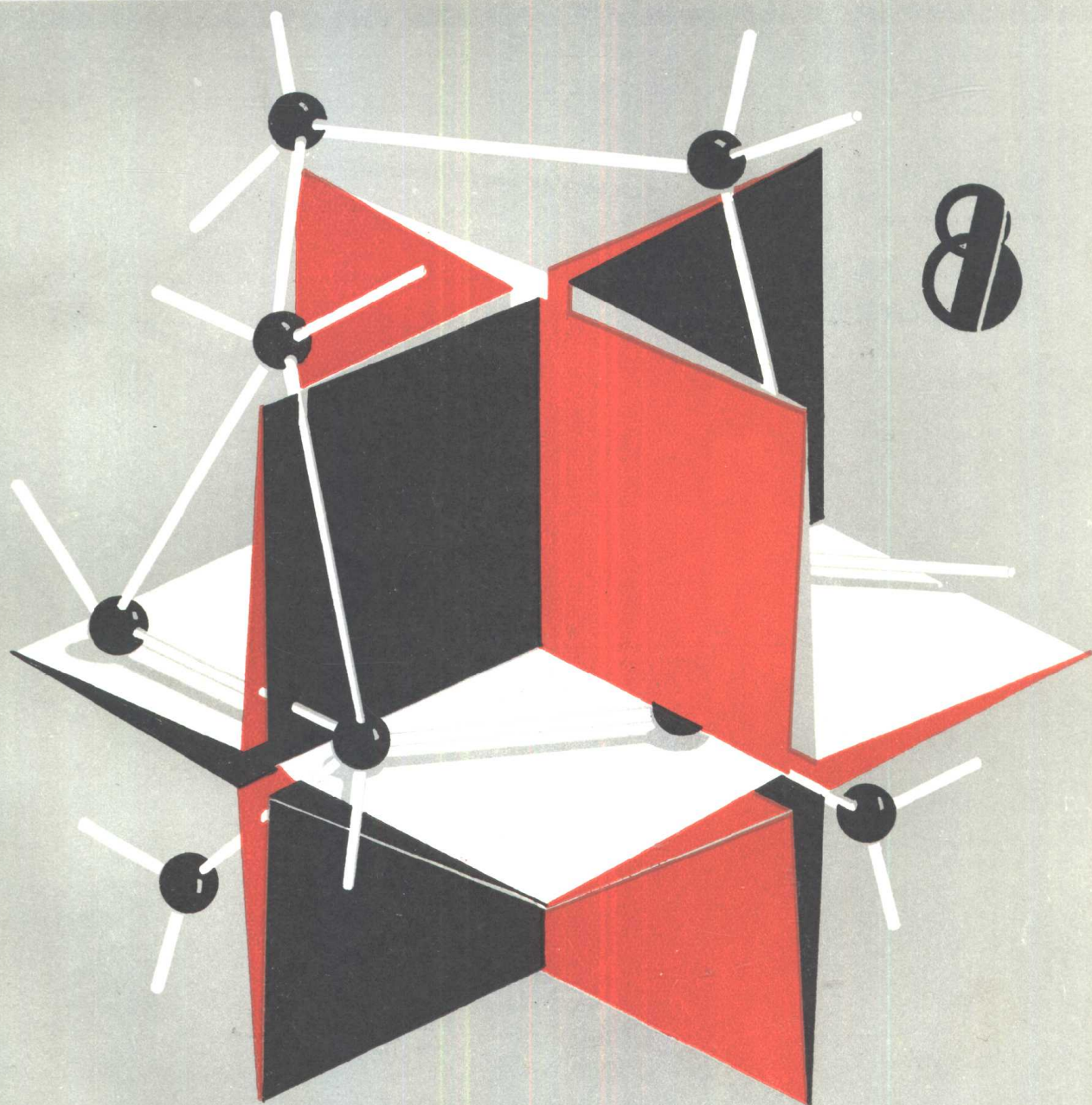


现代化学译丛



上海科学技术文献出版社

06-55
3.10 (8)

现代化学译丛

(第八辑)

《现代化学译丛》编辑部 编

上海科学技术文献出版社出版

(上海市武康路2号)

新华书店上海发行所发行

上海市业余工业大学印刷厂印刷

*

开本 787×1092 1/16 印张 6.75 字数 172,000

1984年6月第1版 1984年6月第1次印刷

印数: 1—2,900

书号: 15192·311 定价: 0.86 元

《科技新书目》72·221

目 录

一、核酸的化学合成	(1)
二、碳-碳键新探	(12)
三、用逆质谱合成法进行天然产物的全合成——质谱应用新领域的进展	(26)
四、化学修饰电极	(33)
五、太阳能与化学	(41)
六、延伸 X 射线吸收精细结构(EXAFS)——结构测定中的一种新方法	(51)
七、经直接结晶法拆分对映体混合物	(61)
八、沸石结晶时的模板(Templat)作用	(70)

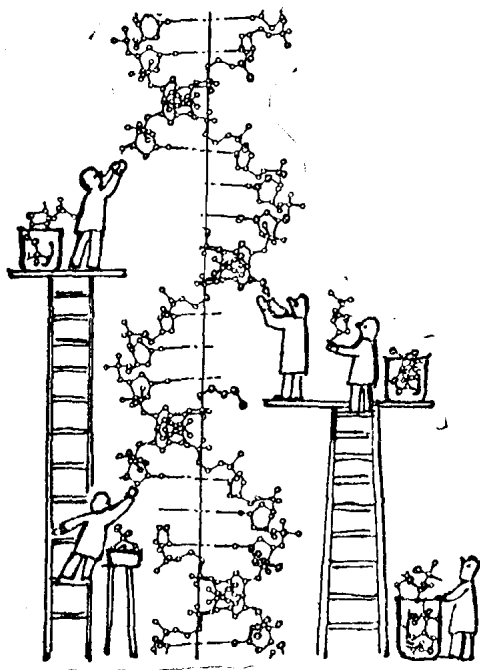
基础讲座

九、简单分子液体的结构	(75)
十、格氏反应的机理——又一个单电子转移机理(自由基机理)——	(90)

核酸的化学合成

烟 辻 明

遗传因子人工掺入细菌的发现,也是遗传因子操作的辉煌成果,基于有机化学合成 DNA。DNA 的化学合成不只应用于此,研究遗传因子的机能亦有用。



1. 序 言

分子量比较小的化合物连结成一串巨大分子,称为高分子。今天我们容易地接受此概念,但在本世纪初人们是不相信的。例如: E. Fischer 为了认识蛋白质是氨基酸以共价键连结成的氨基酸缩合体,付出了非常艰苦的劳动。当时蛋白质,核酸,纤维素,淀粉等在学者中间,首先理解为低分子化合物的集合体。可是 1920 年 H. Staudinger 用化学方法,使低分子化合物聚合,试制大分子化合物成功之后,大分子化合物(即高分子化合物)的存在谁也不能否定了。

核酸的历史,开始于大约 110 多年前的 1869 年,当时欧洲正爆发战争,生物化学家 E. F. I. Hoppe-Seyler 的学生, F. Miescher 从伤员绷带上的脓液中,提取出酸性极强的物质。~~孟他们的研究室从柏林迁移到吐宾根~~在莱茵河畔,从逆瀑布而上的大马哈鱼的鱼白(精子)中成功地提取出许多同样的酸性极强的物质。1889 年 R. Altmann 命名此物质为核酸。此名一直沿用至今。A. Kossel 从酵母以及种种动物组织中,也得到此物质。由此而知,它是生物体内普遍存在的物质。他和 Miescher 一起指出核酸有两类(就是现在所谓的脱氧核糖核酸 DNA 和核糖核酸 RNA)。一类是在碱中容易水解的

RNA, 另一类是抵抗碱水解的 DNA, 两者是不同的。但核酸的历史发展得不顺利, 于较长时间内一直处于混乱状态。Bang 提倡“核酸是类似鸟嘌呤核苷酸的集合分子”的学说, 碳水化合物大化学家 H. Brederok 支持此学说。其后, 随着大分子概念的被采用, 腺嘌呤核苷酸 (AMP) (1927 年) 和腺嘌呤三磷酸 (ATP) (1929 年) 的确定, 才排斥了此学说。1950 年初, 哥伦比亚大学教授 E. Chargaff 进一步分析了来自微生物, 麦胚及各种动物组织中 DNA 的碱基组成, 发现腺嘌呤和胸腺嘧啶; 鸟嘌呤和胞嘧啶的比例常常是 1:1。L. Pauling, J. D. Watson 和 F. Crick 以此为基础, 提出了核酸的三级结构, 于 1953 年确立了 Watson-Crick 的双股螺旋结构 (见题目下面插图)。开放出现代核酸分子生物学之花。

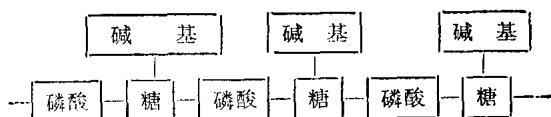
2. 核 苷 酸

蛋白质水解, 分解为构成的氨基酸。纤维素水解得葡萄糖, 由此而知大分子蛋白质, 纤维素是由氨基酸, 葡萄糖连接而成的高分子。

核糖核酸 RNA 用蚁酸水解, 得到叫核

糖核苷酸的物质, 脱氧核糖核酸用蛇毒磷酸二酯酶解得脱氧核糖核苷酸, 各个场合得到的都是核苷酸, 因此核酸的构成成份是核苷酸。那末核苷酸是什么样的物质呢? 核苷酸是如图 1 所示的称为核苷的物质和磷酸结合而成。在脱氧核糖核酸 DNA 系列中, 嘌呤或嘧啶杂环的碱基和脱氧核糖结合成核苷。在核糖核酸 RNA 系列中, 则和核糖结合成核苷。核苷酸和氨基酸一样也是一类特殊物质, 在此只举主要的八种。

脱氧核糖核酸 DNA 系列的四种碱基, 具有嘌呤环的有腺嘌呤 (Ado) 和鸟嘌呤 (Guo), 具有嘧啶环的有胞嘧啶 (Cyt) 和胸腺嘧啶 (Thy)。在核糖核酸 RNA 系列中的四种碱基, 只是将胸腺嘧啶 (Thy) 改为尿嘧啶 (Ura), 而其他三种碱基与 DNA 系列中的相同。磷酸基和核苷上糖结合成磷酸酯即成核苷酸。核酸是以磷酸和糖作为基本骨架的高分子聚合物, 在它的侧链上结合着具有嘌呤环, 嘧啶环的核酸碱基。



为了表明糖和磷酸结合位置, 把核苷中碱基和糖上的碳和氮标上号码 (图 1)。为了使

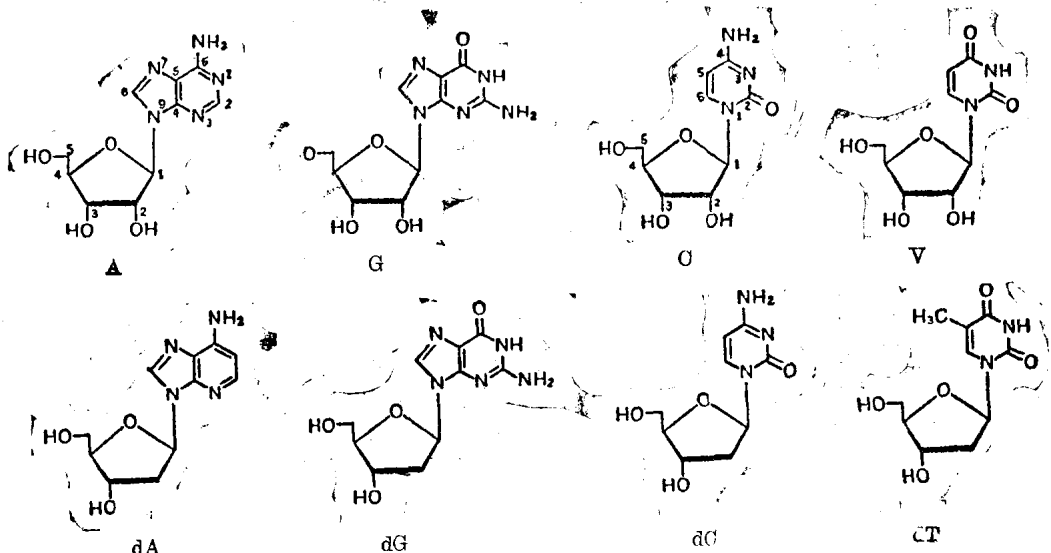


图 1 由 RNA 和 DNA 得到的主要核苷

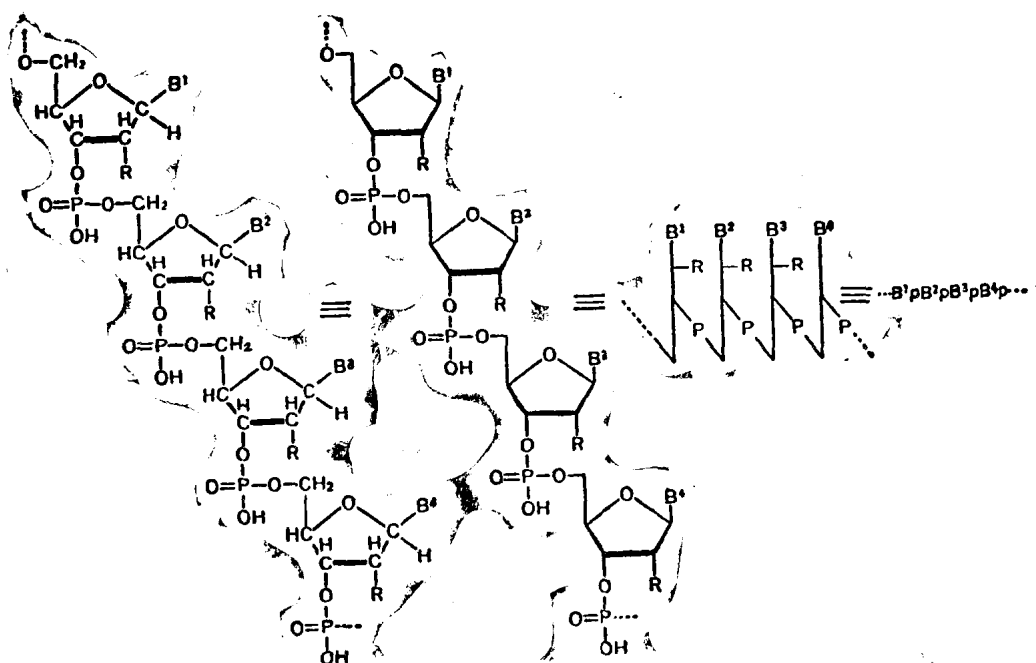


图2 核酸的化学结构和缩写

DNA 的情况 $R=H$ RNA 的情况 $R=OH$
 B =腺嘌呤, 鸟嘌呤, 胞嘧啶, 尿嘧啶, 胸腺嘧啶

碱基的标号和糖的标号不致产生混乱, 在标号上方加撇号(')作为糖的标号, 以资区别, 基于此命名法, 核酸能视作核苷的 3'-位羟基与另一核苷的 5'-位羟基, 以磷酸二酯链结合而成的高分子(图2)。核酸的一级结构复杂、书写时占纸面太大, 所以有如图2那样的各种表示方法。必须注意图2右端仅使用文字的表示法。规定为以核苷 B 为中心, 左侧为 5'-末端, 右侧为 3'-末端。因此, 如写成 pB 则表示核苷的 5'-磷酸酯, Bp 则意味着 3'-磷酸酯, 那么 B^1pB^2 和 B^2pB^1 是指结构不同的两个化合物。

3. 化学合成核酸的尝试

第二次世界大战后, 1945 年左右, 英国剑桥大学教授 A. R. Todd 等以核苷酸合成为基础, 将核苷酸连接起来为目标, 进行了非常踏实的庞大的研究工作。此项成果与 1957 年 Todd 获得诺贝尔奖金有关。此基础

研究, 首先合成核酸有关的嘌呤和嘧啶碱基。其次制造出连接相应糖的核苷, 然后在制得的核苷上引入磷酸基团, 并完成核苷酸的合成(磷酸化研究等)。最后以核苷酸为基础, 逐渐地完成腺嘌呤三磷酸和各种核酸类辅酶的合成。Todd 等于 1955 年, 以磷酸化研究为基础, 首次成功地将两个核苷酸连接成具有核酸基本结构的二聚核苷酸, 按此实验制得之核酸, 其核苷之间磷酸基结合的位置, 理应与天然的相同(参考图3)。Todd 的研究是制备核酸基本骨架的先驱研究工作。由于磷酸二酯的形成采用具有 $P-Cl$ 键的化合物, 又因一般具有此种键的核苷酸衍生物非常不稳定, 难以处理, 所以用此种方式, 一个接一个地将核苷连接起来是不容易的。

几个核苷酸连接成的聚合物称为寡聚核苷酸。大约二十个以上的核苷酸连接成的称为多聚核苷酸。

在 Todd 的研究过程中, 于 1953 年和当时作为客籍研究员的 H. G. Khorana 共同

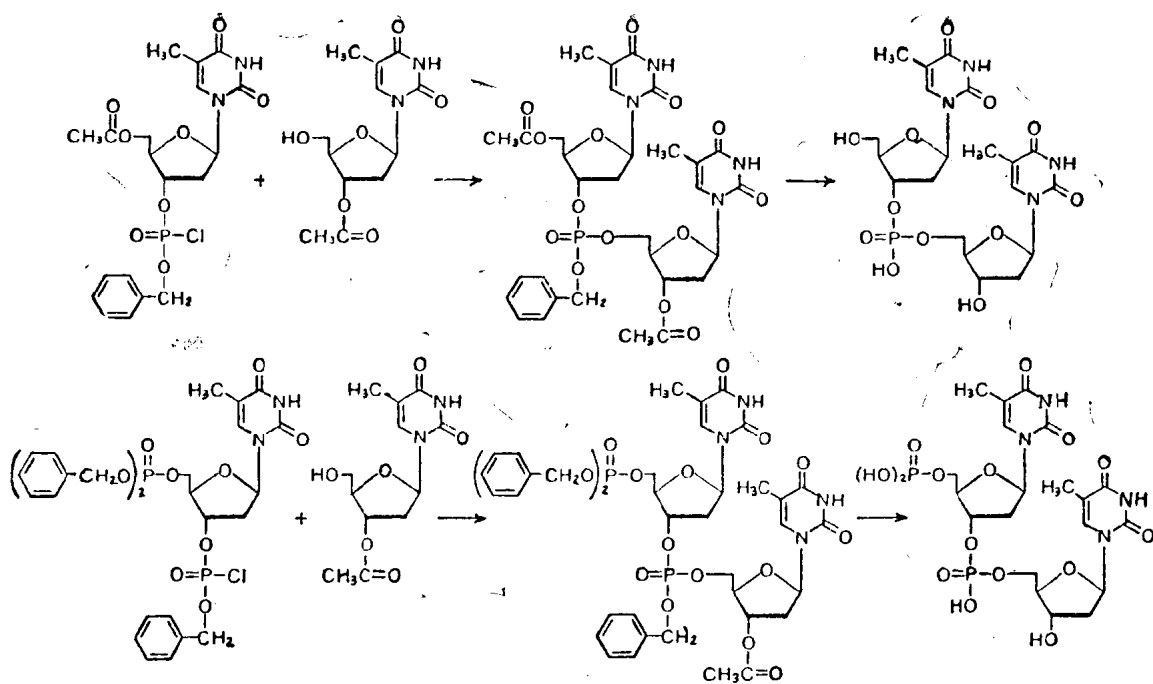


图3 Todd 教授等的化学合成法

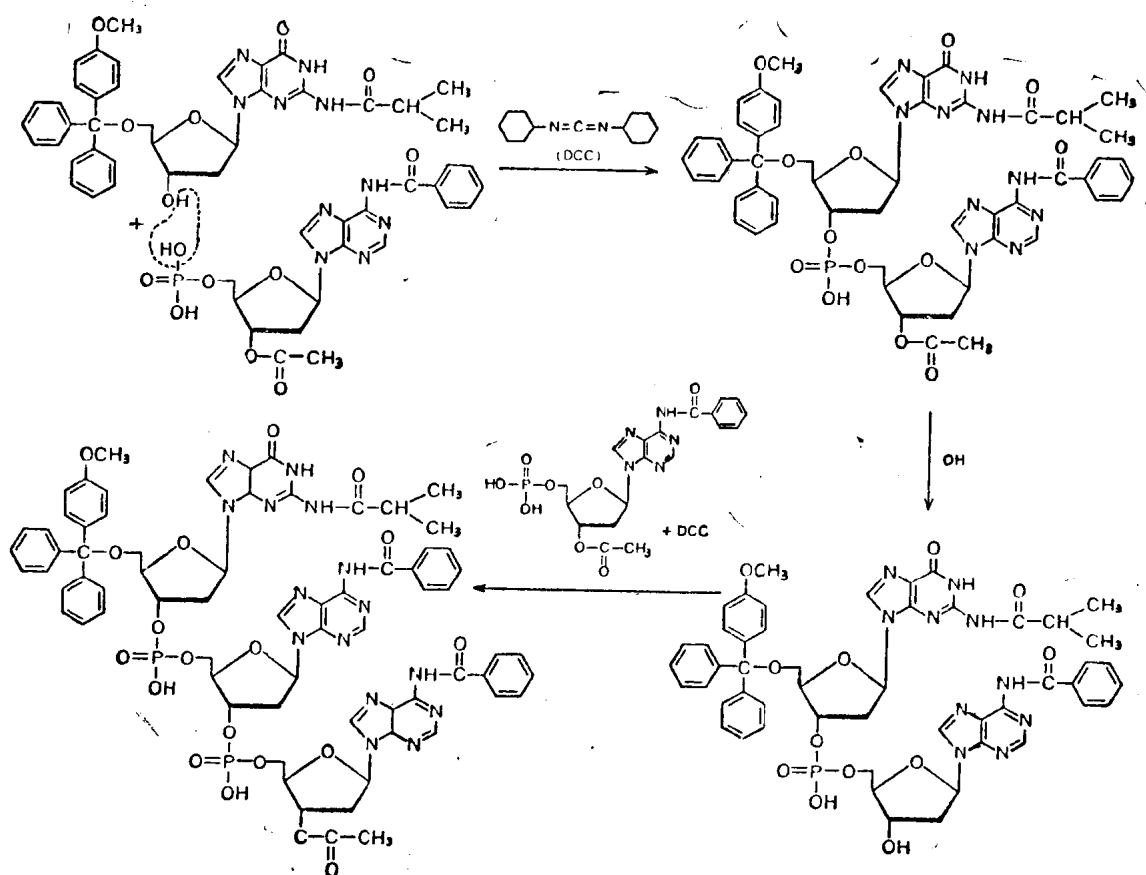


图4 Khorana 教授的DNA 系统寡聚核苷酸的合成

的论文中,发表了二环己基脒二亚胺(DCC)脱水缩合剂是能使二个核苷酸分子起缩合反应的优秀试剂。同年,Khorana 迁移到在加拿大(Canadian)温哥华(Vancouver)的不列颠哥伦比亚(British Columbia)州立研究所。为了避免使用此试剂时会产生副反应和目的以外的产物。设法将核苷酸分子中具有反应性的官能团,用适当的保护基进行保护(使其不参与反应)。Khorana 所进行的有关保护基研究成果,今天仍有高度评价,并正在有效地应用于现在的核酸合成中(图4)。

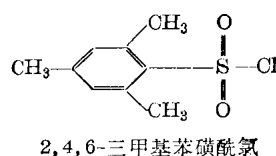
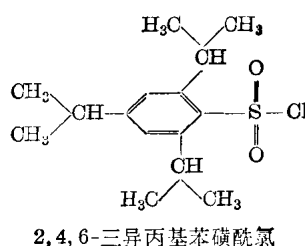
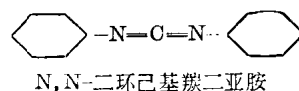
例如各种核苷碱基上氨基所具碱性不同,为了避免副反应,将氨基保护,可是在连接后除去氨基上的保护基时,必须在同样条件下能够脱除。为了达到这个目的,要选择不同的保护基。腺嘌呤核苷的情况,保护氨基选用苯甲酰基(bz);在鸟嘌呤核苷的情况,则选择异丁酰基(ibz);在胞嘧啶核苷时,则选择对甲氧苯甲酰基(an);糖 5'-位羟基则用弱酸性能脱除的单甲氧基三苯甲基(MMTTr)或者二甲氧基三苯甲基(DMTTr);DNA 系列中的糖 3'-位羟基用在弱碱中能除去的乙酰基(Ac);RNA 系列中,因为磷酸位于 3'-处所以将乙酰基(Ac)或在酸中能除去的四氢吡喃基(Thp)引入作为 2'-位的保护基。1962 年 Khorana 担任威斯康新大学的酶研究所教授,在这里作出优异的成绩。

Khorana 的核酸合成法基本模型示于图 4。Khorana 法与 Todd 法不同,首先把保护基引入由天然 DNA 或 RNA 分解得来的核苷酸中,然后把保护好的核苷酸按次序连接起来。1965 年, Khorana 按当时 W. Nierenberg 和 J. H. Mattaei 提倡的“三联说”合成了由三个核苷酸连接而成的三聚核苷酸,并证实由 DNA 转录成 RNA 的三个邻接核苷酸的碱基序列翻译成氨基酸的所谓“三联体”(triplet)说,使用大肠杆菌系统,关于此自然界的生物中核苷酸序列密码的

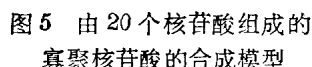
阅读上作出了重大贡献。于此成绩上和 M. W. Nierenberg, R. W. Holley 一起荣获 1968 年诺贝尔医学、生理学奖金。

4. Khorana 教授的伟业

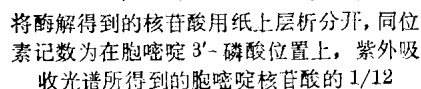
以 DCC 为缩合剂的合成方法,反应极其缓慢,需一周之久,反应后进一步的分离操作,最短也需 2~3 天。1965 年 Khorana 等报道筛选出的能适用于核酸合成的各种缩合剂,并指出 DCC 和芳基磺酰氯是有用的缩合剂,翌年 1966 年提出芳基磺酰氯的衍生物 2,4,6-三异丙基苯磺酰氯(TPS)和三甲苯磺酰氯(MS)是比 DCC 更出色的缩合剂。



此试剂的特点是反应快,数小时就完成了。一般,在糖羟基上,像芳基磺酰氯那样反应,核苷酸的磺化反应是难进行的,此试剂的发现,在寡聚核苷酸的合成上贡献很大,成功地将十几个到二十个核苷酸连接成一个分子(图5)。1967 年正好 M. Gollert 从大肠杆菌中发现连接酶。B. Weiss 和 M. L. Gefter 发现能将多聚核苷酸或寡聚核苷酸连接起来的 T_4 连接酶。前者的大肠杆菌连接酶能修复双股 DNA 中的单股裂缝,如果构成双股的碱基是互补的,则后者的 T_4 连接酶能同时修复



排列前，先将磷酸基连接到 5'-末端，这不是用化学方法，而是把 ^{32}P -ATP* 作为磷酸供体，用多聚核苷酸激酶将放射性 ^{32}P 结合到寡聚核苷酸的 5'-位上去。这样使同位素 ^{32}P 的磷酸基引入寡聚核苷酸的 5'-末端的这种方法称为后标记法 (Post-labeling) (图 6)。用此法将磷酸基引入后再用连接酶连结能证明寡聚核苷酸之间真正地连接起来。也就是说用独特的专切成 3'-核苷酸的外切酶(脾核糖核酸酶，青霉菌的 P_1 核糖核酸酶)。把已连接成的长链多聚核苷酸中核苷酸之间的键断开，截成核糖核苷酸。如果真正是在连接酶结合正常处切断，那么最初结合在核苷的 5'-末端的 ^{32}P 则结合到预知切点的核苷 3'-末端上去。理应获得具有放射性的 3'-核苷酸。此检定法已于 1960 年建立，并称之为毗邻碱



核苷酸用化学合成方法连接起来，再把它们互补配对排列，并把接点后标记好再用连接酶连结，合成长链双股DNA，的确这设计是卓越的有先见之明的好方法。也是现在遗传因子操作方面化学合成的范本(参考日本《现代化学》1977年11月号)。Khorana的研究不仅是核酸的化学合成，特别是将先驱研究工作又推向前进，所以再稍为叙述一下。

合成双股 DNA 的基本作战方案确立之后, Khorana 于 1970 年用此法成功地完成了由 77 个核苷酸组成的酵母丙氨酸 tRNA

基检定法。毗邻碱基的种类是什么,通过对照亦是知道,此法可说是极其巧妙的方法(图7)。

Khorana 曾表示过, 首先把 10~20 个

* 腺嘌呤三磷酸的末端磷酸基 (γ -位) 中磷原子是同位素磷 ^{32}P 。

的基因(改写的双股 DNA)的全合成。当时将总计 21 个寡聚核苷酸碎片互补排列由连接酶连接制得双股 DNA [参考 *Nature* (London) **227** 27(1970)], 但未发现此双股 DNA 可作为丙氨酸 tRNA 的基因, 这是因为当时在分子生物学研究中还不知道 tRNA 是怎样被制造出来的缘故。翌年 1971 年英国 MRC 的 S. Altman 和 J. D. Smith 指出, 大肠杆菌酪氨酸 tRNA, 由来自 130 个核苷酸构成的前驱体。因为前驱体的 5'-末端有三个连接着的三磷酸的结构存在, 所以认为基因的阅读, 由此开始为好。那末 Khorana 就有效地利用合成酵母丙氨酸 tRNA 基因的技巧, 在庞大的实验之后, 进一步按 Altman 所示结构, 把完整的包括终止阅读的终止区域在内的 208 个核苷酸连接起来, 合成了二个互补成的酪氨酸阻遏剂(suppressor) tRNA 基因, 终究成功地发现了此基因(参考日本《现代化学》1976 年 10 月号)。

5. 新合成方法的道路

以核苷酸连接反应为基础的化学合成方法, 能将十个到二十个左右的核苷酸连接成寡聚核苷酸。许多情况, 首先将四个核苷酸连接起来, 然后再进一步合成八个, 以这样的方法促使链延长。现阶段制造长链多聚核苷酸时, 最困难之处是不像较小的寡聚核苷酸连接反应那样进行。又因反应后分离目的物——寡聚核苷酸, 非常花时间, 所以至今即使十分慎重地选择较多条件, 其好的收得率, 仅处于 30% 的程度。使用 TPS 或 MS 代替 DCC, 也不知道什么缘故, 收得率同样不好。其原因按处理物质量少、实验操作中进入湿气的说法处理了事。可是苏联科学院化学所的 D. G. Knorre 详细研究过此连接缩合反应是如何进行, 其结果遇见出乎意料之外的事实。

6. 怎样将核苷酸连接呢?

试研究二分子核苷酸连接反应, 首先核苷酸和 DCC, TPS 或 MS 缩合剂进行反应。以 TPS 为例, 反应非常迅速, TPS 一旦和核苷酸的磷酸反应, 磷酸和 TPS 的磺酸生成混合酸酐, 它立刻分解成所谓核苷酸的偏磷酸酯和 TPS 的酸(2,4,6-三异丙基苯磺酸)。核苷酸的偏磷酸酯是比较稳定的分子, 它马上和另一分子的核苷酸的糖上羟基反应, 那末二个核苷酸就连接起来。可是此偏磷酸酯与特意作成的分子再反应, 产生结构复杂的分子(图 8)。这些结构复杂的分子大多数马上和 1 分子核苷酸的糖上羟基起反应。最终改变了二分子连结目的物的性质。总之反应不限于按此方向进行。在反应终止打算转移到分离操作在加入水中时, 产生目的物以外的不必要的化合物, 此即使收得率停留在 30% 的原因。为了提高收得率, 必需设法从本质上解决此问题。那末用什么方法呢? 如何使核苷酸和 TPS 反应时不生成核苷酸的偏磷酸酯呢? 为此不用原封不动的核苷酸, 而将核苷酸磷酸上二个 $-OH$ 中的一个 $-OH$ 基中的 H, 预先用个什么取代基(R)置换好, 即将核苷酸酯化。此预先制就的一个 $-OH$ 基具有保护基的化合物和 TPS 反应时产生的混合酸酐, 仅瞬间存在, 理所当然不产生偏磷酸(图 9)。

7. 磷酸三酯法的研制

除 Knorre 研究之外, 西北大学(美国)的 R. L. Letsinger 教授认为 Khorana 的方法有缺点, 只能得到少量寡聚核苷酸, 在核酸合成初期, 合成寡聚核苷酸阶段, 无论如何必需想方设法得到多量的目的物。Letsinger 考虑到如采用有机化学中常用的萃取法来分离目的物, 比至今所用一滴一滴收集洗脱物

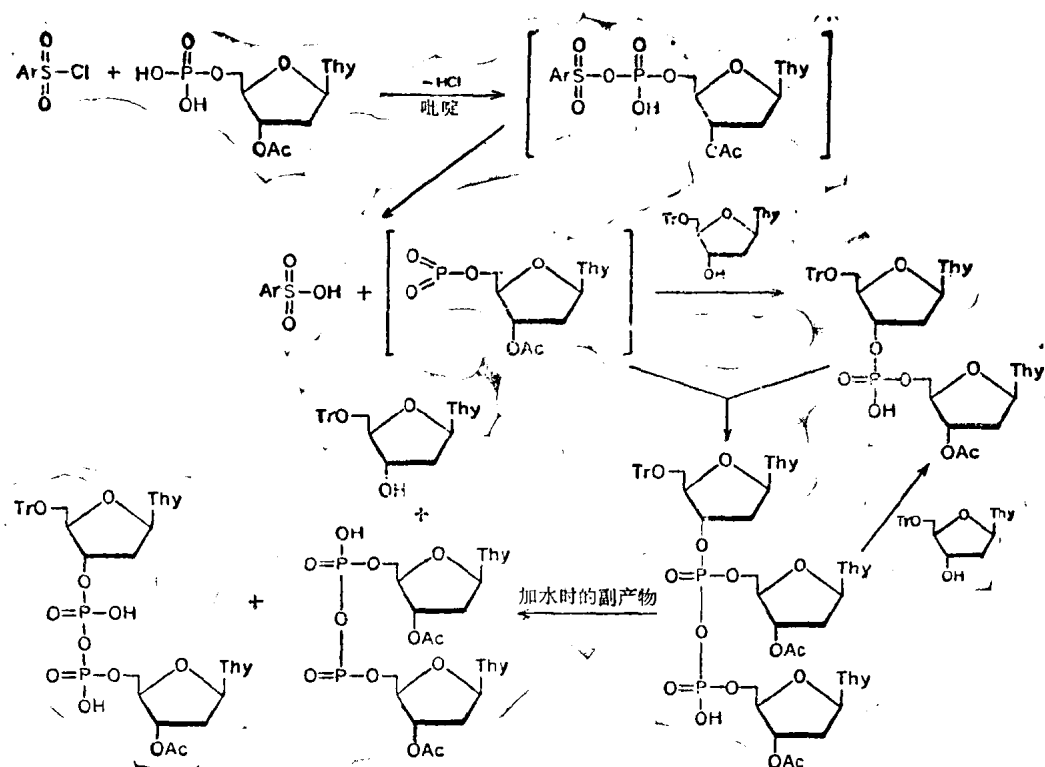
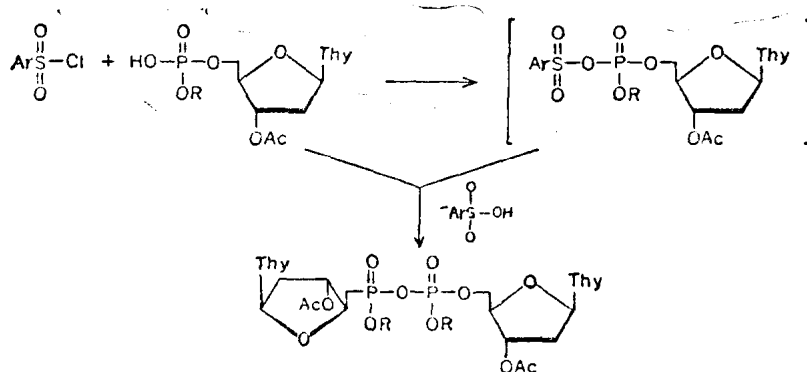


图8 缩合反应的复杂的生成物



一度生成混合酸酐,但它不与活性中间体反应而立刻与共存的未反应的核苷酸反应,生成对称焦磷酸酯,这是用R时的活性中间体

图9 用保护基R时的活性中间体

的色谱法要容易并方便得多。如将脂溶性保护基结合到核苷酸上则就能用萃取法分离目的物,也就能成功地分离得大量的二聚核苷酸。

欲使此法进一步发展,需考虑核苷酸的亲水性。磷酸基的亲水性是非常大的,如能合成无解离性能的中性寡聚核苷酸,则分

离手段远比以前的方法容易。例如用硅胶层析,至少比以前方法能分离的量要多。

1967年 Letsinger 以 2-胍乙基作为保护基,结合到核苷酸磷酸基上,偏磷酸就不产生,用 TPS 或 MS 进行合成寡聚核苷酸,得到十分好的结果(图10)。此实验没有选核苷

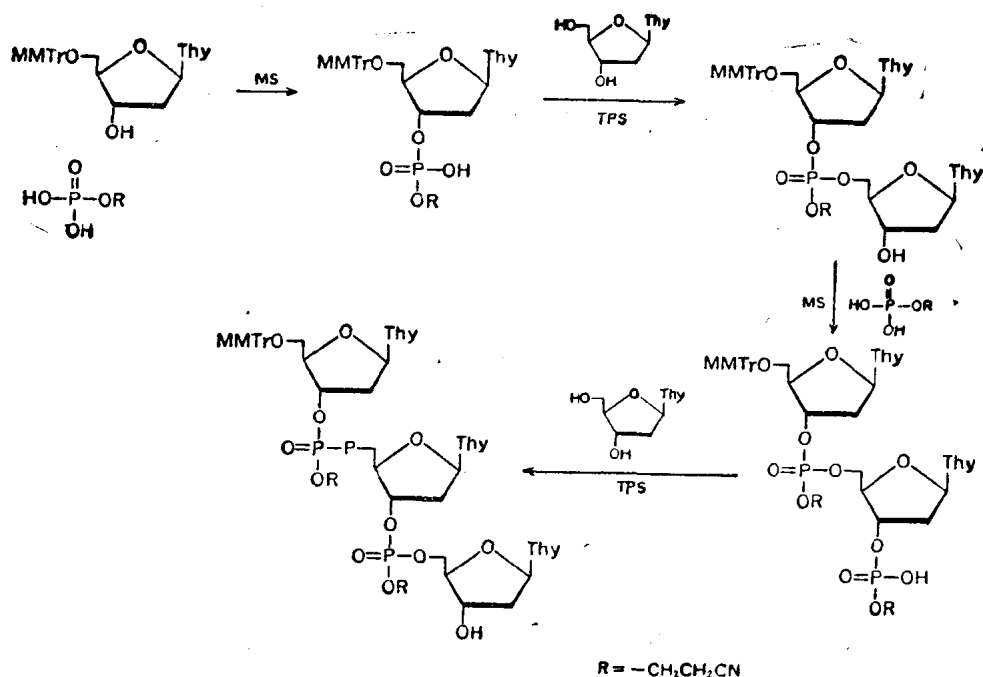


图 10 Letsinger 教授的磷酸三酯法三聚核苷酸合成实例

酸为出发原料，而是以核苷为出发原料，将 2-胍乙基磷酸结合到核苷的 3'-位，再将核苷 3'-磷酸作为基本单位。如此连接下去，此后，于核酸化学中以核苷为出发原料，制造寡聚核苷酸法成为一般的方法。

因为 Letsinger 法制得的寡聚核苷酸是无解离性能的中性三酯，所以将此法称作“磷酸三酯法”。此研究结果取得重大成果，其连接反应得率提高非常多。使用两种核苷酸（或寡聚核苷酸）进行连接反应时，克分子比接近 1:1 的条件得率也高，将核苷酸连成长链寡聚核苷酸，收率也不下降，反应时间缩短，同时处理量较多等许多优点。此特点是至今仍然使用“磷酸三酯法”的理由。此法与五十年代 Todd 连接核苷酸的反应技巧是不同，用三酯法进行实验，确实意味深长（参考图 3）。

8. 现在的合成法

Letsinger 的磷酸三酯法有许多优点，其

后又多次改进，特别是德国马克思·普郎克研究所的 F. Cramer 大大地发展此方法，他是将必需的保护基引入核苷酸分子，建立用核苷酸“单元”的方法。Letsinger 方法是将核苷酸的连接反应和磷酸化反应，交替进行，制备寡聚核苷酸。Cramer 方法则以其具有磷酸三酯性能为目的，在核苷酸的 5'-位用弱酸性就能脱除的二甲氧基三苯甲基保护，3'-位磷酸上两个羟基用两种不同的保护基，即用 Letsinger 用过的弱碱性能脱除的 2-胍乙基和锌粉能脱除的 2,2,2-三氯乙基作为磷酸上羟基的保护基。此带保护基的核苷酸为不显示酸性的中性分子，这就是核苷酸的“单元”。将此“单元”一方面用碱处理，使磷酸上产生一个羟基（—OH），另一方面用酸处理，使糖 5'-位产生羟基（—OH）。将此两者和 TPS 作用，两者之间脱水缩合得出两个核苷酸连接成的分子。用同样方法也能把二聚核苷酸的“单元”一方面用碱处理，另一方面用酸处理，再用 TPS 连接，获得四个核苷酸组成的四聚体（图 11）。

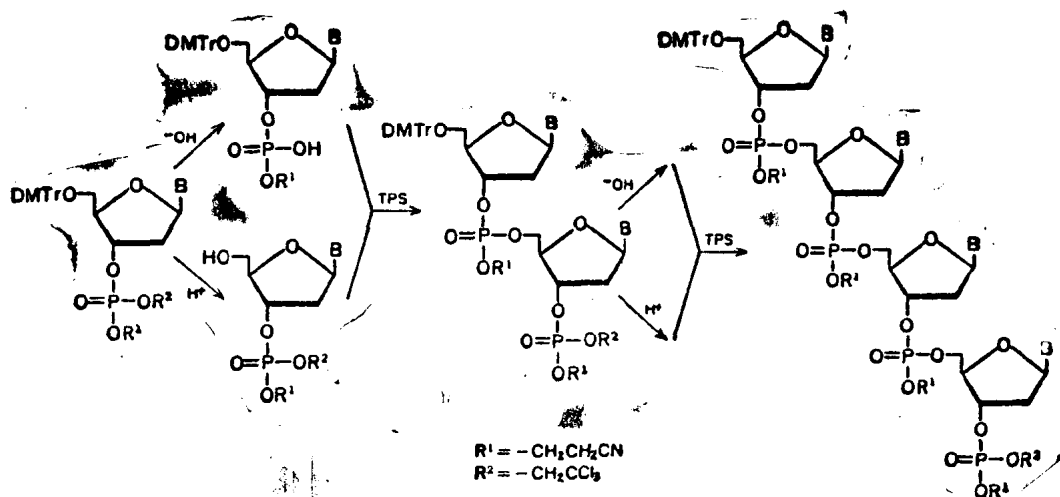
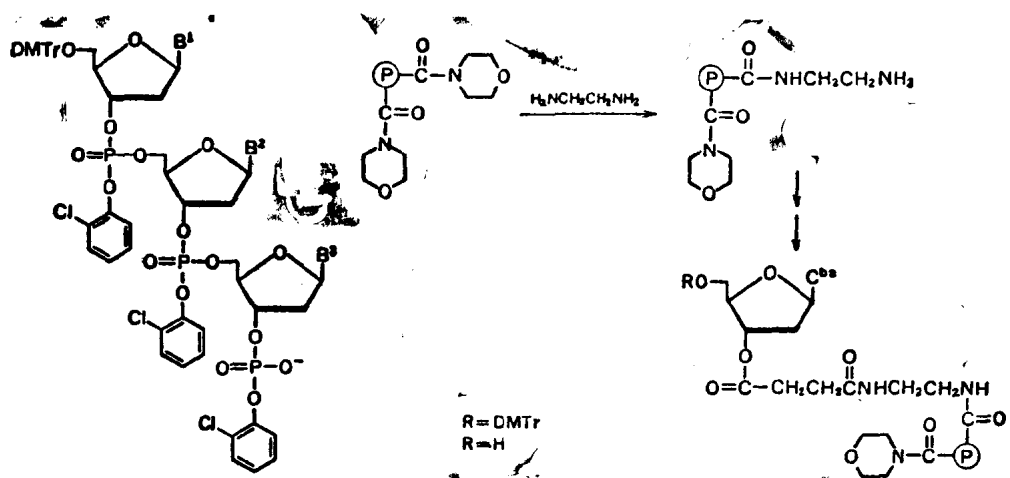


图 11 Cramer 教授的合成



分子担体 ($R=DMTr$) 用酸处理除去 $DMTr$ 之后, 将左式的三聚体用 TPS -四唑(缩合剂之一)使结合在高分子担体上, 把结合三聚体的担体洗净后, 再一次用酸处理除去三聚体 5'-末端的 $DMTr$ 基, 将别个三聚体缩合得到六聚体洗净等操作反复进行下去, 链随之延长。最后在碱性中将对氯苯基, 核糖核苷的保护基(B^1, B^2, B^3)以及和担体结合键切断, 用高速液相色谱分离

图 12 板仓博士等的用高分子担体的合成

9. 最近的进展

最近寡聚核苷酸的化学合成已作为基因工程学领域里的桥梁被人们时刻关心着。蛋白质中氨基酸的排列顺序包含在持有形成蛋白质情报的 DNA 遗传因子中, 并已知是按照 DNA 遗传因子的三个核苷酸序列来规定。除了线粒体(mitochondrion)或一部分原核生物之外, 蛋白质的生物合成表现在全

DNA 的促使合成部位(促进领域)之后, 从 A-U-G 甲酰甲硫氨酸的遗传密码开始每三个核苷酸编为一组密码单元, 对应一种氨基酸, 到 U-A-A 或 U-A-G 为蛋白质合成终止密码, 有些场合以 U-G-A 为终止密码。因此, 最近的化学合成, 必需相应地很好考虑, 将与氨基酸对应的以三聚核苷酸为一单元的“单元”制备出来。但是以三的倍数增加的寡聚物的分离, 其链长可能到多少程度为止, 这一点现在仍在讨论之中, 为了攻克此难

题, 近年来 City of hope research institute 的板倉敬堯博士*, 在分子担体上进行了将三元体一个一个连接起来的方法并已经连接到 31 个核苷酸, 是至今用化学方法连接最长的链。他是用聚丙烯酰胺作为分子担体。为了使聚合物和核苷酸之间有间隙, 把乙二醇和琥珀酸结合的衬垫(spacer)连接上, 首先将为首的核苷酸结合到分子担体上, 其次将三元体一个一个连接, 重复十次(图 12)。此法和肽的合成同样设计的以分子为担体的合成方法, 具有自动化合成的可能性。所以今后伴随着基因操作的研究渐渐地发展制造出优良的仪器设备。同时在软件方面, 反应时间、试剂用量、溶剂种类、溶剂量等条件亦需详细制订, 其实用价值是大有希望的。现在的磷酸三酯法, 并不是没有问题, 合成的中性寡聚核苷酸分离后, 除去所有保护基时收得率显著下降。关于这一点, 现在各

研究团体, 正在专心进行研究, 有待于今后的成果。

10. 结 尾

以上概要地介绍了核酸的化学合成已进行到什么程度, 回顾了核酸的历史, 叙述了使用连接酶将 208 个核苷酸连接起来, 也提到双股 DNA 的制造。关于最近的方法方面, 与其说涉及到长链的合成, 不如说总括了化学方法连接短链中的若干问题, 以及这阶段中新方法的进展。

内容涉及的范围广, 方面多, 了解不足之处也不少, 如能从本文了解到核酸的化学合成纲要, 我将感到不胜荣幸。

选自日本《现代化学》No. 130,

p. 29~39, 1982 年 1 月

陆蕴华译 陆仁荣校

* 译者注: 此内容可参考 J. Amer. Chem. Soc. (1981) 103, 706-8.

碳-碳键新探

Christoph Rüchart Hans-Dieter Beckhaus

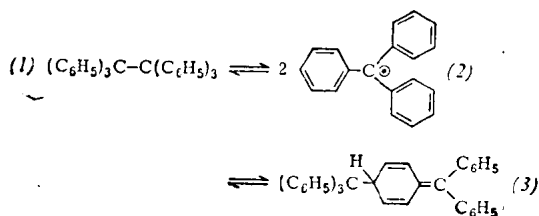
为贺罗尔夫·许斯更(Rolf Huisgen)教授六十寿辰而作

链烷取代基的个数和性质对其碳-碳键强度产生怎样的影响,这是有机化学史上多年来悬而未决的问题。本文试以近代物理有机化学新创的理论和实验方法对此疑问进行探讨。我们根据齐格勒(Karl Ziegler)所写的文章,列举一系列多支链脂族烃和苯取代或脂取代的烃,研究其热解反应动力学和热解的产物。研究中发现每一类烃其中最弱的碳-碳键的均裂自由活化焓和基态应变能之间都呈线性关系。这些关系的发现就可定量地识别碳-碳键裂解中的位阻效应和电子效应。我们利用实验方法测定结构同时用力场进行计算,研究了取代基的大小对所举的烃类的键角、键长和构象类型产生的影响。测得的碳-碳键键长可长达 $1.64 \times 10^{-4} \text{ \AA}$, 四配位碳原子的键角大至 126° 以及发现构象都趋向于异常的重迭型和歪扭型。

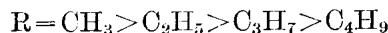
1. 前言

近 35 年来,对有机化学反应机理的研究历经了一段光辉灿烂的时期。不仅在开创实验方法上和建立理论模型上有了新的突破,而且对很大一部份有机反应的机理作出了解释,以及发现了不少新的反应机理。很多有机化学家在这方面作出了杰出的贡献,罗尔夫·许斯更教授堪称是其中之一。

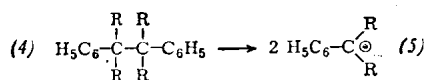
1949 年,齐格勒带着这样的一个疑问,即“六苯乙烷(1)^[2](称其为 Gomberg 烃)的中心碳-碳键为何结合力微弱到使这个烃在溶液中自发地分解成三苯甲基(2),竟可测得两者达到平衡时的浓度”,写了一篇论三价碳原子的文章^[1]。



齐格勒测定了一系列烃(4)以及其他若干化合物的热解反应速率,并发现这些化合物的热稳定性的高低依次如下:



也即,这些化合物的热稳定性随着 $\text{R}^{[1]}$ 基链的增长急剧地下降。

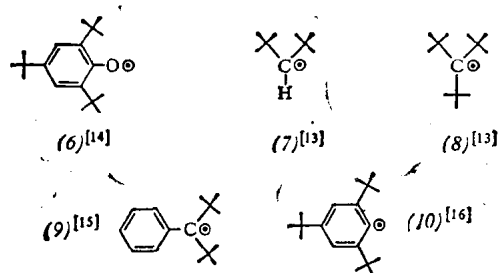


因此,六苯乙烷(1)的不稳定性不能再像过去那样单独解释为生成的三苯甲基(2)具有电子稳定作用的这一看法上。在作烃(4)的研究时,发现热解反应中的“位阻加速作用”,这也同样适用于烃(1)的例子中。现已了解到所谓 Gomberg 烃是 α, β -二聚物(3),它没有像 α, α -二聚物那样挤紧^[3,4], 这样基本上并没有改变齐格勒的论点。关键问题是:在烃(1)、(3)或(4)中所有原子和原子团之间的排斥力,当中心碳-碳键增长时以及当中心四配位碳原子的键角增大时,在离解过程中即趋减低^[5]。

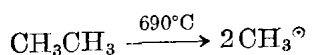
齐格勒根据简单的动力学实验和骨架模

型的设想^[1], 早就假设了“位阻加速作用”的理论^[6]。至于精确的立体化学理论, 如后应变^[6~7]、前应变^[6, 8]、位阻取代常数^[9]等理论解释以及构象分析^[10]则是近年来才发展起来的。况且, 精确的近代结构分析方法在当时还未成熟而推广使用。

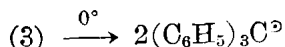
同时, 有人发现不少反应中确实证明有位阻效应^[6, 11, 12]。尤其是, 可举很多的例子说明体积大的原子团对基团的持留性有影响^[13]。例如, 基团(6)~(10)中的特丁基对这些基团的二聚合起阻碍作用, 因为范德瓦氏斥力对两个基团的重合产生很大的活化能。



由于迄今为止讨论到不同基团对键间的作用所作的解释仍只能说是定性的, 对于有支链和有取代基的链烷, 其中键的强度差别, 就今天来说仍是一个现实问题。其强度差别之大以致需要对它们能作定量的解释。例如, 乙烷中^[17a~c]键的离解焓和 Gomberg 二聚物(3)键的离解焓每一摩尔相差达 76 千卡^[17d]。乙烷只能在 690°C 下才以速率 $\tau_{1/2} = 1$ 小时分解成甲基原子团; 相反, 烃(3)在 0°C 下以相等的速率发生分解。



$$H_D = 88 \text{ 千卡/摩尔}^{[17a~c]}$$



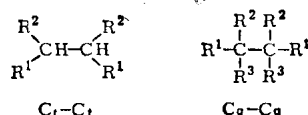
$$H_D \approx 12 \text{ 千卡/摩尔}^{[17d]}$$

用外推法, 可看到这两个离解反应其速率相差大约为 10^{30} 倍。碳-碳键的裂解受取代基的影响之大很难找到其他任何化学反应与之比拟。

2. 多支链烃的合成和热解

当本文作者之一在十年前刚开始研究时^[18], 对于热稳定性介于乙烷和 Gomberg¹烃这两个极端例子之间的其他化合物, 除齐格勒取得的成果^[1]和其他少数补充性的研究外^[17d, 19a, b], 几乎未见有人去作过探索。其后, 陆续见诸发表的有: 关于苯取代基链烷的分解作用^[19c, a]和结构简单的链烷在气相中的热解动力学^[19a~c, 20]等几篇文章。从那时以来, 我们曾合成了为数不少的热稳定性介于上述两个极端例子之间多支链烃(见表 1), 将两个基进行聚合的方法主要是采用 Wurtz 反应及其他类似的经典合成法。不用说, 合成后的多支链烃的产率低到百分之几, 并且费了很大劲, 分离出的量仅能以克数计。合成中, 利用气相色谱法以控制产物的纯度, 有时也用来分离产物。在表 1 所列的烃中用几步合成法获得成功的只有少数几个。至于表中环己基取代乙烷(13b~e)和(14k, m)是用相应的苯基衍生物通过高压加氢反应制取的。

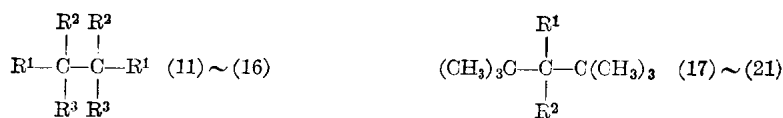
现将我们所研究的对称乙烷衍生物, 根据其两个中心碳原子是叔碳原子(即与其他三个碳原子相连)还是季碳原子(即与其他四个碳原子相连), 分成两类, 分别称为 C_t-C_t 系烃(13), (15)和 C_q-C_q 系烃(14), (16)。



此外, 我们还制备了若干种不对称的多支链链烷并进行了热解反应。在 C_q-C_q 和 C_t-C_t 两系中, 链烷[(13)和(14)]和苯取代烃[(15)和(16)]都是我们研究的对象(见表 1)。

我们选取大量多支链烃用气相色谱法定量测定其热解后的产物^[23, 25, 27~30, 34, 38, 39]。

表1 类型为(11)~(16)和(17)~(21)烃的热稳定性和应变焓 H_{sp} [a]



序号	R ¹	R ²	R ³	旋光型	T(τ _{1/2} = 1 小时) [°C]	ΔG [‡] (300°C) [千卡/摩尔]	ΔH [‡] [千卡/摩尔]	ΔS [‡] [卡/摩尔·度]	H _{sp} [a] [千卡/摩尔]	参考文献
(11)	H	H	H		695	79[b]	87	14	0	[17]
(12)	CH ₃	H	H		590	69[b]	78	16	0	[20]
C ₆ C ₄	链烷(13)									
a	CH ₃	CH ₃	H	内消旋	565	68	75	12	2.7	[21]
b	CH ₃	c-C ₆ H ₁₁	H		453	59	67.5	15[c]	9.6	[23]
c	c-C ₆ H ₁₁	c-C ₆ H ₁₁	H		384	52.2	62.9	18.4	17.0	[24]
d	c-C ₆ H ₁₁	t-C ₄ H ₉	H	外消旋	329	46.7	55.5	15[c]	28.1	[25]
e	c-C ₆ H ₁₁	t-C ₄ H ₉	H	内消旋	285	42.6	53.4	18.9	34.5	[25]
f	t-C ₄ H ₉	t-C ₄ H ₉	H		141	29.6	36.4	11.8	57.7	[27]
C ₆ C ₇	链烷(14)									
a	CH ₃	CH ₃	CH ₃		470	60[b]	67.4	13	6.9	[21]
b	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅		424	55.3	62.1	11.9	12.3	[28]
c	CH ₃	CH ₃	n-C ₃ H ₇		411	53.6	57.8	7.3	11.8	[28]
d	CH ₃	CH ₃	i-C ₃ H ₇		329	47.3	62.2	26.3	22.4	[28]
e	CH ₃	CH ₃	n-C ₃ H ₇		412	53.9	59.0	9.0	11.2	[28]
f	CH ₃	CH ₃	i-C ₄ H ₉		384	51.9	60.7	15.3	17.2	[28]
g	CH ₃	CH ₃	t-C ₄ H ₉		195	33.7	44.0	17.7	45.3	[28]
h	CH ₃	CH ₃	(CH ₃) ₂ CCCH ₃		321	46.1	57.8	20.4	25.3	[28]
i	CH ₃	CH ₃	i-C ₅ H ₁₁		412	53.8	58.3	7.9	12.5	[28]
k	CH ₃	CH ₃	c-C ₆ H ₁₁		315	45.7	61.2	27.0	24.5	[28, 29]
l	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅		364	50.2	60.7	17.5	20.2	[28]
m	CH ₃	C ₂ H ₅	c-C ₆ H ₁₁	内消旋	250	39.3	52.1	22.4	34.8	[28, 30]
n	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅		285	42.8	51.0	14.4	32.6	[28, 29]
a	苯基取代的 C ₆ C ₇	链烷(15)								
b	C ₆ H ₅	CH ₃	H	内消旋	365	50.0	58.1	14.1	3.6[d]	[26]
c	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	H	内消旋	360	49.7	59.4	16.9	4.8[d]	[26]
d	C ₆ H ₅	i-C ₃ H ₇	H	内消旋	335	47.4	57.4	17.4	8.4[d]	[26]
e	C ₆ H ₅	t-C ₄ H ₉	H	外消旋	308	44.6	53.5	15[c]	19.3[d]	[26]
f	C ₆ H ₅	t-C ₄ H ₉	H	内消旋	281	42.1	50.4	14.2	22.2[d]	[26]
g	4-ClC ₆ H ₄	t-C ₄ H ₉	H	外消旋	300	44.0	50.0	10.4	19.3[e]	[32, 33]
h	4-ClC ₆ H ₄	t-C ₄ H ₉	H	内消旋	279	42.2	47.2	8.8	22.2[e]	[32, 33]
i	C ₆ H ₅	t-C ₅ H ₁₁	H	内消旋	258	40.3	44.3	6.8	27.0[f]	[26]
a	苯基取代的 C ₆ C ₉	链烷(16)								
b	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	内消旋	233	37.9	45.7	13.7	18.4[d]	[1, 34]
c	C ₆ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅	内消旋	211	34.9	48.8	24.3	23.7[d]	[34]
d	C ₆ H ₅	CH ₃	n-C ₃ H ₇	内消旋	194	33.3	46.3	22.7	23.2[d]	[35]
e	C ₆ H ₅	CH ₃	i-C ₃ H ₇	内消旋	114	26.7	35.1	14.6	40.9[d]	[19a]
f	C ₆ H ₅	CH ₃	i-C ₄ H ₉	内消旋	156	30.1	40.5	18.2	26.3[d]	[35]
g	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅		134	25.4	44.7	33.6	37.1[d]	[34]
h	4-t-BuC ₆ H ₄	C ₂ H ₅	n-C ₃ H ₇	内消旋/外消旋	130	27.7	37.8	17.6	36.5[d]	[35]
i	C ₆ H ₅	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇		119	27.5	34.9	13.0	35.8[d]	[1, 36]
j	C ₆ H ₅	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉		118	25.7	38.5	22.4	34.6[d]	[35]
其他链烷[g]										
(17)	H	H			502	63.9	74.6	18.9	7.4	[37]
(18)	CH ₃	H			426	55.8	64.4	15.0	13.9	[37]
(19)	CH ₃	CH ₃			350	48.8	58.9	17.8	21.6	[37]
(20)	H	t-C ₄ H ₉			243	38.6	47.3	15.1	37.1	[38]
(21)	CH ₃	i-C ₅ H ₇			258	40.1	48.3	14.3	40.1	[39]

[a] $H_{sp} = \Delta H_f^\circ(\text{气}) - \Delta H_f^\circ$ 。除另有注释外, 所有生成焓 $\Delta H_f^\circ(\text{气})$ 是根据力场 MM2 算得的 [22] (计算机程序 STRAIN 6.5 [27a])。基准值 ΔH_f° 是从基团增量算得的 [40], 在烃 (13~ac), (14b~f, h, i) 和 (17) 中加进绕碳-碳键自由旋转的增量校正。[b] 指气相。[c] 是假定值 (见 [25] 和 [26])。[d] ΔH_f° 根据 Allinger 力场算得的, 添上 Mislow 的苯基参数 SETB [31] (见 [26])。[e] 此值适用于无氯取代基的烃 (15d, e)。[f] 此值是根据测定燃烧热测得的 (见 [26])。[g] 碳-特丁基键在热解中断裂。如有若干个等效键的烃时, 则动力学数据作统计上的校正。