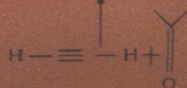
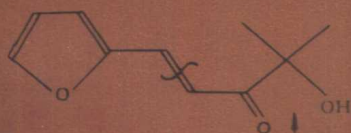


有机物合成路线 设计技巧

嵇耀武 著



科学出版社

有机物合成路线设计技巧

嵇耀武 著

科学出版社

1984

内 容 简 介

本书比较全面地分析、总结有机物合成路线设计中的技巧。书中对各种技巧分别进行讨论,并举例加以说明;有习题,供练习运用;有参考答案,便于自学。

有机物合成路线设计技巧

嵇耀武 著

责任编辑 尚久方 刘培文

科学出版社出版

北京朝阳门内大街137号

中国科学院印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

1984年8月第一版 开本: 787×1092 1/32

1984年8月第一次印刷 印张: 10 5/8

印数: 0001—7,100 字数: 242,000

统一书号: 13031·2584

本社书号: 3553·13—4

定 价: 1.65 元

序 言

要合成一个有机化合物, 第一步工作是设计它的合成路线, 这好比要进行一场战役, 得首先制订作战方案. 设计合成路线不仅需要丰富的化学知识, 还要善于运用这些知识, 这里面包含了许多技巧问题, 有人称这为合成路线设计中的战略和战术问题. 有机合成发展至今, 人们已在工作中创造了许多技巧, 但不足的是, 直到不久以前还没有讨论这方面问题的专著. 如今国外已开始注意到这点, 例如 G. Quinkert 在 “Reflections on an Anniversary of Chemical Synthesis” 一文中[原文载 *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **17**, 473(1978)], 就推荐了四本专论合成路线设计的书:

- (1) Ireland, R. E., “Organic Synthesis”, Prentice-Hall (1969).
- (2) Fleming, I., “Selected Organic Synthesis—A Guidebook for Organic Chemists”, Wiley (1973).
- (3) Turner, S., “The Design of Organic Syntheses”, Elsevier (1976).
- (4) Warren, S., “Designing Organic Syntheses: The Synthron Approach”, Wiley (1978).

但遗憾的是, 国内迄今尚无自撰的专著出版. 为此, 著者不顾学疏识浅, 勉力成书, 借以抛砖引玉. 此书比较全面地分析、总结了有机物合成路线设计中的技巧. 书中对各种技巧分别进行讨论, 并举例加以说明; 有习题供练习运用, 还有参考答案便于自学. 由于篇幅限制, 还有一些问题, 如立体选择性等, 未能涉及. 本书承我师陈光旭教授、知友俞凌翀副教授详细审稿, 特在此谨致谢意. 但少数人力量总属有限, 尚请广大读者多予指正.

著 者

一九八一年十月

目 录

第一章 绪论	1
第一节 有机合成的任务	1
第二节 有机合成的成就	2
参考文献	5
第二章 逆合成法	6
第一节 使用逆合成法的理由	6
第二节 合成问题的分类	7
第三节 原料的选择	10
第四节 再论逆合成法的使用	16
第五节 合成路线的书写	17
第六节 习题和参考答案	18
参考文献	21
第三章 分子的拆开	22
第一节 优先考虑骨架的形成	22
第二节 分子的拆开法	23
第三节 拆开的注意点	27
第四节 醇的拆开	32
第五节 β -羟基羰基化合物和 α, β -不饱和羰基化合物 的拆开	38
第六节 1, 3-二羰基化合物的拆开	55
第七节 1, 5-二羰基化合物的拆开	73
第八节 α -羟基羰基化合物的拆开	83
第九节 1, 4-和 1, 6-二羰基化合物的拆开	91
第十节 习题和参考答案	111
参考文献	126
第四章 导向基	132

第一节	从具体例子谈起	132
第二节	活化是导向的主要手段	133
第三节	钝化也能导向	146
第四节	利用封闭特定位置来导向	148
第五节	维尔施泰特尔 (Willstätter, R.) 的杰作	153
第六节	习题和参考答案	156
参考文献		166
第五章	保护基	167
第一节	也从具体例子谈起	167
第二节	不同类化合物保护法	169
第三节	合成应用再举例	174
第四节	导向和保护问题的避免	186
第五节	习题和参考答案	197
参考文献		203
第六章	反应的非常规使用	205
第一节	麦克费戴-史蒂文斯反应的非常规使用	205
第二节	亚硝基代 N,N-二烷基苯胺水解反应的非常规使用	208
第三节	苄-氮键分裂反应的非常规使用	210
第四节	赖默尔-蒂曼反应的非常规使用	211
第五节	习题和参考答案	216
参考文献		218
第七章	合成问题的简化	219
第一节	分子对称性的运用	219
第二节	模型化合物的运用	235
第三节	多步合成要抓关键	243
第四节	习题和参考答案	253
参考文献		260
第八章	反应性差异的利用	262
第一节	不同部位基团反应性差异的利用	262
第二节	不同官能团反应性差异的利用	269

第三节 选择性试剂的运用	277
第四节 习题和参考答案	284
参考文献	287
第九章 合成路线	289
第一节 理想的生产方法	289
第二节 对路线设计的要求	290
第三节 多路线满足不同要求	293
第四节 路线改革意义重大	296
第五节 习题和参考答案	320
参考文献	326
分类索引	328

第一章 绪 论

第一节 有机合成的任务

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成比较复杂的有机物的过程。

在有机合成发展的初期，人们致力于在实验室中合成自然界中存在的物质，其后发展为合成在自然界中不存在的物质。今后的趋势不是盲目追求新化合物，而是设计合成具有优异性质或重大理论意义的化合物。

根据承担任务的不同，有机合成工业可分为基本有机合成工业(重有机合成工业)及精细有机合成工业两大类。

基本有机合成工业的任务是利用化学方法将廉价易得的天然资源(如煤、石油、天然气等)及其初步加工品和副产品(如电石、煤焦油等)加工为最基本的有机原料(如乙炔、乙烯、苯、萘等)，然后再合成为重要的有机原料(如乙醇、甲醛、醋酸等)。

精细有机合成工业的任务则在生产合成药物、染料、农药、香料等。它不同于基本有机合成工业的特点是：(1) 产品产量较少，品种较多，质量要求很高；(2) 产品在合成过程中操作比较复杂、细致。

这两类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，就没有丰富多彩、满足人民生活需要的各种有机产品，没有基本有机合成工业，精细有机合成工业也就“巧妇难为无米之炊”了。

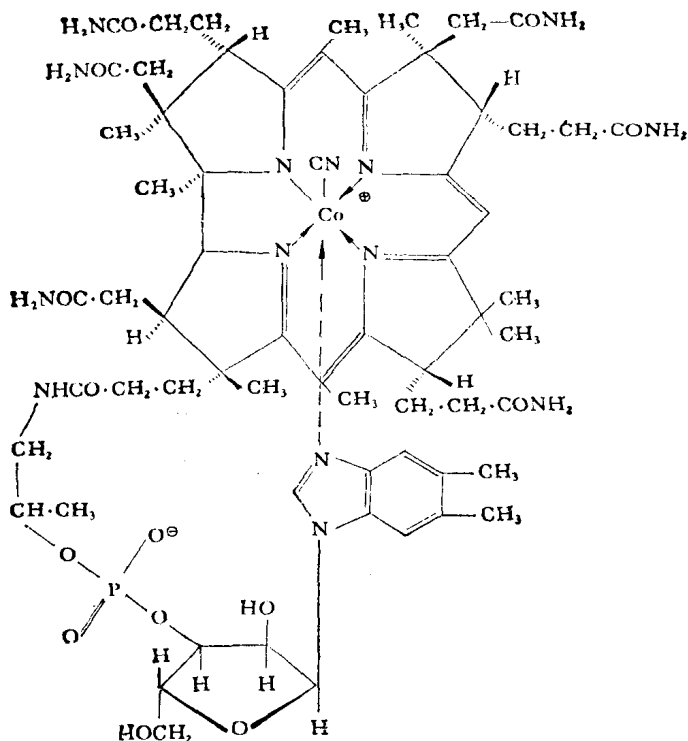
第二节 有机合成的成就

伍德沃德(Woodward, R. B.)曾经说过^[1]：“天然物质的合成，也许较之有机化学中其它任何领域的活动更可以作为科学情况和科学力量的衡量。因为合成的对象很少是随意选择的，而只凭勤勤恳恳或灵机一动的观察工作也是不行的。合成必须按照计划来进行，而合成的领域只能以全部可以利用的智力和物力都使用之后，现实计划所能达到的范围来度量。不容否认，一个超过三十个步骤的合成的成果，可以看作科学预见能力的无比严整性以及科学对周围有关部分的了解程度的考验。”据此，不妨用天然物质合成的成就来衡量有机合成所达到的水平。

维生素 B₁₂ 是迄今人工合成物质中结构最复杂的，可以用来作为衡量的尺度。它是人类和其它单胃动物维持生长和生血作用最重要的一种维生素。早在 1926 年人们即开始用肝制剂治疗恶性贫血，因此对肝中有效成分的分离进行了长期的研究。1948 年从肝中分离出了一种红色的结晶，即维生素 B₁₂。1955 年确定了它的结构(见下页)。

在维生素 B₁₂ 的全合成中，其关键中间体钴卟啉酸有 9 个不对称碳原子，全合成需 95 步，如按理论计算，应有 512 个异构体，当然对全合成带来极大的困难。参加维生素 B₁₂ 合成工作的化学家超过百人，历时十一年，终于在 1973 年获得成功。根据这个成就宣称除了最复杂的生物高分子外，现在人们已能合成存在于自然界中的任何化学结构的物质。在此来分析一下奠定目前有机合成繁荣情况的因素，肯定是会得到许多教益的。

在 1828 年韦勒(Wöhler, F.)偶然由加热氰酸铵得到尿



素前, 化学家们惑于“生命力”说, 不相信能在实验室中合成有机物, 韦勒的发现虽然使迷信破除, 但由于实践得不到理论的指导, 直到 1857 年结构学说开始提出前, 有机合成中值得提起的另一个成就只是科尔贝 (Kolbe, H.) 的醋酸合成. 在结构学说提出并完善后, 化学家们不再浪费精力在猜度试验上, 合成工作可以根据预先拟定的计划来进行, 这样就发展成为当前有机合成的兴旺发达, 捷报频传, 人才辈出的景象. 在这过程中, 实践推动了理论, 理论也促进了实践. 举例说, 伍德沃德在合成维生素 B₁₂ 时, 发现了关环反应不能用已知的立体化学知识来解释, 于是发展出伍德沃德-霍夫曼 (Woodward-Hofmann) 分子轨道对称守恒定律. 反过来, 又

由于分子轨道对称守恒定律的启发, 近来有人报道了运用光化学反应来实现直接把日光转化为可贮存的化学能的工作。今后的有机合成工作将建立在坚实的物理有机化学 (包括量子有机化学) 的理论基础之上, 在深度上将对有机反应的历程和本质进一步加深认识, 从而在控制反应的方向、速度、产物的结构和收率方面将取得更多的主动权。

在有机合成方法的研究中, 经过有意识地寻找, 或无意识地发现某一现象, 再有意识地追踪, 无论在合成反应、试剂或技术等方面都取得了丰硕的成果。例如方今研究已较清楚的有机反应有三千多, 其中在有机合成上有普遍应用价值的在二百以上。国外已商品化的有机试剂约有五万余种。具有产率好、反应条件温和、选择性和立体定向性高等优点的新反应, 如光化反应、微生物合成、酶模拟合成等正大量出现。在天然产物的全合成中应用了元素有机化合物为反应的新试剂, 使反应的立体选择性及反应专一性等方面有了很大的发展, 从而简化了合成步骤, 提高了产率, 促进了合成化学的发展。同样在化工原料的生产中采用新的催化剂, 使合成化学起了根本性的变化。固相酶新技术是将酶或含酶细胞固定在某种载体上, 不仅使酶性质稳定、可以长期使用, 且可适用于连续生产, 使工艺大为简化, 例如采用固相酶裂解青霉素成 6-氨基青霉烷酸已投入生产, 对于降低半合成青霉素的成本起了重要作用。多肽激素的合成由于应用固相酶等新技术, 缩短了合成周期, 促进了多肽激素人工合成及有关结构改造的研究。前面举的维生素 B₁₂ 的合成, 也是由于应用了立体定向合成技术, 再结合运用分子轨道对称守恒学说, 并应用新型有机试剂, 才终于获得成功。今后对新型有机合成方法的发展, 特别要在酶化学和酶模拟合成方面争取得到重大的突破, 从而带来有机合成方法的重大革新和革命。

物理方法用于有机化合物的鉴定和结构式的测定,大大促进了有机合成的发展。目前物理方法的应用已远远超出了化学方法,后者只作为前者的补充工具。在物理方法中以红外吸收光谱、紫外吸收光谱、核磁共振谱及质谱应用最广。其中红外吸收光谱由于能对各种官能团给出特征吸收带,而且由于仪器已经发展到小型化和操作简便化,因此在有机实验室中应用更为广泛。

有机合成是很复杂的工作,需要付出艰巨的劳动。例如研制人工合成维生素 B_{12} 的方法的工作量已超过一千个人年(一人工作一年的工作量叫一个人年)。为了改进有机合成,人们将人工智能应用于这一领域。虽然这方面要能普遍应用,估计还需10年以上,但已取得了可喜的初步成绩,例如利用计算机花了20分钟,即索取了一条工业上可行的新的维生素A的合成路线。为了进行这方面的研究工作,要全面分析总结复杂分子的合成规律,使合成工艺变得更加系统而严格化,在此基础上编制出有机合成路线的计算机辅助设计程序,逐步使有机合成工作计算机化。

纵观有机合成的现况,我们固应为今日的成就而自豪,更应为未来的发展而努力。

参 考 文 献

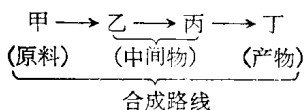
- [1] Todd, A. (ed.), 黄鸣龙、黄维垣等译,“有机化学展望”,科学出版社,125 (1959)。

第二章 逆合成法

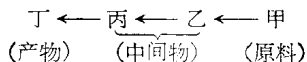
逆合成法(Retrosynthesis)指的是在设计合成路线时,应从产物向回推出原料。

第一节 使用逆合成法的理由

在合成时使原料按一定的顺序进行一系列的反应,最后生成具有指定结构的产物。这种按顺序进行的一系列反应,就构成了合成的路线。



但是,在设计逆合成路线时,却要“反其道而行之”,即应该由产物逐步回推出原料。



这个顺序正好和合成法相反,因此称为逆合成法。

能够由简单的原料合成出愈来愈复杂的产物,说明合成化学这门科学在“前进”,但为实现这个前进,我们认识到在设计合成路线时,需要采取由产物回推出原料,也可称之为“后退”的办法。当然,在此处“退”是为了“进”,也就是说逆合成法是采取“以退为进”的手段。

为什么在设计合成路线时要采取“以退为进”的手段呢?理由很简单,因为在这个时候化学家所能够知道的,仅仅是所

要合成化合物的分子结构,除了由产物回推出原料外,没有其他可以采用的办法。

为什么使用了逆合成法,就可以设计出合理的合成路线呢?这是因为逆合成法采取结构分析的方法,在回推过程中能够将复杂的分子结构逐渐简化,只要每步回推得合理,当然可以得出合理的合成路线。

但是合理的合成路线并不一定就是生产上适用的路线,需要经过生产实践的检验,才能确定它在生产上的使用价值。

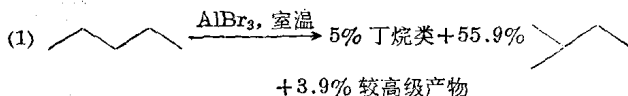
第二节 合成问题的分类

既然合成路线的设计系从目标分子(Target Molecule)也即计划要合成的分子的结构出发,我们就应对分子结构进行一下分析,看它是由哪些部分组成的。一般说,分子主要包含骨架和官能团两部分*。在合成过程中这两部分有变与不变两种可能,因此总起来合成问题有四种类型:

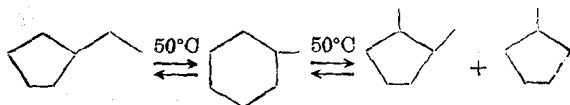
一、骨架与官能团都没有变化

在下列反应中分子的骨架与官能团都没有变化,改变的

* 当然分子也有不含官能团的,例如烷烃、环烷烃等,但是它们的一些变化,如:

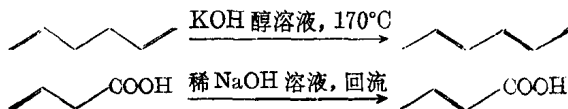


(2) 在 AlCl_3 催化作用下:



至少在精细有机合成中重要性是不大的,因此没有考虑在内。

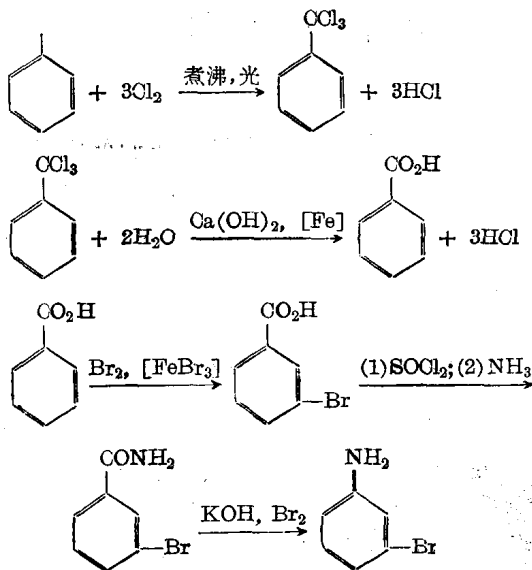
只是官能团所在的位置。



二、骨架不变而官能团变化

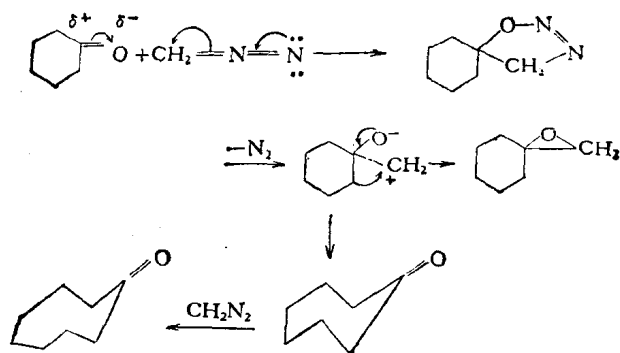
苯系化合物的合成许多属于本类型，因为苯及其若干同系物大量存在于煤焦油及石油中，在合成过程中一般不需要去构成苯环。

在下列反应中只有官能团的变化而无骨架的改变。



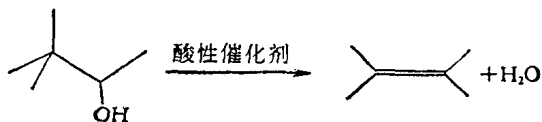
三、骨架变化而官能团不变

在重氮甲烷作用下环己酮转变为环庚酮的反应即属于本类型。反应中除得到约 60% 的环庚酮外，还有环氧化物和环辛酮副产物形成。

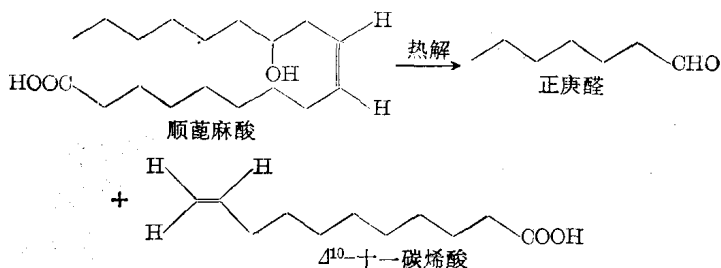


四、骨架与官能团都有变化

在骨架变化的反应中有时并无大小的改变。



但是，有骨架大小变化的反应在合成上常常更为重要。骨架大小的变化可以分为由大变小和由小变大两种。顺蓖麻酸的热解就是骨架由大变小的例子。



但是，最重要的是骨架由小变大的反应，因为复杂分子的合成都要使用这种类型的反应。斯蒂尔 (Still, W. O.)^[1] 曾指出复杂有机分子有效合成路线的设计是有机化学中最困难问题之一。解决这类合成问题的关键在于能否正确地将目标

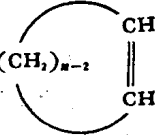
分子拆开。在第三章中我们将专门讨论这个问题，并还要在随后的章节中继续深入讨论。

第三节 原料的选择

设计合成路线时，必须注意原料的选择，只有选择适当，合成才有实际意义。所谓适当一般指原料容易得到，并且价格便宜，这就需要熟悉市场的供应情况。

市场供应情况是随时随地而异，设计合成路线时，必须具体了解，做到心中有数。下面各表中列举的各类化合物是比較容易购到的，虽然不够完整，还是有参考价值的。

表 1

类别	碳 架 结 构	化合物中含碳数(n)
烷 烃	直链 $\text{H}(\text{CH}_2)_n\text{H}$	1—10, 12, 14, 16, 18, 20
	支链	4—8
	环状 	3, 5, 6, 8
烯 烃	直链 $\text{H}(\text{CH}_2)_{n-2}-\text{CH}=\text{CH}_2$	2—10
	支链和/或非末端的 $\text{C}=\text{C}$	4, 5
	环状 	6, 8, 12
炔 烃	直链 $\text{H}(\text{CH}_2)_{n-2}-\text{C}\equiv\text{CH}$	2