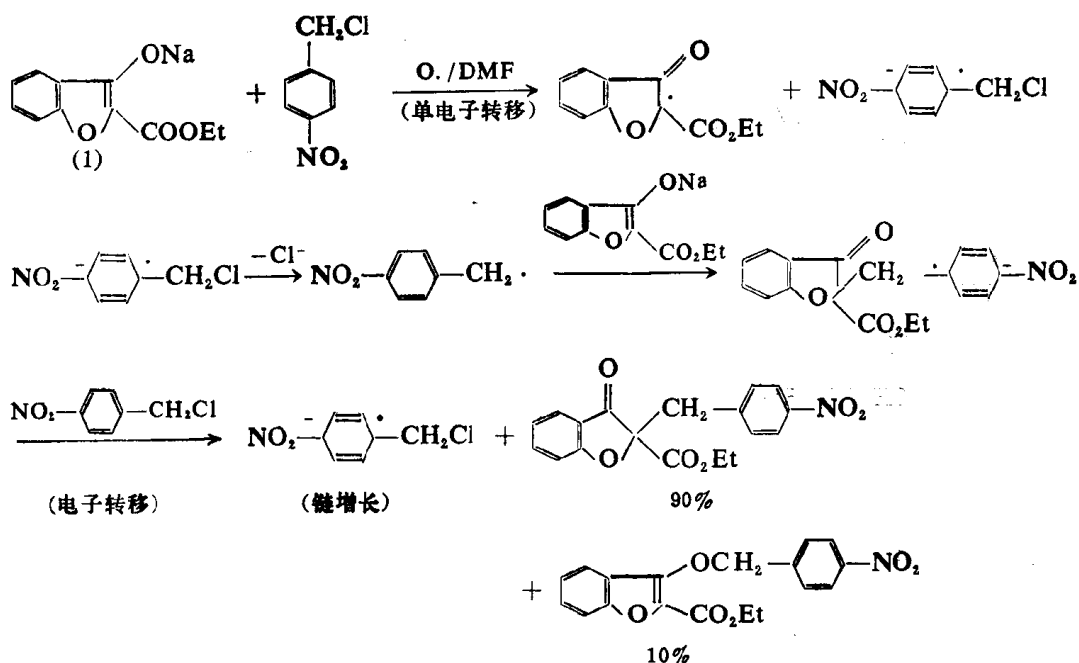
在硬碱 F^- 催化下, 活性亚甲基化合物亦可与叔卤代烷顺利反应。



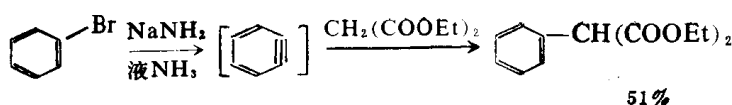
若用二卤化物进行二次烃化, 则形成脂环, 是制备 $C_4 \sim C_8$ 脂环的重要合成法。分子内的烃化反应亦可获得脂环。

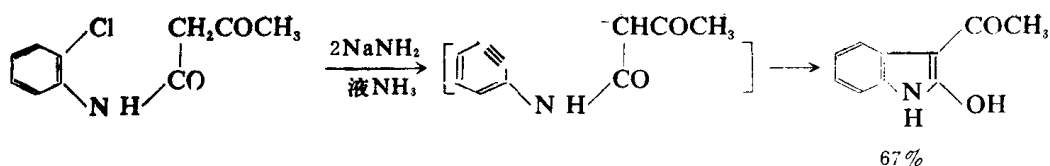


一般而言, 卤代烃与烯醇负离子的反应均按 S_N2 历程进行, 但对硝基苄卤作烃化试剂时则按单电子历程进行。例如, 苯并呋喃-3-酮-2-甲酸乙酯形成的烯醇负离子(1)与对硝基氯苄反应时, 首先发生单电子转移生成对硝基苄基自由基, 继而发生烃化^[5]。

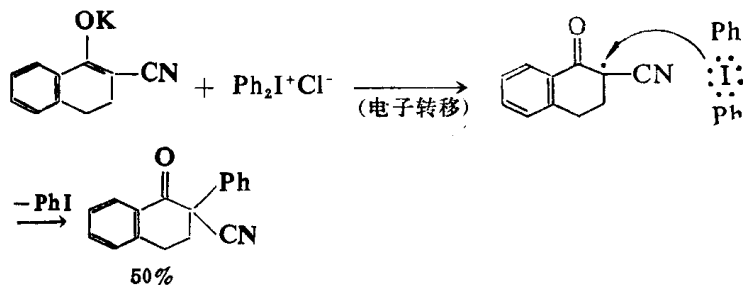


乙烯卤化物及芳卤均不能作烃化试剂, 但若将芳卤在强碱作用下转变成苯炔, 亦可达到芳基化的目的。分子内的反应提供了苯并环状体系的良好合成路线。显然此时烃化反应按消除-加成机理进行^[6]。

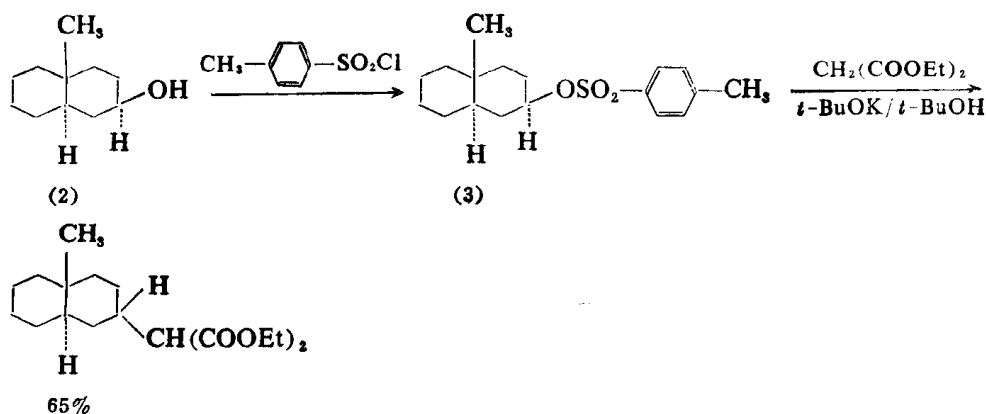




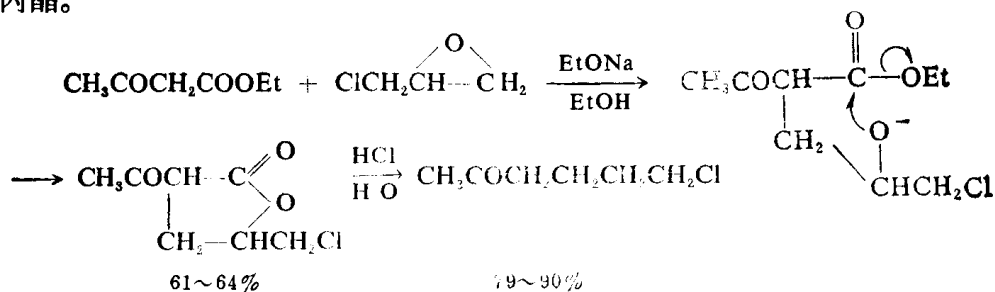
二芳基碘盐(diaryl iodonium salts)亦是烯醇负离子芳基化的良好试剂。它与烯醇负离子的反应机理类似于对硝基氯苄,即按单电子转移机理进行,例如^[7]:



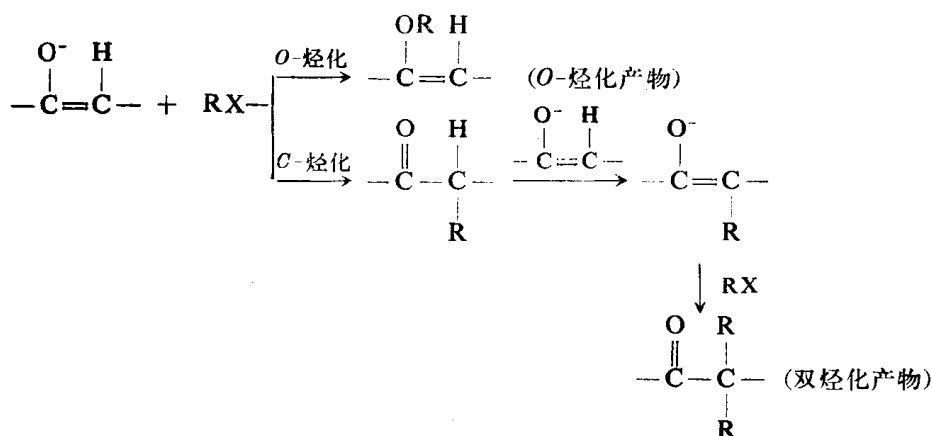
磺酸酯、硫酸酯亦是常用的烃化试剂。由于它们的沸点比相应的卤代烃高,可使烃化反应在较高温度下进行,避免使用封管技术或高压设备。若烃基化试剂需由醇制得,则制备磺酸酯比制备卤代烃简便,而且制备卤代烃时常发生重排反应,原料醇与制得的卤代烃之间的立体化学关系也难以确定,此时更显示出利用磺酸酯作烃化剂的优越性。例如,旋光活性的十氢醇(2)可以形成构型保持的磺酸酯(3),它与烯醇负离子按 S_N2 历程反应,生成构型逆转的产物。



环氧化物作烃化试剂时,烯醇负离子通常进攻其取代基少的一边。若活性亚甲基化合物具有酯基,则生成内酯。



在活性亚甲基化合物烃化反应中经常遇到的困难是发生 O-烃化反应和双烃化反应。



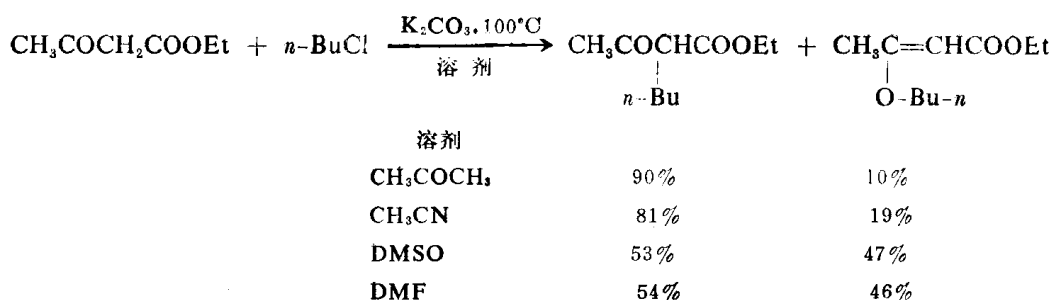
丙二酸酯在乙醇溶液中进行烃化反应时，双烃化副反应并不严重。这是由于乙醇的酸性介于丙二酸酯及烃基取代的丙二酸酯之间，因此，乙醇具有足够的酸性与 $\text{RC}^-(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2$ 结合，使平衡向左移动，从而大大降低了 $\text{RC}^-(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2$ 的浓度，抑制了双烃化反应的发生；另一方面，乙醇的酸度还不足以与丙二酸酯负离子作用，因此单烃化反应能顺利进行。

显然，如果改用惰性溶剂则有利于双烃化反应，特别是酸性更强的活性亚甲基化合物如氰乙酸酯，或者采用更活泼的烷基化试剂如苄卤、磺酸酯时，双烃化副反应就更为严重。例如，丙二酸亚异丙酯的酸性相当于醋酸的酸性，甚至以碳酸钾为碱性试剂亦生成双烃化产物，而单取代衍生物只能用间接方法制得^[8]。

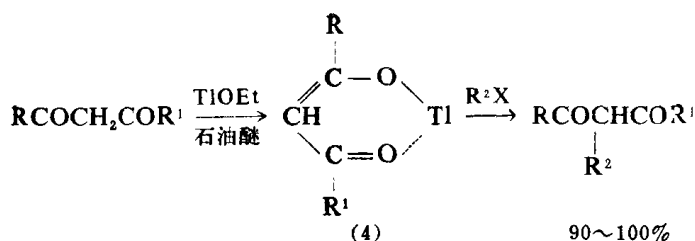
β -二酮烃化通常既生成 *C*-烃化产物亦生成 *O*-烃化产物，例如，在氢氧化钾水溶液中 2-甲基 1,3-环戊二酮与 ω -溴代苯乙酮反应时，优先生成 *O*-烃化产物。一般而言，只有当酸性较强的活性亚甲基化合物在烯醇平衡体系中烯醇浓度较高时，*O*-烃化反应才比较明显，溶剂的性质以及与烯醇负离子形成离子对的阳离子性质对 *O*-烃化和 *C*-烃化的比例亦有影响。

在极性非质子溶剂中，特别是用六甲基磷酰三胺时，有利于烯醇负离子的解离，故在电负性较大的 *O*-端易发生烃化。

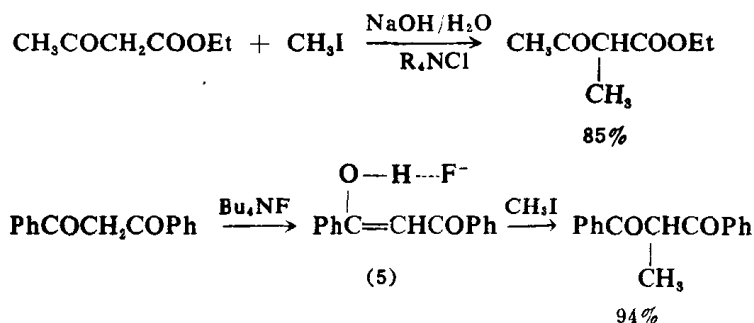
阳离子的体积愈大，愈有利于解离出自由的烯醇负离子，则愈有利于 *O*-烃化反应。 $(\text{NH}_4^+ > \text{K}^+ > \text{Na}^+ > \text{Li}^+)$ ^[9]。



新近报道了多种生成高产率的 *C*-一元烃化方法。例如，在乙氧基铯催化下 β -二酮与卤代烃在石油醚中反应，几乎全部生成 *C*-一元烃化产物，这由于乙氧基铯与 β -二酮形成的烯醇铯盐(4)中铯离子与烯醇负离子的氧原子结合较牢，它可以晶体析离，因此有利于 *C*-烃化^[10]。

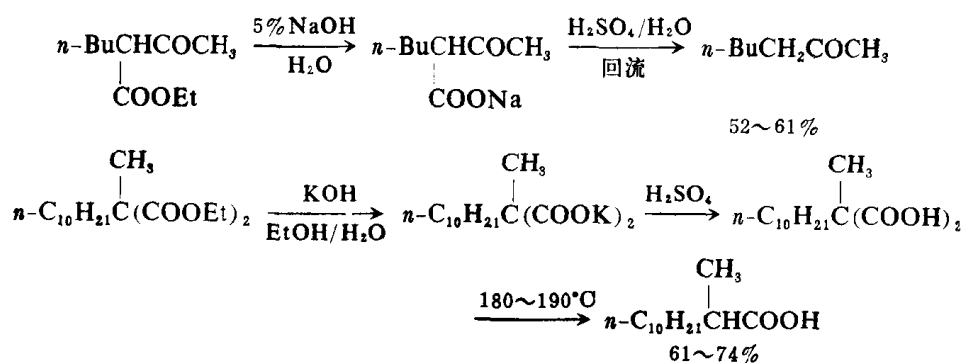


相转移烃化反应中,由于在有机相中铵盐与烯醇负离子亦以紧密离子对存在,故优先生成 *C*-烃化产物^[11]。在较强的硬碱 F^- 离子催化下由于烯醇与 F^- 的络合物(5)的 $\text{O}-\text{H}$ 仍具有共价性质,所以不利于 *O*-烃化,而优先生成 *C*-烃化产物^[12]。

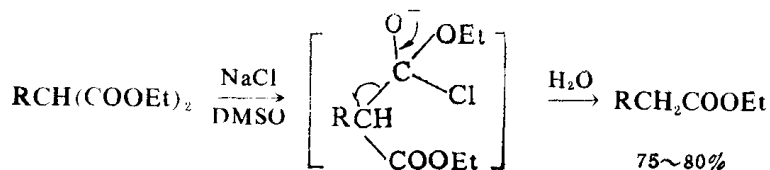


烃基化试剂性质亦影响 *C*-烃化和 *O*-烃化的比例,根据硬软酸碱理论,烯醇负离子的 *O* 端是硬的,而烯键末端 *C* 却是软的,因此烃化试剂愈硬,其 *O*-烃化产物愈多。当烃化试剂 RX 的离去基团的电负性愈大,则烃基正离子的硬度就愈大。离去基团的硬度增加次序: $-\text{I} < -\text{Br} < -\text{Cl}$, $-\text{OSO}_2\text{OR} < -\text{OSO}_2\text{Ar} < -\text{R}_2\text{OBF}_4$, 则有利于生成 *C*-烃化产物的次序为 $\text{RI} > \text{RBr} > \text{RCl} > \text{ROSO}_2\text{R}$ 。

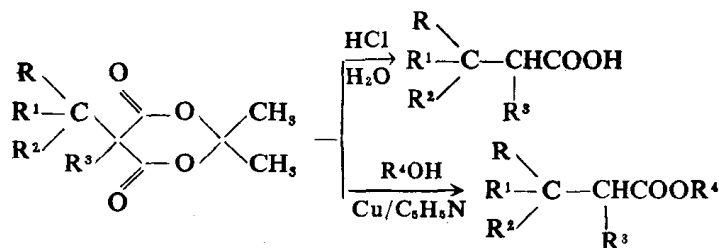
丙二酸酯、氰乙酸酯及 β -酮酸酯的烃化反应之所以在有机合成中占重要的地位,是由于它们的烃化产物能通过水解、脱羧生成酮或羧酸。例如:



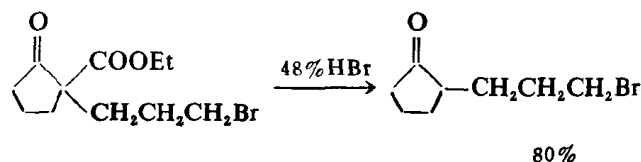
丙二酸酯烃化产物在碱性条件下皂化、去羧合成羧酸的经典方法,往往产率不高。若在二甲基亚砜中与氯化钠或氰化钠作用即可直接失去酯基,产率较好,操作简便^[13]。



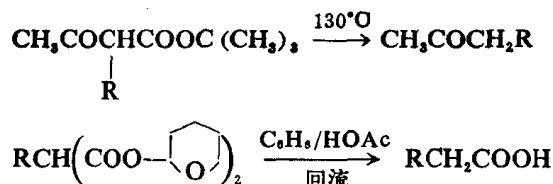
烃基取代的丙二酸亚异丙酯具有易开环的特点,在酸催化下水解脱羧生成一元羧酸,若在铜-吡啶催化下醇解脱羧,则得一元羧酸酯,这一特点是丙二酸二乙酯无法比拟的,可以合成用经典方法难以制得的 α -取代- β -高取代的羧酸及其酯^[8]。



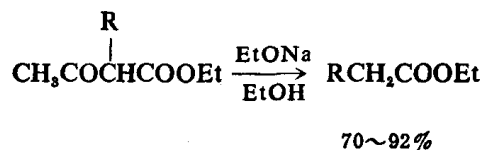
β -酮酸酯的烃化产物常在稀碱中水解脱羧生成酮。但是氢氧负离子亦可进攻酮酸酯的羰基,引起副反应,影响成酮的产率。若采用酸性水解脱羧就可避免羰基的裂解。



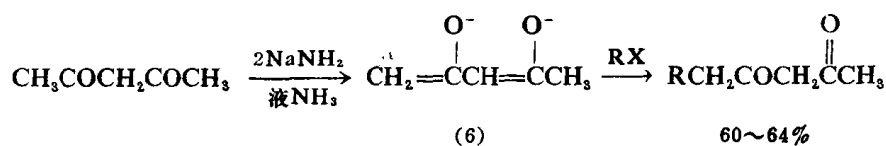
采用烃基取代的 β -酮酸叔丁酯或2-四氢呋喃酯代替乙酯加热至 130°C 即自行分解成酮。



β -酮酸酯的烃化产物在浓碱溶液中分解可获得羧酸。但亦能发生成酮水解而影响产率。若在催化量的乙醇钠存在下,于无水乙醇中反应,可得高产率的羧酸酯。



在一般条件下,1,3-二羰基化合物的烃化反应均发生在受两个羰基活化的亚甲基上,可是 β -二酮与2mol氨基钠的液氨溶液作用可生成双负离子(6),它与卤代烃反应时,而是 γ -位优先导入烃基,即为用途极广的 γ -烃化反应^[14]。



若为不对称的 β -二酮,则应生成两种不同的双负离子,可是往往一种烃化产物占绝对优势。烃化的活性次序为: $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2->\text{CH}_3->\text{RCH}_2-$ 。例如,2,4-己二酮进行 γ -烃化则优先生成甲基被烃化的产物。

β -酮醛及 β -酮酸酯亦可发生类似反应往往先生成单钠盐,再与氨基钾或丁基锂作用形成