

## Abstract

In this paper, we presented for the first time the  $\text{SnCl}_2$  mediated Barbier-type allylation reaction of aldehydes and ketones in ionic liquid. In this novel system, the allylation of aldehydes and ketones could be fulfilled under mild conditions with high yields. No other metal catalysts or supersonic radiation were needed any more. Some operational problem was avoided by the application of ionic liquid.

Aldehydes could be allylated in high yields in this system. The crotylation reaction of aldehydes in the system demonstrated a  $\gamma$ -regioselectivity and *anti*-diastereoselectivity. The cinnamylation of aldehydes demonstrated a unique  $\gamma$ -regioselectivity and *anti*-diastereoselectivity.

Furthermore, the allylation and crotylation of ketones were also achieved in this system. Comparing to aldehydes, ketones were much more inert in allylation reaction than aldehydes. The crotylation of ketones was  $\gamma$ -regioselective and *syn*-diastereoselective. Further studies on mechanism revealed the reason for the unexpected *syn*-diastereoselectivity. In ionic liquid, through  $^1\text{H}$  NMR study, we found important evidence which strongly suggested the existence of allyl tin(II) species. And we thought the allylation and crotylation of ketones were fulfilled by these allyl tin(II) species.

We also performed some exploration on enantioselective allylation of aldehydes. This part of work was necessary for our further studied on stereoselective allylation.

**Key words** Ionic liquid,  $\text{SnCl}_2$ , Barbier type reaction, allylation, ketone

# 南开大学学位论文版权使用授权书

本人完全了解南开大学关于收集、保存、使用学位论文的规定，同意如下各项内容：按照学校要求提交学位论文的印刷本和电子版；学校有权保存学位论文的印刷本和电子版，并采用影印、缩印、扫描、数字化或其它手段保存论文；学校有权提供目录检索以及提供本学位论文全文或者部分的阅览服务；学校有权按有关规定向国家有关部门或者机构送交论文的复印件和电子版；在不以赢利为目的的前提下，学校可以适当复制论文的部分或全部内容用于学术活动。

学位论文作者签名：

年 月 日

经指导教师同意，本学位论文属于保密，在 年解密后适用本授权书。

|          |       |           |  |
|----------|-------|-----------|--|
| 指导教师签名：  |       | 学位论文作者签名： |  |
| 解 密 时 间： | 年 月 日 |           |  |

各密级的最长保密年限及书写格式规定如下：

- 内部 5 年（最长 5 年，可少于 5 年）
- 秘密★10 年（最长 10 年，可少于 10 年）
- 机密★20 年（最长 20 年，可少于 20 年）

# 南开大学学位论文原创性声明

本人郑重声明：所呈交的学位论文，是本人在导师指导下，进行研究工作所取得的成果。除文中已经注明引用的内容外，本学位论文的研究成果不包含任何他人创作的、已公开发表或者没有公开发表的作品的内容。对本论文所涉及的研究工作做出贡献的其他个人和集体，均已在文中以明确方式标明。本学位论文原创性声明的法律责任由本人承担。

学位论文作者签名：

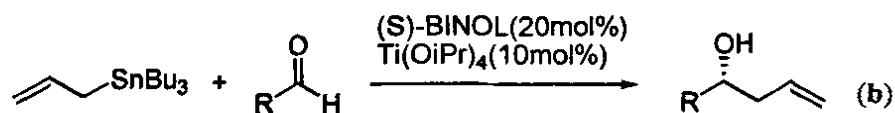
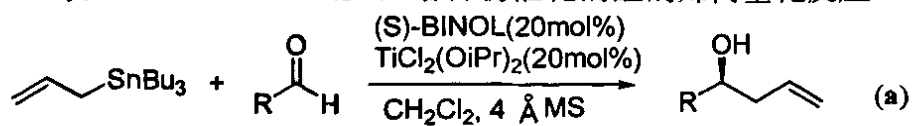
年 月 日

## 第一章 绪 论

在有机合成化学研究中,碳碳键形成是合成碳骨架的最重要方式。一直以来,人们发展了一系列方法来实现碳碳键的形成。金属有机化合物在此类碳碳键形成反应中占有重要地位。以格氏试剂和烷基锂试剂为代表的 Barbier-Grignard 反应是形成碳碳键最重要的反应之一。近几年,通过醛和酮烯丙基化反应来形成碳碳键的合成方法日益受到广大研究人员的关注。该合成方法不仅是碳碳键形成的一种重要方法,同时,醛酮烯丙基化反应得到的产物高烯丙基醇也是一种重要的有机合成中间体。在高烯丙基醇结构中含有双键和羟基两种官能团,可以进行多种形式的变化,从而满足有机合成化学对中间体多变的要求。即使不做任何官能团修饰,高烯丙基醇也是非常重要的有机合成中间体,在天然产物合成上有重要用途。这是因为它能够通过 Prins 环化反应与醛作用生成四氢吡喃,而四氢吡喃是天然产物中常见的结构单元。

在醛烯丙基化反应中,烯丙基供体的种类是多样的。常见的有三丁基烯丙基锡,三丁基烯丙基硅,三氯烯丙基硅以及烯丙基硼试剂等。1993 年, Yamamoto 曾综述过各种烯丙基金属试剂对羰基的加成反应<sup>1</sup>。对此类烯丙基供体参与的烯丙基化反应研究最为充分,目前已经有很多成功报道。例如手性烯丙基锡烷与醛在手性 Ti/BINOL 作用下进行的烯丙基化反应。1993 年, Tagliavini<sup>2</sup> 和 Keck<sup>3</sup> 同时采用 BINOL 和 Ti(IV)手性络合物催化烯丙基锡烷与醛的不对称加成反应,反应结果如下表所示(表 1)。

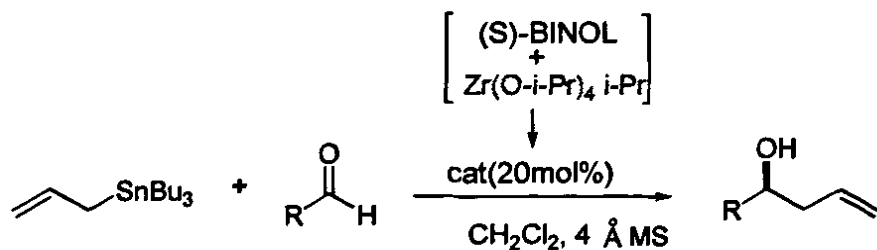
表 1.1 BINOL/Ti (IV) 络合物催化的醛的烯丙基化反应



| entry | R                                        | Cat.     | temp  | Time(h) | Yield(%) | ee(%) |
|-------|------------------------------------------|----------|-------|---------|----------|-------|
| 1     | Ph                                       | <b>a</b> | rt    | 48      | 96       | 82    |
| 2     | Ph                                       | <b>b</b> | rt    | 3       | 85       | 88.8  |
| 3     | ( <i>E</i> )-PhCH=CH                     | <b>a</b> | rt    | 24      | 85       | 89    |
| 4     | ( <i>E</i> )-PhCH=CH                     | <b>b</b> | rt    | 43      | 77       | 85    |
| 5     | <i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> | <b>a</b> | rt    | 24      | 75       | 92.6  |
| 6     | <i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> | <b>b</b> | 0°C   | 46      | 59       | 83    |
| 7     | C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>           | <b>a</b> | -20°C | 24      | 83       | 97.4  |
| 8     | PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>        | <b>b</b> | 0°C   | 46      | 91       | 93    |

从表格中我们可以看出，反应的收率和选择性都很高，而且反应为催化不对称加成。同时 BINOL/Ti(IV)络合物对于  $\beta$ -取代的烯丙基锡烷的加成也是有效的<sup>4,5</sup>。在表 2 中我们列出了另一个三丁基烯丙基锡作为烯丙基供体进行的醛烯丙基化反应<sup>6,7</sup>，反应同样具有较好收率和很高的选择性。从这两个例子中我们可以看出，以三丁基烯丙基锡为烯丙基供体的醛烯丙基化反应已经发展的相当完善了。

表 2.1 BINOL/Zr(IV)络合物催化的醛的烯丙基化反应



| R                                        | Conditions | Yield, % | ee, % |
|------------------------------------------|------------|----------|-------|
| Ph                                       | -40°C, 6h  | 79       | 92.8  |
| ( <i>E</i> )-PhCH=CH                     | -20°C, 3h  | 81       | 91    |
| <i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> | 0°C, 6h    | 58       | 87.2  |
| <i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> | -20°C, 6h  | 34       | 90.4  |

另一种重要的醛烯丙基化反应类型为 Barbier 类型醛烯丙基化反应。在这类反应中, 反应过程中出现的金属烯丙基化合物由原位生成, 而不需如三丁基烯丙基锡类金属烯丙基化合物一样预先制备。最初的 Barbier 反应是在镁存在的情况下, 卤代烃对羰基的加成反应<sup>8</sup>。由于这一类反应的中间体对水汽敏感, 因此反应必须在隔绝水的条件下进行。直到 1977 年 killinger 在研究锌诱导的 Barbier 反应时, 发现在含 5% 水的乙醇中回流, 可以得到高烯丙基醇<sup>9</sup>, 以及后来 Luche 和 Damiano 发现即使在含水溶剂中, 超声波仍然能够促进 Li 和 Mg 金属有机中间体生成<sup>10</sup>, 随后越来越多的化学家才把目光投入到研究水相中的 Barbier 类型的反应。如今的 Barbier 类型的反应是指金属有机试剂原位产生, 并且作为亲核试剂进攻亲电试剂(主要是羰基化合物)的反应。但是, 到目前为止, 亲核试剂主要局限于烯丙基化试剂, 人们的研究主要限于烯丙基化反应, 而且绝大部分 Barbier 类型醛烯丙基化反应都是在水相或者水相-有机相两相中进行的。

近几年来, 人们陆续发展了一系列金属用于水相中 Barbier 型醛烯丙基化反应。较早的水相中金属铟参与的醛烯丙基化反应是由李朝军等在 1991 年报道的铟参与的水相 Barbier 类型羰基烯丙基化反应<sup>11</sup>(图 1.1)。在此以后, 关于 In 参与的此类反应报道陆续出现<sup>12</sup>, 水相中 Barbier 类型反应受到广泛关注。

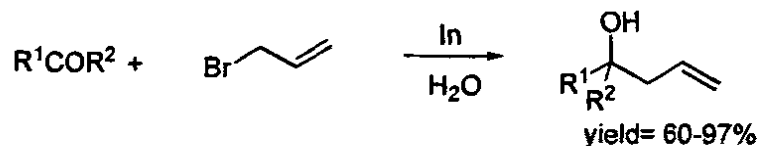


图 1.1 铟参与的水相中 Barbier 类型醛烯丙基化反应

除金属铟以外, 常见的还有, Al<sup>13</sup>, Fe<sup>14</sup>, Zn<sup>15</sup>, Ga<sup>16</sup>, Sn<sup>17</sup>等。据报道, 金属锡在超声波的促进下同样可以参与 Barbier 类型羰基烯丙基化反应(图 1.2),

反应收率较好<sup>18</sup>。

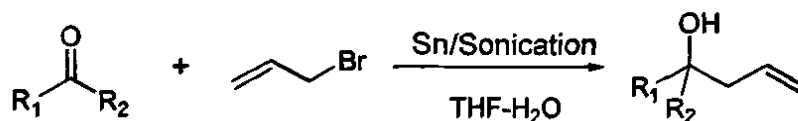


图 1.2 超声波促进下锡参与的羰基烯丙基化反应

除在水相中, Barbier 类型羰基烯丙基化反应还可以在离子液体中进行。2002 年, Tak Hang Chan 等人报道了离子液体中 In, Sn 等金属参与的羰基烯丙基化反应, 反应收率较好 (图 1.3)<sup>19</sup>。

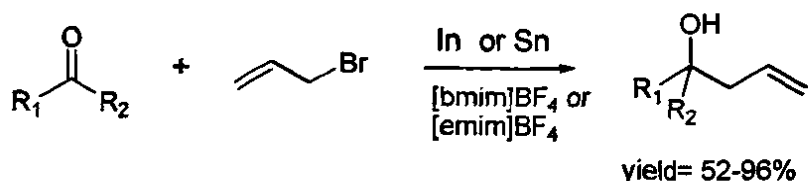


图 1.3 离子液体中 Barbier 类型羰基烯丙基化反应

当烯丙基部分和羰基部分位于同一个分子内时, 分子内反应也可以进行。在乙醚-水体系中, 在锡、铝和氢溴酸的作用下, 可以得到关环化合物(图 1.4)<sup>20</sup>。

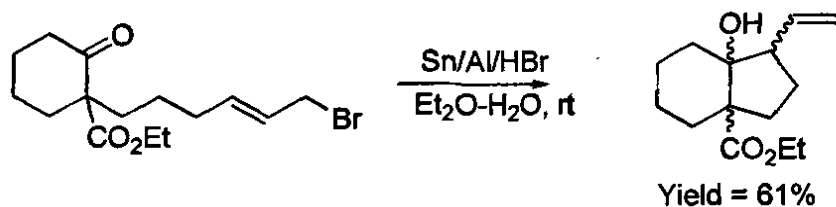


图 1.4. 分子内羰基 Barbier 类型烯丙基化反应

水相中 Barbier 反应具有很多优点。第一, 反应中的金属烯丙基试剂原位生成, 避免了制备金属烯丙基试剂, 而且反应无需除水除氧, 同时反应结束后水解过程同时完成, 简化了反应操作。第二, 反应以最简单的烯丙基卤代烃起始, 提高了反应原子经济性。第三, Barbier 反应中用水作为溶剂, 减少了有机溶剂的使用, 反应具有绿色特征。

在羰基烯丙基化反应中, 底物往往是潜手性化合物, 加成时有对映选择性问题。而且当使用带有取代基的烯丙基进行烯丙基化反应时, 反应还存在区域选择性和非对映选择性选择性问题。从前面所述内容可知, 化学工作者们在以三丁基烯丙基锡类烯丙基供体进行的羰基烯丙基化反应选择性问题上做的研究

比较充分, 成功的例子不在少数<sup>21</sup>。但涉及到 Barbier 类型羰基烯丙基化反应对映选择性, 区域选择性和非对映选择性问题, 相关报道相对较少。

2005 年, Singaram 等人报道了 In 参与的 Barbier 类型对映选择性羰基烯丙基化反应, 反应中使用了氮氧配体, 反应收率和选择性都较高, 如表 1.3 所示<sup>22</sup>。这是近期对映选择性 Barbier 类型羰基烯丙基化反应较成功的一个例子。

表 1.3. In 参与的羰基 Barbier 类型对映选择性烯丙基化反应

| Entry | R                                                | Yield(%) | Ee(%) (S) |
|-------|--------------------------------------------------|----------|-----------|
| 1     | Ph                                               | 90       | 93        |
| 2     | 4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 92       | 89        |
| 3     | o-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | 94       | 88        |
| 4     | p-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | 92       | 87        |
| 5     | 2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                | 97       | 78        |

一般来说 Barbier 类型羰基烯丙基化反应在区域选择性上表现为  $\gamma$  选择性, 产物的非对映选择性以 *anti* 为主, 例如 Masuyama 等人报道的 Pd/SnCl<sub>2</sub>/allylic alcohol 体系<sup>23</sup>。最近, Wang 等人报道了 Sn/NaBF<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>O 体系, 该体系以  $\alpha$  选择性为主, 反应的结果如下所示(表 1.4)<sup>24</sup>。

表 1.4 Sn/NaBF<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>O 体系羰基烯丙基化反应选择性结果

| Entry | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub>  | Yield %        |                     |
|-------|----------------|----------------|-----------------|----------------|---------------------|
|       |                |                |                 | $\alpha$ (Z:E) | $\gamma$ (syn:anti) |
| 1     | Ph             | H              | COOEt           | —              | 58(76:24)           |
| 2     | Ph             | H              | COOEt           | 74(2:98)       | —                   |
| 3     | Ph             | H              | COOEt           | 62(1:99)       | —                   |
| 4     | Ph             | H              | CH <sub>3</sub> | 54(53:47)      | 22(37:63)           |
| 5     | Ph             | H              | CH <sub>3</sub> | 75(41:59)      | —                   |



以上这些报道表明, 目前关于羰基 Barbier 类型烯丙基化选择性问题的研究还在进行中, 化学工作者们正在开展更深入的工作, 力求找出其中的必然规律。

在这些零价金属参与的 Barbier 类型羰基烯丙基化反应中, 尽管往往能够得到很好的收率, 但是零价金属在反应过程中存在一些不可克服的问题。第一, 金属用量较大, 这使得有时反应体系很难搅拌。第二, 反应过程中产生的金属氧化物或者金属氢氧化物会沉积在金属表面, 减慢甚至阻碍反应进行。第三, 有些零价金属活性较高, 反应副产物多。

在此情况下, 易溶于水的金属盐不失成为 Barbier 类型羰基烯丙基化反应另一种选择。因 Barbier 类型的反应往往是在水相或水相-有机相两相体系中进行, 金属盐在水相中较好的溶解性能克服零价金属在反应中产生的一系列问题。同时, 低价金属盐有可能与烯丙基卤化物发生氧化加成反应原位得到金属烯丙基试剂, 完成烯丙基化反应。

基于以上调查, 结合本课题组多年从事有机锡化学研究的基础, 我们将  $\text{SnCl}_2$  作为新的 Barbier 反应的低价金属促进剂开展研究。与 Sn, In, Zn 等 Barbier 类型烯丙基化反应中常见的金属相比,  $\text{SnCl}_2$  具有价格低廉, 水溶性相对较好的优点。经文献调查发现, 此类报道与零价金属参与的 Barbier 类型烯丙基化反应报道相比较少。此方面研究开展并不完善, 因此, 找到操作更简单, 成本更低的新烯丙基化条件仍有重要研究的意义。

如上所述, Barbier 类型的羰基烯丙基化反应往往是在水相或者水相-有机相两相体系中进行。水作为一种不可缺少的溶剂, 在此反应中扮演者重要角色。吴云东等人曾对水在 Barbier 类型羰基烯丙基化反应中的作用做过一些计算化学方面研究, 他们通过计算得出, 水的强极性特点对此类反应有重要意义<sup>25</sup>。这种强极性溶剂环境很可能有利于 C-X 键的断裂。但从已有的为数不多的  $\text{SnCl}_2$  促进的 Barbier 反应报道看, 大量水的存在并不利于反应进行<sup>26</sup>。

近几年来, 离子液体作为一种新兴绿色溶剂, 具有高极性, 低毒, 不易挥发, 可重复利用等特点, 吸引了广大化学工作者的关注。近几年来, 有关离子液体在有机化学研究中的应用的报道层出不穷, 离子液体被应用到多种有机化学研究

领域。

例如, Namboodiri 等人将离子液体用于苯乙烯的催化氧化反应中, 可选择性的得到苯乙酮而避免苯甲酸, 苯甲醛等副产物的生成<sup>26</sup>。

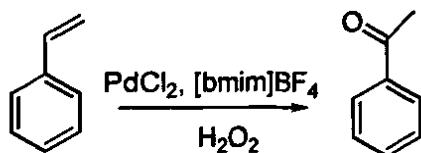


图 1.5 离子液体中苯乙烯氧化反应

在化学工业上应用最广, 最重要的反应之一 Diels-Alder 反应也可以在离子液体中进行。例如, Earle 等人报道在 [bmim]PF<sub>6</sub>、[bmim]BF<sub>4</sub>、[bmim]OTf、[bmim][lactate]等离子液体中的 Diels-Alder 的反应, 可高产率地得到相应的产物。当用[bmim]PF<sub>6</sub>为溶剂时, 内型与外型比例为 8/1<sup>27</sup>。

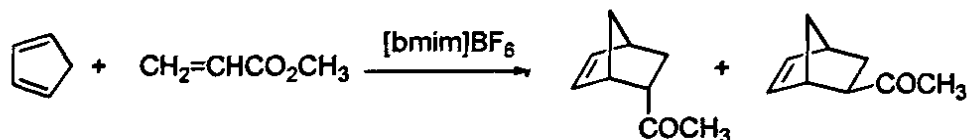


图 1.6 离子液体中 Diels-Alder 反应

文献中也出现了离子液体作为一种强极性溶剂在 Barbier 类型羰基烯丙基化反应中应用的报道, 例如, 2002 年, Gordan 等人报道了 In 促进的离子液体 [bmim]BF<sub>4</sub> 中羰基烯丙基化反应, 反应对芳香醛收率较高, 酮在此体系中有中等收率 (图 1.5)<sup>28</sup>。

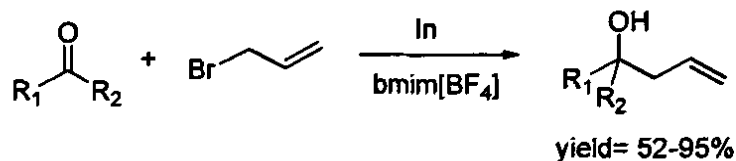


图 1.7. [bmim]BF<sub>4</sub> 中 In 促进的羰基烯丙基化反应

结合本课题组近几年来在离子液体方面的工作, 我们考虑离子液体作为一种高极性溶剂, 应用于 SnCl<sub>2</sub> 参与的 Barbier 型羰基烯丙基化反应后也许带来一些新特性。

## 参考文献

1. Yamamoto, Y.; Naoki, A. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2207.
2. Costa, L.; Piazza, M. G.; Tagliavini, E.; Trombini, C.; Umani-Ronchi, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7001-7002.
3. Keck, G. E.; Tarbet, K. H.; Geraci, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8467-8468.
4. Keck, G. E.; Krishnamurthy, D.; Grier, M. C. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 6543.
5. Keck, G. E.; Yu, T. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 289.
6. Bedeschi, P.; Casolari, S.; Costa, A. L.; Tagliavini, E.; Umani-Ronchi, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7897.
7. Casolari, S.; Cozzi, P. G.; Orioli, P. A.; Tagliavini, E.; Umani-Ronchi, A. *Chem. Commun.* **1997**, 2123.
8. Barbier, P. C. *R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1898**, *128*, 110.
9. Killinger, T. A.; Boughton, N. A.; Runge, T. A.; Wolinsky, J. *J. Organometallics. Chem.* **1977**, *124*(2), 131.
10. Luche, J. L.; Damiano, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*(270), 7926.
11. Li, C. J.; Chan, T. H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7017.
12. (a) Paquette, L. A.; Bennett, G. D.; Isaac, M. B.; Chhatriwalla, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1836. (b) Li, C. J.; Chan, T. H. *Tetrahedron.* **1999**, *55*, 11149 and references therein.
13. Estevam, I. S.; Bieber, L. W. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 667.
14. Chan, T. C.; Lau, C. P.; Chan, T. H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4189.
15. (a) Petrier, C.; Luche, J. L. *J. Org. Chem.* **1983**, *50*, 910. (b) Einhorn, C.; Luche, J. L. *J. Organomet. Chem.* **1987**, *322*, 177.
16. (a) Wang, Z.; Yuan, S.; Li, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *32*, 5097. (b) Tsuji, T.; Usugi, S.; Yorimitsu, H.; Shinokubo, H.; Matsubara, S.; Oshima, K. *Chem. Lett.* **2002**, *2*. (c) Usugi, S.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4535.

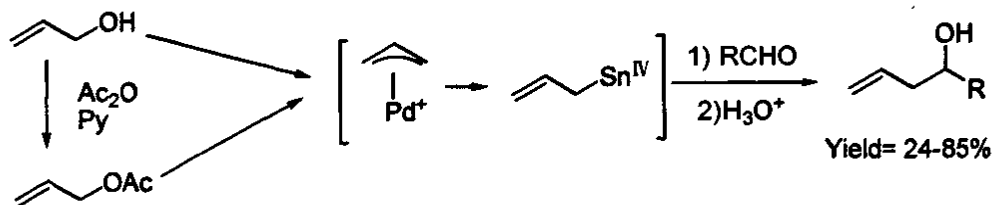
17. (a) Zhou, J.-Y.; Chen, Z.-G.; Jia, Y.; Wu, S.-H. *Acta. Chim. Sin.* **1998**, *56*, 93. (b) Chan, T. H.; Yang, Y.; Li, C. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4452. (c) Zhou, C.-L.; Zha, Z.-G.; Wang, Z.-Y.; Wu, J.-H.; Zhang, J.-H. *Chin. J. Chem.* **2002**, *20*, 718.
18. Einhorn, C.; Luche, J. L., *J. Organomet. Chem.* **1987**, *322*, 177.
19. Law, M. C.; Wong K.-Y.; Chan, T. K. *Green Chemistry*, **2002**, *4*, 161.
20. (a) Nokami, J.; Wakabayashi, S.; Okawara, R.; *Chem. Lett.* **1984**, 869. (b) Zhou, J. Y., Chen, Z. G.; Wu, S. H., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 2783
21. For a review, see; Yamamoto, Y.; Asano, N. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2207
22. Hirayama, L. C.; Gamsey, S.; Knuettel, D.; Steiner, D.; DeLaTorre, K.; Singaram, B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*(13), 2315.
23. Masuyama, Y. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1992**, *50*, 202.
24. Zha, Z.; Xie, Z.; Zhou, C.; Chang, M.; Wang, Z. Y. *New Journal of Chemistry* . **2003**, *27*(9), 1297-1300.
25. Miao, W.; Chung, L. W.; Wu, Y.-D.; Chan, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13326
26. V, Namboodiri; R. S. Varma; E. Sahle-Demessie. *Green Chem.*, **2002**, *4*, 170.
27. M. J. Earle; P. B. McCormac; K. R. Seddong. *Green Chem.*, **1999**, *1*, 23.
28. Gordon, C. M.; Ritchie, C. *Green Chemistry*, **2002**, *4*, 124.

第二章 离子液体中  $\text{SnCl}_2$  参与的醛烯丙基化反应研究1. 离子液体中  $\text{SnCl}_2$  参与的醛烯丙基化反应研究

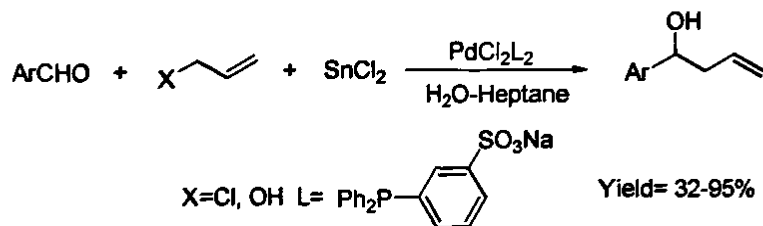
## 1.1 引言

近几年来, 在 Barbier 类型羰基烯丙基化研究中,  $\text{Sn(II)}$  盐因其价格低廉易得, 水溶性较金属好而受到化学工作者的关注。经过文献调查, 我们得到了  $\text{SnCl}_2$  参与的羰基 Barbier 类型烯丙基化反应相关报道。从查到的报道来看, 这方面工作主要集中在醛羰基的烯丙基化反应上, 关于酮羰基反应的报道较少。

据报道,  $\text{SnCl}_2$  能在多种金属离子参与下促进醛的 Barbier 类型羰基烯丙基化反应。1988 年, Masuyama 等人报道了  $\text{SnCl}_2$  能在  $\text{Pd}$  参与下促进醛羰基烯丙基化反应。反应中的烯丙基供体为醋酸高烯丙基酯或者高烯丙基醇, 反应得到中等收率, 该体系对酮羰基无活性<sup>1</sup>。如下图所示 (图 2.1)。

图 2.1.  $\text{Pd-SnCl}_2$  系统促进的醛羰基烯丙基化反应

随后, 在 1989 年和 1998 年 Masuyama<sup>2</sup>等人和 Toman Okano<sup>3</sup>等人又相继分别报道了  $\text{Pd(II)}$  存在下  $\text{SnCl}_2$  促进的醛烯丙基化反应。图 2 中所示为 Toman Okano 等人的报道, 反应在两相体系中进行, 反应收率较高, 该体系同样对酮羰基无活性。

图 2.2  $\text{Pd(II)}$  存在下  $\text{SnCl}_2$  促进的醛烯丙基化反应

1997 年, Sujit Roy 等人报道了  $\text{Cu(II)}$  存在下  $\text{SnCl}_2$  参与的醛烯基烯丙基化反应例子。本体系对 4-氯苯甲醛有 88% 的烯丙基化收率, 如图 2.3 所示。改课题组还报道过该  $\text{Cu(II)}-\text{SnCl}_2$  体系在其他反应中 (如炔丙基化) 的用途<sup>4</sup>。

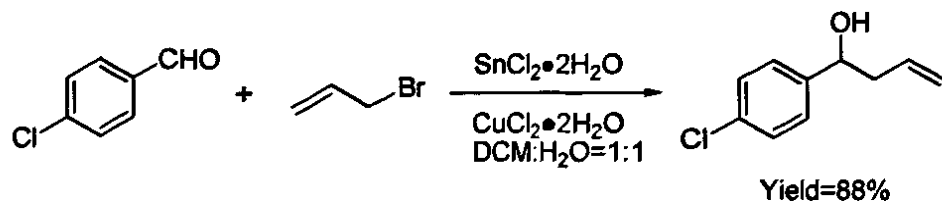


图 2.3  $\text{Cu(II)}-\text{SnCl}_2$  参与的醛烯丙基化反应

2002 年, 郭庆祥等人报道了  $\text{Cu}-\text{SnCl}_2$  促进的羰基烯丙基化反应, 反应在水相中进行, 不需要使用其他有机溶剂, 反应收率高。该反应对酮羰基有效<sup>5</sup> (图 2.4)。还有文献报道,  $\text{Cu(I)}$  也可以催化  $\text{SnCl}_2$  参与的羰基烯丙基化反应<sup>6</sup>。

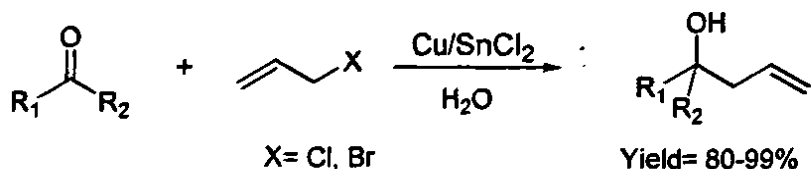


图 2.4  $\text{Cu}-\text{SnCl}_2$  促进的羰基烯丙基化反应

2003 年, 郭庆祥课题组又报道了  $\text{SnCl}_2-\text{TiCl}_3$  体系, 用于水相中醛羰基 Barbier 类型烯丙基化反应 (图 2.5)。该反应收率高, 对醛活性好, 但是对酮没有活性<sup>7</sup>。

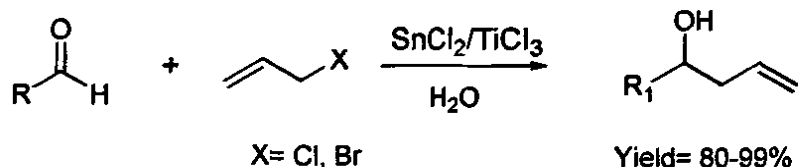


图 2.5  $\text{SnCl}_2/\text{TiCl}_3$  促进的羰基烯丙基化反应

Wang 等人报道了水相中的  $\text{Zn}-\text{SnCl}_2$  促进的羰基烯丙基化反应, 反应对醛收率较高 (图 2.6)。

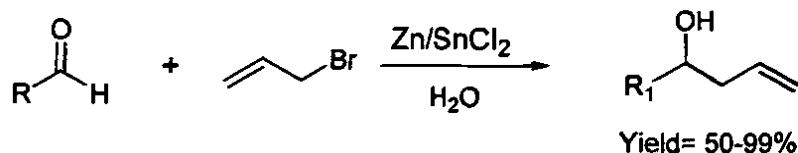


图 2.6  $\text{Zn}-\text{SnCl}_2$  促进的羰基烯丙基化反应

以上报道都是  $\text{SnCl}_2$  在其他金属存在下参与羰基烯丙基化反应的例子。关于  $\text{SnCl}_2$  单独促进羰基 Barbier 类型烯丙基化反应的报道目前只有两篇。一篇是 2005 年郭庆祥等人的报道。他们使用水做溶剂，并且严格控制水用量，实现了  $\text{SnCl}_2$  促进的羰基 Barbier 类型烯丙基化反应（图 2.7）<sup>8</sup>。反应中每使用 1 克  $\text{SnCl}_2$ ，只能对应使用 3 克水。水量一超过限制，反应收率立刻有明显下降。该反应对芳香醛烯丙基化效果较好，脂肪醛在该体系中不能得到相应产物。使用溴丙烯作为烯丙基供体时得到的收率比使用氯丙烯时高。但该体系对酮无效。

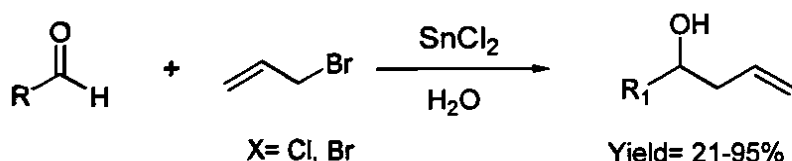


图 2.7 微量水中  $\text{SnCl}_2$  促进的羰基烯丙基化反应

同年，Yuan 等人也报道了一例  $\text{SnCl}_2$  单独促进的羰基 Barbier 类型烯丙基化反应。反应需超声波辅助，同样使用少量水为溶剂，且水量严格受控（图 2.8）<sup>9</sup>。在超声波作用下，该体系对酮有一定活性。

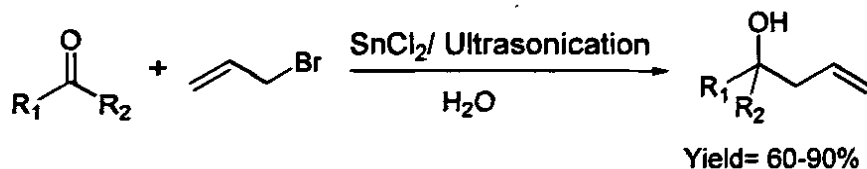
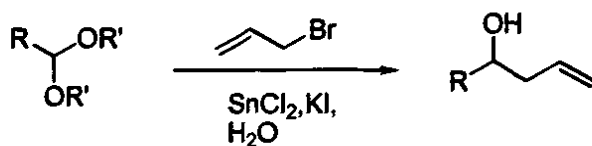


图 2.8 超声波辅助  $\text{SnCl}_2$  促进的羰基烯丙基化反应

以上报道的两个体系虽然实现了  $\text{SnCl}_2$  单独促进的羰基烯丙基化反应，但是都存在严重的操作问题。因为反应中只有少量水作为溶剂，这使得整个体系粘稠度很大，有时反应混合物变得过分粘稠，以至于无法进行后处理。但如果为了使操作变得简单而使用更多量的水或者其他有机助溶剂，反应收率会有大幅下降。

$\text{SnCl}_2$  促进的 Barbier 类型烯丙基化反应底物也不仅仅限于羰基，2002 年，Samoshin 等人报道了  $\text{SnCl}_2$  促进的缩醛烯丙基化反应，扩展了此类反应的底物范围（表 2.1）。

表 2.1  $\text{SnCl}_2$  促进的缩醛烯丙基化反应

| Entry | R                        | R' | Yield, % |
|-------|--------------------------|----|----------|
| 1     | H                        | Me | 91       |
| 2     | Me                       | Et | 89       |
| 3     | $\text{CH}_2=\text{CH}-$ | Et | 78       |
| 4     | Ph                       | Me | 89       |

### 1. 2 课题设计

从文献总结中我们可以看出,目前,  $\text{SnCl}_2$  促进的羰基烯丙基化反应研究已经受到关注。但从这些报道来看,  $\text{SnCl}_2$  促进的羰基 Barbier 类型烯丙基化反应在以下条件下发生:

1. 水相或水相-有机相两相体系中,其他金属离子参与,如  $\text{Pd}(\text{II})$ ,  $\text{Cu}(\text{I})$ ,  $\text{Cu}(\text{II})$  和  $\text{Ti}(\text{III})$  等;
2. 不需其他金属参与,但反应需在严格控制量的水中进行。超量的水会导致反应收率大幅下降。该方法操作问题严重。
3. 超声波促进,严格控制量的水中进行。此方法对部分酮羰基有活性。

能否找到一个合适的系统,使得  $\text{SnCl}_2$  能在不借助其他因素辅助下,简单高效的促进羰基 Barbier 类型烯丙基化反应同时避免少量水使用带来严重操作问题吗?

根据吴云东等人在计算化学方面研究<sup>10</sup>,强极性溶剂对该类反应有利。本课题组一直在从事离子液体中烯丙基化反应探索,我们考虑离子液体作为一种强极性溶剂也许在  $\text{SnCl}_2$  参与的羰基烯丙基化反应中有应用的可能。

离子液体由于其强极性、低挥发性、高热稳定性和亲水、疏水性易于调节等诸多优点,近年来得到广泛的研究并应用于多种有机反应溶剂。与水、超临界二氧化碳并称为三种最重要的绿色反应媒介。对于我们关注的  $\text{SnCl}_2$  促进的烯



丙基化反应,我们主要希望利用离子液体的强极性对溴丙烯等烯丙基供体的 C-X 键产生极化而得到活化。

通过比较筛选,我们选择了亲水性离子液体[bmim] $\text{BF}_4$  作为溶剂体系进行试验。我们希望在引入离子液体这种强极性溶剂后,该 Barbier 类型羰基烯丙基化反应能在简单温和的条件下实现。同时,离子液体的引入有可能会给该反应带来新的特性,这也是我们关注的方面。

### 1. 3 实验部分

#### 1. 3. 1 仪器与药品

$^1\text{H}$  NMR 测定时使用 Bruker AV300 ( $^1\text{H}$  300MHz) 或 Varian Mercury Plus 400 ( $^1\text{H}$  400MHz)核磁共振仪。 $^{13}\text{C}$  NMR 测定时使用 Varian Mercury Plus 400 ( $^{13}\text{C}$  100MHz)。

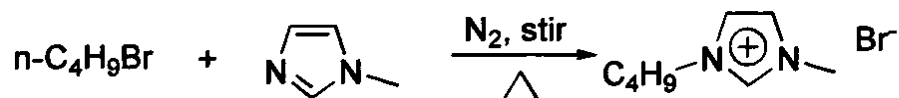
柱层析固定相为硅胶。TLC 分析使用的硅胶为硅胶  $\text{GF}_{254}$ , 产物高烯丙基醇使用如下配制的显色剂浸泡后热风枪烘干加热显色追踪。显色剂配比: ammonium molybdate (2.5 g) and ceric sulfate (1 g) in concentrated  $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}$  (10 mL/90 mL)。

所用的溶剂均为分析纯,全部经过干燥处理;溴丙烯、苯甲醛和正丁醛经蒸馏(减压蒸馏)提纯;4-甲基苯甲醛、4-氯苯甲醛、4-溴苯甲醛、3-氯苯甲醛、2, 4-二氯苯甲醛和 3-三氟甲基苯甲醛购自 Acros 或 Fluka。

离子液体由本实验室制备,部分试剂经常规处理。

#### 1. 3. 2 原料制备

##### 1. 3. 2. 1 [bmim]Br 的制备



称取  $\text{n-C}_4\text{H}_9\text{Br}$  20.55g (0.15mol) 加入到 Schlenk 瓶中,加入 1-甲基咪唑 8.21g (0.1mol), 氮气下室温搅拌 0.5h 后油浴加热,缓慢升温至  $50^\circ\text{C}$ , 反应 8h。

反应结束后用石油醚:乙酸乙酯=1:1 的溶剂洗涤产物, 每次 50mL, 洗涤 3 次。洗涤过程中有白色固体出现。洗涤后的产品在室温下真空抽干 2h 后油浴 50℃继续真空抽干 4h 得  $[\text{bmim}]\text{Br}$ 。室温下产物为白色或微带黄色的固体。

### 1. 3. 2. 2 $[\text{bmim}]\text{BF}_4$ 的制备



称取  $[\text{bmim}]\text{Br}$  21.9g (0.1mol) 和  $\text{NaBF}_4$  11.0g (0.1mol) 于 250mL 圆底烧瓶中, 加入干燥的丙酮 100mL, 室温避光搅拌反应 48h。过滤, 滤除生成的白色固体  $\text{NaBr}$ 。旋干溶剂。若有固体产生再次过滤除去。油浴微热 (40-50℃) 的条件下真空抽干 4h, 然后升温到 100℃进一步真空抽干 4h, 得到无色或黄色油状液体  $[\text{bmim}]\text{BF}_4$ , 收率 95%。

得到的离子液体经  $^1\text{H NMR}$  表征, 谱图如下:

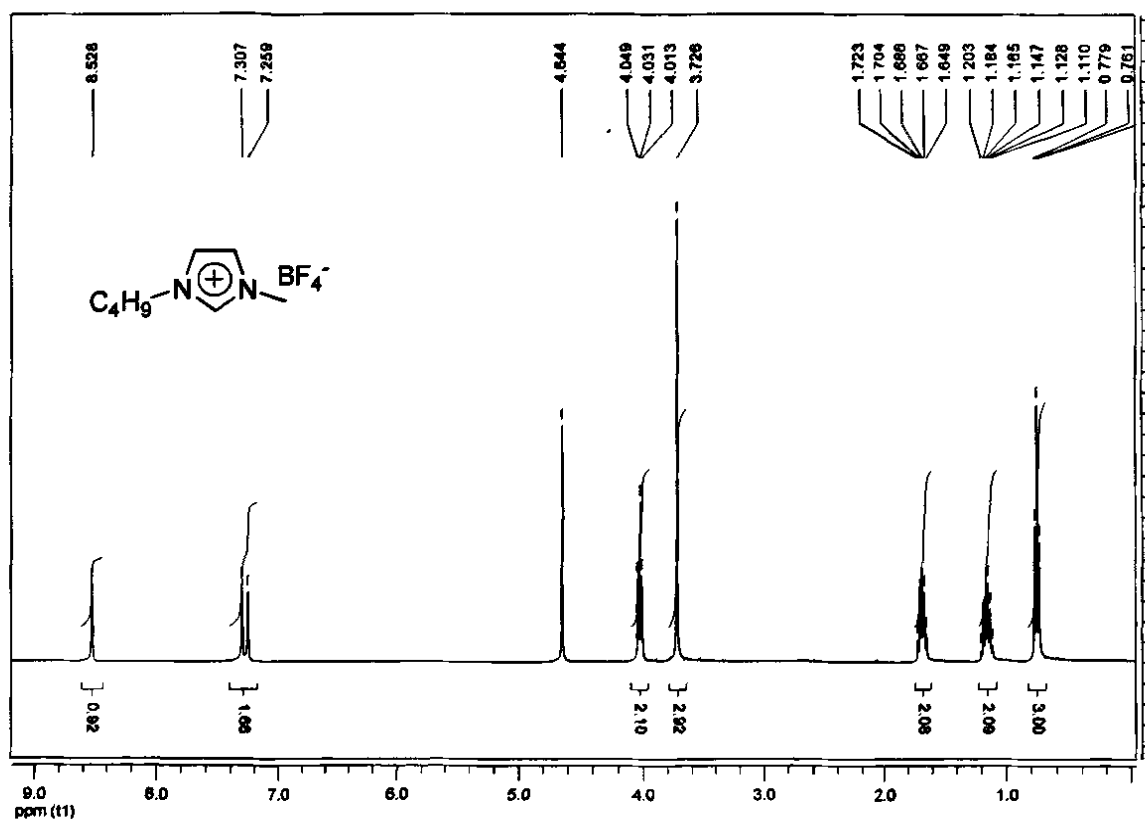


图 2.9  $[\text{bmim}]\text{BF}_4$   $^1\text{H NMR}$  谱图。

归属如下: 8.53ppm (s, 1H) 处是  $\text{NCHN}$  的吸收峰, 7.30ppm (s, 1H) 和

7.25ppm (s, 1H) 是  $\text{NCHCHN}$  的吸收峰, 4.03ppm (t, 2H) 处的三重峰是  $\text{NCH}_2$  的吸收峰, 3.72ppm (s, 3H) 处的单峰是  $\text{NCH}_3$  的吸收峰, 1.68ppm (m, 2H) 处的多重峰是  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$  的吸收峰, 1.16ppm (m, 2H) 处的多重峰是  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$  的吸收峰, 0.76ppm (t, 3H) 处的三重峰是  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  的吸收峰。

### 1. 3. 3 离子液体中醛 Barbier 类型羰基烯丙基化反应实验操作

在 10mL 的试管中加入  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  135mg(0.6 mmol), 离子液体[bmim] $\text{BF}_4$  2.0mL 和  $\text{H}_2\text{O}$  0.2mL, 搅拌,  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  溶解得到澄清透明溶液。在其中加入溴丙烯 90mg (0.75mmol) 和 3-氯苯甲醛 70mg (0.5mmol), 室温搅拌反应 24h。反应结束后用乙醚萃取反应体系, 每次 5mL, 萃取三次。有机层合并后旋干溶剂。柱层析纯化粗产品得到目标高烯丙基醇。洗脱剂为正己烷: 乙酸乙酯=10: 1。

### 1. 3. 4 三溴烯丙基锡的制备

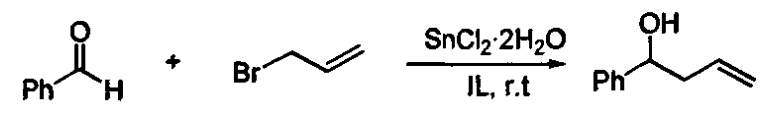


称取 1.08g (3mmol) 二烯丙基二溴化锡加入 10mL Schlenk 瓶中, 加入四溴化锡 1.31g(3mmol)。室温搅拌反应 0.5h, 反应开始阶段有明显放热。反应结束后封存备用。以上操作在标准 Schlenk 技术下进行。产物  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 表征: 5.90-5.98(m, 1H), 5.35-5.44( m, 2H), 3.31(s, 2H)。

## 1. 4 结果与讨论

在研究开始, 我们首先进行了离子液体的选择。常见的咪唑类离子液体因其阴离子基团的不同可分为亲水性离子液体和憎水性离子液体两大类。亲水性离子液体主要为咪唑四氟硼酸盐类离子液体, 憎水性离子液体主要为咪唑六氟磷酸盐类离子液体。结合课题组的情况, 我们选择了[bmim] $\text{BF}_4$  和[bmim] $\text{PF}_6$  两种离子液体作为两类不同性质离子液体的代表进行实验, 试验结果如下表所示。

表 2.2 条件探索实验总结<sup>a</sup>

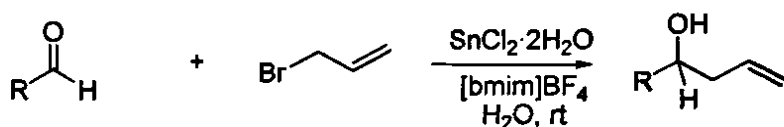


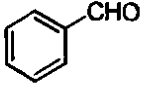
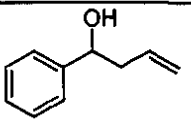
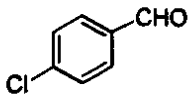
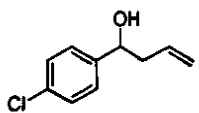
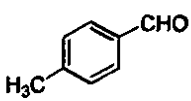
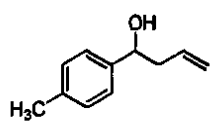
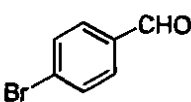
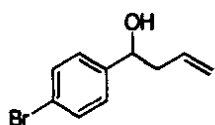
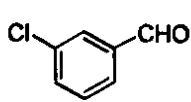
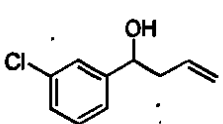
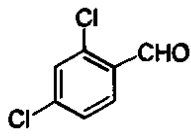
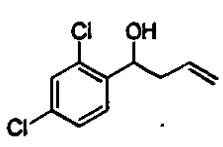
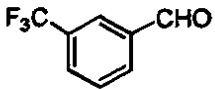
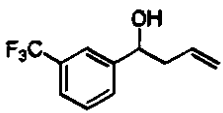
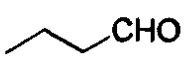
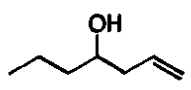
| 编号 | 离子液体                       | 水     | $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ | 现象                         | 收率(%) |
|----|----------------------------|-------|-------------------------------------------|----------------------------|-------|
| 1  | $[\text{bmim}]\text{PF}_6$ | --    | 1mmol                                     | 金属盐无明显溶解现象                 | --    |
| 2  | $[\text{bmim}]\text{BF}_4$ | --    | 1mmol                                     | 绝大部分盐溶解, 体系略有浑浊            | 45    |
| 3  | $[\text{bmim}]\text{PF}_6$ | 0.2mL | 1mmol                                     | 水与离子液体分为两层, 水层乳白色, 部分金属盐溶解 | --    |
| 4  | $[\text{bmim}]\text{BF}_4$ | 0.2mL | 1mmol                                     | 金属盐全部溶解, 体系澄清透明            | 89    |
| 5  | $[\text{bmim}]\text{BF}_4$ | 0.2mL | 0.6mmol                                   | 金属盐全部溶解, 体系澄清透明            | 88    |

<sup>a</sup> 反应底物为苯甲醛, 苯甲醛用量为 0.5mmol, 离子液体用量为 2mL, 溴丙烯用量为 1mmol。

通过探索我们发现, 在亲水性离子液体  $[\text{bmim}]\text{BF}_4$  中, 苯甲醛的烯丙基化反应能顺利发生, 而在  $[\text{bmim}]\text{PF}_6$  则不能。在反应体系中添加少量水时, 反应体系变澄清透明, 同时反应收率有明显提高。我们猜测, 这少量水有可能促进  $\text{SnCl}_2$  在体系中溶解的更好, 从而有利于反应进行。这仅是我们的猜测, 目前对这少部分水在整个反应过程中的作用仍不清楚。

我们接着对溴丙烯用量进行了调整, 最后确定了一组合适的条件来进行醛羰基的 Barbier 类型烯丙基化反应。反应在 2mL  $[\text{bmim}]\text{BF}_4$  中进行, 反应过程中要添加 0.2mL 水, 投料比为底物:  $\text{SnCl}_2$ : 溴丙烯 = 1.0 eq: 1.2 eq: 1.5 eq。优化后的试验数据结果如下表所示 (表 2.3)。

表 2.3  $\text{SnCl}_2$ - $[\text{bmim}]\text{BF}_4$  体系中醛 Barbier 类型羰基烯丙基化反应

| Entry | Substrate                                                                           | Product                                                                              | Yield (%) |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1     |    |    | 88        |
| 2     |    |    | 55        |
| 3     |    |    | 81        |
| 4     |    |    | 77        |
| 5     |    |    | 93        |
| 6     |  |  | 83        |
| 7     |  |  | 95        |
| 8     |  |  | 20        |

<sup>a</sup>Isolated yield.

分析反应结果我们发现, 芳香醛收率普遍较高 (entry 1–7), 脂肪醛收率较低 (entry 8), 这可能跟烷基的推电子效应有关。多种取代芳香醛都能发生反应, 其中, 3-三氟甲基苯甲醛反应收率最高 (entry 7)。这与三氟甲基的拉电子效应有关。当芳环上存在强供电子基甲氧基时, 反应不发生。在该体系中, 以对甲氧基苯甲醛为底物的羰基 Barbier 类型烯丙基化反应不进行。硝基取代的醛也不能发生此烯丙基化反应, 因为硝基在低价金属存在的条件下往往会被还原。类似的硝基还原问题在许多零价金属促进的羰基 Barbier 类型烯丙基化反应中被报道过<sup>11</sup>。

通过试验, 我们找到了一个体系, 在这个体系里, 醛能够被高效简便的烯丙基化得到相应的高烯丙基醇。整个反应过程不需其他金属或超声波参与, 反应条件温和。体系分散度好, 后处理方便。离子液体的使用完全避免了前人报道的因溶水剂量太少带来的产物过分粘稠结块以至于无法进行后处理问题。

离子液体作为一种绿色溶剂, 除具有不易挥发, 低毒等特点外, 还具有重复利用简便的优点。迄今为止, 已经有很多关于离子液体在反应中重复利用的报道<sup>12</sup>, 我们也开展了离子液体重复利用方面的工作。

首先, 在试管中加入  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  135mg (0.6 mmol), 离子液体  $[\text{bmim}]\text{BF}_4$  5.0mL 和  $\text{H}_2\text{O}$  0.2mL, 3-氯苯甲醛 70mg (0.5mmol) 和溴丙烯 90mg (0.75mmol), 室温搅拌反应 24h 后乙醚萃取产物。萃取过后的离子液体不经纯化直接进入下一轮反应。再按照比例投料, 如此循环。因 3-氯苯甲醛在改体系中收率较高, 因此选择它作为研究底物进行试验。试验结果如下表所示 (表 2.4)

表 2.4 离子液体的重复利用试验

| Substrate | Product | Cycle | Yield (%) <sup>a</sup> |
|-----------|---------|-------|------------------------|
|           |         | 1     | 91                     |
|           |         | 2     | 88                     |
|           |         | 3     | 87                     |
|           |         | 4     | 87                     |
|           |         | 5     | 85                     |

<sup>a</sup>Isolated yield.

从表中的结果我们看到, 反应收率随着循环的进行有下降的趋势, 但是即使是 5 个循环后收率的下降也不是非常显著。这说明我们体系中的离子液体是可以循环使用的。同时, 因该体系中  $\text{SnCl}_2$  用量为化学当量而不是催化量, 所以随着循环的进行, 反应中积累的金属氧化物或氢氧化物产物越来越多, 体系渐渐变成浆状。如果以后能找到合适的条件实现该体系中催化量  $\text{SnCl}_2$  参与反应, 离子液体循环使用的次数和意义会更大。

## 1.5 反应机理解释

经过多年的研究, 科研工作者们在零价金属参与的羰基 Barbier 类型烯丙基化反应机理上已经做了很多工作。其中的关键步是金属与烯丙基卤化物发生氧化加成形成活性的金属烯丙基中间体。低价金属盐也能与烯丙基卤化物发生氧化加成形成高价的金属烯丙基中间体。基于以上情况, 我们推测该反应的机理过程如下所示 (图 2.10)。

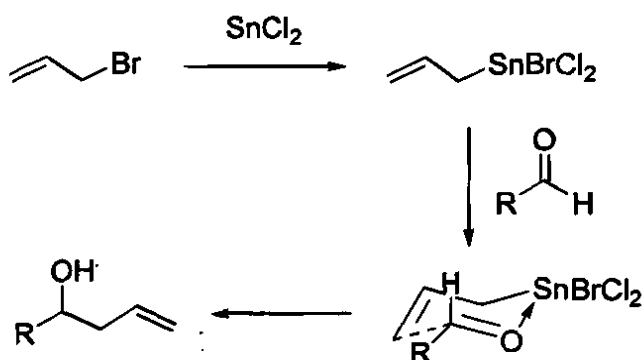


图 2.10  $\text{SnCl}_2$ -[bmim] $\text{BF}_4$  体系中醛羰基烯丙基化反应机理过程

反应开始时, 卤代烃与低价的  $\text{SnCl}_2$  发生氧化加成反应生成四价锡中间体, 该四价锡中间体与底物醛作用后经六元环过渡态完成加成过程, 得到产物高烯丙基醇。为了验证这个机理, 我们设计合成了三溴烯丙基锡 (见本章第 1.3.4 节), 以对溴苯甲醛为底物进行了三溴烯丙基锡与醛在离子液体条件下的烯丙基化反应 (yield=72%), 反应得到了与使用溴丙稀和二氯化锡作为起始烯丙基化试剂类似的结果 (yield=77%), 如图 2.11 所示。这说明反应中间体很可能就是二氯化锡与溴丙稀发生氧化加成得到的四价锡中间体。

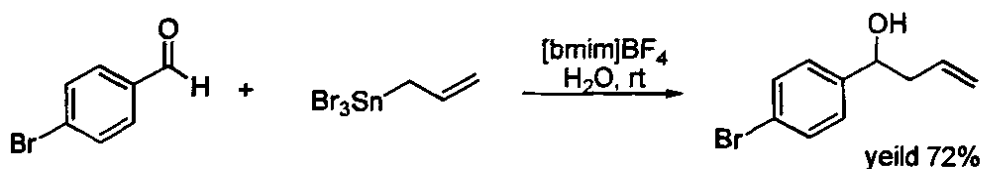


图 2.11 三溴烯丙基锡与对溴苯甲醛的反应

我们在使用核磁技术追踪反应中间体过程中也得到了该四价锡中间体存在的证据。相关数据将在稍后有关酮烯丙基化反应机理讨论部分一并列出。

## 1. 6 小结

在本部分工作中，我们主要发展了离子液体中  $\text{SnCl}_2$  参与的醛羰基 Barbier 类型烯丙基化反应体系。在该体系中， $\text{SnCl}_2$  独立促进反应进行，不需其他金属添加剂或者超声波辅助。反应操作简单，后处理方便，效率高。而且反应中使用的离子液体可以回收重复使用，体现了离子液体绿色溶剂的特点。反应通过四价烯丙基锡活性中间体进行。

## 2. 离子液体中 $\text{SnCl}_2$ 参与的醛巴豆基化和肉桂基化反应研究

### 2. 1 引言

通过以上的的工作，我们发展了离子液体中  $\text{SnCl}_2$  单独促进的醛羰基烯丙基化反应体系，该体系操作简单，反应收率很好。这为我们进一步扩展针对该反应的研究打下了良好基础。

众所周知，在羰基烯丙基化反应中，存在加成的化学选择性、区域选择性，对映选择性和非对映选择性四大选择性问题。我们在羰基反应对映选择性加成方面做了探索，具体内容总结在此篇论文稍后的章节内。我们在研究过程中对反应的化学选择性涉及很少，因为用到的参考底物都只含有一种羰基。不过有文献报道过该类反应的化学选择性问题。其中有个较成功的例子如下所示（图 2.12）。改变反应溶剂由乙醚—水体系变成乙二醇二甲醚—水体系时，溴丙烯可以选择性的由与醛羰基发生加成转变成与酮羰基发生加成<sup>13</sup>。



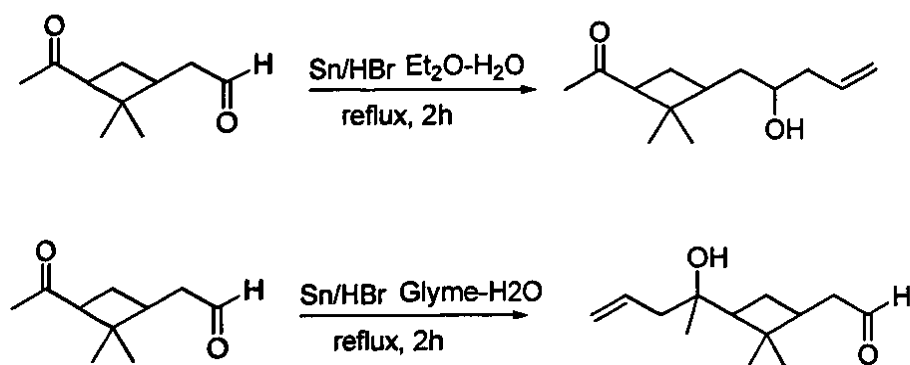
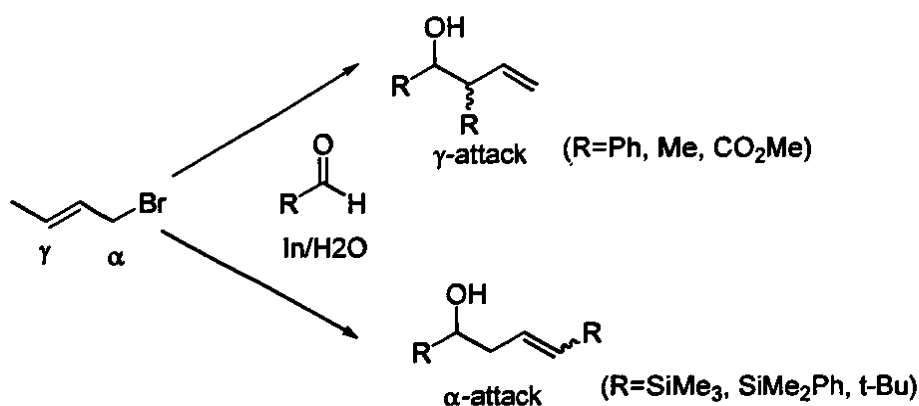


图 2.12 文献报道的羰基烯丙基化化学选择性问题

Barbier 类型羰基烯丙基化反应在区域选择性上一般表现为  $\gamma$  位加成, 以在羰基 Barbier 类型烯丙基化反应中应用较多的  $\text{In}$  为例, 反应选择性表现如下所示。除了位阻特别大的底物 (如  $\text{R}=\text{Me}_3\text{Si}$ ,  $\text{Me}_2\text{PhSi}$ ,  $t\text{-Bu}$  等) 外, 反应都是  $\gamma$  - 加成 (图 2.13) <sup>14</sup>。

图 2.13  $\text{In}$  参与的羰基 Barbier 类型烯丙基化反应区域选择性

除了图 2.13 中所示的取代溴丙烯外, 其他多种取代溴丙烯也都作为反应物进行了研究, 反应的区域选择性规律与上述规律相同, 表中列出的是从中选取的几种取代溴丙烯 (表 2.5)。

表 2.5  $\text{In}$  促进的 Barbier 类型羰基烯丙基化反应中用到的取代溴丙烯

| Entry | Substrate                                                      | Ref. | Entry | Substrate                                                     | Ref. |
|-------|----------------------------------------------------------------|------|-------|---------------------------------------------------------------|------|
| 1     | $\text{RO}_2\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{Br}$ | 15   | 3     |                                                               | 16   |
| 2     | $\text{Ph}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{Br}$           | 17   | 4     | $\text{F}_3\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{Br}$ | 18   |

在非对映选择性上, 醛羰基 Barbier 类型烯丙基化反应往往表现为 *anti* 选择性。在 Roy 等人报道的  $\text{CuCl}_2$ – $\text{SnCl}_2$  体系中, 反应为  $\gamma$  加成, 产物以 *anti* 构型为主 (图 2.14)<sup>19</sup>。

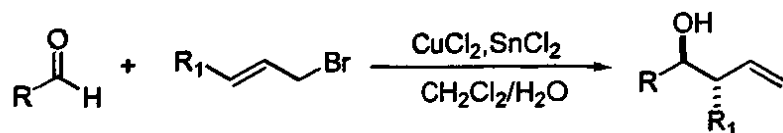


图 2.14  $\text{CuCl}_2$ – $\text{SnCl}_2$  促进的羰基 Barbier 类型烯丙基化反应

Masuyama 等人在  $\text{Sn}(\text{II})$  卤化物参与的羰基烯丙基化反应区域选择性和非对映选择性上做了较多研究。在试验过程中, 他们尝试了多种二价锡盐, 如  $\text{SnCl}_2$ ,  $\text{SnBr}_2$  和  $\text{SnI}_2$ , 还使用了多种溶剂体系, 如  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ – $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{DMI}$ – $\text{H}_2\text{O}$  和  $\text{THF}$ – $\text{H}_2\text{O}$ , 同时还考察了多种助剂如  $\text{TBABr}$  和  $\text{TBAF}$ , 总结出一些规律。

Masuyama 等人通过实验发现, 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ – $\text{H}_2\text{O}$  体系中,  $\text{SnBr}_2$  能促进巴豆基溴与醛的加成反应, 反应为  $\alpha$  加成。当在反应体系中添加  $\text{TBABr}$  后, 反应由  $\alpha$  加成变成  $\gamma$  加成, 产物构型以 *anti* 构型为主。但在  $\text{DMI}$ – $\text{H}_2\text{O}$  体系中,  $\text{SnI}_2/\text{TBAI}/\text{NaI}$  能使反应以  $\gamma$  加成方式进行, 但是产物构型 *syn* 构型为主 (图 2.15)<sup>20</sup>。

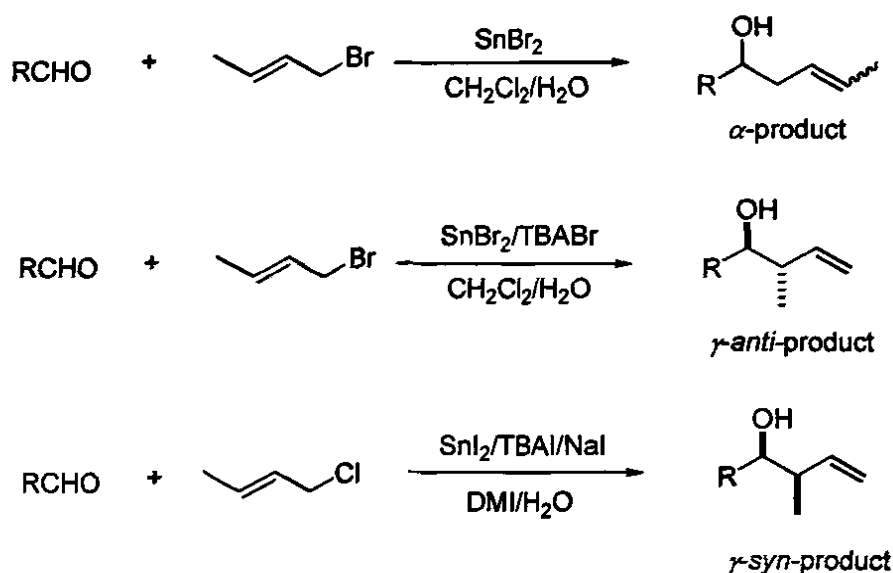


图 2.15 Masuyama 等人关于  $\text{Sn}(\text{II})$  盐参与羰基烯丙基化反应选择性研究

## 2.2 课题设计

通过前面的工作,我们找到了离子液体中  $\text{SnCl}_2$  促进的羰基 Barbier 类型烯丙基化反应体系,成功的实现了该体系中的羰基烯丙基化反应。接下来,我们需要把这部分工作进行拓展,通过更取代的烯丙基卤化物来考察该烯丙基化反应在离子液体体系中的区域选择选择性和非对映选择性。这部分工作是前面工作的延续,也是进一步总结该烯丙基化反应在离子液体体系中规律的需要。

## 2.3 实验部分

### 2.3.1 仪器与药品

$^1\text{H}$  NMR 测定时使用 Bruker AV300 ( $^1\text{H}$  300MHz) 或 Varian Mercury Plus 400 ( $^1\text{H}$  400MHz)核磁共振仪。

柱层析固定相为硅胶。TLC 分析使用的硅胶为硅胶 GF<sub>254</sub>, 产物高烯丙基醇使用如下配制的显色剂浸泡后热风枪烘干加热显色追踪。显色剂配比: ammonium molybdate (2.5 g) and ceric sulfate (1 g) in concentrated  $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}$  (10 mL/90 mL)。

所用的溶剂均为分析纯,全部经过干燥处理;溴丙烯、苯甲醛和正丁醛经蒸馏(减压蒸馏)提纯;4-甲基苯甲醛、4-氯苯甲醛、4-溴苯甲醛、3-氯苯甲醛、2,4-二氯苯甲醛和3-三氟甲基苯甲醛购自 Acros 或 Fluka。巴豆基溴,肉桂基溴均购自 Acros。

离子液体由本实验室制备,部分试剂经常规处理。

### 2.3.2 离子液体中 $\text{SnCl}_2$ 促进的醛巴豆基化反应实验操作

在 10mL 的试管中加入  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  135mg(0.6 mmol), 离子液体[bmim] $\text{BF}_4$  2.0mL 和  $\text{H}_2\text{O}$  0.2mL, 搅拌,  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  溶解得到澄清透明溶液。在其中加入巴豆基溴 90mg (0.75mmol) 和 3-氯苯甲醛 101mg (0.5mmol), 室温搅拌反应 24h。反应结束后用乙醚萃取反应体系, 每次 5mL, 萃取三次。有机层合并后旋干溶剂。柱层析纯化粗产品得到目标高烯丙基醇。洗脱剂为正己烷: 乙酸乙酯 = 10: 1。反应产物比例经  $^1\text{H}$  NMR 分析得到。

2. 3. 3 离子液体中  $\text{SnCl}_2$  促进的醛肉桂基化反应实验操作

在 10mL 的试管中加入  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  135mg (0.6 mmol), 离子液体  $[\text{bmim}]\text{BF}_4$  2.0mL 和  $\text{H}_2\text{O}$  0.2mL, 搅拌,  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  溶解得到澄清透明溶液。在其中加入肉桂基溴 147mg (0.75mmol) 和 3-苯甲醛 101mg (0.5mmol), 室温搅拌反应 24h。反应结束后用乙醚萃取反应体系, 每次 5mL, 萃取三次。有机层合并后旋干溶剂。柱层析纯化粗产品得到目标高烯丙基醇。洗脱剂为正己烷: 乙酸乙酯 = 10: 1。反应产物比例经  $^1\text{H NMR}$  分析得到。

## 2. 4 结果与讨论

试验开始时, 我们把离子液体中  $\text{SnCl}_2$  促进的羰基 Barbier 型烯丙基化反应条件移至到羰基的巴豆基和肉桂基化反应中, 反应顺利进行, 收率较高。具体试验结果如下表所示。

表 2.6  $\text{SnCl}_2$ - $[\text{bmim}]\text{BF}_4$  体系中羰基巴豆基化和肉桂基化反应

| Entry | R                                     | R <sup>2</sup> | Yield(%) <sup>a</sup> | $\gamma(\text{anti}:\text{syn}) : \alpha^b$ |
|-------|---------------------------------------|----------------|-----------------------|---------------------------------------------|
| 1     | $\text{C}_6\text{H}_5$                | Me             | 97                    | 90(72:28) : 10                              |
| 2     | 4- $\text{ClC}_6\text{H}_4$           | Me             | 95                    | 88(74:26) : 12                              |
| 3     | 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$  | Me             | 92                    | 92(69:31) : 9                               |
| 4     | 4- $\text{BrC}_6\text{H}_4$           | Me             | 98                    | 92(75:25) : 8                               |
| 5     | 3- $\text{ClC}_6\text{H}_4$           | Me             | 94                    | 92(75:25) : 8                               |
| 6     | 2- $\text{ClC}_6\text{H}_4$           | Me             | 86                    | 80(27:73) : 20                              |
| 7     | 2-Cl-4- $\text{ClC}_6\text{H}_3$      | Me             | 90                    | 71(23:77) : 19                              |
| 8     | 4- $\text{NO}_2 \text{C}_6\text{H}_4$ | Me             | Trace                 | --                                          |

第二章 离子液体中  $\text{SnCl}_2$  参与的醛烯丙基化反应研究

|    |                                       |    |       |              |
|----|---------------------------------------|----|-------|--------------|
| 9  | $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$   | Me | Trace | --           |
| 10 | $\text{C}_6\text{H}_5$                | Ph | 95    | 99(99:1) : 1 |
| 11 | 4- $\text{ClC}_6\text{H}_4$           | Ph | 96    | 99(99:1) : 1 |
| 12 | 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$  | Ph | 85    | 99(99:1) : 1 |
| 13 | 3- $\text{ClC}_6\text{H}_4$           | Ph | 95    | 99(99:1) : 1 |
| 14 | 2-Cl-4- $\text{ClC}_6\text{H}_3$      | Ph | 70    | 99(99:1) : 1 |
| 15 | 4- $\text{NO}_2 \text{C}_6\text{H}_4$ | Ph | Trace | --           |
| 16 | $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$   | Ph | 68    | 99(99:1) : 1 |

<sup>a</sup>Total isolated yields including all the isomers.

<sup>b</sup>Ratio was determined by 400Hz  $^1\text{H}$ NMR (Varian Mercury Plus 400) and/or GC(Agilent-6890N HP-5).

从结果上我们可以看出, 醛在该体系中可以高效的被巴豆基化 (entry 1—entry 7) 和肉桂基化 (entry 10—entry 14, entry 16)。对巴豆基化反应来说, 芳香醛收率很高, 但脂肪醛几乎分离不到产物。醛在  $\text{SnCl}_2$ —[bmim] $\text{BF}_4$  体系中发生巴豆基化反应时, 反应为  $\gamma$  加成, 产物构型以 *anti* 为主。芳香醛和脂肪醛都可以在  $\text{SnCl}_2$ —[bmim] $\text{BF}_4$  体系中发生肉桂基化反应。肉桂基化反应选择性很高, 反应为反应为  $\gamma$  加成, 产物构型为 *anti*。

值得一提的是 2-氯苯甲醛和 2, 4-二氯苯甲醛在巴豆基化反应中表现出与其他醛相反的 *syn* 选择性 (entry 6, 7)。这可能是因为苯环邻位上氯的空间位阻影响, 使得反应过程由环状过渡态变成非环状过渡态而引起的。与烯丙基化反应类似, 硝基取代醛仍不能被很好的巴豆基化或肉桂基化。硝基在反应过程中被低价金属化合物还原的问题依然存在。这也是 Barbier 类型烯丙基化反应中常见问题。

因产物高烯丙基醇为非对映异构体, 性质及其相似, 很难将其使用柱层析方式分离计算非对映异构体比例。在产物异构体比例确认问题上我们使用了核磁手段。在两种异构体混合物的核磁谱图上将两者对应峰分别归属后, 用峰面积之比来确定两种异构体之间的比例。下面以苯甲醛发生巴豆基化反应得到的异构体混合产物核磁谱图为例来说明我们在试验中使用的定量方法。

我们截取了苯甲醛反应结束后的最终纯化产物核磁谱图一部分, 如图 2.16

所示。根据文献调查，我们找到了前人分离到的两种非对映异构体各自的氢谱化学位移值<sup>21</sup>，参照这些数据，我们在产物的核磁谱图上将异构体的峰各自归属清楚。如图示，我们用◆标示 *anti* 异构体，用●标示 *syn* 异构体， $\gamma$ 加成两个异构体各自对应峰如下。从峰面积上比上我们可以计算出，两种异构体比例应该为 *anti*: *syn* = 100: 40。经过换算后为 72: 28 (表 2.5, entry 1)。图中▲所示为 $\alpha$ 加成产物特征峰，同样从峰面积比比上我们可以计算出 $\alpha$ 加成和 $\gamma$ 加成两种产物比例为 $\gamma$ :  $\alpha$  = 140: 16。经过换算后为 90: 10 (表 2.5, entry 1)。

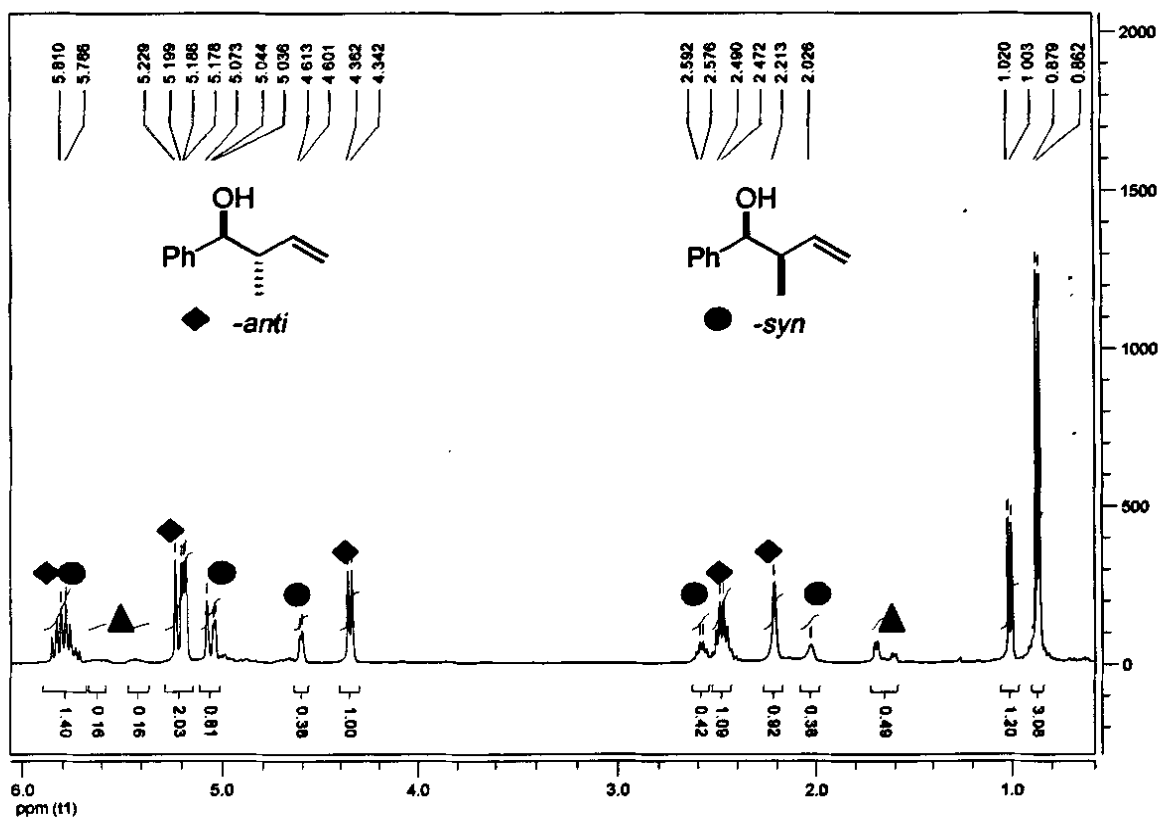


图 2.16  $\text{SnCl}_2$ -[bmim] $\text{BF}_4$  体系中苯甲醛巴豆基化产物核磁谱图

在研究醛肉桂基化反应产物比例时，我们使用了同样的策略，这里就不再赘述了。

## 2.5 反应机理解释

关于羰基 Barbier 类型巴豆基化和肉桂基化反应机理研究报道已不鲜见，我们在前人工作的基础上，推测  $\text{SnCl}_2$ -[bmim] $\text{BF}_4$  体系中醛羰基 Barbier 类型巴

豆基化和肉桂基化反应遵从以下机理(图 2.17)。

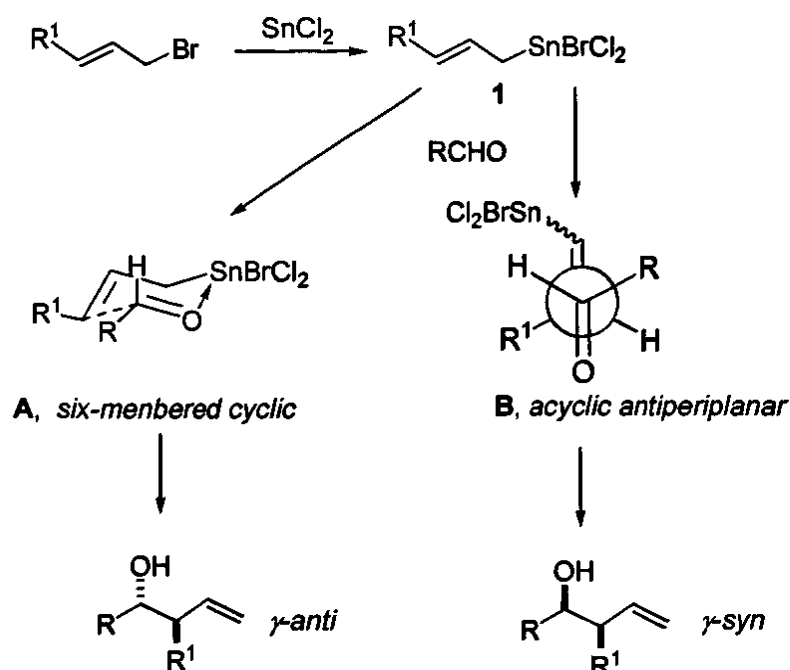
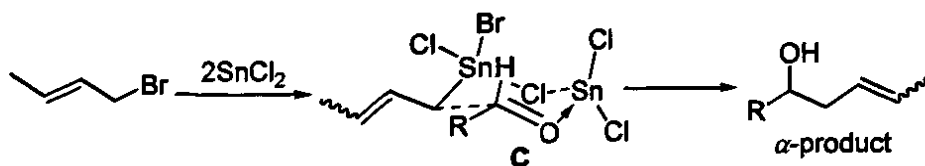


图 2.17  $\text{SnCl}_2$ —[bmim] $\text{BF}_4$  体系中醛巴豆基化和肉桂基化反应 $\gamma$ 加成机理

反应开始时, 烯丙基卤化物与  $\text{SnCl}_2$  发生氧化加成反应得到烯丙基锡中间体 **1**, 该中间体与醛作用, 经六元环过渡态 **A** 完成加成反应得到 $\gamma$ -*anti* 加成产物。反应中产生的 $\gamma$ -*syn* 加成产物是经历非环状过渡态 **B** 形成的。因氧化加成得到的烯丙基四价锡中间体有较好的配位能力, 因此大部分反应经六元环过渡态完成, 使得产物中 $\gamma$ -*anti* 产物占大多数。但是当底物醛中烷基空间位阻过大时, 反应趋于经历非环状过渡态而得到 $\gamma$ -*syn* 为主的加成产物。如表 2.5, entry 6 和 entry 7 所示, 2-氯苯甲醛和 2, 4-二氯苯甲醛加成产物构型以 $\gamma$ -*syn* 为主, 这是因为底物邻位氯原子位阻过大而使得反应趋于经历非环状过渡态, 从而导致产物选择性恰好与其他底物相反。

在醛肉桂基化反应中, 处于平伏键位的苯基对六元环过渡态有很好的稳定作用, 致使醛肉桂基化反应历程单一, 反应选择性较巴豆基化反应高。

$\alpha$ 加成产物可能是遵从以下机理形成的(图 2.18)。

图 2.18  $\text{SnCl}_2$ -[bmim] $\text{BF}_4$  体系中醛巴豆基化和肉桂基化反应 $\alpha$ 加成机理

过渡态 C 解释了 $\alpha$ 加成产物产生机理。在自然状态下,  $\text{SnCl}_2$  并不是以单体形式存在。在  $\text{SnCl}_2$  晶体中, 存在许多氯桥键, 这些氯桥键把锡原子连接到一起。另一方面, 有文献报道了由三分子二溴化锡生成类似的 $\mu$ -溴二锡结构  $[\text{Br}_2\text{Sn}-\text{Br}-\text{SnBr}_2]^{22}$ 。该中间体具有弱亲核性, 通过环状过渡态得到 $\alpha$ 加成产物。

## 2. 6 小结

这部分工作主要是对  $\text{SnCl}_2$ -[bmim] $\text{BF}_4$  体系应用范围进行拓展。通过试验我们发现, 我们的  $\text{SnCl}_2$ -[bmim] $\text{BF}_4$  体系不仅可以促进简单溴丙烯与醛羰基的 Barbier 型加成反应, 同时还可以促进取代溴丙烯, 例如巴豆基溴和肉桂基溴, 对醛羰基的 Barbier 型加成。

在  $\text{SnCl}_2$ -[bmim] $\text{BF}_4$  体系中, 醛能够被高效的巴豆基化, 得到相应高烯丙基醇。在发生巴豆基化反应时, 反应以 $\gamma$ 加成为主,  $\gamma$ 加成产物以 *anti* 构型构型为主, 另有小部分底物经历不同反应机理后得到 $\gamma$ -*syn* 加成产物和 $\alpha$ 加成产物。

在  $\text{SnCl}_2$ -[bmim] $\text{BF}_4$  体系中, 醛的巴豆基化反应同样收率很高。与巴豆基化反应相比, 醛的肉桂基化反应选择性更好, 产物更单一。该反应为 $\gamma$ 加成, 产物构型为 *anti*。

我们在这部分工作中提出了反应进行的可能机理, 对上述反应中区域选择性和非对映选择性的产生进行了解释。

## 3. 离子液体中 $\text{SnBr}_2$ 参与的羰基烯丙基化和巴豆基化反应

### 3. 1 课题设计

在完成  $\text{SnCl}_2$  促进的离子液体中羰基烯丙基化反应研究后, 我们着手拓展  $\text{Sn}(\text{II})$  盐的范围, 以考察其他  $\text{Sn}(\text{II})$  盐在此类反应中的应用。



### 3. 2 实验部分

#### 3. 2. 1 仪器与药品

$^1\text{H}$  NMR 测定时使用 Bruker AV300 ( $^1\text{H}$  300MHz) 或 Varian Mercury Plus 400 ( $^1\text{H}$  400MHz)核磁共振仪。

柱层析固定相为硅胶。TLC 分析使用的硅胶为硅胶 GF<sub>254</sub>，产物高烯丙基醇使用如下配制的显色剂浸泡后热风枪烘干加热显色追踪。显色剂配比：ammonium molybdate (2.5 g) and ceric sulfate (1 g) in concentrated  $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}$  (10 mL/90 mL)。

所用的溶剂均为分析纯，全部经过干燥处理；溴丙烯、苯甲醛和正丁醛经蒸馏（减压蒸馏）提纯；4-甲基苯甲醛、4-氯苯甲醛、4-溴苯甲醛、3-氯苯甲醛、2, 4-二氯苯甲醛和 3-三氟甲基苯甲醛购自 Acros 或 Fluka。巴豆基溴，肉桂基溴均购自 Acros。

离子液体由本实验室制备，部分试剂经常规处理。

#### 3. 2. 2 离子液体中 $\text{SnBr}_2$ 参与的醛烯丙基化反应实验操作

在 10mL 的试管中加入  $\text{SnBr}_2$  166mg(0.6 mmol)，离子液体[bmim] $\text{BF}_4$  2.0mL 和  $\text{H}_2\text{O}$  0.2mL，搅拌。在其中加入溴丙烯 90mg(0.75mmol)和 3-氯苯甲醛 70mg (0.5mmol)，室温搅拌反应 24h。反应结束后用乙醚萃取反应体系，每次 5mL，萃取三次。有机层合并后旋干溶剂。柱层析纯化粗产品得到目标高烯丙基醇。洗脱剂为正己烷：乙酸乙酯=10：1。

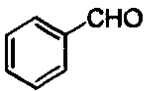
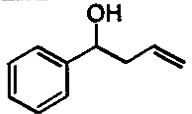
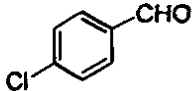
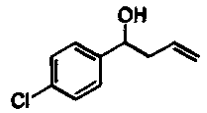
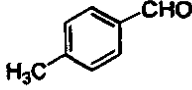
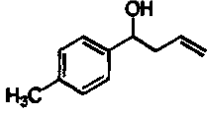
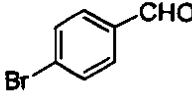
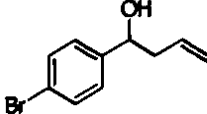
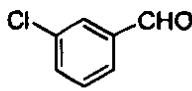
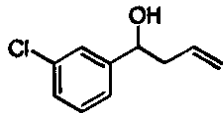
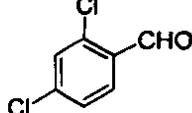
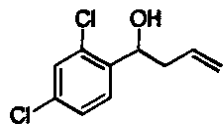
#### 3. 2. 2 离子液体中 $\text{SnBr}_2$ 参与的醛巴豆基化反应实验操作

在 10mL 的试管中加入  $\text{SnBr}_2$  166mg(0.6 mmol)，离子液体[bmim] $\text{BF}_4$  2.0mL 和  $\text{H}_2\text{O}$  0.2mL，搅拌。在其中加入巴豆基溴 90mg (0.75mmol)和 3-氯苯甲醛 101mg (0.5mmol)，室温搅拌反应 24h。反应结束后用乙醚萃取反应体系，每次 5mL，萃取三次。有机层合并后旋干溶剂。柱层析纯化粗产品得到目标高烯丙基醇。洗脱剂为正己烷：乙酸乙酯=10：1。反应产物比例经  $^1\text{H}$  NMR 分析得到。

## 3.3 结果与讨论

下表中所示为离子液体中  $\text{SnBr}_2$  促进的醛烯丙基化反应

表 2.7 离子液体中  $\text{SnBr}_2$  促进的醛烯丙基化反应

| $\text{R}-\text{CHO} + \text{Br}-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2 \xrightarrow[\text{H}_2\text{O, rt}]{\text{SnBr}_2, [\text{bmim}]\text{BF}_4} \text{R}-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ |                                                                                     |                                                                                      |                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Entry                                                                                                                                                                                                          | Substrate                                                                           | Product                                                                              | Yield (%) <sup>a</sup> |
| 1                                                                                                                                                                                                              |    |    | 68                     |
| 2                                                                                                                                                                                                              |    |    | 34                     |
| 3                                                                                                                                                                                                              |   |   | 52                     |
| 4                                                                                                                                                                                                              |  |  | 38                     |
| 5                                                                                                                                                                                                              |  |  | 43                     |
| 6                                                                                                                                                                                                              |  |  | 55                     |

<sup>a</sup>Isolated yield.

从表中数据我们可以看出,  $\text{SnBr}_2$  能在离子液体  $[\text{bmim}]\text{BF}_4$  体系中促进醛烯基烯丙基化反应。但反应收率较  $\text{SnCl}_2$  促进的醛烯基烯丙基化反应低。脂肪醛在该体系中收率很低。

在此工作基础上我们把溴丙烯换成巴豆基溴, 以此来考察  $\text{SnBr}_2$  促进的烯基烯丙基化反应的区域选择性和非对映选择性。试验结果如表 2.8 所示。

表 2.8 离子液体中  $\text{SnBr}_2$  促进的羰基巴豆基化反应

| Entry | Substrate | Yield(%) <sup>a</sup> | $\gamma(\text{anti}:\text{syn}): \alpha$ |
|-------|-----------|-----------------------|------------------------------------------|
| 1     |           | 57                    | 87(71:29):13                             |
| 2     |           | 69                    | 23(17:83):77                             |
| 3     |           | 45                    | 24(32:68):76                             |
| 4     |           | 71                    | 91(67:33):9                              |
| 5     |           | 46                    | 20(15:85):80                             |
| 6     |           | 57                    | 90(66:34):10                             |

<sup>a</sup>Isolated yield.

从表 2.8 中我们可以看出,  $\text{SnBr}_2$  能促进离子液体中醛巴豆基化反应。但是与  $\text{SnCl}_2$  促进的巴豆基化反应相比,  $\text{SnBr}_2$  促进的反应收率低。同时, 我们并没有在反应选择性上发现确定的规律。对有些底物而言, 反应以  $\gamma$  加成为主, 而对有些底物而言,  $\alpha$  产物却是主要产物。

### 3. 4 机理解释

从试验结果来看,  $\text{SnBr}_2$  在我们的离子液体体系中并不是一个促进醛烯丙

基化反应的好选择。我们在  $\text{SnBr}_2$  促进醛烯丙基化反应机理解释方面仅做了有限量工作。

我们认为,  $\text{SnBr}_2$  在反应过程中经历一个类似于  $\text{SnCl}_2$  的过程。因为溴丙烯与  $\text{SnBr}_2$  氧化加成得到的三溴烯丙基锡中间体在空间位阻上大于溴丙烯与  $\text{SnCl}_2$  氧化加成得到的二溴一氯烯丙基锡。这造成了环状过渡态和非环状过渡态之间差别变小, 反应在过渡态上可变性更强。也就是说, 在这种情况下, 很难确定该反应优先倾向于哪种过渡态, 可能底物的差异等因素就能影响整个反应经历的过渡态, 造成反应非对映选择性低。

同样是因为 Br 的原因, 使得  $\text{SnBr}_2$  中溴桥作用比  $\text{SnCl}_2$  中氯桥作用强。这也使得生成双锡中间体得到 $\alpha$ 加成产物变得比  $\text{SnCl}_2$  促进的反应更容易。从而导致部分底物在加成中表现出 $\alpha$ 区域选择性。

### 3. 5 小结

总体来讲, 离子液体中  $\text{SnBr}_2$  促进的醛羰基烯丙基化反应和巴豆基化反应在收率上比  $\text{SnCl}_2$  促进的相似反应低。而且在反应选择性问题上,  $\text{SnBr}_2$  促进的此类反应选择性更复杂多变。我们目前还未能总结出  $\text{SnBr}_2$  促进的此类反应的选择性规律。与  $\text{SnCl}_2$  相比, 在我们的体系中,  $\text{SnBr}_2$  不是一个好选择。

## 4. 总结

羰基的 Barbier 型烯丙基化反应因其操作简单, 反应效率高而受到有机化学工作者的关注。在这个章节中, 我们通过试验, 发展了一套  $\text{SnCl}_2$ -[bmim] $\text{BF}_4$  体系, 实现了温和条件下的羰基 Barbier 型烯丙基化反应, 该体系具有一下特点:

1. 反应为  $\text{SnCl}_2$  单独促进, 无需其他金属或超声波等辅助手段参与。反应收率较好。
2. 反应由烯丙基卤化物起始, 具备 Barbier 类型反应起始原料简单, 反应原子经济性高的特点。 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  可直接用于反应体系, 无需除去结晶水, 并且  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  成本低廉。

3. 离子液体应用到反应体系中后，反应体系分散度好，不粘稠，不结块，后处理简便。避免了前人在报道中提到的后处理操作问题。
4. 离子液体可不经处理直接循环使用，体现了离子液体作为绿色溶剂的优点。

该  $\text{SnCl}_2$ -[bmim] $\text{BF}_4$  体系应用范围不仅仅限于醛羰基的烯丙基化反应，醛羰基巴豆基化反应和肉桂基化反应都可以在该体系中进行。反应收率都很好。

醛巴豆基化反应在该体系中表现为 $\gamma$ 位加成，产物构型以 *anti* 为主，少量产物为 *syn* 构型。同时有少部分底物发生 $\alpha$ 位加成。醛肉桂基化反应选择性单一，为 $\gamma$ 位加成，产物构型为 *anti*。

通过对前人工作的总结和自己思考，我们提出了  $\text{SnCl}_2$ -[bmim] $\text{BF}_4$  体系中醛羰基 Barbier 类型烯丙基化反应机理。从机理上解释了反应过程和反应选择性产生原因，更进一步加深了对该体系中羰基烯丙基化反应的理解。

同时我们还考察了  $\text{SnBr}_2$  在此体系中的应用。但试验结果表明，反应收率和选择性均有明显下降。

## 参考文献

1. Masuyama, Y.; Takahara, J. P.; Kurusu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *110*, 4473
2. Masuyama, Y.; Takahara, T. P.; Kurusu, Y. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3437
3. Okano, T.; Kiji, J.; Doi, T. *Chem. Lett.* **1998**, 5.
4. Roy et al. found that  $\text{Cu(II)/Sn(II)}$  can also mediate allylation of disulfides and diselenides and carbonyl propargylation presumably using the same mechanism see: (a) Kundu, A.; Prabhakar, S.; Vairamani, M.; Roy, S. *Organometallics* **1999**, *18*, 2782; (b) Kundu, A.; Roy, S. *Organometallics* **2000**, *19*, 105; (c) Sinha, P.; Kundu, A.; Roy, S.; Prabhakar, S.; Vairamani, M.; Sankar, A. R.; Kunwar, A. C. *Organometallics* **2001**, *20*, 157; (d) Sinha, P.; Roy, S. *Chem. Commun.* **2001**, 1798.
5. Tan, X.-H.; Shen, B.; Liu, L.; Guo, Q.-X. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9373-9376.
6. (a) Imai, T.; Niashida, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 277; (b) Nishida, M.; Tozawa, T.; Yamada, K.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1996**, 1125.
7. Tan, X.-H.; Shen, B.; Zhao, H.; Liu, L.; Guo, Q.-X. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1833-1835.
8. Tan, X.-H.; Hou, Y.-Q.; Huang, C.; Liu, L.; Guo, Q.-X. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6129.
9. Wang, J.; Yuan, G.; Dong, C.-Q. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 286-287.
10. Miao, W.; Chung, L. W.; Wu, Y.-D.; Chan, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13326
11. (a) Wada, M.; Ohki, H.; Akiba, K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 708. (b) Estevam, I. S.; Bieber, L. W. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 667. (c) Zhang, W.-C.; Li, C.-J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3230. (d) Li, C.-J.; Meng, Y.; Yi, X.-H.; Ma, J.; Chan, T.-H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7498.
12. (a) Yao, Q. *Org. Lett.* **2002**, *4*(13), 2197-2199. (b) Gutowski, K. E.; Broker, G. A.; Willauer, H. D.; Huddleston, J. G.; Swatloski, R. P.; Holbrey, J. D.; Rogers, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*(22), 6632-6633. (c) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, Ch. S.; Rajasekhar, K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*(6), 2525-2527. (d) Xiao,

- J.-C.; Twamley, B.; Shreeve, J. M. *Org. Lett.* **2004**, 6(21), 3845-3847.
13. Wu, S. H.; Huang, B. Z.; Zhu, T. M.; Yiao, D. Z.; Chu, Y. K., *Acta. Chim. Sinica.* **1990**, 48, 372.
14. Isaac, M. B.; Chan, T.-H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8957.
15. (a) Diana, S.-C. H.; Sim, K.-Y.; Loh, T.-P. *Synlett* **1996**, 263. (b) Kumar, S.; Kaur, P.; Chimni, S. S. *Synlett* **2002**, 573. (c) Cha, J. H.; Pae, A. N.; Choi, K. I. I.; Cho, Y. S.; Koh, H. Y.; Lee, E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2079.
16. Khan, F. A.; Prabhudas, B. *Tetrahedron* **2000**, 56, 7595
17. (a) Isaac, M. B.; Paquette, L. A. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5333. (b) Loh, T.-P.; Hu, Q.-Y.; Vittal, J. J. *Synlett* **2000**, 523.
18. Loh, T.-P.; Li, X.-R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 869.
19. Kundu, A.; Prabhakar, S.; Variamani, M.; Roy, S. *Organometallics*, **1997**, 16, 4796.
20. Ito, A.; Kishida, M.; Karasa, Y.; Masuyama, Y. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 494.
21. Yamamoto, Y.; Yatagai, H.; Maruyama, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 1969
22. Donaldson, J. D. *Prog. Inorg. Chem.* **1967**, 8, 287.

第三章 离子液体中  $\text{SnCl}_2$  参与的酮烯丙基化反应研究

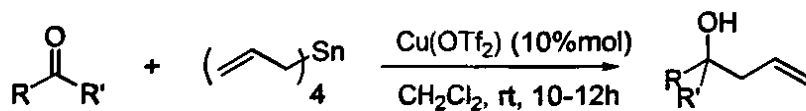
## 1. 引言

近几年来,关于羰基烯丙基化反应的报道层出不穷,化学工作者们发展了一系列有效体系实现羰基烯丙基化反应以制备高烯丙基醇。在这些报道中,绝大部分都是关于醛羰基烯丙基化反应的,对于酮羰基烯丙基化反应的报道很少。这是因为酮羰基因受附近两个烃基链供电子效应影响,羰基碳亲电性变小,使得酮羰基的亲核加成反应活性低,难发生酮烯丙基化反应。同时,酮羰基周围空间位阻较醛羰基较大,这也是酮羰基难发生烯丙基化反应的一个原因。

事实上,许多报道的关于醛羰基烯丙基化反应的条件和方法并不能移至到酮羰基烯丙基化上,总起来讲,不仅仅是针对烯丙基化反应,选择性的对酮羰基加成得到季碳中心的反应相对来说都是很有挑战性的<sup>1</sup>。

尽管酮羰基烯丙基化反应难度较大,近几年来还是出现了一些效果较好的报道。在这些报道中,最常见的烯丙基供体仍是烯丙基锡烷,烯丙基硼烷等。与关于醛方面的工作相似,使用此类烯丙基供体对酮羰基烯丙基化反应研究的相对完善。下面是几个相关的例子。

Singh 等人报道了四烯丙基锡为烯丙基供体,  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  参与的酮烯丙基化反应<sup>2</sup>。(表 3.1)

表 3.1  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  催化的酮烯丙基化反应

| Entry | Substrate                               | Yield(%) | Entry | Substrate                                 | Yield(%) |
|-------|-----------------------------------------|----------|-------|-------------------------------------------|----------|
| 1     | $\text{PhCOCH}_3$                       | 72       | 5     | $\text{PhCOCH}_2\text{Cl}$                | 61       |
| 2     | $\text{PhCOCH}_2\text{CH}_3$            | 84       | 6     | $p\text{-BrC}_6\text{H}_4\text{COCH}_3$   | 98       |
| 3     | $\text{PhCO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ | 82       | 7     | $p\text{-HO-C}_6\text{H}_4\text{COCH}_3$  | 73       |
| 4     | $\text{PhCOPh}$                         | 81       | 8     | $p\text{-MeO-C}_6\text{H}_4\text{COCH}_3$ | 85       |



从反应结果可以看出,  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  能有效的催化四烯丙基锡对酮羰基的加成, 反应收率较好。

Tagliavini 等人报道, 四烯丙基锡能在 BINOL-Ti 配合物作用对醛进行对映选择性加成反应。反应具有中等及中等以上选择性。反应中的催化剂是由 BINOL 与  $\text{TiCl}_2(\text{O-iPr})$  作用得到(图 3.1)<sup>3, 4</sup>。

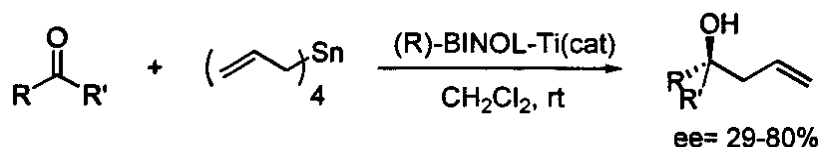


图 3.1 BINOL-Ti 催化的酮烯丙基化反应

Walsh 等人在 2002 年报道了一个选择性更好的 BINOL-Ti 体系, 反应选择性有较大提高<sup>5, 6</sup>。反应如下所示(图 3.2)。该反应催化剂制备简单, 只需要将图示原料在氮气下混合, 室温搅拌就可得到, 操作简单。

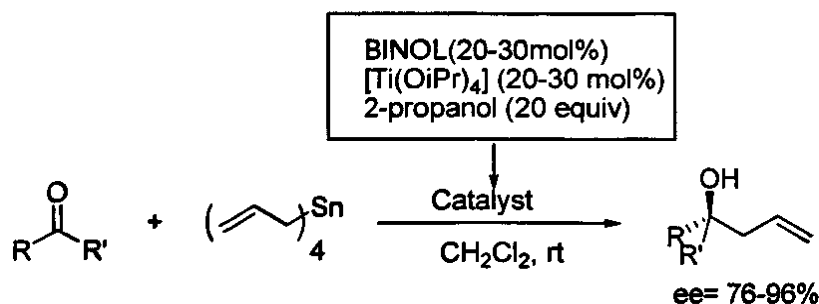
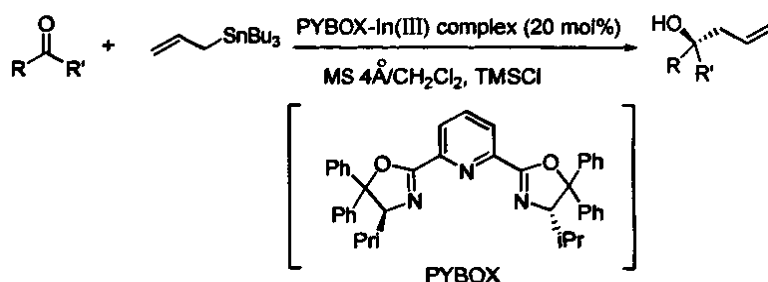
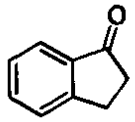
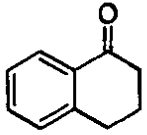


图 3.2 Walsh 等人报道的 BINOL-Ti 体系羰基烯丙基化反应

Teck-Peng Loh 等人报道了使用三丁基烯丙基锡和 PYBOX 配体在  $\text{InCl}_3$  存在下对酮对映选择性加成反应(表 3.2)。从结果可以看得到反应选择性从中等到高<sup>7</sup>。

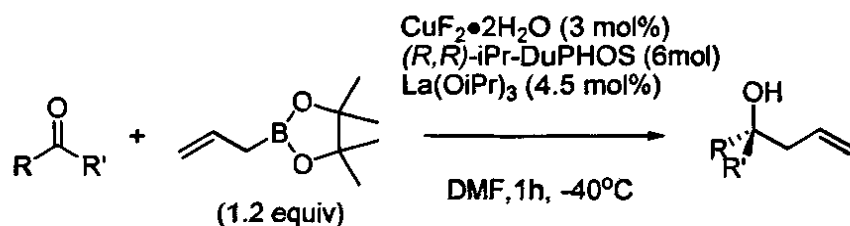
表 3.2 PYBOX-In(III) 催化的酮烯丙基化反应

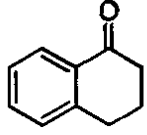
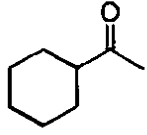


| Entry | Substrat                                                                          | Yield (%) | Ee (%) |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------|
| 1     | $\text{PhCOCH}_3$                                                                 | 80        | 62 R   |
| 2     | $p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{COCH}_3$                                           | 85        | 67 R   |
| 3     |  | 90        | 95 R   |
| 4     |  | 68        | 84 R   |

除以上使用烯丙基锡烷作为烯丙基供体进行的酮烯丙基化反应外, 烯丙基硼烷也在酮烯丙基化反应中有应用<sup>8</sup> (表 3.3)。下表所示的是烯丙基硼烷在  $\text{CuF}_2$  等催化剂作用下对酮的烯丙基化反应。

表 3.3 烯丙基硼烷参与的酮烯丙基化反应



| Entry | Substrate                                                                           | Yield (%) | Ee (%) |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------|
| 1     | $\text{PhCOCH}_3$                                                                   | 94        | 82     |
| 2     | $p\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{COCH}_3$                                   | 89        | 84     |
| 3     | $m\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{COCH}_3$                                   | 83        | 83     |
| 4     | $(\text{CH}_3)_3\text{CCOCH}_3$                                                     | 99        | 91     |
| 5     |  | 88        | 84     |
| 6     |  | 87        | 90     |

上面的例子都是使用烯丙基锡烷, 硼烷等进行的酮烯丙基化反应报道, 这方

面研究相对较多, 发展相对完善。关于 Barbier 类型酮烯丙基化反应的报道与之相比在数量上更少, 而且发展的相对不如前者完善。

Banik 等人报道了 Sm 能促进酮羰基 Barbier 型烯丙基化反应, 反应在甲醇中进行, 对苯乙酮底物, 反应收率 80%<sup>9</sup>。(图 3.3)

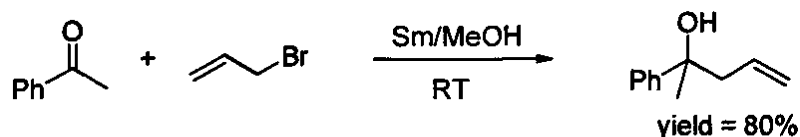


图 3.3 Sm 促进酮羰基 Barbier 型烯丙基化反应

Lenio 等人在使用茛酮衍生制备手性配体时使用了 Zn 促进的酮羰基烯丙基化反应。反应考察了多种茛酮, 对 1-茛酮, 反应收率 88%, 对其他茛酮也有较好收率。下面所示为 1-茛酮的反应 (图 3.4)。<sup>10</sup>

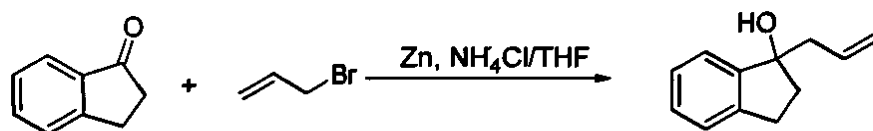
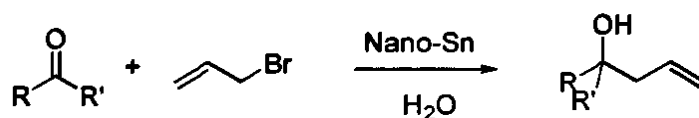


图 3.4 Zn 促进下茛酮 Barbier 型烯丙基化反应

Wang 等人在 2005 年报道了纳米锡参与的羰基烯丙基化反应, 反应对醛活性很好, 对部分酮有活性, 如下表所示 (表 3.4)<sup>11</sup>。

表 3.4 纳米锡促进的酮 Barbier 型烯丙基化反应



| Entry | Substrate | Diameter of nano-Sn | Yield (%) |
|-------|-----------|---------------------|-----------|
| 1     |           | 20-nm               | 85        |
| 2     |           | 20-nm               | 81        |
| 3     |           | 20-nm               | 65        |

In 同样也能在适当条件下促进酮羰基 Barbier 类型烯丙基化反应, 据报道,

在还原剂  $\text{Mn}$  参与下,  $\text{In}$  在 THF 中能促经酮羰基烯丙基化反应, 反应收率较好。如下表所示<sup>12</sup>。(表 3.5)

表 3.5.  $\text{In}$  促进的酮羰基 Barbier 型烯丙基化反应

| Entry | Substrate         | Time (h) | Yield (%) |
|-------|-------------------|----------|-----------|
| 1     | $\text{PhCOPh}$   | 4        | 98        |
| 2     | $\text{PhCOCH}_3$ | 6        | 80        |

$\text{In}$  在  $\text{NaI}$  存在下可以对双酮化合物中的一个酮羰基进行选择性的加成反应, 如下图所示<sup>13</sup>。

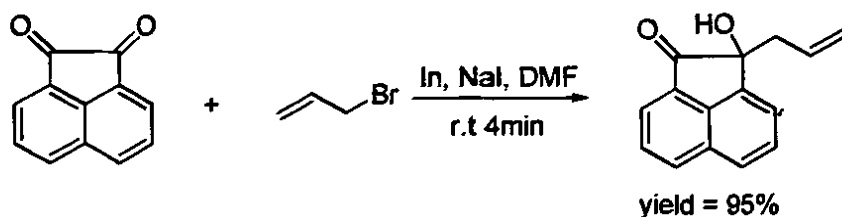


图 3.5  $\text{In}$  参与的双酮化合物选择性烯丙基化反应

Oltra 等人报道在温和条件下也能催化酮羰基 Barbier 类型烯丙基化反应, 反应如下图所示 (图 3.6)<sup>14</sup>。该体系对苯乙酮烯丙基化的收率为 86%, 对 4-叔丁基环己酮烯丙基化收率为 53%。

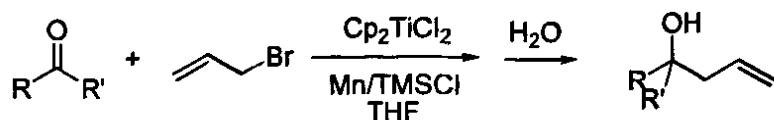
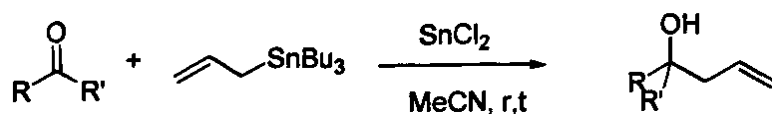
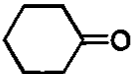


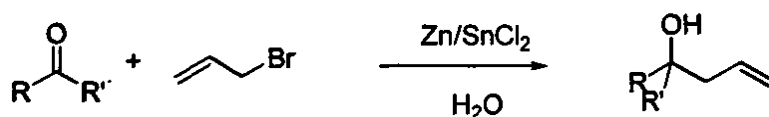
图 3.6  $\text{Ti}$  (III) 参与的羰基 Barbier 型烯丙基化反应

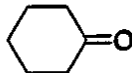
$\text{SnCl}_2$  作为一种低价金属盐, 在酮羰基 Barbier 类型烯丙基化反应中也有少量应用报道。1996 年, Baba 等人报道了  $\text{SnCl}_2$ - $\text{MeCN}$  系统中酮的羰基烯丙基化反应。他们通过试验发现, 乙腈是该反应合适的溶剂。他们认为反应是由三丁基烯丙基锡和二氯化锡通过转金属反应得到烯丙基二价锡中间体进行的。反应结果如下表所示 (表 3.6)<sup>15</sup>。

表 3.6  $\text{Sn}(\text{IV}) - \text{Sn}(\text{II}) - \text{MeCN}$  体系中酮烯丙基化反应

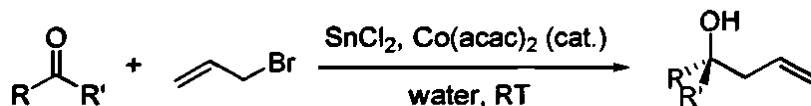
| Entry | Substrate                                                                         | Time (h) | Yield (%) |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------|-----------|
| 1     | $\text{}^i\text{PrCOCH}_3$                                                        | 2        | 85        |
| 2     | $\text{PhCOCH}_3$                                                                 | 1        | 100       |
| 3     | $\text{PhCH}=\text{CHCOCH}_3$                                                     | 2        | 90        |
| 4     |  | 2        | 95        |

2004 年, wang 等人报道了  $\text{Zn}/\text{SnCl}_2$  参与水相中的酮羰基烯丙基化反应。该反应在此双金属体系中对醛活性很好, 同时对少量酮有活性, 试验结果如下所示(表 3.7)<sup>16</sup>。

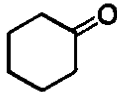
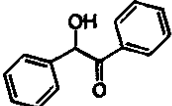
表 3.7 水相中  $\text{Zn}/\text{SnCl}_2$  双金属体系参与的酮烯丙基化反应

| Entry | Substrate                                                                           | Time (h) | Yield (%) |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------|-----------|
| 1     | $\text{C}_2\text{H}_5\text{COCH}_3$                                                 | 2.5      | 99        |
| 2     |  | 4.0      | 50        |

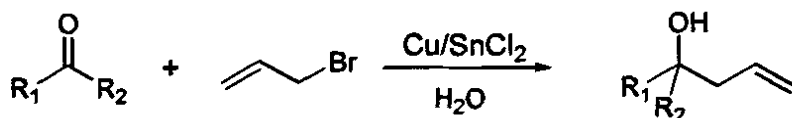
Chaudhuri 等人报道过  $\text{SnCl}_2$  参与  $\text{Co}(\text{acac})_2$  促进的酮羰基烯丙基化反应。该系统对醛反应效果较好, 对部分酮有活性。反应中催化剂  $\text{Co}(\text{acac})_2$  可以回收重复使用, 反应结果如下所示(表 3.8)<sup>17</sup>。

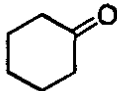
表 3.8  $\text{SnCl}_2$  参与  $\text{Co}(\text{acac})_2$  催化的酮烯丙基化反应

| Entry | Substrate                  | Time(h) | Yield(%) |
|-------|----------------------------|---------|----------|
| 1     | $\text{CH}_3\text{COCH}_3$ | 18      | 85       |

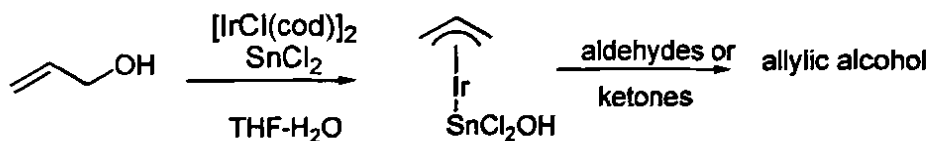
|   |                                                                                   |    |    |
|---|-----------------------------------------------------------------------------------|----|----|
| 2 |  | 18 | 81 |
| 3 |  | 18 | 89 |

另一个例子就是第二章中提到的郭庆祥等人发现的体系，该体系对多种酮都有很好的活性。使用溴丙烯做烯丙基供体时，反应情况如下<sup>18</sup>。

表 3.9  $\text{Cu-SnCl}_2$  促进下酮羰基烯丙基化反应

| Entry | Substrate                                                                           | Time (h) | Yield (%) |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------|-----------|
| 1     | $\text{CH}_3\text{COCH}_3$                                                          | 3        | 95        |
| 2     | $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CH}_3$                                               | 3        | 95        |
| 3     | $\text{Ph COCH}_3$                                                                  | 8        | 91        |
| 4     | $\text{P-ClC}_6\text{H}_4\text{COCH}_3$                                             | 8        | 99        |
| 5     |  | 8        | 90        |

另外还有报道使用烯丙醇为烯丙基供体，在  $\text{Ir-SnCl}_2$  参与下的酮羰基烯丙基化反应（图 3.7）<sup>19</sup>和  $\text{Pd-SnCl}_2$  促进下对 $\alpha$ -羟基酮烯丙基化反应<sup>20</sup>，因反应供体为烯丙醇，不是我们关注的内容，这里就不再赘述了。

图 3.7  $\text{Ir-SnCl}_2$  促进的羰基烯丙基化反应

对羰基的立体选择性烯丙基化在有机合成中一直是一种重要的合成方法。从前面的介绍我们知道，人们在对醛立体选择性烯丙基化反应研究较深入系统<sup>21</sup>。但是关于酮羰基立体选择性烯丙基化反应因研究困难较多而导致相关研究报道很少。酮羰基立体选择性烯丙基化反应在研究上有以下困难，首先，酮活性

低，要完成加成反应需较剧烈条件，在剧烈反应条件下很难控制反应选择性。其次，酮羰基附近两个基团在立体位阻上的差别比醛羰基周围基团的差别小，这也给立体控制带来难题。

人们在克服酮羰基在加成反应活性上比醛羰基低的问题上也提出了一些解决方法<sup>22</sup>。当使用亲核性很强的格式试剂进行反应时，反应选择性不高（图 3.12）。

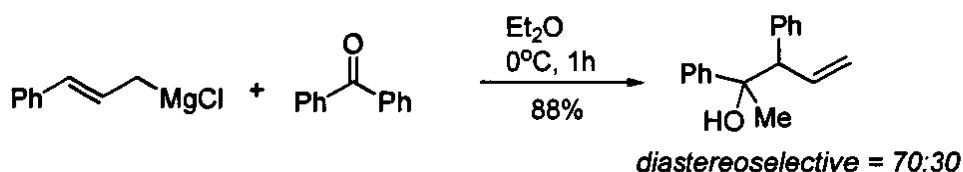


图 3.12 肉桂基格式试剂对酮羰基加成反应

这说明烯丙基金属试剂必须具有合适的活性才能得到较单一的选择性结果。过高和过低的反应活性都不利于提高反应立体选择性。

有报道指出，在格式试剂对羰基进行烯丙基加成时，在体系中添加  $\text{CeCl}_3$  能使反应主要生成 $\alpha$ 加成产物（ $\alpha$ :  $\gamma$ =86: 14）（图 3.13）<sup>23</sup>。

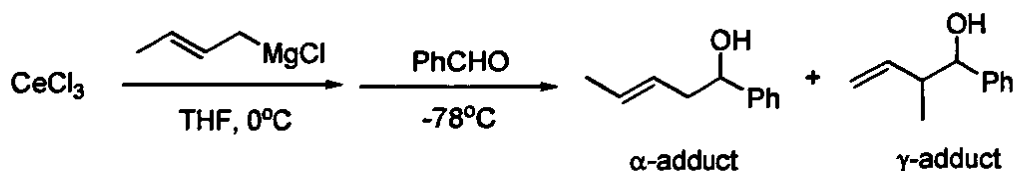


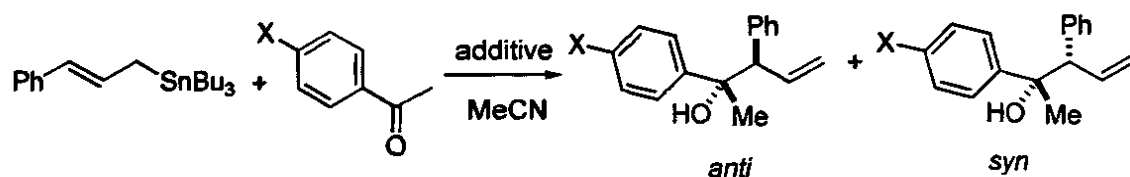
图 3.13  $\text{CeCl}_3$  参与的羰基 $\alpha$ 选择性烯丙基化反应

但对于酮羰基巴豆基化反应研究，目前仅有少数几篇报道，并且反应都只有中等选择性<sup>24</sup>。

2002 年，Akio Baba 等人报道了一篇非对映选择性酮羰基烯丙基化反应<sup>25</sup>。反应在乙腈中进行，使用取代的烯丙基锡烷作为烯丙基供体，反应需  $\text{SnCl}_2$  促进。这也是我们找到的唯一一篇使用  $\text{SnCl}_2$  促进酮巴豆基化和肉桂基化反应的例子。

在 Akio Baba 报道的体系中，酮肉桂基化反应在  $\text{SnCl}_2$  促进下表现为 $\gamma$ 加成，产物构型以 *anti* 为主。但使用  $\text{BF}_3$  为添加剂时，反应构型则以 *syn* 为主。（表 3.13）

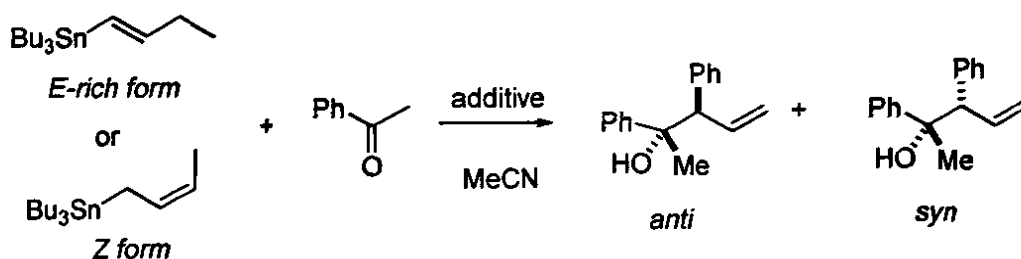
表 3.13 Baba 体系酮羰基肉桂基化反应结果



| Entry | X  | Additive                         | Yield | Anti:syn |
|-------|----|----------------------------------|-------|----------|
| 1     | H  | $\text{SnCl}_2$                  | 82    | 92:8     |
| 2     | Cl | $\text{SnCl}_2$                  | 73    | 92:8     |
| 3     | Br | $\text{SnCl}_2$                  | 84    | 93:7     |
| 4     | Me | $\text{SnCl}_2$                  | 52    | 94:6     |
| 5     | H  | $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ | 49    | 16:84    |
| 6     | Cl | $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ | 67    | 13:87    |
| 7     | Br | $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ | 83    | 13:87    |
| 8     | Me | $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ | 29    | 11:89    |

接下来的酮羰基巴豆基化反应选择性有些出乎意料，无论是 *E* 式为主还是 *Z* 式为主的烯丙基锡烷都得到相同的 *syn* 式产物（表 3.14）。

表 3.14 Baba 体系酮羰基巴豆基化反应结果



| Entry | Allyl tin          | Additive        | Yield | Anti:syn |
|-------|--------------------|-----------------|-------|----------|
| 1     | <i>E-rich form</i> | $\text{SnCl}_2$ | 100   | 33:67    |
| 2     | <i>Z form</i>      | $\text{SnCl}_2$ | 95    | 30:70    |

在试验基础上，他们认为巴豆基化反应是通过一个通用的活性烯丙基锡中间体进行的，并且提出了如下机理（图 3.14）。反应首先通过转金属化反应得到通用的二价锡中间体，然后此二价锡中间体经动力学控制或热力学控制过程得到两种不同构型的产物。但是遗憾的是他们不能提供此二价烯丙基锡中间体存



在的直接证据。

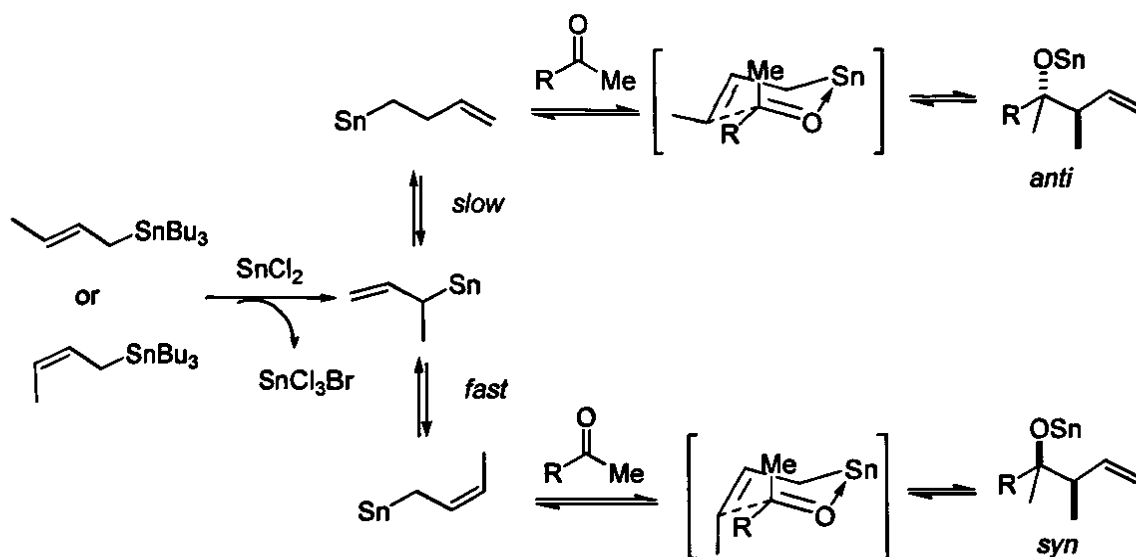


图 3.14 Baba 体系中酮巴豆基化反应机理

## 2. 离子液体中 $\text{SnCl}_2$ 参与的酮烯丙基化反应研究

### 2.1 课题设计

在第二章的工作中，我们发展了  $\text{SnCl}_2$ -[bmim] $\text{BF}_4$  体系，在此体系中，醛 Barbier 类型烯丙基化、巴豆基化和肉桂基化反应都能高效的进行。与醛相比，酮在此类反应中的活性要低的多。从文献总结中也可以看出，关于酮羰基 Barbier 类型烯丙基化反应报道相对较少。但是酮烯丙基化反应是得到叔高烯丙基醇的直接方法，这方面的研究很有理论和实用价值。这也是尽管此方向工作难度较大，但近几年一直不断有相关报道的原因。

于是，在实现了  $\text{SnCl}_2$ -[bmim] $\text{BF}_4$  体系中醛羰基烯丙基化反应后，我们把工作方向转到更不活泼的酮羰基上。希望继续挖掘  $\text{SnCl}_2$ -[bmim] $\text{BF}_4$  体系的潜力，考察该体系是否在酮羰基烯丙基化反应上有其特殊的应用。

## 2. 2 实验部分

### 2. 2. 1 仪器与药品

$^1\text{H}$  NMR 测定时使用 Bruker AV300 ( $^1\text{H}$  300MHz) 或 Varian Mercury Plus 400 ( $^1\text{H}$  400MHz)核磁共振仪。

柱层析固定相为硅胶。TLC 分析使用的硅胶为硅胶 GF<sub>254</sub>, 产物高烯丙基醇使用如下配制的显色剂浸泡后热风枪烘干加热显色追踪。显色剂配比: ammonium molybdate (2.5 g) and ceric sulfate (1 g) in concentrated  $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}$  (10 mL/90 mL)。

所用的溶剂均为分析纯; 溴丙烯购自 Acros。苯乙酮, 2-丁酮, 甲基叔丁基酮和环己酮经蒸馏(或减压蒸馏)提纯; 4-甲基苯乙酮、4-氯苯乙酮、4-溴苯乙酮、4-氟苯乙酮、3-溴苯乙酮、2-溴苯乙酮和 3-三氟甲基苯乙酮购自 Acros 或 Fluka。

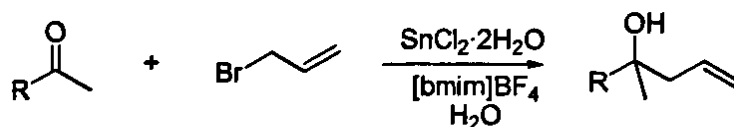
离子液体由本实验室制备, 部分试剂经常规处理。

### 2. 2. 2 离子液体中 $\text{SnCl}_2$ 促进的酮烯丙基化反应实验操作

在 10mL 的试管中加入  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  226mg (1 mmol), 离子液体[bmim] $\text{BF}_4$  2.0mL 和  $\text{H}_2\text{O}$  0.2mL, 搅拌,  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  溶解得到澄清透明溶液。在其中加入溴丙烯 120mg (1mmol) 和 3-溴苯乙酮 100mg (0.5mmol), 室温搅拌反应 24h。反应结束后用乙醚萃取反应体系, 每次 5mL, 萃取三次。有机层合并后旋干溶剂。柱层析粗产品得到目标高烯丙基醇。洗脱剂为正己烷: 乙醚=12: 1。

## 2. 3 结果与讨论

在研究开始, 我们先将  $\text{SnCl}_2$ -[bmim] $\text{BF}_4$  体系中醛烯丙基化反应条件移植到酮的反应上, 但是只能得到中等或者中等偏下的收率。酮在此类反应中活性低是很重要的原因。针对这种情况, 我们开展了一系列优化工作, 主要针对  $\text{SnCl}_2$  用量和溴丙烯用量来进行优化调整, 试验结果如表 3.10 所示。

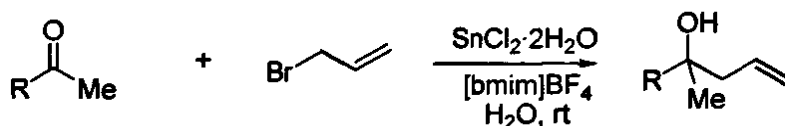
表 3.10  $\text{SnCl}_2$ — $[\text{bmim}]\text{BF}_4$  体系中酮烯丙基化反应优化试验结果

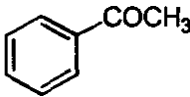
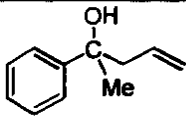
| Entry | R                           | $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$<br>(eq.) | Allyl bromide<br>(eq.) | Yield<br>(%) |
|-------|-----------------------------|----------------------------------------------------|------------------------|--------------|
| 1     | 3- $\text{BrC}_6\text{H}_4$ | 1.2                                                | 1.5                    | 60           |
| 2     | 3- $\text{BrC}_6\text{H}_4$ | 2.0                                                | 2.0                    | 90           |
| 3     | 3- $\text{BrC}_6\text{H}_4$ | 1.0                                                | 1.5                    | 59           |
| 4     | 3- $\text{BrC}_6\text{H}_4$ | 2.4                                                | 1.2                    | 72           |
| 5     | 4- $\text{ClC}_6\text{H}_4$ | 1.2                                                | 1.5                    | 45           |
| 6     | 4- $\text{ClC}_6\text{H}_4$ | 2.0                                                | 2.0                    | 65           |
| 7     | 4- $\text{ClC}_6\text{H}_4$ | 4.0                                                | 2.0                    | 67           |

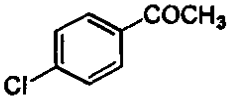
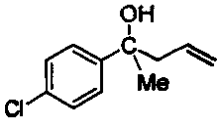
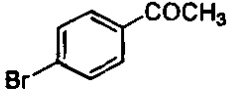
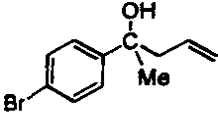
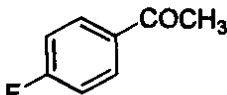
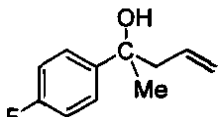
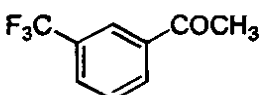
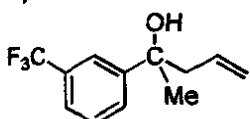
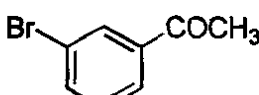
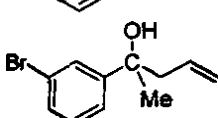
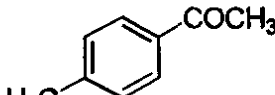
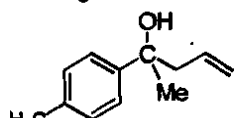
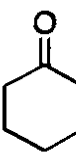
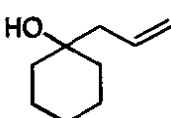
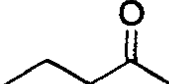
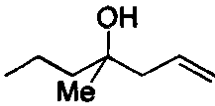
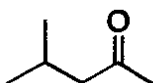
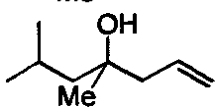
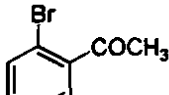
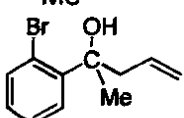
从上表所列试验结果我们可以看出,  $\text{SnCl}_2$  和溴丙烯的用量对反应结果有较大影响。结合试验数据, 从反应的经济性和反应收率两点综合考虑, 我们选取了 2.0 e.q 的金属和 2.0 e.q 的溴丙烯作为最后选定的优化反应条件 (entry 2)。

从表中我们可以总结出一个趋势, 相对减少烯丙基卤化物用量同时相对增加  $\text{SnCl}_2$  用量有利于反应收率提高。这也成为我们在以后酮巴豆基化反应中进一步减少巴豆基溴用量来提高反应收率的依据。具体原因在本章稍后关于酮烯丙基化反应机理讨论章节列出。

在优化后的条件下, 我们选择了多种酮进行反应底物范围的拓展, 试验结果如下表所示。(表 3.11)

表 3.11  $\text{SnCl}_2$ — $[\text{bmim}]\text{BF}_4$  体系中酮烯丙基化反应试验结果

| Entry | Substrate                                                                           | Product                                                                              | Yield(%) <sup>a</sup> |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| 1     |  |  | 73                    |

|    |                                                                                     |                                                                                      |                |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 2  |    |    | 65             |
| 3  |    |    | 83             |
| 4  |    |    | 85             |
| 5  |    |    | 94             |
| 6  |    |    | 91             |
| 7  |    |    | 43             |
| 8  |  |  | 65             |
| 9  |  |  | 42             |
| 10 |  |  | 32             |
| 11 |  |  | 7 <sup>b</sup> |

<sup>a</sup>Isolated yield.<sup>b</sup>83% of the substrate is recycled.

从表中数据我们可以看到, 该  $\text{SnCl}_2$ -[bmim] $\text{BF}_4$  体系在优化条件下对脂肪酮和芳香酮都有活性。总体上讲, 反应对芳香酮收率较高 (entry 1-7), 脂肪酮收率较芳香酮低 (entry 9-10)。在芳香酮中, 多种取代的芳香酮都能发生反应, 3-三氟甲基苯乙酮收率最高, 这可能跟三氟甲基的强拉电子作用有关 (entry 5)。对甲基苯乙酮收率较低, 这是由甲基的供电子效应因其羰基碳电子密度上升, 反应活性降低的原因造成的 (entry 7)。脂肪酮相对收率较低, 这也跟烃基的供

电子作用有关。环酮收率较好 (entry 10)。2-溴苯乙酮反应收率很低, 这很可能与邻位溴的位阻太大有关, 太大的位阻阻碍了烯丙基对酮羰基的加成造成反应收率很低。

#### 2. 4 小结

在本部分工作中, 我们将反应底物进行了扩展, 由反应活性较高的醛变成反应活性低的酮。通过试验发现, 我们的  $\text{SnCl}_2$ -[bmim] $\text{BF}_4$  体系不仅对醛有很好的活性, 对酮也表现出了并不常见的良好活性。本体系中酮烯丙基化反应条件温和, 操作简单, 不需要隔绝水和氧气, 这是这个体系一个很大的优点。相比醛的烯丙基化反应来说, 酮烯丙基化反应实现起来难度要大很多。

我们相信, 在该体系之所以表现出不常见的对酮高反应活性, 这是与离子液体的特性密不可分的。因为离子液体的使用, 使得反应体系具备了一般体系很难拥有的特性。这也体现出离子液体在有机合成化学研究中的重要意义。

### 3. 离子液体中 $\text{SnCl}_2$ 参与的酮巴豆基化和肉桂基化反应研究

#### 3. 1 课题设计

与酮烯丙基化反应相比, 酮的巴豆基化和肉桂基化反应研究的更少。因为此类反应较酮烯丙基化反应更难实现。同时, 关于酮巴豆基化和肉桂基化反应机理研究还并不完善, 例如, 关键中间体目前仍没有直接证据能证明其存在。

我们有意识把研究转向酮巴豆基化和肉桂基化反应研究, 是为了考察我们的  $\text{SnCl}_2$ -[bmim] $\text{BF}_4$  体系在酮巴豆基化和肉桂基化反应中有没有应用可能。如果有应用可能, 反应的选择性如何。同时考察反应机理过程, 看是否能为酮羰基巴豆基化或肉桂基化反应机理解释积累数据。

#### 3. 2 实验部分

##### 3. 2. 1 仪器和药品

$^1\text{H}$  NMR 测定时使用 Bruker AV300 ( $^1\text{H}$  300MHz) 或 Varian Mercury Plus

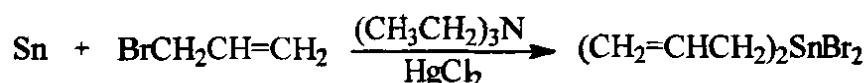
400 ( $^1\text{H}$  400MHz)核磁共振仪。

柱层析固定相为硅胶。TLC 分析使用的硅胶为硅胶 GF<sub>254</sub>，产物高烯丙基醇使用如下配制的显色剂浸泡后热风枪烘干加热显色追踪。显色剂配比：ammonium molybdate (2.5 g) and ceric sulfate (1 g) in concentrated  $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}$  (10 mL/90 mL)。

所用的溶剂均为分析纯；溴丙烯、巴豆基溴，肉桂基溴均购自 Acros。苯乙酮，2-丁酮，甲基叔丁基酮和环己酮经蒸馏（或减压蒸馏）提纯；4-甲基苯乙酮、4-氯苯乙酮、4-溴苯乙酮、4-氟苯乙酮、3-溴苯乙酮、2-溴苯乙酮和 3-三氟甲基苯乙酮购自 Acros 或 Fluka。

离子液体由本实验室制备，部分试剂经常规处理。

### 3. 2. 2 二烯丙基二溴化锡的制备



在 150ml 甲苯中加入 17.8g (0.15mol) 锡粉和 0.5g (0.002mol)  $\text{HgCl}_2$ ，加热回流半小时，自然冷却到室温，体系中加入 0.2g (0.002mol) 三乙胺。在充分搅拌和加热回流下滴加 18.2g (0.15mol) 溴丙烯，约半小时滴完。反应混合物温度降到 103℃ 后缓慢上升，在 1.5h 内达到 111℃。回流结束后滤出没有反应的锡粉和固体物质，滤液旋干得到油状物，减压蒸馏，得到 19.5g 产物，收率 72%，b.p 70-72℃/0.5mmHg。该产物为淡黄色液体，在温度较低时凝固成固体。

### 3. 2. 3 $\text{SnCl}_2$ -[bmim] $\text{BF}_4$ 体系中酮巴豆基化反应实验操作

在 10mL 的试管中加入  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  226mg (1 mmol)，离子液体 [bmim] $\text{BF}_4$  2.0mL 和  $\text{H}_2\text{O}$  0.2mL，搅拌， $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  溶解得到澄清透明溶液。在其中加入巴豆基溴 90mg (0.75mmol) 和 3-溴苯乙酮 100mg (0.5mmol)，室温搅拌反应 24h。反应结束后用乙醚萃取反应体系，每次 5mL，萃取三次。有机层合并后旋干溶剂。柱层析纯化粗产品得到目标高烯丙基醇。洗脱剂为正己烷：乙醚=12：1。

## 3.4 结果与讨论

酮羰基在 Barbier 类型烯丙基化反应中表现出来的活性较低,在巴豆基化反应中,表现出的活性更低。肉桂基化反应在我们的体系中不能发生。

我们开始时先将  $\text{SnCl}_2$ -[bmim] $\text{BF}_4$  体系中酮烯丙基化反应条件直接移植过来,但得到的产率相对酮烯丙基化反应来说下降了好多。于是我们选择了外加 Lewis 酸,改变反应温度,反应时间等条件来优化反应条件,优化试验结果如下表所示(表 3.15)。

表 3.15  $\text{SnCl}_2$ -[bmim] $\text{BF}_4$  体系中酮羰基巴豆基化反应条件优化
$$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{Me} + \text{Br}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Me} \xrightarrow[\text{bmimBF}_4, \text{H}_2\text{O}]{\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O} \text{ additive}} \text{Homoallylic alcohol}$$

| Entry | R      | Additive                             | Time | Temp.(°C) | Yield(%)        |
|-------|--------|--------------------------------------|------|-----------|-----------------|
| 1     | Ph     | --                                   | 24   | rt        | 23              |
| 2     | 3-BrPh | --                                   | 24   | rt        | 38              |
| 3     | 3-BrPh | --                                   | 24   | 50        | 40              |
| 4     | Ph     | Yb(OTf) <sub>3</sub>                 | 24   | rt        | 28              |
| 5     | Ph     | Y(OTf) <sub>3</sub>                  | 24   | rt        | 30              |
| 6     | Ph     | Zn(OTf) <sub>2</sub>                 | 24   | rt        | 22              |
| 7     | 3-BrPh | Zn(OTf) <sub>2</sub>                 | 24   | rt        | 45              |
| 8     | 3-BrPh | Zn(OTf) <sub>2</sub>                 | 24   | 50        | 46              |
| 9     | 3-BrPh | Zn(OTf) <sub>2</sub>                 | 24   | rt        | 41 <sup>c</sup> |
| 10    | 3-BrPh | CuBr                                 | 24   | rt        | 32              |
| 11    | 3-BrPh | Cu(OTf) <sub>2</sub>                 | 24   | rt        | 27              |
| 12    | 3-BrPh | SnCl <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O | 24   | rt        | 42              |
| 13    | 3-BrPh | SnCl <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O | 72   | rt        | 81              |
| 14    | 3-BrPh | InCl <sub>3</sub>                    | 24   | rt        | 43              |
| 15    | 3-BrPh | InCl <sub>3</sub>                    | 72   | rt        | 80              |
| 16    | 3-BrPh | --                                   | 72   | rt        | 80              |

从上表中可以看出,添加 Lewis 酸,效果不明显(entry4—15),反应收率

无明显变化。改变反应温度对反应收率的影响也不明显 (entry 3, entry 8)。但当反应时间延长到 72h 后, 反应收率有明显提高 (entry 13, entry 15–16)。而且长反应时间下添加 Lewis 酸对反应影响不大 (entry 16)。根据以上的优化试验, 我们选择了在不添加 Lewis 酸情况下反应 72 小时。在此条件下得到酮巴豆基化反应试验结果如下 (表 3.16)。

表 3.16  $\text{SnCl}_2$ -[bmim] $\text{BF}_4$  体系中酮羰基巴豆基化反应

| Entry           | R                                    | Yield (%) <sup>a</sup> | Anti:syn <sup>b</sup> |
|-----------------|--------------------------------------|------------------------|-----------------------|
| 1               | $\text{C}_6\text{H}_5$               | 51                     | 32:68                 |
| 2               | 4- $\text{ClC}_6\text{H}_4$          | 75                     | 17:83                 |
| 3               | 4- $\text{BrC}_6\text{H}_4$          | 72                     | 27:73                 |
| 4               | 4- $\text{FC}_6\text{H}_4$           | 65                     | 25:75                 |
| 5               | 3- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$ | 77                     | 23:77                 |
| 6               | 3- $\text{BrC}_6\text{H}_4$          | 80                     | 26:74                 |
| 7               | 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ | 36                     | 47:53                 |
| 8               | $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$  | Trace                  | --                    |
| 9               | $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$       | Trace                  | --                    |
| 10 <sup>c</sup> |                                      | 75                     | --                    |

<sup>a</sup>Isolated yields of all isomers.

<sup>b</sup>Ratio was determined by 400Hz  $^1\text{H}$ NMR (Varian Mercury Plus 400) and/or GC (Agilent-6890N HP-5). No  $\alpha$ -products were identified by the  $^1\text{H}$ NMR analysis of homoallylic alcohol products.

<sup>c</sup>Cyclohexanone was used as substrate to observe the crotylation reactivity of cyclic ketone.

在试验中, 我们未分离检测到 $\alpha$ 加成产物, 该巴豆基化反应是 $\gamma$ 加成反应。

从实验结果上可以看到, 芳香酮在本体系中反应活性较好 (entry 1–6), 但开链脂肪酮活性较差 (entry 7–9)。环酮在该体系中巴豆基化收率较高 (entry 10)。在反应非对映选择性上, 该酮巴豆基化反应表现出不同于醛的 *syn* 选择性。

产物中 *anti* 和 *syn* 两种异构体比例的确定, 同样是通过  $^1\text{H}$  NMR 进行的。

下面以 4-氯苯乙酮为例说明。图 3.15 为 4-氯苯乙酮巴豆基化反应后得到的产



物混合物部分核磁谱图, 根据相关报道<sup>26</sup>, 我们在谱图中将两种异构体各自对应的峰区别开。如图示, 我们用◆标示 *anti* 异构体, 用●标示 *syn* 异构体。从峰面积上比上我们可以计算出, 两种异构体比例应该为 *anti*: *syn* = 20: 100。经过换算后为 17: 83 (表 3.12, entry 2)。

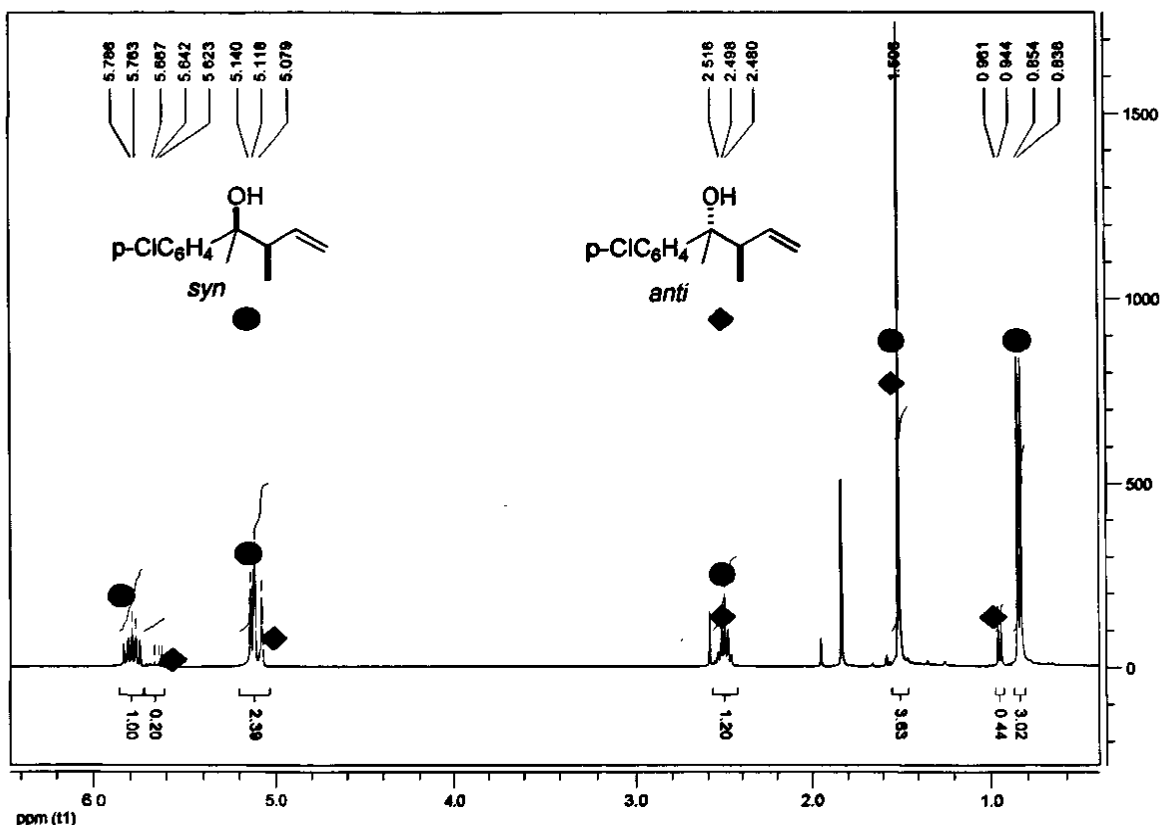


图 3.15 4-氯苯乙酮巴豆基化后产物混合物部分核磁谱图

遗憾的是, 尽管我们努力优化反应, 但酮肉桂基化反应在我们的  $\text{SnCl}_2$ -[bmim] $\text{BF}_4$  体系中仍不能进行, 这可能跟肉桂基过大的位阻有关。

### 3.4 小结

在这部分工作中, 我们把研究方向由  $\text{SnCl}_2$ -[bmim] $\text{BF}_4$  体系中中酮烯丙基化反应拓展到了巴豆基化和肉桂基化反应。

在  $\text{SnCl}_2$ -[bmim] $\text{BF}_4$  体系中, 酮可以发生巴豆基化反应, 反应有中等或中等偏上收率。该巴豆基化反应为  $\gamma$  位加成反应, 反应产物高烯丙基醇以 *syn* 构型

为主。

遗憾的是，尽管经过多方优化，我们还是没能实现  $\text{SnCl}_2$ —[bmim] $\text{BF}_4$  体系中酮肉桂基化反应。

#### 4. 机理解释

该体系表现出对酮烯丙基化反应的活性并不常见。究其原因，我们认为这与离子液体的性质密不可分。吴云东等人在烯丙基化反应机理理论计算方面做了很多工作，他们通过计算得出，高极性的溶剂体系对反应是有利的<sup>27</sup>。这种高极性环境有利于 C—X 键的断裂，有利于反应进行。我们选择的离子液体恰好是一种高极性溶剂，也许刚好满足了反应需要。要解释清楚离子液体在反应中起到的作用，还有许多工作需要做。

在此以前，我们认为酮烯丙基化反应与醛烯丙基化反应机理过程类似，反应都通过由溴丙烯与  $\text{SnCl}_2$  氧化加成得到的四价烯丙基锡中间体进行，如图 3.8 所示。

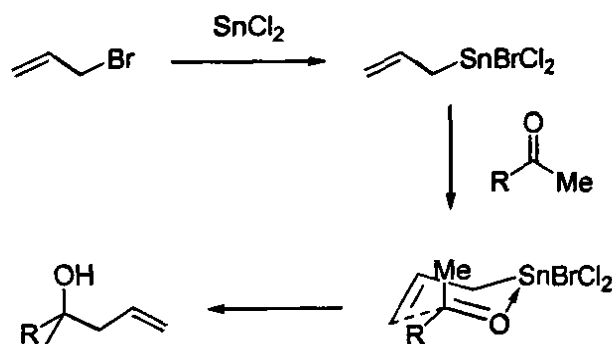


图 3.8 最初提出的酮烯丙基化反应机理

为验证酮烯丙基化反应可能机理，我们通过二烯丙基二溴化锡与四溴化锡的重分配反应合成了三溴烯丙基锡（见第一章第 1.2.4 节），它在性质上与上述机理过程中的二氯一溴烯丙基锡很相似。我们想通过三溴烯丙基锡与酮的反应来观察是否四价锡中间体是真正的活性中间体。反应条件在离子液体中进行室温进行 24h，试验结果如下（图 3.9）。

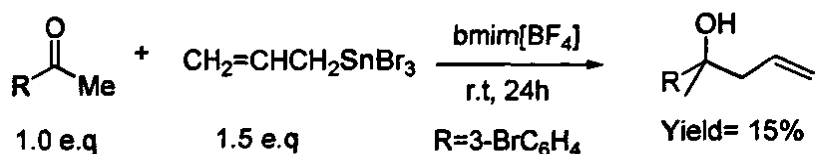
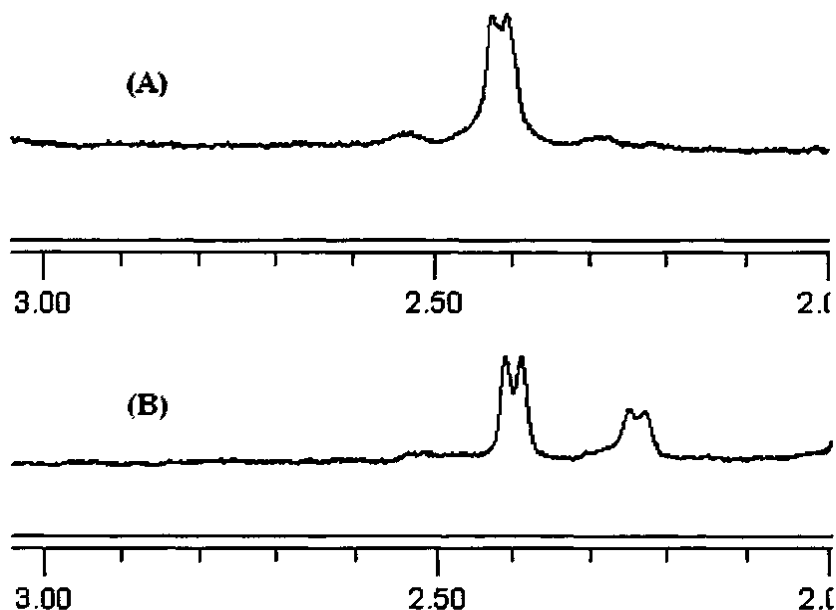


图 3.9 三溴烯丙基锡与 3-溴苯乙酮的反应

三溴烯丙基锡与 3-溴苯乙酮直接反应时只得到 15% 的反应收率。而以溴丙烯和  $\text{SnCl}_2$  起始进行这个反应时有 91% 的反应收率（表 3.8 entry 6）。这使得我们倾向于认为反应不是通过四价烯丙基锡中间体进行，而是通过另一种活性烯丙基锡中间体进行的。接下来的核磁跟踪研究提供了更多证据。

下图（图 3.10）所示的是我们在核磁跟踪反应过程研究中得到的部分数据。从这几张谱图中我们看到，当体系中溴丙烯相对  $\text{SnCl}_2$  过量较多时，在反应混合物  $^1\text{H}$  NMR 图谱中  $\delta=2.4\text{ppm}$  处有一组峰（A）。当我们增加  $\text{SnCl}_2$  用量但是相对减少溴丙烯用量时，在  $^1\text{H}$  NMR 谱图中  $\delta=2.2\text{ppm}$  处出现一组新峰（B）。



The  $^1\text{H}$  NMR spectra were recorded by Varian Mercury Plus 400 instrument with  $\text{D}_2\text{O}$  as solvent. (A) 0.5mmol  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  and 2mmol allyl bromide were stirred in 2mL  $[\text{bmim}]\text{BF}_4$  and 0.2mL  $\text{D}_2\text{O}$  for 24h. (B) 1.5mmol  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  and 0.5mmol allyl bromide were stirred in 2mL  $[\text{bmim}]\text{BF}_4$  and 0.2mL  $\text{D}_2\text{O}$  for 24h.

图 3.10 核磁跟踪研究酮烯丙基化反应机理部分图谱数据

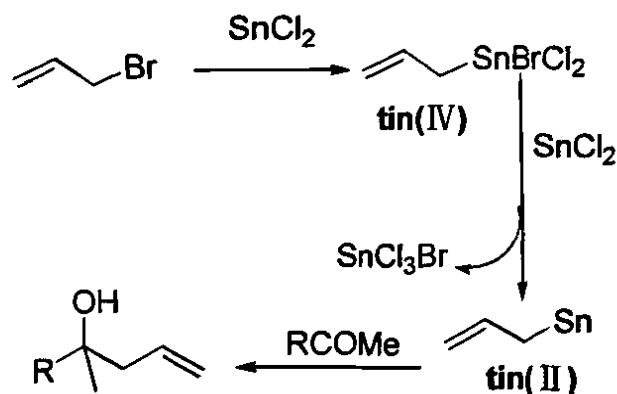
T.H.Chen 1999 年在研究零价的金属锡促进的 Barbier 反应时<sup>28</sup>，对反应的

活性中间体进行了详细的研究, 并确定反应中存在二烯丙基二溴化锡  $\text{Sn(IV)}$  和烯丙基溴化锡  $\text{Sn(II)}$  两个活性中间体, 且这两个中间体都能与醛发生烯丙基化反应。比较我们的实验数据与该文献数据, 我们基本可以肯定, 在反应过程中应该存在一个烯丙基  $\text{Sn(II)}$  中间体。

表 3.12 实验中得到数据与文献报道数据对照

| Intermediate                                    | Observed Data                  | Reference Data <sup>28,28</sup> |
|-------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| Allyl $\text{Sn(IV)}$                           | 2.4 ppm                        | 2.5 ppm                         |
| Allyl $\text{Sn(II)}$                           | 2.2 ppm                        | 2.2 ppm                         |
| $\text{Br}_3\text{SnCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ | 2.4ppm( $\text{D}_2\text{O}$ ) | --                              |

总结以上的试验数据, 我们认为, 在  $\text{SnCl}_2$ -[bmim] $\text{BF}_4$  体系中, 酮羰基 Barbier 型烯丙基化反应机理过程如图 3.11 所示。

图 3.11  $\text{SnCl}_2$ -[bmim] $\text{BF}_4$  体系中酮羰基烯丙基化反应历程

反应开始时, 溴丙烯先与  $\text{SnCl}_2$  发生氧化加成得到四价烯丙基锡中间体, 该四价锡中间体与另一分子  $\text{SnCl}_2$  发生转金属化反应得到图示的二价烯丙基锡中间体。然后此二价烯丙基锡中间体与酮作用完成酮羰基的烯丙基化。反应过程中的活性中间体是二价烯丙基锡中间体而不是四价烯丙基锡中间体。

在讨论酮巴豆基化反应结果时, 我们发现了产物不同于醛 *anti* 选择性的 *syn* 选择性。按照  $\text{SnCl}_2$ -[bmim] $\text{BF}_4$  体系中醛巴豆基化反应机理, *E*-巴豆基溴应该经六元环过渡态生成 *anti* 构型为主的加成产物, 但  $\text{SnCl}_2$ -[bmim] $\text{BF}_4$  体系中酮巴豆基化反应却表现出不同于醛的 *syn* 选择性。Akio Baba 等人在他们的工作中也

发现了类似的现象。尽管他们在巴豆基化反应中用到的烯丙基供体是三丁基巴豆基锡，与我们直接使用巴豆基溴不同，但他们的工作仍很有参考价值。针对此异常的非对映选择性，他们提出了他们的机理解释（见本章引言部分）。他们认为在反应中存在一个转金属化反应，真正与酮羰基加成的并不是反应开始时加入的三丁基巴豆基溴，而是由三丁基巴豆基溴与二氯化锡转金属化反应得到通用二价巴豆基锡活性中间体。通过这个通用二价锡中间体，*E* 式巴豆基溴和 *Z* 式巴豆基溴都得到相同非对映选择性的加成产物。针对这个二价锡中间体，Akio Baba 等人开展了一系列工作，希望能够证明此二价中间体在反应过程中真的存在。他们甚至可以几乎定量的在体系中分离到转金属化反应中生成的另一种产物  $\text{Bu}_3\text{SnCl}$ ，但始终没有得到此二价锡活性中间体存在的直接证据。他们试图通过  $^{119}\text{Sn}$  NMR 检测反应中有无二价锡中间体生成。但是因为相关的锡信号在谱图上变宽而最终没有成功。

我们通过对酮烯丙基化反应机理研究，认为酮巴豆基化反应也是通过一个类似的二价锡过程，而不是通过开始设想中醛烯丙基化和巴豆基化反应的四价烯丙基锡过程完成的。

结合自己的工作和 Akio Baba 等人的工作，我们提出了  $\text{SnCl}_2\text{-[bmim]BF}_4$  体系酮巴豆基化反应机理过程。其中，烯丙基化反应机理过程已经在前面提出了，这里就不再赘述。下面图示的是  $\text{SnCl}_2\text{-[bmim]BF}_4$  体系中酮巴豆基化反应机理。

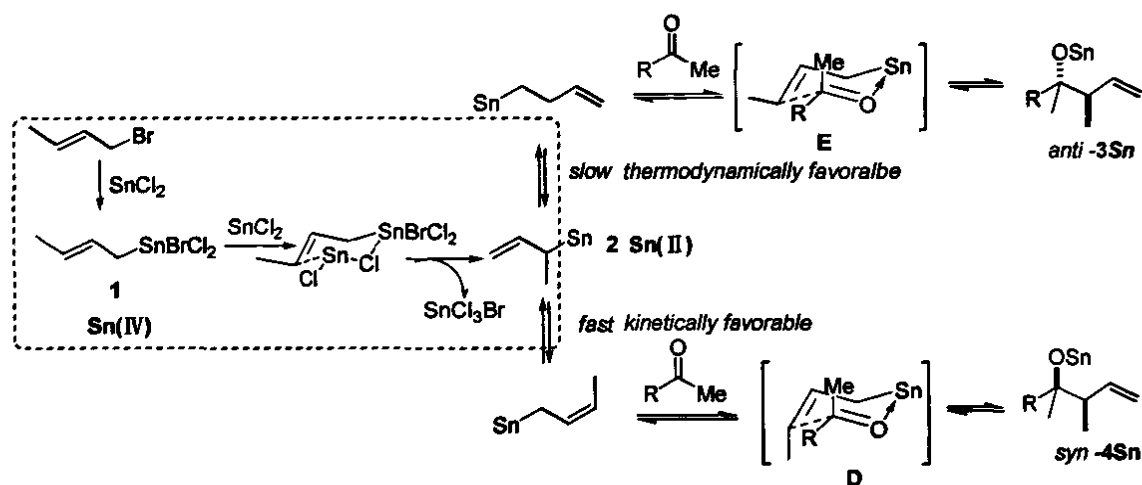


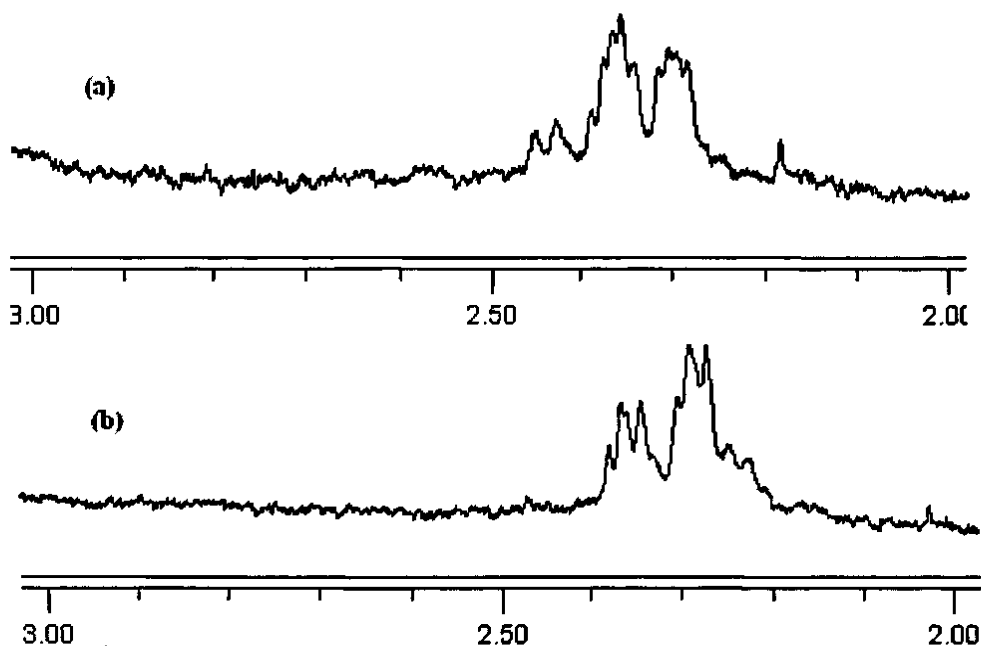
图 3.17  $\text{SnCl}_2\text{-[bmim]BF}_4$  体系中酮巴豆基化反应机理

反应开始时, 巴豆基溴与  $\text{SnCl}_2$  发生氧化加成反应得到四价烯丙基锡中间体 **1**。该中间体与另一分子  $\text{SnCl}_2$  发生转金属化反应得到二价锡通用中间体 **2**。这个中间体 **2** 可以经由动力学过程转化成 *Z* 构型巴豆基二价锡活性中间体, 该 *Z* 构型中间体经六元环过渡态 **D** 生成 *syn* 构型高烯丙基醇产物 *syn*-**4Sn**。转金属化后得到的通用中间体 **2** 还可以经由热力学过程转化成 *E* 构型活性二价锡中间体, 然后经六元环过渡态 *E* 生成 *anti* 构型的产物高烯丙基醇 *anti*-**3Sn**。在可逆条件下, 这两种构型产物的比例应受热力学控制。

与前人的工作相比, 我们在机理研究方面的工作主要集中在机理过程前半部分(图 3.17 中虚线框内部分), 着重讨论了烯丙基二价锡中间体存在的可能性, 并找到了相关证据。

当我们使用类似研究酮烯丙基化反应的  $^1\text{H}$  NMR 方法研究酮巴豆基化反应时, 我们得到了相似的结果(图 3.16)。同样在  $\delta=2.3\text{ppm}$  和  $\delta=2.2\text{ppm}$  位移处出现两组峰, 我们认为这两组峰分别对应四价巴豆基锡中间体和二价巴豆基锡中间体。因烯丙基上有取代基, 所以化学位移值略有不同。从图中我们还能看出, 相对提高  $\text{SnCl}_2$  的用量, 使得反应条件变得有利于转金属化反应时, 二价锡中间体对应的峰有增长趋势。

同时, 我们使用尝试巴豆基溴的格氏试剂与  $\text{SnCl}_2$  反应制备二价锡中间体作为参照。但经过多次尝试, 却没有得到巴豆基溴格氏试剂与  $\text{SnCl}_2$  的加成产物, 未能给出该加成产物的核磁数据作为参照。



The  $^1\text{H}$  NMR spectra were recorded by Varian Mercury Plus 400 instrument with  $\text{D}_2\text{O}$  as solvent.  
 (a) 0.5 mmol  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  and 2.0 mmol crotyl bromide were stirred in 2 mL  $[\text{bmim}]\text{BF}_4$  and 0.2 mL  $\text{D}_2\text{O}$  for 24 h.  
 (b) 1.0 mmol  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  and 0.75 mmol crotyl bromide were stirred in 2 mL  $[\text{bmim}]\text{BF}_4$  and 0.2 mL  $\text{D}_2\text{O}$  for 24 h.

图 3.16 核磁跟踪研究酮巴豆基化反应机理部分数据

结合以上的试验数据和核磁研究数据，我们认为酮巴豆基化反应与酮烯丙基化反应机理类似，是通过由四价烯丙基锡中间体与  $\text{SnCl}_2$  发生转金属化反应而得到的二价烯丙基锡中间体进行的。有了这个结论我们就很容易理解为什么在优化酮烯丙基化反应时，相对减少溴丙烯用量而增加  $\text{SnCl}_2$  用量对反应有利。因为这样的条件更有利于二价烯丙基锡，这个真正的活性中间体的生成。

近几年，科学工作者们通过多种方式对二价锡和四价锡中间体的性质进行了研究。根据吴云东等人在理论计算化学方面取得的最新结果<sup>29</sup>，二价烯丙基锡中间体在对羰基的反应活性上要比四价烯丙基锡高。但同时二价烯丙基锡相对四价烯丙基锡更不稳定，更容易发生水解反应而被破坏。

我们还进行了升温反应试验，把酮巴豆基化反应温度由室温升高到  $50^\circ\text{C}$ 。我们发现，3-溴苯乙酮在  $50^\circ\text{C}$  下反应得到的反应收率有明显下降，由原来室温下 80% 的收率下降为 42%。同时，反应的对映选择性也由原来室温下的

26:74(*anti:syn*) 变成了 43:57(*anti:syn*)。这是因为升温后二价烯丙基锡中间体易被水解破坏,造成反应收率下降。同时体系温度升高后反应条件对受热力学过程控制的 *anti* 构型产物有利,造成 *anti* 构型产物比例上升。

在 Baba 体系中溶剂为乙腈。乙腈 ( $\text{MeCN}$ ) 中的甲基氢在核磁谱图中对应峰在  $\delta=2.0$  附近,很有可能干扰我们研究的中间体的信号,使得使用氢谱进行研究变得很困难。而离子液体在  $^1\text{H}$  NMR 图谱中从  $\delta=1.9\text{ppm}$  一直到  $\delta=3.6\text{ppm}$  没有任何干扰信号。这就给了我们利用氢谱来追踪捕捉反应中间体的机会,让我们能利用更简便快速的方法窥探反应机理。通过这部分核磁追踪工作,我们得到了二价锡中间体存在的证据,这既是对我们机理的有力支持,也同时补充完善了此类反应机理研究部分内容。

## 5. 总结

在本章工作中,我们主要研究了  $\text{SnCl}_2\text{--}[\text{bmim}]\text{BF}_4$  体系中酮的烯丙基化和巴豆基化反应。

1. 尽管酮羰基反应活性比醛羰基低的多,而且关于酮羰基烯丙基化反应的相关报道比关于醛的少的多。但是在我们  $\text{SnCl}_2\text{--}[\text{bmim}]\text{BF}_4$  体系中,酮可以被高效的烯丙基化得到相应高烯丙基醇。反应起始原料简单,操作简便,反应收率好。这种对不活泼羰基的高活性是较少见的。
2. 离子液体的高极性特点对酮羰基烯丙基化反应顺利进行起了相当重要的作用。
3. 在优化后条件下,酮在  $\text{SnCl}_2\text{--}[\text{bmim}]\text{BF}_4$  体系中不但可以发生烯丙基化反应,还能发生巴豆基化反应。该巴豆基化反应为  $\gamma$  选择性加成反应,反应产物以 *syn* 构型为主。
4. 对反应机理的研究工作显示,该体系中的酮烯丙基化和巴豆基化反应是通过二价烯丙基锡活性中间体进行的。核磁研究为此机理过程提供了重要证据,证明了反应过程中确实存在二价烯丙基锡中间体。



5. 受益与离子液体的氢谱信号不会对反应中间体信号产生干扰, 我们能使用更简便快速的氢谱对反应过程进行追踪并找到中间体存在证据, 补全了前人工作中缺少的重要内容。

## 参考文献

1. (a) E. J. Corey,; A. Guzman-Perez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 388. (b) J. Christoffers, A. Mann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4591 ± 4597.
2. Kamble, R. M.; Singh, V. K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7525
3. Casolari, S.; D'Addario, D.; Tagliavini, E. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1061.
4. Stereoselective alkylations, see (a) Dosa, P. I.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 445. (b) Ramon, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5651.
5. Waltz, K.M.; Gavenonis, J.; Walsh, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3697.
6. Other literature concring the usage of BINOL, see: Makoto, Y.; Noriko, K.; Tatsuya, F.; Akio, B. *Chemistry Letters* **1998**, *8*, 743.
7. Lu, J.; Hong, M. L.; Ji, S. J.; Teo, Y. C.; Loh, T. P. *Chem. Commun.* **2005**, 4217
8. Wada, R.; Oisaki, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8910
9. Basu, M. K.; Banik, B.K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 187.
10. Silver, S.; Leppänen, A. S.; Sjöholm, R.; Penninkangas, A.; Leino, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1058.
11. Zha, Z.; Qiao, S.; Jiang, J. Y.; Wang, Y.S.; Miao, Q.; Wang, Z. Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *61*, 2521.
12. Auge, A.; Lubin-Germain, N.; Marque, S.; Seghrouchni, L. *J. Organometallics. Chem.* **2003**, *679*, 79.
13. Vijay, N.; Jayan, C. N. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1091
14. Rosales, A.; Oller-Lo'pez, J. L.; Justicia, J.; Gansa'uer, A.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M. *Chem. Commun.*, **2004**, 2628.
15. Yasuda, M.; Sugawa, Y.; Yamamoto, A.; Shibata, I.; Baba, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5951.
16. Zhou, C. L.; Zhou, Y. Q.; Jiang, J. Y.; Xie, Z.; Wang, Z. Y.; Zhang, J. H.; Wu, J. H.; Yin, H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5537.
17. Chaudhuri, M. K.; Dehury, S. K.; Hussain, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6247.
18. Tan, X.-H.; Shen, B.; Liu, L.; Guo, Q.-X. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9373-9376.

19. Masuyama, Y.; Chiyo, T.; Kurusu, Y. *Synlett* **2005**, *14*, 2251.
20. (a) Takahara, J. P.; Masuyama, Y.; Kurusu, Y. *Chem. Lett.* **1991**, *5*, 879. (b) Okano, T.; Kiji, J.; Doi, T. *Chem. Lett.* **1998**, *1*, 5.
21. (a) Yamamoto, Y.; Asao, N. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2207. (b) Yamamoto, Y. *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 243. (c) *Comprehensive Organic Syntheses*; Trost, B. M., Ed.; Pergamon Press: Oxford, U.K., 1991; Vol. 1. (d) *Comprehensive Organic Syntheses*; Trost, B. M., Ed.; Pergamon Press: Oxford, U.K., 1991; Vol. 2.
22. (a) Dosa, P. I.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 445. (b) Yasuda, M.; Kitahara, N.; Fujibayashi, T.; Baba, A. *Chem. Lett.* **1998**, 743. (c) Casolari, S.; D'Addario, D.; Tagliavini, E. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1061.
23. Satoru M.; Yohei F.; Tsuneo I. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1007
24. (a) Maeda, H.; Shono, K.; Ohmori, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 1808-1812. (b) Sjöholm, R. E. *Acta Chem. Scand.* **1990**, *44*, 82-89. (c) Reetz, M. T.; Steinbach, R.; Westermann, J.; Peter, R.; Wenderoth, B. *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 1441-1454. (d) Katritzky, A. R.; Fali, C. N.; Qi, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 363-366. (e) Rollin, Y.; Derien, S.; Dunach, E.; Gebehenne, C.; Perichon, J. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 7723-7732. (f) Hebri, H.; Dunach, E.; Perichon, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1475-1478. (g) Seebach, D.; Wildler, L. *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 1972-1981.
25. Yasuda, M.; Hirata, K.; Nishino, M.; Yamamoto, A.; Baba, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13442.
26. Wada, R.; Oisaki, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8910.
27. Miao, W.; Chung, L. W.; Wu, Y.-D.; Chan, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13326.
28. (a) Takahara, J. P.; Masuyama, Y.; Kurusu, Y.; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2577 (b) Chan, T. K.; Yang, Y.; Li, C. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4452.
29. Chung, W.-L.; Chan, T.-H.; Wu, Y.-D. *Organometallics* **2005**, *24*, 1598.

## 第四章 锡参与的对映选择性烯丙基化反应初探

## 1. 引言

迄今位置，关于锡参与的对映选择性烯丙基化反应研究报道已经很多了，我们也在此方面做了一些探索。其中，让我们比较感兴趣的几篇相关报道是这样的。

Umani-Ronchi 等人报道过手性亚胺底物的选择性烯丙基化反应<sup>1</sup>，反应中利用底物手性控制，立体选择性得到烯丙基化反应，后脱去底物中手性基团得到几乎光学纯的高烯丙基胺产物。这是底物控制实现对映选择性加成的一个例子（图 4.1）。

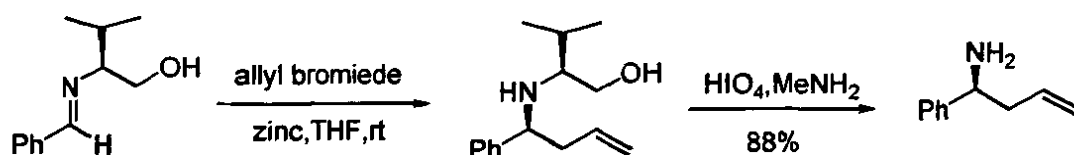


图 4.1 Umani-Ronchi 等人亚胺对映选择性烯丙基化反应报道

Leighton 等人近几年来在手性烯丙基化试剂上做了许多工作，他们发展了一套简便易得的手性烯丙基锡试剂，用于亚胺和醛的对映选择性烯丙基化反应，取得了不错的效果。下图所示的是 Leighton 等人使用的由伪麻黄碱衍生的手性烯丙基硅试剂<sup>2</sup>。

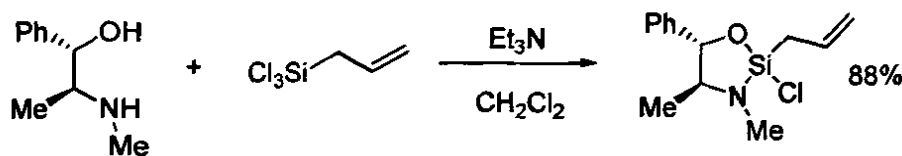


图 4.2 Leighton 等人的手性烯丙基硅试剂

这个手性烯丙基硅试剂应用在醛对映选择性烯丙基化反应上得到了很好的效果。如图 4.3 所示。

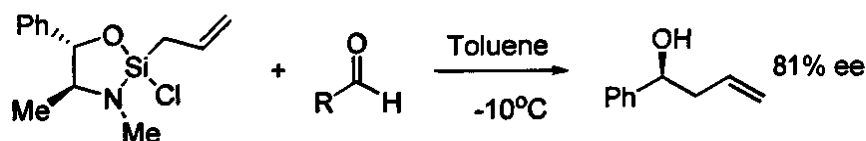


图 4.3 Leighton 等人手性烯丙基硅试剂应用于醛烯丙基化

进一步研究发现该手性烯丙基试剂还可以应用于醛衍生的腈烯丙基化反应中，也收到了很好的效果<sup>3</sup>(图 4.4)。

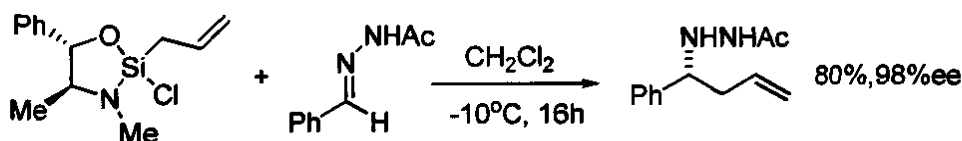


图 4.4 Leighton 手性烯丙基硅试剂在腈烯丙基化反应中的应用

对酮衍生的腈，该烯丙基硅试剂同样可以有效的进行对映选择性烯丙基化反应<sup>4</sup> (图 4.5)。

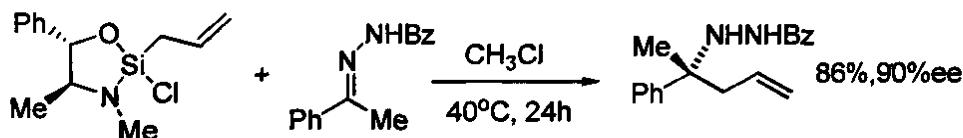


图 4.5 Leighton 手性烯丙基硅试剂在腈烯丙基化反应中的应用

以上总结的是对我们这部分研究工作思路有较大影响的几篇报道。

## 2. 课题设计

在硕士工作期间，我们曾开展了一系列关于二烯丙基二溴化锡作为烯丙基供体在亚胺，醛等羰基和类羰基化合物烯丙基化反应方面研究，并取得了一定研究成果。因当时研究刚开始，还未涉及反映对映选择性研究。在博士工作期间，我们想在手性研究方面做一些尝试。结合课题组工作背景，我们想到该研究方向可以顺着两条线索进行。一条是使用手性底物控制反映选择性（图 4.6）。在这条线索上，我们合成了带有手性取代基的亚胺，准备在底物控制上做尝试。

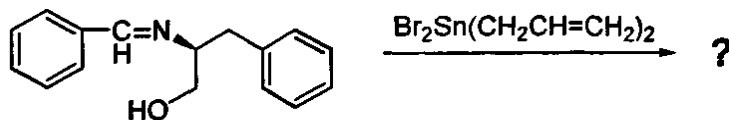


图 4.6 手性底物控制对映选择性烯丙基化反应试验设计思路

另一条线索是使用手性烯丙基化试剂。我们先前研究中使用的二烯丙基二溴化锡中两个溴能被其他基团替换掉，我们认为有进行手性修饰的可能。同时，通过重分配反应也可以得到三卤烯丙基锡，也具有手性修饰的可能。而且如果从  $\text{SnCl}_2$  出发，先手性修饰后再进行溴丙烯的氧化加成，也有可能得到手性修饰的烯丙基锡试剂。下图对这三种思路进行了解释。

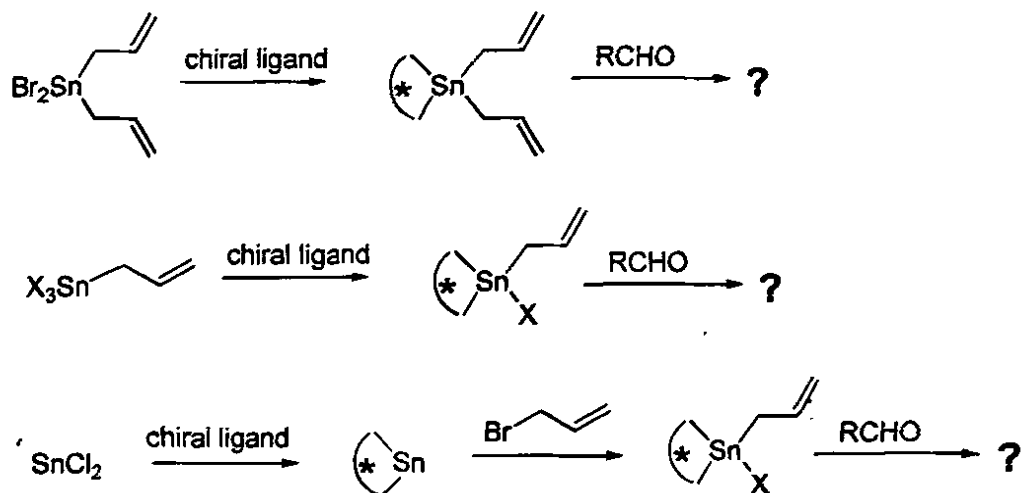


图 4.6 手性烯丙基锡试剂控制对映选择性烯丙基化反应试验设计思路

### 3. 实验部分

#### 3.1 仪器与药品

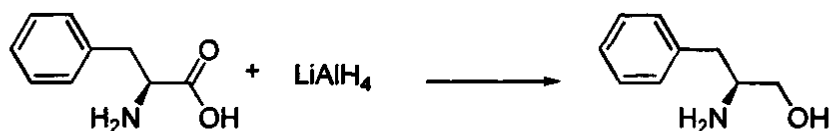
$^1\text{H}$  NMR 测定时使用 Bruker AV300 ( $^1\text{H}$  300MHz) 或 Varian Mercury Plus 400 ( $^1\text{H}$  400MHz) 核磁共振仪。比旋光度由 PERKIN-ELMER 341MC Polarimeter 自动旋光仪测定。

部分试验在标准 Schlenk 技术 (SST: Standard Schlenk technique) 下进行。无水溶剂及试剂的处理：甲苯、四氢呋喃用钠/二苯甲酮回流变蓝后蒸出使用；二氯甲烷与  $\text{CaH}_2$  回流 24 小时后蒸出使用。

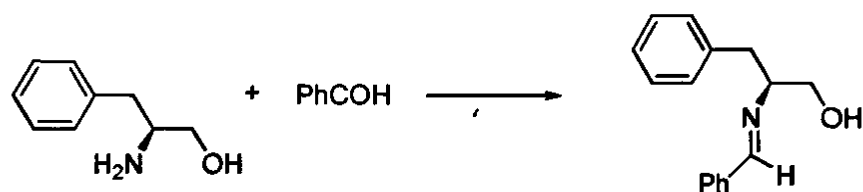
DBU (1, 8-二氮杂二环[5, 4, 0]十一-7-烯), (+)-酒石酸二异丙酯, (+)-酒石酸二异丙酯购自 Acros, (R)-BINOL 购自南京大学化工厂第一实验室 (ee 值大于 99%), 其余试剂购自国内各试剂公司, 均为分析纯。

## 3. 2 原料制备

## 3. 2. 1 N-2-(3-苯基-丙-1-醇基)苯甲亚胺合成



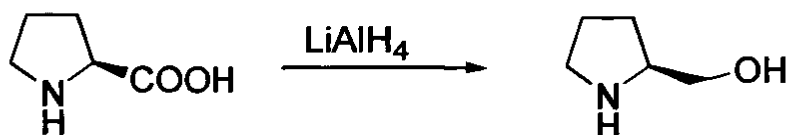
在装备好机械搅拌和回流冷凝管 1000mL 四口瓶中加入无水 THF 500mL,  $\text{LiAlH}_4$  14g (0.36mol)。加热反应体系, 待产生回流时停止加热。称取苯丙氨酸 49.5g (0.3mol), 分批投入反应体系中。有大量泡沫产生, 注意开始时加入量不要太快。加料结束后回流反应 2h。回流结束后冷却反应体系。称取 KOH 3.4g 用 15mL 水溶解后缓慢加入反应体系。体系变白。过滤, 用 300mL THF 分批洗涤固体。合并滤液。旋干滤液重结晶得到微黄色粉末, 收 10.6g。mp. 90-92°C。



取苯甲醛 3.18g (0.03mol) 溶于 40ml 甲苯中, 加入制备好的苯丙胺醇 4.6g (0.03mol), 加热回流分水, 反应 3h 后分水器中上层溶剂澄清, 停止反应。使用石油醚: 乙醚=4: 1 的溶剂 20ml 重结晶, 黄色的固体 N-2-(3-苯基-丙-1-醇基)苯甲亚胺 3.5g。

## 3. 2. 2 烯丙基三溴化锡的制备

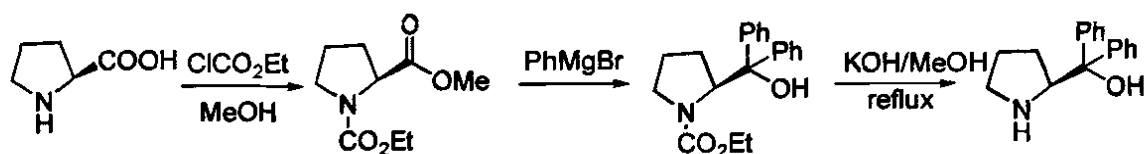
操作同第三章 2.3.3 节和 2.3.4 节。

3. 2. 3 (S)-(+)-2-羟基甲基吡咯(脯氨酸)的制备<sup>5</sup>

在  $\text{N}_2$  保护下将 14.4g  $\text{LiAlH}_4$  (0.36mol) 加入 1000ml 干燥的四口瓶中, 然后加入 500ml 干燥的 THF, 机械搅拌, 加热回流 15min。停止加热, 将 34.5g (0.3mol) (S)-脯氨酸分批加入, 整个过程保证体系回流。继续加热回流 1h, 过量的四

氢铝锂 3.4g KOH (0.06mol) 水溶液 (15ml 水) 小心地分解掉。水解结束后, 继续回流 15min, 然后热的溶液用布氏漏斗过滤, 沉淀物中加入 300ml THF 继续回流 1h, 滤液合并, 浓缩, 减压蒸馏得到 26.1g 无色液体。bp: 77—74°C (2mmHg), 产率 86%。

### 3. 2. 4 (S) - $\alpha, \alpha'$ -二苯基-2-吡咯烷甲醇的制备<sup>6</sup>



#### 1) 氨基保护:

向溶有 0.52g (4.5mmol) L-脯氨酸的甲醇 (8.8ml) 溶液中加入 0.597g 无水  $K_2CO_3$  (4.25mmol)。搅拌, 0°C 下加入 0.94ml (9.8mmol) 氯甲酸乙酯。室温下反应 36h 后减压抽除甲醇, 向残渣中加入少量水, 用氯仿萃取水相 (10ml  $\times$  4), 无水硫酸镁干燥, 减压蒸除溶剂后得无色液体 0.906g, 产率 100%。 $[\alpha]_D^{20} -55.3$  (c=1.01, MeOH)。

#### 2) 酯基还原:

0°C 下向溶有 4.02g 上述产物的无水四氢呋喃溶液 (20ml) 中滴加制备好的  $PhMgBr$  (80mmol, 1.3mol) 的四氢呋喃溶液 (60ml), 加完后继续在 0°C 搅拌 3h, 然后用 40ml 饱和  $NH_4Cl$  溶液淬灭反应。减压抽除四氢呋喃, 过滤, 用氯仿 (10ml) 洗涤白色絮状物 3 次。溶液用氯仿萃取 (40ml  $\times$  3), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压抽除溶剂后得固状物。粗产品用正己烷重结晶得 5.44g 无色晶体, 产率为 83.7%。m.p. 95~96°C,  $[\alpha]_D^{20} +52.9$  (c=1.03, MeOH)。

#### 3) 产物生成:

向溶有 8.31g KOH (148mmol) 的甲醇溶液中加入 4.81g (14.8mmol) 的上述产物, 搅拌回流 2h, 然后减压蒸去甲醇, 向残渣中加入 18ml 水, 用氯仿萃取水相 (20ml  $\times$  4), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥。粗产品用正己烷重结晶得 3.43g 无色晶体, 产率为 91.7%。m.p. 74°C,  $[\alpha]_D^{20} -68.1$  (c=0.27, MeOH)。



### 3. 结果与讨论

#### 3.1 二烯丙基二溴化锡对手性亚胺烯丙基化反应探索

参照硕士期间离子液体中亚胺烯丙基化方面相关试验，我们在相似的条件下进行 N-2-(3-苯基-丙-1-醇基) 苯甲亚胺的烯丙基化反应。

在 10ml 试管中加入离子液体[bmim]PF<sub>6</sub> 2mL，加入 N-2-(3-苯基-丙-1-醇基) 苯甲亚胺 120mg (0.5mmol)，待反应底物溶解后加入二溴二烯丙基锡 180mg (0.5mmol)，室温搅拌反应 24h。反应结束后加饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (3-5 滴)，搅拌水解 0.5h。水解后反应物在直径 3.0cm，高 3.5cm 的硅胶柱上经 120ml 石油醚：二氯甲烷=2：1 的洗脱剂 (含 2% 的 Et<sub>3</sub>N) 淋洗。淋洗液旋干后柱层析分离，洗脱剂为石油醚：二氯甲烷=3：1。

但是遗憾的是，在此条件下，我们没能够得到亚胺烯丙基化后的产物。我们尝试升高温度，添加催化量醋酸等方法优化反应，但都没能得到期望中的烯丙基化产物。反应后的产物中能分离得到高烯丙基醇。后来将此反应移至到传统溶剂 THF 中试验，发现二烯丙基二溴化锡无论自身，醋酸催化还是三乙胺催化下都不能得到预期产物。

很可能该亚胺在试验条件下发生水解，已经不能在进行亚胺的烯丙基化反应了。这个方向的尝试未继续进行。

#### 3.2 二烯丙基二溴化锡参与的醛对映选择性烯丙基化反应探索

我们选择了酒石酸，酒石酸甲酯，酒石酸二异丙酯，BINOL，等作为可配体研究他们与二烯丙基二溴化锡生成手性修饰的烯丙基锡试剂的可能。

研究开始先使用了酒石酸，以当量比 1：1 将酒石酸与二烯丙基二溴化锡投入二氯甲烷溶剂中反应。4h 后结束反应，抽干二氯甲烷，得固体。用二氯甲烷：石油醚=1：1 的混合溶剂提取固体产物，过滤，滤液抽干分析。

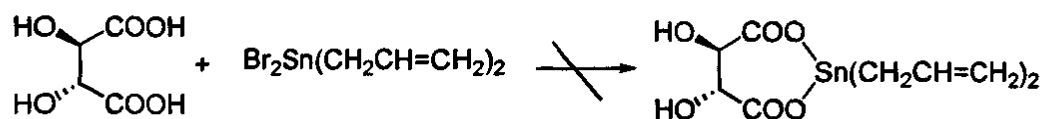


图 4.7 设计中酒石酸与二烯丙基二溴化锡的反应

我们希望酒石酸能与二烯丙基二溴化锡按照图 4.7 所示发生反应。但是从产物的核磁分析来看，我们并没有得到预期的烯丙基锡产物。从核磁谱图上看，烯丙基部分和酒石酸部分不成比例，两者并没有形成化合物。

我们尝试在上述体系中添加一定当量比例的三乙胺作为缚酸剂，我们试验用量从相对于二烯丙基二溴化锡一倍量到四倍量三乙胺，都没能得到预期产物。我们还试验升高温度，同样没有积极作用。我们还考虑使用酒石酸钠钾盐通过脱盐反应的到目标产物，结果也没有成功。

接下来我们试验了酒石酸二甲酯和酒石酸二异丙酯。同样使用三乙胺作为缚酸剂，试验操作与使用酒石酸时操作类似。我们同样改变缚酸剂的量，改变反应温度进行尝试，但这些尝试都没有能达到预期目的，没有拿到预期产物。

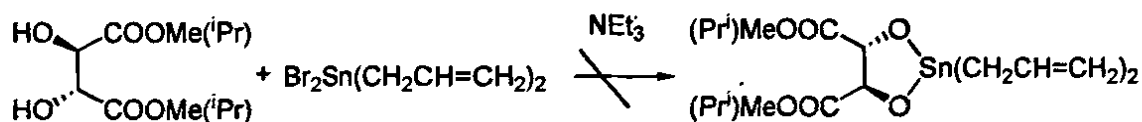


图 4.8 设计中酒石酸酯与二烯丙基二溴化锡的反应

BINOL 作为一种常见的双氧配体，也被我们用来考察在我们体系中的可行性。在进行 BINOL 与二烯丙基二溴化锡反应时，溶剂换成甲苯。因生成的盐不溶于甲苯，反应结束后滤掉生成的盐后抽干溶剂分析。经检测，我们在抽干溶剂得到的固体是 BINOL 晶体，并没有得到我们预期 BINOL 和烯丙基锡配合物。

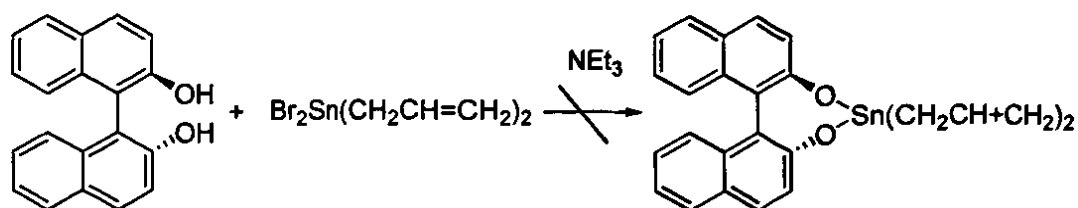
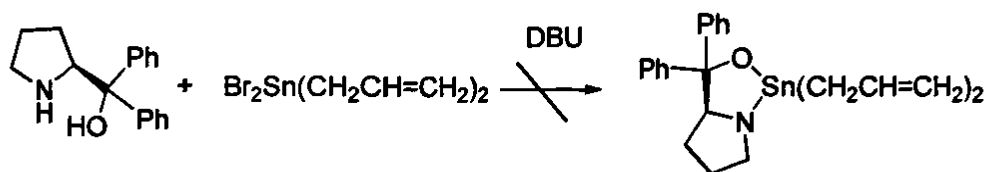


图 4.9 设计中 BINOL 与二烯丙基二溴化锡的反应

我们也选择了脯氨酸衍生的二苯基-2-吡咯烷甲醇作为氮氧配体应用于试验设计中，看是否能得到预期产物。反应中使 DBU 作为缚酸剂，经多次制备尝试后仍没能得到预期产物。



尽管上述制备手性烯丙基锡试剂试验都没能拿到预期产物，我们还是决定将研究再向前推进一步。使用在体系中原位生成手性烯丙基锡试剂，不将其分离直接用于醛烯丙基化反应，看是否能通过这种方式对反应选择性产生影响。我们在表 4.1 中对这方面试验做了简单总结，具体数据如下所示。

表 1.1 手性配体参与羰基烯丙基化反应尝试

I

II

III

IV

Et<sub>3</sub>N V

DBU VI

+

| Entry | Additive | Conditions                                              | Yield (%) <sup>a</sup> | Ee (%) <sup>b</sup> |
|-------|----------|---------------------------------------------------------|------------------------|---------------------|
| 1     | I & V    | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C~r.t, 6h          | 26                     | 0                   |
| 2     | II & V   | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C~r.t, 6h          | 30                     | 22                  |
| 3     | II & V   | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78 °C, 0.5h; r.t, 3h | 21                     | 4                   |
| 4     | III & V  | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C~r.t, 6h          | 15                     | 0                   |
| 5     | IV & VI  | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C~r.t, 6h          | 20                     | 0                   |

<sup>a</sup>Isolated yield.

<sup>b</sup>Ee was determined by optical rotation.

从试验结果看，这几种手性助剂用在我们的反应体系中并没有很好的作用效果。相比较而言，酒石酸二异丙酯在该反应体系中效果最好。但是虽然经过再

三尝试，我们调整助剂与底物的比例，调整二烯丙基二溴化锡与底物的比例，调整反应温度条件，溶剂条件，但始终没有得到更高的收率和 ee 值。

随着我们  $\text{SnCl}_2$  部分研究工作的进行， $\text{SnCl}_2$  也作为烯丙基试剂的构建部分进入我们的研究视野。我们设计了如下所示的反应过程（图 4.10），以此考察  $\text{SnCl}_2$  在此方向应用的可能。受 Leighton 等人工作影响，我们选择了脯氨酸衍生的二苯基-2-吡咯烷甲醇作为氮氧配体来进行反应研究。

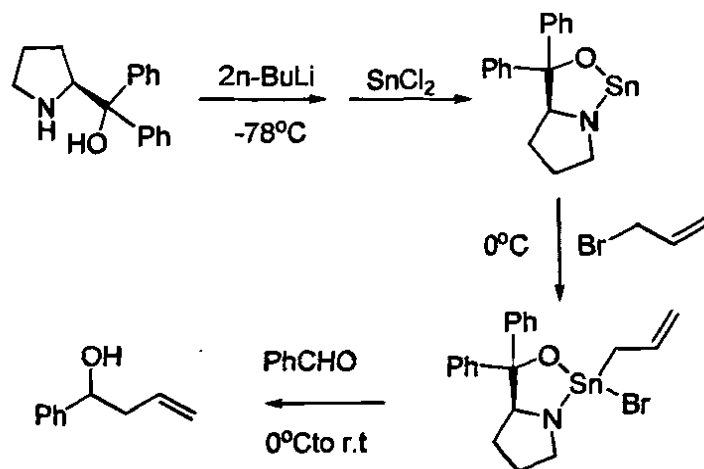


图 4.10  $\text{SnCl}_2$  参与羰基对映选择性烯丙基化反应试验设计

首先，二苯基-2-吡咯烷甲醇溶解在 THF 中。然后在低温下向体系中加入  $n\text{-BuLi}$ ，反应半小时后加入无水  $\text{SnCl}_2$ 。继续反应半小时后升温到  $0^\circ\text{C}$ ，加入溴丙烯。一小时后加入底物苯甲醛，使反应体系自然升温反应四小时候后处理。

在该设计下的反应收率较低，而且即使在多方优化调整下，我们仍能得到最高 ee 值只有 10%。这部分工作进行到这里就暂且停止了。

#### 4. 总结

在本章工作中，我们主要结合课题组的研究工作在对映选择性羰基烯丙基化反应方面开展了一系列探索。我们考差了多种手性配体在此反应中应用的可能性。

整个研究是按照手性底物控制和手性烯丙基锡试剂控制两条线索进行的。

但遗憾的是，我们在这两条线索上都没取得很大突破，能达到最高的 ee 值只有 22%。但这部分工作为我们后续工作做了积累，能为今后在此方向研究的研究具有一定参考价值。

## 参考文献

1. Bandini, M.; Cozzi, P. G.; Umani-Ronchi, A.; Villa, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8103.
2. Kinnaird, J.; Pui Y. N.; Katsumi, K.; Wang, X. L.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7920.
3. (a) Berger, R.; Rabbat, P. M. A.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9596.  
For other recent reports concerning stereoselective allylation of hydrazones, see: (b) Friestad, G. K.; Ding, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *39*, 4491. (c) Kobayashi, S.; Ogawa, C.; Konishi, H.; Sugiura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6610.
4. Berger, R.; Duff, K.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5686.
5. Enders, D.; Fey, P.; Kipphardt, H. *Organic Synthesis* CV8, 26
6. (a) Mathre, D. J.; Jones, T. K.; Xavire, L. C.; Blacklock, T. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 751; (b) 杨晓武, 倪京满, 王锐, 潘鑫复, 《高等学校化学学报》, **1997**, 911

## 第五章 结论与创新点

在整个论文工作中, 我们提出了一套  $\text{SnCl}_2$ -[bmim] $\text{BF}_4$  体系用于 Barbier 类型羰基烯丙基化反应。该体系适用羰基底物范围广泛, 而且取代溴丙烯也能在该体系中对羰基进行高选择性加成。离子液体的应用不但让我们有机会实现  $\text{SnCl}_2$  单独促进的羰基烯丙基化反应, 而且它的独特性质给了我们进一步解释反应机理的契机, 让我们能在机理研究上完成其他科学工作者未能完成的工作。在这部分工作同时, 我们也进行了其他二价锡盐参与的羰基 Barbier 类型烯丙基化反应及羰基对映选择性烯丙基化反应研究。我们得到了以下结论:

1. 通过实验, 我们发展了  $\text{SnCl}_2$ -[bmim] $\text{BF}_4$  体系用于羰基 Barbier 类型烯丙基化反应。在该体系中, 只使用价廉易得  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  就能促进羰基烯丙基化反应发生, 无需其他金属或超声波等辅助手段参与。该体系中进行 Barbier 类型羰基烯丙基化反应具有起始原料简单, 反应条件温和, 反应效率高的优点。同时, 反应后处理简便, 避免了前人报道中提到的此类反应中常见的操作问题。同时离子液体可以回收重复使用, 体现了离子液体绿色的特点。
2. 醛在该体系中能高收率的转化成高烯丙基醇, 反应条件温和, 操作简便。
3. 除醛烯丙基化反应能高收率的进行外, 醛的巴豆基化和肉桂基化反应都能顺利进行且反应收率也很高。醛的巴豆基化反应在本体系中表现为以  $\gamma$  加成为主, 产物以 *anti* 构型为主。同时有少量  $\alpha$  加成产物。醛的肉桂基化反应表现出高  $\gamma$  位加成选择性, 产物为 *anti* 构型。
4. 不仅醛羰基能在此体系中发生羰基烯丙基化反应, 反应活性低得多的酮羰基, 也能被很好的烯丙基化, 反应收率较好。这在相关报道中并不常见。
5. 酮的巴豆基化反应在此体系中也能实现, 反应为  $\gamma$  位加成, 产物以 *syn* 构

型为主。

6. 在有关此体系中酮羰基烯丙基化和巴豆基化机理研究工作中，借助离子液体的独特性质，我们得到了反应中二价烯丙基锡中间体存在的直接氢谱核磁证据。这我们对酮烯丙基化和巴豆基化反应经历二价烯丙基锡过程机理提供了充足的证据，同时完善了此类反应机理研究中缺少的关键证据。
7. 我们通过试验发现， $\text{SnBr}_2$  在离子液体 $[\text{bmim}]\text{BF}_4$ 中也能促进醛羰基烯丙基化和巴豆基化反应。但反应收率较 $\text{SnCl}_2$ 促进的反应低，同时反应在选择性上没有确定的规律。
8. 我们还在羰基对应选择性烯丙基化反应上进行了探索。此方向研究沿着手性底物控制和手性烯丙基化试剂控制两条线索展开。遗憾的是在这个方向上我们并没有取得突破。但这部分工作可以为以后此方向研究积累数据，提供借鉴。

本论文主要创新点集中在：

1. 首次在离子液体中实现了  $\text{SnCl}_2$  促进的 Barbier 类型羰基烯丙基化反应。  
该反应体系条件温和，反应收率高。离子液体的应用简化了实验操作，避免了 Barbier 类型烯丙基化反应常见的操作问题。该体系无需其他金属催化剂或超声波促进即可顺利用于上述反应。
2. 本文所述体系最大特点是对不活泼酮羰基同样有很好活性。酮在该体系中烯丙基化和巴豆基化反应收率好。此类对酮有效体系报道很少。
3. 本文提出酮烯丙基化反应和巴豆基化反应是经由二价烯丙基锡中间体过程完成的。并通过  $^1\text{H NMR}$  研究获得此二价锡中间体存在的重要证据，为该机理过程提供了有力支持。

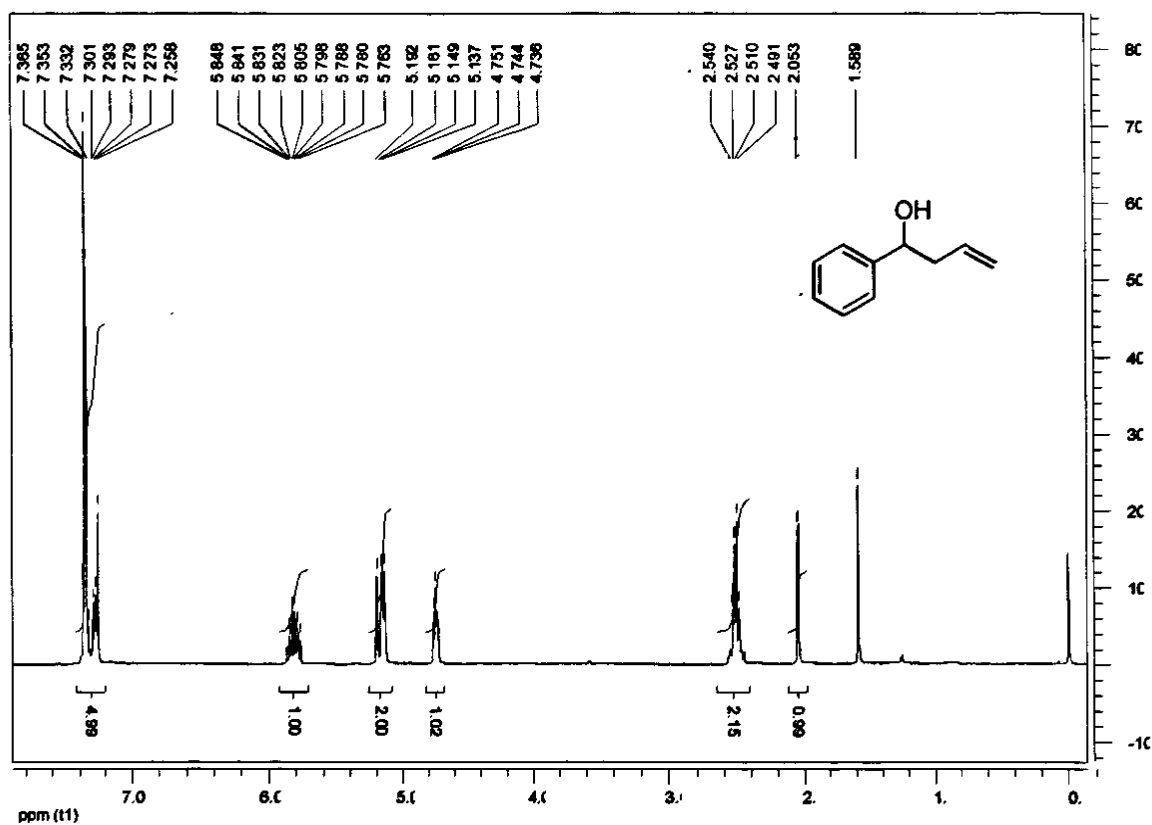


## 附录

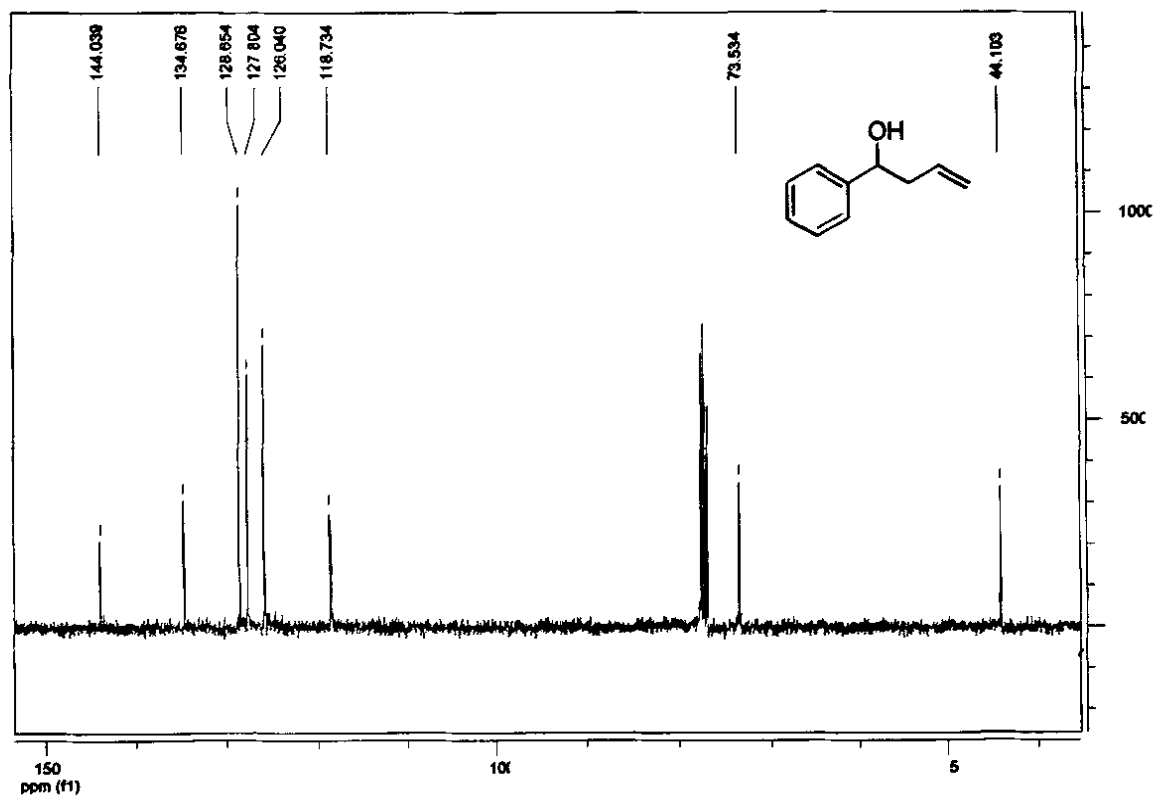
1. 部分产物  $^1\text{H}$  NMR 和  $^{13}\text{C}$  NMR 核磁谱图

## 1. 1 1-苯基丁-3-烯-1-醇

$^1\text{H}$  NMR( 400 M,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.26-7.36(m, 5H, aroma), 5.78-5.85(m, 1H), 5.14-5.19(m, 2H), 4.74(t, 1H), 2.49-2.54(m, 2H), 2.05 (b, 1H, OH,  $\text{D}_2\text{O}$ -exchangeable).

附 1. 1-苯基丁-3-烯-1-醇  $^1\text{H}$  NMR 核磁谱图

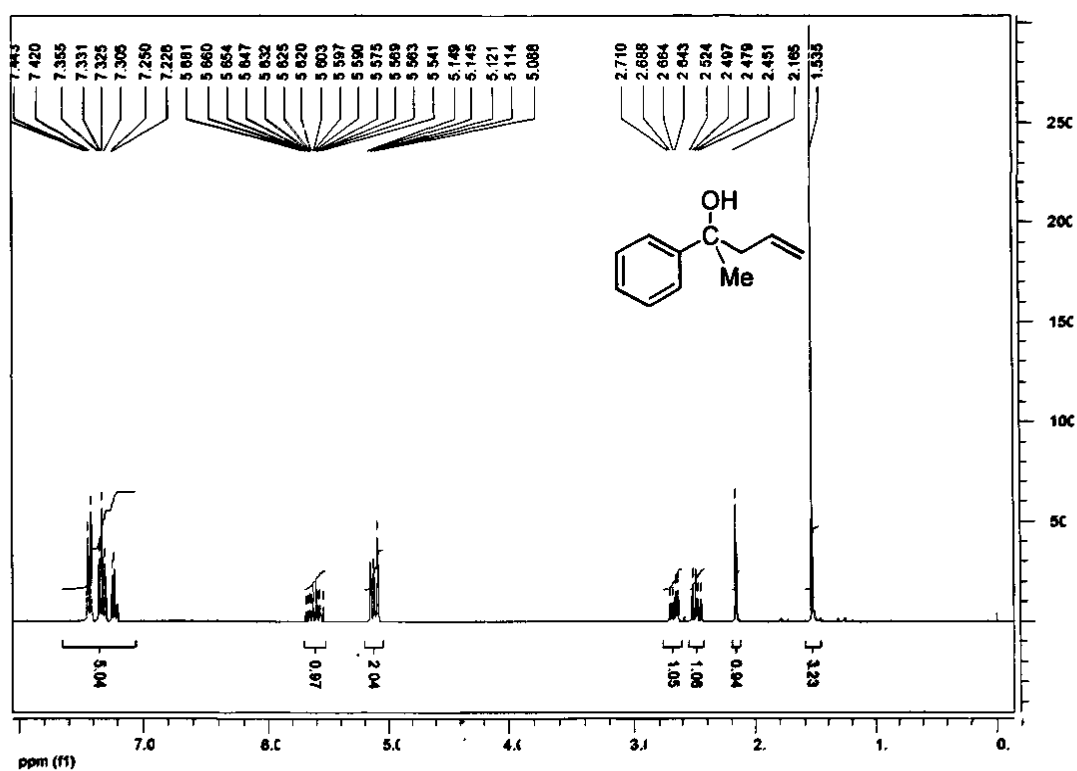
$^{13}\text{C}$  NMR (100M  $\text{CDCl}_3$ ): 144.03, 134.67, 128.65, 127.80, 126.04, 118.73, 73.53, 44.10.



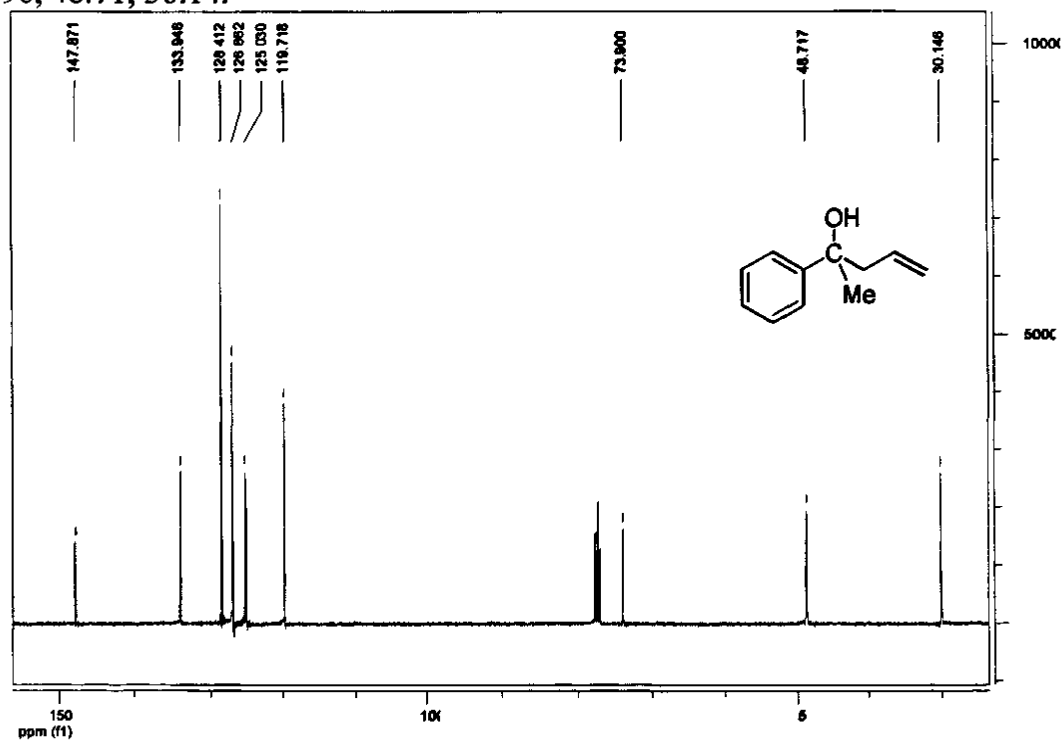
附 2. 附 1. 1-苯基丁-3-烯-1-醇  $^{13}\text{C}$  NMR 核磁谱图

## 1. 2 2-苯基戊-4-烯-2-醇

$^1\text{H}$  NMR( 400 M,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.22-7.44 (m, 5H, aroma), 5.54-5.68(m, 1H), 5.08-5.14(m, 2H), 2.64-2.71(m, 1H), 2.45-2.52(m, 1H), 2.16(s, 1H, OH,  $\text{D}_2\text{O}$ -exchangeable), 1.53( s, 3H).



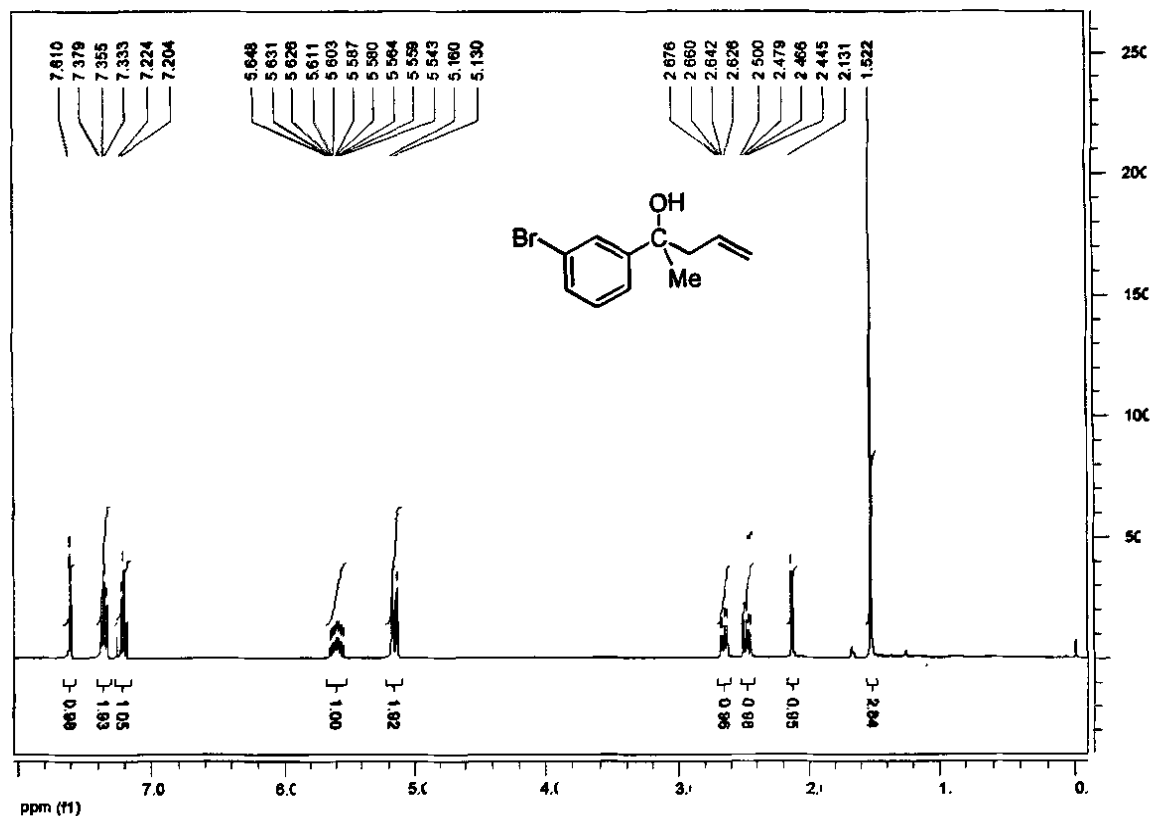
附 3. 2-苯基戊-4-烯-2-醇 <sup>1</sup>H NMR 核磁谱图  
<sup>13</sup>C NMR (100M CDCl<sub>3</sub>): 147.87, 133.94, 128.41, 126.86, 125.03, 119.71, 73.90, 48.71, 30.14.



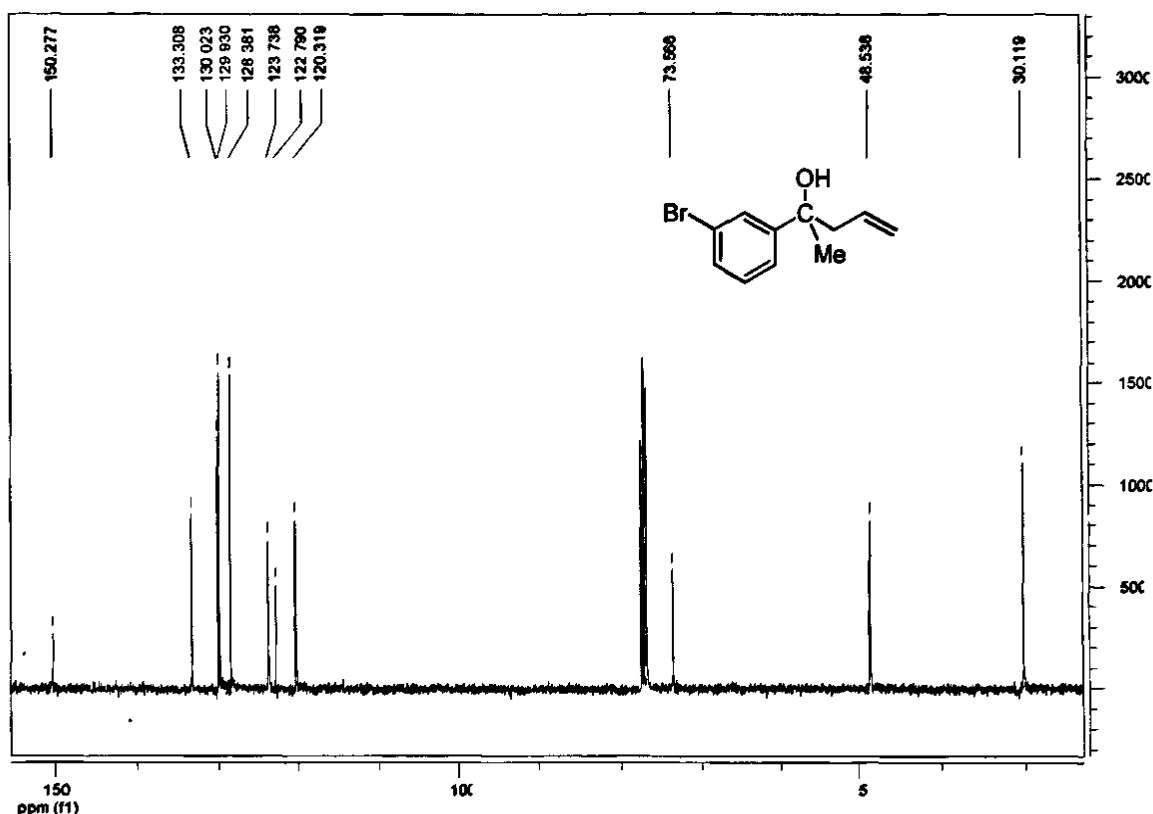
附 4. 2-苯基戊-4-烯-2-醇 <sup>13</sup>C NMR 核磁谱图

## 1. 3 2-(3-溴苯基)戊-4-烯-2-醇

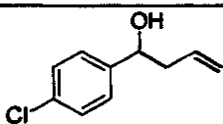
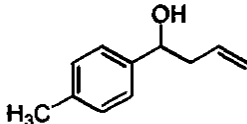
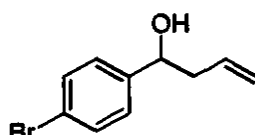
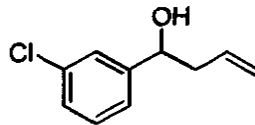
$^1\text{H}$  NMR (400 M,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.22-7.61(m, 4H, aroma), 5.54-5.64(m, 1H), 5.13(d, 2H), 2.62-2.67(m, 1H), 2.44-2.50(m, 1H), 2.13(s, 1H, OH,  $\text{D}_2\text{O}$ -exchangeable), 1.52( s, 3H).

附 5. 2-(3-溴-苯基)戊-4-烯-2-醇  $^1\text{H}$  NMR 核磁谱图

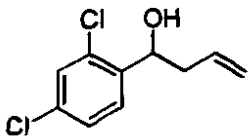
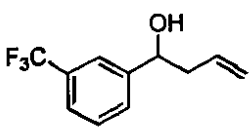
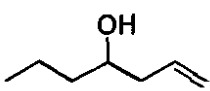
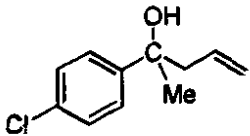
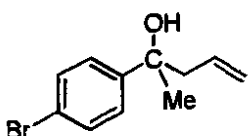
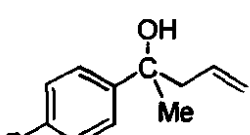
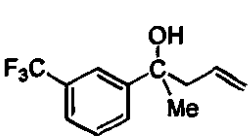
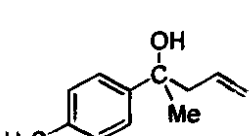
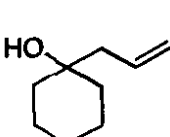
$^{13}\text{C}$  NMR (100M  $\text{CDCl}_3$ ): 150.27, 133.30, 130.02, 129.93, 128.38, 123.73, 122.79, 120.31, 73.56, 48.53, 30.11.

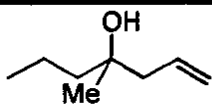
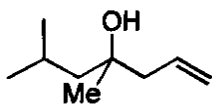
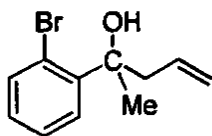
附 6. 2-(3-溴-苯基)戊-4-烯-2-醇 <sup>13</sup>C NMR 核磁谱图

## 2. 其他部分产物核磁表征数据

| Product                                                                             | <sup>1</sup> H NMR identification (400M, CDCl <sub>3</sub> , ppm)                                                                                                   | <sup>13</sup> C NMR identification (100M, CDCl <sub>3</sub> , ppm)           |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
|  | 7.26-7.30(m, 4H, aroma),<br>5.72-5.82(m, 1H), 5.13-5.17(m, 2H),<br>4.70(t, 1H), 2.45-2.49(m, 2H), 2.24<br>(b, 1H, OH, D <sub>2</sub> O-exchangable).                | 142.52, 134.19, 133.37,<br>128.75, 127.44, 119.05,<br>72.79, 44.07.          |
|  | 7.14-7.26(m, 4H, aroma),<br>5.74-5.87(m, 1H), 5.11-5.19(m, 2H),<br>4.70(t, 1H), 2.48-2.52(m, 2H),<br>2.34(s, 1H), 1.99(b, 1H, OH,<br>D <sub>2</sub> O-exchangable). | 141.15, 137.44, 134.83,<br>129.33, 126.01, 118.47,<br>73.41, 43.98, 21.33.   |
|  | 7.21-7.47(m, 4H, aroma),<br>5.73-5.80(m, 1H), 5.14-5.18(m, 2H),<br>4.69(s, 1H), 2.43-2.49(m, 2H),<br>2.09(s, 1H, OH, D <sub>2</sub> O-exchangable).                 | 143.04, 134.16, 131.69,<br>127.78, 121.48, 119.11,<br>72.81, 44.04.          |
|  | .14-7.26(m, 4H, aroma),<br>5.74-5.87(m, 1H), 5.11-5.19(m, 2H),<br>4.70(t, 1H), 2.48-2.52(m, 2H),                                                                    | 146.10, 134.56, 134.01,<br>129.93, 127.87, 126.23,<br>124.19, 119.29, 72.74, |

## 附录

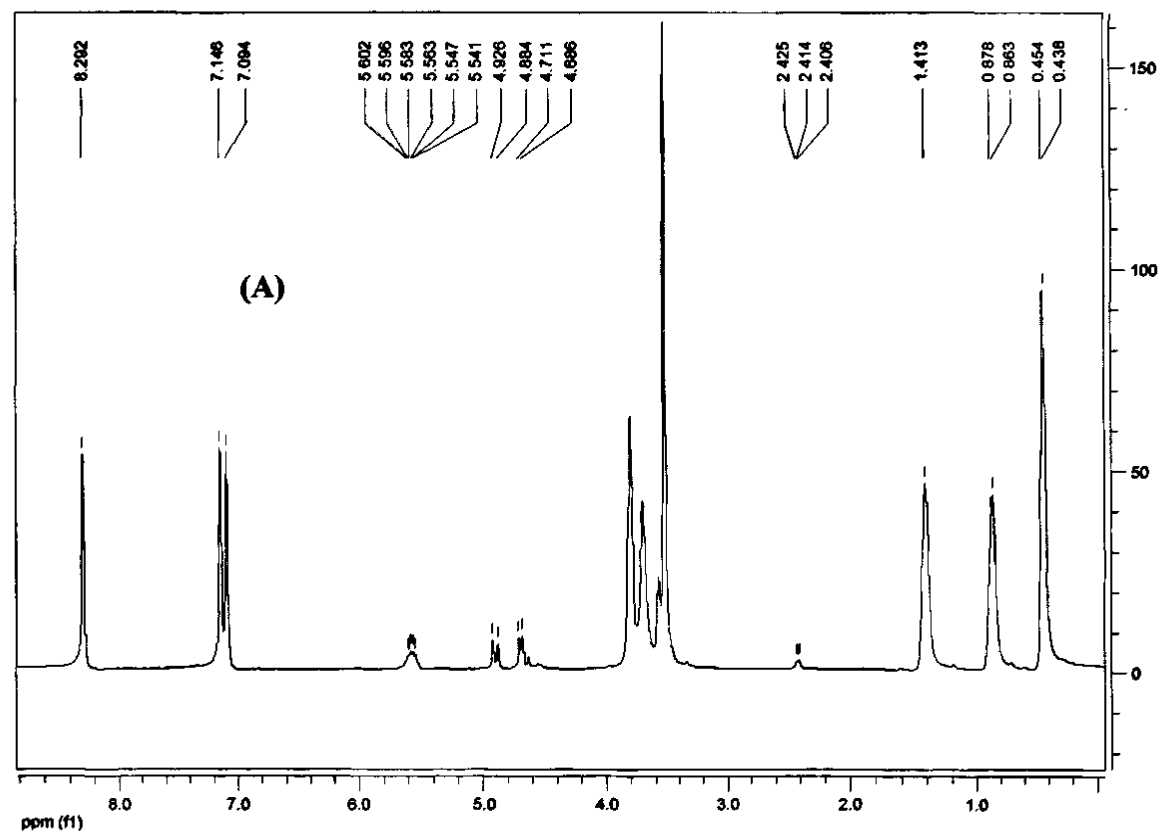
|                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | 2.13(s, 1H, OH, D <sub>2</sub> O-exchangable).<br>7.26-7.52(m, 3H, aroma),<br>5.79-5.89(m, 1H), 5.11-5.19(m, 2H),<br>5.17-5.20(t, 1H), 2.58-2.63(m, 1H),<br>2.29-2.37(m, 1H), 2.13(s, 1H, OH,<br>D <sub>2</sub> O-exchangable). | 44.07.<br>139.99, 134.03, 133.67,<br>132.42, 129.29, 128.32,<br>127.56, 119.35, 69.36,<br>42.21.                         |
|    | 7.45-7.62(m, 4H, aroma),<br>5.75-5.82(m, 1H), 5.15-5.19(m, 2H),<br>4.78(s, 1H), 2.45-2.53(m, 2H),<br>2.29(s, 1H).                                                                                                               | 145.013, 133.916,<br>131.421, 131.091,<br>130.783, 129.384,<br>129.021, 124.517,<br>122.847, 119.323,<br>72.774, 44.104. |
|    | 5.77-5.88(m, 1H), 5.11-5.15(m, 2H),<br>3.64(b, 1H), 2.26-2.31(m, 1H),<br>2.11-2.16(m, 1H), 1.43-1.45(m, 4H),<br>0.92(t, 3H).                                                                                                    | 135.13, 118.26, 70.615,<br>42.18, 39.20, 19.08,<br>14.30.                                                                |
|   | .28-7.38(m, 4H, aroma),<br>5.54-5.64(m, 1H), 5.11-5.15(m, 2H),<br>2.61-2.63(m, 1H), 2.44-2.50(m, 1H),<br>2.08(s, 1H, OH, D <sub>2</sub> O-exchangable),<br>1.52(s, 3H).                                                         | 146.35, 133.43, 132.63,<br>128.47, 126.55, 120.11,<br>73.59, 48.60, 30.15.                                               |
|  | 7.29-7.46(m, 4H, aroma),<br>5.53-5.63(m, 1H), 5.11-5.15(m, 2H),<br>2.61-2.66(m, 1H), 2.44-2.49(m, 1H),<br>2.09(s, 1H, OH, D <sub>2</sub> O-exchangable),<br>1.51(s, 3H).                                                        | 146.89, 133.39, 131.42,<br>126.97, 120.78, 120.20,<br>73.65, 48.54, 30.11.                                               |
|  | 6.98-7.41(m, 4H, aroma),<br>5.56-5.62(m, 1H), 5.10-5.14(m, 2H),<br>2.61-2.67(m, 1H), 2.45-2.60(m, 1H),<br>2.17(s, 1H, OH, D <sub>2</sub> O-exchangable),<br>1.52(s, 3H).                                                        | 163.04, 160.60, 143.57,<br>133.63, 126.77, 126.71,<br>119.93, 115.15, 114.94,<br>73.62, 48.75, 30.18.                    |
|  | 7.45-7.73(m, 4H, aroma),<br>5.53-5.67(m, 1H), 5.12-5.17(m, 2H),<br>2.65-2.71(m, 1H), 2.48-2.55(m, 1H),<br>2.13(b, 1H, OH, D <sub>2</sub> O-exchangable),<br>1.56(s, 3H).                                                        | 148.87, 133.12, 131.18,<br>130.84, 130.54, 128.86,<br>128.50, 125.82, 12.73,<br>123.12, 121.90, 120.51                   |
|  | 7.14-7.33(dd, 4H, aroma),<br>7.57-5.67(m, 1H), 5.10-5.15(m, 2H),<br>2.65-2.70(m, 1H), 2.46-2.51(m, 1H),<br>2.34(s, 3H), 2.03(s, 1H, OH, D <sub>2</sub> O-exchangable),<br>1.53(s, 3H).                                          | 144.88, 136.40, 134.00,<br>129.08, 124.91, 119.65,<br>73.74, 48.63, 30.22,<br>21.21.                                     |
|  | 5.83-5.91(m, 1H), 5.12-5.15(m, 2H),<br>2.20-2.22(d, 2H), 2.03(s, 1H, OH, D <sub>2</sub> O-exchangable),<br>1.41-1.54(m, 10H).                                                                                                   | 133.94, 118.89, 71.164,<br>46.90, 37.59, 25.98,<br>22.39.                                                                |

|                                                                                   |                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | 5.81-5.88(m, 1H), 5.07-5.13(m, 2H), 134.31, 118.83, 72.41, 2.19-2.21 (d, 2H), 1.35-1.45(m, 4H), 46.56, 44.43, 26.89, 1.15(s, 3H), 0.91(t, 3H). 17.34, 14.88.                     |
|  | 5.80-5.89(m, 1H), 5.08-5.15(m, 2H), 134.38, 118.98, 72.92, 2.22-2.23 (d, 2H), 1.86(m, 1H), 50.57, 47.54, 27.26, 1.36-1.39(m, 2H), 1.18(s, 3H), 25.10, 24.85, 24.37. 0.96(t, 6H). |
|  | 7.09-7.71(m, aromo,4H), 145.19,135.26, 133.82, 5.50-5.61(m, 1H), 5.07-5.11 (m, 2H), 128.77,128.47, 127.65, 2.60-2.67 (m, 2H), 1.72(s, 3H). 120.17, 119.62, 74.85, 45.29, 27.53.  |

### 3. 酮烯丙基化反应机理核磁追踪数据

#### (A)

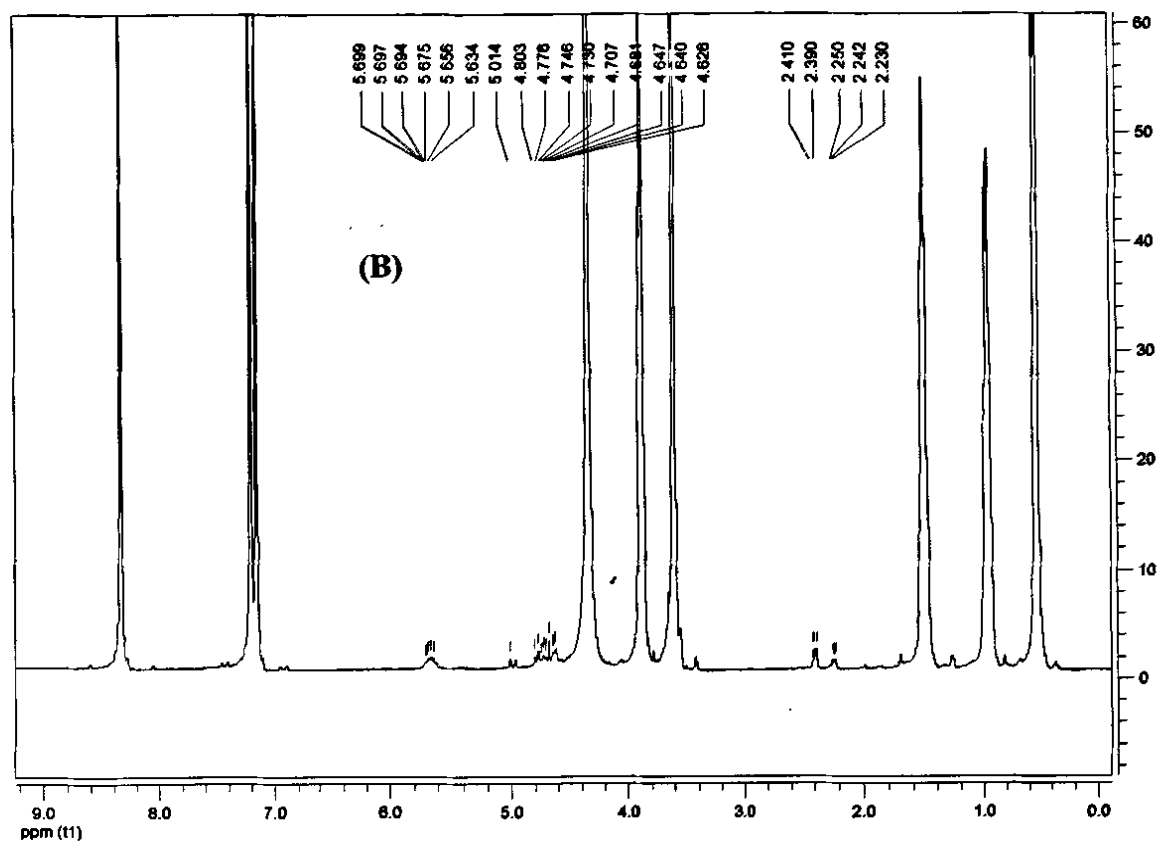
第三章 1.5.节, 图谱(A)全图。试验条件: 0.5mmol  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  和 2mmol 溴丙烯在 2mL  $[\text{bmim}]\text{BF}_4$  和 0.2mL  $\text{D}_2\text{O}$  中搅拌 24h。



附 7. 第三章 1.5.节, 图谱(A)全图

**(B)**

第三章 1.5.节, 图谱(B)全图。试验条件: 1.5mmol  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  和 0.5mmol 溴丙烯在 2mL  $[\text{bmim}]\text{BF}_4$  和 0.2mL  $\text{D}_2\text{O}$  中搅拌 24h。

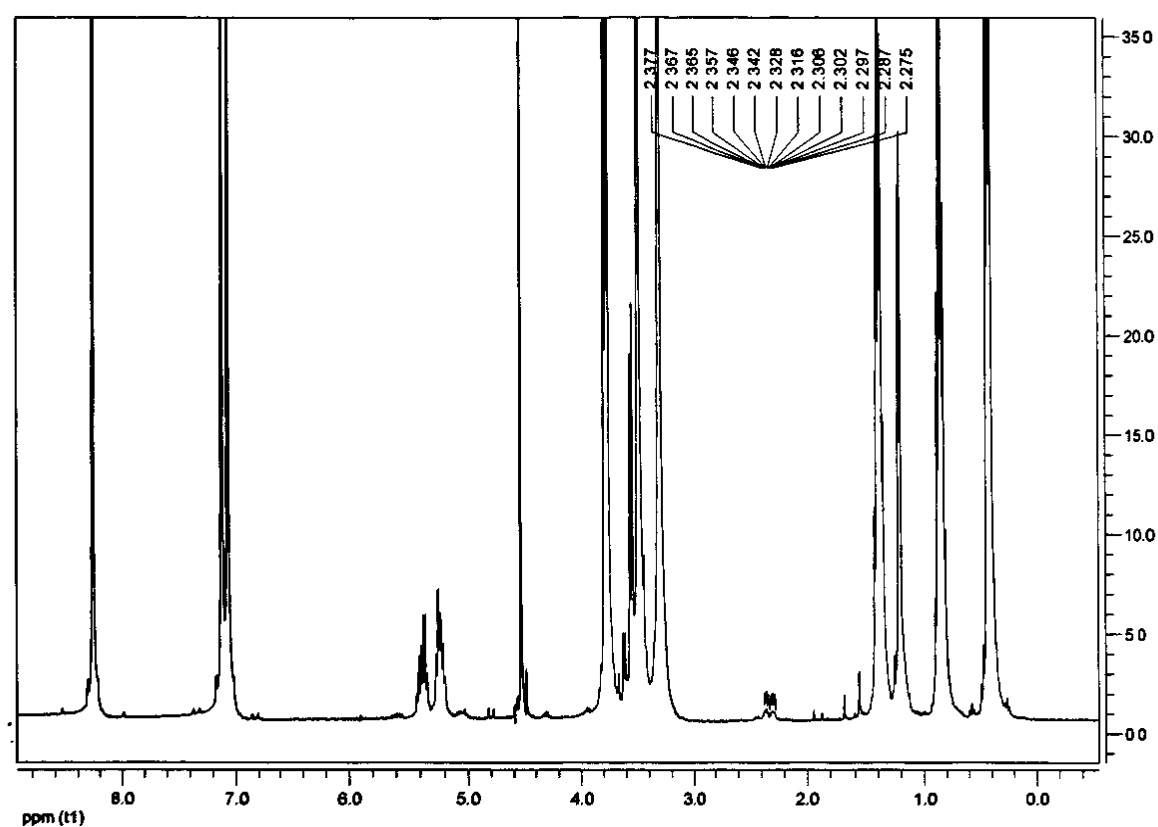


附 8. 第三章 1.5.节, 图谱(B)全图

**(a)**

第三章 2.5.节, 图谱(a)全图。试验条件: 0.5mmol  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  和 2.0 mmol 巴豆基溴在 2mL  $[\text{bmim}]\text{BF}_4$  和 0.2mL  $\text{D}_2\text{O}$  中搅拌 24h。

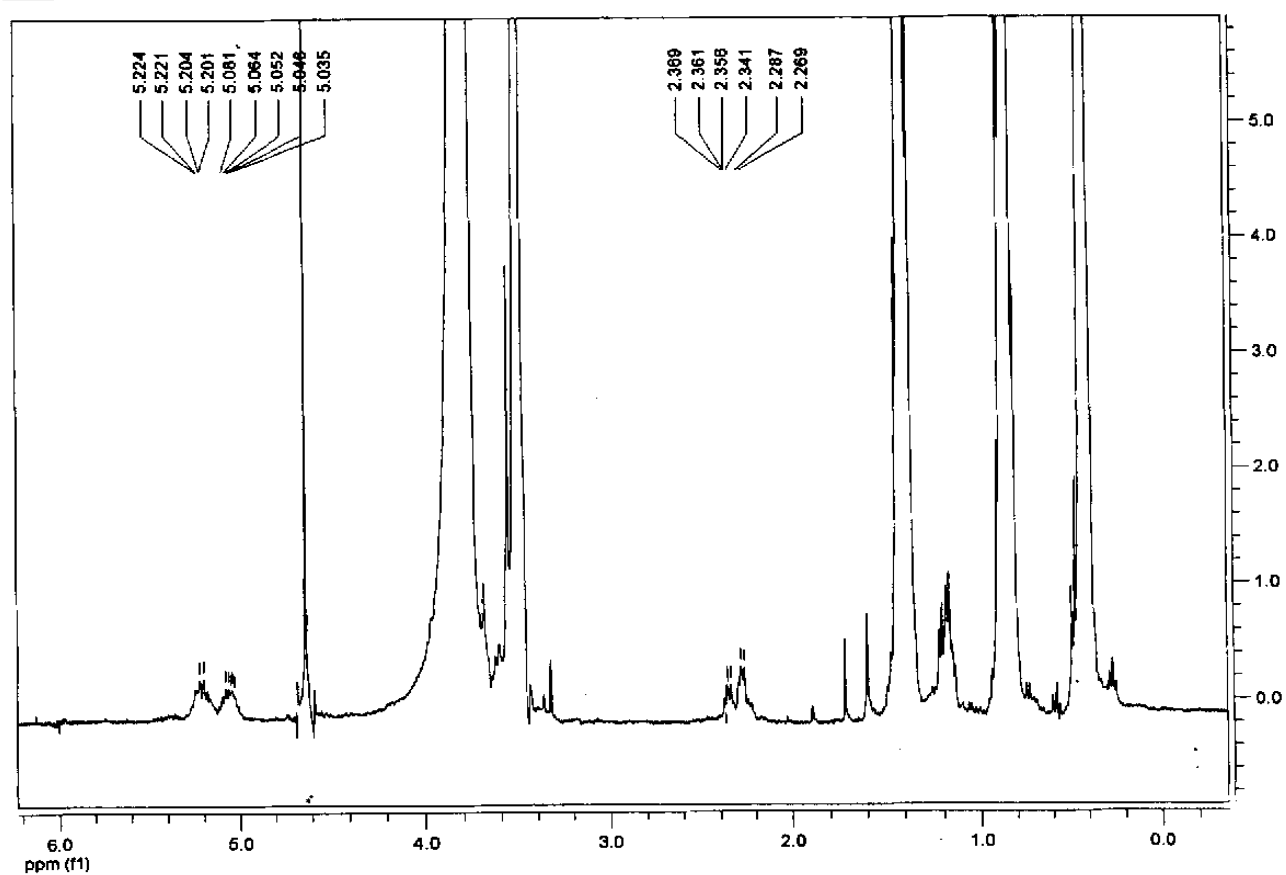




附 9 第三章 2.5.节, 图谱(a)全图

(b)

第三章 2.5.节, 图谱(b)全图。试验条件: 1.0mmol  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  和 0.75mmol 巴豆基溴在 2mL  $[\text{bmim}]\text{BF}_4$  和 0.2mL  $\text{D}_2\text{O}$  中搅拌 24h。



附 10. 第三章 2.5.节, 图谱(b)全图

## 致 谢

本文是在李靖教授的悉心指导下完成的，李老师孜孜不倦的敬业精神，严谨的治学风范和渊博的学识使我受益匪浅。在这求学的三年中，李老师传授给我的不仅是科学知识和研究方法，更重要的是对科学的敏锐洞察力、孜孜不倦的敬业精神、严谨的治学风范和渊博的学识、诲人不倦的育人精神及宽松自由的创新风格，使我难以忘怀并将受益终身。在此对恩师李靖教授致以最衷心的感谢和崇高的敬意！

感谢谢庆兰教授在论文工作期间从工作思路和实验技能等方面给予我的极大的帮助和指导。感谢常卫星老师和李之春老师在试验工作和日常生活中给我的支持和帮助。

感谢我未婚妻邹阳，这三年来她一直陪伴在我身旁，在精神、生活和经济上一如既往的支持我。她的支持鼓励给了我不断克服困难勇于前进的信心和力量，没有她，我博士工作期间碰到的困难会多很多。

同时，本课题组温梅姣、许智、柳凌艳、魏晓宁、柏志峰、雷斌、冯罡、刘楠、马进、赵甲、孙婧、刘淑珍、于磊、丁丽等同学在工作上的合作和生活上的关心让我难以忘怀，在此表示诚挚的谢意！

最后，感谢我的父母和家人，感谢所有帮助过我的老师和同学！

## 个人简历及在学期间研究成果

唐龙, 男, 生于 1978 年。1996 年 9 月至 2000 年 7 月就读于山东省烟台大学, 获理学学士学位。2000 年 9 月至 2003 年 7 月就读于南开大学元素有机化学研究所, 获理学硕士学位。同年被免试推荐继续于南开大学元素有机化学研究所攻读博士学位至今。

1.  $\text{SnCl}_2$ -mediated carbonyl allylation of aldehydes and ketones in ionic liquid. **Long Tang**, Li Ding, Wei-xing Chang, Jing Li. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47(3), 303-306.
2.  $\text{SnCl}_2$ -mediated carbonyl crotylation and cinnamylation of aldehydes and ketones in ionic liquid. **Long Tang**, Ling-yan Liu, Jing Li, etc..
3. Indium triflate catalyzed allylation of ketones with diallyldibutyltin. Ling-yan Liu, **Long Tang**, Jing Li, etc. *Tetrahedron* **2005**, 61(46), 10930-10934.
4. One-pot tandem Barbier-Prins synthesis of tetrahydropyrans in aqueous media. Wen Meijiao, **Tang Long**, Li, Jing, etc. *Science in China, Series B: Chemistry*. **2005**, 48, 38-41