

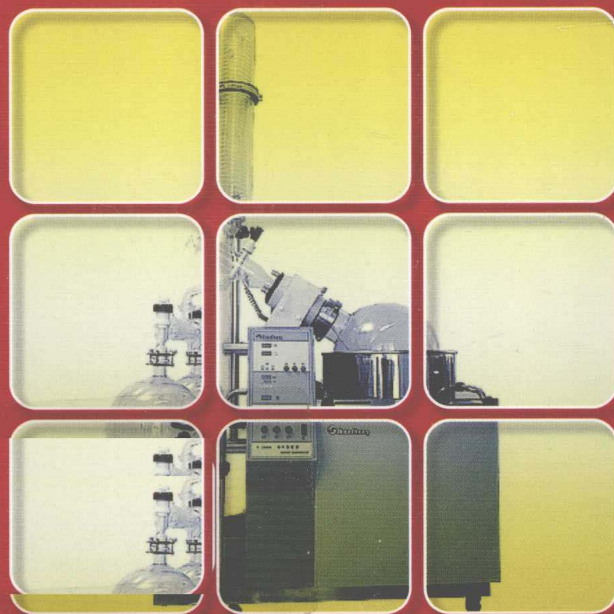


21世纪全国高等院校化学与化工类 **创新型** 应用人才培养规划教材

高等有机合成

Advanced Organic Synthesis

魏荣宝 编著



北京大学出版社
PEKING UNIVERSITY PRESS

21 世纪全国高等院校化学与化工类创新型应用人才培养规划教材

高等有机合成

魏荣宝 编著



北京大学出版社
PEKING UNIVERSITY PRESS

内 容 简 介

本书系统地介绍了有机合成中 C—C、C=C、C—X、C=X、杂环、螺环、桥环及手性增值等合成方法，并将螺共轭、异头效应、电子效应及 MBH 反应、 S_NV 反应、 S_N2' 反应、1,6-消除反应、螺环化合物的合成方法、桥环化合物的合成方法等新的内容融入其中。

本书可作为高等院校化学化工、制药、材料、环境等专业的研究生教材，也可作为有关科研人员和本科高年级学生的参考用书。

图书在版编目(CIP)数据

高等有机合成/魏荣宝编著. —北京: 北京大学出版社, 2011. 3
(21 世纪全国高等院校化学与化工类创新型应用人才培养规划教材)
ISBN 978-7-301-18565-0

I. ①高… II. ①魏… III. ①有机合成-高等学校-教材 IV. ①O621.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 026203 号

书 名: 高等有机合成
著作责任者: 魏荣宝 编著
责任编辑: 王显超
标准书号: ISBN 978-7-301-18565-0/TQ·0006
出 版 者: 北京大学出版社
地 址: 北京市海淀区成府路 205 号 100871
网 址: <http://www.pup.cn> <http://www.pup6.com>
电 话: 邮购部 62752015 发行部 62750672 编辑部 62750667 出版部 62754962
电 子 邮 箱: pup_6@163.com
印 刷 者: 三河市富华印装厂
发 行 者: 北京大学出版社
经 销 者: 新华书店
787 毫米×1092 毫米 16 开本 20.75 印张 471 千字
2011 年 3 月第 1 版 2011 年 3 月第 1 次印刷
定 价: 39.00 元

未经许可, 不得以任何方式复制或抄袭本书之部分或全部内容。

版权所有, 侵权必究

举报电话: 010-62752024

电子邮箱: fd@pup.pku.edu.cn

序

有机合成是化学科学中最活跃、最具创造性的领域，是新中间体、新医药、新农药、新材料、新催化剂、新精细化学品创制研究的主要源头，是化学家展示非凡才能的舞台。20世纪80年代以来，全世界每年在美国化学文摘(CA)登记的新化学结构达数百万种之多，据截止到2010年4月30日的最新统计，人类已知的新结构分子已骤升到61813571种，其中大多数是有机化合物。著名有机合成专家Woodward研究组合成了利血平、胆甾醇、维生素B₁₂和红霉素、Kishi研究组合成了海葵毒素(分子式C₁₂₉H₂₂₃N₃O₅₄，分子量2680，具有64个手性中心)等十分复杂的分子结构堪称世纪之作，标志着有机合成已达到了前所未有的水平。

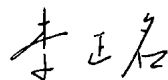
有机化学的飞速发展要求我们的教材也要不断地进行新内容和新知识的补充和调整。根据近年我国科教事业迅速发展的形势，本书作者针对大学本科生和研究生对新教材的迫切需求，经过持久辛勤劳动先后编写出版：2003年，《有机化学(工科)》，天津大学出版社；2005年，《有机化学(理科)》，化学工业出版社；2006年，《高等有机化学(工科)》，国防工业出版社；2006年，《螺环化合物化学》，化学工业出版社；2007年，《高等有机化学(理科)》，高等教育出版社；2007年，《高等有机化学习题精解》，国防工业出版社；2007年，《绿色化学与环境》，国防工业出版社；2008年，《有机化学中的螺共轭和异头效应》，科学出版社等。

本书是作者根据多年从事有机化学教学和科研的实践经验的又一本新作。全书系统介绍了有机化学中C—C单键、C=C双键、C—X单键、C=X双键、杂环、螺环、桥环及手性增值等合成方法，并将螺共轭、异头效应及Morita-Baylis-Hillman反应、S_NV反应、S_N2'反应、1,6-消除反应、螺环化合物的合成方法、桥环化合物的合成方法、McLafferty类消除反应、逐出反应、烯烃的复分解反应、Heck反应和点击化学(Click Chemistry)等新的内容融入其中。

本书中阐明了了解合成化学规律性的重要性，使学生逐步掌握有机化学学科的科学规律去记忆理解，摆脱一些死记硬背的框框。每章后都附有难度适度的习题及答案，对进一步启发独立思考、提高分析和解决问题的能力会有所启发。附录还专门介绍了作者长年积累的一些有趣的有机合成实用技巧，以推动理论和实践的相互互动。

本书内容涉及面广、重点突出，有关理论论述由浅入深，在反映学科发展最新成就方面作了不懈的努力，其内容具有前沿性、新颖性和启发性，是一本颇具特色的高等有机合成教材。

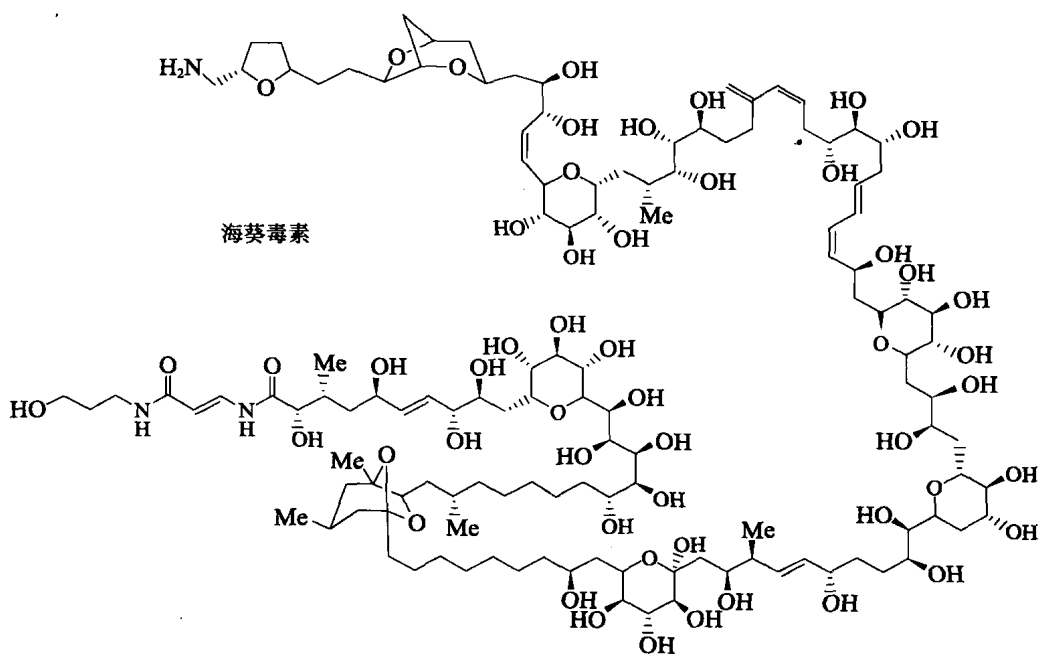
中国工程院院士、南开大学化学学院教授



2010年5月2日于南开园

前 言

高等有机合成化学是高等院校理、工、农、医等专业研究生的必修课程。在基础有机化学的基础上，高等有机合成化学将对有机合成技术做进一步深入系统的研究和探讨，从而使学生不断提高发现问题、提出问题、分析问题、解决问题的能力。20世纪50年代以来，由于NMR等用于有机化合物的结构识别和鉴定，使有机合成化学得到了飞跃发展。Kishi合成的海葵毒素(分子式： $C_{129}H_{223}N_3O_{54}$ ，分子相对质量为2680，64个手性中心)是20世纪有机合成取得辉煌成绩的突出代表作。



手性合成、固相合成、生物合成、一锅煮合成、无溶剂合成、微波、光声电的催化或辅助催化合成将有机合成技术推向了一个新的阶段，有机合成与世界科学的发展、人类的进步紧密相连。

如今有机化学已发展成为包括物理有机化学、有机合成化学、天然产物有机化学、有机化学生物学、金属有机化学、药物有机化学、农药有机化学、有机新材料化学、有机分离分析化学等学科相互交叉、相互包容的基础科学。

学科的迅速发展，为有机化学科学提供了难得的发展机遇和挑战。为了适应新世纪教学改革的需要，在北京大学出版社的指导帮助下，结合本书作者多年的教学科研经验，编写了本书。本书力图在课程体系、教学内容和指导学生学习方法上有所创新，希望能成为读者喜欢的一本书。

全书共分为11章，主要内容如下。

第1章：高等有机合成化学中的基本理论，重点介绍了异头效应(anomeric effect)和



螺共轭效应(spiroconjugation effect)的基本理论和应用。

第2章：高等有机合成化学中的重要反应，介绍了 Morita - Baylis - Hillman(MBH) 反应、环加成反应、 S_NV 反应、 S_N2' 反应、1,4-消除反应、1,6-消除反应、McLafferty 类消除反应、逐出反应、烯烃的复分解反应、Heck 反应和点击化学(Click Chemistry)。

第3章：形成碳-碳单键的反应，系统总结了形成碳-碳单键反应条件，着重介绍了新反应在合成碳-碳单键骨架中的应用。

第4章：形成碳-碳双键的反应，对合成碳-碳双键的方法进行总结。

第5章：形成碳-杂单键的反应，从形成 C—O, C—N 键的方面加以论述。

第6章：形成其他双键的反应，其中包含了使用非重氮偶合方法合成偶氮染料的介绍。

第7章：手性增值的反应，本章精选了一些手性增值的方法，如酶催化合成反应；L-脯氨酸诱导的反应；手性辅基诱导的不对称反应；与不对称 MBH 反应有关的手性增值反应等。

第8、9、10章：系统总结了单环、螺环、桥环化合物的合成方法。

第11章：有机基团的保护。

本书后有附录，介绍了作者积累的有机合成小技巧和一些缩写符号的说明。

本书加强了规律性的总结，可以使學生逐步掌握用规律去记忆理解的方法，使学习达到事半功倍的效果。

感谢北京大学出版社对本书出版的帮助和支持，是他们的鼓励使我们坚定了写好本书的决心。

感谢国家基金委对我们科研工作的支持，书中许多新的知识来自于我们科研项目研究成果。

感谢中国工程院院士、著名有机化学专家、南开大学化学学院李正名教授为本书作序。

感谢著名有机化学专家、南开大学王积涛教授对本书初稿提出的宝贵意见。恩师的谆谆教诲，永远铭记在心，终身难忘。谨此作者愿将此书献给尊敬的导师、以永久缅怀寄托思念。

本书在编写过程中，参考并借鉴了国内外有机化学专家、学者的文献资料及大量教学出版物，深表谢意。

参加本书编写的有李兆陇、梁茂、高素华、魏凌云、郭晓燕、王新武、陈建平、黄洪松、钟玉霞、胡顺勇、张海斌、李世华、梁伟，全书最终由魏荣宝教授统稿和定稿。

由于编者水平有限，书中疏漏之处在所难免，敬请广大读者批评指正。

编者

2011年1月

目 录

第 1 章 高等有机合成化学中的 基本理论 1

- 1.1 有机化合物中的异头效应 1
 - 1.1.1 异头效应的基本特征 1
 - 1.1.2 有机化合物中的异头效应 2
 - 1.1.3 异头效应在有机合成中的应用 11
- 1.2 有机化合物中的螺共轭效应 18
 - 1.2.1 螺共轭效应的基本理论 19
 - 1.2.2 螺共轭效应在有机合成中的应用 24
 - 1.2.3 展望 35
- 习题 36

第 2 章 高等有机合成化学中的 重要反应 39

- 2.1 Morita - Baylis - Hillman(MBH)
反应 39
 - 2.1.1 MBH 反应的由来 39
 - 2.1.2 Morita - Baylis - Hillman
反应主要组分 39
 - 2.1.3 胺氮类 Morita - Baylis -
Hillman 反应催化剂 40
 - 2.1.4 有机膦类催化剂 47
 - 2.1.5 含硫硒元素的催化剂 48
 - 2.1.6 TiCl_4 类催化剂 49
- 2.2 环加成反应 50
 - 2.2.1 Diels - Alder $[4+2]$ 环加
成反应 50
 - 2.2.2 $[4+2]$ 1,3-偶极环加成
反应 54
 - 2.2.3 $[2+2]$ 环加成反应 55
 - 2.2.4 烯炔的环加成反应 55

- 2.2.5 D - A 烯加成反应
(ene reaction) 56
- 2.2.6 $[6+4]$ 、 $[12+2]$ 、 $[14+2]$
和 $[18+2]$ 等类型的
环加成反应 56
- 2.2.7 烯丙基正离子或负离子
参与的环加成反应 57
- 2.3 特殊的亲核取代反应 58
 - 2.3.1 $\text{S}_{\text{N}}\text{V}$ 反应简介 58
 - 2.3.2 $\text{S}_{\text{N}}2'$ 反应简介 60
- 2.4 特殊的消除反应 61
 - 2.4.1 1,4-消除反应 61
 - 2.4.2 1,6-消除反应 63
 - 2.4.3 McLafferty 类消除反应 64
 - 2.4.4 逐出反应 64
- 2.5 烯烃的复分解反应(Alkene
metathesis reactions) 67
- 2.6 Heck 反应 68
- 2.7 点击化学(Click Chemistry) 69
- 习题 71

第 3 章 形成碳碳单键的反应 73

- 3.1 碳原子上的烃基化反应 73
 - 3.1.1 芳烃的 Friedel - Crafts
烷基化反应 73
 - 3.1.2 Mannich 反应 75
 - 3.1.3 硫烷基化反应 76
 - 3.1.4 醛或酮作为烷基化试剂
的反应 76
 - 3.1.5 炔烃的烃基化反应 78
 - 3.1.6 通过过氧化物的取代
反应 79
 - 3.1.7 芳香自由基的 1,5-和
1,6-迁移反应 80

3.1.8 烯烃的烃基化反应	80	第4章 形成碳碳双键(三键)的反应	101		
3.1.9 烯丙位、苄位的烃基化反应	81				
3.1.10 活泼亚甲基的烃基化反应	81				
3.1.11 烯烃的加成反应	81				
3.2 碳原子上的酰基化反应	82			4.1 消除反应	101
3.2.1 芳烃的 Friedel - Crafts 酰基化反应	82			4.1.1 β -消除反应	101
3.2.2 Reimer - Tieman 反应	82			4.1.2 MacLafferty 类消除反应	104
3.2.3 Gatterman - Koch 反应	83			4.1.3 1,4-消除反应和 1,6-消除反应	105
3.2.4 Gatterman 反应	83			4.1.4 消除二醇的反应	109
3.2.5 Duff 反应	83			4.1.5 由砜制备烯烃的反应	110
3.2.6 羧化反应	84			4.1.6 由丙二酸二乙酯制备烯烃的反应	111
3.2.7 活泼亚甲基的酰基化反应	84			4.2 使用 Ti 或 Cr 化合物制备烯烃的反应	111
3.2.8 烯胺的碳酰化反应	84			4.3 烯烃的复分解反应	112
3.2.9 烯烃的酰基化反应	85			4.4 通过 Bamford - Stevens 反应	113
3.3 通过有机金属试剂的反应	85			4.5 羟醛缩合反应	114
3.3.1 通过 Heck 反应制备	85			4.5.1 反应机理	114
3.3.2 通过偶联反应制备	86			4.5.2 反应实例	115
3.4 Wagner - Meerwein 重排	87			4.6 Wittig 反应	118
3.5 利用 MBH 反应合成	89			4.6.1 Wittig 试剂	118
3.6 通过 S_NV 反应合成	91			4.6.2 反应历程及反应的立体化学	119
3.7 还原反应	92			4.6.3 典型的 Wittig 反应	121
3.7.1 Clemmensen 还原反应	92			4.7 其他类型的反应	122
3.7.2 Wolff - Kishner 还原和 黄鸣龙改进法	92			4.7.1 Perkin 反应	122
3.7.3 金属氢化物还原	92			4.7.2 Stobbe 反应	122
3.7.4 金属和酸反应还原	93			4.7.3 Knoevenagel 反应	123
3.8 重氮盐法	93			4.7.4 Peterson 反应	123
3.9 分子内自由基加成反应	94			4.7.5 炔烃的选择性加氢还原反应	124
3.10 Wurtz 反应	94	4.7.6 酮的芳构化反应	124		
3.11 借助协同反应制备	94	4.7.7 Cope 重排反应	125		
3.11.1 借助环加成反应	94	4.7.8 通过 ene 反应	126		
3.11.2 借助电环化反应	95	4.7.9 通过逐出反应	127		
3.11.3 借助 σ -迁移反应	96	4.7.10 形成碳碳三键的反应	127		
3.12 借助氧化偶联反应制备	98	习题	128		
习题	100	第5章 形成碳杂单键的反应	131		
		5.1 形成碳-氧单键的反应	131		



5.1.1 醇类化合物的合成	131	6.1.3 非重氮-偶联法合成偶氮 化合物	164
5.1.2 酚类化合物的合成	134	6.2 碳氧双键化合物的合成	169
5.1.3 醇的 O-烷基化反应	140	6.2.1 炔烃的加成	169
5.1.4 酚的 O-烷基化反应	142	6.2.2 重排反应	170
5.1.5 醇的 O-酰基化反应	143	6.2.3 氧化反应	173
5.1.6 酚的 O-酰基化反应	144	6.2.4 格氏试剂反应	179
5.1.7 Baeyer - Villiger 重排	144	6.2.5 消去反应	179
5.2 形成碳氮单键的反应	145	习题	180
5.2.1 脂肪胺的 N-烷基化 反应	145	第 7 章 手性增值的反应	182
5.2.2 芳香胺的 N-烷基化 反应	146	7.1 酶催化合成反应	182
5.2.3 脂肪胺的 N-酰基化 反应	147	7.1.1 手性醇类化合物	182
5.2.4 芳香胺的 N-酰基化 反应	147	7.1.2 手性胺类	183
5.2.5 含氮的 Claisen 重排	148	7.1.3 手性羧酸及衍生物类	184
5.2.6 Mannich 反应	148	7.2 L-脯氨酸诱导的反应	185
5.2.7 Beckmann 重排	148	7.2.1 脯氨酸催化不对称 Mannich 反应	185
5.2.8 Hofmann 重排	150	7.2.2 脯氨酸催化不对称 Michael 反应	186
5.2.9 Stevens 重排	150	7.2.3 脯氨酸催化 Robinson 成环反应	186
5.2.10 联苯胺重排	151	7.2.4 脯氨酸催化不对称 Aldol 反应	186
5.2.11 Sommelet - Hauser 重排	152	7.2.5 L-脯氨酸催化的三组分 Diels - Alder 反应	187
5.2.12 活泼亚甲基的亚硝化 还原反应	153	7.2.6 L-脯氨酸催化的 α -胺 基化反应	188
5.2.13 采用 NO_2 硝化的方法	153	7.3 手性辅基诱导的不对称反应	188
5.3 形成 C-X(Cl, Br, I) 键的 反应	153	7.3.1 不对称 Diels - Alder 反应	188
5.3.1 常见的形成 C-X(Cl, Br, I) 键的反应	153	7.3.2 不对称烷基化反应	189
5.3.2 特殊的形成 C-X(Cl, Br, I) 键的反应	158	7.4 手性催化剂催化的合成反应	190
习题	160	7.4.1 手性催化剂催化的 ene 反应	190
第 6 章 形成其他双键的反应	161	7.4.2 手性催化剂催化的 Diels - Alder 反应	191
6.1 偶氮化合物的合成	161	7.4.3 手性催化剂催化的烯烃 的复分解反应	192
6.1.1 重氮-偶联法合成偶氮 化合物	161	7.4.4 树形手性催化剂用于 ZnEt_2 与苯甲醛的加成反应	193
6.1.2 无溶剂法合成重氮 化合物	163		



7.5 与不对称 MBH 反应有关的手性增值反应	193	9.4 异环各一处结合	244
7.5.1 手性活化烯	193	9.5 异环各两处结合	244
7.5.2 手性亲电试剂	195	9.5.1 羟醛缩合反应	244
7.5.3 手性催化剂	196	9.5.2 与季戊四溴(碘)反应	249
7.6 特殊的不对称合成反应	202	9.6 螺原子一处结合	251
7.6.1 双不对称合成	202	9.6.1 分子内的亲核取代反应	251
7.6.2 偏振光诱导的不对称合成	204	9.6.2 亲核加成	253
习题	204	9.7 同环螺原子两处结合	254
第 8 章 单环化合物的合成反应	206	9.8 异环螺原子两处结合	257
8.1 形成三元环的反应	206	9.8.1 羟醛缩合反应	257
8.1.1 形成三元碳环的反应	206	9.8.2 亲电取代反应	259
8.1.2 三元杂环化合物的合成	207	9.9 同环螺和边各一处结合	260
8.2 形成四元环的反应	209	9.10 异环螺二处和边一处结合	267
8.2.1 形成四元碳环的反应	209	9.11 通过重排反应	267
8.2.2 形成四元杂环的反应	211	9.12 其他类	270
8.3 形成五元环的反应	212	习题	273
8.3.1 形成五元碳环的反应	212	第 10 章 桥环化合物的合成	274
8.3.2 形成五元杂环的反应	213	10.1 单桥环化合物的合成	274
8.3.3 含有两个杂原子的含氮五元杂环化合物	216	10.1.1 常规的方法	274
8.3.4 苯骈五元杂环化合物	220	10.1.2 Weiss 合成法	275
8.4 形成六元环的反应	222	10.1.3 Pauson - Khand 合成法	276
8.4.1 形成六元碳环的反应	222	10.1.4 Pictet - Spengler 缩合反应	276
8.4.2 形成六元杂环的反应	224	10.2 多桥环化合物的合成	277
8.5 形成大环的反应	228	10.2.1 金刚烷类 (Adamantanes)	277
8.5.1 形成大碳环的反应	228	10.2.2 三环 [5.5.0.0 ^{4,10}] 十二烷	277
8.5.2 形成大杂环的反应	229	10.2.3 三环 [8.3.3.0 ^{1,9}] 十五烷	278
习题	232	10.2.4 立方烷(Cubane)和高立方烷(Homocubane)	278
第 9 章 螺环化合物的合成	234	10.2.5 四环 [2.2.0.0 ^{2,5} .0 ^{3,5}] 己烷	279
9.1 引言	234	10.2.6 五环 [4.4.0.0 ^{2,5} .0 ^{3,9} .0 ^{4,8} .0 ^{7,10}] 癸烷	280
9.2 同环一处结合	237	10.2.7 乌洛托品的合成	280
9.2.1 消除反应	237	习题	281
9.2.2 加成消除反应	238		
9.2.3 羟醛缩合反应	241		
9.2.4 亲电取代反应	241		
9.3 同环两处结合	243		



第 11 章 有机基团的保护与脱除	282	11.2.2 新的羰基保护方法	288
11.1 羟基的保护与保护基脱除	282	11.2.3 新的羰基脱保护方法 ...	290
11.1.1 苄醚保护基	282	11.3 氨基的保护与去保护	291
11.1.2 叔丁醚保护基	283	11.3.1 N-乙酰化反应	291
11.1.3 甲醚保护基	283	11.3.2 苄胺或取代苄胺	291
11.1.4 三苯基甲醚保护基	283	11.3.3 硼酸酯保护基	292
11.1.5 甲氧甲醚(甲缩醛) 保护基	284	习题	292
11.1.6 甲氧乙氧甲醚保护基 ...	284	附录 I 有机合成技巧	294
11.1.7 四氢吡喃醚保护基	285	附录 II 一些缩写符号的说明	297
11.1.8 硼酸酯保护基	285	参考答案	299
11.2 羰基的保护与去保护基脱除 ...	286	参考文献	313
11.2.1 经典的羰基保护与去 保护方法	286		

第 1 章 高等有机合成化学中的基本理论

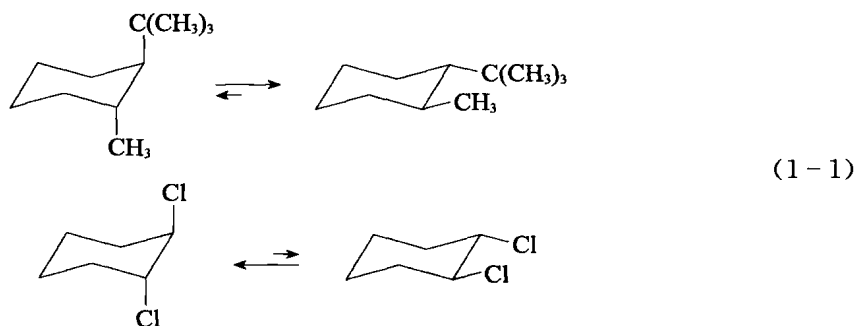
内容提要

本章详细地介绍了异头效应和螺共轭效应的基本原理、结构特征以及在有机合成、医药、材料等领域的应用，并与经典的 $\pi-\pi$ 共轭、 $p-\pi$ 共轭、 $\sigma-\pi$ 超共轭、 $\sigma-p$ 超共轭、 $\sigma-\sigma$ 超共轭等进行了比较，给学生一个完整的有机化学立体电子效应的概念。

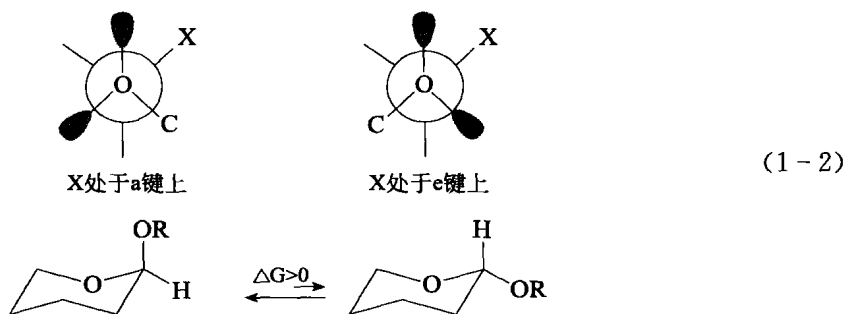
1.1 有机化合物中的异头效应

1.1.1 异头效应的基本特征

基础有机化学一般认为取代环己烷的优势构象是较大基团在 e 键上，以尽量减小空间位阻的影响，如反-1-甲基-2-叔丁基环己烷的稳定构象为 ee 键。但当有电负性较大的元素存在时，情况有所不同，如反-1,2-二氯环己烷的稳定构象是 aa 键，而不是 ee 键，见式 1-1 所示。

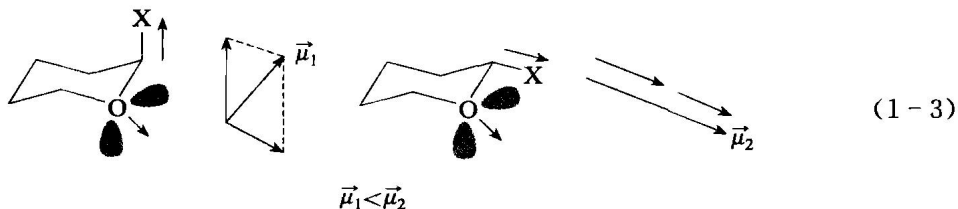


当环上有 O、N、S 等杂原子时，这种效应更加明显。如吡喃糖的 Cl 上取代基是 X (F、Cl、Br)、烷氧基、酰氧基等吸电子基团时，它们倾向于处于 a 键上，从纽曼式中可以看出，取代基处于 e 键时，大基团是对位交叉构象，而处于 a 键时是邻位交叉构象，尽管存在空间的不利因素，但是还是直立键比平伏键占优势，见式 1-2 所示。



1955年Edward首次在吡喃糖中发现这种效应，由于涉及C1位，所以将这种效应称为异头效应(anomeric effect)。异头效应使分子稳定的原因有以下几点。

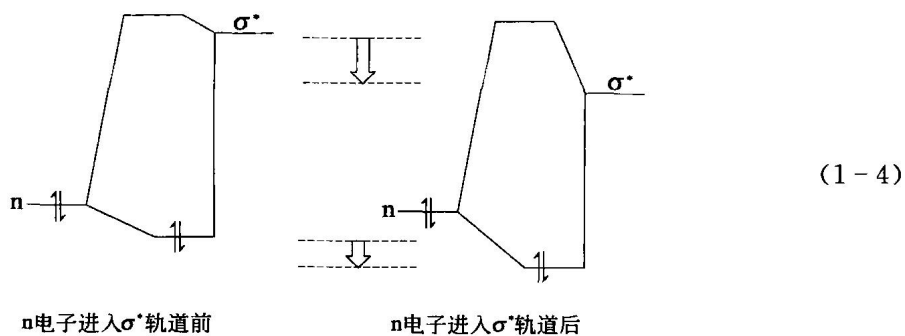
(1) 降低了分子的偶极矩，见式1-3所示。



X 处于 a 键上分偶极矩反向

X 处于 e 键上分偶极矩同向

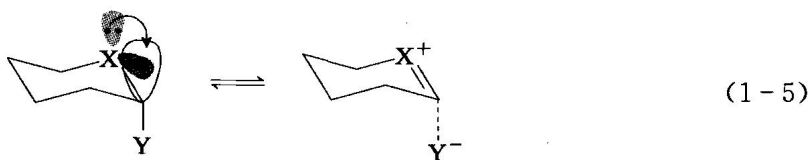
(2) 降低了分子中 C—X 键的反键 σ^* 轨道的能量，见式 1-4 所示。



n 电子进入 σ^* 轨道前

n 电子进入 σ^* 轨道后

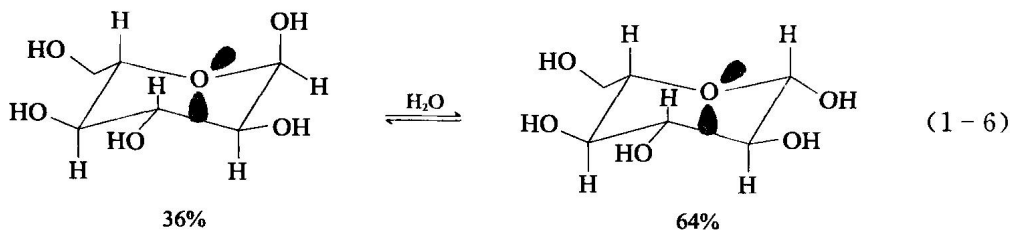
(3) C—X(X=O, N, S)具有部分双键的特性，使 C—X 键变短，C—Y 键加长，化合物活性加大，见式 1-5 所示。



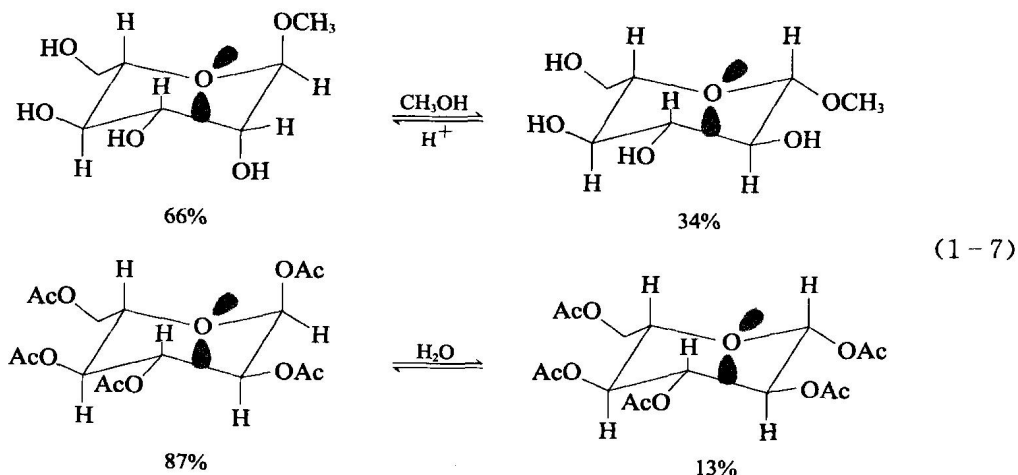
1.1.2 有机化合物中的异头效应

1. 碳水化合物中的异头效应

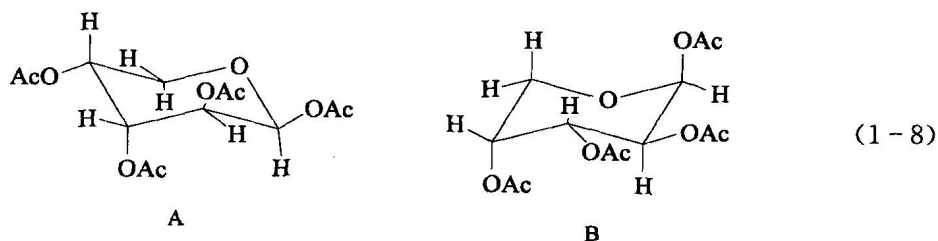
糖类化合物的物理化学性质与构象有关。例如，D-葡萄糖在水溶液的动态平衡体系中， β -异构体约占 64%， α -异构体约占 36%，这是很早就被发现的事实。在 α -D-葡萄糖构象中，C1 上的羟基在直立键上，其余各羟基或羟甲基均在平伏键上，而 β -D-葡萄糖构象中，所有羟基及羟甲基均在平伏键上，空间效应较小，所以 β -异构体的稳定性较高，因而在平衡体系中含量较多，见式 1-6 所示。



但仅用空间效应无法解释为什么甲基-D-葡萄糖苷在酸性甲醇溶液中 α -D-葡萄糖苷会为优势构象, 即 α -异构体约占 66%, β -异构体约占 34%; 类似的还有五乙酰化葡萄糖在酸性乙醇介质中 α -异构体约占 87%, β -异构体的占 13%, 见式 1-7 所示。



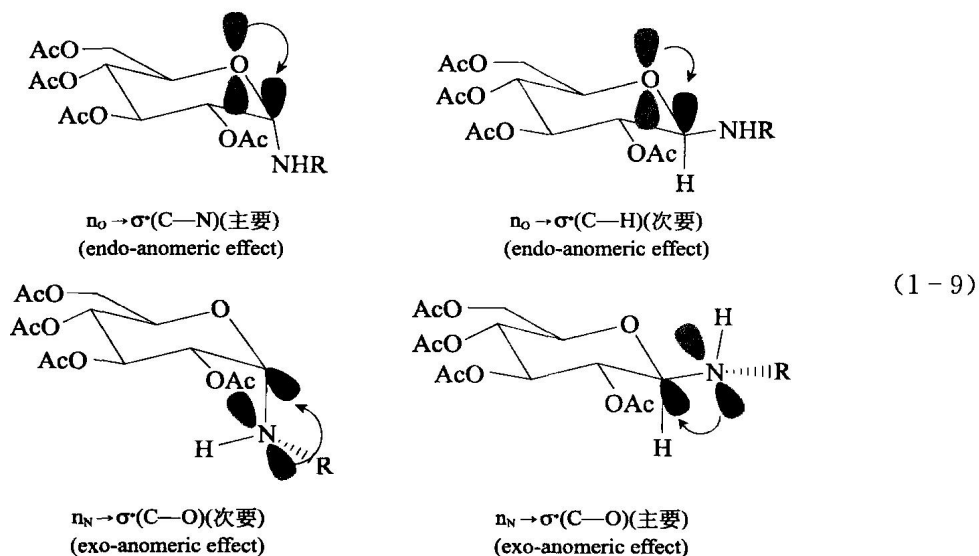
四乙酰化- β -L-吡喃阿拉伯糖可有以下两种椅式构象, 如式 1-8 所示, 按空间效应去考虑, A 和 B 稳定性相似, 因为它们各有两个—OAc 基团处于直立键和平伏键, 而实际上两种构象中 B 较 A 稳定。



异头效应除了产生偶极-偶极作用外, 还可以通过场效应来体现。在五乙酰基- α -D-葡萄糖中, C1 上所连乙酰氧基中的 CH_3 的化学位移 δ 为 2.105; 而在 β -D-葡萄糖中 C1 上所连乙酰氧基中的 CH_3 的化学位移 δ 为 1.193, 其原因应是 α -异构体中 C1 上所连乙酰氧基与 C2 上的乙酰氧基键通过空间场效应作用, 使得 α -异构体中 C1 所连乙酰氧基中的质子周围电子云密度降低, 屏蔽作用减小, 故可在较低场共振, 使 δ 值增大。正是由于这种空间的电子吸引作用, 使得本来具有较大立体效应的 α -异构体反而比 β -异构体稳定, 这也说明异头效应往往不仅与偶极-偶极间的相互作用及溶剂化效应有关, 也与场效应等因素有关。异头效应还与溶剂极性有关, 当溶剂的极性增大时, 在水溶液中环上各羟基会强烈地溶剂化, 使空间效应占主导而异头效应减弱。

1997 年 Cramer 等人利用从头计算法对 2-羟基四氢吡喃和 2-甲氧基四氢吡喃中取代基的氧的孤对电子进入 C—O 键的反键 σ^* 轨道的键长进行了计算, 发现环外的 C—O 键变长, 而环内的 C—O 键缩短, 这一现象扩大到葡萄糖苷也得到了相同的结果, 从而证明了 α -异构体中确实存在着异头效应。1998 年 Nilsson 等人通过对 2-乙基己基- α -D-葡萄糖苷、2-乙基己基- β -D-葡萄糖苷、正辛基- α -D-葡萄糖苷、正辛基- β -D-葡萄糖苷的晶体和 DSC 图谱研究发现, 2-乙基己基- α -D-葡萄糖苷和正辛

基- α -D-葡萄糖苷是稳定构象。2001年 Batchelor 等利用晶体和 NMR 等手段,对 2-氨基葡萄糖的构象进行了研究,发现当氨基处于 a 键时,主要发生内异头效应(endo-anomeric effect),当氨基处于 e 键时,主要发生外异头效应(exo-anomeric effect),见式 1-9 所示。



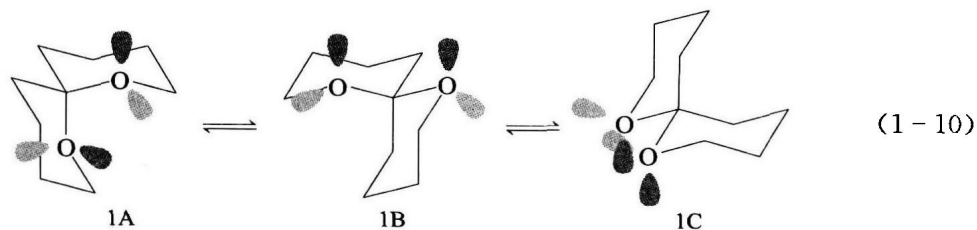
氨基葡萄糖是许多药物分子的母体,该研究成果对以氨基葡萄糖为母体的药物分子设计和药理毒理研究具有重要的指导意义。

2005年 Chen 等人利用 MAS¹³CNMR 对葡萄糖、甘露糖、半乳糖、氨基半乳糖盐酸盐、氨基葡萄糖盐酸盐和 N-乙酰氨基葡萄糖进行了研究,对其中的异头效应进行了解释。发现 α -异构体在较高场和 β -异构体之间的化学位移 δ 值相差 3~5,因此可以用 MAS¹³CNMR 区分它们。同年 Tzou 等利用 MAS¹³CNMR 和 MAS¹⁵NNMR 对氨基葡萄糖类化合物进行了研究,得出了相同的结论。2004年 Galva'n 等人对木糖在水溶液中的异构体平衡进行了研究,发现其 α -异构体由于存在异头效应而较为稳定。2005年 Nyerges 等人利用密度函数对葡萄糖酸进行计算,认为 α -异构体由于异头效应而稳定的原因是分子内存在的氢键作用。

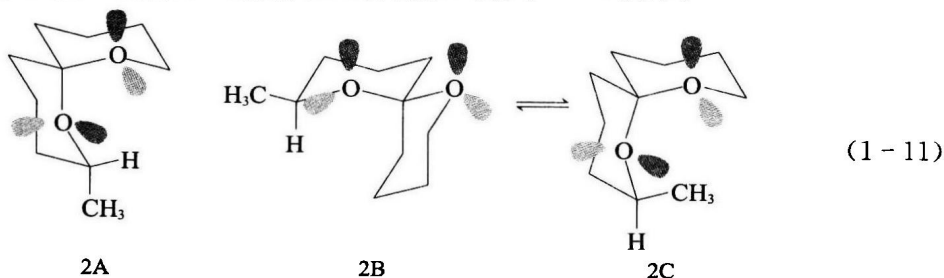
由于糖类是具有生理活性的物质,特别是近年来已发现一些糖类的 α -异构体具有抗癌活性,一些糖基肽可构成被称为 T-细胞(T-cell)的天然活性物质。因此,深入研究糖类化合物的构象对设计新药、研究其药理或毒理具有重要的意义。

2. 含杂原子螺环化合物中的异头效应

Pothier 等人首次利用低温 NMR 研究了含氧螺环化合物 1,7-二氧杂螺 [5.5] 十一烷(此处用 1 代替),发现它的三个异构体之间相互转换有较大的能垒,见式 1-10 所示。

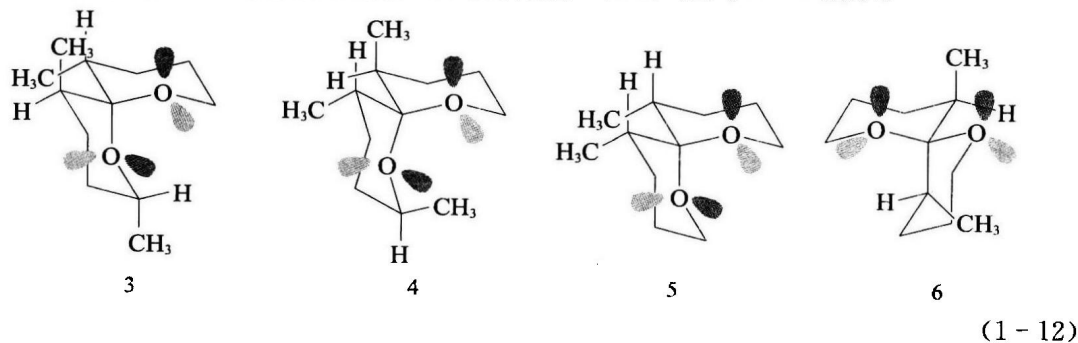


在 1A 中, 氧上的孤对电子的取向与 C—O 键均相反, 存在两种异头效应; 在 1B 中, 氧的孤对电子的取向与 C—O 键有一对相同, 一对相反, 存在一种异头效应; 在 1C 中, 氧的孤对电子的取向两对与 C—O 键相同, 不存在异头效应。经计算, 一种异头效应的能量是 5.9kJ/mol, 因此, 1A 和 1B 比 1C 分别少 10.18kJ/mol 和 5.9kJ/mol。当 1 的(2)位有一个甲基取代时(用 2 代替), 可能存在三种构象, 见式 1-11 所示。

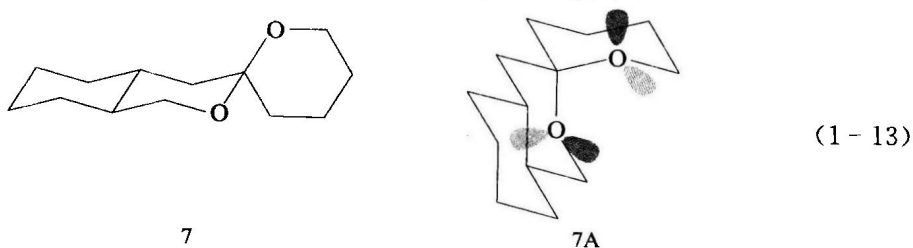


其中, 2A 存在两种异头效应, 是稳定的构象; 2B 无异头效应, 是不稳定构象; 2C 由于甲基的空间位阻效应在平衡体系中微乎其微, 这样的结果已被实验所证明。

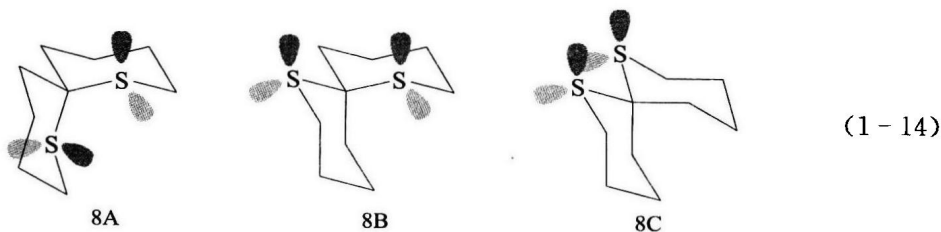
当化合物 2 的(5、11)位上有两个甲基的时候, 其稳定构象是 3 和 4, 3 和 4 的比例为 97 : 3; 当异构体 5 和 6 用酸处理后, 也可转化成 3 和 4, 见式 1-12 所示。



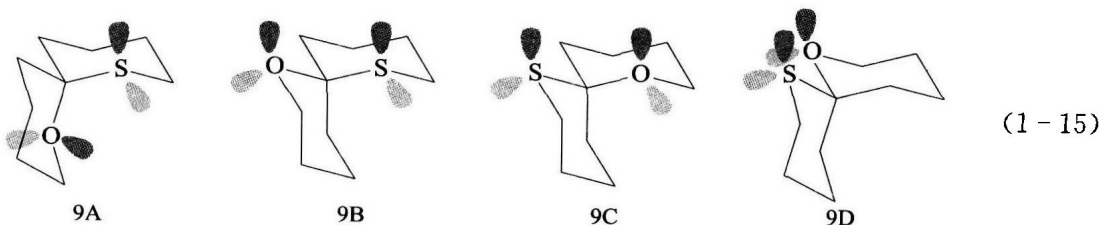
对于三元环的螺环化合物 7 其稳定构象是 7A, 见式 1-13 所示。



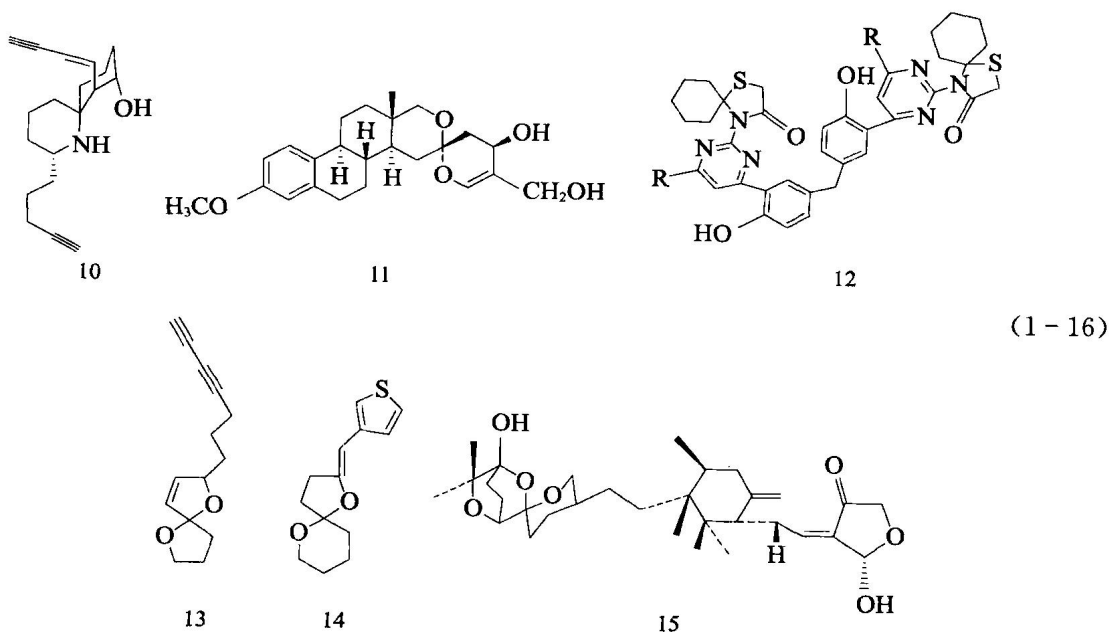
1,7-二硫杂螺 [5.5] 十一烷(用 8 代替)有三种构象存在, 其稳定次序为: 8A>8B>8C, 见式 1-14 所示。



1-氧-7-硫杂螺[5.5]十一烷(用9代替)有四种构象存在, 9A有两个异头效应, 9B和9C各有一个异头效应, 9D无异头效应, 其稳定次序为: 9A>9B>9C>9D, 见式1-15所示。



螺环化合物以其独特的结构和性质在光致变色、发光材料、医药、农药等领域占有重要的地位, 特别是在医药领域已引起越来越多药业专家的关注。研究表明, 具有生理活性的螺环化合物大多数是不对称分子或非对称分子。一些具有异头效应的螺[吡啶-3,3'-四氢吡咯]或螺[吡啶-3,3'-四氢吡啶]类化合物、胞二醚螺环化合物以及带双环的螺环原酸酯等化合物具有很高的生理活性。其中烟碱受体的抗体化合物10、抗癌细胞毒活性化合物11、杀菌活性化合物12和抗癌活性13~15的化合物见式1-16所示。



2009年Ding等人制备了喹诺酮羧酸取代的利福霉素衍生物。该螺环化合物对金黄色葡萄球菌(ATCC29213)的革兰氏阳性菌和如大肠埃希菌(ATCC25922)的革兰氏阴性菌有良好的抗菌性。值得注意的是该化合物对于经RNA聚合酶变异而对产生抗性的金黄色葡萄球菌($rpoB^{H481Y}$)和经促旋酶和拓扑异构酶变异而对喹诺酮产生抗性的金黄色葡萄球菌($gyrA^{S84L}$, $parC^{S80F}$)同样具有良好的抗性。其典型结构见式1-17所示。