

科学版研究生教学丛书

现代有机合成化学

——选择性有机合成反应和复杂有机分子合成设计

(第二版)

吴毓林 姚祝军 胡泰山 编著



科学出版社

www.sciencep.com

科学版研究生教学丛书

现代有机合成化学

——选择性有机合成反应和复杂有机分子合成设计

(第二版)

吴毓林 姚祝军 胡泰山 编著

科学出版社

北京

内 容 简 介

本书共 13 章, 分别从有机合成中的选择性, 有机合成中的保护基, 潜在官能团, 不对称合成, 有机合成设计概论, 目标分子的考察, 反合成分析, 合成原料、砌块和手性源, 合成计划的考察和选择, 天然产物合成实例, 组合化学等方面全面论述了现代有机合成的核心问题——选择性问题和合成设计问题。

本书曾作为研究生教材在中国科学院上海有机化学研究所讲授 17 年, 期间曾 3 次修订, 现作为中国科学院研究生教材正式出版, 补充了大量最新的研究文献, 是一部非常好的适合高年级本科生和研究生层次的教材。

本书可供从事化学研究工作的大学高年级本科生、研究生、教师及广大的科研工作者参考。

图书在版编目 (CIP) 数据

现代有机合成化学——选择性有机合成反应和复杂有机分子合成设计/
吴毓林, 姚祝军, 胡泰山编著. —2 版. —北京: 科学出版社, 2006. 1
(科学版研究生教学丛书)
ISBN 7-03-016315-X

I. 现… II. ①吴… ②姚… ③胡… III. 有机合成-合成化学-研究生-教材 IV. O621.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2006) 第 112083 号

责任编辑: 胡华强 杨向萍 / 责任校对: 鲁 素
责任印制: 安春生 / 封面设计: 陈 敬

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

双青印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2001 年 7 月第 一 版 开本: B5 (720×1000)

2006 年 1 月第 二 版 印张: 28 1/2

2006 年 1 月第 5 次印刷 字数: 544 000

印数: 11 001—14 000

定价: 48.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换〈环伟〉)

序 1

《现代有机合成化学——选择性有机合成反应和复杂有机分子合成设计》一书作者吴毓林是中国科学院上海有机化学研究所研究员，从事有机合成研究工作 30 余年，在当前有机合成的前沿如甾体、萜类、前列腺素、白三烯等领域开展了创造性的工作，发表了大量高质量的论文。自 1984 年以来，吴毓林一直承担中国科学院上海有机化学研究所研究生有机合成课的教学工作，积累了丰富的经验。本书是他 30 余年来研究与教学工作两方面经验的结晶。

一般的有机合成教科书将重点放在官能团的转化和反应的类型方面。本书作者则把有机合成化学提高到一个新的高度，把重点放在选择性有机合成和复杂有机分子合成设计两个方面，这是当代有机合成化学的活跃点。有机合成化学发展到今天，选择性有机合成，尤其是不对称合成已成为有机化学家改造世界的有力手段，是国际上飞速发展的领域。复杂有机分子合成是有机化学高水平和艺术相结合，是有机化学发展到高层次的标志，本书对这方面的合成设计进行了系统的介绍，如反合成、合成原料、合成砌块和手性源等，并有天然产物合成的实例。由于作者有合成天然产物的丰富经验，所以整个写作有一定深度。

本书作为研究生的教材，可以把研究生领入一个有机合成的最前沿的领域；对于从事有机合成的研究工作者和工厂技术人员是一本很完备的参考书；对于科研人员和大学教师是一本再学习的好材料！

陆熙炎

中国科学院院士

中国科学院上海有机化学研究所研究员

2000 年 3 月

序 2

目前，国内可作为高等学校本科生教材使用的有机化学书籍已经出版了很多，但更高层次、更专门、可作为研究生（特别是博士生）教学用书的书籍还很少。有机合成是有机化学中一个重要领域，近年进展很快。一些结构复杂的有机化合物，特别是一些结构奇特的天然产物已经大量合成，一些合成难度很高的有机化合物也已经采用特色方法合成。这类化合物合成过程中往往采用技巧很高的方法，或应用高选择性的试剂，将这方面的经验与技巧很好地总结与系统地叙述，对培养高层次的有机化学人才将有很高的价值。

中国科学院上海有机化学研究所研究员吴毓林教授对研究生（特别是博士生）讲授高等有机化学课程已经十余年，编有讲义，并几经修改。最近，准备再一次补充近三年来的新文献资料，重新改写以供出版。这本书稿的特色包括：（1）内容很新，收集了近年有机化学的新进展；（2）合成方法特别重点叙述有机反应的选择性，包括化学选择性、区域选择性、立体选择性，这也正反映了复杂有机分子合成近年进展的特点；（3）阐明合成路线设计的一些原理与原则，包括合成计划的考察和选择；（4）列举了一些复杂天然产物的合成实例。

吴毓林教授与姚祝军博士从事有机化学科研多年，积累了很多经验，也发表了很多论文，也具有很高学术水平。特别是吴毓林教授多年主持生命有机化学国家重点实验室的工作，不但先后亲自成功地完成许多高难度的合成工作，还指导大量博士生与重点实验室客座人员进行复杂化合物的合成，因此不但通晓文献，而且颇具感性知识，写成的书稿将对研究生教学、专业人员进修、有机化学科技工作者参考有很大价值！

嵇汝运

中国科学院院士

中国科学院上海药物研究所研究员

2000年3月

第二版自序

本书自第一次正式出版以来虽经四次印刷，但也已全部售罄，为此科学出版社希望我们能加以修订再版。我们也深感有此职责，一是四年前交稿之际时间紧迫，基本上是将原来的讲义直接付印，因此内容上少叙述，多反应图式，而事后还发现分子结构式中尚有不少错误，十分汗颜；二是这四年来有机合成，特别是复杂有机分子、天然产物的全合成研究有了新的发展，作为一本研究生的教材，既要包括这一课程的基础知识，也应反映该领域的新进展，为此完全有必要对原书做较大的更新。按照这样的想法，2005年3月以来，在基本保持全书原有章节的前提下，对内容做了较多的更新和补充。

由于近期有机合成的材料极其丰富，无法一一领略，而我们本身的研究、教学工作又正值忙季，因此这次也只能从我们手头和感兴趣的材料中，做了一些选择、加工。我们也感到这次再版恐难尽如人意，希望读者能多多提出意见，指出错误，以便在重印和再版时加以改正。

吴毓林 姚祝军 胡泰山

2005年12月

第一版自序

有机合成是有机化学的中心，是有机化学家改造世界、创造未来最重要的手段，而复杂分子的合成或称多步合成则更是集中体现了有机合成的科学价值和当前的综合水平。有机合成从总体上讲涉及各种各样的单元反应，包括碳碳键的形成和官能团的转化，这也可称作有机合成反应方法学的问题，是有机合成的基础；另一方面则是如何将这些方法组合起来用于特定目标分子的合成，这时将面临一个复杂的多元体系，因此多元体系中合成反应的选择性问题以及合成路线的合理设计问题将成为最突出之点。

1984年根据有机化学专业研究生课程的要求，我们就复杂分子的合成编写了一份讲义，其中就突出了合成反应的选择性和合成路线的合理设计。之后于1988年印刷第二稿，仍保持了这一特色，但内容作了较多的补充和更新。自第二稿编写至今，已过去了12年之久，其间有机合成有了迅猛的发展。随着21世纪的到来，有机化学乃至化学和整个自然科学都将有新的发展和转折，尤其表现在学科的交叉和渗透。但是不论如何变化，复杂有机分子的合成仍将是一个十分活跃的领域。当然，在合成目标分子如何与生命科学、材料科学等的结合上将会有新的要求，在所使用的合成反应手段上，尤其是不对称反应的控制和生物技术的应用等方面将会有更显著的发展。为此，我们在1996年第三稿中力图确切反映近年来这些变化和进步，我们恢复了“不对称合成”一章以示内容的系统性和完整性。这次，我们还增加了“组合化学”一章，使读者对这一新生学科有所了解和认识。仍如第二稿序中提及的那样，由于我们水平和时间所限，编写上可能还有不少错误之处。另外所取材料较多是我们日常收集的，其中不少是我们自己研究课题兴趣所在，因此无疑将有较大的局限性。对此欢迎读者批评指正。

最后我们感谢这几年来用过这份讲义前三稿的研究生，他们在学习过程中提出了不少宝贵的意见。上海有机化学研究所各位研究生导师和研究生部这几年一直关心和支持着这份教材，这次公开出版也是他们鼓励的结果。这里，我们还要感谢陆熙炎院士和嵇汝运院士对本书出版的推荐以及中国科学院教育局出版基金对本书出版的支持。

吴毓林 姚祝军

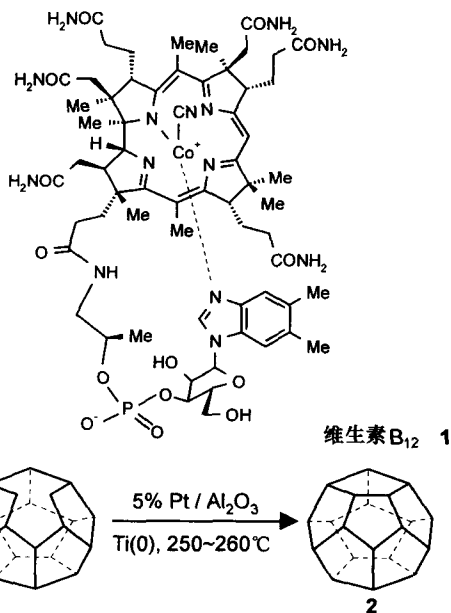
2000年6月于上海有机化学研究所

目 录

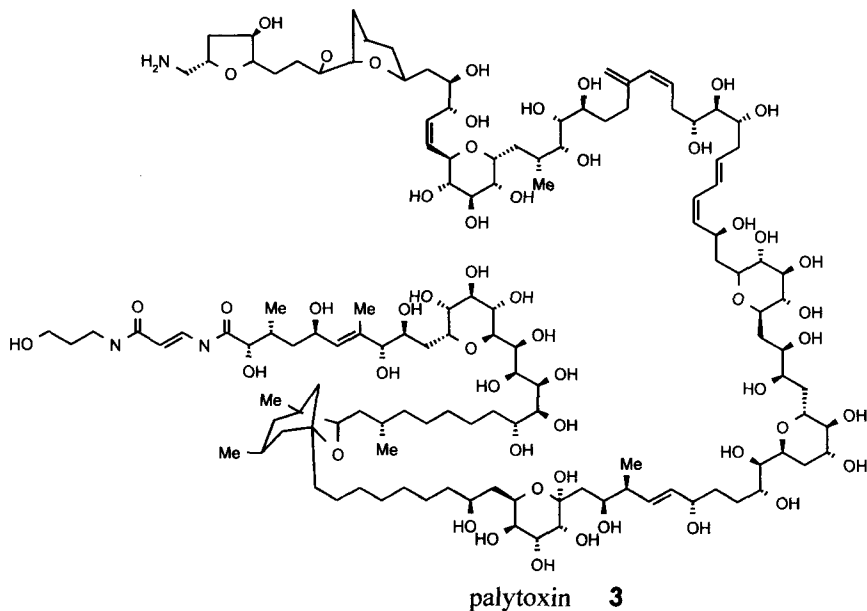
序 1	陆熙炎 (i)
序 2	嵇汝运 (iii)
第二版自序	(v)
第一版自序	(vii)
第 1 章 绪言	(1)
第 2 章 有机合成中的选择性	(6)
第 3 章 有机合成中的保护基	(27)
第 4 章 潜在官能团	(73)
第 5 章 不对称合成	(99)
第 6 章 有机合成设计概论	(184)
第 7 章 目标分子的考察	(198)
第 8 章 反合成分析	(218)
第 9 章 合成原料、砌块和手性源	(274)
第 10 章 合成计划的考察和选择	(303)
第 11 章 天然产物合成实例 (1) 二萜化合物 aphidicolin 的合成	(345)
第 12 章 天然产物合成实例 (2)	(363)
第 13 章 组合化学、分子多样性和类天然产物化学	(402)
附录 1 有机合成化学文献	(430)
附录 2 常用保护基一览表	(434)
附录 3 常用缩写语汇录	(437)

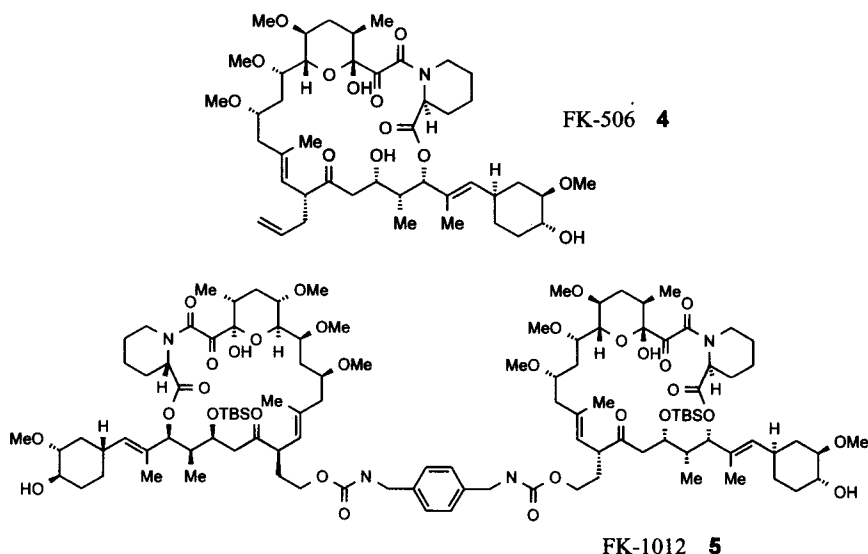
第 1 章 绪 言

自 1828 年德国科学家伍勒(Wöhler)合成尿素以来,170 多年间有机化学的发展逐渐形成了三个互相联系和依存的领域:一是天然产物的分离、鉴定和结构测定;二是物理有机化学;三是有机合成。有机合成是一个富有创造性的领域,它不仅要合成自然界含量稀少的有用化合物,也要合成自然界不存在的、新的有意义的化合物。有机合成的基石是各种类型的合成反应以及组合这些合成反应以获得目标化合物的合成设计及策略。目前,随着生命科学研究的推进,人们对许多生命过程、功能本质的认识已深入到分子水平;材料化学家也正在构想分子水平的器件,合成十分复杂和具有特定功能结构的有机分子已成为有机化学家们十分重要的课题。另外,分子结构理论也日趋进步,提出了一系列理论上可能存在的有机分子结构,这些结构的证实也有待于有机合成化学家的实践。近 20 年来,有机合成在这两方面都取得了辉煌的成就,有机合成大师的一些杰作也曾一度被誉为是一种艺术而相互传颂。前者如维生素 B₁₂ 1 的合成,两个实验室的 100 多位合成化学家在 Woodward 及 Eschenmoser^[1]领导下攻克了这一堡垒;后者如 Paquette 小组^[2]成功合成了结构上饶有兴趣的五角十二面烷 2(pentagonal dodecahedrane)。



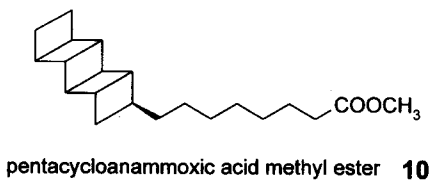
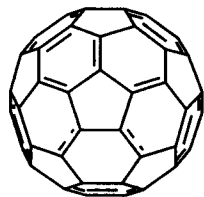
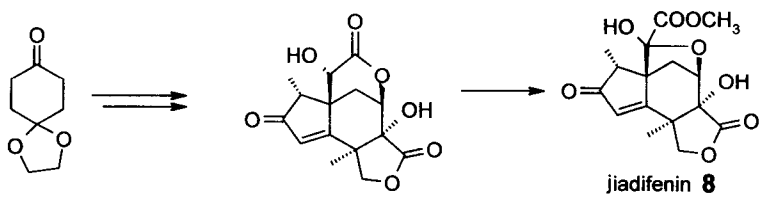
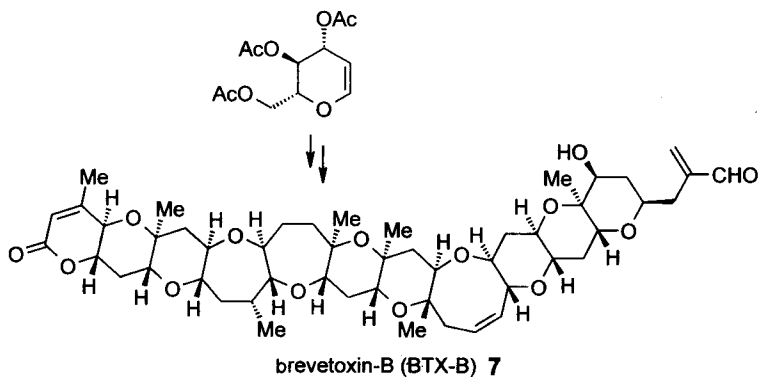
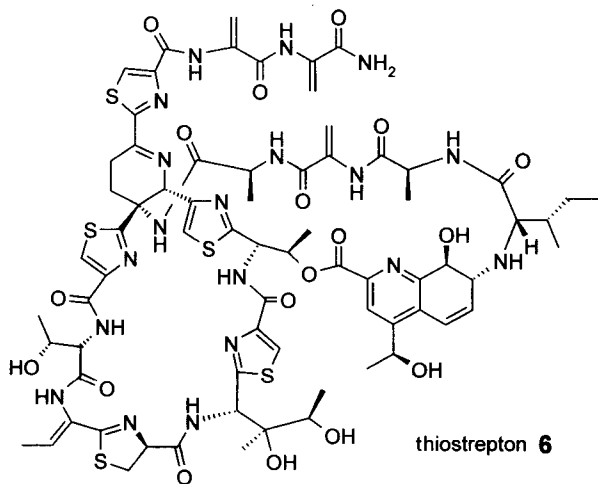
这些被认为是有机化学、特别是有机合成在第二次世界大战以后的成就标志,但不能认为有机合成已发展到了顶峰。如果说 Woodward 一生奋斗的成就是将有机合成作为一种艺术展现在世人面前,那么 Corey 则是将有机合成从艺术转变为科学的一个关键人物,他的反合成分析是现代有机合成化学的最重要基石,推动了 20 世纪 70 年代以来整个有机合成领域的蓬勃发展。自维生素 B₁₂ 合成以后,复杂分子的合成又取得了许多新的进展。有机合成所从事的目标分子不仅仅局限于它们的结构,而且还考虑目标分子的功能和活性^[3]。但从有机合成的方法和技术上讲,作为这一时期的一个特征,合成反应的选择性,包括化学、区域、立体选择性受到了空前的重视。高度选择性的合成反应,尤其是对映选择性反应取得了以前无法预料的成就,而且这一势头仍在增长之中。这一时期的另一特征是复杂分子合成设计方法上的进步,合成路线更为合理、巧妙、艺术和科学,合成过程更注重于环境的承受能力和原子经济性合成^[4]。计算机技术的进步也为有机合成增添了新的色彩,计算机辅助的合成设计可能将合成设计的科学、合理、经济性推向一个新的高度^[5]。这些发展都为有机合成能适应时代的需求,更好地参与生命过程中的一些复杂的化学基础问题的研究提供了条件。如果说 Kishi 等^[6]完成的含有 64 个手性碳中心的天然海葵毒素 3 (palytoxin) 的合成使我们看到了有机合成所能达到的复杂、精细程度,那么 Schreiber 等^[7]对 FK-506 4 的细胞免疫抑制作用和 FK-1012 5 的基因开关研究更使合成化学家看到了有机合成在生命科学等大科学研究领域中的无穷创造力和迷人前景^[8]。





20 世纪与 21 世纪之交的有机合成化学更是充满了挑战和机遇。经典的复杂分子合成继续向高难度、高生物活性方向发展,出现了 Nicolaou 等^[9]一大批的合成大师,攻克了一个又一个合成化学的堡垒。进入 21 世纪后,我们则看到了一股更迅猛的发展势头,下面的几个例子也许可以看出一些端倪。在天然产物方面,thiostrepton **6** 具有 10 个环、11 个肽键和 17 个手性中心,于 2004 年由 Nicolaou 小组合成成功^[10];brevetoxin-B **7**(BTX-B) 是有名的海洋天然产物,已有多条合成路线报道,这次 Nakata 小组报道了他们研究的新的合成路线,由三乙酰基葡萄糖糖烯开始,最长的线性路线步数为 59 步,总反应步数为 90 步,每步平均产率 93%,显示了一件精心杰作^[11];jiadifenin **8** 是一个倍半萜,这是一小分子但密集着多个环和手性中心,因而还是一个有相当挑战性的合成目标,Danishefsky 小组以 18 步,1.9%的总产率(还未充分优化)合成了它的消旋体。这一合成工作的特点是密切结合生物活性的研究,通过合成的产物进一步确证了 jiadifenin 是一个非肽类的神经营养调节剂,而且还发现它合成最后一步的前体活性竟然更高^[12]。在合成结构独特的分子方面,如球烯 **9**(C₆₀, fullerene)的合成^[13],以及将球烯打开、再缝上的方法合成了包入一个氢分子的球烯(H₂@C₆₀)^[14]。此外,Corey 的一个梯形烷(ladderane)pentacycloanammoxic acid methyl ester **10** 的合成也是十分有意义的,虽然这一分子也是一天然产物,但它的梯形结构是十分独特的^[15]。

有机合成化学为了迎合日新月异的现代合成药物工业、功能材料科学的需求,高通量(high throughput)自动化合成技术受到日益重视,组合化学(combinatorial chemistry)应运而生,成为当代有机合成化学领域一道亮丽的风景线。为了指



导这一新的学科, Schreiber 于近期正式提出“纵向合成分析”(forward synthetic

analysis)和“分子多样性导向合成”(diversity-oriented organic synthesis, DOS)的概念^[16],以补充“反合成分析”的不足。

从合成化学的发展轨迹,我们完全有理由相信,它的发展将没有终点,而且永远也不会有终点。作为创造物质的有力手段,有机合成已经为人类社会创造了无数的奇迹,它必将继续服务于人类的文明进步,致力于创造人类生活更加美好的未来。

参 考 文 献

- [1] Eschenmoser, A., Wintner, C. E. *Science*, 1977, 196, 1410
- [2] Paquette, L. A., Miyahara, Y., Doecke, C. W. J. *Am. Chem. Soc.*, 1986, 108, 1716
- [3] Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1990, 29, 1320
- [4] Trost, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1995, 34, 259
- [5] Ihlenfeldt, W.-D., Gasteiger, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1995, 34, 2613
- [6] Kishi, Y. *Chemica Scripta*, 1987, 27, 573
- [7] Spencer, D. M., Wandless, T. J., Schreiber, S. L., Crabtree, G. R. *Science*, 1993, 262, 1019
- [8] Baum, R. M. *Probing the Interface of Chemistry and Biology. Chem. & Eng. News*, 2000, 78(19) (May 8), 73
- [9] a) Nicolaou, K. C., Vourloumis, D., Winssinger, N., Baran, P. S. *The Art and Science of Total Synthesis at the Dawn of Twenty-First Century. Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2000, 39, 44~122
b) Nicolaou, K. C. *Perspectives in total synthesis; a personal account. Tetrahedron*, 2003, 59, 6683~6738
- [10] a) Nicolaou, K. C., Safina, B. S., Zak, M., Estrada, A. A., Lee, S. H. *Angew Chem Int Ed.*, 2004, 43, 5087~5092
b) Nicolaou, K. C., Zak, M., Safina, B. S., et al. *Angew Chem Int Ed.*, 2004, 43, 5092~5097
- [11] Matsuo, G., Kawamura, K., Hori, N., et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, 126, 14374~14376
- [12] Cho, Y. S., Carcache, D. A., Tian, Y., et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, 126, 14358~14359
- [13] a) Scott, L. T., Boorum, M. M., McMahon, B. J., et al. *Science*, 2002, 295, 1500~1503
b) Scott, L. T. *Angew Chem Int Ed.*, 2004, 43, 4994~5007
- [14] Komatsu, K., Murata, M., Murata, Y. *Science*, 2005, 307, 238~240
- [15] Mascitti, V., Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 15664~15665
- [16] a) Schreiber, S. L. *Target-Oriented and Diversity-Oriented Organic Synthesis in Drug Discovery. Science*, 2000, 287, 1964~1969
b) Burke, M. D., Schreiber, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2004, 43, 46~58

第 2 章 有机合成中的选择性

在当代有机合成中,设计一个新的反应和试剂或应用某一反应和试剂于目标物的合成时,尤其在复杂分子合成中,反应的选择性是一个关键的问题。反应的选择性(selectivity)是指一个反应可能在底物的不同部位和方向进行,从而形成几种产物时的选择程度。反应的专一性(specificity)是指产物与反应物、条件在机理上呈一一对应关系。因此,只产生一个产物的反应并不一定是专一性反应。为此,专一性这一名词一般较少使用。

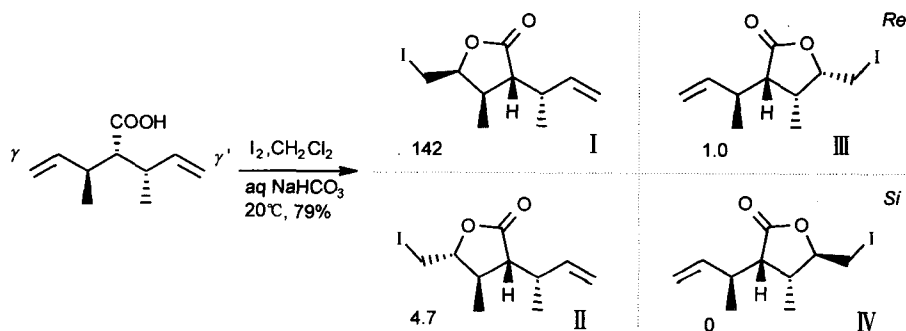
反应的选择性可以从反应的底物和产物两方面来考察。通常大致可以分为三种选择性。

(1) 化学选择性(chemoselectivity) 不同官能团或处于不同化学环境中的相同官能团,在不利用保护或活化基团时区别反应的能力;或一个官能团在同一反应体系中可能生成不同官能团产物的控制情况。

(2) 区域选择性(regioselectivity) 在具有一个不对称的官能团(产生两个不等同的反应部位)的底物上反应,试剂进攻的两个可能部位及生成两个结构异构体的选择情况。如通常涉及的羰基的两侧 α 位、双键或环氧两侧位置上的选择反应、 α, β -不饱和体系的 1,2 对 1,4 加成和烯丙基离子的 1,3 选择反应等。

(3) 立体选择性(stereoselectivity) 又可以分成两类:第一类是相对立体化学或非对映选择性(diastereoselectivity)的控制;第二类是绝对构型或对映选择性(enantioselectivity)的控制。前者还包括几何异构体的控制,以及引入手性辅助基团的不对称反应。

由于化学选择性比较易于理解,这里不多叙述。下面我们举一例^[1]来说明后两者的异同。



上例中 I 和 III、II 和 IV 之间为区域选择性关系；I 和 II、III 和 IV 之间为立体选择性关系。

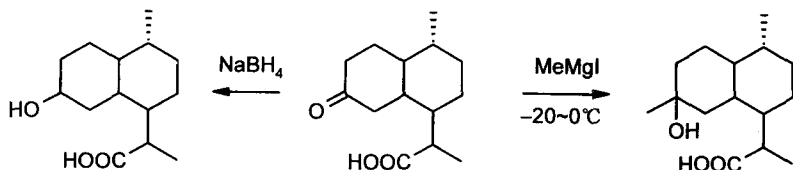
在一个结构较为复杂的有机分子合成中，一般总要涉及上述的三种选择性问题的。由于合成过程涉及的中间体常是多官能团的，而目标化合物又都是特定结构的，因此，最理想的解决办法就是采用高选择性的反应，因此寻找高选择性的有机反应是当前有机合成方法学研究的主要课题。当然，合成中也存在不少缺少有效的选择性反应的场合，于是不得不采用迂回的方法，如采用保护基团、潜在官能团或合成等当体的方法，甚至改变合成路线，采用其他合适原料等。这些迂回的方法将在以后讨论，本章仅就直接选择性反应的几个议题略作讨论。不对称合成由于其突出的地位，我们将另辟章节论述。

2.1 选择性反应的底物

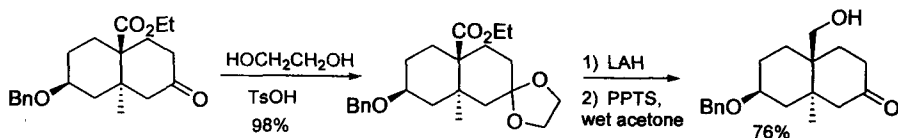
一合成路线中要对某中间体进行选择性反应，选择的成功与否，首先取决于这一中间体即反应底物的结构情况，对此情况大致可以分成四类。根据不同类别，我们可以做出预测和设计相应的对策。

1. 被选择的两方面状况有质的不同

这时，我们很容易找到合适的试剂和条件来进行高度选择性的反应。如下述底物中在羧基存在下对羰基的选择性反应就相对容易进行^[2a]。

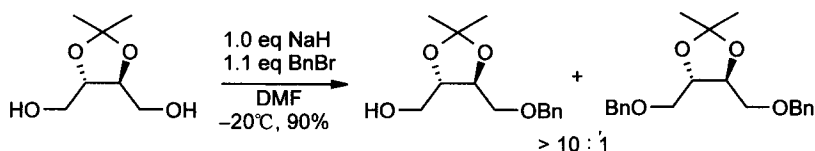


但如果这时要使低反应活性的羧基发生选择性的反应，则就很难找到直接的办法，而需要采用选择保护的办。在羰基保护之后，两者反应性质发生变化，就可以达到选择性的目的。下面就是这样的例子，还原酯基而保留羰基^[3]。

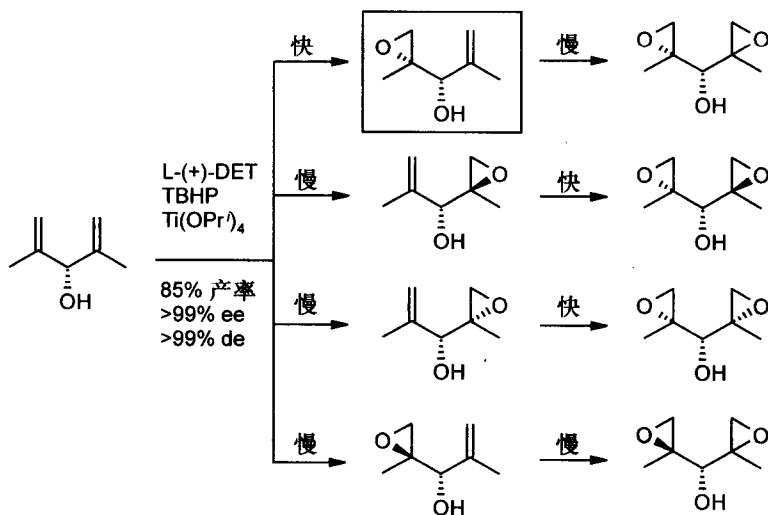


2. 被选择的两方面在量上差别较大

这时也较易或经探索后可以达到较好的选择性。这里所指的量不是数量的意思，而是相同的活性官能团处于不同的化学环境中产生的反应差异性。例如，下例



Schreiber 等^[6]对对称的双烯基甲醇的 Sharpless 环氧化则充分利用了不同反应中间产物的动力学行为的差异,从而获得高度立体选择性的结果,成为当代有机合成反应成功的经典之作。下图中有方框的化合物为反应的主产物。



2.2 选择性的控制——试剂和反应条件的调节

在 2.1 节的第二和第四种类型底物时,选择合适的试剂和反应条件可以获得选择性,这也是目前有机合成方法学研究的一个主要方向。下面我们以一些典型官能团的选择性反应为例来说明这样的一种调节作用。

1. 羟基的选择性氧化

烯丙基羟基和苄羟基的活性较高,因此在其他羟基的存在下可被选择性氧化。这些氧化试剂有活性 MnO_2 ^[7]、 DDQ ^[8]、 $\text{Ag}_2\text{CO}_3/\text{celite}$ ^[9]等。下面的四个例子就是在这种情况下的选择情况。