



[英] S. 特纳 著

21.3 有机合成设计

化学工业出版社

有机合成设计

〔英〕S·特纳 著

罗宣德 译

化学工业出版社

Stephen Turner
The Design of Organic Syntheses
Elsevier Scientific Publishing Company, 1976

有机合成设计

罗宣德 译
沈家祥 校

责任编辑：张智德
封面设计：季玉芳

*

化学工业出版社出版

(北京和平里七区十六号楼)

化学工业出版社印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

*

开本 $787 \times 1092^{1/32}$ 印张 6 字数130千字印数 1-6,500
1984年 6 月北京第 1 版1984年 6 月北京第 1 次印刷
统一书号15063·3601定价0.65元

内 容 提 要

本书作者从工业有机合成化学家的观点，系统地叙述了现代有机合成设计的理论和实践。主要内容包括：有机合成的发展历史，理想的合成，复杂合成设计的策略，立体控制的应用，合成树的选定，以及各种反应的实际操作问题。最后以前列腺素合成中的杰出技巧为例，进一步讨论了合成设计的观点。全书内容简明扼要，浅显易懂。

本书可供高等学校有机化学、药物化学等专业师生参考，也可供从事其他精细有机合成工作的研究人员和工程技术人员参考。

译 序

有机化学发端于人们对天然物质的分析研究。在十九世纪中叶，结构理论的阐明大大促进了化学合成的发展：合成染料出现了，随之而来的是化学合成药物。先是由于合成水平不高，在合成天然物质的过程中，总是以简化分子为方向，企图找出具有生物活性的基本结构。进入二十世纪以来，天然物化学的不断进展，以及维生素、激素、抗生素等类强生物活性物质的相继出现，促使人们更多地重视化学结构和生物活性间关系的研究。按改善生物活性的需要来改造化学结构——**分子剪裁**——对有机合成技术和理论都提出了难度更高的要求。

一般说来，**合成**总是作为**分析**的对立物而存在的。在有机化学的范畴内，**分析**是认识自然的手段，而**合成**才是改造自然的手段。自本世纪三十年代以来，分析方面的进展是令人眼花缭乱的。各种色谱分离方法的自动化和应用，各种波谱、质谱和X-射线衍射方法的自动化和应用，几乎使有机化学完全改变了面貌。与之相平行，在合成方面的进展也是惊人的。二十多年来新有机合成试剂大量涌现，使得许多从前难于实现的化学反应得以在远为温和的条件下进行。特殊试剂在特定条件下的运用能产生各种反应专一性、位置专一性和立体专一性的效果。然而总其成的，却是有机合成设计的系统化，这就是本书原著的主要内容，值得每一位从事有机合成的工作者认真阅读和考虑的。

不过我还是不能忘怀前不久逝世的著名的有机合成家 R. B. Woodward 所说：“在有机合成工作中有鼓舞，有冒险，也有挑战，其中还可能有巨大的艺术”^{*}。有机合成的发展至今还远未达到数理学科所要求的严密程度。回顾建国以来我们自己工作中的经验教训，对此感触尤深。现在实现“四化”的目标已定，亟须我们有机合成工作者用建设社会主义的大无畏精神来鼓舞我们自己，不避艰险，迎接挑战，发扬风格，不断为实现我们的理想而努力奋斗。相信仔细阅读这本书之后，将对做好这方面的工作有所裨益。

沈家祥

一九八二年二月一日，北京

^{*} 引自 R. B. Woodward in perspectives in Organic Chemistry, Ed. by A. R. Todd, Interscience Publishers, Inc., New York, N. Y., 1956.

译者的话

可以说有机合成至今仍然处在经验阶段，有机合成化学家所熟悉的通常还只是一些杰出的合成事例，如有名的 Robinson 托品合成法，Woodward 的叶绿素合成法以及维生素 B₁₂ 合成法等。这些巨大成就的取得很大程度上决定于这些科学家的丰富经验和创造性才智。所以在 1956 年 Woodward 曾把有机合成称为艺术。长期以来在有机合成上，特别是对天然复杂分子的合成上积累了丰富的经验。近十年来，又发展了有机合成设计，其任务是寻找合成一个化合物的最佳方法，探索一些设计合成路线的理论和策略。S. Turner 的这本书就是从思想方法上总结了这方面的工作。正如他在序言中所说，“把有机化学家在化学合成上的各种思路汇集起来”。这一类的书并不多见，Turner 作了很好的探索。

译者几年前因工作关系接触到这本书，并对之产生了浓厚的兴趣。感到有机合成设计的研究会大大提高我们对合成路线选择的目的性，会提高工作的效率。特别是对比较复杂的分子的合成尤为重要。这本书的原著虽然是 1976 年出版的，但对国内读者仍有很大的参考价值，特别是它叙述简明扼要、较为通俗易懂，对教学、科研和工业生产都很有用。

译者自感专业和文字水平都很差。在沈家祥总工程师的鼓励下译成此书。沈总工程师对译文作了认真校阅，纠正了译稿中的许多错误，使译者深受教益，对此深表感谢。胡圣

榆同志阅读了译稿，提出了若干修改意见。在此，我对他们表示衷心的感谢。

书中的专门名词，均据国内通用的词典进行翻译。一些有机合成设计方面的专门名词，国内尚无大家认可的译名，则由译者拟定。如Synthon译为“合成节”，Disconnection和Reconnection分别译成“解接”和“重接”等。

译者水平有限，译稿中的错误之处敬希读者批评指正。

罗宣德

1982.11.于北京

序 言

这本书从现代合成设计方案的角度出发，把有机化学家在化学合成上的各种思路汇集起来写成的。我希望在材料的取舍上能对高年级大学生和研究工作者有用；并使战斗在学科前沿的人也能找到一两点有启发性的东西。我没有打算把它写成综述或者是参考书，而是希望写成一本可读的、介绍合成化学各个方面的书。对此将由读者作出评价。

无论哪一位作者在论述有机合成设计时都必然会从哈佛大学E. J. Corey教授的著作开始。Corey教授有关这方面的几篇文章，包括了使用电子计算机进行设计，在这里无须多述。时间将会证明，这些文章达到了很高的科学水平。我在这本书中叙述力求简明扼要，以期普通化学工作者也能使用。此外，还尽力避免使用太多的专门术语。合成设计原理的阐明对化学是一个非常重大的贡献。它提供了一种规范，可借以考察化学工作者的实践活动，由此而引起的这门学科的系统化将导致未来的新发展。

本书开始写作于原料便宜和经济稳定的年代，而完成于教学、科研和企业都不稳定的时期。为此，从事科研的化学工作者要像会计师那样认真地考虑经济问题。不过，我还是持谨慎的乐观主义。当今的世界首先要求在若干基本方面得到满足，它们与食品、健康和原料有关，而不是汽车和彩色电视。有机化学是起作用的，而且这种作用日趋微妙。对于新发现的杀虫剂、植物激素和医药品，乃至对某些海洋生物

能从极稀的海水中浓缩矿物质这类事情都是众所周知的，无须多言（这方面，读者可以阅读 Kennedy 等写的引人入胜的文章，见 *Nature*, 1964, 203, 1110）。除此之外还有许多别的领域，有机合成都要在未来的年代里起关键性作用。归根到底，需要就是发明之母。

显然，本书中的观点是我自己的，希望高明的人会原谅我对有机合成历史的看法。我省去了作者索引，觉得用途有限；就是在普通索引中也只收入了几个著名的人名。对本书写作过程中不断出现的新文献，尤其是从书中的观点来看，读起来十分有趣。例如：多聚物被用来与光敏剂结合，使之在反应终了时易于除去 (E. C. Blossey and D. C. Neckers, *Tetrahedron Letters*, 1974, 323)；被用来作为二醇的保护基 (J. M. J. Frechet and G. Pelle, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1975, 225)；并被用来作为不溶性氧化剂，等等 (Peracid, K. Hirao *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.*, 1974, 22, 2757； $-\text{CH}_2\text{OH} \longrightarrow -\text{CHO}$, G. A. Crosby, N. M. Weinshenker and H. S. Uh, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1975, 97, 2232)。使用食油假单胞菌 *Pseudomonas oleovorans* 实现了辛二烯的立体选择性氧化反应，得到了旋光体纯度大于80%的一元环氧化物 (S. W. May and R. D. Schwartz, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1974, 96, 4031)。Hajos 和 Parrish 发表了一篇甾族化合物中间体不对称合成的详尽论文（见第七章）(*J. Org. Chem.*, 1974, 39, 1615；see also J. Ruppert *et al.*, *Chem. Ber.*, 1973, 106, 3636)，并且有了一个用手征性离去基团达成的不对称诱导的例子 (P. G. Duggan and W. S. Murphy, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1974, 263)。对于羟基作为定向基团在立体控制中

的应用也已有了讨论 (L. E. Overman and C. B. Campbell, *J. Org. Chem.*, 1974, 39, 1474)。在遥致功能化方面 (见第十一章), Breslow及其同事们设计出一条可的松合成路线 (*J. Am. Chem. Soc.*, 1974, 96, 6792)。最后,再回到 Corey 教授以及用电子计算机辅助的合成路线上来。Corey 教授发表了靶分子解析的前向多步探索程序 (*J. Amer. Chem. Soc.*, 1974, 96, 7724), 而 W. Todd Wipke 则考察了立体化学的表达问题 (*J. Amer. Chem. Soc.*, 1974, 96, 4825)。生物碱 Porantherine 简洁合成方法的建立, 是说明应用电子计算机的一个实例 (E. J. Corey and R. D. Balanson, *J. Am. Chem. Soc.*, 1974, 96, 6516)。还有 Corey 教授解决了羧基酸环化成大环内酯化合物的问题 (*J. Amer. Chem. Soc.*, 1974, 96, 5614; *ibid.*, 1975, 97, 653, 654); 使我对自己在第二章末尾表达的见解感到有趣。

我以极其愉快的心情感谢下列诸位人士对创作这本书的帮助。首先要感谢 D. C. Chapman 教授在建立最初接触方面的关键作用。我也要感谢 N. B. Chapman 教授允许我使用赫尔大学化学系的图书馆, Reckitt and Colman 公司情报服务社的 Cliff Carter 先生不断地提供前列腺素的文献, 以及 D. J. Schafer 博士对多肽化学方面的讨论。G. W. Kirby 教授和 I. G. Guest 博士校阅了本书的手稿, 我对他们花费的时间及帮助表示衷心的感谢。虽然如此, 如仍有不足之处均由作者个人负责。

最后, 我要感谢 P. A. Whittaker 夫人准确地打印了制版用稿。并借此机会感谢五年来在我领导的各研究项目中的成员: Margaret Spinner 夫人, Alan Smith 博士, Malcolm Myers 先生和 John Saville 先生, 他们的工作成果影响了我

的有机化学观点。

S. Turner

1975年7月于赫尔，Swanlad.

凡 例

参考文献，图表，合成路线图在每章分别编号；参考文献列在各章的末尾。

一切可能有对应异构体的结构图均指外消旋体，另有注明者除外。

目 录

序 言

第一章	引言—历史发展过程—理想的合成	1
第二章	合成的原因—合成的类型—靶分子	10
第三章	“明显的”合成设计——文献输入	27
第四章	复杂的合成设计	35
第五章	碳骨架的装配——功能基的运用	53
第六章	位置专一性控制因素	69
第七章	立体专一性控制因素——拆分——不对称合成	86
第八章	合成树的选定	107
第九章	各种反应的实际操作问题	113
第十章	前列腺素合成方法的解析	125
第十一章	展望	156
附 录	前列腺素类似物的合成法	165
索 引		

第一章 引言—历史发展过程—理想的合成

最早的有机化学是对易得的天然物质如树皮、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；生命系统本身就能制备各种各样性质的、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纯的化学物质。

事实上，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；在试管中合成这些物质则是不可能的。幸亏Wöhler在1828年偶然地把氰铵酸转变成了尿素，这才打破了“生命力”学说。可以说这个发现开创了人工合成的新纪元。

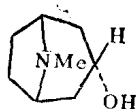
自那时起，在试管中制备有机物质的活动就与整个有机化学的发展紧密地联系在一起了。每当有机化学在理论和基础知识方面取得进展时，都可以发现合成起了作用。反之，新理论和新技术又引起合成的进一步发展。例如，合成帮助确定了异构体的数目及其结构，从而对Kekule早期的结构理论作出了贡献。另一方面，从奎宁实验式出发的推理使得Perkin提出合成奎宁的假设，而根据这个假设所作的努力又导致了合成染料的发现。

因此，从一开始合成就与整个有机化学紧密地联系在一起。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。十分清楚的是，在下述各个方面合成有着重要的作用。第一，合成能够提供自然界没有的物质，从而开辟了一个新颖的领域；第二，解决理论问题需要合成；第三，合成可以逻辑式地装配已确定了结构的分子。最初，后者主要用来确证复杂天然物质降解产物的结构；只是到了后来，对天然产物本身的合成才逐步变得重要起来。

试想一下，合成为何会成为有机化学的一个重要部分，而有机化学却没有停留在对易得天然物质的考察阶段，这是一个富有哲理的问题。上述的那些因素在这个转变中是重要的。另一个重要的原因是，自然界提供的是复杂的混合物，由于组成物的结构极其相似，要从其中分离出纯的物质很难，通常数量也很少；相反，人工合成却能制得易于分离的纯物质，且生产规模不受限制。

回顾一下历史，我们可以看到Wöhler 1828年首次发现了无需“生命力”介入便能得到的天然物质之后，有机合成发展所经历的一系列里程碑。其中第一个成就的得到就花费了几十年时间，拖延的原因是缺乏合理的有机分子结构理论。再者，为取得合成实践的基本经验并建立反应类型的基础工作也必须花费较长的时间。先是1859年 Kekule 完成了结构理论，随后丰富的知识也逐渐积累起来了，这样到1902年才取得了Willstätter的托品（I）合成的光辉成就。这一相当复杂的天然分子的装配成功是有机合成在经典时期的顶



(I)

峰。这是早期在实验室装配复杂天然物质的重要事件之一。
这一合成约有20个步骤，如图 I 所示^[1]。

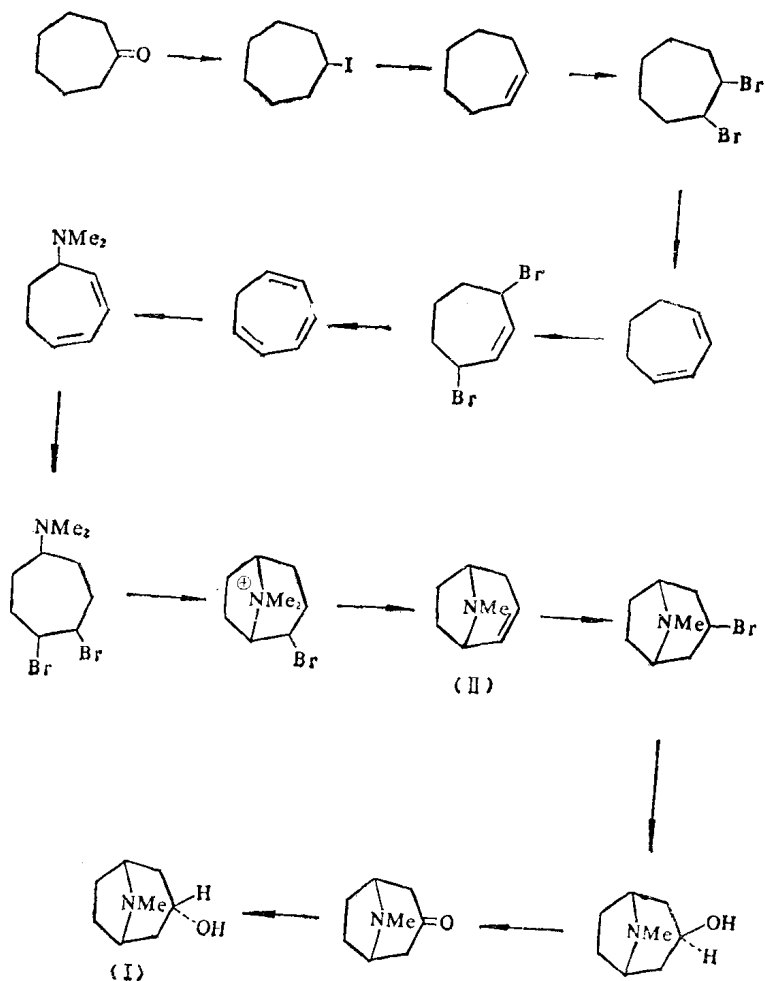


图 I