

斯图尔特·沃伦 著

有机合成设计

Mon

上海科学技术文献出版社

有机合成设计

(合成子法的习题解答式教程)

[英] 斯图尔特·沃伦 著
丁新腾 林子森 译

上海科学技术文献出版社

前 言

有机合成是一门对现代自然科学和国民经济必不可少的重要学科，国内外高等院校的化学、化工专业都开设有有机合成的课程，但现有教材的内容，大多以前人所创立的有机反应和合成方法为素材加以整理、分类和介绍，虽较系统，但联系实际较少，因而当需要解决实际的合成问题时，则感缺乏有效的思考方法来解决问题。

本教程的编写方式与众不同，它以教育学生自己设计有机合成为指导思想，以合成子(Synthon)和切断(Disconnection)为手段，通过习题解答的方式介绍合成子法在有机合成中的应用。合成子法首先由科里(Corey)在1964年创立(J. A. C. S. 1964, 84, 478)，随后引起有机化学家的极大兴趣和重视，并正在继续丰富和发展中，目前利用电子计算机用合成子法来设计有机合成亦已不乏其人。实际上，合成子法是一种进行逻辑思维的方法，也是一种非常有力的分析怎样设计有机合成的手段，读者在通读本书之后自会了然，并定会体会到它在解决有机合成问题中的威力。

本书是一本习题解答式的教程，但书中所收集的习题都是按照一个整体规划(介绍合成子法)而精心安排的。每个习题都是为配合一个新概念的引出或是为测试学生是否掌握已讲过的概念而布置的。为了掌握学习方法，阅读时务需看一下书首的“怎样使用本教程”一节。

本书习题内容由简到繁，由易到难，大多取材于文献，并附

有出处。尤其最后的许多习题乃是近期杂志中众所注目的合成，这对于开拓学生视野、培养独立思考能力均有裨益。因此，这是一本独特和新颖的教程，曾在剑桥大学使用。相信中译本也一定会对我国学习有机合成的同志有所帮助。限于水平，译文中不当之处在所难免，望读者指正。

译者

1980年7月

目 录

开始之前你需具备什么知识?	1
怎样使用本教程?	3
为何要用切断这种麻烦的方法?	4
一、切断介绍(1—9)	8
二、一基团切断(10—83)	11
(一)简单醇的切断(10—22)	11
(二)由醇衍生的化合物(23—27)	16
(三)复习题 1—3(28—35)	19
(四)简单烯烃的切断(36—43)	23
(五)芳香酮的切断(44—48)	27
(六)控制(49—60)	29
(七)简单酮和酸的切断(61—72)	35
(八)小结和复习(73—77)	40
(九)复习题 4—6(78—83)	41
三、二基团切断(84—130)	46
(一)1, 3-二氧化的碳架(84—111)	46
(a) β -羟基羰基化合物(84—87)	47
(b) α, β -不饱和羰基化合物(88—93)	48
(c) 1, 3-二羰基化合物(94—107)	51
(d) 复习题 7—8(108—111)	57
(二)1, 5-二羰基化合物(112—124)	60

(a) 曼里奇(Mannich)反应的应用(122—124)	66
(三)复习题 9—11(125—130)	68
四、“不合逻辑的”二羰基切断(131—209)	72
(一)1, 2-二氧化的模式(131—170)	72
(a) α -羟基羰基化合物(131—149)	72
(b) 1, 2-二醇(150—157)	80
(c) “不合逻辑的”亲电试剂(158—166)	85
(d) 复习题 12—13(167—170)	90
(二)1, 4-二氧化的模式(171—193)	93
(a) 1, 4-羰基化合物(171—178)	93
(b) γ -羟基羰基化合物(179—186)	97
(c) 其他“不合逻辑的”合成子(187—189)	101
(d) 复习题 14—15(190—193)	102
(三)1, 6-二羰基化合物(194—202)	104
(四)复习: 内酯的合成(203—209)	110
五、综合复习题(210—219)	115
六、周环反应(220—233)	123
七、杂原子和杂环化合物(234—272)	131
(一)杂原子——醚和胺(234—247)	131
(二)杂环化合物(248—264)	139
(三)氨基酸(265—266)	152
(四)复习题 25—27(267—272)	153
八、用于合成小环(三节环和四节环)的特殊方法	
(273—300)	159
(一)三节环(273—288)	159
(二)四节环(289—294)	168

(三)复习题 28—30(295—300)	173
九、综合复习题 31—34(301—308)	177
十、合成战略(309—390)	183
(一)收敛型合成(309—318)	183
(二)战略性的设计(319—333)	189
(a) 碳-杂原子键(319—328)	189
(b) 稠环化合物——共同原子法(329—333)	195
(三)考虑所有可能的切断(334—348)	199
(四)切断前的可供选择的官能团互换(FGI)——合成 的成本(349—354)	206
(五)支配战略的特征(355—370)	209
(六)官能团的添加(371—383)	217
(a) 合成饱和烃的战略(371—380)	217
(b) 添加官能团于中间体(381—383)	222
(七)带有无关系的官能团的分子(384—390)	224
十一、进一步的学习(391)	228
十二、总复习题 1—10(392—411)	230
十三、关于合成战略的习题 1—7(412—420)	246
十四、几种已发表了解答的习题(421—423)	251
本教程原始参考书	254

开始之前你需具备什么知识?

虽然本教程将向你介绍某些新反应,但本教程的主要目的,在于为有机合成设计提出一套分析的办法。因此你必须在有机化学方面有适当的基础训练,通晓大多数基本有机反应且能写出其反应机理。如果你是个大学三年级学生,是个毕业生,或者是个对有机化学有实践经验的人,你或许就可直接通过本教程学习有机合成设计法,毋需学习任何新材料。如果你是个二年级学生或者是个对有机化学知识很有限的人,你可能会感到在学习过程中需要学一些有机反应。这里我已为你指出下列书籍中的有关参考资料以资帮助:

The Carbonyl Programmed.

«Chemistry of the Carbonyl Group, A Programmed Approach to Organic Reaction Mechanisms», Stuart Warren, Wiley 1974. 该教程可与本教程衔接。

弗莱明(Fleming):

«Selected Organic Syntheses» Ian Fleming, Wiley 1973。从另一侧面介绍有机合成,列举有机合成的著名例子,并仔细地解释其详细内容。

特德(Tedder):

«Basic Organic Chemistry» J. M. Tedder, A. Nechvatal 等, Wiley, 共五卷, 1966—1976, 是一套完整的有机化学教科书, 对本教程所用的全部反应都有阐明并详细叙述了许多合成。

诺曼(Norman):

«Principles of Organic Synthesis» R. O. C. Norman, Methuen, 1968, 是一本按照合成的观点来讲述有机化学的教科书。它对于本教程所用的全部反应是本出色的原始参考书。

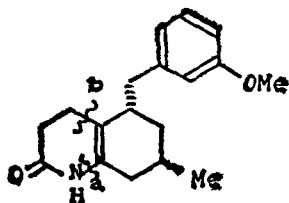
不管你的程度怎样, 与你的同学进行讨论肯定会使你感到是弄懂本教程大部分内容的一种途径, 而且你一定会感到大家一起来做较难的习题是个好主意。复习题、总复习题以及未作出解答的习题用于这方面是很理想的。我在某些场合列出了原始参考文献, 因此, 如果你想要知道各种可能解法的较详细的内容时, 你自己可以去查看。当我们能循序地解出教程中的习题时, 就不一定要去查看任何这类参考文献。

怎样使用本教程？

利用习题解答式的教程以进行学习的特点，是你可按自己的步调进行学习，并由你自己来检验学习上的进展。我将在一块块的所谓的“框格”之中给你以资料和启发思路。每个框格都加以编号并用线条分开。大多数框格内都有一个问题，有时伴有一个注释或线索，而且总是附有解答。你必须把每个问题的解答写在纸上。你将发现，这样做可使你真正知道哪一点被你阐明了还是没有被阐明。如果你只是对自己说，“哦，这个我会做，我不需要把它写下来”，接着就去看答案，那末你就既错过了检验你自己的学习进展的机会，也许又欺骗了你自己。当你准备开始时，用一张卡片把下面盖住，然后把卡片往下移动以露出第一框格。阅读这个框格的内容并按它的要求去做，然后再露出第二框格，如此继续下去。如果你对切断法还不熟悉，我建议你阅读引言部分的“为何要用切断这种麻烦的方法”，你就会懂得我的意思了。否则，读本教程的第一节时，似会颇感不得要领。

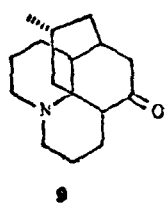
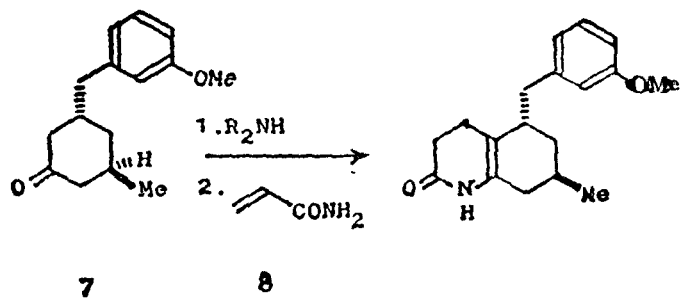
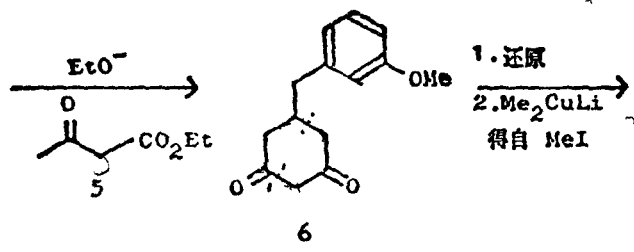
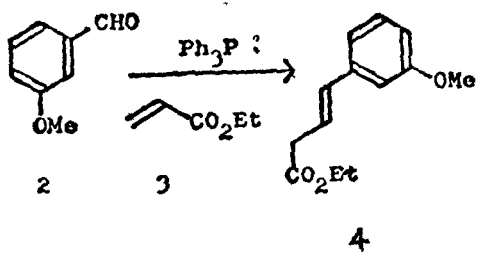
为何要用切断这种麻烦的方法？

本教程的目的是要你学习怎样自己设计有机合成。譬如你想合成下列化合物：

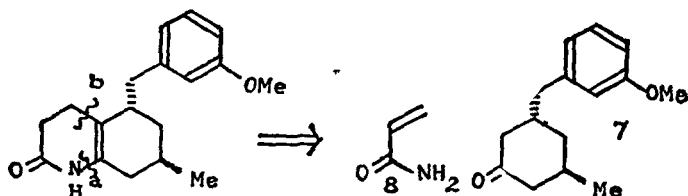


(1)

你可能发现这个化合物在下一页所列的合成路线图中已被合成了。于是你就可以去买原料(化合物 2, 3, 5, 8 和 MeI)并开始工作了。但若 (1) 从未有人合成过, 你怎样设计出一种合成法呢? 你不知道原料是什么, 你唯一所知的只是你所要合成的分子——目标分子的结构。显然, 你必须从这个结构着手, 由后往前推导。目标分子中的官能团是打开这个问题的钥匙, 这里就是氮原子、羰基、双键和带甲氧基的苯环。你将在本教程中学到: 对大多数官能团来说, 总有一个或几个好的切断——那是一种想象的过程, 也就是实际化学反应的逆过程; 这种切断把目标分子中的一个键加以切开, 得出一个新化合物的结构, 而由这个新化合物可制成目标分子。



这里，第一个切断(a)是切断C—N键，第二个切断(b)是切断C—C键，这样切断后就倒退到化合物7和8了：



实际上这两种切断都是标准切断，你在本教程的七节和三节中将会遇到这些标准切断。本教程的第一部分(二节至八节)向你说明怎样使用切断以及哪个切断好。第二部分向你说明怎样在一系列可供选择的切断中进行选择，以求获得完美的合成方案。

当你学完本教程后，应该能够设计合成象1那样复杂的分子。但假如给你这个习题，你可能不作出如图所示的答案，因为对于一个合成问题来说是没有什单一的“正确答案”的。任何一个特定分子都可能成功地通过几种不同的路线加以制得。在实际中，你的所有建议还均需经过实验室试验，并由此修正你的总方案。在合成1时，曾几度改变过计划，你可在Stork发表的论文中(Pure and Applied Chemistry 1968, **17**, 383)看到较详细的内容。在该文中，你将看到他在合成石松碱9这个生物碱时，用1作为中间体。这是个超出本教程范围的目标分子，但有机化学家用于设计这种合成的原理，却同你在这里将要学到的是一样的。你必须首先从头学起并在第一节中学习如何使用简单的切断。

术语一览

切断：一种分析法，这种方法就是将分子的一个键切断使分子转变成为一种可能的原料。这是一个化学反应的逆过程，

用符号 \Rightarrow 和画一条曲线穿过被切断的键来加以表示。有些人称切断为脱白。

FGI: 即官能团互换 (Functional Group Interconversion), 把一个官能团换写成另一个官能团, 以使切断成为可能的一种方法。这又是一个化学反应的逆过程。用 \Rightarrow 上写有 FGI 的符号来表示。

试剂: 一种化合物, 它能在所计划的合成中起反应, 以便给出中间体或目标分子。它是合成子的合成等价物。

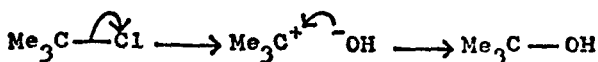
合成等价物: 一种能起合成子作用的试剂。合成子常由于其本身太不稳定而不能直接使用。

合成子: 在切断时所得出的概念性的分子碎片, 通常是个离子(有些人对于一个合成等价物也用合成子这个名词)。

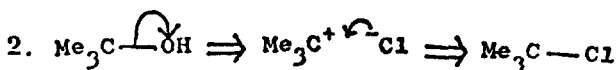
目标分子: ^(Target Molecular)打算加以合成的分子。通常写上 TM 字样并附以框格编号以资鉴别。

一、切断介绍

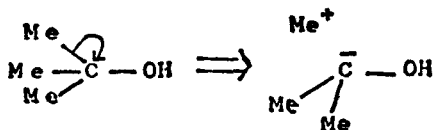
1. 你知道,叔丁醇可以通过叔氯丁烷水解而得:



试写出想象中的逆反应,即由叔丁醇形成叔氯丁烷的反应机理。



这就是相当于反应的切断。它是用以帮助我们解答叔丁醇的合成的一种思考方法。我们当然也可切断目标分子中的任何别的键,例如:

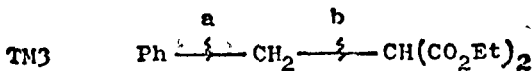


这个切断为什么不及本框格顶部的那个切断好呢?

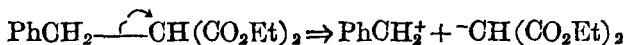


3. 这是因为: Me^+ 和 Me_2COH^- 这两个中间体都是颇难存在的,却又要把它们作为实际反应中的中间体! 这样,我们已找到了识别一个好的切断的第一个途径: 切断应具有合理的反

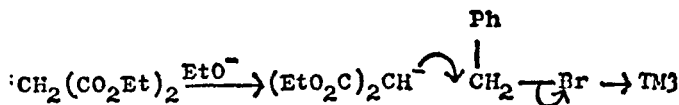
应机理。现试为目标分子 3(TM3) 选择一个好的切断, 假使将键 a 或 b 切断的话。画出箭头和中间体。



4. 最好的一个切断是 b:



因为这个切断能给出一个好的正离子和一个好的负离子。你可能已注意到了我们在切断中所用的符号(\Rightarrow)。这个符号提醒我们: 我们正在写实际反应的逆过程。于是, TM3 的合成是个标准的丙二酸酯反应:



5. 能够一下子从中看出切断就是反应的逆过程的另一类反应是周环反应。丁二烯和顺丁烯二酸酐之间的狄尔斯-奥尔德(Diels-Alder)反应可作为这类反应的一个例子。试写出反应机理和产物。

