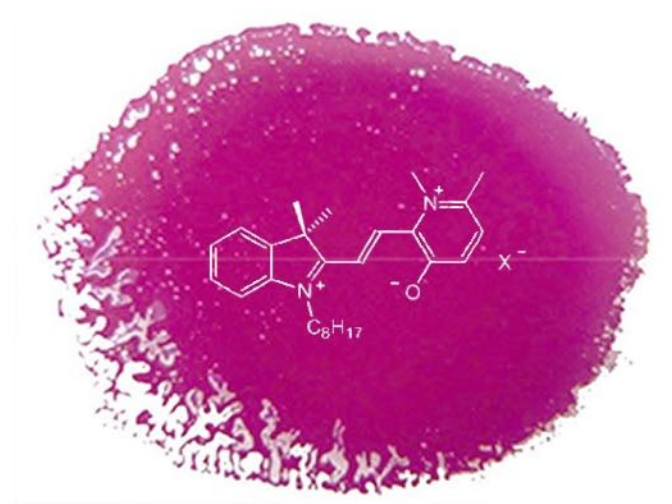
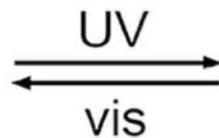
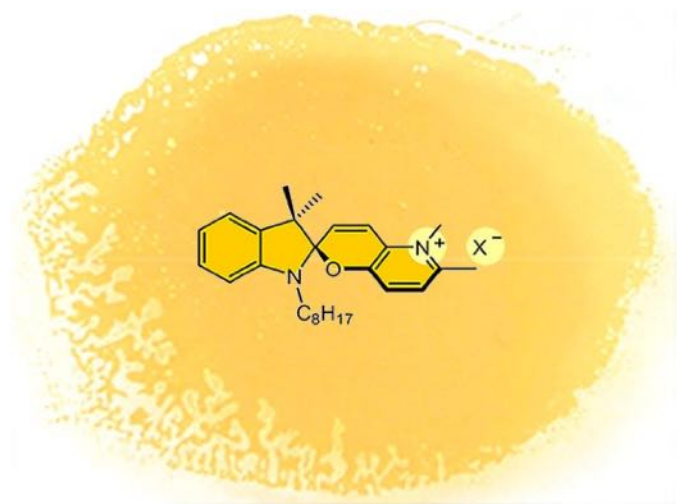


成环反应与开环反应

APR 21



螺吡喃类光致变色离子液体，开环和闭环结构的颜色不同。若将辛基换成甲基或丁基，其在室温下为固体，无光致变色性质

成环反应的热力学与动力学

- 成环反应的热力学因素主要取决于环张力

Ring size	Strain energy (kcal/mol)		Ring size	Strain energy (kcal/mol)
3	27.5		10	12.4
4	26.3		11	11.3
5	6.2		12	4.1
6	0.1		13	5.2
7	6.2		14	1.9
8	9.7		15	1.9
9	12.6		16	2.0

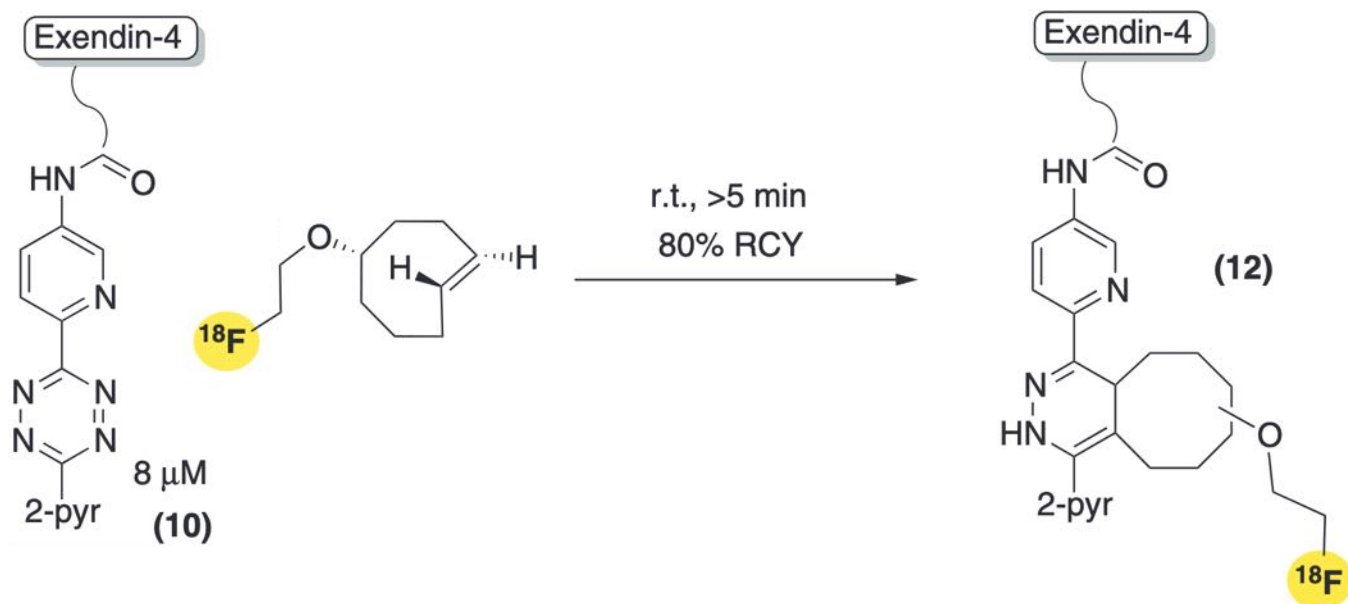
环张力

- 三元环和四元环由于键角偏离 sp^3 理想角度，张力较大
- 九、十、十一元环的张力源于氢原子的排斥（旋转构象）
- 环状烯烃、炔烃（如环炔、反式环烯、双环桥头烯烃）具有更大的张力
- 反式环辛烯是能被分离出来的最小环状烯烃，最早是 Arthur C. Cope 通过霍夫曼消除反应获得的



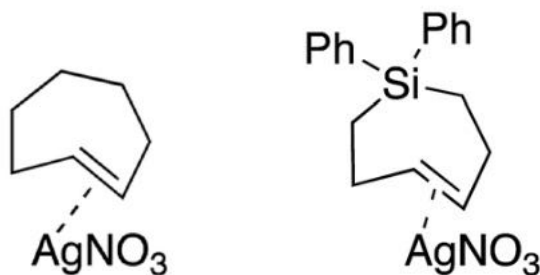
环张力

- 反式环辛烯的高活性使得其可用于生物正交反应



环张力

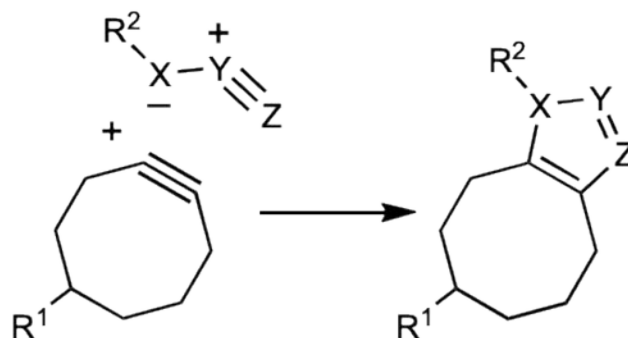
- 更小的反式环庚烯游离物在室温下迅速分解，只能被光谱所观测
- 但其 Ag⁺ 络合物在低温下能储存数周



- 将反式环庚烯的一个碳原子替换为硅基后的络合物稳定得多，固体络合物在室温下能稳定数天
- 硅取代的反式环庚烯进行生物正交反应具有目前已知的最快速率

环张力

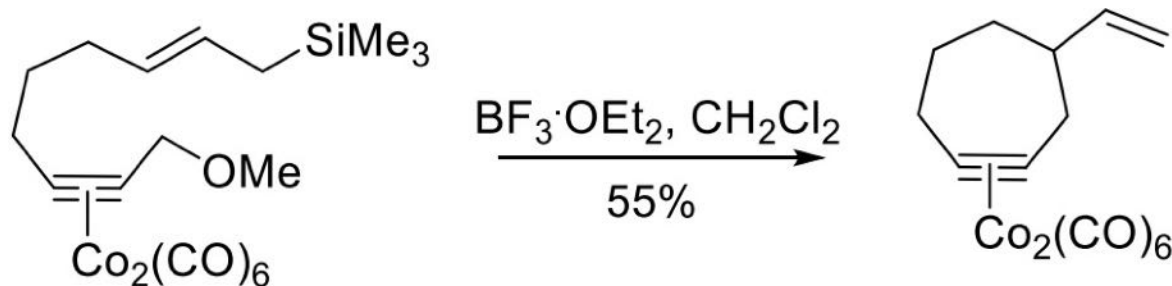
- 环状炔烃也是张力较大的活性物质，目前能分离得到的最小环炔是环辛炔，其也被用于生物正交反应



- 环辛炔（及其衍生物）可通过 1,2-二溴环辛烷的消除反应获得

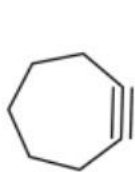
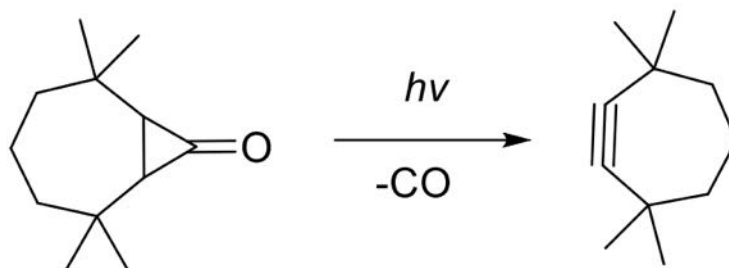
环张力

- 更小的环庚炔不能稳定存在（室温下半衰期小于 1 min，-76 °C 下约 1 h），但其金属络合物是已知的
- 形成络合物后，配体的电子结构更加类似环状烯烃/烷烃

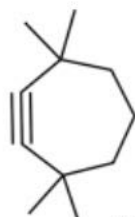


环张力

- 四甲基环庚炔的半衰期显著高于环庚炔



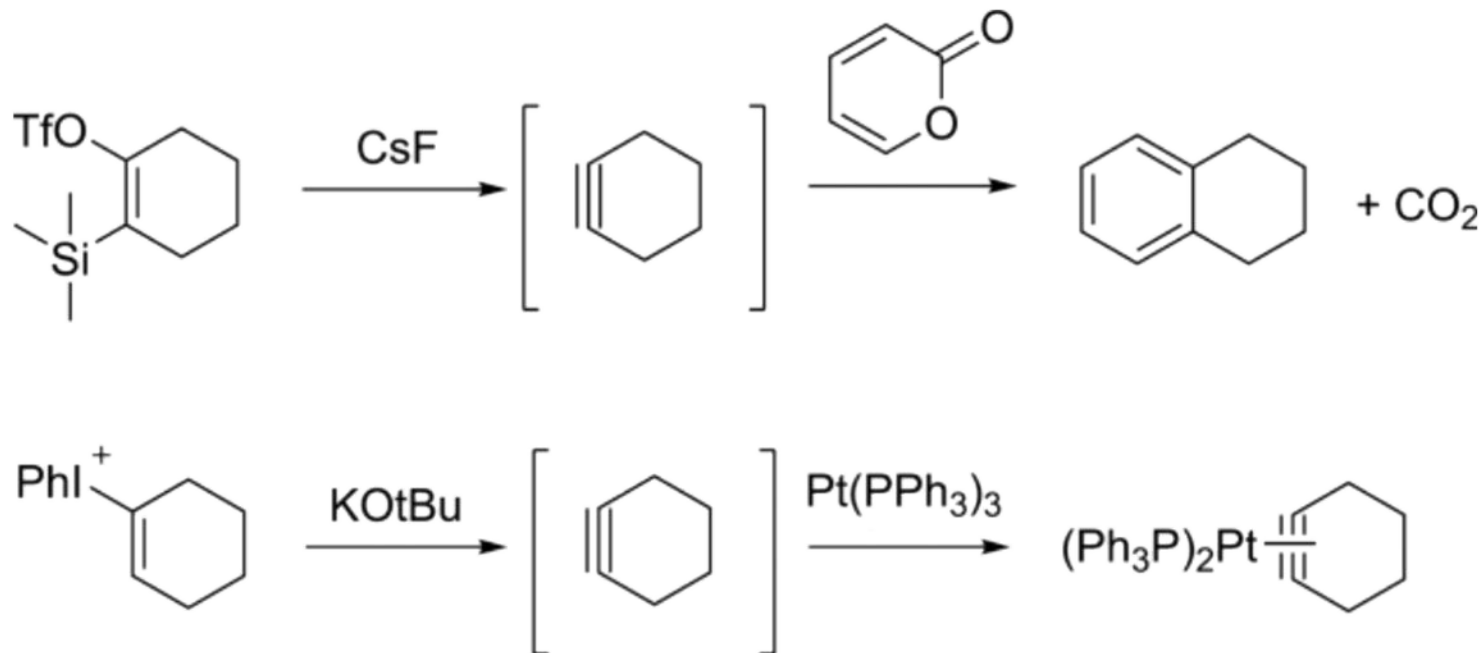
$t_{1/2} < 1 \text{ min } (-25 \text{ }^{\circ}\text{C})$
 $t_{1/2} 1 \text{ h } (-76 \text{ }^{\circ}\text{C})$



$t_{1/2} < 1 \text{ h } (25 \text{ }^{\circ}\text{C, neat})$
 $t_{1/2} 1 \text{ d } (25 \text{ }^{\circ}\text{C, 0.2 M})$

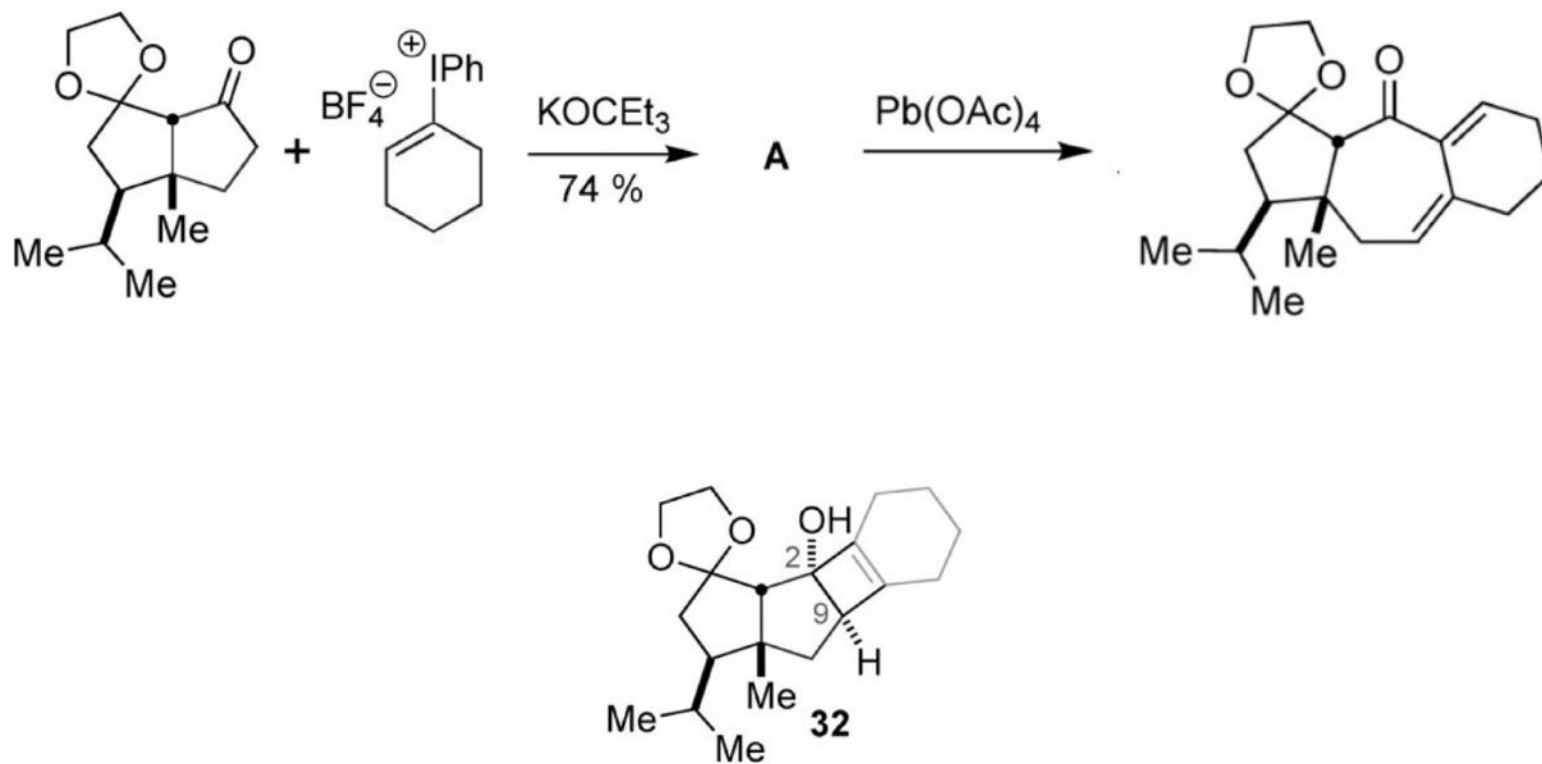
环张力

- 环己炔、环丁炔以中间体的形式存在



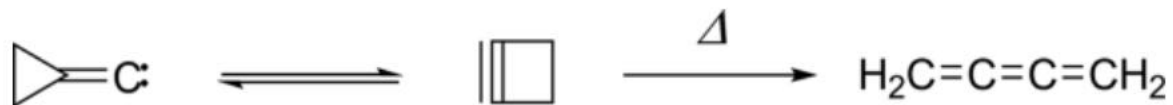
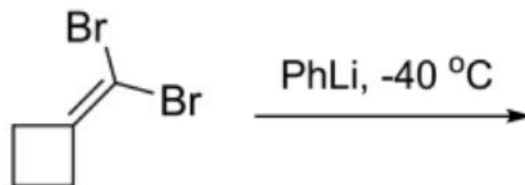
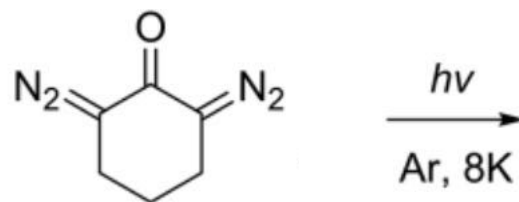
环张力

■ 合成 Guanacastepene 的反应



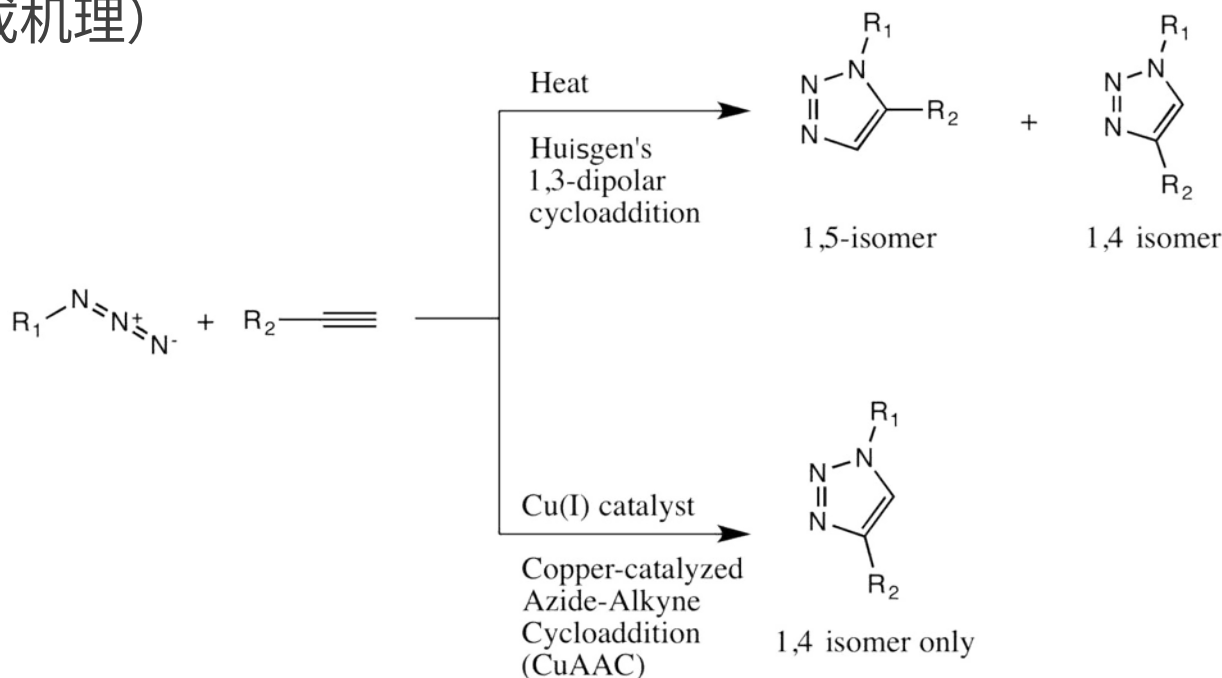
环张力

- 环己炔、环丁炔以中间体的形式存在



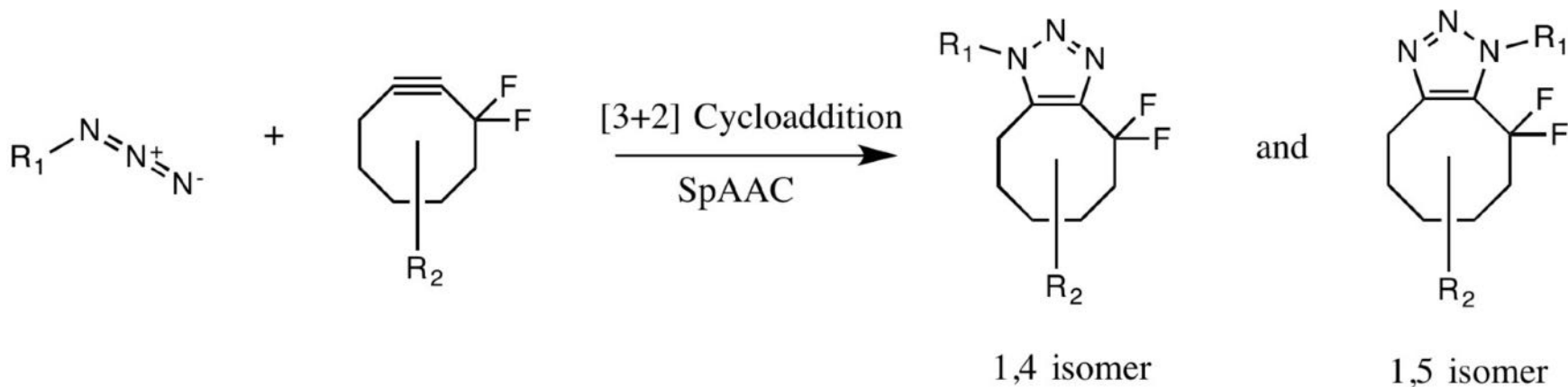
环张力

- 生物正交反应最早源于点击化学领域
- Sharpless 等人最早的设想是，通过简单高效的反应将两个分子组装在一起，就像拼积木一样
- 最早的点击化学反应是铜催化的重氮-炔 3+2 反应（该反应并不是环加成机理）



环张力

- 反应可以在生物细胞中进行，但催化所需的 Cu 浓度对细胞具有毒性
- 后来人们发现环炔与重氮的环加成不需要催化，但反应速率较慢且环辛炔合成不太容易，所以开发了一些别的环辛炔衍生物，主要是苯并环辛炔



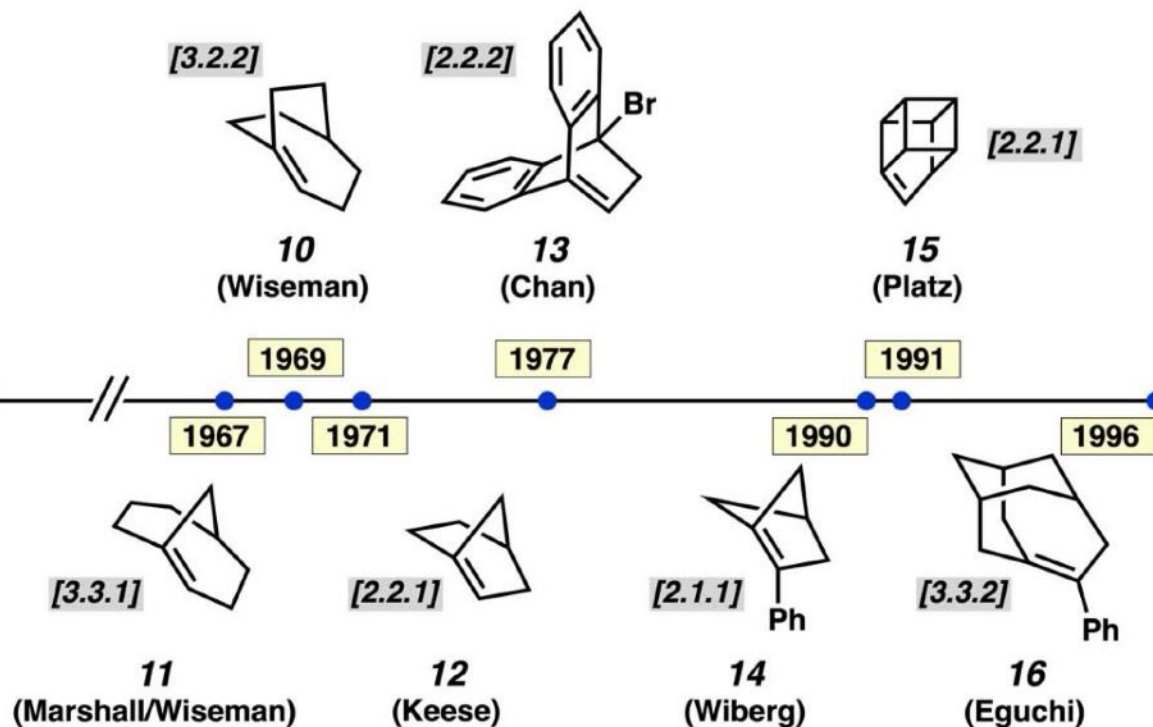
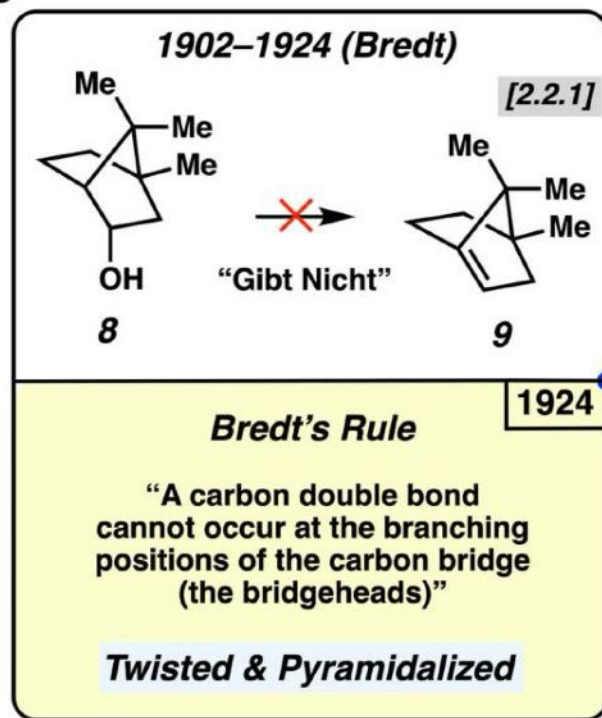
环张力

- 生物正交反应可以用来研究的内容：
 1. 把特定蛋白用荧光标记出来，确定其在细胞中的位置
 2. 把特定细胞用放射性同位素标记出来，确定其在生物体中的分步
 3. 通过点击反应把两个蛋白偶联，证明它们共同参与某个生物反应

环张力

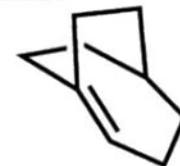
- 桥头烯烃不稳定，这一规则称为 Bredt 规则

B



环张力

[3.2.2]



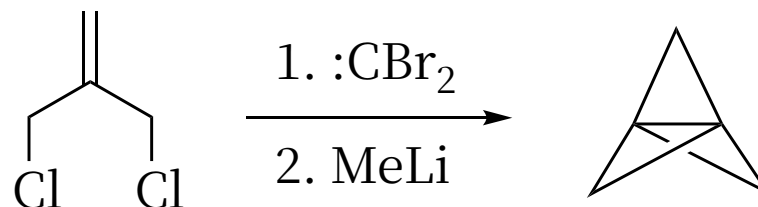
10
(Wiseman)

1969

- 室温下能稳定存在的最小桥头烯烃为双环 [3.3.3] 结构
- [3.2.2] 结构的化合物 **10** 在 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下可以通过 NMR 检测到
- 更小的桥头烯烃无法在低温下被光谱检测，只能通过捕获试剂确定的
- Wiberg 研究 [1.1.1]-螺旋桨烷的时候，发现卡宾重排能产生 [2.1.1] 中间体

环张力

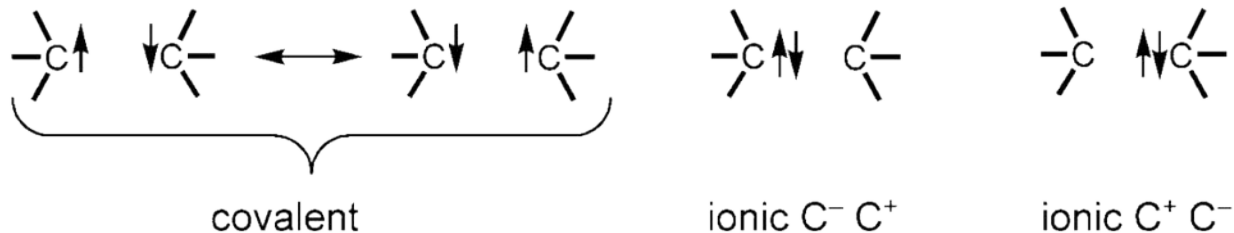
- Szeimies 通过简单的方式合成了 [1.1.1] 螺旋桨烷



- 螺旋桨烷中间碳碳键长度为 160 pm，其在室温下是稳定的。令人惊讶地是，[2.2.2] 螺旋桨烷反而不稳定，其在室温下半衰期约 1 h
- 对 [1.1.1] 螺旋桨烷稳定性的一种解释是电荷迁移键 (charge-shift bond)，电荷迁移键也用于解释 F_2 的成键

环张力

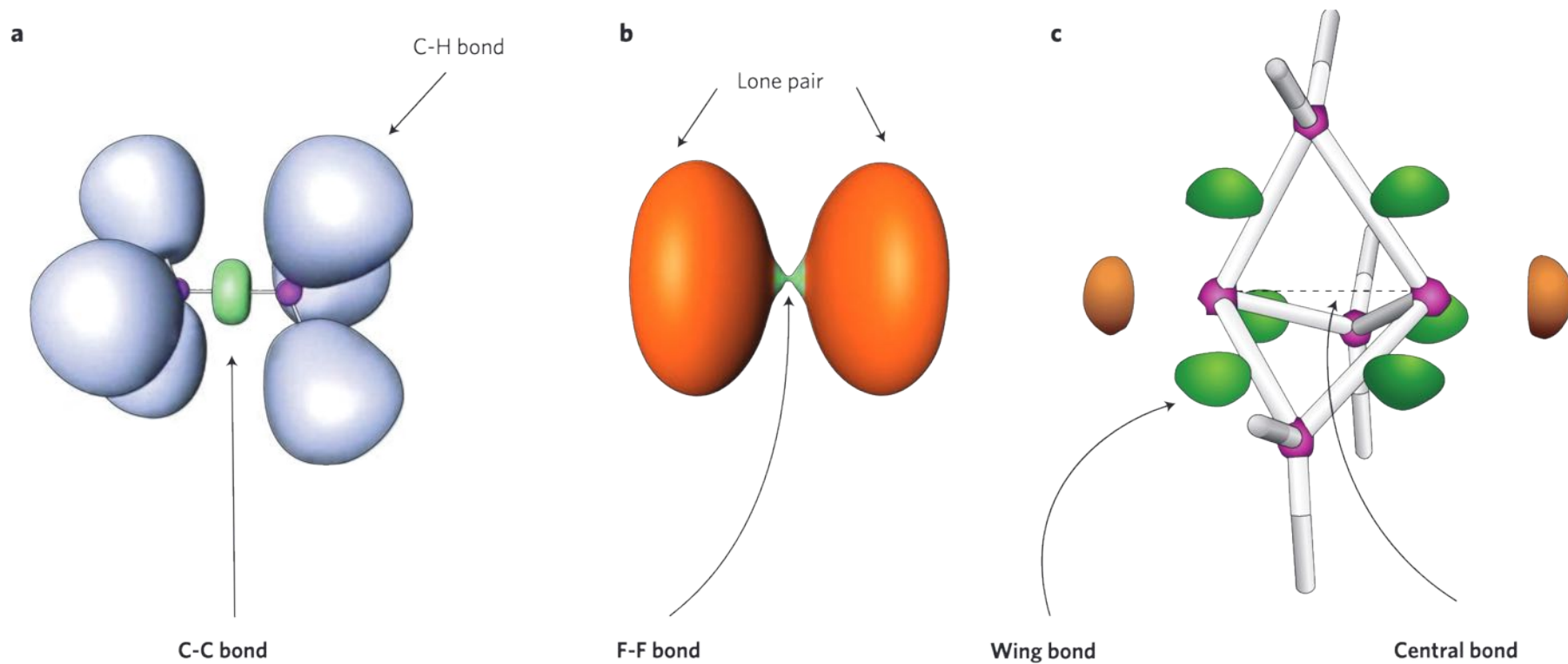
- 简单而言，具有电荷迁移键的化合物可以用共价和离子键的共振式表示



- 化学键的形成并不是归因于原子间的电子密度增加产生的静电引力

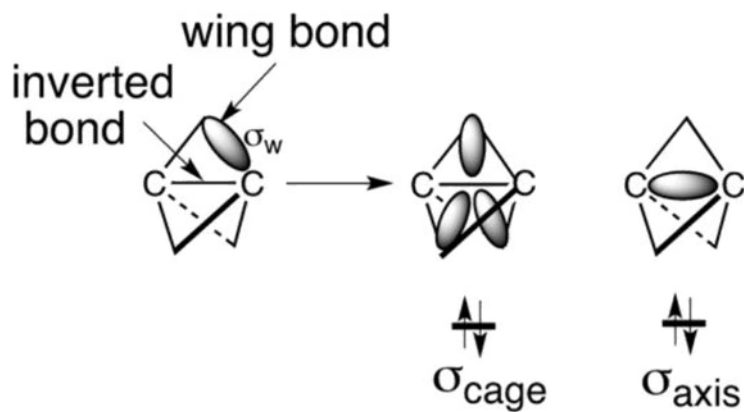
环张力

- 相比于原子密度直接叠加，分子中 F_2 中间的电子密度并未增加



环张力

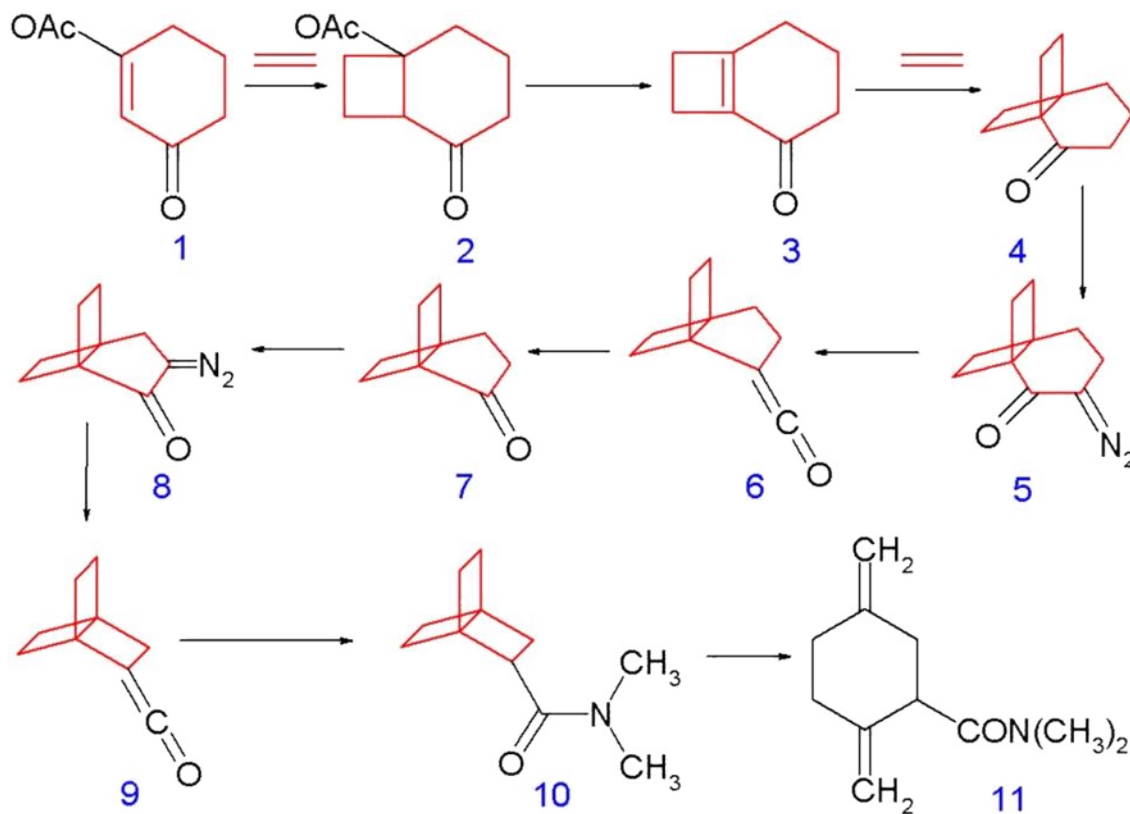
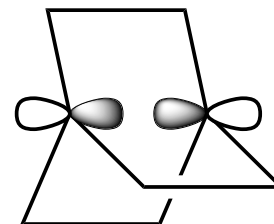
- 如果只考虑共价作用，F-F 键能为负，因为电子排斥是主要因素。类似的排斥也出现在 [1.1.1] 螺旋桨烷中



- 共价键能量降低的真正原因是电子距离原子核的平均距离减少了，轨道的收缩导致能量降低
- 另外成键会导致电子动能略微增加，因为电子距离原子核距离更近

环张力

- [2.2.2] 螺旋桨烷的成键也是非常有趣的例子：可看成是两个 sp^2 杂化的 C 原子用 p 轨道形成 σ 键



环张力

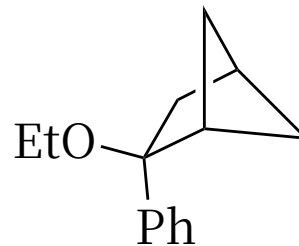
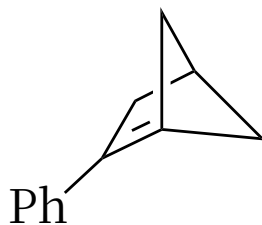
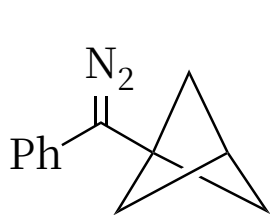
- 回到 Wiberg 的研究上来，他合成了重氮化合物 **A**:



- 其中 ArH 是二叔丁基联苯，画出空缺的结构

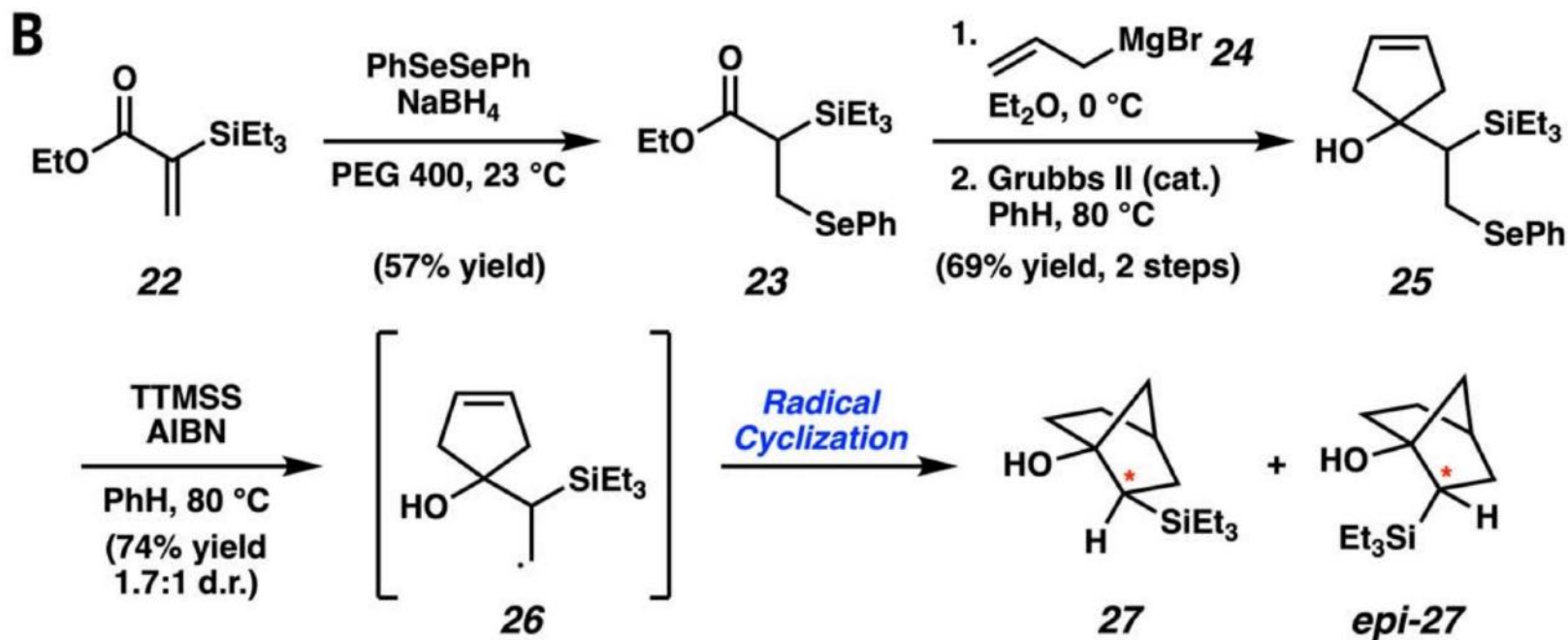
环张力

- **A** 未经分离，在乙醇中加热，分解并经过桥头烯烃中间体，得到产物 **B**



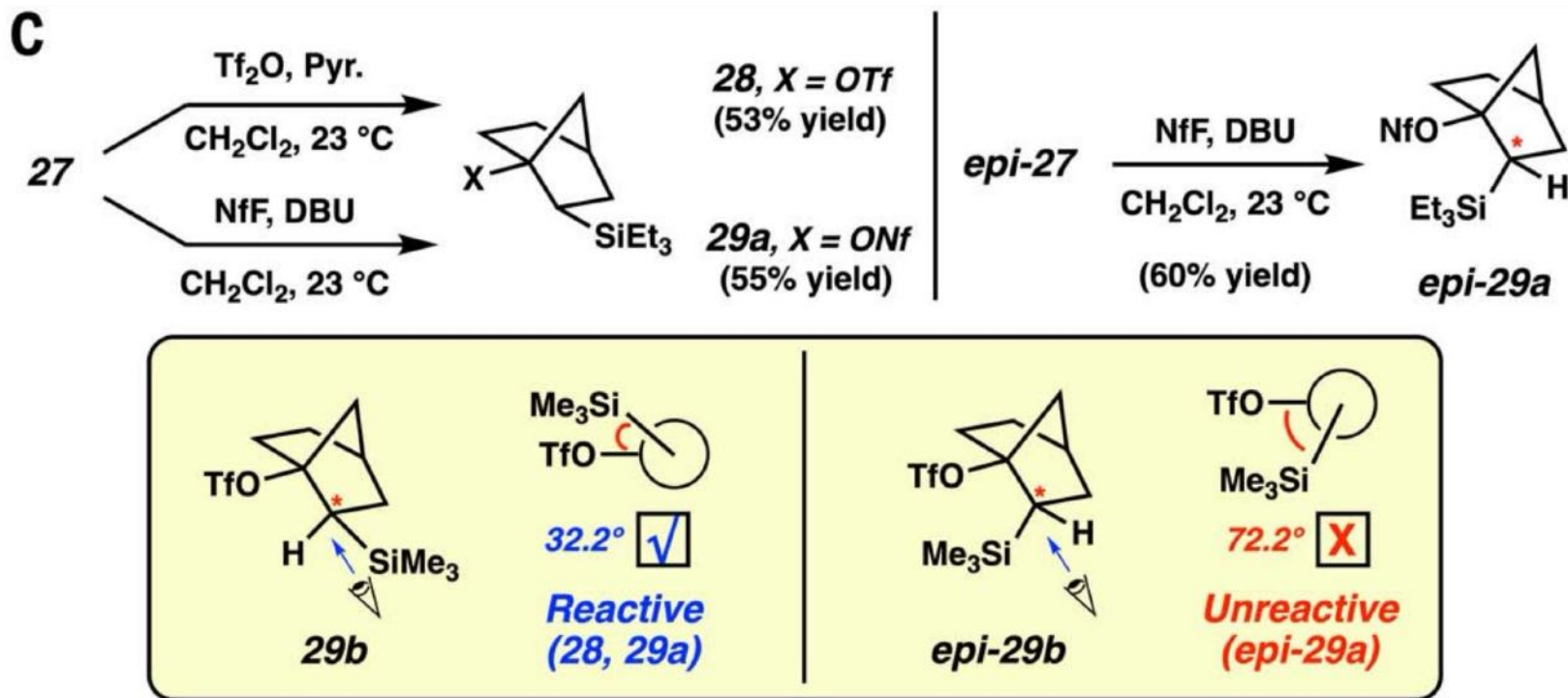
环张力

- 2024 年科学家进行了如下实验



环张力

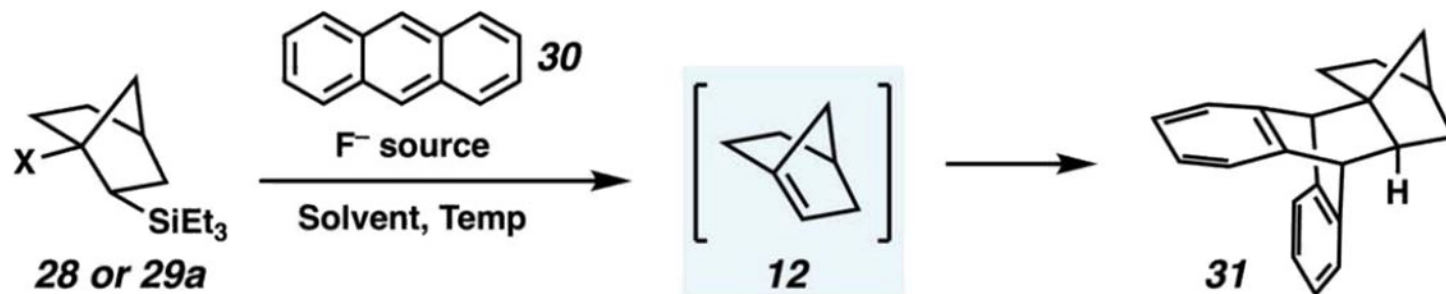
- 进行如下实验



环张力

■ 进行如下实验

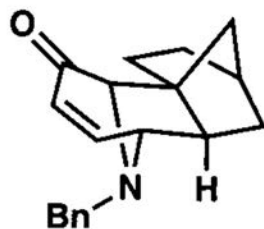
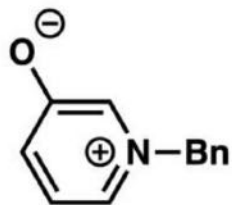
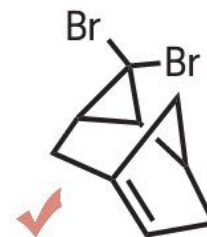
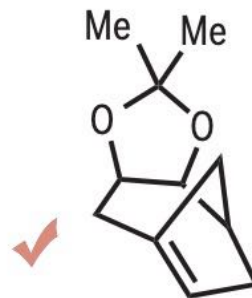
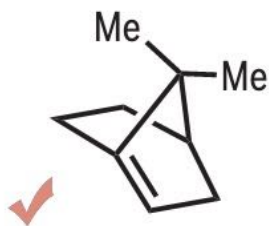
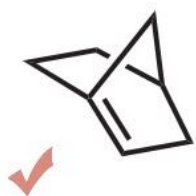
D



Entry	X	F ⁻ source/ Additive	Solvent	Temperature	Yield
1	OTf	TBAF	DMF	23 °C	30%
2	OTf	TBAF	DMF	0 °C	38%
3	ONf	TBAF	DMF	0 °C	76%
4	ONf	TBAF	MeCN	23 °C	45%
5	ONf	TMAF	DMF	0 °C	20%
6	ONf	CsF/TBAB	toluene	120 °C	91%

环张力

- 底物可包含其他取代基



成环反应的热力学与动力学

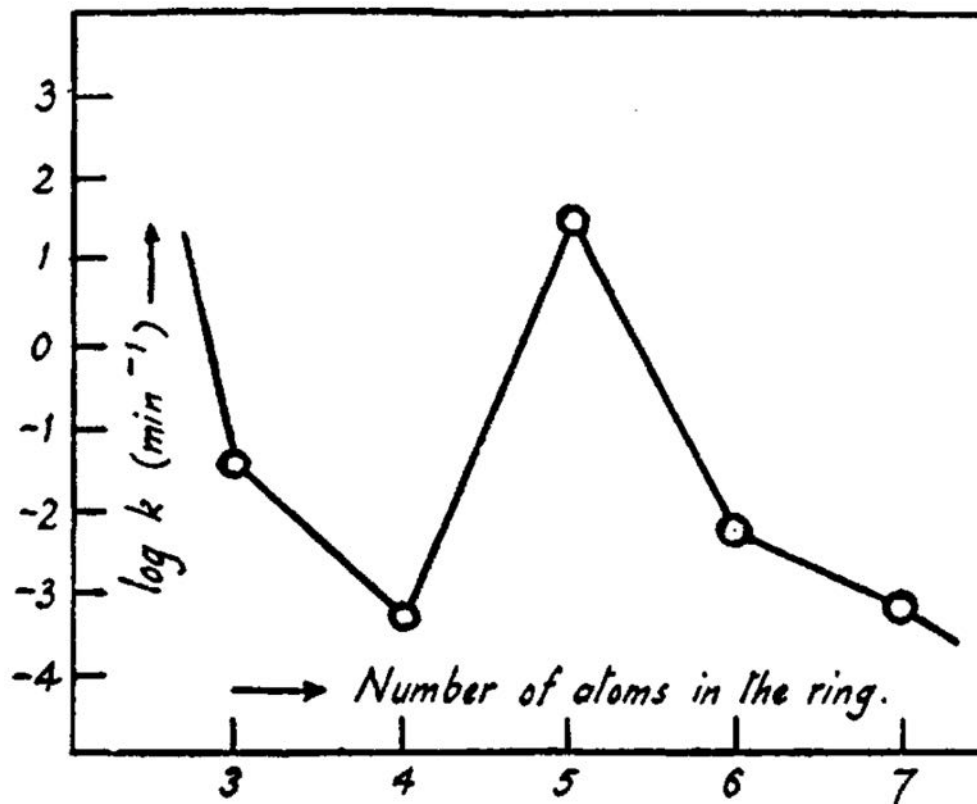
- 成环反应的动力学：成环速率 $k_3 \geq k_5 > k_6 > k_4 \geq k_7 > k_8$
- 有书提到 Willamson 反应的速率为： $k_n = \text{reaction rate, } n = \text{ring size}$
- 形成四元环的情况下，由于氢原子的排斥，速率比六元环慢
- 也有书上写 $5 > 6 > 3 > 4 > 7 > 8$

能也低，反应快。因此形成五元环最容易，其次是形成六元环。三元环成环时虽有张力，但两个反应基团处在相邻位置，比较接近，因此也容易进行反应，如

其反应性小于五元、六元环。四元环键角 $\approx 88^\circ$ ，偏离正常键角较多，张力大，很难进行成环反应。形成七元、八元环的反应稍慢一些，大环化合物虽然没有张力，但往往更易进行分子间的 S_N2 反应。若欲成环，常用的方法是使反应物在高稀溶液中进行

成环反应的热力学与动力学

■ ω -溴正烷基胺的成环速率



成环反应的热力学与动力学

■ ω -溴脂肪酸盐以及 ω -溴烷基丙二酸酯的成环速率

Ring size	Lactonization of ω -bromo carboxylates ^a	$\Delta H^\ddagger$ (kcal/mol)	$\Delta S^\ddagger$ (eu)	Cyclization of ω -bromoalkylmalonates ^b
3	8.2×10^{-4}	22.0	-2.5	
4	0.92	17.7	-5.0	0.58
5	108	15.9	-5.5	833
6	1.00	17.2	-4.1	1.00
7	3.7×10^{-3}	17.4	-13.5	8.7×10^{-3}
8	3.8×10^{-5}	21.7	-9.2	1.5×10^{-4}
9	4.3×10^{-5}	20.3	-14.0	1.7×10^{-5}
10	1.3×10^{-4}	17.3	-20.7	1.4×10^{-6}
11	3.3×10^{-4}	16.4	-22.3	2.9×10^{-6}
12	4.1×10^{-4}	17.6	-18.0	4.0×10^{-4}
13	1.2×10^{-3}	15.3	-23.0	7.4×10^{-4}
17				2.9×10^{-3}
18	2.0×10^{-3}	15.2	-21.8	
21				4.3×10^{-3}
23	2.3×10^{-3}	14.5	-22.3	

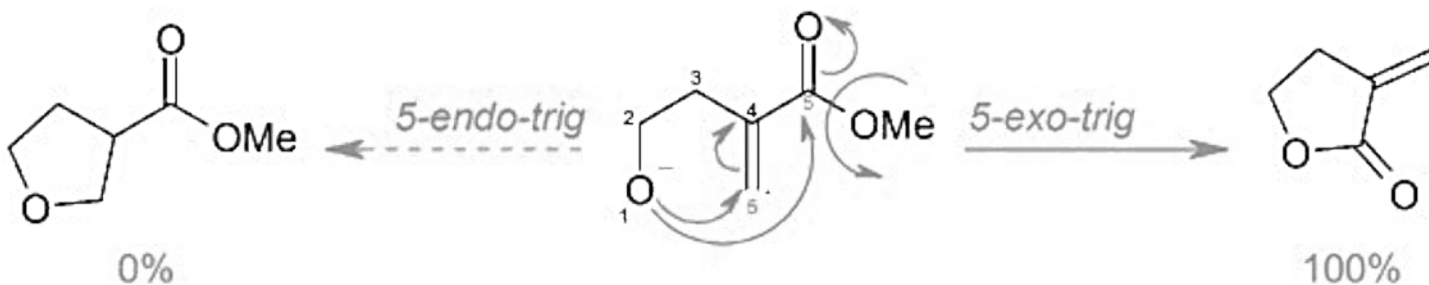
成环反应的热力学与动力学

- 有两个因素影响：过渡态的能量（活化焓）以及过渡态的熵（活化熵）
- 阿伦尼乌斯方程中的活化能 $E_a = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger$ ，298 K 下 3-7 元环成环反应的活化能结果为：
eu = 1 cal K⁻¹ mol⁻¹

Ring size	Lactonization of ω-bromo carboxylates ^a	$\Delta H^\ddagger$ (kcal/mol)	$\Delta S^\ddagger$ (eu)	
3	8.2×10^{-4}	22.0	-2.5	22.7
4	0.92	17.7	-5.0	19.2
5	108	15.9	-5.5	17.5
6	1.00	17.2	-4.1	18.4
7	3.7×10^{-3}	17.4	-13.5	21.4
8	3.8×10^{-5}	21.7	-9.2	24.4
9	4.3×10^{-5}	20.3	-14.0	24.5

成环的经验规则

- Baldwin 规则是判断成环反应能否发生的经验规则
- 主要考虑的是成环过程的动力学因素
- 过渡金属催化的反应，以及碳正离子环化通常不遵守 Baldwin 规则

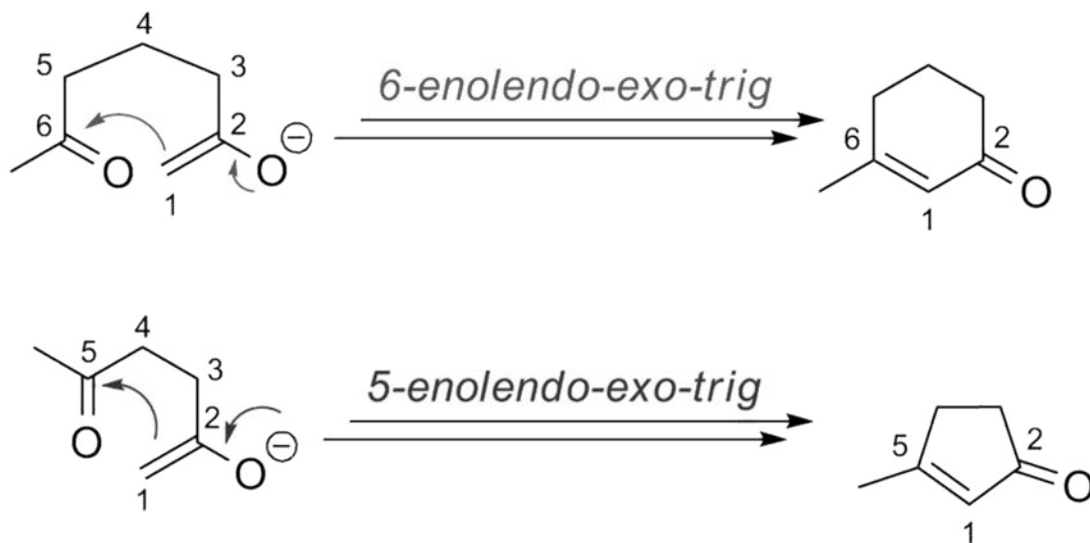


Baldwin dis/favoured ring closures

	3		4		5		6		7	
type	<i>exo</i>	<i>endo</i>	<i>exo</i>	<i>endo</i>	<i>exo</i>	<i>endo</i>	<i>exo</i>	<i>endo</i>	<i>exo</i>	<i>endo</i>
<i>tet</i>	✓		✓		✓	✗	✓	✗	✓	✗
<i>trig</i>	✓	✗	✓	✗	✓	✗	✓	✓	✓	✓
<i>dig</i>	✗	✓	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

成环的经验规则

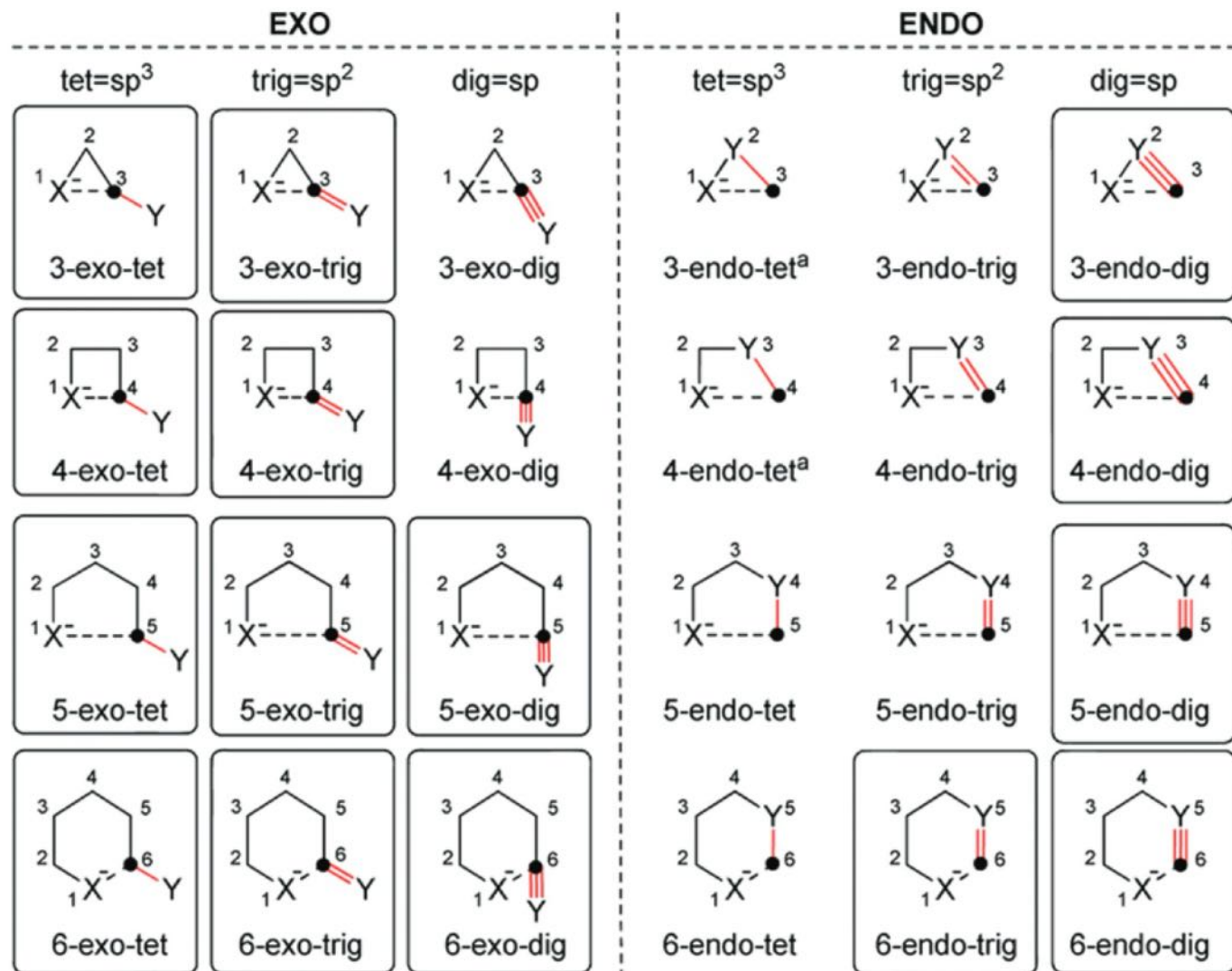
- Baldwin 提出，烯醇遵守的规则略有不同



Dis/favored ring closures for enolates

	enolendo					enolexo				
type	3	4	5	6	7	3	4	5	6	7
exo-tet	x	x	x	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
exo-trig	x	x	x	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

成环的经验规则



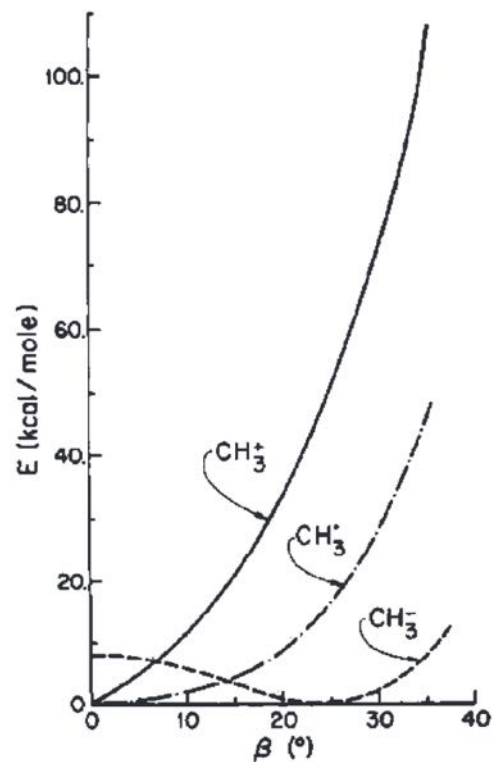
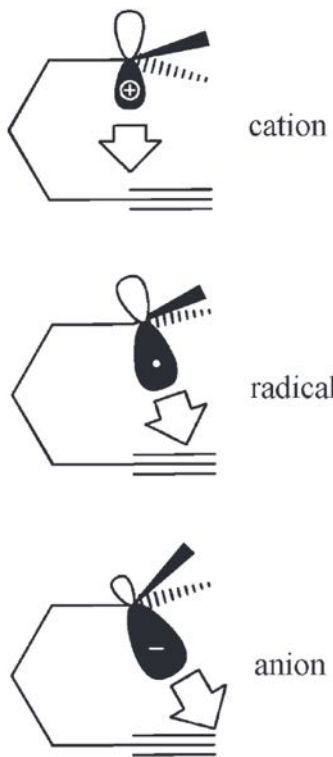
exo=breaking bond *outside* of the new cycle

endo=breaking bond *inside* of the new cycle

成环的经验规则

■ 碳正离子与碳负离子的区别：

➡ = projection of attacking orbital in space



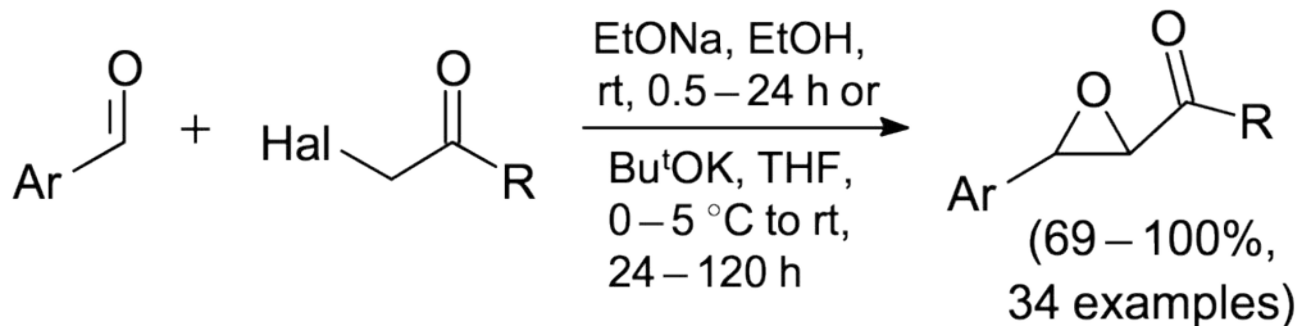
环氧乙烷成环反应

■ 环氧化合物是常见的合成原料，有多种方式合成环氧

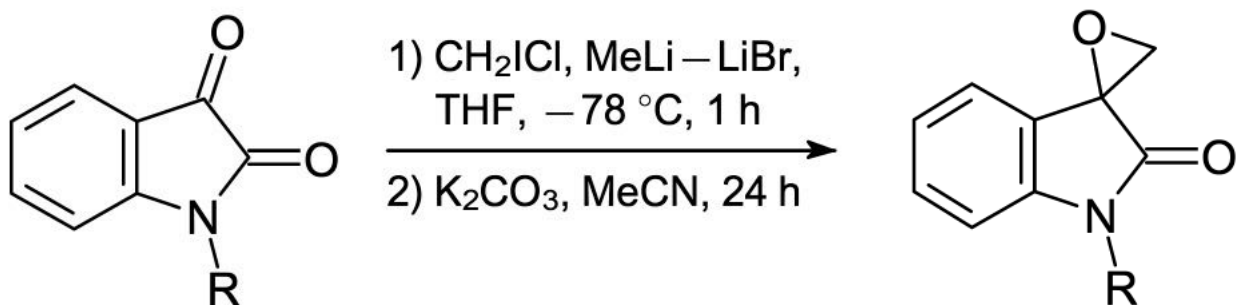
1. Darzens 缩合
2. Buchner-Curtius-Schlotterbeck 反应
3. Prilezhaev 环氧化
4. Weitz-Scheffer 环氧化
5. Johnson-Corey-Chaykovsky 反应
6. Sharpless 环氧化
7. Jacobsen-Katsuki 环氧化
8. Shi 环氧化
9. 分子内 Williamson 反应

环氧乙烷成环反应

■ Darzens 缩合

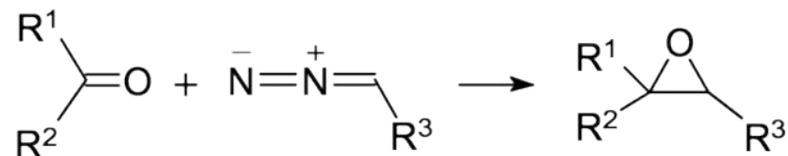


■ 形成环氧的关键是同时具有亲电以及亲核性质的碳原子



环氧乙烷成环反应

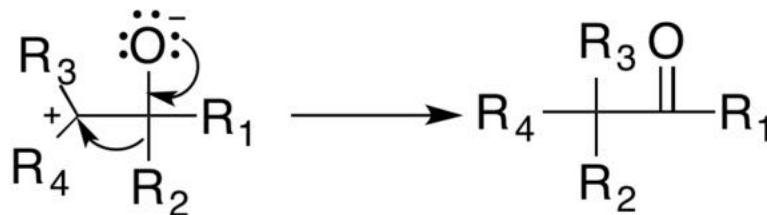
- Buchner-Curtius-Schlotterbeck 反应



- R_1/R_2 基团越大，反应产率越高，原因是什么？
- 苯甲醛和间硝基苯甲醛，何者更适合作为底物？

环氧乙烷成环反应

- 反应存在竞争（Buchner 扩环），可烷基迁移形成酮。烷基越大迁移越困难



Starting Ketone	Ketone %	Epoxide %	Relative Rate
CH ₃ COCH ₃	38	33.5	1.0
CH ₃ COCH ₂ CH ₃	32	40	0.4
CH ₃ COCH ₂ CH ₂ CH ₃	18	55	0.15
CH ₃ COCH(CH ₃)CH ₂	-	-	0.095
CH ₃ CO(CH ₂) ₈ CH ₃	0	100	-

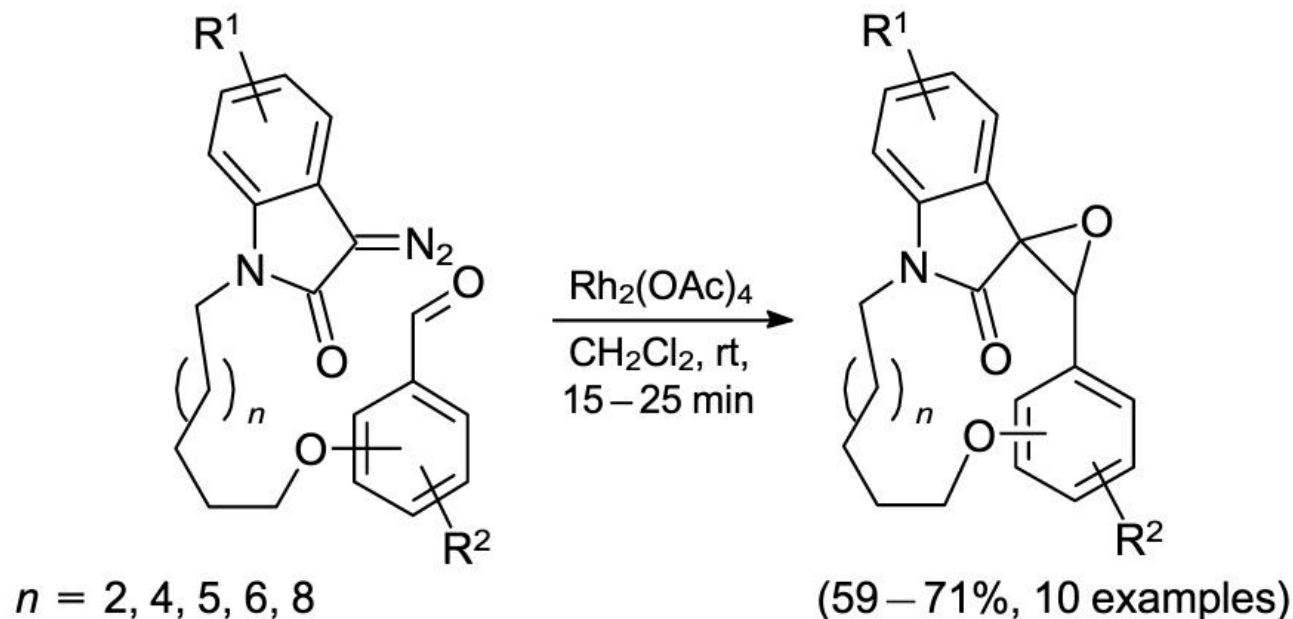
环氧乙烷成环反应

- 富电子基团易于迁移，所以间硝基苯甲醛适合作为底物

Starting Compound	Carbonyl %	Epoxide %
Benzaldehyde	97	-
o-Nitrobenzaldehyde	16.5	65
p-Nitrobenzaldehyde	29	46

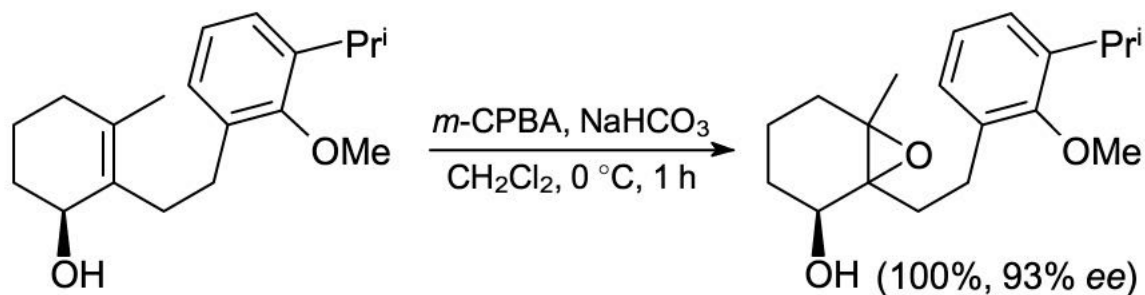
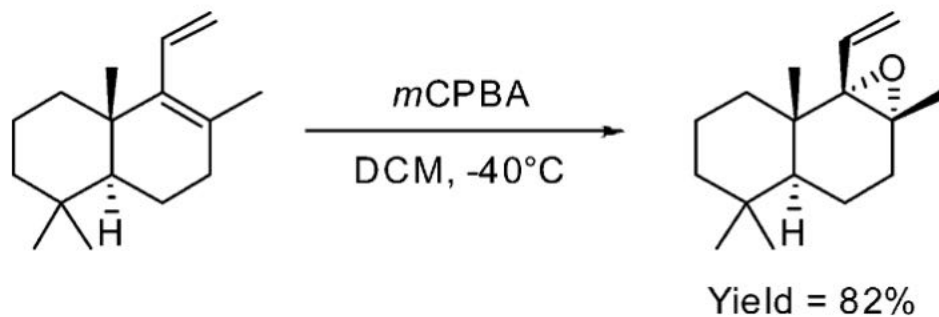
环氧乙烷成环反应

- 反应可以以铑卡宾的形式进行，以合成大环产物



环氧乙烷成环反应

- Prilezhaev 环氧化：过氧酸酯对烯烃的氧化，富电子双键优先反应



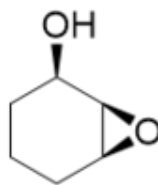
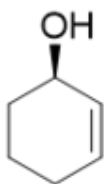
环氧乙烷成环反应

- 烯丙醇的羟基会成为环氧化的定位基，这一现象由 Henbest 发现：

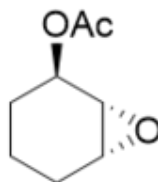
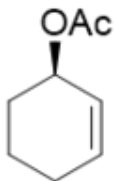
Substrate

Major Product

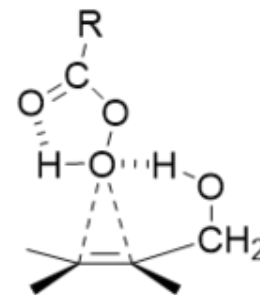
Diastereoselectivity



10:1



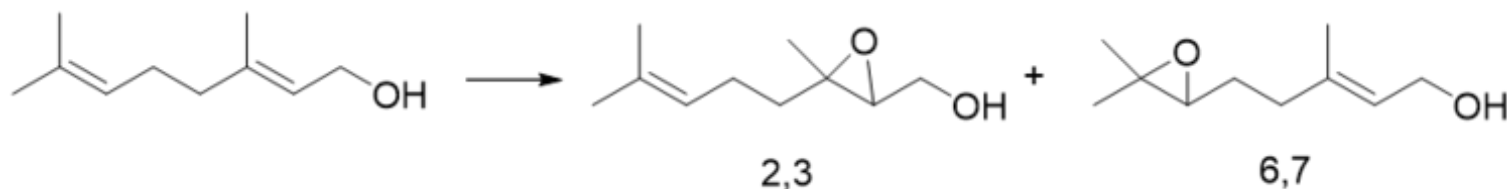
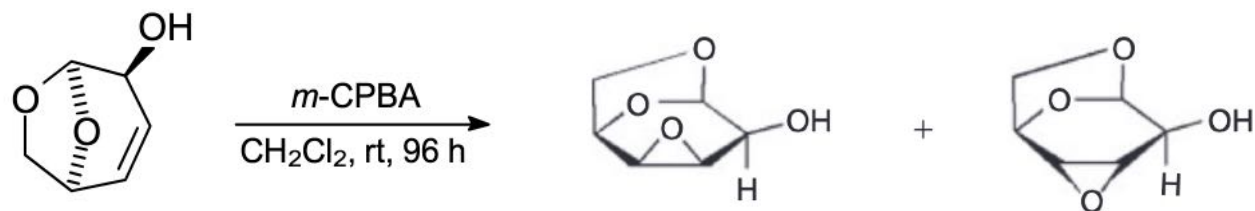
4:1



Proposed Model

环氧乙烷成环反应

- 如下反应有两个环氧化产物，比例为 56:31，说明同时受到氢键以及位阻的影响

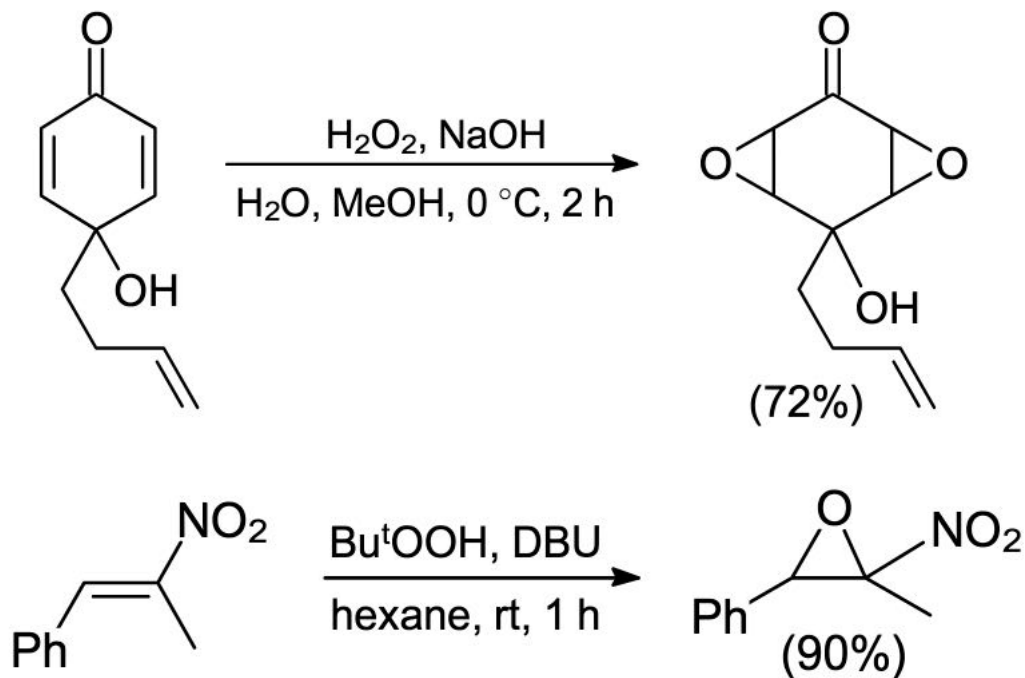


Reagent
m-CPBA
 $\text{VO}(\text{acac})_2/\text{t-BuOOH}$

Ratio 2,3:6,7
 1:2
 100:1

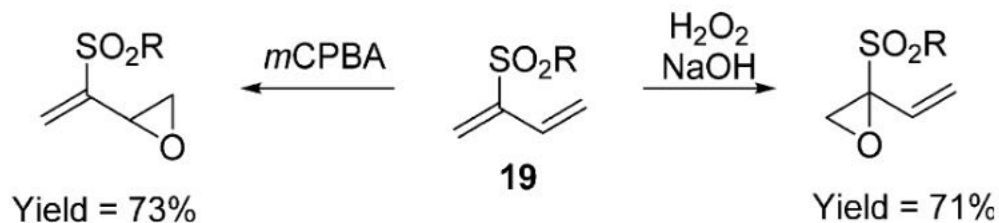
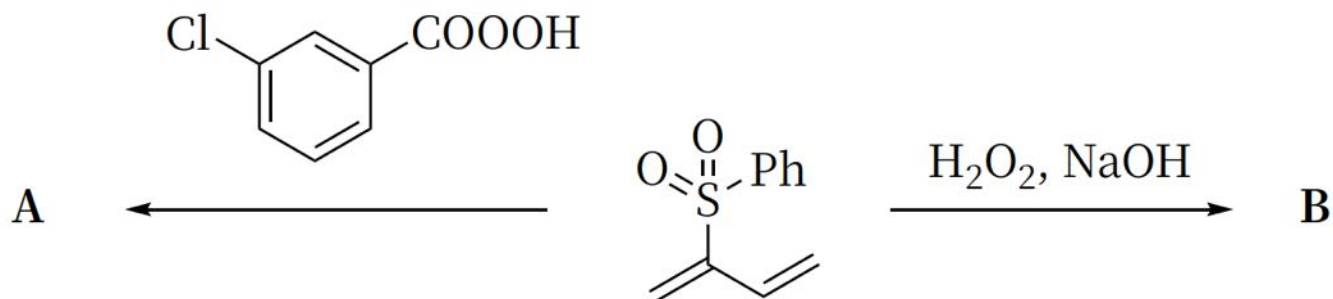
环氧乙烷成环反应

- Weitz-Scheffer 环氧化：碱性过氧化氢氧化缺电子烯烃



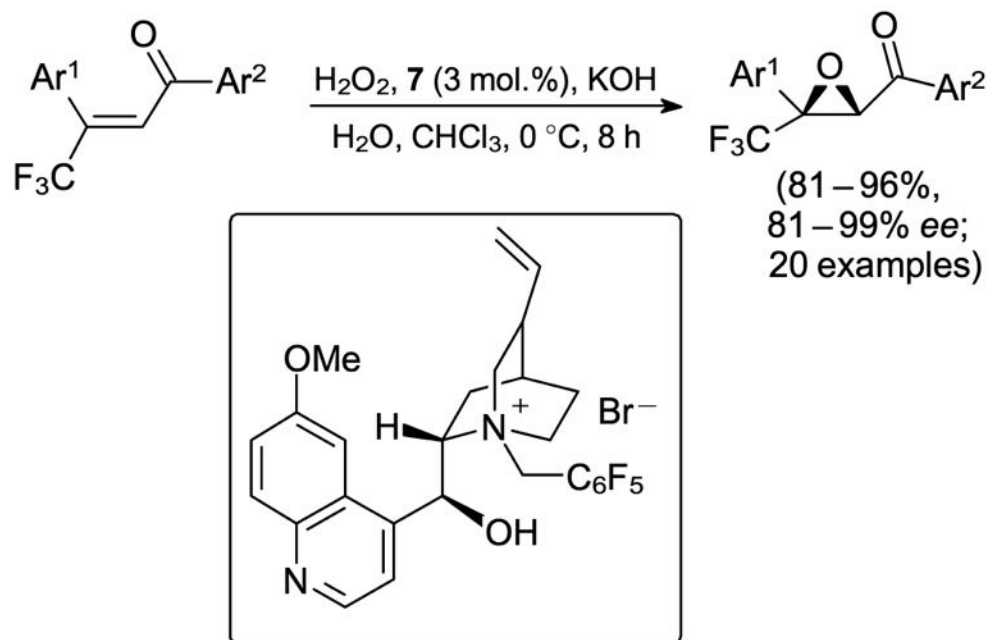
环氧乙烷成环反应

- 2023 年 37 届初赛:



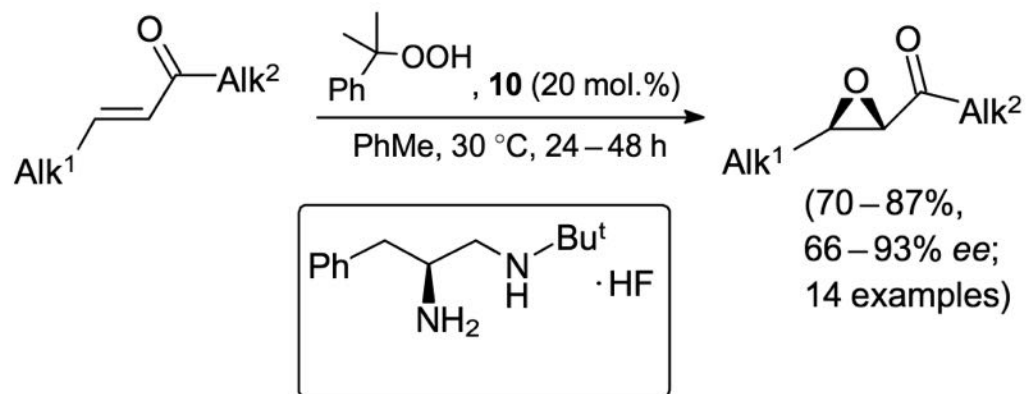
环氧乙烷成环反应

- 使用手性有机分子可实现不对称环氧化（21 年诺贝尔奖）



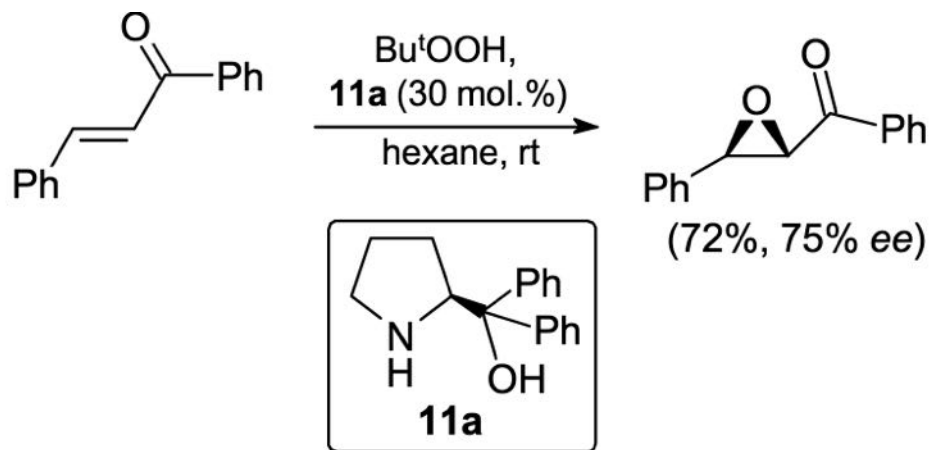
环氧乙烷成环反应

- 使用手性有机分子可实现不对称环氧化（21 年诺贝尔奖）



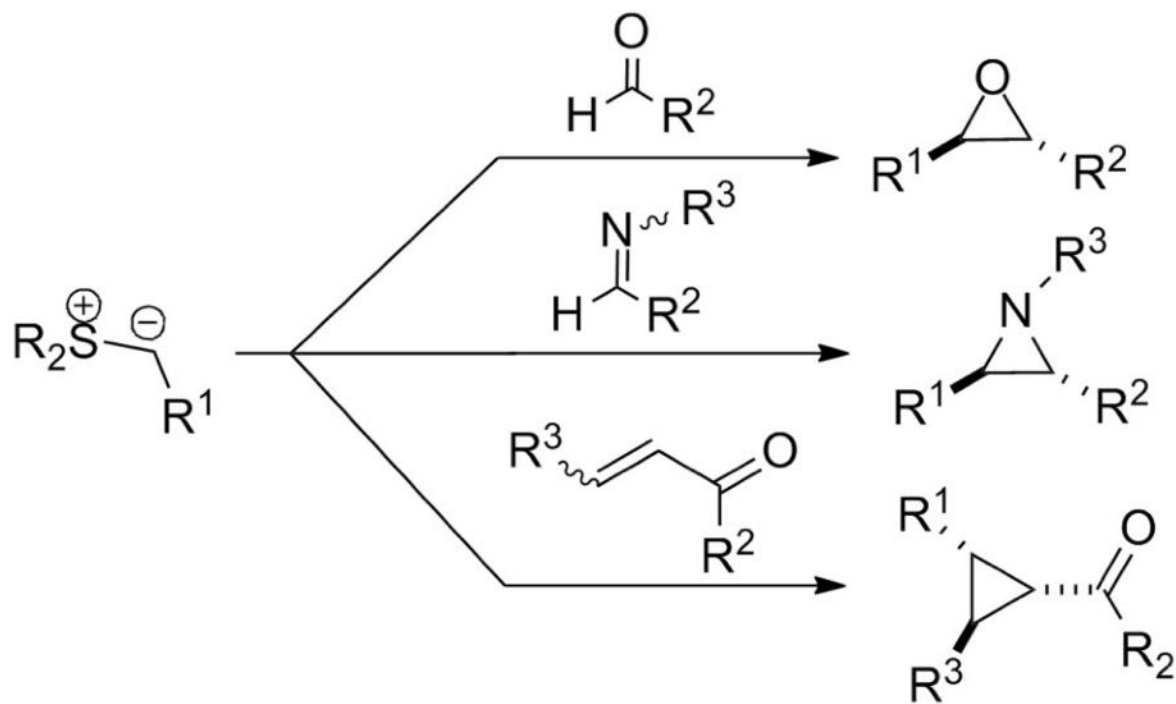
环氧乙烷成环反应

- 使用手性有机分子可实现不对称环氧化 (21 年诺贝尔奖)



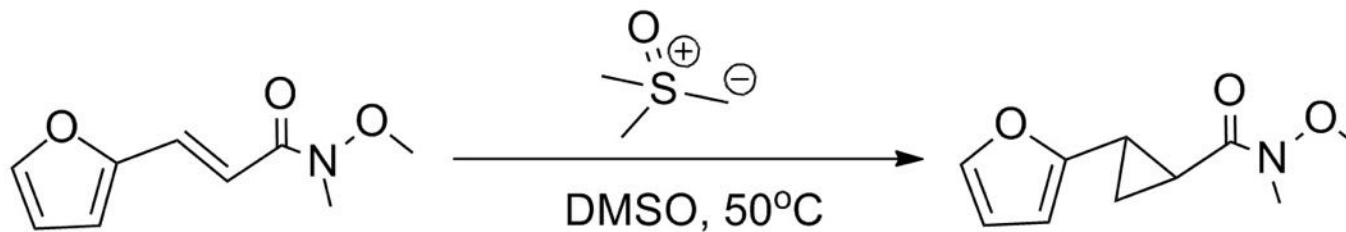
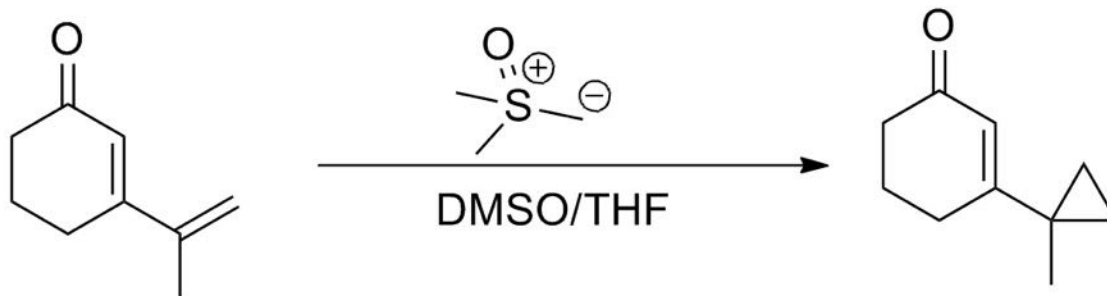
环氧乙烷成环反应

- Johnson-Corey-Chaykovsky 反应：硫叶立德



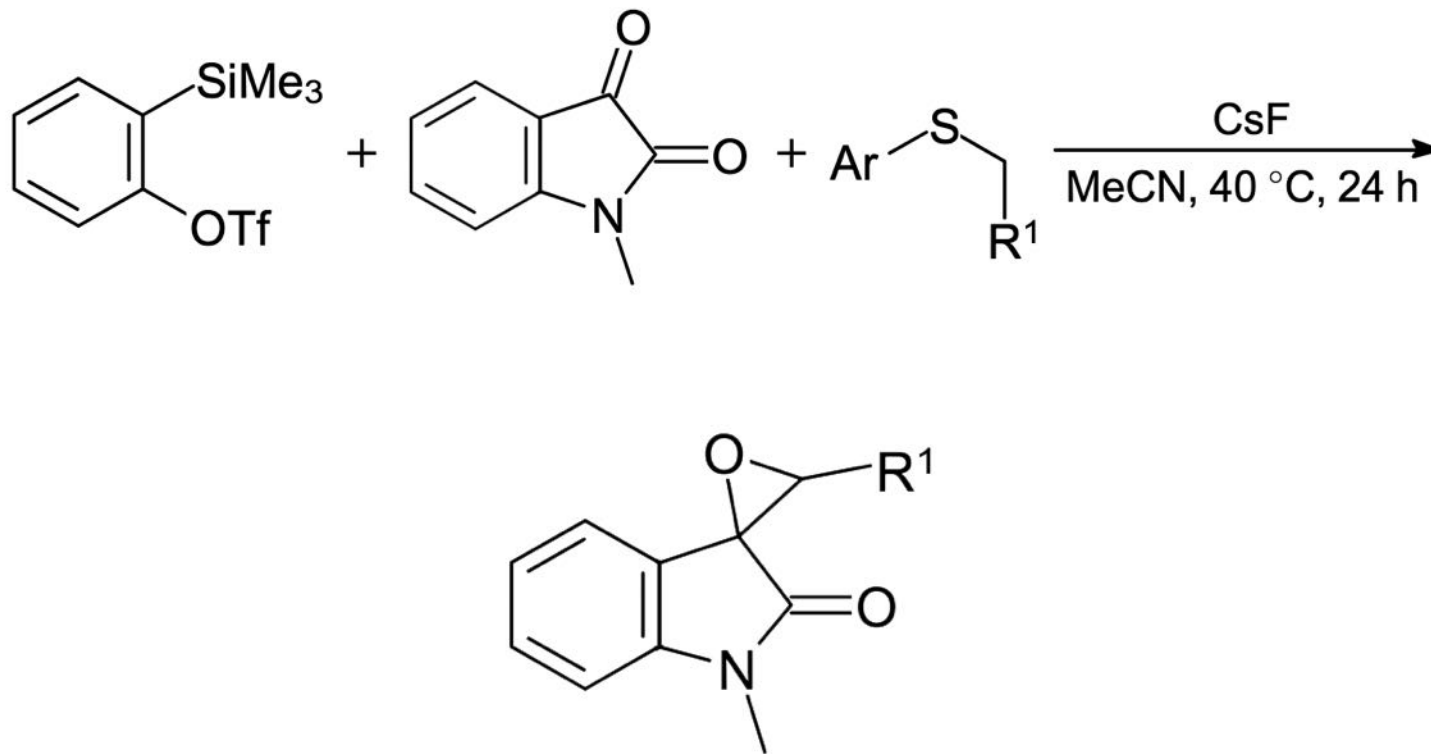
环氧乙烷成环反应

- 稳定硫叶立德获得环丙烷产物，不稳定叶立德获得环氧乙烷产物



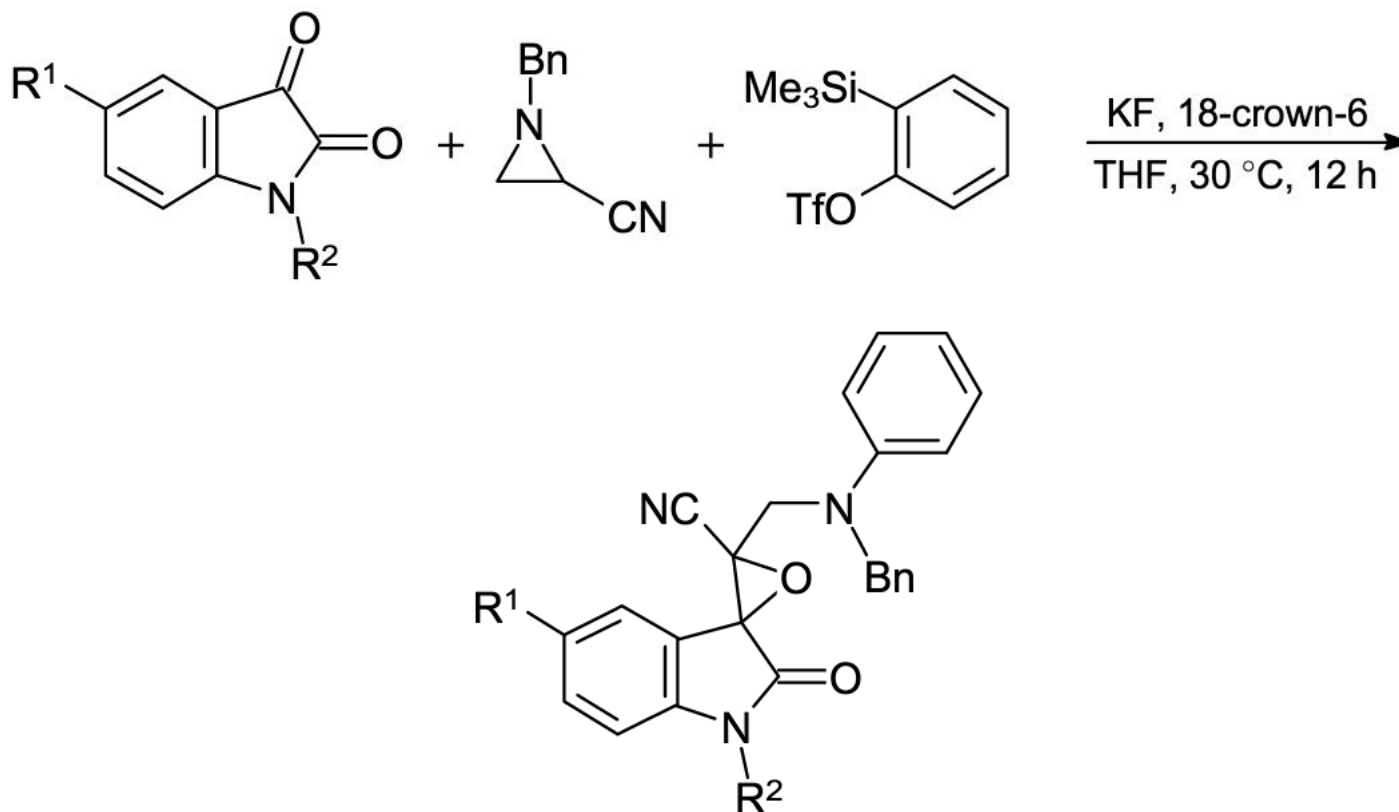
环氧乙烷成环反应

- 写出反应产物：



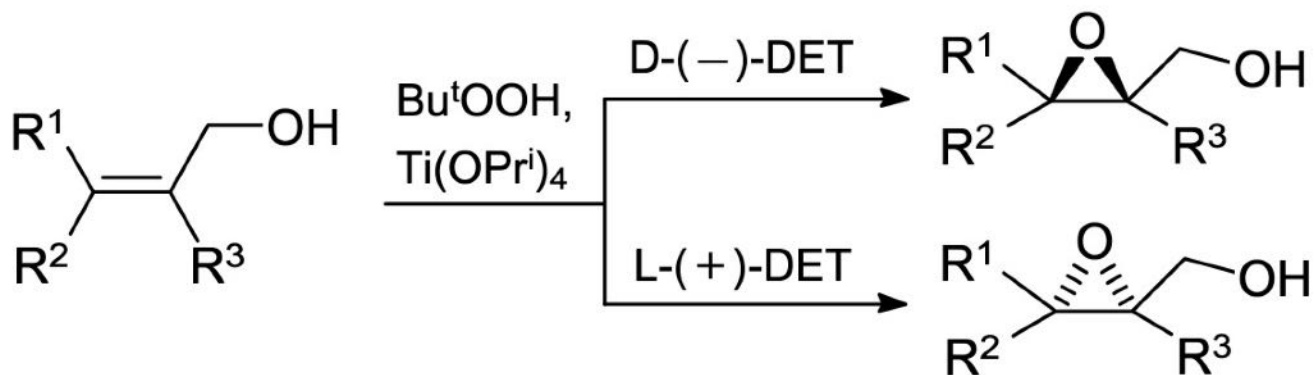
环氧乙烷成环反应

- 写出反应产物：



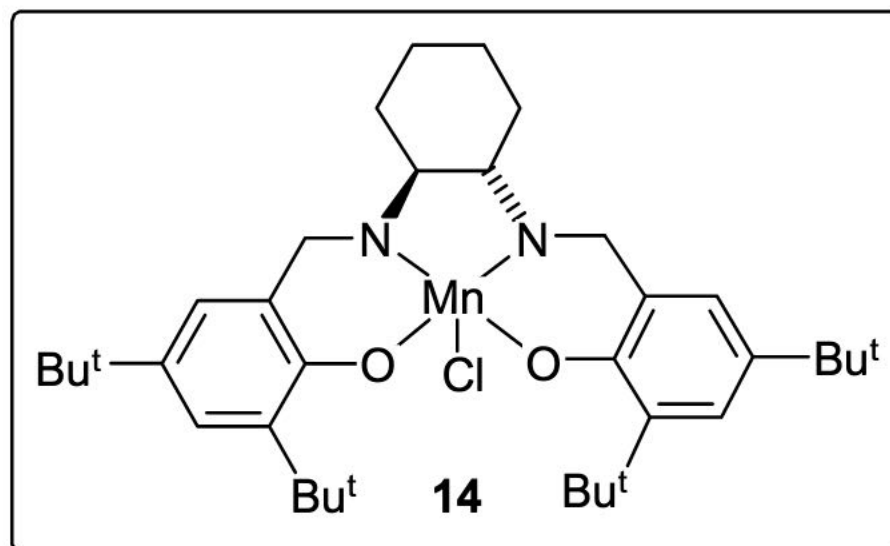
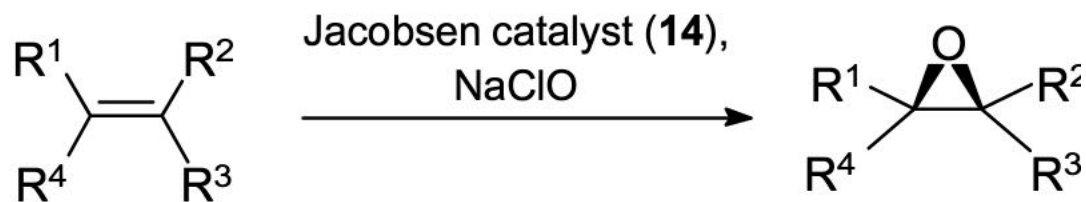
环氧乙烷成环反应

■ Sharpless 环氧化



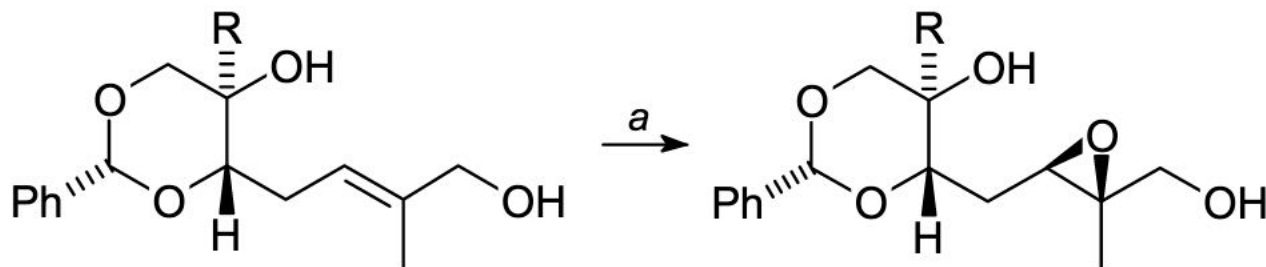
环氧乙烷成环反应

■ Jacobsen-Katsuki 环氧化

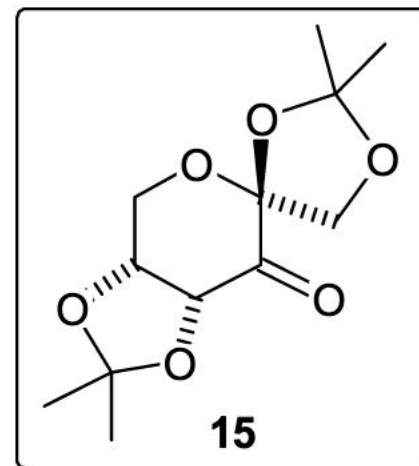


环氧乙烷成环反应

■ Shi 环氧化

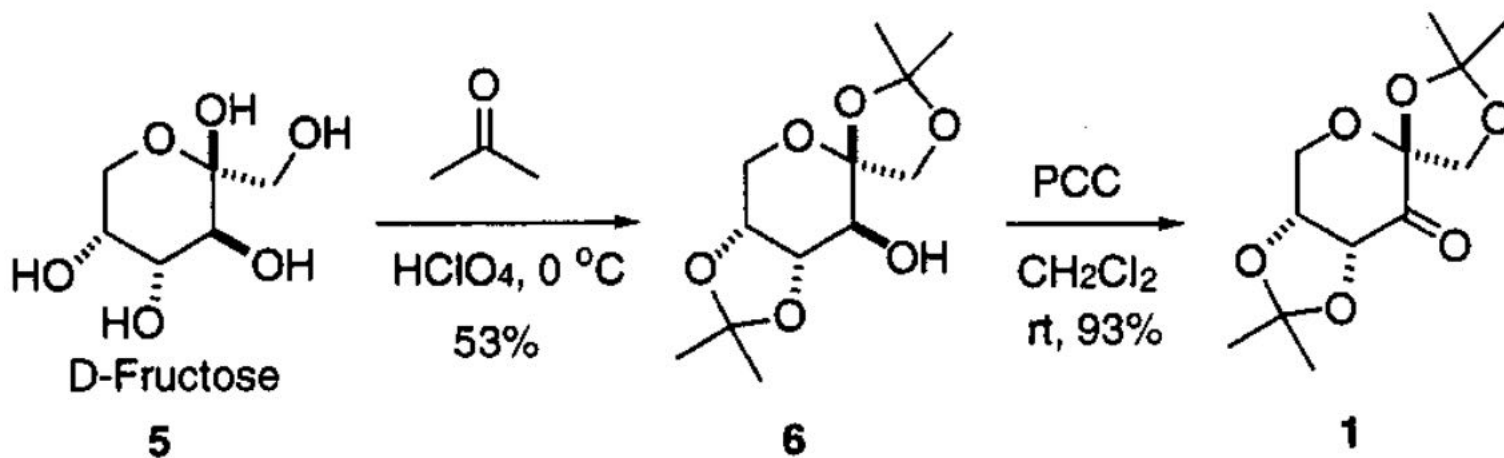


(a) oxone, Shi ketone (**15**) (25 mol.%),
 pH 9.3, K₂CO₃, AcOH,
 KOH, CH₂(OMe)₂, MeCN,
 −10 °C, 3 h; R = H, Me



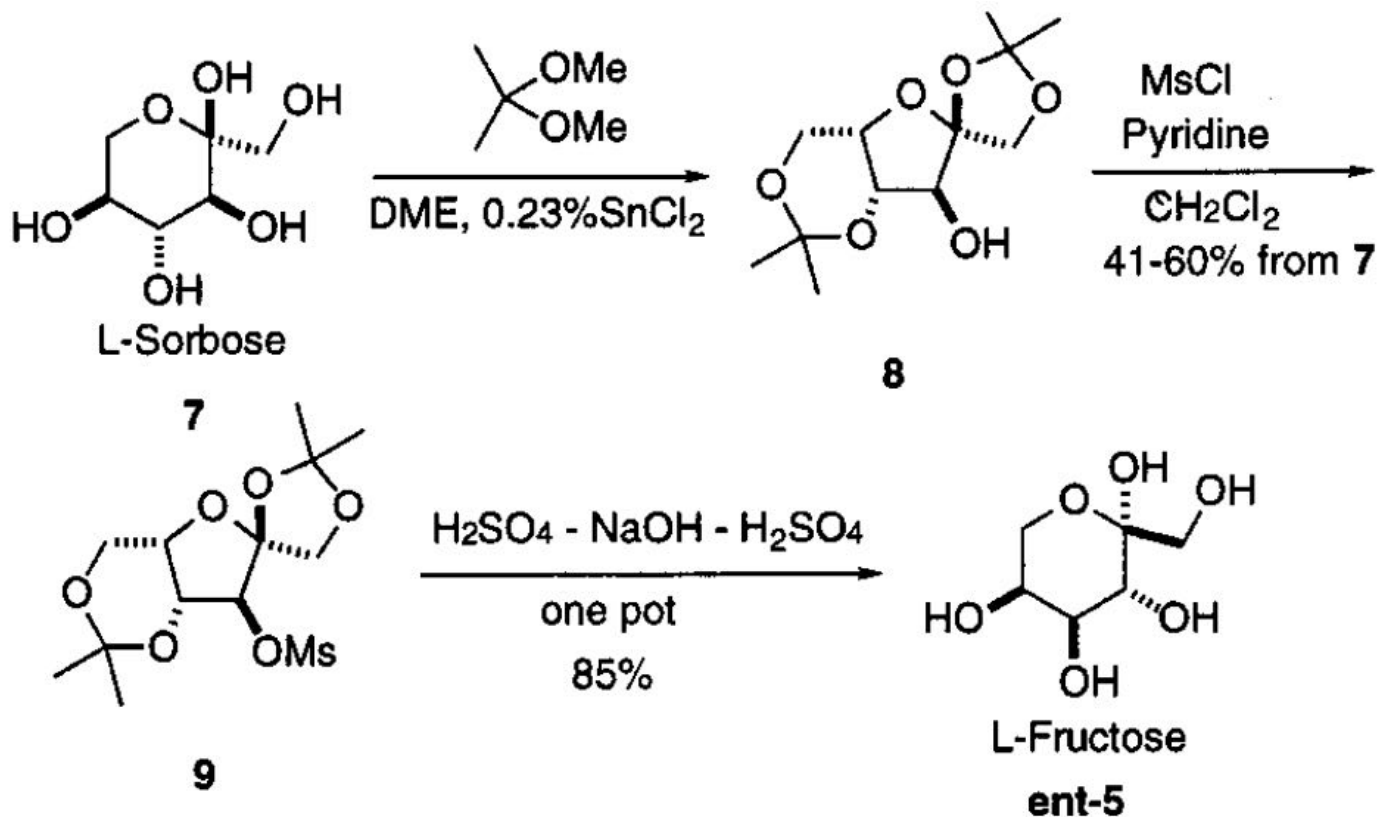
环氧乙烷成环反应

■ Shi 环氧化



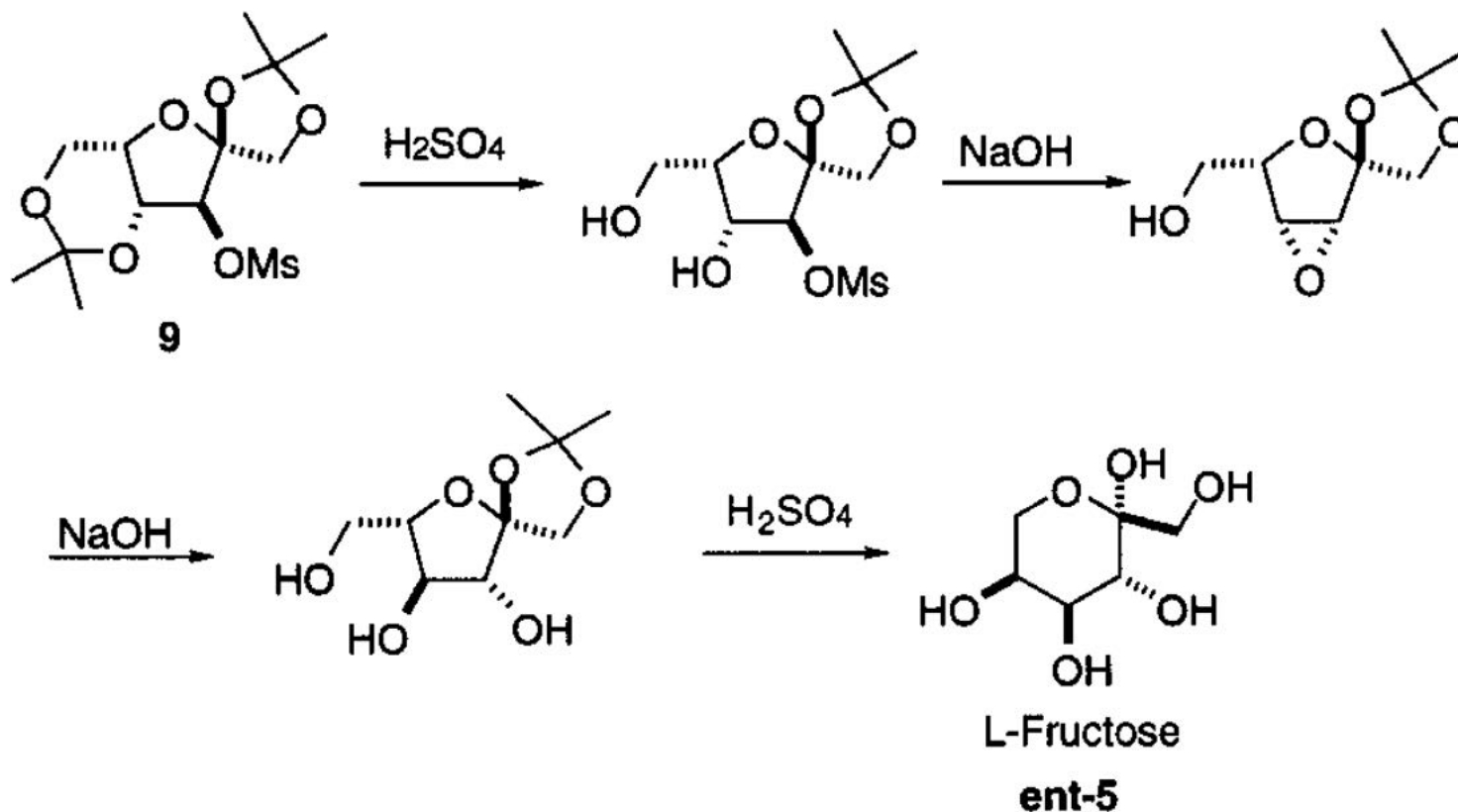
环氧乙烷成环反应

■ Shi 环氧化



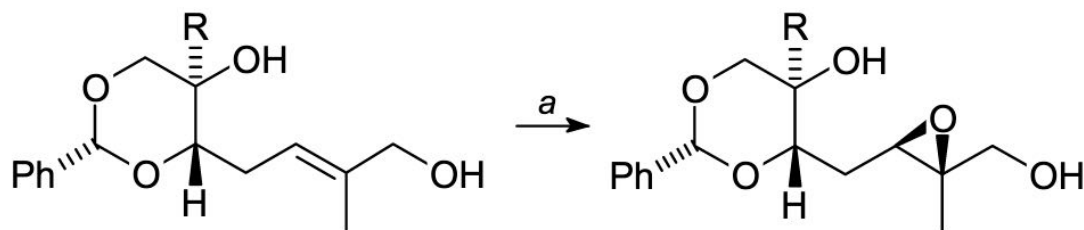
环氧乙烷成环反应

■ Shi 环氧化

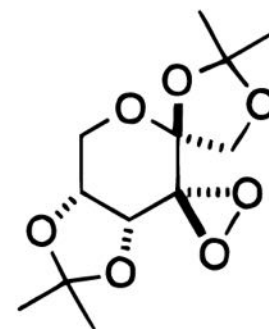
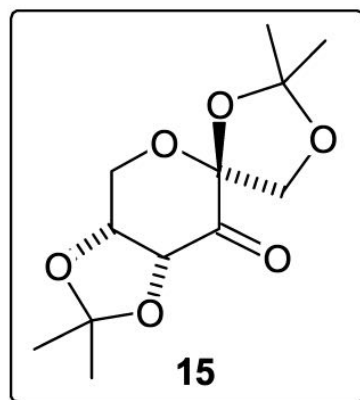


环氧乙烷成环反应

- Shi 环氧化的活性反应物是什么？
- DMDO 类似物

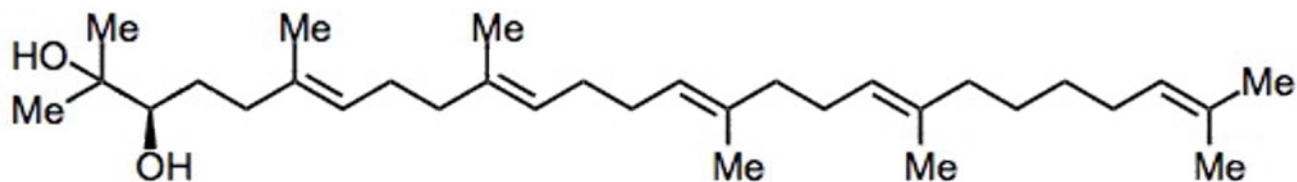


(a) oxone, Shi ketone (**15**) (25 mol.%),
pH 9.3, K₂CO₃, AcOH,
KOH, CH₂(OMe)₂, MeCN,
–10 °C, 3 h; R = H, Me

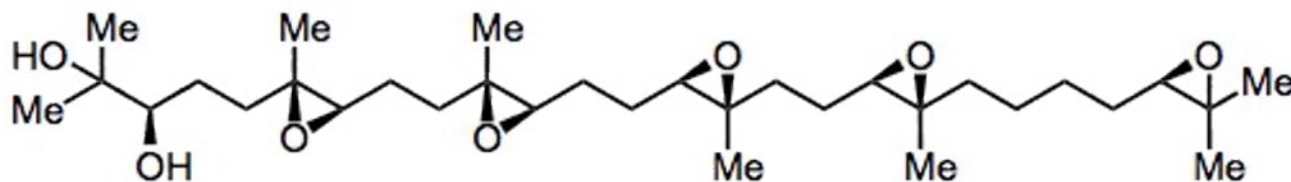


环氧乙烷成环反应

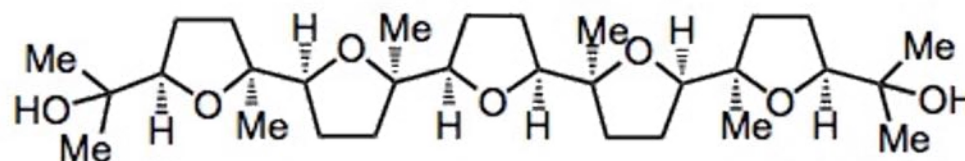
- 合成 glabrescol 类似物



1, KHSO₅,
MeCN/DMM,
buffer (pH 10.5)



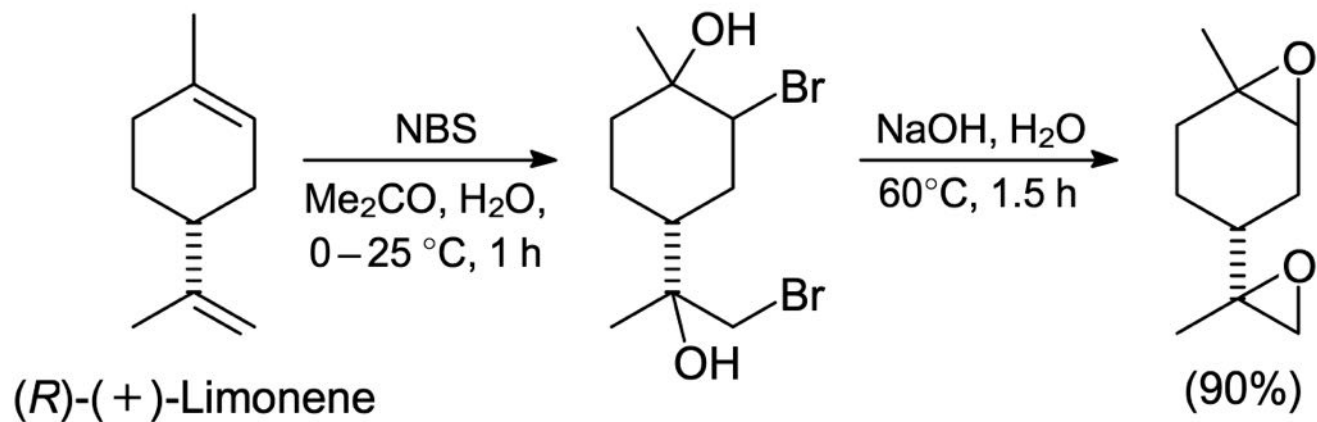
camphorsulfonic acid,
0 °C, 1 h



(31% overall)

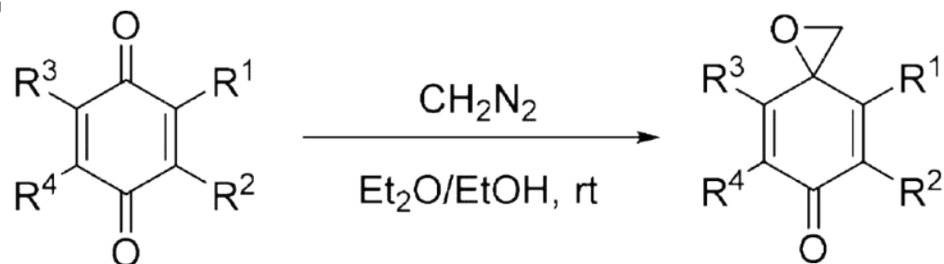
环氧乙烷成环反应

- 烯烃的卤化水合，随后碱处理关环



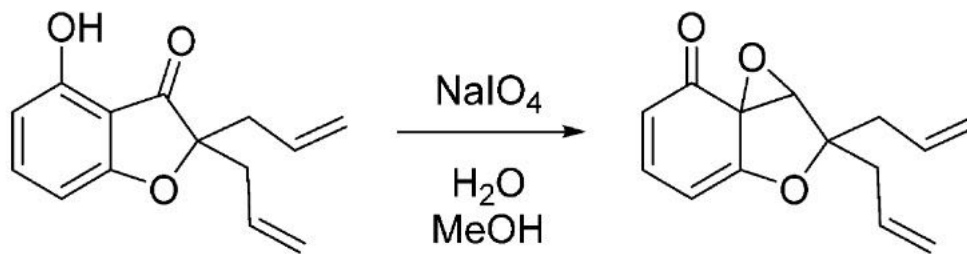
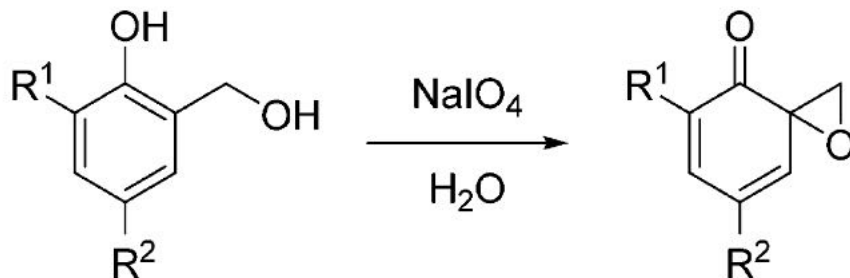
环氧乙烷成环反应

■ 其他反应



$\text{R} = \text{Cl}, \text{H}, \text{alkyl}, \text{aryl}, \text{alkoxy}$

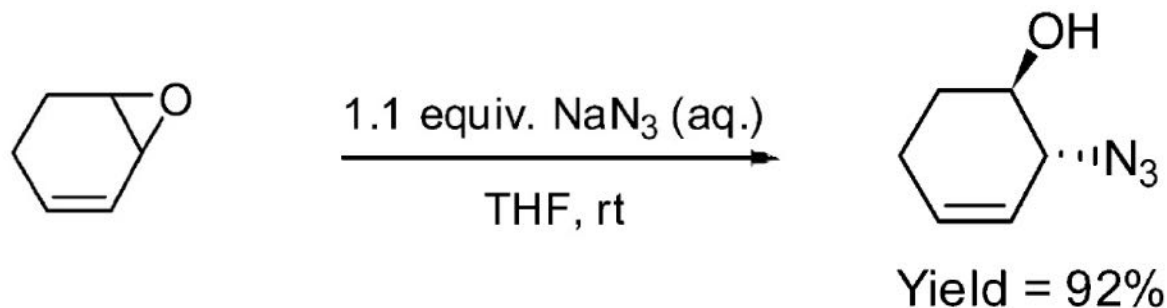
Yields = 35-70%
5 examples



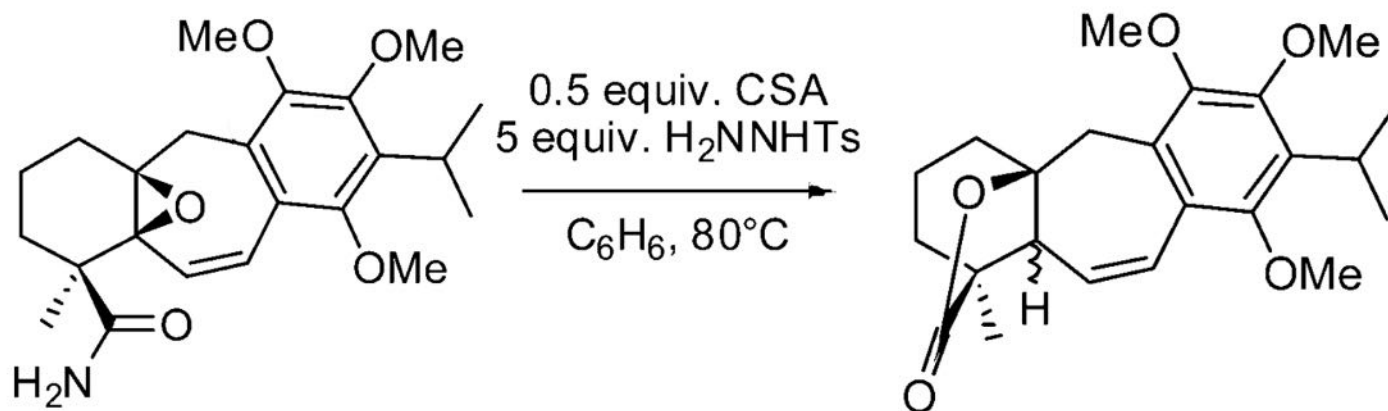
Yield = 49%

环氧乙烷的反应

- 开环反应主要包括碱性开环以及酸性开环两种机理
- 碱性开环：

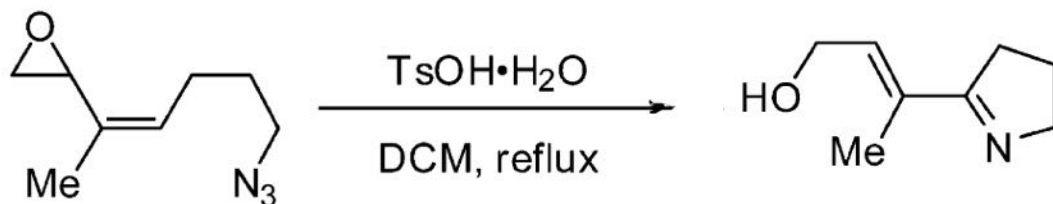


- 酸性开环：

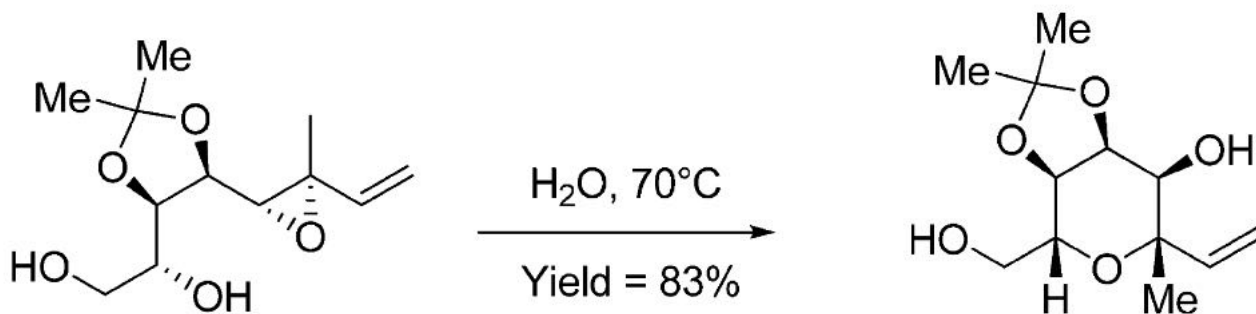


环氧乙烷的反应

- 给出反应产物：

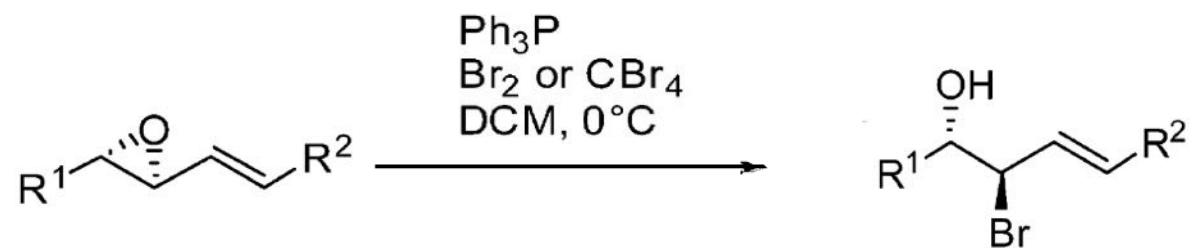


- 注意立体化学

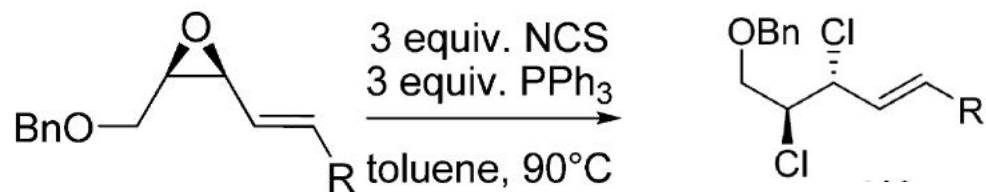


环氧乙烷的反应

- 已知反应：

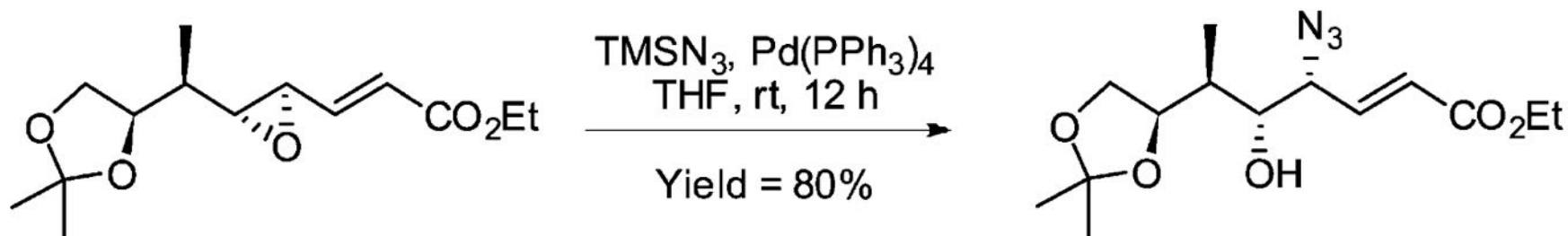


- 写出产物（需正确标记手性碳）



环氧乙烷的反应

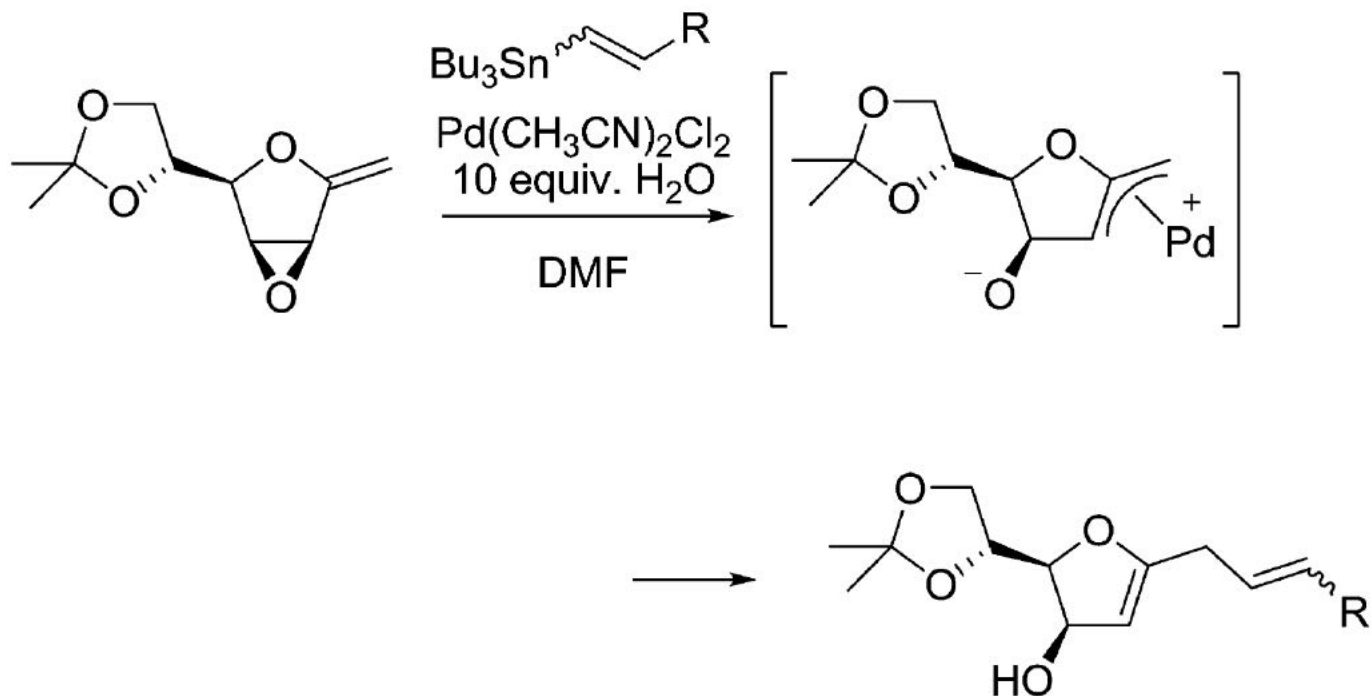
- 也可已在过渡金属催化下开环



- 反应涉及 $\eta^3\text{-Pd}$ 络合物

环氧乙烷的反应

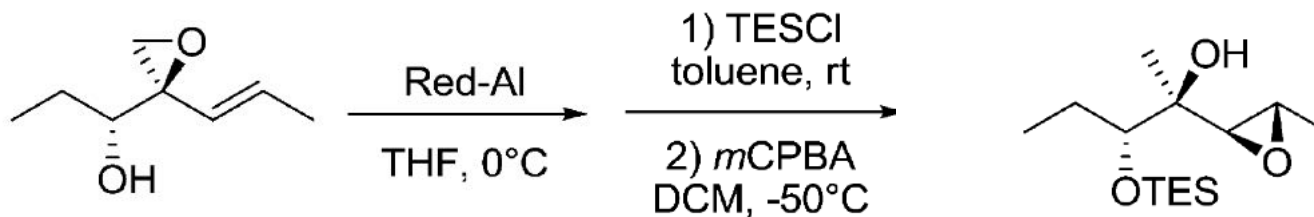
- 过渡金属催化开环与 Stille 偶联的串联：



Yields = 63 - 81%
 $\text{S}_{\text{N}}2':\text{S}_{\text{N}}2 = 2.4:1 \sim 4.6:1$

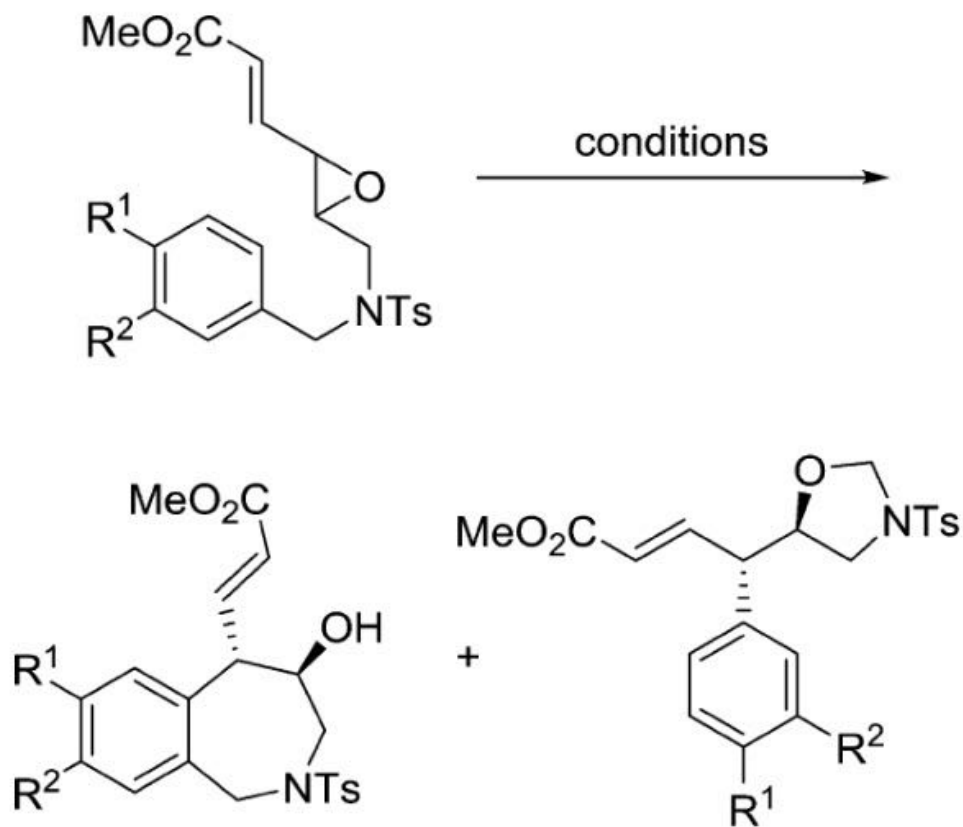
环氧乙烷的反应

- 或者直接还原：



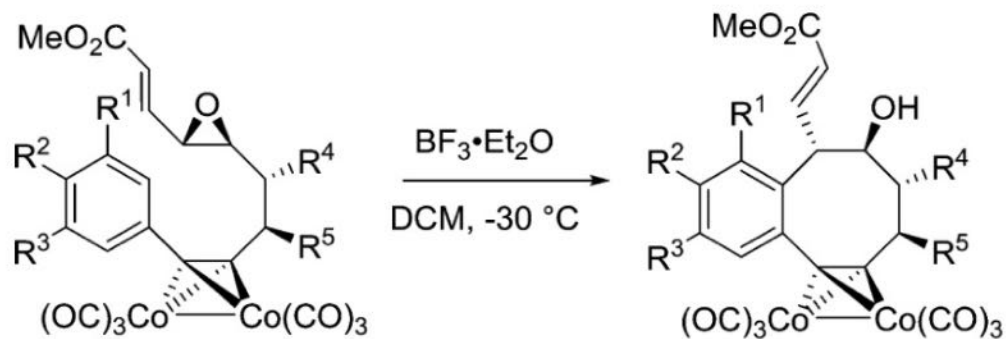
环氧乙烷的反应

- 可发生分子内的反应：



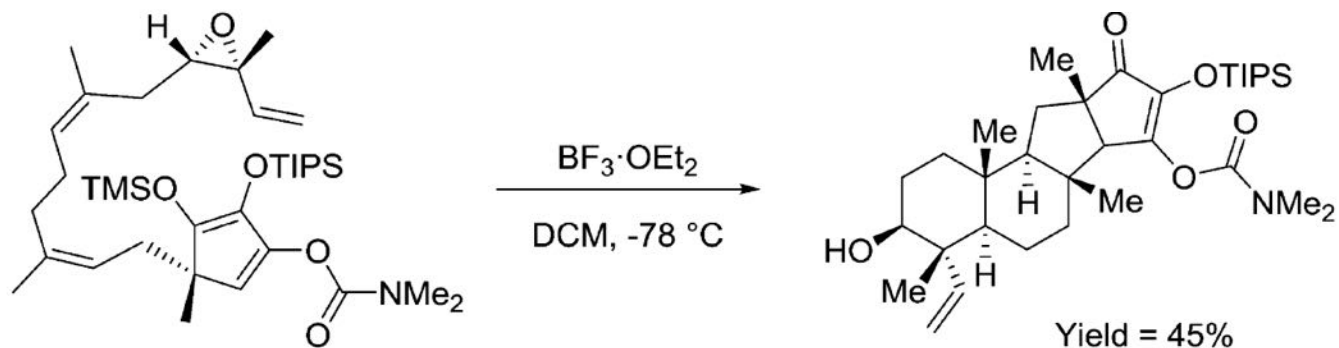
环氧乙烷的反应

- 可发生分子内的反应：



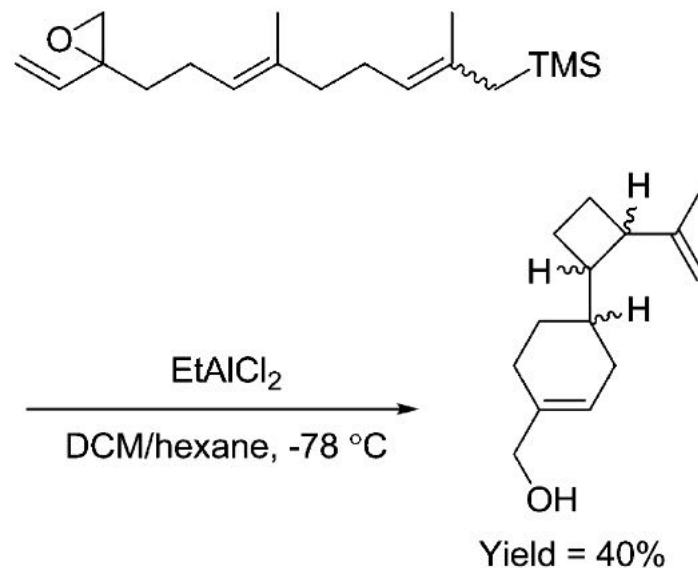
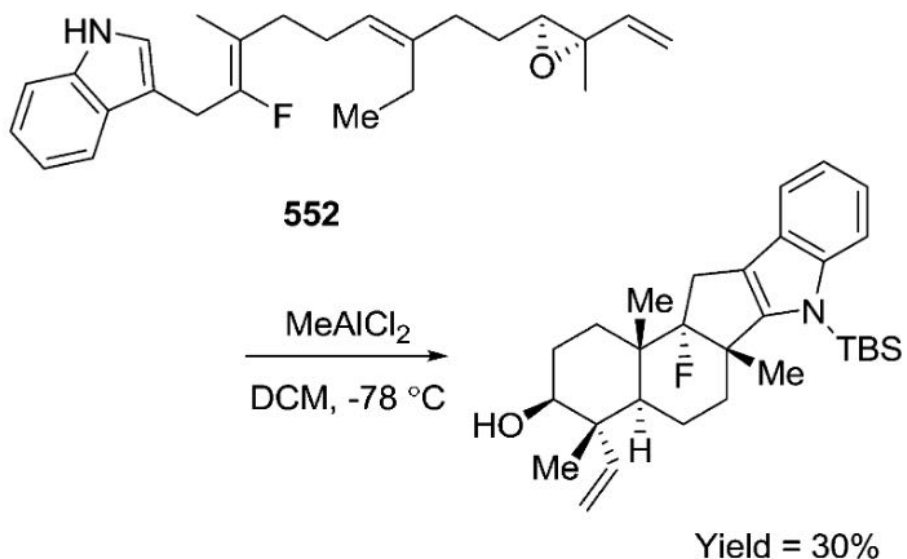
环氧乙烷的反应

- 可发生多米诺反应



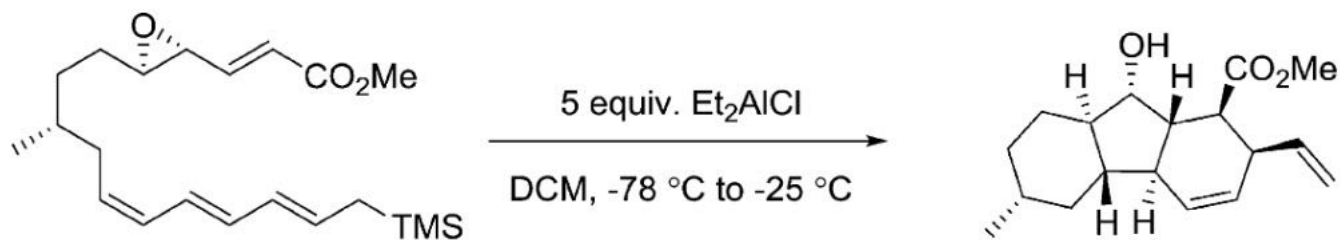
环氧乙烷的反应

- 可发生多米诺反应



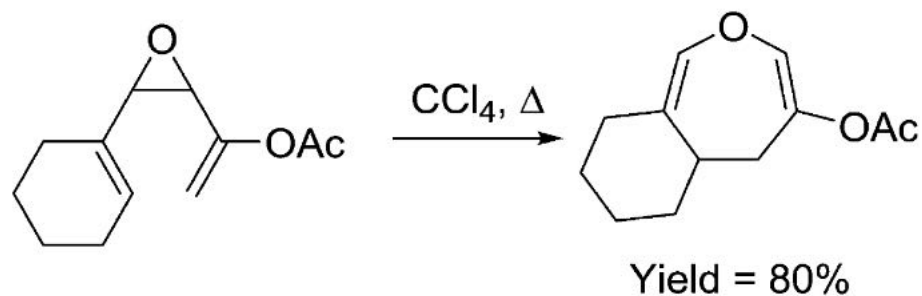
环氧乙烷的反应

- 给出反应产物（不要求手性）

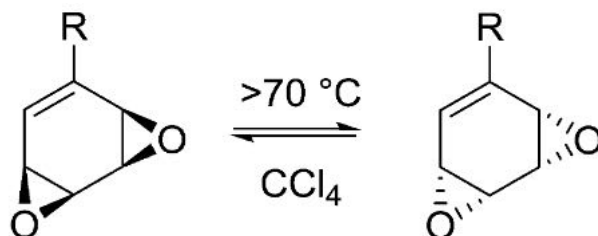


环氧乙烷的反应

■ 环氧参与的周环反应：

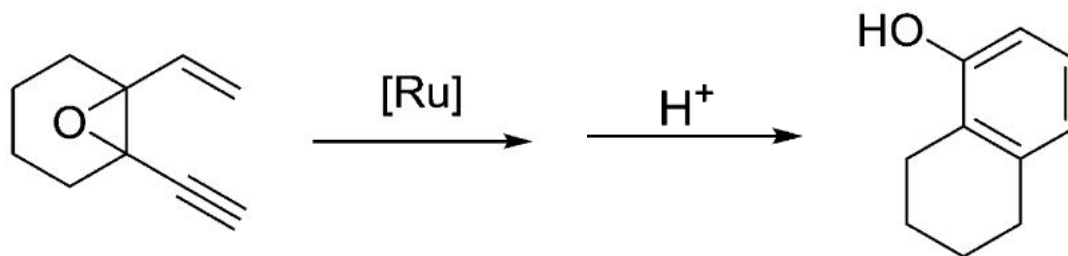


■ retro-DA



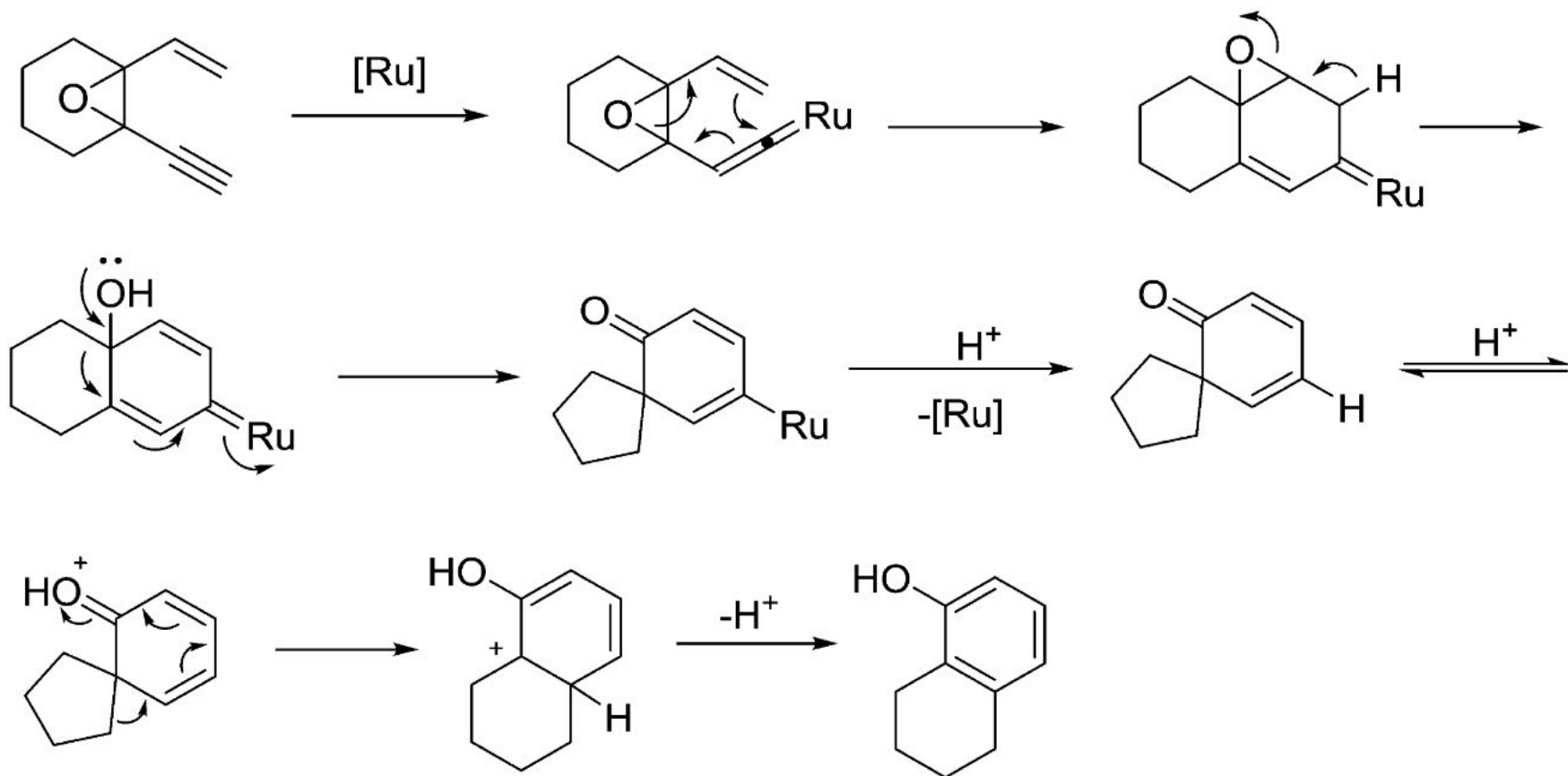
环氧乙烷的反应

■ 金属参与的反应



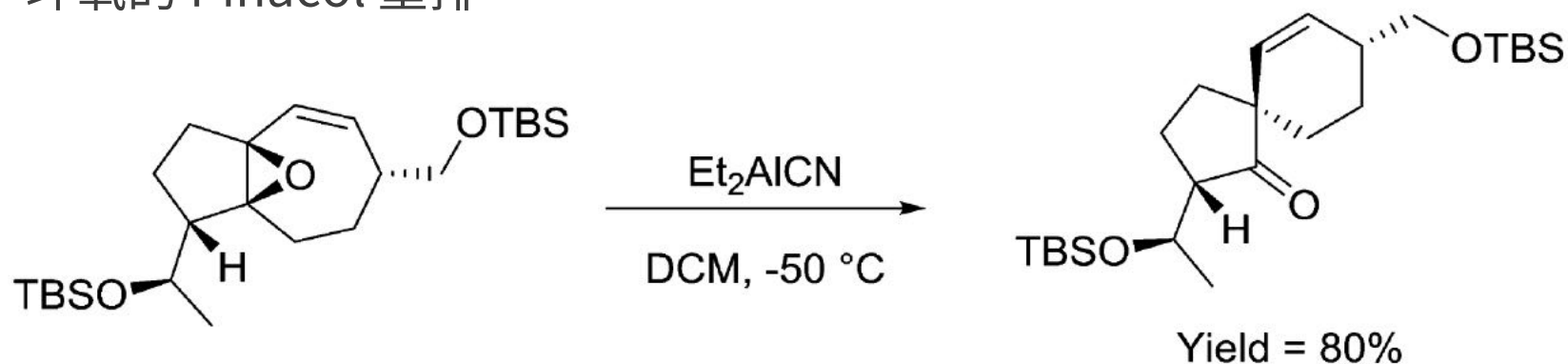
环氧乙烷的反应

■ 金属参与的反应

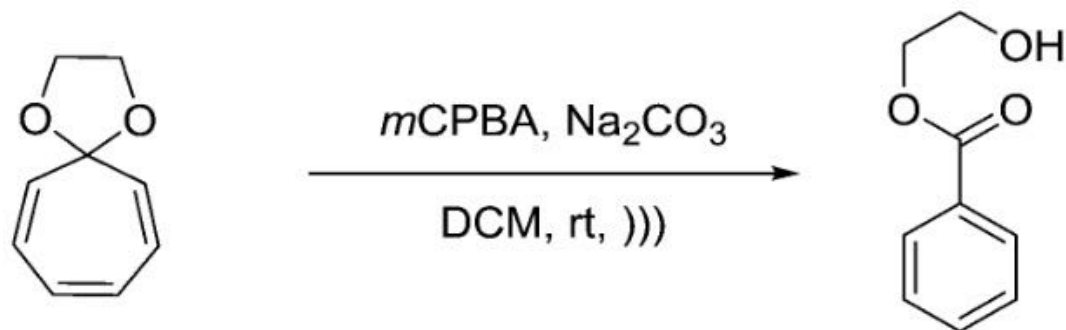


环氧乙烷的反应

■ 环氧的 Pinacol 重排

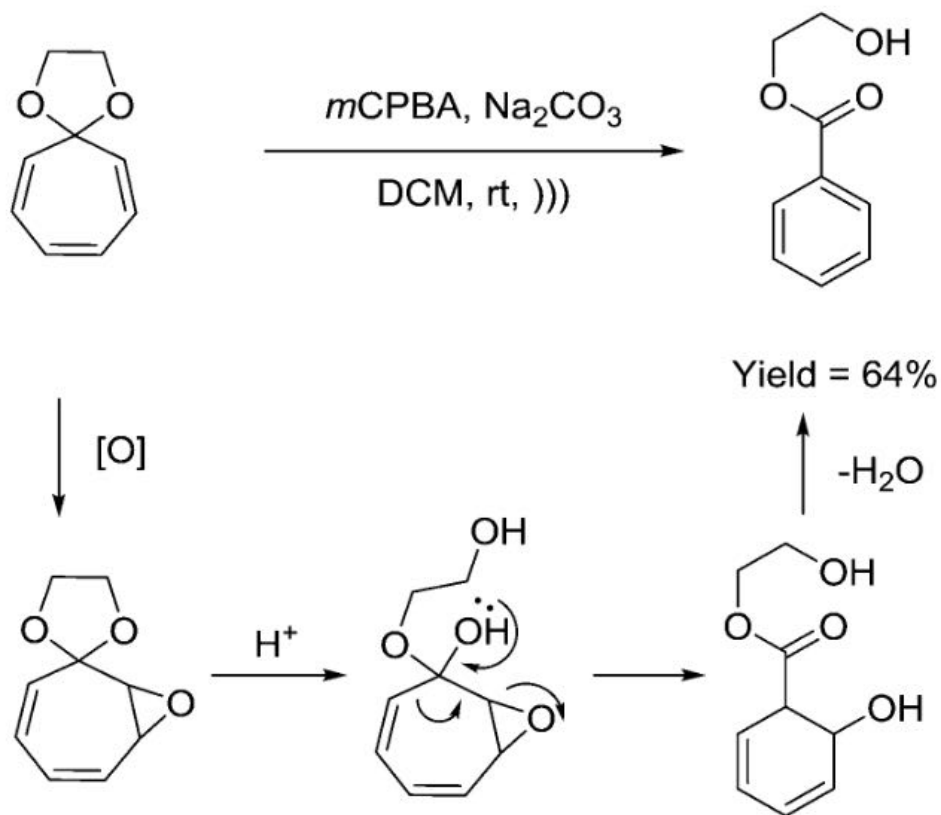


■ 微波促进的开环



环氧乙烷的反应

■ 开环重排



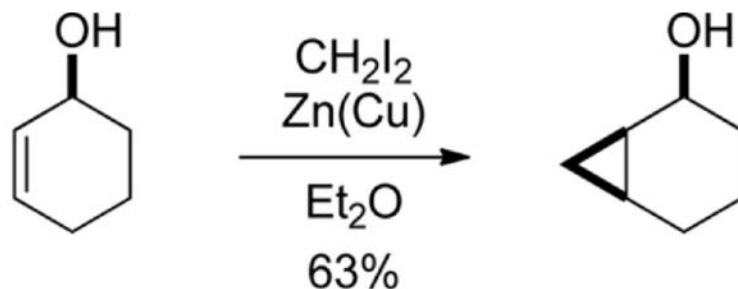
环丙烷的成环

■ 合成环丙烷的反应：

1. 卡宾/类卡宾/重氮化合物与烯烃的反应
2. Kulinkovich 反应
3. 叶立德与不饱和酮的Johnson-Corey-Chaykovsky 反应
4. 碳负离子的 S_N2
5. 其他类型

环丙烷的成环

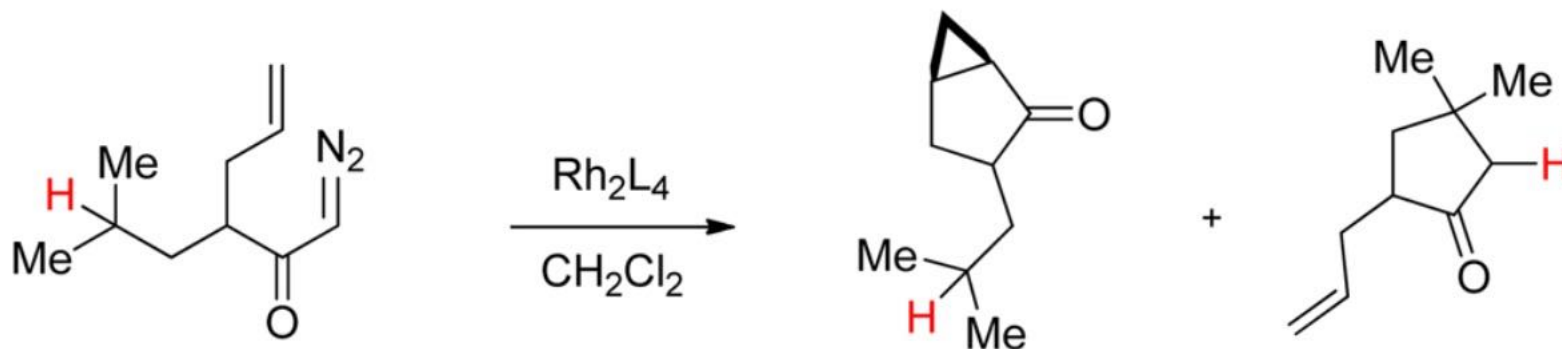
- 由于卡宾的高活性，直接利用卡宾进行环丙烷的合成较少
- 反应条件更温和的类卡宾更加常见



- 锌铜合金的合成比较困难，所以更常用的是 ICH_2ZnI 试剂，其由重氮甲烷与 ZnI_2 反应制备

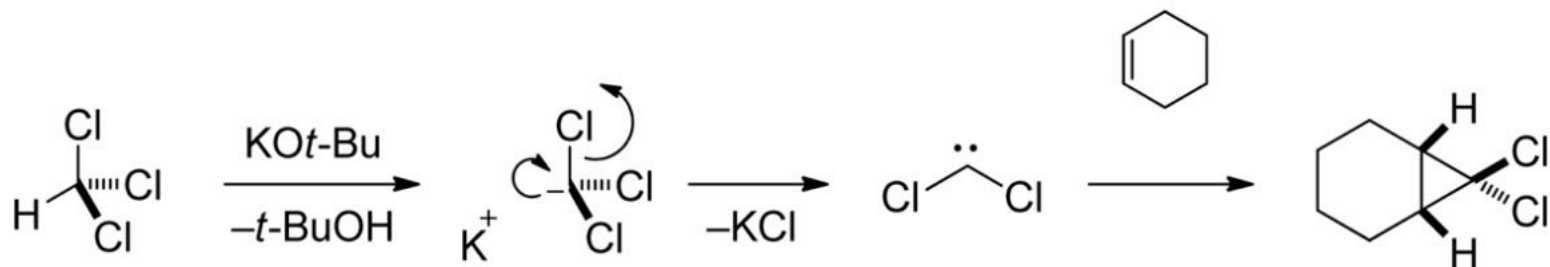
环丙烷的成环

- Rh 可以催化重氮化合物与烯烃合成环丙烷，也可以催化铑卡宾对 σ 键的插入。使用不同的催化剂可以选择性得到两种产物：

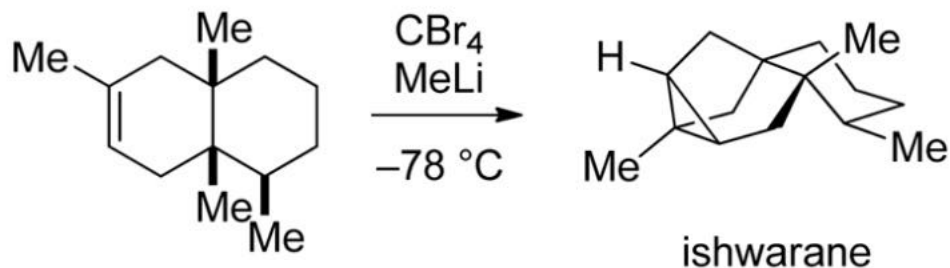


环丙烷的成环

- 自由卡宾易发生氢原子的 1,2-迁移，形成烯烃，所以较少在复杂分子上产生卡宾。亚甲基卡宾的衍生物是有机合成中常见的自由卡宾

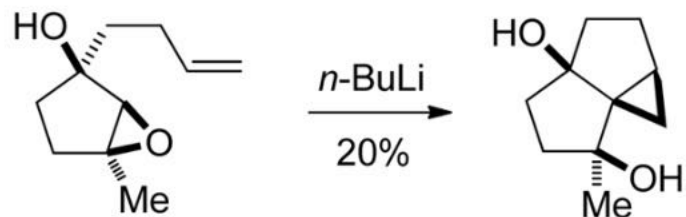


- 下面的例子展示了分子内的卡宾反应：

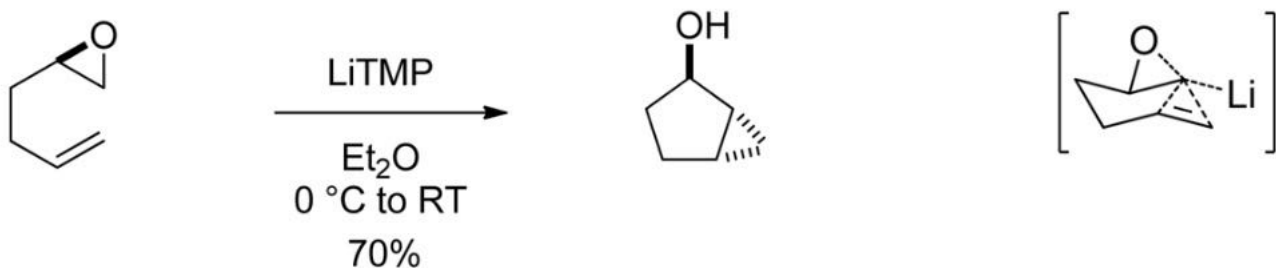


环丙烷的成环

- 环氧的 α -消除也能获得卡宾：

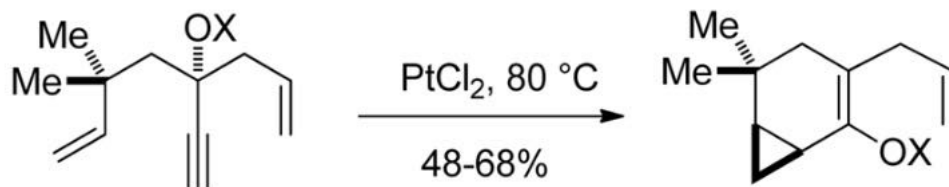


- 经过优化，发现使用大位阻锂试剂产率更高，且反应能用于立体选择性合成（Hodgson 环丙烷合成）



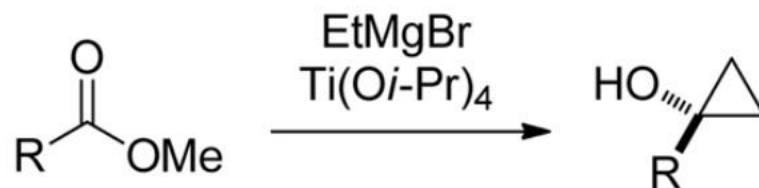
环丙烷的成环

- 炔烃在金属催化下能形成金属卡宾中间体

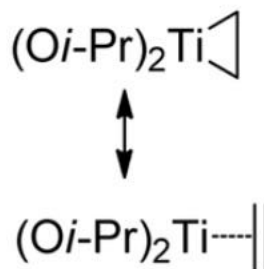


环丙烷的成环

- Kulinkovich 反应：在催化量 Ti 试剂存在下，酯和两倍当量的格式试剂生成环丙醇，这是还原偶联反应的变体

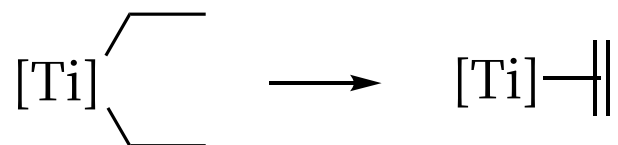


- 反应涉及 Ti 的烯络合物，我们也能把这种结构看成 Ti 杂环丙烷

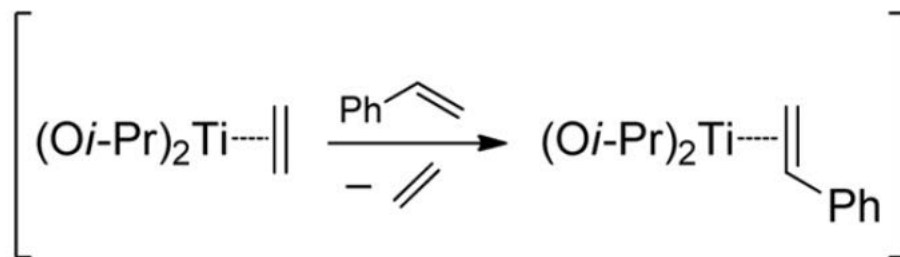


环丙烷的成环

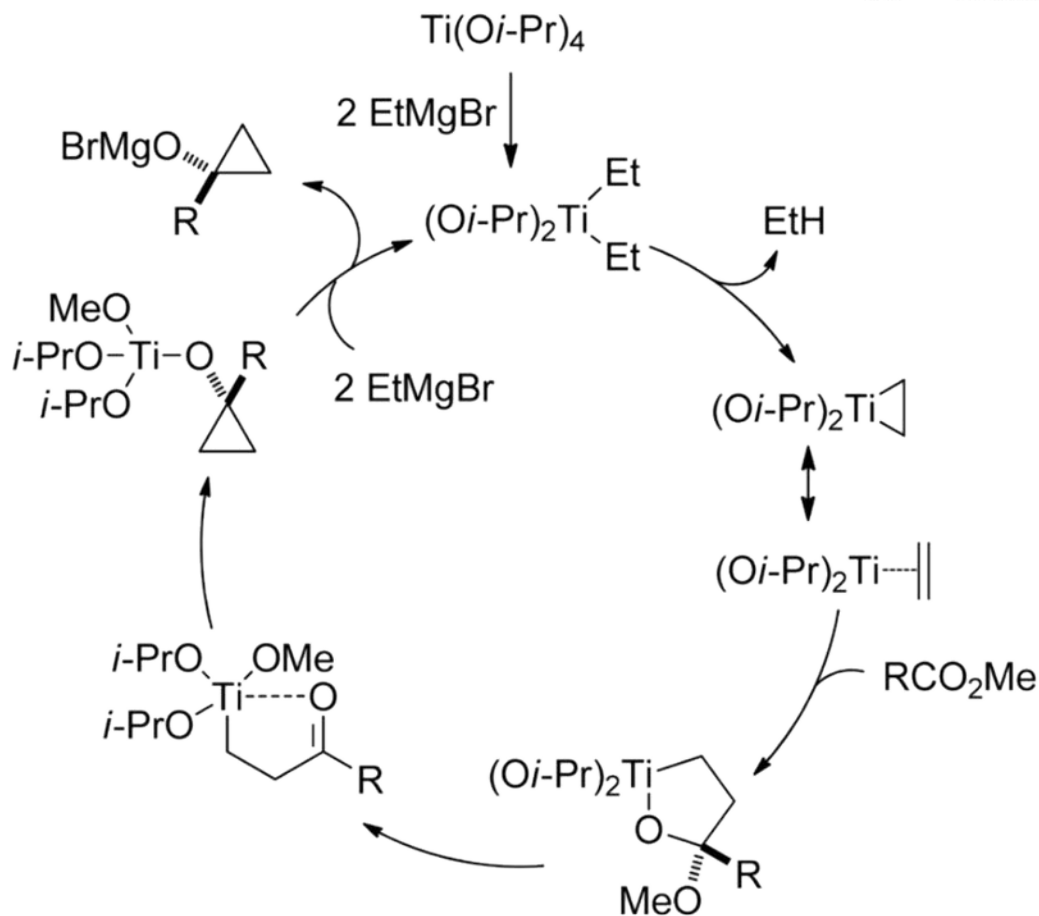
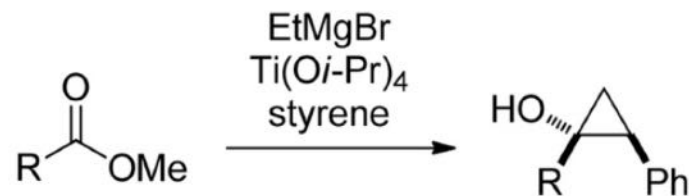
- 反应的键是 TiR_2 的 $\beta\text{-H}$ 消除，得到一分子 RH 以及另一分子 Ti 烯烃络合物，有一半的格氏试剂被浪费了



- 如果在体系中加入其他烯烃，可以发生配体的交换，从而避免浪费格氏试剂



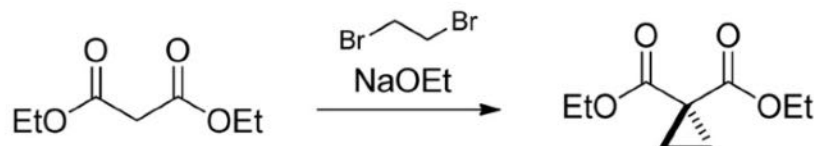
■ 反应机理如下：



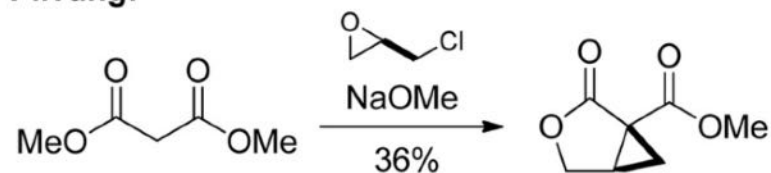
环丙烷的成环

- 通过碳负离子的亲核取代获得环丙烷

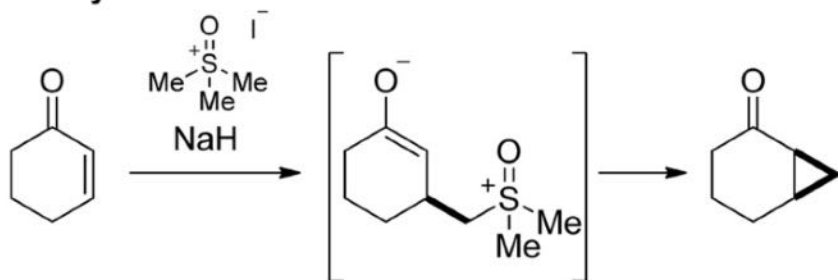
Perkin:



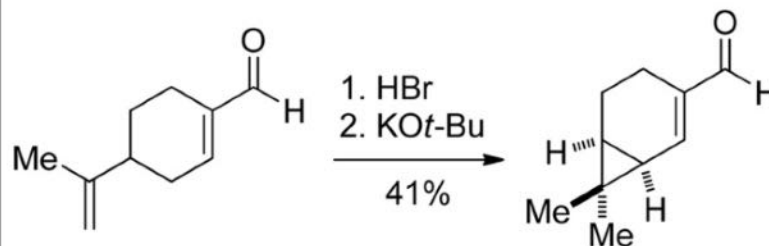
Pirring:



Corey:

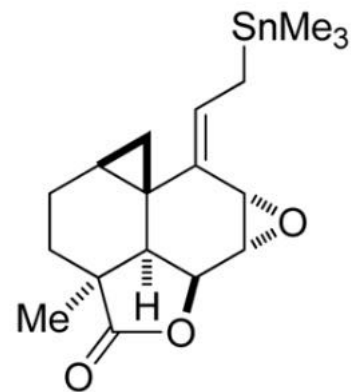
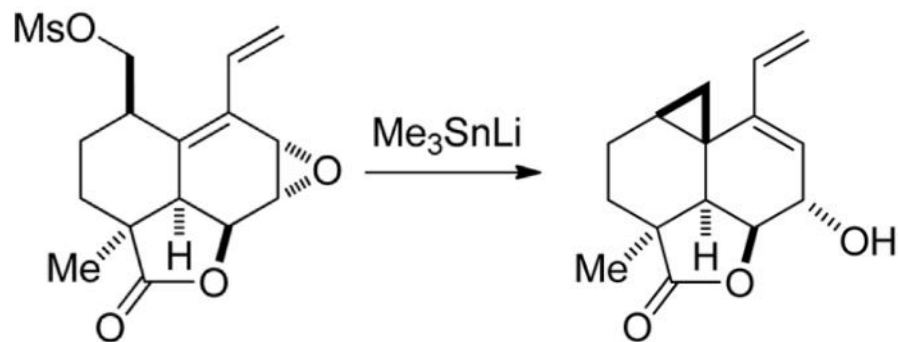
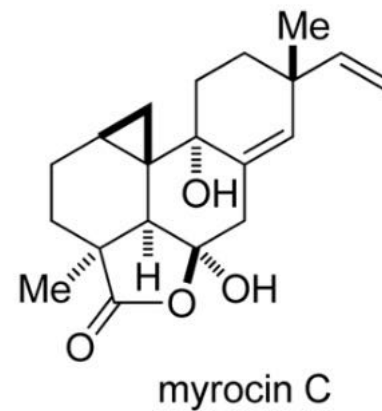


Büchi:



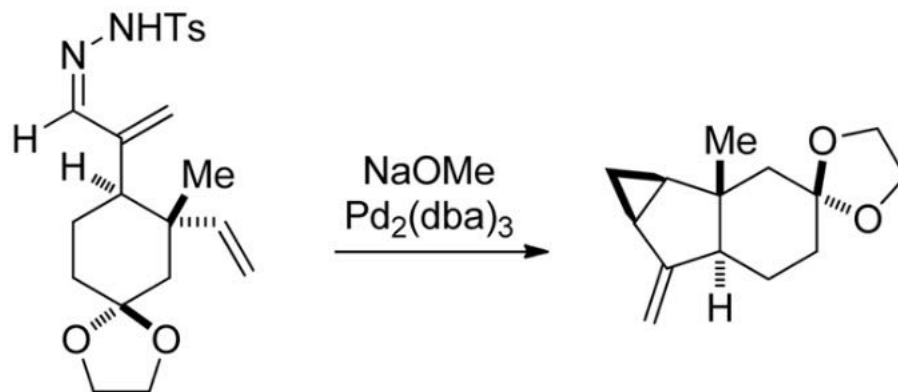
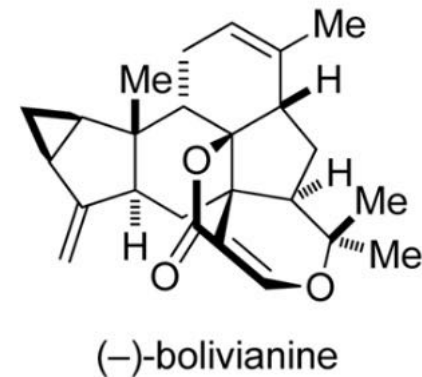
环丙烷的成环

- 含环丙烷天然产物的合成
- 写出反应机理涉及的电中性中间体



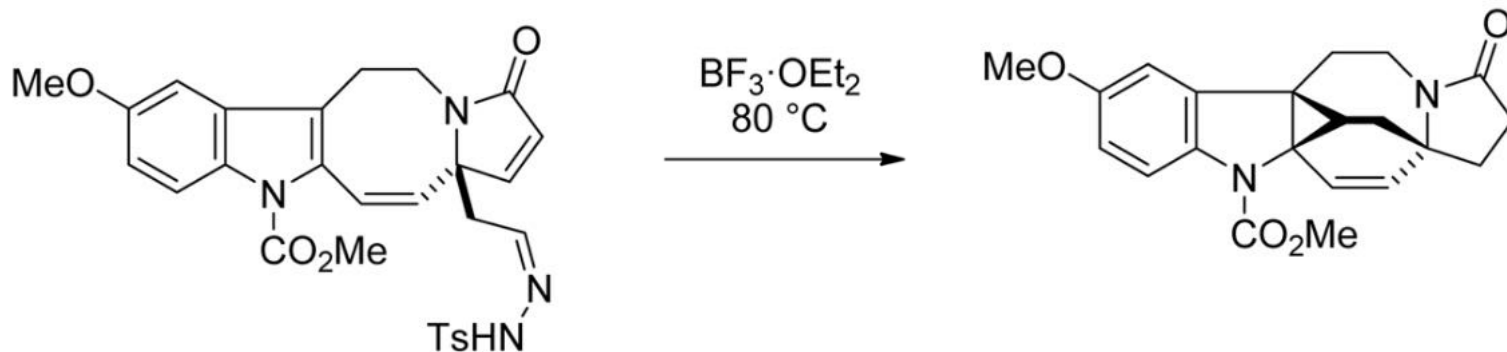
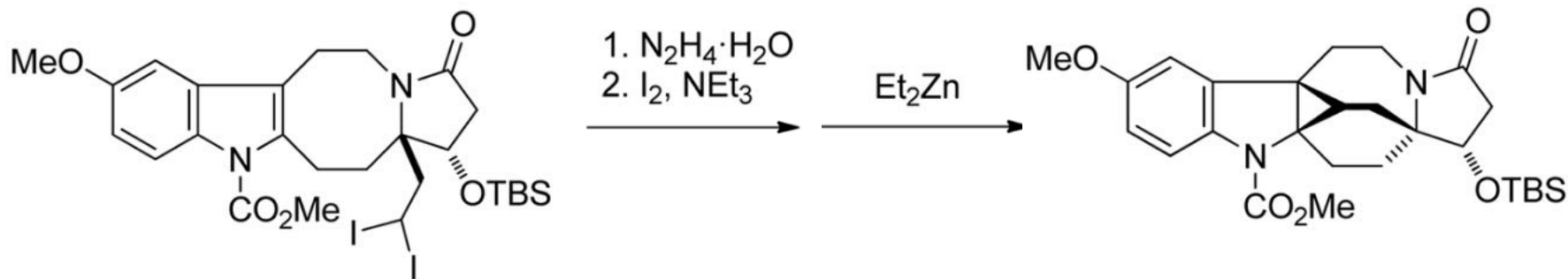
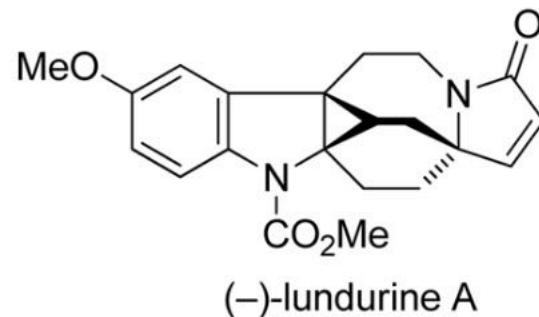
环丙烷的成环

- 含环丙烷天然产物的合成



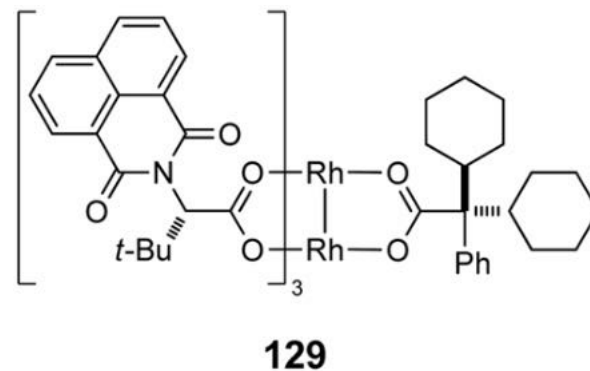
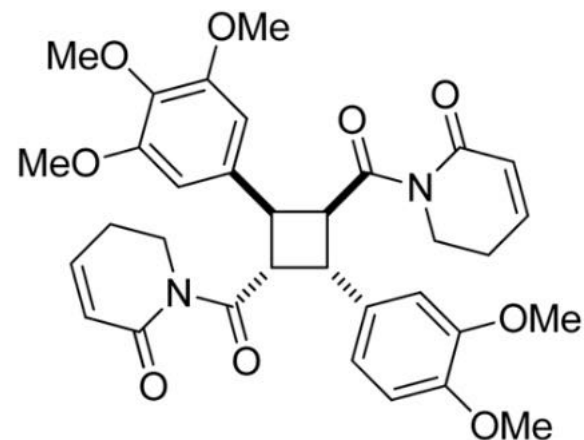
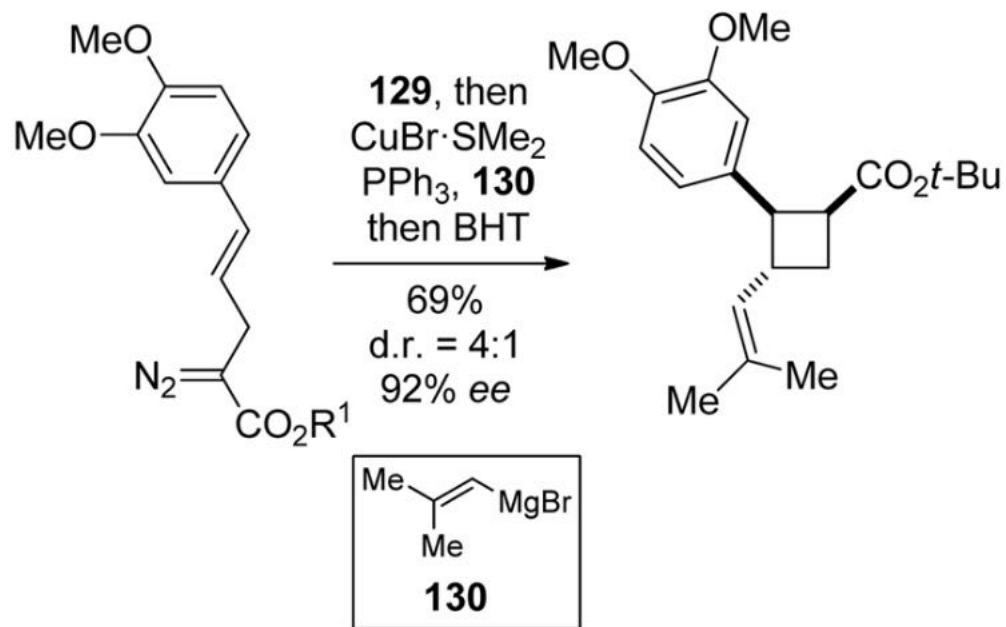
环丙烷的成环

■ 含环丙烷天然产物的合成



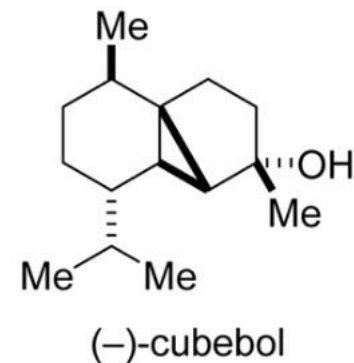
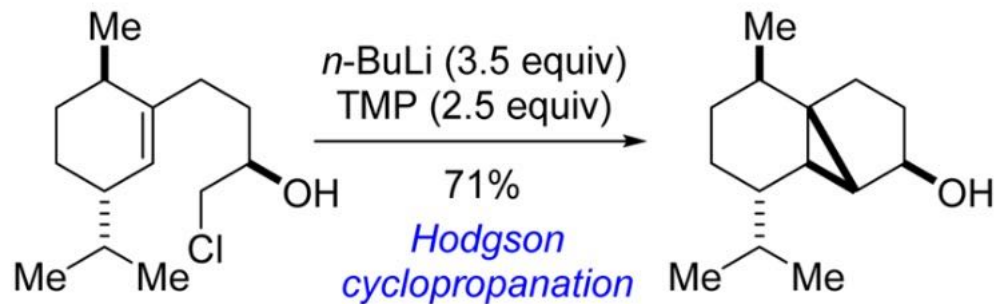
环丙烷的成环

■ 含环丙烷天然产物的合成



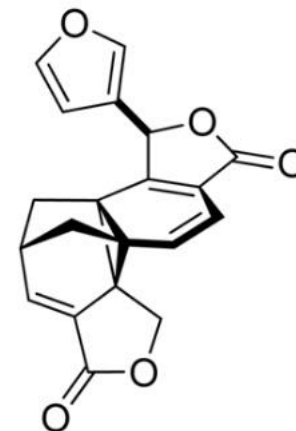
环丙烷的成环

■ 含环丙烷天然产物的合成

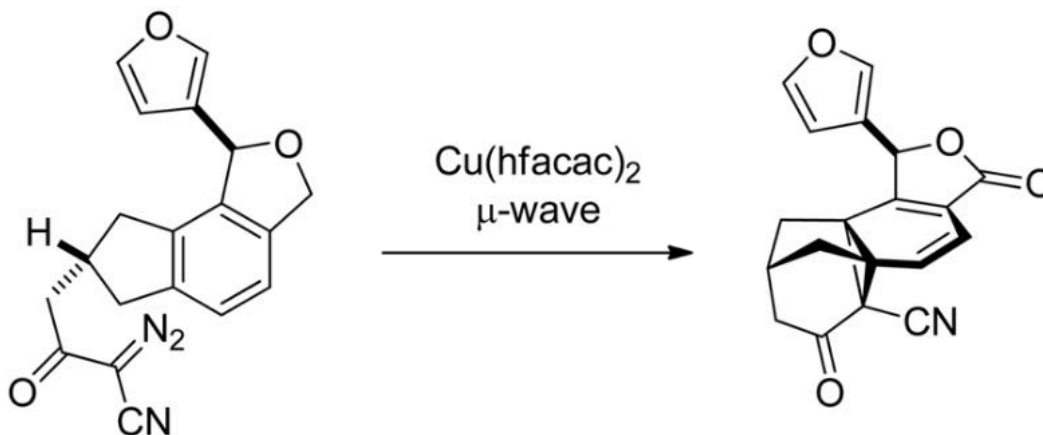


环丙烷的成环

- 含环丙烷天然产物的合成

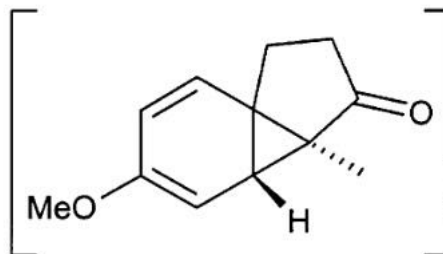
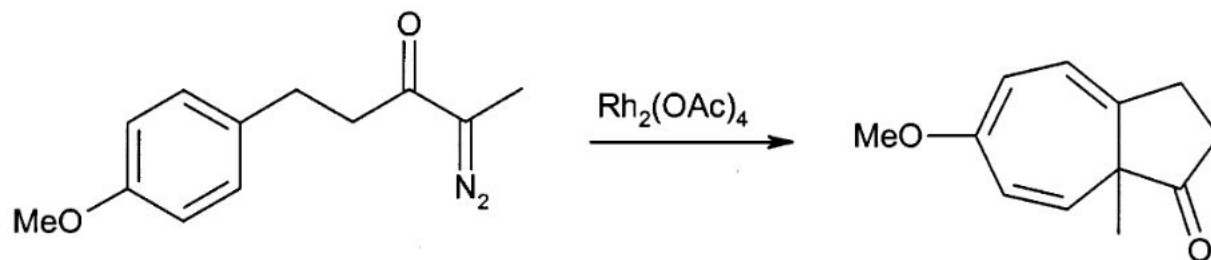
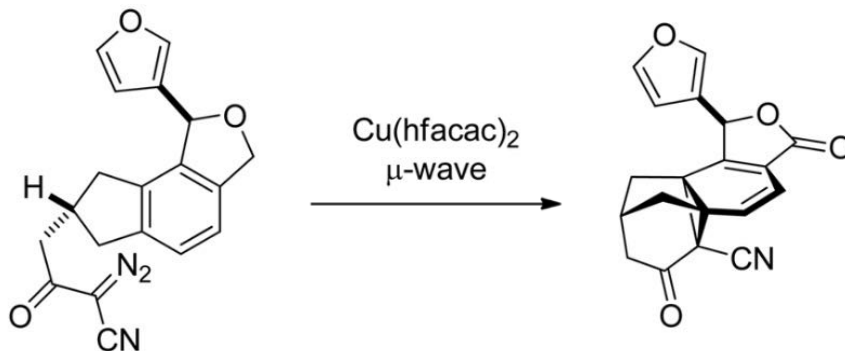


(+)-salvileucalin B



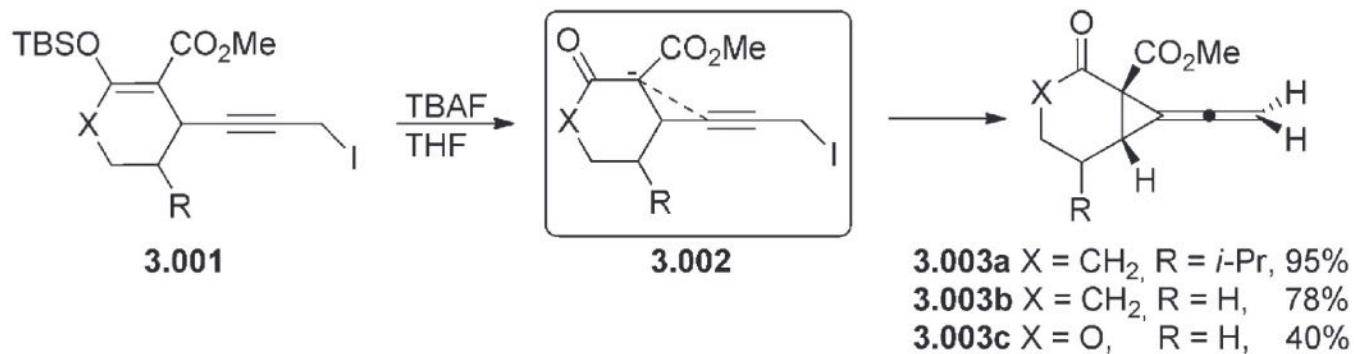
环丙烷的成环

- 如下反应：



环丙烷的成环

- 不满足 Baldwin 的成环模式：

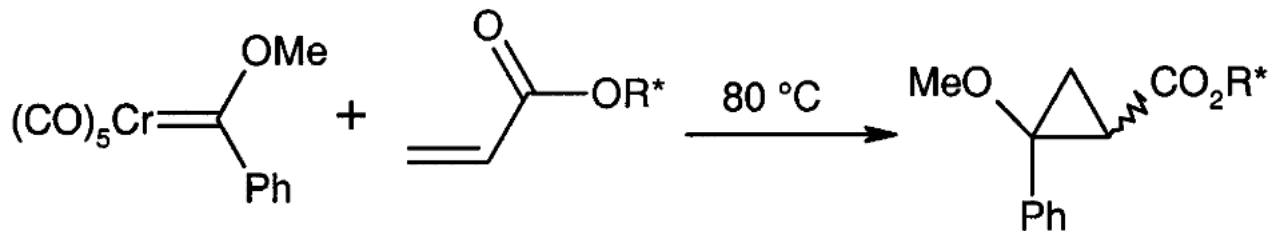
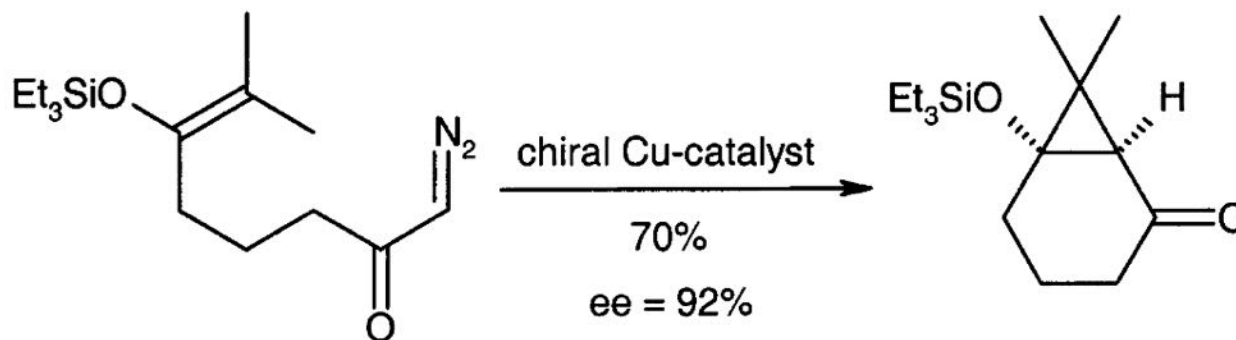


环丙烷的反应

- 虽然环丙烷具有张力，但环丙烷的开环反应活化能并不低
- 给体、受体取代的环丙烷：将一个 EWG 以及一个 EDG 连接到环丙烷上，能够使其在温和条件下发生极性反应
- EWG：羰基
- EDG：甲氧基、烯基

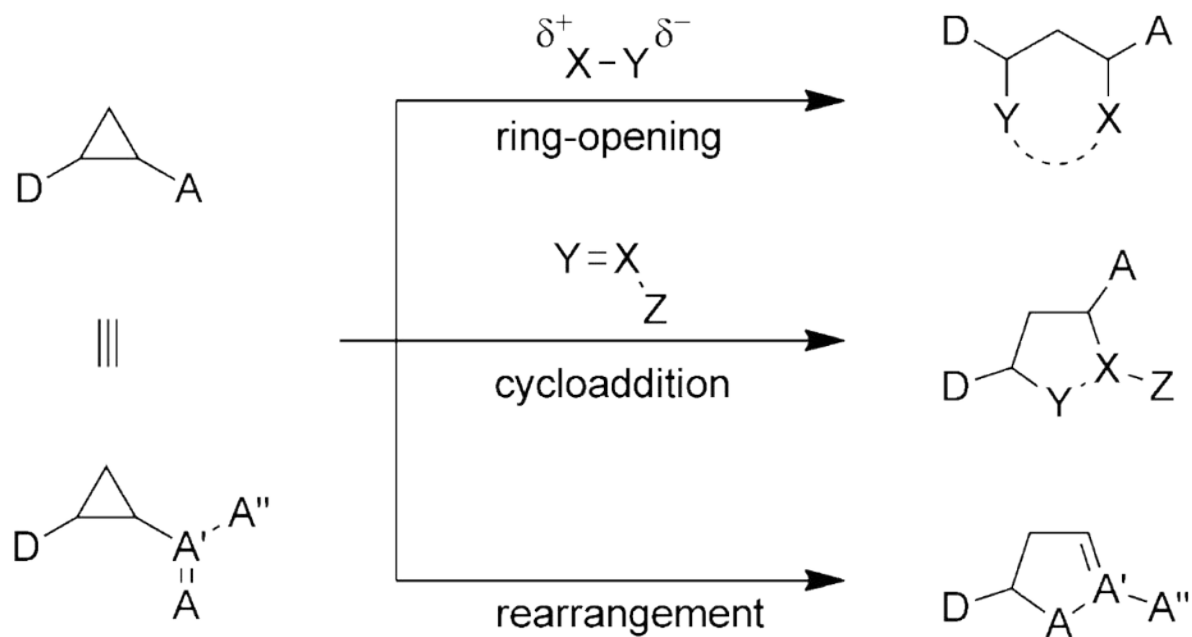
环丙烷的反应

- 给体、受体取代的环丙烷合成：一般选择铈卡宾或者 Fisher 卡宾合成环丙烷，这些反应易于控制立体化学



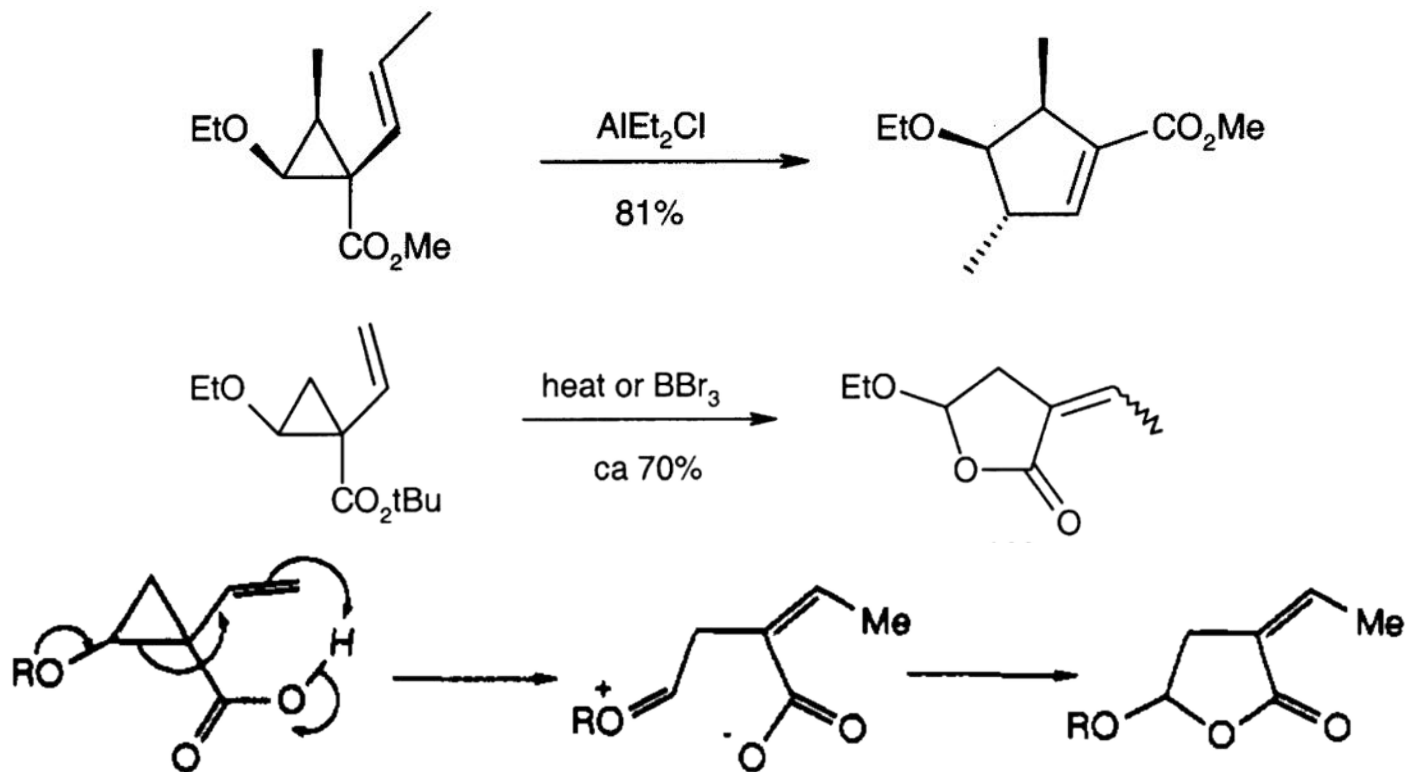
环丙烷的反应

- 给体、受体取代的环丙烷反应：



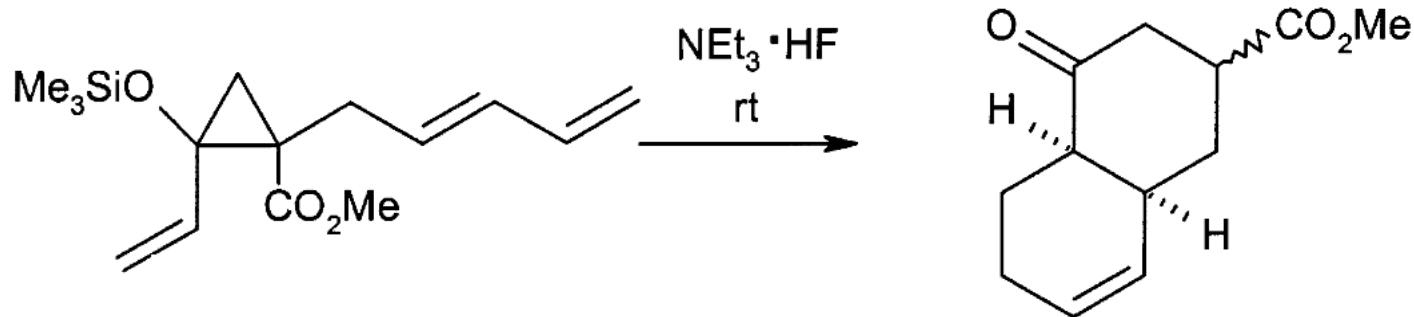
环丙烷的反应

- 给体、受体取代的环丙烷反应：乙烯基环丙烷重排（1,3-迁移）
- 未取代的乙烯基环丙烷重排是自由基机理，取代后为协同



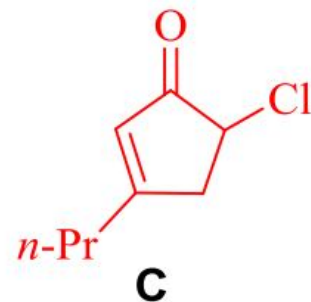
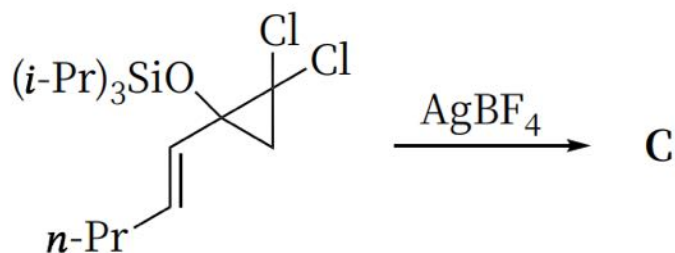
环丙烷的反应

- 给体、受体取代的环丙烷反应：环丙烷的开环

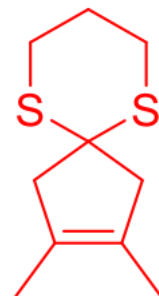
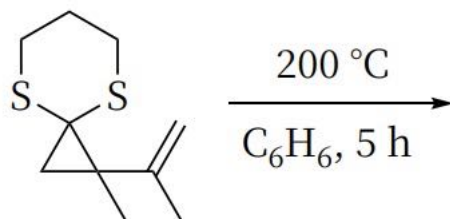
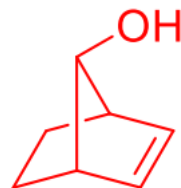
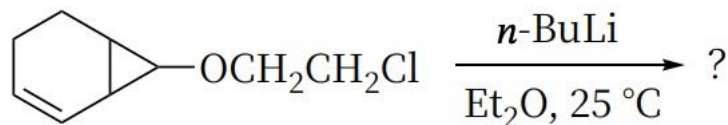


环丙烷的反应

■ 2018 年 32 届初赛



■ 2020 年 34 届初赛



形成四元环的反应

■ 环丁烷的形成：

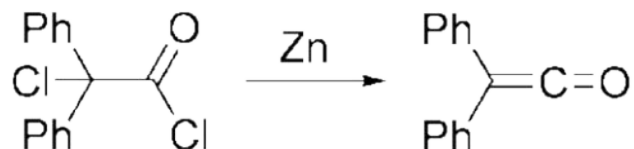
1. 2+2 环加成：烯酮、DeMayo、光化学、Norrish-Yang
2. 碳负离子 S_N2
3. 4π 电子环化/开环：二亚甲基苯醌
4. 三元环扩环

■ 氧杂环丁烷的形成：

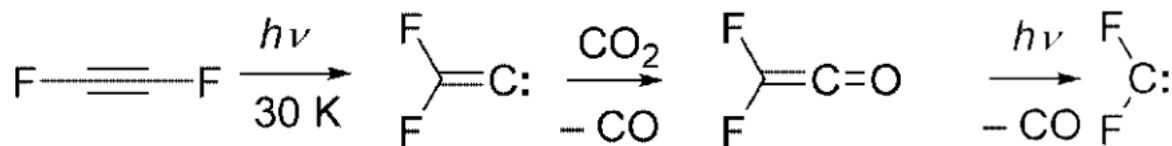
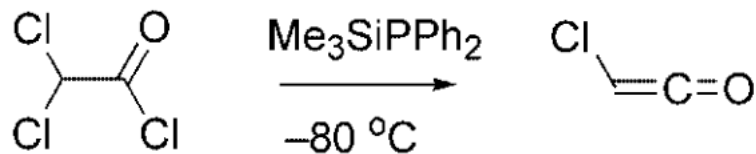
1. 2+2 环加成：Paterno-Buchi、烯酮
2. 氧负离子 S_N2
3. β -内酯化

形成四元环的反应

- 1905 年，科学家用锌粉处理 α -氯酰氯时，合成了烯酮

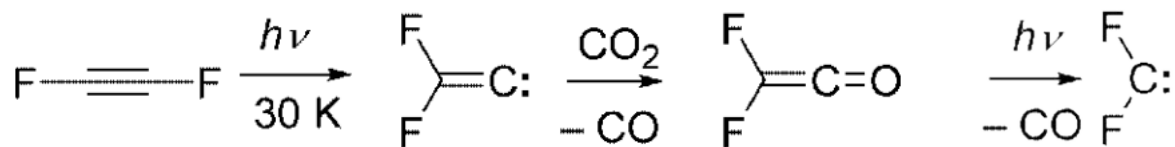
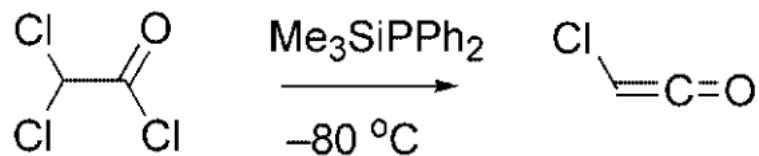


- 尽管烯酮 C2 碳具有较高的电子密度，但拉电子基团不能稳定烯酮，相反给电子基团可以稳定烯酮。共轭基团也能稳定烯酮
- 卤代烯酮的稳定性并不好，二氟烯酮具有极高的反应性



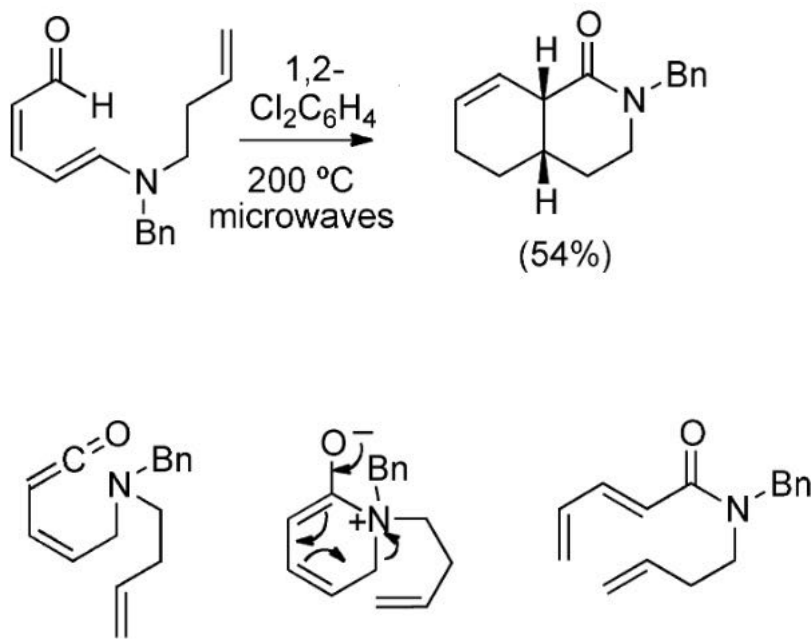
形成四元环的反应

- 卤代烯酮的稳定性并不好，二氟烯酮具有极高的反应性



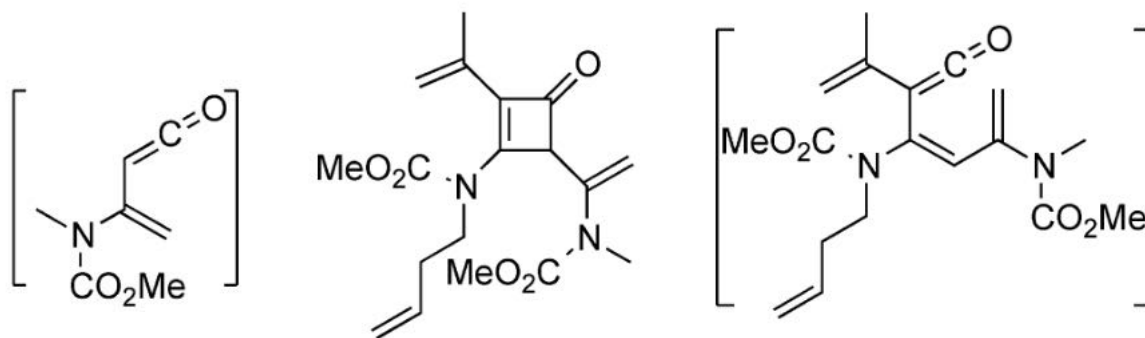
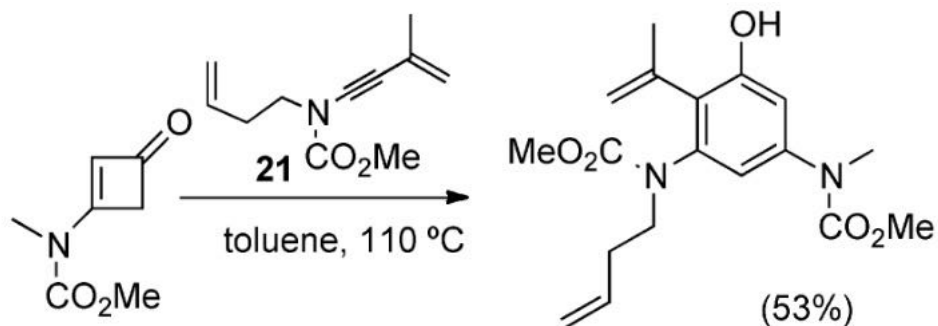
形成四元环的反应

- 通过微波促进的四步反应获得六元环产物，烯酮作为中间体在第一步生成：



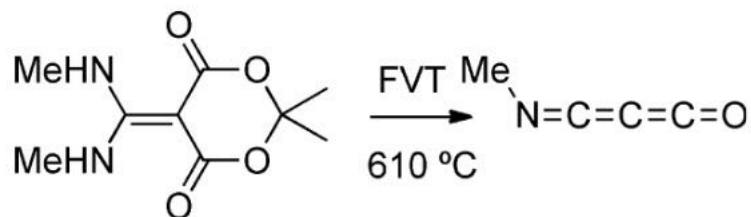
形成四元环的反应

■ 炔与烯酮的反应:



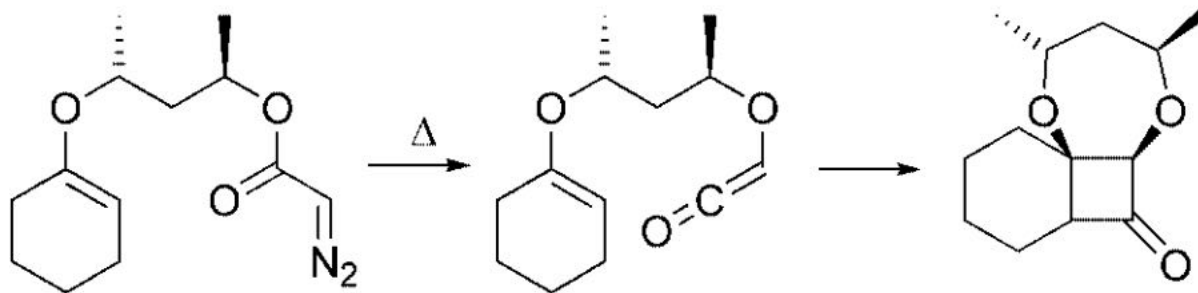
形成四元环的反应

- Meldrum 酸的热裂



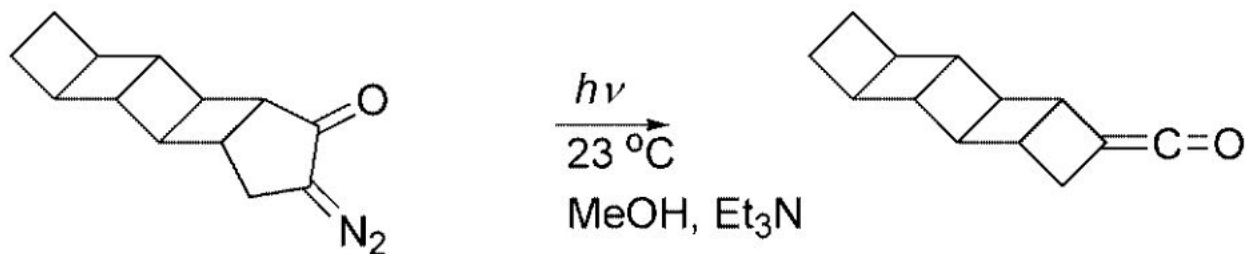
形成四元环的反应

- Wolff 重排是产生烯酮的方式：

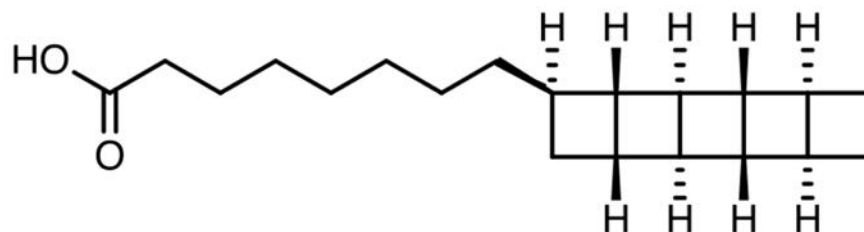


形成四元环的反应

- 梯形天然产物中的环丁烷可通过 Wolff 重排构建：

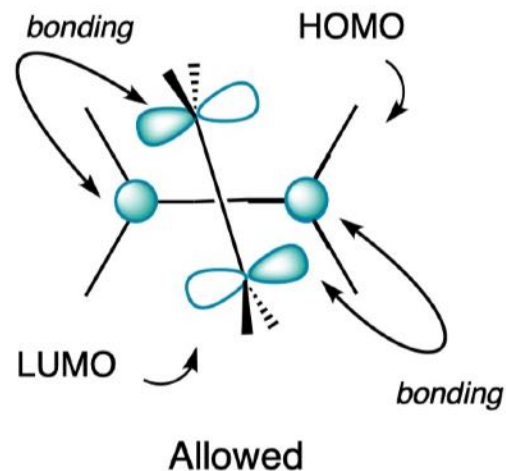
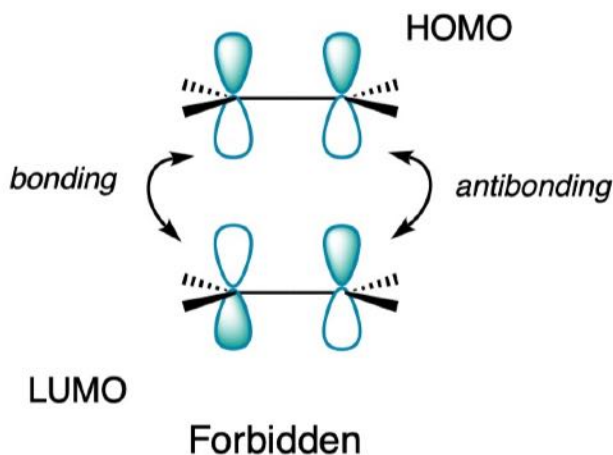
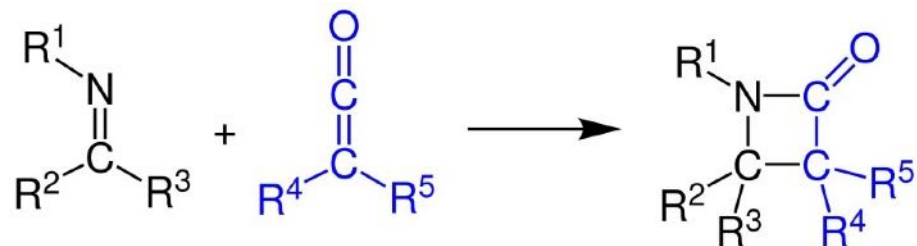


- 梯烷结构天然产物是从厌氧氨氧化菌中分离出来的，这类细菌使用梯形烷的脂质作为细胞膜的成分



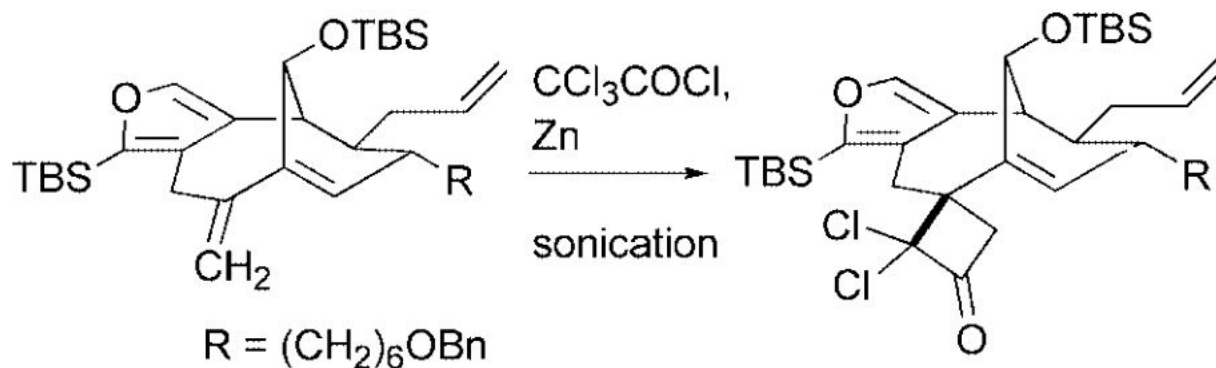
形成四元环的反应

- 卤代烯酮的高反应活性使得 [2+2] 环加成在室温下即可进行



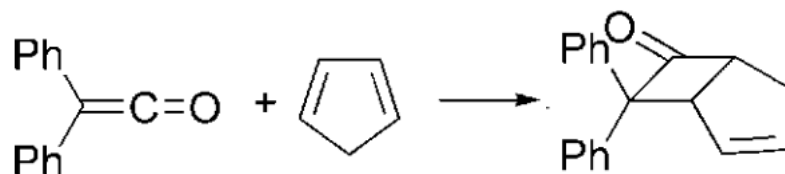
形成四元环的反应

- 可用于有机合成反应：

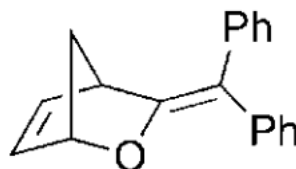


形成四元环的反应

- 烯酮室温下可以与环戊二烯反应：

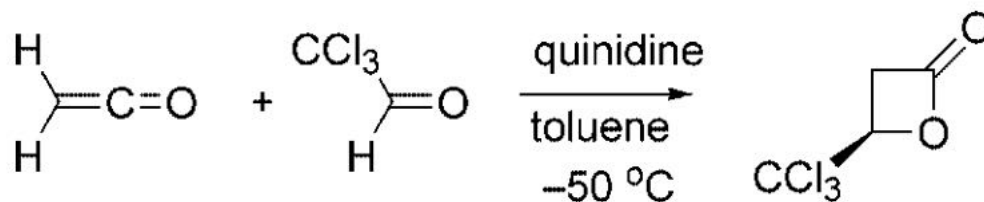


- 这个反应被发现 90 年后，有科学家证明，反应并不是 2+2 机理
- 原料在 -20 °C 下反应得到某种中间产物，其可在 -50 °C 下通过柱色谱分离。中间产物加热到 0 °C 即得到最终的四元环产物

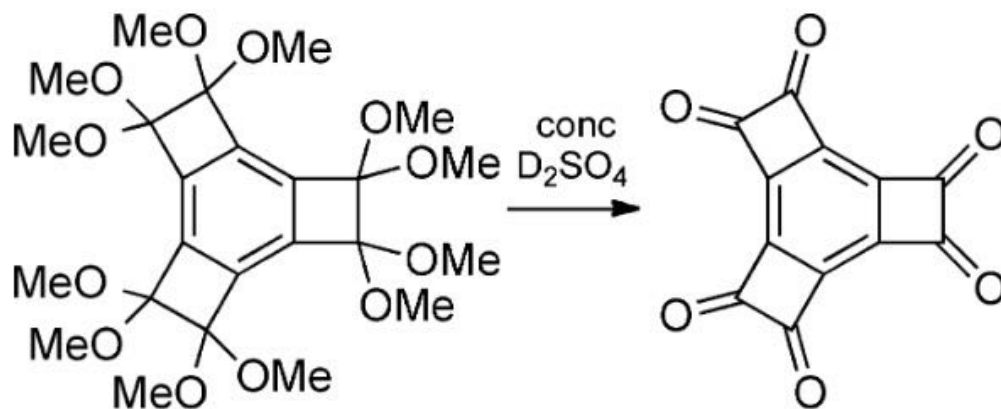
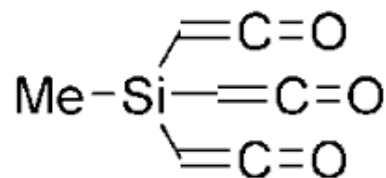
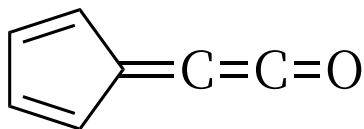


形成四元环的反应

- 烯酮与醛反应得到 γ -丁内酯，在手性催化剂下可进行不对称加成

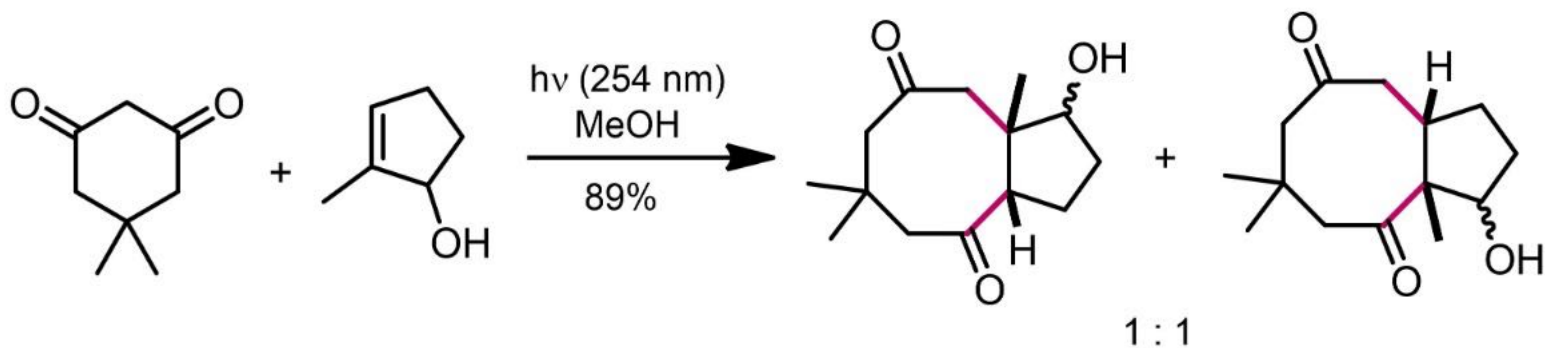
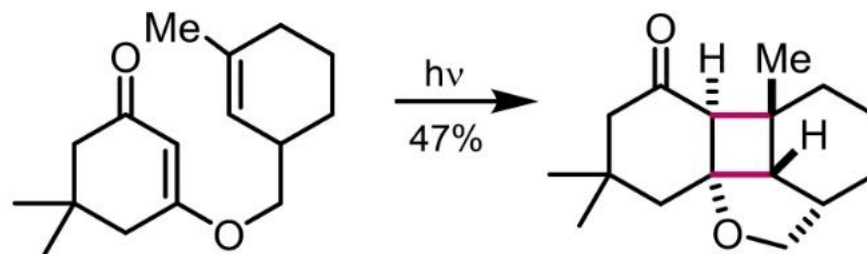


- 烯酮与亚胺反应得到内酰胺



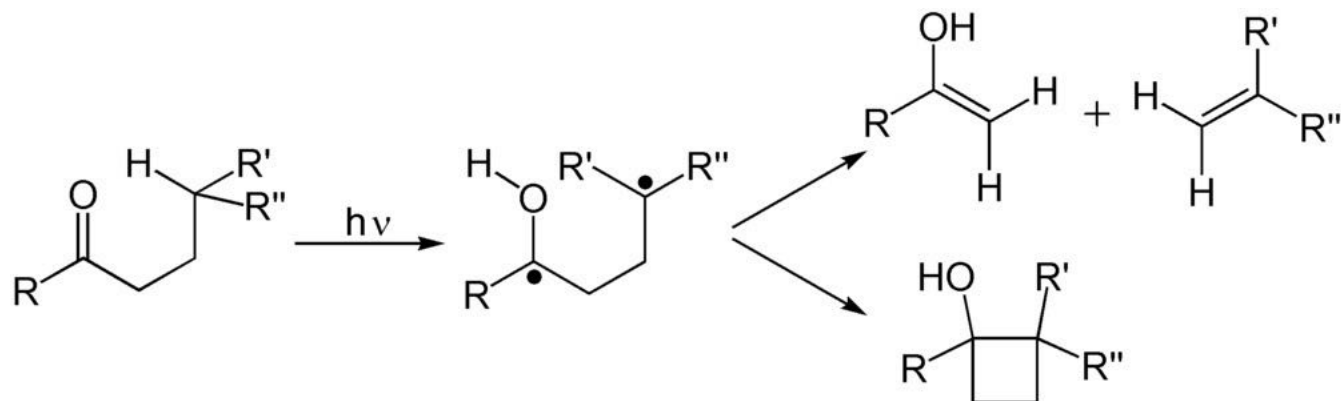
形成四元环的反应

- DeMayo 反应：光照下的烯醇 烯炔 [2+2]

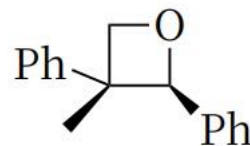
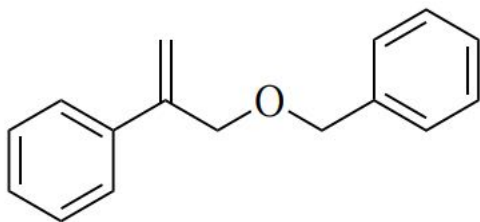


形成四元环的反应

- Norrish-Yang 反应：光照下的 1,5-氢迁移

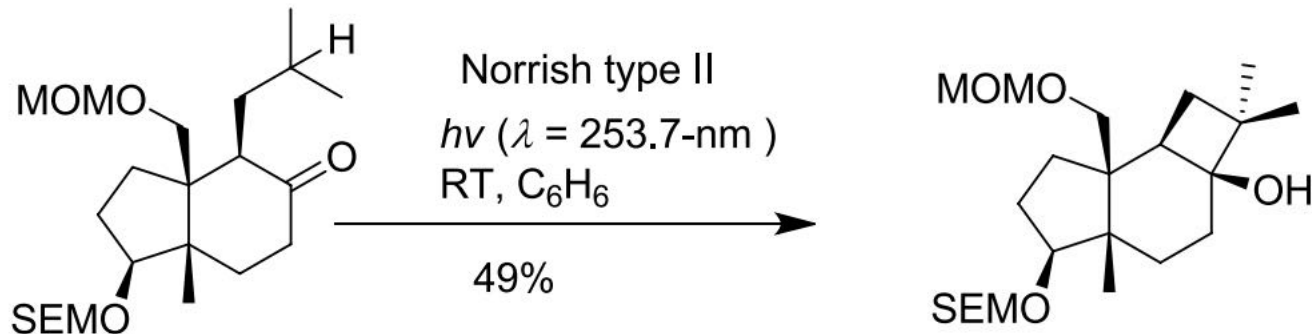


- 2024 年 38 届决赛一：



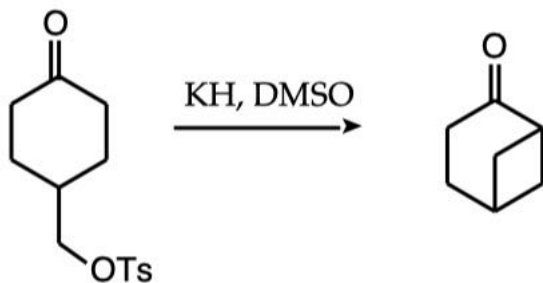
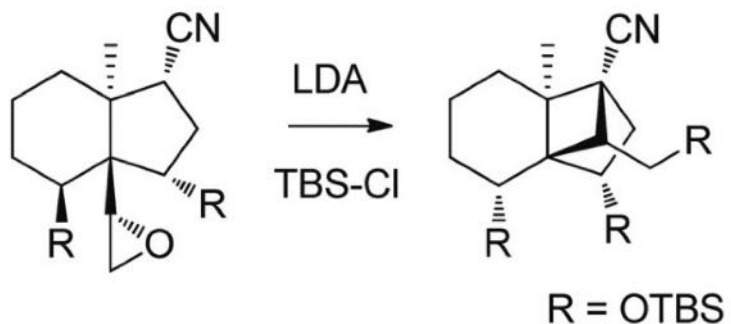
形成四元环的反应

■ Norrish-Yang 反应:



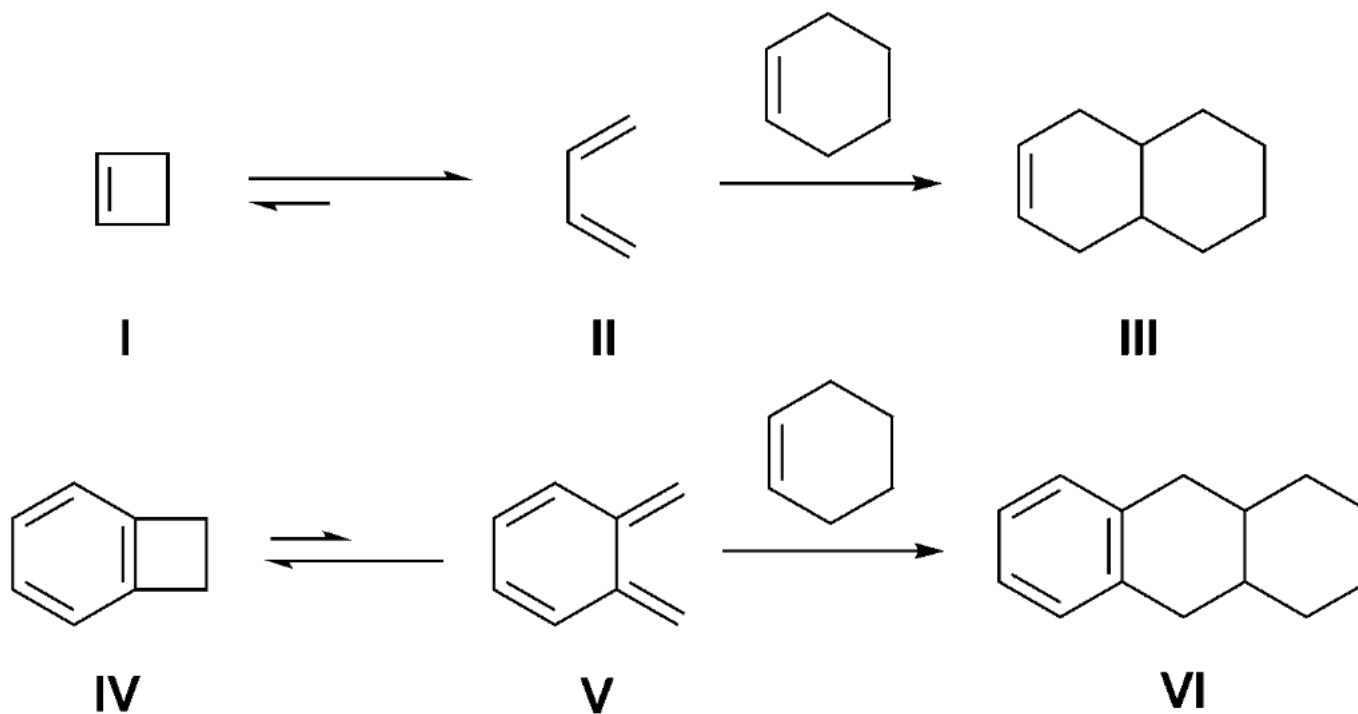
形成四元环的反应

- 亲核取代形成四元环的例子：



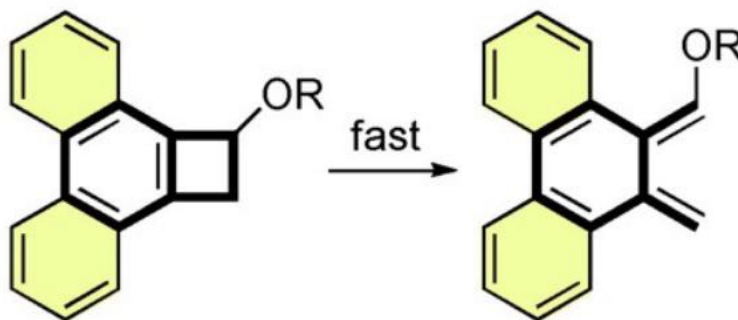
形成四元环的反应

■ 苯并环丁烯-二亚甲基苯醌的互变



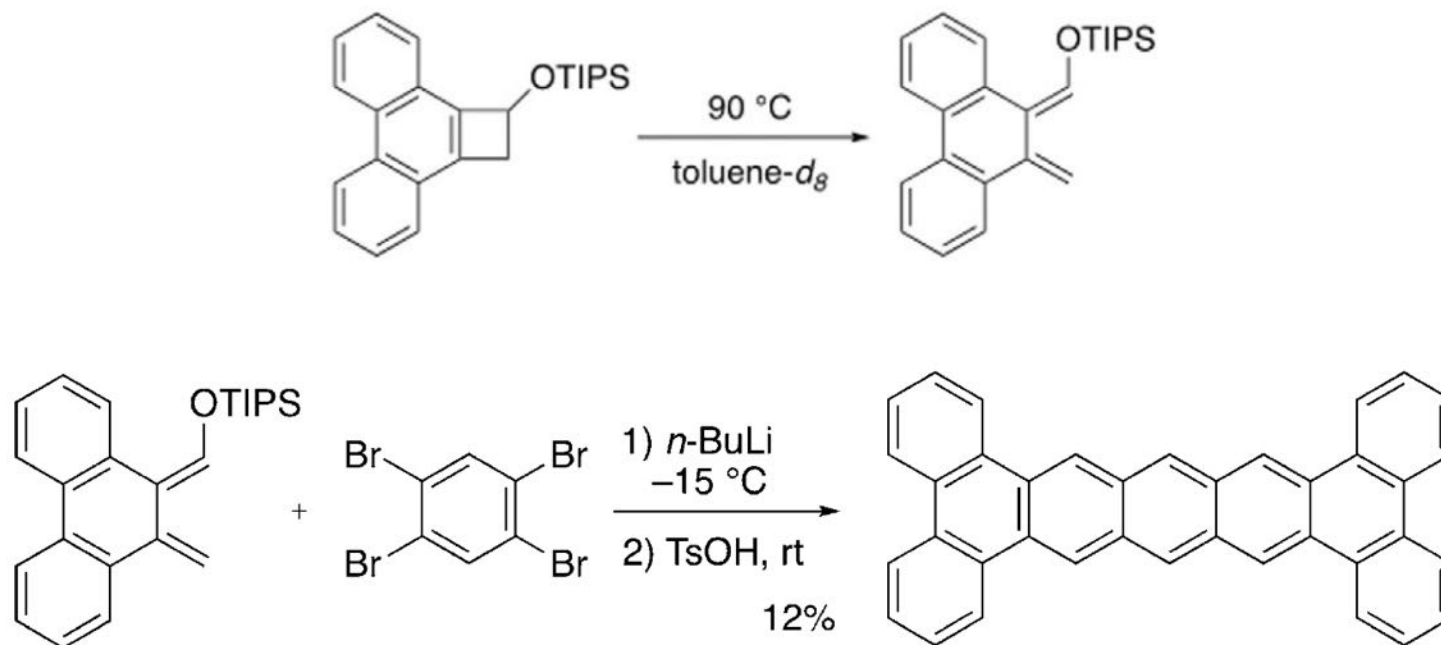
形成四元环的反应

- 失去芳香性是难以开环的主要原因 ($\Delta H = 13 \text{ kcal}$)，如何加快开环速率/增加开环产物比例？



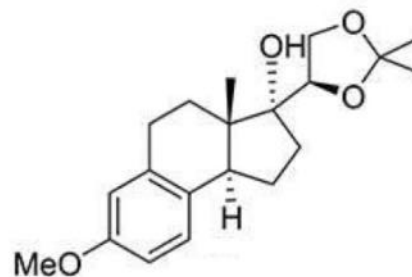
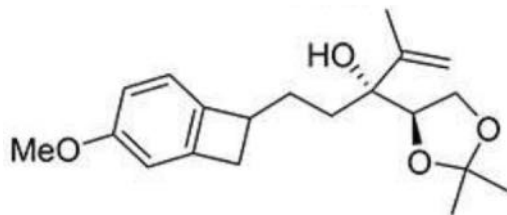
形成四元环的反应

- 通过该思路，作者合成了室温下稳定的二亚甲基苯醌结构，其由菲炔与烯烃 [2+2] 反应获得



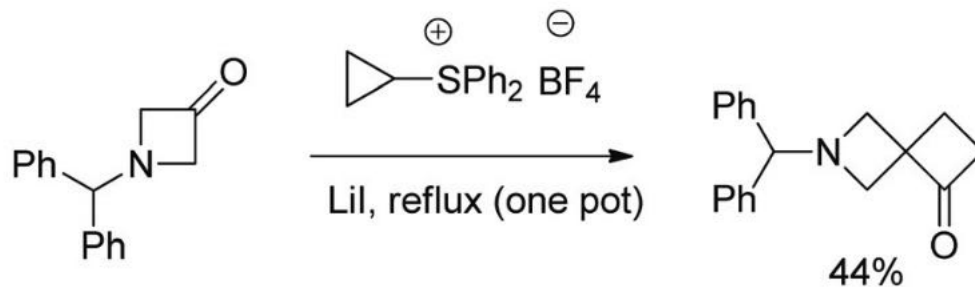
形成四元环的反应

- 苯并环丁烯开环后发生分子内 DA 反应：



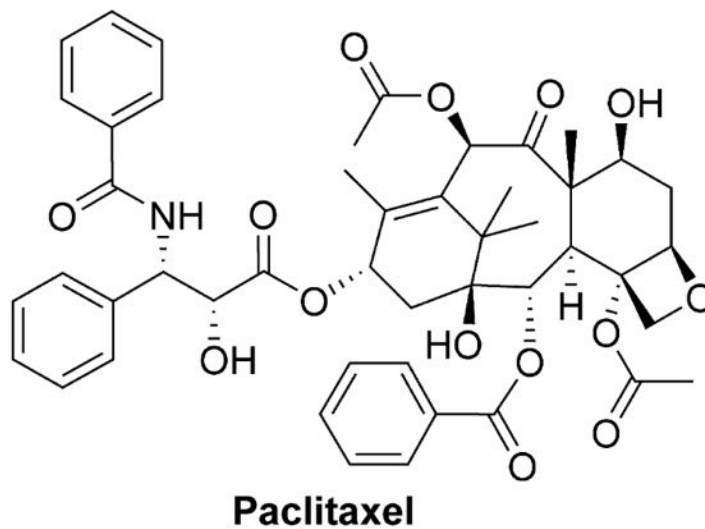
形成四元环的反应

- 三元环扩环形成四元环：



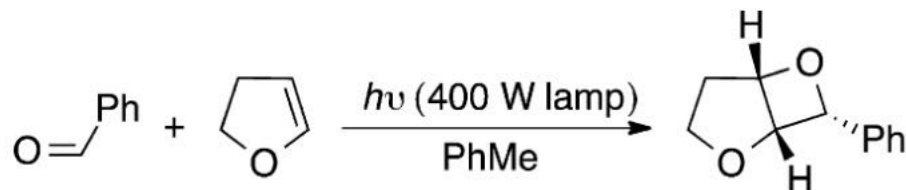
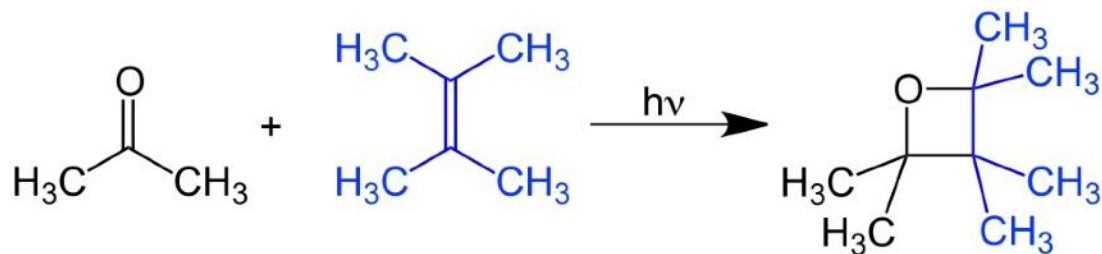
形成四元环的反应

- 含有氧杂环丁烷的最有名的天然产物：



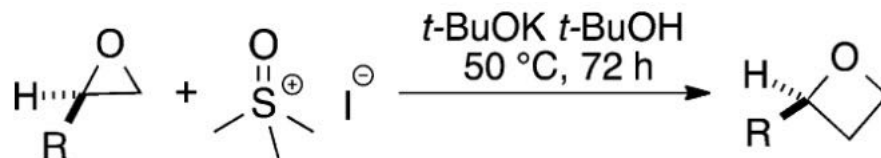
形成四元环的反应

- 氧杂环丁烷合成
- 光照下的 2+2 反应：Paternò-Büchi 反应



形成四元环的反应

- 氧杂环丁烷合成：环氧乙烷的扩环



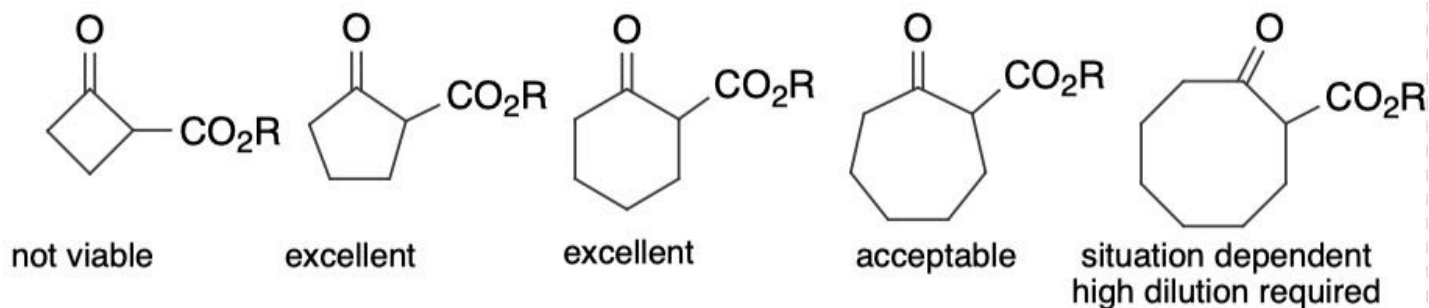
形成五元环的反应

■ 形成五元环的反应

1. 分子内反应：S_N2、羟醛缩合、Michael 加成、Wittig 反应
2. 环的扩大或缩小
3. 1,3-偶极加成
4. Nazarov 环化
5. 光催化的芳烃-烯烃自由基环化

形成五元环的反应

- 分子内羟醛缩合、Michael 加成是符合 Baldwin 规则的
- Dieckmann 缩合:

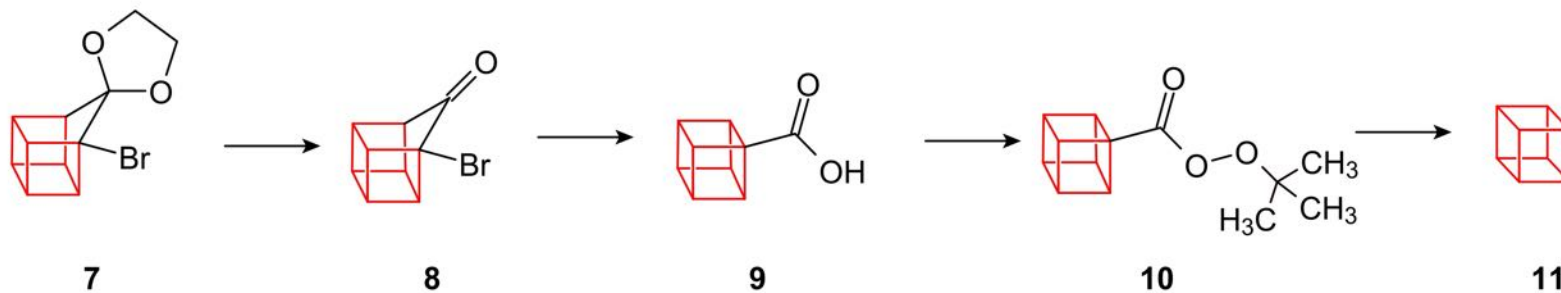


形成五元环的反应

- 扩环反应：
- $3 \rightarrow 5$
- 乙烯基环丙烷重排
- $4 \rightarrow 5$
- 重氮甲烷对环丁酮的插入
- 缩环反应：
- Favorskii 重排

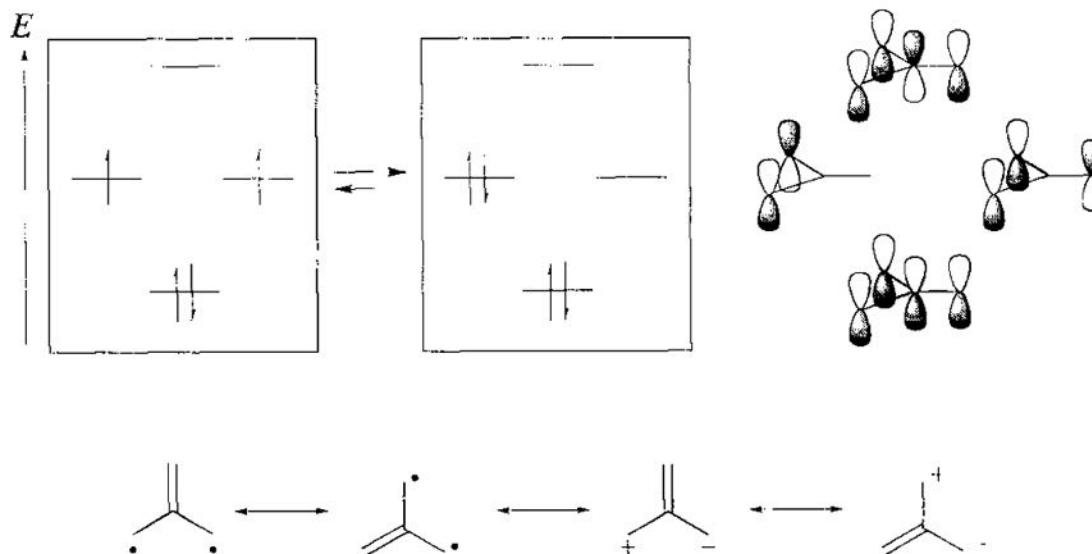
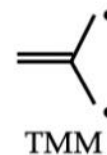
形成五元环的反应

■ Favorskii 重排用于合成立方烷



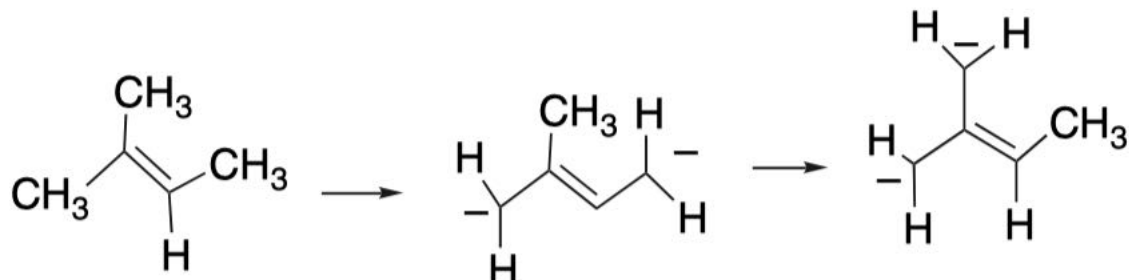
形成五元环的反应

- 1,3-偶极加成
- 全碳的偶极子：三亚甲基甲烷



形成五元环的反应

- 三亚甲基甲烷双阴离子稳定性强于丁烯二负离子



- 丁二烯: $\alpha + (3 \pm \sqrt{5}) \beta / 2$

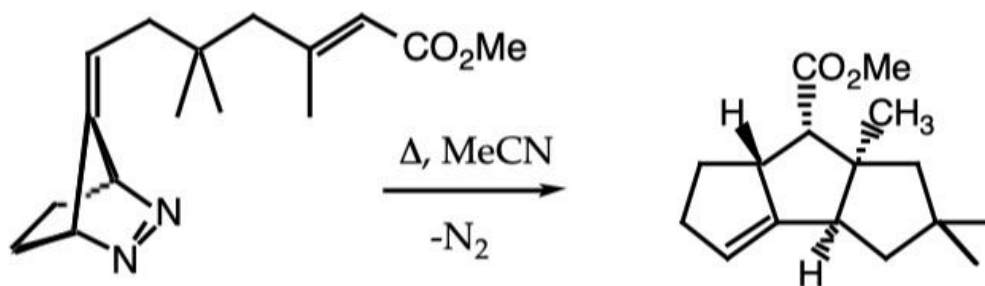
环丁二烯: $\alpha \pm \sqrt{3} \beta$ 、 ± 0

- $-1.618 \ -0.618 \ 0.618$

$-1.732 \ 0 \ 0$

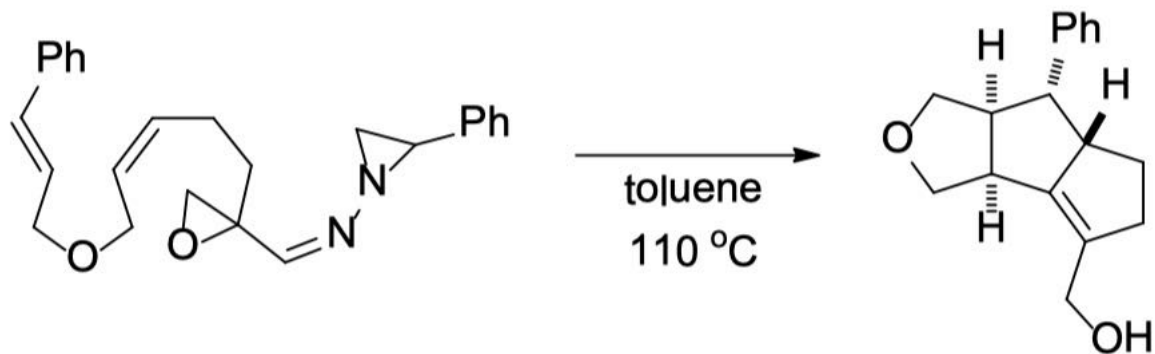
形成五元环的反应

- 重氮化合物形成三亚甲基甲烷中间体：



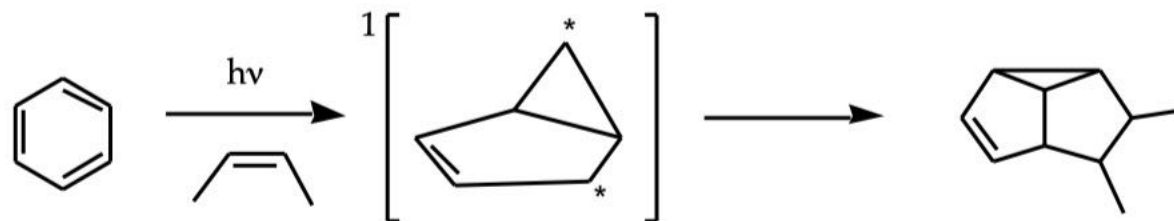
形成五元环的反应

■ 福山题 C106

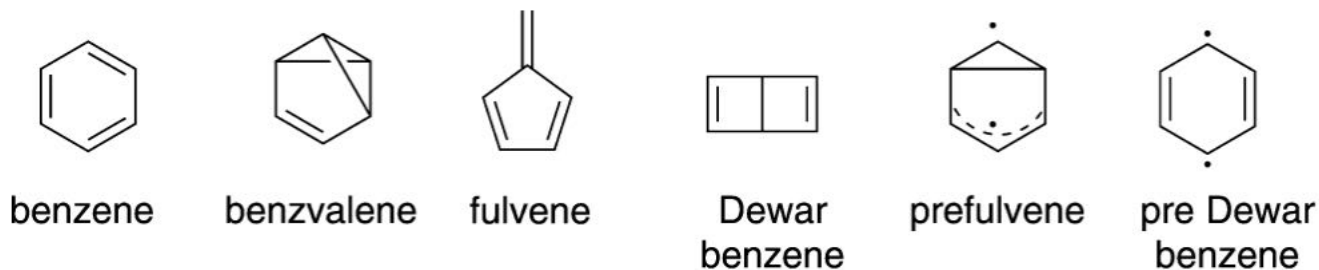


形成五元环的反应

■ 芳香烃-烯炔光化学反应：

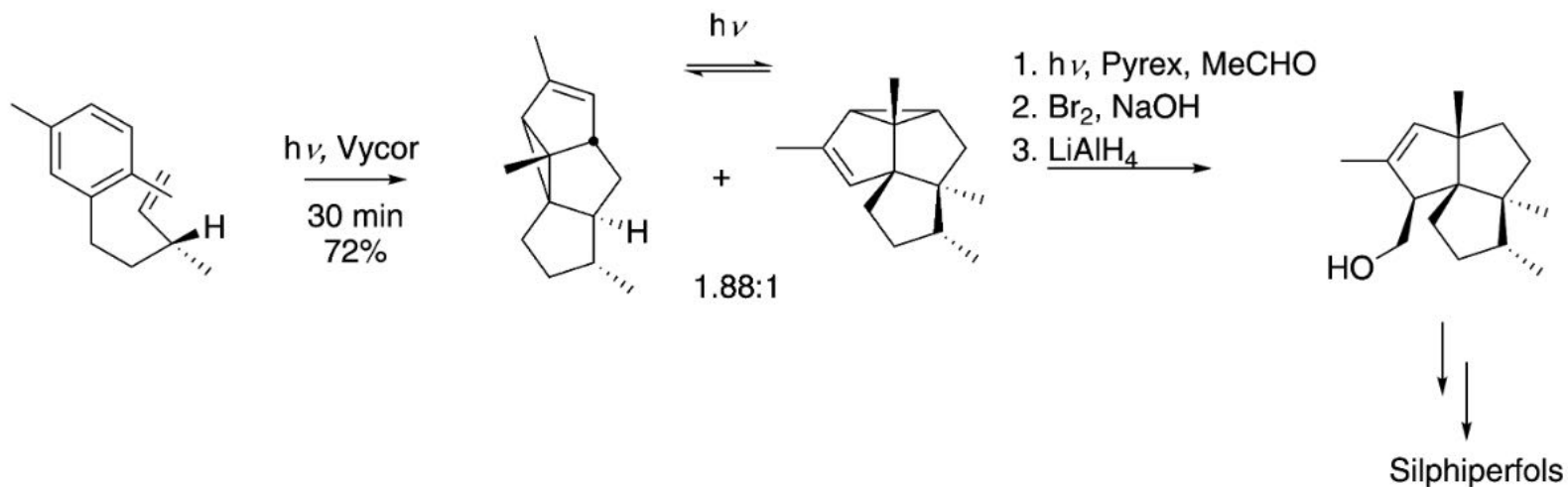


■ 苯的光激发结构：



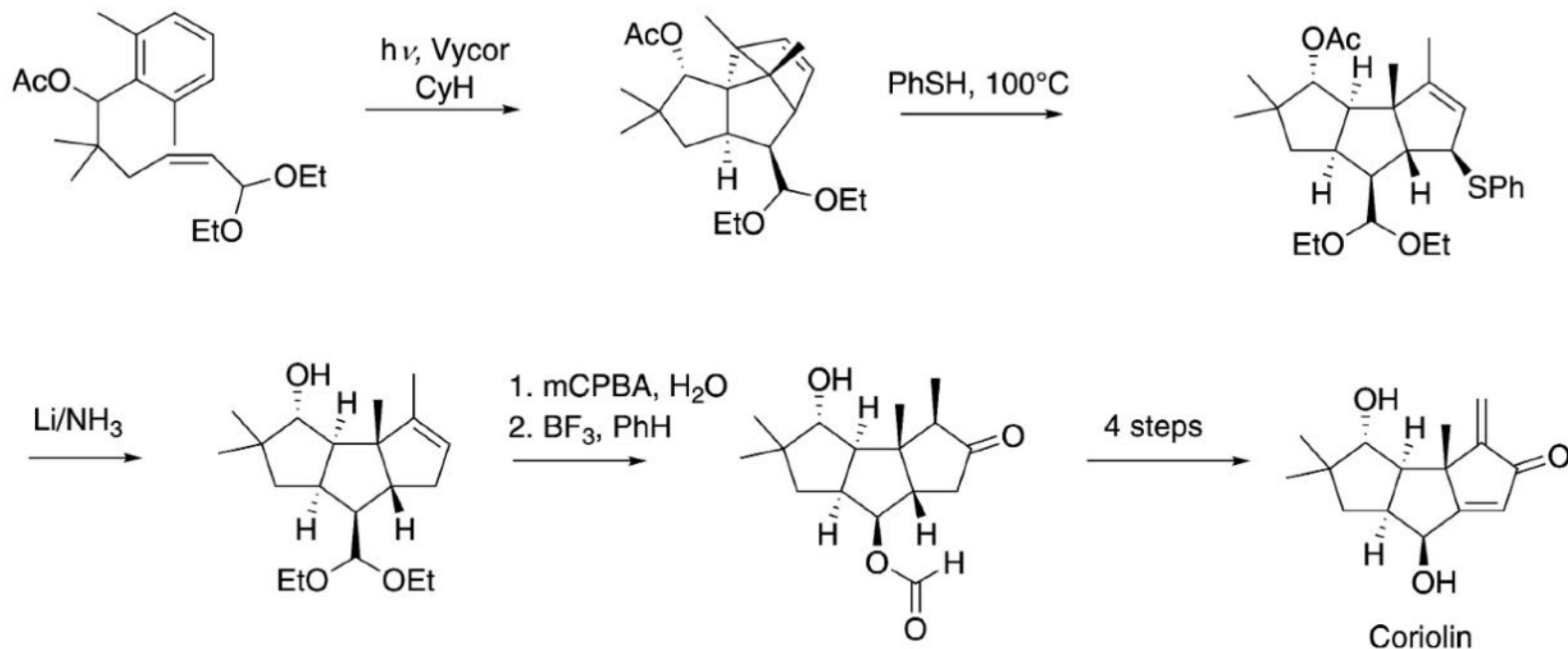
形成五元环的反应

- 在有机合成中的应用：



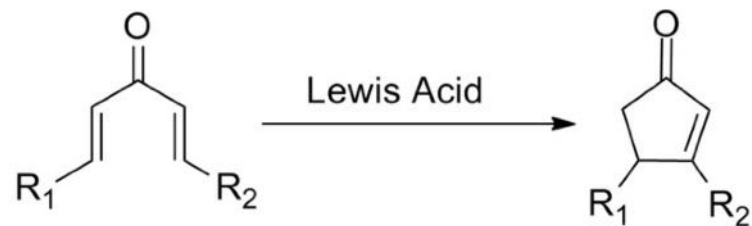
形成五元环的反应

- 在有机合成中的应用：

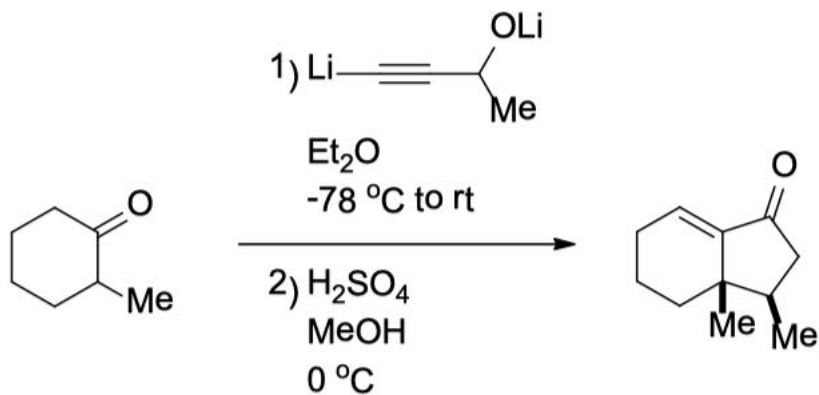


形成五元环的反应

- Nazarov 环化：4π 顺旋电环化



C039

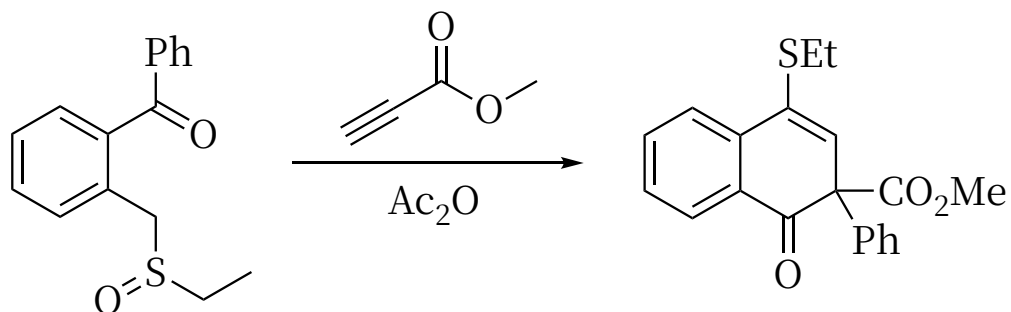
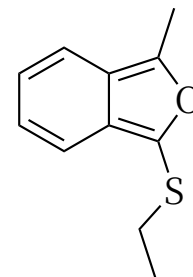


形成六元环的反应

- 形成六元环：
 1. DA 反应/二亚甲基苯醌
 2. 碳正离子环化
 3. Robinson 环化
 4. σ 重排

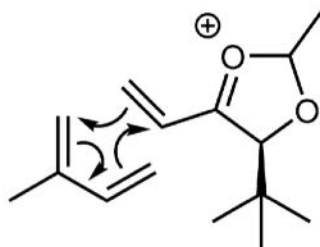
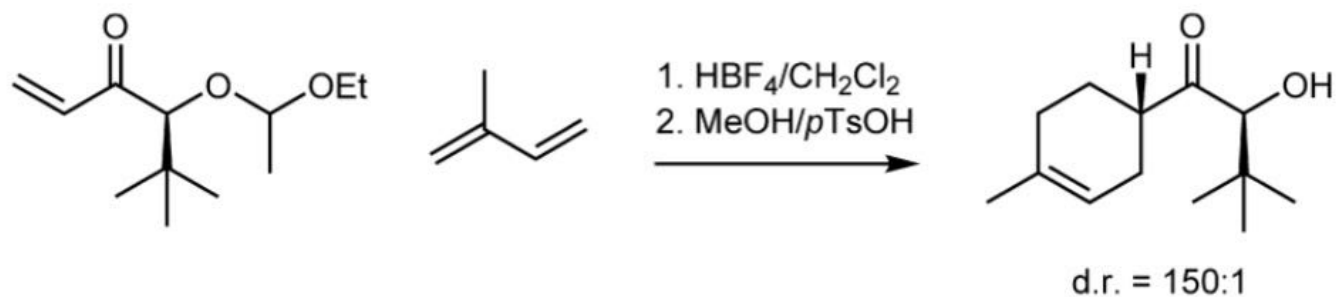
形成六元环的反应

- Diels Alder 反应
- Tandem Pummerer-Diels-Alder



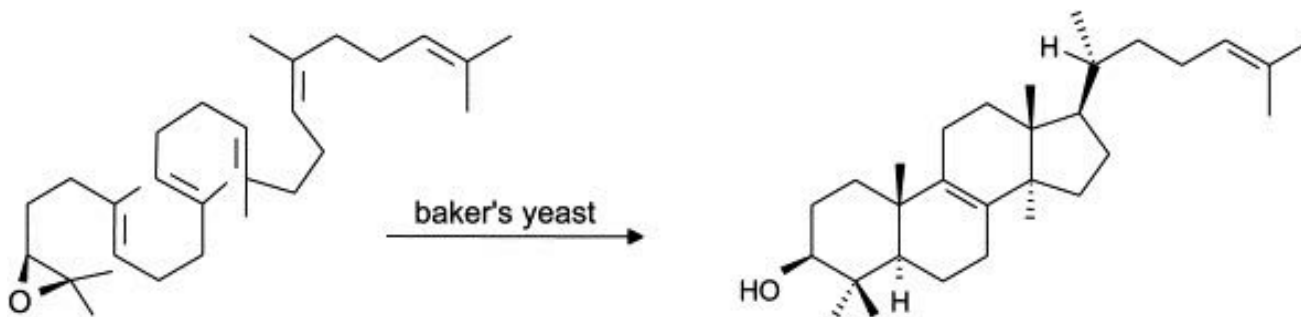
形成六元环的反应

- Diels Alder 反应：解释立体化学



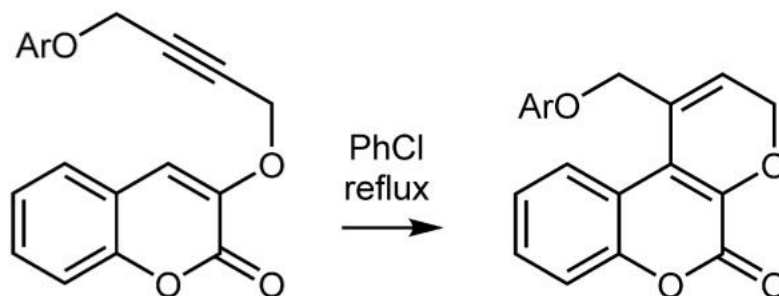
形成六元环的反应

- 碳正离子环化：
- 甾族化合物的生物合成：氧化角鲨烯的酶催化环化



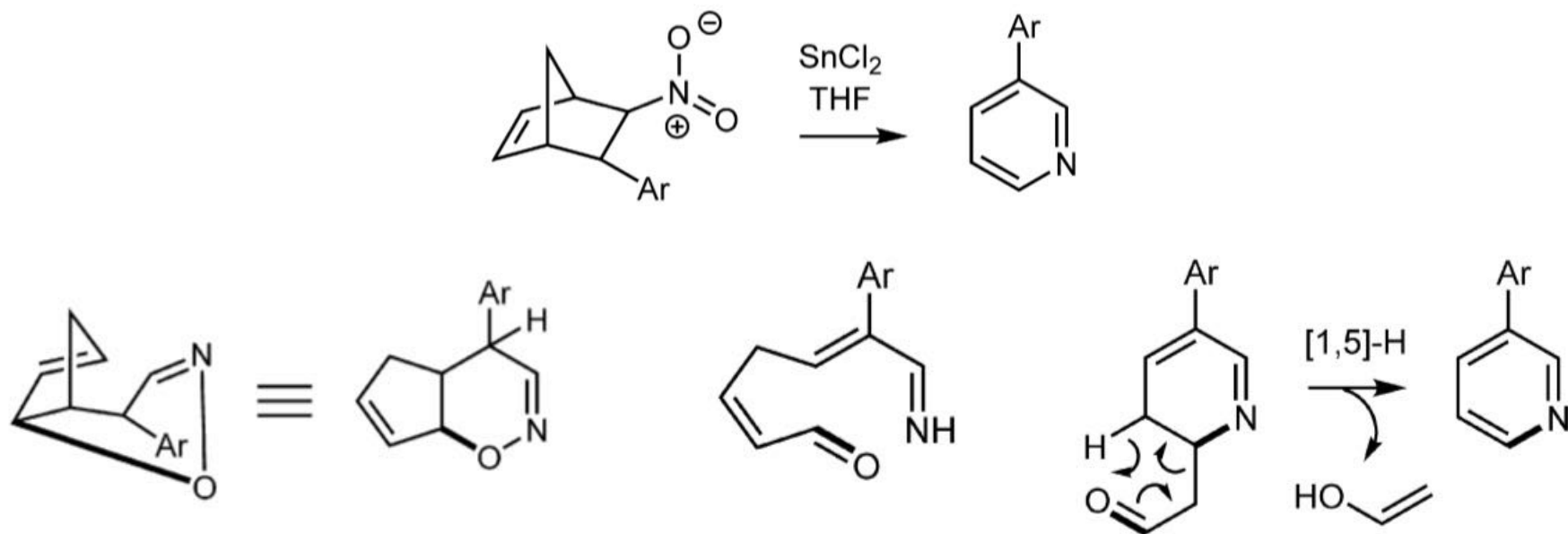
形成六元环的反应

■ σ 重排反应



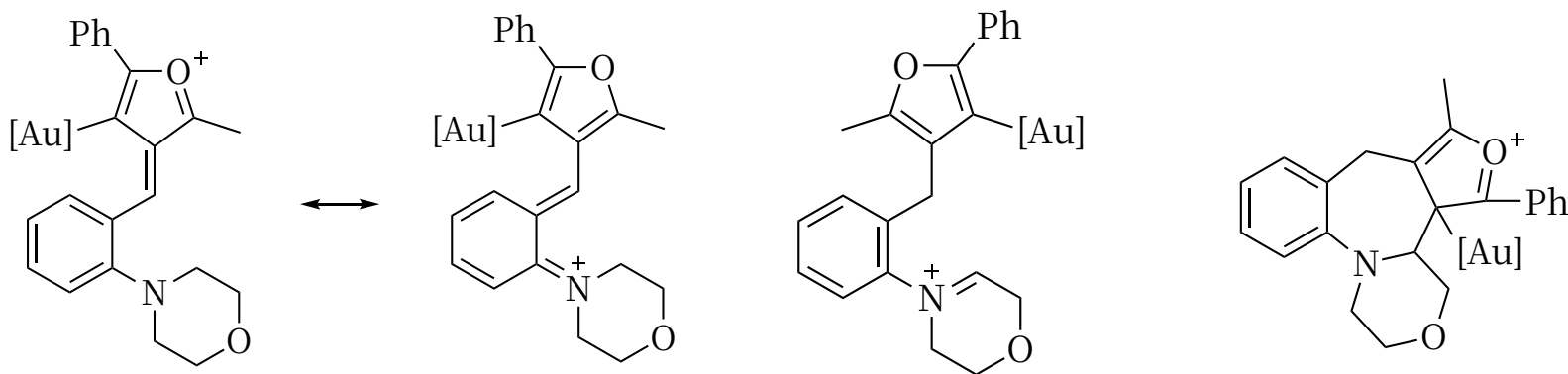
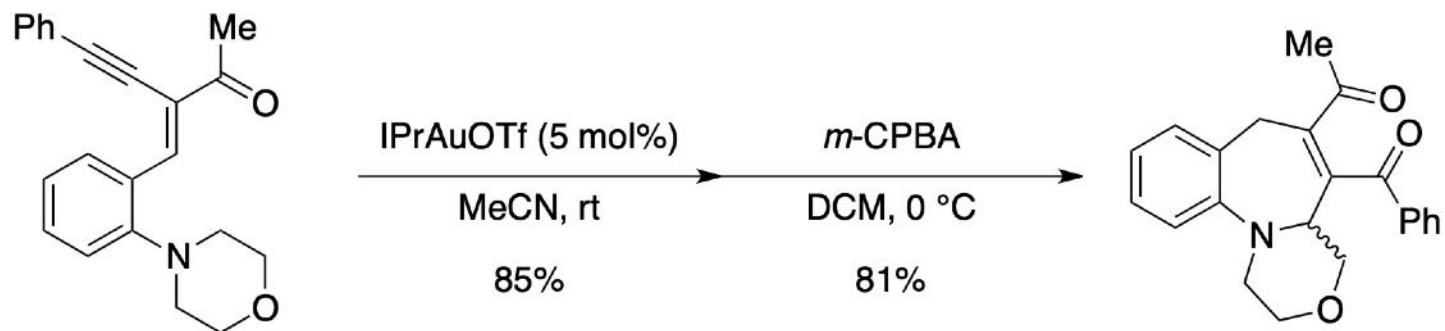
形成六元环的反应

- σ 重排反应
- 在试图通过 Nef 反应合成酮的时候，意外得到了吡啶产物：
- 在这里 Sn^{2+} 作用是把硝基还原为亚硝基



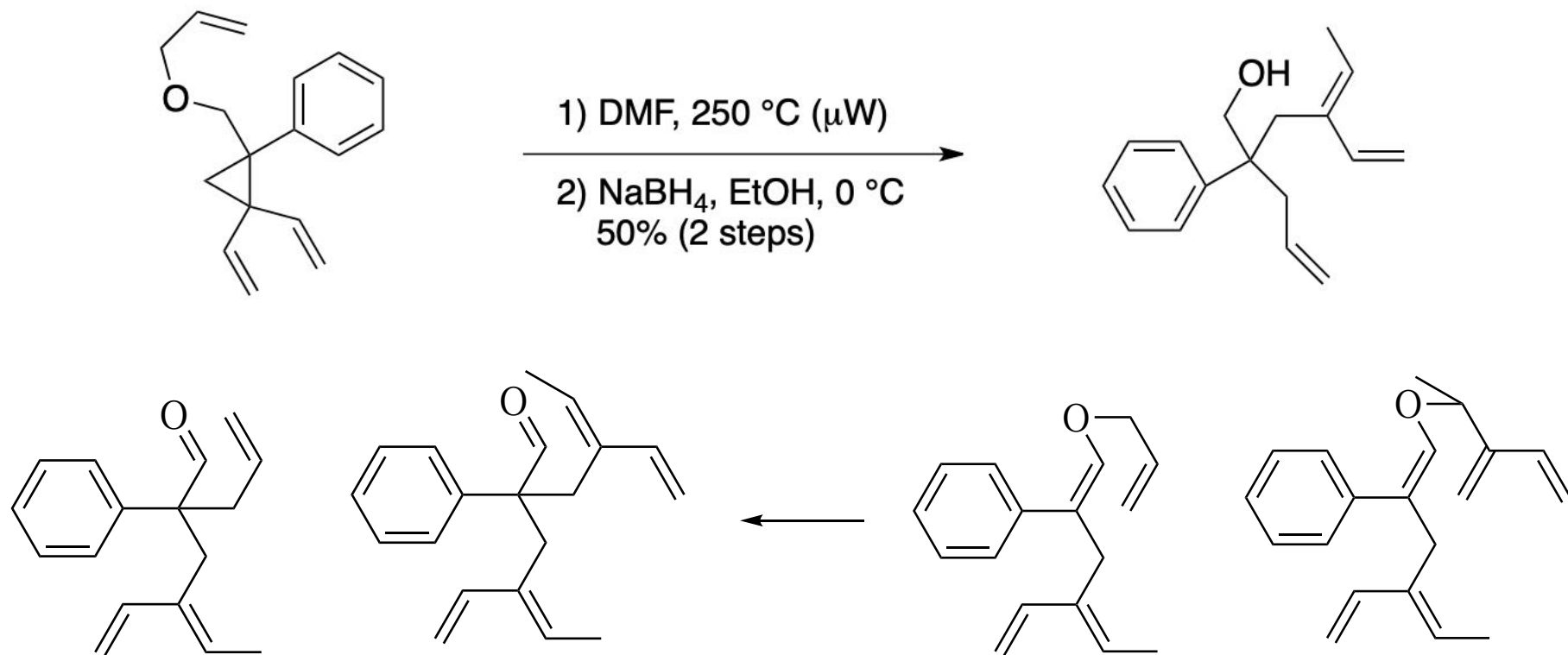
机理题

- 提示：mCPBA 破坏了一个芳香环



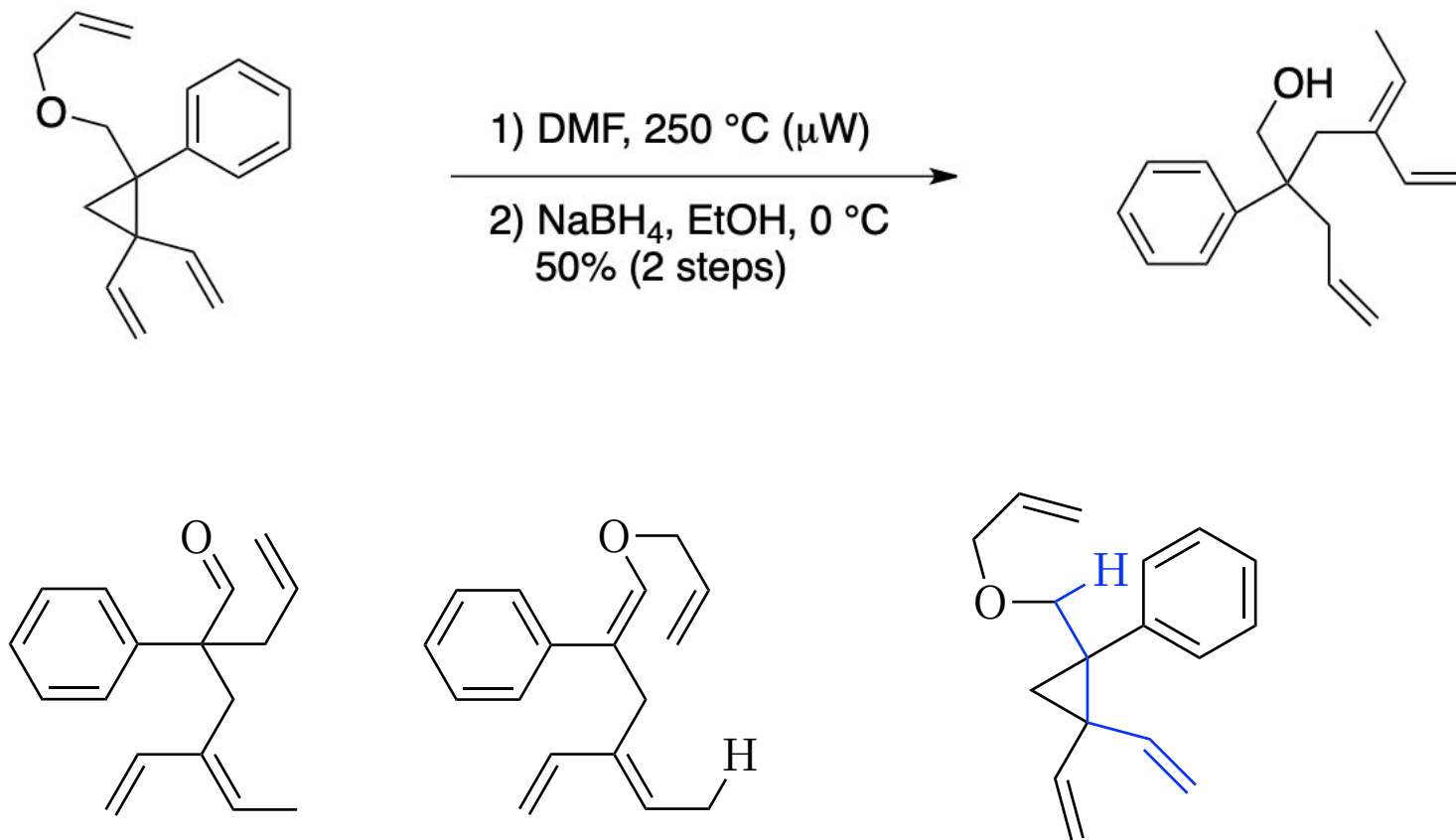
机理题

- 提示：第一步反应产物是醛



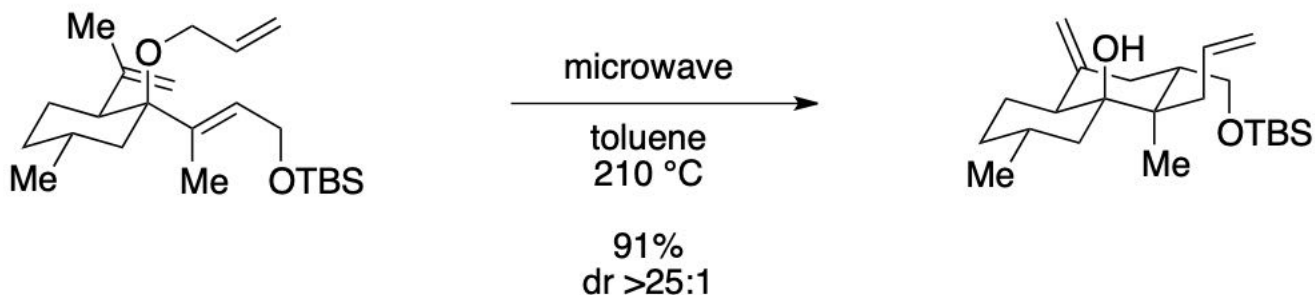
机理题

- 提示：第一步反应产物是醛



机理题

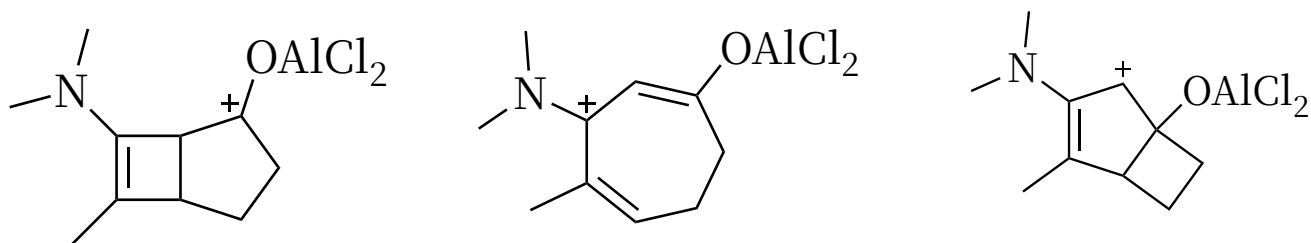
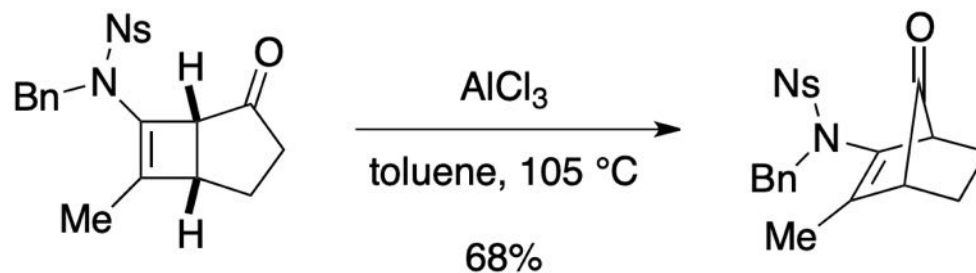
- 提示：无须提示



1. Cope 重排
2. Claisen 重排
3. ene

机理题

- 提示：包含 Nazarov 环化



- 也可以直接第一个中间体发生烷基迁移得到最后一个中间体

机理题

- 提示：第一步中的铑卡宾没有对烯烃发生进攻，第二步是 Lewis 酸催化的 ene

