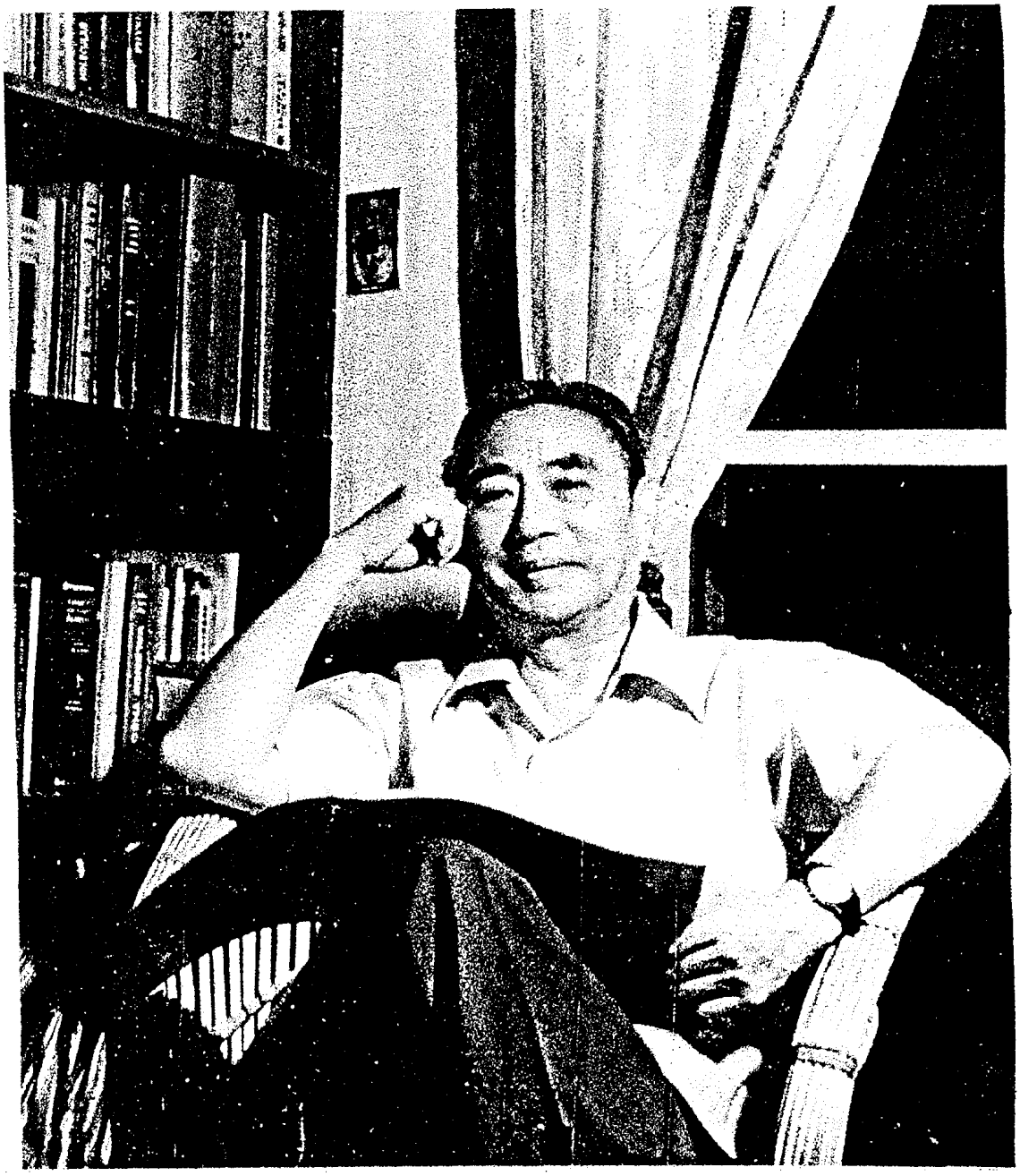
黄耀曾教授学术论文集

——庆祝黄耀曾教授八十寿辰

（一）

中国科学院上海有机化学研究所

1992年11月



中国科学院学部委员
中国科学院上海有机化学研究所
黄耀曾教授

FOREWORD

Professor Yao-Zeng Huang was born in 1912 in Nantong, Jiangsu, China, and received his B.S. in 1934 from the National Central University in Nanjing. He was appointed professor at the Shanghai Institute of Organic Chemistry in 1951, deputy director of the same institute in 1960, and was elected to membership in the Chinese Academy of Sciences and to the deputy directorship of Chemistry Division, the Chinese Academy of Sciences in 1980.

Before 1949, he took part in the early attempt of total syntheses of steroid under the direction of distinguished chemist, late Professor Chang-Kong Chuang. After 1949, he became a group leader directed to the chemistry of tetracycline and then a department chairman engaged in the government projects of national defense. He has been dealing with the development of new methods of organic syntheses via organometallics, especially organoarsenic, organoantimony and organotellurium compounds.

Professor Huang and his coworkers found a facile olefination method for the synthesis of unsaturated aldehydes, ketones, amides and related natural products directly via arsonium salts in the presence of potassium carbonate at room temperature under phase transfer conditions. Of particular interest is the catalytic Wittig-type reaction: the tri-n-butylarsine-catalyzed olefination in the presence of triphenyl phosphite (J. Org. Chem. 54, 2027(1989) and see also CHEMTRACTS—Organic Chemistry 2, 300(1989)). Its simplicity, moderate reaction conditions, high E stereoselectivity and good yields make it a practical alternative for large scale synthesis (Y.Z. Huang et al., Heteroatom Chemistry, Block E. Ed.; VCH Publishers: New York, 1990; pp189-206). As for research on organoantimony compounds in organic synthesis, Huang et al. found that in contrast to triphenylstibine, trialkylstibine react with α-halocarboxylic derivatives or α-haloketones readily to form quaternary stibonium salts, the reaction of which can be classified into three catagories: (1) Reactions of the quateranry stibonium salts with substrates without the use of added base. (2) Reactions of the quaternary stibonium salts on treatment with strong nucleophile afforded pentaorganylstiborane (λ^5-stibanes), which react with aldehydes to give, after hydrolysis, secondary alcohols. (3) Reactions of quaternary stibonium salts with less nuleophilic strong bases such as LDA or potassium tert-butoxide afford stibonium ylides, which react with carbonyl compounds to produce olefins or epoxides (Y.Z. Huang, Acc. Chem. Res., 1992, 25, pp. 182-187). Diphenyltelluronium methylide, a first non-stabilized telluronium ylide, react with carbonyl compounds to afford substituted oxiranes; under phase transfer conditions, allyldiisobutyltelluronium bromide reacts directly with aldehydes at room temperature to give α,β-unsaturated epoxides; in the presence of cesium carbonate, under phase transfer conditions, a first example of Wittig-type epoxidation has achieved.

In 1980 and 1982, Professor Huang organized and served as Chairman of the First and the Second China-Japan-USA Symposium on Organometallic Chemistry held in Beijing and in Shanghai respectively, and in 1984 as Co-chairman of the Third China-Japan-USA Symposium on Organometallic Chemistry held in Santa Cruz.

He is the founder of organic microanalysis, pioneer of organomatllic chemistry as well as organofluorine chemistry in China. He received numerous honors which include the Chinese Academy Award, the National Science Conference Award, the National Award of Progress of Science and Technology and " Devoted oneself to Natioal Defense " Medal. He is the member of advisory editorial board of three international journals, Synthesis and Reactivity of Inorganic and Metal-organic Chemistry, Heteroatom Chemistry, and the Journal of Asian Chemistry. He has served as Visting Professor to the University of Notre Dame and the Chinese University of Hongkong. He has published about 210 scientific papers in domestic and foreign journals. Out of that, 142 papers are selected in this collection.

The Editor

October 15, 1992

CONTENTS

I. REVIEWS AND ACCOUNTS

II. NATURAL PRODUCTS AND THE SYNTHESIS OF THEIR RELATED COMPOUNDS

III. SYNTHETIC APPLICATION OF ELEMENTO-ORGANIC COMPOUNDS OF 15TH AND 16TH GROUPS

IV. SYNTHETIC APPLICATIONS OF ELEMENTO-ORGANIC COMPOUNDS OF TRANSITION ELEMENTS

V. MISCELLANEOUS

二十五年来天然有机化合物的合成的成就

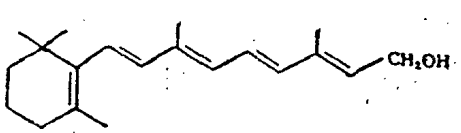
黄耀曾

（中国科学院有机化学研究所）

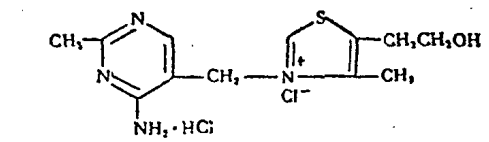
自从 Kekule 提出了碳是四价的假設 (1857) 以来，到現在恰好是一百年。他和他同时代的 Бутлеров 奠定了有机化学結构理論的基础，从而使得有机化学有了很大的發展。一百年以前除掉 Wöhler (1828) 的划时代貢献，合成尿素，Kolbe (1845) 合成醋酸以外，天然有机化合物合成的工作很少。由于結构学說的逐漸确立，有机合成便得放一异彩。Caro, Graebe, Liebermann (1868) 合成了茜草素 (alizarin), Landenburg (1886) 合成了毒芹鹼 (coniine), Behrend 和 Roosen (1886) 合成了尿酸, Heumann (1890) 合成了靛藍 (indigo), Emil Fischer (1890) 合成了几种糖。接着是 Fischer (1901) 多肽的合成，A. Pictet (1904) 烟鹼(nicotin) 的合成，Komppa (1909) 樟脑的合成，都是些極其光輝的成就。这是十九世紀以及二十世紀初叶的事。

二

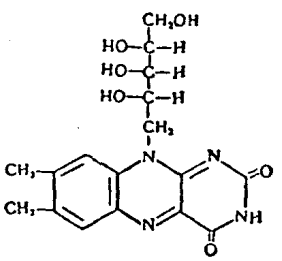
最近二十五年来天然有机化合物的合成有了飞躍的进展。維生素方面：A (I), B_1 (II), B_2 (III), B_6 (IV), C (V), D (VI), E (VII), K (VIII), 泛酸 (pantothenic acid) (IX), 生物素(biotin) (X) 和叶酸 (folic acid) (XI) 都一一被合成了。其中几种，例如維生素 B_1 (Williams,1936), B_6 (Kuhn, Merck 实驗室，1938—1939)，生物素 (du Vigneaud, Merck 实驗室，1943) 的合成，几乎是和結构的闡明同时完成的；而維生素K (Fieser, 1939) 則和一般的傳統不同，是用合成的方法来闡明結构的。維生素 A 的合成 (Isler, 1947) 距离結构的闡明 (Karrer, 1931) 不过十六年，維生素 D 的提純在 1931 年，它的半合成去年由 Inhoffen[1] 实現了。



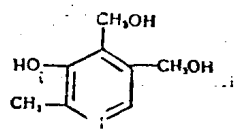
I



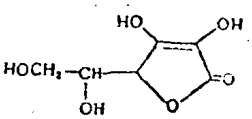
II



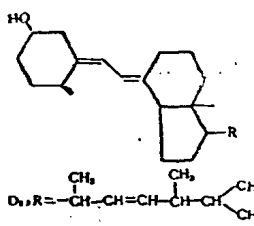
III



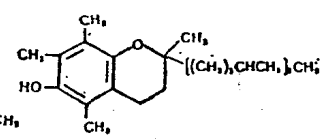
IV



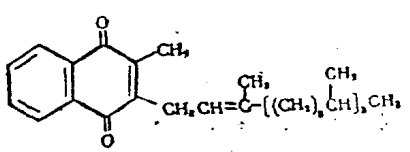
V



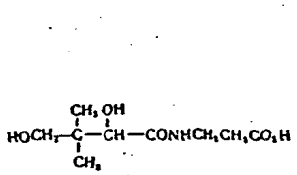
VI



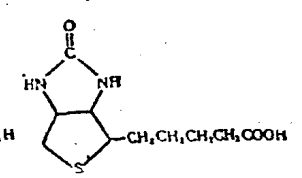
VII



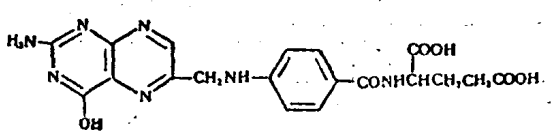
VIII



IX

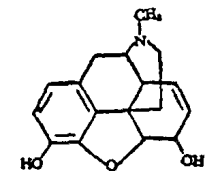


X

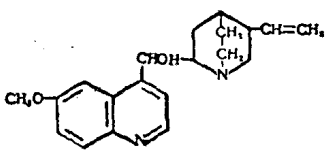


XI

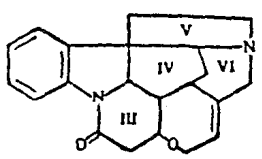
植物鹼中最早發現和提純的有嗎啡 (XII)、喹宁 (XIII)、番木鼈鹼 (XIV) 等。这些一向被認为極难合成的化合物，都在最近合成成功。嗎啡的全合成是 Gates[2](1952) 和 Ginsburg[3](1954) 的成就，距离它的提純差不多晚了一百五十年。喹宁和番木鼈鹼[4]的全合成都是 Woodward 的貢献，这位震惊化学界的杰出有机化学家并在最近光輝地完成了其它两种重要植物鹼的全合成——麦角植物鹼 (ergot alkaloid)[5]：麦角酸(lysergic acid) (XV_a)，麦角新鹼 (ergonovine) (XV_b)，以及銳宿平 (reserpine)[6] (XVI)。



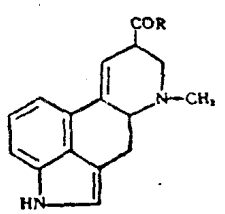
XII



XIII

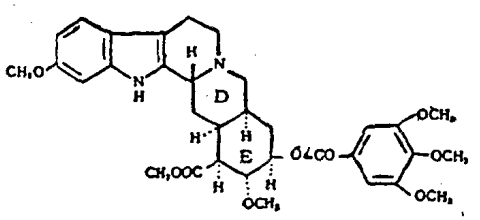


XIV



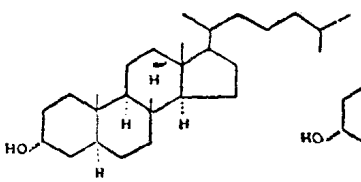
XV_a R=OH

XV_b R=NHCH(CH₃)CH₂OH

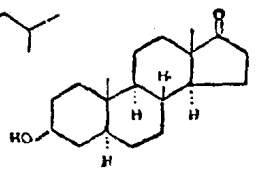


XVI

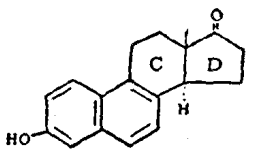
甾体化合物方面，自从 Rosenheim, King, Wieland (1932) 在二十五年前提出了新的公式以后，它們的部分合成和全合成一直是各国有机化学家奋斗的目标。我国庄长恭也曾領了一小队工作者从事于此。部分合成首先获得成功的是 Ruzicka(1934)，他用 epidihydrocholesterol (XVII) 氧化，得到 androsterone (XVIII)，虽然当时对于这样反应应該称为合成还是降解曾經引起了有机化学界热烈的爭辯。Bachmann (1939) 的 equilenin[7] (XIX) 的合成是甾体化合物中全合成首先获得成就的工作。接着，Johnson (1945) 用完全不同路綫来构造 equilenin的 D 环也获得成功。Estrone (XX) 的全合成經 Mieschers[8] (1947—1949)，Johnson 等[9] (1952) 分别研究而底于成。值得指出，他們除 estrone 本身外还获得其它七种外消旋异构体，得到了所有理論上可以存在的异构体。



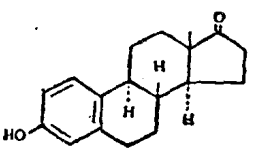
XVII



XVIII

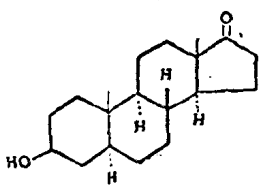


XIX

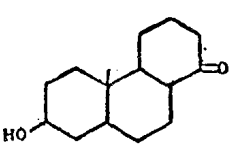


XX

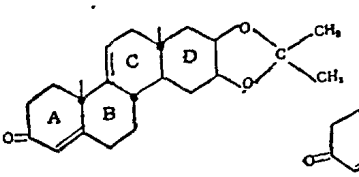
非芳香族的甾体化合物，由于它們含有許多不对称碳原子，立体异构体太多，一向被認为是極难合成的。1952年兩处同时宣布合成成功，一处是 Robinson[10] 的实驗室，一是 Woodward[11] 的实驗室。事实上 Robinson 合成 epiandrosterone (XXI) 的中間体 (XXII) 早在 1946 年已經获得，經过了差不多五年才得到最后成功，可見工作是極其艰巨的。Woodward 的甾体化合物合成的特点是从中間体 (XXIII) 出發，可以制备各种非芳香族的甾体化合物，例如 androsterone (XVIII)，妊孕激素 (progesterone) (XXIV)，胆固醇 (cholesterol) (XXV)，cortisone (XXVI)，几乎把非芳香族甾体化合物一网打尽。这一合成路綫設計的特点是在A环和C环上巧妙地安下两个双鍵，D环則是六員环，使得 C，D 环在合成过程中稳定地保持反式稠合。最后将 D 环氧化成双醛，环化后成为 C-17 位置上含有一



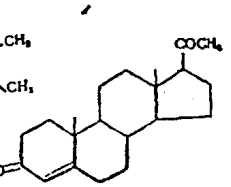
XXI



XXII

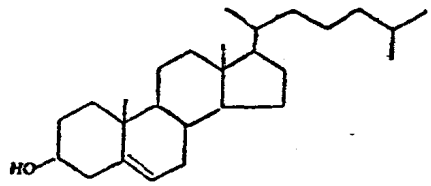


XXIII

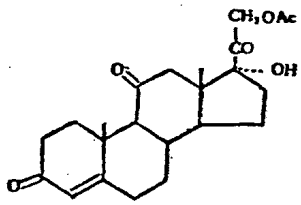


XXIV

个甲醛基的甾体骨架。C-17的甲醛基则是合成边链的出发点，C环上的双键则是合成C-11酮族的基础。

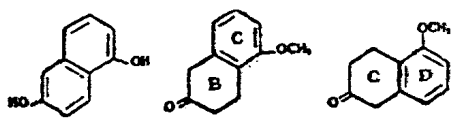


XXV



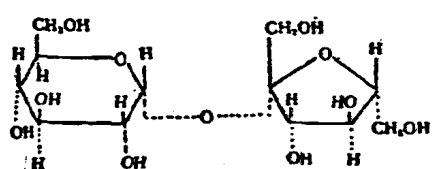
XXVI

Sarett 最初用胆酸改造合成 cortisone，后来又报告了全合成的方法[12]。最近 Johnson[13]也报告了非芳香族甾体化合物的全合成。值得指出，Robinson 方法的起始原料是1,6-萘二酚 (XXVII)，从而制备了化合物 (XXVIII)，作为甾体 B, C 环的基础。Johnson 的方法用同样的原料，把它作为 C, D 环的基础。足见有机合成設計的运思是各有巧妙不同的。



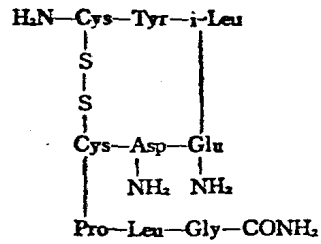
XXVII　　XXVIII

碳水化合物方面：蔗糖 (XXIX) 的合成一直被人們所注意，达数十年之久，1953 年为 Lemieux[14] 实现了。虽然 Hassid (1944) 曾經用葡萄糖-1-磷酸酯和果糖經过酶的作用合成了蔗糖，但用純粹的化学方法来合成，过去一直沒有人达到目的。



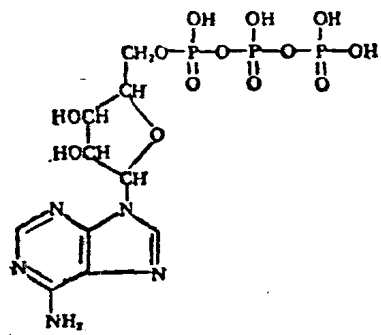
XXIX

催产素 (oxytocin) (XXX) 的合成是近年来一件大事。这次 dc Vigneaud[15] (1954) 光辉的成就鼓舞了多肽合成的信心，無疑会成为今后有机化学工作的重点。将来較大分子的蛋白質例如胰島素的合成不是不可能实現的。

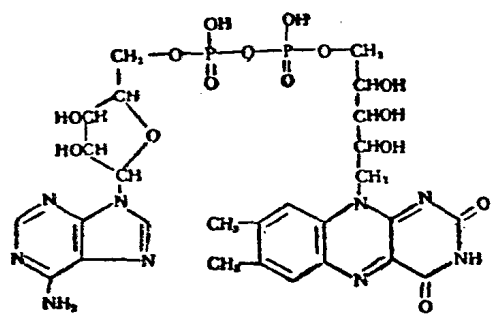


XXX

核甙酸：adenosine triphosphate (XXXI)及 flavine-adenine dinucleotide (XXXII) 的合成，是 Todd 等[16]的輝煌貢献。

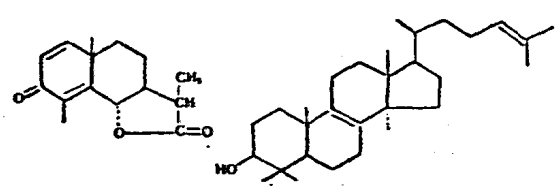


XXXI



XXXII

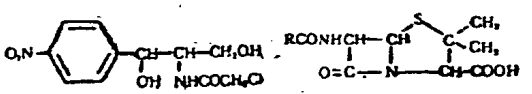
萜类化合物山道年 (XXXIII) 的合成，虽然远在十几年前有人宣布合成成功，并且宣称不从任何不对称合成 (asymmetric synthesis)，一下子就得到旋光活性的产物，旋光度居然和天然山道年相同！但是显而易見，他的工作是不可能重复的，就是他本人也断然不会重复的。留下的只是談资話柄而已！日本学者 Abe[17] 山道年的合成是近年来萜类化合物中重要貢献。他不但合成了天然山道年，并且也获得了所有理論上可能存在的一切立体异构体。四环倍萜类



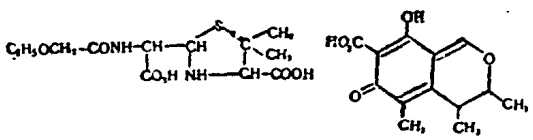
XXXIII　　XXXIV

lanosterol (XXXIV) 的合成也由 Woodward 和 Barton[18]合作实现了。

重要抗生素的合成有氯霉素 (XXXV)，它已完全代替了生物合成，大规模地生产[19]。我国高怡生、那其曼在氯霉素合成方面也有贡献。青霉素 G (XXXVI, R=$C_6H_5CH_2$) 的合成，虽过去有人宣布成功，不过产率仅万分之一。最近 Sheehan[20]利用N, N'--dicyclo-hexylcarbodiimide为縮合剂，在水溶液中将 (XXXVII) 縮合，合成了青霉素 V (XXXVI, R=$C_6H_5OCH_2$)，产率 10—12%。橋霉素(XXXVIII)也已合成，我国汪猷也有貢献。



XXXV　　XXXVI

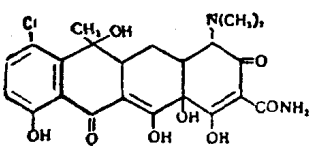


XXXVII　　XXXVIII

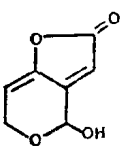
三

科学研究是不能一蹴而就的。搞清化合物的結构是合成的基础。有机化学家探索番木鼈鹼、嗎啡結构的秘密的工作，实际上在有机化学成为一种学科以来的全部历史中展开着。人們对留体化合物的結构的研究也貫穿了三十多年的有机化学史。抗生素的研究無論在微生物学方面或有机化学方面，近二十年發展很快。它們結构的闡明往往在短期內突破。青霉素的結构經过了英美两国有机化学家 (Robinson, Chain, Folker, Woodward, du Vigneaud 等) 集体研究，終底于成。結构光怪陆离的紅霉素 (erythromycin[21] (XXXIX)、金霉素 (chlorotetracyclin) (XL) 也是在短期內予以肯定的。

当有机化学家們合成一种天然有机化合物时，首先要感謝的是这种化合物結构的奠定者。Windaus, Wieland 在留体化合物結构研究中光輝的貢献，Leuchs 在番木鼈鹼結构研究中辛勤累积的巨大資源，Robinson 天才地描繪嗎啡結构的圖形都是化学家做合成时設計的張本。虽然有时一些結构上的細节还沒有搞清 (例如一两处立体化学上的問題)，在合成时反可明朗化。Lanosterol (XXXIV) C-14 的甲基在 α 位就是用合成方法才証明的[18]。抗生素 patulin[22] (XLI) 的結构是用合成来决定的。



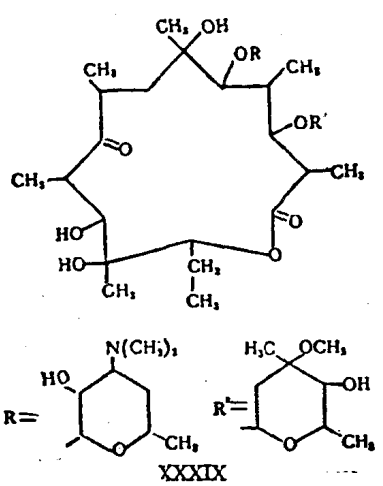
XL



XLI

其次，必須指出，有机合成是不能以成敗論英雄的。Robinson 留体化合物的合成，一系列的文章，發表到第 50 篇时，并沒有合成成功任何一种天然留体化合物，而 Bachmann, Johnson, Miescher 合成 equilenin, estrone 的工作，相繼發表了。然而誰能否認 Robinson 合成留体的工作实光輝地駕乎他人之上呢？Robinson 不急于求成，精心地策划各种巧妙合成路綫，發展了合成的方法，丰富了有机化学內容，無論反应成功和失敗，都可作其他有机化学家做合成时的借鑒。

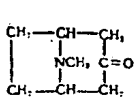
嗎啡合成的先驅者如 Grewe，番木鼈鹼合成的先驅者如 Leuchs 的工作，何尝不是 Gates 以及 Ginsburg 合成嗎啡，Woodward 合成番木鼈鹼可貴的参考資料呢？此外，那怕是極其微薄的合成方面的貢献，看来虽和有机化学家着手进行的合成工作無关，也是可貴的。



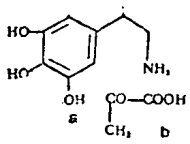
XXXIX

四

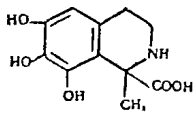
生源学說对天然有机化合物的合成是不是起了指导作用呢？Robinson (1917) 的 tropinone (XLII) 的合成，戏剧性地說明了这一問題。丁二醛、甲胺、丙酮二羧酸混合物的水溶液放置片刻得到 tropinone 已是众所周知的事实了。其它两个例子在所謂"生理条件"的酸度与温度下起了下列的变化 (XLIII$_{a,b}$→XLIV)，(XLV$_{a,b}$→XLVI)。后者 (XLVI) (norsalsolin) 的收获率达到 83%。



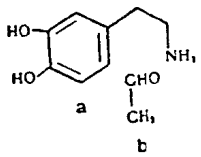
XLII



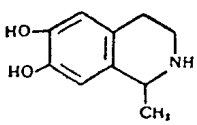
XLIII



XLIV

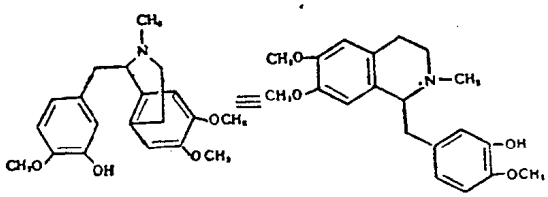


XLV

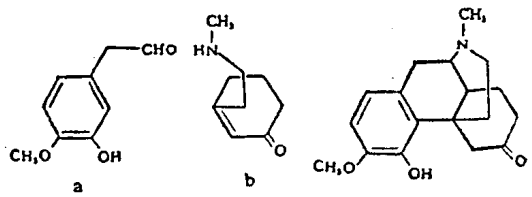


XLVI

Robinson 指出了嗎啡 (XII) 与苄基异喹啉植物鹼如 laudanine (XLVII) 的相似关系，因而 Woodward 制备了 $XLVIII_a$ 与 $XLVIII_b$ 两个組分，希望經过变化生成 dihydrothebainone (XLIX)，可是事实上得到的只是 (L)。Robinson 企圖从苄基异喹啉植物鹼 (LI) 轉变成嗎啡类化合物的氧化过程中，得到的只是一种季胺盐 (LII)，有兴趣的是在 Robinson[23]工作發表后的二十年，这种季胺盐的三甲醚居然在自然界找到了[24]。

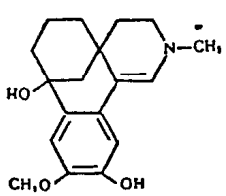


XLVII

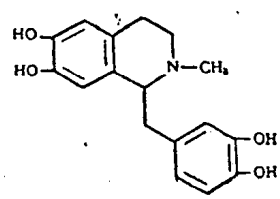


XLVIII

XLIX

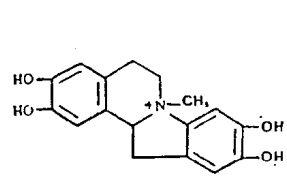


L

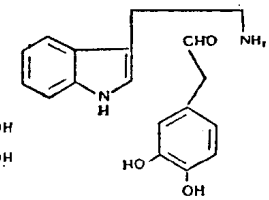


LI

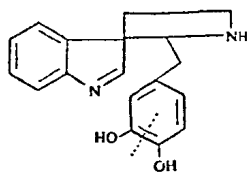
番木鼈鹼 (XIV) 第 V 环的生源，Woodward[4] 明辨了是由于一种醛在色胺 (tryptamine) 吲哚核的 β 位縮合而形成的(LIII→LIV)。他利用 ethyl glyoxalate (LV_b) 和色胺衍生物 (LV_a) 縮合，构成番木鼈鹼的第 V 环得 (LVI)。



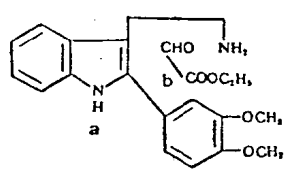
LII



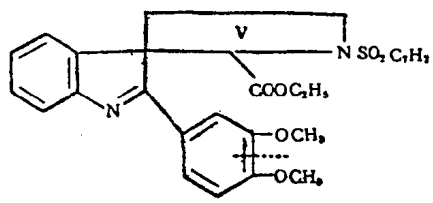
LIII



LIV



LV



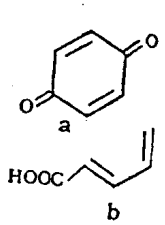
LVI

另一种重要的推测，番木鼈鹼的生源包括碳环的裂开(如在式 LIV 中虛綫所示)，Woodward 在色胺組分巧妙地預先安上邻位二甲氧苯基 (LV_a)，在碳环裂开后 (式 LVI 虛綫所示) 可作为构造 III, IV, VI 环的基础。

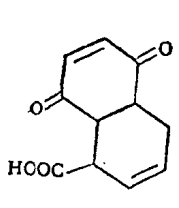
上述的許多例子是应用生源学說来指导合成的。另一方面，完全不管生源学說，合成获得成功的，文献中也不乏先例，Gates 和 Ginsburg 嗎啡的合成是这类例子。

五

科学是不能孤立發展的。近二十五年来天然有机化合物合成的进展是和新反应的發現、方法的改进分不开的。双烯合成 (Diels, Alder, 1928) 广泛的应用是近二十五年間的事。Reserpine (XVI) 的合成第一步驟是应用的双烯合成 ($LVII_{a,b}$→LVIII)，生成物 (LVIII) 經过一系列的反应得到 LIX，然后再与取代色胺 (LX) 縮合制得主要的中間物 (LXI)。



LVII



LVIII