

行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

拉電子基取代之 heptafulvenes 與
8-aryl-8-azaheptafulvenes 和不對稱單取代之 fulvenes
進行加熱 [m+n] 環化加成反應之研究

計畫類別：個別型計畫

計畫編號：NSC93-2113-M-034-001-

執行期間：93年08月01日至94年07月31日

執行單位：中國文化大學化學系

計畫主持人：劉清揚

報告類型：精簡報告

處理方式：本計畫可公開查詢

中 華 民 國 94 年 10 月 25 日

一、中文摘要

有關於對稱性所容許的 [4+2]、[6+4]、[8+2] 和 [8+6] 加熱環化加成反應相互之間的競爭性，已引起了許多研究人員的興趣。

本實驗室研究實驗結果顯示，¹⁻⁴ 給電子基“不對稱”但是“雙”取代之 fulvenes 2e-k 皆“傾向”於經由遠離“環外”取代基立體障礙較“大”之環內雙鍵，和電子型態類似於 tropone (3)；但是“碳”取代之 heptafulvenes 1a, b，分別進行 [8+2]、[6+4] 或是 [4+2] “不對稱”環化加成反應，顯示出之極佳之位置選擇性與位向選擇性。

綜合上述討論，經由溫度的控制，有系統地更進一步縮小 fulvenes 2 “環外雙取代基”的立體結構大小至“環外不對稱單取代基”，造成與 heptafulvenes 1a, b “環外”取代基相互之間排斥力的減小，應該會導致更加傾向於進行“反向” (*Anti*) [6+4] 環化加成反應。同時也藉此更進一步地增大了 fulvenes 2l-r “環外不對稱單取代基”的立體結構相互之間的差異，應該也會分別進行 [8+2]、[6+4] 或是 [4+2] “不對稱”環化加成反應，顯示出之極佳之位置選擇性與位向選擇性。

此次提出之研究計畫目的在於經由有系統地改換 fulvenes 2l-r “環外不對稱單”取代基的立體結構大小，和 heptafulvenes 1a, b 加熱進行分子間 [m+n] 環化加成反應研究；對其進行環化加成反應之相互之間的反應性、位置選擇性和位向選擇性，有進一步徹底而詳細的研究探討。

Abstract:

The competition among [4+2], [6+4], [8+2] and [8+6] cycloadditions, all symmetry allowed thermal processes, has prompted much investigation.

We have found that excellent periselectivity and regioselectivity were observed in the cycloaddition reactions of either heptafulvenes 1a, b, a carbon analog of tropone (3) with the ‘**unsymmetrically electron-rich 6,6-disubstituted**’ fulvenes 2e-k. These [6+4], [8+2] or [4+2] cycloaddition reactions took place *preferentially* or *exclusively*, respectively on the endocyclic double bond that is *anti* to the larger exocyclic substituent of the fulvene.¹⁻⁴

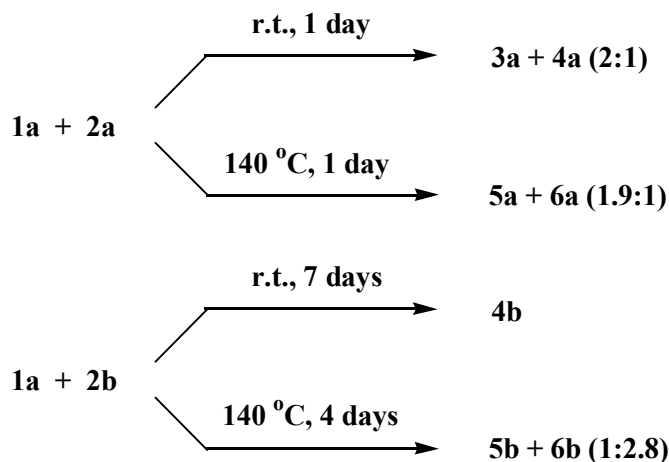
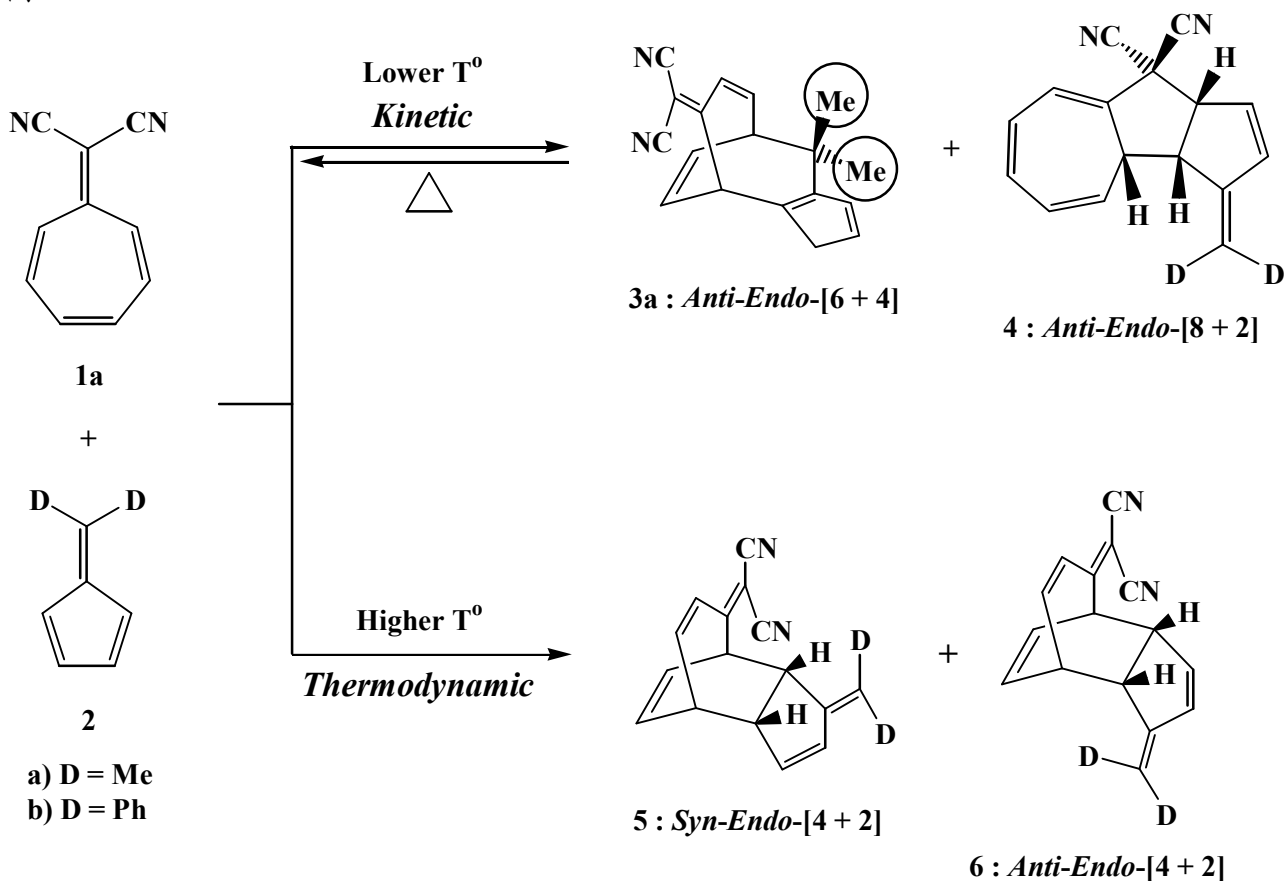
It seems that fulvenes 2l-r, with the lessen ‘**steric repulsion**’ between the exocyclic substituents on the fulvenes 2l-r and heptafulvenes 1a, b by changing the ‘**electron-rich 6,6-disubstituted**’ fulvenes 2a-k to the less hindered ‘**unsymmetrically electron-rich 6-monosubstituted**’ fulvenes 2l-r, should give a much favor for [6+4] cycloadditions. At the same time, increasing steric bulk of the exocyclic substituent on the fulvenes 2l-r should cause a higher periselectivity and regioselectivity.

In order to test this idea, this investigation involves the syntheses and [m+n] cycloadditions of various ‘**unsymmetrically electron-rich 6-monosubstituted**’ fulvenes 2l-r with heptafulvenes 1a, b; designed to establish the experimental analyses of the reactivity, periselectivity, and regioselectivity of these cycloadditions.

二、緣由與目的

本實驗室初步研究實驗結果顯示，在“較低溫（室溫）”的溫和反應條件下，“較強”拉電子基對稱雙取代之 8,8-dicyanoheptafulvene (1a) 和給電子基“對稱雙”取代；但是具有較“小”立體障礙之 6,6-dimethylfulvene (2a) 反應，則顯示出百分之百之位向選擇性 (Regioselectivity) 與不錯之位置選擇性 (Periselectivity)，主要進行 [6+4] 環化加成反應得到“反向” (*Anti*) [6+4] 環化加成生成物 3a；或是次要進行 [8+2] 環化加成反應

圖一：

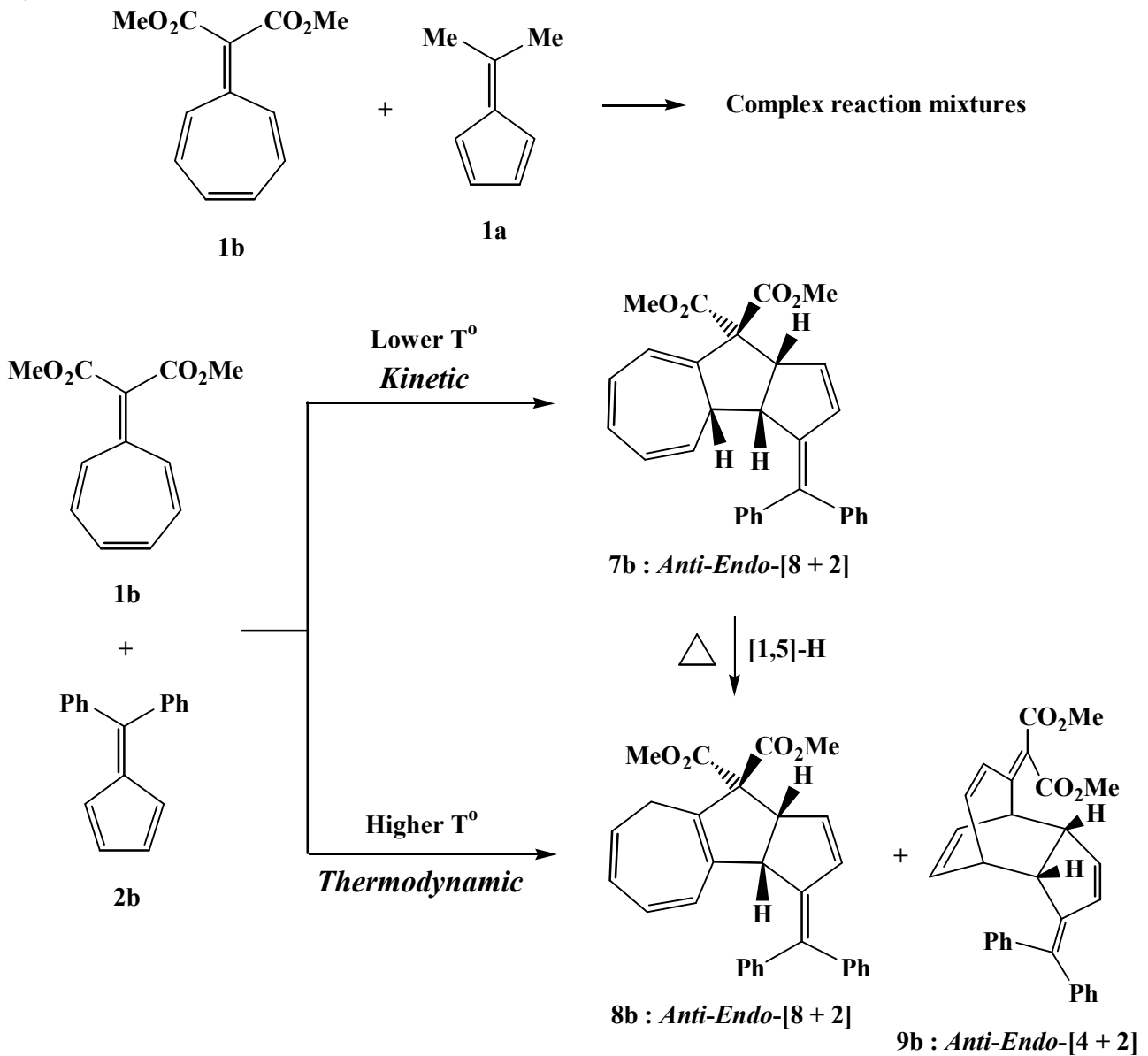


得到“反向” (*Anti*) [8+2] 環化加成生成物 **4a**，比例約為 2:1。¹ 見圖一。

在“較低溫 (室溫)”的溫和反應條件下，heptafulvene **1a** 和給電子基“對稱雙”取代；但是具有較“大”立體障礙之 6,6-diphenylfulvene (**1b**) 反應，則均顯示出百分之百之位向選擇性 (Regioselectivity) 與位置選擇性 (Periselectivity)，“只”進行 [8+2] 環化加成反應得到“反向” (*Anti*) [8+2] 環化加成生成物 **4b**。¹ 見圖一。

在“較高溫 (140 °C)”的反應條件下，heptafulvene **1a** 和 fulvenes **2a, b** 反應，則更進一步顯示出百分之百之位向選擇性 (Periselectivity) 與不錯之位向選擇性 (Regioselectivity)，“只”進行 [4+2] 環化加成反應，分別得到“同向/反向” (*Syn/Anti*) [4+2] 環化加成生成物 **5a/6a** (1.9:1) 和 **5b/6b** (1:2.8)。¹ 見圖一。

圖二：



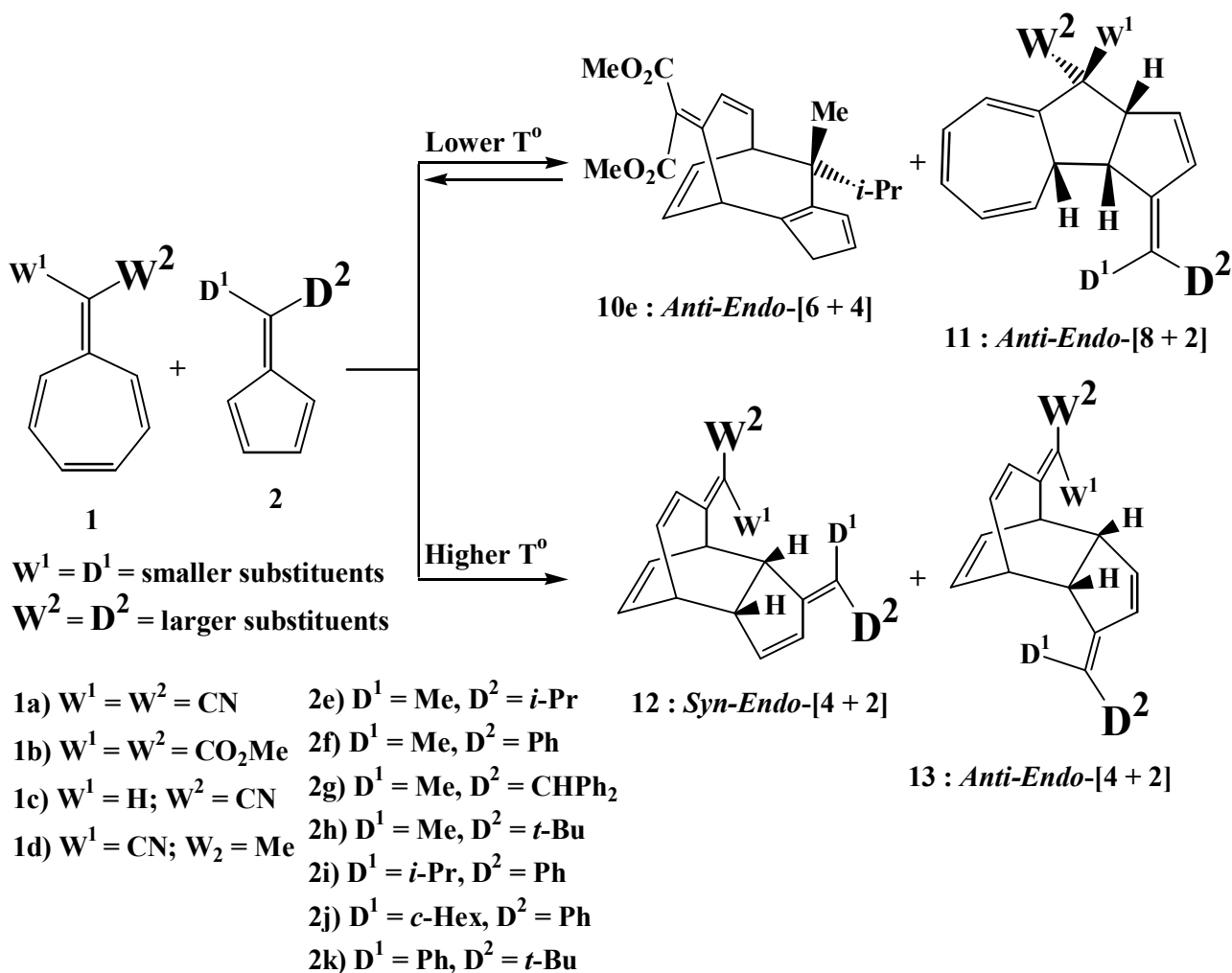
“較弱”拉電子基“對稱雙”取代；但是具有較“大”立體障礙之 8,8-bis(methoxycarbonyl)heptafulvene (1b) 和立體障礙較“小”之 fulvene 1a 反應，則只得到無法分離鑑定之混合加成生成物。見圖二。

在“較低溫(室溫)”的溫和反應條件下，heptafulvene (1b) 和給電子基“對稱雙”取代；但是具有較“大”立體障礙之 6,6-diphenylfulvene (2b) 反應，則顯示出百分之百之位向選擇性 (Regioselectivity) 與位置選擇性 (Periselectivity)，“只”進行 [8+2] 環化加成反應得到“反向” (Anti) [8+2] 環化加成生成物 7b。¹ 見圖二。

在“較高溫(140 °C)”的反應條件下，heptafulvenes 1b 和給電子基“對稱雙”取代；但是具有較“大”立體障礙之 6,6-diphenylfulvene (2b) 反應，則顯示出百分之百之位向選擇性 (Regioselectivity) 與不錯之位置選擇性 (Periselectivity)，進行 [8+2] 環化加成反應得到“反向” (Anti) [8+2] 環化加成生成物 8b；或是進行 [4+2] 環化加成反應得到“反向” (Anti) [4+2] 環化加成生成物 9b，比例約為 1:1。¹ 見圖二。

經由本實驗室近一步研究實驗結果顯示，²⁻⁴ 不同拉電子基“對稱”與“不對稱”取

圖三：



代之 heptafulvenes 1a-d 會和一系列不同給電子基“不對稱雙”取代之 fulvenes 2e-k 分別進行 [6+4]、[8+2] 或是 [4+2] 環化加成反應。見圖三。實驗結果顯示，在所進行的“不對稱”環化加成反應當中，heptafulvenes 和 fulvenes 皆傾向於經由“遠離”“環外”取代基 (Exocyclic Substituents) 立體障礙較“大”之環內雙鍵 (Endocyclic Double Bond) 進行反應，顯示出百分之百之位置選擇性 (Periselectivity)。這一切實驗結果顯示出 heptafulvenes 和 fulvenes 的“環外”取代基對其進行環化加成反應之位向選擇性和位置選擇性之重要影響性。

綜合上述討論結果，二反應物之“環外”取代基之大小在進行 [m+n] 環化加成反應時，對其位置選擇性 (Periselectivity) 和位向選擇性 (Regioselectivity) 有很大的影響性。

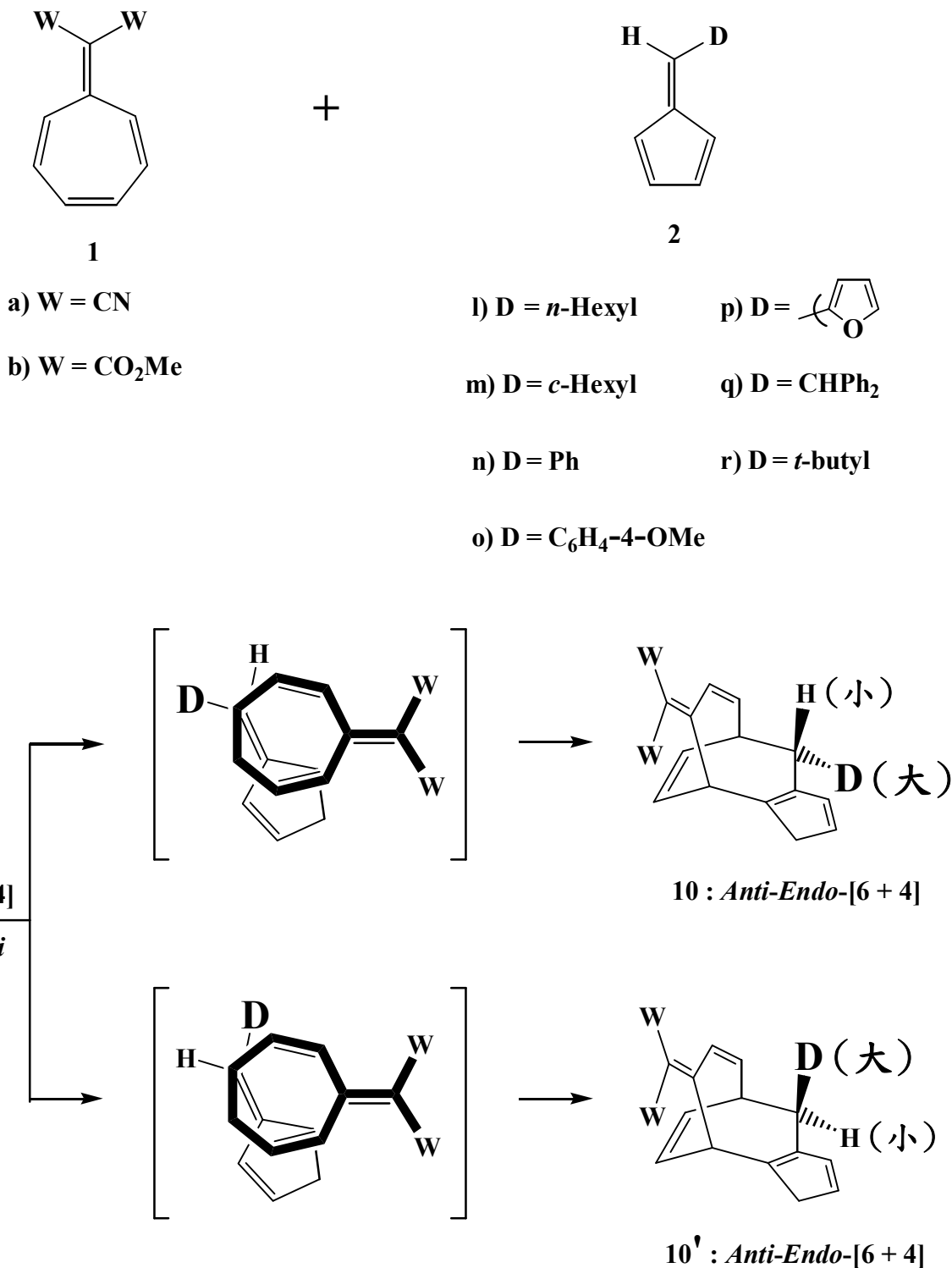
(i) “環外”取代基愈“大”，尤其是 Fulvenes；愈是傾向於 [4+2] “反向” (*Anti*) 環化加成反應的進行。

(ii) “環外”取代基愈“小”，尤其是 Fulvenes；愈是傾向於 [8+2] “反向” (*Anti*) 環化加成反應的進行。

(iii) 受制於上述之 [8+2] 與 [4+2] 環化加成反應的競爭，當 fulvenes 的“環外雙”取代基減小至“Me; i-Pr”時，則有分離得到少量之 [6+4] 環化加成生成物 10e。進一步減小至，也就是“最小”之“Me; Me”時，fulvene 2a “才”傾向於“反向” (*Anti*) [6+4] 環化加成反應的進行。

綜合以上結果，架構了本實驗室提出此一 (93) 年度之“持續”研究計畫，經由更進一步縮小 fulvenes 2a, d, e-k “環外雙取代基”的立體結構大小至“環外不對稱單取代基”取代

圖四：

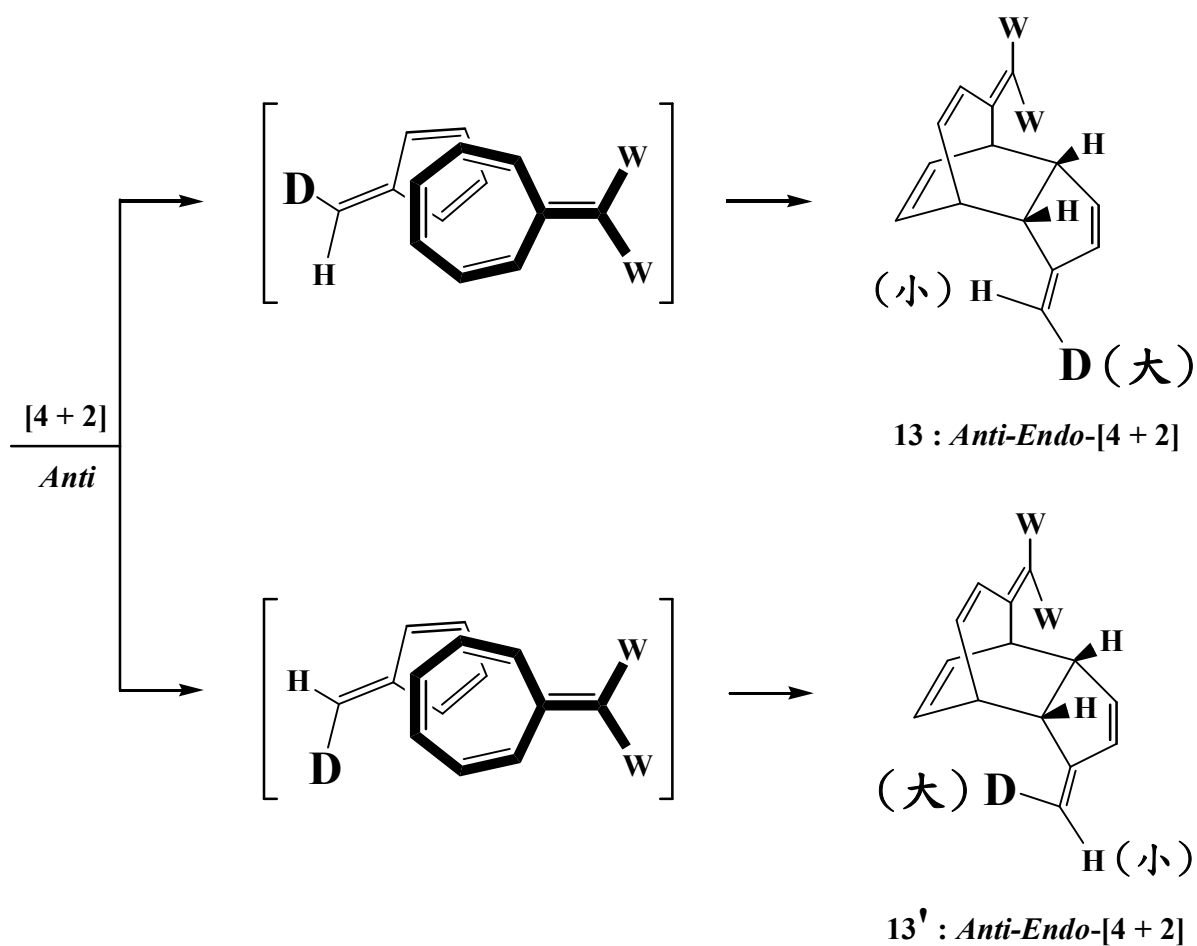
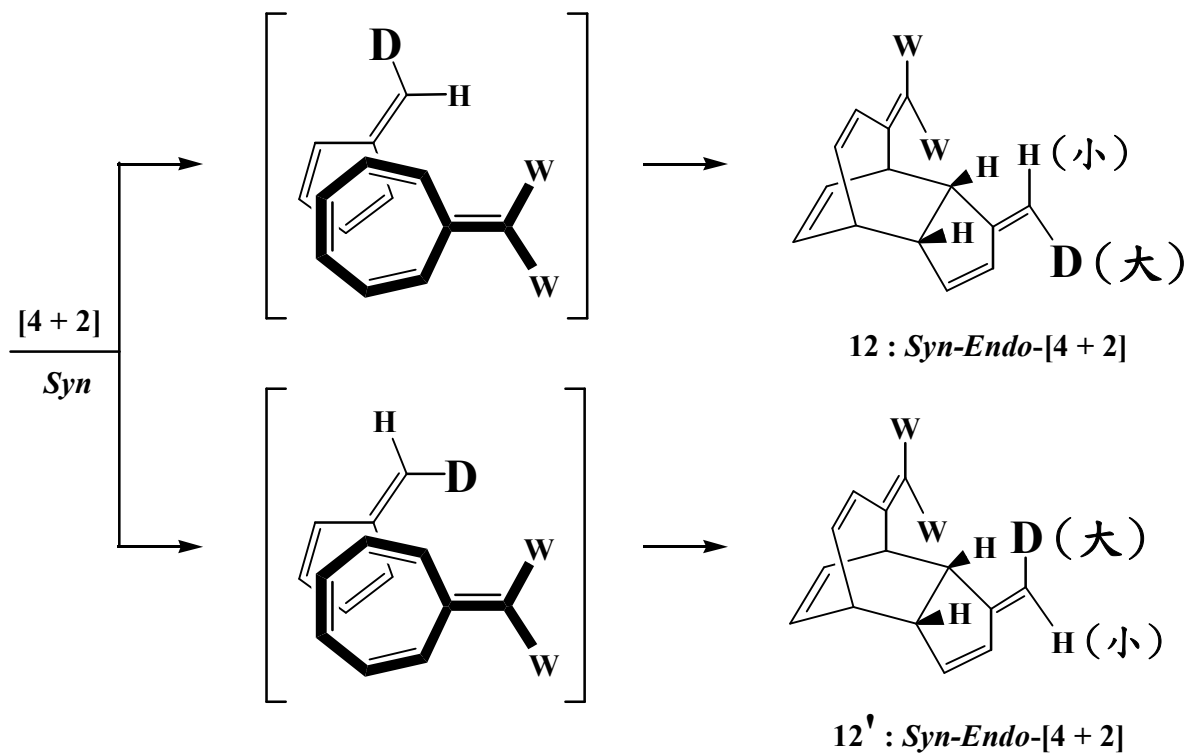


之 fulvenes 21-r，造成與 heptafulvenes 1a, b “環外” 取代基相互之間排斥力的減小，測試在“較低溫（室溫）”的溫和反應條件下，是否會導致更加傾向於進行“反向”（*Anti*）〔6+4〕環化加成反應，主要得到“反向”（*Anti*）〔6+4〕加成生成物 10/10'。見圖四。

同時，也藉此經由有系統地增大 fulvenes 21-r “環外不對稱單” 取代基的立體結構相互之間的差異，測試是否也會具備像是“反向”（*Anti*）〔6+4〕環化加成生成物 16e；不對稱環化加成反應所顯示出百分之百之位置選擇性（Periselectivity），經由遠離“環外”取代基立體障礙較“大”之環內雙鍵（Endocyclic Double Bond）進行“反向”（*Anti*）〔6+4〕環化加成反應，得到“反向”（*Anti*）〔6+4〕加成生成物 16。或是經由〔6+4〕環化加成生

成物 4b, c 之立體結構，所顯示出完全相反之位置選擇性，來進行“反向” (*Anti*) [6+4] 環化加成反應，得到“反向” (*Anti*) [6+4] 加成生成物 10’。

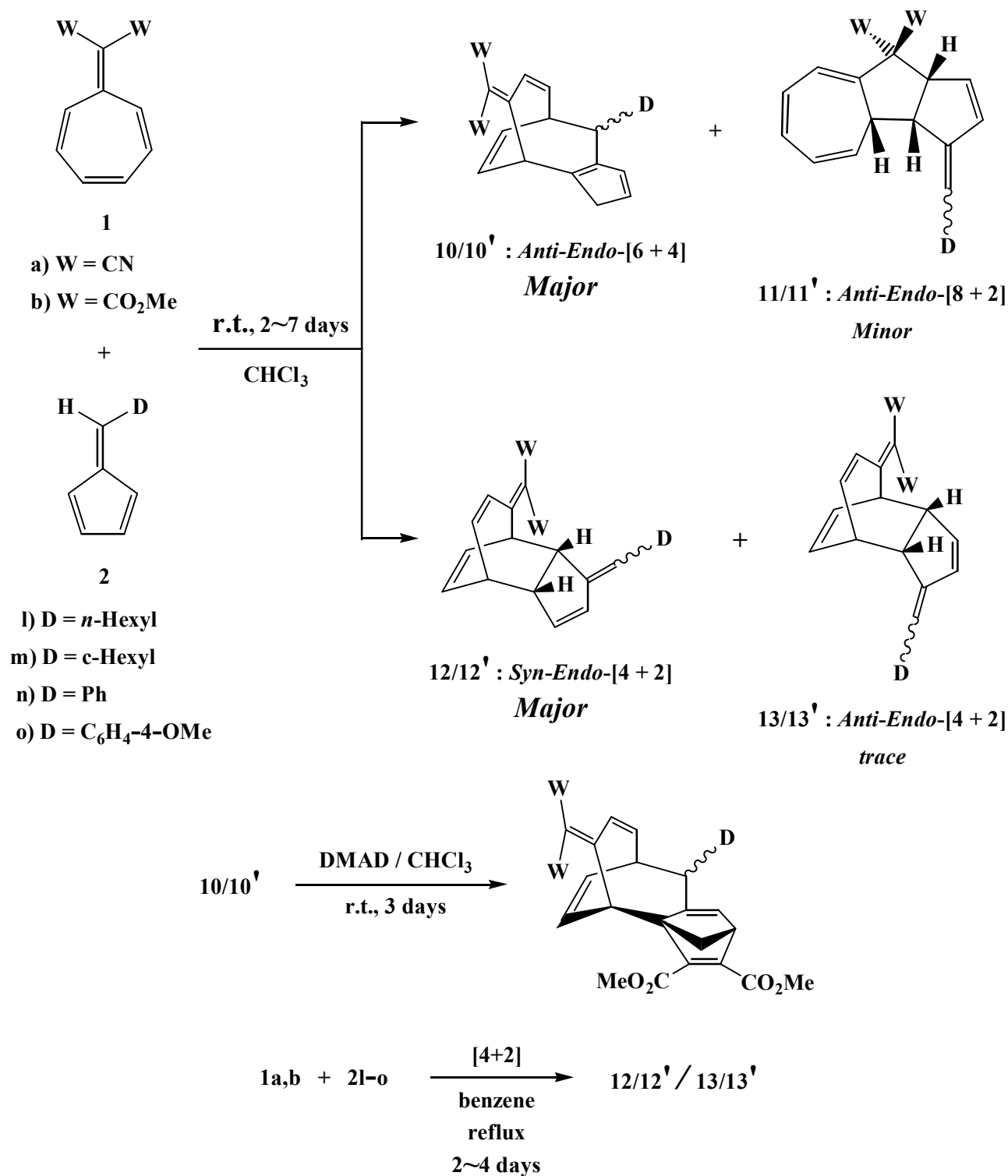
圖五：



同理，也藉此經由有系統地增大了 fulvenes 2 “環外不對稱單” 取代基的立體結構相互之間的差異，測試在 “較高溫（二甲苯迴流：140 °C）” 的反應條件下，是否也會顯示出 “更佳” 之位置選擇性（Periselectivity），經由遠離 “環外” 取代基立體障礙較 “大” 之環內雙鍵（Endocyclic Double Bond）進行 [4+2] 不對稱環化加成反應，得到 [4+2] 加成生成物 12/13。見上頁圖五。

三、結果與討論

圖六：



本實驗室研究實驗結果顯示，

(I) 在“較低溫(室溫)”的溫和反應條件下，拉電子基“對稱雙”取代之 heptafulvenes 1a, b 和給電子基“不對稱單”取代之 fulvenes 21-o 加熱進行分子間 [m+n] 環化加成反應研究。見上頁圖六。

(i) 誠如研究計畫所推理預測的，在“較低溫(室溫)”的溫和反應條件下，heptafulvenes 1a, b 和“不對稱單”取代之 fulvenes 21-o 反應，“確實會”導致更加傾向於進行“反向”(Anti) [6+4] 環化加成反應，顯示出百分之百之位向選擇性(Regioselectivity)與不錯之位置選擇性(Periselectivity)，得到“反向”(Anti) [6+4] 環化加成生成物 10/10' 1-o。見上頁圖六。

(ii) 實驗結果“新”發現，原本研究計畫所推理預測的：在“較高溫(二甲苯迴流：140 °C)”時，進行之“高能態” [4+2] 環化加成反應；也同時發現會在“較低溫(室溫)”的溫和反應條件下進行，得到 [4+2] 環化加成生成物 12/12' /13/13' 1-o。見上頁圖六。

(iii) 實驗結果另一“新”發現，6-(4-Methoxy)phenylfulvene (2o) 的“環外不對稱單”取代基，Ph，經由對位(para)取代基：OMe 之給電子共振效應，升高其 HOMO 軌域能階能量，而造成其參與反應之 HOMO-LUMO 二軌域的能階能量差減少，“加速”其進行分子間 [m+n] 環化加成反應；但尤以“[4+2]”環化加成反應，有最明顯的增加。

(iv) 相對於 CN，“較弱”雙取代之拉電子基：CO₂Me，因其拉電子能力比較弱，因而降低其 LUMO 軌域能階能量較少，而造成了參與反應之 HOMO-LUMO 二軌域的能階能量差較大，反而“減緩”其與 fulvenes 21-o 進行分子間 [m+n] 環化加成反應。

(II) 在“較高溫(苯迴流：80 °C)”的反應條件下，拉電子基“對稱雙”取代之 heptafulvenes 1a, b 和給電子基“不對稱單”取代之 fulvenes 21-o 加熱進行分子間 [m+n] 環化加成反應研究。見上頁圖六。

(i) 經由加熱提“苛”反應條件，不但加速進行“反”(retro) [6+4] / [8+2] 環化加成反應回到起始物 1a, b 和 21-o，進而進行“較高能量”之 [4+2] 環化加成反應，得到 [4+2] 環化加成生成物 12/12' /13/13' 1-o。見上頁圖六。

四、計劃結果自評

綜合上述討論，在 [m+n] 環化加成反應這方面，經由更進一步縮小 fulvenes 2a, d, e-k “環外雙取代基”的立體結構大小至“環外不對稱單取代基”取代之 fulvenes 21-r，造成與 heptafulvenes 1a, b “環外”取代基相互之間排斥力的減小，在“較低溫(室溫)”的溫和反應條件下，“確實會”會導致更加傾向於進行“反向”(Anti) [6+4] 環化加成反應，主要得到“反向”(Anti) [6+4] 加成生成物 10/10'。

同時，也藉此經由有系統地增大 fulvenes 21-r “環外不對稱單”取代基的立體結構相互之間的差異，“確實會”具備像是“反向”(Anti) [6+4] 環化加成生成物 16e；不對稱環化加成反應所顯示出百分之百之位向選擇性(Periselectivity)，經由遠離“環外”取代基立體障礙較“大”之環內雙鍵(Endocyclic Double Bond)進行“反向”(Anti) [6+4] 環化加成反應，得到“反向”(Anti) [6+4] 加成生成物 16。或是經由 [6+4] 環化加成生成物 4b, c 之立體結構，所顯示出完全相反之位向選擇性，來進行“反向”(Anti) [6+4] 環化加成反應，得到“反向”(Anti) [6+4] 加成生成物 10'。

同理，也藉此經由有系統地增大了 fulvenes 2 “環外不對稱單”取代基的立體結構相互之間的差異，測試在“較高溫（二甲苯迴流：140 °C）”的反應條件下，“確實會”顯示出“更佳”之位置選擇性(Periselectivity)，經由遠離“環外”取代基立體障礙較“大”之環內雙鍵 (Endocyclic Double Bond) 進行 [4+2] 不對稱環化加成反應，得到 [4+2] 加成生成物 12/13。

五、參考文獻

1. Liu, C. -Y.; Ding, S. -T. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4539.
2. Liu, C. -Y.; Ding, S. -T.; Chen, S. -Y.; You, C. -Y.; Shie, H. -Y. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1628.
3. Liu, C. -Y.; Shie, H. -Y.; Chen, S. -Y.; You, C. -Y.; Wang, W. -C.; Ha, L. -N.; Yang, H. -J.; Tseng, C. -M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 17275.
4. Liu, C. -Y.; Shie, H. -Y.; Yu, C. -L. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9171.