

路线设计

——有机合成的关键

嵇耀武 著

吉林大学出版社

路线设计

——有机合成的关键

嵇耀武 著

吉林大学出版社

路 线 设 计

——~~机械~~合成的关键

程耀武 著

责任编辑：王瑞金

封面设计：甘 莉

吉林大学出版社出版
(长春市解放大路85号)

吉林省新华书店发行
长春市第九印刷厂印刷

开本：787×1092毫米 1/32

1989年12月第1版

印张：9.8125

1989年12月第1次印刷

字数：217千字

印数：1—500册

ISBN 7—5601—0414—2 /O·58

定价：2.10元

前 言

路线设计是合成工作的第一步，也是关键性的一步，因为路线设计的质量将决定合成工作的水平。同时，路线设计的训练能够增强人们的思维能力，而这正是决定人们科研命运的紧要因素。

斯蒂尔 [Still, W.C., *J. Chem. Educ.*, **50**(6), 378 (1973)] 指出，复杂有机分子有效合成路线的设计，是有机化学中最困难的问题之一。“万丈高楼从地起”。只要基础打得好，就能在路线设计中做出成绩。哪些是路线设计需要的基础知识？怎样有效地掌握它们？这些就是本书要回答的问题。

本书共分13章。

第一章，论证了路线设计在合成工作和人才培养中的重要性。

第二章，讲解了设计工具，即合成反应的学习和整理方法。

第三章至第十章，讨论了路线设计中使用的各种策略。

第十一章至第十三章，讨论了已有路线的学习以及新路线的设计等问题。

路线设计，需要运用有机化学的知识和技巧，进行创造性的思考。逻辑推理和直觉判断都是必不可少的。为此，本书在内容讲解中十分注意这方面能力的培养。例如，对于重要观点的阐述，采用事实和推理相结合的论证方法；对于有待解决的问题，则运用逻辑分析的方法找出关键所在。

科学语言贵在简练，但有时却会令人感到枯燥，如能将

科学上用词严谨，与古诗词的意境无穷结合起来，必会增加读者的兴趣，从而提高学习的效率。著者在这方面做了初步的尝试。

本书可作为高等院校有关专业的教材或教学参考书，亦可供有关科技人员参考。

由于著者水平所限，书中难免有不足甚至错误之处，尚请读者予以指正。

著 者
一九八七年

目 录

第一章	路线设计的必要性	(1)
第一节	路线设计决定合成的水平.....	(1)
第二节	关键反应决定路线的水平.....	(8)
第三节	学好路线设计.....	(12)
第二章	掌握反应为路线设计打下基础	(16)
第一节	反应运用成功的范例.....	(16)
第二节	反应的学习.....	(21)
第三节	反应历程对合成的促进.....	(28)
第四节	反应的整理.....	(35)
第五节	设计所需信息的来源.....	(42)
第三章	逐步回推是设计路线的思维过程	(48)
第一节	从目标分子回推起始原料.....	(48)
第二节	合成路线的构成和筛选.....	(54)
第三节	回推能力来自对反应前后分子结构变化的认识.....	(58)
第四章	为合成而拆开分子	(69)
第一节	能合才能拆.....	(69)
第二节	拆时要想到合.....	(73)
第三节	拆的技巧.....	(84)
第四节	拆键的次序.....	(104)
第五节	科里合成子法.....	(122)
第五章	利用分子对称简化合成	(131)
第一节	对称分子的合成.....	(131)

第二节	潜对称分子的合成.....	(138)
第六章	为创造而模仿.....	(146)
第一节	类推是合成法的基础.....	(146)
第二节	选择模仿对象要谨慎.....	(157)
第三节	从模仿走向创造.....	(164)
第七章	分子的装配和路线中反应的安排.....	(178)
第一节	分子的装配.....	(178)
第二节	路线中反应的安排.....	(182)
第八章	控制反应使合成走向自由.....	(192)
第一节	官能团间活性的差异.....	(192)
第二节	选择性试剂.....	(196)
第三节	使反应中心靠近而发生桥连.....	(200)
第四节	闭塞基.....	(205)
第五节	保护基.....	(212)
5.1	钝化是实现保护的手段.....	(212)
5.2	保护基的选用.....	(218)
5.3	保护基的脱去.....	(221)
第六节	活化基.....	(225)
第七节	原料选择与外加控制因素的关系.....	(233)
第九章	前结构的利用.....	(238)
第一节	烯键作为羰基的前结构.....	(239)
第二节	酯基作为醛基的前结构.....	(240)
第三节	苯甲醚作为2-环己烯酮的前结构.....	(242)
第四节	呋喃环作为1,4-二羰基的前结构.....	(243)
第五节	噻吩环作为饱和四碳链段的前结构.....	(248)
第十章	极性反转.....	(256)
第一节	合成的新领域.....	(256)

第二节	起酰基负离子作用的1,3-二噻烷 负离子.....	(258)
第十一章	怎样学习已有的路线	(267)
第一节	要把握住作者的思路.....	(267)
第二节	要具备足够的基础知识.....	(273)
第十二章	怎样设计新路线	(280)
第一节	已有路线的检索和评价.....	(280)
第二节	新路线的设计.....	(289)
第十三章	怎样成为科学发现的有心人	(293)
第一节	长叶烯新合成法发明经过.....	(293)
第二节	怎样成为科学发现的有心人.....	(303)

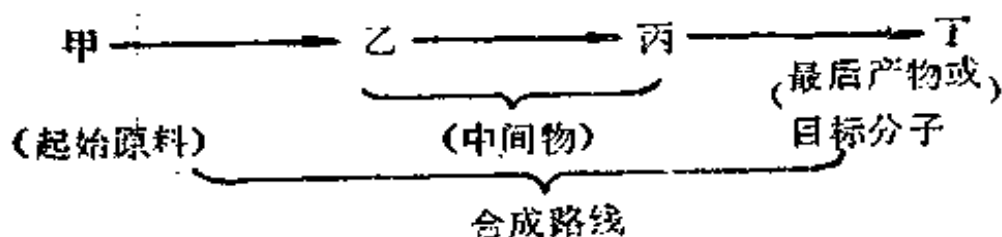
第一章 路线设计的必要性

第一节 路线设计决定合成的水平

有机合成是利用化学方法，将单质、简单的无机物或简单的有机物，制成比较复杂的有机物的过程。

在有机合成的发展初期，人们致力于在实验室中合成自然界中存在的物质，其后发展为合成自然界中不存在的物质。今后的趋势，不是盲目追求新化合物；而是设计合成预期有优异性质或重大理论意义的化合物。

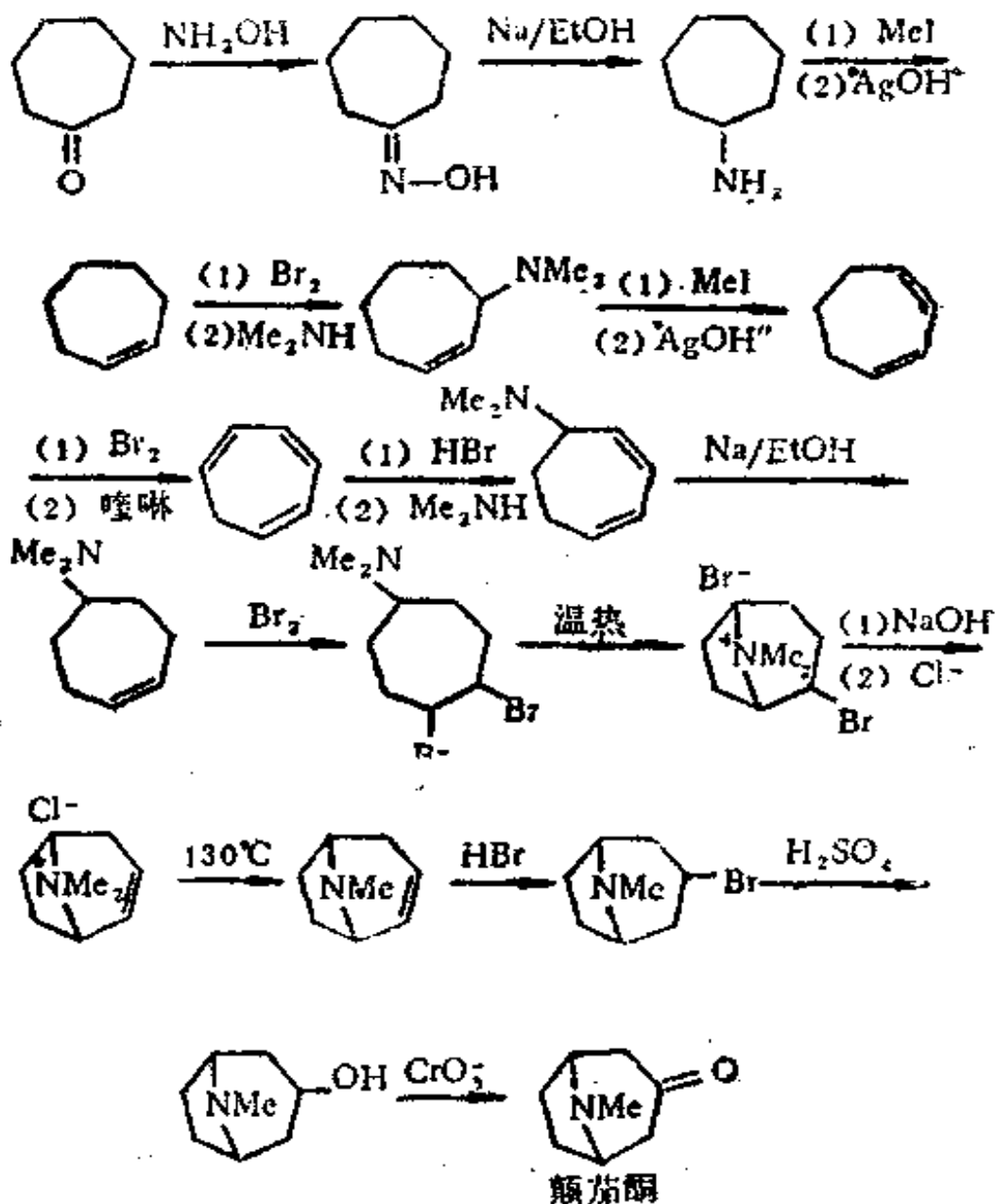
即使是比较简单的化合物，常常也不是一步反应就能合成的。在合成时要使起始原料按一定的顺序进行一系列的化学反应，最后生成具有指定结构的产物（也称目标分子）。这种按顺序进行的一系列反应，就构成了合成的路线。



合成工作决不能满足于能够制出所要的化合物，必须进一步讲究合成的效率，而这首先是由合成路线决定的。对此，借助于下面的例子加以阐述。

1. 颠茄酮的合成

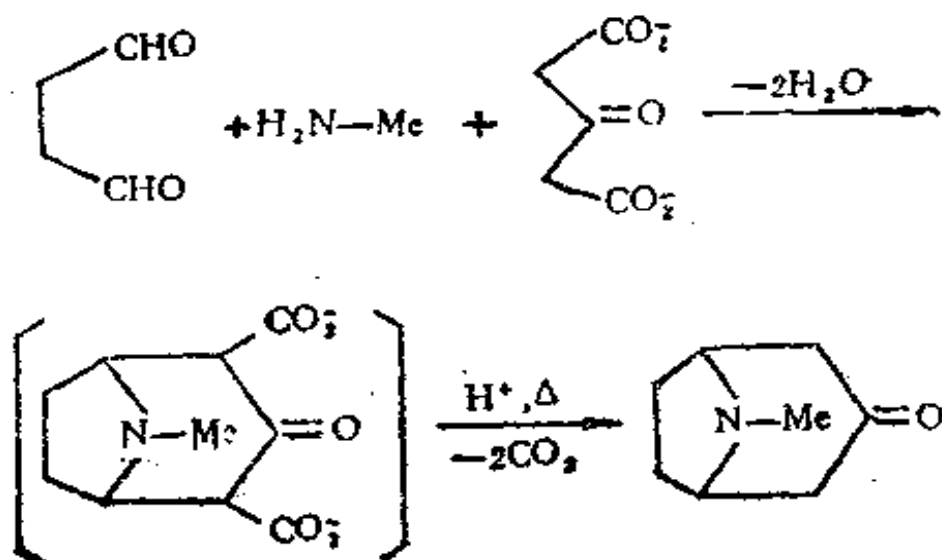
颠茄酮首先是由维尔施泰特尔 (Willstötter, R.) 于1901年合成的^[1]。他设计了下列的路线:



设计时, 维尔施泰特尔所以使用那时并不容易得到的环庚酮为起始原料, 是因为它具有产物颠茄酮所需要的七碳

环。合成经历了漫长的步骤。虽然其中许多反应据报导收率很高，但如用现代方法重新研究，就会发现许多产物实际上是混合物。退一步说，即使是产物纯、收率高，但由于路线太长，总收率仍然会很低。事实的确如此。根据环庚酮用量计算，总收率仅有0.75%。当然，这样的路线是没有制备上的价值的。

随后于1917年鲁宾逊 (Robinson, R.) 用远为简短的路线合成了颠茄酮⁽²⁾。他将丁二醛、甲胺、丙酮二羧酸钙的混合物在 pH 为5~7时放置数日，得到40%收率的颠茄酮。反应先生成颠茄酮二羧酸钙，它在溶液酸化并加热后，失去两分子的二氧化碳而成颠茄酮。



其后，舍普夫 (Schöpf, C.) 等人⁽³⁾用缓冲法使反应混合物的pH保持为5，使颠茄酮收率增加到90%。

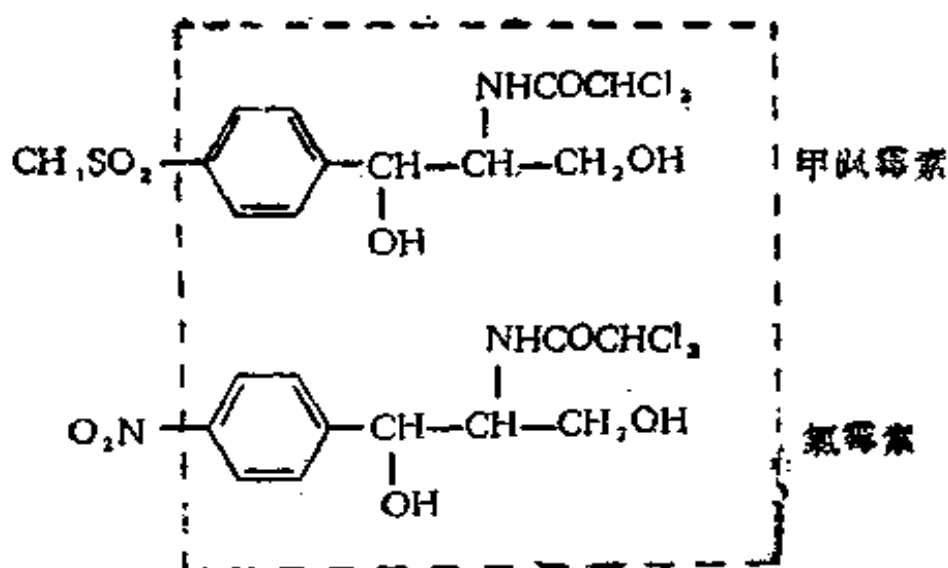
比较这两条路线可见，第一条路线包括有二十一步反应，总收率仅0.75%；而第二条路线仅有三步反应，总收率却达90%。因此，当第二条路线提出后，第一条路线被完全

淘汰，实在是意料中的事。

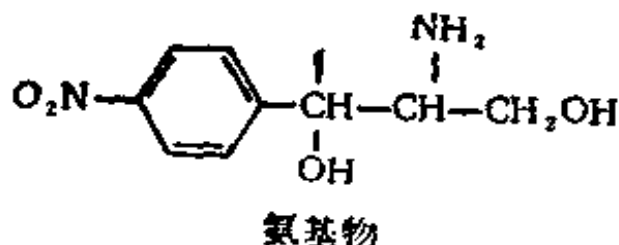
通过上述对比，可以认识到路线设计在合成工作中所处的关键地位。但有可能由于此例对比过于强烈，会有人认为这仅仅是个没有普遍意义的例子，因此有必要再举一个例子。

2. 甲砒霉素的合成^[4~6]

甲砒霉素是广谱抗生素，其化学结构与抗菌谱都与氯霉素相近。甲砒霉素虽然没有氯霉素那种会引起“再生障碍性贫血”的可怕毒性，但却多年未能广泛应用，主要原因是没有探索出一条好的技术路线，来提供廉价的产品。

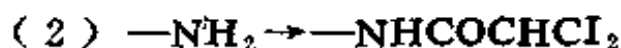
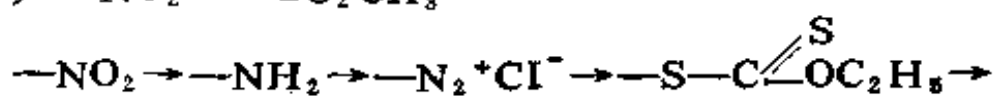
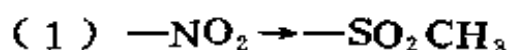


早先生产甲砒霉素是用氯霉素的中间物 D-氨基物为起始原料，比较它们的结构，

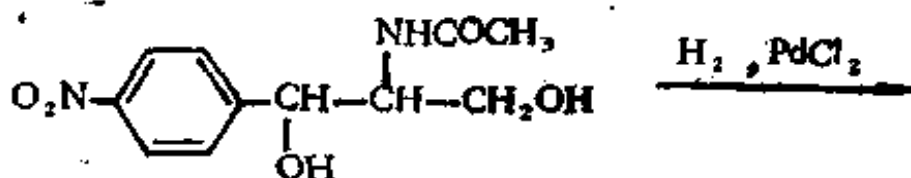
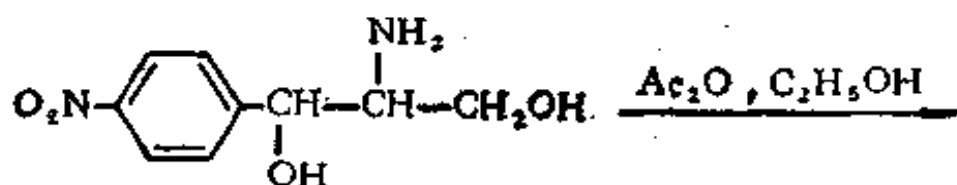


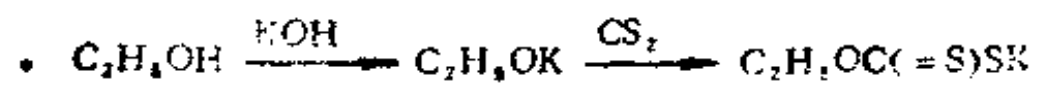
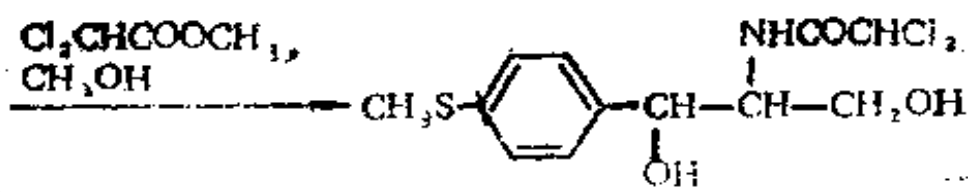
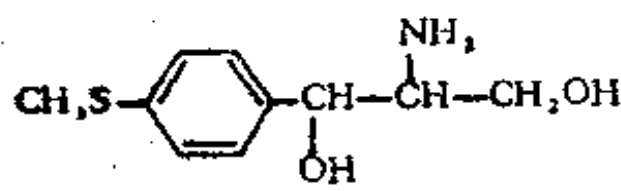
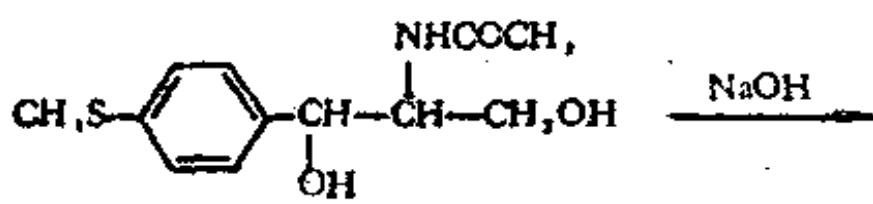
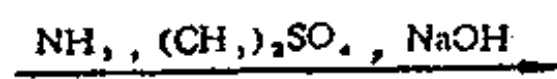
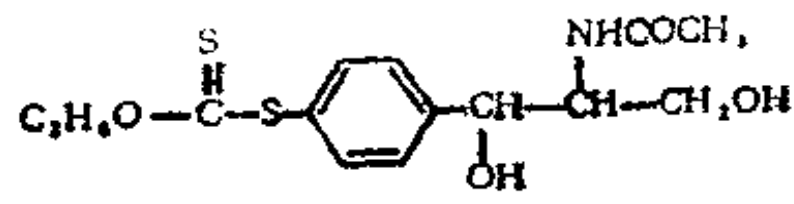
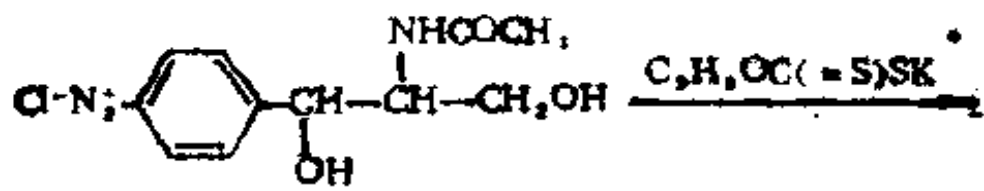
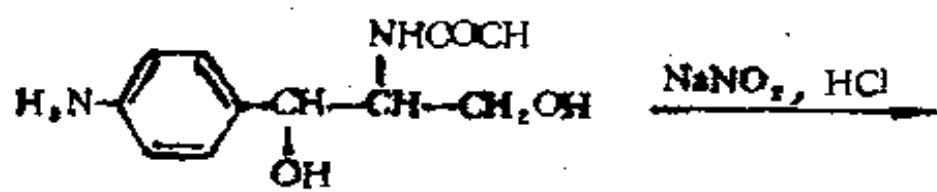


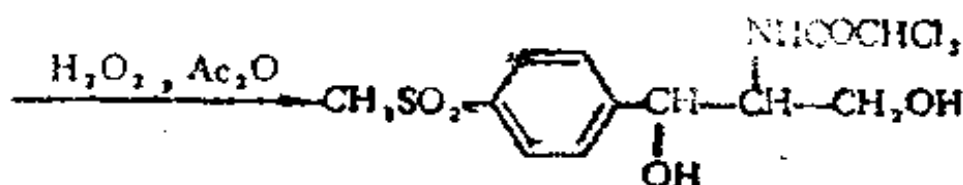
可以看出，由氨基物制备甲砒霉素需要完成下列两个转变：



但实际上，问题要复杂得多。当氨基物中的硝基还原成氨基后，分子中含有一个芳族和一个脂族的氨基，在以亚硝酸重氮化芳族氨基时，脂族氨基将被破坏，需要先将它转变为不被破坏的乙酰胺基。因此，生产上使用了下列的路线：

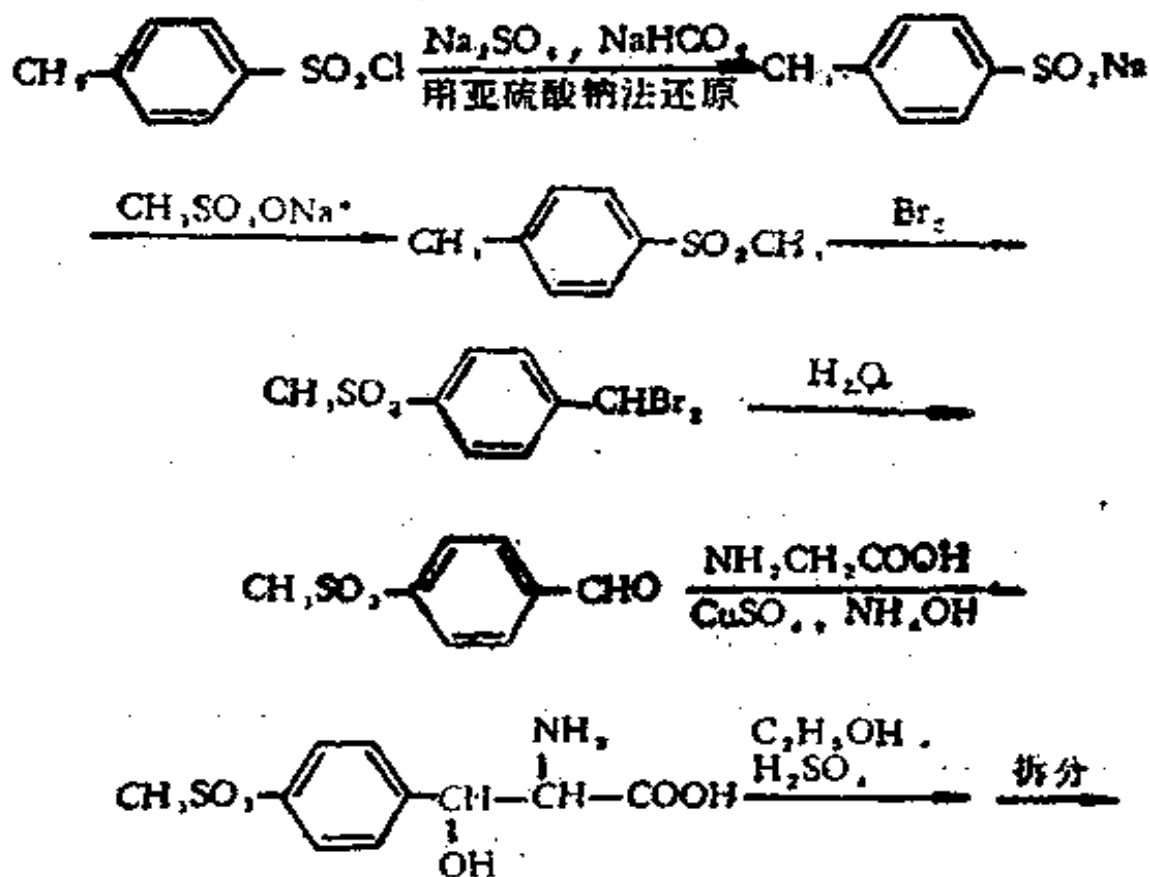




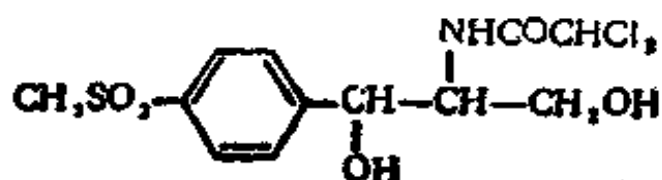
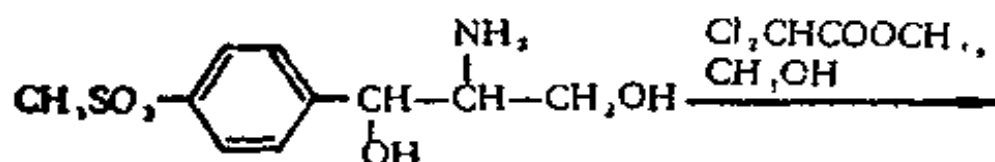
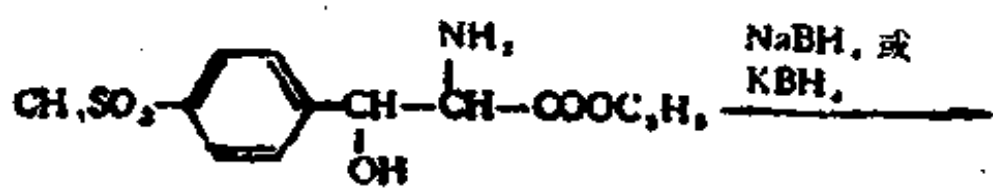


由于氯霉素D-氨基物的价格每公斤120元，因而按上述工艺制备的甲砒霉素成本，每公斤在300元以上。

其后研究成功以对-甲苯磺酰氯为起始原料的新工艺，对-甲苯磺酰氯每公斤的价格在6~7元，制得的甲砒霉素成本，每公斤可在100元左右。这样，就为甲砒霉素的广泛应用创造了条件。具体的工艺路线如下：



• $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{ONa}$ 为维生素B₁生产中的副产品，用来代替 $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ 。

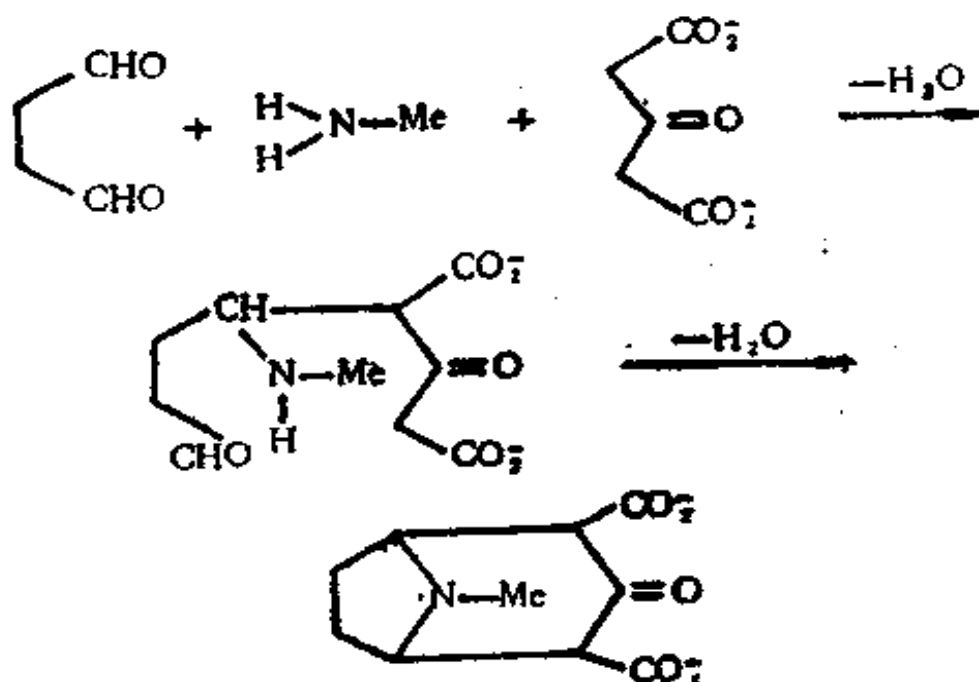


第二节 关键反应决定路线的水平

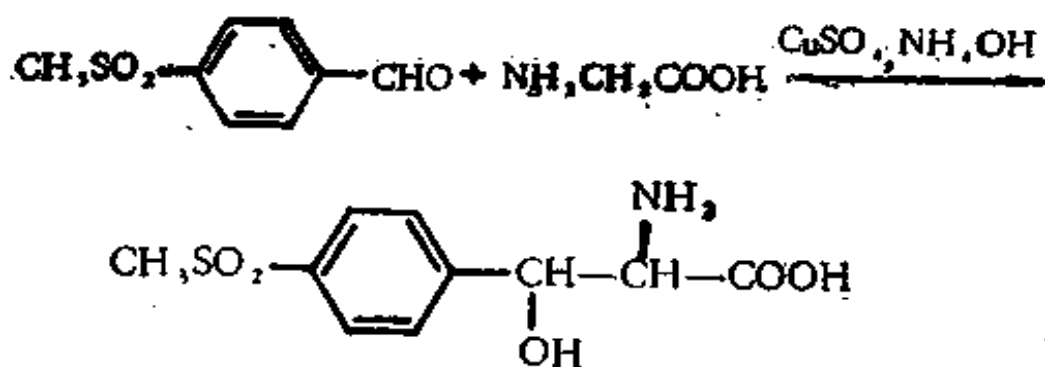
路线是由反应组成的。虽然组成路线的每个反应都是不可缺的，但这并不意味着它们具有同等的重要性。在路线中会有一个反应（或由几个反应完成的一个转变）比其他反应对全局起着更大的作用。这种起关键作用的反应（称为关键反应）如果选择得当，合成效率就可以大大提高。

对关键反应的“威力”，可以通过对上面两例中新路线的分析，获得深刻的印象。

在第一例中，只进行了两步同样的反应，就由丁二醛、甲胺、丙酮二羧酸钙构成了颠茄酮的分子骨架！须知它是一个含有氮桥的七碳原子环！



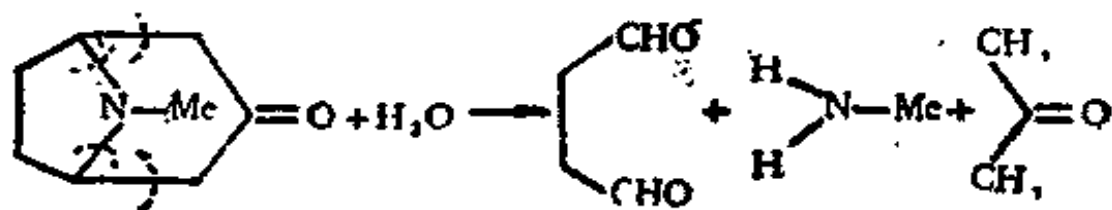
在第二例中，合成β-对-甲磺酰苯基-β-羟基-α-氨基丙酸时，只用了一步反应，就直接引入了合成甲砒霉素分子所需要的 -OH 和 -NH₂ 基，间接引入了所需要的 -CH₂OH 基 (-COOH → -CH₂OH)，这不仅是“一举两得”，而竟是“一举三得”了！



在这里，我们不妨考验一下自己，如果当初是由我们来完成这些合成，是否也有可能做出同样的选择？这个问题看

来似乎无法回答，实际上只要我们能够说出进行这样选择的道理，也就意味着我们已经具备了这种能力。

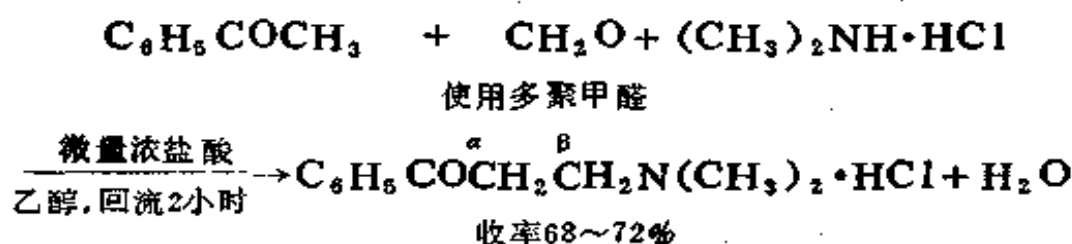
以鲁宾逊的工作为例，根据他的自述，是通过想象颠茄酮分子在虚线部位发生水解，从而推断出它应该用丁二醛、甲胺和丙酮来合成。



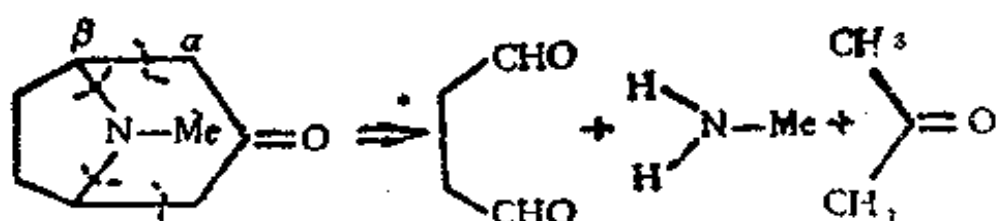
科学在前进，如今我们不必再象鲁宾逊那样，借助于有可能失败的想象，而可以用本书介绍的结构分析方法，胸有成竹地完成这个任务。这对于甲砒霉素的合成也同样适用。

鲁宾逊合成颠茄酮所以会获得成功，在于他能及时地运用曼尼希 (Mannich, C.U.F.) 反应⁽⁷⁾。

曼尼希反应系有活性氢原子的化合物，与甲醛以及脂族的仲胺或伯胺（或氨）缩合，导致其中的活性氢原子被取代的（或者是未取代的）氮甲基置换反应。例如：



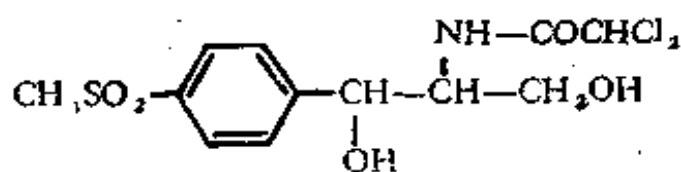
以酮为活性氢化合物进行曼尼希反应，产物在结构上属于 β -氨基酮。显然，只要我们认识到颠茄酮也具有 β -氨基酮结构，就会推断它可以用曼尼希反应，由丁二醛、甲胺和丙酮来合成。



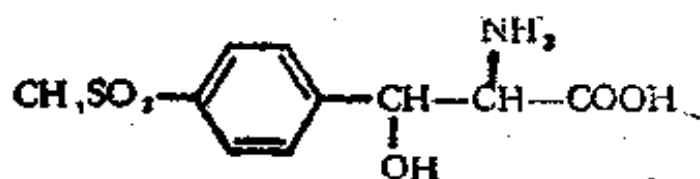
事实证明，丁二醛、甲胺和丙酮在水溶液中缩合时，确有少量的颠茄酮形成。以丙酮二羧酸钙取代丙酮，就使颠茄酮的产率提高。

以上例子清楚说明关键反应对路线设计水平起着决定性的作用。曼尼希反应是在1912年开始发表的。鲁宾逊能够及时地运用这个反应，这是他的不平凡处。但是这个条件却是维尔施泰特尔所没有的，即使这样，维尔施泰特尔仍能首先合成出颠茄酮，这正是他的伟大之处。

在甲砒霉素的合成中，只要认识到

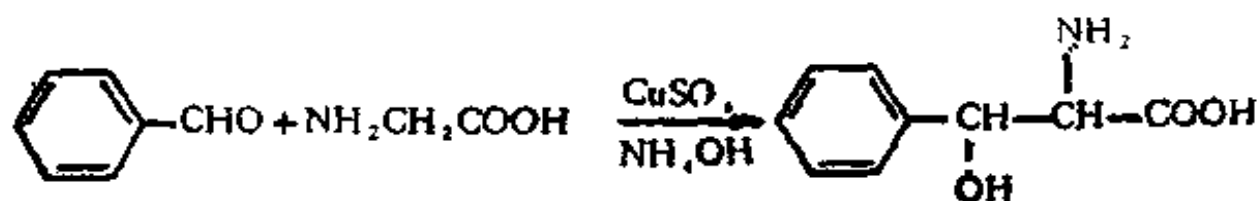


可以由

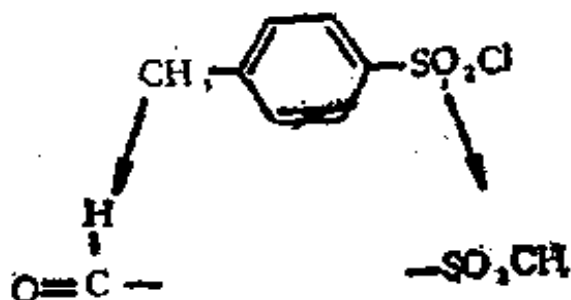


转变而来，就会想到将下述在两价铜络合物作用下，合成β-羟基-α-氨基酸的方法⁽⁸⁾，用于甲砒霉素的合成。

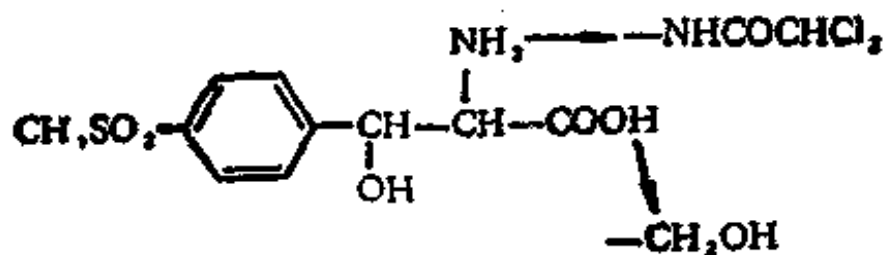
* 符号“⇒”表示用结构分析方法，由目标分子回推出合成它所应使用的作用物。



路线中,在关键反应前面的反应,是要完成下列的转变:



而在它后面的反应,则是要完成下列的变化:



应该指出,任何反应都可用做路线中的关键反应。问题在于会用与不会用。因此,对于反应不能停留在一般的了解,而要深入下去,只有这样,在合成时方能运用自如。

第三节 学好路线设计

路线设计训练对培养有机合成工作者的重要性,正日益被人们所认识。其原因有二:第一,路线设计是合成工作的第一步,也是关键性的一步,路线一旦设计得拙劣,就无法

取得圆满的结果。为此，路线设计能力是每个有机合成工作者必须具备的；第二，对于一个科学工作者来说，思路正确与否是决定他的科研命运的紧要因素，而路线设计训练正是增强思维能力的一种非常有效的手段。

路线设计是一门科学，它有规律可循；路线设计又是一种艺术，它往往因人而异，千变万化。路线设计没有固定的答案。任何路线只要能够合成出所要的分子，就应该认为是正确的。但是在同样被认为是正确的路线之间，却可能存在有效程度上的显著差异。写在纸上的合理的路线，仍需经受实践的考验，才能肯定是否切实可行。对一种化合物，特别是结构比较复杂的，常可设计出多条合成路线，它们即便是同样有效，也仍然会各有千秋，可以满足不同的要求。随着科学的进步，随着新反应的出现，又会推陈出新，创造出更好的路线。路线设计工作的这些特点，给有机合成工作者充分施展其才能提供了机会。设计合成路线，不仅需要运用有机化学的知识和技巧，还需要作创造性的思考，在此，逻辑推理和直觉判断都是必不可少的。反过来，通过路线设计训练，恰好又能培养这方面的能力。

要在路线设计工作中做出成绩，需要掌握设计的工具、设计的技巧，并在学习他人经验的基础上设计自己的新路线。

“工欲善其事，必先利其器”，这说明掌握设计工具对做好设计工作的重要性。设计工具主要指合成反应。对于反应，最重要的是了解它的应用范围和适用限度，也就是知其能和知其所不能，只有这样，才能量力取用，发挥所长。反应要便于应用，需要整理有序，使之处于积极的“备战”状态。随科学的进步，原有反应的应用范围会逐渐扩大，还会

有新的反应创造出来。因此，重要的是知道如何去学习和整理反应。只有掌握了正确的方法，我们的设计工具才可能得到不断的更新。

工具的作用只有在使用中才能实现。既要使用，就应该讲究使用的技巧。如今有机合成方案的设计，已从简单地与无机化学反应类比，发展到系统的逻辑推理。这是因为化学家经过大量的合成实践，对于合成的策略已经有了比较系统的认识，这就促使有机合成迅速发展。特别是从1967年科里 (Corey, E.J.) 提出合成子法后，已发展到运用电子计算机设计合成路线。今天任何复杂的有机化合物都是能够人工合成的。有机合成工作者的任务是选择经济的、方便的、迅速的途径，去实现复杂有机分子的合成。

合成策略虽然可以总结成若干原则，但如果脱离实际的例子来讲解，就成为枯燥乏味的条文。反之，如果结合实际例子讲解，对它们的理解就能够深入，对它们的运用才能够自如。

怎样学习已有的路线，怎样设计新路线，这些都是合成路线部分要讲解的内容。在此，要进一步讲解合成的策略。在合成策略部分，用例必须简单，才易理解其中的道理；在合成路线部分，只有用例复杂，体会才能深入。何况有一些策略，只有在解决复杂问题时，才有施展的机会。“他山之石，可以攻玉”。我们要善于从他人创造的成果中，汲取自己的营养。

为培养路线设计的能力，实际训练是不可少的。读者需要解答大量的习题，并结合科研需要，尝试为一个化合物设计多条合成路线。

参 考 文 献

- [1] Willstätter, R., *Ber.*, **34**, 129, 3163 (1901); 参阅 Fleming, I., "Selected Organic Syntheses", John Wiley & Sons, 17 (1973).
- [2] Robinson, R., *J. Chem. Soc.*, 762 (1917); 参阅 Norman, R. O. C., "principles of Organic Synthesis", 2nd ed., Chapman & Hall, 280 (1978).
- [3] Schöpf, C., Lehmann, G., & Arnold, W., *Angew. Chem.*, **50**, 783 (1937).
- [4] 上海医药工业研究院技术情报站, "有机药物合成手册", 98 (1976).
- [5] 董顺康等, *医药工业*, **5**, 1 (1979).
- [6] 徐开堃, *医药工业*, **11**, 38 (1979).
- [7] (a) Blicke, F. F., *Organic Reactions*, **1**, 303 (1942); (b) Reichert, B., "Die Mannich Reaktion", Springer-Verlag, 1959; (c) Heilmann, H., and Opitz, G., *Angew. Chem.*, **68**, 265 (1956); (d) Tramontini, M., *Synthesis*, 703 (1973).
- [8] Hey, D. H., and John, D. I. (eds.), "Amino Acids, Peptides and Related Compounds—Organic Chemistry Series One, Vol. 6, Bufferworths (1973).

第二章 掌握反应为路线设计 打下基础

第一节 反应运用成功的范例

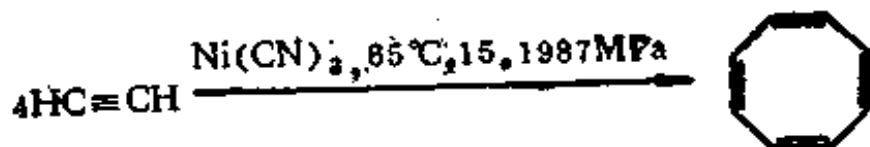
路线是由反应组成的。对于反应，知道得多些当然好，但绝不是单纯以多取胜，更重要的是知道怎样去运用。

维尔施泰特尔的环辛四烯-1, 3, 5, 7 (以后简称环辛四烯) 的合成，为我们提供了一个成功运用反应的范例。



环辛四烯-1, 3, 5, 7

环辛四烯是维尔施泰特尔在 1911 年首先合成的^[1]。他使用了昂贵的原料，经过许多的步骤，才得到了低收率的产物。其后，在 1948 年，雷佩 (Reppe, W.) 用廉价的乙炔合成了环辛四烯^[2]。

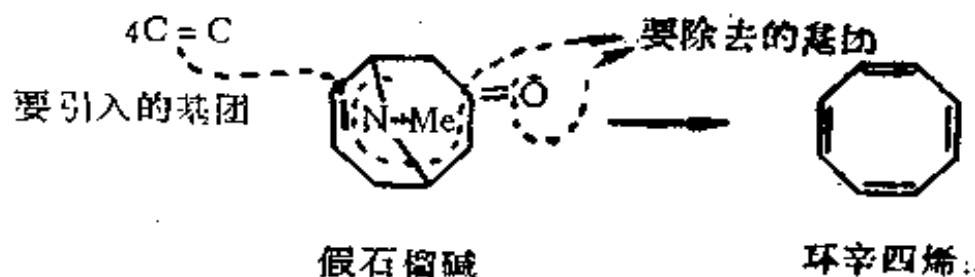


这样一来，似乎维尔施泰特尔的工作不值得再提起了。但事实并非如此。伍德沃德 (Woodward, R. B.) 就曾说过：

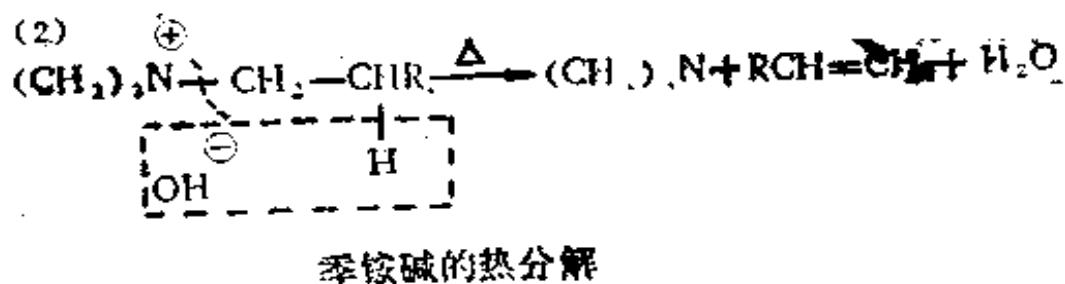
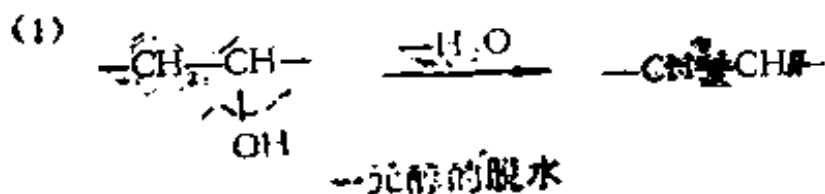
“维尔施泰特尔对于困难的环辛四烯的古典合成，仍然博得人们的钦佩。”〔3〕今天所以还要来介绍维尔施泰特尔的工作，是因为其中充满了值得我们学习的技巧。

维尔施泰特尔首先考虑的问题是目标分子骨架的构成。他选用假石榴碱（存在于石榴树皮中的一种生物碱）为起始原料，就是因为它具有环辛四烯所要的八碳原子环。

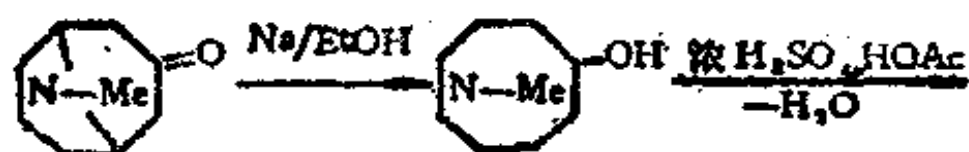
要由假石榴碱合成环辛四烯，需要完成两个转变，即：



完成这两个转变可以有两种做法。一种是将两个转变割裂开来，这种做法反映了合成艺术的低水平。另一种做法是将两个转变结合起来进行，这反映出合成艺术的高水平。要做到这点，在使用的同一反应中，要既有 C—O（或 C—N）键的断裂，又要有双键的形成。以上这些认识，固然可以通过逻辑推理得到，但要付之实施，却非有化学知识不行。为完成这些转变，维尔施泰特尔运用了下列两个反应：

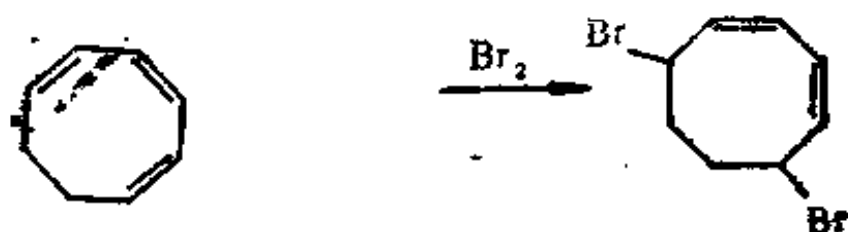


为实现这两个反应，维尔施泰特尔设计了下列的路线：



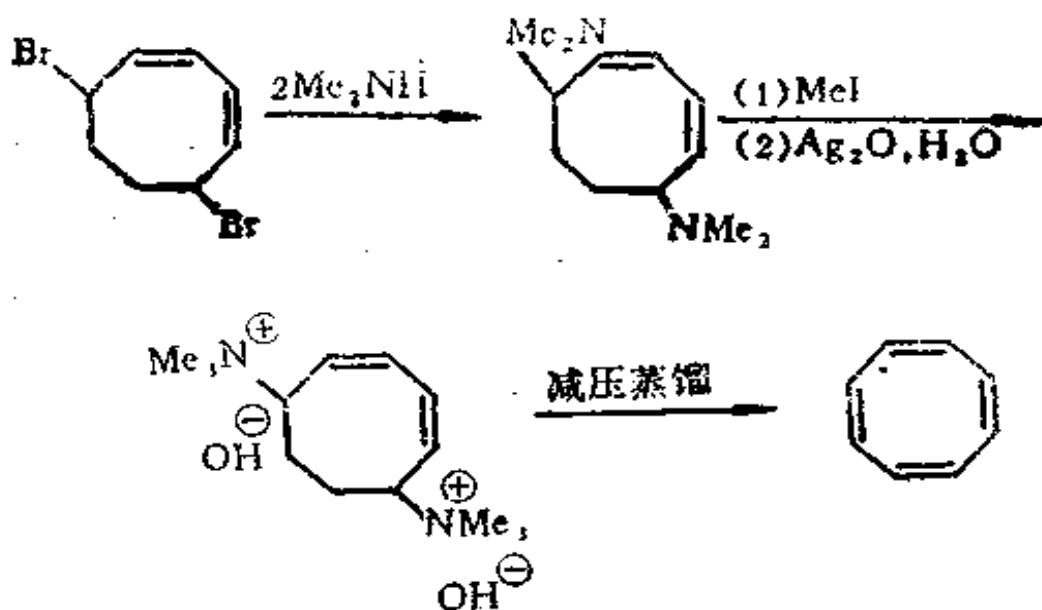
维尔施泰特尔方法巧在利用要去掉的基团来引入所要的基团。但是，从上述路线可见，要去掉的基团已经去尽，要引入的基团尚差一个。

但是，缺少的分子难道不能从外引入？引入得有条件。分子中含有双键，双键以加成为其特征反应，这就是条件；维尔施泰特尔的做法是：



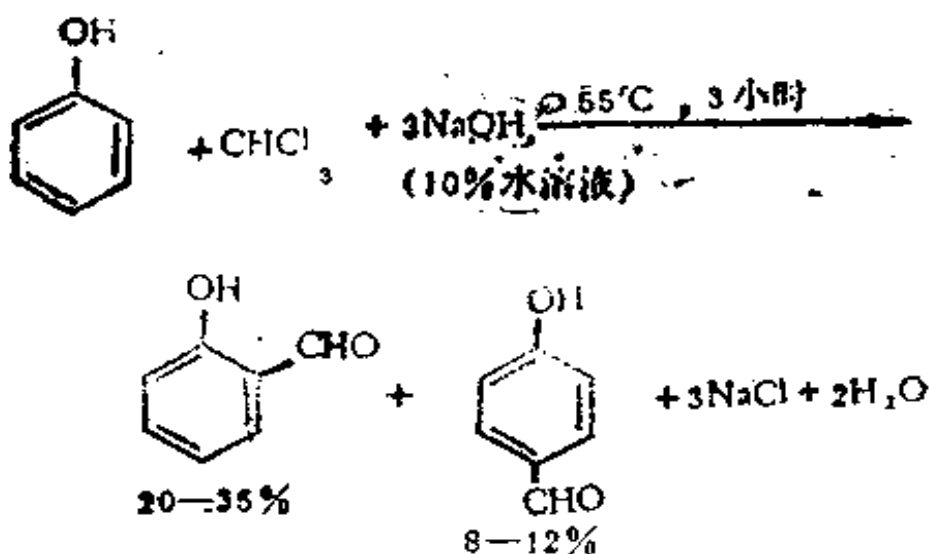
分子中双键的数目由三个减为两个，似乎合成工作在倒退。但这正是维尔施泰特尔运用的“以退为进”、“欲擒故纵”

的手段，因为只有引入溴原子，才有可能再次运用季铵碱热分解反应，一下子将两个双键同时引入到分子中。



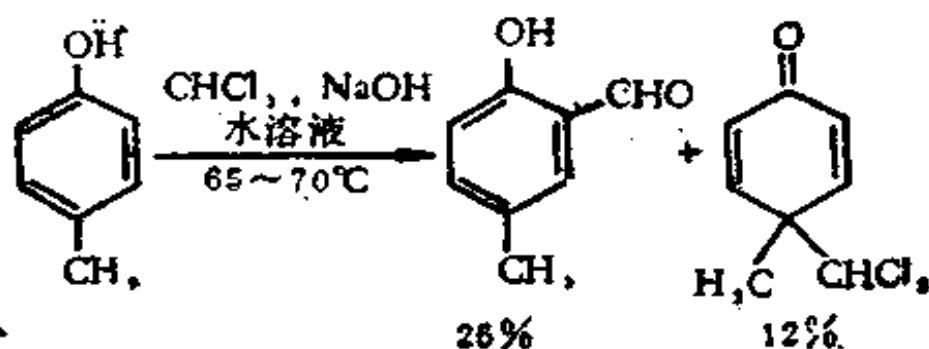
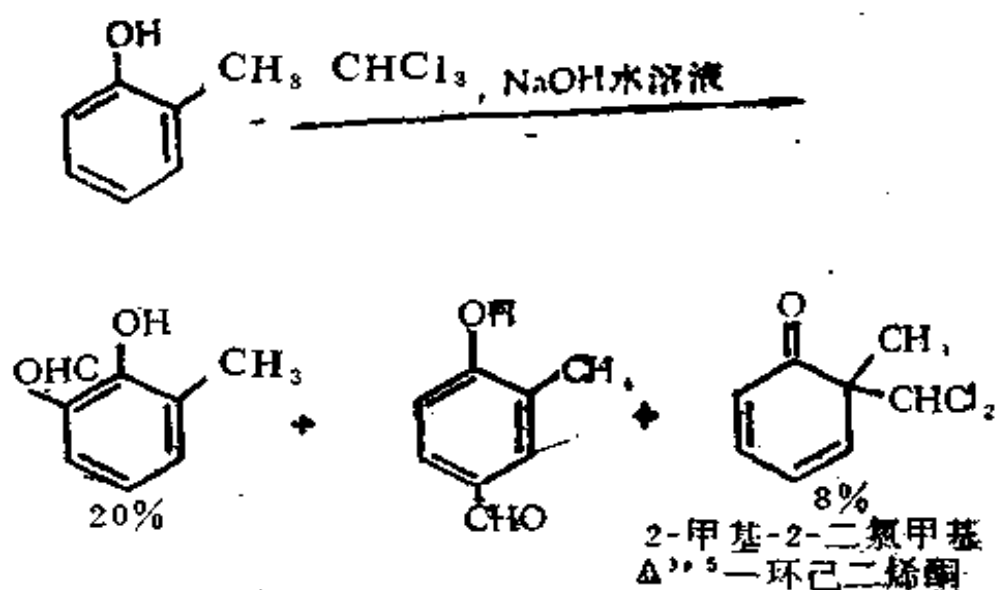
成功地运用反应，不仅应表现在对反应的常规使用中，还应该表现在能够对反应进行非常规的使用。

赖默尔 (Reimer, K.L.) - 蒂曼 (Tiemann, J.K.F) 反应^[4]系用氯仿和氢氧化钠 (钾) 在酚的碳原子上进行甲酰化，以合成酚醛。例如：

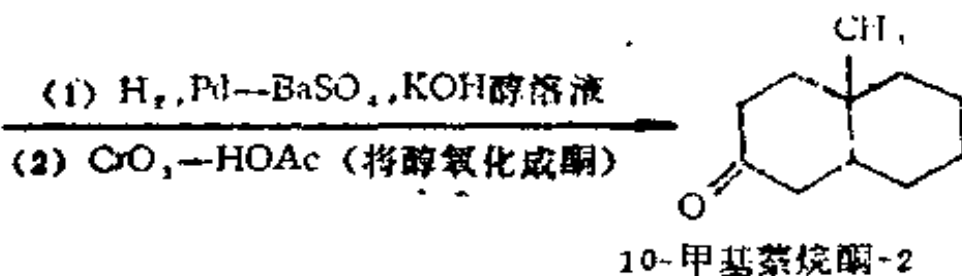
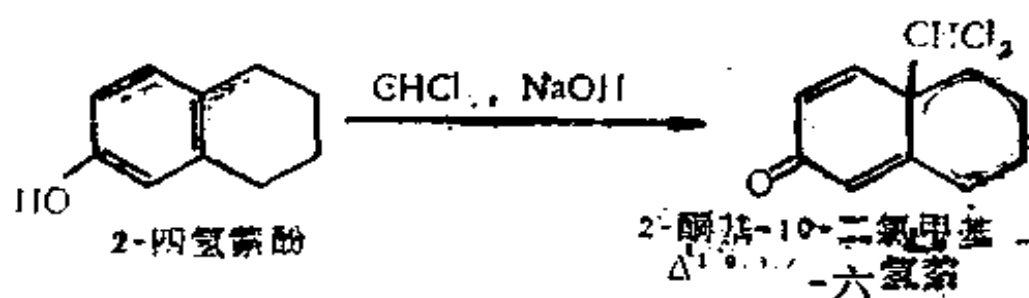


此外，反应还生成焦油，并有相当量的苯酚回收回来。

邻位或对位的烷基苯酚，在赖默尔-蒂曼反应条件下，除生成酚醛（正常产物）外，还在烷基所在的碳原子上发生取代，生成2,2-或4,4-二代的环己二烯酮化合物（反常产物）。例如：



而在对反应的非常规使用中，却利用这反常产物来引入角上甲基。例如：



要使反应的运用能够“得心应手”，需要对反应有深入的了解。

第二节 反应的学习

根据1978年的报导^[5]，已知研究得比较清楚的有机反应为数在三千以上，其中在有机合成中有普遍应用价值的有二百多个。除此，新反应还在不断创造。所以，单从数量上看，就足以体会学习反应的任务艰巨。

一个反应究竟有哪些内容需要加以注意？这不妨参考《有机反应》(Organic Reactions)中不同专家在讨论反应时列出的项目，虽然所举的不尽相同，但下列项目却是共同注意的。

(1) 引言

这是对反应所作的初步然而全面的介绍。有了这个认识，就可以将一个反应与其他反应区别开来。

(2) 范围和限度

事物都是一分为二的。有所能，必有所不能。表现在反应上，则是它具有一定的应用范围和适用限度，只有认识清楚，才能用其所长而避其所短。

(3) 历程

这是对反应本质的认识。

(4) 副反应

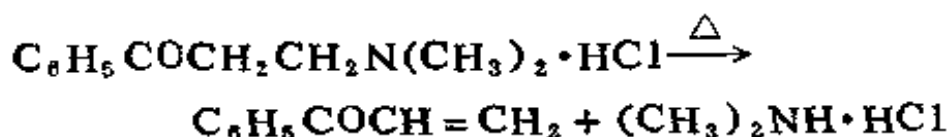
有机化合物多数以共价键结合，因而分子中往往缺乏一个明显的电性中心。再加上分子比较大，因而反应中容易遭受攻击的位置比较多，这就形成了反应的多方向性，即在主要反应之外还有副反应。在合成时要求能够预见到会同时产生的主要副产物。

(5) 有关的反应

例如在曼尼希反应中，虽然经常使用甲醛，但在少数情况下，也改用乙醛、苯乙醛或苯甲醛。

(6) 合成中的应用

这是说明反应产物在合成中的用途。例如，可以利用曼尼希反应产物的分解，来制备烯属化合物。例如：



(7) 其他合成方法

一类化合物总不止一种的合成方法。不同的方法有不同的特色，可供选择使用。

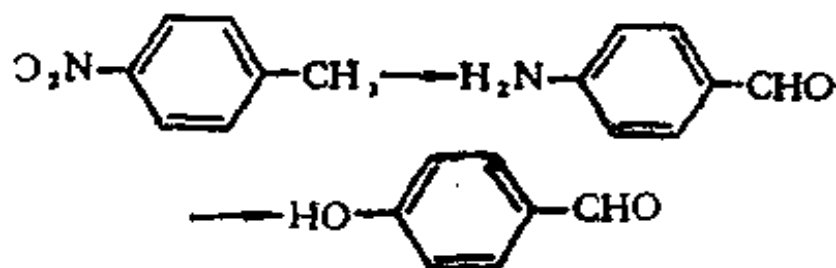
(8) 实验指导

详细的实验操作方法可在进行实际操作前查阅。在学习反应时，只需大致了解其实现的条件，以便设计路线时，可以根据当时的具体条件，决定反应能否采用。

从合成的角度讲，反应的应用范围和适用限度是最重要的项目。但有下列几点需加注意：

(1) 合成具有一种以上官能团的化合物时，常会遇到这样的问题，即原有的官能团是否会对其后引入另一种官能团的反应发生干扰，如果有干扰，应当如何加以排除。

在对-羟基甲醛的合成中，当环上已有一个醛基，如想用重氮盐水解的方法引入羟基，则必须了解醛基的存在是否会有干扰。当由间-羟基苯甲醛的制法〔6〕中查到环上允许有醛基存在时，下列的合成路线就属可行：

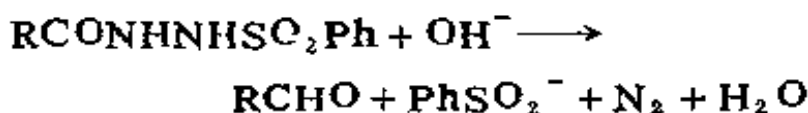


由氯霉素生产中的氨基物合成甲砒霉素时，为防止分子中原有的脂氨基在芳氨基（由硝基还原得到）重氮化时被破坏，故先用乙酰基保护起来。此时所以不能用二氯乙酰基保护，是因为其中的氯原子在随后的催化氢化中会被还原。

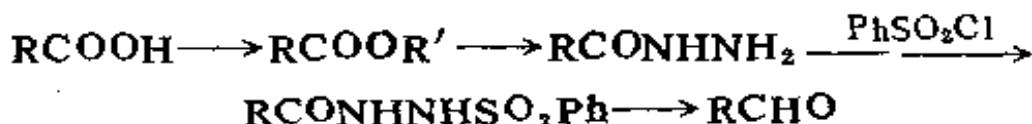
(2) 反应的应用范围和适用限度并非一成不变，而是有可能随科学的进步而发生变化的。例如，在曼尼希反应中，原先认为芳胺不能用作胺组分〔7~9〕。但后来研究成功〔10〕，在室温时，令芳胺盐酸盐与甲醛、烷基芳基酮在 HCl(气)-EtOH 溶液中作用，就生成 β -芳胺基酮。

(3) 在查阅反应的应用范围和适用限度时，不仅要注意得出的结论，还要注意结论依据的事实是否充分。这在查阅其他方面的资料时也应如此。历史上就有过由于依据的事实不充分，而得出错误结论的教训。

1936年 麦克费戴 (McFadyen, J. S.) 和 史蒂文斯 (Stevens, T. S.) [11] 发现醛可由1-酰基-2-苯磺酰基肼经碱分解而得到:



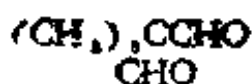
这样, 他们就创造出一个将羧酸转变为醛的新方法:



他们用这个方法来制备各种醛, 借以探讨本法的应用范围和适用限度。他们的结论是: 用本法制备芳醛一般收率较好, 但用本法制备脂醛则完全失败。他们确实是用本法制备含有 α -氢的脂醛而遭受失败, 但他们并未尝试制备不含 α -氢的脂醛, 因此他们结论所依据的事实是不充分的。

更应该引以为教训的是, 其后二十多年间, 虽然这个结论一再被人引用, 但并未有人指出存在的问题。相反, 却有人试图在理论上给予这个结论以解释[12]。

直到1961年, 才有人[13]指出这个结论缺乏充分的事实根据, 并用这个方法成功地制成了下列两种脂醛:



特戊醛: 三甲基乙醛.

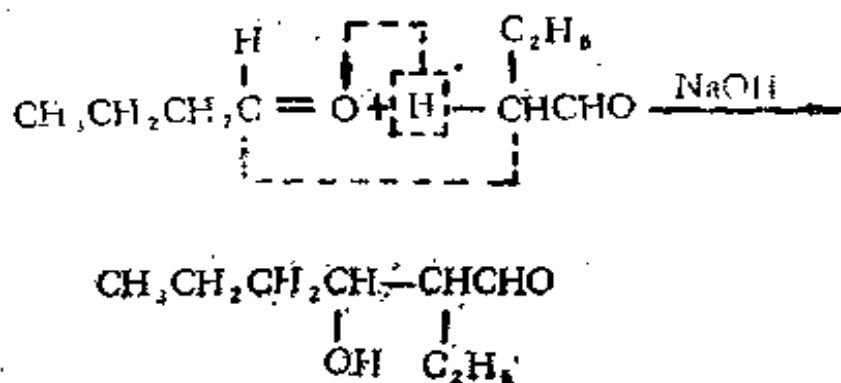
阿朴茨烷-1-醛

它们都没有 α -氢原子, 因此在热的碱性条件下不会发生醛醇缩合反应。它们的羰基都受到空间位阻, 因此康尼查罗反应的破坏作用得以延缓。事实证明, 本法适用于脂醛的制备, 至少是其中含有 α -季碳原子的。含有 α -氢的脂醛用本法制备所以失败, 是生成后在反应条件下不稳定而遭受破坏的结

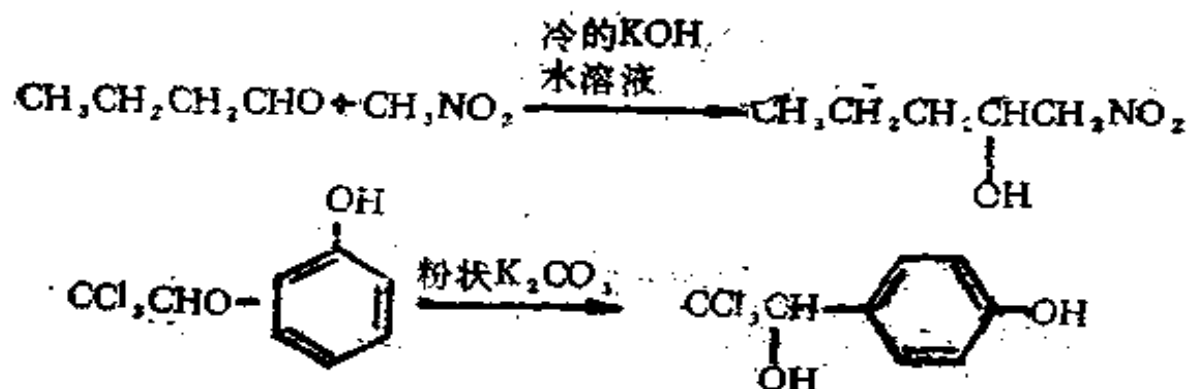
果。

学习反应时，必须运用辩证的观点，才能学到手。

(1) 辩证唯物论认为，内因是变化的依据，外因是变化的条件。有机化合物的性质是由其分子结构决定的。注意反应发生在结构上的要求，也就是抓住了事物变化的内因。例如在醛醇缩合反应的学习中，通过对两分子正-丁醛缩合生成 α -乙基- β -羟基己醛的例子，可以看出本类型反应的发生在结构上的要求是，由一分子的醛供给羰基，另一分子的醛供给活性的 α -氢原子。

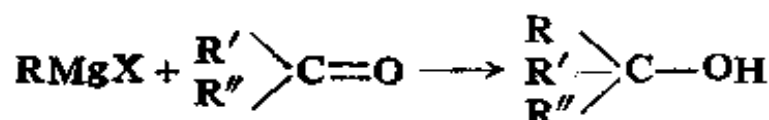


抓住这个特点，就可以扩大对这类反应的认识，知道本类型反应也可以发生在一分子羰基化合物和另一分子含活性氢的非羰基化合物之间。例如：

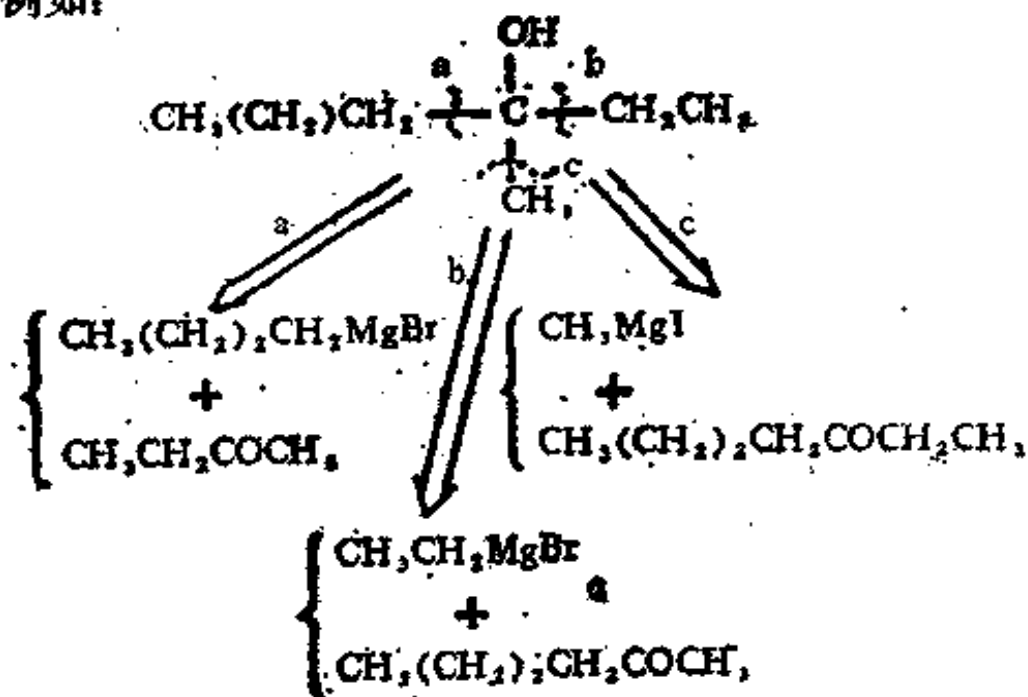


另一方面，也可以预见到两分子的没有 α -氢的三甲基乙醛不能够发生本类型的反应。

注意反应前后结构变化的细节，有助于掌握由目标分子回推作用物的能力。例如在格利雅 (Grignard, V.) 试剂和酮作用合成叔醇的反应中，只要注意产物醇羟基所在的碳在反应前系由酮供给：



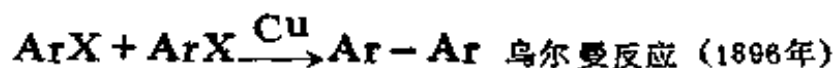
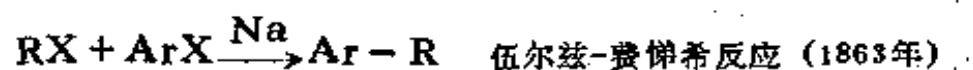
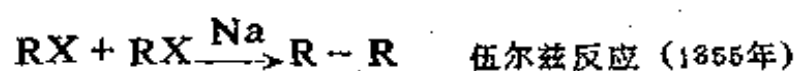
就能够用图解的方法，由产物迅速推知可以选用的三组作用物。例如：



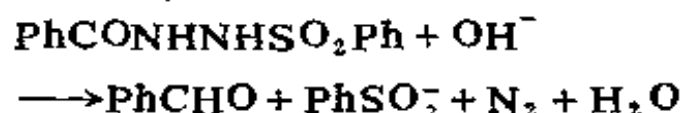
仅仅注意变化发生的内因是不够的，还需注意反应发生的外界条件，因为没有变化发生的条件，反应仍然不能发生。尤其是有机反应的多方向性，造成了外界条件(反应的温度、压力、催化剂等)对反应的方向具有较大的影响。例如，以活性氧化铝为催化剂，乙醇在 260°C 脱水成乙醚，但在 $350\sim$

360°C, 则脱水成乙烯。因此, 学习有机反应时, 决不能忽视它发生的必要条件, 否则所学的知识只能是“纸上谈兵”。

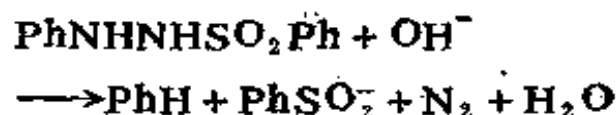
(2) 事物是发展变化的, 不断地推陈出新。新反应的创立, 不能不受旧反应的影响, 甚至由旧反应所衍生。应该将它们联系起来, 这样所得知识就不致于是片面、孤立的, 例如:



合理的联想在科学研究中是很宝贵的。正如麦克费戴和史蒂文斯二人所自述, 他们创造的制备醛的新方法(1936年)



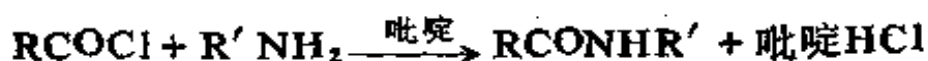
是受埃施卡勒斯(Escales)下列反应(1885年)的启发⁽¹¹⁾:



(3) 对立的斗争是绝对的。不用斗争的观点学习, 有些现象就不易理解。例如,⁽¹²⁾为制备在N上取代的酰胺, 如用酰氯将伯胺(仲胺)酰化, 由于反应生成的氯化氢要与未反应的胺作用成盐, 结果使酰化不能进行完全。



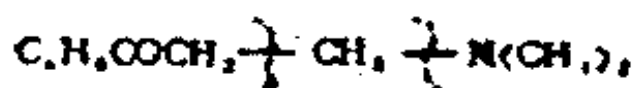
改进的办法是将胺溶解在过量的吡啶中, 再加入酰氯, 用吡啶中和反应生成的氯化氢, 从而使酰化得以进行完全。



如果单从吡啶与胺具有近似的碱度看, 就难以理解反应

中为什么能够排除胺与氯化氢的结合。但用斗争的观点看，胺既要与酰氯作用，又要与氯化氢作用，处于两面作战之势。吡啶是叔胺，不能酰化，只能与氯化氢作用，是在一面作战；何况又有意将吡啶使用过量，使之在竞争中保持数多势盛，因而能够完全排除胺被氯化氢作用。

(4) 学习的目的是为了应用。但是我们常用来学习有机反应的方法，并不能使我们的知识处于可以直接应用的状态。例如在曼尼希反应学习中，我们只是学习 $C_6H_5COCH_3 + CH_2O + (CH_3)_2NH$ 生成 $C_6H_5COCH_2CH_2N(CH_3)_2$ ，但并未进一步学习目标分子可以通过下列的拆开方法



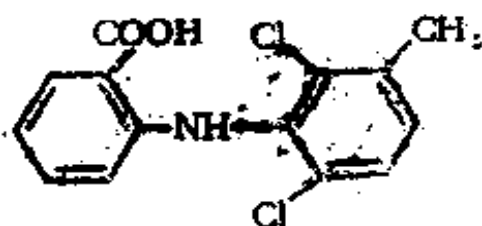
推知它是由 $C_6H_5COCH_3 + CH_2O + (CH_3)_2NH$ 合成的。在实际的合成问题中，我们首先要解决的是目标分子应该用哪些原料来合成，然后才是该用什么具体条件来进行。换句话说，首先要解决的问题是目标分子怎样拆开，然后才是怎样合成。但是，在通常的学习中，却只讲如何合成，并未进一步讲如何拆开，这就造成学习与用之间的脱节。这或许就是初学有机化学的人，遇到合成问题，茫然不知从何下手的原因。

第三节 反应历程对合成的促进

反应历程可以对合成起促进的作用。

1. 指导合成实践

例如：甲氯灭酸的合成



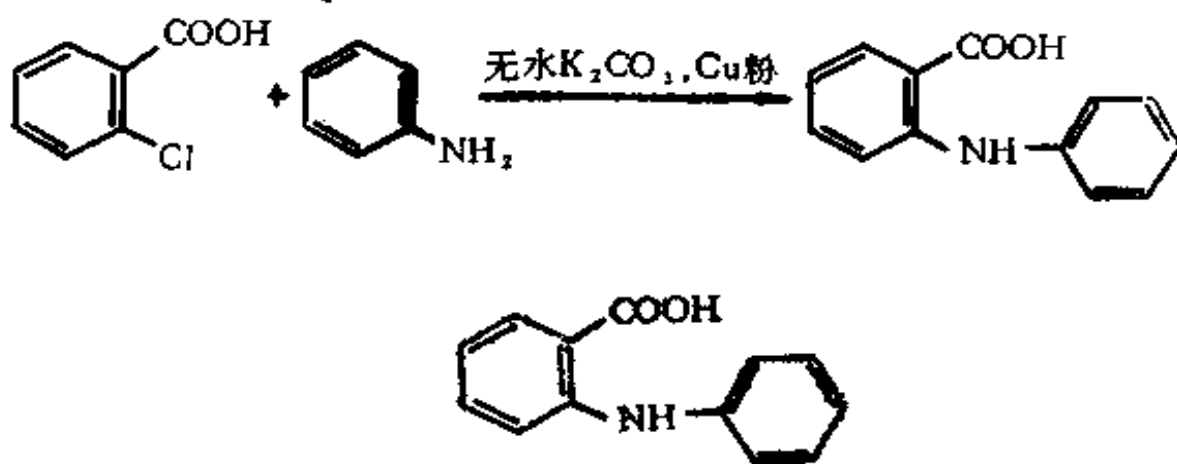
甲氯灭酸，抗炎酸

N-(2, 6-二氯-3-甲基苯基)邻氨基苯甲酸

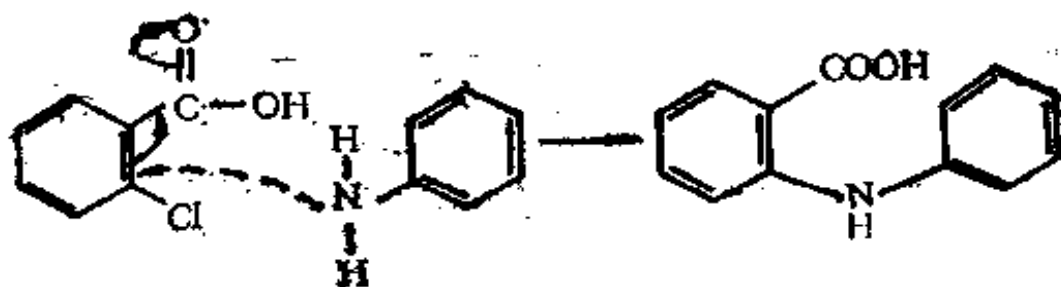
非激素类的消炎镇痛药

甲氯灭酸在结构上属于N-苯基邻氨基苯甲酸的衍生物，是否可以用合成N-苯基邻氨基苯甲酸的乌尔曼 (Ullmann, F.) 方法^[14]来合成它？

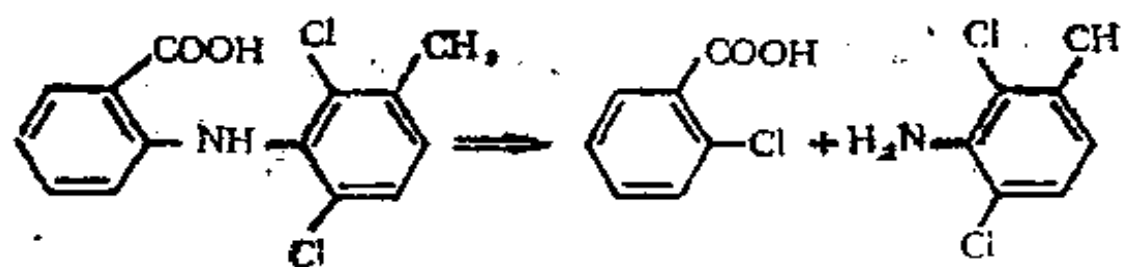
下面是乌尔曼的合成法：



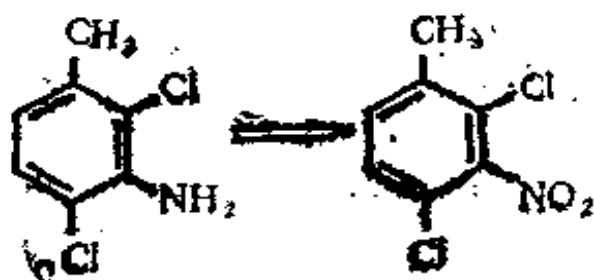
可以通过对反应历程的分析，得出初步的判断。



这是发生在邻氯苯甲酸的氯原子处的亲核取代反应。芳胺氮原子的活泼度取决于它的碱性强度。当芳胺环上有负性基存在时，就会抑制反应的进行^[15]。既然在甲氯灭酸的苯胺基环上不存在负性基，于是决定用乌尔曼的方法来构成分子的骨架。



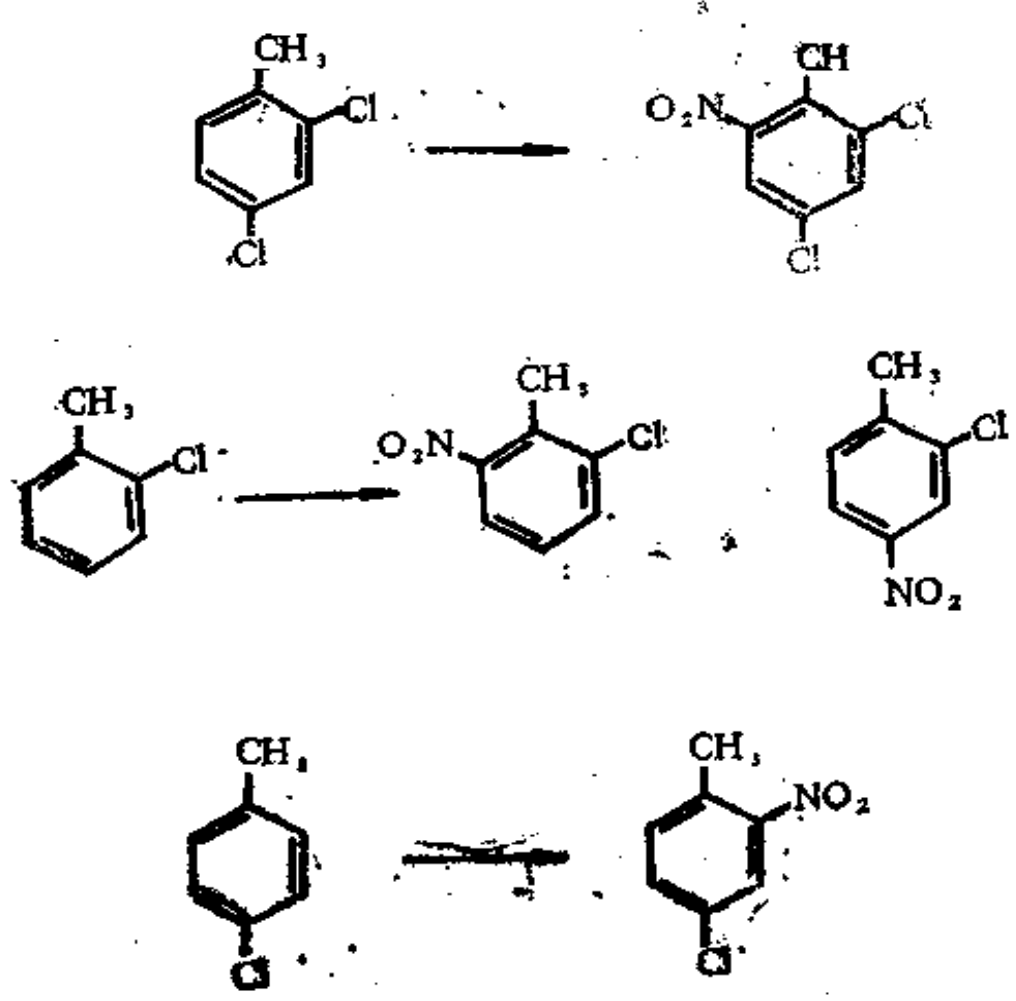
在两个原料中，邻氯苯甲酸是市售的工业产品，而2,4-二氯-3-氨基甲苯则需要自制，它显然是由2,4-二氯-3-硝基甲苯还原得到的。



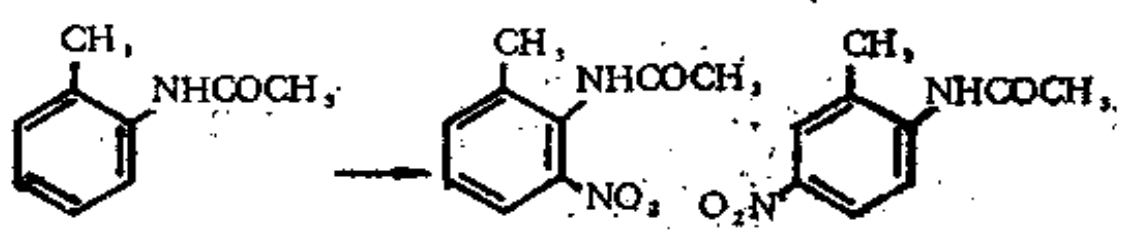
于是问题转化为如何合成2,4-二氯-3-硝基甲苯。

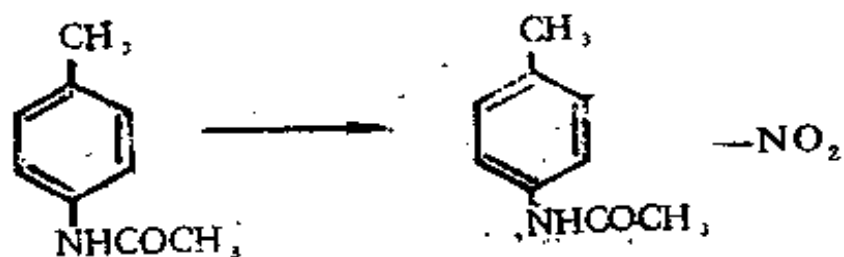
在苯环上的亲电取代反应中，甲基的定向能力强于氯原子。根据逻辑推理，可以得出下列两个结论：

(1) 环上现有基的形式不能使硝基进入氯原子的邻位或甲基的间位。



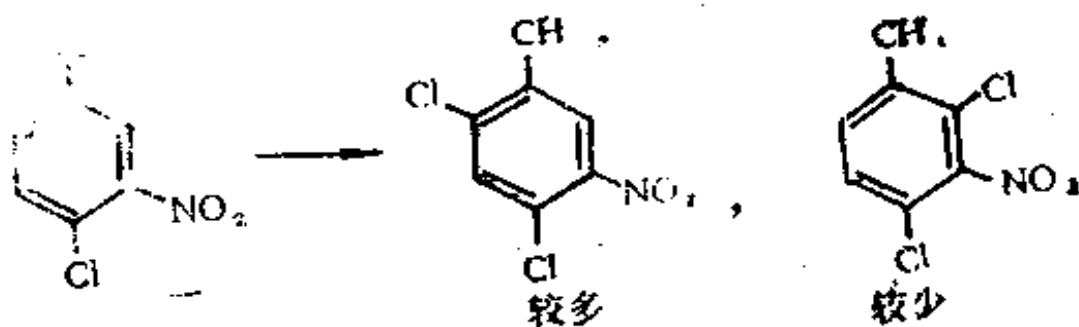
(2) 为使硝基进入甲基的间位，在甲基对位那个氯原子，其前体必须是个强邻对位基，它在竞争中压倒了甲基的定向作用，从而使硝基进入甲基的间位。这个前体是氨基，而硝化时是以乙酰氨基的形式存在的。



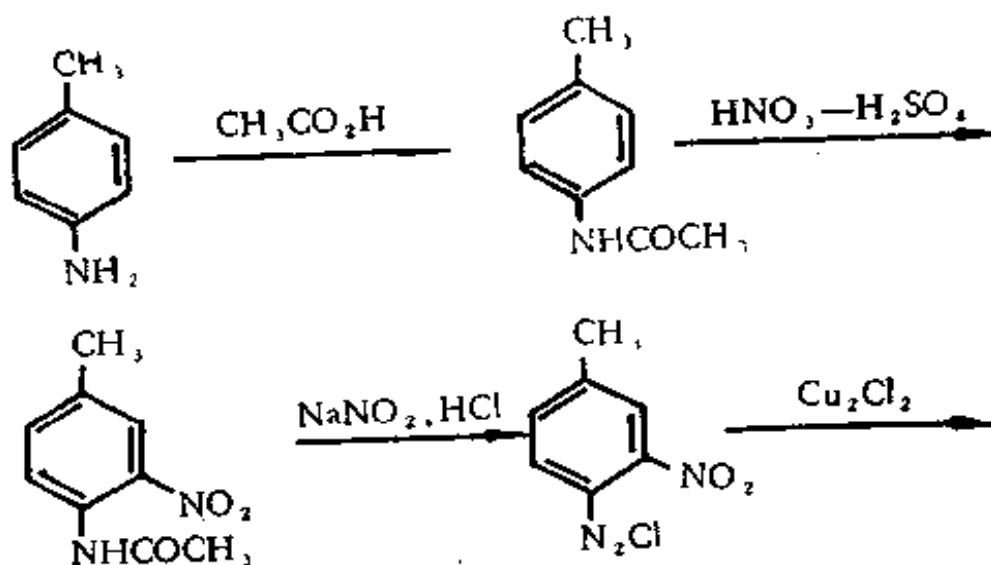


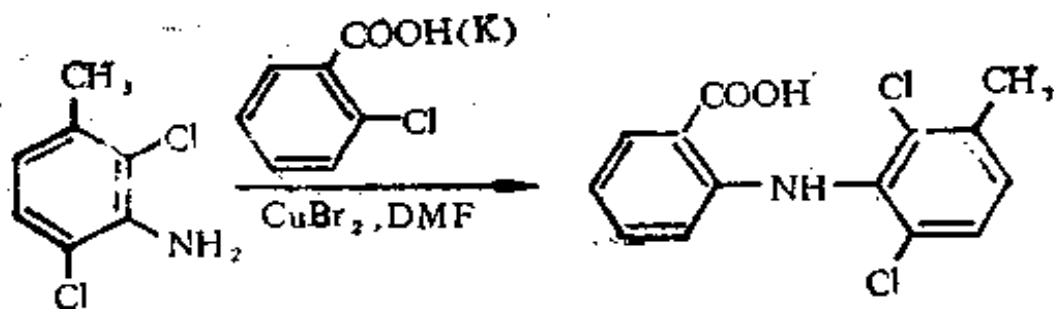
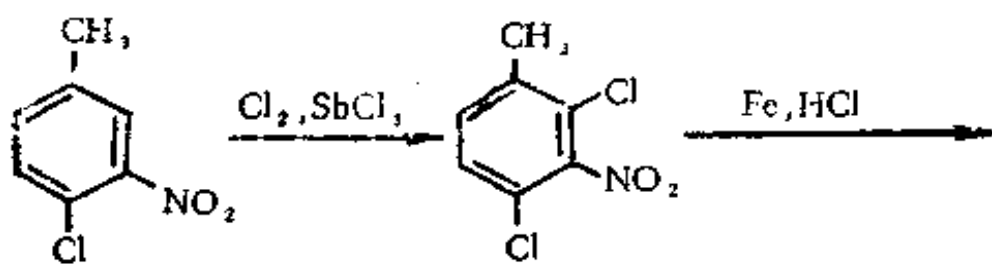
这就是说，合成应该用对甲苯胺为起始原料。

这种合成法不足的地方是，在氯化引入第二个氯原子时会生成两种产物，而合成中所需要的那个恰巧是相对产率较低的。



整个合成路线如下(16)：

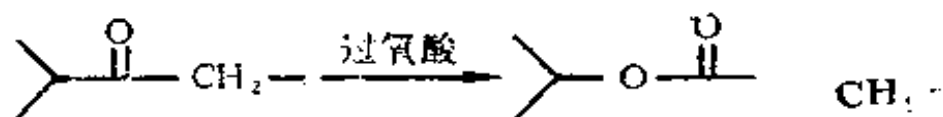




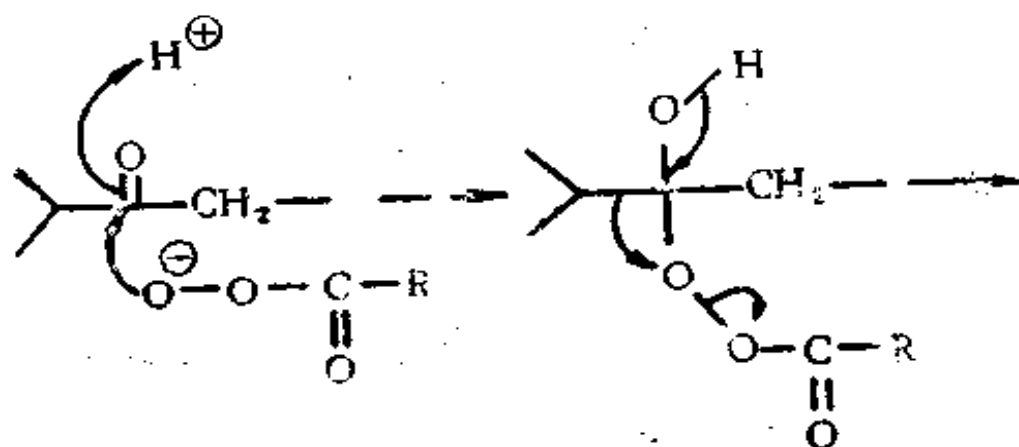
2. 发明新的试剂

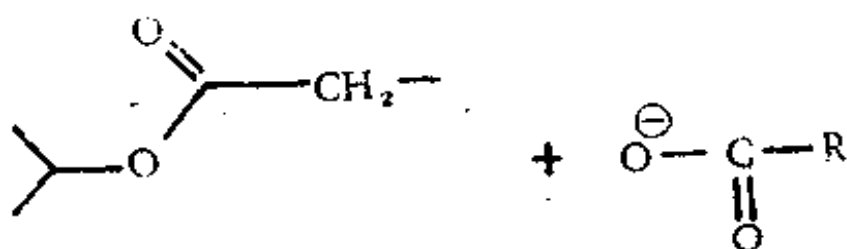
对反应历程的分析，可以帮助发明能够达到同样目的的新试剂。

贝耶尔-非利格尔 (Baeyer-Villiger) 反应系用过氧酸将酮氧化为酯^[17]



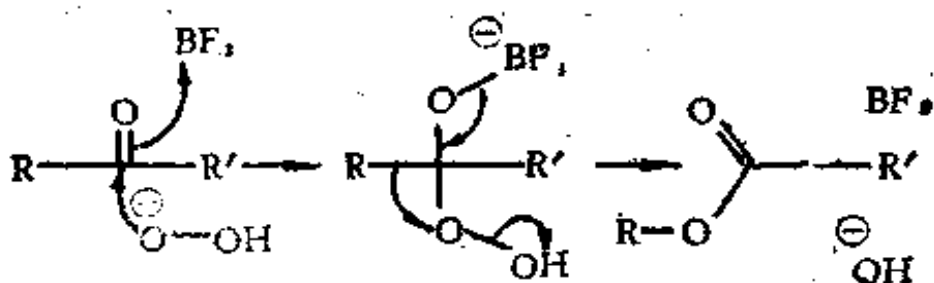
反应历程如下：





可以看出，在反应中是亲核性的氧进攻羰基具有亲电性的一端，而质子则对此起了促进作用。亲核试剂系由一个可以离去的基团（以 $^-O-CO-R$ 的形式离去）连在亲核的氧原子上所构成。当可以离去的基团分开时，电子的回移就使烷基移动，从而生成反应的产物。

从这个分析中可以找到能够达到同样目的的其他试剂。例如，过氧化物阴离子 ^-O-OH ，就是含有能够离去基团（以 ^-OH 的形式离去）的亲核试剂，根据刘易斯酸(Lewis Acid)，如 BF_3 ，能够极化羰基，就容易断言， BF_3/H_2O_2 是个可以达到同样目的的试剂：



事实确是如此。1962年麦克卢尔 (McClure, J.D.) 和威廉斯 (Williams, P.H.) 报导^[18]，90%的过氧化氢在三氟化硼乙醚络合物中的溶液是个新的氧化剂，能够在室温将简单的脂酮迅速氧化成酯，收率良好。

新试剂的发明意味着新反应的创立。前面谈到，新反应也可以来源于合理的联想。此外，对于化合物性质的深入钻研，也可以创立新反应。有一点是明确的，就是不论其来源有何不同，都只能是创造性思考和反复实际的成果。

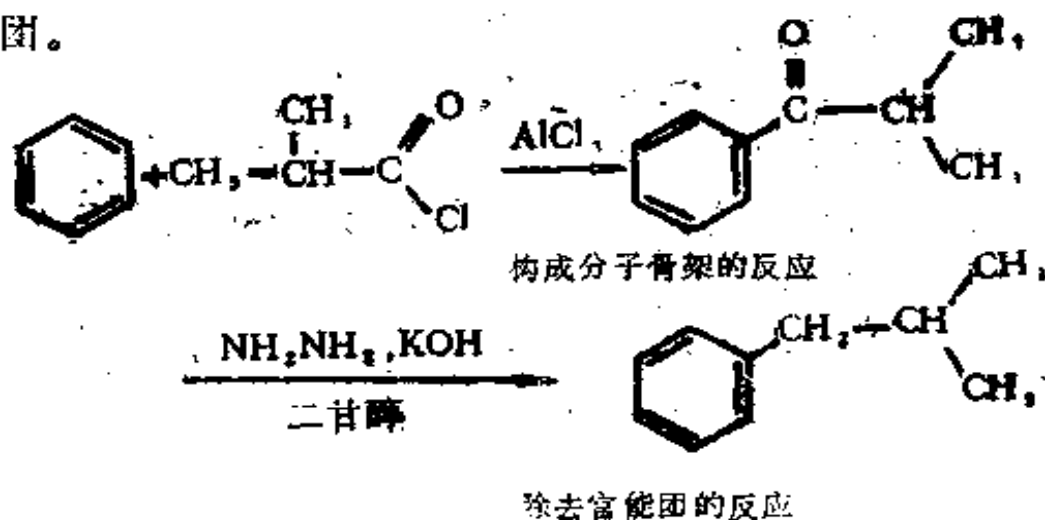
第四节 反应的整理

有机反应多，这对进行合成原是件好事，但如不系统整理，“多”就会造成“乱”，造成使用时“无所适从”。因此对反应必须整理，问题只在于用什么样的方法整理好。必须明确整理的目的在于使之便于应用。大多数有机分子的合成，可以解析为要求发生两个方面的变化：一个方面是要构成分子的骨架（主要是碳骨架），另一个方面是要在分子中引入、变换和除去官能团。因此，为便于应用，宜将合成反应分为碳-碳成键反应（用以构成分子的骨架）和仅仅影响官能团的反应这样两大类^[19, 20]。在合成中，一般都需要使用这两种类型的反应。

例 1 合成

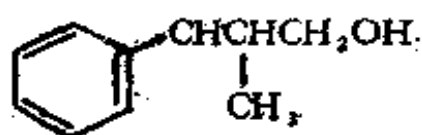


解 合成时，先构成分子的骨架，再除去它上面的官能团。



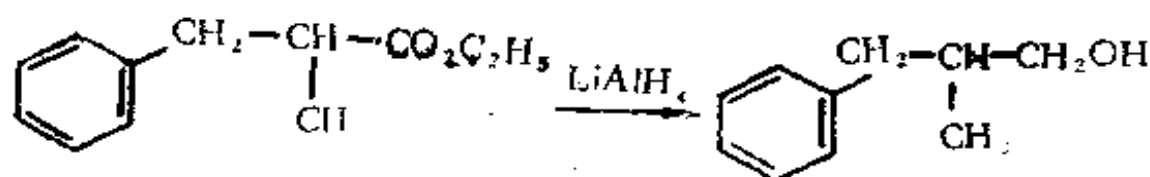
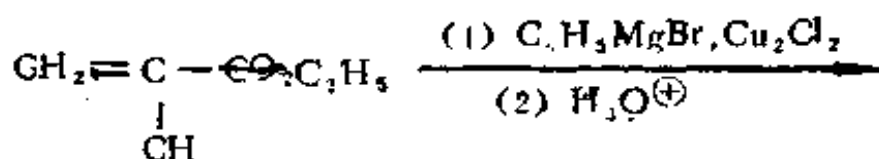
有的合成有双重任务，既要构成分子的骨架，又要配备分子中的官能团。合成上较好的做法是将这两个任务结合起来。

例 2 合成



B-甲基苯丙醇

解



本例中的乙酯基，一方面与烯键形成了 α, β -不饱和酯，使格氏试剂与 Cu^+ 形成的苯基铜能够1,4-加成于共轭体系上，从而形成了分子的骨架；另一方面它又是目标分子中甲醇基的前体，为官能团的配备出了力。

反应分为两大类后，还可进一步区分如下。

(1) 骨架变化的反应

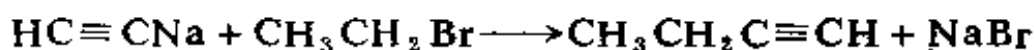
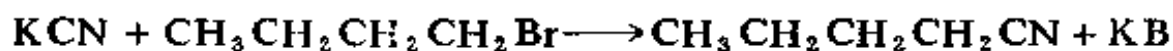
- ① 链的增长，链的缩短，链的支化，链的重排；
- ② 环的形成，环的打开；
- ③ 环的扩大，环的缩小，环的重排。

(2) 官能团变化的反应

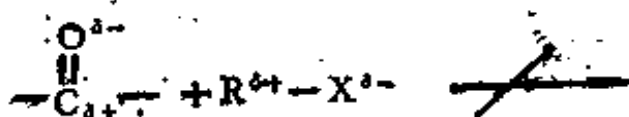
- ① 官能团的引入；
- ② 官能团的变换；

③官能团的除去。

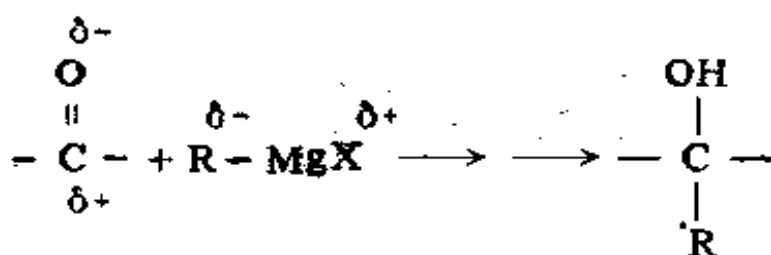
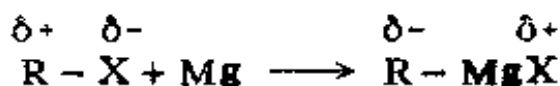
按上述方法将反应分类，优点是切合实用，但却多少有反映反应本质不足之嫌。所以也有根据反应历程来分类的。例如下面两个反应



可以归结在一起，因为它们同属以阴碳离子 (CN^- , $\text{HC}\equiv\text{C}^-$) 为亲核试剂的取代反应。当对反应有了本质的认识后，合成工作就可以变得主动。例如：



但只要将R的极性反转，原来RX与羰基不能反应的情况就可以扭转：

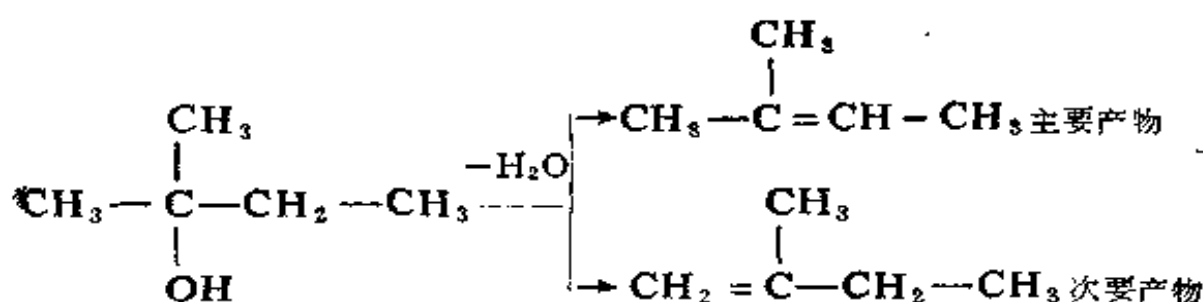


绘制总结图表，目的在于帮助选择化合物之间或官能团之间的转变途径，它只起指方向的作用。因此，图表要醒目，不必过细，过细反倒不便查阅。

总结图表应该自己绘制，这样才便于用。但为摸索绘制

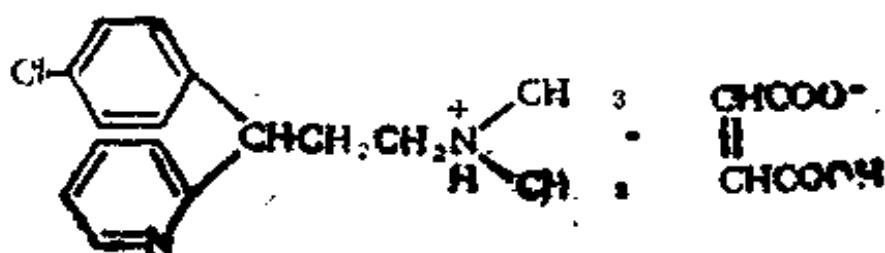
的方法，也可以借鉴一些有关的资料〔21〕。

掌握基本规律可以使合成时有预见性，从而更好地发挥设计者的主观能动作用，因此应该注意整理。例如，一元醇脱水时，羟基主要是和相邻含氢较少碳上的氢发生脱水（查依采夫规律），从而可以预见2-甲基丁醇-2的主要脱水产物是2-甲基丁烯-2：



化合物的性质原则上都可以在合成中加以利用。但在实际工作中发现，内中有些性质特别有用，能够在此基础上设计出精彩的合成路线。如果有意地将这些资料汇集在一起，就可有利于设计工作的开展。例如：

扑尔敏的合成：



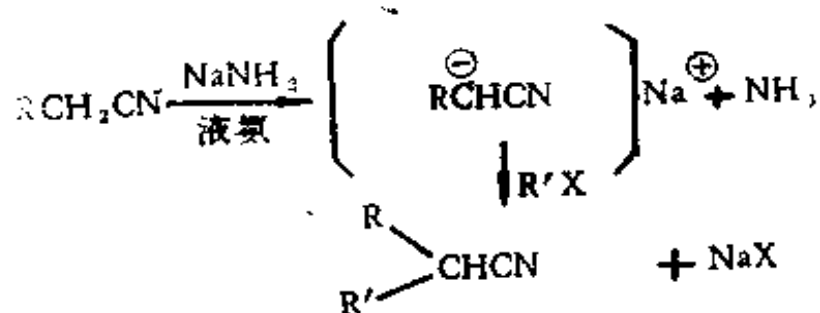
扑尔敏

1-(对-氯苯基)-1-(2-吡啶基)-3-二甲胺基

丙烷顺丁烯二酸盐

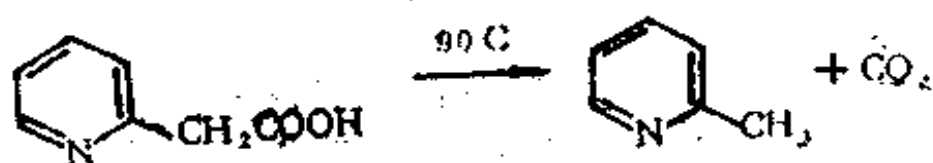
抗组织胺药，用于过敏症的治疗

在报导的扑尔敏合成路线中，有一条系以腈的烷化为关键反应：

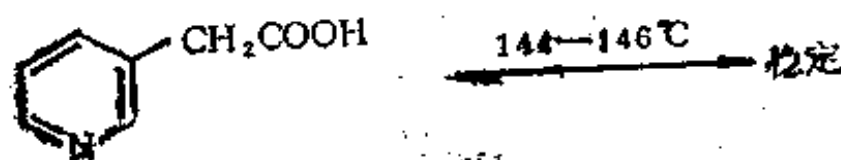


之所以能够如此，在于利用了吡啶化合物的下述两个性质：

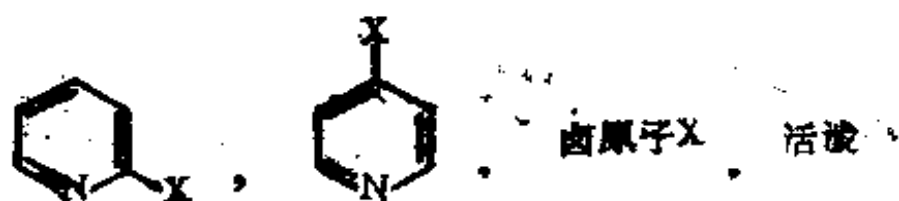
①

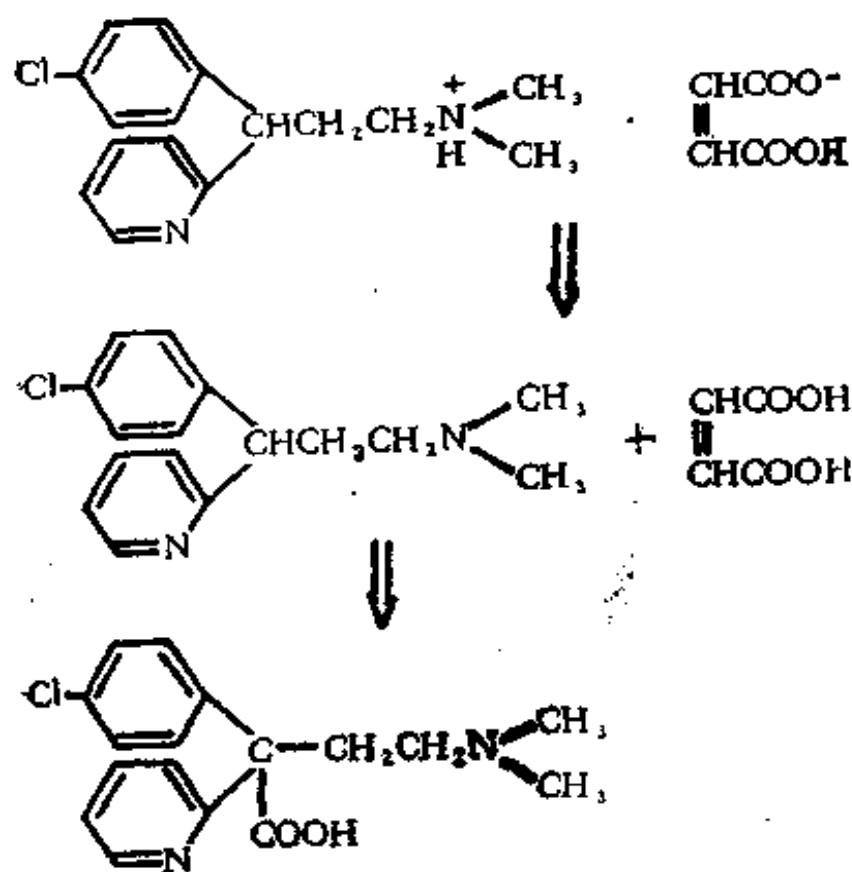


但

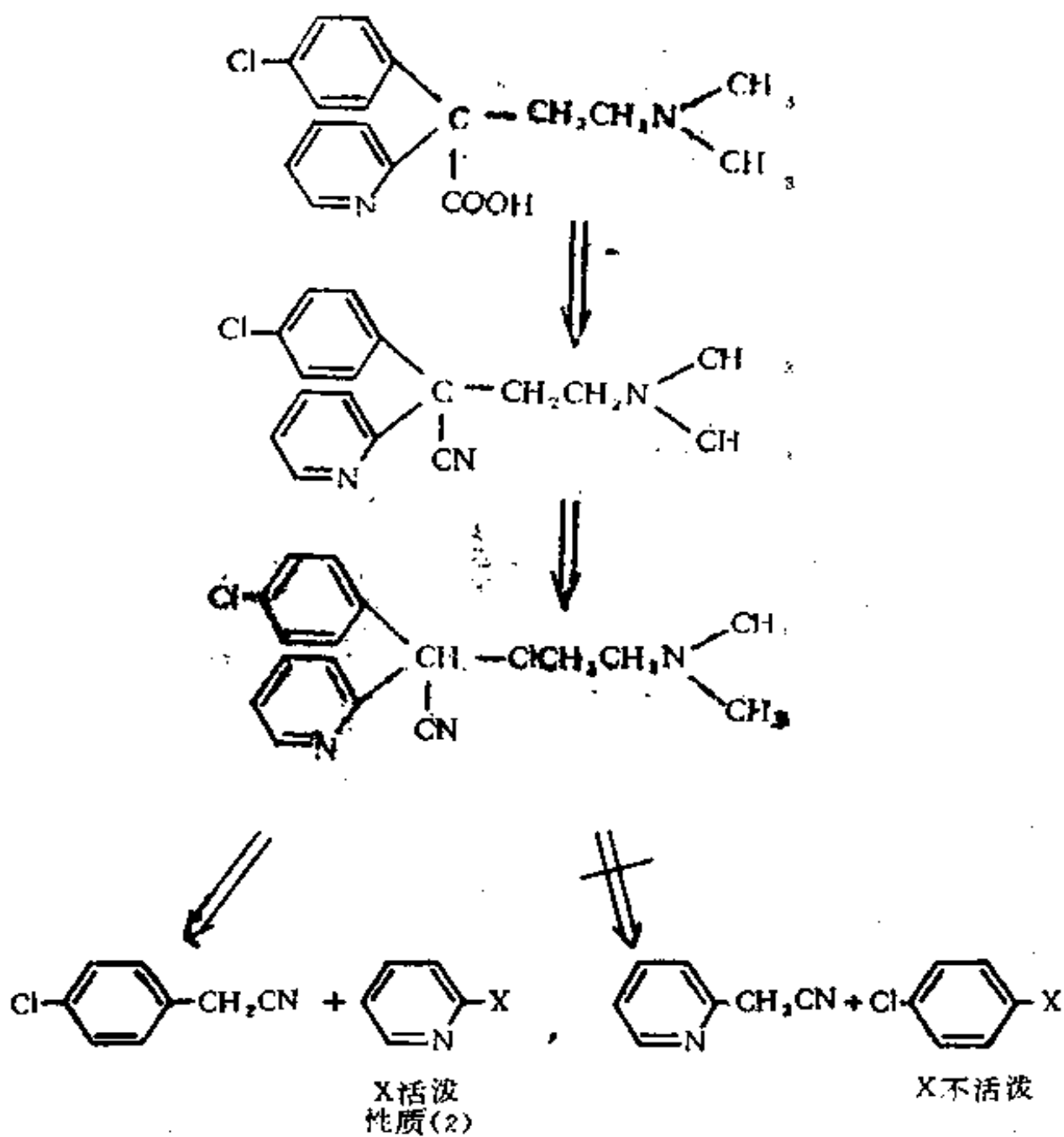


②

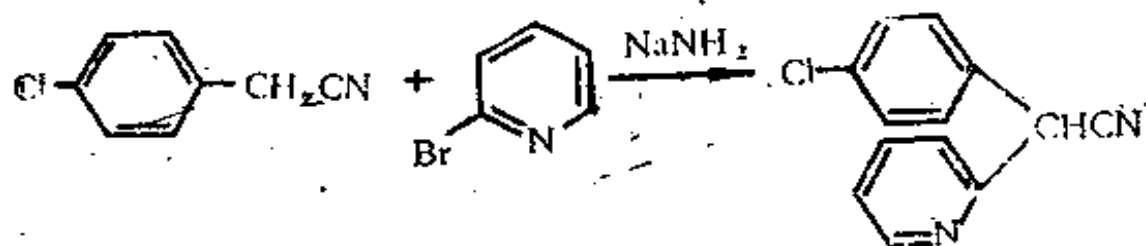


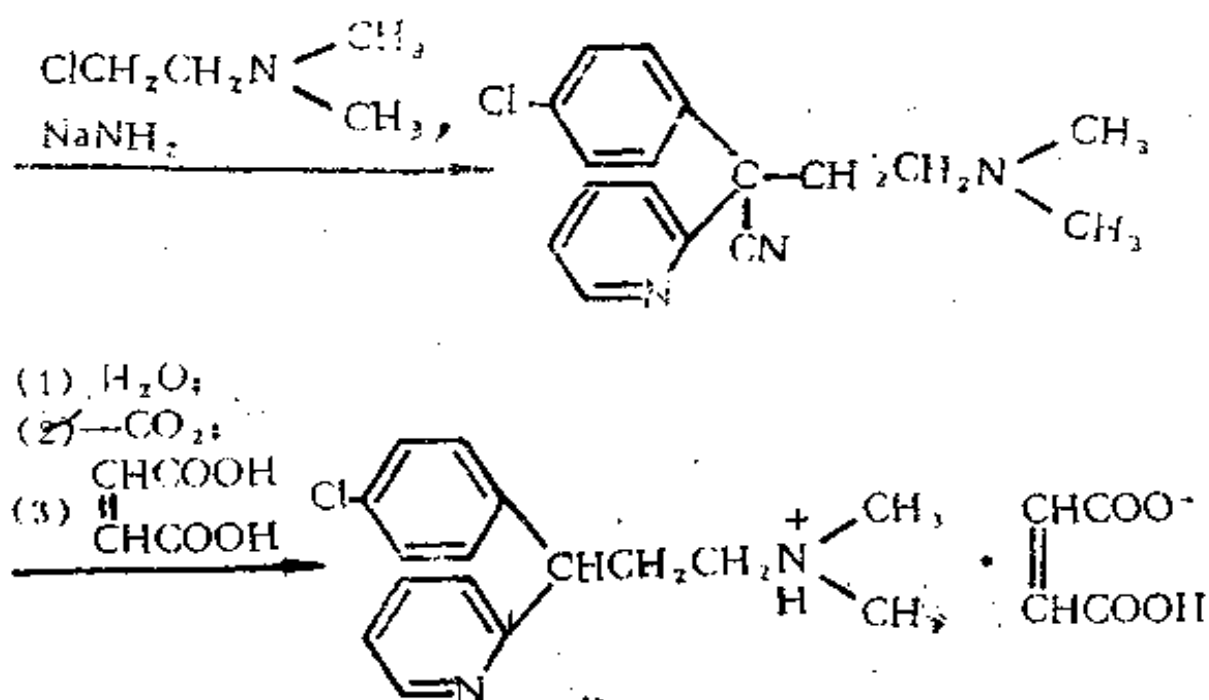


这个羧基的引入是允许的，因为由性质（1）知道，在需要时它是容易去掉的。但问题是，为什么要引入羧基？目的何在？由下面的回推可以看出，直接引入羧基，就是间接引入氨基，也就是创造发生腈的烷化反应的条件。



具体合成路线如下:





第五节 设计所需信息的来源

路线设计需要多方面的信息，因此熟悉其来源是做好工作的前提。

1. 路线设计

- (1) Ireland, R. E., "Organic Synthesis", Prentice-Hall (1969) .
- (2) Fleming, I., "Selected Organic Syntheses — A Guidebook for Organic Chemists", Wiley (1973) .
- (3) Turner, S., "The Design of Organic Syntheses", Elsevier (1976); 罗宣德译, 《有机合成设计》, 化学工业出版社.
- (4) Warren, S., "Designing Organic Syntheses,

The Synthon Approach", Wiley (1978); 丁新腾、林子森译, 《有机合成设计(合成子法的习题解答式教程)》, 上海科学技术文献出版社(1981)。

- (5) Warren, S., "Organic Synthesis: The Disconnection Approach", Wiley (1982), 丁新腾译, 《有机合成(切断法探讨)》, 上海科学技术文献出版社(1986)。
- (6) Fuhrhop, J. and Penzlin, G., "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials", Verlag (1983)。
- (7) Lindberg, T., "Strategies and Tactics in Organic Synthesis", Academic (1984)。
- (8) 嵇耀武, 《有机物合成路线设计技巧》, 科学出版社(1984)。

2. 各类化合物的制法

- (1) Wagner, R. B. & Zook, H. D., "Synthetic Organic Chemistry", Wiley (1953)。
- (2) Buehler, C. A. & Pearson, D. E., "Survey of Organic Syntheses", John Wiley & Sons, Vol. 1 (1970); Vol. 2 (1977)。
- (3) Sandler, S. R. and Karo, W., "Organic Functional Group Preparations", Academic, Vol. 1 (1968); Vol. 2 (1971); Vol. 3 (1972)。
- (4) "Compendium of Organic Synthetic Methods", Vol. 1, by Harrison, I. T. and Harrison, S., John Wiley & Sons (1971);

Vol. 2, by Harrison, I. T. and Harrison, S., (1974) ; Vol. 3, by Hegedus, L. S. and Wade, L. (1977). Vol. 4, by Wade, L.G. Jr. (1980). Vol. 5, by Wade, L. G. Jr. (1984) .

3. 个别反应或个别化合物的制法

(1) "Organic Reactions"

1942年开始在美国出版,每隔1—2年出版一新卷,系由专家执笔,从制备的角度出发讨论个别的反应。有完整的文献引证。

(2) "Organic Syntheses"

1921年起在美国出版,每年一册,每十年出一汇编(Collective volume)。所刊制法都经复核,保证重现性。

可利用下书帮助查阅:

Shriner, R. L. & Shriner, R. H., "Organic Syntheses Collective Volumes I-V Cumulative Indices", John Wiley & Sons(1976).

4. 年度汇编

(1) "Annual Reports in Organic Synthesis"

1970年开始出版。

(2) "Theilheimer's Synthetic Methods of Organic Chemistry"

1946年出版第一卷,每年一卷,原为德文,自第五卷起改为英文。

有五年累积索引。

(3) "General and Synthetic Methods"

1976年开始出版。内有Turner, S. 编辑的
“Strategy and Design in Synthesis” 专章。

5. 试剂

- (1) Fieser, L. F. and Fieser, M., “Reagents for Organic Synthesis”, Wiley.
1967年开始出版。

6. 个别化合物

- (1) “Beilstein's Handbuch der Organischen Chemie”。
- (2) “Chemical Abstracts.”

参 考 文 献

- [1] Willstätter, R. and Waser, E., *Ber.*, **44**, 3423 (1911); Willstätter, R., and Heidelberger, M., *Ber.*, **46**, 517 (1913).
- [2] Reppe, W., Sohlichting, O., Klager, K., and Toepel, T., *Ann.*, **560**, 1 (1948).
- [3] Todd, A. (ed.), 黄鸣龙、黄维垣等译, 《有机化学展望》, 科学出版社, 144 (1959).
- [4] Wynberg, H., *Chem. Revs.*, **60**, 169 (1960).
- [5] 湖南省化工局化工技术情报中心站, *湖南化工*, **8**, 86 (1978).
- [6] Woodward, R. B., *Org. Syn., Coll. Vol. III*, 453 (1955).
- [7] March, J., "Advanced Organic Chemistry", 2nd ed., McGraw-Hill, 821 (1977).
- [8] Kamagana, H., Kubota, K. and Nanaawa, M., *Bull. Chem. Soc. Jap.*, **51**, 561, 1571 (1978).
- [9] Craig, J. C. and Moyle, M., *J. Org. Chem.*, **29**, 410 (1964).
- [10] 陈光旭、徐秀娟、刘利军, *高等学校化学学报*, **3**, 83 (1982).
- [11] McFadyen, J. S. and Stevens, T. S., *J. Chem. Soc.*, 584 (1936).
- [12] Niemann, C. and Hays, J. T., *J. Am. Chem. Soc.*, **65**, 482 (1943).

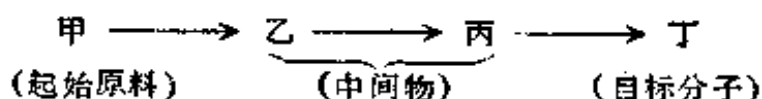
- [13] Sprecher, M., Feldkimmel, M. and Wilchek, M., *J. Org. Chem.*, **26**, 3664 (1961) .
- [14] Ullmann, F., *Ber.*, **36**, 2382 (1903) ; **37**, 2001 (1904); Ullmann, F. and Kipper, H., *Ber.*, **38**, 2120 (1905).
- [15] Dauben, W. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 2420 (1948).
- [16] 上海第六制药厂, 抗炎酸工艺规程 (1973)。
- [17] von Baeyer, A. and Villiger, V., *Ber.*, **32**, 3625 (1899); **33**, 858 (1900). 参阅 Hassall, C. H., "Organic Reactions," **9**, 73 (1957).
- [18] McClure, J. D. and Williams, P. H., *J. Org. Chem.*, **27**, 24 (1962) .
- [19] Ireland, R. E., "Organic Synthesis", Prentice Hall, **3** (1969).
- [20] Turner, S., "The Design of Organic Syntheses", Elsevier, **70** (1976).
- [21] Zune, A. E. and Hollstein, U., *J. Chem. Educ.*, **51** (1), 16 (1974).

第三章 逐步回推是设计 路线的思维过程

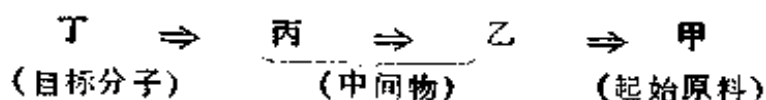
第一节 从目标分子回推起始原料

合成时，系从起始原料经过中间物制成目标分子。但是，在设计合成路线时，却是由目标分子逐步回推出起始原料。这个顺序正好和合成法 (Synthesis) 相反，因此称为逆合成法 (Retrosynthesis) 或对立的合成法 (Anti-thetic Synthesis)。

合成时，工作的顺序系由起始原料到目标分子：

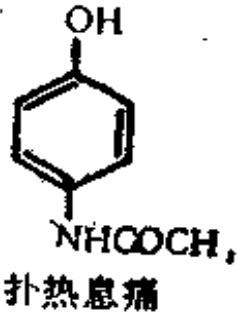


设计时，工作的顺序系由目标分子到起始原料：

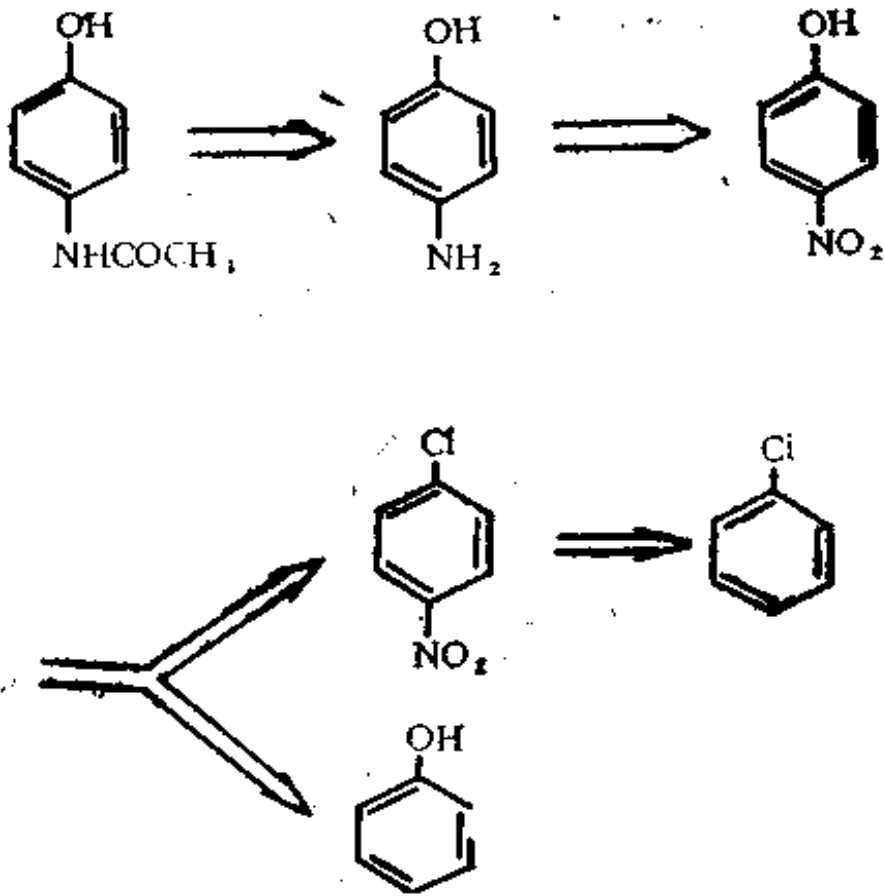


回推所以能够成功，是由于它符合人们在解决合成问题时的思维过程。在每步回推中，都要使用结构分析的方法，分析合成对象具有哪种类型化合物的结构，应该用什么样的方法来合成它。依此逐步回推，就可以由目标分子推出起始原料。

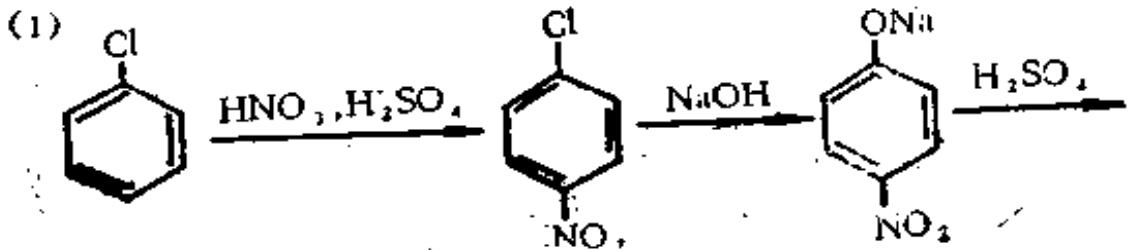
对结构比较简单的分子，不难用这个方法设计出它的合成路线。例如解热镇痛药扑热息痛

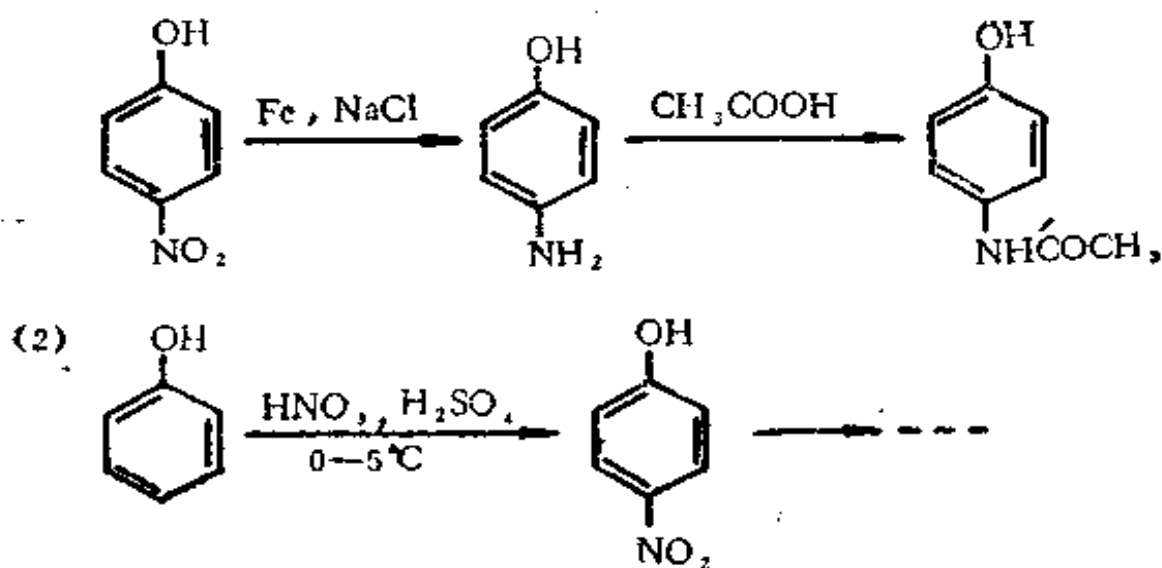


的合成路线的设计就是从目标分子回推起始原料:

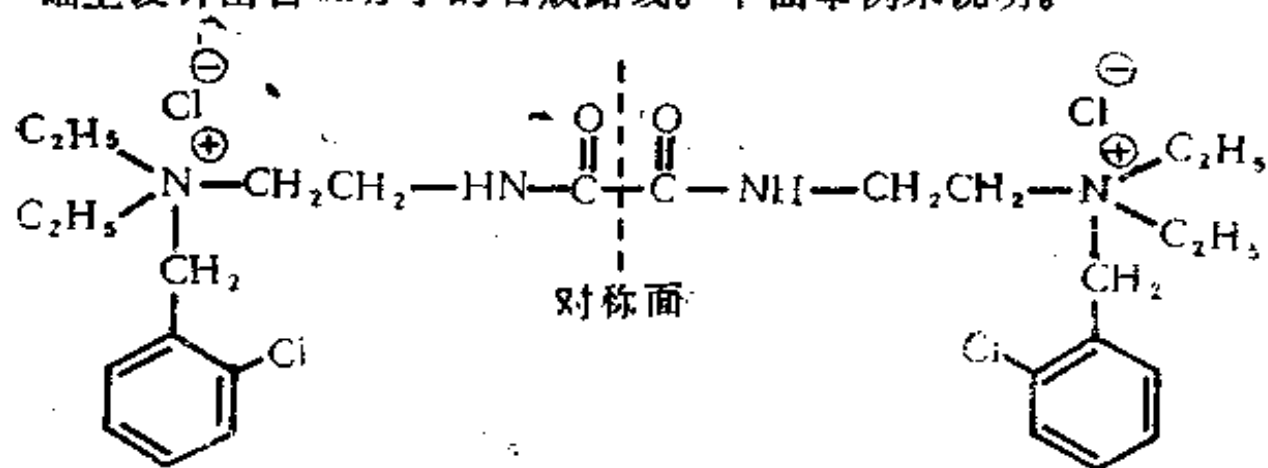


再从起始原料合成目标分子.





对结构比较复杂的分子,当以整个分子结构为对象,考虑其合成有困难时,可以采用“各个击破”的办法,即将分子看成是由若干部分构成的,分析各个组成部分具有何种类型化合物的结构,然后参照有关类型化合物的合成方法,拟订各个部分的构成方法,最后以整个分子为对象,在上述的基础上设计出目标分子的合成路线。下面举例来说明。

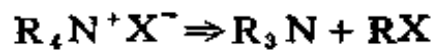
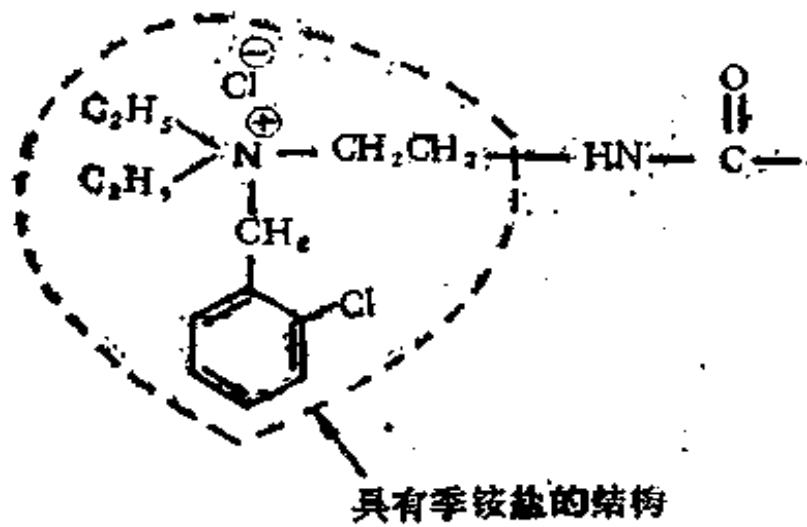


酶柳宁；酶斯的明

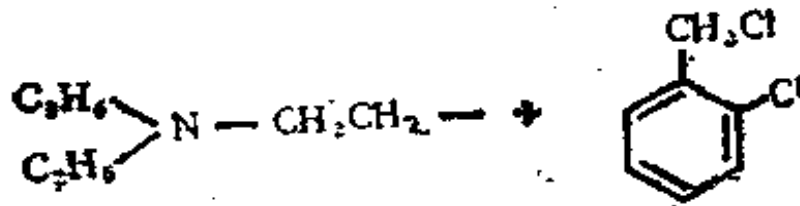
酶抑宁，酶斯的明

N, N'-双(二乙胺乙基)草酰胺双(邻氯苄基)二氯化物
胆碱酯酶抑制剂

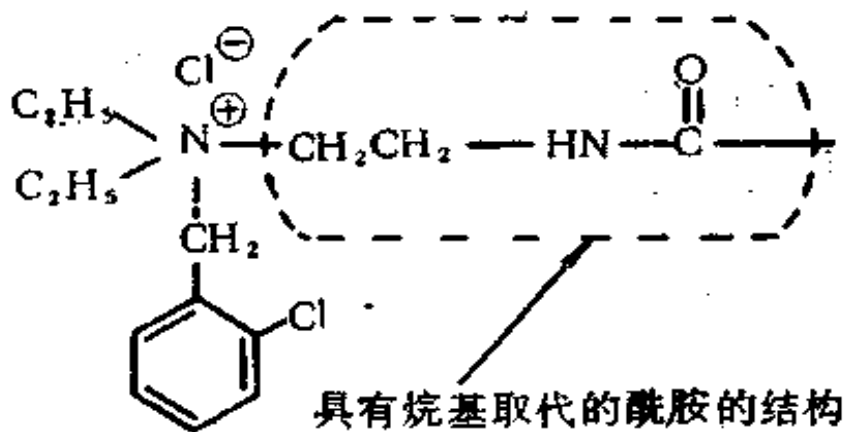
分子有对称面，因此只需考虑分子一半结构的构成。

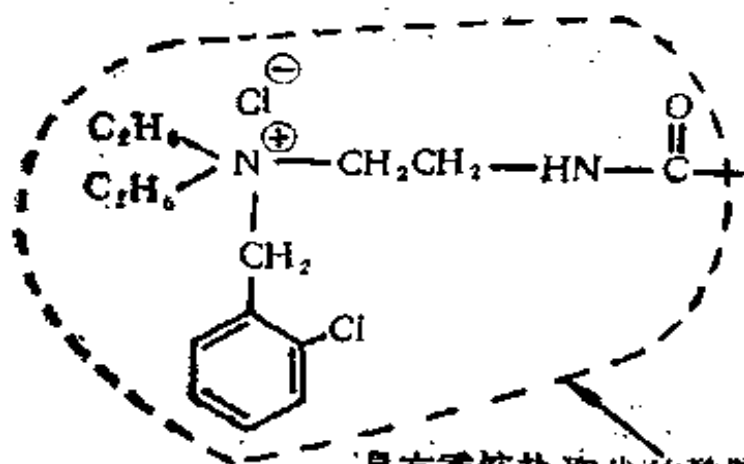
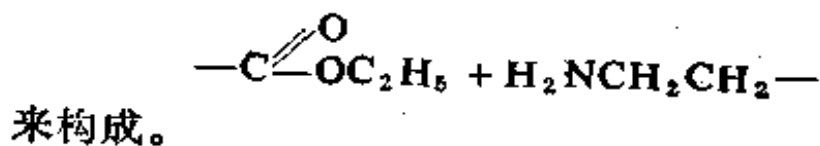
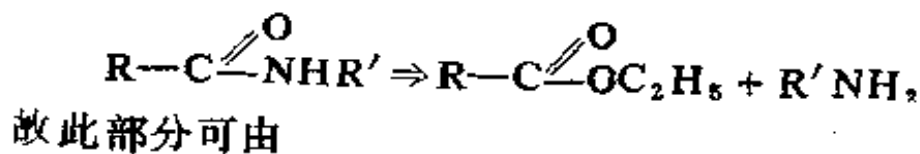


故此部分可由

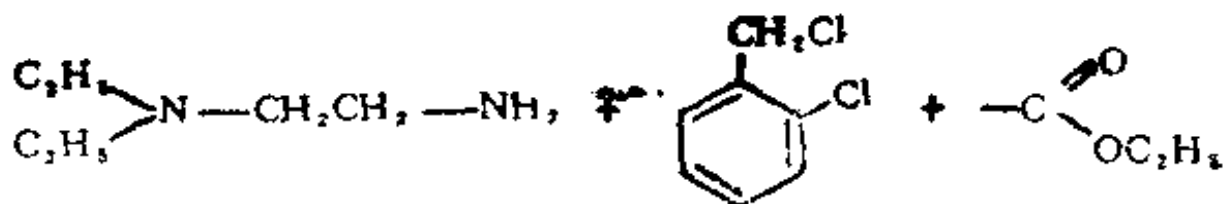


来构成。

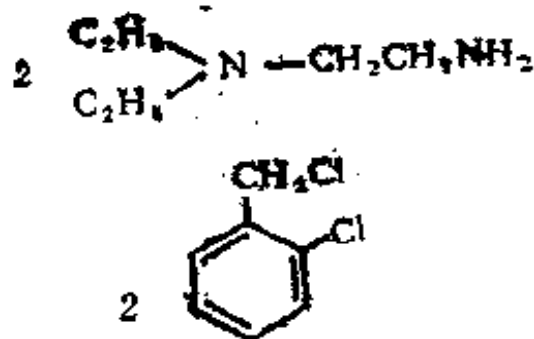




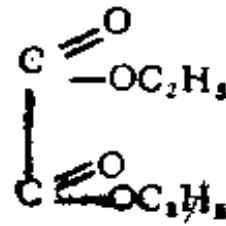
此部分可由



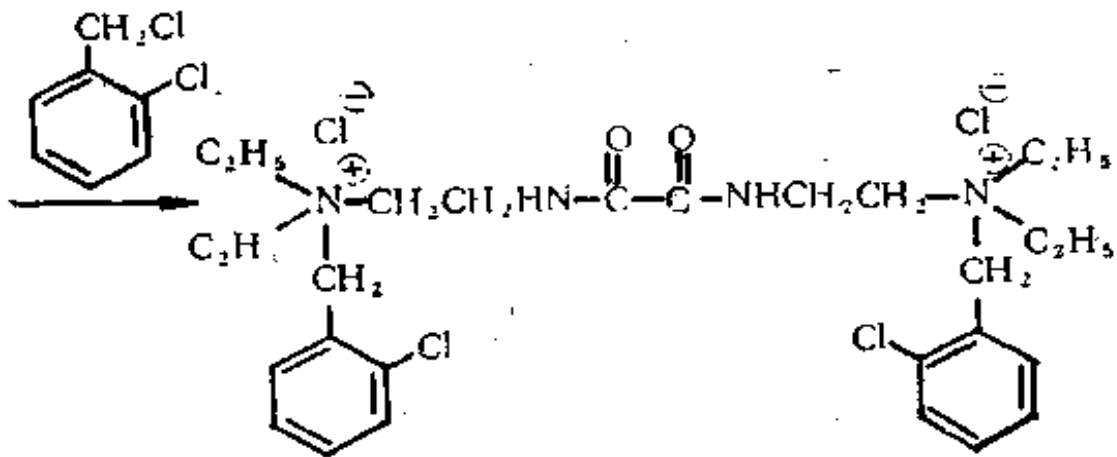
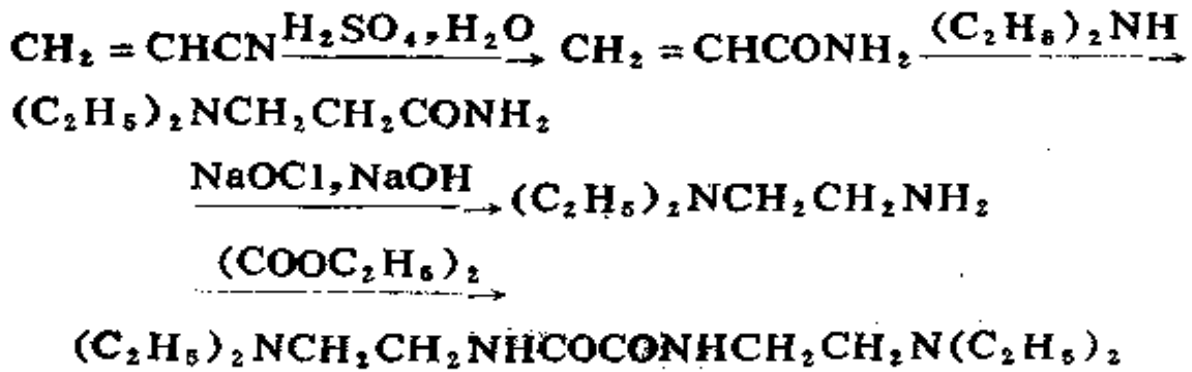
来构成。即酶抑宁的合成需要：



1



于是根据市场供应情况，选择起始原料^[1]。



可以看出，合成设计乃分两步进行。第一步称为分析，系从目标分子出发，逐步回推合成时使用的前体，直到得出起始原料。如果起始原料符合“价廉”和“易得”的要求，则这条路线值得用实验来检验；否则就应该放弃。因此，本步中路线的取舍主要是由起始原料决定的。

本步工作中，首先应该仔细观察目标分子的结构，看它有无特色，这将决定设计时使用的策略。举例说，如果目标分子有对称性，就能利用来使合成问题简化，使整个研究工作

进行得更经济、更迅速。合成问题有许多不同的答案，可是一条经济快速的路线，必然是比较好的答案。也可以说，简单的答案就是优良的答案。其它可以简化合成问题的办法有：

(1) 使用分子重排反应。

(2) 借用天然化合物或其他易得的化合物分子中的部分结构，也就是实行半合成。

(3) 同时形成两个以上的键或官能团。

如果合成时，有结构类似化合物的合成法可以模拟，工作的难度就可以降低。

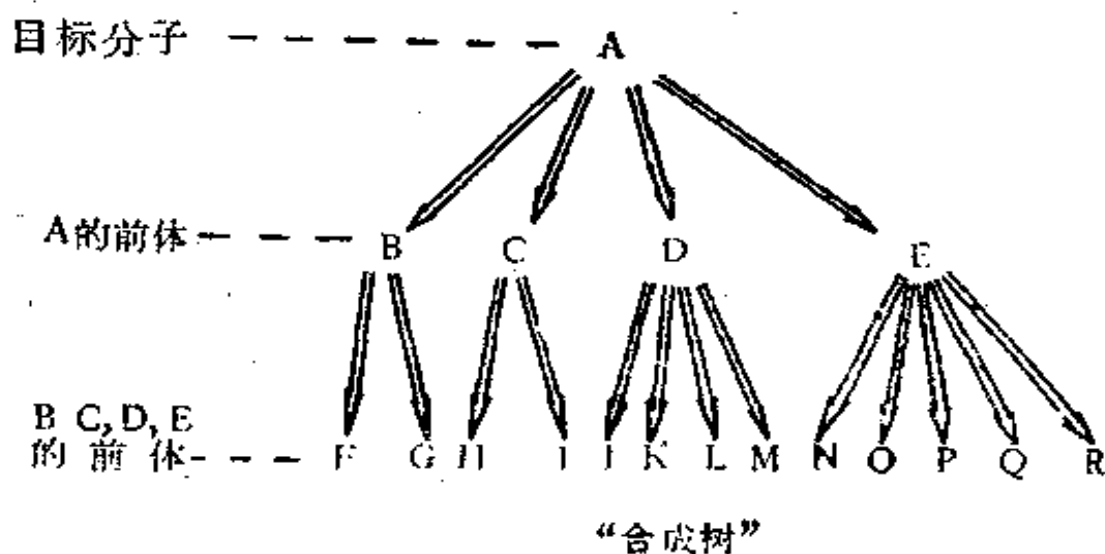
第二步称为合成，系从如何实现合成的计划，来审查前步制订的路线。路线中每步转变都要仔细选择合适的反应来实现。要研究反应生成的中间物是否稳定和便于贮藏，是否易于提纯和测定结构，合成过程中有无必要引入控制因素。在必要时，还要对原拟订的路线进行修正。要做好这步工作，需要有丰富的合成知识和经验。一个好的合成计划的制定，必然是对正向合成、反向合成经过反复思考、比较、选择的结果。即使是这样，制订出的路线还需经受实验的考验。

为进行路线设计，必须掌握市场上对原料的供应情况。为有利于生产，应该尽可能多用化工产品为原料。

第二节 合成路线的构成和筛选

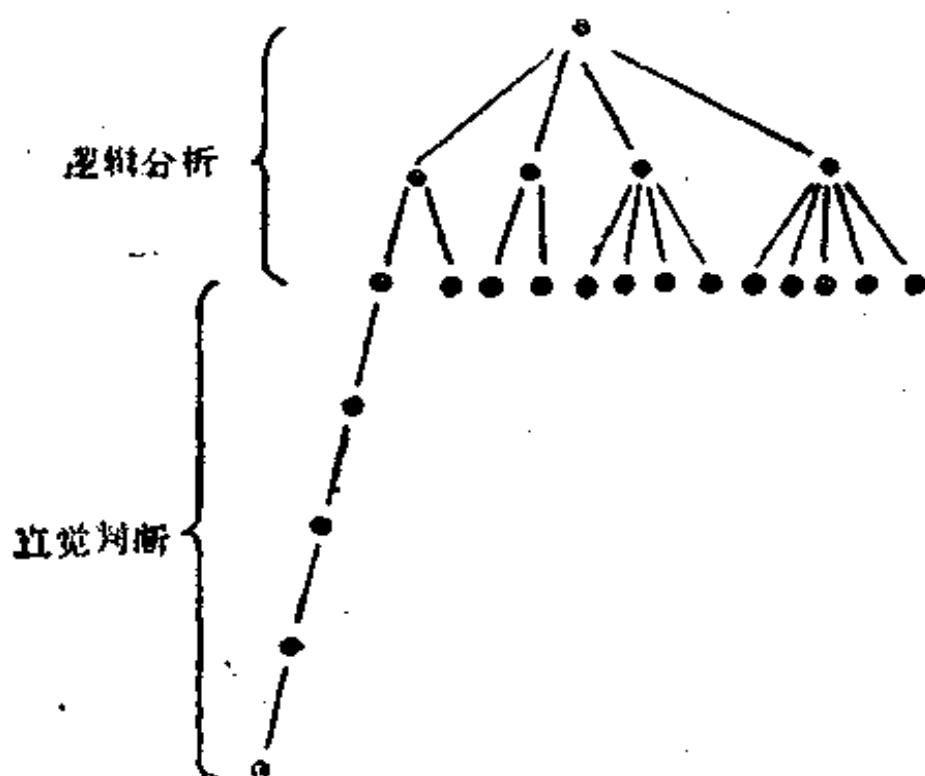
由目标分子回推起始原料，是从目标分子开始，推出经一步反应即能合成它的前体，然后用同样方法推出前体的前体。照此推导下去，直到得出可以充作起始原料的化合物。

将得出的这些化合物顺序排列，就构成了合成的路线。由于化合物常有不止一种的合成方法，它的前体就会不止一种，结果合成它的路线也就不止一条；并且随着路线中反应步骤的增多，路线的条数也就急剧增加。其过程可以图解如下图。一般根据其外形称之为“合成树”(Synthesis Tree)。



比较简单的合成问题，用这种方法，很快就可以得出它的合成路线。但是，对于比较复杂的合成问题，合成树不久就会变得过于复杂，而不便使用。为此，正在研究将电子计算机应用于合成路线的设计上。但就目前情况说，在多数情况下，还需要使用逻辑分析和直觉判断相结合的办法。首先要建造合成树，直到化学家凭直觉，“一眼看穿”从可能的中间体中的一个到起始原料之间的完整路线。其间过程可以图解如56页上图所示。

在这个过程中，直觉判断对合成设计的重要性是不应低估的。但是，如果没有对反应的充分认识，直觉也就无法起作用。



用回推法设计合成路线，如果不管有无价值，在每一步回推时，都把全部可能的方法一个不漏地加以处理，则设计所得合成路线的数目，将会以指数倍的形式急剧增加，以致难以处理。例如樟脑



根据计算^[2]。可以有近四千万个一个原子断键的途径，有295个三个原子断键的途径。所以既要注意不能把有用的方法无故漏掉，又要及时采用适当方法进行筛选。对于一些显然不合适的中间物要及时筛去。但是要恰到好处地做到这点绝非容易。

为做好这个工作，下面介绍一些应该遵循的准则^[3]：

1. 成功的可能性

衡量的标准是：

(1) 稳定的中间物。一般来说，一条合成路线中有一个或两个不稳定的中间物，细小的工作者还可以对付；太多或两个先后相继的不稳定分子，那就很难成功。在大量制造时，如果有不稳定的中间物，几乎可以肯定整个计划不会成功。

(2) 可靠的反应。反应要保证能够得出预期的结果。

(3) 多线策略。确定了几个重点中间物后，要有多条路线可以达到这个目标，以便一条不成功，或不理想时，可以改用其它路线。

(4) 关键反应及早出现。路线中的关键反应愈早出现，就愈易成功。如果花了许多人力物力，方才发现最关键的一步反应不能成功，将是非常浪费的。

2. 经济上的合理性

要使财力有效使用，要求：

(1) 反应步骤少。步骤少，成功的机会就增多，人力财力不致浪费。

(2) 反应效率高。这包括：产率高，产品中杂质含量不超过规定的标准。原料和反应剂便宜。反应条件最好在室温附近，溶剂容易处理，反应中对空气、水汽不太敏感等。

(3) 对于多原子分子的组合宜用平行法。

3. 创造性

这是衡量研究工作水平的一个非常重要的标准。

对于工业生产使用的路线，还要强调易于处理生产安全及污染问题。

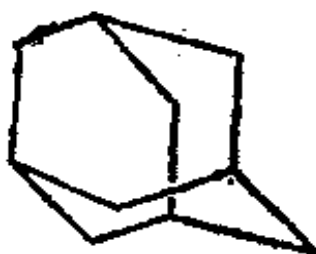
进行到此，所得的路线仍然只是在纸面上合理，尚需进一步经受实践的考验，这正是“纸上得来终觉浅，绝知此事要躬行”。

第三节 回推能力来自对反应前后 分子结构变化的认识

合成方法可以概分为两个极端的类型^[4]。其中一类是，无论分子骨架的构成，或者官能团的引入、变换和除去，用的反应都是常见的，它的每个步骤都在意料之中。其最佳形式可以用来证明目标分子的结构。另外一类是，其中至少有一步反应是原来未意料到的，并借助它由较简单的前体一下形成了较复杂的结构。这种作为其特色的决窍性的转变，常常是出于偶然的发现，也有时是由于进行了创造性的思考，而取得的“出奇制胜”的成果。化合物最先合成时，用的路线常属于第一种类型。本类路线一般较长。第二类路线要比第一类短。发展的趋势虽然是以第二类取代第一类，但不应忘记，第二类合成是在第一类的基础上成长起来的。

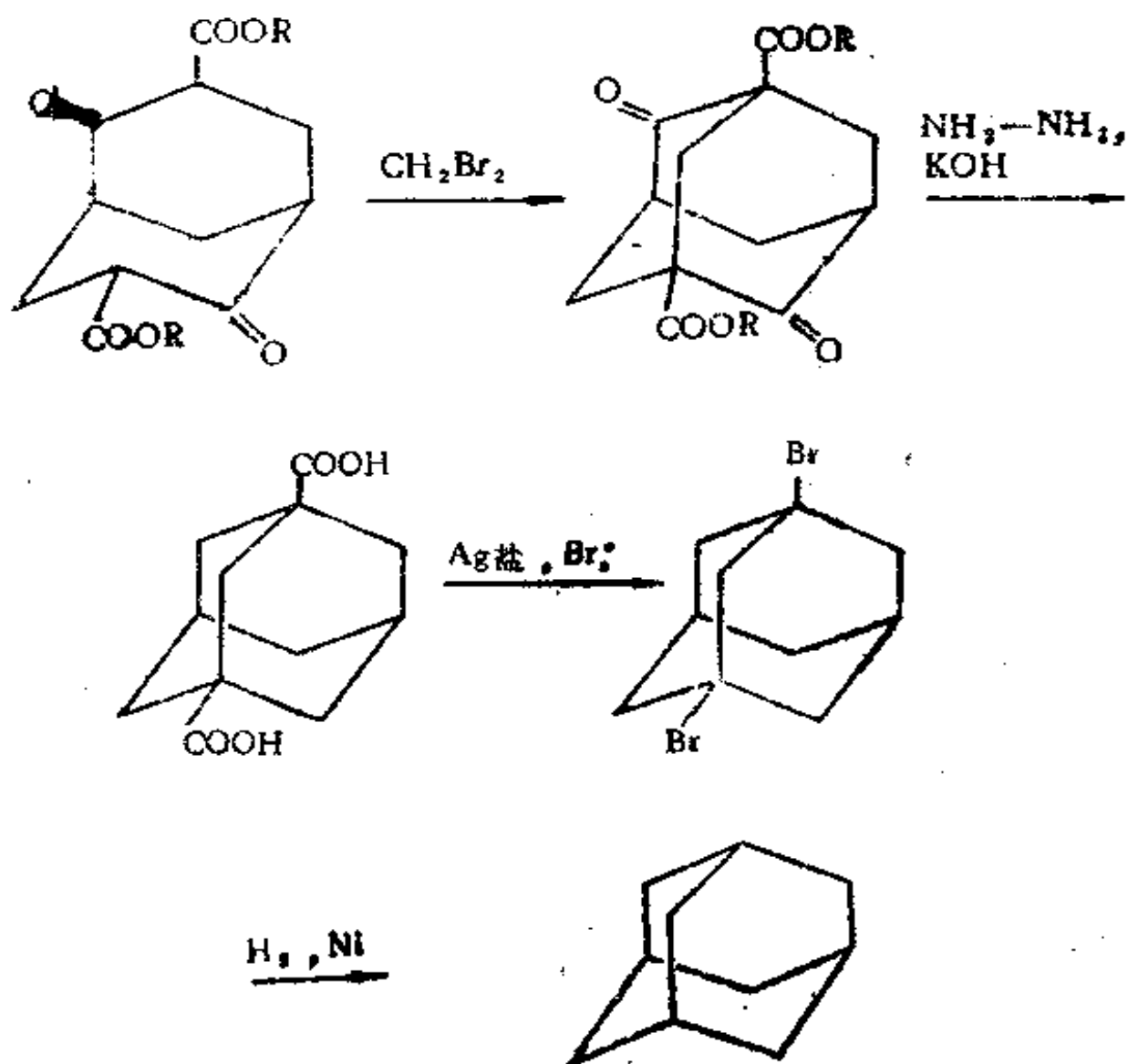
英文术语中，称第一种类型的合成法为“Rational Synthesis”，称第二种类型的合成法为“Irrational Synthesis”，按字面意义直译，应是“合理的合成法”与“不合理的合成法”，这不能确切表达其含义。不如称之为“意料中的合成法”与“难以意料的合成法”，更能表达问题的实际。

金刚烷的合成历史，为说明这两种类型的合成，提供了很好的例子。



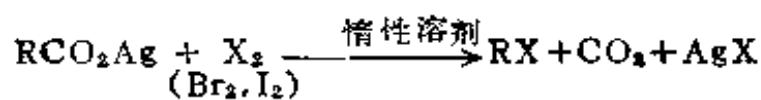
金刚烷 (Adamantane)

金刚烷少量存在于石油中，系普雷洛格(Prelog, V.) 等人在1941年首先合成的^[5]。这个合成是意料中的。

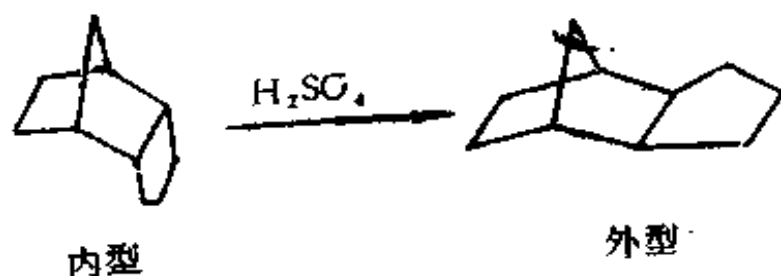


1957年施莱尔 (Schleyer, P. von R.) 出于偶然，发

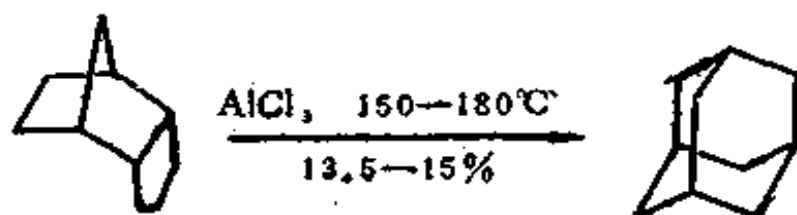
• Hunsdiecker-Borodin反应:



现了合成金刚烷的新方法^[6]。那时，他正在研究内型（Endo-Form）的四氢二聚环戊二烯的酸催化重排反应。在 99.9% 硫酸中，它转变为它的外型（EXO-Form）异构体。

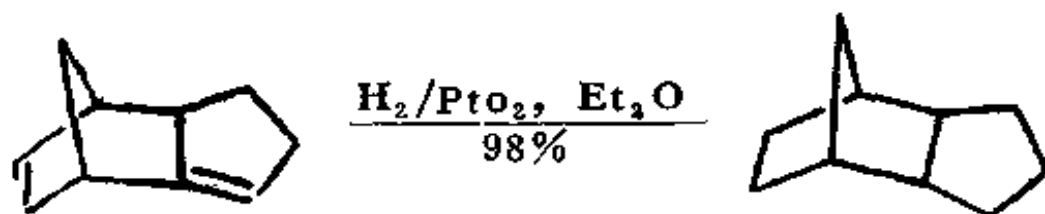


当尝试改用三氯化铝为催化剂时，除得到外型异构体外，还有少量的金刚烷形成。于是在此基础上创造了合成金刚烷的新方法^[7]。

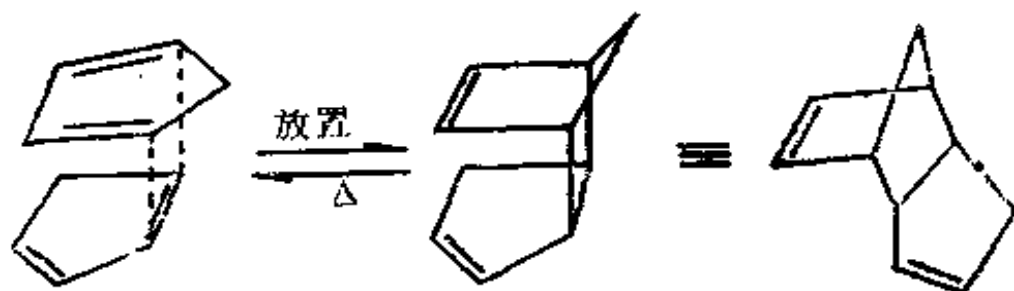


其后，通过催化剂的改进，使金刚烷的收率有很大的提高。例如以 HF-SbF₅ 为催化剂，于 100℃ 反应，金刚烷的收率可达 47%^[8]。

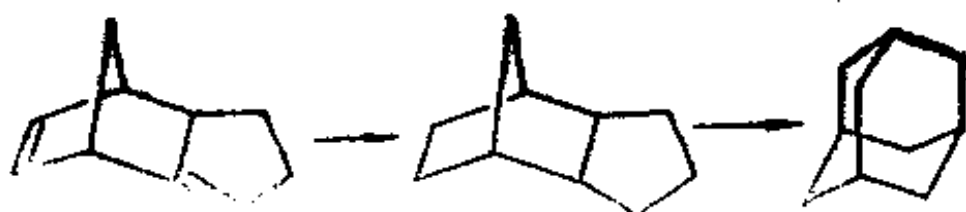
内型的四氢二聚环戊二烯可以由工业规格的内型的二聚环戊二烯制备^[9]。



内型的二聚环戊二烯是环戊二烯的二聚体。环戊二烯存在于由煤焦油得到的粗苯中。它在放置中易起迪尔斯-阿尔德(Diels-Alder)反应,而生成二聚物。商业上环戊二烯以二聚物的形式出售,它受热易解聚。

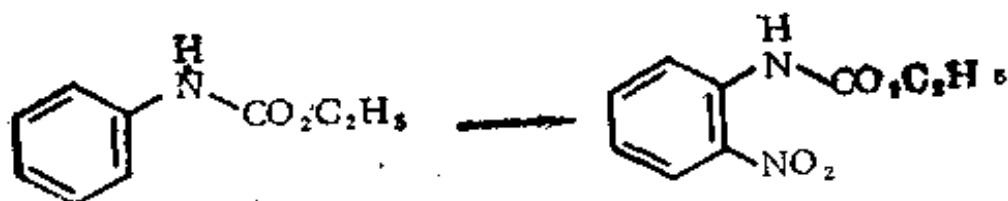


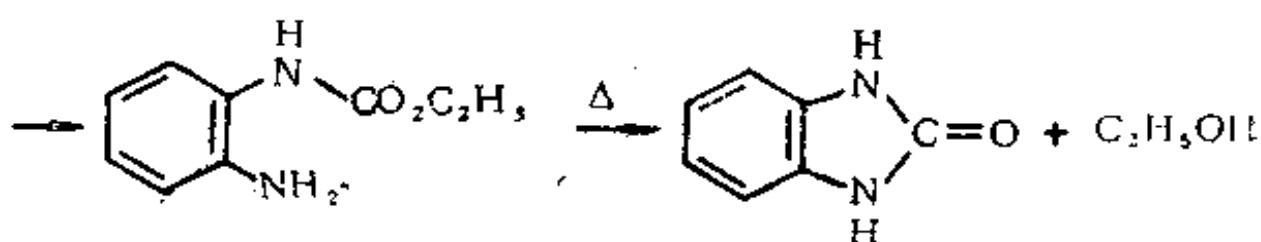
由二聚环戊二烯制备金刚烷,步骤少,收率高,所以被生产采用。



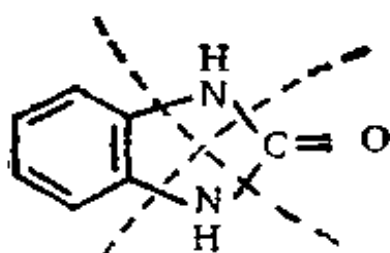
四氢二聚环戊二烯重排为金刚烷,反应历程很复杂,尚未研究清楚。显然这属于“难以意料的合成法”。

用逆合成法由目标分子回推起始原料,对于“意料中的合成法”,其合成方法是比较容易得出的。即使对于并非每个人都熟悉的化合物,如苯并咪唑酮,也是如此。苯并咪唑酮是在1879年首先由鲁道夫(Rudolph, C.)用下列方法合成出来的^[9]。

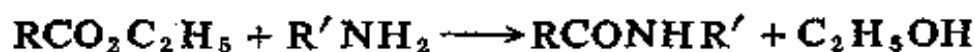




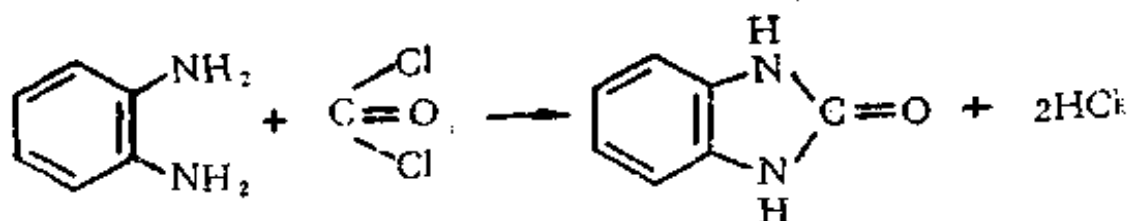
如果注意到苯并咪唑酮分子中含有酰胺的结构，



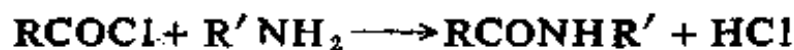
则鲁道夫的合成方法是可以由下列反应意料到的：



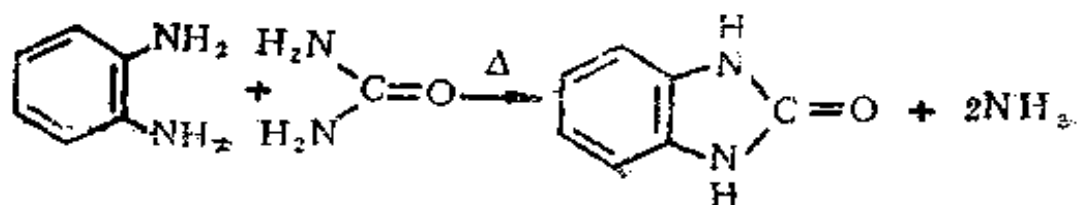
琼斯 (Jones, R.G.) 等人的方法^[10]；



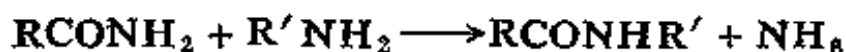
也是可以意料到的。



即使是米斯特里 (Mistry, S.M.) 等人的方法^[11]，

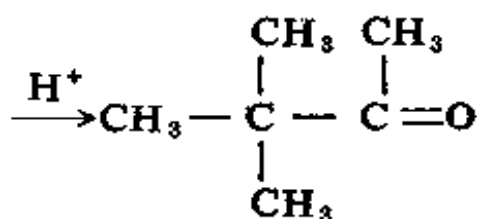
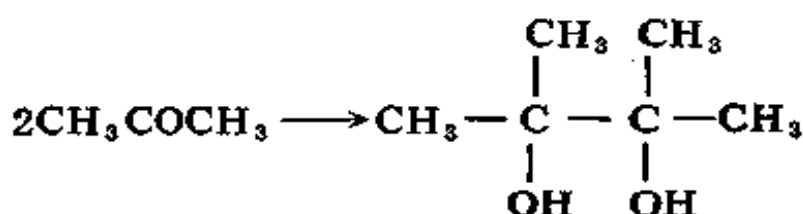


也有其可以模拟的制法^[12]：

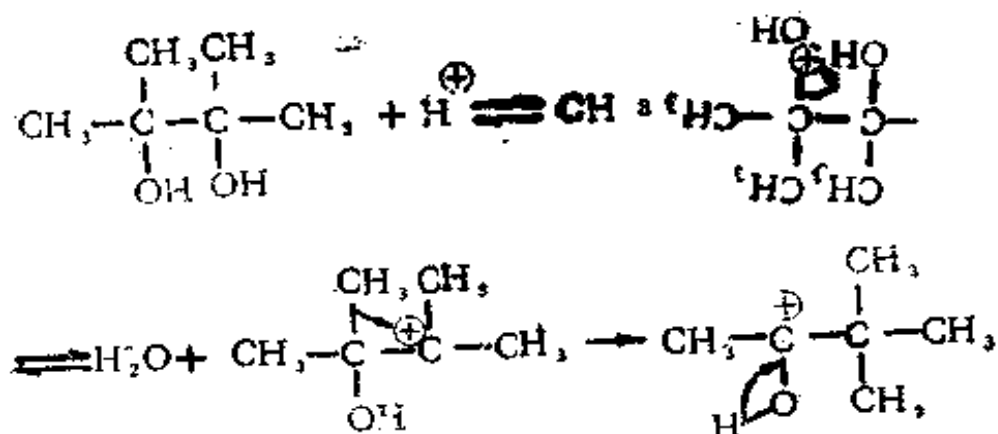


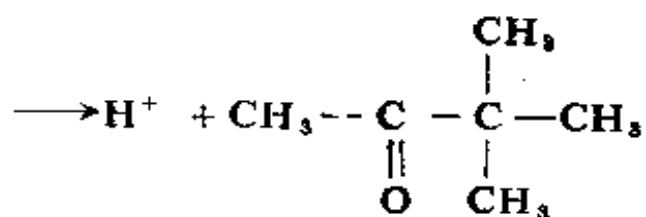
但是，对于“难以意料的合成法”有时就会感到难以回推。这是什么缘故？难道是由于对其反应历程尚未了解清楚？换句话说，反应历程是否是决定能否回推的关键？不妨选用一个比较简单的例子来分析。

在酸催化下，频哪醇重排为频哪酮：

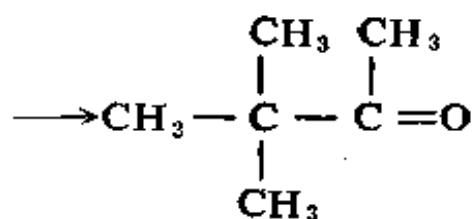
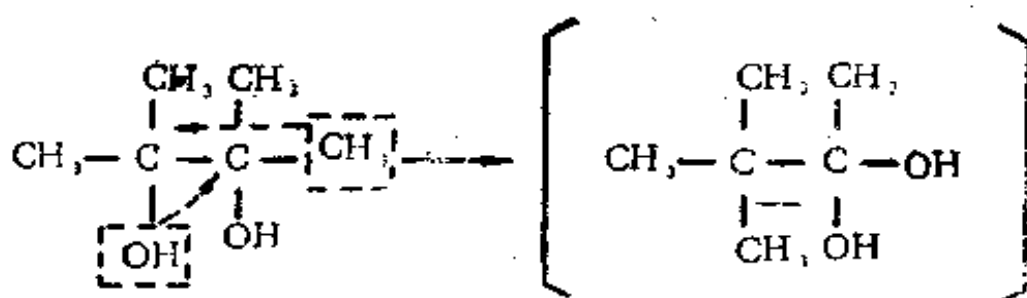


已知其反应历程为：





频哪醇重排为频哪酮，其间结构上的变化，可以看成是经过了下列的过程：



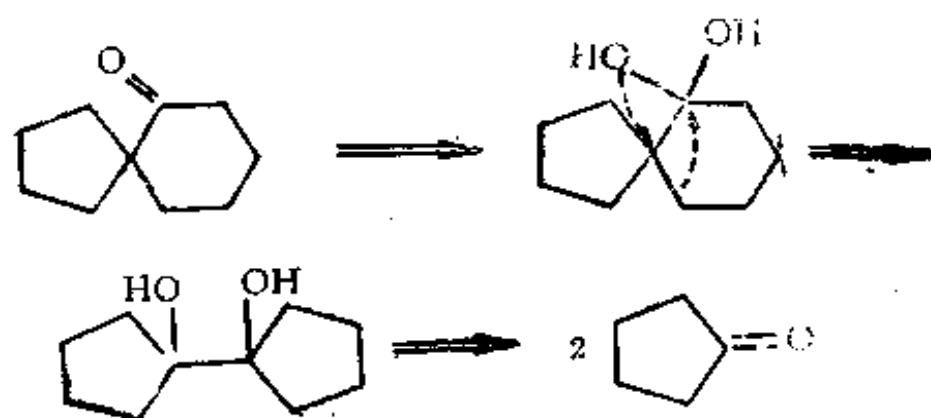
生成带有叔烷基的酮

这个根据重排前后分子结构变化而导出的方法，并不需要反应历程的知识，但在合成上却很有用。例如，可以用来设计螺〔4，5〕癸酮-1的合成路线。

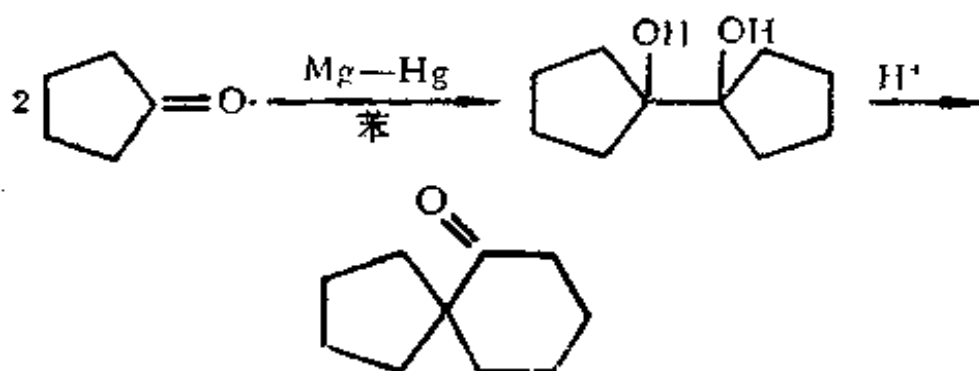


分析：

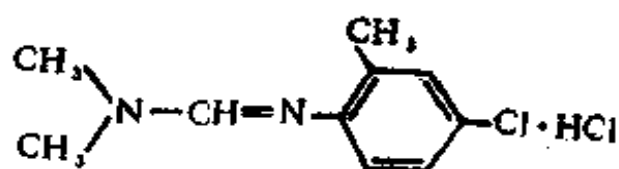
目标分子是个叔烷基酮，故有可能经过频哪醇重排反应形成。于是就根据频哪醇重排反应中分子结构变化的特点向回推。



合成:



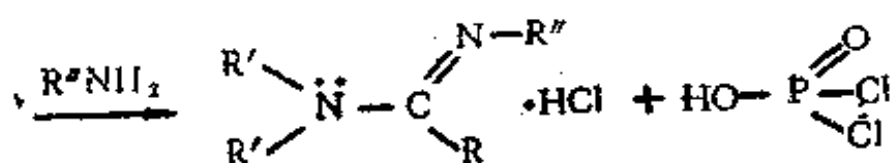
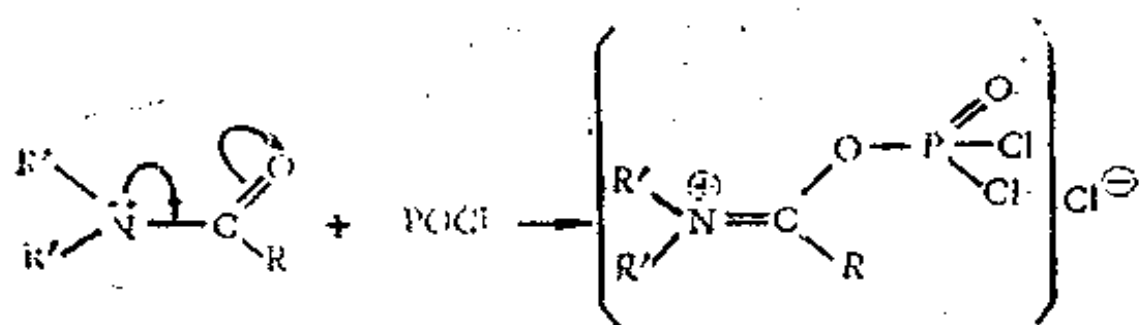
“杀虫脒”合成路线的设计是个更突出的例子，在工作中，为了方便，甚至可以不“照顾”它的反应历程。



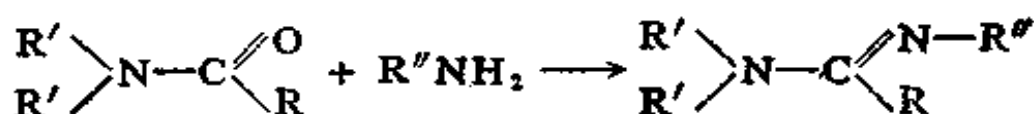
杀虫脒

N^2 -(2-甲-4-氯苯基)- N', N' -二甲基甲脒盐酸盐

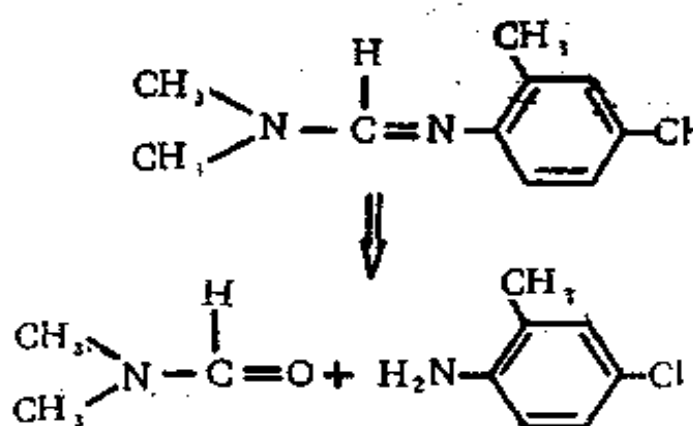
生产上使用下列脒的一般合成方法:



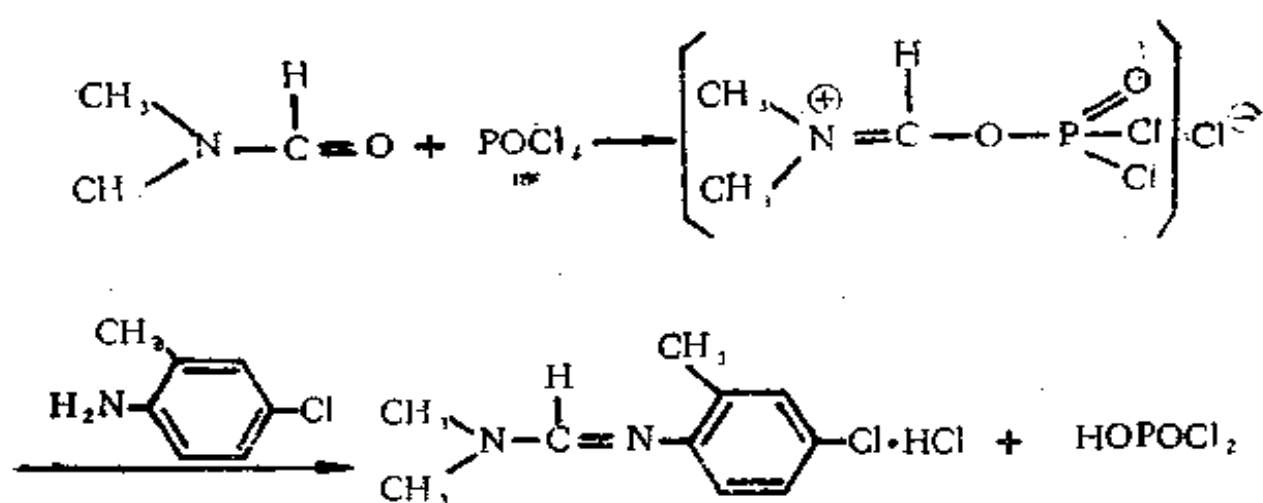
在产物“杀虫脒”分子中不含磷原子。为将问题简化，不妨将 POCl_3 在使用的原料中略去，这样反应在表面上就表现如下：



根据“杀虫脒”的结构，可以推知它需要用下列的原料来合成：



当然，事实上它是经过下列反应合成的：



由上面的两个例子可以推知，对金刚烷所以难以回推它的前体——四氢二聚环戊二烯，并非由于反应历程不清楚，而是由于在重排过程中结构变化过于复杂，尚未掌握其特点。因此，为了培养回推的能力，学习的重点应该放在反应前后分子结构的变化上。

参 考 文 献

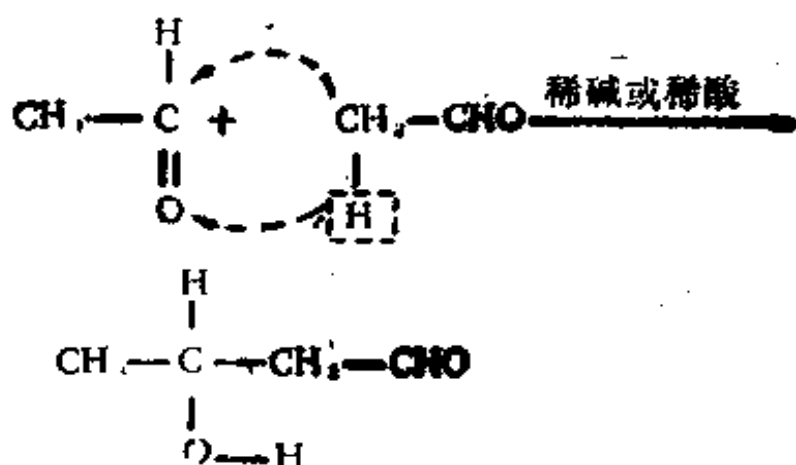
- [1] 上海医药工业研究院技术情报站, 《有机药物合成手册》, 782 (1976)。
- [2] Hendrickson, J.B., J. Am. Chem. Soc., 79, 5763 (1975)。
- [3] 李宗悌, 《有机合成设计》(讲学讲义), 7-1 (1982)。
- [4] Turner, S., "The Design of Organic Syntheses", Elsevier, 16 (1976)。
- [5] Prelog, V. and Seiwert, R., Ber., 74B, 1769 (1941)。
- [6] Schleyer, P. von R., J. Am. Chem. Soc., 79, 3292 (1957)。
- [7] Schleyer, P. von R., Donaldson, M. M., Nicholas, R. D. and Cupas, C., Org. Syn., 5, 16 (1962)。
- [8] Olah, J. A. and Olah, G. A., Synthesis, 488 (1973)。
- [9] Rudolph, C., Ber, 12, 1295 (1879)。
- [10] Jones, R. G., Soper, Q. F., Behrens, O. K. and Corse, J. W., J. Am. Chem. Soc., 70, 2843 (1948)。
- [11] Mistry, S. M. and Guha, P. C., J. Indian Chem. Soc., 7, 793 (1930)。
- [12] Wagner, R. B. and Zook, H. D., "Synthetic Organic Chemistry", Wiley, 568 (1953)。

第四章 为合成而拆开分子

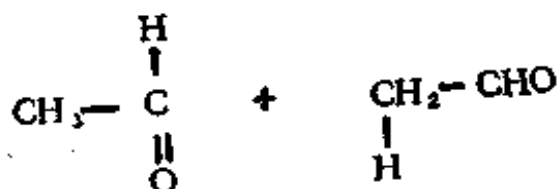
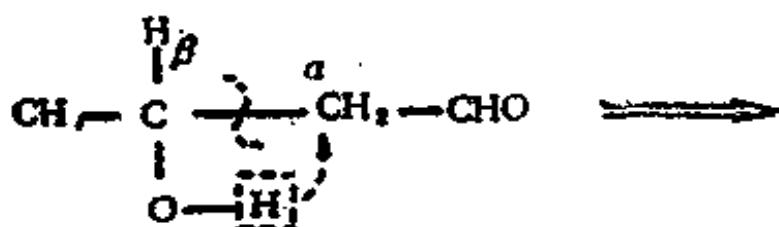
第一节 能合才能拆

通过碳碳成键反应,能够由较小的分子合成较大的分子。反过来,通过碳碳键的拆开,能够由较大的分子推断出合成它所需使用的较小的分子。此处说的是“推断出”,而不是“拆开成”,因为所说的拆键只是想象中的,并不是真的拆开。但是不可因此而对拆键部位不加选择,因为键拆开的部位,也就是随后设计合成路线时键连结的部位,拆的部位如果选择错误,随后就会无法连上。怎样才能正确选择拆键部位呢?

可以两分子乙醛,在醛醇缩合的反应条件下,生成一分子 β -羟基丁醛为例来说明。在合成时,一分子乙醛供给羰基,另一分子乙醛供给活性的 α -氢原子。



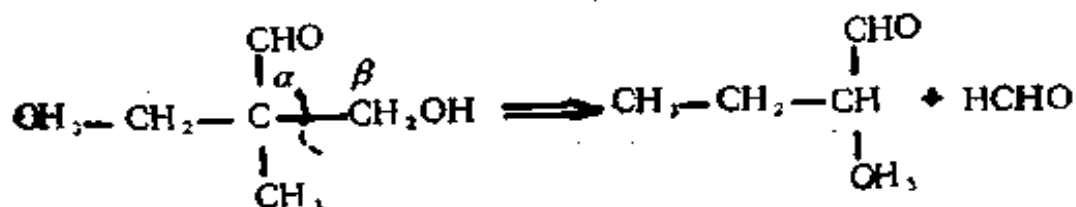
现在倒过来，将问题改变为要将 β -羟基丁醛拆开，使之通过醛醇缩合反应，能够合成它的两分子的乙醛。这样，就可以根据合成反应前后分子结构的变化，推断出应该在下列部位将它拆开：

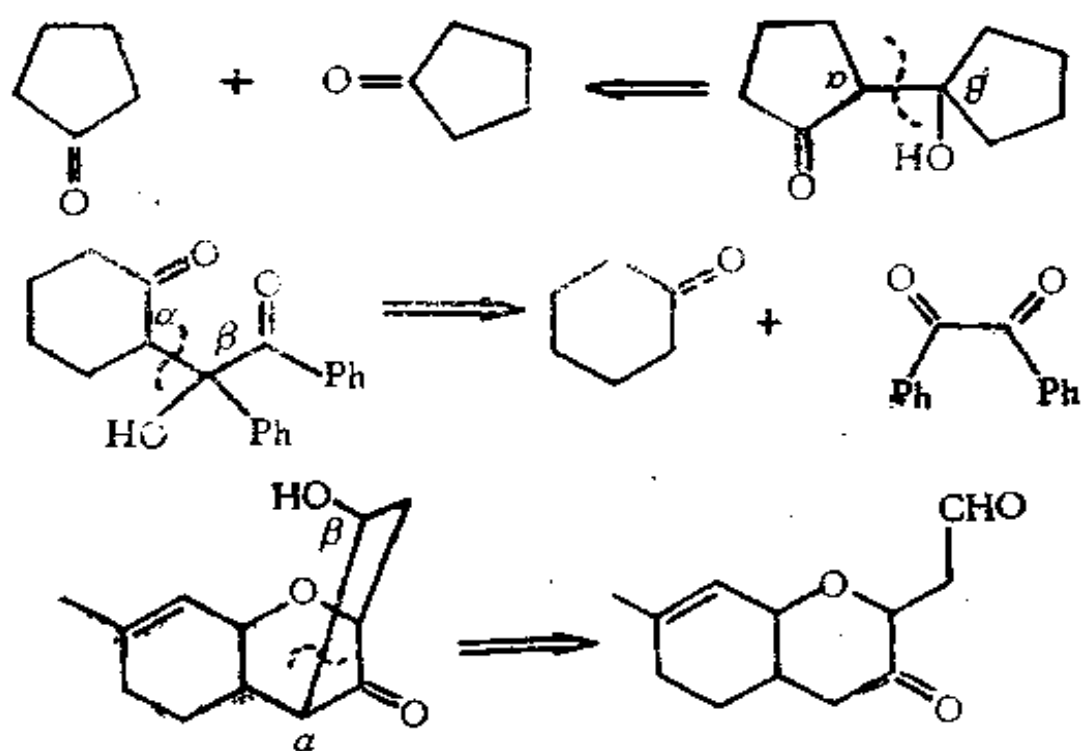


这个拆法可以归结成下面的三句话：

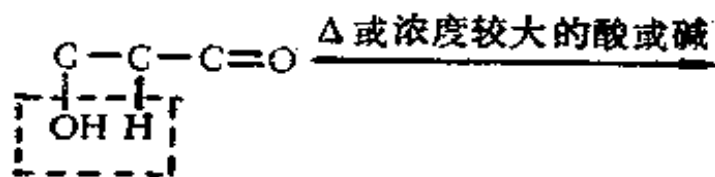
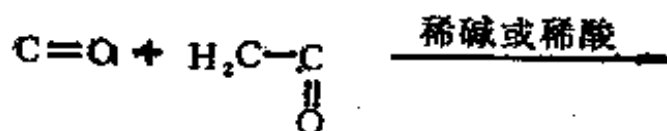
- (1) α, β -键拆开，
- (2) β -OH中的H变为 α -碳上的H，
- (3) β -碳与其上-OH中的O形成C=O。

这个拆法虽然是由个别化合物推断出的，却可以推广应用于 β -羟基醛、 β -羟基酮和分子局部具有此类结构的化合物的拆开。下面的例子就是用来证明这点的。

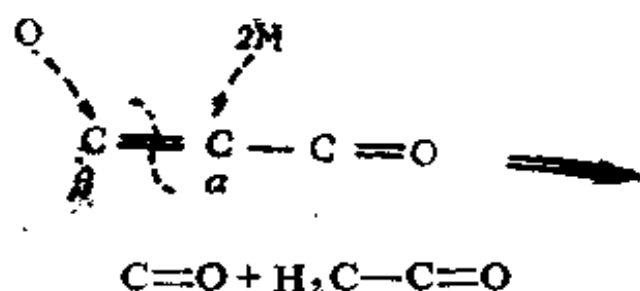




为使论证更有说服力，特地再举个 α, β -不饱和羰基化合物的例子。该类化合物可以用下列的方法来合成：



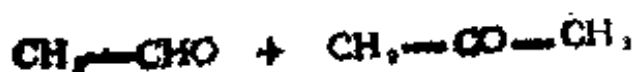
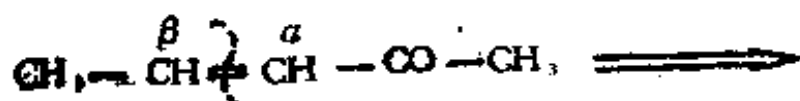
同样，反过来，根据合成反应前后分子结构的变化，推断出 α, β -不饱和羰基化合物应在下列部位拆开：



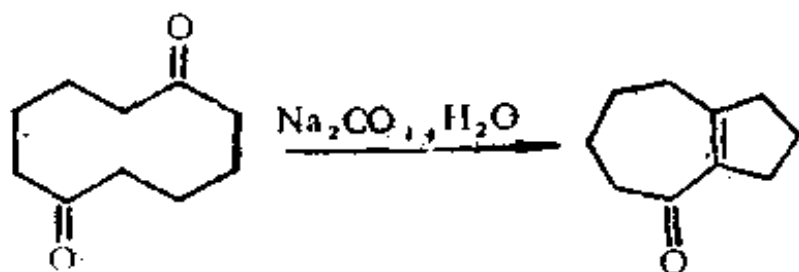
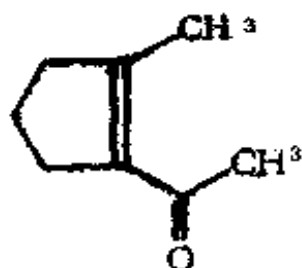
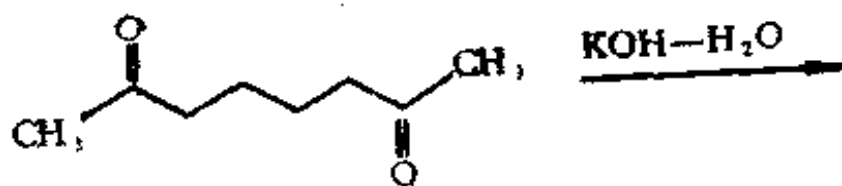
这个拆法也可以归结成下面的三句话：

- (1) α, β -烯键拆开；
- (2) α -碳上加两个H；
- (3) β -碳上加一个O，成C=O。

下面的例子说明了这个拆法的广泛应用价值。



根据反应前后分子结构的变化，还能够迅速地推出比较复杂的产物的结构。



讨论到此，可以得出如下的结论：

(1) 根据“共性寓于个性”的道理，采用“解剖麻雀，以点带面”的办法，能够由某个化合物合成前后结构的变化，推断出它的同类化合物的一般拆法。

(2) 拆法是从合法得来的。不同的合法会得出不同的拆法。特定的拆法只能用特定的合法来连结。

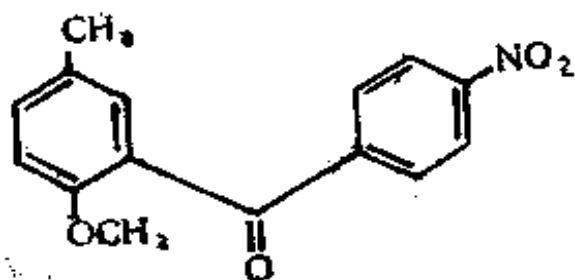
(3) 要学拆，先学合。能合才能拆。

第二节 拆时要想到合

以上讨论的目的，在于说明拆法是从合法中得来的。为使读者易于理解，暂时没有提起“拆时要想到合”这点。但这样做，有可能产生如下的看法：即认为事先只需有专业人员推断出各类化合物的拆法，其后要拆开分子时，由于有成法

可循，因此只需“依样画葫芦”、“如法炮制”，不再需要专业知识。这是极大的误解。事实上，要使合成设计切实可行，拆与合必须结合起来考虑，要求在拆时能够预见在合时是否会有困难发生。若有，如何加以克服，如何设法避免。这样，不仅需要专业知识，并且是愈丰富愈好。下面就举例来说明。

例1 设计

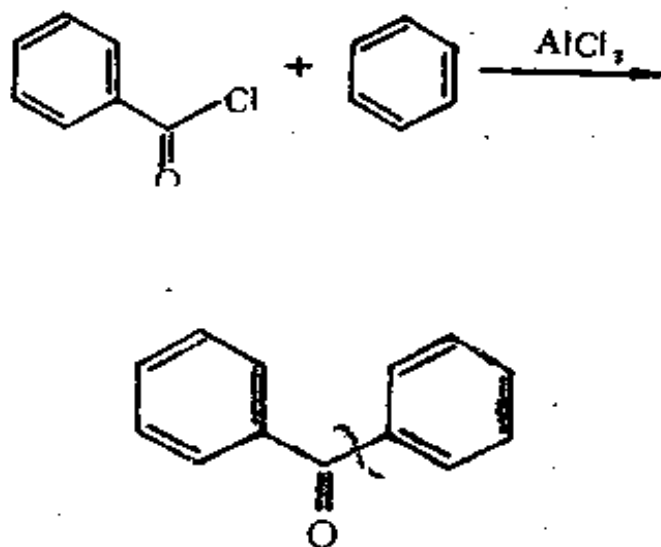


4-硝基-2'-甲氧基-5'-甲基二苯甲酮

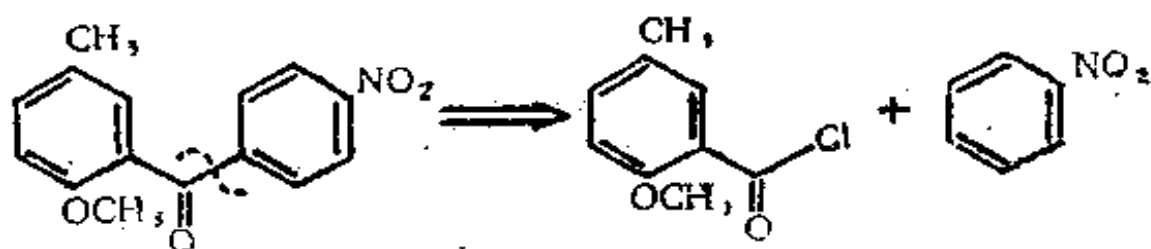
的合成路线

分析：

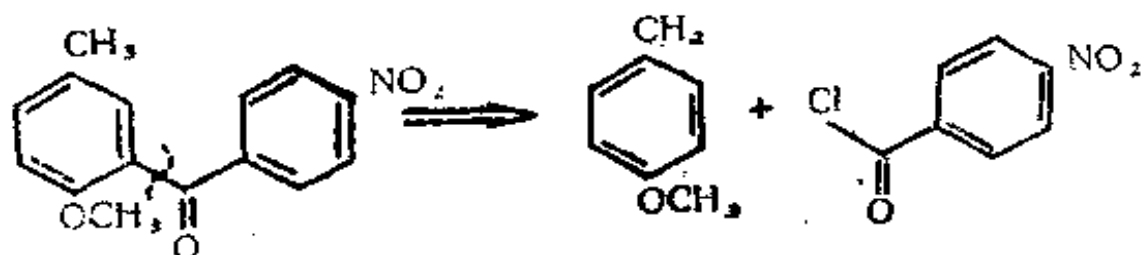
上述化合物的母体是二苯甲酮。它可以由下列合成方法推出它的拆开方法：



二苯甲酮固然应该在邻接羰基处拆开，但由于本例化合物是个不对称酮，因此有两种拆法，究竟哪种正确，只有用有机化学知识来判断。

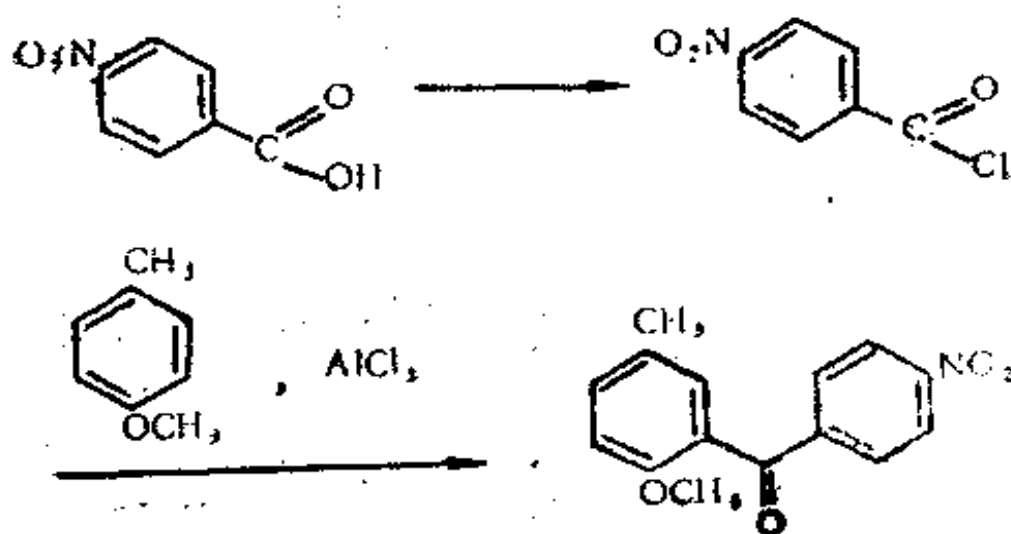


硝基苯不能起弗里德尔-克拉夫茨 (Friedel-Crafts) 酰化反应，因此这个拆法不正确。



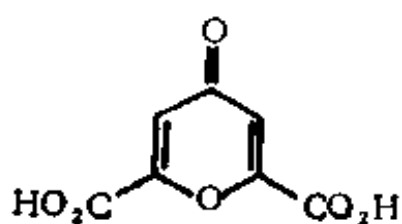
$\text{CH}_3\text{O}-$ 是比 CH_3 为强的邻、对位定位基，故取代反应发生在 $\text{CH}_3\text{O}-$ 的邻位。因此这个拆法是正确的。

合成：



例 2 设计

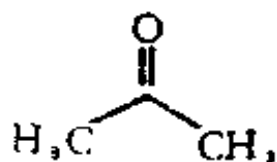
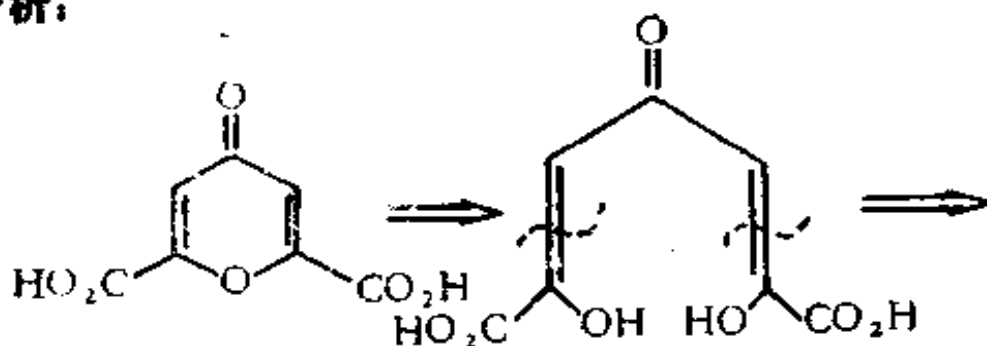
设计路线



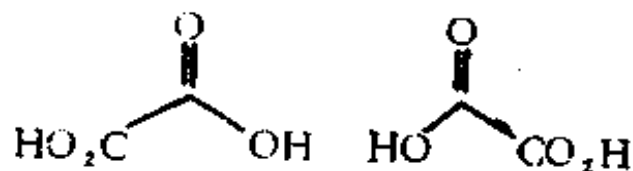
白屈菜酸

的合成路线

分析:



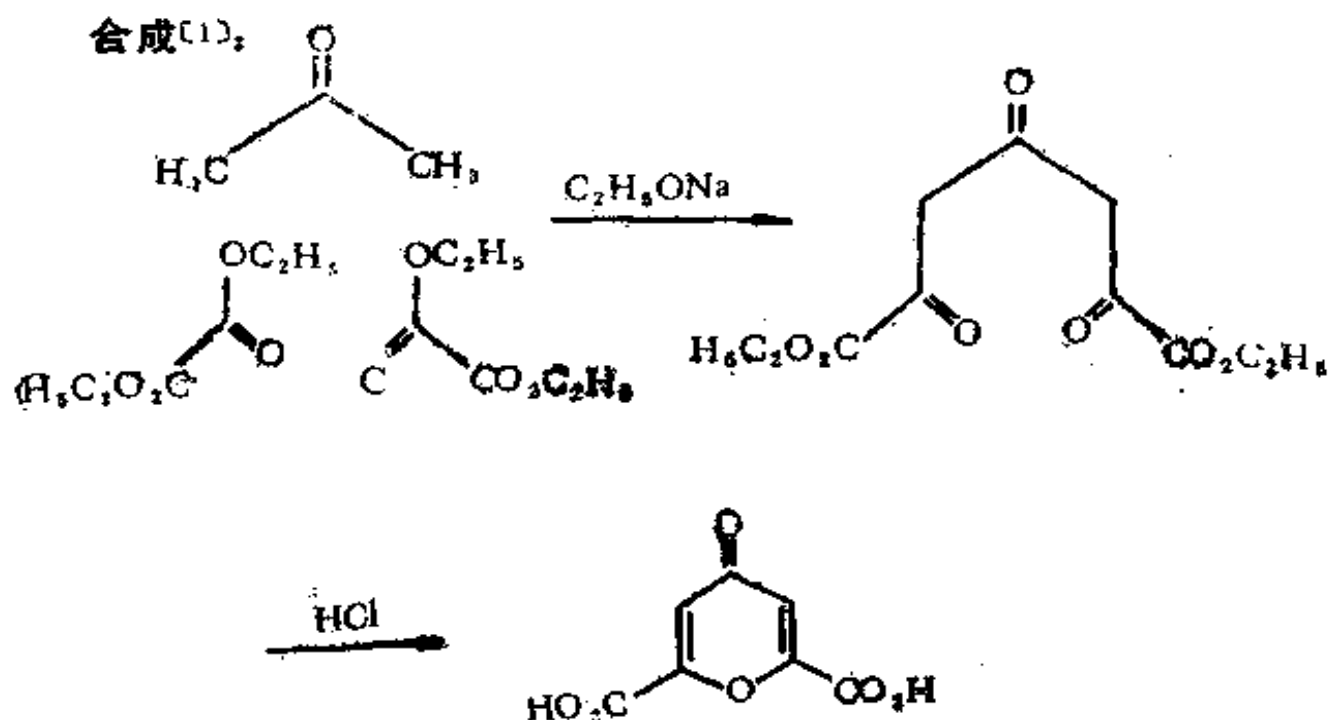
+



但是，有机化学知识指出，丙酮不能与草酸缩合，却能够与它的酯发生克莱森缩合反应（在碱性催化剂作用下，以酯为

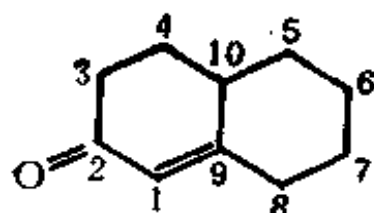
酰化剂，酰化含活性氢的化合物。反应的结果是活性氢原子被酯的酰基置换)。因此，合成中应该使用草酸的酯，而不是草酸。

由于丙酮不与草酸缩合，但能够与它的酯缩合，可以看出，用这个拆法得到的结论有时会与事实偏离，但并非发生根本性的错误，因为仅需根据有机化学知识，对原结论作适当的修正后，就可以得出正确的认识。



下面再举两个例子来说明，随目标分子的结构逐渐复杂，需要的有机化学知识就要增多。

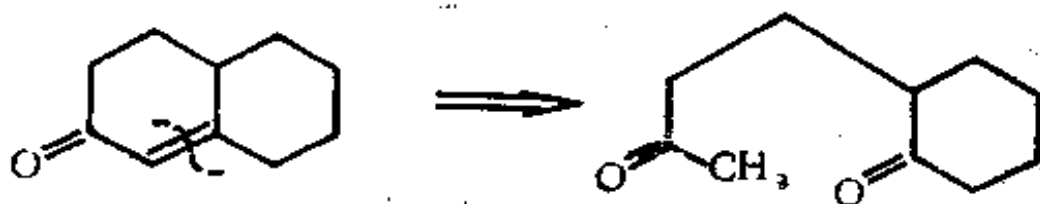
例 3 设计



$\Delta^{1,10}$ -八氢萘酮-2

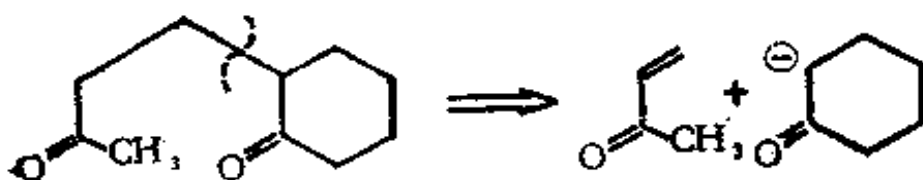
的合成路线。

讨论：

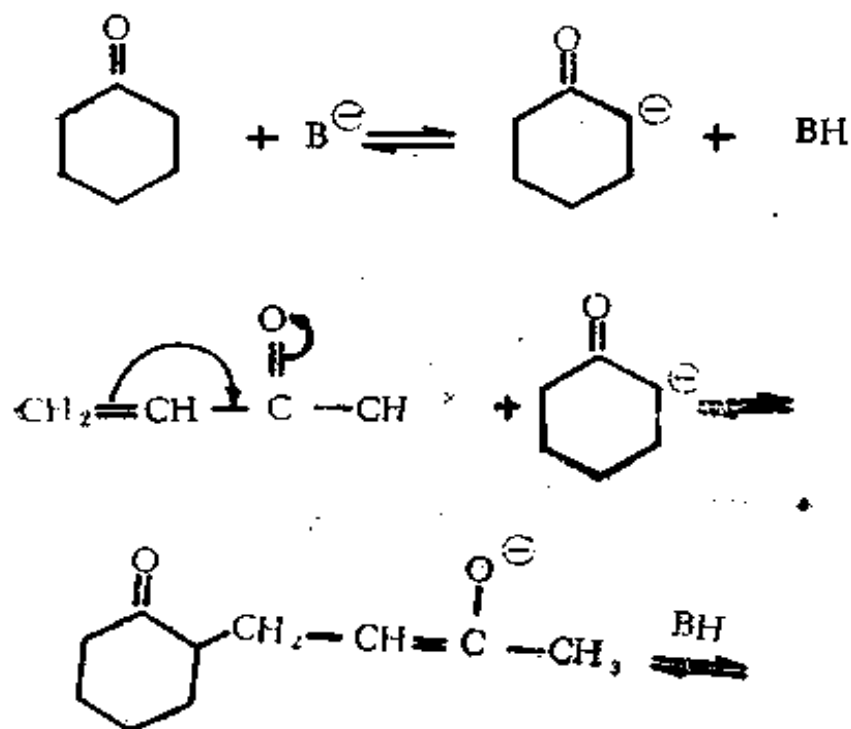


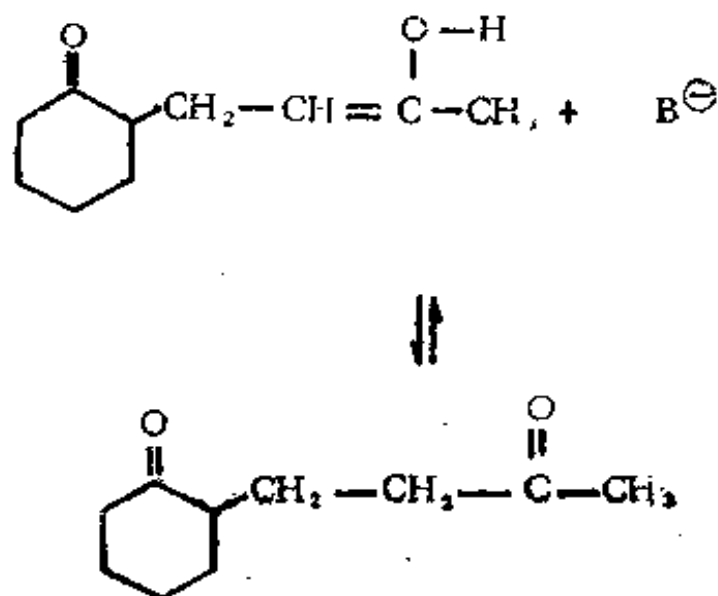
1,5-二羰基化合物常用迈克尔加成 (Michael Addition) 来合成。

迈克尔加成系阴碳离子1,4-加成到 α, β -不饱和羰基体系上。



反应历程：

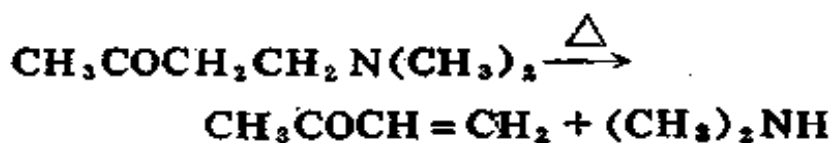




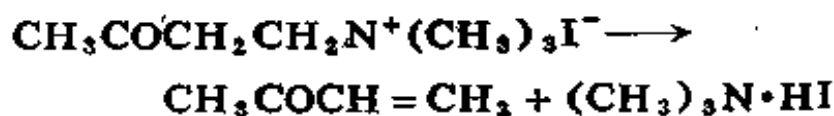
但是，实际问题并非如此简单，只有在考虑并解决了下列困难后，合成才能取得成功。

环己酮 α -碳上氢原子的酸性是比较弱的。为形成阴碳离子，需要使用较强的碱，这就会引起 α ， β -不饱和羰基化合物的聚合，结果使加合物的收率下降。

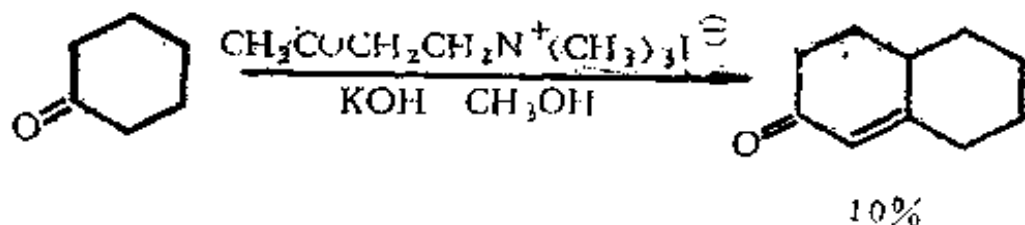
抑制 α ， β -不饱和羰基物聚合的办法，是改用在碱性反应条件下能够慢慢释放 α ， β -不饱和羰基物的化合物。这样，随时只有低浓度的 α ， β -不饱和羰基物生成，它随即参与了迈克尔反应，避免有过剩的被强碱聚合。例如，甲基烯基甲酮可改用丙酮的曼尼希碱，它受热就如下分解：



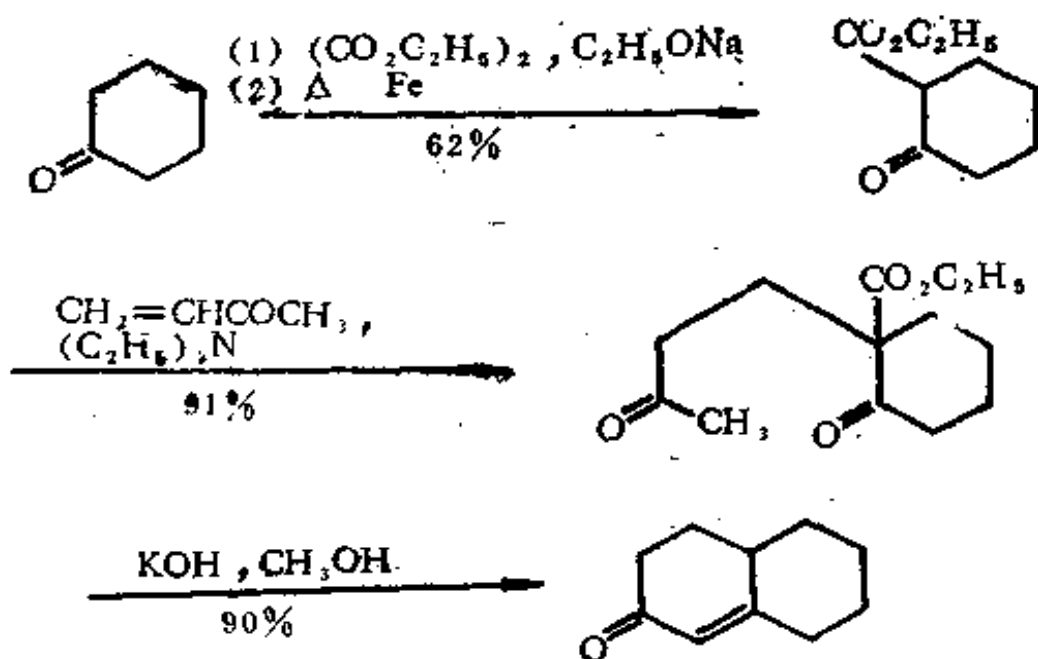
使用曼尼希碱与碘甲烷生成的甲碘化物效果更好，因为它分解较慢，并且在较低的浓度下即可分解。



但是，对于环己酮即使采取了上述措施，所得加合物仍收率过低，合成没有实用价值。



显然，提高收率的办法，在于设法增加环己酮 α -碳上氢原子的酸度。这可以借助在 α -碳上引入一个吸电子的乙酯基达到目的。事实证明，用下列路线合成的加合物，总收率可以提高到50%^[2]，并且由于反应中不需用强碱，可以径用甲基乙烯基甲酮。

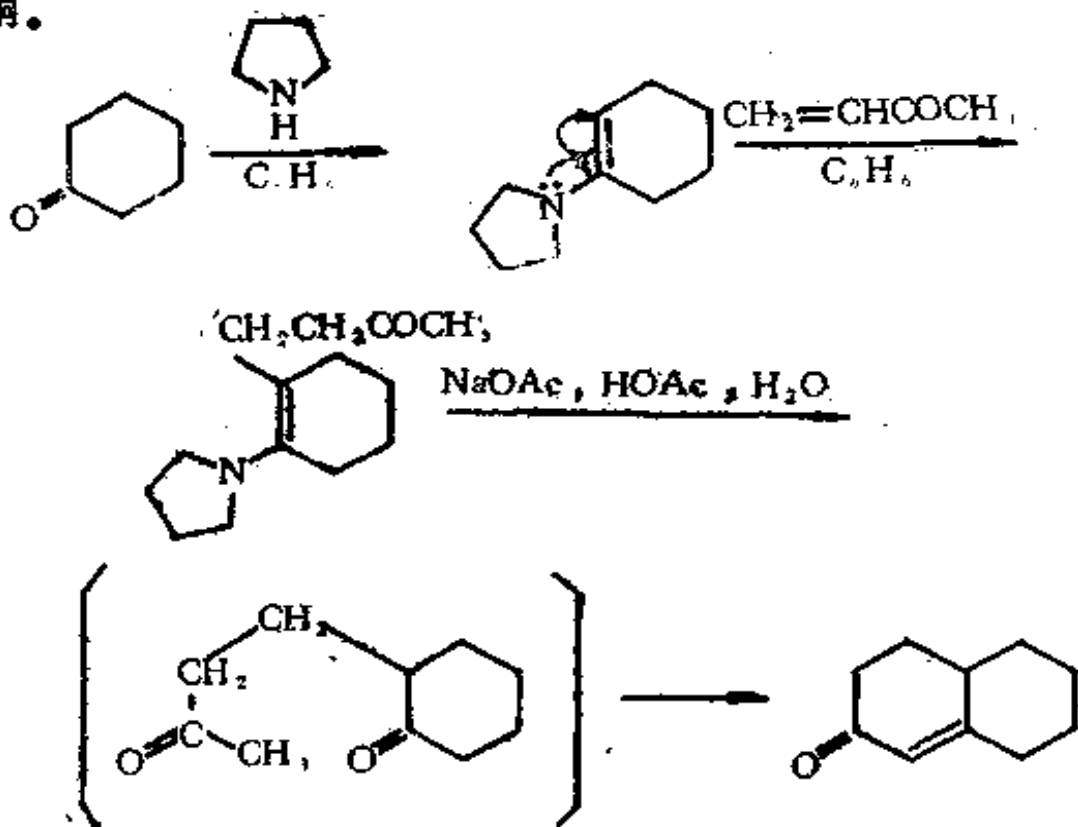


在使迈克尔加成产物发生醛醇缩合，继以脱水反应所需较强的碱性条件下，原用于活化目的的乙酯基，已先通过水解和脱羧而除去。

另一个提高收率的办法，是使环己酮先与仲胺缩合，生成 α, β -不饱和胺（烯胺），它具有如下的共振现象：

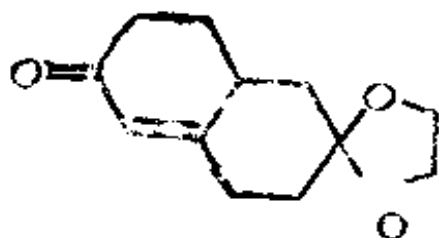


烯胺再1,4-加成到 α, β -不饱和酮上，最后烯胺用稀酸水解成酮。



由烯胺至目标分子，总收率可达71%^[2]。

例4 设计

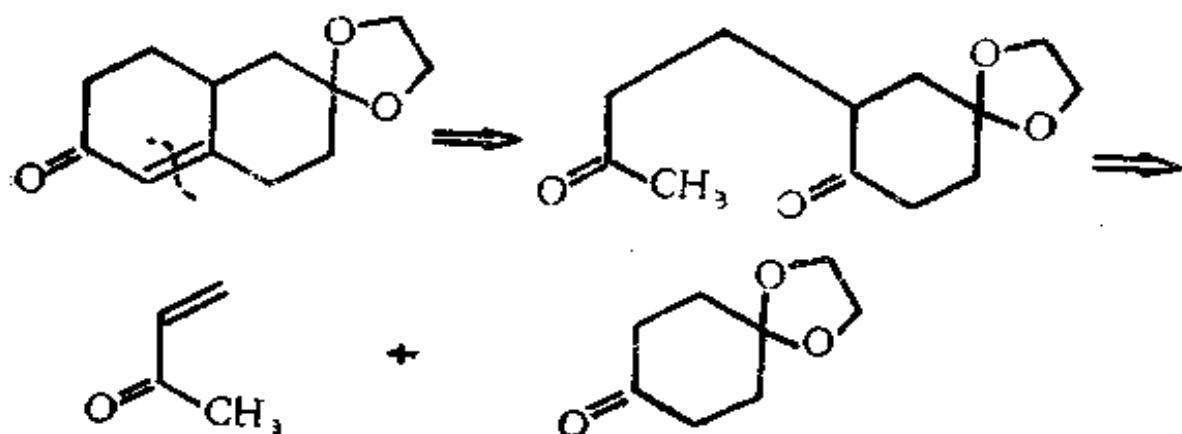


6,6-次乙二氧基- $\Delta^{1,9}$ -八氢萘酮-2

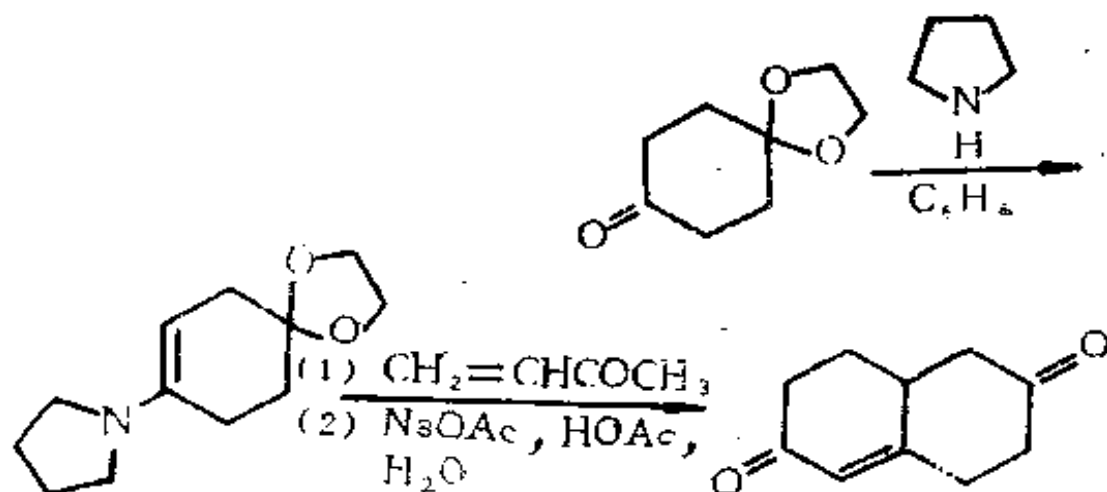
的合成路线。

讨论：

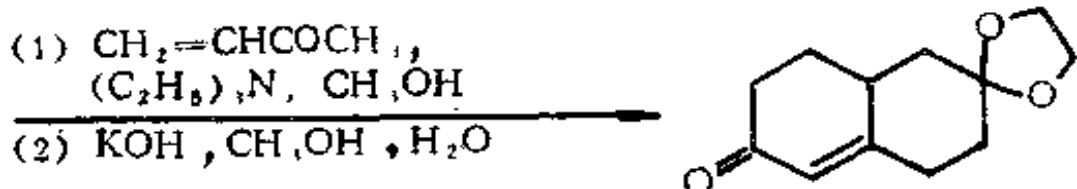
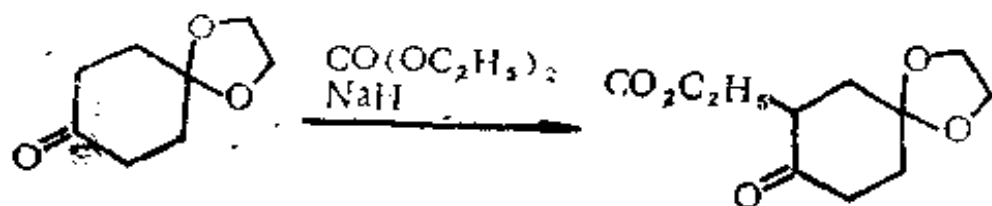
本例化合物与例3的相比，虽然只多了一个次乙二氧基，但合成中需要考虑的问题却大大增加。



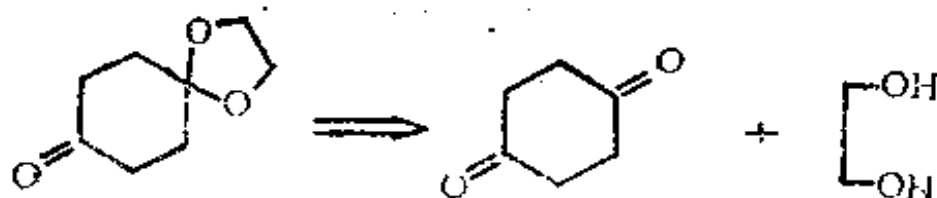
本例合成不能使用烯胺法，因为该法在反应最后阶段，需要用酸水解烯胺，这样势必同时将环上的缩酮基水解，导致二酮化合物的形成。



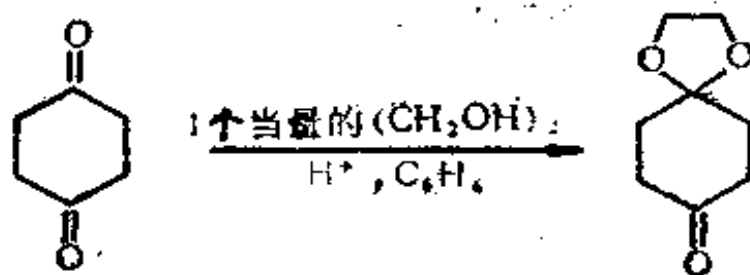
β -酮酸酯法（在环己酮的 α -碳上引入酯基，就形成了 β -酮酸酯结构，因此，称此活化法为 β -酮酸酯法）则不然，合成过程都用碱性条件，因此可以使用。



另外,



因此, 可用下法制备 (图中的当量即摩尔比):

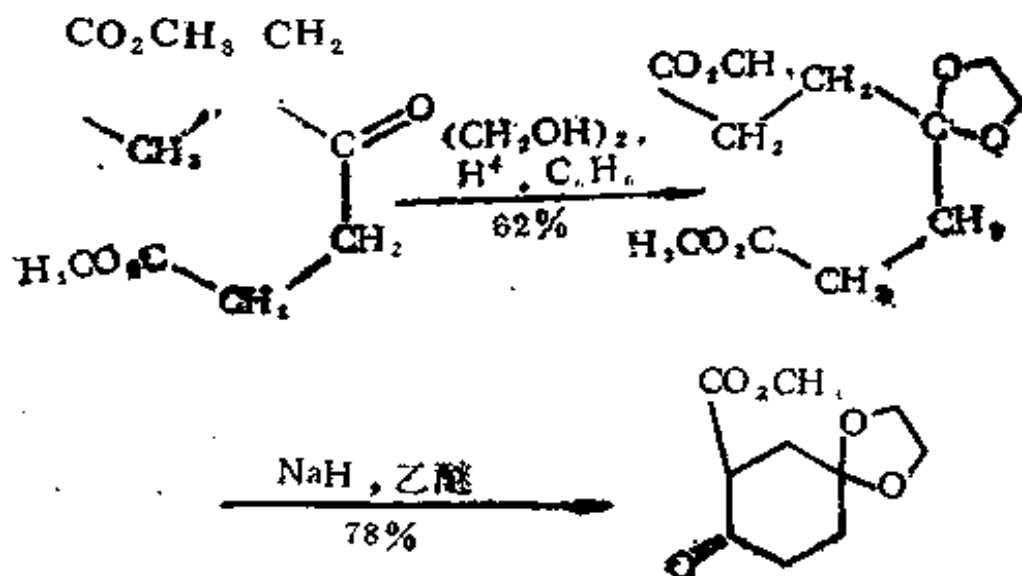


但是, 反应除生成所要的单缩酮外, 还有一定量的二缩酮和回收相应数量的二酮。

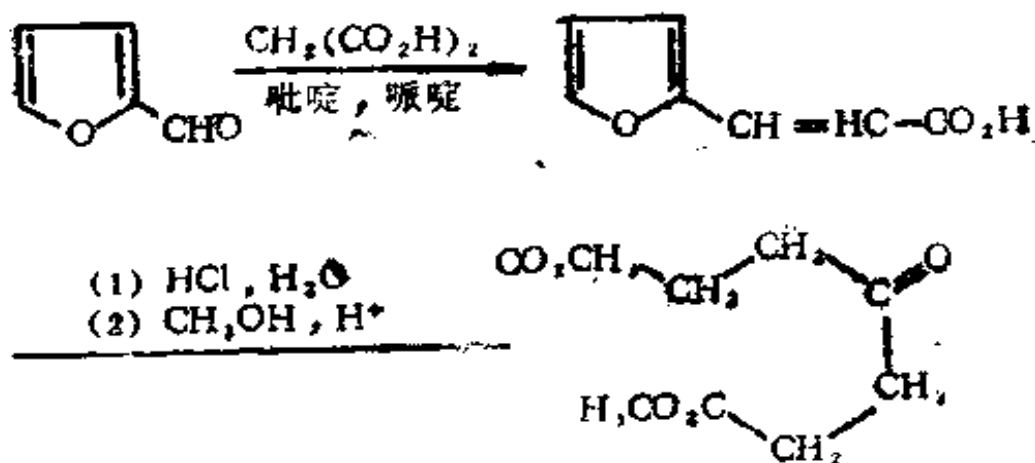
困难的由来在于所用原料含有两个酮基, 因而产生需要将反应控制在形成单缩酮阶段的问题。如果改用仅含一个酮基的原料, 先将该酮基转变为缩酮基, 然后再形成第二个酮基, 这样困难就可以避免。

合成在改用 γ -氧代庚二酸二烷酯为原料后已获得成功。

反应中先生成它的缩酮，再用狄克曼成环作用 (Dieckmann Cyclization) 构成环状 β -酮酸酯，这样不仅克服了困难，而且形成的产物中已经具有为活化所需而引入的酯基。



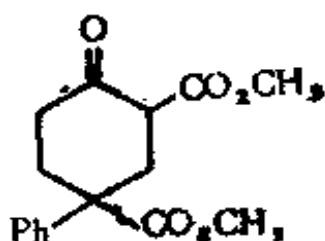
γ -氧代庚二酸二烷酯可用下列方法制备：



第三节 拆的技巧

拆是手段，合是目的，拆后如果无法连上，就是手段使错。但即使能够连上，也还有难与易的区别。因此不仅要拆得对，还要拆得巧。下面的例子是用来说明选好拆开部位的

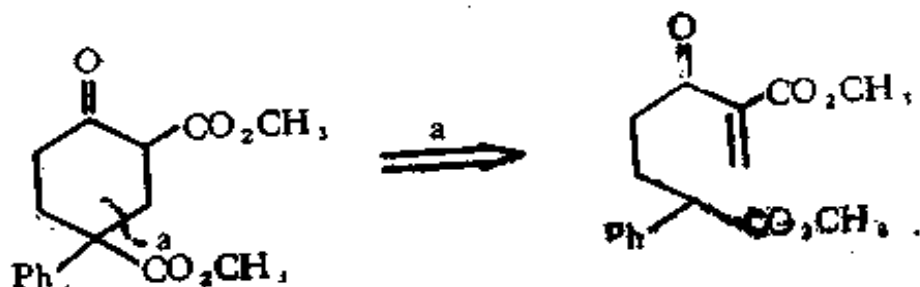
重要性的。
设计



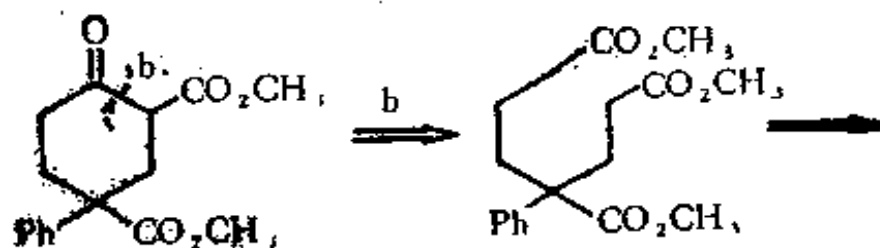
的合成路线

分析:

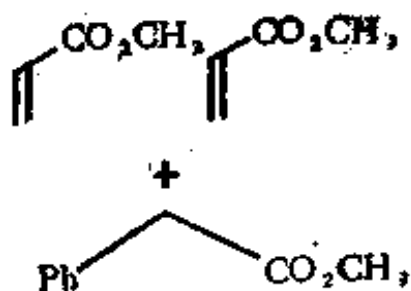
目标分子中有两个1,5-和一个1,3-二羧基关系可供拆键时选择。



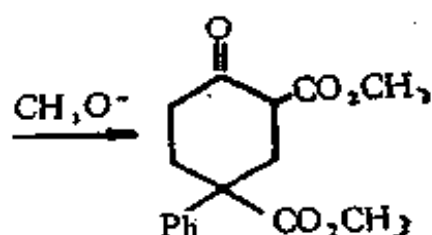
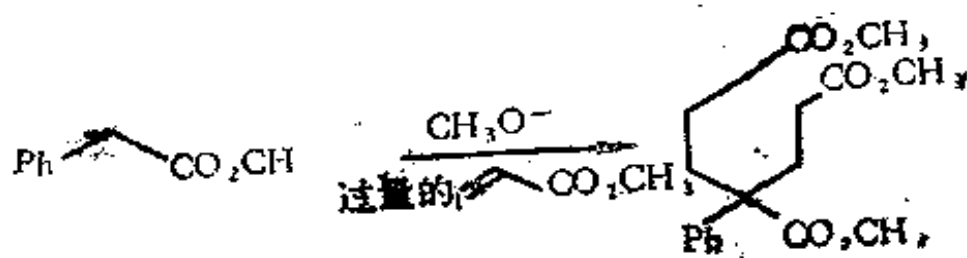
在a处拆键不能使合成简化。在b处拆键能够使合成简化。



能够给出一个对称的中间体



合成:

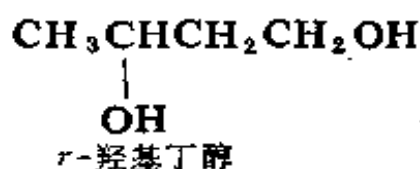


下面介绍拆键的技巧。

1. 在碳碳成键反应的直接产物的阶段拆键

目标分子有的能够径行拆开，而有的却不能。这是因为前者是碳碳成键反应的直接产物，而后者碳碳成键反应形成的只是它的前体，这个前体在形成后又经历了除分子骨架增大以外的变化，才成为目标分子。对于这类不具备拆开条件的目标分子，需要回推到碳碳成键反应形成的那个前体后，方才能够被拆开。

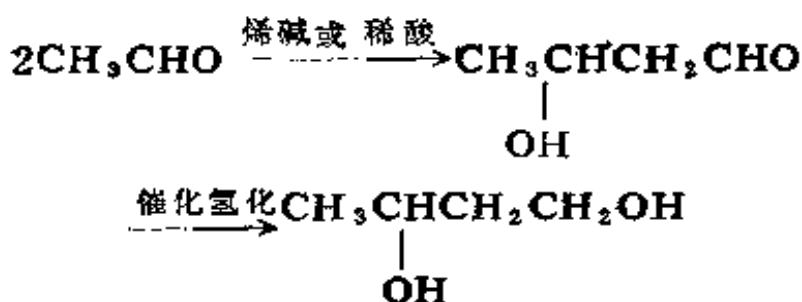
例 1 合成



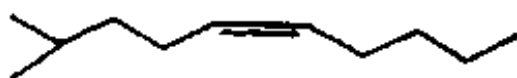
分析:

目标分子难以直接拆开。但回推为 β -羟基丁醛后，就可以一下子拆开，这是因为它是两分子乙醛的醛醇缩合产物。

合成:



例 2 合成

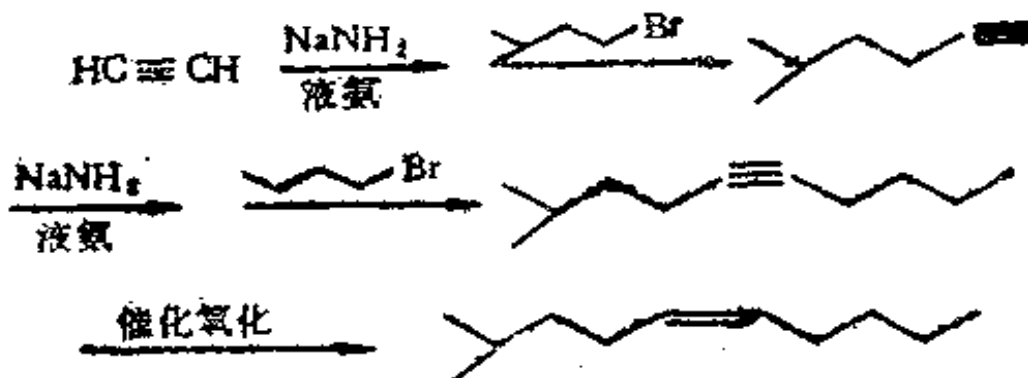


顺式正丁基、异戊基乙烯

分析:

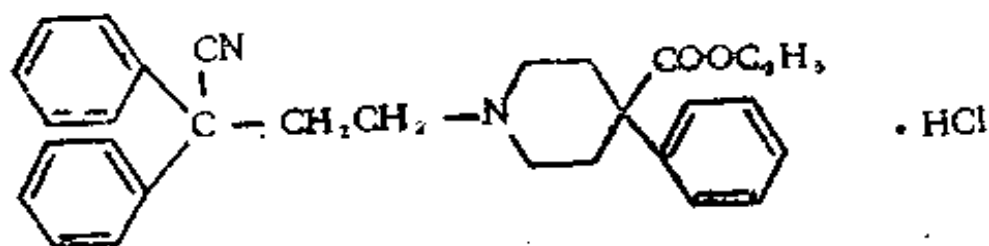
目标分子是个顺式的烯属化合物。本类化合物一般是由相应的炔属化合物经催化氢化制备的。因为三键催化氢化为双键，是经过顺式加成的，可以生成90%以上的顺式产物，转变为炔属化合物。合成时可以利用三键碳上氢的活性，以烷基置换。分析时就应在此处拆开。

合成:



这个原则也适用于回推过程的中间物。这就是说，分子并非一旦起拆，就一拆到底，而是拆拆停停。停是在为继续拆准备条件。

例 3 合成

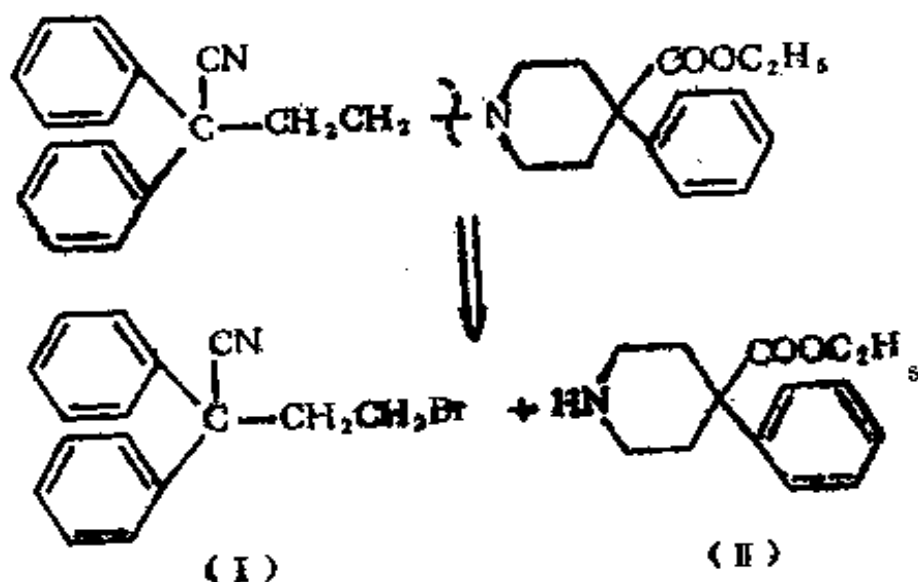


苯乙哌啶；止泻宁

1-(3-氰基-3,3-二苯丙基)-4-苯基-4-乙酯基哌啶盐酸盐

这是非特异性的控制急慢性腹泻的药物。

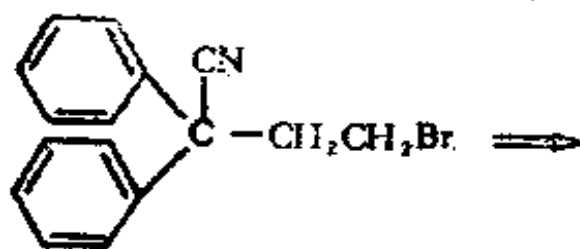
分析：

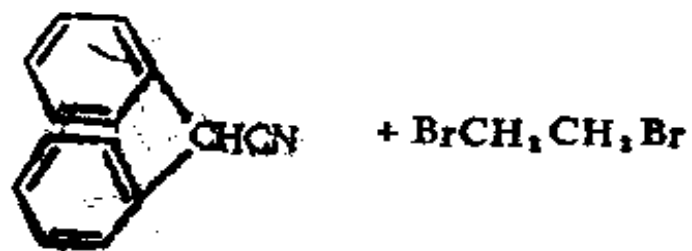


这两个中间物的合成都使用了腈的烷化反应。

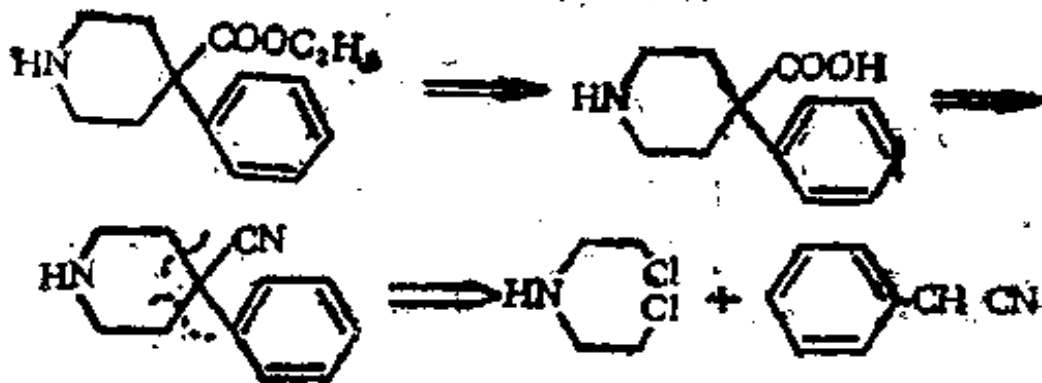


(I) 可以继续拆开：



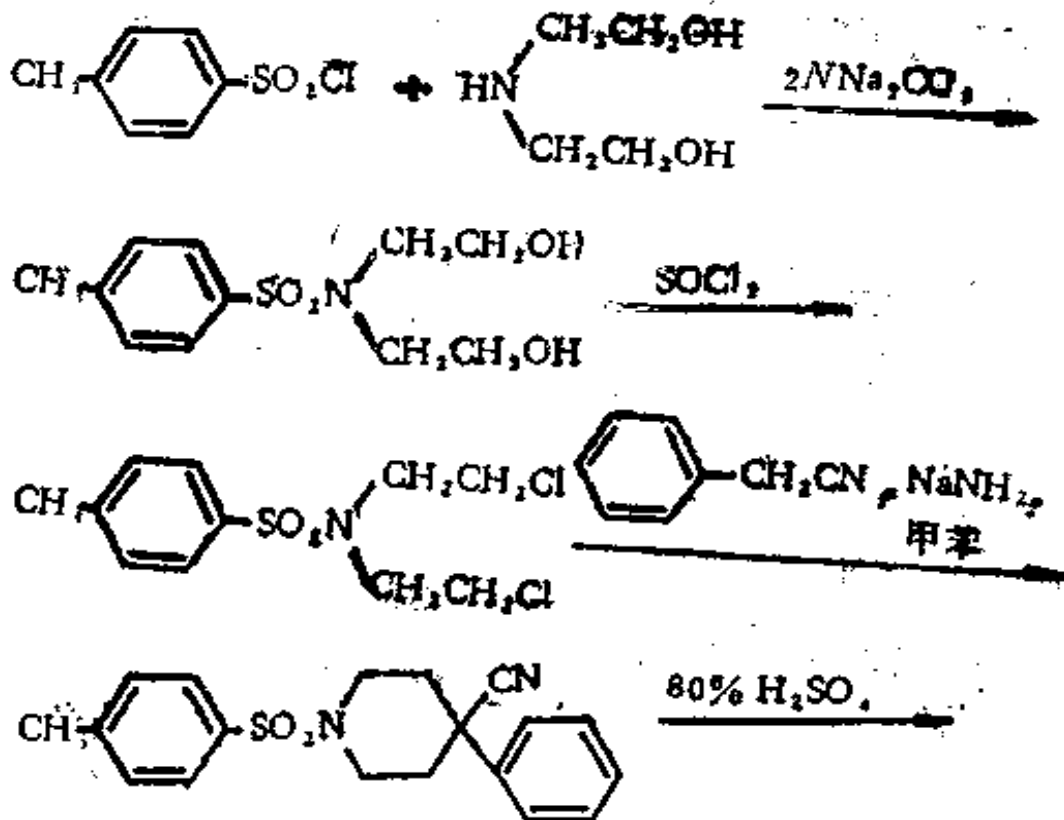


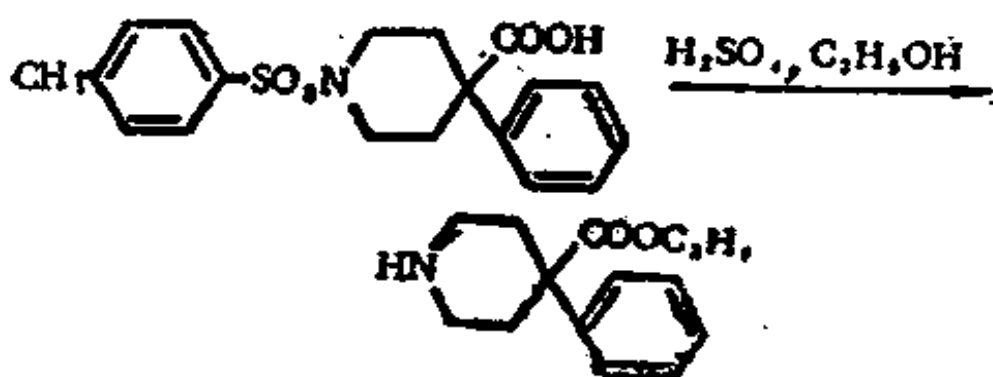
(II) 却需要先创造再拆的条件:



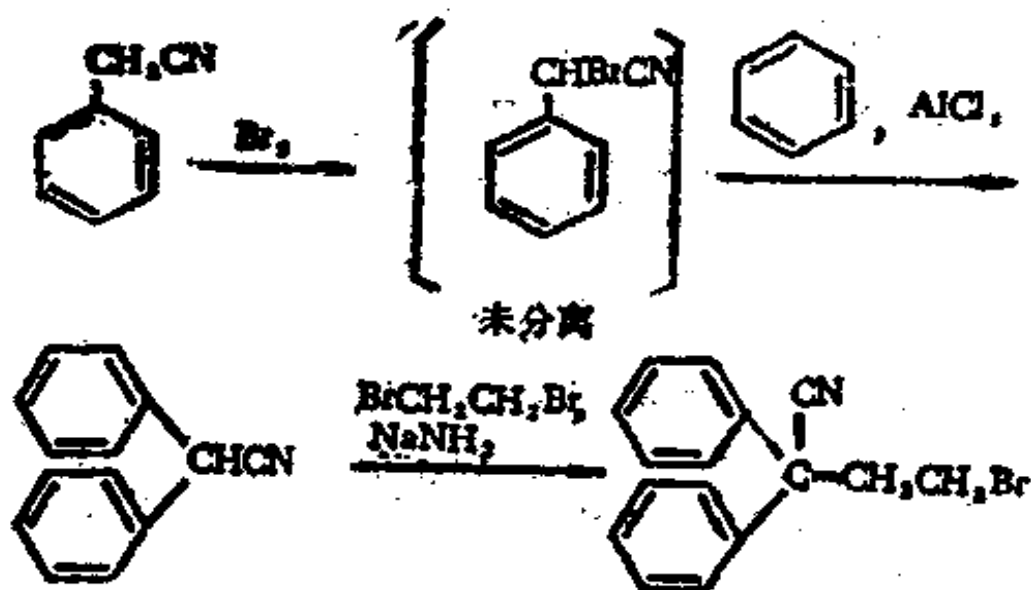
合成^[3]:

(a) 苯基乙酯基哌啶的合成:

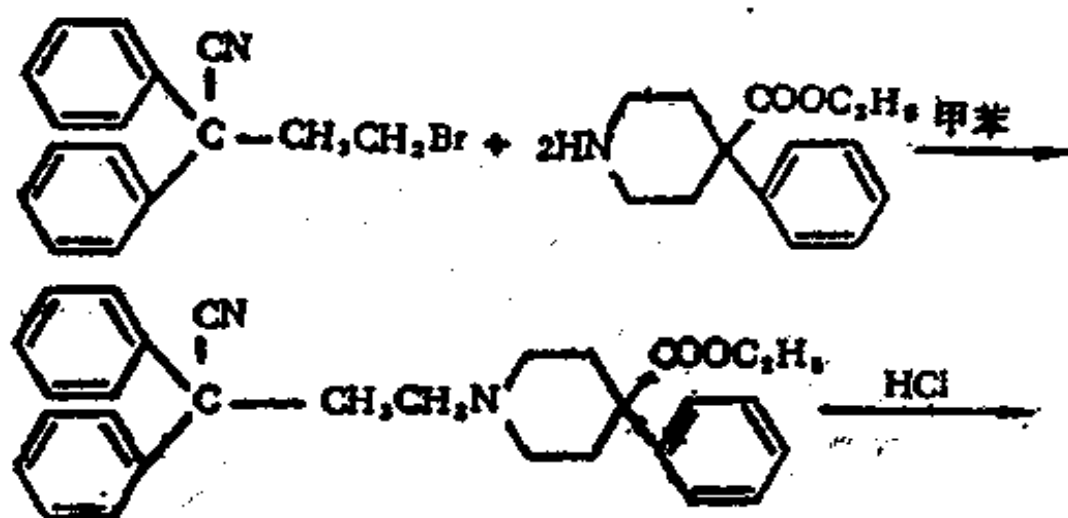


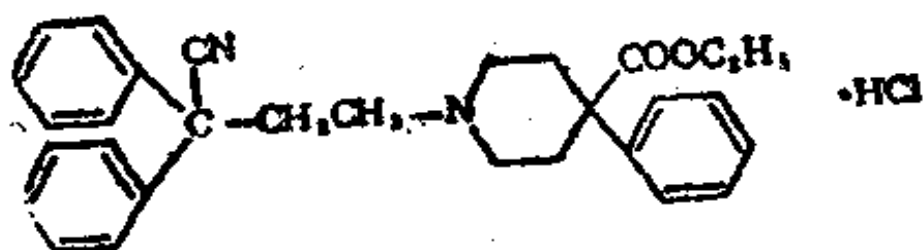


(b) 溴乙基二苯乙腈的合成:



(c) 苯乙哌啶的合成:





本类技巧可以概括成一句话：“瓜熟蒂落”。对于合成工作者的要求是知道怎样去“催熟”。

2. 加入基团帮助拆开

原来难以拆开的分子，经加入适当的基团后，就变得能够被拆开。这是非常有用，但却不易运用的技巧，它需要有充实的有机反应知识为基础，才能判别应该加入哪样的基团，并在任务完成后如何将它去掉。

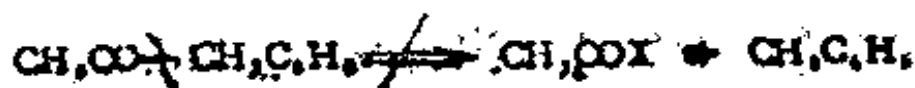
例 1 合成



甲基-苄基甲酮

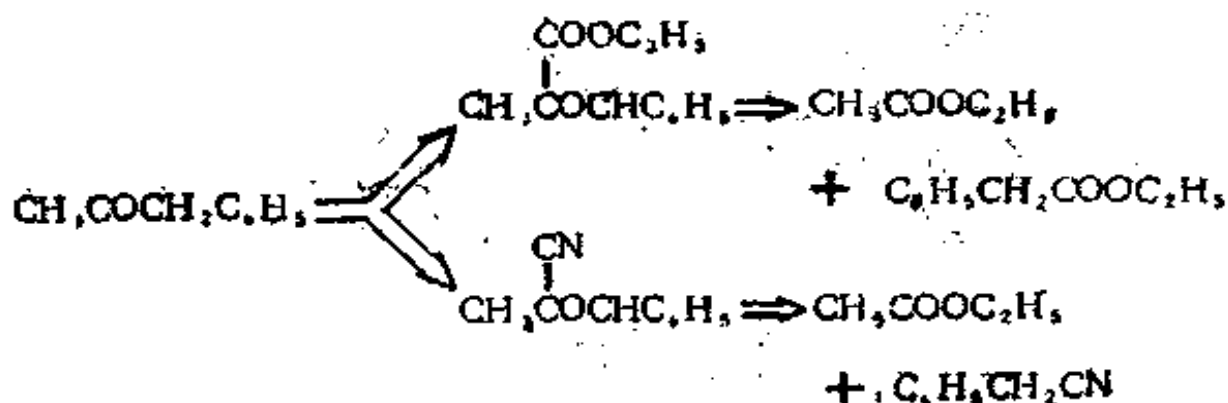
分析：

目标分子可以看作是甲苯侧链中的氢有一个被乙酰基置换的产物，但由于氢不够活泼，事实上这种反应并不能发生，因而分子不能在此处拆开。

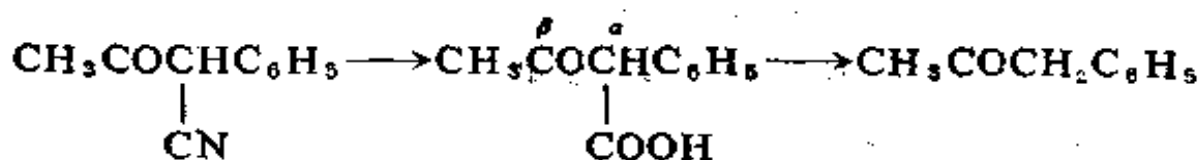


乙酰化剂

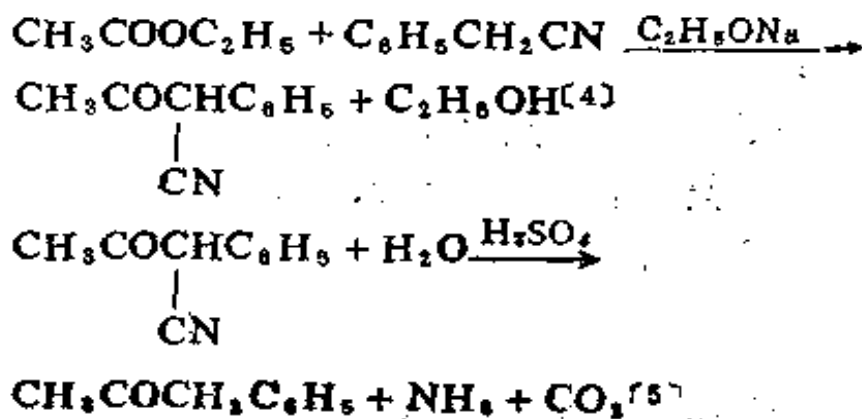
解决的办法是加入基团，使氢活化。根据克莱森缩合反应，加入的基团可以是乙酯基，也可以是氰基，但究竟以哪个基团为更好？



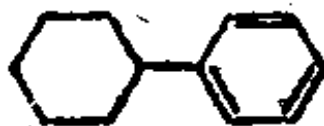
两种不同的含 α -H 的酯发生克莱森缩合反应时，会生成四种产物，故加入的基团不宜是乙酯基。应该使用加入氰基活化的办法。加入的氰基在任务完成后，可以利用 β -酮酸不稳定的特性将它去掉。



合成

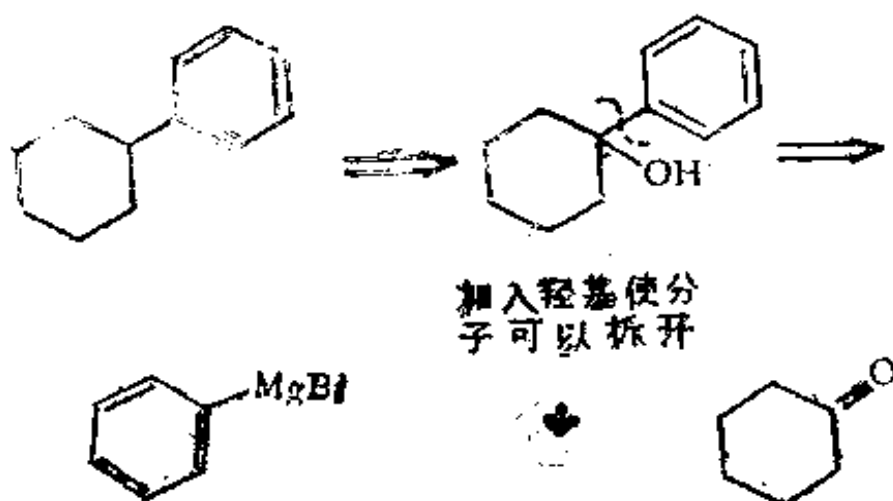


例 2



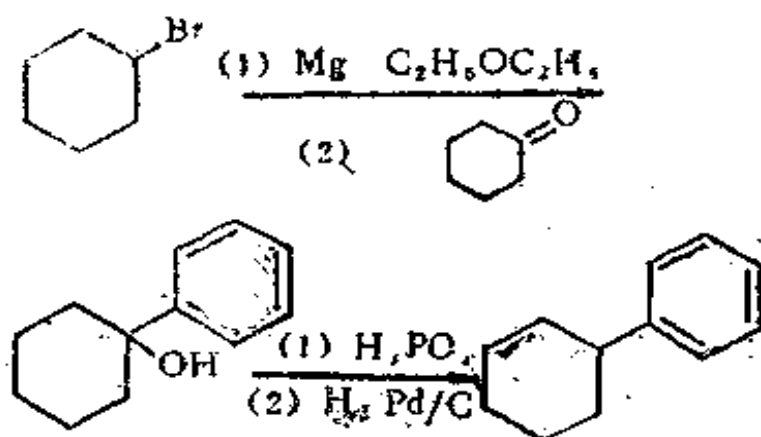
环己基苯

分析：

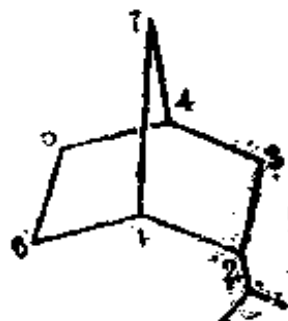


加入的羟基可以通过脱水、加氢两步反应去掉。

合成：

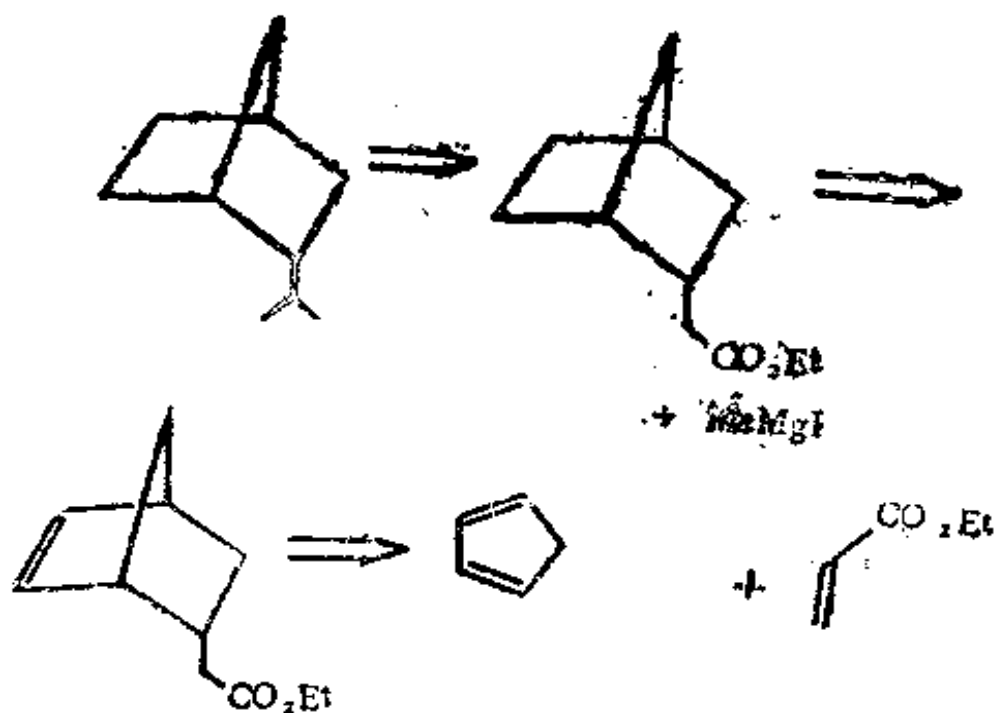


例 3 合成



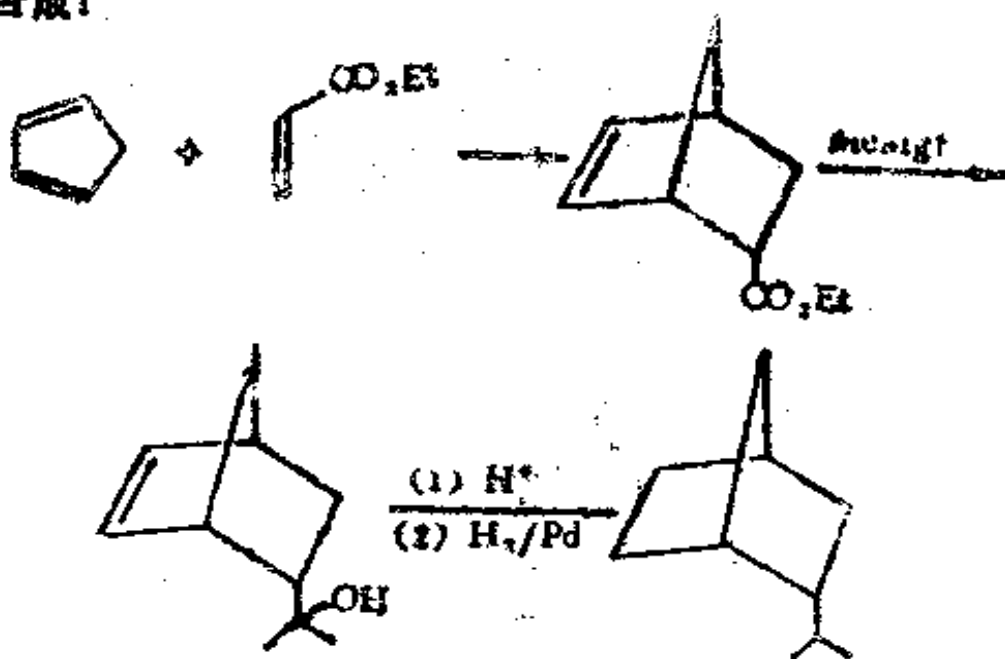
2-异丙基二环(2,2,1)庚烷

分析:

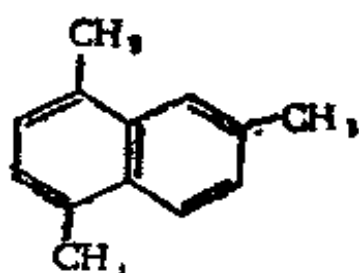


成为迪尔斯-阿尔德反应的产物

合成:



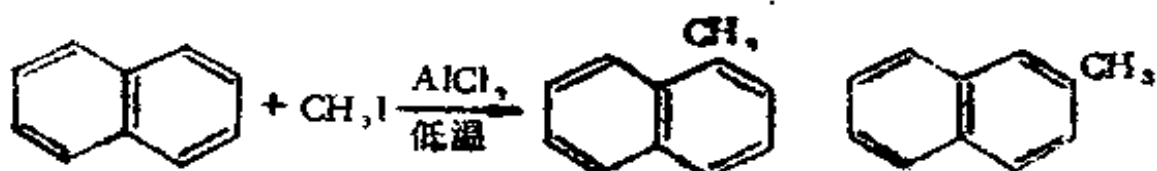
例 4 合成



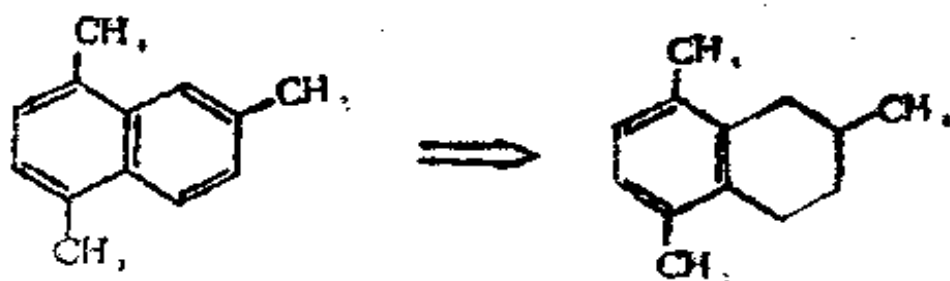
1,4,6-三甲基萘

分析:

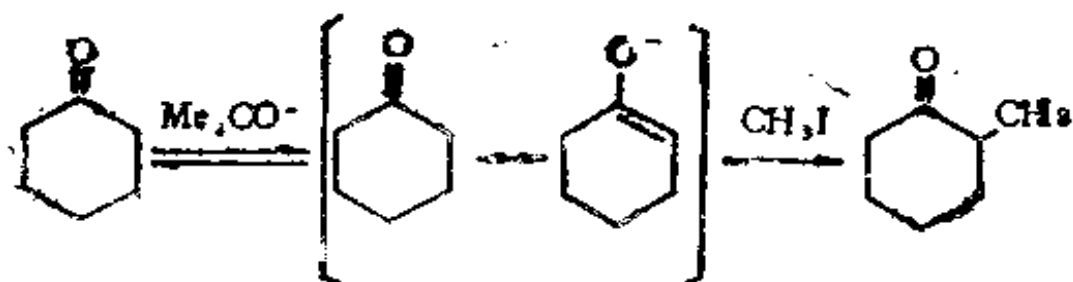
由下列反应

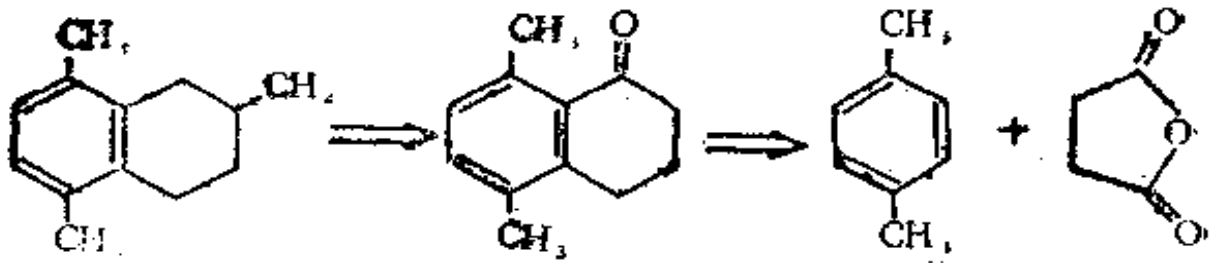


可以看出，目标分子的合成不宜用萘为起始原料。

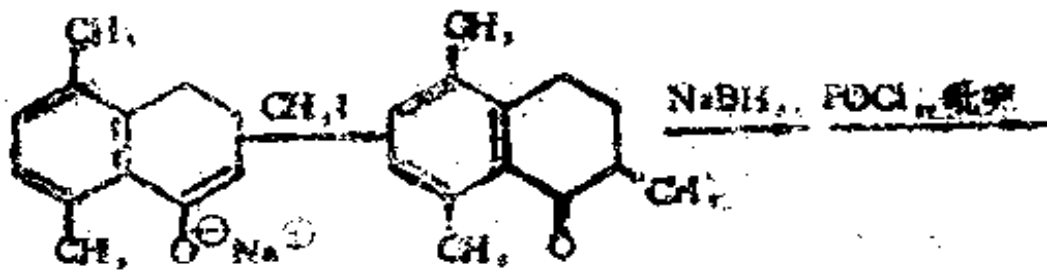
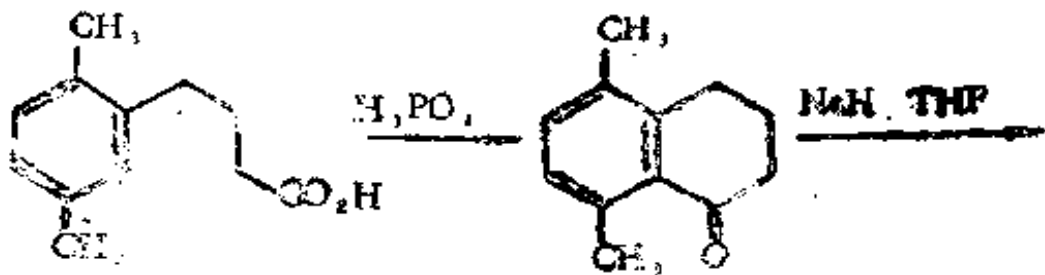
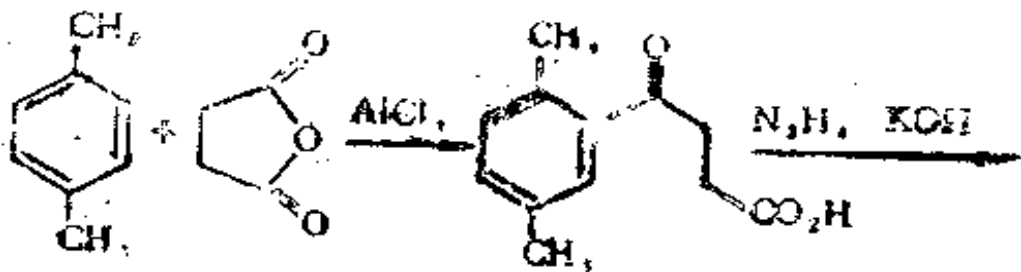


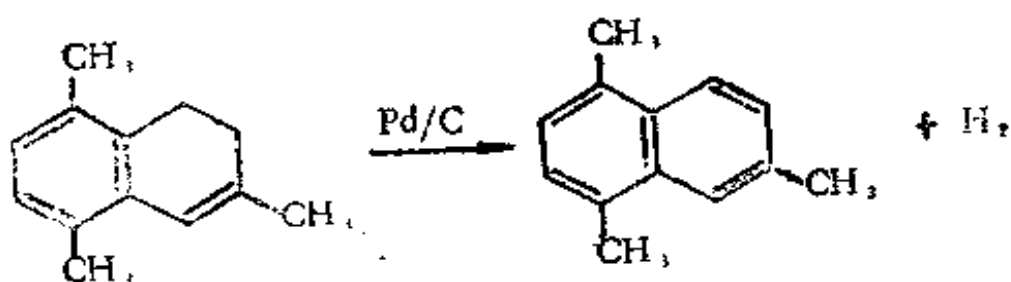
1,4-位上的两个甲基可藉用对-二甲苯为起始原料引入。6-位上的甲基可藉甲基置换有活性的氢而引入。例如:





合成:





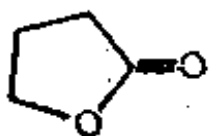
拆开分子，为的是将大分子变小，但加入基团，却会使小分子变大，只不过若不采用这种“小变大”的方法，就达不到所要求的“大变小”的目的。因此，本类技巧是“以退为进”的手段。

3. 防止应拆的键被漏拆

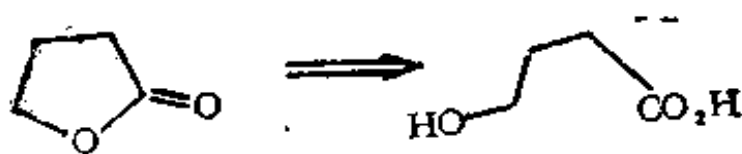
原则上分子的所有价键都可以拆开，但事实上有些部位由于当前还没有满意的连结方法，因此应避免在该处拆键。如果应拆的键被漏拆，这就意味着遗漏了有可能解决合成问题的方案。不仅不同部位的拆键可以导出不同的路线，甚至同一部位的拆键也可以导出不同的路线，更何况拆键还可以有数量上的不同。既然优劣产生于对比，显然只有设计出不止一条的路线，才有可能从中选出比较合适的路线。

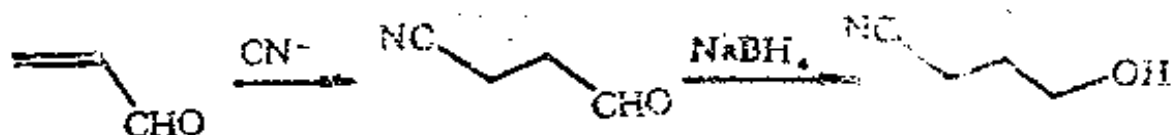
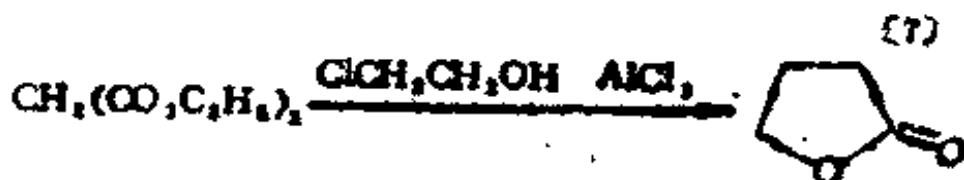
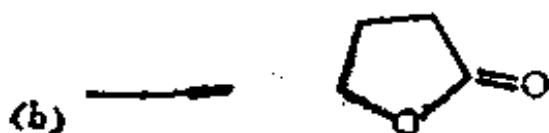
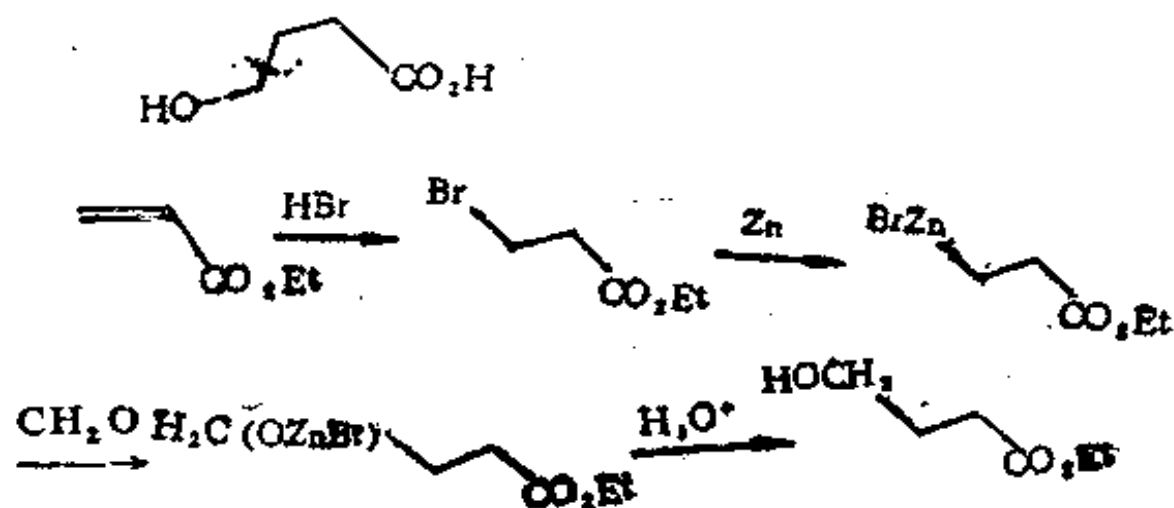
(1) 不同部位的拆键

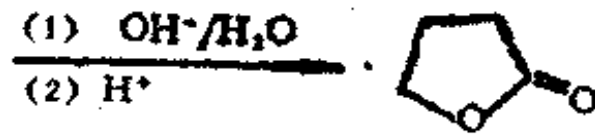
拆键的部位不同，可以设计出不同的路线。



γ-丁内酯

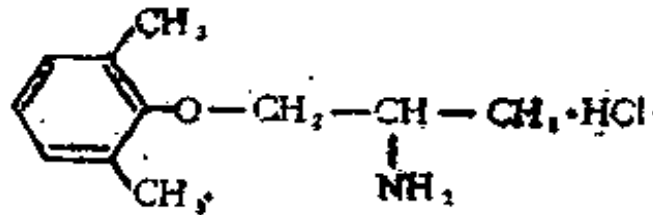






(2) 同一部位的拆键

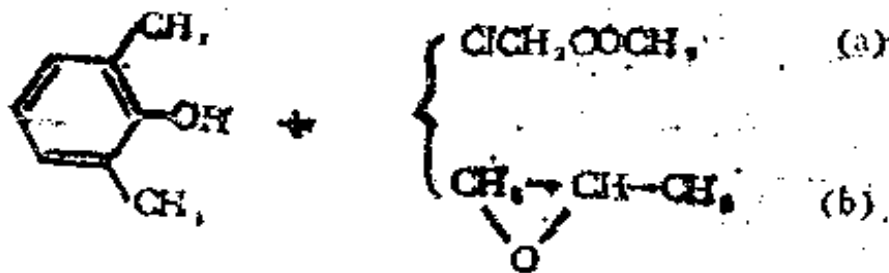
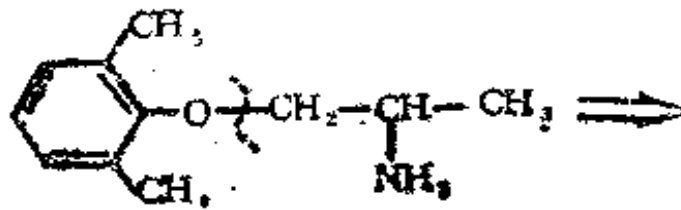
拆键的部位即使相同，仍能设计出不同的路线。



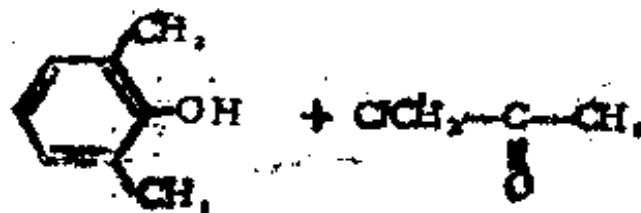
慢心利

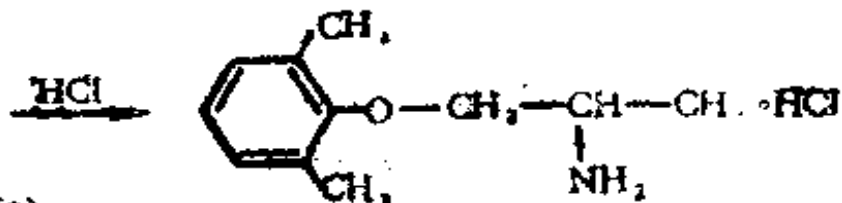
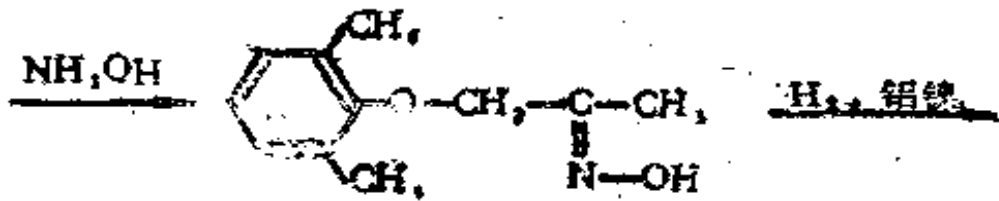
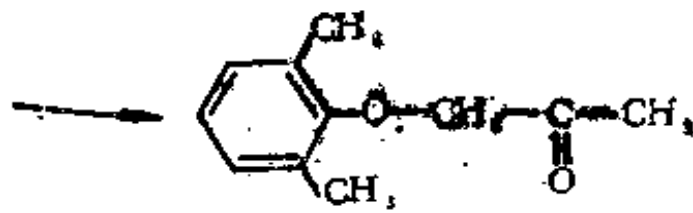
1-(2,6-二甲基苯氧基)异丙胺盐酸盐

抗心律失常药

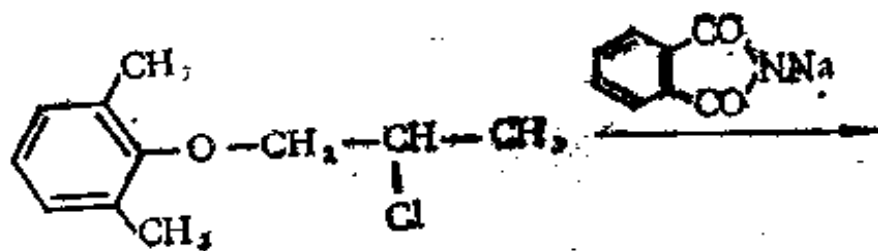
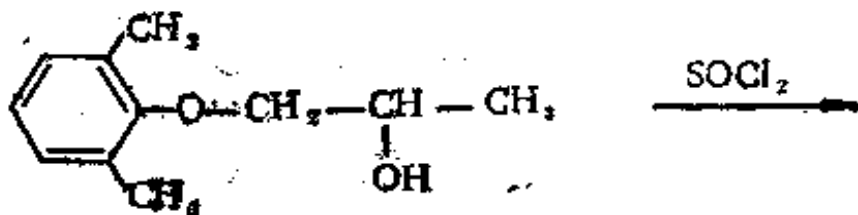
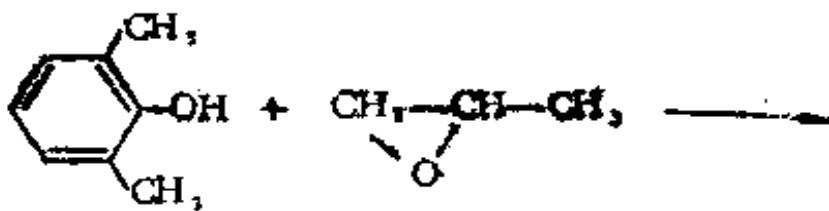


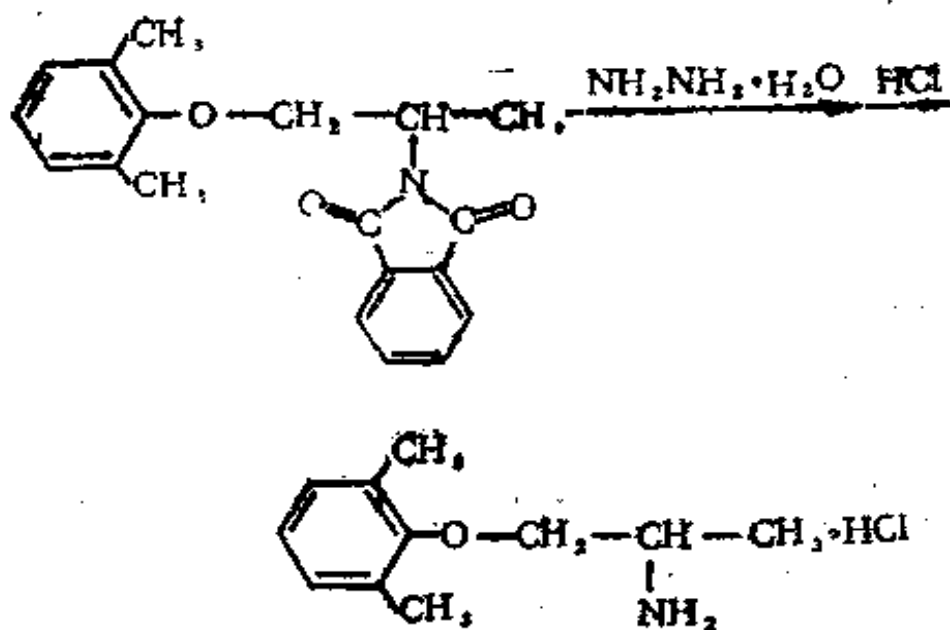
(a)(8)





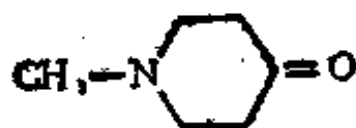
(b)(8)





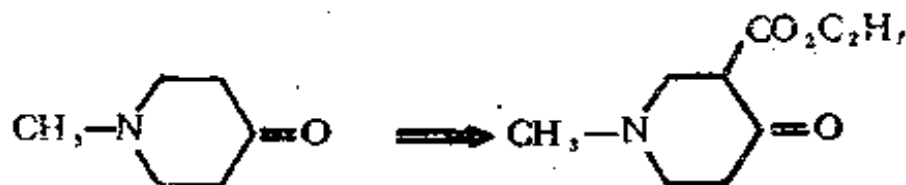
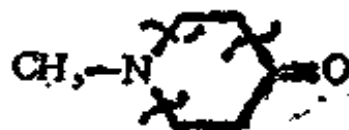
(3) 不同数目的拆键

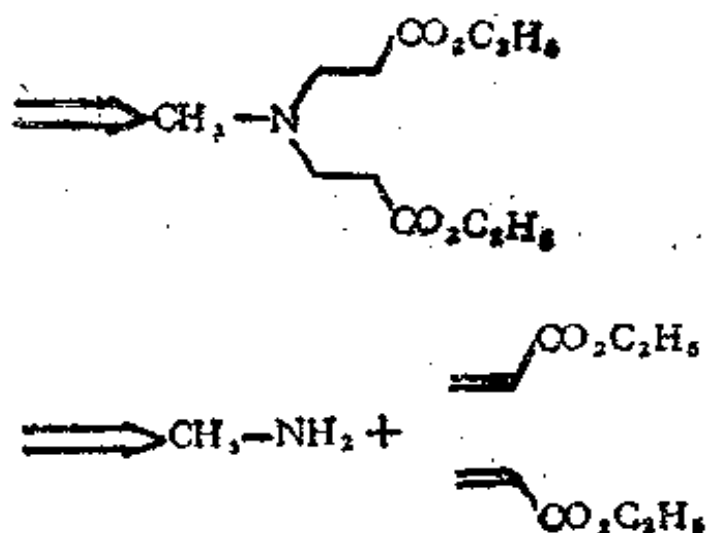
拆键的数目不同，显然会导致不同的路线。



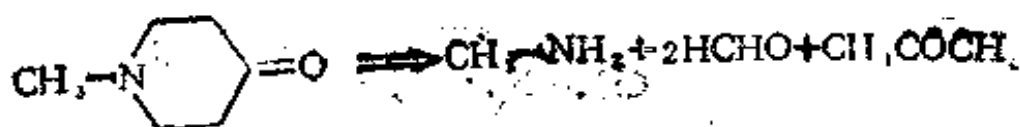
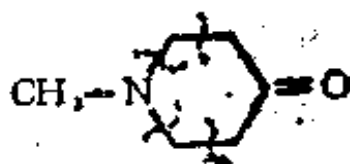
N-甲基哌啶酮

(a) 看成是伯胺在 α, β -不饱和羰基物上的加成产物。



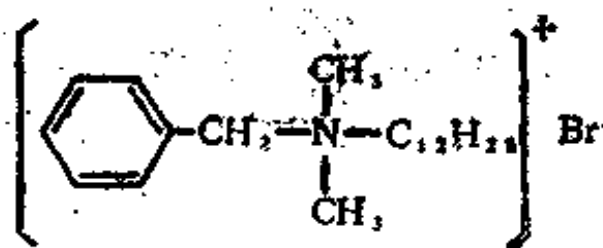


(b) 看成是曼尼希反应的产物。



(4) 值得吸取的教训

现在回顾“新洁尔灭”的合成史。

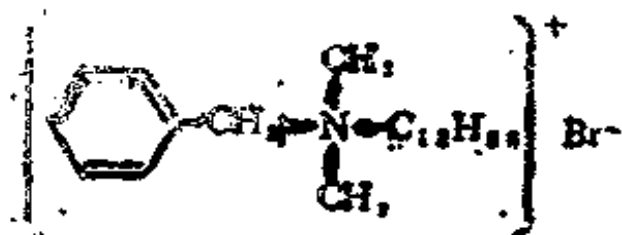
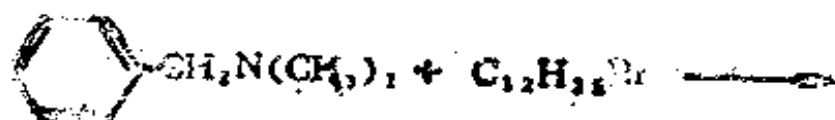
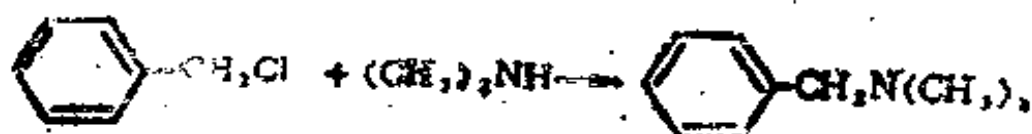
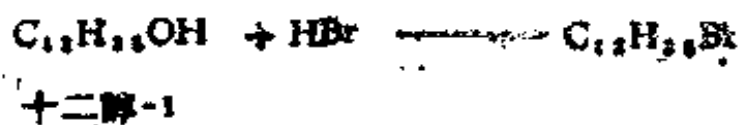


新洁尔灭

N-十二烷基-*N,N*-二甲基苄基溴化胺

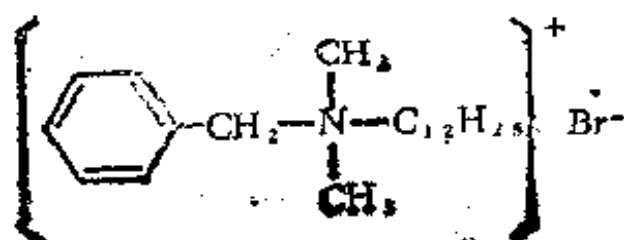
季铵盐类的阳离子表面活性剂

70年代, 我国用下列路线生产⁽⁹⁾:



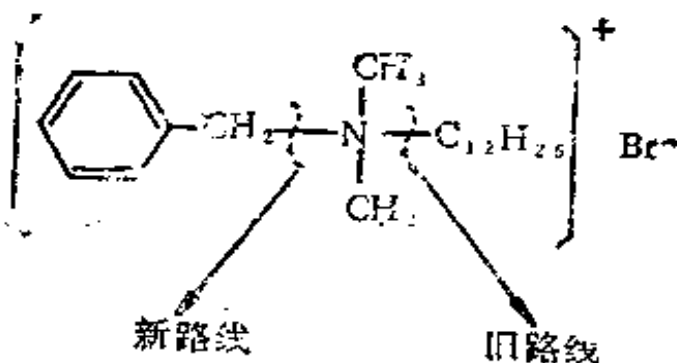
1985年, 报导了下列的新路线⁽¹⁰⁾:





新法与旧法相比，收率明显提高，且生产周期明显缩短，反应设备也显著减少。

这两条不同的合成路线，系来源于下列两个不同的拆键部位：

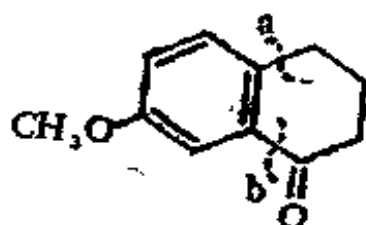


如果在设计旧路线时，对拆键的部位能够考虑周全些，则新路线的出现决不会在十多年之后。

第四节 拆键的次序

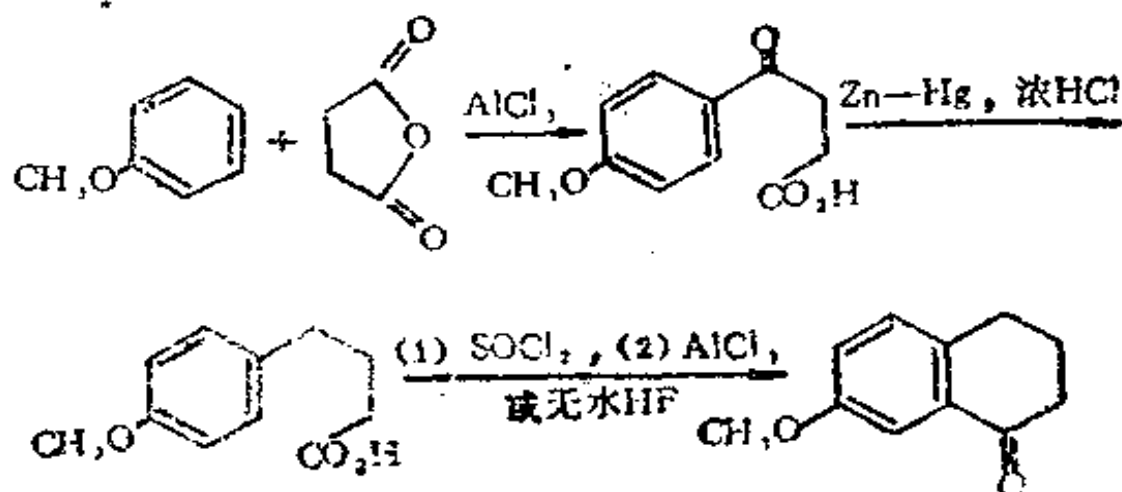
当有一个以上的键需要拆开时，不同的拆键次序会产生不同的效果。

化合物

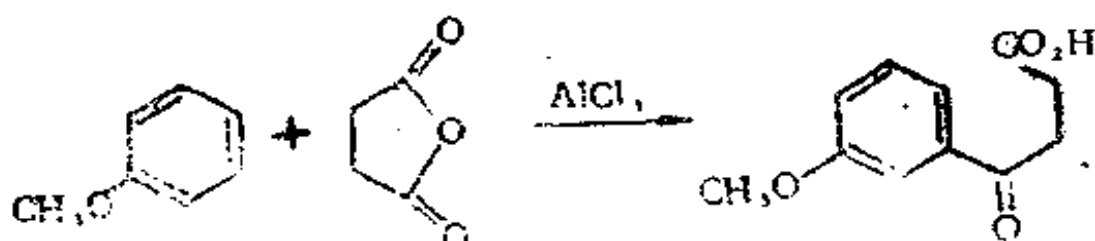


7-甲氧基-1,2,3,4-四氢喹啉

旁官能团可藉在 $C_6H_5OCH_3$ 的苯环上连接一个 4 碳链来构成，因此在回推时，键a和键b都需要拆开。在分析阶段先拆b键，就是在合成阶段先连a键。这可以使用下列的路线来完成。



这条路线是合理的，因为它利用了 CH_3O- 的邻、对位定位的功能，可以得到较高收率的酰化产物。如果先拆a键，则所要的酰化产物可能只有少量生成：



这样的路线显然是错误的。

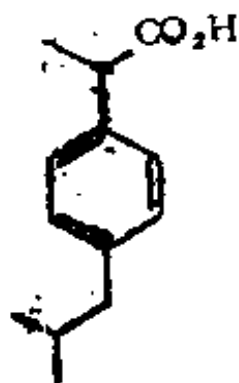
从大量的实验事实中，可以总结出一些在不同情况下的拆键次序，对我们考虑合成问题是有帮助的，但是切不可将它们绝对化，认为是一成不变的。

1. 在官能团处先拆

官能团是分子中最活跃的部位，也是键容易连接的地

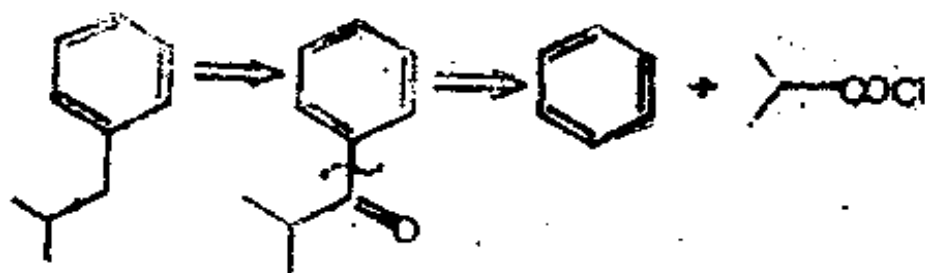
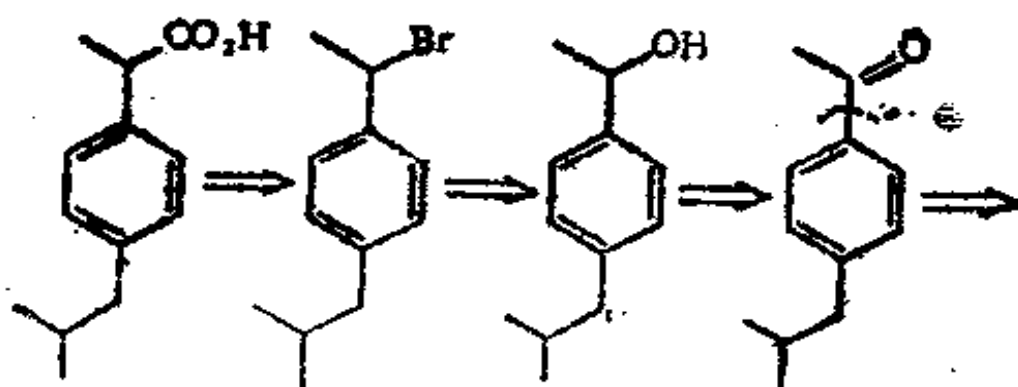
方。

例 合成

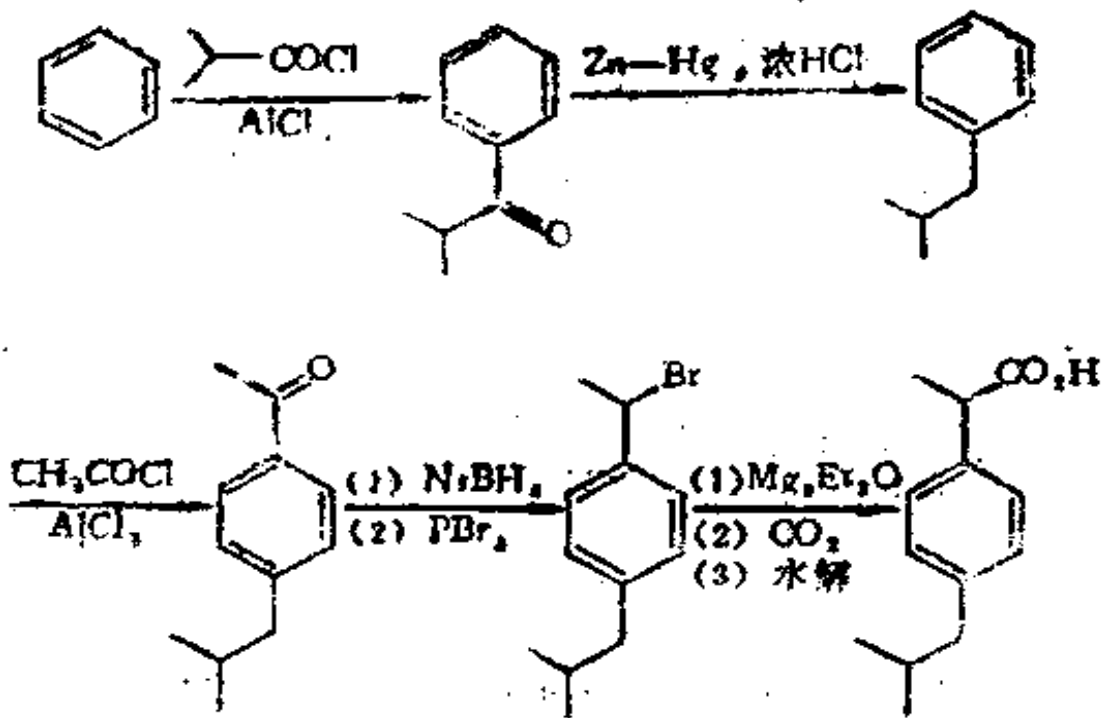


α -甲基对异丁基苯乙酸

分析:

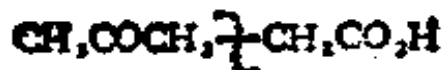


合成:



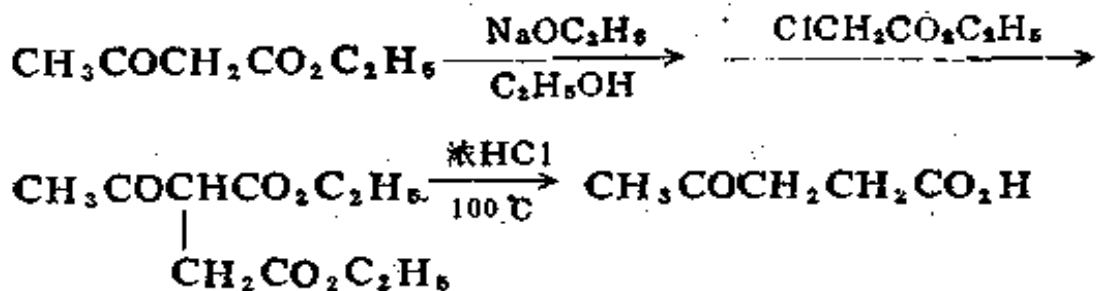
该例反映了多数情况下的做法，但不是唯一的做法，例如下列两个化合物就没有在官能团处拆键。

例 1 合成

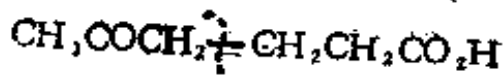


γ -氧代戊酸

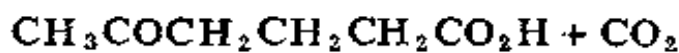
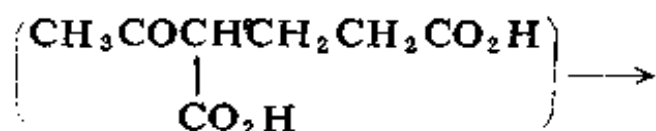
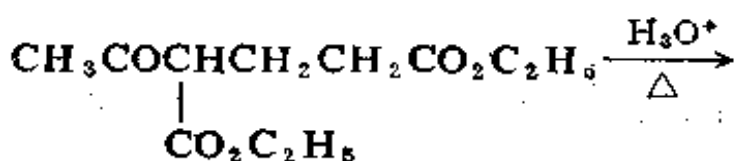
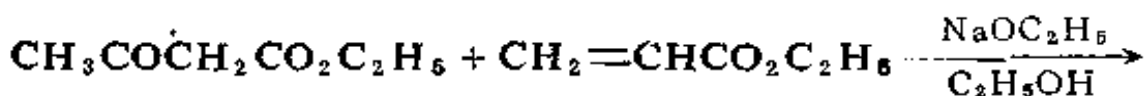
合成:



例 2 合成



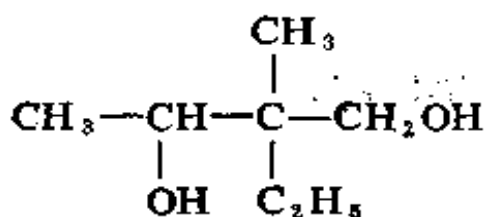
合成:



以上例子证明,对分子拆开部位的选择,实质上是由所用的合成方法决定的。

2. 在链分支处先拆

例 1 合成



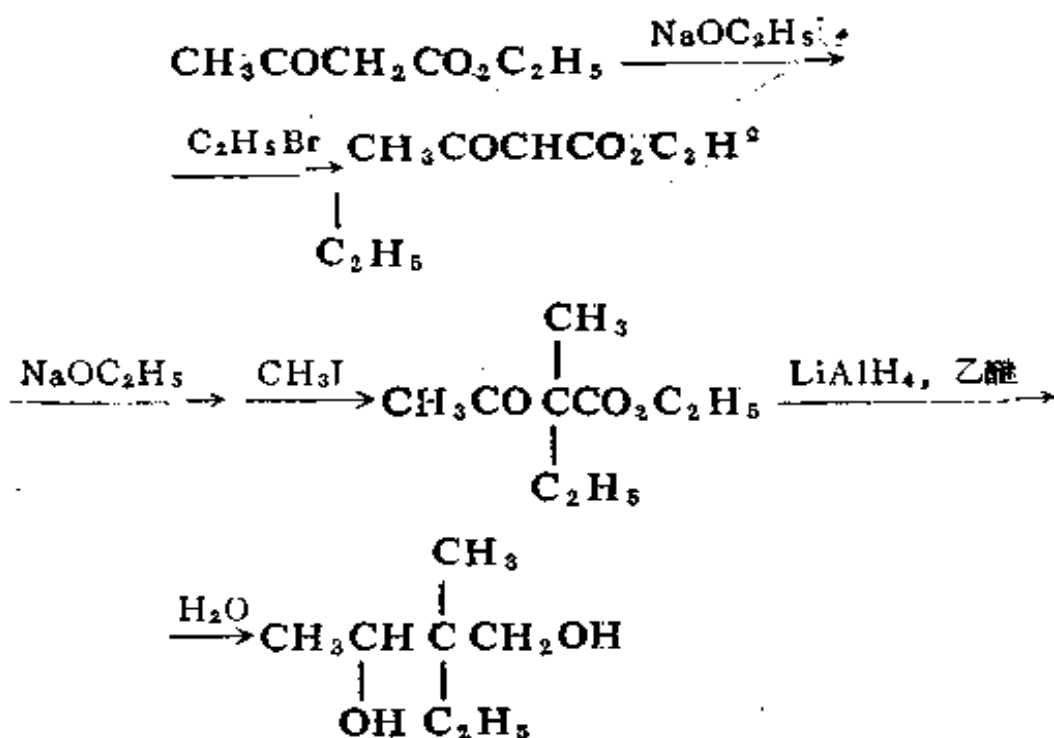
2-甲基-2-乙基丁二醇-1,3

分析:

目标分子在链分支处拆开,也就是在合成时,要将 C_2H_5- 和 CH_3- 引入到分支处的碳原子上去。这需要该碳上原有的氢,具有不同其它碳上氢的活性。这种活性只能是它两

旁官能团对它进行活化的结果。但是， $-\text{CH}(\text{OH})$ 和 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 都不具备这样的性能，于是回推它们的前体 >C=O 和 $-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ 。后两者都具有这样的功能，因此，合成时应该以乙酰乙酸乙酯为原料。

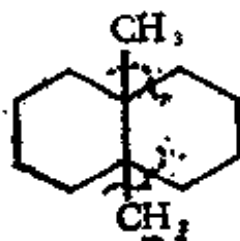
合成：



这个例子可以说明，为进行合成设计，除需有正确拆开分子的本领外，还要有逻辑推理的能力。

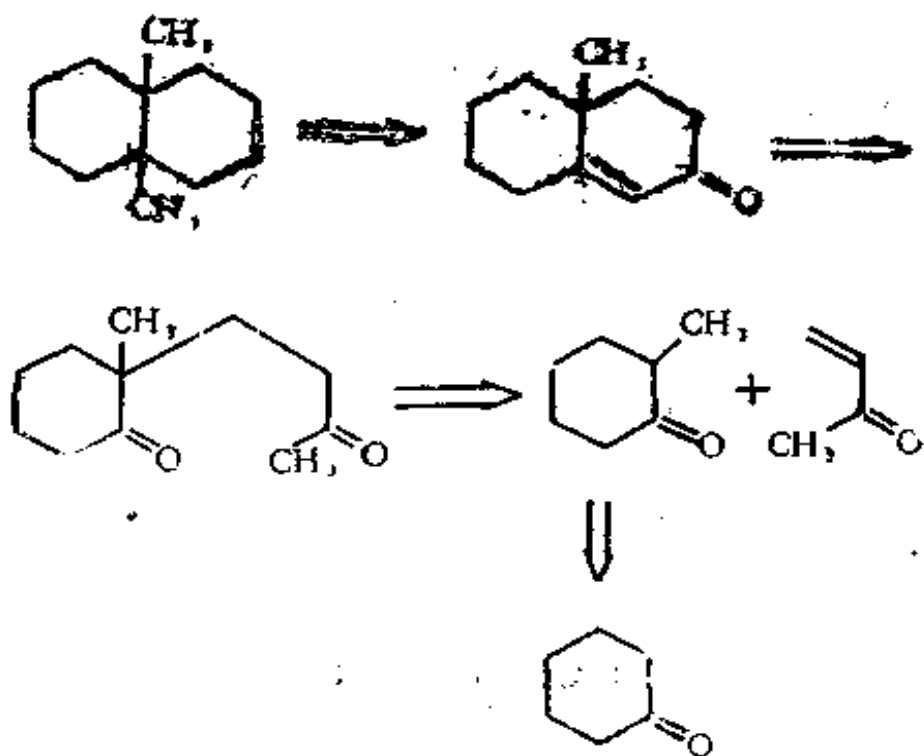
环互相连接的地方也可以看作是链分支的地方。

例 2 合成

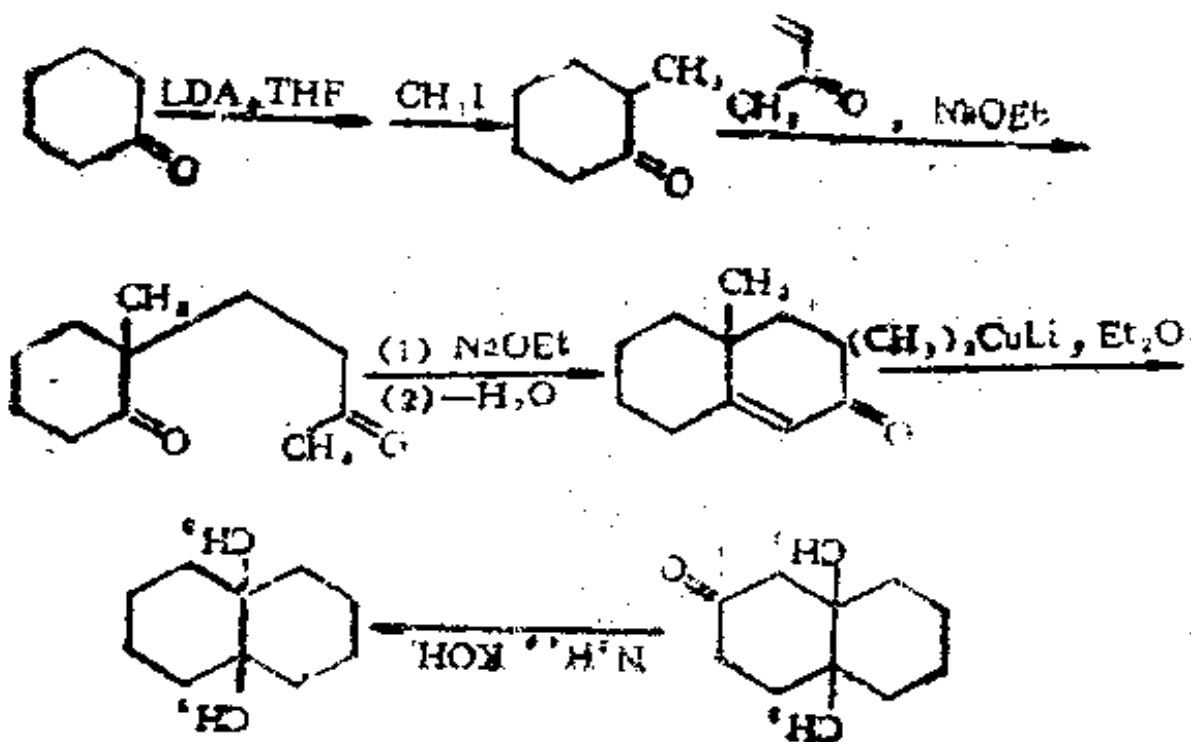


9,10-二甲基十氢化苯

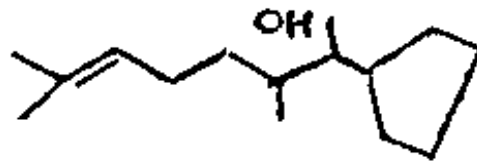
分析:



合成:

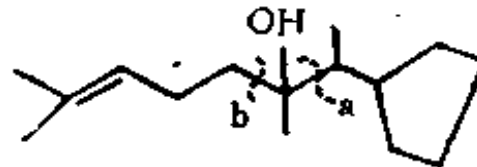


例 3 合成

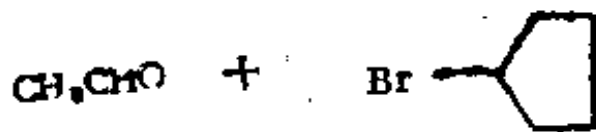
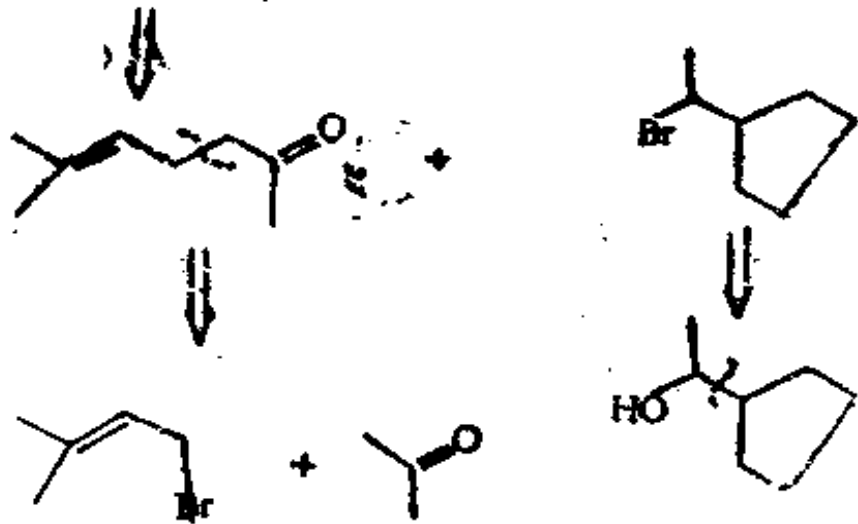
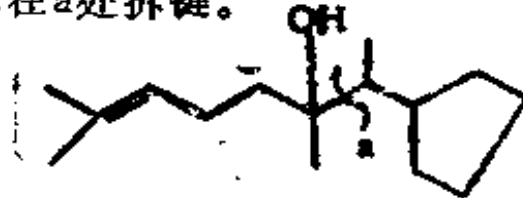


甲基-1-环戊基乙基-4-甲基戊烯-3-甲基醇

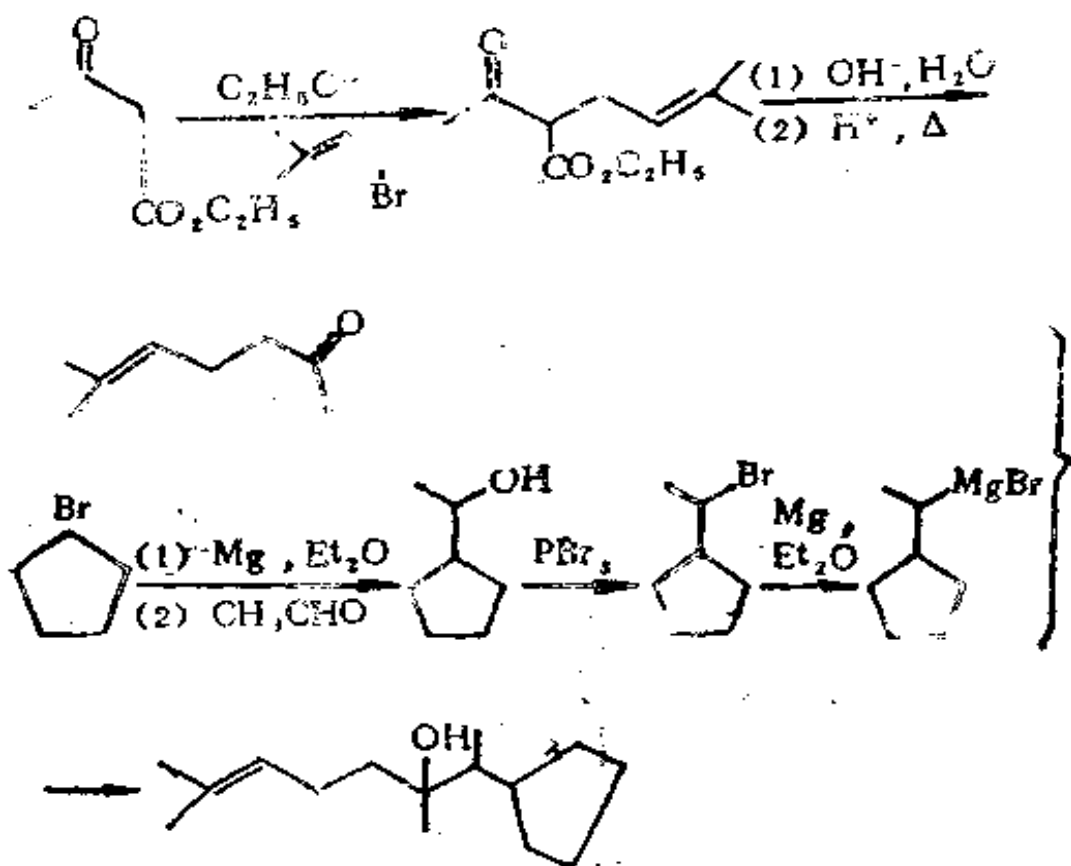
分析:



在a或b处拆开，都最靠近官能团；但 a 处还最靠近链分支处，故选择在a处拆键。



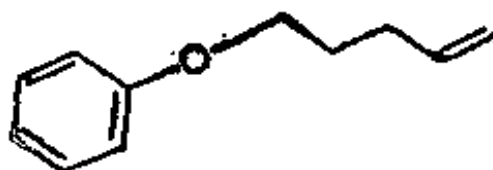
成合：



3. 碳-杂原子键先拆

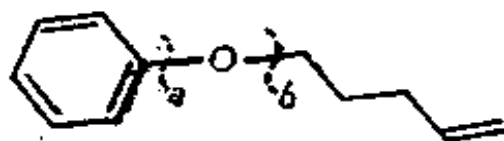
碳与杂原子之间的键，往往不及碳与碳之间的键牢固，且在合成时，也比较容易连接。因此，在合成复杂分子时，将碳与杂原子之间的键留在最后几步形成，是比较有利的。这样做，一方面可以避免这个键受到早期反应的侵袭，另一方面又可以选择温和的反应条件来连接，避免在后期反应中，伤害已引入的官能团。

例 1 合成

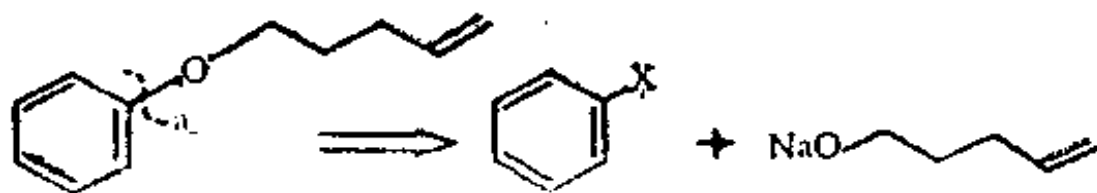


戊烯-4-基苯基醚

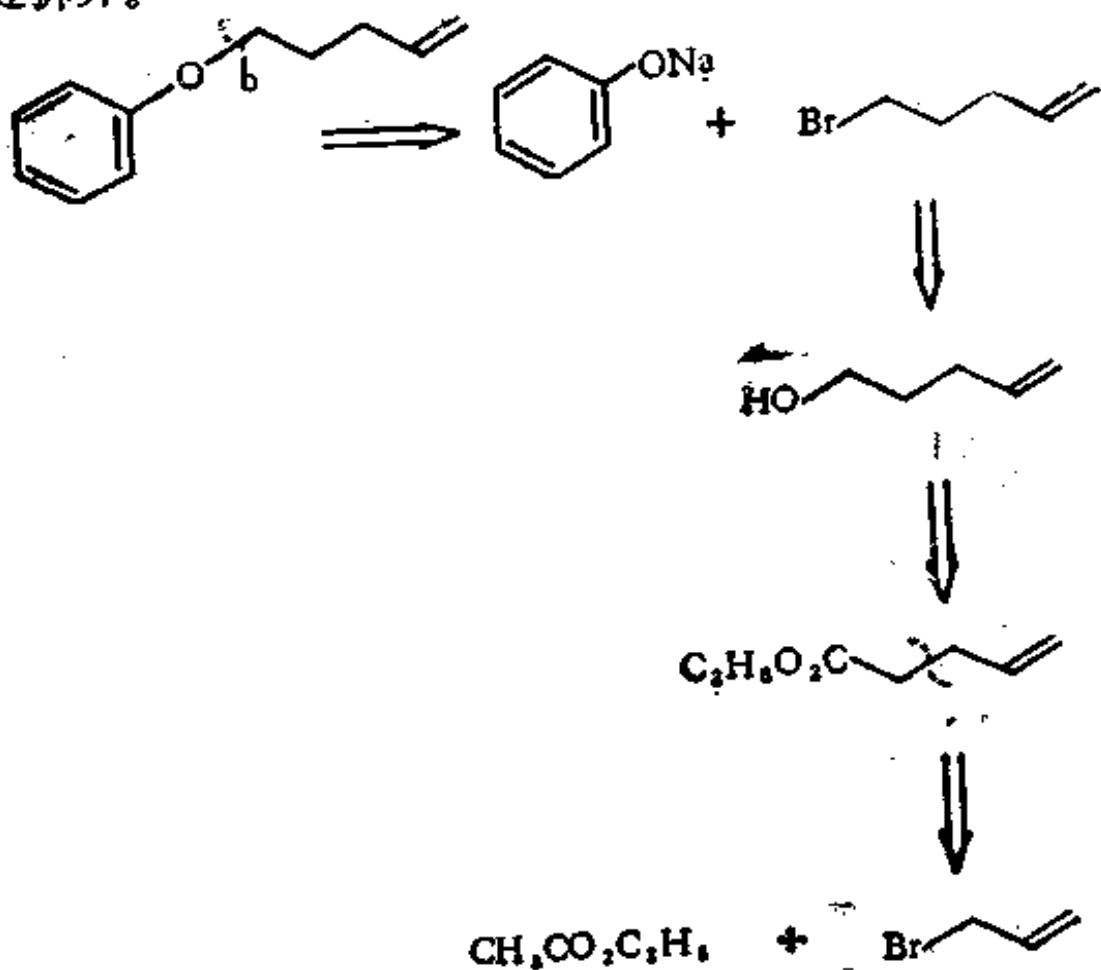
分析:



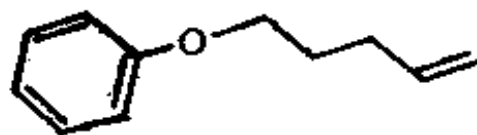
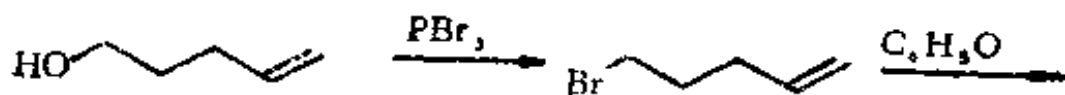
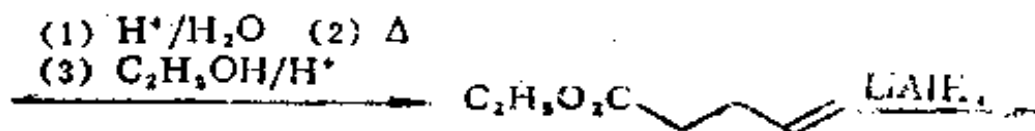
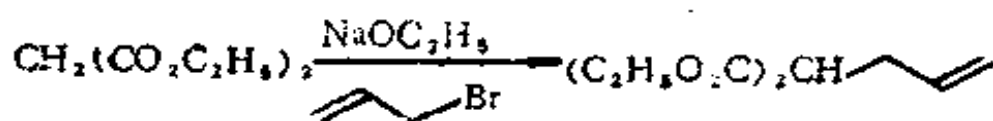
在a处或b处拆开, 都是拆开碳 - 杂原子键。但在 a 处拆开, 即



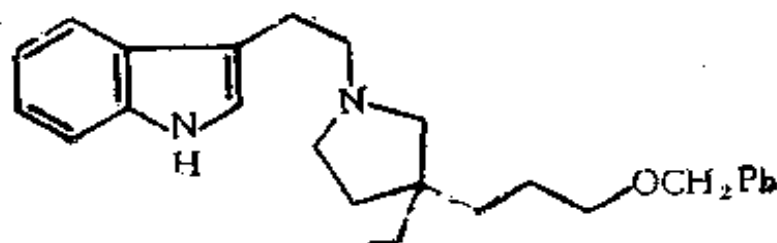
则位于芳环上的卤原子不够活泼, 对置换反应不利, 故应在 b 处拆开。



合成:

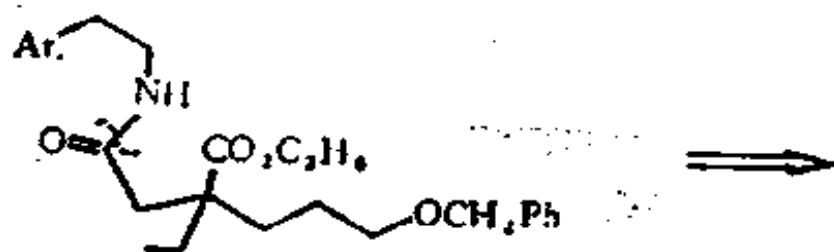
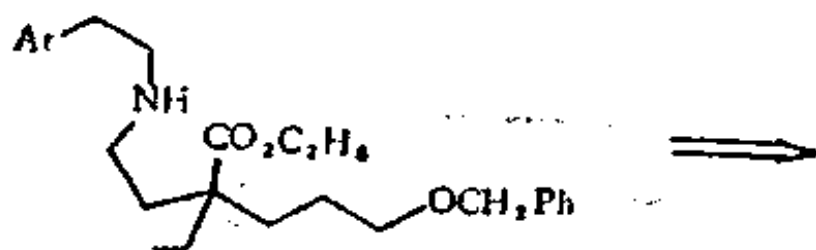
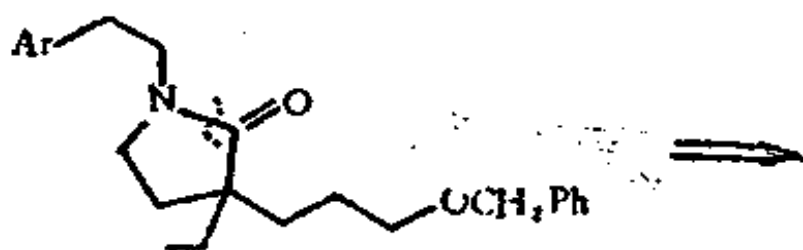
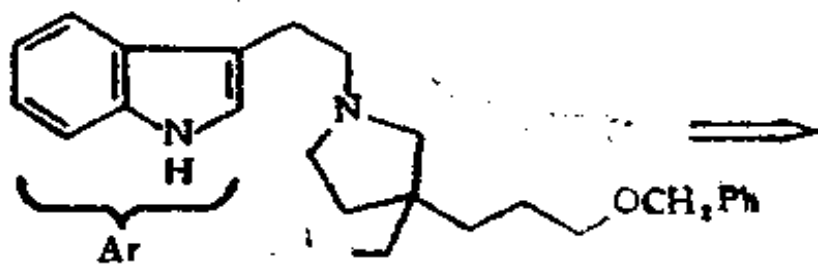


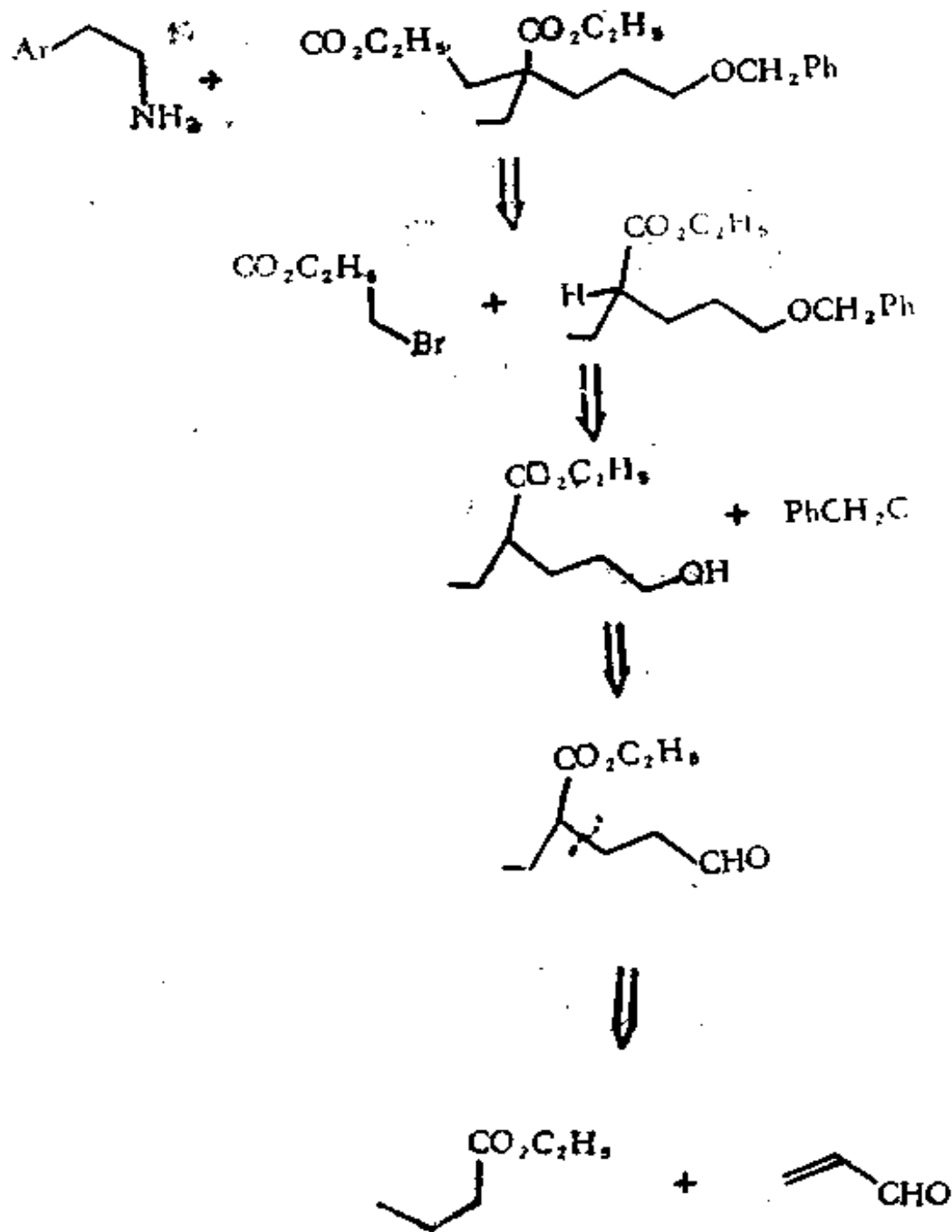
例 2 合成



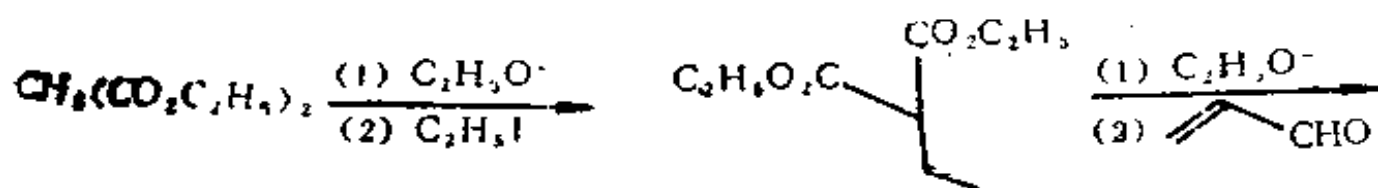
3-乙基-3-苄氧丙基四氢吡咯基-1-乙基-2-吲哚-3

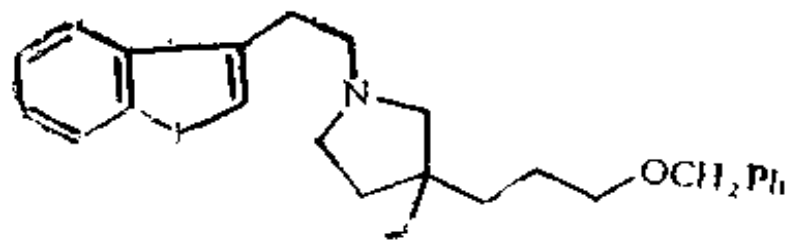
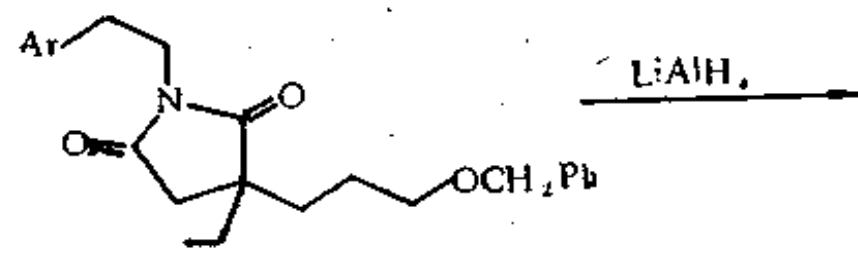
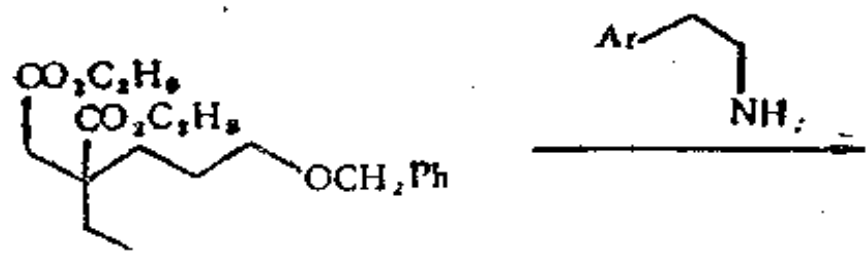
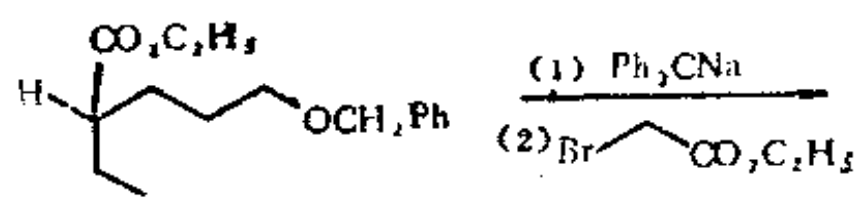
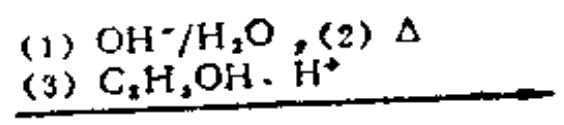
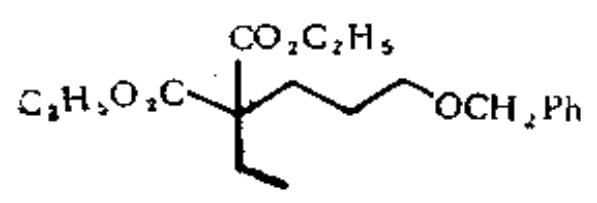
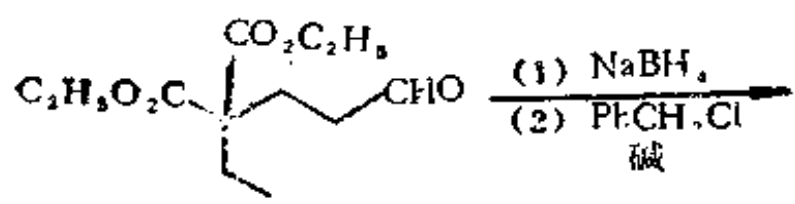
分析:



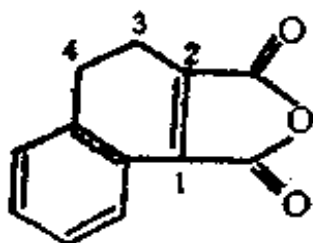


合成:



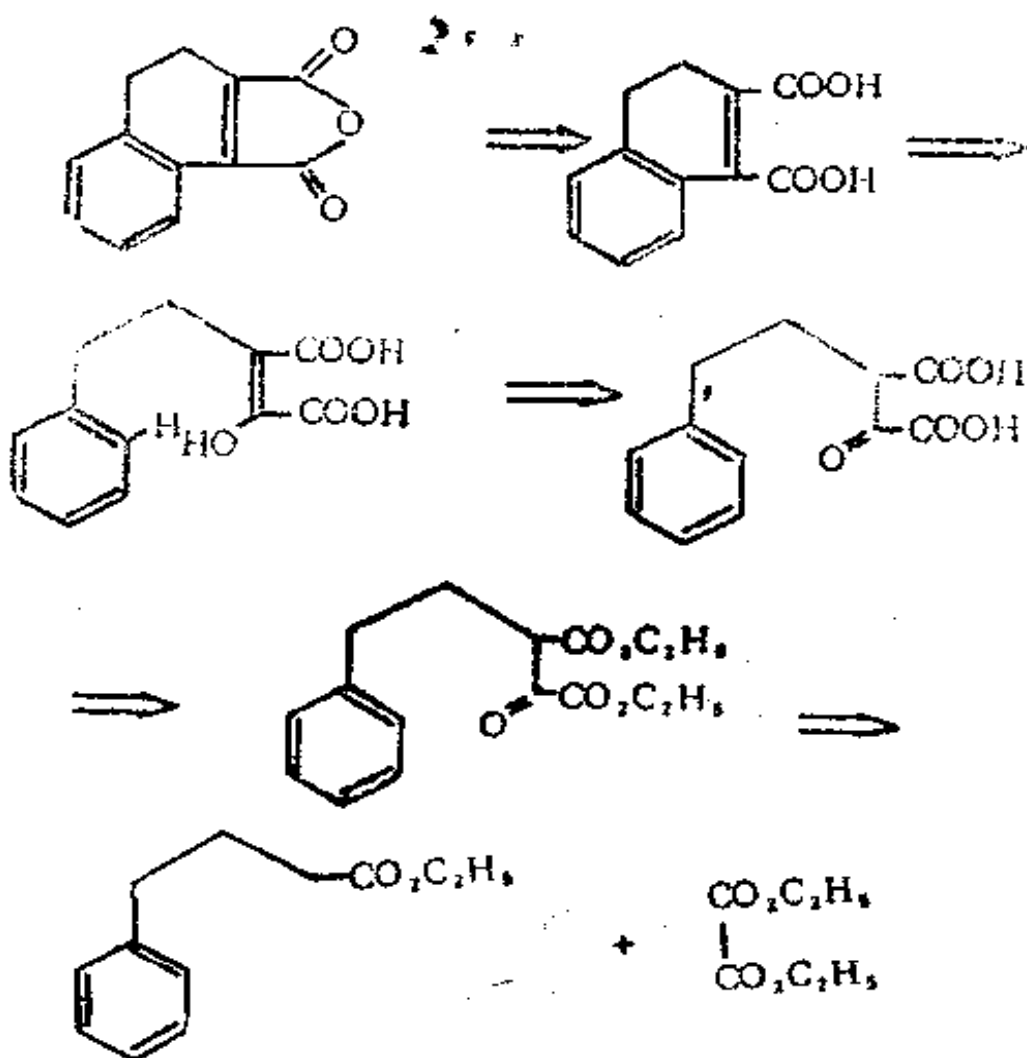


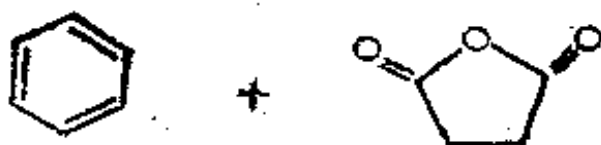
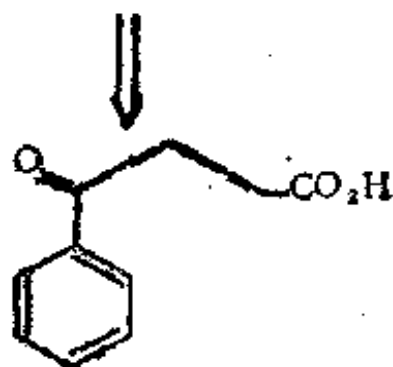
4. 原有的官能团先拆
 由两种官能团形成的官能团，先拆开原有的官能团
 例 1 合成



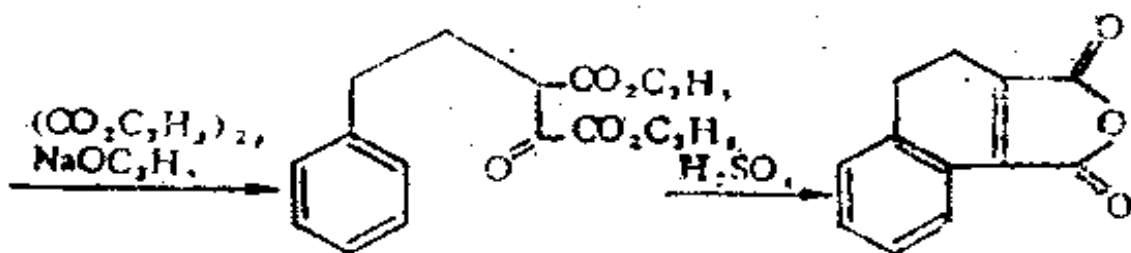
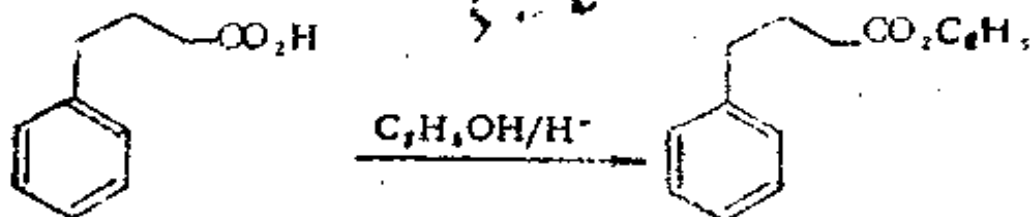
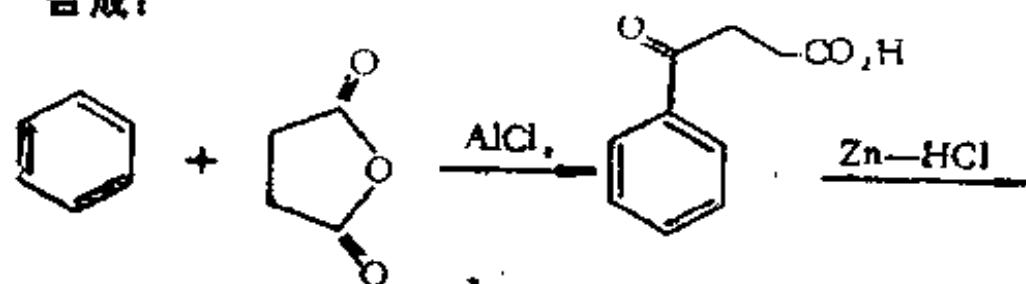
3,4-二氢-1,2-萘二甲酰

分析:

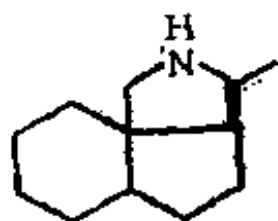




合成:

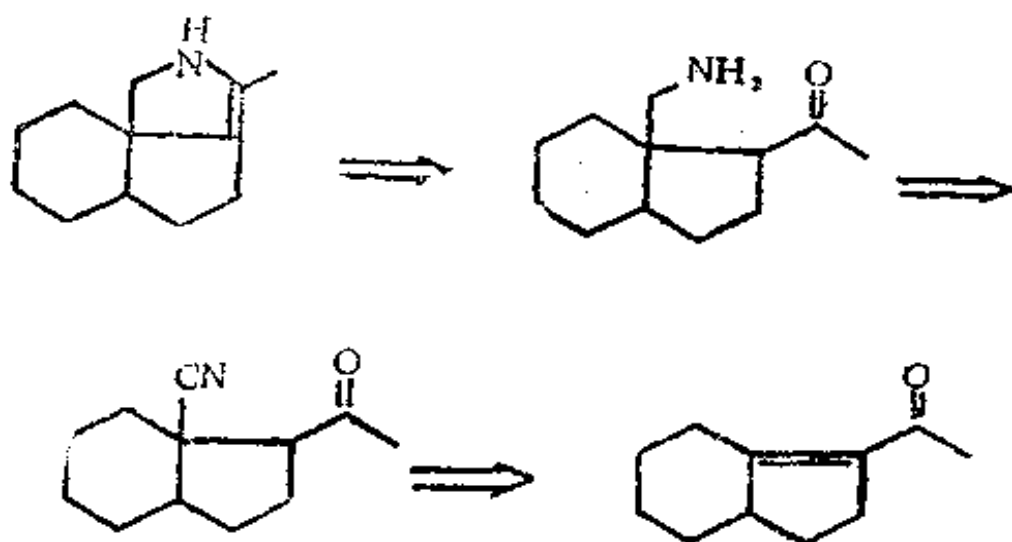


例2 合成

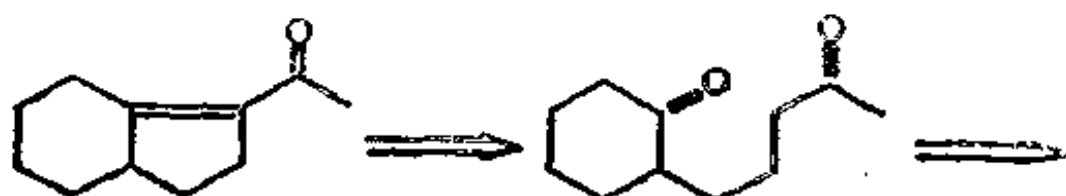


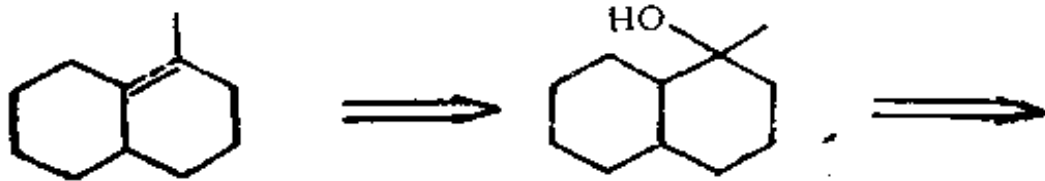
1-乙酰基-3-胺甲基八氢化茚内酰胺

分析:

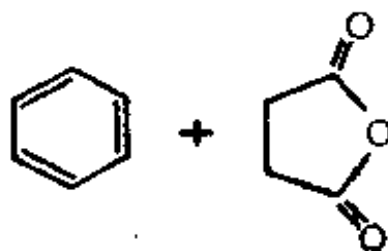
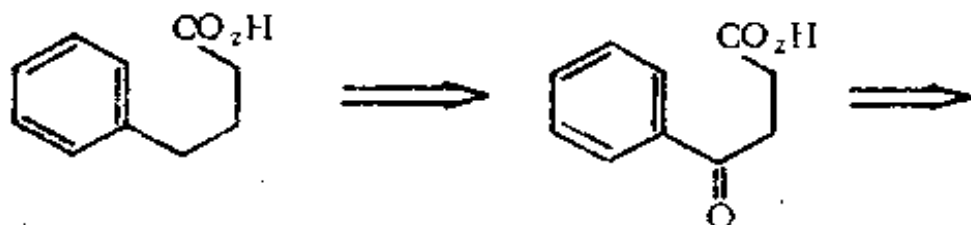
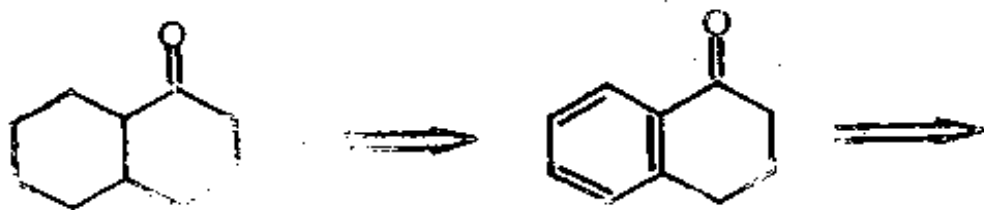


氢氰化反应 (Hydrocyanation Reaction) 系氰离子在各种不饱和体系上的共轭加成, 它的反应历程与迈克尔反应极为相似^[11]。

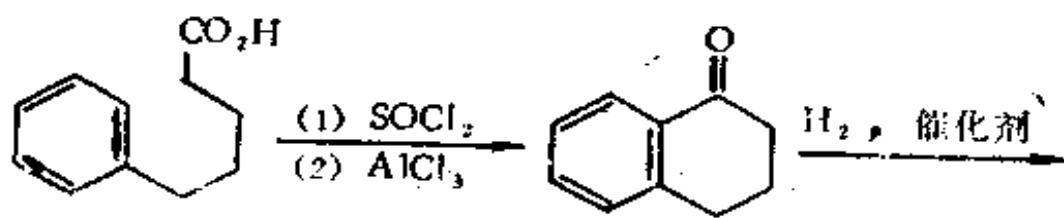
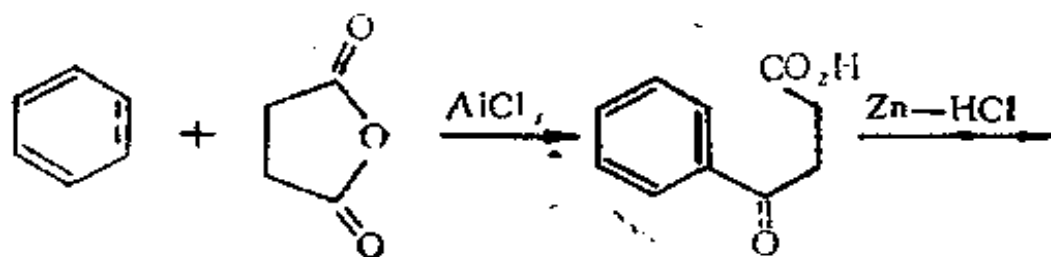


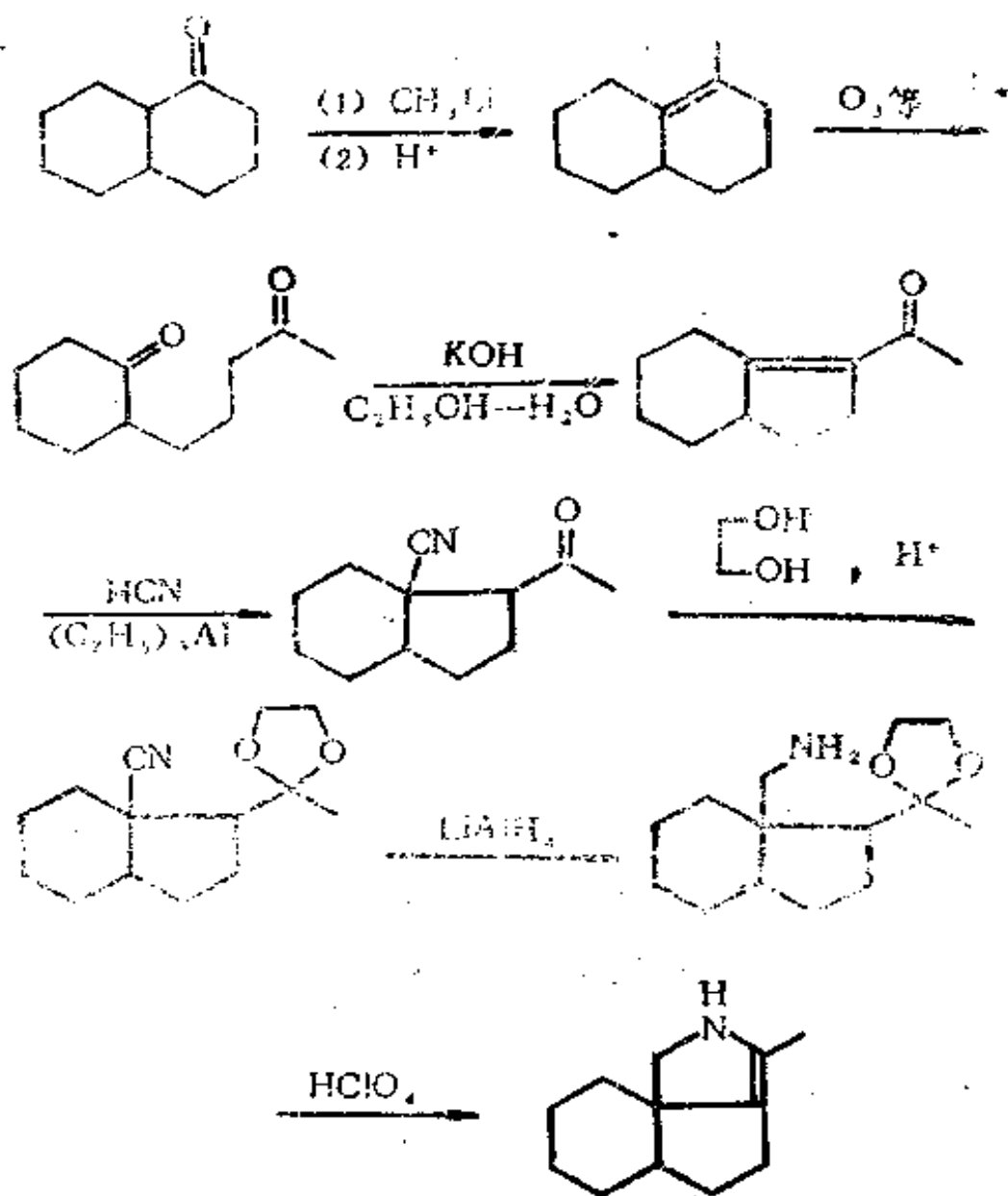


拆开，再连结，以便发生所要的结构上的变化



合成[12]:

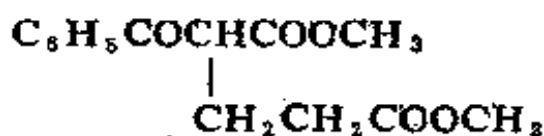




第五节 科里合成子法

科里首先将结构分析方法系统运用于合成设计。他于1967年提出合成子法 (Synthon Approach) [13]。科里给予合成子的含义是：由分子的合成方法所决定的构成分子

的结构单元，并主张合成子可以与分子近乎同样大，也可以象单个氢原子那样小；分子中同一原子也可以是某些交错的合成子 (Overlapping Synthons) 的组成成分。他举例说，



α-苯甲酸戊二酸二甲酯

可以拆开为包括a—h在内的许多合成子，

- (a) C_6H_5 ;
- (b) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$;
- (c) COOCH_3 ;
- (d) $\text{C}_6\text{H}_5\text{COCHCOOCH}_3$;
- (e) $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$;
- (f) $\text{CH}_3\text{OCCCHCH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$;
- (g) $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$;
- (h) OCH_3 。

并指出其中的 (d) 和 (e) 是有效的合成子 (Valid Synthons)，因为它们能够用一个已知的合成方法——迈克尔加成——结合成原来的分子(但需要先作较小的改变，使之成为 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CCCHCOOCH}_3$ 和 $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{COOCH}_3 + \text{H}^+$)。

如今在科里的结构分析思想指导下，已成功地利用电子计算机来设计合成路线。科里在这方面的成就是伟大的，应该充分加以肯定。

但是，至少在上篇文献^[13]中，科里对合成子的阐述似乎还有不足之处。例如：科里在列举许多合成子后，指出只有其中的某些是有效的。至于余下的效果如何，科里未加以论述。但依据逻辑推理，余下的应属无效。既然无效，那又何必多此一拆！或许要说，对迈克尔加成无效。仍有可能对

其他合成方法有效。但讨论既然专对迈克尔加成，就应有的放矢。再说，既使有效的合成子，仍需先作一定的改变，才可应用于合成，而改变即便很小，已不再是原来的有效合成子。究竟如何称呼，科里未加指出。依著者意见，应该称为碎片 (Fragment)。这就是说，碎片才是合成中实际使用的作用物。有效合成子未经改变，还不是真正有效。分子必须拆成碎片，才在合成中有应用的价值。或许由于这些地方未能尽满人意，如今文献中对合成子已给出六种以上不同的含义^[14]，这为就这个术语的运用造成不便。

即使如此，仍可从上述文献中得出下述有益的认识：

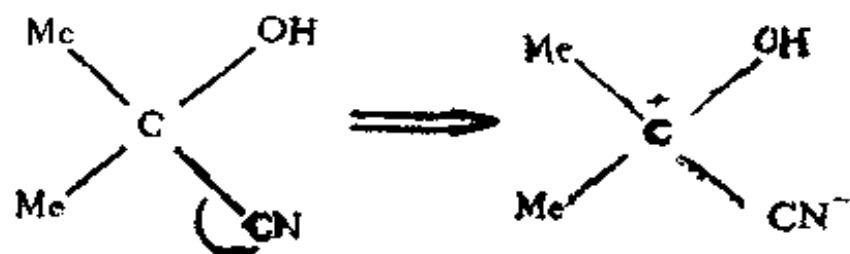
(1) 通过分子的拆开，可以推断出合成它所需使用的碎片。

(2) 虽然原则上分子所有的价键都可以拆开，但实际上只有依据该分子合成方法推出的拆法，才是有效的。即拆法是从合法中得来的，是根据实验事实作出的判断。最简单的说法，就是“能合才能拆”。

(3) 合成子是概念化了的碎片 (Generalised Fragment)，需要具体化为实际使用的碎片，才有合成上的使用价值。

著者认为，目前有些书对合成子法的讲解容易产生误会。争论的焦点是：根据什么来拆开分子。例如沃伦 (Warren, S.) 所著的，正题名为“有机合成设计”、副题名为“合成子法的习题解答式教程”一书，虽不失为一本好书，但其中对分子拆开方法的讲解，却难以令人满意。沃伦认为判断分子拆开方法好坏的一个标准，是“有一个好的历程”^[15]。他认为的“好的历程”是什么呢？在该书第13页“简单醇的拆开”一节中有如下的叙述：

只要通过寻找一个好的历程，你就能为以下的醇提出一个好的拆法：



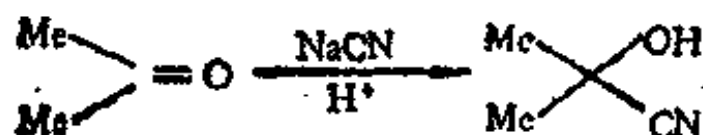
氰离子是个良好的负离子，而且正离子被氧上的一对未共享电子对所稳定。



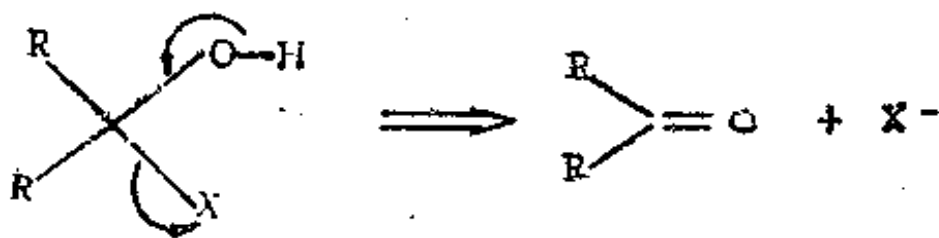
从以上的叙述中可以看出，沃伦是以能够拆出稳定的负离子作为评价历程好坏的一个标准的。

接着沃伦提出了下面的问题。

这个拆法的逆反应，即实际的反应，是什么呢？

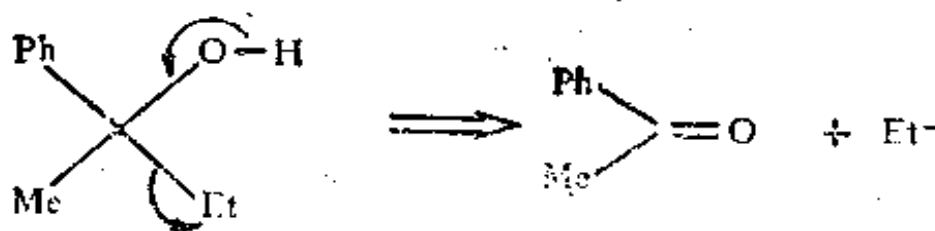


你也许在知道这种拆法之前，就知道这个反应了！所有简单的醇均可按此进行拆开。我们只选择取代基中最稳定的负离子，并把分子拆开成一个羰基化合物。



沃伦虽然没有明说，他是根据什么得出要将分子拆成羰基化合物这个结论的，但明眼人自可看出，他是根据丙酮和氟氢酸加成这个事实。

虽然沃伦在这里提出了两条评价历程好坏的标准，但在他对下列醇拆法

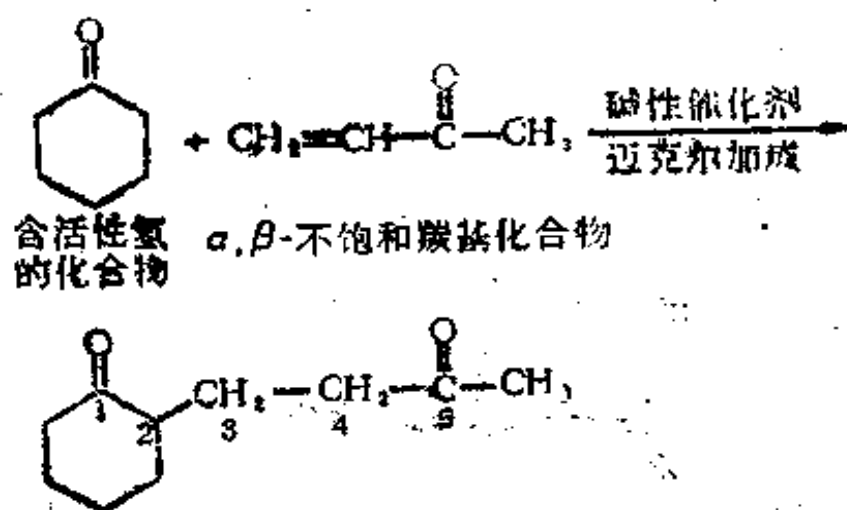


的主张中，却实际上否定了第一条。明明这样的拆法会得出不稳定的负离子（ Et^- 是不稳定的），为什么沃伦还要这样做呢？说穿了，是因为不这样拆，就形不成一个羰基化合物。由此可见，虽然沃伦提出了两个判断的标准，但实际上只有来源于合成事实的拆法，才是真正有效的。这就是说，沃伦所说的“好的历程”，实际上是指由合成方法推断出来的拆法。遗憾的是，沃伦并没有明言，而是使用了容易误解的提法。

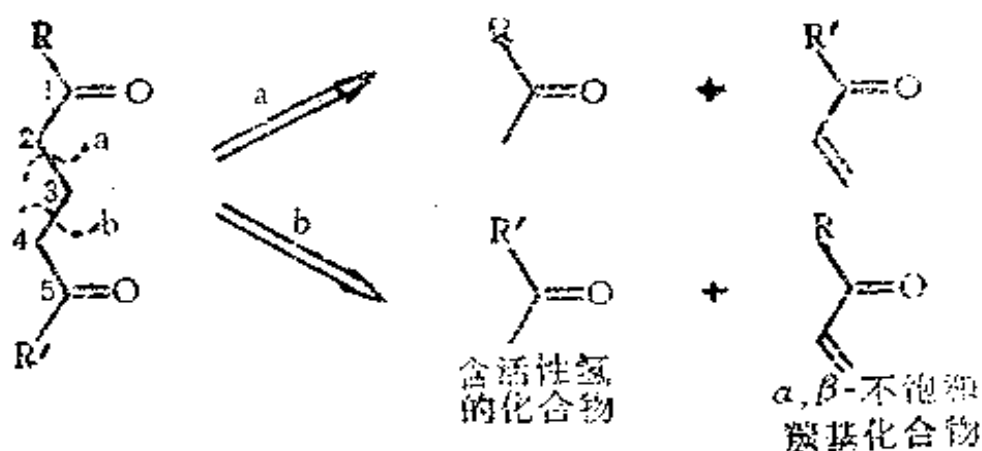
本文在讨论分子的拆开方法时，虽然运用了科里的思想

(科里的结构分析思想必须充分肯定!)，但没有使用合成子这个术语，这是因为本书使用的方法(由某个具体的化合物在合成前后结构的变化，推断出它的同类化合物的一般拆法)可以直接得出合成分子所需使用的碎片。这个方法虽然在前面已有例子说明，但此处不妨再结合本节中讨论的对象比较一下。

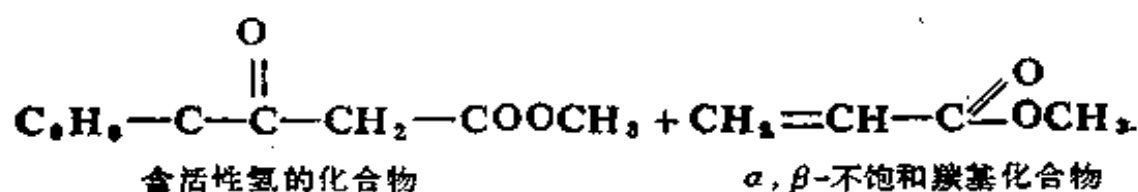
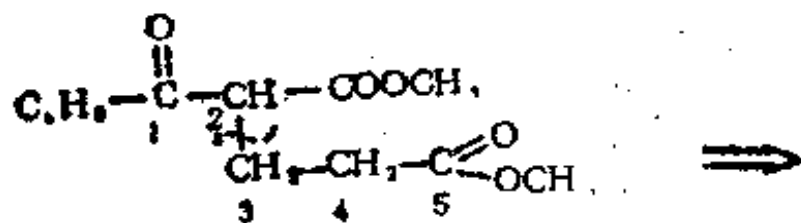
在本章第二节中曾举出下面的合成实例：



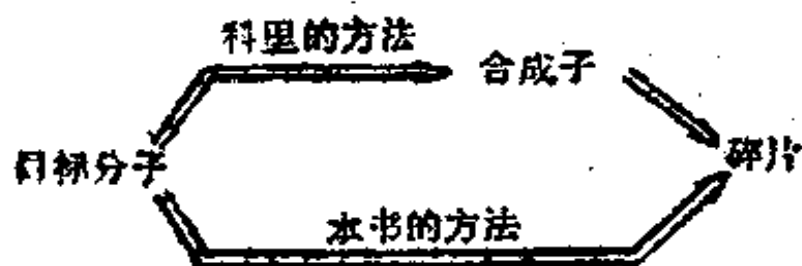
加成产物具有1,5-二羰基结构，于是得出本类化合物的一般拆法如下：



注意到 α -苯甲酰戊二酸二甲酯具有1,5-二羰基结构，就可拆开成为能够用迈克尔加成合成的下列两个碎片：



这两个方法的差别可以表示如下：



参 考 文 献

- [1] Riegel, E. R. and Zwiilmeyer, F., *Org. Syn., Coll. Vol. II*, 126 (1955) .
- [2] Stork, G., Brizzolara, A., Landesman, H., Szmuszkovicz, J. and Terrell, R., *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 207 (1963); Szmuszkovicz, J., in Raphael, R. A., Taylor, E. C. and Wynberg, H. (eds.) , "Advances in Organic Chemistry: Methods and Results," Vol. 4, Wiley-Interscience, 1-113 (1963).
- [3] 上海医药工业研究院合成药物研究室, *医药工业* **4**, 32(1975) .
- [4] Julian, P. L., Oliver, J. J., Kimball, R. H., Pike, A. B. and Jefferson, G. D., *Org. Syn., Coll. Vol. II*, 487 (1943).
- [5] Julian, P. L. and Oliver, J. J., *Org. Syn., Coll. Vol. II*, 391 (1943) .
- [6] Norman, R. O. C., "Principles of Organic Synthesis", 2nd ed, Chapman and Hall, 247 (1978) .
- [7] 徐开堃等, "有机药物合成手册(补编)", 上海医药工业研究院, 148 (1983) .
- [8] 上海医药工业研究院技术情报站, "有机药物合成手册", 468 (1976) .
- [9] 上海医药产品工艺汇编, 94 (1972) ; 上海第十

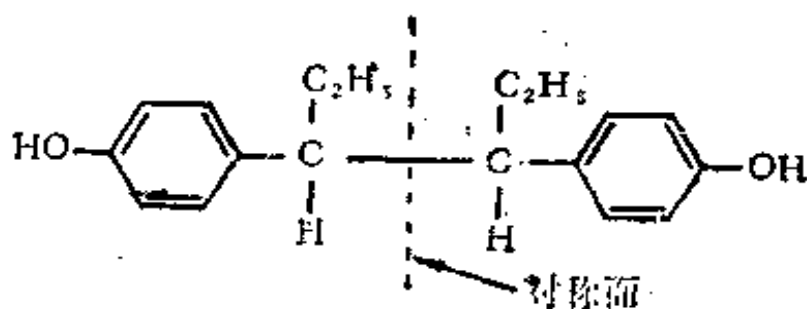
七制药厂：新洁尔灭生产工艺规程（1973）。

- [10] 何浩明，医药工业，8，5（1985）。
- [11] House, H.O., "Modern Synthetic Reactions", 2nd ed., Benjamin, 623 (1972).
- [12] Warren, S., "Designing Organic Syntheses", John Wiley & Sons, 162 (1978) .
- [13] Corey, E.J., Pure and Appl. Chem., 14, 19 (1967) .
- [14] 李宗梯，《有机合成设计》（讲学讲义），3-1（1982）。
- [15] Warren, S., "Designing Organic Syntheses", John Wiley & Sons, 16 (1978) .

第五章 利用分子对称简化合成

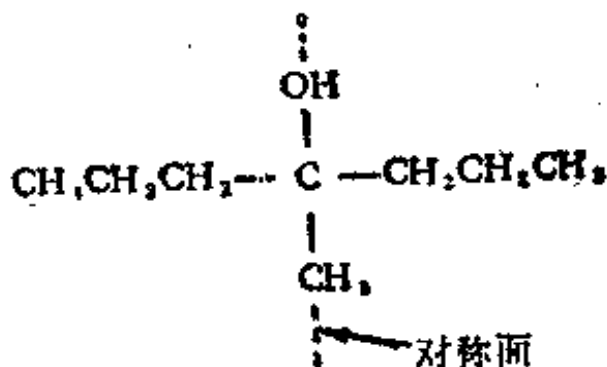
第一节 对称分子的合成

对称分子是指有对称面的分子，它的对称面，或通过价键



己烷雌酚
女性激素代用物

或通过若干原子

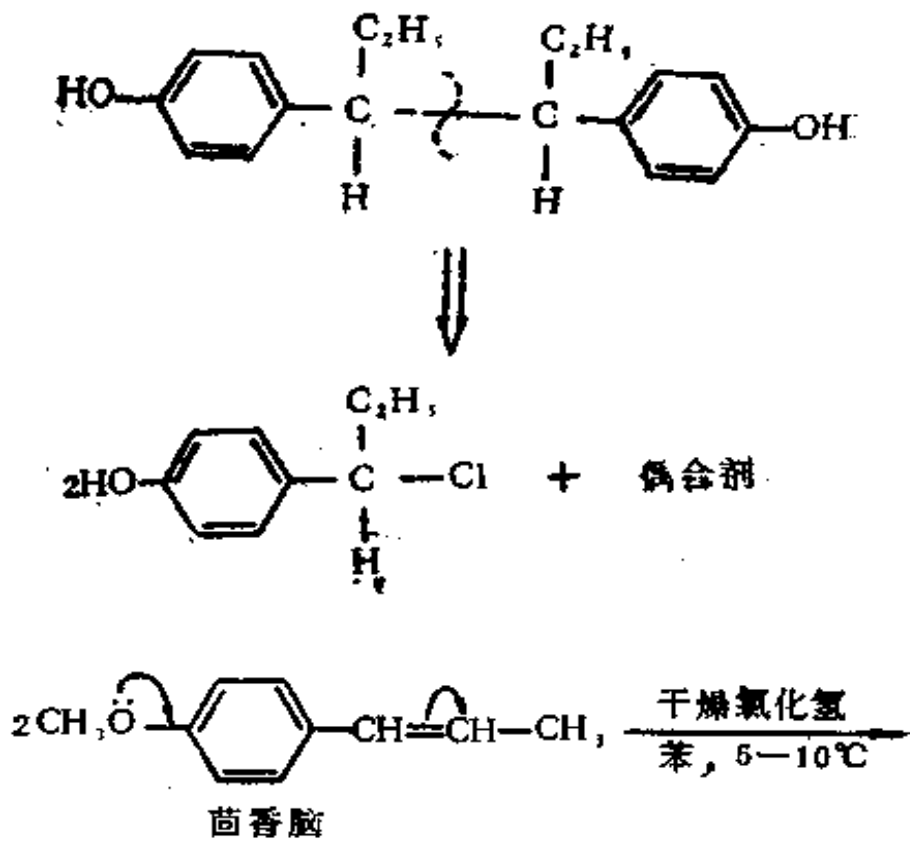


4-甲基庚醇-4

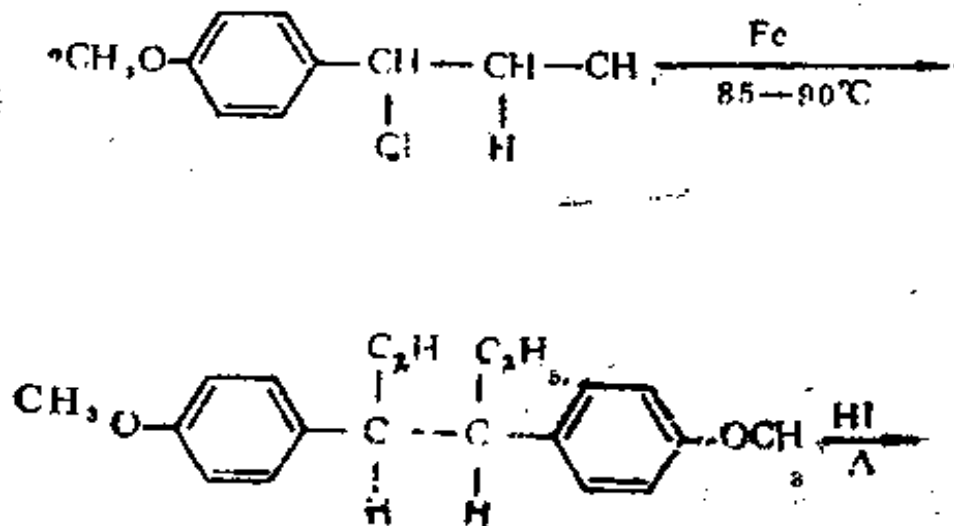
将分子分割成两个相等的部分。对称分子的这个特点能使合成简化，收到“事半功倍”之效。

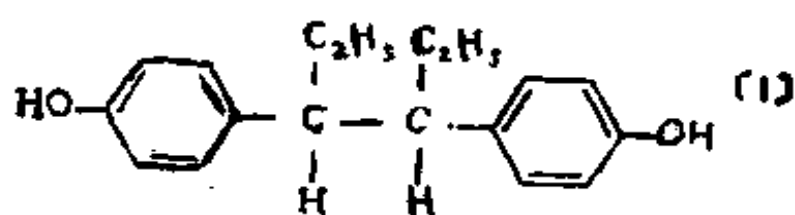
在对称分子的合成中，最简单的作法是使分子中两个相

等的部分，或直接相连

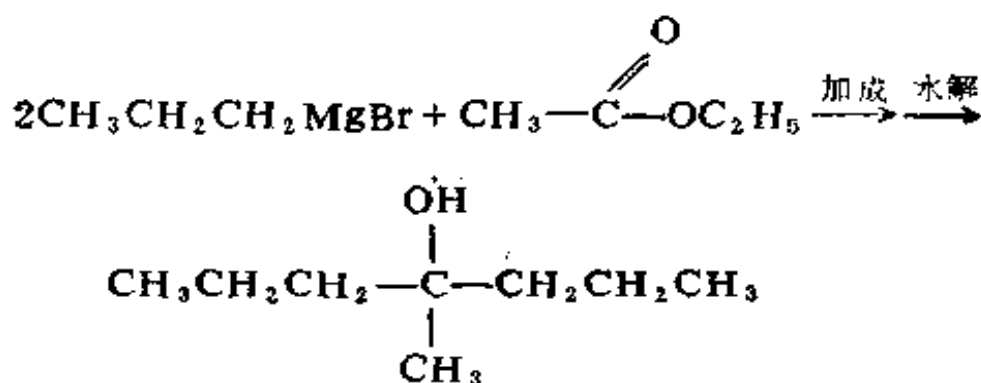
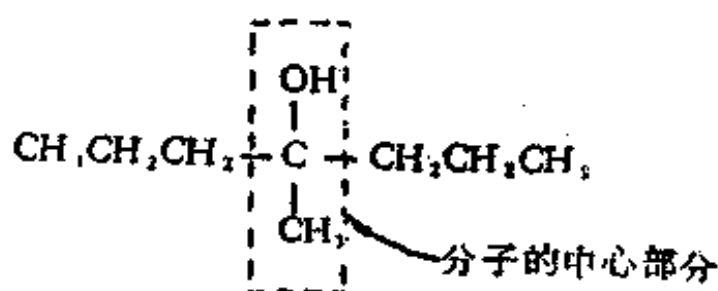


以大茴香油（含茴香脑~80%）为起始原料

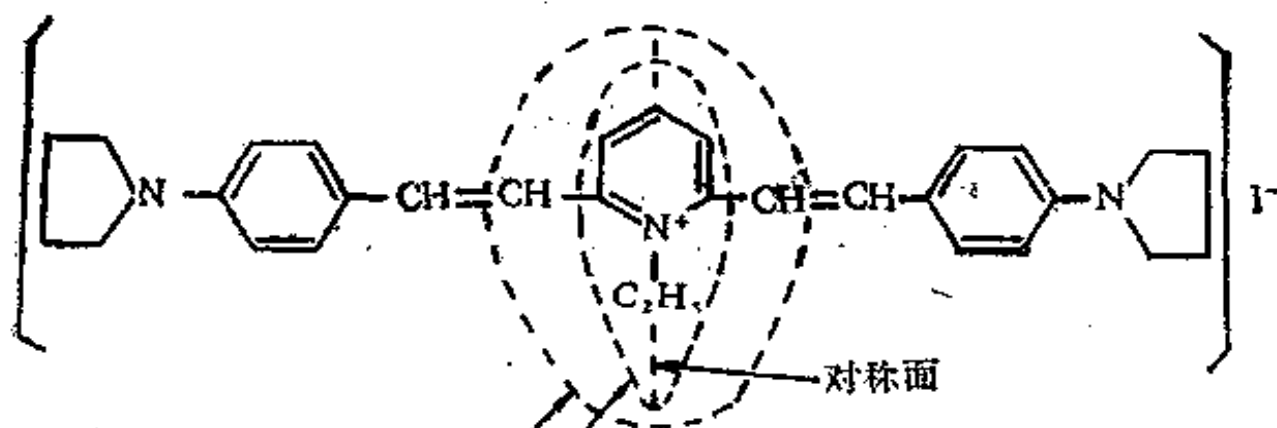




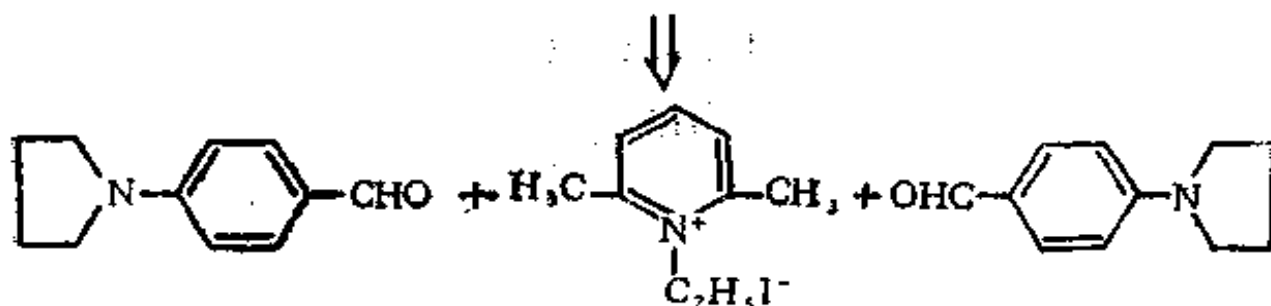
或同连在分子的中心部分上



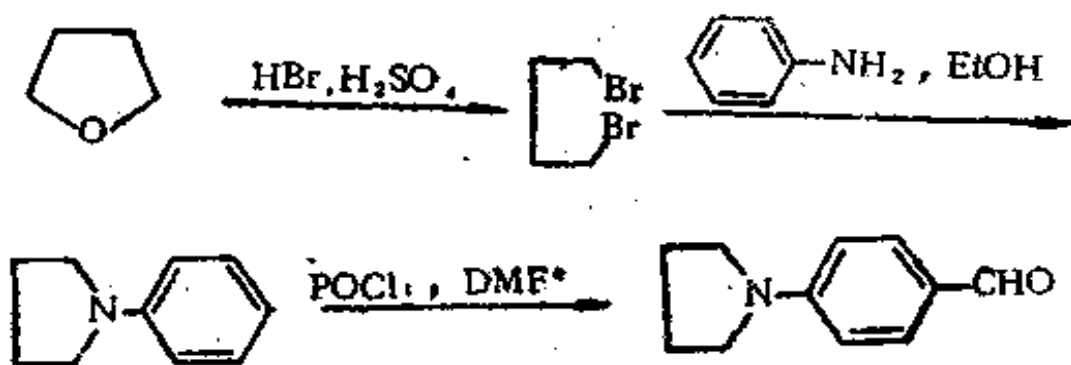
但是，合成问题的处理并不是总能这样简单。例如，第二类化合物（分子的对称面通过其中的若干原子）的合成中，究竟分子的哪些部分应该规定为它的中心部分，是由选用什么样的化合物为起始原料所决定的。驱晓净〔1-乙基-2,6-双（对-(1-吡咯烷基)苯乙烯基)吡啶碘季铵盐〕的合成就是如此：



以吡啶为起始原料时的中心部分
以2,6-二甲基吡啶为起始原料时的中心部分

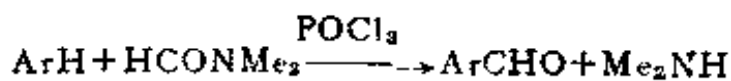


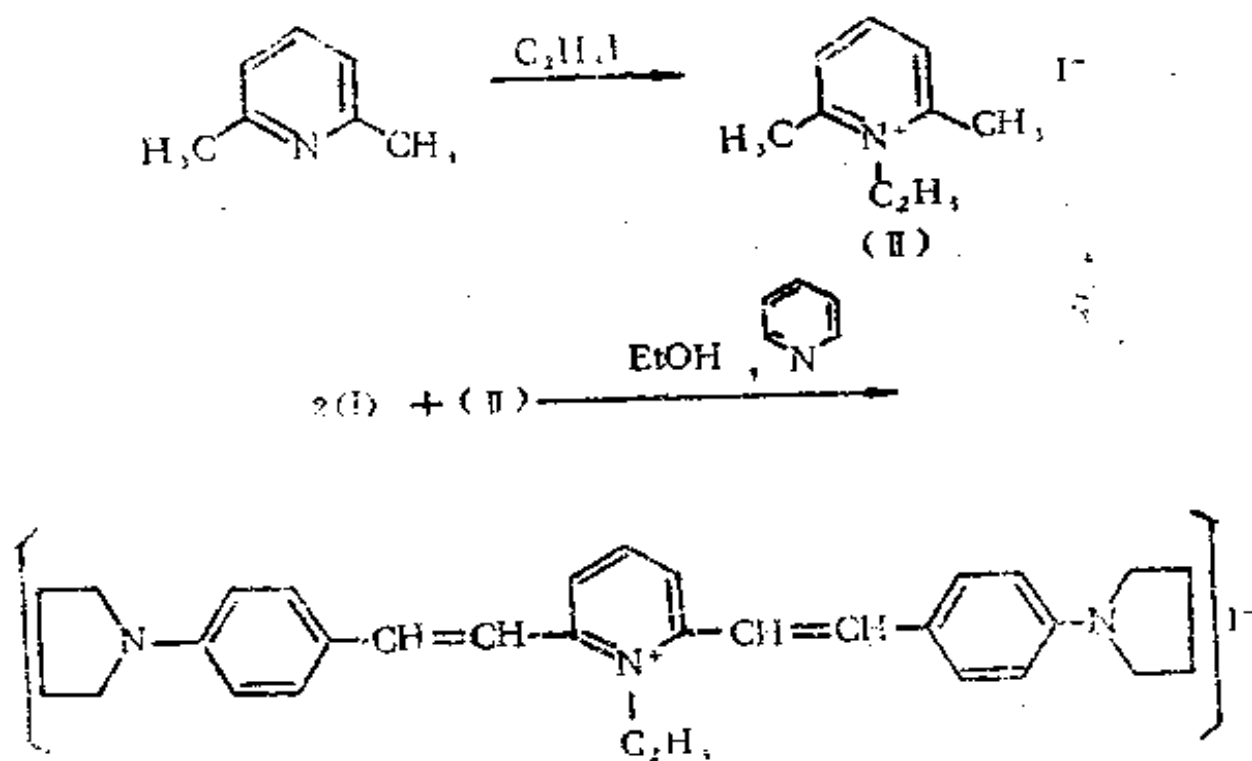
合成 (2, 3)



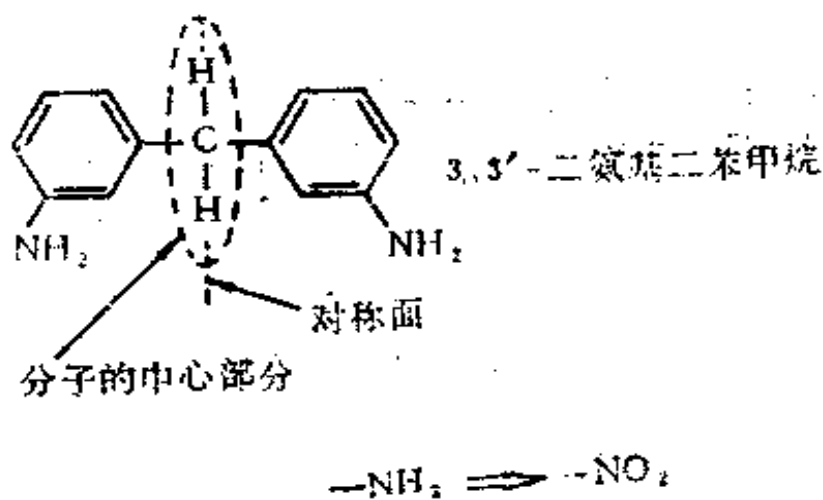
(I)

• 维尔斯迈尔-哈克(Vilsmeier-Haack)甲酰化反应:

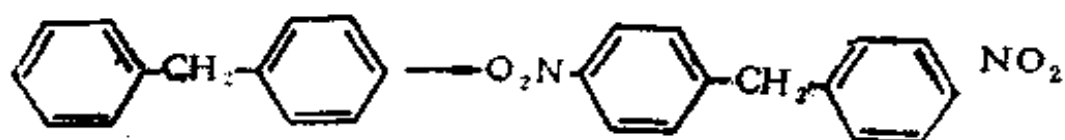




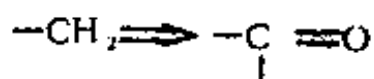
有的时候，分子的中心部分尚需经历一定的变化，才能符合合成中的要求。



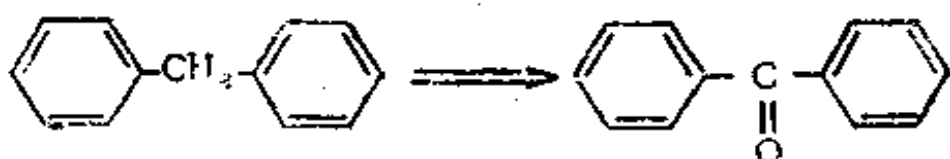
但是，



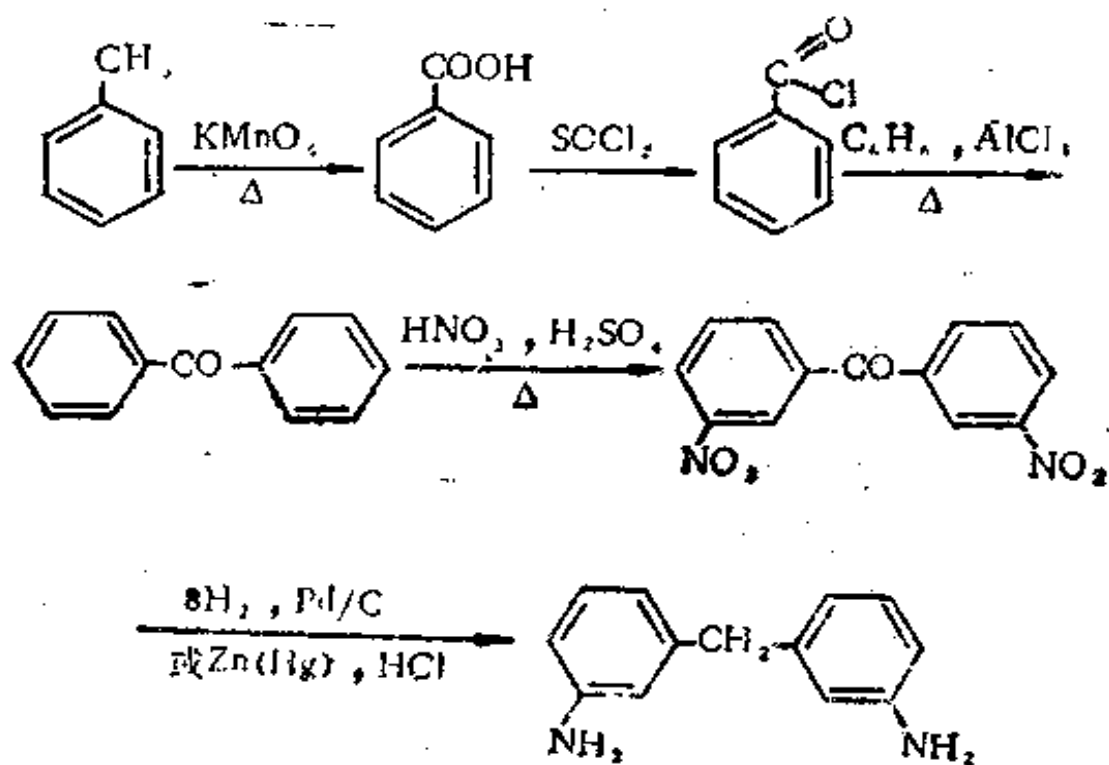
因此，需要先改变分子的中心部分。



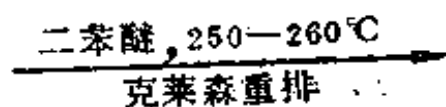
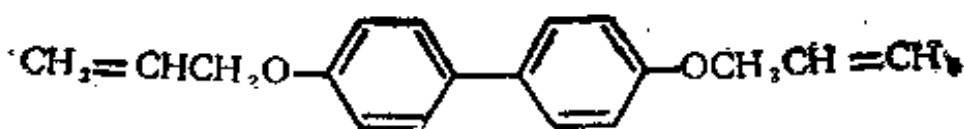
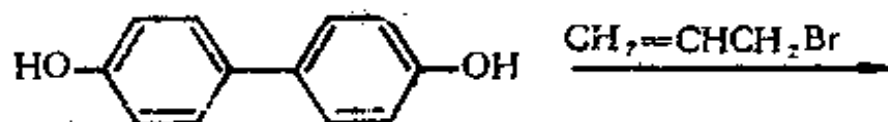
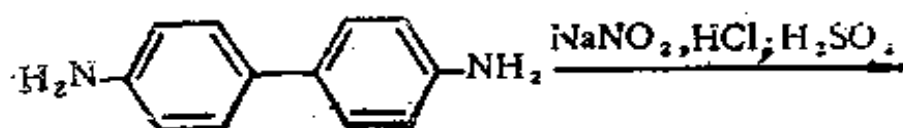
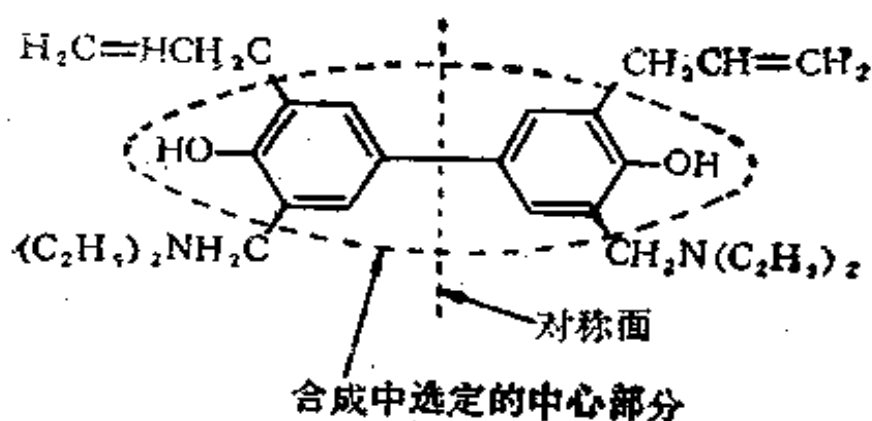
即

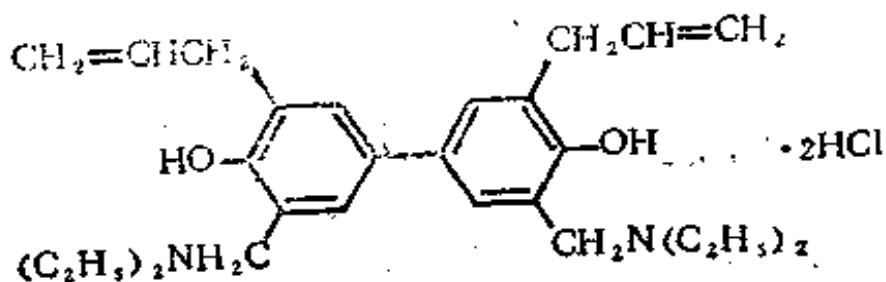
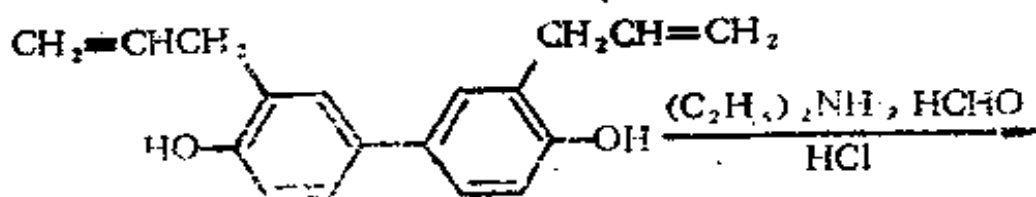


合成：



即使常用的第一、二类化合物的合成方法，其间也并无不可逾越的界限。在第一类化合物的合成中，也可以使用第二类化合物的合成方法。例如：抗阿米巴药物“卡马风”（3, 3'-二丙烯基-5, 5'-二乙胺甲基-4, 4'-二羟基联苯）的合成〔4〕：





卡马风盐酸盐

第二节 潜对称分子的合成

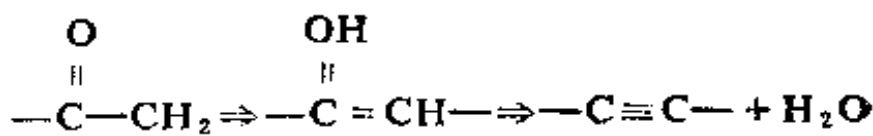
潜对称分子原来没有对称性，但却能回推成对称分子。因此，合成时先将潜对称分子回推为对称分子，然后进行合成的做法是合乎情理的。

例1 合成



异丁基·异苯基甲酮

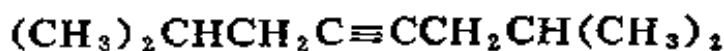
分析：



因此，

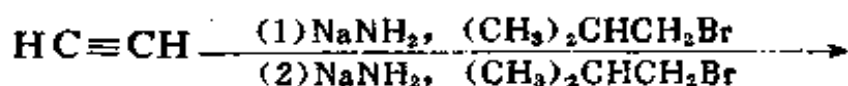


潜对称分子 (无对称性)

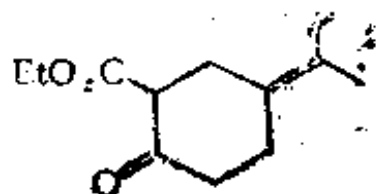


对称分子

合成:

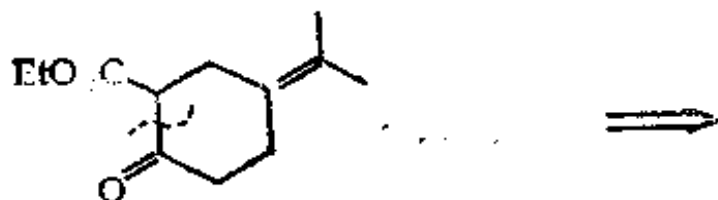


例2 合成

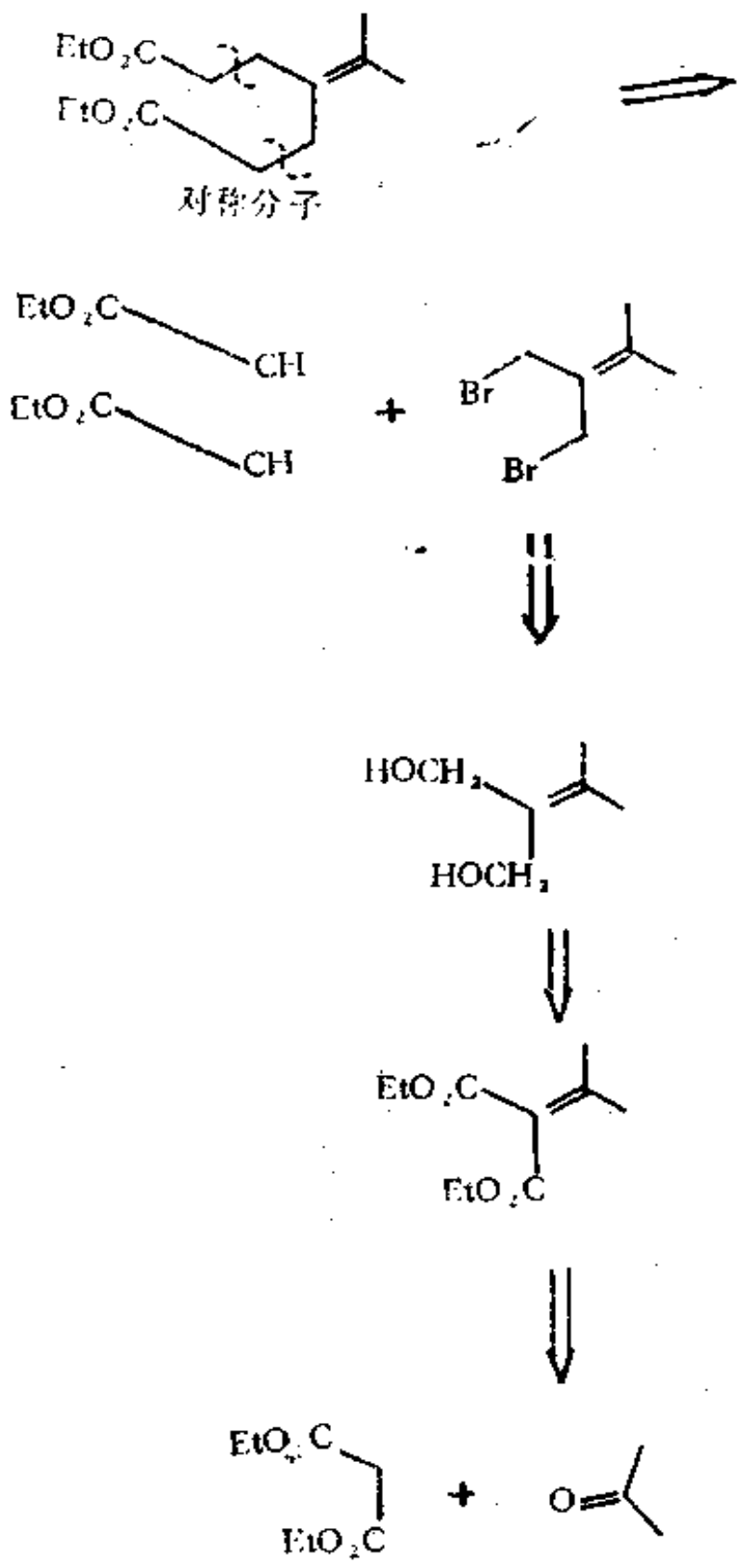


5-异丙叉基-2-氧代环己烷羧酸乙酯

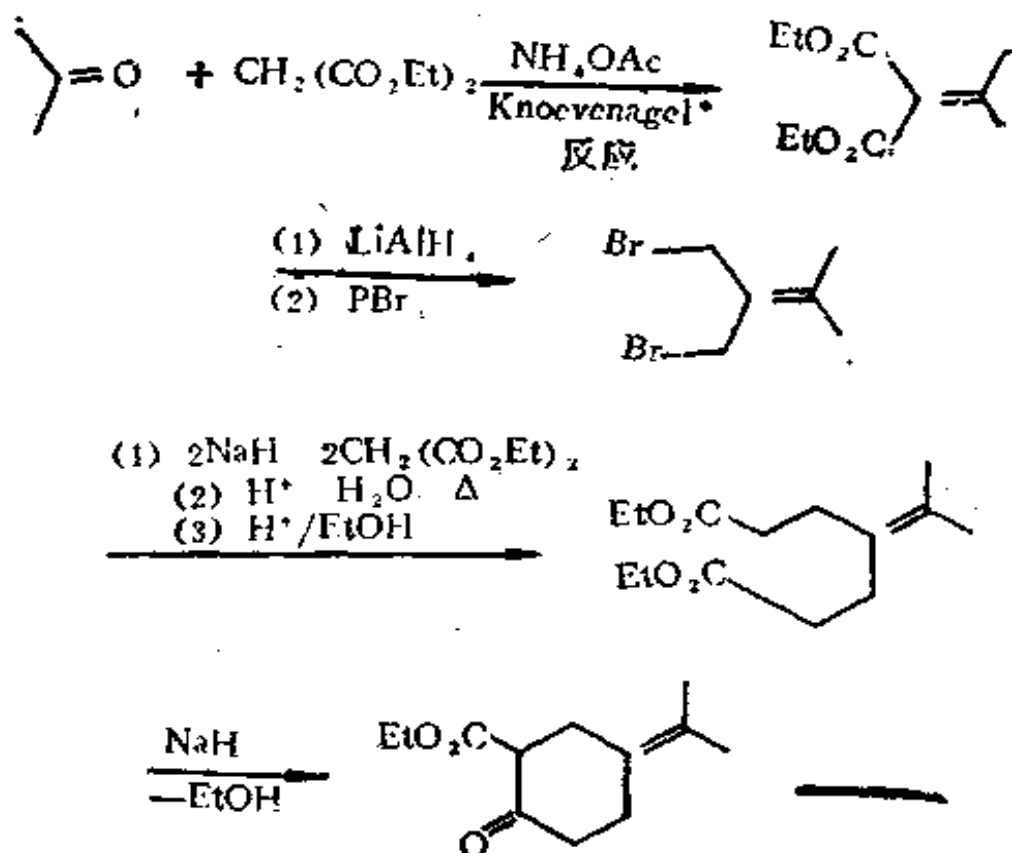
分析:



潜对称分子

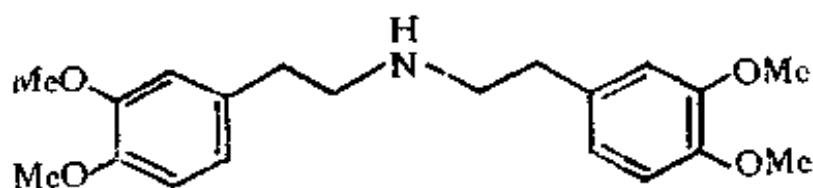


合成 (5) :



以上是多数情况下的作法，但这并不排除在少数情况下需要“反其道而行之”。

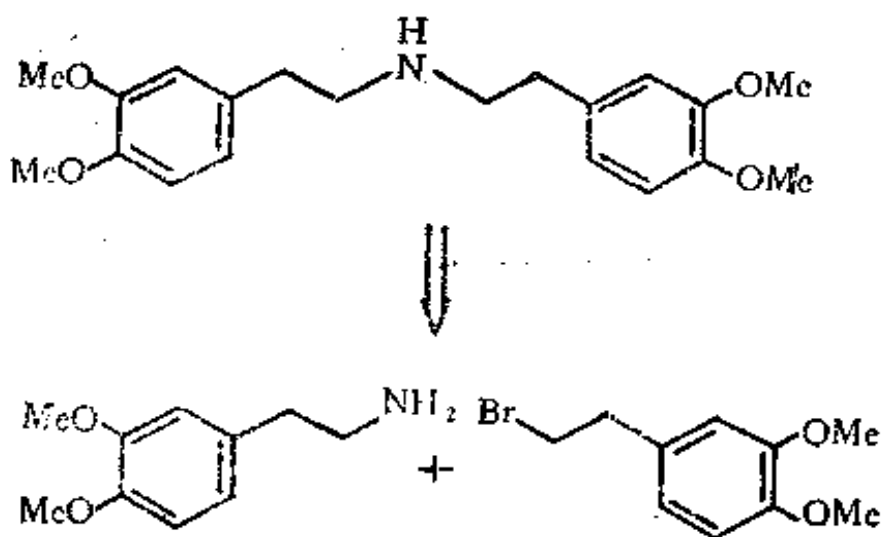
例 合成



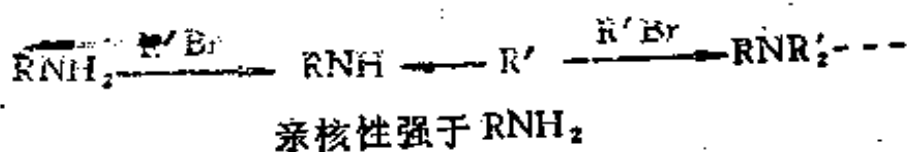
双-(3,4-二甲氧苯乙基)胺

- Knoevenagel缩合反应是醛或酮和具有丙二酸那样活泼性的亚甲基化合物，在催化剂作用下，缩合成 α, β -不饱和化合物的反应。

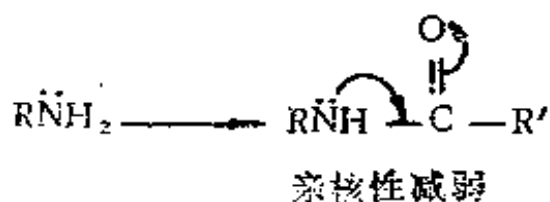
分析:



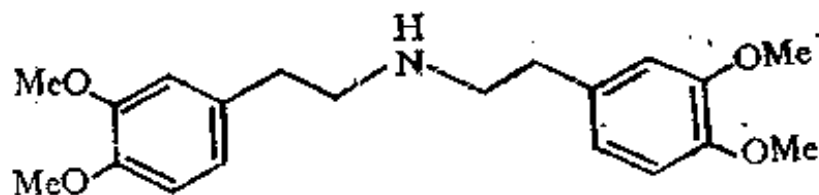
合成中无法阻止多烷基化反应的发生, 因为

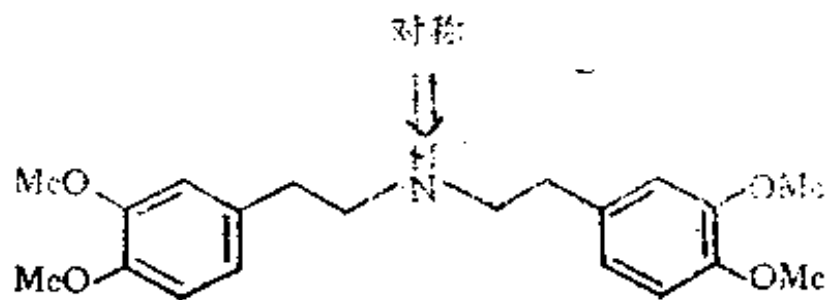


但是

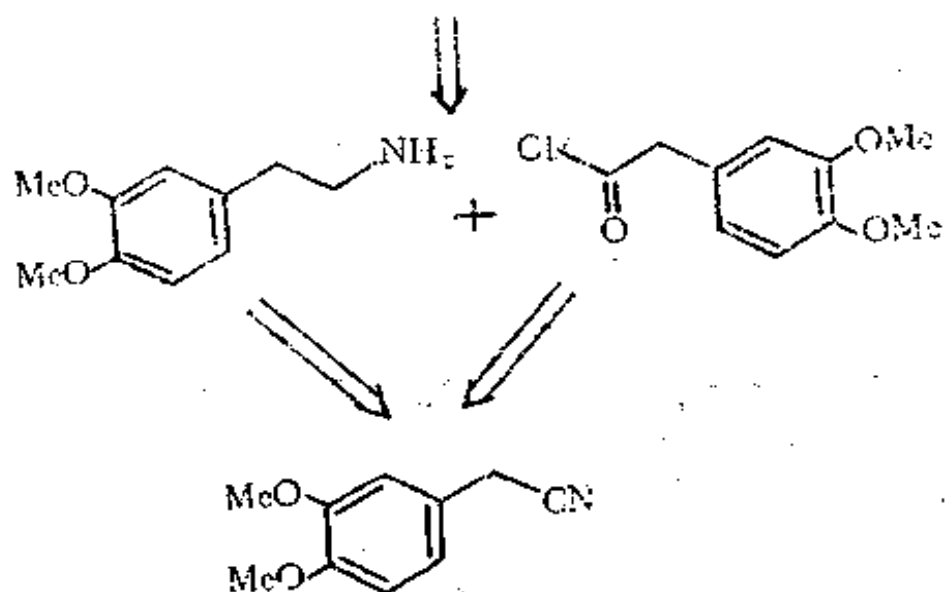


因此, 比较好的方法是:

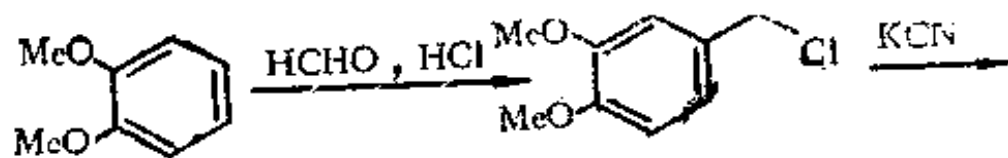


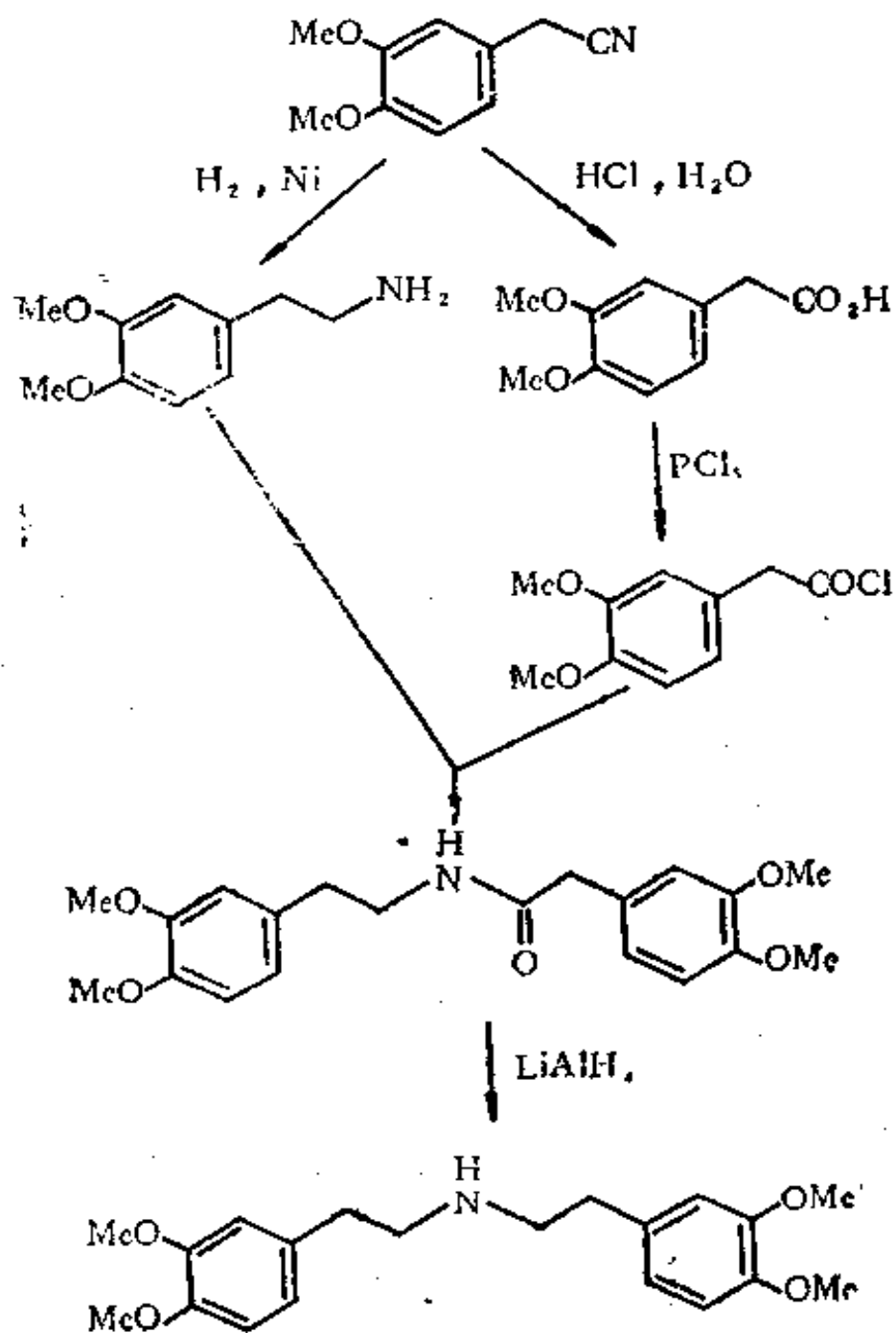


不 对 称
(潜对称分子)



合成:





以上说明，路线设计应该随机而变，不可以墨守成规。

参 考 文 献

- 〔1〕 彭司勋主编, 《药物化学》, 人民卫生出版社, 586 (1964)。
- 〔2〕 上海医药工业研究院, 《驱蛲净试制小结》(1966)。
- 〔3〕 上海大众制药厂, 《驱蛲净试制小结》(1967)。
- 〔4〕 上海医药工业研究院技术情报站, 《有机药物合成手册》, 上海医药工业研究, 356 (1976)。
- 〔5〕 Marchall, J.A., Faubl, H., and Warne, T.M., Jun., Chem. Comm., 753 (1967)。

第六章 为创造而模仿

模仿是创造的最初形式。日本物理哲学研究所藪内宪雄把人的创造活动分为两个阶段：第一阶段称为模仿创造阶段；第二阶段是在模仿创造的前提下进行再创造。这类创造往往突破模仿，成为一种独创。

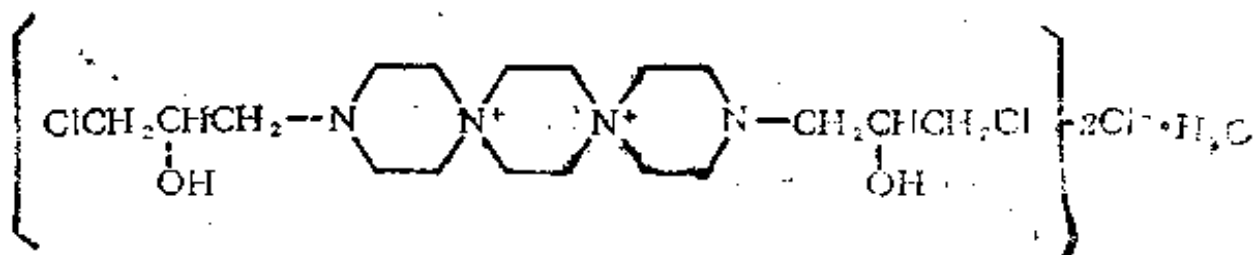
人是有惰性的，表现在创造活动方面，就是懒于思考，满足于“亦步亦趋”，不敢“标新立异”，这样就实现不了从模仿到创新的质的飞跃。因此，必须树立起“为创造而模仿”的决心。^{〔1〕}

第一节 类推是合成法的基础

在合成中，模仿创造的作用是巨大的。爱尔兰(Ireland, R. E.)说过，“类推是合成法的基础”(Analogy is the Cornerstone of Synthesis)^{〔2〕}。要做好这个工作，关键在于找准模仿的对象。我国有句话，叫做“比着葫芦画瓢”。它说明画瓢要先找准以葫芦为对象，形象地指出做好模仿工作的关键所在。

在找对象时，要贯彻“存异求同”的原则。就分子的整体说，模仿的对象是不同于所要合成的分子的，但就分子的局部说，却存在着相同的地方。只要能为目标分子难以合成的结构部分找到可资模仿的对象，就可以实现“重点突破”。这样，难点既破，整个合成问题也就“迎刃而解”。下面举例来说明。

例：合成



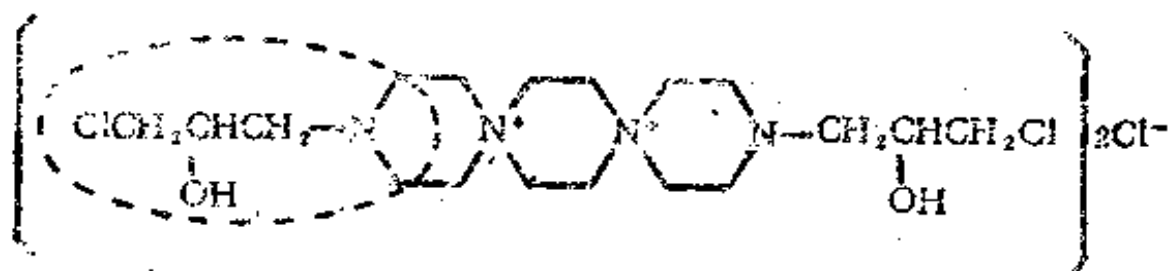
普 乐 庆

N^1N^4 -双(1-氯- β -羟基丙基)- N^2,N^5 -双螺三哌嗪二氯化物

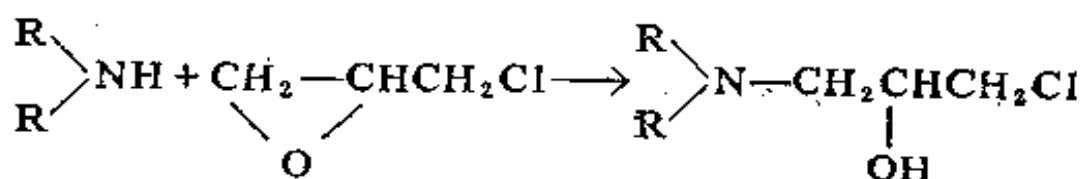
抗癌药物

分析：

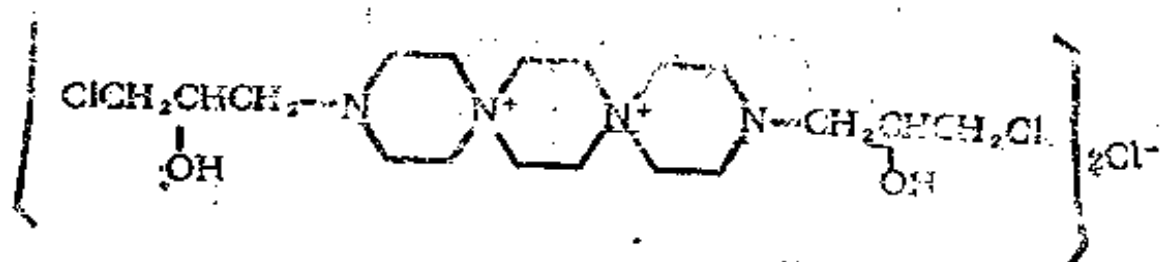
先为目标分子的下列部分的合成

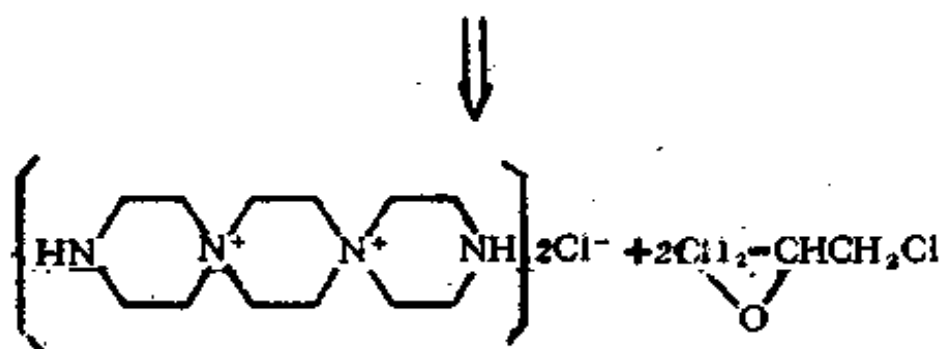


找到模仿的对象：

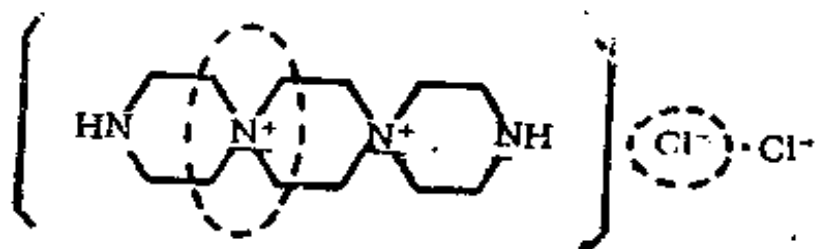


于是，作出下列的回推：

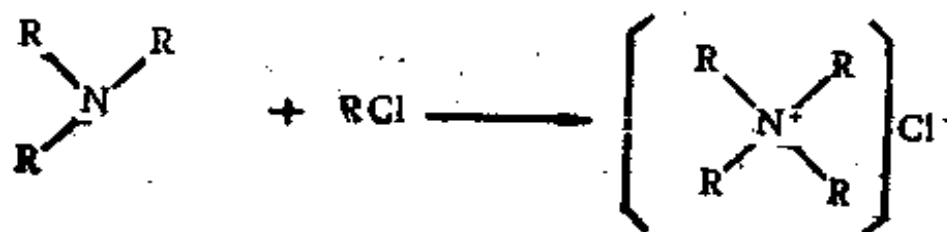




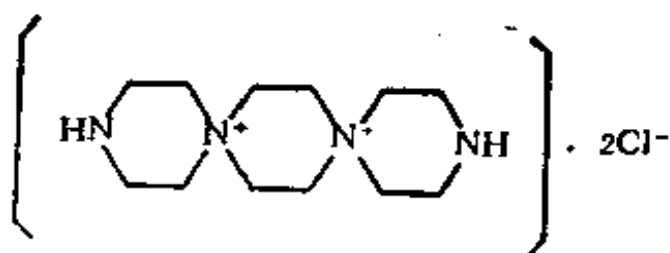
接着为新目标分子的季铵盐结构部分

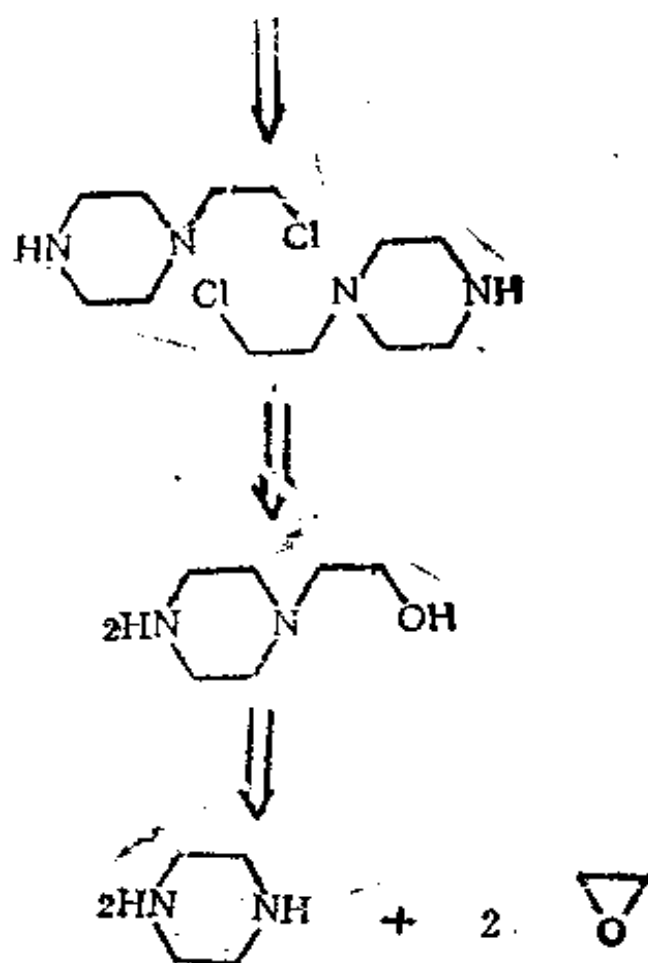


的合成找到模仿的对象：

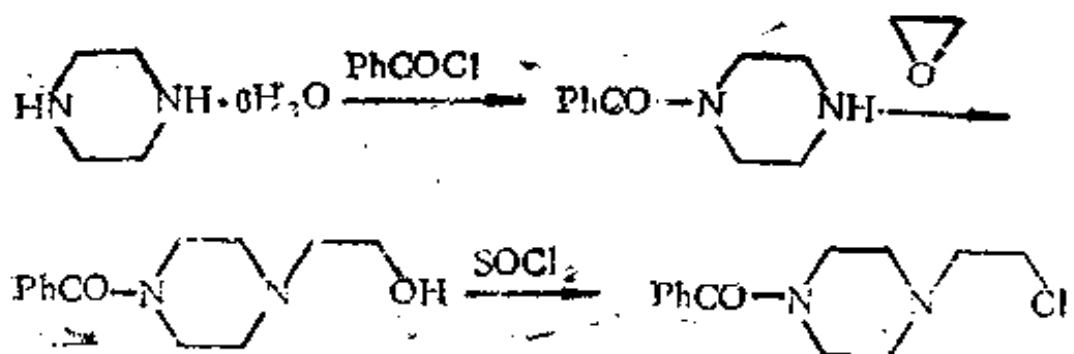


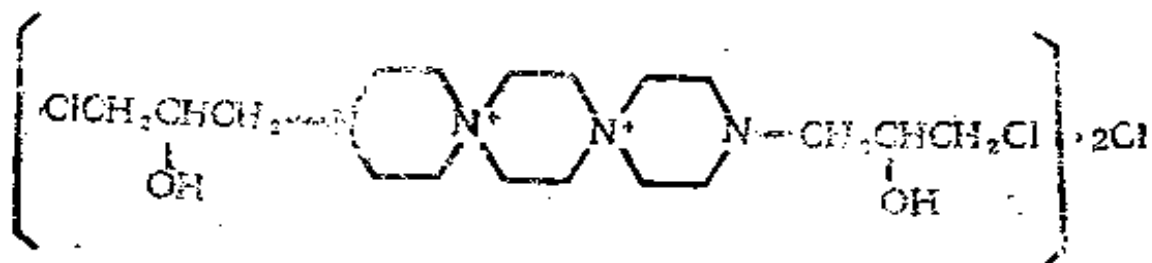
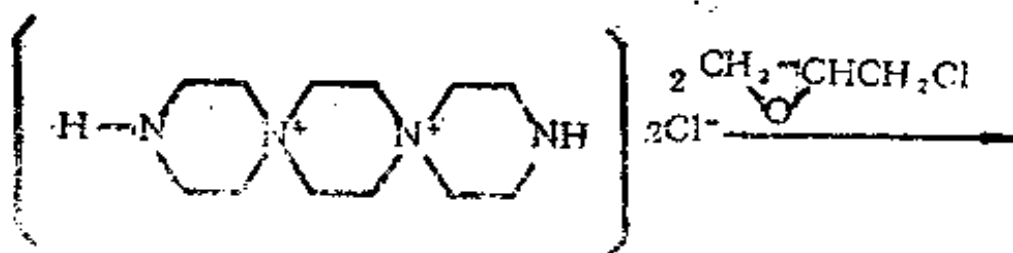
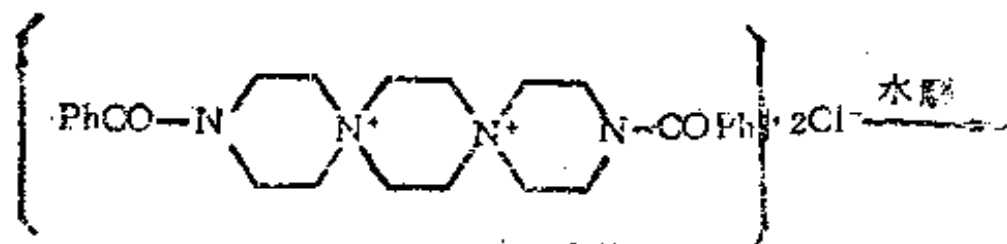
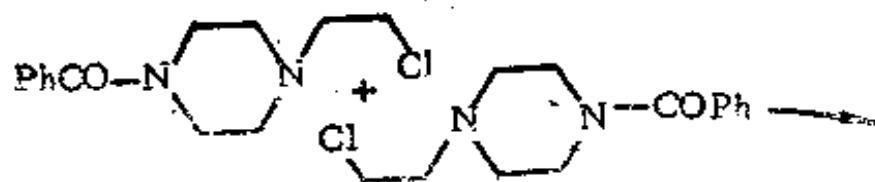
于是，作出下列的回推：



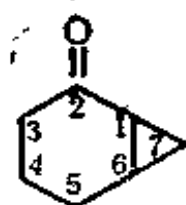


合成(3.4):





例2. 合成



二环[4.1.0]庚酮-2

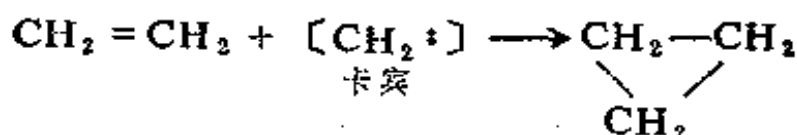
这个化合物的合成，如果有困难的话，难点将是它分子中所含的三碳环结构的构成。



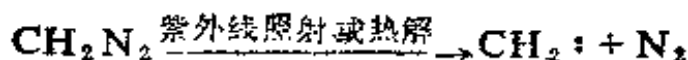
为解决这个困难，需要以环丙烷化合物为模仿的对象，因此有必要去了解它们的合成方法。

环丙烷化合物的合成法有：

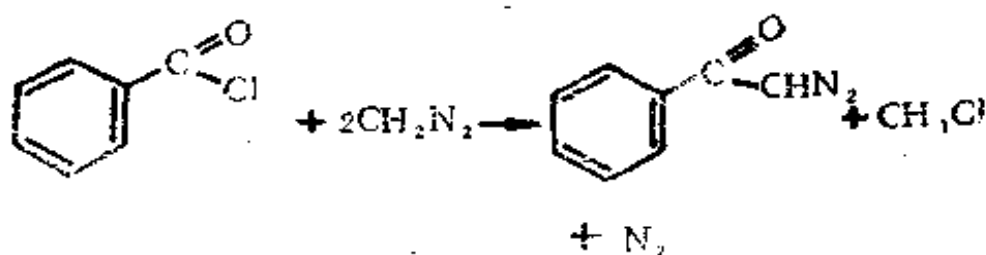
(1) 卡宾在烯烃上的加成^[5]



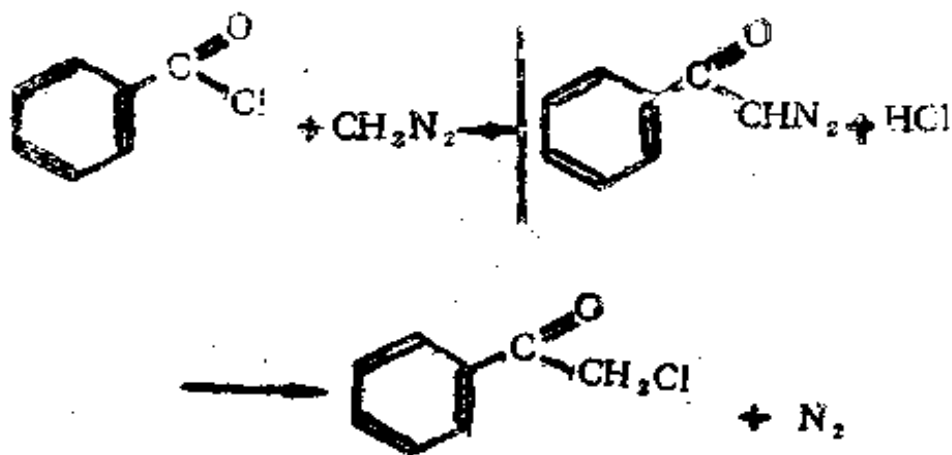
卡宾可由重氮甲烷产生：



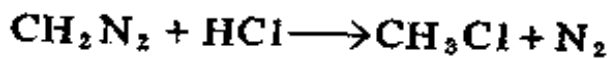
α -重氮酮化合物比重氮甲烷稳定，宜用来产生卡宾化合物，可借重氮甲烷与酰氯作用来制备：



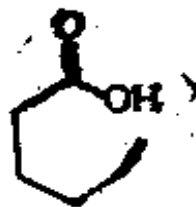
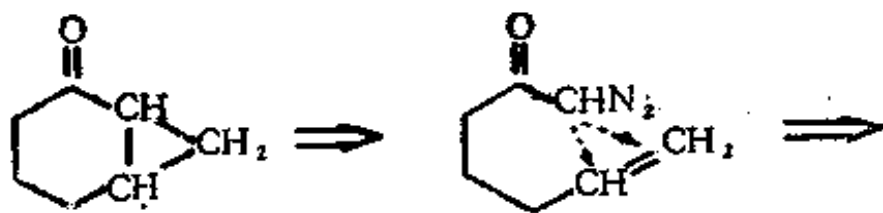
反应需用两分子重氮甲烷，如仅用一分子，产物将是 α -氯代甲基酮：



需要多用一分子重氮甲烷，来销毁反应中生成的氯化氢。

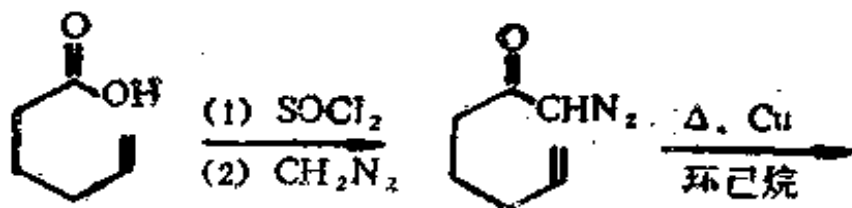


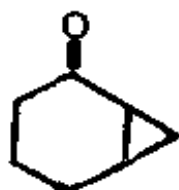
通过模仿，作出下列的回推：



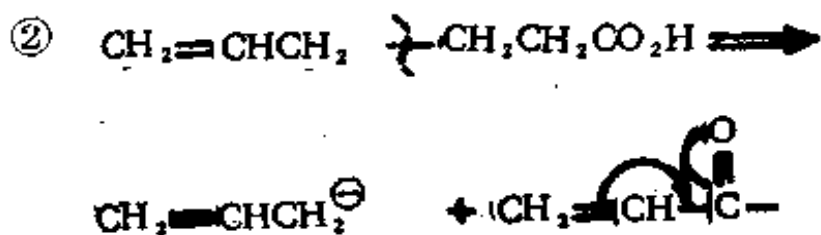
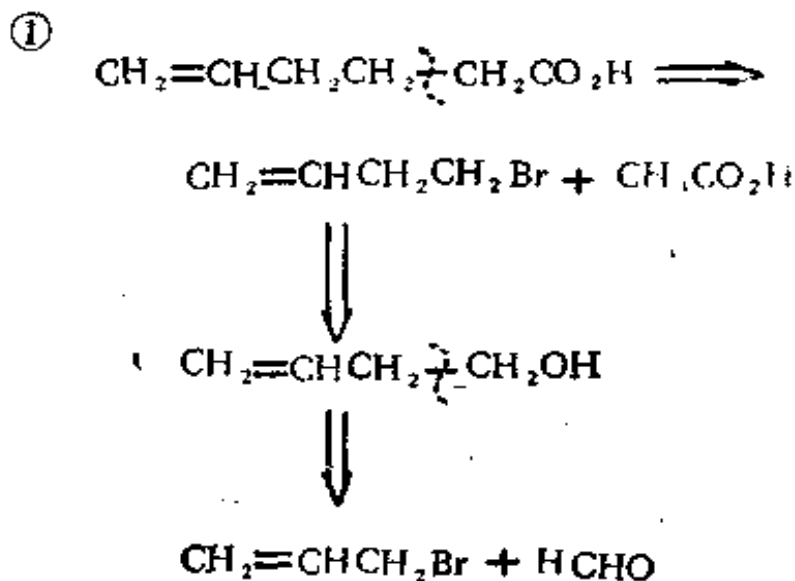
5-己烯酸

合成^[6]：

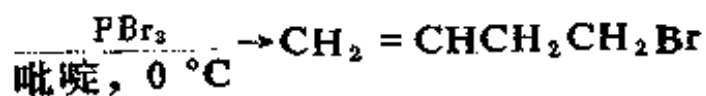
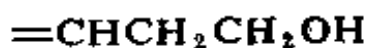
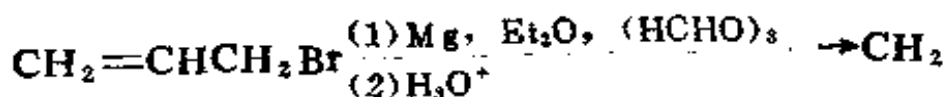




接着要考虑5-己烯酸的合成。它可以有两种拆法：



以上两种设计思想可用下列合成方法来实现⁽⁷⁾：





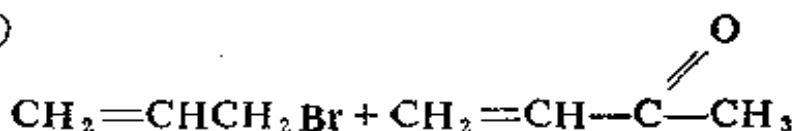
(1) NaOC_2H_5

(2) NaOH

(3) $160^\circ\text{C}(-\text{CO}_2) \longrightarrow$

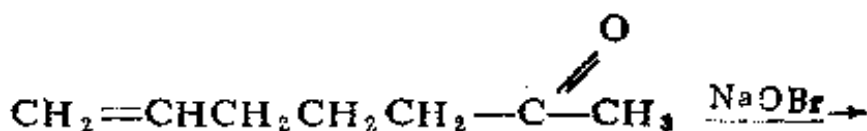


②



(1) $\text{Mg}, \text{Et}_2\text{O}, \text{CuI} \longrightarrow$

(2) H_3O^+

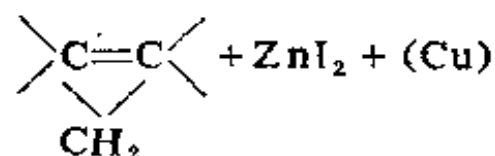
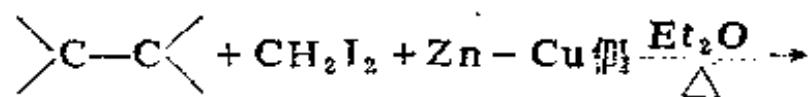


反应中使用甲基·乙烯基甲酮，而不用丙烯酸酯。这是为什么？这是因为 (a) 丙烯酸酯的反应性不及甲基·乙烯基甲

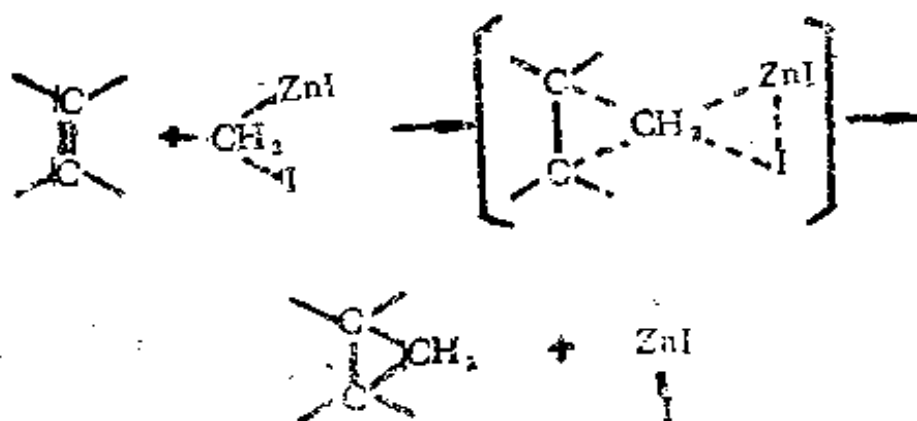
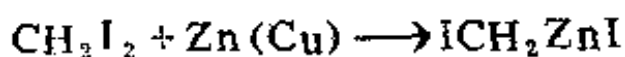
酮强； (b) $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3 \xrightarrow{\text{NaOBr}} -\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OH}$ 和 $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OC}_2\text{H}_5$

$\xrightarrow{\text{NaOH}} -\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OH}$ 都同样要再走一步。

(2) 西蒙斯-史密斯 (Simmons-Smith) 试剂与烯烃的反应^[8-11]

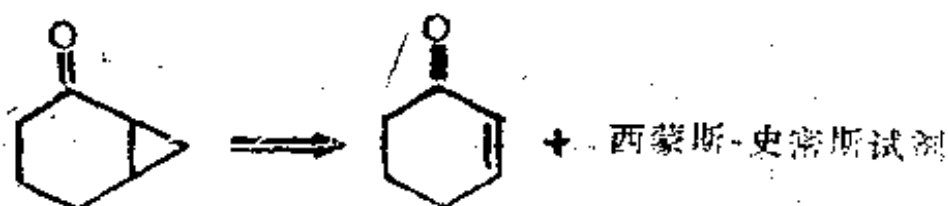


反应经过如下^[12]：

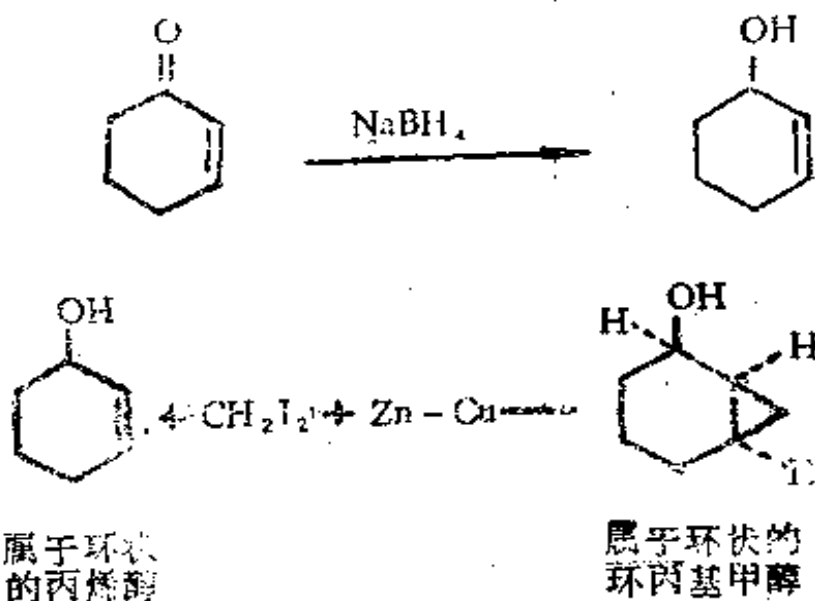


后来，本反应的操作方法得到了改进^[13]，合成时无需另行制备Zn-Cu偶，而改用锌粉与卤化亚铜的混合物，这样就将合成的难度降至一般格氏反应的水平。

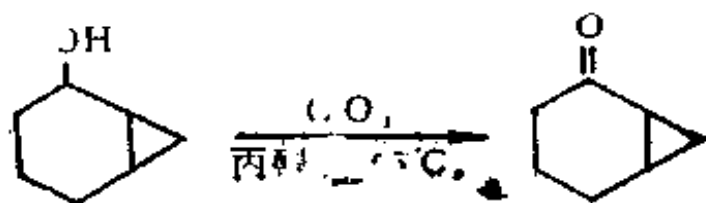
于是作出下列的回推：



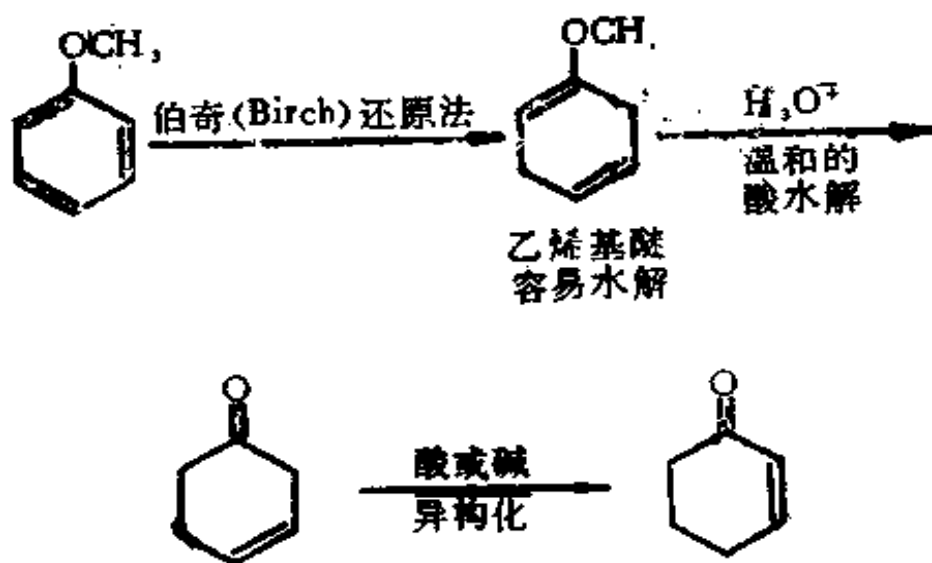
但实际合成却比较曲折：



这是制备环状的环丙基甲醇化合物的一般方法。原料环状丙烯醇中的羟基具有下列两种功能：(a)大大催化反应的进行；
 (2) 参与决定反应的立体有择性(Stereospecificity) --- 反应只生成顺式异构体^[14]；



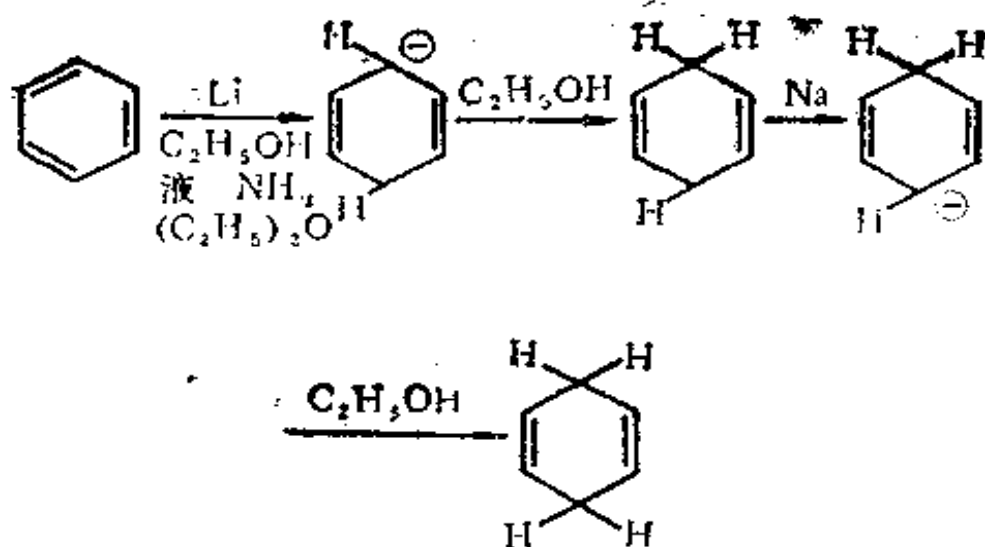
2-环己烯酮不耐久存，最好现用现制。它可以由苯甲醚制备：



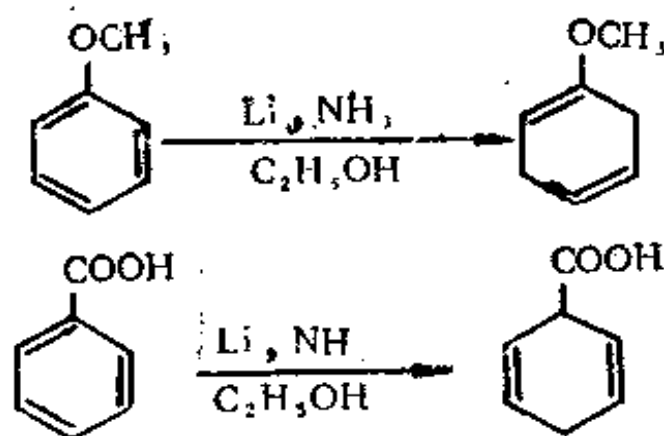
伯奇还原法^[15,16]是用碱金属在液氨中的溶液，部分还原苯系化合物为非共轭的环己二烯化合物。反应的第一步产生游离基-阴离子，它只在非质子溶液(Aprotic Solvent)中才是稳定的。当有质子的来源(ROH, RNH₂)存在时，游离基-阴离子首先质子化，然后进一步还原为另一个阴离

子。

由苯生成1,4-二氢苯。反应过程如下：



由苯衍生物生成非共轭的环己二烯衍生物时，吸电子取代基留在饱和碳上，供电子基则留在不饱和碳上，例如：

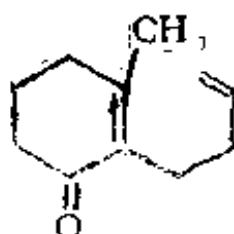


第二节 选择模仿对象要谨慎

结构近似的化合物，它们的合成方法并非总是近似的。邻硝基甲苯和间硝基甲苯的差别，只在苯环上两个取代基的

相对位置不同，但它们的合成方法却迥然有别。本节中还将举出另一个例子。这就证明这并非是个别现象，因此在选择模仿对象时要谨慎。

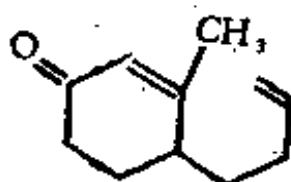
现在设计



(I)

2-(3-丁烯基)-3-甲基-环己烯-2-酮

和

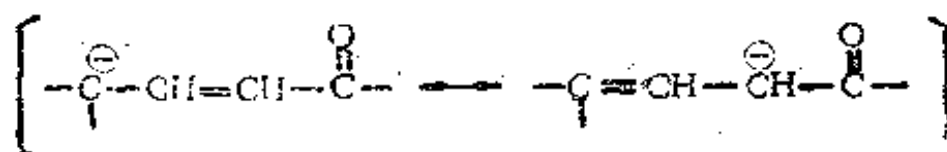
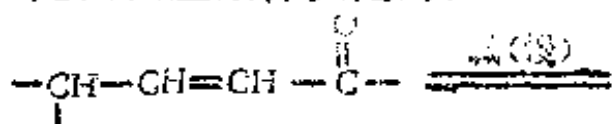


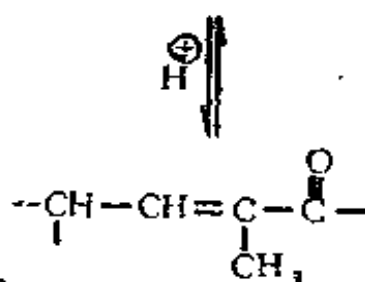
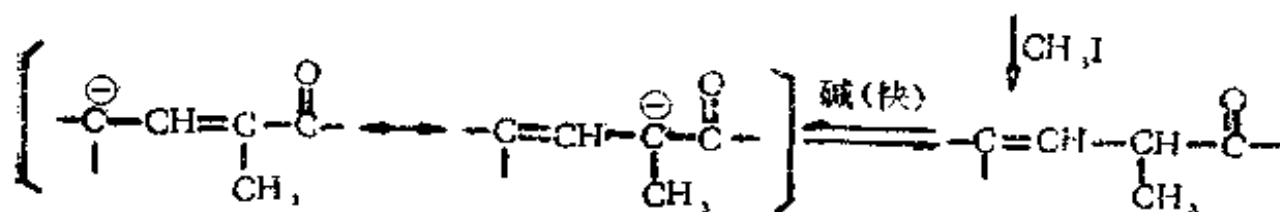
(II)

4-(3-丁烯基)-3-甲基-环己烯-2-酮

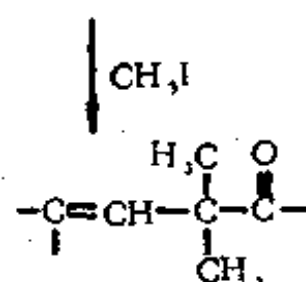
的合成路线。

(I) 的合成可以利用 α, β -不饱和酮的烷化反应^[17]。以叔醇的碱金属盐作为碱的 α, β -不饱和酮的烷化反应，生成 α -烷基- α, β -不饱和酮或 α, α -二烷基- β, γ -不饱和酮 中的哪一种，是由反应条件决定的：



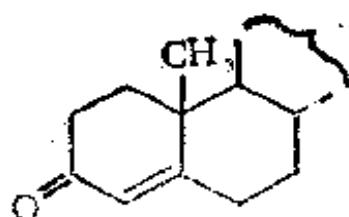


α -烷基- α, β -不饱和酮

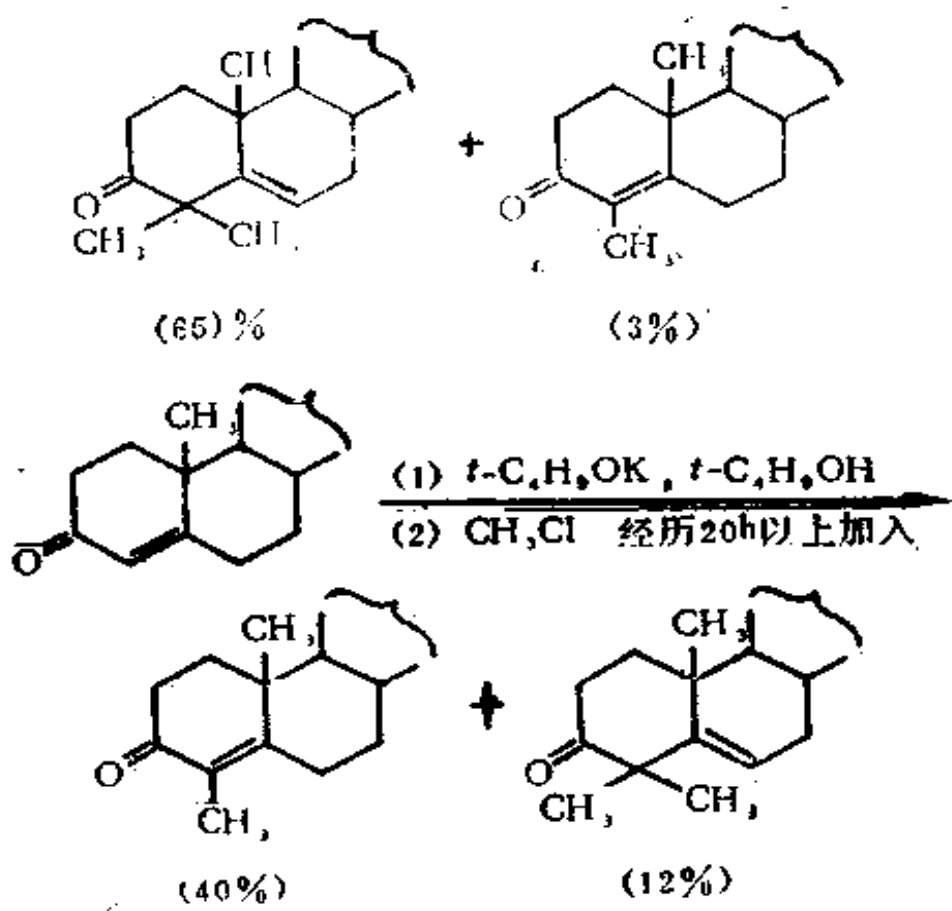


α, α -二烷基- β, γ -不饱和酮

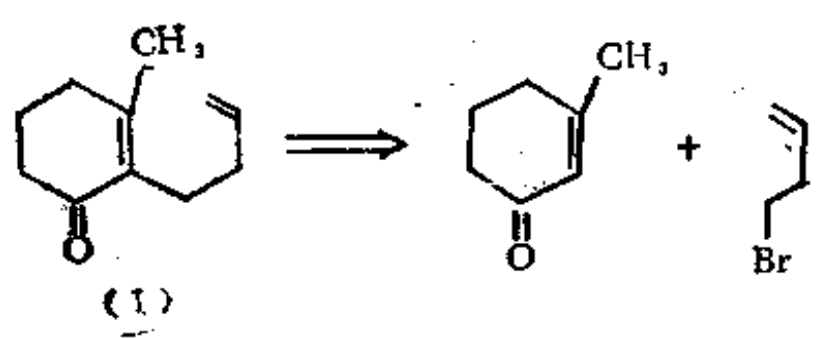
例如烷化剂的缓慢加入，或改用活性较小的烷化剂（如下例中以 CH_3Cl 代替 CH_3I ），都可以减少二烷化反应。但是，在许多情形下得到两种产物的混合物。



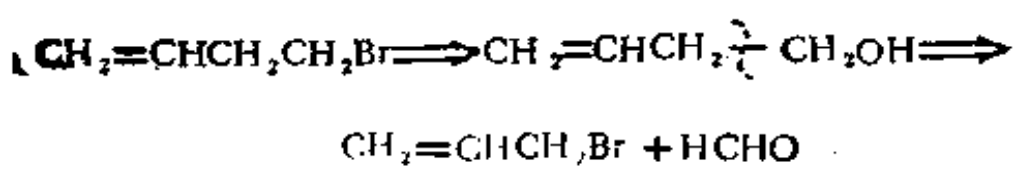
- (1) $t\text{-C}_4\text{H}_9\text{OK}, t\text{-C}_4\text{H}_9\text{OH}$
- (2) CH_3I 迅速加入

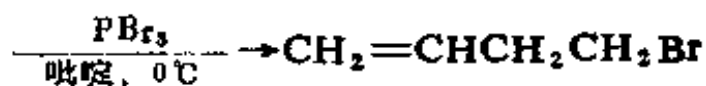
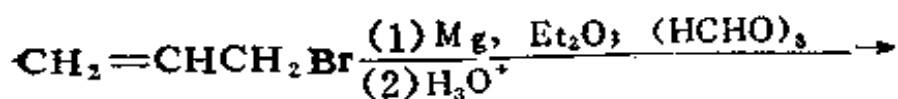


于是，作出了下列的回推：

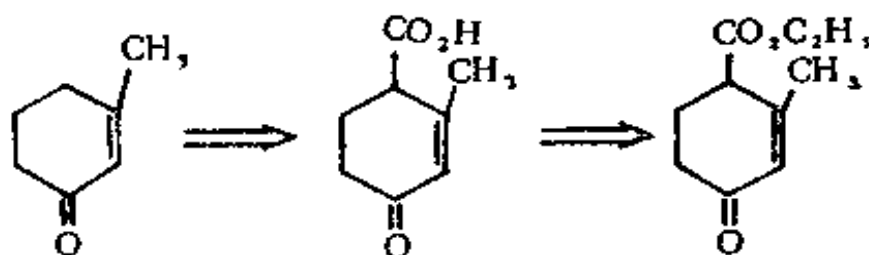


烷化剂3-丁烯基溴可以如下来合成：



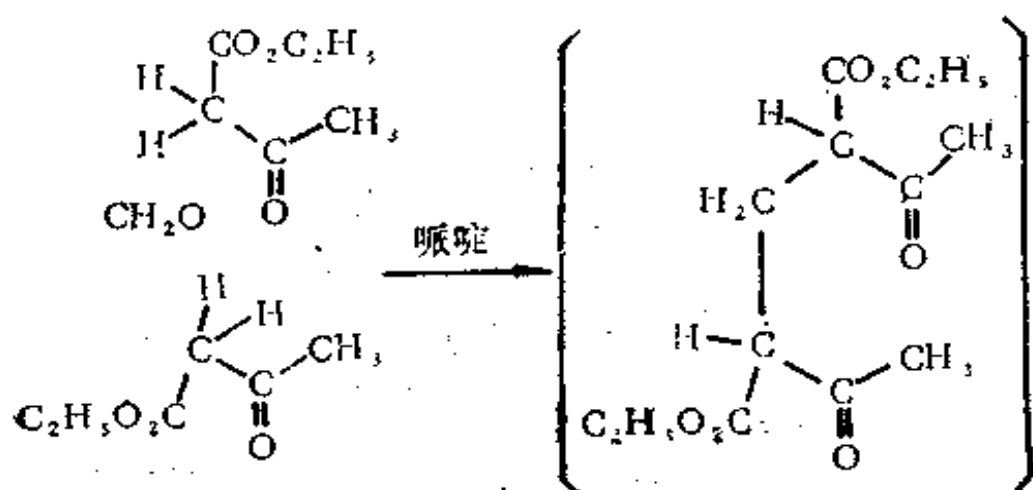


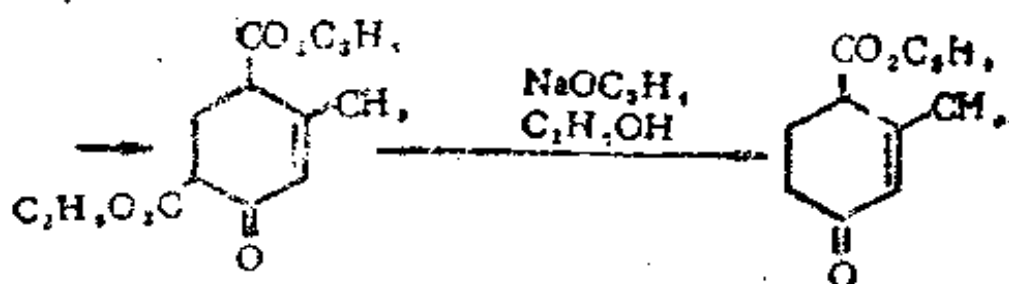
α, β -不饱和酮3-甲基环己烯-2-酮的合成法可以如下推出。



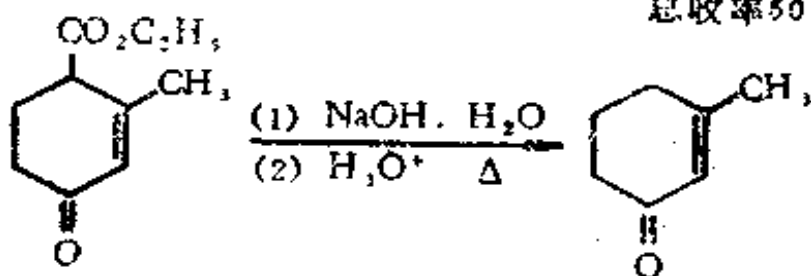
哈格曼酯

哈格曼酯宜用下列方法制备^[18]：

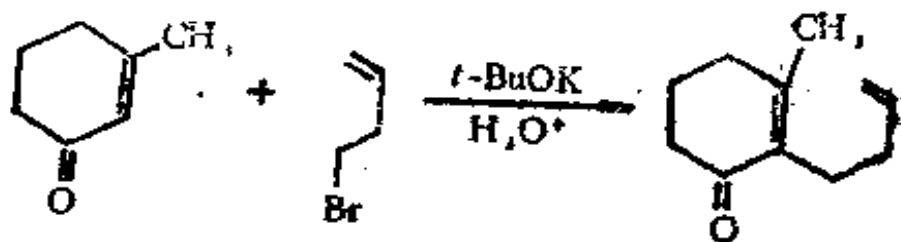




总收率50%.



于是合成 (I) :



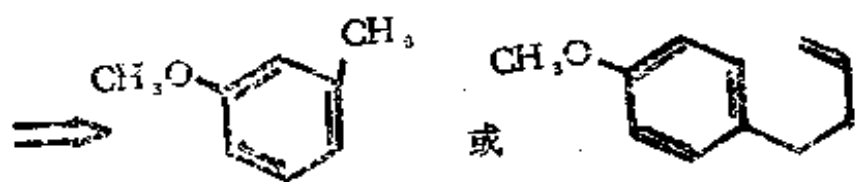
(II) 的合成可以如下:



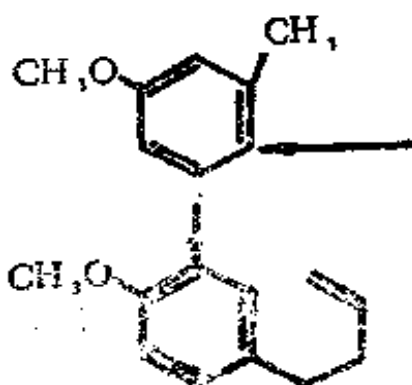
因此:



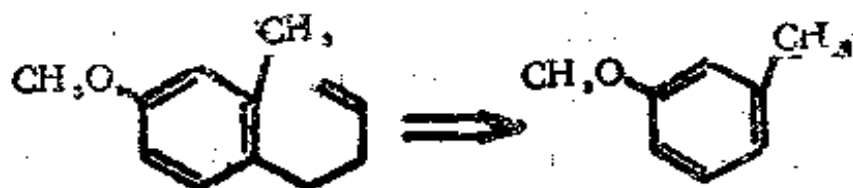
(II)



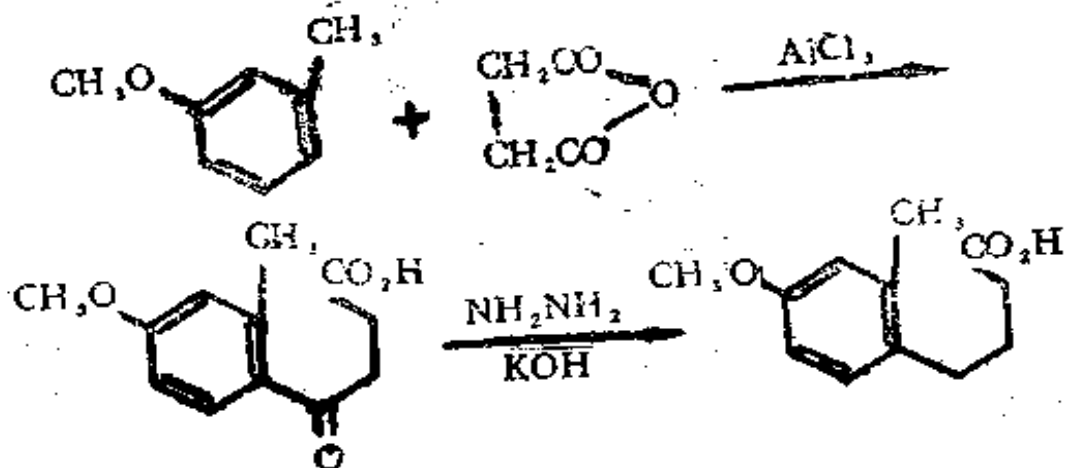
烷化时，烷基进入的主要部位：

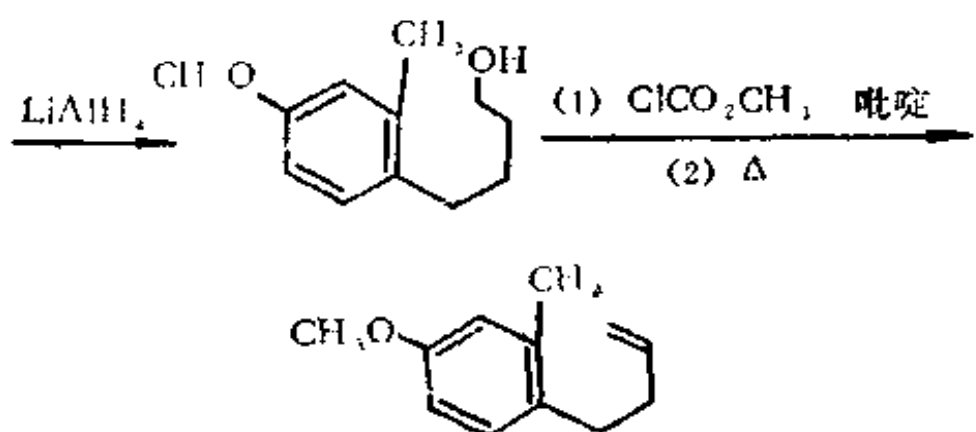


因此，



四碳侧链最好一次引入，要能这样，它的两端都需要有官能团，一个用来与芳环相连，另一个或为双键，也可以是它的前体。(II)可如下制得^[19]：

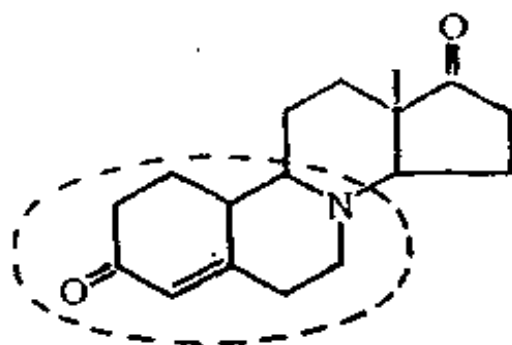




第三节 从模仿走向创造

模仿虽然是合成设计中的有效手段，但决不可因此满足于单纯的模仿，也就是决不可使自己的思维活动局限于范例的模式，而要勇于在模仿创造的前提下进行再创造，要突破模仿，成为独创。下面用一些例子来说明怎样从模仿走向创造。

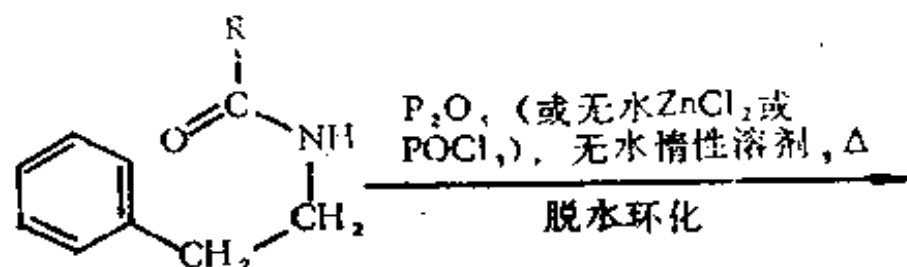
例1



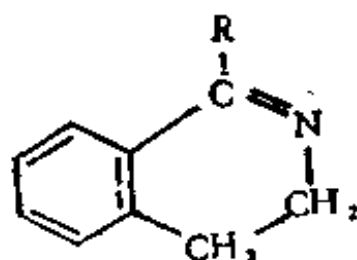
目标分子中含有异喹啉的骨架，因此使用毕史勒-那皮拉斯基 (Bischler-Napieralski) 异喹啉环化反应^[20]来构

成这部分结构。

毕史勒-那皮拉斯基异噻啉环化反应可以表示如下：

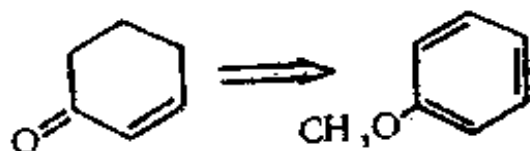


N-β-苯乙基酰胺

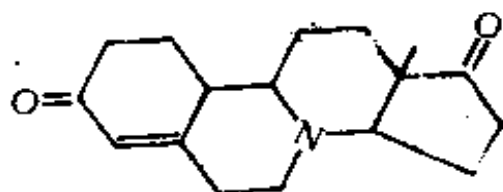


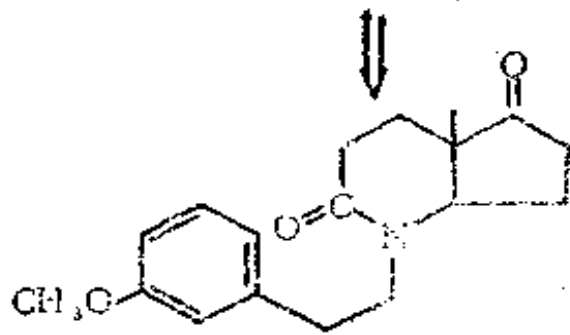
3,4-二氢异噻啉

已知

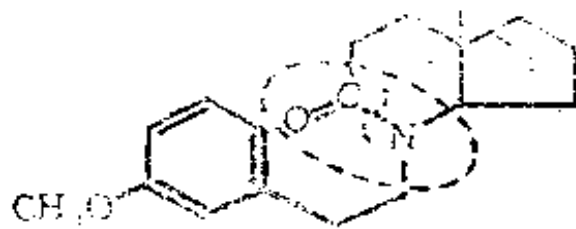


于是做出下列的回推：

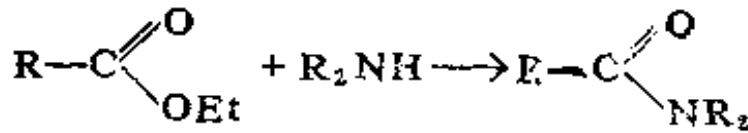




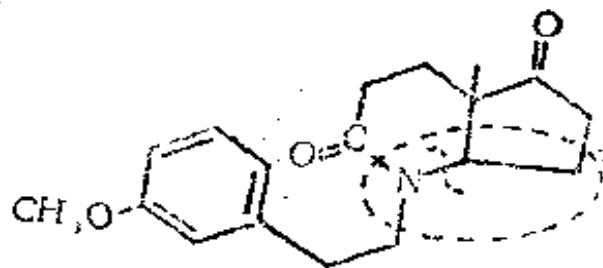
为拆开分子酰胺结构部分中的C—N键

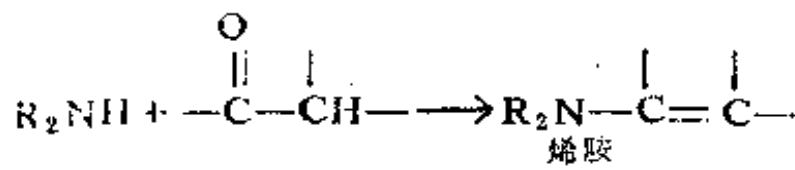
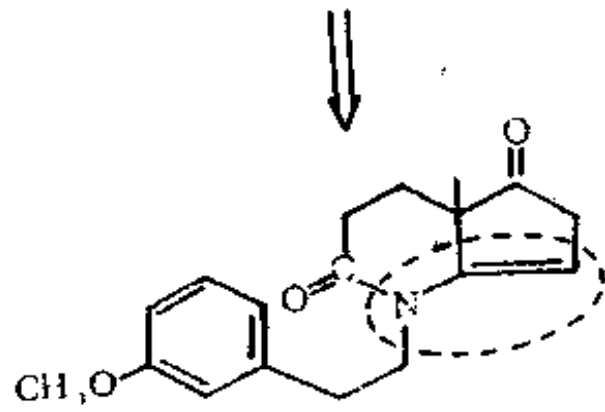


可以设想它是由下列反应构成的：

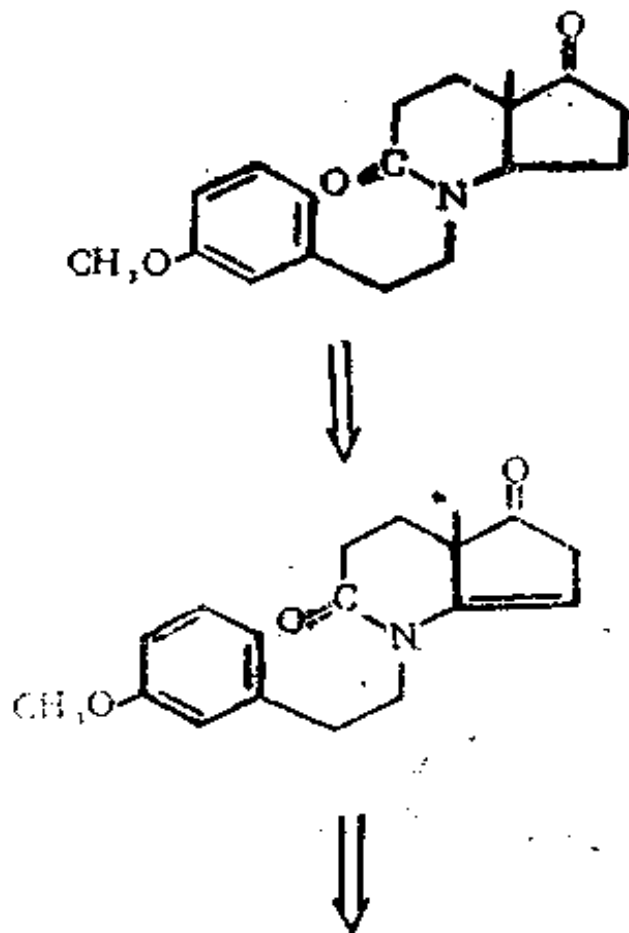


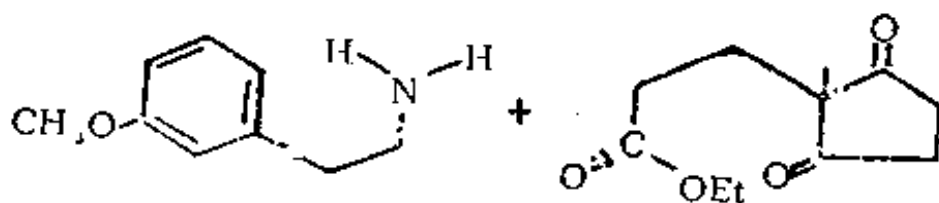
为拆开分子下列结构部分中的C-N键，可以把它先转变为烯胺结构，再设想它是由下列反应构成的：



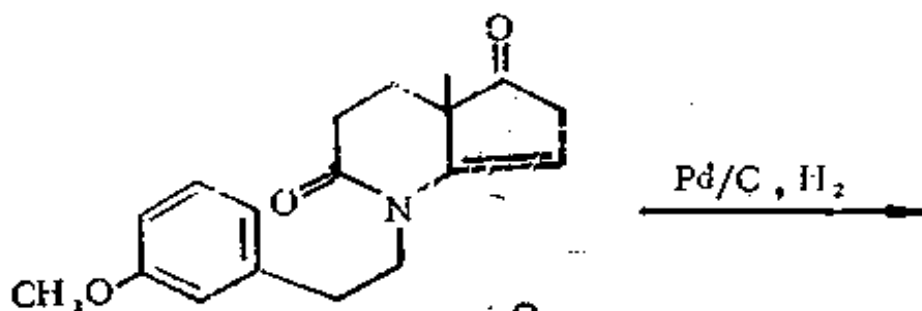
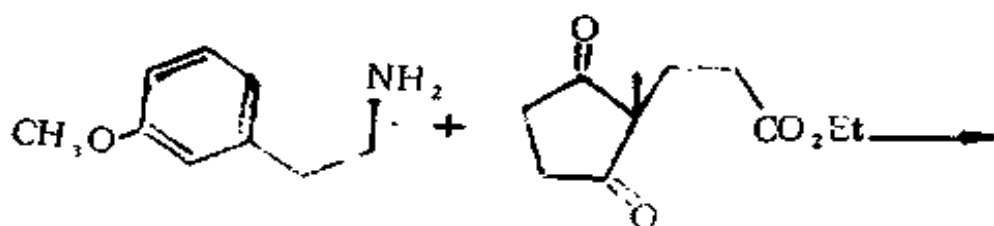


于是，做出下列的回推：

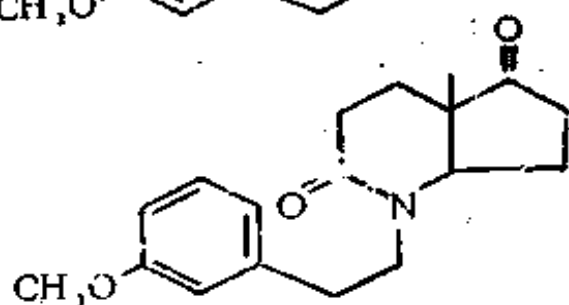




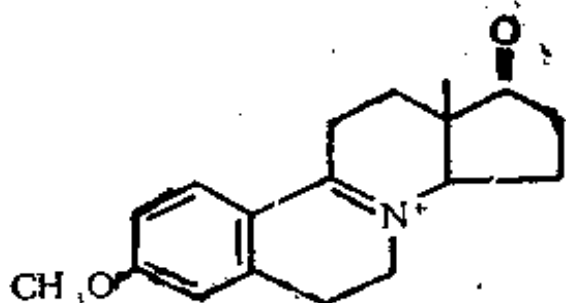
据此，以下列路线^[21]合成出目标分子：



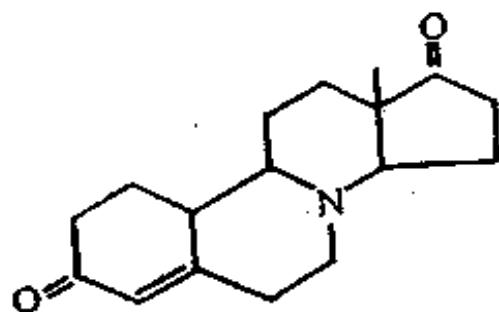
$\xrightarrow{\text{Pd/C, H}_2}$



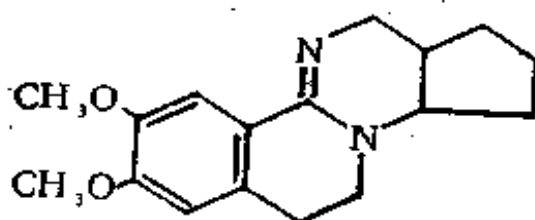
$\xrightarrow{\text{POCl}_3}$



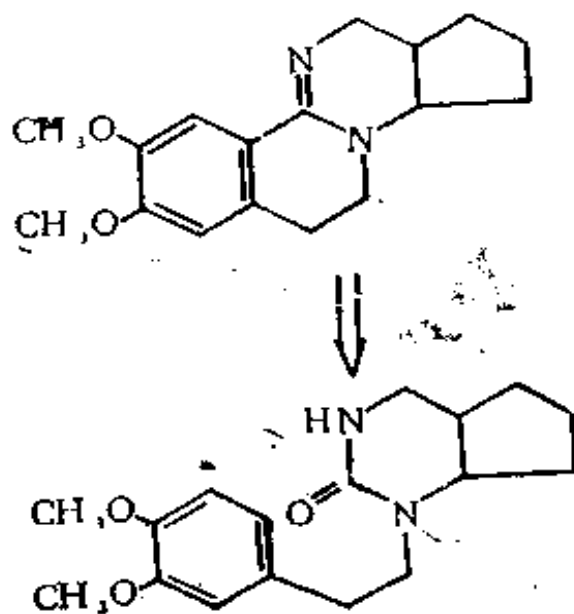
- (1) $(\text{CH}_2\text{OH})_3$
- (2) KBH_4
- (3) Li/NH_3
- (4) H^+

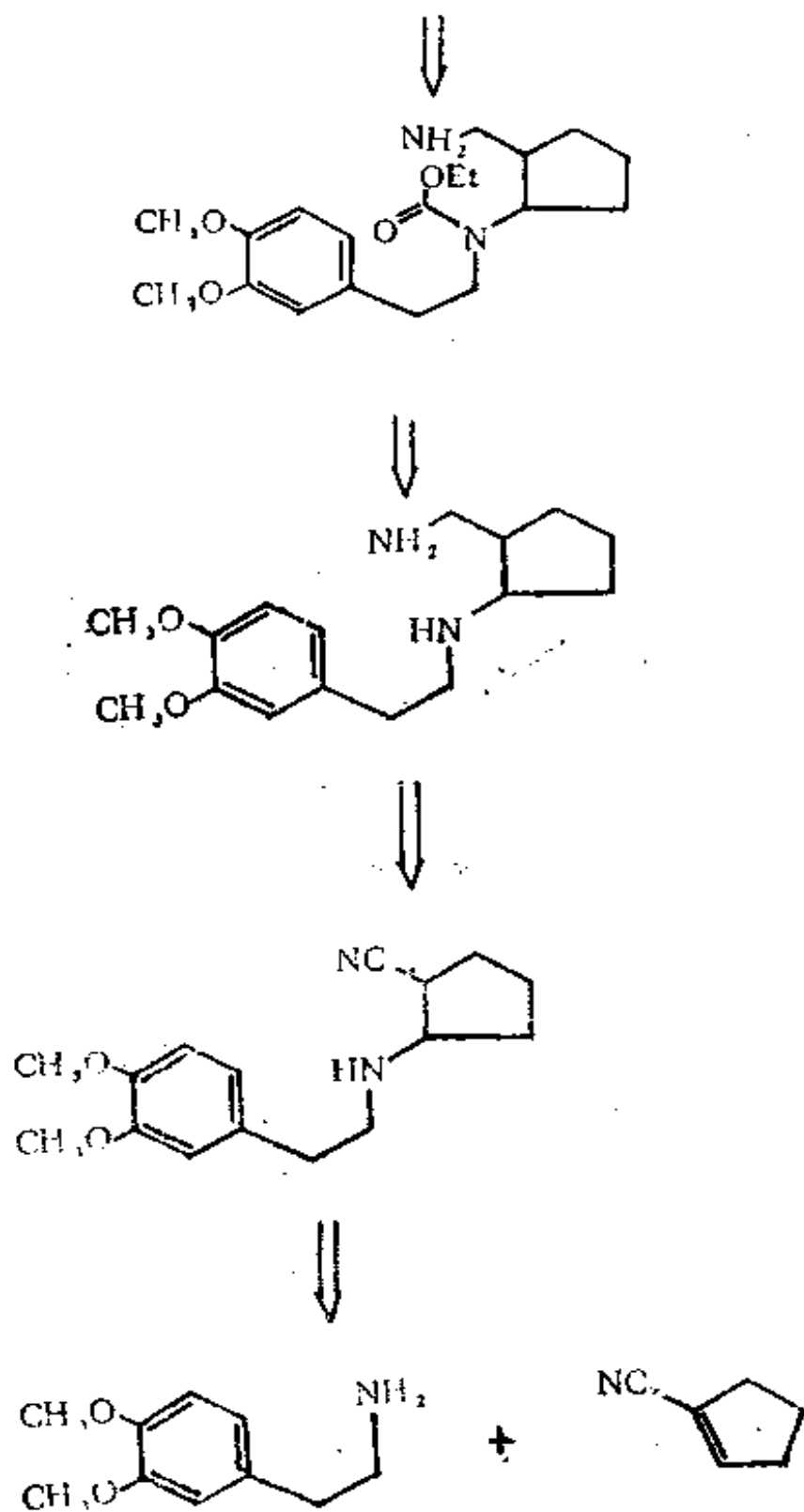


例 2

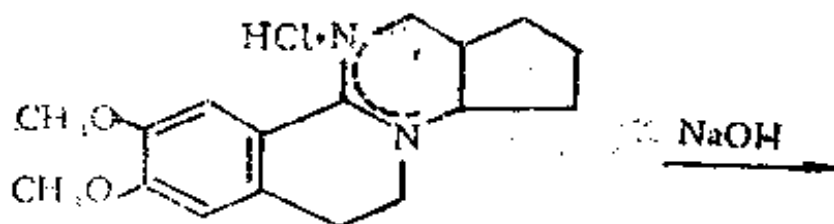
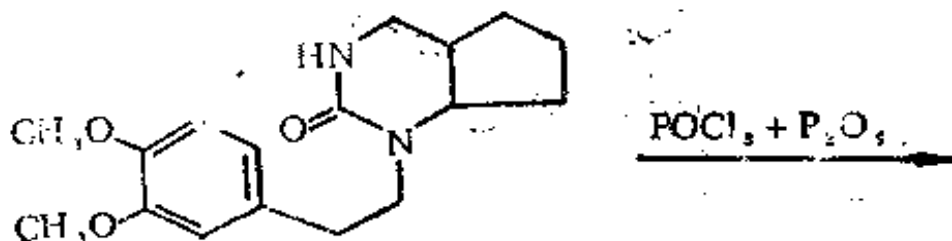
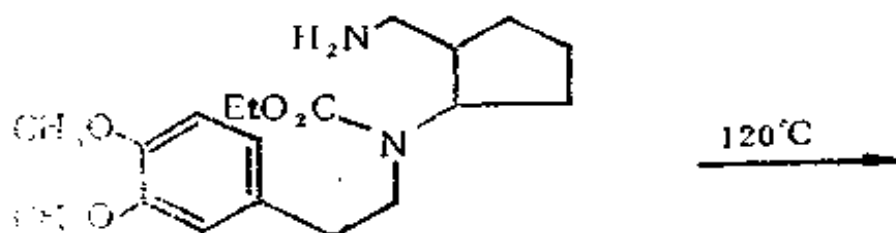
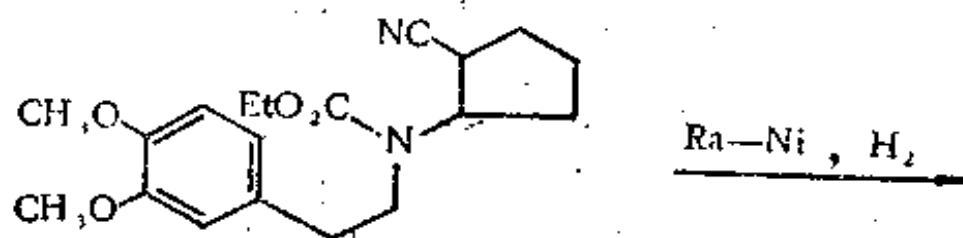
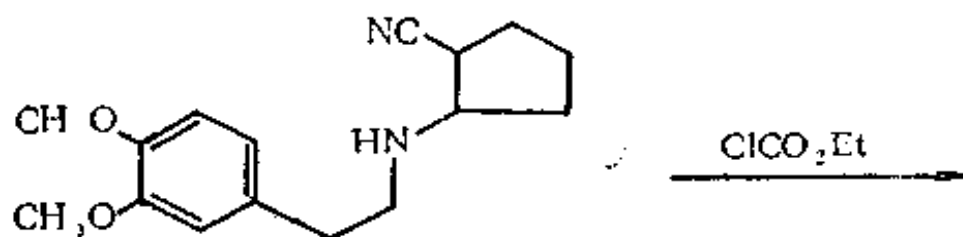
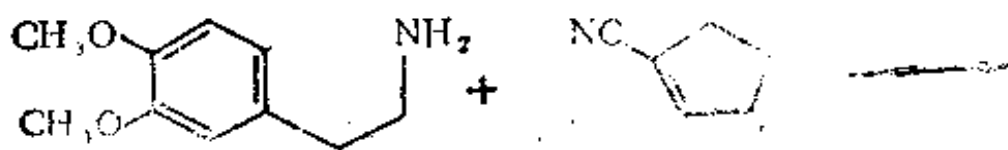


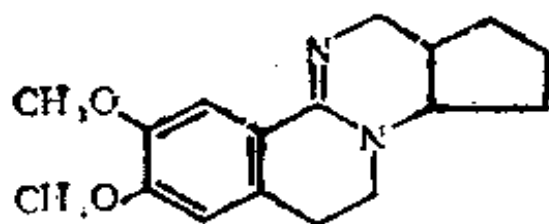
在由目标分子回推起始原料的过程中，也运用了上例的思路：



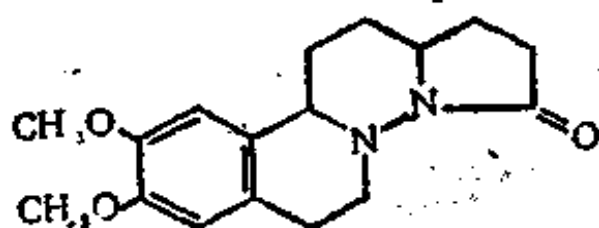


据此，可以下列路线^[22]合成出目标分子：

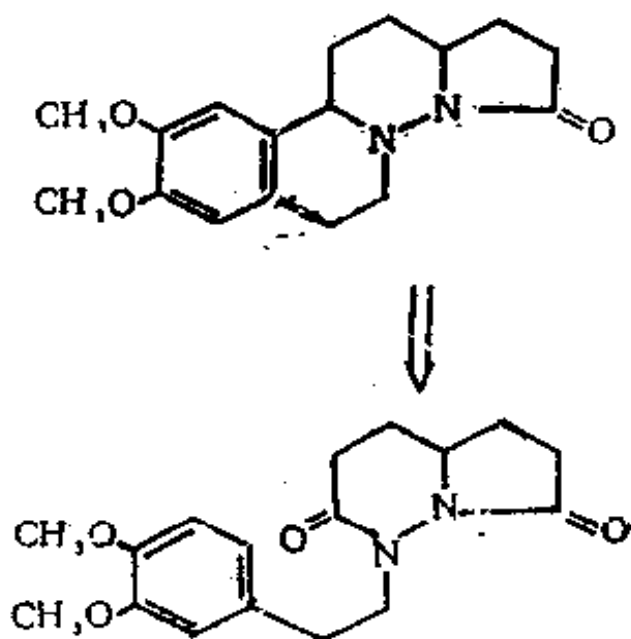


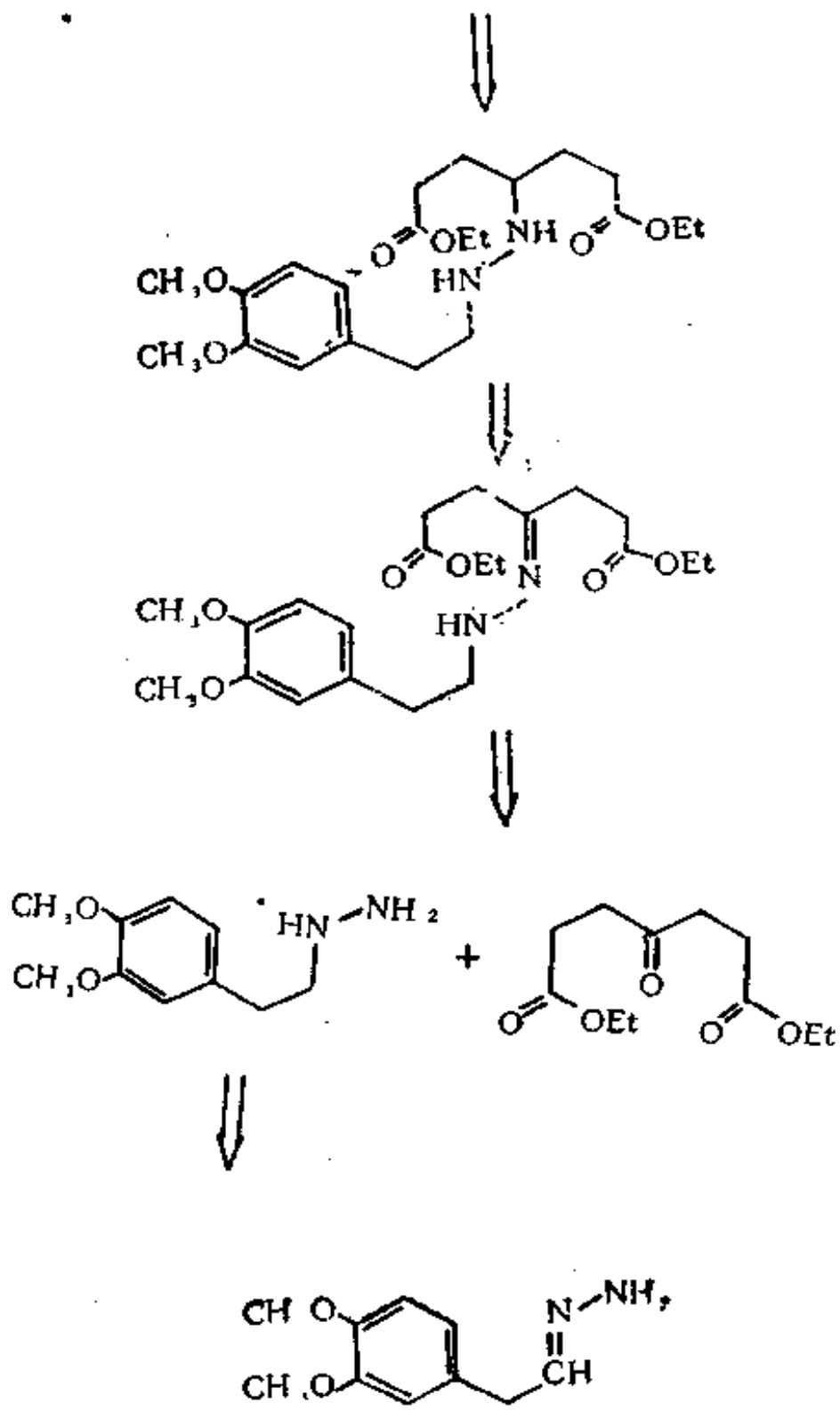


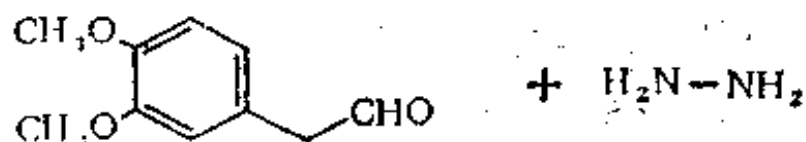
例 3



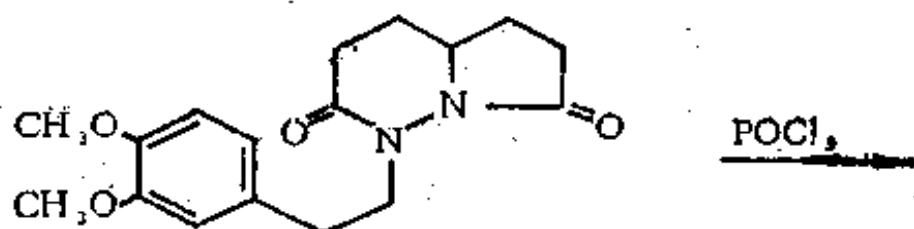
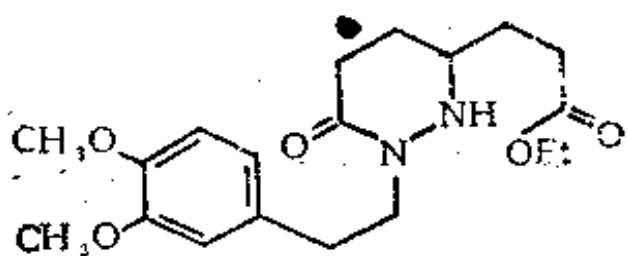
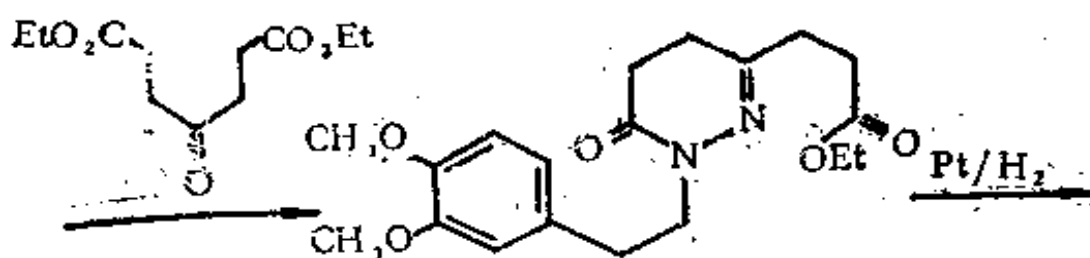
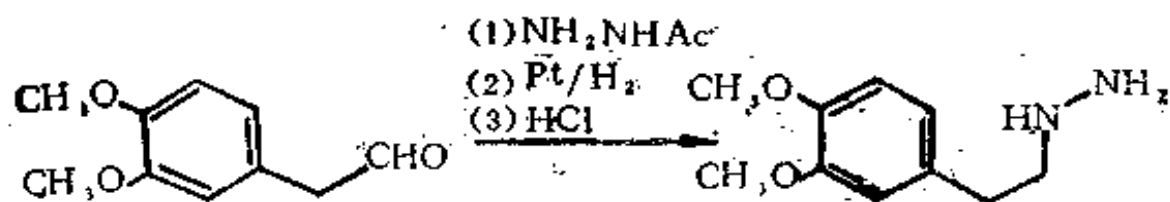
有了解决前面两个例子中化合物合成方法的经验，再来看回推本化合物的思路，就会感到“似曾相识”：

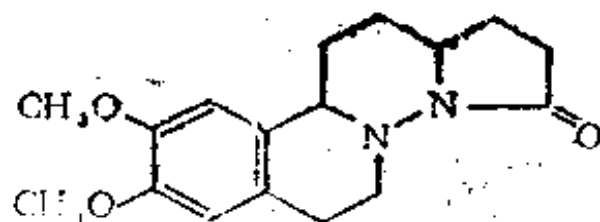
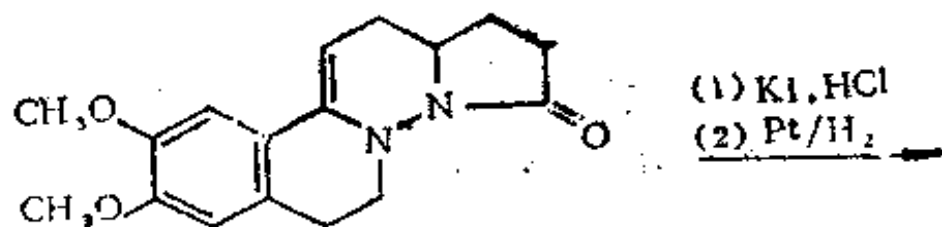






据此，可用下列路线^[23]完成目标分子的合成：





参 考 文 献

- [1] 李南强, 北京科技报, 第3版, 1985年11月29日。
- [2] Ireland, R. E., "Organic Synthesis", Prentice-Hall, 53 (1969).
- [3] 湖北医药工业, 1, 17 (1974).
- [4] 武汉第二制药厂, 普乐庆试制资料 (1974) .
- [5] Frey, H. M., J. Am. Chem. Soc., 79, 1259 (1957).
- [6] Stork, G., and Ficini, T., J. Am. chem. Soc., 83, 4678 (1961).
- [7] Linstead, R. P., and Ryaon, H. N., J. Chem. Soc., 1995 (1934).
- [8] Simmons, H. E., and Smith, R. D., J. Am Chem. Soc., 80, 5323 (1958); 81, 4256 (1959).
- [9] Smith, R. D., and Simmons, H. E., Org. Syn., 41, 72 (1961).
- [10] Simmons, H. E., et al, J. Am. Chem. Soc., 86, 1337; 1347 (1964).
- [11] Simmons, H. E., et al, Org. Reactions, 20, 1 (1973).
- [12] Carruthers, W., "Some Modern Methods of Organic Synthesis", 2nd ed., Cambridge Univ. Press, 78 (1978).
- [13] Rawson, R. J., and Harrison, I. T., J. Org. Chem., 35, 2057 (1970).
- [14] Dauben, W. G., and Berezin, G. H., J.

- Am. Chem. Soc., 85, 468(1963).
- [15] House, H.O., "Modern Synthetic Reactions", 2nd ed., Benjamin, 145;190(1972).
- [16] Carruthers, W., "Some Modern Methods of Organic Synthesis," 2nd ed., Cambridge Univ. Press, 443;449(1978).
- [17] 同书, 第22页.
- [18] Smith, L.J, and Rauault, G.F., J. Am. Chem. Soc, 65, 633(1943) .
- [19] Johnson, W.S., Shulman,S.,Williamson K. L., and Pappo, R., J. Org.Chem., 2 2015(1962).
- [20] 俞凌羽中, "有机化学中的人名反应" 科学出版社, 190(1984).
- [21] Lakhvich, F.A., Lis, L.G., and Akhrem, A. A. , Russian Chemical Reviews, 53(6), 582(1984).
- [22] 同刊, 53(6), 598(1984).
- [23] 同刊, 53(6), 599(1984).

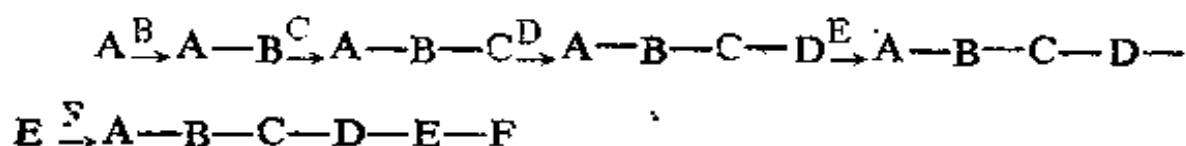
第七章 分子的装配和路线 中反应的安排

第一节 分子的装配

要将A, B, C, D, E, F等单元装配成按A—B—C—D—E—F顺序排列的分子, 有下列两种方法可供选用: (1)

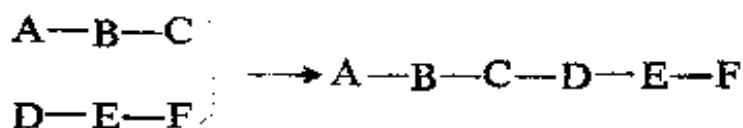
1. 连续法 (Sequential Method)

此法也称线性法 (Linear Method) 它将所有单元按照它们在分子中的排列顺序, 逐一装配成为分子:



2. 平行法 (Parallel Method)

此法也称汇合法 (Convergent Method) 它按在分子中的排列顺序, 先分别将若干单元装配成几个碎片, 再将这些碎片装配成分子。其中最好的一种选择, 是使装配成的几个碎片具有近乎相等的重量。



此时, A—B—C和D—E—F的装配仍需用“连续法”。

这两种装配方法产生的效果不同之处在于:

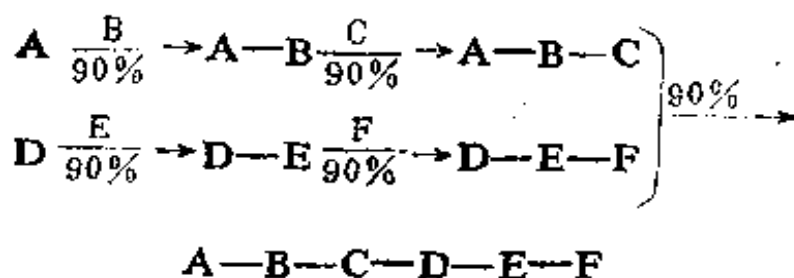
(1) 假定每步反应的收率 (或平均收率) 为90%。如采用“连续法”, 总收率将是 $(0.90)^5 = 0.59$ (或59%)。由下表可以看出, 随合成的步骤增多, 总收率就会迅速下

降，并且每步反应收率愈低，这种下降趋势就愈严重。

总收率与合成步骤的关系

每步收率(%)	总收率 (%)		
	5步	10步	15步
90	59.2	35.4	21.1
70	16.8	2.8	0.5
50	3.1	0.1	0.003

如采用“平行-连续法”（即把前两种方法结合应用），



虽然同样是五个反应步骤，但由于其中只有三步是连续的，故总收率为 $(0.90)^3 \approx 0.73$ （或73%）。

由此可知，为提高总收率，就需减少连续步骤。一般路线短的合成采用“连续法”；路线长的合成则采用平行与连续相结合的方法。

（2）采用“平行-连续法”，即使有一个碎片的合成失败，尚无碍全局。若用“连续法”，情况就不同，随装配的程度增大，工作者的心情将愈来愈紧张，此时如有差错，将使前功尽弃。

（3）在采用“连续法”时，已引入的官能团都要经受随后每次装配时的反应条件，这样遭受损失的机会就多。在“平行-连续法”中，只有参与连续步骤的那个碎片中的官能团要经受随后装配时的反应条件，另一个不参与连续步骤

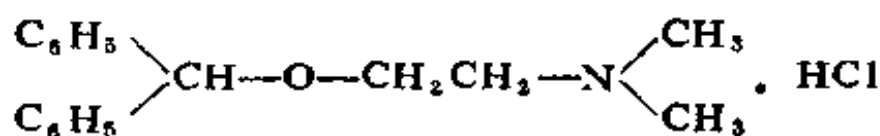
的碎片中的官能团，就不会遭受随后装配的影响，因此副产物产生的机会就要少些。

在“平行-连续法”中，最重要的一步反应是将两个碎片装配成分子的那步反应，要求它的收率要高。

——(4) 即便是只能用“连续法”装配的简单的A—B—C型化合物，也可以根据装配过程的先后，设计出一条以上的合成路线。

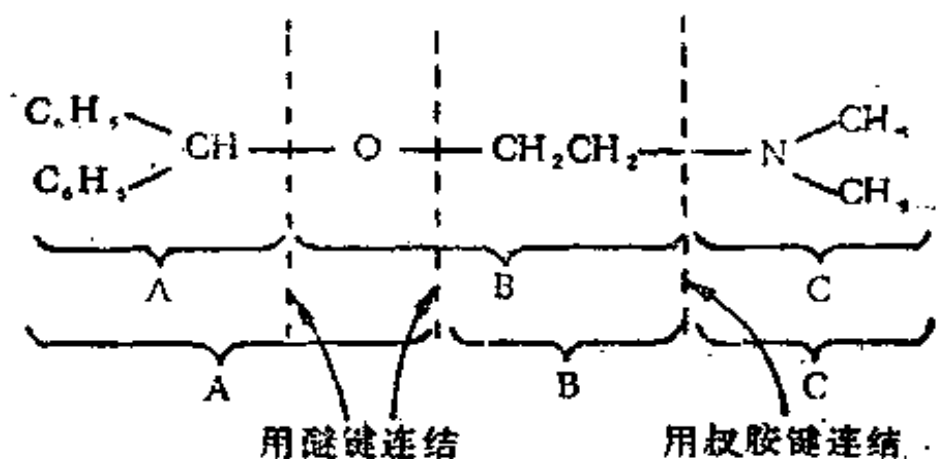
例如

关于抗过敏药物苯海拉明，在文献中就报导了三条合成路线^[2]：

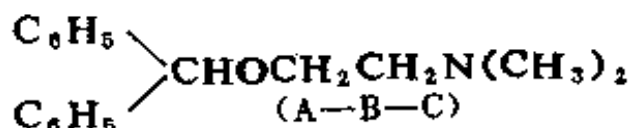
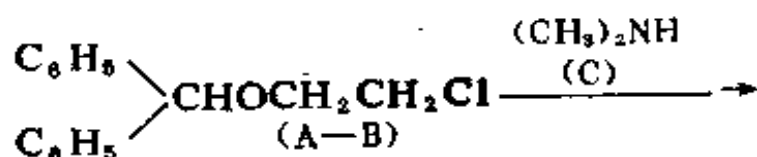
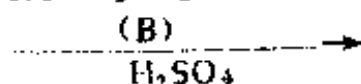
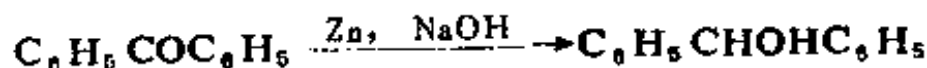
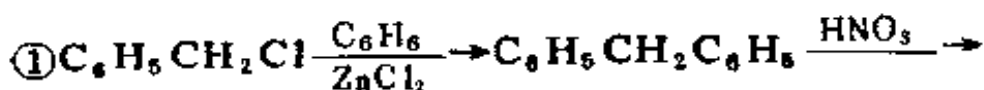


苯海拉明
(2-二苯甲氧乙基)二甲铵盐酸盐

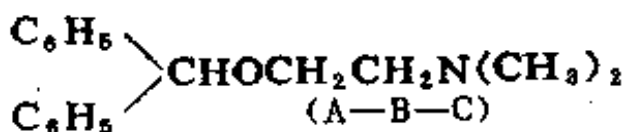
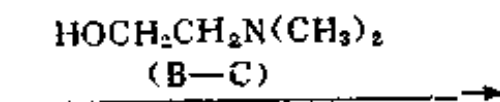
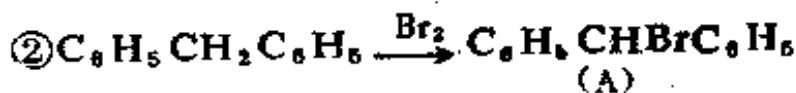
分析：



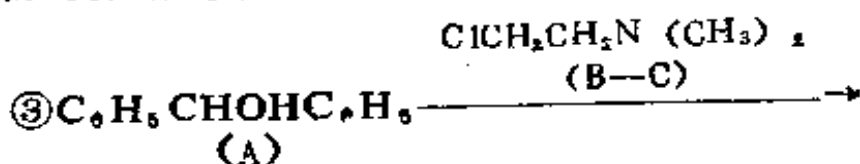
合成:

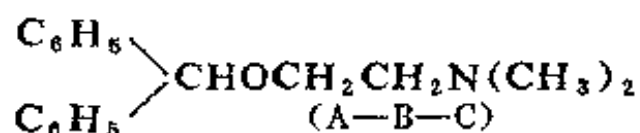


本路线装配的先后过程是 $\text{A} \xrightarrow{\text{B}} \text{A}-\text{B} \xrightarrow{\text{C}} \text{A}-\text{B}-\text{C}$, 也就是先形成醚键, 后形成叔胺键。



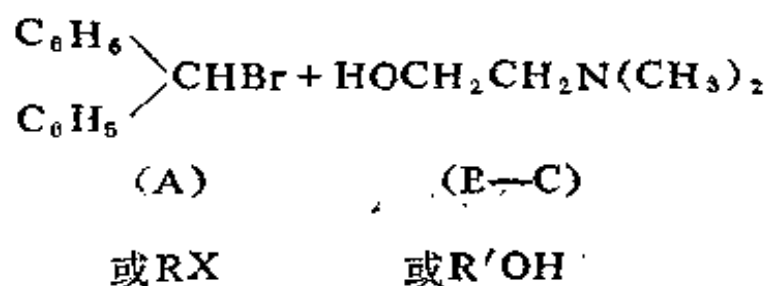
本路线装配的先后过程是 $\text{B} \xrightarrow{\text{C}} \text{B}-\text{C} \xrightarrow{\text{A}} \text{A}-\text{B}-\text{C}$, 也就是先形成叔胺键, 后形成醚键。



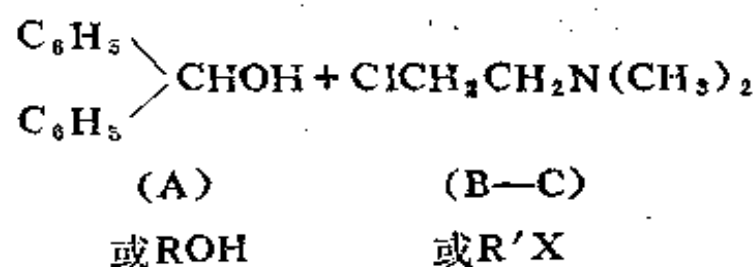


本路线装配的先后过程虽然仍是 $\text{B} \xrightarrow{\text{C}} \text{B—C} \xrightarrow{\text{A}} \text{A—B—C}$ ，但与路线2存在着下列的差别：

路线2：



路线3：



简单的A—B—C型化合物尚且如此，更何况较它为复杂的化合物，因此说路线设计工作是“广阔天地，大有可为”。

第二节 路线中反应的安排

关于路线中反应的安排，有下列几点需要指出：

(1) 在路线设计中，一般的原则是将价格高的原料安排在最后使用，因为在这之后再有什么反应，收率总要打折扣，成本必然提高。

(2) 将收率低的反应安排在合成路线的前部分或后部

分，其影响是不同的。固然，从数学的角度看，下列等号左边和右边的总收率是相等的，

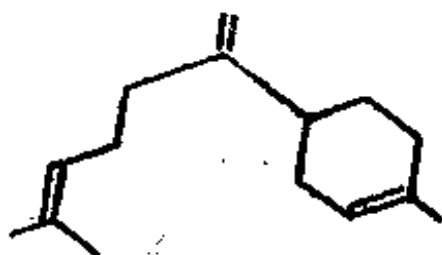
$$50\% \times 90\% \times 90\% = 90\% \times 90\% \times 50\%$$

但就成本核算来说，左边的安排顺序要低于右边的。因此，一般都尽可能将收率低的反应安排在前面，而将收率高的反应安排在后面。

(3) 路线中反应安排的前后次序很有讲究，适当的做法可以使前面的反应，能够为后面反应的发生起“开路”的作用。

例如

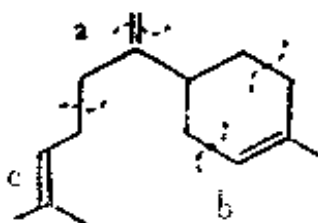
红没药烯



红没药烯

(Bisabolene)

的下列合成路线^[3]是个很好的例子。在设计中，分子中的三个双键分别用下列三个反应来构成：

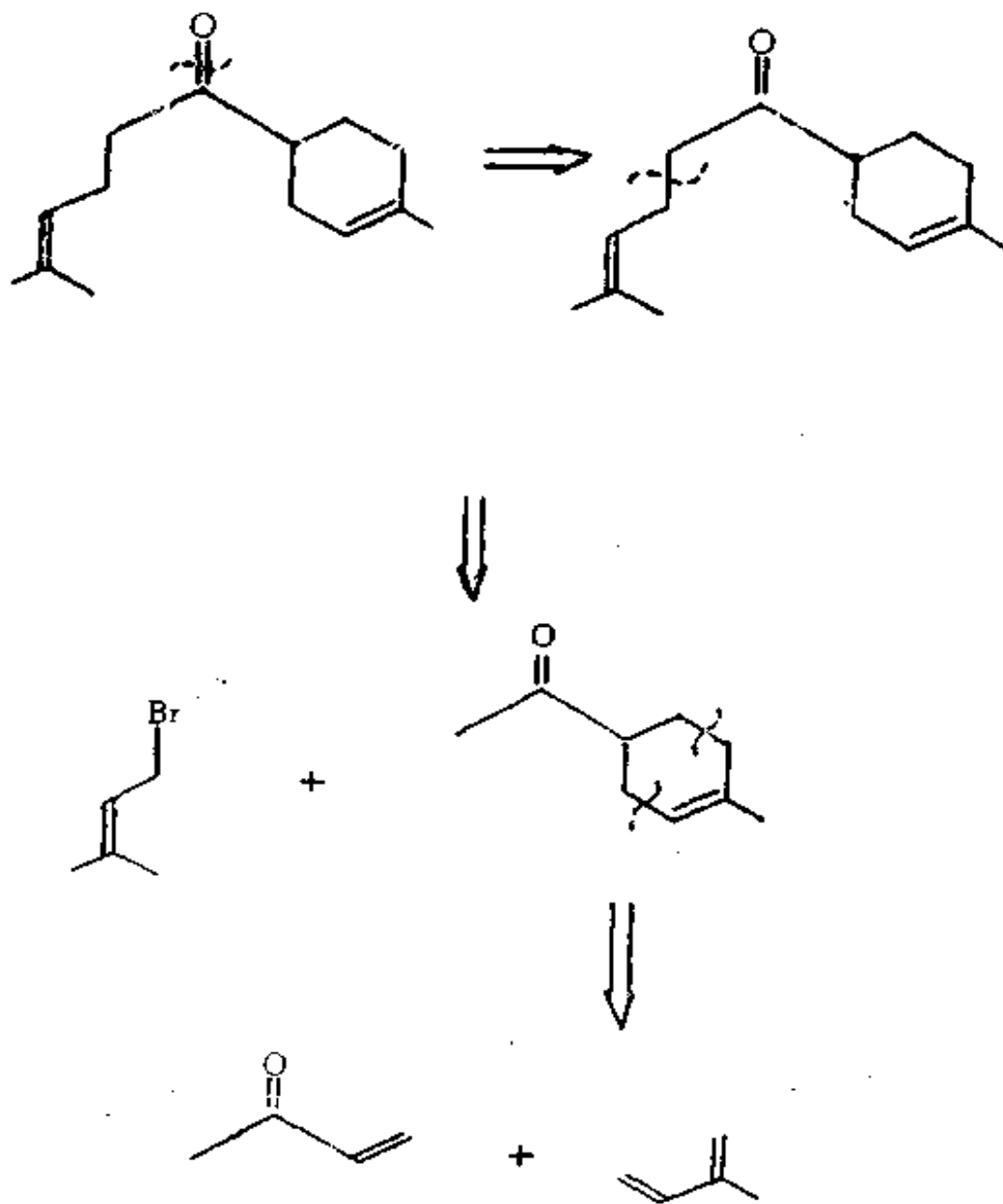


双键a用维蒂希反应构成，

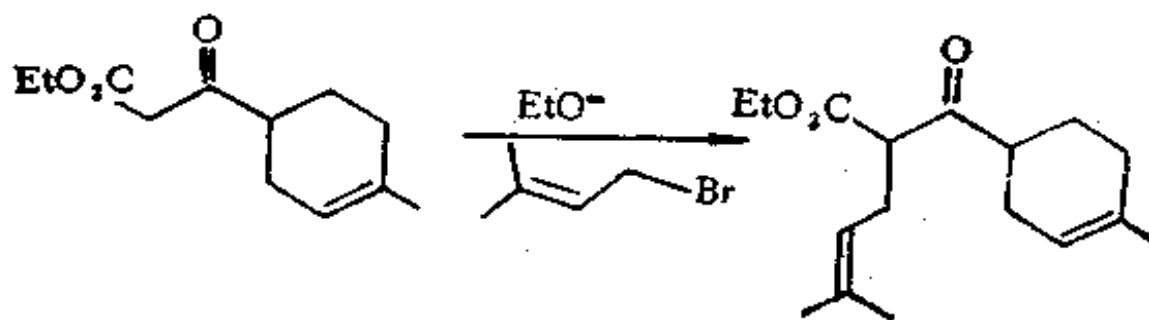
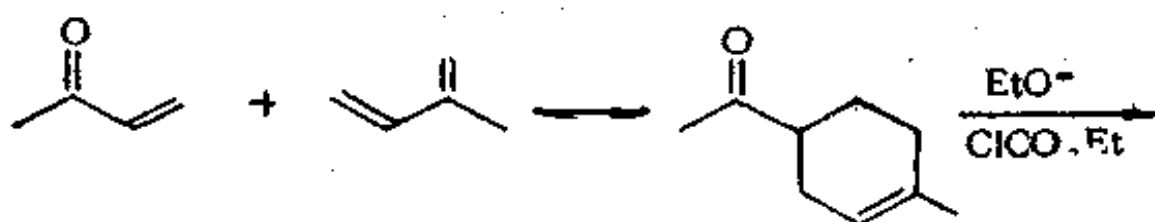
双键b用迪尔斯-阿尔德反应构成，

双键c是烷化反应试剂 $\text{Me}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{Br}$ 中的双键。

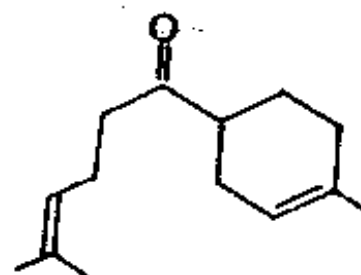
在安排反应时，作者巧妙地先抓双键a的形成，因而在该处回推出一个酮基，为原来缺少发生条件的b，c两个双键形成反应送去了“东风”。



合成

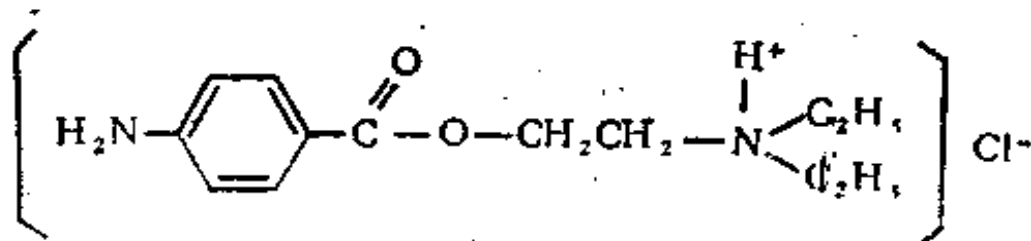


- (1) $\text{OH}^-/\text{H}_2\text{O}$
- (2) H^+, Δ
- (3) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$



(4) 有时仅仅将反应次序对调一下，就会得到良好的合成效果。

例如

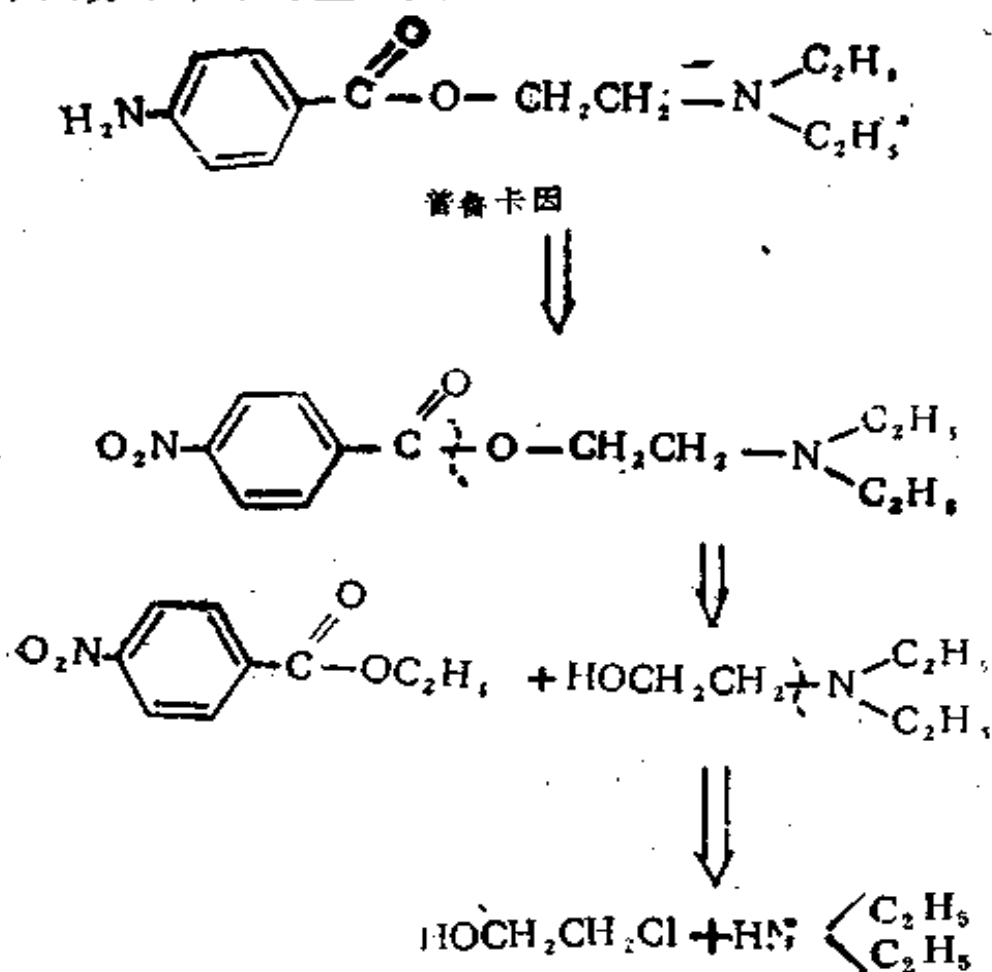


盐酸普鲁卡因

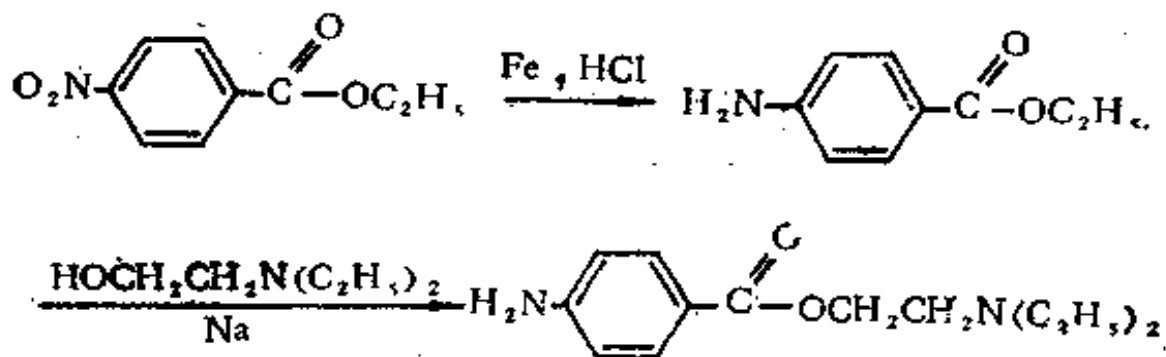
对-氨基苯甲酸-β-二乙胺基乙酯盐酸盐

局部麻醉药

普鲁卡因分子中苯环上的氨基显然是由硝基还原形成的：



一般原则是将价格高的原料安排在最后使用。二乙胺基乙醇的价格是原料中最高的，因此过去生产中采用的合成路线是先还原硝基，然后进行酯交换反应：



本法的优点是生产周期短，原料较易获得。缺点是：

(a) 还原反应收率不高（约75%）；

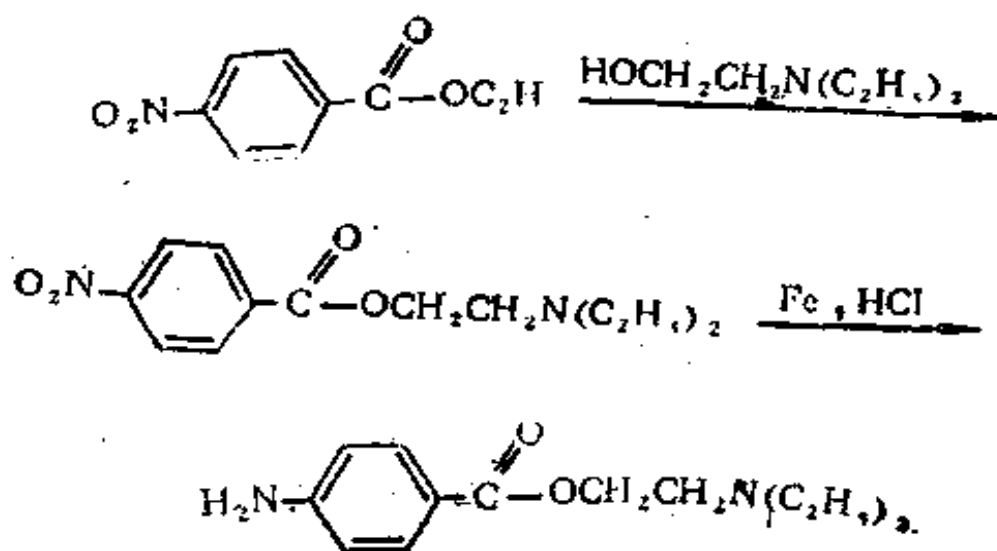
(b) 还原产物对-氨基苯甲酸乙酯不溶于水，与铁泥分离时需用有机溶剂提取，后处理操作复杂，设备也相应增加；

(c) 酯交换反应要用钠作催化剂，既贵又不安全；

(d) 为了防止氨基化合物在反应过程中被破坏，酯交换反应温度不宜过高，反应完毕后过量的氨基醇不能完全蒸出，结果使原料的消耗定额增高；

(e) 酯交换反应后生成的普鲁卡因中，如夹有对氨基苯甲酸乙酯，也很难分离除去（需用有机溶剂进行重结晶）。这些缺点的存在给这条合成路线带来的问题是：原料消耗定额高，产品质量不稳定，劳动生产率低，成本较高。

后来在实践中发现，只要将还原与酯交换二步反应的顺序对调一下，就基本上解决了上述的缺点。



本路线有下列的优点：

(a) 酯交换产物 (对-硝基苯甲酸- β -二乙胺基 乙酯) 与未作用的对-硝基苯甲酸乙酯很易分离 (加 6% 盐酸迄PH 达到 1 时, 生成物溶解, 而原料不溶;

(b) 酯交换反应时不用钠, 既安全又经济;

(c) 酯交换反应的转化率虽不高, 但原料都可回收套用, 所以消耗定额较低;

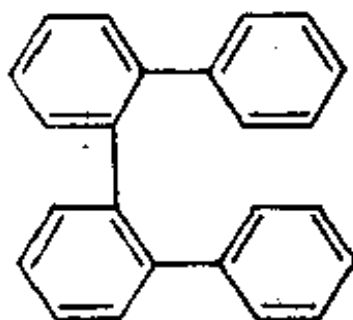
(d) 最后一步还原反应收率很高 (93%左右);

(e) 还原产物盐酸普鲁卡因易溶于水, 与铁泥很易分离。精制时可用水再结晶, 既安全又经济, 成品质量也很好。

总之, 将酯交换反应与还原反应的顺序对调后, 原来精制对氨基苯甲酸乙酯及普鲁卡因所需用的有机溶剂, 以及这些后处理与精制的设备都可省去, 因此改进后的合成路线较为优越。例如, 后处理比较方便, 设备要求较简单, 最后两步总收率可达76%以上。

(5) 下面的例子虽属少数, 但可从中得到有益的认识。

合成



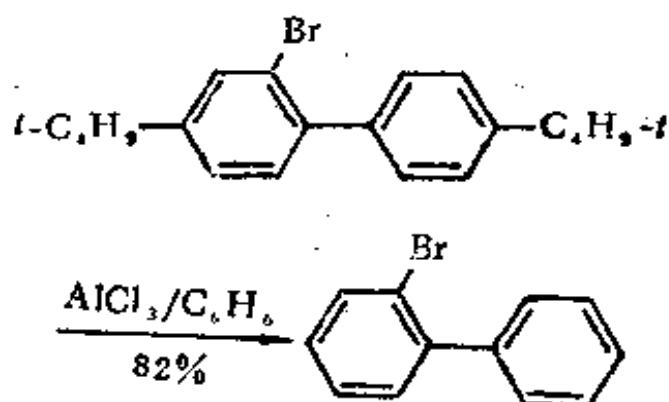
O-四联苯
(O-Quaterphenyl)

以 $t\text{-C}_4\text{H}_9\text{-C}_6\text{H}_4\text{-I-C}_6\text{H}_4\text{-C}_4\text{H}_9\text{-t}$ 为起始原料合成

0-四联苯时，需要经过两步反应：

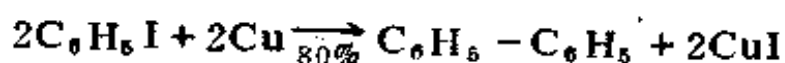
① 烷基转移作用 (Transalkylation)

从环上去掉叔丁基。例如：



② 乌尔曼联芳基合成法 (Ullmann Biaryl Synthesis)

将芳基偶联。例如：

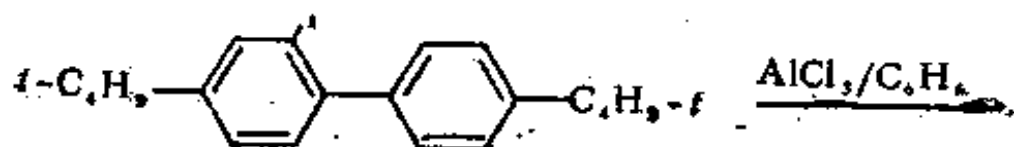


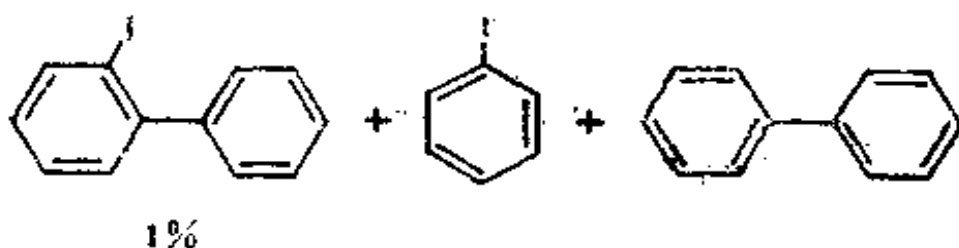
可以设计出两条路线：

第一条：去叔丁基，偶联；

第二条：偶联，去叔丁基。

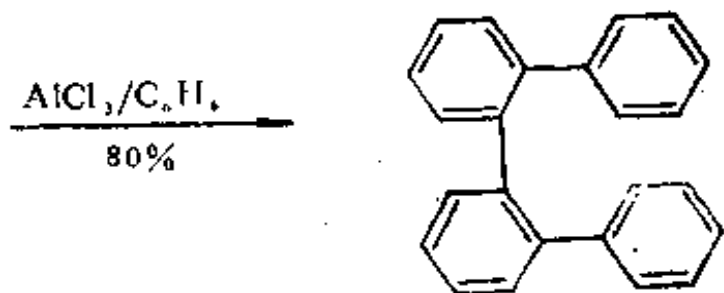
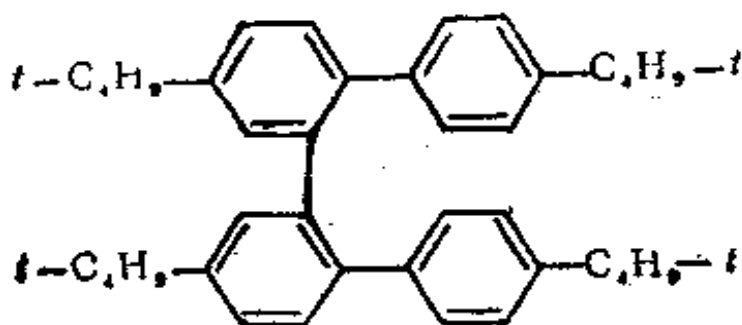
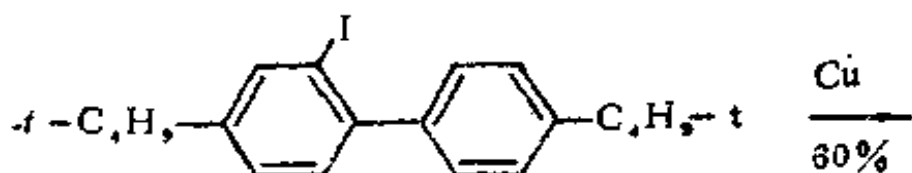
在实践中发现⁽⁴⁾，





反应中，烷基转移作用和碘原子转移作用 (Transiodination) 同时发生，这就意味第一条路线行不通。

第二条路线却获得成功：



这个例子告诉我们，在科研工作中要有坚韧不拔的精神，应该千方百计地想办法，不要轻易自认失败，这就是：莫轻道“山穷水尽”，且力争“柳暗花明”。

参 考 文 献

- [1] Velluz, L., Valls, J., and Mathieu, J.,
Angew. Chem. Int., Ed., 6, 788(1967).
Velluz, L., Ralls, J., and Nomine, G.,
Angew. Chem. Inf. Ed., 4, 198(1965).
- [2] 上海医药工业研究院技术情报站, 《有机药物合成手册》, 上海医药工业研究院, 1216(1976).
- [3] Vig ef al. , J. Indian Chem. Sod. , 43,
27(1966).
- [4] Tashiro, M., Synthesis, 933(1979).

第八章 控制反应使合成走向自由

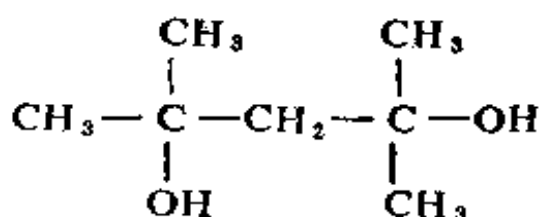
只有做到反应在控制下进行，才有可能实现预期的合成目的。对反应进行控制，目的有二：第一，促使反应在所作用分子的特定部位发生；第二，促使反应生成在三维空间有特定相互关系的原子团。本章讨论第一类内容。控制是通过控制因素实现的，它或是分子固有的，也可以是外加的。

杂官能化合物中，即使不同的官能团都能与同一试剂作用，但仍可利用它们之间活性的差异，控制试剂的用量，使活性较大的官能团起作用，而使活性较小的保持不变。差异就是矛盾。利用官能团间活性差异，就是“利用矛盾”这种斗争艺术在有机合成中的运用。

如果所希望起作用的官能团恰巧是其中活性较小的，那就需要从外面加入控制因素。即在合成过程中，在作用的分子中引入一个或一组原子，使其后的化学变化能够按照所要求的那样实现。为达到此目的，运用的手段是多种多样的，这就形成了合成艺术丰富多彩的内容^[1-3]。

第一节 官能团间活性的差异

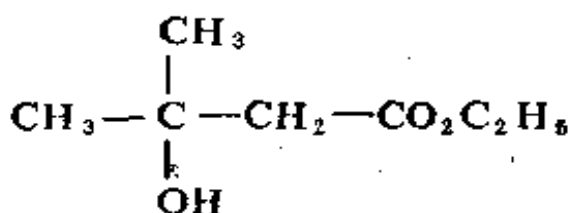
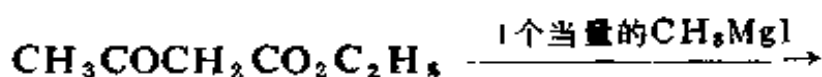
以乙酰乙酸乙酯和甲基碘化镁间的反应为例谈起。酮与酯都能与格氏试剂作用。当有足够量格氏试剂时，乙酰乙酸乙酯中的酮基与酯基都能够起反应：



但其司却存在着活性异差 当不同官能团与格氏试剂作用时，反应活性的强弱有着下列顺序：



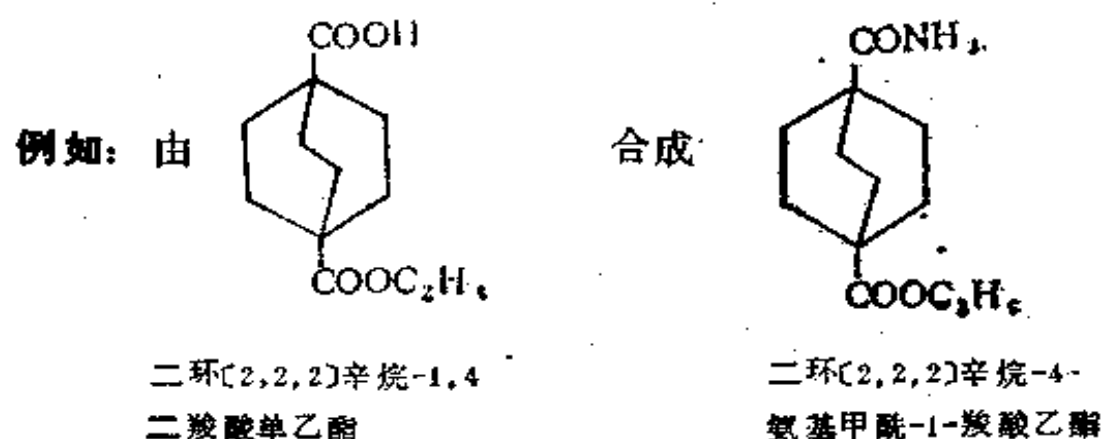
可以利用与格氏试剂的反应中，酮的反应性大大强于酯这一点，控制格氏试剂的用量，使乙酰乙酸乙酯中的酮基作用，而保持酯基不变。



上面合成所以能够取得成功，是由于工作在“顺其道而行之”，但要使合成走向自由，有时却需要“逆其道而行之”。当然此处所说的“逆”，只是表面上的，实质上还是“顺”，因为自然规律是不能违背的。但无论如何，这个“顺”已不同于前面那个“顺”。前者是“目的是顺，手法也是顺”，后者是“目的是逆，手法却是顺”，是在“为逆而顺”。

*本书中的当量即摩尔比。

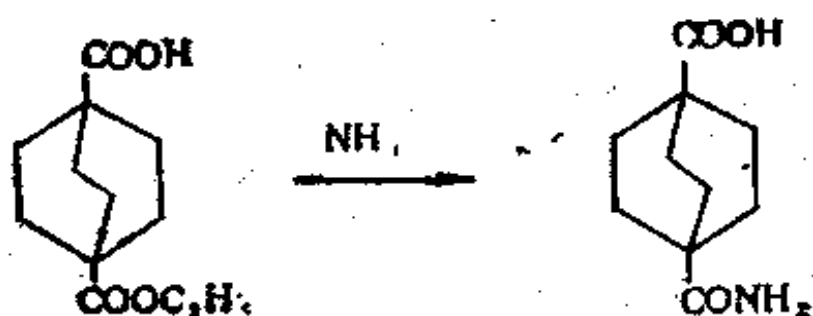
在某特定的反应条件下官能团间的活性顺序虽然是不变的,但合成所用起始分子中的官能团却是可变的,可以根据这个顺序变换原来的官能团,使本来不能达到的目的得以实现。



要完成这个转变,需要经过氨的酰化反应。下列化合物作为酰化剂,它们的反应性强弱有如下的顺序〔4〕:

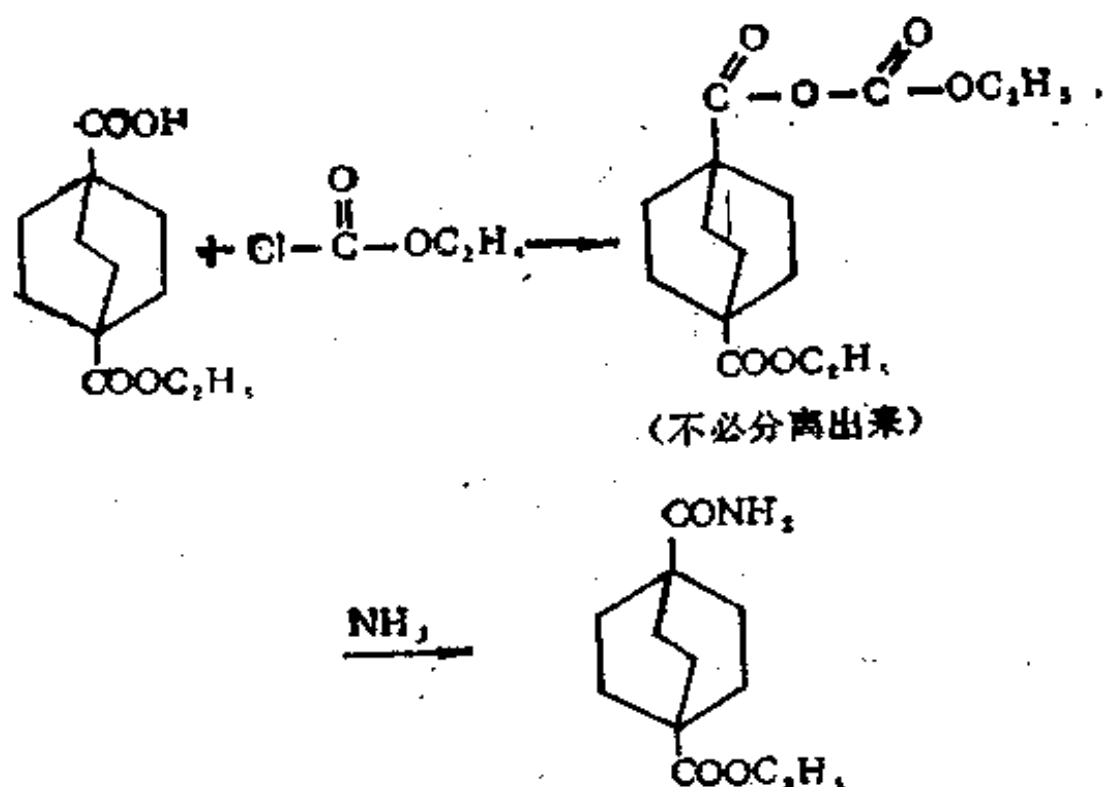


因此,不能使起始原料直接与氨作用,



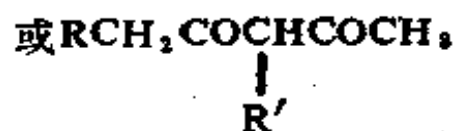
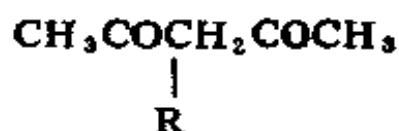
但可以将酰化能力较酯基为弱的羧基,先转变为强于酯基的

酰基，再与氨作用。

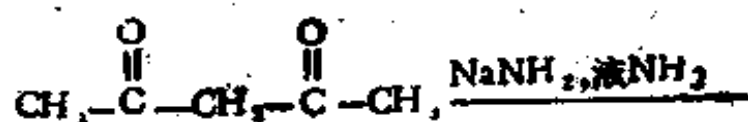


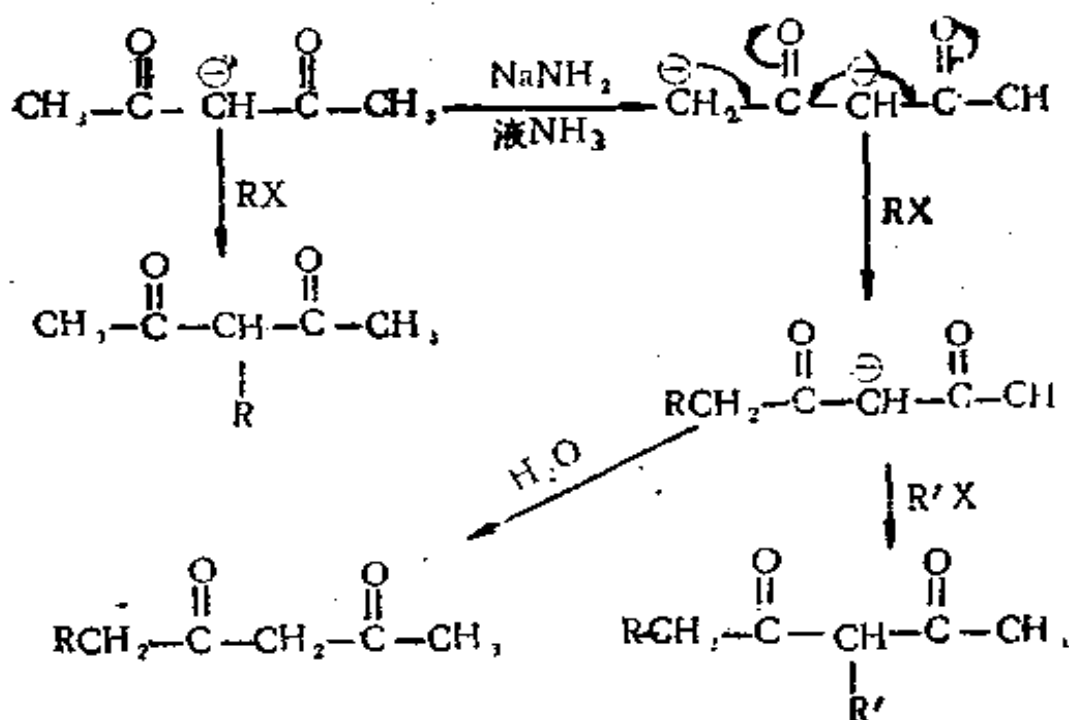
合成中不仅可以利用官能团间的活性差异，还可以利用由它们影响所产生分子其它部位的活性差异。

例如：由 $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{COCH}_3$ 合成



解：

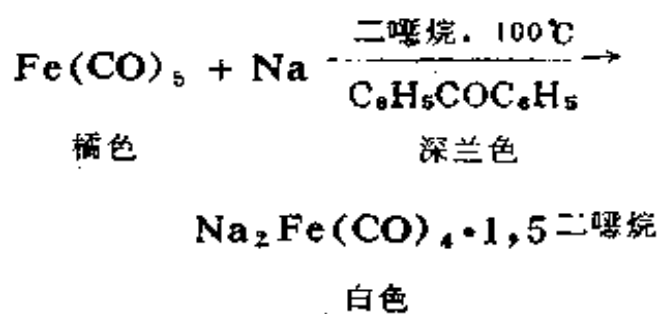




第二节 选择性试剂

试剂的选择性往往和它的反应活性相反，试剂愈活泼，选择性就愈差。但是，一个理想的试剂却应既有高的选择性，又有高的反应活性。

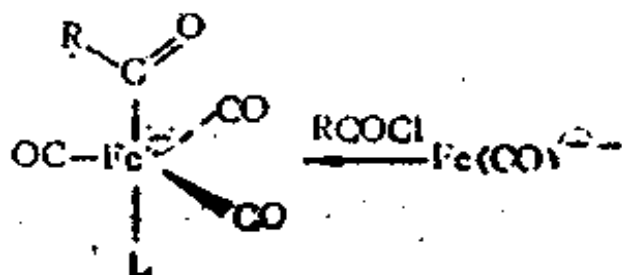
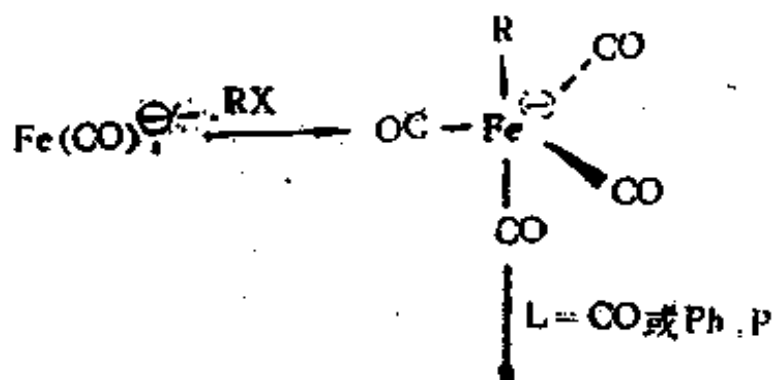
格氏试剂在合成中所以可贵，在于它能与绝大多数官能团反应。但在以杂官能化合物为反应物的合成中，格氏试剂的这种“不分青红皂白”的反应能力，却限制了它的应用。被Collman 誉为过渡金属的格氏试剂的四羰基铁酸钠 (Disodium tetracarbonyl ferrate)^[5]却只与卤化物或酰氯作用，而酮基、酯基、氰基等不受影响；因而在其间可以进行选择性反应。该试剂可以制备如下：

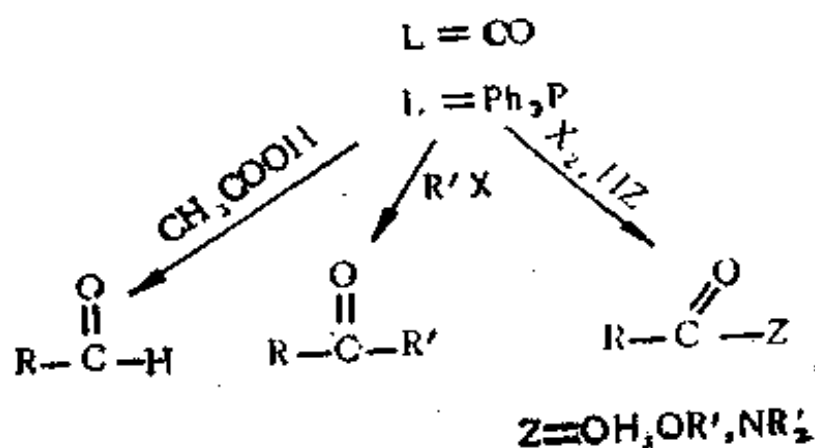


本法反应迅速，收率接近定量，并易按比率扩大生产。目前该试剂国外已有商品供应。

四羰基铁酸钠的不足之处在于它对氧的极端敏感性，在空气中容易自燃，这就严重地妨碍了它在工业上和实验室中应用规模的扩大。

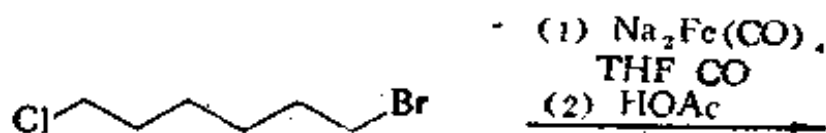
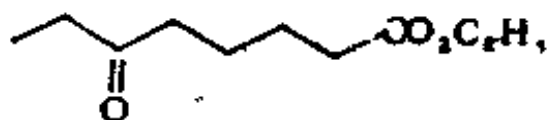
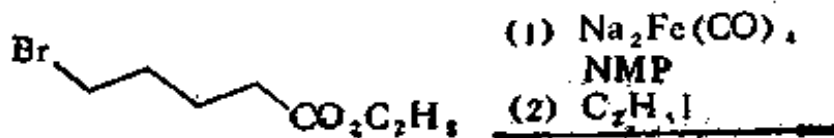
四羰基铁酸钠可以与卤化物或酰氯作用：

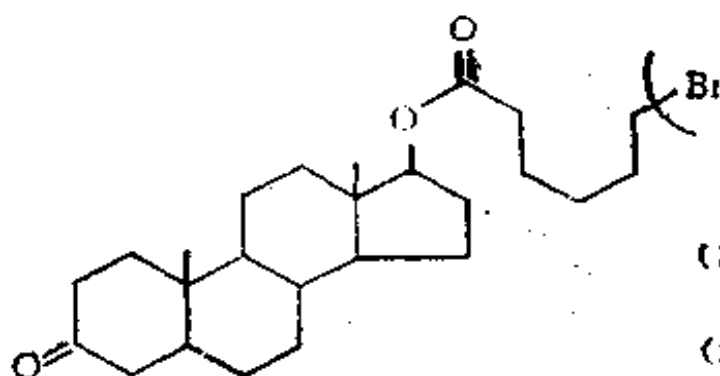




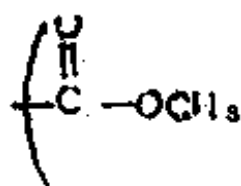
通过上列变化，就可以从卤化物或酰氯得到醛、酮、酸、酰胺等。这是很有希望的合成方法，因为条件温和，产率很高。

四羰基铁酸钠用作选择性试剂，可以举例如下：





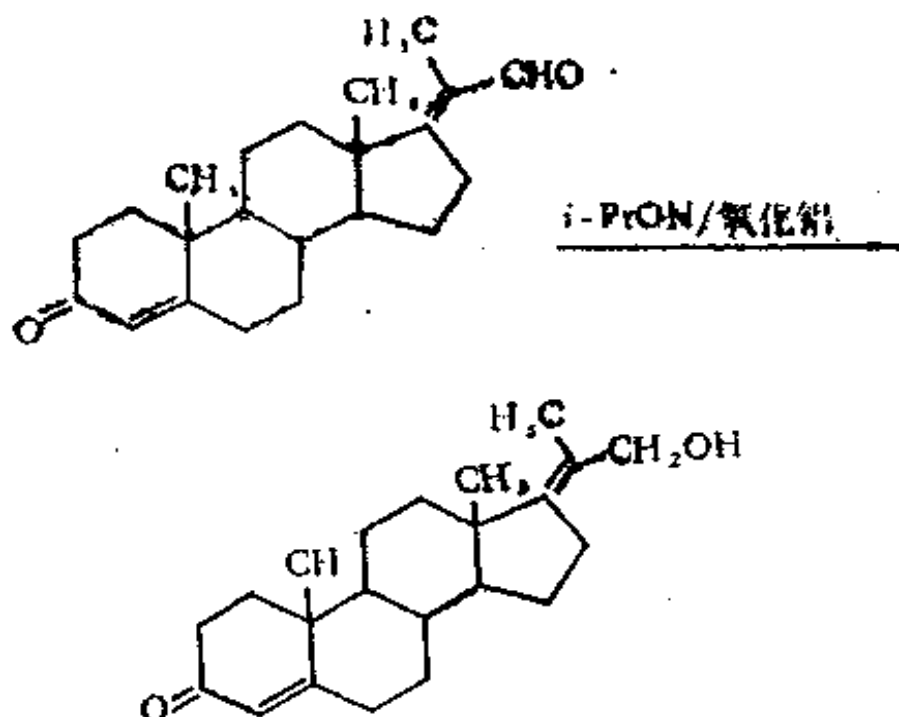
- (1) $\text{Na}_2\text{Fe}(\text{CO})_4$,
 THF, NMP
 (2) I_2 , CH_3OH



四羰基铁酸钠属于无载体的试剂 (Unsupported reagent)。下面谈到的另一个选择性试剂——*i*-PrOH/氧化铝 (*i*-PrOH/alumina) 则属于载体上的试剂 (Supported reagent)，它是将异丙醇吸附在经过活化处理 (在400℃真空干燥，除去绝大部分的水分) 的色谱分析用的中性氧化铝 (Woelm W-200) 上。

使用吸附在或嵌入不溶性无机载体上的试剂⁽⁶⁾，许多反应能够在温和的条件下迅速、干净和高收率地完成。当尝试用无载体的试剂去实现同样的反应时，则常常或者失败，或者导致混合产物的形成。

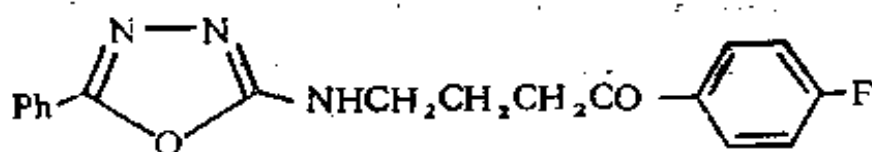
使用*i*-PrOH/氧化铝试剂，醛 (包括 α , β -烯醛) 能够顺利地被还原成伯醇，收率良好^[7,8]。在反应条件下，酯基、硝基、酰胺基、腈基、卤原子表现稳定。大多数的酮，或是还原很慢，或是不被还原。下面是二羰基化合物被选择还原的例子：



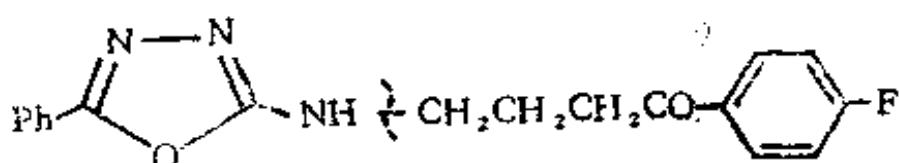
第三节 使反应中心靠近而发生桥连

在合乎立体化学要求的前提下，分子内的反应要比分子间的反应容易进行，这是因为反应中心在分子内比在分子间容易靠近，从而发生桥连 (Bridging)。因此，合成中有时将分子间的反应改变为分子内的反应，从而使原来不能发生的反应得以实现。

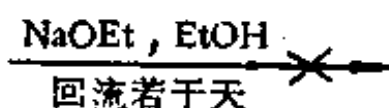
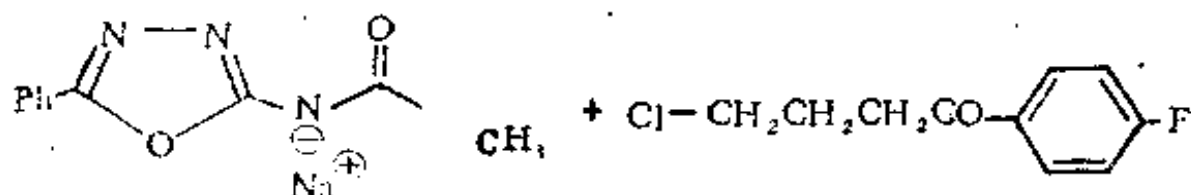
例如：合成^[9]



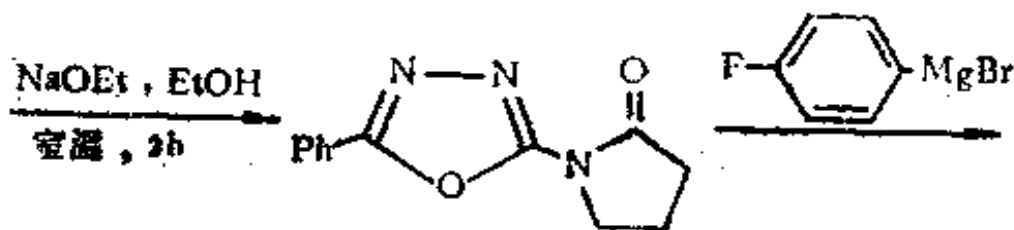
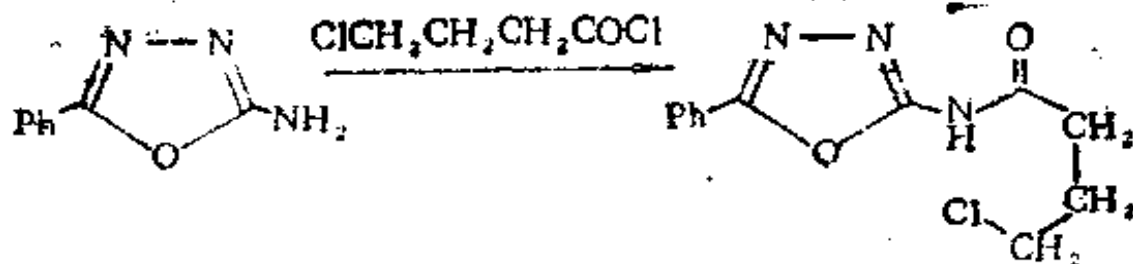
解：



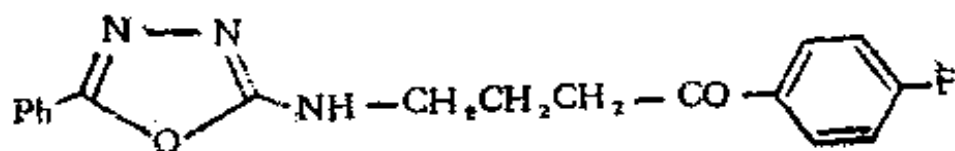
2-氨基-5-苯基-1,3,4-噁二唑的氨基只有弱的碱性。它的酰胺形成的钠盐，虽可用硫酸二甲酯甲基化^[10]，但却不能发生下列的反应：



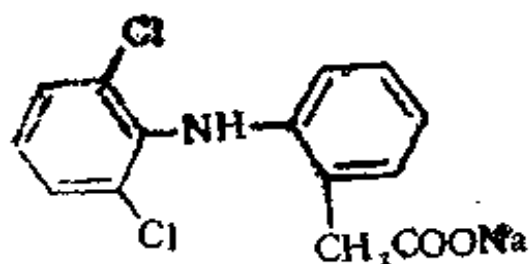
于是变分子间的反应为分子内的反应，使能发生所要求的键合：



通过桥连形成C—N键

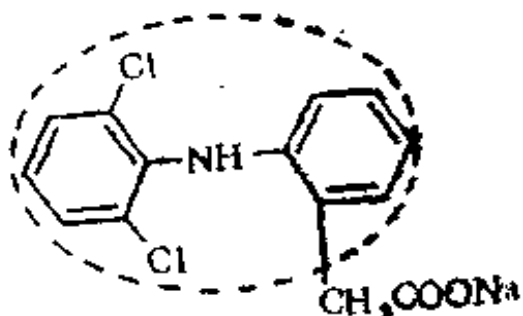


又如:



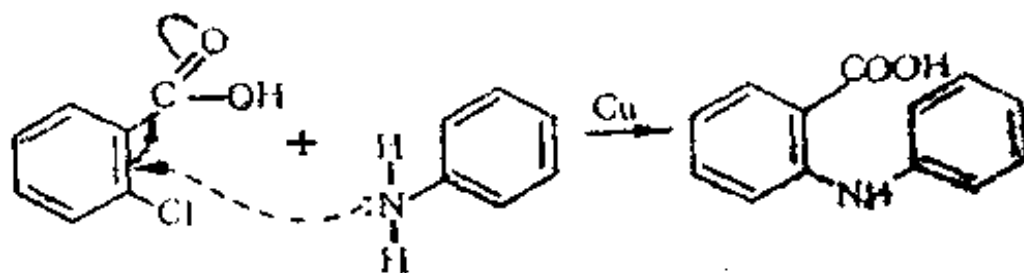
双氯灭痛: 双氯灭酸
强效消炎镇痛药

目标分子中用虚线划出的部分



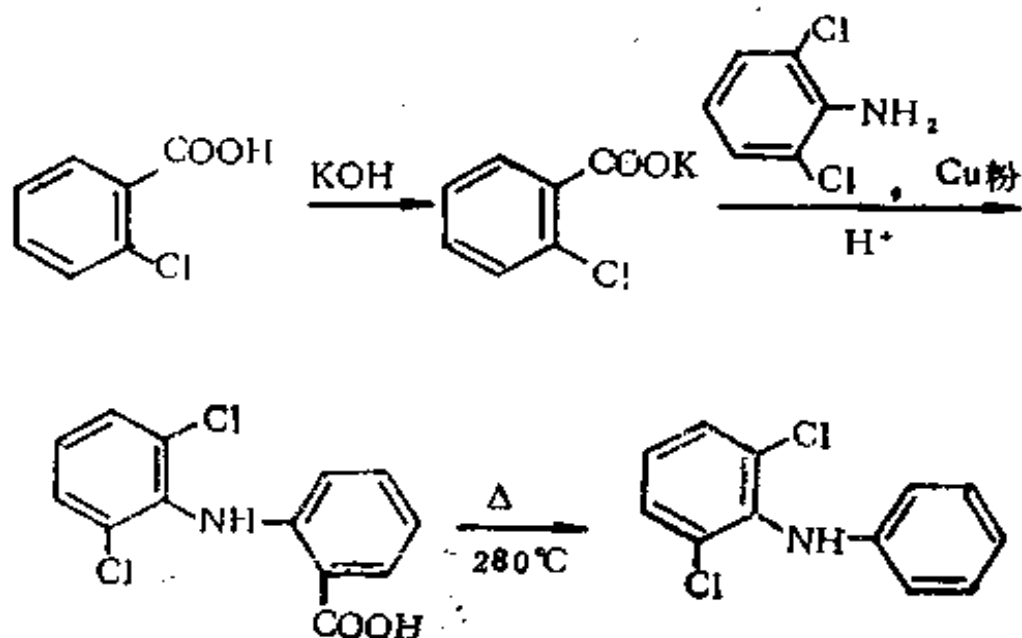
可以利用下列两个反应来构成:

① 乌尔曼N-苯基邻氨基苯甲酸合成反应

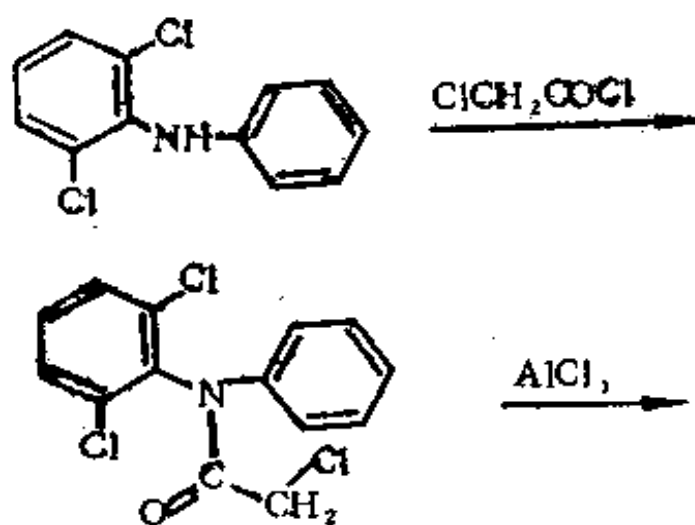


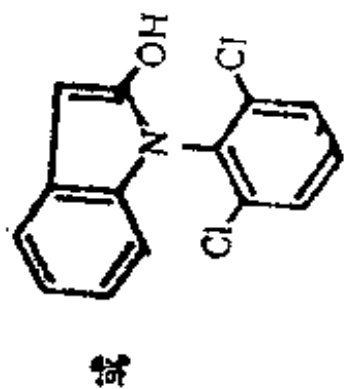
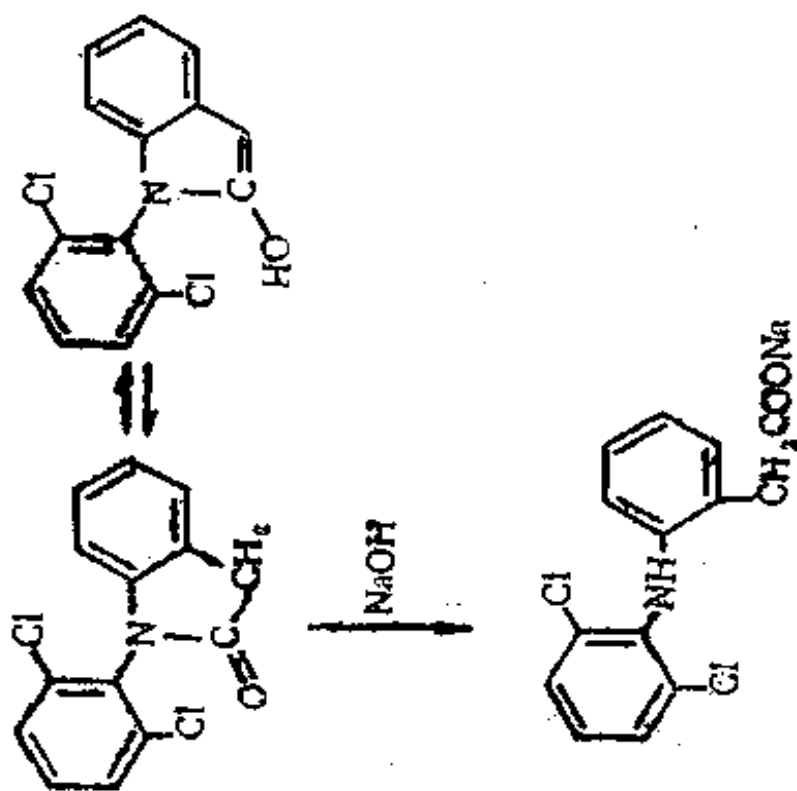
②芳族羧酸中，当在羧基的邻位或对位有氨基或羟基存在时，就有利于脱羧反应的发生^[11]。

于是进行了下列的合成^[12]，



环上羧甲基的引入，如采用分子间的反应，势必产生位置异构体，只有改用分子内的反应，方才能够避免这个缺点：





1-(2,6-二氯苯基)-5-羟基吲哚

双氯灭痛

第四节 闭塞基

叔丁基是常用的闭塞基 (Blocking group)，这是利用它具备的下列特点：

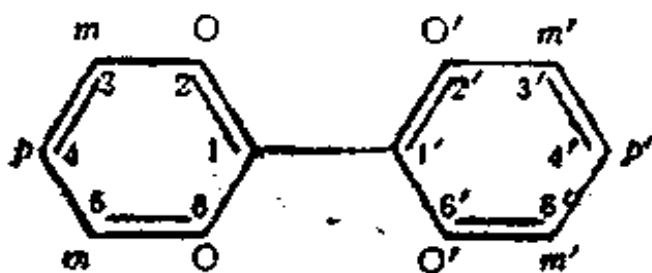
(1) 叔丁基体积庞大，具有一定的空间位阻效应 (Steric hindrance effect)，不仅可以闭塞它所在的部位，还能旁及其左右两侧。

(2) 叔丁基易于从环上去掉，而不致扰及环上的其它取代基。常用的方法是将含有叔丁基的化合物，在苯中与三氯化铝或溶于硝基甲烷中的三氯化铝共热 (前者是较强的催化剂)，使之发生烷基转移作用 (Transalkylation) [13]，结果叔丁基由原来化合物的芳环上移到苯环上。除此，叔丁基的除去还可用热解等方法。

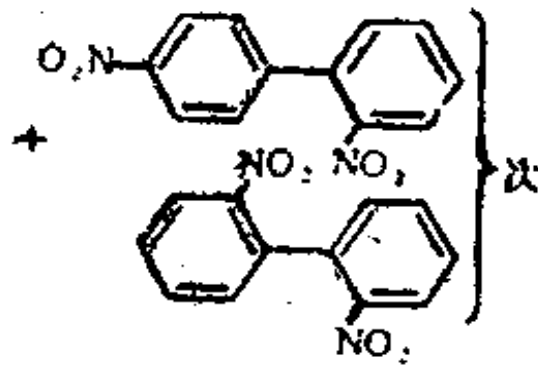
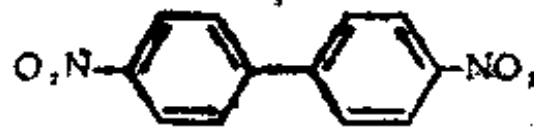
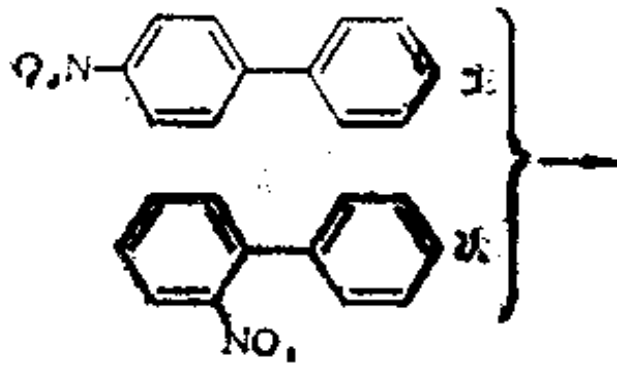
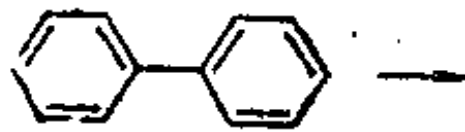
下面介绍叔丁基作为闭塞基在合成中的应用。

(1) 2-位取代的联苯化合物的制备 [14,15]

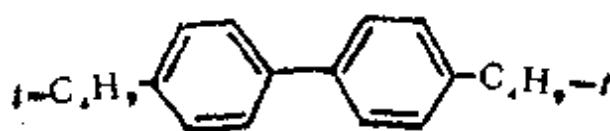
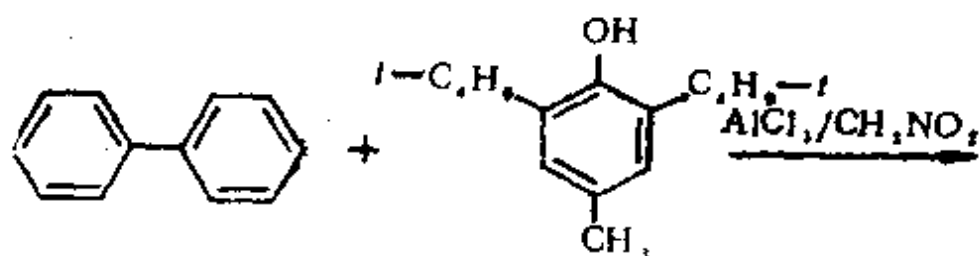
首先谈谈联苯的取代。



联苯能够起苯的亲电取代反应。取代时，第一个基主要进入环的4-位，其次为2-位；不论这个基是供电子性的，还是吸电子性的，第二个基主要进入尚未取代那个环的4-位，其次为2-位。例如硝化时：

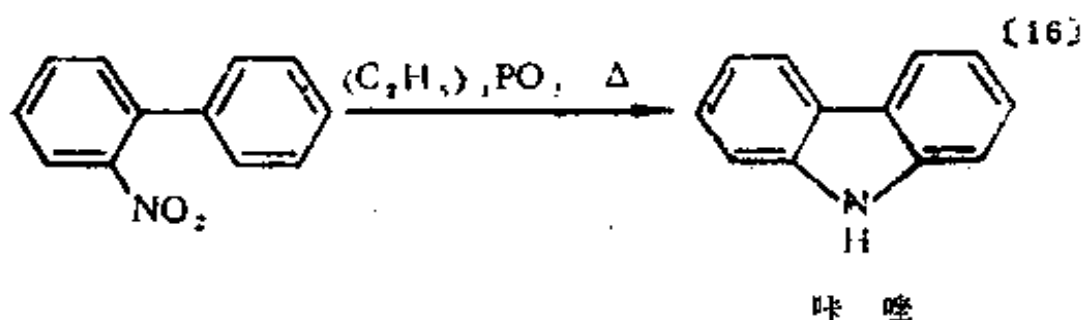


因此，当要制备在2-位取代的联苯化合物时，需要先将4-位闭塞。

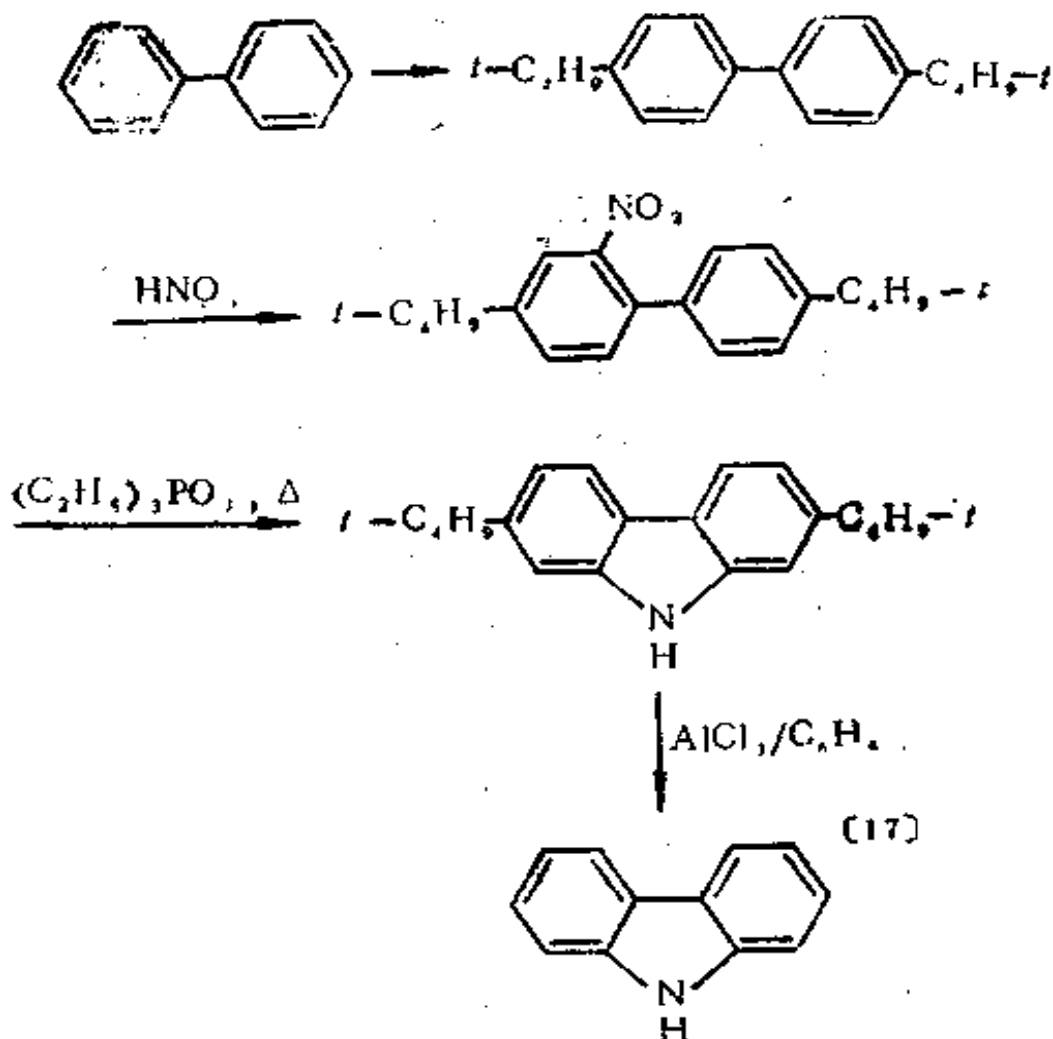


然后从4,4'-二叔丁基联苯出发，制备在2-位及2,2'-位取代的联苯化合物：

(2) 咪唑化合物的制备

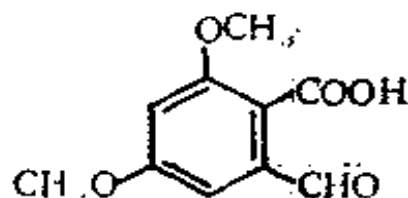


这个合成方法的缺点是，所用原料2-硝基联苯系联苯硝化时的次要产物。因此，更好的办法是先将联苯的两个对位闭塞起来，然后再进行硝化：



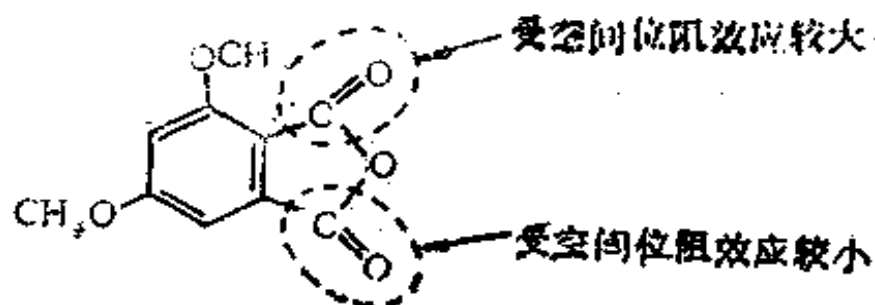
闭塞基的使用将空间位阻效应发挥至极度。还应该看到，一定程度的空间位阻效应在合成中也是可以利用的。

例如：合成^[18]

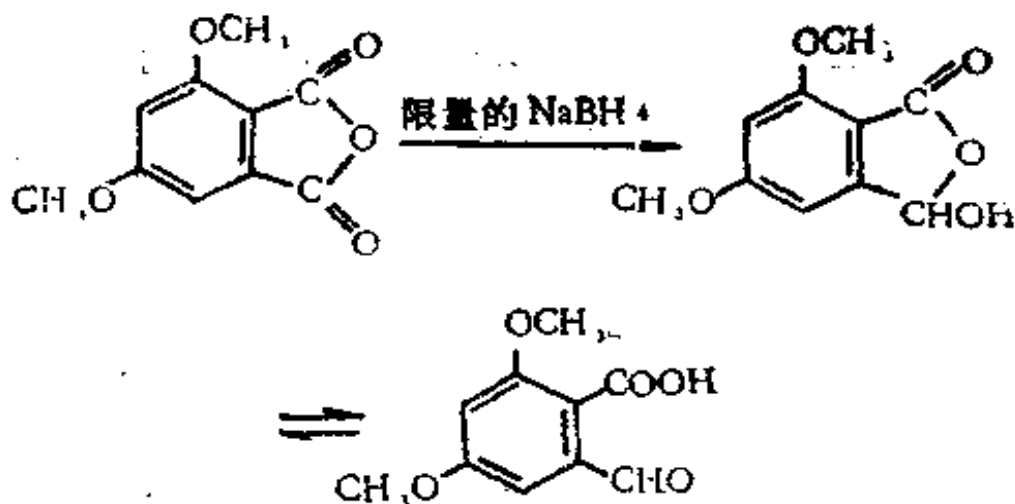


4,6-二甲氧基苯醛酸

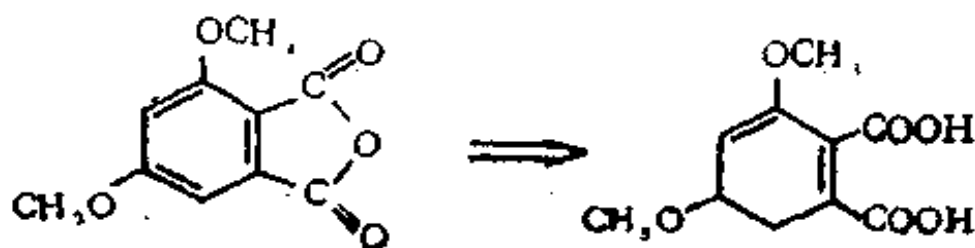
目标分子可以由部分还原相应的苯酐来合成：



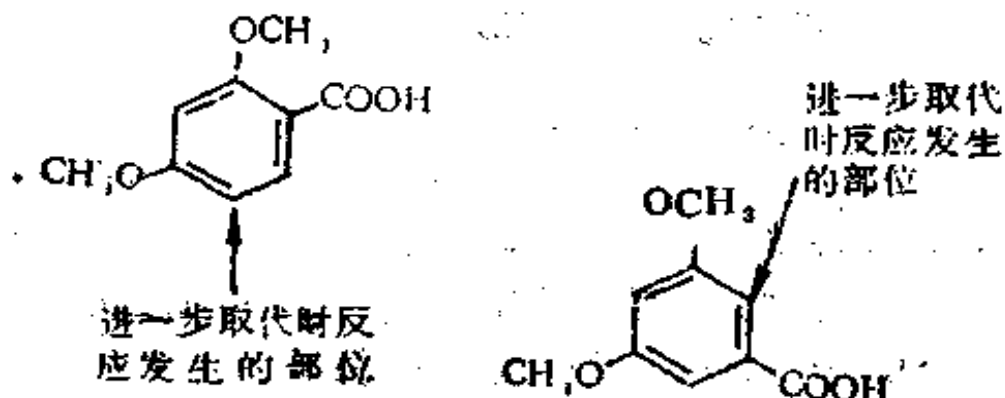
当使用限量的 NaBH_4 来还原酐基中的一个羰基时，还原就发生在受阻效应较小的羰基上：



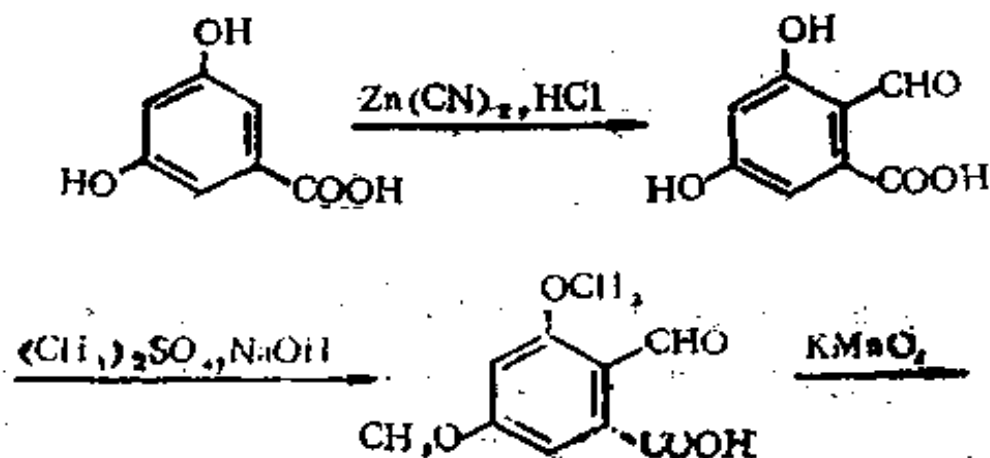
于是考虑这个苯酐化合物的合成：

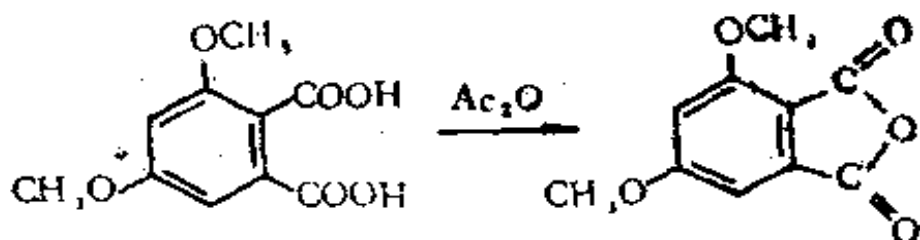


因为分子中相邻的两个羧基难以同时引入，结果只有先引入一个，然后引入另一个。第一个羧基应该在环上的部位，可由产物进一步取代时反应发生的部位来判断：



显然，合成应从 3,5-二甲氧基苯甲酸开始。因为在加特曼 (Gattermann, L.) 醛合成法中，使用酚比用酚醚收率要高些^[19]，故实际上合成是从 3,5-二羟基苯甲酸开始的。



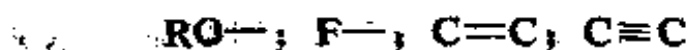


第五节 保护基

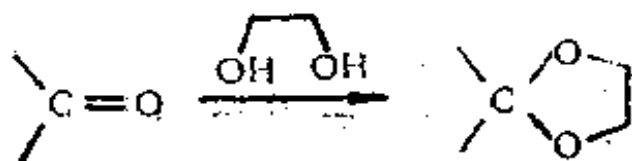
5.1 钝化是实现保护的手段

在本节中继续讨论乙酰乙酸乙酯和甲基碘化镁之间的反应。当合成中要求乙酰乙酸乙酯的活性较弱的酯基和格氏试剂反应，而保持活性较强的酮基不被破坏时，就需要事先将酮基转变为不与格氏试剂作用的结构。这在专业术语中称为将酮基保护起来。显然，这种保护措施采用的是钝化手段。

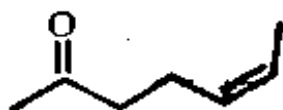
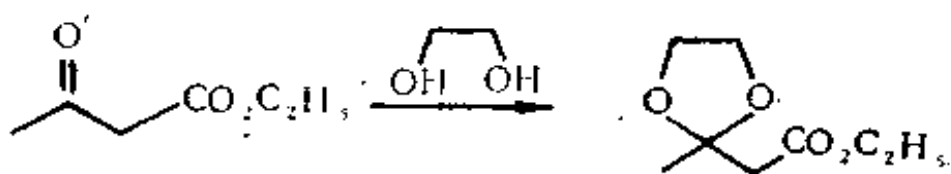
已知格氏试剂不与下列的官能团反应：



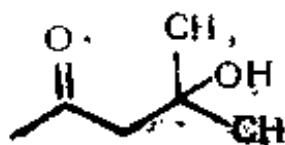
因此，可以乙二醇为试剂，将酮基转变为缩酮基。



它具有醚型的结构，不被格氏试剂所作用，能够在乙酰乙酸乙酯的酯基和格氏试剂反应时，使酮基免遭破坏。具体合成过程如下：



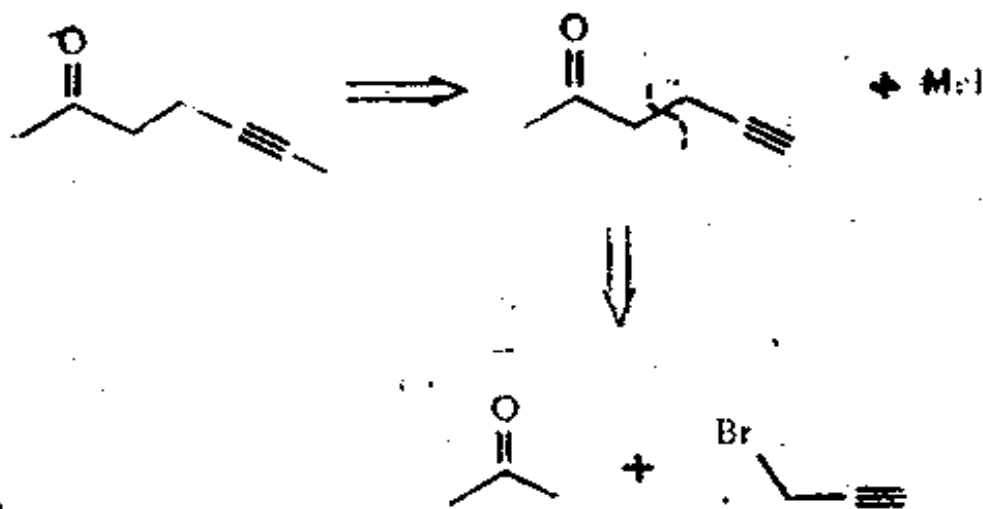
接着讨论顺庚烯-5-酮-2



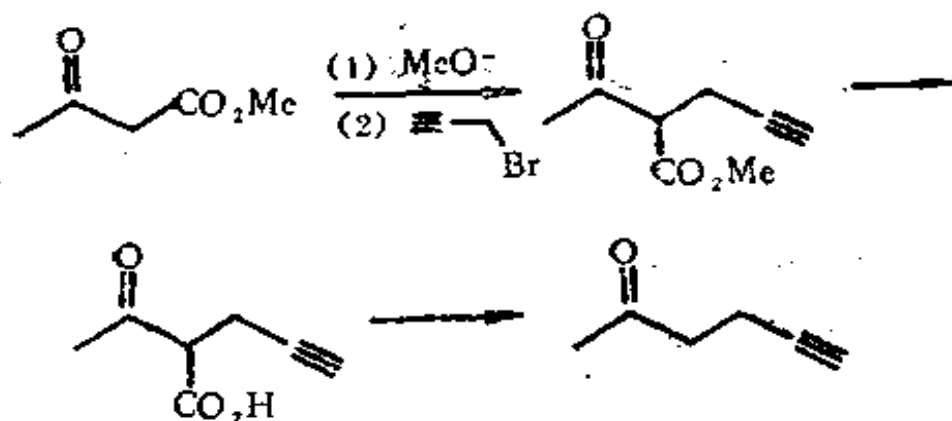
的合成:



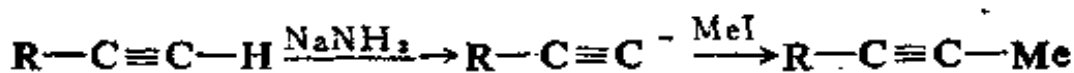
三键催化氢化为双键，是通过顺式加成实现的，可以给出90~98%收率的顺式产物:



于是,

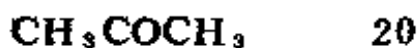


由 $\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ 合成 $\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Me}$, 利用了三键碳上的氢具有酸性, 能够起下列的变化:



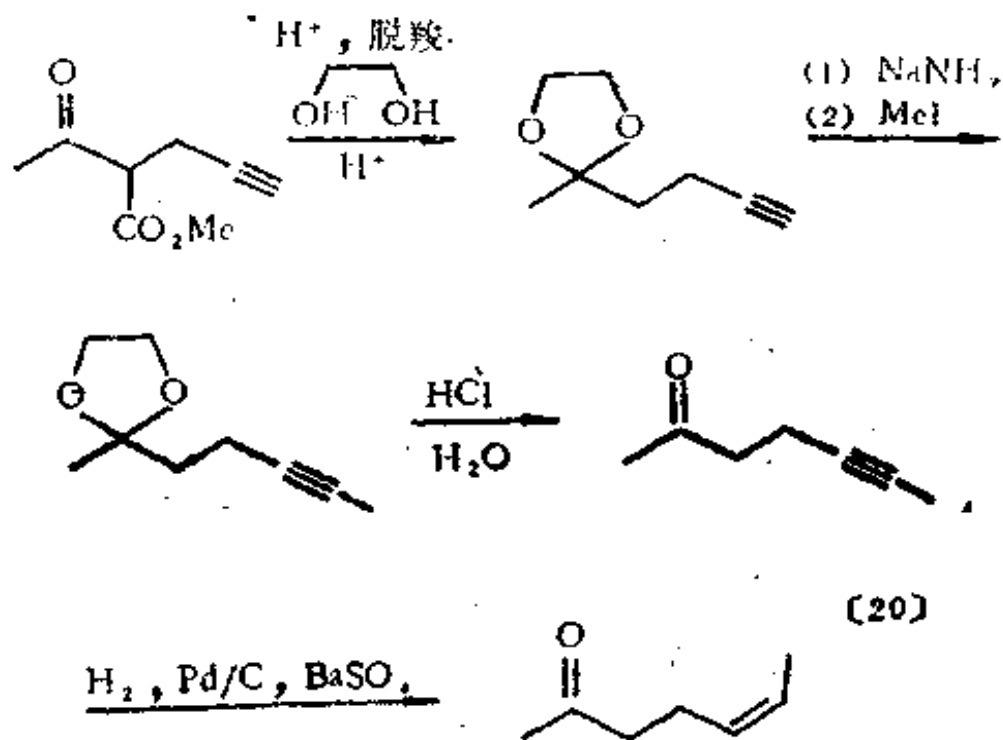
但是这个方法在本合成中却不能使用, 原因是酮基两旁 α -碳上的氢具有较三键碳上氢为强的酸性,

PKa



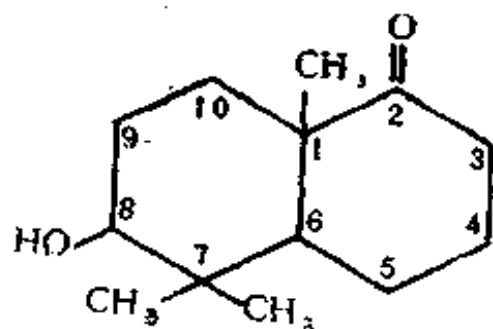
因此会抢先与 NaNH_2 作用。为使所希望的反应能够进行,

酮基必须先保护起来。随着酮基转变为缩酮基，它两旁 α -碳上的氢也就丧失了原有的酸性，这样就能够顺利地制成取代乙炔的阴离子。在实际操作中，保护与脱羧系在同一步操作中完成的：



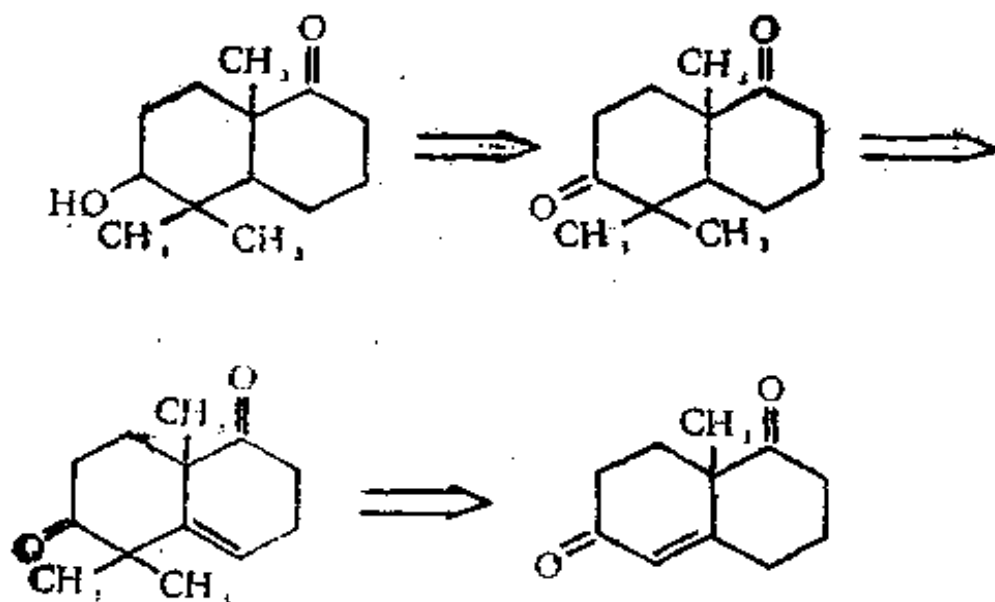
在上面的两个例子中，需要加以保护的都是酮基，采取的措施都是将它转变为缩酮基，也就是都使用了钝化保护的手段。但是，进行保护的动机却不相同。在第一个例子中，保护是防止它遭受破坏。在第二个例子中，保护是防止它的破坏作用，因而实行“保护性的拘留”。

在下列化合物的合成中，对同一个酮基实施的保护，却包含有上述两种不同的动机。



8-羟基-1,7,7-三甲基
二环[4.4.0]癸酮-2

解:



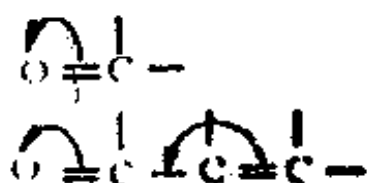
要进行上述的变化，起始原料分子中另一个饱和酮基需先加以保护；因为：

- (1) 饱和酮基旁边的 α -C 上可以发生烷化；
- (2) 饱和酮基也可以被试剂氢化物还原。

应该选用哪个保护基？由于转变系在中性或碱性条件下进行，反应过程中没有使用酸性试剂，故应选用对氢化物的还原稳定、对碱稳定但对酸不稳定的保护基。将酮基转变为

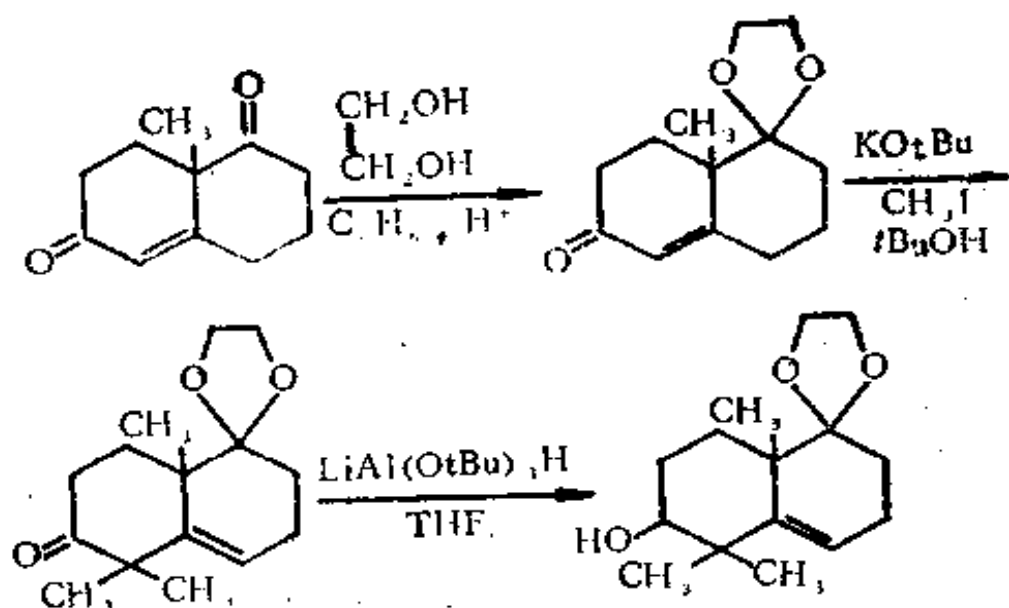
缩酮基是符合上述要求的，因为二甲基、二乙基的缩醛和缩酮对Na-NH₃、Na-ROH、H₂-催化剂、NaBH₄、LiAlH₄，在中性或碱性条件下几乎所有的氧化剂（O₃除外），RMgX，NaH/CH₃I，C₂H₅OK，NH₃，NH₂-NH₂，SOCl₂-吡啶等试剂都稳定，但对酸不稳定。环状的缩醛和缩酮甚至比无环的更稳定。

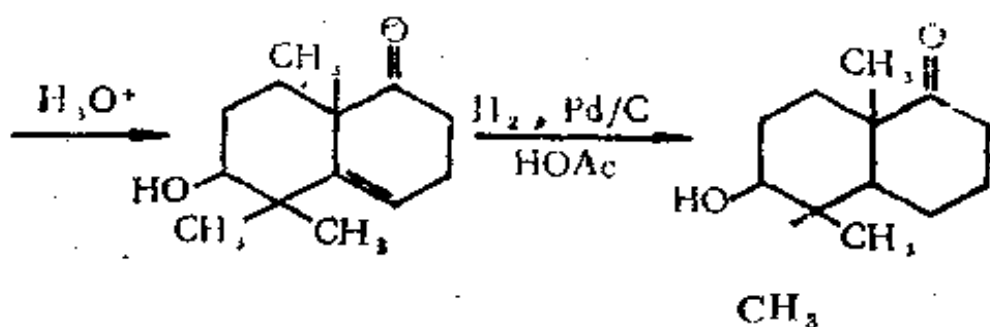
在保护饱和酮基时，能否避免起始原料分子中 α ， β -不饱和酮基被缩酮化？



由上面的图解中可以看出， α ， β -不饱和酮对亲核进攻不及饱和的酮活泼，表现在用乙二醇在酸催化下缩酮化，在饱和酮基上比在 α ， β -不饱和酮基上进行得更迅速，因此有条件将反应控制在单缩酮化的阶段。

合成进行如下：〔21〕：





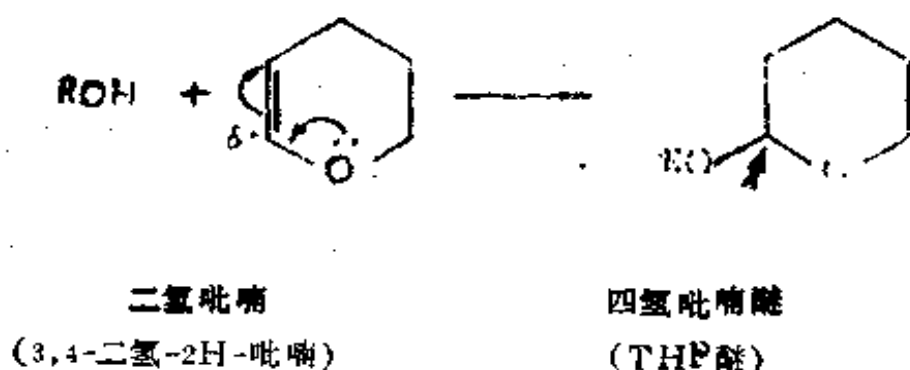
5.2 保护基的选用

一个理想的保护基需要能够满足下列的要求：

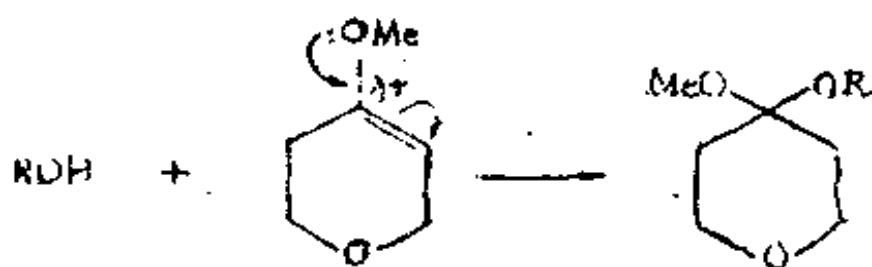
(1) 它能够在不损伤分子其他部分的条件下，容易地引入到所要保护的分子中；并且为引入它所使用的试剂，应该是容易得到，且稳定，没有毒性。

(2) 为引入保护基所使用的试剂，应该是既不具有也不会产生手性中心。

例如^[22]：为保护羟基，当按下述形成四氢吡喃醚 (Tetrahydropyranyl Ether 或 THP 醚) 时，会产生手性中心。



若改为形成4-甲氧基四氢吡喃醚 (4-Methoxy tetrahydropyranyl Ether) 后，这个缺点就可避免：



4-甲氧基-5,6-
二氢-2H-吡喃

4-甲氧基四氢
吡喃醚

(3) 它能胜任所赋予的保护任务。

(4) 在保护任务完成后，它应该在不损伤分子其它部分的条件下容易地被脱去。

(5) 保护基的引入和脱去，所用反应的收率要求能够接近定量。

(6) 脱去保护基后的化合物，要求易与反应中的其它化合物分离。

上述要求是严格的。在当前使用和推荐的保护基中，有不少不能充分满足这个条件，这就促使对保护基的研究不断深入下去。

近年来，在保护基的设计，引入保护基时使用的试剂，尤其是脱去保护基的方法等方面的研究，都取得了稳定的进展。截止1978年末，使用和推荐的保护基已接近900种，参与保护基组成的元素至少有25种。由220页的图可以看出，在开始时保护基数目增加较慢，但自1928年后，每隔十年，保护基数目的增加就近一倍。至1978年末，有近900种的保护基，约有一半是在1968年后提出的。

数目

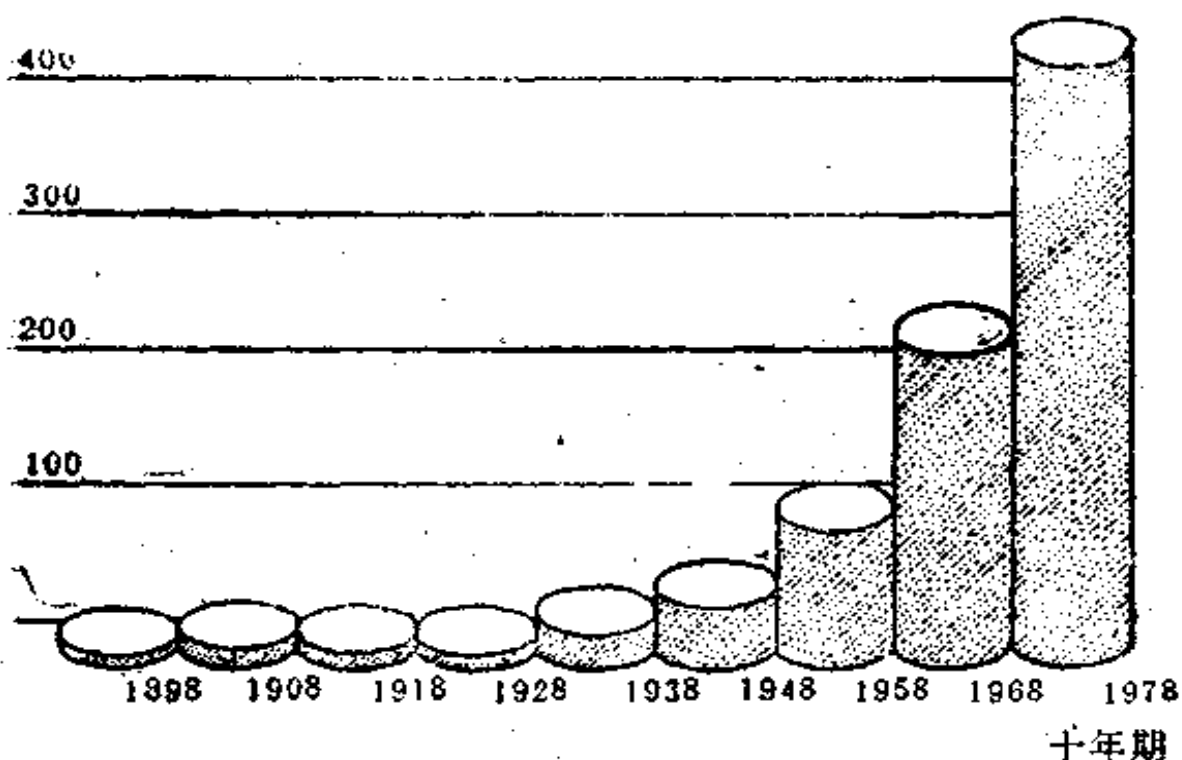
500

400

300

200

100



保护基中，数目增加最多的是胺、醇、羧酸和磷酸的保护基，这主要是由于人们对肽、低聚核甙酸和碳水化合物的合成兴趣剧增所造成的〔23〕。

保护基选用是否恰当，直接影响合成的成败。例如，在前列腺素E₁的全合成中，原来用于保护羰基的C=N-OMe，因为难以脱去，被迫放弃，后选用新的C=N-OCH₂SPh保护基，合成才获成功〔24〕。

保护基数目既然如此多，欲在本书中一一介绍自不可能，也不必要，重要地是知道如何获取有关保护基的信息。下面介绍有关保护基的一些基本资料：

(1) McOmie, J. F. W., in "Advances in Organic Chemistry: Methods and Results", Vol. 3, "Protective Groups", Interscience, 191~294 (1963) .

(2) McOmie, J. F. W. (ed.), "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum (1973) ;

赵知中等, "有机化学中的保护基团", 科学出版社 (1984), 主要根据 Mc Omie 主编的上述书编译而成。

(3) Greene, T. W., "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley (1981) .

下列书刊则辟有专节, 不断报导新的保护基。

(1) Compendium of Organic Synthetic Methods.

(2) Annual Reports in Organic Synthesis.

在合成中怎样选取适合于合成用的保护基呢? 应该根据用该保护基保护了的官能团, 对不同试剂和不同反应条件的反应性表现, 来判断该保护基是否适用。为此可以查阅 Greene 一书第八章的反应性图 (Reactivity Charts)。

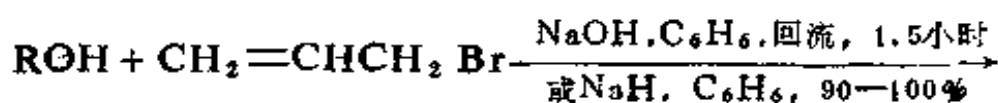
5.3 保护基的脱去

旧法脱去保护基, 过多依赖了酸或碱的水解, 并且常需在溶剂的沸腾温度下进行。这样的方法显然不适用于结构易遭破坏的分子。为此, 化学家致力于寻求能在较温和条件下或使用特效试剂脱去保护基的新方法。下面介绍若干这方面的成就。

1. "安全制动装置"原则("Safety-Catch" Principle)

对于保护基，既要求它稳定，又要求容易脱去，这是两个互相矛盾的要求，但能够利用“安全制动装置”原则^[26]加以解决。根据原则，保护基保护了的这个结构应该具有这样的特点，即它除通过个别的特效反应(Specific reaction)转变为不稳定的结构外，在多数情况下都是稳定的。

例如^[26]：

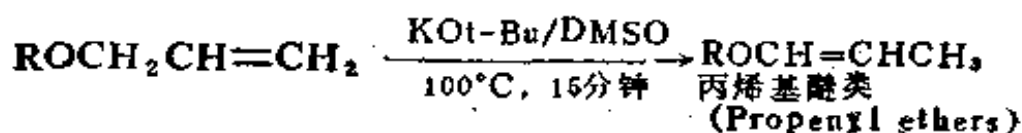


烯丙基醚类 (Allylethers)

对中等的酸性条件 (1N HCl, 回流, 10小时)

对强碱^[23]

} 表现稳定



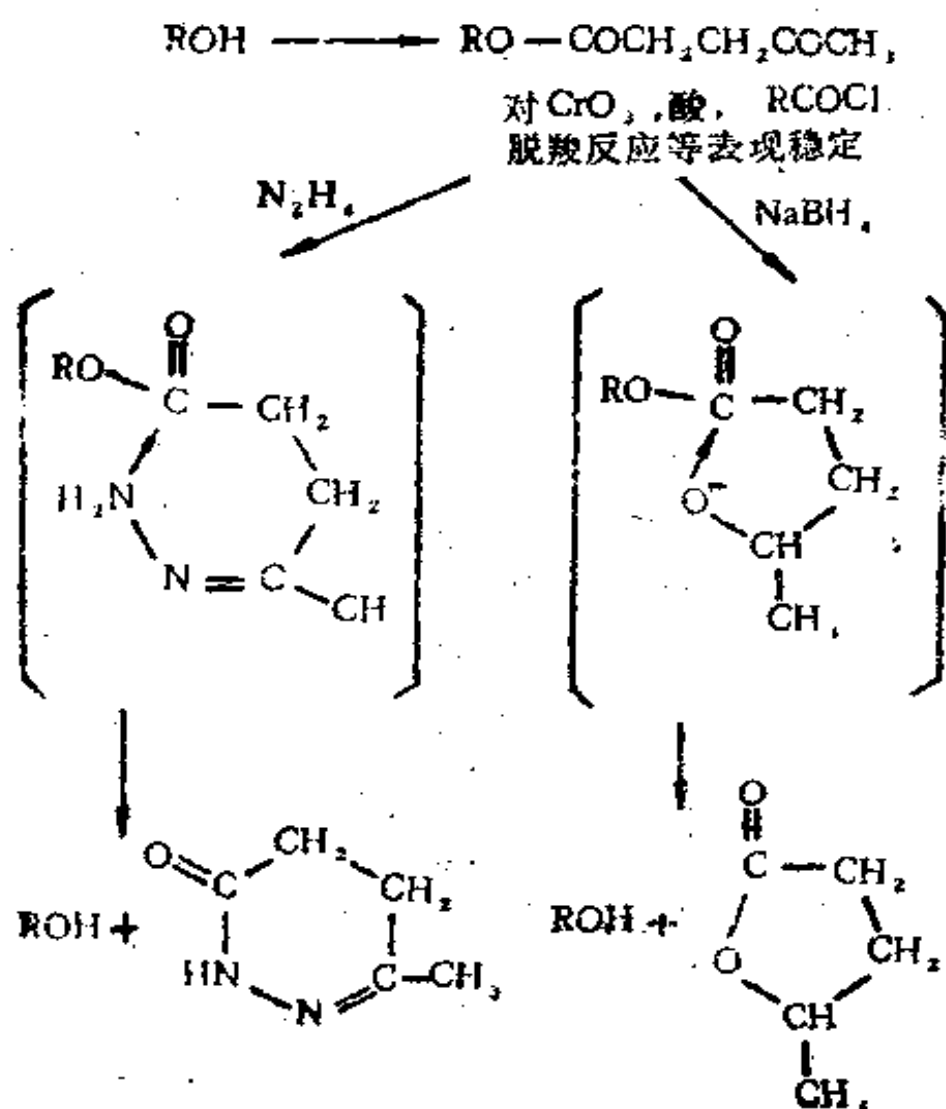
I 0.1N HCl/丙酮-H₂O, 回流, 30分钟;

II KMnO₄/NaOH-H₂O, 10分钟, 收率100%;

III HgCl₂/HgO, 丙酮-H₂O, 5分钟, 收率100%;

IV O₃.

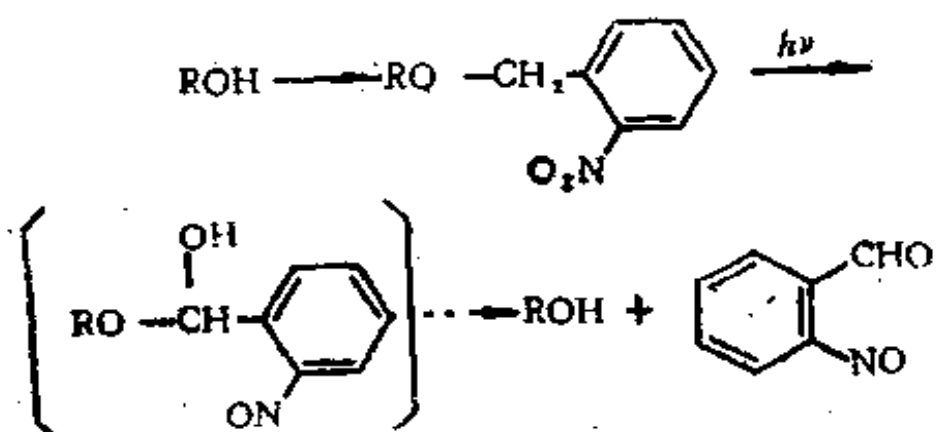
又如:



在上面的例子中，保护基的脱去是利用在分子内容易形成五或六员环的特性，以体现“安全制动装置”原则。

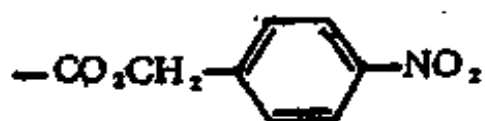
2. 光裂解 (Photolytic Cleavage) [27]

虽然研究了许多对光不稳定的保护基，但只有极少数值得作进一步的研究。迄今最有价值的是2-硝基代苯基和它的各种取代物，包括它们的聚合类型。反应历程可以简单表示如下：

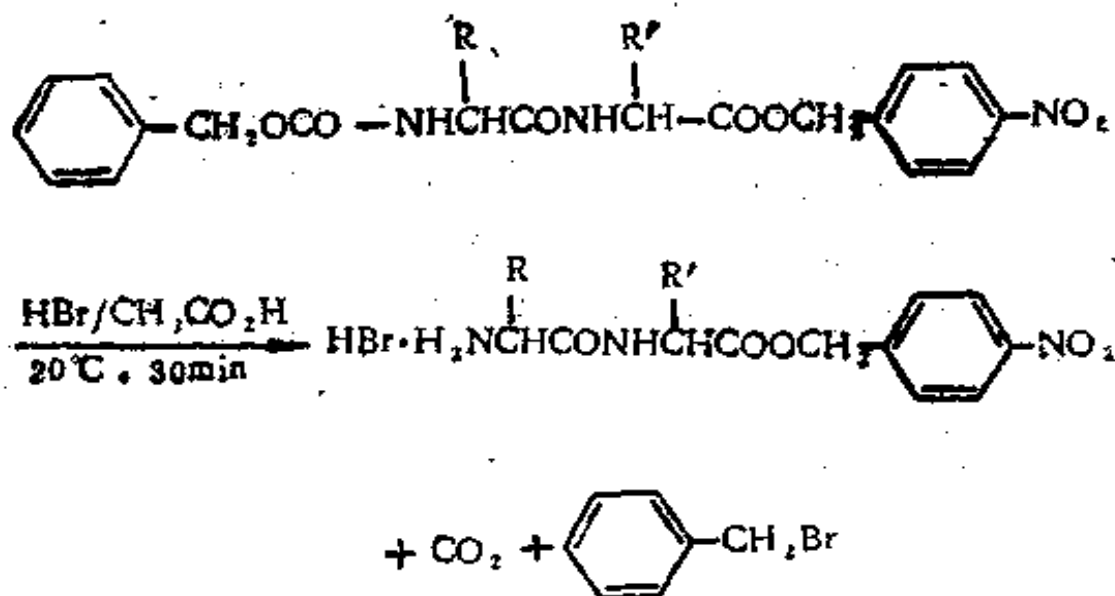


3. 选择脱去

每个保护基都有它自己的脱去条件。两个脱去条件不同的保护基，如能在对方脱去的条件下保持稳定，则存在于同一个分子中时，就可以设法脱去一个，而使另一个不受影响。这就是实现选择脱去。例如，对溶在醋酸中的溴化氢试剂， $N\text{-CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ (N -苄氧羰基) 能被脱去，而



(对-硝基苄氧羰基) 却很稳定。利用这个性质上的差异可以实现下列的选择脱去：

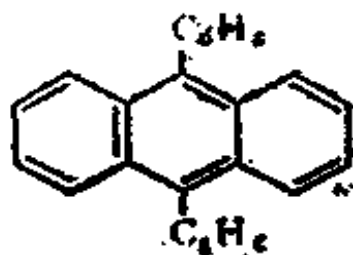


第六节 活化基

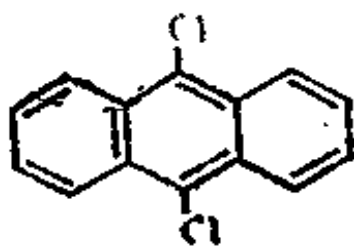
下面举例说明活化作用可以解决不同性质的合成问题。

1. 反应难以发生

例如

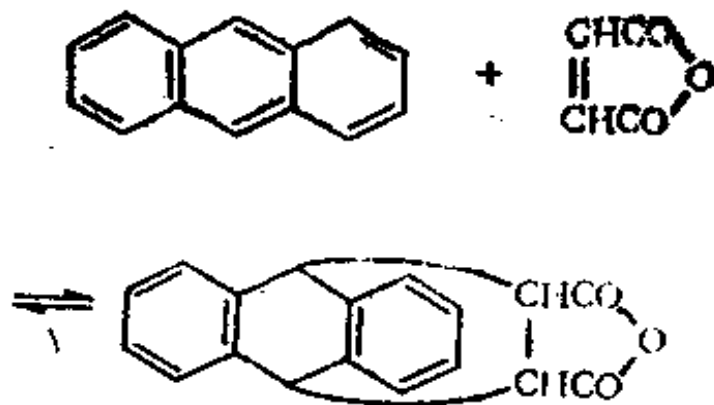


能否由

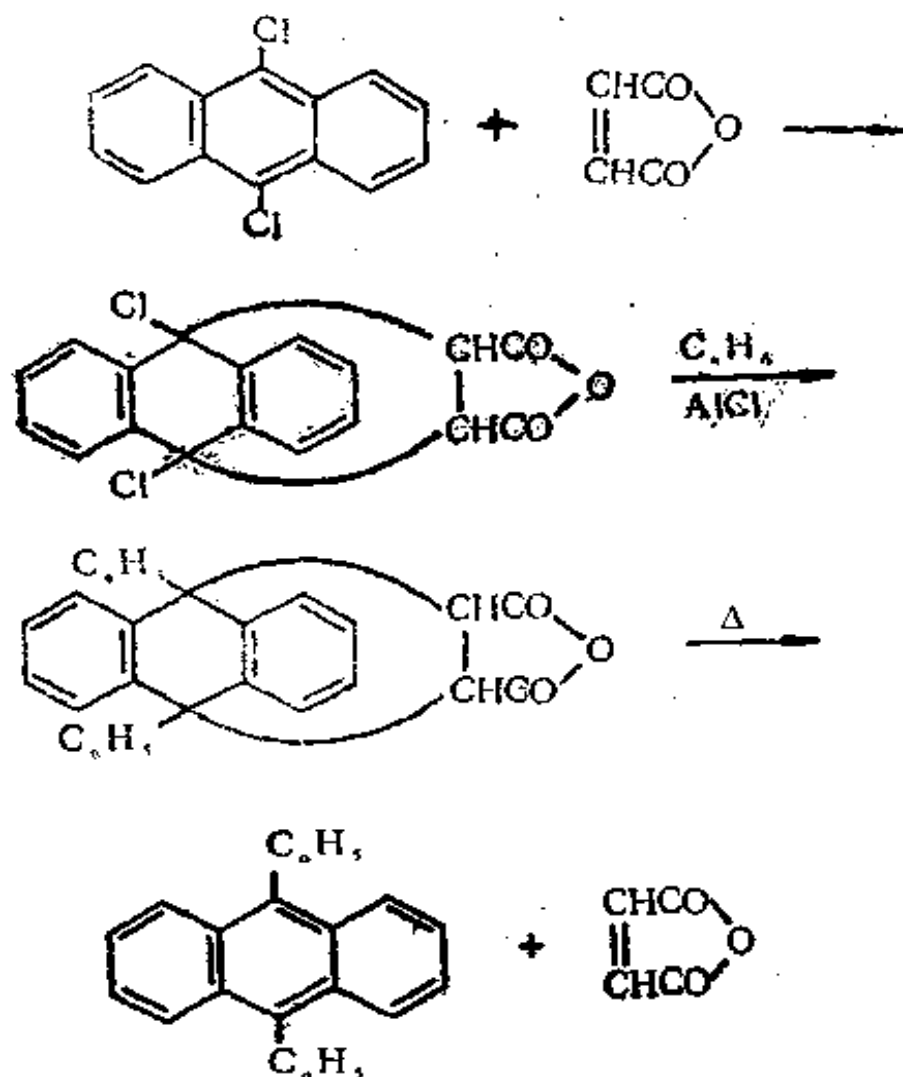


和 C_6H_5 合成?

9,10-二氯蒽的氯原子是芳族性的, 难以被苯基置换。
解决的办法则是利用蒽与亲双烯体加成反应的可逆性:

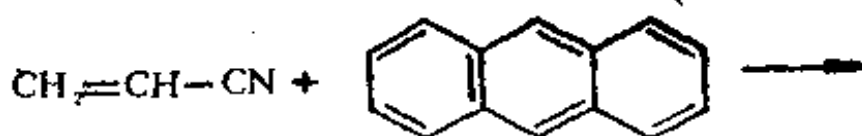


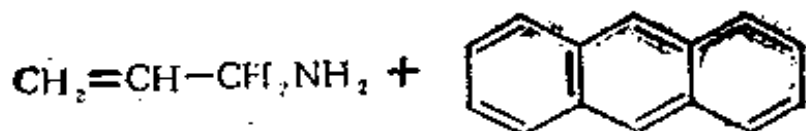
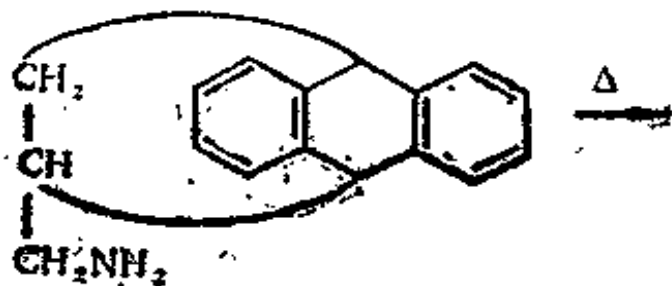
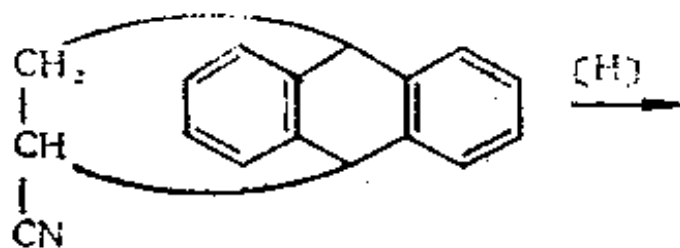
令 9, 10-二氯蒽和顺丁烯二酸酐加成, 此时氯原子就由芳族性改变成脂族性, 于是能够在三氯化铝催化下和苯发生傅 - 克反应。产物裂解后, 就得到 9, 10-二苯基蒽。



蒽和亲双烯体加成反应的可逆性, 也用来保护官能团。

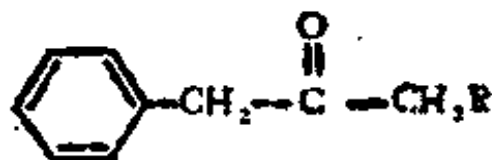
例如



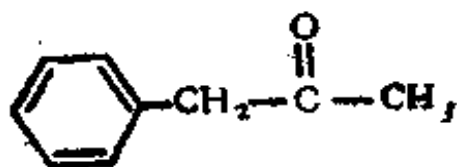


2. 反应虽能发生, 但不在所要求的部位

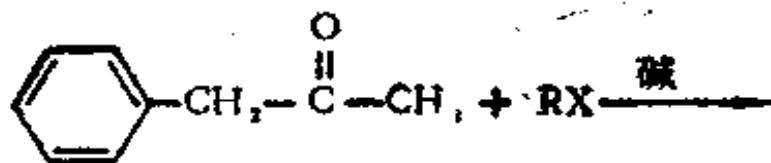
例如

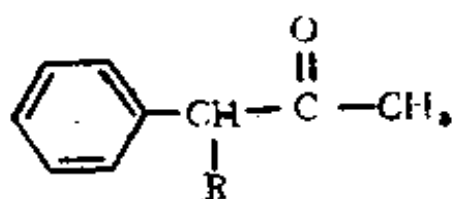


能否由



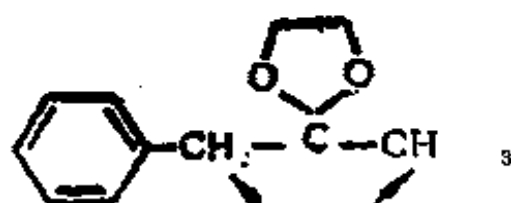
和RX来合成?





这是因为亚甲基中的氢原子比甲基中的氢原子有较强的酸性，所以亚甲基的碳原子优先形成阴离子。

如果也采取钝化保护的手段，势必“玉石俱焚”。



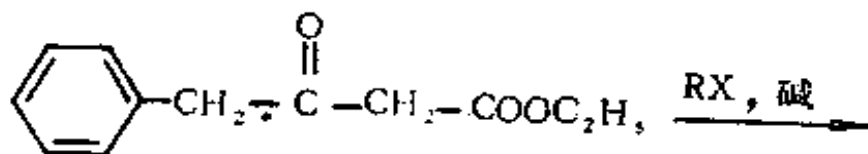
都丧失了原有的酸性

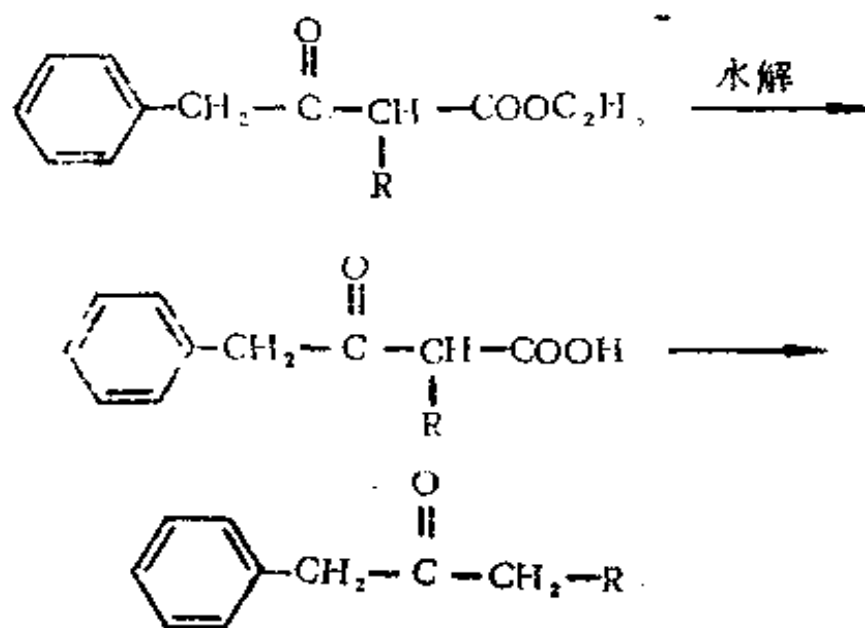
要设法增强甲基中氢原子的酸性，使之超过亚甲基中的，这就需要采取活化的手段。

已知某些不饱和基团，连在饱和碳原子上时，会使该碳上的氢原子具有一定的酸度，因而化合物用碱处理时，会转变为阴离子。在常用的此类基团中，硝基是最强有力的。其它顺序大致如下：

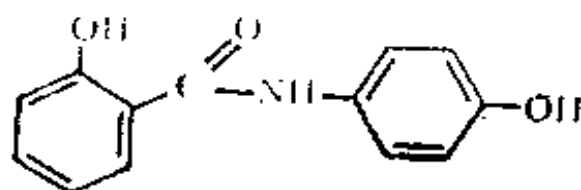
$-\text{NO}_2 > -\text{COR} > -\text{SO}_2\text{R} > -\text{CO}_2\text{R} > -\text{CN} > -\text{C}_6\text{H}_5$
 其中在合成中最常用的是羰基和羧酸酯基。两个活化基还能互相增强〔28〕。

因此，在甲基上引入一个乙酯基来活化，这就是改用苯乙酰乙酸乙酯为起始原料。



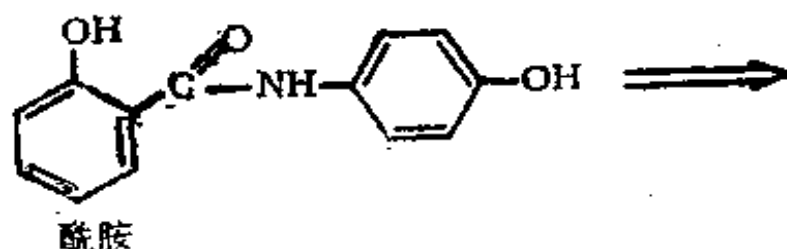


3. 反应需要在比较温和的条件下进行
 例如：合成



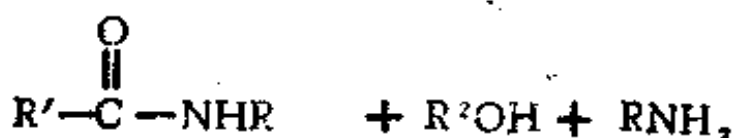
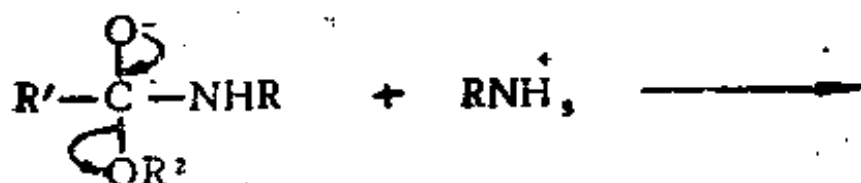
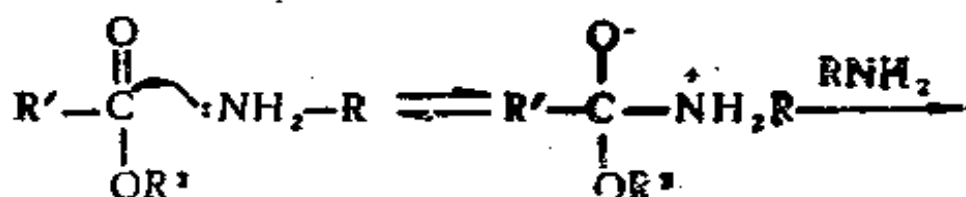
利胆酚
 利胆药

从结构类型上看，利胆酚是个取代的酰胺。酰胺一般是由酰化剂和胺作用合成的，因此利胆酚，可以拆开如下：

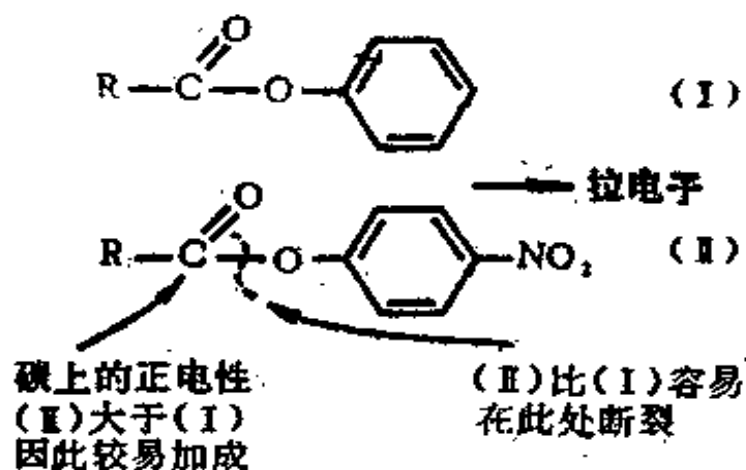


缺点是总收率低，仅14%左右；粗品质量差，需多次处理，才能得到合格的产品⁽²⁹⁾。

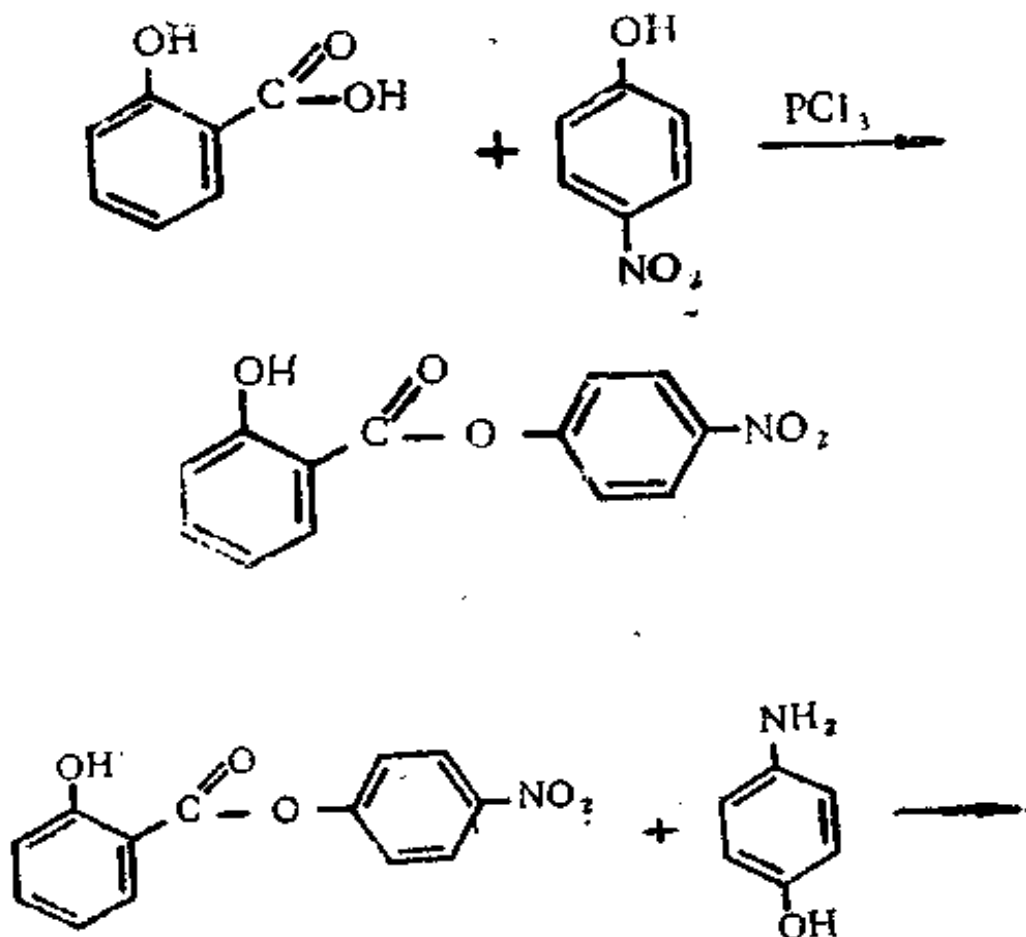
如何加以改进？办法是设法使反应能在较温和的条件下进行。作者⁽³⁰⁾从反应历程的分析着手。从反应历程看，酯与胺的反应过程中有两个重要的变化：

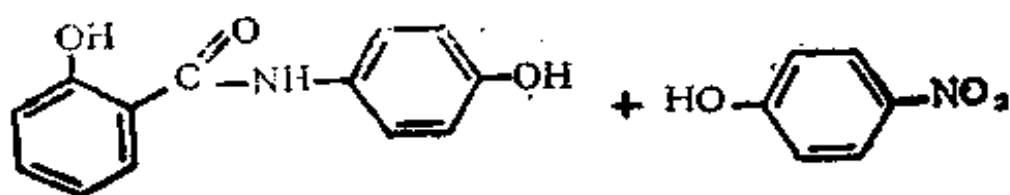


一个是在酯基中羰基碳上的加成，另一个是酯基中碳氧单键的断裂。已知苯环对位上的硝基是个有用的活化基。比较苯酯和对-硝基苯酯，可以看出对位硝基的拉电子作用，会使对-硝基苯酯比苯酯易发生上述两种变化。



可以推知，合成中以对-硝基苯酚替代苯酚是有利的，于是设计了下列的路线：



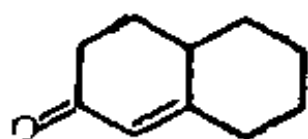


实验结果, 两步反应的总收率可达32.4% (88.8% × 36.5%), 并且产品利胆酚只经简单处理, 即得合格品。

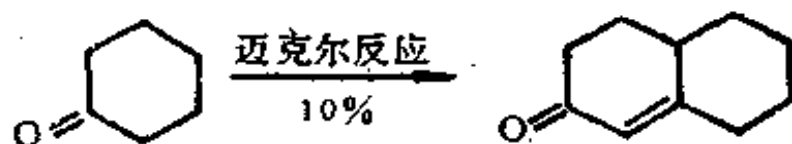
第七节 原料选择与外加控制因素的关系

外加控制因素的处理, 在一定程度上, 是可以反映合成艺术水平的。这些控制因素的使用, 固然能促使反应按人们意愿进行, 但是, 它们的引入和除去, 也增多了合成的步骤, 降低了合成的总收率, 实是“美中不足”。如能使这些控制因素包含在起始原料或反应中间物的结构中, 那就无需从外引入。控制因素在完成任后, 如能使它们化成目标分子的组成部分, 那就不必另行除去。二者中只要实现一个, 合成效率就可提高; 如果都能实现, 合成艺术就达到了更高的水平。

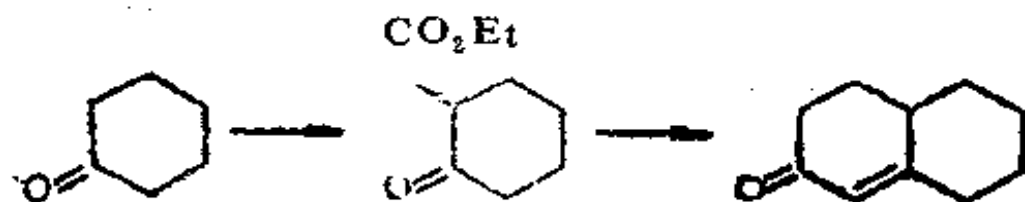
在



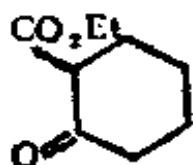
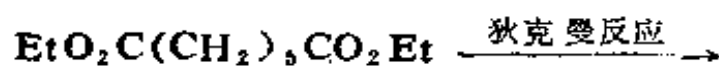
的合成中, 如以环己酮为起始原料:



则产物收率太低，故需要在环己酮中引入乙酯基来活化。



但如改用下列物质为起始原料，则活化基就已包含在所用的原料中：



有关这方面的实例将在后面陆续介绍。

参 考 文 献

- [1] Corey, E. J., *Quart. Revs.*, **25** 455 (1971).
- [2] Turner, S., *Chem. in Britain*, **7**, 191 (1971).
- [3] Turner, S., *Chem & Ind.*, 11 445 (1975).
- [4] House, H. O., "Modern Synthetic Reactions", 2nd ed., Benjamin, 734 (1972).
- [5] Collman, J. P., *Acc. Chem. Res.*, **8**, 342 (1975); 宗汝实, *有机化学*, **5**, 323 (1981).
- [6] McKillop, A. and Young, D. W., *Synthesis*, **401**, 481 (1979).
- [7] Posner, G. H. and Runquist, A. W., *Tetrahedron Lett.*, 3601 (1975).
- [8] Posner, G. H., Runquist, A. W. and Chapdelaine, M. J., *J. Org. Chem.*, **42**, 1202 (1977).
- [9] Turner, S., *Chem. & Ind.*, **11**, 448 (1975); Turner, S., "The Design of Organic Syntheses", Elsevier, 102 (1976).
- [10] Gehlen, H. and Just, M., *Ann.*, **703**, 136 (1967).
- [11] Royals, E. E., "Advanced Organic Chemistry", 108 (1954).
- [12] 费声钱和蔡允明, *医药工业*, **11**, 14 (1979).
- [13] Fuson, R. C., "Reactions of Organic Compounds", Wiley, 83 (1962).
- [14] Tashiro, M. and Yamato, T., *J. Org.*

- Chem., 44, 3031 (1979).
- [15] Tashiro, M. and Yamato, T., Org. Prep. Proced. Int., 10, 143 (1978).
- [16] Cadogan, J. I., J. Chem. Soc., 4831 (1965).
- [17] Tashiro, M. and Yamato, T., Synthesis, 48
" (1979).
- [18] Ireland, R. E., "Organic Synthesis", Prntice-Hall, 68 (1969) .
- [19] Truce, W. E., Org. Reactions , 9 , 37 (1957) .
- [20] Crombie, L., Hemesley, P. and Pattendan, G., J. Chem. Soc. (c) , 1016 (1969).
- [21] Ireland, R. E. , "Organic Synthesis", Prentice-Hall, 41 (1969) .
- [22] Greene, T. W., "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, 21, 23 (1981).
- [23] McOmie, J. F. W., Chem. & Ind., 603 (1979).
- [24] Finch, N., Vecchia, L. D., Fitt, J. J., Stephani, R. and Vlattas, I., J. Org. Chem., 38 4412 (1973) .
- [25] Rudinger, J., Pure & Appl. Chem., 7, 335 (1963).
- [26] Greene, T. W., "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, 27-8 (1981).
- [27] Rajasekharan, Pillai, V. N., Synthesis, 1 (1980) .
- [28] Carruthers, W., "Some Modern Methods of

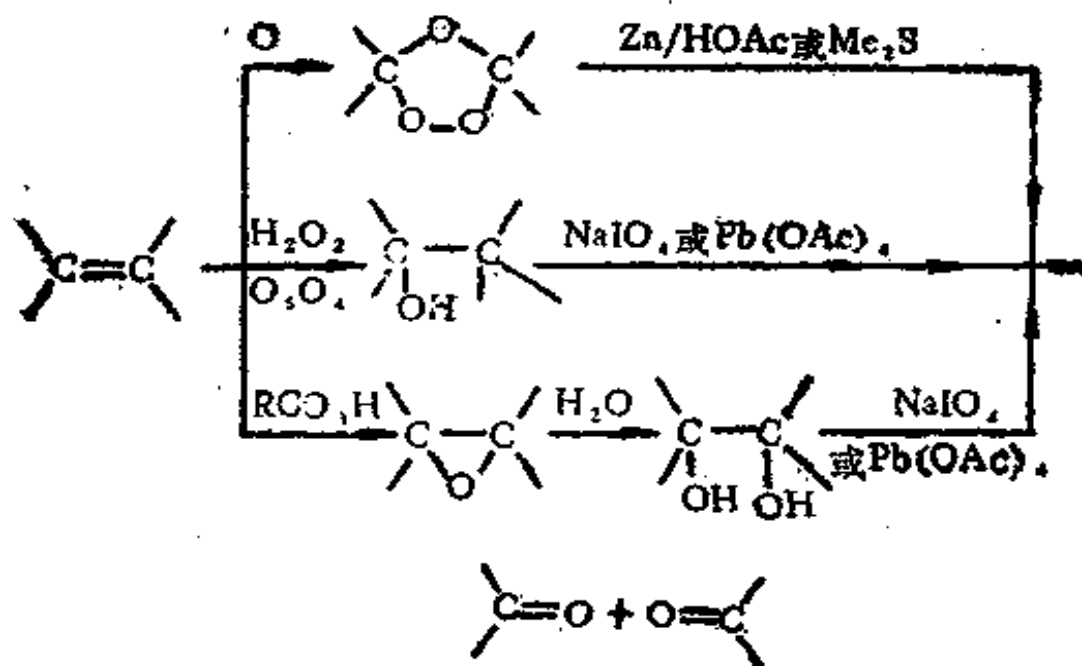
Organic Synthesis", 2nd ed., Cambridge Univ. Press, 1 (1978) .

[29] 孙广萱等, 医药工业, 6, 44 (1984).

[30] 嵇耀武、黄志新等, 医药工业, 6, 43(1985).

第九章 前结构的利用

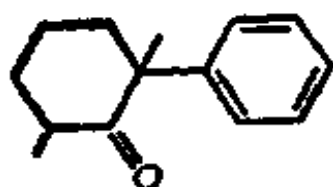
羰基化合物可以由烯烃合成如下：



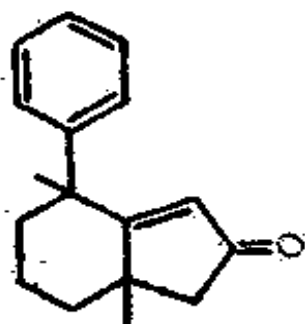
在此，羰基化合物是合成的目标分子 (Target Molecule)，其中的羰基是目标官能团 (Goal-Function)。烯烃是羰基化合物的前体 (Precursor)，其中的烯键是前官能团 (Pre-Function)，也有人称之为潜在官能团 (Latent Functionality) (1)。本书中将烯烃和烯键统称为羰基化合物和羰基的前结构。指出以上相互关系，在合成上是有意义的。在合成的早期步骤中，有意使用目标官能团的前结构 (即前官能团)，俟合成进行到适当阶段后，才将它转变为目标官能团，这样在早期的合成步骤中就可以利用前结构的各种特性。

第一节 烯键作为羰基的前结构

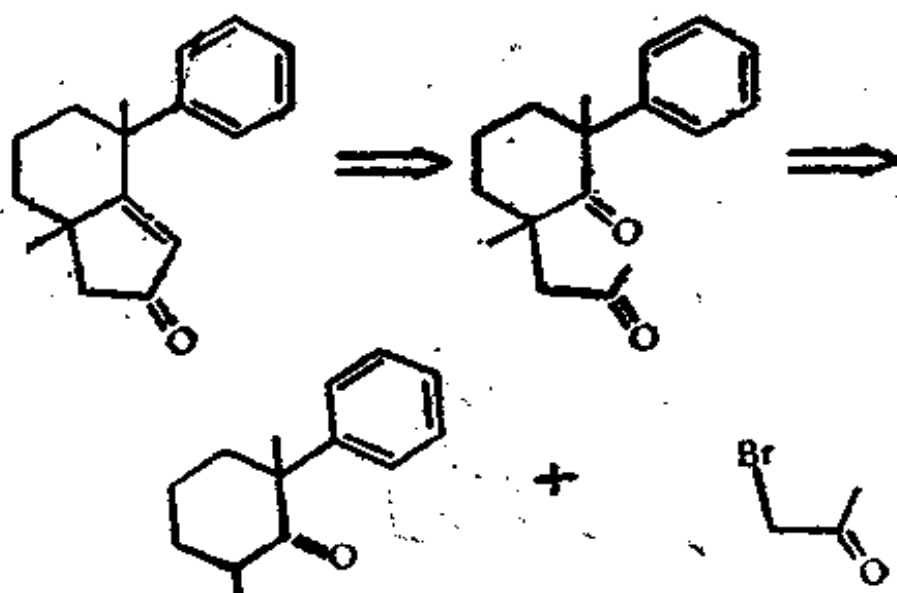
由



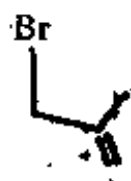
合成



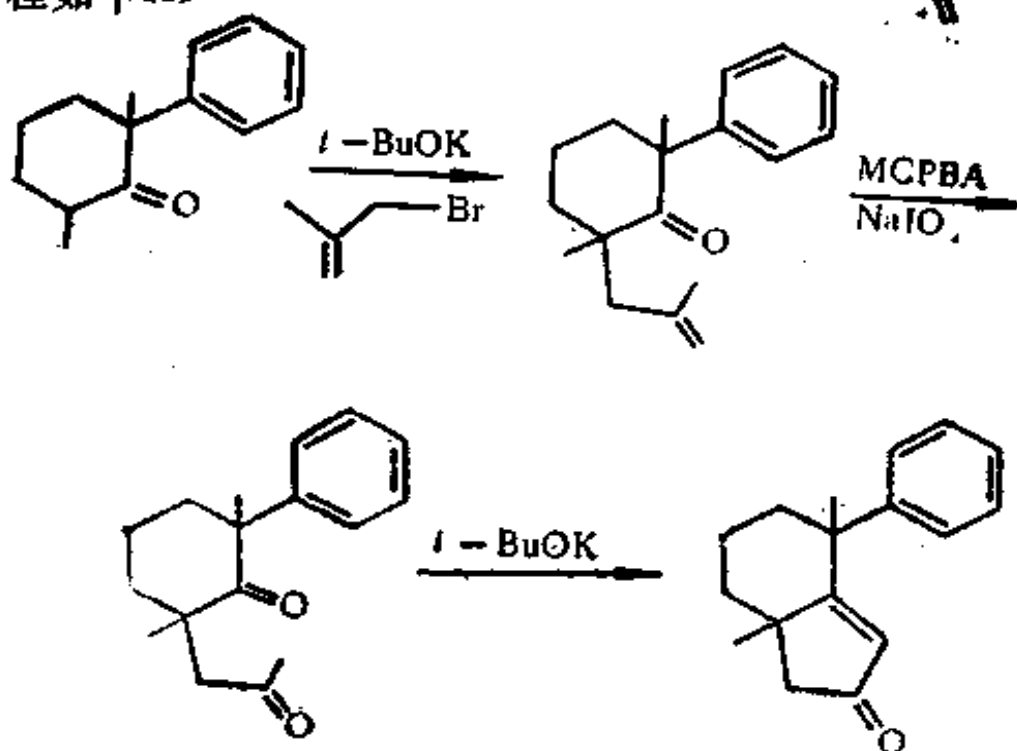
解:



如在实际操作中真的使用一溴丙酮，则在反应条件下将发生试剂的自缩合，故实际使用的是它的前体



。合成过程如下(2)



第二节 酯基作为醛基的前结构

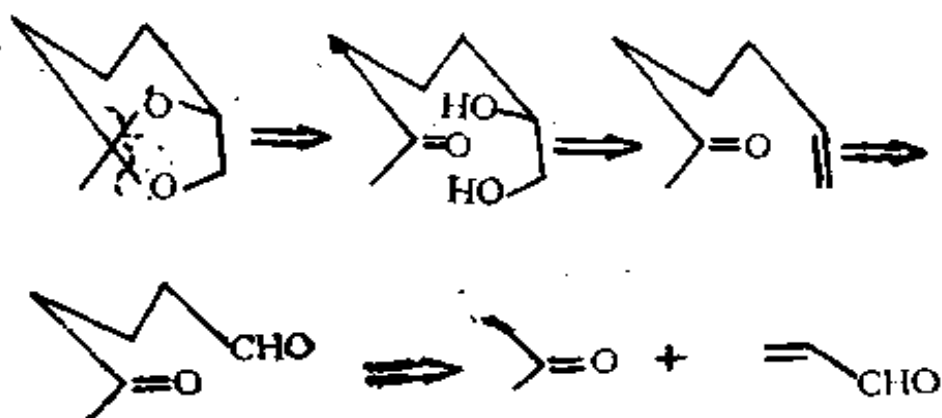
合成



5,7-二羟基庚酮-2-内缩酮

解:

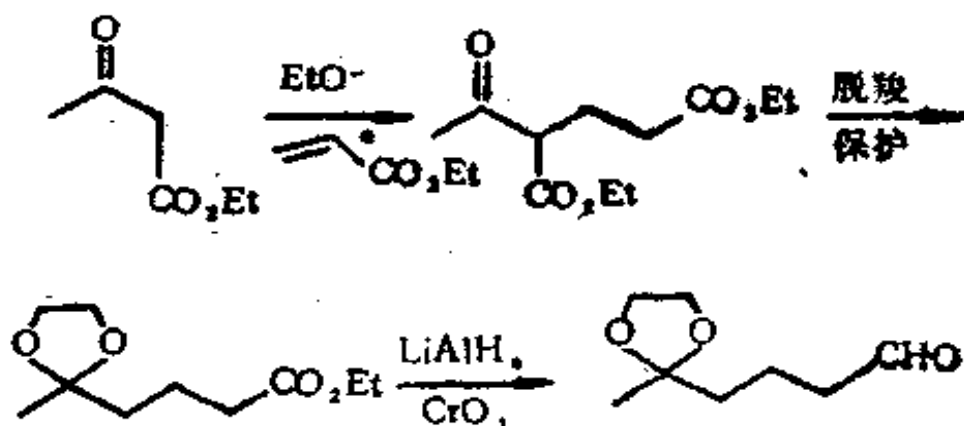
目标分子是个分子内的缩酮。



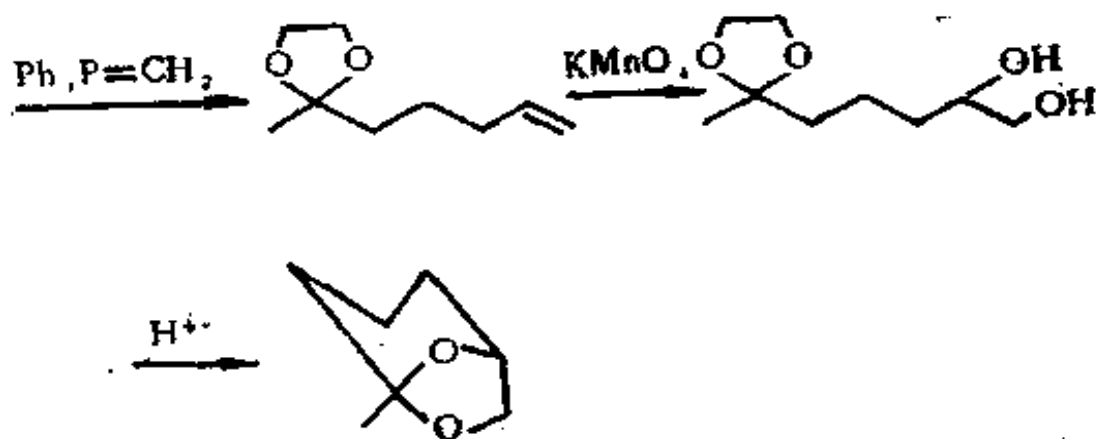
合成中为使维蒂希反应只发生在化合物



的醛基上，而不在酮基上发生，需要事先将酮基保护起来，此时可使醛基以它的前结构即酯基的形式存在，就不会在保护酮基的过程中造成麻烦。



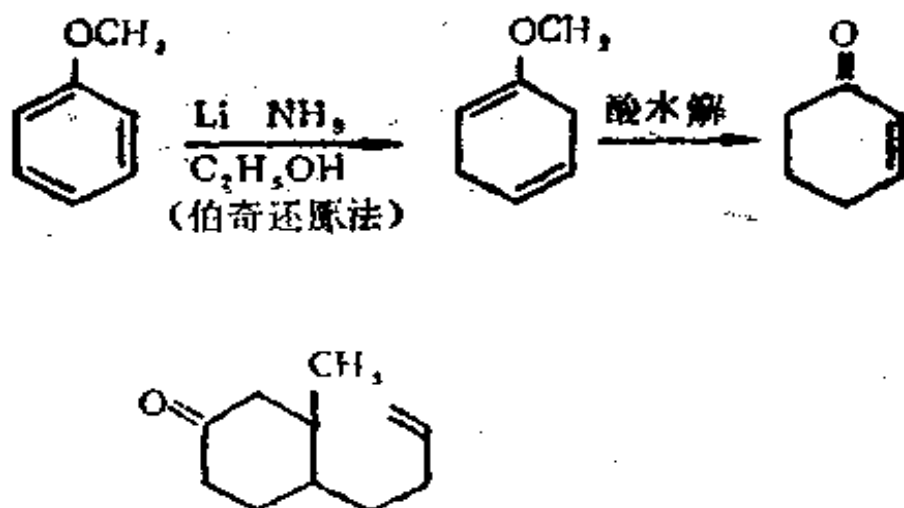
• 代替 $\text{CH}_2=\text{CHCHO}$.



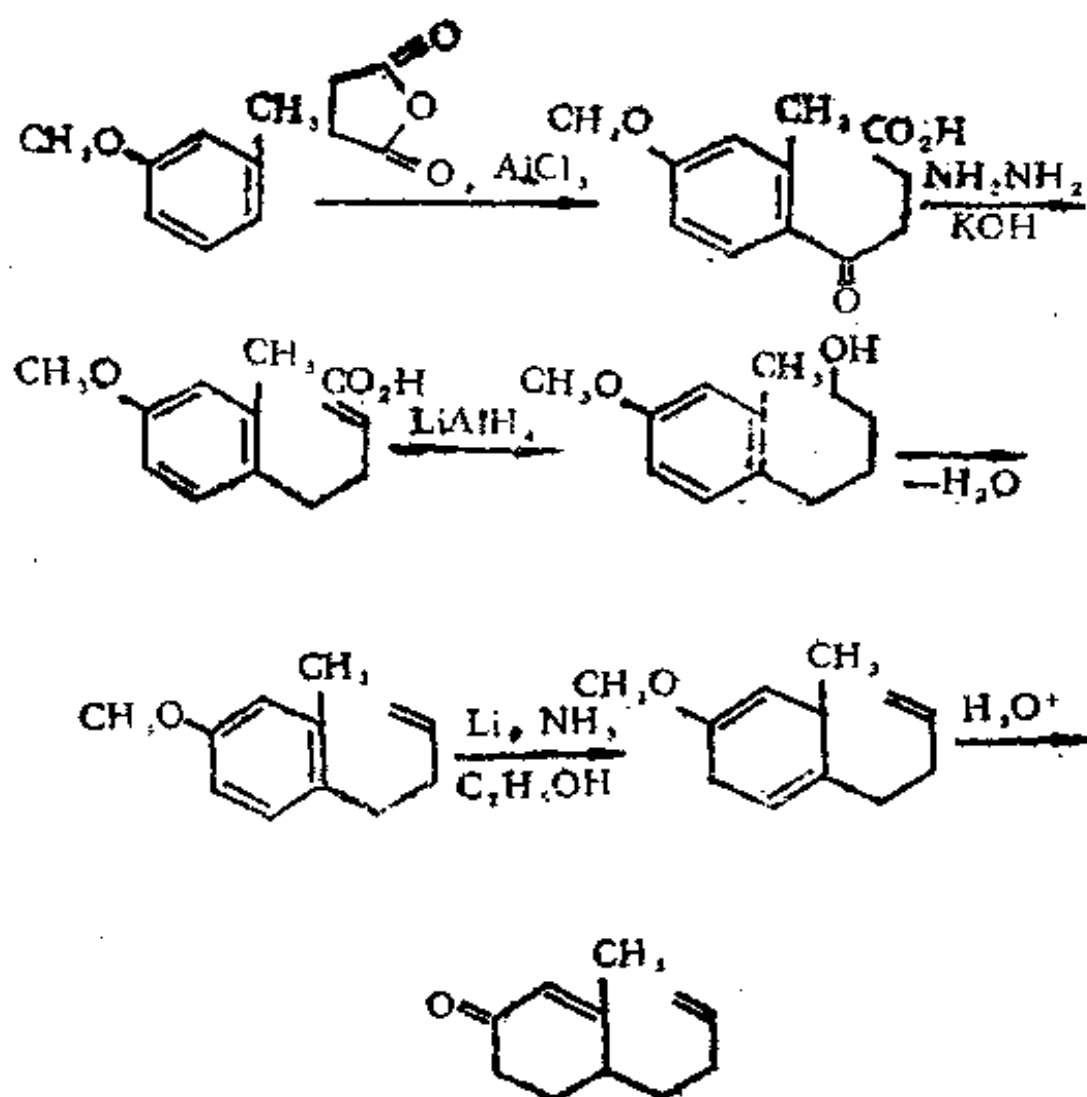
在上面的两个例子中，都利用前结构起保护作用，这与使用保护基不同，无须引入和脱去。此外，前结构还有更重要的应用。

第三节 苯甲醚作为2-环己烯酮的前结构

合成



解:

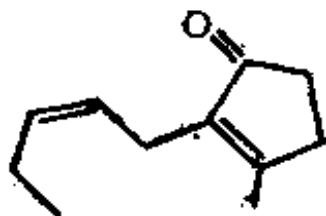
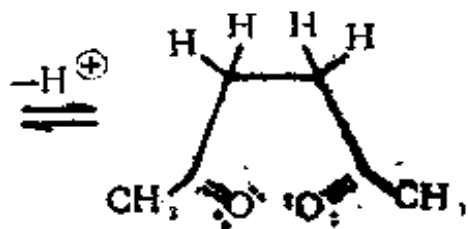
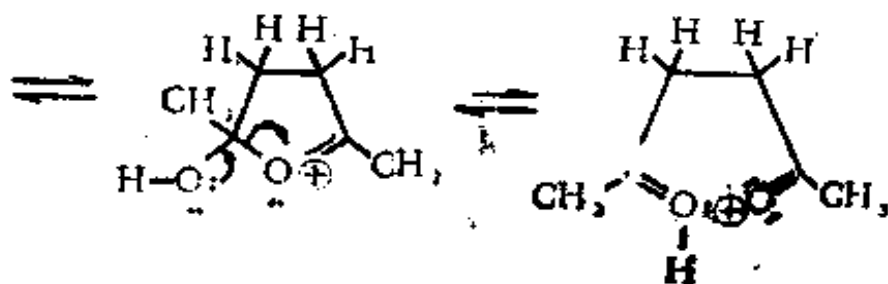
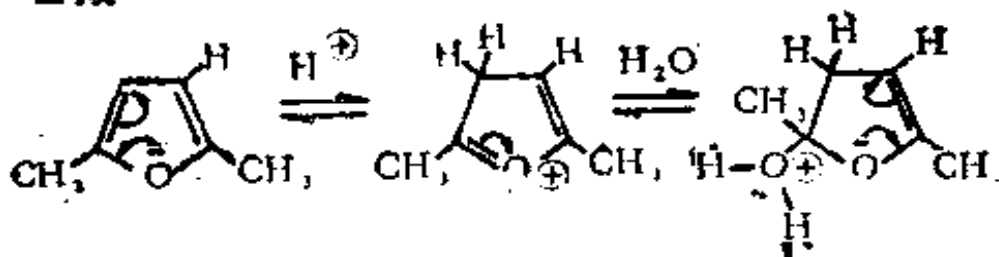


本路线前面已讨论过。此处要指出的是，在合成前阶段所以使2-环己烯酮以它的前结构存在，为的是能利用苯甲醚中苯环的易取代性和稳定性。

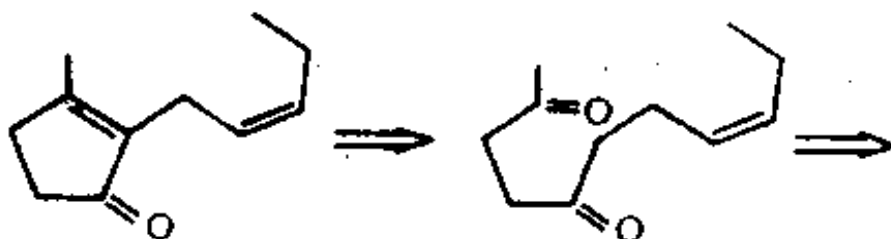
第四节 呋喃环作为1,4-二羰基的前结构

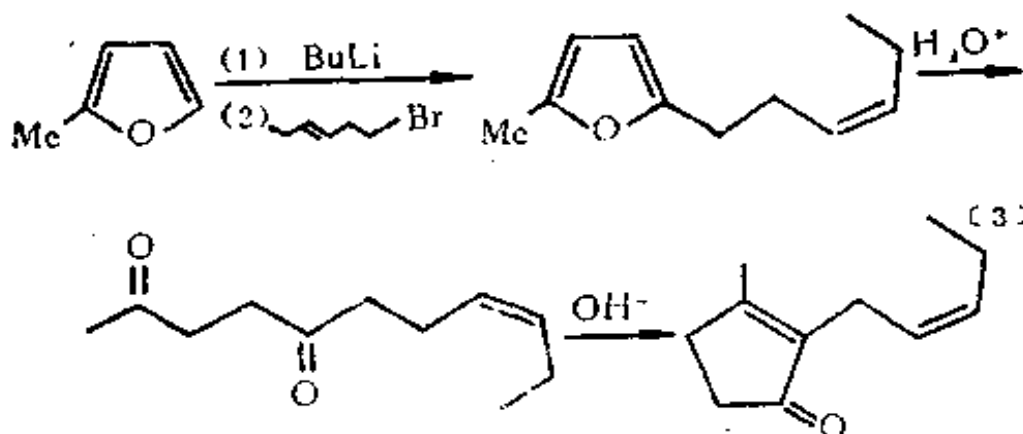
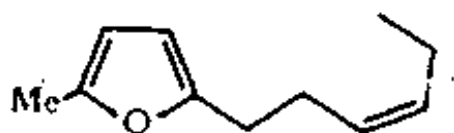
对2,5-二甲基呋喃进行酸催化水解，就开环而成1,4-二酮。

合成

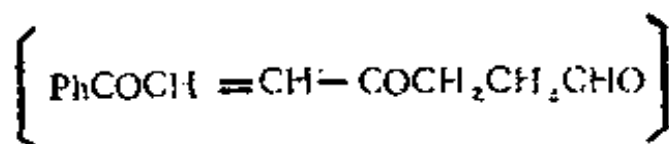
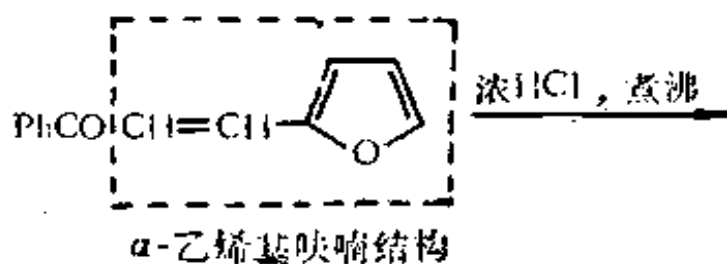


解:

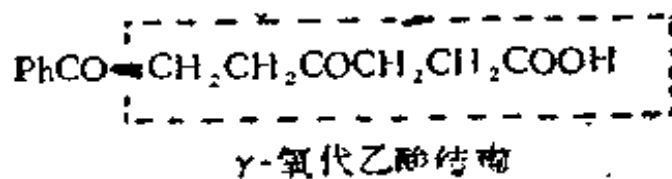




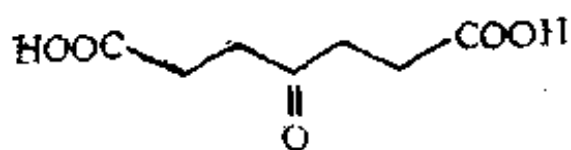
下列变化是个有用的模仿对象：



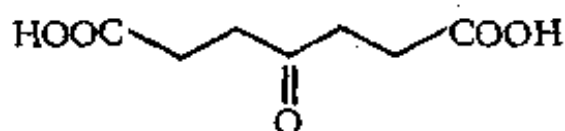
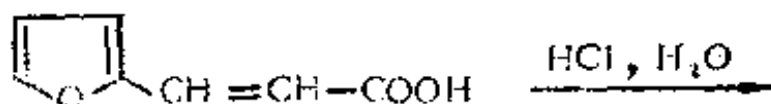
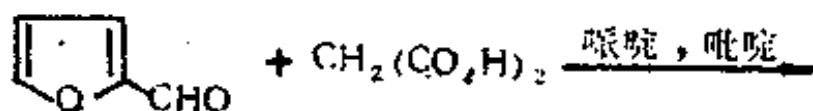
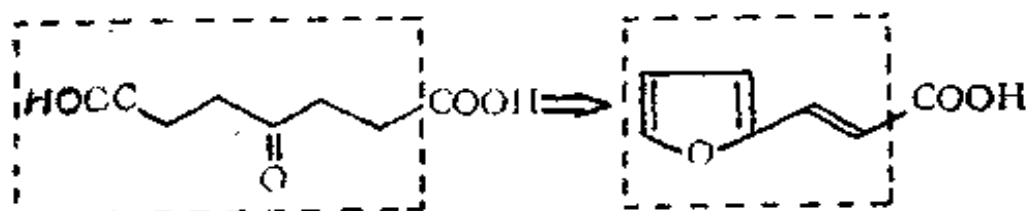
分子内的氧化-还原作用



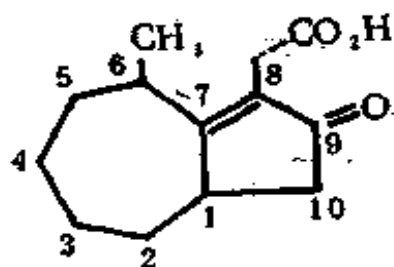
合成



解:

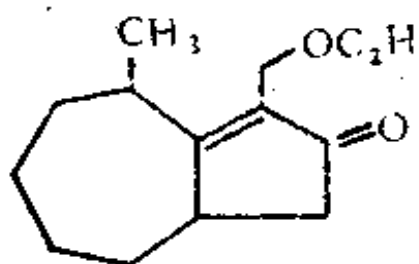
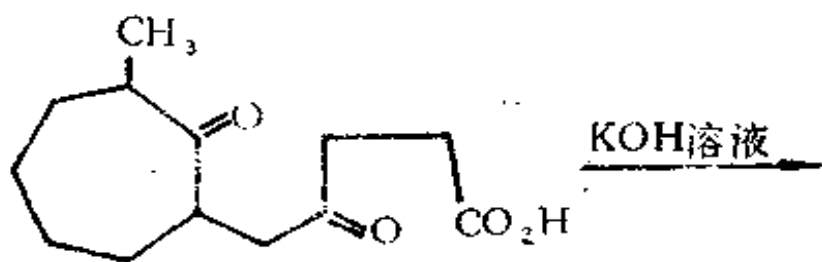
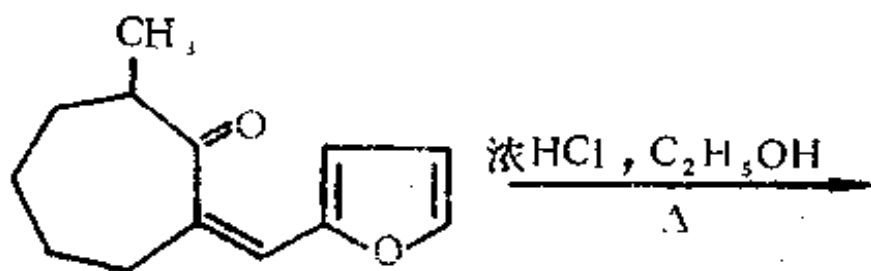
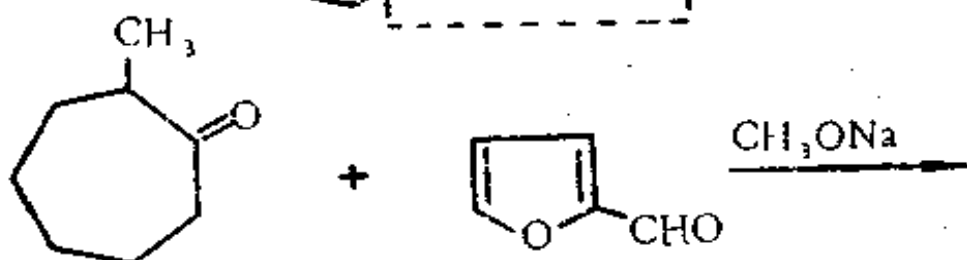
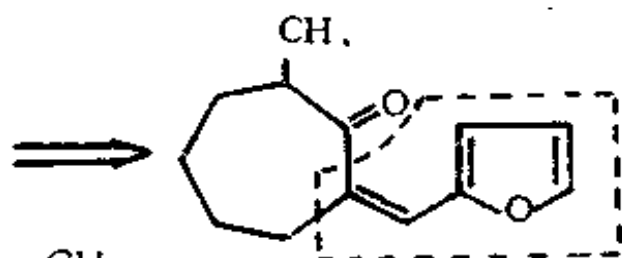
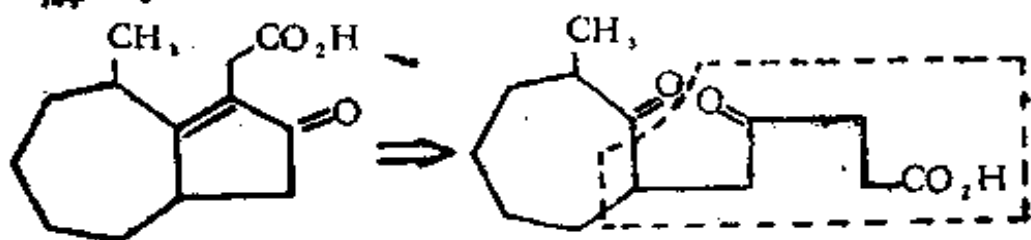


合成

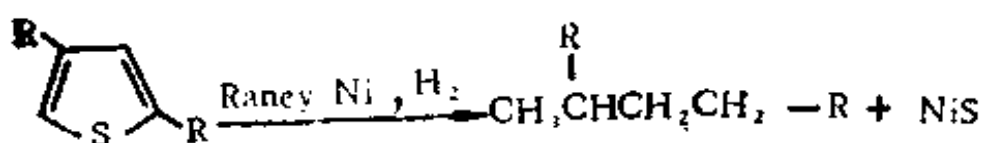
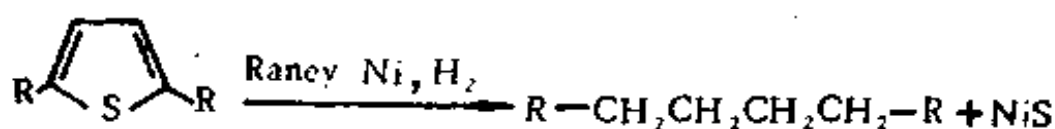
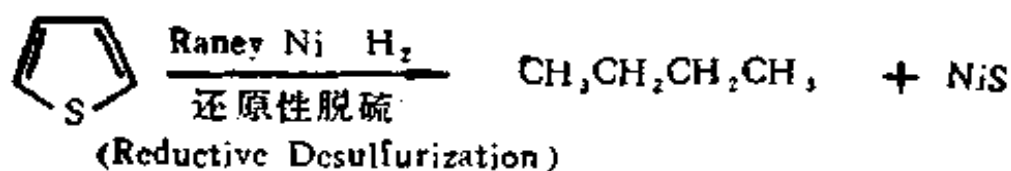


6-甲基二环(5,3,0)癸烯-7-酮-9-乙酸-8

解(4):

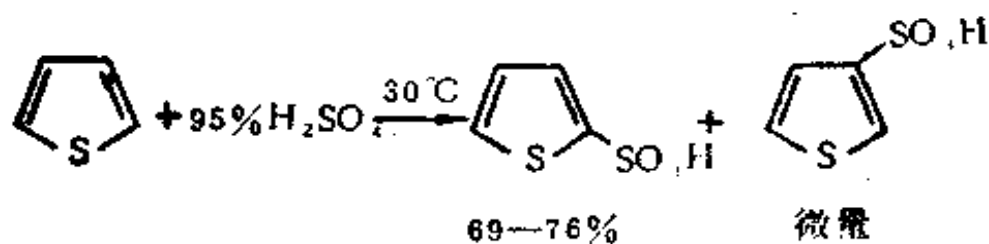
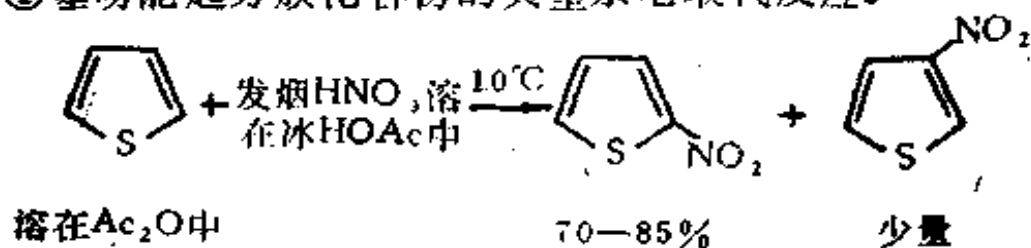


第五节 噻吩环作为饱和四碳 链段的前结构

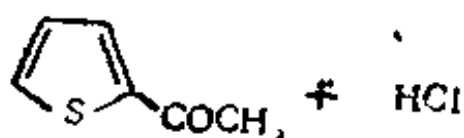
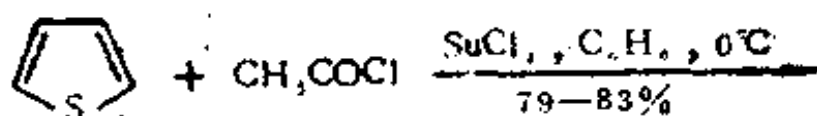


噻吩环既然是饱和四碳链段的前结构，在合成中就可以利用噻吩一些有用的性质。

① 噻吩能起芳族化合物的典型亲电取代反应。

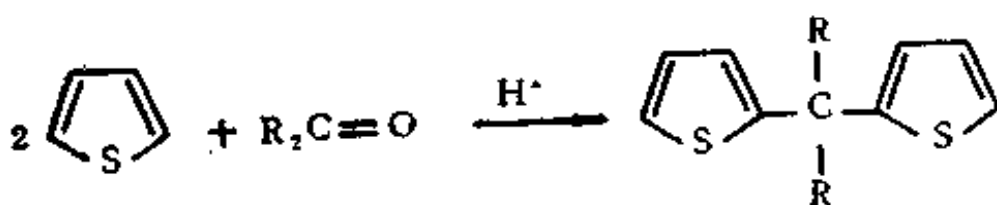


以上说明噻吩的 α -H比 β -H容易取代。

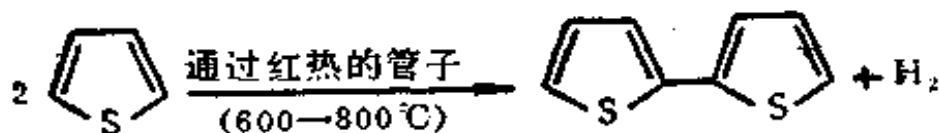


以上说明噻吩的取代比苯容易得多。

②

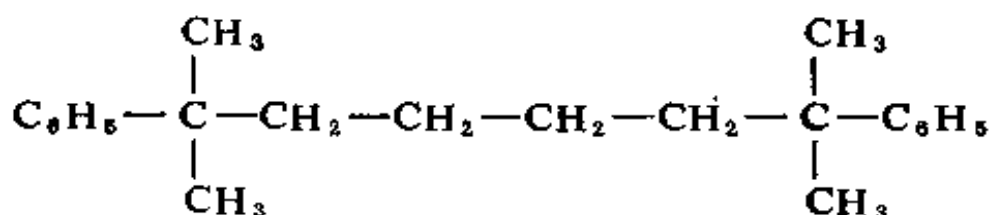


③

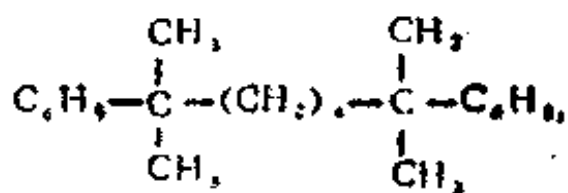
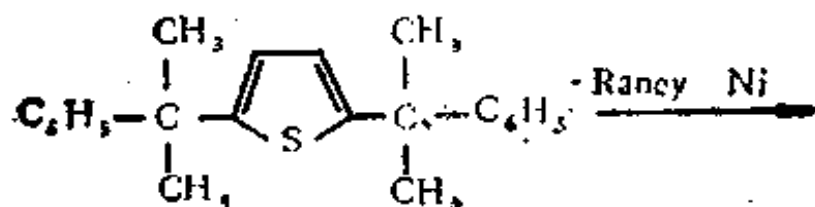
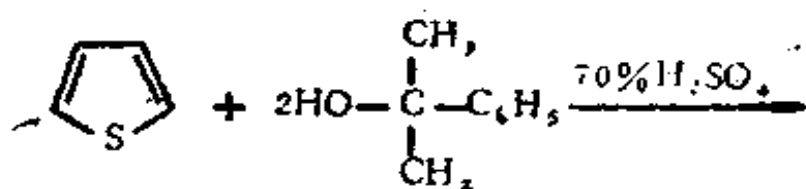
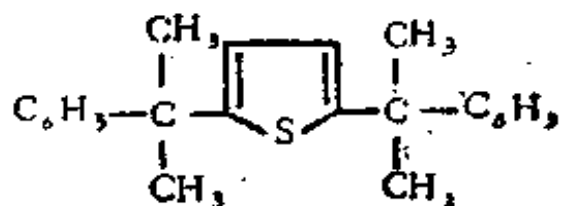
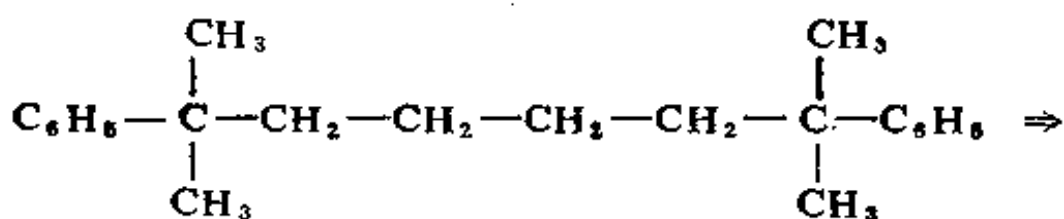


利用噻吩环为饱和四碳链段的前结构，可以用于烃、酮、羧酸等多种类型化合物的合成。

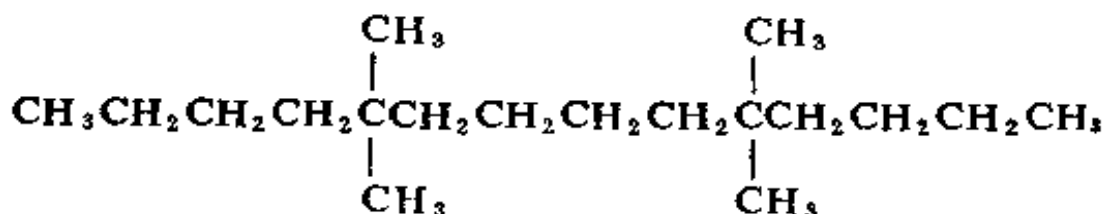
例 1 合成



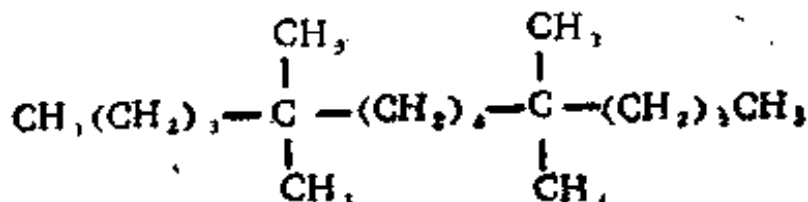
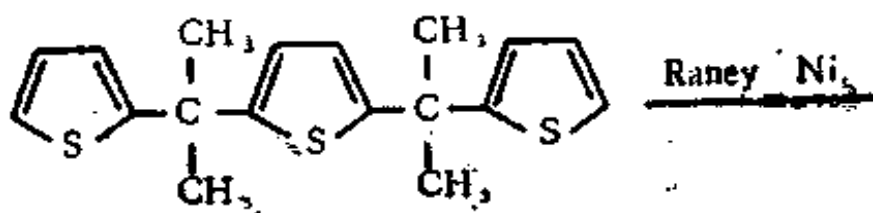
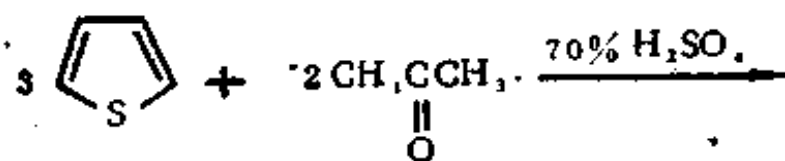
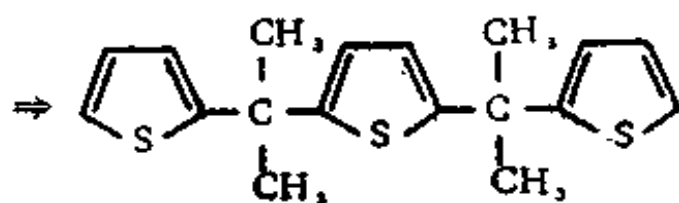
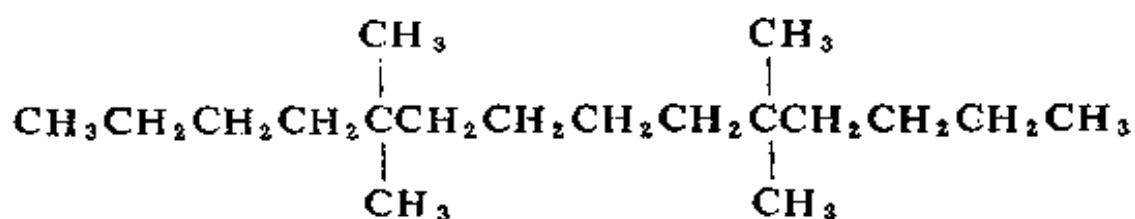
解(6):



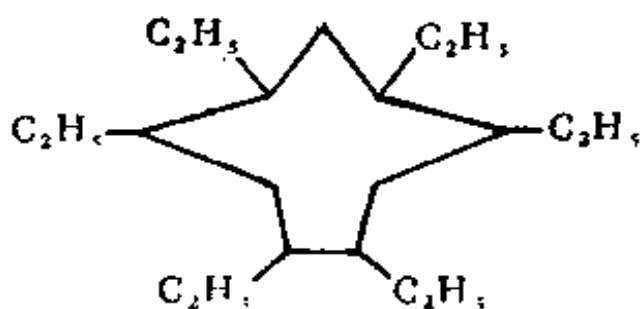
例2 合成



解(6):

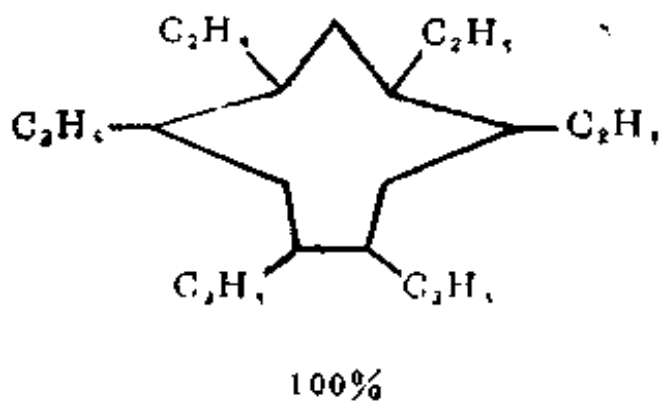
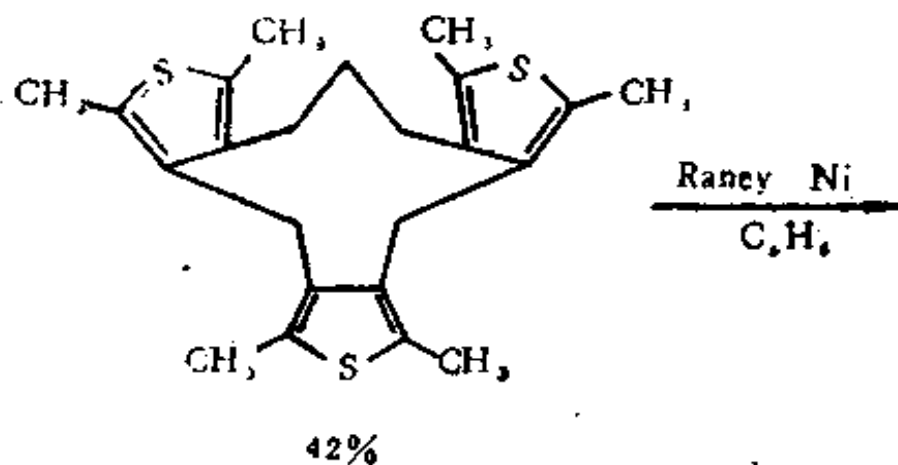
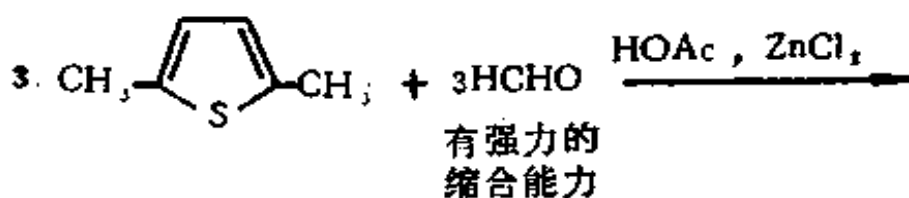


例 3 合成



1,2,4,5,7,8-六乙基环壬烷

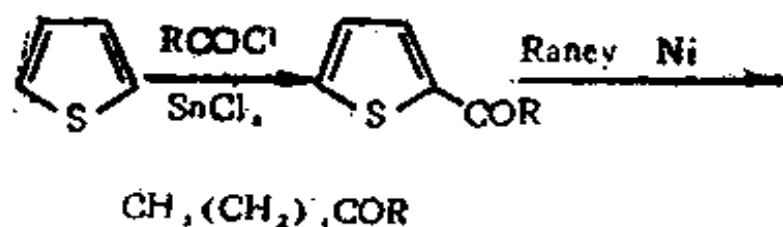
解(7):



例 4 合成



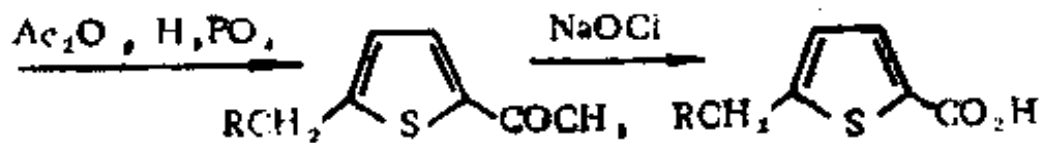
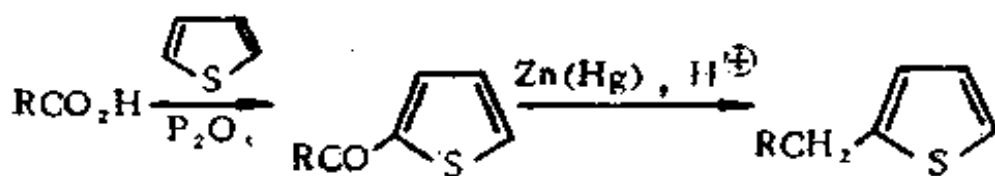
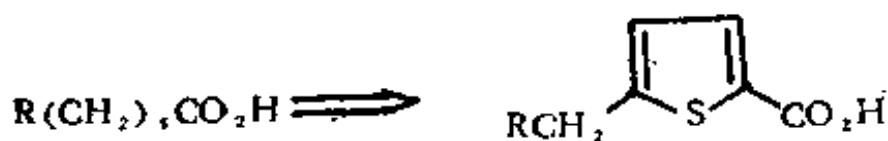
解:



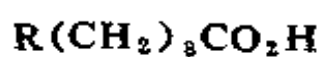
例 5 合成



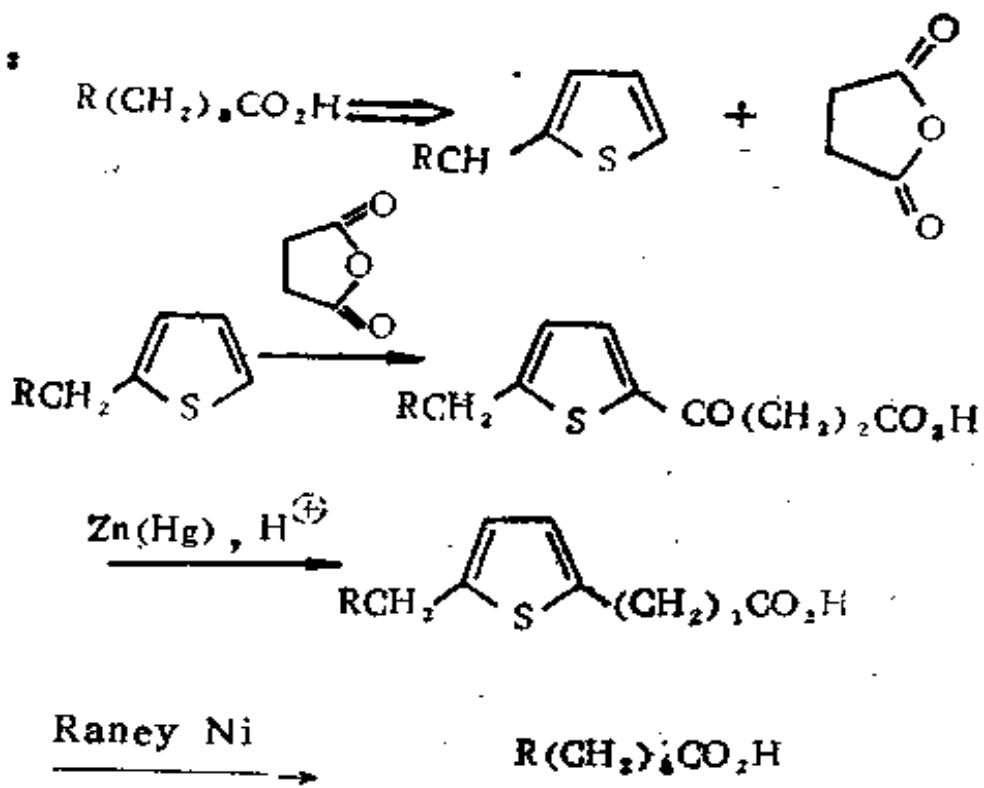
解:



例 6 合成



解:



参 考 文 献

- [1] Lednicer, D., "Latent Functionality in Organic Synthesis", *Advances in Organic Chemistry*, Vol. 8, Taylor, E. C. ed., Wiley-Interscience, 179 (1972) .
- [2] Ireland, R. E. et al, *J. Org. Chem.*, **35**, 670 (1970)
- [3] Buchi, G. and Wuest, H., *J. Org. Chem.*, **31**, 977 (1966) .
- [4] Islam, A. M. and Zemaity, M. T. , *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 6023 (1957) .
- [5] Goldfarb, Y. L. and Korsakova, I. S., *Proc. Acad. Sci. U. S. S. R. (in English)*, **96**, 283 (1954) .
- [6] Buu-Hoi, N. P., Sy, M., and Xuong, N. D., *Rec. Trav. Chim.*, **75**, 463 (1956).
- [7] Meth-Cohn, O., *Tetrahedron Letters*, 91 (1973).

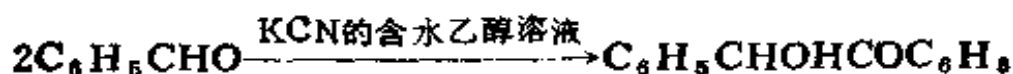
第十章 极性反转

第一节 合成的新领域

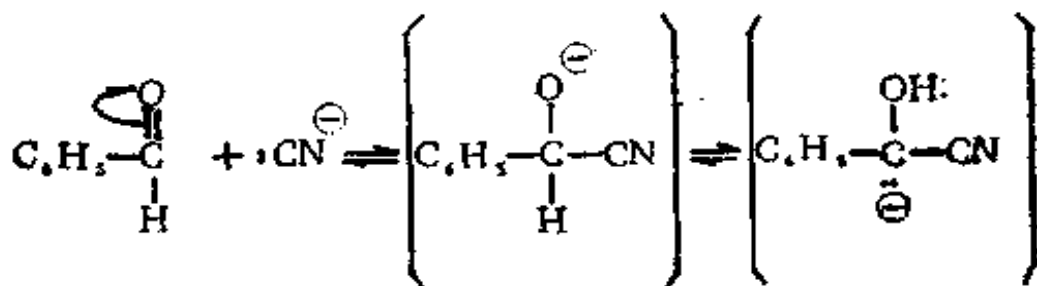
大多数有机分子的合成可以分为两个问题：一个是碳骨架的构成；另一个是官能团的引入、变换和（或）除去⁽¹⁾。正由于此，有机合成的一个中心问题是要构成碳-碳键⁽²⁾。在构成碳-碳键的反应中，除游离基反应和协同反应等以外，大部分属于极性反应，即带正电的碳原子与带负电的碳原子互相作用，生成碳-碳键。极性反转是指有机化合物中碳原子上电荷的反转，即由带正电变为带负电，或由带负电变为带正电。

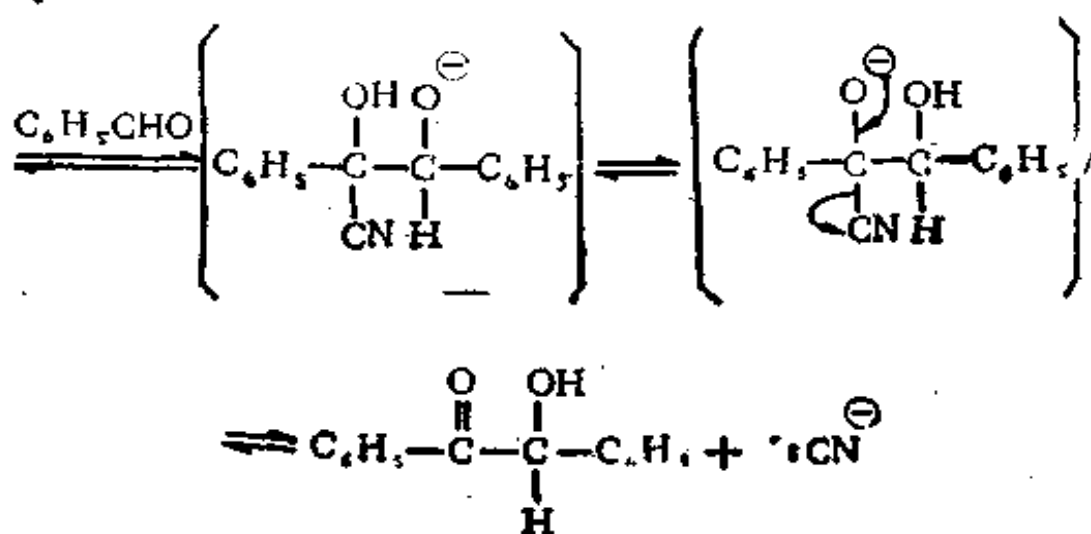
极性反转德语称为Umpolung，英语称为Reversion of Polarity，现在英语中也用Umpolung这个词⁽³⁾。

极性反转在有机化学中并非新的概念，例如在两分子苯甲醛缩合成安息香的过程中，就包含有极性的反转：



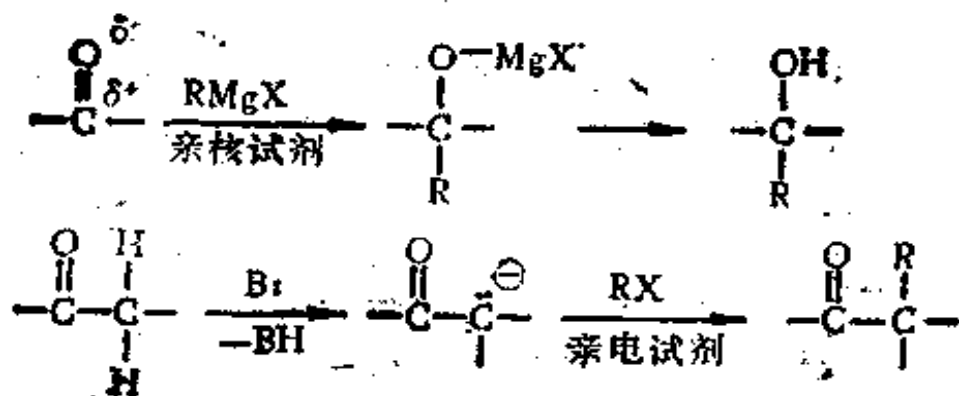
反应历程为：

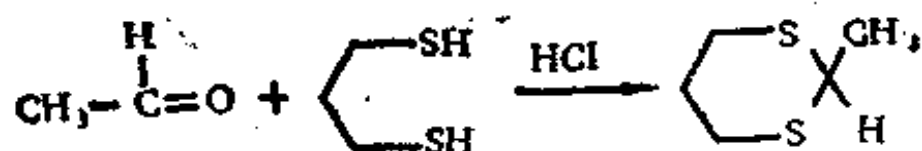




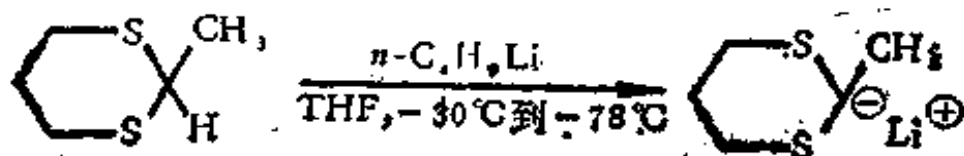
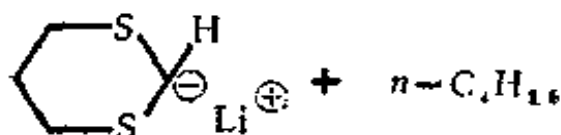
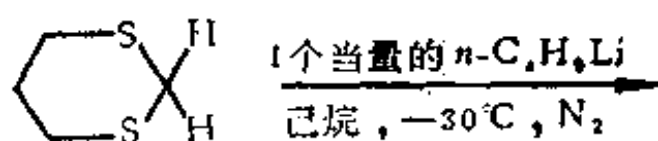
但是，首先指出极性反转是一类极有发展前途的合成方法的是科里⁽⁴⁾。自 60 年代中期开展极性反转研究以来，已取得许多成绩，因此说，极性反转研究是近年来有机化学领域内的重大进展之一，特别对有机合成具有重要的意义⁽²⁾。这方面出现了许多新颖的试剂，借助于它们可以完成过去无法进行的反应。

为什么极性反转能够开辟合成的新领域？这个问题可用下面的简单例子来回答。

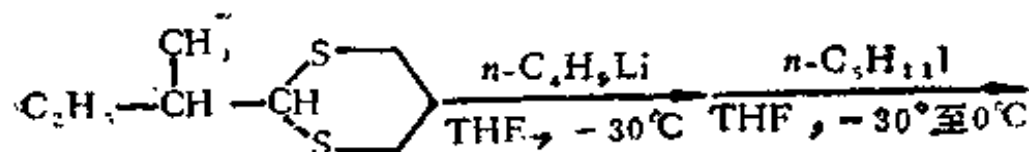
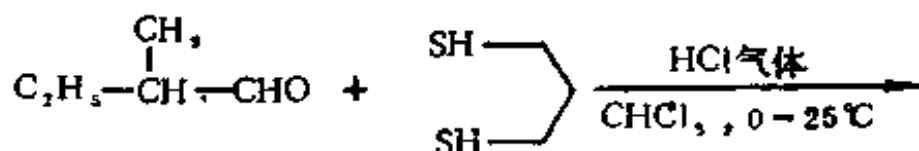


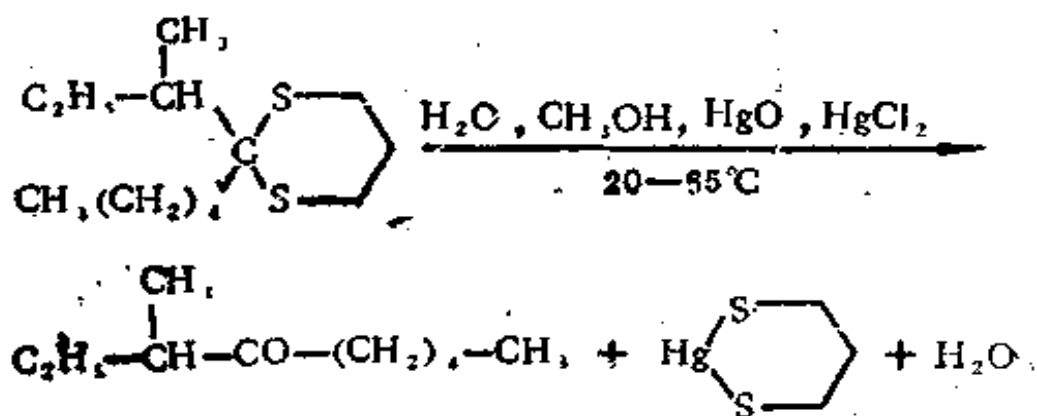


1,3-二噻环己烷化合物的C-2上的氢原子，由于受到相邻两个硫原子的电负性影响，具有中等的酸度（1,3-二噻环己烷的 $PK_a = 31.5$ ），可用正-丁基锂这样强度的碱除去，使C-2上带有负电。



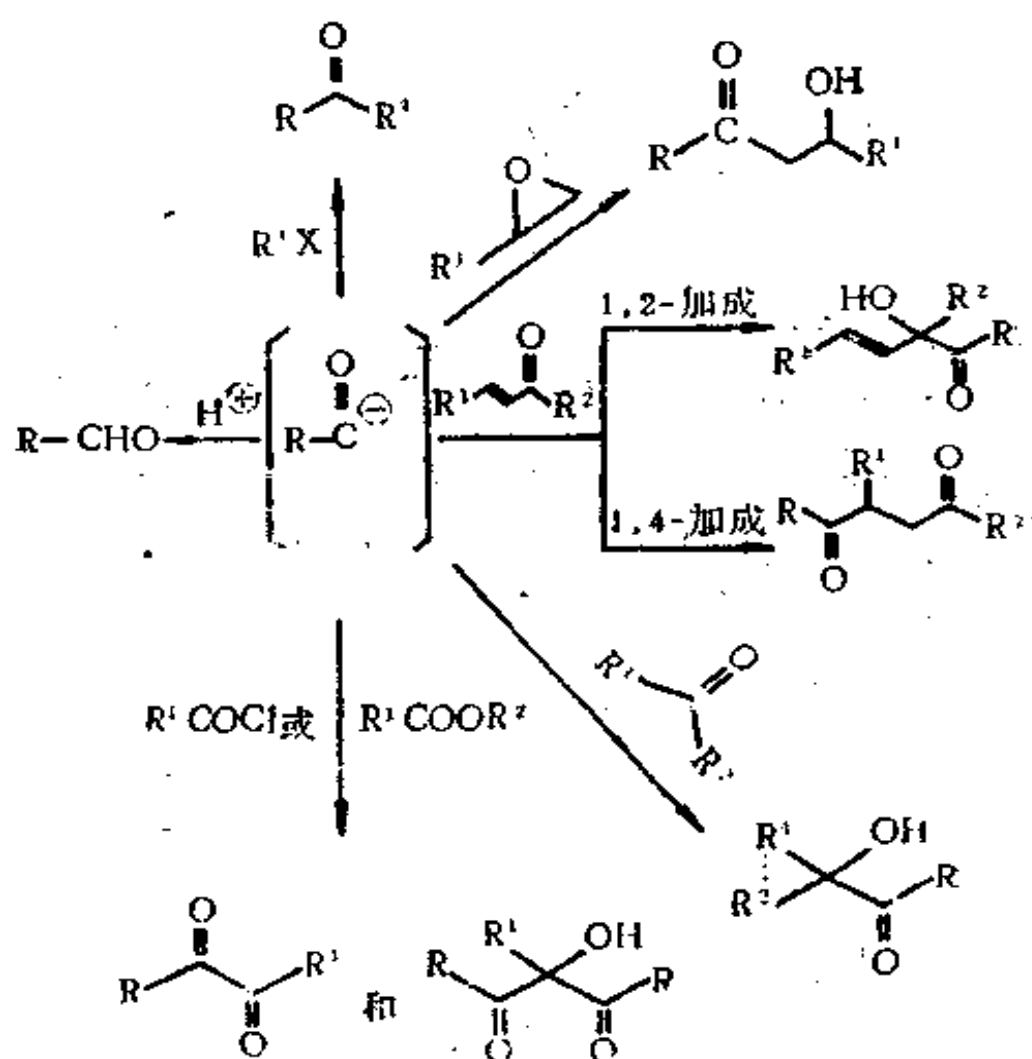
反应生成的锂化合物在溶液中于低温下是稳定的，能起其它有机锂化合物的全部反应。反应完毕，1,3-二噻环己烷化合物可在高汞离子存在下用酸水解，变为羰基化合物。例如：





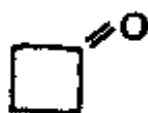
1,3-二噻环己烷化合物的负离子在合成中所起的作用，

如同实际不存在的酰基负离子 $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}^-$ 。下图列出由它可以

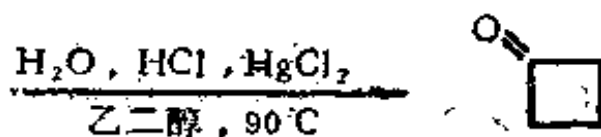
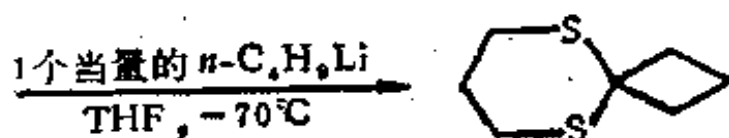
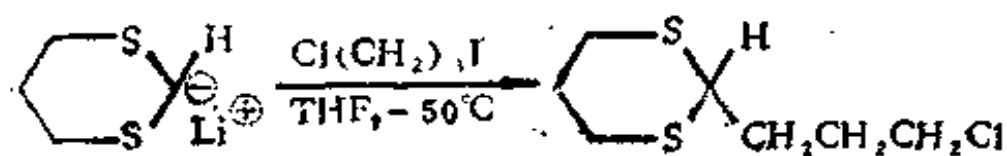


合成的许多类型化合物。这些产物中，有些是用老的方法不能或不易制得的，有些虽然可以得到，但用现在的方法可以列出由它可从不同的原料开始，能为合成方法提供新途径。

例 1 合成

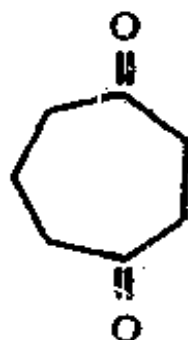


解：



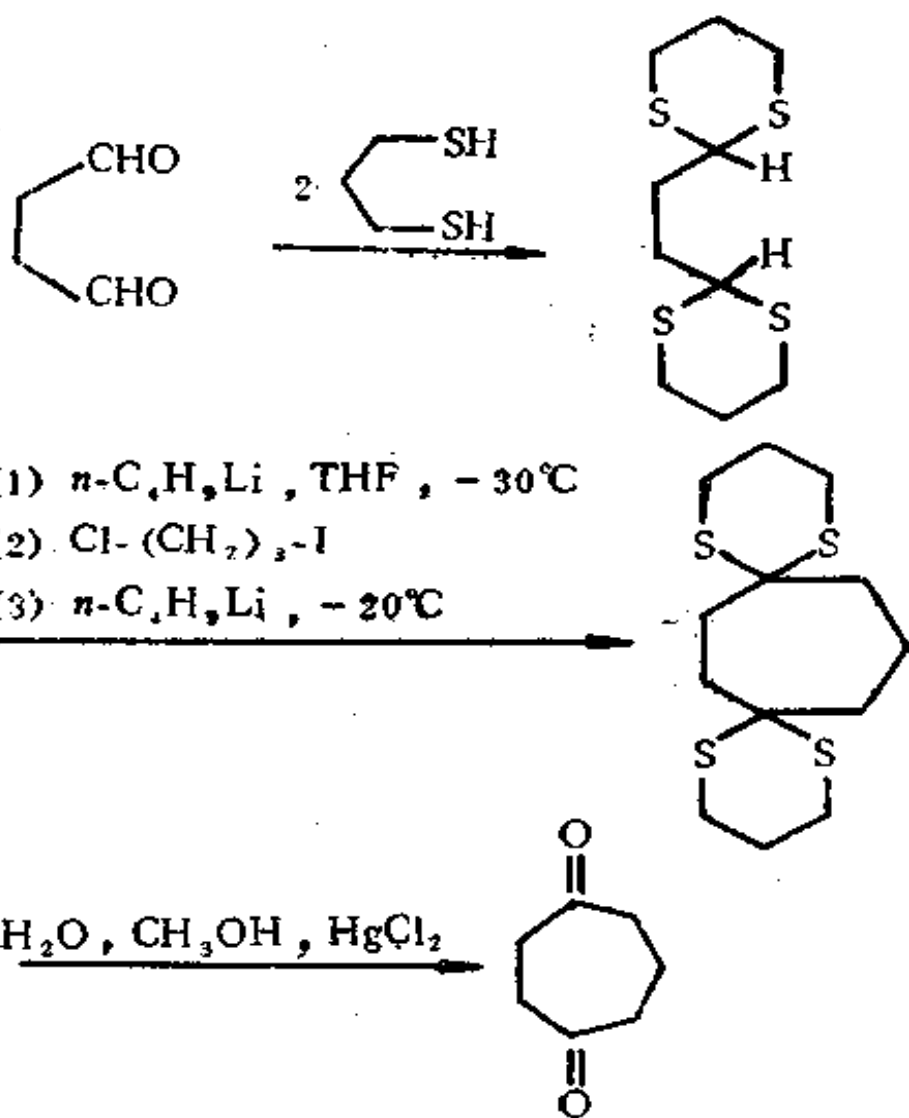
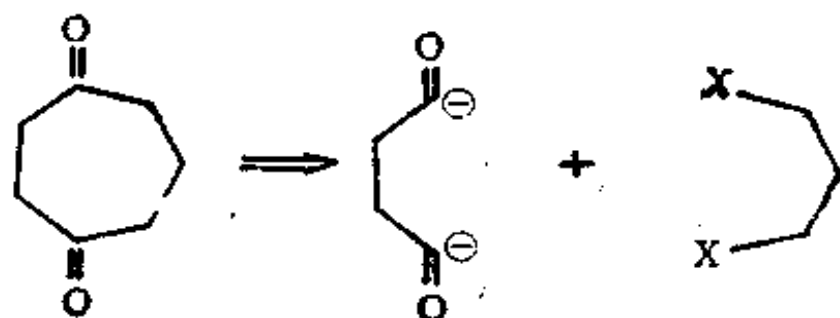
这是合成3-至7-原子的环酮的简便方法。

例 2 合成



环庚二酮-1,4

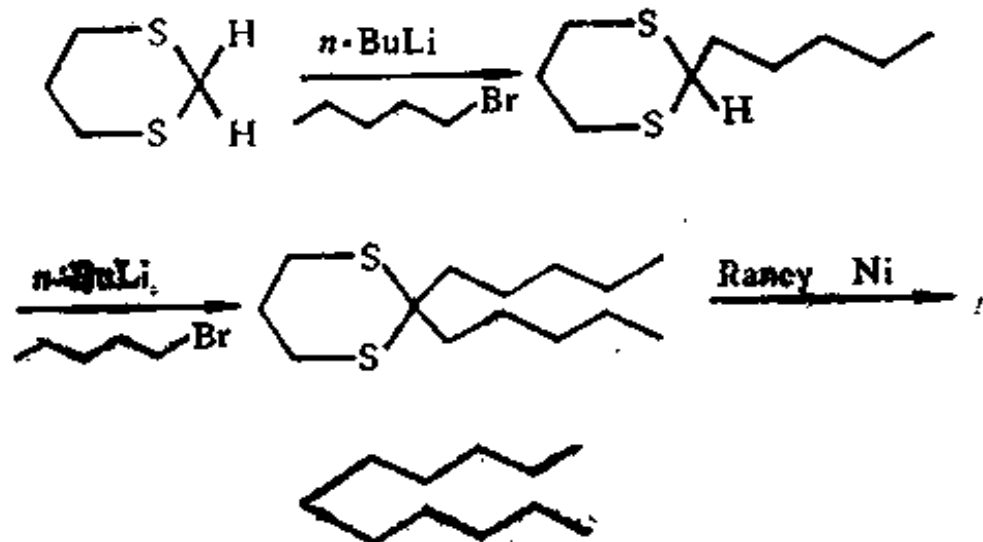
解:



例 3 合成



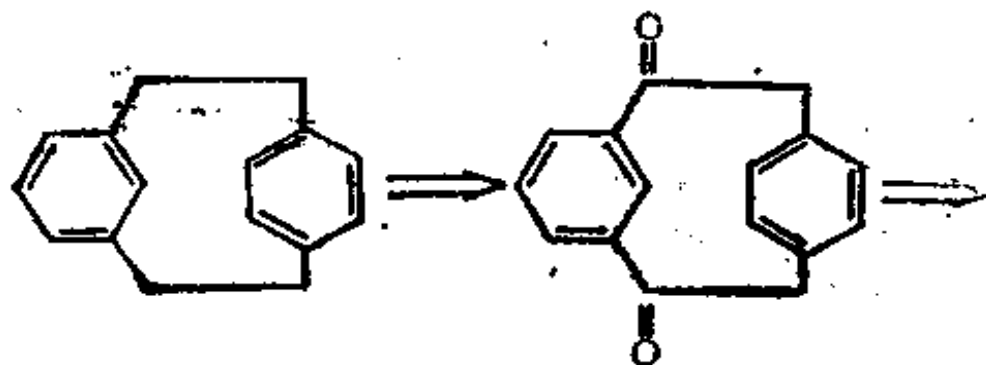
解:

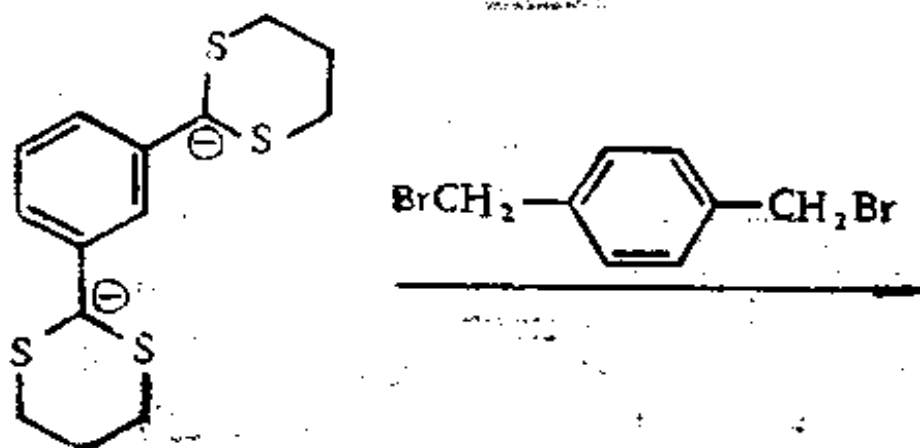
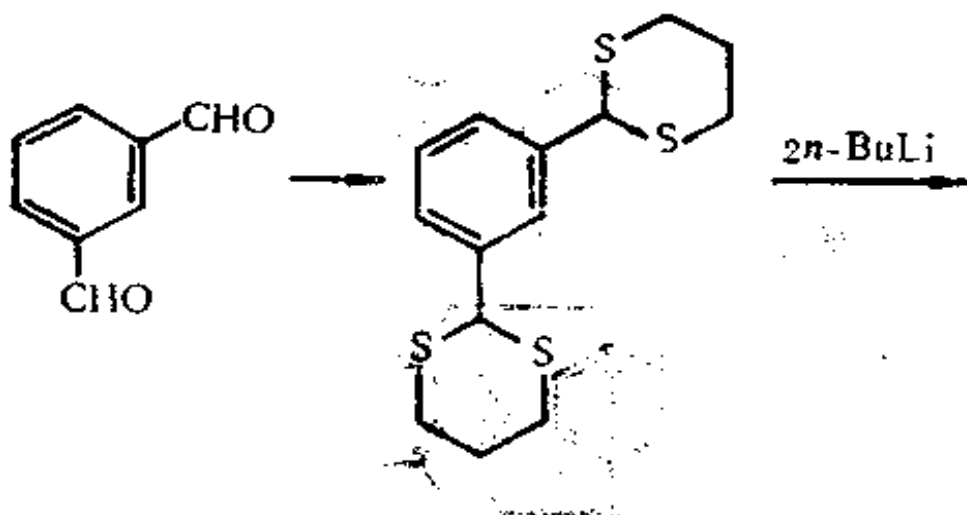
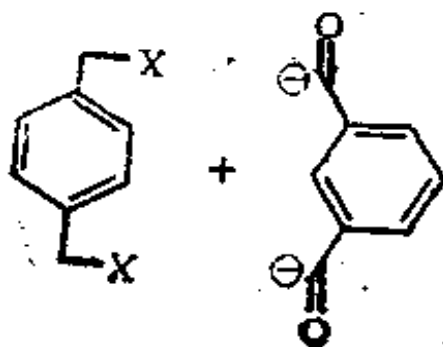


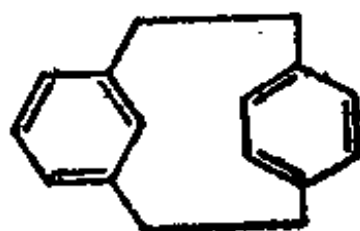
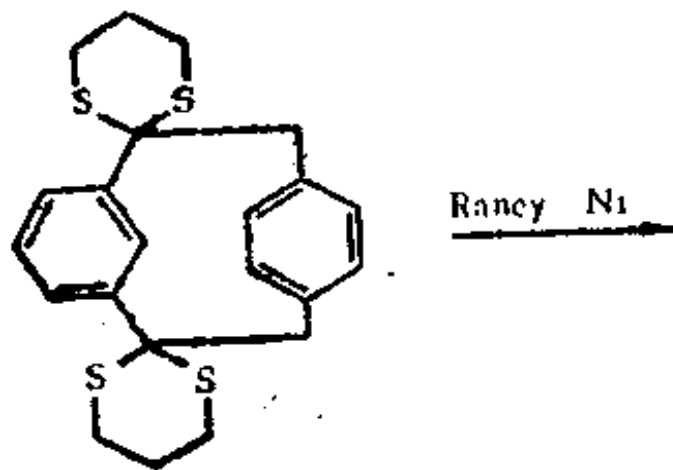
例 4 合成



解:







参 考 文 献

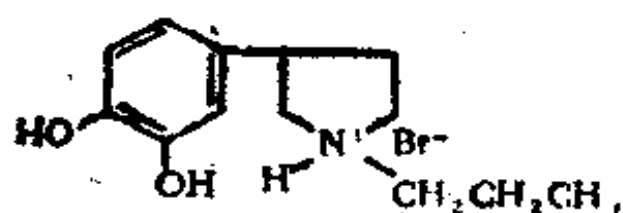
- [1] Ireland, R. E., "Organic Synthesis", Prentice-Hall, 3 (1969) .
- [2] 宗汝实, 有机化学, 5, 323 (1981) .
- [3] Chem. Ind. (London) , 910 (1974) .
- [4] Corey, E. J., Pure & Appl. Chem, 14, 31 (1967) .
- (5) Corey, E. J. and Seebach, D., Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 4, 1075, 1077 (1965).

第十一章 怎样学习已有的路线

第一节 要把握住作者的思路

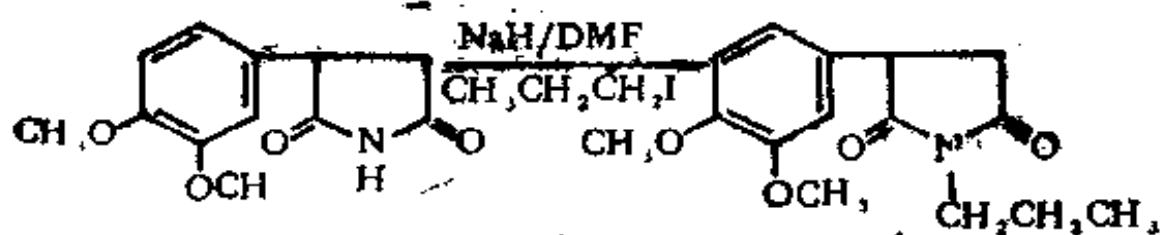
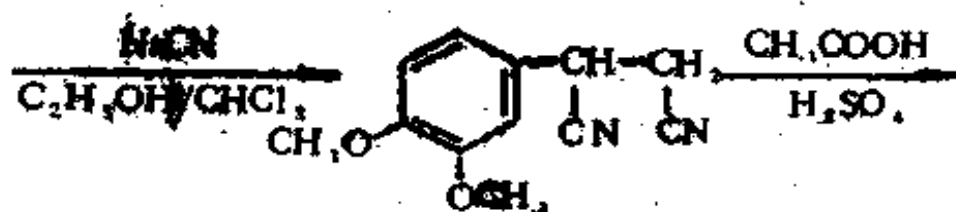
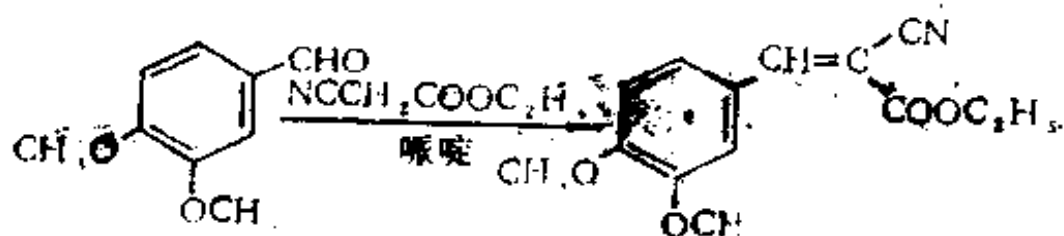
设计路线，需要进行创造性的思考。文献上发表的路线，都是作者反复思考、比较、选择，再在实验室验证后，方才予以肯定的。它们是合成化学家对人类所做的贡献，也是后来人应该学习的。但是，文献上的路线排列的顺序都是由起始原料到目标分子，这恰巧与作者在设计路线时的思维过程相反。因此，即使作者并无“莫把金针度与人”的想法，但由于按照这个方向学习，难以把握住作者的思路，学习效果也就难以如人心愿。

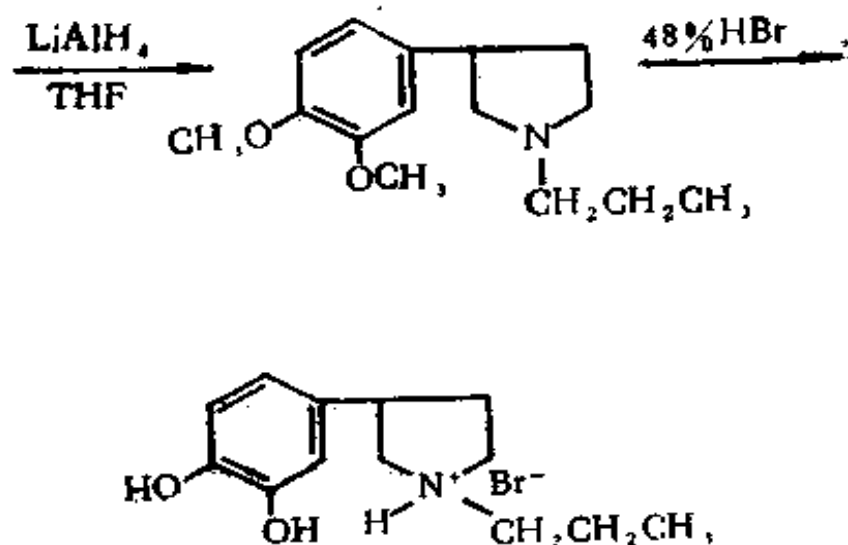
科研工作中能否取得成就，关键是科研思路问题。对于一个科学工作者来说，思路正确与否是决定他的科研命运的紧要因素。思路正确，就如同用对了钥匙，门随之而开；思路不对头，门总是关得紧紧的⁽¹⁾。因此，学习已有的路线，首要的任务是把握住作者设计时的思路。为达到这个目的，学习时应该与路线发表时的顺序相反，改为由目标分子回推起始原料，对于路线中的每一步，都要分析作者为什么这样走，如何选用反应来贯彻他的意图？如此步步推敲，就不难把握住作者的思路。虽然这仍是学习者的主观推测，并不保证能够完全反映作者的意图，但却是利用已有的成就（文献上发表的路线）来锻炼、提高路线设计能力非的常有效的手段。下面以1-正丙基-3-(3,4-二羟苯基)四氢吡咯氢溴酸盐的合成为例，来说明具体的学习方法。



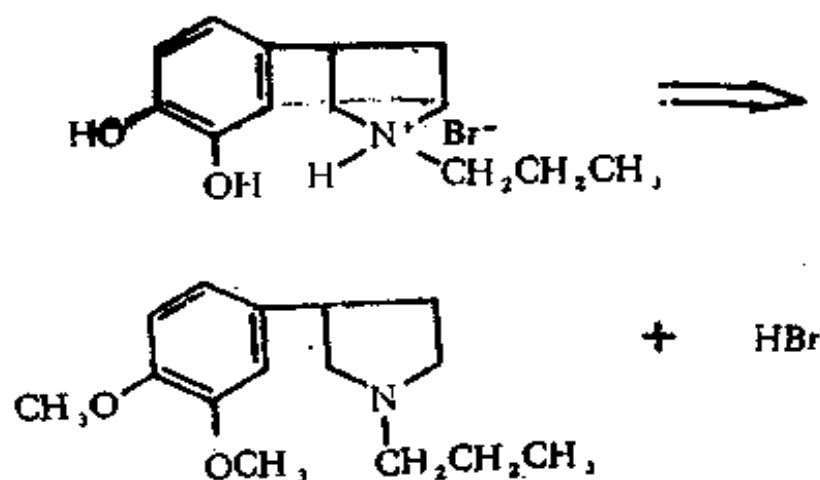
1-正丙基-3-(3,4-二羟苯基)四氢吡咯氢溴酸盐

文献^[2]上报导了下列合成 1-正丙基-3-(3,4-二羟苯基)四氢吡咯氢溴酸盐的路线:



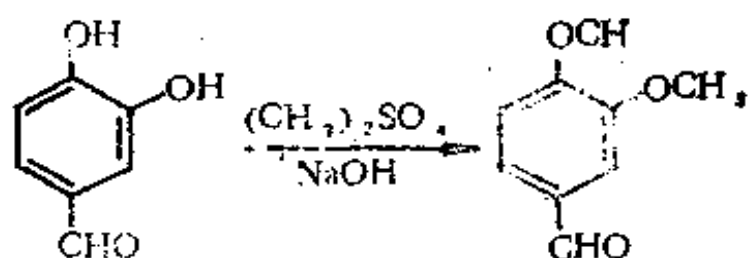


现在由目标分子到起始原料，逐步推测作者的设计意图。

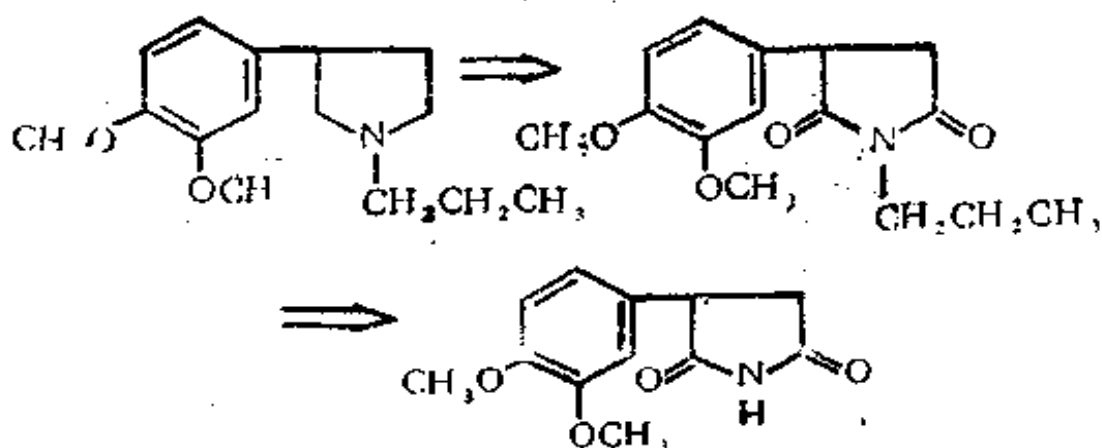


盐是由游离碱和酸作用形成的。此处要提出的问题是，为什么要将目标分子中苯环上的羟基回推为甲氧基？理由是，即使在成盐这一步，氢溴酸可以同时为甲氧基变为羟基，但必竟为此多用了氢溴酸。如果说，这是由于用 3, 4-二甲氧基苯甲醛为起始原料的缘故，但作者在选择原料时并未受到限制，更何况 3, 4-二甲氧基苯甲醛是由 3, 4-二

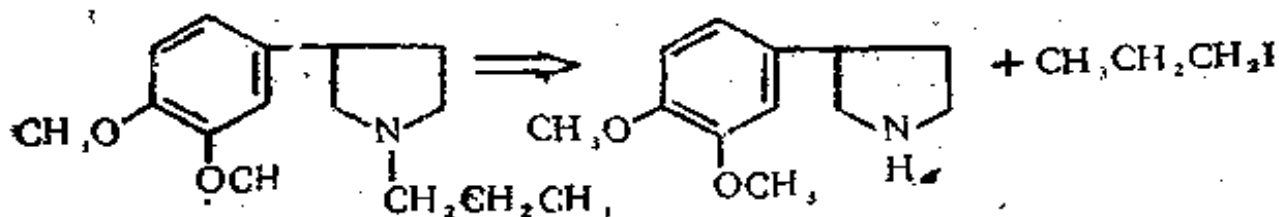
羟基苯甲醛制备的：



如此说来，难道作者真是“画蛇添足”多此一举吗？将羟基变为甲氧基，就是将目标分子的酚型结构变为游离碱的醚型结构，这样就改善了分子的稳定性，能更好地经受住合成过程中的“考验”。所以说作者此举是寓有深意的，真是“道是无情却有情”。

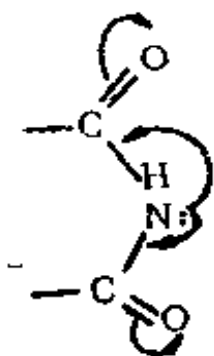
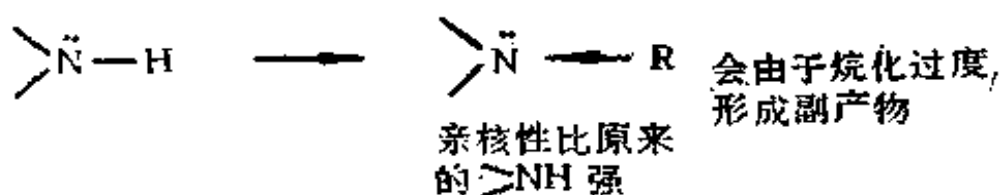


此处变化的目的是，将分子中四氢吡咯部分氮上的氢用正丙基取代。为什么作者不用下列看来更直接的办法呢？

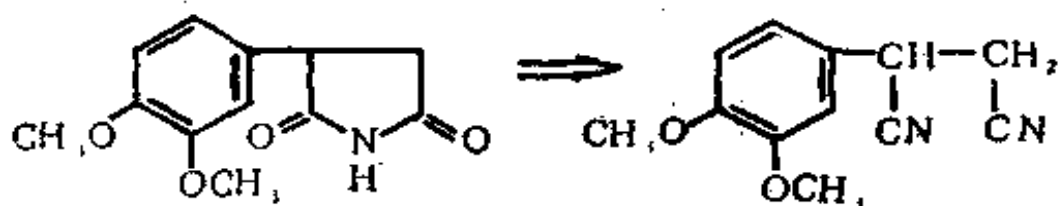


作者所以要采用较间接的办法，估计是出于下列两点考虑。第一，在本例中，先形成环酰亚胺结构，再形成环胺结构，要比直接形成环胺结构，更为有利。这个问题下面再讨论。第二，酰亚胺比胺在氮上烷化结果要好。对此可以解释如下：

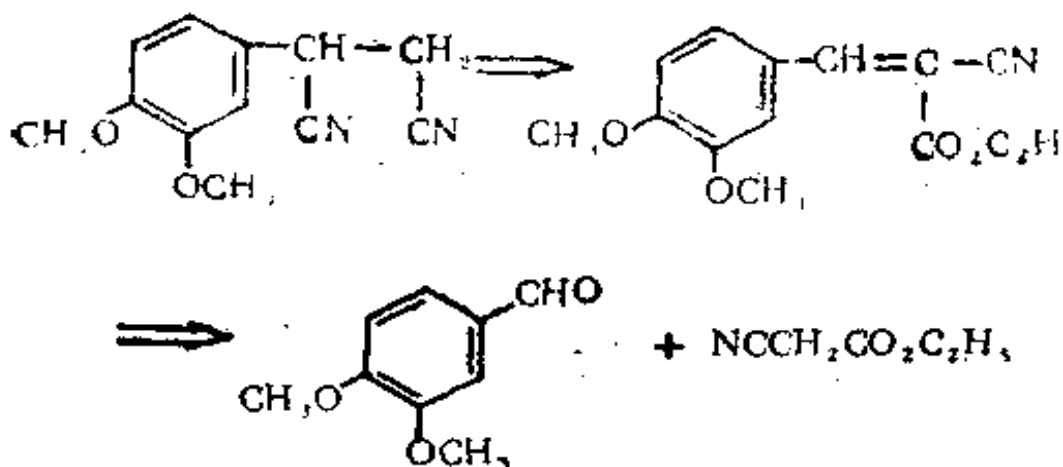
酰亚胺和胺的烷化，都是运用氮上的未共享电子对：



亲核性很弱 烷化不致过度



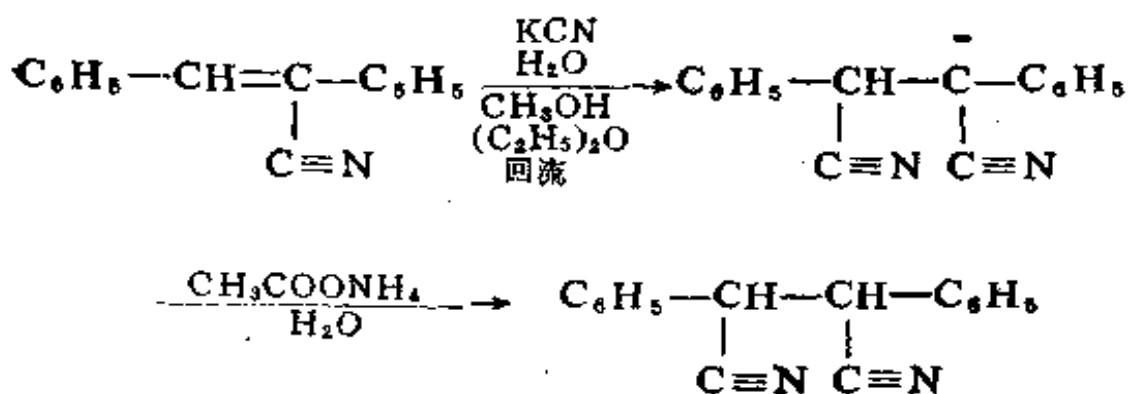
由二腈水解合成酰亚胺^[3]，在本类化合物的制备中只是个次要的方法，为什么作者偏偏要选中它呢？原来作者已“慧眼”看出，由二腈化合物到起始原料间的下列路线：



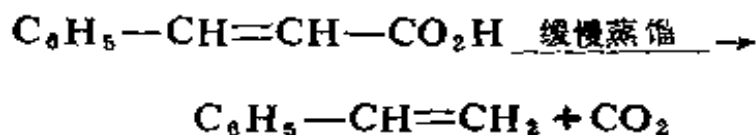
作者所以能有这样的直觉判断能力，是由于掌握了下列两个反应：

①氢氰化反应，可以由 α 、 β 烯腈合成二腈。

例如^[4]



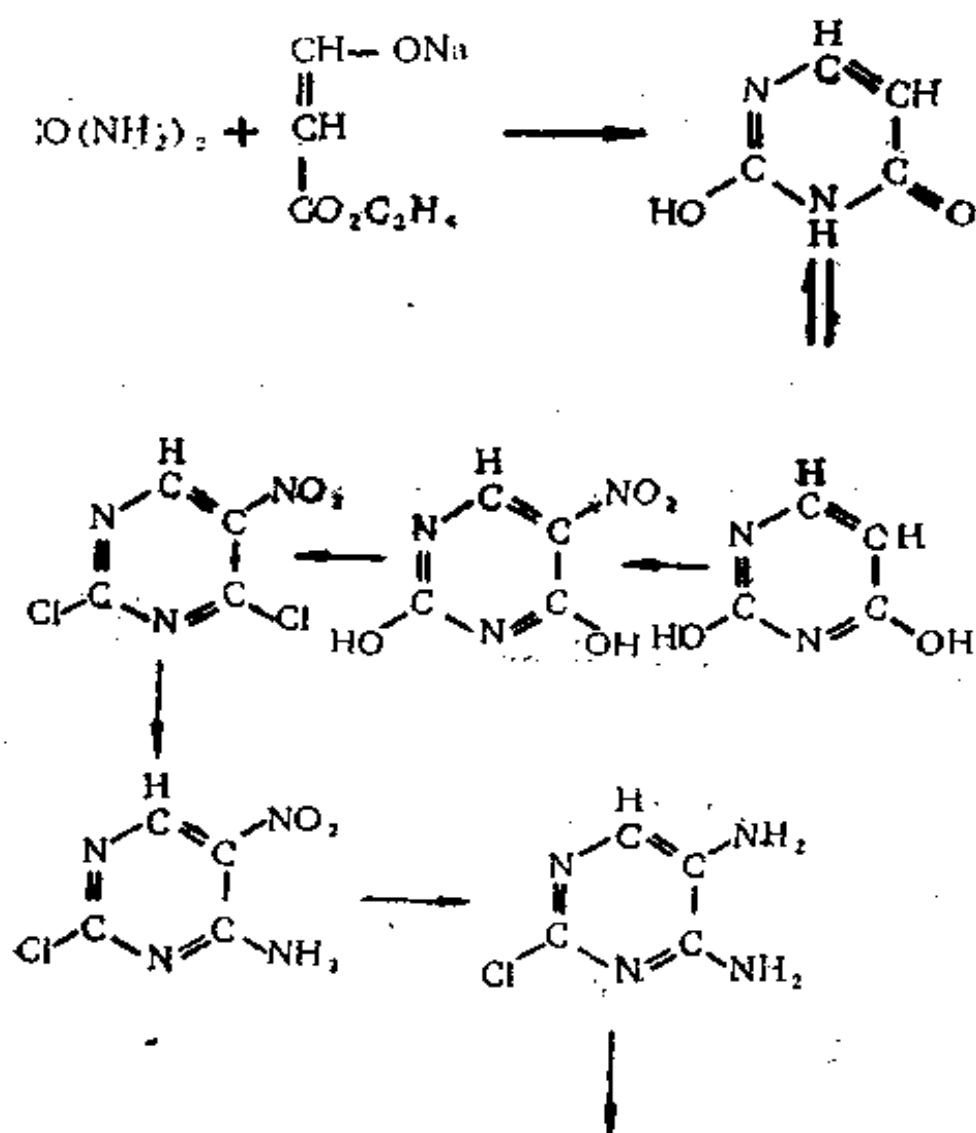
②苯基丙烯酸易起脱羧反应：

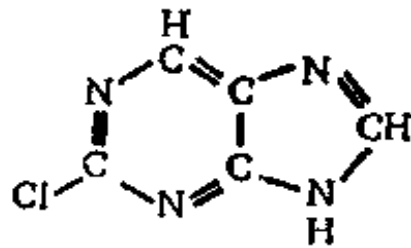


经过这样的分析，学习者就能够把握住作者的设计思路。

第二节 要具备足够的基础知识

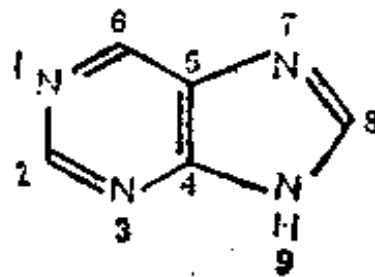
学习路线，有时似乎懂了，其实并未真懂，表现在对路线的趋向，只知其然，而不知其所以然，这是由于基础知识跟不上，理解不深刻所致。例如，要理解下列合成 2-氯嘌呤的路线。



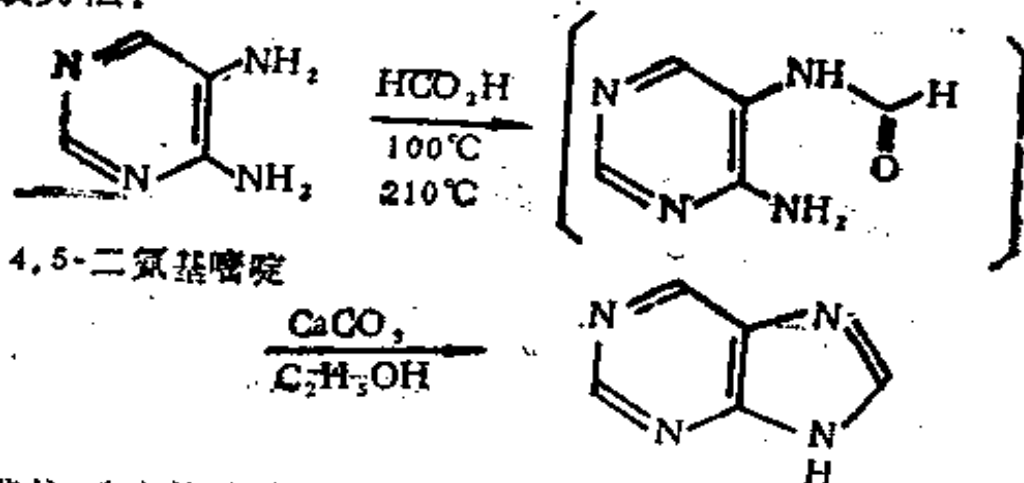


2-氯咪唑

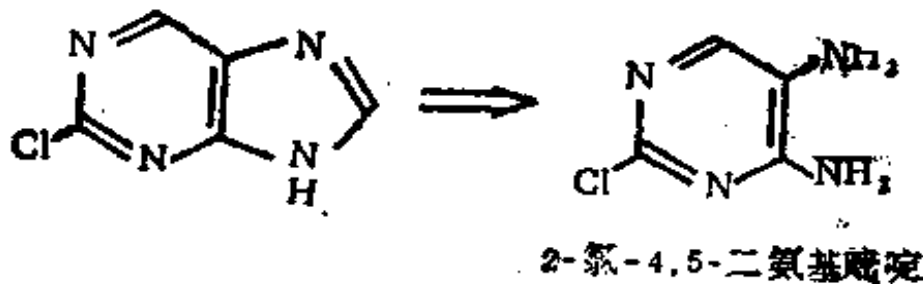
首先需要知道咪唑



的合成方法:



于是模仿咪唑的合成方法，回推出合成2-氯咪唑应该使用的
作用物:



要理解上述合成 2-氯-4, 5-二氨基嘧啶的路线, 需要补充有关嘧啶化学的知识。

(1) 嘧啶环中有两个互居间位的氮原子。由于氮原子的电负性大于碳原子, 环上的 π 电子云受氮原子的吸电子效应的影响, 而向氮原子方向转移, 结果使环上碳原子的电子云密度降低。由于两个氮原子互居间位, 因而相互增强它们对 2-, 4-, 和 6-位的电子云的影响, 以致在这些部位电子云降低的程度大于在 5-位的。



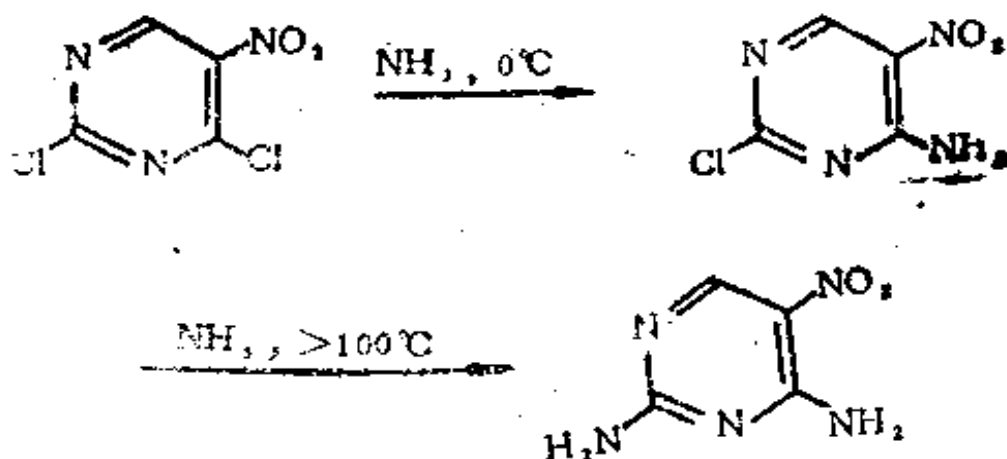
(2) 2-, 4-, 和 6-位较有利于亲核试剂的进攻, 而较不利于亲电试剂的进攻。例如, 2-, 4-, 和 6-位的卤原子易被氨以氨基置换。

(3) 在 5-位进行亲核进攻要比 2-, 4-, 和 6-位困难, 但亲电进攻却较容易。

(4) 将供电子基, 例如羟基, 连续引入嘧啶环的任何部位, 都会使原来由于环的氮原子的吸电子效应所引起的 π 电子云降低得到补偿, 因而使其全面表现比较地接近于苯环。例如, 嘧啶化合物通常需要有至少两个供电子基存在, 才能成功地进行硝化。例如, 2, 4-二羟基嘧啶能够在 5-位硝化。

(5) 5-位的确基会加剧其它部位电子的缺乏, 致使氮原子对亲核进攻变得更为活泼。2, 4-二氯-5-硝基嘧啶在 0°C 与氨迅速作用, 生成 2-氯-4-氨基-5-硝基嘧啶。但

是，这个新换入的供电子的氨基却会抵消硝基的吸电子效应，以致第二个氨基的换入要慢得多，需要在 100℃ 以上进行反应，才能制成 2, 4-二氨基-5-硝基嘧啶：



(6) 任何部位的氨基都能够酰化。2, 5-或 4, 5-二氨基嘧啶优先于 5-位酰化，而只有在酰化慢得多的情况下才生成 2, 5-或 4, 5-二酰胺基衍生物。

(7) 2-, 4-或 6-位的卤原子，既不能在合成嘧啶环的过程中引入，也不能用卤化反应代入预先形成的嘧啶环上，嘧啶的氯化物几乎总是藉磷酰氯或五氯化磷作用于相应的羟基衍生物来制备的。

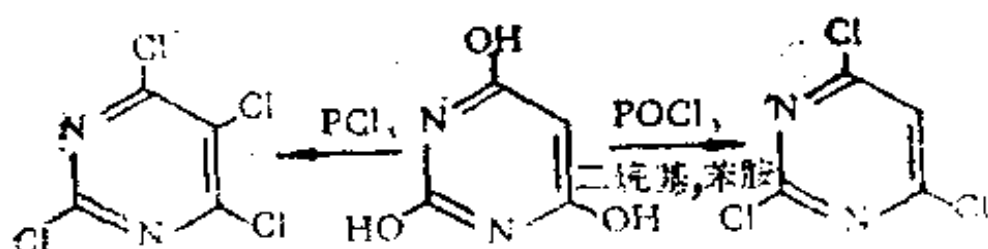
简单的羟基嘧啶化合物，如 4-羟基嘧啶，仅需与磷酰氯共沸，就能转变为相应的氯化物，即 4-氯嘧啶。

当有其它的取代基（特别是硝基）存在时，仅仅将羟基化合物与磷酰氯作用，常常不能成功，但加入一个分子比量的 *N, N*-二甲苯胺，或使用 *N, N*-二乙苯胺更好些，几乎肯定会改善这种情况。

对于羟基难以转变为氯原子的情形，五氯化磷可以作为最后的手段来使用。五氯化磷可以单独使用，也可以与磷酰

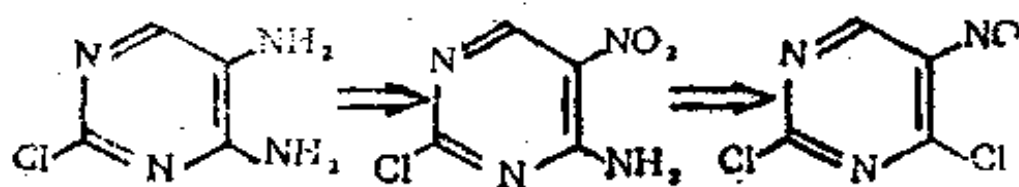
氯合起来用，此时磷酰氯作用是羟基化合物和五氯化磷的溶剂。在 2-氯嘧啶的制备中，将五氯化磷加到磷酰氯中作为试剂，反应时间就可以由12小时减为 1 小时。

五氯化磷的反应能力比磷酰氯强。如果嘧啶环的 5-位空着，就常会同时发生在 C₅-位的氯化反应。例如：

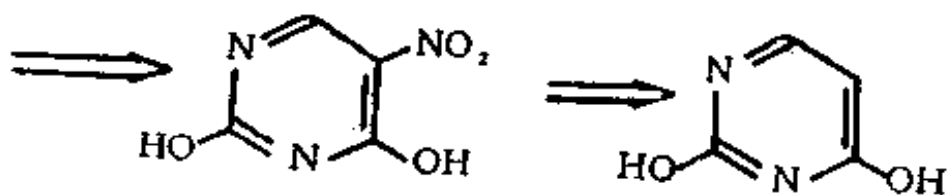


(8) 嘧啶比较少见，系由二氯或三氯嘧啶还原来制备的。合成取代的嘧啶化合物，通常不以嘧啶为原料，而是应用环合的方法，并且根据需要，再变换嘧啶环上的取代基。

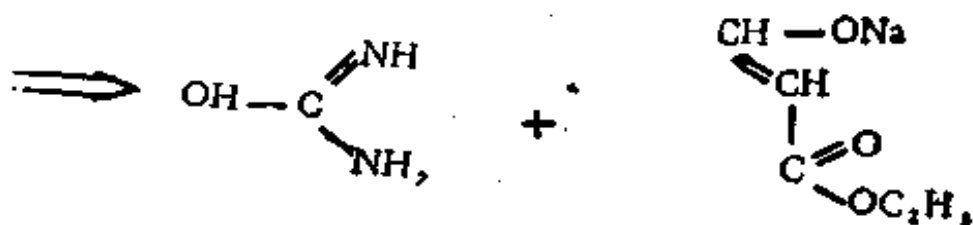
有了上述的基础知识，就能够进行下列的回推：



此时硝基成为活位基
它使 4-位的氯原子比
2-位的氯原子更易被
氨基置换。



两个羟基的存在，
使5-位的硝化
反应得以发生



尿素

乙酰乙酸乙酯
的钠衍生物

此外，硝基在完成活化任务后并不除去，而转变为后阶段合成所必需的5-位氨基。这些都是这条路线设计的精华所在。

参 考 文 献

- (1) 高树楷, 健康报, 1986年3月23日第2版。
- (2) Crider, A. M., Hemdi, T. F., Hassan, M. N.,
and Fahn, S., J Pharm. Sci., 73, 1585 (1984).
- (3) Zilberman, E. N. and Pyryalova, P. S.,
Zh. Org. Khim., 1, 983 (1965) .
- (4) McRae, J. A. and Bannard, R. A. B., Org.
Syn., Coll. Vol. 4, 393 (1963)

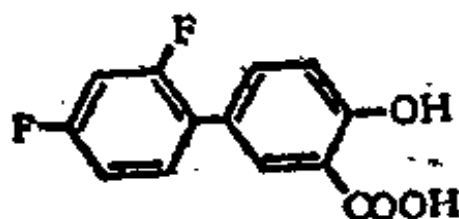
第十二章 怎样设计新路线

知己知彼，百战不殆，这也是设计新路线时应该遵循的原则。知彼就是要在了解已有的路线上下功夫。知己就是要摸清自己的情况，以便做到一切从实际出发。两者结合，才能设计出既好又适用的新路线。

第一节 已有路线的检索和评价

新路线的“新”，应该体现在两个方面：第一，它是文献中从未发表过的路线，第二，它具有已有路线所没有的优点。对于第一点，需要经过认真的文献检索，方能保证情况确切。美国化学文摘是最有效的检索工具。对于第二点，必须明确科学是在继承的基础上发展的。对于已有路线，应该进行客观的评价，了解其优缺点，在取长补短的基础上设计新路线。

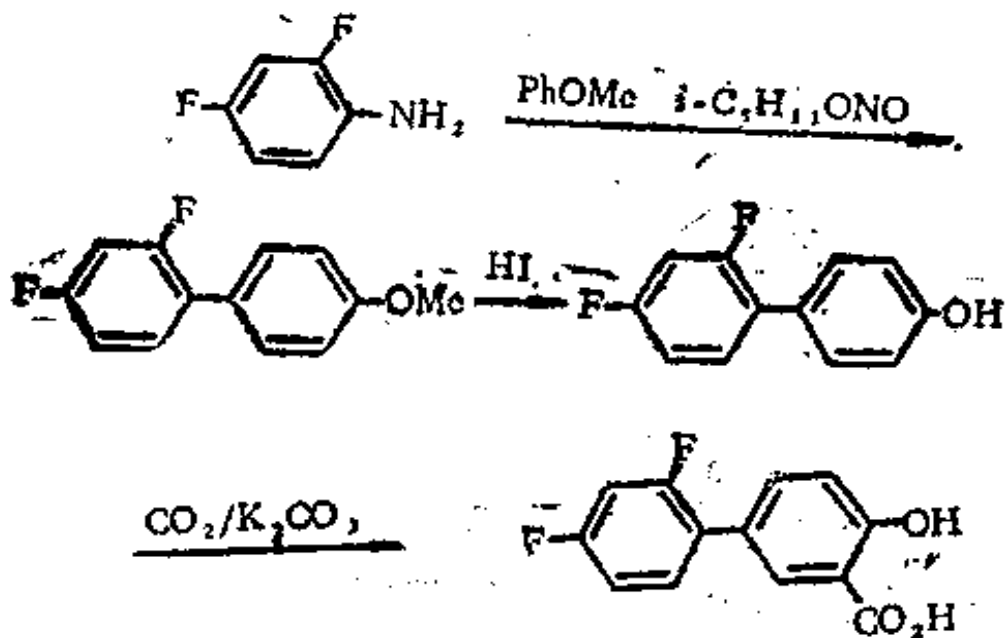
现以消炎镇痛药氟苯水杨酸



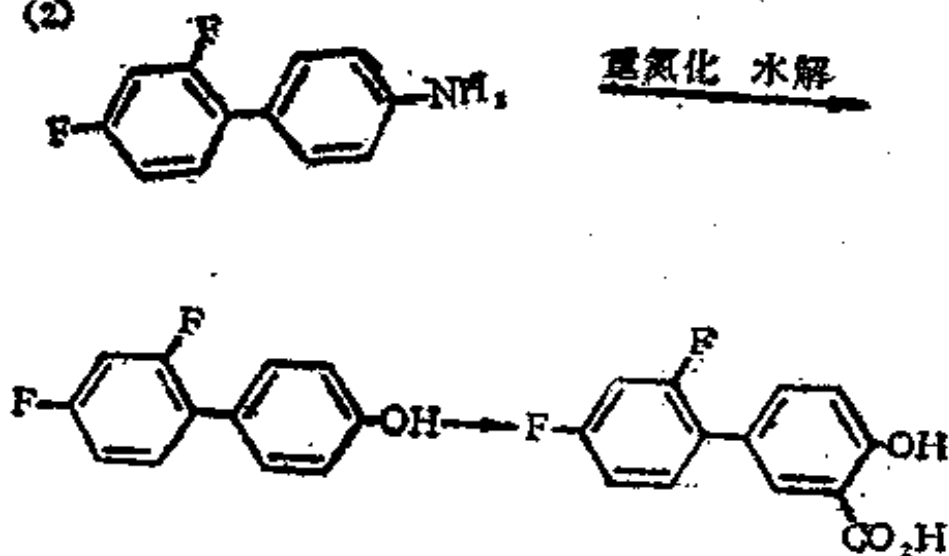
为例，说明怎样设计它的新路线（参见毛多斌，郑州大学研究生硕士学位论文，1986）。

截止1985年，文献上报导的氟苯水杨酸合成路线共有12条：

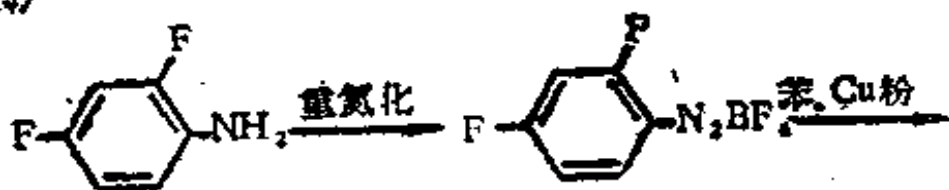
(1)

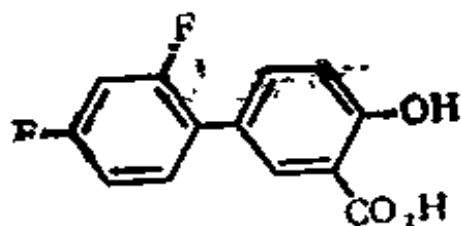
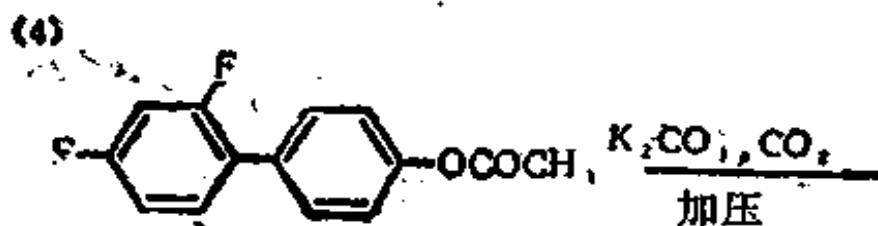
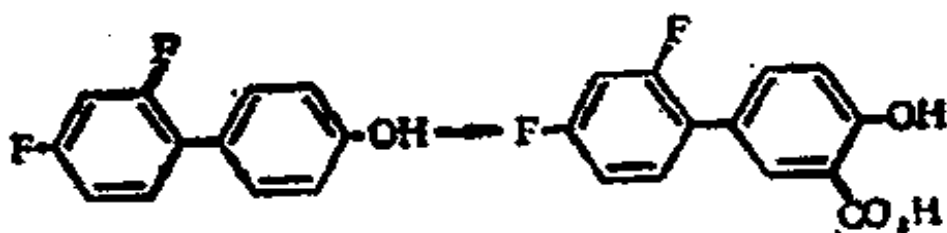
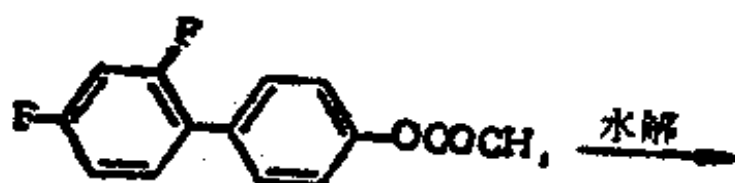
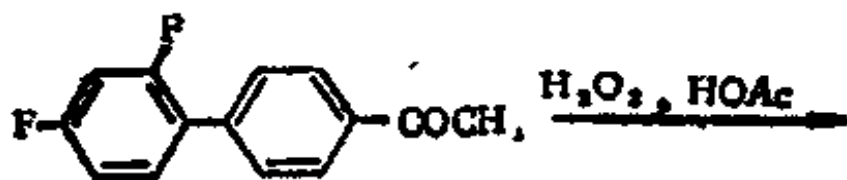
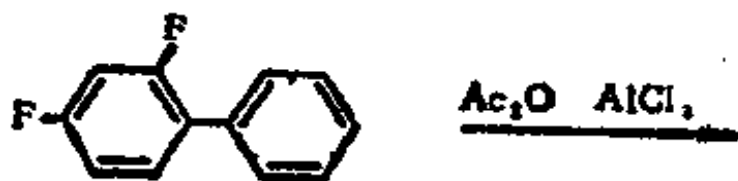


(2)

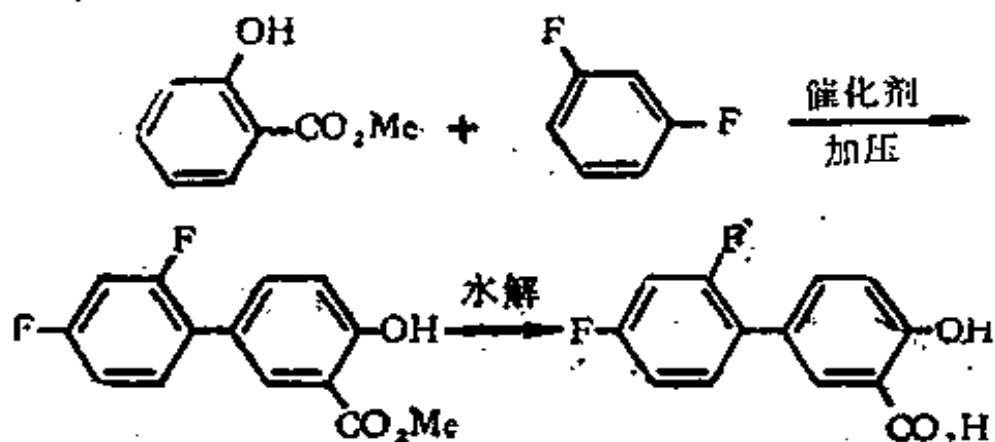


(3)



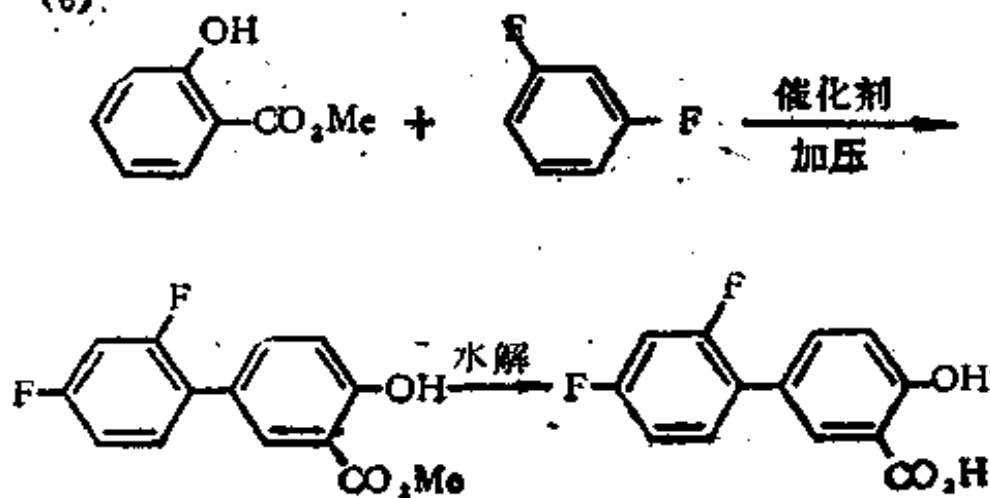


(5)



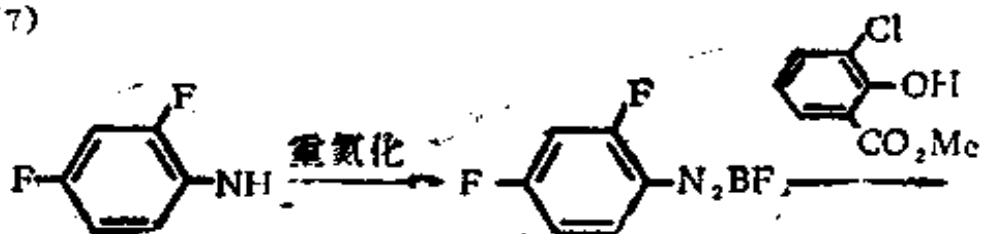
催化剂: $\text{Pd}(\text{OAc})_2, \text{NaOAc}, \text{H}_5\text{PMo}_{10}\text{V}_2\text{O}_{40}, \text{HOAc}$

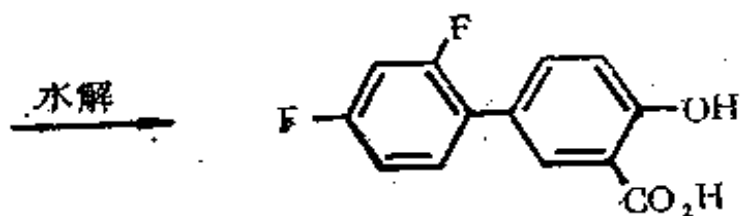
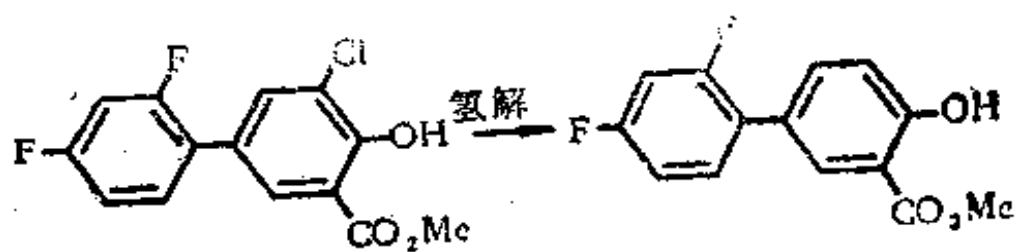
(6)



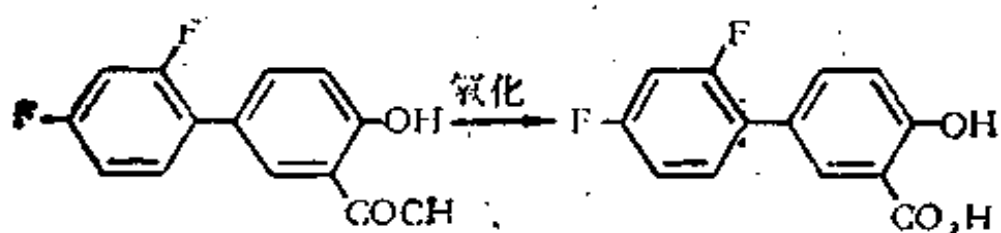
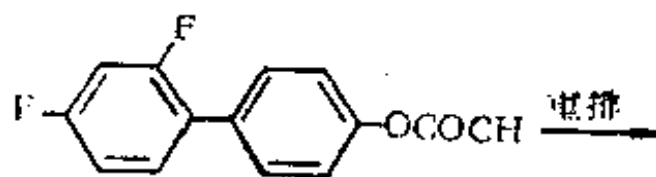
催化剂: $\text{Pd}(\text{OAc})_2, \text{NaOAc}, \text{H}_5\text{PMo}_{10}\text{V}_2\text{O}_{40}, \text{HOAc},$
 $\text{CO}_2, (\text{CH}=\text{CH}_2)_2, \text{NaCl}$

(7)

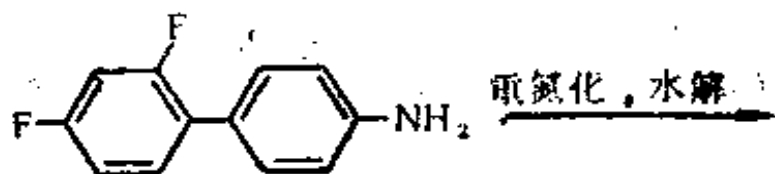
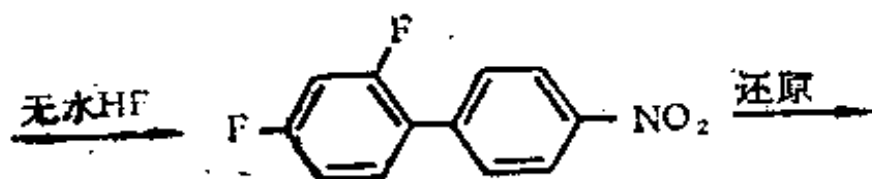
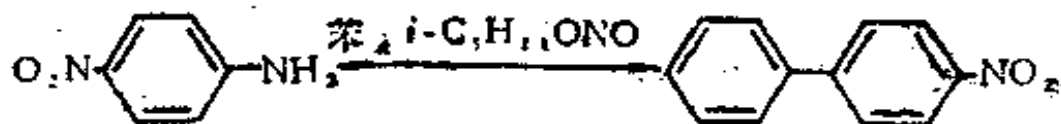


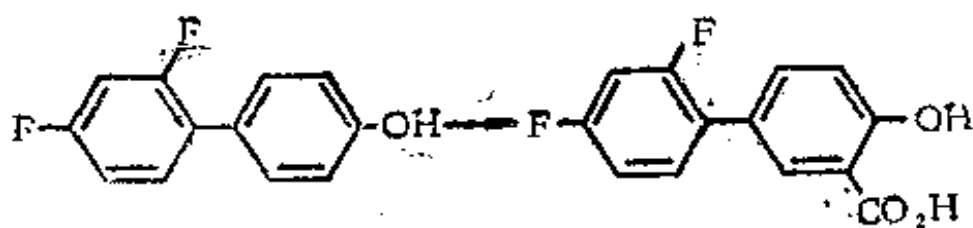


(8)

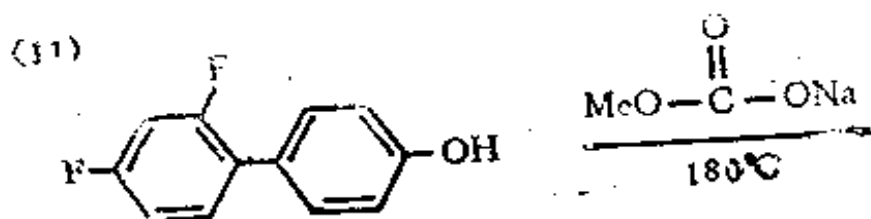
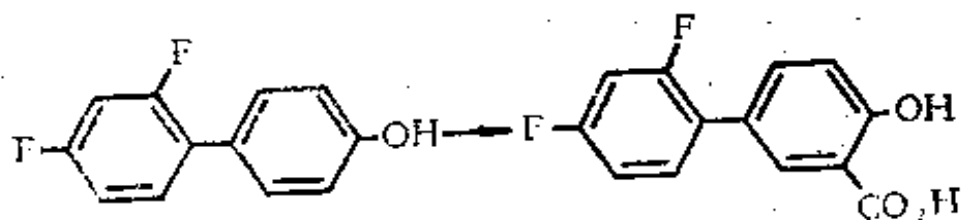
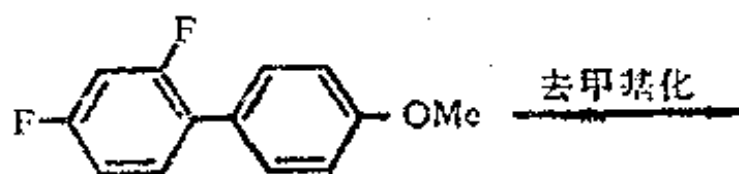
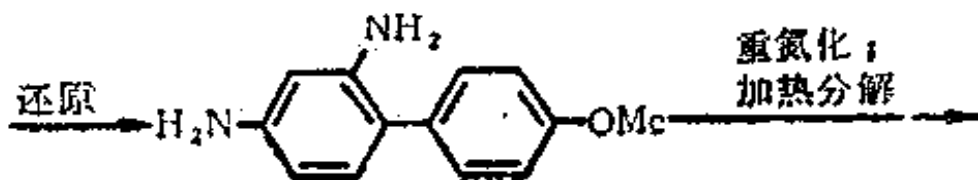
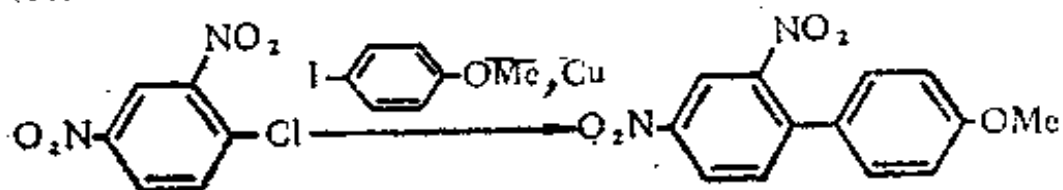


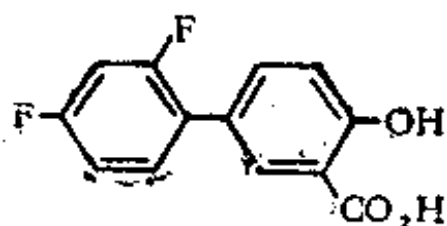
(9)



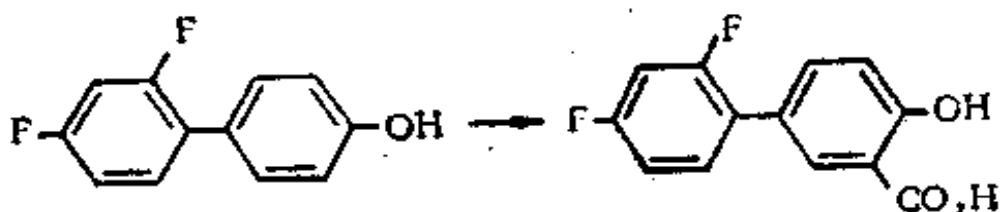
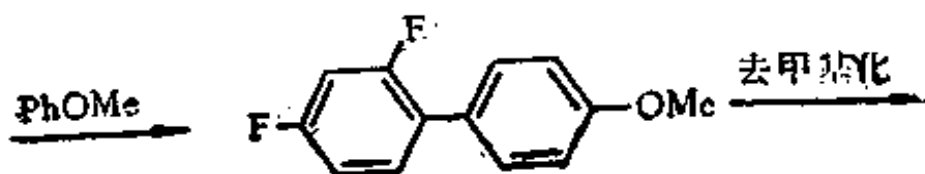
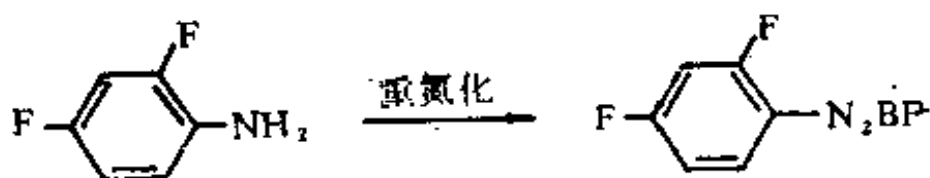


(10)





(12)



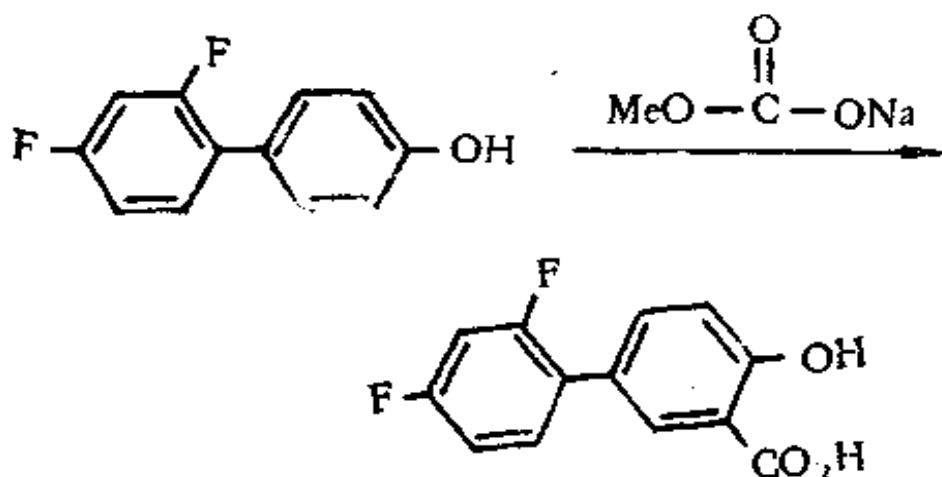
要对路线进行评价，首先需说明评价从什么角度出发。下面对已有路线的评价，是以它能否适合于我国生产使用为标准的。

路线能否适用，首先要看它使用的起始原料。2,4-二氟苯胺不是市售化工产品，故以它为起始原料的(1)、(2)、(7)、(12)、等路线是不够完整的，可以看作是从中间体开始的路线。虽然如此，其中部分内容仍有可取之处，例如2,4-二氟苯胺与苯化合物形成联苯化合物的方法就是值得借鉴的，它是改进的 Gomberg 反应，收率高，操作方便。

路线(5)、(6)中，用作起始原料的间二氟苯和用作反应催化剂的杂多酸 ($H_6PMo_{10}V_2O_{40}$) 都是市场上没有供应的。此外，反应中使用乙酸钡，成本较高。这些都不利于工

业化生产。

起始原料分别为 4-(2,4-二氟苯基)苯胺的路线〔即(2)〕和 4-(2,4-二氟苯基)乙酸苯酯的路线〔即(4), (8)〕以及为 4-(2,4-二氟苯基)苯酚的路线〔即(11)〕, 虽然都不够完整, 但仍有部分内容值得选用。例如:



这是Kolbe反应的改进, 使原来需加压的反应能够在常压下实现。

合成氟苯水杨酸的联苯母核, 可用Gomberg方法, 也可用Ullmann方法。Ullmann方法宜用于对称联苯化合物的制备, 而Gomberg方法则对不对称联苯化合物也适用。已有路线绝大多数使用Gomberg方法, 仅路线(10)使用了Ullmann方法。为使卤代芳烃具备足够的活性, 以与2,4-二硝基氯苯作用, 特地选用了碘化物, 这样势必造成碘的大量消耗, 这在经济上是不合算的。

路线(5)、(6)是用直接缩合的方法构成联苯母核, 由于此法要用特殊的催化剂及压力等, 因而极大地限制了它们的应用。

芳香化合物的氟化分为直接氟化和间接氟化。Simons

直接氟化法系在含有氟化钠的无水氟化氢中进行电解，生成的氟慢慢与芳烃反应。但是本法选择性差，往往生成多代产物，收率低，不适于工业生产用。Scheimann 反应系间接氟化法，操作简便，反应可在指定部位上进行，故芳族氟化物多用此法制备。

从已有的路线中可以看出，羟基、羧基（或它们的前体）引入联苯核的方法有两类：

（1）在构成联苯核时，上述基团已经存在于所用原料的苯核上。例如，路线（1）、（7）、（9）、（12）等。

（2）先构成联苯核，然后引入所要的基团。例如路线（3）。

方法（1）在构成联苯核时，绝大多数使用 Gomberg 方法，当芳胺的重氮盐与取代苯进行反应时，产物往往不是单一的，而是几种异构体的混合物，这不仅造成所要产物收率的降低，且使提纯困难，因此，不适合工业生产用。

路线⑦为避免在水杨酸甲酯的羟基的邻位发生取代，特地引入氯原子将该处闭塞，从而使反应主要发生在羟基的对位。但是，引入的氯原子需要用 Pd/C 为催化剂氢化除去，以致反应成本提高，并且所用的3-氯水杨酸甲酯市上无产品供应，需要自制。因此，该法虽然是（1）类方法的改进，但实用价值不大。

方法（2）是先构成联苯核，然后引入羟基和羧基，由于联苯化合物的特性，反应主要生成对位产物，邻位产物占较小的比例。

总之，已有合成路线，虽其局部有可取之处，但就整体而言，都不适合我国生产使用，因而，需要在参考已有路线的基础上，设计新的路线。

第二节 新路线的设计

根据对已有路线的评价,规定下列在新路线设计时应该遵循之点:

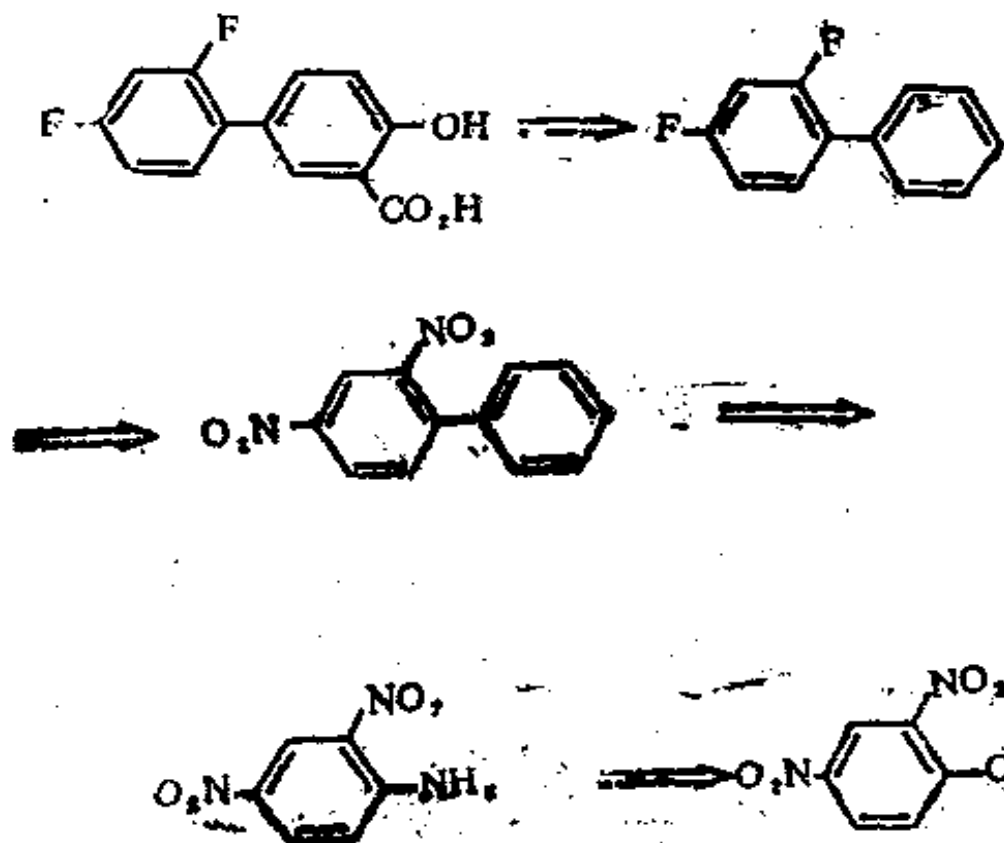
(1) 起始原料限用市售化工产品,合成过程中不使用特殊的试剂;

(2) 使用 Gomberg 反应构成联苯核;

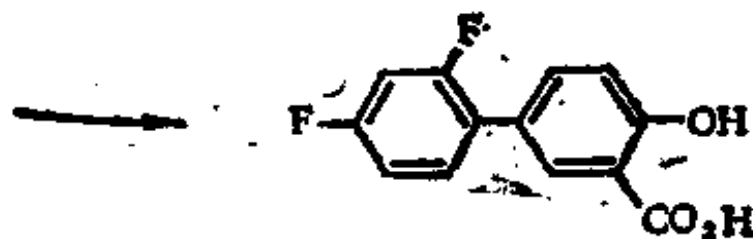
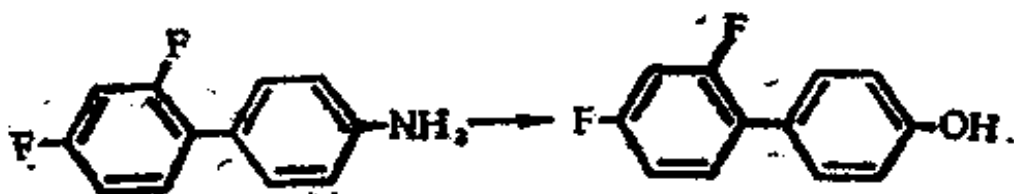
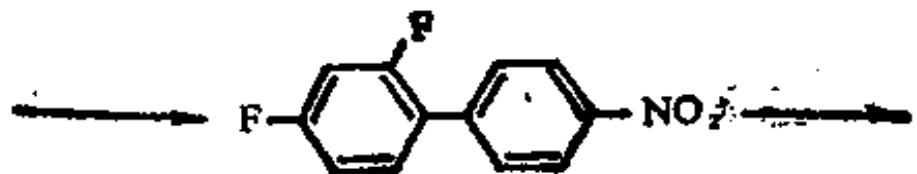
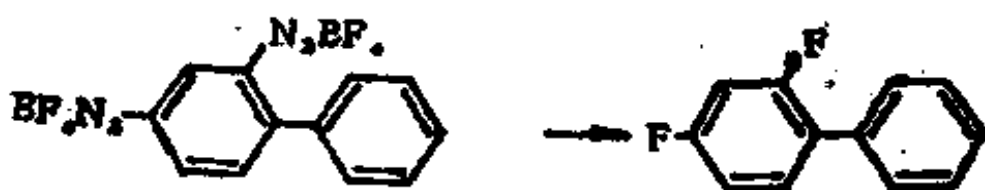
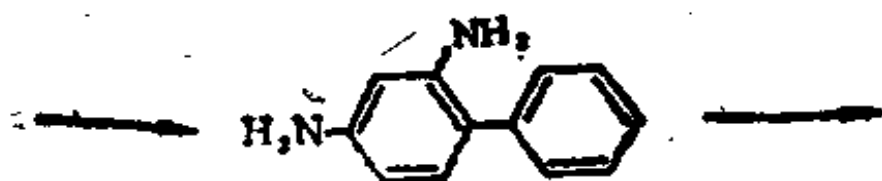
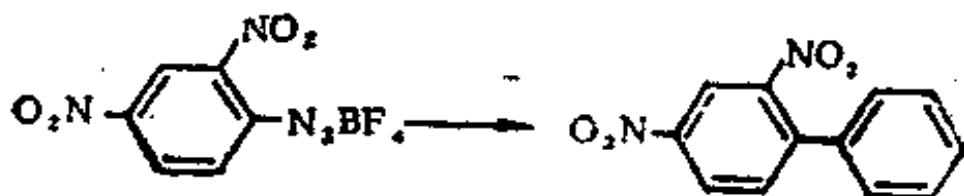
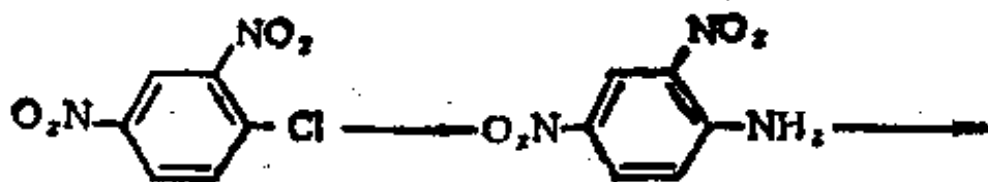
(3) 使用 Schiemann 反应引入氟原子;

(4) 使用方法 (2) 引入环上的羟基和羧基。

于是,用逆合成法回推起始原料:



接着,设计出下列的路线:

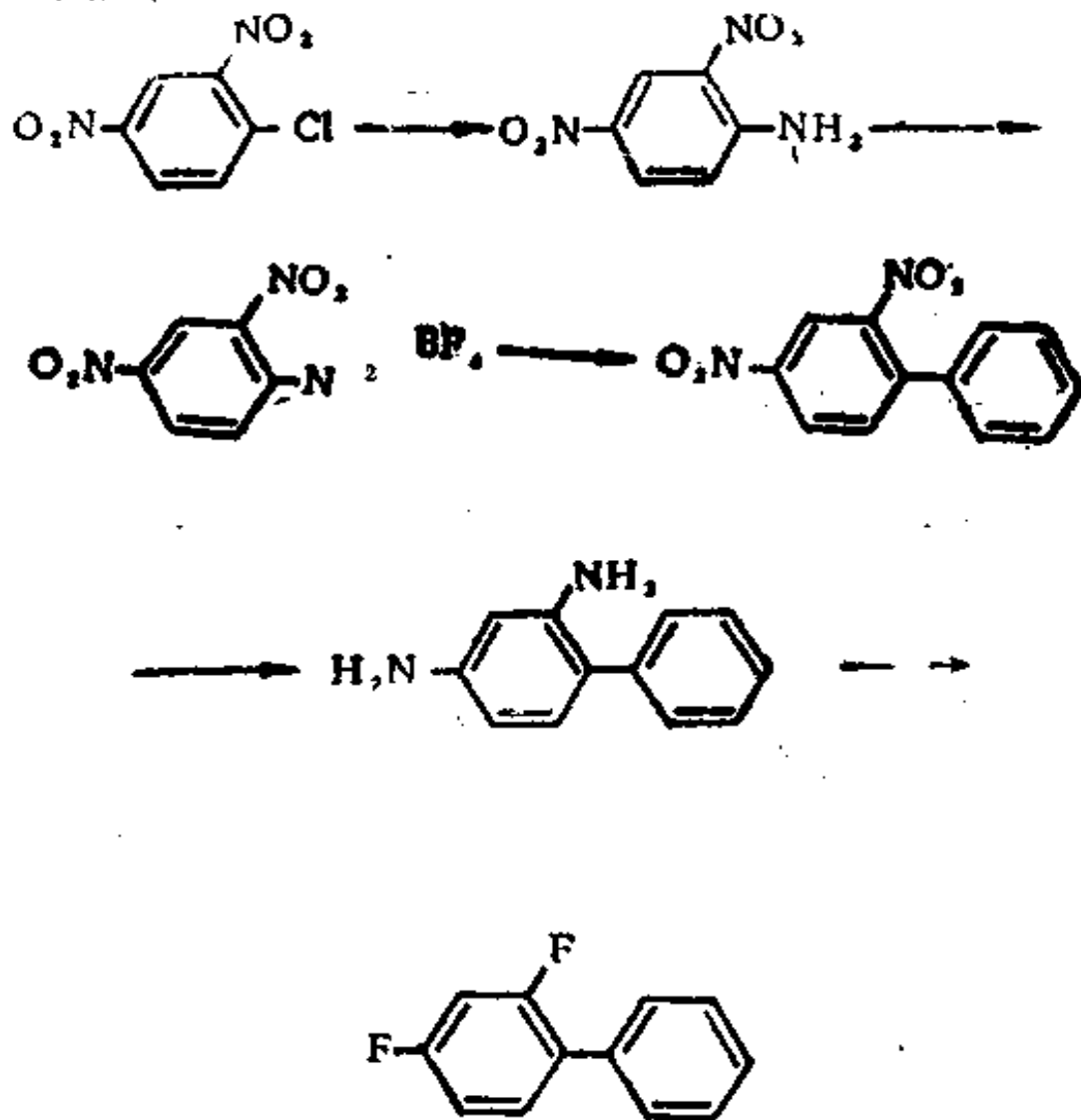


本路线有下列的优点：

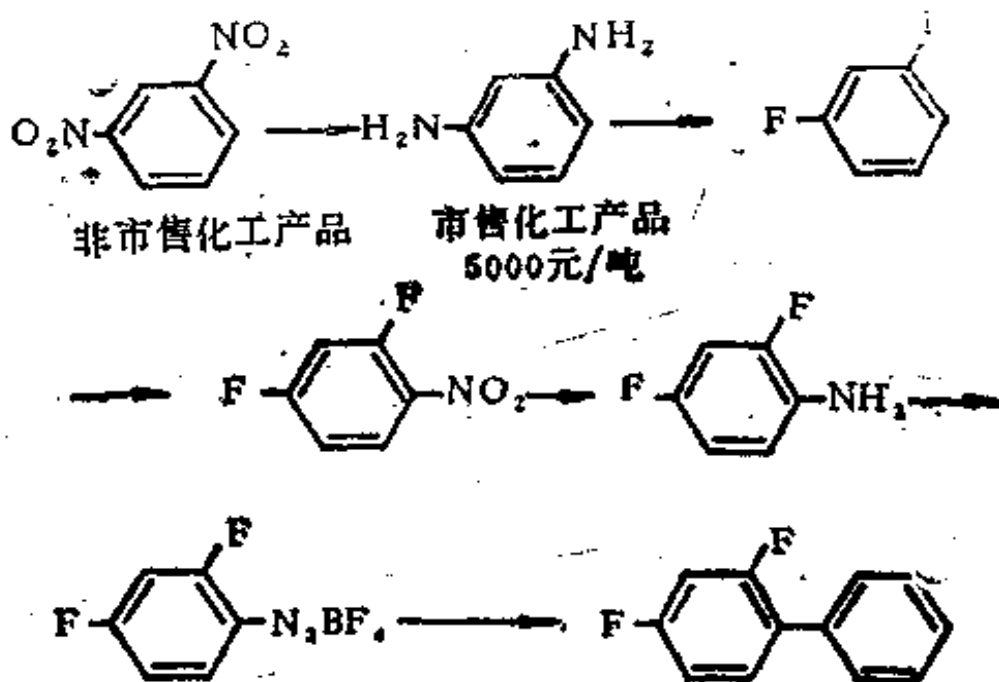
(1) 原料价廉易得，特别是用做起始原料的 2,4-二硝基氯苯。

(2) 氨化这一步，利用了硝基对氯的活化作用，使新路线比已有路线在合成策略的运用上高出一筹。具体比较如下：

新路线：



已有路线：



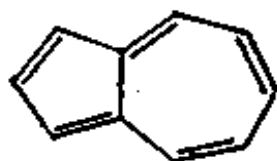
由含硝基的苯化合物向联苯化合物转变时，需要完成两个任务。第一，将硝基转变为氟原子；第二，在原来的苯环上引入一个苯基，使分子母核变为联苯。已有路线将这两个任务割裂开来进行，彼此间没有协同作用。新路线则巧妙地将这两个任务结合起来，利用位于氟原子的邻、对位的两个硝基对氟原子的亲核取代的活化作用，可使氟原子容易地被氨基取代，结果使联苯母核的形成变得容易。硝基在完成活化任务后，才使之转变为氟原子。

新路线在纸面上设计出来后，还要通过在实验室的考验，方能加以肯定。

第十三章 怎样成为科学发现的有心人

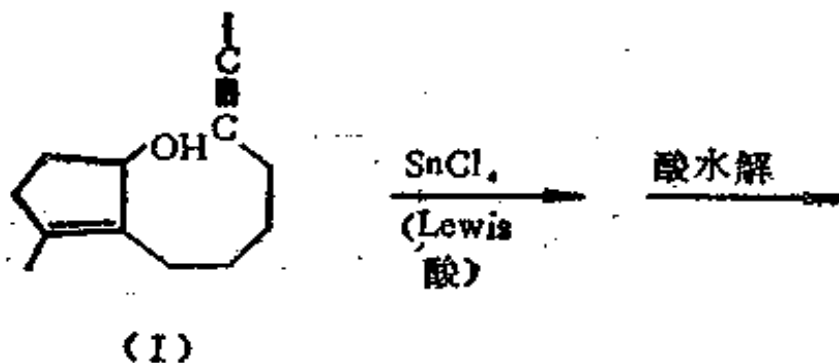
第一节 长叶烯新合成法发明的经过

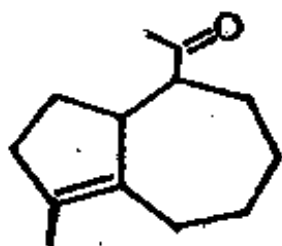
1975年美国斯坦福大学约翰逊研究组发表了长叶烯 (Longifolene) 的新合成法⁽¹⁾。这较之已有的方法^(2,3) 具有路线较短、收率较高的优点。但更令人感兴趣的是,新路线的发明是由实验的意外发现引起的。约翰逊研究组的最初目标是要合成一个具有萸骨架的化合物:



萸Azulene

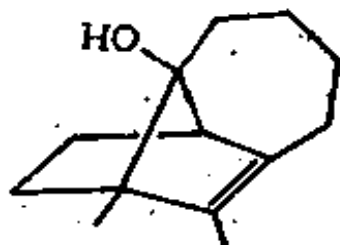
他们以 2-(庚炔-5-基)-3-甲基环戊烯-2-醇 (I) 为原料,用四氯化锡催化环合,再进行酸水解,希望得到一个具有萸骨架的化合物 (II):





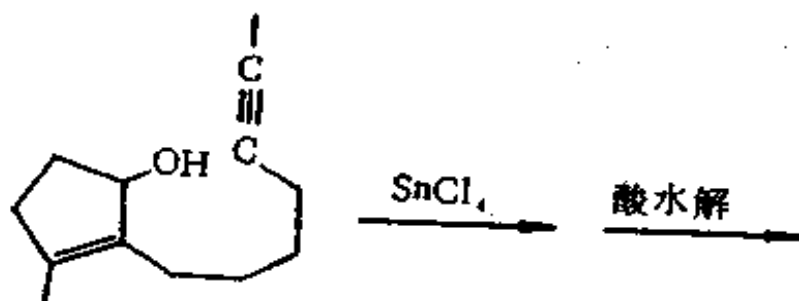
(II)

出乎他们意料的是，除得到预期的产物 (II) 外，从反应的混合产物中还分离出来一个含有羟基的化合物。经核磁共振谱鉴定，它是一个具有三环的化合物 (III)：

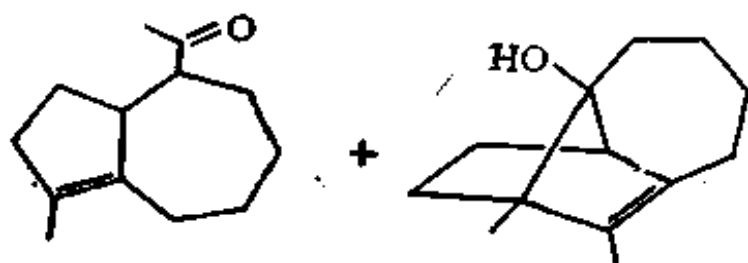


(III)

故实际的反应情况是：



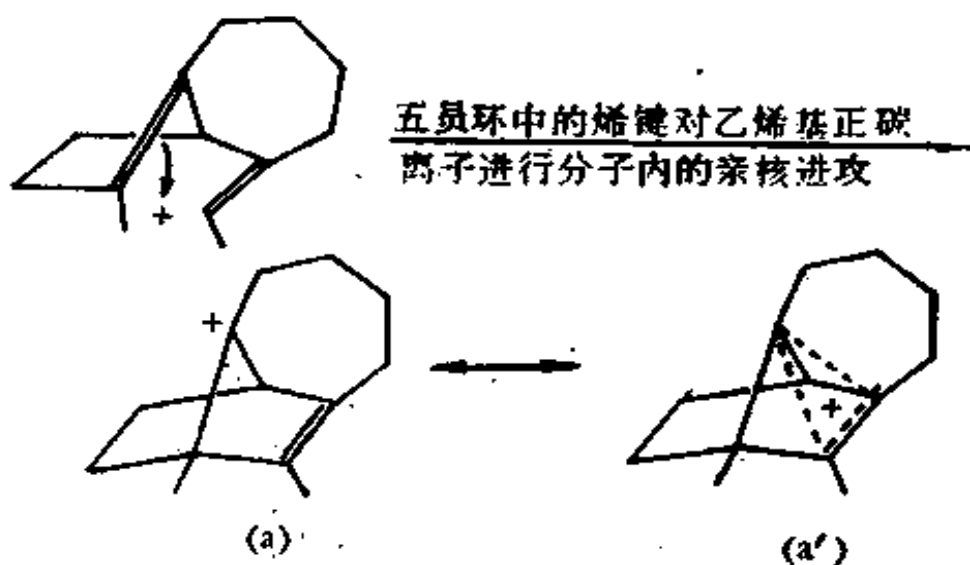
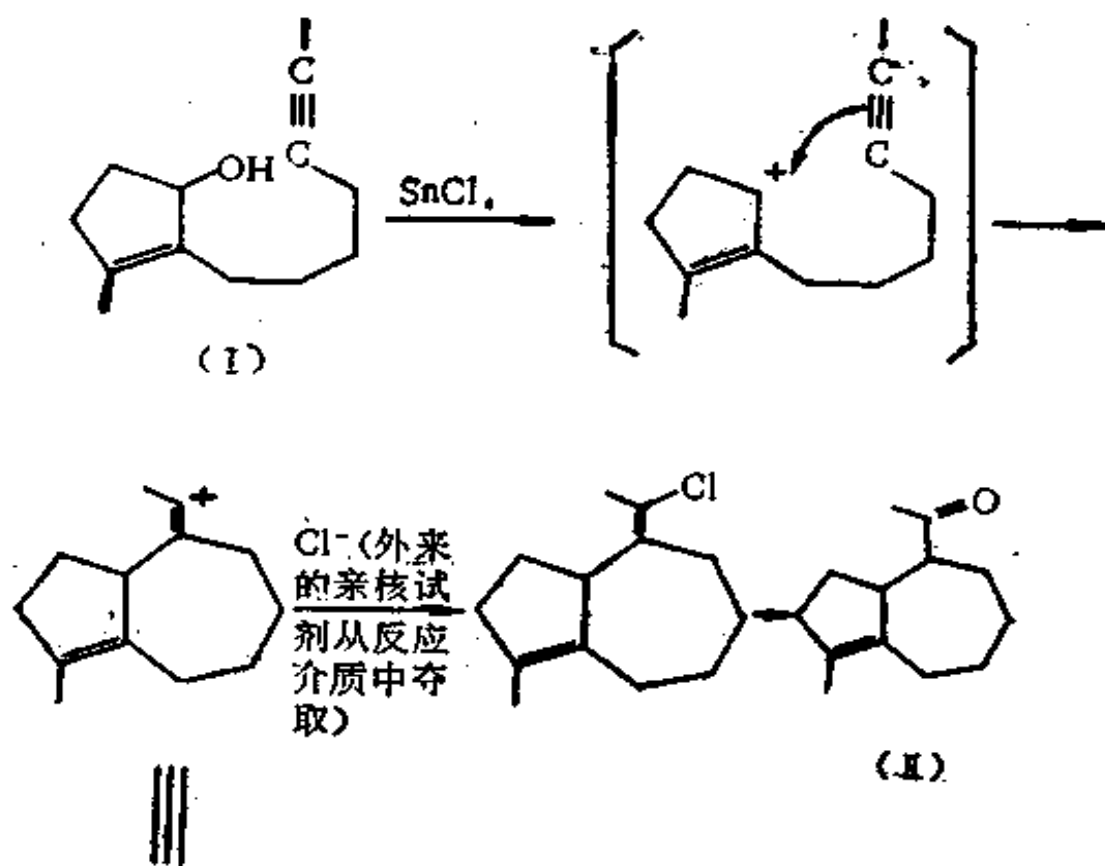
(I)



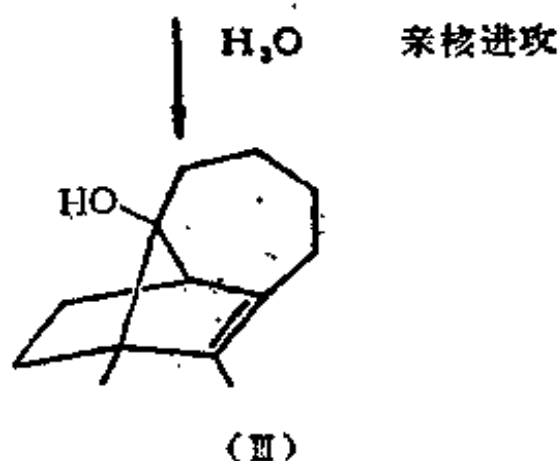
(II)

(III)

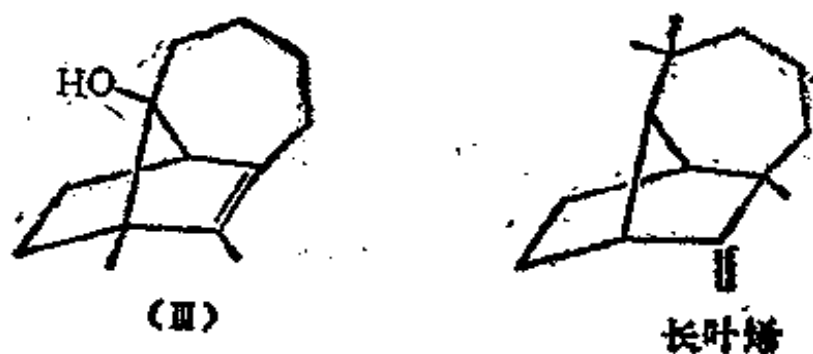
对 (II) 与 (III) 的形成可以解释如下:



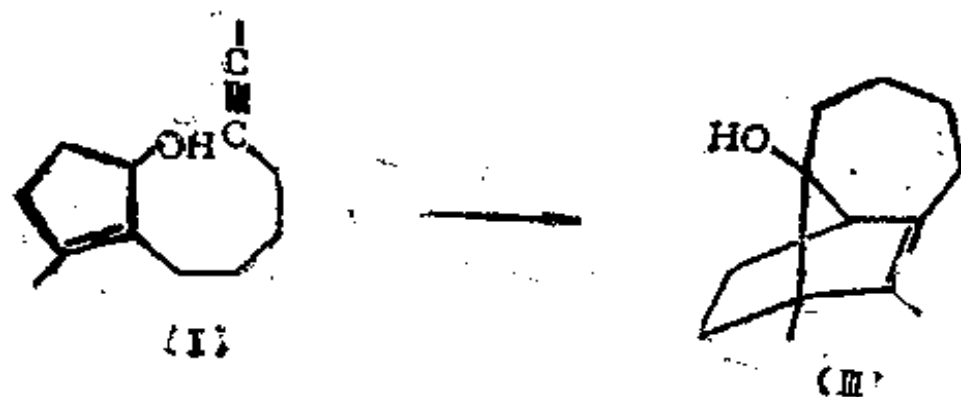
中间体正碳离子(a)可被非经典正碳离子(a')所稳定

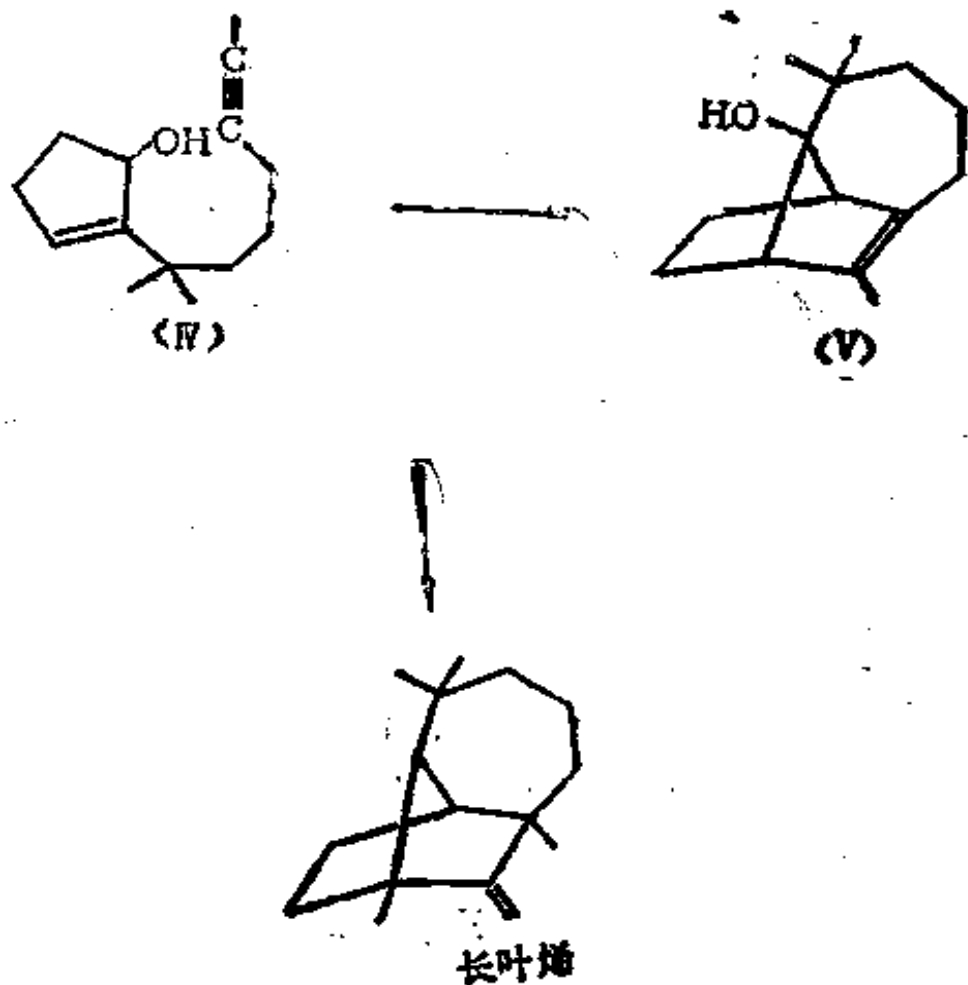


这时约翰逊研究组敏锐地发现 (III) 具有与长叶烯非常相似的骨架：

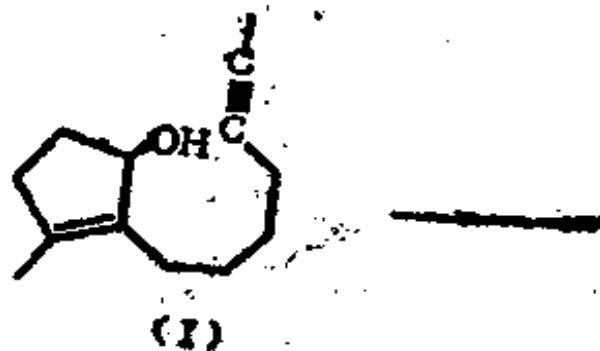


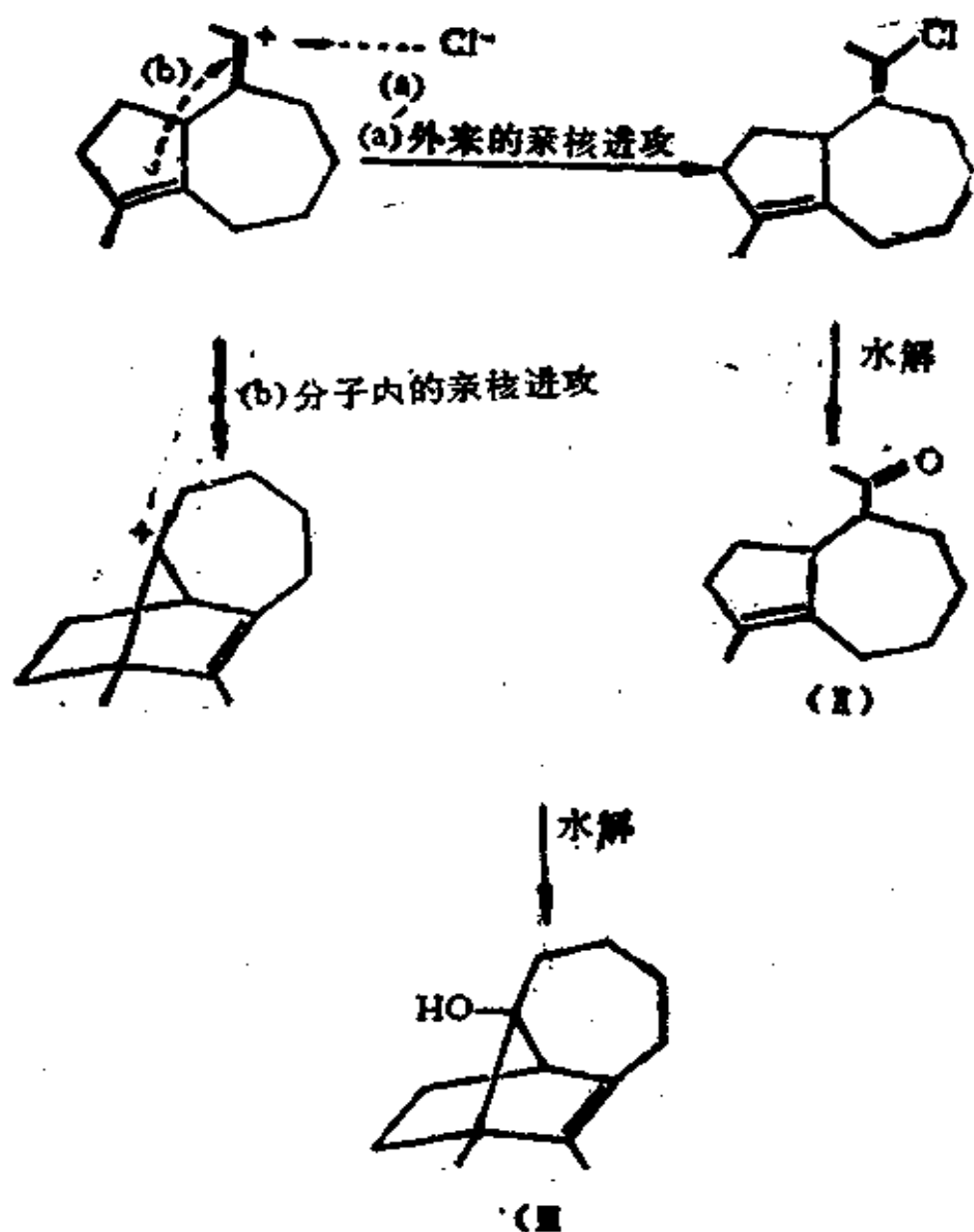
只要将起始原料 (I) 改为 (IV)，就可以利用 (I) 合成 (II) 和 (III) 的这类反应来合成长叶烯：





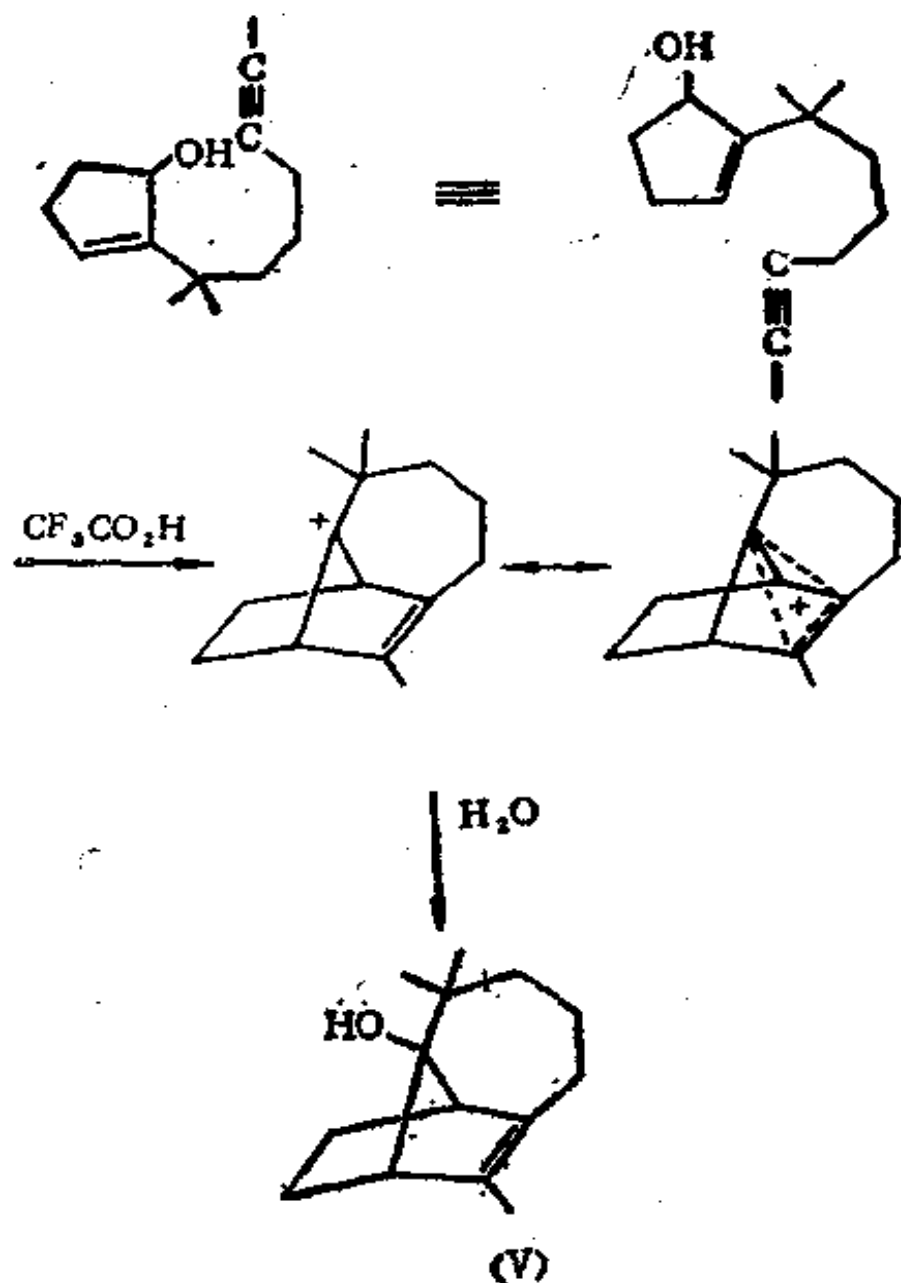
但是，这类反应能否用于长叶烯的合成，关键在于有无办法使反应中 (III) 的生成比 (II) 占优势。试对反应做如下的分析：



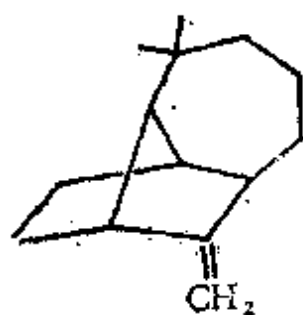


由图解可以看出，解决的办法是减弱外来进攻试剂的亲核能力，从而使分子内的亲核进攻成为主要的反应。

为达到这个目的，约翰逊研究组改用三氟醋酸，因为三氟醋酸根负离子不是一个好的亲核试剂：



为除去 (V) 中的羟基，使它与有 ZnBr_2 (这或许有助于羟基的电离) 存在下的 NaBH_3CN (在酸性条件下稳定) 作用，反应先生成正碳离子，它再从负氢试剂中夺取负氢离子，生成化合物 (VI)：



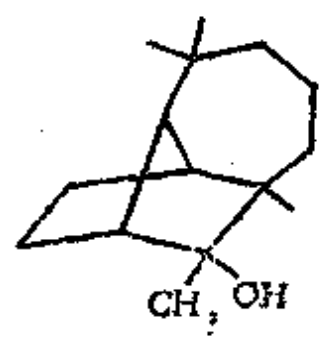
$\xrightarrow[\text{大过量的H}_2\text{IO}_4 \rightarrow \text{NaIO}_4]{\text{RuO}_2, 50\% \text{H}_2\text{O 在 } t\text{-BuOH 中}}$



$\xrightarrow[\text{(2) CH}_3\text{I}]{\text{(1) LiN(i-Pr)}_2}$



$\xrightarrow{\text{CH}_3\text{Li}}$

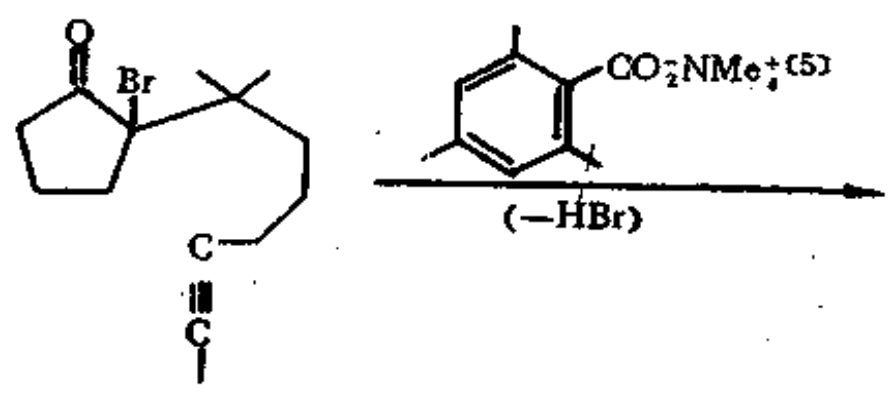
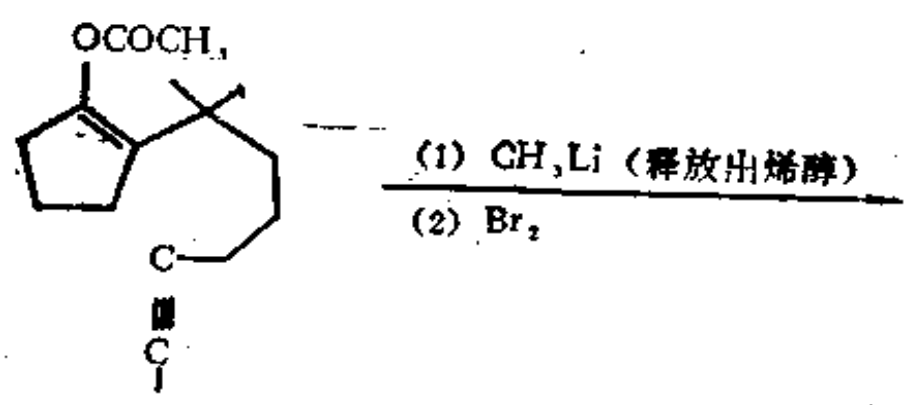
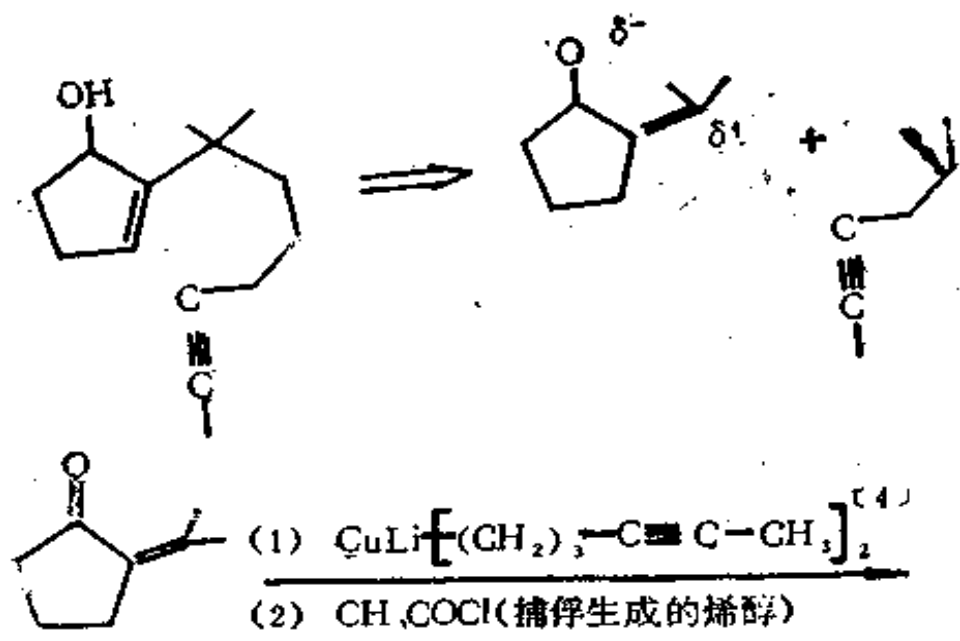


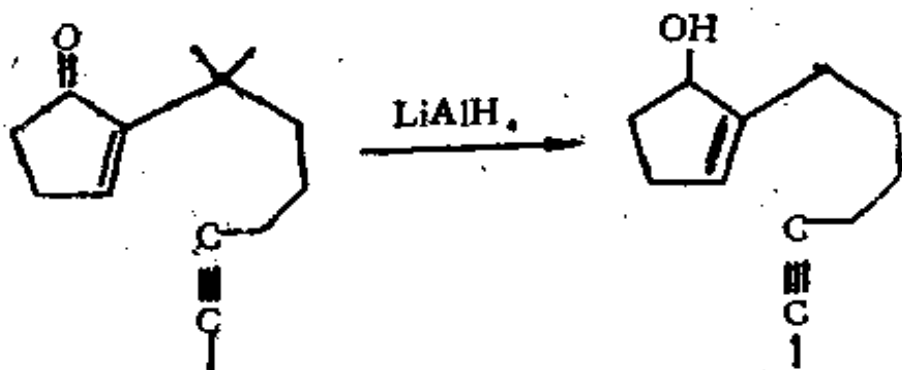
$\xrightarrow{\text{SOCl}_2 \text{ - 吡啶}}$



外消旋的长叶烯

合成长叶烯所用的 2-(1,1-二甲庚炔-5-基)环戊烯-2-醇合成如下:





第二节 怎样成为科学发现的有心人

英国物理学家 R. V. 琼斯⁽⁶⁾说过：“不要以为科学的进展是由于幸运的推测或偶然的观察而获得的。在科学进展中，长期艰苦劳累的工作起着巨大的作用，没有别的东西能够代替它。我要特别提出这一点，因为在今天这个计算机发达和科学理论日益深奥的时代，人们往往低估了辛勤实验观察的价值”。“有素养的、留心的观察者，能够从实验的意外现象中得到好处。这些意外现象，和他所预计的不同，或远远超出他的意料。由于是在意料之外，这个现象可能是非常重要的，它可能启示过去的思想走了歧路，或者，它可能为人们揭示一个全新的未曾经验的领域”。“实验中的意外现象不仅要求人们有思想准备，能够抓住这个现象，而且要求人们在事实与自己的预计不符时，能够放弃定见，而承认新的真理。”以上琼斯所说的，是想成为科学发现的有心承应有的思想准备。

此外，也应有业务上的准备。平日在阅读化学文献时，要注意收集有意义的目标分子，并将结构特点相似的分子归

在一起，编成目录。这样做，在需要时就便于联想。这种学习方法如能持之以恒，定会从中得到很多的启发和收获。

参 考 文 献

- (1) Volkmann, R. A., Andrews, G. C. and Johnson, W. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 4777 (1975) .
- (2) Corey, E. J., Ohno, M., Mitra, R. B. and Vatakencherry, P. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 478 (1964) .
- (3) McMurry, J. E. and Isser, S. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 7132 (1972) .
- (4) Kaufman, G. B. and Teter, L. A., *Inorg. Syn.*, **7**, 9 (1963) .
- (5) Johnson, W. S., Keana, J. F. W. and Marshall, J. A., *Tetrahedron Lett.*, 193 (1963) . footnote 4 .
- (9) R. V. 琼斯, *综合科技动态*, **12**, 1 (1965) .