

# 不对称反应概论

The background of the cover features a complex, glowing blue molecular structure. It consists of interconnected spheres representing atoms and lines representing chemical bonds. The structure is layered and semi-transparent, creating a sense of depth. A bright blue light source is visible within the structure, casting a glow. The overall color palette is dark blue with highlights of a lighter, vibrant blue.

唐除痴 周正洪 著

南开大学出版社

# 不对称反应概论

唐除痴 周正洪 著



南开大学出版社

天津

**图书在版编目(CIP)数据**

不对称反应概论 / 唐除痴, 周正洪著. — 天津:  
南开大学出版社, 2017.10  
ISBN 978-7-310-05482-4

I. ①不… II. ①唐… ②周… III. ①不对称有机合  
成—概论 IV. ①O621.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 244509 号

**版权所有 侵权必究**

南开大学出版社出版发行

出版人: 刘立松

地址: 天津市南开区卫津路 94 号 邮政编码: 300071

营销部电话: (022)23508339 23500755

营销部传真: (022)23508542 邮购部电话: (022)23502200

\*

唐山新苑印务有限公司印刷

全国各地新华书店经销

\*

2017 年 10 月第 1 版 2017 年 10 月第 1 次印刷

260×185 毫米 16 开本 38.5 印张 794 千字

定价: 89.00 元

如遇图书印装质量问题, 请与本社营销部联系调换, 电话: (022)23507125

# 内容提要

本书包括两大部分。第一部分为绪论(即概论),首先对与不对称反应有关的一些立体化学基本概念,如分子的不对称性与手性、手性分子的分类和构型、分子结构中的立体异构现象以及有机反应中的立体选择性等给予明确的定义和论述;然后对不对称反应的定义、分类、研究方法、实现不对称反应的必要条件以及在合成上的应用进行了深入的讨论。第二部分为各论,将不对称反应分为 12 类基本反应,即还原、氧化、加成、烃基化、环化、开环、缩合、偶联、重排、酰化、水解、卤代等,并对每类反应的不对称转化方法、机理、应用以及近期的研究进展做了系统的介绍。

本书适合于具有基础有机化学知识的人员,特别是化学、药物化学和精细化工专业的高年级本科生、硕士生、博士生以及相关的教学、科研和工程技术人员阅读。

本书可以作为高等有机化学、立体化学、有机合成化学等课程的辅助参考书,也可以以此书为教材,开设不对称反应选修课程。

# 前 言

从第一个不对称反应问世(1890年)以来,历经120余年,不对称反应不但在理论上已成为立体化学的一个重要分支,而且在合成化学中也是独具特色、日臻成熟的一类高新技术合成方法。随着具有光学活性的手性分子在天然产物研究、药物及其他精细有机化学品中的需求日益增加,可以预料,作为当代有机化学研究热点和前沿之一的不对称反应将会有更多新反应、新催化剂不断涌现,基于不对称反应的合成方法也必将成为有机合成中一种重要的工具和手段。

20世纪60~70年代,Horner、Knowles及Kagan等学者在不对称金属催化氢化方面里程碑式的研究工作,将不对称反应推向一个快速发展的新时期。在此后的半个多世纪中,前期主要在手性金属催化方面出现了井喷式的发展,而近20年来手性有机催化已成为发展的主要方向。截至目前,几乎所有重要的有机反应类型都已实现了各种不同形式的不对称转化,所以全面系统地对不对称反应进行总结已成为有机化学工作者义不容辞的责任。在这种形势的激励下,我们的《不对称反应概论》从构思到写作历经四年多终于可以成书了。

为做到概念明确、定义清楚、应用规范化,我们特地在本书总论(绪论)部分对与不对称反应相关的一些立体化学概念,如分子的不对称性与手性、手性分子的分类与构型、分子结构中的立体异构现象、有机反应中的立体选择性等,从定义、分类到它们之间的联系和区别都做了较为深入的阐述。这些内容对那些初涉不对称反应的读者或者对某些立体化学概念不甚清楚、应用不规范的读者都会有启发作用。结合30多年来对立体化学和不对称反应的研究经历和体验,我们在总论中对实现不对称反应的必要条件、分类、研究方法和应用也有合理和清楚的叙述。

不对称反应中发展最为迅速、取得成果最丰硕的领域非不对称有机催化莫属。它是继早期的酶催化、中期的金属催化之后,第三类最具活力的不对称催化。截至目前,已有多例有机催化的放大应用,实现规模生产的应用应是指日可待的。根据近期这方面出现的大量文献及我们自己的研究成果,本书也做了适当而简要的引述。

不对称反应迅速成长和发展的一个重要标志就是不对称反应类型的快速扩展,从当初少有的几类反应,到现在,不对称反应已渗透至几乎所有重要的有机反应之中。不仅如此,在合成中应用便利的两个以上反应串联“一锅煮”不对称反应也大量涌现。在本书的各论部分,我们按合成反应将现有的不对称反应分成12类,这样不但可以比较全面地呈现当前不对称反应研究欣欣向荣的实际情况,而且也便于读者学习、理解和在合成化学上的应用。对每类反应的定义、机理、合成应用、特别是实现这类反应的不对称方法和条件,我们都做了较细致的叙述。

我们的初衷是呈现给读者一本概念明确、分类合理、条理清楚、能全面系统地反映不对

称反应过去和现在的新书,虽然在写作过程中已经尽力,但是否实现了当初的构想,尚有待专家和读者的评判和指正。

本书在写作和出版过程中,一直得到南开大学元素有机化学国家重点实验室、天津久日新材料股份有限公司的支持和帮助,久日公司研发中心武瑞同志还为本书收集了部分资料,在此一并表示衷心谢意!

唐除痴

2016年11月于南开园

# 目 录

0 绪论 .....	1
0.1 分子的不(非)对称性与手性 .....	1
0.1.1 平面对称因素 .....	1
0.1.2 中心对称因素 .....	2
0.1.3 旋转轴对称因素 .....	2
0.1.4 交替旋转轴对称因素 .....	2
0.1.5 定义 .....	3
0.2 手性分子的分类和构型 .....	3
0.2.1 中心手性 .....	4
0.2.2 轴手性 .....	8
0.2.3 平面手性 .....	9
0.2.4 螺旋手性 .....	10
0.2.5 八面体结构 .....	11
0.3 立体异构现象 .....	13
0.3.1 几何异构 .....	13
0.3.2 旋光异构 .....	14
0.3.3 环状化合物的立体异构 .....	19
0.3.4 阻旋异构 .....	22
0.4 有机反应的立体选择性 .....	25
0.4.1 立体选择反应 .....	26
0.4.2 立体专一反应 .....	27
0.4.3 对称反应 .....	28
0.4.4 不对称反应 .....	29
0.5 实现不对称反应的必要条件 .....	29
0.5.1 反应底物 .....	29
0.5.2 旋光诱导 .....	32
0.6 不对称反应分类 .....	41
0.6.1 按底物分类 .....	41
0.6.2 按诱导方式分类 .....	43
0.6.3 按产物立体结构分类 .....	43
0.6.4 按有机合成反应类型分类 .....	44

0.7 不对称反应研究方法 .....	45
0.7.1 反应条件的选择 .....	45
0.7.2 对反应物与产物的要求 .....	46
0.7.3 对反应立体选择性的评价 .....	47
0.7.4 对映异构体纯度的测定方法 .....	47
0.7.5 绝对构型的确定方法 .....	51
0.8 不对称反应在合成中的应用 .....	57
0.8.1 复杂天然产物的合成 .....	58
0.8.2 药物的合成 .....	59
0.8.3 农药的合成 .....	66
0.8.4 其他精细化学品的合成 .....	68
<b>1 还原反应 .....</b>	<b>76</b>
1.1 烯烃的还原反应 .....	76
1.1.1 氢化反应 .....	76
1.1.2 硅氢化反应 .....	86
1.1.3 硼氢化反应 .....	91
1.1.4 转移氢化反应 .....	93
1.1.5 酶催化还原反应 .....	94
1.2 羰基的还原反应 .....	94
1.2.1 氢化反应 .....	94
1.2.2 硅氢化反应 .....	104
1.2.3 硼氢化反应 .....	106
1.2.4 金属氢化物的还原反应 .....	111
1.2.5 转移氢化反应 .....	112
1.2.6 酶催化还原反应 .....	113
1.3 亚胺的还原反应 .....	114
1.3.1 氢化反应 .....	114
1.3.2 硅氢化反应 .....	116
1.3.3 硼氢化反应 .....	117
1.3.4 金属氢化物的还原反应 .....	118
1.3.5 转移氢化反应 .....	118
<b>2 氧化反应 .....</b>	<b>129</b>
2.1 烯烃的氧化反应 .....	129
2.1.1 环氧化反应 .....	129
2.1.2 双羟化反应 .....	143
2.1.3 氨羟化反应 .....	147



2.2 碳氢键的氧化反应 .....	149
2.2.1 金属催化的反应 .....	150
2.2.2 有机催化的反应 .....	151
2.2.3 酶催化的反应 .....	152
2.2.4 非对映选择的反应 .....	152
2.3 醇的氧化反应 .....	153
2.3.1 金属催化的动力学拆分 .....	154
2.3.2 有机催化动力学拆分 .....	155
2.4 酮的氧化反应 .....	156
2.4.1 金属催化的反应 .....	156
2.4.2 有机催化的反应 .....	157
2.4.3 酶催化的反应 .....	157
2.5 硫化合物的氧化反应 .....	157
2.5.1 硫醚的氧化反应 .....	158
2.5.2 其他硫化物的氧化 .....	160
3 加成反应 .....	166
3.1 烯(炔)烃的加成反应 .....	166
3.1.1 共轭加成反应 .....	166
3.1.2 氢乙烯化反应 .....	185
3.1.3 氢甲酰化反应 .....	188
3.1.4 氢酰(羧、酯)化反应 .....	191
3.1.5 氢胺(膦)化反应 .....	193
3.1.6 氢氰化反应 .....	195
3.1.7 氢芳基化反应 .....	196
3.1.8 硅硼化及双硼化反应 .....	197
3.1.9 1,6- 加成反应 .....	197
3.2 联烯的加成反应 .....	198
3.2.1 氢酰(酯)化反应 .....	198
3.2.2 氢胺化反应 .....	199
3.2.3 氢芳基化反应 .....	199
3.2.4 氢炔化反应 .....	200
3.2.5 氢烷(芳)氧化反应 .....	200
3.2.6 硅硼化及双硼化反应 .....	201
3.2.7 串联反应 .....	201
3.3 羰基的加成反应 .....	202
3.3.1 羟醛加成反应(Aldol 反应) .....	203

3.3.2	烷(芳)基化反应	218
3.3.3	烯丙基化反应	223
3.3.4	炔基化反应	230
3.3.5	烯基化反应	232
3.3.6	氢氰化反应	234
3.3.7	磷酸化反应	238
3.3.8	Henry 反应	241
3.3.9	Morita-Baylis-Hillman 反应	243
3.3.10	Reformatsky 反应	248
3.3.11	Carbonyl-ene 反应	250
3.3.12	Passerini 反应	252
3.4	亚胺的加成反应	253
3.4.1	烷(芳)基化反应	254
3.4.2	烯丙基化反应	258
3.4.3	炔基化反应	260
3.4.4	氢氰化反应	261
3.4.5	氢磷酸化反应	265
3.4.6	类 Mannich 反应	267
3.4.7	aza-Henry 反应	272
3.4.8	aza-ene 反应	274
3.4.9	aza-Morita-Baylis-Hillman 反应	276
3.4.10	aza-Reformatsky 反应	279
3.4.11	亚胺的其他加成反应	279
3.5	其他重键的加成反应	280
3.5.1	氮氮双键(N=N)的加成反应	280
3.5.2	氮氧双键(N=O)的加成反应	281
4	烃基化反应	295
4.1	烯丙基烷基化反应	295
4.1.1	1,3-二取代烯丙基底物	295
4.1.2	单取代烯丙基底物	302
4.1.3	环状烯丙基底物	306
4.2	$\alpha$ -烯丙基烷基化反应	313
4.2.1	有机催化的反应	313
4.2.2	金属催化的反应	315
4.2.3	底物诱导的反应	320
4.3	$\alpha$ -烷基化反应	321

4.3.1 底物诱导的反应	321
4.3.2 有机催化的反应	324
4.3.3 金属催化的反应	326
4.4 $\alpha$ -芳(烯)基化反应	327
4.4.1 $\alpha$ -芳基化反应	327
4.4.2 $\alpha$ -乙烯基化反应	328
4.5 Friedel-Crafts 烷基化反应	329
4.5.1 金属催化的反应	329
4.5.2 有机催化的反应	330
4.6 N-烷(芳)基化反应	332
4.6.1 金属催化的反应	332
4.6.2 有机催化的反应	335
4.6.3 底物诱导的反应	335
4.7 O-,S-,P-烷(芳)基化反应	336
4.7.1 O-烷(芳)基化反应	336
4.7.2 S-芳基化反应	338
4.7.3 P-芳(烷)基化反应	338
4.8 Heck 反应	339
4.8.1 分子内 Heck 反应	340
4.8.2 分子间 Heck 反应	342
4.9 酸酐的去对称烷(芳)基化反应	344
5 环化反应	352
5.1 Diels-Alder 反应	352
5.1.1 双烯体诱导的反应	352
5.1.2 亲双烯体诱导的反应	353
5.1.3 金属催化的反应	356
5.1.4 有机催化的反应	363
5.2 杂 Diels-Alder 反应	368
5.2.1 亲双烯体诱导的反应	368
5.2.2 金属催化的反应	369
5.2.3 有机催化的反应	375
5.3 Pauson-Khand 反应	378
5.3.1 1,6-烯炔反应底物	379
5.3.2 烯基联烯反应底物	380
5.3.3 烯炔分子间反应物	380
5.4 炔烯(炔)的环化反应	380

5.4.1	1,6- 炔烯(炔)与重键的环化反应	381
5.4.2	1,6- 炔烯(炔)的串联环化反应	386
5.4.3	多炔的环化反应	390
5.5	联烯与重键的环化反应	391
5.5.1	金属催化的反应	391
5.5.2	有机催化的反应	391
5.6	炔基醛与重键的环化反应	394
5.6.1	与烯烃的环化	394
5.6.2	与醛(酮)的环化	395
5.7	三亚甲基甲烷与重键的环化反应	396
5.7.1	与烯烃的环化	396
5.7.2	与亚胺的反应	397
5.8	1,3- 偶极环加成反应	397
5.8.1	底物诱导的反应	397
5.8.2	金属催化的反应	398
5.8.3	有机催化的反应	403
5.9	Michael 加成串联环化反应	404
5.9.1	Michael/Michael 串联环化反应	404
5.9.2	Michael/Aldol 串联环化反应	409
5.9.3	Michael/Henry 串联环化反应	412
5.9.4	Michael/ 烷基化串联环化反应	414
5.9.5	Michael/ 酰化串联环化反应	414
5.9.6	Michael/Mannich 串联环化反应	415
5.9.7	Michael/ 半缩醛(酮)化串联环化反应	416
5.9.8	其他 Michael/ 加成串联环化反应	416
5.10	环丙烷化反应	417
5.10.1	重氮烷与烯烃的环丙烷化反应	417
5.10.2	Simmon-Smith 环丙烷化反应	426
5.10.3	其他环丙烷化反应	428
5.11	氮丙啶化反应	429
5.11.1	试剂诱导的反应	429
5.11.2	金属催化的反应	430
5.11.3	有机催化的反应	430
5.12	其他环化反应	432
5.12.1	环化二聚反应	432
5.12.2	Robinson 环化和 Hajos-Parrish 反应	433

5.12.3	Nazarov 电环化反应	434
5.12.4	吡啶与环丙烷的开环环化反应	435
5.12.5	分子内烯烃的氢芳基化反应	435
6	开环反应	445
6.1	环氧乙烷的开环反应	445
6.1.1	底物诱导的反应	445
6.1.2	金属催化的反应	448
6.1.3	有机催化的反应	454
6.2	氧杂环的开环反应	457
6.2.1	碳亲核试剂	457
6.2.2	氮亲核试剂	458
6.2.3	氧亲核试剂	459
6.3	氮丙啶的开环反应	459
6.3.1	金属催化的反应	459
6.3.2	有机催化的反应	460
6.4	氮杂环的开环反应	460
6.4.1	碳亲核试剂	461
6.4.2	氮亲核试剂	461
6.5	环丙(丁)烷开环反应	462
7	缩合反应	465
7.1	Mannich 反应	465
7.1.1	金属催化的反应	465
7.1.2	有机催化的反应	466
7.2	醛胺缩合反应	469
7.2.1	Biginelli 反应	469
7.2.2	Pictet-Spengler 反应	470
7.2.3	胺缩醛形成反应	472
7.3	卤代烃与亲核试剂的缩合反应	473
7.3.1	底物及试剂诱导的反应	473
7.3.2	金属催化的反应	475
7.4	羰基烯化及相关反应	476
7.4.1	Wittig 反应	476
7.4.2	aza-Wittig 反应	478
7.4.3	Horner-Wadsworth-Emmons 反应	479
7.5	Mitsunobu 反应	488
7.5.1	三配位磷诱导的反应	488

7.5.2	醇诱导的反应	489
7.5.3	亲核试剂诱导的反应	490
7.6	Darzens 反应	490
7.6.1	$\alpha$ - 卤代烃诱导的反应	491
7.6.2	有机催化的反应	491
7.6.3	酶催化的反应	493
8	偶联反应	498
8.1	还原偶联反应	498
8.1.1	羰基还原偶联反应	498
8.1.2	亚胺还原偶联反应	500
8.1.3	羰基与亚胺还原偶联反应	501
8.1.4	羰基与炔还原偶联反应	501
8.1.5	亚胺与炔还原偶联反应	502
8.2	Kumada 反应	503
8.2.1	卤化物诱导的反应	503
8.2.2	金属催化的反应	503
8.3	Suzuki 反应	508
8.3.1	试剂诱导的反应	508
8.3.2	金属配合物催化的反应	509
9	重排反应	512
9.1	Claisen 重排及相关反应	512
9.1.1	Claisen 重排反应	512
9.1.2	Johnsen-Claisen 重排反应	514
9.1.3	Eschenmoser-Claisen 重排反应	515
9.1.4	Ireland-Claisen 重排反应	516
9.2	Wittig 重排反应	518
9.2.1	[1,2]-Wittig 重排	518
9.2.2	[2,3]-Wittig 重排	519
9.3	Wagner-Meerwein 重排反应	521
9.3.1	底物诱导的反应	521
9.3.2	金属催化的反应	522
9.4	Carroll 重排反应	522
9.4.1	底物诱导的反应	522
9.4.2	金属催化的反应	523
9.5	Ferrier 重排及相关反应	524
9.5.1	Ferrier 重排反应	524

9.5.2	Carbon-Ferrier 重排反应	525
9.5.3	Petasis-Ferrier 重排反应	526
9.6	烯烃重排反应	527
9.6.1	非官能化烯烃底物	527
9.6.2	烯丙胺底物	528
9.6.3	烯丙醇底物	531
9.6.4	烯丙醚(酯)底物	531
9.6.5	环烯丙基缩醛底物	532
9.6.6	环二烯烃底物	533
9.7	叶立德 [2,3]- 重排反应	533
9.7.1	氧叶立德的反应	534
9.7.2	硫(硒)叶立德的反应	535
9.7.3	碘叶立德的反应	537
9.8	烯醇化物的质子化和异构化反应	537
9.8.1	烯醇化物的质子化反应	538
9.8.2	烯醇的异构化反应	547
9.9	酰基重排反应	549
9.10	[3,3]- 双氮杂 Cope 重排反应	550
10	酰化反应	556
10.1	外消旋醇的酰(酯)化动力学拆分	556
10.1.1	有机催化的反应	556
10.1.2	酶催化的反应	561
10.1.3	酶与金属协同催化的反应	565
10.2	外消旋胺的酰化动力学拆分	566
10.2.1	有机催化的反应	566
10.2.2	酶催化的反应	567
10.3	内消旋二醇的酰化去对称化	567
10.3.1	有机催化的反应	567
10.3.2	酶催化的反应	569
10.4	环状酸酐的去对称化	569
10.4.1	有机催化的反应	569
10.4.2	酶催化的反应	571
10.5	外消旋酸酐的动力学拆分	571
10.5.1	动力学拆分反应	571
10.5.2	动态动力学拆分反应	572
10.5.3	平衡动力学拆分反应	572

10.6 潜手性烯酮的酰化反应 .....	573
<b>11 水解反应</b> .....	<b>575</b>
11.1 羧酸酯底物 .....	575
11.1.1 外消旋酯的动力学拆分 .....	575
11.1.2 内消旋二酯的去对称化 .....	576
11.2 酰氧基磷酸酯底物 .....	577
11.2.1 $\alpha$ -酰氧基磷酸酯 .....	577
11.2.2 $\beta$ -酰氧基磷酸酯 .....	578
11.2.3 官能团取代的酰氧基磷酸酯 .....	578
11.2.4 含磷手性中心的羧酸酯 .....	579
11.2.5 串联水解反应 .....	580
11.3 酰胺底物 .....	580
<b>12 卤代反应</b> .....	<b>583</b>
12.1 氟代反应 .....	583
12.1.1 金属催化的反应 .....	583
12.1.2 有机催化(促进)的反应 .....	585
12.2 氯代反应 .....	586
12.2.1 仲醇的氯代反应 .....	586
12.2.2 酰氯的氯代反应 .....	586
12.3 溴代反应 .....	587
<b>附录 英文缩写对照表</b> .....	<b>589</b>



# 0 绪论

1890年, Fischer报道了由手性底物 *L*-阿拉伯糖诱导的与氢氰酸的不对称羟氰化反应<sup>[1]</sup>。这是首例不对称反应。但是, 此后的70多年在不对称反应领域未取得太多的进展, 直到20世纪60年代 Horner<sup>[2]</sup>、Knowles<sup>[3]</sup> 和 Kagan<sup>[4]</sup> 在过渡金属与手性磷配体组成的催化剂在烯烃的不对称氢化反应中取得很好的成果以后, 不对称反应才逐渐地引起人们的关注, 并取得了飞速的发展。自那时以来近半个世纪, 不对称反应, 特别是对称金属催化反应得到充分的发展, 有多项已用于工业生产。近20年来, 不对称有机催化也受到广泛关注, 成为不对称反应研究中的热点之一。已报道过的不对称反应几乎涉及所有重要类型的有机反应, 它已成为有机化学中发展最快、取得成果最多的热门领域。与此同时, 非催化的不对称反应虽也取得了进步, 但并未出现太多的热点。

本章我们打算介绍与不对称反应有关的一些概念和知识, 许多立体化学方面的基础知识, 读者可以参考相关的高等有机及立体化学方面的教科书和专著。

## 0.1 分子的不(非)对称性与手性

在讨论分子的不对称性(Asymmetry)、非对称性(Dissymmetry)和手性(Chirality)之前, 我们应该了解分子的对称性(Symmetry), 也就是分子的四大对称因素, 即平面对称因素( $s$ )、中心对称因素( $i$ )、旋转轴对称因素( $C_n$ )和交替旋转轴对称因素( $S_n$ )<sup>[5]</sup>。对某一分子来说, 它可能只含一种对称因素, 也可能含两种或更多的对称因素, 但也有不含任何对称因素的分子。

### 0.1.1 平面对称因素

如果一个分子能够被一个平面分割成两部分, 而这两部分刚好互为实物与镜像关系, 那么这个平面即为此分子的对称平面, 而该分子则具有平面对称因素  $s$ 。其镜像与自身能够互相重叠, 因此是一个对称的分子或称非手性分子。如内消旋(*meso*)酒石酸, 核糖二酸和半乳糖二酸都含有一个平面对称因素( $s$ )。

