

当前有机合成的动向

HITOSI NOZAKI 编辑

左桂权 李基森 译

沈延昌 周伟克 等 校

上海科学技术文献出版社

当前有机合成的动向

HITOSI NOZAKI 编辑

左桂权 李基森 等 译校
沈延昌 周伟克

上海科学技术文献出版社

当前有机合成的动向

Hifosi Nozaki 编辑

左桂权 李基森 等 译
沈延昌 周伟克 校

*

上海科学技术文献出版社出版发行

(上海市武康路2号)

新华书店经销

昆山亭林印刷厂印刷

*

开本 787×1092 1/16 印张 26.5 字数 661,000

1989年5月第1版 1989年5月第1次印刷

印数 1—1,700

ISBN 7-80513-331-X/O.29

科技新书目: 184-230 定价: 25.00元

译 者 的 话

这本最新的引人注意的论文集,是由国际纯粹与应用化学联合会一九八二年八月二十三日至二十七日在日本东京召开的第四届有机合成专题讨论会上,代表和特邀代表提供的38篇论文报告所组成。这些世界著名的有机化学家,分别论述了许多新颖而有趣的生物活性天然产物的合成,立体选择性和手征性合成,新的有机合成试剂及新的有机反应。它对于从事有机化学、生物有机化学、金属有机化学、药物化学及生物化学方面的科学研究人员及高等院校师生都有很大的参考价值。它是我们已经翻译出版的“有机合成新发展”的姊妹篇。

由于论文作者来自世界各国,其写作风格和表达方式各异。在翻译过程中,我们遵循忠实原著的原则,未强调笔调统一。对原著中明显印刷错误,翻译时直接更正,不加注,如原著内容有误,译文中加附注。每篇原文最后致谢部分,因对读者参考意义不大,译文中全部删去。

参加本书翻译工作的有左桂权、李基森、张华琪、陈家碧、邓敏智、黄根龙、陈晨、白俊才、骆巍明、周坚强、朱云飞、周其林、樊中心、龚秀英、何子鉴等同志。沈延昌、周伟克、汤永提、丁宏勋、刘志煜等同志分别对译文作了校对。

本书在翻译过程中得到中国科学院上海有机化学研究所图书馆,中国科学院上海分院姚介兴同志和中国科学院上海有机化学研究所许多同志的热情支持与协助;中国科学院化学部联合调香实验室对本书的出版给予了经济上的赞助。在此我们表示衷心的感谢。

本书涉及的专业知识广泛,而我们的学识有限,译文中难免有错误和不妥之处,诚恳希望读者予以批评指正。

左桂权 李基森 沈延昌 周伟克等

序 言

在有机合成方面, 专家们的任务在于准确地预言许多无形的化合物在烧瓶中经受化学变化的行为, 随后指导讨论并继续他们的工作, 全部都是基于通过实验来积累经验。在此范围说来, 基于分子水平的设想, 有机合成化学产生了新的潜力, 现在已经到了有可能在烧瓶里控制它们的三维空间结构, 合成极其复杂分子的这样一个研究阶段。

国际纯粹与应用化学联合会(IUPAC)在有机合成方面的国际会议, 其目的是促进有机合成化学在国际水平上有较大的发展。IUPAC过去已经在比利时, 以色列和美国召开过多次会议。四年前当我们被建议组织这次第四届 IUPAC 有机合成讨论会的时候, 我们作为东道主对于接受这个巨大的任务既高兴又光荣。我们的确感到由许多最活跃地从事在各种各样的有机合成的尖端领域里的化学家们提供的惊人成就, 将会强烈地反映出对有机合成化学将来的需要。而且, 我们预见在这样一些领域里, 如生物化学、无机化学、材料科学、天然资源和能源问题等方面将产生重大影响。因此, 我们极其热情地把有机化学的较新的前沿领域转移到有促进作用和令人深思的会议中去。

我们认为这是一个激动人心的挑战机会, 不仅展示国际上的进展, 而且也是显示朝气蓬勃的新一代以及我们本身进展的有力开拓。在有机合成中, 仍旧保留着日本的艺术性。通过图案来自四个非常古老的中国汉字的会议标记, 反映出这一点。上面两个汉字意义为有机, 下面两个汉字意义为合成。这个标记的意义是有机合成。按日语读作 YUKI GOSEI。



本论文集包括 33 篇讲稿, 是由 1982 年 8 月 23 日至 27 日期间在东京的讨论会上主要参加者提供的。它们已经令人满意地报答了我们的期望。全部讲稿随意地分成四个部分。第一部分主要集中了有生物活性的天然产物的合成。由 E.J. 科里, W. 巴特曼, O.H. 赫塞柯克, B.M. 特斯特, M.E. 琼格, O.B. 里斯, W. 纳加塔, S. 沃尔夫和 Y. 基沙提供的讲稿具有这个特征。与这个标题有联系的是花生四烯酸的代谢产物、红霉素 A、疣孢菌素、甾族化合物、蒽环(anthracyclines)、酵母丙氨酸 t-RNA、 β -内酯抗菌素和海葵毒素(Palitoxin)。这些讲稿清楚地表明了有机合成中的技术水平。它明显地通过建造复杂和不寻常分子的功绩, 作出巨大的贡献。

上述成就中的中心问题之一是立体选择性和手性合成。这个特殊的领域在下面由 W. 奥波尔策, D. 恩德, Y. 艾托, G.H. 波斯纳, P.A. 巴特利特, M.R. 尤斯柯柯维克, B. 弗雷泽-李德, S. 汉里斯安, E. 维德杰斯和 W.C. 斯蒂尔提供的第二组讲稿中详细叙述。将要讨论高度的立体化学控制和不对称引入的新方法。利用碳水化合物前体合成多个手性中心

将要继续进行。本节通过对大环立体控制讨论后结束。

随后部分主要是在有机合成方面与方法论有关，现在它处于合成化学家所关心的关键性地位。由 H.C. 布朗, E. 内吉雪, H. 耶马莫托, J.F. 诺曼特, M.F. 西门麦尔哈克, I. 库瓦吉玛, H. 沃尔布鲁金, J.-M. 柯尼亚和 M. 米柯拉吉斯柔克提供的第三部分讲稿, 讨论了新试剂。这些试剂中的关键原子是硼、铝、过渡金属、硅、磷和硫。

最后第四部分是专用于新反应的, 包括 G. 斯托克, H. 莫索, E. 沃格尔, M. 玛可斯兹和 D.J. 萨姆的讲稿, 讨论中包括自由基引发的环闭合、小环的氢解、烯烃合成、芳香族替代氢的亲核取代以及二氯单氧化物为介质的强有力的氯化作用。

我们相信, 在东京的第四届讨论会, 将是由 IUPAC 发起在有机合成方面进行一系列有促进作用的国际讨论会的继续。我们感到高兴而光荣的是得到了一个把我们的积极性转移到一个令人注意的专题讨论会的机会。并特别感谢所有参加并协助为这次专题讨论会及准备这份原稿必须做的许多工作而不倦努力和勤奋工作的人们。

Teruaki Mukaiyama

Hitosi Nozaki

1982 年 10 月于日本

目 录

译者的话

序 言

白三烯及其他二十烷类化合物: 合成及合成方法	1
合成具有生物活性的前列环素及类似物的方法	15
醛醇缩合作为立体选择性有机合成的一种工具	26
疣孢菌素的专题研究: 疣孢菌醇的合成、一种疣孢菌素 A 的合成方法	45
生物活性天然产物全合成的新进展	59
酵母丙氨酸转移核糖核酸化学合成的研究	69
1-氧杂头孢烯类抗菌素的一些合成方法	82
关于 β -内酰胺化合物的研究	102
海葵毒素的立体化学	121
有机合成中的非对映选择和对映选择的环加成和烯类反应	140
用金属化的胺、甲酰胺、烯丙胺和氨基腈进行的区域、非对映和对映选择性的碳-碳偶合反应	160
制备邻-羰基二甲烷和有关中间体的新方法——多环化合物	
的不对称合成途径	177
应用对映异构体纯的亚砷进行不对称合成	185
环化反应的立体控制	189
25S, 26-二羟基和 1 α , 25S, 26-三羟基维生素 D ₃ 侧链的立体控制合成	200
天然产物不对称合成中的碳水化合物的衍生物	204
在有机合成中作为手性模板的糖类——目标: 硼霉素	213
大环合成中的立体化学控制	232
大环化合物中的立体化学控制	241
新的硼氢化试剂	253
包含有邻近杂原子官能团的试剂的钯-或镍-催化的交叉偶联反应	275
有机铝试剂的选择性反应	288
通过炔烃的碳铜化反应合成共轭二烯	297
从有机金属试剂合成酮	307
有机硅作为合成反应的媒介	314
三甲基硅烷醇作为制备有机化学中的一个离去基团	325
甲硅烷基烯醇醚与卡宾和类卡宾的反应: 各种羰基化合物的新合成法	333
基于含硫膦酸酯的 Horner-Wittig 反应的合成 1, 4-二羰基体系和官能化的环戊	

烯酮的新方法.....	347
有机合成中的乙烯基自由基和 β -烷氧基自由基	354
小环化合物中 C—C 键的选择性氢解	373
烯烃合成的新进展.....	381
替代氢的亲核取代反应: 硝基芳烃的亲核烷基化的新方法	399
一氧化二氯——一种强力的具有选择性的氯化试剂.....	408

白三烯及其他二十烷类化合物: 合成及合成方法

E. J. Corey*

花生四烯酸(廿烷类化合物)的生物活性代谢物,包括前列腺素和白三烯,按照各种新的合成方法很容易用全合成的方法获得。这篇文章选择性地用许多说明新方法论的例子说明了这一点,包括:

1. 白三烯的仿生合成。
2. 用于白三烯B的Z,E,E-三烯类的立体专一性合成。
3. 用于单炔去氢花生四烯酸脂氧化酶有效不可逆抑制剂的碳-碳单键和三键形成的新方法。
4. 用亚硫酰基稳定的戊二烯阴离子和新的1,5-硫重排反应来合成5-去氧白三烯。
5. 用新试剂三苯基磷化亚甲基锂作为一种超高活性的维悌希-叶立德合成反式高烯丙基醇。
6. 应用官能团的保护和还原的新方法有效地合成有医药意义的前列腺素D的代谢物。
7. 最后,从不同的领域,报道了一个新的能最直接而有效地合成赤霉素的方
法学。

在我们实验室里发展起来的大多数的合成新方法和新试剂,在很大程度上反映了对方法学的需要。在合成复杂分子时,不管是在分析过程中,还是在解决特殊问题时就会遇到这种需要。激励这项工作来源于这样的观点,即合理的发现合成新方法是在有机化学的边缘学科。内在的与完成新的合成活动联系在一起的。并确信当代的合成工具不能胜任于合成目的时,新的机会是存在的。多半导致一个研究计划的特殊合成目标是具有不寻常结构的生物活性物质。这些要素就构成了这些合成方法学研究的基础,描述如下。

哈佛大学在六十年代后期和七十年代早期关于前列腺素(PG's)的研究结果发展了一些有效的全合成方法,使得这些稀有的生物学上很重要的物质(以及它们的类似物)容易得到。后来的发展包括合成稳定的前列腺素内过氧化物和凝血氧烷的类似物,前列环素及各种花生四烯酸的氧化产物。在过去的五年间,我们在廿烷类化合物领域里的研究,已经极大地涉及到白三烯(LT's)或叫“变态反应的物质”(SRS's)。这是一族最新认识的从花生四烯酸获得的代谢物,它在免疫调节作用方面有重要意义,也似乎是许多病态,包括气喘病、发炎、瞬间过敏性及变态反应的介体。作为这个计划的结果,一部分是同 Bergt Samuelsson 教授的共同研究工作。白三烯类的结构已阐明得很详细,它们的生物合成也已被描述,并用合

* 美国哈佛大学化学系 坎布里奇

成方法已提供足够的量以使生物学和医学研究的进展不因供应问题而受阻^[1]。

白三烯 A-E 的生物合成概述在图 1 中。1977 年 3 月我们首先提出的从花生四烯酸到白三烯 A 的生物转化途径，已经成功地用化学方法重复，如图 2 所述。5-过氧羟基-6-反-8, 11, 14-顺式花生四烯酸 (5-HPETE) 已经从外消旋形式用化学方法合成 (通过花生四烯酸的选择性反应) 和用酶法合成 5-(S)-对映体^[2,3]。转化 5-HPETE 甲基酯为 LTA 甲基酯，甘

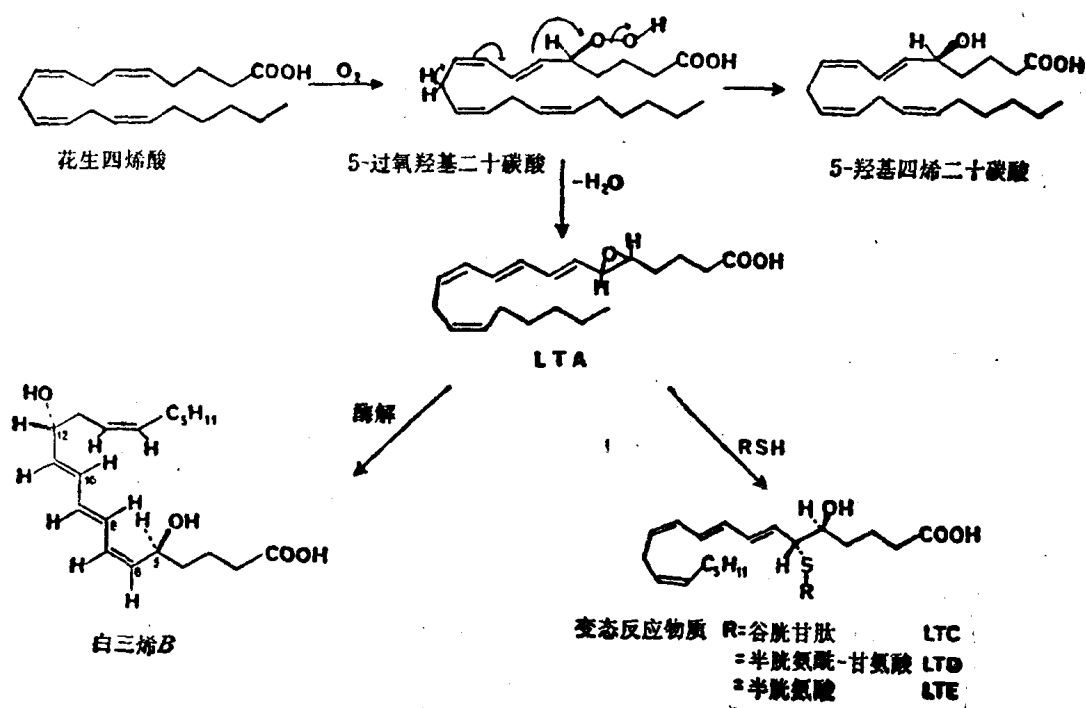


图 1 白三烯的生物合成

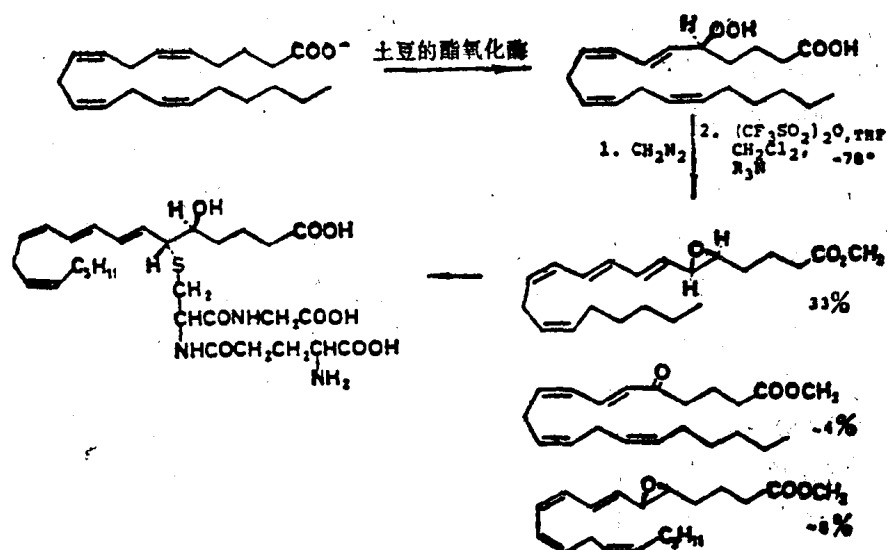


图 2 花生四烯酸转化成为 5-HPETE, LTA 和 LTC-1

多年前在我们的实验室里^[4]在一个反应中发现的先例, 能在仔细选择和控制反应条件的情况下完成^[5,6]。因为 LTA 甲酯对酸催化分解的极大敏感性, 在过氧官能团的激活期内必须保持存在过量的叔胺和低温(-78°C)中。为了在 -78°C 迅速地达到活化、应用了高活性的三氟甲基磺酸酐。作为一个副产物, 烯酮的产量可以通过使用空间障碍大的叔胺, 五甲基哌啶在四氢呋喃溶剂中反应而减少。此新法尽管仅中等有效, 却对于白三烯在生物化学实验方面所要求足够的数量提供了一条方便而合用的路线, 过氧化三氟甲磺酰在有机合成中的应用这是第一个例子。在氢过氧化物新反应的发展方面, 有希望成为一个有用的方法。

尽管从 LTA 酶合成了白三烯 B, 至今还没有从 LTA 通过化学的方法以可以看得见的产率得到白三烯 B。全合成既能确定 LTB 的立体化学, 也能提供有效的中性白细胞趋化因子为生物学研究所用。一个特别有效的 LTB 的合成方法是用一个新的内部消除反应立体专一性地确定了关键性的共轭三烯单元, 且产率很高。如图 3 所示^[7]。

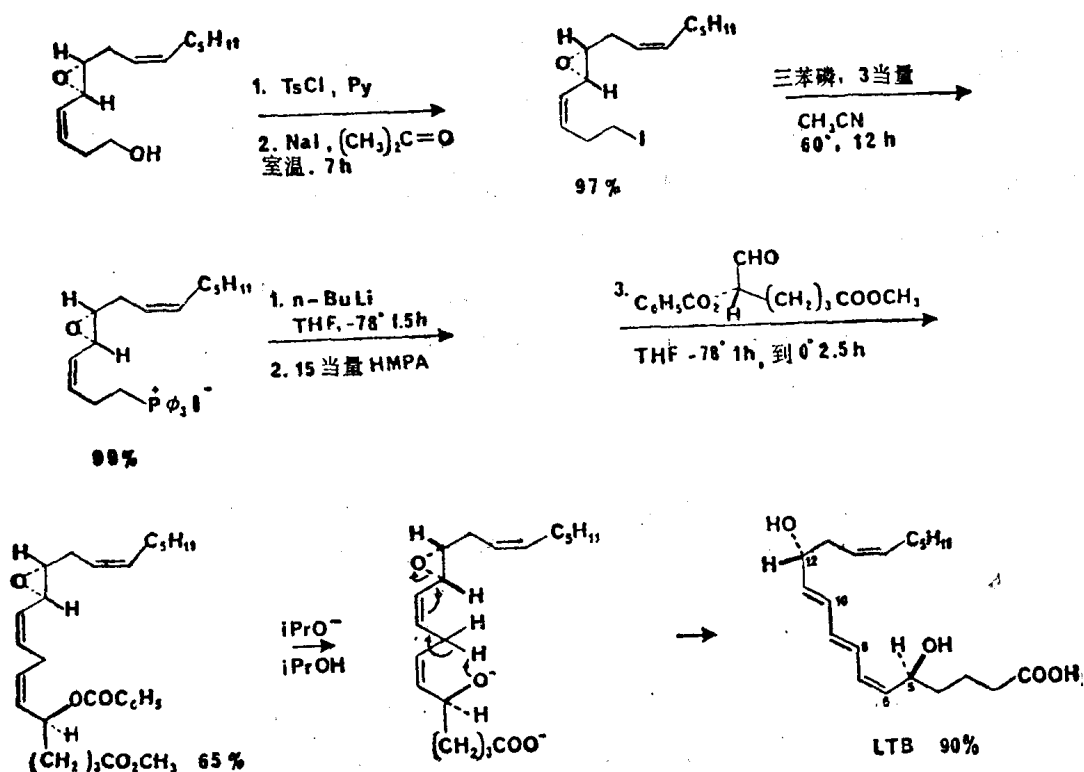
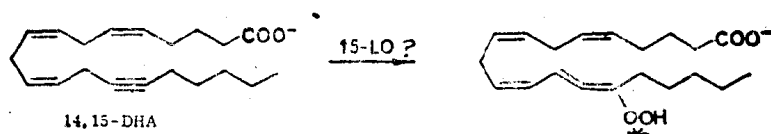


图 3 白三烯 B 的合成

自从白三烯和它在疾病方面可能的作用发现后, 在发展生物合成选择性抑制剂的方面产生了很大的兴趣。最近我们通过合理的方法, 成功地发展了一族不可逆的有效的花生四烯酸的脂氧合酶化抑制剂, 包括由花生四烯酸形成白三烯的开始步骤的 5-LO 方法。这个发现是根据这样一个主张, 如果在脂氧合酶化的部位, 花生四烯酸的一个顺式 $\text{HC}=\text{CH}$ 单元被三键所取代, LO 反应的发生将产生一个非常不稳定的烯基氢过氧化物, 它可以经过非常快的 ($t_{1/2} < 10^{-12}$ 秒) 均裂为使 LO 酶去活化的产物。在图 4 中这个假定阐述了著名的大豆脂氧合酶的 15-LO 反应途径的特征性。全部四种可能的单炔去氢花生四烯酸 (DHA's) (图 5) 已经合成并已测试^[8-11]。它表明 5, 6-DHA, 11, 12-DHA 和 14, 15-DHA 不可逆地

14,15-DHA 是 15-LO 的一种作用物吗?



一种乙烯基过氧化氢的催化均裂

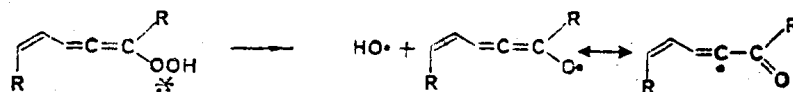


图 4 大豆脂氧合酶 (15-LO) 的一种不可逆的抑制剂的发展

* O-O 键能估计在 13KCal/mol(33~20)

分别抑制 5-LO, 11-LO(前列腺素合成酶)和 15-LO 的生物转化途径。这些 DHA 的效价和应用使得它们成为有用的研究工具, 并因而发展了许多合成这些物质的路线。图 6 揭示了从花生四烯酸第一次合成 5, 6-DHA 的途径, 它应用了从 5, 6-溴酮的 2, 4-二硝基苯硫脲的成炔消除反应^[6]。相同的消除反应已用于经过花生四烯酸的 14, 15-环氧化物合成 14, 15-DHA, 即通过过氧花生四烯酸的非常特殊的内部氧转化反应, 可以得到 98% 的产率(图 7)^[12,13]。

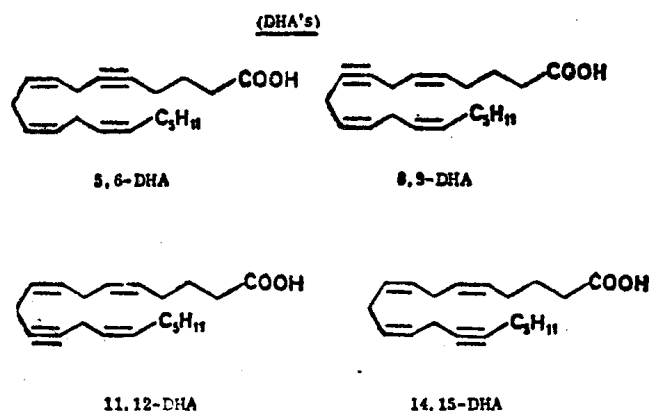


图 5 四种单炔基去氢花生四烯酸 (DHA's)

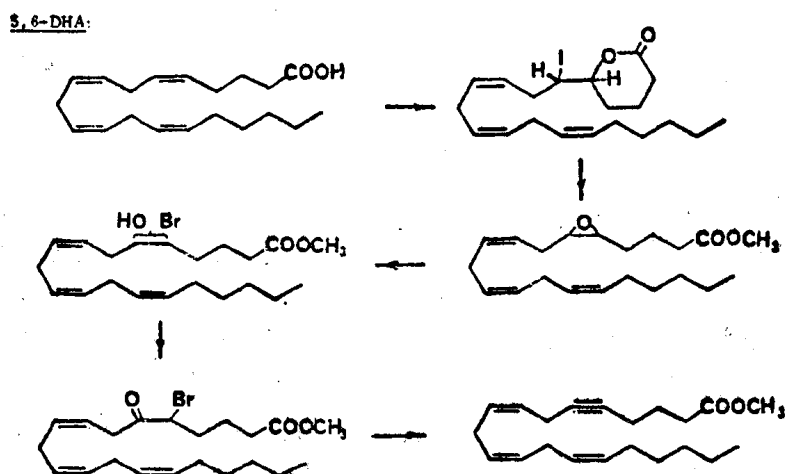


图 6 DHA's 的合成

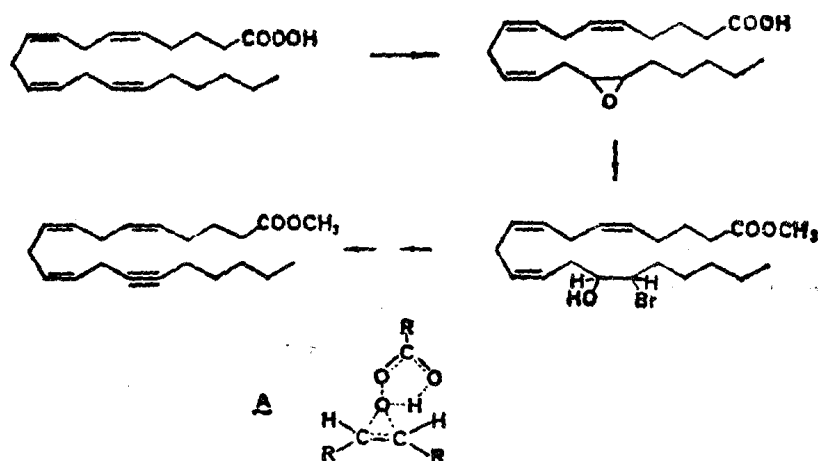


图7 14,15-DHA的合成

5,6-DHA也可以用直接全合成而得到,其中有几个有趣的特征,包括使用末端不等价的1,5-锂-1,4-顺,顺-戊二烯,C—O单键,C—C叁键的形成高效的偶合反应和会聚的总体计划,概括在图8中^[11]。烯基铜-丙二烯碘偶合反应非常干净地导致炔基(S_N2')产物,大约98%的产率^[11]。相反,在通常情况下,Z-烯基铜盐试剂与异构的炔丙基卤化物的反应不能提供,即使是适中产率的炔(S_N2)的偶联产物。相同的偶联方法学已经应用到8,9-及11,12-DHA的简单合成(图9)^[11]并也第一次应用到手性11-HEETE的全合成中(图10)^[14]。

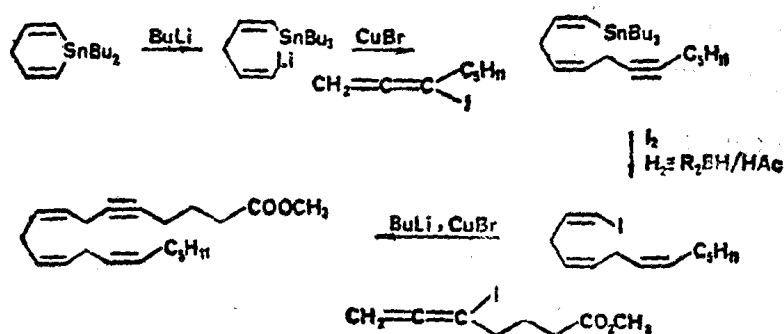


图8 5,6-DHA的直接合成

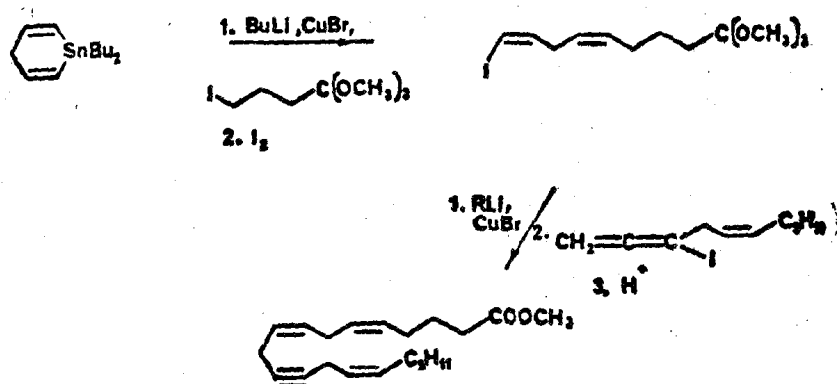


图9 11,12-DHA的合成

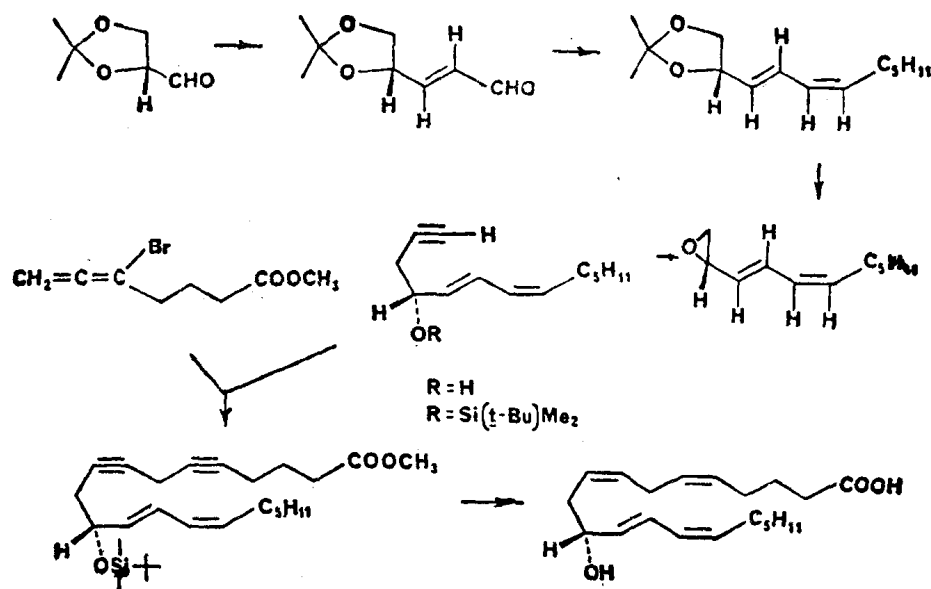


图 10 11(R)-HETE 的合成

应用更加普遍的维梯希顺式烯烃形成方法于 DHA 的会聚合成路线, 也已经得到证实。以 11, 12-DHA 为例, 如图 11^[10]。在这个序列中, 比过去更有趣的是利用对应于 3-己炔-1, 6-二醇末端差别的结构单元以及 Z - β, γ -不饱和醛的成功烯化作用, 后者以前没有成功过。

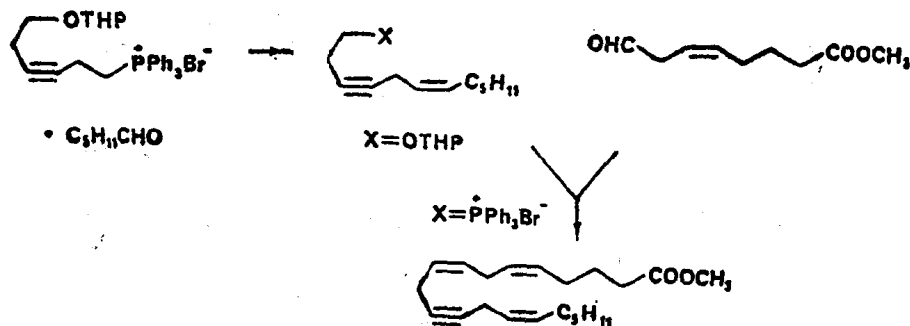


图 11 11, 12-DHA 的维梯希合成路线

致癌的白三烯(LTC, LTD 及 LTE)相当慢(几分钟)的诱导和长时间(30min 至 2h)的作用于气管, 假定了这样的可能性, 即可能在酶形成 δ -内酯以前, 这些试剂就可能以共价键的方式与公认的部位相结合(图 12)。验证这一问题和具体地估计 5-羟基对活性的重要性, 5-脱氧 LTD 是需要的。用于合成的反转合成计划概述在图 13 中, 并成功地将结果概括在图 14 和图 15 中^[10]。这里值得注意的是在新的包括双重 $[2, 3]\sigma$ -移位重排的五碳链的伸长反应中利用反式-1-苯亚磺酰甲基-1, 3-丁二烯的共轭碱作为 4-甲酰-反, 反-1, 3-丁二烯阴离子的等价体, 两个位置异构亚砷相互转换的重排反应, 由于通过分子内部调整, 产生了热力学稳定的共轭二烯单元而趋于完成。这个容易的转变(低于 20°C 容易发生), 即普默纳(Pummerer)重排, 维梯希(Wittig)缩合和包括由保护的半胱氨酰甘氨酸硫醇盐的 S_N2 置换反应构成了这个极其简单, 路线很短的 5-脱氧-LTD 合成的操作程序。但合成的此物实际

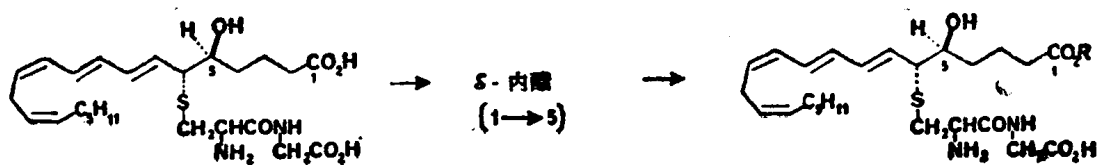


图 12 LT's 在受体(S)的可能共价连接型式

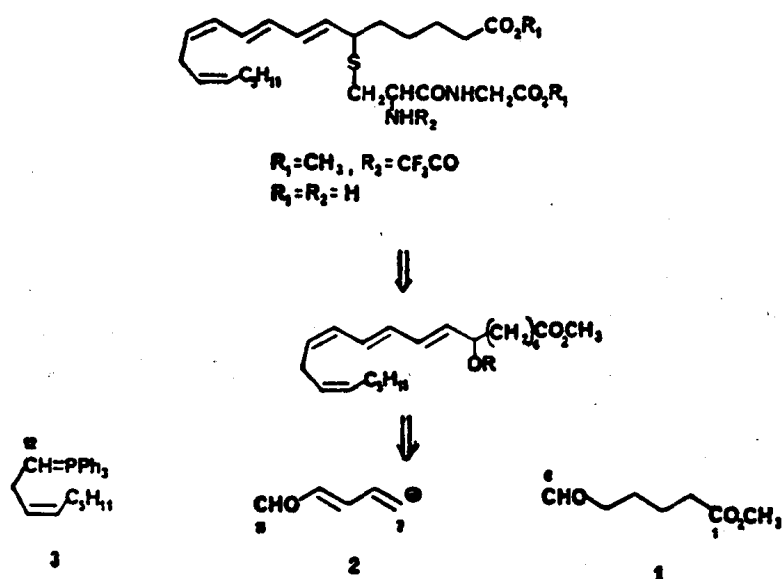


图 13 5-脱氧 LTD 的反转合成图

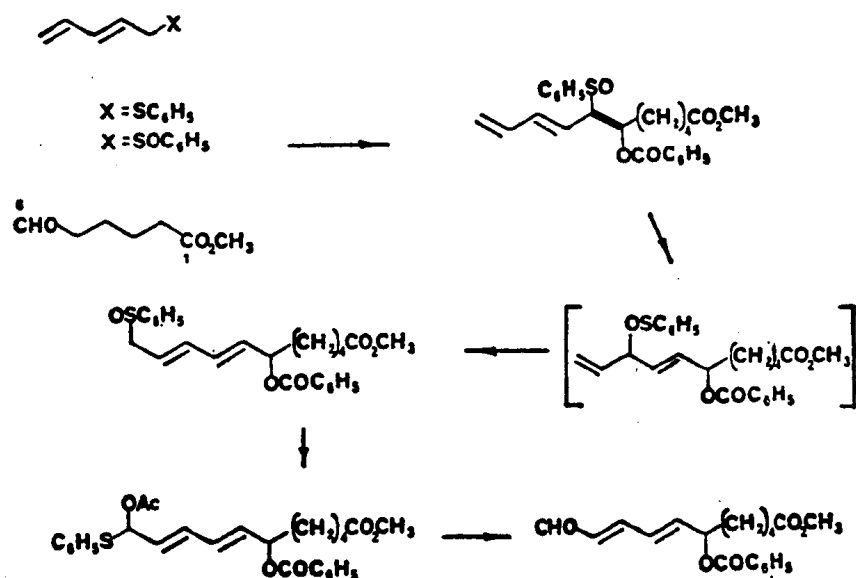


图 14 5-脱氧 LTD 的合成

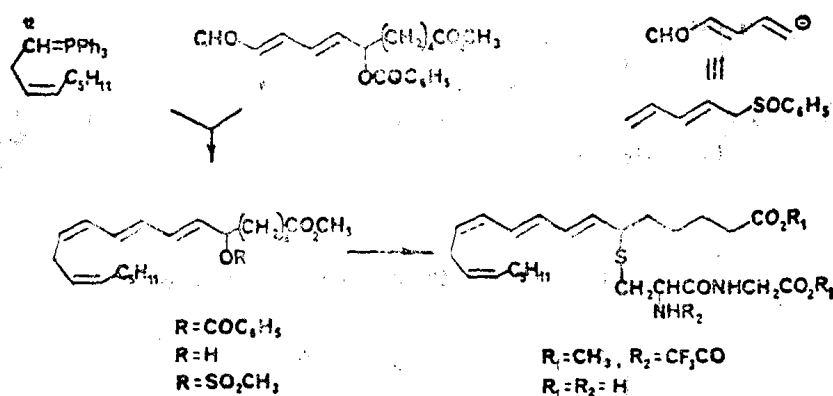


图 15 5-脱氧 LTD 的合成

上被发现仅具有 LTD 本身生物活性的 0.1% 以下。

原则上, 伴随形成两个碳-碳键的非常有用的合成高烯丙醇的路线决定于下述程序。(1) 1, 2-环氧化合物同亚甲基三苯磷的取代反应。(2) 吸取质子形成一个 γ -含氧磷叶立德和(3)与羰基化合物的缩合。遗憾的是, 这个计划不成功, 因为维梯希叶立德对这些几乎是最活泼的环氧化合物都不反应。因而, 研究一个高反应性的磷叶立德的方法是相当有意义的。 α -锂化反应是最合理的方法。利用这个活化作用是可能的, 例如, 去完成一个极其简单的 8-反-11-HEETE(一个在 PG 内过氧化物的仿生合成方面的有趣的物质)的合成, 如图 16 所示。

虽然, 亚甲基三苯基磷一般是通过甲基三苯基磷离子同烷基锂试剂的去质子化作用制得, 但文献并没有指出进一步去质子的可能性。然而, 发现利用叔丁基锂四氢呋喃溶液

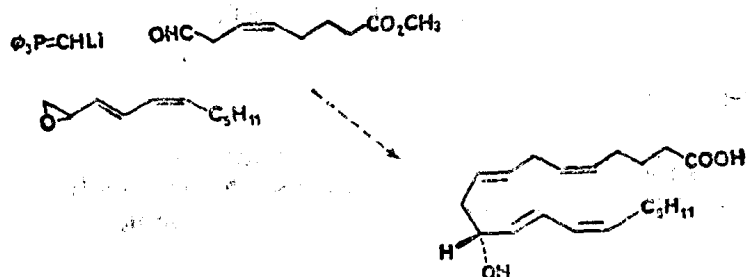


图 16 8-反式-11-HEETE 的合成设计

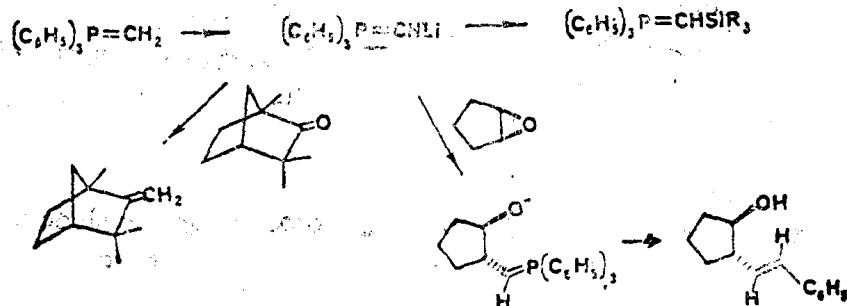


图 17 维梯希试剂的活化方法

(-78°C 到 -40°C , 1h) 能制得浓度高达 0.2M 的红色或橘红色的锂盐叶立德(图 17)。通过甲基三苯基溴化磷同两个当量的仲丁基锂(-78°C 到 -40°C , 1h, 和 20°C , 3h) 或一个当量的叔丁基锂(-78°C 到 -20°C , 大于 2h 和 20°C , 3h) 在乙醚溶液中反应, 锂盐叶立德也能制成桔红色乙醚悬浮液。虽然在高达 50°C 的温度下, 在各种溶剂中, (例如 THF, THF-六甲基磷酰胺(HMPA), 或者二甲亚砜) 用亚甲基三苯磷处理萘酮不受影响, 但它同锂盐叶立德在二十个当量的六甲基磷酰胺存在情况下反应(-50°C 到 -20°C , 1h) 生成一个加合物, 后者在过量的叔丁醇存在下, 20°C 时分解成笼外-亚甲基衍生物 4 (87% 产率) (图 17)^[16]。

锂盐叶立德作为合成试剂的应用, 也通过和环氧化合物如环戊烯环氧化合物(0°C , 2h, 或 20°C , 20h) 的反应来表明。反应生成 γ -氧化叶立德, 它再同苯甲醛反应(-78°C , 1.5h, 或 20°C , 8h) 而形成反, 反-纯烯丙基醇(图 17)^[16]。

图 18 提供了在一次操作中应用锂亚甲基三苯磷生成两个碳-碳键的另外的一些例子。遗憾的是, 用锂盐叶立德合成 8-反式-11-HEETE 的计划未能实现。因为取代反应发生在不适当的碳原子上, 如模拟实验图 19 所示。

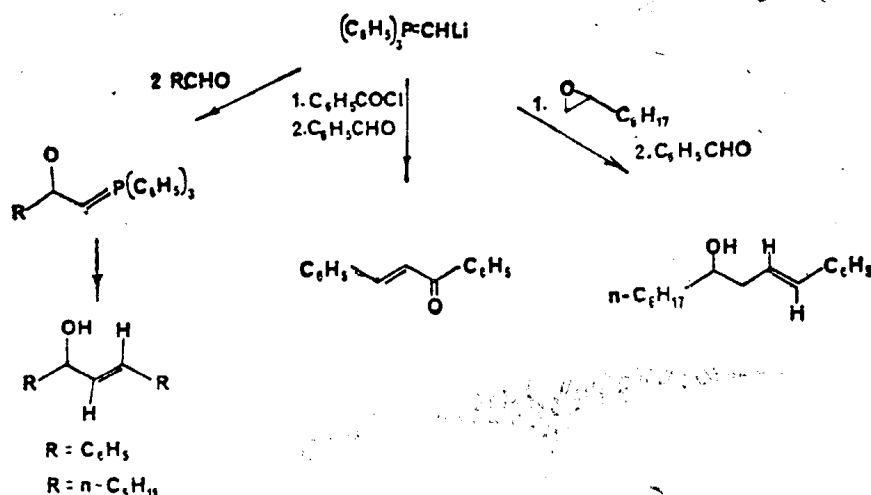


图 18 锂化的维梯希试剂

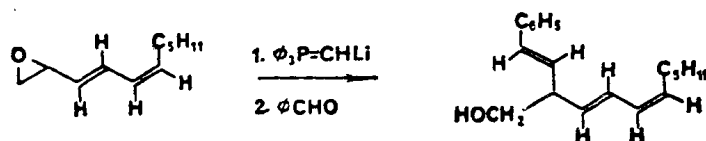


图 19 合成 8-反式-HEETE 的典型实验

在人们患一种可能致命性的疾病, 全身性的肥大细胞瘤(mastocytosis)时, 就会出现组织细胞过度增生^[17], 而且前列腺素 D_2 不寻常地大量生成。伴随 PGD_2 过量产生的这种疾病与其他疾病的诊断, 原则上可通过简单的对前列腺素 D_2 主要的尿代谢产物简单的免疫测定方法来实现。

为此, 我们发展了 1 的全合成, 这种物质在任何天然资源中是微不足道的。这个敏感