

第 2 章 格氏试剂的制备及极性反转

格氏试剂、极性反转（**umpolung**）和 Cram 规则

一. 实验背景

有机化学与无机化学的交叠衍生出一个非常重要的学科：金属有机化学。这门学科主要研究金属有机化合物的生成与化学反应等问题。那什么是金属有机化合物呢？它一般指的是含有碳-金属（包括类金属）键的化合物，比如丁基锂、四羰基镍、二茂铁、蔡斯盐等。这类化合物的化学性质非常特殊，在合成化学、过渡金属催化与配位化学等研究中都有重要意义。

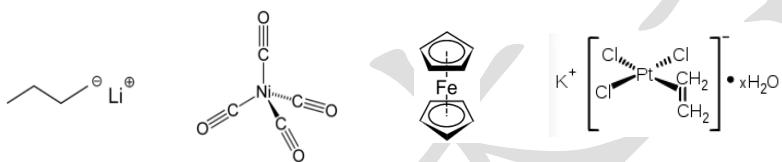


图 1. 金属有机化合物举例

1900 年，法国科学家 Grignard 发现了一类典型的金属有机试剂：烃基卤化镁 (RMgX ，其中 R 为烷基或芳基； X 为卤素，一般为溴或碘)¹。他利用卤代烃 (R-X) 与金属镁在醚类溶剂中反应，很容易就得到了有机镁试剂 RMgX ，也就是格氏试剂（图 2）。从卤代烃 R-X 到烃基卤化镁 RMgX ，烃基中心碳原子的电性发生了反转，由原来的缺电性变为富电性，也就是说中心碳原子的极性发生了反转，这意味着其化学性质由亲电变成了亲核。因此，烃基卤化镁 RMgX 可以与多种亲电试剂反应，从而高效构筑新的 C-C 键，这类反应也被称为格氏反应（图 2），其是由有机小分子开始合成大分子（即延长碳链）的重要方法，并被写入基础有机化学教材²。1912 年，Grignard 因为这个重要发现与另一个法国化学家 Sabatier 分享了该年度的诺贝尔化学奖。格氏试剂的形成是金属促进有机化合物极性反转（**umpolung**）的一个典型例子，除此以外还可以利用碱、有机小分子以及氧化还原等手段来实现极性反转。你能分别举出一些具体的例子来吗？可否找到一些关于 **umpolung** 的最新科研成果来分享呢？

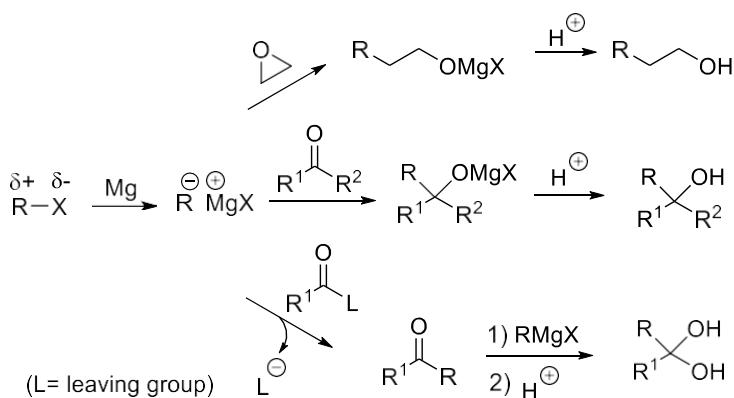
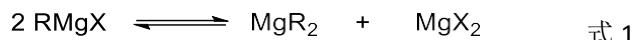


图 2. 格氏试剂与格氏反应

格氏反应被发现到现在已经过去 100 多年了，但人们对该反应的具体机理依然存在很多疑问，且难以达成共识。造成这种局面的主要原因是格氏试剂的醚类溶液成分实际上是很复杂的³，名义上被称为烃基卤化镁 RMgX 的试剂其实仅是对溶液中处于平衡（如 Schlenk 平衡，式 1）的众多单金属或多金属物种的一个简称，这些物种的相对含量与烃基、卤素离子和实验条件都有关，且其中哪种或哪几种物质具有反应活性还未知。另外，虽然碳-镁键的高度极化意味着格氏试剂可作为一类典型的亲核试剂与羰基化合物等亲电试剂反应，但同样有很多实验证据表明很可能还存在一种自由基或单电子转移的机理。比如，在二苯甲酮与格氏试剂的反应中还可分离得到二苯甲醇和苯频哪醇等还原产物。利用电子自旋共振光谱（ESR）也确实可以监测到二苯甲酮和格氏试剂的混合物中存在自由基。另外，O'Hair 等人利用 MgCl_2^\cdot 自由基阴离子与二苯甲酮反应合成了相应的碳自由基（ketyl radical），并证明其可能是格氏反应中副产物生成的关键（图 3）⁴。Ashby 等人以还原产物和加成产物的分布情况为判断反应机理的依据，研究了影响自由基机理的因素为底物的还原电位、格氏试剂的氧化电位以及溶剂的极性⁵。
一般还原电位较高的脂肪醛主要与格氏试剂发生亲核加成反应，而还原电位较低的芳香或共轭醛、酮则存在自由基和亲核加成两类反应路径的竞争。



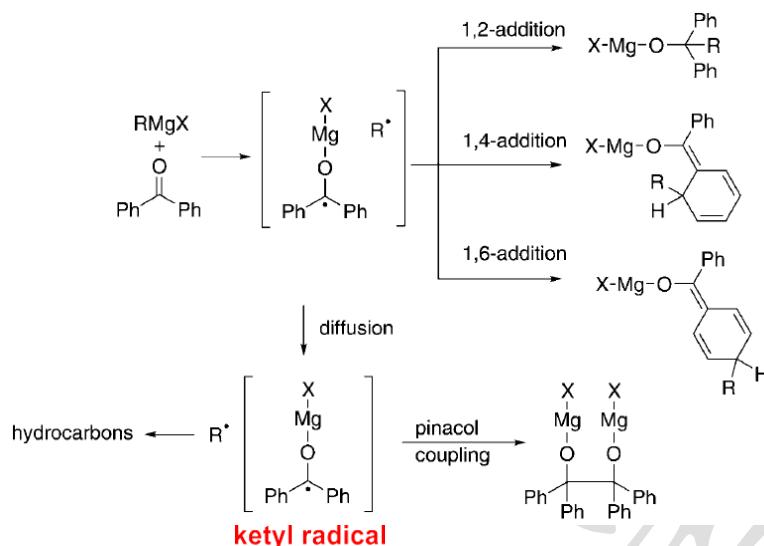


图 3. 与还原产物生成有关的关键自由基中间体

近年来，计算化学方法也成为研究格氏试剂形成、结构以及反应的重要工具。最近，Eisenstein 和 Cascella 等人利用量子化学计算和从头计算的分子动力学方法研究了 MeMgCl 与乙醛和芴酮在四氢呋喃溶液中的反应（图 4）⁶。他们认为格氏反应并不是一个单一反应，而应是同一底物与各种镁物种发生的一组平行反应。在所有的反应途径中，溶剂也应被视为一种反应物，它甚至驱动了整个反应进程。由于 Schlenk 平衡的存在，多种镁物种在快速交换中共存，且溶液中共存的所有有机镁物种都是亲核途径的有效亲核试剂，即涉及不同形式的格氏试剂的几种反应途径可能平行发生。其中，亲电的底物和亲核的甲基分别络合于不同镁中心的双核镁络合物是反应活性最高的物种。具有较低 π^* (CO) 轨道的底物在与镁中心配位时，可以稳定 Mg-Me 键均裂所产生的自由基。同时，该类底物的取代基体积通常也较大，不利于亲核反应途径。稳定自由基的电子效应与阻碍亲核加成的空间效应相结合就解释了为什么仅在还原电位较低的底物（如芴酮）存在下才能发现属于自由基机理的证据。

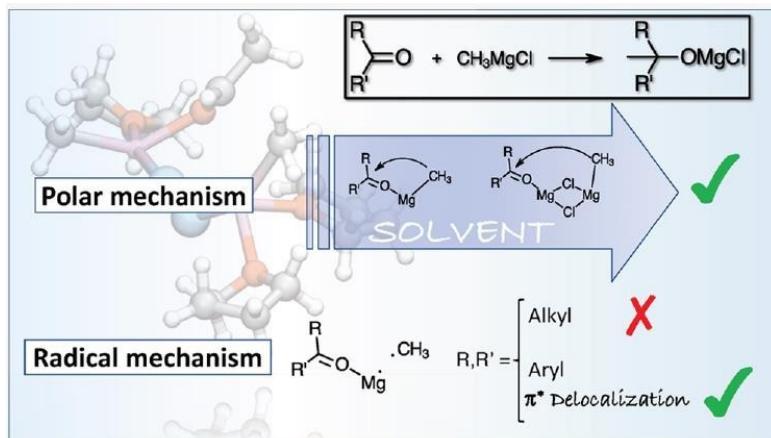


图 4. 解开格氏反应之谜

由于烃基卤化镁中碳-镁键的高度极化和中心碳原子的强亲核性，“格氏试剂怕水”已经成为科学界的一个常识。为了解决对空气和水敏感试剂的使用、操作和处理问题，化学家们开发了 Schlenk 技术和手套箱等仪器（图 5）。但是，格氏反应并不是一定不能在水中进行。在环境问题日益严重、可持续发展迫在眉睫的今天，新的绿色反应溶剂亟待被开发并代替那些易挥发、高毒性的有机溶剂。因此，近 20 年来，水相反应吸引了越来越多化学家们的目光。因为水不仅具有便宜、无毒、不易燃、比热容高等优点，而且由难溶于水的反应物出发一般会得到难溶于水的产物，因此产物分离变得简单。1998 年，李朝军教授首次报道了水相中镁促进醛与烯丙基型卤代烃的 Barbier-Grignard allylation 反应（图 6）⁷。自此开始，关于水相或其它绿色溶剂中格氏类型反应的报道层出不穷。2016 年，Capriati 等人发现可直接使用过量（至少 3 当量）的市售烷基或芳基锂/镁试剂（0.5-3.0 M）与易烯醇异构化的 γ -氯代酮在水中选择性发生亲核加成反应⁸。反应成功的关键在于底物不溶于水，而这实际上是一个“on water”反应，分子间的氢键以及水与底物之间的 trans-phase H-bonding 不仅保护有机金属试剂免于质子化，而且促进了羰基官能团的亲核加成。除水以外，还有哪些符合绿色化学理念的反应溶剂呢？格氏反应还能在哪些绿色溶剂中进行？绿色化学中“in water”和“on water”反应的区别是什么？

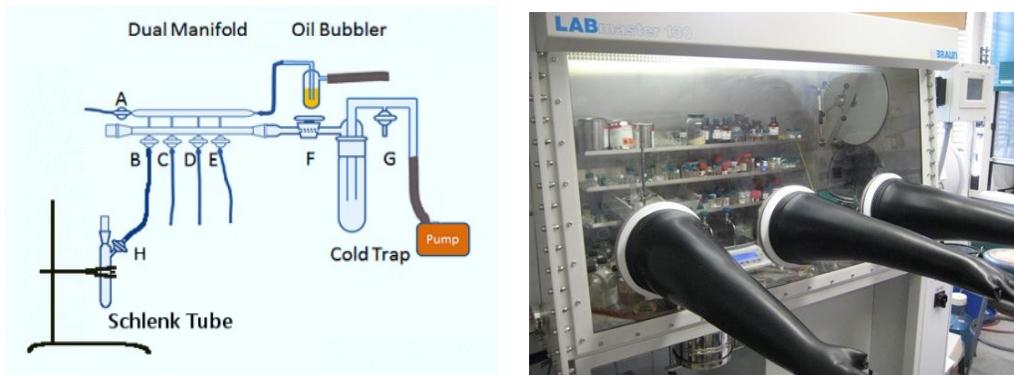


图 5. Schlenk 技术与手套箱

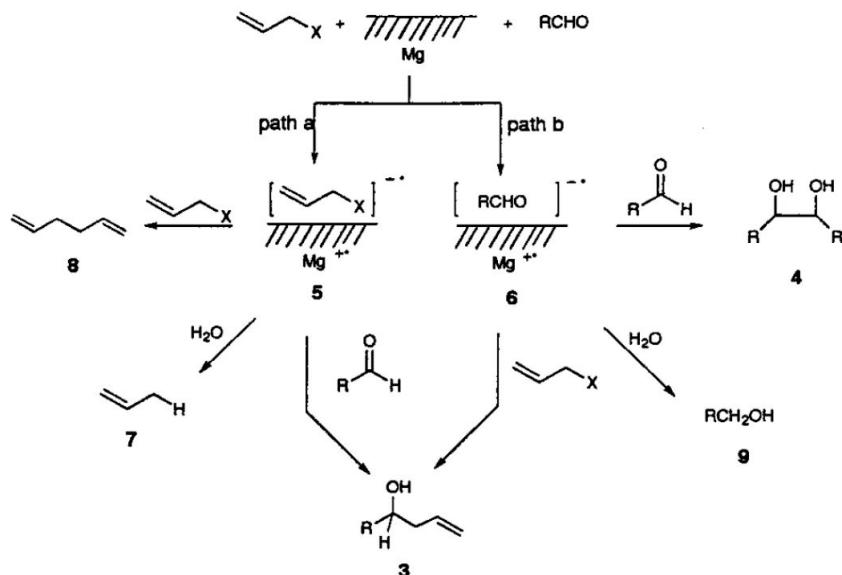


图 6. 首例水相 Barbier-Grignard Allylation 反应

在“格氏试剂与极性反转”这个主题实验中，我们将通过丁基溴化镁的制备以及其与丙酮的亲核加成实验，让大家在实践与讨论中获得对以上问题的答案。

参考文献：

1. Grignard, V. C. Sur quelques nouvelles combinaisons organométalliques du magnésium et leur application à des synthèses d'alcool et d'hydrocarbures. Compt. Rend. Hebd. Séances Acad. Sci. **1900**, 130, 1322-24.
2. Rappoport, Z., Marek, I., Eds. The Chemistry of Organomagnesium Compounds; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2008.
3. a) Schlenk, W.; Schlenk, W. Über die Konstitution der Grignardschen Magnesiumverbindungen. Ber. Dtsch. Chem. Ges. B **1929**, 62, 920–924. b) Seyferth, D. The Grignard Reagents. *Organometallics* **2009**, 28, 1598–1605. c) Silverman, G. S.; Rakita, P. E. Handbook of Grignard Reagents; CRC Press: New York, 1996.
4. Thum, C. C. L., Khairallah, G. N.; O'Hair, R. A. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 9118.

-
5. Ashby, E. C.; Bowers, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2242-2250.
 6. Peltzer, R. M.; Gauss, J.; Eisenstein, O.; Cascella, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 2984–2994.
 7. Li, C.-J.; Zhang, W.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9102-9103.
 8. Capriati, V. et al *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 1192–1199

二. 2-甲基-2-己醇的制备

实验目的:

通过本实验，你将掌握制备格氏试剂的原理和方法，了解格氏试剂在有机合成中的应用，并对无水操作实验技术有初步的认识。你也将通过分析 2-甲基-2-己醇的核磁和气相数据，进一步练习有机化合物的表征方法和 Mestrenova 软件的使用。

安全警告:

乙醚是极易挥发的有机溶剂，不能用敞口瓶取用，也不要在密闭情况下加热。准备：

观看 course 网相关视频，复习教材中关于常压蒸馏原理与操作以及干燥与干燥剂的内容，查阅实验中所涉及所有化合物的物理常数及 MSDS 信息。

装置（图 7）:

100 mL 三颈瓶、球形冷凝管、筒形滴液漏斗、100 和 10 mL 烧瓶、常压蒸馏装置、电热套。

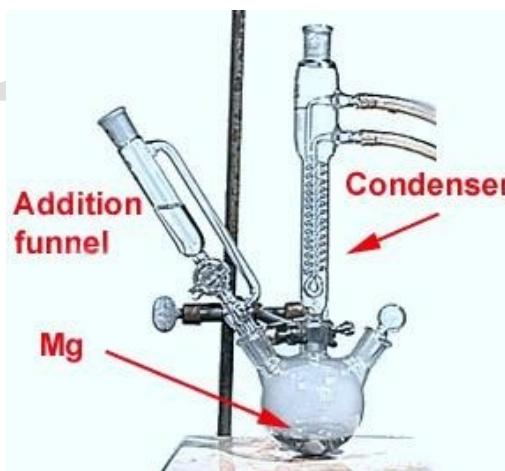


图 7. 反应装置

实验步骤:

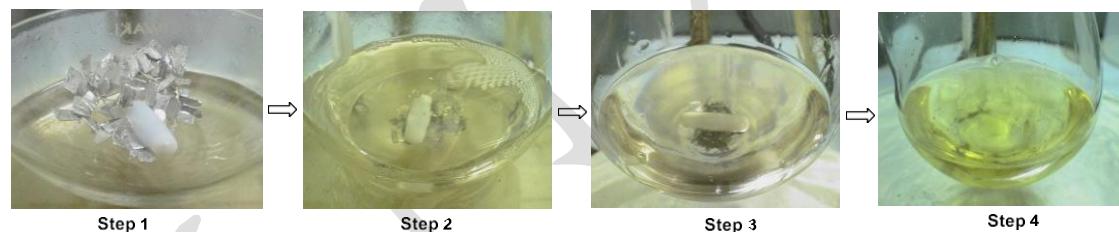
1.搭装置：在 100 mL 三颈瓶上分别装上球形冷凝管和滴液漏斗并在冷凝管

和滴液漏斗上口装上氯化钙干燥管，在瓶内放入 1.5 g 镁屑和 10 mL 无水乙醚，在滴液漏斗中加入 6.5 mL 正溴丁烷和 10 mL 无水乙醚，混匀。（注意：a) 所用的仪器应全部干燥，试剂要经过严格的无水处理；b) 仪器安装与试剂量取操作要迅速。）

2. 引发反应：从滴液漏斗中往三颈瓶中加入 3~4 mL 正溴丁烷和乙醚的混合液，引发反应（引发措施总结：a. 加热，但温度不能太高，保持有微小气泡缓慢产生即可；b. 加碘，芝麻粒大小即可；c. 加入少许格氏试剂；d. 超声波引发）。可以看到反应液由澄清变混浊，且有白色沉淀物产生。

3. 制备格氏试剂：待反应由激烈趋缓后，加入 15 mL 无水乙醚，开始搅拌，慢慢滴入剩余的正溴丁烷乙醚混合液，控制滴加速度。加完后，用温水浴加热回流 15 min 以保证反应完全。

4. 完成格氏反应：冷水浴冷却，在搅拌下滴加 4.5 mL 丙酮和 5 mL 无水乙醚的混合液（该加成反应为放热反应，故应严格控制滴加速度），加完后，在室温



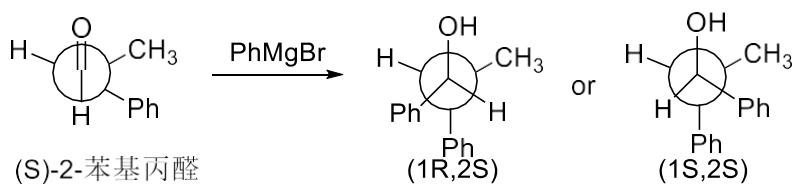
继续搅拌 15 min。

5. 后处理：在水浴冷却搅拌下，自滴液漏斗慢慢加入 25 mL 20% 硫酸溶液，搅拌至沉淀及镁屑消失为止（注意：开始加硫酸一定要慢，否则易发生脱水反应）。将反应液移入分液漏斗，分出乙醚层，水层用 2×15 mL 乙醚萃取，合并乙醚层，用 15 mL 5% 碳酸钠溶液洗涤。醚层用无水碳酸钾干燥。过滤，第一次蒸馏除去乙醚（乙醚倒入回收瓶）。残液倒入 10 mL 蒸馏瓶中，第二次蒸馏并收集 137-141 °C 的馏分。

分析：

产品称重，测折光率。利用 Mestrenova 软件处理产物的核磁共振氢谱与碳谱数据，并讨论如何利用气相色谱和核磁等手段检测其纯度和确定其结构。

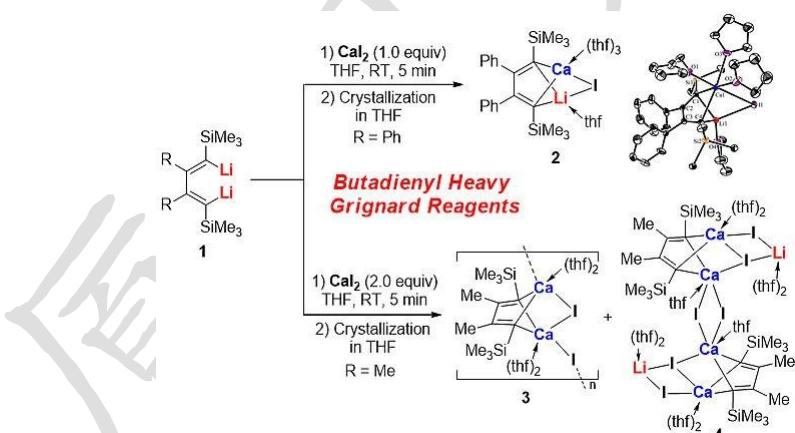
拓展实验：



请以(S)-2-苯基丙醛代替丙酮设计一个验证 Cram 规则的拓展实验。

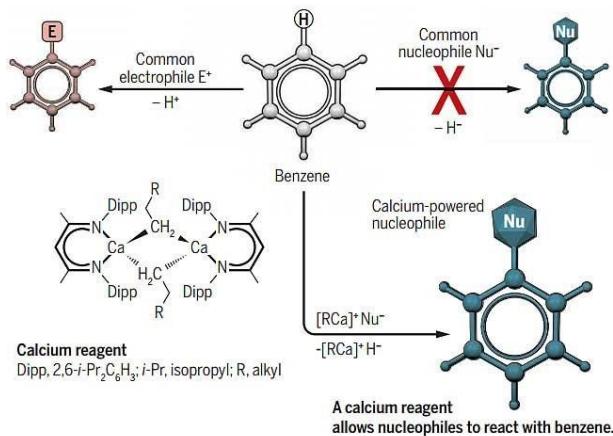
思考题：（请提前查文献并准备 PPT 用于课堂讨论）

18. 什么是极性反转？合成化学中还有哪些极性反转的例子？
19. 与镁同族的重元素（Ca, Sr, Ba）格氏试剂类似物被称为“重格氏试剂”。2017 年，北京大学化学学院的席振峰/张文雄课题组在前期对重格氏试剂原位反应性研究的基础上（Angew. Chem. Int. Ed., 2013, 52, 10822; Nat. Commun., 2014, 5, 4508; Organometallics, 2016, 35, 1458），利用简单的转金属化反应，避免了金属活化过程，高效合成、分离并表征了多种丁二烯基重格氏试剂（Angew. Chem. Int. Ed., 2017, 56, 9188）。他们还进一步研究了这类重格氏试剂的反应化学，发现了



合成反式冠醚的一条有效途径。请查阅文献，给大家讲讲这个故事吧。

20. 除了格氏试剂以外，你还知道哪些奇特的金属有机化合物吗？2018 年，Hill 与 Maron 等人使用烷基钙亲核试剂首次实现了苯的 C-H 键亲核取代反应，得到单取代的烷基苯化合物。反应通过双齿氮配体配位的氢化钙二聚体与乙烯、1-丁烯、1-己烯等脂肪族末端烯烃加成形成相应的烷基钙活性物种，随后与苯在 60 °C 的条件下发生芳基 C-H 键或 C-D 键的亲核取代，形成单取代的烷基苯后重生氢化钙物种（Science, 2017, 358, 1168）。请简单讲讲这个颠覆教科书的偶然发现吧？



21. 格氏试剂在有机合成中都有哪些应用呢？2016 年，Kürti 和 Ess 等人利用他们开发的氮-氢-氧杂吖丙啶（N-H oxaziridine）和氮-烷基-氧杂吖丙啶（N-alkyl oxaziridine）作为氨基和羟基转移试剂，与上百种芳基格氏试剂反应，实现了芳胺和酚类化合物的一步合成（Nat. Chem. 2016, DOI: 10.1038/nchem.2672），反应的机理是怎样的呢？



22. 格氏试剂与醛、酮除了发生加成反应，还会发生其它什么副反应？这说明了什么？谈谈你的看法。

23. 为什么格氏反应也可以在水相中进行？李朝军和 Capriati 等人的工作对你有什么启发？

24. 你觉得该实验中哪些细节是影响 2-甲基-2-己醇产率和纯度的关键？并说明原因？

25. 醇是一种重要的有机化合物，被广泛应用于医药、农药、香料等诸多领域，除了格式试剂与醛、酮发生加成反应来制备，你觉得还可以采用什么方法来制备醇？