

第十八章 有机合成

本章提纲

第一节 合成的目的、要求、手段

第二节 逆合成原理

第三节 有机化合物的合成

有机合成是一切有机研究的基础—合成样品，才有可能进行各种研究。

有机合成的应用：

- 1、为人类社会提供医药、农药、燃料和各种有机材料
- 2、合成天然产物及衍生物以探讨生物活性，或合成结构不确定的天然产物以确定其复杂结构
- 3、合成供探讨反应机理用的化合物，化学和生物过程中的可能中间体，探讨其化学和生物功能

往往合成一类新化合物，便开辟了一个新的研究领域：

冠醚的合成 → 冠醚化学：穴状、笼状、套环、配位化合物，生物、药物中的受体理论

巴基球的合成 → 富勒烯化学：碳纳米管，碳纳米球…
 C_{60} , C_{70} ……

新药开发：平均6000个新化合物，才能筛选出一种新药。

“ 化学创造自己的研究对象 ”

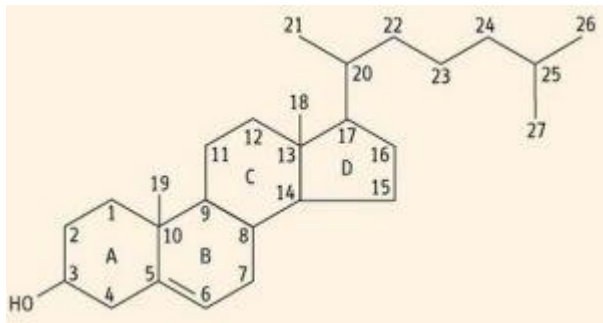
复杂天然化合物的总合成 → 代表了有机合成的最高水平

复杂天然化合物总合成的大师： **Woodward . R . B**

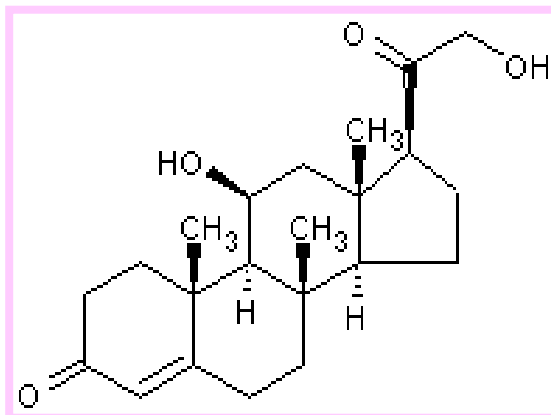
“现代有机合成之父”，

- ◆ 胆固醇、
- ◆ 皮质酮、
- ◆ 马钱子碱、
- ◆ 利血平、
- ◆ 叶绿素等。

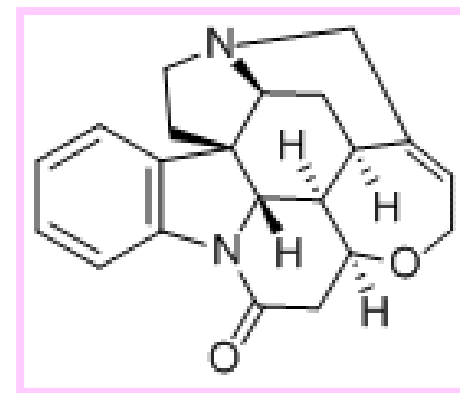
24种以上复杂有机物



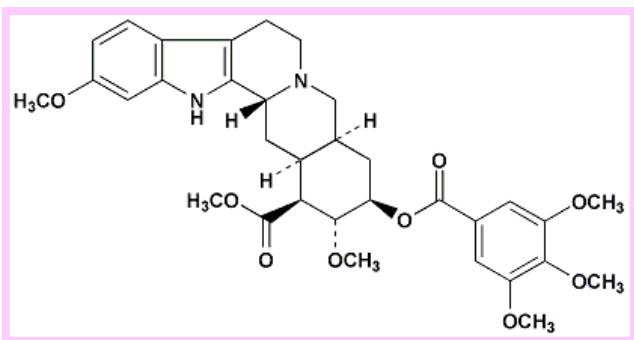
胆固醇



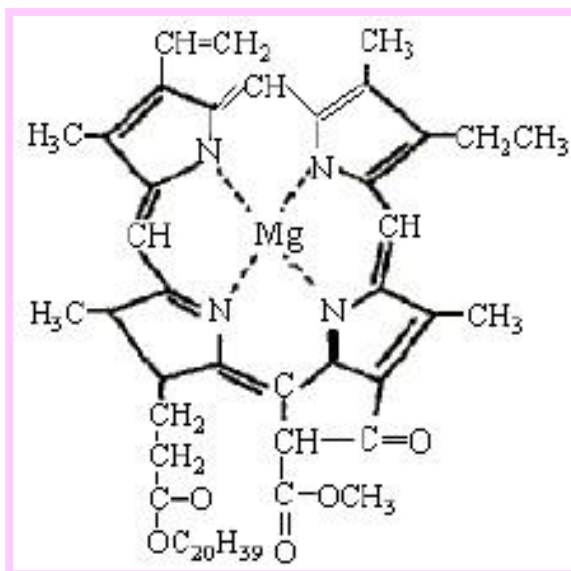
皮质酮



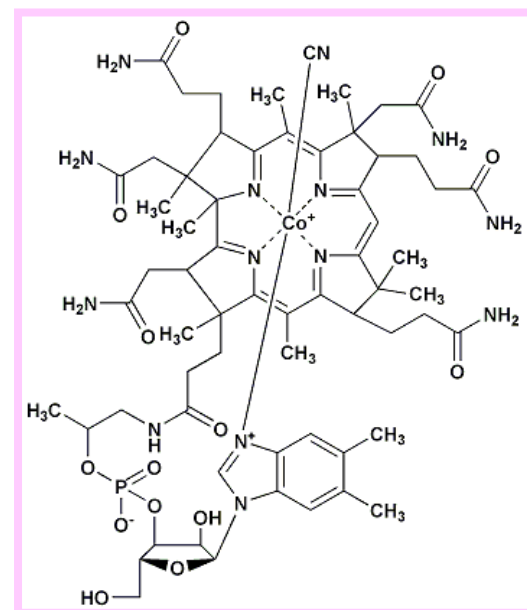
马钱子碱



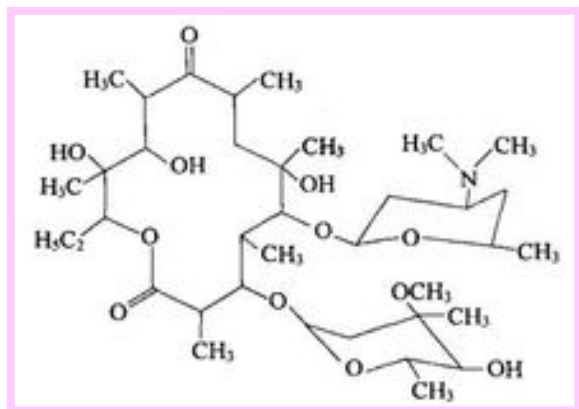
利血平



叶绿素



Vitamin B12



红霉素A



Robert B. Woodward (1917–1979) , USA

1933-1936, MIT, 学士

1936-1937, MIT, 博士

1937-1938, 哈佛大学, Junior Fellowship

1938-1940, Member of the Society of Fellows

1940-1960, 哈佛大学, Professor

1963, direction, Woodward 研究所, 瑞士Basel.

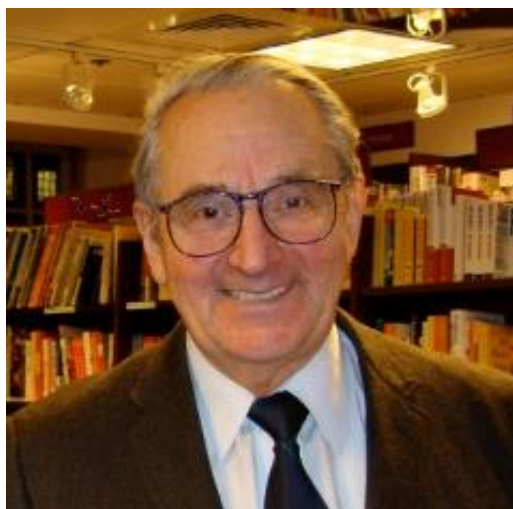
- modern organic chemistry
- structure determination of complex natural products
- theoretical studies of chemical reactions
- **Nobel Prize in Chemistry in 1965.**

There is excitement, adventure, and challenge, and there can be great art in organic synthesis.

----- Woodward⁷

Elias James Corey (born in 1928, USA)

- 1990, Nobel Prize in Chemistry
 1. development of the theory and methodology of organic synthesis
 2. retrosynthetic analysis
- 1988, National Medal of Science
- 2004, Priestley Medal (highest honor by ACS)



1945-1948, MIT, 学士

1948-1951, MIT, 博士

1956, Illinois, Professor

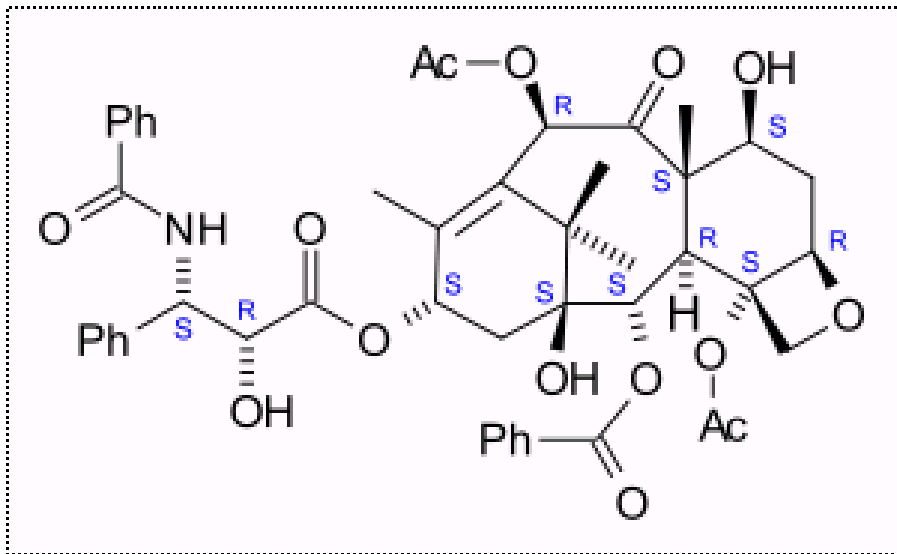
1959, Harvard, Professor

K . C. Nicolaou (born in 1946, Greece)



- 1969, Bedford College , 学士
- 1972, University of London, PhD
- 1972-1973, Columbia University, postdoctoral
- 1973-1976, Harvard University (Professor Corey), postdoctoral
- 之后, University of Pennsylvania, Rhodes-Thompson Professor
- 1989, 加利福尼亚大学, 化学教授,
Scripps 研究所, 化学教授、化学系主任。
- 1996, Scripps 研究所, 化学生物学教授

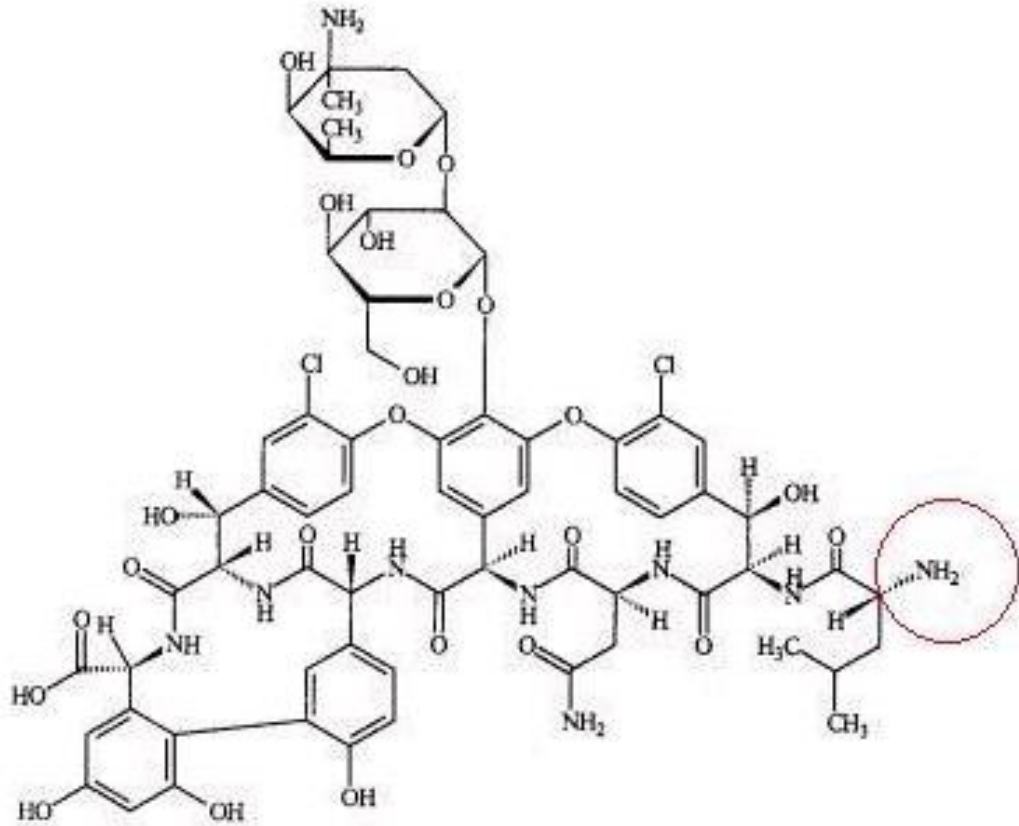
- natural product synthesis and total synthesis
- synthesis of natural complex molecules (Taxol (紫杉醇) and vancomycin(万古霉素)) .



紫杉醇，抗癌药物，分子结构非常复杂，有11个立体中心和一个17碳的四环骨架结构。

紫杉又名红豆杉，是世界公认濒临灭绝的天然珍稀抗癌植物。从红豆杉树皮和枝叶中提取的紫杉醇，是国际上公认的防癌抗癌的药剂，每公斤售价为500~1000万美元。

紫杉醇用于治疗晚期乳腺癌、肺癌、卵巢癌及头颈部癌、软组织癌和消化道癌。红豆杉枝叶用于治疗白血病、肾炎、糖尿病以及多囊性肾病。它还具有利尿消肿、治疗肾脏病、糖尿病、肾炎浮肿、小便不利、淋病等功效。



NH₂ 去甲万古霉素

NHCH₃ 万古霉素

万古霉素 (Vancomycin) 是一种糖肽类抗生素，去甲万古霉素其化学结构、药理性质和抗菌作用与万古霉素相似。

药力较强，在其他抗生素对病菌无效时会被使用。主要用于葡萄球菌(包括耐青霉素和耐新青霉素株)、难辨梭状芽胞杆菌等所致的系统感染和肠道感染，如心内膜炎、败血症、伪膜性肠炎等。

第一节 合成的目的、要求和手段

一 合成的目的：

通过一定的反应，使原来分子中某一个或几个化学键断裂，同时形成一个或几个新的化学键，从而使分子发生转变或将几个小分子连接起来。

二 合成的要求：

- 1、步骤少（多则总产率低、时间、原材料消耗多）；
- 2、产率高（副反应少，分离简便）；
- 3、原料便宜易得；
- 4、反应条件、设备易于实现；
- 5* 符合绿色化学要求：原子经济性，无毒或少毒，污染尽可能少。

原子经济性是绿色化学以及化学反应的一个专有名词。

原子经济性指在化学品合成过程中，合成方法和工艺应被设计成能把反应过程中所用的所有原材料尽可能多的转化到最终产物；化学反应的“原子经济性”（Atom economy）概念是绿色化学的核心内容之一。

最早由斯坦福大学B.M.Trost教授提出，他获得1998年美国“总统绿色化学挑战奖”的学术奖

理想的原子经济性反应是原料分子中的原子100%转变成产物，不需要附加，或仅仅需要无损耗的促进剂，即催化剂，达到零排放（zero emission）。如： $A + B = C$

三 有机合成的主要手段

1. 碳架的建造；
 - (1) 碳链的增长；
 - (2) 碳链的缩短；
 - (3) 碳架的重组；
 - (4) 环的闭合和打开。
2. 官能团的转换；
3. 官能团的引入；
4. 导向基团和保护基团的应用
5. 立体化学控制

1. 碳架的建造

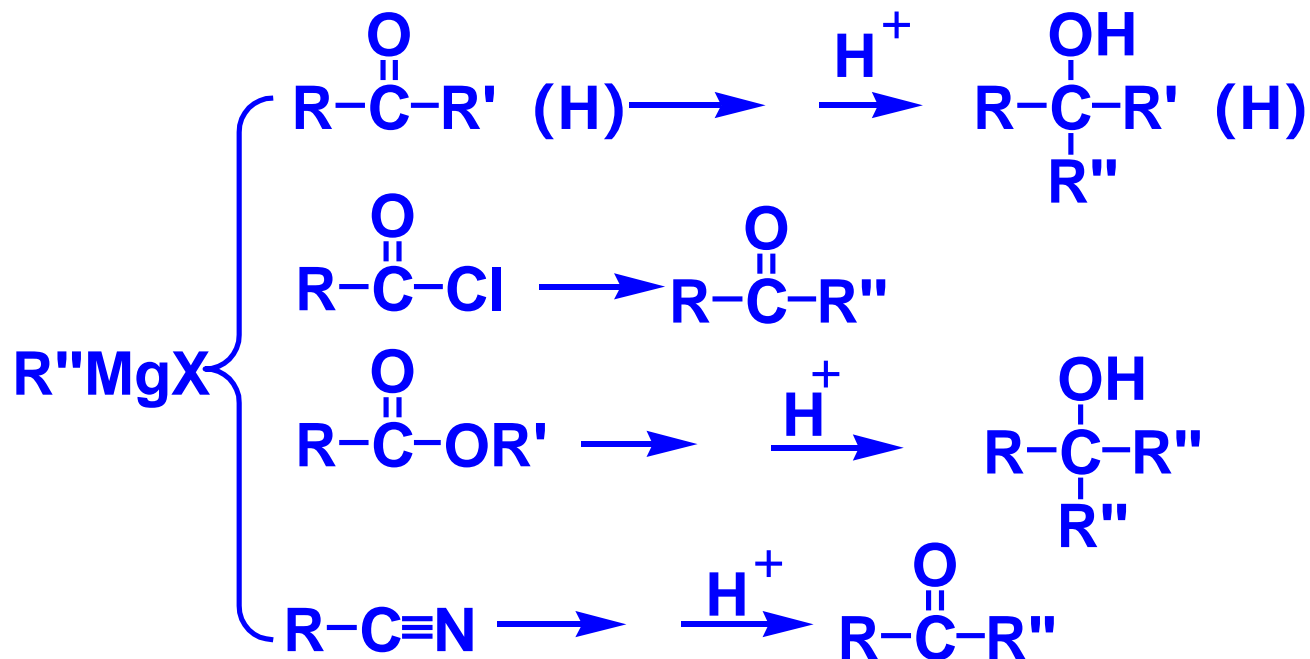
(1) 碳链增长的方法

- A. 金属有机化合物与卤代烷的偶联反应；
- B. 金属有机化合物与羰基，氰基的加成反应；
- C. 金属有机化合物与环氧化合物的开环反应；
- D. 芳环的烷基化和酰基化反应；
- E. 炔烃， β -二羰基化合物的烷基化和酰基化反应；
- F. 酮的双分子还原；
- G. 酯的双分子还原；
- H. 环加成反应；
- I. 各类缩合反应；

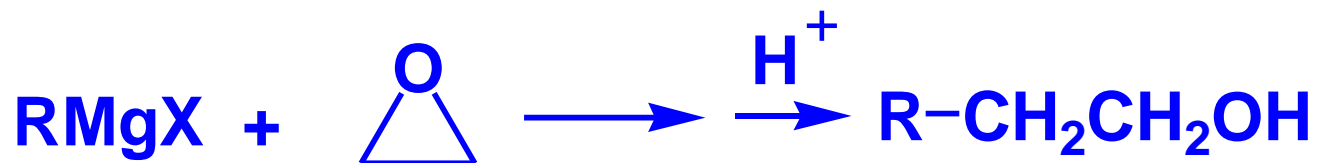
金属有机化合物与卤代烷的偶联反应



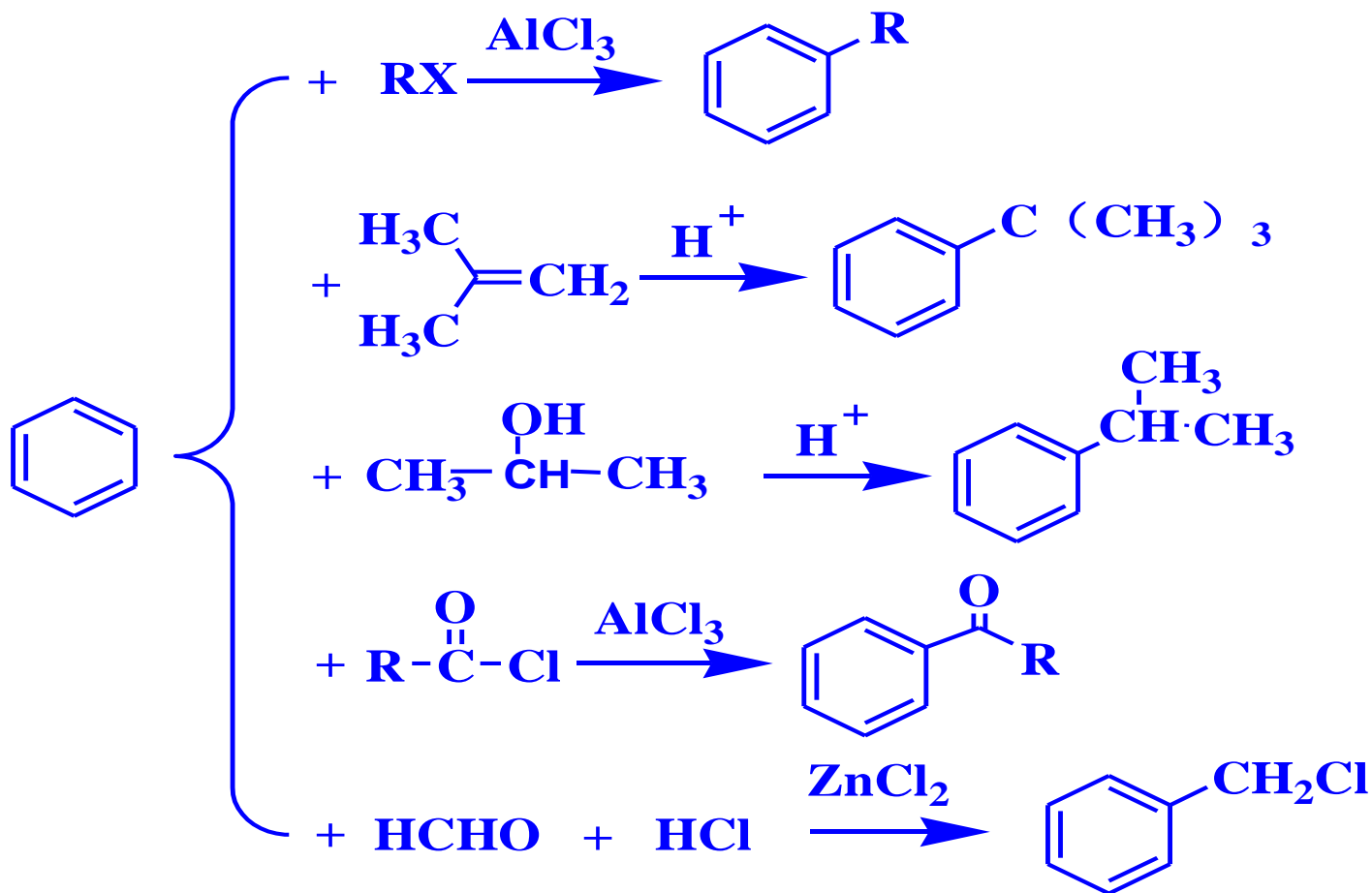
金属有机化合物与羰基，氰基的加成反应

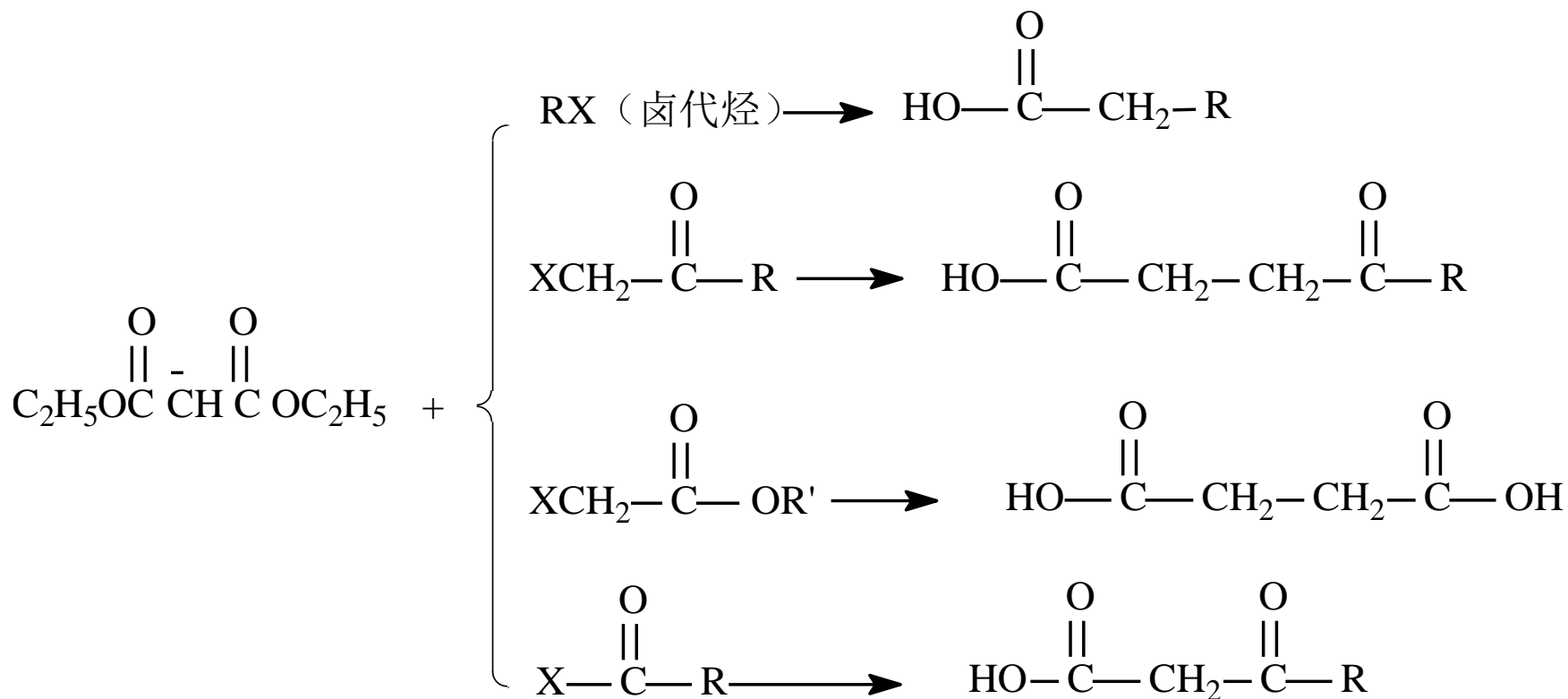


金属有机化合物与环氧化合物的开环反应

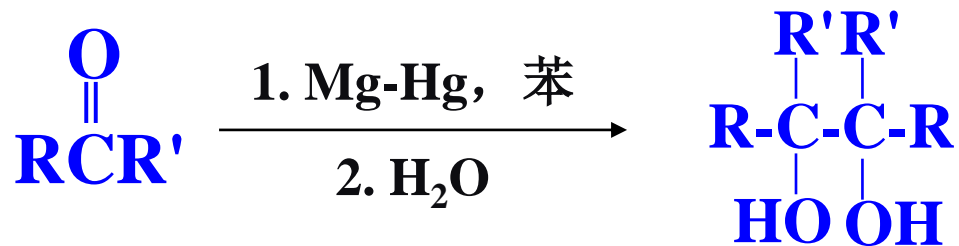


芳环的烷基化和酰基化反应

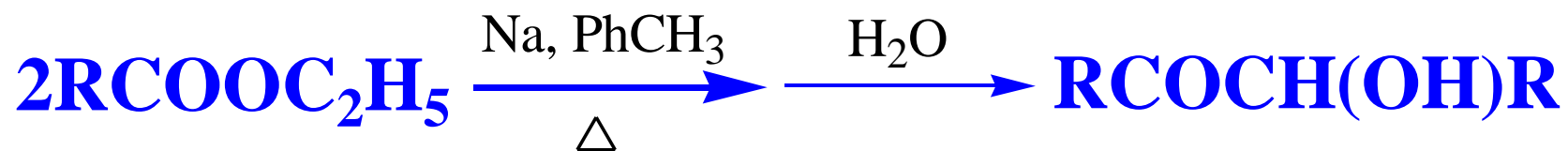




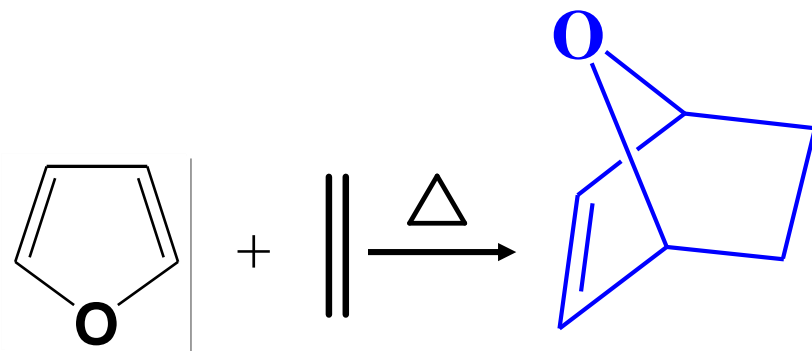
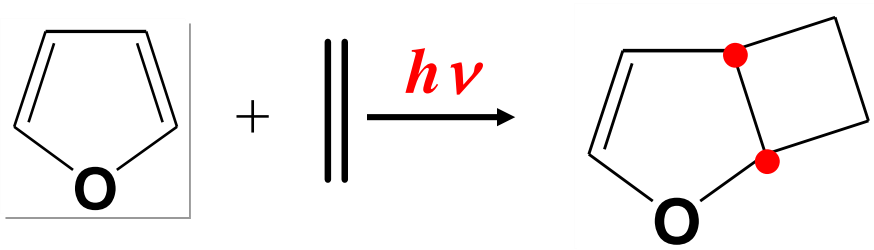
酮的双分子还原



酯的双分子还原



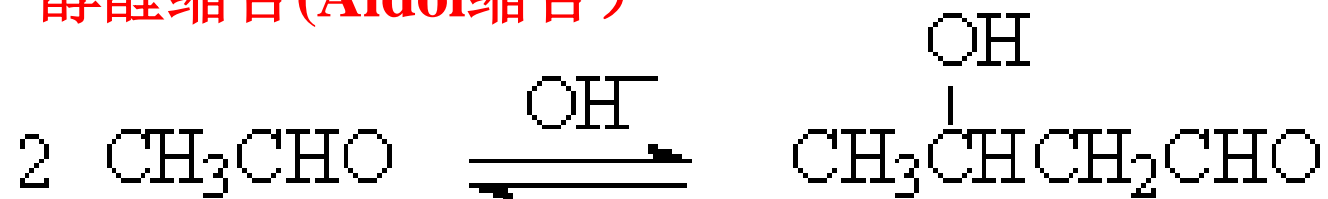
环加成反应



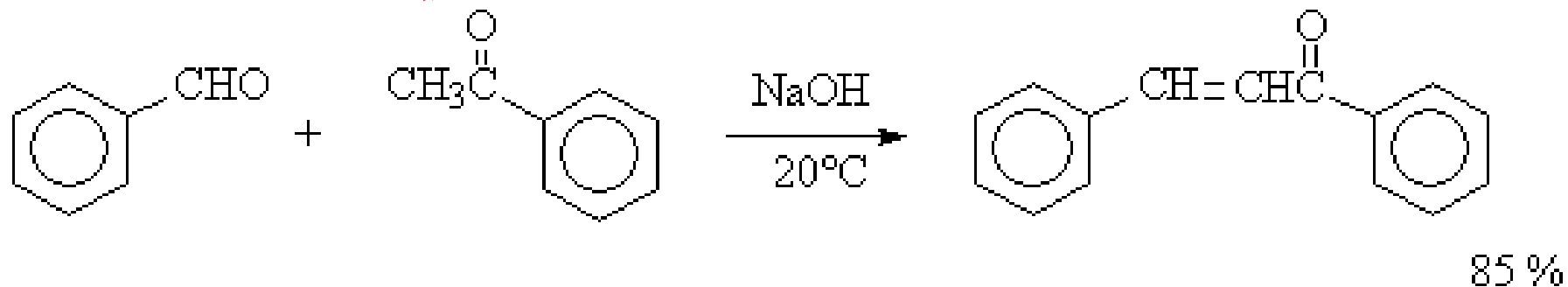
重要的缩合反应包括：

- 醇醛缩合；
- Claisen-Schmidt 缩合；
- Claisen酯缩合反应；
- Mannich 反应；
- Knoevenagel 反应；
- Darzens 反应；
- Reformatsky 反应；
- Perkin 反应；
- Benzoin 缩合反应；
- Wittig 反应；
- Michael 加成反应；
- Robinson 缩环反应

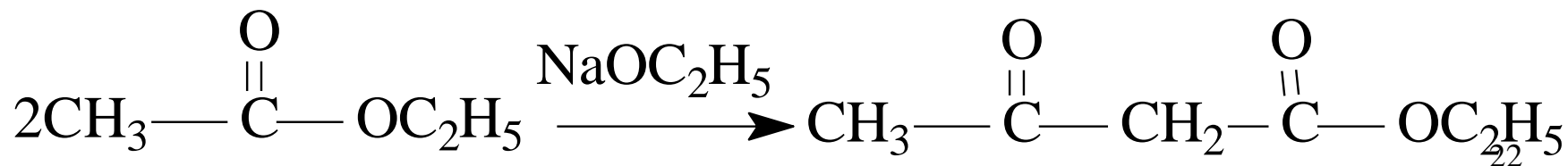
醇醛缩合(Aldol缩合)



Claisen-Schmidt 缩合



Claisen缩合



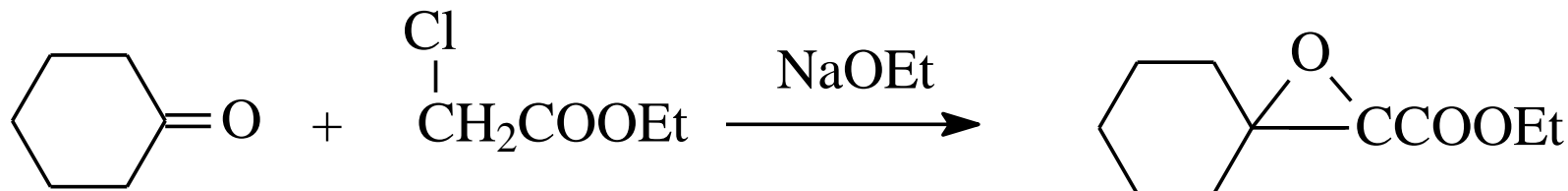
Mannich 反应



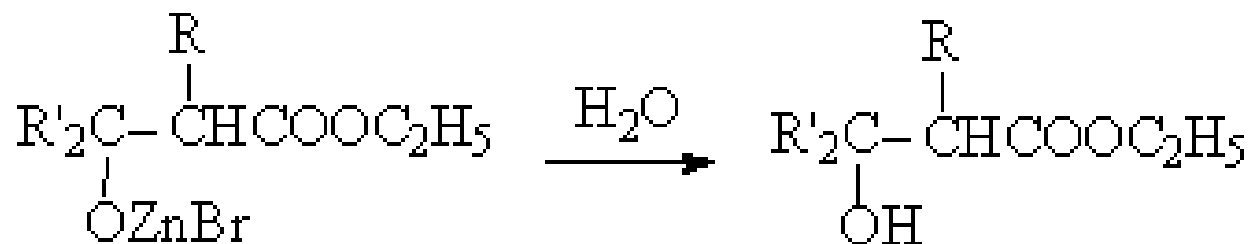
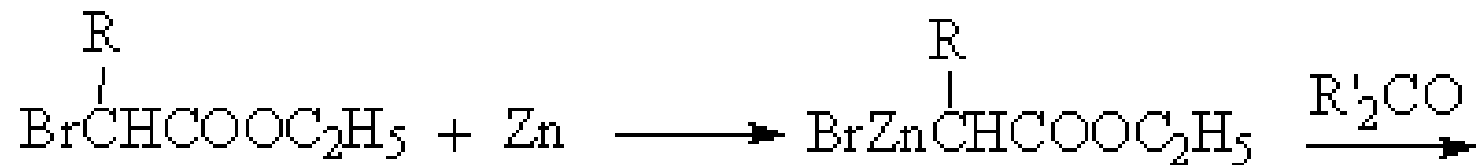
Knoevenagel 反应



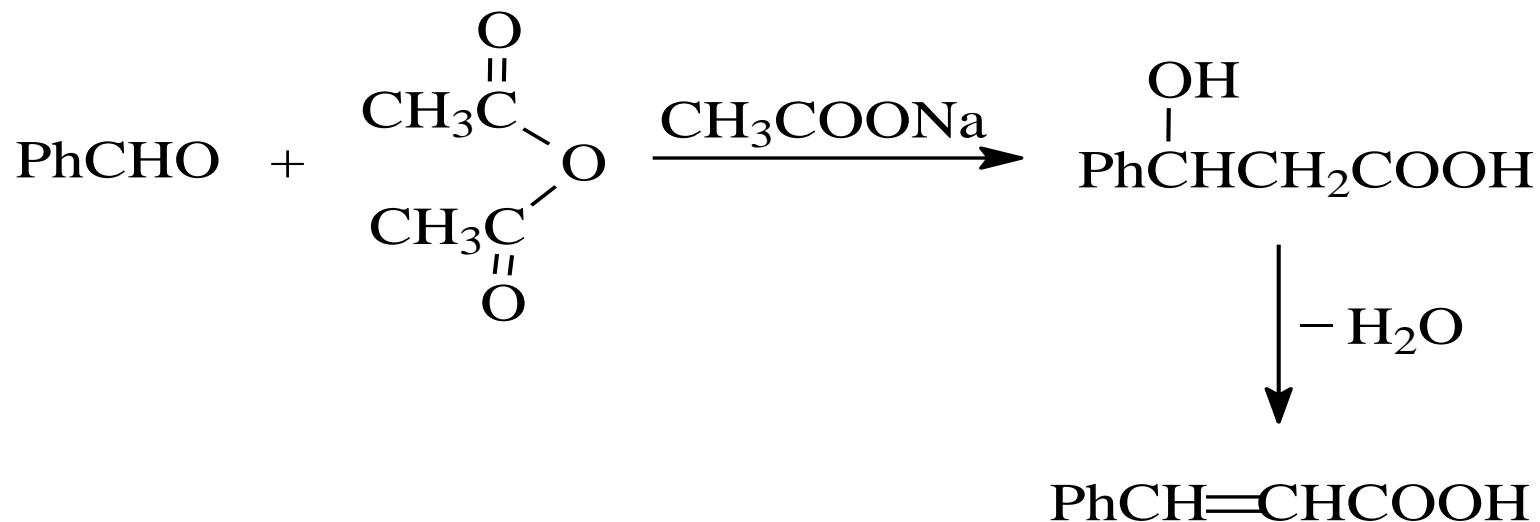
Darzens 反应



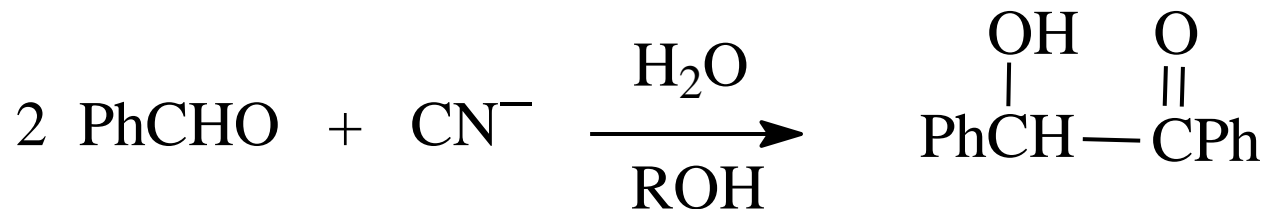
Reformatsky 反应



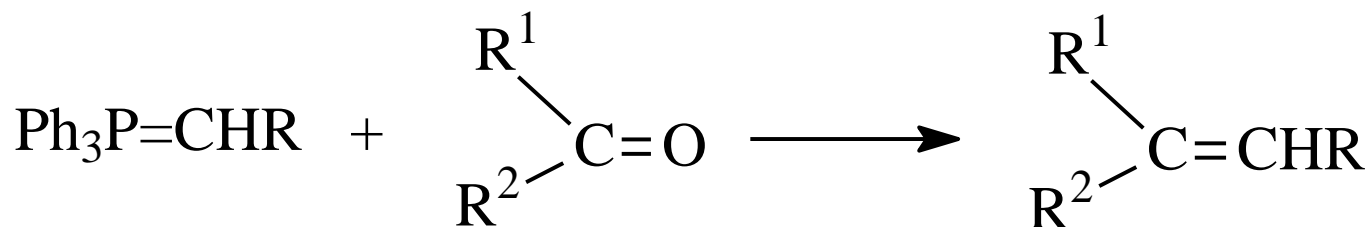
Perkin 反应



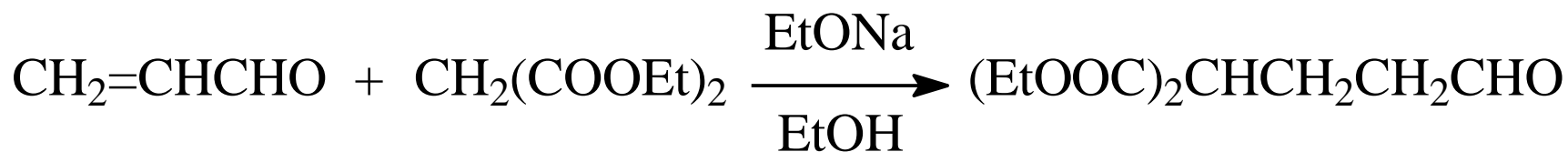
Benzoin 缩合反应



Wittig 反应



Michael 加成反应

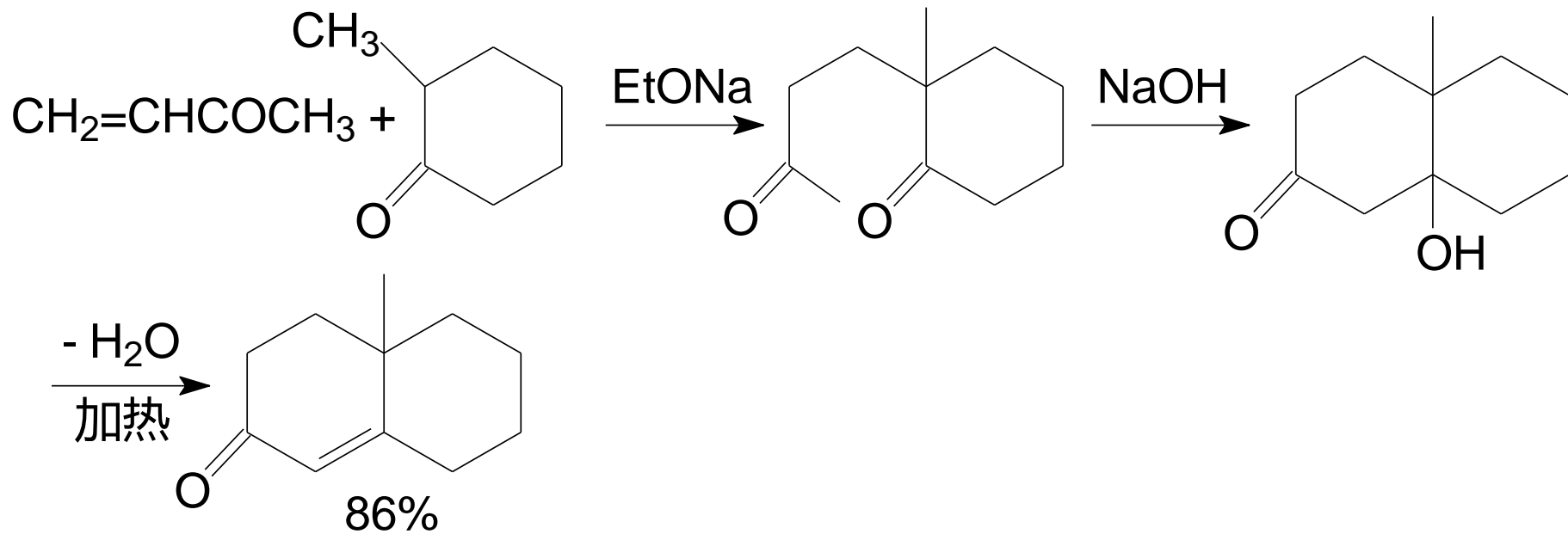


反应中常用的碱为： RONa ， ROK ， R_4NOH ， NaOH ， KOH 等。

活泼 α -H的化合物： $\text{Y-CH}_2\text{-Y}'$ $\text{Y}, \text{Y}' = \text{CN}, \text{CO}_2\text{Et}, \text{COR}, \text{NO}_2$ 等

α, β -不饱和化合物： α, β -不饱和酯、醛、酮、腈等。

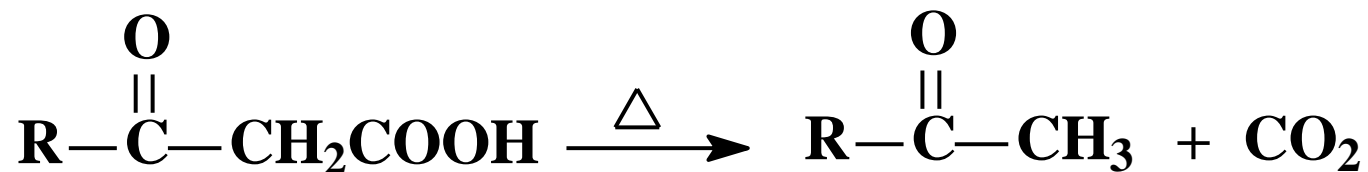
Robinson 缩环反应



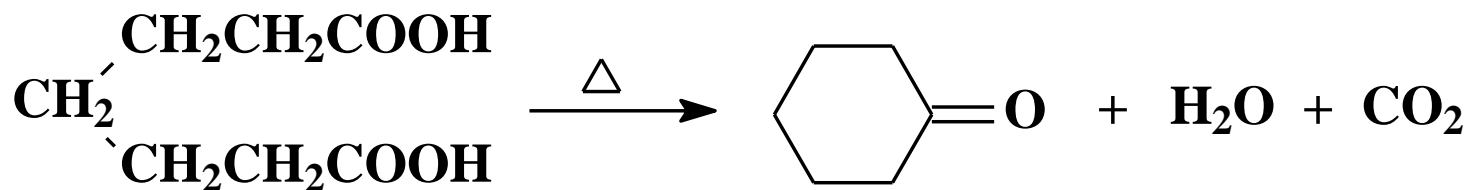
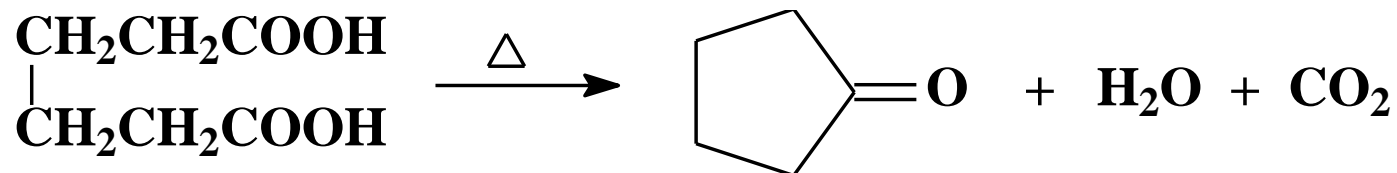
(2) 碳链缩短的方法

- 一元羧酸的脱羧反应；
- 二元羧酸的脱羧脱水反应；
- 烯，炔，酮，芳烃侧链， α -二醇和 α -羟基醛或酮的氧化断裂反应；
- 甲基酮的卤仿反应；
- 酰胺的 Hofmann 降解反应；
- Curtius 重排反应；
- Schmidt 重排反应；
- 环加成的逆反应；
- β -二羰基化合物的酮式分解和酸式分解；
- 酯缩合的逆反应；
- 酯的热裂；
- 四级铵碱的热裂 (Hofmann 消除) ；
- 氧化胺的 Cope 消除反应。

一元羧酸的脱羧反应；

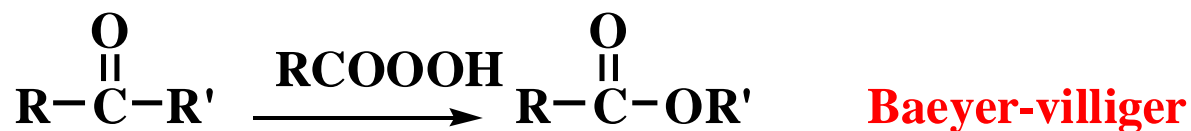
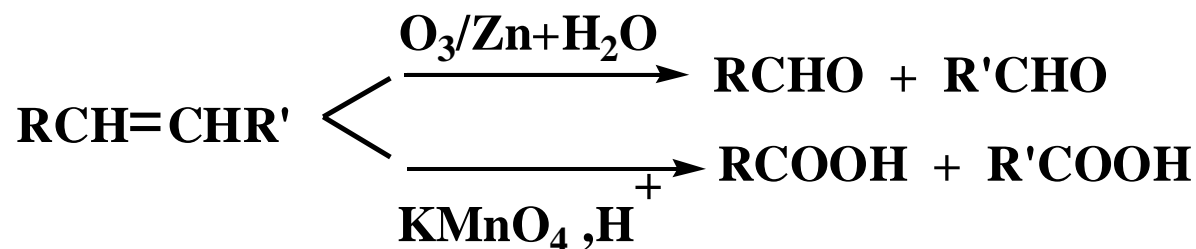


二元羧酸的脱羧脱水反应



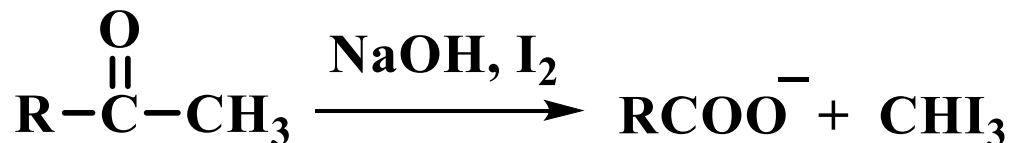
脱羧
脱水

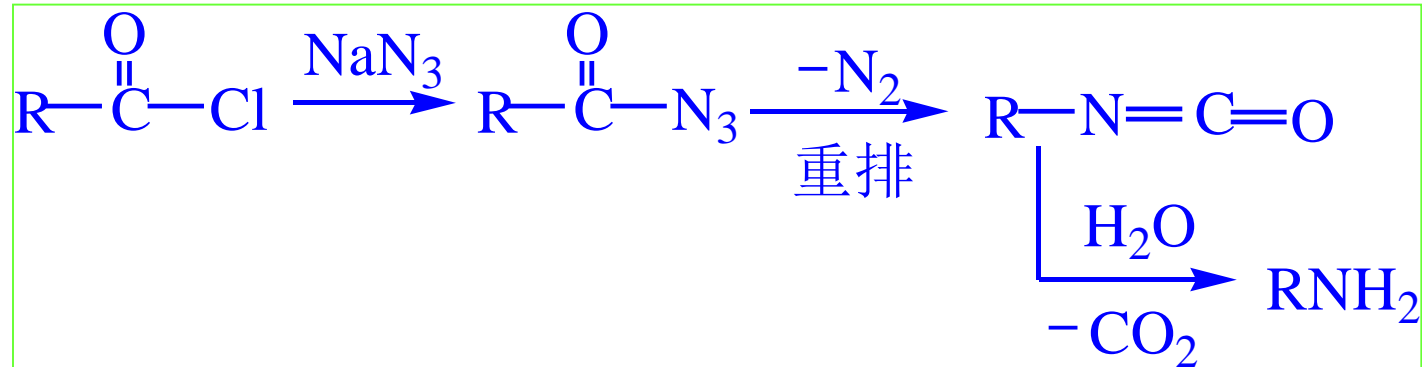
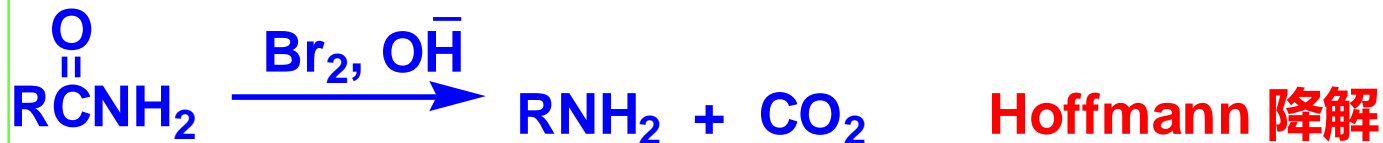
烯，炔，酮，芳烃侧链， α -二醇和 α -羟基醛或酮的氧化断裂：



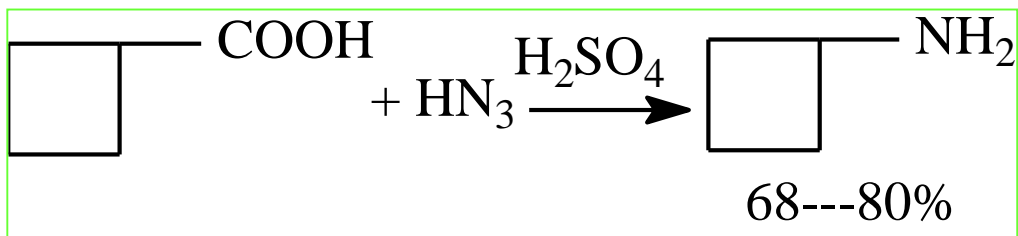
重排基团的优先顺序： $\text{H} > \text{Ph} > 3^\circ > 2^\circ > 1^\circ > \text{CH}_3$

甲基酮的卤仿反应：

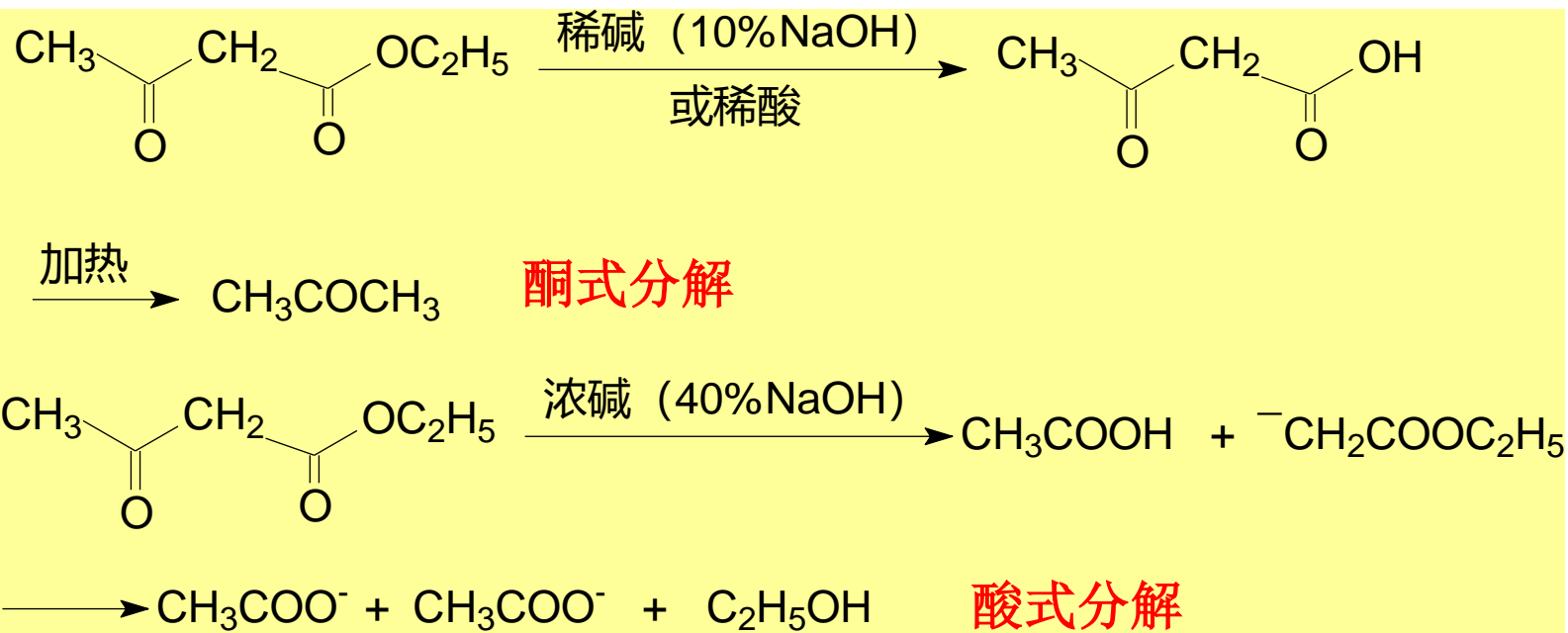
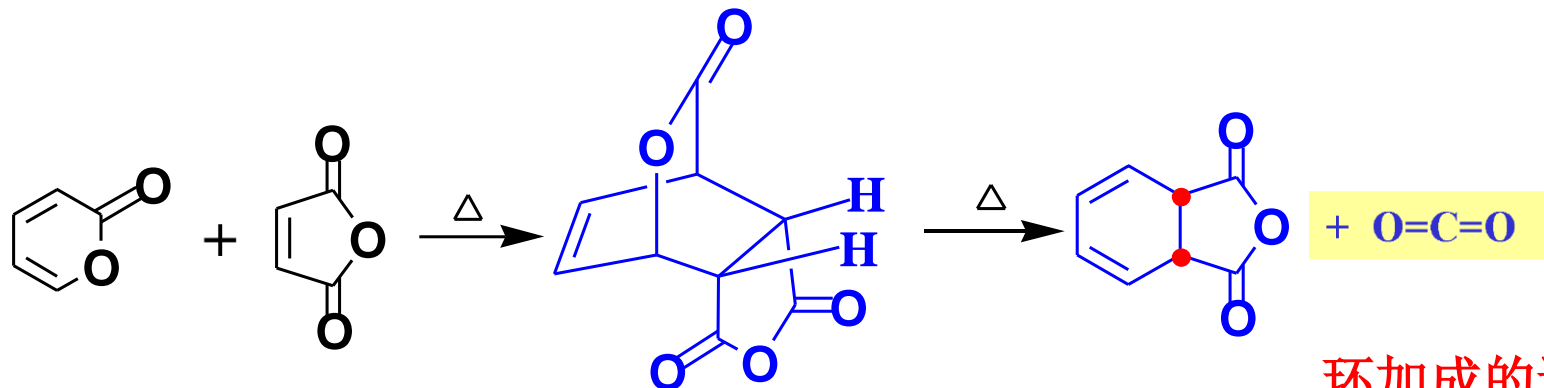




Curtius 重排



Schmidt 重排

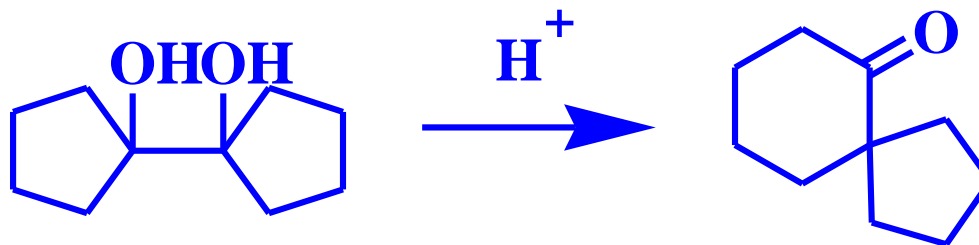


(3) 碳架的重组

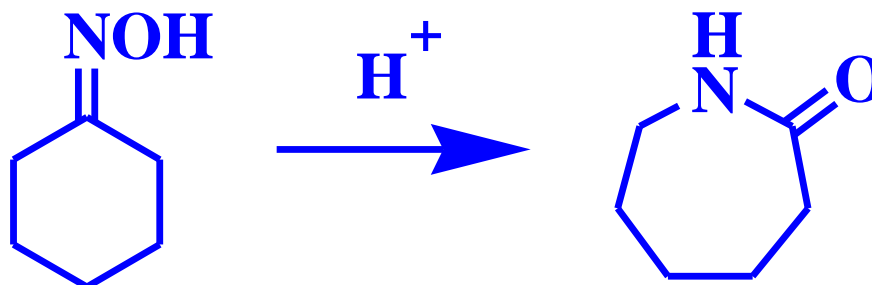
碳架重组的反应是各种重排反应：

- 频哪醇 (Pinacol) 重排；
- **Bechmann** 重排；
- **Hofmann** 重排；
- **Fries** 重排；
- **Wegner-Meerwein** 重排(碳正离子重排)；
- 异丙苯氧化重排；
- **Baeyer-Villiger** 氧化重排；
- **Favorski** 重排；
- **Benzilic acid**重排；
- **Cope** 重排；
- **Claisen** 重排；
- 联苯胺重排。

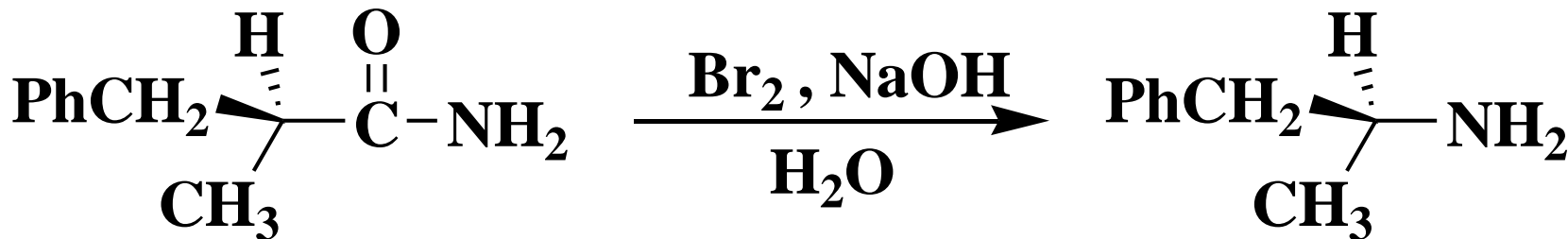
Pinacol重排:



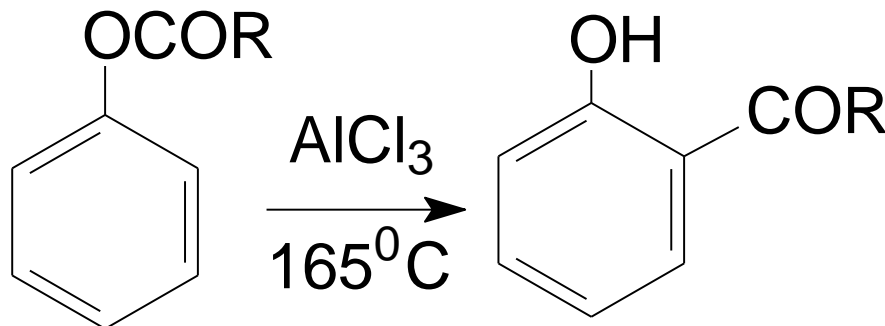
Beckmann重排:



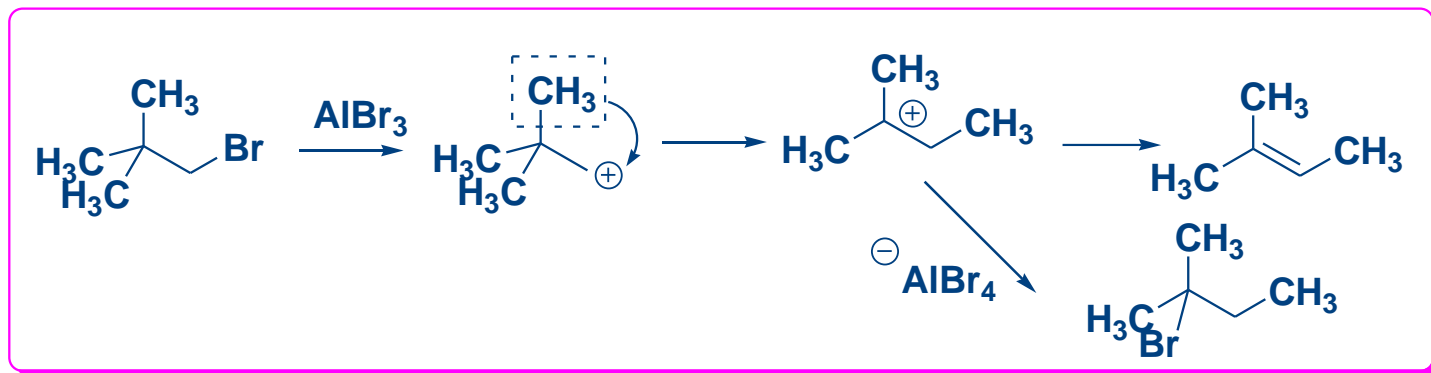
Hofmann 重排



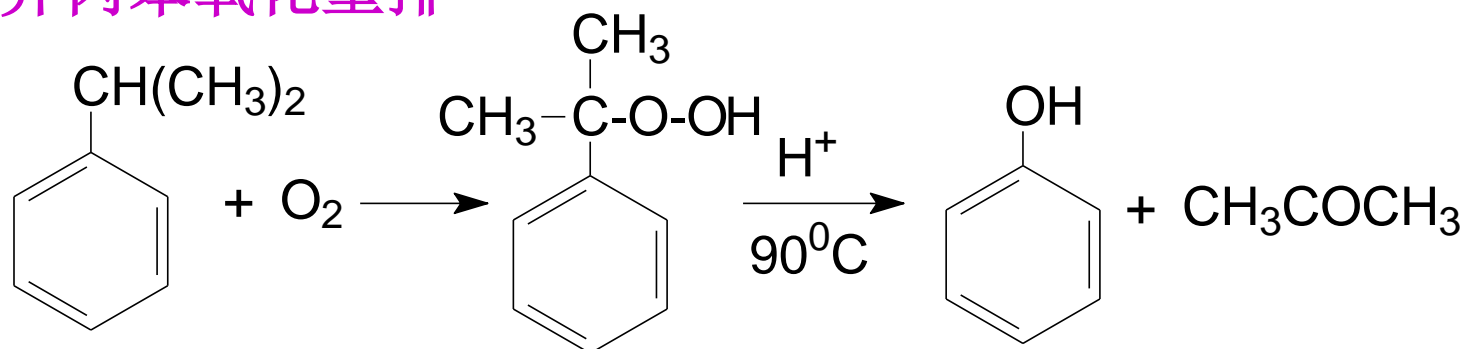
Fries 重排



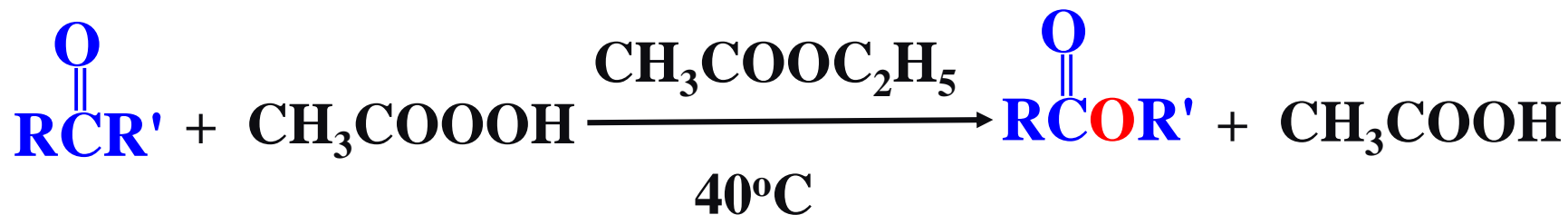
Wagner-Meerwein 重排



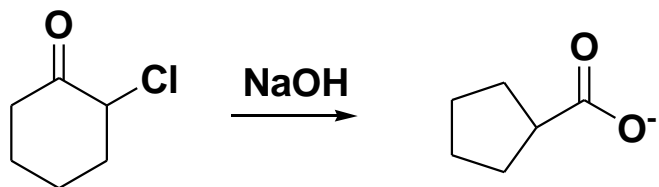
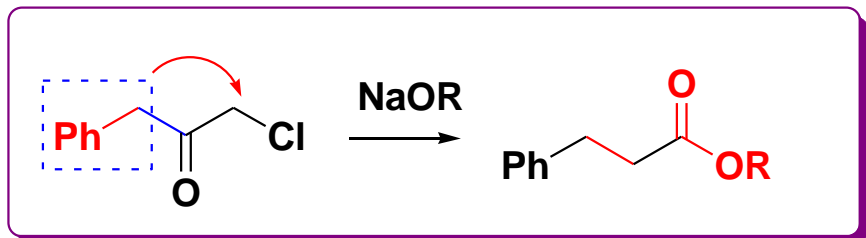
异丙苯氧化重排



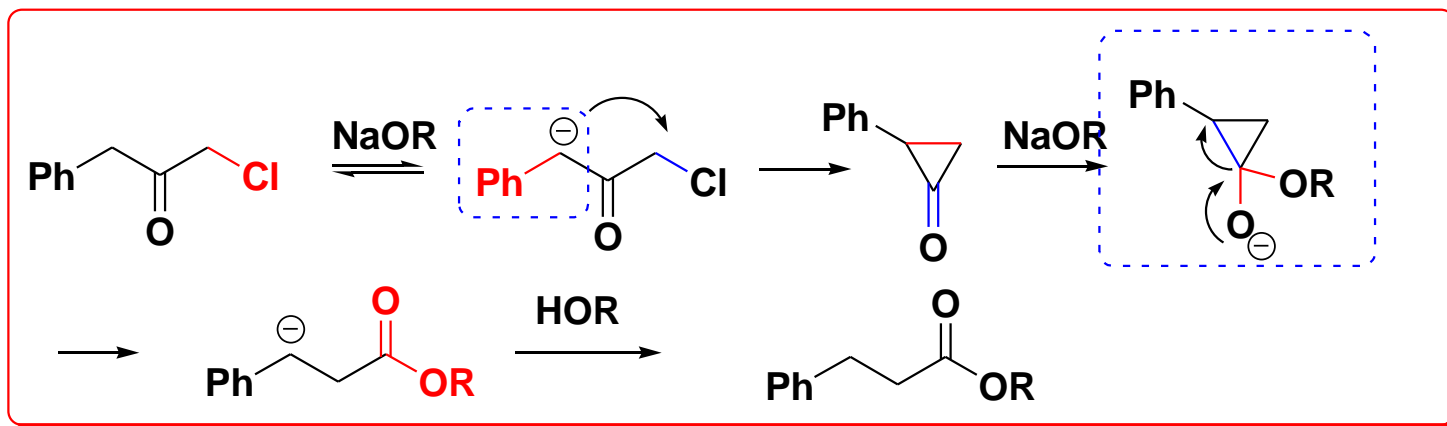
Baeyer-Villiger 氧化重排



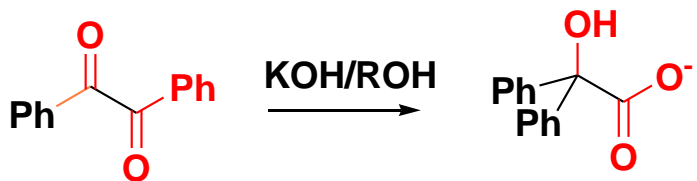
Favorski 重排



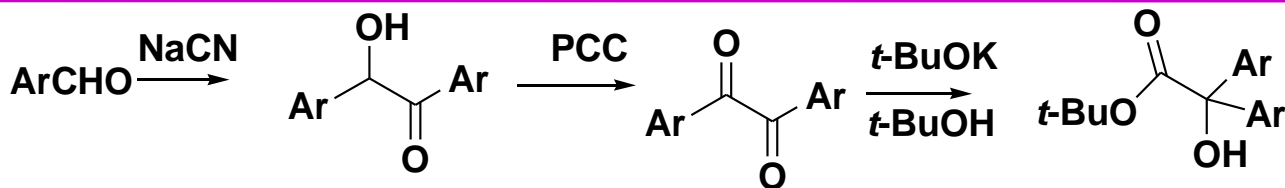
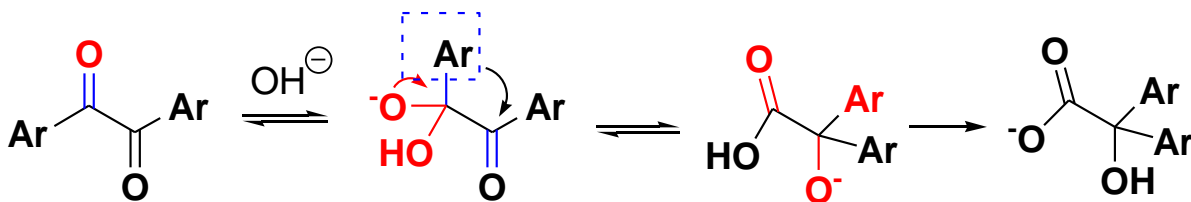
Mechanism



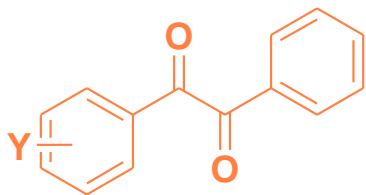
Benzilic acid重排



Mechanism

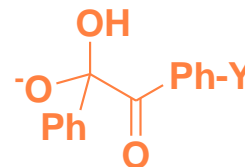
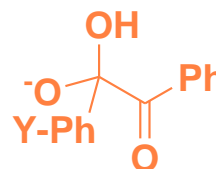


PCC: $\text{CrO}_3 + \text{HCl} + \text{吡啶}$

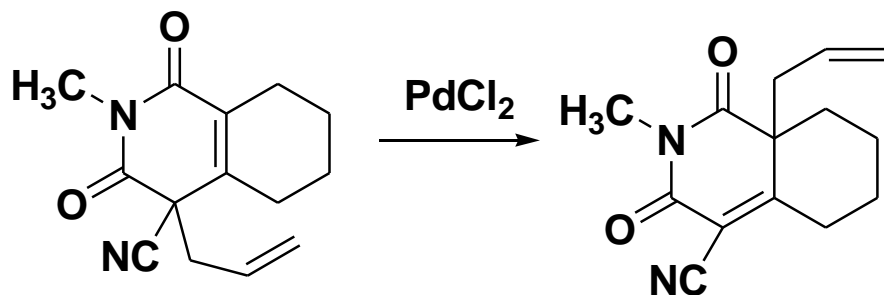
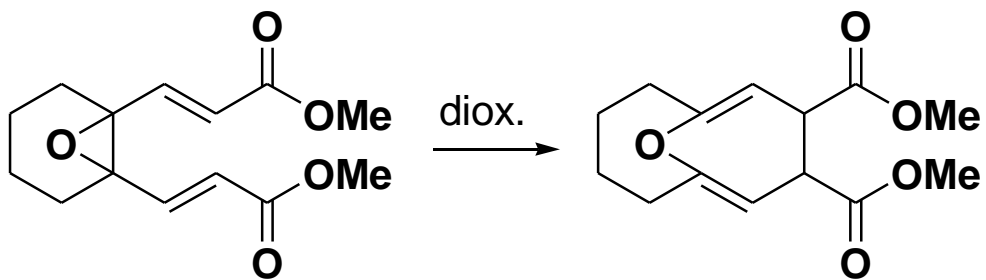
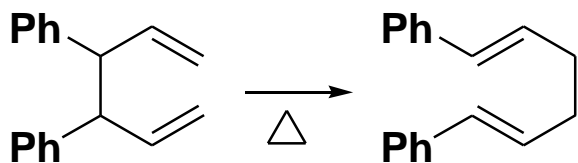
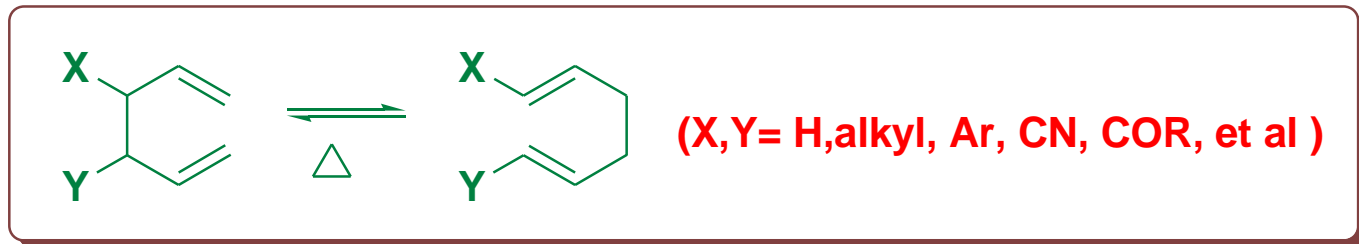


Y = electron-withdrawing group

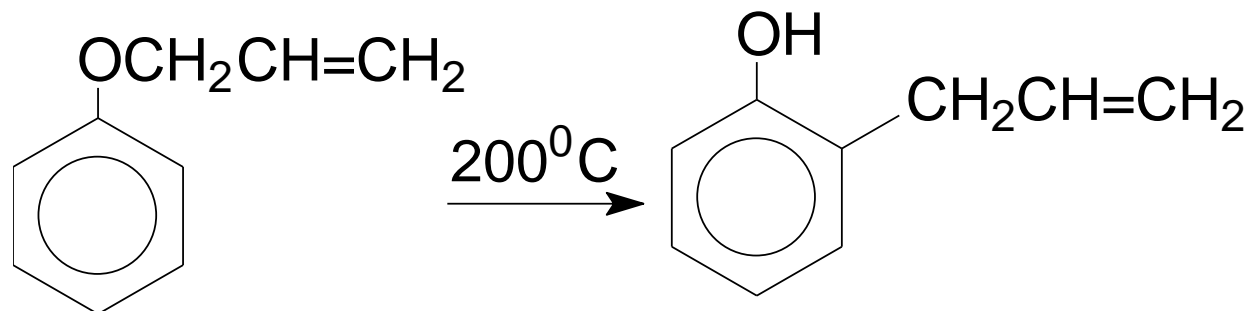
Y = electron-donor group



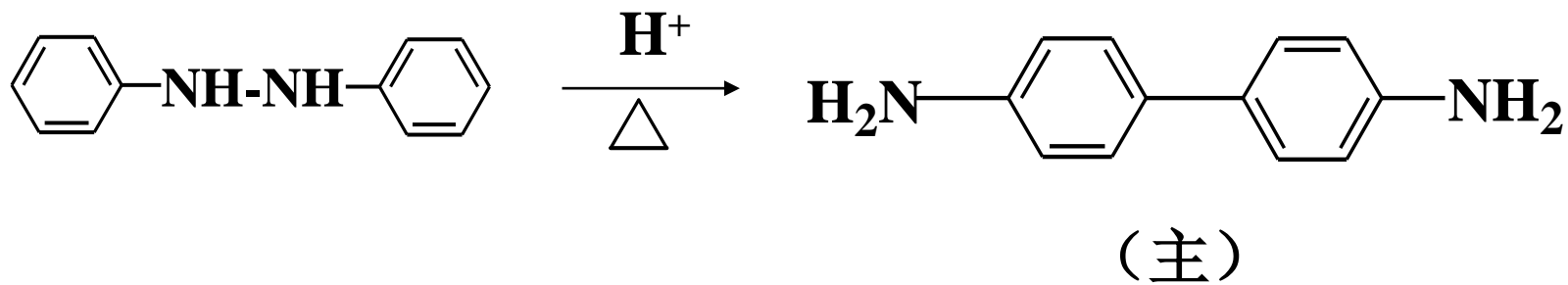
Cope 重排



Claisen 重排



联苯胺重排



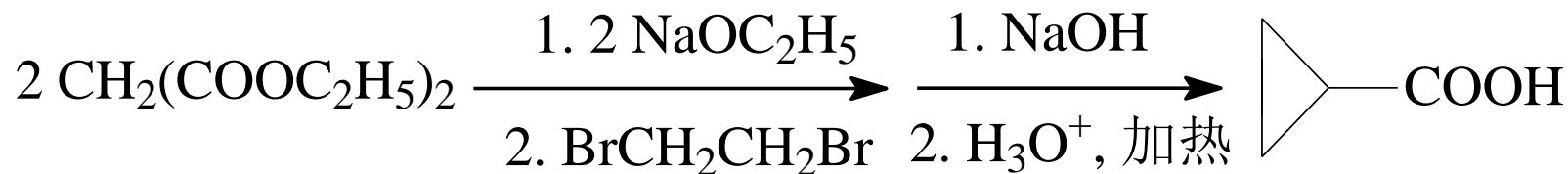
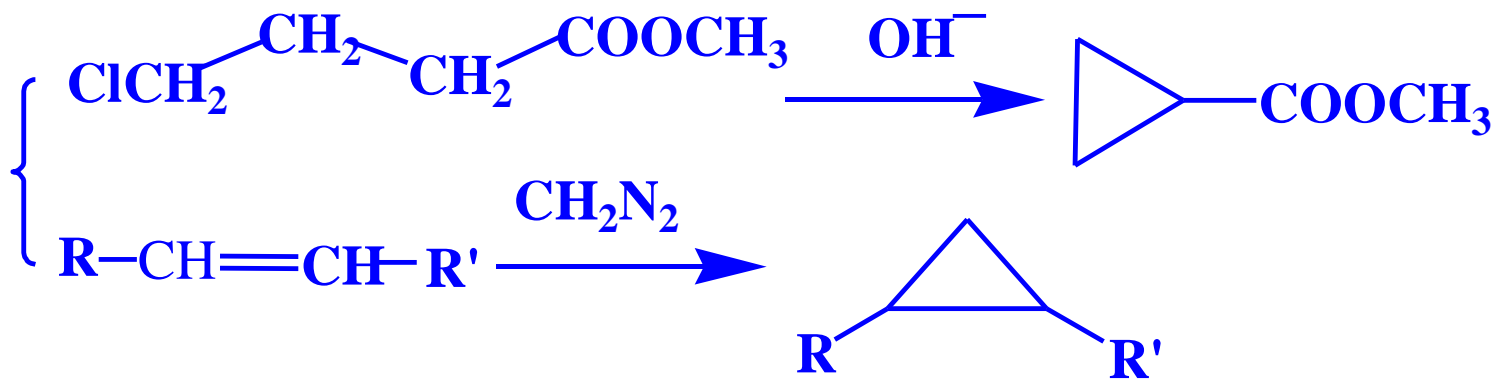
(4) 环的闭合和打开

环的闭合:

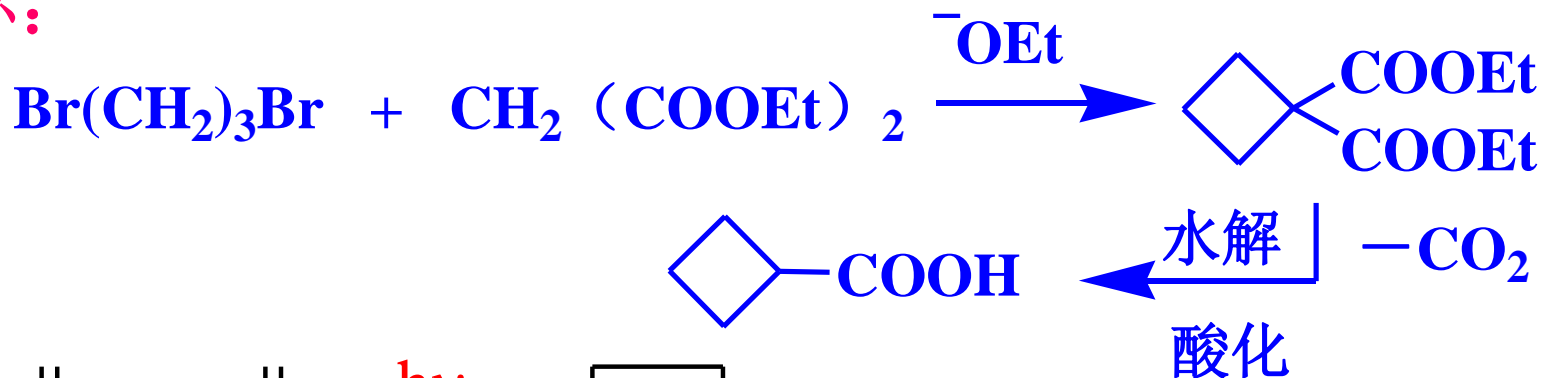
- 三元环:
- 1) 丙二酸酯与1,2-二卤代烷的烷基化反应;
 - 2) 烯烃和卡宾的反应;
- 四元环:
- 1) 丙二酸酯与1,3-二卤代烷的烷基化反应;
 - 2) 烯烃光二聚的反应;
- 五元环:
- 1) 狄克曼关环反应;
 - 2) 1,3-偶极环加成反应;
 - 3) 丙二酸酯与1,4-二卤代烷的烷基化反应;
- 六元环:
- 1) Diels-Alder 反应;
 - 2) 苯环的还原 反应;
 - 3) 酯的烷基化反应;
- 更大的环系:
- 1) 分子内羟醛缩合反应;
 - 2) 酮醇缩合反应。

环的打开与切断碳链的手段类似。

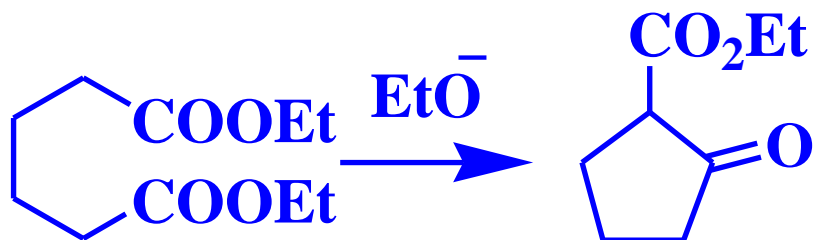
三元环:



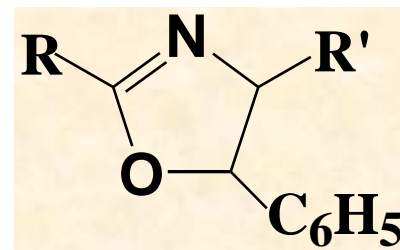
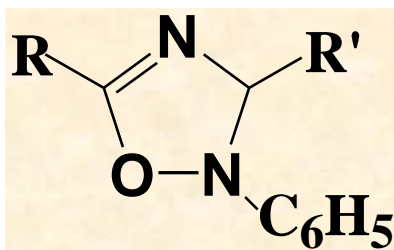
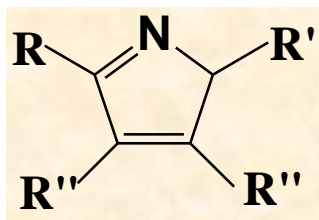
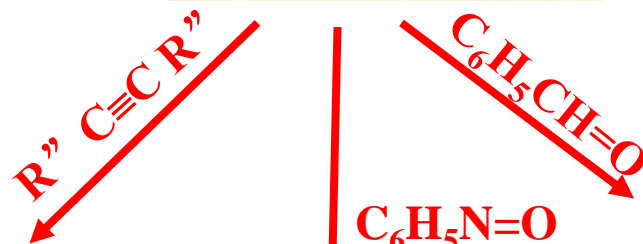
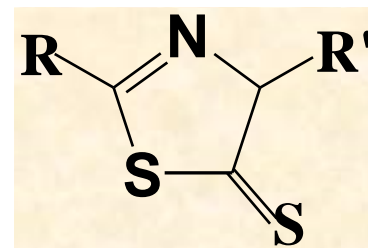
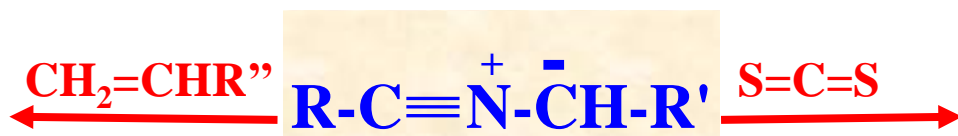
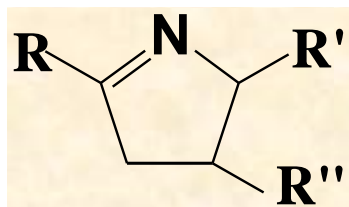
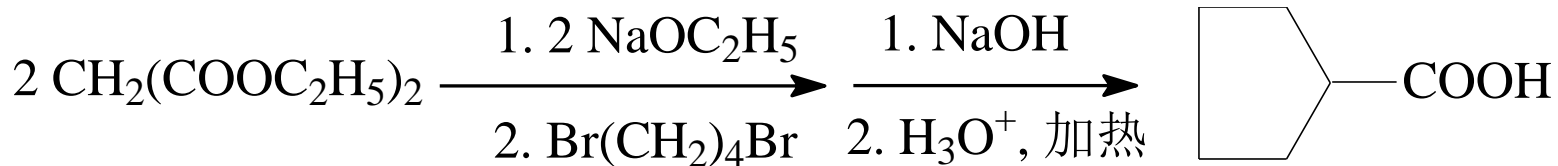
四元环:



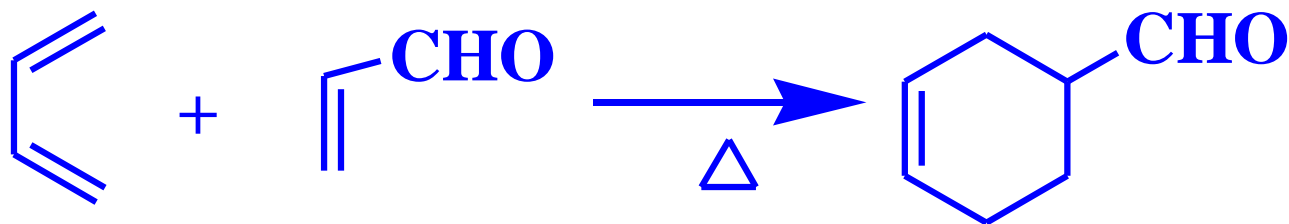
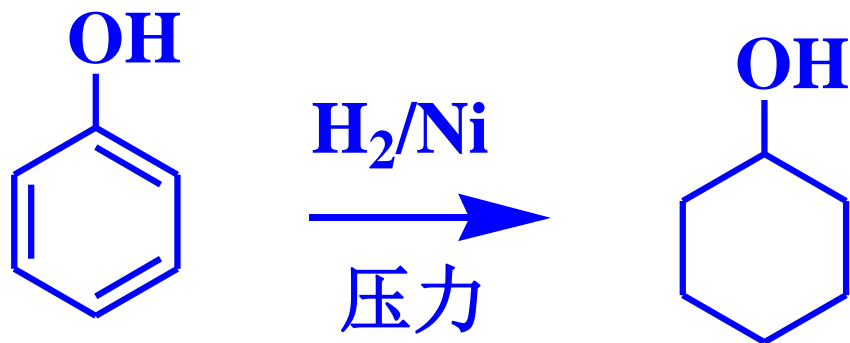
五元环:



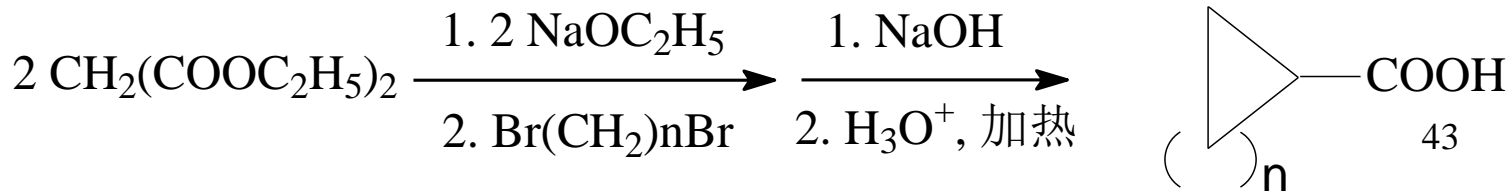
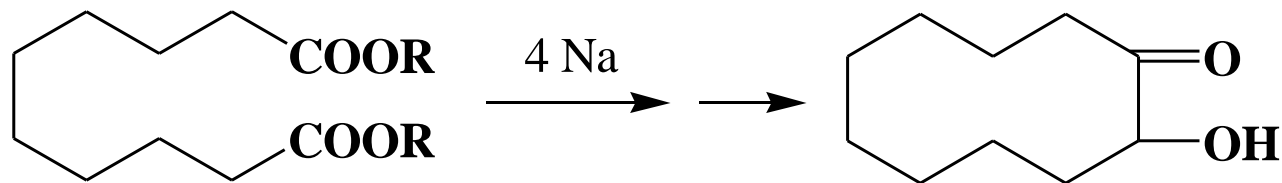
Dieckmann 反应



六元环:

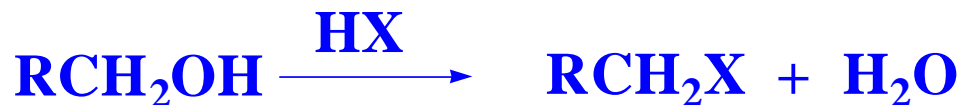
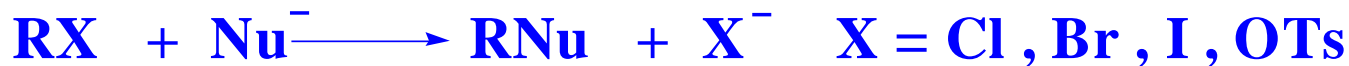


更大的环系



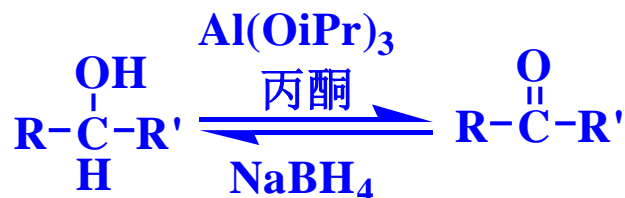
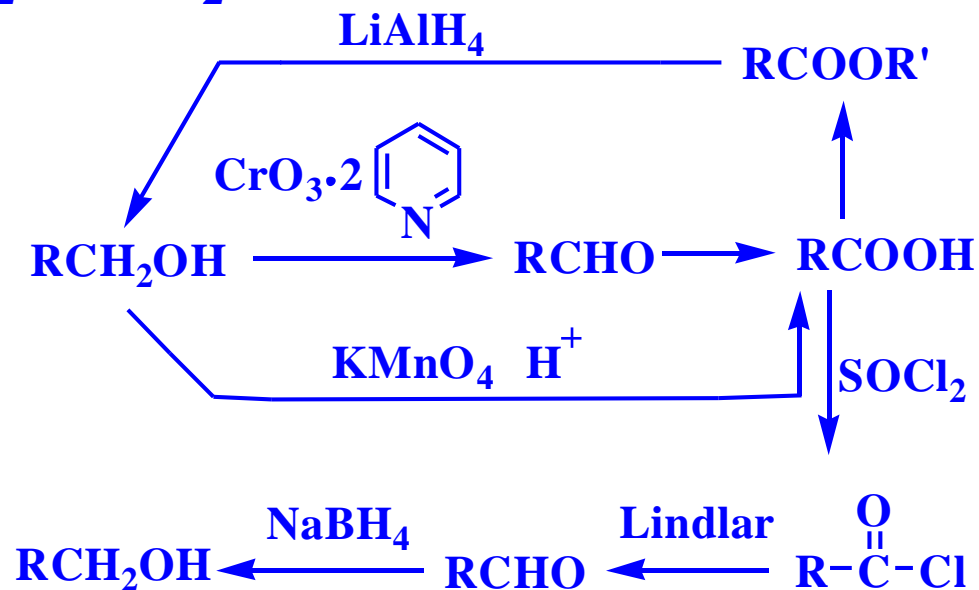
2、官能团的转换 (Functional Group Interconversion, FGI) :

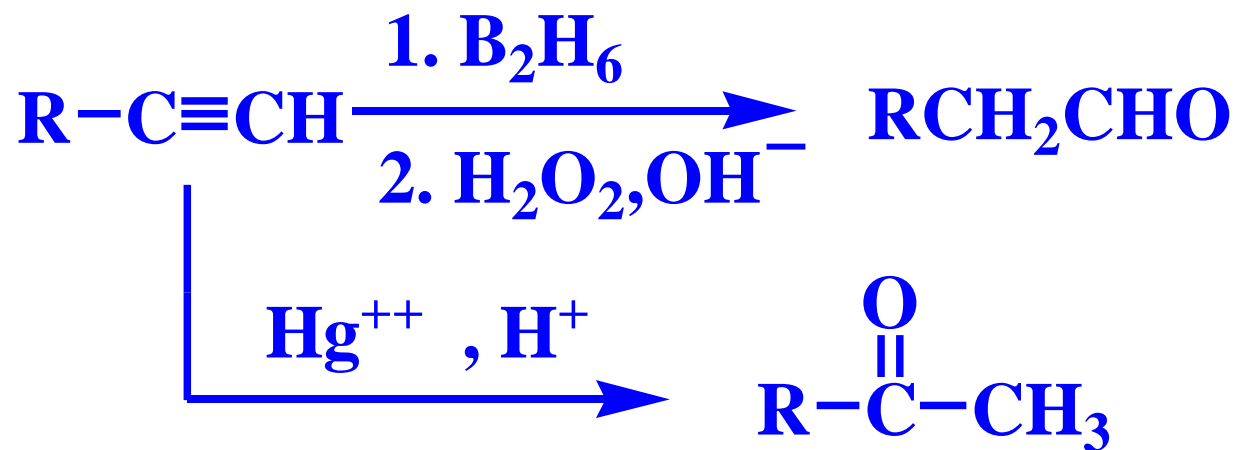
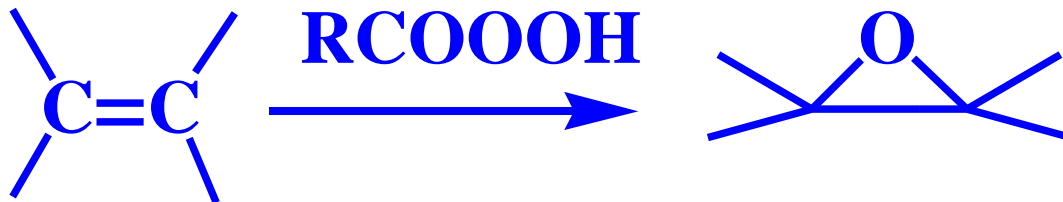
A. 氧化程度相同的官能团可以通过取代相互转化:



B. 氧化程度不同的可以通过氧化-还原相互转化:

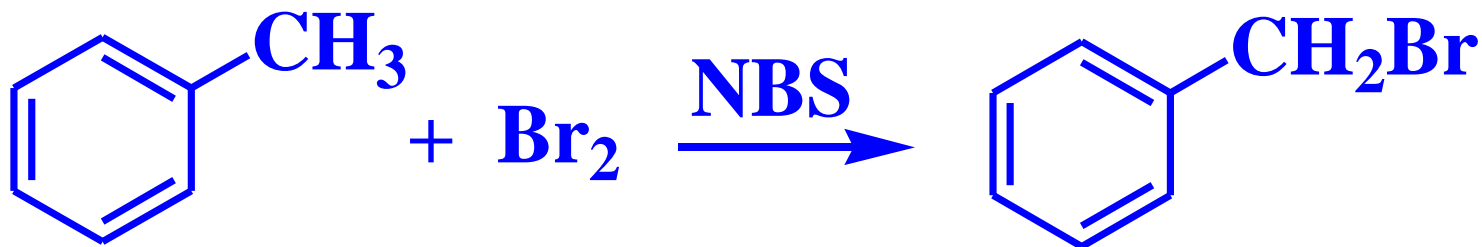
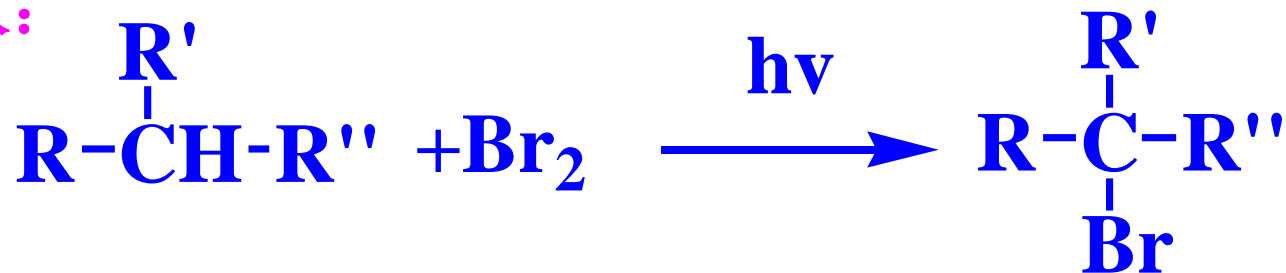
例如:



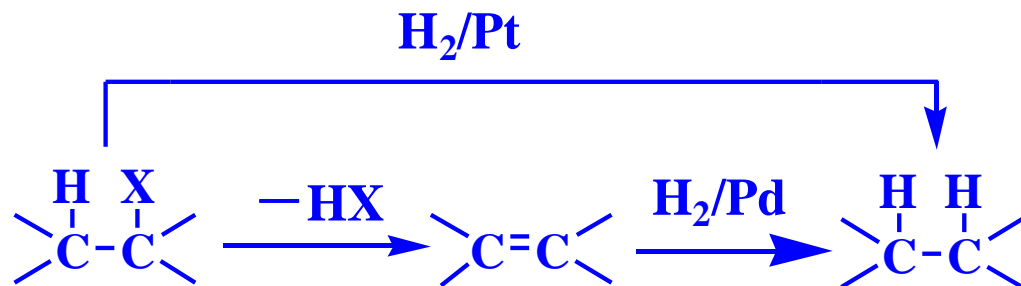


3、官能团的引入与消除 (Functional Group Addition and Functional Group Removal , FGA & FGR)

引入:



消除:



$\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$ 强碱, Δ

$\text{X} = \text{OH}$, 强酸

$\text{X} = \overset{+}{\text{N}}(\text{CH}_3)_3, \overset{+}{\text{N}}(\text{CH}_3)_2 \overset{-}{\text{O}}$ 强碱, Δ

$\text{X} = \overset{-}{\text{O}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3, \overset{-}{\text{O}}-\overset{\text{S}}{\parallel}{\text{C}}-\text{SR} \quad \Delta$

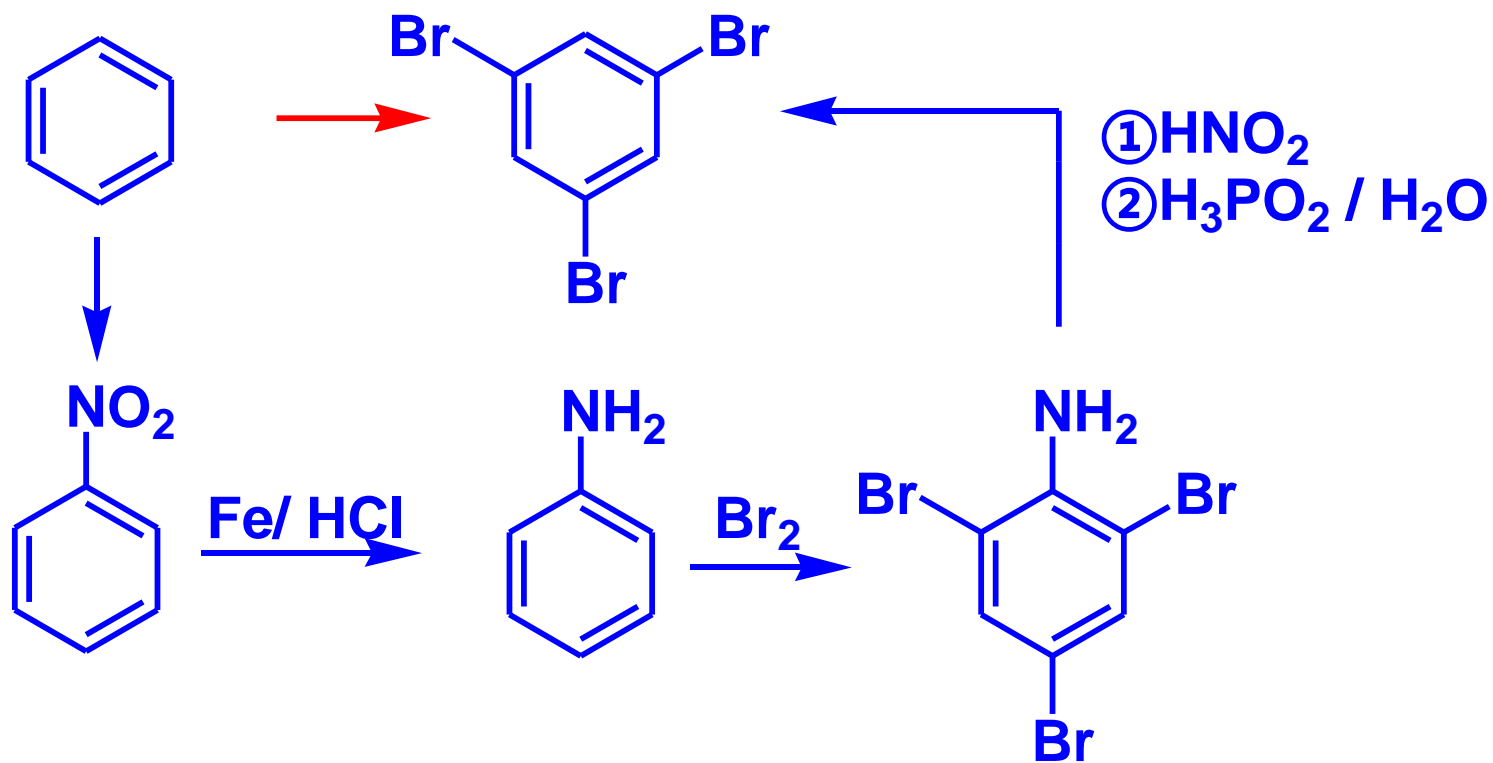
$\text{NH}_2: \text{ArNH}_2 \xrightarrow{\text{HNO}_2}$

$\text{COOH}: \longrightarrow \text{CH}_2\text{OH} \longrightarrow \text{CH}_2\text{X} \xrightarrow{[\text{H}]}$

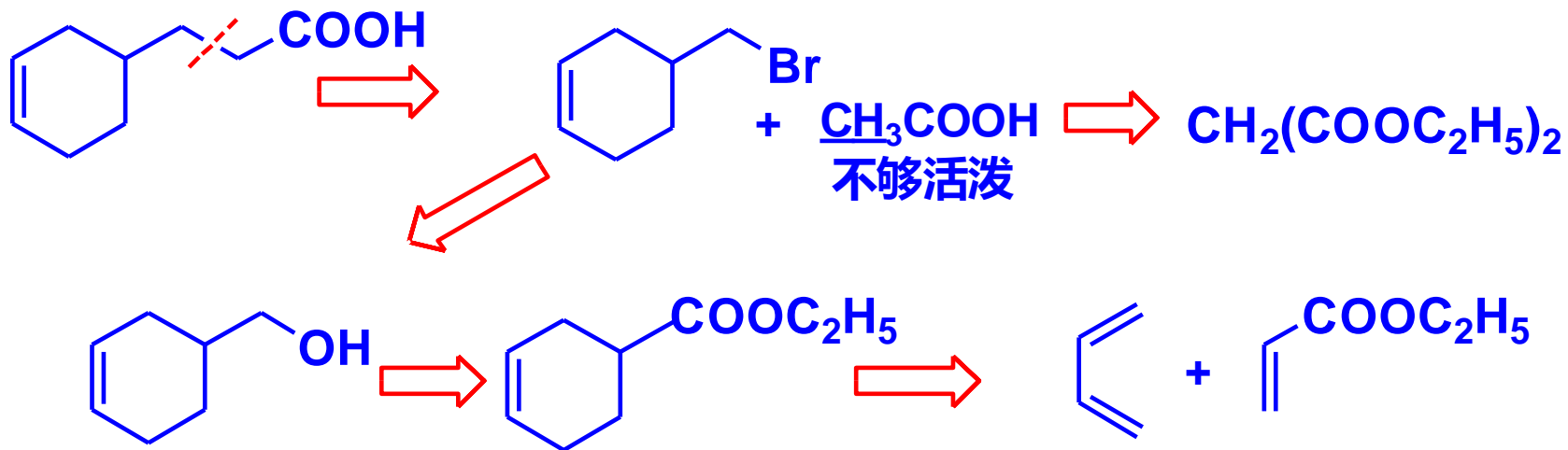
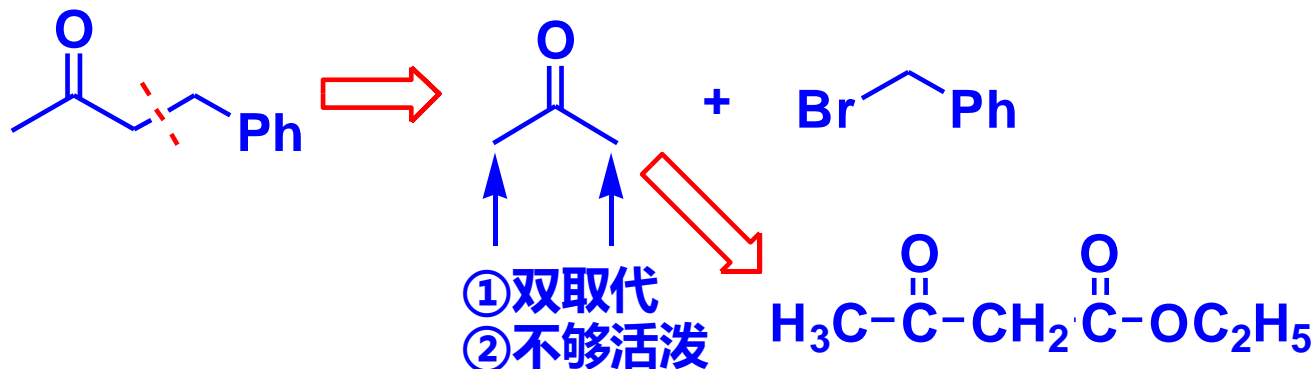
$\begin{array}{c} \diagdown \text{C}=\text{O} \\ / \quad / \end{array} \xrightarrow[\text{或 Zn/HCl Clemmenson}]{\text{H}_2\text{NNH}_2 / \text{NaOH} / \text{三缩乙醇 Wolff-Kishner}} \begin{array}{c} \diagdown \text{CH}_2 \\ / \quad / \end{array}$

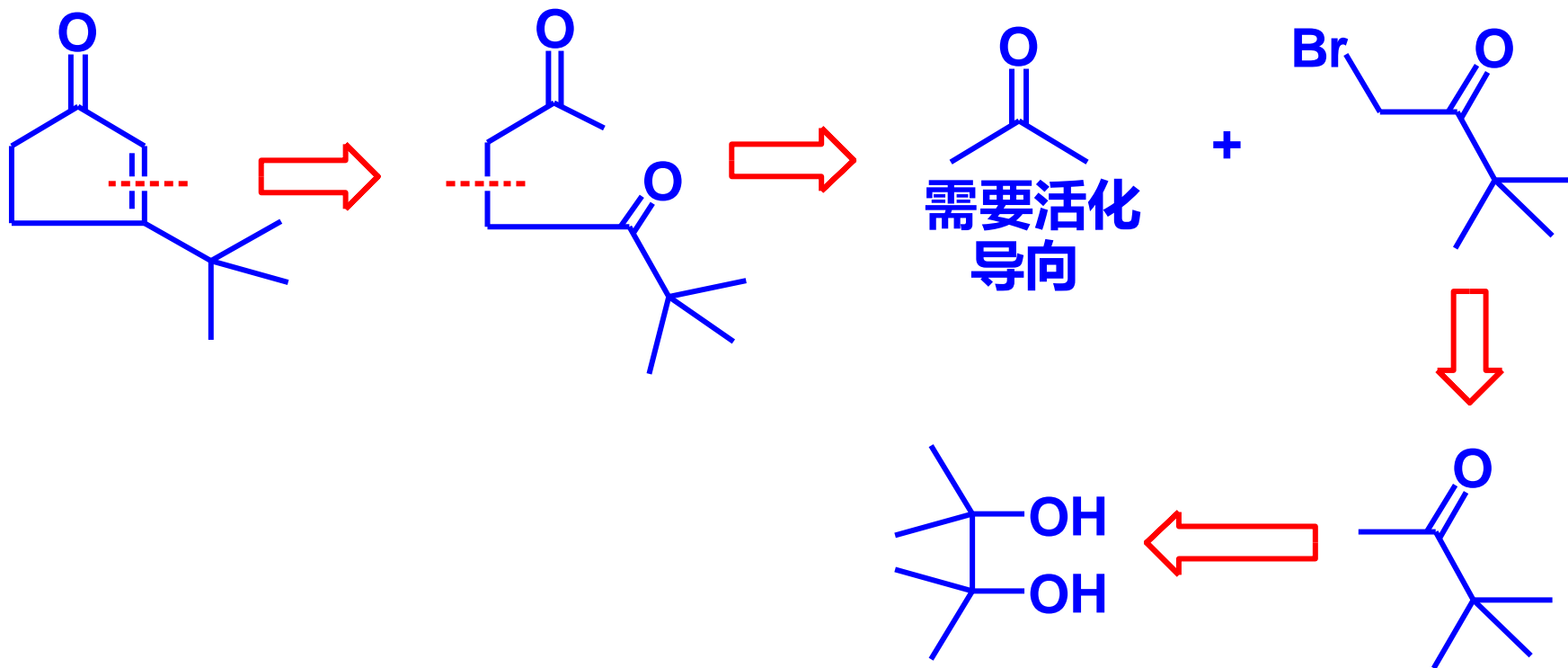
4. 导向基团和保护基团的应用

(1) 导向基团:

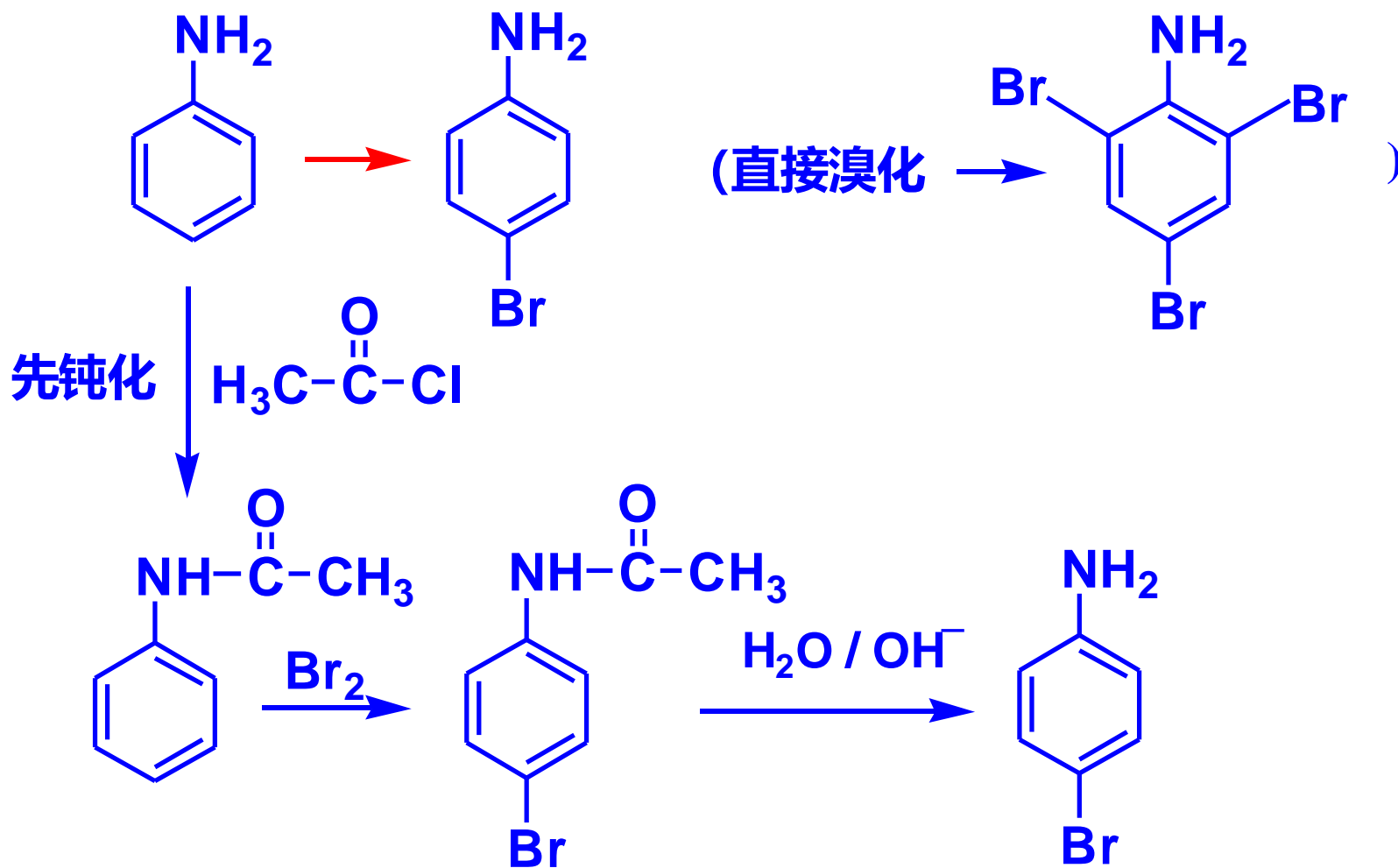


A、活化导向:

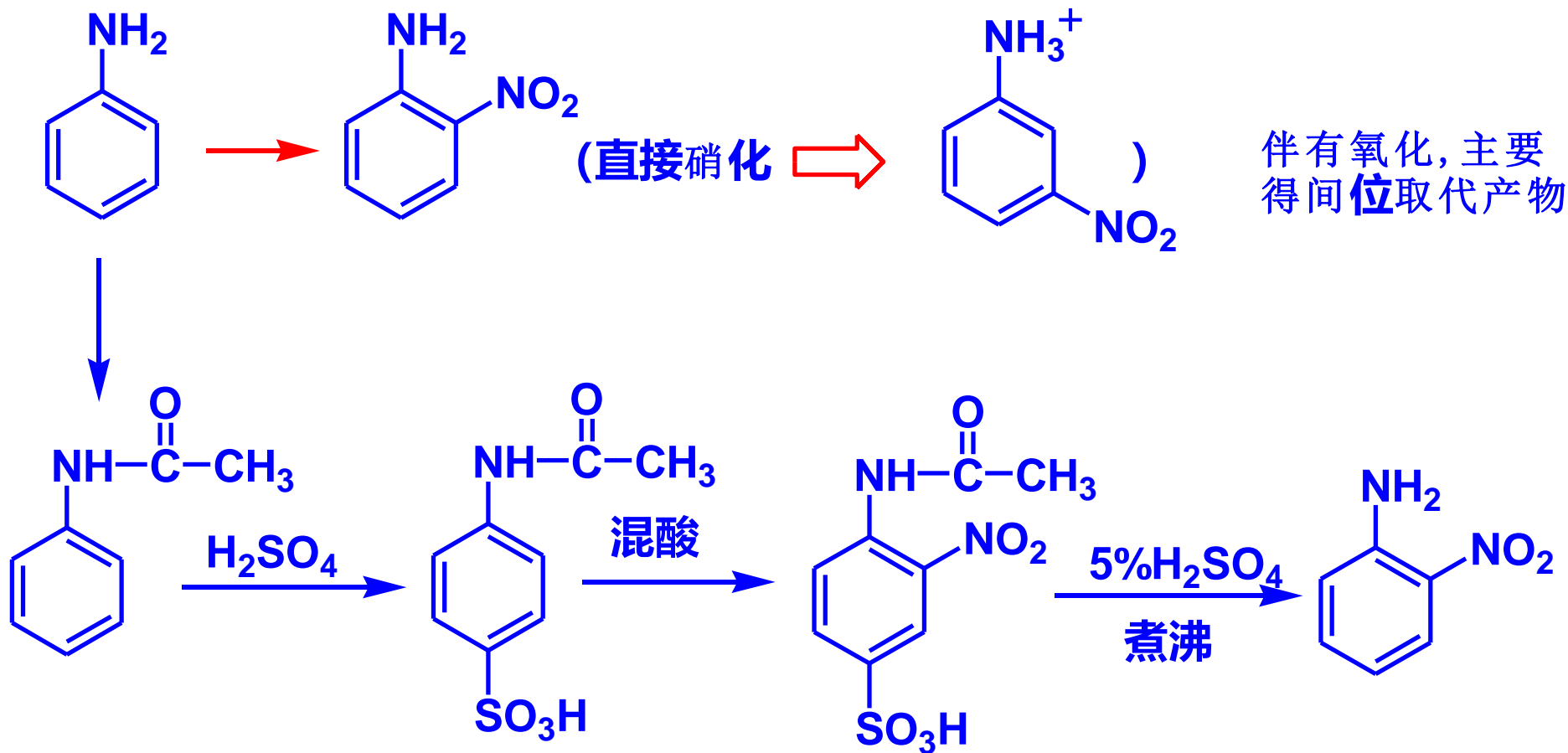




B、钝化也可导向：



C、封闭特定位置来导向：



(2) 保护基团:



基团保护要满足下列要求:

- ① 容易引入
- ② 与被保护基形成的结构能经受住所要发生反应的条件
- ③ 可以在不破坏分子其他部分的条件下除去

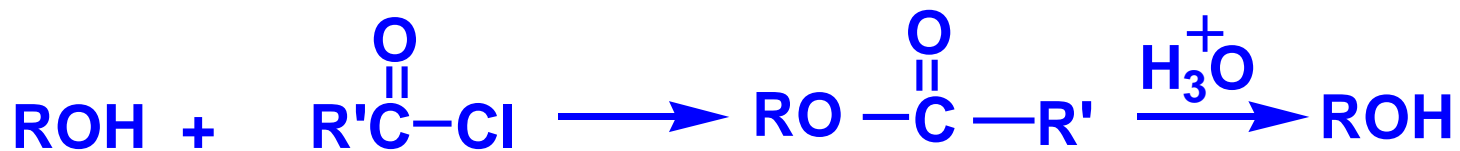
不同类化合物的保护方法:

A. 醇（酚）的保护:

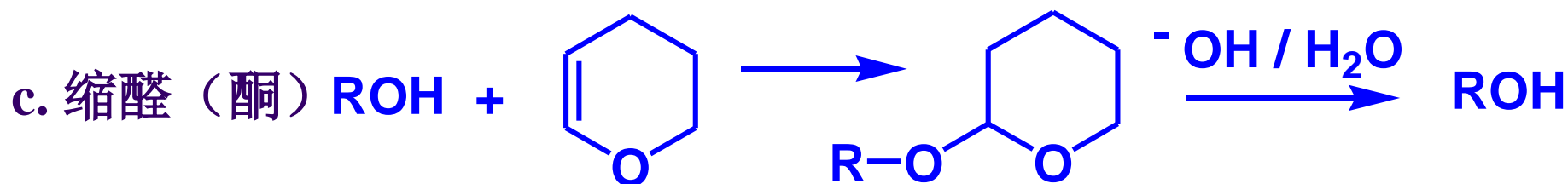
a. 成醚:

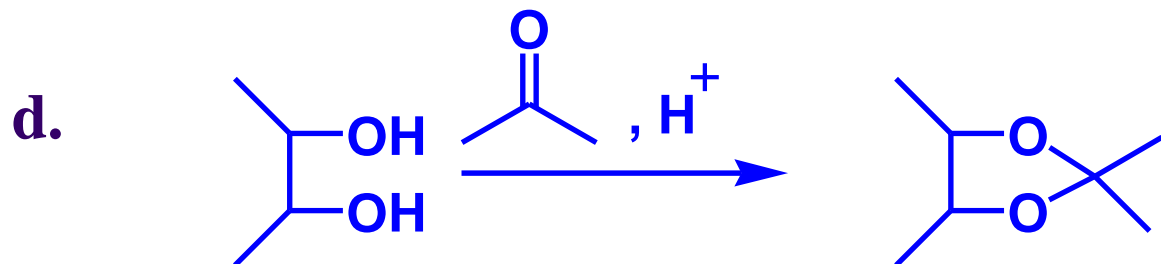


b. 成酯:



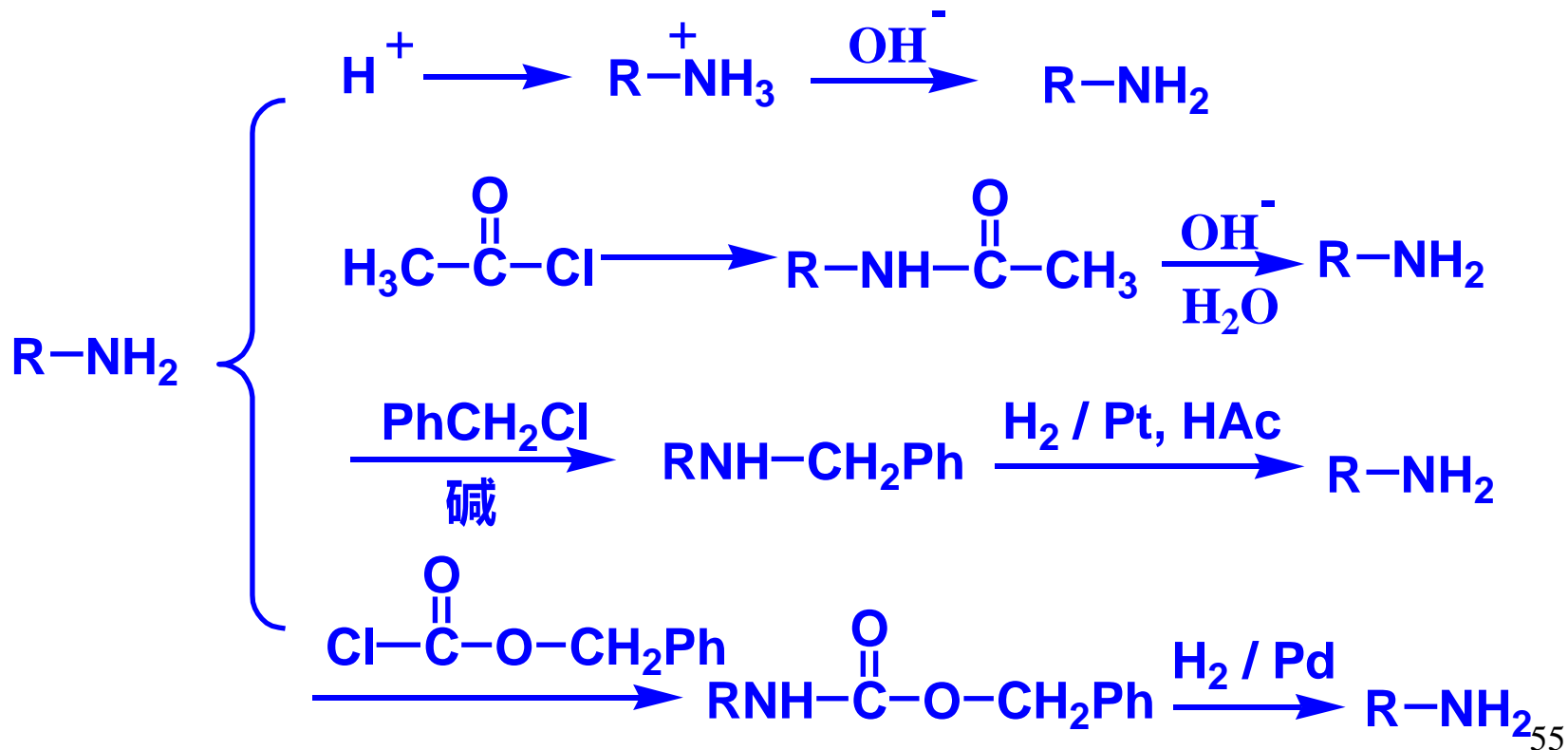
c. 缩醛（酮）



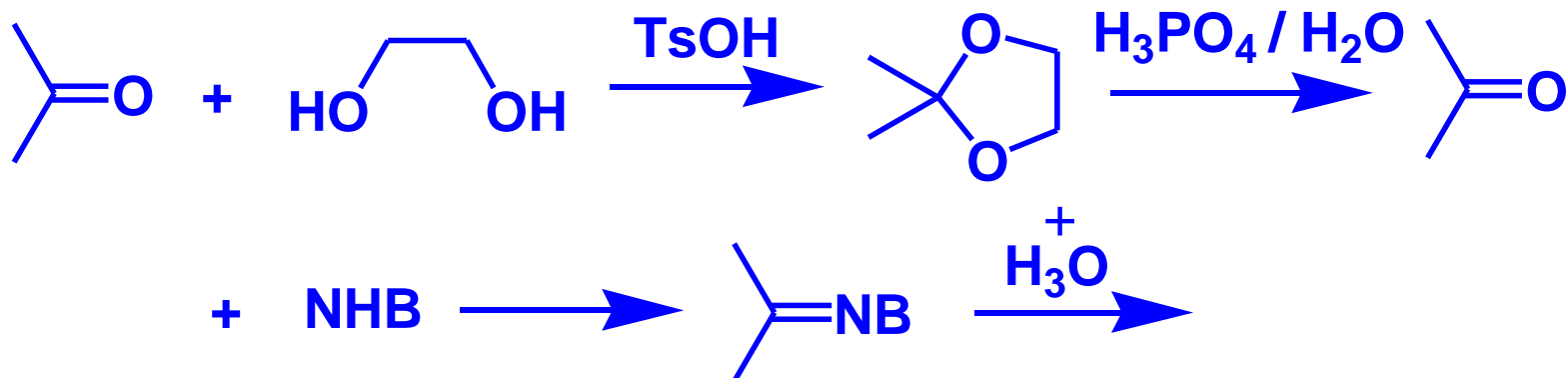


“保护基团在有机合成中的应用”

B、胺的保护:



C、醛（酮）的保护：

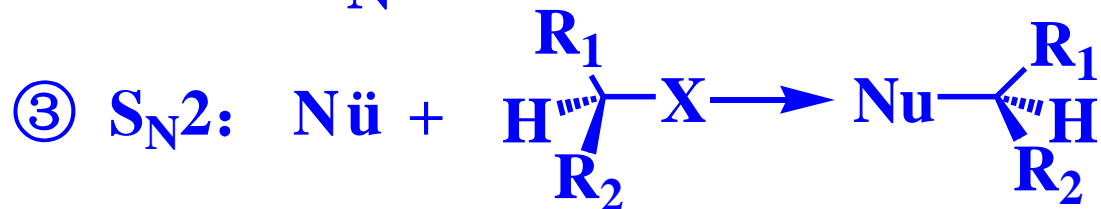
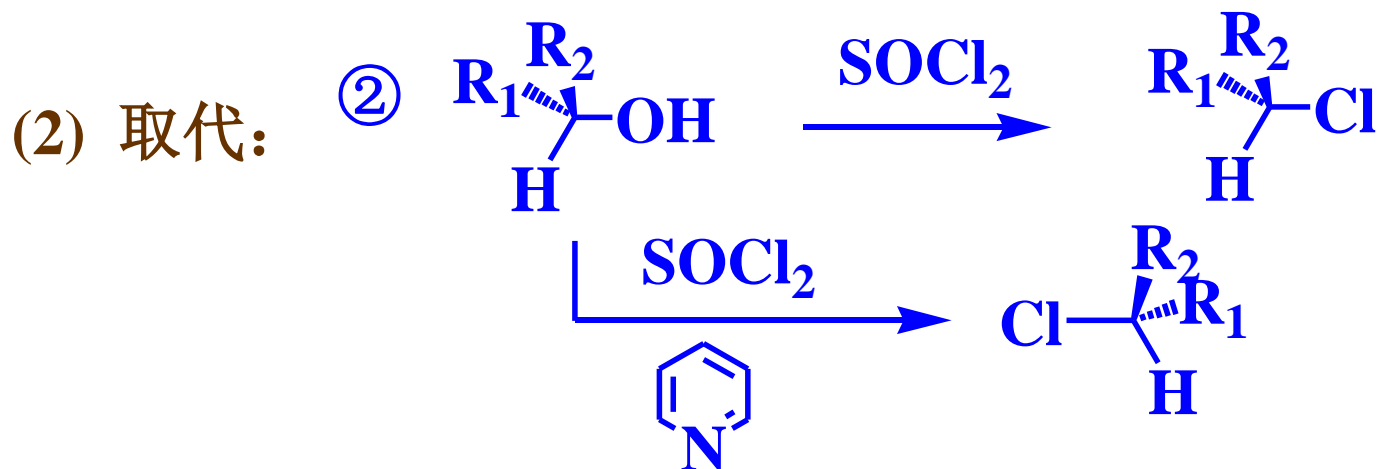
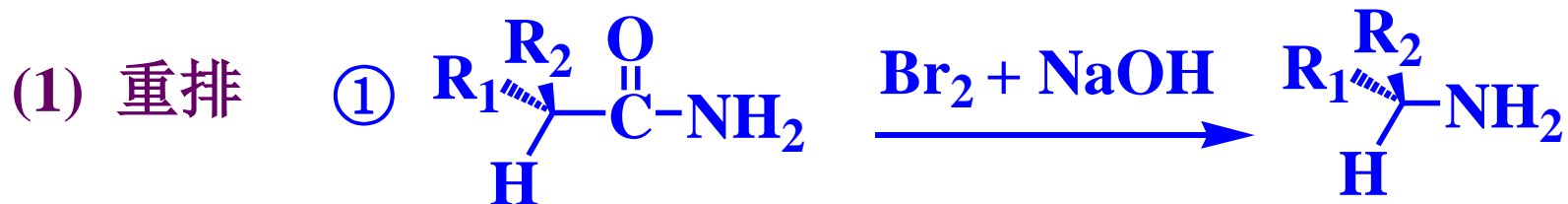


D、酸的保护：

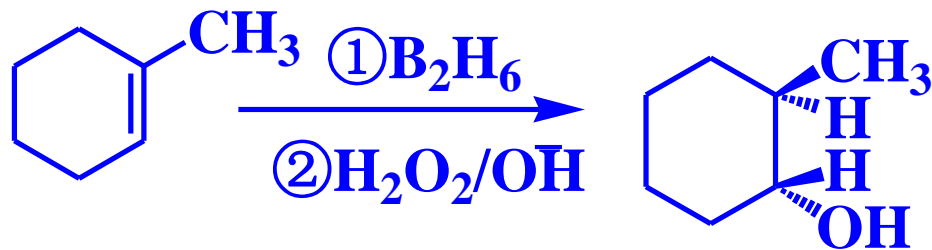
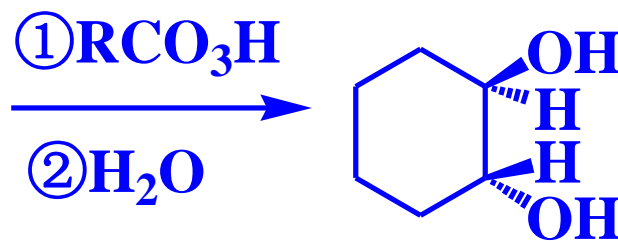
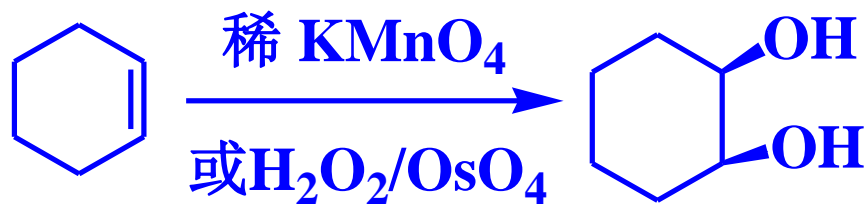
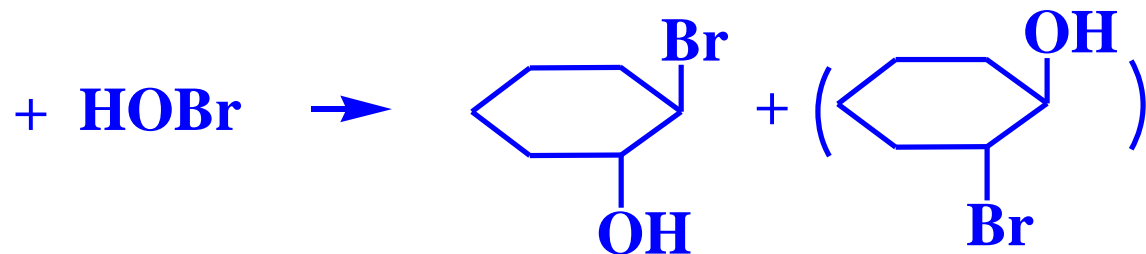
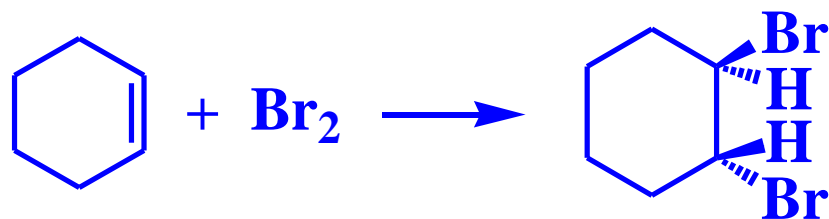


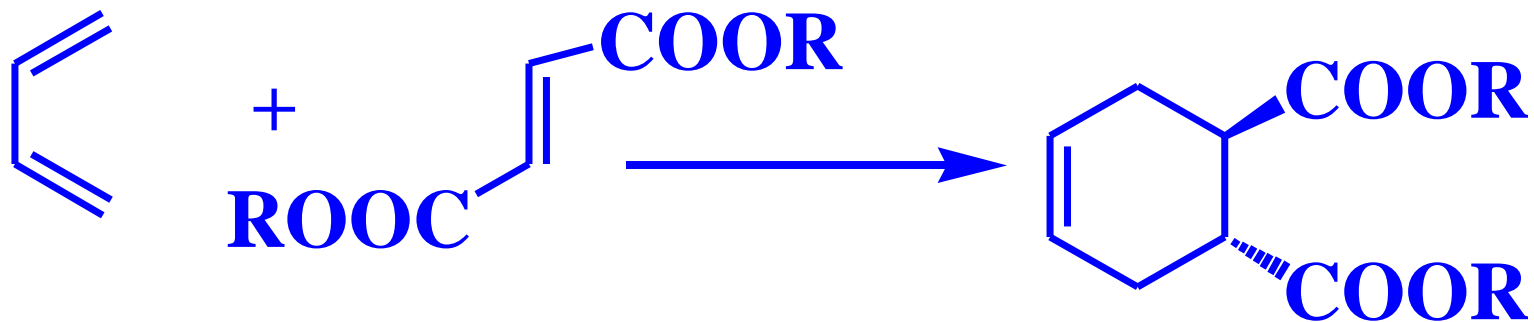
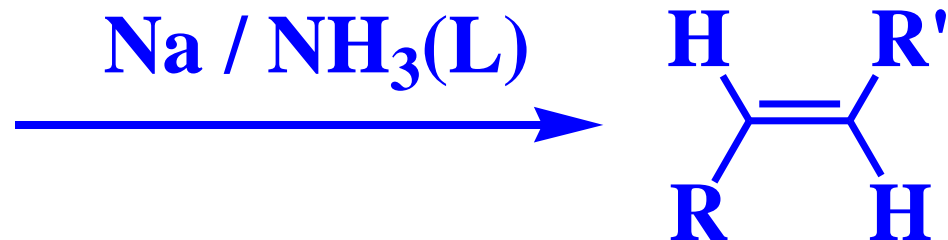
5、立体化学控制：

我们已学过的立体选择性反应：



(3) 加成反应：



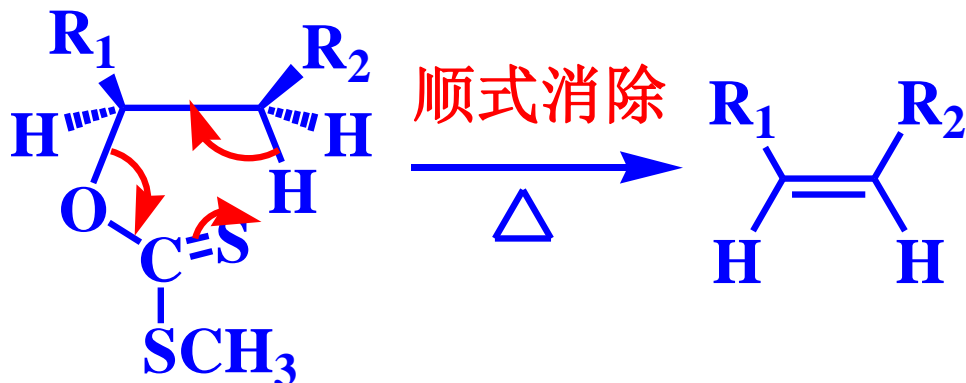


(4) 消除反应:

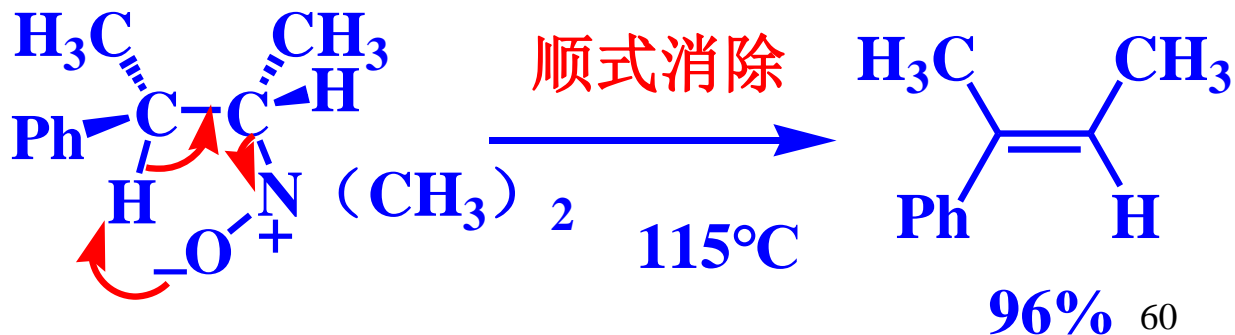
卤代烃
的E2消除



乙酸酯和黄原
酸酯的热消除

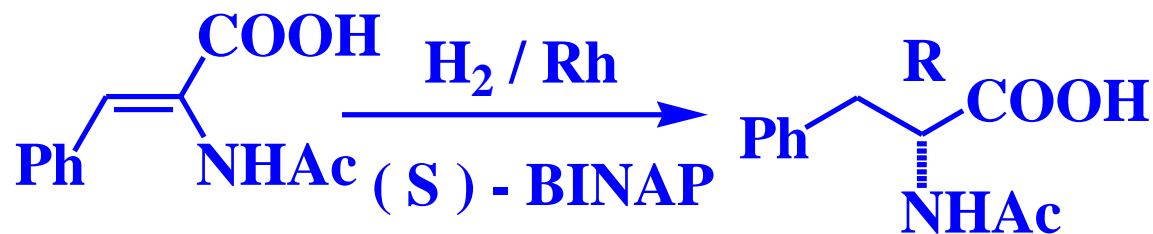


Cope消除

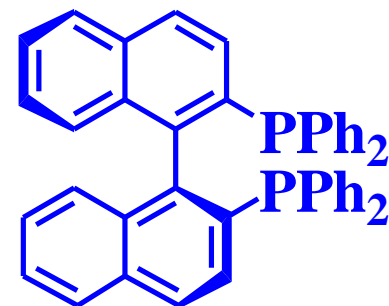


(5) 手性合成:

A. 催化氢化:

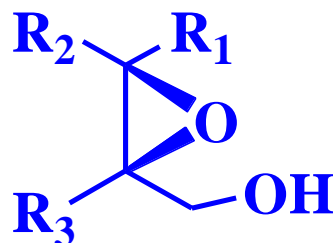
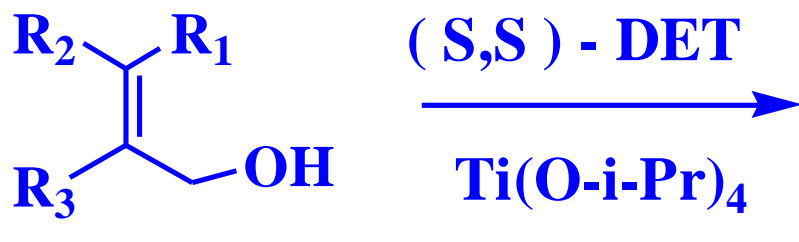


e. e = 100%

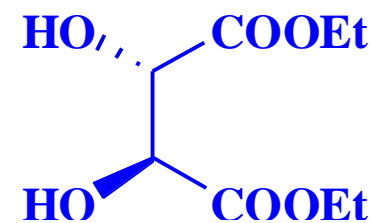


(S) - BINAP

B. 催化环氧化:



常 > 95% e.e



酒石酸二乙酯
(s, s)-DET

第二节 逆合成原理

E. J. Corey于1967年提出逆合成分析法（retrosynthesis）。

中心思想：对合成的目标分子（TM）按可再结合的原则在合适的化学键上进行**分割**，使其成为合理的、较简单的各种可能前体或结构单元（合成子）。再进一步剖析推导出合成时所需的基本化学原料。这种理性推导可以设计出复杂目标分子的合成路线。

逆合成原理是以**合成子概念**和**切断法**为基础，从目标化合物出发；通过官能团转换或键的切断；去寻找一个又一个前体分子（合成子），直至前体分子为最易得的原料为止，这是完成合成设计的一条有效途径。

常用术语

切断(disconnection): 一种分析法, 这种方法是将分子中的一个键切断使目标分子转变成为一种可能的原料;

官能团互换: 把一个官能团换成另一个官能团, 以使切断成为可能的一种方法; 通常用**FGI(Functional Group Interconversion)**表示。

合成等价物: 一种能起合成子作用的试剂。合成子因为其本身不太稳定而不能直接使用;

合成子: 在切断时所得出的概念性的分子碎片, 通常是离子;

目标分子: 最终要合成的分子; 通常用**TM(Target Molecule)**表示。

合成子 (synthon)

在逆合成分析中需要运用**切断法(Disconnection)**，在合适的位置断键，使分子裂分成两种可能的中间体，依次断裂下去，直至为市售的简单起始原料。

通过切断产生的碎片，通常为一个正离子或负离子、卡宾及合成等价物，通常称为合成子。

带负电荷的碎片称为电子给予体，用“**d-合成子**”表示；带正电荷的碎片称为电子的接受体，用“**a-合成子**”表示。

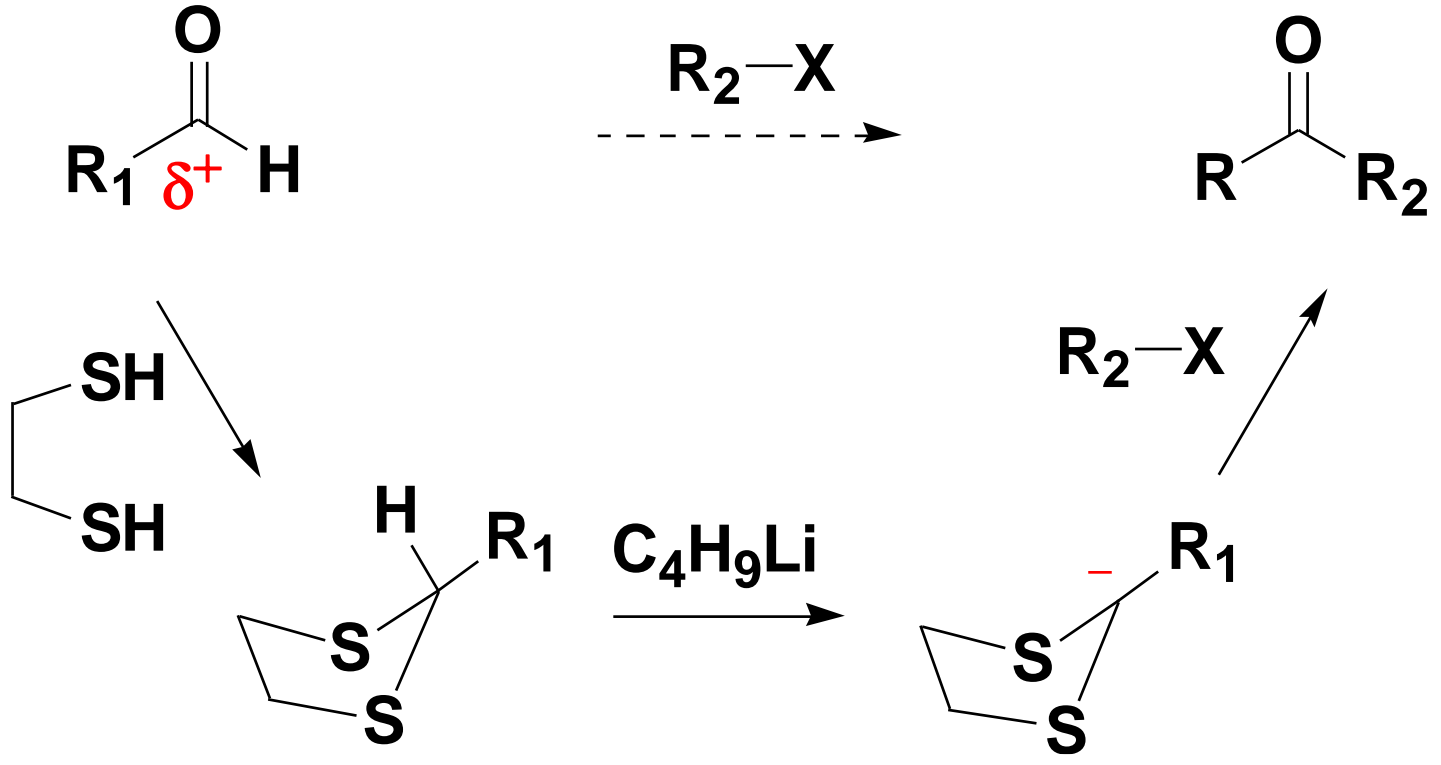
d-合成子:

- 碳负离子,
- 提供孤对电子的杂原子 (S, N, O等)
- 有机金属化合物
- 炔基负离子
- Wittig试剂和硫内鎓盐
- 烯胺、烯醇或亚胺金属盐

➤ 碳正离子、带部分正电荷的碳原子：

- 烷基卤化物、
- 烷基磺酸酯、
- 卤化物和路易斯酸的复合物（烷基化试剂）、
- 羰基化合物、
- Vilsmeier试剂（甲酰化反应, $\text{DMF} + \text{POCl}_3$ ）、
- 原酸酯、
- 酰卤（酸酐）和路易斯酸的复合物（酰基化试剂）

可通过极性反转使碳原子上的电荷性质发生变化



RX 转变为 有机金属化合物

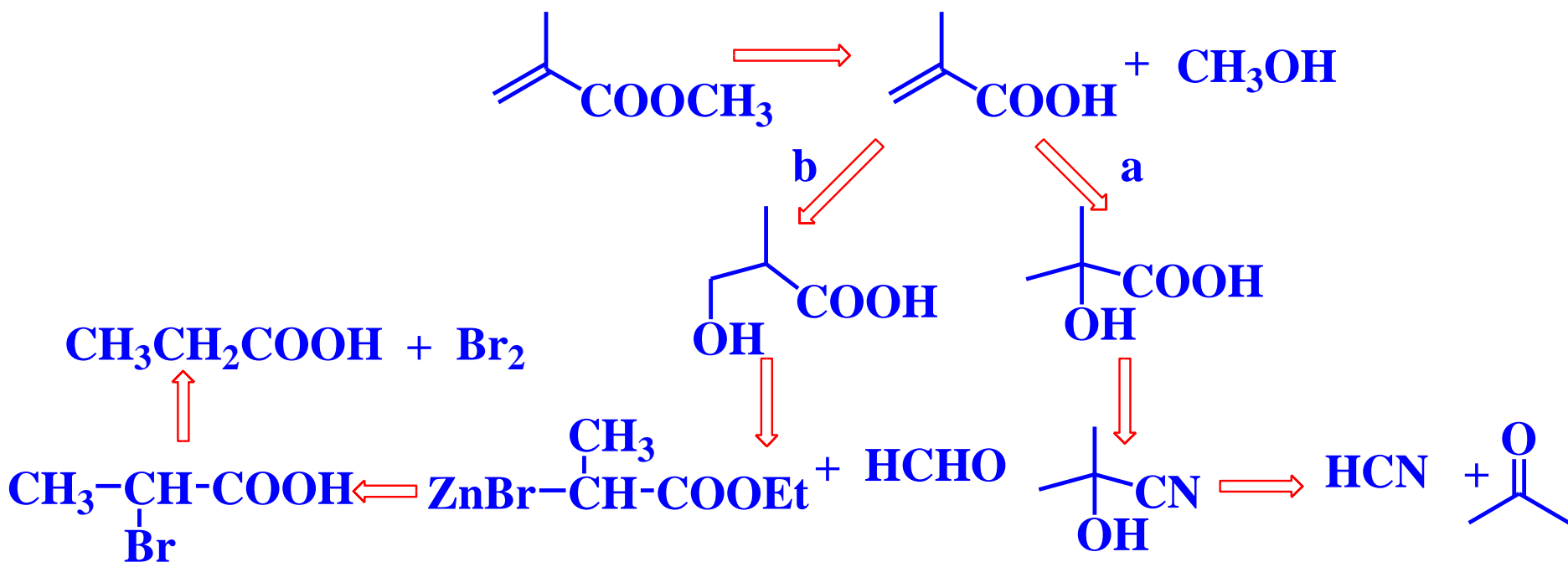
逆合成分析的切断策略：

- 1、在目标分子中有官能团的地方切断；
- 2、在带支链的位置切断；
- 3、切断后的合成子是合理的。

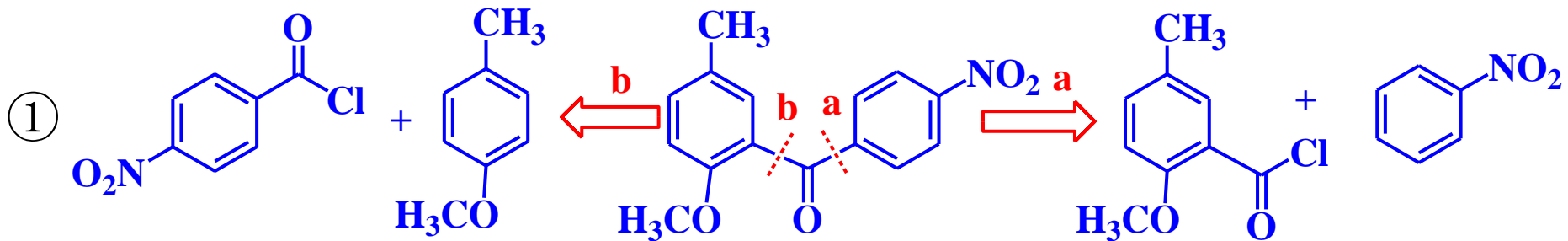
合成策略的判断：

- 合适的反应机理；
- 最大可能的简化（尽可能从分子中心切断）；
- 原料易得。

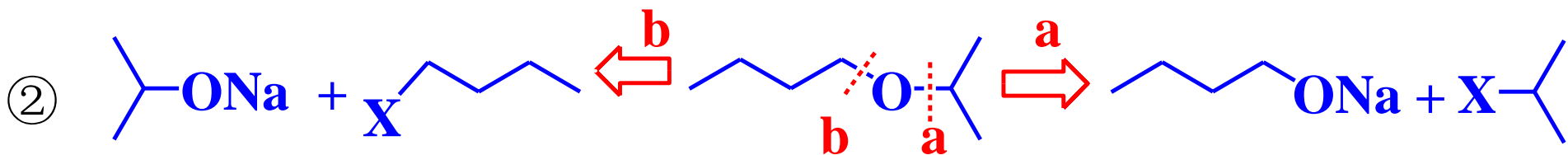
路线设计：逆合成导出的合成路线不止一种，
应认真分析比较，选出最合理的路线。



a优于b



b合理，a不合理



b优于a

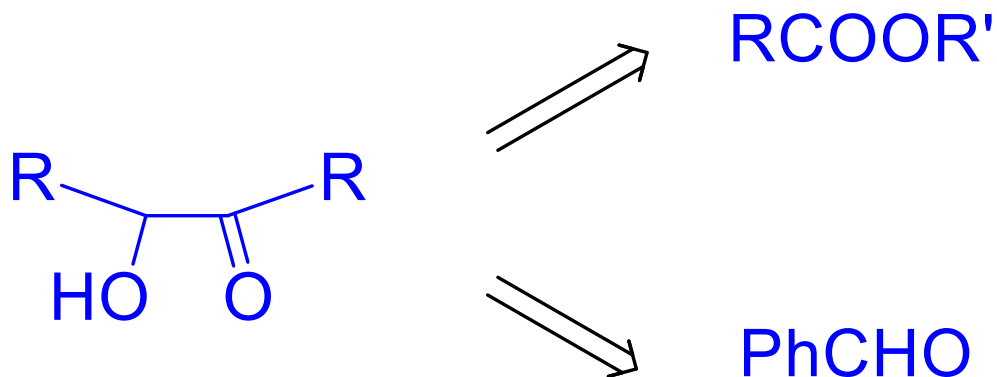
有消除副反应

几类重要化合物的拆开方法:

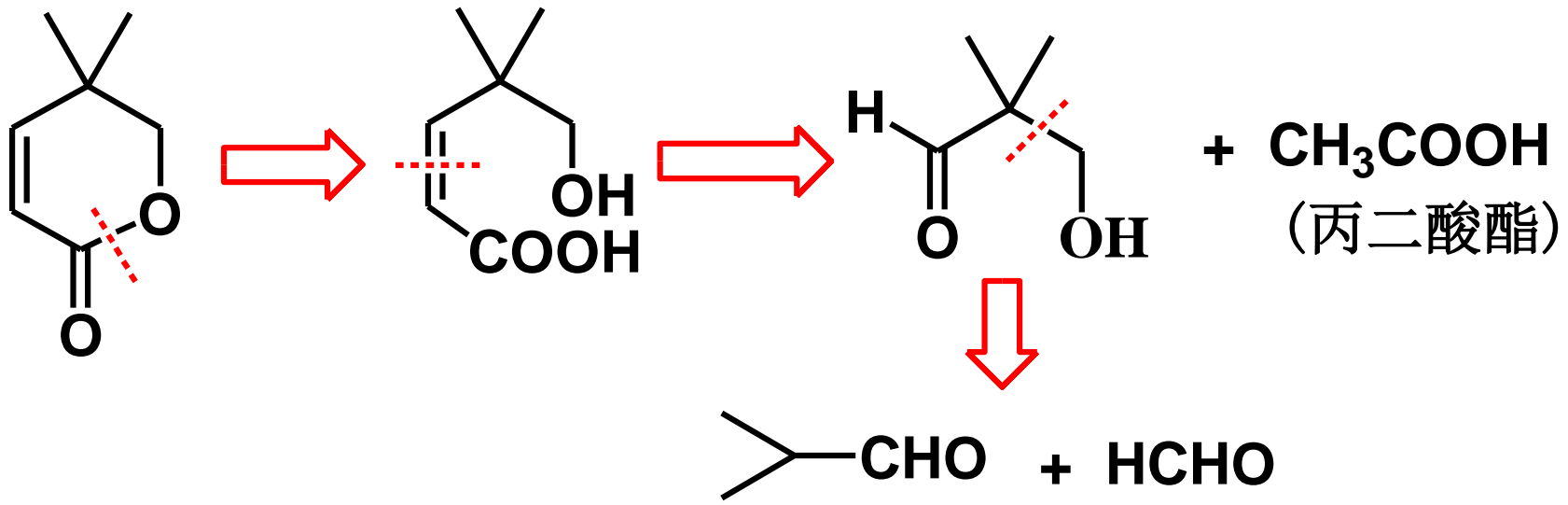
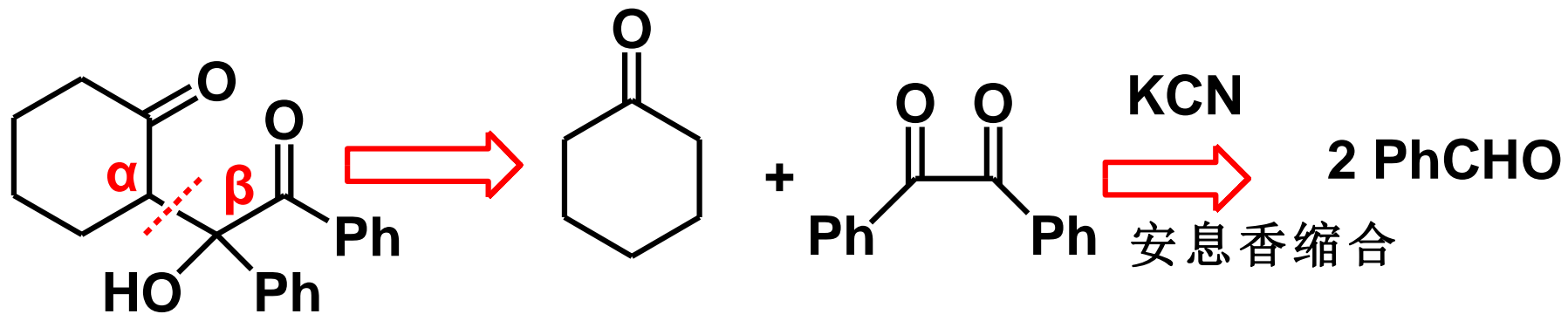
A. α -羟基羰基化合物的拆开:

安息香缩合:

酯的双分子还原:

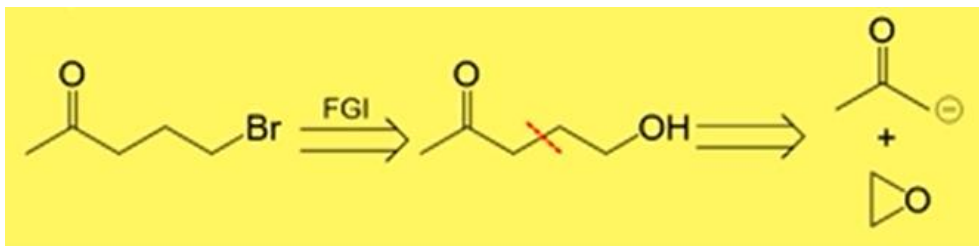
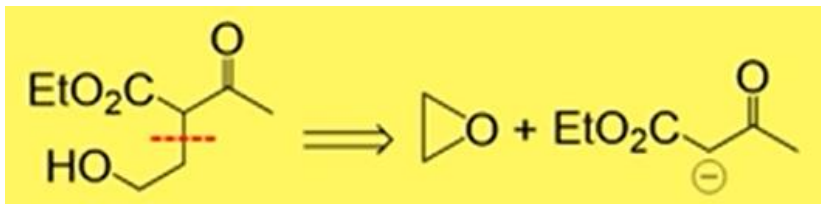
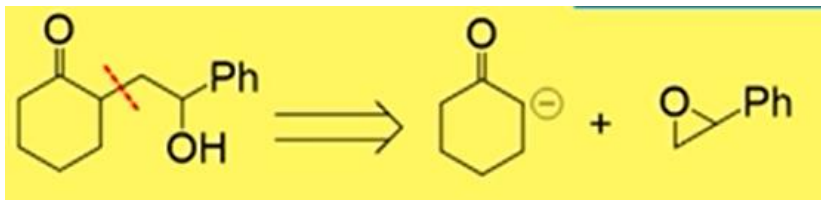


B. β -羟基（或 α,β 不饱和）羰基化合物的拆开(羟醛缩合):



C. γ -羟基羰基化合物的拆开:

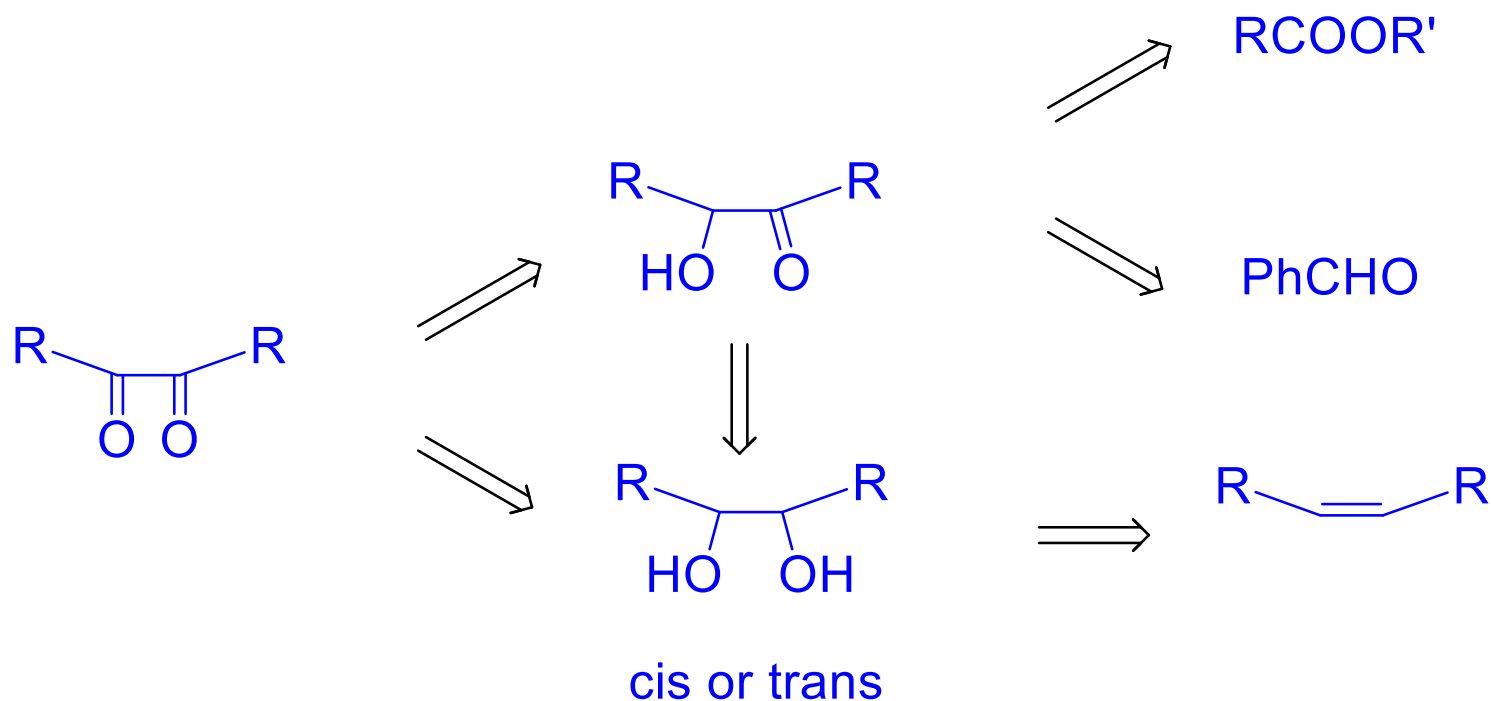
γ -羟基羰基化合物: 羰基化合物与环氧乙烷 (取代环氧乙烷)



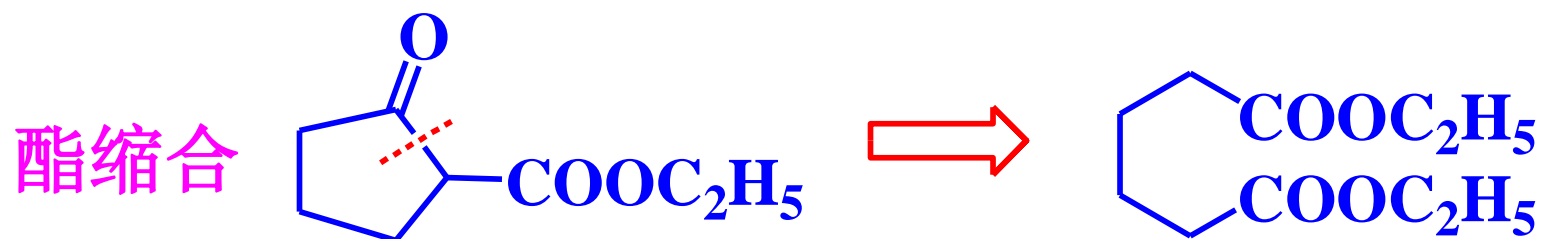
D. 1,2-二羰基化合物的拆开:

◆ α -羟基羰基化合物氧化

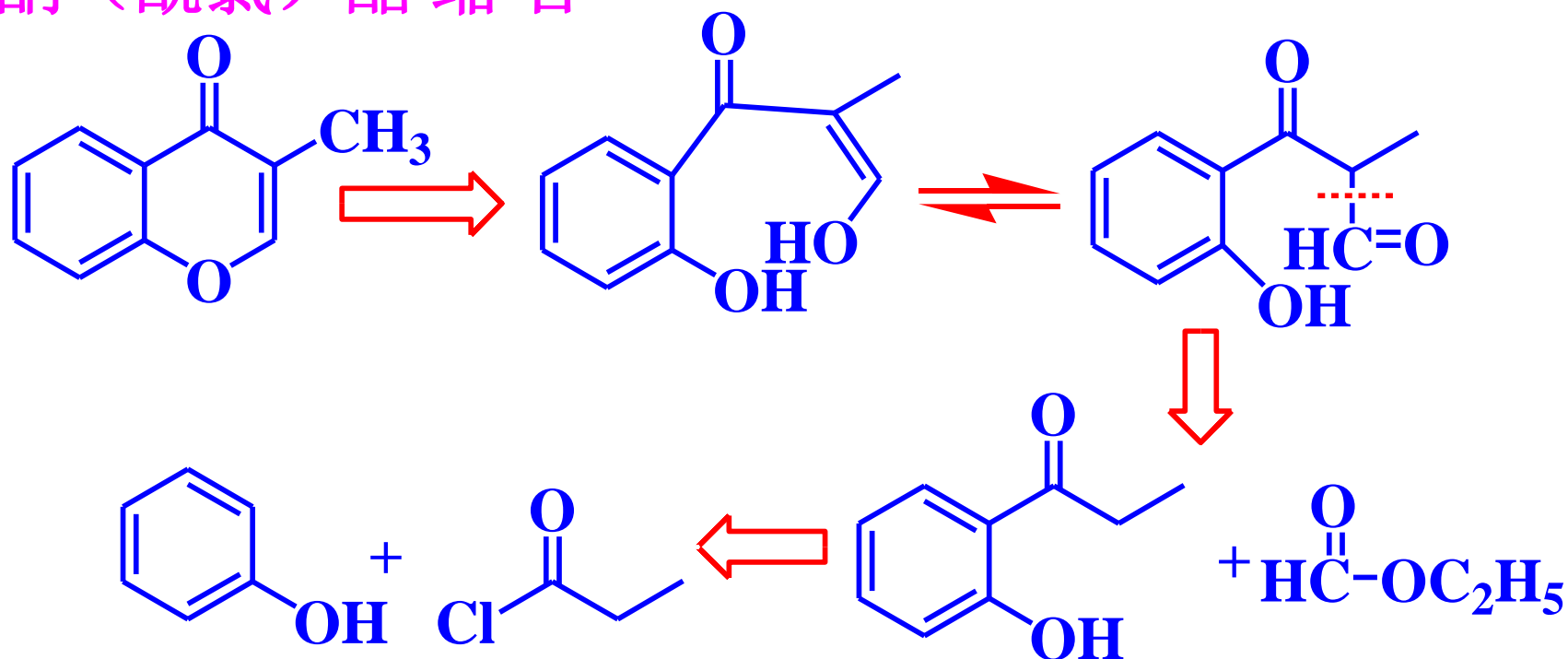
◆ α -双羟基化合物氧化



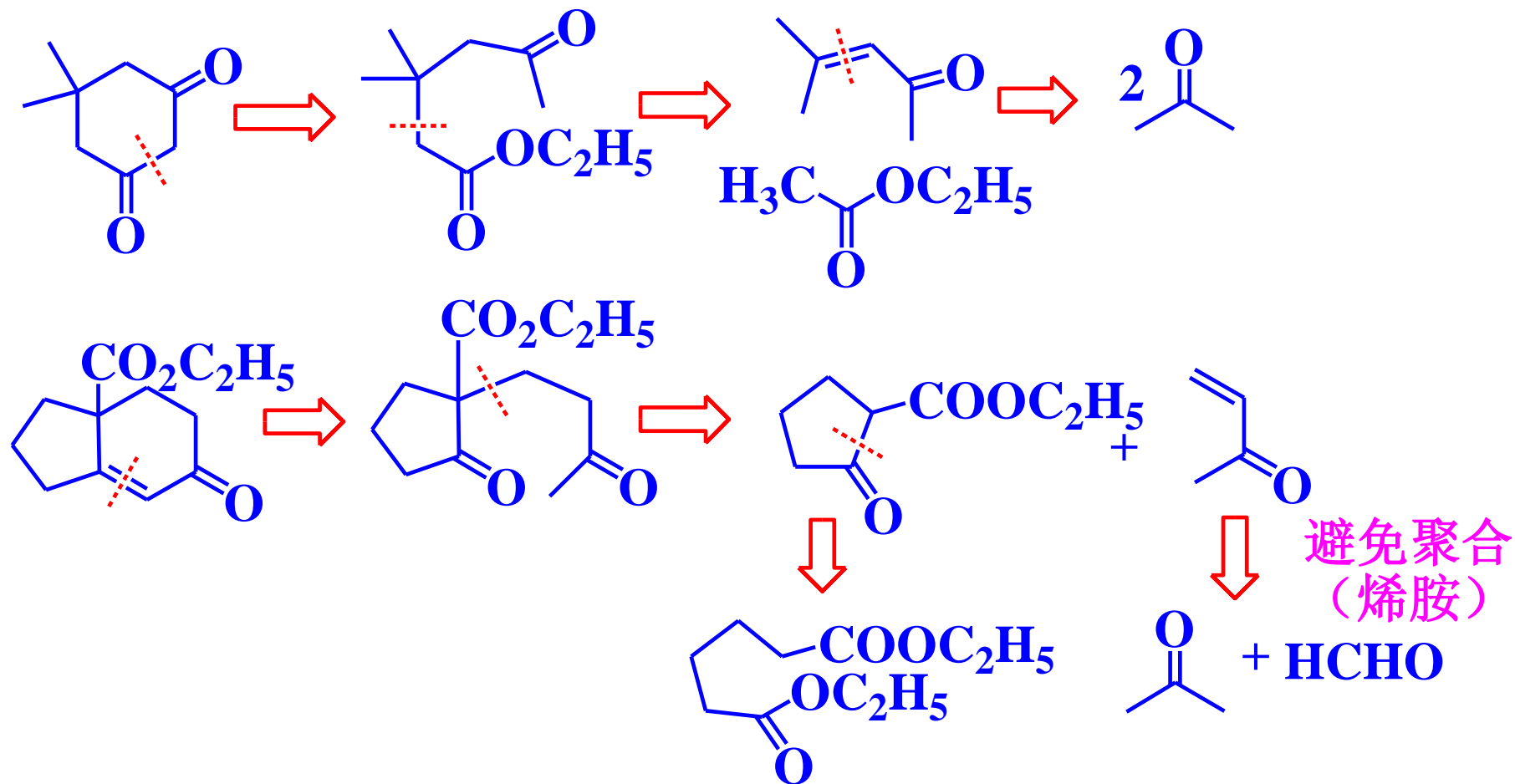
E. 1,3-二羰基化合物的拆开(酯缩合、酮酯缩合):

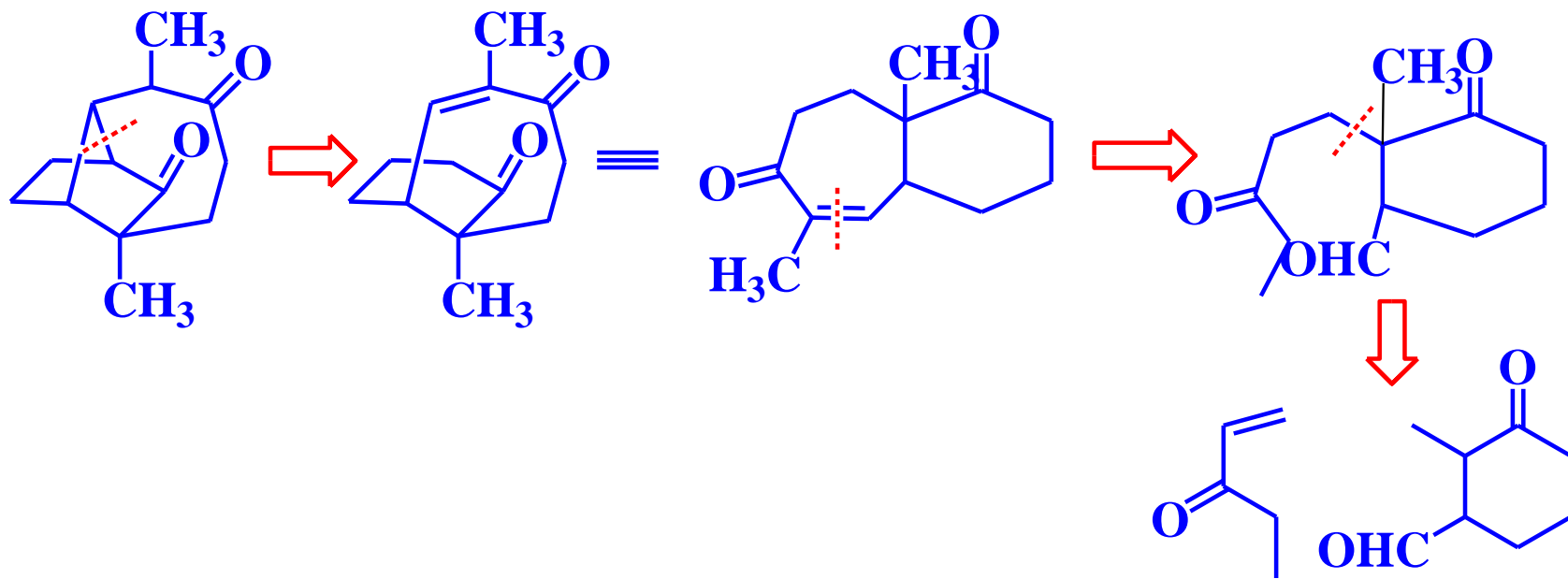
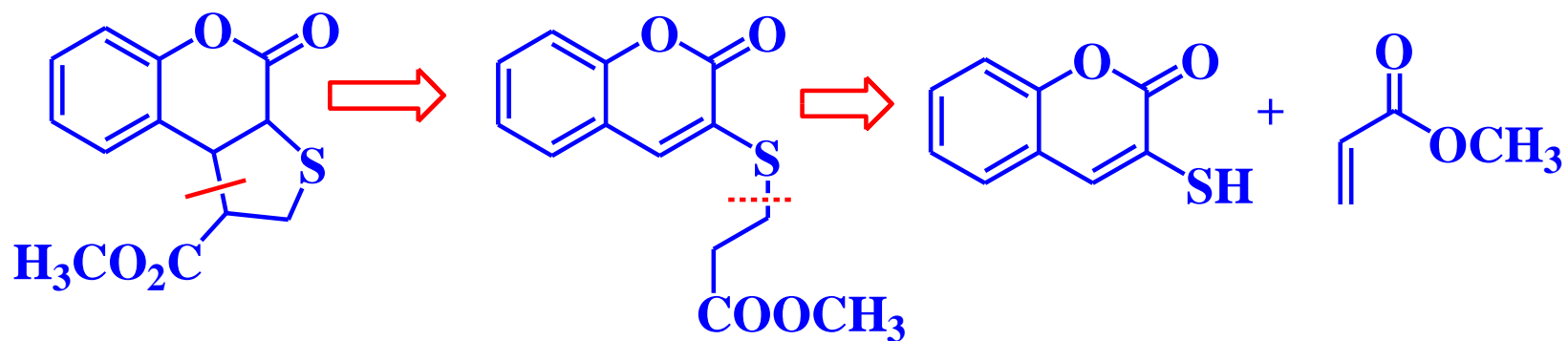


酮(酰氯)酯缩合



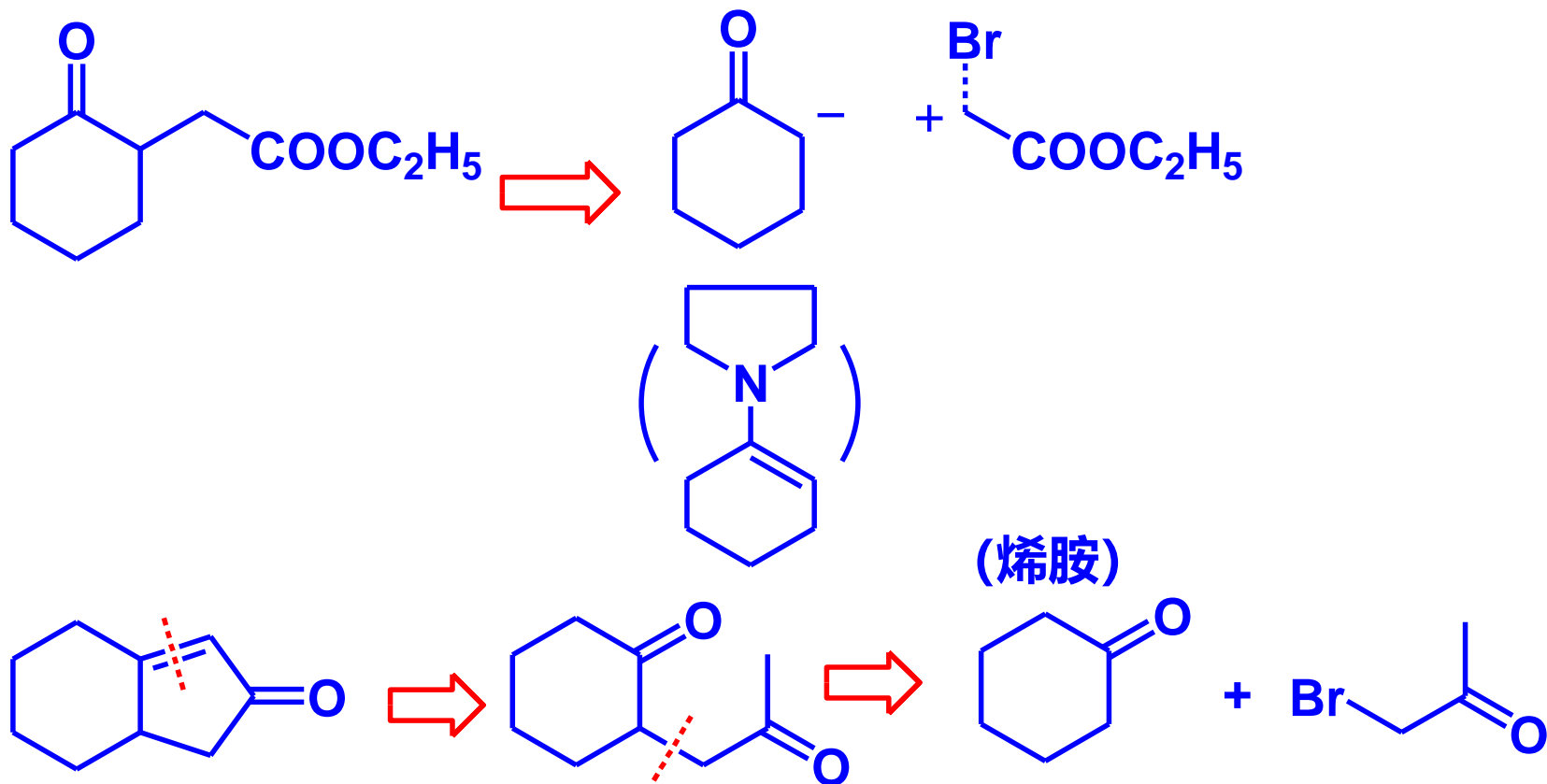
F. 1,5-二羰基化合物的拆开(Michael加成):



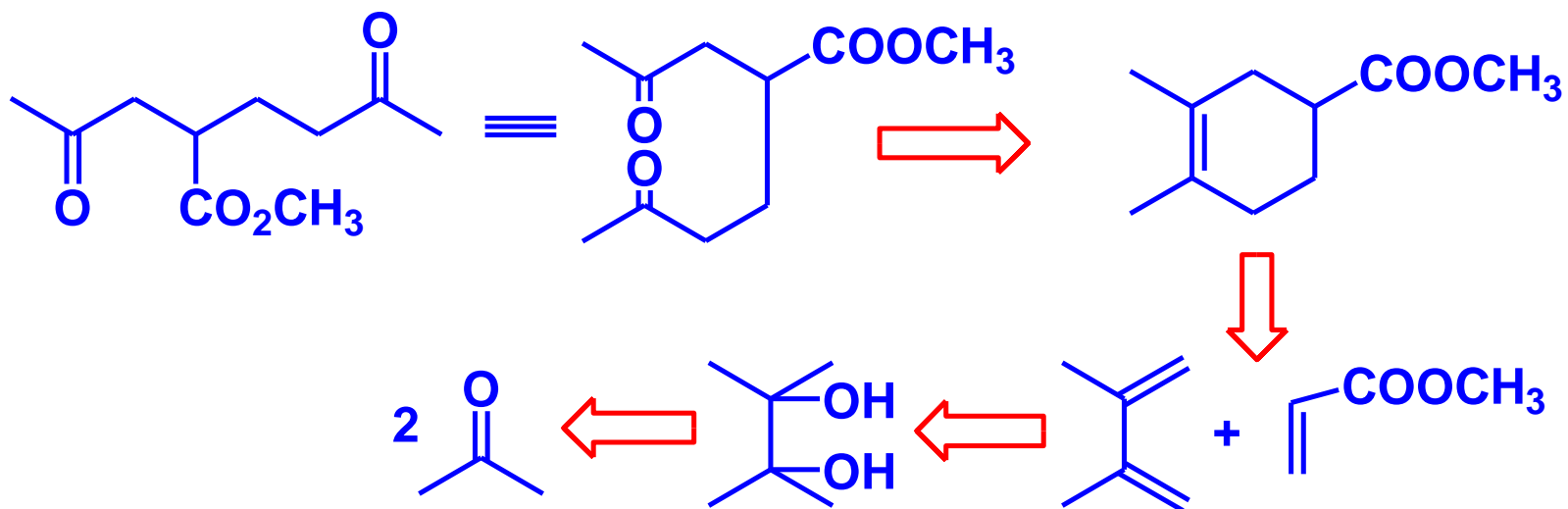
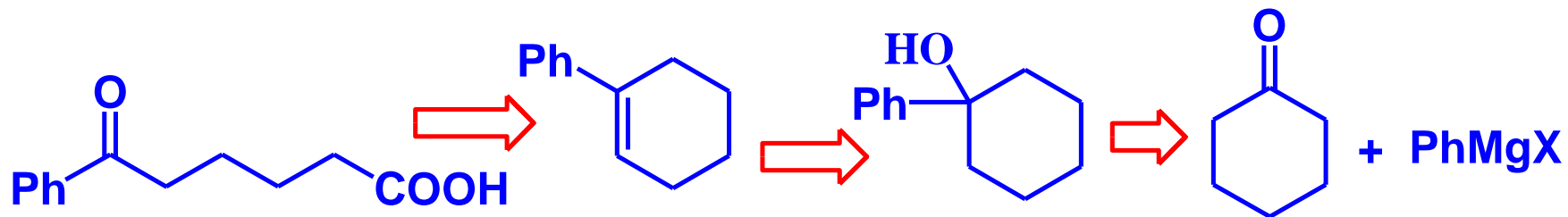


G. 1,4 或 1,6-二羰基化合物的拆开:

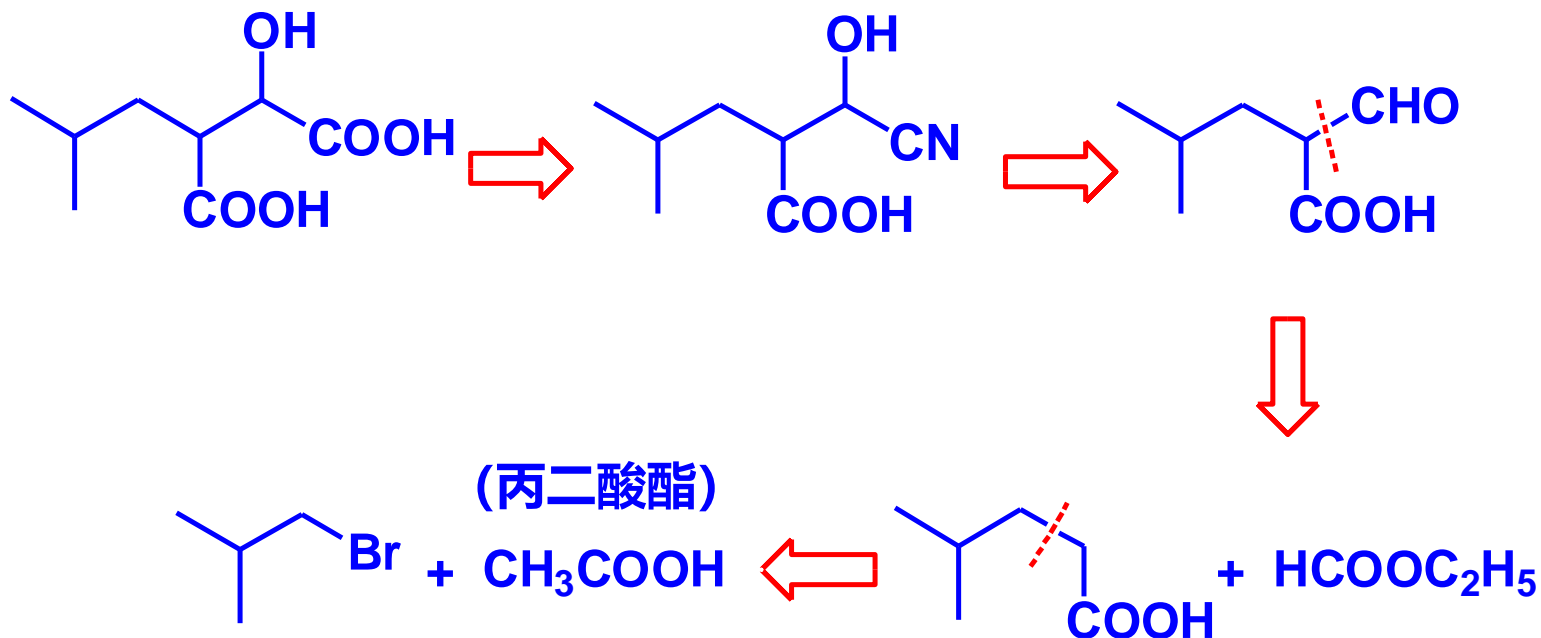
1,4-二羰基化合物的拆开: 烯胺和 α -卤代羰基化合物取代



1,6-二羰基化合物的拆开：环己烯氧化

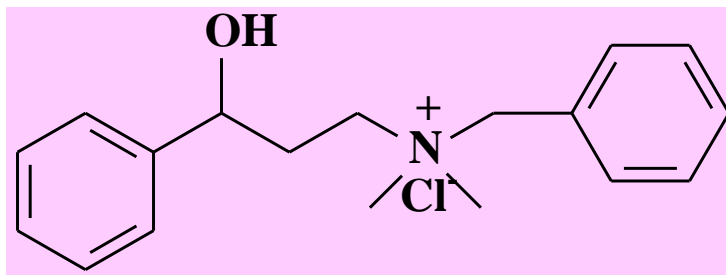


H. α -羟基酸的拆开

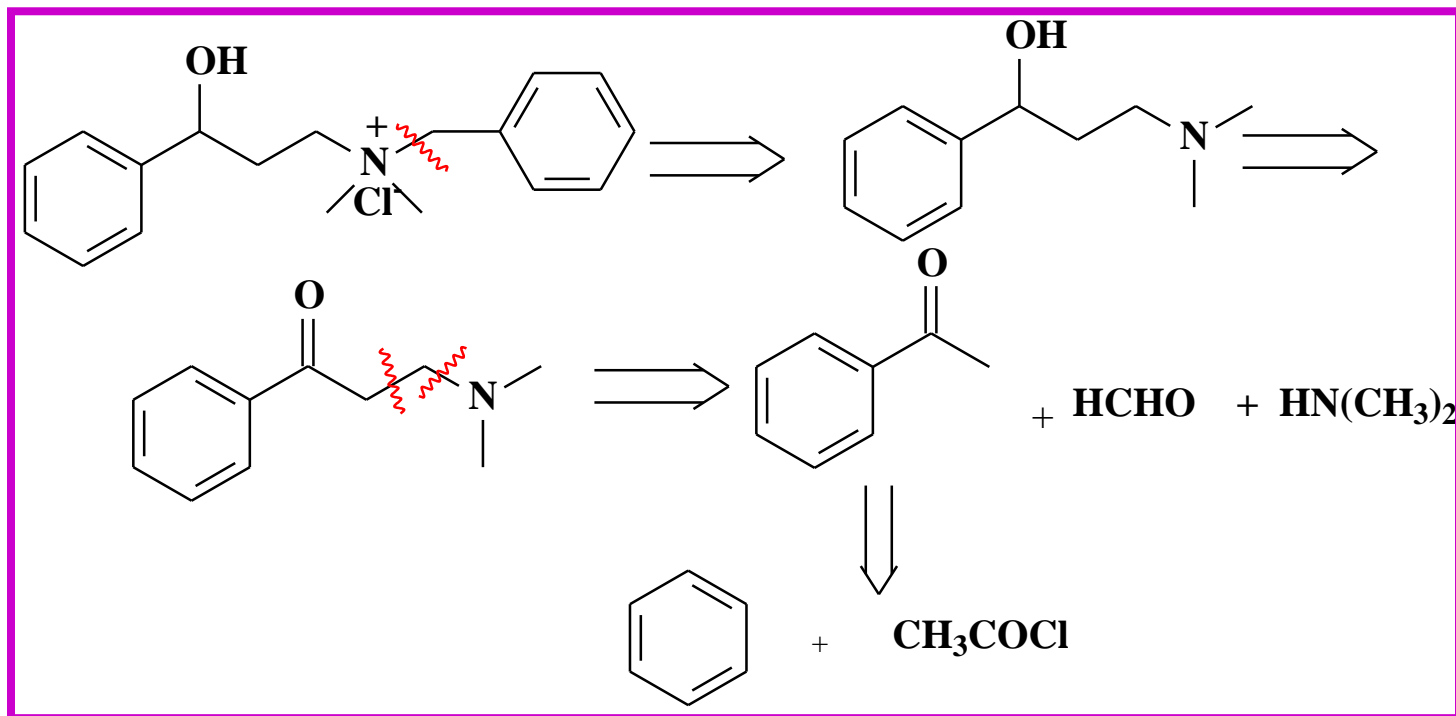


第三节 有机化合物的合成实例

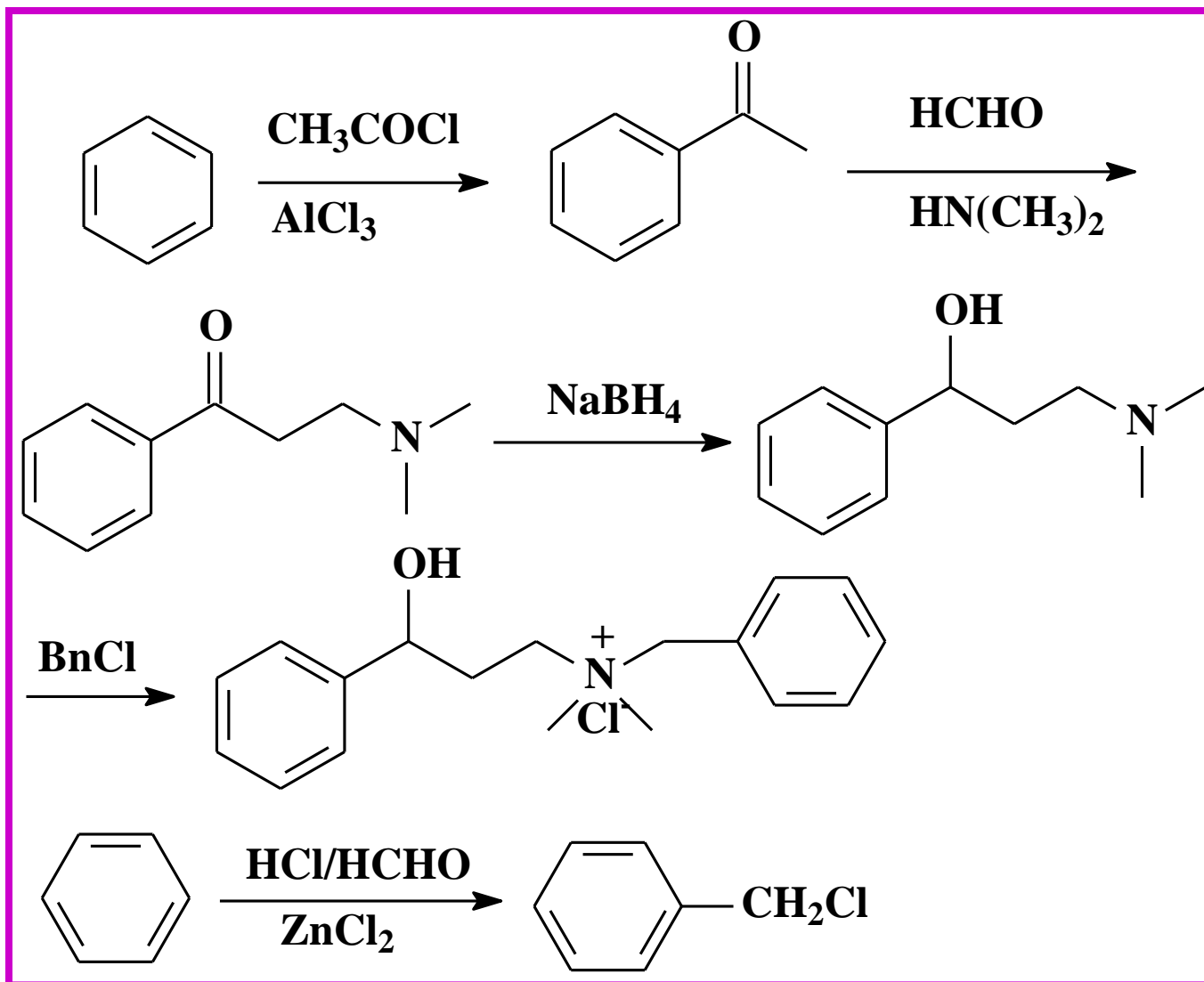
例一：用苯和二个或二个碳以下的有机原料和无机试剂合成：



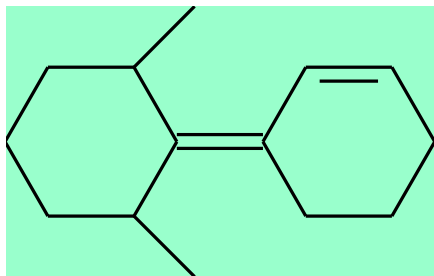
逆合成分析：



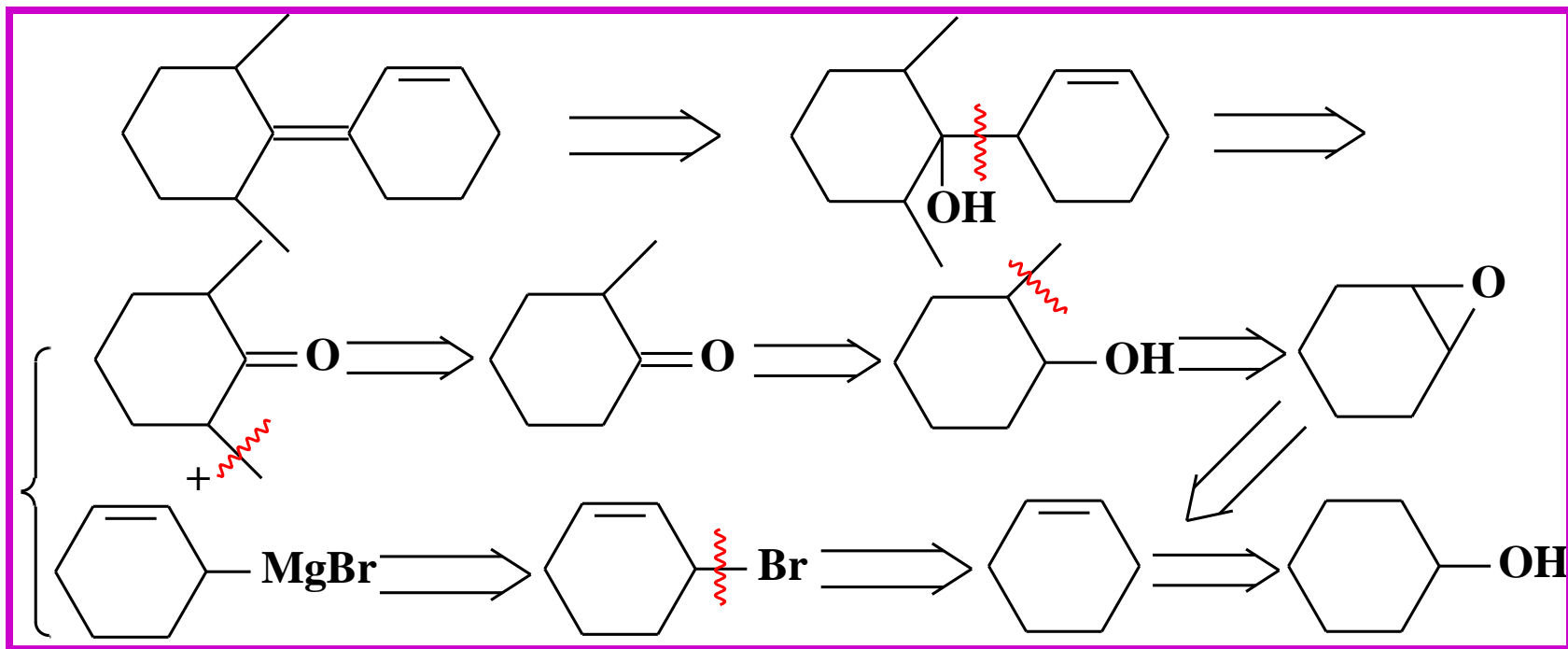
合成路线:



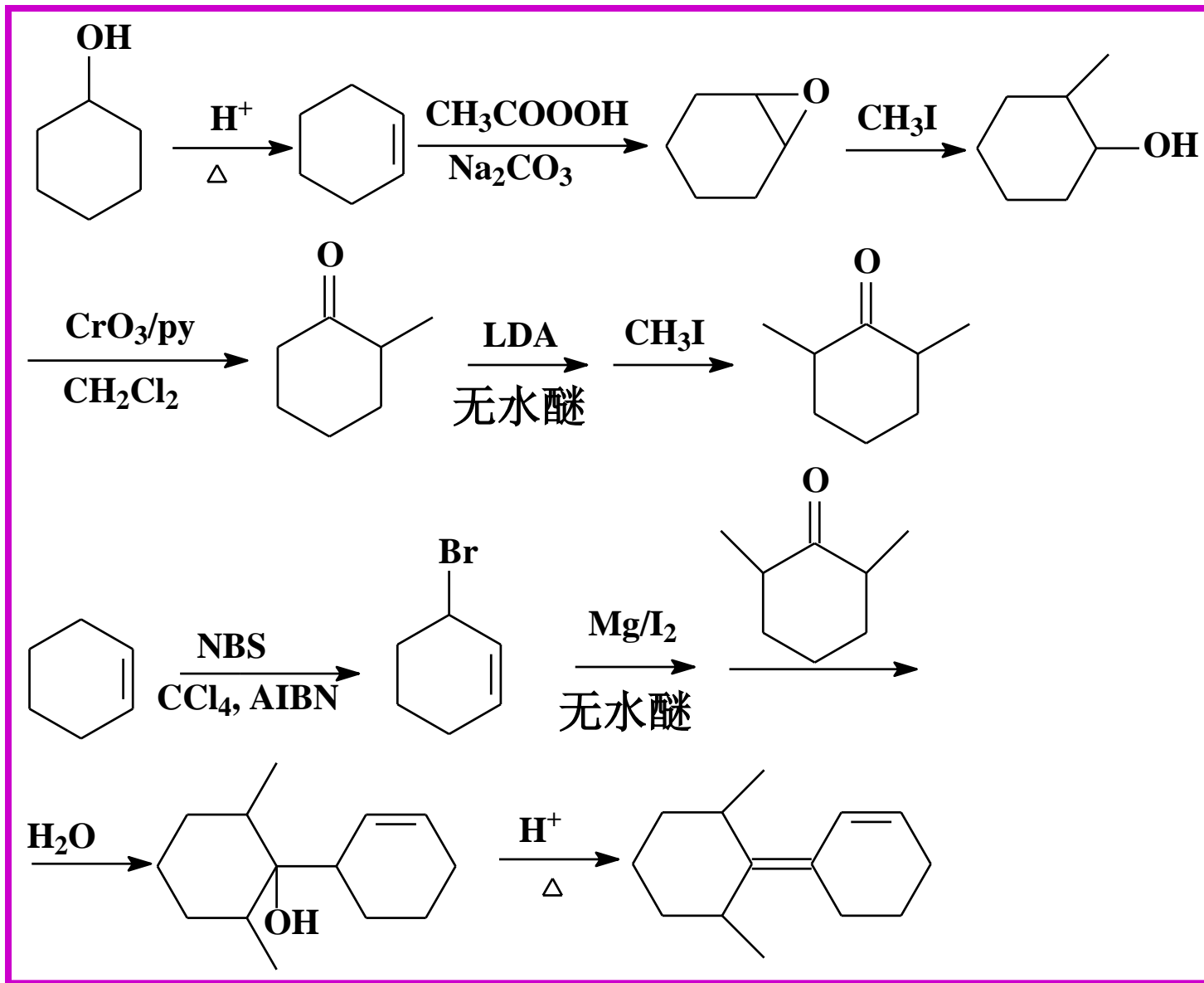
例二：用环己醇作原料合成以下化合物：



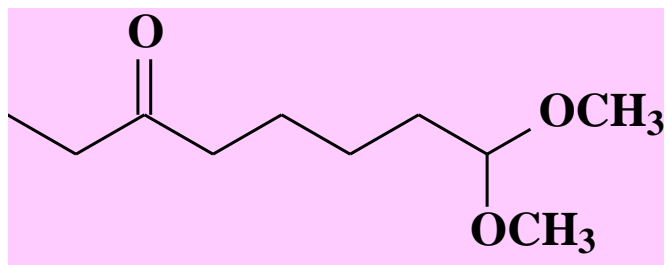
逆合成分析：



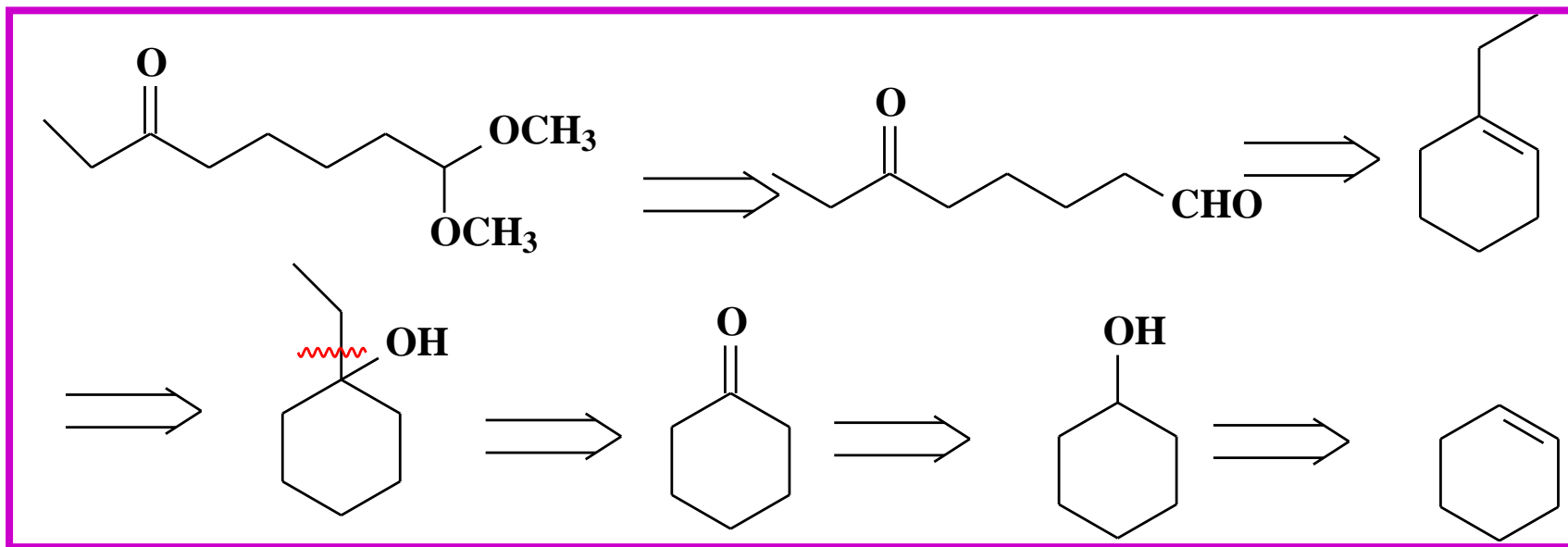
合成路线:



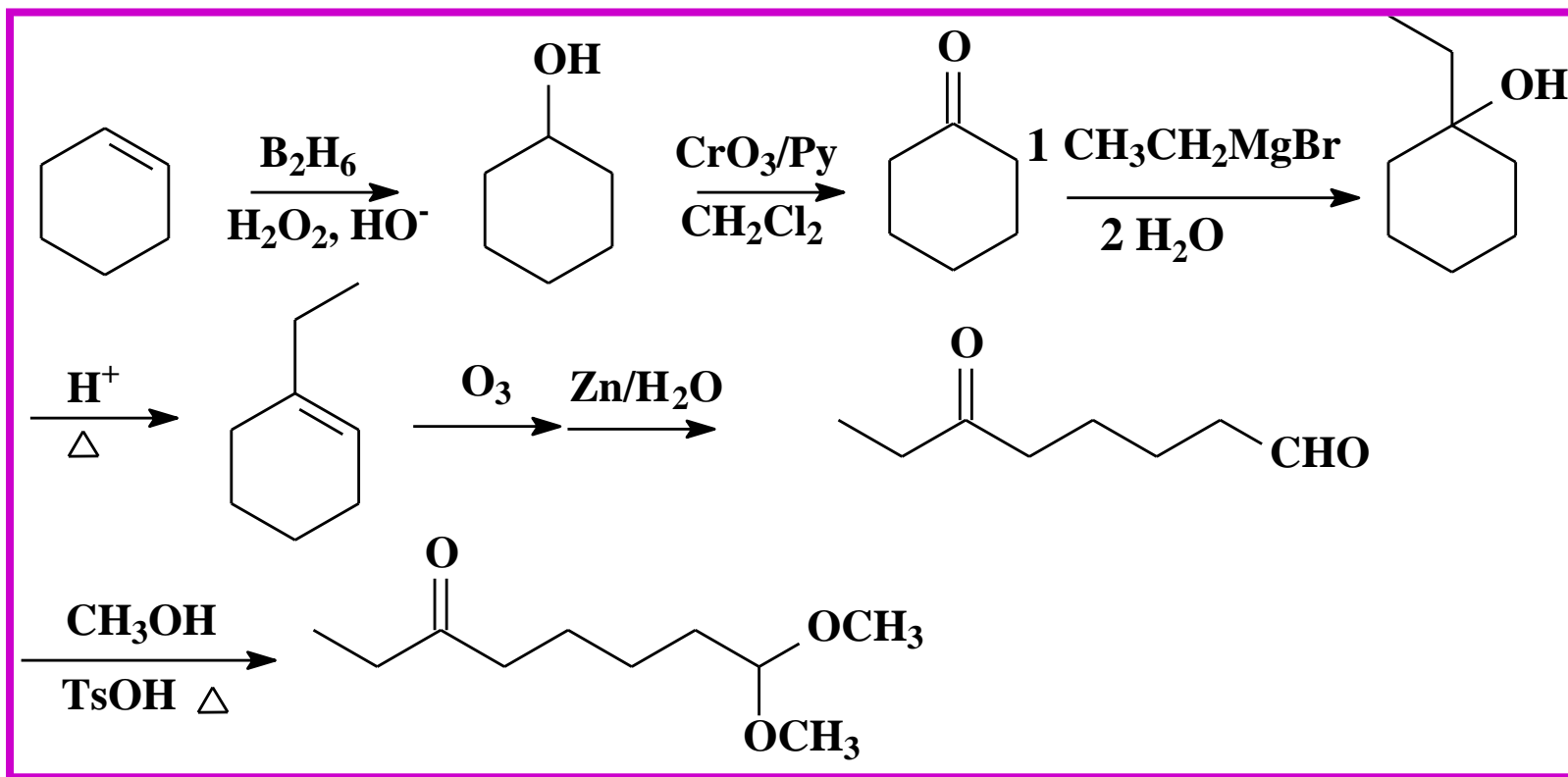
例三 用环己烯和二个碳的简单有机原料合成下列化合物：



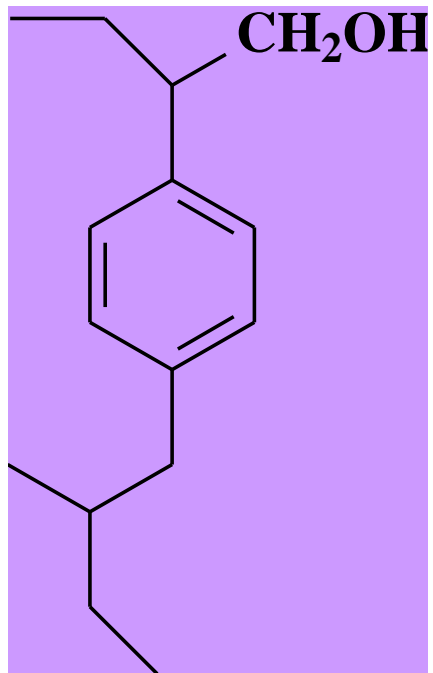
逆合成分析：



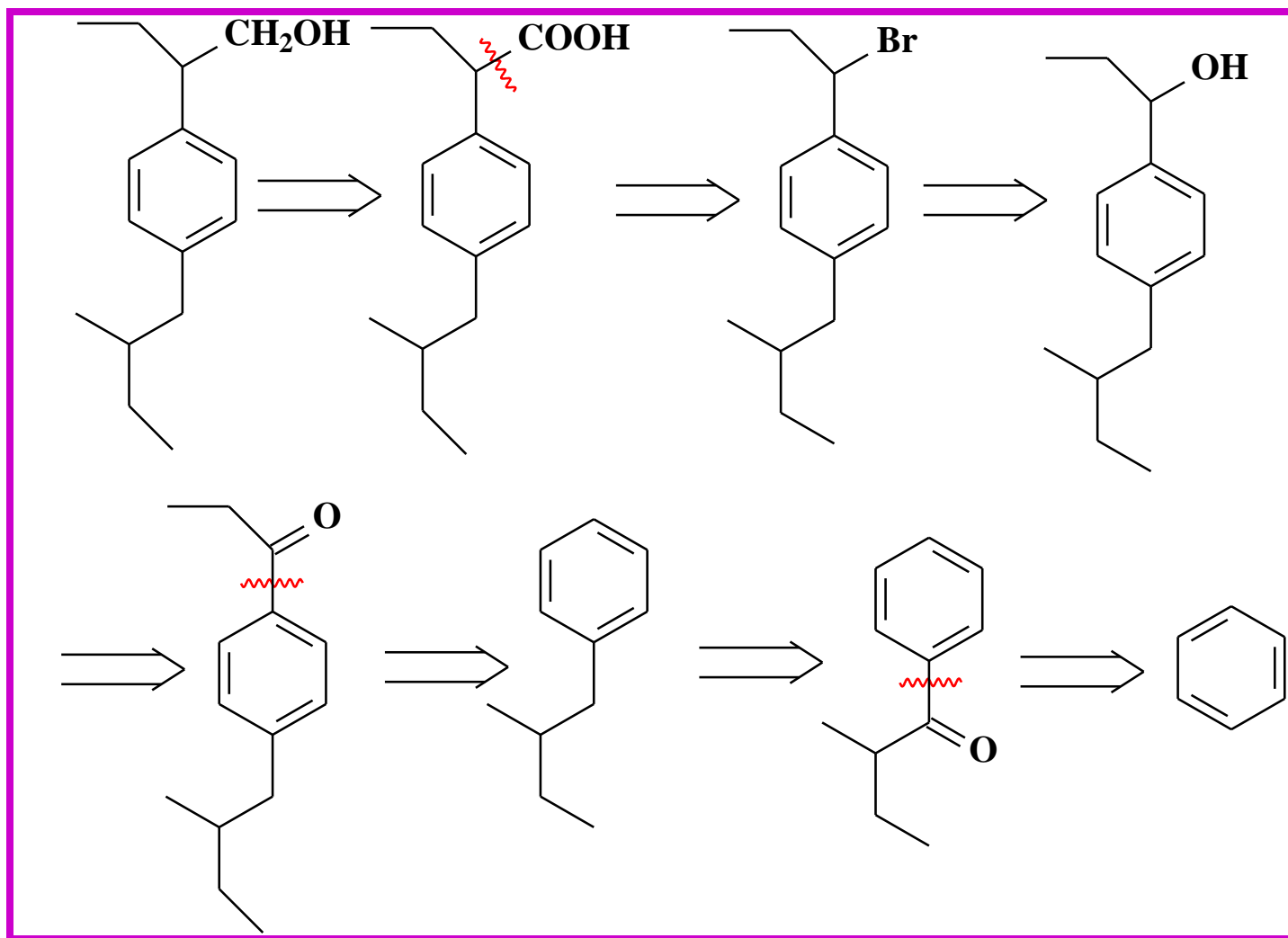
合成路线:



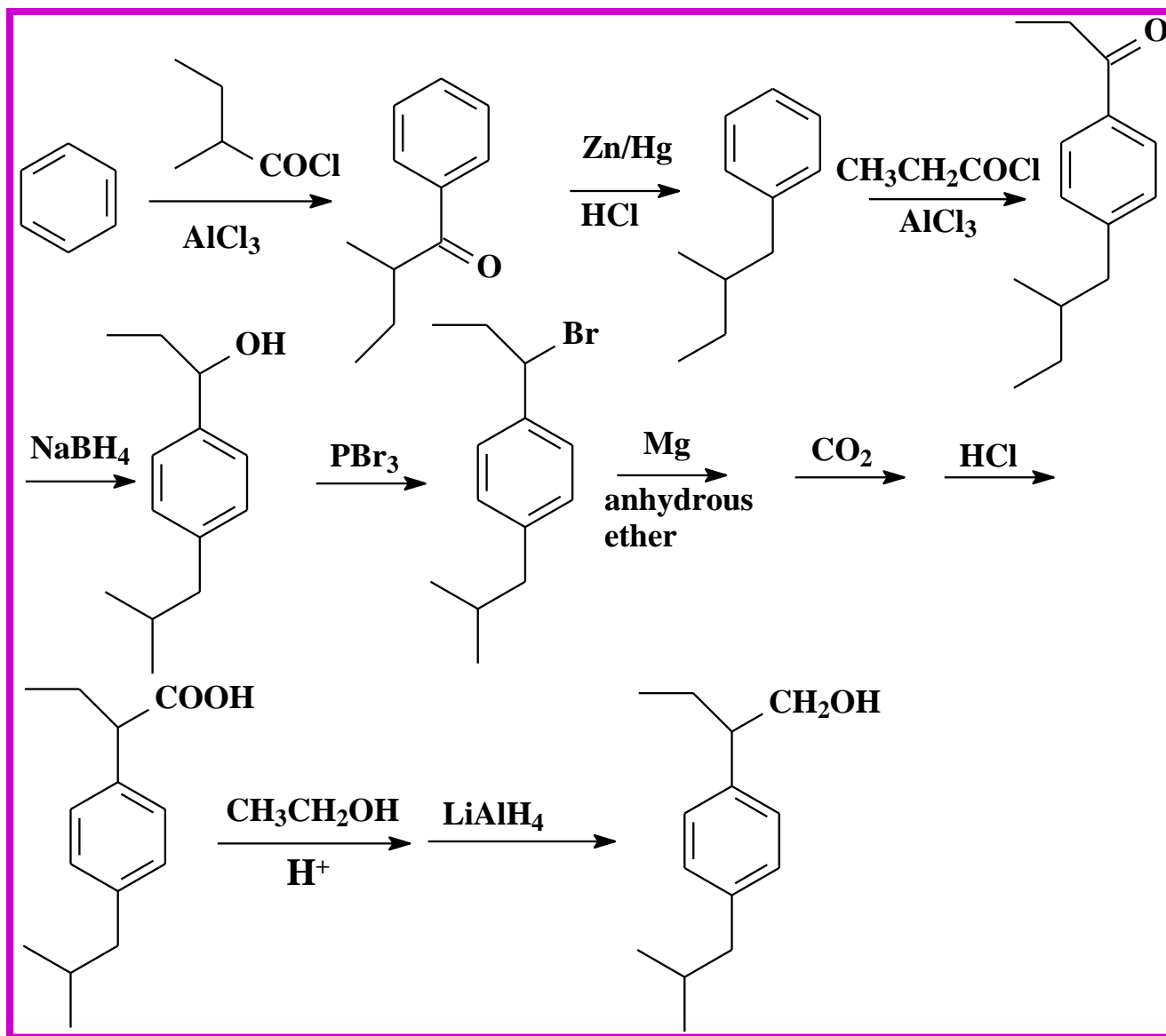
例四 用苯和五个碳以下的简单有机原料合成下列化合物:



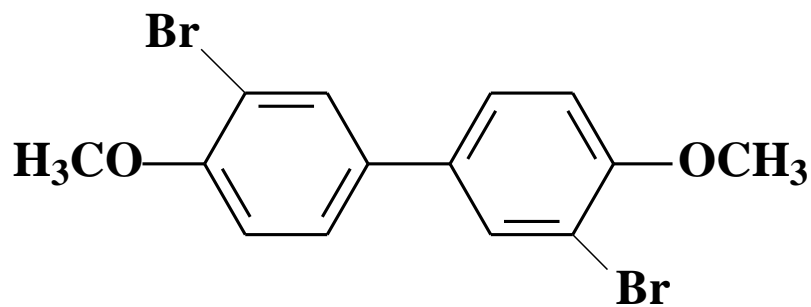
逆合成分析:



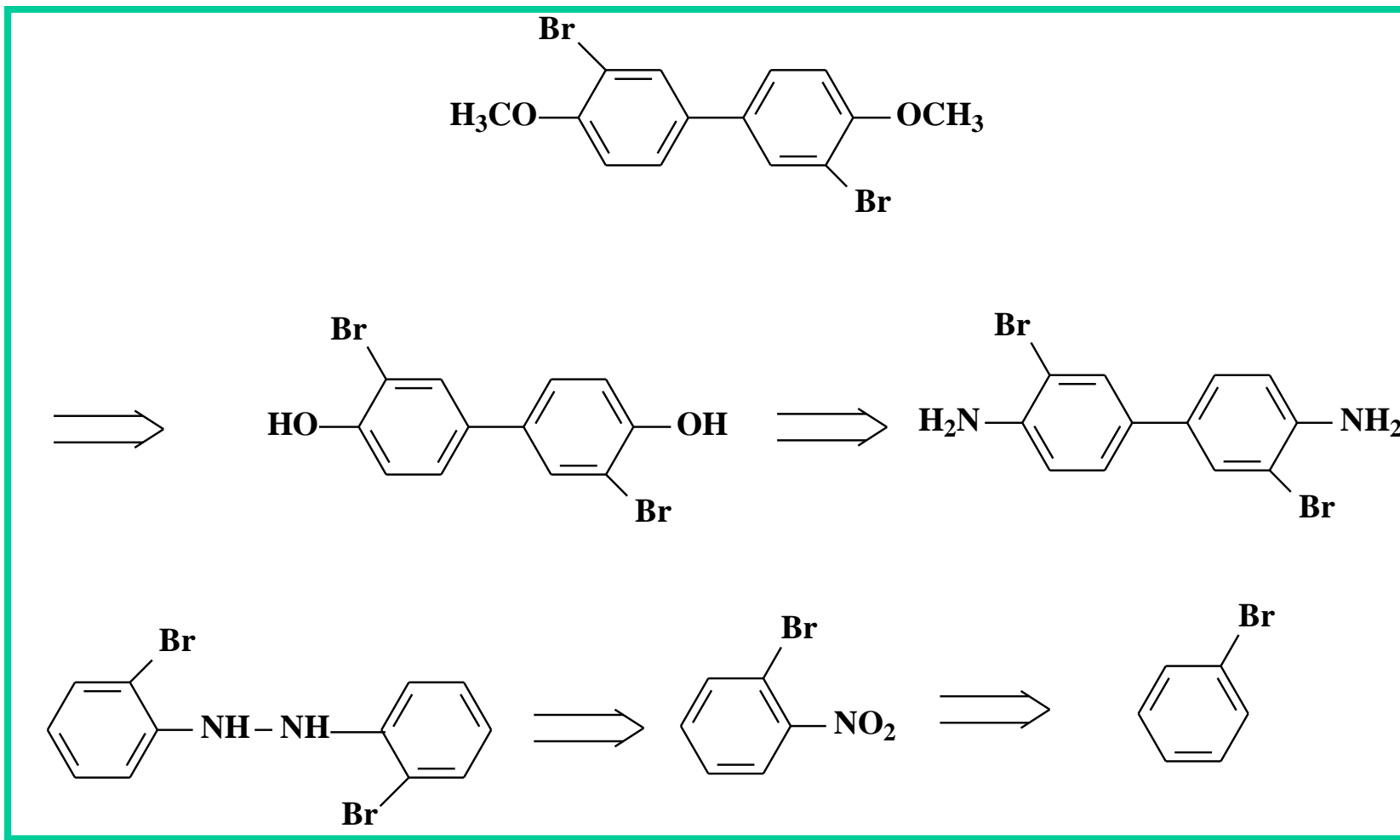
合成路线:



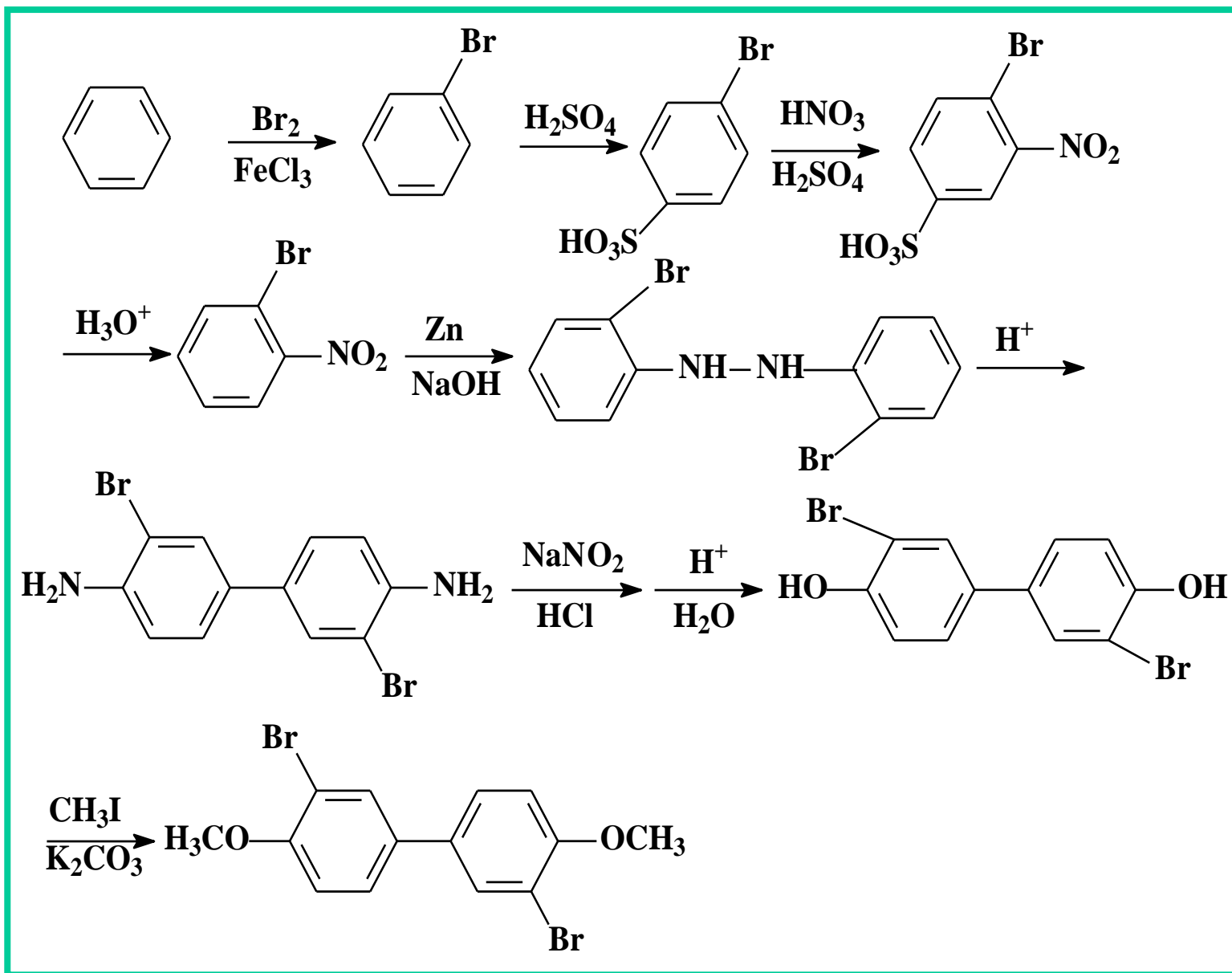
例五 用苯、一个碳的有机原料和适当的无机试剂合成：



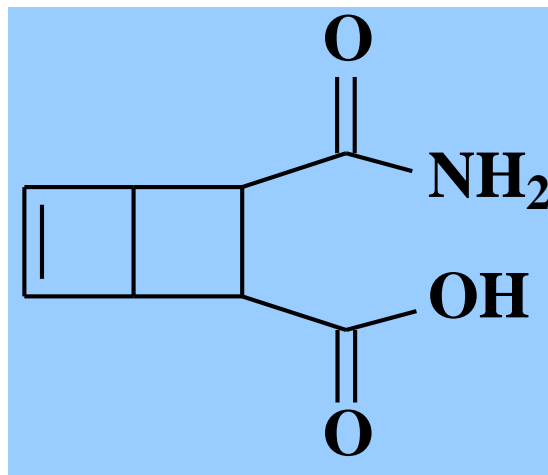
逆合成分析:



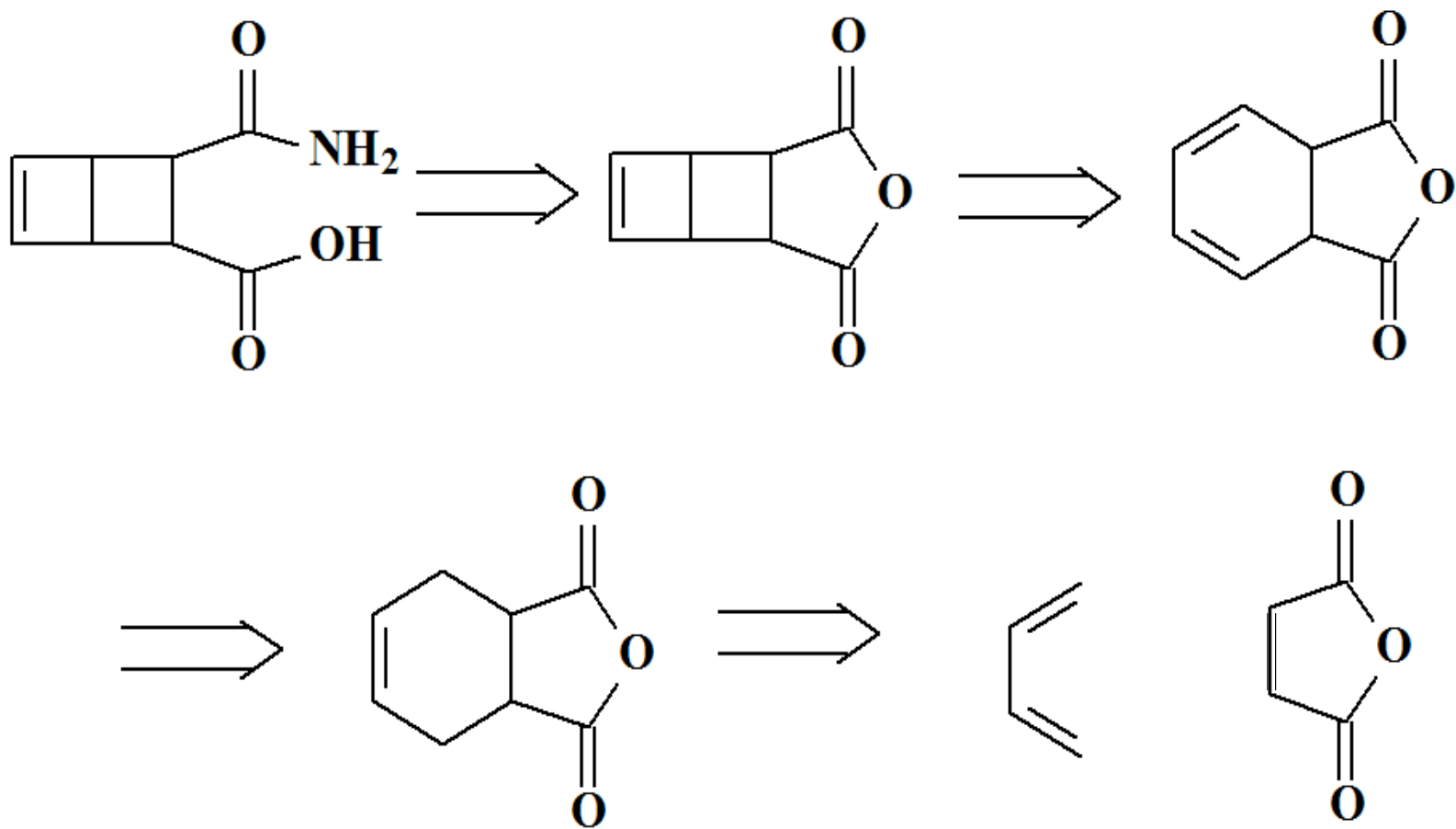
合成路线:



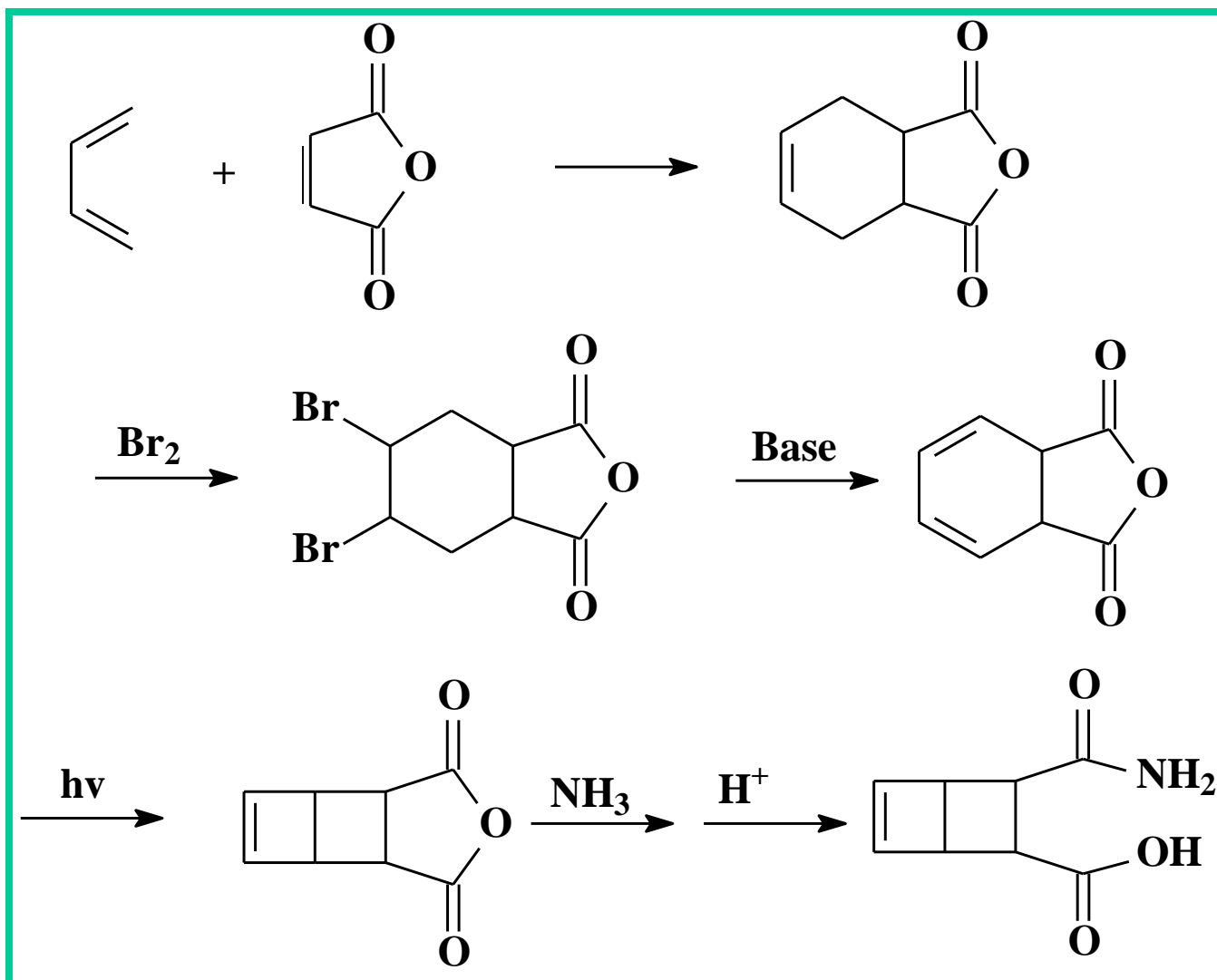
例六 用不超过四个碳的简单有机原料合成下列化合物：



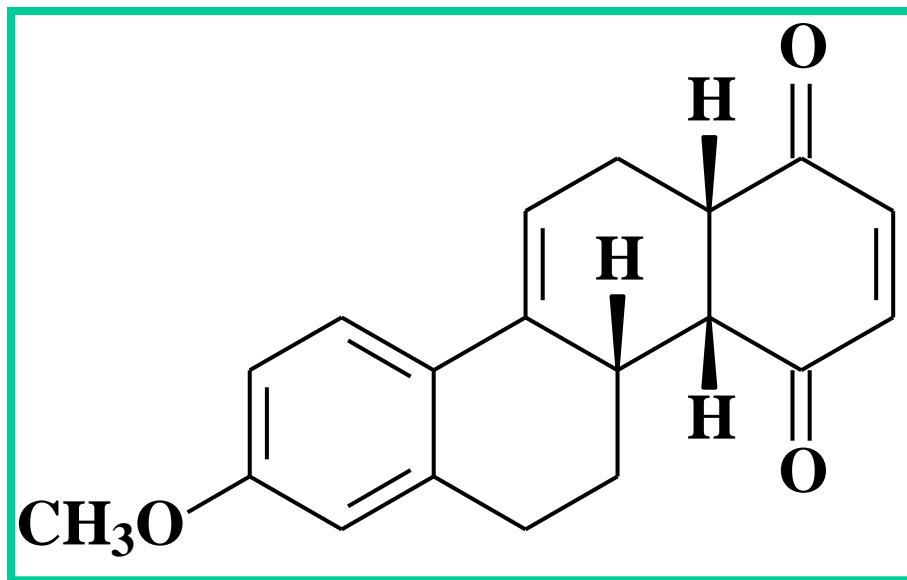
逆合成分析:



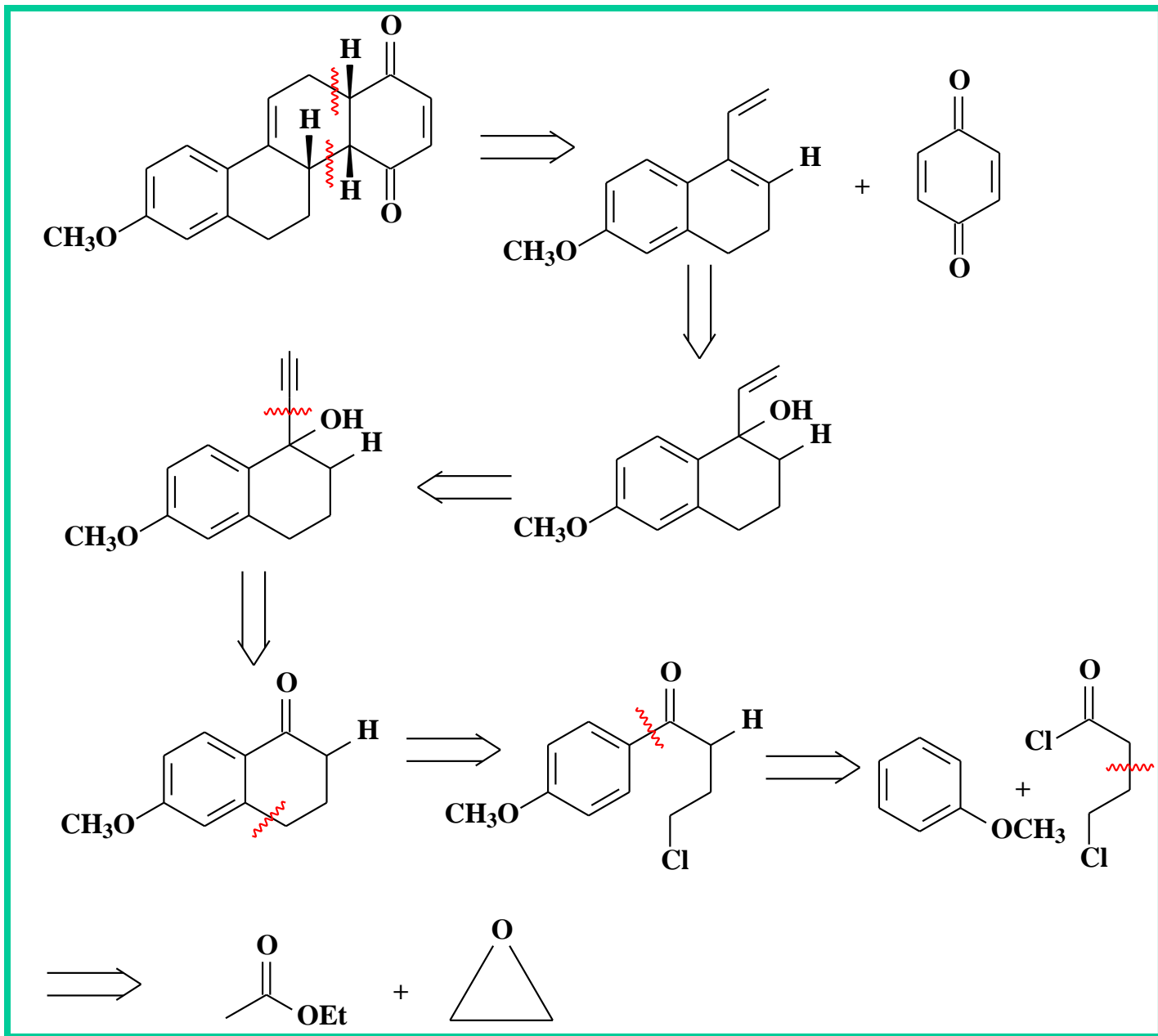
合成路线:



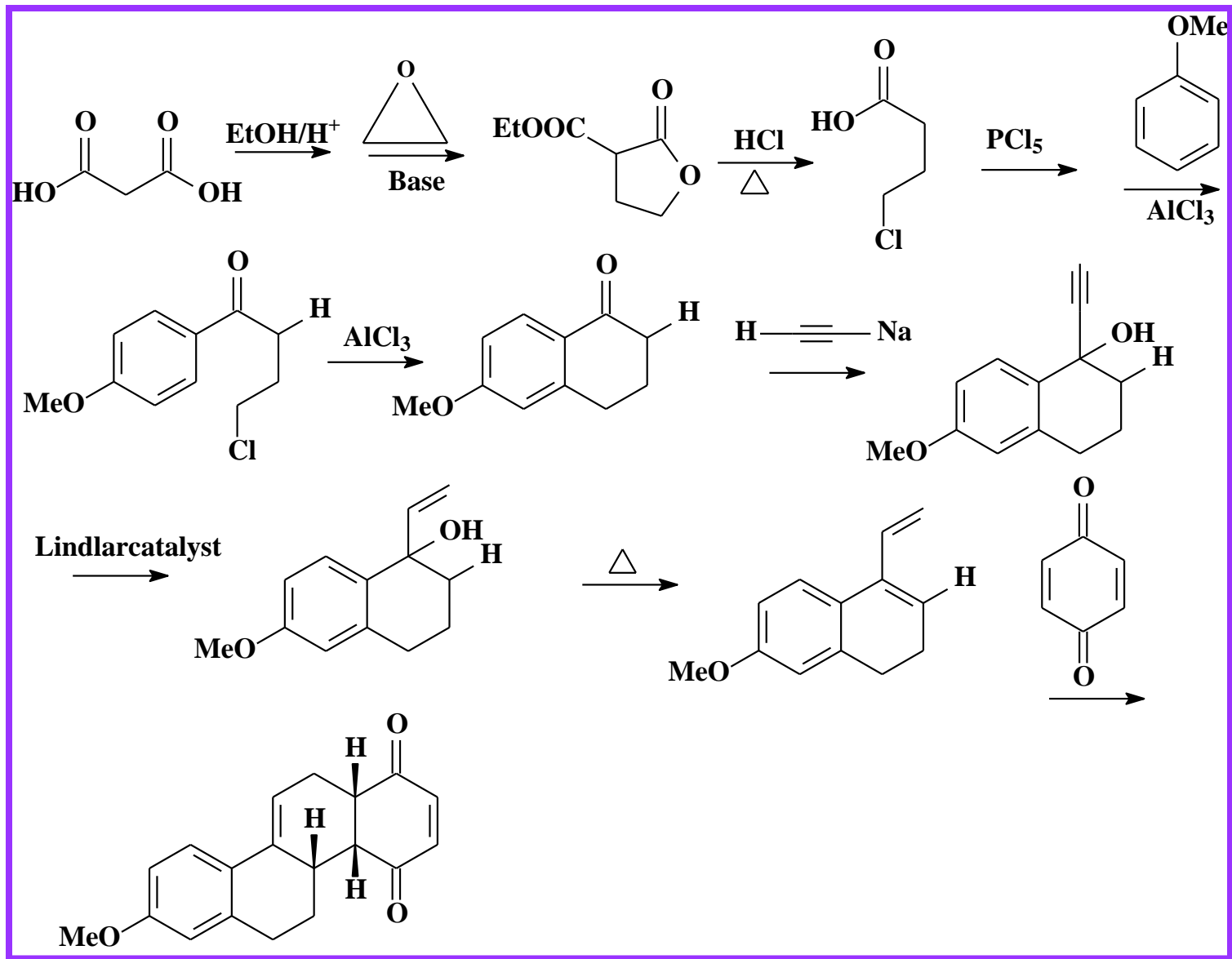
例七 用不超过三个碳的有机原料、苯酚、对苯醌为原料合成下列化合物：



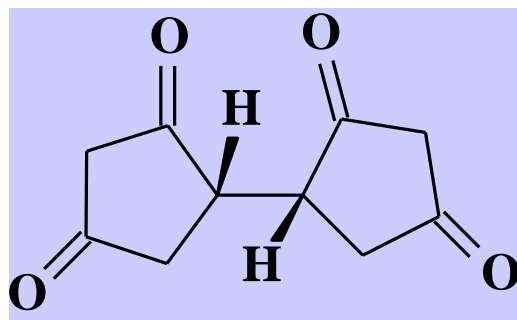
逆合成分析:



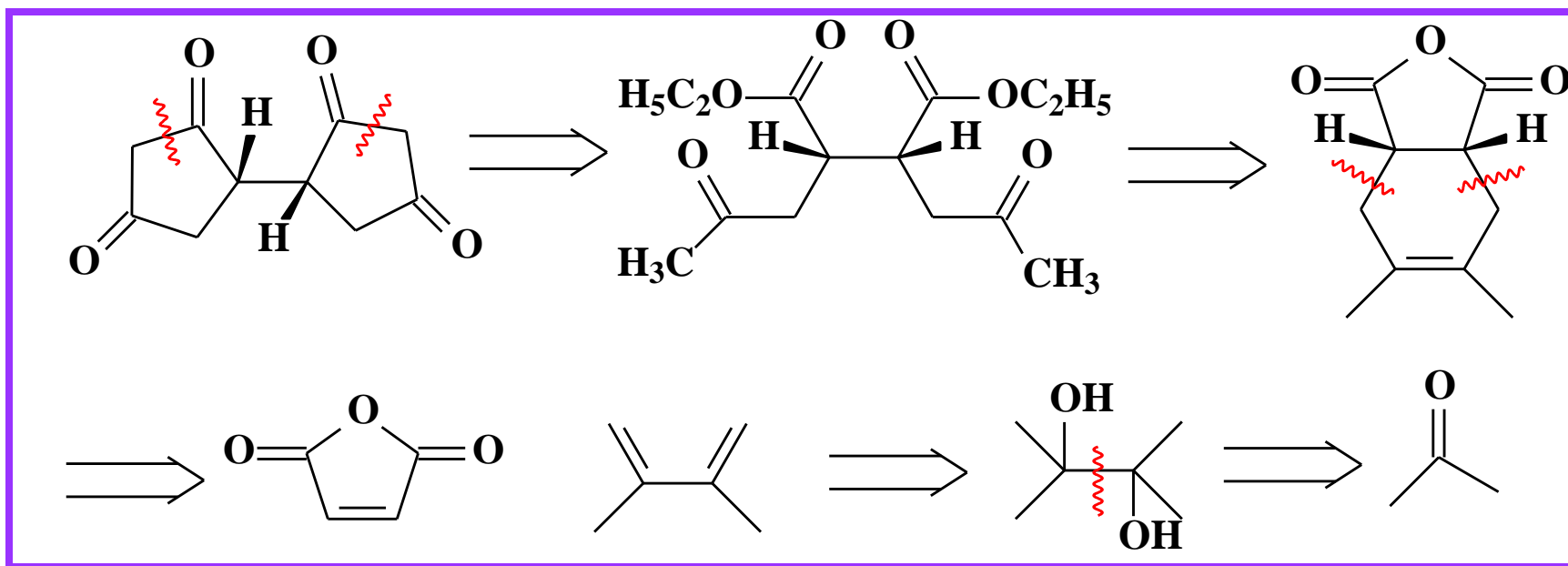
合成路线:



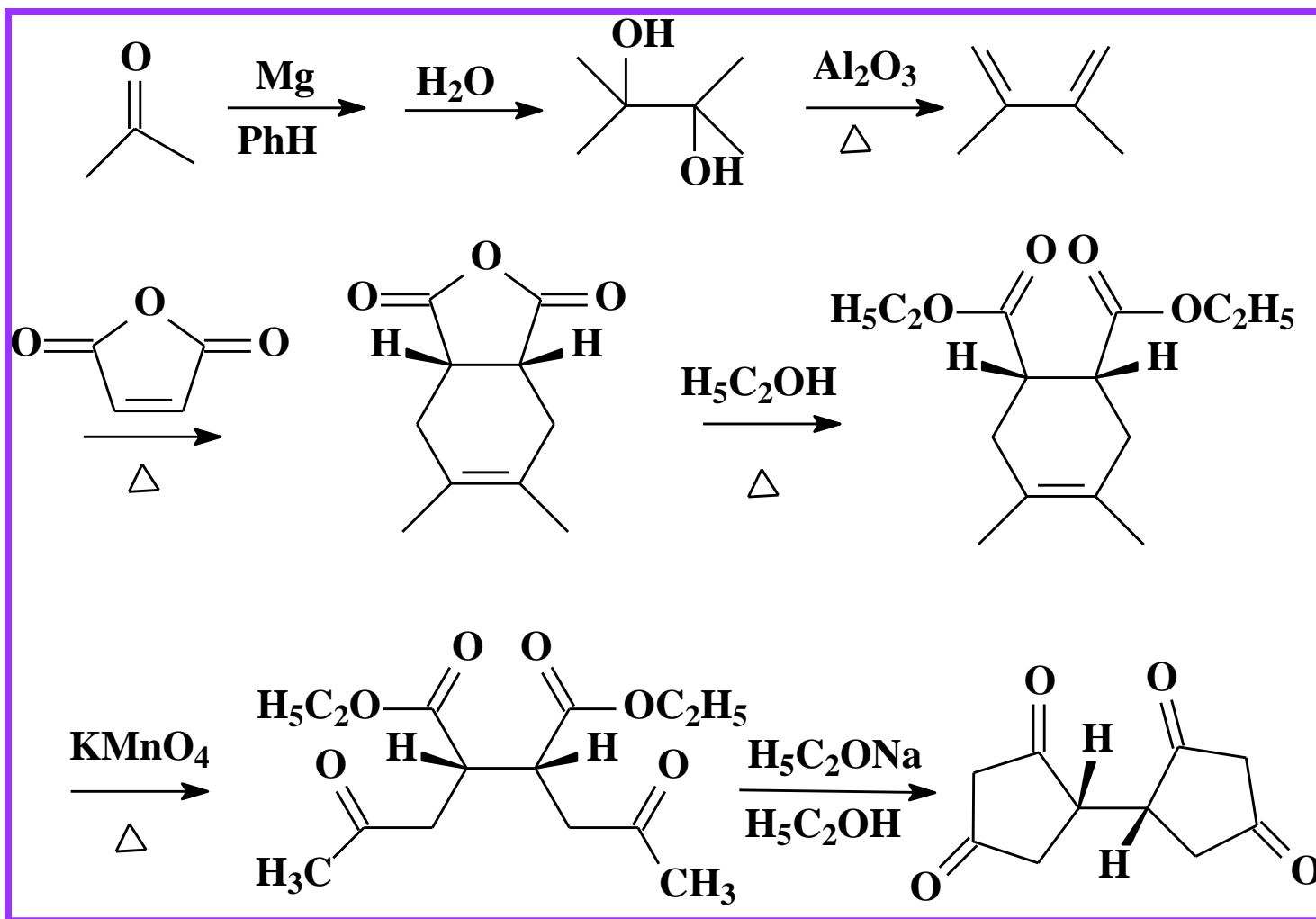
例八 用不超过五个碳的简单有机原料合成下列化合物：



逆合成分析：



合成路线:



练习题： 选用合适的原料合成

