

Stuart Warren (英) Paul Wyatt (英)
 药明康德新药开发有限公司
 荣国斌

原著
 译校

有机合成——

ORGANIC SYNTHESIS: 切断法

The Disconnection Approach

2nd Edition

原书第二版



科学出版社
www.sciencep.com



有机合成——切断法

原书第二版

Organic Synthesis:
The Disconnection Approach
2nd Edition

Stuart Warren(英)

原著

Paul Wyatt(英)

药明康德新药开发有限公司

译

荣国斌

校

科学出版社

北京

内 容 简 介

本书共四十章。第一章对应用于有机合成设计的反合成分析中的切断法进行总体的描述,并简要概括本书的主要内容。从第二章开始对切断法进行分类并详细介绍,涉及切断法的基本原则、单基团和二基团 C—X 键切断法、立体选择性、区域选择性以及各类中小碳环和杂环的合成等等各种切断分析法,并介绍了许多天然的或人工设计的药物分子的合成策略。各章还附有实用的参考文献方便读者查阅。

本书可作为有机合成、药物化学合成以及相关专业的高年级学生和研究生学习教材,也可作为大专院校教师以及从事有机合成、药物合成、合成工艺研究人员的参考用书。

Organic Synthesis: The Disconnection Approach, 2nd Edition

Stuart Warren; Paul Wyatt

Copyright © 2008 John Wiley & Sons Ltd.

All Rights Reserved. This translation published under license.

版权所有。译本经授权译自威立出版的英文版图书(All Right Reserved. Authorised Translation from the English Language edition published by John Wiley & Sons, Limited. Responsibility for the accuracy of the translation rests solely with Science Press Ltd. And is not the responsibility of John Wiley & Sons Limited. No part of this book may be reproduced in any form without the written permission of the original copyright holder, John Wiley & Sons Limited.)。

图书在版编目(CIP)数据

有机合成——切断法(原书第二版)/(英)沃伦
(Warren, S.)等著;药明康德新药开发有限公司译。—
北京:科学出版社,2010.6

书名原文:Organic Synthesis: The Disconnection Approach
ISBN 978-7-03-027670-4

I. ①有… II. ①沃…②药… III. ①有机合成
IV. ①0621.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 093815 号

责任编辑:潘志坚 谭宏宇 / 责任校对:刘珊珊
责任印制:刘学 / 封面设计:殷 靓

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

http://www.sciencep.com

南京展望文化发展有限公司排版

江苏省句容市排印厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2010年7月第 一 版 开本: B5(720×1000)

2010年7月第一次印刷 印张: 23 3/4

印数: 1-3 200 字数: 461 000

定价: 58.00 元

谨奉献本书第二版给我们的良师益友 Danis Haigh
Marrian(1920—2007)。

Marrian 也是本书第一版编写的积极参与者。

译者的话

有机合成是一门充满创造性的科学,是利用有机化学反应将易得的或简单的有机化合物原料制备成较复杂的有机化合物的研究过程。通过艰辛而又充满成就感的有机合成工作可以人工制备天然化合物,更可以创造出大量非天然的具特殊性能的为人类美好生活和健康生存所需的各类化合物。

由 Stuart Warren 和 Paul Wyatt 共同编写的 *Organic Synthesis: The Disconnection Approach*《有机合成——切断法》一书是最早较全面地介绍反合成分析这一当今已成为有机合成工作者在实践中的主要运作手段的指导教科书之一。该书于 1981 年出版后就因其精辟兼顾简明的原理论述和详尽而又实用的实践分析等写作特点而受到广泛好评,成为许多有机合成工作者书桌案头上的一本必备参考读物。两位作者经多年酝酿后于 2008 年完成了该书第二版的编写。新版很好地反映出 20 多年来有机合成的新进展,内容更加丰富,同时又引入了许多医药行业的实际例子,使之更具参考阅读价值。

一直以“变革新药研发、造福人类健康”为使命,专注于制药研究的药明康德新药开发有限公司自 2000 年成立以来,已经拥有 4 000 名员工,并成为全球业务种类最齐全的一体化新药研发服务公司。公司于 2007 年 8 月 9 日在纽约证券交易所上市;2008 年初成功收购了美国的 AppTec 实验室服务公司;2009 年在苏州建成亚洲最大的药物安全评价中心。2007 年,公司在天津成立分公司以专注于纯化学研究。天津药明康德如今已拥有近 600 名员工,正向着成为一个世界一流、亚洲最大的纯合成化学研发中心而努力。

药明康德一直在为不断地提高公司科学研究的水平而追踪世界新成果,同时也努力把国际先进知识和经验介绍给国内的同行,以共同提高中国小分子药物研发的整体水平。至今已先后与华东理工大学出版社合作完成了有很高学术水平的《有机化合物的波谱解析》及《新药合成艺术》的翻译出版。本书的引进、翻译、出版是与科学出版社合作完成的。药明康德研究管理人员优秀的专业知识背景为本书的翻译质量提供了保证。相信本书的出版能为国内新药研究专业人才的培养和药

物合成的研发有所贡献。

本书的翻译工作由公司化学合成部的徐艳博士、高宇博士、尹云星、虞爱加、何飞明、牟其明博士、许智博士、俞鸿斌、杨金华博士、迟玉石博士、李进飞、江志赶、张扬博士、张涛、彭作中、杨建丽、施峰、张治柳、陈华祥、徐卫良博士、罗云富、韦昌青、杜晓行、赵夕龙、徐木生博士、马建义、孟卫华博士、刘海涛、董长青博士、李享、高文忠博士、李金鹏、李尚丰博士、陈琦辉博士、董环文博士、钟传富、张素娜博士、邵志军、王建兵、吴益明和罗永分别完成。由徐艳博士、高宇博士、杨金华博士、张扬博士、彭作中、陈华祥、罗云富、徐木生博士、高文忠博士和李金鹏负责统稿。

本书由姜鲁勇博士介绍引进，药明康德公司合成化学副总裁马汝建博士牵头负责，华东理工大学荣国斌教授审校，在此一并表示特别的感谢。

陈曙辉 博士

药明康德新药开发有限公司科研总裁

Chen_Shuhui@wuxiapotec.com

前 言

Wiley 出版社发行 Stuart Warren 所著的 *Organic Synthesis: The Disconnection Approach* (《有机合成:切断法》)一书距今已经 26 年了,这种关于合成的策略方法已被广为应用,但该书在内容和形式上也已显得日渐陈旧。2007 年,Wiley 出版社又出版了 Paul Wyatt 和 Stuart Warren 共同编写的 *Organic Synthesis: Strategy and Control* (《有机合成:策略与控制》)一书。这本内容更为丰富的书可以说是为大学四年级学生和研究人员所著的一个续篇。相应的教科书已于 2008 年出版。这本新书使原版本在内容和形式上显得更加的陈旧,也体现出 20 世纪 80 年代的学生和现在的学生所期待的知识间的差距。第二版的《有机合成:切断法》正是为了弥补这样的差距。

本书第二版的架构与第一版基本相同。它将新概念的章节和合成策略的章节交替编写阐述,能够将新的信息和概念更好地贯穿于书的整体架构中。第二版和第一版一样有四十章,每章的标题完全相同。某些章节改动很少,但有些章节也引入了大量新的信息,进行了彻底的改编和更新,特别是引用了近年来最新的实例。

这些最新的实例来自于作者在医药行业教授的课程。我们的基础课程是 *The Disconnection Approach* (《切断法》),本书从课程中收集来的实例,强化了合成不同化合物推断方法,也使得本书更为生动,更加能够激发学生的兴趣。在主要内容整理发表后,我们希望能很快出版第二版教学用书。

该书的第一版实际上是 Wiley 出版社出版的有机合成丛书的第三本。第一本是 1974 年出版的 *The Carbonyl Group: An Introduction to Organic Mechanisms* (《羰基:有机合成机理导论》)。这是一本循序渐进的书,以求与那些希望在阅读过程中解决问题的读者有一定程度的交流。而当今,人们已很少使用循序渐进的学习方法,取而代之的是计算机上的交互程序。Paul Wyatt 正在编写一部电子书,用来代替《羰基:有机合成机理导论》,这将完善一套形式统一并与教材配套的电子丛书。我们相信这将会对有机合成专业的学生将来的职业发展起到循序渐进的作用。

Stuart Warren 和 Paul Wyatt
2008 年 3 月

目 录

译者的话

前言

主要参考书目

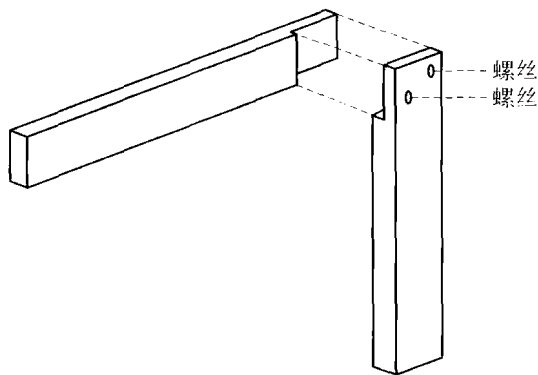
第 一 章	切断法	1
第 二 章	基本原则:合成子和试剂芳香族化合物的合成	7
第 三 章	策略 I:次序先后问题	17
第 四 章	单个基团 C—X 切断法	25
第 五 章	策略 II:化学选择性	31
第 六 章	二基团 C—X 键切断法	39
第 七 章	策略 III:极性的反转,环化反应,策略小结	51
第 八 章	胺的合成	59
第 九 章	策略 IV:保护基	67
第 十 章	单基团 C—C 键切断 I:醇	77
第 十 一 章	通用策略 A:切断的选择	87
第 十 二 章	策略 V:立体选择性 A	93
第 十 三 章	单基团 C—C 切断 II:羰基化合物	103
第 十 四 章	策略 VI:区域选择性	113
第 十 五 章	烯烃的合成	121
第 十 六 章	策略 VII:乙炔(炔类)的使用	129
第 十 七 章	双基团 C—C 键切断 I:Diels-Alder 反应	137
第 十 八 章	策略 VIII:羰基缩合反应导论	145
第 十 九 章	双基团 C—C 键切断法 II:1,3-二官能团化合物	149
第 二 十 章	策略 IX:羰基缩合的控制	157

第二十一章	双基团 C—C 键切断法 III: 1,5-二官能团化合物的共轭(Michael)加成和 Robinson 增环反应	171
第二十二章	策略 X: 脂肪族硝基化合物在合成中的应用	181
第二十三章	双基团 C—C 键切断法 IV: 1,2-二官能团化合物	189
第二十四章	策略 XI: 合成中的自由基反应	199
第二十五章	双基团的 C—C 键切断法 V: 1,4-二官能团化合物	207
第二十六章	策略 XII: 重接	217
第二十七章	双基团的 C—C 键切断法 VI: 1,6-二羰基化合物	223
第二十八章	通用策略 B: 羰基切断的策略	231
第二十九章	策略 XIII: 环的合成介绍: 饱和杂环	241
第三十章	三元环	253
第三十一章	策略 XIV: 合成中的重排反应	261
第三十二章	四元环: 合成中的光化学	269
第三十三章	策略 XV: 烯酮在合成中的应用	275
第三十四章	五元环	281
第三十五章	策略 XVI: 合成中的周环反应: 制备五元环化合物的特殊方法	287
第三十六章	六元环	297
第三十七章	通用策略 C: 环的合成策略	309
第三十八章	策略 XVII: 立体选择性 B	319
第三十九章	芳香族杂环化合物	331
第四十章	通用策略 D: 高级战略	345
索引		359

第一章 切断法

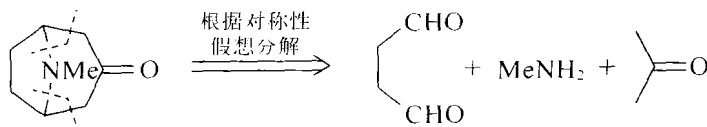
本书旨在传授你如何通过缜密的逻辑思维自行设计合成路线。通过本书的训练,你将能够通过一系列逆向思维把目标分子恰当地切断,找到合理的路线,而不再胡乱猜测如何合成目标分子。这种逆向思维的方法就是切断法。

计划合成目标分子时,你所知道的首先是这个分子的化学结构。毫无疑问,这个分子是由许多原子组成的,但是直接把原子组合成分子是不可能的,你需要通过一些稍小分子的组合来合成这个目标分子。但是选择哪些稍小分子的组合呢?举例来说,如果想做下面的木质接头,你需要查一下做家具的书,找到一幅分解图,图中说明了用两块木板和两个螺丝的组合可以做成这个木质接头。



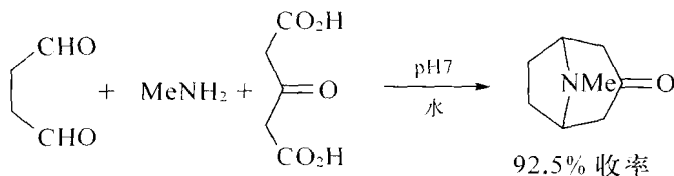
这和用切断法来设计合成路线来讲道理是一致的:我们首先“纸上谈兵”,把目标分子切断成一些稍小的起始原料;然后再通过实验室的化学反应把这些起始原料组合成目标分子。虽然道理是一样的,但这要比做木质接头困难多了,因为做木质接头简单而直观,但设计合成路线需要足够的化学知识和缜密的逻辑思维。最早提出切断法这一概念的是 Robert Robinson,他于 1917 年发表了一篇文献,报道了托品酮(tropinone)的合成方法。¹在这篇著名的文献里,他分析了托品酮的结构,提出了“假想分解”的概念,并用虚线表示切断的位置。

托品酮: Robinson 的分析



他所提出的合成方法非常有名,不但因为合成路线如此简短,而且因为它模拟了托品酮的天然合成过程——反应以水为溶剂在 pH 等于 7 的条件下就可以进行,收率高达 92.5%。实际上,在真正的反应过程中,Robinson 并没有用丙酮做反应原料(如上面“假想分解”中表示的),而用了丙酮二甲酸,这是 Schöpf 1935 年改进了的反应方法。²

托品酮:合成方法



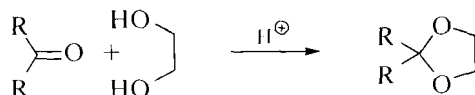
值得一提的是,在此之后一直没有人重新提起切断法这一概念。直到 20 世纪 60 年代,哈佛大学的 E. J. Corey 教授开始研究如何编写计算机程序来设计合成路线。³ 他的计算机程序需要一套系统的逻辑方法,于是他选择了切断法,或称逆向合成分析,作为编写程序的基本逻辑方法。本书所讨论的各种概念和方法都来源于 E. J. Corey 教授的研究工作。该程序后来被命名为 LHASA,虽然该程序现在已很少使用,但切断法,或称逆向合成分析这套逻辑思维方法被绝大部分有机化学家承袭下来,一直沿用至今。

Multistriatin 的合成

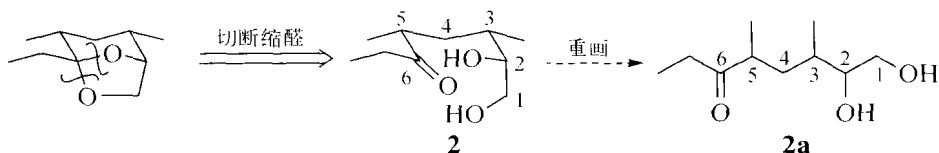
Multistriatin(1)是一种双环缩酮类信息素,是欧洲榆小蠹的信息素之一。这种蠹虫能够传播引起荷兰榆树病的真菌,导致榆树大量死亡。人们希望通过人工合成 multistriatin 来诱捕这种蠹虫,从而防止病害扩散。通过分析 Multistriatin 的结构,我们发现它是环状化合物,两个氧原子同时连接在碳原子 C6 上形成缩醛官能团。



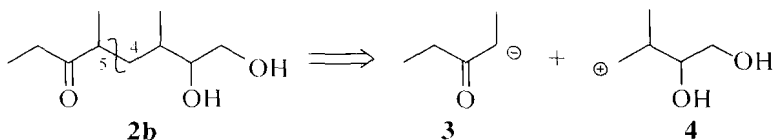
我们知道一个很成熟的缩醛合成方法:即在酸性催化条件下,由醛(或酮)和两个醇(或一个二醇)反应制得。



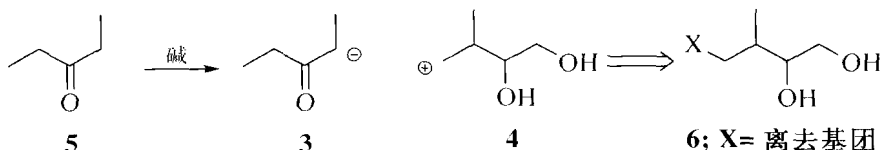
利用这个反应,我们倒推回去,把C6上的两个C—O单键切断,发现**2**就是合成**1**的起始原料。可见,切断就是成键的逆过程。在推理时,我们一般用“ \Rightarrow ”来表示逆向合成分析的步骤。**2**的结构看起来不太美观,于是我们把它重画成**2a**。把碳原子标记一下可以确保**2**和**2a**的结构完全一致。



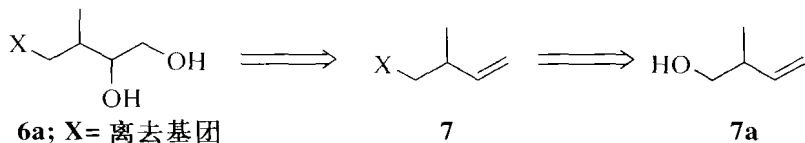
2a是链状分子,有一个碳链骨架,两个羟基和一个酮。毫无疑问,我们需要把两个较小分子通过C—C单键连接起来得到长链的**2a**。但从哪里切断呢?从C4和C5之间切断是不错的选择,因为起始原料**3**是对称的酮,比较容易取得。我们知道,酮在强碱作用下去质子化可以形成碳负离子**3**,具有亲核性,那么另一起始原料**4**就必须是一个碳正离子,具亲电性,这一点我们在图中标记正负电荷来表示。



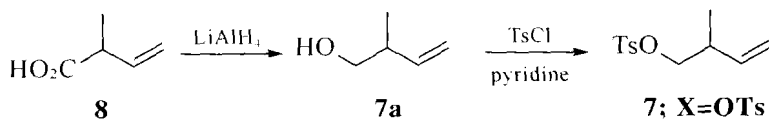
碳负离子**3**可由酮**5**和碱反应制得。而得到碳正离子**4**则需要要在C4处引入离去基团X(leaving group),例如卤素原子等。具体采用何种离去基团稍后确定。



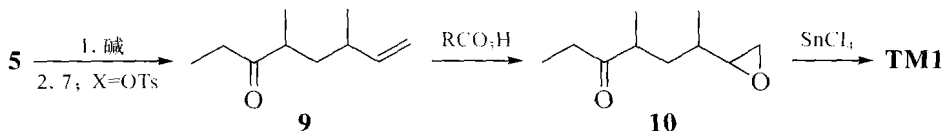
化合物**6**有三个官能团,其中离去基团X还未确定,另外两个醇羟基构成1,2-二醇官能团。我们知道通过烯烃**7**的双羟基化反应可以制备1,2-二醇。经过进一步分析,我们发现不饱和醇**7a**是很好的起始原料。



在实际反应操作中¹醇 **7a** 是由酸 **8** 制得,而离去基团 X 则采用了对甲苯磺酰基(X = OTs)。



酮 **5** 在碱的作用下,与 **7** 连接起来形成 C—C 单键,得到的不饱和酮 **9** 由过氧酸氧化得到环氧化物 **10**,其用路易斯酸 SnCl_4 处理可以直接关环得到目标产物 Multistriatin(**1**)。



你可能注意到实际的合成过程和切断法分析并不完全一致。我们本来计划用 1,2-二醇 **2a** 做最后一步关环反应,但在实验中发现环氧化物 **10** 更实用,可以直接关环。这种情况很常见:经常发现实验室经验告诉我们一些比原计划更好的点子,但是基本思想,或者说总的路线保持不变。

总结: 设计合成路线的例程序

1. 分析

- (a) 辨认并确定目标分子中有哪些官能团。
- (b) 思考在哪里切断,用哪些已知可靠的反应切断?
- (c) 对片断进行分析看是否需要重复切断,从而找到易于取得的起始原料。

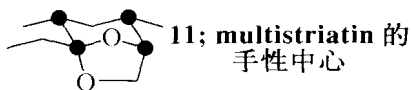
2. 合成

- (a) 根据上面的分析写出书面的合成计划,同时写出所需试剂和反应条件。
 - (b) 根据合成中遇到的实际情况(反应的成功失败)来修改计划。
- 这套设计合成路线的例程序将自始至终贯穿于本书各个章节。

本书其他章节包含的内容有哪些?

其实,之前所述的 multistriatin(**1**)合成有个很大的缺陷,即未曾在设计过程中考虑如何控制四个手性中心的立体化学(如 **11** 中四个加重的黑点)。这样我们合成出来的将是各种异构体的混合物,而实际上只有天然的特定制型异构体才能吸引蠹虫。所以说在设计路线时考虑立体化学因素是很重要的,当然,立体选择性合

成 multistriatin 的方法已经开发出来了。

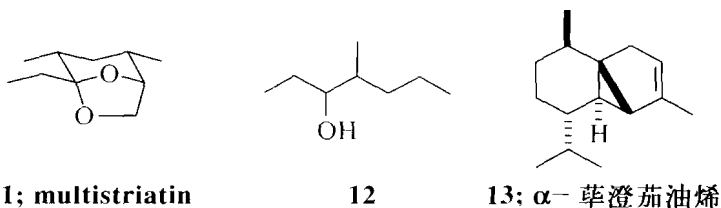


为了更有效地设计合成路线,我们必须掌握包括立体化学在内的知识,列举如下:

1. 理解反应机理。
2. 懂得常用的反应类型。
3. 知道哪些化合物是易于取得的,有这方面的经验。
4. 了解立体化学知识。

如果觉得自己的化学知识薄弱,请不要太过担忧。本书每一章节都将讨论以上四点中的一点或几点,因此将可以强化你对化学知识的理解。假如某一章需要一定的背景知识,你可以在章节起始部分看到 Clayden 所著《有机化学》相关章节的介绍。

实际上,欧洲榆小蠹所释放的信息素包含三种物质: multistriatin(**1**),醇 **12** 和 α -萜澄茄油烯(α -Cubebene, **13**)。本书将由浅入深,首先分析像醇 **12** 这样简单分子的合成,进而考察像 multistriatin 或 α -萜澄茄油烯那样复杂分子的合成。



各国化学家设计了很多不同路线来合成 multistriatin,合成是一门充满创造性的科学,对一个目标分子来说,合成路线可能多种多样,不存在什么“完全正确”的合成方法。由于篇幅所限,一般情况下本书对一个目标分子只给出一种合成方法。但毫无疑问,你完全可以设计比文献报道更简短,立体选择性更强,收率更高,通用性更强——总之是更好的合成路线。如能做到这点你将受益匪浅。

(高宇 译)

参考文献

1. R. Robinson, *J. Chem. Soc.*, 1917, **111**, 762.

2. C. Schöpf and G. Lehmann, *Liebig's Annalen*, 1935, **518**, 1.
3. E. J. Corey, *Quart. Rev.*, 1971, **25**, 455; E. J. Corey and X.-M. Cheng, *The Logic of Chemical Synthesis*, Wiley, New York, 1989.
4. G. T. Pearce, W. E. Core and R. M. Silverstein, *J. Org. Chem.*, 1976, **41**, 2797.

第二章 基本原则：合成子和试剂芳香族化合物的合成

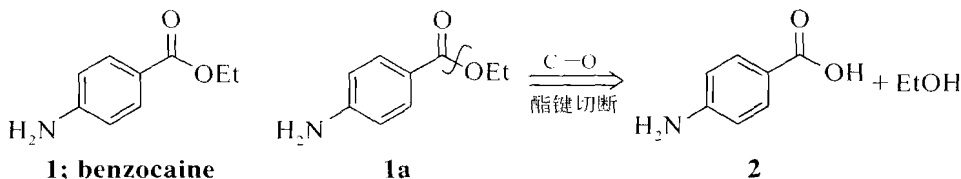
本章需要的背景知识：芳环上的亲电取代；芳环上的亲核取代；还原。

芳族化合物的合成

苯环是一个非常稳定的结构单元。合成芳香化合物通常意味着在苯环上引入侧链。因此，切断几乎总是在侧链和苯环之间。我们所要做的就是决定何时进行切断，以及在哪里切断。在本章中，你将会遇到专业术语：合成子(Synthon)和官能团互换(Functional Group Interconversion, FGI)。

切断和官能团转换(FGI)

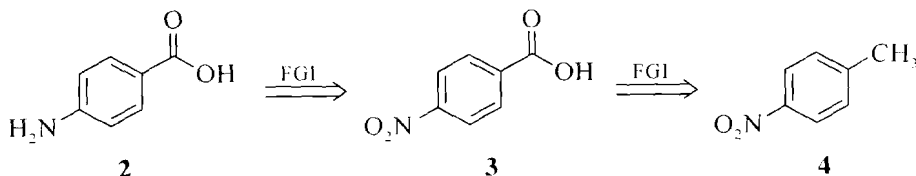
大家已经知道切断就是各种已知可靠反应的逆过程。因此只有当你头脑中有这样的反应时，你才能去做相应的切断。在设计局部麻醉药苯佐卡因(1)的合成时，我们发现结构上有酯基，而酯可以由相应的酸(这里是2)和醇(这里是乙醇)制备，而且这是可靠的反应，因此应该切断 C—O 酯键。从现在起，我们经常会将切断的理由或者反应名称写在箭头上方。



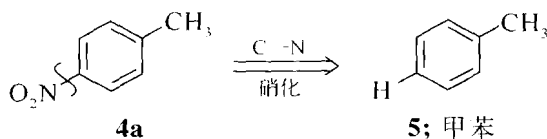
分子上的切断标识是横穿键的一些波浪线。这里的“反应箭头”用的是逻辑学上的“推理”箭头，意味着酯可以由酸和醇制备而来。

接下来，我们可以考虑切断氨基或羧基，但我们知道没有相应的好反应来支持这些切断。因此先得把这两个基团变为别的、能用已知可靠反应引入苯环的基团，

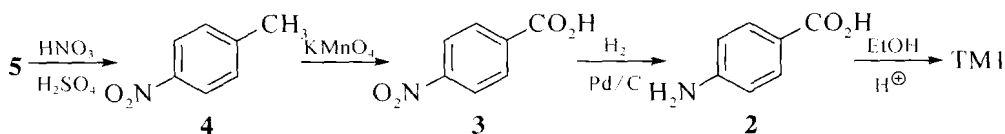
这就是官能团转换,或简称 FGI。当然这也是个虚拟的过程,就和“切断”一样,是真实反应的逆过程。我们知道氨基可以由硝基还原而得,芳香羧酸可以由甲基氧化而得。FGI 就是这些反应的逆过程。我们先“氧化”氨基,再“还原”酸。



其实这个顺序并不重要,只是表示我们可以用接下来的反应做回来。重要的是我们已经找到了原料 **4**,并且知道该怎样去制备 **2**。如果切断 **4a** 的硝基,那么余下的将是甲苯。而甲苯能被硝酸和硫酸形成的混酸对位硝化。



现在,我们可以写出合成路线。当然我们不能准确预测具体哪些试剂和条件将会成功用于反应。任何明智的化学家不会在没有研究相关文献的前提下去做反应尝试。写合成路线能够大致知道哪些试剂就足够了。我们只要给出文献中常用的试剂和反应条件。在这里重要的是先硝化后氧化,这才是得到正确产物的方法。¹



以 Friedel - Crafts 酰基化为例说明合成子

对芳环来说,另一个有用的切断对应于傅-克酰基化反应(Friedel - Crafts Acylation)。有山楂花香味的酮 **6** 即可用此反应合成。**7** 与乙酰氯和三氯化铝反应生成 **6**,² 收率高达 94%~96%。这是一个好反应。

