

周维善 庄治平 著

不对称合成

科学出版社

不 对 称 合 成

周维善 庄治平 著

科 学 出 版 社

1997

内 容 简 介

本书着重介绍不对称合成的基本概念和若干重要的不对称反应,例如氧化、还原、烷化、环化反应以及反应机理和不对称合成在天然产物全合成中的应用,此外还介绍了不对称合成领域的最新进展和作者科研成果。

本书可供大学化学系高年级学生、研究生、教师和从事有机化学、药物化学的科研工作者和生产技术人员参考。

不 对 称 合 成

周维善 庄治平 著

责任编辑 杨淑兰 刘培文

科学出版社出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

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

*

1997 年 2 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

1997 年 2 月第一次印刷 印张: 19 3/4

印数: 1—1 300 字数: 449 000

ISBN 7-03-004160-7/O · 723

定价: 34.00 元

序

不对称合成是近年来有机化学学科中一个极为重要且富有活力的研究领域,在结构和立体化学复杂的天然产物合成中越来越得到广泛的应用。迄今为止,不少天然产物的全合成,虽然各步反应都是立体选择性的,但最后得到的是消旋化合物,需经过拆分才能获得一个符合天然构型的对映体,因此至少要损失百分之五十的产品。消旋化合物虽然比较容易合成,但它的生理活性一般只能达到天然产物的一半,因为往往只有一个对映体有效,而另一个对映体则无效或作用不同,甚至有相反的活性。例如,只有(*S*)-构型而不是(*R*)-构型的氨基酸在体内能合成蛋白质;(-)-3-羟基-*N*-甲基吗啡烷有显著的止痛作用,而它的对映体则无此作用;(*S*)-天冬酰氨是苦的,但是其(*R*)-异构体却是甜的;(*R*)-3-氯-1,2-丙二醇是有毒的,但其(*S*)-异构体却是正在研究中的男性节育剂。因此,需要有一个经济简便的方法来合成单一所需的对映异构体。

目前,这一困难可以采用不对称合成的方法得到解决。不对称合成是指用一个手性诱导试剂[化学或酶(微生物)]使无手性或潜手性的作用物转变成光学活性的产物。虽然也生成不等量的对映体产物,但若选择一个较好的手性诱导试剂,可以得到一个大为过量的对映异构体产物,甚至是光学纯的。因此,不对称合成与消旋体拆分的方法不同,可以排除或基本排除不需要的对映异构体的产生。若在整个合成阶段早期就采用不对称合成,则所用的无手性或潜手性的原料几乎都能转变成单一的所需要的对映异构体。由此可见,不对称合成是一个十分经济的合成方法。

近几年来,已经研究出了许多方法,既能高光学纯度地制备几乎所有需要的光学活性异构体,又能得到高产率。当然,它的发展是与有机化学理论、立体化学、金属有机化学和元素有机化学的不断发展,以及新试剂和新反应的不断出现分不开的。国外已用不对称合成的方法生产出治疗帕金森氏病的 *L*-多巴药物,用于增甜剂的 *D*-苯丙氨酸和 *D*-色氨酸,以及聚合成丝状纤维的 *L*-丝氨酸。一些结构复杂的天然有机产物,例如甾体激素和前列腺素,已具有或可能具有生产价值,有的已进入了生产阶段。用不对称合成还可以任意地得到单一的对映体,如用奎尼定为手性诱导试剂制备定量的(*S*)-(-)-苹果酸,光学纯度为 95%;若用奎宁为手性试剂,则得到稀有的非天然构型的(*R*)-(+)-苹果酸;而在食品工业中,用作酸味剂的苹果酸是天然存在的(*S*)-(-)-苹果酸。可见制备单一苹果酸对映体的技术对食品工业至关重要。

不对称合成对反应机理的研究、立体化学的研究和酶催化活性的研究也具有重要的理论意义和实用价值。

为了使研制的手性试剂适用于不对称合成反应,化学家们越来越多地转向研究反应的过渡态,以控制反应的平衡,通过途径的改变以利于某一个对映体的生成。例如,2(*S*)-氨基-1-甲氧基-3-苯丙烷与环十二酮形成的西佛碱与碘甲烷在 -18°C 反应时,生成 2(*S*)-甲基环十二酮,而在四氢呋喃中回流,则得到 2(*R*)-甲基环十二酮。

在不对称合成中,Sharpless 的不对称环氧化和双羟化已广为应用。Noyori 和同工

作者用 BINAP 催化剂使香叶烯成香叶醛合成薄荷脑已大量生产。

大量的不对称合成方法在工业生产中的广泛应用,极大地促进了制药工业和香料工业的发展也使得食品工业可用光学活性的食物添加剂,农业上可用信息素和昆虫拒食剂来控制虫害。

尽管不对称合成有近百年的历史,但取得较大成就只是近20多年的事,当前还有许多理论和应用问题急待有机化学家们去研究和解决。

本书着重介绍了不对称合成的基本概念,近年来广泛应用的不对称反应例如氧化、还原、烷化和环化等和手性试剂。最近,许多不对称合成多采用催化量的手性试剂,所得产物的对映体过量很高,具有实际应用价值。本书还包括对反应机理和过渡态的探讨,以及不对称合成在天然产物全合成中的应用等。不对称合成的发展日新月异。本书编著时间较长,许多新内容不可能全面反映,不少之处可能还有错误,希望读者批评指正亦见谅。本书供有机化学工作者参考,以期对不对称合成有更广泛更深入的了解。

本书在编写过程中得到科学出版社的大力支持,北京大学化学系叶秀林教授审阅了全稿,蒙他提出若干建议,并纠正了若干错误;在编写、画图和整理过程中得到黄良富博士和程杰飞博士等的大力帮助,索引由徐一鸣博士编排,谨一并表示深切的谢意。

著者

1992年2月于上海

目 录

序.....	vii
第一章 绪言.....	1
文献.....	3
第二章 催化过程.....	4
一、手性铑络合物的不对称均相催化.....	4
1. $[\text{Rh}(1,5\text{-环己二烯})(\text{Cl})\text{L}]$ 络合物.....	4
2. 手性二茂铁膦-铑络合物.....	6
3. 用双膦 (diphosphine BINAP, 8) 的不对称氢化.....	7
4. 手性铑络合物催化的硅氢化反应.....	10
二、异相催化剂的不对称氢化.....	10
三、相转移催化.....	10
四、酶催化.....	12
1. 不对称还原.....	12
2. 不对称氢化.....	16
3. 不对称水解.....	18
4. 光学活性 2,2'-双羟基-1,1'-联萘的制备.....	20
文献.....	21
第三章 手性金属氢化物和铝试剂的不对称还原.....	23
一、手性氧烷-LAH 试剂.....	23
二、双萘酚-LAH 试剂 (BINAL-H).....	25
1. 芳构酮的还原.....	26
2. 炔酮的还原.....	26
3. 烯酮的还原.....	27
4. 1-氘代醛的还原.....	30
5. 双烷基酮的还原.....	30
6. 反应机理.....	30
三、有机铝试剂.....	31
文献.....	33
第四章 硼烷试剂.....	34
一、不对称硼氢化.....	34
1. 二异松莪烯硼烷.....	34
2. 单异松莪烯硼烷.....	45

3. 二长叶烷基硼烷	49
二、不对称还原	50
1. 手性三烷基硼烷试剂	50
2. 手性硼氢化物试剂	55
三、结语	57
文献	57
第五章 烯丙醇不对称环氧化	59
一、相反的对映面选择性	62
二、环氧化时间的缩短	63
三、 <i>Z</i> -和 <i>E</i> -烯丙醇环氧化的差异	64
四、叔丁基取代的烯丙醇不对称环氧化	66
五、高烯丙醇的不对称环氧化	67
六、消旋烯丙醇的动力学拆分	69
七、不对称环氧化在有机合成中的应用	71
1. 环氧醇的区域和立体选择性开环	72
2. 光学纯天然产物和药物的合成	76
八、后记	80
文献	81
第六章 四氧化锇催化不对称双羟基化	82
一、引言	82
二、 <i>N</i> -甲基吗啉- <i>N</i> -氧化物 (NMO) 作为共氧化剂的四氧化锇催化不对称双羟基化	82
三、四氧化锇催化不对称双羟基化的机理	84
四、铁氰化钾作为共氧化剂的四氧化锇催化双羟基化	85
五、铁氰化钾作为共氧化剂的 OsO ₄ 催化不对称双羟基化	85
六、结语	90
文献	91
第七章 烷化和环化	92
一、烯胺、腭、亚胺和酰胺的烷化	92
1. 烯胺烷化	92
2. 腭烷化	93
3. 亚胺烷化	95
4. 酰胺烷化	96
二、四氢吡咯二胺	99
1. 光学活性仲醇的不对称合成	99
2. 光学活性醛的不对称合成	101
3. 硫醇对-2-环己酮的对映选择性的 1,4-加成	105
三、噁唑啉	108

四、醇醛缩合反应·····	113
五、其它环化·····	119
文献·····	120
第八章 不对称 Diels-Alder 和 Ene 反应 ·····	121
一、引言·····	121
二、手性亲双烯·····	122
1. 丙烯酸酯·····	122
2. π -面识别的丙烯酸酯·····	123
3. α 、 β -不饱和酮·····	128
三、手性双烯·····	129
四、在有机合成中的应用·····	130
1. 前列腺素·····	130
2. $(-)\text{-}\beta\text{-Santalene}$ ·····	130
3. $(-)\text{-Sarkomycin}$ ·····	131
4. 昆虫信息素·····	131
5. 从樟脑-10-磺酸所得酯合成对映纯的卤代醇及环氧·····	132
五、不对称 Ene 反应·····	133
1. $(+)\text{-}\alpha\text{-别红藻氨酸} [(+)\text{-}\alpha\text{-allokainic acid}]$ 的合成·····	133
2. 手性乙二醛酯 (glyoxalate) 的合成·····	134
六、结语·····	134
七、后记·····	135
文献·····	136
第九章 手性转移反应 ·····	138
一、1,3-手性转移·····	138
二、2,3- σ -移位重排·····	144
三、1,5-手性转移·····	150
文献·····	152
第十章 手性亚砷 ·····	153
一、亚砷的稳定性及其热力学重排·····	153
二、光学活性亚砷的制备·····	154
1. 手性亚砷酰胺法·····	154
2. <i>L</i> -麻黄素法·····	155
3. 平衡控制法·····	155
三、手性硫原子 α -碳上的立体化学·····	156
四、手性亚砷的不对称反应·····	157
1. 与醛酮的反应·····	157
2. Michael 加成·····	159

3.1,3-不对称诱导	160
五、手性亚砷在天然产物合成中的应用	160
文献	163
第十一章 手性胺基锂	165
一、不对称的脱质子化作用	165
1. 环氧化物对映选择性重排成烯丙醇	165
2. 潜手性酮	168
3. 非对称酮	170
4. 消旋酮的动力学拆分	171
5. 对映选择性的去卤化氢反应	172
6. [2,3]-Wittig 重排	172
二、非共价结合的手性助剂	173
1. 烯醇盐的反应	173
2. 砷	176
3. 邻甲苯甲酸酯阴碳离子	176
4. <i>N</i> -苯亚甲基苄胺	177
5. 金属有机化合物对醛的加成	177
三、胺基锂的其他应用	177
1. 酮的还原	177
2. 锂胺对丙烯酸酯的 Michael 加成	178
四、结语	178
文献	178
第十二章 苄烷磺内酰胺	180
一、引言	180
二、 <i>N</i> -酰基磺内酰胺的不对称烷化	180
三、对映纯 α -氨基酸的不对称合成	183
1. 磺内酰胺-甘氨酸酯等当体的烷基化	184
2. 卤化-叠氮取代	185
3. 亲电胺化	187
四、对映纯同醇醛的不对称合成	190
1. 硼引起的醇醛反应	190
2. Li(I) 或 Sn(IV) 引起的醇醛反应	191
3. 立体化学的指定和醇醛产物的非破坏性裂开	192
4. 小结	193
文献	193
第十三章 化学酶	195
一、引言	195
二、咪唑硼烷化学酶催化的酮还原	195

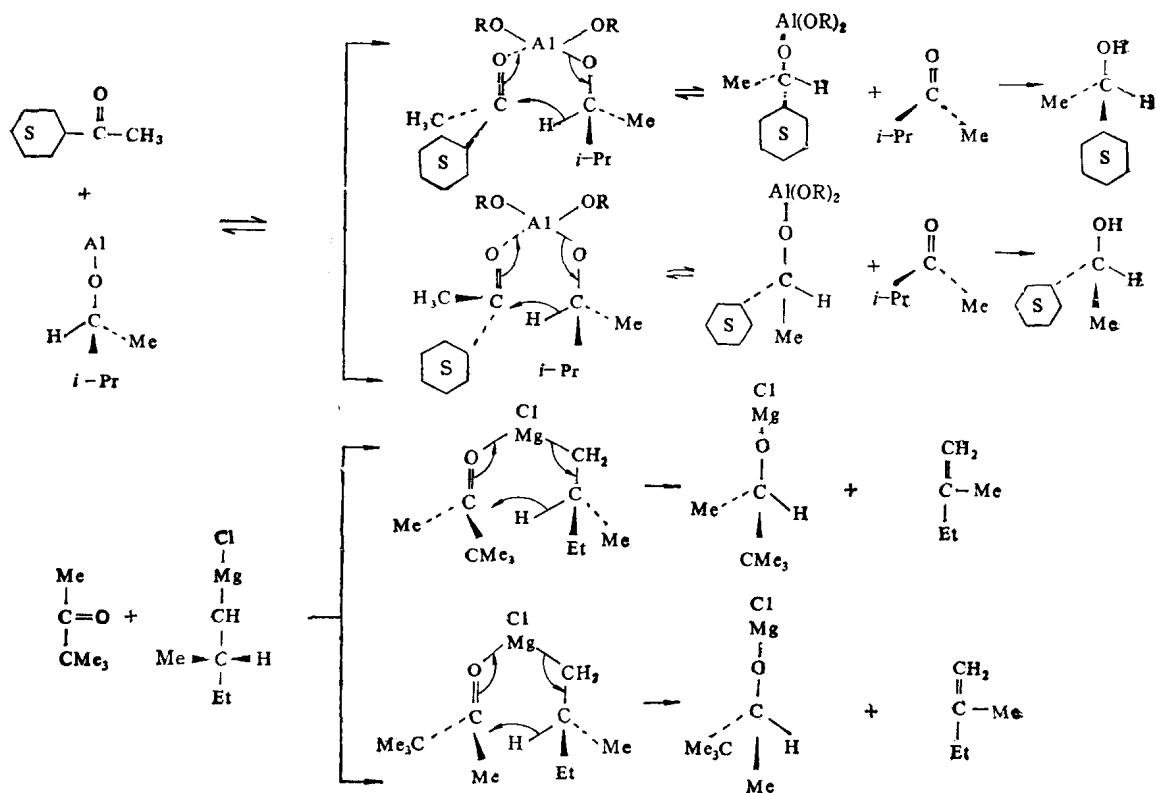
1. 全合成银杏内酯 B(1) 关键中间体 2 的对映选择性合成	196
2. 全合成毛喉菇(1) 关键中间体 2 的对映选择性合成	197
3. <i>R</i> -和 <i>S</i> -fluxetines 的合成	197
4. 全合成紫杉醇(1) 关键手性砌块 2 的合成	198
三、1,2-二胺硼或铝化学酶催化的 Diels-Alder 和醇醛 (aldol) 反应	199
四、麻黄碱类化学酶催化的共轭加成	201
五、结语	204
文献	204
第十四章 平衡控制	206
一、热力学控制和立体化学上不稳定的非对映体的不对称转化	206
1. 非对称三取代四面体原子的单分子转化	206
2. 构象中可动键的转动	207
3. 手性中心通过非手性中间体的相互转变	207
4. 双键的可逆异构现象	208
二、动力学控制的不对称转化	209
三、平衡控制	210
文献	211
第十五章 应用不对称合成测定绝对构型	212
一、用苯基乳酸的不对称合成测定绝对构型 (Prelog 方法)	212
二、用消旋底物的动力学拆分测定仲羟基(胺)的绝对构型 (Horeau 方法)	214
文献	215
第十六章 对映体纯度的测定	216
文献	224
第十七章 对映会聚与消旋拆分策略	225
一、对映会聚	225
二、消旋拆分	227
文献	230
第十八章 天然产物的全合成	231
一、甾体全合成	231
1. 引言	231
2. 分子内环加成的甾体全合成	232
3. 甾体的不对称合成	242
文献	250
二、美登素的全合成	252
1. 双烯醛 2 的合成	252

2. 缩酮硫缩醛的合成	254
文献	260
三、Monensin 的全合成	260
1. Monensin 左半部立体控制合成	260
2. Monensin 右半部立体控制合成	263
3. Monensin 立体控制全合成	269
文献	271
四、青蒿素 (Arteannuin Artemisin, Qinghaosu) 的全合成	271
文献	275
五、手性昆虫信息素的合成	275
1. 用已知绝对构型的光学纯的化合物为原料的立体专一性合成	275
2. 不对称合成	279
3. 消旋拆分	283
文献	284
第十九章 手性与 R, S 的顺序规则	285
一、手性	285
二、顺序规则	291
1. 一般基础	291
2. 手性中心	291
3. 符号	295
4. 假不对称原子	295
5. 手性轴	295
6. 手性平面	295
7. 其他规则	296
8. 八面体结构	296
9. 构象	296
10. 字母顺序和顺序规则优先的增序	296
文献	298
索引	299

第一章 绪 言

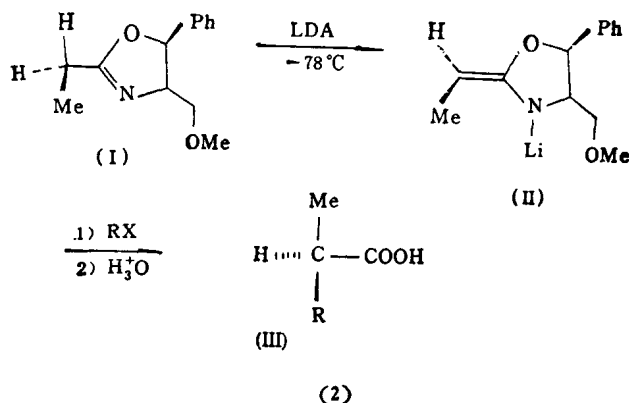
结构和立体复杂的天然产物全合成是一个极为重要的和挑战性的研究领域。至今文献报道的不少天然产物全合成虽然反应都是立体选择性的，但最后都要进行拆分。拆分方法是不经济的，因为只有一个对映体有用，另一个对映体常被丢弃(不过，如果对映体容易消旋化，这个限制就不适用了)。一个比较经济的方法是在尽可能早的合成阶段引入手性的不对称合成^[1]，从而排除或基本排除非所需对映体的产生。不对称合成可由一个手性试剂使无手性或潜手性单元生成不等量的对映体产物，也可由一个手性单元与一个普通的试剂获得有择向的反应产物，或者反应物和试剂均为手性物之间的择向反应。手性试剂一般指的是化学试剂、溶剂、催化剂或物理力(圆二偏振光)。手性试剂的手性中心可以是碳，也可以是构型稳定的三配位或四配位的 B, Si, As, Sb, S 和 P 等原子。

不对称合成的概念远在 80 多年前就已经提出。1894 年 E. Fisher 认为植物中的叶绿素是不对称合成的催化剂，它能使 H_2O 和 CO_2 变成光学活性的糖。不对称 Meerwein-Ponndorf-Verley 反应及 Grignard 反应的产生均被认为是由于过渡态的空间影响所致(1)。其后的许多研究也都确立了空间影响是不对称诱导的主要原因。



(1)

在一个不对称反应中，底物与试剂结合成非对映体的过渡态时，自由能的差别 $[\Delta G^\ddagger]$ 决定产物中一个对映体对另一个对映体的过量。增加 $\Delta G^\ddagger$ 可以增加这种对映体过量（参看第十四章图 1）。这可通过在不需要的非对映异构体中引入空间障碍或者提高低能量的途径来达到目的。例如噁唑啉锂 (II)，由于 β 面苯基的障碍，RX 与锂的螯合是在 α 面。因此，烷基化发生在分子的底部，生成 60—70% 对映体过量 (enantiomer excess) 的 (*S*)- α -甲基酸 (III)⁽²⁾ (2)。



这种受动力学控制的不对称转变除不对称合成外，还有动力学拆分——手性试剂（通常是酶）选择性地与外消旋化合物中的一个对映体反应，和绝对分解——外消旋化合物中的一个对映体选择性地为手性物理力（例如圆二偏振光）所破坏。

不对称合成的程度是容易测定的，用旋光来测定对映体的比例就是一个极为普通的方法。光学纯度是用纯的对映体的旋光除混合产物的旋光，所得的商乘以 100% 就是 % 光学纯度：

$$\% \text{ 光学纯度} = \frac{[\alpha]_{\text{混合产物}}}{[\alpha]_{\text{纯对映体}}} \times 100\%$$

若为未知的光学活性化合物，则需用其它方法，如用手性位移试剂的 NMR 或将化合物制成 MTPA 酯，然后用 NMR 或 GC 或 HPLC 等方法来测定其光学纯度。也可用 HPLC 或 GC 手性柱直接测定其光学纯度。对映体过量是指在一个对映异构体混合物中，一个对映体对于消旋混合物的过量。对映体过量在一定情况下，即等于光学纯度。要求得一个混合物中量大的对映异构体的百分数，只要将百分对映异构体过量值除以 2，再加上 50%（% 量大的对映异构体，即 $ee\% / 2 + 50\%$ ）。例如，一个 (*S*)-构型化合物的对映体过量为 95%，则 (*S*)-构型占 97.5%，(*R*)-构型占 2.5%。

光学活性的手性产物现可从下面各种反应中获得：Grignard 反应、Meerwein-Ponndorf-Verley 反应、金属氢化物还原、羰基和烯烃加成、环化反应、羰基的 α -烷基化、环氧化、Diels-Alder 环加成、均相或异相催化氢化、消除反应、重排反应和酶的选择性反应等。绝大多数化合物的不对称是由平面三角形碳 (trigonal carbon) 转变成四面体碳 (tetragonal carbon) 所造成的。平面形碳可以是羰基、烯胺、烯醇、亚胺和烯基，在这些碳

上进行的不对称转变极为重要。

在进行不对称全合成时,不对称反应这一步应放在早期并考虑会聚合成 (convergent synthesis) 的原理。有效地应用手性试剂在经济上是十分重要的,这就要求手性试剂最好能回收并能保存。使用催化量的手性试剂是最经济、最有效的。现已有一些不对称合成只需要用催化量的手性试剂,例如烯烃的均相催化、酶的催化和相转移反应。有的醇醛缩合反应也只需要催化量的手性试剂。近年来,催化量手性试剂的应用愈来愈广,这方面内容请参阅本书第十三章。

文 献

- [1] a. J.D. Morrison and H.S. Mosher, *Asymmetric Organic Reactions*, Prentice-Hall Englewood-Cliffs, N. J. (1971).
- b. J. W. Scott and D. Valentine Jr., *Science*, **184**, 947(1974).
- c. D. R. Boyd and M. A. McRervey, *Quarterly Rev.*, **22**, 95(1968).
- d. L. Velluz, J. Valls and J. Mathieu, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **6**, 778(1967).
- e. T. D. Inch, *Synthesis*, **1970**, 466.
- f. 周维善,化学通报, **1978**, 1—8.
- g. J. W. Apsimon and R. P. Seguin, *Tetrahedron*, **35**, 2797—2842(1979).
- h. *Chemical and Engineering News*, **58**(38), 22—27(1980).
- [2] A. I. Meyers, G. Knaus and K. Kamata, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 268(1974).

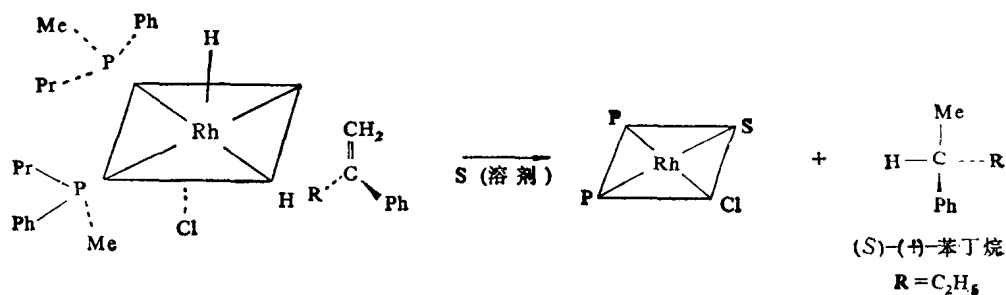
第二章 催化过程

催化过程在不对称合成中是一个颇为有用的反应。因为在不对称反应中只需应用催化量的手性试剂,有时这种手性试剂还可回收,所以是一个比较经济的方法。催化过程的手性试剂有金属的络合物,例如手性铑络合物,可用于不对称均相催化;也有非金属的手性试剂,用于相转移催化。本章所用的酶催化反应有不对称还原、不对称氢化和不对称水解。

一、手性铑络合物的不对称均相催化

1. $[\text{Rh} (1,5\text{-环己二烯})(\text{Cl})\text{L}]$ 络合物

氢化在不对称合成中是一个特别有价值的反应。许多手性中心上含氢原子的天然产物,原则上都能从不饱和的前体通过不对称氢化而得到。最早的不对称均相催化之一是 α -乙基苯乙烯用 $[\text{Rh} (1,5\text{-环己二烯})\text{Cl}]$ 和 $(S)\text{-(+)-}$ 甲基苯基- n -丙基膦的络合物进行的催化氢化反应,所得 $(S)\text{-(+)-}$ 苯丁烷的光学纯度仅8%^[1]。用 $[\text{Rh} (1,5\text{-环己二烯})(\text{Cl})\text{L}]$ 为催化剂($L = 95\%$ 光学纯的 o -甲氧苯基甲基苯基膦),还原 α -酰胺丙烯酸(acetyl amino acrylic acid) **1** 时,得到几乎立体专一还原的手性氨基酸,对映体过量为90%^[2]。用 Rh(I) 与 DIPAMP 配位体络合物还原 α -酰胺丙烯酸 **1** 得96% 对映体过量的产物。DIPAMP 因与金属形成刚性的五员环而阻止了 P-Rh 键的任何旋转。在苯甲醚中的甲氧基与酰胺底物之间的氢键也同样起了固定作用。最近用四氢吡咯膦配位体的 Rh(I) 络合物(BZPPM)来氢化 itaconic acid **2**, 得到83% 对映体过量的产物^[3]。用甲醇为溶剂时收率最好。这可能是因为配体N原子的强溶剂化,减少了与底物羧基的相互作用。如果用2:1的苯:甲醇为溶剂,则光学产率大为降低,这无疑是由于更多的 N-COOH 间的相互作用所致。表1是一些用于不对称均相催化的光学活性配位体。表2是用 Rh(I) 手性膦络合物在不同溶剂中催化氢化的光学产率。



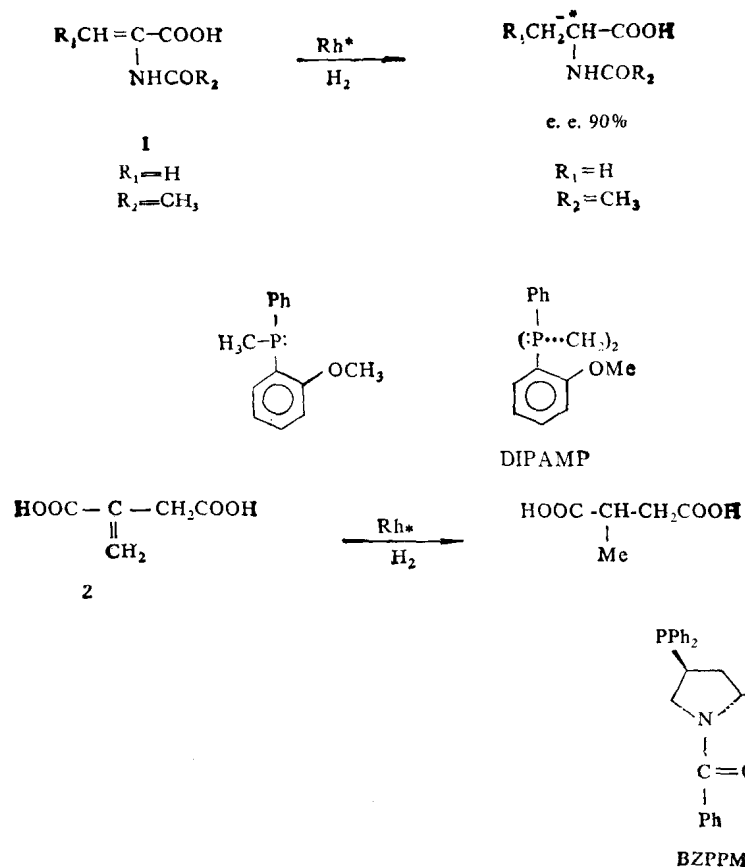
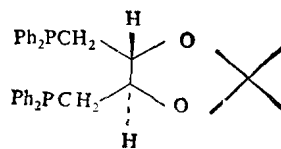


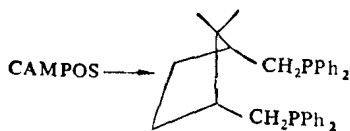
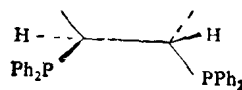
表 1 不对称均相催化的光学活性配体

在碳上的手性配体

DIOP



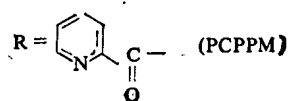
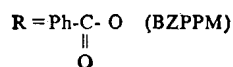
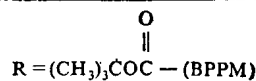
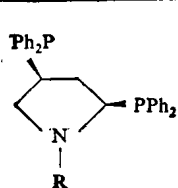
CHIRAPHOS



MDPP (–)-menthaldiphenylphosphine

NMDPP (+)-neomenthaldiphenylphosphine

Pyrrolidinephosphines



在磷上的手性配体

BMPP=benzylmethylphenylphosphine

ACMP=*o*-anisylcyclohexyl methylphosphine

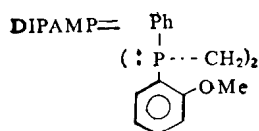


表 2 Rh(I) 手性膦络合物在不同溶剂中催化氢化的光学产率

底 物	光学产率 (%) (R-取代基) THF	EtOH
(1)	88	91
(2)	R = CH ₃ (74) R = Ph(83)	89
(3)	R = CH ₃ (100) R = Ph(87)	93 72
(4)	R = CH ₃ (80) R = Ph(92)	88

2. 手性二茂铁膦-铑络合物

从 1:2.4 的 [Rh (1,5-环己二烯) Cl]₂: BPPFA 制得的手性二茂铁膦配体 BPPFA (S)-(R) 铑络合物已用于一系列的 α-乙酰胺丙烯酸的催化氢化, e. e. 值可达 86—94%^[4], 在水溶液中得到较好的化学产率, 但立体选择性不依赖于溶剂。BPPFA 和底物羧基基团之间的氮-羧基的相互作用, 因加入三乙胺而受到抑制, 因而严重地降低了光学产率(23%)。其他一些常用的手性二茂铁膦配位体是 3, 4 和 5。