

YOUJI HECHENG

[英]斯图尔特·沃伦著
丁新腾 译

有机合成

· 切断法探讨 ·

上海科学技术文献出版社

有 机 合 成

· 切断法探讨 ·

[英] 斯图尔特·沃伦 著
丁新腾 译

上海科学技术文献出版社

内 容 简 介

本书旨在培养读者自行设计有机合成之能力。

全书共分四十章。对合成子和切断法的概念作了详细介绍，并通过实例引导读者运用切断法对目标分子进行分析以求得出合理之起始原料，从而学会设计合成路线时所需之战略和方法。

全书所举实例面广量多。有关天然产物、药物、香料、食用香精、抗生素、信息素等方面的实例尤为丰富，并均附有合成步骤之参考文献，因而很有实用价值。

本书可供高等院校化学、化工系有关专业作为教学用书，也可供从事有机合成工作的广大科技人员参考。

有 机 合 成

· 切断法探讨 ·

〔英〕斯图尔特·沃伦 著

丁新腾 译

上海科学技术文献出版社出版
(上海市武康路2号)

新华书店上海发行所发行
上海商务印刷厂印刷

开本 787×1092 1/32 印张 14.5 字数 350,000

1986年1月第1版 1986年1月第1次印刷

印数: 1—3,000

书号: 13192·79 定价: 2.65元

《科技新书目》106-230

译 者 的 话

有机合成在化学、生物、药物等诸多学科乃至国民经济中的重要性已为众所周知，毋庸赘述。现今国内外高等院校中的化学、化工专业无不将有机合成列为重要课程。

学生在解决具体有机合成问题时，不仅需要熟悉众多的有机反应及其机理，更重要的是必须具备准确分析目标分子，精心选择合成路线，灵活运用反应的能力。而这种能力正是很多学生感到缺乏而亟须予以提高的。解决这一问题的一个有效途径是学习有机合成设计。

自1964年Corey(J. A. C. S., 1964, **84**, 478)首创用合成子和切断法研究合成设计以来，引起各国化学家的极大兴趣和重视并已取得很大发展，现今已有人尝试用电子计算机来设计有机合成，可见其进展之迅速。

本书是一本专门讨论有机合成设计的教材，在目前寥寥无几的这类教材中可算是一本内容丰富、格局新颖、笔调简洁的好书。它以合成子概念和切断法为基础，系统地介绍运用这些概念和方法对目标分子进行解剖、分析的一整套逻辑思维方法，借以培养学生自行设计合成的能力。本书可与著者以往出版的那本习题解答式的教程(“有机合成设计”，中译本已由上海科学技术文献出版社出版，1981年6月)配合使用，读者定能从两者中得益非浅。

本书原稿在1976至1981年期间一直作为剑桥大学二年级有机合成讲座之教材，几经修改和整理后，于1982年正式出版。

可以认为,本书是一本经过长期试用和考验的成熟教材。此外,书中所举实例面广量多,举凡天然产物、药物、香料、杀虫剂、食用香精、农业化学品以及信息素等等,搜罗极丰,几乎无所不包。对于重要理论和每一合成实例均附参考文献,共计近五百篇。

因此,本书不仅可作为有机化学专业大学生、研究生之教学用书,对职业有机化学家来说也不失为是一本颇有实用价值之参考书。

译者希望并相信中译本会对学习和从事研究有机合成的同志有所帮助。对于译文中可能存在的错误和缺点,欢迎惠予批评指正。

丁新腾

1984年8月于复旦大学

序

本书是为支持由我和 Jim Staunton 所筹划的有机合成讲座而编写的。这个讲座,我的习题解答式的教程^[1],以及目前这本更为详尽的教科书的宗旨都是为了帮助学生自行设计有机合成。

我要感谢曾经帮助我将原始想法演变成这本书的所有人们——我的同事们,尤其是 Jim Staunton 和 Ted McDonald, 1976 年至 1981 年期间的二年级学生和我的科研小组成员。我要特别感谢 Denis Marrian, 他通读并修改了底稿的许多改写本,提出了许多创造性建议,核对了所有文献。他的热心帮助广泛地促进了编写计划的持续向前进展。

斯图尔特·沃伦
1981 年于剑桥大学

目 录

导论	(1)
第一章 切断法	(3)
第二章 基本原理: 芳族化合物的合成法	(9)
第三章 战略 I: 次序先后问题	(21)
第四章 一基团 C—X 切断	(33)
第五章 战略 II: 化学选择性	(42)
第六章 二基团 C—X 切断	(50)
第七章 战略 III: 极性的颠倒, 环化反应, 战略小结	(62)
第八章 胺的合成	(72)
第九章 战略 IV: 保护基	(79)
第十章 一基团 C—C 切断 I: 醇	(88)
第十一章 综合性战略 A: 切断之选择	(101)
第十二章 战略 V: 立体选择性 A	(109)
第十三章 一基团 C—C 切断 II: 羰基化合物	(124)
第十四章 战略 VI: 区域选择性	(133)
第十五章 烯烃的合成	(139)
第十六章 战略 VII: 炔烃的利用	(148)
第十七章 二基团切断 I: 狄尔斯-阿德耳反应	(155)
第十八章 战略 VIII: 羰基缩合反应导论	(164)
第十九章 二基团切断 II: 1, 3-二官能团化合物和 α , β -不饱和羰基化合物	(169)
第二十章 战略 IX: 羰基缩合反应中的控制	(179)

第二十一章	二基团切断 III: 1, 5-二官能团化合物, 迈克尔加成和 Robinson 成环反应 ……(201)
第二十二章	战略 X: 脂族硝基化合物在合成中的应用…(212)
第二十三章	二基团切断 IV: 1, 2-二官能团化合物…(219)
第二十四章	战略 XI: 用于合成中的游离基反应。 FGA 及其颠倒……………(232)
第二十五章	二基团切断 V: 1, 4-二官能团化合物 ……(246)
第二十六章	战略 XII: 重接 ……(256)
第二十七章	二基团切断 VI: 1, 6-二官能团化合物…(263)
第二十八章	综合性战略 B: 羰基切断的战略……………(270)
✓ 第二十九章	<u>战略 XIII: 环合成法导论。饱和杂环</u> …(283)
第三十章	三元环 ……(296)
✓ 第三十一章	<u>战略 XIV: 合成中的重排反应</u> ……(305)
第三十二章	四元环: 有机合成中的光化学 ……(315)
第三十三章	战略 XV: 烯酮在合成中的利用 ……(323)
第三十四章	五元环 ……(328)
第三十五章	战略 XVI: 合成中的周环重排反应。 制备五元环的特殊方法 ……(334)
✓ 第三十六章	<u>六元环</u> ……(346)
第三十七章	综合性战略 C: 合成环的战略 ……(357)
第三十八章	战略 XVII: 立体选择性 B ……(374)
第三十九章	芳族杂环化合物 ……(389)
第四十章	综合性战略 D: 高级战略 ……(413)
	综合参考文献 ……(439)
	参考文献 ……(440)
	缩写注释及索引 ……(454)
	合成设计方法小结

设计一个合成的例行程序.....	(6)
切断法中所用的术语	(20)
战略小结	(68)
指导优良切断的准则.....表 11.2	(108)
羰基战略小结.....	(282)
重排战略小结.....	(314)

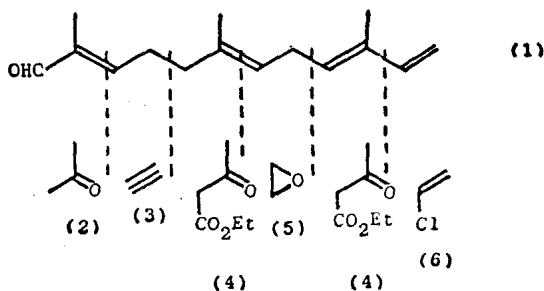
表格 一 览

表 2.1	用于芳族化合物合成的一碳亲电试剂	(14)
表 2.2	用于芳族亲电取代反应的试剂	(14)
表 2.3	经由官能团互换而引入芳族侧链	(15)
表 2.4	某些经由重氮盐的亲核取代反应而制得的芳族化合物	(17)
表 3.1	芳族亲电取代反应中的定位和活化作用	(32)
表 4.1	羧酸衍生物的活泼性等级	(34)
表 4.2	由醇衍生的脂族化合物	(37)
表 7.1	1, <i>n</i> -diX 合成的合成子	(63)
表 9.1	保护基	(81)
表 10.1	一基团 C—C 切断	(88)
表 10.2	使醇氧化成醛和酮的氧化剂	(92)
表 10.3	从醇衍生的化合物	(98)
表 11.1	某些易于获得的脂族起始原料	(106)
表 11.2	指导优良切断的准则	(108)
表 12.1	立体专一反应	(115)
表 18.1	自然的或合乎逻辑的合成子	(166)
表 18.2	碳素酸和用来使其电离的碱	(167)
表 20.1	羰基化合物的活性	(180)
表 23.1	烯烃作为 1, 2- 二官能团化合物之来源	(234)
表 23.2	某些易得的 1, 2- 二官能团化合物	(230)
表 24.1	官能团的除去	(243)
表 25.1	某些易得的 1, 4- 二官能团化合物	(252)
表 26.1	双键开裂法	(256)
表 29.1	影响成环的因素	(284)
表 29.2	某些易得的含两个杂原子的试剂	(289)
表 38.1	立体专一反应	(374)
表 38.2	sp^2 几何结构的控制	(376)
表 40.1	可用一种极易获得的起始原料作为其合成设计之出发点的某些分子	(429)
表 40.2	某些极易获得的起始原料	(430)
表 40.3	可以通过简单路线从其它廉价化合物制得的起始原料	(432)

导 论

在全世界的几乎每个有机实验室中，化学家都在进行化合物的合成工作。工业化学家在合成药物、高聚物(塑料)、杀虫剂、染料、食用色素和食用香精、香料、去垢剂、消毒剂等等。科研化学家在合成结构不确定的天然产物、供探讨机理用的化合物、化学和生物过程中的可能的中间体、供大众医疗用的成千上万种的有效药物以及甚至其本身对有机合成可能有用的化合物。在进行这些合成之前和进行这些合成的过程中，一组组化学家围坐在黑板旁或一迭迭纸头旁筹划着他们将要从事的工作。他们把可行的路线都画出来，加以评判、修改或充实，直至作出决定为止。他们将计划进行尝试，当烧瓶中的化合物的行为表明与意料中的行为不同时，计划就得重新修改，直至最后获得成功为止。

本书的目的在于向你指明怎样制订这种计划：帮助你学会在有机合成中运用切断法或合成子法。这是一种分析用的方法：我们从欲待合成的分子(即目标分子)出发，用一系列切断将



其解体，使之成为种种办得到的原料。我们将在本书的最末一章中讨论天然产物 α -甜橙醛(1)的合成，并要推导出一条使用五种易得的不同起始原料(2~6)的路线。

谁也无法一见 α -甜橙醛的结构就能立刻把这五种起始原料都写出来。我们只有在运用多种切断法进行冗长的分析之后才能写出这些原料。本书要向你讲述从简单分子出发进展到诸如 α -甜橙醛那样的分子的系统性分析方法。

我们把有关种种切断法类型的各章与有关合成战略的各章交替地进行讲授，旨在使讲授能得到更广泛的前后联系。我们把异常重要的讲述综合性战略的四个章分四处插入上述方案中，这四章就是第十一章，第二十八章，第三十七章和第四十章。如果你是位学生，你可能需要阅读所有各章，尽管你会发现开头所看到的都是非常熟悉的化学。如果你是位职业化学家，你会觉得开头的指导性的几章都是基础性的。不过，我希望这样做是值得的，因为它们与早期讲述战略的章节有联系。

鉴于本书不是一本普通有机化学教材，我暂且把读者假定为具有大约第一年有机化学基础知识的水平。如果你对某个特定反应不了解，可求助于普通教科书。我已试图将反应机理给以恰如其份的足够阐明，使你有能力把它用在合成之中。

与这本主教材配套的是一本辅助练习册，内中有供每章使用的经过核实的例子、习题及其解答。设计有机合成是一门艺术，只能从训练和实践中学会它。随着课程的进展，你应试着去做辅助练习册中的习题，以便发现你是否把每章都弄懂了，这样做是非常重要的。我的那本习题解答式的教材^[1]的核心部分会对你有所帮助：该书中的实例与本书所举实例基本上是不同的。

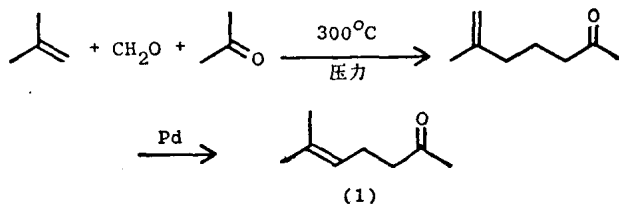
第一章中我们要考察一些业已圆满完成的合成，借此揭开序幕。从第二章起，就开始一系列严谨的训练了。

第一章

切断法

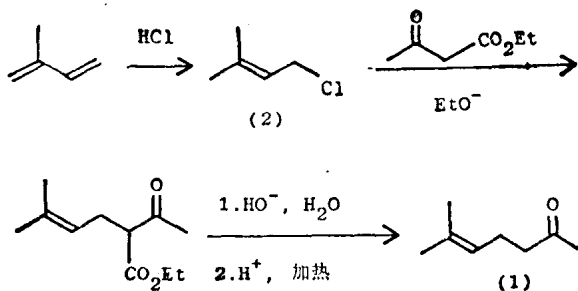
本书旨在帮助你自行设计合成而不着重于讲述他人所设计的合成。但书中仍然包括许多他人工作的实例，因为在任何书里借助例题学习知识始终是最重要的。本章先展示一下以后要发生的情景，以便让你不必过多关心合成的细节而要着重关心合成之通法。

酮(1)是个从廉价起始原料成吨地生产的重要工业化学品^[2]，并被用于合成维生素 A 和某些食用香精和香料。

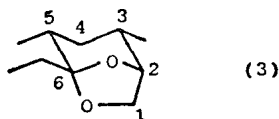


高压、高温在实验室中均感不便，而采用(2)为中间体的路线虽然长些但却较为简单^[3]。这条路线还算较短，使用的是廉价起始原料，而且每步给出高产率。

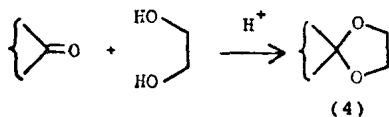
化学家怎样选择这些路线呢？通向这个只含八个碳原子的简单分子(1)的途径多半是凭对可靠反应和反应机理的全面了解而找到的，不是靠一步一步的分析。即使采用分析的办法去做，对反应和机理的全面了解仍然极其重要，因为合成主要是已知反应在未知物分子上的应用。



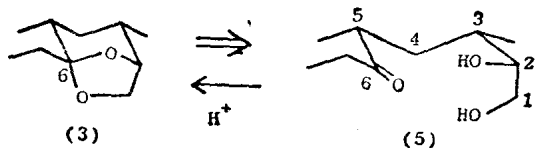
下一个目标分子(TM)(3)的合成就很难用同样方法来设计了。它的复杂性较大,需要一种更为高级的方法。摩梯斯曲里汀(Multistriatin)(3)是欧洲榆小蠹的信息素之一。当未交配过的雌性蠹虫发现一个丰富的食物来源(榆树)时,就释放出这种挥发性化合物,招来带有能引起荷兰榆树病的真菌的雄虫,榆树即被感染,随之很快死亡。



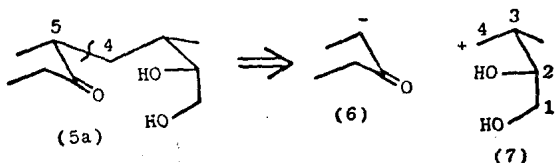
(3)应该可以用来诱捕这种甲虫,从而防止这种病害的扩散,但不能指望从甲虫身上分离出可供实际使用的数量。需用合成法加以制取。在分析(3)的合成时,我们发现C6有两根单键与氧原子相连,这样我们就认出了一个缩醛官能团。缩醛(4)可用可靠的反应由羰基化合物和醇制得。



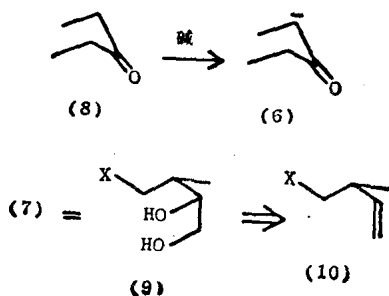
如果我们从后向前倒推,使用 \Rightarrow 来表示一个反的合成步骤,这样我们就发现(5)可作为制取欲得的缩醛(3)的中间体。



为了制取(5)，我们无疑需用 C—O 单键把两个较简单的碎片连接起来使之成为一个分子。但用哪个单键来连接呢？C4—O5 是个良好的抉择，因为它把一个对称酮(6)与分子的其余部分连接了起来。我们于是可以把这个键(5a)切断，横跨该键写上标记 \diagdown ，并用上符号 \Rightarrow 。在写出碎片之前，我们应考虑到相当于这一切断的合成步骤。(6)中的羰基应能使负碳离子稳定，因此，为使离子反应得以发生，(7)应是个正碳离子。

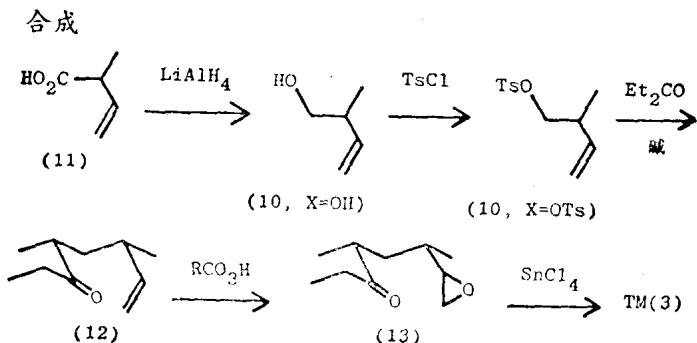


负离子(6)可由酮(8)和碱反应而得，但在(7)的 C4 处的正离子则找不到一个简单办法加以制取。解决的办法是在 C4 处接上一个良好的离去基团，从而得到(9) (X=Br, 等等)，以作为一个完整的碎片。



酮(8)易于获得,但(9)则须自制。我们应再次认出(9)含有1, 2-二醇官能团,后者系由烯烃(10)羟基化而得,羟基化是个已知且可靠的反应。

有个化学家小组^[4],他们在设计这一合成时决定采用醇(10),因为(10)已可由酸(11)制得,他们还决定用对甲苯磺酸根为离去基团。现在可把这一合成写成向前推进的形式了。在实施这一合成时,他们用过酸使(12)环氧化*,并发现环氧化物(13)用路易斯(Lewis)酸处理时能直接生成(3)。



设计一个合成的例程序

1. 分析

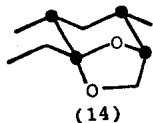
- 认出目标分子中的官能团。
- 用相当于已知和可靠的反应进行切断。
- 必要时重复进行切断以便到达易于取得的起始原料。

2. 合成

- 根据分析写出合成计划,加进试剂和条件。
- 根据实验室中所遇到的失败和成功,修改计划。

* 原文误为羟基化(hydroxylated)——译注。

我们要把这套常规程序贯穿于全书之中。



刚才所述的目标分子(3)的合成中有个大毛病:未曾设法控制四个手性中心(14中的·)的立体化学,结果得到的是各种异构体的混合物。只有天然的异构体(14)才能招引蠹虫,为此现已设计出(3)的一套立体选择性的合成法(见第十二章)。因此,为使一个有机化学家能有效地设计合成,我们必须在应该具备的主要背景性知识的清单中加上立体化学这一项。这张清单现在应是:

1. 对各种反应机理的了解。
2. 运用各种可靠反应的知识。
3. 某些化合物是易于获得的,必须有这方面的鉴别能力。
4. 对立体化学的了解。

本书将向你指明,应该怎样用以前曾陈述过的基本方案,把这些背景性知识应用于有机合成之中。如果感到自己的背景性知识薄弱,用不着为此而忧虑。所有这四个方面(以上的1~4)在每章中都要进行讨论,如果合宜的话。这样,你的背景性知识势必会持续增进。

欧洲榆小蠹所释放的信息素混合物中有三种化合物:即化合物(14),醇(15),还有 α -枯宾(α -cubebene)(16)。我们要首先考察象(15)那样的简单分子,进而考察天然的摩梯斯曲里

