

有机合成进阶·第二册

Organic Synthesis Workbook II

C. 比特纳 A. S. 布泽曼 U. 格里斯巴赫 F. 豪纳特

C. Bittner A. S. Busemann U. Griesbach F. Haunert

[德]

编著

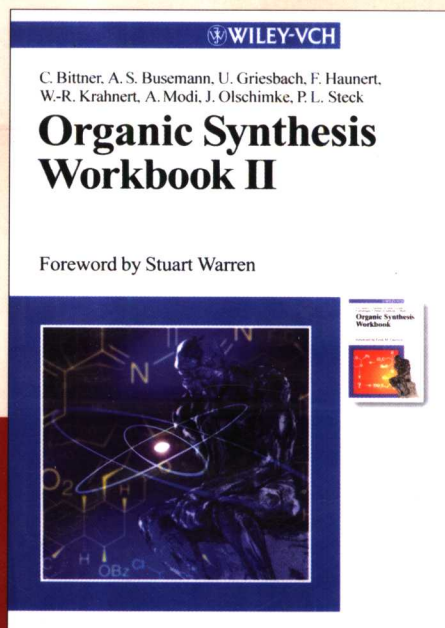
W.-R. 克拉内尔特 A. 莫迪 J. 奥尔席姆克 P.L. 施特克

W.-R. Krahnert A. Modi J. Olschimke P. L. Steck

裴 坚 译

Chemical Industry Press

化学工业出版社
化学与应用化学出版中心



有机合成进阶·第二册

[德] C. 比特纳 A. S. 布泽曼 U. 格里斯巴赫 F. 豪纳特 编著
W. -R. 克拉内尔特 A. 莫迪 J. 奥尔席姆克 P. L. 施特克
斯图亚特·沃伦题序
裴 坚 译



化学工业出版社
化学与应用化学出版中心

· 北 京 ·

(京)新登字 039 号

图书在版编目 (CIP) 数据

有机合成进阶·第二册/[德]比特纳(Bittner, C.)等编著;
斯图亚特·沃伦题序;裴坚译. —北京:化学工业出版社,
2005.4

书名原文: Organic Synthesis Workbook II
ISBN 7-5025-6779-8

I. 有… II. ①比…②斯…③裴… III. 有机合成-有机
化学 IV. 0621.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2005) 第 020930 号

Organic Synthesis Workbook II / by C. Bittner, A. S. Busemann, U. Griesbach, F. Haunert,
W. -R. Krahnert, A. Modi, J. Olschmike, P. L. Steck
ISBN 3-527-30415-0

Copyright © 2004 by Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. All rights reserved.

Authorized translation from the English language edition published by WILEY-VCH Verlag GmbH &
Co. KGaA.

本书中文简体字版由 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA 授权化学工业出版社独家出版发行。
未经许可, 不得以任何方式复制或抄袭本书的任何部分。

北京市版权局著作权合同登记号: 01-2004-6123

有机合成进阶·第二册

[德] C. 比特纳 A. S. 布泽曼 U. 格里斯巴赫 F. 豪纳特 编著
W. -R. 克拉内尔特 A. 莫迪 J. 奥尔席姆克 P. L. 施特克

斯图亚特·沃伦题序

裴坚译

责任编辑: 杜进祥

文字编辑: 冯国庆

责任校对: 凌亚男

封面设计: 关飞

化学工业出版社 出版发行
化学与应用化学出版中心

(北京市朝阳区惠新里3号 邮政编码 100029)

发行电话: (010) 64982530

http://www.cip.com.cn

*

新华书店北京发行所经销

大厂聚鑫印刷有限责任公司印刷

三河市前程装订厂装订

开本 720mm×1000mm 1/16 印张 19¼ 字数 282 千字

2005 年 6 月第 1 版 2005 年 6 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-6779-8/O·108

定价: 33.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

译者的话

目前, 有机化学已经成为了化学学科的重要基础。如何培养学生对有机化学的兴趣, 以及使学生如何将课堂所学的知识与科研发展的热点紧密结合已经成为很重要的课题。许多学生认为有机化学就是一门需要记忆的学科。他们认为只要记住了课堂上老师所讲的一切就可以应付考试了, 也自认为掌握了有机化学的所有知识。可是等他们真正进入实验室从事科研工作后, 才发现自己在课堂上所学的东西与在进行科研实验时所需的知识完全不是一回事, 这究竟出了什么问题呢?

现在在大学里所讲的基础有机化学大多是五六十年以前的知识, 与现在的有机化学的发展有一定的脱节, 缺乏对目前有有机化学新的发展方向的针对性, 使学生没有了解有机化学的发展性。同时为学生提供的课后习题, 模式单一、注重灌输, 而没有注重对学生的启发式教育, 此外缺乏对不同学习程度的学生的针对性, 使得学生只是机械式地去记忆一些知识点, 并没有提高学生学习的兴趣和能力。

《有机合成进阶·第二册》是在《有机合成进阶·第一册》的基础上又精选了16个具有不同类型结构的天然产物, 还将碳水化合物合成和在工业生产上的药物合成的内容包含了进来, 进一步拓宽了有机合成化学的应用范围。《有机合成进阶·第二册》沿用了与《有机合成进阶·第一册》同样的内容组织形式, 分为16个彼此独立的章节, 每章中首先是对目标天然产物分子进行一个简短的背景知识介绍, 接着给出其完整的合成路线, 然后针对上述合成路线中每步反应中提出的问题进行详细解答, 最后对整个合成路线进行简要评述。并且《有机合成进阶·第二册》的作者在书中特别介绍了两个药物的工业生产方式, 以及在生产过程中如何改进合成路线使其更加完

善和环保，这使得学生在学习过程中可以将书本的知识与大规模工业生产的有机结合有一个感性的认识。总的来说，这两本书为学生的学习提供了想像的空间，充分发挥学生在学习中的自身能力，也适合了不同程度学生的学习需要。这也是译者在大学有机化学教学过程中一直在努力的方向。更多地为学生提供能提高其欣赏和享受有机化学艺术魅力的能力的书籍和知识，这既是译者在大学中工作的理想，也是将这两本书翻译出来奉献给大家的原因。

本书由毛景、阎吉超、周兴华、罗佳、裴坚等译，裴坚统稿。在此书的翻译过程中，试图去改进原书中的一些错误，但也不可避免的会有一些翻译上的失误，敬请国内同行指教。

裴 坚

2005 年春节于北大中关园

序

有机化学易教难学。学生们经常抱怨他们能够理解课堂上的或者书本中的内容，但是“无法解答考题”。这主要是因为这门学科的独特性——相对化学（或者科学？）的其他任何分支，有机化学在知识上具有统一性，但在应用上却更具有多样性。同样的，研究者们也经常觉得他们已经理解了这门学科的基本原理，但是仍然无法找到解决一个问题的途径，即便他们对这样的分子结构已经十分了解。因此，所有的有机化学家们需要运用所学知识找到解决眼前具体问题的方法。

这种困境的解决之道在于培养解决问题的能力。或者更确切地说，在纸上解答设计好的题目的同时须将所理解的知识融会贯通。现在，一个新的问题产生了。一个人在哪里可以找到一套经过仔细分级的书籍，书中的所有问题都围绕着一个容易理解的框架进行编排，并展示了解决这些问题的实际性和实用性来体现答案的重大意义？编辑这样的一系列问题并不容易。我深解其中滋味，因为我编写了我们最近教材中的所有的问题及其答案手册^[1]。

《有机合成进阶·第二册》将会满足许多青年学者的需求。它汇集了在全合成框架内设计得非常丰富多彩的一系列问题。这为年轻的作者们（Lutz Tietze教授在Göttingen的研究组的所有成员）提供了揭示或隐藏其中细节的自由。读者也许只是简单地被要求为一个既定的步骤中提供试剂，或者是挑战各种问题，例如解释一个反应机理或者一个立体选择性。甚至会出现一些预测性的问题，例如在全合成中的一些中间体被空出以待填写。这样的设计是引人入胜的——一个人想要读下去，就像读最好的小说那样，先发现发生了什么事情，然后找到它是怎么完成的。不用说，只要翻过一页，答案就出现了。这样就

不会因为你不能解决这个问题，当它再次出现的时候，你又被难住。

你可不要认为这本书仅仅是关于有机合成的。它能够给在本科高年级和研究生水平的广大有机化学的学生提供很多东西。这里的问题在难度上不尽相同，但是有些东西对我们是普遍适用的。认真地解决这些题目的回报是巨大的。我对本书极富热情，并且我知道许多读者将会分享我的这份热情。

**[1] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren,
P. Wothers, Organic Chemistry.**

**Stuart Warren
Cambridge 2001**

前言

感谢购买此书；我们希望你也会喜欢它。

1998年，在德国 Göttingen 大学 Prof. Dr. Dr. h. c. L. F. Tietze 研究小组的一次讨论会的基础上，小组的八位成员贡献了关于合成问题的一本专辑，并由 Wiley-VCH 出版社以《有机合成进阶》为题出版。在这种理解有机合成的方法获得成功的鼓舞下，我们决定写一本含有更多最新化学进展的续集。另外我们还将碳水化合物和工业级合成化学的内容包含进来了。

我们没有改变已经被证明是创新的概念，因而我们希望那些已经读过《有机合成进阶》的读者能够感觉自在一些。

这本书共有 16 个独立的章节，每 1 章节都基于知名科学家们所发表的工作而成。

每 1 章分为 5 个部分。首先，背景介绍部分给读者简单介绍一下目标分子及其背景。概览部分用两页篇幅展示完整的合成问题。在合成部分，整个反应过程被分解成独立的问题。之后给出提示来帮助读者解决问题。每一个深入的提示将会揭示出越来越多的答案；所以用一张纸盖住剩下的书页也许是有用的。解答过程将会显示读者的回答是否正确。在讨论部分，详细地解释了每个问题。然而这本书并不能代替一本有机教科书来使用。解决最后一个问题之后，结论部分简要地评述了整个合成路线，强调了关键的步骤。原始文献可以在参考文献部分找到以备进一步阅读。

我们非常感谢在编写本书期间得到的支持，尤其是我们的博士生导师 Lutz F. Tietze 教授和他的研究小组的成员们。我们同时也感谢 H. Bell, H. Braun, G. Brasche, S. Hellkamp 和 S. Hölsken 等所作的校对工作。J. A. Gewert, J. Görlitzer, S. Götze, J.

Looft, P. Menningen, T. Nöbel, H. Schirock 和 C. Wulff 是第一册的作者，有了他们的工作这本续集才能得以出版。

Göttingen, 2001

Christian Bittner

Anke S. Busemann

Ulrich Griesbach

Frank Haunert

Wolf-Rüdiger Krahnert

Andrea Modi

Jens Olschimke

和 Peter L. Steck

内 容 提 要

《有机合成进阶·第二册》是在《有机合成进阶·第一册》的基础上，又精选了 16 个具有不同类型结构的天然产物，并基于它们最新的研究进展详细讨论了每一个天然产物的全合成。这其中还将碳水化合物和工业级合成化学的内容包含了进来。

本书沿用了与《有机合成进阶·第一册》同样的内容组织形式，分为 16 个彼此独立的章节，每章专门讨论一个天然产物的全合成。每章中首先是对目标天然产物分子进行一个简短的背景知识介绍，接着给出其完整的合成路线，然后针对上述合成路线对每步反应所提出的问题进行详细解答，最后对整个合成路线进行简要评述。每章还附有详细的参考文献以供读者进一步参阅和探讨。读者通过本书可以了解更多最新的化学合成进展。

本书适合于作为有机化学专业高年级本科生和研究生的专业参考书。也可供广大有机合成科技人员学习参考。

目 录

第 1 章 (+)-Asteriscanolide (Paquette 2000) 1

倍半萜烯 (+)-Asteriscanolide **1** 具有不寻常的由一个丁内酯片断桥联的双环 [6. 3. 0] 十一烷体系。此全合成工作的关键步骤是由方便易得的光学纯环戊烯酮亚砷与 4-羟基丁炔酸甲酯的汇聚式连接。这个利用杂原子亲核试剂的串联 Michael-Michael 加成反应在此之前未见报道。

- 1.1 背景介绍 1
- 1.2 概览 2
- 1.3 合成 4
- 1.4 结论 13
- 1.5 参考文献 14

第 2 章 (—)-Bafilomycin A₁ (Roush 1999) 15

Bafilomycin 属于大环内酯类抗生素, 具有抗革兰阳性细菌和真菌的活性; 有免疫抑制活性, 并且是空泡 H⁺-ATP 酶的第一个有效的特异性抑制剂。Roush 等的全合成工作证明了保护基选择的重要性。这一令人印象深刻的合成只有经过精心的保护基编排才可能实现。

- 2.1 背景介绍 15
- 2.2 概览 16
- 2.3 合成 18
- 2.4 结论 32
- 2.5 参考文献 32

第 3 章 Curacin A (Wipf 1996) 35

Curacin A (**1**) 通过抑制微管束使得细胞的分裂和增殖被抑制——这是对一个抗癌药的基本要求。它含有烯基和环丙基取代基的结构特点在含有一个嘧啶环的天然产物中是非常少见的。在本章中, Wipf 报道了一种运用现代金属有机化学合成 Curacin A (**1**) 的新方法。

3.1	背景介绍	35
3.2	概览	36
3.3	合成	38
3.4	结论	51
3.5	参考文献	52
第 4 章	Dysidiolide (Corey 1997)	55
	海洋生物代谢物 dysidiolide(1)是第一个天然的人类 cdc25A 蛋白磷酸酯酶抑制剂。它的[4.4.0]双环核具有一系列手性中心,包括两个季碳和两个处于直立键取向的取代物。本章介绍了 Corey 完成的确认了天然产物 1 的绝对立体构型的首例对映选择性的全合成工作。	
4.1	背景介绍	55
4.2	概览	56
4.3	合成	58
4.4	结论	69
4.5	参考文献	69
第 5 章	Efavirenz(Merck, Du Pont 1999)	71
	Efavirenz 最近已被美国食品及药物管理局注册用于治疗艾滋病。它的结构特点是含有噻酮部分和连接在手性季碳中心的环丙烷基乙炔单元。本章讨论的这个工业级合成方法具有许多优点,也说明了有机合成在工业生产和实验室制备上的不同。	
5.1	背景介绍	71
5.2	概览	72
5.3	合成	74
5.4	结论	82
5.5	参考文献	82
第 6 章	(+)-Himbacine (Chackalamannil 1999)	85
	Himbacine (1) 和 himbeline (2) 是哌啶类生物碱,可作为治疗老年痴呆症疾病研究药物而受到了广泛的关注。这个全合成中最关键的一步就是利用一个具有潜在的整个碳骨架和取代官能团的四烯衍生物进行的分子内 Diels-Alder 反应,从而可以有效地建立其整个三环体系。	
6.1	背景介绍	85
6.2	概览	86
6.3	合成	88

6.4	结论	98
6.5	参考文献	98
第 7 章	Hirsutine (Tietze 1999)	101
	生物碱 hirsutine (1) 属于吲哚类生物碱的柯楠属类化合物。它对流感 A 亚型 H3N2 病毒的生长具有抑制作用, 还具有抗高血压和抗心律不齐的活性。此全合成工作从三个简单的前体化合物出发, 经过串联的 Knoevenagel-杂-Diels-Alder 等一系列反应, 高效率和高选择性地合成了 hirsutine (1)。	
7.1	背景介绍	101
7.2	概览	102
7.3	合成	104
7.4	结论	117
7.5	参考文献	118
第 8 章	(+)-Irinotecan®(Curran 1998)	121
	(+)-Irinotecan (1) 是一种五环喹啉生物碱 camptothecin (2) 的衍生物。现在它已经在几个国家中被用于治疗癌症。此合成工作采用了邻位金属化 Sharpless 不对称双羟基化和自由基串联环化反应。由于能够选用的底物具有广泛的普遍性, 因此可以用来合成一大系列的 camptothecin 衍生物。	
8.1	背景介绍	121
8.2	概览	122
8.3	合成	124
8.4	结论	135
8.5	参考文献	135
第 9 章	(+)-Laurallene (Cirmmins 2000)	137
	卤化八元环醚 Lauthisan 含有一个顺式的 α, α' -二取代的氧杂环辛烯, 具有很强的杀虫活性。本章展示了第一个 (+)-laurallene 的全合成路线。此合成策略中手性中心的引入是基于一个不对称的羟醛缩合和随后的烯烃复分解闭环反应完成的。	
9.1	背景介绍	137
9.2	概览	138
9.3	合成	140
9.4	结论	155
9.5	参考文献	155
第 10 章	Myxalamide A (Heathcock 1999)	157

Myxalamide 属于多烯抗生素, 其中 myxalamide B 是有效的电子传输抑制剂以及具有抗生物和抗真菌活性。此合成工作展示了羟醛缩合-Claisen-Evans-Mislow 系列反应策略应用和 Suzuki 偶联反应在含有多烯的天然产物制备中的用途, 这对于制备多烯天然产物家族中的其他化合物很有用。

10.1	背景介绍	157
10.2	概览	158
10.3	合成	160
10.4	结论	174
10.5	参考文献	174

第 11 章 (+)-Paniculatine (Sha 1999) 177

Paniculatine (1) 是从石松 *Paniculatum* 中分离出来的, 具有很强的生理活性。它的四环构架含有一个双喹烷核, 并稠合在一个环己醇或环己酮和一个哌啶环上。本章描述的全合成工作在首次合成 (+)-paniculatine 中巧妙地运用了 α -羰基自由基引发的连续环化反应。

11.1	背景介绍	177
11.2	概览	178
11.3	合成	180
11.4	结论	191
11.5	参考文献	191

第 12 章 (+)-Polyoxin J (Gosh 1999) 193

多氧菌素 (polyoxin) 是一类重要的肽基核苷, 其结构特征是含有一个连接核苷 α -氨基酸和多羟基 norvaline 的肽键。它们对植物致病真菌表现出了很强的活性。本章展示了 Gosh 的高立体选择性的汇聚式全合成方法。这一方法为合成此类化合物提供了一个简便的途径。

12.1	背景介绍	193
12.2	概览	194
12.3	合成	196
12.4	结论	205
12.5	参考文献	206

第 13 章 (-)-Scopadulcic Acid A (Overman 1999) 209

Scopadulcic acids 具有广谱的药理学功效。Overman 首先实现的 (+)- 和 (-)-scopadulcic acid A 的对映选择性全合成, 并首次准确鉴定了天然产物的绝对构型。其核心转化反应包括立体选

择性地还原碳基和烯醇化反应和完全立体和区域控制的钨催化
二次 Heck 环化反应构建 scopadulan 骨架等。

13.1	背景介绍	209
13.2	概览	210
13.3	合成	212
13.4	结论	229
13.5	参考文献	229

第 14 章 Sildenafil (VIAGRATM) (Pfizer 2000) 233

以 VIAGRA 为商标的 Sildenafil 是一种磷酸二酯酶的选择性抑制剂,是第一例具有治疗男性勃起功能障碍作用的药物。在 Sildenafil 的商业化合成途径方面的化学发展也可以作为这方面一个很好的范例。因此,这章要讨论的问题基于 Pfizer 研究组所报道的 Sildenafil 的商业合成。

14.1	背景介绍	233
14.2	概览	234
14.3	合成	236
14.4	结论	243
14.5	参考文献	244

第 15 章 GM2 (Schmidt 1997) 245

神经节苷酯是一类含唾液酸的糖鞘酯,广泛存在于哺乳动物的组织中,在很多细胞和生理过程中起着非常重要的作用。在糖化学研究的过程中,需要指出的是为了达到所需的立体化学,采用合适的保护基策略是非常重要的。

15.1	背景介绍	245
15.2	概览	246
15.3	合成	249
15.4	结论	263
15.5	参考文献	264

第 16 章 H-Type II Tetrasaccharide Glycal

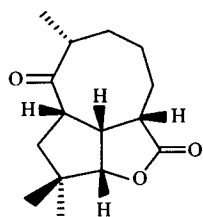
(Danishefsky 1995) 267

这一章展示了可以用来合成一些复杂糖如血型决定子即 O 型血液中的一个四糖的烯糖组装的策略。Danishefsky 使用“烯糖组装策略”来合成血型决定子和 H-型的寡聚糖,并且利用“烯糖环氧化法”的优点来构建 β -选择性的糖苷键。

16.1	背景介绍	267
16.2	概览	268

16.3	合成.....	271
16.4	结论.....	282
16.5	参考文献.....	282
缩写词		285
索引		289

第 1 章



(+)-Asteriscanolide (Paquette 2000)

1.1 背景介绍

倍半萜烯 (+)-asteriscanolide **1** 是由 San Feliciano 在 1985 年从 *Asteriscus aquaticus* L 中首次分离得到, 并进行了表征^[1]。它能引起有机化学家们的关注主要是由于它不寻常的由一个丁内酯片断桥联的双环 [6.3.0] 十一烷体系。关于 **1** 最早惟一的映选择合成是由 Wender 在 1988 年完成的, 其特色是一个利用 Ni(0) 促进的 [4+4]-环加成反应^[2]。Booker-Milburn 和他的合作者们于 1997 年通过连续运用分子内 [2+2]-光化学环加成、Curtius 重排和氧化碎裂的方法完成了 7 位去甲基的衍生物的合成^[3]。

本章要讨论的是基于 Paquette 在 2000 年发表的研究工作^[4]。

