

# 有机合成设计原理与应用

主编 张军良 郭燕文

中国医药科技出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

有机合成设计原理与应用 张军良, 郭燕文主编  
北京: 中国医药科技出版社, 2014

Ⅰ. 张... Ⅱ. 郭... Ⅲ. 有机合成—设计

Ⅰ. 张军良 Ⅱ. 郭燕文 Ⅲ. 有机合成—设计  
Ⅳ. 662.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2014) 第 143400 号

美术编辑 陈君杞

责任校对 张学军

版式设计 郭小平

出版 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲 10 号

邮编 100082

电话 010-63969592

网址 <http://www.cmstp.com>

规格 160mm×240mm 1/16

印张 2

字数 1.5 千字

印数 1—1000

版次 2014 年 1 月第 1 版

印次 2014 年 1 月第 1 次印刷

印刷 三河富华印刷包装有限公司

经销 全国各地新华书店

书号 11-1111-1111-1111-1111

定价 15.00 元

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

## 内 容 提 要

本书运用大量化合物的合成实例阐述有机合成的原理、方法，介绍了如何以合成子和切断法为手段，设计各类化合物的合成方法。本书内容通俗易懂、言简意赅，框架简洁，并设计了思考题与答案，以提高读者的思考能力，是有机合成及其相关专业学生、科研人员快速掌握基本合成方法的参考书。

# 前摇摇言

有机合成设计在复杂有机分子的合成中起着重要的作用，在天然产物、药物、生物活性物质以及功能有机分子的合成中，无不以有机合成设计为先导，进而完成合成工作。

本书介绍了有机合成设计的基本原理，并辅以典型实例。根据目标分子的结构特征，以合成子和切断法为手段，言简意赅地分析了各类化合物的合成设计方法，使读者一目了然，并在各章后列出了思考题及参考答案，为读者提供了自己设计合成路线的练习机会。

本书不仅局限于传授知识，更注重培养读者分析与思考能力，提高学习和钻研兴趣。既可以作为研究生和高年级本科生有机合成设计课程的教学用书，也可为从事有机合成研究的科研人员提供借鉴。

由于编写时间比较仓促，书中的缺点和错误之处，恳请广大读者批评指正。

张军良摇郭燕文

圆园园年 员园月

# 目摇摇录

第一章摇切断法 .....	( 员 )
第二章摇芳香族化合物的切断 .....	( 猿 )
摇思考题 .....	( 猿 )
摇参考答案 .....	( 猿 )
第三章摇碳杂切断 .....	( 苑 )
摇第一节摇一基团 悦—载切断.....	( 苑 )
摇第二节摇二基团 悦—载切断.....	( 园 )
摇第三节摇硫醇和胺的切断 .....	( 园 )
摇思考题 .....	( 猿 )
摇参考答案 .....	( 猿 )
第四章摇一基团 悦—悦切断.....	( 猿 )
摇第一节摇醇及其衍生物的一基团切断 .....	( 猿 )
摇第二节摇羰基化合物的一基团 悦—悦切断.....	( 源 )
摇第三节摇羧酸化合物的切断 .....	( 源 )
摇思考题 .....	( 源 )
摇参考答案 .....	( 源 )
第五章摇羰基缩合反应的控制 .....	( 缘 )
摇第一节摇羰基化合物的重要反应 .....	( 缘 )
摇第二节摇羰基缩合反应的控制 .....	( 远 )
摇思考题 .....	( 苑 )
摇参考答案 .....	( 苑 )

第六章摇二官能团化合物的切断 .....	(苑)
摇第一节摇羰基原二官能团化合物 .....	(苑)
摇第二节摇羧基原二官能团化合物 .....	(愿)
摇第三节摇醚基原二官能团化合物 .....	(愿)
摇第四节摇卤素原二官能团化合物 .....	(怨)
摇第五节摇氮基原二官能团化合物 .....	(怨)
摇思考题 .....	(员园)
摇参考答案 .....	(员园)
第七章摇非芳香族环状化合物的切断 .....	(员园)
摇第一节摇概述 .....	(员园)
摇第二节摇六元环 .....	(员员)
摇第三节摇五元环 .....	(员员)
摇第四节摇四元环 .....	(员员)
摇第五节摇三元环 .....	(员员)
摇思考题 .....	(员员)
摇参考答案 .....	(员员)
第八章摇官能团的保护 .....	(员员)
摇第一节摇概述 .....	(员员)
摇第二节摇羟基保护基 .....	(员员)
摇第三节摇氨基保护基 .....	(员员)
摇第四节摇羰基保护基 .....	(员员)
摇第五节摇羧基保护基 .....	(员员)
第九章摇合成战略 .....	(员员)
摇第一节摇收敛法 .....	(员员)

摇第二节摇官能团添加法 .....	(猿苑)
摇第三节摇选择性反应试剂和保护基团的使用 .....	(猿愿)
摇第四节摇考虑所有的切断 .....	(猿怨)
摇思考题 .....	(猿怨)
摇参考答案 .....	(猿怨)
摇参考文献 .....	(猿怨)

# 第一章 切 断 法

众所周知，有机化学是由合成、结构测定和反应机理三个部分组成的，有机合成是利用化学反应把有机原料转变成需要的产物。有机反应根据分子裂解方式的不同大体可以分为三个类型。

均裂反应： $\text{R}_1\text{R}_2\text{R}_3 \longrightarrow \text{R}_1\text{R}_2 + \text{R}_3$

游离基反应属于此类。

异裂反应： $\text{R}_1\text{R}_2\text{R}_3 \longrightarrow \text{R}_1\text{R}_2 + \text{R}_3$

大部分有机反应属于此类，如亲核取代、亲电取代反应。

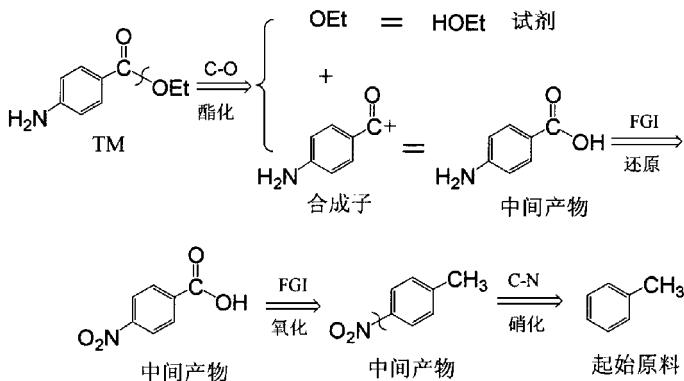
协同反应：此类反应中没有明显的中间体存在，如周环反应。

对于一个有多步反应的有机合成，难以一眼就看出合成路线，通常需要对合成路线进行设计，设计的方法之一是利用逆合成分析法。

在逆合成分析法中，我们把待合成的化合物称为目标分子(靶)，用符号(↘)表示切断，用符号(⇒)表示逆合成分析，把想象中的切断碎片称为合成子。合成子可以是真实的反应中间体，也可以不是。起合成子作用的真实分子叫试剂。

在符号(⇒)的上方表明切断的方式，如悦—悦(碳碳切断)，悦—载(碳杂切断)，云隰(官能团转换)等；在符号(⇒)的下方标出由碎片变成分子的实际反应类型，如酰化(酰化反应)，还原(还原反应)等。下面以对氨基苯甲酸乙酯为例进行说明。

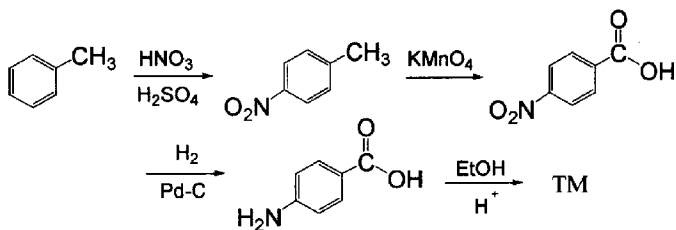
经逆合成分析得到的分子若需进一步分析，这些分子便称为中间产物，中间产物继续作逆合成分析，直至得到的化合物可以购买获得，后者称为起始原料。



如果一个逆合成分析仅仅涉及官能团的变化而没有碳骨架的改变，称该切断为官能团互换（云隙），官能团增加（云弯）则表示在切断分析中添加一个官能团，而实际的反应是除去这个官能团。

一旦逆合成分析到达起始原料，就可以写出合成路线。

合成：

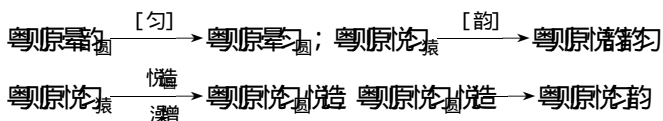


根据选择的反应、试剂及先后顺序的不同，同一目标分子的合成可以有多条合成路线。需要强调的是，一个合理的切断，必须有相应的合成反应支持，不然该切断就不能成立，因此尽量掌握基本的有机反应机理，熟悉尽可能多的合成反应，在有机合成的学习中至关重要。

## 第二章 芳香族化合物的切断

芳香族化合物包括芳香碳环化合物和芳香杂环化合物，在这一章主要介绍芳核与侧链之间的切断。为了说明方便，大部分的例子均以苯环为芳核。

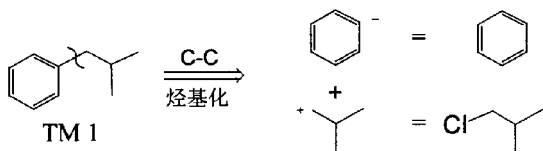
芳香环最重要的反应是亲电取代反应，包括硝化、磺化、卤代、烷基化和酰基化等反应，这些取代基又能进行进一步的反应，比如：



带有吸电子基团的卤代芳烃，其卤原子可以被亲核试剂取代，从而把氨（胺）基、羟基、炔氧基等基团引入芳环。此外，芳香族重氮盐在取代芳烃的合成中也有广泛的用途，重氮盐可分别为卤素、氰基、硝基、羟基及氢原子所取代，从而在芳环中引入各类取代基。将重氮盐的取代反应与芳环的亲电取代反应相结合，可以合成各种位置取代、各种取代基的芳香族化合物。下面举例说明芳香族化合物的切断分析。

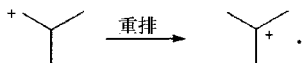
### 一、烷基芳烃的制备

【例】

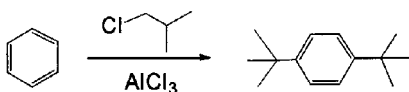


苯本身可作为合成子  $\text{C}_6\text{H}_5^-$  的试剂，烃基正离子相应的试剂为卤代烃，即利用傅原克烃基化反应可以完成 **菲** 的合成。

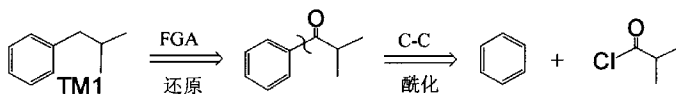
上述切断似乎没有问题，但是在三氯化铝催化下，该碳正离子易重排成稳定的叔正碳离子：



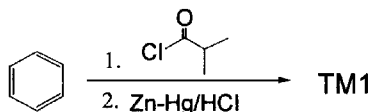
且烷基化的苯环比原料苯更活泼，易得到多取代的产物：



与傅原克烃基化反应不同，在傅原克酰基化反应中，酰化产物由于羰基的吸电子作用减弱了苯环的亲电活性，不易生成多取代产物，而且酰基正离子也不会发生重排。而酮羰基可经克莱门森（**悦**）还原反应或乌尔夫原凯惜纳原黄鸣龙（**宰**）方法还原成亚甲基，这是一条迂回的路线：

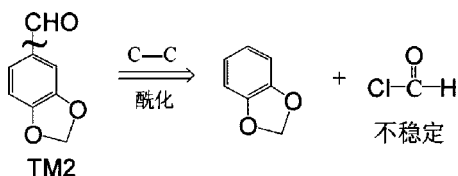


合成：

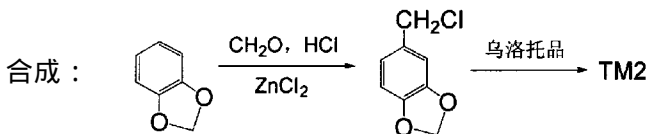
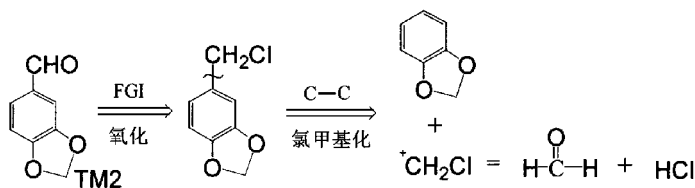


## 二、芳香醛的制备

【例】



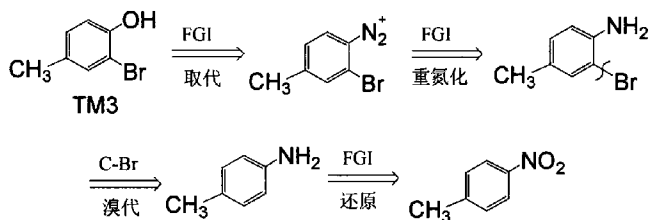
本切断由于甲酰氯太不稳定无法得到，需要考虑间接的方法。苯环上的氯甲基很容易被氧化成醛基，而苄基氯可经氯甲基化反应制得：



乌洛托品的化学名为六亚甲基四胺。

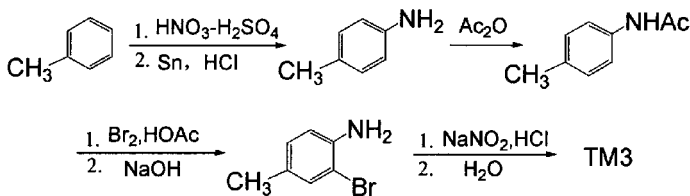
### 三、取代酚的制备

【例】



硝基是一个多取代苯衍生物。我们知道酚羟基可以从重氮盐取代得到，重氮盐从硝基转化成氨基，经过重氮化反应得到，而氨基是比甲基更强的定位基团，因此在苯胺阶段引入溴原子。氨基可以用乙酰基保护以避免被氧化。

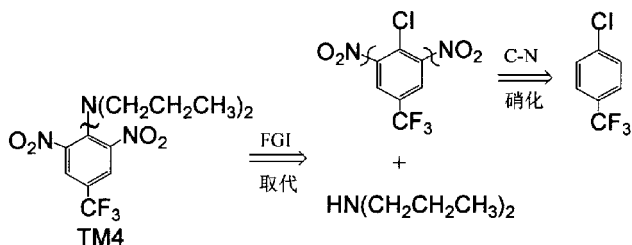
合成：



在第一步反应中，生成邻位和对位硝基甲苯混合物，他们可用蒸馏方法分开，以此获得纯的对硝基甲苯。

## 四、取代芳香胺的制备

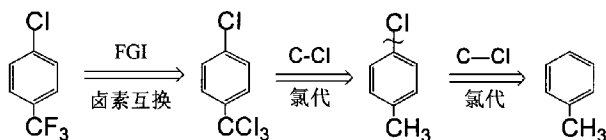
【例】



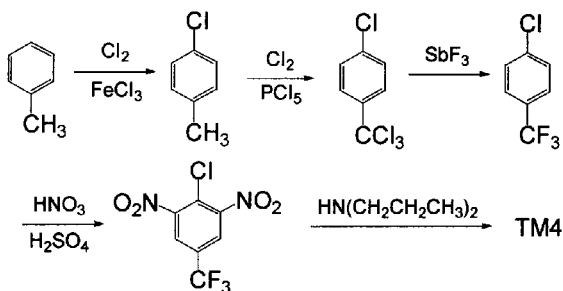
对于目标分子 CCN(CC)C(C)(C)C1=CC=C(C=C1)C(F)(F)F 由于苯环上存在三个吸电子基团（两个硝基，一个三氟甲基），其胺基可用卤代苯的亲核取代反应引入，此法比先引入氨基再将氨基烷基化的方法要简便。

在对氯三氟甲基苯中，氯原子是比三氟甲基更强的定位基（三氟甲基为间位定位基），可将硝基引入正确的位置。

三氟甲基可由三氯甲基经卤素置换反应得到，三氯甲基从三氯苯的彻底氯代得到。甲基为邻对位定位基，而三氯甲基为间位定位基，因而在甲基阶段引入对位氯原子。



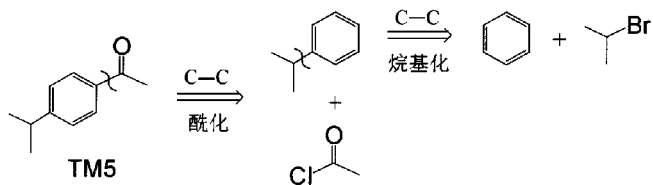
合成：



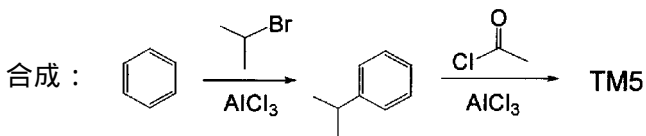
本合成中应注意苯环侧链与芳核氯代反应的条件，芳核氯代是亲电取代，侧链氯代则是游离基反应。

## 五、芳香酮的制备

【例】

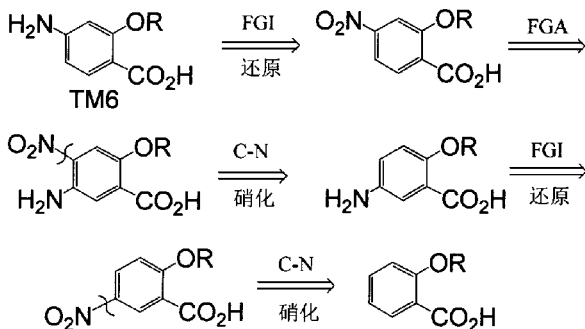


苯环上只有二个取代基，酰基为间位取代基，异丙基为邻对位取代基，故反应次序当是先引入烷基再酰化。而切断的次序刚好相反。



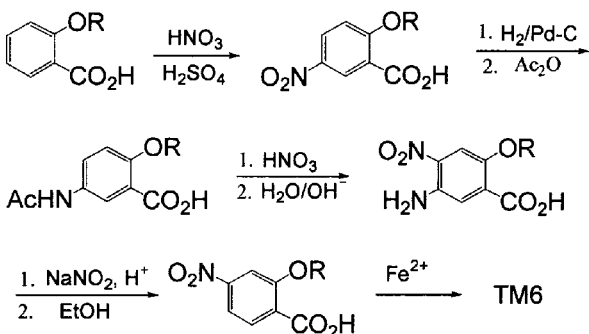
## 六、多取代芳香化合物的制备




【例】







目标分子 **精元** 是水杨酸 ( ) 的衍生物。我们知道氨基可以由硝基还原得到，但 **精元** 中的氨基由于位于羟基的间位，无法直接引入。可先在羟基的对位引入氨基作为“幌子”，在它的邻位硝化以后再经重氮盐除去，此合成中的一 **韵** 用醚键保护。

合成：

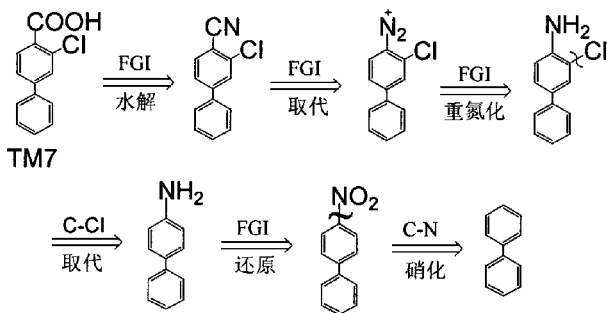


如果目标分子中含有多个取代基，则应该尽可能利用多官能团的起始原料，如 ，，，

，，， 等等，以减少合成步骤。

## 七、芳基羧酸的制备

【例】



联苯是联苯衍生物，可考虑利用联苯作为起始物，其中一愧可从一个愧水解得到，而一愧可经重氮盐取代制得。制备重氮盐的氨基正好是邻对位定位基，故可在氨基阶段引入氯原子。

