

TRANSACTIONS OF

K.C. WONG EDUCATION FOUNDATION

SUPPORTED LECTURES

王宽诚教育基金会

学术讲座汇编

主 编 钱伟长

· 24 ·

2004

上海大学出版社

王宽诚教育基金会

学 术 讲 座 汇 编

(第 24 集)

主编：钱伟长

上海大学出版社

王宽诚教育基金会《学术讲座汇编》

(第24集 2004年)

钱伟长 主编

上海大学出版社出版

(上海市上大路99号 邮政编码200436)

(E-mail: sdcbs@citiz.net)

出版人: 姚铁军

*

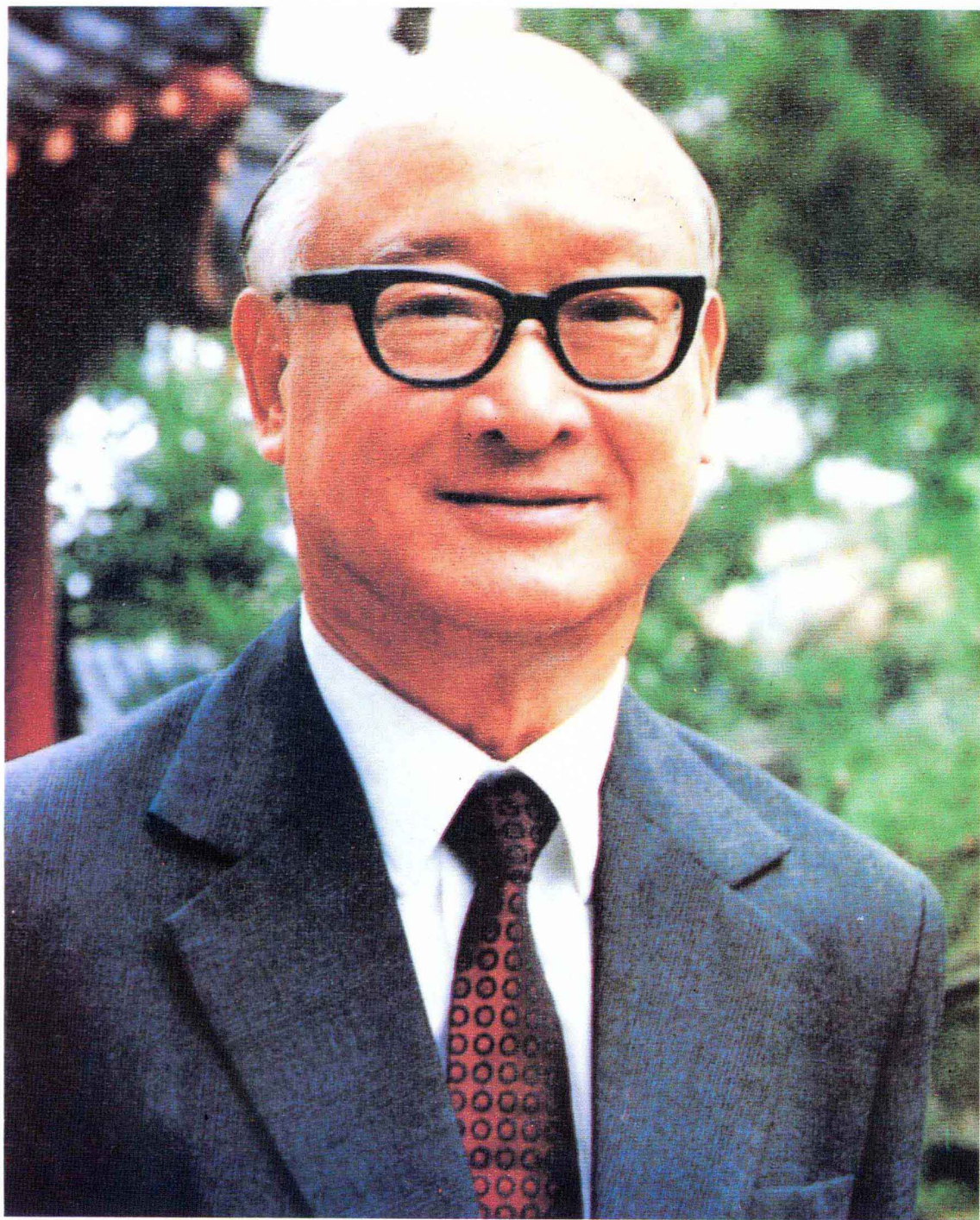
上大印刷有限公司印刷

开本 787×1092 1/16 彩插 1 印张 12 字数 270 千

2004年11月第1版 2004年11月第1次印刷

印数 1—950 册

ISBN 7-81058-320-4/z·011



王寬誠先生

K. C. WONG (1907–1986)

惠 存

王宽诚教育基金会敬赠

2004 年 11 月

谨以此书纪念本会创建人、故董事会主席王宽诚先生

王宽诚教育基金会

**DEDICATED TO THE MEMORY OF MR. K.C. WONG,
FOUNDER OF THE FOUNDATION AND THE LATE
CHAIRMAN OF THE BOARD OF DIRECTORS**

K.C. WONG EDUCATION FOUNDATION

王宽诚教育基金会简介

王宽诚先生(1907~1986)为香港著名爱国人士,热心祖国教育事业,生前为故乡宁波的教育事业做出积极贡献。1985 年独立捐巨资创建王宽诚教育基金会,其宗旨在于为国家培养高级技术人才,为祖国四个现代化效力。

王宽诚先生在世时聘请海内外著名学者担任基金会考选委员会和学务委员会委员,共商大计,确定采用“送出去”和“请进来”的方针,为国家培养各科专门人才,提高内地和港澳高等院校的教学水平,资助学术界人士互访以促进中外文化交流。在此方针指导下,1985、1986 两年,基金会在国家教委支持下,选派学生 85 名前往英、美、加拿大、德国、瑞士和澳大利亚各国攻读博士学位,并计划资助内地学者赴港澳讲学,资助港澳学者到内地讲学,资助美国学者来国内讲学。正当基金会事业初具规模、蓬勃发展之时,王宽诚先生一病不起,于 1986 年年底逝世。这是基金会的重大损失,共事同仁,无不深切怀念,不胜惋惜。

自 1987 年起,王宽诚教育基金会继承王宽诚先生为国家培养高级技术人才的遗愿,继续对中国内地、台湾及港澳学者出国攻读博士学位、博士后研究及学术交流提供资助。委请国家教育部、中国科学院和上海大学校长钱伟长教授等逐年安排资助学术交流的项目。相继与(英国)皇家学会、英国学术院、法国科研中心、德国学术交流中心等著名欧州学术机构合作,设立“王宽诚(英国)皇家学会奖学金”、“王宽诚英国学术院奖学金”、“王宽诚法国科研中心奖学金”、“王宽诚德国学术交流中心奖学金”,资助具有博士学位、副教授或同等学历职称的中国内地学者前往英国、法国、德国等地的高等学府及科研机构进行为期 3 至 12 个月之博士后研究。

王宽诚教育基金会过去和现在的工作态度一贯以王宽诚先生倡导的“公正”二字为守则,谅今后基金会亦将秉此行事,奉行不辍,借此王宽诚教育基金会《学术讲座汇编》出版之际,特简明介绍如上。王宽诚教育基金会日常工作繁忙,基金会各位董事均不辞劳累,做出积极贡献。

钱 伟 长

二〇〇四年十一月

前 言

王宽诚教育基金会是由已故全国政协常委、香港著名工商企业家王宽诚先生(1907~1986)出于爱国热忱,出资一亿美元于1985年在香港注册登记创立的。

1987年,基金会开设“学术讲座”项目,此项目由当时的全国政协委员、历任第六、七、八、九届全国政协副主席、著名科学家、中国科学院院士、上海大学校长、王宽诚教育基金会贷款留学生考选委员会主任委员兼学务委员会主任委员钱伟长教授主持,由钱伟长教授亲自起草设立“学术讲座”的规定,资助内地学者前往香港、澳门讲学,资助美国学者来中国讲学,资助港澳学者前来内地讲学,用以促进中外学术交流,提高内地及港澳高等院校的教学质量。

本汇编收集的文章,均系各地学者在“学术讲座”活动中的讲稿,文章内容有科学技术,有历史文化,有经济专论,有文学,有宗教和中国古籍研究等。本汇编涉及的学术领域颇为广泛,而每篇文章都有一定的深度和广度,分期分册以《王宽诚教育基金会学术讲座汇编》的名义出版,并无偿分送国内外部分高等院校、科研机构 and 图书馆,以广流传。

王宽诚教育基金会除资助“学术讲座”学者进行学术交流之外,在钱伟长教授主持的项目下,还资助由国内有关高等院校推荐的学者前往欧、美、亚、澳等参加国际学术会议,出访的学者均向所出席的会议提交论文,这些论文亦颇有水平,本汇编亦将其收入,以供参考。

王宽诚教育基金会学务委员会

凡 例

(一) 编排次序

本书所收集的王宽诚教育基金会学术讲座的讲稿及由王宽诚教育基金会资助学者赴欧、美、亚、澳等参加国际学术会议的文章均按照文稿日期先后或文稿内容编排刊列，不分类别。

(二) 分期分册出版并作简明介绍

因文稿较多，为求便于携带，有利阅读与检索，故分期分册出版，每册约 150 页至 200 页不等。为便于读者查考，每篇学术讲座的讲稿均注明作者姓名、学位、职务、讲学日期、地点、访问院校名称。内地及港、澳学者到欧、美、澳及亚洲的国家和地区参加国际学术会议的论文均注明学者姓名、参加会议的名称、时间、地点和推荐的单位。上述两类文章均注明由王宽诚教育基金会资助字样。

(三) 文字种类

本书为学术性文章汇编，均以学术讲座学者之讲稿原稿或参加国际学术会议者向会议提交的论文原稿文字为准，原讲稿或论文是中文的，即以中文刊出，原讲稿或论文是外文的，仍以外文刊出。

目 录 CONTENTS

新型手性膦和膦配体的设计、合成及在钯催化不对称碳-碳成键 反应中的应用	戴伟民 (1)
多样性导向合成应用于具生物活性的苯并杂环的合成	戴伟民 (25)
Aggregation Behavior of Hydrophobically Modified Polyacrylate in Aqueous Solution	徐桂英 (42)
Study on Microstructures and Properties of the Friction Welding Joints under an Electrostatic Field	傅 莉 (54)
Granules and Reasoning Based on Granular Computing	刘 清 (64)
An Improved Compound Gradient Vector Based Neural Network On-line Training Algorithm	陈在平 (75)
A Segmentation Algorithm on Brain MRI and Evaluation on Its Performance	章 鲁 (85)
Mathematical Model for Modelling Cyclic Hardening/Softening Transient Response of Metallic Materials	聂 宏 (91)
Ge Nanocrystal Formed Directly by High-Dose-Ion-Implantation	卢铁城 (99)
Influence of High-Fluence Neutron and/or Proton Irradiation on the Optical Properties and Microstructure of Rutile	卢铁城 (106)
Study of Land Use Change Detection Using Multitemporal Landsat TM Data about Xuzhou Coal Mining Area in the East of China	陈龙乾 (114)
Microstructure and Texture Development in IF Steel Sheet with Prolongation of Holding Time During High Magnetic Field Annealing	赵 驥 (123)
On the Behavior of the Particles in Front of Metallic Solid/Liquid Interface in Electromagnetic Field (Theoretical Study)	钟云波 (129)
On the Behavior of the Particles in Front of Metallic Solid/Liquid Interface in Electromagnetic Field (Experimental Study)	钟云波 (139)
Electron Emission Suppression Characteristics of Mo-Grid Coated with Carbon Film by Dual Ion Beam Deposition	吴雪梅 (146)
Analysis of Coal Extracts by HPLC-ESI-MS	冯 杰 (152)
Preparation and Characterization of Magnetic Targeted Drug Controlled Release Hydrogel Microspheres	陈 捷 (159)
Preparation and Characterization of pH-Sensitive Hydrogel Film of Chitosan/Poly(Acrylic Acid) Copolymer	陈 捷 (167)

新型手性膦和膦配体的设计、合成及在钯催化 不对称碳-碳成键反应中的应用

戴伟民*

香港科技大学化学系, 香港九龙清水湾

E-mail: chdai@ust.hk

1. 引言

不对称催化是高效合成手性分子的途径之一, 在制药工业手性药物的合成中有着广泛的应用. 不对称催化一般是利用手性配体的过渡金属络合物来控制催化反应过程中的立体化学, 从而高选择性地产生含所需立体化学的产物分子. 手性膦配体在不对称催化反应中扮演着不可或缺的角色, 如: 应用于工业生产的许多不对称催化氢化反应, 可利用双膦配体 BINAP 来实现. 对新型手性配体的研究将为有机化学家提供更多的更为有效地控制化学反应立体化学的手段, 也为今后在工业生产上的应用提供更多的选择, 因此这一研究是当今有机化学研究的一个热点。

本文主要介绍作者近年来在新型手性膦和膦配体研究方面的最新成果^[1-5], 包括以下三个方面的内容:

(1) 基于酰胺构象异构体的轴手性膦/氧配体 (Type I) 的设计、合成、金属钯络合物的结构及在不对称烯丙基烷基化和不对称 Heck 反应中的应用;

(2) 含有手性磷原子的二级膦氧化物 (Type II) 在金属离子存在下的构型稳定性及在钯催化的不对称烯丙基烷基化反应中的应用;

(3) 具有 C_2 对称性的手性膦配体 (Type III) 的合成、金属钯络合物的结构及在不对称烯丙基烷基化和不对称 Heck 反应中的应用。

以上三类新型手性膦及膦配体的分子结构如图 1 所示, 它们的共同之处是对空气的稳定性以及便于操作, 它们的新型分子结构 also 具有很高的学术研究价值。

* 戴伟民, 香港科技大学化学系副教授, 由王宽诚教育基金会资助, 于 2003 年 6 月赴浙江大学、复旦大学讲学, 此为其讲稿。

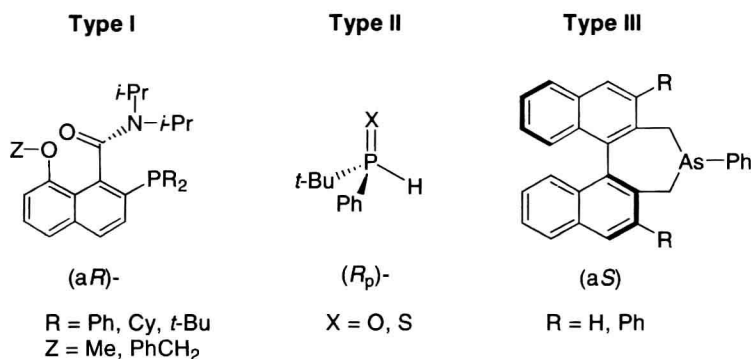


图 1 新型手性膦及膦配体的分子结构

2. 基于酰胺构象异构体的“手性墙”概念

众所周知, 图 2 中酰胺化合物 2a 围绕 C(O)-N 单键旋转时经受一定的能垒, 通常的解释是氮原子上的孤对电子同 C=O 双键共轭而使 C(O)-N 键如 2b 所示具有部分双键性质。如果这一能垒大到使 C(O)-N 单键不能在室温自由旋转, 从而可以分离得到不同的构象异构体(atropisomers)。这一现象可以用图 2 通式中的 1a 和 1b 来表达, 其中 Z, Z' 是 sp² 杂化原子, 取代基 X≠Y 和 X'≠Y', 除了 Z-Z' 单键之外, 其他两个原子间可以是双键, 只要围绕 Z-Z' 单键的自由旋转受阻就可以产生构象异构体。1a 和 1b 具有镜像关系, 它们是对映体。这类手性分子则具有轴手性, 有别于通常含有手性中心的手性分子。在适当取代的酰胺分子 2a 中, 除围绕 C(O)-N 单键旋转受阻产生的构象异构体之外, 还可以有其他类型的构象异构体, 如围绕 Ar¹-C(O)和 N-Ar² 单键旋转受阻所产生的构象异构体。

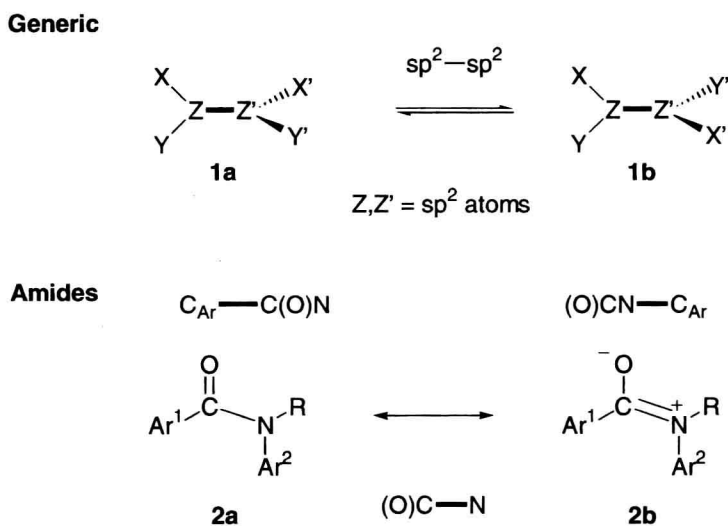


图 2 构象异构体及轴手性酰胺化合物

轴手性酰胺化合物的研究在近五年来取得了一些可喜的成果, 已经成功地分离得到上述三种类型的酰胺构象异构体的对映体纯化合物, 包括取代苯胺衍生物 3a~3d 和 4, 苯甲酰胺体系 5 及 1-萘甲酰胺骨架 6。为了增加位阻, 这些构象异构体都具有三级酰胺的结构, 芳环的邻位带有一个或两个大基团如叔丁基。这些构象异构体在温室下其构型是稳定的, 可以按常规方法分离、鉴定和保存。它们已被应用于不对称反应中, 证明这类轴手性化合物可以诱导新的手性中心。

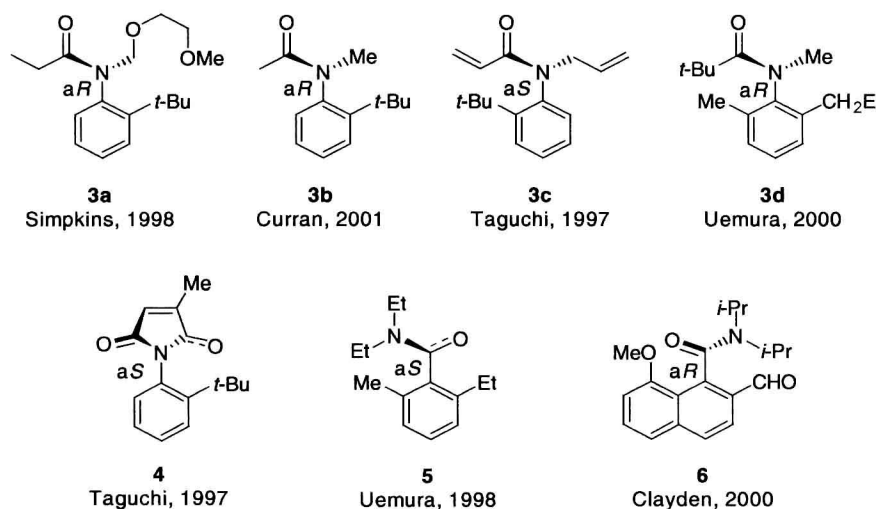


图 3 已知对映体纯酰胺构象异构体

我们利用手性柱子经 HPLC 成功拆分得到对映体纯的(-)-顺式醇化合物 7, 其绝对构型经其衍生物的 X-线单晶结构分析而得以确定。图 4(B)所示为晶胞中(-)-顺式醇化合物 7 二个分子的立体结构, 其中酰胺单元跟萘环基本垂直从而使萘环两边的空间环境甚为不同。由此我们提出了一种“手性墙”(chiral wall)的概念, 其大意如图 4(A)中所示: 如将萘环看作一平面载体, 其两边的空间位阻可通过上方的装饰(酰胺单元)加以区分使其成为不对称, 并且在平面载体的外侧可引入另一功能团, 通过 Y 和 G 的共同作用(如跟金属催化剂络合)来控制反应过程中的立体化学, 从而实现不对称诱导。

这一“手性墙”的概念在内消旋酸酐 8 的去不对称化反应中证实是行之有效的^[6]。Scheme 1 中所示的内消旋酸酐 8 含有两个手性中心, 由于该分子具有对称面而成为非手性分子。通过去不对称化反应可在产物分子中同时产生两个手性中心。我们利用(-)-顺式醇化合物 7 同酸酐 8 的非对映立体选择反应, 经甲酯化后得到单一的(-)-顺式混合二酯产物 9。其立体化学通过异构化成(-)-反式二酯 9 后经 X-线单晶结构分析而确立。这一结果表明, 轴手性的 1-萘甲酰胺衍生物具有潜在的作为手性辅剂或金属催化剂配体的应用价值。同时以上实验结果也表明, 1-萘甲酰胺的手性轴的旋转能垒尚不够高, 在加热条件下(70 °C)可从 aR 构型反转为 aS 构型。如何提高手性轴的热稳定性是设计理想“手性墙”的考虑因素之一。

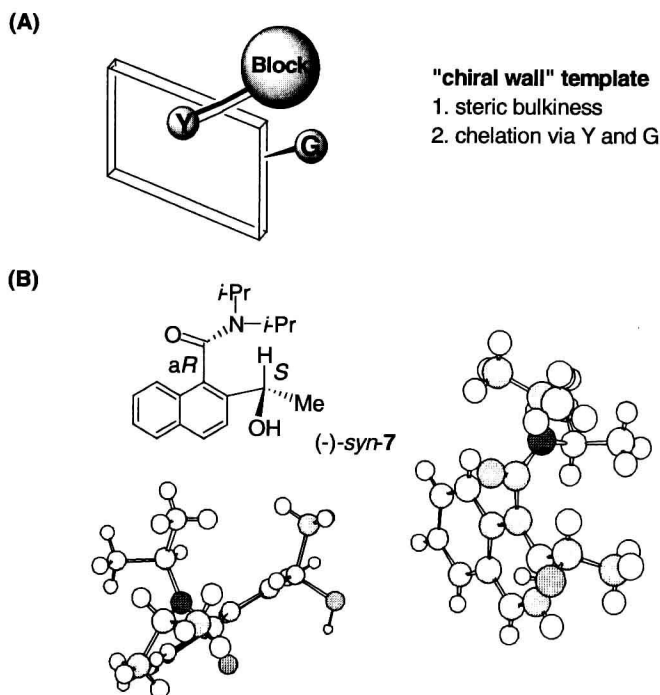
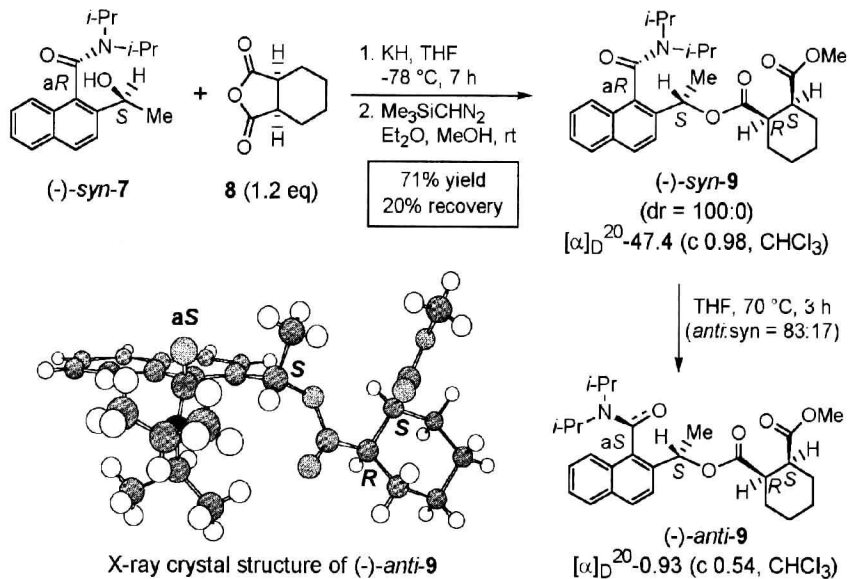


图4 “手性墙”概念(A)和(-)-顺式醇化合物7的X-线单晶结构(B)



Scheme 1 内消旋酸酐8的去不对称化反应

3. 轴手性磷/氧配体的合成及用于钯催化的不对称烯丙基烷基化

在手性配体的设计方面，因早期的研究工作显示单磷手性配体在催化反应中的不对称

诱导不高, 产物的对映体过剩 (enantiomeric excess, ee) 很不理想, 在相当长的一段时间里, 二配位双磷或磷/氮配体一直在不对称催化研究中占主导地位。现有的许多手性配体都是基于这样的分子结构, 如图 5 中的 (*R*)-BINAP(10), Trost 的双磷配体 11 和 12, Pfaltz 及 Brown 等的磷/氮配体 13~15 均在钯催化的不对称烯丙基烷基化反应或者不对称 Heck 反应中得到广泛应用。与此相反, 手性磷/氧配体的开发研究不多, 主要跟酰胺羰基或醚的氧原子与过渡金属络合能力较弱有关。早在 1994 年, Trost 报道过, 单磷配体 16 用在钯催化的不对称烯丙基烷基化反应中的效果不好, 间接导致人们不重视手性磷/氧配体的研究。但是手性磷/氧配体跟钯形成络合物的现象时有报道。上述 Trost 的双磷配体 11 和 Ahn 的磷/氮配体 17 就可竞争形成钯的磷/氧络合物, 它们的晶体结构通过 X-线单晶结构解析而证实。另外, Mino, Gilbertson 和 Clayden 等小组在近三年里陆续报道了含酰胺手性磷/氧配体 18~21 在钯催化的不对称烯丙基烷基化反应中的应用, 取得了 74%~90% ee 值。其中 Mino 和 Gilbertson 的配体 18 和 19 只具有手性中心。而 Clayden 的两个苯甲酰胺类磷/氧配体 20 和 21 同时具备中心手性和轴手性。Clayden 提出, 轴手性可能在不对称诱导中起主要作用, 但是没有结论性的证据可证明。

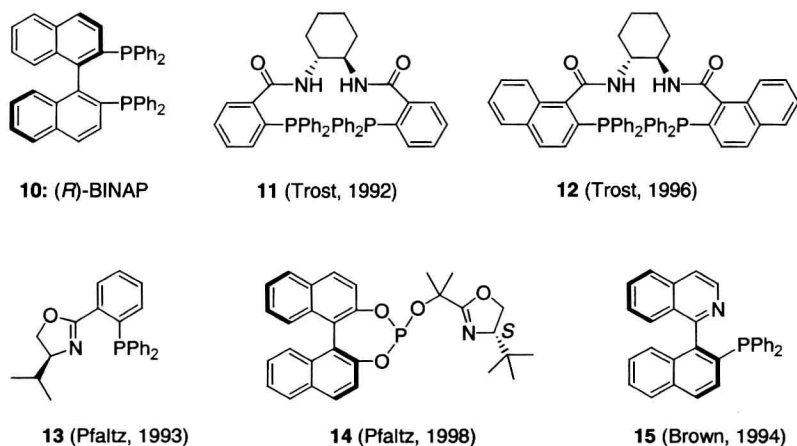


图 5 代表性的二配位手性双磷或磷/氮配体

按照“手性墙”的设计, 我们合成了含 C8-烷氧基-1-萘甲酰胺骨架的轴手性磷/氧配体 (图 1, Type I)^[7]。与 Clayden 的配体 20 和 21 相比较, 这类轴手性配体不含有手性中心, 对研究其在不对称催化中的手性诱导效果具有较高的学术价值。在此要强调一下的是, BINAP 也是只含轴手性的配体, 但它是有 C₂ 对称性的联芳基化合物。我们设计的磷/氧配体是非联芳基且不具备 C₂ 对称性的, 它们形成金属络合物的结构要相对复杂一些, 在控制不对称催化过程时也比较困难。

Clayden 等报道, C8 位上含杂原子的取代基对稳定 1-萘甲酰胺的手性轴有重要作用。他们解释 C8 位上杂原子如氧或氮的孤对电子可以跟 C=O 的 π^* 轨道相互作用而形成部分化学键, 从而增加 Ar-C(O)NR₂ 单键的旋转能垒。我们按 Scheme 2 所示从 22 开始合成了 C8-烷氧基-1-萘甲酰胺为骨架的中间体 24, C8 位的氧取代基被利用来进行化学拆分而得到两

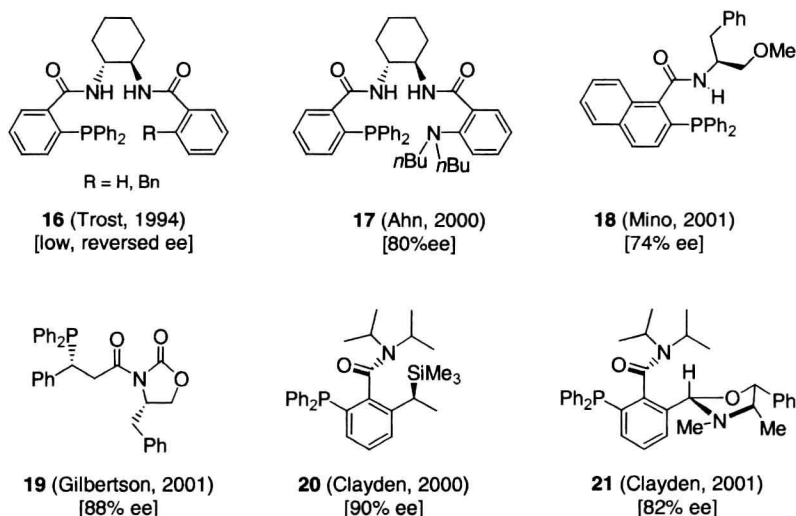
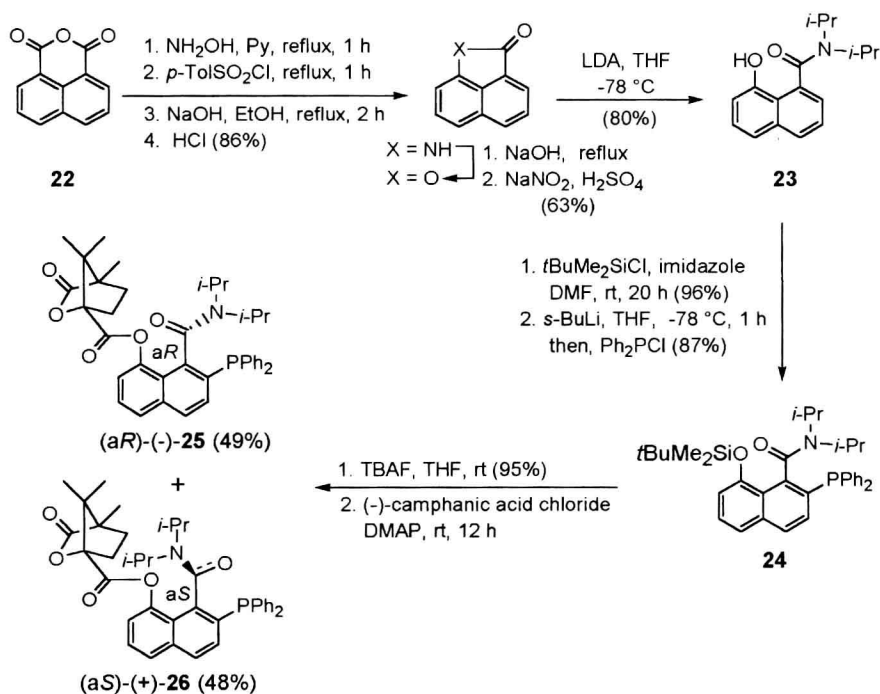
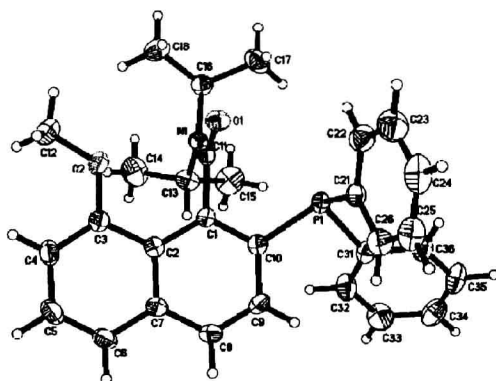
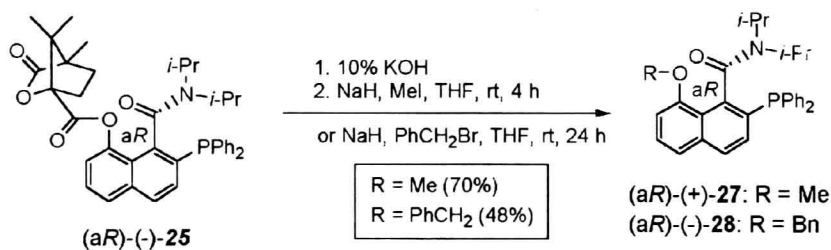


图 6 已知手性磷/氧配体及在不对称烯丙基烷基化反应中的 ee 值



Scheme 2 化学拆分法合成 C8-烷氧基-1-萘甲酰胺骨架

个非对映异构体(aR)-(-)-25 和(aS)-(+)-26。从异构体(aR)-(-)-25, 经酯水解后通过烷基化反应在 C8 位羟基上引进甲基、苄基而得到轴手性磷/氧配体(aR)-(+)-27 和(aR)-(-)-28 (见 Scheme 3)。合成得到磷/氧配体的绝对构型通过 X-线单晶结构分析而确定, 图中所示为 C8-甲氧基取代的配体(aR)-(+)-27, 具有 aR 构型。从异构体(aS)-(+)-26 开始, 经同一路线可得轴手性磷/氧配体(aS)-(-)-27 和(aS)-(+)-28。



X-ray crystal structure of (aR)-(+)-27

Scheme 3 轴手性磷/氧配体的合成及绝对构型的确定

我们首先进行了钯催化的不对称烯丙基烷基化反应，表 1 中列出了碱金属乙酸盐和溶剂对不对称诱导的影响^[7]。所有反应均采用 2 mol% 的钯催化剂前体，手性配体与钯的比例固定在 1.4:1，在三当量的 BSA 存在下，室温反应 4 h 后处理，反应的产率均在 89% 以上，产物(S)-29 的 ee 值在用 NaOAc 和 LiOAc 作碱时高于用 KOAc 的反应。溶剂效应相对不明显，在甲苯中的 ee 值同在 CH₂Cl₂ 和乙腈中的反应几乎一样。用(aR)-(+)-27 作配体时，得到产物(S)-29，反之亦然。用 NaOAc 在甲苯中反应得到 94.7% 最高 ee 值。

表 1 利用轴手性磷/氧配体进行的钯催化不对称烯丙基烷基化反应



entry	L*	solvent	base	yield, ee, config.
1	(aR)-(+)-27	CH ₂ Cl ₂	KOAc	96%, 78.6% ee, S
2	(aR)-(+)-27	CH ₂ Cl ₂	NaOAc	89%, 94.4% ee, S
3	(aS)-(-)-27	CH ₂ Cl ₂	LiOAc	97%, 93.2% ee, R
4	(aR)-(+)-27	CH ₃ CN	NaOAc	89%, 94.4% ee, S
5	(aR)-(+)-27	PhCH ₃	NaOAc	92%, 94.7% ee, S