

大学有机化学教学中羰基氧鎓的五类反应

邢国文*, 刘广建, 常乐

北京师范大学化学学院, 北京 100875

摘要: 羰基氧鎓作为活泼中间体, 很容易发生多种反应。本文介绍了大学有机化学教学中涉及到的羰基氧鎓的五类反应, 即加成、取代、分解、异构和周环, 讨论了羰基氧鎓作为关键中间体在各种复杂有机反应机理中扮演着重要角色。需要注意的是, 羰基氧鎓的反应复杂多变, 多类反应存在竞争与共存。深入学习羰基氧鎓的五类反应, 有助于有机化学科学思维和科学素养的养成, 践行“有机化学是科学也是艺术”的教学理念。

关键词: 有机化学; 羰基; 氧鎓; 反应机理

中图分类号: G64; O6

Five Types of Reactions of Carbonyl Oxonium Intermediates in University Organic Chemistry Teaching

Guowen Xing*, Guangjian Liu, Le Chang

College of Chemistry, Beijing Normal University, Beijing 100875, China.

Abstract: Carbonyl oxonium intermediates are highly reactive and prone to a variety of reactions. This paper outlines five key types of reactions involving carbonyl oxonium intermediates in university-level organic chemistry education: addition, substitution, decomposition, isomerization, and pericyclic reactions. The role of carbonyl oxonium as a crucial intermediate in the mechanisms of complex organic reactions is discussed. It is important to note that the reactivity of carbonyl oxonium is multifaceted and subject to competition and coexistence among these different reaction types. A thorough understanding of these five reactions enhances scientific reasoning and literacy in organic chemistry, aligning with the educational philosophy that “organic chemistry is both a science and an art”.

Key Words: Organic chemistry; Carbonyl group; Oxonium; Reaction mechanism

氧鎓, 也称鎓离子, 具有连接三根键的带正电的氧原子。三根键可以都是 σ 键, 如 H_3O^+ 或Meerwein盐; 也可以包含 π 键, 如羰基氧鎓, 取代基可以是氢、烃基或者烷氧基等。通常认为羰基氧鎓是一类不稳定的高活性瞬态物种, 需要原位产生、捕获与转化。羰基氧鎓作为活泼中间体, 很容易发生多种多样的反应。一般而言, 最常见的羰基氧鎓的产生是半缩醛(酮)在酸性条件下脱水得到。本文将重点介绍大学有机化学教学中涉及到的羰基氧鎓的五类反应, 即加成、取代、分解、异构和周环反应(图1)。

收稿: 2024-07-11; 录用: 2024-09-20; 网络发表: 2024-12-05

*通讯作者, Email: gwxing@bnu.edu.cn

基金资助: 《有机化学》国家级本科一流课程建设项目

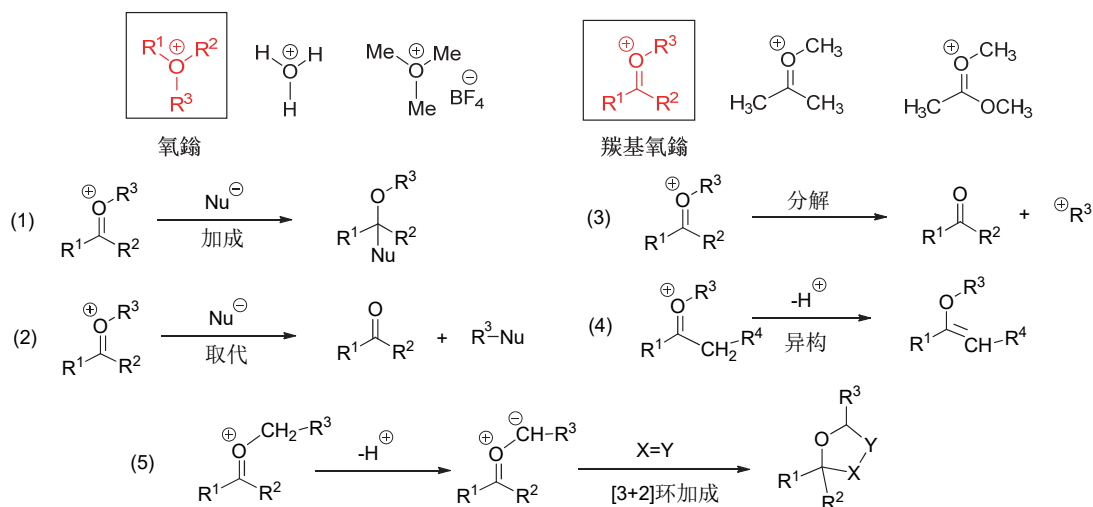


图1 氧鎓、羰基氧鎓的结构以及羰基氧鎓的五类反应

1 加成反应

加成反应是羰基氧鎓最为常见的反应，例如，半缩酮1A酸性条件下脱水形成羰基氧鎓1B，而后与醇发生加成反应，生成缩酮1C(图2)。

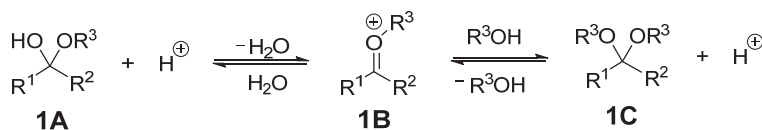


图2 半缩酮生成缩酮的机理

乙醛缩甲醇2A在酸性条件下脱去甲醇生成碳氧鎓2B，而后与烯丙醇发生加成，生成新的缩醛2C(图3)。

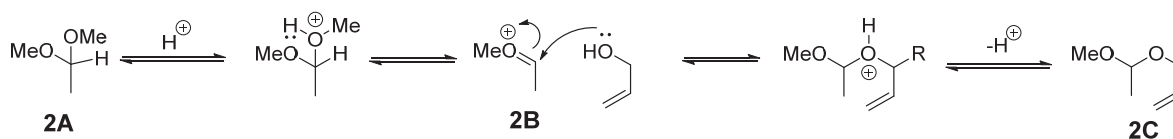


图3 乙醛缩甲醇转化为新的缩醛的机理

氯甲基甲基醚， $MeOCH_2Cl$ (3A)，容易与醇反应生成缩醛3C。3A作为伯卤代烷，倾向于发生 S_N1 过程，而不是 S_N2 。这是因为3A具有生成羰基氧鎓3B的能力，而后3B与醇发生加成，得到缩醛3C(图4)。

含有双键和羟基官能团的化合物4A，在含铈路易斯酸的催化下，羟基与醛发生加成得到羰基氧鎓4B；接着发生分子内的Prins反应，生成环状化合物4C，最后转化为醇类化合物4D^[1](图5)。

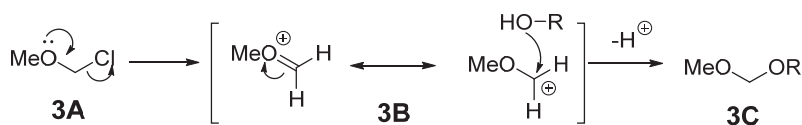


图4 氯甲基甲基醚转化为其他缩醛的机理

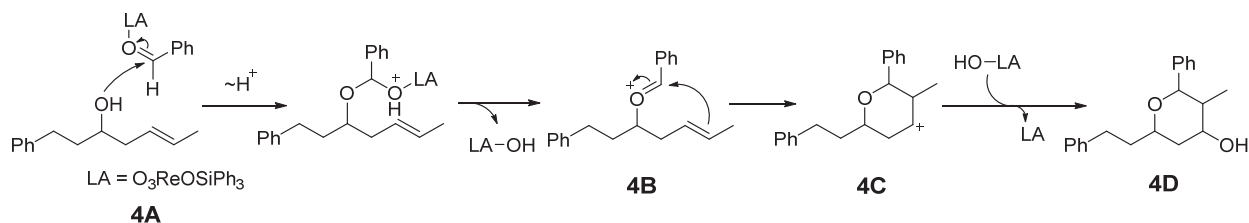


图5 通过分子内Prins反应生成环醚的反应机理

从上面的例子可以看出，羰基氧鎓容易与含有孤对电子的亲核试剂以及含有双键的烯烃发生加成反应。

2 取代反应与加成反应的共存和竞争

1,2-二芳基-3,3-二氟环丙烯类化合物(例如5A)^[2]是一类结构新颖的醇的氟化试剂。5A易脱除氟离子生成芳香的环丙烯正离子(5B)，而后经历与4-苯基丁醇加成、脱氟得到氟化反应的关键中间体环丙烯酮羰基氧鎓(5D)，氟离子与5D发生亲核取代反应生成4-苯基-1-氟丁烷(5F)和环丙烯酮5G。由于氟负离子的亲核性很差，5D发生氟化反应的速率慢，该中间体同时与4-苯基丁醇进行加成反应生成环丙烯缩酮5H，5H继而与反应中产生的HF发生开环反应，生成5F以及酯化产物5I。5D → 5G的反应驱动力为5G是芳香化合物。羰基氧鎓5D与氟离子发生取代和与4-苯基丁醇发生加成反应存在共存与竞争(图6)。

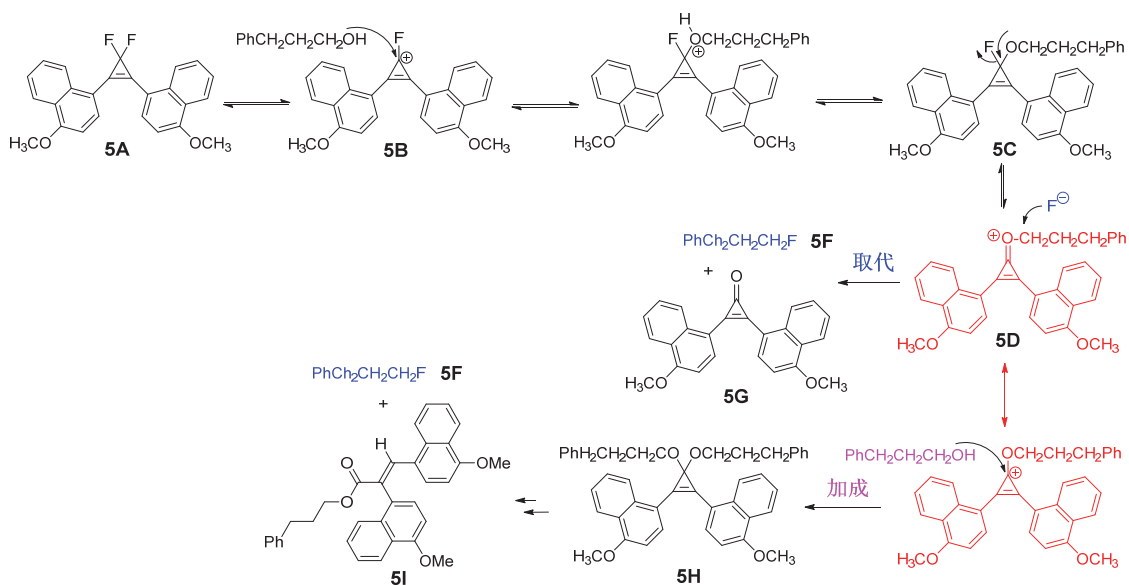


图6 4-苯基-1-氟丁烷的生成机理

Prévost反式双羟化反应和Woodward-Prévost顺式双羟化反应的关键中间体都是羰基氧鎓。以环己烯的双羟化为例，在乙酸银的作用下，环己烯与碘形成三元环的碘鎓离子6A，接着羧酸根阴离子立体选择性地进攻碘鎓离子生成相应的反式-1,2-碘代羧酸酯6B，然后碘被分子内羧酸酯进攻所取代(邻基参与)形成一个环状的羰基氧鎓6C(图7)。

若反应体系中无水，6C会与乙酸根阴离子加成生成6D，同时也会与乙酸根阴离子发生取代反应生成6E。在6E ⇌ 6C ⇌ 6D这个平衡体系中，加成产物6D的稳定性比取代反应的产物6E的稳定性低，整体反应平衡的方向在生成6E一侧。6E继续水解后得到反式环己二醇6F。

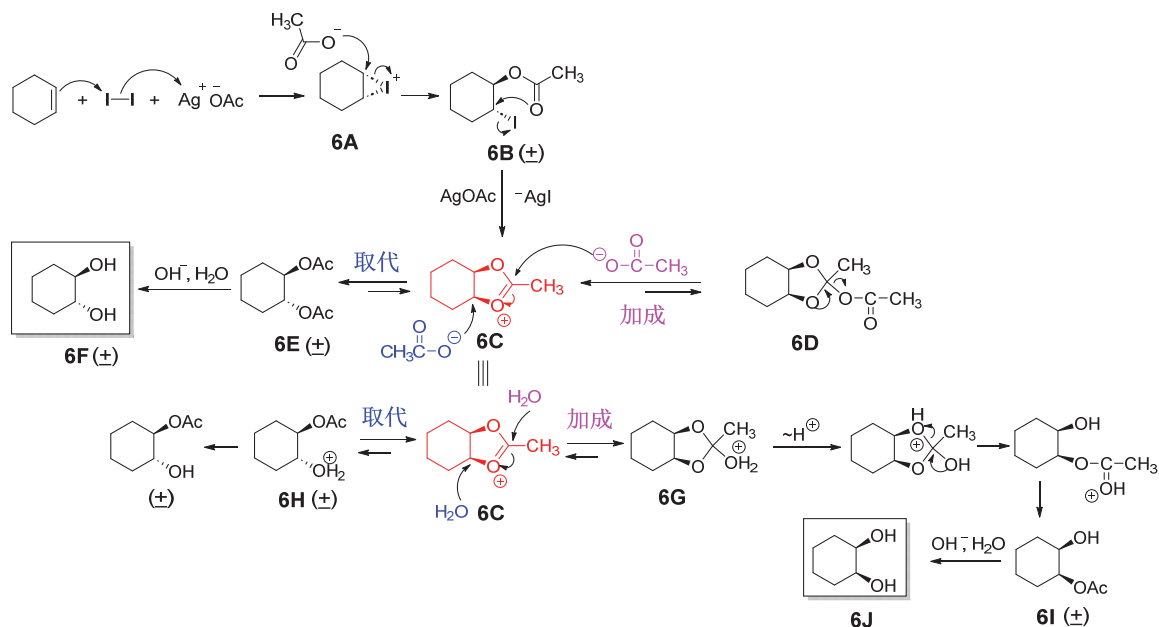


图7 Prévost反式双羟化反应和Woodward-Prévost顺式双羟化反应的机理

若反应体系中有水, 6C会与水加成得到6G, 同时水也会与6C发生亲核取代反应生成6H。需要注意的是, 6G与6H的稳定性差别较小。另外, 按照分子轨道理论^[3], π^* 的能级低于 σ^* 的能级, 水分子的HOMO轨道优先与羰基氧鎓6C中的羰基的 π^* LUMO轨道作用, 发生加成反应; 而后才是与6C发生亲核取代反应。因此, 在 $6H \rightleftharpoons 6C \rightleftharpoons 6G$ 这个平衡体系中, 整体反应平衡的方向在生成6G一侧。6G转化为相应的顺式邻羟基乙酸酯6I, 进而水解得到相应的顺式环己二醇6J。

与此类似, 在溴苷的糖苷化反应中, 也存在与上述例子相类似的情况。溴苷7A在碳酸银的作用下生成羰基氧鎓关键中间体7D。7D可以与甲醇发生取代或者加成, 分别生成7E或者7F。在 $7E \rightleftharpoons 7D \rightleftharpoons 7F$ 平衡体系中, 虽然7F优先得到, 但是, 7F的稳定性不如7E。一般情况下, 该糖苷化反应得到的主产物为7H, 也会有少量原酸酯7G为副产物。需要指出的是, 即使分离得到7G, 在酸性条件下, 7G亦可以较为容易地转化为7H(图8)。

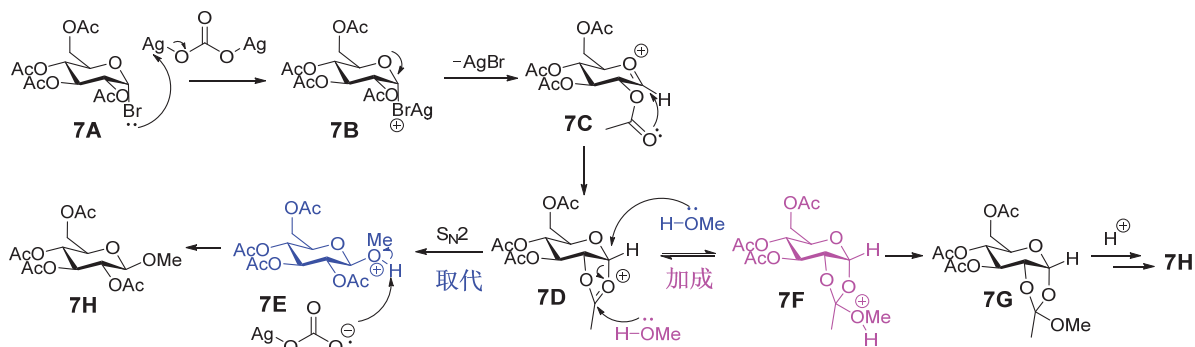


图8 溴苷的糖苷化反应机理

通过催化热解纤维素和氢化可以获得二氢左旋葡萄糖酮8A, 8A转化为肟的衍生物8C后, 会发生非正常的Beckmann重排得到羰基氧鎓8D。8D分子中存在两个氯离子亲核取代反应发生的位点, 分别得到8E和8F两种取代产物^[4]。8D与氯离子也会发生加成反应, 如上面所分析的那样, 类似地, 8D与氯离子的加成产物不如取代产物稳定, 因此主要发生取代反应(图9)。

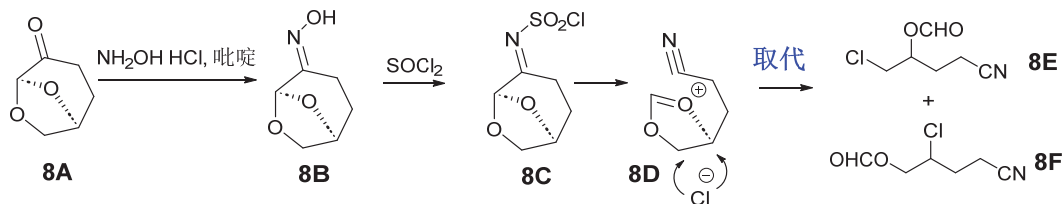


图9 非正常Beckmann重排反应机理

羰基氧鎓的取代反应和加成反应通常会共存与竞争，情况较为复杂。是否得到取代产物，需要从多个角度进行综合考虑，例如，亲核物种的亲核性、羰基氧鎓的稳定性、反应产物的稳定性等。

3 分解反应

羰基氧鎓的分解反应，实际上是羧酸与碳正离子反应生成酯的逆反应。以羧酸叔丁酯的分解为例(图10)，酸性条件下，叔丁酯9A质子化9B，即羰基氧鎓，发生碳氧键的断裂，得到羧酸9C和叔丁基碳正离子9D。最后9D发生消除反应生成异丁烯，或者与体系中的其他亲核性物种(例如醇)反应，生成醚。

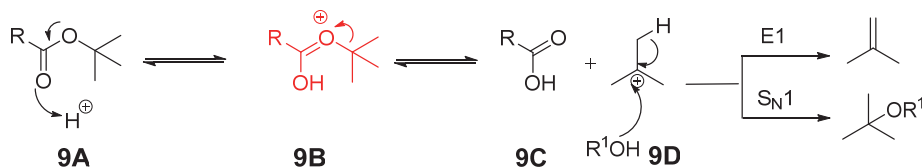


图10 羧酸叔丁酯的分解机理

(亚环己基甲基)苯(10A)臭氧化后得到化合物10B。在酸性条件下，10B开环得到中间体10C。10C的质子化即羰基氧鎓10D，10D容易发生分解生成苯甲酸和碳正离子10E，而10E实际上就是质子化的环己酮(图11)。

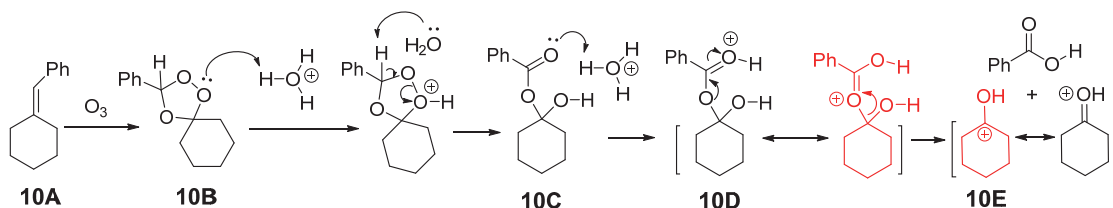


图11 臭氧化产物分解机理

Achmatowicz重排反应是一类重要的氧化重排反应，在有机合成中有着广泛应用^[5]。糠醇衍生物11A经过Achmatowicz重排生成二氢吡喃酮11H的过程中，存在两类羰基氧鎓的反应。环状的羰基氧鎓11C与水发生加成反应得到半缩酮11D。酸性条件下，11E脱水生成另外一种环状的羰基氧鎓11F，11F快速发生分解得到11G。最后，在酸催化下，11G形成环状的二氢吡喃酮11H(图12)。

4 异构反应

如果羰基氧鎓的 α 位有氢原子，可以发生异构化为烯基醚的反应。实际上，该反应是碳正离子的消除反应，亦是烯基醚在酸性条件下异构化为羰基氧鎓的逆反应。例如，缩醛12A在酸性条件下脱去甲醇形成羰基氧鎓12C，而后异构化为12D(图13)。

总的来说, 如果可以得到较为稳定的碳正离子, 包括质子化的羰基等, 那么羰基氧鎓的分解反应是可以发生的。

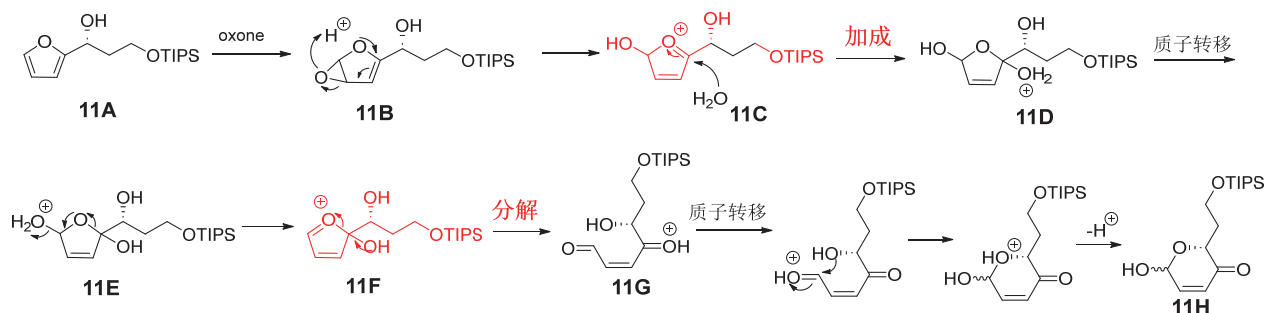


图12 Achmatowicz重排反应机理

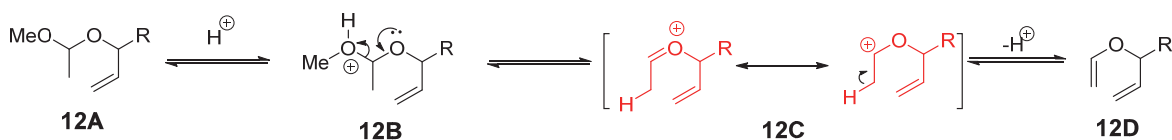


图13 羰基氧鎓的异构化反应机理

化合物13C是全合成eupomatilone的关键合成砌块^[6]。它可以在酸性条件下从缩酮13A异构化得到, 该异构化过程容易发生, 这是因为异构化产物13C是芳香化合物(图14)。

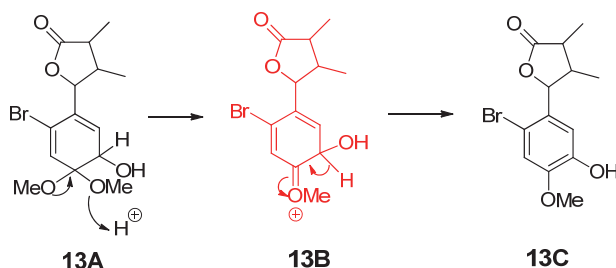


图14 eupomatilone合成砌块生成机理

5 环加成反应

6-羟基二氢吡喃酮14A经过酯化和消除反应转化为环状的羰基氧鎓14C。14C在碱的作用下脱除质子, 形成羰基氧鎓的偶极体, 即环状的羰基叶立德14D。随后, 14D发生分子内[3+2]偶极环加成, 得到含氧桥环化合物14E^[7](图15)。

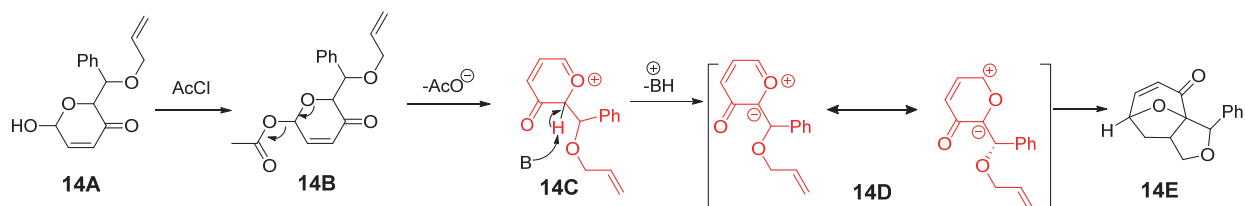


图15 含氧桥环化合物14E的生成机理

3-羟基-4-吡喃酮15A是吡喃酮类天然产物麦芽酚(Maltol)和曲酸(Kojic acid)的核心骨架^[8a], 其互变异构体为环状的羰基叶立德15B。与14D相类似, 15B亦常被用于[3+2]偶极环加成反应中构建含氧桥环化合物15C。例如, 15D可以发生分子内的[3+2]偶极环加成反应得到15E^[8b](图16)。

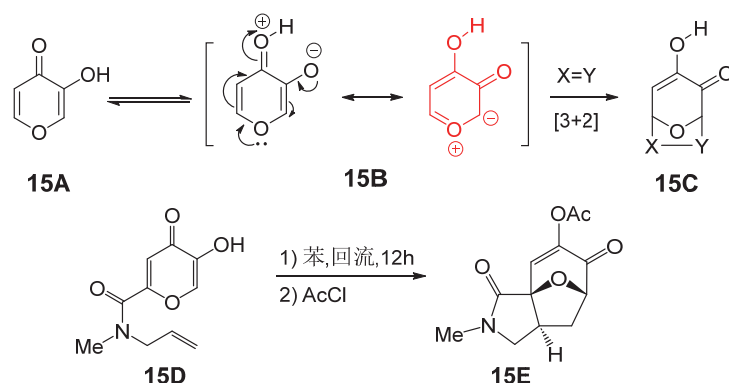


图16 含氧桥环化合物15E的生成机理

在乙酸铑的作用下, α -重氮酮(16A)分解产生的卡宾与金属铑键合在一起, 形成类卡宾化合物16B。而后16B的酯羰基与类卡宾发生分子内环化反应, 生成羰基叶立德16C。接着, 16C发生[3+2]的偶极环加成得到含氧桥环化合物16D。在酸性条件下, 16D转化为新的羰基氧鎓化合物16E。最后, 16E发生插烯的羰基氧鎓的异构化反应, 得到芳香的苯并环庚三烯酮衍生物16F^[9](图17)。

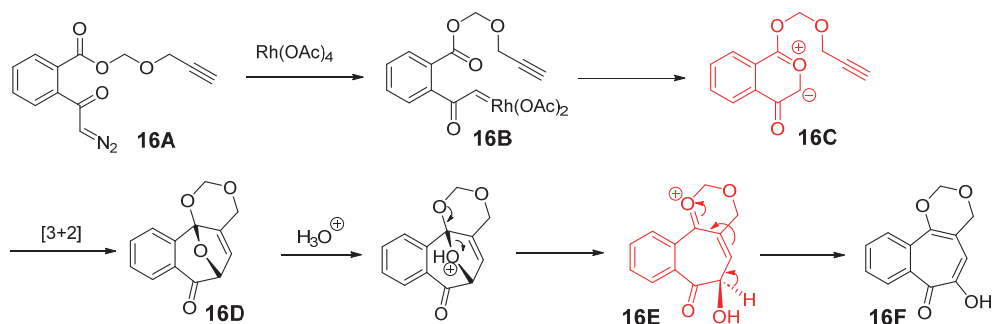


图17 苯并环庚三烯酮衍生物16F的生成机理

在IPrAuNTf₂作用下, 炔类化合物17A转化为羰基叶立德17B, 继而与乙基乙烯基醚发生偶极环加成得到17C。17C发生类频哪醇重排的过程生成羰基氧鎓17D, 接着17D分解得到三级碳正离子17E。最后, 17E发生扩环重排与消除得到17G^[10](图18)。

从上面的讨论可知, 羰基氧鎓在碱性条件下可以转化为羰基叶立德; 3-羟基-4-吡喃酮也可以异构化为羰基叶立德; 在过渡金属(如Rh和Au等)催化下, 合适的前体化合物也可以形成羰基叶立德。考虑到羰基叶立德可以发生偶极环加成, 构筑复杂的多环类有机物骨架, 研究者们发展了多样的反应路径以获得羰基叶立德。

另外, 羰基氧鎓也可以发生氧杂的Diels-Alder反应。例如, 18B与2-苯基丙-2-烯-1-醇发生[4+2]环加成, 得到新的羰基氧鎓18C和18D。18C反生分子内羟基与羰基氧鎓的加成反应, 生成缩酮18F; 18D则发生分子内亲核取代反应形成环醚类化合物18E^[11](图19)。

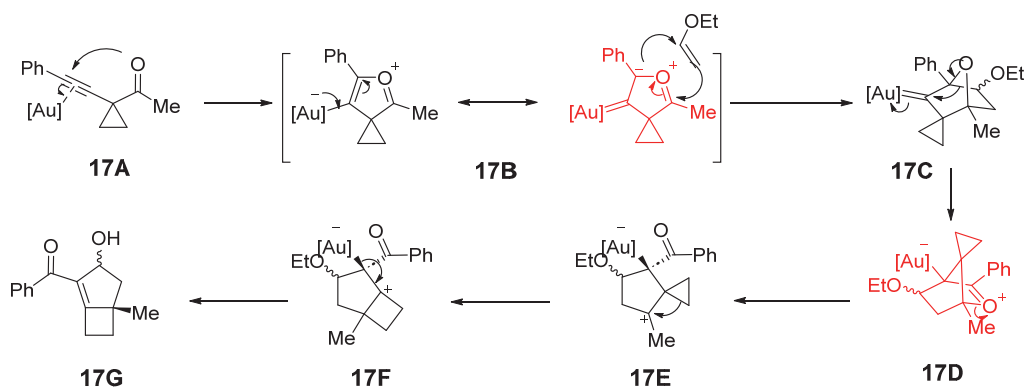


图18 双环化合物17G的生成机理

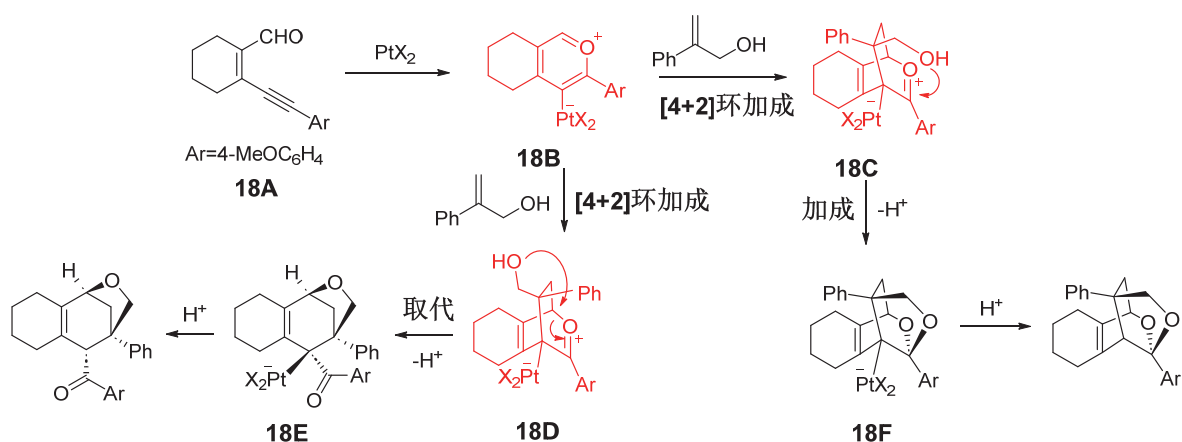


图19 环醚类化合物18E和缩酮18F的生成机理

6 结语

羰基化合物的教学一直以来就是有机化学教学的重点和难点。在之前的教学实践中，我们提出了“三变”观念下羰基的整体化教学理念，即“变正、变形、互变”^[12]。近年来，国内外有机化学科学研究快速发展，新试剂、新反应、新概念、新策略和新理论不断涌现。在后续的教学过程中，我们发现有必要对“羰基氧鎓”，这一重要的羰基关联性物种给予介绍与讨论，以提升学生阅读相关有机化学前沿文献的理解力。如本文所述，羰基氧鎓的反应复杂多变，常见的羰基氧鎓包括五类重要的反应，即加成、取代、分解、异构和周环反应；羰基氧鎓作为关键反应中间体，在各种复杂有机反应机理中扮演者重要角色。这些反应，尤其是羰基氧鎓的加成与取代反应存在竞争与共存，也一直是学习者较难理解和掌握的内容。另外，需要注意的是，羰基氧鎓的分解反应实际上是羧酸与碳正离子成酯反应的逆反应；羰基氧鎓异构化为烯基醚，与烯基醚在酸性条件下异构化为羰基氧鎓本质上互为正逆过程。羰基氧鎓的偶极体，即羰基叶立德，是构建复杂桥环化合物的关键中间体，知悉羰基叶立德的反应对于拓展学生对周环反应的认识具有重要意义。总之，在大学有机化学教学中，适度向学生介绍羰基氧鎓的五类反应，有助于彰显“有机化学是科学也是艺术”的教学理念^[13]，有助于有机化学科学思维和科学素养的养成，有助于化学拔尖人才的培养。

参考文献

[1] Kwanruthai, T.; Rychnovsky, S. D. *Org. Lett.* 2008, 10, 4839.

- [2] Li, L.; Ni, C.; Wang, F.; Hu, J. *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 13320.
- [3] Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. *Organic Chemistry*, 2nd ed.; Oxford University Press: Salisbury, UK, 2012, p. 468.
- [4] Camp, J. E. *ChemSusChem.* **2018**, *11*, 3048
- [5] Li, Z.; Tong, R. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4847.
- [6] Hong, S.; McIntosh, M. C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 19.
- [7] Ghosh, A. K.; Yadav, M. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 8127.
- [8] a) Volkmann, R. A.; Weeks, P. D.; Kuhla, D. E.; Whipple, E. B.; Chmurny, G. N. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3976.
b) Garst, M. E.; McBride, B. J.; Douglass, J. G. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1675.
- [9] Baldwin, J. E.; Mayweg, A. V. W.; Neumann, K.; Pritchard, G. J. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1933.
- [10] Li, G.; Huang, X.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6944.
- [11] Hsu, Y.-C.; Ting, C.-M.; Liu, R.-S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2090.
- [12] 邢国文, 张敬东, 卢忠林. 化学教育(中英文), **2023**, *44* (18), 30.
- [13] 邢国文, 杨海波, 龚汉元, 米学玲, 卢忠林. 有机化学(上册). 北京: 高等教育出版社, 2022.