

高选择性有机合成

GAOXUANZEXING YOUJIHECHENG

科学出版社

高选择性有机合成

杨季秋 编译

白明章 审

科学出版社

1991

内 容 简 介

现代有机合成的中心课题之一是研讨高选择性反应,从而合成出一些含量极微而且具有很强的生理活性的物质。本书主要介绍有机合成中的一些前沿课题,如位置选择及官能团选择性合成、立体选择性和特异性合成、不对称合成、不对称重排反应、利用钨催化剂的特性进行精细有机合成反应的近况以及大环内酯抗生素的化学转变等领域。

本书可供从事有机化学、生物化学、药物化学等方面研究工作的科技人员和高等院校有关专业的师生参考。

高选择性有机合成

杨季秋 编译

白明章 审

责任编辑 刘培文

科学出版社出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100707

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

1991年8月第一版 开本:787×1092 1/16

1991年8月第一次印刷 印张:13

印数:0001—1500 字数:293 000

ISBN7-03-001839-7/O·355

定价:11.10元

目 录

第一章 前言	1
(一) 编写本书的目的	1
(二) 有机合成的现状	1
(三) 合成中有用的新试剂	2
(四) 合成路线与工艺组合	2
(五) 专一性	3
第二章 位置选择性、官能团选择性合成	6
(一) 展望	6
(二) 官能团的活化与保护——可活化的保护基	8
1 引言	8
2 可活化的保护基	8
2.1 关于自然界存在的磷酸衍生物	8
2.2 以前的活化方法及利用保护基的方法	9
2.3 可活化的保护基	10
3 结语	13
(三) 官能团的活化与保护——羰基化合物的位置选择性活化法	13
1 位置专一性生成烯醇化物负离子或其等价体	13
2 三甲硅基烯醇醚的生成	15
3 三甲硅基烯醇醚的反应	16
文献	19
(四) 新的氧化反应	19
1 引言	19
2 单重态氧氧化	20
3 使用特丁基氢过氧化物 (TBHP) 金属催化剂进行烯、炔类化合物的氧化	23
3.1 烯丙醇的环氧化	23
3.2 烯炔的顺式二羟基化	26
3.3 烯、炔烃的烯丙氧化	26
4 关于 drimanoid 倍半萜全合成中的氧化反应——warburganal (1) 的全合成	27
5 结语	29
文献	30
(五) 使用过渡金属络合物的有机合成——钨催化反应的实例	31
1 引言	31
2 使用2价钨化合物的烯炔氧化反应	31
3 经由 π -烯丙基络合物的催化反应	35
文献	40
(六) 使用过渡金属络合物的有机合成——利用络合物的亲核性所进行的反应	40

1 引言	40
2 金属络合物的亲核性	41
3 金属络合物的亲核性在有机合成中的应用	43
文献	48
第三章 立体选择性和专一性合成	50
(一) 展望	50
(二) 环化加成反应	52
1 引言	52
2 3、4 员环的形成及应用	53
3 5 员环的形成	54
4 6 员环的形成	55
5 7、8 员环的形成	57
6 结语	58
文献	59
(三) 天然物合成中有用的手征性源双环系	60
1 引言	60
2 双环 [2.2.1] 庚烷	60
3 双环 [3.1.1] 庚烷	65
4 双环 [2.2.2] 辛烷	66
5 双环 [3.2.1] 辛烷	68
6 双环 [3.3.1] 壬烷	69
7 双环 [4.3.1] 癸烷	69
文献	70
(四) 天然物合成中有用的手性源糖合成子	71
1 引言	71
2 在大环内酯方面的应用	72
3 在聚醚中的应用	79
4 结语	82
文献	83
(五) 醇醛反应中的无环立体选择性	84
1 引言	84
2 醇醛反应中的相邻不对称诱导	85
3 利用醇醛缩合反应形成 3 个连续的不对称中心	90
4 结语	92
文献	93
(六) 利用过渡金属络合物进行的有机反应的立体化学	93
1 引言	93
2 烯烃和亲核试剂的反应	94
3 氧化加成	98
4 金属的整合效应	102
文献	103
第四章 不对称合成	105

(一) 展望	105
文献	108
(二) 控制合成	109
1 引言	109
2 以光学活性二胺为配体对酮的不对称还原	109
3 使用光学活性亚敏二胺 (aminal) 的不对称合成反应	110
4 使用光学活性氨基醇进行的不对称合成反应	114
5 使用氧氮杂环庚烷 (oxazepine) 衍生物的不对称合成反应	118
6 利用分子内相互作用进行的Diels-Alder反应及其在不对称合成中的应用	121
7 结语	122
文献	122
(三) 高选择性不对称烷基化反应	123
1 引言	123
2 使用光学活性嘧啶进行的不对称烷基化反应	123
2.1 α -取代羧酸的不对称合成	124
2.2 β -取代羧酸的不对称合成	125
2.3 α -取代环己酮的不对称合成	126
2.4 其他	127
3 使用光学活性脯氨酸衍生物的不对称烷基化反应	127
4 使用光学活性 α -氨基酸酯衍生物进行的不对称烷基化反应	128
4.1 β -取代醛的不对称合成	128
4.2 α -取代环酮的不对称合成	130
5 结语	131
文献	131
(四) 羰基化合物的不对称还原反应	132
1 引言	132
2 使用LAH-不对称修饰剂进行的不对称还原反应	132
2.1 主要的LAH修饰还原剂的设计和反应	132
2.2 不对称分子化合物修饰的LAH	134
2.3 在合成化学方面的应用	136
2.4 高选择性的机理	139
3 Meerwein-Ponndorf-Verley (MPV) 型不对称还原反应	140
4 其他不对称还原反应	141
4.1 使用硼氢化钠的不对称还原反应	141
4.2 使用硼烷或铝烷的不对称还原反应	142
4.3 使用酶或微生物的不对称还原反应	142
4.4 模拟酶反应的不对称合成	143
文献	143
(五) 使用过渡金属催化剂的不对称合成	145
1 引言	145
2 光学活性膦配体	145
3 不对称氢化反应	147

3.1 C=C键的氢化	147
3.2 C=O键的氢化	150
4 不对称硅氢化反应	151
5 不对称碳—碳键的形成反应	151
6 不对称氧化反应	154
7 非均相不对称氢化反应	154
文献	155
第五章 不对称重排反应	157
(一) 引言	157
(二) α -芳香取代羧酸的合成	159
1 新的Favorskii型重排	159
2 光学活性体的重排	163
2.1 经过光学拆分的方法	163
2.2 采用 Friedel-Crafts 反应的方法	164
2.3 采用Grinard反应的方法	167
(三) 不对称频那醇 (pinacol) 重排	168
1 不对称频那醇重排	169
1.1 芳基的1,2-重排	169
1.2 烯基的重排	171
1.3 烷基的重排	174
2 还原性频那醇重排	176
3 α -烯基酮的立体选择性还原	178
(四) 结语	181
文献	182
第六章 利用钨催化剂的特性进行精细有机合成反应的近况	184
(一) 引言	184
(二) β -酮酸烯丙酯的反应	184
1 脱羧烯丙基化反应	185
2 脱羧-脱氢反应	186
3 α -挂亚甲基酮的合成	187
4 由脱羧-氢解制取酮	188
(三) 采用钨催化剂进行的甲酸的反应	189
(四) 经由碳酸烯丙酯进行的醇的氧化反应	191
(五) 结语	192
文献	192
第七章 大环内酯抗菌素的化学转变	194
(一) 引言	194
(二) 原虫霉素内酯的手征性合成	194
(三) 2-烷基-3-羟基羧酸类合成中的立体控制	196
文献	200

第一章 前言

(一) 编写本书的目的

当前有机合成的一个重要任务是如何更有效地模拟自然，高选择性地人工合成自然界中存在的那些具有特殊生物活性的物质，并进而改造自然，设计并合成出具有新的特殊物性的物质使之造福于人类。要达到这样的目标，就必须革新有机合成——探索 and 开发高选择性反应。过去，特别是近十多年来，世界学者已陆续在这一领域做了不少工作，并在某些方面取得了举世公认的成就。有关文献资料与日俱增，浩若烟海，真使人有目不暇接之感，因此深盼有介绍这一领域的专书问世。

日本野崎一、向山光昭、野依良治教授都是这一领域造诣很深的学者，由他们主编的《高选择性反应——新的有机合成》一书问世后，深得世界学者好评。我阅读之后，深感其内容简明扼要，从选择性合成和立体控制合成方面概括了现代有机合成的进展。因此决意以此书为主，另外参考了土桥源一、辻一郎、山口勝教授撰写的“不对称重排反应”、“利用催化剂特性进行的精细有机反应”、“大环内酯抗菌素的化学转变”三篇文章，编译成《高选择性有机合成》一书出版。

全书共分七章，第一章概述了有机合成的现状、新试剂，此外，还对“选择性”、“专一性”等名词作了简要的介绍，第二章讲述了位置选择性和官能团选择性合成，第三章讲述了立体选择性和专一性合成，第四章为不对称合成的进展，第五章不对称重排反应，第六章利用钨催化剂的特性进行精细有机合成的近况，第七章大环内酯抗菌素的化学转变。通过以上各章，对合成化学方面的进展作了简明扼要的介绍，想必对于同行会有裨益。

(二) 有机合成的现状

对高选择性反应的探索是现代有机合成的中心课题之一。以往我们合成出的产物多是异构体的混合物。然而自然界所合成出来的产物，无论是位置异构还是立体异构，甚至是光学异构，常常只生成一种特定的异构体。目前人工合成的选择性已经逐渐接近自然界了。

自然界中，存在着许许多多极微量而具有强生物活性的物质，它们各自所起的作用正逐渐被人们搞清楚。不只是那些能分离、能保存而又稳定的物质，甚至于那些在生理过程中不停地产生、消失、循环往复而又发挥必要功能的物质，都已成了现时的研究对象。如果要将那些作用进一步查清并使之造福于人类，则无论如何都必须借助于合成的力量并做一定的工作才行。到那时候，实验室的工作就和工业性生产直接衔接了。现在，这样的例子已经为数不少。因此，生物活性物质正是今天新的有机合成——采用高选择性反应的绝好目标。

随着科学技术的进步,具有特殊性质的物质已经陆续地由人工合成出来,其中导电有机物便是一个例子,并且已向超导体的研究迈进。为能验证理论和发现具有新性质的分子等等而进行各式各样的设计,这无疑是有趣的课题。要实现这些目标,对合成化学家来说,不仅是责无旁贷的任务,而且必须脚踏实地、克服困难认真地去作才行。

对高选择性的探索不仅在于如何提高各步中目的物的收率,而且能将异构体的分离变得很容易,这件事对于知道其中艰辛的人来说,高选择性是多么有用。

(三) 合成中有用的新试剂

直到 50 年代,除 C, H, O, N 四种元素外,在有机合成中涉及的元素极为有限,金属元素仅用了 Na, Mg, Zn, 40 年后的今天合成化学家们已使用了周期表上的 Li, F, Al, Si, P, S, K, Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Se, Zr, Ru, Rh, Pd, Sn, W, Os, Ir, Pt, Tl, Pb 等元素,并致力于未知元素特性的发现和利用,因而在无机化学、络合物化学、光化学等近缘领域中取得了丰硕的成果。领先的两位巨匠、1979 年诺贝尔化学奖获得者 G. Wittig ($>C=PPh_3$) 和 H. C. Brown ($H-C-C-B<$) 的确开辟了选择性合成的新纪元 [参见 *Science*, 207, 42 (1980)]。

二位的共同点都是以发现新的合成手段而成就了各自的业绩。Wittig 致力于 5 价的中性氮、磷化合物的制备,而 Brown 的兴趣则是以硼化学为研究中心。Wittig 的研究是使羰基 $>C=O$ 上的氧被置换掉,变成 $>C-$,从而可利用此反应来制造烯烃 $>C=C<$,这在维生素 A, D 的合成中起了重要作用。Brown 的硼氢化反应是使烯烃的水合朝反马可尼可夫规律的方向进行,这一反应为硼的有机合成开拓了广阔的前景。

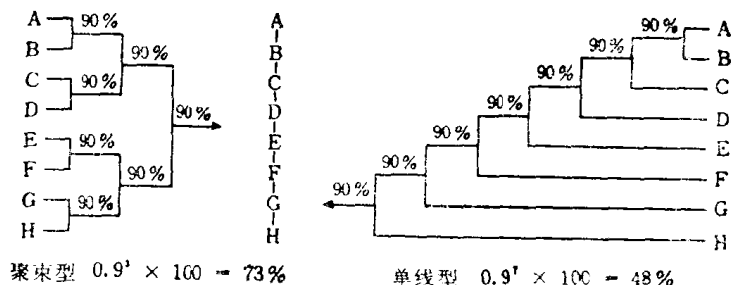
(四) 合成路线与工艺组合

已故 R. B. Woodward 把复杂结构的天然物的全合成称为艺术,并追求工艺组合之美。有人说道:“与其说他开发了新反应,不如说他更巧妙地利用已知反应在合成路线设计上发挥了天才”。但是,实际上他正是以不引人注目的形式编出了新的反应并加以活用,使用 $i-Bu_2AlH$ 来合成 β -内酰胺就是一个例子。E. J. Corey 进一步简捷地提出了逆向合成 (retrosynthesis),把合成路线逆向追索求其根源(目武雄教授巧妙地把同一概念表现为求源思索)。若把这个作为经线,那么纬线便是在合成方面的相对的办法,乃至合成子 (synthon) 概念(目武雄教授有类似思考)。由两者的组合把合成简易化,并进而使用计算机设计出最佳方案。岩波现代化学讲座《物质的合成》(上)中记载了一些有关上述各点的令人感兴趣的解释。

过去,有机化学家对于熟知的所谓天然物自不必说,就是对生物界中存在的生物活性物质、合成材料、信息物质等等所有复杂的物质群都认为是由“造物主之手”合成的,其存在是理所当然的。而现在,在阐明“由什么变成什么”这一自然合成路线的同时,已积极地开展了把生物合成机理模型化来组建天然物全合成工艺的活动。上述《物质的合成》(下)中有龟谷哲治教授很有趣的评述。另外,他根据质谱仪中分子、离

子、自由基的断裂，而提出了逆向追踪的合成方案，并由他本人论证了该方案的实用性。

大家知道，下面是简单的算术问题。可以认为从A到H顺序连接了8个氨基酸。若每2种连接起来，并重复形成聚束型（复线型），则每段收率为90%的时候，其总收率为73%。这比按部就班地一个一个地连接成单线型的收率48%要有利得多。加之从A到H的氨基酸的价格相当混乱，恐怕至少要使用电子计算机才行。何况，考虑到每段的单



个收率、操作费用以及近期必须考虑的能源费就不得了。再说到“艺术”，那无疑就是次要的了。J. Mathieu 把关系到几十项工艺的复杂的有机合成实用化时，他认为对这方面的研究是极为重要的课题。

工艺组合本身就是个难题，如果要想有新反应、新试剂出现就非搞最佳设计不可。两者确如车的两个轮子，缺一不可。

（五）专一性

理解“高选择性”并不困难，但是与它经常同时采用的“专一性”却是一个难懂的词汇。例如，在反式-1, 2-二苯乙烯的溴化反应中，只生成1, 2-二溴二苯乙烷的内消旋体，另一方面，由顺式异构体则生成单一的外消旋产物，这就叫做专一性反应。

英语的“specificity”（专一性）就是“stereospecificity”（立体定向性），这似乎意味着与物种（species）有关的意思。1, 2-二苯乙烯的溴化遵循了反式加成规律，因此从反式生成内消旋体，从顺式生成外消旋体的选择性是100%，而且保持1:1的比例。在原料、产物中各自存在立体异构体时，则随原料的物种而生成对应的产物。因此，所谓立体定向乃是H.E. Zimmerman等的一种说法，并不是特别不同的意思。

Cram和Hammond在《有机化学》教科书中写道：“立体选择性反应就是优先与一种立体异构物反应，而不是与另一种反应物进行（反应）的一种反应。立体专一性反应就是优先生成一种立体异构物，其产量超过另一种立体异构产物的反应。”

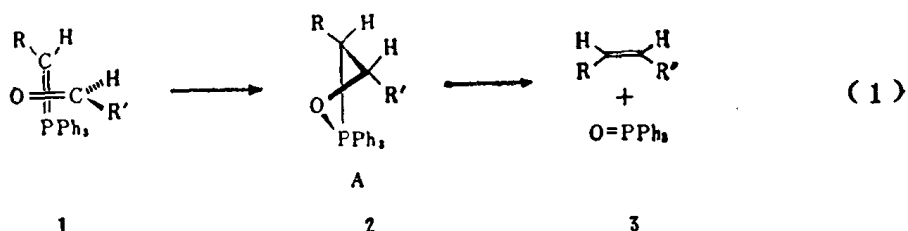
这是教科书中的错误之一，当然在1980年新版中正确下了定义。所谓“选择地”就是说在生成A, B, C...等多种异构体混合物的情况下，它们不是均等地生成，就A而言，是指优先生成A的意思。E.L. Eliel在其名著《碳化合物的立体化学》一书中清晰地讲明了“选择性”和“专一性”两词的差别。

令人感到困惑的是，有一学派把98%以上的高选择性叫作“在没有所谓物种对应条件下的专一性”（F. Bordwell），尽管如此，这种说法却被人们普遍地承认。照这种说法

看来, H. E. Zimmerman 等的观点也不是 100 % 合乎逻辑。若照 E. L. Eliel 的看法, 在 1, 2-二苯乙烯的溴化中, *dl* 型的反式-1, 2-二溴-1, 2-二苯乙烷的生成反应, 严格地说是“高选择性的”, 而决不是“专一性的”。不管怎样, 顺式烃的情况确实如此, 假如不能证实从反式异构体生成内消旋型的顺式 1, 2-二溴-1, 2-二苯乙烷这一事实, 那么就该主张不能生成 1:1 的对应比。各种定义, 众说纷云, 不得统一, 尤如古今事物变化万千一样。因此在本书中也未将专一性的定义统一起来。敬请读者加以适当判断。

若把 Wittig 反应用于 RCOR' 和 $\text{CH}_2=\text{PPh}_3$, 就必然产生 $\text{RR}'\text{C}=\text{CH}_2$ 。可以认为与 MeMgI 加成脱水时, 可从 R, R' 夺去质子, 而产生副产物烯烃。Wittig 反应的这一特性就是高的位置选择性。可是, RCHO 和 $\text{R}'\text{CH}=\text{PPh}_3$ 的反应中虽能产生 $\text{RCH}=\text{CHR}'$, 而其顺式、反式的比例怎么样呢? 当 R, R' 都是烷基时, 在标准条件下主要生成顺式。

$\text{C}=\text{O}$ 双键的 $(2\pi + 2\pi a)$ 的环式加成可用 (式 1) 说明之。中间体表示为氧杂磷烷 1



还是 $\text{RCH}(\text{PPh}_3^+)-\text{CH}(\text{O}^-)\text{R}'$ 型的内盐 (betaine) 2 还未搞清楚。然而把 2 用碱处理, 则变为可以用 $\text{RC}(\text{PPh}_3)-\text{CH}(\text{O}^-)\text{R}'$ 表示的内磷盐 (ylide) 3, 用酸处理内磷盐, 碳上再添加质子而回复成内盐, 从而生成非对映体。若由该化合物失去 Ph_3PO , 则下一步就主要生成 $\text{RCH}=\text{CHR}'$ 的反式体。使 Wittig 反应具有立体选择性的工作, 是他的最年轻的学生 Schlosser 完成的。使 3 进而与 $\text{R}''\text{CHO}$ 作用, 就再一次发生 Wittig 反应。此反应叫做斯柯山本 (Schoenberger) 反应, 实际上这是因为 Schlosser、Corey、山本尚等取他们的名字的字头拼成的。在此情况下也能生成 $\text{R}''\text{CH}=\text{CRCH}(\text{OH})\text{R}''$ 或者 $\text{R}''\text{CH}(\text{OH})\text{CR}=\text{CHR}'$ 等所谓位置异构体。此外, 三取代烯烃的 *E,Z* 异构却是个问题。就这两方面的意义来讲都具有高选择性, 因而开发了一种珍贵的反应。

此外, (式 2) 的 (7*Z*, 11*Z*) 及 (7*Z*, 11*E*) 双烯化合物的 50:50 的混合物是棉花害虫——红棉铃虫 (pink bollworm moth) 的有用的信息素。关于它的合成, 其中 $\text{C}_{(7)}$ 的双键是借助于环辛二烯-1, 5 而来的。当然是顺-顺体。由于是继单环氧化之后氧化开链



而作出了 $\text{C}_{(4)} \sim \text{C}_{(11)}$ 的 $\text{C}_{(8)}$ 直链, 但却将 $\text{C}_{(7)}$ 双键的构型原封不动地保持为顺式。将 $\text{C}_{(11)}$ 作成醛, 使它与 $\text{BuCH}=\text{PPh}_3$ 进行 Wittig 反应。随制备内盐的试剂 (BuLi)、溶剂 (乙醚等)、反应温度及后处理方法的不同, 其顺式、反式比例发生变化。经反复研讨现已能合成出恰好 1:1 的混合物, 这是件了不起的事情 [J. Am. Chem. Soc., 97, 4327 (1975)]。

今天，高选择性合成的最大课题当然是不对称合成。不久以前的一般常识是，在合成完结之后，或在接近终结之时，把 dl 进行光学拆分。在这一工艺中收率不可避免地低于50%。假如工艺复杂，那么越复杂就越是事倍功半。

使用光学纯品为原料可以避免外消旋化，使用手性池(chiral pool)也是解决外消旋化的方法之一。然而，不管怎么说，在能产生手性中心的这类反应中，只制造出需要的光学活性体，而且是100%地制造出来的说法，无疑是一种接近造物主之力的一种勇敢的探求。

第二章 位置选择性、官能团选择性合成

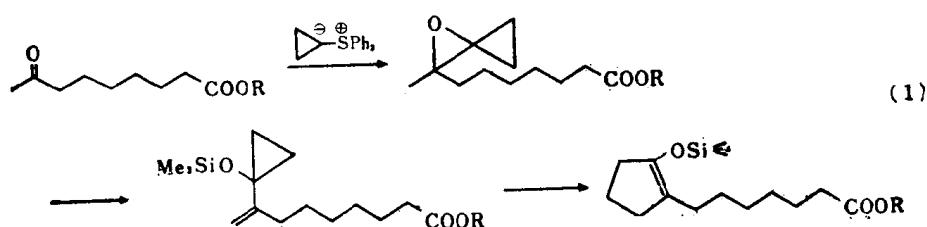
(一) 展 望

在可能生成异构体混合物的反应中，人们总想得到更多的特定异构体，如果可能的话，最好只生成所要的产物，而把不需要的产物控制到极小量。这就是选择性合成。即使收率有些降低，只要能简化分离异构体这一麻烦工序，在工业上无疑也是大为有利的。异构体有各种类型，本章只讲述位置异构体，关于只制作一种立体异构体或一种对映体的立体选择合成，将在以下各章介绍。

位置选择合成中最简单的例子大概是单取代苯的亲电子取代。例如，在苯甲醚的Friedel-Crafts 乙酰化中，可以使它只生成4-甲氧基苯乙酮，乙酰基不进入邻位和间位。即是说，在苯甲醚这个基质中，苯环上的氢随着与甲氧基的相对位置的不同，而显示出大不相同的反应性。

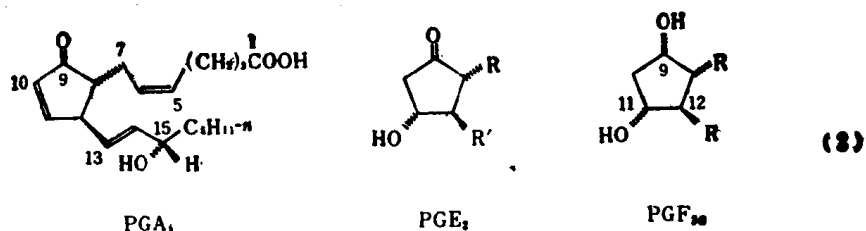
我长期从事大学3年级的有机化学的入门教学，现举出成绩不好的学生的典型答案来加以说明。例如，把庚烷氯化便产生3-氯庚烷之类。怎样确保只在3位碳原子上进行氯化的呢？这与前例苯甲醚的反应不同，是非常难的。R. Breslow的研究工作*，即在甾体化合物的特定位置上进行反应之所以为人所喜，备受称赞，其原因就在于此。

所谓官能团选择性乃是最近人们常常提到的术语，它是由“chemoselectivity”一词翻译过来的。例如在B. M. Trost^[1]所进行的如(式1)所示的二苯基硫环丙烷(diphenylsulfonium cyclopropylide)的反应中。基质上有酮基、酯基两种羰基，但反应却只在酮基上发生，这叫作官能团选择反应^[2]。利用(式1)的反应，可以把羧甲基变换成戊酮基。



另一个例子可以举出(式2)所示的前列腺素(prostaglandin)(以下简称PG)的转换。要把PGA₂变成PGE₂，怎样办才好呢^[3]？

* R. Breslow et al., *Tetrahedron Lett.*, 1976, 1645; *ibid.*, 1977, 627, 中用如下方法可使甾体化合物的特定位置进行反应。在3 α 位(直立位)带上—O—CO—(CH₂)_n——CMe₂OH基，用Mo(CO)₆作催化剂，进行上t-BuOOH氧化。MO与基质通过—CMe₂OH结合，过氧化氢再与MO结合，在两配体间发生反应。调节n便可在甾体骨架的特定位置造成环氧。这是有名的模板效应。



式中R为C₍₁₎~C₍₇₎, R'为C₍₁₀₎~C₍₂₀₎的侧链,三者都相同。

为此,只对环戊酮环的10位C=C进行环氧化,然后再用Al-Hg齐还原即可。在5位、13位上也有C=C键,但与>C=O共轭的仅是10位。虽然可以说成是位置选择性氧化,但也可以说它是官能团选择性氧化。

再有,若仅将PGE_{2a} 9位的OH氧化变成酮基,便可将PGE_{2a}转化成PGE₂。事实上E_{2a}中,不仅在9位有OH,而且在11位、15位上都有OH,且各自的环境不同。15位OH处于烯丙位,最易反应。9位、11位的环戊烷上的仲OH也存在着差别。9位OH与R同侧,受到位阻,而11位OH处于R'的相对面,则不受位阻的影响。OH基的酯化若采用决定反应步骤那样的氧化,则在11位上的OH更容易发生反应。

OH的反应性是15>11>9,依次降低,如果将OH变成-SiMe₃而“保护”起来,便可只氧化9位OH。这是因为保护反应也适于上述规则,所以把15位、继之把11位先衍生成OSiMe₃。为此可使用Me₃SiNEt₂(-40℃)。9位的OH基不反应而残留着,进而用CrO₃·py₂/CH₂Cl₂氧化(collins氧化),这样便只将9位变成酮基,再行水解就得到了PGE₂。

这些例子明显地表明在选择性合成中新氧化方法的重要性和巧妙使用保护基方法所取得的成效,而成为杰出的范例。

使用保护基的方法也不断在变化。除所谓只是暂时使之“钝化”的方法外,例如还可以先引入OH然后再把OH变成更活泼的离去基团。用保护基使之活化这种相反的表现形式,就是指的这种方法。畑迁明氏曾阐述过糖、核苷酸化学中保护基的利用。这种独特的方法也用于特殊领域的课题和某些方面,但读者若能充分抓住这个方法的基本点,大概就可以得到广泛应用的有效办法了。另外,桑嶋功氏在合成中活用了OSiMe₃保护基,从而开拓了一种新领域,而成为国际瞩目的成果的所有人,我们请他介绍了重点部分。我们也请矶江幸彦氏汇编了《新的氧化反应》。上述的PG及其类似物——凝血恶烷(thromboxane)是由二十碳四烯酸(arachidonic acid)在生物体内氧化而产生的激素,而其代谢过程和不稳定中间体的鉴定和活性已成为现在的重大课题。可以说,高选择性氧化是不仅限于精细化工产品领域,在其他领域也是有很大价值的工艺。

这种操作的目的是将官能团按设计要求进行氧化,但在概念上,在此之前必须作成分子的骨架。有机反应中C—C键的形成反应和按设计的断裂反应起着形成骨架的作用,而成为有机合成的基础。自开始有有机合成的约100年以来,各式各样的反应都属被用来形成骨架。但是,这几年所看到的惊人的进步,无论怎样说恐怕也是使用有机金试剂的方法所取得的。这中间应该着重提到的是与过渡金属、特别是与钯有关的有机合成。本书为了介绍最新化学,特别将焦点缩小到这一领域,以此作为示例来揭示选择性

合成骨架的一个侧面。

辻二郎氏经过多年的独创性研究已广为世人所知。最近，他已将有关使用过渡金属络合物的有机合成^[4]及钪化合物的有机合成^[5]以英文单行本出版，并在国际上得到很高的评价。这次能请他写出这方面的简介文章，诚为编者最大喜悦。此外，铃木正昭、野依良治两氏从与此不同的角度作了阐述，虽然题材有二、三重重复，但两篇各具特色，未敢擅改。不妥之处是编者的责任。

(二) 官能团的活化与保护——可活化的保护基

1 引言

近年来，在有机合成化学中成为目标化合物的结构已变得越来越复杂。在这些具有复杂结构的化合物中，一般都具有几个对化学反应敏感的官能团。因此，在制定合成计划的时候，为了达到目的就要在合成过程中使用各种保护基。保护基要根据官能团的种类、性质以及除去保护基的条件等方面来加以选择，在充分研讨后才决定选择什么样的保护基。这在天然有机物的合成中是有很多实例的。

虽然列举了保护基的种类和消去条件以及使用方法等，但是，却从合成化学的角度把“官能团的活化与保护”作为论述的主题。

有机化学教科书中，专章叙述保护基的较少。这大概是因为从基础反应的应用角度出发没有必要特别阐述的缘故吧。但是，自进入70年代以来对科学技术的评价，必须连同推广应用一起来考虑，理所当然，在教科书中应增添有关怎样活用基础反应的内容。总之，关于保护基在有机合成中的重要性的论述，甚至是单行本的^[1]也很少，而多散见于一些综述文章，更没有对保护基的实质予以充分评论。

不用说，保护基的概念就是当进行某反应时候，在采用的试行方案中，将不参加反应的官能团保护起来，即加以掩蔽(masking)。若按照这样的想法，为了把达到某目的的反应以位置选择性来进行时，所引入保护基反应的位置选择性必须很高，引入保护基后，当经过所进行的必要反应后，不得损坏其它官能团，收率要尽可能的好，同时容易被除去。即是说，掩蔽这一概念，从消极方面来讲，除了通过引入和除去保护基的操作来确保作为目的反应的位置选择性以外，这一过程并无特别的好处。考虑到这一点，可以认为，在活化以前，就根据保护基概念重新考虑复原，在合成化学中也决不是无益的。在这里，我们从在进行核酸衍生物和低聚核苷酸等的合成中，迫于需要而设计出的几个保护基的方案来研讨一下保护基和活化的问题。

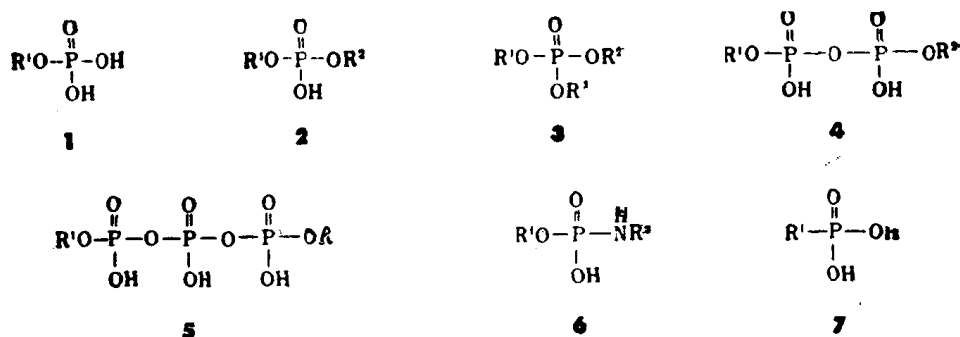
2 可活化的保护基

2.1 关于自然界存在的磷酸衍生物

为了简要说明，以酯为例来观察一下所谓“保护基”。酯是羧酸被醇保护的衍生物，同时若从醇的角度来看，则是用酰基保护醇的化合物。

一方面，在磷酸酯中，一般对于具有生理活性的化合物十分关注，近年来磷酸酯衍生物的合成已成为重要的合成化学手段之一。

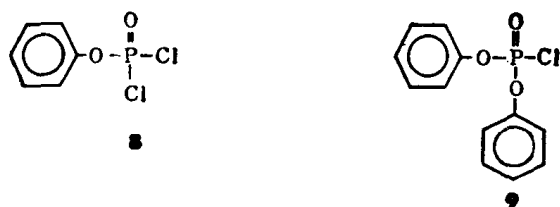
从自然界中得到的磷酸酯衍生物具有磷酸单酯(1)，或磷酸双酯(2)的结构，迄今还不知道有磷酸三酯(3)的存在，它只是作为人工合成的农药或杀虫剂等而被人工合成的。另外，除这样的酯以外，还有具有焦磷酸键的酯(4)，和具有三聚磷酸键的酯(5)，作为特殊的酯还有磷酸酰胺(6)和具有 P—C 键的磷酸(7)，不过主要的是(2)，(4)及(5)。以下叙述关于合成(2)，(4)及(5)化合物的要点。



2.2 以前的活化方法及利用保护基的方法

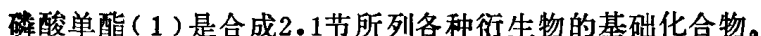
把磷酸基引入醇的最一般方法是使用氧氯化磷或其衍生物，例如苯基磷酰二氯(8)或二苯磷酰氯(9)等使之与醇反应的方法。这与合成羧酸酯时使用酰氯互为对应。

使用苯氧基磷酰氯代替氧氯化磷，不用说是为了减少连接在磷原子上的氯原子数而不使反应复杂化的缘故，同时也可以控制二个氯原子的反应性，苯氧基是磷酸的保护基。例如当以吡啶作溶剂使(8)或(9)与醇反应，可以得到对应的缩合产物(10)或(11)，当



与(8)进行反应时，如果将得到的化合物在温和条件下水解，则残余的一个氯原子被取代成羟基，而变成含有苯氧基的磷酸双酯。若进而用氢氧化钠处理，则可除去苯氧基而得到磷酸烷基酯。

近年来开发了几个代替苯氧基的新的保护基，从而发现在更温和的，特定的条件下可以除去的保护基。因此，可以认为，上述实例是旧法合成磷酸单酯的一个典型的方法。



在羧酸的酯化反应中有一种是酯交换反应。在这个反应中，一般使用大为过量的醇，或者为增大醇的亲核性而使用醇化物，交换酯基的方法在磷酸酯合成中也是颇具魅力的方法。

然而，这里有一个问题。即，如果 $\text{RO}^\cdot$ 是容易消去的离去基，则(1)便是不稳定的，分解而变成醇和偏磷酸，后者就会聚合。

