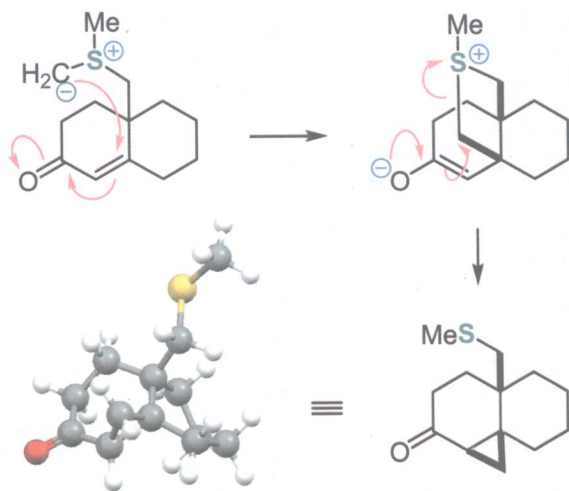


有机合成

——策略与控制

Organic Synthesis: Strategy and Control

〔英〕 Paul Wyatt Stuart Warren 著
张 艳 王剑波 等 译



“十一五”国家重点图书出版规划项目

现代化学基础丛书 17

有机合成——策略与控制

Organic Synthesis: Strategy and Control

〔英〕 Paul Wyatt Stuart Warren 著

张 艳 王剑波等 译



科学出版社

北 京

图字: 01-2008-2610

内 容 简 介

作为有机合成化学的教材,本书深入浅出地介绍了有机合成化学中的选择性问题,碳-碳单键、双键的构建,立体化学调控以及官能团策略。全书以逆合成分析为主线,以一些典型的合成工作为实例,对现代有机合成中的基本策略和方法进行了讨论。全书大多引用近期具有权威性的文献,分析透彻、到位。此外,作者将内容丰富但也十分繁杂的有机合成化学分成若干类别进行论述,使读者在不知不觉中理解一些复杂的理论,清晰地把握核心问题。

本书可作为有机合成课程的高年级本科生或研究生教材,对于从事有机合成化学研究的科研人员也具有较好的参考价值。

Organic Synthesis: Strategy and Control

Paul Wyatt; Stuart Warren

Copyright © 2007 John Wiley & Sons Ltd.

All Rights Reserved. This translation published under license.

版权所有。译本经授权译自威立出版的英文版图书。

图书在版编目(CIP)数据

有机合成:策略与控制/(英)怀亚特(Wyatt, P.)等著;张艳,王剑波等译. —北京:科学出版社,2009

(现代化学基础丛书,17/朱清时主编)

ISBN 978-7-03-024780-3

I. 有… II. ①怀…②王… III. 有机合成 IV. O621.3

中国版本图书馆CIP数据核字(2009)第098046号

责任编辑:周 强 周巧龙 沈晓晶/责任校对:钟 洋

责任印制:钱玉芬/封面设计:王 浩

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

*

2009年6月第 一 版 开本:B5(720×1000)

2009年6月第一次印刷 印张:60

印数:1—2 000 字数:1 200 000

定价:150.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈路通〉)

《现代化学基础丛书》编委会

主 编 朱清时

副主编 (以姓氏拼音为序)

江元生 林国强 佟振合 汪尔康

编 委 (以姓氏拼音为序)

包信和 陈凯先 冯守华 郭庆祥

韩布兴 黄乃正 黎乐民 吴新涛

习 复 杨芑原 赵新生 郑兰荪

卓仁禧

《现代化学基础丛书》序

如果把 1687 年牛顿发表“自然哲学的数学原理”的那一天作为近代科学的誕生日，仅 300 多年中，知识以正反馈效应快速增长：知识产生更多的知识，力量导致更大的力量。特别是 20 世纪的科学技术对自然界的改造特别强劲，发展的速度空前迅速。

在科学技术的各个领域，化学与人类的日常生活关系最为密切，对人类社会的发展产生的影响也特别巨大。从合成 DDT 开始的化学农药和从合成氨开始的化学肥料，把农业生产推到了前所未有的高度，以至人们把 20 世纪称为“化学农业时代”。不断发明出的种类繁多的化学材料极大地改善了人类的生活，使材料科学成为了 20 世纪的一个主流科技领域。化学家们对在分子层次上的物质结构和“态-态化学”、单分子化学等基元化学过程的认识也随着可利用的技术工具的迅速增多而快速深入。

也应看到，化学虽然创造了大量人类需要的新物质，但是在许多场合中却未有效地利用资源，而且产生了大量排放物造成严重的环境污染。以至于目前有不少人把化学化工与环境污染联系在一起。

在 21 世纪开始之时，化学正在两个方向上迅速发展。一是在 20 世纪迅速发展的惯性驱动下继续沿各个有强大生命力的方向发展；二是全方位的“绿色化”，即使整个化学从“粗放型”向“集约型”转变，既满足人们的需求，又维持生态平衡和保护环境。

为了在一定程度上帮助读者熟悉现代化学一些重要领域的现状，科学出版社组织编辑出版了这套《现代化学基础丛书》。丛书以无机化学、分析化学、物理化学、有机化学和高分子化学五个二级学科为主，介绍这些学科领域目前发展的重点和热点，并兼顾学科覆盖的全面性。丛书计划为有关的科技人员、教育工作者和高等院校研究生、高年级学生提供一套较高水平的读物，希望能为化学在新世纪的发展起积极的推动作用。

朱清时

2005 年 2 月

译 序

有机合成化学是有机化学学科的核心内容，它既是一门科学，又是一门艺术，同时也具有极强的实用性，是化学和制药工业的重要基础。

由英国布里斯托大学的 Paul Wyatt 和剑桥大学的 Stuart Warren 共著的 *Organic Synthesis: Strategy and Control* 是讲述有机合成化学的经典之作，被国内外许多著名大学用作教材或参考书。本书的特点在于将有机合成化学分为若干核心问题，简明地阐述基本的原理和方法，并用大量的实例分析来说明这些原理和方法的实际应用。本书的内容十分全面，引用了大量的原始文献。因此本书不仅可以作为教科书，也可作为从事有机合成化学研究的科研人员的参考书。

参与本书翻译工作的还有北京大学化学与分子工程学院的研究生和本科生，他们是：彭玲玲、陈树峰、李长坤、彭程、莫凡洋、张振华、赵霞、严国兵、肖卿、董宜安、马洁、龚明星、仲真珍、张威、李飞、王衍、马健、张喆和曾毅。他们在课余以及研究工作之余的辛勤劳动是本书翻译工作的基础。本书的翻译出版还得到科学出版社的鼎力支持，特别是责任编辑周强和周巧龙提供了诸多的建议和帮助，使得该项翻译工作得以顺利进行，在此深表谢意。

翻译中的不当之处，敬请读者指正。

译 者

2009 年 3 月于北京

前 言

我们非常感谢布里斯托和剑桥大学的本科生们，他们对本书的形成深有影响。我们还要特别感谢欧嘉侬（Oss 研究中心）、阿斯利康（Alderley Park, Avlon Works, Mölndal 和 Macclesfield 研究中心）、礼来（Windlesham 研究中心）、苏威（Weesp 研究中心）和诺华（Basel 研究中心）等公司的有机化学家们。他们对本书的撰写所做的贡献要比他们认为的多得多。他们会发现一些素材来自于《切断法》《高等杂环化学》《新合成方法和不对称合成》等我们过去的讲义。此外，我们还要感谢青年化学家协会组织的化学工业协会教程的参与者们。在我们的课程里，所有来自工业界的化学家协助我们找到最好的方式来解释那些难以诠释的概念。在过去的十年里，写成本书并不断大量改动，同时我们收获了比实际需要更多的东西。本书意欲奉献给以下读者——本科最后一年级学生、研究生和工业界的化学家。

Paul Wyatt

Stuart Warren

2006 年 7 月

目 录

《现代化学基础丛书》序

译序

前言

A 部分：导言——选择性	1
1 有机合成规划：战术、策略和控制	3
参考文献	8
2 化学选择性	9
参考文献	27
3 区域选择性：可控的羟醛缩合反应	28
参考文献	44
4 立体选择性：立体选择羟醛缩合反应	46
参考文献	57
5 烯酮合成的其他策略	59
参考文献	74
6 策略的选择：环戊烯酮的合成	75
参考文献	91
B 部分：碳-碳键的形成	93
7 芳香化合物的邻位策略	95
参考文献	117
8 金属 σ 络合物	119
参考文献	132
9 Michael 反应的控制	134
参考文献	145
10 特殊的烯醇等价物	147
参考文献	162
11 扩展的烯醇化物	164
参考文献	181
12 烯丙基阴离子	183
参考文献	198

13 高烯醇化合物.....	200
参考文献.....	213
14 酰基阴离子的等价物.....	215
参考文献.....	232
C 部分：碳-碳双键	235
15 定向立体化学的双键合成.....	237
参考文献.....	269
16 立体控制的烯基阴离子的等价物.....	271
参考文献.....	292
17 烯烃上的亲电进攻反应.....	294
参考文献.....	323
18 烯基阳离子：钨催化的碳-碳键偶联	325
参考文献.....	355
19 烯丙醇：烯丙基阳离子的等价物（及其他）	357
参考文献.....	386
D 部分：立体化学	389
20 立体化学控制——入门.....	391
参考文献.....	421
21 相对立体化学的控制.....	422
参考文献.....	459
22 拆分.....	461
参考文献.....	491
23 手性源——以天然产物作为起始原料的不对称合成.....	493
参考文献.....	534
24 不对称诱导 I——基于试剂的策略.....	536
参考文献.....	557
25 不对称诱导 II——不对称催化：C—O 键和 C—N 键的形成	559
参考文献.....	600
26 不对称诱导 III——不对称催化：C—H 键和 C—C 键的形成	603
参考文献.....	636
27 不对称诱导 IV——基于底物的诱导策略.....	638
参考文献.....	666
28 动力学拆分.....	667

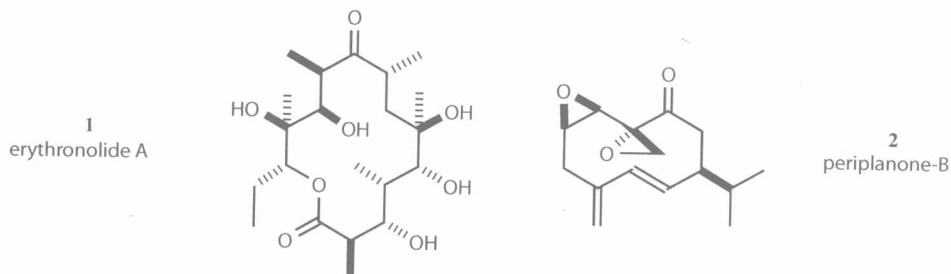
参考文献	691
29 酶：不对称合成中的生物方法	693
参考文献	722
30 从旧手性中心到新手性中心——对映纯化合物和复杂合成	725
参考文献	760
31 不对称合成策略	763
参考文献	793
E 部分：官能团策略	795
32 吡啶官能团化	797
参考文献	823
33 芳香化合物、烯醇及烯醇化合物的氧化	825
参考文献	857
34 功能性和外环反应：环加成和 σ 迁移重排反应制备氮杂环	859
参考文献	884
35 唑类以及其他含有两个或更多杂原子的杂环化合物合成与化学	886
参考文献	913
36 串联有机反应	915
参考文献	945
一般性参考文献	946

A 部分：导言——选择性

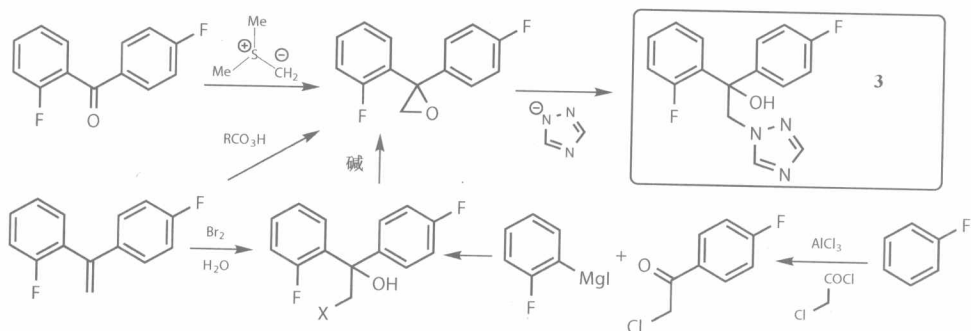
- 1 有机合成规划：战术、策略和控制
- 2 化学选择性
- 3 区域选择性：可控的羟醛缩合反应
- 4 立体选择性：立体选择羟醛缩合反应
- 5 烯酮合成的其他策略
- 6 策略的选择：环戊烯酮的合成

1 有机合成规划：战术、策略和控制

在最近的几十年里，现代有机合成因其合成化合物的数量、分子的大小以及复杂性上的卓越成就而载入荣誉的史册。Woodward 和 Eschenmoser 在 20 世纪 70 年代完成了维生素 B₁₂ (vitamin B₁₂) 的合成^[1]，在当时被认为是巅峰之作。而此后 Kishi^[2] 合成了更为复杂的水螅毒素 (palytoxin)。Still 接着又合成了更小的红霉素 (erythromycin) 和它的前体 erythronolide (1)^[3]，并采用非常经济的方法合成了蟑螂信息素 (cockroach pheromones, 2)^[4] 的可能立体异构体，解决了合成上一个更加集中的难题。

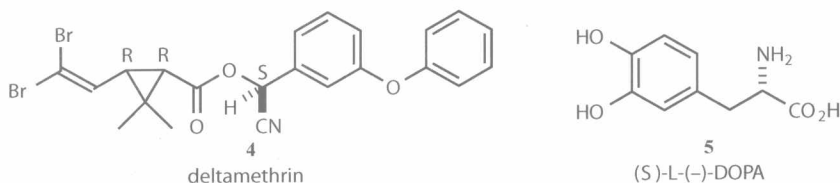


虽然对合成方法以及它们在工业上的应用进行普遍改进不太受人关注，但这却是同等重要的。Astra Zeneca 坦言他们花了将近一个世纪的时间才将格利雅 (Grignard, 以下简称格氏) 方法投入使用。而让人引以为荣的是 Corey 的硫叶立德化学在十年内就实现了应用，这两种方法都可以用来合成粉唑醇 (fungicide flutriafol, 3)^[5]。

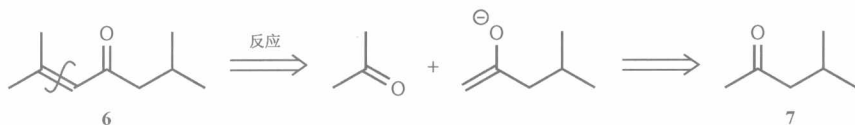


有光学活性且可生物降解的化合物溴氰菊酯 (deltamethrin, 4)^[6] 占据了杀

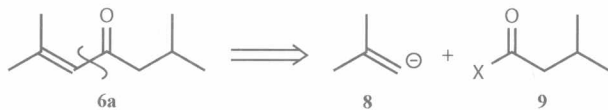
虫剂市场的很大一部分，而且不对称氢化也被用于治疗帕金森病^[7]的药物多巴(DOPA, **5**)的商业合成中。这些成就的取得都是建立在新方法和战略规划发展基础之上的^[8]，这也是本书要谈论的两大主题。



要在这样一个前沿领域取得进步，要求你已经通过切断法掌握了有机合成规划的基本规则，我们以前的书里也粗略地涉及这些内容^[9]。观察目标分子，识别官能团，列出它们之间的联系通常都能为一个合理的合成提供可靠指引。所有的烯酮化合物都可以通过某些类型的羟醛缩合反应来构建。因此，**6** 需要通过 **7** 的烯醇负离子进攻丙酮来合成。希望你已经有了判断力来辨别这个反应中是要求化学选择性地将 **7** 烯醇化，而不是将丙酮或是 **6** 烯醇化，而且要求区域选择性地在 **7** 合适的一侧发生烯醇化。

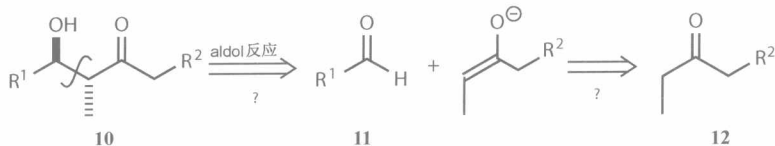


本书中我们将探讨用两种新的途径来解决这样的问题。我们将看到如何去制备你可能需要的任何烯醇化物的特定烯醇等价物，我们还将看到采用其他的切断方式来解决。例如 **6a**，可以看成是由烯基阴离子 **8** 酰化得到的。本书关于策略和控制这两个主题的另外一种表达是：我们可以通过寻找其他的策略或者控制任何已有的策略来解决问题。这需要介绍很多新的方法——整个这一章都将用来介绍产生形如 **8** 的烯基阴离子的试剂，这些试剂意味着对现代金属有机化学的开拓。

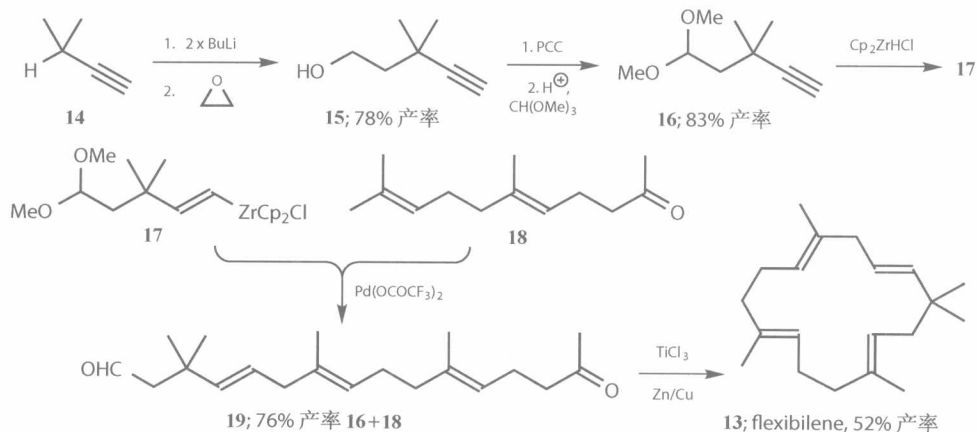


我们还将扩展这些反应的范围。希望你能看出目标分子 **10** 是通过烯醇缩合切断法合成的，但这里对于立体化学的控制可能会难倒你。本书中前面章节的内容介绍了如何控制羟醛缩合 (aldol) 反应的各个方面：怎样选择由哪个部分，比如 **11** 或 **12**，来产生烯醇化物 (化学选择性)；怎样控制酮 **12** 生成何种烯醇化

物(区域选择性);怎样控制产物 **10** 的立体化学(立体选择性)。我们在发展合成策略的过程中,将重复地审察对这三个方面的控制。



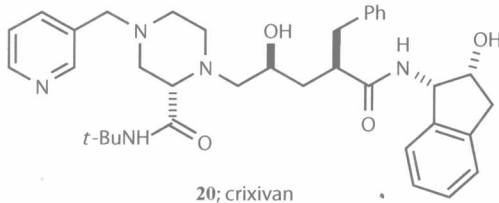
本书中我们将要涉及的目标分子在很多方面将毫无疑问地比 **10** 这个简单的化合物要复杂很多。它们不仅在官能团数量上要复杂,因为同一个目标分子中结合了官能团、环、双键和手性中心等;而且在性质上具有某些特征,可能含有大环、固定构型的双键,或者常规的化学解决不了的官能团之间或手性中心之间的关联。分子 **1** ~ **5** 就是这样的例子。还有一个很不一样的分子是 flexibilene (**13**),它来自印度尼西亚的软珊瑚,含有一个十五元大环,一个二取代的双键以及三个三取代的双键,这些双键都为 *E* 构型但都不共轭,它还含有一个季碳中心。还好这个分子没有什么官能团和手性中心。到底如何来进行这个分子的合成呢?其中一个报道过的合成工作是 McMurry 完成的^[10]。



这个简短的合成采用了 7 种金属 (Li, Cr, Zr, Pd, Ti, Zn 和 Cu), 只用了一种保护基, 实现了对所有双键几何构型的控制。Zr-Pd 偶联反应有显著的区域选择性, 大环的合成也让人满意。最后一步的产率 (52%) 可能看起来不太好, 但是能够实现这样简短的合成还是值得的。这条合成路线中只有前两步是采用以前的书中介绍的化学方法, 其他步骤都是采用在此合成工作开展前的十年还是未知的方法, 但在本书中这些方法我们都将涉及。

学习其他策略的另外一个重要原因 (不仅仅只是合成出这个化合物!) 是我们需要寻找简短的、廉价的以及可以大量制备的合成路线, 将实验室的研究方法运用到生产中去。对所有可能的路线都必须进行探讨, 至少是在纸面上寻找到最

好的合成方法和专利的覆盖范围。每年，很多分子的合成都要经历这样一个彻底的过程，一些成熟的分子，比如 Merck 的 HIV 蛋白酶抑制剂 **20**，是用来对抗 AIDS 的一种很重要的药物。它就是通过这样的过程，找到了很好的合成方法，从而实现了在目前的生产中进行大规模的制备^[11]。

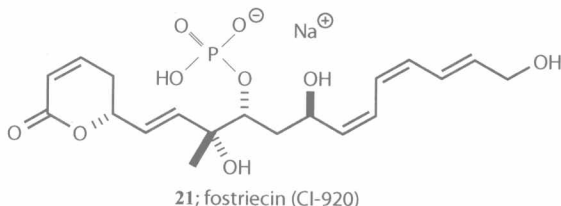


你可能会认为，金属有机化学中采用的 Zr 或 Pd 永远不会在生产中使用，那你就大错特错了，因为这些方法不仅很多都是催化的，而且为流体体系发展了聚合物负载的试剂。这意味着有机金属试剂或酶与传统的溶液中的有机试剂相比，在解决副产物的处理以及溶剂回收方面存在的所有问题上可能会更好一些。我们将探讨 B, Si, P, S, Se 的化学以及 Fe, Co, Ni, Pd, Cu, Ti, Sn, Ru, Zr 等金属的化学，因为它们中的每一个都在合成方法中有独特的贡献。

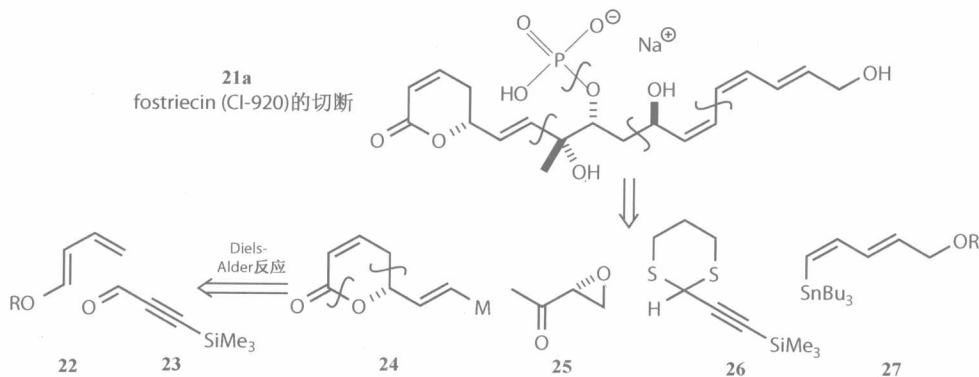
在 McMurry 合成了 flexibilene 后的 20 年间，很多重要的进展使得有机合成改头换面。现在的手性药物都必须是光学纯的化合物，不对称催化反应（第 25 章和第 26 章）已经主导了这个领域。这个领域的最高荣誉就是 2001 年颁发给 Sharpless, Noyori 和 Knowles 的诺贝尔化学奖。烯烃复分解（第 15 章）代替了 Wittig 反应。钨催化的芳香环与其他芳香环，烯烃以及杂原子的偶联（第 18 章）使得原来不可能实现的切断变得非常有利。这些方法以及其他很多更重要的新方法给现代合成的战略规划带来了深远的影响，这都是本书中将要涉及的内容。

一个现代合成：Fostriecin (CI-920)

抗癌化合物 fostriecin **21** 是在 1983 年发现的，它的立体化学在 1997 年确定，直到 2001 年才被两个独立的小组分别进行了合成^[12]。Fostriecin 与 flexibilene 有很大的区别。它也含有烯的几何构型，但更具挑战的是它还含有三维的手性。它有很多的官能团包括一个易破坏的单磷酸盐。一个成功的合成必须是得到的结构正确、烯的几何构型正确、相对的立体化学正确的单一对映异构体。



Jacobsen 对 fostriecin 的全合成的简短报道是从一个详细的反合成分析开始的。去掉磷酸盐的化合物 **21a** 被分为 4 个片段: 不饱和的内酯 **24** (M 为金属) 可以由二烯 **22** 和炔醛 **23** 通过一个不对称 oxo-Diels-Alder 反应制备; 环氧 **25** 提供了第二个不对称源; 其中一个 *cis*-构型的双键来自于炔 **26**, 而其他烯键则来自于一个二烯基锡衍生物 **27**。



这个合成可以视为现代不对称催化方法的一个目录。环氧 **25** 是通过采用一个不对称的合成钴化合物进行水解动力学拆分来获得的 (第 28 章)。不对称的 Diels-Alder 反应是通过制备铬化合物来催化的。乙烯基金属衍生物 **24** 是通过炔的钨氢化反应制得的 (这可以说与 *flexibilene* 的合成是相似的), 而其中二级醇的手性中心是通过将缩硫酮 **26** 水解得到酮继而经由一个合成钨化合物对其进行不对称还原得到的 (第 18 章)。1983 年, 当 *flexibilene* 合成出来的时候, 这些催化方法几乎都还没有被发展起来, 但是这些方法却构成了本书的显著特征。当今的有机合成几乎能解决任何问题^[13]。

请不要认为我们要抛弃过去教科书上的系统方式或者较简单的试剂。它们比以往任何时候都更基本, 因为正是它们的被代替让我们更了解新的策略。无论如何, 一个头脑正常的人是不会去选择昂贵、剧毒或是不稳定的试剂, 除非是采用更容易使用的试剂不能达到目的。如果采用 NaOH 水溶液能够实现反应, 谁还愿意去使用需要严格无水条件下操作的易起火的叔丁基锂呢? 在大多数情况下, 我们将首先考虑简单的策略, 然后再看如何对它加以改进。McMurry 对 *flexibilene* 的合成方法有些不同寻常, 他们在每一步中几乎都使用了特别的试剂。更为普遍的情况是一个合成中采用一个特别的试剂和 6 个常见的试剂。以前书中的逻辑也常常是我们的出发点。

本书的编排

本书包括以下五个部分。