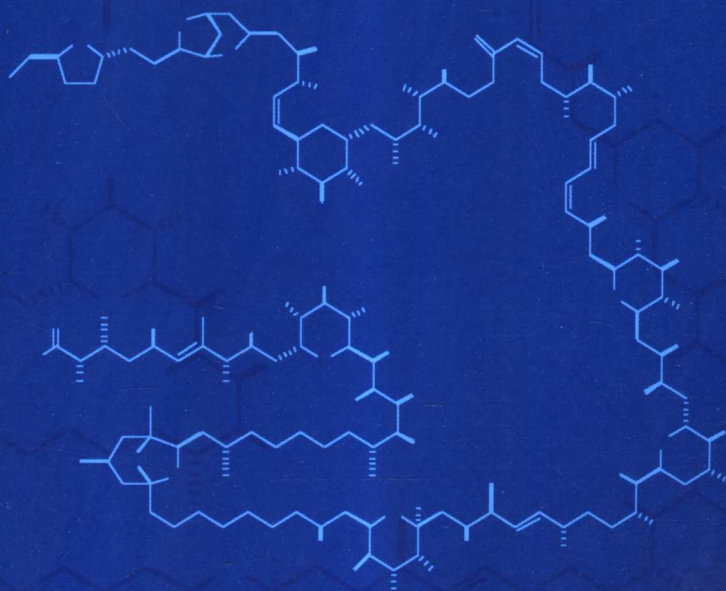


清华大学化学类教材

有机合成化学与路线设计

(第2版)

巨勇 席婵娟 赵国辉 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

(第2版)

巨勇 席婵娟 赵国辉 编著

清华大学出版社
北京

内 容 简 介

本书是为化学专业本科生和研究生编写的有机化学专业教材。

本书是在2002年出版的《有机合成化学与路线设计》基础上修订而成的。全书主要内容包括两个方面:一是在学生已掌握基础有机化学知识的前提下,介绍和讨论各类有机化学反应,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的应用等大量的和实用性的反应,以丰富学生常用的有机合成反应和技术方面的基础知识;二是介绍与讨论有机合成路线设计的思维方法和技巧,如目标分子的拆开、逆合成分析、合成子与极性转换、导向基团和保护基的引入、合成路线的简化等。在此基础上,还介绍了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,并以几个复杂的天然产物为例,讨论它们的全合成路线。

读者对象:化学专业本科生、研究生和从事有机合成化学的科技人员。

版权所有,侵权必究。侵权举报电话:010-62782989 13501256678 13801310933

图书在版编目(CIP)数据

有机合成化学与路线设计/巨勇,席婵娟,赵国辉编著. —2版. —北京:清华大学出版社,2007.7

(清华大学化学类教材)

ISBN 978-7-302-15095-4

I. 有… II. ①巨… ②席… ③赵… 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(2007)第 058187 号

责任编辑:柳 萍

责任校对:赵丽敏

责任印制:何 芊

出版发行:清华大学出版社 地 址:北京清华大学学研大厦 A 座

<http://www.tup.com.cn> 邮 编:100084

c-service@tup.tsinghua.edu.cn

社 总 机:010-62770175 邮购热线:010-62786544

投稿咨询:010-62772015 客户服务:010-62776969

印 装 者:北京鑫海金澳胶印有限公司

经 销:全国新华书店

开 本:170×230 印 张:19.5 字 数:367千字

版 次:2007年7月第2版 印 次:2007年7月第1次印刷

印 数:1~4000

定 价:29.00元

本书如存在文字不清、漏印、缺页、倒页、脱页等印装质量问题,请与清华大学出版社出版部联系调换。联系电话:(010)62770177 转 3103 产品编号:020880-01

前 言

本书是为化学专业本科生和研究生编写的有机化学专业课教材。本教材结合现代有机合成化学中的新方法、新技术的相继出现,通过有机合成的“战略”和“战术”两个方面,以简明扼要的方式讲述有机合成基本理论、合成路线设计方法。本教材吸收本领域的最新研究成果和最新的发展前沿,以最新的实例简要介绍本学科的发展趋势。同时选用最新的国外著名研究所的相关教材作为参考,如,Harvard 大学 Corey E. J., Scripps 研究所的 Nicolaus K. C. 等的科研成果作为实例,讲述如何运用新理论、新方法。这样使学生在有学习有机合成方法的同时也扩大了视野。

本教材 2002 年 11 月出版后,作为化学专业高年级本科生和研究生的专业课教材或参考书目,受到国内许多老师、同学的好评并提出了不少宝贵意见。该书 2002 年出版后,相继 7 次重印。第 2 版在其基础上进行了补充和修订。第 1~5 章、第 8 和 9 章、第 13 和 14 章由巨勇修改编写,第 6 和 7 章、第 10~12 章由席婵娟修改编写,全书的策划、统一整理和定稿由巨勇负责。

作者感谢北京市有机化学重点学科建设项目(XK100030514)和清华大学“985 工程”教材建设基金项目的大力支持。在该书的编写中,还得到清华大学出版社及作者课题组研究生的热情鼓励和帮助,在此一并表示衷心感谢。

由于编者水平所限,本书难免仍有疏漏和错误之处,敬请读者批评指正。

作 者

2007 年 2 月于清华园

目 录

1 绪论	1
1.1 有机合成的目的和任务	1
1.1.1 什么是有机合成	1
1.1.2 基本有机合成工业和精细有机合成工业	1
1.1.3 有机合成路线设计	2
1.2 有机合成的发展状况	4
1.2.1 有机合成的回顾	4
1.2.2 有机合成与整体有机化学的关系	5
1.2.3 天然物质可由有机合成制备	5
1.2.4 为了验证并扩充化学理论而合成新化合物	7
1.2.5 先想象适合于应用的分子结构,再合成所需分子	9
1.3 有机合成的现代成就	10
1.4 有机合成的发展趋势	11
1.4.1 有机合成发展的良好客观条件和改进方向	11
1.4.2 有机合成化学与其他学科相结合的发展趋势	12
2 有机合成与路线设计的基础知识	14
2.1 有机合成的要点	14
2.1.1 以周期表为依据	14
2.1.2 以羰基化合物为中心	14
2.1.3 键结方式和键的极性	14
2.1.4 对等性	15
2.1.5 氧化态	15
2.1.6 反应种类	17
2.2 有机合成路线设计的基本方法	18
2.2.1 合成路线设计的原则与基本方法	19
2.2.2 合成设计实例	24
2.3 有机合成反应的选择性	27

2.3.1	选择性	27
2.3.2	反应的控制因素	30
3	分子的拆开	32
3.1	优先考虑骨架的形成	32
3.2	分子的拆开法和注意点	33
3.2.1	在不同部位拆开分子的比较	33
3.2.2	考虑问题要全面	35
3.2.3	要在回推的适当阶段将分子拆开	35
3.3	醇的拆开	36
3.4	β -羟基羰基化合物和 α,β -不饱和羰基化合物的拆开	36
3.4.1	β -羟基羰基化合物的拆开	36
3.4.2	α,β -不饱和醛或酮的拆开	37
3.5	1,3-二羰基化合物的拆开	39
3.5.1	相同酯间的缩合	39
3.5.2	酯分子内缩合	40
3.5.3	不同酯间缩合	40
3.5.4	酮与酯缩合	41
3.5.5	酯与腈缩合	43
3.6	1,5-二羰基化合物的拆开	44
3.6.1	Michael 加成	44
3.6.2	Mannich 反应的应用	47
3.7	α -羟基羰基化合物(1,2-二氧化化合物)的拆开	49
3.7.1	α -羟基酸的拆开	49
3.7.2	α -羟基酮的拆开	53
3.7.3	1,2-二醇	55
3.8	1,4-和1,6-二羰基化合物的拆开	57
3.8.1	1,4-二羰基化合物的拆开	57
3.8.2	γ -羟基羰基化合物拆开	60
3.8.3	1,6-二羰基化合物的拆开	61
3.9	内酯合成	63
4	导向基的引入	69
4.1	活化是导向的主要手段	70

4.2 钝化也能导向	78
4.3 利用封闭特定位置进行导向	79
5 合成子与极性转换	83
5.1 关于合成子的基本理论	83
5.1.1 合成子的概念	83
5.1.2 合成子的极性转换	85
5.1.3 合成子与稳定性	87
5.2 合成子极性转换的具体应用	87
5.3 合成子的分类和加合	90
5.3.1 合成子的分类	90
5.3.2 合成子的加合——a 合成子与 d 合成子的反应	92
5.3.3 供电子合成子	93
5.3.4 受电子合成子	99
5.4 合成子极性转换的方法	101
5.4.1 杂原子的交换	101
5.4.2 引入杂原子	101
5.4.3 碳,碳的加成(含 C 碎片的加合)	102
5.4.4 一些典型的合成子等价试剂	102
5.5 常用的各类极性转换的方法	103
5.5.1 按可逆性对极性转换的分类	104
5.5.2 羰基是作用物的极性转换	104
5.5.3 氨基(胺基)化合物的极性转换	109
5.5.4 烃类化合物的极性转换	111
6 氧化反应	115
6.1 醇类的氧化	116
6.1.1 铬[Cr(VI)]的氧化物	116
6.1.2 碳酸银	118
6.1.3 有机氧化剂	118
6.1.4 酚类的氧化	119
6.2 醛、酮的氧化	121
6.2.1 醛类氧化成羧酸	121
6.2.2 甲基酮被次卤酸氧化	121

6.2.3	酮被氧化成酯或内酯	121
6.2.4	Beckmann 重排反应	123
6.2.5	用过渡金属氧化物氧化	123
6.3	羧酸氧化	123
6.4	烯烃氧化	124
6.4.1	形成环氧化合物	124
6.4.2	烯烃的二羟基化反应	125
6.4.3	烯烃类化合物的氧化切断	128
6.5	α -碳原子氧化	129
6.5.1	使用二氧化硒	129
6.5.2	使用 <i>N</i> -溴代丁二酰亚胺(NBS)	129
6.5.3	以铬酸类氧化剂	130
6.5.4	利用激发态氧的单线态($^1\text{O}_2$)	131
6.5.5	用强碱脱去 α -氢	132
6.6	在非活化部位氧化	134
6.6.1	微生物法	134
6.6.2	HLF 反应(Hofmann-Loeffler-Freytag 反应)	134
6.6.3	Barton 反应	134
6.6.4	利用三级胺氧化成亚胺盐的反应	135
6.6.5	吡啶的 α -甲基的氧化	136
6.6.6	遥控式的氧化	136
7	还原反应	138
7.1	催化氢化(加氢反应)	138
7.1.1	概论	138
7.1.2	加氢反应	139
7.1.3	除碳-碳不饱和键以外的各官能团的催化氢化	141
7.1.4	加氢造成的氢解	143
7.2	金属氢化物还原	143
7.2.1	氢化锂铝与二异丁基氢铝	144
7.2.2	硼氢化钠(NaBH_4)	148
7.2.3	硼烷(BH_3)	149
7.3	金属还原剂	153
7.3.1	锂(钠)溶于液态氨中的还原反应	153

7.3.2	以金属锌为还原剂	156
7.3.3	以金属钛为还原剂	157
7.4	低价金属盐还原剂	158
7.4.1	二氯化钛 $TiCl_2$	158
7.4.2	三氯化钛 $TiCl_3$	158
7.5	非金属还原剂	159
7.5.1	肼 (NH_2-NH_2)	159
7.5.2	3价磷化合物(phosphine, 膦)	161
8	保护基团	162
8.1	羟基的保护	162
8.1.1	形成甲醚类($ROCH_3$)	162
8.1.2	形成叔丁基醚类[$ROC(CH_3)_3$]	163
8.1.3	形成苄醚($ROCH_2Ph$)	163
8.1.4	形成三苯基甲醚($ROCPH_3$)	164
8.1.5	形成甲氧基甲醚($ROCH_2OCH_3$)	165
8.1.6	形成四氢吡喃(ROTHP)	165
8.1.7	形成三甲硅醚[$ROSi(CH_3)_3$]	166
8.1.8	形成叔丁基二甲硅醚[$ROSiMe_2(t-Bu)$]	166
8.1.9	形成乙酸酯类($ROCOCH_3$)	166
8.1.10	形成苯甲酸酯类($ROCOPh$)	167
8.2	二醇的保护	167
8.2.1	形成缩醛或缩酮	167
8.2.2	形成碳酸酯	169
8.3	羰基的保护	170
8.3.1	形成二甲醇缩酮[$R_2C(OCH_3)_2$]	171
8.3.2	形成乙二醇缩酮[$R_2C(OCH_2)_2(1,3-dioxolane)$]	171
8.3.3	形成丙二硫醇缩酮(1,3-dithiane)	172
8.3.4	形成半硫缩酮	173
8.4	羧基的保护	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
9.2.1	Diels-Alder 反应的特点	178
9.2.2	炔类和含非碳原子的亲双烯基试剂	182
9.2.3	不对称二烯和不对称亲二烯体的加成反应	182
9.2.4	Diels-Alder 反应的实例	183
9.3	1,3-偶极环化加成反应	186
9.3.1	1,3-偶极环化加成试剂	186
9.3.2	1,3-偶极分子反应时电子转移与分子轨道	190
9.4	碳烯和氮烯对烯烃的加成	191
9.5	电环化闭环	193
9.5.1	闭环与开环,顺旋与对旋	194
9.5.2	E 型与 Z 型	195
9.6	开环	196
9.6.1	环化合物分子中的开环	196
9.6.2	[3,3] σ 迁移	197
9.6.3	Cope 重排的实例	198
9.6.4	其他一些开环反应	199
10	含杂原子有机化合物的合成	202
10.1	碳-杂原子键的形成	202
10.1.1	碳-卤键的形成	202
10.1.2	碳-氧和碳-硫键的形成	202
10.1.3	碳-氮键的形成	203
10.2	单杂原子五元杂环化合物的合成	207
10.2.1	[2+3]型环加成	207
10.2.2	[1+4]型环加成	210
10.2.3	Yurev 反应	212
10.3	单氮原子六元杂环化合物的合成	212
10.3.1	Hantzsch 反应及其类似物的合成	212
10.3.2	扩环重排合成法	214
10.3.3	氮杂 Diels-Alder 反应	215
10.4	吡啶合成	216
10.5	喹啉合成	217

11 磷、硫、硅在有机合成中的应用	218
11.1 磷试剂.....	218
11.1.1 有机磷化学的基本特点.....	218
11.1.2 由 Wittig 反应形成碳-碳双键.....	220
11.1.3 Wittig 反应产物顺反式的形成.....	222
11.1.4 改进的 Wittig 反应.....	224
11.1.5 利用 Wittig 反应生成环烯.....	225
11.2 硫试剂.....	225
11.2.1 硫试剂促使碳阴离子的生成.....	225
11.2.2 硫叶立德.....	227
11.2.3 手性亚砷和亚砷的反应.....	229
11.3 硅试剂.....	230
11.3.1 有机硅化学的基本特点.....	231
11.3.2 Peterson 反应.....	231
11.3.3 硅基烯的碳负离子.....	232
11.3.4 烯丙硅烷的亲核反应.....	234
12 合成问题的简化	235
12.1 利用分子的对称性简化合成路线.....	235
12.2 潜对称分子的合成.....	238
12.3 模拟化合物的运用.....	239
12.4 平行-连续法(会集法).....	240
12.5 金属有机化合物导向有机合成.....	241
13 Corey 有关有机合成路线设计的五大策略	243
13.1 总论.....	243
13.2 基于转化方式的策略.....	244
13.2.1 转化方式的类型和种类.....	244
13.2.2 选择转化方式的方法和实例.....	247
13.2.3 计算机对有机合成路线设计的辅助设计.....	250
13.3 基于目标物结构的策略.....	250
13.4 拓扑学策略.....	251
13.4.1 非环键的断开.....	251

13.4.2	孤立环的断开	252
13.4.3	稠环的断开	252
13.4.4	桥环的断开	253
13.4.5	螺环的断开	253
13.4.6	作为拓扑学策略的重排转化的应用	254
13.5	立体化学的策略	255
13.5.1	立体化学简化-转化方式的选择性	255
13.5.2	反合成中的可清除立体中心	257
13.5.3	多环体系的立体化学策略	258
13.5.4	非环体系的立体化学策略	259
13.6	基于官能团的策略	261
13.6.1	官能团的分类	261
13.6.2	官能团决定骨架的断开	261
13.6.3	官能团等价物的策略应用	263
13.6.4	利用官能团策略减少官能团度和立体中心	265
13.6.5	官能团的附加物在联结和断开上的应用	266
14	天然产物全合成实例	271
14.1	除虫菊酸的合成	271
14.2	紫杉醇的合成	273
14.2.1	紫杉醇的发现及历史	273
14.2.2	紫杉醇的化学合成	274
14.3	青蒿素的合成	277
14.3.1	青蒿素的化学合成	278
14.3.2	青蒿素的生物合成	280
14.3.3	青蒿素的化学性质	280
14.4	梯形烷的化学合成	282
	参考文献	284
	常用缩略语	285
	中文索引	290
	英文索引	296

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,可以确切地决定天然物的结构,可以辅助生物学的研究来解决自然界中具有特异结构和性能的天然产物形成的奥秘。利用有机合成也可以制造出非天然的,但预期会有特殊结构和性能的新化合物。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。有机合成化学是有机化学的核心,也是化学和医药工业的基础,它最大限度地为人类社会的各种物质需求提供了可能。正如有机合成先师 Woodward R. B. (1965 年获诺贝尔奖)所说:“在有机合成中充满着兴奋、冒险、挑战和艺术”。在有机合成路线的设计中,逻辑性的归纳和演绎显得尤为重要。随着有机合成化学的理论和化学的发展,可以借助计算机辅助进行有机合成路线的设计。

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的,质量要求很高(即较精细)的化合物,其制备过程的操作条件也要求严格,步骤较繁多,一次生产的量相对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,香料等方面。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各种有机产品;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

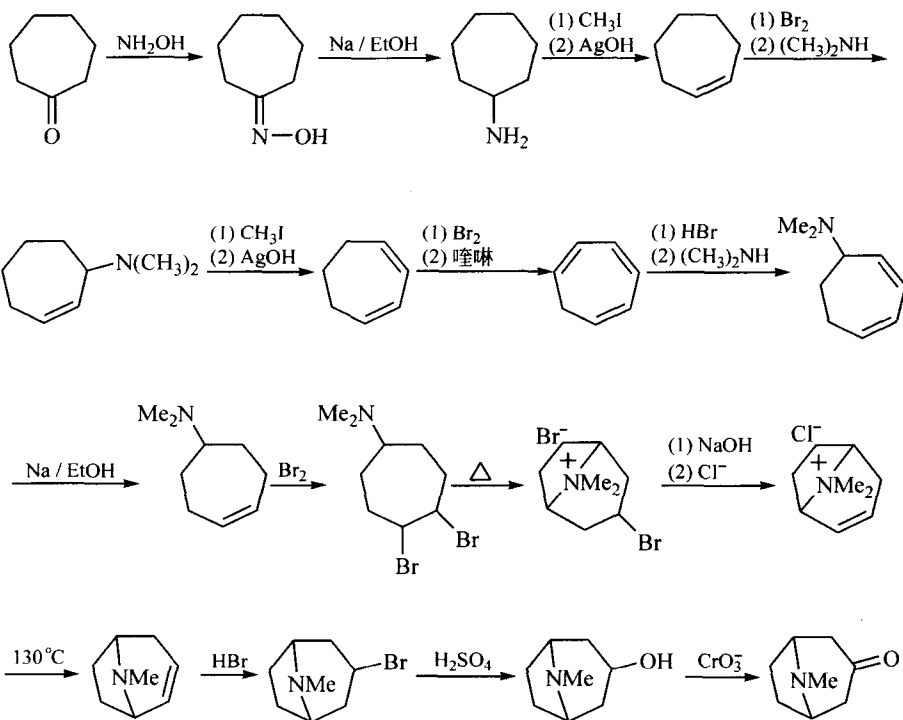
著名有机合成化学家 Still W. C. 曾指出:复杂有机分子的有效合成路线的设计是有机化学中最困难的问题之一。路线设计是合成工作的第一步,也是最重要的一步。一条设计拙劣的合成路线不会得到好的结果;同样,一个不具备合成路线设计能力的人也不是合格的有机合成人才。

路线设计不同于数学运算。数学运算有固定的答案。但任意一条合成路线,只要能合成出所要的化合物,应该说都是合理的。当然,在合理的合成路线之间,却有着非常大的差别。

要具有强的路线设计的能力,首先要具备技术方面的能力,如对各类和各种有机化学反应的熟悉与掌握,对同一目的、不同的有机合成反应在实用上的比较与把握,对各步操作条件的实际掌握,对反应产品的纯化和检测的能力,等等。但这还远远不够,还要有逻辑的思维能力,以致对各步的有机反应选择与先后排列能达到运用自如。这正好比一位优秀的球队教练,他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,要搞好一次复杂化合物的合成,就要像教练一样组织指挥好众多的有机反应,形成综合的、有效的合成路线。这种“战术”,在合成化学中叫“策略”。有的学者还利用了一个军事上的名词“战略”,其意义比“战术”更高一个层次。Woodward R. B. 用“艺术”一词来描述有机合成设计的过程。因此,在相关英文参考书中,涉及有机合成路线设计的描述时,常会看到 logic, art, strategy 等术语,其含义都是指要具有比有机合成技术更高的能力。

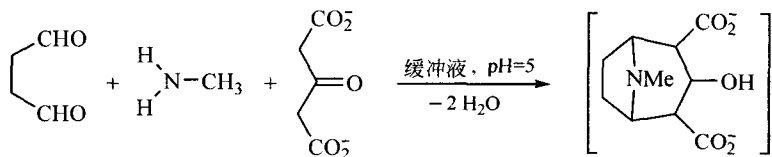
下面举一个具体例子来说明路线设计的重要性。托品酮的合成有两条不同的路线:

(1) Willstätter R. M. (1915 年获诺贝尔奖)在 1903 年完成一条托品酮的全合成,其路线有 21 步之多,见下页图:

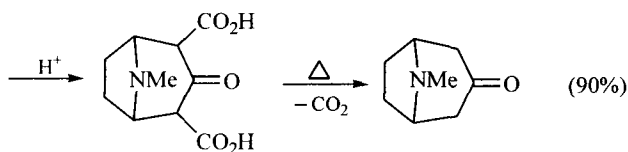


这一路线的总收率只有 0.75%。尽管路线中每一步的收率均较高,但由于步骤太多,使总收率大大降低。当然,在 20 世纪初能够人工合成出结构这样复杂的化合物,已经是对有机合成化学发展的很大贡献。

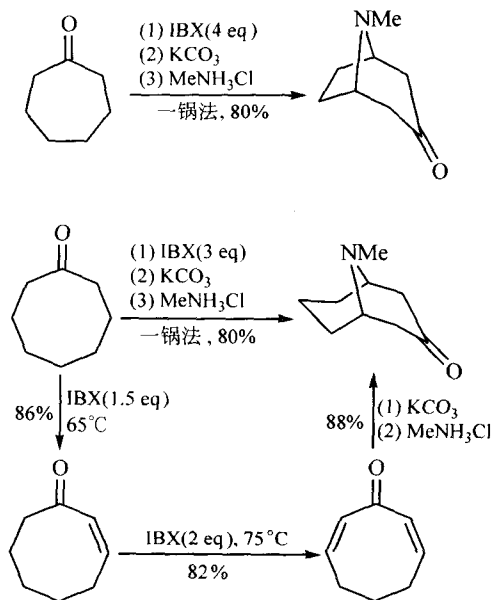
(2) 时隔不久,Robinsen R. (1947 年诺贝尔奖获得者)于 1917 年设计出另一条托品酮合成路线,既合理,又简洁,仅用 3 步即得到目标物,总收率达 90%。



(Mannich 反应)



(3) 最近, Nicolaou K. C. 采用过量的 IBX (*o*-iodoxybenzoic acid) 试剂, 利用“一锅法”反应, 将醇氧化成酮的同时形成 α, β -不饱和结构, 进一步加入甲胺可直接生成托品酮及其类似物:



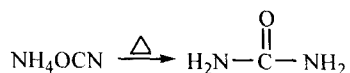
由此可见, 必须首先要有好的设计思路, 才能设计出好的合成路线。

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、酵母和蜗牛等进行化学成分的研究而建立起来的。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混合物中提取比较纯的有机化合物。

早期的化学家认为只有有机体具有特殊的“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化合物。幸亏 Wohler F. 在 1828 年偶然发现了一个化学反应, 加热氰酸铵能得到尿素。



这是第一个典型的直接由无机物在实验室合成生物代谢有机产物的实例，从而打破了“生命力”的学说。通常认为这个反应是有机合成的开始。

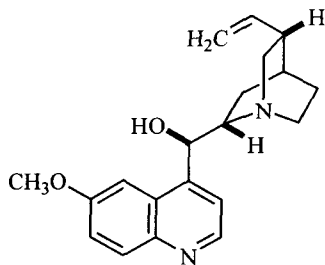
1.2.2 有机合成与整体有机化学的关系

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。每当有机化学在理论和基础知识方面取得进展时，都可以发现有机合成起了重要作用，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 A. 早期理论做出了贡献。另一方面，从奎宁实验式出发的推理，使 Perkin W. H. 提出合成奎宁的假设，又根据这个假设所做的努力，导致了合成染料的发现。

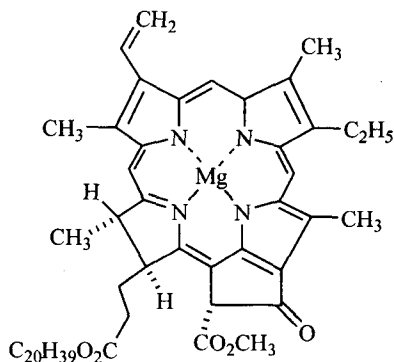
因此，现在要解开发展过程中相互渗透的这种复杂关系，说有机合成影响了有机化学的其他方面，还是其他方面影响了有机合成，都是非常困难的。但十分清楚的是，有机合成起了下述重要作用：第一，有机合成可以逻辑式地装配已确定结构的分子；第二，有机合成能够提供自然界没有的新物质，开辟出新的领域；第三，解决理论问题需要有机合成。

1.2.3 天然物质可由有机合成制备

人们首先是合成天然物质降解物，发展到后来，结构非常复杂的天然物质也都可以合成了。20 世纪最有影响的有机合成化学家无疑是 Woodward R. B.。他在 27 岁时就合成了奎宁（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 A. 共同组织合成了维生素 B₁₂。它虽和叶绿素同属于卟啉一类化合物，但结构要复杂得多，合成的难度也要大得多。Woodward R. B. 在 1981 年还合成了分子中具有 18 个手性中心的红霉素，其异构体数目为 2¹⁸ 个。



奎宁的结构



叶绿素的结构