

中国科学院研究生院

中国科学院研究生院



中国科学院研究生教学丛书

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

吴毓林 姚祝军 编著

科学出版社

中国科学院研究生教学丛书

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

吴毓林 姚祝军 编著

科学出版社

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于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, 姚祝军编著. —北京: 科学出版社, 2001

(中国科学院研究生教学丛书)

ISBN 7-03-009426-3

I. 现... II. ①吴... ②姚... III. 有机合成-有机化学
IV. 0621.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2001) 第 031800 号

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号
邮政编码: 100717

丽源印刷厂 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: 787×1092 1/16

2001 年 7 月第一次印刷 印张: 20

印数: 1—3 000 字数: 455 000

定价: 35.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换〈新欣〉)

《中国科学院研究生教学丛书》总编委员会名单

主 任 白春礼

副主任 何 岩 师昌绪 杨 乐 汪尔康
沈允钢 黄荣辉 叶朝辉

委 员 朱清时 叶大年 王 水 施蕴瑜 余翔林
冯克勤 冯玉琳 高 文 洪友士 王东进
龚 立 吕晓澎 林 鹏

《中国科学院研究生教学丛书》化学学科编委会成员名单

主 编 汪尔康

副主编 朱清时

编 委 蒋耀忠 庞文琴 袁倬斌 张玉奎 于德泉

《中国科学院研究生教学丛书》序

在 21 世纪曙光初露，中国科技、教育面临重大改革和蓬勃发展之际，《中国科学院研究生教学丛书》——这套凝聚了中国科学院新老科学家、研究生导师们多年心血的研究生教材面世了。相信这套丛书的出版，会在一定程度上缓解研究生教材不足的困难，对提高研究生教育质量起着积极的推动作用。

21 世纪将是科学技术日新月异，迅猛发展的新世纪，科学技术将成为经济发展的最重要的资源和不竭的动力，成为经济和社会发展的首要推动力量。世界各国之间综合国力的竞争，实质上是科技实力的竞争。而一个国家科技实力的决定因素是它所拥有的科技人才的数量和质量。我国要想在 21 世纪顺利地实施“科教兴国”和“可持续发展”战略，实现邓小平同志规划的第三步战略目标——把我国建设成为中等发达国家，关键在于培养造就一支数量宏大、素质优良、结构合理、有能力参与国际竞争与合作的科技大军。这是摆在我国高等教育面前的一项十分繁重而光荣的战略任务。

中国科学院作为我国自然科学与高新技术的综合研究与发展中心，在建院之初就明确了出成果出人才并举的办院宗旨，长期坚持走科研与教育相结合的道路，发挥了高级科技专家多、科研条件好、科研水平高的优势，结合科研工作，积极培养研究生；在出成果的同时，为国家培养了数以万计的研究生。当前，中国科学院正在按照江泽民同志关于中国科学院要努力建设好“三个基地”的指示，在建设具有国际先进水平的科学研究基地和促进高新技术产业发展基地的同时，加强研究生教育，努力建设好高级人才培养基地，在肩负起发展我国科学技术及促进高新技术产业发展重任的同时，为国家源源不断地培养输送大批高级科技人才。

质量是研究生教育的生命，全面提高研究生培养质量是当前我国研究生教育的首要任务。研究生教材建设是提高研究生培养质量的一项重要基础性工作。由于各种原因，目前我国研究生教材的建设滞后于研究生教育的发展。为了改变这种情况，中国科学院组织了一批在科学前沿工作，同时又具有相当教学经验的科学家撰写研究生教材，并以专项资金资助优秀的研究生教材的出版。希望通过数年努力，出版一套面向 21 世纪科技发展、体现中国科学院特色的高水平的研究生教学丛书。本丛书内容力求具有科学性、系统性和基础性，同时也兼顾前沿性，使阅读者不仅能获得相关学科的比较系统的科学基础知识，也能被引导进入当代科学研究的前沿。这套研究生教学

丛书，不仅适合于在校研究生学习使用，也可以作为高校教师和专业研究人员工作和学习的参考书。

“桃李不言，下自成蹊。”我相信，通过中国科学院一批科学家的辛勤耕耘，《中国科学院研究生教学丛书》将成为我国研究生教育园地的一丛鲜花，也将似润物春雨，滋养莘莘学子的心田，将他们引向科学的殿堂，不仅为科学院，也为全国研究生教育的发展作出重要贡献。

钱用群

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，尤其是手性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 and 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来一直关心和支持这份教材，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

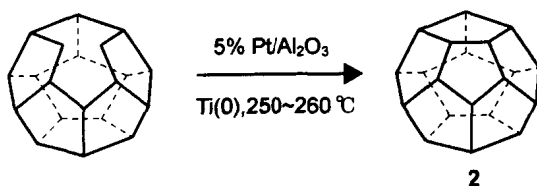
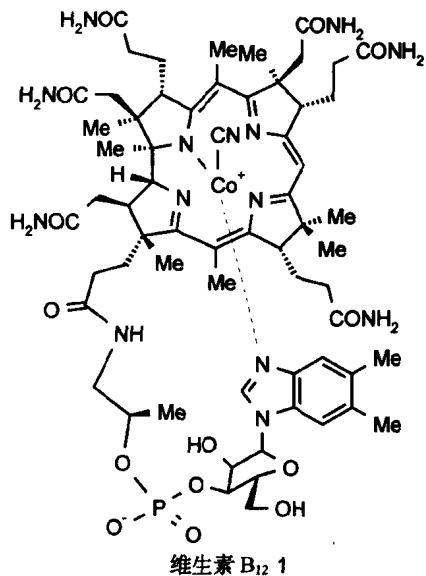
2000年6月于上海有机化学研究所

目 录

| | | |
|------|--------------|-------|
| 第一章 | 绪言 | (1) |
| 第二章 | 有机合成中的选择性 | (4) |
| 第三章 | 有机合成中的保护基 | (19) |
| 第四章 | 潜在官能团 | (58) |
| 第五章 | 不对称合成 | (73) |
| 第六章 | 有机合成设计概论 | (127) |
| 第七章 | 目标分子的考察 | (138) |
| 第八章 | 反合成分析 | (154) |
| 第九章 | 合成原料、砌块和手性源 | (189) |
| 第十章 | 合成计划的考察和选择 | (205) |
| 第十一章 | 天然产物合成实例 (1) | (231) |
| 第十二章 | 天然产物合成实例 (2) | (248) |
| 第十三章 | 组合化学 | (279) |
| 附录 1 | 有机合成化学文献 | (300) |
| 附录 2 | 常用保护基一览表 | (304) |
| 附录 3 | 常用缩写语汇录 | (306) |

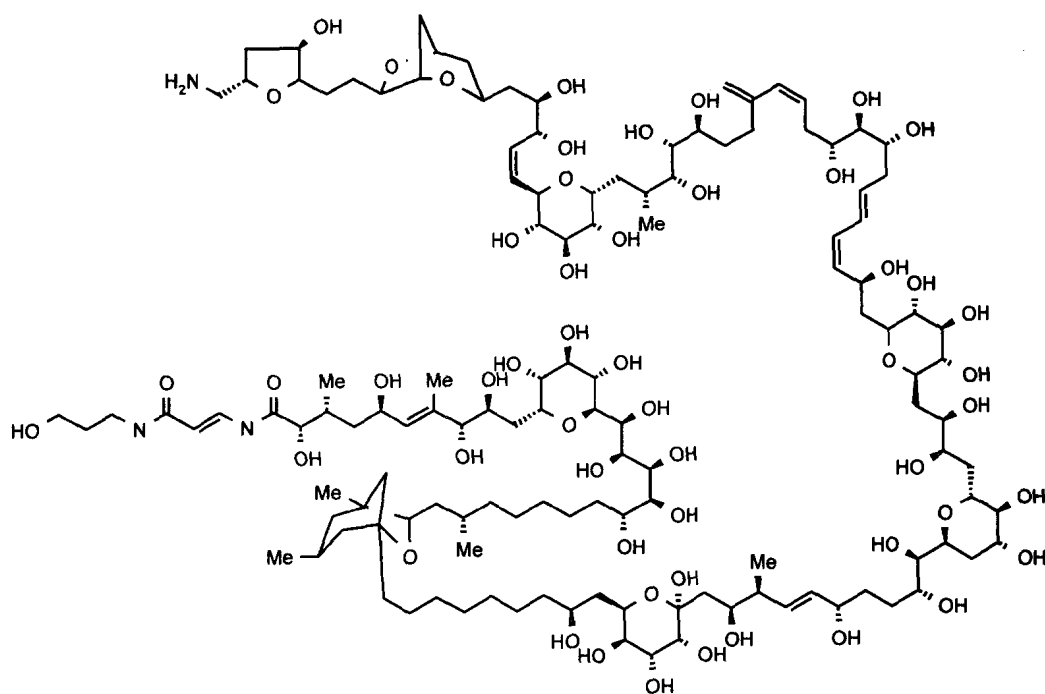
第一章 绪 言

自 1828 年德国科学家 Wohler 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; 第三就是有机合成. 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; 而材料化学家也正在构想分子水平的器件, 合成十分复杂和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; 另一方面, 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. 20 多年来, 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 (右图) 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] 成功合成的、结构上饶有兴趣的五角十二面烷 2 (pentagonal dodecahedrane).

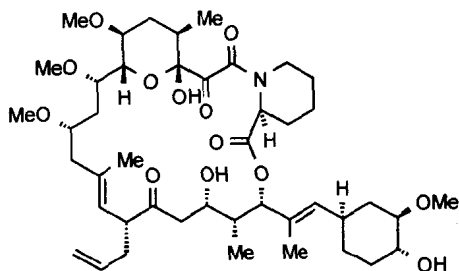


这些被认为是有机化学、特别是有机合成在第二次世界大战以后的成就标志, 但不能认为有机合成已发展到了顶峰. 如果说 Woodward 一生奋斗的成就将有机合成作为一种艺术展现在世人面前, 那么 Corey 则是将有机合成从艺术转变为科学的一个关键人物, 他的反合成分析是现代有机合成化学的最重要基石, 推动了 20 世纪 70 年代以来整个有机合成领域的蓬勃发展. 自维生素 B₁₂ 合成以后, 复杂分子的合成又取得了许多新的进展. 有机合成所从事的目标分子不仅仅局限于它们的结构, 而且还考虑目标分子的功能和活性^[3]. 但从有机合成的方法和技术上讲, 作为这一时期的一个特征, 合成反应的选择性, 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,

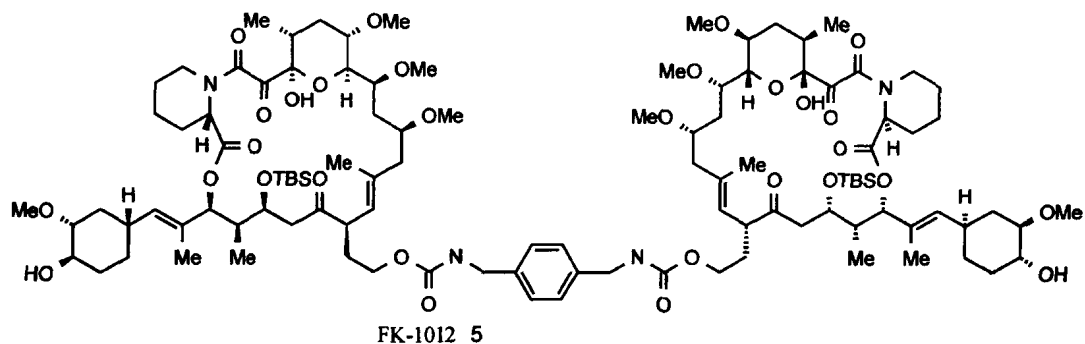
尤其是对映选择性反应取得了以前无法预料的成就，而且这一势头仍在增长之中。这一时期的另一特征是复杂分子合成设计方法上的进步，合成路线更为合理、巧妙、艺术和科学，合成过程更侧重于环境的承受能力和原子经济性合成^[4]。计算机技术的进步也为有机合成增添了新的色彩，计算机辅助的合成设计可能将合成设计的科学、合理、经济性推向一个新的高度^[5]。这些发展都为有机合成能适应时代的需求，更好地参与生命过程中的一些复杂的化学基础问题的研究提供了条件。如果说 Kishi 等^[6]完成的含有 64 个手性碳中心的天然海葵毒素 3 (palytoxin) 的合成使我们看到了有机合成所能达到的复杂、精细程度，那么 Schreiber 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]。



海葵毒素 3



FK-506 4



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]登峰造极的合成大师，攻克了一个又一个合成化学的堡垒。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)^[10]的概念，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. Robbing the Interface of Chemistry and Biology, *Chem. & Eng. News*, 2000, **78** (19) (May 8), 73.
- [9] 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.
- [10] Schreiber, S. L. Target-Oriented and Diversity-Oriented Organic Synthesis in Drug Discovery, *Science*, 2000, **287**, 1964.

第二章 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.由于这一点,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.通常可以大致分为三种选择性:

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.

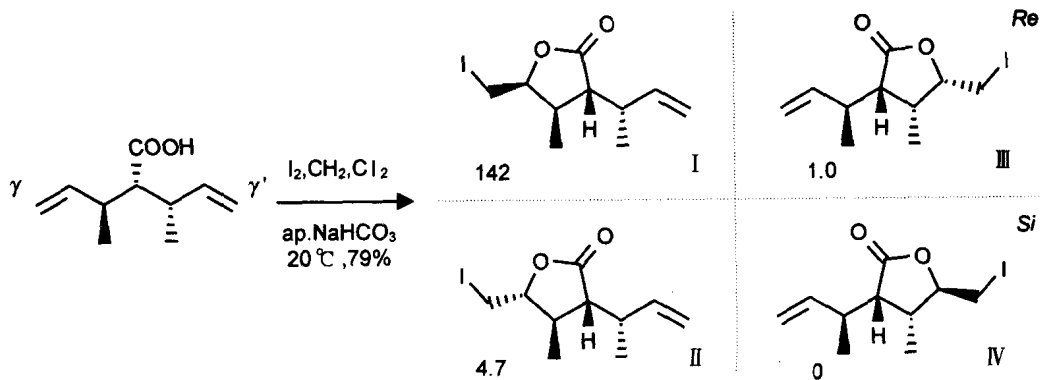
2. 区域选择性 (regioselectivity)

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二个结构异构体的选择情况.如通常涉及的羰基两侧的 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)

又可分成两类: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。

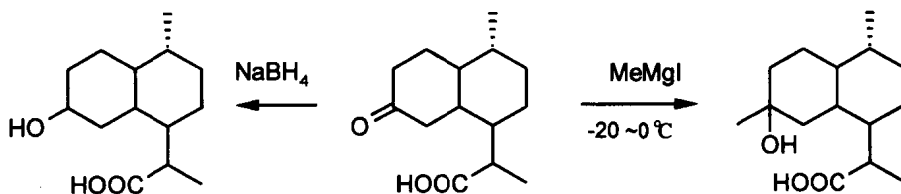
在一个结构较为复杂的有机分子合成中，一般总要涉及上述的三种选择性问题，由于合成过程涉及的中间体常是多官能团的，而目标化合物又都是特定结构的，因此，最理想的解决办法就是采用高选择性的反应，因此寻找高选择性的有机反应是当前有机合成方法学研究的主要课题。当然，合成中也存在不少缺少有效的选择性反应的场合，于是不得不采用迂回的方法，如采用保护基团、潜在官能团或合成等当体的方法，甚至改变合成路线采用其他合适原料等。这些迂回的方法将在以后讨论，本章仅就直接选择性反应的几个议题略作讨论。不对称合成由于其突出的地位，我们将另辟章节论述。

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，我们可以作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

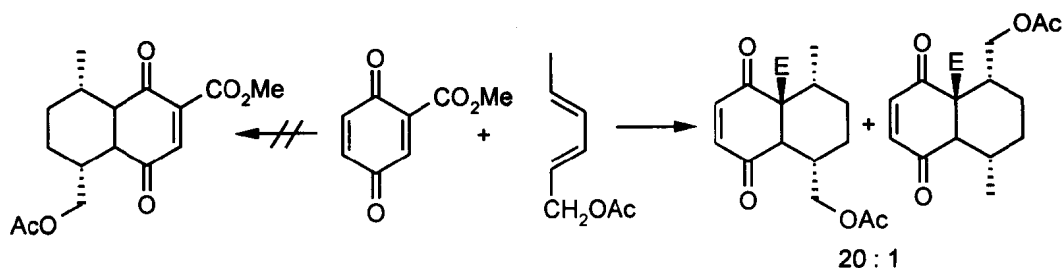
这时，我们很容易找到合适的试剂和条件来进行高度选择性的反应。如下述底物中有羧基存在时对羰基的选择性反应就相对容易进行^[2]。



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。

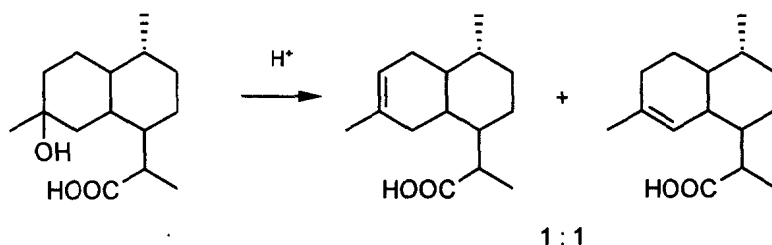
2. 被选择的两方面在量上差别较大

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。例如下例中^[3]亲双烯体的二侧烯炔活性差异以及右侧烯炔两端的电性差异在 Diels-Alder 反应中所表现的不同反应性质，利用这样的性质达到区域选择性和立体选择性的目的。



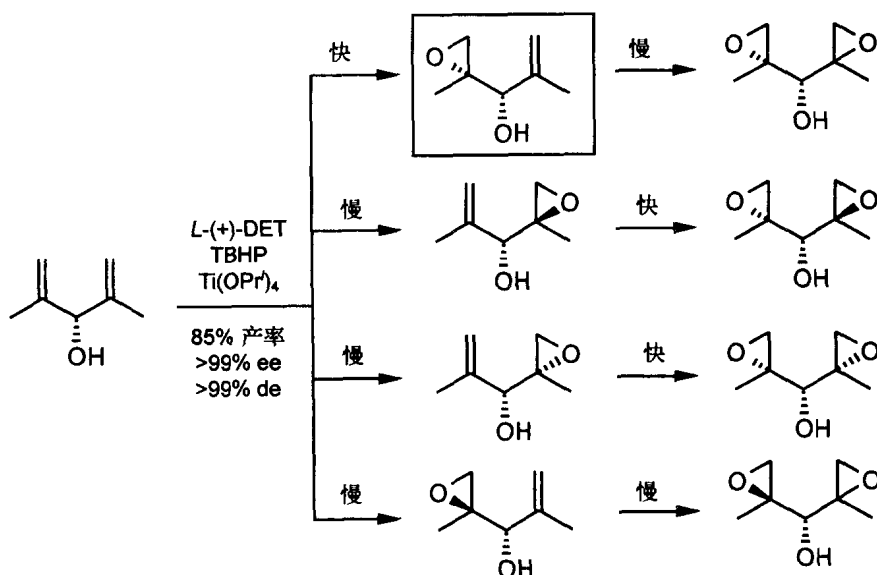
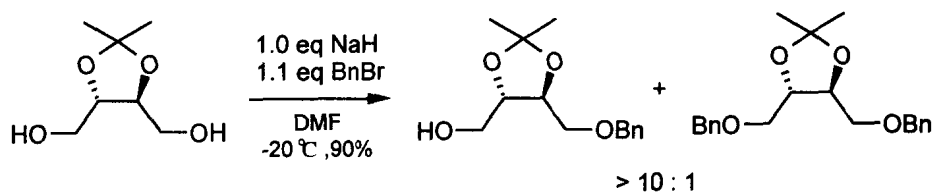
3. 两方面差别很小

这时就比较难找到满意的选择反应，只能采取分离的手段或改变合成的路线以避免这种情况。例如对下述底物的酸催化脱水反应^[2]，因缺少有效的控制因素得到 1:1 的两个性质接近的反应产物。这种情况在合成设计时应尽量避免。



4. 被选择的两方面情况完全相同

即分子存在一定的对称性。这时可以选用合适的反应条件和试剂量，或利用部分反应后的中间产物进一步反应的活性下降，达到可以接受的单边反应效果。例如对 2, 3-O-丙酮叉保护的鼠李醇的单边苄基保护，使用 1 当量^① 的试剂就可以达到比较满意的效果^[4]。



① 当量为非许用单位，当量数 = 摩尔数 × 得失电子数。

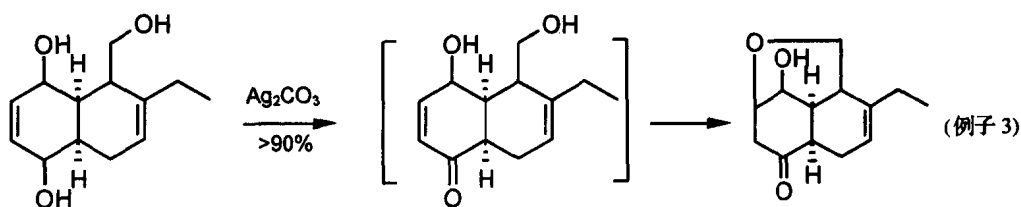
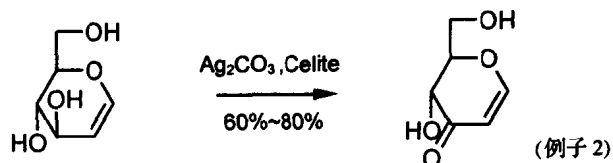
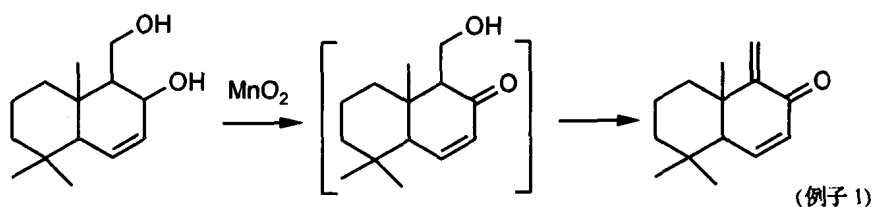
Schreiber 等^[5]对对称的双烯基甲醇的 Sharpless 环氧化则充分利用了不同反应中间产物的动力学行为之差异, 从而获得高度立体选择性的结果, 成为当代有机合成反应成功的经典之作. 上图中有方框的化合物为反应的主产物.

2.2 选择性的控制——试剂和反应条件的调节

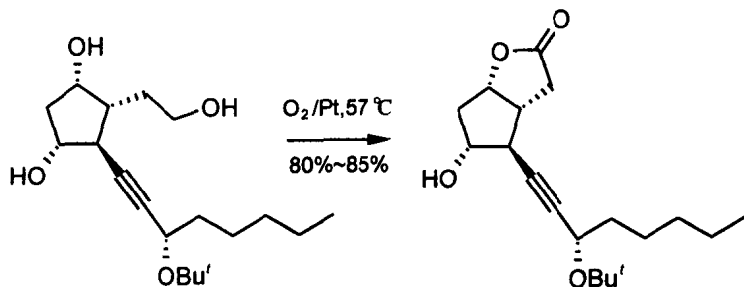
在上一节的第二和第四种类型底物时, 选择合适的试剂和反应条件可以获得选择性, 这也是目前有机合成方法学研究的一个主要方向. 下面我们以一些典型官能团的选择性反应为例来说明这样的一种调节作用.

1. 羟基的选择性氧化

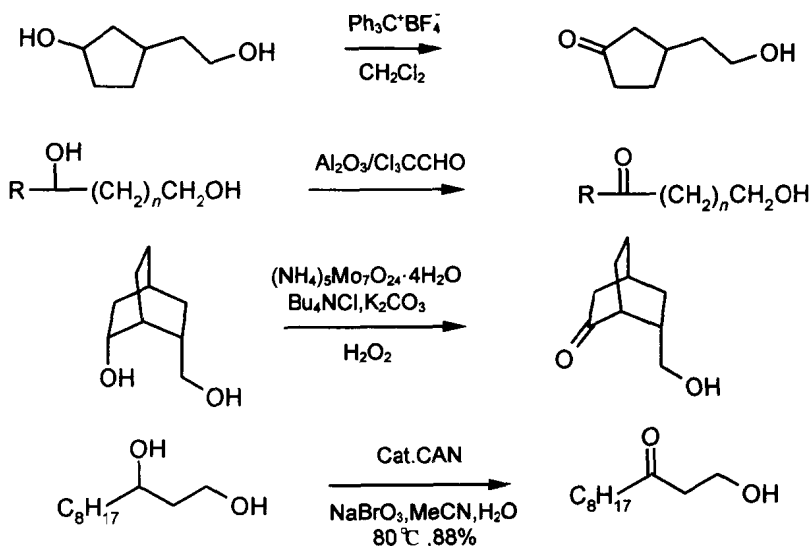
烯丙基羟基在其他羟基的存在下可被选择性氧化, 这些试剂有活性 MnO_2 ^[6]、 DDQ ^[7]、 $\text{Ag}_2\text{CO}_3/\text{Celite}$ ^[8]等. 下面的三个例子就是在这种情况下选择情况.



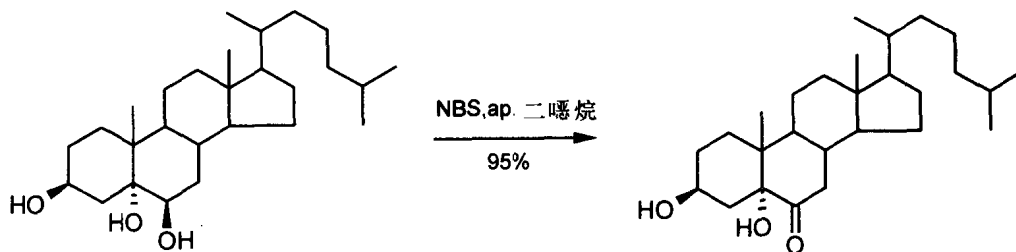
伯羟基和仲羟基同时存在时, 二者均可选择性地被区别并氧化. 例如在铂存在下氧气即可选择性氧化伯羟基为羧酸, 下面的例子中在氧化后又随即发生内酯化反应产生最后的产物^[9].



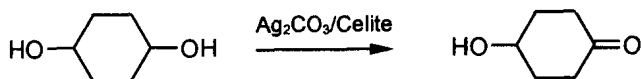
相反，利用下列一些特定的化学试剂也可以选择性将仲羟基氧化为酮，而同时存在于一个分子内的伯羟基保持不变^[10~13]。



另外，多个仲羟基如果处于不同的化学环境中也能被选择性氧化，但这很大程度上与底物情况有关。例如甾体上经常利用这一点达到选择性氧化目的^[14]，其实质是分子中的局部化学环境造成各个羟基的反应性质和化学行为有所差别，甾体显然是典型的位置各异性骨架，其巨大的板块在三维空间上是差别很大的。

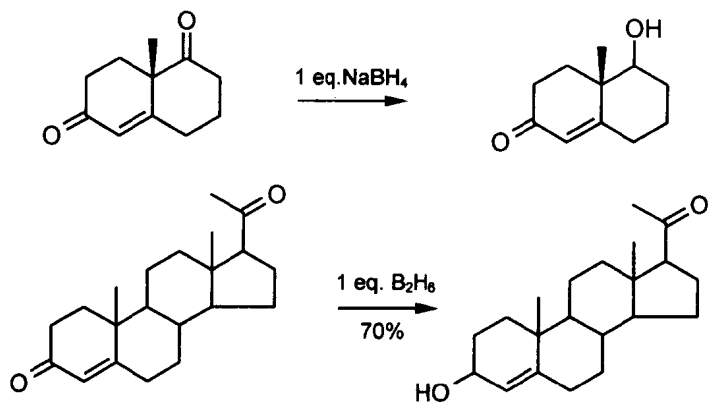


化学性质完全一致的仲羟基在试剂用量控制的条件下也能达到单边氧化的目的。Fitizon 等^[15]曾用 $\text{Ag}_2\text{CO}_3/\text{Celite}$ 将 1, 4-环己二醇氧化为 4-羟基环己酮。

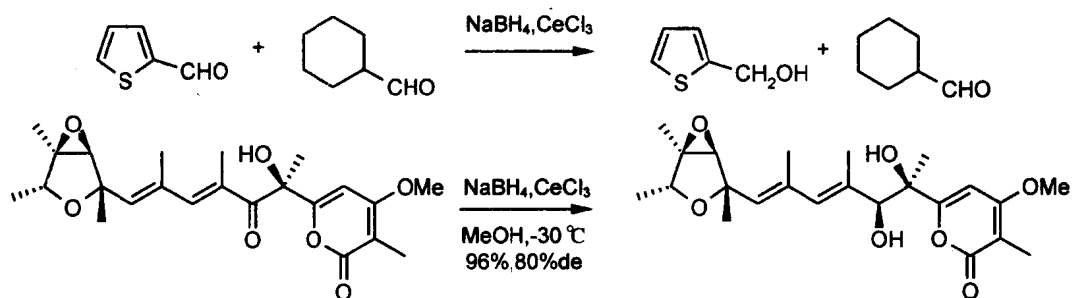


2. 羰基的选择性反应

羰基是另一类重要官能团，经常被用来进行研究选择性反应。如 α, β -不饱和酮和饱和酮由于它们的电子离域情况不同，亲核性还原剂 H^- 可选择性地进攻饱和酮，而亲电性试剂 B_2H_6 则可选择与不饱和酮反应^[16]。



Leche 等^[17]发现 NaBH₄ 和 CeCl₃·6H₂O 的组合可选择性还原 α , β -不饱和醛酮, 这一方法被广泛应用于复杂体系中的合成需要^[18].



同样, 饱和酮之间也可以利用某些化学环境的差异进行选择性的反应. 前文提及, 甾体的骨架是区域位置异性较大的刚性环境, 因此常被利用进行官能团的选择性反应, 羰基也不例外^[19,20].

