



中级有机化学 第二版

裴 坚
北京大学化学与分子工程学院

2015 年秋

Advanced Organic Chemistry, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University



教学进度

第九周: 11月11日: 第一章; 11月13日: 第一章和第二章;
第十周: 11月18日: 第二章; 11月20日: 第三章;
第十一周: 11月25日: 第四章; 11月27日: 第四章;
第十二周: 12月2日: 考试; 12月4日: 第五章;
第十三周: 12月8日: 第六章; 12月11日: 第六章;
第十四周: 12月16日: 第七章; 12月18日: 第七章;
第十五周: 12月22日: 第九章; 12月25日:
第十六周: 12月30日: 复习; 考试时间再定

Advanced Organic Chemistry, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University



课程要求

考试要求:
不要求手性和立体化学;
讲义占60%, 课外阅读占40%;

作业方式: 占10分

答疑: B518, 62758145, 每周一至周五
jianpei@pku.edu.cn

考试方式: 考二次

Advanced Organic Chemistry, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University



讲义说明

讲义的ppt中存在一些错误, 为了保证大家在上课期间认真做笔记(我已在许多场合讲过做笔记的重要性), 因此ppt的错误将在课堂讲授期间才会改正, 以保证大家上课的质量和认真做笔记。考试的标准答案以我讲课内容为准, 不以ppt的错误为准, 请大家切记。

Basic Organic Chemistry 2, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University



课程要求

考试题型: 完成反应式;
反应机理;
对比反应异同;
逆合成分析。

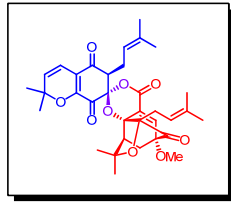
说明: 讲义中有些错误没有改动, 大家在上课中进行修改

Advanced Organic Chemistry, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University



第一章 1-O-Methylateriflorone 的合成

(K. C. Nicolaou, 2004)

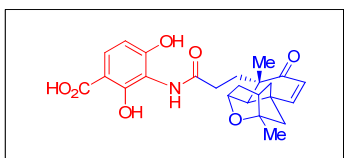


Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University



第二章 Platencimycin 的合成

(K. C. Nicolaou, 2006)



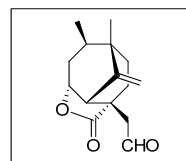
Advanced Organic Chemistry, Chapter 2, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

7



第五章 (+)-Upial 的合成

(T. Honda, 2008)



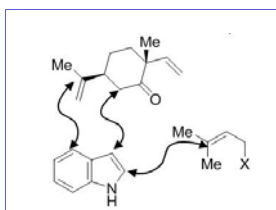
Advanced Organic Chemistry, Chapter 5, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

10



第三章 未使用保护基的全合成

(P. S. Baran, 2008)



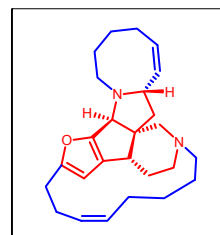
Advanced Organic Chemistry, Chapter 3, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

8



第六章 (+)-Nakadomarin A 的合成

(M. A. Kerr, 2007)



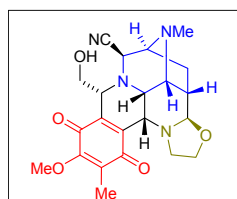
Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

11



第四章 Cyanocycline A 的合成

(P. Garner, 2007)



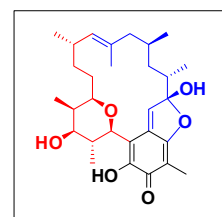
Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

9



第七章 (-)-Kendomycin 的合成

(A. B. Smith III, 2006)

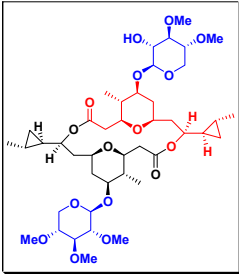


Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

12

第八章 (-)-Clavosolide B 的合成

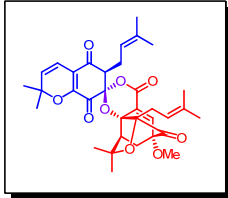
(D. H. Lee, 2007)



Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

第一章 1-O-Methylateriflorone 的合成

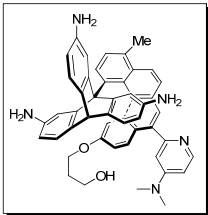
(K. C. Nicolaou, 2004)



Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

第九章 分子马达的合成

(T. R. Kelly, 2007)



Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

背景介绍

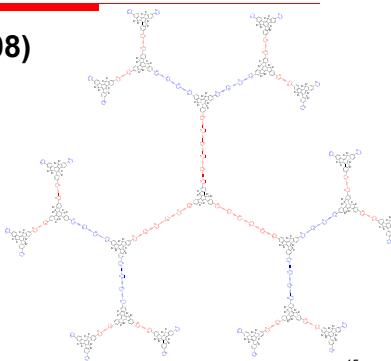
1-O-Methylateriflorone:

- ✓ 提取于 *Garcinia Lateriflora* Bl (*Guttiferae*) [藤黄属植物];
- ✓ 从藤黄属植物中提取的一系列化合物具有显著的抗癌活性和抗菌, 其对癌细胞的毒性可能来自于分子内的 4-oxatricyclo[4.3.1.0]decan-2-one 骨架;
- ✓ 1-O-Methylateriflorone 对 P388 癌细胞存在着潜在的细胞毒性。

Advanced Organic Chemistry, Chapter 2, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

第十章 共轭树枝状大分子的合成

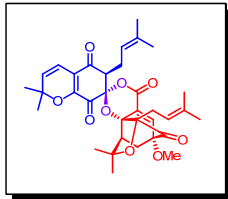
(J. Pei, 2008)



Advanced Organic Chemistry, Chapter 10, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

1-O-Methylateriflorone 的结构特点

- 一个 4-oxatricyclo[4.3.1.0]decan-2-one 笼状骨架
- 一个 Spirolactone ketal Spiroxalactone 结构
- 一个 苯醌并吡喃骨架



Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

1-O-Methyllateriflorone的逆合成分析

Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题总览

Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题总览

Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 1

提示

- ❖ 第一步是亲电取代反应，苯环上哪个位点最活泼？
- ❖ 第三步反应利用了机理上与Baeyer-Villiger氧化类似的Dakin氧化反应。

Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题总览

Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

MOMCl: $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{Cl}$ DMAP:

酚羟基在溶液中部分离解为质子和酚负离子，酚负离子虽然浓度低，但其发生亲电取代反应的速率要较酚和芳醚的反应速率高的多。溴化产物随后在MOMCl的作用下，以三乙胺作碱吸收生成的HCl，将酚羟基进行保护。MOM保护基是常用的醇及酚的保护基，其在强酸性条件下可以被切除，在碱性条件下稳定。

Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

Dakin氧化反应可以在有机过氧酸或过氧化氢的存在下，将芳香醛类衍生物转化为酚或者酸。当醛基的邻位或对位是给电子取代基的时候，主产物为酚；当醛基的邻位或对位是吸电子取代基的时候，主产物为酸。其机理和Baeyer-Villiger氧化类似¹⁻³。

25

Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

在DMF中利用咪唑作碱是用三异丙基硅基(TIPS)保护羟基的标准反应条件。

烷基硅常用于保护醇及酚羟基。通常在碱性条件或氟离子的存在下硅保护基可以被有效切除。硅保护基对醇及酚羟基的保护能力取决于硅原子上取代基的大小。取代基的位阻越大，硅保护基越不容易被脱去。

碱性条件下硅基醚的稳定性：
TMS (1) < TES (10-100) < TBS-TBDPS (20,000) < TIPS (100,000)

26

Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答

1. Br₂, NaOAc, HOAc, 92%
2. MOMCl, Et₃N, DMAP, 93%
3. m-CPBA, CH₂Cl₂, then 饱和 NaHCO₃, 71%

26

Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

第二步反应中利用*t*-BuLi与底物4进行锂卤交换，生成的芳基锂试剂对三异丙氧基硼亲核取代得到硼酯8，随后在碱性条件下用过氧化氢对硼酯8进行氧化，得到化合物7。

26

Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 2

1.
2.

提示

- ❖ 第一步反应先对活泼的酚羟基进行保护；
- ❖ 第二步反应先将底物转化为硼酸衍生物，随后对硼酸衍生物进行氧化水解，即可将芳卤代物转化为酚类衍生物。

27

Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

锂化反应是在螯合试剂TMEDA 19的协助下发生的，因为在烃类溶剂中，烷基锂化物通常以聚集态20或者聚集体和离解体的混合物进行反应⁷。而富电子溶剂，像THF或者更好的二胺类化合物19都可以有效地消除烷基锂化物的聚集，使之在溶液中以单体或者二聚体21的形式存在，这样就可以显著增强锂化物的碱性以及脱质子化的反应活性⁷。利用MTBE作为反应溶剂可以避免在要求的<5 °C反应温度下*n*BuLi竞争性地进攻THF^{7c}。

27

Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

$$R\text{Li} + R'X \rightleftharpoons RX + R'Li$$

卤代烃和有机锂化物之间发生锂和卤的原子间交换成为锂卤交换⁴。这一反应是动力学控制的，最终的平衡位置由相应的碳负离子中间体的稳定性所决定($sp \gg sp^2 \gg sp^3$)。

常用的烷基锂试剂有正丁基锂、异丁基锂和叔丁基锂。其中叔丁基锂有一些特殊，其与卤代烃交换的同时会和交换生成的卤代叔丁烷反应得到异丁烯和氯化锂，因此当使用叔丁基锂与卤代烃交换时锂试剂的用量为卤代烃的两倍。

在锂卤交换中，卤代烃的活性也有很大的差别。在锂卤交换中，碘化物的活性最高，溴化物其次，而氯化物是惰性的。通常使用活性较高的烷基锂试剂和卤代芳烃交换制备相对惰性的芳香锂试剂，原位生成并使用。大多数情况下其能替代格氏试剂且应用范围比格氏试剂更广。

34

Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

DBU的主要用途是作为合成中一种优良的有机碱。它可取代其它有机碱，如：三乙胺、*N,N*-二甲苯胺、吡啶和喹啉，广泛应用于有机合成和半合成抗生素中

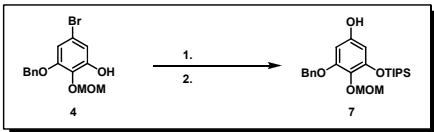


1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DBU

34

Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答



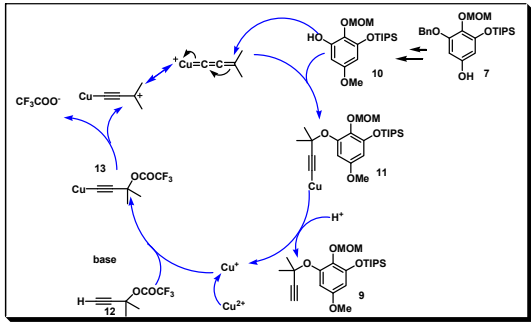
1. TIPSCl, imid, DMF, 96%.

2. a) *t*-BuLi, B(O-*i*-Pr)₃, -78 °C, 2h, 0 °C, 1h;
b) MeOH, 10%, aqueous NaOH, H₂O₂, 0 °C, 86%.

32

Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

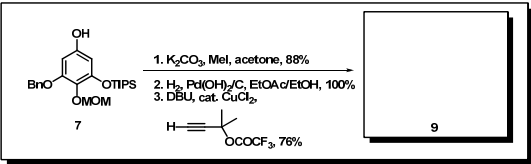
讨论



35

Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 3



9

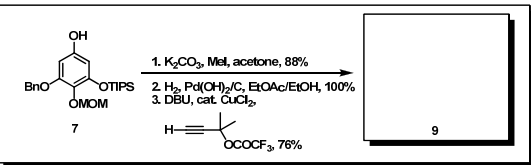
提示

- ❖ 苯基在Pd催化氢化的条件下被脱除;
- ❖ 第三步反应用于合成 α 位取代的炔丙基醚衍生物⁵。

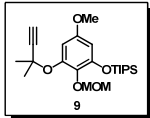
33

Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答



9

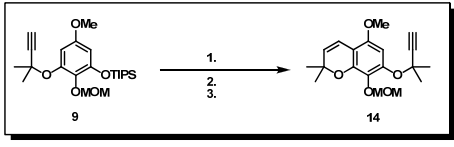


9

36

Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 4



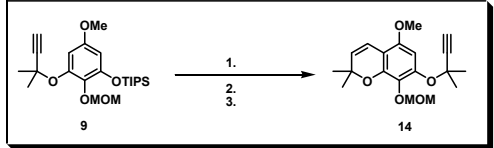
提示

- ❖ 第一步是Claisen重排反应，但是与经典的不一样；
- ❖ 这些转换过程还涉及硅基醚的脱除；
- ❖ 又一次炔丙基化反应。

37

Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答

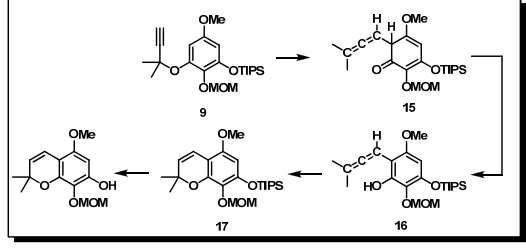


1. Xylene, 140 °C, 0.5 h;
 2. TBAF (1.5 equiv), THF, 0 °C, 5 min, 93%;
 3. Propargyl alcohol, DBU, TFAA, MeCN, 0 °C, 0.5 h;
 DBU, CuCl₂, 10 min;
 then TFA propargyl ester was added, 4 h, 0 °C, 80%.

40

Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

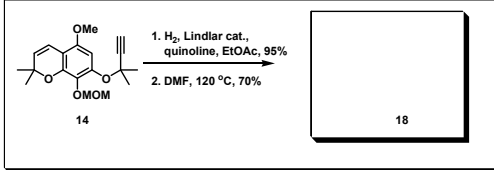


Claisen重排反应⁶可以通过炔丙基乙烯基醚衍生物制备 γ,δ -不饱和醛酮衍生物或芳基炔丙基醚制备炔丙基取代的芳香酚类衍生物⁷⁻¹⁰。

38

Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 5



提示

- ❖ 第一步是对炔烃的还原；
- ❖ 又一次Claisen重排反应。

44

Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

常用的烷基硅保护试剂有如下几种：

$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{RO-Si-CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$

$\begin{array}{c} \text{Et} \\ | \\ \text{RO-Si-Et} \\ | \\ \text{Et} \end{array}$

$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{RO-Si-}i\text{-Pr} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$

$\begin{array}{c} \text{Et} \\ | \\ \text{RO-Si-}i\text{-Pr} \\ | \\ \text{Et} \end{array}$

$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{RO-Si-}t\text{-Bu} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$

$\begin{array}{c} \text{Ph} \\ | \\ \text{RO-Si-}t\text{-Bu} \\ | \\ \text{Ph} \end{array}$

$\begin{array}{c} i\text{-Pr} \\ | \\ \text{RO-Si-}i\text{-Pr} \\ | \\ i\text{-Pr} \end{array}$

$\begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ \text{R-O-Si-}i\text{-Pr} \\ | \\ \text{O} \end{array}$

$\begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ \text{R-O-Si-}t\text{-Bu} \\ | \\ \text{O} \end{array}$

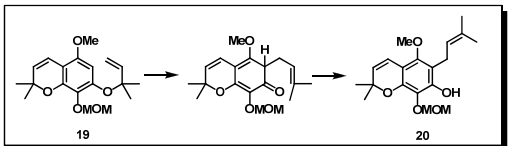
硅与氟的亲合力很强，硅氟键的键能要比硅氧键的键能高30 kcal/mol，利用这一特殊作用，可以使用含氟离子的试剂来切断有机化合物中的硅氧键¹¹。氟离子源对烷基硅保护基的切除能力取决于其在有机溶剂中自由氟离子的浓度。

常用的氟离子源有：吡啶与氟化氢的复合物(Py·(HF)_x)、四丁基氟化铵(TBAF)、氟化铵、三乙胺与氟化氢的复合物(Et₃N·HF)、二氟三甲基硅烷三-(N,N-二甲基)脍盐(S(NMe₂)₃⁺SiF₂Me₃⁻, TASF)等。

39

Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

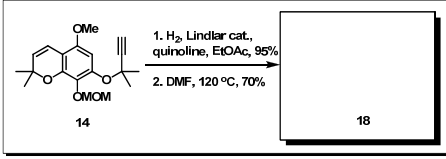


Lindlar催化剂活性较弱，可以将炔烃氢化还原为顺式烯烃。得到的芳基炔丙基醚19随后发生Claisen重排反应得到产物20。

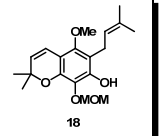
42

Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答



18

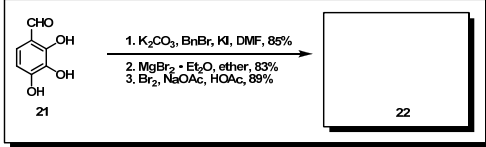


18

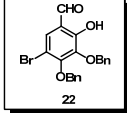
43

Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答



22

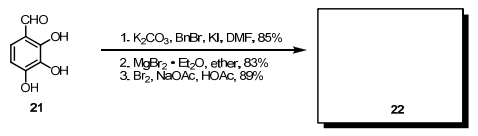


22

48

Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 6



22

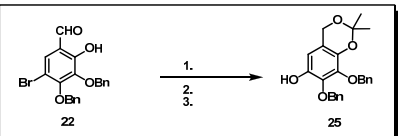
提示

- ❖ 无水溴化镁可以选择性地切断其中一个苄基保护基;
- ❖ 无水溴化镁切断苄基保护基的选择性来源于什么?

44

Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 7



25

提示

- ❖ 如何将芳烃上的溴转化为羟基?
- ❖ 在此之前需要保护醛基和羟基。

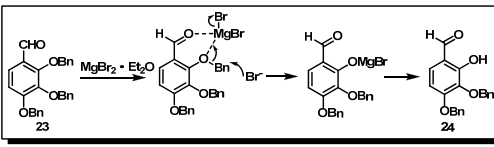
47

Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

在对羟基/酚羟基进行烷基化的时候, 加入碘化钾可以加速反应。BnBr在KI的作用下转化为BnI, 更易被烷氧/酚氧负离子亲核进攻 (I⁻更易离去), 因此加速反应。苄基保护的产物**23**随后被无水溴化镁选择性地脱去醛基邻位的苄基得到产物**24**, 分子内的酚羟基和醛基进一步调控下一步溴化反应的区域选择性。

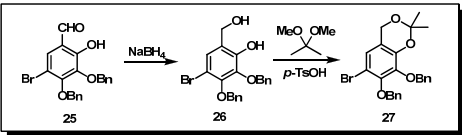
无水溴化镁可以选择性切断醛基邻位苄基的碳氧键。其可能的机理如下:



46

Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论



在使用丁基锂试剂将卤代烷转化为硼酸随后氧化制得酚之前需要先将化合物**22**中的醛基和酚羟基进行保护。将化合物**25**还原, 随后利用2,2-二甲氧基丙烷对所得到的1,3-二羟基进行保护, 接下来重复前面的反应将苯环上的溴转化为酚羟基。

48

Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

醛/酮在酸性条件下与1,2-二醇或1,3-二醇生成缩醛/酮。缩醛/酮化合物较稳定，但在酸性条件下可以被切除。缩醛/酮化合物的这一特点被广泛应用于天然产物全合成和糖化学中，用于对分子内的羟基进行选择保护。常见的对于1,2-二醇或1,3-二醇的保护可以通过形成如下几种化合物来进行保护：

40

Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 8

25

28

提示

- ❖ 苄基在Pd催化氢化的条件下很容易被还原脱除；
- ❖ 第三步反应得到的是一组混合物，不需分离，在随后的反应中被转化

60

Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

脂肪缩醛/酮可以在酸或路易斯酸的催化下水解得到相应的1,2-二醇或1,3-二醇。而芳香缩醛/酮除可以在酸或路易斯酸的催化下水解外，还可以在还原条件下（如氢气，Pd/C）切断醛/酮的碳氧键或者在氧化条件下（如DDQ）切断醛/酮的碳氧键得到1,2-二醇或1,3-二醇或相应衍生物，如下图所示：

60

Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

29

28

化合物25的酚羟基用甲基保护并在脱除苄基后的产物在KO-tBu的作用下生成二酚盐29，29与2-甲基-2-溴丙醛反应得到一组无法分离的混合物28，该混合物直接用于下一步反应。

60

Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答

22

25

1. NaBH_4 , EtOH, 0 to 25 °C, 0.5 h, 91%.
2. 2,2-dimethoxypropane, $p\text{-TsOH}$, CH_2Cl_2 , 1 h, 95%.
3. $n\text{-BuLi}$ (1.1 equiv), ether, -78 °C, 2 h; then B(OMe)_3 , 1 h, -78 to 0 °C; then 10% aqueous NaOH, H_2O_2 , 0 °C, 0.5 h, 90%.

64

Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答

25

28

64

Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 9

$X = H, OH, Y = Me, Me$
 $X = Me, Me, Y = H, OH$

28

提示

- ❖ 什么反应可以将醛基转化为碳碳双键?
- ❖ 需要多步转化

66

Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 10

30

1. DMF, 120 °C

42% 32 + 47% 33

提示

- ❖ 再次进行了Claisen重排反应;
- ❖ 实际上这是一串联反应, 第一步反应的产物紧接着进行了下一步反应, 构建了化合物中的笼状分子骨架¹²。

68

Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

28

base

31

Wittig reagent

30

Wittig反应是将羰基转化为碳碳双键的有效反应。化合物28中的半缩醛结构能在碱的催化下解离可逆得到醛基和酚羟基, 醛基在Wittig试剂的作用下转化成双键, 生成混合物31。随后混合物31中的另一个酚羟基继续之前的步骤, 得到化合物30。

66

Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

30

[Claisen]

32

33

在这里二个亲双烯体的选择性来源于形成过渡态过程中的并环体系环的张力和Diels-Alder反应的区域选择性。

68

Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答

28

30

1. $CH_3P(Ph)_3Br$, NaHMDS, THF, 0 °C, 1 h, 75%.
2. $t-BuOK$, THF, 0 °C; then reaction mixture concentrated and suspended in MeCN; then 18-Crown-6, 15 min, bromoisobutyraldehyde, 0 to 25 °C, 1 h, 75%.
3. $CH_3P(Ph)_3Br$, NaHMDS, THF, 0 °C, 1 h, 80%.

67

Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

乙烯基烯丙基醚/芳基烯丙基醚在加热或者路易斯酸催化下发生重排生成 γ,δ -不饱和羰基化合物的反应被称为Claisen重排⁶。

Claisen rearrangement

68

Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

Claisen重排是一单分子协同反应，其反应机理可能涉及一六元环状过渡态^{13,14}，如下图所示：

64

Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

Eschenmoser-Claisen重排反应¹⁷

Johnson-Claisen重排反应¹⁸

64

Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

Claisen重排反应有很多变化，很多人反应中涉及到类似[3,3]-sigma重排，如下所示：

氮杂Claisen重排反应¹⁵

62

Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

反应机理^{18,19}：

65

Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

Claisen-Ireland重排反应¹⁶

60

Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答

66

Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 11

提示

- ❖ 脱保护后将分子内的伯醇转化为羧基才能得到用于连接片段20所需的分子。
- ❖ 将伯醇先氧化为醛基，再氧化醛基为羧基可以比较高效地制备羧酸。

67

Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

Dess-Martin氧化反应的机理如下所示：

70

Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

缩酮官能团在酸性环境下不稳定，很容易被水解为1,3-二醇35。随后分步氧化伯醇为羧酸可以有效地提高制备羧酸的产率。通常将伯醇一步直接氧化为羧酸的方法产率均不高。利用Dess-Martin氧化可以温和地将伯醇35转化为醛36，随后利用NaClO₂将醛高效地转化为羧酸37。

68

Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

第三步反应是Pinnick氧化反应²²。Pinnick氧化反应利用NaH₂PO₄缓冲剂提供一个pH值稳定的酸性环境，利用NaClO₂作为氧化剂，可以温和地将醛氧化为相应的酸。Pinnick氧化反应有着良好的官能团耐受性，对醛基α位的立体构型无影响，反应条件温和，产率高且便宜。在Pinnick氧化反应中需加入过量的2-甲基-2-丁烯来吸收反应生成的HOCl。

反应可能的机理如下：

74

Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

DMP (1,1,1-三乙氧基-1,1,2-二氢-1,2-苯并碘杂氧杂-3(1H)-酮) 是Dess-Martin氧化反应所使用的高价碘氧化剂。其在1983年被首次报道，由于Dess-Martin氧化反应条件温和，选择性强，逐渐发展成为一个应用广泛氧化醇的方法，在许多复杂敏感的多官能团体系均有不俗表现^{20,21}。DMP试剂的合成如下：

69

Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

第四步将酸和酚在EDC和DMAP的作用下缩合得到酯34。羧酸和羟基，胺在二环己基碳二亚胺(DCC)或1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)-碳二亚胺(EDC)的作用下能脱水生成酯和酰胺，这一反应被称为Steglich酯化反应²²。反应中生成的水和二烷基碳二酰亚胺生成一在一般有机溶剂中溶解度很差的二烷基脲。1985年，G. E. Keck和E. P. Boden改进了这一类酯化反应，通过在反应中加入一些N,N'-4-二甲氨基吡啶(DMAP)或N,N'-4-二甲氨基吡啶盐酸盐(DMAP·HCl)可以提高反应产率且能用于大环内酯的合成，这一类反应被称为Keck大环酯化反应²³。

在Keck大环酯化反应中，通常使用过量的二烷基碳二亚胺确保高的反应转化率，加入4-N,N'-2-二甲氨基吡啶盐酸盐的作用是确保反应中关键的质子转移过程，且可以抑制N-酰基化脲副产物的生成。

75

Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

反应机理如下所示：

73

Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

76

Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答

74

Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答

77

Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 12

76

Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 13

78

Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

70

Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答

82

Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

化合物41在HCl的作用下顺利脱去一份子甲醇得到苯醌结构。化合物43最后在PPTS的作用下顺利发生Michael加成得到最终目标产物1-O-Methylateriflorone (2)。

80

Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

结论

K. C. Nicolaou研究小组通过35步反应以汇聚式合成法完成了1-O-Methylateriflorone (2)的合成，从化合物3算起总产率为0.011%。

逆合成分析显示1-O-Methylateriflorone包含了一个笼状4-氧杂三环[4.3.1.0]-2-癸酮骨架和xanthonoid结构。利用分子内的Claisen重排反应生累积双烯取代的芳香酚类中间体，随后发生的酚羟基对累积双烯加成，关环得到xanthonoid结构。利用双烯丙基芳醚在加热条件下发生Claisen重排反应得到二烯丙基取代的环己二烯酮，随后串联Diels-Alder反应，巧妙地构筑了分子内最复杂的笼状4-氧杂三环[4.3.1.0]-2-癸酮骨架。

通过汇聚式合成法将xanthonoid结构片段和4-氧杂三环[4.3.1.0]-2-癸酮骨架片段进行拼接，随后通过一系列酸催化下的分子内缩醛化反应制备得到了具有螺环结构的 (2)。

83

Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

84

Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

参考文献

1. H. D. Dakin, *Am. Chem. J.* **1909**, 42, 477-498.
2. H. D. Dakin, *Proc. Chem. Soc.* **1910**, 25, 194.
3. J. B. Lee; B. C. Uff, *Quart. Rev., Chem. Soc.* **1967**, 21, 429-457.
4. W. F. Bailey, J. J. Patricia, *J. Organomet. Chem.* **1988**, 352, 1-46.
5. J. D. Godfrey, R. H. Mueller, T. C. Sedergran, N. Soundararajan, V. J. Colandrea, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6405-6408.
6. L. Claisen, *Ber.* **1913**, 45, 3157-3166.
7. A. J. Quillinan, F. J. Scheinmann, *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1972**, 1382-1387.
8. R. S. Subramanian, K. K. Balasubramanian, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6797-6800.
9. S. C. Joshi, K. N. Trivedi, *Tetrahedron* **1992**, 48, 563-570.
10. S. Yamaguchi, M. Ishibashi, K. Akasaka, H. Yokoyama, M. Miyazawa, Y. Hirai, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1091-1093.
11. T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups In Organic Synthesis*, 3rd ed. John Wiley & Sons: New York, **1991**.
12. K. C. Nicolaou, J. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4264-4268.

84

Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

参考文献

13. R. J. Cave, B. Lythgoe, D. A. Metcalfe, I. Waterhouse, *J. Chem. Soc., Pekin Trans.* **1977**, 1218-1228.
14. R. E. Ireland, P. Wipf, J. N. Xiang, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3572-3582.
15. L. Claisen, *Ber.* **1912**, 45, 3157-3166.
16. R. E. Ireland, R. H. Mueller, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 5897-5898.
17. A. E. Wick, D. Felix, K. Steen, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta.* **1964**, 47, 2425-2429.
18. W. S. Johnson, L. Werthemann, W. R. Bartlett, T. J. Brocksom, T.-T. Li, D. J. Faulkner, M. R. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 741-743.
19. G. W. Daub, J. P. Edwards, C. R. Okada, J. W. Allen, C. T. Maxey, M. S. Wells, A. S. Goldstein, M. J. Dibley, C. J. Wang, D. P. Ostercamp, S. Chung, P. S. Cunningham, M. A. Berliner, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1976-1985.
20. D. R. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4155-4156.
21. B. S. Bal, W. E. Jr. Childers, H. W. Pinnick, *Tetrahedron* **1981**, 37, 2091-2096.
22. B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem.* **1978**, 90, 556-557.
23. E. P. Boden, G. E. Keck, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2394-2395.

06

Advanced Organic Chemistry, Chapter 1, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

背景介绍

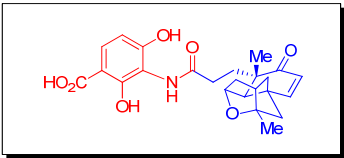
- ✓ Merck 公司研究小组的工作显示, *Platensimycin* 分子通过在 Type II 细菌脂肪酸生物合成过程中与相应的酰基酶中间体相互作用, 能够有效抑制 FabF/B 等一系列酶的活性, 而这些酶被认为是合成在许多致病体当中所存在的脂质的关键。事实上, *Platensimycin* 分子已经是目前已知的针对这些酶最有效的抑制剂。
- ✓ *Platensimycin* 分子展示出广谱抗菌性, 针对一些典型的病菌, 即使是对具有抗甲氧苄青霉素葡萄球菌和抗万古霉素肠球菌, 都表现出极好的药性³。

08

Advanced Organic Chemistry, Chapter 2, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

第二章 Platencimycin 的合成

(K. C. Nicolaou, 2006)

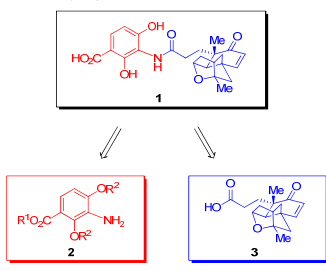


06

Advanced Organic Chemistry, Chapter 2, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

Platencimycin 的结构特点

一个亲水的芳环结构 三个季碳, 六个手性中心
一个亲脂的四环笼状体系 α, β -不饱和酮



08

Advanced Organic Chemistry, Chapter 2, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

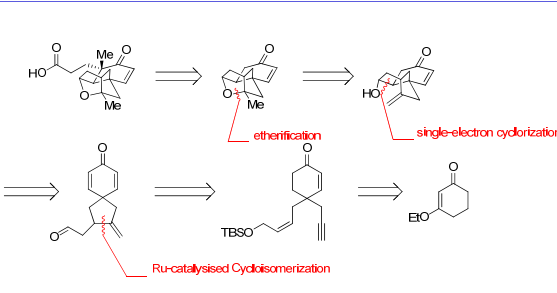
背景介绍

- ✓ 自从上世纪六十年代以来, 发现更新的抗生素以抑制日益增强的抗药性成为抗生素发展所面临的主要课题¹。
- ✓ Merck 公司研究小组在一个针对细菌脂肪酸生物合成抑制剂的研究工作中, 从一系列链霉菌代谢物当中分离得到了一个全新的天然分子, 并将其命名为 *Platensimycin*²。

07

Advanced Organic Chemistry, Chapter 2, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

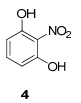
Platensimycin 的逆合成分析



08

Advanced Organic Chemistry, Chapter 2, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题总览



4

1. NaH, MOMCl, THF, 0-22°C, 82%;
 2. H₂, 10% Pd/C, MeOH/EtOAc, 22°C, 99%;
 3. Boc₂O, 40°C, 99%;

1. *n*-BuLi, TMSCl, -78°C, then *n*-BuLi, methyl cyanofornate, THF, -78°C, then 1 N aq HCl, 22°C, 54%;
 2. 1,2-dichlorobenzene, 205°C (microwave), 83%.

5

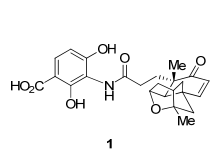
↓

6

04

Advanced Organic Chemistry, Chapter 2, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

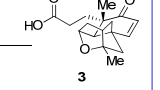
问题总览



1

1. []

1. []
2. []



3

↓

6

04

Advanced Organic Chemistry, Chapter 2, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题总览



7

1. LDA, 20, THF, -78-22 °C, 92%;
 2. LDA, propargyl bromide, THF, -78-22 °C, 97%;

1. DIBAL-H, toluene, -78-20 °C, then MeOH, 2 N aq HCl, -20-22 °C;
 2. TBSCl, imidazole, DMF, 22°C, 84% (two steps);

1. [CpRu(MeCN)₃]PF₆, acetone, 22°C, 92%, 1:1 diastereomeric mixture

8

↓

9

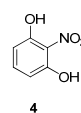
10

←

02

Advanced Organic Chemistry, Chapter 2, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 1



4

1. NaH (2.5 equiv), MOMCl (2.3 equiv), THF, 0-22°C, 1.5 h, 82%;
 2. H₂ (balloon), 10% Pd/C (0.1 equiv), MeOH/EtOAc (10:1), 22°C, 12 h, 99%;
 3. Boc₂O (3.0 equiv), 40°C, 4 h, 99%;

5

提示

- ❖ 第一步反应引入了一个酚羟基的保护基。
- ❖ 第二步反应是一个还原反应，反应生成什么？
- ❖ 最后是对新生成的官能团进行保护。

05

Advanced Organic Chemistry, Chapter 2, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题总览

11

1. LiHMDS, TMSCl, THF, -78°C;
 2. Pd(OAc)₂, MeCN, 22°C, 68% (two steps);
 3. 1 N aq HCl/THF (1:1), 22°C, 85%;

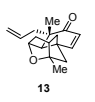
10

12

1. SmI₂, HFIP, THF/HMPA (10:1), -78°C, 46%, ca. 2:1 d.r.;
 2. TFA/CH₂Cl₂ (1.8:1), 0°C, 87%;

12

1. []
2. []



13

1. 18, 17, CH₂Cl₂, 40°C, 85%, ca. 6:1 E/Z;
 2. Me₃NO, THF, 65°C, 95%;

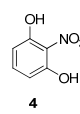
14

03

Advanced Organic Chemistry, Chapter 2, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

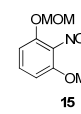
讨论

羟基存在于许多在生理上和合成上都有意义的化合物中，而在这些化合物的氧化、酰基化、脱水等反应中，羟基都必须保护起来，其中将其转化成醚是最常用的保护方法之一。由酚与卤化物以及硫酸酯生成的烷基醚，须在相当强的条件下去保护(如HBr回流或BBr₃)。研究表明甲氧基甲基(MOM)醚⁶，由于其具有相当于缩醛的结构，从而可以在温和的条件下去保护，而且不影响分子中其它的官能团。



4

NaH, MOMCl



15

06

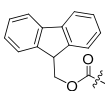
Advanced Organic Chemistry, Chapter 2, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

使用 H_2 在 Pd/C 催化的条件一般可定量还原硝基至氨基。还原硝基到氨基的常用试剂还包括 $SnCl_4$ 和 $N_2H_4 \cdot H_2O$ 等。一般氨基化合物，包括芳香胺，都显示出了很强的反应活性，一般都需要采取保护的策略。常见的氨基保护基有醋酸酐和氯甲酸甲酯等。但是这些年来更多的新型保护基越来越多地被使用，如对碱稳定的 Boc⁷ (特丁基氧羰基) 和对酸稳定的 Fmoc⁸ (氨基甲酸9-芴甲酯) 等。



Boc



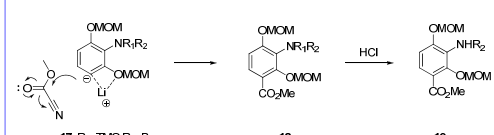
Fmoc

67

Advanced Organic Chemistry, Chapter 2, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

加入第一当量的碱先可以夺去氨基上剩余的一个氢原子，此时加入 TMSCl 可使胺基被保护，然后加入第二当量的碱是夺去芳环上面的氢。由于烷氧基上氧原子可与 Li⁺ 离子的相互作用能够形成较为稳定的螯合物，从而得到如 17 所示的负离子。越易接受电子、承受负电荷能力越强的基团是好的离去基团，因而在这里，氰基离去生成相应的羧酸酯。



17: $R_1=TMS, R_2=Boc$ 18 19

68

Advanced Organic Chemistry, Chapter 2, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答



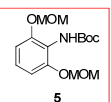
4

1. NaH (2.5 equiv), MOMCl (2.3 equiv), THF, 0-22°C, 1.5 h, 82%;

2. H_2 (balloon), 10% Pd/C (0.1 equiv), MeOH/EtOAc (10:1), 22°C, 12 h, 99%;

3. Boc₂O (3.0 equiv), 40°C, 4 h, 99%;

5



5

69

Advanced Organic Chemistry, Chapter 2, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

一般来说稀盐酸可以脱掉 Boc 保护，但是这里并没有发生这样的反应，仅仅脱去了 TMS 基团，这反映了芳香酰胺的稳定性。于是作者使用了更为剧烈的微波条件高产率地脱去 Boc 保护，从而成功得到了 *Platensimycin* 的左半部分。

70

Advanced Organic Chemistry, Chapter 2, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 2



5

1. $n-BuLi$ (1.0 equiv), TMSCl (1.0 equiv), -78°C, 15 min; then $n-BuLi$ (2.2 equiv), methyl cyanofomate (1.0 equiv), THF, -78°C, 30 min; then 1 N aq HCl, 22°C, 30 min, 54%;

2. 1,2-dichlorobenzene, 205°C (microwave), 5 min, 83%.

6

提示

- ❖ 酸性最强的位点先发生反应。
- ❖ 第二次加入的碱反应在什么位点？
- ❖ 芳环上发生了亲电取代的反应。
- ❖ 最终脱去保护基。

71

Advanced Organic Chemistry, Chapter 2, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答

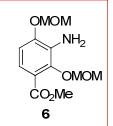


5

1. $n-BuLi$ (1.0 equiv), TMSCl (1.0 equiv), -78°C, 15 min; then $n-BuLi$ (2.2 equiv), methyl cyanofomate (1.0 equiv), THF, -78°C, 30 min; then 1 N aq HCl, 22°C, 30 min, 54%;

2. 1,2-dichlorobenzene, 205°C (microwave), 5 min, 83%.

6

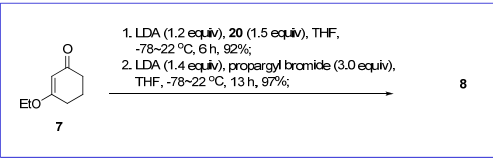


6

72

Advanced Organic Chemistry, Chapter 2, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

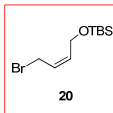
问题 3



8

提示

- ❖ 在LDA作用下，底物中哪些反应位点优先反应。
- ❖ 两步都是在同一个位置发生羰基化合物的烷基化反应。

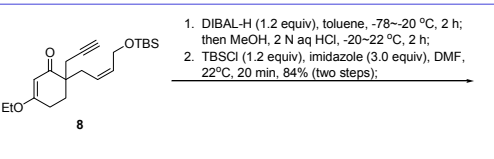


20

403

Advanced Organic Chemistry, Chapter 2, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 4



9

提示

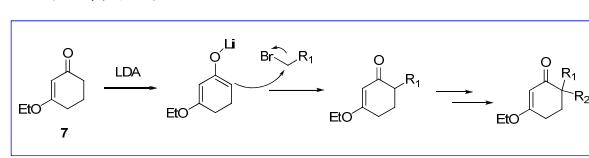
- ❖ 首先是一个还原反应。在这个条件下哪个官能团会被还原？
- ❖ 加入盐酸的目的是什么？同时有什么副反应可能发生？
- ❖ 最后一步进行TBS保护反应。

406

Advanced Organic Chemistry, Chapter 2, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

这是经典的羰基化合物 α 位烷基化反应，相较于双键上面的氢，羰基 α 位氢的酸性更强，是因为羰基 α 位的负离子具有与羰基共轭的烯醇化共振式，从而化合物7在羰基 α 位同两个卤代物先后发生两次烷基化反应⁹。在这里，由于底物本身没有手性，使得反应后得到一对外消旋化的异构体混合物。实际上从下面的反应中可以看出，这里的手性也并不重要。

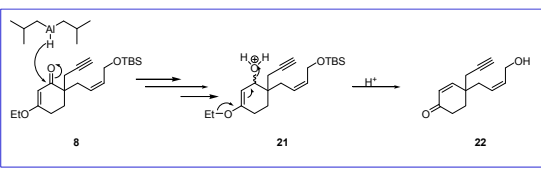


404

Advanced Organic Chemistry, Chapter 2, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

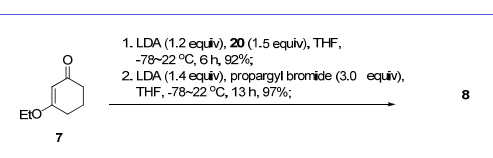
加入DIBAL-H，将羰基还原成醇，不会对其它不饱和键有影响。在酸催化下， α -羟基烯醇醚发生一个烯丙位的重排，生成中间体 α,β -不饱和酮22¹⁰，这是进行了羰基易位的反应。因为在盐酸的条件下会发生副反应，使得TBS保护基被脱除，因此作者又重新加入TBSCl再次对醇羟基进行再次保护。



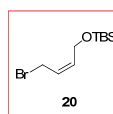
407

Advanced Organic Chemistry, Chapter 2, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

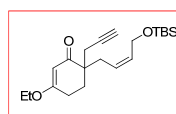
解答



8



20

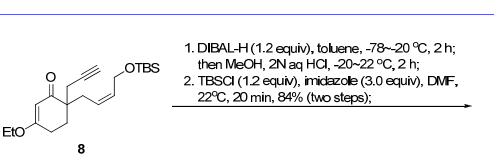


8

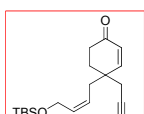
406

Advanced Organic Chemistry, Chapter 2, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答



9



9

408

Advanced Organic Chemistry, Chapter 2, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 5

提示

- ❖ 形成了一个五元环。
- ❖ 发生了一个过渡金属催化的Ene反应。
- ❖ 与传统的路易斯酸催化的烯炔周环反应相比，并没有发生协同的1,5-氢迁移。

440

Advanced Organic Chemistry, Chapter 2, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

此反应可能的反应机理如下所示：

442

Advanced Organic Chemistry, Chapter 2, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

过渡金属催化，特别是使用VIII族元素Ru、Rh以及Pd等，提供了一条比使用传统方法更加高产率、高选择性的合成途径，使得越来越多的反应有过渡金属催化剂的参与，其中就包括这里介绍的Ene反应。Ene反应和Diels-Alder反应具有一定的类似性，如经常发生在具有烯丙位C-H键的双烯体和亲双烯体之间。

440

Advanced Organic Chemistry, Chapter 2, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

此反应的反应机理与传统的路易斯酸催化的烯炔周环反应中协同的过程完全不同。Ru首先与1,6-烯炔化合物的双键和三键同时配位，然后在氧化加成并异构化之后同时形成了两个五元环。随后发生的 β -H消除面临体系中两个 β -H可供反应。由Trost教授所发展的方法学，使用硅醚作为导向基团，可以定量地、高区域选择性地发生 β -H消除而生成烯醇硅醚。最后Ru通过还原消除得到产物，同时催化剂再生进入下次循环。

这里手性并没有得到控制，从23到24得到的是1:1的非对映异构体混合物。

443

Advanced Organic Chemistry, Chapter 2, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

由于有过渡金属参与使得反应条件变得更加温和，反应时间大为缩短，效率更高。特别是过渡金属参与的1,6或者1,7-烯炔化合物的周环反应在近年来得到了广泛的发展和应用¹¹。

但是过渡金属催化的机理一般都是经历氧化加成、金属转移、还原消除和配体的反应等所谓基元反应所组成。

444

Advanced Organic Chemistry, Chapter 2, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

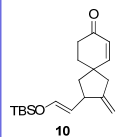
解答

10

444

Advanced Organic Chemistry, Chapter 2, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 6



1. LiHMDS (2.0 equiv), TMSCl (1.5 equiv), THF, -78°C, 2 h;
2. Pd(OAc)₂ (1.1 equiv), MeCN, 22°C, 1.5 h, 68% (two steps);
3. 1 N aq HCl/THF (1:1), 22°C, 2 h, 85%;

11

提示

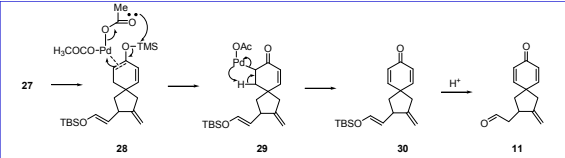
- ❖ 第一步反应LiHMDS与前面的LDA的作用较为类似。
- ❖ 但是反应的位点与前面的反应不同。
- ❖ 注意Pd(OAc)₂加入的当量，它不是作为催化剂使用。
- ❖ Pd(OAc)₂是氧化剂。

445

Advanced Organic Chemistry, Chapter 2, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

随后发生的反应被称为Saegusa氧化¹²。Saegusa氧化使用Pd(OAc)₂作为氧化剂，可以高效地将烯醇硅醚氧化为α,β-不饱和酮。其机理最初被认为是Pd与一个烯丙基电子的络合作用相结合，而后来的研究表明Pd通过如图所示的过程直接与羰基的α位碳原子相连接，最终在β氢消除之后生成氧化产物¹³。至此螺环的手性消失，所以在前面的双烷基化时此位点的手性并不重要。盐酸处理脱除TBS基团，烯醇互变异构为醛基化合物11。



448

Advanced Organic Chemistry, Chapter 2, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

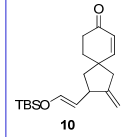
讨论

LiHMDS是常见的碱，在这里与前面LDA的作用类似。LDA和六甲基二硅基胺基的Li、Na、K盐性质非常类似，都是大位阻、无亲核性的强碱，且都易于制备，溶剂选用THF或DME等，被广泛应用于有机合成当中。而一般来说，LiHMDS具有更好的活性和区域选择性。

446

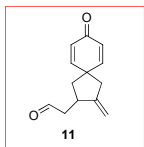
Advanced Organic Chemistry, Chapter 2, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答



1. LiHMDS (2.0 equiv), TMSCl (1.5 equiv), THF, -78°C, 2 h;
2. Pd(OAc)₂ (1.1 equiv), MeCN, 22°C, 1.5 h, 68% (two steps);
3. 1 N aq HCl/THF (1:1), 22°C, 2 h, 85%;

11

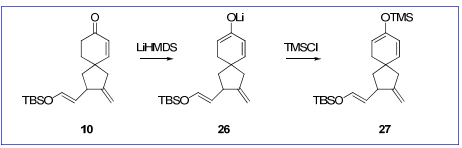


449

Advanced Organic Chemistry, Chapter 2, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

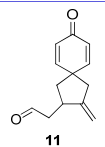
10首先形成烯醇式，然后发生亲核取代反应，但是反应位置不是羰基的α位碳原子，而是O原子。这类反应经常会出现羰基的α位碳原子和O原子的竞争反应，影响反应的因素很多，与生成负离子的稳定性，卤代物的活性和产物的稳定性都有关系。在这里O原子优先反应的主要原因在于Si与O之间较强的相互作用，使得生成的产物相对更加稳定。



447

Advanced Organic Chemistry, Chapter 2, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 7



1. SmI₂ (2.2 equiv), HFIP (1.5 equiv), THF/HMPA(10:1), -78°C, 1 min, 46%, ca. 2:1 d.r.;
2. TFA/CH₂Cl₂ (1.8:1), 0°C, 1.5 h, 87%;

12

提示

- ❖ 首先发生了分子内关环反应。
- ❖ SmI₂是一个优良的单电子转移试剂。
- ❖ 生成了十氢合萘环的体系。
- ❖ 然后是酸催化的分子内关环。

420

Advanced Organic Chemistry, Chapter 2, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

自从1980年法国化学家Kagan将二碘化钐应用于有机合成以来，钐试剂在有机合成中的应用的研究得到了飞速的发展。国内外学者对钐试剂在有机合成中的应用作了很多综述。二碘化钐主要与卤原子、不饱和键、氮及硫等杂原子发生作用，作为一个优良的单电子转移试剂，在有机合成中的应用非常广泛。由于该试剂具有适当的氧化还原电位，而且有很强的亲氧能力，故可促进反应的化学选择性和非对映选择性，经过Kagan、Inanaga和Molander等不懈努力，现在二碘化钐已成为广泛使用的单电子转移还原剂和偶联剂，可用于构造复杂的有机化合物。

424

Advanced Organic Chemistry, Chapter 2, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

在这里， SmI_2 首先与两个羰基反应，生成分子内双自由基。自由基连接成稳定六元环体系生成中间体**31**，随后发生分子内自由基的偶联。这是由于在成十氢合萘环的时候，Sm原子的半径较大，产生一定的空阻，使得**33**:**35**的比例为2:1¹⁵。

随后在酸催化下，发生了分子内关环。虽然5-*exo*-trig和6-*endo*-trig都是可行的过程，但是由于3级C的电正性更强，以及环张力的要求，于是优先发生了5-*exo*-trig，形成了五元环。

424

Advanced Organic Chemistry, Chapter 2, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

即使是环化反应¹⁴，二碘化钐参与的反应也是非常广泛。总结起来，一般烷基卤代物脱去卤素生成烷基自由基，双键或三键生成多取代的碳自由基，醛酮生成碳自由基，然后形成的环系以五、六元环为主。如：

422

Advanced Organic Chemistry, Chapter 2, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

426

Advanced Organic Chemistry, Chapter 2, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

该反应可能的反应机理如下所示：

428

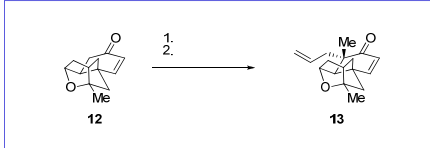
Advanced Organic Chemistry, Chapter 2, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答

428

Advanced Organic Chemistry, Chapter 2, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 8



12 13

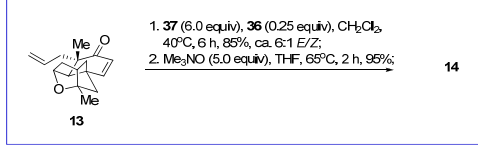
提示

- ❖ 在羰基的 α 位进行双烷基化，为了得到合适的产物构象，反应的顺序应该是怎样的？
- ❖ 应该选用怎样的碱？
- ❖ 手性如何控制？

427

Advanced Organic Chemistry, Chapter 2, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

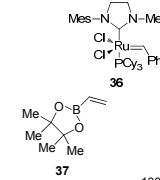
问题 9



13 14

提示

- ❖ 首先是发生了烯烃复分解反应。
- ❖ 随后发生了一个硼烷氧化的过程。



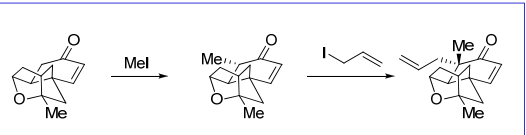
36
37

430

Advanced Organic Chemistry, Chapter 2, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

作者使用KHMDS作为碱，可以通过烯醇式在羰基的 α 位引入两个烷基。而分子中“笼子”部分作为空阻的主要因素，使得作者可以通过控制两种卤代烷的加入顺序得到立体专一的产物。这是因为在两次烯醇化过程中，取代基都会从位阻较小的一侧进行反应。

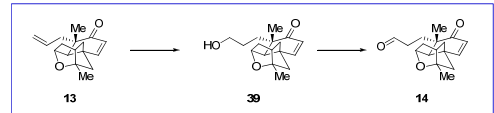


428

Advanced Organic Chemistry, Chapter 2, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

作者本来是打算通过经典的硼氢化氧化的策略先得到相应的羟基化合物39之后，再利用Dess–Martin试剂氧化得到产物。但是令人遗憾的是，尽管作者优化了反应条件，但是产率总是小于40%。作者猜测可能是在硼氢化的过程中， α,β -不饱和酮会发生诸如1,2-还原等副反应而降低产率。于是作者选取了高效的烯烃复分解反应。

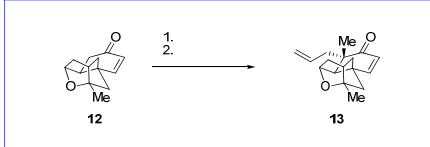


13 39 14

434

Advanced Organic Chemistry, Chapter 2, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答



12 13

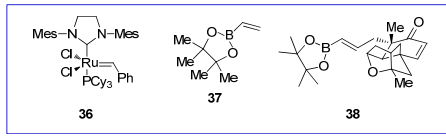
1. KHMDS (1.5 equiv), MeI (8.0 equiv), THF/HMPA (5:1), -78~ -10 °C, 2 h, 88%;
2. KHMDS (4.0 equiv), allyl iodide (8.0 equiv), THF/HMPA (5:1), -78~ -10 °C, 2 h, 79%;

429

Advanced Organic Chemistry, Chapter 2, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

利用Grubbs二代催化剂催化13与化合物37发生烯烃复分解反应，得到末端连接有双键硼酯的化合物38¹⁶。这类反应形成的双键顺反选择性一般都不高，但是这不影响随后的反应。该顺反混合物在氧化剂Me₃NO存在下，与经典的硼氢化氧化的过程类似，生成相应的烯醇¹⁷，再通过互变异构得到最终的醛基产物。

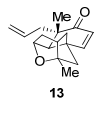


36 37 38

432

Advanced Organic Chemistry, Chapter 2, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

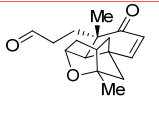
解答



13

1. 37 (6.0 equiv), 36 (0.25 equiv), CH₂Cl₂, 40°C, 6 h, 85%, ca. 6:1 E/Z;
2. Me₃NO (5.0 equiv), THF, 65°C, 2 h, 95%;

14

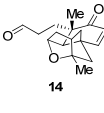


14

433

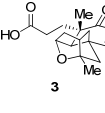
Advanced Organic Chemistry, Chapter 2, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答



14

1.



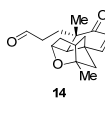
3

1. NaClO₂ (3.0 equiv), 2-methyl-2-butene (10 equiv), NaH₂PO₄ (5.0 equiv), *t*-BuOH/H₂O (1:1), 22°C, 15 min, 95%.

436

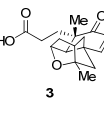
Advanced Organic Chemistry, Chapter 2, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 10



14

1.



3

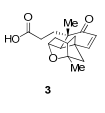
提示

- ❖ 醛基被氧化，选取合适的氧化条件。
- ❖ 这个反应叫做Pinnick反应。

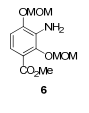
434

Advanced Organic Chemistry, Chapter 2, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 11

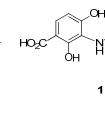


3



6

1.
2.



1

提示

- ❖ 羧基和氨基会如何反应？
- ❖ 首先是经典的形成酰胺键反应。
- ❖ 此时与最终目标化合物还有什么不同，应该怎么做。
- ❖ 还有几种保护基应该脱除，它们应该选取怎样的条件？

437

Advanced Organic Chemistry, Chapter 2, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

前一章已经讨论过的Pinnick¹⁸氧化反应可以温和地将醛氧化为相应的酸。值得注意的是其中2-甲基-2-丁烯是必不可少的，文献中也经常使用2,3-二甲基-2-丁烯做为助剂。过量加入的2-甲基-2-丁烯就如同“清道夫”一样，先将一些中间价态的氧化剂除去从而保证底物某些敏感基团的稳定。

436

Advanced Organic Chemistry, Chapter 2, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

使用缩合试剂的方法是目前应用最广的形成酰胺键的方法，同时也广泛地应用于酯键、大环内酰胺和内酯的构建。这种方法通常是将羧基组份和氨基组份混合，在缩合试剂作用下，中间体不经分离直接进行反应形成酰胺键。这样就无需预先制备酰氯、酸酐和活化酯等羧基被活化的中间体，不仅简捷高效，而且可以有效地避免在活化中间体分离提纯以及存放过程中产生的一些副反应。目前已报道的多肽缩合试剂非常繁多，从分子结构的角度上主要分为碳化二亚胺类型、磷正离子或磷酸酯类型和脲正离子类型。比如我们非常熟悉的DCC就是最常用的碳化二亚胺类型。

438

Advanced Organic Chemistry, Chapter 2, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

在这里，作者使用了脲正离子型的HATU，参与多肽缩合反应的主要中间体是7-氮杂苯并三唑酯**40**¹⁹。

439

Advanced Organic Chemistry, Chapter 2, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

结论

K. C. Nicolaou小组在*Platensimycin*的结构确认并发表仅仅四个月后就首次完成了该分子外消旋体的全合成工作。他们的主要策略就是合成关键的中间体**12**，然后再和左半部分进行连接从而得到目标产物。为了制备化合物**12**，作者先是采用了Ru催化的环异构化反应以构建具有螺环结构的化合物**10**，随后又使用酮羰基的自由基环化反应得到顺式十氢合萘结构**33**，于是巧妙地将3个成环反应进行串联，以适中的产率得到了中间体**12**，最终首先完成了*Platensimycin*分子的全合成。由于分子并不复杂，所以合成路线相对较短，但是其中所涉及到的反应却十分丰富，尤其是其中三个环化反应成为整个工作中最大的亮点。

442

Advanced Organic Chemistry, Chapter 2, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

在得到化合物**41**之后，应该依次将剩余的两个保护基脱除。酯基的水解采用了LiOH溶液，这是非常温和且高效的手段，而MOM的去保护也是标准的2 M稀盐酸溶液。两步都可以几乎取得定量的收率。

440

Advanced Organic Chemistry, Chapter 2, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

参考文献

- a) H. Pearson, *Nature* **2002**, 418, 469; b) C. T. Walsh, *Nat. Rev. Microbiol.* **2003**, 1, 65; c) S. B. Singh, J. Barrett, *Biochem. Pharmacol.* **2006**, 71, 1006.
- J. Wang, S. M. Soisson, K. Young, W. Shoop, S. Kodali, A. Galgoci, R. Painter, G. Parthasarathy, Y. S. Tang, R. Cummings, S. Ha, K. Dorso, M. Motyl, H. Jayasuriya, J. Ondeyka, K. Herath, C. Zhang, L. Hernandez, J. Allocco, A. Basilio, J. R. Tormo, O. Genilloud, F. Vicente, F. Pelaez, L. Colwell, S. H. Lee, B. Michael, T. Felcetto, C. Gill, L. L. Silver, J. D. Hermes, K. Bartizal, J. Barrett, D. Schmatz, J. W. Becker, D. Cully, S. B. Singh, *Nature* **2006**, 441, 358.
- a) S. B. Singh, H. Jayasuriya, J. G. Ondeyka, K. B. Herath, C. Zhang, D. L. Zink, N. N. Tsou, R. G. Ball, A. Basilio, O. Genilloud, M. T. Diez, F. Vicente, F. Pelaez, K. Young, J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 11 916. For a discussion of the activity and possible origins of *platensimycin*, see: b) D. Hilblich, F. von Nussbaum, *ChemMed-Chem* **2006**, 1, 951.
- K. C. Nicolaou, A. Li, D. J. Edmonds, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 7244; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7086.
- Reviews on the synthesis of *platensimycin*: a) M. Rueping, *Nachr. Chem.* **2007**, 55, 1212; b) K. Tiefenbacher, J. Mulzer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 2548.

443

Advanced Organic Chemistry, Chapter 2, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答

1. HATU (4.0 equiv), Et₃N (5.9 equiv), DMF, 22°C, 26 h, 85%;

2. LiOH (55 equiv), THF:H₂O (4:1), 45°C, 2 h;
then 2 N aq HCl, THF:H₂O (3:1) 45°C, 10 h,
ca. 90% overall.

444

Advanced Organic Chemistry, Chapter 2, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

参考文献

- J. P. Yardley, H. Fletcher, III, *Synthesis*, **1976**, 244.
- D. S. Tarbell, Y. Yamamoto, B. M. Pope, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1972**, 69, 730.
- L. A. Carpino, G. Y. Han, *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 3404.
- It can be prepared according to: W. F. Gannon, H. O. House, *Org. Synth.* **1960**, 40, 41-42.
- Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Tamura, H. Yamaguchi, R. Masui, M. Shoji, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16 028.
- a) B. M. Trost, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 714; b) B. M. Trost, J.-P. Surviet, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15592. For a review of Ru-catalyzed reactions, see: B. M. Trost, M. U. Frederiksen, M. T. Rudd, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 6788; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6630.
- Y. Ito, T. Hirao, T. Saegusa, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 1011.
- S. Porth, J. W. Bats, D. Trauner, G. Giester, J. Mulzer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2015.

444

Advanced Organic Chemistry, Chapter 2, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

参考文献

- For similar conditions that have been used, see: H. Hagiwara, H. Sakai, T. Uchiyama, Y. Ito, N. Morita, T. Hoshi, T. Suzuki, M. Ando, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, 583.
- For selected reviews of the use of SmI₂ in organic synthesis, see: a) G. A. Molander, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 29–68; b) G. A. Molander, *Org. React.* **1994**, 46, 211; c) G. A. Molander, C. R. Harris, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 307; d) G. A. Molander, C. R. Harris, *Tetrahedron* **1998**, 54, 3321; e) H. B. Kagan, J.-L. Namy, *Lanthanides: Chemistry and Use in Organic Synthesis* (Ed.: S. Kobayashi), Springer, Berlin, 1999, pp. 155; f) H. B. Kagan, *Tetrahedron* **2003**, 59, 10351; g) D. J. Edmonds, D. Johnston, D. J. Procter, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 3372.
- a) M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, 1, 953; b) T. M. Trnka, J. P. Morgan, M. S. Sanford, T. E. Wilhelm, M. Scholl, T.-L. Choi, S. Ding, M. W. Day, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2546. c) C. Morrill, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6031.
- G. W. Kabalka, H. C. Hedgecock, Jr., *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 1776.
- B. S. Bal, W. E. Childers, Jr., H. W. Pinnick, *Tetrahedron* **1981**, 37, 2091.
- J. M. Humphrey, A. R. Chamberlin, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2243.

446

Advanced Organic Chemistry, Chapter 2, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

目标化合物结构特点

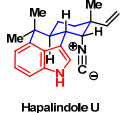
这些化合物¹均含有一个**吲哚环**

复杂的**多元并环体系**

手性中心个数：**1和2为4个；3和4为3个**



Ambiguine H
1



Hapalindole U
2



Fischerindole I
3



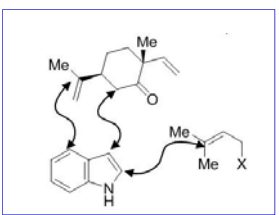
Welwitindolinone A
4

449

Advanced Organic Chemistry, Chapter 3, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

第三章 未使用保护基的全合成

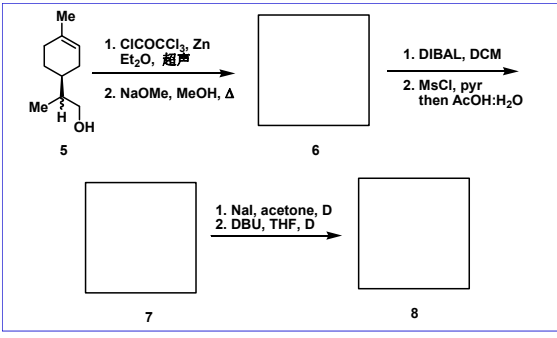
(P. S. Baran, 2008)



446

Advanced Organic Chemistry, Chapter 3, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题总览

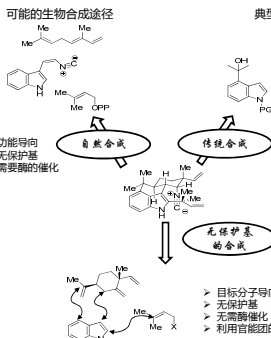


449

Advanced Organic Chemistry, Chapter 3, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

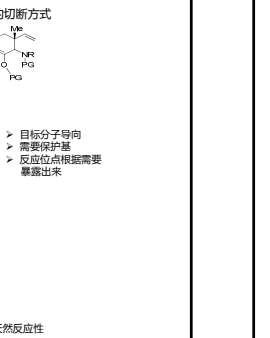
背景介绍

可能的生物合成途径



- 功能导向
- 无保护基
- 需要酶的催化

典型的切断方式

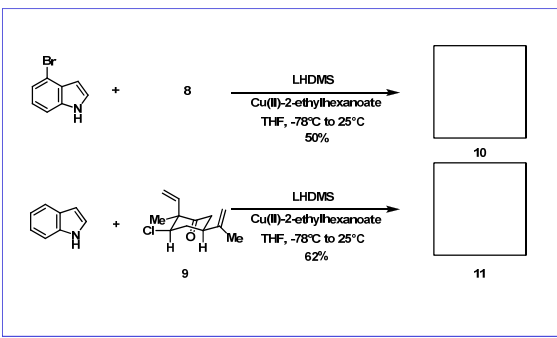


- 目标分子导向
- 需要保护基
- 反应位点根据需求暴露出来

447

Advanced Organic Chemistry, Chapter 3, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题总览



450

Advanced Organic Chemistry, Chapter 3, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题总览

10 $\xrightarrow[\text{TBAB, Et}_3\text{N, DMF, 80}^\circ\text{C}]{[\text{Pd}(\text{P}(o\text{-tol})_2\text{OAc})_2, \text{HCOONa}]}$ 12

11 $\xrightarrow{?}$ 13

12 $\xrightarrow[2. \text{HCOOH, CDMT, COCl}_2]{1. \text{NaBH}_4\text{CN, NH}_4\text{OAc}}$ 2

13 $\xrightarrow[2. \text{HCOOH, CDMT, COCl}_2]{1. \text{NaBH}_4\text{CN, NH}_4\text{OAc}}$ 14

Hapalindole U
2

164

Advanced Organic Chemistry, Chapter 3, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 1

5 $\xrightarrow[2. \text{NaOMe, MeOH, } \Delta]{1. \text{ClCOCCl}_3, \text{Zn, Et}_2\text{O, 超声}}$ 6

提示

- ❖ Zn粉与ClCOCCl₃首先发生反应。
- ❖ 在此过程中发生了环加成反应。
- ❖ 反应是否具有选择性(区域, 立体)?
- ❖ 产物6不含有氯元素。

164

Advanced Organic Chemistry, Chapter 3, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题总览

2 $\xrightarrow{?}$ 15 $\xrightarrow{?}$ 1

R = *tert*-prenyl

R = *tert*-prenyl

162

Advanced Organic Chemistry, Chapter 3, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

Zn粉与ClCOCCl₃在乙醚中反应首先生成了活性的反应中间体，随后与5中的双键发生[2+2]环加成反应,生成中间体^{2,3}。

$\text{O}=\text{C}-\text{C}(\text{Cl})-\text{C}(\text{Cl})-\text{Cl} + \text{Zn} \longrightarrow \text{O}=\text{C}-\text{C}(\text{Cl})-\text{C}(\text{Cl})-\text{Zn}-\text{Cl} \longrightarrow \text{O}=\text{C}-\text{C}(\text{Cl})-\text{C}(\text{Cl})-\text{Zn}-\text{Cl}$

16

$\text{O}=\text{C}-\text{C}(\text{Cl})-\text{C}(\text{Cl})-\text{Zn}-\text{Cl} + \text{5} \longrightarrow \text{17}$

由于受到4位取代基的空间位阻作用,使得环加成反应发生在环的另一侧,而反应的区域选择性则由电子密度所决定,最终生成17。

166

Advanced Organic Chemistry, Chapter 3, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题总览

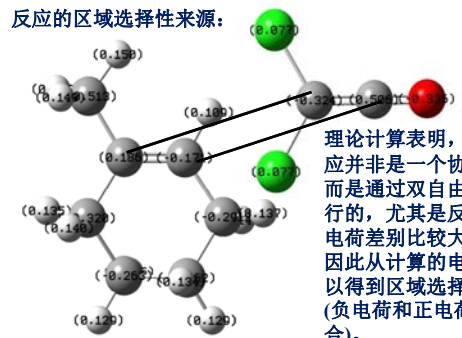
14 $\xrightarrow[\text{H}_2\text{O}]{\text{DDQ}}$ 3 $\xrightarrow{?}$ 4

168

Advanced Organic Chemistry, Chapter 3, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

反应的区域选择性来源:



理论计算表明,很多DA反应并非是一个协同的机理,而是通过双自由基过程进行的,尤其是反应过程中电荷差别比较大的情况。因此从计算的电负性就可以得到区域选择性的解释(负电荷和正电荷源自相结合)。

166

Advanced Organic Chemistry, Chapter 3, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

随后底物**17**在甲醇钠的作用下首先发生类似于Favorskii重排的过程生成**18**，如下图所示：（此机理写错了）

467

Advanced Organic Chemistry, Chapter 3, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

DIBAL或DIBAL-H是一种常用的还原剂，可以用来还原羧酸酯、醛基、酮羰基等官能团，一般将其还原为醇；但是在某些情况下，DIABL可以将酯还原为醛，例如内酯等。

二异丙基铝
Diisobutylaluminum hydride
DIBAL

在第二步反应中，作者利用甲磺酰氯(MsCl)在吡啶的作用下与两个一级羟基反应，生成甲磺酸酯。在随后的亲核取代过程中，该基团可以很容易被卤素离子取代生成卤化物。甲磺酸根负离子是易离去基团，这是典型将羟基转化成易离去基团的反应。

468

Advanced Organic Chemistry, Chapter 3, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答

468

Advanced Organic Chemistry, Chapter 3, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

接下来在酸性条件下脱去醚甲基，同时发生三元环开环，同是发生了甲磺酸根离子的离去生成产物**7**。

464

Advanced Organic Chemistry, Chapter 3, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 2

提示

- ❖ DIBAL是一种还原剂。
- ❖ 第二步反应发生在哪里？

468

Advanced Organic Chemistry, Chapter 3, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

可能的反应分步机理如下^{2,3}：

468

Advanced Organic Chemistry, Chapter 3, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答

163

Advanced Organic Chemistry, Chapter 3, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

DBU的主要用途是作为合成中一种优良的有机碱。它可取代其它有机碱，如：三乙胺、*N,N*-二甲苯胺、吡啶和喹啉，广泛应用于有机合成和半合成抗生素中，在脱卤化氢生成碳碳双键反应中获得较满意的效果。在这里它主要用途是作为消除反应中的碱，脱去HI，并且DBU在成盐后能够从THF体系中沉淀出来，过滤即可除去使得操作简单方便。

1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DBU

166

Advanced Organic Chemistry, Chapter 3, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 3

提示

- ❖ NaI的作用是什么？
- ❖ DBU是一种常用的碱。

164

Advanced Organic Chemistry, Chapter 3, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答

167

Advanced Organic Chemistry, Chapter 3, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

I⁻离子既具有很强的亲核能力，又是很好的离去基团。这是因为I⁻具有很大的离子半径，并且电子云易极化，使得亲核能力很强；同时，C-I键的键能较小使它容易发生断裂。因此，它常常被用于亲核取代反应之中。在这里，I⁻离子作为亲核基团，将OMs取代，生成20，为下一步消除反应提供了条件。非质子偶极溶剂（如丙酮、DMF、DMSO等）能够有利于亲核取代反应的进行，这是因为偶极溶剂能够降低反应过渡态的能量，而质子溶剂则会使得亲核试剂的亲核性降低。

反应过渡态是极性的、带电荷的，极性溶剂有利于过渡态能量的降低。

166

Advanced Organic Chemistry, Chapter 3, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 4

提示

- ❖ LHDMS是一种大位阻强碱。
- ❖ 反应发生在吡啶环的哪个位置上？
- ❖ 化合物8或9的哪个位点参与了反应？
- ❖ 加入铜盐的目的是什么？

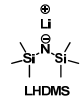
168

Advanced Organic Chemistry, Chapter 3, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University



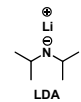
讨论

为了能够合成这一系列含有吡啶环系的天然产物，Baran教授等人发展了吡啶3位与酮 α 位的C-C键偶联反应^{4,5}，这一反应能够快速构建含有吡啶环的复杂化合物，并且具有很好的立体选择性，可以较大量地制备目标化合物。



LHDMS

这一反应首先需要强碱的存在，Baran等人研究发现具有较大位阻的LHDMS能够比LDA（二异丙基胺）等得到更好的反应产率，LHDMS结构如图所示：

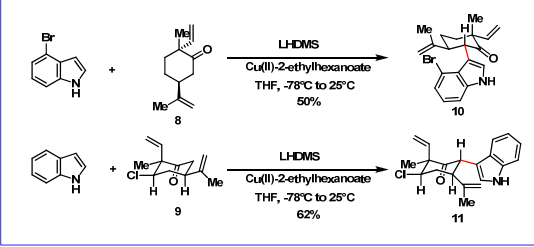


LDA

166
 Advanced Organic Chemistry, Chapter 3, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University



解答

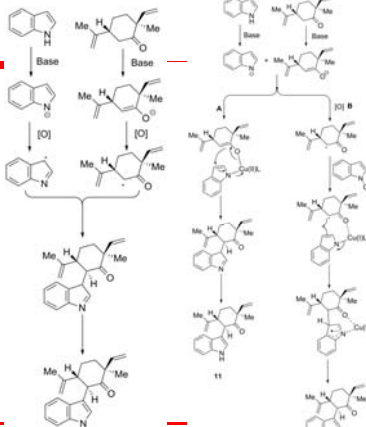


172
 Advanced Organic Chemistry, Chapter 3, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University



讨论

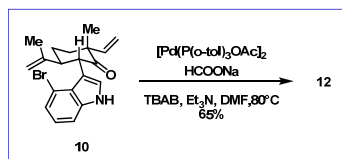
Baran教授最初推测此反应的机理可能为一个双自由基偶联过程，然而随着研究的进一步深入，他们提出了自由基阴离子机理，如图所示：



171
 Advanced Organic Chemistry, Chapter 3, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University



问题 5



提示

- ❖ 这是一个偶联反应。
- ❖ 反应构筑了目标产物的并环体系。

173
 Advanced Organic Chemistry, Chapter 3, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University



讨论

反应过程中需要加入大于两个当量的LHDMS，强碱首先拔去了吡啶氮上的氢和酮的 α 氢，各自形成带有一个负电荷中间体。紧接着，吡啶氮原子便与铜盐配合，将铜盐还原为一价；酮羰基同时也与铜盐作用形成螯合中间体。随后发生了从吡啶向酮的单电子转移，形成自由基阴离子，最后是金属铜盐的还原消除，生成产物。金属铜盐的配位螯合作用，为反应提供了很好的立体选择性。

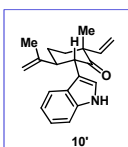
Baran教授等人发展的这个反应可以说是此合成的一个亮点，也是这一系列无保护基合成中最为重要的反应。这是因为传统的类似合成为了形成C-C键都需要对两种前体进行必要的修饰，而这种修饰都需要在两种单体上要么引入官能团，要么引入保护基，这势必增加了合成步骤，降低了产率。

174
 Advanced Organic Chemistry, Chapter 3, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University



讨论

为了得到化合物12，作者最初希望利用化合物10'进行Friedel-Crafts烷基化反应，却失败了。作者发现在这一条件下吡啶的2位更容易发生。从电子云密度来看，吡啶的2位比4位更容易发生亲电加成反应。



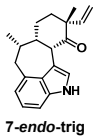
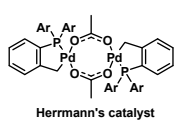
10'

传统的做法是选择适当的保护基保护吡啶2位或通过取代改变吡啶2位的反应性，然而作者则试图通过改变底物使得反应倾向于在4位发生。因此在这一系列合成中作者引入了4-溴吡啶作为起始原料。溴的引入并未明显影响反应的产率，这在一定程度上说明上一步反应具有很广泛的底物适用性。

174
 Advanced Organic Chemistry, Chapter 3, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

为了得到6-*exo*-trig的环化产物**12**，作者分别尝试了自由基反应和钯催化反应。自由基反应主要得到了不需要的7-*endo*-trig产物和脱溴的产物，目标产物产率很低。随后作者利用还原性的Heck反应，得到了相对较好的结果，产率18~39%。为了进一步提高产率，作者又探索了很多条件，来提高**12**的产率，同时抑制脱溴的产物**10'**的生成，最后他们选择了Herrmann催化剂⁶，通过缓慢加入该催化剂使得**12**的产率提高到了65%。

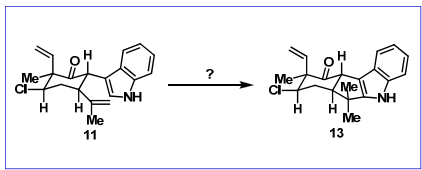



7-*endo*-trig Herrmann's catalyst

476

Advanced Organic Chemistry, Chapter 3, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题6



提示

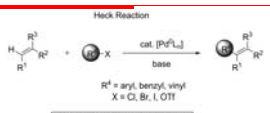
- ❖ 这一步反应不需要金属催化。
- ❖ 反应高选择性地发生在吡啶2位上。

479

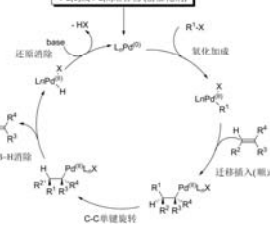
Advanced Organic Chemistry, Chapter 3, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

Heck Reaction



Pd(0)或 Pd(II)配合物 (前催化剂)



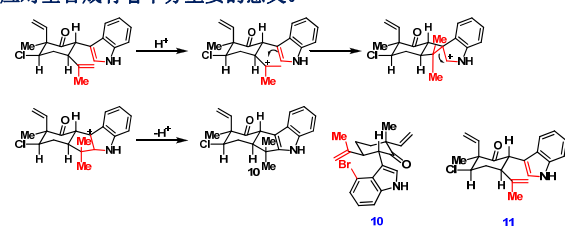
C-C 单键旋转

476

Advanced Organic Chemistry, Chapter 3, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

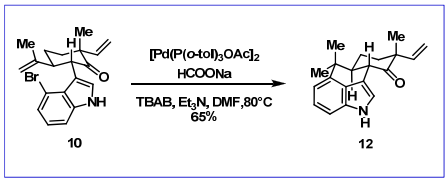
这一步反应是Friedel-Crafts反应，即在酸催化下的芳烃烷基化反应。反应在微波加热下由蒙脱石粘土催化完成。这一步的底物**11**与上一个反应的底物**10**非常类似，但是在不同的条件下得到了不同的产物，从这一点可以看出，发展新的C-C偶联反应对全合成有着十分重要的意义。



479

Advanced Organic Chemistry, Chapter 3, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

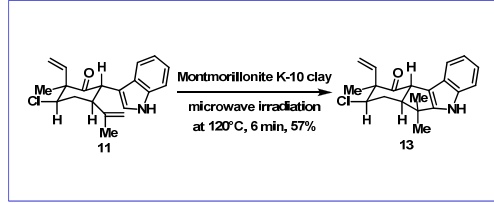
解答



477

Advanced Organic Chemistry, Chapter 3, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答



480

Advanced Organic Chemistry, Chapter 3, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 7

提示

- ❖ NaBH_3CN 是一种还原剂。
- ❖ 产物中引入了异氰基团。
- ❖ 草酰氯的作用是什么？
- ❖ CDMT 是一种常用的碱。

484

Advanced Organic Chemistry, Chapter 3, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

上一步产物不经分离在 CDMT 的催化下与甲酸反应可以得到甲酰胺基。
随后产物在 $(\text{COCl})_2$ 的作用下脱水得到异氰。

2-chloro-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazine
CDMT

484

Advanced Organic Chemistry, Chapter 3, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

此反应分为两步：第一步是一个微波辅助的还原胺化反应（Reductive amination）。所谓还原胺化反应是指在一锅反应中一次性将醛或酮转化为胺的过程，其中包括两个步骤：首先是羰基与氮源反应（常用醋酸铵）得到亚胺，随后亚胺在还原剂的作用下被还原为胺。还原胺化反应可以用的还原剂非常广泛，包括 NaBH_4 、兰尼镍、还有甲酸等等，这里使用了氰基取代的 NaBH_4 。 NaBH_3CN 是一种较为温和的还原剂，常可以用来还原酮羰基，醛基和亚胺等。

482

Advanced Organic Chemistry, Chapter 3, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

486

Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

488

Advanced Organic Chemistry, Chapter 3, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答

488

Advanced Organic Chemistry, Chapter 3, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 8

R = *tert*-prenyl

提示

- ❖ 为什么 **2** 到 **1** 的转化分两步进行?
- ❖ 第二步反应是一个自由基反应。

407

Advanced Organic Chemistry, Chapter 3, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

反应首先经历了一个串联的对氯正离子的进攻过程，形成了一个新的环系；加入 *prenyl* 9-BBN 后，吡咯 N 原子与硼加成。异戊二烯基转移到吡咯的 2 位上得到产物 **15**，产物 **15** 的构型得到了单晶衍射的确认。这一步的立体选择性来源与异戊二烯基进攻吡咯空阻较小的一面。

408

Advanced Organic Chemistry, Chapter 3, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

从 **2** 转化为 **1** 需要将 *tert*-prenyl 基团连接到吡咯的 2 位上，虽然看起来仅有一步之遥，但是直接或间接地将异戊二烯基链接到 2 位上的努力都没有成功；同时，尝试通过将 **2** 的前体中引入异戊二烯的工作也没有成功。在实验中，异氰在酸和过渡金属的催化条件下并不稳定，吡咯环在这个四环体系中也表现出了不寻常的反应性。因此，作者根据这些经验，在不使用保护基的情况下，研究了异氰和吡咯基本身的反应性，提出了以下的合成策略⁷。

409

Advanced Organic Chemistry, Chapter 3, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

[β-face attack]

404

Advanced Organic Chemistry, Chapter 3, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

作者将 **2** 与 *tert*-BuOCl 反应，随后加入 *prenyl* 9-BBN，得到了一个五元环化合物 **15**，反应历程如图：

400

Advanced Organic Chemistry, Chapter 3, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

化合物 **15** 成功地将 *tert*-prenyl 引入到吡咯的 2 位上，但是如何切断氮硼键从而引发一系列的开环反应成为生成化合物 **1** 的关键。通过尝试，作者利用光化学反应⁸，在光照和三乙胺存在下成功地得到了 (+)-Ambiguine H (**1**)，可能的机理如下图所示。但是，如果 **2** 的反应官能团采用保护基保护，类似光化学切断和异氰辅助的吡咯激活过程就不会出现。

402

Advanced Organic Chemistry, Chapter 3, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答

化合物1的晶体结构

403

Advanced Organic Chemistry, Chapter 3, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答

406

Advanced Organic Chemistry, Chapter 3, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 9

提示

- ❖ DDQ的作用是什么?
- ❖ 反应发生在什么位点上?
- ❖ 反应为什么要加入水?

404

Advanced Organic Chemistry, Chapter 3, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 10

提示

- ❖ 该反应是包含一个氧化的过程。
- ❖ 用了一种含F的氧化剂。
- ❖ 反应发生了1,5-σ迁移

407

Advanced Organic Chemistry, Chapter 3, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

DDQ是一种常用的氧化剂，在工业上被大量生产和应用。按照文献报道，DDQ的合成可以经过六步反应完成，其中包括对对苯醌的氰基化和氯化。DDQ易溶于THF，而在二氯甲烷、氯仿和甲苯中溶解度相对较差，因此反应中常常使用THF作为溶剂。

2,3-Dichloro-5,6-Dicyanobenzoquinone
DDQ

反应发生在异氰所连接的碳上，异氰的吸电子作用使得这个碳上的氢具有较强的酸性，被氧化生成双键，进一步形成与吡啶环共轭体系使产物得以稳定⁹。

406

Advanced Organic Chemistry, Chapter 3, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

为了能够实现这个氧化缩环反应，使用氟羟基化过程比氯羟基化过程更能够抑制由于异氰基存在所产生的副产物。利用XeF₂作为氧化剂¹⁰对吡啶进行氧化羟基化的反应得到了化合物4，并推测机理认为，XeF₂首先对底物进行氧化加成形成阳离子中间体，随后水参与反应，然后F⁻离去并发生1,5-σ迁移¹¹，最后得到Welwitindolinone A。

408

Advanced Organic Chemistry, Chapter 3, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

198

Advanced Organic Chemistry, Chapter 3, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

参考文献

1. P. S. Baran; T. J. Maimone; J. M. Richter *Nature* **2007**, 446, 404.
2. H. Muratake, H. Kumagami, M. Natsume, *Tetrahedron*, **1990**, 46, 6351.
3. G. Mehta, P. V. R. Acharyulu, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994** 2759.
4. P. S. Baran, J. M. Richter, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 7450.
5. J. M. Richter, B. W. Whitefield, T. J. Maimone, D. W. Lin, M. P. Castroviejo, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12857.
6. W. A. Herrmann, C. Brossmer, K. Öfele, C.-P. Reisinger, T. Priermeier, M. Beller, H. Fischer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 1884.
7. J. M. Schkeryantz, J. C. G. Woo, P. Silphavanth, K. M. Depew, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 11964.
8. N. J. Turro, *Modern Molecular Photochemistry* Ch.13 (University Science Books, Sausalito, 1991).
9. Y. Oikawa, O. Yonemitsu, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1213.
10. D. F. Shellhamer, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* **1991**, 401.
11. P. S. Baran, R. A. Shenvi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14028.

200

Advanced Organic Chemistry, Chapter 3, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答

200

Advanced Organic Chemistry, Chapter 3, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

第四章 Cyanocycline A 的合成

(P. Garner, 2008)

H. Ü. Kaniskan, P. Garner, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 15460-15461.

203

Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

结论

Baran课题组以他们发展的吡啶和酮的C-C键偶联反应为基础成功地在不使用保护基的情况下完成了4个复杂天然产物的全合成，实现了原子经济性和步骤经济性的概念。从商业可得原料开始，这四个化合物的合成仅仅需要7到10步反应并且可以较大量地制备。利用的反应半数都包含了C-C键的形成，除了还原胺化反应外，中间体的氧化态从头到尾都是逐渐升高的。这一系列的合成在思路上也受益于对生物合成途径的研究和对一些串联反应的发展。总之，这一系列无保护基的合成策略对发现和发展新的有机化学反应提出了新的要求——如何充分利用有机分子本身反应性成为了方法学研究的一个新挑战。

204

Advanced Organic Chemistry, Chapter 3, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

背景介绍

Cyanocycline A

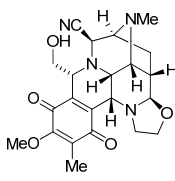
- ✓ Cyanocycline A 是一种新型的抗生素，分离自发酵液中的霉菌 *flavogriseus*，具有广谱的抗菌和抗癌效果，在相关疾病的临床治疗中有重要意义^[1]。
- ✓ Cyanocycline A 的分子式为 $C_{22}H_{26}N_4O_5$ ，是醌类抗生素 naphthridinomycin（萘啶霉素）的类似物，但比 naphthridinomycin 具有更高的化学稳定性。

204

Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

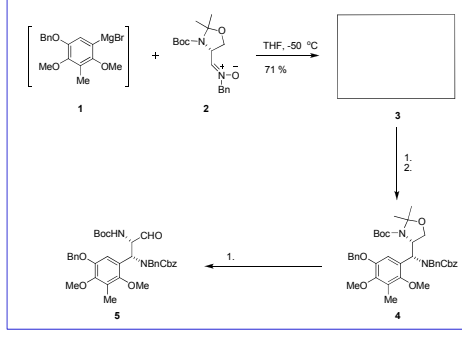
Cyanocycline A 的结构特点

高度并环结构
八个手性中心
包含含有氮原子和氧原子的杂环结构



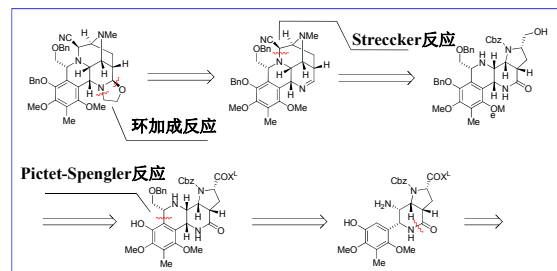
206
Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题总览



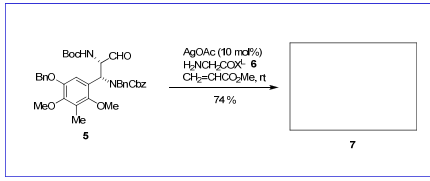
208
Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

Cyanocycline A 的逆合成分析



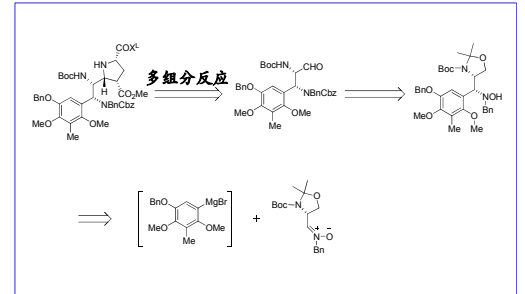
206
Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题总览



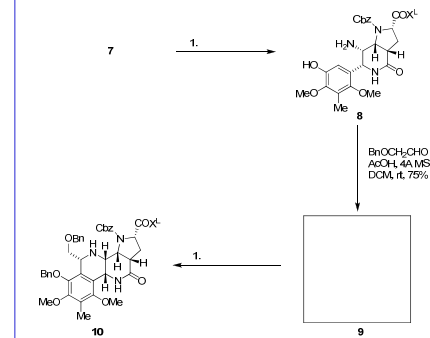
209
Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

Cyanocycline A 的逆合成分析



207
Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题总览



240
Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题总览

Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 1

提示

- 第一步是格氏试剂的亲核加成反应；
- 由于空间位阻和底物手性的原因，该反应构建了一个新的手性中心。

Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答

Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

格氏试剂是由相应的卤代物与金属镁反应得到的。在化合物2中，由于氧化氮取代基的吸电子效应，与氮相邻的碳呈电正性，容易受到格氏试剂中碳负离子的亲核进攻。受五元环空间位阻的影响，格氏试剂倾向于在纸面上方的一侧进攻，因此生成的羟胺是指向纸面下方的。

反应过程中，将化合物1的THF溶液滴加至化合物2的THF溶液中，使反应缓慢进行。加成所得的产物与H⁺作用得到化合物3。机理如下页所示：

Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 2

提示

- 第一步是羟胺的还原反应；
- 第二步是对新生成的胺进行保护反应。

Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

这两步反应的目的在于将羟胺转化成被两个保护基保护的氨基。羟胺在中性条件下比较稳定，但在酸性还原体系中非常活泼，易转变为胺。其机理可能是在酸性条件下，通过羟胺和还原性金属间的单电子转移过程而实现的。

可溶性金属是一类有效的还原剂，可以还原多种化合物。可溶性金属还原法是由金属表面的电子或溶解的金属的电子转移到被还原的反应物的单电子转移过程，溶剂作为质子源提供质子。常用的金属为锂、钠、钾、钙、镁、锌等，常用作质子源的溶剂是醇、乙酸、铵的水溶液等²。Birch还原就是利用碱金属的还原反应，以该反应为例，其电子转移过程为：

247

Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

通过类似的方法，对于像25的吸电子基团取代的芳烃，电子转移产生自由基负离子26。在对位质子化形成中间体27，再次发生电子转移步骤和质子化反应生成化合物28。在大多数情况下，^tBuOH是一个很好的质子源。吸电子基团取代的芳烃：

220

Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

$$\text{Na} + \text{NH}_3(\text{l}) \longrightarrow \text{Na}^+ + (\text{e}^-)\text{NH}_3$$

碱金属和碱土金属溶于液氨中产生溶剂化电子。这些溶剂化的电子是一种强力的还原试剂，可以还原许多共轭多键体系。这个以Birch命名的反应方法提供了一种从取代的芳环选择性生成1,4-环己二烯的方法。首先是钠和液氨作用生成溶剂化电子，此时体系为蓝色溶液。然后苯得到一个电子生成(I)，(I)仍是环状共轭体系，但有一个单电子处在反键轨道上，(I)从乙醇中夺取一个质子生成(II)，(II)再取得一个溶剂化电子转变成(III)，(III)是强碱，可以从乙醇中夺取质子生成环己二烯。

248

Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

氨基作为一种活泼的官能团可以参与许多类型的反应，氨基的活性在于：1. 伯胺或仲胺氮上的活泼氢；2. 氮上的孤对电子，具有很强的亲核性，许多亲电试剂能与其发生反应。

氨基保护的常用方法是：

1. 将伯胺或仲胺转化为叔胺，常用苄基或者三烷基硅保护；
2. 转化为酰胺或氨基甲酸酯。本例中所使用的氨基甲酸苄酯类的保护基团在酸性下稳定，但是在钨-碳催化氢化下可以被脱除。利用这样的差异，可以在后面的反应中方便的实现Cbz保护基和Boc保护基的选择性脱除。

有机化学工作者已经开发出相当多的氨基保护基，常见的氨基保护反应和保护基的选择可参考《有机合成中的保护基》³。

224

Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

$$\text{Li} \xrightarrow{\text{NH}_3(\text{l})} \text{Li}^+ + \text{e}^-(\text{NH}_3)_n$$

在像21这种给电子基团取代的结构中，通过电子转移生成一个自由基负离子(这里是22)，随后在邻位发生选择性的质子化(中间体23)。再次电子转移和质子化生成化合物24。

给电子基团取代的芳烃

246

Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答

1. Zn, EtOH, aq NH_4Cl , 90 °C
2. CbzCl, NaHCO_3 , aq-dioxane

222

Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 3

提示

- 首先发生了酸催化的开环反应；
- 第二步应选择可以对羟基进行氧化而氨基不受影响的试剂。

223

Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

Dess-Martin过碘酸酯可以在中性、室温条件下将一级醇或二级醇氧化为醛或酮，此反应尤其适合氧化对酸、热不稳定的化合物。近年来，该氧化反应已经成为一类广泛用于氧化复杂、敏感以及多官能团的醇的反应。例如此反应物中含有胺基和一级醇，Dess-Martin氧化反应将一级醇氧化为醛，二级醇氧化成酮，三级醇不反应，底物中的胺基不受影响。

226

Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

第一步反应类似于缩酮的脱保护基反应。属于酸催化下的缩醛或者缩酮脱保护成醛或者酮的反应。此外，路易斯酸也可以用于实现脱缩酮保护基。该过程的机理如下：

224

Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答

1. cat. *p*-TsOH, MeOH, rt
2. Dess-Martin periodinane, DCM, rt

227

Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

第二步反应是经典的Dess-Martin氧化反应。Dess-Martin氧化试剂(1,1,1-三乙酰氧基-1,1-二氢-1,2-苯并碘杂氧杂-3(1*H*)-酮, 下图)是在1978年首次报道⁴。此氧化剂是一个高价碘物种, 通常用邻苯甲酸与溴甲酸在硫酸中反应, 再经与乙酸、乙酐在100 °C加热反应制得。

1,1,1-三乙酰氧基-1,1-二氢-1,2-苯并碘杂氧杂-3(1*H*)-酮

226

Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 4

74 %

提示

- 该反应是通过金属催化的多组分合成方法构建环系的有效手段；
- 醛首先和胺发生缩合，然后在金属的参与下与烯烃发生环化反应；
- X^L为Oppolzer's *L*-camphorsultam.

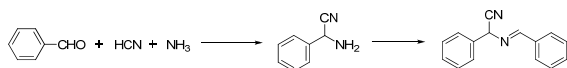
228

Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University



讨论

三种或三种以上反应物参与反应而且它们的主要原子都存在于同一种产物中，这样的反应定义为多组分反应 (Multi-component reaction, MCR)，MCR能够实现一步形成多个化学键，在最终产物中含有所有原料的主要片段。具有高灵活性、高选择性、高收敛性、高原子经济性和易操作性的特点。第一个MCR由Strecker于1850年报道，通过简单的氢氰酸、醛和氨三组分反应合成-氨基腈，如下图所示。此方法在有机合成中非常有价值⁵⁻⁹。



200

Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University



讨论

也就是说，该类多组分反应是利用了不同组分的反应性的差异，在“一锅煮”的模式下实现了不同组分参与反应的先后顺序的控制。关键的步骤是甲亚胺的叶立德与连接有吸电子基团的双键或三键的1,3-偶极环加成。这一反应不仅可以构建五元环系，还可以一步产生四个手性中心，是合成四氢吡咯衍生物的有效方法。

202

Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University



讨论

近年来，有关MCR的研究取得了较大的发展，其突出的贡献之一是有效构建复杂天然产物中的环系。一个典型的成功例子是降低胆固醇药物Zaragozic acid的全合成，Merck公司的科研人员应用醋酸铈催化分解重氮羰基化合物经过分子内羰基叶立德环加成反应一步建立了该分子中独特的核心双环结构¹⁰。

200

Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University



讨论

在Cyanocycline A的全合成过程中，最为关键的步骤之一就是取代的四氢吡咯环的构建。在之前有关Cyanocycline A的全合成报道中，繁杂的四氢吡咯环合成步骤成为了制约因素之一。另外，对于四氢吡咯环上碳原子的绝对构型控制也是一个难题。Garner教授课题组的研究成果表明，利用[C+NC+CC]的三组分反应，不但可以高效地合成取代的四氢吡咯环系，还可以通过底物中手性基团的诱导，控制产物的绝对立体构型。

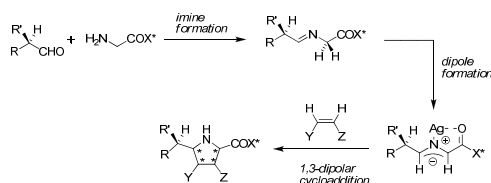
203

Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University



讨论

本例是Garner教授课题组近年来发展起来的合成吡咯衍生物的有效手段，它首次在2006年被报道¹¹。在这个被称为[C+NC+CC]的三组分反应中，C代表参与反应的醛，NC代表胺，CC代表烯烃衍生物，醛首先和胺发生缩合生成亚胺，然后在金属的参与下与烯发生1,3-偶极环加成反应得到吡咯衍生物。其反应机理如下：



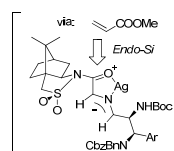
204

Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University



讨论

Garner教授课题组的研究表明，在发生1,3-偶极环加成反应的时候，受双键和甲亚胺叶立德的电子效应影响，烯烃上所连的吸电子基团与金属的相互作用，及环加成反应主要产生如图所示的Endo型产物。这一点通过核磁共振中的NOE效应得到了进一步的证实。作者经过系统地研究还发现，晶体结构表明：Oppolzer's L-camphorsultam可以诱导反应在Si面发生，而Oppolzer's D-camphorsultam可以诱导反应在Re面发生。



204

Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

近年来，MCR 的研究取得了许多进展，新的反应体系不断出现，但是仍然有许多问题有待解决。总的来说，该研究领域充满机遇和挑战，今后的发展趋势集中体现在如下几个方面：提高反应底物的适应性，扩大醛和亚胺的应用范围，发展化学专一、立体专一、高效率的新反应，设计合成新的手性配体、手性催化剂，实现不对称催化反应的突破，获得理想的高对映选择性，建立对映选择性控制的反应体系，并力求将这一类反应成功地应用到更多的复杂天然产物全合成的研究中。

235

Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

叔丁氧羰基（Boc基团）是一类重要的氨基保护基，在多肽的合成中应用广泛。在强酸的条件下，它可以方便地脱去，但在pH = 1~12范围内稳定。亲核试剂、有机金属试剂（包括丁基锂和格式试剂）、非酸性条件下的催化氢化、氢化物还原和氧化反应不影响氨基甲酸叔丁酯。Boc酐在碱性条件下与氨反应得到氨基甲酸叔丁酯。Boc保护基的脱除常用强酸催化，如浓盐酸、三氟乙酸等。与之相反的是，氨基甲酸苄酯类的保护基团在酸性下稳定，但是在钨-碳催化氢化下可以被脱除。利用这样的差异，在第一步反应中，分子7在催化氢化的条件下，与氮原子上苄基以及Cbz保护基团被脱除，而Boc基团被保留。酯基发生水解，形成分子内的六元环，这是一个较为稳定的结构，能量上更为有利，同时由于形成酰胺的两个基团均处于纸面下方，因此产物中对应的氢位于纸面上方。

239

Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答

236

Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

第二步反应是选择性保护二级胺的反应。DIEA为二异丙基乙胺，可以中和反应生成的酸。

第三步反应中，在强酸性条件下，叔丁氧羰基被脱除。

239

Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 5

提示

- 第一步通过还原反应脱去Bn和Cbz保护基，进而形成内酰胺；
- Boc保护基可以在何种条件下脱除？

237

Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答

1. H₂, Pd/C, MeOH, rt
2. CbzCl, DIEA, THF, 0 °C
3. TFA, DCM, rt

240

Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 6

提示

- 首先发生芳乙基胺与羰基化合物的缩合;
- 所得的亚胺发生环化反应形成四氢异喹啉衍生物。

244

Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

解答

244

Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

这是一个典型的Pictet-Spengler反应¹²,是由Pictet和Spengler两位教授在1911年共同发现的。后来经过一系列的发展,成为合成异喹啉类化合物的有效手段。在Pictet-Spengler反应中,芳乙基胺首先与羰基化合物发生缩合形成亚胺,然后发生环化反应形成四氢异喹啉,同样由于环化前两个基团均处于纸面下方,因此产物中相应的两个氢都有确定的指向。在这个例子中,利用Pictet-Spengler反应很方便地构建了所需的并环结构。Pictet-Spengler反应的机理如下所示:

242

Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

问题 7

提示

- 碱性条件下保护羟基的反应。

246

Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

底物的构型决定了苯环做为富电子体系参加反应时主要采取从纸面上方进攻的方式,因此并环后半氧基所连接的碳指向纸面下方就很容易理解了。

248

Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

在许多具有生物活性的化合物,包括核苷、糖类和甾体以及某些氨基酸的侧链上都含有羟基,当对这些分子进行氧化、酰化、卤化和水解等反应时,往往需要对反应活性较高的羟基进行保护。因此羟基的保护和去保护反应是有机化学中重要的研究内容。保护孤立的羟基,可将其转化为醚、酯、缩醛或缩酮,保护1,2-二醇或1,3-二醇时,可将其转化为环醚或环酯,当需要脱除保护基时,烷基醚、缩醛或缩酮类化合物可以用酸水解,酯类化合物可以用碱水解,苄基醚可以用催化氢解。

248

Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,



讨论

本例中所使用的苄基保护基是常用的一类羟基保护基团。在pH=1~14苄醚是稳定的，而且对于诸如碳正离子、亲核试剂、有机金属试剂、氢化物还原剂和一些氧化剂等试剂都不受影响。苄醚的碳-氧键切断是采用氢解的方法，包括钨-碳催化氢化法和可溶金属还原法。由于苄醚的去保护是采用不同与其它醚键断裂的方法，因此在氢解去苄基时，其它的醚键可以保留。本例中的反应选择苄基保护基是不仅要考虑保护羟基，避免游离羟基对反应的影响，同时还有考虑到在后续反应中可能会对其它基团的影响，形成苄醚的保护方法可以保证在后面的还原反应中，此保护基不会被破坏。

247

Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,



讨论

化合物10被氢化锂铝还原得到一级醇，该还原反应不仅除去了手性助剂，同时如前面所示，苄氧羰基可以用氢化物还原的方法除去，在本例中氢化锂铝将苄氧羰基保护的胺基转化为后续反应需要的甲基胺。

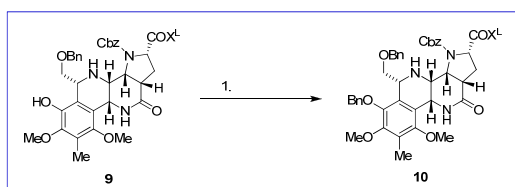
氢化锂铝是还原性官能团最为有效的还原剂之一，能还原大部分的羰基化合物。氢化锂铝的还原过程是通过氢化锂铝的负氢离子的转移实现的。Cbz保护基在氢化锂铝作用下转化为甲基的反应机理为：

260

Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,



解答



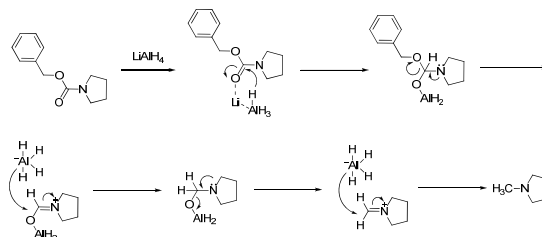
1. BnBr, K₂CO₃, DMF, 60 °C

248

Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,



讨论



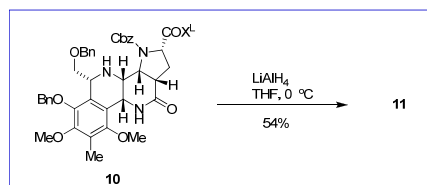
三级酰胺还原反应经过亚胺盐中间体，再还原得到三级胺。

264

Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,



问题 8



提示

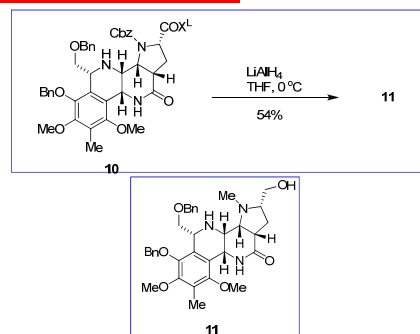
- 手性助剂的还原反应；
- 同时将苄氧羰基转化。

248

Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,



解答



268

Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

问题 9

11 $\xrightarrow{1. 2.}$ 12

提示

- 第一步发生了一个氧化反应；
- TMSCN促进的醛和胺缩合生成 α -氨基腈。

265

Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

Pfizer & Moffatt 反应:

1963年, J. G. Moffatt 和 K. E. Pfizer 发现在DMSO溶液中加入二环己基碳二酰亚胺(DCC)以及催化量的磷酸可以加一级醇和二级醇氧化为相应的醛或酮:

266

Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

本例中, 在Swern氧化反应¹³的条件(草酰氯, DMSO为试剂, Et_3N 作碱)下, 一级醇被氧化为醛。Swern氧化的反应机理如下:

264

Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

1963年
Albright & Goldman 反应

1967年
Parikh & Doering 反应

267

Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

1976年, D. Swern 发现二甲亚砜(DMSO)与三氯乙酸酐在-50 °C下反应可以生成三氯乙酸基二甲基三氯乙酸盐, 而此盐可以迅速将一级醇或二级醇氧化成醛或酮。烷氧基二甲基三氯乙酸盐在 Et_3N 作用下也可以以较高产率得到醛或酮。1978年, 发现草酰氯比三氯乙酸酐在此反应中更加有效。此反应的特点:

- 当不用溶剂时, DMSO与草酰氯或三氯乙酸酐反应非常剧烈, 可能会爆炸, 因此需要小心操作;
- 常用溶剂为二氯甲烷;
- 但使用三氯乙酸酐时, 其中间体盐在-30 °C以上不稳定, 副产物会发生Pummerer重排;
- 但使用草酰氯时, 其中间体盐在-60 °C以上不稳定, 因此反应需在-78 °C下进行;
- 反应步骤通常是先在低温下DMSO与草酰氯或三氯乙酸酐反应, 接着缓慢加入醇, 最后再加入三级胺;
- 三级胺的加入有效地促进了烷氧基二甲基三氯乙酸盐的分解;
- 底物的空阻并不会影响氧化反应的效率;
- 三氯乙酸酐可能会产生三氯乙酸盐副产物, 而草酰氯的副产物则很少。

268

Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

Swern氧化反应是在相对温和的条件下将一级或二级醇氧化为醛或酮的常用方法。与PCC氧化反应相比, Swern氧化反应中所使用的试剂毒性低, 后处理相对简单(PCC氧化反应中产生大量的三价铬), 适用范围广。反应产率较高。同时, Swern氧化反应也是有机合成中第一个不含金属氧化剂的氧化反应。

此反应的副产物是二甲基硫醚、一氧化碳和二氧化碳, 当使用三乙胺的时候还会生成氯化三乙胺。其中二甲基硫醚和一氧化碳都是挥发性物质, 且有毒性, 因此, 此反应的后处理需要在通风条件很好的情况下进行, 二甲基硫醚也有强烈的令人不愉快的气味, 这是Swern氧化反应的缺点。通常可以将粗产品与过硫酸氢钾混合将其氧化为二甲基亚砷, 从而达到消除臭味的目的。

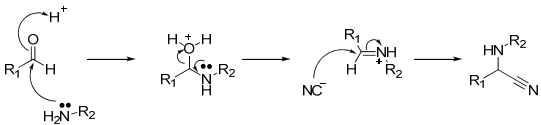
269

Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

Swern氧化反应通常在低温下进行，近年来，日本科学家开发了在室温下实现Swern氧化反应的方法，进一步拓展了该反应的应用。

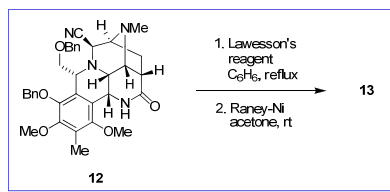
第二步是典型的Strecker反应¹⁴，即TMSCN促进的醛和胺缩合生成 α -氨基腈的反应。通常可选用KCN、NaCN以及TMSCN作为CN基团的来源，通常使用ZnCl₂、AcOH、TsOH等做催化剂。其反应机理如下：



260

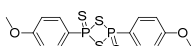
Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

问题 10



提示

- Lawesson's reagent为:

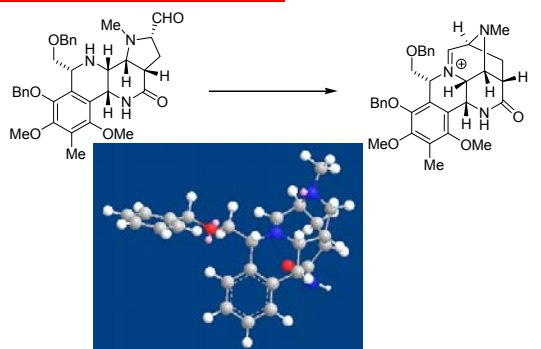


- 第二步发生还原反应生成亚胺。

262

Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

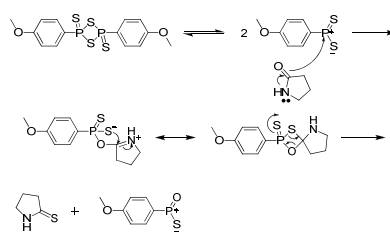


260

Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

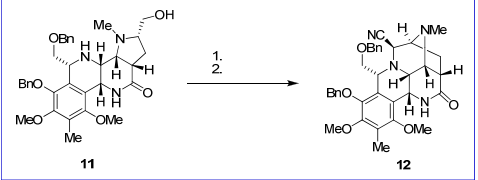
Lawesson硫羰基化反应¹⁵是2,4-双-(4-甲氧基苯基)-1,3-二硫-2,4-二磷杂环丁烷将酮、酰胺和酯中的羰基转化为相应的硫羰基化合物的合成手段。由Lawesson教授课题组在1977年首次提出。其反应机理为：



263

Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

解答



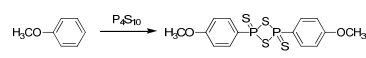
1. (COCl)₂, DMSO, Et₃N, CH₂Cl₂
2. TMSCN, ZnCl₂

264

Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

现在Lawesson试剂已经成为商品化的化学药品。实验室中也可以用下面的方法方便地合成：在通风橱中和干燥条件下，将108克(1摩尔)苯甲醚与44.4克(0.1摩尔)五硫化二磷二聚体一起加热至回流，当温度达145℃时，即开始放出硫化氢。将温度逐渐升到150℃并保持1.5小时，使多硫化磷完全溶解并形成清亮的淡桔黄色溶液。稍后，即有淡黄色沉淀析出。最后将温度升至155-160℃回流约6小时，基本上不再有硫化氢逸出后，冷却反应混合物，让产物结晶成块。用苯洗涤，真空中加热干燥，得产率80%的Lawesson试剂。



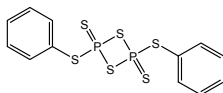
264

Advanced Organic Chemistry, Chapter N, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,



讨论

与Lawesson试剂功能类似的是Japanese试剂: 2,4-双(苯基硫基)-1,3-二硫-2,4-二磷杂环丁烷-2,4-二硫化物, 它是1984年日本Yokoyama M等人¹⁷在合成具有生物活性的硫代肽和二硫代酯时发现的另一种氧硫交换试剂。Japanese试剂作为Lawesson试剂的类似物,具有相似的优点。该试剂制备简单、易于控制、反应条件温和、反应性能好,因而在有机合成中具有很大的潜力。现已作为一种有机合成的构件,不仅与羰基发生氧硫交换反应,而且可以与双亲核性官能团发生环化反应,合成出一类结构新颖的环状磷酸酯化合物。



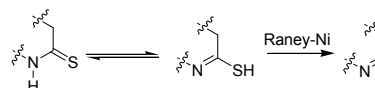
266

Advanced Organic Chemistry, Chapter N, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University.



讨论

接下来的反应利用Raney-Ni将硫基脱除。Raney-Ni 是一类非常好的脱硫试剂。



269

Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University.



讨论

目前, Japanese试剂在实验室里可由下述方法制备¹⁷: 硫酚和五硫化二磷按5:1(摩尔比)比例混合, 在1,2,4-三氯苯中回流30分钟, 然后冷却到25℃, 得到大量黄色晶体。用氯仿和乙醚洗涤, 在1,2,4-三氯苯中重结晶, 真空干燥, 制得产物。收率58%, 熔点167~168℃。



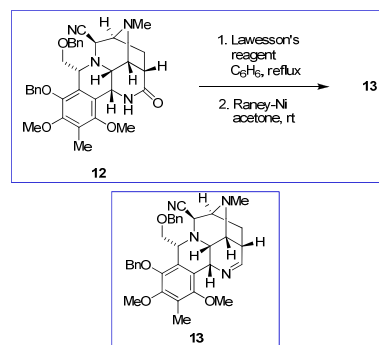
X-射线实验确证了在固态时JR以反式二聚体形式存在¹⁸。二聚体中二硫二磷杂环丁烷为一平面结构, 含双键的2个硫原子绝大部分以反式形式存在, 取代基位于平面两侧。

266

Advanced Organic Chemistry, Chapter N, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University.



解答



269

Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University.



讨论

Japanese试剂与含有羰基的底物发生氧硫交换反应, 可制得各种硫代羰基化合物。根据软硬酸碱对规则, 硫为软碱, 氧为硬碱, 磷为硬酸。所以磷与氧结合是氧硫交换反应的推动力。JR与羰基化合物在无水四氢呋喃或甲苯中反应。通常, 与酰胺类底物反应以四氢呋喃作溶剂¹⁷, 反应温度较低(20~65℃), 收率高。例如脂肪族酰胺以四氢呋喃作溶剂与JR反应, 可得到71%的硫代酰胺^{18a}, 此反应对取代基脂肪基、氨基无影响。

内酰胺也可被JR硫化, 而且不会引起环的开裂, 得到84%的硫代内酰胺^{18b}。

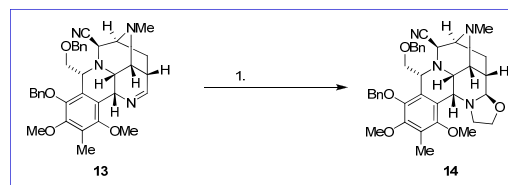
Japanese试剂可以顺利地脱去亚砷中的氧。如JR与二苄亚砷在甲苯中反应, 得到83%的硫醚¹⁷。利用此反应可以合成一些特殊的硫醚。

267

Advanced Organic Chemistry, Chapter N, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University.



问题 11



提示

- 利用小环的张力开环并发生环加成反应生成相对稳定的五元环。

270

Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University.

讨论

极化的双键与环氧乙烷的开环后环加成反应是合成五元杂环的有效手段。得到的化合物**14**经过 BCl_3 脱苄基保护基后得到分子中含有两个羟基的结构，再经过一步非常简单成熟的氧化反应即可合成Cyanocycline A¹⁶。

274

Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

总结

这些反应也证明了以Cyanocycline A为代表的这一类并环体系可以通过高效的合成方法制备。尤其是金属催化的 $[\text{C}+\text{NC}+\text{CC}]$ 三组分有机合成方法在此体系中的成功应用为今后合成Cyanocycline系的其它天然产物以及与此结构类似的非天然产物提供了强有力的工具。为该类分子在分子生物学和药物科学中的应用向前推进了一大步。

274

Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

解答

1. 环氧乙烷, MeOH, 60 °C (sealed tube)

272

Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

参考文献

1. a) T. Hayashi, T. Noto, Y. Nawata, H. Okazaki, M. Sawada, K. J. Ando, *Antibiot.* **1982**, 35, 771; b) A. Aramburu, A. Perales, J. Fayos, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2369; c) J. D. Scott, R. M. Williams, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1669.
2. a) A. Birch, *J. Quart. Rev.* **1950**, 4, 69; b) Birch, A. J.; Smith, H. *Quart. Rev.* **1958**, 12, 17; c) Birch, A. J.; Rao, S. *Adv. Org. Chem.* **1972**, 8, 165; d) Birch, A. J.; Nasipuri, D. *Tetrahedron*, **1959**, 6, 148; e) Kwart, H.; Conley, R. A. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 2011.
3. 有机合成中的保护基 上海: 华东理工大学出版社, 2004.
4. a) D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4155; b) D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7277-7287.
5. P. Garner, J. Hu, C. G. Parker, W. J. Youngs, D. Medvetz, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 3867.
6. H. U. Kaniskan, P. Garner, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 15460.
7. P. Garner, H. U. Kaniskan, J. Hu, W. J. Youngs, Panzner, M. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3647.
8. a) A. Domling, I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3618; b) A. Domling, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, 6, 306; c) A. Domling, I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, 32, 563.
9. T. A. Keating, R. W. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 7842.
10. H. Koyama, R. G. Ball, G. D. Berger, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 9185.
11. P. Garner, H. U. Kaniskan, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10868.
12. a) W. M. Whaley, T. R. Govindachari, *Org. Reactions*, **1951**, 6, 151; b) B. S. Thyagarajan, *Chem. Rev.* **1954**, 54, 1036; c) R. C. Elderfield, *Heterocyclic Compounds*, **1952**, 4, 353; d) A. Picter, T. Spengler, *Ber.* **1911**, 44, 1036; e) Declker, H.; Becker, P. *Ann.* **1913**, 395, 342.

276

Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

总结

上述讲解了Garner从商业化的原料制备的格氏试剂开始, 经过14步反应后以0.3 %的总产率完成了Cyanocycline A的合成。由于采用了多组分合成环系的方法学, 该路线较作者之前的合成路线缩短10步, 产率提高一个数量级, 较前人的合成路线短达20步左右。是目前报道的Cyanocycline A最短的合成路线。极大的改善了该类生物活性大分子的合成方法。其中的关键步骤包括作者开创的金属催化的 $[\text{C}+\text{NC}+\text{CC}]$ 三组分有机合成方法构建吡咯环衍生物、各种保护基的选择性保护和去保护以及构建复杂并环体系采用的分子内Strecker反应。

270

Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

参考文献

13. a) A. Bischler, B. Napieralski, *Ber.* **1893**, 26, 1903; b) R. H. Manske, *Chem. Rev.* **1942**, 30, 146; c) F. W. Bergstrom, *Chem. Rev.* **1944**, 35, 218; d) W. M. Whaley, *Org. Reactions*, **1951**, 6, 75; e) B. S. Thyagarajan, *Chem. Rev.* **1954**, 54, 1033; f) C. Reby, J. Gardent, *Bull. Soc. Chim. France* **1972**, 1574; g) J. Gal, R. J. Weinkam, N. Castagnoli, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 418; h) T. Fukuyama, L. Li, A. Laird, R. K. Frank, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 1587.
14. a) K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron*, **1978**, 34, 1651; b) M. Marx, T. T. Tidwell, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 788; c) A. J. Mancuso, D. Swern, *Synthesis*, **1981**, 165; d) T. T. Tidwell, *Org. React.* **1990**, 39, 297.
15. a) A. Strecker, *Ann.* **1850**, 75, 27; **1854**, 91, 349; b) D. T. Mowry, *Chem. Rev.* **1948**, 42, 236; c) G. Stadnikoff, *Ber.* **1907**, 40, 1014; d) H. T. Clarke, H. J. Bean, *Org. Syn.* **1931**, 11, 4; e) T. D. Stewart, C. H. Li, *J. Amer. Chem. Soc.* **1938**, 60, 2782; f) Pollard, C. B.; Hughes, L. J. *J. Amer. Chem. Soc.* **1955**, 77, 40.
16. a) T. Ozturk, E. Ertas, O. Mert, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5210; b) E. Campaigne, *Chem. Rev.* **1946**, 39, 1; c) M. P. Cava, M. I. Levinson, *Tetrahedron*, **1985**, 41, 5061; d) R. A. Cherkasov, G. A. Kutuyev, A. N. Pudovik, *Tetrahedron* **1985**, 41, 2567; e) J. J. Nagaoka, *Synth. Org. Chem. Jpn.* **1995**, 53, 1138; f) M. Jesberger, T. P. Davis, L. Barner, *Synthesis*, **2003**, 1929; g) S. Scheibye, B. S. Pedersen, S.-O. Lawesson, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1978**, 87, 229; i) B. S. Pedersen, S. Scheibye, N. H. Nilson, S.-O. Lawesson, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1978**, 87, 223; j) S. Scheibye, B. S. Pedersen, S.-O. Lawesson, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1978**, 87, 299; k) B. S. Pedersen, S. Scheibye, N. H. Nilson, K. Clausen, S.-O. Lawesson, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1978**, 87, 293.

276

Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

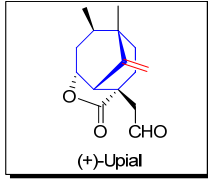
参考文献

17. M. Yokoyama, Y. Hasegawa, H. Hatanaka, Y. Kawazoe, T. Imatoto, *Synthesis*, **1984**, 10, 827.
 18. a) G. Ohms, U. Fleischer, V. Kaiser, *J. Chem. Soc. Dalton trans.* **1995**, 8, 1297; b) F. Menzel, V. Kaiser, W.-. Brockaer, et al. *Polyhedron*, **1994**, 13, 579; c) A. Cherkasov, G. A. Kuttyrev, A. N. Pudovik, *Tetrahedron*, **1985**, 41, 2567.
 19. T. Fukuyama, L. Li, A. A. Laird, R. K. Frank, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 1587.

277

Advanced Organic Chemistry, Chapter 4, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

(+)-Upial的结构特点



双环[3.3.1]壬烷环骨架

五个手性中心

一个环外双键

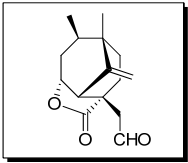
两个季碳

280

Advanced Organic Chemistry, Chapter 5, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

第五章 (+)-Upial 的合成

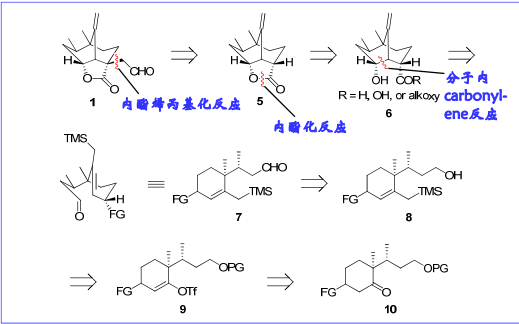
(T. Honda, 2008)



278

Advanced Organic Chemistry, Chapter 5, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

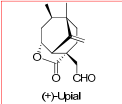
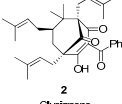
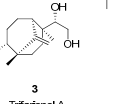
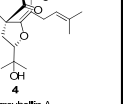
(+)-Upial的逆合成分析



284

Advanced Organic Chemistry, Chapter 5, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

背景介绍

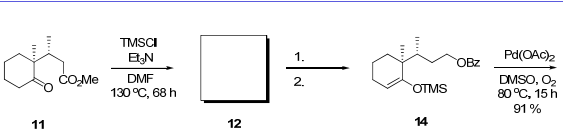
2
Clusone 3
Trifarctinol A 4
Garsubellin A

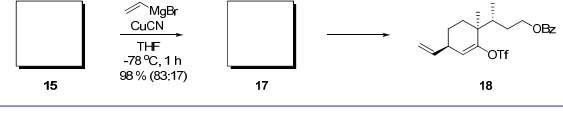
- 1979年, Schulte小组从夏威夷瓦胡岛Kaneohe海湾中的一种海绵体Dysidea Fragilis 中将其分离出来, 并确定了它的结构¹。
- 1985年, M. J. Taschner等人首次全合成了(-)-Upial, 确定了Upial的绝对构型²。
- 1993年, Yamada教授首次完成了对(+)-Upial的全合成研究³。
- 1995年, Snider和O'Neil合成了外消旋的Upial⁴。

270

Advanced Organic Chemistry, Chapter 5, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题总览





282

Advanced Organic Chemistry, Chapter 5, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题总览

203

Advanced Organic Chemistry, Chapter 5, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

具有光活性的酮**11**在碱性条件下转变为烯醇式，并与TMSCl反应生成烯醇硅醚**12**。由于反应中使用了弱碱Et₃N，再利用TMS基保护烯醇。在这一步中将酮转变为烯醇式，是为了在后面方便将其转变为α, β-不饱和酮。同时，TMS基团同时还起到了保护酮羰基的作用，防止其在下一步中被还原。

TMSCl

206

Advanced Organic Chemistry, Chapter 5, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题总览

204

Advanced Organic Chemistry, Chapter 5, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答

12

207

Advanced Organic Chemistry, Chapter 5, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 1

提示

- ♣ 反应在哪个位点进行？
- ♣ 发生了一个酮到烯醇式的转变。

206

Advanced Organic Chemistry, Chapter 5, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 2

提示

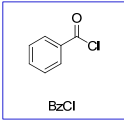
- ♣ 这是两步反应，将酯基还原成醇，再将其保护成酯。
- ♣ 第一步酯基被还原。
- ♣ 什么还原剂常被用来将酯还原为醇？
- ♣ 第二步醇被苯甲酰基保护。

208

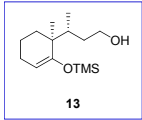
Advanced Organic Chemistry, Chapter 5, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

氢化铝锂 (LiAlH_4) 常被用来将酯还原为醇, 通常反应在四氢呋喃或者乙醚中进行。化合物 **12** 在 0°C 下被氢化铝锂还原得到醇 **13**, **13** 在碱性条件下与苯甲酰氯反应, 得到 **14**。



BzCl



13

200

Advanced Organic Chemistry, Chapter 5, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

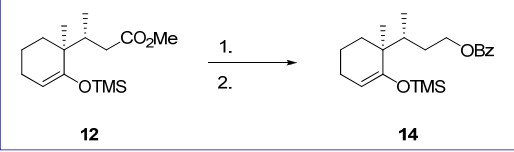
讨论

反应为改进的Saegusa氧化反应。将醛或者酮转变为相应的 α,β -不饱和羰基化合物在有机合成中是应用非常广泛的一个转变。目前已经发展出了许多方法以实现这一转变, 比如利用化学计量的钯盐或者硒试剂直接将醛或酮转变为相应的 α,β -不饱和羰基化合物。另外一个重要的方法就是先将酮转化为相应的烯醇硅醚, 再加入氧化剂进行氧化, 常见的氧化体系有: 单线态氧, PPh_3 , PhSeCl , $m\text{CPBA}$, DDQ 等等。1978年 Yoshihiko Ito 和 Takeo Saegusa 教授发展了一种制备 α,β -不饱和羰基化合物的新方法⁸, 就是利用醋酸钯区域选择性地对烯醇硅醚氧化, 该反应被称为 Saegusa 氧化反应。

202

Advanced Organic Chemistry, Chapter 5, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

解答



12 **14**

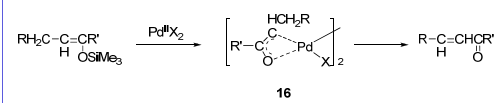
1. LiAlH_4 , THF, 0°C , 40 分钟
 2. BzCl, pyridine, CH_2Cl_2 , 0°C , 1 h (三步总产率为77%)

200

Advanced Organic Chemistry, Chapter 5, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

作者认为反应经历了一个 $\text{oxo}-\pi$ -allylpalladium(II) 络合物 (**16**) 的中间过程。此后又有人提出其它机理, 已在第二章中介绍。



16

该反应的一个缺点就是使用的是化学计量的钯, 很不经济。1995年, Richard C. Larock 教授将其进行了改进, 使用催化量的醋酸钯, 在氧气气氛下进行氧化反应, 氧气用来将 $\text{Pd}(0)$ 重新氧化为 $\text{Pd}(\text{II})$ 。也可用于对苯醌氧化 $\text{Pd}(0)$ 。反应在 DMSO 中进行给出了最理想的结果, 但是 DMSO 的具体作用并不是很清楚。

203

Advanced Organic Chemistry, Chapter 5, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

问题 3



14 **15**

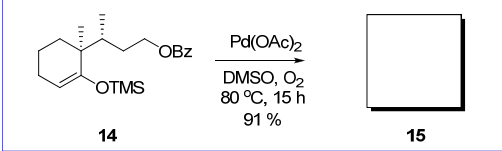
提示

- ♣ 这是一个氧化反应, 哪个位点发生了反应?
- ♣ 化合物 **15** 是一个 α,β -不饱和羰基化合物。

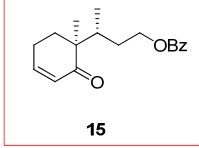
204

Advanced Organic Chemistry, Chapter 5, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

解答



14 **15**

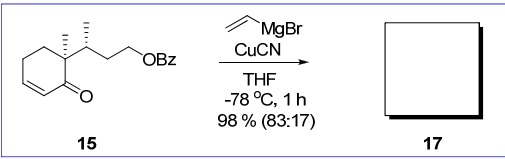


15

204

Advanced Organic Chemistry, Chapter 5, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

问题 4



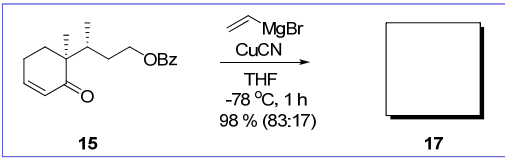
提示

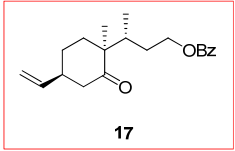
- ❖ 这是一个格氏试剂对 α,β -不饱和酮进行加成的反应。
- ❖ 反应是1,2-加成还是1,4-加成?

206

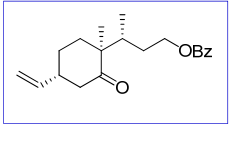
Advanced Organic Chemistry, Chapter 5, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University.

解答





17



17

208

Advanced Organic Chemistry, Chapter 5, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University.

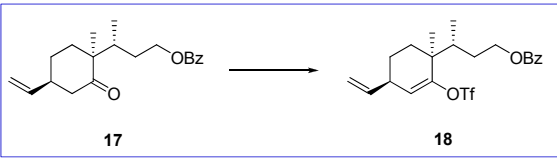
讨论

有机金属化合物与 α,β -不饱和羰基化合物反应时，既可以发生1,2-亲核加成，也可以发生1,4-亲核加成。以什么反应为主，跟亲核试剂的碱性有关，也与羰基旁的基团大小有关，还与试剂的空间位阻大小有关。 α,β -不饱和酮与有机锂试剂反应，主要得到1,2-亲核加成产物，而与格氏试剂反应，则要作具体分析。主要考虑酮羰基旁基团的大小，为了得到1,4-加成产物，一种常用的方法是在与试剂的加成格氏反应中加入约0.05 mol 卤化亚铜，或者用烷基酮锂进行反应。因此，在上面的反应中，加入了CuCN，主要发生1,4-加成反应，在酮羰基的 β 位引入了乙烯基。反应得到的非对映异构体的比例为5:1。这主要是由于受到15中侧链上两个甲基构型的影响，乙烯基只能从垂直纸面向内的方向引入，得到主产物17。当15中侧链上没有甲基时，得到两个非对映异构体的比例为1:1。

206

Advanced Organic Chemistry, Chapter 5, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University.

问题 5



提示

- ❖ 再次发生了由酮式到烯醇式的转变。
- ❖ 用什么试剂可以将OTf基团引入?

209

Advanced Organic Chemistry, Chapter 5, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University.

讨论

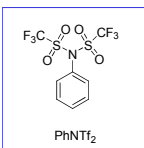
为了合成目标产物，在羰基的 β 位需要引入一个羰基，作者之前也尝试过在此处引入氨基或者含氧的基团，最后再将它们转变为羰基，但是都没有成功得到产物。因此这里作者采用乙烯基格氏试剂引入一个乙烯基，它在后面的转化中也可以变为羰基。

207

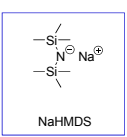
Advanced Organic Chemistry, Chapter 5, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University.

讨论

NaHMDS是一个高位阻非亲核性的强碱，它使酮的 α 位脱去质子，生成的烯醇化物通过和N-苯基双三氟甲磺酰亚胺(PhNTf₂)反应生成三氟甲磺酸烯醇酯。在低温下(-78 °C)，利用大体积的硅烷基氨基化合物NaHMDS脱质子的反应受动力学控制，可以控制烯醇化的区域选择性。在上一步中无法进行分离的非对映异构体在这一步中可以进行分离。



PhNTf₂



NaHMDS

208

Advanced Organic Chemistry, Chapter 5, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University.

讨论

上面说到作者在前一步曾合成了与**17**类似的羰基β位为氰基的化合物，但最终将其放弃，主要原因是该化合物不能在这步反应中生成相应的三氟甲磺酸烯醇酯，而是又生成**15**，是由于可以生成可稳定存在的CN⁻离子，从而发生了Michael加成逆反应。

15

304

Advanced Organic Chemistry, Chapter 5, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

卤代烃中的烃基与有机金属化合物的烃基用碳碳键连接起来形成一个新的分子，这类反应为卤代烃与金属有机化合物的偶联反应。这个反应中使用三氟甲磺酸酯代替卤代烃，它一样也可以与有机金属化合物发生偶联反应。一般说来，三氟甲磺酸酯的反应活性介于氯代物与碘代物之间、与溴代物类似。格氏试剂，烷基锂试剂都很容易与三级卤代烃、烯丙型和苯甲型卤代烃发生偶联反应，所以制备这些格氏试剂需要严格控制低温条件，以免自身发生偶联反应。而格氏试剂与一级、二级卤代烃的偶联反应需要在零价钯的催化作用下才能发生。

304

Advanced Organic Chemistry, Chapter 5, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

解答

17

18

NaHMDS, PhNTf₂, THF, -78 °C, 2.5 h, 81%

302

Advanced Organic Chemistry, Chapter 5, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

第一步的反应通过零价钯催化下三氟甲磺酸酯与格氏试剂的偶联反应将三甲基硅甲基引入到**20**中，随后用来构筑环外双键。

第二步是在碱性条件下水解酯从而脱去苯甲酰保护基。两步的总产率可以达到94%。

305

Advanced Organic Chemistry, Chapter 5, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

问题 6

18

20

提示

- ♣ 第一步发生了一个钯催化的偶联反应。
- ♣ 第二步是一个脱保护反应。

300

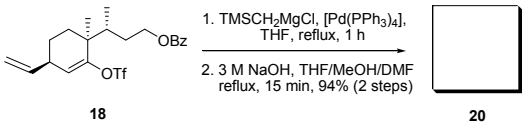
Advanced Organic Chemistry, Chapter 5, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

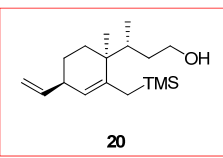
讨论

306

Advanced Organic Chemistry, Chapter 5, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

解答



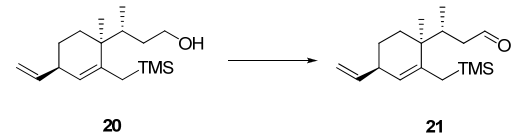


20

307

Advanced Organic Chemistry, Chapter 5, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

解答

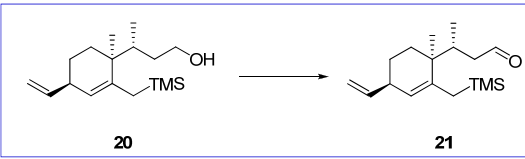


TPAP, NMO, M.S. (4 Å), CH₂Cl₂, 0 °C, 1 h, 75%

349

Advanced Organic Chemistry, Chapter 5, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

问题 7



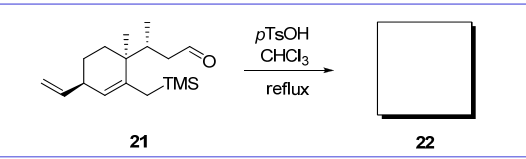
提示

- 这是一个氧化反应。
- 哪些试剂可以将羟基氧化为羰基？

308

Advanced Organic Chemistry, Chapter 5, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

问题 8



提示

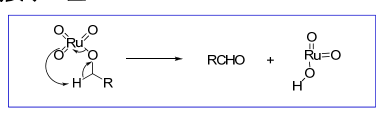
- 这步反应是这篇全合成工作的一个亮点，构筑了一个漂亮的并环体系。
- 发生了一个分子内的环化反应。

344

Advanced Organic Chemistry, Chapter 5, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

TPAP(四正丙基过钌酸铵, (Pr)₄NRuO₄)常用来将醇氧化到醛, 但延长反应时间有可能高产率地氧化到酸。由于反应在中性的条件下进行, 底物外消旋化的可能性相对于使用包含铬的氧化剂要小一些。



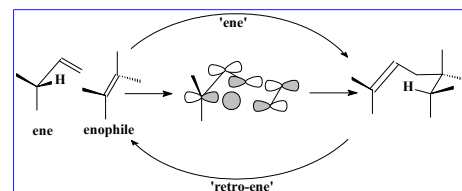
该氧化反应的机理与高碘酸盐作用下的烯烃氧化断裂类似, 首先形成的中间体是酯, 在这里是一个氧化态为7价的过钌酸酯, 随后β-消除生成醛和5价的钌酸。NMO (N-甲基吗啉-N-氧化物)是用于再生过钌酸盐, 所以必须加入化学计量的氧化剂。

300

Advanced Organic Chemistry, Chapter 5, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

Simple Chirality Transfer in the Ene (Retroene) Reaction

The simplest all-carbon ene reaction



This reaction has features in common with both the Diels-Alder reaction and the [1,5] sigmatropic rearrangement of hydrogen, but the transition-state geometry (TSG) which results from overlap or orbitals is more like that of the [2,3] sigmatropic rearrangement.

376

Stereochemistry, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

Simple Chirality Transfer in the Ene (Retroene) Reaction

The ene reaction and its reverse, the retroene reaction, are pericyclic reactions: bonds are made and broken concertedly in a cyclic transition state involving six electrons and the symmetry of the orbitals involved is appropriate for this to occur.

343

Stereochemistry, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

The Ene Reactions

ene using aldehyde

ene using aldehyde

344

Stereochemistry, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

Simple Chirality Transfer in the Ene (Retroene) Reaction

Since there is a single sp^3 -centre available in ene reaction ensemble, simple chirality transfer requires this to be the chiral centre and one of two double bonds to be configured.

diastereoisomers

Two transition state to diastereoisomeric products

344

Stereochemistry, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

Simple Chirality Transfer in the Ene (Retroene) Reaction

SEt
Me
OSiMe₂Bu'

+ PhCHO

$\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, -78^\circ\text{C}]{\text{Me}_2\text{AlCl}}$

Ph
OH
SEt
OSiMe₂Bu'

Transition state model showing a chiral aluminum complex and a chiral auxiliary.

347

Stereochemistry, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

Simple Chirality Transfer in the Ene (Retroene) Reaction

Ph
D
iPr
MeO₂CN
NCO₂Me

Transition state model showing a chiral aluminum complex and a chiral auxiliary.

Both diastereoisomeric products are formed in the reaction in which the *S/R* ratio at the new chiral centre in the product is the same as the D/H ratio at the vinyl position.

346

Stereochemistry, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

The Ene Reactions

ene using aldehyde

ene using aldehyde

348

Stereochemistry, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

Simple Chirality Transfer in the Ene (Retroene) Reaction

Some of the the most useful stereoselective ene/retroene reactions have one or more carbon atoms in the ene or enophile components replaced by heteroatoms. Thus the role of the enophile is often taken on by N=N, C=O, O=O, etc., in stead of C=C or C≡C. With a carbonyl group as the enophile, the ene reaction can be catalysed by Lewis acids, e.g. SnCl₄ or R₃Al, which coordinate with the oxygen of the carbonyl group and greatly reduce the temperature at which the reaction will take place.

Stereochemistry, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University, 310

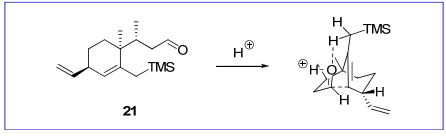
讨论

值得一提的是底物中的三甲基硅基(TMS)对于carbonyl-ene反应尤其重要, 当底物中没有三甲基硅基时, 在相同的反应条件下无法得到想要的产物, 可能是由于三甲基硅基的引入增加了所连亚甲基的酸性, 使得分子内的carbonyl-ene反应可以顺利进行。

Advanced Organic Chemistry, Chapter 5, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University, 320

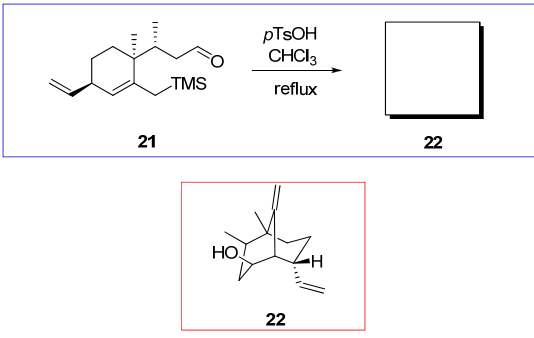
讨论

从化合物**21**到**22**发生了一个Lewis酸催化的分子内carbonyl-ene反应。在对甲苯磺酸(*p*-TsOH)的催化下, 通过分子内的carbonyl-ene反应一步构建出了目标分子的双环[3.3.1]壬烷骨架, 含有五个不对称的手性中心, 同时又引入了环外双键。可以说, 这一步反应是这篇全合成工作的一个画龙点睛之笔。



Advanced Organic Chemistry, Chapter 5, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University, 320

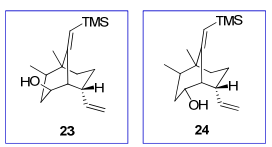
解答



Advanced Organic Chemistry, Chapter 5, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University, 320

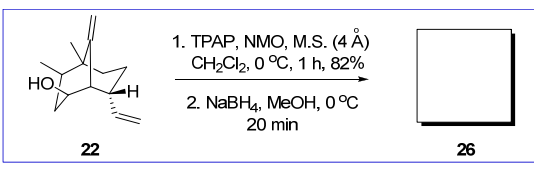
讨论

作者最初尝试了多种Lewis酸, 如ZnCl₂、SnCl₄、BF₃·Et₂O等, 得到化合物**22**的产率都不高。当使用0.2 mol%对甲苯磺酸(*p*-TsOH)作为催化剂时, 作者得到了85%的环化产率, 尽管得到了含有三个化合物的混合物(**22**:**23**:**24** = 28:67:5), 但这样的结果说明分子内的carbonyl-ene反应是可以用来构筑目标分子的骨架。当作者将对甲苯磺酸的用量增加到10 mol%时, 以96%的产率立体选择性地得到了所需的目标分子**22**。产物**22**中羟基的立体化学是由ene反应的过渡态决定的。作者通过二维核磁共振技术及NOE的表征证实了**22**的立体化学。



Advanced Organic Chemistry, Chapter 5, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University, 324

问题 9



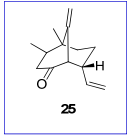
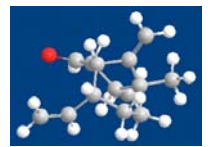
提示

- 第一步是氧化反应, 哪个基团被氧化了?
- 第二步是还原反应, 哪个基团被还原了?

Advanced Organic Chemistry, Chapter 5, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University, 324

讨论

这两步反应用来调整二级羟基的立体化学。第一步是我们前面讨论过的一个氧化反应，用来将羟基氧化为羰基。**22**中的羟基在TPAP的氧化下转变为酮羰基，得到化合物**25**。接下来**25**中的羰基又被 NaBH_4 还原回羟基。两步反应总的结果就是使羟基的立体化学发生翻转，其原因在于羟基处于平伏键更稳定。

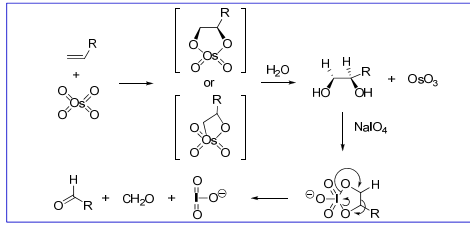



325

Advanced Organic Chemistry, Chapter 5, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

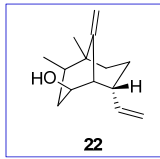
在Lemieux-Johnson氧化反应中，双键首先在四氧化锇的作用下发生双羟基化，生成一个顺式的二醇和六价锇的氧化物。随后，高碘酸盐与生成的二醇反应形成高碘酸的二酯，无论顺式二醇还是反式二醇，这一步都可以发生。然后酯进一步分解生成醛、甲醛和高碘酸根阴离子。



329

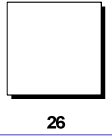
Advanced Organic Chemistry, Chapter 5, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

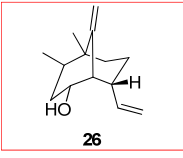
解答



1. TPAP, NMO, M.S. (4 Å)
 CH_2Cl_2 , 0 °C, 1 h, 82%

2. NaBH_4 , MeOH, 0 °C
20 min





26

326

Advanced Organic Chemistry, Chapter 5, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

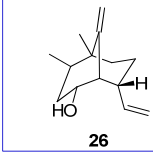
讨论

OsO_4 在非水溶剂如乙醚和四氢呋喃中也能将烯烃氧化成顺式加成的邻二醇。加入高碘酸盐的作用有两个：首先它可以使二醇氧化断裂形成醛；此外，它还可以将六价锇再氧化为八价锇，高碘酸的氧化态也因此从七价被还原成五价。所以一般加入几倍当量的高碘酸盐。

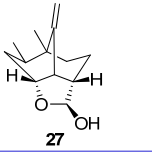
329

Advanced Organic Chemistry, Chapter 5, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

问题 10



→



提示

- ♣ 首先发生Lemieux-Johnson氧化反应，什么官能团被氧化了？
- ♣ 这个氧化反应的机理是什么？

327

Advanced Organic Chemistry, Chapter 5, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

其它可以将双键氧化断裂的试剂还有高锰酸钾和臭氧等。冷，稀的高锰酸钾溶液可以氧化烯烃为顺式邻二醇。因为生成的邻二醇会进一步氧化裂解为酮，酸或酮酸的混合物，此反应的产率不高。在较强烈的反应条件下，如酸性，碱性或加热，可得到氧化裂解产物。利用烯烃在低温和惰性溶剂如四氯化碳中的臭氧化反应，以及进一步的二级臭氧化物被水解成醛和酮的臭氧化物分解反应，也可以实现由双键到醛的转化。但由于在反应后会生成一分子的双氧水，因而生成的醛会被进一步氧化成酸。为避免醛被氧化，在水或酸分解时常加入Zn，使双氧水与Zn结合生成氢氧化锌，也可用二甲硫醚代替生成二甲亚砷。

330

Advanced Organic Chemistry, Chapter 5, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

在底物**26**中有两个双键，利用Lemieux-Johnson氧化反应可以实现区域选择性。而高锰酸钾和臭氧的氧化条件都比较剧烈，反应不易控制，因而难以实现对双键的区域选择性氧化。

氧化得到的醛基又进一步与二级羟基发生分子内的缩合反应，得到半缩醛**27**。

334

Advanced Organic Chemistry, Chapter 5, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

将AgNO₃与Na₂CO₃反应得到Ag₂CO₃沉积到Celite上，得到的混合物被称为Fetizon试剂。它常用来将醇氧化为醛酮。在这个反应中，半缩醛**27**被Ag₂CO₃氧化为内酯**28**。

334

Advanced Organic Chemistry, Chapter 5, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

解答

26 → **27**

OsO₄, NaIO₄, 2,6-lutidine, dioxane/H₂O, RT, 26 h, 69% (from **25**)

2,6-lutidine

332

Advanced Organic Chemistry, Chapter 5, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

解答

27 → **28**

Ag₂CO₃
benzene
reflux, 1 h
94 %

28

335

Advanced Organic Chemistry, Chapter 5, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

问题 11

27 → **28**

Ag₂CO₃
benzene
reflux, 1 h
94 %

提示

❖ 这是一个氧化反应，哪个官能团被氧化了？

333

Advanced Organic Chemistry, Chapter 5, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

问题 12

28 → **(+)-Upial (1)**

1.
2.

提示

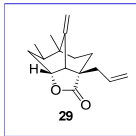
- ❖ 第一步引入一个烯丙基。
- ❖ 引入的烯丙基在第二步反应中被氧化。
- ❖ 第二步还是Lemieux-Johnson氧化反应。

336

Advanced Organic Chemistry, Chapter 5, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

第一步，由于内酯**28**的 α 位H具有酸性，在LDA(二异丙基胺锂)的作用下与烯丙基碘化物发生内酯烯丙基化反应，生成化合物**29**。反应的立体化学得以保持符合构型改变最小原理。



第二步双键发生Lemieux-Johnson氧化反应，得到目标分子**1**。反应机理前面已经讲过，这里不再赘述。

337

Advanced Organic Chemistry, Chapter 5, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

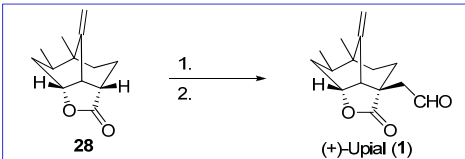
参考文献

- G. Schulte, P. J. Scheuer, O. J. McConnell, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 552.
- M. J. Taschner, A. Shahripour, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 5570.
- a) H. Nagaoka, K. Shibuya, Y. Yamada, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1501; b) H. Nagaoka, K. Shibuya, Y. Yamada, *Tetrahedron* **1994**, 50, 661.
- B. B. Snider, S. V. O'Neil, *Tetrahedron* **1995**, 51, 12983.
- E. Friedrich, W. Lutz, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1977**, 16, 413.
- a) C. A. Hoeger, W. H. Okamura, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 26. b) P. A. Grieco, D. T. Parker, R. P. Nargund, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5568. c) L. A. Paquette, R. J. Ross, J. P. Springer, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 6192. d) R. A. Holton, R. R. Jiao, H. B. Kim, A. D. Williams, S. Harusawa, R. E. Lowenthal, S. Yagai, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 6558. e) P. A. Grieco, R. P. Nargund, D. T. Parker, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 6287.
- a) I. Fleming, I. Paterson, *Synthesis* **1979**, 736. b) I. Ryu, S. Murai, Y. Hatayama, N. Sonoda, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 3455. c) P. A. Zoretic, R. J. Chambers, G. D. Marbury, A. A. Riebiro, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2981. d) J. H. Rigby, A. S. Kotnis, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4943. e) M. E. Jung, Y.-G. Pan, M. W. Rathke, D. F. Sullivan, R. P. Woodbury, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3961.
- Y. Ito, T. Hirao, T. Saegusa, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 1011.
- R. C. Larock, T. R. Hightower, G. A. Kraus, P. Hahn, D. Zheng, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2423.
- D. Yang, M. Yang, N.-Y. Zhu, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3749.
- A. Srikrishna, P. R. Kumar, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6867.
- H. Helmboldt, D. Kohler, M. Hiersemann, *Org. Lett.* **2006**, 8, 1573.

338

Advanced Organic Chemistry, Chapter 5, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

解答



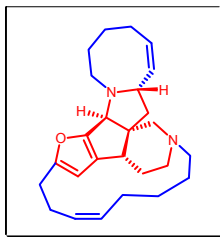
1. LDA, THF/HMPA, allyl iodide, -78 to 0 °C, 1 h, 75%
2. OsO₄, NaIO₄, 2,6-lutidine, dioxane/H₂O, RT, 24 h, 67%

338

Advanced Organic Chemistry, Chapter 5, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

第六章 (+)-Nakadomarin A 的合成

(M. A. Kerr, 2007)

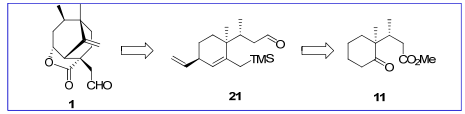


344

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

结论

在整个全合成工作中，分子内的carbonyl-ene反应是最为关键的一步，Toshio Honda教授由简单的光学纯的原料**11**出发，通过9步反应合成出ene反应的前体**21**，随后发生的Lewis酸催化下的分子内carbonyl-ene反应一步就立体选择性的构建出了目标分子(+)-Upial (**1**)的双环[3.3.1]壬烷骨架，它具有5个手性中心，并同时引入了环外双键。对比以前对于Upial骨架的构筑，分子内的carbonyl-ene反应得应用使得反应步骤大大减少。从原料**11**到最终产物共经历了15步反应，总产率10.2%。这篇工作对于以后类似双环体系的合成提供了新的思路。



339

Advanced Organic Chemistry, Chapter 5, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

背景介绍

(+)-Nakadomarin A

- ✓ Nakadomarin A 在1997年由Kobayash从一种 Okinawa 海洋生物海绵中分离得到¹，是唯一已知的Manzamines家族中包含一个咪唑环的成员，因而显得独特。
- ✓ 包含了一系列潜在的生物活性，如抗癌性和抗菌性，但由于在天然材料中的有限可得性(1 kg湿海绵可分离得到6mg)²，大大限制了它的进一步研发。
- ✓ 除了潜在的生物活性价值外，独特的结构也吸引了大批合成化学家。

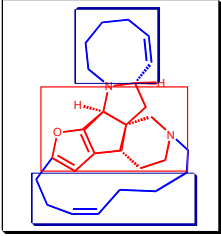
342

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

(+)-Nakadomarin A 的结构特点

由中心6/5/5/5四环的核两侧分别并一个8元环和15元环的翼组成

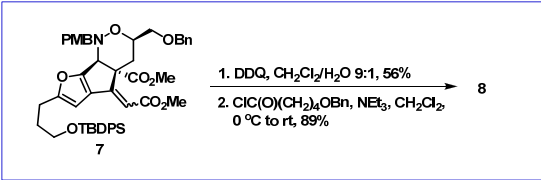
并四环的核中包含了三个不同的杂环、4个手性中心及一个手性季碳



343

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题总览

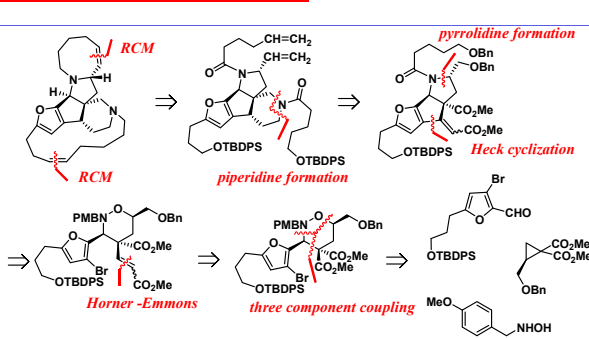


1. DDQ, CH₂Cl₂/H₂O 9:1, 56%
2. ClC(O)(CH₂)₄OBn, NEt₃, CH₂Cl₂, 0 °C to rt, 89%

346

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

(+)-Nakadomarin A 的逆合成分析

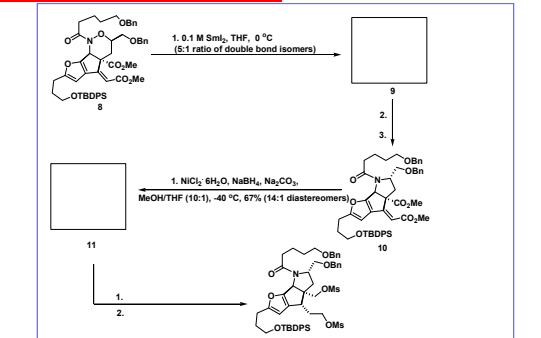


RCM, piperidine formation, Heck cyclization, Horner-Emmons, three component coupling

344

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题总览

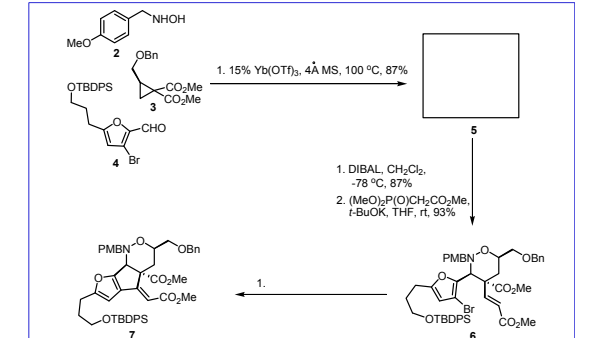


1. 0.1 M SmI₂, THF, 0 °C (5:1 ratio of double bond isomers)
2. 1. NiCl₂ 6H₂O, NaBH₄, Na₂CO₃, MeOH/THF (10:1), -40 °C, 67% (14:1 diastereomers)
1. 1. 2.

347

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题总览

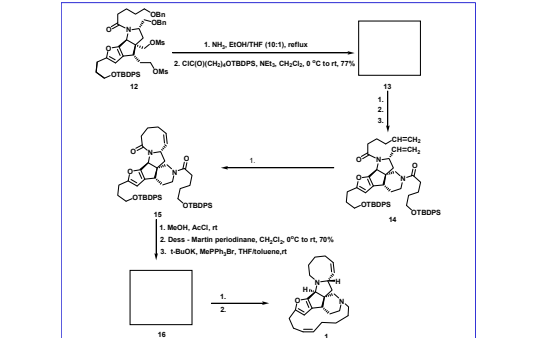


1. 15% Yb(OTf)₃, 4 Å MS, 100 °C, 87%
2. 1. DIBAL, CH₂Cl₂, -78 °C, 87%
2. (MeO)₂P(O)CH₂CO₂Me, t-BuOK, THF, rt, 93%
1.

346

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题总览



1. NH₃, EtOH/THF (15:1), reflux
2. ClC(O)(CH₂)₄OTBDPS, NEt₃, CH₂Cl₂, 0 °C to rt, 77%
1. 1. 2. 3.
1. 1. MeOH, AcCl, rt
2. Dess - Martin periodinane, CH₂Cl₂, 0 °C to rt, 76%
3. t-BuOK, MePPH₂Br, THF/solvent, rt
1. 2.

348

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 1

Reaction scheme showing the synthesis of compound 5 from a starting material containing a nitro group, an aldehyde, and a bromide, catalyzed by Yb(OTf)₃. The reaction conditions are 1. 15% Yb(OTf)₃, 4 Å MS, 100 °C, 87%.

提示

❖ 此步为Lewis酸催化的三组分环加成反应，反应的起端点在什么地方？

340

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

2003年，作者报道了硝酮和环丙烷二酯在Lewis酸作用下形成噁嗪的反应。之后为提高该方法的底物范围，将原料中的硝酮改为由羟胺和醛产生，后经三组分环加成得到产物。

Reaction scheme showing the synthesis of a thiazine derivative from a hydroxylamine (R¹-NHOH) and an aldehyde (R²CHO), catalyzed by Yb(OTf)₃. The reaction involves a three-component ring addition.

352

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

硝酮是指含有如下基团的化合物。由于N→O极性键的存在，使得硝酮可作为1,3-偶极体，与烯烃发生1,3-偶极环加成反应，生成含有氮、氧杂原子的异噁唑啉类杂环化合物。也可以发生前面章节中讲过的与亲核试剂的加成反应。

Chemical structure of a nitro compound showing the N→O dipole.

360

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

在该反应中，由于Yb(OTf)₃与酯的配位作用，环丙烷可能经历了电荷分离极化，使环丙烷中受限制的C-C单键极化、削弱，而使用传统的Lewis酸催化作用不如Yb(OTf)₃。

Diagram illustrating the coordination of Yb(OTf)₃ to an ester group, leading to charge separation and polarization of the cyclopropane ring.

363

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

硝酮常见的合成方法主要有以下4种：

- ① N,N-二取代羟胺的氧化法，此类反应虽然条件较温和，但是反应时间都较长，常常伴有副反应发生，而且原料转化率低，产物收率低；
- ② 肟与卤代烃的反应，采用该种合成方法得到的往往是硝酮和肟醚的混合物，不仅收率较低，而且分离比较困难；
- ③ 噁丙酮的重排法，采用该方法可得到硝酮，但同时还生成酰胺等副产物；
- ④ N-烷基羟胺与羰基化合物的反应，该法是目前合成硝酮最常用的方法。

364

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

在作者所做的研究实验中，由核磁共振谱和单晶X射线衍射证实，新形成的1,2-四氢噁嗪上C3和C6上的取代基总是成顺式的关系。作者对其过渡态提出了如下三种可能的反应过程模型：

Three proposed transition state models for the formation of 1,2-tetrahydrothiazine, labeled I, II, and III.

364

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答

TBDPS: *tert*-Butyldiphenylsilyl

PMB: *p*-Methoxybenzyl

366

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

第二步为Horner-Emmons反应，卤代烃与三烷氧基磷反应生成磷酸酯，在碱的作用下与羰基化合物反应生成烯烃。与Wittig反应比较，碳负离子反应性高，制备方便，生成的水溶性磷酸盐易除去，有利于烯烃的提纯。

369

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 2

提示

- ❖ DIBAL是一种还原剂，选择性地将酯基还原。
- ❖ 第二步生成烯烃的人名反应是什么？

366

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答

369

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

首先是用DIBAL将酯基还原。若控制在低温下反应，可以将还原控制在醛这一步；如果是在冰浴下反应则得到醇。

在此还原反应中，方向向外的酯基具有优先还原性。此外，作者测试了5的水解反应，酯基的优先反应性与前同。但作者所进行的模型研究，并未找到其具体原因。

367

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

生成E-和Z-烯烃的反应驱动力是什么？

通常[2+2]环加成的立体选择性取决于叶立德。它们一般被分为三种类型：A) 负电荷旁边具有共轭取代基或者能使负离子稳定的取代基如羰基等的叶立德(所谓的稳定叶立德57), B) 具有较弱稳定作用的叶立德(半稳定叶立德59)和 C) 临近基团没有任何稳定作用的叶立德(不稳定叶立德60)。第一类叶立德由于存在交替的烯醇结构58而格外稳定。这种叶立德通常可以存放数月,且不用像59和60一样需要原位生成。可以参考以下几条原则来预测反应结果：

- 稳定叶立德的Wittig反应是E-构型选择性的。
- 不稳定叶立德的Wittig反应是Z-构型选择性的。
- 半稳定叶立德生成的是E-和Z-构型烯烃的混合物。

369

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

为了解释这种现象，需要考虑两个独立的过程。首先也是最重要的一个过程是氧杂磷杂环丁烷的形成。原则上叶立德对醛的加成生成取代双键为*Z*或者*E*型的两个异构体。接下来的消除反应是立体专一性的，其中氧或者磷处于一个顺式的半平面过渡态中。对于不稳定的叶立德类似于**61**的氧杂磷杂环丁烷的顺式非对映异构体优先形成。这一步是动力学控制的，因此不可逆，主要生成的*Z*-烯炔也反映了这一点。

另一方面，**57**的稳定性使得反应生成了一个可逆的氧杂磷杂环丁烷，异构体**63**和**65**可以通过原料进行相互的转化。这一步的立体选择性是由热力学控制的。更稳定的四元环是反式的**65**，其中较大的基团在环上处于反位。消除三苯基氧磷后反应产物只有*E*-烯炔**66**。

364
Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

以上的机理并不能解释所有的实验数据。目前主要用核磁共振方法来研究活泼Wittig试剂的反应中间体。但是对于偶极中间体（3a和3b）是否存在及它们之间的相互转换，现在仍有争议。有证据显示磷叶立德1可以与羰基发生[2+2]环加成反应，直接生成含氧的四元环4a和4b。并且产物5的立体化学与叶立德1和2羰基的加成以及4a和4b中间体之间的平衡有关。Bruce Maryanoff和Reitz研究了它们之间的平衡，将其称为“立体化学移动”（Stereochemical drift）。

364
Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

362
Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

如果临近负电荷的取代基是三键或双键，这属于半稳定的叶立德，因此生成的是*E/Z*-混合物。在这里热力学和动力学控制的途径都不占优势。

有些稳定性的叶立德过于稳定以致反应性很差。这种情况下我们一般使用磷酸酯代替膦盐。

366
Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

不稳定的Wittig试剂与醛和酮反应时第一步的速率都较快，但第三步成环反应速率较慢，是速控步。反之：

360
Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

A: RO-C(=O)-PPh_3 (57) $\rightleftharpoons$ RO-C(=O)-PPh_3 (58)

B: Aryl-C(=O)-PPh_3 (59)

C: Alkyl-C(=O)-PPh_3 (60)

366
Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

Still改进
以四氢呋喃作溶剂，用强吸电子基（三氟乙基）取代的磷酸酯在强解离环境下（KHMDs与18-冠-6）反应，HWE反应的双键构型反转，生成以Z型烯烃为主的产物。这个方法称为Still改进。

367

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

Takai反应: 通常认为在二氯化铬的作用下偕二卤化物12转化成二铬配合物13，再和醛5反应生成产物14。

这种方法非常适合从醛和偕二卤化物制备反式双键。
Takai反应的E/Z选择性通常会高于90:10，有时甚至会达到99:1。除了少数例外，通过含有硅基的Wittig试剂制备烯基硅烷是不可行的。

Peterson 反应:
McMurry 反应:

370

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

Michaelis-Arbuzov反应，又称Arbuzov反应（阿尔布佐夫反应）

当A和B为R、RO或Ar时，中间产物磷盐一般不稳定，在室温就可分解为磷酸酯。而当A和B为ArO时，生成的磷盐十分稳定，只有在高温下或在碱性条件下才能分解。

August Michaelis于1898年发现，而后Aleksandr Erminingeldovich Arbuzov)对反应作了进一步的研究，是生成C-P键的重要反应之一，在大多数情况下产率较好。生成的磷酸酯是Horner-Wadsworth-Emmons反应的起始原料。

368

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

McMurry反应: 两分子酮或醛在钛氯化物（如三氯化钛）和还原剂的作用下偶联成为烯烃的反应。最初的McMurry反应需要使用TiCl₃和LiAlH₄的混合物来产生低价钛试剂，不过现在已经开发出了多种用TiCl₄或TiCl₃和还原剂（如钾、锌、镁等）来制取的方法。该反应中涉及到的频哪醇偶联反应也进行了羰基化合物的还原偶联。

374

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

Perkow反应
亚磷酸三烷基酯与卤代酮反应生成烯基二烷基磷酸酯和卤代烃，此反应常为Michaelis-Arbuzov反应的副反应。

369

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

Corey-Fuchs反应: 醛与四溴化碳和三苯基膦反应，生成二溴烯烃，然后再用正丁基锂处理而得到末端炔烃。

372

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

Peterson烯炔合成: α -硅基碳负离子 (如格氏试剂) 与醛酮加成生成 β -羟基有机硅烷, 而后发生消除生成烯炔的反应。

同一条件下, 用 β -羟基硅烷的两个非对映体分别发生消除, 可以分别得到顺式和反式的烯炔。此外, 同一个 β -羟基硅烷在酸和碱介质中分别发生消除, 也分别生成构型相反的烯炔。利用此性质可以控制产物烯炔的构型。

373

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

Julia olefination: 苯基磺与醛或酮作用并官能团化生成酯, 然后在还原剂 (如钠汞齐、二碘化钨) 作用下发生还原消除生成烯炔的反应。反应的主要产物是反式烯炔。

376

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

羟基硅烷在碱作用下生成烷氧基负离子, 进攻硅原子, 形成四元环的中间体 (推测), 然后发生顺式消除生成烯炔。

374

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

377

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

在酸作用下, 羟基质子化, 然后水作亲核试剂, 进攻硅原子, 发生E2消除生成烯炔。过渡态中硅基与质子化的羟基呈反式消除构象。

376

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

Krich:

378

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

Julia-Kocienski 烯炔合成

378

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

此步人名反应为Heck反应，反应物主要为卤代芳烃(碘、溴)与烯烃反应，生成芳香取代烯烃。该反应的催化剂通常用Pd(0), Pd(II)或含Pd 配合物。催化过程如下：

382

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

Bamford-Stevens-Shapiro 烯炔化反应

酮与胺的反应

388

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

在分子内反应中，熵因素成为绝对主导作用³，由于较少的空间需求，大多数反应都是按*exo-trig*的方式进行的（如下图所示），虽然三元和四元环也可以形成，但形成五元环更有优势。*endo-trig*的模式要求烯烃双键移到 π -配合物中间体环的内部，这需要它和苯环间更多的自由空间以便自由扭曲至适当的构型。6中发生Heck反应的空间有限，因此只形成了五元环。

389

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 3

提示

- ❖ 用钯催化合成五元碳环，为什么不是六元环？
- ❖ 体系中还有另一种重金属离子参与，它的作用是什么？

384

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

Heck反应有时加入银离子，如Ag₂CO₃, AgNO₃, Ag₂SO₄等，带正电荷的这类离子随着反应的进行一直存在着，伴随着生成AgX，推动反应向正反应进行。

此外，银离子还可以避免去硅烷化反应的发生，在下面的反应中，如果没有银离子，反应的产率只有12%，如下图所示⁴：

384

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答

1. $\text{Pd(PPh}_3)_4$, Ag_2SO_4 , NEt_3 , DMF, reflux, 82%

305

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

除此条件外，去PMB保护基的方法还有：

1. 硝酸铈铵(CAN), CH_3CN , H_2O , 室温12 h, 96%收率^{5,6}。苯基酰胺在上述条件下不能裂解，有些用于裂解苯基的方法也对PMB基团的离去有效。CAN也常用于从氮磺酸中离去PMB基团。
2. $t\text{-BuLi}$, THF, -78°C , O_2 , 60%收率⁷。
3. H_2 , PdCl_2 , EtOAc , AcOH , 室温, 90%收率⁸。
4. AlCl_3 , 苯甲醚, 室温, 81%~96%收率⁹。
5. TFA, 回流¹⁰。

306

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 4

1. DDQ, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ 9:1, 56%
2. $\text{ClC(O)(CH}_2)_4\text{OBn}$, NEt_3 , CH_2Cl_2 , 0°C to rt, 89%

提示

- ❖ DDQ氧化，脱去哪个保护基团？
- ❖ 第二步是在碱作用下，酰基化形成酰胺。

306

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

第一步去保护产率较低是因为产物过度氧化为亚胺，副产物结构如下：

17

307

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 4

第一步为去PMB保护基的反应。此方法一般不能断裂苯醚键。*O*-PMB醚键比保护在胺上的 *N*-PMB键优先去保护。下列基团在此条件下均稳定存在：酮、缩醛、环氧化合物、烯烃、甲苯磺酸盐、MOM和MEM醚、THP醚、醋酸酯、苄氧甲基（BOM）醚、硼酸酯和TBDMS醚等。

307

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答

1. DDQ, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ 9:1, 56%
2. $\text{ClC(O)(CH}_2)_4\text{OBn}$, NEt_3 , CH_2Cl_2 , 0°C to rt, 89%

8

308

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 5

提示

- ❖ 第一步是重要的一步，将N-O键切断，为之后形成吡咯环作准备。请注意吡咯环上新手性中心的确立。
- ❖ 为什么在问题4中要先进行取代反应，目的是什么？

304

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

作者原本打算通过三组分偶联及一系列反应得到中间产物**18**，再经过N-O键断裂合成吡咯环后，通过烯烃复分解反应合并末端烯烃直接得到含氮环辛烯骨架。然而，**18**在各种已知的条件下切断N-O键得到的结果或是不反应，或是这个分子骨架结构被破坏。在吡咯环化学的发展中指出，氮原子上和6-位有烷基取代的噁唑很难切断而形成吡咯，而在氮原子上引入吸电子基团（如酰胺）则可活化N-O键从而实现其断裂¹¹。然而在噁唑上通过环加成直接引入酰胺是不可能的，因此作者选择了允许氮去保护和酰化的羟胺**2**作为合适的原料。

No N-O Bond Cleaved Product

304

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

在四氢呋喃中的0.1 mol·L⁻¹ SmI₂溶液呈深蓝色，由于该试剂具有较强的氧化电位，而且有很强的亲氧能力，故可促进反应的化学选择性和非对映选择性，成为广泛使用的单电子转移还原剂和偶联剂，可用于构造复杂的有机化合物。

用SmI₂还原切断N-O键，其切断产物氨基醇**9**很易内酯化，因此纯化后立即甲磺酰化，而甲磺酰化产物也不稳定，在纯化后的30分钟内即可分解，因此作者将氨基醇产物通过三步连续的反应快速得到含吡咯环的产物。

选择性地将其基甲磺酰化后，加入碱，通过S_N2 关环得到trans-2,5-吡咯产物，并确立了手性中心。

302

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答

2. MsCl, NEt₃, DMAP, CH₂Cl₂, 0 °C.
3. *t*-BuOK, THF, -25 °C.

305

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

选择性地将其基甲磺酰化后，加入碱，通过S_N2 关环得到trans-2,5-吡咯产物。这里需要明确的是为什么要将**8**上的N还原后酰基化再进行N-O键的切断？

300

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 6

提示

- ❖ 氯化镍和硼氢化钠的作用是使烯烃双键还原。
- ❖ 产生了中心核上的第4个手性中心。
- ❖ 产物手性是如何确立的？

306

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

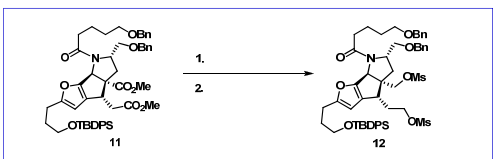
用于烯烃加氢的硼化镍通常是在水或甲醇中制备的，但是考虑到 $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 、 NaBH_4 和反应原料的溶解性，可采用 THF 与甲醇、乙醇、正丙醇的混合溶液。实验证明使用甲醇的溶液便于过滤处理，THF 与甲醇的混合比例可以在不影响反应结果的情况下从 16:1 到 1:6 变化。此外，由于 NaBH_4 与 Ni(II) 盐的反应放热（见下式），会导致大量氢气的释放，因此反应的温度要低。

$$4\text{NaBH}_4 + 2\text{NiCl}_2 + 9\text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{Ni}_2\text{B} + 3\text{H}_3\text{BO}_3 + 4\text{NaCl} + 12.5\text{H}_2$$

307

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 7



提示

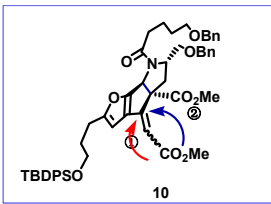
- 为了控制非对映异构体的比例，须小心控制反应的温度。
- 这是将酯基转化成甲磺酸酯的反应，需分两步进行，分别为酯还原和双甲磺酰基化反应。

400

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

从理论上讲，氢化物进攻的方向应该是从 10 的凹面，即路线 2，然而由于中心并三环的平面性非常好而且酯基的空阻效应，使得进攻的方向是从与邻近甲酯相反的路线 1 开始，得到所需产物 11。



308

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

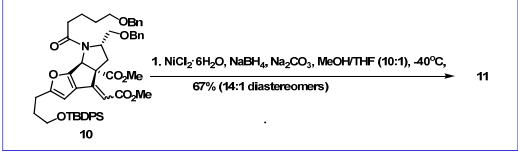
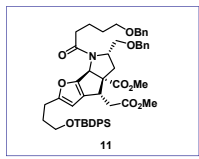
用四氢铝锂将双酯还原为一级醇后，在催化量的 DMAP 的存在下，可方便快速地得到甲磺酰化的产物。

DMAP (4-二甲氨基吡啶) 是一种广泛应用于化学合成的新型高效催化剂，在有机合成、药物合成、农药、染料、香料等合成的酰化、烷基化、醚化等多种类型的反应中有较高的催化能力，对提高收率有极其明显的效果。其优点为用量少，通常每摩尔反应物只需用到 0.05-0.2 毫摩尔即可；反应条件温和，一般室温下即可进行反应；溶剂选择范围广，常规溶剂均可适用；反应时间大大缩短；反应的收率高。

404

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答

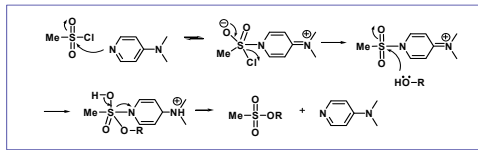



300

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

DMAP 的催化机理在于吡啶环上的二甲氨基的两个甲基的斥电子效应，增加了吡啶环中氮原子的电子云密度，使 4-DMAP 的偶极距由吡啶的 2.33 D 增加到 4.40 D，亲核性明显增强，即使在非极性溶剂中，4-DMAP 与酰化试剂也形成高浓度的 N-酰基-4-二甲氨基吡啶盐。该盐分子中心电荷分散，使其形成一个连接不紧密的离子对，在酸碱催化下，与酚、醇、酸酐反应时，有利于活化的负离子基进行亲核进攻。



402

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答

1. LiAlH_4 , THF, 0°C .
 2. MsCl , NEt_3 , DMAP, CH_2Cl_2 , -78°C to rt, 79%.

403

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

在Kerr小组最初设计中, 用Grubbs 第一代催化剂催化得到的关环产物是5:3的顺反异构体的混合物, 柱色谱、银浸渍薄层色谱或正、反相HPLC均不能使其分离纯化。在参考了Nishida小组的工作后, 由于在15元环关环前体中引入酰胺基团有可能降低烯烃复分解所得大环产物的灵活性, 进而可以允许通过硅胶柱色谱对E和Z型异构体进行分离提纯, 从而得到所需构型。

406

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 8

提示

- ❖ 利用连续两个 $\text{S}_{\text{N}}2$ 取代反应得到哌啶环。
- ❖ 为什么第二步要引入一个含羰基的长链?

404

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

407

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

利用连续的 $\text{S}_{\text{N}}2$ 取代反应得到哌啶环后, 在 NEt_3 存在下, 再通过一个 $\text{S}_{\text{N}}2$ 取代得到产物13。

406

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答

408

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 9

提示

- ❖ 在BCl₃作用下脱苄基。
- ❖ 利用IBX将醇氧化为醛。
- ❖ 最后将醛基转化成碳碳双键，为RCM作准备。

400

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

邻碘酰苯甲酸(IBX) 是近十几年来被广泛应用于各种官能团转化的高价碘化物试剂之一，是著名的氧化剂Dess-Martin试剂(DMP) 的乙酰化前体，是一个易得、易操作、高效多功能的氧化剂。

IBX反应机理如下：
羟基化合物上的羟基进攻5价碘核快速缩合一分子水得到中间体，然后发生歧化反应生成羰基化合物与邻亚碘酰苯甲酸(IBA)。

442

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

脱去苄基的传统方法是催化氢解法，最常用的催化剂是Pd/C。与N-苄基相比，Pd/C 催化剂更易脱去O-苄基，但一些研究表明有时情况并非如此。Byungki. Son发现，用10% Pd/C作催化剂，在乙醇中，50℃下氢解23时，得到76%的24。进一步加酸或加压升温均不能脱去O-苄基。最后，以肼为氢给体，在80℃下才脱去了O-苄基¹²。这说明O-苄基受到了抑制作用。进一步研究表明O-苄基受抑制的原因是由于分子中胺官能团或体系中胺分子的存在。如：正壬基苄醚在高压下室温氢解20~24 h，苄基可全部脱去，而当在反应体系中加入5%的正丁基胺或N-苄基乙胺时，则不反应。这一结果为选择性地脱去N-苄基提供了方法。但需注意只有非芳香族胺的存在可以抑制O-苄基的脱去，而芳香胺如吡啶则无此作用。另外，这一抑制作用只对烷基苄醚有效，对芳香基苄醚则无效¹³。

440

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

生成相应的醛后通过Wittig烯化反应得到所要的末端烯烃，为形成大环作准备。

443

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

444

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答

1. BCl₃, CH₂Cl₂, -78 °C to -50 °C to rt, 71%
2. IBX, DMSO, rt
3. *t*-BuOK, MePPh₃Br, THF/toluene, rt, 30 - 45%

444

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 10

提示

- ❖ 这是一个新的形成烯烃的反应？
- ❖ 在烯烃关环复分解反应中生成了一个八元环。

445

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

448

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

关于烯烃关环复分解反应在过渡金属卡宾复合物催化下的反应机理，人们有多种不同的观点，但为大家所普遍接受的催化机理是由Chauvin在1971年提出的，包含一系列的过渡金属卡宾复合物和过渡金属杂环丁烷之间的环加成和环裂解过程。

446

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

究竟得到哪一种产物是在热力学参与和动力学限定作用下的结果。

下面是推测的催化循环¹⁴。商业可得的起始催化剂33先转变成在下面的机理中只出现一次母体催化剂41。41失去一个膦配体进入催化循环，因此是由42催化了10到11的转化。

449

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

这个分子内反应生成一个环状体系，因而被称作关环复分解反应(RCM)。在反应过程中，双烯36和金属亚烷基化合物37反应。经过中间体38有两种竞争的途径：A) RCM途径获得环加合物39和B)发生分子间反应形成聚合结构40(非环状的二烯复分解聚合(ADMET))。这个反应会因为有可能发生开环复分解反应(ROM)，也就是路径A的逆反应，以及开环复分解聚合反应(ROMP)(路径C)而变得更复杂¹³。

Yves Chauvin

Robert H. Grubbs

Richard R. Schrock

447

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

450

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

在这个解离型的路径中(这也是目前公认的主要途径),首先一个膦配体从中心金属原子上解离下来形成一个活泼的14电子中间体**42**。烯烃和亚烷基片断采取顺式配位后,16电子的烯烃络合物**43**发生[2+2]环加成反应得到杂金属环丁烷**44**。化合物**44**以对称的方式分解生成卡宾络合物**45**,乙烯被取代后生成**46**。反应中的每一步都是热力学控制的,所以整个RCM是可逆的。当额外的膦配体加入到反应混合物中的时候,反应按照一个缔合型机理进行,两个膦配体始终保持与金属离子成键。

424

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

1992年美国加州理工学院的Robert Grubbs发现了钌卡宾络合物**28**,并成功应用于降冰片烯的开环聚合反应。随后,他们对钌金属原子所连配体进行了筛选,于1995年对原催化剂作了改进,催化剂**29**不但具有比原催化剂更高的活性和相似的稳定性,而且更容易合成,称为第一代Grubbs催化剂,成为应用最为广泛的烯烃复分解催化剂。此后,Nolan小组和Grubbs小组几乎同时报道了催化性能更好的以氮杂环卡宾为配体的催化剂**30**、**31**,被称为第二代Grubbs催化剂。

424

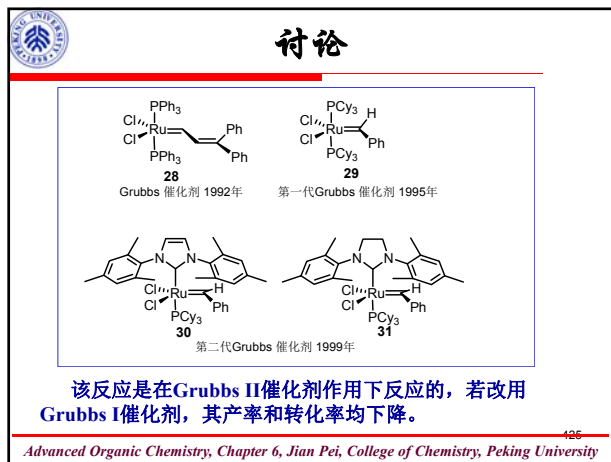
Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

烯烃复分解反应是有机化学中最重要也是最有用的反应类型之一,这种反应使得通常呈化学惰性的双键和叁键能够彼此偶联,极大地拓展了人们在构造化合物骨架时的想象空间,许多含有环状骨架的天然产物可以通过关环复分解反应来实现各种不同大小环的构建。

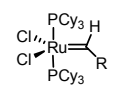
422

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

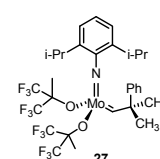


讨论

用于烯烃复分解反应的两类可能的催化体系是两种商品化的卡宾络合物**26**和**27**。钼络合物**27**是由Schrock发展的,是第一个用于此类反应的催化剂,但缺点是不稳定和不容易合成。新的Grubbs催化剂**26**因为其更稳定和易于合成而广受欢迎。



26

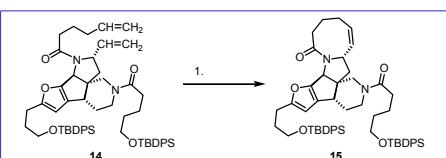


27

420

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答



14 → **15**



Grubbs II

1. 20 mol %, Grubbs II, CH₂Cl₂ (0.7 mM), reflux, 84%

426

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 11

15 $\xrightarrow{\begin{smallmatrix} 1. \text{ MeOH, AcCl, rt} \\ 2. \text{ Dess - Martin periodinane, CH}_2\text{Cl}_2, 0^\circ\text{C to rt, 70\%} \\ 3. \text{ t-BuOK, MePPh}_3\text{Br, THF/toluene, rt} \end{smallmatrix}}$ 16

提示

- ❖ 用乙酸脱硅保护基。
- ❖ 利用Dess - Martin试剂氧化醇为醛。

427

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答

15 $\xrightarrow{\begin{smallmatrix} 1. \text{ MeOH, AcCl, rt} \\ 2. \text{ Dess - Martin periodinane, CH}_2\text{Cl}_2, 0^\circ\text{C to rt, 70\%} \\ 3. \text{ t-BuOK, MePPh}_3\text{Br, THF/toluene, rt} \end{smallmatrix}}$ 16

16

430

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

TBDPS较为稳定，可用氟离子(如 $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{F}^-$ 等)在四氢呋喃溶液中脱去，也可用含水乙酸在室温下脱去。在这部反应过程中，通过向反应中滴加甲醇与乙酰氯混合液，以及滴加HCl溶液，使反应物脱硅保护基。

Dess-Martin (DMP) 试剂是在1983年首次报道，与其它高价碘化合物相比，DMP具有较好的溶解性，它可以在 CH_2Cl_2 等有机溶剂中选择性地把一级醇或二级醇分别氧化为醛或酮类化合物，而底物分子中的其它敏感基团不受影响。

DMP

428

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 12

16 $\xrightarrow{\begin{smallmatrix} 1. \\ 2. \end{smallmatrix}}$ 1

提示

- ❖ Grubbs I 的结构式是什么？
- ❖ 在关环复分解反应中形成了一个十五元环。
- ❖ 红铝还原酰胺为胺。

434

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

Dess-Martin 氧化反应机理如下所示：

$\text{R}_1\text{CH}_2\text{CH}(\text{R}_2)\text{OH} + \text{DMP} \rightarrow \text{R}_1\text{CH}_2\text{CH}(\text{R}_2)\text{CHO} + 2\text{HOAc}$

429

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

反应产物会有反式异构体**24**的产生，但由于酰胺基团的存在，使得E型和Z型异构体可以分离提纯。

24

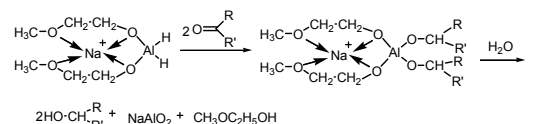
红铝通常为70%的甲苯溶液，为无色或略带黄色的液体，化学名称为双(2-甲氧基乙氧基)二氢铝钠，其还原能力略低于四氢铝锂，高于硼氢化钠。化学结构式如上。

432

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

红铝溶解性良好，可溶于大部分芳香类和醚类溶剂，通常它参与的还原反应可在甲苯、四氢呋喃和乙二醇中进行。它在170℃以下稳定存在，对氧不敏感，长期暴露在空气中溶液中的活性氢含量会略微降低。但它对水较为敏感，在潮湿环境下会发生水解产生氢气。以红铝还原羰基化合物为例，红铝的还原机理如下：



433

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

结论

上述讲解了从羟胺、醛和环丙烷通过三组分环加成反应形成了高度官能团化的噁嗪环开始，经过23步反应完成了(+)-Nakadomarin A的合成。这种硝酮和环丙烷的环加成反应在复杂目标产物骨架的准备中具有很大的灵活性。此外，其他关键步骤还包括Horner-Emmons、Heck环化、吡咯环形成等反应，其中中心核中吡咯环的形成是通过噁嗪环进行适当及必要的修饰后得到的。最后通过几步反应生成了一个关环复分解反应的底物，这些反应证明了以1为代表的环烯化合物可以通过关环复分解反应高效率地制备。

436

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

还原过程中，羰基与铝原子上的两个氢加成，形成烷氧基连接在铝原子上，然后在水的作用下游离出醇，自身分解为乙二醇单甲醚和铝酸钠。

434

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

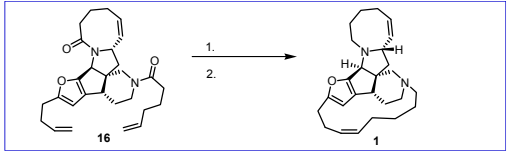
参考文献

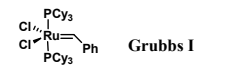
1. a) J. D. Winkler, J. M. Axten, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6425. b) S. F. Martin, J. M. Humphrey, A. Ali, M. C. Hillier, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 866. c) J.-F. Hu, M. T. Hamann, R. Hill, M. Kelly, *Alkaloids* **2003**, *60*, 207.
2. a) J. Kobayashi, D. Watanabe, N. Kawasaki, M. Tsuda, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9236. b) J. Kobayashi, M. Tsuda, M. Ishibashi, *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1123.
3. I. P. Beletskaya, A. V. Chepurkov, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009.
4. K. Karabelas, A. Hallber, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4909.
5. M. Yamaura, T. Suzuki, H. Hashimoto, J. Yoshimura, T. Okamoto, and C. Shin, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 1413.
6. J. Yoshimura, M. Yamaura, T. Suzuki, and H. Hashimoto, *Chem. Lett.* **1983**, 1001.
7. J. H. Rigby, M. E. Mateo, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12655.
8. J. H. Rigby, V. Gupta, *Synlett* **1995**, 547.
9. T. Akiyama, Y. Takesue, M. Kumegawa, H. Nishimoto, and S. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 2266.
10. G. M. Brooke, S. Mohammed, and M. C. Whiting, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1997**, 1511.
11. S. Young, J. L. Williams, M. A. Kerr, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 953.
12. D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155.
13. J. L. Hérisson, Y. Chauvin, *Makromol. Chem.* **1970**, *141*, 161.

437

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答





Grubbs I

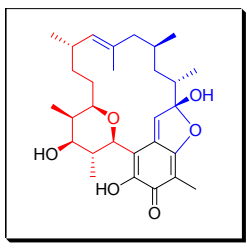
1. 30 mol %, Grubbs I, CH₂Cl₂ (0.2 mM), reflux, 28% *E*-isomer.
2. Red-Al, toluene, reflux

436

Advanced Organic Chemistry, Chapter 6, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

第七章 (-)-Kendomycin 的合成

(A. B. Smith III, 2006)



438

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University



背景介绍

在天然产物全合成的领域当中，有着这样一种神奇的合成方法——一直为化学家们所津津乐道，这就是生源合成法，化学家们利用生物学家在生物体内发现的代谢物或者中间体，来猜测大自然是如何合成这些具有高度复杂性和美学特性的天然产物分子，从而最终指导科研人员设计更科学、更具有逻辑性的合成路线，更快捷、方便、绿色地在实验室模拟大自然的行为，从而达到全合成的目地并衍生出更多类似的化合物来造福人类。也正因为如此，生源合成在天然产物全合成当中占有非常特殊的地位，长期指导着全合成化学家们进行创新的科学研究¹。

在这里，我们主要介绍的是天然产物(-)-Kendomycin的全合成历程，(-)-Kendomycin是一种非常好的内皮素受体拮抗剂^{2,3}。作为一种特效抗癌药物，药效很好，在生物试验中发现可以大量杀死葡萄球菌，同时也具有一定的细胞毒性。

430

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

在这里, 我们主要介绍的是天然产物(-)-Kendomycin的全合成历程, (-)-Kendomycin是一种非常好的内皮素受体拮抗剂^{2,3}。作为一种特效抗癌药物, 药效很好, 在生物试验中发现可以大量杀死葡萄球菌, 同时也具有一定的细胞毒性。

130

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

(-)-Kendomycin 的逆合成分析

19-OH

半缩酮的形成

20

Olfen metathesis

15

10

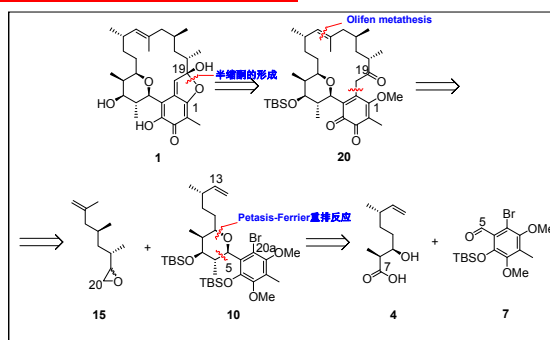
Petasis-Ferrier重排反应

4

7

442

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,



Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,



背景介绍

(-)Kendomycin

- ✓ 提取于 *Streptomyces violaceoruber*。
- ✓ 一类具有大环结构的多酮化合物 (polyketide)。
- ✓ 一种很有效的新型抗菌素，在临床上有希望代替亚德里亚霉素和顺铂类化疗药物，具有较小的细胞毒性⁴。
- ✓ 2004年，Lee教授第一次完成了对于天然产物(-)Kendomycin的全合成研究⁵。

440

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

- ✓ 2004年, Lee教授第一次完成了对于天然产物(-)Kendomycin的全合成研究⁵。

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University.

问题总览

Reaction scheme showing the synthesis of compounds 4 and 7 from starting materials 2 and 5.

Top Path:

Starting material **2** (a substituted alkene) reacts with 1. *m*-CPBA, NaHCO₃, CH₂Cl₂, 0°C and 2. H₂O₂, Et₂O, r.t. (59%, 2 steps) to form intermediate **3** (a cyclic ketone).

Intermediate **3** reacts with 1. 2. to form intermediate **4** (a substituted alcohol).

Intermediate **4** reacts with *i*-PrOTMS, TMSOTf, CH₂Cl₂, -78 °C (77%) to form product **7** (a substituted ketone).

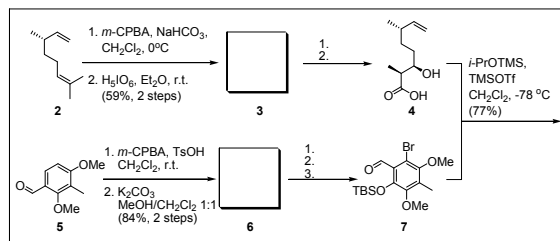
Bottom Path:

Starting material **5** (a substituted alkene) reacts with 1. *m*-CPBA, TsOH, CH₂Cl₂, r.t. and 2. K₂CO₃, MeOH/CH₂Cl₂ 1:1 (64%, 2 steps) to form intermediate **6** (a cyclic ketone).

Intermediate **6** reacts with 1. 2. 3. to form product **7** (a substituted ketone).

448

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University



Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University.

(-)-Kendomycin 的结构特点

- 一个四氢吡喃
- 一个具有三取代 E -双键的脂肪链
- 一个醌-亚甲基-羟基内醚结构^{6,7}

The diagram shows the chemical structure of (-)-Kendomycin. It features a long side chain with a blue box highlighting a 1,4-diene system (a trans double bond and a cis double bond). A red box highlights a tetrahydropyran ring. A black box highlights a quinone-methide system, which includes a six-membered ring with two carbonyl groups and an exocyclic methylene group, and a five-membered ring with an oxygen atom and a hydroxyl group.

-
- The diagram shows a chemical structure of a complex molecule. A blue box highlights a side chain containing a double bond and a methyl group. A red box highlights a sugar moiety (a six-membered ring with multiple hydroxyl groups). A black box highlights a substituted cyclohexadienone core with a hydroxyl group and a methyl group. The side chain is attached to the core via a glycosidic linkage.

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University.

问题总览

Reaction scheme showing the synthesis of compound 14 from compound 11, involving intermediate 9 and compound 10.

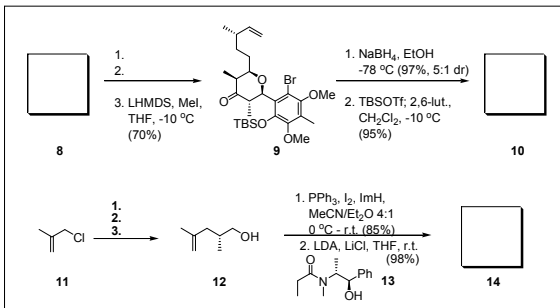
Reaction 1: Compound 11 reacts with 1. NaBH_4 , EtOH, -78°C (97%, 5:1 dr) and 2. TBSOTf ; 2,6-lut., CH_2Cl_2 , -10°C (95%) to form compound 10.

Reaction 2: Compound 10 reacts with 1. PPh_3 , I_2 , ImH, $\text{MeCN/Et}_2\text{O}$ 4:1, 0°C - r.t. (85%) and 2. LDA , LiCl , THF, r.t. (98%) to form compound 14.

Chemical structures shown include: 11 (an alkyl chloride), 12 (an alkyl alcohol), 9 (a complex bicyclic ketone with a bromine atom and a vinyl group), and 14 (a complex bicyclic ketone with a phenyl group and a hydroxyl group).

444

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University



Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University.

问题总览

445

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

间氯过氧苯甲酸(*m*-CPBA)是一种有机过酸, 其结构如上图所示, 在有机合成当中通常可以用作双键的环氧化或者Baeyer-Villiger插氧重排反应。*m*-CPBA对双键的环氧化反应机理如上, 最终生成的苯甲酸可以和弱碱(在这里是NaHCO₃)相互中和, 从而得到环氧化物, 如果在反应体系中继续加入氧化剂, 环氧化物则会开环得到羰基化合物。

446

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

问题总览

446

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

从环氧化反应的机理当中可以看出来, 过酸羰基上碳的正电性越高反应越容易进行, 因此羰基碳上带有吸电子基团的过酸反应更快, 例如F₃CCO₃H比CH₃CO₃H的反应快。

双键上的电子云密度越高, 环氧化反应越容易进行, 因此有给电子基团的烯烃反应快, 给电子基团越多, 反应越快。化合物2中多取代双键上的烷基具有给电子的诱导效应和超共轭效应, 可以使双键电子云密度增大, 同时烷基取代越多, 反应速率越快, 环氧化反应会优先在多取代的双键上加成。可以通过小心的控制反应条件, 比如在低温(0 °C)下进行反应, 利用动力学选择性地在多取代双键上进行环氧化反应。

449

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

问题 1

提示

- ❖ 这是一个氧化反应。
- ❖ 如何选择性地对其中一个双键进行氧化反应?
- ❖ 在实验室当中我们还可以用什么反应来完成这个转化?

447

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

利用高锰酸钾、四氧化锇、臭氧等氧化剂也可以对烯烃氧化得到相应的醛或者酮, 但是高锰酸钾反应条件剧烈, 同时产率不高; 四氧化锇价格昂贵且有毒; 当利用臭氧氧化反应, 用二甲硫醚处理, 可以一步得到85%的产率, 但是在比较少量的实验室反应(< 1 g)当中, 臭氧氧化反应产率很低, 所以这里采用了*m*-CPBA环氧化、H₅IO₆氧化的两步反应高产率地得到化合物3⁸。

450

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

解答

464

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

在生成烯醇式的过程当中，硼氧键的键长很短(1.36-1.47埃)，羰基在Bu₃BOTf的作用下，可以立体单一性地转化为Z型烯醇式。烯醇式与另外一个醛基反应可以得到一个紧凑的六元环椅式构型过渡态，从而很好地控制了整个过渡态的构型，获得较高的立体选择性。Evans教授发展出的酰基恶唑烷酮类助剂在不对称合成当中有着非常重要的作用，因此也被称为Evans手性助剂。

464

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

问题 2

提示

- ❖ 第一步是一个羟醛缩合反应。
- ❖ 如何控制手性中心的形成？
- ❖ 第二步水解反应生成所需要的β-羟基酸。

462

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

人们可以在一步反应当中得到具有两个手性中心的羟醛缩合产物，手性中心的方向性通常可以从Zimmerman-Traxler过渡态进行解释。在这个不对称羟醛缩合反应当中，如果一开始生成的是Z型烯醇式，则得到顺式产物，而E型得到反式产物。羟醛缩合反应的过渡态如下^{9,10}：

466

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

Evans不对称羟醛缩合反应是一个构筑碳碳单键的最有效方法，同时还可以获得很高的立体选择性。通常情况下Evans不对称羟醛缩合反应分为三步，如上图所示：首先在Bu₃BOTf的作用下，酰基恶唑烷酮类助剂转变为烯醇式，再和反应体系当中醛或者酮羰基作用，得到羟醛缩合的产物，最后在弱碱的作用下脱去手性助剂得到所需要的产物。

468

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

在弱碱的作用下脱去手性助剂时，需要断裂酰胺键从而得到所需要羧酸和手性助剂21，但是大家如果仔细观察手性助剂的结构就会发现，在手性助剂21中同时存在酰胺键和酯键，如果单纯利用弱碱进行水解反应，通常会先打开手性助剂21中相对较弱的酯键，而得到羟乙基酰胺类衍生物。

如果在水解过程中加入少量的H₂O₂，在反应开始前LiOH和H₂O₂作用先得到-OOH，再进攻酰胺键就可以完全得到所需要的羧酸。

466

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

解答

3 → 4

1. $\text{21, Et}_3\text{BOTf, } i\text{-Pr}_2\text{NEt, CH}_2\text{Cl}_2, -78 - 0^\circ\text{C (85 \%)}$
2. $\text{LiOH, H}_2\text{O}_2, \text{THF, } 0^\circ\text{C (92 \%)}$

467

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

Criegee Intermediate

在过氧酸的作用下，此反应可以使酮转化为酯，使环酮生成内酯。这个氧化反应对羰基有着非常好的选择性，即使是在 α,β -不饱和酮衍生物中，过氧酸也会首先和羰基反应，而保留双键。在过氧酸的种类方面，我们可以有非常多的选择，通常所用的过氧酸作为氧化剂的氧化能力如下所示：
 $\text{F}_3\text{CCO}_3\text{H} > m\text{-CPBA} > \text{CH}_3\text{CO}_3\text{H} \gg \text{H}_2\text{O}_2 > t\text{-BuOOH}$ 。

468

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

问题 3

5 → 6

1. $m\text{-CPBA, TsOH, CH}_2\text{Cl}_2, \text{r.t.}$
 2. $\text{K}_2\text{CO}_3, \text{MeOH/CH}_2\text{Cl}_2 \text{ 1:1 (84\%, 2 steps)}$

提示

- ❖ 第一步反应是什么反应？
- ❖ 最后得到一个苯酚类衍生物。

468

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

此氧化反应的机理前面已经讨论过：首先是羰基上的氧被质子化从而提高羰基碳上的亲电性，然后过氧酸进攻羰基上的碳形成四面体结构（Criegee中间体），羰基两侧的基团迁移到过氧酸的氧原子上，并离去一个羧酸基团，从而得到酯，通常情况下羰基两侧基团的迁移顺序是：
 苯基>叔烷基>仲烷基>伯烷基>甲基>氢。

此氧化反应得到的甲酸酯在弱碱(K_2CO_3)的作用下水解得到我们所需要的苯酚类衍生物6。

469

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

化合物5可以利用廉价的2,6-二甲氧基苯22在四氯化钛的作用下，和二氯甲基醚反应生成，这个反应可以在实验室大量制备化合物5，如下图所示¹¹：

22 → 5

469

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

解答

5 → 6

6

469

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

问题 4

提示

- ❖ 第一步是一个醛基化反应。
- ❖ 溴化反应有什么地方需要注意到？
- ❖ 最后一步是一个简单的保护基反应。

463

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

溴化反应需要在低温下进行防止过溴化，同时加少量的碱中和反应生成的氢溴酸，最后利用TBSCl保护酚羟基得到化合物7。

466

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

Hexamethylenetetramine (HMTA)

HMTA是Hexamethylenetetramine的缩写，中文名称是六亚甲基四胺，别称乌洛托品(Urotropine)，用来在Duff醛基化反应提供羰基碳，Duff醛基化反应通常需要一个非常强的活化基团，来增加反应位点上碳原子的亲核性。在这里，我们利用苯环上酚羟基来增加邻位碳原子上的电子密度从而进攻HMTA，整个反应通常在乙酸回流的条件下进行，

464

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

解答

1. HMTA, AcOH, reflux (60%)
2. Br₂, K₂CO₃, CH₂Cl₂, 0 °C (97%)
3. TBSCl, *i*-Pr₂NEt, DMF, r.t. (94%)

467

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

提示

- ❖ 这是一个缩合反应。
- ❖ 得到的化合物是一个六元环。
- ❖ *i*-PrOTMS和 TMSOTf的作用是什么？

468

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

问题 5

提示

- ❖ 这是一个缩合反应。
- ❖ 得到的化合物是一个六元环。
- ❖ *i*-PrOTMS和 TMSOTf的作用是什么？

468

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

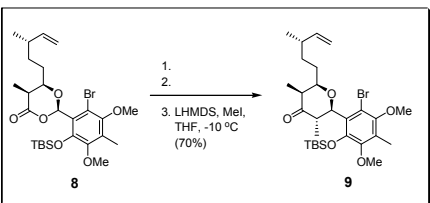
讨论

在可以大量得到化合物4和7之后, A. B. Smith, III教授开始尝试构建四氢吡喃环, 开始采取的策略是在HMDS的作用下, 对羟基进行活化, 得到化合物23, 然后在TMSOTf的催化作用下得到化合物8, 但是产率只有59%^{6,7}。后来根据Kurihara教授的原位生成双TMS衍生物的方法, 一步得到化合物8 (产率: 77%)¹³。在Kurihara教授的方法中, 同样也需要为反应提供活化羟基所需要的TMS基团, 在这里采用的是*i*-PrOTMS。

468

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

问题 6



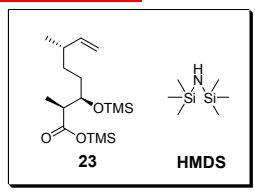
提示

- ❖ 第一步得到的双键将应用于第二步的重排反应当中。
- ❖ 这是一个Petasis-Ferrier重排反应。
- ❖ 大家可以设计一下如何将三步反应缩短为两步。

472

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

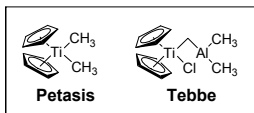


在这里, 为反应提供活化羟基所需要的TMS基团的是*i*-PrOTMS, 同时催化量的TMSOTf作为路易斯酸促进了缩醛反应的进行, 从而缩短了反应步骤, 提高了整体合成的效率, 利用一锅煮的方法快速合成六元环。

476

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

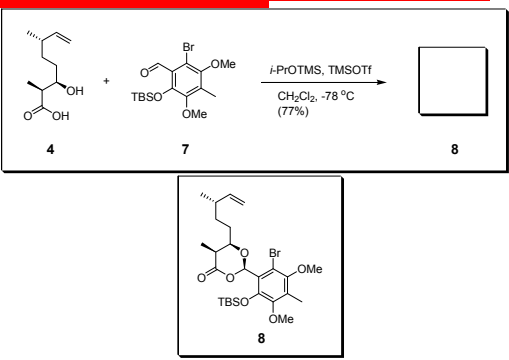


Cp_2TiMe_2 的结构如上图所示, 被称为Petasis试剂, 可以将羰基转化为末端烯烃, 和Wittig反应相比, Petasis试剂活性更高, 不但可以和醛、酮反应, 还可以将酯、大环内酯上的羰基转化为双键。Petasis试剂其实是对Tebbe试剂¹⁴的改进, 由于Tebbe试剂中的铝具有一定的路易斯酸性, 会使很多底物分解, 而Petasis试剂去除了铝元素, 大大提高了其对底物的兼容性, 从而获得了更加广泛的应用。

478

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

解答

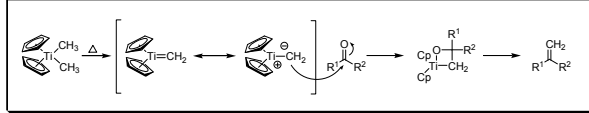


474

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

同时, Petasis试剂合成简单, 操作容易, 通常情况下在甲苯或者四氢呋喃的溶液中加热即可进行反应¹⁵。Petasis烷基化反应机理如下:



474

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

重排反应:
 第一步将 α 羟基酸或者 β 羟基酸和酮或者醛上的羰基反应，得到一个1,3-二氧杂环戊烷-4酮或者1,3-二氧杂环己烷-4酮，第二步是在 Cp_2TiMe_2 的作用下，将羰基转化为环外双键，最后一步在路易斯酸的催化下，进行1,3-重排得到所需要的四氢呋喃或者四氢吡喃。

475

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

解答

1. Cp_2TiMe_2 , THF, 60 °C (85%)
 2. Me_2AlCl , CH_2Cl_2 , -78 °C (85%)

476

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

在这里A. B. Smith, III教授还尝试了另外一种方法，就是利用直接在化合物8的羰基上安一个乙基(CH_3CHBr_2 ; $\text{Zn}/\text{TiCl}_4/\text{PbCl}_2$, cat.)¹⁷，这样就可以省略后面上甲基的步骤，直接利用Ferrier重排反应得到化合物9，但是很可惜的是，可能是由于试剂当中锌的缘故¹⁸，产物中有发现碳-溴键断裂的现象，所以A. B. Smith, III教授放弃这样一条路线。

476

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

问题 7

1. NaBH_4 , EtOH, -78 °C (97%, 5:1 dr)
 2. TBSOTf, 2,6-lut., CH_2Cl_2 , -10 °C (95%)

提示

- ❖ 第一步是一个还原反应。
- ❖ 第二步是对醇羟基的保护

479

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

最后在LHMDS的作用下得到烯醇式，碘甲烷作用在船式构象的平伏键上，得到立体专一性的甲基取代，通常认为这种立体专一性是来源于C8上甲基的立体阻碍作用，使得整个反应遵从船式构象而不是普通的椅式构象。实际反应当中，需要利用柱色谱技术小心的把甲基处于直立位置的异构体和双甲基化的副产物分离出来，幸运的是，反应产率还是比较高的(70%)。

477

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

在 NaBH_4 的作用下，羰基还原得到羟基，羟基再和TBSOTf反应，对羟基进行保护从而进行下一步构建大环的反应。其立体构型通过化合物17的晶体结构来确认。

480

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

解答

404

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

在现代有机合成当中，这样一个古老的反应仍然被大量采用，同时也进行了很多改进，比如使用固相负载的碘化钾代替普通的固态碘化钠，从而降低碘的用量；用微波辅助反应加快反应速度；或者利用路易斯酸来促进那些具有大位阻的三级碳或者四级碳上的卤原子的交换速度。

第二步是Evans烷基化反应，在合成化合物4当中用到过类似的羟醛缩合反应，并利用碱性水解得到相应的羧酸，在这里我们利用LiBH₄将羟醛缩合得到的酰胺还原得到醇。

404

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

问题 8

提示

- ❖ 第一步反应是Finkelstein碘化反应
- ❖ 第二反应在前面的合成当中使用过类似的反应。
- ❖ 最后一步是还原处理。

402

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

解答

21

1. NaI, acetone, r.t. (62%)
 2. 21, LDA, THF, -78 °C to -15 °C (82%, 97:3 dr)
 3. LiBH₄, MeOH, Et₂O, r.t. (92%)

405

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

Finkelstein反应通常用来将烷基卤化物中的卤原子用另外一个卤原子所替代，这是一个年代悠久的反应。最经典也是最常用的方法就是将烷基氯化物或者烷基溴化物和碘化钠在丙酮溶液中回流进行反应，得到相应的烷基碘化物。从反应速度来讲，通常情况下一级碳上的卤原子交换速度最快，其次是烯丙基、苄基最后是四级碳上的卤原子。Finkelstein反应是一个平衡过程，我们可以通过加入大量的卤化物来推动反应的进行，当然，也可以利用不同卤化物的溶解度不同来推进反应的进行，比如碘化钠可以很好的溶解在有机溶剂丙酮当中，而溴化钠、氯化钠的溶解度非常小，这样同样也推动了碘化反应的进行^{19,20}。

400

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

问题 9

提示

- ❖ 第一步是碘化反应
- ❖ 第二步是Myers不对称烷基化反应。
- ❖ 如何判断化合物14的立体构型？

406

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

首先进行的是Appel反应，将化合物12溶解在乙醚和乙腈的混合溶液当中，加入三苯基膦、咪唑和碘，可以在很温和的条件下将羟基转化为碘代物，利用此反应通常将醇转化成各种卤代物或腈衍生物等。

ROH	$\xrightarrow{\text{CCl}_4, \text{PPh}_3}$	RCl
	$\xrightarrow{\text{CBr}_4, \text{PPh}_3}$	RBr
	$\xrightarrow{\text{CN}^-, \text{PPh}_3}$	RCN

407

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

解答

408

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

第二步是Myers烷基化反应。Myers烷基化反应产率很高，立体选择性也非常好，其机理如下²¹：

408

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

问题 10

提示

- ❖ 第一步需要去除手性助剂。
- ❖ 下一步反应将环氧环打开，所以化合物15可以不考虑立体选择性。
- ❖ 三步反应也可以缩减为两步反应。

404

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

在LDA的作用下形成烯醇化物的β面被溶剂化的烷氧基锂所占据，所以烷基化反应只能发生在烯醇化物的α面，从而控制了产物的立体构型。由于烯醇化物的反应活性很高，所以可以使用烯丙基、苄基等，同时在实验中观察可知：为了获得高产率和高选择性，需要加入超过6当量的LiCl，LiCl不但可以加速反应，还可以抑制苄位上的羟基被烷基化²²。

400

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

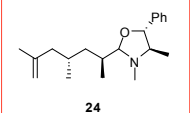
在Myers不对称烷基化反应之后，可以利用不同的后处理条件得到羧酸、醛和醇，这里的第一步反应是利用硼烷还原得到羟基，再利用Parikh-Doering氧化反应得到醛基。Parikh-Doering氧化反应是利用SO₃·Py的配合物对DMSO进行活化，和Swern反应一样都得到关键的烷氧基硫离子中间体，然后在碱的作用下，发生去质子化作用生成硫叶立德，最后通过一个五元环的过渡态，硫叶立德进一步发生分解得到产物醛或者酮²³。

402

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

按照Myers的还原方法，利用特定的还原剂($\text{LiAlH}(\text{OEt})_3$)也可以部分还原得到醛基，但是化合物**14**这个底物由于结构的特殊性，利用 $\text{LiAlH}(\text{OEt})_3$ 还原会得到大量的副产物**24**，而且反应产率很不稳定，在35%-77%之间。



24

利用 CH_2Br_2 可以快速地讲醛基转化为环氧化物，尽管这一步的立体选择性很差，但是考虑到对后期的步骤没有影响，所以这个结果还是可以接受的²⁴。

403

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

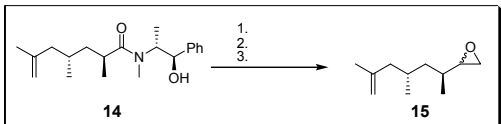
讨论

在第一步反应当中通常使用 $t\text{-BuLi}$ 交换苯环上的溴，但是发现此反应并不进行，在添加了催化量的 CuI 后也没有反应。当用 CD_3OD 对加完 $t\text{-BuLi}$ 的反应进行淬灭时发现，溴原子已经被 CD_3OD 中的氘原子所取代，从而确定锂卤交换是没有问题的，从而判定反应的问题是出在 α 位带有支链的环氧化物**15**的位阻较大，反应活性不够，新生成的碳负离子无法进攻这个位点，尝试使用路易斯酸 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 活化环氧化物**15**获得了成功，将片段**15**和片段**10**连接，得到关环前体**25**，从而利用烯烃复分解关环反应构建了整个分子骨架。

406

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

解答



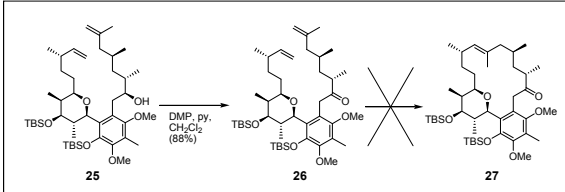
14 **15**

1. LDA , $\text{BH}_3\text{-NH}_3$, THF
2. SO_3Py , Et_3N , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMSO}$ (81-97%, 2 steps)
3. CH_2Br_2 , $n\text{-BuLi}$, THF , -78°C - r.t. (63%, 1.8:1 dr)

404

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论



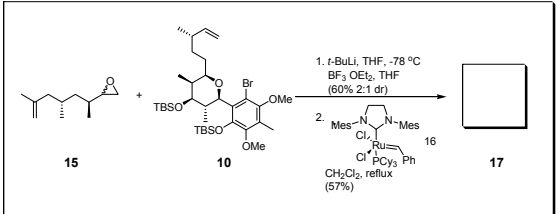
25 **26** **27**

2005年，Y. Chauvin、R. H. Grubbs和R. R. Schrock因在烯烃复分解反应研究方面做出的突出贡献荣获当年的诺贝尔化学奖，利用烯烃复分解反应构筑元大环体系也成为了全合成领域中的一个热点，为有机化学家提供了一个构筑大环体系的全新工具²⁵。

407

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

问题 11



15 **10** **17**

1. $t\text{-BuLi}$, THF , -78°C , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, THF (60% 2:1 dr)
2. Mes-N-Mes , Cl , PCl_3 , Ph , CH_2Cl_2 , reflux (57%)

提示

- ❖ 第一步反应当中， α 带有支链的环氧化物的反应活性比较低。
- ❖ 2005年的诺贝尔化学奖。

406

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

在这个分子的结构当中，如何合成一个 α 位带有支链的三取代烯烃，是一个非常巨大的挑战，在整个全合成领域当中的难度都非常高，以前几乎没有报道。烯烃复分解反应对于底物的要求非常严格，进行反应的两个双键必须处于合适的位置，否则反应往往不会进行，有时甚至是远离反应位点的一个碳原子构像的变化都会影响整个反应的结果，甚至阻碍反应的进行。这种远端碳原子结构控制反应位点构象，从而决定反应是否进行的现象在这里得到了很好的验证，在尝试利用烯烃复分解反应对化合物**25**进行关环反应之前，设计了另外一种路线，就是利用Dess-Martin氧化反应先得到构筑邻位羟基内酯所需要的羰基，得到化合物**26**，然后再进行关环反应，但是在多次尝试烯烃复分解反应后发现：化合物**26**根本不能关环。最终只能放弃了这条路线，选择先关环后引入羰基的策略。从这里我们也可以看出来，在天然产物全合成当中，尤其是构筑大环的过程当中，一个微小的结构差异都可能影响最终的反应结果。

408

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

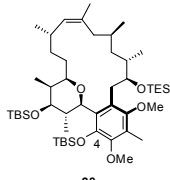
在对关环前体的反应条件摸索时也发现，只有C19(S)-**25**关环前体可以进行烯烃复分解反应，因此这一步产率较低，但同时也通过柱色谱技术提纯了产品。尽管反应最终得到的产品**17**和预先设计的双键构型不相同，但这也是对尝试 α 位带有支链的三取代烯烃关环反应一个非常成功的探索。后面的步骤就是如何将反应得到的化合物**17**中的Z型构象转化为天然产物当中的E型构象。

498

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

第一步是在N,N-二甲基氨基吡啶，2,6-二甲吡啶的催化下，TESOTf和羟基作用，对羟基进行保护，得到**28**，为下一步双键构型的转化做准备。

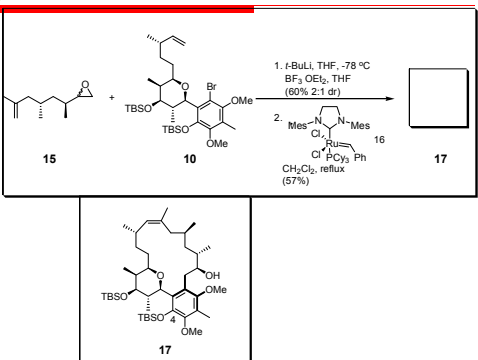


28

500

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

解答

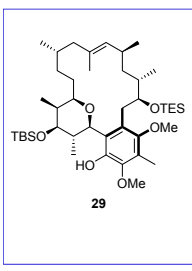


500

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

从化合物**28**到**16**的转变其实就是一个双键的异构化反应。将化合物**28**中的Z型构象转化为化合物**16**当中的E型构象，其实有很多简单的方法可以达到这一个目的，比如利用催化量的碘通过自由基反应达到异构化的目的，但是只得到双键移位的产物**29**，或者利用Vedejs的异构化反应：先利用m-CPBA对双键进行环氧化，再在Ph₂PLi和MeI的作用下重新得到双键**26**，甚至是1,2-甲氧基碘基取代的双键通过顺式消除的Oshima异构化反应**27**，都可以达到这样的一个目的，但是不幸的是，这些步骤少、操作容易的路线都没有成功。

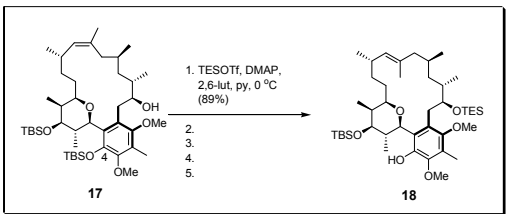


29

503

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

问题 12



504

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

提示

- ❖ 第一步反应是对于羟基进行保护。
- ❖ 后四步改变了双键的构型。
- ❖ 中间一步生成环氧化物。

讨论

在OsO₄的作用下，化合物**28**可以得到一个双cis型邻二醇**30**。MsCl选择性地对位阻较小的二级醇羟基进行保护，得到单保护的醇**31**，在BuNMg₂OH的诱导下，通过分子内关环可以拿到一个trans构型的环氧化物**32**，同时脱去了C(4)上的TBS保护基。在WCl₆作用下的脱氧反应下，得到构型正确的化合物**18**²⁸。最后，WCl₆和BuLi作用可以得到一种可以溶解于THF的无机盐，不同配比的WCl₆和BuLi可以得到不同的无机盐，在这里使用的是1:2的WCl₆和BuLi，可以非常干净高选择性地得到E构型双键的化合物**18**。

504

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

606

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

对甲苯磺酸吡啶盐选择性地脱去C(19)上的 TES保护基得到一个羟基²⁹。

Dess-Martin氧化反应将羟基转化酮羰基，该反应具有反应条件温和，对于复杂体系中其他官能团的兼容性高，同时化学选择性非常好，可以高产率地得到氧化产物，并且Dess-Martin试剂可以长期保存，使用方便³⁰。

608

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

解答

606

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

解答

609

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

问题 13

提示

- ❖ 第一步是一个普通的脱保护基反应。
- ❖ 第二步反应在以前的尝试当中曾经使用过。

607

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

问题 14

提示

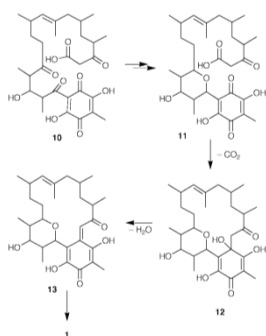
- ❖ 关键反应的灵感来源于大自然。
- ❖ 同时脱去TBS保护基。

640

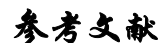
Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,



由于氟硅键有着巨大的键能，所以在HF的MeCN溶液中，化合物**20**脱去TBS保护基，同时HF的质子催化形成邻位羟基内酯的五元环，最后一步的环化反应的灵感来自于Zeeck教授对于生源合成的研究⁴，并由A. B. Smith, III教授在实验室中将其完成。

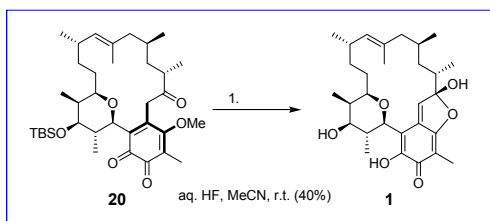


Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

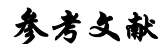


1. K. C. Nicolaou, T. Montagnon, S. A. Snyder, *Chem. Commun.* **2003**, 551.
2. Y. Funahashi, N. Kawamura, T. Ishimaru, Japan Patent 08231551 [A2960910], 1996; *Chem. Abstr.* **1997**, 126, 6553.
3. Y. Funahashi, N. Kawamura, T. Ishimaru, Japan Patent 08231551, 1996; *Chem. Abstr.* **1996**, 125, 326518.
4. H. B. Bode, A. Zeeck, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2000**, 323.
5. Y. Yuan, H. Men, C. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 14720.
6. A. B. Smith III, E. F. Mesaros, E. A. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6948.
7. A. B. Smith III, E. F. Mesaros, E. A. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 5292.
8. R. E. Ireland, R. C. Anderson, R. Badoud, B. J. Fitzsimmons, G. J. McGarvey, S. Thaisrivongs, C. S. Wilcox, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 1988.
9. D. A. Evans, J. Bartroli, T. L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2127.
10. Hoveyda, A. H.; Evans, D. A.; Fu, G. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1307.
11. T. T. Shaw, L. S. Liebskind, *Tetrahedron* **1991**, 47, 5643.
12. G. J. T. Brenk, J. C. M. V. W. C. Arends, J. W. C. Sheldons, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 2429.
13. M. Kurihara, H. Hakamata, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 363.
14. N. T. Tbebge, G. W. Marshall, G. S. Reddy, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3611
15. N. A. Petasis, E. I. Bzowej, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6392.
16. N. A. Petasis, S.-P. Lu, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 6394.
17. T. Okazoe, K. Takai, K. Oshima, K. Utimoto, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4410.
18. A. Gujjardo, D. M. Rosenberg, R. D. Rieke, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4155.

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University



Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University.



19. A. Streitwieser, Jr. *Chem. Rev.* **1956**, *56*, 571.
20. F. G. Bordwell, W. T. Brannen, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 4645.
21. A. G. Myers, B. H. Yang, C. Hou, J. L. Gleason, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9361.
22. A. G. Myers, H. Y. Bryant, C. Hen, McK. Lydia, J. K. David, L. G. James, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6496.
23. J. R. Parikh, W. v. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505.
24. T. J. Mnichnik, D. S. Matteson, *Synlett* **1991**, 631.
25. T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18.
26. E. Vedecs, P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 822.
27. K. Maeda, H. Shinokubo, K. Oshima, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6770.
28. K. B. Sharpless, M. A. Umbreit, M. T. Nieh, T. C. Flood, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6538.
29. T. D. Nelson, R. D. Crouch, *Synthesis* **1996**, 1031.
30. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155.
31. W. Zhang, S. Luo, F. Fang, Q. Chen, H. Hu, X. Jia, H. Zhai, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18.
32. J. Fernández, M. Scuto, M. Norte, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 235.
33. R. Tong, J. C. Valentine, F. E. McDonald, R. Cao, X. Fang, K. I. Hardcastle, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1050.
34. L. Carpenter, H. D. Locksley, F. Scheinmann, *Photochemistry* **1969**, *8*, 2013.
35. K. C. Nicolaou, P. K. Sasmal, H. Xu, J. *Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5493.

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

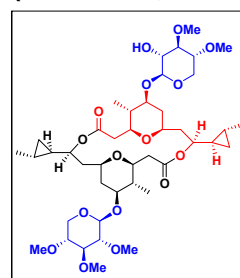


到此为止, 整个全合成包括了三个片段的合成, 总步骤达到 21 步, 总产率 0.49% (平均每步产率 78%), 这其中包括了非常漂亮的 Petasis-Ferrier 重排反应构筑具有大位阻的四氢吡喃, 通过烯炔复分解反应构筑含有支链的 16 元环, 通过环氧化/脱氧反应达到烯炔构型的转换, 以及 quinine-methide-lactol 的生源合成, 这些都为整个全合成工作增添了无数的亮点。

Advanced Organic Chemistry, Chapter 7, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University.



(D. H. Lee , 2007)



Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University.

背景介绍

(-)-Clavosolide B

- ✓ 大环内酯 (Macrolides) 是指分子结构中包括一个由十几个原子组成的内酯环, 大多具有较强的生物活性, 可以用作抗生素¹。
- ✓ 本文所研究的化合物是从海绵 (Myriastra clavosa, 采自于菲律宾海岸) 的代谢物中提取得到的。
- ✓ Clavosolide B 潜在的生物活性目前仍在研究中。

647

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

(-)-Clavosolide B 的逆合成分析

620

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

(-)-Clavosolide B 的结构特点

648

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

问题总览

624

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

(-)-Clavosolide B 的逆合成分析

640

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

问题总览

620

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

问题总览

1. $\xrightarrow{\quad}$ 2. $\xrightarrow{\quad}$ 3. $\xrightarrow{\quad}$ 4. $\xrightarrow{\quad}$ 5. $\xrightarrow{\quad}$

13 14 15 16 17

623

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

化合物3是经Evans助剂修饰后的底物，Evans助剂是一种手性螯合剂，属于N-酰基噁唑烷酮化合物，由它生成的手性硼烯醇盐由于具有易于制备、高立体选择性、易于脱除及可以重复使用等优点而被广泛使用。

该烯醇盐存在顺式和反式两种构型，由于1,3-直立键的空间位阻较大，因而生成的烯醇盐以顺式为主。

E-enolate Z-enolate

626

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

问题总览

1. 1,4-dioxane/2N HCl, 105°C, 24 h, 52%
2. NaH, CCl₃CN, CH₂Cl₂, rt, 89%

17 18 19 20 21 22

624

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

该羟醛缩合反应的立体选择性可通过相应的椅式过渡态23 (Si-方向进攻) 来表示。由于硼氧键的键长很短，因而反应时形成紧密的六元环椅式过渡态。根据不同的排列组合，可以形成八种过渡态结构。由于1,3-直立键的空间位阻，R位于假平伏键的位置有利；由于噁唑酮羰基的偶极矩与烯醇盐碳氧键的偶极矩方向相反有利，因而噁唑酮羰基朝外为优势构型；同时由于丁基的位阻，醛从前面进攻有利，使反应表现出很高的立体选择性，生成顺式的产物⁴，如图所示：

627

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

问题 1

1. Pr_2NEt , Bu_2BOTf , Crotonaldehyde, 52%
2. Zn , NH_4Cl , MeOH, rt, 73%

3 4

提示

- ❖ 第一步是什么反应？如何控制反应的立体选择性？
- ❖ 第二步是卤代物的还原。

628

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

23

生成的氯化物在锌粉的作用下被还原，这一步反应是单电子转移的过程。

629

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

解答

3 $\xrightarrow[2. \text{Zn, NH}_4\text{Cl, MeOH, rt, 73\%}]{1. \text{Pr}_2\text{NEt, Bu}_2\text{BOTf, Crotonaldehyde, 52\%}}$ 4

巴豆醛

4

600

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

$\text{ZnEt}_2 + \text{CH}_2\text{I}_2 \xrightarrow{-\text{EtI}} \text{EtZnCH}_2\text{I} \xrightarrow{\text{alkene}} \text{cyclopropane}$

butterfly-type TS

602

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

问题 2

4 $\xrightarrow[2.]{1.}$ 5

提示

- ❖ 这是一个烯烃环丙烷化的反应，你能想到多少种方法？该步反应最重要的是立体构型的控制。
- ❖ Evans助剂的脱除都有哪些方法？
- ❖ 合成目标氨基化合物5的作用是什么？

600

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

此环丙烷过程中，羟基作为导向基团诱发了不对称的环丙烷化反应，由于Zn与羟基氧的螯合作用，环丙烷化反应顺式进攻更加有利，因而环丙烷与羟基处于顺式的产物居多，*syn/anti* = 11:1。

602

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

Simmons-Smith 环丙烷化反应是目前环丙烷化最有效的一种方法，该反应具有普适性，其突出特点在于，如果反应底物中存在杂原子的官能团，如-OH, -OAc, -NHR等，反应具有导向性，产生立体选择性，其反应机理如下：

604

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

4 $\xrightarrow[CH_2Cl_2, 0^\circ C, 97\%]{Et_2Zn, CH_2I_2}$ 25

第二步是Evans助剂的脱除反应。在AlMe₃作路易斯酸条件下，N,O-二甲基羟胺亲核进攻羰基高产率地得到Weinreb氨基化合物5，这是脱除Evans助剂的方法之一。此外还可以通过酯交换水解(LiOH, LiOOH, LiOR)或还原(LiAlH₄)的方法脱除。这里选择转变成Weinreb氨基化合物的目的在于为后面Weinreb酮的合成做准备。

604

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,



解答

解答

1. Et_2Zn , CH_2I_2 , CH_2Cl_2 , 0°C , 97%;
2. $\text{MeO}-\text{NH}-\text{HCl}$, AlMe_3 , THF, 96%.

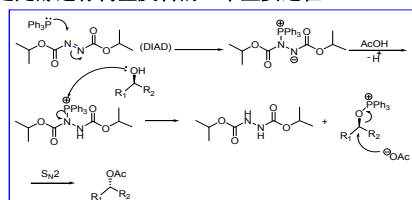
636

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,



讨论

这里用到的Mitsunobu反应属于手性醇构型的完全翻转, 将羟基转化成一个好的离去基团, 再与脂肪酸盐(包括钠盐、钾盐和铯盐)通过 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应得到构型反转的酯。酯水解即可得相应翻转的醇, 这是醇进行构型反转的一个重要途径。



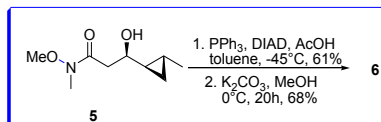
第二步是将刚生成的酯水解成醇。

638

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,



问题 3



提示

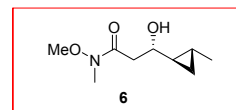
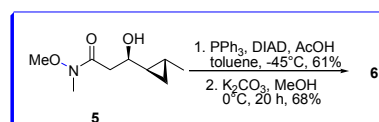
- ❖ 化合物5与目标化合物7的羟基构型正好相反, 哪些反应可以实现羟基构型的反转?
- ❖ 第二步是典型的水解反应条件, 最终实现了底物中羟基构型的反转。

636

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,



解答



638

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,



讨论

手性醇是重要的手性化合物, 很多天然有机化合物和具有生理活性的化合物都含有手性醇的结构。这些旋光不同的异构体化学性质虽然相同, 但生理活性和药理作用却相差甚远。因此, 分离出单一有效的异构体代替外消旋体是必要的。

要使异构体构型发生转化, 必然涉及到手性中心的构型变化。手性醇的构型转化包括完全构型反转与部分构型反转。

手性醇的构型完全翻转是利用双分子亲核取代反应($\text{S}_{\text{N}}2$ 反应), 将 $-\text{OH}$ 转为较易离去的基团, 然后用亲核试剂从背后进攻, 得到构型反转的产物。

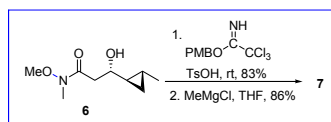
醇的部分构型转化, 即是醇的消旋化。现在研究的方法有别于传统的化学消旋方法, 一般采用金属催化剂进行消旋, 并配合酶催化拆分。

637

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,



问题 4



提示

- ❖ 为了进行后面的格氏反应, 首先要将羟基的活泼氢保护起来;
- ❖ 格氏反应我们非常熟悉, 通常酰胺与格氏试剂反应生成什么产物? 在此处反应中有什么不同?

640

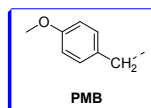
Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,



讨论

第一步用PMB将醇羟基保护起来，PMB是常用的氨基保护基，当然也可以有效地保护羟基，去除该保护基需要等当量的铈盐或DDQ等氧化剂。

一般来说，醛，酮，酯和酰胺都可以发生格氏反应，因而反应很难停留在酮的一步，反应能够继续进行生成醇。但是对于化合物6而言，由于镁与氧的螯合作用，使得酮与格氏试剂的反应不能够进一步发生，从而使反应最终停留在酮的一步，当然反应要在低温下进行。机理如下所示：

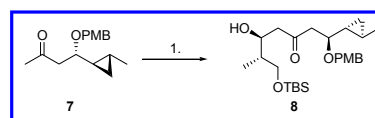


644

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,



问题 5



提示

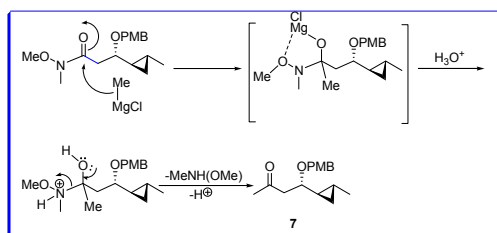
❖ 这仍然是—步羟醛缩合反应，前面的反应中用到了Evans助剂，此处有什么不同？

644

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,



讨论



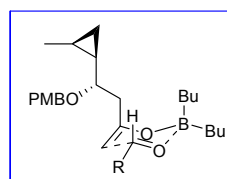
642

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,



讨论

与前面的反应相比，该步反应没有使用Evans助剂，其立体选择性是由基团(PMB)的空间位阻做所调控的。利用二异丙胺做碱，Bu₂BOTf处理底物，可以得到烯醇盐。醛采取反式进攻，1,5-反式选择性地得到了β-羟基酮8，ee值>96:4°。

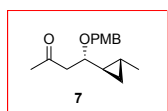
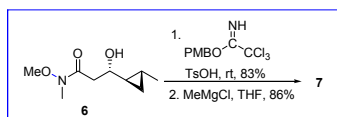


646

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,



解答

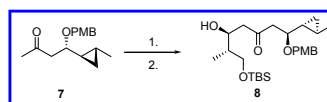


643

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,



解答



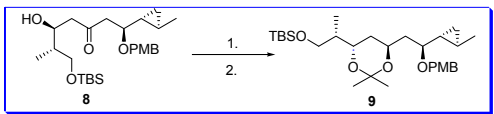
解答

1. Pr₂NEt, Bu₂BOTf, 乙醚, -78°C, TBSO-CH₂-CH=O, 93%

646

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

问题 6



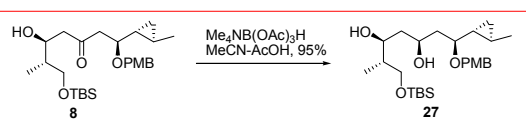
提示

- ❖ 很显然，这里是选择性地保护羟基，以便进行端位羟基的氧化反应。由于结构的需要，先将酮羰基还原。还原酮羰基的方法有很多，你能说出几种？
- ❖ 第二步是两个羟基的保护反应，用到了什么试剂？

647

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University.

讨论



保护二醇羟基的一种常用方法是形成缩醛或缩酮，但是丙酮直接保护二醇的条件十分苛刻，因而采用2,2-二甲氧基-或2,2-二乙氧基丙烷进行酸催化的缩酮交换，反应更容易发生且具有选择性，同时能有效地对反式二羟基进行保护⁷。

660

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University.

讨论

酮还原反应使用的还原剂有LiBH₄、NaBH₄、LiAlH₄等。LiBH₄、NaBH₄虽然活性不高但都具有很好的化学选择性。它们通常被用作醛和酮的还原试剂，反应条件在0℃或室温，甚至可以有酯的存在。相反，氢化铝锂则能够还原几乎所有的羰基，且操作相对更困难一些。

然而此处用到的是Me₄NB(OAc)₃H做还原剂，之所以选用这样一个复杂的还原剂，是出于反应立体构型的考虑。此处的立体选择性由羰基还原中形成的羟基所控制，反应经历了六元环的过渡态，由于空间位阻和氢键的作用，反应表现出了很好的立体选择性⁶，如图所示：

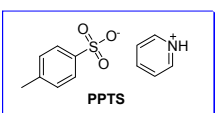
648

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University.

解答

解答

1. Me₄NB(OAc)₃H, MeCN-AcOH, 95%.
2. 2,2-methoxypropane, PPTS, CH₂Cl₂, rt, 83%.

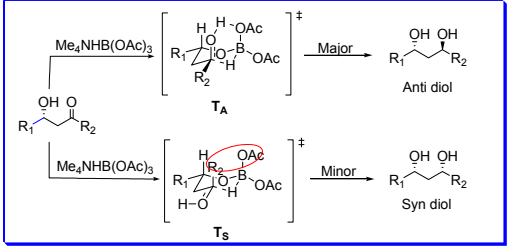


PPTS

664

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University.

讨论

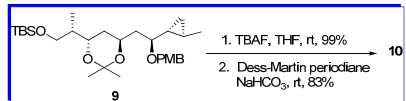


T_S中-R₂与-OAc基团存在较大的空间位阻，又由于T_A中还存在氢键作用，因而T_A为优势构象，产物以反式二醇为主。

648

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University.

问题 7



提示

- ❖ 如何脱去硅基的保护？你知道哪些方法？
- ❖ 醇的氧化方法都有哪些？

662

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University.

解答

脱去硅基保护可以用碱或氟化剂来实现，此处用到的是TBAF试剂，这是因为叔丁基二甲硅醚较三甲基硅醚更为稳定，因而用到这种较为强烈的脱硅基保护的条件的。

TBAF

醇的氧化方法种类繁多，包括Swern氧化、Dess-Martin氧化、臭氧氧化等等，此处用到的是Dess-Martin氧化。

563

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

Horner-Wadsworth-Emmons的反应机理如下：首先是磷酸酯 α -碳的去质子化，生成碳负离子，接下来发生亲核加成，由于立体取向不同，可以生成两种产物。这一步是决速步骤，氧负离子再进攻磷原子，生成一个氧杂的四元环中间(oxaphosphetane)。最终消除生成E型和Z型烯烃。

566

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

解答

9 $\xrightarrow[2. \text{Dess-Martin periodinane, NaHCO}_3, \text{rt, 83\%}]{1. \text{TBAF, THF, rt, 99\%}}$ 10

10

564

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

不稳定

稳定

567

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

问题 8

10 $\xrightarrow[2. \text{CSA, MeOH-H}_2\text{O, rt, 97\%}]{1. \text{MeOOC-CH}_2\text{-C(OMe)}_2, \text{LiCl, Pr}_2\text{NEt, MeCN, 0}^\circ\text{C to rt, 89\%}}$ 11

提示

- ❖ 首先用Horner-Wadsworth-Emmons的方法得到 α,β -共轭不饱和酯。
- ❖ 第二步脱除两个羟基的保护。

568

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

反应生成的是烯烃的哪一个异构体，与碳负离子和醛酮加成时的方向有关，但也依赖于反应的可逆性与两个中间体之间的相互转化。

加成一步时，采取重叠构象，醛的氢原子尽量与较大的基团(如磷酸酯基)重叠，从而确保了下一步生成EWG基团与R处于syn型，消除得到E型烯烃。另一方面，也可以认为生成两种氧氟离子的反应是可逆的，由于两个较大的基团(R与EWG)处于同侧，因此不易环化为四元环，会逐渐转化为较稳定的另一种构型。

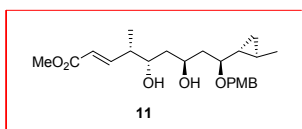
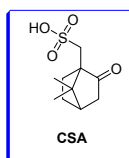
569

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,



讨论

最后一步消除是不可逆的，最终反应向这个方向进行，消除为E型的烯烃；中间体之间的平衡越充分，产物中E型烯烃的比例就越高。与Wittig反应中的磷叶立德相比，膦酸酯形成的碳负离子的碱性和亲核性都更强。



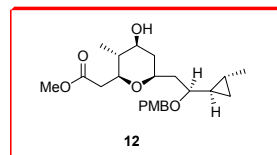
560

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,



讨论

NaH作为强碱，进行Michael加成反应，得到一个氧杂六元环，经典的迈克尔加成是以碳负离子作为亲核试剂，而此处是氧负离子作为亲核试剂，两个羟基的选择性是由于生成六元环更加稳定决定的。

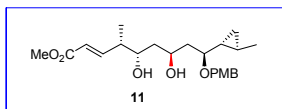
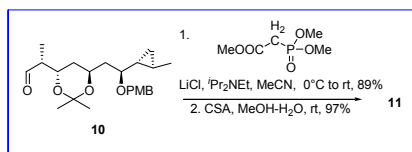


562

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,



解答

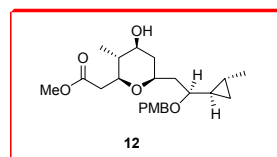
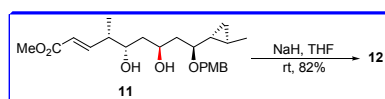


560

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,



解答

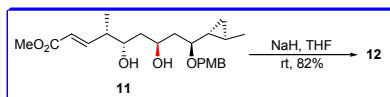


562

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,



问题 9



提示

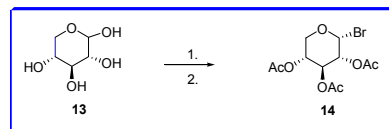
这是一步分子内Michael加成反应，分子中有两个羟基可以参与此反应，究竟是哪个羟基参与反应？

564

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,



问题 10



提示

❖ 糖分子中各个位置的羟基活性有什么差别？

564

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

糖苷部分的合成涉及到一系列糖的反应，这是该类化合物合成中的一个特别之处。乙酰基是糖化学中最常用的羟基保护基。常将糖和乙酸酐在吡啶中室温下反应，该保护基比较活泼，对羟基的保护几乎没有选择性⁸。

D-戊醛糖**13**是商业上可得的原料，第一步反应定量进行，用乙酸酐将所有的羟基全部乙酰化。显然，由于半缩醛不稳定，因而半缩醛位置的羟基活性较高，容易发生反应，因而可以将半缩醛溴化。

666

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

问题 11

提示

✦有了前面准备以后，可以选择性地保护两个羟基，这样另外两个羟基的反应便能够顺利地进行⁹。

668

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

异头(体)效应：当吸电子取代基(如卤素、烷氧基)在吡喃糖的C(1)位时，这个糖的稳定性在取代基为直立式定向时比平伏式定向时要高，因而产物以**14**为主。

666

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

该步反应通过将化合物**14**转变成稳定的原酸酯**15**选择性地保护了两个羟基。所谓原酸酯是原酸RC(OH)₃的三个羟基全部被烷氧基(—OR)取代所生成的化合物。原酸因其三个羟基连在同一碳原子上而极不稳定，不能分离得到，而与该结构相应的酯却能稳定存在。原酸酯大多为液体，并具有类似醚的气味。对碱稳定，可被酸分解，正是由于这个原因，进行后面的反应时，在有碱存在的条件下，该位置的羟基受到了保护，完成甲基化的反应后，再在酸性条件下脱除保护。

669

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

解答

1. Ac₂O, py, 100%
2. HBr, AcOH, 91%

667

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

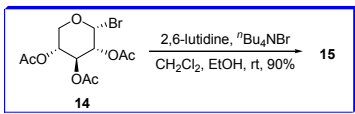
讨论

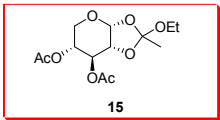
反应机理如下：

670

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

解答

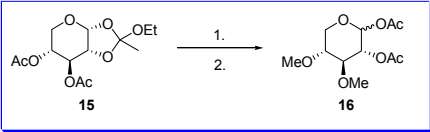




674

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

解答



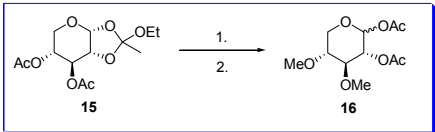
解答

1. NaOMe, MeOH; NaH, MeI, DMF, 93%;
2. AcOH, rt, 1 h; Ac₂O, pyridine, rt, 24 h, 98%.

674

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

问题 12



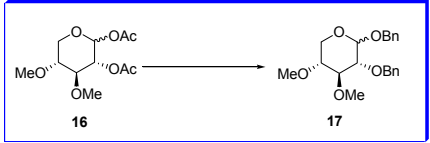
提示

- ❖ 第一步用Zemplen¹⁰的方法去乙酰化，脱去两个羟基的保护，接着进行甲基化反应。
- ❖ 在糖的反应中乙酰基扮演了重要角色，在这里可见一斑。

672

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

问题 13



提示

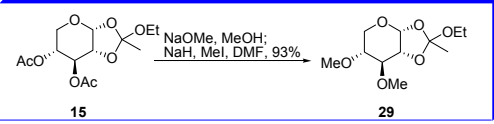
- ❖ 这是保护及转换的反应，将酯基转换成苄氧基保护基。这样的转换是否可以在一步反应中转换？

676

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

Zemplen方法是用甲醇钠作碱，将乙酸酯醇解去乙酰化的过程，该反应高效专一，在糖的合成中经常被用到。接下来游离的羟基在强碱NaH的条件下甲基化，这是糖化学中常用的甲基化条件。



前面提到过，原酸酯在酸的条件下不稳定，因而将化合物29用冰醋酸和醋酸酐处理后，发生逆反应得到16。

670

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

首先进行酯的水解反应，除去溶剂甲醇后，用NaH与醇反应生成醇钠，接着与溴苄反应生成苄醚。这是一种交换保护基的过程。

676

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

解答

16 $\longrightarrow$ 17

解答

NaOMe, MeOH; NaH, BnBr, DMF, 73%.

677

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

解答

17 $\xrightarrow[2. \text{NaH, CCl}_3\text{CN, CH}_2\text{Cl}_2, \text{rt, 89\%}]{1. \text{1,4-dioxane/2 N HCl, 105}^\circ\text{C, 24 h, 52\%}}$ 18

18

680

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

问题 14

17 $\xrightarrow[2. \text{NaH, CCl}_3\text{CN, CH}_2\text{Cl}_2, \text{rt, 89\%}]{1. \text{1,4-dioxane/2 N HCl, 105}^\circ\text{C, 24 h, 52\%}}$ 18

提示

- ❖ 第一步选择性酸性水解保护基，哪个保护基更容易被水解？
- ❖ 第二步活化半缩醛的羟基。

678

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

问题 15

12 + 18 $\xrightarrow[50^\circ\text{C, 47\%}]{\text{TMSOTf, 4 \AA Me, CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeCN}(1:1)}$ 19

提示

- ❖ 反应得到什么产物？

684

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

显然，异头碳上的苄基更容易水解，游离的羟基随后发生Schmidt式的糖苷化反应。所谓Schmidt式的糖苷化反应，即通过引入强吸电基来活化异头碳上的羟基，并且该基团为易离去基团。根据异头体效应， α 构型的产物占优势， $\alpha:\beta = 5:1$ 。

17 $\xrightarrow{\text{去质子化}} \text{H}_2 + \text{18}$

679

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

游离羟基的糖苷化¹¹，得到的产物为 $\alpha:\beta = 1:1$ 的非对映异构体，其中 β 构型19为目标产物，通过柱分离得到。

682

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

解答

12 + 18 $\xrightarrow[\text{-50}^\circ\text{C, 47\%}]{\text{TMSOTf, 4 \AA Ms, CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeCN (1:1)}}$ 19

19

503

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

解答

19 $\xrightarrow[3.]{1. 2.}$ 20

1. LiOH, THF/H₂O/MeOH.
2. allyl bromide, K₂CO₃, 53% (2 steps).
3. DDQ, H₂O, rt, 89%.

506

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

问题 16

19 $\xrightarrow[3.]{1. 2.}$ 20

提示

❖ 这三步反应的作用是什么？

504

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

问题 17

12 $\xrightarrow[2.]{1.}$ 21

提示

❖ 这也是形成糖苷键的过程，那么它们的反应条件与前面用到的反应类似？

507

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

这三步反应为最后的大环内酯化反应做好了准备。烯丙基类保护基可以完全避开强酸性环境，反应条件温和，是现代糖化学合成中保护羧酸的首选方法。因而先将甲基位置的酯水解，然后烯丙化，最后DDQ脱PMB保护，得到20。

DDQ

506

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

重复合成18的类似步骤合成化合物23，接着在这步反应中化合物12与23再次进行糖苷键的连接，反应还是在CH₂Cl₂/MeCN (1:1)混合溶剂中在TMSOTf催化下，4 Å 分子筛做吸水剂生成21，接下来在碱性条件下酯水解生成羧酸。

23

508

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

解答

1. 23, TMSOTf, 4 Å Ms, CH₂Cl₂/MeCN (1:1);
2. LiOH, THF/H₂O/MeOH.

500

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

机理如下：

由于醇羟基作为亲核试剂，因而该反应的立体化学构型保持。

502

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

问题 18

提示

❖ 通过常规的酯化反应先将大环的一边关环。

500

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

问题 19

503

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

由于烯丙酯和PMB在碱性条件下稳定，利用经典的酯化反应，因而关环反应只在一边发生，得到22。

DIC

DMAP

22

504

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

提示

- ❖ 第一步脱PMB羟基保护，前面反应中已经用到过。
- ❖ 第二步的作用是什么？
- ❖ 第三步是什么人名反应？
- ❖ 最后脱苄基保护，得到目标产物。

504

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

DDQ选择性切断PMB的羟基保护，Pd(PPh₃)₄选择性切断酯基的保护，为著名的*Tsuji-Trost Allylation*，反应的机理如下：

606

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

解答

最后钯催化氢解很容易除去苄基保护，从而得到了最终产物。

解答

1. DDQ, CH₂Cl₂, H₂O, 70%;
2. Pd(PPh₃)₄, morpholine;
3. 2,4,6-Cl₃PhCOCl, TEA, THF, rt; DMAP, PhMe, reflux, 52%(2 steps);
4. Pd/C, MeOH, rt, 78%.

608

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

大环化合物的关环反应不容易发生，因而想到将大环的端基活化从而提高反应发生的几率。在Yamaguchi大环内酯化反应中，引入了2,4,6-三氯苯甲酰氯活化羧基，生成混酐，使得大环的关环反应得以顺利地进行。该反应具有操作简单，反应速率高，副反应少的优点。在此处手性醇的构型保持不变。其机理如下：

606

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

结论

至此，通过一种收敛的方式，目标产物Clavosolide B完成了其全合成。首先，利用Evans助剂的顺式选择性，羟基导向的环丙烷化得到了重要的起始原料。从该底物出发，经一系列的不对称反应，得到了关环反应需要的重要片段。接下来通过糖苷化反应，将两个糖片段连接到该片段上。最后经Yamaguchi大环内酯化反应完成目标产物的全合成。可以看到，在这个过程中，作者很好地控制的22个手性中心的立体化学，并且各步反应以很高的产率得以实现。同时，通过核磁对照，对先前得到的该化合物的结构进行了修正，得到了Clavosolide B的绝对构型。

608

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

讨论

607

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

参考文献

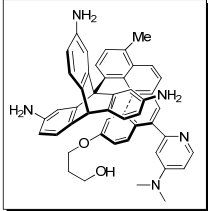
1. E. J. Kang, E. Lee, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 4348-4378.
2. T. K. Chakraborty, V. R. Reddy, A. K. Chattopadhyay, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7435.
3. J. B. Son, M.-h. Hwang, W. Lee, D.-H. Lee, *Org. Lett.* **2007**, 9, 3897.
4. a) C. H. Heathcock, *Comprehensive Organic Synthesis* Vol. 2, P181; b) M. Nerz-Stormes, E. R. Thornton *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27: 897.
5. J. B. Son, S. N. Kim, N. Y. Kim, D. H. Lee, *Org. Lett.* **2006**, 8, 661.
6. D. A. Evans, K. T. Chapman, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3560.
7. J. Celas, D. Honon, *Carbohydr. Res.* **1979**, 71, 103.
8. 李鹏飞, 吉毅, 颜杰, 李宗石, 乔卫红. *化学研究*, **2005**, 第16卷。
9. (a) J. Zhang, Y. Zhu, F. Kong, *Carbohydr. Res.* **2001**, 336, 229. (b) M. Mach, U. Schlueter, F. Mathew, B. F. Reid, K. C. Hazen, *Tetrahedron* **2002**, 58, 7345.
10. K. Czifrák, Z. Hadady, T. Döcs, P. Gergely, J. Schmidt, L. Wessjohann, L. Somsák, *Carbohydr. Res.* **2006**, 341, 947-956.
11. a) R. R. Schmidt, J. Michel, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1980**, 19, 731-732. b) R. R. Schmidt, M. Behrendt, A. Toepfer, *Synlett.* **1990**, 694. c) A. Furstner, M. Albert, J. Mlynarski, M. Mathew, E. Declercq, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13132.
12. J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 1989-1993.
13. J. P. Marino, M. S. McClure, D. P. Holub, J. V. Comassetto, F. C. Tucci, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1664-1668.
14. M. Hikita, H. Tone, K. Horita, O. Yonemitsu, *Tetrahedron* **1990**, 46, 4613-4628.
15. A. K. Ghosh, Y. Wang, J. T. Kim, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8973.

608

Advanced Organic Chemistry, Chapter 8, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University,

第九章 分子马达的合成

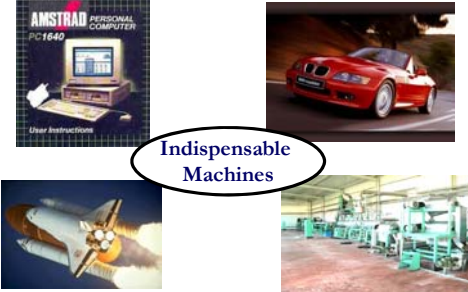
(T. R. Kelly, 2007)



604

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

Macroscopic machines have changed our life a lot!



Indispensable Machines

604

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

背景介绍

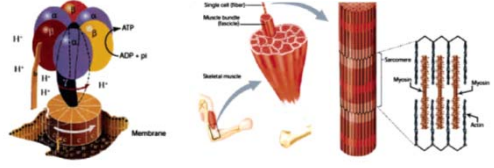
构建尺度越来越小的机器是科学家长久以来的目标。早在1959年，诺贝尔物理学奖得主Richard Feynman就曾经悬赏1000美元征集小于1/64立方英寸的机械马达，出乎他意料的是仅一年之后此目标既已被实现¹。随着现代微加工技术和光刻蚀技术的发展，半径与头发相当的马达也已经被制造出来²。然而，上述的“自上而下”的方法终有其尺度极限³。最微型的马达，应当是从分子尺度上进行构建的⁴。事实上，自然界为我们提供了丰富的分子动力体系⁵，如著名的F₁-ATP酶⁶和鞭毛⁷，都是经典的用化学“燃料”驱动分子马达。受自然界的启发，自上世纪90年代以来，世界上很多小组开始尝试合成人工分子马达⁸。其中，Boston College的Kelly教授可说是此领域的先驱之一。

602

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

Principles of Molecular Machines

Molecular Machines in Nature

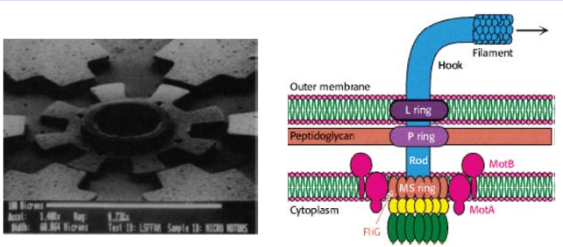


Tinh-Alfredo V. Khuong, Jose E. Nunez, Carlos E. Godinez, Miguel A. Garcia-Garibay. *Acc. Chem. Res.* **2006**, 39, 413.

605

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

背景介绍



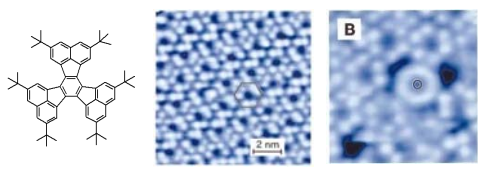
人工制造的马达 自然界中的鞭毛

603

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

Principles of Molecular Machines

How About Microscopic World?



J. K. Gimzewski, C. Joachim, R. R. Schlittler, V. Langlais, H. Tang, I. Johannsen, *Science* **1998**, 281, 531.

606

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

Principles of Molecular Machines

Energy Supply

Motion Types

Reset

Simple Molecular Components

607

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

Principles of Molecular Machines

The energy supply -- ECDRM

V. Balzani et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12114.

640

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

Principles of Molecular Machines

The energy supply

Machines In Solution

Chemical Energy

Hardly be used

Electrical Energy

Molecular machine

Optical Energy

Machines on surface

V. Balzani et al. *Molecular Devices and Machines*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2003**.

608

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

Principles of Molecular Machines

The energy supply -- PCDRM

Q.-C. Wang, D.-H. Qu, J. Ren, K. Chen, H. Tian. *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2715; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2661.

644

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

Principles of Molecular Machines

The energy supply -- CDRM

C. O. Dietrich-Buchecker, J. P. Sauvage, J.-M. Kern. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3043; V. Balzani, J. F. Stoddart et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 333.

600

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

Principles of Molecular Machines

Reset

A. H. Flood, A. J. Peters, S. A. Vignou, D. W. Steuerman, H.-R. Tseng, S. Kang, J. R. Heath, J. F. Stoddart. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 6558.

642

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

Principles of Molecular Machines

Motion Types

Molecular Motions

extended situation

contracted situation

(brake off)

activate

brake

(brake on)

643

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

Principles of Molecular Machines

Simple Molecular Motions--- Gears

Franco Cozzi, Albert Guenzi, Constance A. Johnson, and Kurt Mislow. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 957; Noboru Koga, Yuzo Kawada, and Hiizu Iwamura. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 5498.

648

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

Principles of Molecular Machines

Simple Molecular Motions

Gear

Cross rotor

Break

644

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

Principles of Molecular Machines

Simple Molecular Motions--- Paddle Wheels

1, X = $\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2$
2, X = $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$

Andrei A. Gakh, Richard A. Sachleben, Jeffrey C. Bryan, Bruce A. Moyer. *Tetrahedron Letters*, **1995**, 36, 8163.

647

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

Principles of Molecular Machines

Simple Molecular Motions--- Rotators

Seiji Shinkai, Masato Ikeda, Atsushi Sugasaki, Masayuki Takeuchi. *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 494.

646

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

Principles of Molecular Machines

Simple Molecular Motions--- Cross Rotors

T. C. Bedard, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10662.

649

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

Principles of Molecular Machines

Simple Molecular Motions--- Breaks

T. Ross Kelly. *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 514.

640
Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

Molecular Machines in Solutions

Artificial Molecular Muscles

Yi Liu, J. Fraser Stoddart et al. *Appl. Phys. Lett.* **2004**, 85, 5391; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 9745.

620
Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

Principles of Molecular Machines

Simple Molecular Motions--- Pistons

R. J. Coulston, H. Onagi, S. F. Lincoln, C. J. Easton. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14750.

620
Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

Molecular Machines in Solutions

Artificial Molecular Muscles

Yi Liu, J. Fraser Stoddart et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 9745.

620
Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

Molecular Machines in Solutions

Artificial Molecular Muscles

Yi Liu, J. Fraser Stoddart et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 9745.

624
Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

Molecular Machines in Solutions

Molecular Elevators

V. Balzani et al. *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 445.

624
Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

Molecular Machines in Solutions

Molecular Elevators

Jovica D. Badjic, Celia M. Ronconi, J. Fraser Stoddart, Vincenzo Balzani, Serena, Silvi, Alberto Credi. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1489.

625

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

Molecular Machines on Surfaces

Photoactive Molecular Triad

Sourav Saha, L. Erik Johansson, Amar H. Flood, Hsian-Rong Tseng, Jeffrey I. Zink, J. Fraser Stoddart. *Small*, **2005**, 1, 87.

626

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

Molecular Machines in Solutions

Molecular Elevators

Jovica D. Badjic, Vincenzo Balzani, Alberto Credi, Serena Silvi, J. Fraser Stoddart. *Science*, **2004**, 303, 1845.

626

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

Molecular Machines on Surfaces

Surface-Rolling Molecules---Nanocars

Jean-François Morin, Yasuhiro Shirai, James M. Tour. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1713.

627

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

Molecular Machines in Solutions

Molecular Elevators

What's going on ?
From solution
to surface
.....

627

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

Molecular Machines on Surfaces

Surface-Rolling Molecules---Nanocars

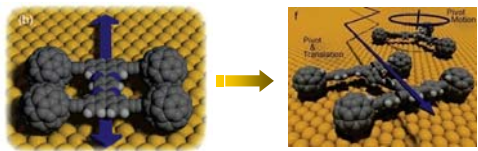
Yasuhiro Shirai, Andrew J. Osgood, Yuming Zhao, Yuxing Yao, Lionel Saudan, Hanbiao Yang, Chiu Yu-Hung, Lawrence B. Alemany, Takashi Sasaki, Jean-François Morin, Jason M. Guerrero, Kevin F. Kelly, and James M. Tour. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 4854.

628

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

Molecular Machines on Surfaces

Surface-Rolling Molecules----Nanocars

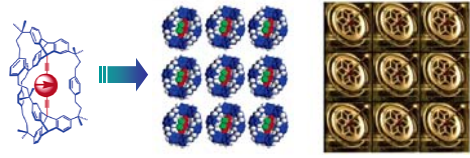


Yasuhiro Shirai, Andrew J. Osgood, Yuming Zhao, Yuxing Yao, Lionel Saudan, Hanbiao Yang, Chiu Yu-Hung, Lawrence B. Alemany, Takashi Sasaki, Jean-Francois Morin, Jason M. Guerrero, Kevin F. Kelly, and James M. Tour. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 4854.

604
Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

Molecular Machines in Crystals

Crystalline Molecular Machines

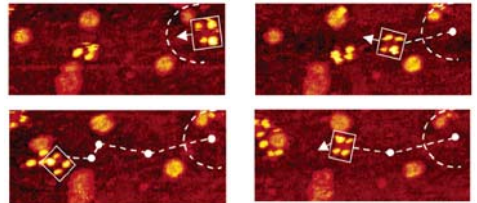


Khuong, T.-A. V.; Nunez, J. E.; Godinez, C. E.; Garcia-Garibay, M. A. *Acc. Chem. Res.* **2006**, 39, 413.

604
Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

Molecular Machines on Surfaces

Surface-Rolling Molecules----Nanocars

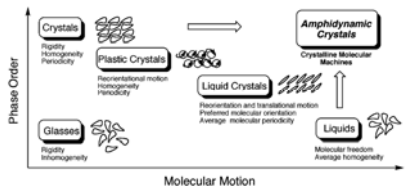


Yasuhiro Shirai, Andrew J. Osgood, Yuming Zhao, Yuxing Yao, Lionel Saudan, Hanbiao Yang, Chiu Yu-Hung, Lawrence B. Alemany, Takashi Sasaki, Jean-Francois Morin, Jason M. Guerrero, Kevin F. Kelly, and James M. Tour. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 4854.

602
Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

Molecular Machines in Crystals

Crystalline Molecular Machines

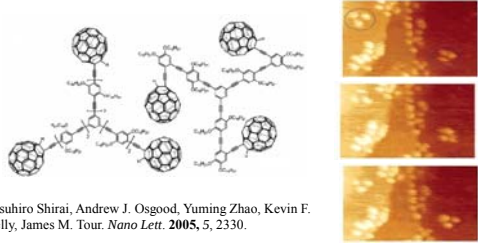


Khuong, T.-A. V.; Nunez, J. E.; Godinez, C. E.; Garcia-Garibay, M. A. *Acc. Chem. Res.* **2006**, 39, 413.

606
Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

Molecular Machines on Surfaces

Surface-Rolling Molecules----Nanocars

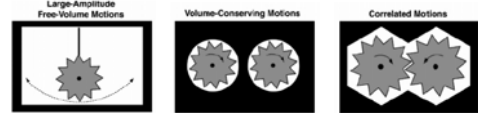


Yasuhiro Shirai, Andrew J. Osgood, Yuming Zhao, Kevin F. Kelly, James M. Tour. *Nano Lett.* **2005**, 5, 2330.

600
Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

Molecular Machines in Crystals

Crystalline Molecular Machines



Khuong, T.-A. V.; Nunez, J. E.; Godinez, C. E.; Garcia-Garibay, M. A. *Acc. Chem. Res.* **2006**, 39, 413.

608
Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

Molecular Machines in Crystals

Crystalline Molecular Machines

$k_r(298\text{ K})$ 4a $\sim 800\text{ s}^{-1}$ 4b $\sim 5,000\text{ s}^{-1}$ 4c $>100,000,000\text{ s}^{-1}$

Khuong, T.-A. V.; Nunez, J. E.; Godinez, C. E.; Garcia-Garibay, M. A. *Acc. Chem. Res.* **2006**, 39, 413.

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

背景介绍

在之前的工作中, Kelly小组已经实现了单向的分子转轮的旋转⁹。

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

Angewandte Chemie

设计思路

- 一个三叠烯片段
- 一个[4]螺烯片段
- 一个对氨基吡啶片段

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

背景介绍

构建尺度越来越小的机器是科学家长久以来的目标。早在1959年, 诺贝尔物理学奖得主Richard Feynman就曾经悬赏1000美元征集小于1/64立方英寸的机械马达, 出乎他意料的是仅一年之后此目标既已被实现¹。随着现代微加工技术和光刻蚀技术的发展, 半径与头发相当的马达也已经被制造出来²。然而, 上述的“自上而下”的方法终有其尺度极限³。最微型的马达, 应当是从分子尺度上进行构建的⁴。事实上, 自然界为我们提供了丰富的分子动力体系⁵, 如著名的 F_1 -ATP酶⁶和鞭毛⁷, 都是经典的用化学“燃料”驱动的分机马达。受自然界的启发, 自上世纪90年代以来, 世界上很多小组开始尝试合成人工的分子马达⁸。其中, Boston College的Kelly教授可说是此领域的先驱之一。

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

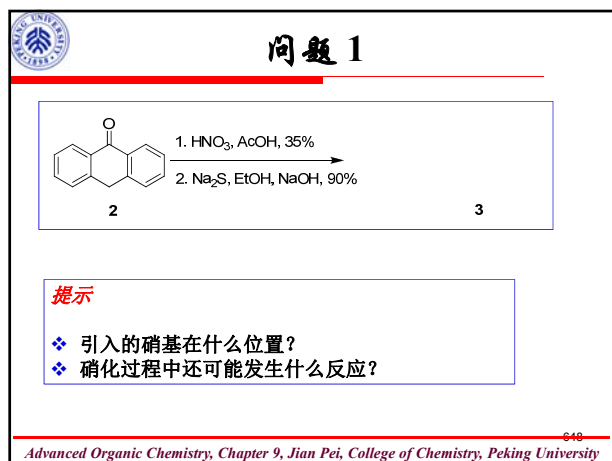
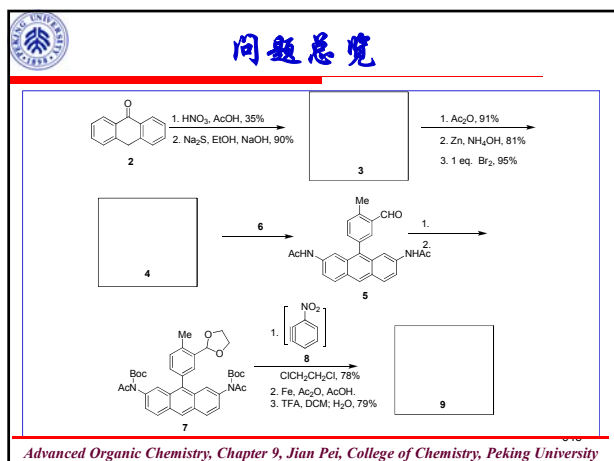
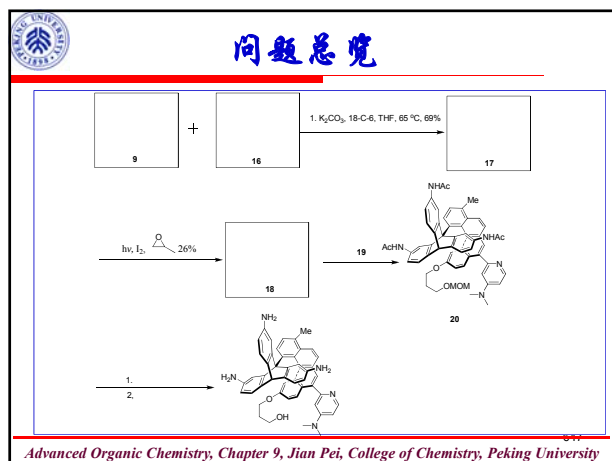
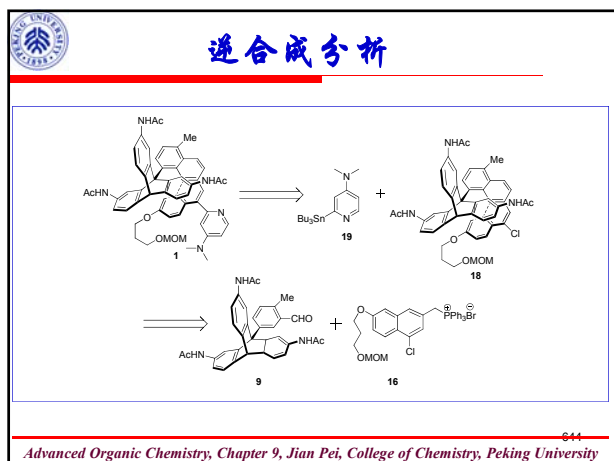
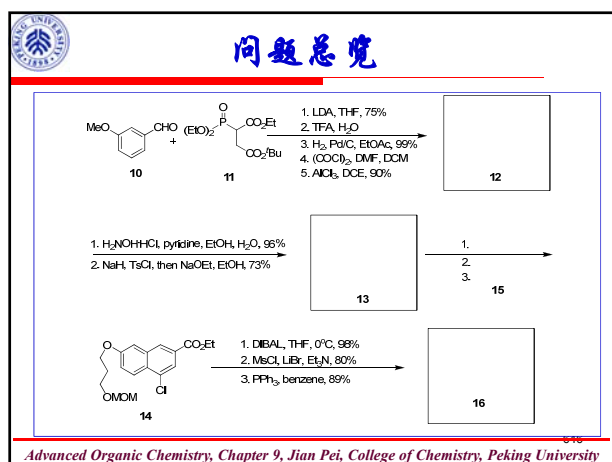
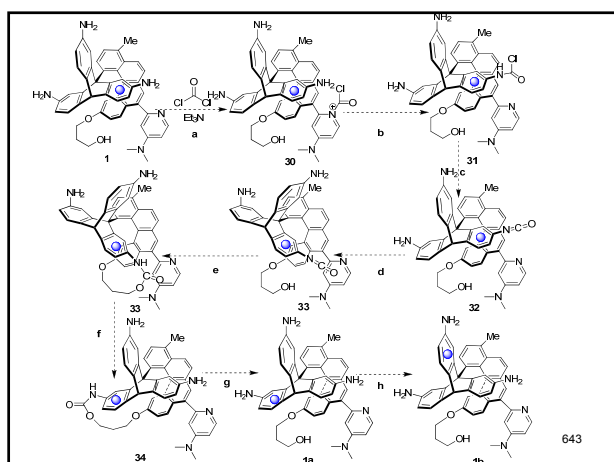
设计思路

H_2N $\xrightarrow{1\text{ eq Cl-C(=O)-R}}$ H_2N R-C(=O)-NH O-C(=O)-NH H_2N

95% 5%

Kelly小组于2002年报道, 在分子内引入DMAP单元能够选择性地使酰氯与邻位的氨基进行反应¹⁰。此发现为定点地运输化学“燃料”提供了可能。Kelly教授新设计的分子¹¹与最初分子最大的区别在于一个对二甲氨基吡啶单元(DMAP)的引入。DMAP分子本身常被用于催化酰胺键的构建。

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University



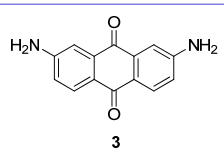
讨论

像基础有机化学课讲授的那样，硝化反应是一种典型的亲电芳香取代反应。当（杂环）芳香化合物用HNO₃和H₂SO₄的混合酸处理时，硝基正离子（NO₂⁺）作为亲电试剂。根据电子性质和反应活性，芳香杂环大致分为两类。六员芳香杂环（吡啶型）是缺电子的（ π -缺电子型），它们反应性受杂原子吸电子效应的影响。因此六员芳香杂环与亲核试剂反应很快，而通常不发生亲电取代反应。五员芳香杂环（吡咯型）是富电子的（ π -富电子型），杂原子上的孤对电子参与芳香体系电子的离域。因此这类化合物易与亲电试剂反应。

640

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 2



1. Ac₂O, 91%
2. Zn, NH₃·H₂O, 81%
3. 1 eq. Br₂, 95%

4

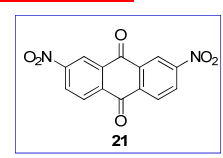
提示

- ❖ 第一步是对氨基的保护。为什么要这么做？
- ❖ 第二步还原的驱动力是什么？
- ❖ 第三步溴化的位置在哪里？

662

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论



21

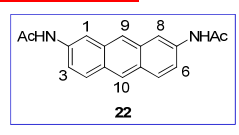
第一步反应中，在硝酸作用下，**2**发生硝化反应。由于羰基的存在，使得硝基进入羰基的间位。左右两苯环由于羰基的共轭阻断，可认为是相对独立的，故第一个硝基的进入不影响第二个位点的反应。注意与两个苯环相邻的亚甲基不稳定，易被氧化，故蒽酮中的亚甲基在反应过程中也被氧化，生成**21**。

第二步中，硫化钠在碱性条件下选择性地将硝基还原。常用的其他还原方法还有Fe/HCl, Cu(催化)/H₂等。

660

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论



22

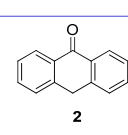
氨基在氧化性条件下不稳定，而且苯胺在芳香亲电取代反应中的高活性常常使溴化位点的数量难以控制，所以先要进行保护。

第二步还原的动力在于产物的芳构化，生成**22**。常用的其他条件还有DDQ(用于氧化芳构化)等。

663

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

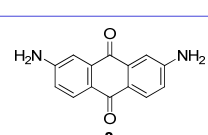
解答



2

1. HNO₃, AcOH, 35%
2. Na₂S, EtOH, NaOH, 90%

→

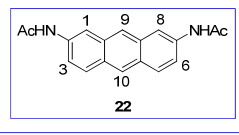


3

664

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论



22

在最后一步反应中，右图中标出的6个位点均有可能发生溴化。其中，蒽的9、10位本身就较为活泼。但是溴化在10位时产生的中间体正电荷无法有效地分散到两个乙酰氨基上，故最后产物为**4**。实际操作过程中，除严格使用1当量的液溴外，还须控制反应温度和滴加液溴的速度。溴化反应对于温度较敏感，温度越高所得产物越复杂。缓慢滴加则是为了防止产物在局部聚集而发生进一步二溴化。

664

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

666

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

常用碳碳单键的偶联反应有Suzuki反应¹², Negishi反应¹³, 和Stille反应¹⁴等等。其中, Negishi反应对于无水无氧的要求较严格, 而Stille反应中用到的有机锡试剂毒性又较大。相比之下, Suzuki反应条件较为温和, 且可供筛选的反应条件也较多, 因而在共轭体系的构筑中得到了广泛应用。常用的偶联底物可以是硼酸或硼酯。另一方偶联底物可以是C-Br, C-I, C-OTf等(一般是sp²杂化的C)。反应中常用到的碱有NaOH, K₂CO₃, K₃PO₄·3H₂O等, 常用的催化剂(或催化剂)有Pd(PPh₃)₄, Pd₂(dba)₃/PCy₃等。

669

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答

666

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

在本步骤中, Kelly教授等人用到的是硼酸6。实际上, 6是以三聚体的形式29存在的。

669

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 3

提示

- ❖ 这是一步金属催化的偶联反应。有哪些偶联反应可供选择?
- ❖ 此处选用的是Suzuki偶联反应。那么6可以是哪些底物?
- ❖ 6是一个硼酸。它以什么形式存在?
- ❖ 你能设计一下6的合成吗?

667

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

6的合成使用的是芳香金属试剂硼酸化的方法。在6的合成过程中, 需注意对于醛基的保护, 因为醛基易在强碱丁基锂的存在下易发生副反应。以下是6的合成步骤, 其中第二步是合成硼酸的常用条件。

669

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答

反应条件: K_2CO_3 , $Pd(PPh_3)_4$, DMF, $110\text{ }^\circ\text{C}$, 80%

664

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答

664

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 4

提示

- ❖ 醛基不稳定，一般需要保护。
- ❖ NH上的H在下一步反应中也可能受影响，也需要保护。

662

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 5

提示

- ❖ 加成反应发生在哪个苯环上？
- ❖ 有无异构体的产生？如何分辨这些异构体？
- ❖ 为何不用氨基或酰胺基取代的苯炔？
- ❖ 最后两步是将前一步引入的保护基脱去。

665

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

此两步保护反应是为了下一步关键反应产率的提高，均采用最常见的保护基团。两步保护步骤不能颠倒，因为缩醛保护基在强酸性条件下不稳定。

663

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

苯炔8是由32通过重氮化作用制备的¹⁵，这是制备取代苯炔的一个通用方法。经重氮化后形成的重氮盐协同地脱去一分子二氧化碳和一分子氮气后生成苯炔。

666

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

34 35

苯炔与葱的[4+2]加成反应是制备三蝶烯的最常用方法¹⁶, 反应发生在葱的活性最高的中心的苯环上。但是在此反应中会有以下两种异构体产生(其中**35**为目标异构体)。由于苯炔高度的活性, 使得此反应的位置选择性较差。

667

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答

7 9

下面, 我们来看一下另一个片断的合成。

679

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

34 35

两异构体的确认、分离和相对含量的测定是在脱去Boc保护基, 并将硝基还原为氨基并用乙酰基保护后才进行的, 因为此时, 异构体**35**所对应的的三叠烯将会有三重对称轴, 加上单键a可以自由旋转, 其三叠烯上一类质子的化学位移相同, 在¹H NMR上容易辨认。通过柱色谱分离可以将两异构体分离, 相对含量约为1:1。

668

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 6

10 11 12

提示

- ❖ 第一步反应是什么反应?
- ❖ 第二步中, 在TFA条件下, 哪一个酯基更容易水解?
- ❖ 在第三步的还原条件下, 酯/酸是否会受影响?
- ❖ 第四步完成的是哪个官能团的转化?
- ❖ 最后一步是分子内的Friedel-Crafts反应。

674

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

36 7

不反应

Kelly小组也曾经尝试使用中间体**36**进行加成反应以缩短反应步骤, 然而出乎意料的是**36**与**7**完全不反应。从D-A反应的电子角度考虑, 苯炔主要通过LUMO轨道参与反应, 且其LUMO与另一底物的HOMO越接近反应越易发生。硝基的吸电子性有利于LUMO能级的降低, 而乙酰氨基则反之。

680

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

37 38

整个这一系列反应是用于构建骨架**37**的常用方法。第一步是一个典型的Horner-Wadsworth-Emmons反应, 倾向于生成热力学较为稳定的异构体**38** (*E*:*Z* = 10:1)。

第二步水解中TFA条件下, 乙酯基并不受影响, 这是由于在酸性条件下酯水解的机理断裂发生在O-Bu键, 需要形成碳正离子, 这对于乙基来说是很难的。

39 40 41 42

672

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

43 15

在用 H_2 还原的过程中，酯基和羧酸根都不受影响。如果要还原此两者，需要用 $LiAlH_4$ 之类的还原剂。草酰氯是一个很好的将酸转化为酰氯的试剂，之前生成的酸在此步形成酰氯 **43**。最后，在强Lewis酸 $AlCl_3$ 催化下，发生分子内的F-C反应，形成六元环，得 **15**。

673

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

44

第一步反应即羟胺和羰基反应生成肟。羟胺一般以盐酸盐的形式保存，所以需要加入吡啶将之释放。最后生成 **44**。

第二步反应中，先用 NaH 和 $TsCl$ 将 OH 转化为易离去的 OTs 基团。之后，在醇钠的作用下，发生Semmler-Wolff重排¹⁷。

676

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答

10 11 12

1. $LDA, THF, 75\%$
2. TFA, H_2O
3. $H_2, Pd/C, EtOAc, 99\%$
4. $(COCl)_2, DMF, DCM$
5. $AlCl_3, DCE, 90\%$

674

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

46 47 48 49 13

也不排除这种的中间体存在的可能性

50

677

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 7

12

1. $H_2NOH \cdot HCl$, 吡啶, $EtOH, H_2O, 96\%$
2. a) $NaH, TsCl$; b) $NaOEt, EtOH, 73\%$

13

提示

- ❖ 第一步反应较为简单。吡啶的作用是什么？
- ❖ 第二步是一个复杂的重排反应。
- ❖ 发生了芳构化。

676

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

Beckmann 重排:

Bamberger 重排:

Wolff 重排:

678

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

阿恩特-艾司特反应

$$R-\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-\text{Cl} + \text{H}_2\text{CHN}_2 \xrightarrow{\text{加成-消除}} R-\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-\text{CH}=\text{N}=\text{N}^- \quad \text{重氮酮}$$

$\xrightarrow{\text{Ag}_2\text{O}, \text{H}_2\text{O}} R\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$
 $\xrightarrow{\text{Ag}_2\text{O}, \text{R}'\text{OH}} R\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OR}'$
 $\xrightarrow{\text{Ag}_2\text{O}, \text{NH}_3} R\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$

670

Basic Organic Chemistry - 2, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 8

13 14

提示

- ❖ 三步均是经典的转化反应。
- ❖ 第一步中，氨基首先转化为Cl。
- ❖ 脱去连在苯环上的甲氧基一般用什么试剂？
- ❖ 最后是一步亲核取代反应。

680

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

Migration from carbon to nitrogen occurs in the Hofmann, Schmidt, Curtius, and Lossen rearrangements, all of which proceed via an intermediate isocyanate formed with retention of configuration in the migrating group.

680

Basic Organic Chemistry - 2, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

为了完成最后的偶联反应，首先要将氨基转化为可供偶联的基团。前文中提到，可供偶联的基团有I、Br、OTf、Cl等，其中I的活性最高，Br与OTf相当，C-Cl键则最不容易反应。但不幸的是，在之后要详细讲到的光致I₂氧化关环反应中，I与Br取代的底物均不能发生关环。当碘代物或溴代物不易制得时，OTf是一个很好的替代基团。一般先用引入保护的OH（如OTIPS），在脱去保护后用Tf₂O/NEt₃进行OTf化。但是在这个底物中，中间产物（一个取代苯酚）太不稳定以至于无法得到OTf取代物。无奈之下，作者只好选择在偶联反应中活性较差的Cl代物，因为它在关环反应中显示了可以接受的活性。此步转化是经典的Sandmeyer反应，生成51。

683

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答

12 13

684

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

51 52

与苯环相连的甲氧基活性较大，有多种方法可以选择性脱去。传统的HI的条件由于产物CH₃I毒性较大，已很少使用；现在最为常用的是BBr₃的条件，其他条件还有EtSN₂/DMF, py-HCl, HBr/AcOH等。作者在这里用的是BCl₃/Bu₄N⁺I⁻的条件，机理为1) 形成(ArORBCl₂)⁺；2) I⁻作为亲核试剂进攻甲基¹⁸。第二步最后生成52。

684

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答

反应条件

1. *t*-BuONO, CuCl, 53%.
2. BCl₃, Bu₄N⁺I⁻.
3. K₂CO₃, MOMO-CH₂CH₂Br, 73%.

606

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答

608

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 9

提示

❖ 这里的目标是要合成可以与上文中已经得到的醛进行缩合的底物。

606

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 10

提示

❖ 你预计此反应的立体选择性如何?

609

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

前文中一直未用到的酯基实际上是提供了一个潜在的反应位点。在这一片断的合成中，首先是用DIBAL将酯基还原，在冰浴下反应直接得到醇。之后用MsCl将羟基活化后用Br取代。最后，通过制备Wittig试剂的方法得到16。

607

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答

这一步通过Wittig反应将两个片断连接起来。从位阻角度考虑，反式结构应当较为稳定，最后得到的是10:1的 *E/Z* 混合物。这并不影响之后的光致关环反应，因为反式异构体本身虽不能发生关环反应，却会在紫外光照射下，先异构化为顺式异构体¹⁹。

609

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 11

18

提示

- ❖ 光照下，首先发生顺反异构化。
- ❖ 甲基的作用是什么？
- ❖ 反应中加入环氧丙烷的作用是什么？

604

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

54

底物受到光子激发后先发生电环化反应先生成中间体**54**。接着，受到激发的I₂分解为I原子，夺取H原子形成HI，同时底物发生芳构化形成[4]螺烯。环氧丙烷作为HI的捕捉剂去除体系中的HI。用于反应的**17**是E/Z的混合物，但是反式异构体在此条件下会先发生光致异构化。

604

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

53

这是整个合成中最为关键的一步。其实在原先的设计目标分子的合成路线时，DMAP基团在关环之前就已经引入，但是当合成到分子**53**时，Kelly小组意外地发现**53**不能发生所预期的关环反应。

602

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

背景介绍

17

但a、b两根键均可以发生旋转，故实际应有四种产物。b键的旋转将导致结构**55**的生成。由于苯环的α位的活性大于β位，所以苯并[c]菲(目标产物)较苯并[a]蒽(**55**)更易生成。当不存在箭头所示的甲基时，由于位阻原因，得到的主要产物是异构体**56**。甲基的引入封锁了这种方式关环所需要的氢。

606

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

尝试了改变各种条件（溶剂、温度、光源、pH等）均没有获得成功后，作者进行了不含DMAP基团的模型化合物的反应，证明了DMAP的引入是导致光致关环无法发生的原因。然而，根据Kelly小组的经验，利用光致关环反应构筑螺烯的路线已是最成熟最可行的方案¹⁹。因此，如前文所提到的，作者又进行了Br代物、I代物等的合成，却不幸地均没有发生反应。所以，作者最后决定尝试Cl代物的合成，尽管在偶联反应中Cl代物不是一个很好的底物。

608

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答

18

606

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 12

提示

- ❖ Kelly小组最后选择了Stille反应来完成这个关键步骤。那么，另一个底物是什么？

607

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 13

提示

- ❖ 只剩最后两步转化了。顺序是怎样的？

700

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

57

19

这是目标分子合成中最后一步艰难的反应。前文提到Kelly教授所担心的C-Cl键的不活泼性在这里体现出来。作者首先以57为模型化合物与19反应，采用Fu催化剂Pd[P(*t*-Bu)₃]₂时²⁰，得到了75%的产率。但是当同样的条件应用于18时，产率却只有7%(在这一步的产率在长期的优化条件后被逐渐提高到16%)。类似的，对57进行Negishi反应均得到中等的收率，但当同样的条件应用于18时却完全没有反应。尽管此步产率没有能够进一步提高，但是毕竟离目标产物已经很近，所以Kelly小组决定继续前进。

608

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

相对于前面所做的众多努力，这两步反应已太简单了。由于前面众多的步骤加上较低的产率，最后两步反应均是在10 mg量级进行的。先用HCl水解除去MOM保护基，再用KOH除去Ac，这样省去了中和盐酸盐的步骤。终于，Kelly小组终于得到了所设计的分子马达1。

704

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答

反应条件： 19, Pd[P(*t*-Bu)₃]₂, CsF, dioxane, 16%.

600

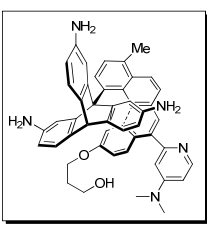
Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答

反应条件：
 1. HCl, DCM, EtOH.
 2. KOH, *n*-BuOH, 63%.

700

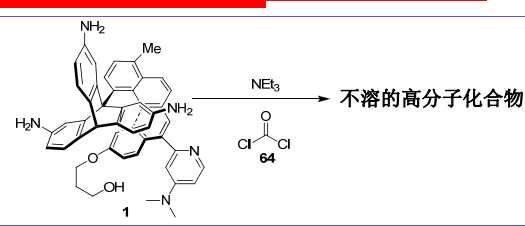
Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University



然而，真正的考验才刚刚开始。

703
Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

第一次失败



将光气和三乙胺加入**1**的溶液后立刻得到大量不溶的高分子化合物。将体系进行高度稀释，并在-78 °C下进行同样的反应，在加入一当量光气时，仍有大量的二、三氨基甲酸酯的生成，说明DMAP没有能够如预计的那样完成定点的燃料输送。

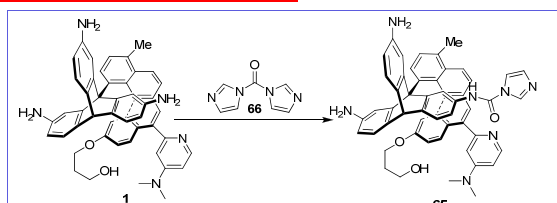
706
Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

分子马达的旋转

对于传统的全合成来说，工作至此已经结束。然而Kelly教授面对的不是这样一个纯粹的合成问题；他还需要考察所合成的分子马达是否能如设计的一样完成单向的，持续的旋转。参考之前的工作，所合成的分子马达应当如下图所示运作：在前三步中，DMAP基团将“燃料”光气选择性地运输到与之最近的氨基上，脱去氯化氢后形成活泼的异氰酸酯，在d步中通过连接三叠烯和螺烯的单键的旋转靠近螺烯侧链上的羟基，形成氨基甲酸酯后翻过势垒达到最稳定构象。在g步去除碳酸酐基团后，又回到了原来的分子**1**，但是从蓝色的标记小球可以看到，三叠烯的“花瓣”在这个过程中完成了一个定向的120°旋转。从理论上讲，持续反复以上的过程，此分子马达就能够借助外界化学燃料的供给完成持续的旋转，甚至对外做功。

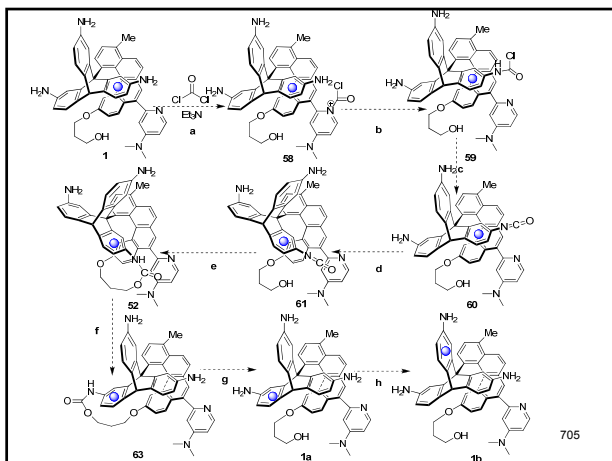
704
Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

定向输送

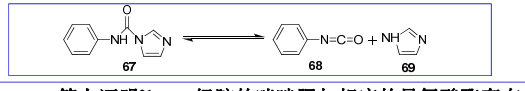


于是，作者采用活性较小的1,1'-羰基二咪唑**66**作为燃料。在将反应体系用甲醇淬灭后，通过一维和二维的NMR证明在淬灭前的溶液中，**65**确实选择性地生成了。这可以说就实现了当初利用DMAP定点输送燃料的设想。问题是：**65**是否能在适当的条件下继续按照上述的机理进行运转？

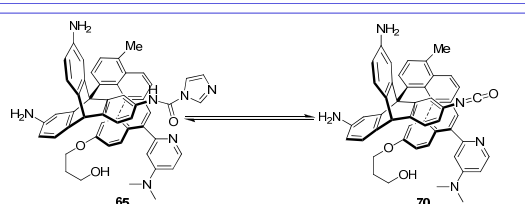
707
Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University



第二次失败



Staab等人证明²¹，一级胺的咪唑脲与相应的异氰酸酯存在上述平衡。故Kelly教授希望，**65**与**70**之间也存在类似平衡。



708
Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

第二次失败

然而不幸的是，通过详尽的 ^{13}C NMR表征证明，**65**是存在于反应体系中的唯一物种—设想中的后几步并没有发生。通过质子化、金属化(加入 Hg^{2+})、甲基化等活化**65**的方法均未成功。改换其他“燃料”得到的都是类似的结果：不是燃料太活泼导致选择性不佳，就是得到的单取代产物无法进行下一步反应。

700

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

最后的失败

或者是异氰酸酯基团与吡啶上的N存在如图所示的Bürgi-Dunitz相互作用，使得氨基甲酸酯的生成受到阻碍，宣告了所设计的分子马达系统的最后失败。

742

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

失败的原因

为了弄清上述分子马达运转的失败是由于没有合适的化学燃料，还是在分子设计上本身存在漏洞，Kelly小组合成了分子**71**。**65**中的咪唑羰基起到了保护基的作用，将靠近DMAP的氨基和其余两氨基区分开来。

740

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

结语

由于种种现实的原因，这也许是这个分子马达体系的最后的工作。大家在看到最后分子转动的失败时一定会唏嘘不已；仅从纸面上，我们就可想见在这过程中的无数艰辛。所以我们依旧应该感谢Kelly小组以及所有参与此工作的研究者，尽管他们宏伟的梦想没有实现，然而他们留给我们的仿佛是一曲荡气回肠的史诗，感动人心。纵观科学的发展史，最后成功的工作其实只是少数。然而在未来，当人们可以在分子水平上随心所欲地构建机械装置的时候，我们不应该忘记Kelly小组的贡献，他们的成果，和他们的精神。

743

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

失败的原因

尽管光气能够和所设定位点的氨基反应并脱去 HCl 形成异氰酸酯，但生成的异氰酸酯却出乎意料地稳定，使得之后所设计的步骤无法进行。作者解释，可能是由于本应参与反应的羟基和DMAP形成了氢键。

744

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

参考文献

1. R. P. Feynman, There is plenty of room at the bottom. In *Miniaturization*; H. D. Gilbert, Ed.; Reinhold: New York, 1961; Chapter 16, pp 282.
2. R. T. Howe, R. S. Muller, K. J. Gabriel, W. S. N. Trimmer, *IEEE Spectrum* **1990**, 27, 29.
3. a) M. A. Reed, J. M. Tour, *Sci. Am.* **2000**, 282, 86; b) J. M. Tour, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 791.
4. V. Balzani, A. Credi, M. Venturi, in *Molecular Devices and Machines: A Journey into the Nanoworld*. Wiley-VCH, Weinheim, 2003.
5. J. M. Berg, J. L. Tymoczko, L. Stryer, *Molecular Motors*. Biochemistry, 6th ed.; W. H. Freeman: New York, 2006; Chapter 34.
6. H. Noji, In *Molecular Motors*; M. Schliwa, Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2003; pp 141.
7. H. C. Berg, *Annu. Rev. Biochem.* **2003**, 72, 19-54.
8. E. R. Kay, D. A. Leigh, F. Zerbetto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 72.
9. T. R. Kelly, H. De Silva, R. A. Silva, *Nature*, **1999**, 401, 150.
10. T. R. Kelly, D. Xu, G. Martinez, H. Wang, *Org. Lett.* **2002**, 4, 1527.

744

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

参考文献

11. T. R. Kelly, X. Cai, F. Damkaci, S. B. Panicker, B. Tu, S. M. Bushell, I. Cornella, M. J. Piggott, R. Salives, M. Caverio, Y. Zhao, S. Jasmin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 376.
12. N. Miyauro, T. Yanagi, A. Suzuki, *Synth. Commun.*, **1981**, *11*, 513.
13. E. Negishi, *Acc. Chem. Res.*, **1987**, *20*, 65.
14. J. K. Stille, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1986**, *25*, 508.
15. F. M. Logullo, A. H. Seitz, L. Friedman, in *Organic Syntheses*, Wiley & Sons: New York, 1973; Collect. Vol. V, pp 54-59.
16. D. Zhao, T. M. Swager, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 4357.
17. T. Conky, S. Ghosh, In *Mechanisms of Molecular Migrations*; B. S. Thyagarajan, Ed.; Interscience: New York, 1971; Vol. 4, pp 197.
18. P. R. Brooks, M. C. Wirtz, M. G. Vetelino, D. M. Rescek, G. F. Woodworth, B. P. Morgan, J. W. Coe, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 9719.
19. T. R. Kelly, J. P. Sestelo, I. Tellitu, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 3655.
20. A. F. Littke, L. Schwarz, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 6343.
21. H. A. Staab, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1962**, *1*, 351.

746

Advanced Organic Chemistry, Chapter 9, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

背景介绍

根据树枝状大分子结构中共轭基团的有无和位置的不同, 可将树枝状分子分为全共轭、部分共轭、非共轭树枝状分子。全共轭树枝状大分子(fully π -conjugated dendrimer)是指分子内端基、支化结构以及核均含有共轭基团, 整个分子形成连续共轭体系的树枝状分子。

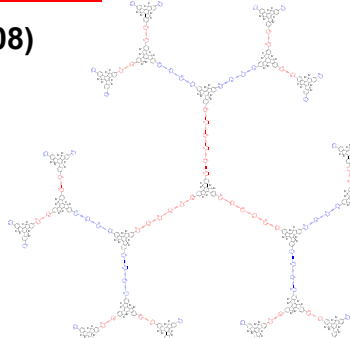
传统的共轭树枝状分子, 其构筑基元主要是苯²、苯撑乙炔³、咔唑⁴、噻吩⁵以及对苯撑乙烯⁶等简单分子。如何发展新颖的中心核以及构建单元是树枝状大分子研究的一个热点。

749

Advanced Organic Chemistry, Chapter 10, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

第十章 共轭树枝状大分子的合成

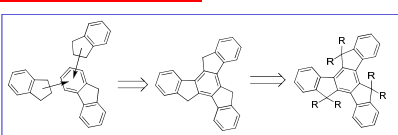
(J. Pei, 2008)



746

Advanced Organic Chemistry, Chapter 10, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

背景介绍



10,15-Dihydro-5H-diindeno[1,2-a;1',2'-c]fluorene (truxene), 中文名为三聚茚, 是一个具有 C_3 对称性的分子, 曾被用作合成富勒烯、盘状液晶、及太阳能电池材料等的基元结构⁷。从结构上看, 三聚茚分子就像三个茚分子朝一个方向并共用一个中间苯环组合而成的大芳香体系。在之前的工作中, 我们实验小组已经合成了一系列由三聚茚分子构成的共轭树枝状大分子⁸。

749

Advanced Organic Chemistry, Chapter 10, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

背景介绍

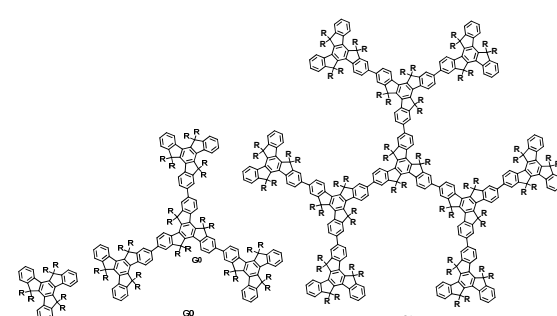


Dendrimer, 来源于希腊文字dendron, 意思是“树”, 中文译为树枝状大分子。它代表了一类结构完美的、三维的、高度有序的单分散性大分子。树枝状大分子由位于分子中心的核、数层重复构建单元以及外围基团所组成¹。

747

Advanced Organic Chemistry, Chapter 10, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

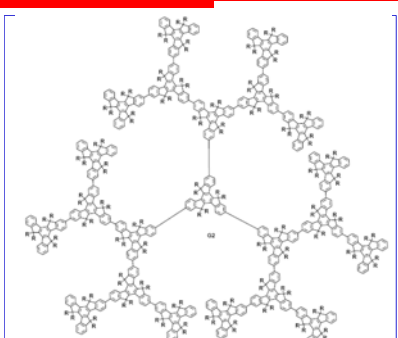
背景介绍



750

Advanced Organic Chemistry, Chapter 10, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

背景介绍

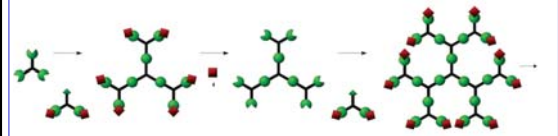


724

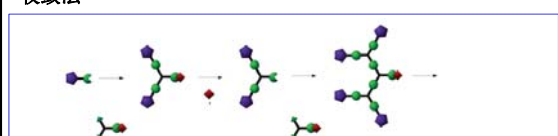
Advanced Organic Chemistry, Chapter 10, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

合成路线

发散法



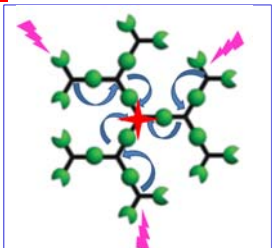
收敛法



724

Advanced Organic Chemistry, Chapter 10, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

背景介绍

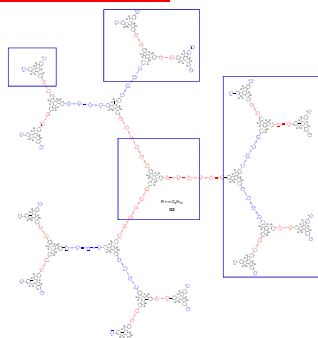



在自然界的光合系统中，生色团有序排列，光能从周边富集并向中心转移，最后发生电荷分离转换为化学能。树枝状分子独特的结构使我们有可能对于这种复杂的过程进行模拟。

722

Advanced Organic Chemistry, Chapter 10, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

逆合成分析



726

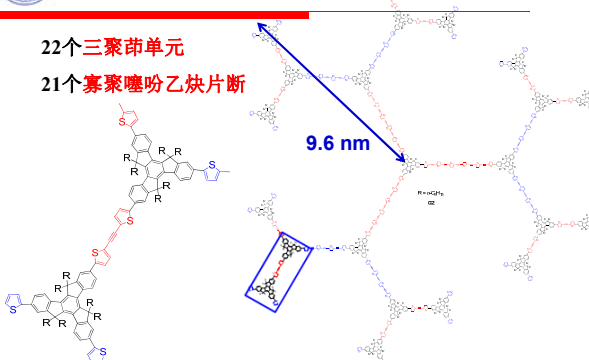
Advanced Organic Chemistry, Chapter 10, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

背景介绍

22个三聚卟单元

21个寡聚噻吩乙炔片断

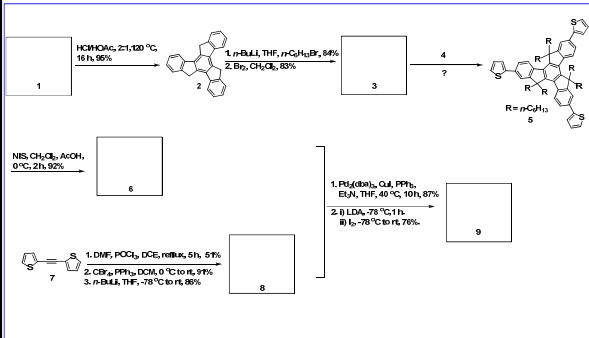
9.6 nm



728

Advanced Organic Chemistry, Chapter 10, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题总览



726

Advanced Organic Chemistry, Chapter 10, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题总览

Advanced Organic Chemistry, Chapter 10, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

1-茚酮是一个商业可得的原料。在浓盐酸和醋酸的作用下，发生酸催化的环三聚反应。反应经历了两次的羟醛缩合，得到三聚体，随后发生烯醇异构化和电环化，最后脱水得到三聚茚。由于中间产物可溶而最终产物溶解性很差，生成的产物会从混酸体系中析出，且此产物具有较大的共轭体系，故反应向产物的方向进行¹⁰。

Advanced Organic Chemistry, Chapter 10, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题总览

Advanced Organic Chemistry, Chapter 10, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

Advanced Organic Chemistry, Chapter 10, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 1

提示

- ❖ 第一步反应是酸催化的环三聚反应。1具有什么官能团？
- ❖ 反应过程中经历了哪些中间体？
- ❖ 推动反应得到三聚产物而不是二聚产物的原因是什么？

Advanced Organic Chemistry, Chapter 10, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答

Advanced Organic Chemistry, Chapter 10, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 2

2 3

提示

- ❖ 第一步反应的驱动力是什么，反应位点在哪里？
- ❖ 第二步溴化的位置在哪里？

733

Advanced Organic Chemistry, Chapter 10, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答

2 3

736

Advanced Organic Chemistry, Chapter 10, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

三聚茚的5, 10, 15位上的氢和芴9位的氢类似，有一定的酸性，可以在碱性条件下形成负离子。

20

21

R = n-C₆H₁₃

在第一步反应中，三聚茚的5, 10, 15位上的碳负离子与正溴己烷发生亲核取代反应，所形成的三烷基化合物可以进一步形成碳负离子，最后生成六烷基化合物**21**。

734

Advanced Organic Chemistry, Chapter 10, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 3

3 5

提示

- ❖ 是一步金属催化的偶联反应。有哪些偶联反应可供选择？
- ❖ 作者选用的是Suzuki偶联反应。那么**4**可以是哪些底物？
- ❖ 反应的难点在哪里？

737

Advanced Organic Chemistry, Chapter 10, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

21

R = n-C₆H₁₃

第二步溴化反应中，根据定位规则，芳基的对位易发生亲电取代反应，即溴化反应发生在2, 7, 12位。

736

Advanced Organic Chemistry, Chapter 10, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

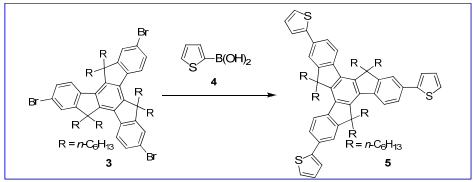
讨论

常用的碳碳单键的偶联反应有Suzuki反应¹¹，Negishi反应¹²，和Stille反应¹³等等。其中，Negishi反应对于无水无氧的要求较严格，而Stille反应中用到的有机锡试剂毒性又较大。相比之下，Suzuki反应条件较为温和，且可供筛选的反应条件也较多，因而在共轭体系的构筑中得到了广泛应用。常用的偶联底物可以是硼酸或硼酯。另一方偶联底物可以是C-Br, C-I, C-OTf等(一般是sp²杂化的C)。反应中常用到的碱有NaOH, K₂CO₃, K₃PO₄·3H₂O等，常用的催化剂(或催化剂)有Pd(PPh₃)₄, Pd₂(dba)₃/PCy₃等。

738

Advanced Organic Chemistry, Chapter 10, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答

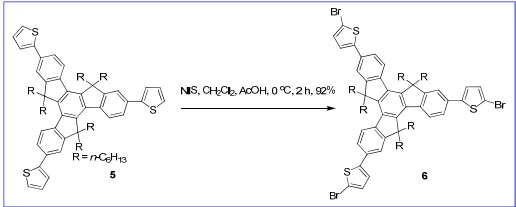


反应条件：
NaOH, Pd(PPh₃)₄, THF, 回流12 h, 92%。

738

Advanced Organic Chemistry, Chapter 10, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

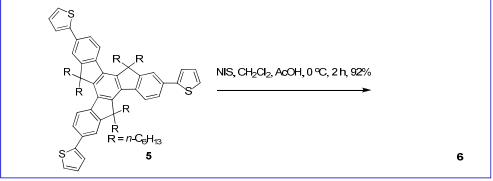
解答



742

Advanced Organic Chemistry, Chapter 10, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 4



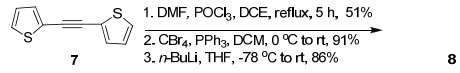
提示

- NIS是一种常用碘化试剂，结构式是什么？
- 碘化的位点在那里？

740

Advanced Organic Chemistry, Chapter 10, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 5



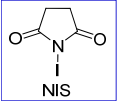
提示

- 第一步反应是一种噻吩环甲酰化的方法。
- 正丁基锂的作用是什么？

743

Advanced Organic Chemistry, Chapter 10, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论



NIS中文名称为N-碘代琥珀酰亚胺，用于碘化富电子的芳杂环体系¹⁴。反应在酸性条件下进行，反应机理是富电子芳环对于I⁺的亲电加成，形成正离子中间体后脱去质子同时芳构化。在光照条件下，NIS进行碘化的机理则为自由基机理，可以对如烯丙基结构的氢进行碘化。

化合物5中最外端噻吩环的三个α位电子云密度最高，所以碘化优先在那里进行。

744

Advanced Organic Chemistry, Chapter 10, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

第一步反应是Vilsmeier 反应，即芳烃、活泼烯烃化合物和二取代甲酰胺及三氯氧磷反应得到醛类¹⁵。

$$\text{ArH} + \text{RR}'\text{NCHO} \xrightarrow{\text{POCl}_3} \text{ArCHO} + \text{RR}'\text{NH}$$

744

Advanced Organic Chemistry, Chapter 10, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

The mechanism shows the reaction of a tertiary amine (22) with a phosphorus compound (24) to form a phosphonium salt (25). The phosphorus compound (24) is a phosphorus trichloride derivative. The reaction proceeds via a series of intermediates (23, 26, 27, 28, 29, 30) to form the final phosphonium salt (30). The reaction is reversible and involves the formation of a phosphonium ion (27) and a chloride ion (28). The final product (30) is a phosphonium salt with a chloride counterion.

746

Advanced Organic Chemistry, Chapter 10, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 6

The reaction scheme shows the synthesis of a complex molecule (9) from a starting material (6) and a reagent (8). The reaction proceeds via a series of intermediates (10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100) to form the final product (9). The reaction is reversible and involves the formation of a phosphonium ion (27) and a chloride ion (28). The final product (30) is a phosphonium salt with a chloride counterion.

749

Advanced Organic Chemistry, Chapter 10, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

得到的单醛分子在四溴化碳和三苯基磷的作用下，发生 Corey-Fuchs 反应，得到双溴化合物¹⁶。

The mechanism shows the reaction of a carbonyl compound (39) with a reagent (40) to form a double bond (41). The reaction proceeds via a series of intermediates (42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100) to form the final product (44). The reaction is reversible and involves the formation of a phosphonium ion (27) and a chloride ion (28). The final product (30) is a phosphonium salt with a chloride counterion.

746

Advanced Organic Chemistry, Chapter 10, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

The reaction scheme shows the Sonogashira coupling reaction between a terminal alkyne (R-X) and an aryl halide (R'-X) to form an internal alkyne (R-R'). The reaction is catalyzed by a palladium catalyst (Pd(PPh₃)₂Cl₂) and a copper catalyst (CuI, Et₃N, rt). The reaction proceeds via a series of intermediates (10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100) to form the final product (44). The reaction is reversible and involves the formation of a phosphonium ion (27) and a chloride ion (28). The final product (30) is a phosphonium salt with a chloride counterion.

749

Advanced Organic Chemistry, Chapter 10, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答

The reaction scheme shows the synthesis of a complex molecule (8) from a starting material (7). The reaction proceeds via a series of intermediates (10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100) to form the final product (8). The reaction is reversible and involves the formation of a phosphonium ion (27) and a chloride ion (28). The final product (30) is a phosphonium salt with a chloride counterion.

747

Advanced Organic Chemistry, Chapter 10, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

The mechanism shows the reaction of a carbonyl compound (39) with a reagent (40) to form a double bond (41). The reaction proceeds via a series of intermediates (42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100) to form the final product (44). The reaction is reversible and involves the formation of a phosphonium ion (27) and a chloride ion (28). The final product (30) is a phosphonium salt with a chloride counterion.

749

Advanced Organic Chemistry, Chapter 10, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

第一步反应的产物:

$R = n\text{-C}_6\text{H}_{13}$

764

Advanced Organic Chemistry, Chapter 10, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 7

$R = n\text{-C}_6\text{H}_{13}$

764

765

766

提示

- ❖ 另一个反应试剂含炔基化合物的结构式是什么?
- ❖ 为何要控制在一个位点反应, 留着两个碘原子呢?
- ❖ 如何控制仅偶联一个位点?

764

Advanced Organic Chemistry, Chapter 10, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

第二步反应是另一种碘化噻吩环的方法, 是通过强碱 LDA 攫去末端噻吩 α 位上的氢, 形成噻吩的碳负离子, 此碳负离子随后进攻碘单质, 得到碘代物。这里之所以不采用 NIS 来碘化, 是因为与高负电性 sp 杂化的碳相连的噻吩活性降低了, 无法用该条件碘化。

762

Advanced Organic Chemistry, Chapter 10, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

在前面得到的核心片段三碘代物的基础上, 可以构建最后偶联所需要的树冠状单炔化合物。这里, 我们将单炔醇保护的 AB_2 型双碘化合物作为最内部的节点。所以另一个反应底物炔基是 2-甲基-3-丁炔-2-醇, 即通过反应引入了一个被保护的端炔的作用。此步反应本质上还是一步前面提到的 Sonogashira 反应。

为了能够与更小一代的树冠状单炔化合物偶联, 就要求我们所合成的 AB_2 型节点分子只能保护其中一个炔基同时露出另两个碘原子, 供其他片段交叉偶联用。实验中采取的方法是加入不足一当量的 2-甲基-3-丁炔-2-醇, 并控制反应的时间。虽然产率不高, 但未反应的原料可以回收并循环使用。

766

Advanced Organic Chemistry, Chapter 10, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答

第二步反应的产物:

$R = n\text{-C}_6\text{H}_{13}$

768

Advanced Organic Chemistry, Chapter 10, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答

$R = n\text{-C}_6\text{H}_{13}$

768

769

770

反应条件:

2-甲基-3-丁炔-2-醇, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4\text{Cl}_2$, CuI , NEt_3 , THF, 室温, 1 h, 28%。

768

Advanced Organic Chemistry, Chapter 10, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 8

提示

- ❖ 这步反应是我们前面提到的用于噻吩环甲酰化的反应。
- ❖ 如何控制得到主要产物是单酰化的产物11?
- ❖ 这个反应的产物同样也做为构筑树枝状结构的节点片段。

763

Advanced Organic Chemistry, Chapter 10, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 9

提示

- ❖ 第一步反应是上文多次用到的反应。
- ❖ 第二步反应是，正丁基锂的作用位点在哪里?
- ❖ 需要至少加几当量的正丁基锂才可以得到产物?

764

Advanced Organic Chemistry, Chapter 10, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

在这里我们用到了前面提到的用于噻吩环甲酰化的 Vilsmeier 反应来获得单醛分子 **11**。在这里得到单取代的产物是为了后面可以方便地转化成最小的树枝片段作准备。在这里反应中通过控制 DMF 和 POCl₃ 的用量可以得到主产物是单醛。

765

Advanced Organic Chemistry, Chapter 10, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

单醛分子在四溴化碳和三苯基磷的作用下，发生 Corey-Fuchs 反应，得到双溴化末端烯烃。随后该反应位点需要两当量的碱，分别攫氢和攫溴才可以转化得到端炔化合物，但在这里因为三叉分子的另外两个反应位点的噻吩有 α 位上的氢。所以至少要 4 当量的正丁基锂才可以得到目标化合物。

766

Advanced Organic Chemistry, Chapter 10, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答

反应条件：
DMF (2.5 当量)，POCl₃ (2.0 当量)，二氯乙烷，回流，2 h，46%。

768

Advanced Organic Chemistry, Chapter 10, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答

769

Advanced Organic Chemistry, Chapter 10, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 10

11 13

提示

- ❖ 第一步反应是上文用到的反应。
- ❖ 第一步反应其结果将引入了什么基团?
- ❖ 第二步反应是Sonogashira偶联反应, 其产物是什么?

763

Advanced Organic Chemistry, Chapter 10, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 11

13 14

766

Advanced Organic Chemistry, Chapter 10, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

两个噻吩环的臂是通过“1+1”的合成策略完成的。这个反应的特点是由于碘代物醛基的存在, 使得产物极性比较大, 可以很容易通过柱分离和炔炔自身偶联的二聚体分开。

764

Advanced Organic Chemistry, Chapter 10, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

第一步反应是我们前面多次提到的Corey-Fuchs反应。单醛13在四溴化碳和三苯基磷的作用下得到双溴代的末端烯烃。随后在第二步反应中, 通过正丁基锂强碱的作用转化得到端炔基化合物14, 但在这里因为另外四个反应位点的噻吩有α位上的氢。所以至少要6当量的正丁基锂才可以得到目标化合物。

767

Advanced Organic Chemistry, Chapter 10, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答

13

766

Advanced Organic Chemistry, Chapter 10, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答

13 14

反应条件:

1. CBr₄, PPh₃, CH₂Cl₂, 0 °C to rt, 89%。
2. n-BuLi, THF, -78 °C to rt, 84%。

768

Advanced Organic Chemistry, Chapter 10, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 12

1. $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, CuI , PPh_3 , NEt_3 , THF , $40\text{ }^\circ\text{C}$, 10 h, 56%
 2. KOH , toluene, $110\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h, 51%

$\text{R} = n\text{-C}_6\text{H}_{13}$

760

Advanced Organic Chemistry, Chapter 10, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

2. KOH , toluene, $110\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h, 51%

15

随后氢氧化钾碱性条件下脱除保护基就可以以51%的分离产率得到G2所需要的树冠状单炔基化合物15。

770

Advanced Organic Chemistry, Chapter 10, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

第一步反应的产物:

$\text{R} = n\text{-C}_6\text{H}_{13}$

16

770

Advanced Organic Chemistry, Chapter 10, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

解答

$\text{R} = n\text{-C}_6\text{H}_{13}$

15

770

Advanced Organic Chemistry, Chapter 10, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论

其中的四个噻吩环的臂是通过“1+3”的合成策略完成。
 由于产物中羟基的存在,使得产物极性比较大,可以很容易通过柱分离和炔炔自身偶联的二聚体分开。

774

Advanced Organic Chemistry, Chapter 10, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

问题 13

$\text{R} = n\text{-C}_6\text{H}_{13}$

15

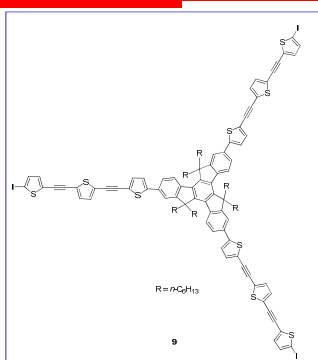
7

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, CuI , $\text{Pd(PPh}_3)_4$, NEt_3 , THF , $80\text{ }^\circ\text{C}$, 24 h, 62% G2

774

Advanced Organic Chemistry, Chapter 10, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

讨论



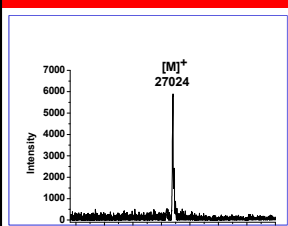
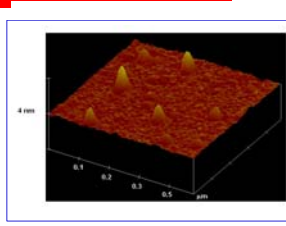
R = n-C₆H₁₃

9

775

Advanced Organic Chemistry, Chapter 10, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

结构确认

可以看出在很宽的范围内仅仅有一个27024的单峰（理论值为27072），并没有显示出反应副产物（炔的二聚体或偶联不完全产物）的信号（理论值为16896和18710）¹⁸。

779

Advanced Organic Chemistry, Chapter 10, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

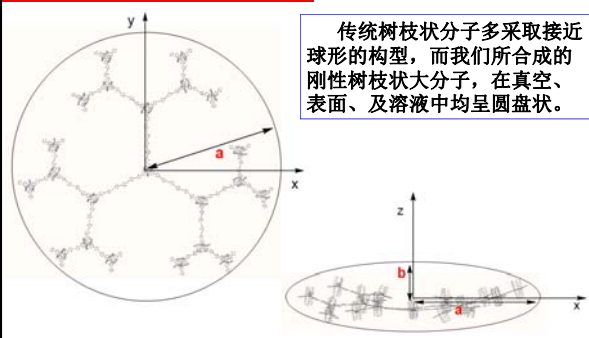
讨论

当我们采用传统的反应条件来合成G2时仅得到了炔炔二聚的产物，甚至连偶联不完全的副产物都很少。这个结果一方面可能是由于催化剂的量很少，要求需要十分严格的无氧条件来保证催化剂的活性；另一方面可能是体积巨大的树枝状单炔分子和碘代物反应受到位阻的影响导致反应活性不够，进而优先发生自身偶联的反应。于是，我们优化了反应条件，用活性更高的膦配体PCy₃来代替PPh₃，并且提高反应的温度到80 °C，以保证偶联反应的高反应速率和较高的完成度。我们最终以62%的分离产率得到G2。可以看出其中含六个噻吩单元的臂是通过“3+3”的合成策略完成。

776

Advanced Organic Chemistry, Chapter 10, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

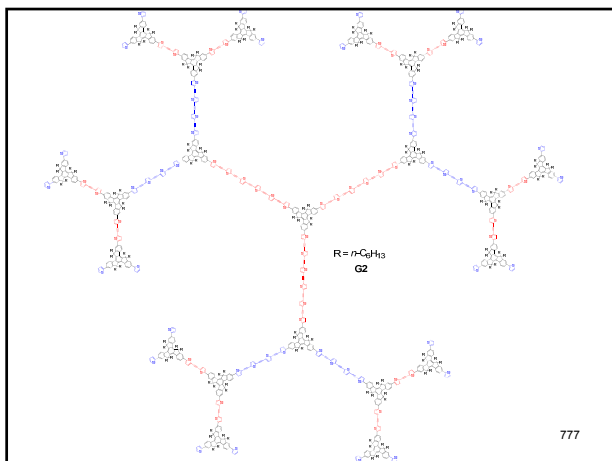
特殊的分子构型



传统树枝状分子多采取接近球形的构型，而我们所合成的刚性树枝状大分子，在真空、表面、及溶液中均呈圆盘状。

779

Advanced Organic Chemistry, Chapter 10, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University



总结

从最简单的原料1-茚酮出发，采用汇聚法与发散法结合的策略，我们合成了由三聚茚片断和寡聚噻吩乙炔单元组成的超大全共轭树枝状大分子G2。G2分子半径约10 nm，分子量达27 KDa，为至今合成的第二代树枝状分子之最。合成中涉及的主要反应有富电子噻吩环的碘化和溴化、卤代烷与末端炔烃的Sonogashira偶联反应，以及醛基向炔烃转化的Corey-Fuchs反应等。

进一步的工作中，我们通过AFM（原子力显微镜）、DLS（动态光散射）等表征了分子的尺寸。之后我们又通过详细的光谱表征，证明了G2分子确实具有所设想的光富集的能力。对于表征部分，有兴趣的同学可以参考文献18。

780

Advanced Organic Chemistry, Chapter 10, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

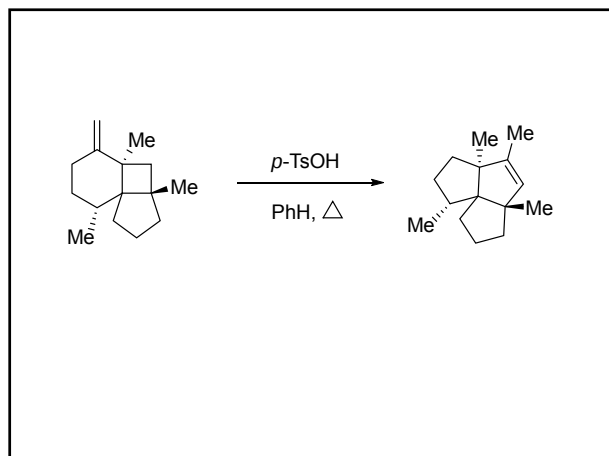


参考文献

- (a) Newkome, G. R.; Moorefield, C. N.; Vögtle, F. In *Dendritic Molecules: Concepts, Syntheses, Perspectives*; VCH: Weinheim, 1996. (b) Tomalia, D. A.; Fréchet, J. M. J. In *Dendrimers and Other Dendritic Polymers*; J. Wiley & Sons Ltd., Chichester, 2001; pp 1-44.
- (a) Miller, T. M.; Neenan T. X. *Chem. Mater.* **1990**, 2, 346-349. (b) Miller, T. M.; Neenan T. X.; Zayas R.; Bair, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1018-1025.
- (a) Xu, Z.; Moore, J. S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 246-248. (b) Xu, Z.; Kahr, M.; Walker, K. L.; Wilkins, C. L.; Moore, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4537-4550.
- Takanashi, K.; Chiba, H.; Masayoshi, H.; Yamamoto, K. *Org. Lett.* **2002**, 6, 1709-1712.
- (a) Xia, C.; Fan, X.; Locklin, J.; Advincula, R. C. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2067-2070. (b) Xia, C.; Fan, X.; Locklin, J.; Advincula, R. C.; Gies, A.; Nonodez, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 8735-8743.
- (a) Deb, S. K.; Maddux, T. M.; Yu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 9079-9080. (b) Halim, M.; Pillow, J. N. G.; Samuel, I. D. W.; Burn, P. L. *Adv. Mater.* **1999**, 11, 371-374.

704

Advanced Organic Chemistry, Chapter 10, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

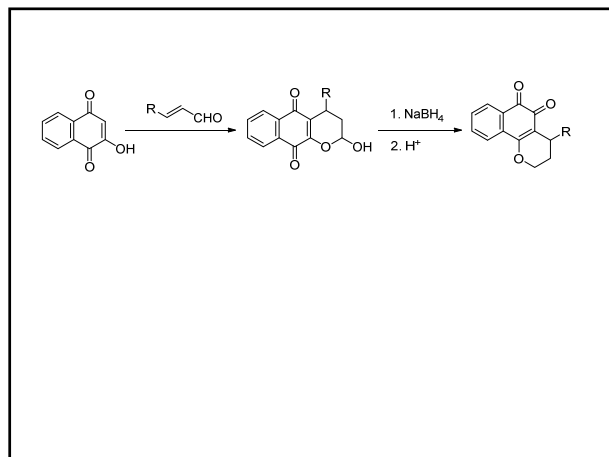


参考文献

- (a) Boorum, M. M.; Vasil'ev, Y. V.; Drewello, T.; Scott, L. T. *Science* **2001**, 294, 828-831. (b) Scott, L. T.; Boorum, M. M.; McMahon, B. J.; Hagen, S.; Mack, J.; Wegner, H.; de Meijere, A. *Science* **2002**, 295, 1500-1503. (c) Fontes, E.; Heiney, P. A.; Ohba, M.; Haseltine, J. N.; Smith, A. B. *Phys. Rev. A* **1988**, 37, 1329-1334. (d) Gómez-Lor, B.; de Frutos, Ó.; Ceballos, P. A.; Granier, T.; Echavarren, A. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 11, 2107-2114. (e) de Frutos, Ó.; Granier, T.; Gómez-Lor, B.; Jiménez-Barbero, J.; Monge, M. Á.; Gutiérrez-Puebla, E.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 2879-2890. (f) Ruiz, M.; Gómez-Lor, B.; Santos, A.; Echavarren, A. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4, 858-866. (a) Miller, T. M.; Neenan T. X. *Chem. Mater.* **1990**, 2, 346-349. (b) Miller, T. M.; Neenan T. X.; Zayas R.; Bair, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1018-1025.
- (a) Cao, X.-Y.; Zhang, W.-B.; Wang, J.-L.; Zhou, X.-H.; Lu, H.; Pei, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12430-12431. (b) Jiang, Y.; Lu, Y.-X.; Cui, Y.-X.; Zhou, Q.-F.; Ma, Y.; Pei, J. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4539-4542.
- (a) McDermott, G.; Prince, S. M.; Freer, A. A.; Hawthorthwaite-Lawless, A. M.; Papiz, M. Z.; Cogdell, R. J.; Isaacs, N. W. *Nature* **1995**, 374, 517-521. (b) Kuhlbrandt, W.; Wang, D. N.; Fujiyoshi, Y. *Nature* **1994**, 367, 614-621.

702

Advanced Organic Chemistry, Chapter 10, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University

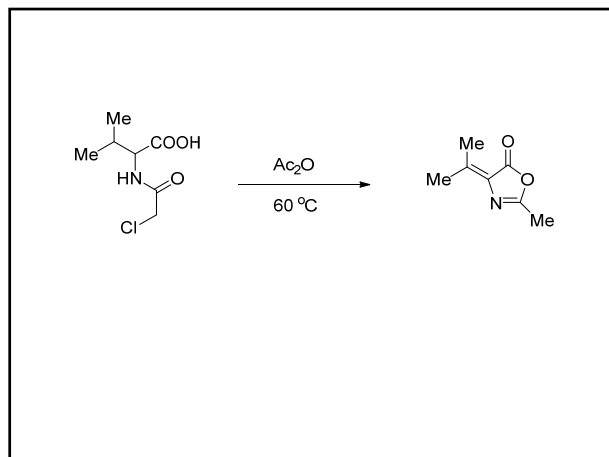


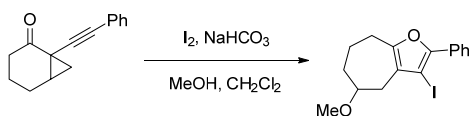
参考文献

- Amick, A. W.; Scott, L. T. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 3412-3418.
- Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457-2483.
- Negishi, E.-I. *Acc. Chem. Res.* **1982**, 15, 340-348.
- Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3636-3638.
- Melucci, M.; Barbarella, G.; Zambianchi, M.; Di Pietro, P.; Bongini, A. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 4821-4828.
- (a) Vilsmeier, A.; Haack, A.; *Ber.* 1937, 60, 119. (b) Kiri, N.; Bocharova, V.; Kiri, A.; Stamm, M.; Krebs, F.; Adler, H.-J. *Chem. Mater.* **2004**, 16, 4765-4771.
- Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 3769-3772.
- Sonogashira K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467-4470.
- Wang, J.-L.; Yan, J.; Tang, Z.-M.; Xiao, Q.; Ma, Y.; Pei, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 9952-9962.

700

Advanced Organic Chemistry, Chapter 10, Jian Pei, College of Chemistry, Peking University





在刚刚结束的中级有机期中考试，北京大学化学学院学生在经历了两个小时六道题的考试后，却有七成学生没能及格。据任课的裴坚老师称，学生想带什么书就可以带什么书，想带多少书就能带多少书。

网友X1:现在的大学生读书实在是太不认真了。想当年自己读的还是个三本大学的化学系，有机期末考试是闭卷考试自己都能考个70分。有机化学不就是那大本上那些东西吗？背一下就能及格了。现在北大的学生开卷居然都有七成的挂科，可见大家都读书不用心了，如今教育的腐败可见一斑。

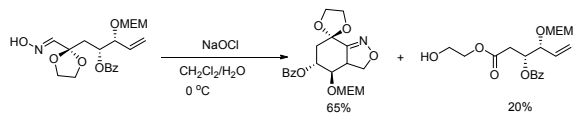
微博p称，美国学生都是学习相当刻苦的，凌晨三点你去图书馆都不能找到一个可以坐下来的地方。唉，北大已经不是以前的北大了。

微博v说道，有这么好的校长，难怪北大学子有这么多要挂科！

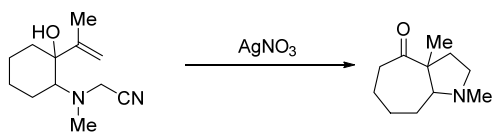
网友X2称，能够进入北大，肯定说明他们的高考成绩很好，但是他们进了北大后就挂科了，这严重说明高考制度存在相当大的问题！

网友X3：经过我的考证，进入北大化院的学生大部分是保送生，这证明了保送制度是完全不合理的，也从另一个侧面说明了取消保送是完全正确的决策！

百度民科吧网友说道：“北大已经不是以前的北大了，以后中国化学的发展还要借助我们的贡献。”



20%



*Thanks for
Your Attention!!!*