

清华大学化学类教材

有机合成化学与路线设计

巨 勇 赵国辉 席婵娟 编著

清华大学出版社

清华大学化学类教材

有机合成化学 与路线设计

巨 勇 赵国辉 席婵娟 编著



清华大学出版社
<http://www.tup.tsinghua.edu.cn>

(京)新登字 158 号

内 容 简 介

本书是为大学化学系本科生和研究生的有机化学专业课编写的教材。

主要内容有两个方面:一是在学生已掌握本科基础有机化学的前提下,介绍和讨论各类有机化学合成反应,如氧化反应、还原反应、环化反应、杂原子插入反应,以及元素有机化合物应用中的大量有实用性的反应,以丰富学生在有机合成反应和技术方面的知识;二是介绍和讨论有机合成路线设计方面的思维方法和技巧,如目标分子的拆开、逆合成分析、合成子与极性转换、诱导基团的引入、合成路线的简化等。在此基础上,还介绍当代有机合成路线设计方面的专家 Corey 的合成设计的重要策略。本书最后以几个复杂的有机目标物为例,讨论它们的全合成路线。

本书由清华大学化学系生命有机磷化学教育部重点实验室巨勇副教授、赵国辉教授、席婵娟副教授编写。他们在教学和研究领域有丰富的教学实践经验,在编写此书时又收集了较多的最新参考资料。

读者对象:大学化学系本科生、研究生和从事有机合成的科技人员。

图书在版编目(CIP)数据

有机合成化学与路线设计/巨勇,赵国辉,席婵娟编著. —北京:清华大学出版社,2002

ISBN 7-302-05632-3

I. 有… II. ①巨… ②赵… ③席… III. 有机合成—有机化学—高等学校—教材 IV. O621.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2002)第 045430 号

出 版 者:清华大学出版社(北京清华大学学研大厦,邮编 100084)

<http://www.tup.tsinghua.edu.cn>

责任编辑:刘明华

印 刷 者:北京市清华园胶印厂

发 行 者:新华书店总店北京发行所

开 本:787×960 1/16 印张:18.5 字数:371 千字

版 次:2002 年 11 月第 1 版 2002 年 11 月第 1 次印刷

书 号:ISBN 7-302-05632-3/O·262

印 数:0001~3000

定 价:24.00 元

目 录

1 绪论	1
1.1 有机合成的目的和任务	1
1.2 有机合成的发展状况	4
1.3 有机合成的现代成就	10
1.4 有机合成的发展趋势	11
2 有机合成与路线设计的基础知识	13
2.1 有机合成的要点	13
2.2 有机合成路线设计的基本方法	18
2.3 有机合成反应的选择性与控制	25
3 分子的拆开	30
3.1 优先考虑骨架的形成	30
3.2 分子的拆开法和注意点	30
3.3 醇的拆开	34
3.4 β -羟基羰基化合物和 α, β -不饱和羰基化合物的拆开	34
3.5 1,3-二羰基化合物的拆开	37
3.6 1,5-二羰基化合物的拆开	43
3.7 α -羟基羰基化合物的拆开	48
3.8 1,4-和 1,6-二羰基化合物的拆开	55
3.9 内酯的合成	61
3.10 综合练习	67
4 导向基的引入	71
4.1 活化是导向的主要手段	72
4.2 钝化导向	80
4.3 利用封闭特定位置进行导向	81
5 合成子与极性转换	86
5.1 关于合成子的基本理论	86

5.2	合成子极性转化的具体应用	91
5.3	合成子的分类和加合	94
5.4	合成子极性转换的方法	104
5.5	常用的各类极性转换的方法	106
6	氧化反应	118
6.1	醇类的氧化	119
6.2	醛、酮的氧化	122
6.3	羧酸的氧化	125
6.4	烯烃的氧化	125
6.5	α -碳原子上的氧化	131
6.6	在非活化部位的氧化	135
7	还原反应	139
7.1	催化氢化(加氢反应)	139
7.2	金属氢化物还原	144
7.3	金属还原剂	154
7.4	低价金属盐还原剂	158
7.5	非金属还原剂	159
8	保护基团	163
8.1	羟基的保护	163
8.2	二醇的保护	167
8.3	羰基的保护	170
8.4	羧酸的保护	173
8.5	氨基的保护	174
9	环化反应	176
9.1	环化反应概说	176
9.2	Diels-Alder 反应	178
9.3	1,3-偶极环化加成反应	187
9.4	碳烯和氮烯对烯烃的加成	191
9.5	电环化闭环	192
9.6	开环	195
10	含杂原子的有机化合物的合成	201
10.1	碳-杂原子键的形成	201

10.2	单杂原子五员杂环化合物的合成	205
10.3	单氮原子六员杂环化合物的合成	210
10.4	吡啶的合成	213
10.5	喹啉的合成	214
11	磷、硫、硅在有机合成中的应用	216
11.1	磷试剂	216
11.2	硫试剂	222
11.3	硅试剂	227
12	合成问题的简化	231
12.1	利用分子的对称性简化合成路线	231
12.2	潜对称分子的合成	234
12.3	模拟化合物的运用	235
12.4	平行-连续法(会集法)	236
12.5	金属有机导向有机合成	238
13	Corey 有关有机合成路线设计的五大策略简介	239
13.1	总论	239
13.2	基于转化方式的策略	240
13.3	基于目标物结构的策略	245
13.4	拓扑学策略	247
13.5	立体化学的策略	251
13.6	基于官能团的策略	257
14	天然产物全合成实例	267
14.1	除虫菊酸的合成	267
14.2	紫杉醇的合成	269
14.3	青蒿素的合成	274
	参考文献	279
	本书中常用缩略语	280
	中文索引	281
	英文索引	288

1 绪 论

1.1 有机合成的目的和任务

1.1.1 什么是有机合成

有机合成是利用化学方法将单质、简单的无机物或简单的有机物制备成较复杂的有机物的过程。

早期的有机合成,主要是在实验室内仿造自然界中已存在的化学物质。同时,在分子结构上也达到验证的作用。现在,人们已可以依据物质分子的结构与性质的关系规律,为适应国计民生的需要而合成自然界中并不存在的新物质。今后的发展趋势,也不是盲目地研究合成新的化合物,而是设计和合成预期有优异性能的或具有重大意义的化合物。

因此,有机合成已经成为当代化学研究的主流之一。利用有机合成可以制造天然化合物,可以确切地确定天然物的结构,可以辅助生物学的研究以解开自然界的奥秘。利用有机合成更可以制造非天然的,但预期会有特殊性能的新化合物。事实上,有机合成就是应用基本且易得的原料与试剂,加上人类的智慧与技术来创造更复杂、更奇特的化合物。可以这样说:“有机合成是‘无中生有’”。正如1965年诺贝尔奖获得者,也是有机合成的先师 Woodward 教授所说:“在有机合成中充满着兴奋、冒险、挑战和艺术”。再进一步看,逻辑性的归纳和演绎在有机合成中,特别是在路线设计中,显得非常重要,甚至可以运用计算机程序来辅助合成路线的设计。

1.1.2 基本有机合成工业和精细有机合成工业

基本有机合成工业的任务是:从价廉易得的天然资源,如煤、石油、天然气或农副产品等,初步加工成一级有机产品,如甲烷、乙烷、丙烷、乙炔、苯、萘等,再进一步加工成二级有机产品,如乙醇、乙酸、丙酮等。这些一、二级产品的生产称为“重有机合成工业”。基本有机合成的特点是:产品量大,质量要求稍低,加工相对粗糙,生产操作简单。

精细有机合成工业的任务是:以基本有机合成工业中得到的一、二级有机产品为原料,合成一些结构比较复杂,质量要求很高(即较精细)的化合物。其制备过程的操作条件要求严格,步骤较多,一次生产的量比较少但品种比较多。精细有机

合成主要用在合成药物、农药、染料、香料等。这种合成的首要任务常常是合成路线的设计。

这两类有机合成工业对于国计民生都是缺一不可的。没有精细有机合成工业就没有满足人民生活需要的丰富多彩的有机产品；没有基本有机合成工业，精细有机合成工业也就没有了根基。

1.1.3 有机合成路线设计

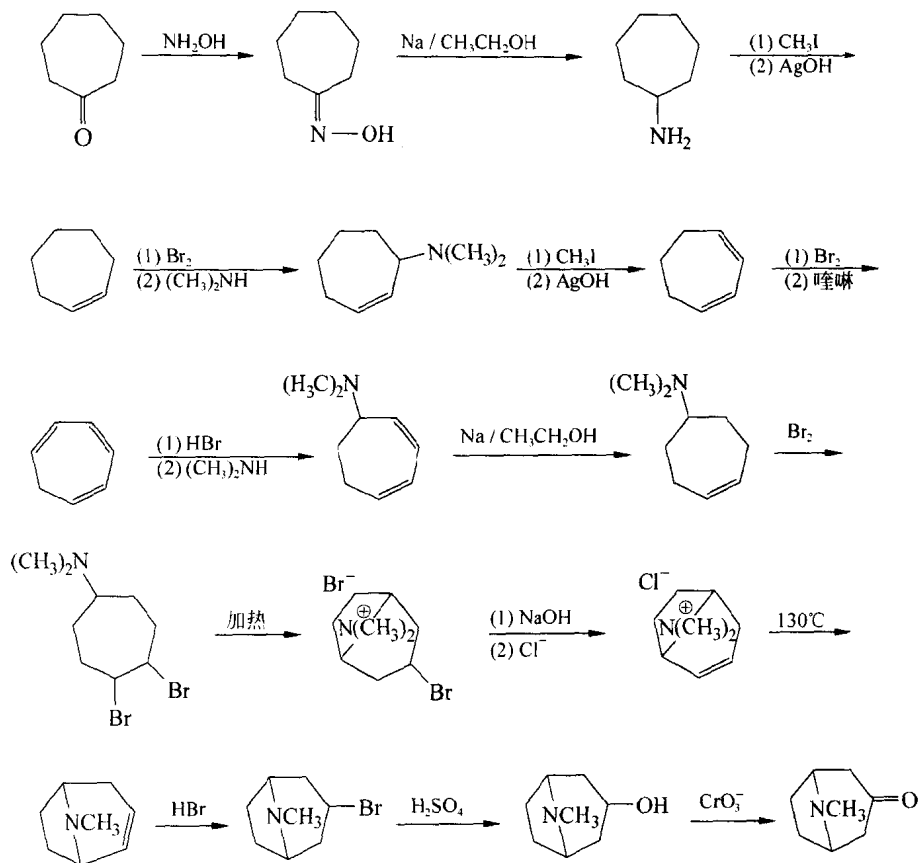
著名的有机合成化学家 Still 曾指出：一个复杂有机分子的有效合成路线的设计是有机化学中最困难的问题之一。路线设计是合成工作的第一步，也是最重要的一步。一条设计拙劣的合成路线不会得到好的结果；同样，一个不具备合成路线设计能力的人也不是合格的有机合成人才。

路线设计不同于数学运算，数学运算有固定的答案。但任何一条合成路线，只要能合成出所要的化合物，应该说都是合理的。当然，在合理的路线之间，却是有差别的。

要具有高的路线设计的能力，首先要有技术方面的能力，如对各类、各种有机反应的熟悉与掌握，对同一目的、不同有机合成反应在实用上的比较与把握，对各个步骤操作条件的实际掌握，对产品纯化和检测的能力，等等。但这还远远不够，还要有逻辑思维的能力，以致对各步有机反应的选择与先后排列能达到运用自如。这正如一位好的球队队长不仅要熟悉每个队员的技术能力，还要有逻辑思维，要熟悉如何组织队员，如何安排出场前后等，既要懂得技术，更要懂得战术。众多的有机反应和单元操作犹如很多队员，要搞好一个复杂化合物的合成，就要像一个队长一样组织指挥好众多的有机反应，以形成一个综合的，高效的合成能力。这种“战术”，在合成化学中就叫“策略”。有的学者还用了一个军事上的名词“战略”，其意义比“战术”更高一个层次。实际上，“策略”与“战略”含义相同，英文中都是 strategy。还要注意，上述的 Woodward 用了一个名词“艺术”，其含义也要比“技术”高一个层次。因此，我们看英文参考书，涉及有机合成路线设计时，常会看到 logic, art, strategy 等名词，其含义都是指要具有比有机合成技术更高的能力。

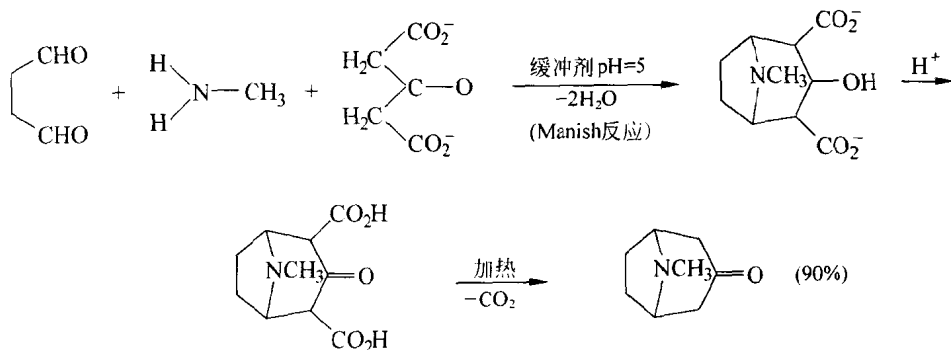
下面举一个具体例子来说明路线设计的重要性。颠茄酮的合成有两条不同的路线：

(1) Willstätter 在 1896 年推出了一条颠茄酮合成路线。他是 1915 年诺贝尔奖获得者。此路线前后经历 21 步之多：



这一路线总的收率只有 0.75%。尽管路线中每一步的收率均较高,但由于步骤太多,使总收率大大降低。当然,在 19 世纪末,能够人工合成出这样一个当时认为结构比较复杂的化合物已经是对有机合成的一大贡献了。

(2) 21 年后, R. Robinsen(1947 年获诺贝尔奖)于 1917 年设计出另一条颠茄酮合成路线,既合理,又简捷,仅用了 3 步,总收率达 90%:



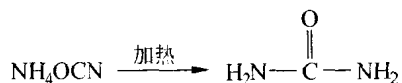
第三步即得目标物。由此可见,必须首先要有一个好的思维路线,才能设计出一条好的合成路线。

1.2 有机合成的发展状况

1.2.1 有机合成的回顾

最早的有机化学是对天然物质,如树皮、血液、酵母和蜗牛等进行研究而建立起来的。当时没有什么合成,就靠生命物质本身制备各种各样性质不同、结构复杂程度不同的物质。早期的化学家基本上是从天然来源的混合物中提取比较纯的化合物。

早期的化学家认为机体具有特殊的“生命力”,因而能够制成有机物质,而在试管中是无法合成这些有机物质的。幸亏 Wohler 在 1828 年偶然发现了一个化学反应——加热氰酸铵得到尿素:



这是一个典型的由无机物合成生物代谢有机产物的例子。这样就打破了“生命力”学说。通常认为这个反应是有机合成的开始。

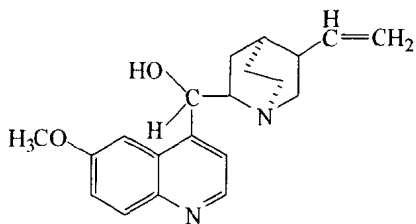
1.2.2 有机合成与整体有机化学的关系

从上述反应开始,在试管中(即在玻璃仪器中)制备有机物质的活动就与整个有机化学的发展紧密联系在一起了。每当有机化学在理论和基础知识方面取得进展时,都可以发现合成在其中所起的作用,而新理论、新技术又必然引起合成的进一步发展。例如,合成帮助确定异构体的数目及其结构,从而对 Kekule 早期理论做出了贡献;从奎宁实验式出发的推理,使 Perkin 提出合成奎宁的假设,而又根据这个假设所做的努力,导致合成染料的发现。

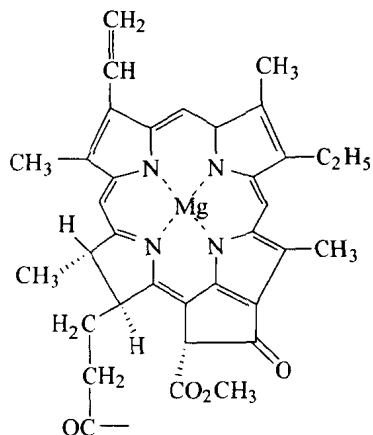
因此,现在要解开发展过程中相互渗透的这种复杂关系,说合成影响了有机化学其他方面,还是其他方面影响了合成,都是非常困难的。但十分清楚的是,合成起了下述各个方面的重要作用:第一,合成可以逻辑式地装配已确定结构的分子。第二,合成能够提供自然界没有的物质,从此开辟出一个新颖的领域。第三,解决理论问题需要合成。

1.2.3 天然物质可由有机合成制备

人们首先合成的是天然物质降解物,发展到后来,结构非常复杂的天然物质也都可以合成了。20 世纪下半叶最有影响的有机合成化学家无疑是 R. B. Woodward。他在 27 岁时就合成了喹啉(相对地说其结构比较简单一些)。1960 年他又完成了叶绿素的合成。接着他又与 Eschenmoser 共同组织合成了维生素 B₁₂。B₁₂

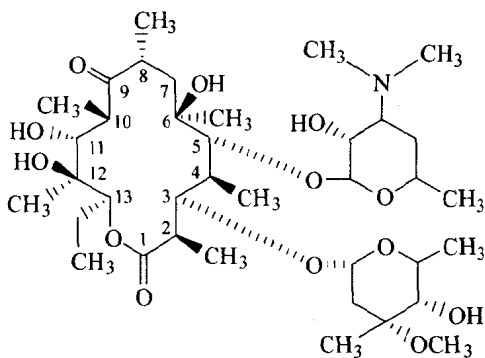


喹啉的结构

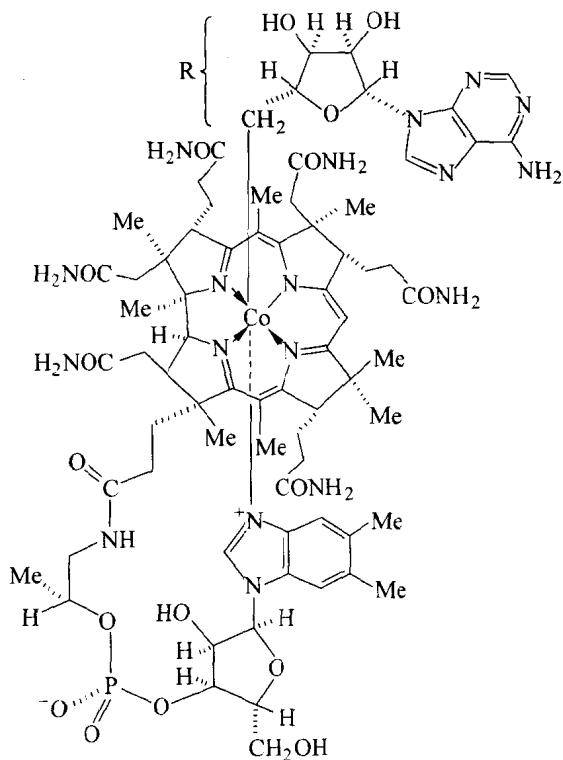


叶绿素的结构

虽和叶绿素同属于卟啉一类化合物,但结构要复杂得多,显然合成的难度也要大得多。Woodward 在 1981 年还合成了红霉素。分子中有 18 个手性中心,可想而知异构体的数目也较多。

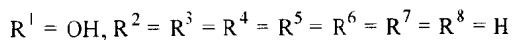
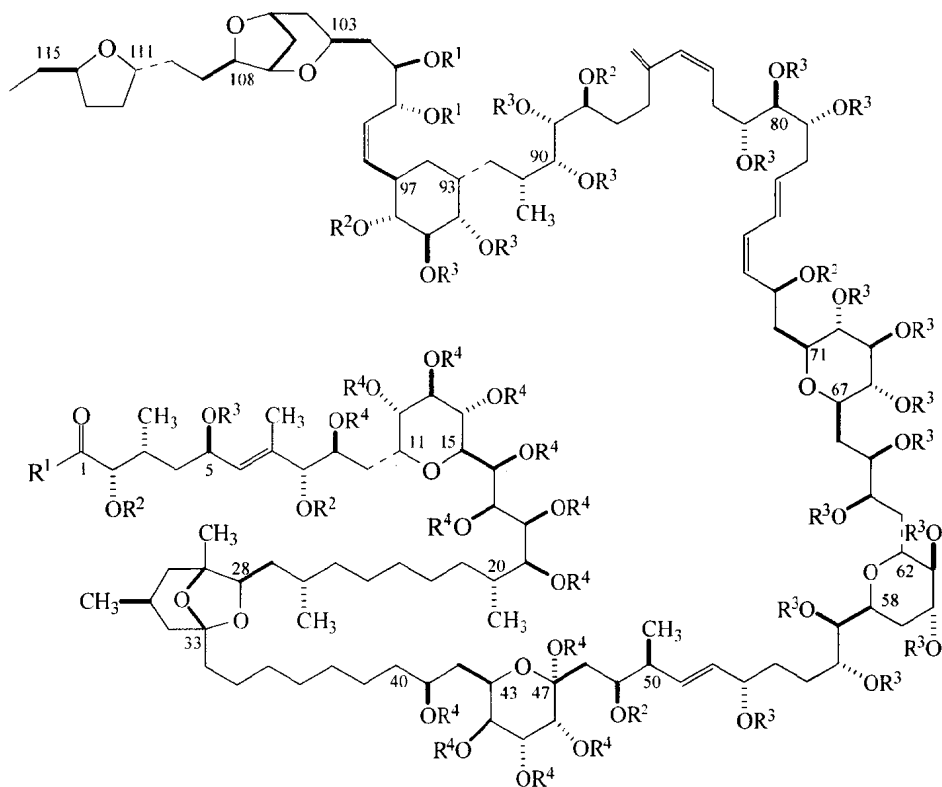


红霉素


 维生素 B₁₂

对于这样一些复杂对象,若不能对它的立体化学、构象分析、有关的有机合成单元反应有极为精细的理解,要完成立体专一的反应是不可能的。从中也可以看到 Woodward 这位有名的有机合成家的伟大气魄与高超技能。

随着有机合成化学的飞速发展,现在一些非常复杂的大分子也能被人工合成出来。典型例子之一是海葵毒素的合成。1971 年美国 Scheuer 从腔肠动物沙海葵分离得到一个不稳定的化合物,测得分子式是 $C_{145}H_{264}N_4O_7$,称之为海葵毒素 (palytoxin, PTX),它的毒性比河豚毒素还大 10 倍。1982 年他发表了该化合物的立体结构。同时,日本的平田等人也发表了此毒素的立体结构,而且更为精确。1989 年美国哈佛大学的 Kishi 宣布海葵毒素合成成功。



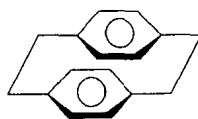
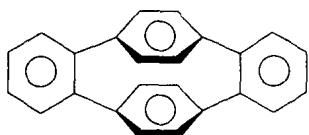
海葵毒素 13

1.2.4 为了验证并扩充化学理论而合成新化合物

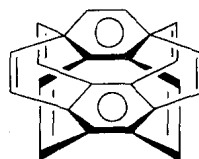
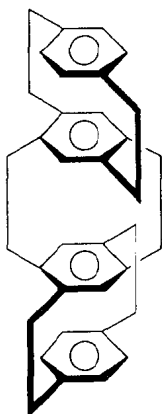
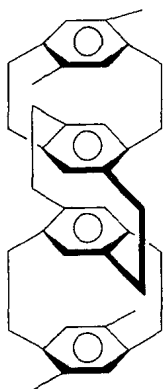
合成计划的成功证实了某些理论,也导致对另一些理论的修正,同时还制造出一些未曾有过的化合物。这些新化合物有些可能已经有某种用途,但有些在当时还不知道有什么用途,只是由于结构新奇引起合成化学家的兴趣而合成的。这也是允许的,因为当初至少在理论上是有一定目的的。这类化合物叫“化学珍品”(chemical curiosity),如某些环蕃(cyclophanes)。化学珍品首先在理论上是有意义的。由于它们有结构上的特点,必然有性质上的特点,因此推断会有特殊的用途,只是一时未被认识而已。

香港中文大学黄乃正等人成功地合成了1,2,7,8-二苯并[2,2]环蕃。这是一个有张力的由4个苯环连接而成的一种环蕃类有机物。环蕃中还有很多有趣的化

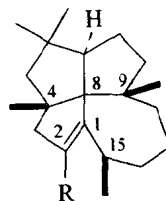
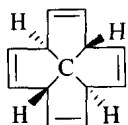
合物。两个或两个以上的苯环,以饱和的或不饱和碳碳键对位相接,形成各种不同的、几个苯环成平行面的结构:



1,2,7,8-二苯并[2,2]-对二萘烷



Cook 合成了十字四烯(Stauren-tetraene)。对这个化合物的兴趣在于探讨中心碳原子的 4 根键是否是平铺的。还有一种化合物叫窗烷(fenestrane)。对它不仅有理论上的意义,而且在自然界中确实存在一种二萜类化合物,其分子中具有窗烷的结构骨架:



十字四烯的结构

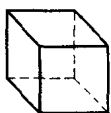
窗烷

二萜

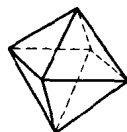
还有一类化合物叫体烷(fullerene),其品种繁多,它们都有分子式 $(CH)_x$ 。在理论上,当 $x = 4$,分子是四面体烷;当 $x = 6$ 时,分子是八面体烷;当 $x = 8$ 时,分子是立方体烷:



四面体



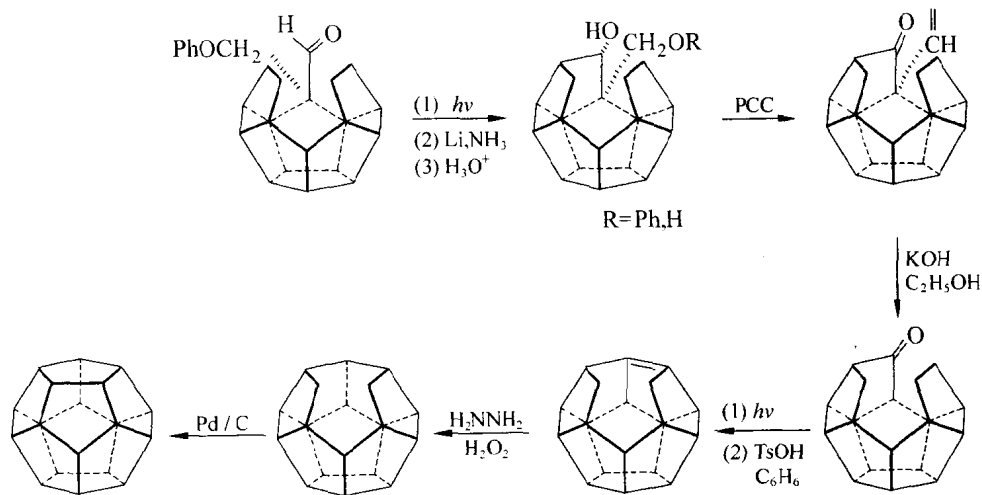
立方体



八面体

由此后推,碳原子数愈来愈大,多面体的面愈来愈多,每个顶都是 CH。发展到后面就成球型。碳原子愈多,碳碳键的张力愈小,分子愈稳定。四面体烷至今未得到,十二面体烷(C_{20})在 1982 年由 Paquette 合成得到。他在 1996 年因 C_{60} 的体烷合成成功而获得了诺贝尔奖。这一分子引起了化学家极大的兴趣。它的大小已进入纳米为长度单位的范围内,故称纳米球,在发展纳米技术中起很大的作用。值得注意的是,这类分子中多数碳原子是在体内有三聚碳碳键,即 CC_3 基团。四面体、立方体、十二面体,以至 C_{60} 都是如此。但有些不是这样,如八面体等,碳原子有四聚碳碳键,即 CC_4 基团。

这类化合物的合成当然是相当难的,但仍然是可以做到的。下图显示了 C_{20} 球合成中最后封口的那部分合成步骤:



1.2.5 先想象适合于应用的分子结构,再合成所需的分子

为了某种用途,化学家可以想象一种分子结构,然后设计合成路线,精心合成此化合物以达到所定的用途目标。这种例子还是不少的。

如可以想象有一类化合物的结构里,有一金属原子夹在两个环烯之间。环烯有活泼电子可供金属原子用,形成配合。这种金属原子又是多价的。环

烯的配合造成金属价数的多变。又由于价数的多变,使其具有引起其他化合物发生氧化或还原反应的能力。因此,这种结构的化合物是一类很好的催化剂,我们熟悉的二茂铁就是常用的一种催化剂。此类金属有机催化剂品种繁多,应用很广。

由于催化剂(包括上述的催化剂)的大发展,推动了一类非常有用的有机的工业材料——高分子的开发。高分子是许多小分子(单元)用键连接起来的、分子量很大的分子。天然的棉花纤维是由成千上万个糖单元连接而成的高分子。蚕丝、蜘蛛丝都是由氨基酸单元连接而成的高分子。有了高效的催化剂就可以用人工的方法将某些小分子连接成人造的高分子,其结构也完全可以按所需要的性能来设计。美国杜邦公司的 Wallace 在 1939 年发明了尼龙,推动了高分子领域的发展。当他得知蚕丝是由氨基酸通过一种酰氨键连接起来的高分子,他就决定用酰氨键来连接成人工的高分子。但他没有用天然的氨基酸为单体,而是采用了更简单易得的非天然小分子为单体。就这样人工合成得到了尼龙。

1.3 有机合成的现代成就

有机合成化学是当前有机化学中最富有活力的一门分支学科。在有机合成方法研究中,有时是有意识地寻找,有时则是无意识地发现了某一现象,再有意识地跟踪。这样,无论在合成反应方面,还是在试剂或技术方面,都取得了丰硕的成果:

(1) 已研究清楚的有机反应多达 3 000 个以上,其中有普遍应用价值的反应就有 200 多个。

(2) 国内外已商品化的试剂有 5 万多种。

(3) 具有产率高,反应条件温和,选择性和立体定向性好的新反应大量出现,如光化反应、微生物反应、模拟酶合成等。

(4) 元素有机化学的发展使有机合成大放光彩。

(5) 新试剂、新型催化剂,特别是固相酶新技术的应用可使催化剂稳定,能长期使用并能使生产连续化。它们通常具有使反应速度快,条件温和,选择性好,合成工艺简化等优点。

(6) 合成方法的研究也是有机合成发展的一个重要方面。良好的合成路线设计能够合理而巧妙地解决复杂的合成问题,使合成路线既具有科学性,又具有艺术性。这一点已在许多复杂分子合成中显示了巨大的潜力和广阔的应用前景。

1.4 有机合成的发展趋势

1.4.1 有机合成今后发展的良好客观条件和改进方向

综上所述,明显地可以看到,有机合成不论在天然物质,还是非天然物质方面,都已经取得了十分辉煌的成就。尤其是现代科学的进展,已为有机合成今后发展建立了良好的客观条件。大致有下列几个方面:

(1) 理论方面

现代有机合成化学已建立在坚实的理论有机化学和量子化学的基础上。在深度上将反应的历程和本质作进一步深入的研究,从而在控制反应的方向与速度、产物的结构与纯度以及提高反应的收率等方面取得更多的主动权。

(2) 方法方面

近年来,对新型有机合成方法,如生物化学法、超声法、高压法、辐射法等,特别是酶化学和酶模拟合成方法的研究,获得重大的突破,从而为合成方法带来更大的变革。

(3) 测试方面

近代物理测试方法,如红外、紫外、核磁共振、色质联用、高效液相色谱、元素自动分析、X射线衍射等,已普遍配合应用,有力地促进了有机合成的迅速发展。

(4) 人工智能方面

使用计算机来辅助合成路线设计将大大加快合成路线设计的速度。为此,人们已注意到了全面分析和总结复杂分子的合成规律与逻辑,使合成工艺变得更加严格而系统化,以此为基础,编制有机合成路线的计算机辅助设计程序,逐步达到路线设计的计算机化。

有机合成虽然有了很大的发展,但自然界和人类本身的发展又不断地向合成化学家提出了新的挑战。在有机合成反应上,虽可以举出很多高选择性方面卓有成效的工作,但局限性仍然很多。从日益发展的精细化工品的需求来说,必然会要求更加理想的高选择性反应,更加温和的反应条件,同时又要不恶化人类生存的地球环境。

1.4.2 有机合成化学与其他科学相结合的发展趋势

任何学科的发展都不是孤立的,与其他相关学科互相结合往往发展更快。有机合成也不例外,结合的方面是很多的。仅举较明显的与生命科学和与材料科学相结合的两个方面为例。