

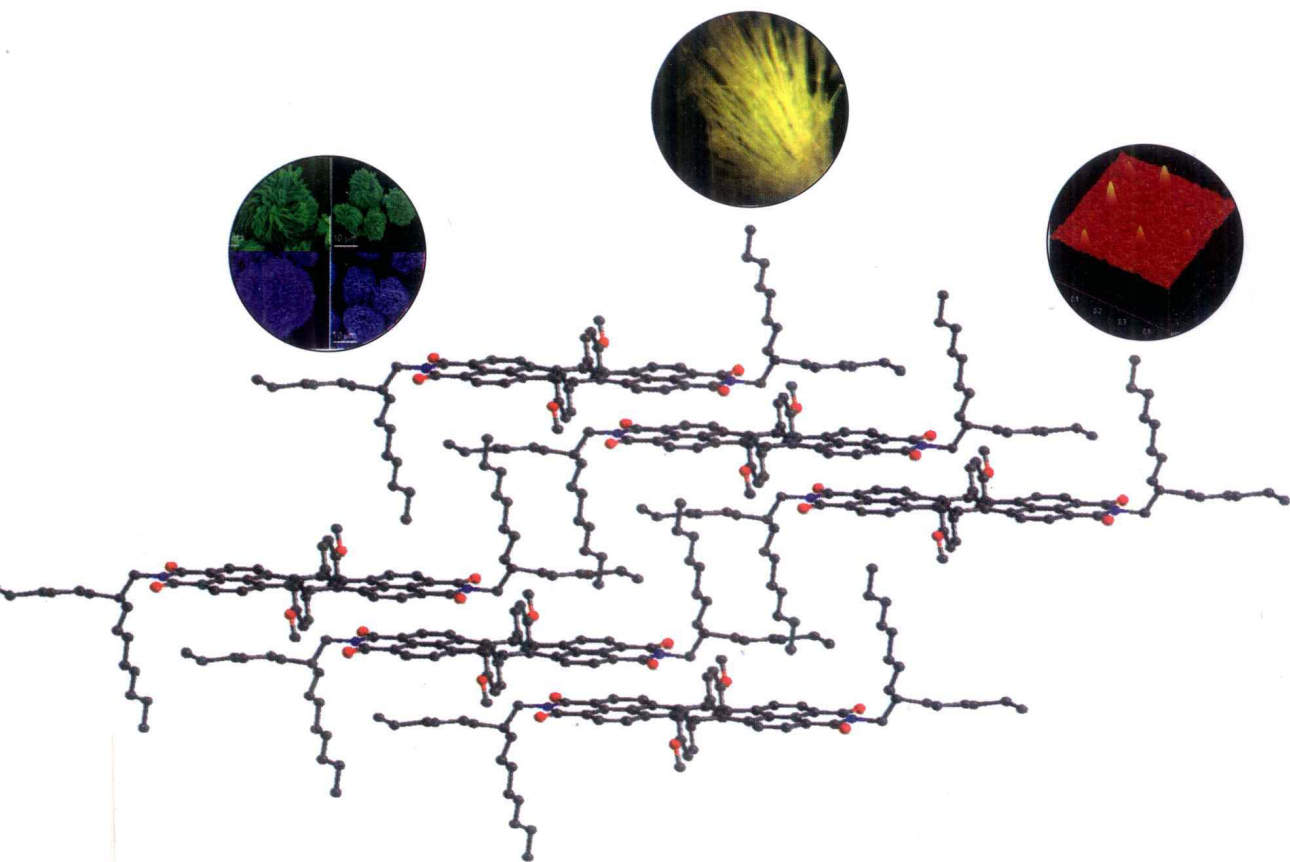


北京市高等教育精品教材立项项目

Comprehensive Organic Chemistry

中级有机化学

裴 坚 编著



北京大学出版社
PEKING UNIVERSITY PRESS



北京市高等教育精品教材立项项目

中级有机化学

裴 坚 编著



北京大学出版社
PEKING UNIVERSITY PRESS

图书在版编目(CIP)数据

中级有机化学/裴坚编著. —北京:北京大学出版社,2012.1

ISBN 978-7-301-15957-6

I. ①中… II. ①裴… III. ①有机化学 IV. ①O62

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 179166 号

书 名: 中级有机化学

著作责任者: 裴 坚 编著

责任编辑: 郑月娥

封面设计: 张 虹

标准书号: ISBN 978-7-301-15957-6/O · 0803

出版发行: 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> 电子信箱: zye@pup.pku.edu.cn

电 话: 邮购部 62752015 发行部 62750672 编辑部 62767347 出版部 62754962

印 刷 者: 北京富生印刷厂

经 销 者: 新华书店

787 毫米 × 1092 毫米 16 开本 19.75 印张 500 千字

2012 年 1 月第 1 版 2012 年 1 月第 1 次印刷

定 价: 40.00 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 电子信箱: fd@pup.pku.edu.cn

内 容 简 介

本书是北京大学化学与分子工程学院的“中级有机化学”课程的教材。此书主要介绍了十种复杂分子的合成,所选用的每一个分子的合成过程中均包含新的方法或功能性研究。此书的定位是学生学习用书,因此选用了一些结构不太复杂的分子,以便于学生掌握和理解。书中着重拓展近些年来发展的一些新合成方法、反应机理、有机化学在有机功能分子研究中的应用以及作者个人对有机化学的理解和体会。

本书每章的写作方式包含背景介绍,问题总览,问题的提出、提示、解答和讨论等。各章均包含许多反应的介绍,并着重介绍其机理;每一章的后面还增加了扩展内容,重点介绍与这一章相关的一些有机前沿研究结果。这与国内的许多教材是不同的。这种方式可以给学生更广阔的学习空间,鼓励他们去思考。正文中还列出了参考文献,以鼓励学生深入学习,便于学生加深理解并拓宽他们的知识面。

本书适合高等院校化学、化工等专业的高年级本科生和研究生作教材使用,也可供科研人员参考。

作者简介

裴坚教授于1985年9月至1995年7月就读于北大化学系,1995年7月获得博士学位。1995年7月赴新加坡国立大学化学系从事博士后研究工作。两年后,转入新加坡材料研究与工程研究院从事新型有机光电材料的合成及应用研究。1998年6月,加入美国加利福尼亚大学圣芭芭拉分校的有机固体和高分子研究所。2000年1月,回到新加坡材料研究与工程研究院继续从事新材料合成方面的工作。2001年4月,回到北京大学化学与分子工程学院工作。2004年获得国家基金委杰出青年基金资助。2011年9月,获得北京市高等学校教学名师奖。在北京大学化学与分子工程学院,主要讲授有机化学、中级有机化学以及立体化学等课程。

序 言

2004年春,我首次在北大化学学院开设“中级有机化学”课程,至今已经给八届的学生讲授这门课了。第一版讲义使用了当年翻译出版的《有机合成进阶》(*Organic Synthesis Workbook*, C. Bittner 等编著,裴坚等译,化工出版社,第一、二册,2005)。讲了三年后,觉得需要对教材进行一些必要的补充和提升,特别是需要增加一些重要反应的介绍。因此,想再编写一本“中级有机化学”的教材。于是,就着手组织自己的研究生编写新的讲义。学生们很努力,这也督促着我抓紧时间修改、补充和完善。很快,新讲义编成了,并于2008年在教学中开始使用。北大出版社的郑月娥老师知道后,希望我能将此讲义出版。当时我不假思索地答应了。但是事实与理想总是有差距的。着手开始修改讲义后,发现编写一本自己上课用的讲义和一本可以称做教材的书完全是两回事。写了一些后放下;经郑老师催促后,再次拿起来却很快又放下,屡次爽约成了一个不守信用的人。此时才真正明白十年前夏日,和裴伟伟老师、邢其毅先生商量重编《基础有机化学》第三版时,邢先生在送给我的第二版书的扉页上写的话:“写一本跟得上时代的书,不是一件容易的事,望努力为之。”这段话每每想起,犹如鞭策。今年正好是先生百年诞辰纪念,可以告慰邢先生的是,经过几年的反复和努力,书稿终于完成了。

“一本跟得上时代的书”可以说是我编写这本书的宗旨。因此,在讲义编写阶段,我就决定选用一些最新的复杂分子的合成研究成果,不仅包括天然产物分子的全合成研究成果,还包括人工功能分子的合成和表征,如书中的第9章和第10章。因为时至今日,有机合成已经不仅是天然产物全合成,功能导向的有机分子的合成也已成为有机化学重要的研究方向。同时,此书选用的每一个分子的合成过程中必须包含新的方法或功能性研究。为便于学生掌握和理解一些有机化学的新发展,书中还包括近些年来发展的一些新合成方法、反应机理、有机化学在有机功能分子研究中的应用以及我个人对有机化学的理解和体会。需要特别说明的是,由于本书定位是学生学习参考用书,所选用的分子不是太复杂。另外,由于自己的专长不是天然产物全合成研究,不敢班门弄斧,因此书中缺少了对天然产物分子逆合成路线的详细分析和讲解,这是此书的一个缺陷。虽然抱憾,但为避免误人子弟,也只能舍弃了。

“一本跟得上时代的书”不仅要有新的内容,还要有新的样式。本书借鉴了 *Organic Synthesis Workbook* 的写作样式,包括背景介绍,问题总览,问题的提出、提示、解答和讨论的方式等等。这与国内的许多教材是不同的。我觉得这种方式可以给学生更广阔的学习空间,鼓励他们去思考,而且在行文中列出相关参考文献又可以鼓励他们深入学习。与该书有一些不同的是,本书增加了许多反应的介绍,并着重于其机理的介绍;每一章的最后还增加了扩展内容,重点介绍与这一章相关的一些前沿研究结果。在本书的正文中,我着重介绍每

一步反应的重点和相关的知识点;在书的侧栏中,重点介绍在合成过程中涉及的那些合成的发展、机理、特点以及需要注意的关键问题,以便于学生加深理解并拓宽他们的知识面。本书中所有试剂名、外国人名均以英文的方式表达,没有翻译,这是为了使学生在阅读英文文献时直观明确。书末还提供了所有的缩写,以便于学生对照学习。

最后,尽管我努力去纠正书中的各种错误,力求准确完善、风格一致,比如每一章正文和侧栏中图片的大小,甚至苯环的大小(除了第 10 章由于分子太大很难与前面九章保持一致外)都是一样的,但是由于自身能力有限,书中不免还有许多谬误,敬请读者批评指正。

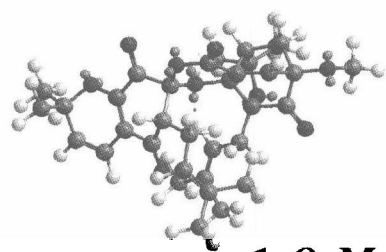
裴坚

于北大化学楼

2011 年 9 月

目 录

第 1 章	有机合成的艺术性： 串联反应在天然产物全合成中的应用 1- <i>O</i> -Methylateriflorone; K. C. Nicolaou (2004)	(1)
第 2 章	简捷明快的合成路线： 桥环分子的构筑和分子内的反应 (+)-Upial; T. Honda (2008)	(32)
第 3 章	无保护基的全合成研究： 高效的偶联反应 (+)-Ambiguine H; P. S. Baran (2007)	(53)
第 4 章	螺环环化体系的构筑： 金属催化剂在有机全合成中的作用 (±)-Platensimycin; K. C. Nicolaou (2006)	(82)
第 5 章	完美的环内双键和大环的构筑： 烯烃复分解反应 (+)-Nakadomarin A; M. A. Kerr (2007)	(111)
第 6 章	生源合成： 对天然产物来源的探讨 (-)-Kendomycin; A. B. Smith, III (2006)	(143)
第 7 章	大环内酯类化合物的构筑： 大环内酯化反应 (-)-Clavosolide B; D. H. Lee (2007)	(174)
第 8 章	多环体系的抗生素： 多组分反应在有机全合成中的应用 Cyanocycline A; P. Garner (2008)	(207)
第 9 章	科学探索的道路： 分子马达的合成 Molecular Motors; T. R. Kelly (2007)	(236)
第 10 章	树枝状化合物 G2： 模拟光合作用的分子 G2; J. Pei (2008)	(265)
	缩写对照表	(302)
	后记	(308)



第 1 章

有机合成的艺术性：

串联反应在天然产物全合成中的应用

1-*O*-Methylateriflorone: K. C. Nicolaou (2004)

1.1 背景介绍

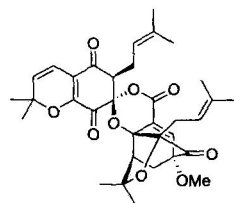
在有机化学中,探索安全、快速、高效地合成目标分子的方法和策略一直是有机化学家们最感兴趣的研究领域。在众多的合成策略研究中,串联反应独树一帜,以其独特且优雅的特点迅速发展成一个重要的研究方向。^[1,2]

串联反应(也叫多米诺反应)的特征是:反应底物在受外界刺激或作用下,发生一系列连串的化学反应生成相应的产物或中间体。该产物或中间体在生成的同时又成为下一步反应的底物而继续反应,直至生成最终稳定的产物为止。串联反应在合成一些具有复杂立体结构的化合物中展示了其独特的优越性,突出表现在:

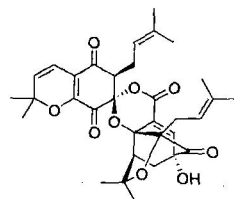
1. 反应过程中生成的中间体或产物不需分离,直接进行下一步反应,大大简化了操作;
2. 在一锅反应中完成了多步反应,缩短了合成步骤;
3. 节约了反应试剂、溶剂以及时间,反应更经济;
4. 由于底物的特性,串联反应经常可得到具有独特的化学结构的化合物,且表现出较高的化学、区域以及立体选择性。

本章节要介绍的是 1-*O*-methylateriflorone **1** 的合成。1-*O*-methylateriflorone **1** 的结构与天然产物 lateriflorone **2** 的结构相比,最大差别在于 **2** 中酮羰基的 α -位羟基被甲基化了。Lateriflorone **2** 是 1998 年由 S. Kosela 从一种产自印度尼西亚的名为 *Garcinia lateriflora* Bl (*Guttiferae*) 的植物中分离、提纯并表征的。^[3] Lateriflorone **2** 对 P388 癌细胞存在着潜在的细胞活性。尽管其作用机理尚不明确,但其潜在的抗癌活性以及令人感兴趣的多环结构吸引着人们对其全合成工作进行了系统的研究。

2004 年, K. C. Nicolaou 小组完成了 1-*O*-methylateriflorone **1**



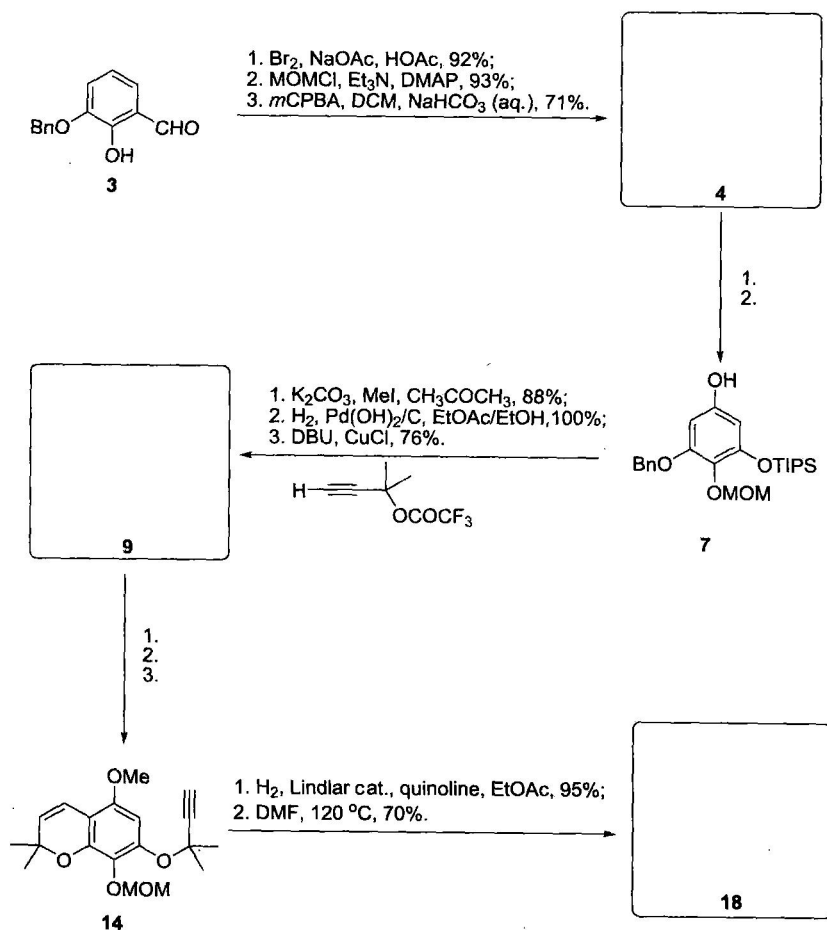
1: 1-*O*-methylateriflorone

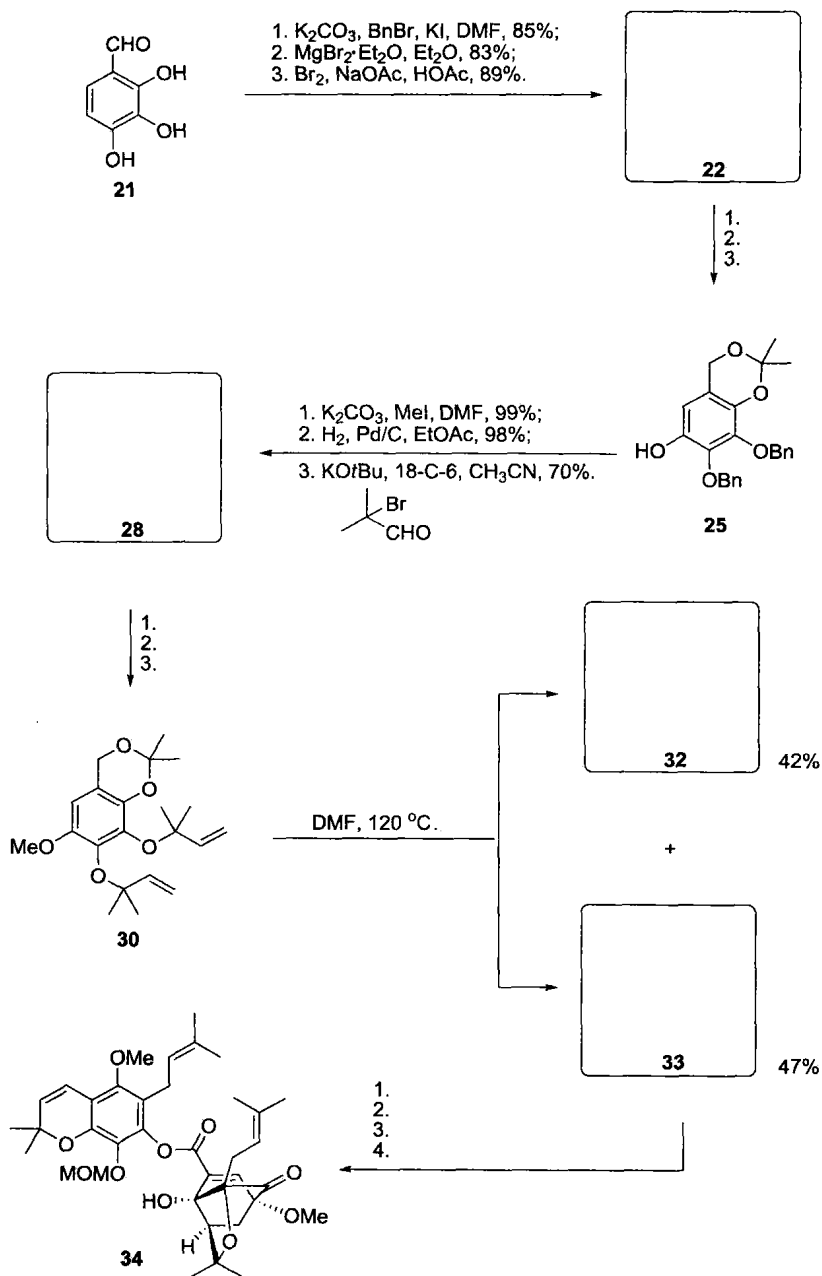


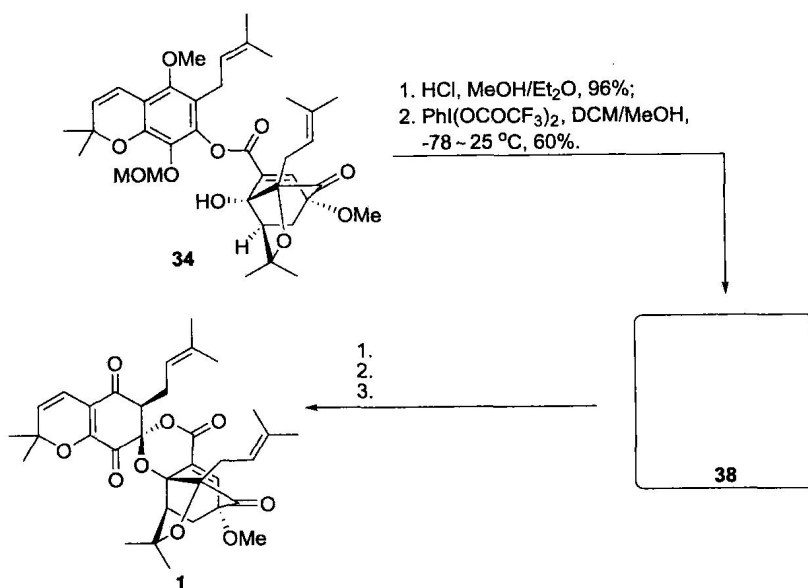
2: lateriflorone

的全合成研究。^[4] 在 1-O-methylateriflorone 的全合成研究中, K. C. Nicolaou 利用串联反应快速、高效地构筑了分子中关键的桥环骨架, 充分体现了串联反应在合成一些特殊分子结构中所具有的快速、经济、高效且优雅的特性。

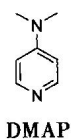
1.2 概览



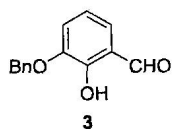




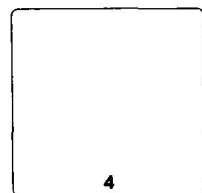
1.3 合成

Bn: PhCH₂-MOM: CH₃OCH₂-DCM: CH₂Cl₂

问题 1:



1. Br₂, NaOAc, HOAc, 92%;
2. MOMCl, Et₃N, DMAP, 93%;
3. mCPBA, DCM, NaHCO₃ (aq.), 71%.

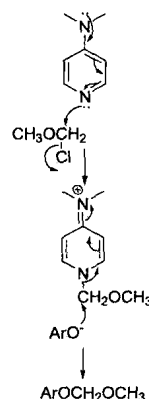
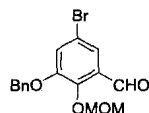
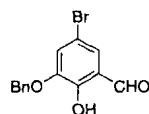
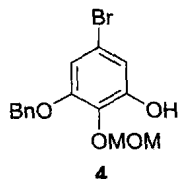


提示:

- 第一步反应是芳香亲电取代的溴化反应。化合物 3 中苯环上有吸电子基团和给电子基团。根据定位原则,此芳环上哪个位置最活泼? 溴化反应在哪儿发生?
- 第二步反应是保护羟基的反应。有哪些羟基保护基?
- 第三步反应是 Dakin 氧化反应,其反应机理与 Baeyer-Villiger 氧化反应极为类似。

酚羟基具有酸性,会解离出少量酚氧负离子。氧负离子的给电子能力比苯氧基强,在芳香亲电取代反应的定位中起主要作用。

解答：



通常情况下，在过氧有机酸或过氧化氢作用下，脂肪醛很容易被氧化成羧酸。而芳香醛则需要根据具体的反应条件和芳环上的取代基而定。苯甲醛通常在此条件下可被氧化成苯甲酸。

在过氧有机酸作用下，酮转化为酯，环酮转化为内酯的反应为 Baeyer-Villiger 氧化反应。

思考题：

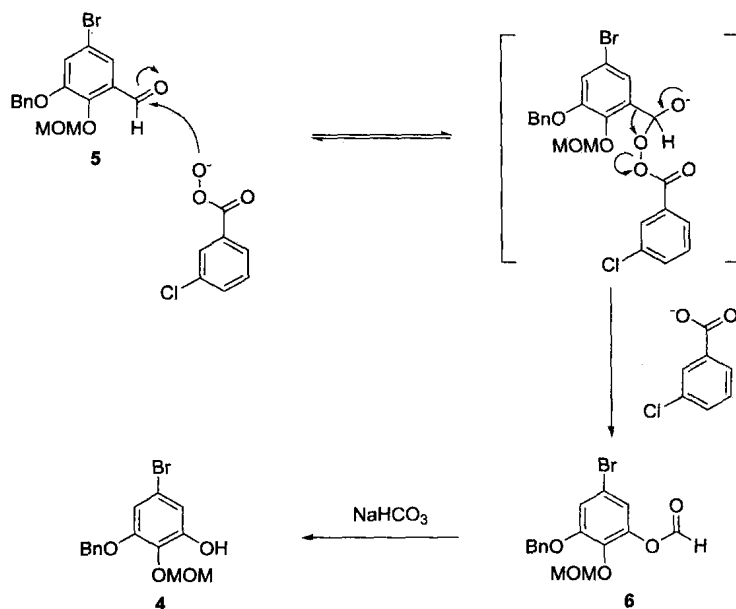
综合以上分析，芳基甲醛在何种情况下被氧化成芳基甲酸，在何种情况下会被氧化成甲酸酯？

讨论：

Br_2 在强极性溶剂中容易解离为 Br^+ 和 Br_3^- ，化合物 **3** 随后与体系内存在的 Br^+ 发生芳香亲电取代反应。由于 **3** 在 NaOAc/HOAc 弱碱性条件下可以解离成酚氧负离子，氧负离子的给电子能力比苯氧基的要强，而乙酰基为吸电子基团，因此溴化反应在给电子强的氧负离子的对位进行，即酚羟基对位的氢原子最容易被取代。加入的 NaOAc 不仅使反应在弱碱性条件下进行，而且可以吸收反应中生成的 HBr ，无需使用尾气吸收装置，简化操作。此外，在此缓冲溶液中反应，也可以防止苯环被过度溴化。

溴化物随后与 MOMCl 反应，将羟基转化为 MOMO 基团，完成对酚羟基的保护。在反应中，三乙胺作碱，吸收反应中生成的 HCl ； DMAP 作为催化剂，加速反应进行。

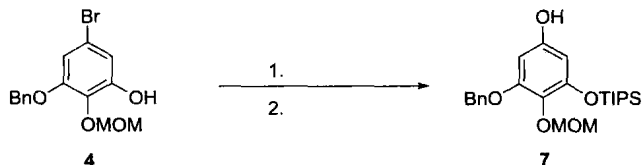
1909 年，H. D. Dakin 发现用过氧苯甲酸可以将邻羟基苯甲醛氧化为邻苯二酚。此后，芳香醛酮氧化生成相应的苯酚衍生物的反应被称为 Dakin 氧化反应。Dakin 氧化反应可以在有机过氧酸或过氧化氢的存在下，将芳香醛类衍生物转化为酚或者芳基甲酸。^[5~7] 其机理和 Baeyer-Villiger 氧化类似：



当乙酰基的邻位或对位有给电子取代基时,主产物为酚酯;当醛基的邻位或对位有吸电子取代基时,主产物为芳基甲酸。Dakin 氧化反应的常用反应条件为:碱性条件下的 H_2O_2 、酸性条件下的 H_2O_2 、过氧苯甲酸、过氧乙酸等等。

在这个过程中,反应的关键点取决于迁移基团。不管 Dakin 氧化反应还是 Baeyer-Villiger 氧化反应,均是富电子体系的基团优先迁移,形成稳定的中间体。

问题 2:



提示:

- 由于要进行后续的保护,因此需要对一些活泼基团进行保护。
- 第一步反应先对活泼的酚羟基进行保护。保护酚羟基的方法和保护基有哪些?
- 在前面的一步反应中,我们知道可以通过 Dakin 氧化将乙酰基转化为酚羟基;这里提供另一种在苯环上引入酚羟基的方法。
- 第二步反应需要先将底物转化为硼酸酯,随后对硼酸酯进行氧化水解,即可将芳卤代物转化为酚类衍生物。

TMS: Me_3Si -
 TES: Et_3Si -
 TIPS: $(i\text{Pr})_3\text{Si}$ -
 TBS: $(\text{CH}_3)_2t\text{BuSi}$ -
 TBDPS: $t\text{BuPh}_2\text{Si}$ -



咪唑
imidazole

解答:

1. TIPSCl, imidazole, DMF, 96%。
2. a) $t\text{BuLi}$, $(i\text{PrO})_3\text{B}$, -78°C , 2 h, 0°C , 1 h; b) 10% NaOH (aq.), H_2O_2 , 0°C , 86%。

DMF: $\text{HCON}(\text{CH}_3)_2$
N,N-二甲基甲酰胺

此反应也可用 $(\text{MeO})_3\text{B}$ 代替 $(i\text{PrO})_3\text{B}$ 。

碱性条件下硅基醚的稳定性:

TMS (1) < TES (10 ~ 100) < TBS \approx TBDPS (20 000) < TIPS (100 000)

讨论:

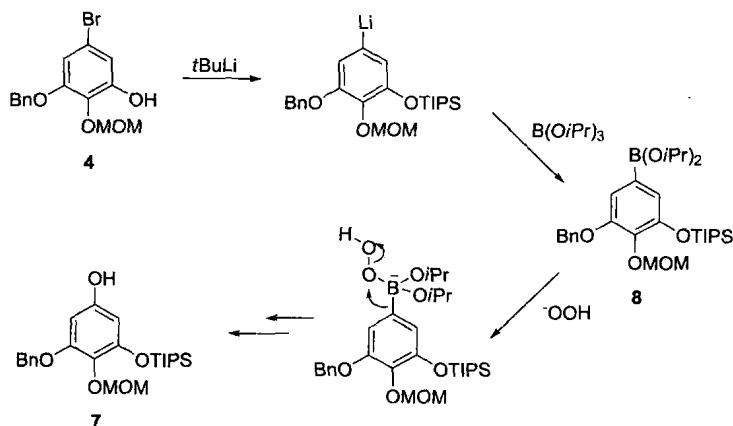
在 DMF 溶液中利用咪唑作碱是三异丙基硅基(TIPS)保护酚羟基的标准反应条件。硅基醚常用于保护醇及酚羟基。在此过程中,羟基参与反应的能力次序为:

一级醇 > 二级醇 > 三级醇

通常,在碱性条件或氟离子的存在下硅基保护基可以被有效切除。硅基醚对醇及酚的保护能力取决于硅原子上取代基团的大小,取代基的位阻越大,则硅基保护基越不容易被脱去。

第二步反应中利用 $t\text{BuLi}$ 与底物 4 进行锂卤交换,生成的芳基锂试剂对三异丙基硼酸酯进行亲核取代得到硼酸酯 8,随后

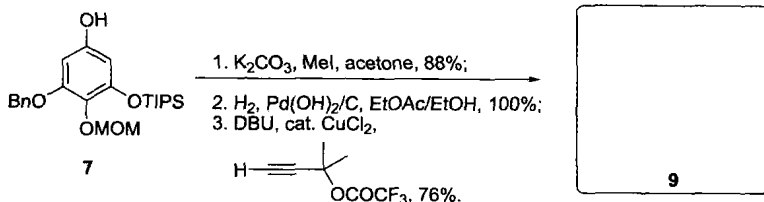
在碱性条件下用过氧化氢对硼酸酯 **8** 进行氧化,生成化合物 **7**。^[8] 这个氧化过程与碳碳双键的硼氢化氧化转化为醇的过程基本类似。



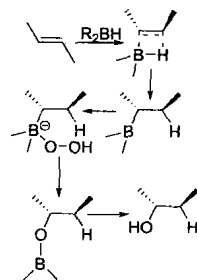
卤代烃和有机锂化物之间发生的锂和卤原子间交换反应称为锂卤交换。^[9] 这一反应是动力学控制的,最终的平衡位置由相应的碳负离子中间体的稳定性所决定 ($sp \gg sp^2 \gg sp^3$)。常用的烷基锂试剂有正丁基锂、二级丁基锂和叔丁基锂。其中叔丁基锂有一些特殊,其与卤代烃交换的同时会和交换生成的卤代叔丁烷反应得到异丁烯和卤化锂,因此当使用叔丁基锂与卤代烷交换时锂试剂的用量为卤代烃的两倍。其中,卤代烷的活性也有很大的差别。在锂卤交换中,碘代物的活性最高,溴代物其次,而氯代物是惰性的。通常使用活性较高的烷基锂试剂和卤代芳烃交换制备活性相对较弱的芳香锂试剂,原位生成并使用。大多数情况下,它能替代格氏试剂且应用范围比格氏试剂更广。



问题 3:



碳碳双键的硼氢化氧化:



此反应的特点:

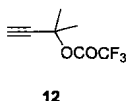
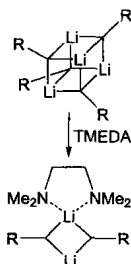
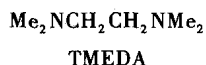
- (1) 碳碳双键与硼氢键形成四元环过渡态,因此硼烷对碳碳双键的加成方式是顺式加成;
- (2) 由于空阻的原因,硼加到取代基少的双键碳上,氢加到取代基多的双键碳上,符合反马氏规则;
- (3) 由于氧氧键的不稳定性,氧氧键断裂导致烷基迁移,烷基碳的构型保持不变。

解聚后有机锂试剂的碱性:



在烃类溶剂中,烷基锂化物通常以聚集体的方式存在。为了保证反应的顺利进行,增加其碱性,许多锂卤交换或锂化反应可以在与锂形成配合物的螯合试剂(如 TMEDA)参与下进行反应。而一些富电子溶剂,像 THF 或者更好的二胺类化合物都可以有效地消除烷基锂化物的聚集,使之在溶液中以单体或者二聚体的形式存在,这样就可以显著增强

锂化物的碱性以及脱质子化的反应活性。



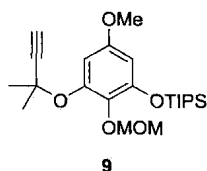
其他常用的酚甲基化试剂有 Me_2SO_4 和 CH_2N_2 。

加入反应体系的二价铜离子被 **12** 还原成一价铜,生成一价铜在碱的作用下与 **12** 反应生成中间体 **13**。由于三氟乙酸根离子是一个好的离去基团,中间体 **13** 很容易离去一个三氟乙酸根离子,并被化合物 **10** 中的酚羟基进攻生成 **11**。中间体 **11** 随后在体系内质子的作用下生成目标产物 **9**,同时重新形成一价铜离子。因此一价铜离子是整个催化反应的关键。

提示:

- 第一步反应还是对酚羟基的保护。
- 第二步反应是其中一个酚羟基保护基的脱保护反应。那么,在 Pd 催化氢化的条件下四个保护基中的哪一个先被脱除?
- 第三步反应是合成 α 位双取代的炔丙基醚衍生物的有效方法。这里实际上还是一个亲核加成反应。

解答:

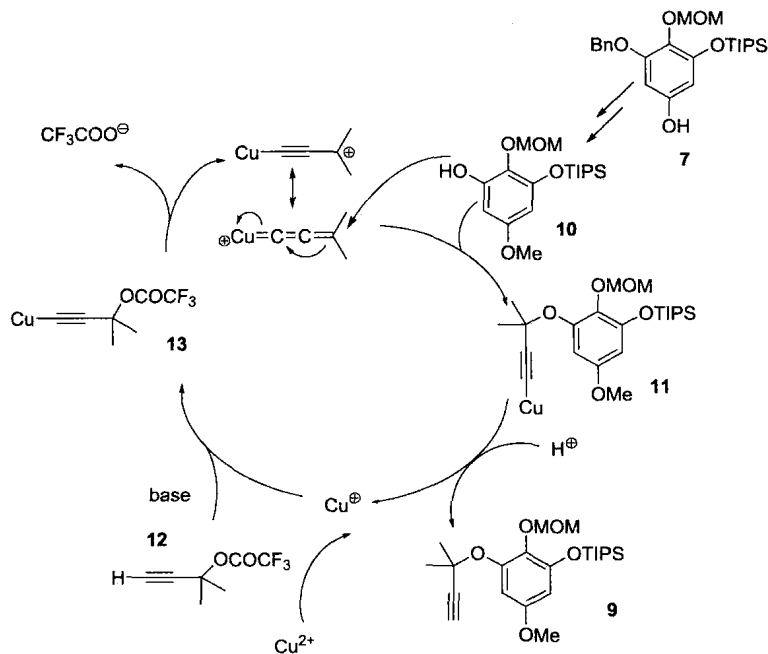


讨论:

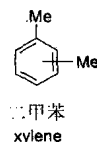
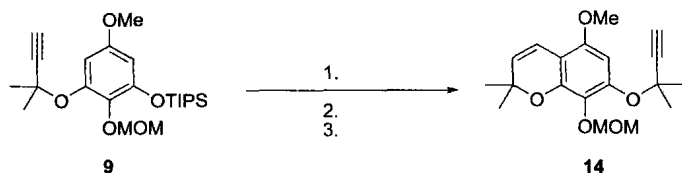
在丙酮中用碳酸钾作碱、MeI 作甲基化试剂是对酚羟基进行保护的标准条件。

随后苄基保护基在 Pd 催化氢解的条件下被还原成甲苯而被脱去。四个酚羟基保护基中只有苄基在此条件下会参与反应。

在第三步反应中,在 Cu(I) 的催化下,利用三氟乙酸-2-甲基-3-丁炔-2-酯(TFA propargyl ester) **12** 可以对羟基炔丙基化,得到 α 位双取代的炔丙基醚衍生物。^[10] 其可能的反应机理如下:



问题 4:



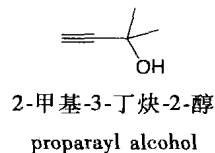
提示:

- 第一步反应是[3,3] σ 迁移的 Claisen 重排反应。
- 在这三步转化过程中,还涉及硅基醚保护基的脱除反应。
- 又一次进行炔丙基醚化反应。此反应机理我们前面已经详细讨论过。

TBAF: $n\text{Bu}_4\text{NF}$
四丁基氟化铵

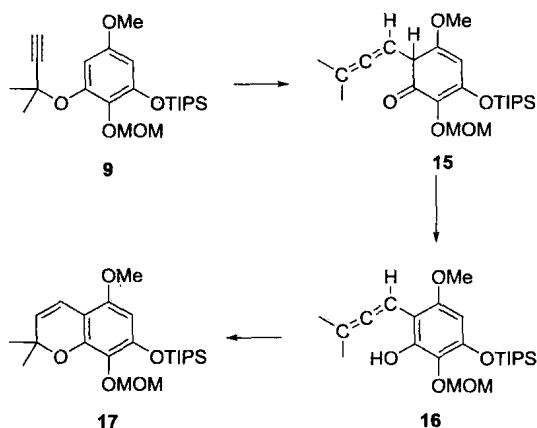
解答:

1. Xylene, 140°C , 0.5 h。
2. TBAF (1.5 equiv.), THF, 0°C , 5 min, 93% (2 steps)。
3. Propararyl alcohol, DBU, TFAA, MeCN, 0°C , 0.5 h; DBU, CuCl_2 , 10 min; TFA propararyl ester, 4 h, 0°C , 80%。



讨论:

利用苯基炔丙基醚的 Claisen 重排反应是合成苯并吡喃衍生物的有效方法。^[11~14]其反应转换过程可能如下:



Claisen 重排反应的原料为烯丙基芳香醚或烯丙基乙烯醚。这些常用原料的制备方法有:

- (1) 在汞离子催化下,烯丙基醇与乙烯基乙基醚进行交换反应;
- (2) 在酸催化下,烯丙基醇与乙烯基醚进行交换反应;
- (3) 在加热条件下的消除反应;
- (4) 甲酸烯丙基酯或其他类似物的 Wittig 反应;
- (5) 不饱和酯的 Tebbe 反应。