

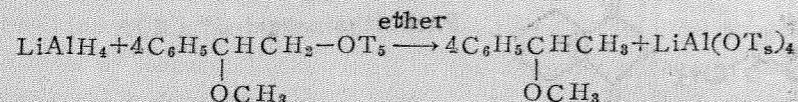
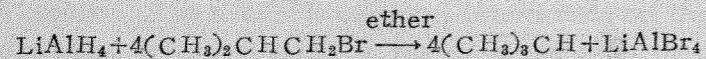
# 金屬氫化物 (Metalhydrides)

## 之 還 原 機 構

季 信 坤

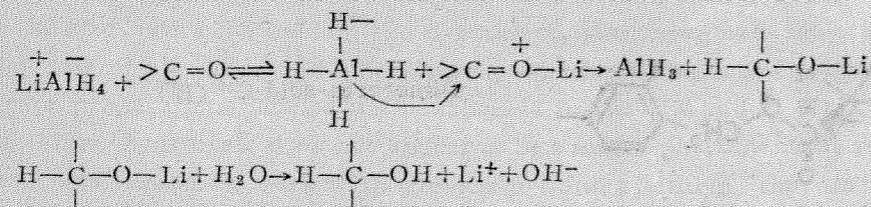
金屬氫化物 (Metal hydrides) 如  $\text{LiAlH}_4$  及  $\text{NaBH}_4$  等能溶於乙醚，四氫呋喃，三乙基胺及 1,4-二氧陸圓 (Dioxane) 等有機溶劑，於 1945 年即已發展成爲有機化學合成上一種用途甚廣之化合物。金屬氫化物中所結合之氫原子爲荷陰電之氫離子 ( $\text{H}^-$ , hydride ion)，因而在一般反應中金屬氫化物之主要作用爲陰電氫離子之授予劑 (hydride donor)。在應用上本類化合物可分爲下列二類，一爲親核性劑 (nucleophilic agents)，多用於對陽電性碳原子 (carbonium ion) 之取代反應；二爲強還原劑。

$\text{LiAlH}_4$  常用於飽和碳原子之親核性取代反應之親核性劑。例如對於烷基磺化物及烷基對甲苯磺酸酯 (alkyl paratoluene sulfonate) 等之取代反應。

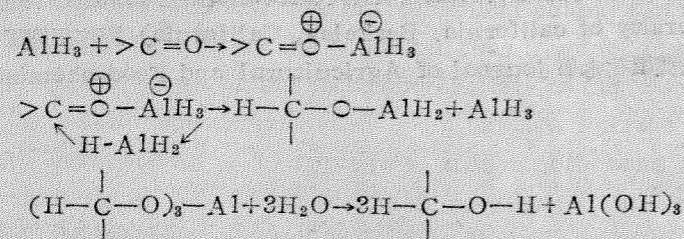


$\text{LiAlH}_4$  之用爲還原劑始於 1947 年，自此以後， $\text{LiAlH}_4$  及其他類似之氫化物逐漸爲有機合成上常用之還原劑。茲以還原醛類爲醇類舉例而言，鋰離子或氫化鋁首先與羰基氧 (carbonyl oxygen) 先行複合，複合之形成係由羰基氧授一對未共用之電子予鋰離子或氫化鋁中鋁原子之空電子軌層而成，然後陰電氫離子 (hydride) 離開鋁原子作親核性之轉移而加於羰基碳原子上，再經水解而生成醇類。其可能之反應機構爲下列二式之一。

(一) 以鋰離子爲親電子觸媒作用之反應

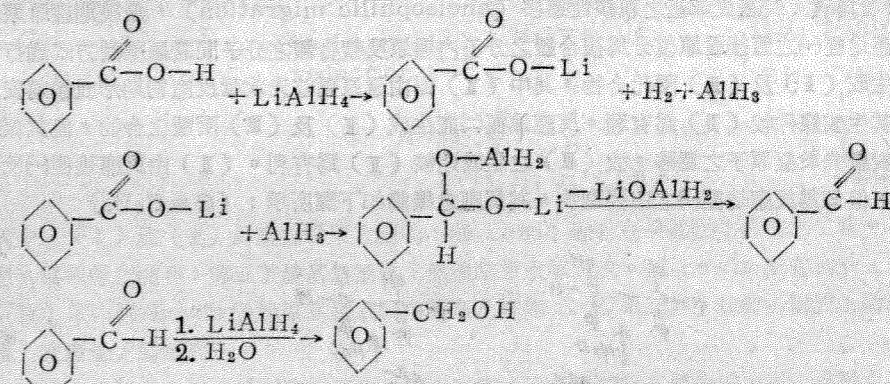


(二) 氫化鋁爲親電子觸媒作用之反應

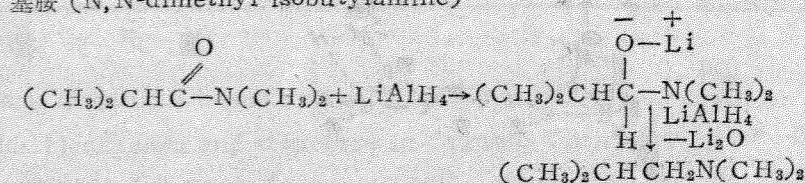


$\text{LiAlH}_4$  不僅能還原醛類，酮類，酯類，醯胺類，腈類及硝基化合物，且爲能使羧酸還原之唯一還原劑，並用以還原環氧乙烷及其取代物而開裂其環。還原上述化合物之反應機構均爲所謂加成-還原之反應 (addition-reduction reaction)，其中少數尚須先經消除 (elimination)，然後再行加成-還原而成。茲更舉數例於下：

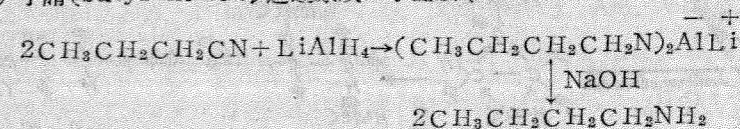
(一) 苯甲酸之還原成苯甲醇



(二) N,N-二甲基異丁酸醯胺 (N,N-dimethyl-isobutyramide) 之還原成 N,N-二甲基異丁基胺 (N,N-dimethyl isobutylamine)



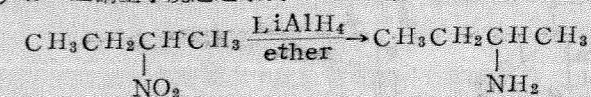
(三) 丁腈 (butyronitrile) 之還原成正丁基胺 (n-butylamine)



(四)  $\beta$ -環氧丁烷之還原成 2-丁醇

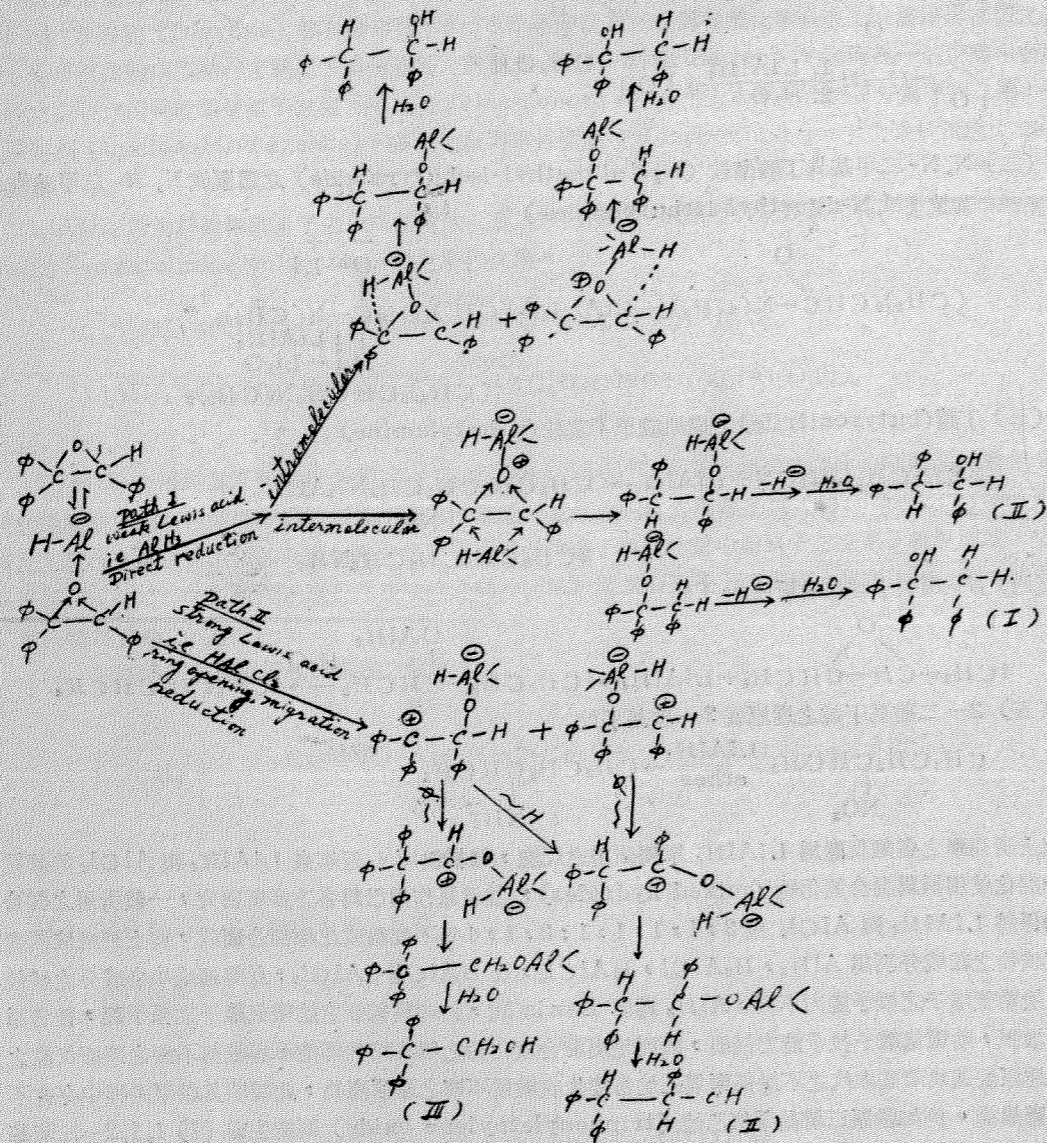


(五) 2-二硝基丁烷之還原成 2-胺基丁烷

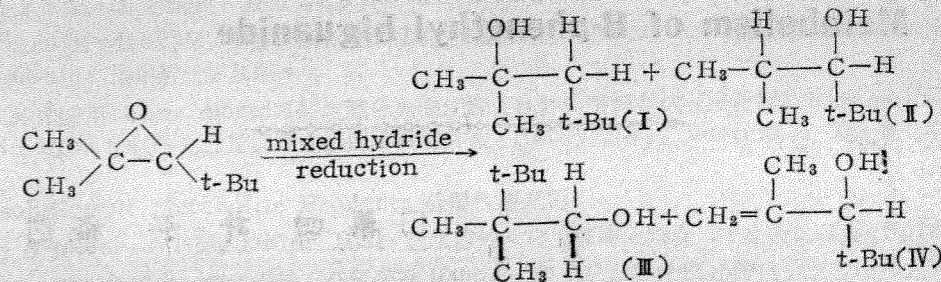


以上所列舉之各類反應爲  $\text{LiAlH}_4$  單獨使用之反應，機構簡明。近年來  $\text{LiAlH}_4$  與  $\text{AlCl}_3$  等酸性化合物混化使用稱爲混合氫化物 (mixed hydrides)，其還原作用已爲各方多所研究，一般所用之混合氫化物係將  $\text{LiAlH}_4$  與  $\text{AlCl}_3$  按 3:1, 1:1, 1:3, 1:4 等不同組成比率混合而成，按上列組成兩者反應生成物之組成分別爲  $\text{AlH}_3$ ,  $\text{H}_2\text{AlCl}$ ,  $\text{HAlCl}_2$ ，及  $\text{HAlCl}_2 + \text{AlCl}_3$ ，此等組成中各成分之酸性強度及陰電氫離子之授予能力不同， $\text{AlH}_3$  爲弱 Lewis 酸，但却爲較強之陰電氫離子之授予劑，後者循次酸度增強，陰電氫離子授予能力減弱，因而變更混合氫化物之組成比例即能影響機構不同之還原反應之進行。還原烷基或苯基取代之不對稱環氧乙烷常能生成數種不同之還原產物，此說明其還原過程中存有不同之反應機構。例如還原三苯基環氧乙烷 (triphenylethylene oxide) 則能生成 (I) 1,1,2-三苯基乙醇 (1,1,2-triphenylethanol)，(II) 1,2,2-三苯基乙醇 (1,2,2-triphenylethanol) 及

2, 2, 2-三苯基乙醇 (2, 2, 2-triphenylethanol) 等三種異構醇。此種不同異構醇類產量之比率因混合氫化物還原劑組成之改變而不同。E. C. Ashby 及 J. Parther 基於以往 E. L. Eliel 等及其本人對於混合氫化物之多方研究於 1966 年提出還原三苯基環氧乙烷之還原反應機構，以解釋其不同還原產品生成之緣由。其所提出之反應機構分為兩種途徑進行，一為利用弱 Lewis 酸如  $AlH_3$  之直接還原。而另一反應途徑則為利用強 Lewis 酸如  $AlCl_3$  首先開裂環氧乙烷之環以形成一較為安定之鎂離子 (carbonium ion)，接着為氫，烷基或苯基之親核性遷移 (nucleophilic migration)，最後則經還原，水解而生成醇。反應途徑(一)之直接還原復分為複合體之分子內還原及複合體之分子間還原兩種方式進行，兩種反應方式均能生成 (I) 及 (II) 兩化合物，其中 (II) 係由還原劑首先攻擊反應初期形成較為安定之鎂離子而成，故其生成條件較 (I) 為有利。反應途徑(二)能生成 (II) 及 (III) 兩種化合物，但其反應過程中苯基之遷移較優先於氫原子之遷移，故 (III) 之生成遠較 (II) 為有利。(I) 由反應途徑(一)及反應途徑(二)均能生成，但却為反應途徑(一)之主要產物。其反應之機構如下圖所示：(O=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)



1967 年 E. C. Ashby 及 Burgess Cooke 更以變更混合氫化物之組成比率還原 β-環氧二異丁烷 (β-diisobutylene oxide) 而完全證實上述之反應機構。還原 β-環氧二異丁烷計生成下列四種產物：



上式中之 (I) 及 (II) 為直接還原之產物，弱 Lewis 酸有利於此兩化合物之生成。(III) 為途徑(二)之反應。須經環之開裂，第三丁烷基之遷移，然後還原水解而成。強 Lewis 酸有利於 (III) 之生成。化合物 (IV) 係由弱 Lewis 酸還原高長取代之環氧乙烷如 β-環氧二異丁烷時所形成，而當反應條件加強時 (IV) 之產量尤為增高。

綜上所述，金屬氫化物由於近年來混合使用之研究，不僅已成為有機合成上不可或缺之工具，且將在有機反應機構之研究上發揮更大之作用。

### 參考文獻

1. Cram: Organic Chemistry, p-260, p-299 (1964)
2. Gould: Mechanism and structure in Organic Chemistry, p-291-294 (1959)
3. E. L. Eliel and D. W. Delmonte: J. Am. Chem. Soc. 80, 1744 (1958)
4. E. L. Eliel, J. A. Pilato, and V. G. Badding: J. Am. Chem. Soc. 84, 2377 (1962)
5. E. C. Ashby and Burgess Cooke: J. Am. Chem. Soc. 90, 1625 (1968)

(作者：本學院化學教授)

(上接第 26 頁)

註：(a) 在室溫下行上升法 (b) 溶媒系：A, n-butanol 以水飽和之；B, n-butanol-formic acid-water (63:17:20)；C, methanol-pyridine-water (80:2:20) (c) 每一系統中弱鹽基水解物，其放射活性之斑點比主要斑點為低，此斑點係由於不完全之水解而產生。(d) 報告之斑點為主要顯陽性斑點 major guanidine-positive spot 而弱 positive area 接近在所有之濾紙色層圖上，此斑點目前尚不能解釋。

在三種溶媒系中，強鹽基代謝物，弱鹽基水解物及合成 P-hydroxy-β-phenethyl biguanide 均顯出同一 R<sub>f</sub> 值即表示三物完全相同。

### ※ 代謝物之光譜鑑定

將合成的 P-hydroxy-β-phenethyl biguanide hydrochloride，溶於中性及鹼性溶媒中其紫外線吸收光譜與弱鹽基水解物及強鹽基代謝物在相同溶劑中之紫外線吸收光譜比較之，在各種情況，光譜完全一致。如此可確定此代謝物為 P-hydroxy-β-phenethyl biguanide Hydrochloride 至於代謝過程中芳香環之氧化作用在各文獻中均有詳細論列，就本研究觀察 β-phenethyl biguanide 在動物體內之經化，對其作用方式實具有重大之關係。該代謝物之生理活性研究，目前正在進行。

(譯自 Journal of Pharmaceutical Sciences Vol. 57, No. 7)