

有机立体化学进展

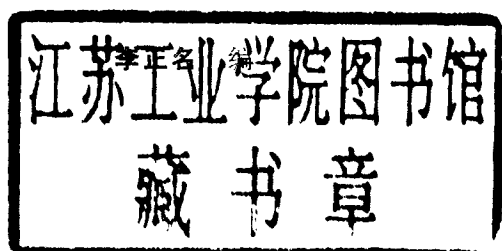
The Advance of
Organo - Stereochemistry

● 李正名 编



● 中国轻工业出版社

有机立体化学进展



中国轻工业出版社

(京) 新登字 034 号

内 容 提 要

有机立体化学在生物活性物质中的重要性日益被人们所重视。新医药、农药的创制和各种生命现象的研究都涉及对有机分子构型的特殊要求。本书将近年有机立体化学新合成和分析方法作一较系统的总结。全书共分十五章,第1~5章重点介绍金属有机试剂在双键定向合成上的应用;第6章专门介绍双键构型转化的各种反应;第7~14章重点介绍有关不对称合成的进展;第15章介绍农药立体化学的进展。其中,在第5及14章中专文介绍不同几何异构体和光学异构体的分析方法,可供有机化学、药物化学、农药化学工作者及大专院校师生参考。

有机立体化学进展

李正名 编

缪丽雯 责任编辑

*

中国轻工业出版社出版发行

(北京市东长安街6号)

北京广益印刷厂印刷

*

787×1090毫米 1/32 印张:11.375 字数:273千字

1994年6月 第一版第一次印刷

印数:1—1000 定价:20.00元

ISBN 7-5019-1564-4/TQ·075

前 言

很有趣的是在自然界有一种不对称的趋向，例如牵牛花爬藤时呈右旋性，蔗糖的旋光性也呈右旋性。在人体中的氨基酸为左旋性，而淀粉、DNA 为右旋性，如此等等。通过大量实验，人们知道有机化合物的几何异构体和光学异构体与其生物活性有密切关系。在药物化学中的例子很多，如 Chloroprophazine 的反式异构体比顺式体的活性强 5~40 倍；D-(-)肾上腺素的血管收缩作用比 D-(+)-肾上腺素强 12~15 倍；L-(-)-抗坏血酸有抗坏血病的性能，而 L-(+)-抗坏血酸无此性能；(-)-氨基酸是无味或苦味，而(+)-氨基酸是甜的。近来，在某些农药分子中也发现类似的情况，如家蚕性信息素的两个双键为 E-10，Z-12 体时比 Z-10，Z-12 体的引诱活性要高 10^{13} 倍之多！杀虫剂速天磷 (Phosdrin) 的 E 体比 Z 体的杀虫活性要大 100 倍。超高效杀虫剂溴氰菊酯中的 1R, 3R, α -S 有效体仅占 8 个光学异构体中的 12.5%。午毒蛾信息素 Z-7, 8-环氧- α -甲基十八烷中 (+) 7R, 8S 有效体仅占 25%，芳氧基丙酸酯类除草剂中仅 D-对映体为有效体，等等。上述例子说明在生物活性分子中的立体因素日益被人们所认识。据统计，世界上已商品化的生理活性物质中（包括医药、农药等）有 22% 是纯光学体，其他 78% 产品中有 5% 是有一定光学活性的。因此，在医药、农药化学中，许多化合物的制备愈来愈依赖于各种立体有择合成方法的不断发展，不少金属有机试剂如

磷、砷、硅、铜、锂等化合物在定向合成双键上得到广泛的应用。本书中第 1~5 章将重点介绍这些试剂的应用，第 6 章将专门介绍双键构型转化的各种反应。由于手性化合物的日益被重视，它们的制备可用四种方法来进行：① 循环内消旋体拆分技术，② 手性库的利用，③ 微生物法，④ 不对称合成。本书第 7~14 章将重点介绍有关不对称合成方面的一些进展。因为不对称合成除能大大节省原料、降低用药量外，还能从作用机制上阐明底物（药剂）如何立体专一地和靶酶吻合，对新药设计有重要理论指导意义。在第 13 章将以除蛋白质以外最大的毒性分子海葵毒素为例说明复杂分子不对称合成的过程。在第 5 及 14 章中，专文介绍两种几何异构体和光学异构体的分析方法，第 15 章介绍农药立体化学的进展，以供参考。

近年，有机立体化学发展迅速。这里限于篇幅不可能将所有的内容进行介绍。所介绍的专题若能对有机化学工作者有所参考和帮助，则感幸甚。这里，还应强调要对我在南开大学元素有机化学研究所的部分同学为协助收集、总结有关学术资料而付出的辛勤劳动表示最衷心的感谢。他们如博士生王天生、黄震年；硕士生董丽雯、罗志强、乔立新、郭海生、蒋益民、柴生勇、陈林、贾国锋、王胜新、邹霞娟等。本所么恩云副教授在第 5 和 14 章也给予协助，马翼同志协助绘制本书中有关的化学结构式，特此一并致谢。

李正名于南开大学

1992 年 6 月

目 录

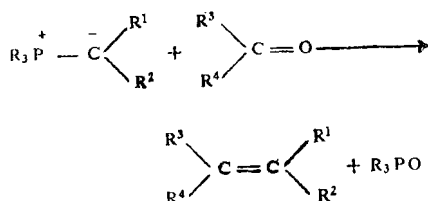
第一章	改良的 Wittig 反应	1
第二章	有机硼试剂在碳-碳键生成中的应用	19
第三章	有机硅试剂在碳-碳键合成上的应用	45
第四章	有机铜试剂在定向合成烯炔中的应用	64
第五章	长碳链中双键位置的鉴定	79
第六章	有机试剂在双键立体构型转化的应用	122
第七章	合成子 (Synthon) 和手性元 (Chiron) 在 分子设计中的应用	139
第八章	手性起始试剂在有机合成中的应用	176
第九章	有机金属化合物在立体有择合成上的新进展	208
第十章	[2, 3] Wittig σ 重排反应及其在不对称 合成上的应用	219
第十一章	Sharpless 不对称环氧化反应	232
第十二章	过氧叔丁醇 (TBHP) 在不对称氧化中的 应用	245
第十三章	海葵毒素的结构测定及全合成	271
第十四章	手性化合物的气相色谱分析	310
第十五章	农药立体化学	327

第一章 改良的 Wittig 反应

李正名 董丽雯

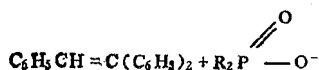
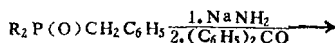
一、前言

羰基化合物与磷叶立德(ylide)的反应是由 Wittig 和 Geissler^[1]于 1953 年发现的,人们称之为 Wittig 反应。



但是含三苯基磷的 Wittig 试剂进行烯烃合成时,有其局限性。例如,当稳定的亚甲基化磷作为试剂时,一般只能与醛反应,不能与酮反应;当试剂为亚甲基化磷(在亚甲基上有吸电子取代基团如羧酸、羧酸酯、酰基、氰基等)时,亚甲基碳原子的亲核性减低,不易与羰基化合物反应,甚至不能与最活泼的醛类起反应。这就使人们考虑进一步改进

Wittig 反应。1958 年, Horner 和 Wippel^[2]首先报道了用 PO-稳定负离子合成烯烃的这类反应。随后, Emmons^[3]报道了它们在有机合成中的应用前景。



对于改良的 Wittig 反应曾由 Boutagy 等^[4~6]进行过综述。本文着重对近年来的进展作一简介。

这类反应在不同文献中所用的名称各不相同, 例如, 有 Horner-Wittig 反应; Wittig-Horner 反应; Horner-Emmons 反应; Wadsworth-Emmons-Wittig 反应; Wittig-Horner-Emmons 反应; 磷酰基稳定化负离子的反应; PO-活化烯烃化反应或 Wittig 反应的磷酸酯改良法等。本文则统称之为“改良的 Wittig 反应”, 反应中所用的有机磷试剂简称为“PO 试剂”。

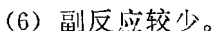
改良的 Wittig 反应与经典的 Wittig 反应虽都能在烯烃合成中区域特异性地(regio-specifically)导入双键, 但前者还具有以下优点:

(1) PO 试剂的碳负离子较磷叶立德具有更强的亲核性, 故更易与羰基化合物反应, 且反应条件温和, 对外界条件不十分敏感。

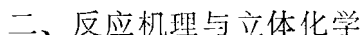
(2) 由于磷酸酯碳负离子的亲核性, 使它易于进行烷基化和酰基化, 这为合成 α -取代磷酸酯提供了一条方便的路线。

(3) 由 PO 试剂合成的次磷酸、磷酸、磷酸衍生物均溶于水, 故易与烯烃分离。

(5) 经典的 Wittig 反应在特定条件下往往可得到 *Z* 体为主的产物, 改良的 Wittig 反应在大多数情况下, 得到 *E* 体为主的产物^[7]。此外, 膦酰二胺与羰基化合物反应, 仅需两步即可完成^[4]。用膦酰二胺合成烯烃的优点在于可分离出中间体(1)的非对映异构体。因此, 可鉴别和控制其几何构型^[8~17]。



常用的“PO 试剂”可概括为五类:

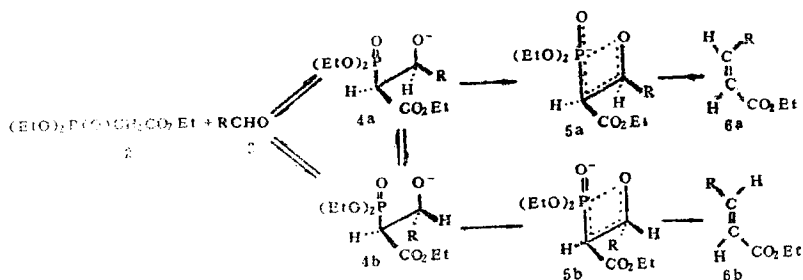


1. 反应机理

改良的 Wittig 反应中, PO 试剂与羰基化合物的反应机理类似于经典的 Wittig 反应^[5, 18~20]。

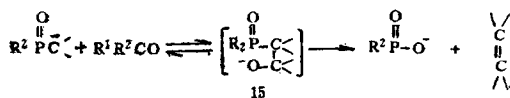
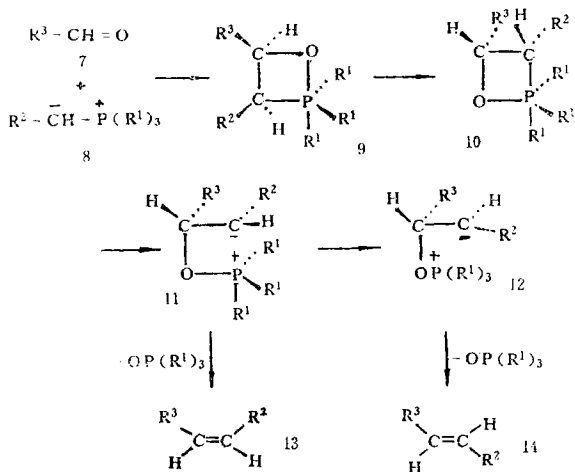
Breuer 等^[20]认为 PO 试剂 (2) 与羰基化合物 (3) 的可逆反应可产生内磷盐 (4), 再经顺式消除而产生烯烃 (见

图式 1)。



图式 1

Bestmann 等^[21,22]认为不论是经典的或改良的 Wittig 反应，均可用图式 2 来解释。



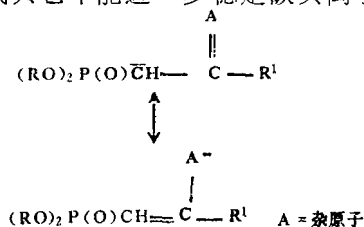
R = 烷氧基; 芳氧基; 烷基; 芳基; 二烷基基

图式 2

醛(7)与内磷(磷)盐叶立德(8)加成, 形成一个四员杂环(9), R^2 、 R^3 处在四元环的同一侧, 故为顺式构型, 然后, 叶立德中碳原子经假旋转(pseudorotation), 配位体重排后得到五配位体磷化合物(10), C-P键可以进一步断裂, 形成内磷盐(betaine)(11)。若 R^2 是一个给电子基团而磷配位体 R^1 皆为苯基, 则内磷盐(11)的存在时间很短, 促使三苯基磷很快地消除而形成 *Z*-烯烃(13)。当 R^2 是吸电子基团(如 CH_3COO —等)时, 则内磷盐(11)的存在时间大大延长, 这样, 围绕 C-C 轴的旋转可产生另一个更为稳定的 betaine 构象(12), 从而给 *E*-烯烃(14)的形成创造了条件, PO 试剂与羰基化合物反应也有类似情况。

Walker 等^[5]认为反应先由 PO 试剂碳负离子与羰基化合物反应, 可逆地形成中间体内磷盐(15), 然后(15)发生不可逆分解, 再经磷酸负离子的顺式消除反应而生成相应的烯烃。

羰基化合物及 PO 试剂对改良的 Wittig 反应均有一定的影响, 如羰基化合物中, 一个 R 为吸电子取代基时, 则反应在温和条件下即可进行。另外, PO 试剂 $(R^1\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{R}$ 中, 只有当 R 是能使碳负离子进一步稳定的基团时, 方可成功地用于烯烃的合成(如 $R = \text{COR}, \text{CO}_2\text{R}, \text{CN}, \text{Ph}$ 等)。如果 R 为氢、烷基或其它不能进一步稳定碳负离子的基团时, 则

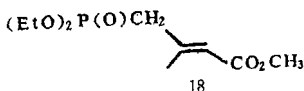


$$\begin{array}{ccc}
 (\text{RO})_2\text{P}(\text{O})-\text{CHR}^1\text{Li}^+ \xrightarrow{\text{R}^2\text{R}^3\text{CO}} & & [(\text{RO})_2\text{P}(\text{O})-\text{CHR}^1] \\
 \swarrow & & | \\
 \text{R}^2\text{R}^3\text{C}=\text{CHR}^1 & \xrightarrow{\quad} & \begin{array}{c} \text{O}-\text{CR}^2\text{R}^3 \\ | \\ \text{H}_2\text{O} \end{array} \\
 & & | \\
 & & \text{HO}-\text{CR}^2\text{R}^3
 \end{array}$$

在一般情况下, PO 试剂与羰基化合物反应生成反式异构体^[23~29]。然而, 产物中 *E/Z* 的比例可随反应条件的不同而改变^[9~16, 20, 30]。有时, 甚至可得单一的 *Z* 体或 *E* 体产物^[31~33, 20, 30]。环状 PO 试剂与醛、酮反应较开链 PO 试剂易于形成 *Z* 式烯烃^[19, 34]。

$$\text{(EtO)}_2\text{P(O)CH}_2\text{---CH=CHCO}_2\text{CH}_3$$

17



6

的,然而在六次甲基磷酸三胺中是由热力学控制还是由动力学控制,则取决于试剂的加入顺序及比例^[35]。

(2) PO 负离子:

当可逆性因数降低(增加)时, 对于生成 **Z(E)** 式烯烃是有利的^[38]。通过变化 K_{-E}/K'_E 和 K_{-Z}/K'_Z , 可增加(或降低)两

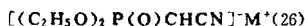
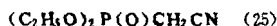
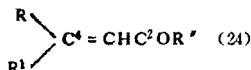
种中间体醇盐(21)中磷原子的亲核进攻速度,这可通过改变 M^+ 正离子来改变氧原子的亲核性。当以 Li^+ 代替 K^+ 时,可逆性因数增加,致E体烯烃增加^[39,40]。

在醛与磷酸酯 $(\text{CH}_3\text{O}_2)\text{P}(\text{O})\text{CH}(\text{OR})\text{CO}_2\text{CH}_3$ (23) 反应得烯醇酯的反应中, 23 中 R 基团的不同对立体异构体的产量和反应速度均有影响^[41]。

(4) 温度影响:

温度对于立体化学控制也是很重要的,一般高温下易为热力学控制,而低温下易为动力学控制^[42]。

三、反应的区域选择性



在先前的工作中,研究了由磷酸酯(25)形成的负离子试剂(26)进攻 α -烯酮(24)的区域选择性。在四氢呋喃中, M^+ 为 K^+ 离子时,进行的反应是在动力学控制下进攻 α -烯酮(24)的 C^4 ,当使用 Li 衍生物时,一般优先进行 C^2 加成。这种区域选择性的变化,可能是由于在碱性不太强的溶剂中(四氢呋喃), α -烯酮羰基与 Li^+ 离子络合之故^[46]。

四、PO 试剂的制备

PO 试剂的制备方法很多,这里仅介绍一些有代表性的方法:

1. Michaelis-Arbuzov 反应^[43]

可以通过三价亚磷酸酯与烷基化试剂或酰基化试剂合成磷酸酯^[20]。由这种反应还可制备含其它杂原子的 PO 试剂^[26,43]。

2. 通过烷基化和酰基化反应制备取代磷酸酯^[30,44]

β -羰基氧化磷 $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{P}(\text{O})\text{CHR}^2\text{COR}^1$ (27)^[5] 和 β -羰基磷酸酯 $(\text{RO})_2\text{P}(\text{X})\text{CH}_2\text{COR}^1$ (28)^[5] (它们不能由 Michaelis Arbuzov 反应得到) 可通过酰化反应来制备, 产率很好。

3. 通过格氏试剂制备^[5]

格氏试剂与卤代磷或磷酰卤反应, 再经过氧化可合成三取代氧化磷。

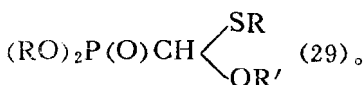
由三氯代磷制备三烷基氧化磷是更有效的方法, 但磷原子上取代基的变化对烯烃合成的影响尚需进一步研究。

4. 磷酰胺的制备

可以由二烷基磷酰氯或二烷基磷酸酯来制备磷酰胺^[5]。

5. Pummerer-类型反应^[45]

α -磷酰亚砷在 I_2 存在下与醇反应可以得到

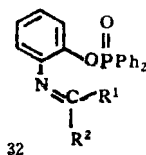
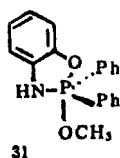


6. 通过脱水反应制备^[41]

在酸性条件下, 将二甲亚磷酸酯和 $(\text{HO})_2\text{CHCOOCH}_3$ 的混合物加热, 脱水后, 可生成 $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}(\text{OH})\text{COOCH}_3$ (30)。

7. 通过环加成反应制备^[46]

用羰基化合物处理 (31), 可得次磷酸酯 (32)。

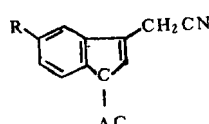
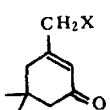
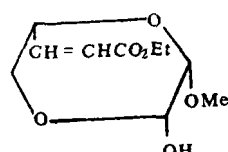


8. 由磷叶立德制备^[47]

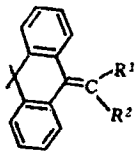
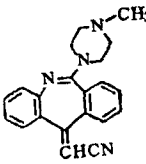
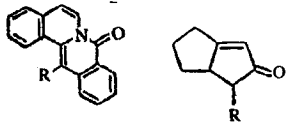
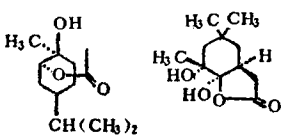
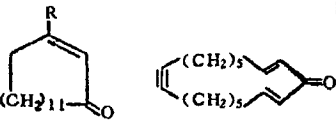
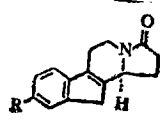
五、改良的 Wittig 反应在有机合成中的主要应用

改良的 Wittig 反应应用范围较广，现简介于表 1-1：

表 1-1 改良的 Wittig 应用举例

序号	合成产物类别	化合物举例	参考文献
1	烯 烃	$\begin{array}{c} \text{R}^1 \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{CH}-\text{C} \begin{array}{l} \text{O} \\ \parallel \\ \text{PPh}_3 \end{array} \begin{array}{l} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}-\text{OEt} \end{array} \end{array}$	[48]
2	卤代烯烃	$\begin{array}{c} \text{Cl} \quad \text{R} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{Cl} \quad \text{R} \end{array}$	[49]
3	烯 腈		[50,51]
4	羧酸衍生物	$(\text{PhCH}_2\text{CH}_2)_2\text{CHCOOCH}_3$	[52]
5	不 饱 和 酮		[53]
6	糖 类		[54]

续表

序号	合成产物类别	化合物举例	参考文献
7	杂环化合物		[55,56]
8	含氮杂环化合物		[57~61]
9	分子内反应产物		[62~64]
10	内酯		[65,66]
11	大环不饱和酮		[67]
12	类固醇(甾体类)		[68~71]