

高等学校教学用书

有机化学专题选

(二)

俞凌翀 主编

北京师范大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

有机化学专题选 (二)/俞凌翀主编. —北京:北京师范大学出版社, 1995. 10

ISBN 7-303-03792-6

I. 有… II. 俞… III. 有机化学-研究 IV. 062

中国版本图书馆 CIP 数据核字(95)第 17365 号

北京师范大学出版社出版发行

(100875 北京新街口外大街 19 号)

丰润印刷厂印刷 全国新华书店经销

开本: 787×1092 1/32 印张: 14.75 字数: 320 千

1995 年 10 月北京第 1 版 1995 年 10 月北京第 1 次印刷

印数: 1—1000 册

定价: 12.40 元

内 容 简 介

本书第二辑包括有机化学近年来的重要课题之一的不对称合成领域中“过渡金属催化的不对称反应”和一种在有机合成上实现立体化学控制的新战略——“双不对称合成”。另一课题是近年来日益引起人们关注并发展为有机化学前沿之一的“有机化学中的电子转移反应”，92年化学家 R. A. Marcus 由于对电子转移反应理论的研究而荣获诺贝尔化学奖。第四个课题是成功地解释了许多有机化学反应的“离子对理论”。

本书系统介绍了上述四个专题的基本内容和近年进展。

本书可供高等院校化学和有关专业的师生、从事生产和科研工作的科技工作者参考。

第二辑前言

本书第二辑包括过渡金属催化的不对称反应、双不对称合成——一种在有机合成上实行立体化学控制的新战略、有机化学中的电子转移反应和离子对理论等四个专题。书稿承北京大学邢其毅教授、张滂教授、叶秀林教授和尚振海教授审阅,并提出宝贵意见,特此敬致谢意。

限于编者水平,无论选题取材,还是对原始文献内容的理解,以及叙述文辞,都难免有不尽完善之处,诚恳希望读者批评指正。

编者

1994年11月于北京

目 录

I 过渡金属催化的不对称反应	
..... 张生勇 郭建权(1)	
II 双不对称合成——一种在有机合成上实行 立体化学控制的新战略	
..... 陈子康 俞凌翀(167)	
III 有机化学中的电子转移反应	丁辰元(244)
IV 离子对理论	刘志昌 俞凌翀(357)

I 过渡金属催化的不对称反应

张生勇 郭建权

一、引言	(1)
1-1 不对称合成和不对称诱导	(6)
1-2 光学纯度与对映体过量	(12)
1-3 不对称反应的手性因素和衡量不对称合成的标准	(13)
二、不对称氢化反应	(15)
2-1 手性膦配体	(15)
2-2 催化剂的制备	(29)
2-3 烯烃的不对称还原	(30)
2-4 酮的不对称还原	(38)
三、不对称氢硅烷化反应	(40)
3-1 引言	(40)
3-2 酮的不对称氢硅烷化反应	(42)
3-3 烯烃的不对称氢硅烷化反应	(47)
3-4 亚胺的不对称氢硅烷化反应	(49)
3-5 手性硅烷的不对称合成	(50)
四、不对称氧化反应	(51)
4-1 不对称环氧化反应	(51)
4-2 除烯丙醇以外其它底物的不对称环氧化反应	(74)
4-3 硫醚的不对称氧化	(76)

五、不对称异构化反应	(82)
5-1 烯丙醇及其衍生物的不对称异构化反应	(82)
5-2 烯丙胺及其衍生物的不对称异构化反应	(86)
5-3 其它底物的不对称异构化反应	(97)
六、不对称氢甲酰化反应	(99)
6-1 引言	(99)
6-2 对映面差异的氢甲酰化反应	(102)
6-3 对映体差异的氢甲酰化反应	(108)
6-4 不对称氢甲酰化反应的规律性	(109)
6-5 在氢甲酰化反应中控制不对称诱导的非对映过渡态的模型	(115)
6-6 决定不对称诱导的步骤	(120)
七、不对称氢酯化反应	(125)
八、与 Grignard 试剂的不对称偶联反应	(127)
九、不对称环丙烷化反应	(135)
9-1 重氮化合物在手性铜络合物催化下的环丙烷化反应	(138)
9-2 重氮化合物在手性钴络合物催化下的环丙烷化反应	(143)
十、金属催化的其它不对称反应	(147)
10-1 不对称 Diels—Alder 反应	(147)
10-2 不对称氢氰化反应	(150)
10-3 不对称氢乙烯化反应	(150)
十一、不对称反应的现状和未来	(154)

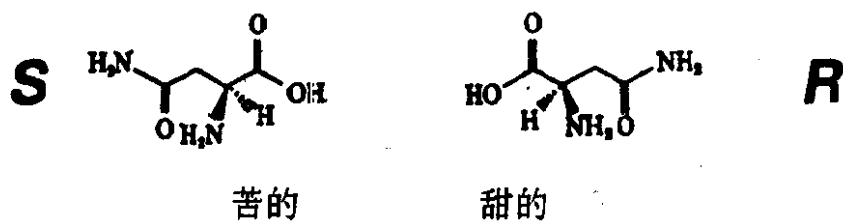
一、引言

合成具有光学活性的有机化合物是化学家面临的一项挑战性任务,也是近十年来最热门的研究课题。纯的对映体在商业上,尤其在食品添加剂和药物合成等领域里越来越显得重要。农业上使用的光学活性昆虫信息素或昆虫拒食剂可以达到控制虫害的目的。自然界虽然存在着成千上万种纯的对映体化合物,但是其中除了乳酸、樟脑和酒石酸等少数几种外,其它绝大多数含量都很少,而且都很难分离得到它的单一对映体。

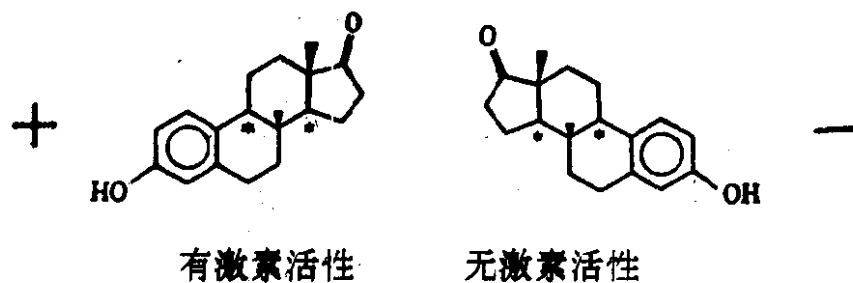
在生物体中,具有重要生理活性的有机化合物绝大多数都是旋光性的立体异构体。例如,在生物体中普遍存在的 α -氨基酸主要是L-构型,由天然产物中得到的单糖则多呈D-构型。正因为生物体对某一物质的要求常严格地限定为某个单一的构型,所以与生物物质有关的合成物,如果是一个旋光性化合物,也往往只有其中的一个构型有较强的生理效应,而它的对映体的活性不是没有,就是很小,甚至产生相反的效果。图1-1中所列举的几个例子,清楚地表明了分子构型与生物活性之间的密切关系。

由于光学活性药物具有不同的生物活性,所以在临床医学上有不同的应用(表1-1)。例如丙氧吩,右旋体是一个强镇痛药,但左旋体却有很强且为右旋体所没有的镇咳作用。

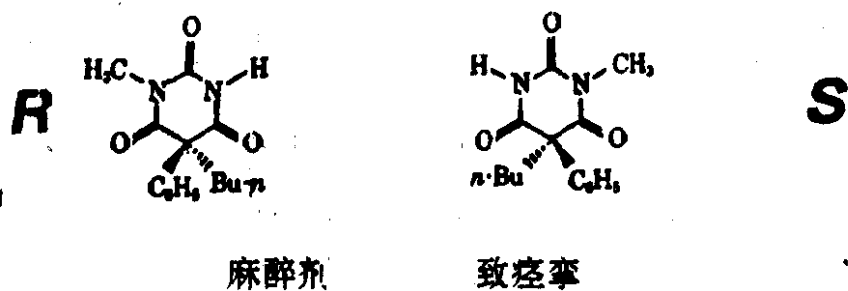
天冬酰胺



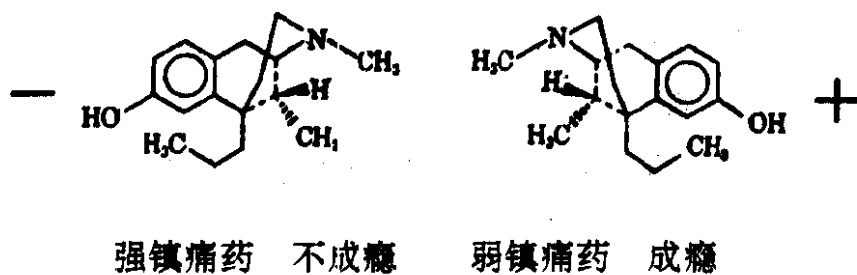
雌酮



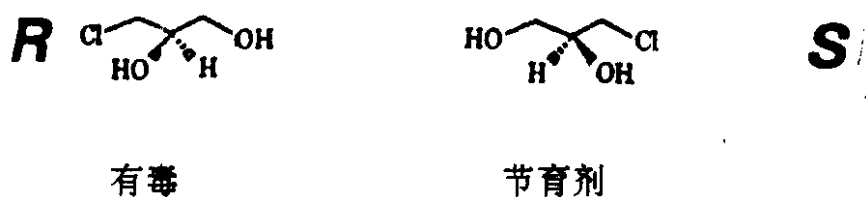
巴比土衍生物



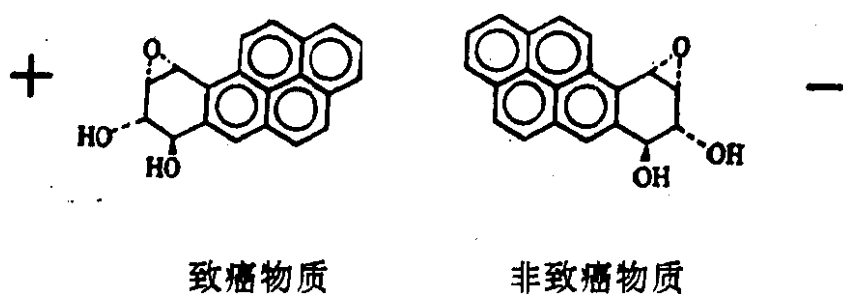
苯环吗啡烷衍生物



氯代丙二醇



α -苯骈芘代谢物



Thalidomide

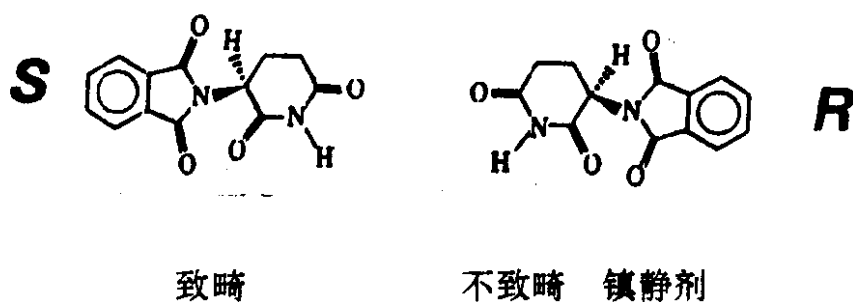


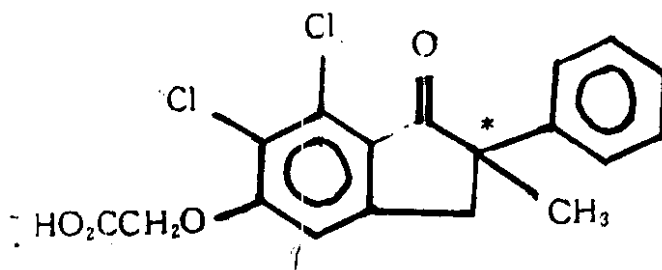
图 1-1 化合物绝对构型与生物活性

表 1—1 光学活性药物的不同临床应用

药 名	右旋体〔构型〕	左旋体〔构型〕
四咪唑(Tetramisole)	抗抑郁药〔R-(+)-〕	驱蠕虫药〔S-(—)-〕
苯丙胺(Amphetamine)	精神振奋药〔S-(+)-〕	食欲抑制剂〔R-(—)-〕
甲状腺素钠 (Thyroxine Sodium)	降血脂药〔R-(+)-〕	甲状腺激素〔S-(—)-〕
丙氧吩(Propoxyphene)	镇痛药〔2S,3R-(+)-〕	镇咳药〔2R,3S-(—)-〕

对映体之一的严重毒副反应更是现代临床医学中必须考虑的重要因素。用于治疗发热、结节性红斑和神经痛等各型麻风反应的沙立度胺(反应停、Thalidomide)，在五十年代末曾作为镇静药问世，风行一时。但后来在西欧几个国家里发现，妊娠妇女使用后发生了数千例短肢畸胎，引起了世界性的震动。经研究后发现，只是 S- (—)-异构体有致畸作用，而有镇静活性的 R- (+)-对映体却不致畸。

治疗原发性高血压的英达克酮(Indacrinone)，其左旋体有利尿作用，但同时增加血中尿酸水平，对心血管病人构成危害，而右旋体无利尿作用，却能促尿酸排泄。因此，将它



(—): 利尿作用 (+): 促尿酸排泄作用

(—) / (+) = 1/4 利尿和促尿酸排泄作用

英达克酮

的左、右旋体按不同比例组合进行人体试验，以期获得最佳治疗效果。结果发现，左旋体与右旋体以 1 : 4 的比例混合时，具有最佳的利尿作用和促尿酸排泄作用，而通常以 1 : 1 存在的外消旋体并非是最合适的组合。

上面的例子就足以说明获得单一对映体是何等的重要。因此，人工地得到某种特定构型的旋光异构体就成为有机化学家所面临的重大课题之一。怎样才能获得一个单一构型的旋光异构体呢？归纳起来有三种方法：

(1) 拆分：将外消旋体用物理、化学或生物的方法分离开来；

(2) 利用天然存在的手性化合物作为起始原料合成所需要的产物；

(3) 不对称合成。

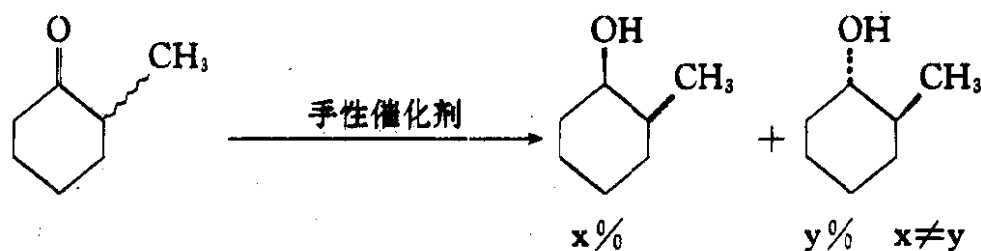
通过人们早已熟知的外消旋体拆分法分离对映体固然是行之有效的技术，但这种拆分方法对工业生产带来两个问题：一是操作麻烦，要消耗大量的溶剂。剩下的另一半所不希望的异构体往往难以利用，或者需要消旋化之后再行拆分；二是在许多情况下，需要消耗化学计量的手性试剂。

利用天然手性产物的合成是一条很好的途径。通过许多可供选择的不同反应，可以将某一天然的手性化合物千变万化地变成各种各样的目的物，是目前手性合成最有前途的发展方向之一。但是易得的手性天然产物的种类有限。利用这数量有限的手性化合物去合成范围广泛的目的产物无异于杯水车薪。而利用手性催化剂的不对称催化反应在近一、二十年来成为不对称合成领域中发展最快的研究方向之一。它有产率高、选择性好等优点、但也存在手性催化剂的通用性差、

制备困难等缺点。总之，人们希望通过各种不对称合成的方法，从合适的起始原料出发，得到人们所需要的各种具有光学活性的产物。不对称合成无疑具有广阔的发展前景。

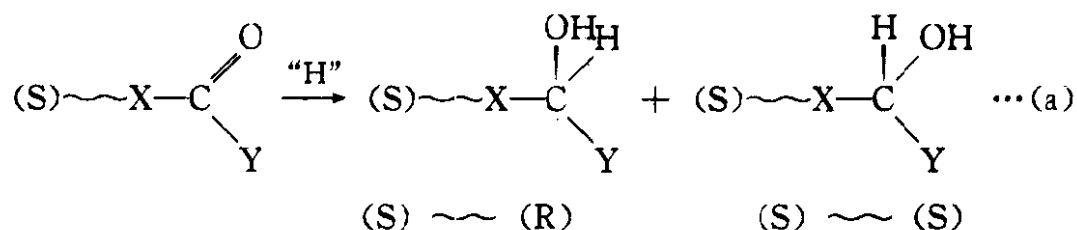
1.1 不对称合成和不对称诱导

早在 1894 年 E. Fischer 首先使用了“不对称合成”这一术语，但关于不对称合成的定义是 Markwald 在 1904 年提出的^[1]：“不对称合成就是不经过任何拆分过程，仅用光学活性物质使对称的取代化合物成为光学活性物质的反应。”显然，这个定义不够全面和严格。后来，Morrison 和 Mosher^[2]给不对称合成下了一个更明确的定义：“所谓不对称合成，就是这样的一个反应，在其中反应物分子整体中的一个对称的结构单元被一个试剂转化成一个不对称的单元，而产生不等量对映体或非对映体的立体异构产物”。这里所说的试剂可以是常用的试剂，也包括溶剂、催化剂或诸如圆偏振光的物理因素等。根据这一定义，我们就可以把 2-甲基环己酮选择性地还原成反式-2-甲基环己醇的反应看作是不对称反应，而不必考虑所用的酮是单一的对映体，还是外消旋的混合物。



“不对称诱导”与“不对称合成”是紧密相关的。广义的讲，“不对称诱导”就是“不对称合成”；也可以说“不对称合成”本来就包括“不对称诱导”。现在我们来考察一下氢化物对潜手性酮的还原反应。如果酮的分子中含有 S 构型的不

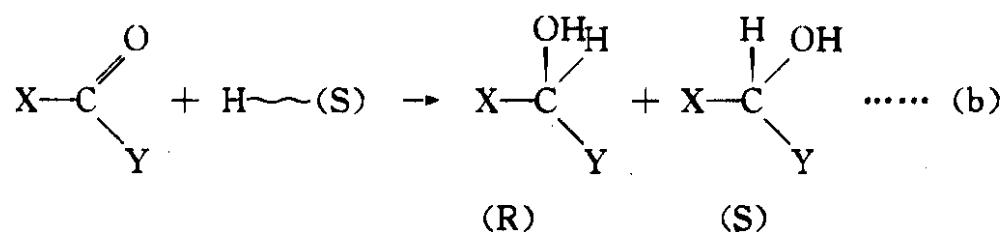
对称中心，则发生如下的反应：



非对映体 (S) ~ (R) 与 (S) ~ (S) 可以按不同的比例生成。所以，在此还原反应中，不对称中心 (S) 产生了不对称诱导作用。

现在，再考察一下不含不对称碳原子的潜手性酮，而所用的氢化物是光学活性的，例如， $\text{LiAlH}(\text{O}-\underset{\text{CH}_3}{\overset{\text{H}}{\text{C}}}-\text{C}_6\text{H}_5)_3$ 。

则将发生下列反应：



H ~ (S) 代表一种光学活性的氢化物，它具有绝对构型为 S 的不对称碳原子。如果 (R) 和 (S) 这两个醇以不同的比例生成，那么，这里也发生了不对称诱导。不过，在此例中，诱导中心 (S) 是在试剂中，而不在底物本身。所以，Pracejus⁽³⁾ 把 (a) 叫做内部的不对称诱导，把 (b) 称为外部的不对称诱导。

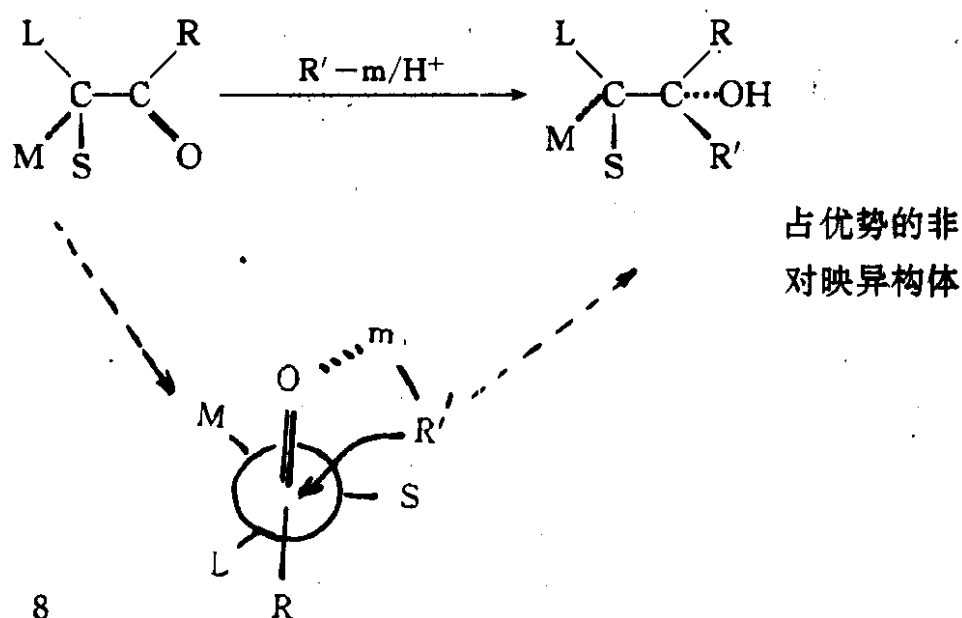
(a) 与 (b) 这两个实例代表了在给定的绝对构型中制备不对称中心的两种方法。在实例 (a) 中，(S) 所起的不对称诱导决定了向潜手性酮中的非对映面之一进行优先进攻。Izumi 建议将这类合成命名为非对映有择的 (diastereose-

lective)^[4]。其中, 优先生成的是一种非对映异构的醇。如果原先的手性部分(S)是可以脱掉的, 则所获得的醇 $X-CHOH-Y$ 就将有一个对映体占优势。这个总过程叫不对称合成 (asymmetric synthesis)。

在 (b) 中, $H \sim (S)$ 与潜手性底物中的一个对映面上的优势反应有关。这种反应叫做对映有择的 (enantioselective), 它导致了 $X-CHOH-Y$ 的直接不对称合成。

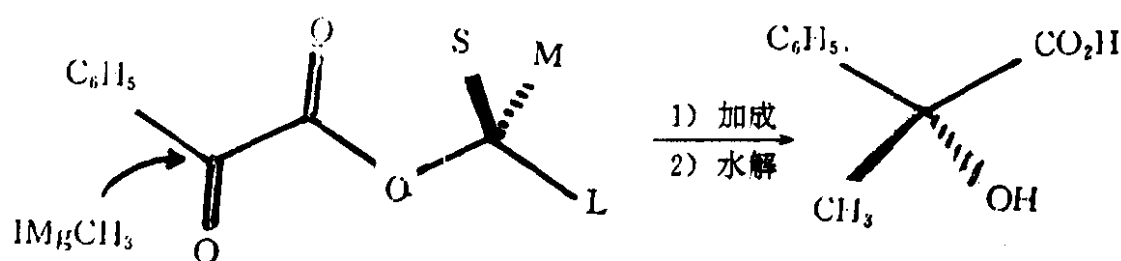
如果决定不对称诱导的分子的手性部分是发生反应处的潜手性碳原子相结合, 则有时可以预测生成的不对称碳原子的绝对构型。这里将讨论两个经验法则: Cram 法则和Prelog法则。

Cram 法则 Cram 法则可以预测在另一个不对称中心旁边所生成的一个不对称中心的立体化学 (1,2-诱导)。考察不对称碳原子 C (LMS), 令 L 为最大的基团, M 为中等基团, S 为障碍最小的基团。L 位于与有机金属化合物 $m-R'$ 络合的羰基基团的最远处。基团 R' 就从空间障碍最小的一边攻击羰基。

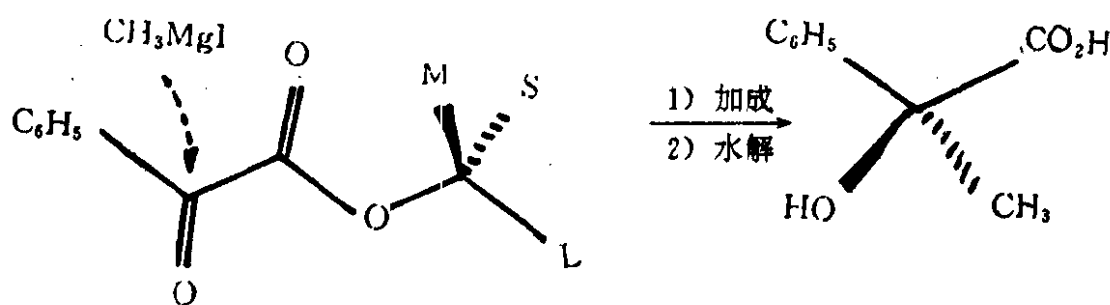


Cram 法则仅适用于放热的动力学控制的反应。但不适于催化反应，也不适于当 S 为羟基、烷氧基或氨基时的情况，因为这些基团能与金属络合。

Prelog 法则 1953 年，V. Prelog 对苯乙酮酸非对称酯和格氏试剂甲基碘代镁的反应进行了广泛研究。通过不对称醇 (LMS) COH 的构型和所生成的 α -苯基乳酸两个对映体的含量多少之间的关系，得到了 Prelog 法则。



R- (+) -苯基乳酸



S- (-) -苯基乳酸

Prelog 认为在苯乙酮酸酯分子中，酮羰基和酯羰基应当处于反式平行的取向，而且不对称碳原子上所连接的大基团 L 与酯羰基处于反式共平面的取向。在 Prelog 认为这是苯乙酮酸酯的优势构象的条件下，亲核试剂将从最小基团 S 所在的方向进攻酮羰基。

通过考察不对称合成中所生成的苯基乳酸的构型，

Prelog法则曾被广泛用于测定手性醇的绝对构型。

以后, G. Oehme 和 H. B. Kagan 等人通过红外吸收光谱及 X-光晶体衍射等物理方法测定发现, 苯乙酮酸酯的构象并不是如同 Prelog 提出的那样, 酮羰基和酯羰基并不处于反式共平面的取向, 而是两个羰基所处的平面之间有一个夹角。Kagan 测得 (—)-薄荷醇的 p-溴苯乙酮酸酯两个羰基平面之间的夹角为 104° 。根据这样的晶体结构, 很难判断在反应中格氏试剂进攻的方向。因此, Prelog 法则还有待于进一步深入研究。

1980 年 8 月, 在 Las Vegas 举行的北美洲第二次化学会议时, 在关于有机化学不对称合成的讨论会上, 西德的 Justus Liebig 大学化学教授 Enders 提出: 从表面上看, 不对称合成的要求非常简单, 在 25°C 时通过气体常数就可以算出: 导致一个对映体反应的过渡态的能量仅比另一个对映体的过渡态的能量低 12.5KJ/mole 。

所以, 在不对称合成中, 这与乙烷旋转势垒差不多的小小能值, 就造成了深度压抑和高度活化的差别。但是, 在一般情况下, 从潜手性物质只能得到等量的对映体产物。因为两种过渡态 TS_S 和 TS_R 的能量是相等的。所以, 在此情况下只能得到外消旋产物。这就是所谓的对称合成。但是, 在手性辅助物质的存在下 (图 1-2), 由于手性助剂与潜手性底物相互作用的结果, 导致了两个非对映体过渡态能量上的差别。这种能量差用 $\Delta\Delta G^\ddagger$ 表示。结果, 其中一个能量低的对映体成为主要产物, 而另一个对映体变为次要的, 这样就达到了不对称合成的目的。不对称诱导作用的强弱和产物光学纯度的高低无疑取决于两种过渡态活化自由能之差: