

828290

有机化学 教学参考 文集



344

12274

理科化学教材编审委员会

有机化学编审小组



274

高等教育出版社

828290

346

37274

有机化学

教学参考文集

理科化学教材编审委员会 有机化学编审组

高等教育出版社

有机化学教学参考文集

理科化学教材编审委员会有机化学编审组

*

高等教育出版社出版

新华书店北京发行所发行

北京印刷一厂印装

*

开本850×1168 1/32 印张4.75 字数114 000

1987年10月第1版 1987年10月第1次印刷

印数00 001—3 620

书号13010·01408 定价1.10元

前 言

我们受到《物质结构教学文集》(1984年)出版的启发,在1984年十月成都有机化学审稿会开会之际有机化学编审小组决定征集综合大学、师范院校有机化学教师写教学实践的心得和经验,汇编成有机化学教学参考文集。

在这本文集中,收集了邢其毅教授等撰写的十二篇文章,文集内容大体有以下几个方面:有机化学家小传和科学活动经历,如黄鸣龙改良的Kishner-Wolff还原法和德国有机化学家,威尔斯退特的工作,教学体会,教学内容的改进意见、教学方法的建议,另外还有一些有机化学发展的简介,对某些教学难点的讨论。我们的选题希望能为教学第一线的师生提供参考,因而对较高和专的题材作了删减。在这里我们一方面感谢写稿的同志们大力协助这个文集的出版,另一方面也向那些已写出很好稿件而由于内容较专而未被选入作品的同志们表示歉意。

教学参考文集主要是供教师和大学本科生在基础有机课教学中作为阅读补充材料,目的在提高师生们对这学科学习的兴趣,从而促进教学改革和搞好教材建设。我们希望这个目的能够在这小小文集中体现出来,如果读者认为“文集”可以起到这个作用,有机化学编审组愿意继续组稿,再出第二本和第三本“参考文集”。

由于出版教学参考文集尚处尝试阶段,缺点和错误是难免的,请读者批评指正。

王积涛

1986年7月

目 录

苺基和多肽合成

——有机试剂在天然有机化学中的作用	邢其毅	1
有机化学教材需要一些生物化学	王积涛	11
威尔斯退特 Richard Willstaetter (1872—1942)		
.....	张 滂	15
略论对映异构教学的两个问题	曾昭琼	30
前线轨道理论的形成和发展	尚振海 熊笑风	38
环糊精对有机分子的包络作用	吴成泰	51
黄鸣龙改良的 Kishner-Wolff 还原法	周维善	66
脂肪族亲核取代反应的溶剂效应和相转移催化		
.....	姚子鹏、吴家骏	82
昆虫激素	陈克潜、徐海剑、李 凯	95
亲核取代反应的邻近基团参与问题	张永禄	112
关于有机化学绪论课	杜宝山	130
有机过渡金属化合物的基元反应及其在均相催化中的		
应用	吴蕙君	135

苄基和多肽合成

—— 有机试剂在天然有机化学中的作用

邢 其 毅

(北京大学)

1967年L. F. Feiser夫妇编著的“有机合成试剂”(Reagents for Organic Synthesis),无疑是一本非常有用的工具书,它将与“有机合成”(Organic synthesis)及“有机反应”(Organic Reactions)这两部书长期继续地编写下去,成为每个有机化学工作者人手一套的书籍。这三套工具书的问世,不仅在于编者的丰富知识和远见,也是和美国当时的有机化学及工业的上升分不开的。

有机试剂在有机化学的某些部门中,确实起着关键的作用。如格氏试剂、四氢铝锂、硼氢化物等,在整个有机领域内,成为不可缺少的试剂。在我早年的学习及近来的工作过程中,更感到试剂对某些天然产物化学的发展,往往起着决定性的作用,并给我留下深刻的印象。我想举几个例子,说明我的这一点看法和体会:

(一) 亚硝酰氯(ClNO)在W. Tilden(1878)及Otto Wallach手中,对于当时分离沸点极为接近的不饱和萜类化合物起了很重要的作用,并为这门化学打下了基础。当然,这类化合物的分离及鉴定主要是在于Wallach深入的钻研和仔细的观察,但这一试剂在他的手中,可谓得心应手,对萜类化学的发展起了很大的推动作用。Wallach不愧为萜类化学的创始人之一。

(二) E. Fischer 的苯肼(1884),首次用于单糖的分离及

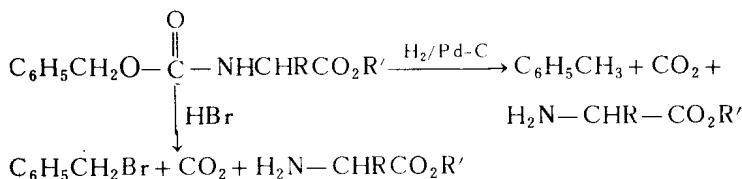
鉴定，这是经典天然有机化学的光辉的一页。它在单糖化学中所起的作用，是每一个学习有机化学的人所熟悉的。这一试剂距今虽已有百年的历史，但有意思的是有关这个化合物和糖的反应机制，至今还不十分清楚，仍为一个研究的课题。Fischer是众所公认的，当之无愧的碳水化合物化学的奠基人。我觉得苯肼这个试剂不仅是在分离糖方面起着很大的作用，更主要的是它对在Fischer发现苯肼十年前 van't Hoff所提出的立体化学的概念作出了有力的支持。

(三) 2, 4-二硝基氟苯(DNFB)这个试剂, F. Sanger 于1945年利用这一试剂的亲核取代来标记蛋白质末端的氨基。他利用这个试剂，结合其它的方法，大约用了十年的时间，首次测定了一个小蛋白质——胰岛素的分子中氨基酸的顺序。从此创立了测定蛋白质一级结构的一个普遍方法，把蛋白质和多种酶及激素等的合成提到日程上来。

(四) 苄基的作用。我在学习多肽化学以及从事多肽合成的工作中，觉得有类似的情形，就是苄基这个基团及其由它派生出来的类似基团，在多肽合成中也起着决定性的作用。我想把这一思想汇报如下：

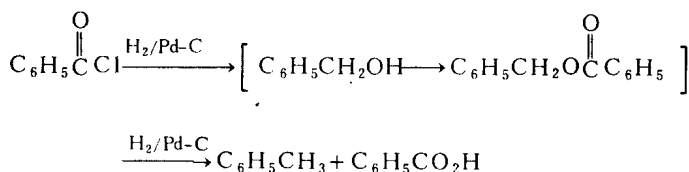
众所周知的是在接肽工作中，把两个不同的氨基酸结合起来，要设法把一个氨基酸的氨基的亲核性能降到最低限度，而另一个保持着它的最高亲核能力。降低氨基的亲核能力，经常使用的方法，无非是借助于共轭效应或空间阻碍的方法。前者往往是将氨基酰基化，氮上的孤电子对和羰基发生共轭，使其丧失原来的亲核能力；后者是使用大的基团，如 $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$ ，遮蔽氮原子的亲核作用。但更重要的问题是将两个氨基酸通过酰胺键连接起来以后，如何将这些降低氮的亲核性的基团除去，同时不影响新生成的酰胺键。这个问题在Fischer以后近卅余年的时间内，一直没有一个普遍解决的方法。直到1932年M. Bergmann首次将

苄氧羰基用于氨基酸上,形成取代的氨基甲酸苄酯的衍生物,才得到解决。这一基团的特点在于用钯碳催化氢化或强酸(如HBr)的作用能失去苄基,相应地得到甲苯或苄基溴:

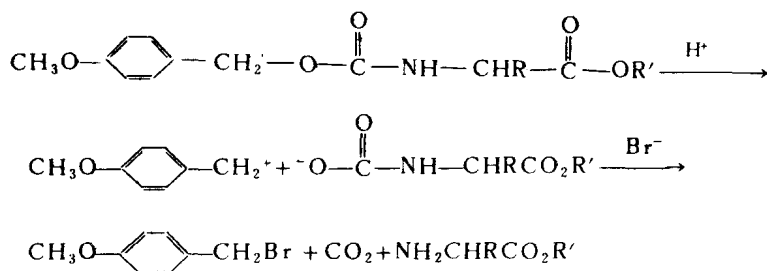


这一反应的基础在于苄基的共轭效应,可以容易地形成较为稳定的苄基正离子。自那时起,苄氧羰基成为多肽合成中保护氨基的最有用的一个试剂,为近代多肽合成开辟了道路。这是苄基在多肽合成中第一个最重要的用途。

这个基团的催化分裂现象,事实上催化氢化的创始人 P. Sabatier 在本世纪初就已经注意到了。他发现苯甲酸苄酯在镍的催化氢化作用下,分裂成为甲苯及苯甲酸。随后, K. W. Rosenmund 于1922年在研究苯甲酰氯时,也注意到这个现象:



由于苄基容易形成正离子这个性质,因此,从电子理论上考虑,可以有两种方式改变这个基团:其一是如在苯环的邻对位上引入给电子基团,是于形成正离子有利的。例如对甲氧苄基有助于形成正碳离子,亦即比苯甲基本身更容易形成正碳离子,在酸性水解时,发生 S_N1 反应:

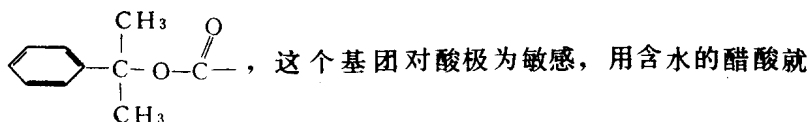


与此相反，在苯环上引入吸电子基团，例如硝基、卤素等，不利于 $\text{S}_{\text{N}}1$ 的反应发生。动力学上的测定证明了这一推断。即对甲氧苄氧羰基衍生物 $\text{S}_{\text{N}}1$ 反应的酸性水解速度比苄氧羰基衍生物约大两个数量级，因而导致合成了一系列的苯环上邻对位带有取代基的这类氨基保护基团。可以满足从事多肽领域的工作者选择使用。

另一个方法是在 Sanger 创建测定氨基酸顺序的方法之后，合成工作中，需要有更多的有选择性的保护基团。在苄基分裂的反应机制指导下，探索了其它容易形成正碳离子的基团。这一思想

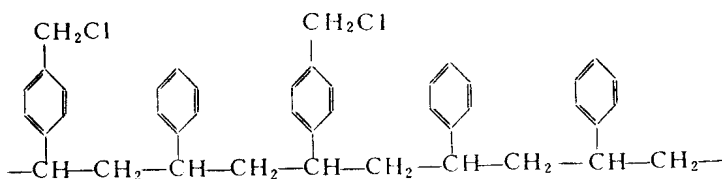
体现在叔丁氧羰基 $(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ 的发现中。1957年，同时在三个实验室中把这个基团用于氨基酸的保护。这一试剂的特点，是它不发生催化氢解，但易被酸（如三氟乙酸）分解，其对酸的敏感程度与对甲氧苄基相近。这一性质对多肽合成是非常有利的，即在合成者手中有两个最有效的保护基，而在分裂时可以有选择地除去二者之一。如带有氨基侧链的赖氨酸， α 位和侧链上的氨基可以分别用这两个基团保护，如用催化氢解，则保留了叔丁氧基。这个基团现已成为固相接肽保护氨基最常使用的一个试剂。由苄氧羰基及叔丁氧羰基这两个基团的特点出发，现又

摸索出一系列将这两个基团的特征合并为一的基团，如



苄基在多肽合成中的另一个重要用途，是用来保护半胱氨酸的巯基。V. du Vigneaud (1930)首次把它用于氨基酸的工作中，苄巯基在液氨及金属钠的作用下，分裂为甲苯和巯基。这是目前保护巯基最常用最有效的一种方法，是合成多肽关键的一步。这个基团在合成催产素及胰岛素中，起着非常重要的作用。

苄基的第三个重要用途是 R. B. Merrifield (1963) 用于固相合成中的关键一步。是用氯甲基化的聚苯乙烯树脂：

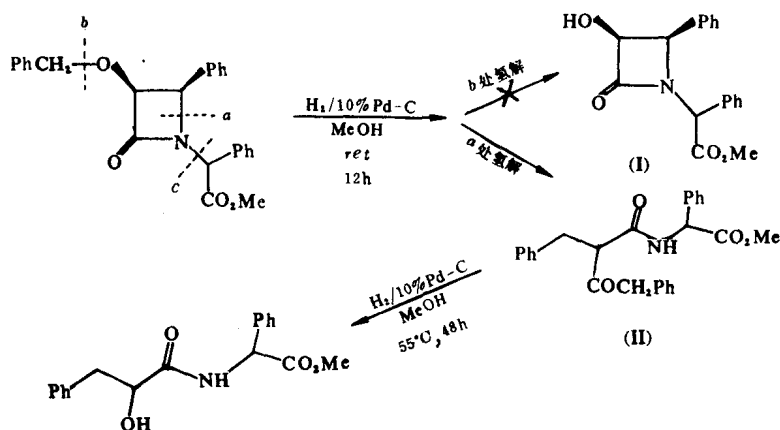


这个氯化苄基的氯同样非常活泼，可以和保护（叔丁基）的氨基酸盐，如钾盐或四级铵盐等，形成苄酯。显然固相接肽有其本身存在的很多困难，即在接肽键时，理论上每步反应的产率必需定量地进行，不然，最后产物将有各种长度不同的肽链混合在一起；另一个大的困难是僵硬的固体树脂和氨基酸反应，由于张力的关系，是很困难的。Merrifield克服这一困难的方法，是将聚乙烯

树脂用苯二乙烯交连起来，形成孔穴，使溶剂和反应物进入孔穴之内，同时树脂受溶剂浸泡之后，形成一个凝胶的体系，使树脂晶格及挂在上面的氨基酸具有一定的活动性，从而减低了张力，接近于溶液中反应的自由度。

由于这些困难，对于固相和经典的溶液中两种接肽方法，始终存在着争论。但是这一思维方法，确实在整个化学反应中开辟了新的途径，现在已推广到各种合成中。这也可以看作是整个化学领域中，在方法上的一个突破。

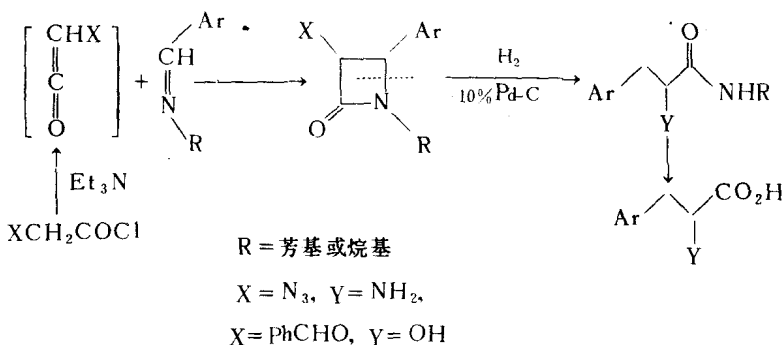
苄基在多肽合成中的又一个用途是几年前由小岛发现的。他在研究 β -内酰胺在合成中的用途时，出乎意料地发现苄基取代的 β -内酰胺，当用10%钯碳氢解时，得到以下的结果——内酰胺带有三个苯甲基：



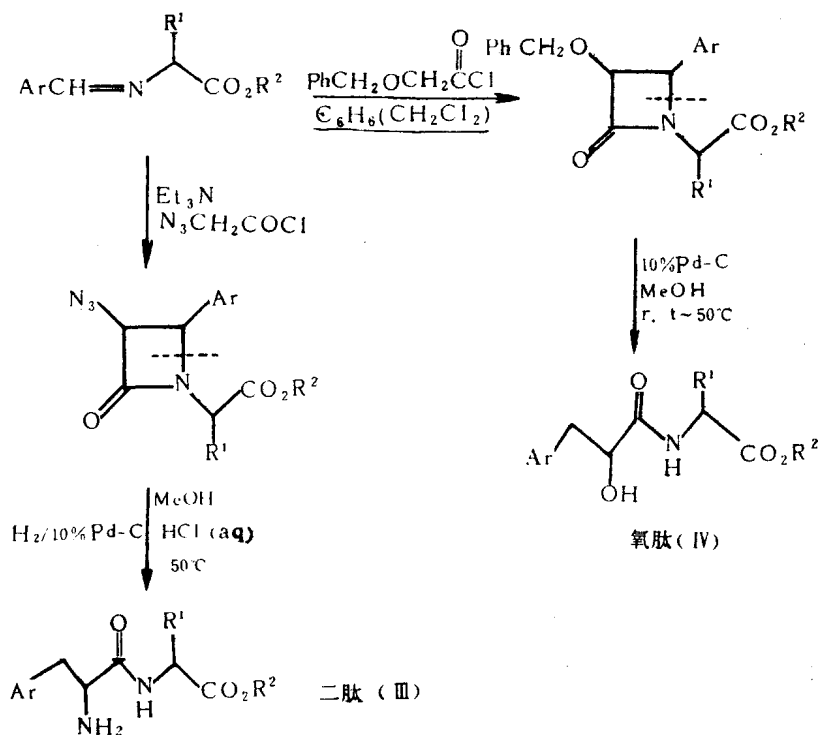
按经验，和氧相连的苄基在氢解时要比和氮相连的苄基氢解容易得多，特别是苄胺型的键很难氢解，当用10%钯碳在室温下处理12 h，结果得不到预期产物(I)(b处氢解)，而是内酰胺的苄氨

基键(α 处氢解)断裂,开环形成(II),侧链上的苄基(c)保持不动,这与经验及预料相符合,再进一步在较高温度下氢解,才将氧上的苄基除去。显然C—N键首先在 α 处断裂,是由于四元环的张力的影响。这个反应的发现可以说是“意外”,但也可以说是“考虑不周”。在进行四元环氢解之前,张力的因素是应当考虑到的。但是,科学上的“意外”或“考虑不周”是容许的,也是在研究工作中会遇到的。有些和预料不符的“例外”正是一个对“新事物”研究的提示。经进一步的研究,这一意外为合成多肽提供了有意思的新方法。

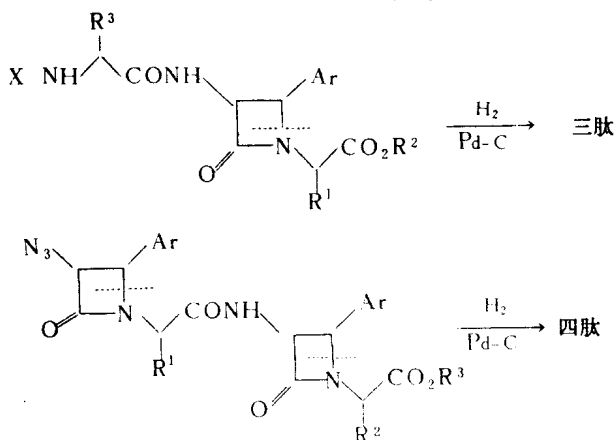
β -内酰胺可以很容易地由取代的乙酰氯在 Et_3N 作用下,不经分离产生的烯酮与西佛碱发生[2+2]环合反应制备:



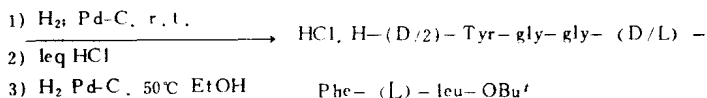
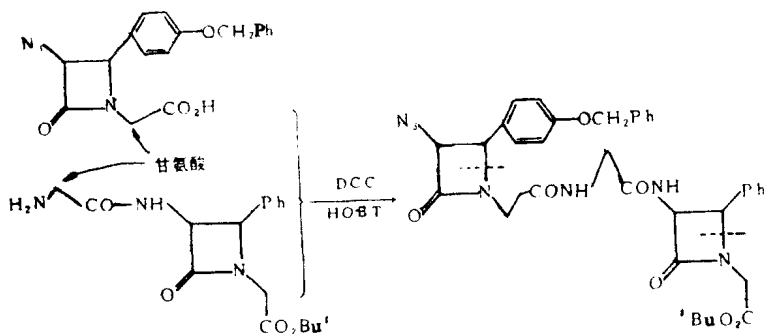
小岛在这个反应的基础上,推广到多肽的合成。如用一个氨基酸的西佛碱和叠氮烯酮或苄氧烯酮反应,即可进行相应的二肽(III)或氧肽(IV)的合成:



同样可把这一反应推广到合成三、四肽等。

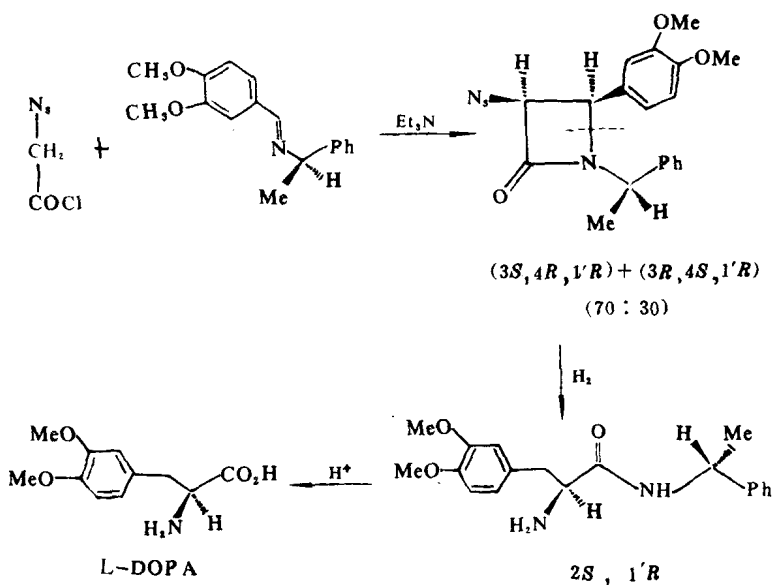


用此法合成五肽亮脑啡呋叔丁酯；把两个 β -内酰胺通过两个甘氨酸用下面的方法结合起来，经催化氢解，得到产率为84%的亮脑啡肽叔丁酯：



这一反应还证明有相当高的立体选择性，如用光活性的 3, 4-二甲氧苯次甲基-(*R*)-1-苯乙胺作为西佛碱，手性的传递约为 40%，3*S*, 4*R*, 1'*R* 为主要产物。氢解后得到的两个非对映体 (2*S*, 1'*R*)/(2*R*, 1'*R*) 为 70/30。它们可以用硅胶柱层析分开。其中 (2*S*, 1'*R*) 异构体可以很容易地水解为 L-DOPA。

我的这篇短文，并没有多少创见，只能作为我在多肽化学的学习和工作中的体会，欠缺在所难免，希望得到同行们的指正。这点体会曾向北京大学化学系的学生谈过一次。有一位同学



(李加荣)为我的报告写了一个总结,基本符合我的意思,现在我把它写在下面:一个试剂对于有机化学的某一领域起着如此大的作用,恐怕是事先没有估计到的,以多肽合成来说,从 Bergmann 首次用苄氧羰基作为氨基酸保护基团始,直到最近,苄基及其类似物在多肽合成中起着十分重要的作用。这一试剂的发现、发展和深入,不仅对多肽化学,并且对其它的化学领域同样起着作用。任何学科都需要有开创性的工作,但也需要填充和“修缮”的工作,才能使这门学科更深入,更全面,更丰富,才可能开辟其它新的领域。一个试剂或一个反应的发现带有一定的“机遇性”,这种机遇既是偶然的,也是必然的,“机遇只垂青有准备的头脑”,科学工作者要善于紧抓着一个机遇或一个概念,深入地钻研,把它发展完善起来!

有机化学教材需要一些生物化学

王 积 涛

(南开大学)

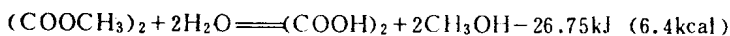
当前国外有机化学教材重视生物有机化学,随着分子生物工程,遗传工程等近代科技中的作用,人们改造自然界的自由王国前景越来越明显。有机化学是一门基础课,它与生物化学的关系是非常密切的。不奇怪,为什么现代有机化学教材中要反映一些生物化学的知识,这是有利于化学系毕业出来的学生将来从事与生化有关的工作的。莫里森-博依德在《有机化学》第4版序言中说,“有机化学家在生物学领域中工作的不断增加;生物学家也越来越多地应用有机化学。”我们可以从他们修订的新版教科书中加重生物分子部分证实这一观点。

有机化学的发展是从研究生物来源的物质开始的。十九世纪瑞典化学家舍勒(C. W. Scheele)从葡萄酒石中分离和发现了酒石酸,柠檬中找到了柠檬酸、苹果中找到了苹果酸,酢浆草中找到了草酸;那个时代韦勒把氰酸铵转变为尿素,第一次证明了人们可以不依赖于生命力而获得有机化合物。廿世纪大规模有机化学工业兴起,从煤和石油中取得了有机化工生产原料,曾一度有机化学的发展不依赖于生物来源,有机合成可以解决多数天然有机物的制备,因而有机化学工作者不很注意生物体内的化学问题,认为这是生物化学工作者的事情。生物体内的化学反应是完全不同于一般体外条件的,无论温度、压力等环境只有在细胞中才能完成的有机合成,在离体或试管中都是难以做到的。在有机化学教学中着重工业生产条件下对生物来源的化合物,如糖、脂肪和蛋白质只介绍其结构和一般性质用途,不涉及其生物

化学。

由于生物化学的进展,人们对酶、核酸和生物高分子知识的积累,许多细胞内的化学过程被进一步了解到。许多“体内”的新陈代谢规律也是可用分子的行为来解释的,分子生物学成为一门迅速发展起来的边缘学科,它需要有机化学、物理化学、高分子化学的基础,同时这些基础学科也不断从这些边缘学科中吸取新概念和新方法。当前有机化学获得了不少新知识,不仅仅限于天然有机物的结构和人工合成,它还涉及认识仿生的催化过程和模拟细胞内反应条件。因而在有机化学教学中增加一些生物化学知识大有好处。下面仅从概念和方法两方面举例说明。

1. 新概念 生物化学反应多在常温常压下进行,不论是吸热反应还是放热反应,细胞内的反应都可在温和的条件下完成,不仅产率高,而且立体选择性也好。在生物体内除了一些人们常未认识的电磁作用力外,“化学能”支配了新陈代谢,“化学能”通过肌肉细胞的收缩做功,化学物质通过神经细胞的释放和破坏传递信息,视觉、嗅觉也是依靠化学物质在体内的器官的传感得到的。以能量的转移为例,温差(ΔT)并不是驱动主力,化学能的转移是通过化学反应,在常温条件下,一种化学键变为另一种化学键来完成的。我们很熟悉酯的水解,当酯基变为羧酸和醇时,质子催化在温和条件下达到平衡:



向右是一个放热反应,向左是一个吸热过程。细胞内把水解酯的过程与磷酸酯的形成结合起来,三磷酸腺苷(ATP)水解为二磷酸腺苷(ADP),每摩尔释放出30.5kJ能量,反之则吸收同量的能量:



体内有足够多的ATP和ADP来储存和释放化学反应放出或吸收的这些能量。不仅ATP和ADP,还有许多代谢中间体也是“化学能”的储库。譬如葡萄糖全部氧化成为二氧化碳和水,每