

有机化学的再度展望



(论文集)

科学出版社

有机化学的再度展望

(论文集)

A. 图特 主编

戴立信 吴叔铎 徐珍娥 等 译

科学出版社

1984

内 容 简 介

本书是1977年2月17日由Ciba基金会举办的《有机化学的再度展望》讨论会的文集。这次讨论会是为了纪念英国著名的有机化学家罗宾逊爵士而召开的,参加讨论会的有25位当代著名的有机化学家,其中多人是诺贝尔奖金获得者。

讨论会的议题相当广泛,包括天然有机化学、金属有机化学和理论有机化学等各个方面。文集收编了九篇专门报告,最有特色的,是在每一篇报告后都有4—10页的详细讨论。这些科学家的讨论见解精辟,很有启发性,是其它著作中少见的。

本书可供有机化学的科研人员及高等院校高年级学生和研究生参考。

Further Perspectives in Organic Chemistry

Elsevier, 1978

有机化学的再度展望

(论文集)

A. 图特 主编

戴立信 吴报铤 徐珍妮 等 译

责任编辑 尚久方 刘培文

科学出版社出版

北京朝阳门内大街137号

中国科学院印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

1984年2月第 一 版 开本: 850×1168 1/32

1984年2月第一次印刷 印张: 7 1/8

印数: 0001—6,450 字数: 186,000

统一书号: 13031·2476

本社书号: 3402·13—4

定 价: 1.35 元

目 录

主席的开幕词 (G. W. Kenner).....	1
导言 Todd 勋爵	3
生物合成的理论和实践: 结构测定 A. J. Birch	5
讨论	22
生物合成的概念和实验 A. R. Battersby	28
讨论	49
苯酚的专一氧化剂的设计 Sir Derek Barton, Steven V. Ley ...	60
讨论	68
有生源重要意义的倍半萜的合成 R. Ramage	75
讨论	90
闭环规则 J. Baldwin	95
讨论	102
综合讨论 I:	111
多肽合成	111
量子有机化学最近的一些发展 M. J. S. Dewar	118
讨论	135
从多酮化合物生物模拟合成酚类 J. Staunton 等	144
讨论	158
选择性均相催化与多相催化 J. M. Brown	162
讨论	187
酶模型和羧肽酶 A 的研究 R. Breslow	191
讨论	202
综合讨论 II:	206
抗白血病木质素的合成	206
金属有机的合成反应	209
反芳香性化合物	216
总结 Todd 勋爵	219

主席的开幕词

G. W. Kenner

(利物浦大学有机化学系)

虽然这是一个纪念 Robert Robinson 爵士和他的研究工作的学术讨论会，但是我不准备介绍他的生平。这是由于 Todd 勋爵和 John Conforth 爵士都曾给他写过极好的传记(1976)，并且 Robert 爵士本人也写过自传——“一个微小预言家的自传”。然而，我仍然不禁要提及他和利物浦的关系。自 1915 年至 1920 年他一直是那里新设的 Heath Harrison 有机化学讲座的教授。在这段时间里，他成功地实现了颠茄酮的合成。我们的研究所就以他的名字命名，而他留给我们的一张照片，也是一个有意义的纪念品，他使我们能够经常记住 Robert Robinson 实验室所期望的水平。

这次学术讨论会的名称——有机化学的再度展望是 Battersby 教授灵机一动从那本有名的著作《有机化学的展望》*联想出来的。那本书是 Todd 勋爵在 1956 年为纪念 Robert 爵士七十寿辰而汇编的。从那本书赚来的款项则用来在英国化学会建立 Robert Robinson 讲座。我很高兴的是，《有机化学的展望》中的六位撰稿人出席了这次会议，而 Robert Robinson 讲座的全部报告人则无一缺席。

促使举行这次讨论会的部分原因是我对有机化学割裂倾向的关注，这种倾向是由于形成了很多的专业组织，如核苷酸、碳水化合物、反应机理等等而造成的。对于有关的专家说来，这些专业组织本身是很有用的。但我认为，这种发展和 Robert 爵士的观点是

* 中译本由科学出版社 1959 年出版，黄鸣龙、黄维垣等译。

不一致的。Robert 爵士对很多方面都有兴趣，例如在 Todd 和 Conforth 写的传记中曾提及他在十一个不同领域中的研究工作。他对于电子理论的发展和应有所做的贡献，可以和他合成工作中的贡献相媲美。割裂成很多专业小组有使有机化学失去它的完整性的危险。我希望这次讨论会在某种程度上可以抵消那种危险。

讨论会的报告题目在重点方面并不准确地代表 Robert 爵士本人的工作。特别是，我们将把着重点更多地放在生物合成上，而较少地放在化学合成上。考虑到 Robert 爵士在 Weizman 讲座（1935 年演讲，1955 年出版）中对生物合成的推测是那样的富于成果并引人入胜，因此我们这样做也不是不合适的。用经典化学降解方法进行结构分析当然是日益少见了。但是尽管谱学和晶体学方法带来的优点十分巨大，人们对于不用化学降解并因而失去了新反应的这个来源来说，总会感到有些惋惜。我相信，讨论会上将要提出的论文也会反映出 Robert 爵士对当代有机化学必然感兴趣的一些问题。

参 考 文 献

- Robinson, Sir Robert (1955) *The Structural Relations of Natural Products*, Oxford University Press, London.
- Robinson, Sir Robert (1976) *Memoirs of a Minor Prophet*, vol. 1, Elsevier, Amsterdam, Oxford and New York.
- Todd, Lord & Cornforth, J. W. (1976) Robert Robinson, in *Biographical Memoirs of Fellows of The Royal Society*, vol. 22, pp. 415—527, The Royal Society, London.

(戴立信译)

按照英国习惯，对于有爵士衔的人通常是在爵士称号后用名字而不用姓。如 Robert Robinson，用 Sir Robert。本书中涉及到多位爵士，都按此习惯，不再说明。

——译者注

导 言

Todd 勋爵

(剑桥, 基督学院)

这次学术讨论会来源于 Kenner 教授和我以及随后和已故的 David Martin 爵士的几次讨论。Kenner 教授提醒我,自从我为了祝贺 Robert Robinson 爵士七十寿辰而编的《有机化学的展望》一书问世以来,已经过去二十一年了。《展望》中汇编了 Robert 爵士的学生和朋友所写的、涉及到很多领域当时情况的一系列论文。Kenner 教授认为,不仅是把 Robert 爵士的同事,而且把一些年青的科学工作者聚集在一起,进行非正式的讨论来重新考察一下这些领域的情况,现在也许是一个恰当的时机。前几次讨论的结果,特别是 Kenner 教授的辛勤劳动和高度热情都可以从这次学术讨论会的节目表中反映出来。会议出席者的年龄范围很宽,他们的研究范围很广。其中,有像 Prelog 教授和我本人这样的、可追溯到有机化学中古时期的人物,也有一些只听到过 Robert 爵士名字的年轻人。我们之中,只有少数,如 Birch 教授、Dewar 教授、John Cornforth 爵士和我本人,才真正在实验室中和 Robert 爵士共事过,但是在座的每一位都曾经这样或那样地受过 Robert 爵士工作的影响。我们来参加这个学术讨论会,都试图对于我们从事的有机化学各个领域有进一步的推动和促进。我们希望用《有机化学的再度展望》名称出版的这本专集,将是《展望》的合适后继者,并且也将作为纪念一位伟大化学家的有价值的礼物。

此次会议上讨论的论文包括合成方法、化学仿生研究、生源学说、生物合成和理论有机化学,题目很广泛。对所有这些题目,Robert 爵士都曾有过兴趣。由于他个人所从事的研究课题是多种多样的,很难概括在一个单一的基础内,但是在他的工作中有一件

事，是他本人经常对我强调的，而许多不了解他的人几乎不知道的，那就是他对有机化合物颜色的热烈兴趣。这可能和他早年的巴西灵 (brazilin) 的工作有关，而这一点在他一生选择研究课题中起了很大作用。

从结构上来阐明天然产物并以合成工作来验证这种结构的正确性是 Robert 爵士时代化学家工作的主流，而他的理论兴趣也来自结构和合成工作。然而，我总认为，他似乎对于发展新的合成方法的兴趣要比进行一项完美的大规模合成工作的兴趣更大。在这一点上，他和 Woodward 教授是不同的。他从不沉湎于多步合成的艰辛劳动，他常常是在一个反应上进行几个实验，然后又转向另一反应。这也就是为什么他的名字往往与合成方法联系在一起，而较少和一些复杂天然产物的全合成联系在一起。

在我看来，他在结构测定方面引人注目的工作之一（也就是我从他那里学习到的一个工作）就是他所应用的“类似物合成方法”。他把这个方法作为一种辅助工具并且也部分地替代了经典的降解研究。他的花色苷 (anthocyanin) 和黄花素 (anthoxanthin) 研究就是很好的例子。诚然，在一个粗心大意的人的手中，类似物合成方法会是一种危险的工具。但是尽管 Robert 爵士有些急躁，可是没有人当真会认为他粗心大意。

我想，今天的年青化学家很难充分地认识 Robert 爵士的成就，我们往往会低估前人的成就。我肯定，多数的学生，就像我那样，当他们读到 Körner 关于苯环上取代基定向的文章时，必定会感到（错误地）在 Körner 时代要成名是很容易的。Robert 爵士是个经典模式的有机化学家，许多结构是他只应用最简单的仪器来测定出来的，他没有那种我们今天可以应用的物理手段。那时，几乎在他的全部生涯中，还没有核磁共振，实际上几乎根本没有光谱学，没有色谱，没有或很少有 X 射线分析。从这样的历史条件来说，他的成就是十分巨大的，而他对我们所有在座人的影响，可能要大于我们所理解的。

(戴立信译)

生物合成的理论和实践:结构测定

A. J. Birch

(堪培拉,澳大利亚国立大学,化学研究学院)

摘要: 研究生物合成,可以帮助天然分子结构测定的经典方法。采用这些方法需要某种由降解反应和谱图得到的结构证据,同时也需要知道生源的类型。通过适当地引入用 ^{14}C , ^{13}C 或 ^{15}N 标记的前体,并测定产物中标记物的分布可有效地补充这种证据。本文总结了经典方法和标入技术的若干实例。

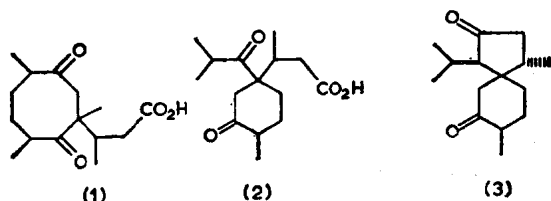
最近曾总结了结构与生物合成关系方面的一些应用 (Birch, 1976)。其中一种应用就是根据其它来源的不完全证据,提出天然分子的可能结构。异戊二烯规则历来是测定萜类结构的最关键因素之一。我将讨论一些具体例子,这些例子与各种类型的已知证据和思考方法有关。这些实例都是来自我自己的研究工作,部分原因是许多论文的作者往往忽略记录那些使他们得到最后结果的思维步骤。

同属关系: 菖蒲酸 (acoric acid)

在许多情况下,同属植物可能都合理地来自一个共同的前体。同属关系在结构测定中 useful 与否取决于它在生物合成的顺序上离开分叉点有多远。

一个简单的实例是菖蒲酸 (1) (Birch 等, 1964 a)。化学降解指出 (1) 或 (2) 是可能的结构,但不能区别究系何者。菖蒲 (*Acorus calamus* L.) 中菖蒲酸与菖蒲酮 (3) 共同存在,因此结构 (2) 几乎肯定是正确的, (2) 可以从 (3) 的氧化得到。这个假定最初由

(3) 的部分合成得到证明, 以后又由全合成得到确证 (Birch 等, 1972 a). 由(3)得出的立体构型也是正确的.

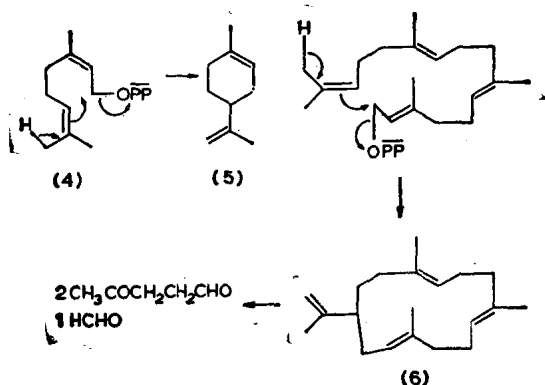


基于碳阳离子机理的关系

新松烯 A (neocembrene-A)*

长鼻白蚁(*Nasutitermes*)的踪迹信息素(Birch 等, 1972 b)是油状物, 不能用 X 射线结晶学来测定, 从 20 公斤白蚁可获得 2 毫克. 因此, 主要是用谱学法测定(质谱和核磁共振谱), 它仅有的化学反应为氢化反应和采用微量臭氧分解的降解反应, 后者和气体色谱联用表明分子 $C_{20}H_{32}$ 有四个双键, 并得出 1 克分子甲醛和 2 克分子乙酰丙醛 $CH_3COCH_2CH_2CHO$. 谱图表明, 它含有一 $CMc=CH_2$, 一 $CH=CMc$ — 和一带有四个双键的单环. C_{20} 的分子式, 不饱和度以及谱图证据都表明它有异戊二烯类的骨架. 结构的生源关键似乎是一 $CMc=CH_2$ 基团. 萜烯链(4)环化可以得到萜烯(5); 将 C_{20} 前体牻牛儿基牻牛儿焦磷酸酯类似地环化为六元环则不能生成上述的生源关键基团, 因为得出的双键是三取代的. 然而, 如下所示, 若形成的不是六元环, 而是十四元环, 则结构(6)自然地含有这个关键基团. 提出这种环的依据是在一 $CH=CMc$ — 基团中质子核磁共振的化学位移与相似的六元环类似物略有不同. 已经提出了结构式(6), 就很容易证明它是正确的, 因为关键的臭氧化降解反应立即成为显然的了. 所有这些操作仅消耗了所得到的 2 毫克物质中的 1.4 毫克.

* 新松烯 A 即为: 1,5,9-三甲基-12-异丙烯基-环十四碳-1,5,9-三烯. ——译者注



短截北风菌素 (pleuromutilin)

应用生源概念,我们必须有一些生物合成类型的线索,即使只有上述的异戊二烯式 $[C_5H_8]_n$ 那样的一点线索也好。在其它情况中,通常还有一些降解证据。在若干实例中,我们决定在已知的简单生源前体中引入示踪物质作为降解反应的补助证明或替代。这里有双重作用,一方面表明存在哪些单元,另一方面通过特定标记和降解可能表明这些单元之间是如何互相关联的。我将讨论的第一个例子是短截北风菌素。

这个霉菌产物是 $C_{20}H_{32}O_3$ 醇的乙醇酸酯 (Birch 等, 1963, 1966), 分子式本身表示了萜类的根源。红外光谱, 加上以后得到的核磁共振谱的帮助, 有力地表明有 $CH=CH_2$ 基团的存在。除了红外光谱证明有 OH 基团和环戊酮环以外, 这是最初仅有的结构证据。Wenkert 和 Stork 最初建议有些双萜烯是由萜烯链的碳鎓离子环化生成的, 而 $MeC-CH=CH_2$ 基团就是这些双萜烯的特征。

采用 $[1-^{14}C]$ - 乙酸基或 $[2-^{14}C]$ - 火落酸基 (mevalonate, 即 3,5-二羟基-3-甲基戊酸) (7) 作为前体, 得到如图 1 所示的骨架标记和生源过程,

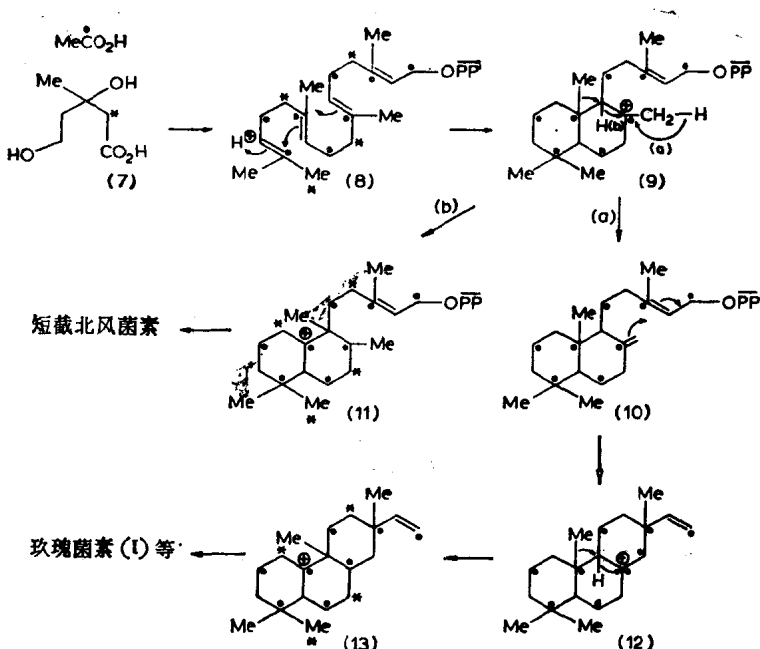


图1. 从 $[1-^{14}\text{C}]$ - 乙酸基(●)和 $[2-^{14}\text{C}]$ - 火落酸基(*) (7) 生物合成短截北风菌素。

不久前我们应用引入标记的乙酸基和火落酸基并使之转变为赤霉素及玫瑰菌素 (I) (rosenonolactone) 时,第一次证实了预测的三环和四环的双萜烯路线 (Birch 等, 1959), 并且找到了预期的标记的 $\text{MeC}-\text{CH}=\text{CH}_2$ 基团。

在此图中,从 $\text{CH}_3 \cdot ^{14}\text{COOH}$ 得到的材料中的 $\text{CH}=\text{CH}_2$ 应有这个分子的八分之一的放射性。将短截北风菌素臭氧分解到甲醛,情况正是如此。而且萜烯前体 $[2-^{14}\text{C}]$ -火落酸基也很好地引入到了分子中,虽则我们未对产物进行过降解。因此,我们肯定它是萜类,并且可以采用对这个范围适用的生源概念。从一开始就很清楚,结构图不能像以上所表示的那样简单,因为根据推断应有五元环的存在。

一个很好的通用的降解反应立足于这样的事实: 大多数含有

核上 $\text{CH}_3\text{-C}$ 基团的分子经过 Kuhn-Roth 氧化都能分离得到乙酸，则乙酸上的这二个碳原子的放射性又可立即测得。在用 $[1\text{-}^{14}\text{C}]$ -乙酸基制备的材料中，所有的 CH_3 基团都应生成 $\text{CH}_3\text{-}^{14}\text{COOH}$ ，在每个生成的乙酸中，羧基应有八分之一的克分子活性。事实上，从短截北风菌素得到的乙酸中，只有约 75% 预期的放射性。从这里可以推断，生物合成时由于碳鎓离子重排，有一个 CH_3 转移了，如图 1 中的 (11) 和 (13)，结果使此 CH_3 和非标记的碳原子结合。对于从 $[2\text{-}^{14}\text{C}]$ -火落酸基衍生的化合物，我们未做过 Kuhn-Roth 氧化反应，它对于结构解释应是非常重要的。

开始使我们惊奇的，无疑是得出的 CH_3COOH 常常是没有放射性的。

这件事之所以如此重要的原因是因为火落酸基的 C-2 原子应只标记萜烯链的一个末端甲基或是在从它衍生得到的骨架中，只标记偕-二甲基中的一个甲基，如 (11) 和 (13)。我们未做的试验能够表明不存在这样的标记甲基，因此甲基必定是在生物合成步骤中消失了。这可以是氧化反应的结果，但当时从化学上知道，在分子中不存在伯醇或酯。

以后的工作阐明了图 2 中的生物合成。在 Arigoni (1962) 发

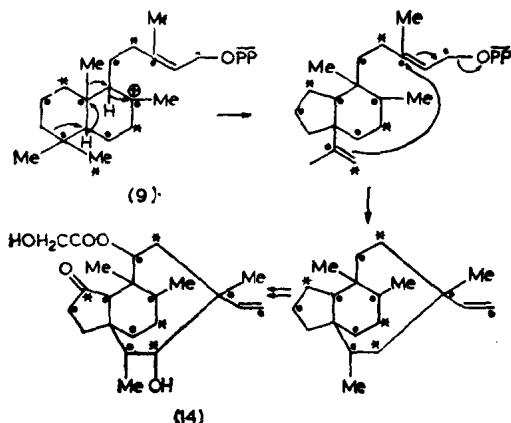


图 2

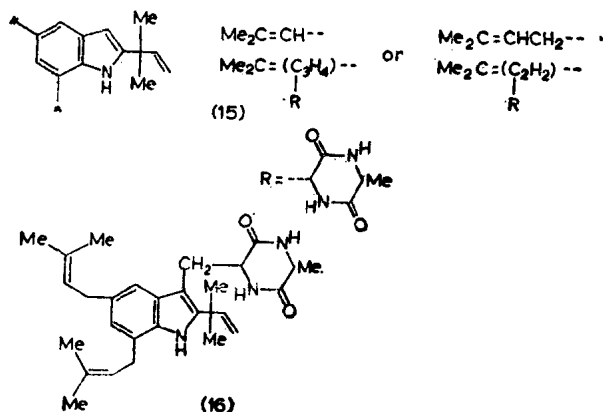
在他的工作时,我们虽然缺乏重要的线索,但根据化学和生物合成的理由,已经在若干个结构式中考虑了结构式(14), Arigoni 则以许多化学降解为依据,肯定了它的结构。

通过对 $C=O$ 中碳原子标记与否的测定,我们可以与原来的生物合成链相联系,而把羧基限制在四个位置中的一个。用碘化甲基镁使之转化为 $MeC-OH$, 接着通过 Kuhn-Roth 氧化反应到 CH_3COOH 。如是从 $[2-^{14}C]$ - 火落酸基生物合成的材料中得到的,那末乙酸是放射性的,但从 $[1-^{14}C]$ - 乙酸基得到的则是非放射性的。碳原子因此是从火落酸基的 C-2 来的,与原来的萜烯链相联系,可以把羧基限制在最多四个,也可能是三个位置。结构式(14)与这个结论是一致的。在萜类和甾族分子中,将基团的位置限止在几种可能性的方法,当与 ^{13}C 核磁共振谱一起使用时,它能获得更广泛的应用。这一点,对易于引入标记物的霉的代谢物来说,尤其如此。

根据光谱和降解证据以及与标记方法 结合所得到的结构关系

刺孢曲霉素 (echinulin)

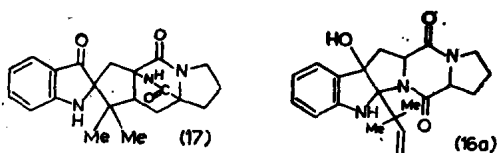
当我们开始研究刺孢曲霉素时, 这个霉产物已从化学证据指定了部分结构式 (15) (Quilico 等, 1958)。生物合成的考虑使我们得以给出全部结构 (16) (Birch 等, 1961 *a*, Birch 和 Farrar, 1963)。这是根据色氨酸、丙氨酸和三个引入的 C_5 萜烯单元是可能的来源而决定的, 并且需要加入 CH_2 来修正原来的经验式。标入 ^{14}C 确证了期望的来源。结构式 (16) 还曾独立地从化学根据证明是正确的 (Casnati 等, 1962)。在进行本工作时, 没有质谱, 只是很困难地得到少数关键化合物的核磁共振谱。



短杆酰胺 A (brevianamide)

短杆青霉菌 (*Penicillium brevicompactum*) 的代谢物 (Birch 和 Wright, 1969), 仅能得到毫克级数量, 从分析和谱图看来, 它似乎代表一种新的分子骨架类型。通过光谱和化学反应, 决定了有 3-

吲哚酮结构的存在。红外光谱证明了二酮基-哌嗪环,它可以从二个氨基酸衍生得到,但水解不能释放氨基酸,可能是以后形成了新的 C—C 键。一种氨基酸可能是色氨酸。分子式为 $C_{21}H_{23}N_3O_3$, 从化学和光谱来看,没有其它双键可以测出,因此应存在六个环,其中包括一个苯环。核磁共振谱指出了 CMe_2 基团,质谱证明有一个主要的 C_5H_9 碎片,这可能和刺孢曲霉素一样,是由 C_5 -萜烯单位而来。如果这个假设是正确的,第二个氨基酸必须缺少一个甲基基团,但应有一个环,以满足所需六个环的假定。能符合分子式的主要候选者是脯氨酸。至此,对可能骨架的所有考虑都是纯粹的推测。因而用示踪标入法检定了生物合成的单位,并证实了我们对色氨酸,脯氨酸和火落酸基的推测。提出结构 (17) 的根据是:核磁共振中无二酮基哌嗪特征的 CH 信号,在 C_5 单位中必须失去一个双键,同时还需要另外两个环。这在以后得到了证实,多少使我们有点惊奇。

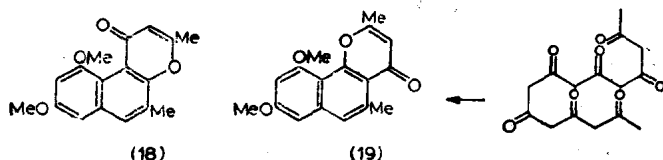


我们提出的结构解释了 1H 核磁共振谱及质谱 (详细见 Birch 和 Wright, 1970)。这里要指出的一点是谱图太复杂,以致不能使我们从中推断出结构。例如,质谱中 C_5H_9 的碎片应由三个 C—C 键的断裂而来。从结构 (17) 很容易理解它,但不能从质谱图得出这个结构。除了苯环的破坏性臭氧分解外,对短杆酰胺 A 未作过有意义的化学降解。

以后证明霉菌的一个次要产物是 (16a), 它与刺孢曲霉素 (16) 更为接近,并与经典预期的 (16) 的生源前体也为接近 (Birch 和 Russel, 1972)。以后还报导了将环-(L-色氨酸-L-脯氨酸)引入短杆酰胺 A 的工作 (Birch 等, 1974)。

茎点霉素 (phomazarin)

β -多酮链假说 (polyketide hypothesis)* 在限制一类天然产物的可能结构式的数量上,已证明是非常有用的,并使我们联想起异戊二烯规则的应用。这个假说的第一次实际应用是将艾榴醇 (eleutherinol) 的结构式从 (18) 纠正到 (19) (Birch 和 Donovan, 1953)。



在化学上曾广泛地研究过茎点霉素 (Kögl 等, 1945), Kögl 把它的结构式写为 (20), 但不能肯定其中吡啶环与取代苯环的相对方向关系。由于它似乎是个 β -多酮链分子我们首先注意到这个不确切的结构。正如艾榴醇 (19) 的例子那样, β -多酮链假说的性质有助于确定和较远环相对应的一个环上的取代位置。我们首先表明分子可从八个或九个乙酰基单元生成, 而 $-\text{COOH}$ 是原来乙酰基中的甲基 (Birch 等, 1961 *b*, 1964 *b*)。在工作过程中, 根据化学和谱图的理由必须对 Kögl 式中的吡啶环提出疑问, 并将它改变为吡啶酮 (21) 中所示的取代。因为这个式子可以从完全的乙酰基单元头尾相接的联接衍生而来, 它比另一个反转的吡啶酮更为可能。对 Kögl 结果中的其它反常现象的再检查以后, 我们必须将苯环取代改正如 (22) (Effenberger, 1973)。

* “Polyketide” 是个生物合成的名词, 而不是结构的名词。一般说, 是指分子内全部或部分地由 $-\text{CH}-\text{CO}-$ 所组成的结构特征。这是在生源过程中, 由 $-\text{CH}_2\text{CO}-$

$$\begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ \text{CH}-\text{CO}- \end{array}$$
 乙酸基或 $-\text{CH}-\text{CO}-$ 丙酸基等通过乙酰基辅酶 A 的作用而形成的。这里暂译为

$$\begin{array}{c} \text{Me} \\ | \\ \text{CH}-\text{CO}- \end{array}$$
 “ β -多酮链”。参见 Sir Derek Barton, W. D. Ollis: “Comprehensive Organic Chemistry”, Vol.5, p. 927, Oxford, Pergamon Press, 1979.——译者注