

第一章 緒論

1-1 簡介

在有機及生物有機化學中，合成環狀的化合物是很常見的¹⁻⁹，但是要得到同時具有高反應性以及高選擇性的環化反應仍然是一個很大的挑戰。其中一個製造環狀的化合物最有效的方法就是利用分子內自由基環化反應，尤其是製造五員環以及六員環。分子內自由基環化反應是利用烷基自由基與碳-碳雙鍵的 alkene 來形成環狀的產物，其中涉及一個 α 鍵的形成以及一個 π 鍵的破壞。

然而有機合成中對於分子間碳-碳鍵的生成通常是一個重要而且關鍵的步驟，對於碳-碳鍵之間的生成可以用許多反應來得到例如 Heck reaction¹⁰ 與 Sonogashira reaction¹¹ 分別為 organohalides 與末端的 olefins 以及 alkynes 反應而使得兩分子之間的碳-碳鍵形成，另外近年來也有許多利用自由基的反應來得到分子間與分子內碳-碳鍵生成的例子，然而如果有取代基在自由基上則會影響其反應性以及選擇性。在工業界對於自由基反應的應用最重要的為自由基所引發的聚合反應(radical-induced polymerization)，以用來製造全部由碳所組成的或是由含有其他異原子的聚合物，此反應涉及到 alkyl radical 加成到 alkene 上，如果 alkyl radical 受到取代基的影響，則無庸置疑的反應速率、位置選擇性以及立體選擇性皆會受到影響。

有關自由基的反應最早的起源可追溯自 1900 年代由 Gomberg¹² 所研究的三苯甲基(triphenylmethyl)自由基的生成與反應，沿用至今自由基用在有機合成上已經越來越重要，例如，因為自由基反應的多樣性與特異性使得在合成一些結構特殊的分子上可以有特殊的獨創性。在 1960 年代利用氫化有機錫來還原官能基的研究¹²，現在已經成為自由基反應中最常被拿來使用的方法，而整個反應中，不但使得鏈反應(chain reaction)可以繼續進行，在反應的最後也提供了一個氫的來源可以使反應完成，其反應的示意圖如圖1-1 所示。其中，由氫化三丁基錫 **2** 與誘發劑偶氮二異丁(AIBN)作用以產生三丁基錫的自由基 **1**，在增殖步驟中與滷化物 **3** 作用而產生己烯基的自由基 **5**，而己烯基的自由基 **5** 可與氫化三丁基錫 **2** 作用直接還原而得到 1-己烯 **6** 和三丁基錫 **1** 的產物，或是會進行分子內環化反應而得到環戊基甲基的自由基 **7**，而環戊基甲基的自由基 **7** 再與氫化三丁基錫 **2** 作用，而得到甲基環戊烷 **8** 與三丁基錫的自由基 **1**，三丁基錫的自由基 **1**，會再參與循環反應直到反應結束為止。

但是由於還原反應與分子內環化反應為競爭反應，而且分子內環化反應的速率比較慢，相對的氫的擷取速率比較快，這個結果對於想得到環化反應的產物而言是不利的，所以我們可以藉由控制氫化三丁基錫的濃度來改善環化反應速率慢的情形，藉以提高環化反應的產物

產率。

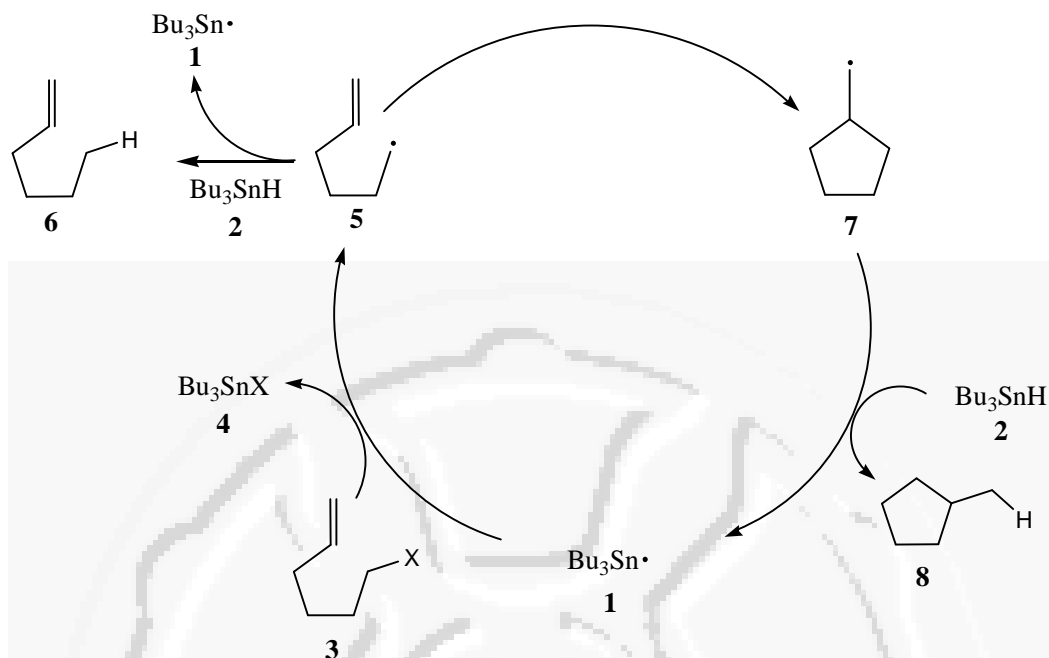
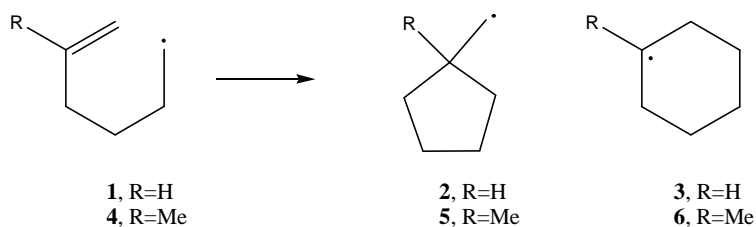


圖 1-1 自由基經由鏈反應(chain reaction)的過程示意圖。

在上述的循環步驟中，己烯基自由基 5 到環戊基甲基自由基 7 此步驟在 1960-1970 年代之間被廣泛的研究，因為它可以利用自由基來生成分子內環化反應而得到環狀產物，分別為五員環(環戊基甲基自由基 7)和六員環(環己基自由基)，如 Scheme 1 所示，然而當自由基在這樣的鏈反應中必須將 regioselectivity、stereoselectivity 以及 reactivity 考慮進去。^{6(a)}

Scheme 1.



§ Regioselectivity

一般來說，此環化反應的結果會產生具有高位向選擇性的主產物五員環(>97%)以及副產物六員環(<3%)兩種產物⁶，其中，五員環為動力學產物，而六員環為熱力學產物。我們由 *ab initio* 計算的結果可以得到當自由基加成到 π 系統的雙鍵上時其形成過渡狀態的結構如圖 1-2 中的 **9** 所示，其攻擊的角度約為 107° ，而此角度的值也非常接近 sp^3 的碳，然而關於這些自由基環化反應的過渡狀態模型之研究可以由 Beckwith^{6(a)} 和 Huck 等人所發表的期刊來做參考，由他們所算出來的模型顯示自由基環化反應所形成的五員環過渡狀態結構與起始物的構形很接近，而且比較喜歡形成 chair-form，雖然由產物來看，五員環為一級自由基，六員環為二級自由基，理論上應該是二級自由基會比一級自由基產物要穩定，但是由於形成五員環的過渡狀態與起始物的構形很接近的關係所以環化反應的主產物為五員環。

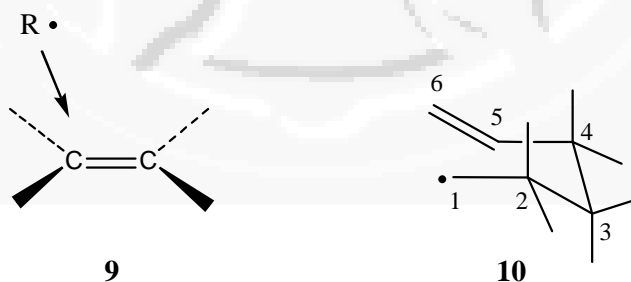


圖 1-2 結構 **9** 為自由基攻擊雙鍵的過渡狀態示意圖，**10** 為己烯基自由基的過渡狀態結構，其中取代基在 C2、C3 及 C4(equatorial)位向上的立障效應對整個環化反應的影響比較小。

然而，如果我們在 C5 的位置上接上一個甲基，其所得到的結果有顯著的不同，會得到百分之四十的五員環以及百分之六十的六員環^{6(a),13}，六員環會變成主產物最主要的原因是當過渡狀態的五員環在 C5 接了一個甲基以後會產生立障效應導致五員環的形成變得較不容易，如圖 1-3 所示。

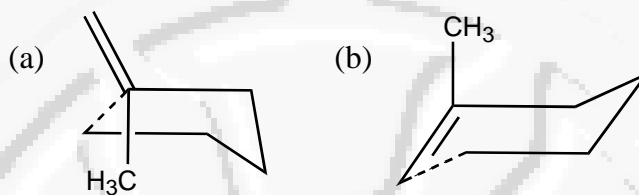


圖 1-3. 己烯基自由基所形成的過渡狀態結構包括(a)5-exo; (b)6-endo。

§ Stereoselectivity

當取代基接在 C1 以及 C6 的位置上時，我們預測自由基環化反應的結果與沒接取代基時一樣會得到五員環的產物，只是當取代基接在 C1 時無論取代基為推電子或是拉電子基都有穩定起始物和產物自由基的作用，所以推測當取代基接在 C1 時會減少五員環的產率，而接在 C6 上則會提高形成五員環的產率，然而實驗卻不一定會得到這樣的結果，我們由表 1-1 可以看到實驗得到的結果，其反應式如 scheme 2 所示，在表 1-1 中我們分別在己烯基自由基的 C1、C5 以及 C6 接上一個甲基，然後與沒接取代基的反應物做比較，分別有形成五員環以及六員環的 relative rate constants 以及五員環/六員環的相對

關係比較，其中當我們在 C1 以及 C6 接上甲基後其生成五員環的 relative rate constants 分別為六員環的 78 與超過 200 倍，兩個位置的 relative rate constants 都比沒接取代基的反應物快，其結果與原本預測有一些不同，針對此結果 Beckwith 在所發表的文獻^{6(a)}中做了一些可能的推測，其中之一是認為過渡態是比較接近反應物(early transition state)改變不大，所以活化能不高。

Scheme 2.

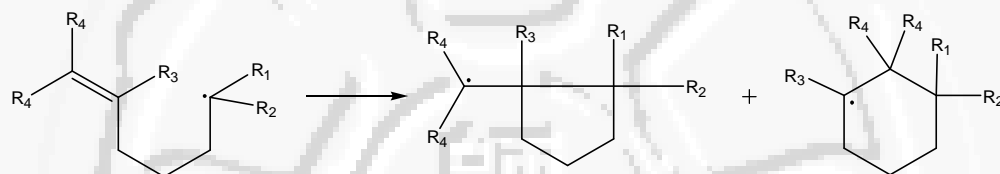


表 1-1. 己烯基自由基在分子內環化反應中所形成 *exo*-以及 *endo*-產物的 relative rate constants。^{6(a)}

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	<i>k</i> _{exo}	<i>k</i> _{endo}	<i>k</i> _{exo} / <i>k</i> _{endo}
H	H	H	H	1.0	0.02	48
CH ₃	H	H	H	1.4	0.02	78
H	H	H	CH ₃	2.4	<0.01	>200
H	H	CH ₃	H	0.022	0.04	0.62

而我們也由 Beckwith 在己烯基自由基中 stereoselectivity 所討論的結果得到以下兩個結論：

1. 當取代基取代在 C1 和 C3 上時，結果會產生 *cis*-substituted 的五員環產物。

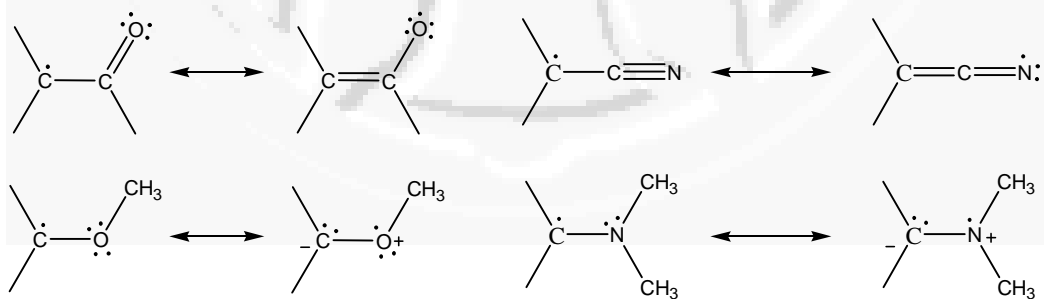
2. 當取代基取代在 C2 和 C4 上時，結果會產生 trans-substituted 的五員環產物。

此結果我們可由過渡狀態 **10** 來討論，其中可以很清楚的看到在 C2、C3 以及 C4 所定義 axial 及 equatorial 的位置，所以也可以很清楚了解由於在 equatorial 上的立體障礙較小所以取代基取代在 equatorial 比 axial 還好。

§ Radical-stabilizing effect by functional groups

關於穩定自由基的作用可以由共振的現象來描述，無論是拉電子基如 carbonyl 和 cyano group 或者是推電子基如 methoxy 和 dimethylamino group 對於穩定自由基都是有幫助的，而關於兩者之間的共振結構如 Scheme 3 所示¹⁵。

Scheme 3.



對於自由基與取代基之間的作用進而影響反應進行的速度，這中間的關聯性我們可以由 MO 來解釋說明，由上面這個例子來看我們會問 *p* 軌域上的未成對電子如何與鄰近取代基的原子作用，如 vinyl、

carbonyl 或者是 methoxy group? 我們利用圖 1-4 PMO 來表示各個軌域的作用情形，基於 PMO 的理論來看，不論接上推電子基或拉電子基其軌域作用力最強的地方會發生在能量最靠近的兩個軌域之間，以拉電子基如 carbonyl group 為例，最強的作用力會發生在 carbonyl LUMO 即 π^* ，這個結果使未成對電子的軌域能量降低，則自由基趨於穩定；以推電子基為例，最強的作用力發生在 p 軌域的未成對電子與推電子基上 nonbonding 的電子之間，結果這個作用力使得成對電子的軌域能量下降以及未成對電子的軌域能量上升，綜合以上兩種作用力的總合其效應還是趨於穩定的，因為成對電子軌域穩定的能量大於未成對電子不穩定的能量。

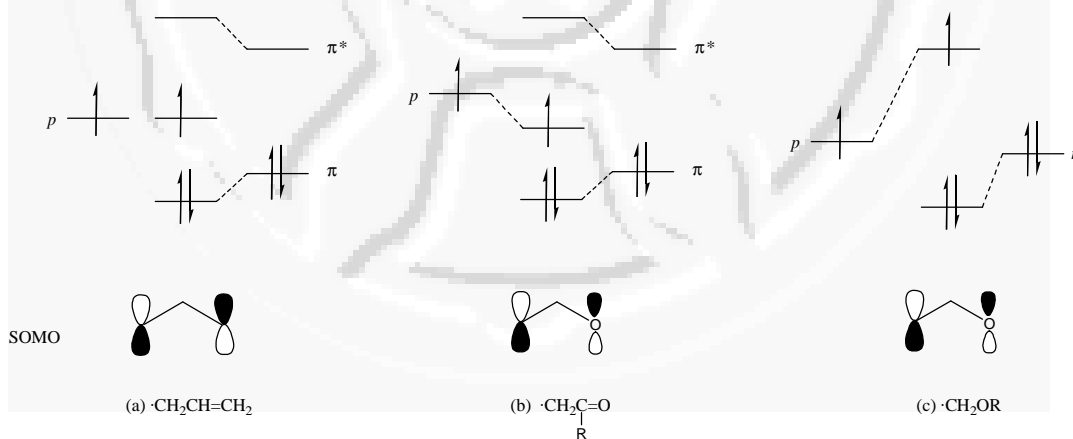
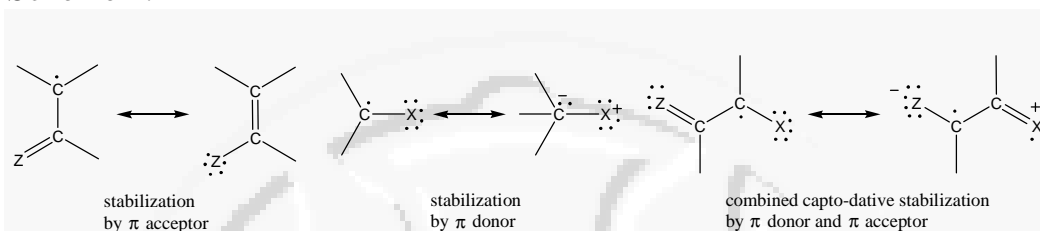


圖 1-4. PMO 中 p 軌域與(a)C=C、(b)C=O 和(c)ÖR 取代基之間軌域的作用力示意圖¹⁵。

由以上的結論我們可以知道無論是推電子基或者是拉電子基都

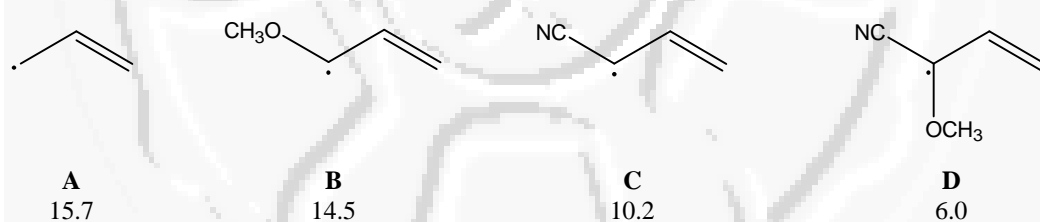
可以使自由基穩定，而此現象也可以稱之為“*mero-stabilization*”或者是“*capto-dative stabilization*”，這類型的穩定作用來自於兩種類型的取代基之間的相互加強作用，如 Scheme 4 所示。

Scheme 4.



我們由 Scheme 5 來舉例說明¹⁶此作用力的穩定現象證明當我們合併兩種取代基時其能量為最穩定：

Scheme 5.



其中 **A-D** 依序為沒有取代基、推電子基 methoxy group、拉電子基 cyano group、以及同時接上兩種取代基，結果顯示能量也由 **A-D** 愈來愈低，而 **D** 的能量為最低的原因是由於在 π acceptor 上的雙鍵經由自由基中心轉移到 π donor 上，會產生穩定的作用力，而且由 **C-D** 所下降的能量比 **A-B** 多，此現象即可稱為 *capto-dative stabilization*。而我們也可以由 FMO 來討論此現象，簡單來說，*semioccupied molecular*

orbital (SOMO)可以與 highest occupied(HOMO)或 lowest unoccupied molecular orbital (LUMO)作用，而兩種作用力都可以更穩定，當拉電子基 CN 接在 alkene 上時會使 HOMO 與 LUMO 軌域的能量下降，結果導致 SOMO-LUMO 之間的作用力增強，反之，當推電子基 OCH₃ 接在 alkene 上時會使 HOMO 與 LUMO 軌域的能量上升，導致 SOMO-HOMO 之間的作用力增強，所以當兩種取代基都接上時，其軌域之間最主要穩定的作用力為 SOMO-LUMO 之間的作用力，而其次才是 SOMO-HOMO 之間的作用力。

在己烯基自由基的分子內環化反應中，其反應結果可以得到具有高位向選擇性的主產物五員環以及副產物六員環，當我們在 α 或 β 位置上將碳原子改變為異原子例如氧原子或氮原子¹⁷，其自由基中心的特性會被改變，自然的其反應性也會跟著改變因而得到不同的反應結果。例如，當我們用氮原子取代 α 位置上的碳原子可使得 α -ammonio-5-hexenyl radical 的環化反應得到高位向選擇性的主產物五員環，而六員環的產物則完全沒有被發現。如果我們用氮原子取代 β 位置上的碳原子，反應結果與 α 位置相似，只得到五員環的產物。當我們把 β 位置的碳原子改變為氧原子時，其反應結果依然是較易形成五員環，其五員環與六員環的產率分別是 98:2。¹⁸

基於上述結果，我們將繼續延伸此類分子內環化反應包括本論文

的第一部分，將己烯基自由基上 α 位置的碳原子改為硫化物分別為 sulfenyl (S)、sulfinyl (SO) 以及 sulfonyl (SO₂) 以改變自由基的特性，並且在 C5 接上不同的推、拉電子基包括 CN、NO₂、CH₃ 以及 NH₂，以及第二部分，將己烯基自由基上的第二及第三位置改為雙鍵，使得自由基變成 allyl 自由基的特性，並且在 C1、C5 以及 C6 碳上接上不同的推、拉電子基包括 CN、NO₂、CH₃、NH₂ 以及 *tert*-butyl 等，藉由 Marcus theory 以及 FMO 來討論不同特性的自由基與不同位置上所接上的取代基，探討其對於環化反應中高反應性以及高位向選擇性有何幫助，最後我們也利用過渡狀態理論(TST)來計算反應的速率進而求得 branching ratio。