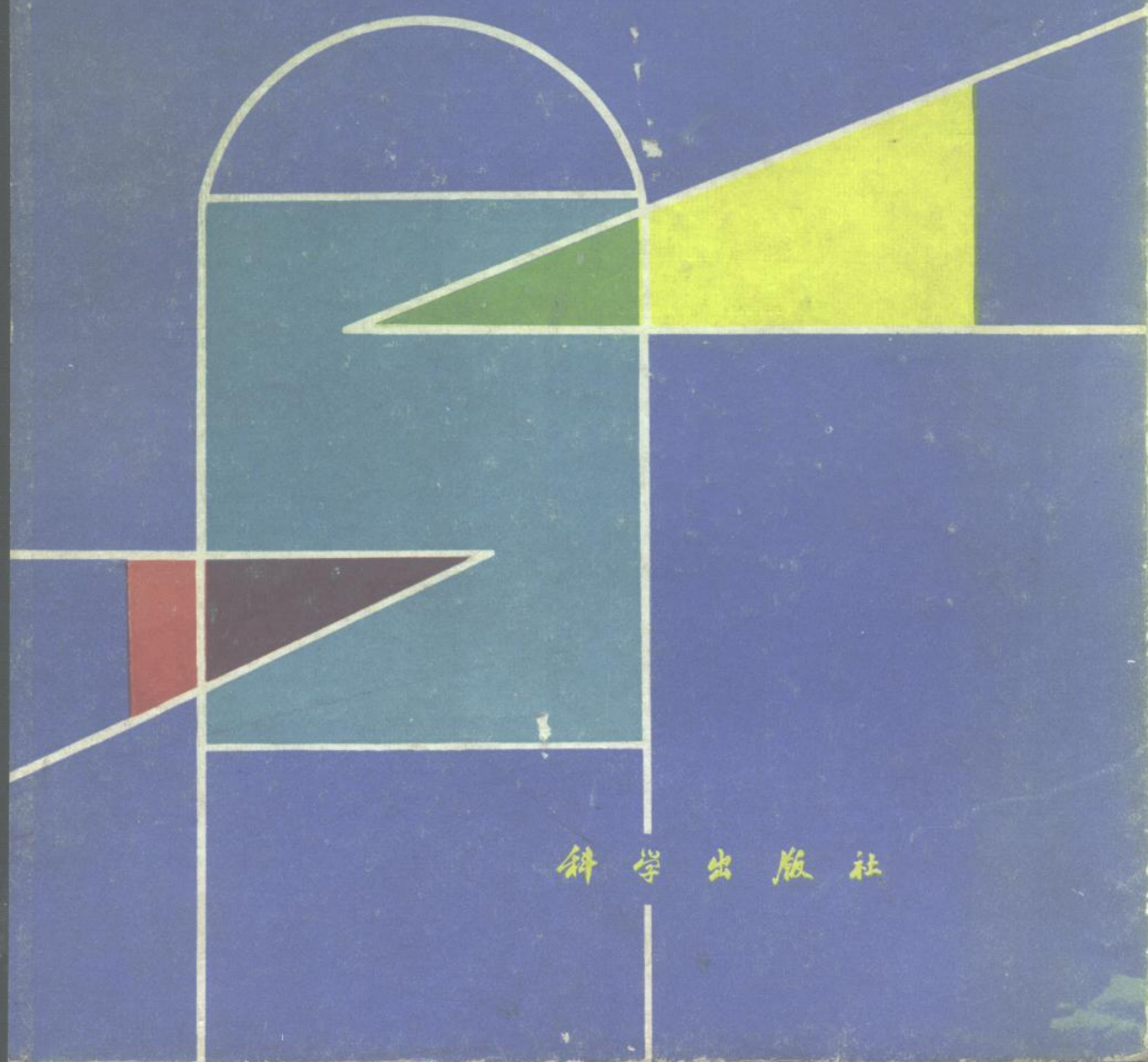
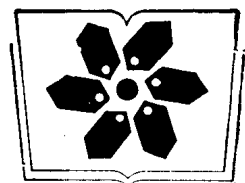


有机合成进展

张 滂 主 编



科学出版社



中国科学院科学出版基金资助项目

有机合成进展

张 滂 主编

科学出版社

1992

(京)新登字 092 号

内 容 简 介

本书是 1986 年举行的“有机合成专题讲座”报告的汇编,内容包括有机合成回顾(绪论),有机合成的思路和方法论(第一、七章)以及立体化学(第二章)、杂环(第八章)和新型反应及试剂(第三、四、五、六、九章)在精细有机合成中的应用,重点对象是天然产物。本书适用于高等院校和研究单位的教师、研究工作者、高年级学生和研究生的教学和学习。

有 机 合 成 进 展

张 滂 主 编

责任编辑 尚久方

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

*

1992 年 4 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

1992 年 4 月第一次印刷 印张: 37

平 1—900 插页: 平 1 精 3

印数: 精 1—850 字数: 871 000

ISBN 7-03-001366-2/O · 289(平)

ISBN 7-03-001367-0/O · 290(精)

定 价: 平 装 37.00 元

布脊精装 39.20 元

54517
1P

LG14/22

序 言

有机合成作为一个领域在有机化学里占有很大的比重。它不仅渗透到有机化学的各个方面,而且同其他相关学科有着密切的联系。第二次世界大战后,有机合成的进展进一步加快,从国内外高等院校化学系中就读有机化学的人数经常较多,而其中又主要是从事有机合成方面的教学和科研,就可以看出这一点。

我国的有机合成,无论在学科上和在生产上,只是在解放后才初具规模。建国以来,有机合成受到了应有的重视,高等院校从 50 年代开始,在有机化学专业中陆续开设了有机合成课和实验,并开展了有关的研究工作。生产上,有机化学制品日益丰富;科研上出现了像胰岛素和氧核糖核酸这样艰巨的多步合成,并出版了主要登载有机合成研究成果的学术期刊《有机化学》。但是,总的看来,我国的有机合成在水平和数量方面还赶不上实际的要求。

从教学和科研两个方面来看,学术交流是提高科技水平的必要环节。金属、元素和氟化合物、天然产物和药物有机化学学术报告会已举行过多次。我们高兴地看到,1985 年 8 月在昆明举行了由中国化学会主办的第一届综合性的“有机合成论文报告会”,受到了广泛的重视。为了同论文报告会相配合,又由北京大学和山西大学有机化学教研室联合在太原于 1986 年 8 月组办了第一届“有机合成专题讲座”。为了发挥“讲座”的效用,我们将各专题重新润色、整理,汇编成本书——《有机合成进展》——出版。

本书由十个独立而又有一定关系的专题组成,涉及了精细有机合成近 20 年来某些重要方面的进展和成果,包括有机合成回顾、立体化学、杂环和新型试剂在有机合成中的应用,以及有机合成设计的思路和方法论,重点对象是天然产物。因此,本书适用于教师、研究人员、高年级学生和研究生的教学和学习。我们希望以后还有第二届、第三届,甚至多届的“讲座”,使这个讲座能够全面地反映精细有机合成的进展和面貌,同时也希望同行工作者对本书的不足和错误提出指正和建议。

最后,我们感谢科学出版社给予本书出版的支持,并对叶秀林教授的通力合作致谢。

编 者

1987 年 4 月

目 录

绪论	有机合成回顾	张 滂 (1)
第一章	有机合成设计	吴世晖 (44)
第二章	不对称合成	周维善 (102)
第三章	有机合成和有机反应	谢颂凯 (179)
第四章	过渡金属有机物的基元反应及其在有机合成中的应用	陆熙炎 (257)
第五章	有机合成试剂	黄 宪 (325)
第六章	有机硅化合物和有机合成	周秀中 (401)
第七章	仿生有机合成	夏炽中 (451)
第八章	杂环化合物在合成中的应用	金 声 (517)
第九章	有机合成展望	王积涛 (564)
缩略语		(580)
索引		(582)

绪论 有机合成回顾

北京大学 张 滂

0.1 前言	1
0.2 第一次世界大战前(—1918)	2
0.3 两次大战之间(1919—1945)	5
0.4 第二次世界大战后(1946—)	6
0.4.1 研究技术革新	6
0.4.2 有机物结构理论的进展	7
0.4.3 方法(反应)研究	12
0.4.4 合成	13
0.5 方法和合成实例	14
0.5.1 双重不对称诱导	14
0.5.1.a 均相不对称催化氢化	14
0.5.1.b 手性硼氢化反应	16
0.5.2 β -二羰基化合物的环硫醚合成法	20
0.5.3 四叔丁基正四面烷和四叔丁基环丁二烯的合成	22
0.5.4 [3+2]环加成	23
0.5.4.a 悉尼酮的 1,3-偶极环加成和反应机制	27
0.5.4.b 氧化亚胺	30
0.5.4.c 氧化膦	35
参考文献	40

0.1 前 言

有机合成可以说是有机反应及其组合的应用。有机反应各自适用于一类化合物的合成,例如有名的硝化反应提供了硝基苯的合成(1832)^[1],进一步还原则构成了苯胺的合成(1842)^[2]。有机反应的组合是由几步以至多步过程完成某一指定有实用价值或有理论意义的有机物的合成,早期的有机试剂、药物、染料、近代的维生素、激素、色素、避孕药物、抗生素、高分子物料和石油制品等都是有机合成的成果。有机化学的其他三个方面(电子理论、立体化学和反应机制)的研究也离不开有机合成,因为它们的主要研究对象就是有机反应;有机化学甚至可以说是在有机合成中得到启发而发展起来的,两个例子是二茂铁和烷基铝对烯烃聚合反应的发现。总的来讲,有机合成体现了有机反应的巨大作用。

本文试图从基础学科方面为有机合成勾划出一个发展的轮廓。困难在于如何描述这

• 1 •

1106360

样一个涉及面很广的学科,所幸的是有机合成在本世纪的一个粗线条的轮廓已经在国际上形成,这就是诺贝尔奖的授予^[3],粗线条是指只限于最突出的贡献。诺贝尔遗嘱规定该项奖金“授予为人类贡献出最大福利的人们”,最大福利似乎应当包括经济上的效果,可是诺贝尔奖的授予在这一方面考虑得较少,更多的是侧重于基本理论,即开创性的成果。另一方面,诺贝尔奖也不尽全面,有时也有幸与不幸,例如,动力学在有机反应机制阐明中起到了把有机化学理论提高到一个新水平的作用,是有机合成设计的依赖,但没有被授予诺贝尔奖。

然而,从诺贝尔奖的授予不难看出一个轮廓,好比是海上的灯塔,它们并没有照亮整个的海面,可是在它们分布的范围内指出了航道。在1901至1985年的77届诺贝尔奖中(8届未颁),40届同有机化学有关,在不同领域中的分配见表1。此外,物理奖中的核磁共振(1952)和生理医学奖中的甾有机物(1908)、肾上腺皮质激素(1950)和核酸的合成(1968)也是涉及有机化学或在有机化学领域中起主要作用的贡献。

表1 与有机化学有关的诺贝尔奖^{*[3]}

领 域	生 化	结 构	方 法	理 论	高 分 子	反 应	天然产物	有机合成
届 数	7	3	4	4	3	3	16	20

* 有机合成的届数为反应和天然产物届数之和,再加上夹心面包型化合物奖(1973)。

表1指示,在有机化学的发展过程中,有机合成一直处于主导地位;从学科的发展来看,有机合成的对象又以天然产物为主。天然产物在有机化学中的这一地位看来还要持续下去。有机化学的方法、反应、结构阐明、结构理论和合成都同天然产物紧密地联系着;此外,从天然产物也发展出一些独立的领域,如高分子和石油化学。生物化学有自身发展的过程,但它的基础还是天然产物化学。

有机合成看来包括以下目的:

1. 为了有机物,特别是天然产物结构的验证;
2. 为了生产,特别是微量来源的天然产物和相关化合物的人工合成和生产;
3. 为了理论的研究。来自理论的启示,如环丁二烯、环辛四烯、过渡金属化合物的合成;为了理论的验证,如环多烯的合成;为反应机制和立体化学研究设计的有机物的合成等;
4. 为了有机反应的研究。有机反应的改进和扩展和新型有机反应的发现,特别是元素和金属有机化学是当前有机合成研究的重点之一。

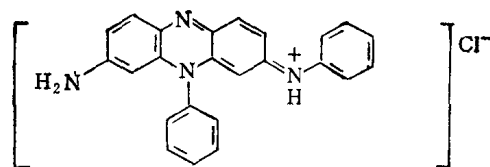
有机合成的发展有自己的阶段性,本文试图分为三个阶段,即第一次世界大战前(1918年前)、两次大战之间(1919—1945)和第二次世界大战后(1946年以来)概述其发展。

0.2 第一次世界大战前(—1918)

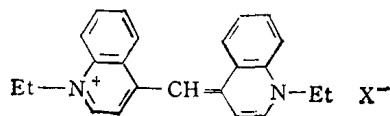
推动有机合成的两件大事之一是尿素的合成(Wohler, 1828),它否定了生命力学说,肯定了有机物是可以人工合成的。另一是有机物结构理论的建立,包括碳的四价和成键(Kekulé 和 Couper, 1858)、苯的结构(Kekulé, 1865)和碳价键的正四面体构型(vau

Hoff 和 Le Bel, 1874)三个中心内容。从 Wohler 的工作到一战末的 90 年间, 出现了围绕着以煤焦油为原料的染料和药物的有机合成工业。与此同时, 天然产物从分离鉴定进入结构和合成的研究, 有机反应还完全处于经验的阶段。

1856 年对于有机合成是特别值得怀念的一年。当时对芳香化合物的结构还一无所知, 但两个染料的经验合成却为此后的染料和摄影工业奠定了基础。苯胺紫的发现涉及两位著名的有机化学家 A. W. Hofmann 和 W. H. Perkin。作为 Hofmann 的助手, 18 岁的 Perkin 在伦敦用铬酸氧化苯胺分离得到色泽能与天然染料茜红和靛蓝媲美的苯胺紫, 后来证实是由四分子苯胺氧化缩合形成的一个杂环醌亚胺盐 **1**。另一重要的发现是



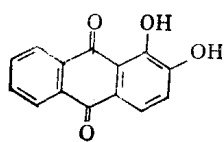
1



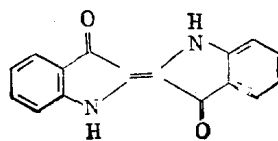
2

G. Williams 以氢氧化钾作用于不纯的 N-乙基喹啉盐, 合成了第一个菁染料 **2**, 后来发现产物的一个组分来自 N-乙基喹啉盐中掺杂的 4-甲基-N-乙基喹啉盐。菁染料是照相软片的增感剂, 在它们的参与下, 照相软片才具有对不同可见光的分别感色能力, 为后来全色软片和彩色摄影准备了物质条件。伴随而来的是以苯胺紫的设厂生产为起点开始了煤焦油的炼制和合成染料化学的发展。

两种重要的天然染料茜红(**3a**, 1,2-二羟基蒽醌)和靛蓝(**3b**, 联-2-亚吲哚-3-酮)分



3a



3b

别在德国由 C. Graebe 和 C. Liebermann (1868)^[40] 和由 A. von Baeyer (1878)^[46] 合成, 并不久实现了工业化, 从此使得茜草(法国)和靛草(印度孟加拉省)的种植在短短的几年内完全绝迹。

与此同时, 更复杂的天然产物, 就是今天有机化学教科书中的天然产物各章^[9], 如核酸、蛋白质、碳水化合物、萜类、生物碱、天然色素等, 开始成为有机化学工作者的研究对象, 在进入本世纪后, 杂环的合成、多肽、碳水化合物、萜类和天然色素的结构研究已经打下了坚实的基础。

有机合成也被用于结构理论的研究。W. Körner 在苯衍生物合成中的定位研究验证

了苯的结构(1874), W. H. Perkin, Jr. 的碳环合成是 Baeyer 张力理论的依据(1885), 特别是 R. Willstätter 环辛四烯 **4** 的合成(1911)^[6]和环丁二烯 **5** 的高度不稳定性的观察



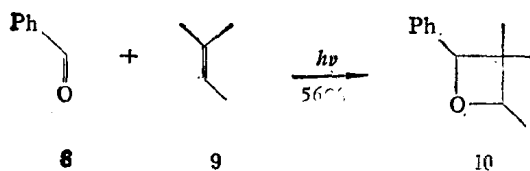
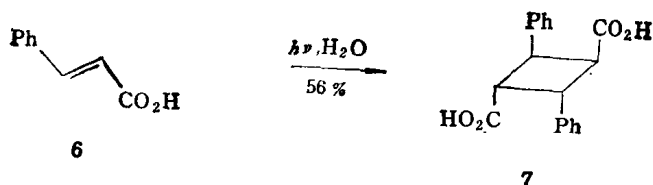
4



5

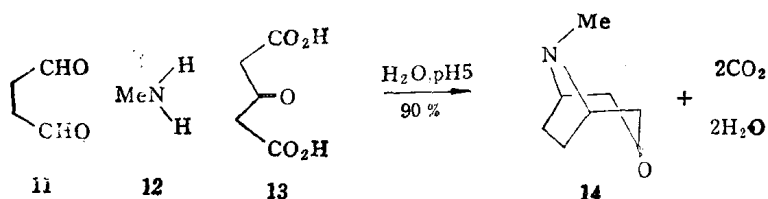
(1905)^[7], 是对芳香性探索的第一批情报, 这就为后来的轨道理论提供了有价值的实验资料。

1901—1910 年间, G. Ciamician 和 P. Silber 在意大利利用地中海地区充足的阳光进行有机光化学反应研究时发现了第一个[2 + 2]环加成。两个例子是肉桂酸 **6**, 在光照下二聚为反-2,4-二苯基环丁烷-反-1,3-二甲酸 **7**^[8a], 以及苯甲醛 **8** 和三甲基乙烯 **9**, 在光照下环加成为环氧丙烷 **10** (Paterno-Büchi 反应)^[8b],



这两个反应是轨道对称守恒原理最早的实验事例。

R. Robinson 在 1917 年完成的颠茄酮 **14** 合成是由各一分子的琥珀醛 **11**、甲胺 **12** 和丙酮二甲酸 **13** 在生理条件(中性水介质)下缩合^[9],



第一个颠茄酮的合成是 Willstätter 以 16 步反应完成的(1903)^[10], 是当时有机合成的一项卓越成就。Robinson 的合成的意义不仅是一个被 Willstätter 称为“出类拔萃的”合成, 而且他还以它为起点提出了天然物生源假说理论, 简单地讲, Robinson 推论颠茄酮就是按这个过程在植物体内形成的^[11]。合成条件与生理条件的相近和产率之高被认为是该理论的有力支持, 他并把生源假说推广到其他天然产物的生物合成^[12]。60 年代后期建立的同位素标记化合物研究方法证实颠茄酮的生源合成并不是像 Robinson 所设想的那样, 然而 Robinson 的工作却开创了生源理论的发展, 成为一个近代非常活跃的研究领域。

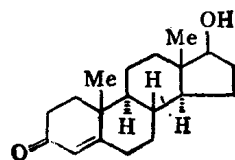
总的来讲,这个阶段完成了有机合成的奠基。

0.3 两次大战之间 (1919—1945)

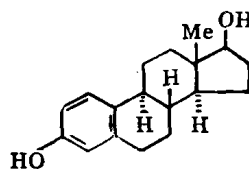
两次大战之间的发展是在前一阶段的基础上的深入。有机化学在方法上没有重大的突破,理论处于酝酿和成长中,重要的成果是维生素和激素的发现和合成,都同营养学和医学、生物化学的研究密切相关。

天然产物的来源多数是微量,甚至是极微量的。作为动物营养所必需,维生素的缺乏导致营养不良症,例如,缺维生素A发生夜盲症,缺维生素B₁产生脚气病,缺维生素C引起坏血病,缺维生素E导致不孕症等。它们的人工合成和工业生产(除维生素B₁₂外)完全解决了营养和医疗的需要,并在禽畜饲养业中找到广泛的应用。实用的维生素包括A、B₁、B₂、B₆、烟酸、B₁₂、C、D(D₂和D₃)、E、K、泛酸、生物素(维生素H)、叶酸、硫辛酸等。

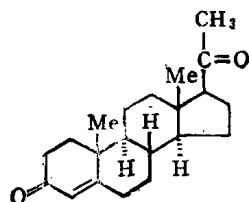
激素包括担负性特征的性激素(1929—1934)和担负碳水化合物、脂肪、蛋白质代谢和电解质平衡的肾上腺皮质激素(1935—1953),它们的代表是雄性激素的睾酮 15 、雌性激素的雌酮醇 16 ,黄体(卵巢组织)激素的孕甾烯二酮 17 ,和肾上腺皮质激素的皮质



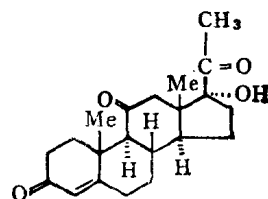
15



16



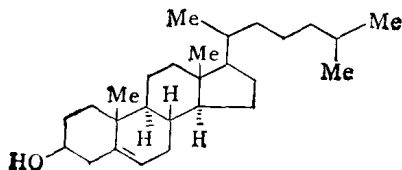
17



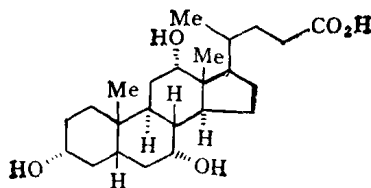
18

酮 18 (可的松)。 15 — 18 和一些有关化合物如避孕药物是医疗中不可缺少的药物,在天然来源中的存在量更低于一些维生素。它们同甾醇和胆酸同属于甾族化合物,而有关结构的推定完全来自对后者的基本研究(1900—1934)。

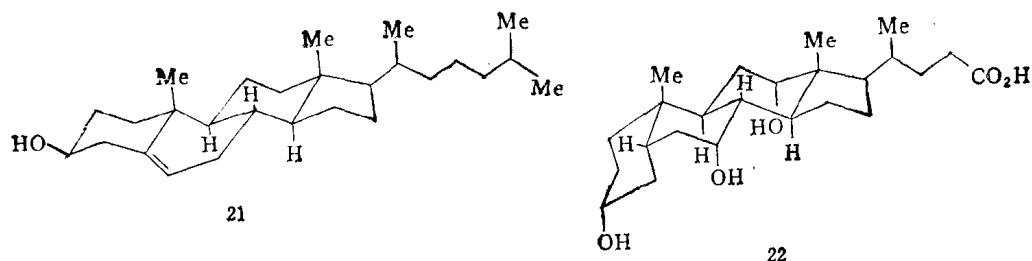
作为结构研究的对象,甾醇和胆酸的两个主要成员分别是胆固醇 19 ,和胆甾酸 20 ,因



19



20



为它们的来源是很丰富的。结构研究历时 30 多年，几乎完全依赖经典的降解方法，不愧为有机化学研究中最艰巨的工作之一，整个过程读来有如一本侦探小说^[13]。21 和 22 是相应的构象透视结构式。

甾族化学已经发展成一门相当成熟的学科，上述化合物及维生素 D 均已通过半合成或全合成生产。在当前的甾族研究中，新的成员还在不断地出现，例如来自花粉的油菜甾醇和来自海生生物的若干含有环丙烷环的甾醇等。

这个阶段有关天然产物的其他成果包括天然色素如胡萝卜素、花色素、黄酮和血红素的分离鉴定和合成；单糖的吡喃和呋喃型环系结构的证实和维生素 C 的合成；大环酮香料麝香酮和灵猫酮的分离鉴定和合成，并发展成大环化合物化学领域^[9]。元素分析的微量法是另一成就(F. Pregl, 1920)，开展这项研究是为了适应天然产物研究日益趋向微量化的要求。

理论研究也有一定的成就，为二次战后的巨大进展准备了条件。芳香和共轭效应的电子理论终于由 Robinson 和 C. K. Ingold 阐明(1922—1926)，实质是一对 π 电子在共轭体系中的位移。弧形箭头的描述方法把电子效应和反应机制联系起来，使有机反应进入了系统化阶段，主要的贡献来自动力学在有机反应机制研究中的应用，使有机反应的理论体系得以建立(Ingold, 1926—)。随之而起的是量子化学，共振理论(L. Pauling, 1925)作为一个分支把有机物的电子理论提高到一个新的水平，而分子轨道理论(E. Hückel, 1931)作为另一分支为芳香性导出了有名的 $4n + 2$ 规则。

新型反应的发现也体现了理论的进展，虽然是实验性的，但扩展了有机合成的能力，其中最突出的是 Diels-Alder 反应(1928)和自由基反应(M. S. Kharasch, 1933; D. H. Hey 和 W. A. Waters, 1934)。此外，物理方法开始进入有机物结构研究和有机合成。

总的来看，本阶段的成果是丰富多采的，特别是反映了有机合成的巨大应用价值。

0.4 第二次世界大战后(1946—)

第二次世界大战后已经整整 40 年了，不同于前两个阶段，有机合成这个领域发生了根本性的变革，需要从几个方面说明这些进展。

0.4.1 研究技术革新

紫外光谱、红外光谱、尤其是核磁共振光谱的引用使有机物结构的检验和测定发生了根本性的变革，在有机合成中起着引路的作用。X 射线衍射几乎完全取代了经典有机化

学降解方法。过去一个关键化合物结构的测定往往是以年计,而现在是以天计,甚至以小时计。事实上,近代天然产物研究中得量之少在很大程度上排除了使用降解方法的可能。突出的例子是维生素 B₁₂ 结构的测定,若没有 X 射线衍射是不能想像的;其他的例子是紫外光谱在血红素、叶绿素、维生素 B₆ 结构测定中的应用和从红外光谱取得青霉素 β -内酰胺环的启示等。

M. Tswett 发展的吸附色层分析(1906)在湮没二十多年后,在分离天然混合的 α -、 β -和 γ -胡萝卜素的工作中再次被发掘出来(R. Kuhn, 1930)。可以毫不夸张地说,此后发展的各种色谱和离子交换树脂分析分离方法从技术上变革了生物科学的研究和生产面貌,复杂而又微量的天然物混合体如果没有这样一些高效的分析分离技术,就不可能迈出研究的第一步。这些方法在有机合成中也大大方便了微量和不稳定的合成产物的分离和纯化。质谱分析尤其是色谱质谱联用更进一步提高了天然产物的鉴定和有机物结构的阐明。

在肽合成中,固相合成法是一项重大的技术革新(R. B. Merrifield, 1964),原则上这个方法也适用于其他有机物的合成。半自动化操作大幅度提高了合成的速率,但是根本上还取决于每步反应的产率,在每步不低于 95% 的条件下,十步反应的理论总产率只有 60%。

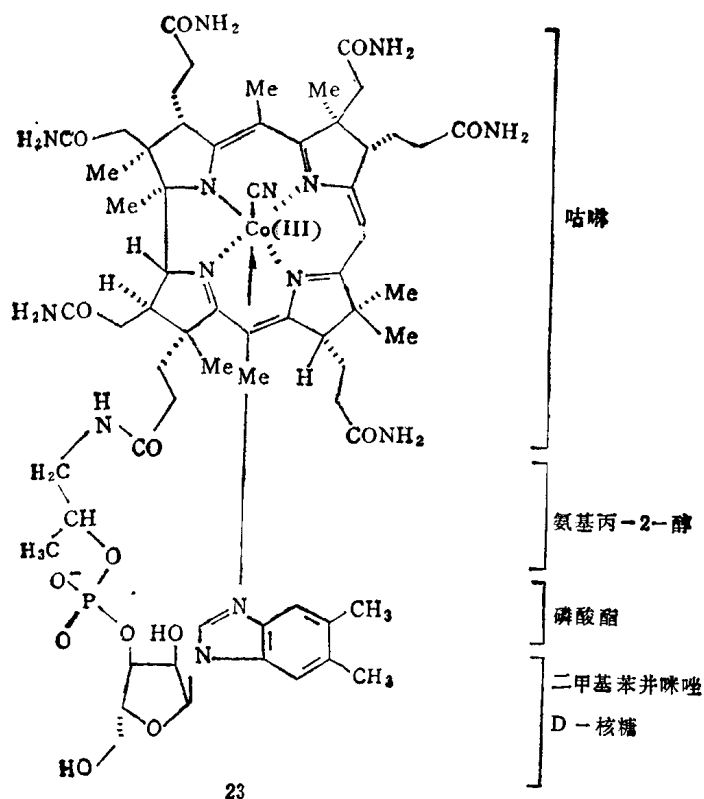
0.4.2 有机物结构理论的进展

有机化学的系统化是从“结构的”发展为“机制的”。“结构的”是指以经典结构理论建立的有机化学体系。随着电子理论的引入,特别是通过动力学研究对有机反应机制的阐明使人们对有机反应的层次和节奏的了解增加了定量的内容。因此,“机制的”意味着对有机反应的描述不再是结构式之间的形式转换而是包含着动态的机制制约。具体的事实是,有机反应可以归纳为少数几个类型,在各个类型里可以找出结构、机制和反应条件的内在联系,使有机化学工作者更便于驾驭它们。有机反应的选择性包括化学选择性、区域选择性、立体选择性,又包括非对映选择性和对映选择性,它们已经成为有机合成设计的中心课题。

因此,本阶段有机合成的特征是有可能对反应的趋向和立体化学作出推断和进行多步合成的设计和实践。伴随而来的是日益丰富的新型反应和反应改进,有力的见证是文献中出现有机合成事例出现的频率增高和复杂性加深。突出的一例是维生素 B₁₂ (23)的合成(R. B. Woodward, 1973; A. Eschenmoser, 1971)^[41]。

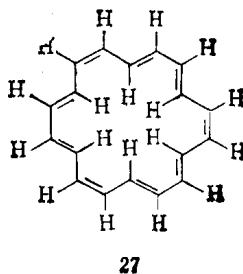
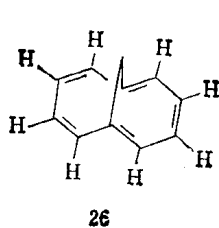
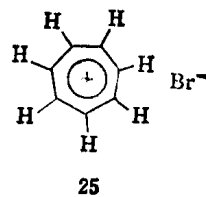
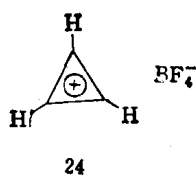
构象分析是继碳价键正四面体构型理论之后立体化学的另一里程碑^[42],在有机合成设计中是不可缺少的一环。构型规定了有机物中原子和基团的相对位置,而只有构象分析指出它们在有机分子中所倾向的实在地位,即取向。事实上,早有迹象表明有机分子具有一定的取向,也曾提出过环己烷的椅型和船型构象,但是构象分析作为一个完整的理论体系是 D. H. R. Barton 在 1950 年从甾族化合物的结构及其反应为对象提出的。构象分析已经是基础有机化学的一个部分,这里不多作陈述。

值得注意的是构象分析是一项跨领域的成果。K. S. Pitzer 从热力学研究证实在分子内旋转中存在着非键联相互作用的能垒。O. Hassel 通过电子和 X 射线衍射对六氯合



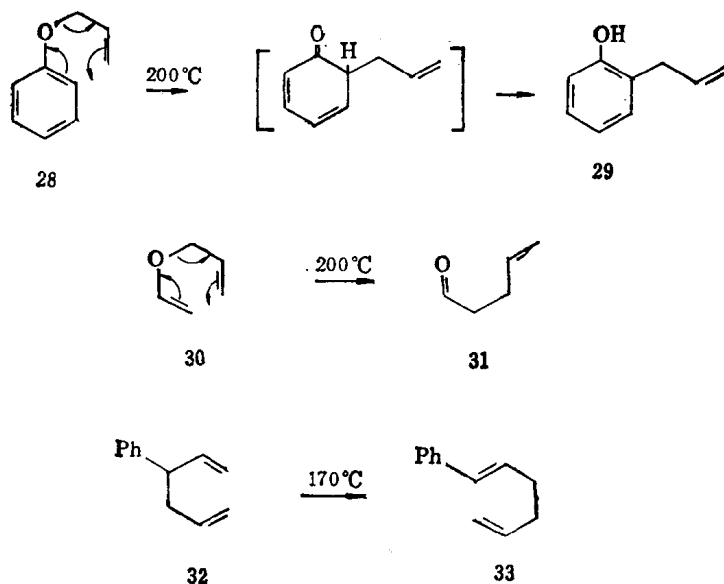
苯的结构研究确立了环己烷体系的椅型构象、取代原子和基团的直立和平伏取向,以及椅型构象的转换。Barton 作为一个有机化学家,把 Hassel 的结果应用于具有固定构象的甾族化合物及其反应行为,从而建立了构象分析^[16]。这样看来,一个理论的概括往往先是实验事实的占有和汇集,最后由一个有机化学家总其成。

量子化学对有机物结构理论的作用也是显著的。芳香 $4n + 2$ 规则解释了环辛四烯 4 的不饱和性和非平面性以及环丁二烯 5 的不稳定性。这个规则在二次战后受到有机合成工作者的注意,从而合成了一系列非苯芳香化合物,几个典型的母体环系包括 $n = 0$ 的



环丙烯基正离子盐 **24**^[17], $n = 1$ 的萜盐(环庚三烯正离子盐) **25**^[18], $n = 2$ 的 1,5-亚甲基环癸五烯 **26**^[19], 和 $n = 4$ 的环十八碳九烯 **27**^[20]. 它们表现不同程度的芳香性: 平面结构、稳定性、等长度碳碳键和环电流(导致环上质子的低场核磁共振吸收). **27** 是内向氢相互无干扰的最小共平面的封闭环型共轭体系.

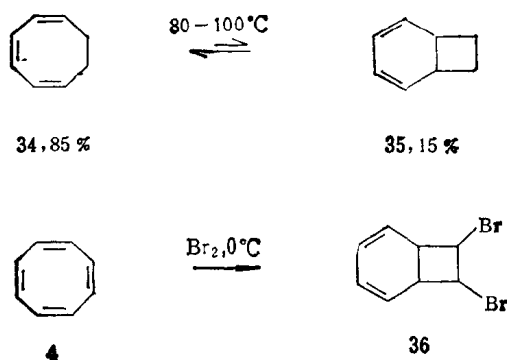
轨道对称守恒原理^[21]是量子化学和有机化学结合的另一跨领域成果. 人们早已知道一些被称为“无机制”的反应, 是一些在热或光照下发生的反应, 特征是很少表现溶剂效应和酸碱催化作用, 可以写出它们的电子转移过程, 但其中的制约因素却难以捉摸. 几个典型的反应包括后来被称为单键转移重排的 Claisen 重排(1912), 例如苯基烯丙基醚 **28** 在



热作用下重排为邻烯丙基苯酚 **29**, 烯丙基乙烯基醚 **30** 重排为戊-4-烯醛 **31**. 还有较晚的 Cope 重排(1940), 如 3-取代-1,5-己二烯 **32** 重排为 1-取代-1,5-己二烯 **33**.

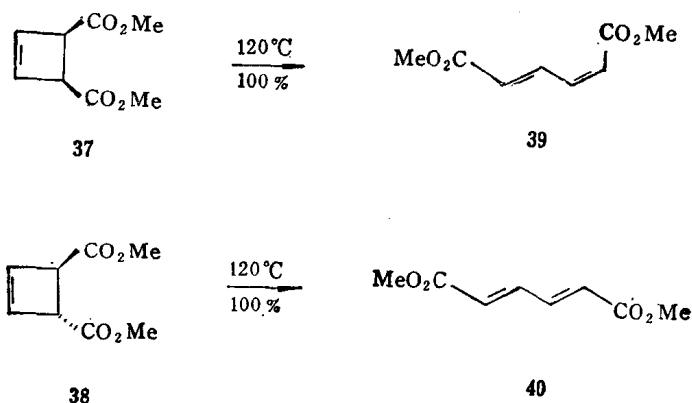
另一类被称为环加成的反应包括[4+2]的 Diels-Alder 反应和[2+2]环加成形成 **7** 和 **10** 的光化学反应以及一些更复杂的环化过程.

再有一类是 50 年代前后发现的电环化反应. 典型例子是 1,3,5-环辛三烯 **34** 在加热时可逆地部分环化为价异构体双环[4.2.0]辛-2,4-二烯 **35**^[22]. 更肯定的一例是环辛四烯 **4** 与溴加成时, 环化形成双环二溴化物 **36**^[23]. **36** 与碘化钠交换进行脱溴时又返回为 **4**, 表



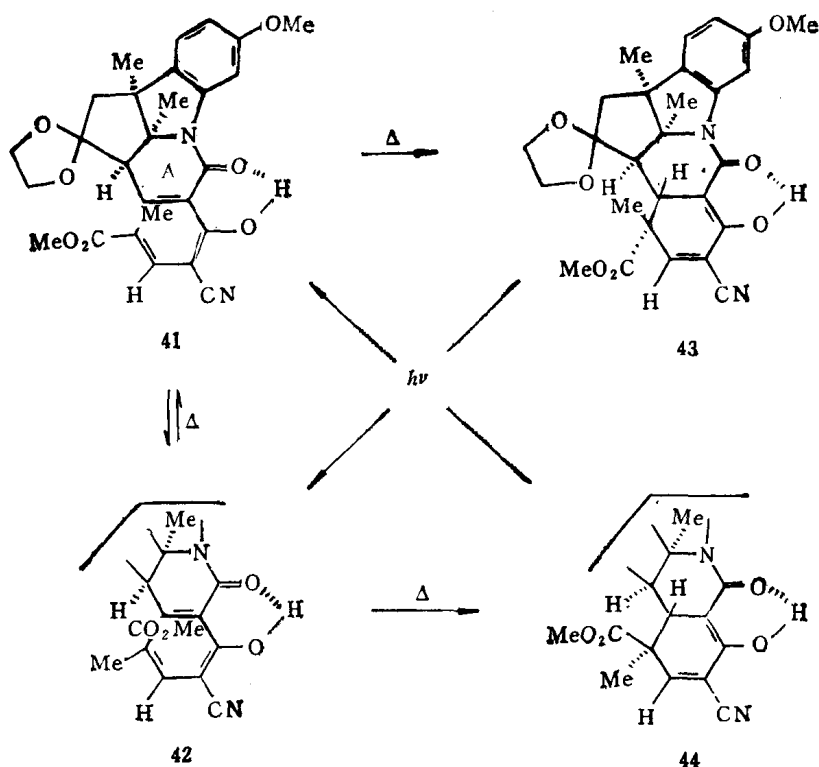
明 4 的电环化倾向比 34 更低,但它的双环价异构体可以用顺丁烯二酸酐捕集得到^[23]。

更意味的是, E. Vogel 发现的环丁烯-3,4-二甲酸二甲酯在 120°C 的立体定向开环^[24]。顺型 37 和反型异构体 38 分别专一地开环为顺, 反-39 和反, 反-己-2,4-二烯二酸二甲酯 40。



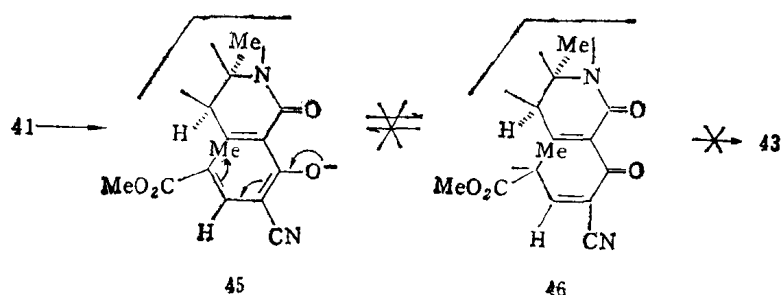
这些典型事例的积累使人们预感到一个统一的理论正在出现。一项重大的发现总有一个发展的过程。Woodward* 已经在多步合成中作出了不少的贡献; 60 年代中, 他和 Eschenmoser 合作开始了维生素 B₁₂ 的合成。Woodward 透露^[26], 就在为这一合成而刻意设计的一个模型化合物的合成过程中使他体会到一个极不寻常的热和光对一个复杂化合

程序 1



* Woodward 先后合成了奎宁(1944)、胆固醇(1951)、番木碱(1954)、利血平(1958)、叶绿素(1960)、头孢霉素(1966)、维生素 B₁₂(1972) 和红霉素(1981)。

物反应的严格制约。可以肯定,这一明确无误的意外观察到的情况引起了他对一系列事实的联系和思索,从而导致了轨道对称守恒原理的发现。当然,这与分子轨道理论已经得到普及^[25]是分不开的。回顾这个关键的环节可能是有意味的。程序 1 是同维生素 B₁₂ 合成有关的一个设计。原始的合成设想是令 **41** 发生分子内共轭加成,反应的立体化学将取决于空间效应。设想的根据是, **41** 的主要部分 A 环是一个 α, β -不饱和酰胺,侧链是一个 α -(2-甲丙烯酸甲酯-3-基)取代的 β -酮基腈,并与 A 环组成一个 β -二酮- γ -腈,肯定是高度烯醇化的。可以预期,在以甲醇钠作用于 **41** 时,由于烯醇离子 **45** 的互变异构而生成碳负离子 **46**,并在分子内对 A 环发生共轭加成而形成 **43**。实验的结果只形成稳定的烯醇离子 **45** 而不环化。合成的设想落了空!



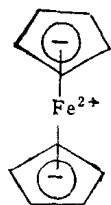
然而,出现了意外!氰基烯醇 **41** 结晶得很好,在测定熔点(或在惰性介质中加热)时不仅发生了所希望的环化,而且得到的是一对几何异构体 **43** 和 **44**。 **44** 的形成显然是由于 **41** 在热作用下通过互变异构部分地转化为它的几何异构体 **42** 而后环化的。 **43** 和 **44** 的不同只在于 γ 位甲基和甲酯基的空间取向相反。更意外的是,在有意识进行的实验中,对环化产物 **43** 和 **44** 分别施行光照反应时,它们又立体专一地开环返回为 **42** 和 **41** (程序 1)。突出的事实是光开环和热环化的立体过程截然相反!

引用 Woodward 的原话,“…观察了一整套事实,一对热环化和一对光照开环,都是立体专一的,……几年前, Vogel 曾报道一个相似的反应,环丁烯-3,4-二甲酸酯 **37** 和 **38** 的热开环也完全是立体专一的,……尤其突出的是 Vogel 观察的立体化学同我们的两套转化有着完全相反的立体取向。……”。

就是这样 Woodward 和量子化学家 R. Hoffman 共同提出了轨道对称守恒原理;为几个系列的反应揭示了一个统一的反应机制^[21]。现在,轨道对称守恒已经成为基础有机化学的一个组成部分,为有机合成开辟了新的可能。

本阶段结构理论的另一重大进展是过渡金属有机化学的发展。事实上,1827 年就报道了第一个过渡金属烯化物 Zeiss 盐, $K(C_2H_4PtCl_3)$, 而过渡金属一氧化碳络合物也早已得到了应用 (Mond, 1868)。20 年代还合成了一些铂、金、铬的金属有机化合物。过渡金属离子也在工业合成上用作乙炔的四聚和烯的氢羰基化的催化剂。然而,意识到过渡金属有机化合物是一个潜在的巨大领域是从二茂铁的偶然发现开始的。

当环戊二烯和氮的混合气体在 300°C 通过一种用于氨合成的铁催化剂表面时^[27]和在环戊二烯基格氏试剂与三氧化铁相互作用的反应中^[28]都得到桔黄色的二茂铁针晶 **47**。正是二茂铁的夹心面包结构 **47** 和独特的芳香性引起了有机化学工作者极大的注意。简单地讲,二茂铁的特征来自两个环戊二烯基负离子(茂)各提供六个 π 电子同亚铁离子固有



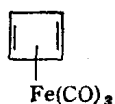
1. 在高温($>400^{\circ}\text{C}$)下稳定;
2. 对热的浓 NaOH 和 HCl 稳定;
3. 芳香亲电取代: 酰基化、磺化、汞化、金属化。

47

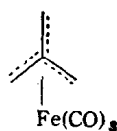
的六个 $3d$ 电子配价结合, 在茂环一方形成离域的六 π 电子和在亚铁离子一方充满了 $3d$ 电子层(18电子规则)。从而揭开了过渡金属有机化合物这个完全未涉猎过的处女地带。

1960年后, 陆续合成了烯、炔、亚胺、腈(2π); 烯丙基负离子、共轭双烯(4π), 环戊二烯基负离子、芳环、环庚三烯基正离子(6π), 环辛四烯双负离子(10π)等均证实与过渡金属形成络合物。

乙烯在氯化钼存在和氯化铜协助下水合和氧气氧化为乙醛(Wacker法)是过渡金属有机化合物研究的成果之一。一些极易变的烯或自由基可以稳定化为过渡金属络合物, 两个实例是环丁二烯 **48**^[29]和三亚甲基甲烷的三羰基铁络合物 **49**^[30], 均为稳定的黄色液体。



48



49

0.4.3 方法(反应)研究

自从诺贝尔奖颁发以来有六个有机反应荣获该奖, 即格氏反应和催化氢化(1912)、Diels-Alder反应(1950)、烯的聚合(1963)、硼氢化和 Wittig 反应(1979)。这些反应无疑是突出的, 然而还有更多的反应各自在有机合成中发挥着不可取代的作用。有机合成的进展无疑是同有机反应的改进和发现紧密结合着的。

第二次世界大战后, 有机反应研究的扩大和加速首先是由于有机工业发展的需要, 财力和人力保证了研究的开展; 其次, 有机化学特别是有机合成领域的扩大和反应机制的阐明也推动了有机反应的研究。方法的探索已成为主流之一。

除了围绕上述四个结构理论和六个反应在有机合成方法上有所突破外, 还有其他重要的方面。锂化是其中之一, 它几乎在研究上代替了格氏试剂, 并扩大了碱金属有机物的反应范围, 其中之一是发展了极性反转反应(简称反转)。硅有机物近年来(1968)在有机合成中的引用受到极大重视, 成果是突出的, 如三甲基碘硅烷的去 O-甲基化, 三甲基硅腈与醛和酮的加成, C-硅烷基衍生物和烯醇硅醚用为合成中间体等。其他金属和元素有机物的化学也取得不少成果, 如银、铝、锡、硫、硒等。

有机反应的改进也是一个重要方面。突出的是实现了立体定向羟醛缩合成, 并已经成功地用于天然产物的合成, 其中之一是红霉素。光化学反应是其他有机反应所不能代