

路线设计

——有机合成的关键

嵇耀武 著

吉林大学出版社

路线设计

——有机合成的关键

嵇耀武 著

吉林大学出版社

路 线 设 计

——微机合成的关键

程耀武 著

责任编辑：王瑞金

封面设计：甘 莉

吉林大学出版社出版
(长春市解放大路85号)

吉林省新华书店发行
长春市第九印刷厂印刷

开本：787×1092毫米 1/32

1989年12月第1版

印张：9.8125

1989年12月第1次印刷

字数：217千字

印数：1—500册

ISBN 7—5601—0414—2 /O·58

定价：2.10元

前 言

路线设计是合成工作的第一步，也是关键性的一步，因为路线设计的质量将决定合成工作的水平。同时，路线设计的训练能够增强人们的思维能力，而这正是决定人们科研命运的紧要因素。

斯蒂尔 [Still, W.C., J.Chem.Educ., 50(6), 378 (1973)] 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的问题之一。“万丈高楼从地起”。只要基础打得好，就能在路线设计中做出成绩。哪些是路线设计需要的基础知识？怎样有效地掌握它们？这些就是本书要回答的问题。

本书共分13章。

第一章，论证了路线设计在合成工作和人才培养中的重要性。

第二章，讲解了设计工具，即合成反应的学习和整理方法。

第三章至第十章，讨论了路线设计中使用的各种策略。

第十一章至第十三章，讨论了已有路线的学习以及新路线的设计等问题。

路线设计，需要运用有机化学的知识和技巧，进行创造性的思考。逻辑推理和直觉判断都是必不可少的。为此，本书在内容讲解中十分注意这方面能力的培养。例如，对于重要观点的阐述，采用事实和推理相结合的论证方法；对于有待解决的问题，则运用逻辑分析的方法找出关键所在。

科学语言贵在简练，但有时却会令人感到枯燥，如能将

科学上用词严谨，与古诗词的意境无穷给合起来，必会增加读者的兴趣，从而提高学习的效率。著者在这方面做了初步的尝试。

本书可作为高等院校有关专业的教材或教学参考书，亦可供有关科技人员参考。

由于著者水平所限，书中难免有不足甚至错误之处，尚请读者予以指正。

著 者
一九八七年

目 录

第一章	路线设计的必要性	(1)
第一节	路线设计决定合成的水平.....	(1)
第二节	关键反应决定路线的水平.....	(8)
第三节	学好路线设计.....	(12)
第二章	掌握反应为路线设计打下基础	(16)
第一节	反应运用成功的范例.....	(16)
第二节	反应的学习.....	(21)
第三节	反应历程对合成的促进.....	(28)
第四节	反应的整理.....	(35)
第五节	设计所需信息的来源.....	(42)
第三章	逐步回推是设计路线的思维过程	(48)
第一节	从目标分子回推起始原料.....	(48)
第二节	合成路线的构成和筛选.....	(54)
第三节	回推能力来自对反应前后分子结构变化的认识.....	(58)
第四章	为合成而拆开分子	(69)
第一节	能合才能拆.....	(69)
第二节	拆时要想到合.....	(73)
第三节	拆的技巧.....	(84)
第四节	拆键的次序.....	(104)
第五节	科里合成子法.....	(122)
第五章	利用分子对称简化合成	(131)
第一节	对称分子的合成.....	(131)

第二节	潜对称分子的合成.....	(138)
第六章	为创造而模仿.....	(146)
第一节	类推是合成法的基础.....	(146)
第二节	选择模仿对象要谨慎.....	(157)
第三节	从模仿走向创造.....	(164)
第七章	分子的装配和路线中反应的安排.....	(178)
第一节	分子的装配.....	(178)
第二节	路线中反应的安排.....	(182)
第八章	控制反应使合成走向自由.....	(192)
第一节	官能团间活性的差异.....	(192)
第二节	选择性试剂.....	(196)
第三节	使反应中心靠近而发生桥连.....	(200)
第四节	闭塞基.....	(205)
第五节	保护基.....	(212)
5.1	钝化是实现保护的手段.....	(212)
5.2	保护基的选用.....	(218)
5.3	保护基的脱去.....	(221)
第六节	活化基.....	(225)
第七节	原料选择与外加控制因素的关系.....	(233)
第九章	前结构的利用.....	(238)
第一节	烯键作为羰基的前结构.....	(239)
第二节	酯基作为醛基的前结构.....	(240)
第三节	苯甲醚作为2-环己烯酮的前结构.....	(242)
第四节	呋喃环作为1,4-二羰基的前结构.....	(243)
第五节	噻吩环作为饱和四碳链段的前结构.....	(248)
第十章	极性反转.....	(256)
第一节	合成的新领域.....	(256)

第二节	起酰基负离子作用的1,3-二噻烷 负离子.....	(258)
第十一章	怎样学习已有的路线.....	(267)
第一节	要把握住作者的思路.....	(267)
第二节	要具备足够的基础知识.....	(273)
第十二章	怎样设计新路线.....	(280)
第一节	已有路线的检索和评价.....	(280)
第二节	新路线的设计.....	(289)
第十三章	怎样成为科学发现的有心人.....	(293)
第一节	长叶烯新合成法发明经过.....	(293)
第二节	怎样成为科学发现的有心人.....	(303)

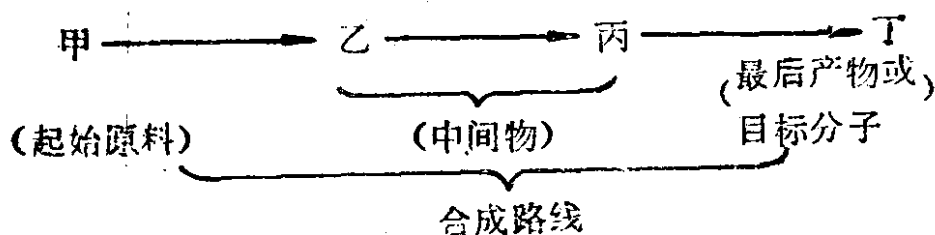
第一章 路线设计的必要性

第一节 路线设计决定合成的水平

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。

在有机合成的发展初期，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，而是设计合成预期有优异性质或重大理论意义的化合物。

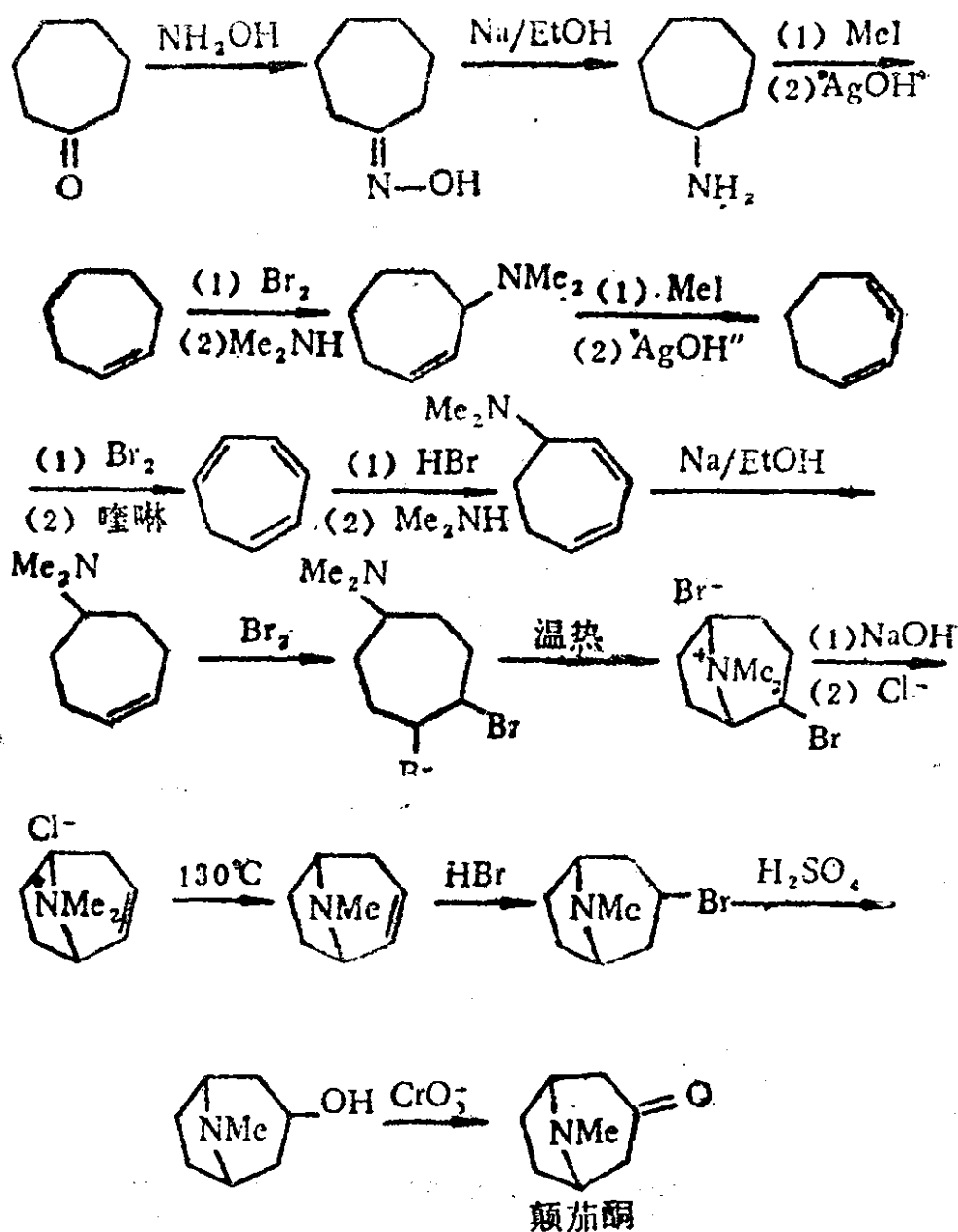
即使是比较简单的化合物，常常也不是一步反应就能合成的。在合成时要使起始原料按一定的顺序进行一系列的反应，最后生成具有指定结构的产物（也称目标分子）。这种按顺序进行的一系列反应，就构成了合成的路线。



合成工作决不能满足于能够制出所要的化合物，必须进一步讲究合成的效率，而这首先是由合成路线决定的。对此，借助于下面的例子加以阐述。

1. 颠茄酮的合成

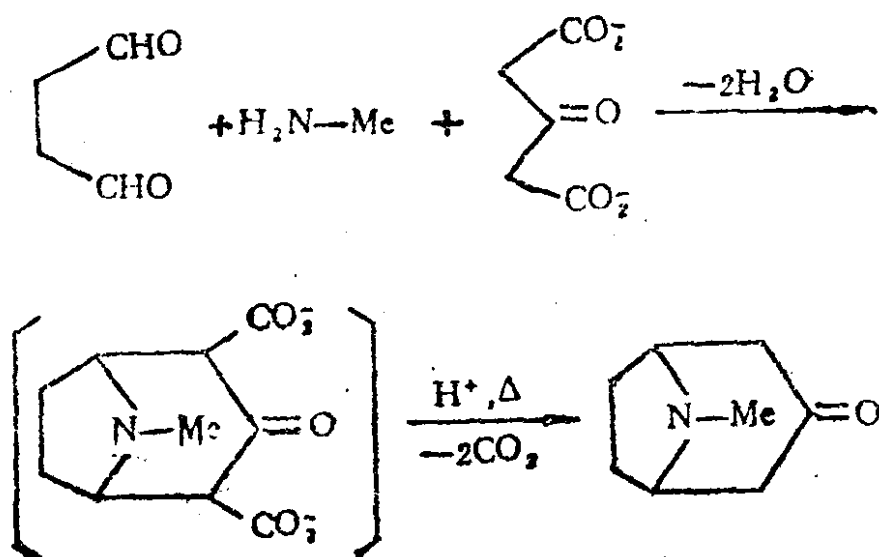
颠茄酮首先是由 维尔施泰特尔 (Willstötter, R.) 于1901年合成的^[1]。他设计了下列的路线:



设计时, 维尔施泰特尔所以使用那时并不容易得到的环庚酮为起始原料, 是因为它具有产物 颠茄酮所需要的七碳

环。合成经历了漫长的步骤。虽然其中许多反应据报导收率很高，但如用现代方法重新研究，就会发现许多产物实际上是混合物。退一步说，即使是产物纯、收率高，但由于路线太长，总收率仍然会很低。事实的确如此。根据环庚酮用量计算，总收率仅有0.75%。当然，这样的路线是没有制备上的价值的。

随后于1917年鲁宾逊 (Robinson, R.) 用远为简短的路线合成了颠茄酮^[2]。他将丁二醛、甲胺、丙酮二羧酸钙的混合物在 pH 为5~7时放置数日，得到40%收率的颠茄酮。反应先生成颠茄酮二羧酸钙，它在溶液酸化并加热后，失去两分子的二氧化碳而成颠茄酮。



其后，舍普夫 (Schöpf, C.) 等人^[3]用缓冲法使反应混合物的pH保持为5，使颠茄酮收率增加到90%。

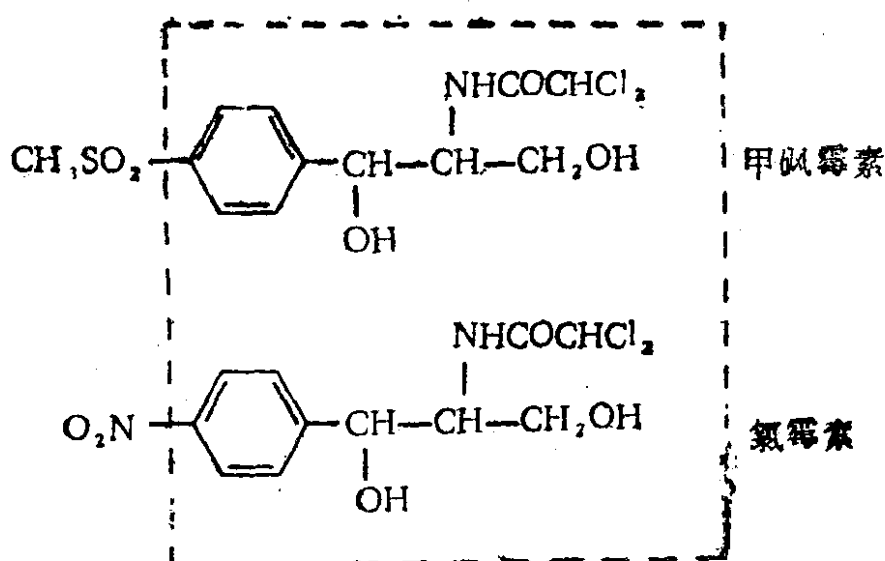
比较这两条路线可见，第一条路线包括有二十一步反应，总收率仅0.75%；而第二条路线仅有三步反应，总收率却达90%。因此，当第二条路线提出后，第一条路线被完全

淘汰，实在是意料中的事。

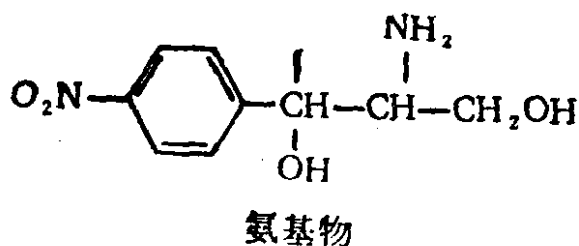
通过上述对比，可以认识到路线设计在合成工作中所处的关键地位。但有可能由于此例对比过于强烈，会有人认为这仅仅是个没有普遍意义的例子，因此有必要再举一个例子。

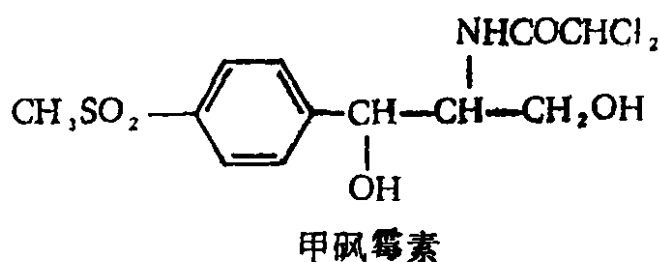
2. 甲砒霉素的合成^[4~6]

甲砒霉素是广谱抗生素，其化学结构与抗菌谱都与氯霉素相近。甲砒霉素虽然没有氯霉素那种会引起“再生障碍性贫血”的可怕毒性，但却多年未能广泛应用，主要原因是没有探索出一条好的技术路线，来提供廉价的产品。

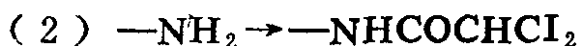
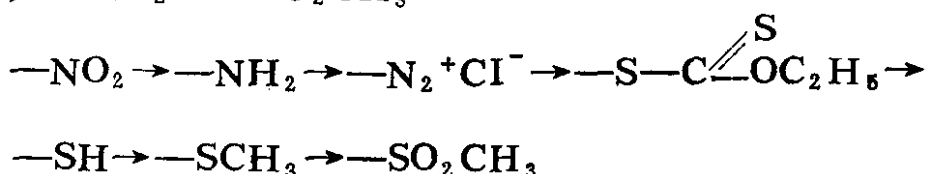
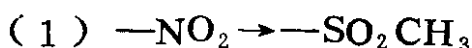


早先生产甲砒霉素是用氯霉素的中间物 D-氨基物为起始原料，比较它们的结构，

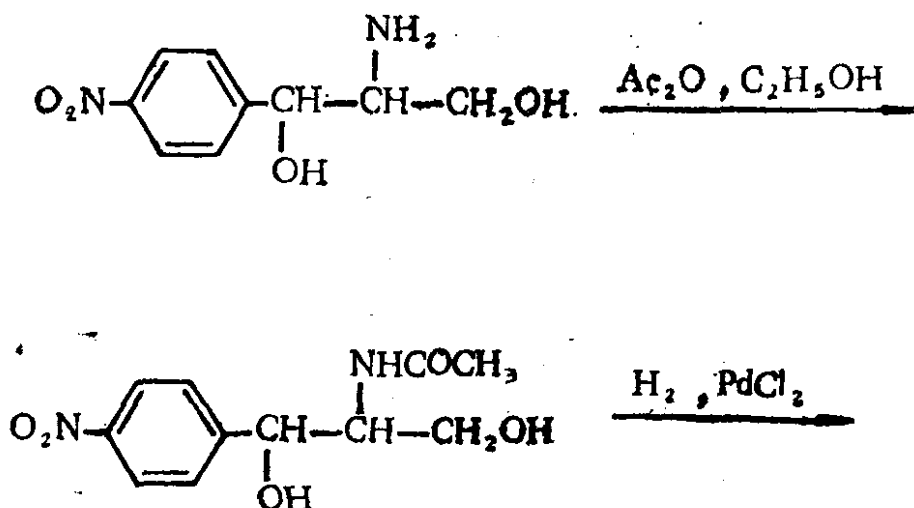


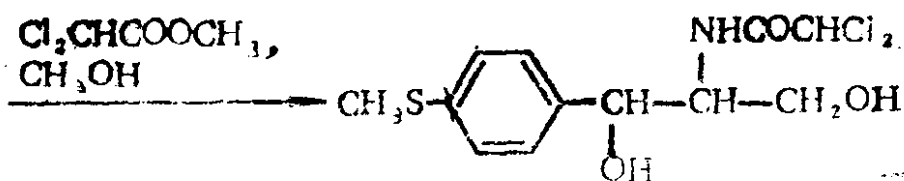
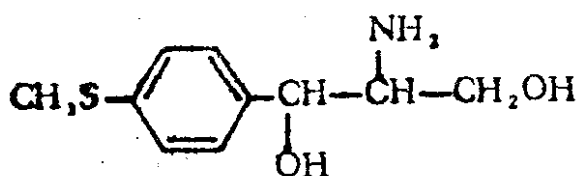
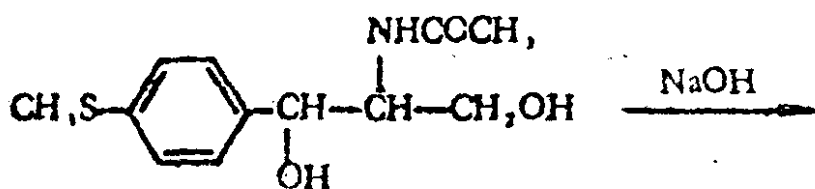
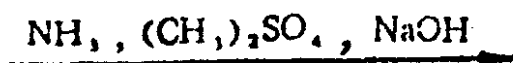
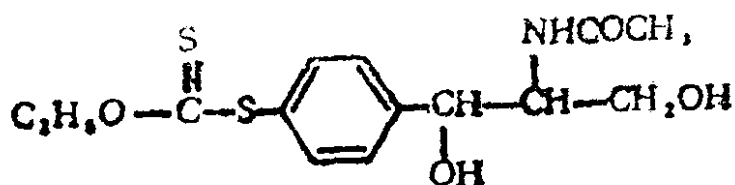
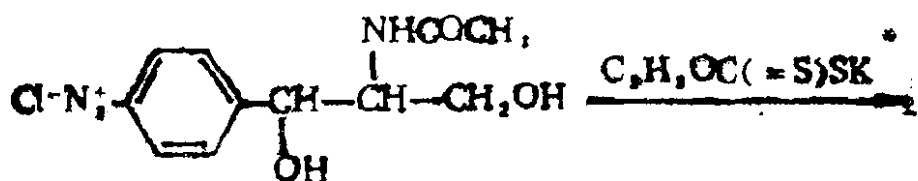
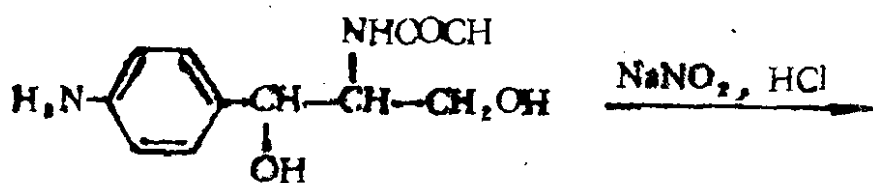


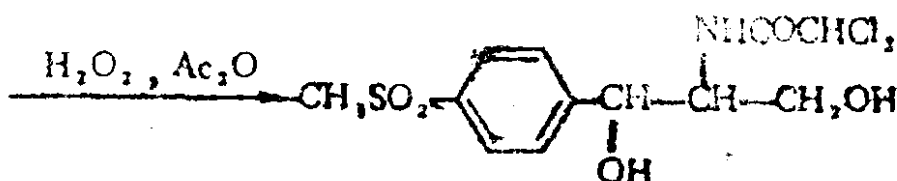
可以看出，由氨基物制备甲砒霉素需要完成下列两个转变：



但实际上，问题要复杂得多。当氨基物中的硝基还原成氨基后，分子中含有一个芳族和一个脂族的氨基，在以亚硝酸重氮化芳族氨基时，脂族氨基将被破坏，需要先将它转变为不被破坏的乙酰胺基。因此，生产上使用了下列的路线：

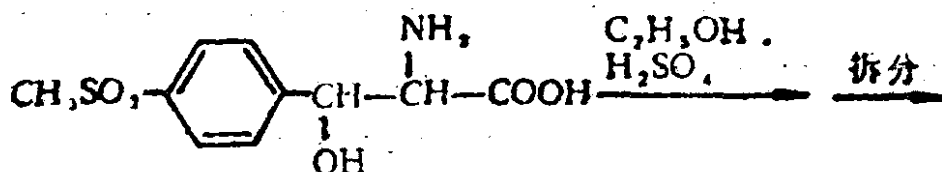
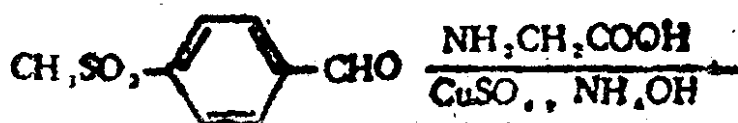
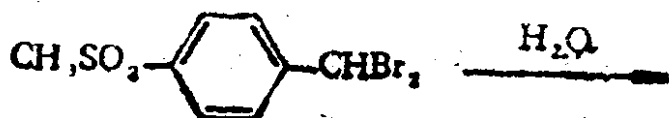
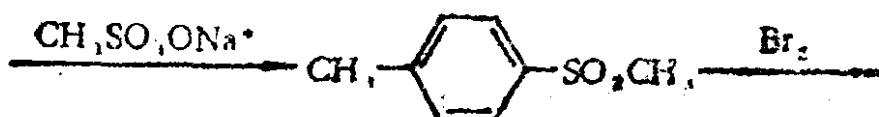
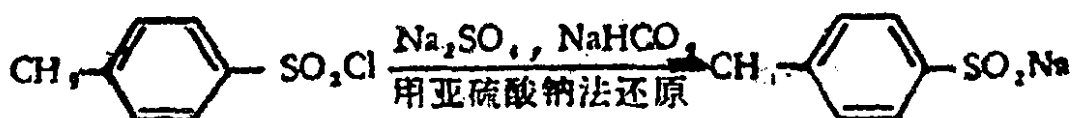




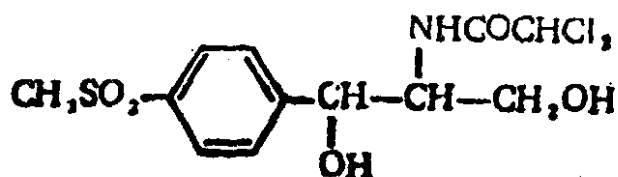
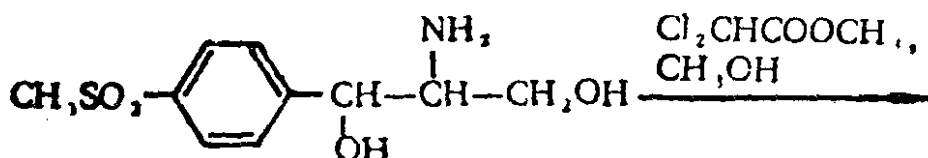
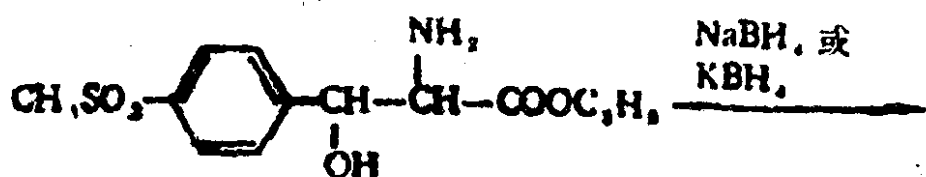


由于氯霉素D-氨基物的价格每公斤120元，因而按上述工艺制备的甲砒霉素成本，每公斤在300元以上。

其后研究成功以对-甲苯磺酰氯为起始原料的新工艺，对-甲苯磺酰氯每公斤的价格在6~7元，制得的甲砒霉素成本，每公斤可在100元左右。这样，就为甲砒霉素的广泛应用创造了条件。具体的工艺路线如下：



• $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{ONa}$ 为维生素B₁生产中的副产品，用来代替 $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ 。

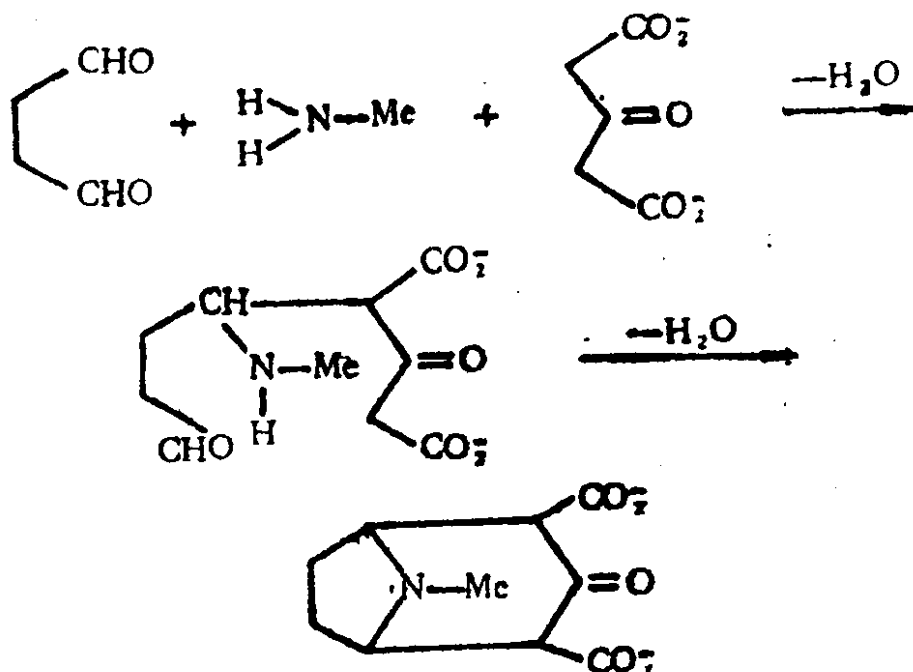


第二节 关键反应决定路线的水平

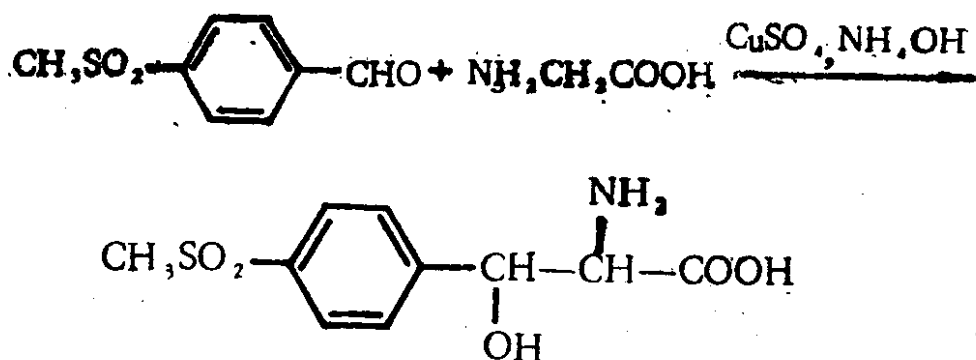
路线是由反应组成的。虽然组成路线的每个反应都是不可缺的,但这并不意味着它们具有同等的重要性。在路线中会有一个反应(或由几个反应完成的一个转变)比其他反应对全局起着更大的作用。这种起关键作用的反应(称为关键反应)如果选择得当,合成效率就可以大大提高。

对关键反应的“威力”,可以通过对上面两例中新路线的分析,获得深刻的印象。

在第一例中,只进行了两步同样的反应,就由丁二醛、甲胺、丙酮二羧酸钙构成了颠茄酮的分子骨架!须知它是一个含有氮桥的七碳原子环!



在第二例中，合成 β -对-甲磺酰苯基- β -羟基- α -氨基丙酸时，只用了一步反应，就直接引入了合成甲砒霉素分子所需要的 $-\text{OH}$ 和 $-\text{NH}_2$ 基，间接引入了所需要的 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 基 ($-\text{COOH} \rightarrow -\text{CH}_2\text{OH}$)，这不仅是“一举两得”，而竟是“一举三得”了！



在这里，我们不妨考验一下自己，如果当初是由我们来完成这些合成，是否也有可能做出同样的选择？这个问题看