

前 言

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

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

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

本书习题内容由简到繁,由易到难,大多取材于文献,并附

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

译 者

1980年7月

目 录

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

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

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

开始之前你需具备什么知识？

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

The Carbonyl Programmed.

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

弗莱明(Fleming):

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

特德(Tedder):

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

诺曼(Norman):

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

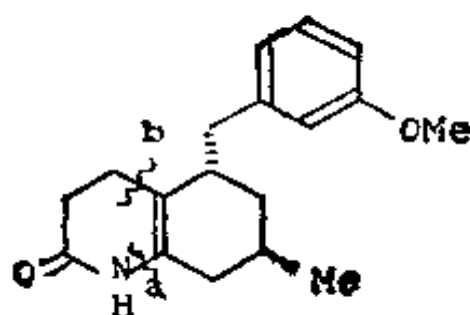
不管你的程度怎样, 与你的同学进行讨论肯定会使你感到是弄懂本教程大部分内容的一种途径, 而且你一定会感到大家一起来做较难的习题是个好主意。复习题、总复习题以及未作出解答的习题用于这方面是很理想的。我在某些场合列出了原始参考文献, 因此, 如果你要知道各种可能解法的较详细的内容时, 你自己可以去查看。当我们能循序地解出教程中的习题时, 就不一定要去查看任何这类参考文献。

怎样使用本教程？

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

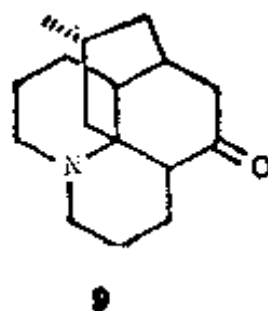
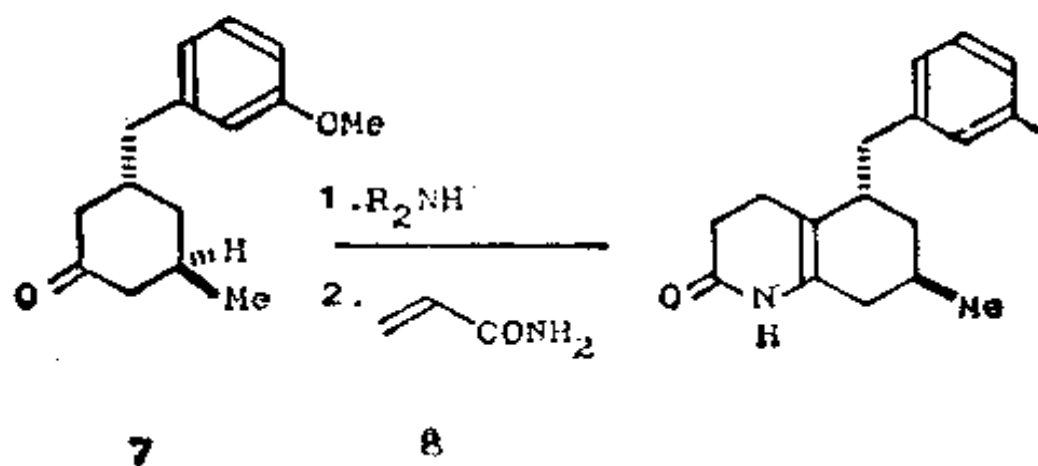
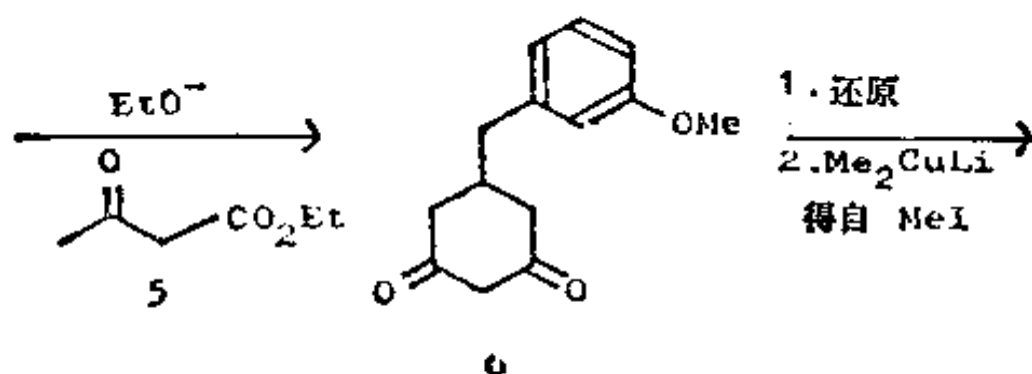
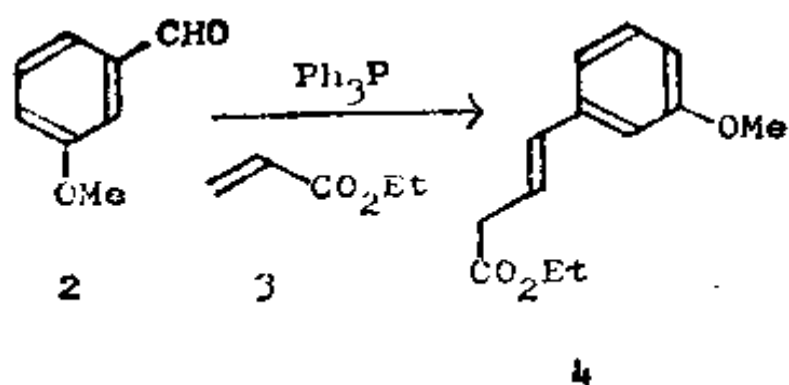
为何要用切断这种麻烦的方法？

本教程的目的是要你学习怎样自己设计有机合成。譬如你想合成下列化合物：

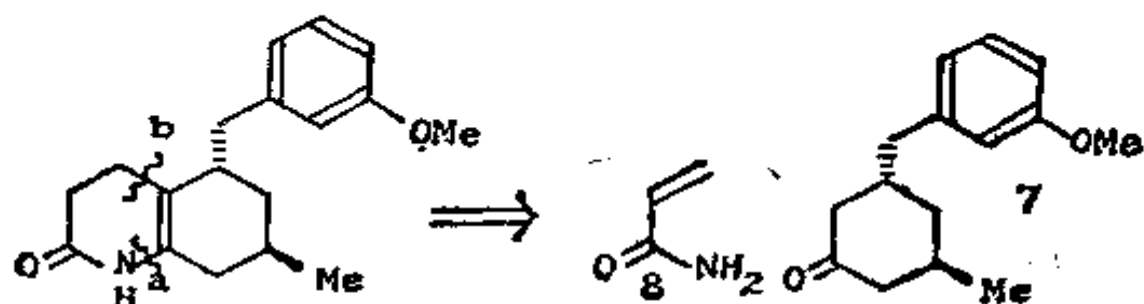


(1)

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



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



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

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

术语一览

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

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

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

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

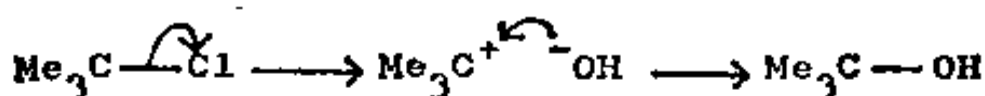
合成等价物: 一种能起合成子作用的试剂。合成子常由于其本身太不稳定而不能直接使用。

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

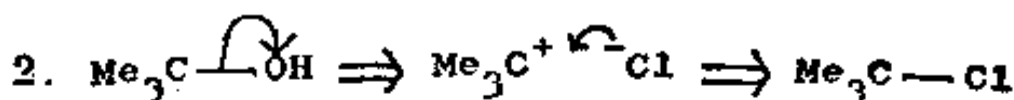
目标分子: 打算加以合成的分子。通常写上 TM 字样并附以框格编号以资鉴别。

一、切断介绍

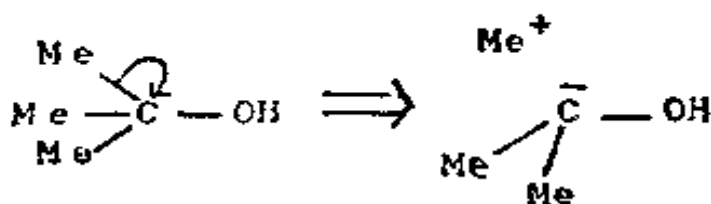
1. 你知道, 叔丁醇可以通过叔氯丁烷水解而得:



试写出想象中的逆反应, 即由叔丁醇形成叔氯丁烷的反应机理。



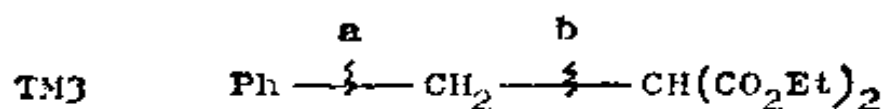
这就是相当于反应的切断。它是用以帮助我们解答叔丁醇的合成的一种思考方法。我们当然也可切断目标分子中的任何别的键, 例如:



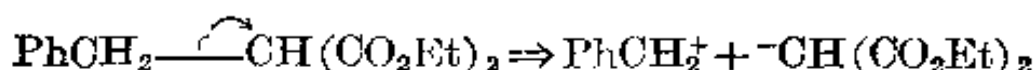
这个切断为什么不及本框格顶部的那个切断好呢?

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

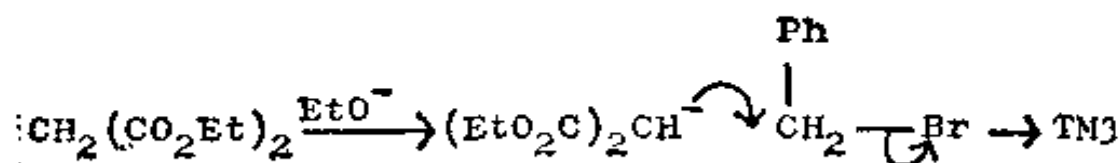
应机理。现试为目标分子 3(TM3) 选择一个好的切断, 假使将键 a 或 b 切断的话。画出箭头和中间体。



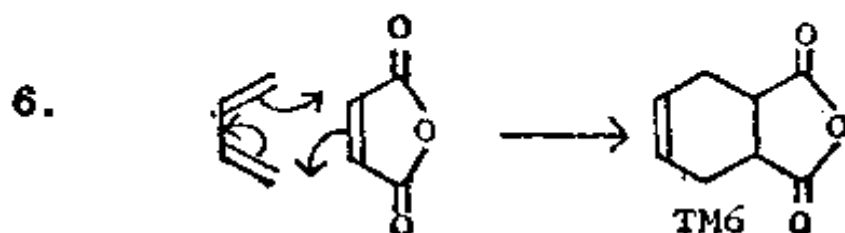
4. 最好的一个切断是 b:



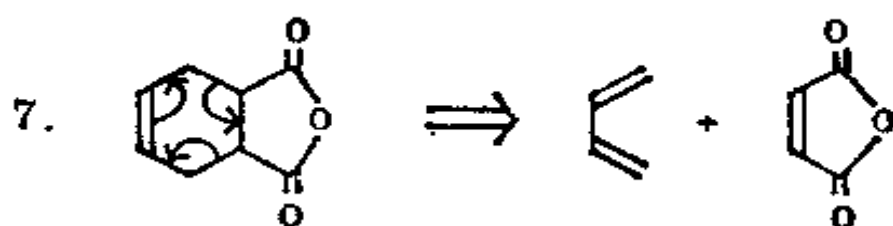
因为这个切断能给出一个好的正离子和一个好的负离子。你可能已注意到了我们在切断中所用的符号(\Rightarrow)。这个符号提醒我们: 我们正在写实际反应的逆过程。于是, TM3 的合成是个标准的丙二酸酯反应:



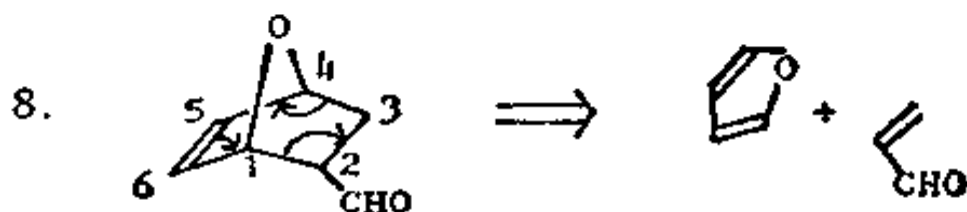
5. 能够一下子从中看出切断就是反应的逆过程的另一类反应是周环反应。丁二烯和顺丁烯二酸酐之间的狄尔斯-阿尔德(Diels-Alder)反应可作为这类反应的一个例子。试写出反应机理和产物。



试写出产物 TM6 的切断(及机理)。



六节环中的双键向我们指明了应在何处开始切断。你能找到 TM7 中的同样的切断吗?



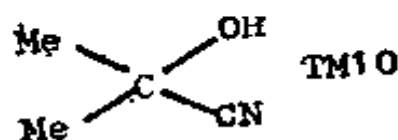
你只好从那个含有双键的六节环(加以编号的)去找,并画出箭头 \Rightarrow 。

9. 所以我们要利用相当于离子反应和周环反应的切断,而且我们始终要以寻找好的机理作为我们的指南。你现在应该知道切断究竟意味着什么了,并且你应该准备进入下一阶段了。接下来的几节中,我们将学习某些重要的一基团切断——它们是可靠的,几乎每当我们见到目标分子中的某个特定官能团时,都用得上一基团切断。

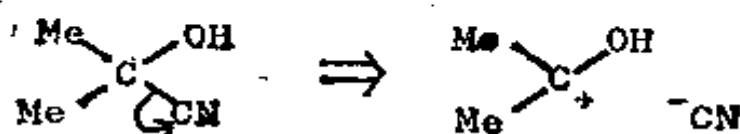
二、一基团切断

(一) 简单醇的切断

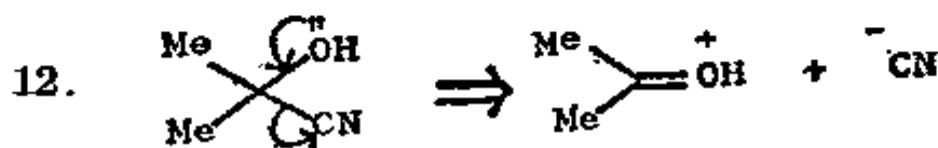
10. 只要通过寻找一个好的机理，你就能为以下的醇提出一个好的切断：



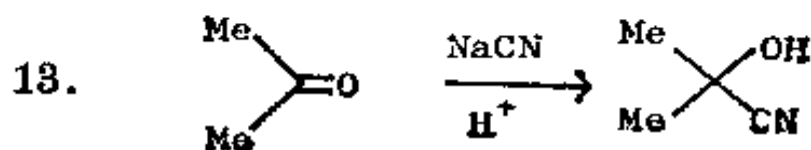
11. 以下的切断怎么样？



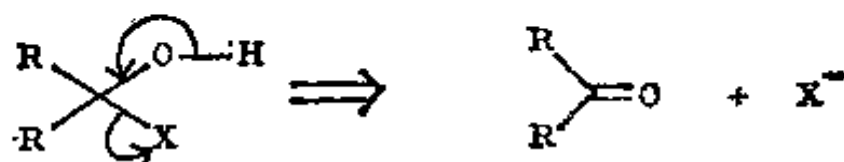
氰离子是个良好的负离子，而且正离子被氧上的一对未共享电子对所稳定。试使用未共享电子对来描绘切断。



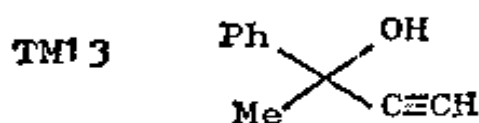
这个切断的逆反应，即实际的反应，是什么呢？



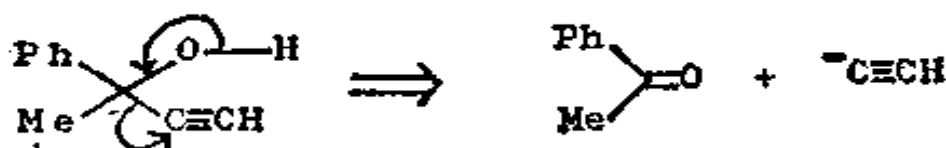
你也许在知道这种切断之前就知道这个反应了！所有简单的醇均可按此进行切断。我们只选择取代基中最稳定的负离子，并把分子切断成一个羰基化合物：



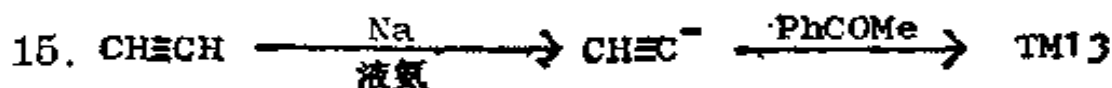
试为 TM13 提出一种切断。



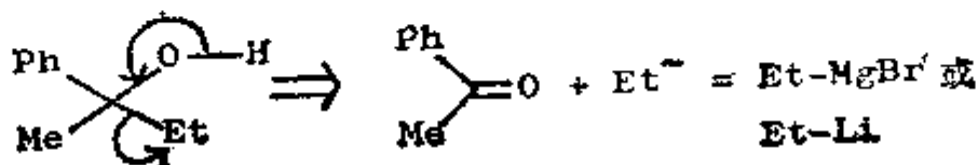
14. 乙炔负离子是最稳定者，故应：



那么实际反应是什么呢？

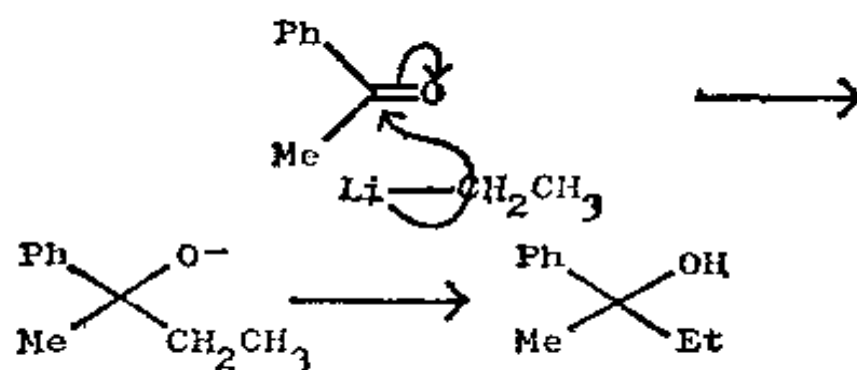


较通常的情况是，没有一个取代基能给出稳定的负离子；因而我们就得使用负离子的合成等价物——格利雅 (Grignard) 试剂或烷基锂。我们把“Et”称作合成子， EtMgBr 则是它的合成等价物。

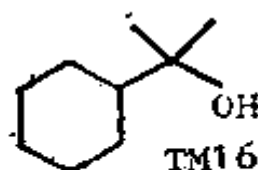


试写出实际的反应, 即这个切断的逆过程。使用 EtLi 并写出机理。

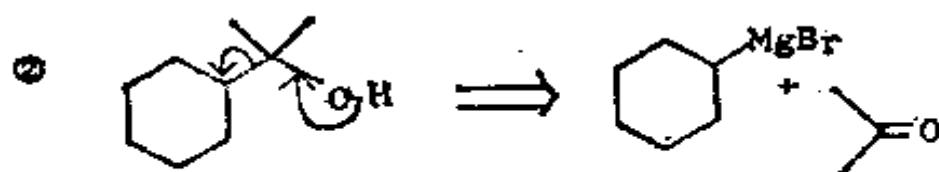
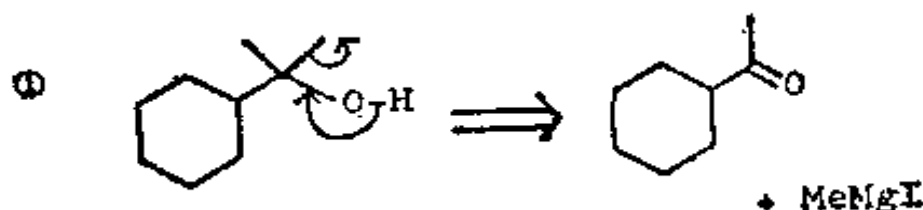
16.



由于碳锂键断裂时电子归碳所有, 这就使你看到烷基锂怎样起合成子 CH_3CH_2^- 的作用了。试为 TM16 提出一个切断。



17. 有两种可能性:

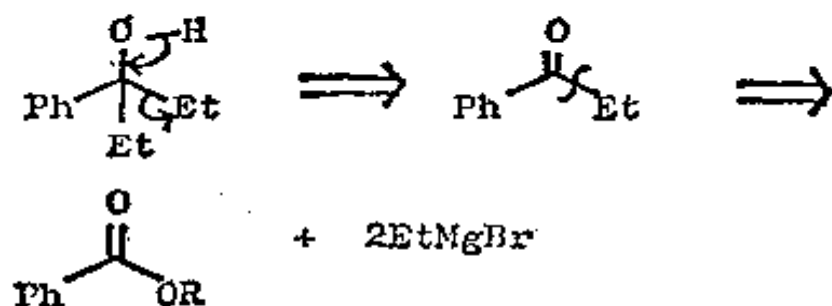


两者都具有合理的机理, 但我们还是选择②为宜, 因为它较为简单。①这条路线只是劈掉一个碳原子, 给我们留下一个新的

目标分子, 其难度不亚于制取 TM16。路线 ② 则将分子劈成比较近乎相等的两个片段——丙酮和环己基溴。

我们现在有两个判断好的切断的标准了: 我们希望有(1)一个合理的机理和(2)最大程度的简化。

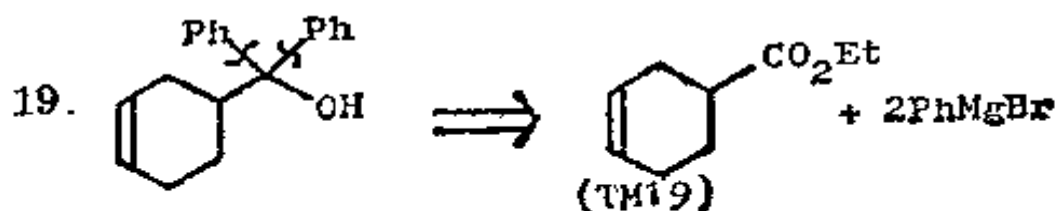
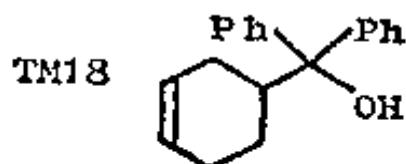
18. 在叔醇所含的基团中有两个是相等的情况下, 解本题的一个可供选择的办法是将该两个基团通过一次切断加以除去, 倒退到一个酯和二摩尔格利雅试剂:



故实际反应是:

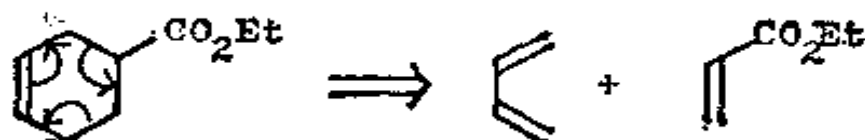


那末你如何制取 TM18 呢?



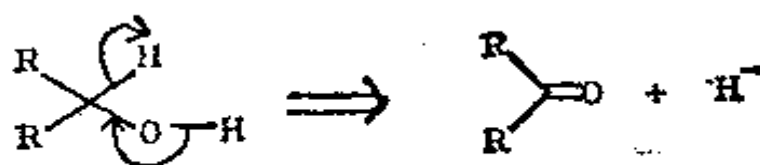
你能继续从 TM19 再往后退一步吗?

20. TM19 的六节环中有一个双键，因而我们可以采用狄尔斯-奥尔德切断(框格 5-8)。

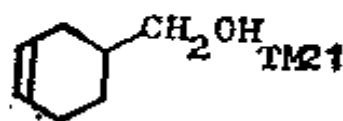


要注意的是，在狄尔斯-奥尔德反应中，当烯烃组份中有吸电子基团时(此处是 CO_2Et)，反应就起得好。

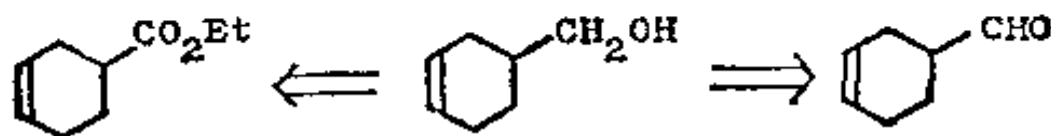
21. 如果在醇的带羟基的碳上的基团中有一个是 H 时，就有另一种切断：



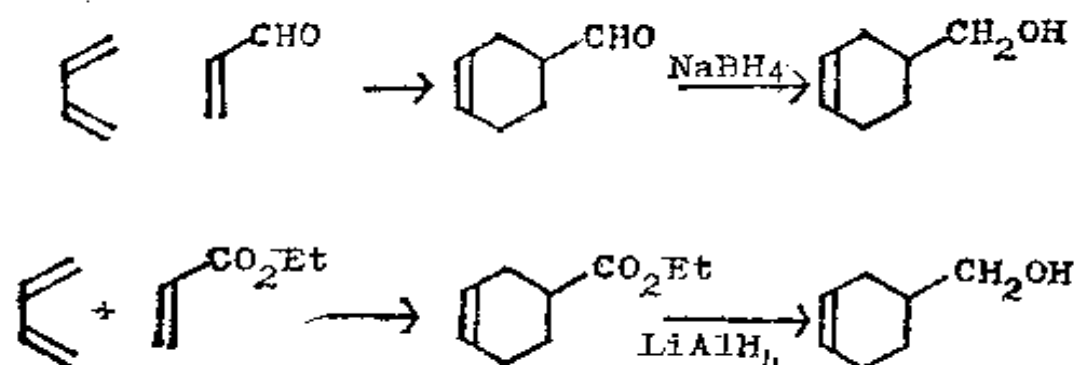
合成子 H^- 的合成等价物是负氢离子给予体硼氢化钠 (NaBH_4) 和氢化铝锂 (LiAlH_4)。你怎样采用这种切断来制取 TM21?



22. 除去两个氢或其中之一：



此中任一个原料都可由狄尔斯-奥尔德反应制得。因此, 整个合成应为:



要注意的是, NaBH_4 能还原醛(和酮)但不还原酯, 而 LiAlH_4 则几乎还原所有的羰基化合物。这两个试剂都不还原孤立的双键。

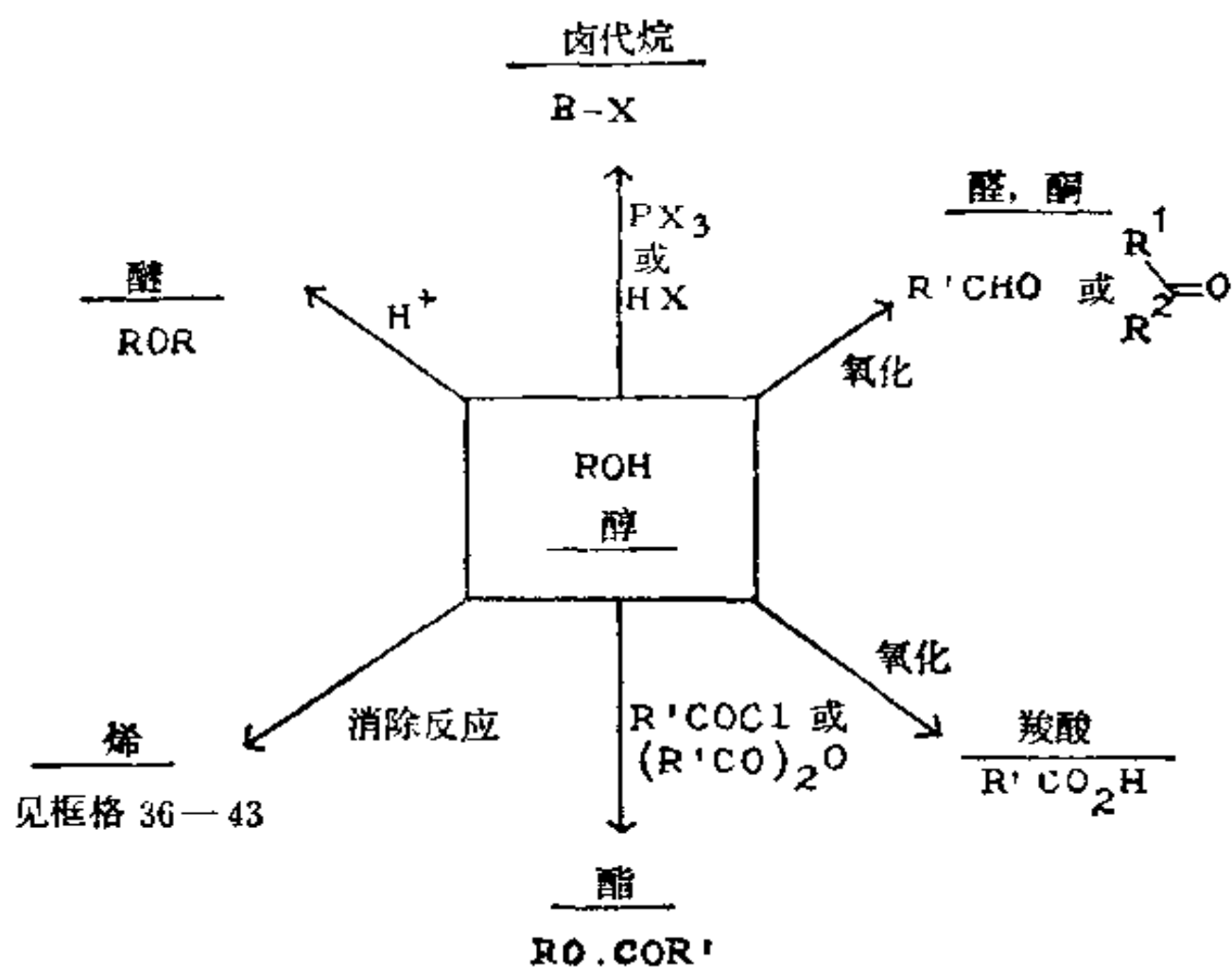
(二) 由醇衍生的化合物

23. 你是否注意到, 涉及 H^- 的切断都只不过是氧化-还原反应, 而且它们都不改变分子的碳架这一点? 因此它们并不是真正的切断, 而是官能团互换, 简称为 FGI。

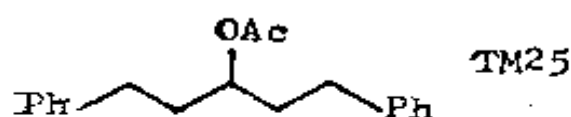
醇中的羟基在合成中是关键官能团, 因为它们的合成可通过一个重要切断来加以设计, 又因为它们可转变成含别的官能团的各族化合物。试列出三类能从醇通过 FGI 来加以制取的分子。



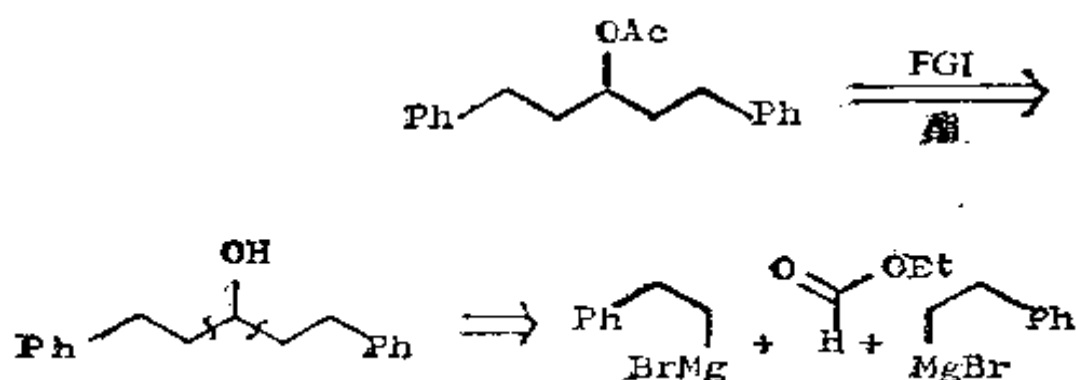
24. 你可从下列图中任意加以挑选(还有别的):



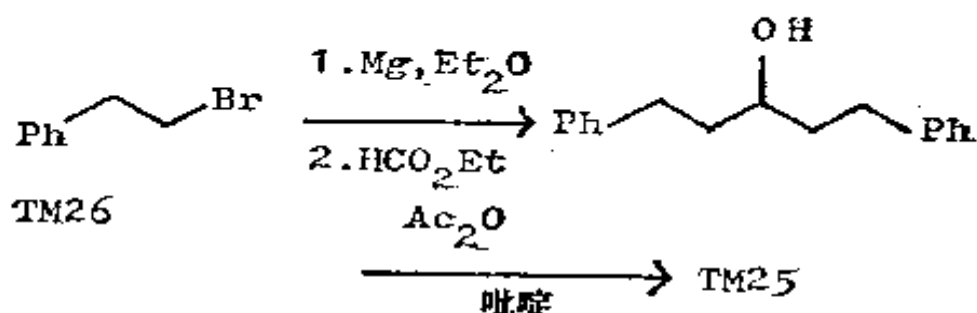
25. 这些 FGI 多数很简单, 故分析这些化合物中的任何一种的合成时, 通常最好先倒退到醇, 然后再对醇进行切断。你怎样合成 TM25?



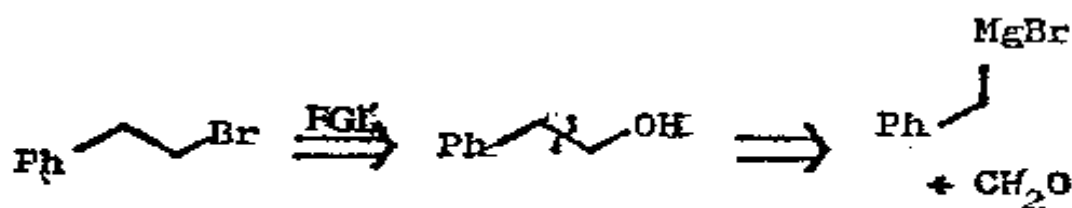
26. 分析:



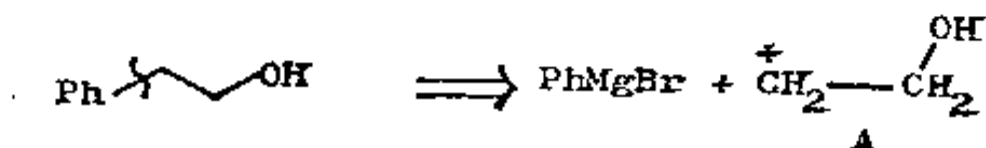
合成:



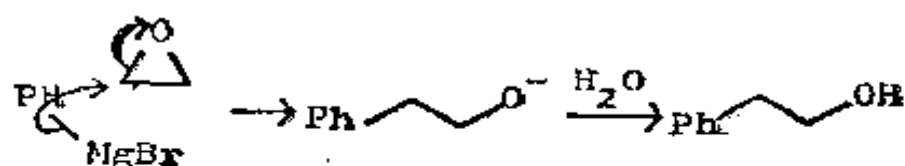
27. 然而, 让我们再进一步分析一下卤代物 (TM26) 的合成, 制取它的显而易见的方法是:



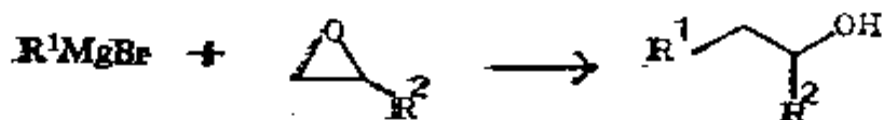
遗憾的是这条路线在格利雅反应中只得到 40% 的产率 (J. Amer. Chem. Soc., 1951, **73**, 3237), 主要是因为苄基格利雅试剂容易产生游离基, 后者起聚合反应。在任何情况下, 每次劈下一个碳原子的手法是蹩脚的, 较好的切断应是:



合成子 A 的试剂是一个环氧化合物, 所以该反应可写成:



用单取代的环氧化合物时, 这个反应进行得很好:

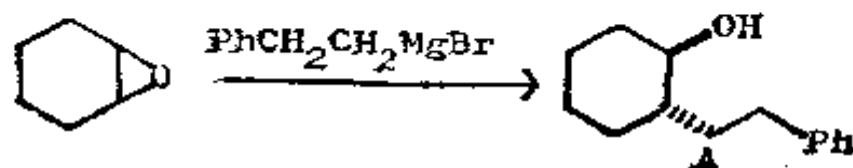


但是你将看到, 如果取代基较多时, 这个反应就不可靠了。

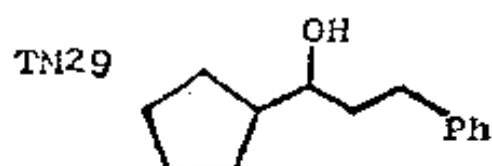
(三) 复 习 题

28. 在本教程中, 我常常暂停引进新概念, 而用一些复习题来帮助你巩固业已学到的知识。我的意思是用这些实际问题来说明合成法为什么重要, 并让你能够检验你的技能增长情况。你可以一看到复习题就做, 或者以后回过来再做, 并把它作为总复习材料, 或者兼用这两种办法, 目前暂做一、二道题, 留下的放在以后再做。这些注意点适用于所有复习题, 以后不再每次重复说明。

29. 复习题 1: 1936 年, 鲁宾逊(Robinson)进行过如下的反应, 希望获得醇 A:

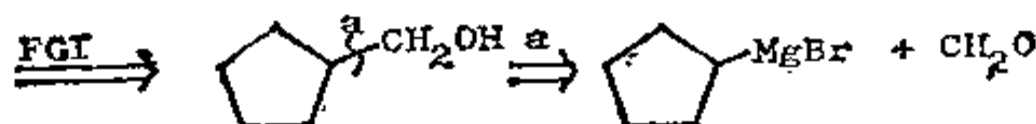
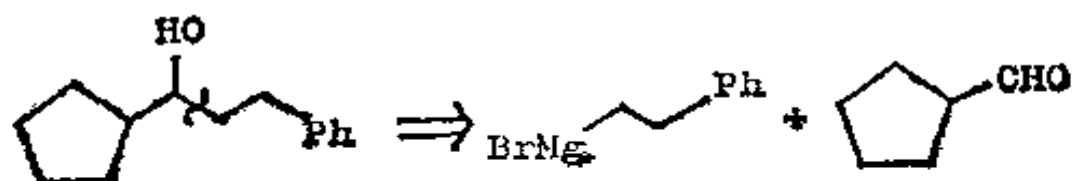


他确实得到一个醇,但显然不是 A,他认为可能是 TM29。



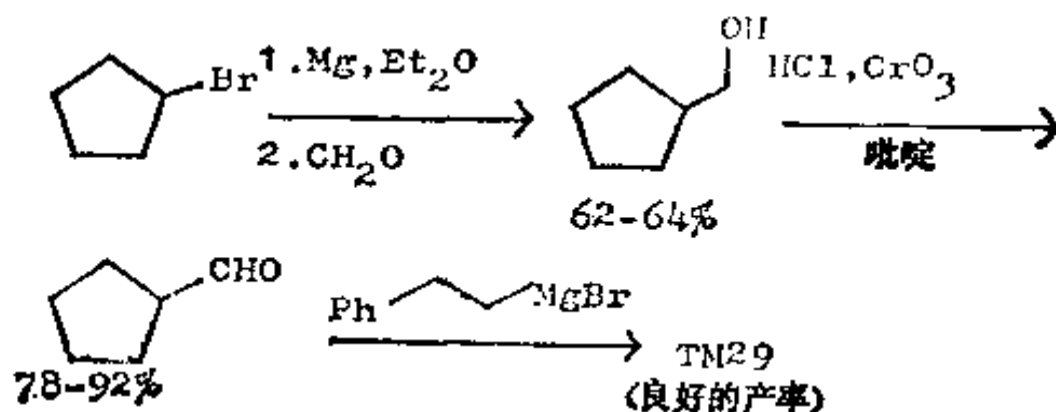
因此他想合成 TM29 来核对。即便使用现代光谱,鉴定某一化合物身份的最快的办法,常常是用不容怀疑的路线把它合成出来,并再比较其核磁共振谱和红外光谱的指纹区。那么你如何合成 TM29 呢?

30. 分析: 显而易见的切断使我们联想到鲁宾逊所用的卤代烷,它就是我们在框格 27 中合成过的那个卤代烷:



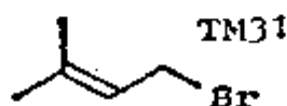
这回的一碳原子切断 a 是可行的,因为格利雅试剂可以从正常的卤代烷得来,而且不会发生聚合。

合成:

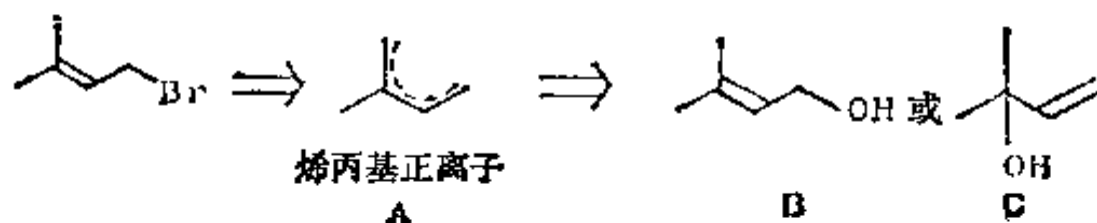


用这条路线制得的 TM29, 经证明确与鲁宾逊所制得的化合物是相同的, 你大概也就能够写出该化合物是怎样生成的了。这个反应在 Norman 的著作 501 页中有讨论; 其合成法载于《J. Amer. Chem. Soc.》1926, **48**, 1080; 《Tetrahedron Letters》1975, 2647 及鲁宾逊的原始文献: 《J. Chem. Soc.》1936, 80。

31. 复习题 2: TM31 这个烯丙基型溴代物是萜烯类(包括许多食用香精和香料)合成中的一个重要中间体, 因为五个碳原子的片段广泛存在于自然界中。你如何制备它?

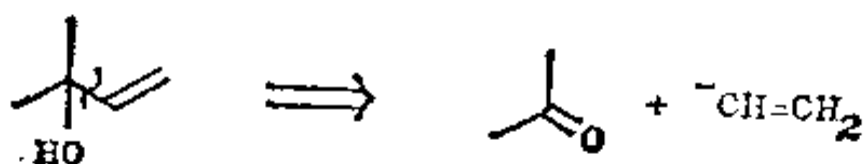


32. 分析: 你是否认为有两种可能的烯丙醇作为前体?

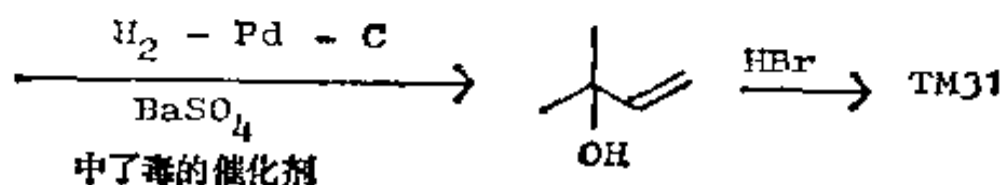
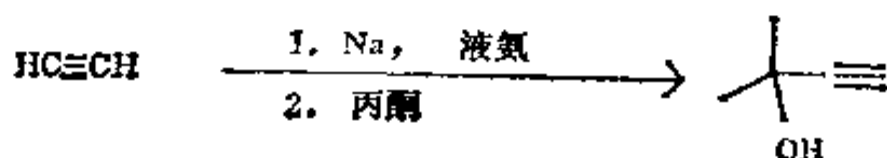


用 HBr 处理时, 两者都得到 TM31, 因为 Br^- 对正碳离子 A 作用时, 首先作用于取代基较少的碳原子, 生成取代基较多的双键。再想一想!

33. 分析: 你可以用一个乙烯基格利雅试剂和甲醛来制取 32B, 但是通过 32C 来制备较为容易些, 并且可用乙炔负离子(框格 14—15)作为合成子 $^-\text{CH}=\text{CH}_2$ 的试剂:



合成：乙炔经过部分还原生成烯烃：



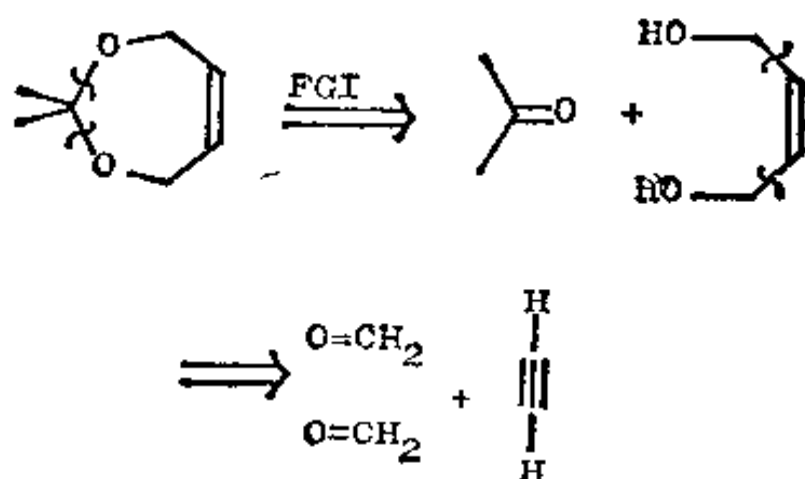
34. 复习题 8: TM34 这个古怪分子被科里(Corey)用作合成美登木素, (一种抗肿瘤化合物)的中间体。



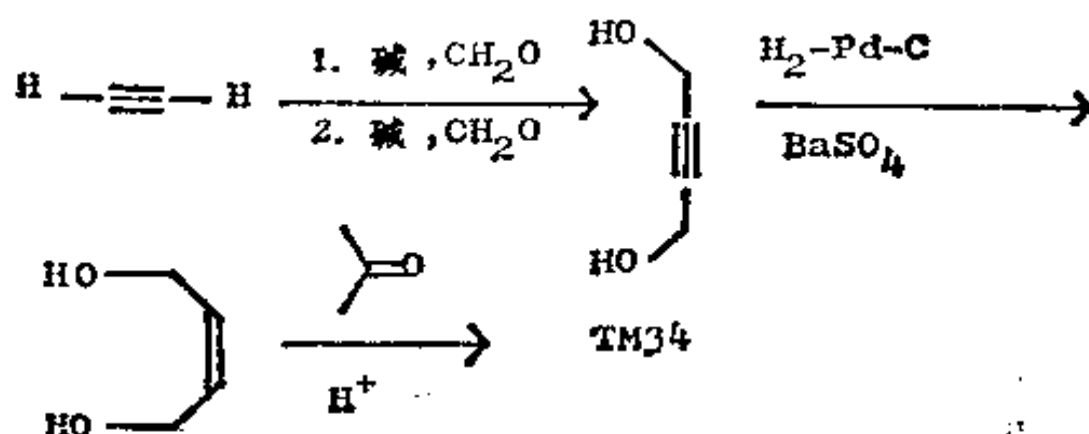
你如何制备它?不要被它的奇怪结构所欺骗——认出官能团,你便会知道首先该做什么了。

35. 分析: 官能团是由醇和一个羰基化合物衍生而来的缩醛。

该二醇必定具有一个顺式双键, 所以我们可以再次使用炔烃这个诀窍。

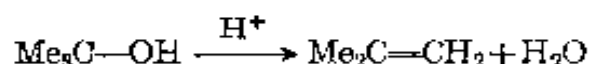


合成: (Tetrahedron Letters, 1975, 2643):



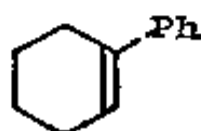
(四) 简单烯烃的切断

36. 烯烃的分析比醇类要复杂一些, 它们可以由醇类的脱水来制备:



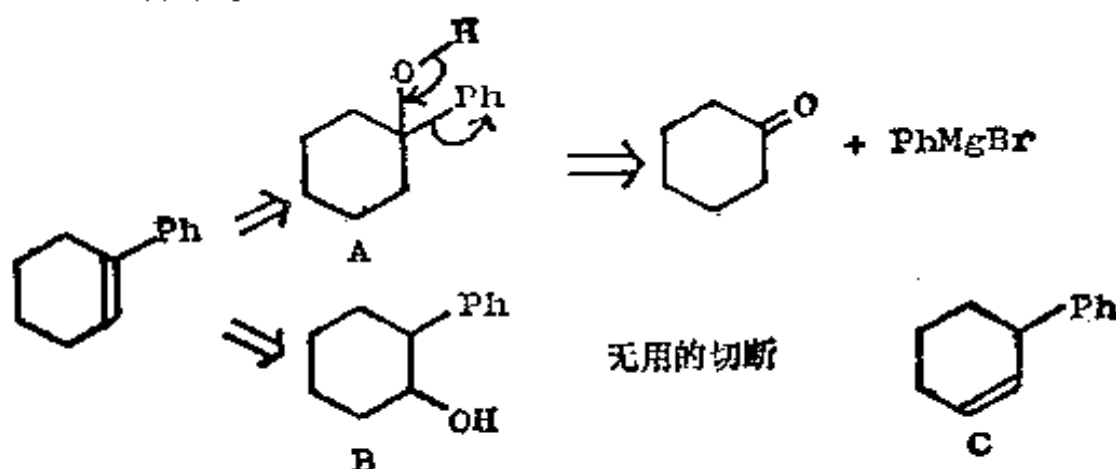
所以, 在设计烯烃的合成时, 官能团互换这一步是加水到双键上。你如何合成 TM36?

TM36



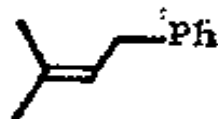
37. 在倒数第二步应有两种可能的醇, 选取其中的一种, 因为它能给出一个有用的切断而另一种则否。

38. 分析:

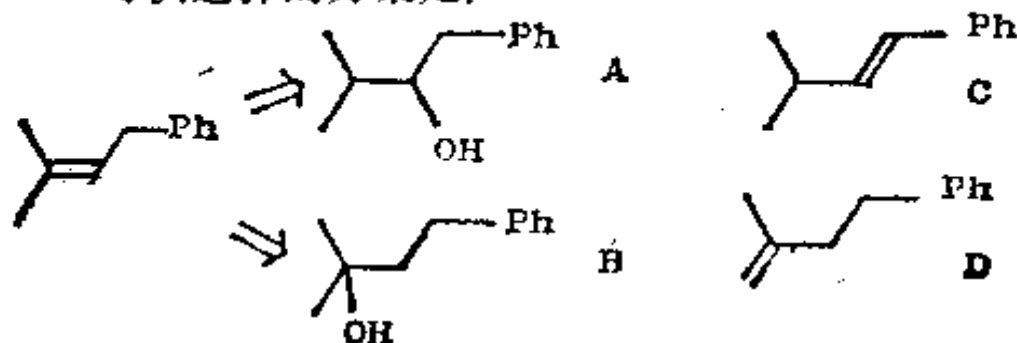


我们还必须考虑脱水反应是否有两种可能。从这方面来看, A 在脱水反应中只产生 TM36, 而 B 则可能同时生成 C。你如何制备 TM38?

TM38

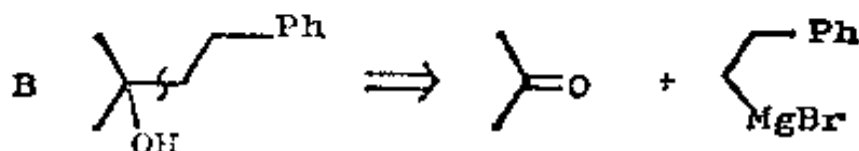


39. 可供选择的方案是:

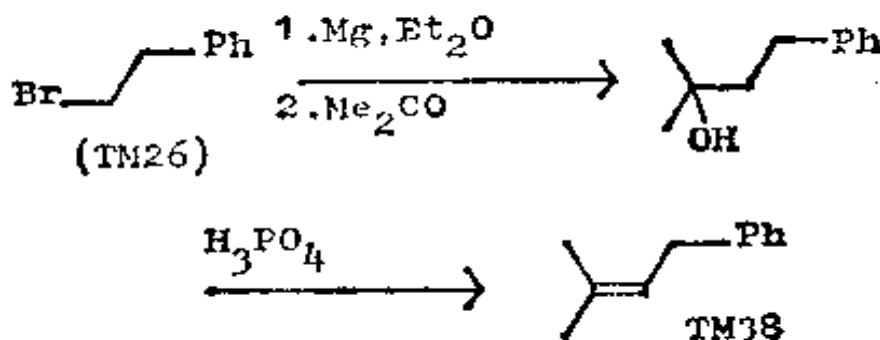


A 脱水时也产生共轭烯烃 C, B 脱水时只产生 TM38 而毫不产生取代基较少的 D。试完成这个分析, 并写出合成法。

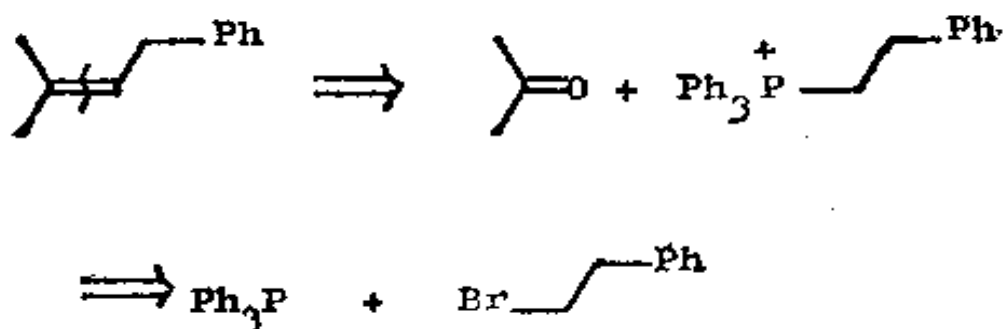
40. 分析:



合成:



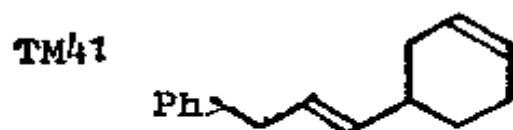
41. 烯烃合成的另一可供选择的路线是通过对双键的直接切断。这条路线相当于维蒂希反应:



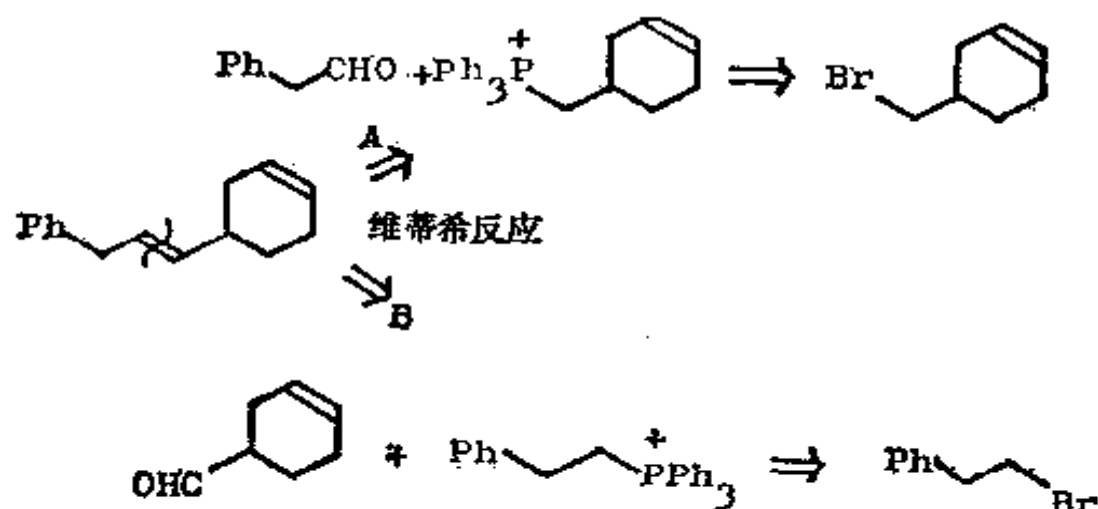
如果你不熟悉维蒂希反应的话, 可参考诺曼, 297—299 页或者特德, 卷 3, 233—236 页。

这条路线的优点在于十分简短, 而且生成的双键必定在我

们所期望的地方。另外，它很象框格 40 中的路线，它们实际上是使用同样的原料。你如何制取 TM41？

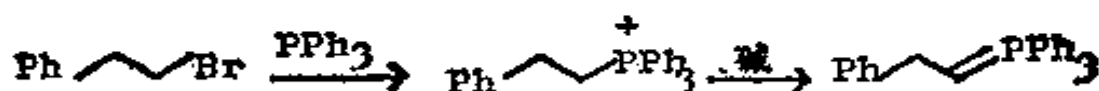
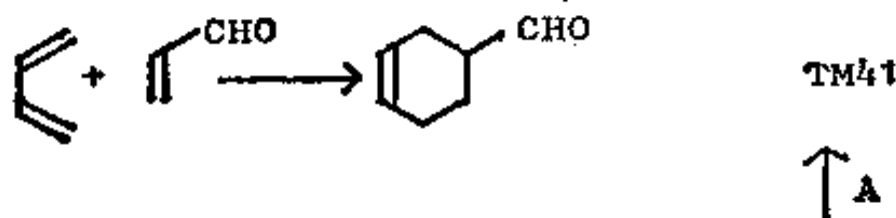


42. 选择切断环外的双键，这样就可以给出两个片段：



可以认出，路线 B 所用的原料之一的卤代烷，是在框格 41 中用过的，而原料中的醛则很易用狄尔斯-奥尔德反应制得，其他路线也可采用，但原料并不那么容易得到。试写出完整的合成。

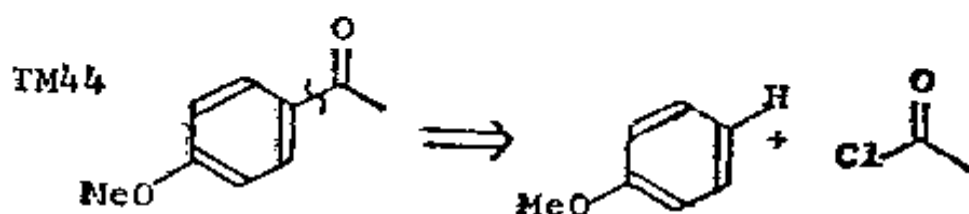
43.



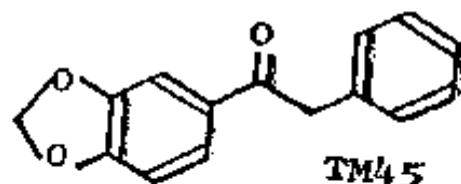
这里提醒我们注意，衡量一个好的切断的第三个标准是，切断后应导出认可的原料。在框格 20 和 42 中已应用过这个标准了。

(五) 芳香酮的切断

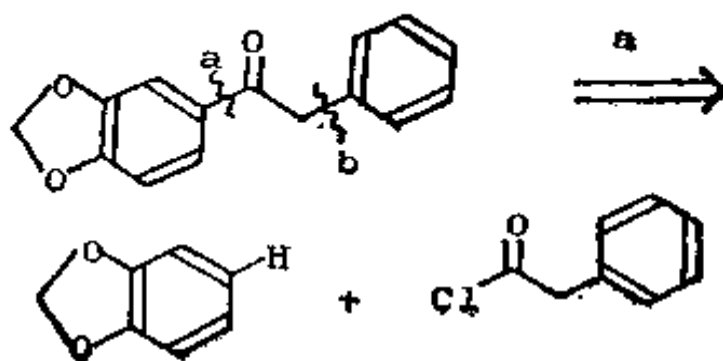
44. 维蒂希反应的重要性足以使它成为第二种主要的一基团切断。第一种主要的切断是醇类切断成羰基化合物和格利雅试剂。第三种主要的切断便是切断芳香环连接脂肪侧链的键。因此我们应当用乙酰氯和三氯化铝，通过进攻苯环的弗里德尔-克拉夫茨反应来制取 TM44。



45. 原则上我们照此可以切断任何一个直接连接芳环的键，可是实际上常常并不如此。你如何制取 TM45？

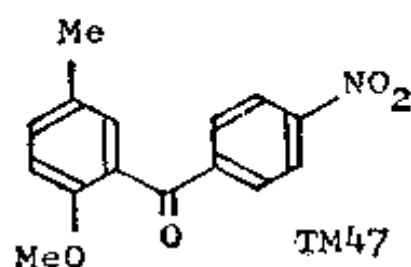


46. 在两个可能的切断中，a 是较好的，因为它给予我们的不是卤代烷而是酰卤和一个活化的苯环。

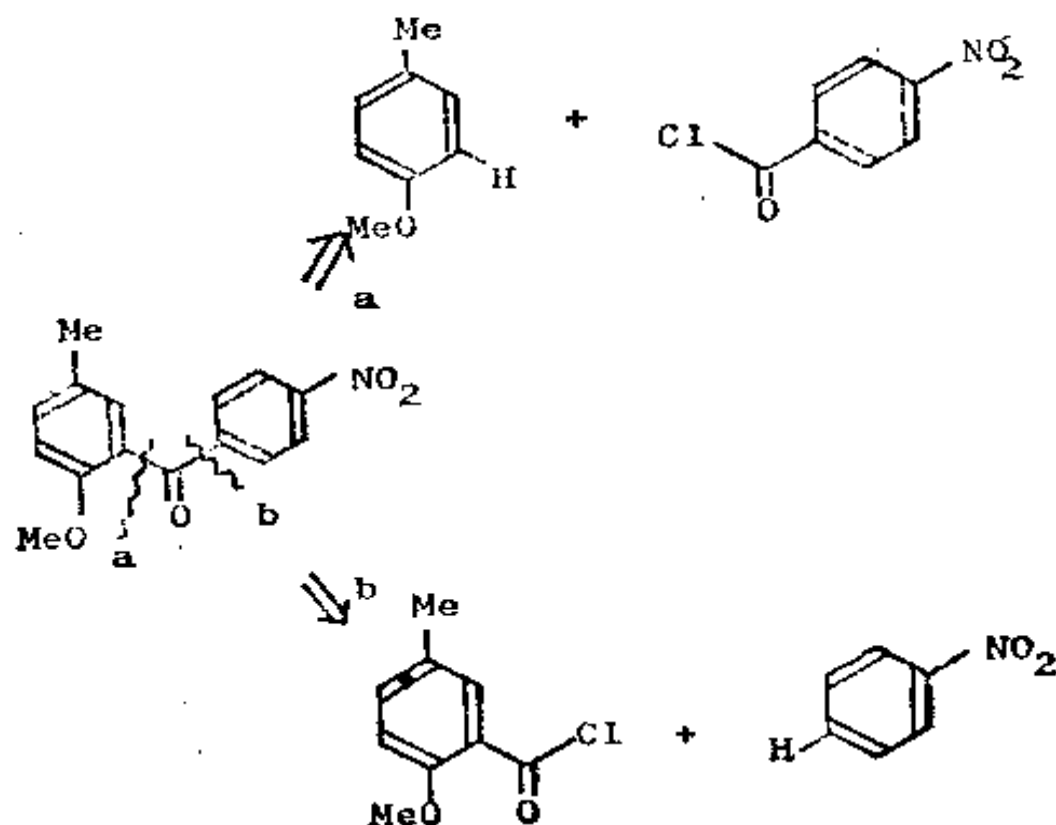


如果你弄不清楚为什么是这样的,或者不了解弗里德尔-克拉夫茨反应的机理的话,那么你可以在特德,卷2,212—215页或者诺曼,363—370页中找到答案。

47. 有时,在如上的这两种切断中进行选择时,可以根据第一个标准(合适的反应机理)来挑选。你如何制取 TM47?



48. 有两种可能的切断:

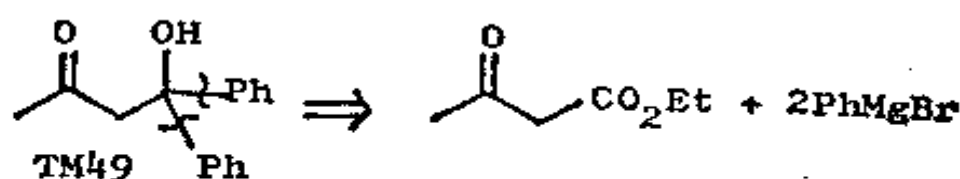


切断 b 是不行的, 因为硝基是间位定位基, 在任何情况下硝基苯在弗里德尔-克拉夫茨反应条件下是不起反应的。切断 a 是好的, 因为甲氧基是比甲基更强的邻位定位基(Ber., 1907, 40, 3514)。

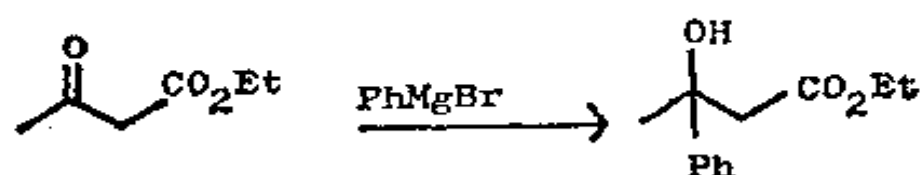
(六) 控制

49. 在讲完羰基化合物的切断以前, 我们暂且中止系统分析, 来看看合成中控制问题的某些方面。

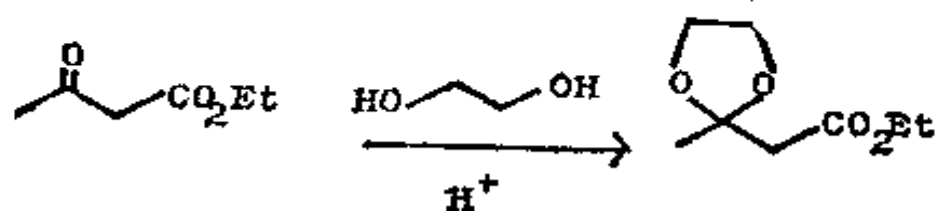
为什么 TM49 那种显而易见的切断, 可能会在试图进行的实际反应中带来麻烦呢?



50. 格利雅试剂可能首先进攻酮基, 生成不对头的产物。



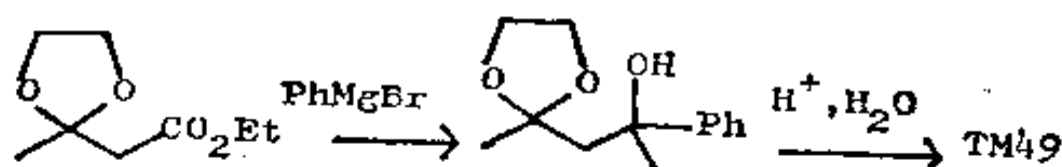
为了阻止这个反应, 我们通过可逆 FGI 来保护酮基。一般的方法是制成环缩醛:



现在, 试完成这个反应。

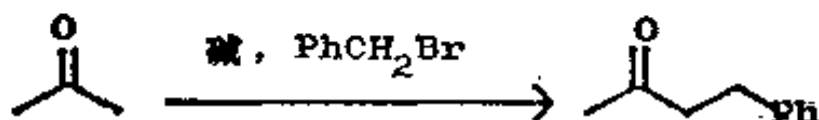
如果你对缩醛生成的机理不清楚, 或希望了解更多有关缩醛的知识的话, 你可读《The Carbonyl Programme》一书中的框格 1—21 和 62—64。

51.



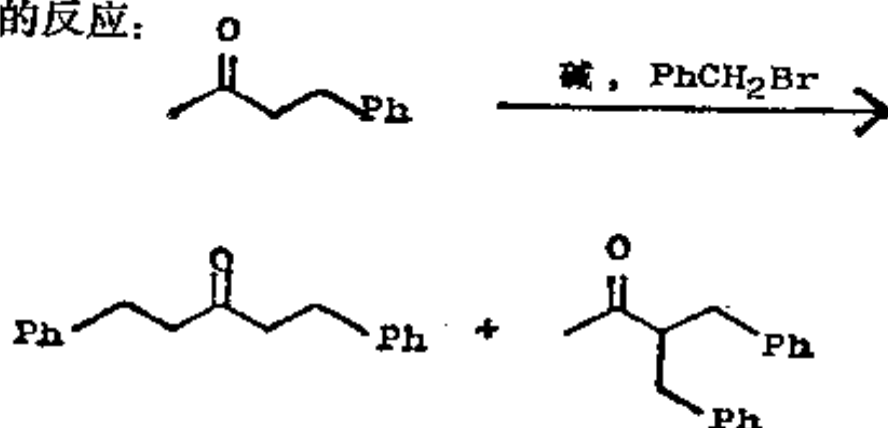
能作为保护基的任何官能团, 应具备的条件是: 它能够容易地被引入和除去, 而且也不会与试剂起作用! 我们在阅读本教程的过程中, 会遇到更多的例子。

52. 有时, 宁可保护分子中某一部位, 而是活化另一部位更为好些。



这个反应产率很低, 为什么? 其中涉及到烯醇化作用。如果你不清楚这方面知识的话, 可参考《The Carbonyl Programme》一书中的框格 169 等。

53. 由于产物的反应活性至少和原料一样, 所以可以发生进一步的反应:



★



•

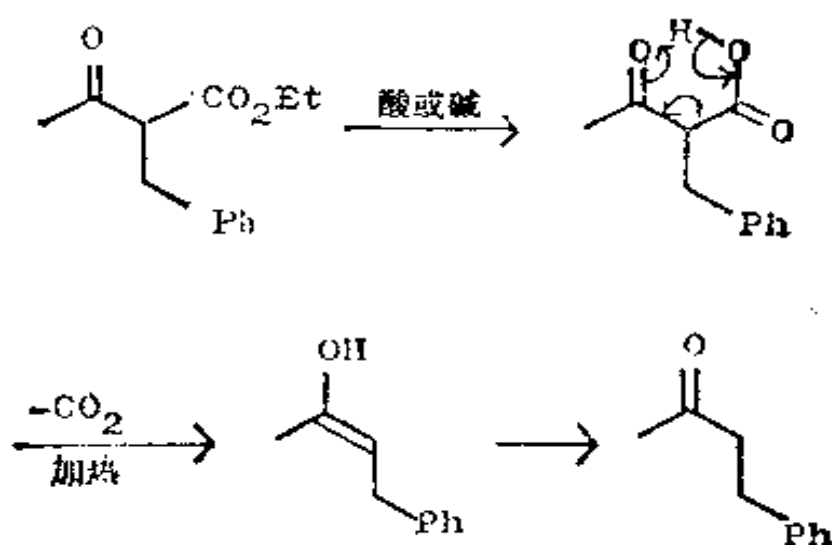


•

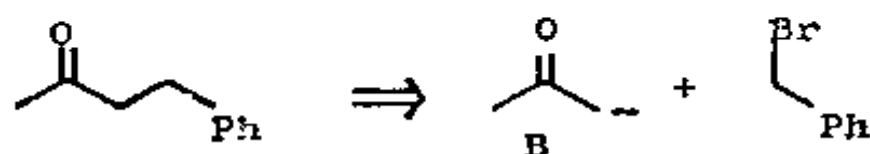


4

55. 借助水解和脱羧反应:



56. 这是酮类的一般合成法, 其相应的切断是:

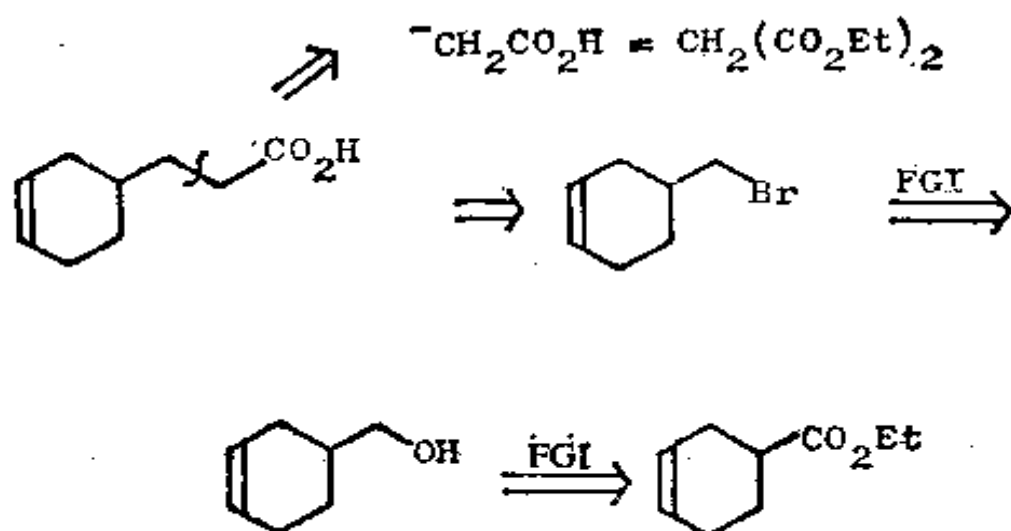


乙酰乙酸酯的烯醇负离子(框格 54 中的 A)是合成子 B(丙酮负离子)的试剂。我们在以后将会看到如何加入致活基 CO_2Et 。

57. 保护作用 and 致活作用 给我们提供了一个合成子 $^-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 的试剂, 用酯的形式来保护以下这个羧酸, 并加入另一个酯基起致活作用, 这样就给出丙二酸酯: $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{Et})_2$ 。你如何制得 TM57?

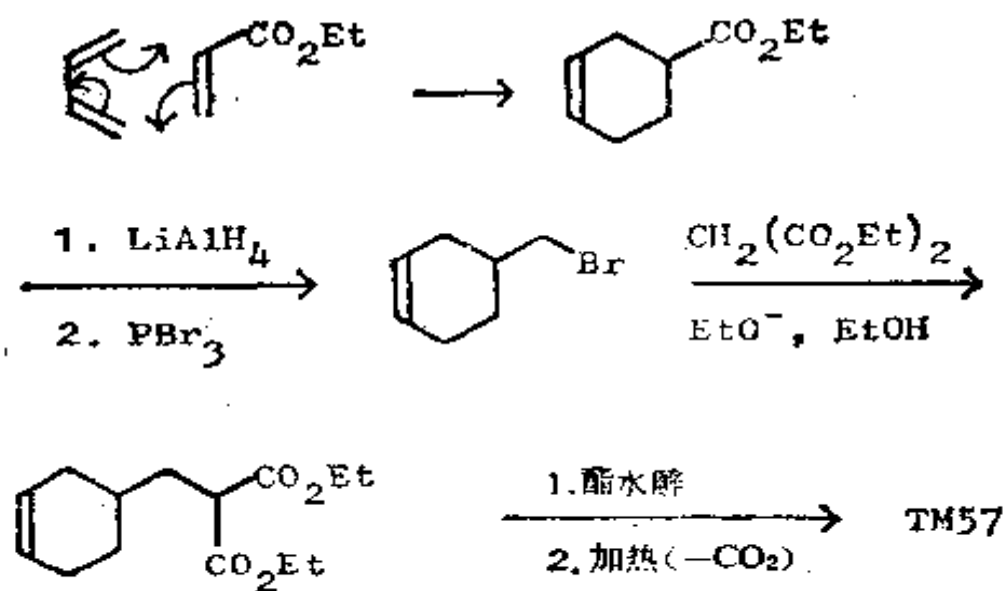


58. 分析:

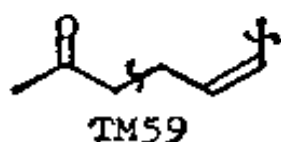


之所以选择这种切断, 是因为我们看出有一个原料可以方便地由狄尔斯-奥尔德反应制得(见框格 22)。

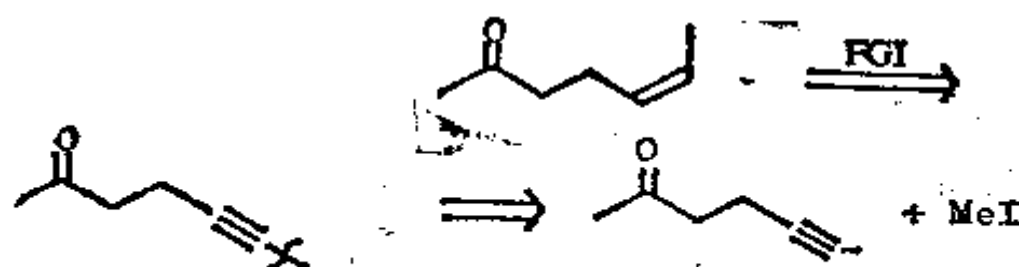
合成:



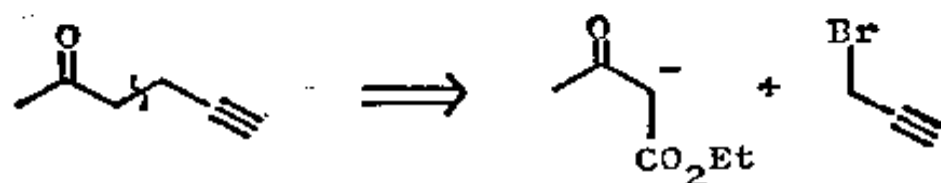
59. 这里有一个相当困难的问题，你要解决它就必须兼用保护法和致活作用。两个提示：如图所示的切断方式和开始时你不妨先考虑怎样制取顺式烯烃。你如何制备 TM59？



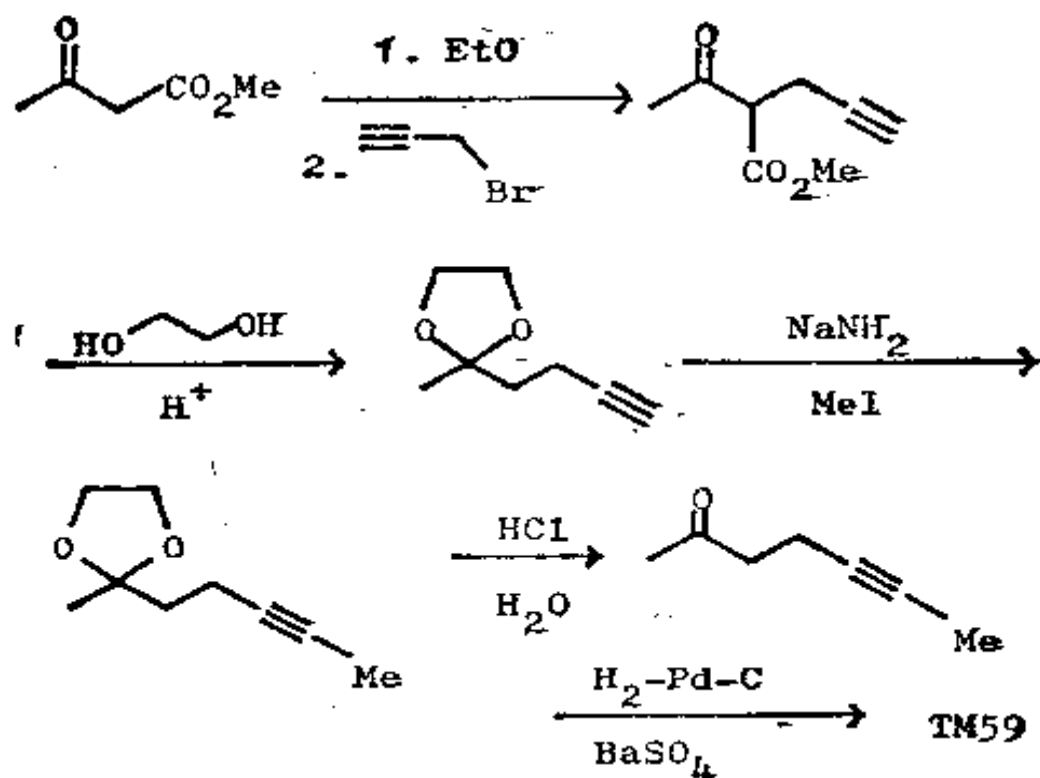
60. 分析：这个顺式烯烃可能从炔烃得来，因而我们可以用炔烃负离子：



现在我们可以运用丙酮负离子的合成等价物原理来切断酮：

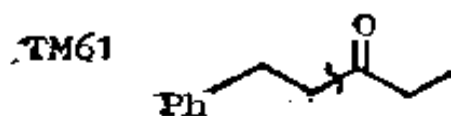


合成：(Cromble, J. Chem. Soc. (C), 1969, 1016)：相当于烯丙基溴的炔烃溴代物称为炔丙基溴，是活性的而且是容易得到的。在制备炔烃负离子之前，我们必须先保护酮。结果是保护作用和脱羧作用可在一步中同时完成。

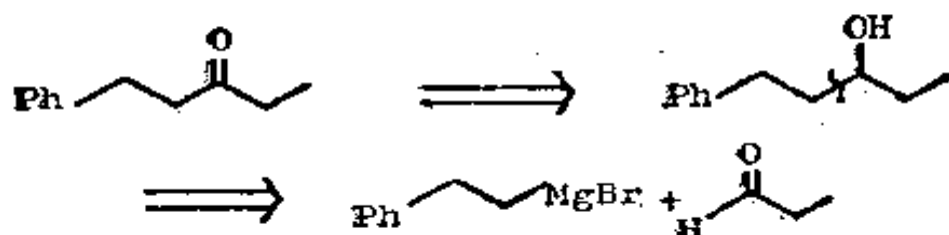


(七) 简单酮和酸的切断

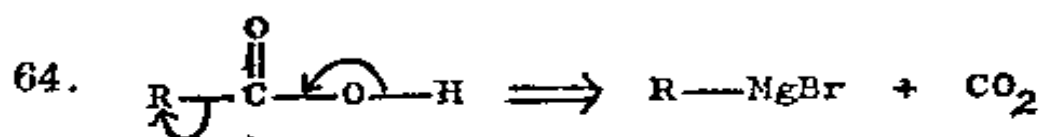
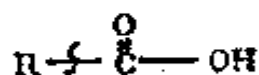
61. 在关于控制这一节中，曾阐明了如何通过一次切断便可设计制取酮类，你也知道了另一个方法。你如何通过图中所示的切断来设计制备酮 TM61 呢？



62. 首先返回到母体醇：

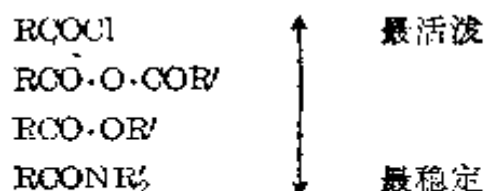


63. 你也知道如何从一个伯醇通过 FGI 来制取羧酸。但是羧酸本身是个羟基化合物, 因而它可以用和醇同样的切断。如果按下式进行切断, 你将得到什么?

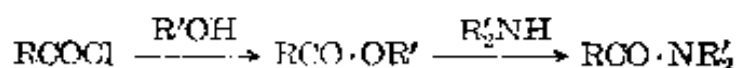


羧酸衍生物可直接从羧酸制得, 或者从其他羧酸衍生物转化而来, 这取决于它们的稳定性。最重要的羧酸衍生物是酯(RCO_2Et)、酰胺($\text{RCO}-\text{NR}_2$)、酸酐($\text{RCO}\cdot\text{OCOR}'$)和酰氯(RCOCl)。将这些化合物按稳定性次序排列, 把最活泼的置于表的上端, 最稳定的置于表的下端。

65.

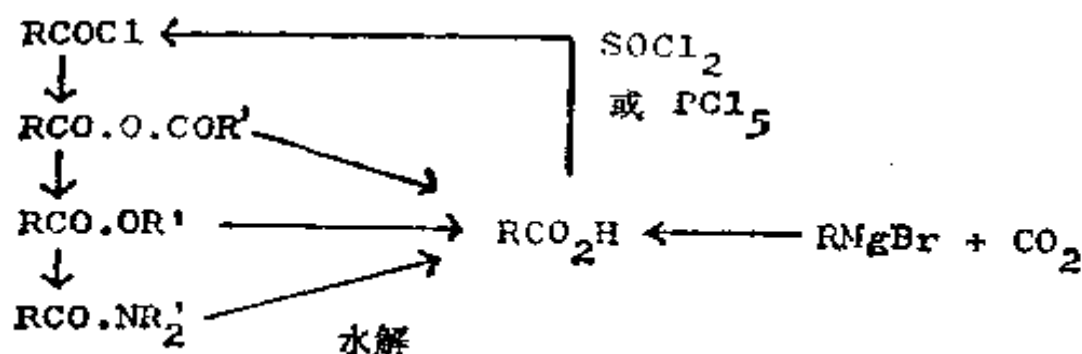


朝向表下端的转化反应是容易进行的——只要用适当的亲核试剂便可。按此:

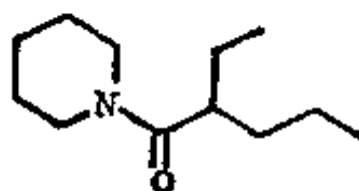


所有这些化合物都能水解成羧酸,并可借助 SOCl_2 或 PCl_5 将羧酸制成酰氯而进入到表的上端。

66. 下面是一张关于羧酸衍生物的完整的图表:

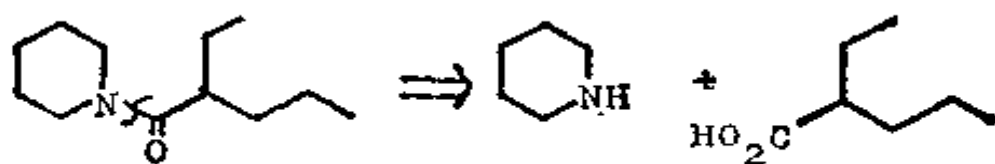


67. 那么,你如何制取 TM67 这个羧酸衍生物呢?

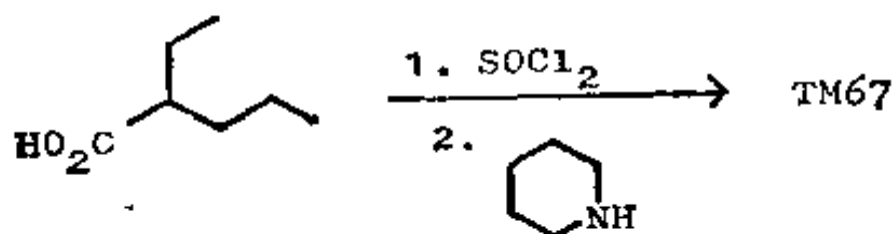


TM67

68. 分析: 因为是个酰胺, 故可通过官能团互换而返回到羧酸:



在羧酸的 α -碳上有支链, 故对 α -键进行切断:

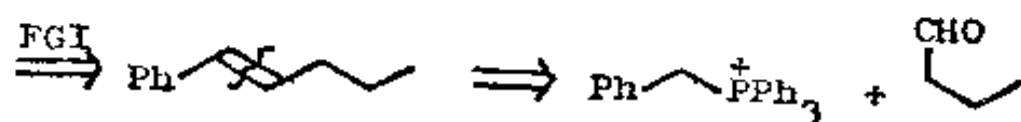

$$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br} \xrightarrow[2. \text{EtCHO}]{1. \text{Mg, Et}_2\text{O}} \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3 \xrightarrow[3. \text{CO}_2]{1. \text{PBr}_3, 2. \text{Mg, Et}_2\text{O}} \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{Br})\text{CH}_2\text{CH}_3$$

$$\begin{array}{c}
 \text{R}^1\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---R}^2 \xrightarrow{\text{FGI}} \text{R}^1\text{---CH=CH---R}^2 \xrightarrow{\text{a}} \text{R}^1\text{---CH}_2\text{---PPh}_3 + \text{R}^2\text{CHO} \\
 \searrow \\
 \text{R}^1\text{---CH}_2\text{---CH(OH)---R}^2 \xrightarrow{\text{b}} \text{R}^1\text{CH}_2\text{MgBr} + \text{R}^2\text{CHO}
 \end{array}$$

• 33 •

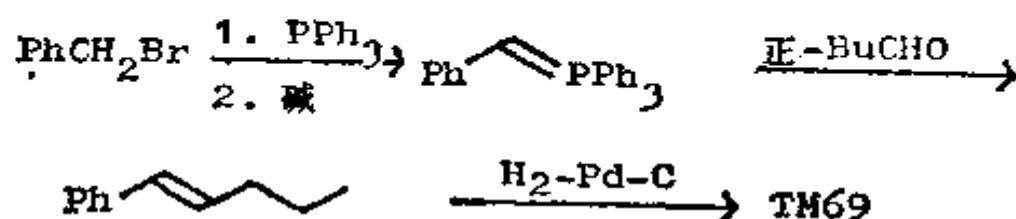
认可的片段。那么如何制取 TM69 呢?



70. 分析: 有许多答案。其中之一是使双键尽量靠近苯环:



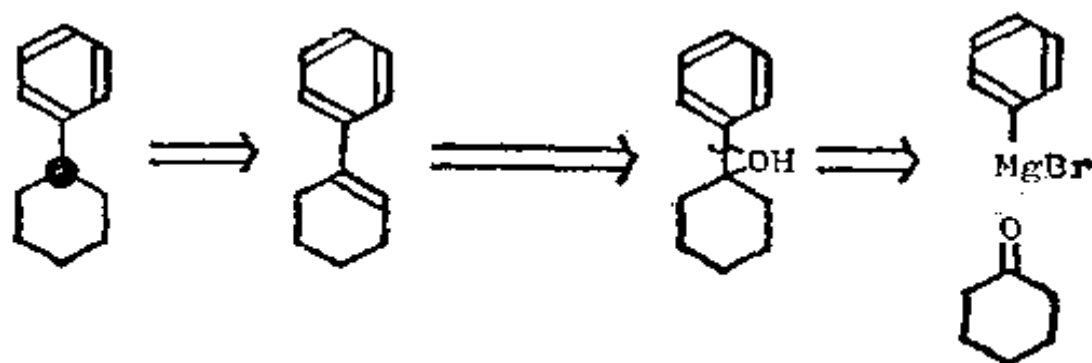
合成:



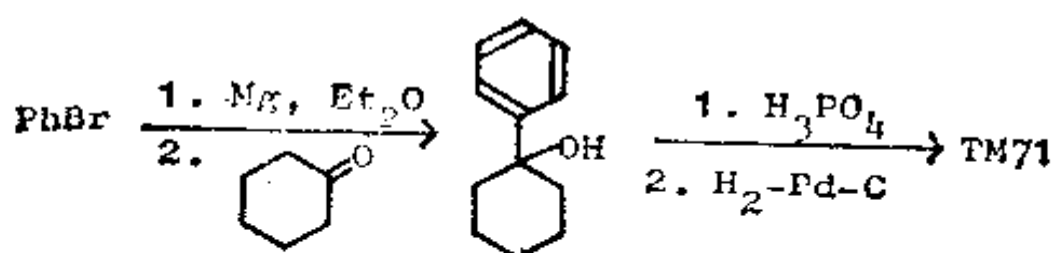
71. 有时, 特别在框格 69 中采用 b 切断时, 我们可以使用一个指导原则, 那就是将羟基放在分子中的分支点上, 如果已知该处的切断是容易的话。试一试下列化合物:



72. 分析: 用分支点 • 作为指南:

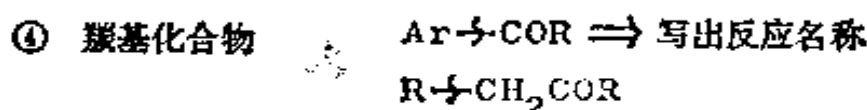
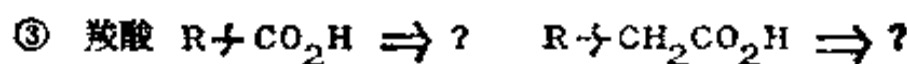
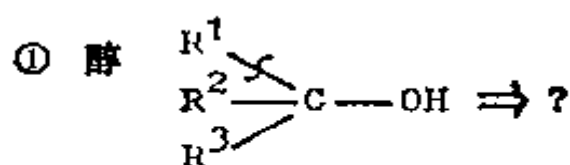


合成:

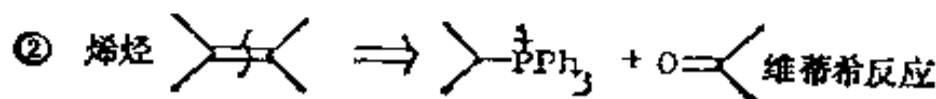
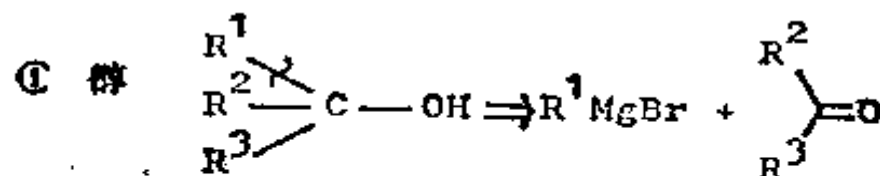


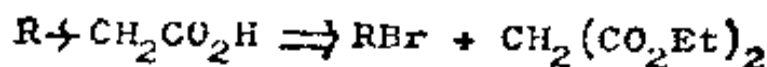
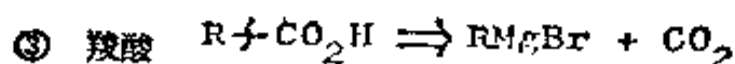
(八) 小结和复习

73. 虽然已分析了许多化合物的合成, 也考虑了许多反应机理, 但我们收集的仅是少数重要的一基团切断。你能详尽地填充下列的切断吗?

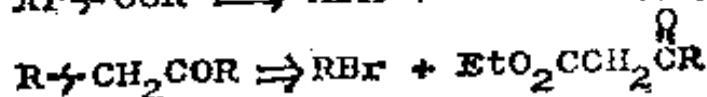
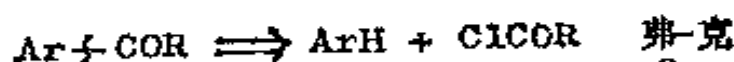


74.





④ 羰基化合物



75. 我们有三、四条途径来识别一个好的切断, 试将这些途径列成表。

76.

① 合适的反应机理。

② 最大可能的简化。

③ 给出认可的原料。

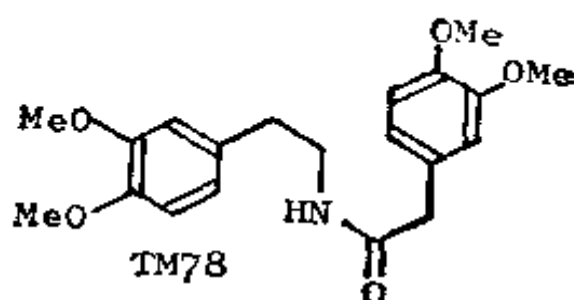
(你或许也已提到使用分支点作为指南了)

77. 你眼下可着手做一件有益的事, 那就是绘一张由你自己设计, 供你自用的图表, 它显示各类化合物之间所有有用的合成联络线。以后作为对它的补充, 再做一张单官能团之间的相互关系的丰富多采、精心设计的图表, 这将是一份良好的参考资料。

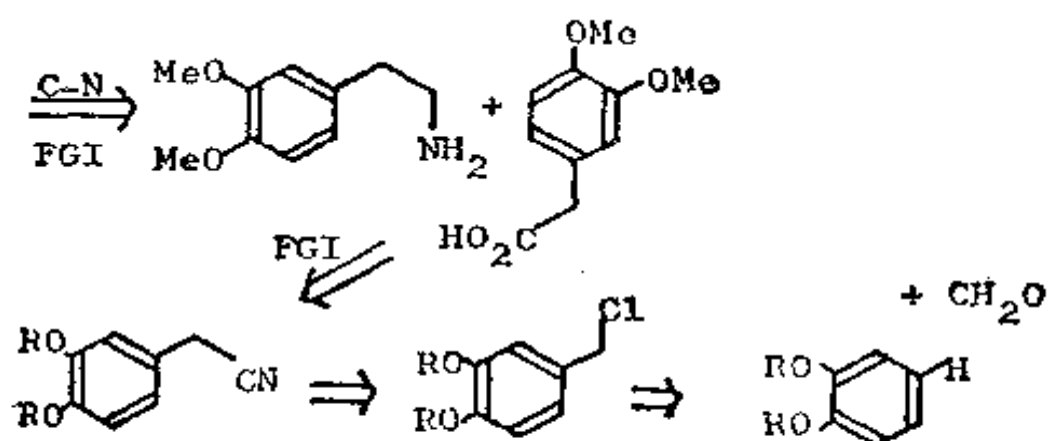
(九) 复 习 题

78. 复习题 4: 以下这个化合物(TM78)是生物碱合成中

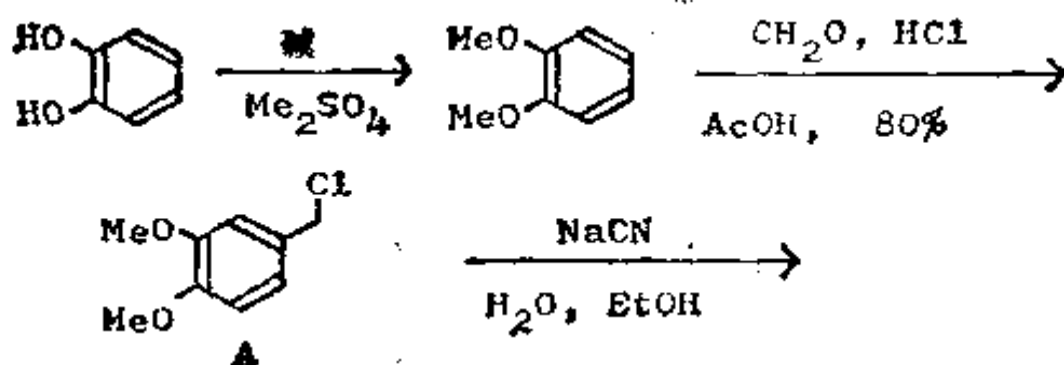
的一个重要中间体；用 POCl_3 处理时生成罂粟碱。你如何从简单的原料来制取 TM78？

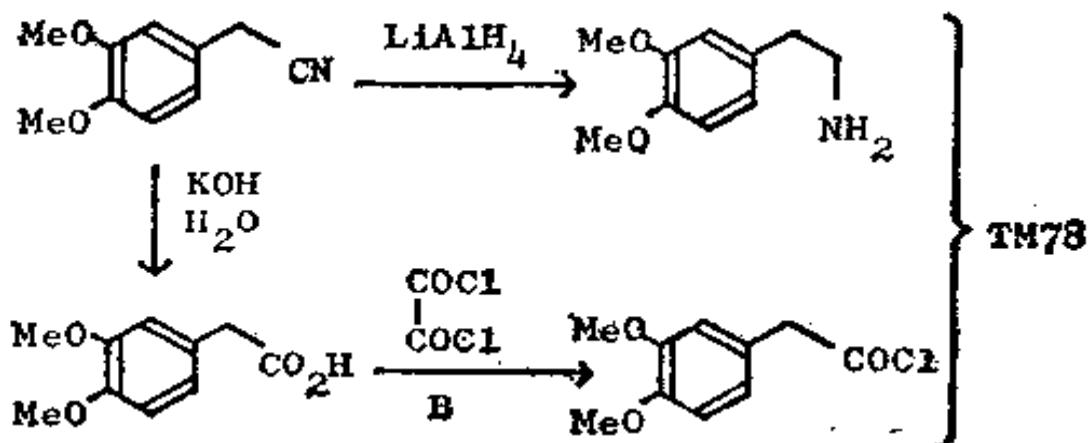


79. 分析: 有四个醚基, 它们都处于分子边缘而且易于制取。关键官能团是酰胺, 所以我们必须首先切断该酰胺的 C—N 键。酸和胺都可以从同一个腈制得。



合成: 从容易得到的儿茶酚开始:

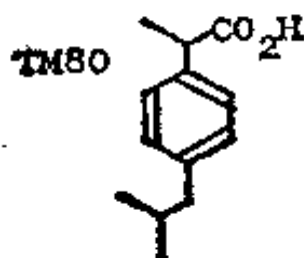




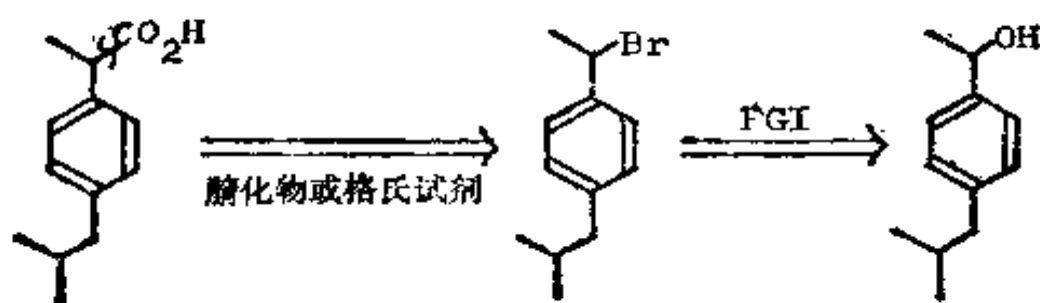
产生 A 的反应是“氯甲基化反应”，后者是加 CH_2OH 等价物于芳香环的一个可靠方法。你可能对于使用试剂 B 来制取酰氯感到意外，B 是草酰氯，当希望得到纯粹的酰氯时常需使用它，因为别的副产物是气体(是什么?)。

那个腈化物在一篇专利 (Chem. Abs., 1955, 15963) 中有所叙述；最后几步是由剑桥的巴特斯比 (Battersby) 的研究小组完成的。氯甲基化反应在特德，卷 2, 213 页和诺曼, 372—373 页中有所叙述。

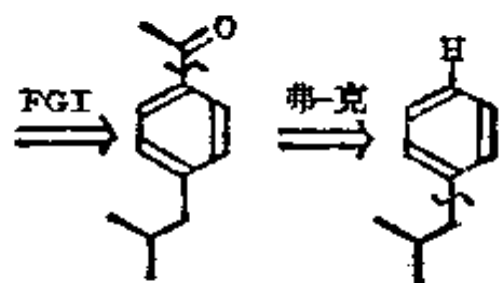
80. 复习题 6: “布魯芬”(Brufen) (TM80) 是一种抗风湿病化合物，也是英国十大药物之一。如何制备它呢？



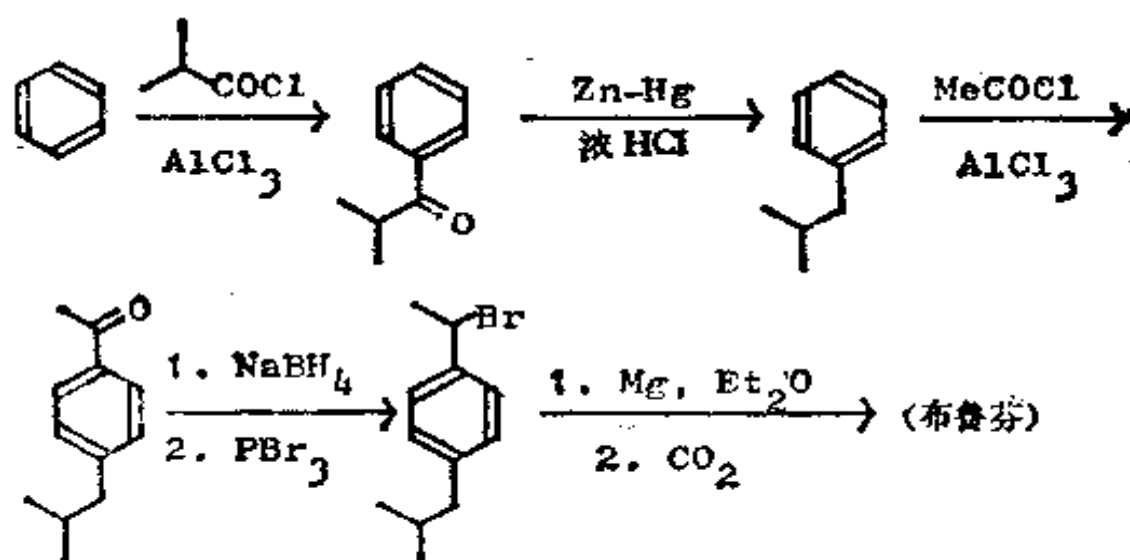
81. 分析：羧基是唯一的官能团，所以我们可由此着手：



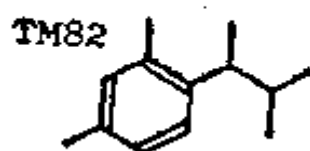
这样，我们推导出一个苯醇，所以我们宁可用弗里德尔-克拉夫茨反应而不用格利雅反应：对此，我们要再次使用弗里德尔-克拉夫茨反应，但必须用酰化反应而不用烷基化，否则将得到重排产物。



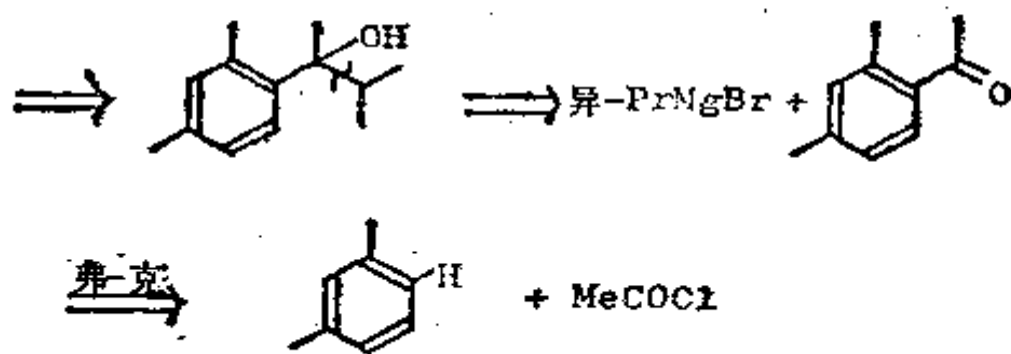
合成：这是一种可能的方法——我们实际上不知道它是怎样被合成的。



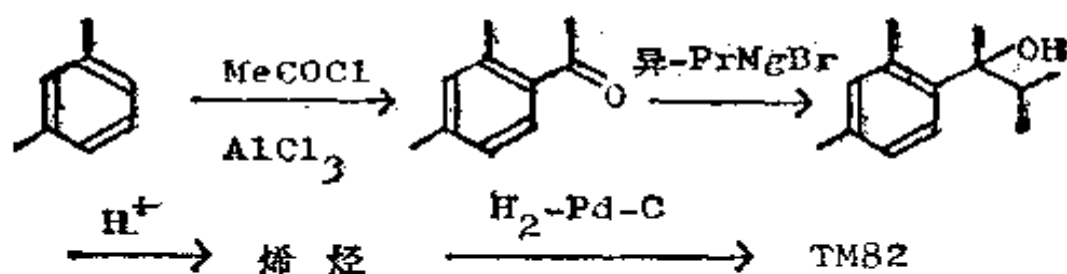
82. 复习 6: 研究弗里德尔-克拉夫茨可逆反应的可能性的某些化学家, 曾需要得到一个活性芳香环连接在有支链的烷基链上的化合物, 他们选中 TM82 进行合成。你如何制取它?



83. 分析: 若用最大的侧链中的分支点为指南, 我们就可以放入一个羟基(如在框格 72 中一样)。



合成: 要注意, 对弗里德尔-克拉夫茨反应来说, 只有一个活泼位置可起反应, 即两个甲基的邻、对位, 而不是两个甲基之间的那个位置(由于位阻原因)。



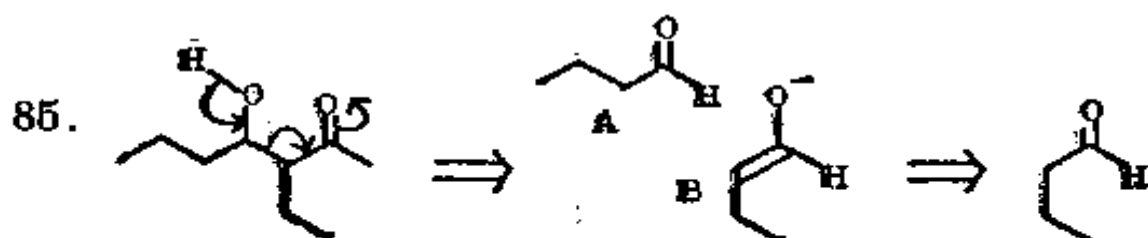
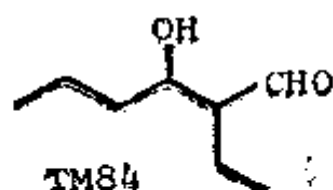
这便是从事研究 TM82 化学的化学家所采用的基本方法(J. Org. Chem., 1942, 7, 6)。

三、二基团切断

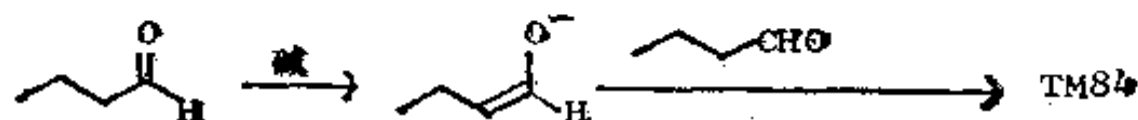
(一) 1, 3-位氧化了的碳架

(a) β -羟基羰基化合物

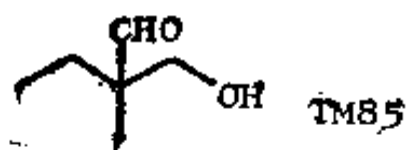
84. 当一个分子含有两个官能团时, 最好的切断是同时利用此两个基团。因此, 假如你把 TM84 看作一个醇, 并且用羰基来指导你进行切断的话, 你会得到什么呢?



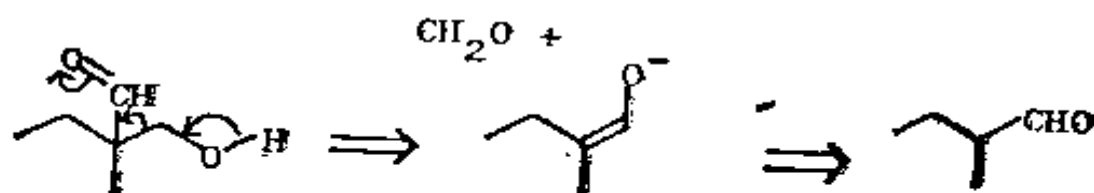
负离子 B 恰好是羰基化合物 A 的烯醇负离子。因此, 在这个反应中, 不需要用格利雅试剂或其他任何合成等价物, 负离子 B 本身就可以充当中间体, 所以, 我们只需简单地用弱碱来处理醛就行了。



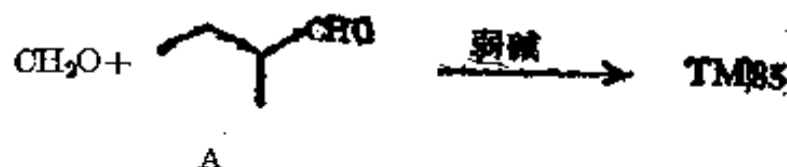
那么, 你如何制备 TM85 呢?



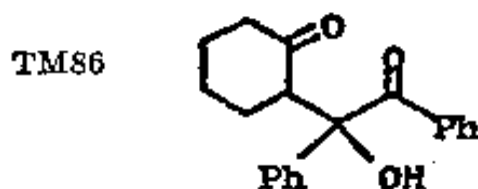
86. 分析:



合成:

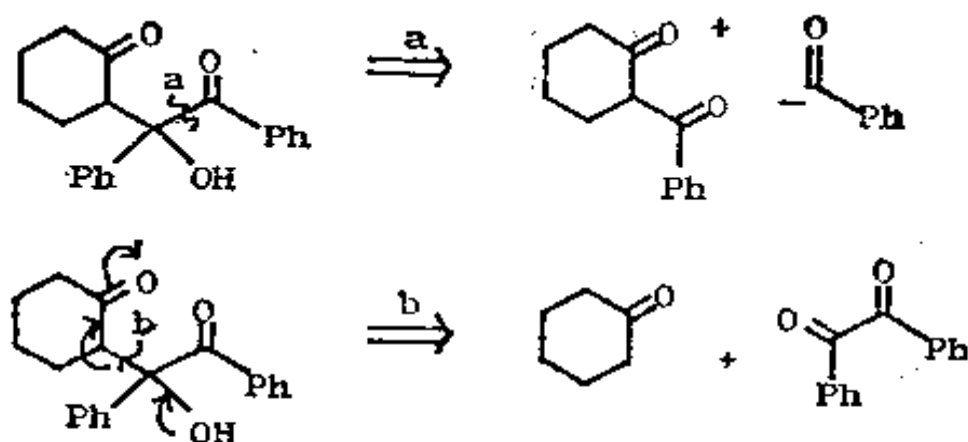


你可能对醛 A 为什么不是自身作用而是与甲醛作用感到奇怪, 其实这正是羰基缩合反应中控制的一个方面, 在《The Carbonyl Programme》一书的框格 217—315 中, 对这方面已有详尽的论述, 在这里, 只有醛 A 才能发生烯醇化, 但甲醛则是比较亲电性的。现在来试一试这个习题: 你如何合成 TM86?

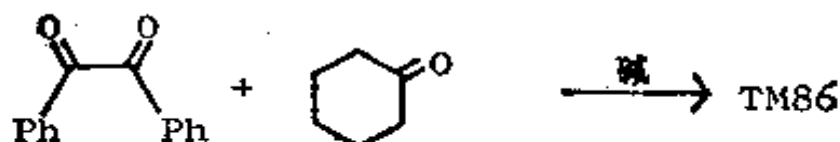


87. 分析: 你也许对切断键 a 感兴趣, 但是这将会给出一个未知的、而且可能是很不稳定的 $\text{PhC}=\text{O}^-$ 合成子。较好的切

断是键 b, 它给出两个羰基化合物:

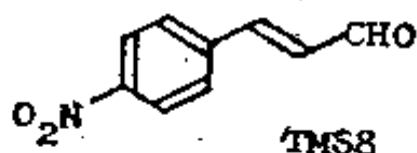


合成: 只有环己酮能发生烯醇化, 而 α -二酮则比较亲电性的, 因此, 毋需加以控制:

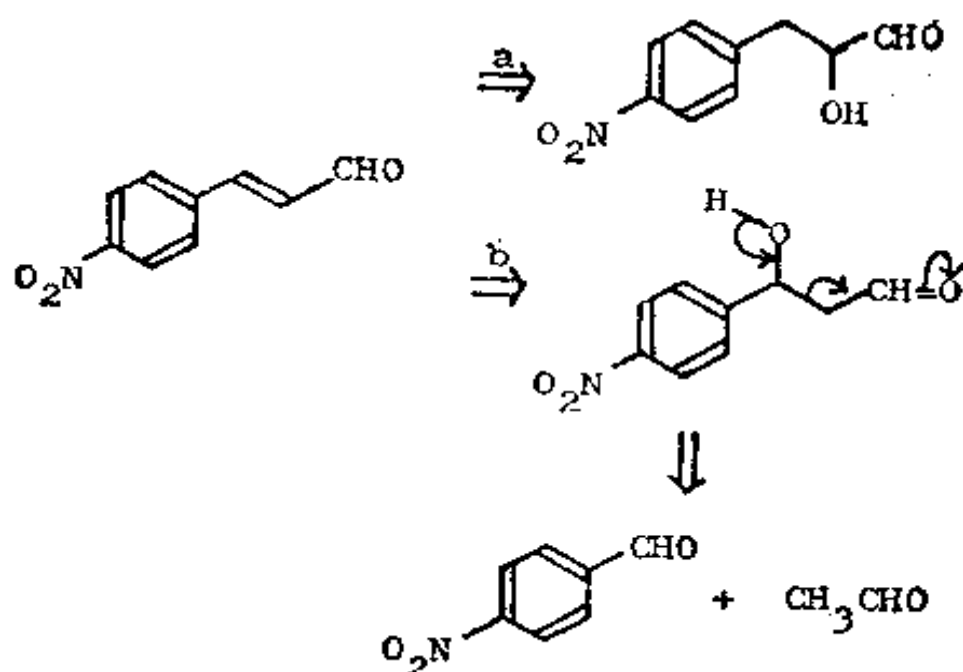


(b) α, β -不饱和羰基化合物

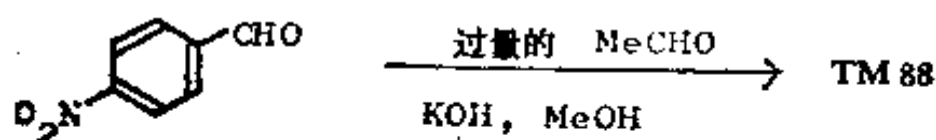
88. 应用于分析烯烃合成的方法之一, 是通过官能团互换使烯变为醇, 把两个可用来制取 TM88 的醇都写出来, 你看哪个好?



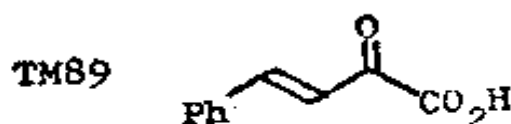
89. 分析: 官能团互换 b 所给出的醇的切断是很容易的:



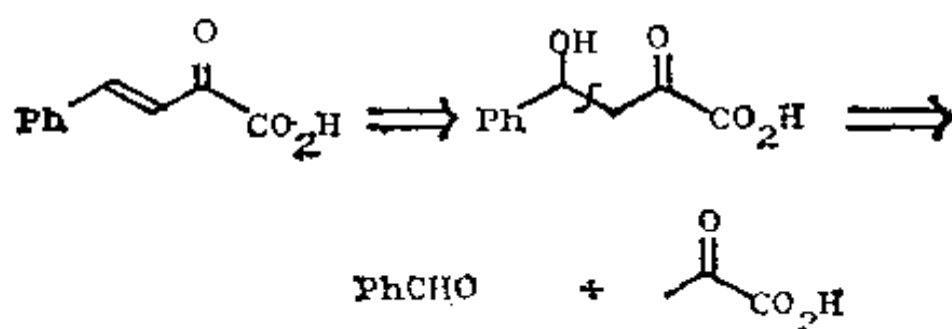
合成: 本合成要使用比产生 β -羟基羰基化合物较为剧烈的反应条件(实际上在 Bull. Chem. Soc. Japan, 1952, **25**, 54; Chem. Abs., 1954, **48**, 5143 已有论述), 你可以在乙酸中用 HCl 处理 β -羟基化合物, 或者在碱介质中进行缩合反应:



只有乙醛能烯醇化, 但是这两个醛的亲电性大致相等, 为补偿乙醛的自相缩合, 我们使用过量的乙醛。TM 89 怎么样呢?

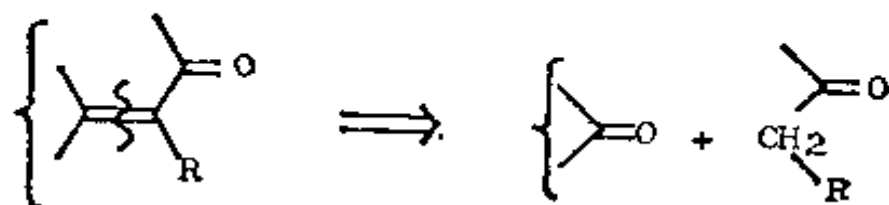


90. 分析: 按同样方法:

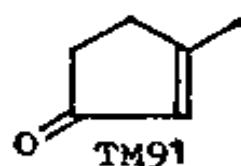


合成：毋需控制，因为只有酮酸能发生烯醇化，而且醛是比较亲电性的。室温下，将两种原料在甲醇和氢氧化钾溶液中混合时，便以 80% 的产率得到 TM 89 (Helv. Chim. Acta, 1931, **14**, 783)。

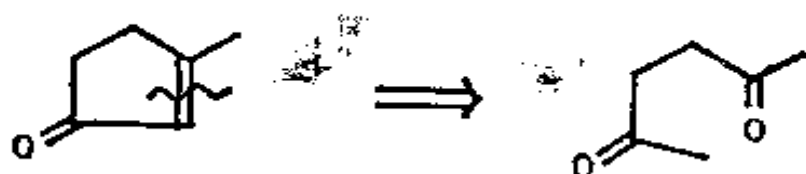
91. 这样，我们可以对任何一个 α, β -不饱和羰基化合物沿着双键进行切断，在一端写上 CH_2 ，另一端写上 $\text{C}=\text{O}$ 。



这一个怎么样？

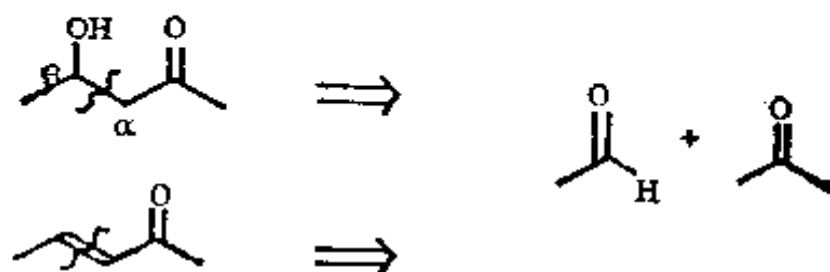


92. 我希望你不会被这个环的存在而止步不前。



我们将在以后看到这个原料是怎样被合成出来的。

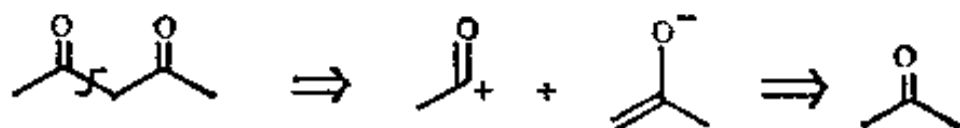
93. 现在来总结一下这些两基团切断, 在如下的任何一种结构中, 可以把 α , β 键切断:



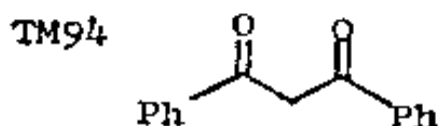
在温和的反应条件下(通常是碱)产生醇, 在较剧烈的反应条件下(酸或碱)则产生烯酮。

(c) 1, 3-二羰基化合物

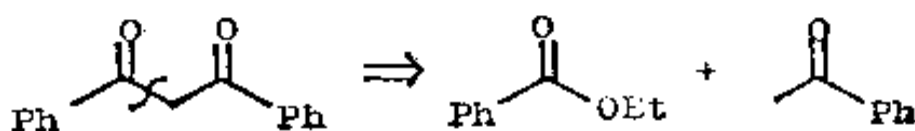
94. 切断同样的键可以得出一个合成 1, 3-二羰基化合物的方法:



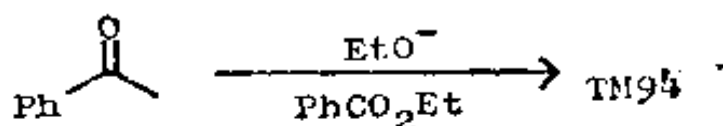
合成子 RCO^+ 的试剂将是 RCOX , 其中 X 是离去基团, 例如 OEt 。按此, 你将如何制取 TM 94 呢?



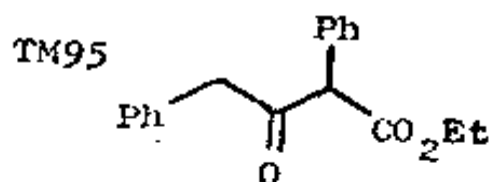
95. 分析:



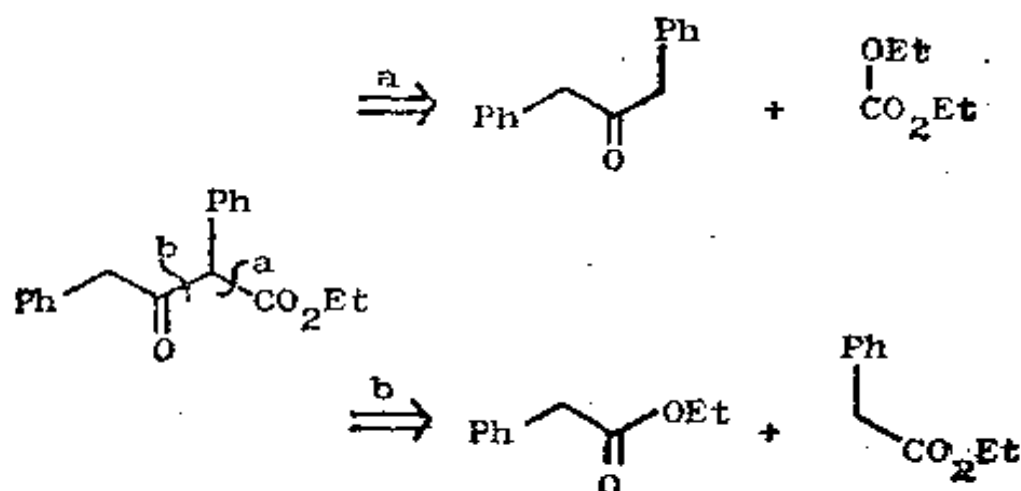
合成:



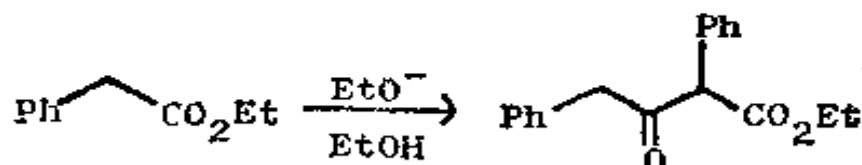
那么, TM95 怎么样呢?



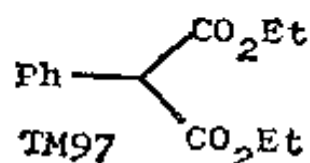
96. 你可在 a 或 b 键间进行选择:



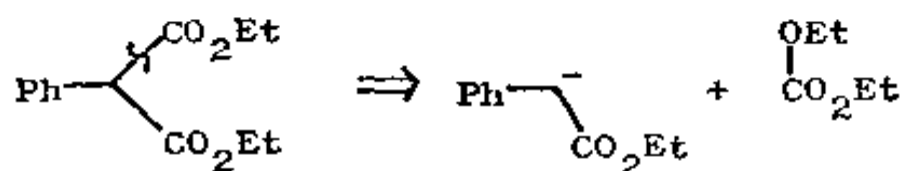
b 具有比较简化的优点。它还有一个我们以前(框格 85)使用过的优点,那就是对称性,两种原料实际上是同一种分子。所以该合成是个克莱森(Claisen)酯缩合反应。



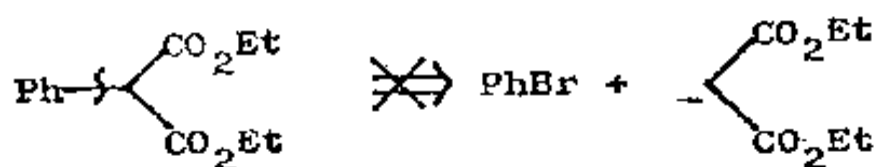
97. 如果我们希望以 CO_2Et 基团的形式加入控制单元的话, 那么另一个切断(在框格 96 中的 a)是非常重要的。你将如何制取 TM97?



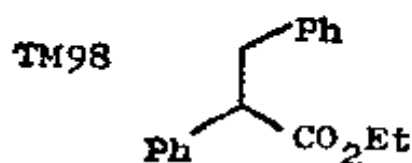
98. 简单的切断:



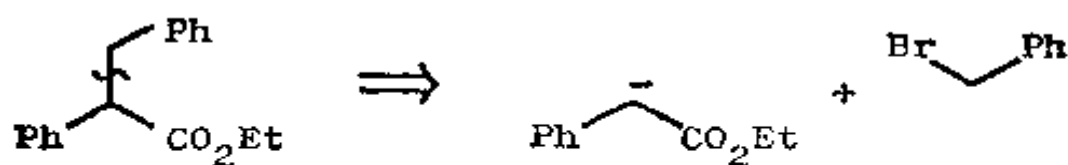
化合物 $\text{CO}(\text{OEt})_2$ 是碳酸二乙酯, 是容易得到的。希望你不要上另一种切断的当:



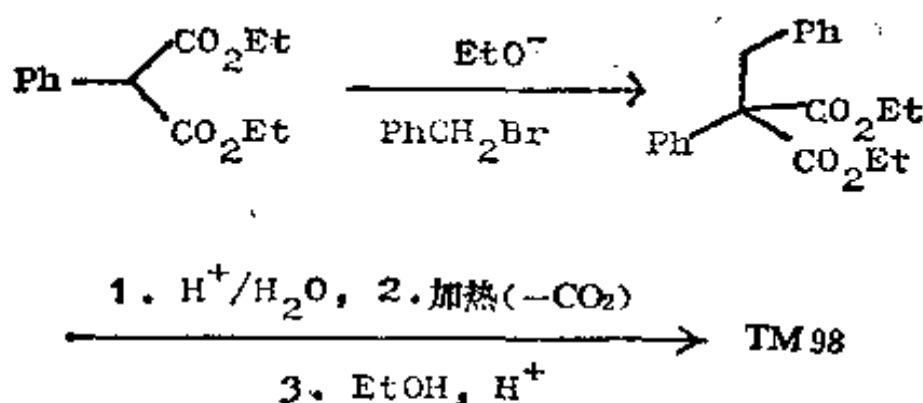
这是因为在芳基卤代物上进行亲核取代反应需要特殊的条件(参见特德, 卷 2, 157 页或者诺曼, 401 页)。你可能从框格 57—58 中回想起 TM97 是 $\text{Ph}^-\text{CHCO}_2\text{H}$ 的一个试剂。我们如何用它来制取 TM98 呢?



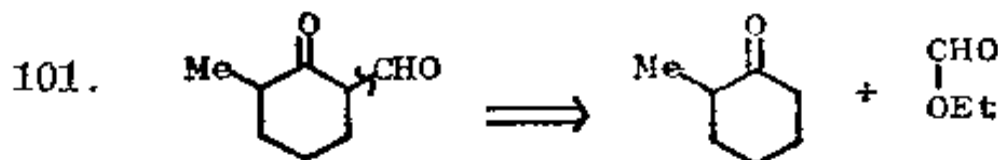
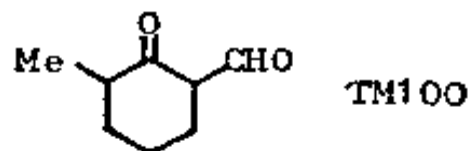
99. 分析:



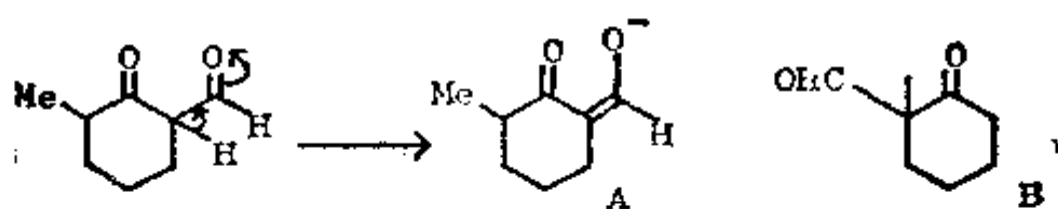
合成:



100. 你将如何制取 TM 100?

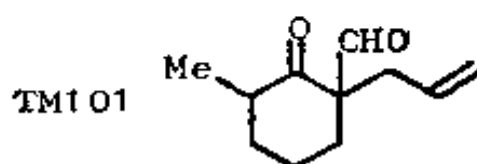


一碳片段是甲酸乙酯。作为一个控制的方法, 下列这个反应是很重要的, 因为反应只发生在羰基的一侧, 就是说, 这个反应是位置有选择性的反应。原因在于这个产物本身可以在碱性反应介质中烯醇化,

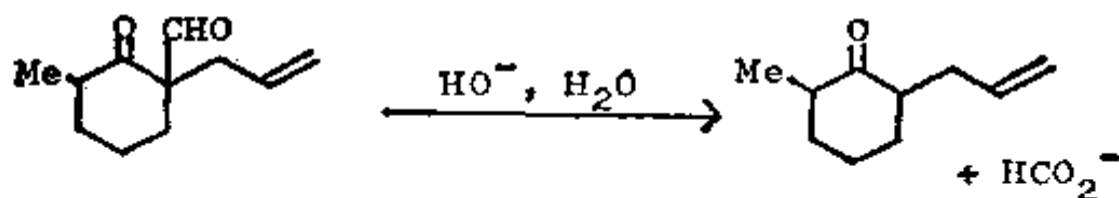


生成离域的稳定烯醇离子 A。它驱使平衡完全趋向产物，而且不会有另一可能的产物 B，因为后者在要害位置上没有氢原子。

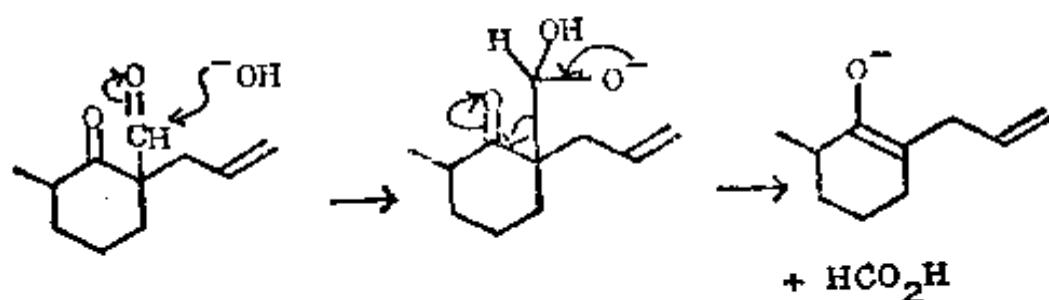
我们如何把这个原理应用于 TM 101 的合成？



只有较稳定的烯醇离子 (101A) 能生成，它可顺利地和烯丙基溴反应。致活基 (CHO) 能够通过碱催化水解除去。反应机理是怎样的？



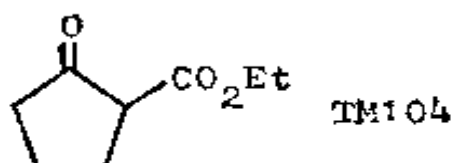
103. HO^- 进攻较活泼的羰基:



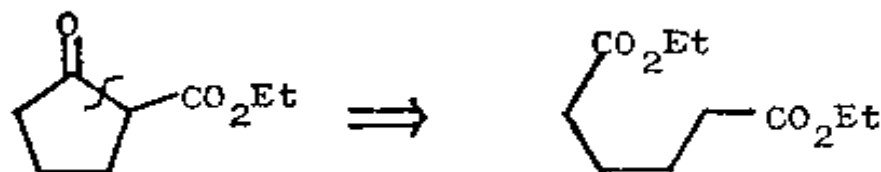
在《The Carbonyl Programme》一书的第五节中有这方面的详细叙述, 在其框格 324 中也有总结。

104. 如果我们希望致活基加入到一个容易得到的酮分子中去, 那么, 在框格 98 和 101 中所用的一碳添加是适用的。然而并非除它以外就没有好的合成手段了!

在以下这个化合物中, 可供选择的切断是什么呢?

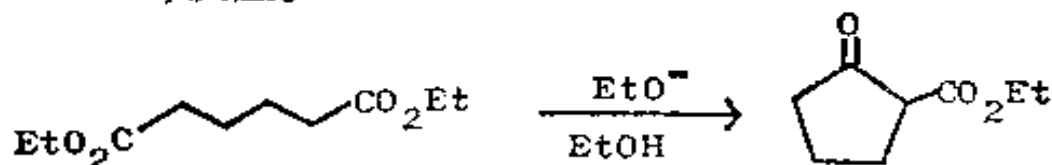


105. 分析:

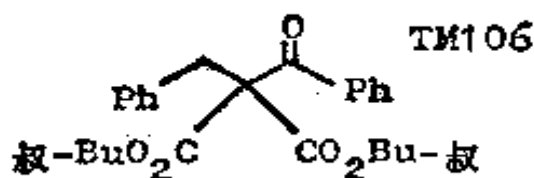


这个原料是对称的, 而且恰好是容易得到的 (见框格 194 等)。

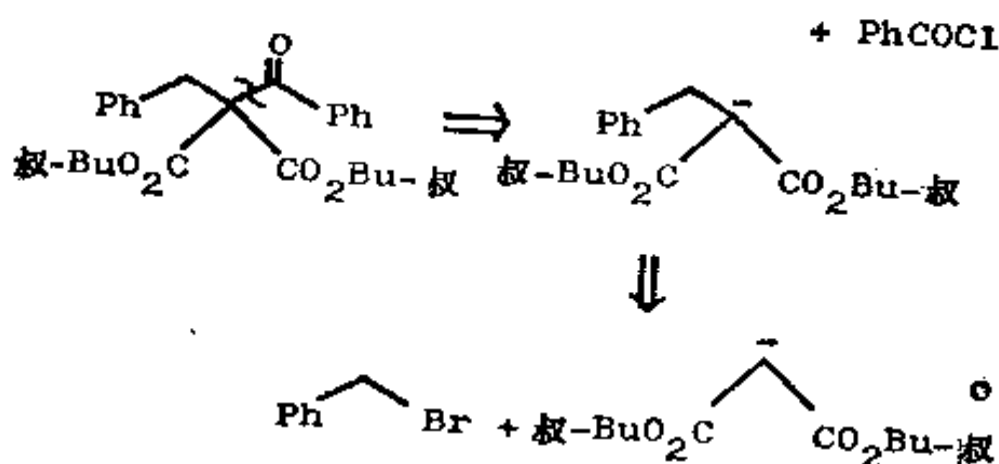
合成: 这种环化作用的克莱森酯缩合反应, 常称为迪克曼 (Dieckmann) 反应。



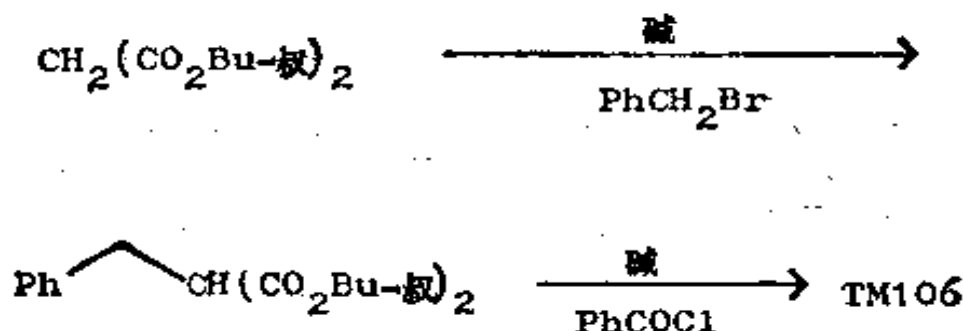
106. 某些可能的负离子片段的相对稳定性有时可用来指导我们进行切断。你将如何制备 TM106?



107. 有一种切断能给出一个对称的、从很易制得的丙二酸酯衍生而来的稳定的负离子。



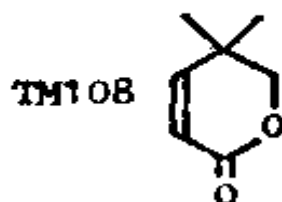
合成:



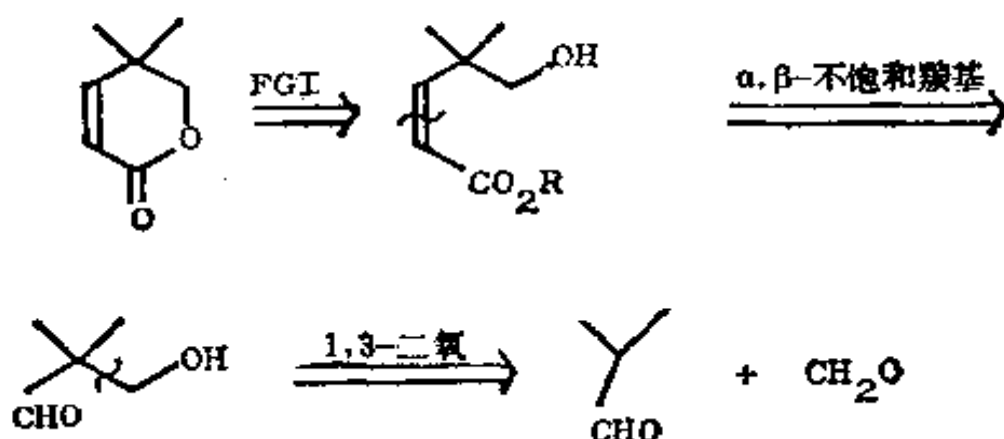
(d) 复习题

108. 复习题 7: α, β -不饱和内酯在合成上是有用的中间

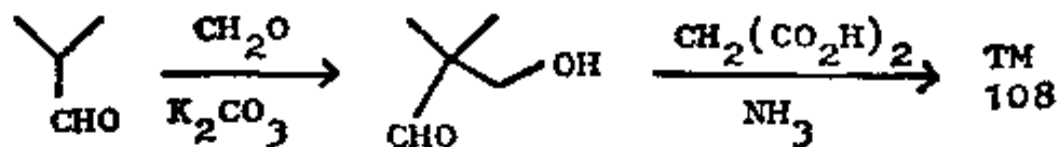
体,因为它们能参加狄尔斯-奥尔德反应,构成具有较复杂官能度的较大分子。你将如何制取这个化合物?



109. 分析: 我们首先必须打开内酯环:



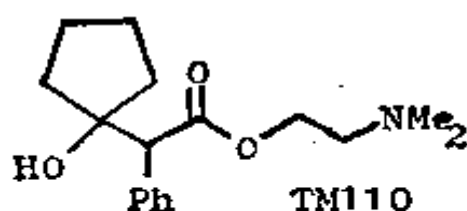
合成: 第一步毋需控制, 两个醛都只有一个可以发生烯醇化的氢原子。如果我们在第二步中使用丙二酸, 那么环化反应和脱羧反应便会同时发生 (Monatshette, 1904, **25**, 13)。



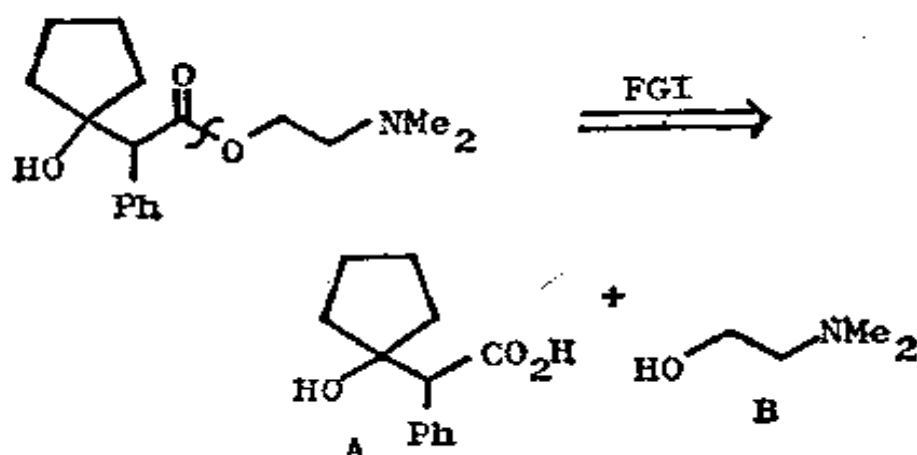
如果你对最后一步的内容细节不了解的话, 可把它作为一个机理问题来解。

110. 复习题 8: 试提出合成扩瞳剂(扩大眼睛的瞳孔)

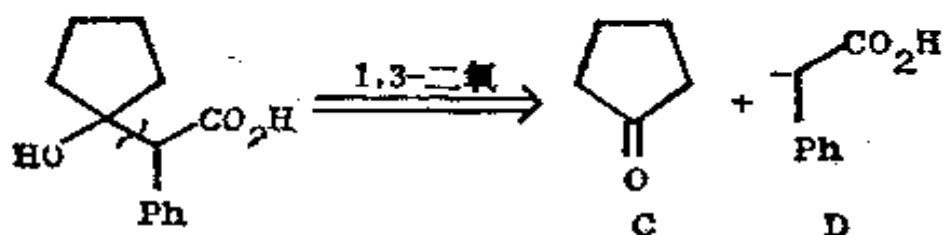
(Cyclopentolate) TM110 的方法。



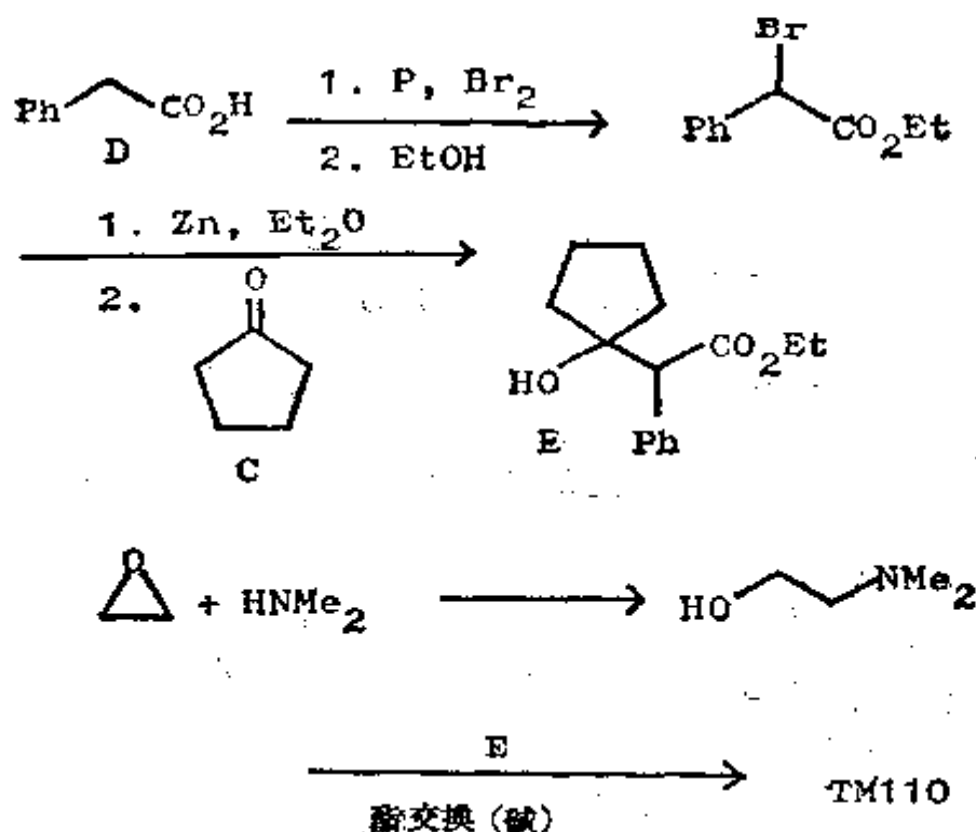
111. 分析: 首先, 我们必须将酯拆成它的组成部分:



醇 B 是一个典型的胺-环氧化物加成物, 酸 A 是一个 1, 3-二氧化了的化合物:



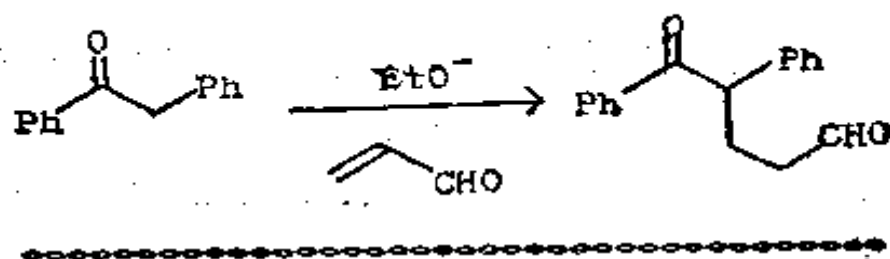
合成: 在缩合反应中需加控制, 因为酮 C 在烯醇化作用和亲电能力上都比酸 D 活泼。看来用雷福马斯基 (Reformatsky) 反应是个好办法。这个商业产品实际上究竟是如何制得的, 我们也不清楚:



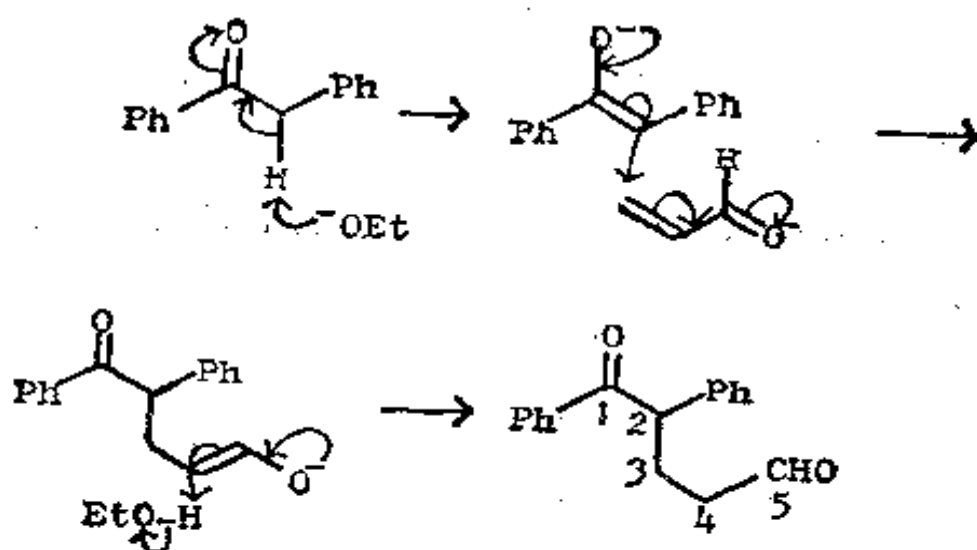
在这些条件下并不存在叔羟基生成酯的危险性。酯交换反应在诺曼, 134—135 页中有所叙述。

(二) 1, 5-二羰基化合物

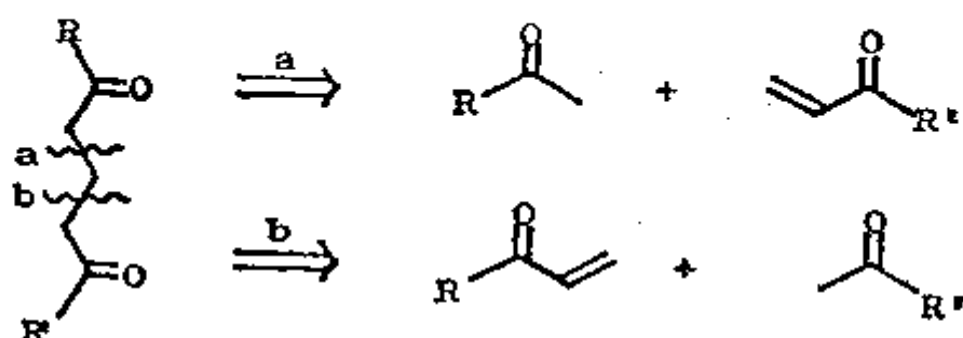
112. 到这一节为止, 我们已用直接进攻羰基的方法使烯醇负离子和另一羰基化合物结合起来。我们可以用 α, β -不饱和羰基化合物作为亲电剂来扩大这个反应的应用范围, 这就是迈克尔反应。你可通过写出如下的迈克尔反应机理来帮助你记忆:



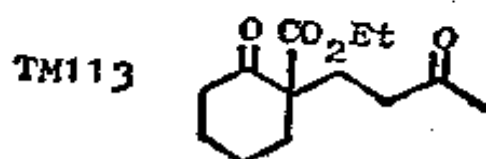
113.



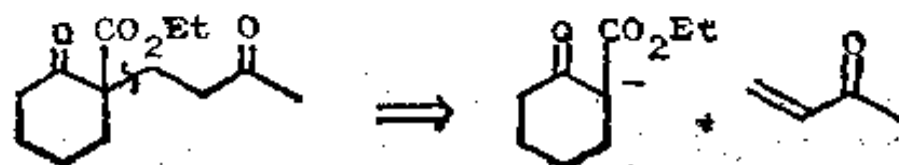
你知道，这个反应所制得的是 1, 5-二羰基化合物，因此我们可以对任何这类化合物中的两个中间键之一进行切断：



有时这种选择是容易的。你将如何制备 TM113?



114. 两种切断中只有一种是可能的：

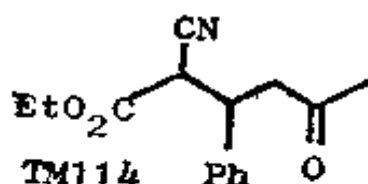


这种切断之所以好, 还因为:

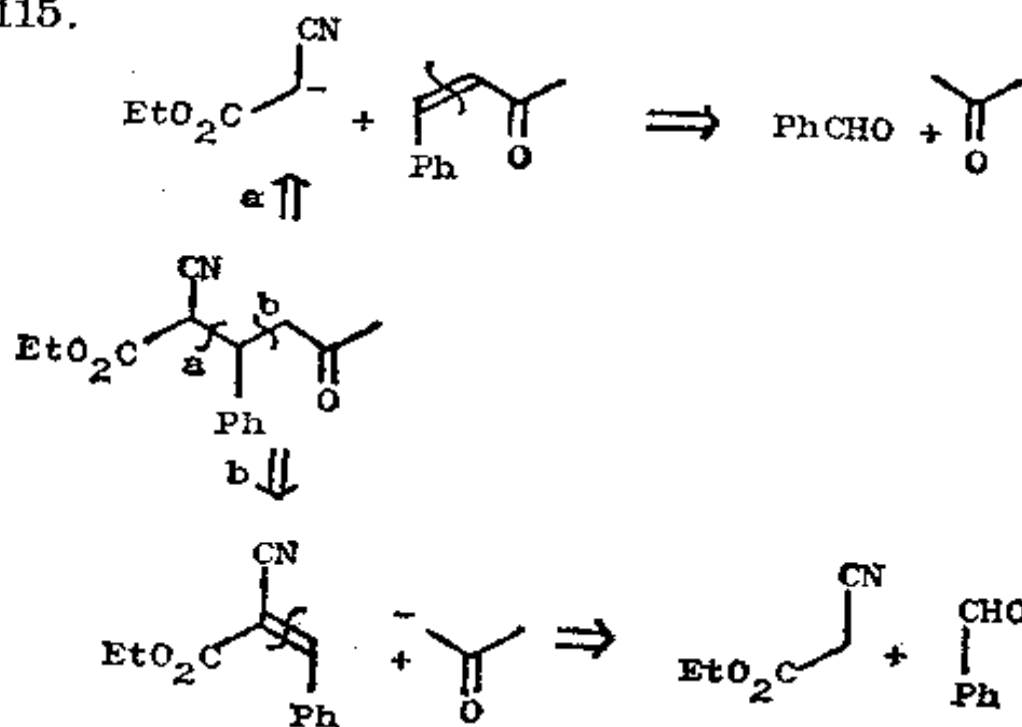
① 它给出一个稳定的负离子。

② 两种原料都可以方便地用框格 97—99 和 104—106 所述的方法来制备。

有时我们必须在两种反应机理上选择合理的切断。TM 114 怎么样?



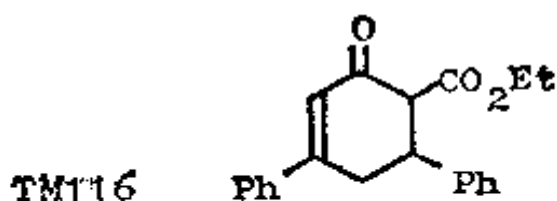
115.



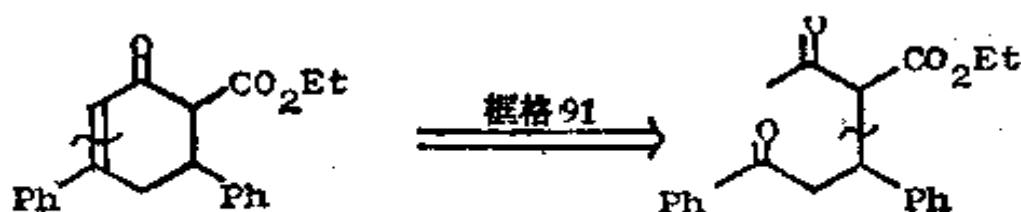
两条路线都是可取的, 而且都返回到相同的三种原料。路线 a 使用稳定负离子的迈克尔反应, 所以更可取。

116. 迈克尔反应在某些较长的合成程序中起十分重要的作用。将 TM 116 作为一个 α, β -不饱和羰基化合物来分析, 并

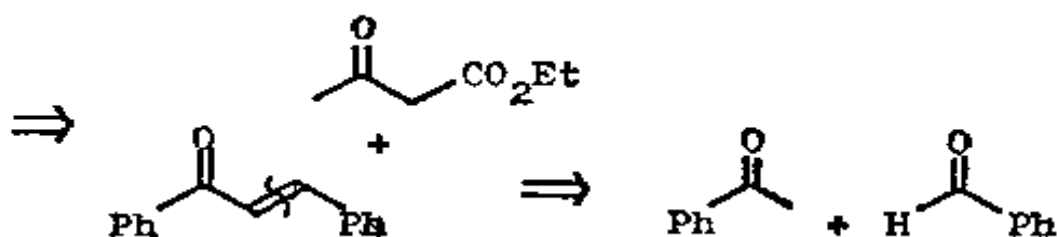
用迈克尔反应继续往下分析。



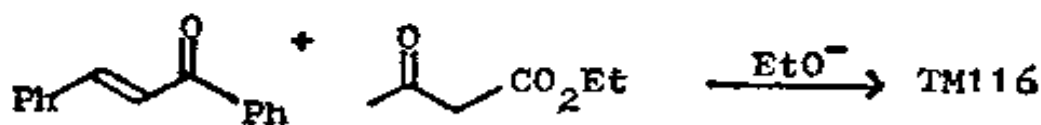
117. 分析:



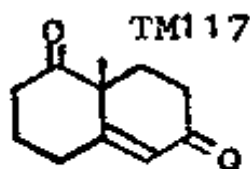
于是我们得到了一个具有好的切断的 1, 5-二羰基化合物:



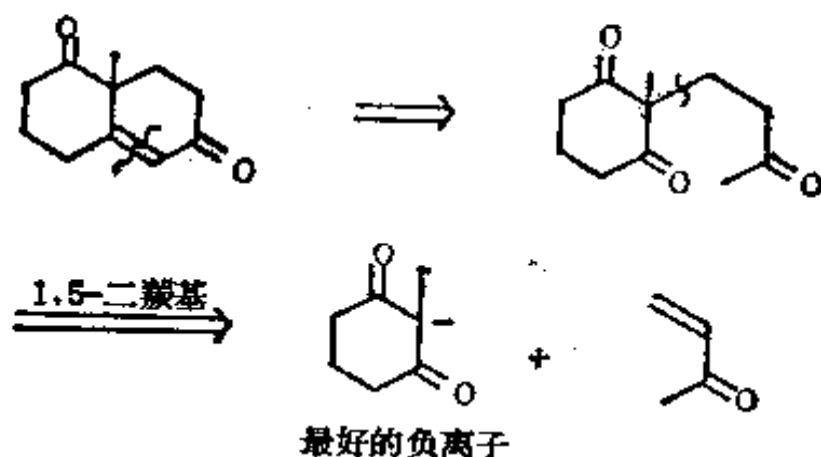
下面的迈克尔反应和环化反应所组成的程序称为鲁宾逊成环反应, 因为它生成一个环。



试用同样方法分析 TM117。

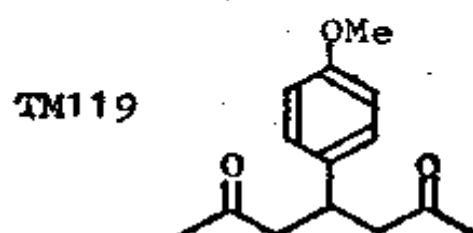


118. 与以前一样, 从 α , β -不饱和酮开始:

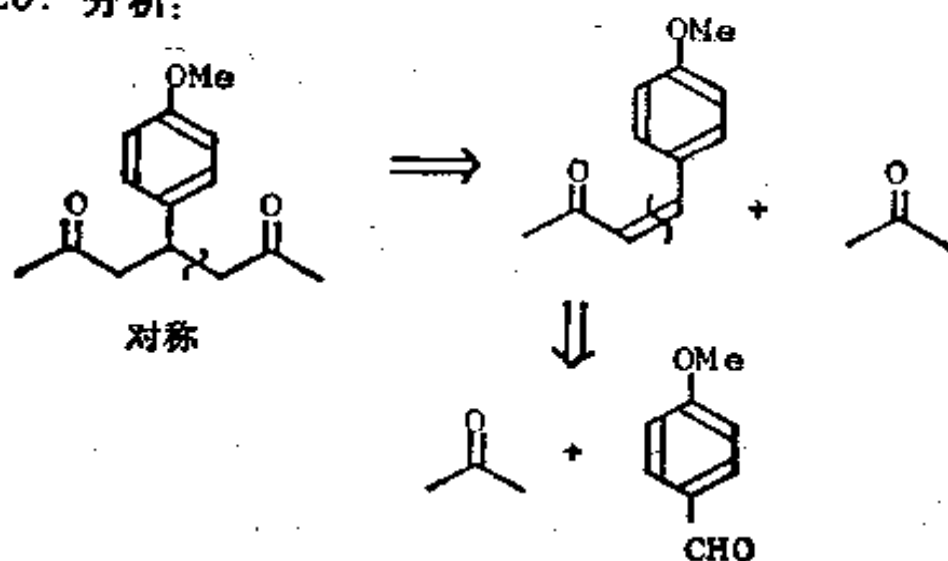


这个合成程序可用一步或两步反应加以实施，而且制成了一个用于甾体合成的重要分子。假如你感兴趣的话，在弗莱明，59、75 和 171 页中可看到进一步的详述。

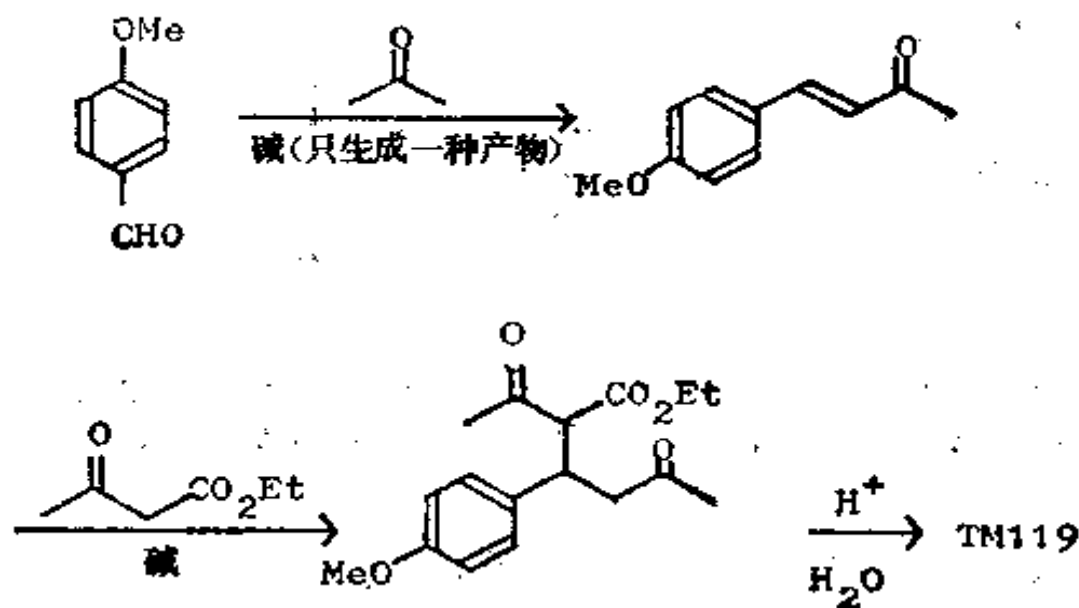
119. 如果我们希望制备一个简单的 1, 5-二酮的话，我们可用一个像 CO_2Et 那样的致活基来控制反应。你将如何制取 TM119?



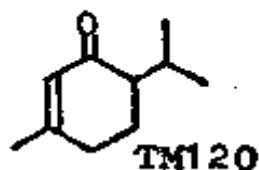
120. 分析:



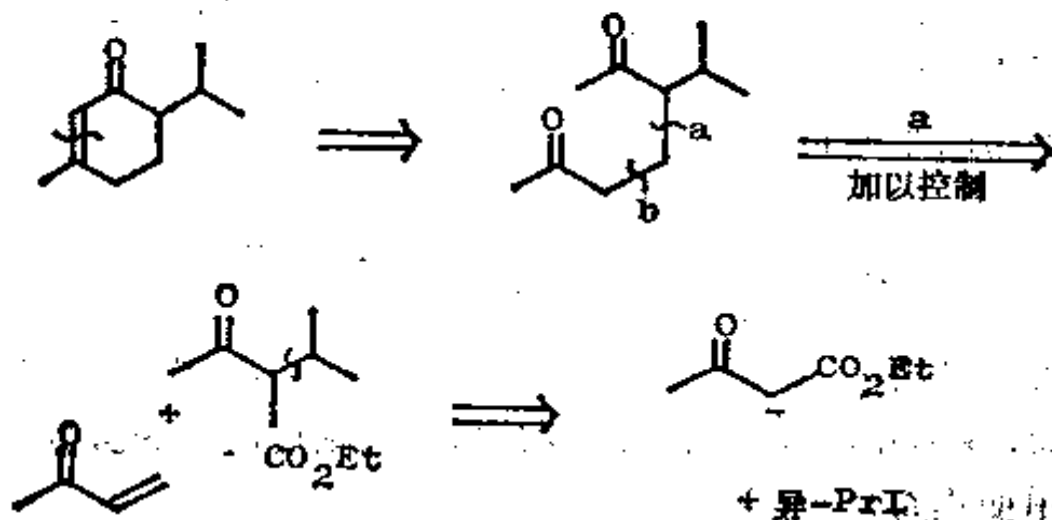
合成：为保证有良好的产率，反应最好是使用一个经过活化的化合物来进行。这样，该合成就成为：



那么，TM120 又怎么样呢？

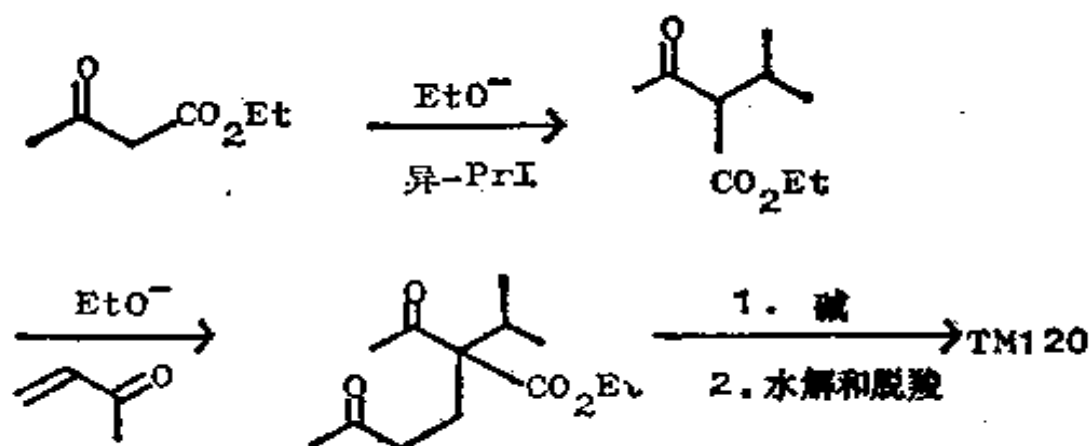


121. 分析：



宁可在 a 而不在 b 选择迈克尔切断，因为我们可以选择在烷基化反应和迈克尔反应中使用 CO_2Et 控制基。

合成：



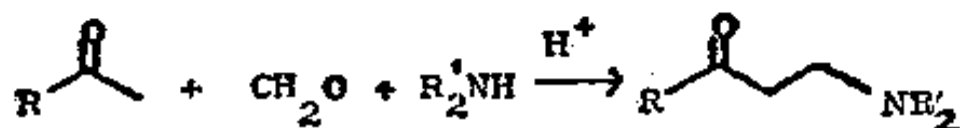
最后的缩合反应本来也可按别的方式进行，但行不通，这可能是由于对另一羰基的进攻受到阻碍。TM120 实际上就是胡椒酮，它是薄荷糖的调味香精成分之一，它曾基本上按此路线被合成 (J. O. S., 1935, 1583; Rec. Trav. Chim., 1964, **83**, 464; Zhur. Obshchei Khim., 1964, **34**, 3092, Chem. Abs., 1964, **61**, 16098)。

(a) 曼里奇反应的应用

122. 有一种特殊情况值得进一步作较详细的讨论。当迈克尔反应需要使用乙烯基酮类 (例如 TM122) 时，它们显然可用通常的切断来制备：

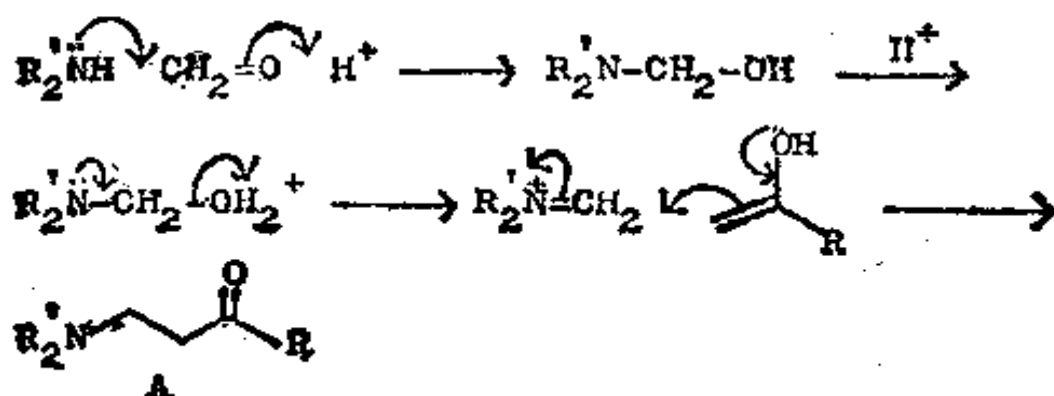


这种切断给出的原料之一是甲醛。对这个十分活泼的甲醛的反应来说，碱催化的反应常常因聚合和其他副反应而导致低产率，故改用曼里奇反应：

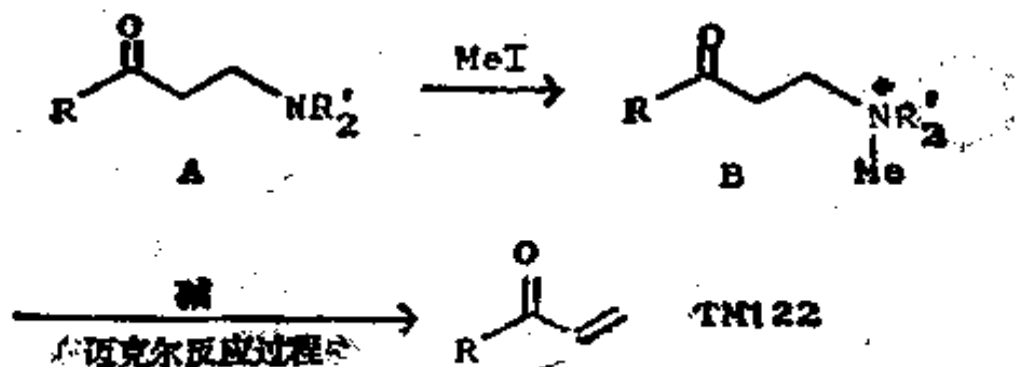


写出该反应的机理。

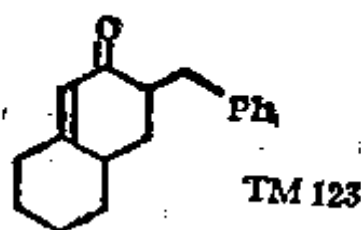
123.



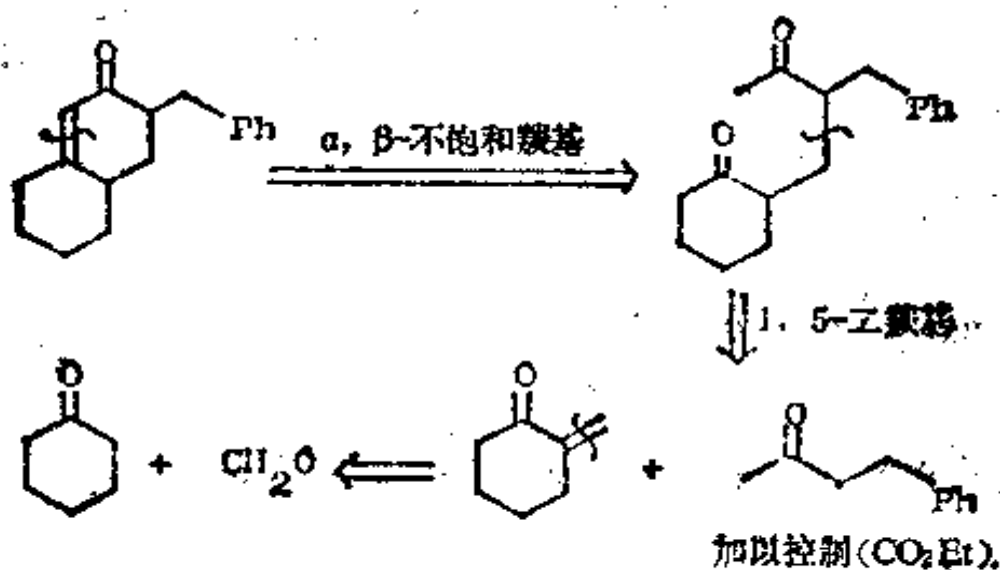
产物(一种“曼里奇碱”A)经烷基化反应后产生一种化合物(B),后者在碱介质中起消除反应,生成所需要的乙烯基酮。此最后一步通常是在迈克尔反应本身的碱介质中进行的,因此活性的乙烯基酮根本不需要分离。



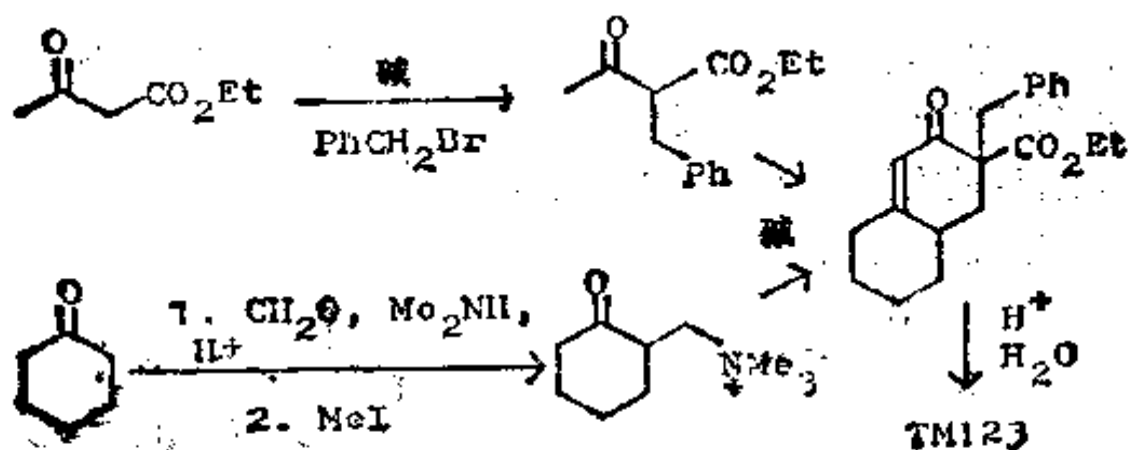
按此,你将如何制取 TM123 呢?



124. 分析:

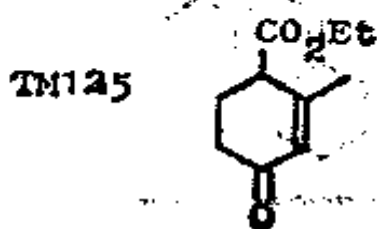


合成: (J. Amer. Chem. Soc., 1954, **76**, 4127):

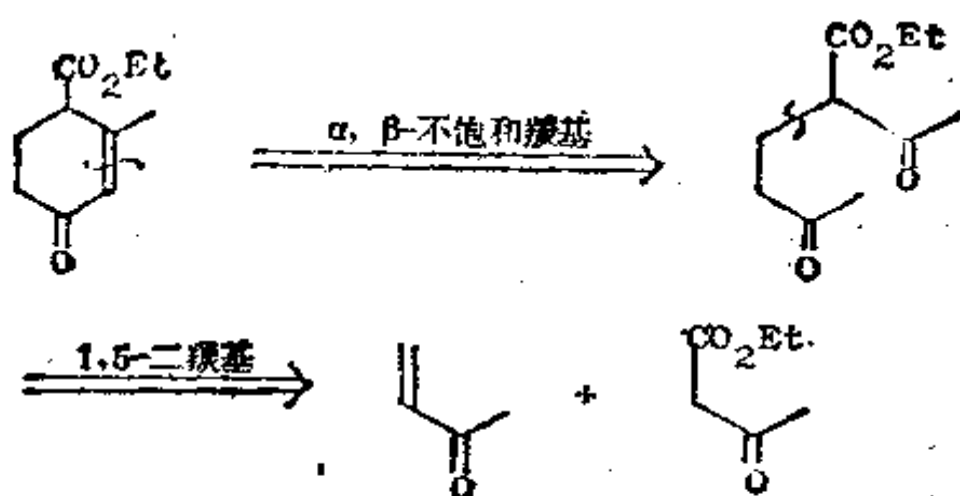


(三) 复 习 题

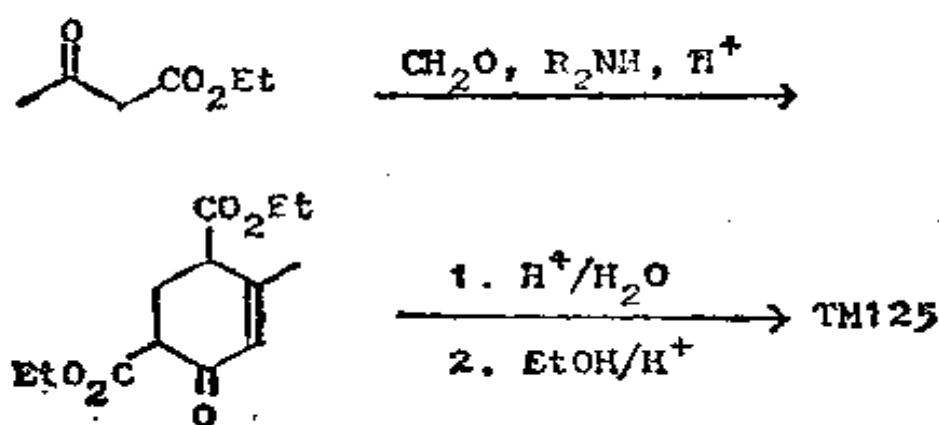
125. 复习题 9: 试提出 TM125 的一种合成法。TM125 是被普遍使用的合成中间体, 叫做哈格曼 (Hagemann) 酯。



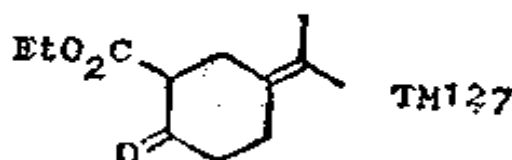
126. 分析:



合成: 虽然我们可按照这些切断逐步加以合成, 但是加一个致活基于丙酮分子会更方便些, 这样原料就是两分子的乙酰乙酸酯和甲醛了。已经证明, 用两步反应而不经曼里奇碱的烷基化可以制得哈格曼酯:



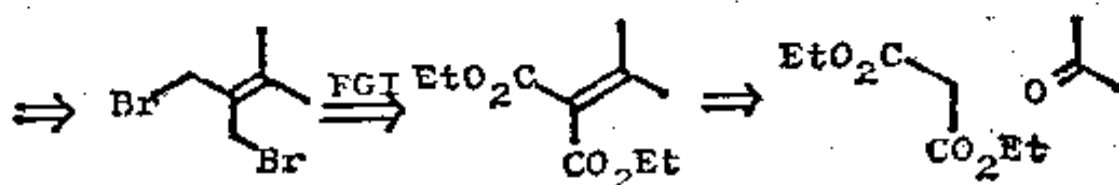
127. 复习题 10: 试提出一种合成 TM127 的方法。



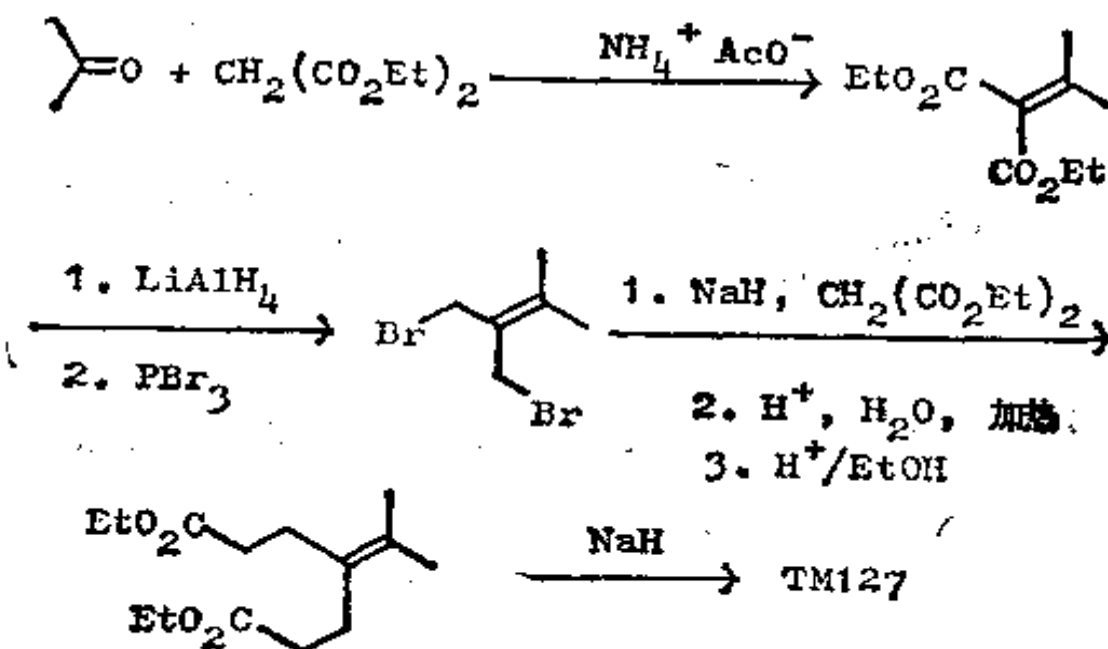
128. 分析: 如果不理会相隔较远的而且是不起作用的双键的话, 我们便可以将它作为一个 1, 3-二氧化的化合物来切断(框格 94—107)。



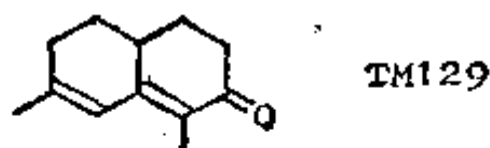
现在, 要注意对称性。在烯丙位处进行双切断可保持对称性, 需要致活作用(框格 57—58 和 101—102)。



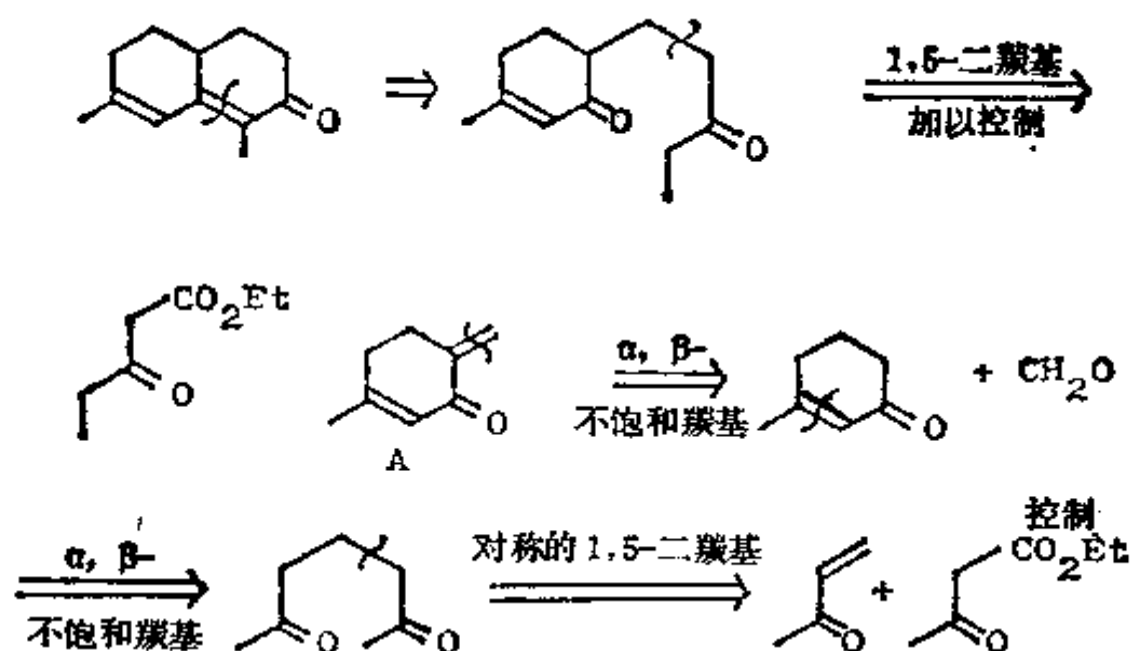
合成: 实际确是这样合成的 (Chem. Comm., 1967, 753; 1969, 26):



129. 复习题 11: 试提出一种合成 TM129 的方法。



130. 分析: 首先作为 α, β -不饱和酮来处理:



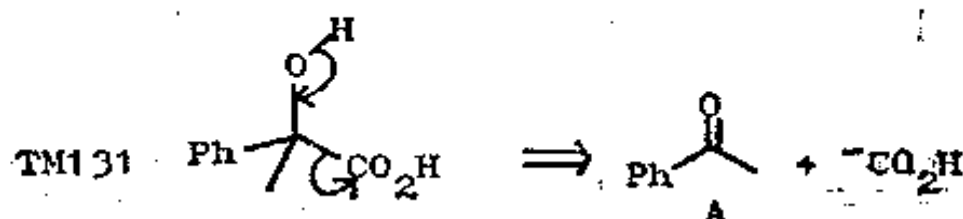
合成: 所有反应都按标准步骤进行。尽管从理论上说, A 上所进行的迈克尔加成反应可能发生在两个双键中的任何一个上, 然而环外无取代的位置比在环中的二取代位置要活泼得多, 因而只发生我们所需要的反应 (Bull. Soc. Chim. France, 1955, 8)。

四、“不合逻辑的”二基团切断

(一) 1, 2-二氧化了的模式

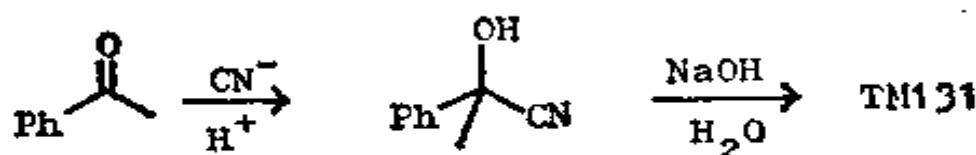
(a) α -羟基羧基化合物

131. 迄今为止，所有的二基团切断都是有合理的合成子，这些合成子都是在适当的位置上借助官能团来稳定的负离子和正离子。但是，这种情况并不是一成不变的。假设我们希望制取羟基酸 TM131，我们可将它作为一个醇来处理：



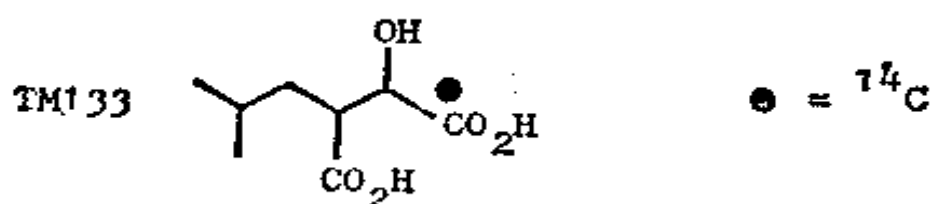
然而我们得到的是明显不合理的合成子 $^-\text{CO}_2\text{H}$ 。实际上，这个合成子是一个普通的试剂——一个简单的一碳负离子，它能加成于酮，和 A 的加成物能方便地转变成 TM131。它是什么呢？

132. 是氰离子！所以这个合成便是：

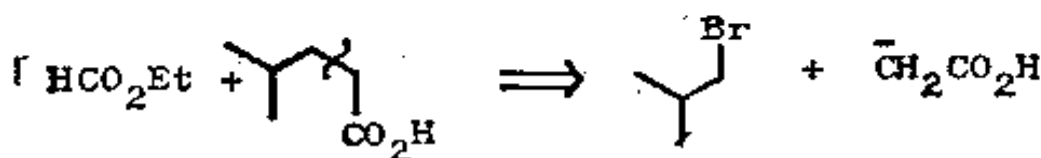
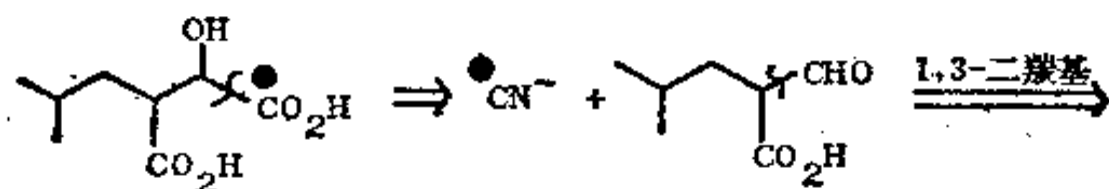


133. 本反应所需要的醛和酮不是常常容易得到的。在一

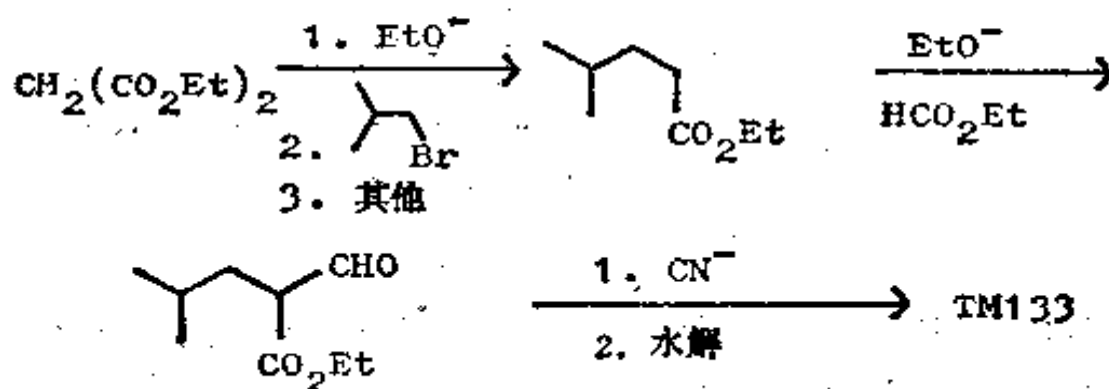
个羧基上用放射性 ^{14}C 标记的 TM133, 是生物化学标记实验所需要的。你将如何制取它呢?



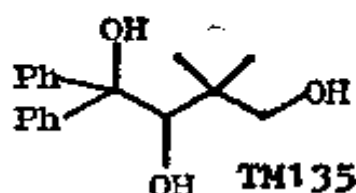
134. 分析: 此 α -羟基酸最好从一个醛和 $^{14}\text{CN}^-$ 来制取, 然后我们仍按 1, 3-二羰基切断进行下去:



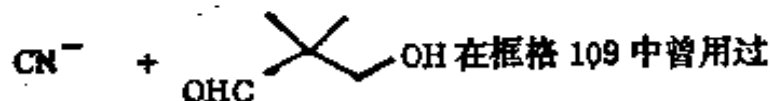
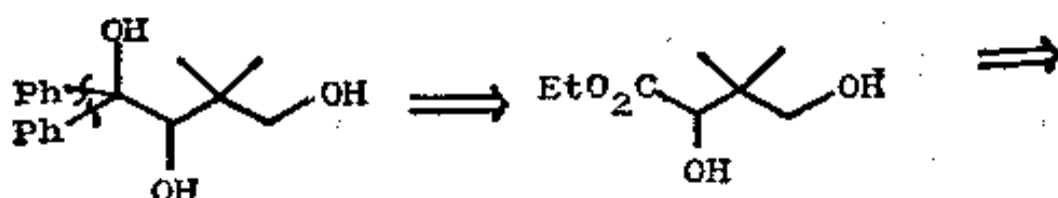
合成: (J. Amer. Chem. Soc., 1976, **98**, 6380; Tetrahedron, 1972, **28**, 1995):



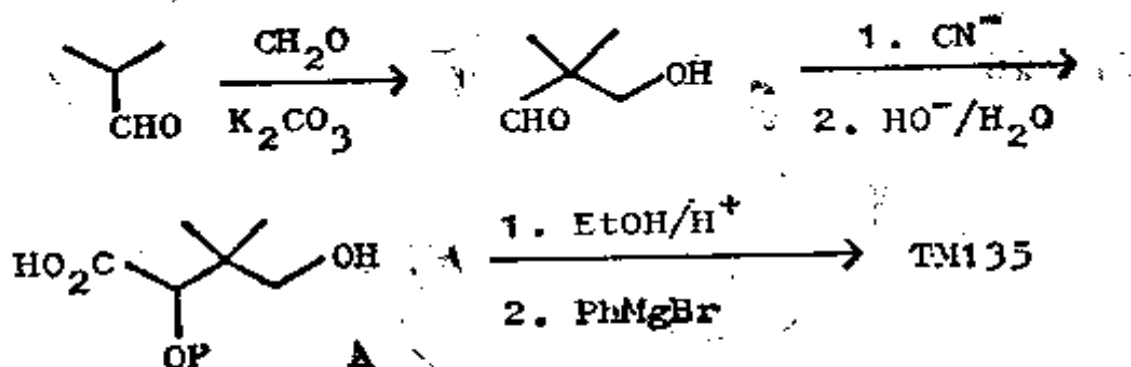
135. 这是一个较为困难的例子, 同样也是基于 α -羟基酸的。在设计 TM135 的合成时, 利用两个苯基作为进行第一次切断:



136. 分析: 利用这个线索, 我们除去两个苯基而给出一个酯:

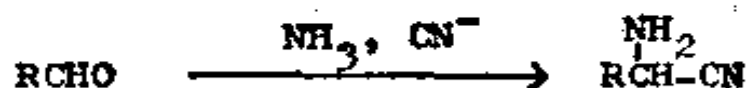


合成:



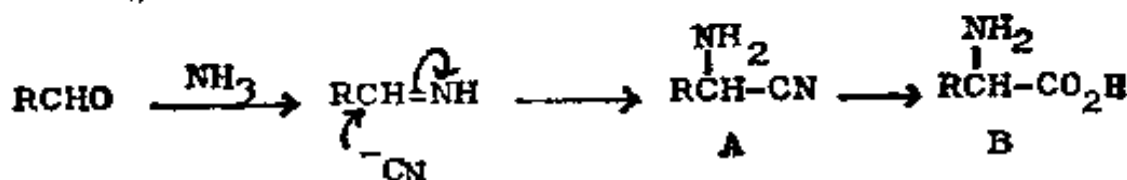
我们可用环缩醛的形式保护 A 中两个羟基, 或者使用四摩尔的 PhMgBr , 但浪费其中的两摩尔。

137. 将这个反应进行精心的改变就可得到一个合成氨基酸的通法。如果在氨存在下, 醛和氰化物进行反应, 产物是一个 α -氨基腈:

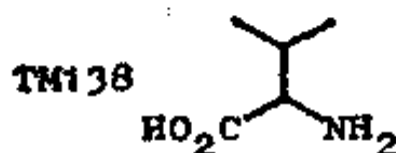


你可知道被氰离子所捕获的是哪个中间体?

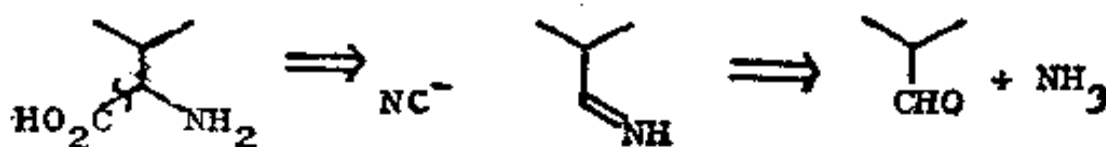
138. 它应是亚胺:



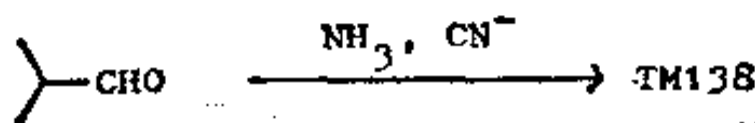
在恰当的反应条件下, 氰化物 A 在反应过程中水解成氨基酸 B。你怎样制取氨基酸缬氨酸(TM 138)呢?



139. 分析:

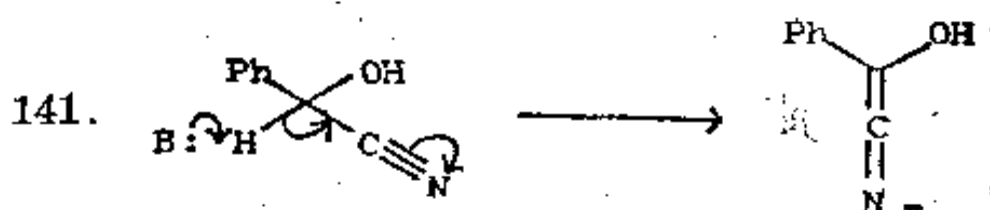
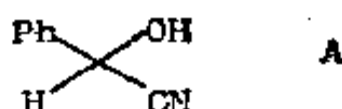


合成

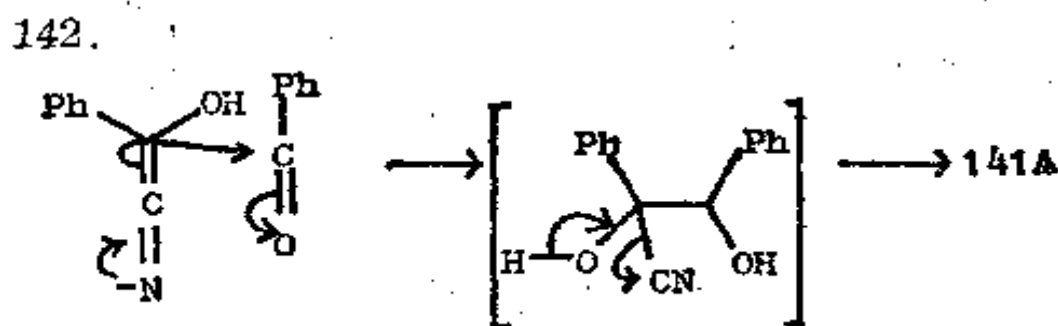
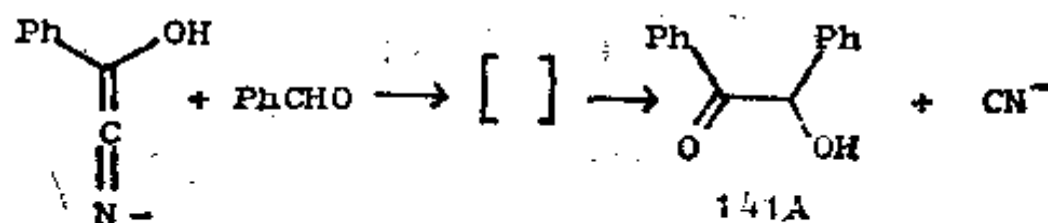


这就是斯特雷克(Strecker)氨基酸合成法。

140. 奇怪的是, 氰离子也参加了生成 α -羟基酮的特殊反应。你能指出怎样能使苯甲醛和氰离子的加成物 A 产生一个稳定的“负离子”吗?

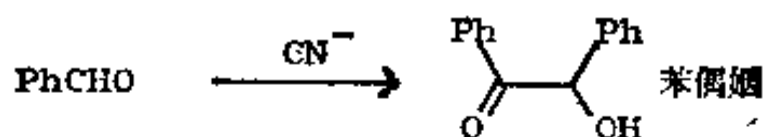


这个负离子现在可和另一个苯甲醛分子反应, 最终给出 α -羟基酮 141A。试写出这些步骤的反应机理:

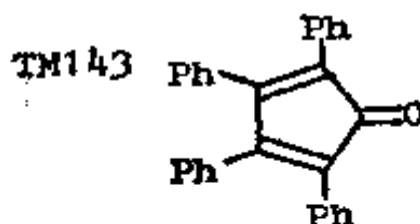


这个产物称为苯偶姻, 因此该反应通称为苯偶姻缩合反应。除

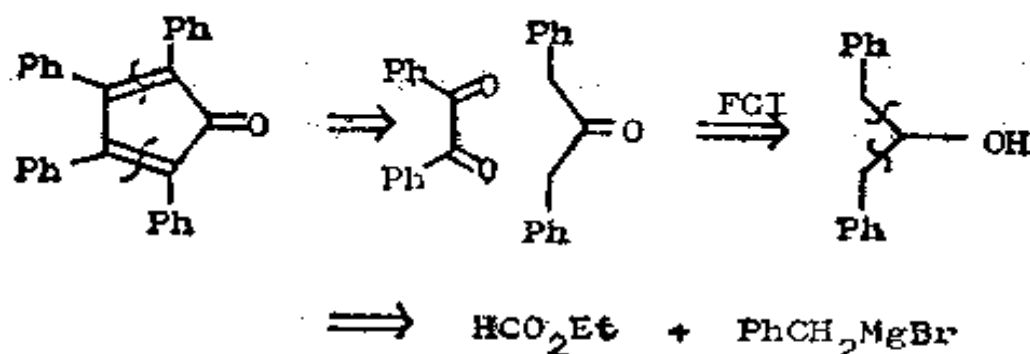
氰离子外不再需要碱。



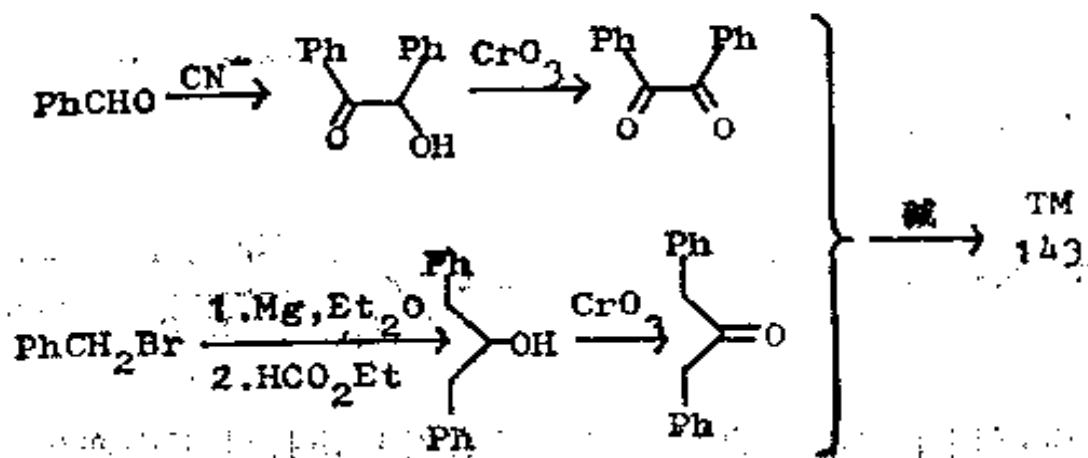
143. 如何能将苯偶姻设法变为更复杂的 TM 143?



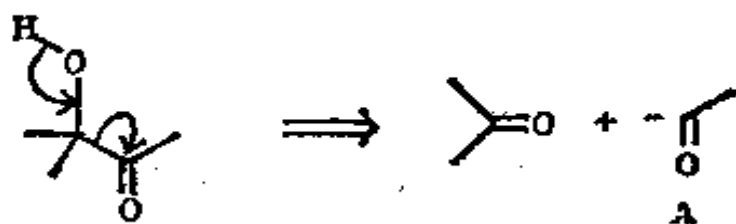
144. 分析: 我们可把 α, β -不饱和羰基化合物的两个对称的键都切断:



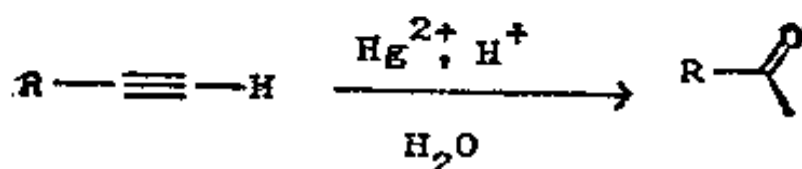
合成:



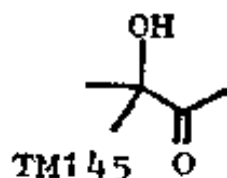
145. 在其他 α -羟基酮中, 同样会出现这种不合逻辑的问题:



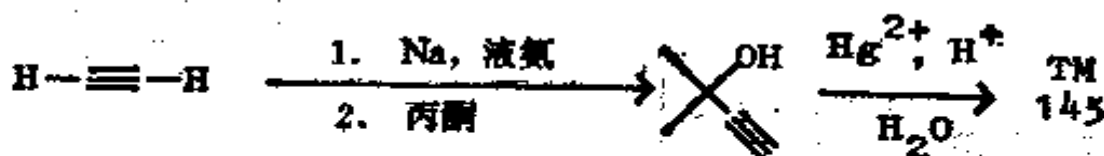
我们又需要一个酰基负离子合成子 (A) 的试剂, 它可从炔烃离子中找到, 因为取代的炔烃能够起水合作用生成酮:



假如你要知道更多有关这一反应的知识, 可见诺曼, 116 页或者特德, 卷 1, 108 页。那么, 怎样合成 TM145 呢?

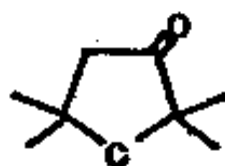


146. 合成:

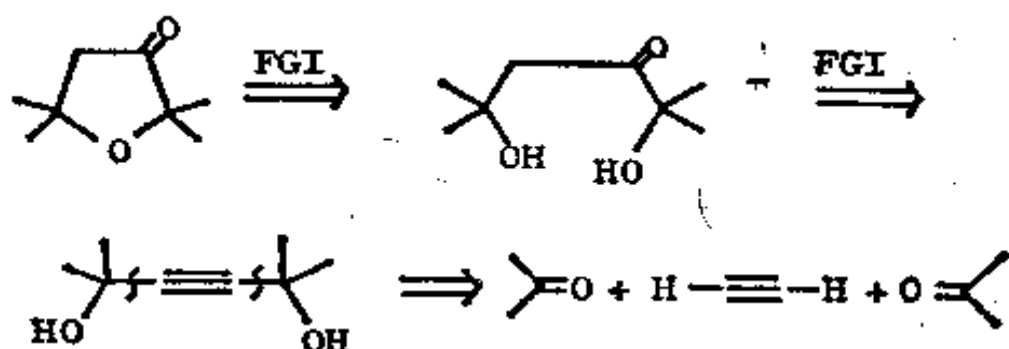


此反应可用于二取代炔烃, 但是只有对称炔烃才不会产生两种可能的产物。试为 TM146 提出一种合成法:

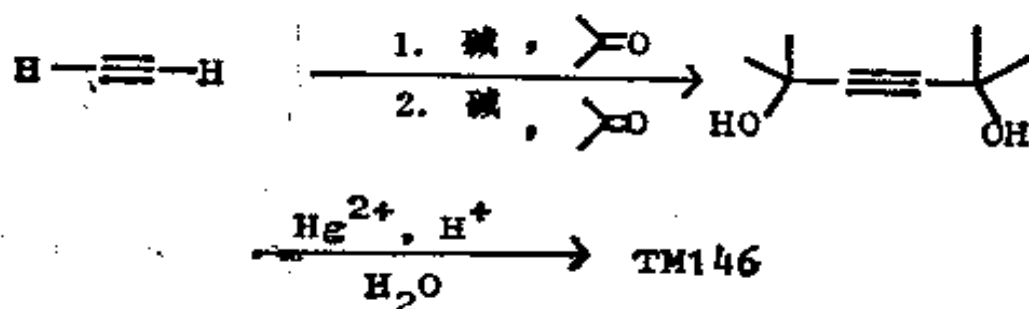
TM146



147. 分析: 这个环醚显然是从二醇制来的, 而该二醇给了我们一个正常类型的 1, 2-二氧化的碳架:

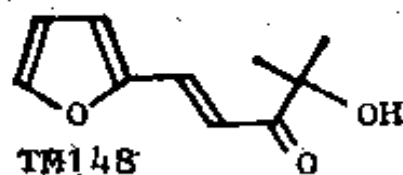


合成: 我们需要由丙酮和乙炔制得对称的双加成物。

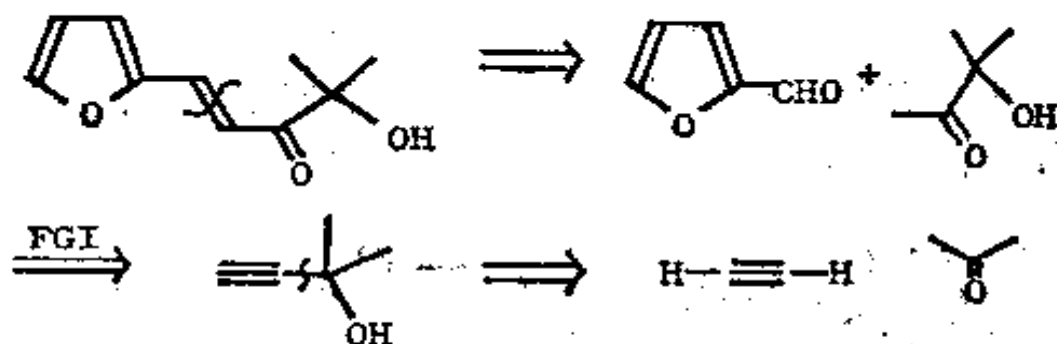


在酸性介质中, 叔醇自动地形成 TM146。

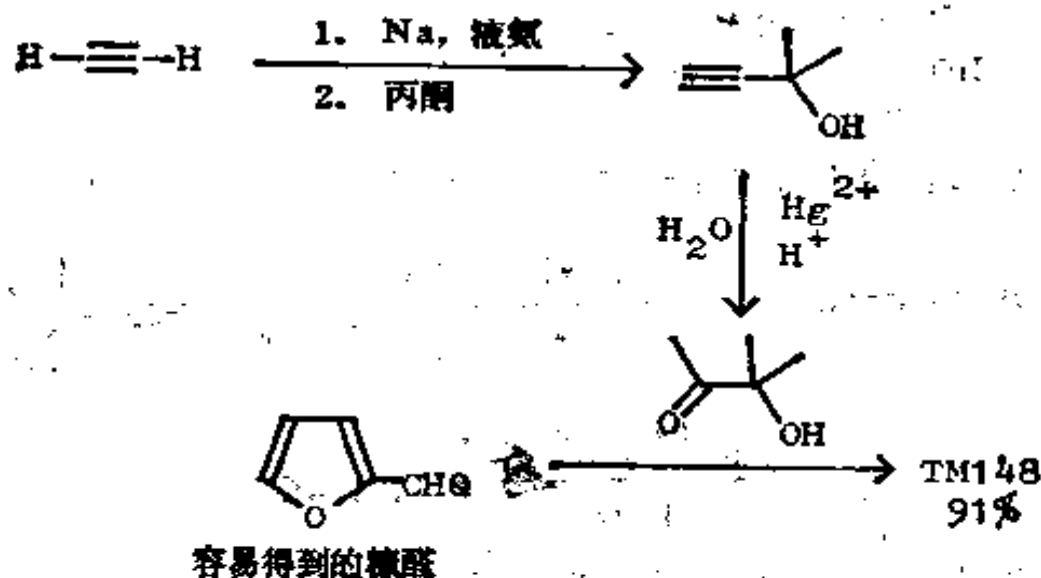
148. α -羟基酮也参加缩合反应。你将如何制取 TM148 呢?



149. 分析: 从 α, β -不饱和关系开始, 因为另一种关系 (1, 2-二氧化的关系) 并不好。经第一次切断之后, 我们就有一个能从炔烃制得的甲基酮。

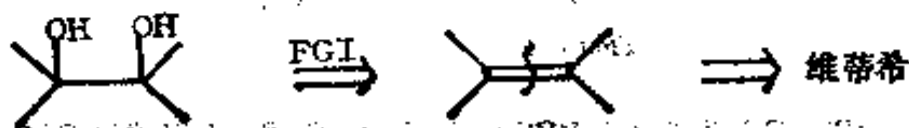


合成: (在 Ber., 1922, 55, 2903 中有后几步反应的记载):

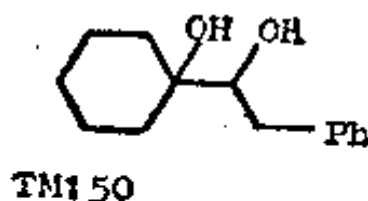


(b) 1, 2-二醇

150. 制 1, 2-二醇的好方法是将烯烃用诸如 OsO_4 或 KMnO_4 之类的试剂进行羟基化反应。烯烃可以从维蒂希反应制得, 故切断应是:



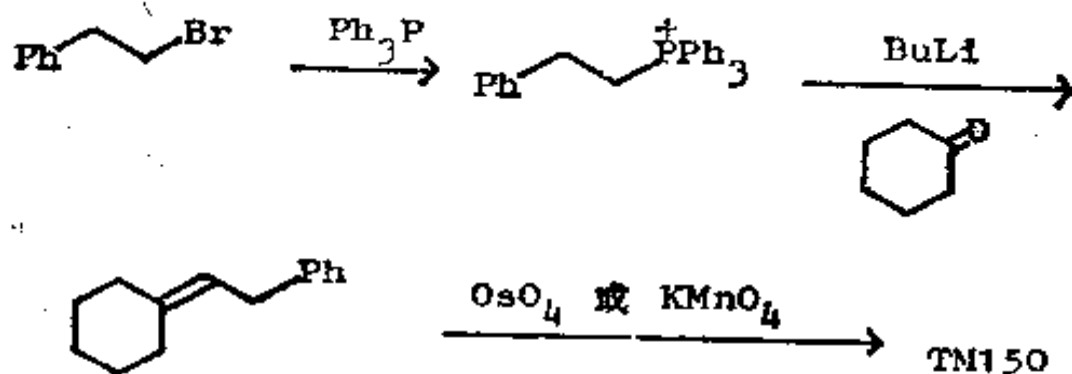
你如何制取 TM150 呢?



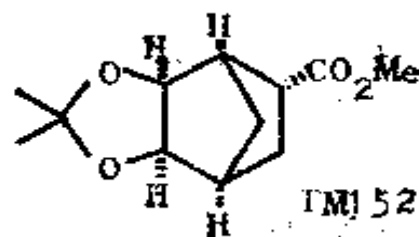
151. 分析: 返回到烯烃——两种可能的维蒂希反应都可用, 但下列一对原料比较容易得到:



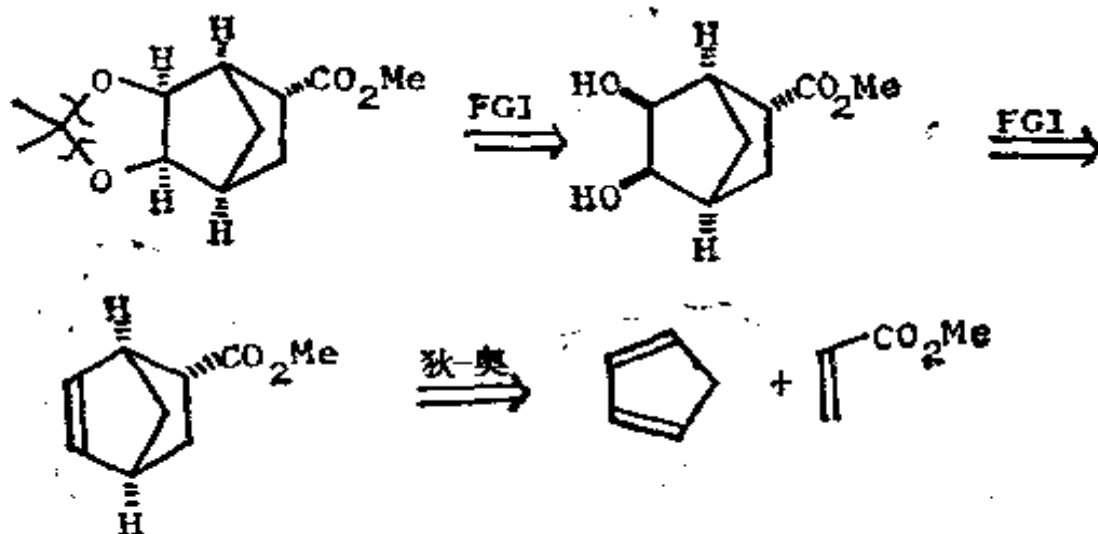
合成:



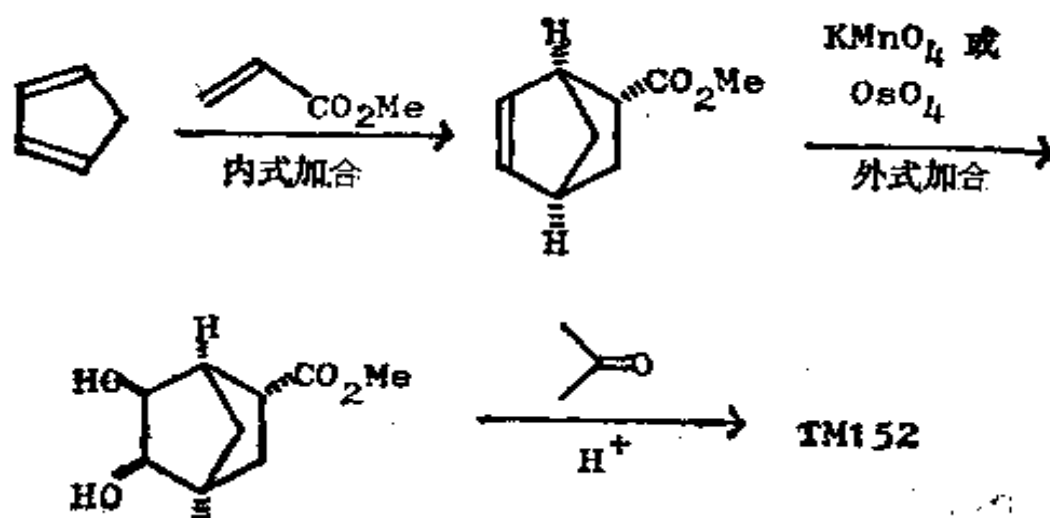
152. 这种羟基化反应对双键发生顺式加成(如果你对这一反应不清楚的话, 可见诺曼 502—3 页或特德, 卷 1, 61—2 页)。那么, 你如何制取 TM152 呢?



153. 分析: 最好先除去缩醛官能团:

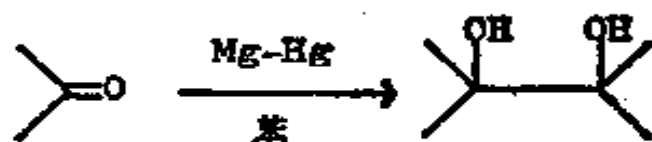


合成: 假定狄尔斯-奥尔德反应和羟基化反应都具有正常的立体选择性:

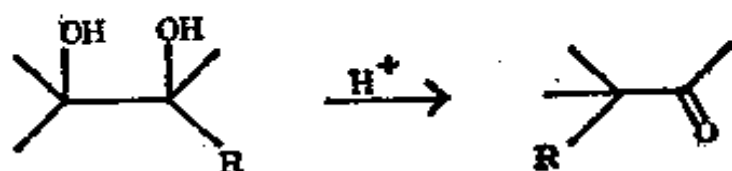


154. 对称二醇化合物可用游离基反应制取, 游离基反应很少用于碳-碳键的生成, 因为这些反应常得到低产率和多种产物。当然在某些官能团互换反应中它们是有用的, 例如烯丙基型溴代反应以及在远距离碳原子上接上官能团的反应。如果你想阅读更多有关这方面的资料, 可参见特德, 卷 2, 第 11 章或者

卡拉瑟斯(Carruthers)第4章。一个有用的游离基反应是邻二叔醇还原反应:



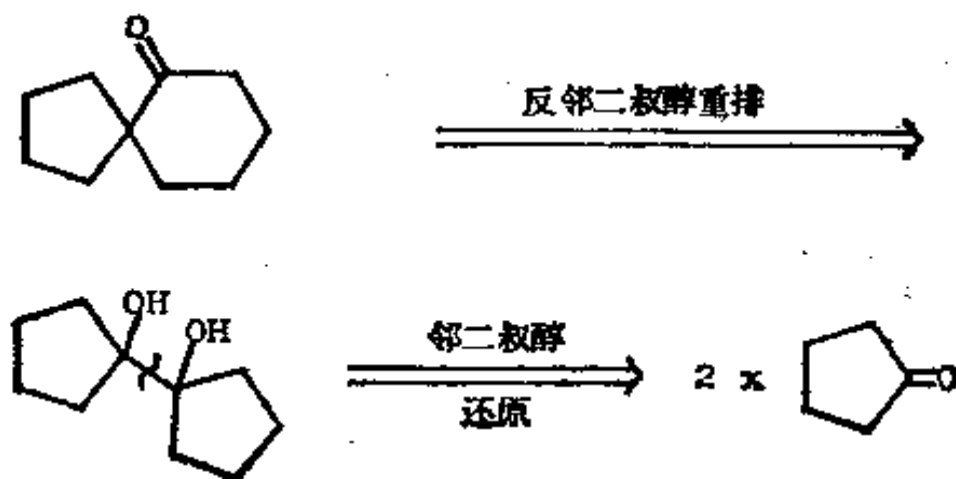
这里的切断是显而易见的, 并使我们得到了一个制取对称的1, 2-二醇的方法。这一反应之所以不平凡, 在于它的产物能起邻二叔醇重排反应:



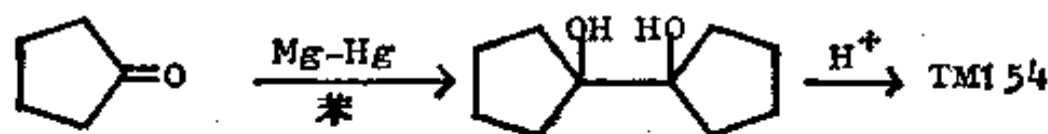
(如果你不熟悉这个反应, 可见特德, 卷2, 112—118页; 诺曼, 438—440页)。你如何用这条路线制取 TM 154 呢?



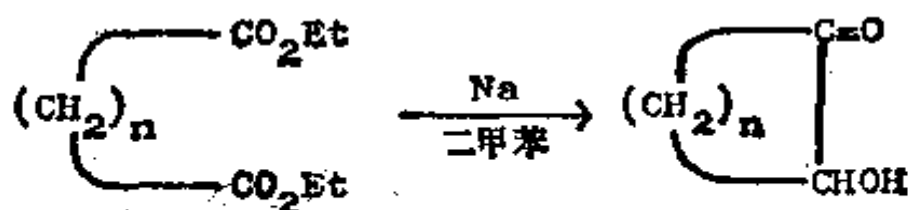
155. 分析: 这是一个叔烷基酮, 所以可用邻二叔醇重排方法来制备:



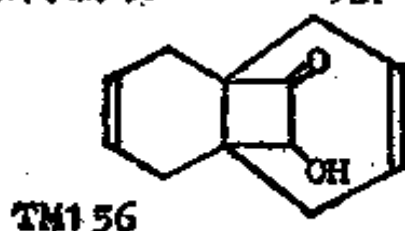
合成：由于这个邻二叔醇是对称的，所以只生成一种产物。



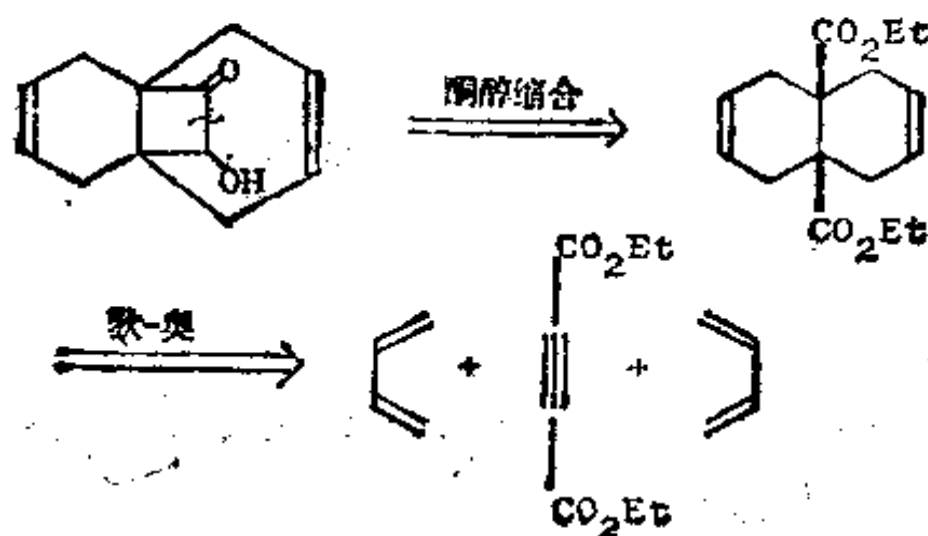
156. 一个与此密切相关的羰基还原成键反应是酯分子内的反应，叫做酮醇缩合，此反应也产生 1, 2-二氧化的碳架。



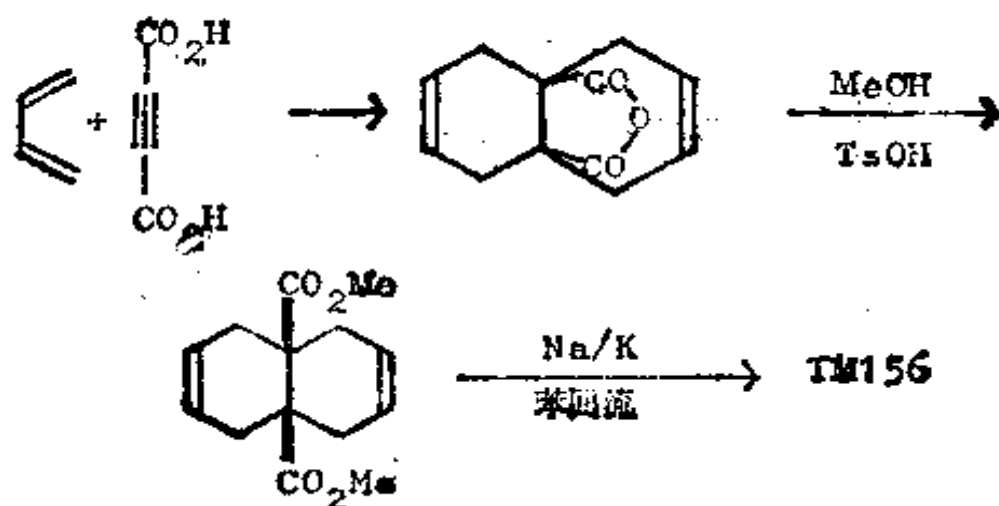
(详尽的反应机理，在特德，卷 3, 193—194 页或诺曼，486—487 页中均有叙述)。你如何制取 TM156 呢？



157. 分析：首先切断酮醇缩合产物，其结果显然是由狄尔斯-奥尔德反应制得的。

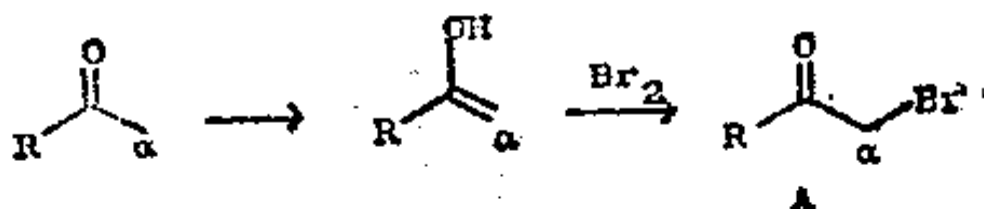


合成：实际所用的条件是(J. Org. Chem., 1966, 31, 2017)：



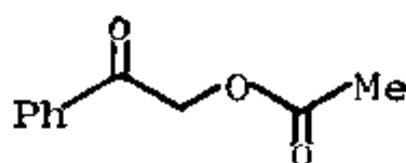
(c) “不合逻辑的”亲电试剂

158. 迄今为止, 我们已使用了“不合逻辑的”亲核试剂和特殊方法来克服 1, 2-二氧化的化合物在制备上的困难。另一种方法显然是用“不合逻辑的”亲电试剂, 其中最重要的是 α -卤代羰基化合物。这类化合物可以方便地用烯醇的卤代反应从羰基化合物制得。(见《The Carbonyl Programme》一书的 198—207 页)。

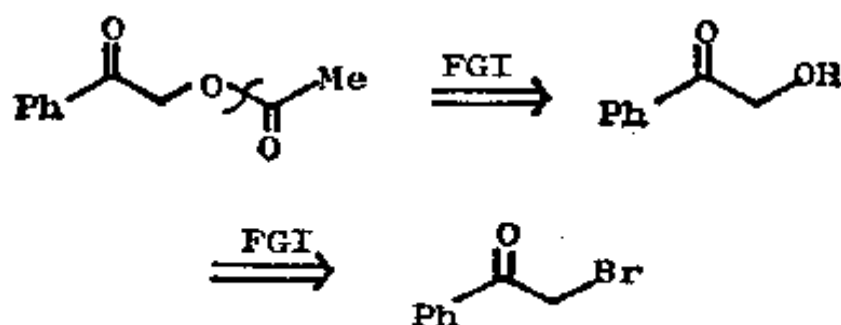


烯醇的 α -碳原子是亲核性的, 但是在 α -溴代酮 A 中 α -碳原子是亲电性的, 通过卤代反应转变了分子本来的极性。你如何制取 TM158 呢?

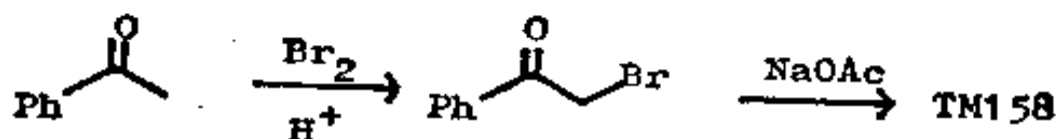
TM158



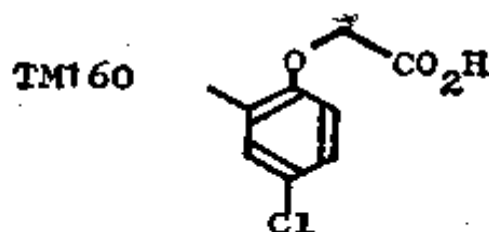
159. 分析: 首先除去酯:



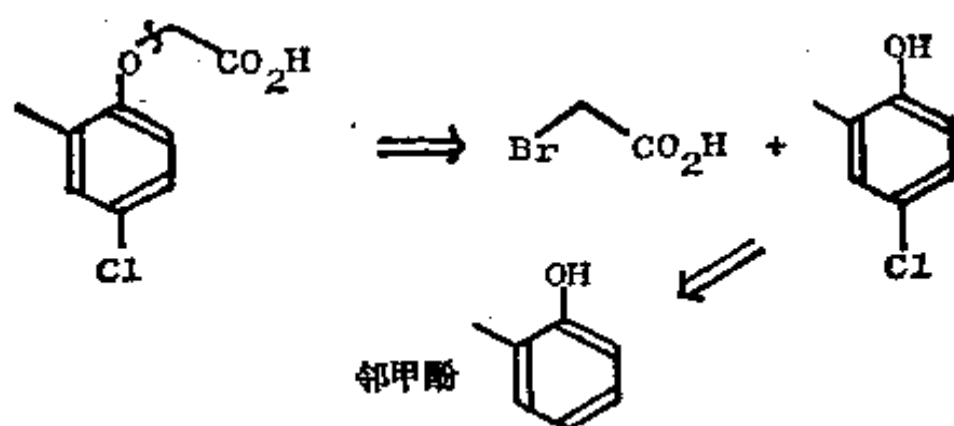
合成: 因为 α -卤代羰基化合物是很活泼的亲电试剂, 所以可以缩短路线:



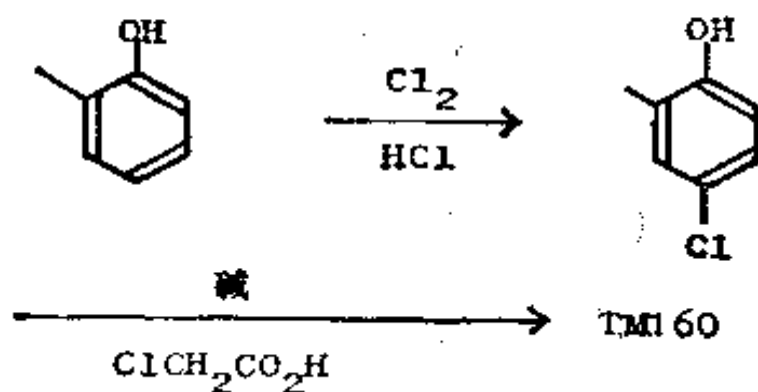
160. 激素除莠剂 MCPA (TM160) 需要大量供应。试提出一种合成 TM160 的经济合成法。



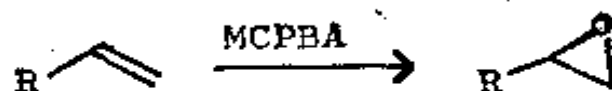
161. 分析: 可以直接在烷基一侧把醚键切断:



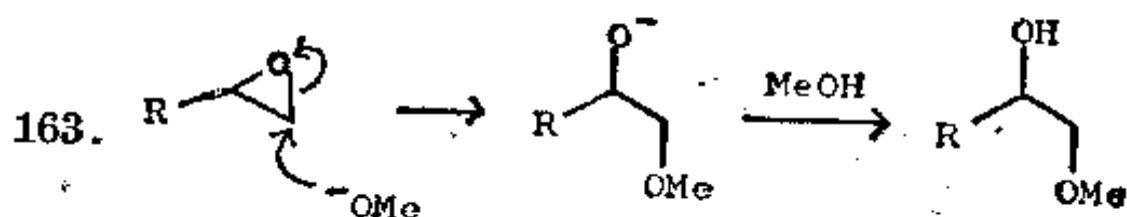
合成：氯是卤素中最便宜者，所以最好是用氯乙酸：



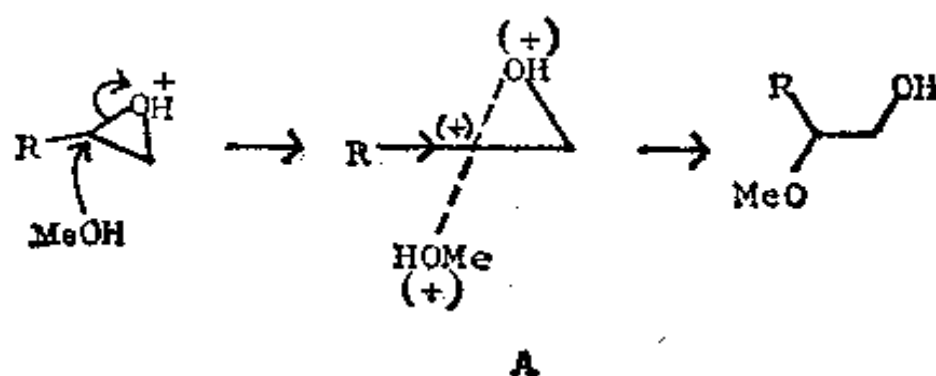
162, 其他重要的不合逻辑的亲电试剂是环氧化物, 它们可方便地由烯烃和过氧酸制得, 常用的一种过氧酸是间氯过氧化苯甲酸 (MCPBA), 它是一个商品。以后在框格 276—277 中将有较详尽的说明。



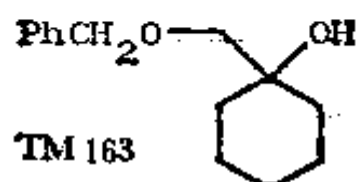
从这个环氧化物和甲醇钠的甲醇溶液中你可得到什么产物?



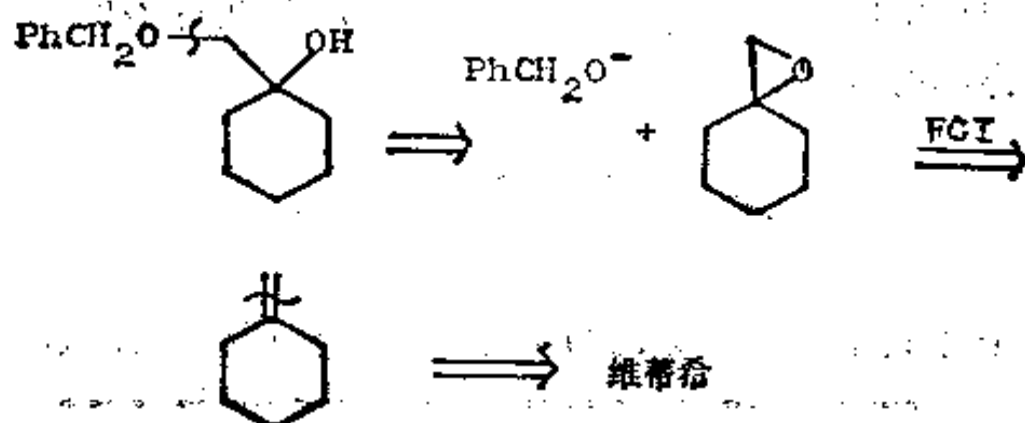
在酸性溶液中, 可能产生其他位置异构体, 因为过渡态(163A)中, 被 R 所稳定的碳原子上有部分正电荷:



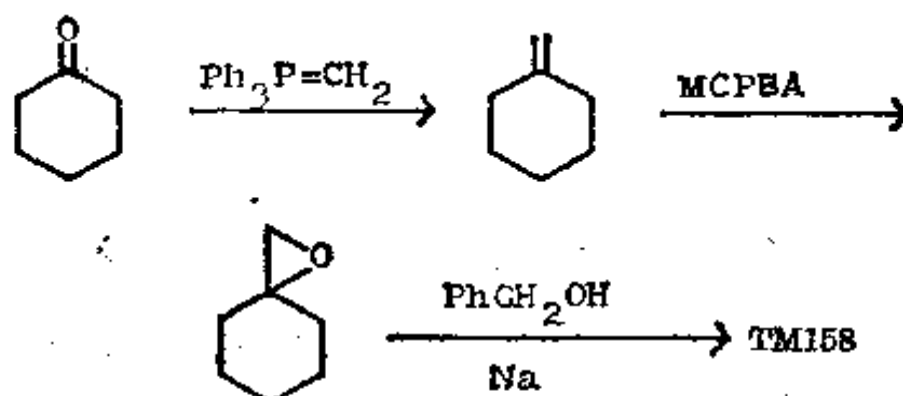
你如何从简单的原料制取 TM 163 呢?



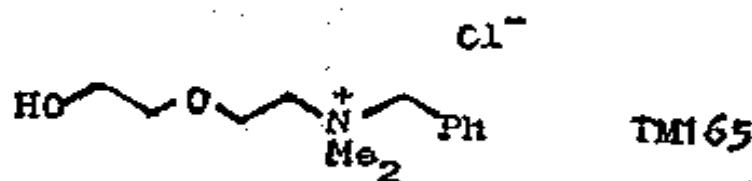
164. 分析: 这是一种碱催化的取代环氧化物开环反应模式:



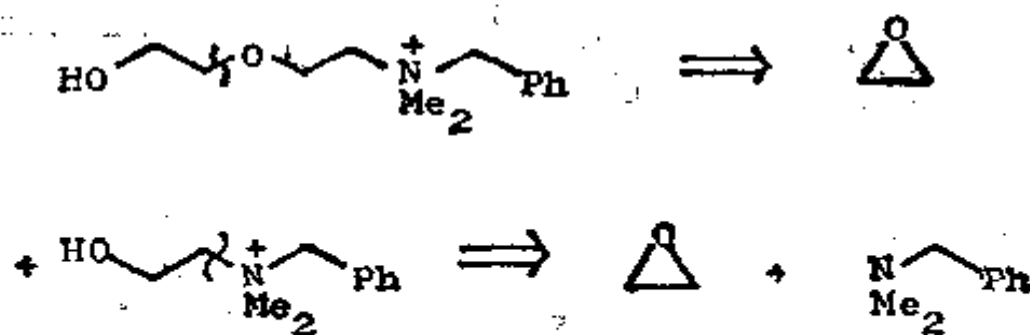
合成:



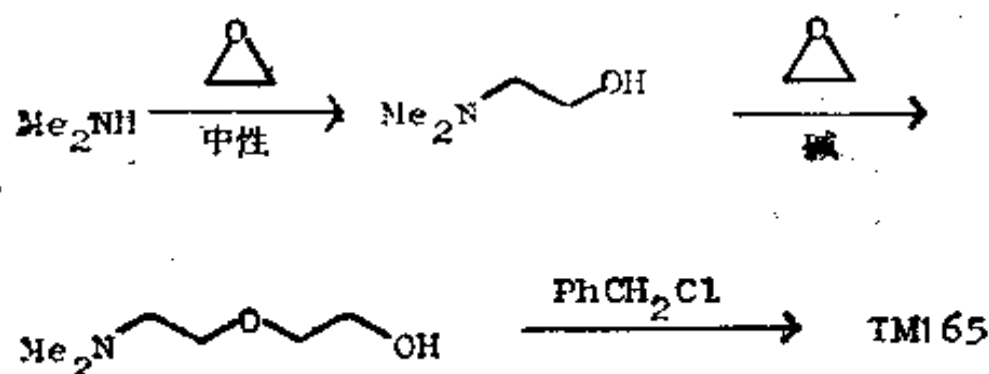
165. 胺类也与环氧化物中取代基较少的碳原子作用。作为一个稍带测验性的习题，试提出合成醇(TM165)的方法，它的衍生物被用作消毒剂(Phemeride)。



166. 分析: 这里有一系列的 1, 2-关系, 最容易的办法是从游离的羟基开始:



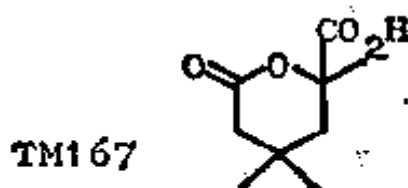
合成: 最好在最后一步加入苯基, 以便可用二甲胺。



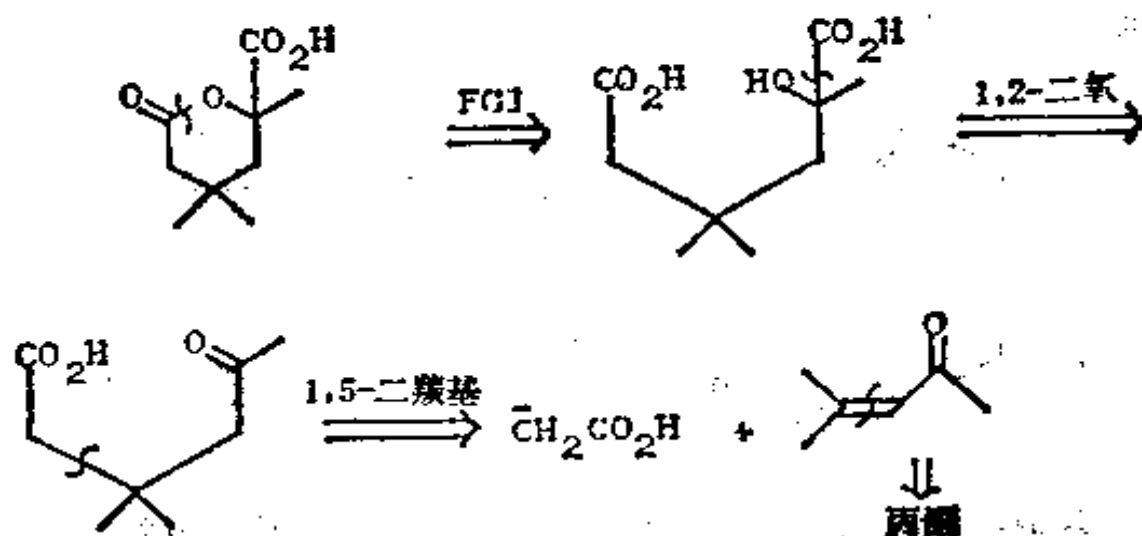
在碱中, OH 变成 O^- , 从而比 N 更富亲核性。在中性溶液中, N 比 OH 更富亲核性。

(d) 复习题

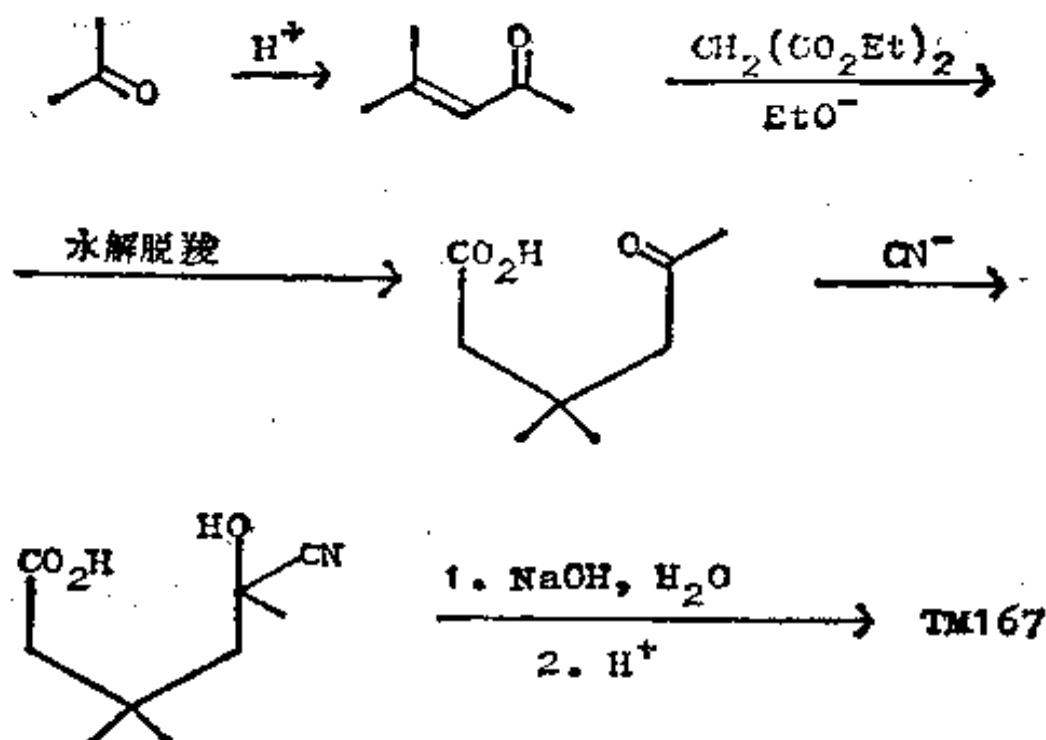
167. 复习题 12: 试为内酯酸 TM167 提出一种合成法。



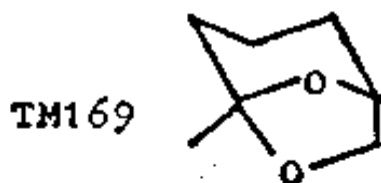
168. 分析: 如果打开内酯环, 就出现 1, 2-、1, 5-和 1, 6-二氧化了的关系。我们必须首先抓住 1, 2-关系。



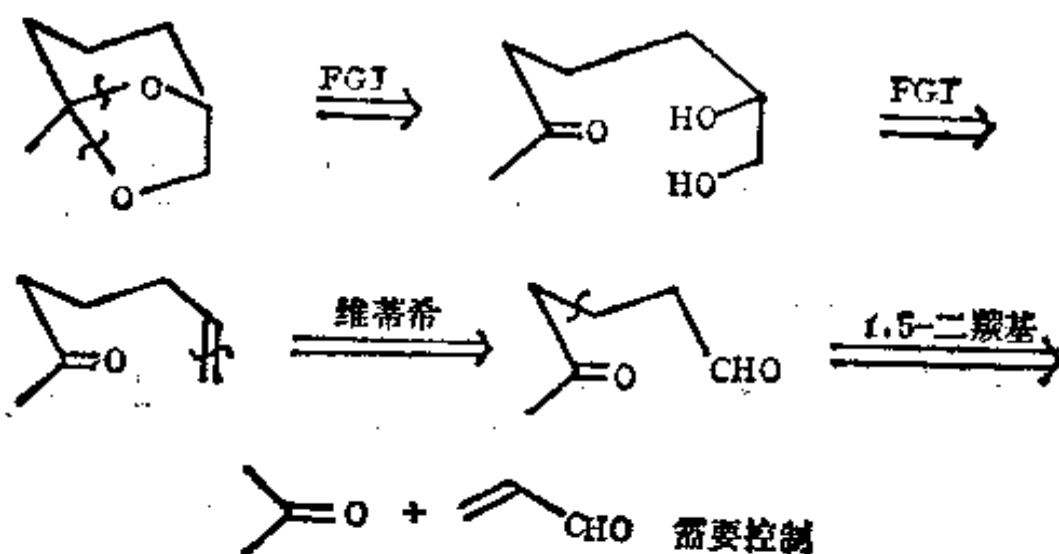
合成：第一步是众所周知的，且两个甲基有助于最后的环化反应：



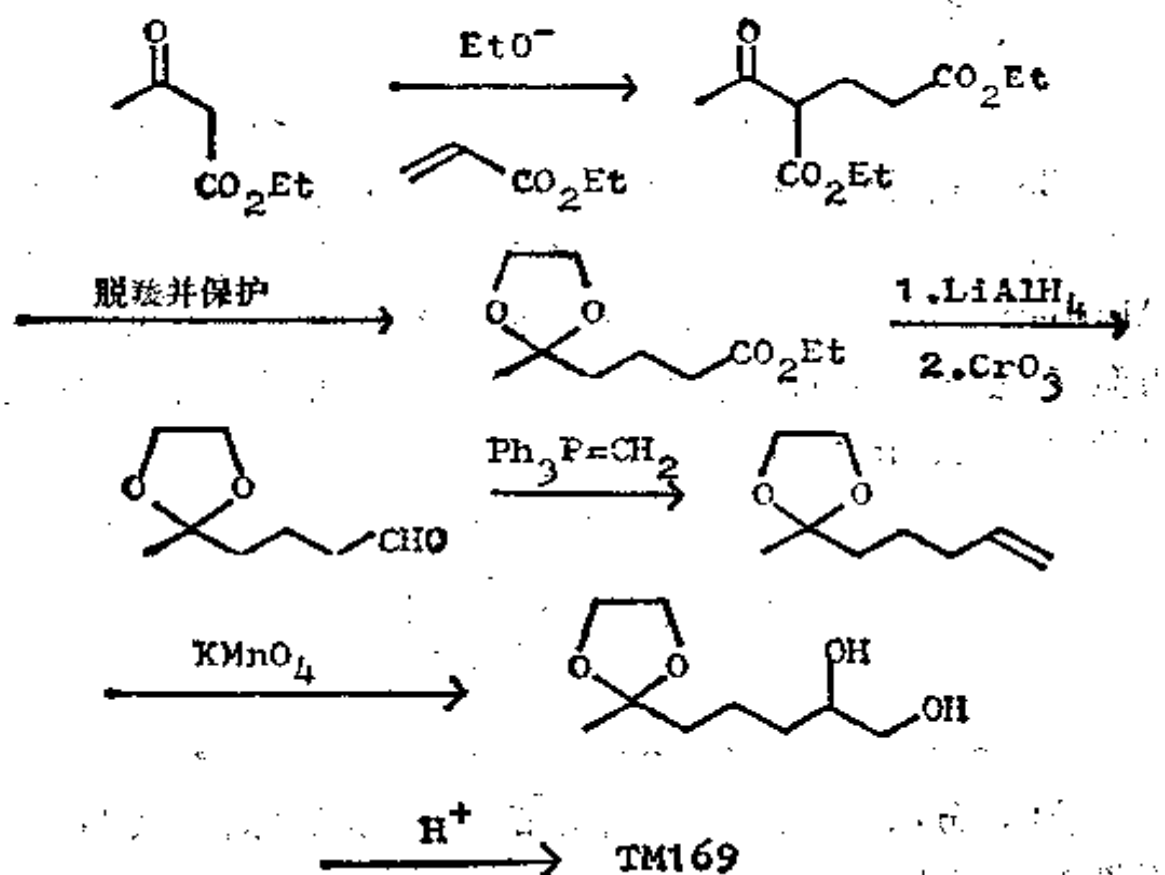
169. 复习题13：这个看上去显得古怪的分子(TM169)与5-乙基-2,4-二甲基-6,8-二氧二环[3,2,1]辛烷(Multistriatin)密切相关,后者是榆木的棘胫囊科甲虫的一种昆虫激素,这种昆虫能传播荷兰榆木病。你如何合成一种用于对这种甲虫进行试验的样品?



170. 分析：官能团是一个缩醛，一旦将它除去，我们就能够用简单的方法分析下去。



合成：我们必须对醛基而不是对酮基进行维蒂希反应，所以应保护酮基，因此，以酯的形式引入醛基(还有许多别的解法)。

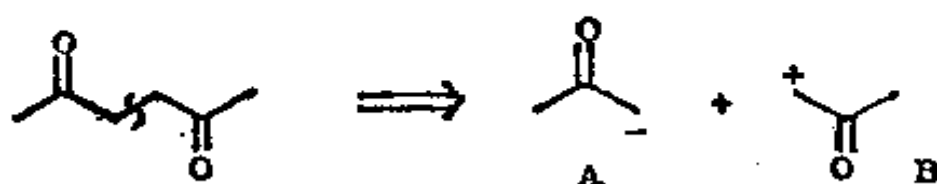


闭环反应是通过缩醛基转移作用而发生的。

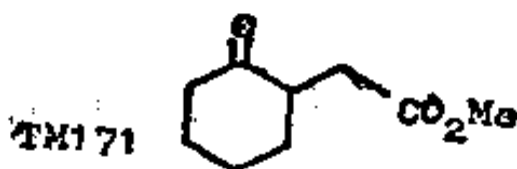
(二) 1, 4-二氧化了的模式

(a) 1, 4-二羰基化合物

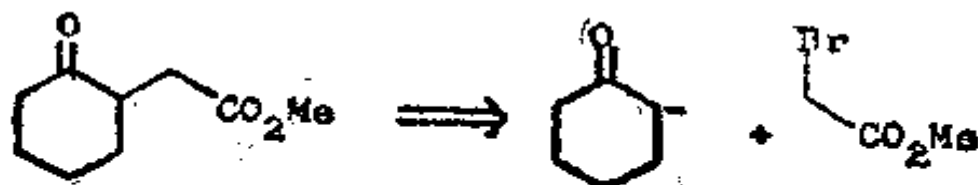
171. 显而易见, 1, 4-二羰基化合物上的切断, 能给出一个合逻辑的亲核合成子 A (一个烯醇负离子), 但也给出一个“不合逻辑的”亲电合成子 B:



对于 B, 我们需要为它找一个正常极性被颠倒了酮, 你可从框格 158—161 中了解到, α -卤代羰基化合物是个理想的对象。那么, 你如何制取 TM171 呢?

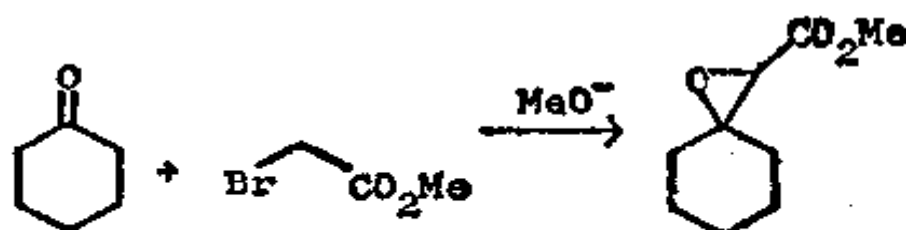


172. 分析: 两种切断都是可行的, 因此就让我们任意地选用酮和 α -卤代酯:

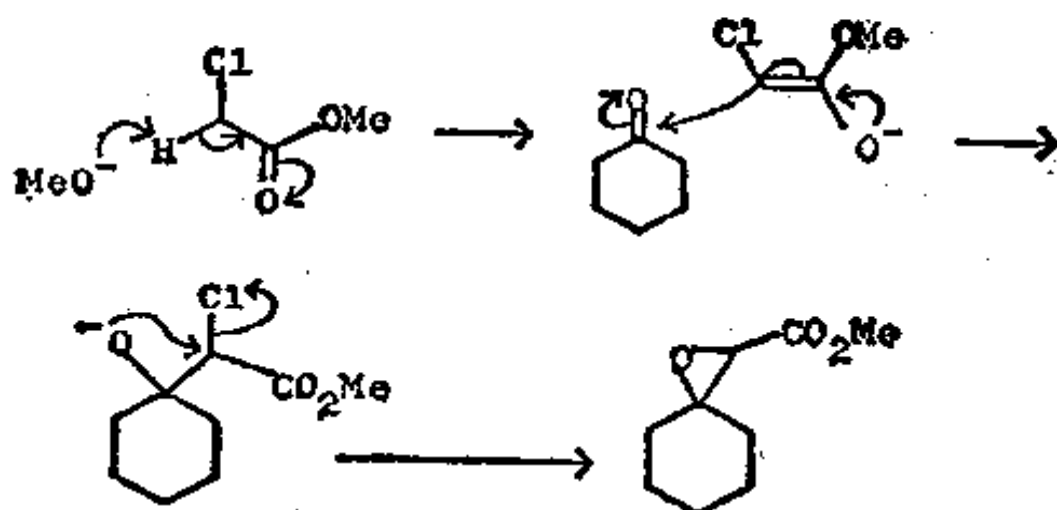


合成: 问题尚未完全解决, 因为如果在碱介质中使酮和 α -卤代酯结合的话, 会发生一种完全不同的反应。你能写出该反

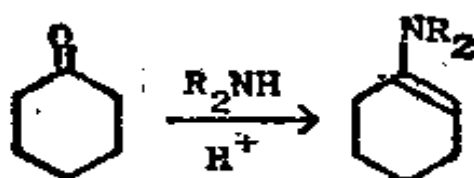
应的机理吗?



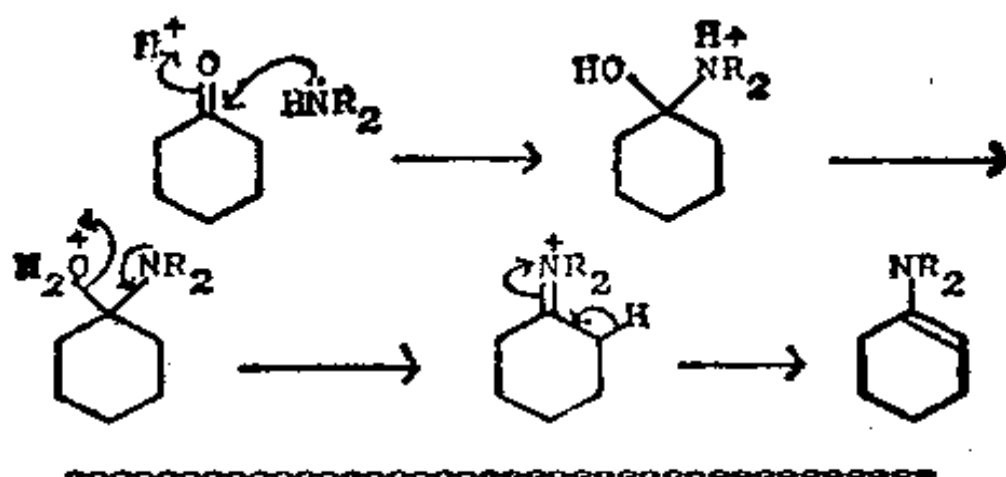
173. 酸性最大的质子是与酯基和与卤素相邻的那个氢原子。



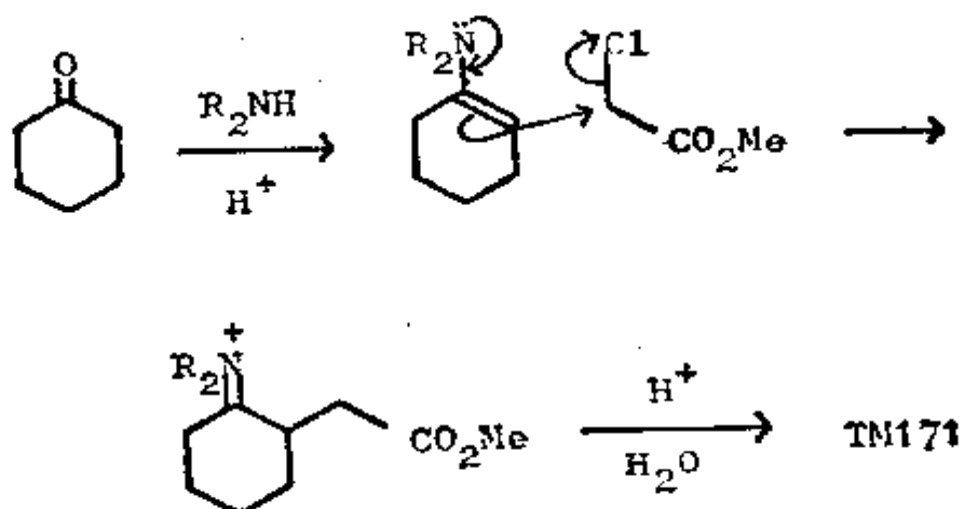
这个反应,称达村斯(Darzens)反应,在其他场合中(框格 280—1)是有用的,但在这里则是个讨厌的反应。我们必须用某些方法使酮在起始的缩合反应中扮演亲核试剂的角色。一个有效的方法是将它变成烯胺。试写出这个反应的机理。



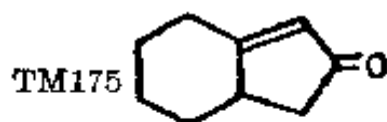
174.



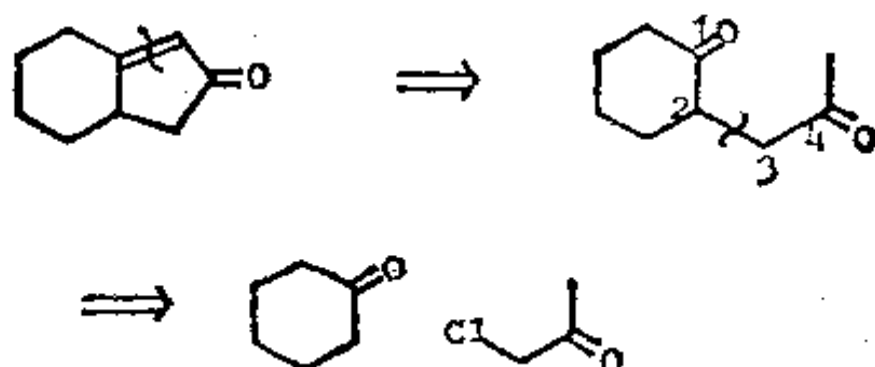
175. 于是, TM171 的完整合成法就变为:



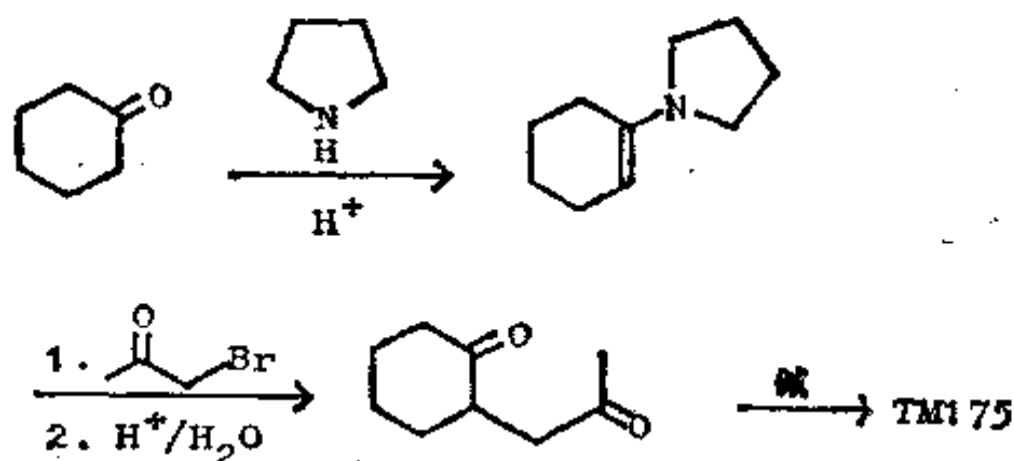
这里是烯胺进攻活泼的 α -羰基卤代物而不是羰基本身。你如何制取 TM175?



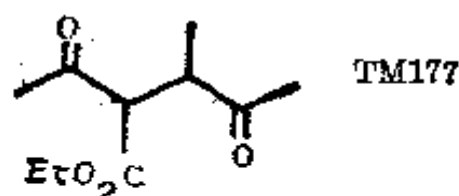
176. 分析: 从 α, β -不饱和酮着手, 于是得到一个 1, 4-二酮, 因此我们必须用上述新方法。



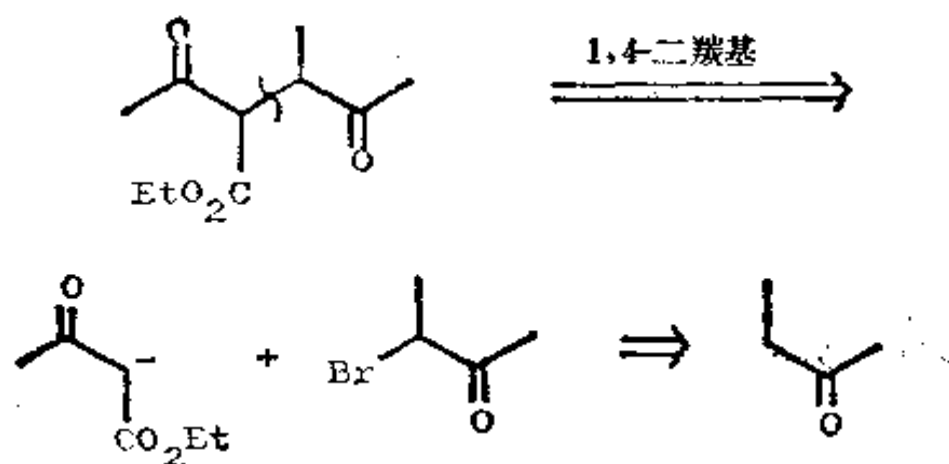
合成：实际是按下法合成的(J. Amer. Chem. Soc., 1958, 80, 6609):



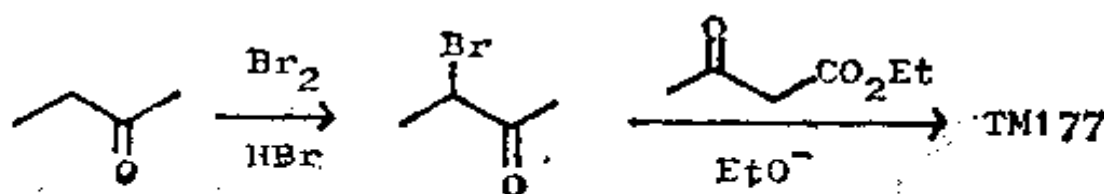
177. 并非总是需要用烯胺, 有时烯醇负离子本身就有足够的稳定性。你如何制取 TM177?



178. 分析：致活基启发了我们:

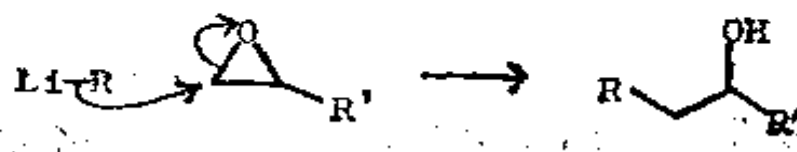


合成：在酸中，丁酮经溴处理主要生成我们所需要的异构体（见《The Carbonyl Programme》一书中的框格 198—201），而且这个活泼的 α -羰基卤代物又是一个好的亲电试剂：

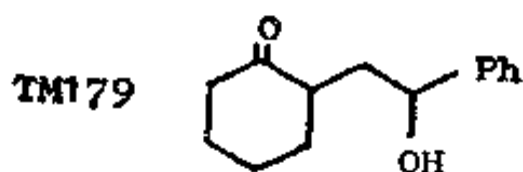


(b) γ -羟基羰基化合物

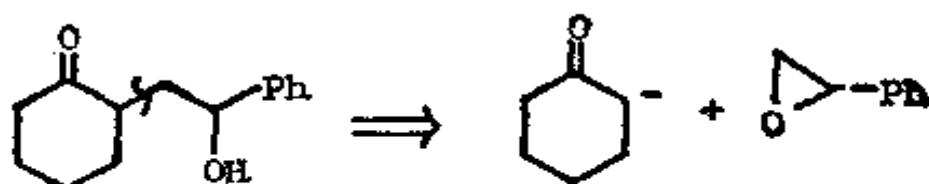
179. α -卤代羰基化合物是合成子 $\overset{+}{\text{C}}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{OH}}{\text{C}}}$ 的试剂。在较低的氧化度时，环氧化物是合成子 $\overset{+}{\text{C}}-\overset{\text{OH}}{\text{C}}$ 的试剂，正如在它们和格利雅或有机锂试剂反应中的那样（也可见框格 162—6）。



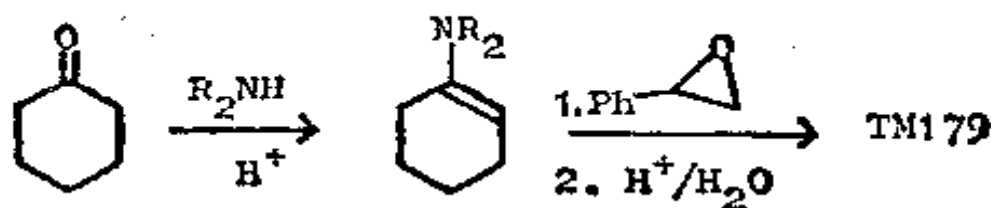
你如何合成 TM 179 呢？



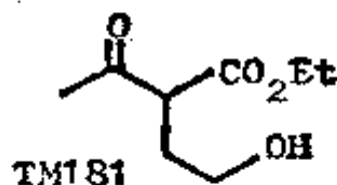
180. 分析:



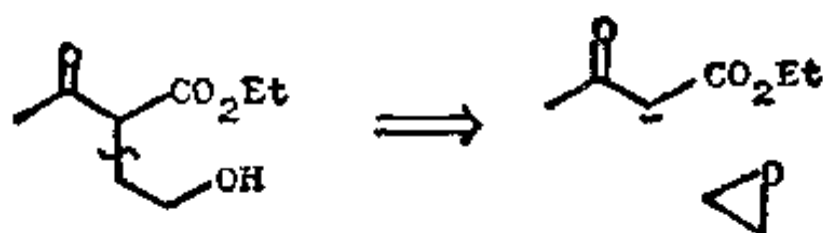
合成: 再次可用烯胺作烯醇的合成子:



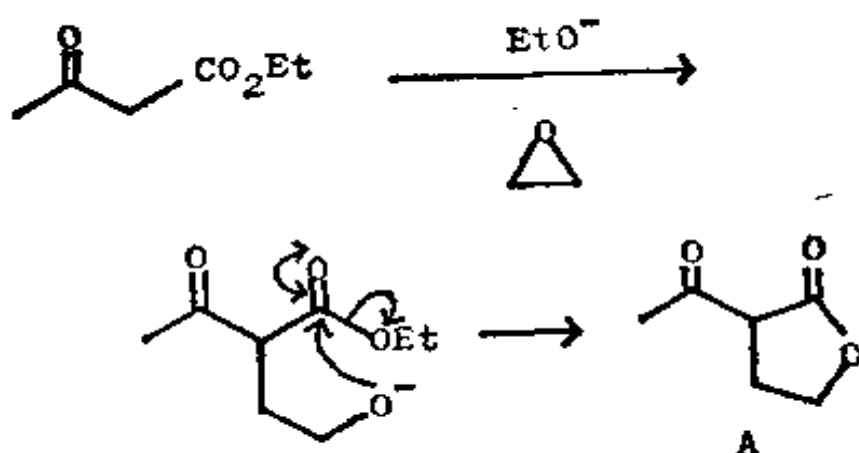
181. 属于这个总标题的一个特殊程序是相当重要的。你如何制取 TM181 呢?



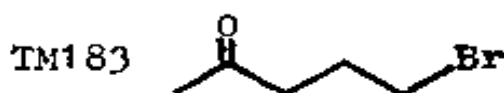
182. 分析: 用通常的切断时, 给出的是一个稳定的负离子:



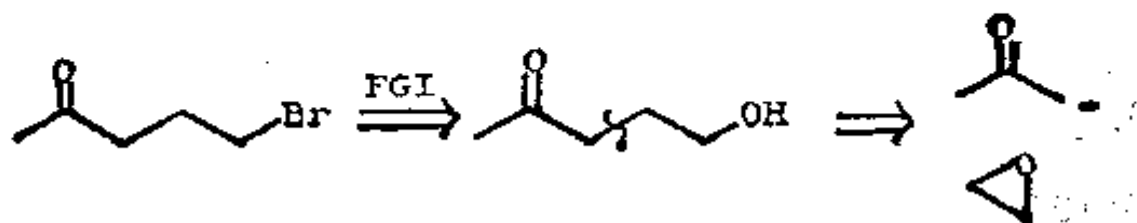
合成：实际上，这些试剂的结合并不生成 TM 181，而是生成内酯 182 A。在我们打算利用 TM 181 的所有反应中，这个内酯是很有用的。



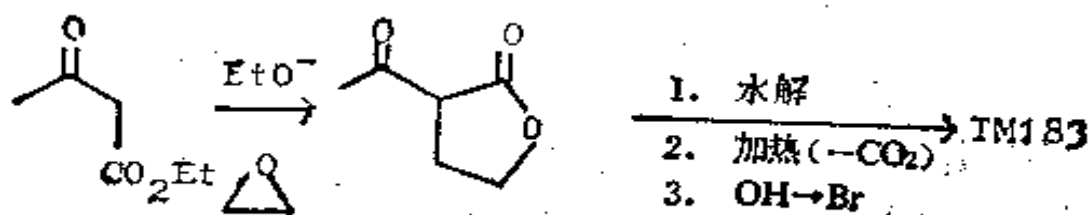
183. 那么，你如何制取 γ -卤代酮 TM 183 呢？



184. 分析：正常的 FGI 给出醇，再将后者按常规方法切断则得：

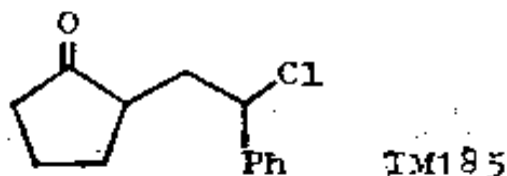


合成: 用 CO_2Et 作为致活基:

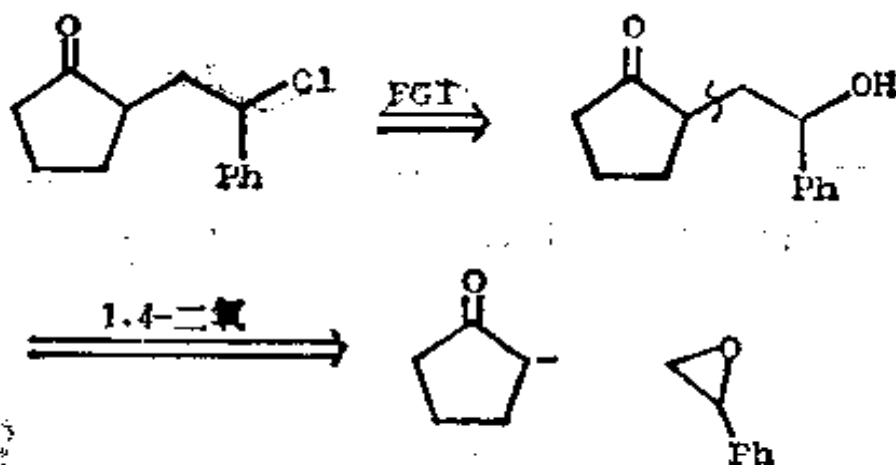


最后三步反应, 只需通过与浓 HCl 共沸就可完成。

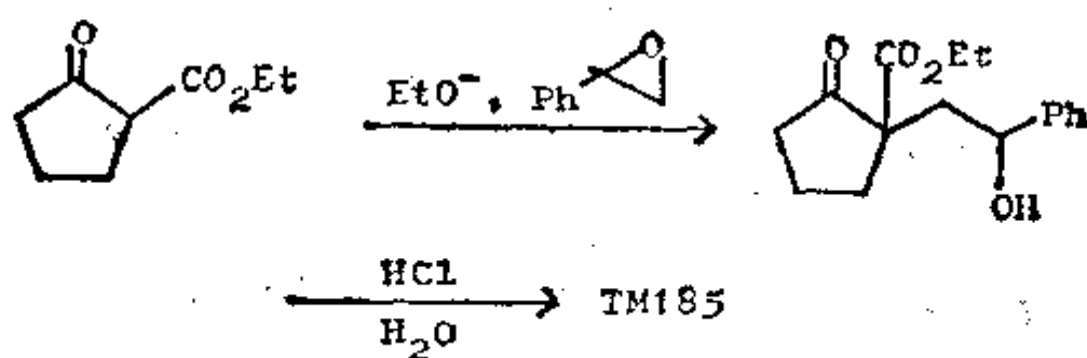
185. 你如何制取下面这个 γ -卤代酮呢?



186. 分析:

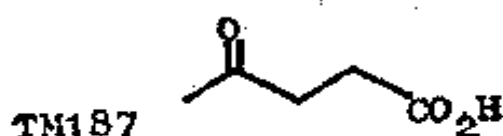


合成: 需要有一个致活基, 所以真正的原料, 实际上是 TM104



(c) 其他“不合逻辑的”合成子

187. 显然，合逻辑的与不合逻辑的合成子的其他结合，可用来制取 1, 4-二氧化的化合物。你如何使用氧离子(如 CO_2H 合成子)来制取诸如 TM187 那样的 γ -酮酸呢?



188. 我们只要把亲电试剂找出来就行了:

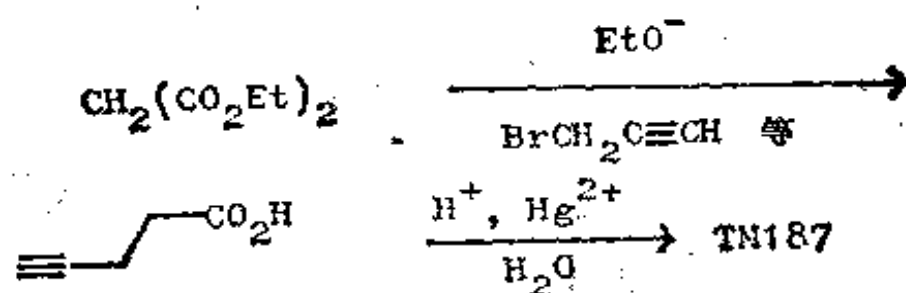


你如何用炔丙基溴 $\text{BrCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ 作为不合逻辑的片段来制取这个酸呢?

189. 炔烃经过水合可以生成酮(框格 145), 所以炔丙基溴必定可提供 MeCOCH_2^+ 合成子:



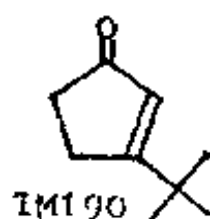
合成：致活作用将是必要的：



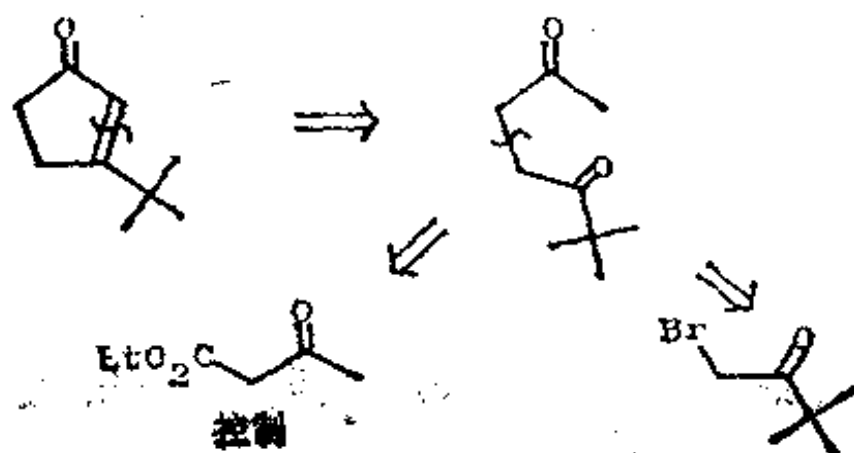
你在以后的复习题中，将会遇到合逻辑和不合逻辑的合成子的其他结合的例子。

(d) 复习题

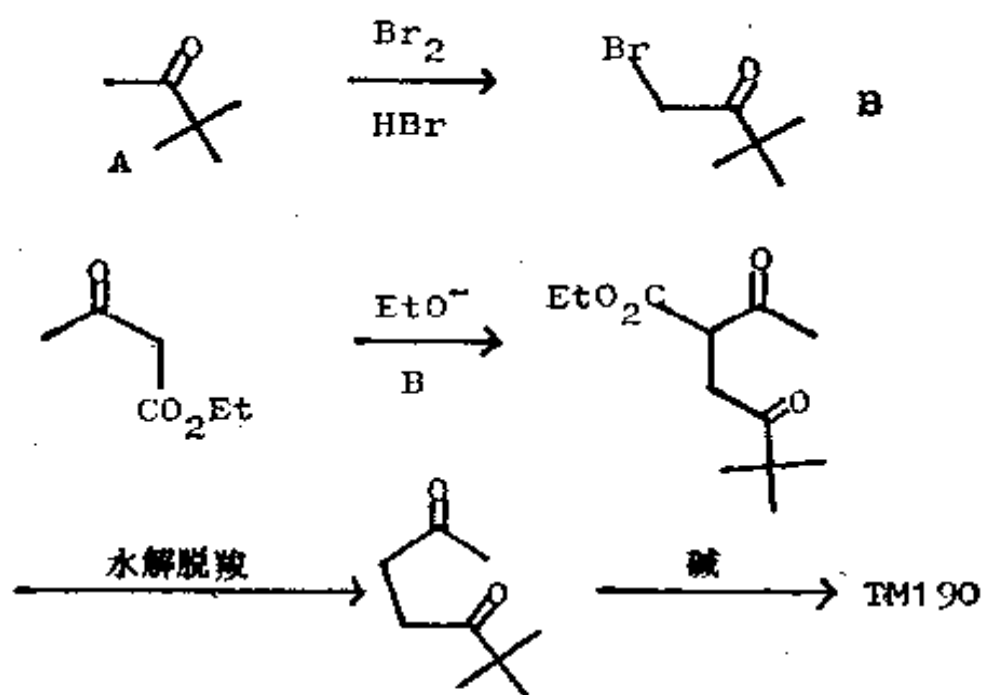
190. 复习题 14. 环戊烯酮类(例如 TM190)存在于自然界中，它是前列腺素合成中很重要的化合物。你如何制取 TM190 这个化合物呢？



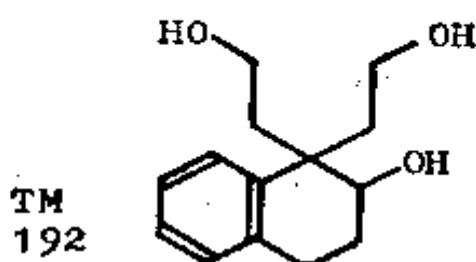
191. 分析：从 α, β -不饱和羰基着手：



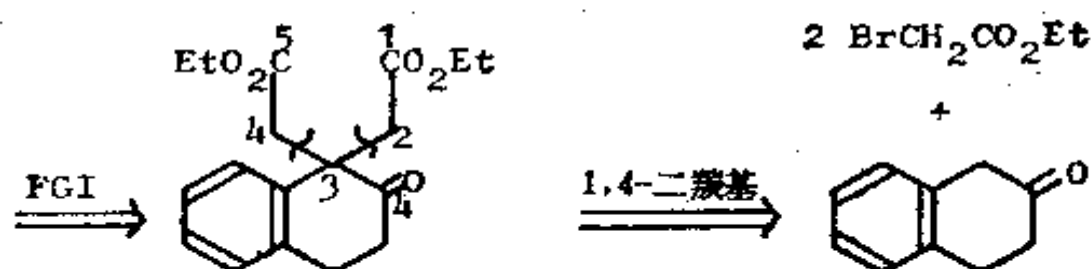
合成：酮 A 正是邻二叔醇重排的产物频哪酮(框格 154—5)。



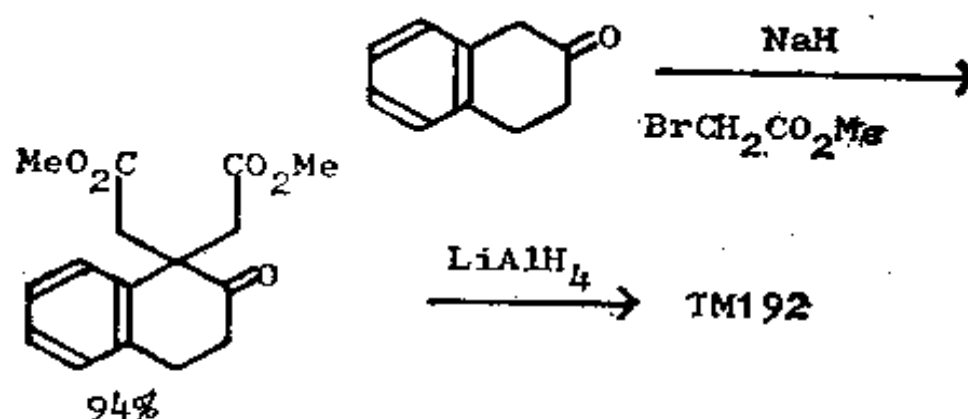
192. 复习题 15: 这个三元醇 (TM192) 可以作为一个 1, 4-或 1, 5-二氧化了的化合物来理解。事实上, 只有其中之一可供利用。试提出一种合成法。



193. 分析: 我们必须返回到相应的三羰基化合物, 故可将 CH_2OH 写成 CHO 或 CO_2Et 。这样就能看出 1, 5-二羰基关系是无用的, 因为在必须写出的前体中没有容纳双键的余地 (例如 3—4)。我们不得不用 1, 4-二羰基关系:



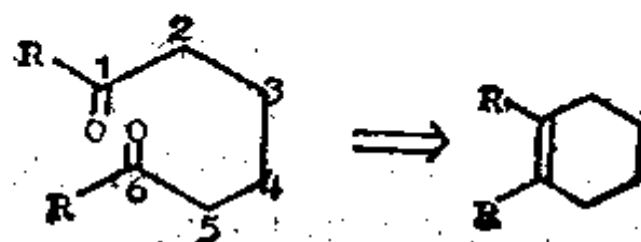
合成：这个酮会在我们所期望的一侧进行烯醇化，因为烯醇和苯共轭。结果是两个烷基化作用同时发生：



第一步是吗啡合成中的反应，原料酮可由一个取代萘经还原而得(J. Amer. Chem. Soc., 1950, **72**, 3704)，无疑是用环氧化物作为亲电试剂。

(三) 1,6-二羰基化合物

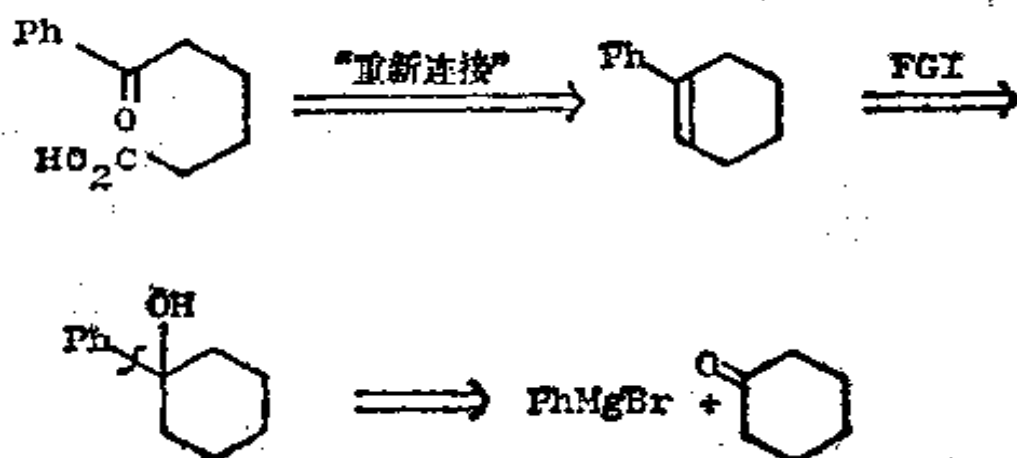
194. 显然，这些化合物也将是“不合逻辑的切断”，然而我们可用不同的方法来回避问题，那就是使用一个所谓的“切断”，而这个“切断”实际上是把两个羰基连接起来：



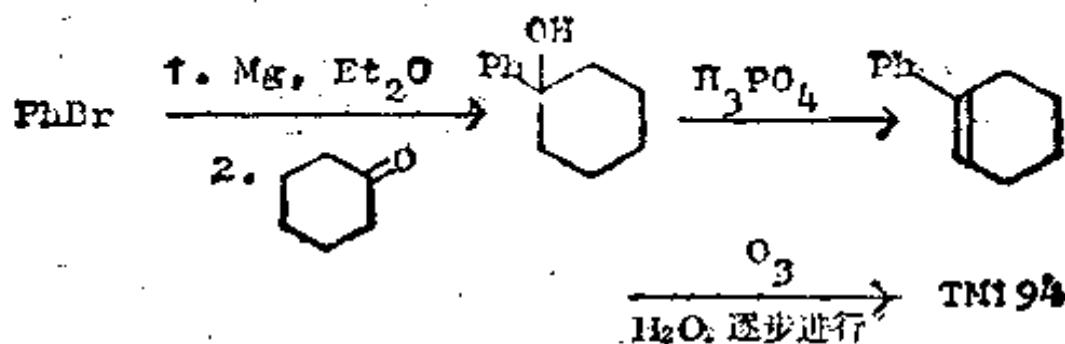
这个反应用臭氧或它的等价物来进行。试将此法用于 TM194; 分析它的合成, 并返回到简单的原料。



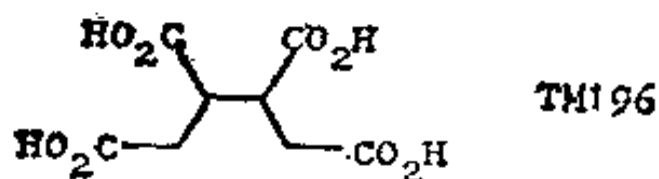
195. 分析:



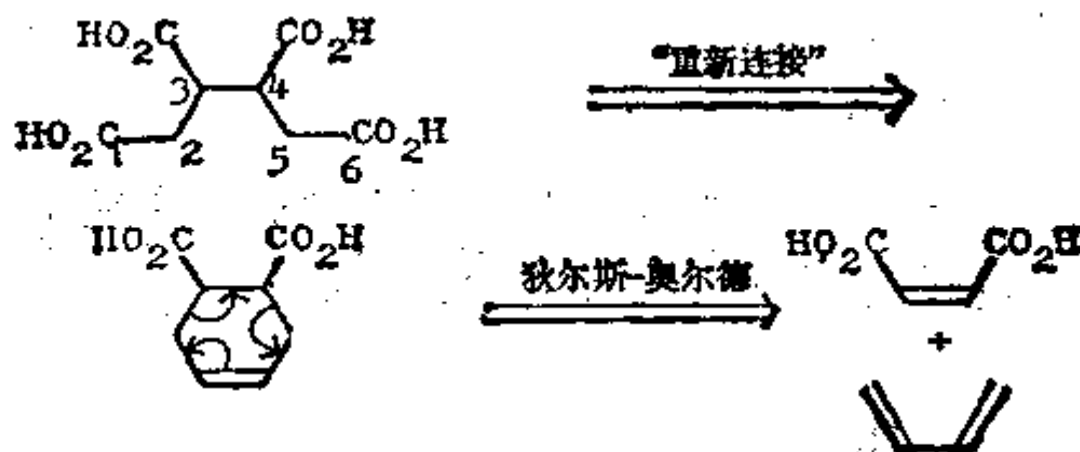
合成:



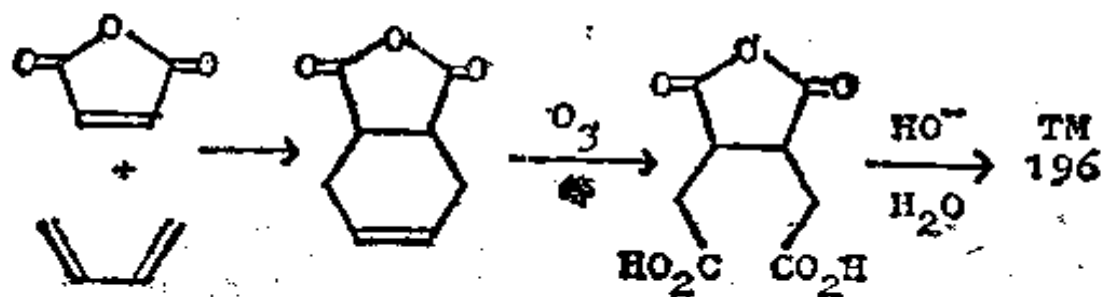
196. 因为环己烯酮也可用狄尔斯-奥尔德反应(框格 5—8)制得, 所以我们很易制取范围广泛的各类 1, 6-二羰基化合物。那么, TM196 怎么样呢?



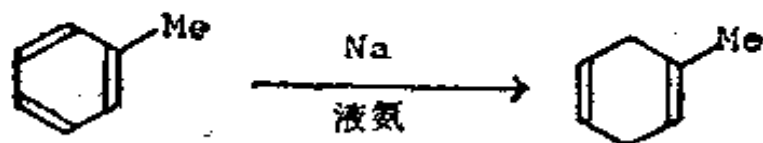
197. 分析: 首先选择 1, 6-二羧基关系:



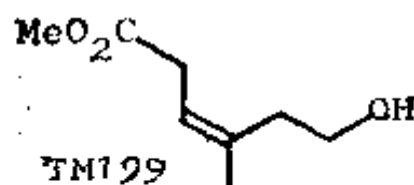
合成: 顺丁烯二酸酐是最好的试剂。



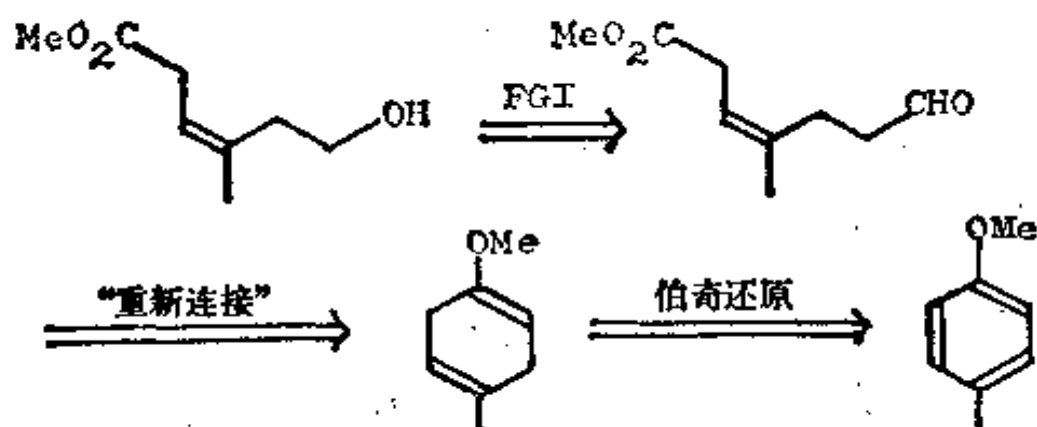
198. 另一个制备环己烯类化合物的方法是苯环的部分还原(伯奇还原法在诺曼, 553—557 页中有叙述), 例如:



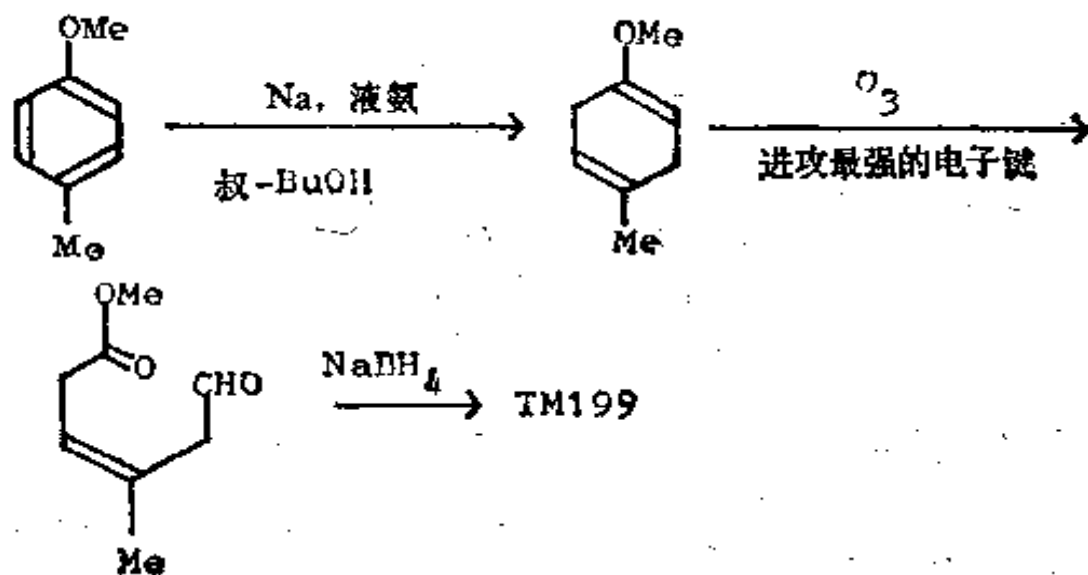
199. 以此为线索, 你如何制取 TM 199 呢?



200. 分析: 首先将 1, 6-二氧化了的化合物转换为 1, 6-二羰基化合物, 并保持两个羰基不相同:

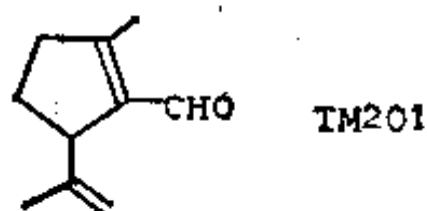


合成: (E. J. Corey 等, J. Amer. Chem. Soc., 1968, **80**, 5618):

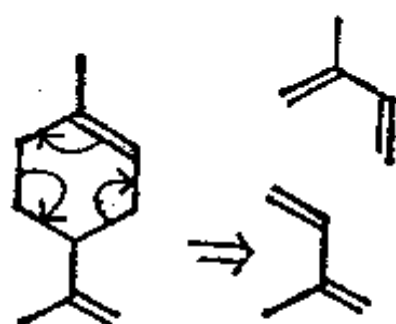
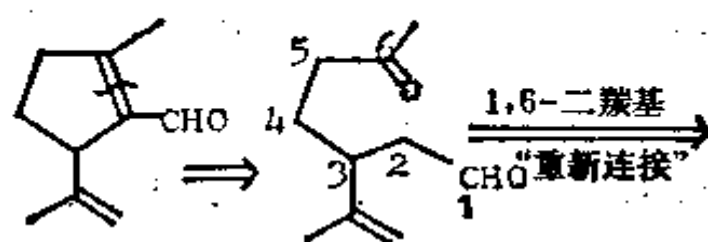


注意, 这个剩下的双键的立体化学必定是正确的, 因为它来自一个环。

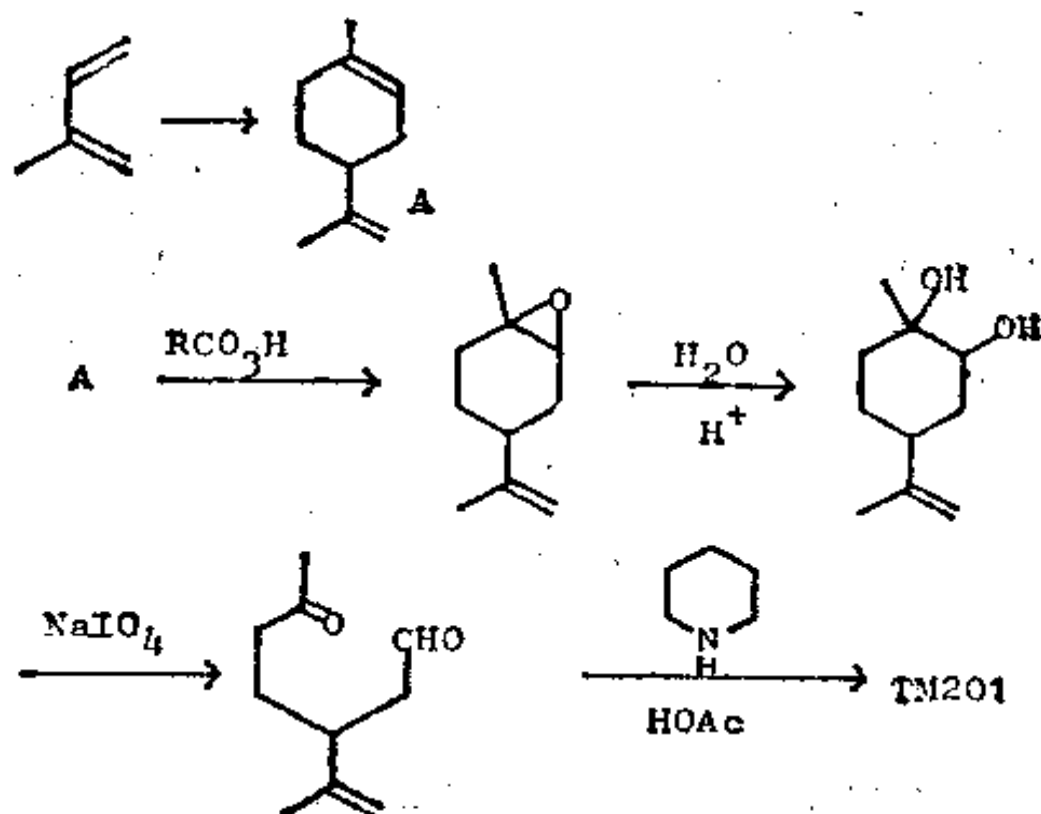
201. 切断别的官能团结合可使我们返回到 1, 6-二羰基化合物。试将此法用于 TM201。



202. 分析: 首先选取 α, β -不饱和醛:



合成: 这里的狄尔斯-奥尔德反应就是异戊二烯的二聚反应, 生成天然存在的蒎烯 A。现在, 我们必须打开一个双键而把另一个留下来, 在这种情况下, 环氧化反应经证明是可取的。



缩合反应的条件应尽量温和，因为我们只想得到三个可能的烯醇中的最稳定者(来自醛)。尽管你不能预言用于双键的开裂或缩合反应的确切条件，但是你应该看到：由于这两种情况中的两个官能团有足够的差别，因而控制是可能的(J. Amer. Chem. Soc., 1960, **82**, 636; J. Org. Chem., 1964, **29**, 3740; Tetrahedron Letters, 1965, 4097)。

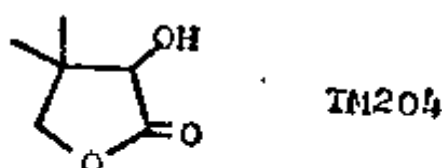
(四) 复习：内酯的合成

(本节的习题，可以现在做，或是放在后面总复习的任一阶段中去做。)

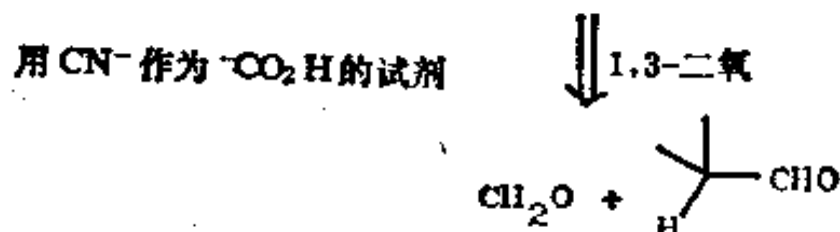
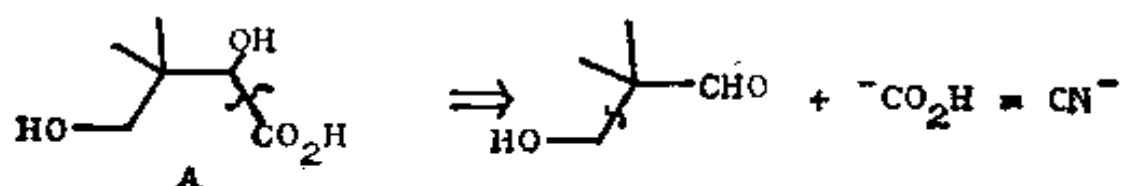
203. 至此，我们已把所有简单的二基团切断都讨论过了，你应该能合理地设计大多数小分子的合成了。现在试为下列内

酯设计出合理的合成法, 把它们作为一组复习题, 每题只提出一至两种解答, 但别的解答也可能同样是好的。如果你的解答与这里所给出的有实质性的差异, 就应和别人进行讨论。

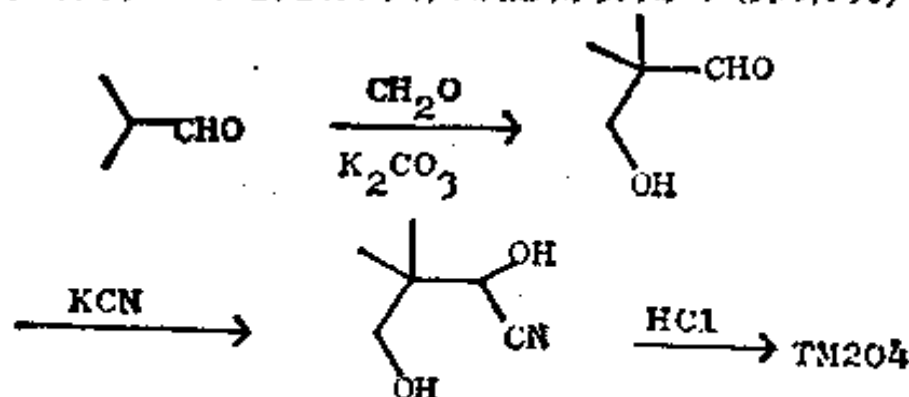
204. 复习题 16. 试为 TM204 设计一个合成法。TM204 是霍拉纳(Khorana)的辅酶 A 合成中的一个中间体(J. Amer. Chem. Soc., 1961, 83, 663)。



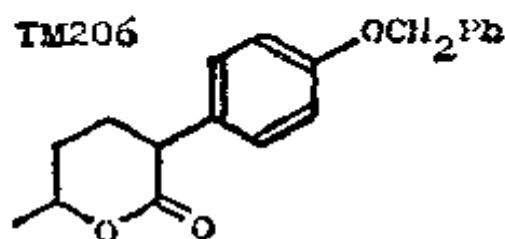
205. 分析: 首先打开内酯, 以便揭示真正的目标物。



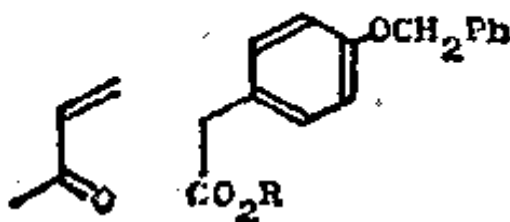
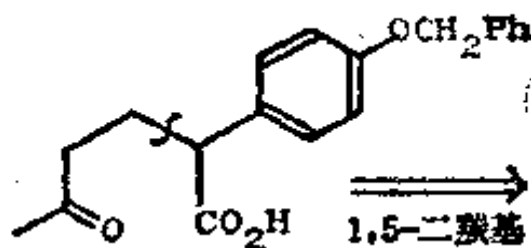
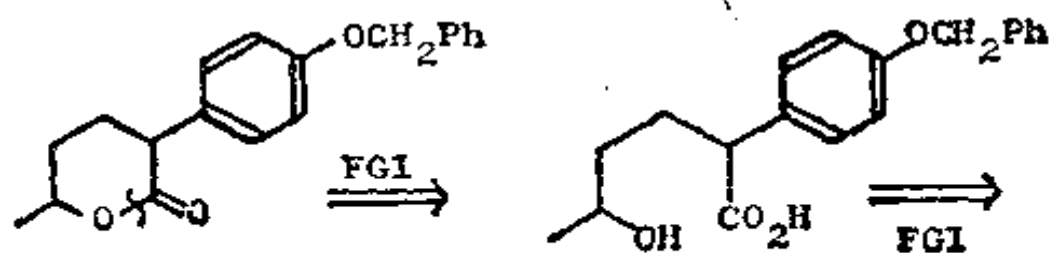
合成: 为避免发生坎尼札罗(Cannizzaro)反应, 必须用弱碱。羟基化合物 A 不会被分离, 而能自动闭环(弗莱明, 92 页)。



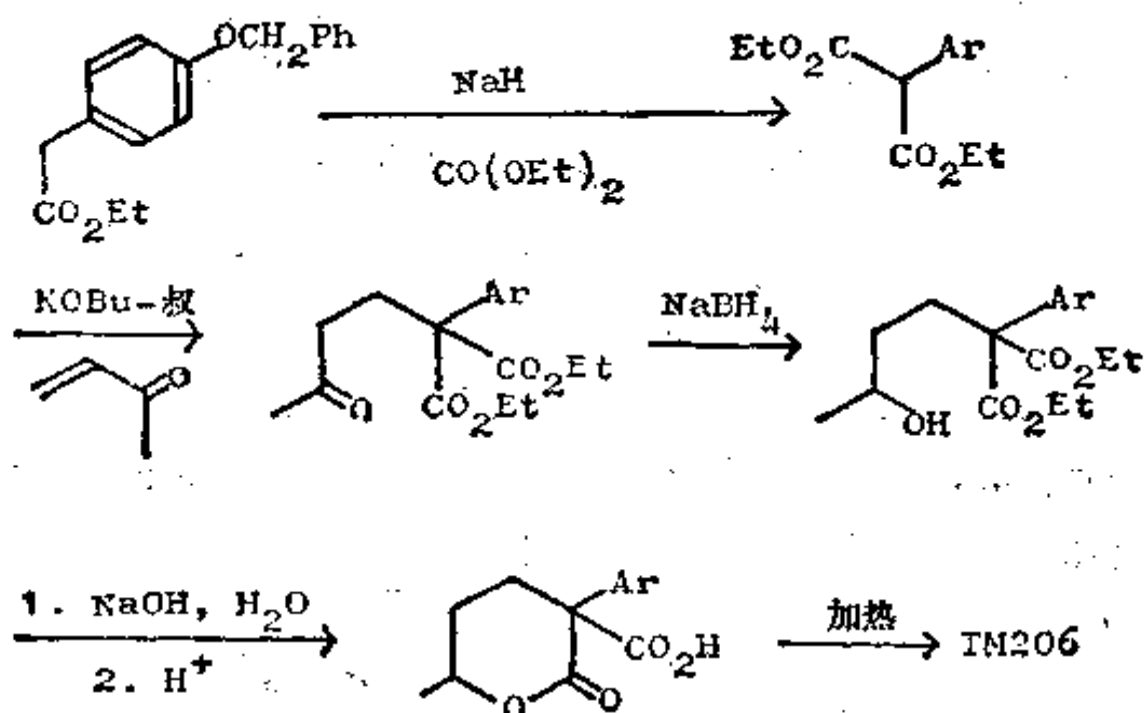
206. 复习题 17: 试为 TM206 设计一种合成法, TM206 是克兰德尔 (Crandall) 和卢汤 (Lewton) 按生源模式合成香松烷中的一个中间体 (J. Amer. Chem. Soc., 1969, **91**, 2127)。



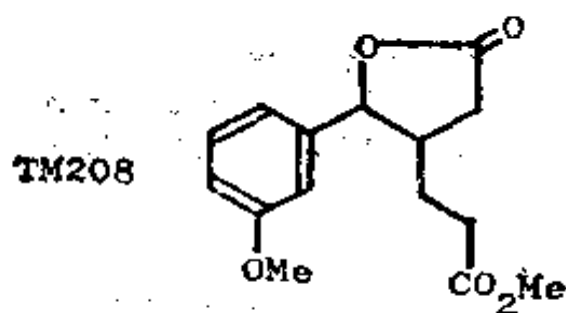
207. 分析: 这是一个 1, 5-二氧化了的碳架, 因此需要作进一步的 FGI, 以便给出 1, 5-二羰基化合物。



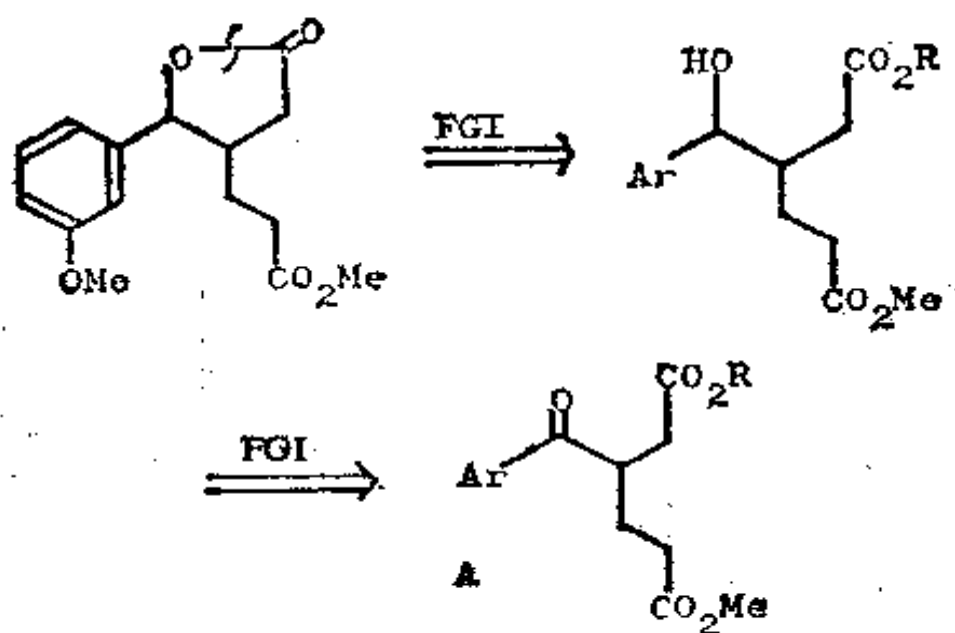
合成：需用一个致活基来控制迈克尔反应：



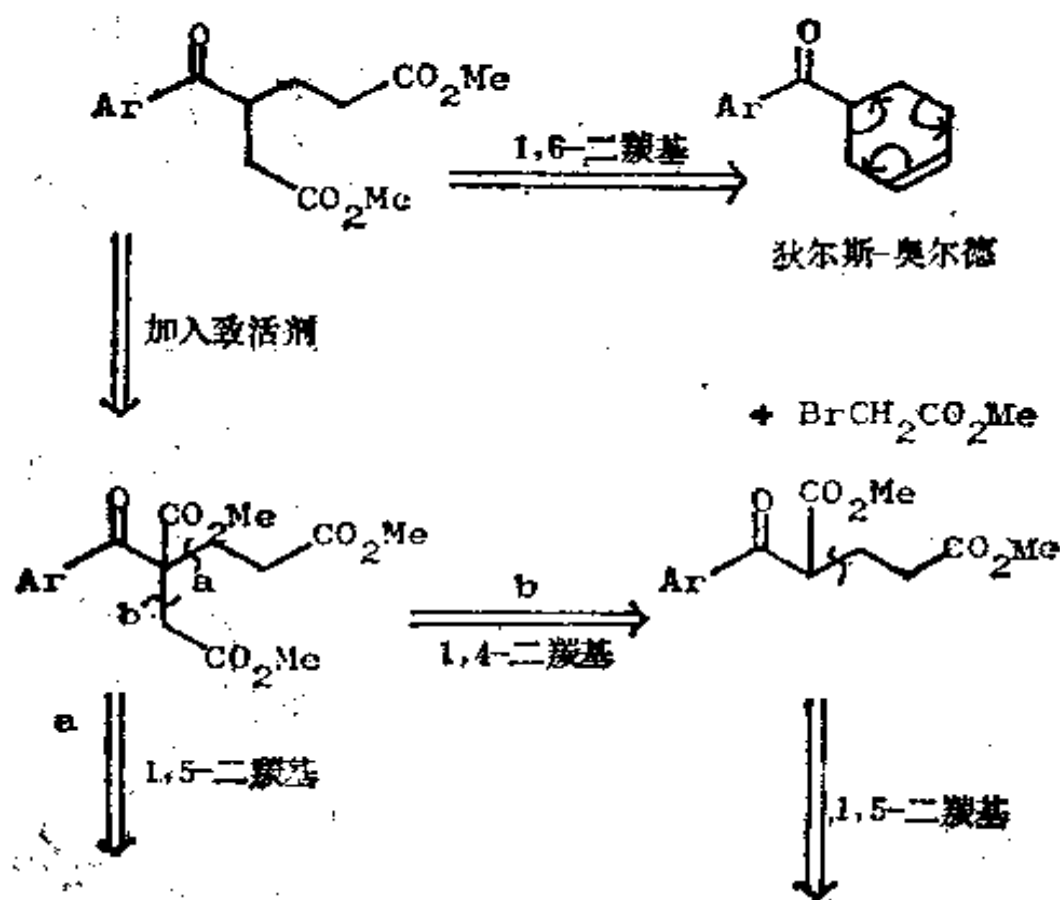
208. 复习题 18. 试为 TM208 设计一种合成法, TM208 是伍德沃德 (Woodward) 的四环素合成中的一个中间体 (Pure and Applied Chem., 1963, 6, 651; J. Amer. Chem. Soc., 1968, 90, 439)。

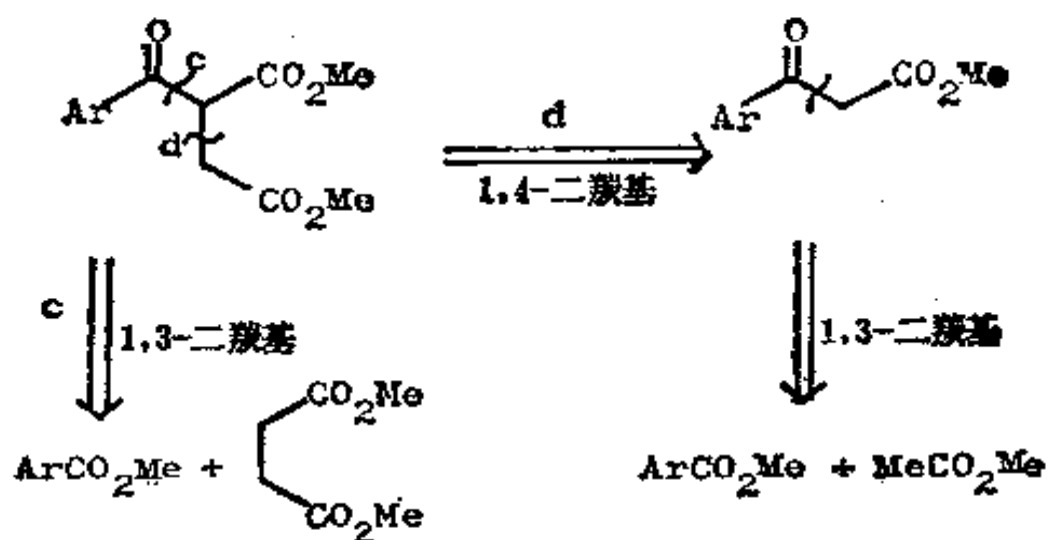


209. 分析：用习题 5 那样的官能团互换, 可给出一个关键性中间体 A。



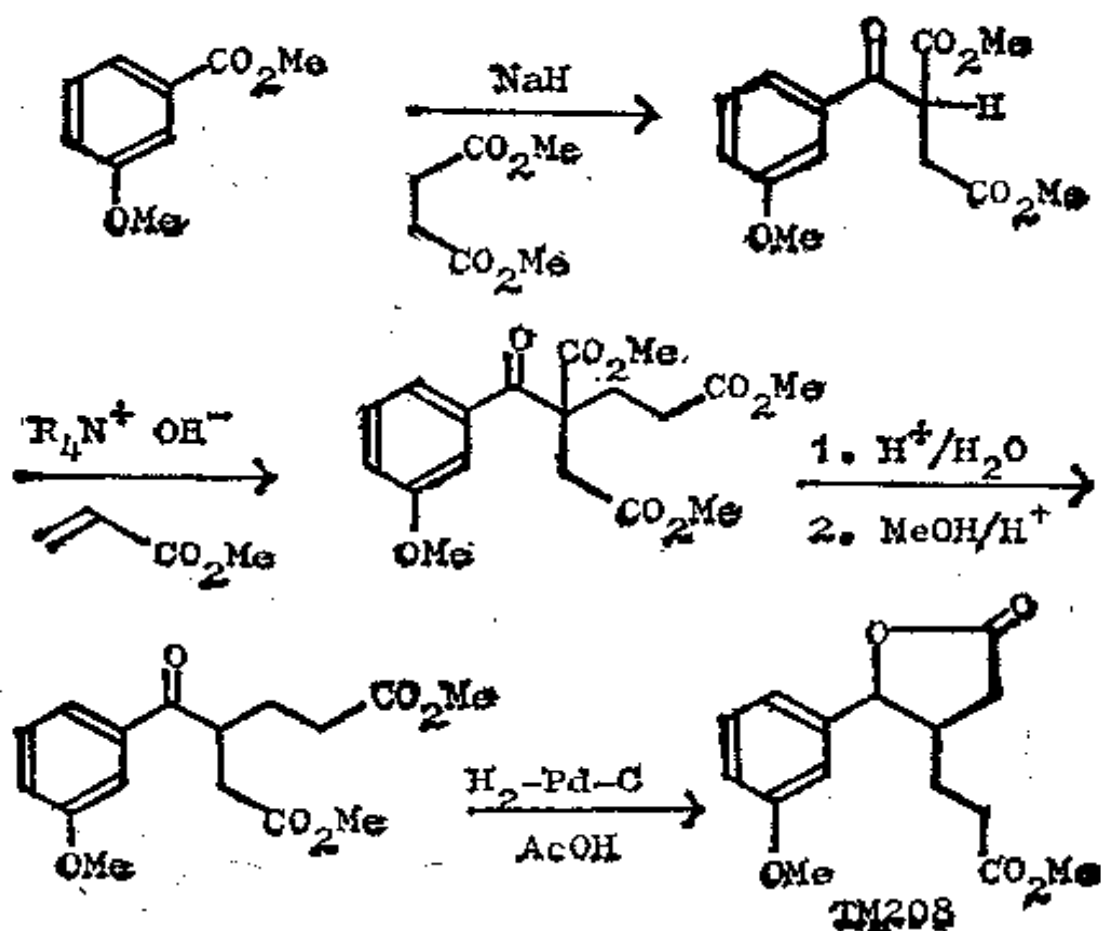
A 中包括 1, 4-、1, 5-和 1, 6-二羰基关系, 所以有许多可能的切断, 现总结于下列关系式中:





除了以 1, 6-二羰基为基础的路线外, 伍德沃德曾试了所有其余各条路线, 结果都成功。但他最后选择了相应于 a 和 o 的路线。1963 年他所发表的参考文献中详细地讨论了这种合成。

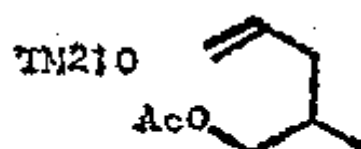
合成: (正是这条路线!) 在最后一步中羧基不能被分离。



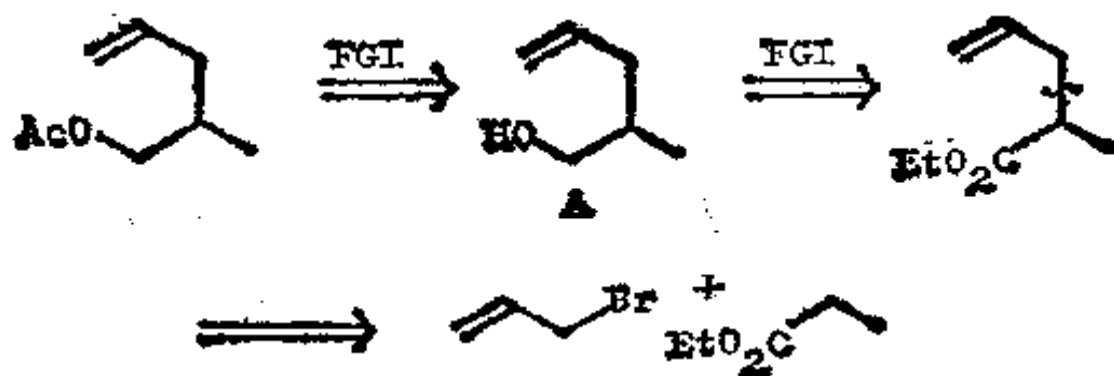
五、综合复习题

210. 至此, 已学完了第二个系统性的部分, 并对一基团和二基团切断已很熟悉了。对你来说, 在不告诉你该用什么特定切断的情况下来做一些综合性的习题是很重要的。这些习题根据难度的次序排列。我建议, 该做的习题的数量, 以达到你自己确信已能对付这类习题为准。以后你可以回过来再做其余的习题。

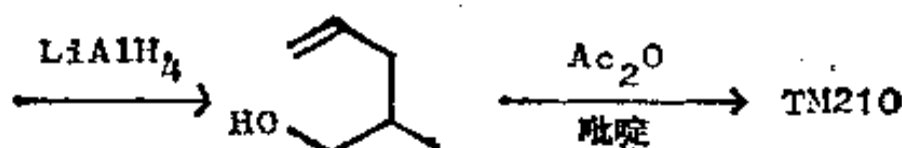
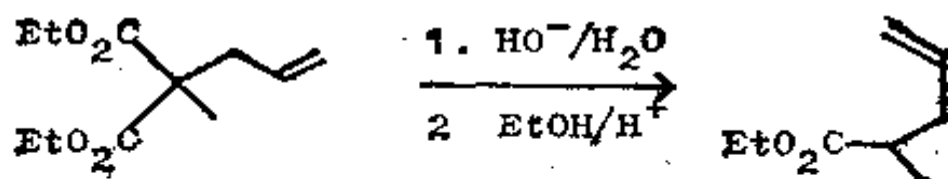
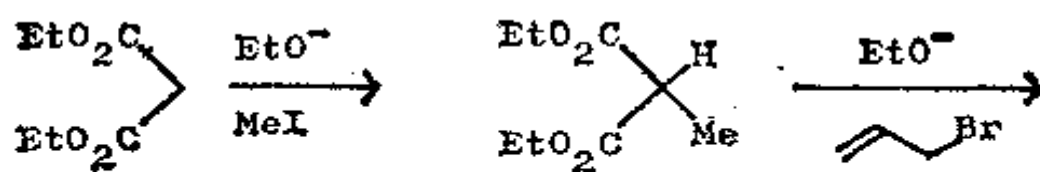
复习题 19: 试为 TM 210 设计一种合成法。



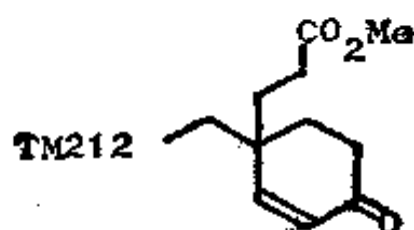
211. 分析: 显然酯基正是有待进行 FGI 的基团, 但立即对醇 A 进行切断并不能使我们获得很大的进展, 因此我们要再进行一次 FGI。双键是一个指南, 因为它能以烯丙基的形式被引进。



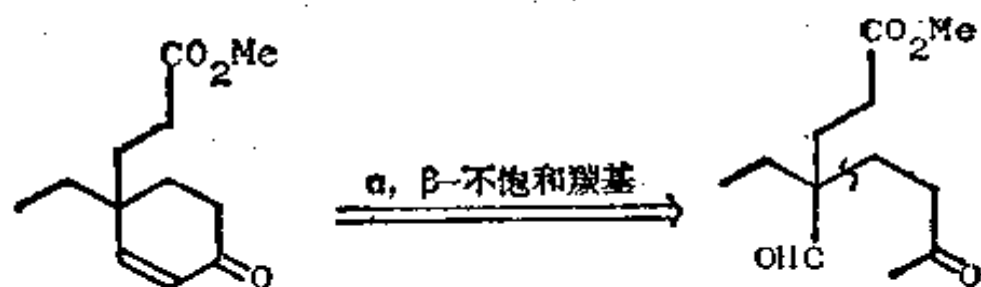
合成 需要有一个致活基:



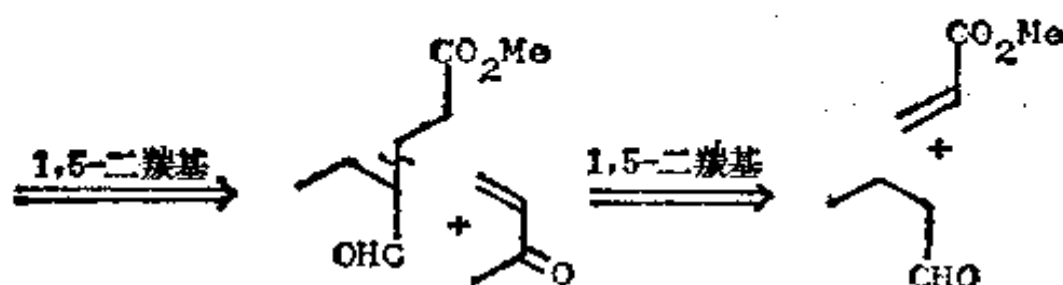
212. 复习题 20: 试为 TM212 提出一种合成法, TM212 是斯托克(Stork)法合成复杂生物碱奎夹竹桃碱中的一个中间体(J. Amer. Chem. Soc., 1963, **85**, 2872)。



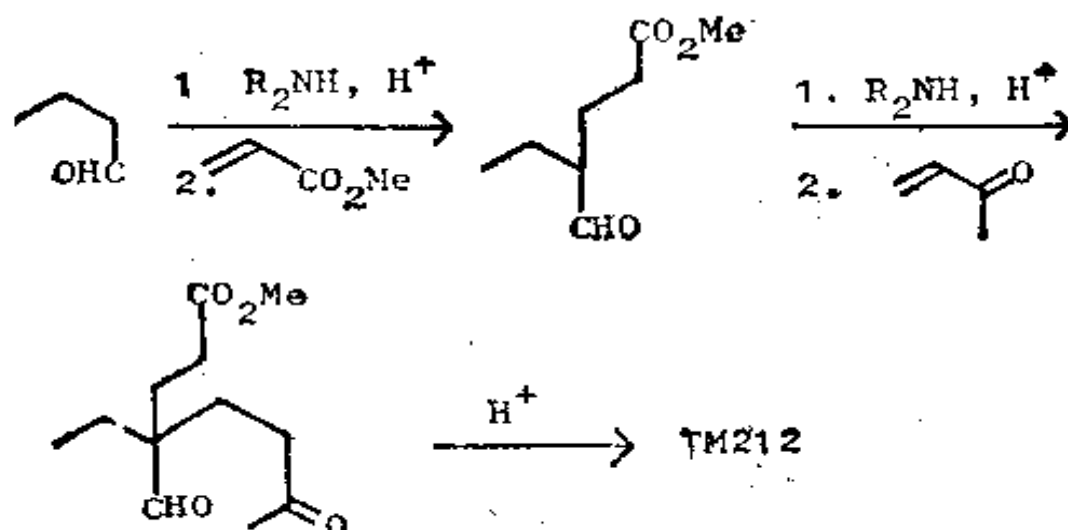
213. 分析: 可从唯一的、可以认出是有用的关系开始, 即从 α, β -不饱和酮开始;



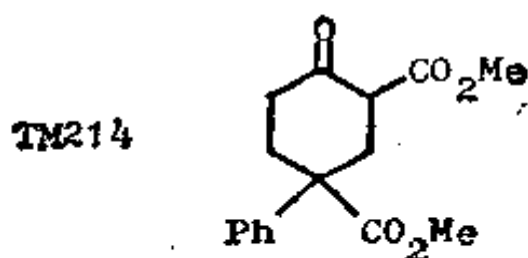
于是,我们就有了两个 1,5-二羰基关系。首先切断较活泼的一个。



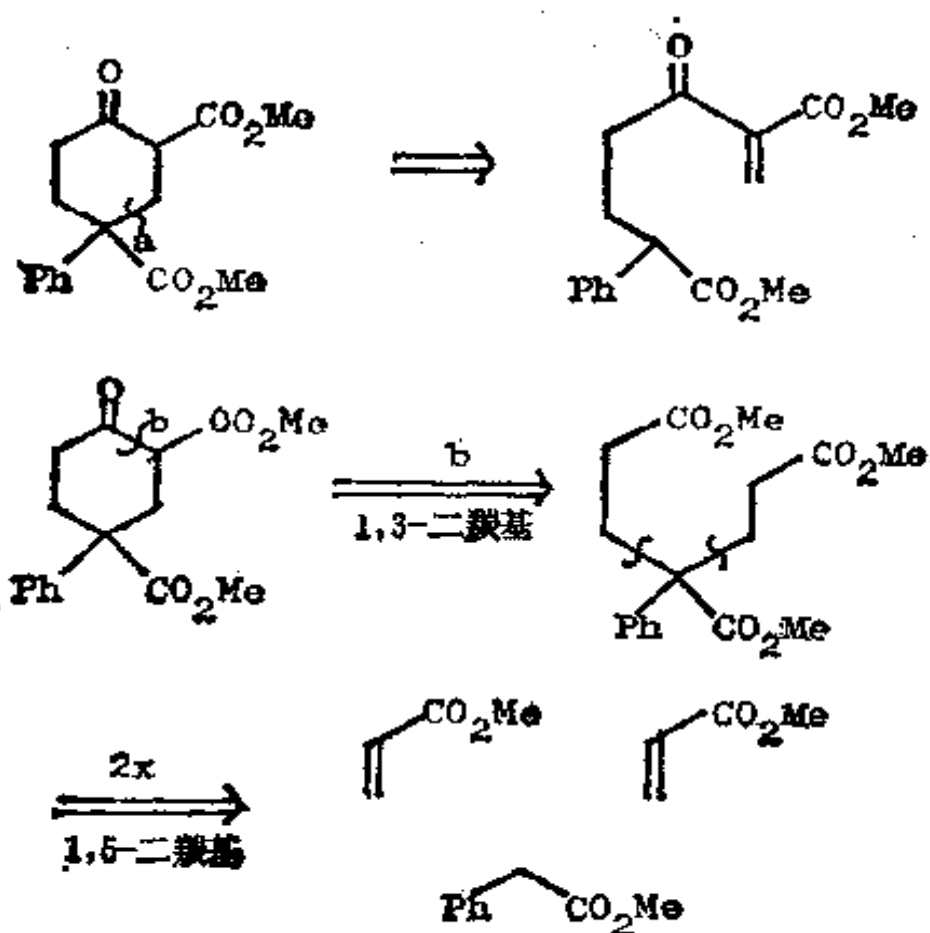
合成: 两个迈克尔反应都需要有通常的致活基,但不能是 CO_2R 基,因为没有可容纳的余地,因此它就必须是个烯胺。因而这个合成便是:



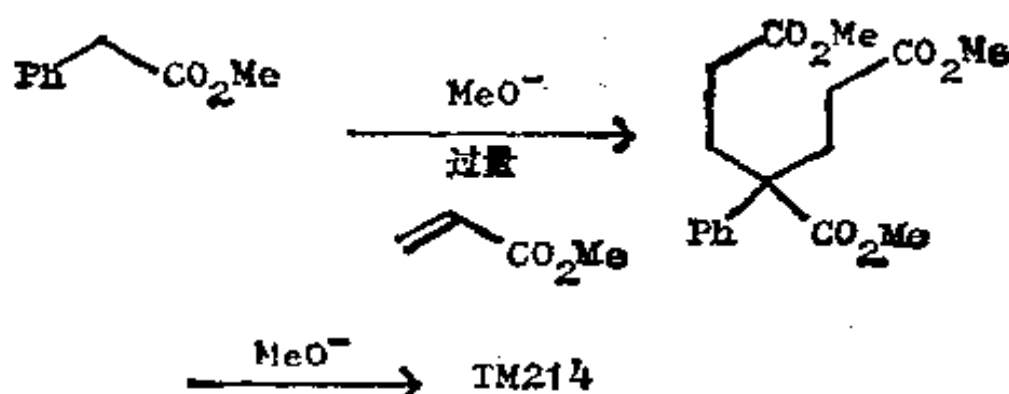
214. 复习题 21: 试为 TM214 设计一种合成法。



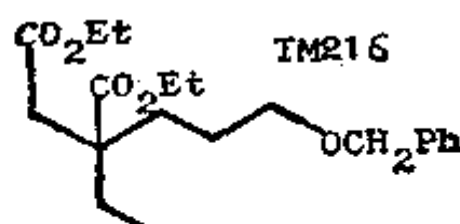
215. 分析: 有两个 1, 5-和一个 1, 3-二羰基关系可供你考虑。象 a 那样的切断简直无法使问题简化, 然而切断 1, 3-二羰基关系 b 则给出一个对称的中间体:



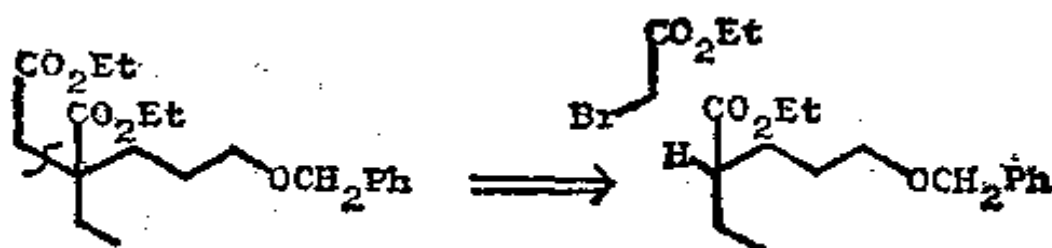
合成:



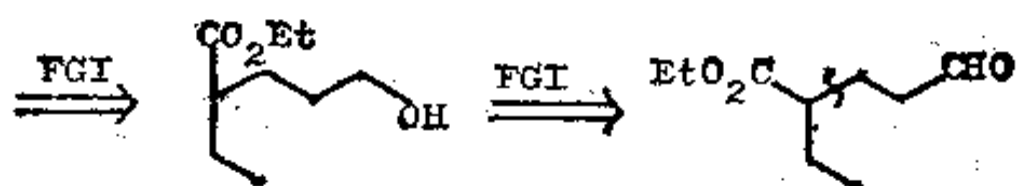
216. 复习题 22: 试为 TM216 设计一种合成法。



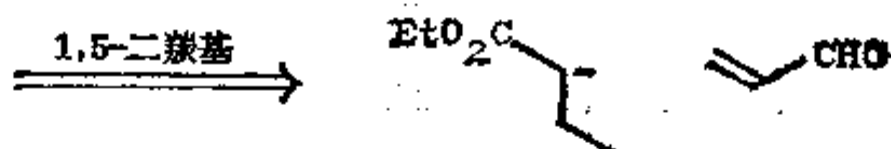
217. 分析: 这是库特尼(Kutney)生物碱合成法中的一个部分(J. Amer. Chem. Soc., 1966, **88**, 3667)。有一个 1, 4-和 1, 5-二氧化了的关系, 若选择具有正常氧化度的 1, 4-关系, 我们就得到:



由于没有可容纳致活基的余地, 所以必须使用强碱。

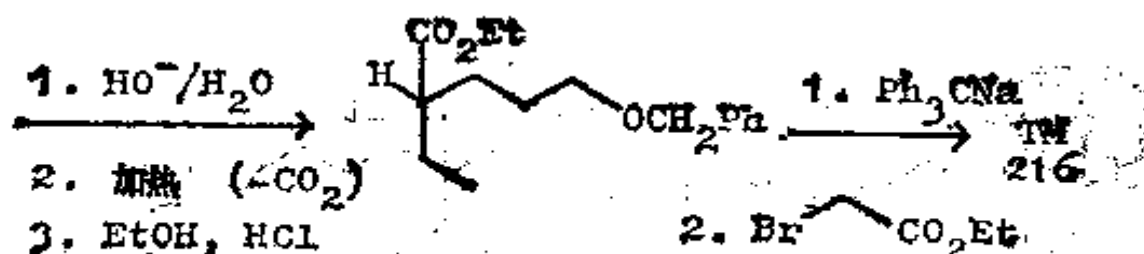
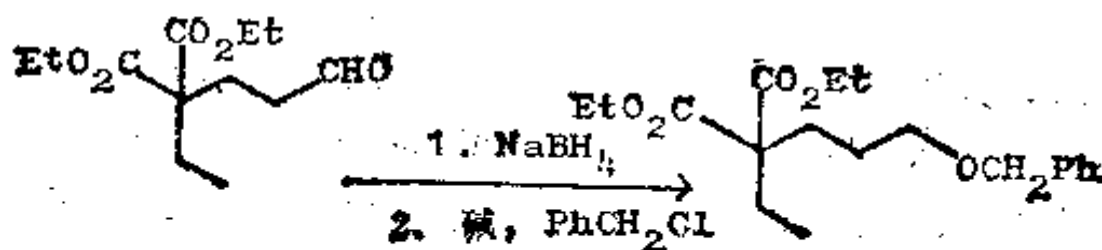
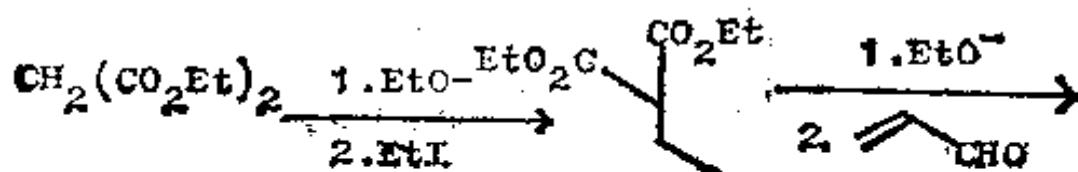


对 1, 5-二羰基关系来说, 其氧化度是合适的。

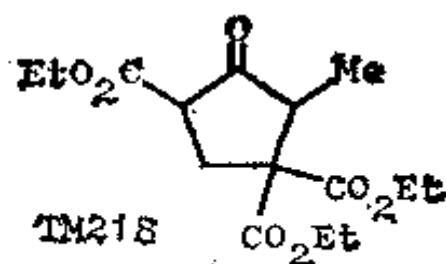


需要有一个致活基。

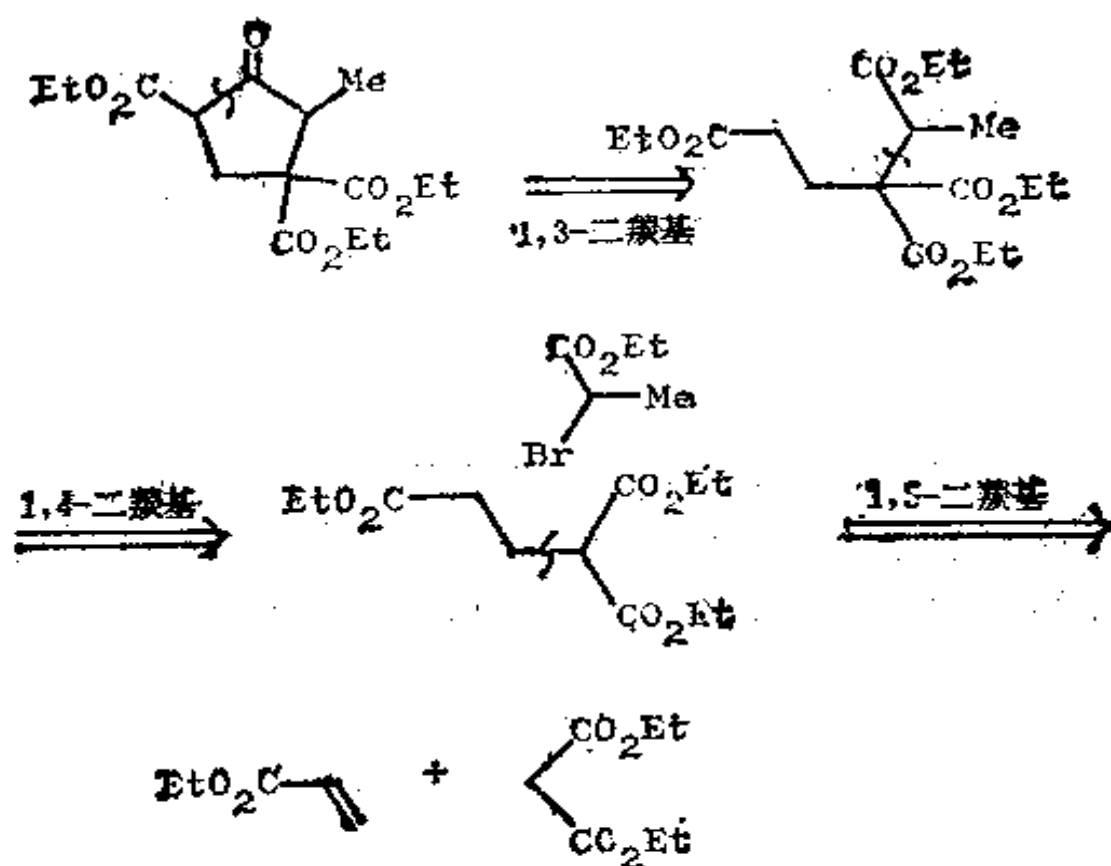
合成: 下面便是库特尼的合成法(还有别的方法);



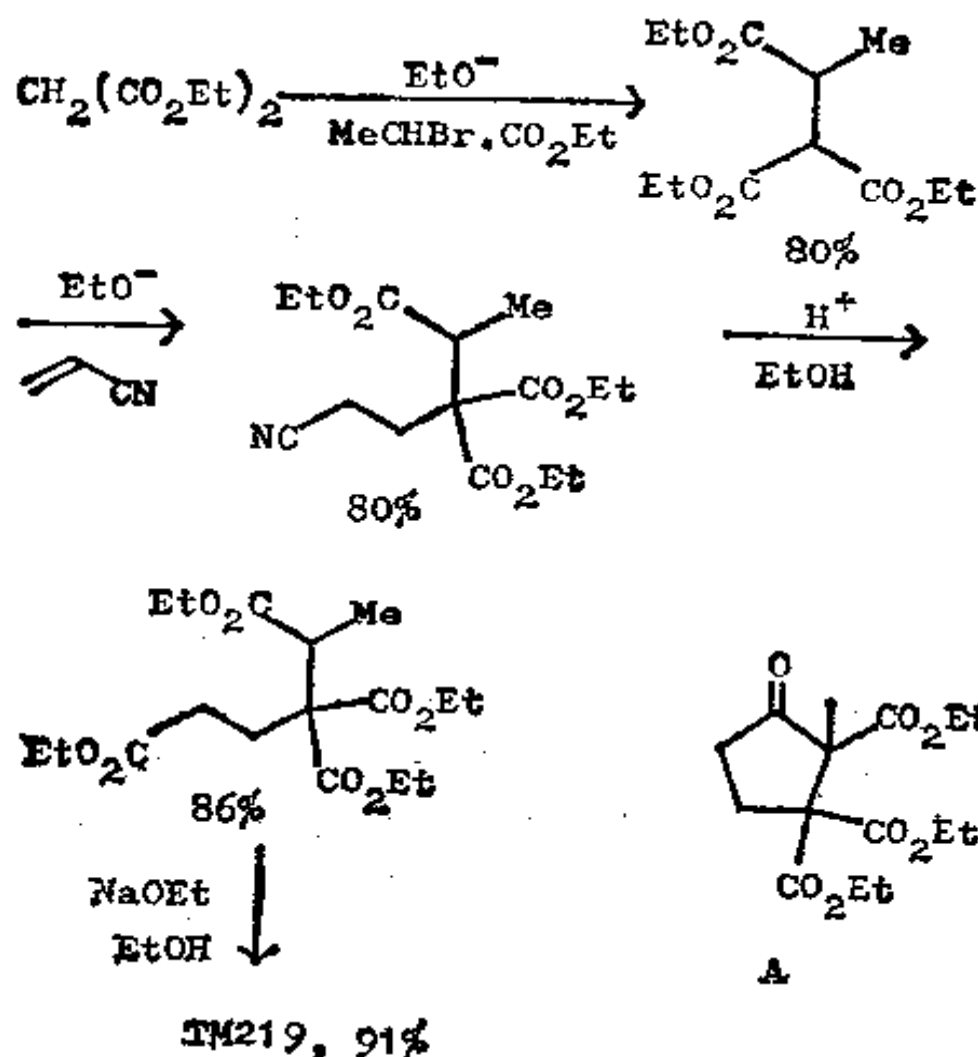
218. 复习题 23. 试为 TM 218 设计一种合成法。



219. 分析: 这个分子差不多包括了本书中的每种关系。一种合理的解答是:



合成: 苏联作者, 实际上使用了不同的步骤来进行这个合成, 逻辑是一样的:

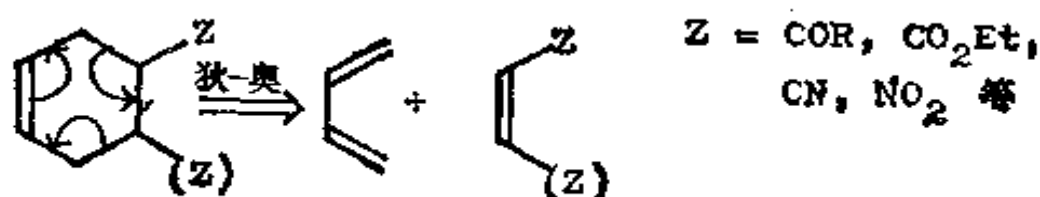


另一种产生 A 的缩合反应是不会发生的, 因为 A 不能形成一个稳定的烯醇离子, 而 TM219 则能形成 (Zhur. Obshchei Khim., 1957, **27**, 742; Chem. Abs., 1957, **51**, 16313)。

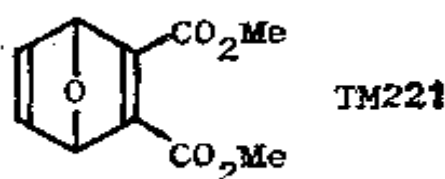
六、周环反应

220. 合成中最重要的周环反应是狄尔斯-奥尔德反应，实际上，它也是所有合成法中一个最重要的反应。我们在前面已见过它好多次了。那么，狄尔斯-奥尔德切断的线索是些什么呢？

221. 在环的双键的对面一侧上带有一个吸电子基团的环己烯：



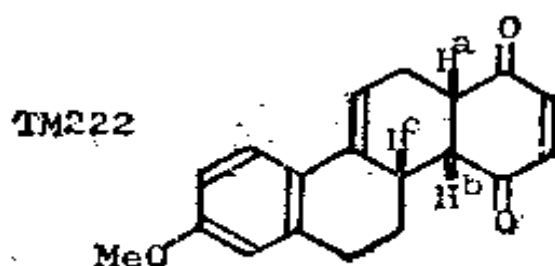
这样，你如何制取 TM 221 呢？



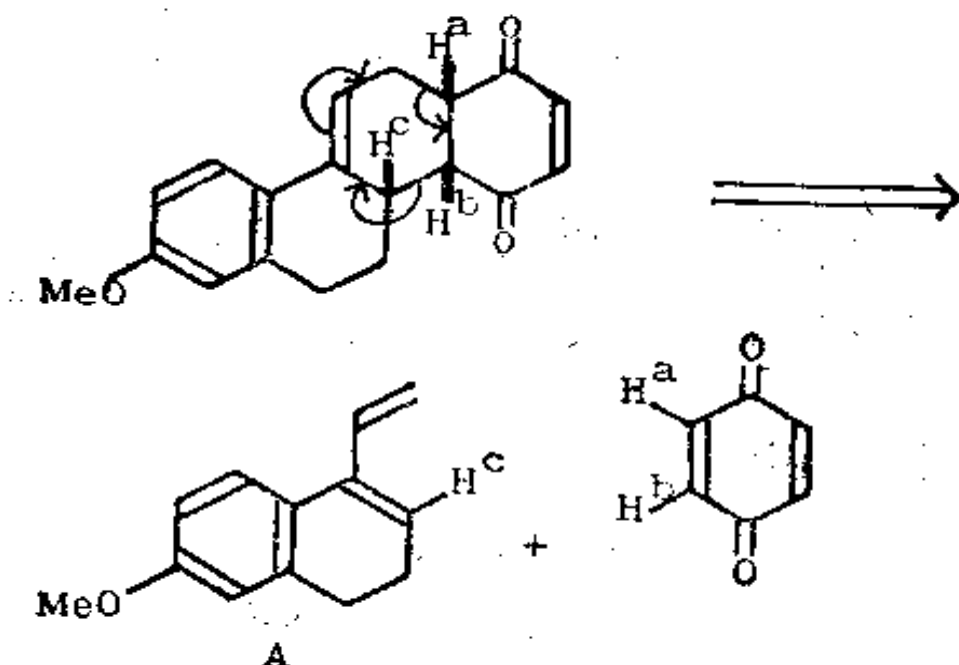
222. 只要把狄尔斯-奥尔德反应倒过来就行了：



两种原料都是易得的。TM 222 怎么样呢？



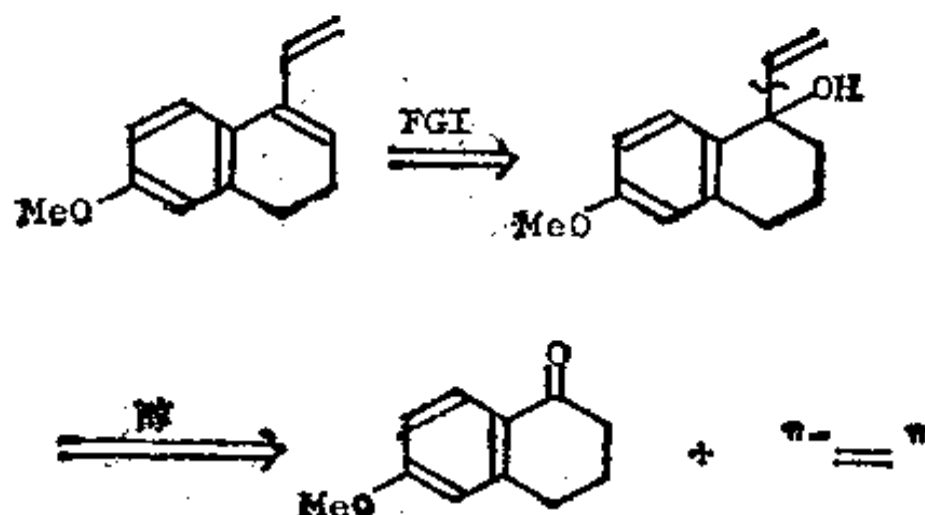
223. 也是只要把狄尔斯-奥尔德反应倒过来就行了。可能你得化些时间来找出合适的环己烯！



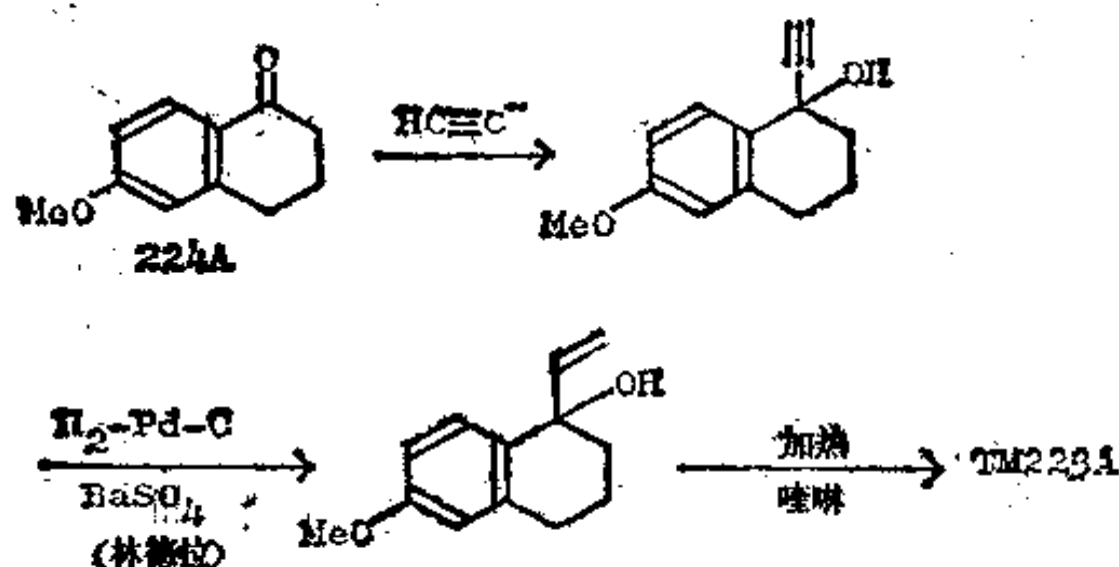
注意，所得出的立体化学是正确的。 H^a 和 H^b 是顺式的，因为在原料醌中它们是顺式的，而且狄尔斯-奥尔德反应在这方面是立体有择的； H^c 相对于 H^a 和 H^b 也是顺式的，因为狄尔斯-奥尔德反应是立体有择的内式构型。这几点在诺曼，284—6 页中有较详尽的讨论，在弗莱明所著的《前沿轨道和有机化学反应》一书的 106—109 页中也有解释 (Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions Wiley 公司 1976 年出版)。你如何制取二

烯 A 呢?

224. 分析: 我们必须放入一个羟基来替换一个双键, 而该羟基的最好位置照例应在分支点上:

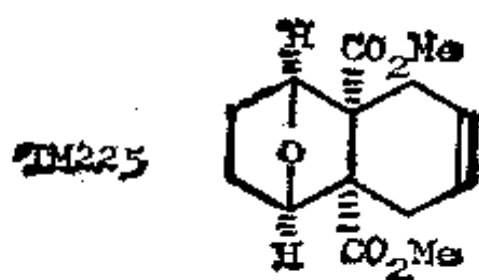


合成: 乙烯基负离子合成子可以是乙烯基格利雅试剂或者是乙炔基负离子, 若为后一情况, 此合成便成为:



224A 有许多合成法, 在甾体的早期合成中, 224A 是个著名的中间体(J. Amer. Chem. Soc., 1947, **69**, 576, 2936)。

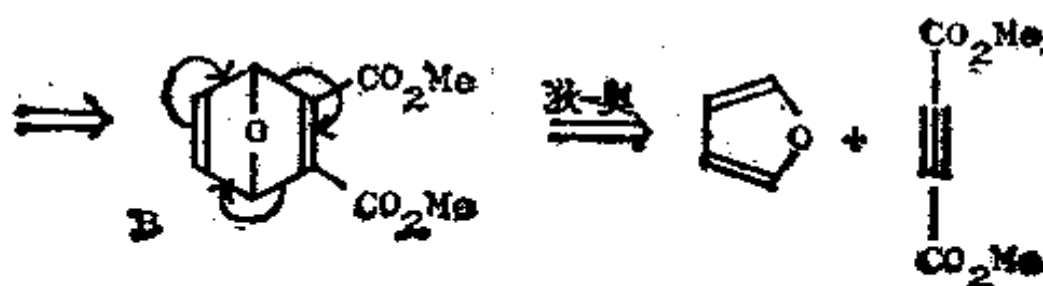
225. 因为狄尔斯-奥尔德反应非常好, 所以即使因返回到合适的狄尔斯-奥尔德产物而添一些麻烦也是值得的。以 TM225 为例, 此中第一个狄-奥切断是显而易见的, 但是, 你能找出返回到第二个狄-奥切断的方法吗?



226. 分析: 先看第一个明显的狄-奥切断!

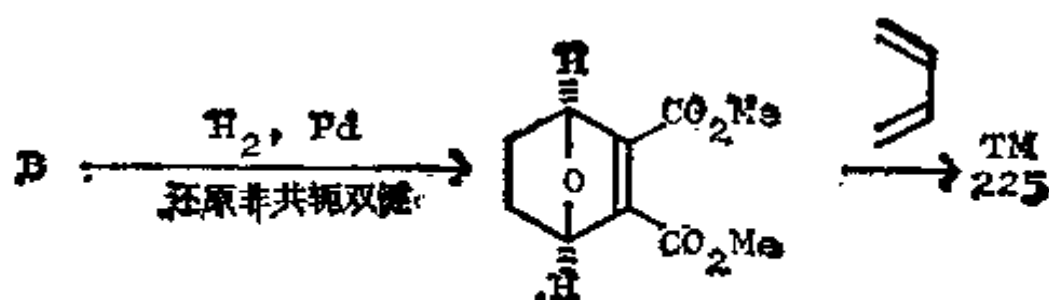


为了进行第二个狄-奥切断, 我们只好把另一个双键放到 A 中正确的位置上去。

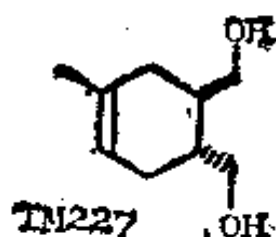


B 实际上是 TM221。

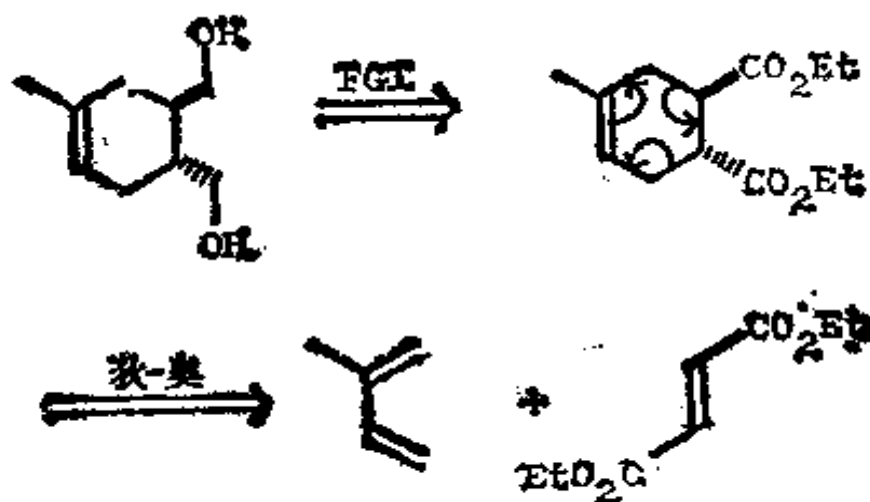
合成:



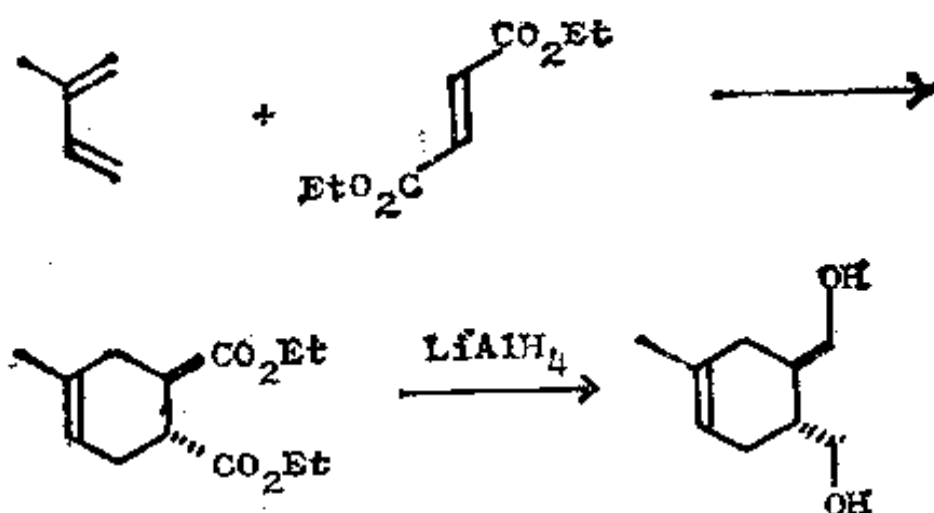
227. 若用另外一类 FGI, 必定会在 TM 227 上得到另一个狄尔斯-奥尔德切断。不要忘记其立体化学!



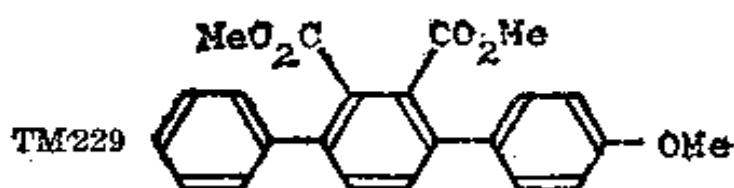
228. 分析: 我们必须先在分子的某些地方找到一些羰基:



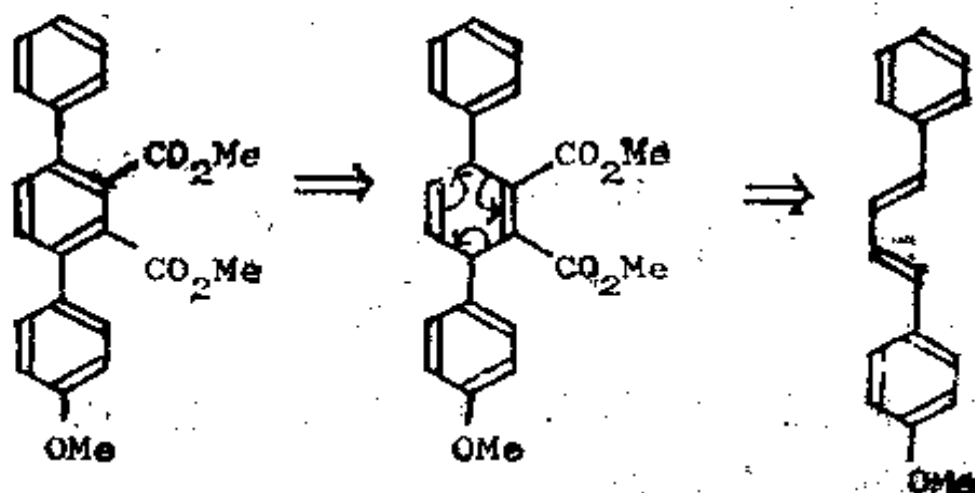
合成: 所用的酯必须是反丁烯二酸酯, 这样才能使最后的加成物有正确的立体化学:



229. 以下是一个略为不明显的例子——怎样制取不对称的取代三联苯的问题(例如 TM 229), 但是经过观察, 你就会知道那个环是从狄尔斯-奥尔德反应制得的。

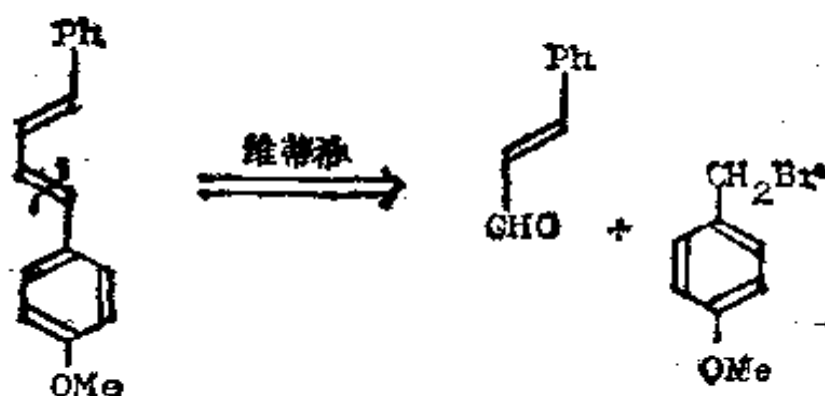


230. 分析: 中间的那个环上有吸电子取代基团。所以, 我们需要做的只是调整氧化度:



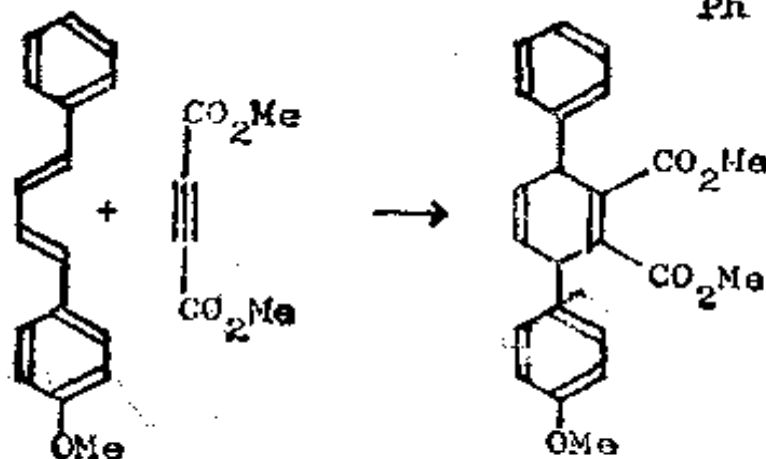
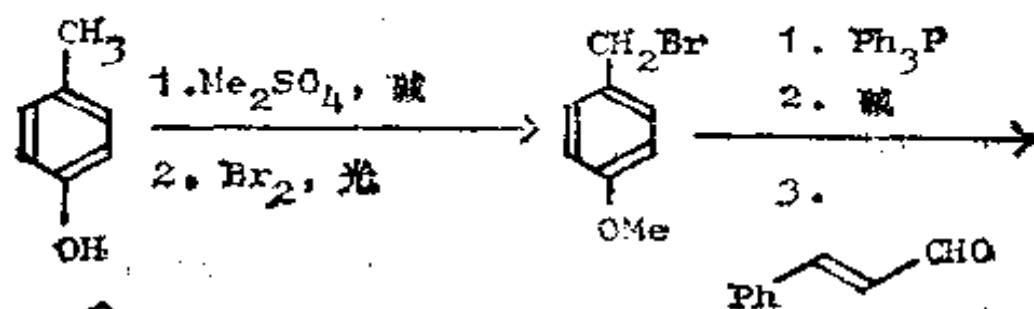
现在, 你如何制取二烯 A 呢?

231. 分析: 维蒂希切断可给出两个很易获得的片段:



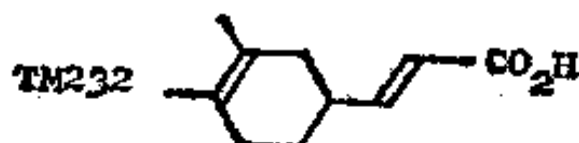
这个醛是容易得到的肉桂醛; 溴化物则可从对甲酚制得。

合成:

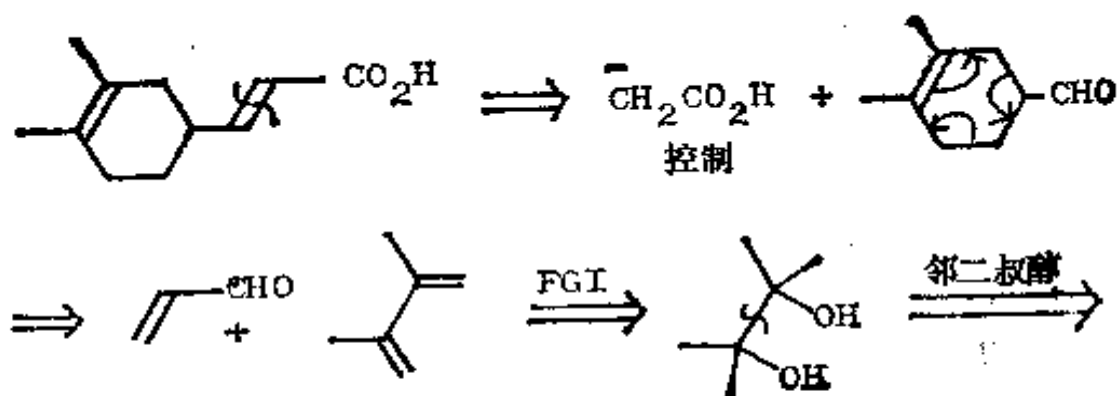


氧化
用空气可能够了, 常用配 → TM229

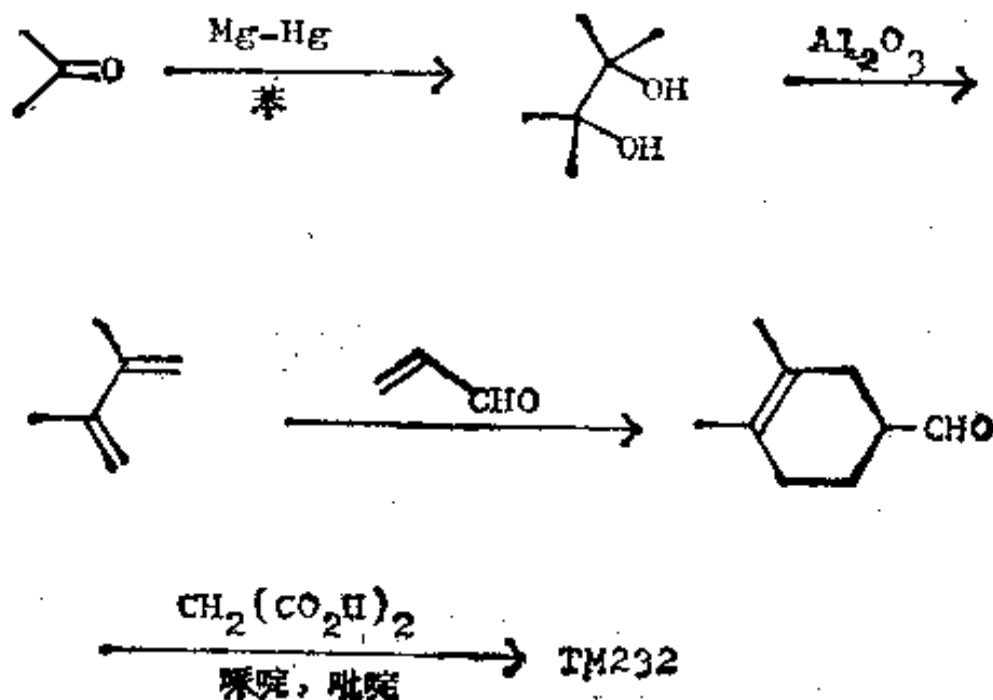
232. 复习题 24: 试为 TM 232 设计一种合成法。



233. 分析: 首先切断 α, β -不饱和酸, 这样就出现了一个显而易见的狄尔斯-奥尔德切断:



合成: 实际所用的条件是:



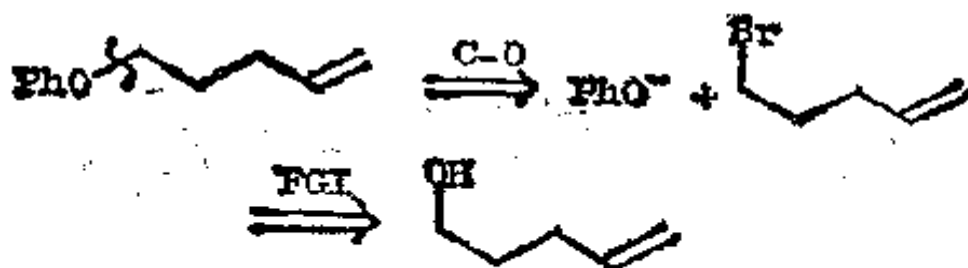
七、杂原子和杂环化合物

(一) 杂原子——醚和胺

234. 在碳链中的任何杂原子(通常是 O、N 或 S)是好的切断之处, 当我使用这些切断时, 就在箭头上写 CO、CN 或 CS。TM 234 是可以使用此法制取的。实际上你将如何合成它呢?



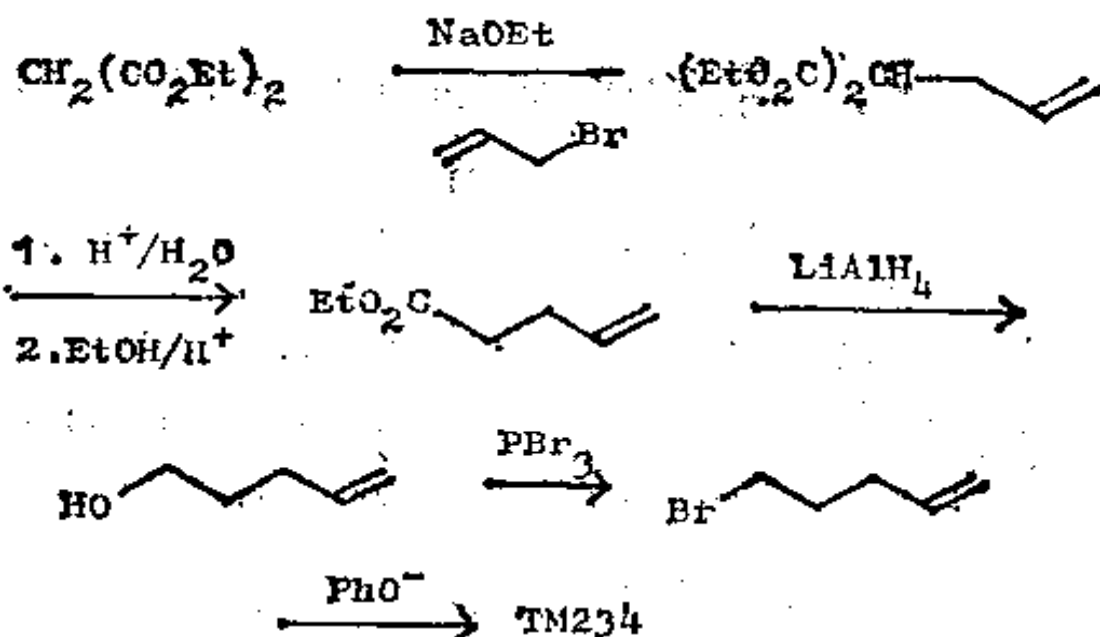
235. 分析: 我们应该选取离芳香环较远的醚键, 因为 PhBr 上的置换反应几乎是不可能进行的。



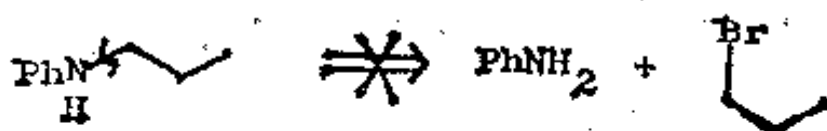
双键离羟基太远, 所以我们在继续进行切断之前必须改动一下氧化度:



合成:

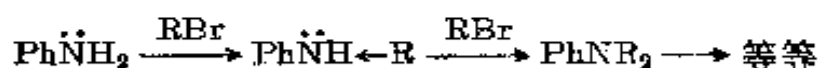


236. 胺类就比较成问题了, 因为象以上那样的切断并不好:

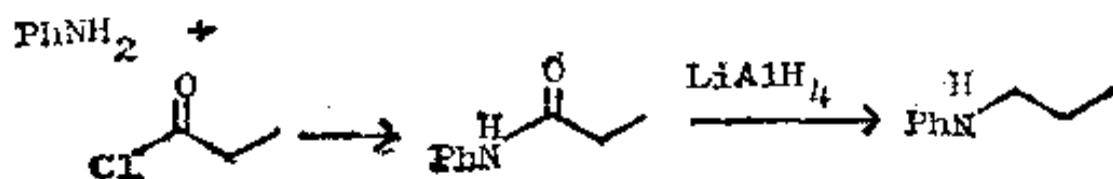


为什么不好呢?

237. 这是因为产物的亲核性比原料强, 要避免多烷基化将是不可能的:

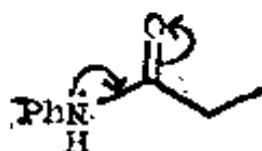


所采用的诀窍是改变方式, 将胺进行酰基化, 因为我们可以把所生成的酰胺用 LiAlH_4 还原成我们所需要的胺:

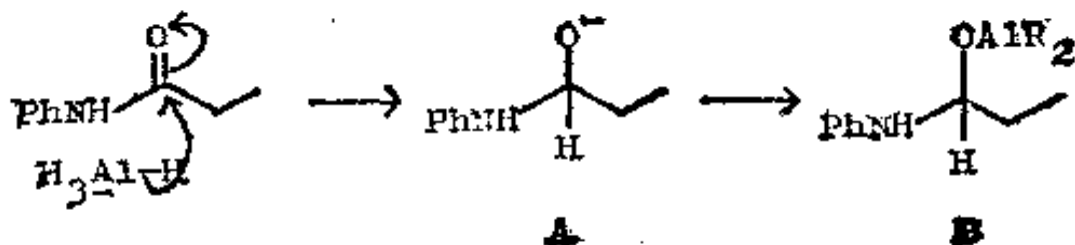


为什么酰基化反应不象烷基化反应那样发生两次呢？

238. 因为酰基化产物有一对离域的未共享电子对, 所以活性比 PhNH_2 低。你可能对 LiAlH_4 能完全除去羰基氧原子的还原反应感到意外。为了帮助你解释这个问题, 请把可能的中间体写出来。

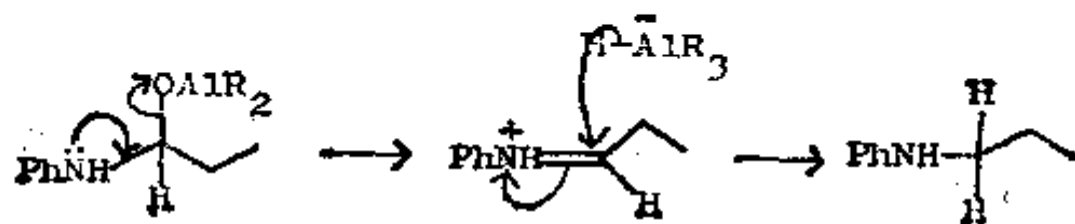


239.



明显的, 中间体 239 A 将和某种铝化合物反应生成象 239 B 那样的中间体, 如果氮原子上的未共享电子对会促进氧原子的消除, 那么 239 B 还可进一步反应。现在, 试写完这个反应的机理。

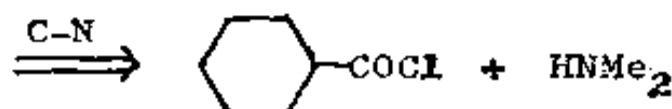
240.



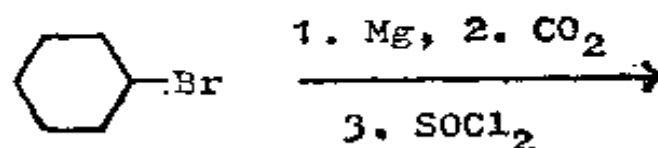
你如何制取 TM 240 呢?



241. 分析: 第一步是放入一个羰基和氮相邻, 然后使用逆酰基化:



合成:

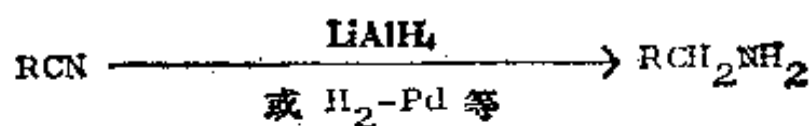


242. 还原这个词对胺的合成来说是个关键词, 因为我们还可把如下的官能团还原成胺:

肟:



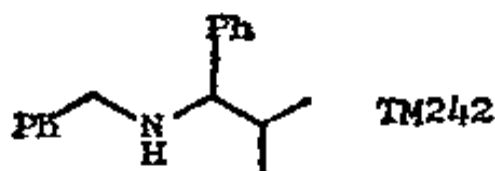
腈:



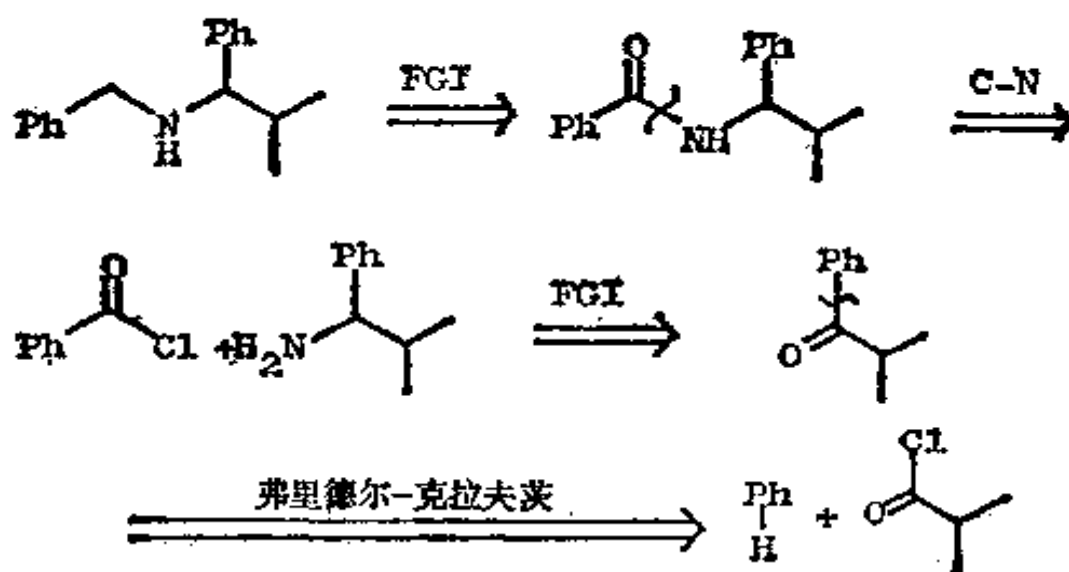
硝基化合物:



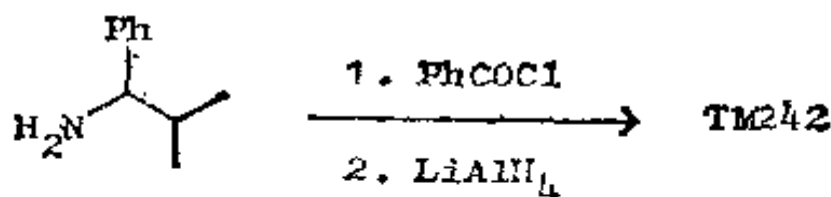
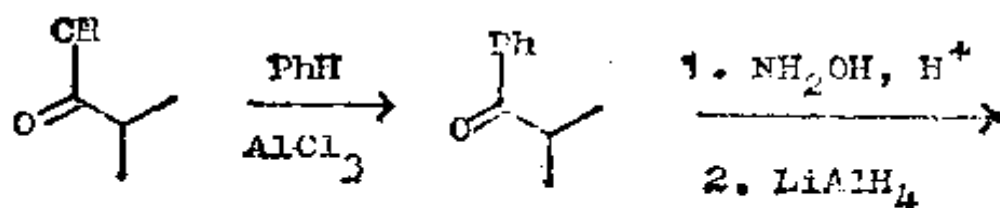
你如何制取 TM242 呢?



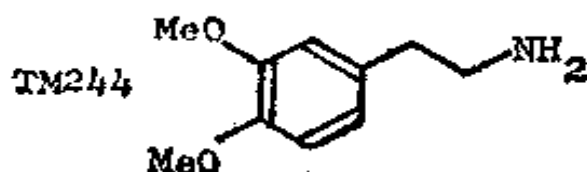
243. 分析: 这个支链只能通过腈的还原来制取, 所以我们
应该先切断另一端(苄基一端)。



合成:

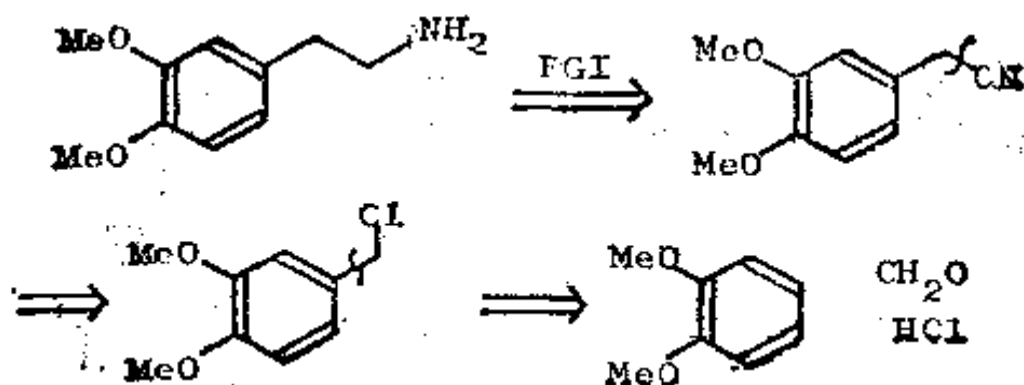


244. 你在以后将会看到 2-芳基乙胺(例如 TM 244)是生物碱合成中的重要中间体。试为 TM 244 提出一种合成法。

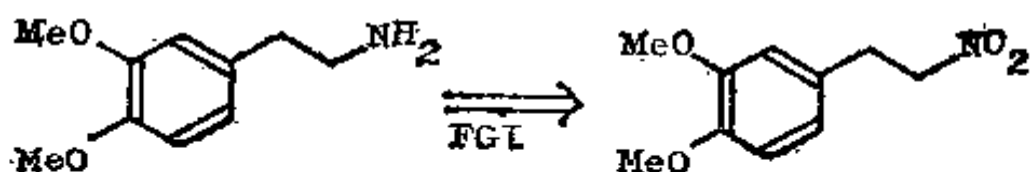


245. 分析: 根据腈或硝基化合物的还原性, 可以有两种一般的合成路线:

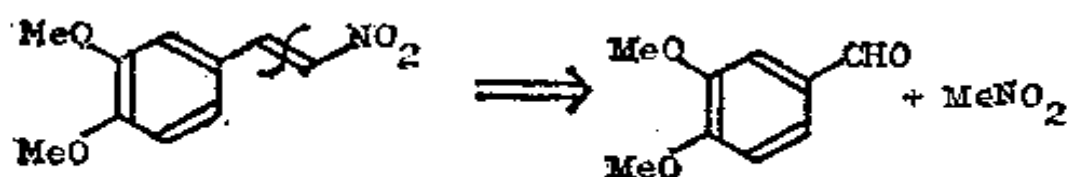
① 腈的路线:



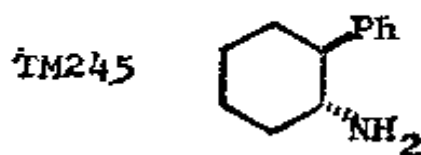
② 硝基化合物的路线:



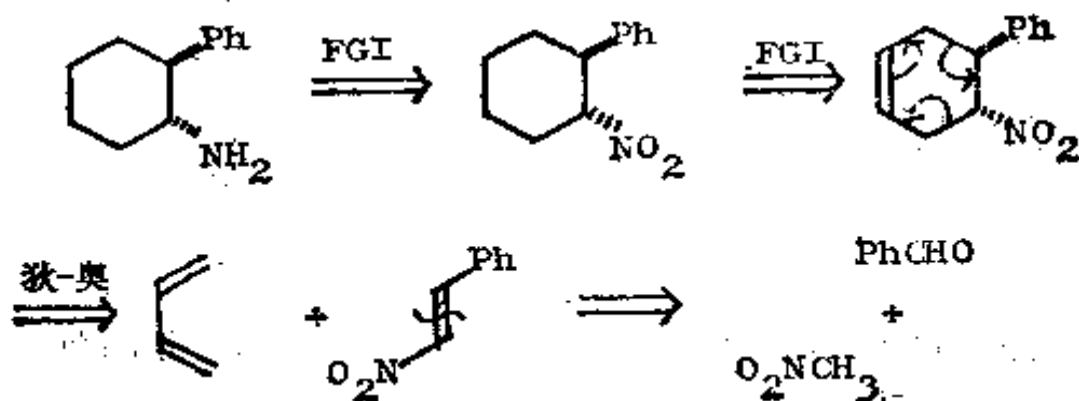
如果这种化合物有一个双键, 那么它应是很易制取的, 反正我们总是要进行还原的, 所以这个双键是不碍事的。



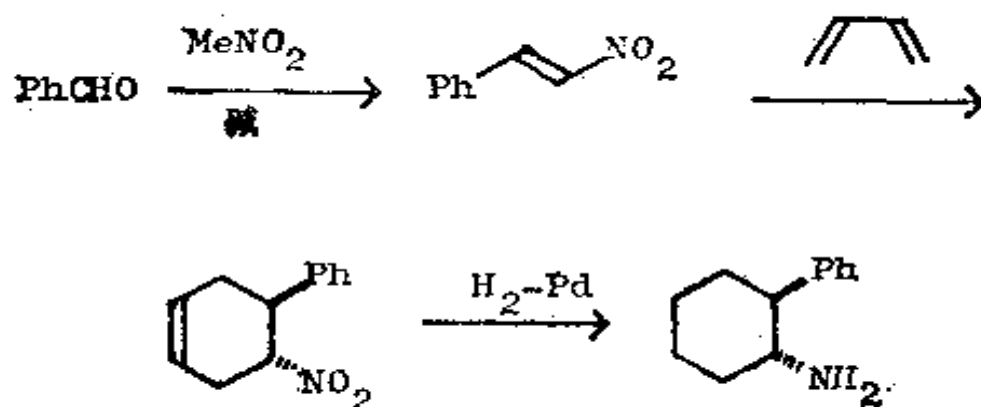
如果采用同样的主意, 即同时还原硝基和双键, 那么, 如何制取 TM245 呢?



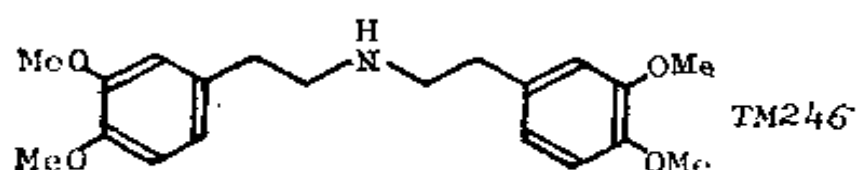
246. 分析: 该硝基化合物看上去象狄尔斯-奥尔德加成产物, 因此我们就知道应在哪里接上双键了!



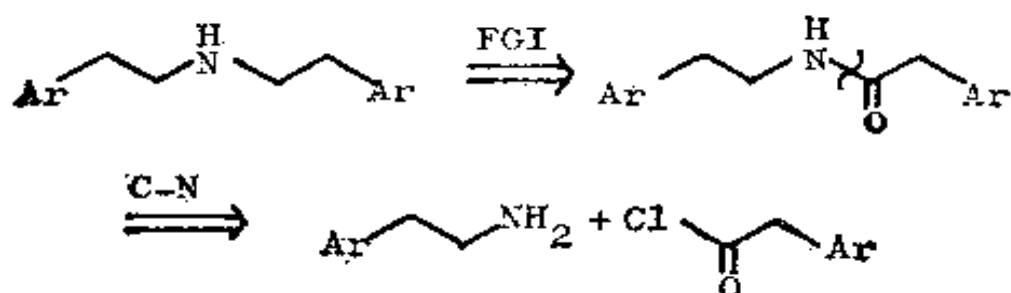
合成：通过缩合反应得到的是反式硝基化合物，因为它比顺式化合物稳定。



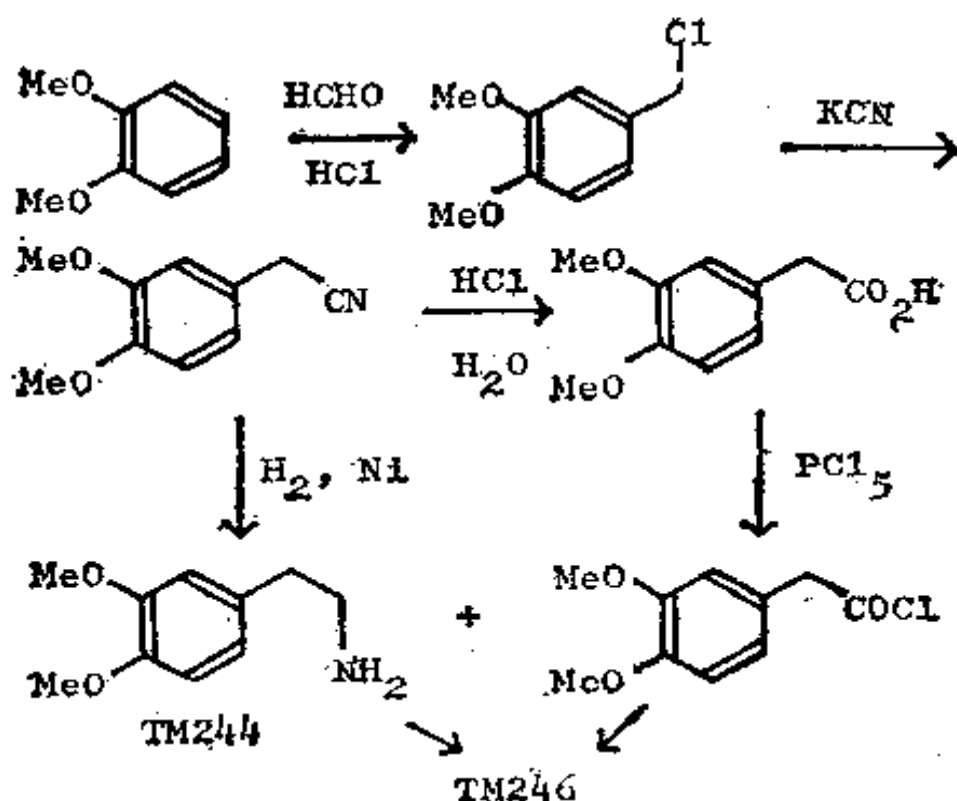
现在让我们回到 TM 244。你如何将它变成 TM 246 呢？



247. 分析：我们应接上一个羰基：

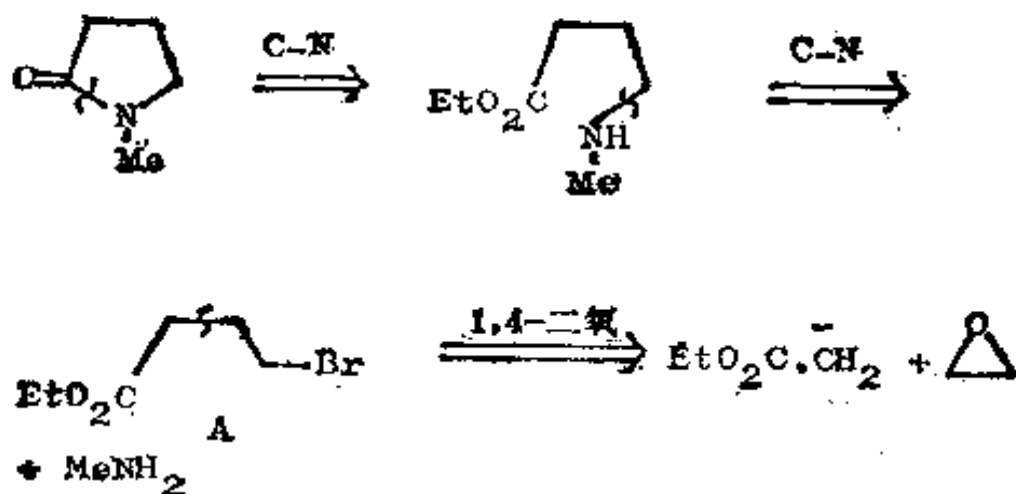


合成：因此，最经济的路线是从腈化合物兼制酰氯和 TM 244 (见诺曼, 614—5 页)：

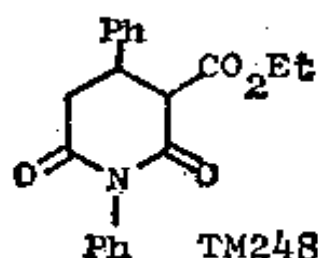


(二) 杂环化合物

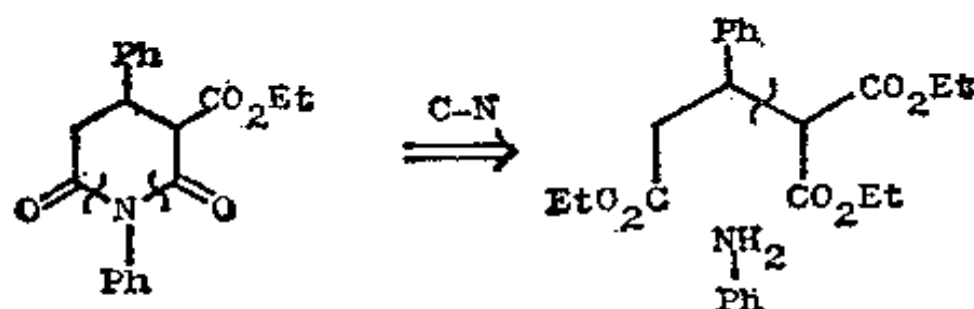
248. 分子内反应比分子间反应既快又完全。因此, 当我们希望构成一个环内的 C—N 键时, 不再需要采取任何特殊的预防措施了, 利用氮亲核试剂和碳亲电试剂就行了。两个有用的切断是:



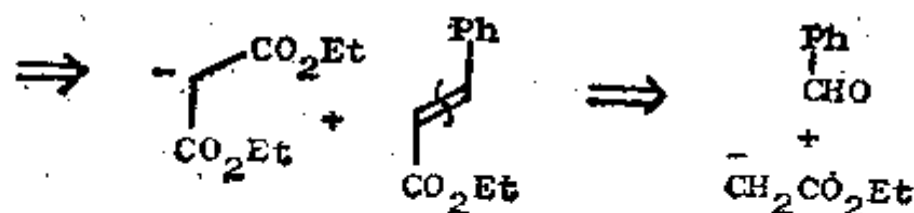
只要把 MeNH_2 和 γ -溴代酯 A 混合起来, 经过一步反应就能生成杂环。你如何制取 TM 248 呢?



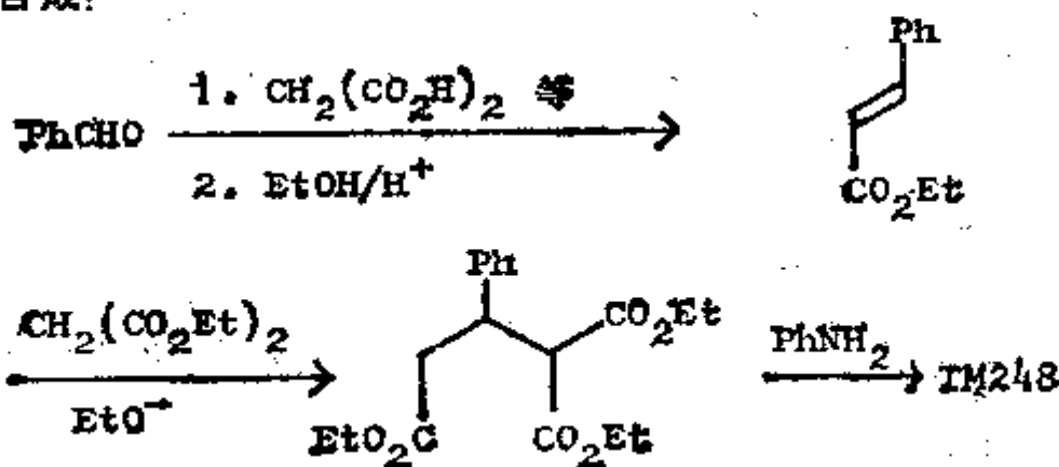
249. 分析: 一次切断两个 C—N 键较快些:



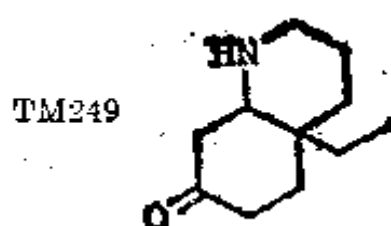
于是, 这就变成一个熟悉的 1, 5-二羰基问题了, 另一个 CO_2Et 基告诉我们应该在什么地方进行切断。



合成:



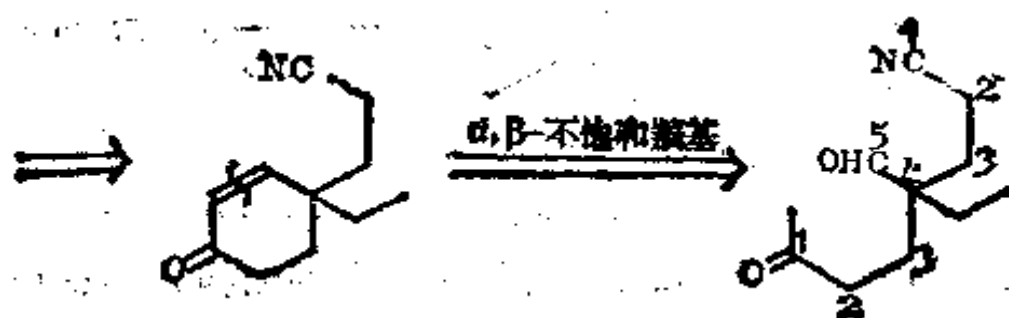
下面的例子使用了另一种碳亲电试剂，你如何利用 TM 249 中的两个官能团的关系来设计该分子的合成路线呢？



250. 分析：亲电试剂是一个烯酮，因为用逆迈克尔反应可将 C—N 键断裂：



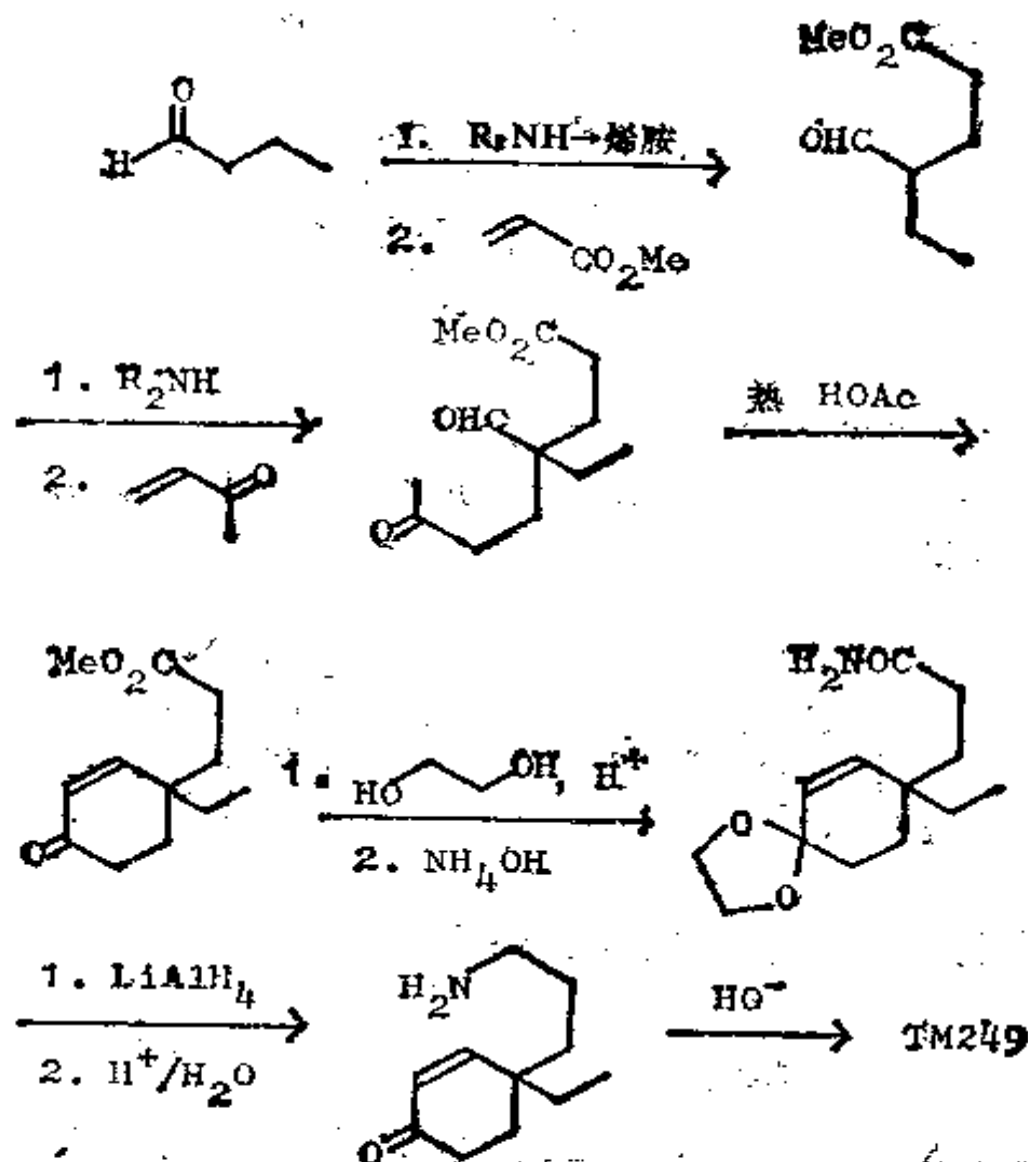
这个长链胺可通过变成腈而最快地缩短链长。



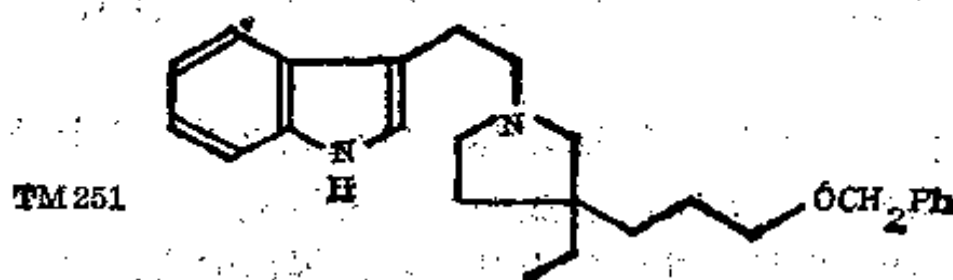
于是，我们就得到了两个可按任何次序加以切断的 1, 5-二羰基关系。

合成：最后几步和复习题 20 (框格 212—3) 十分相似。TM 249 是斯托克 (Stork) 合成楮籽 (Aspidosperma) 生物碱中的一个中间体。斯托克法实际上是在我们提出的方法上的一种变

通法(J. Amer. Chem. Soc., 1963, **85**, 2872):

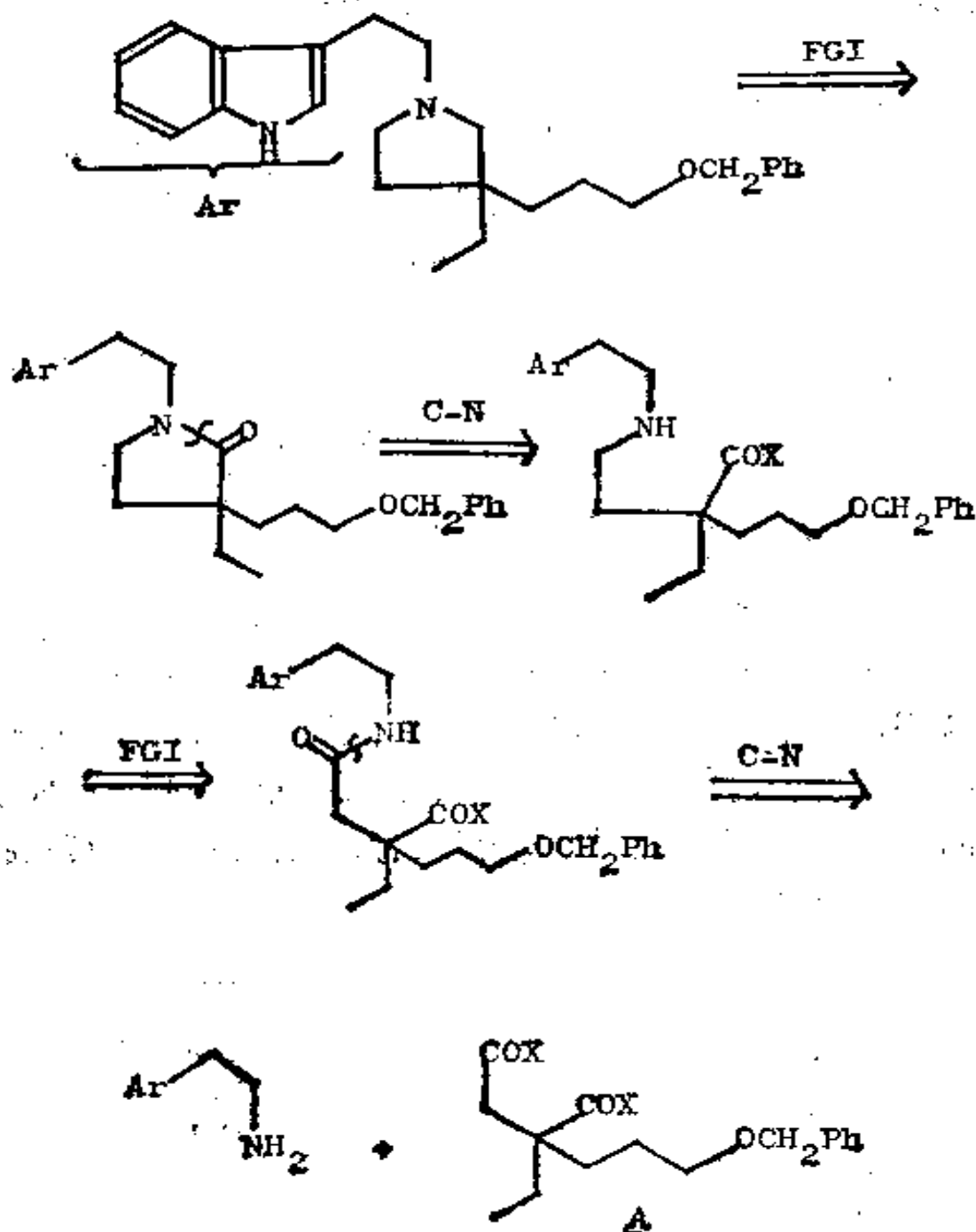


251. 当制取各种环时,一种较为复杂的结构并不总是意味着有较复杂的切断。试为 TM 251 设计一种合成法。



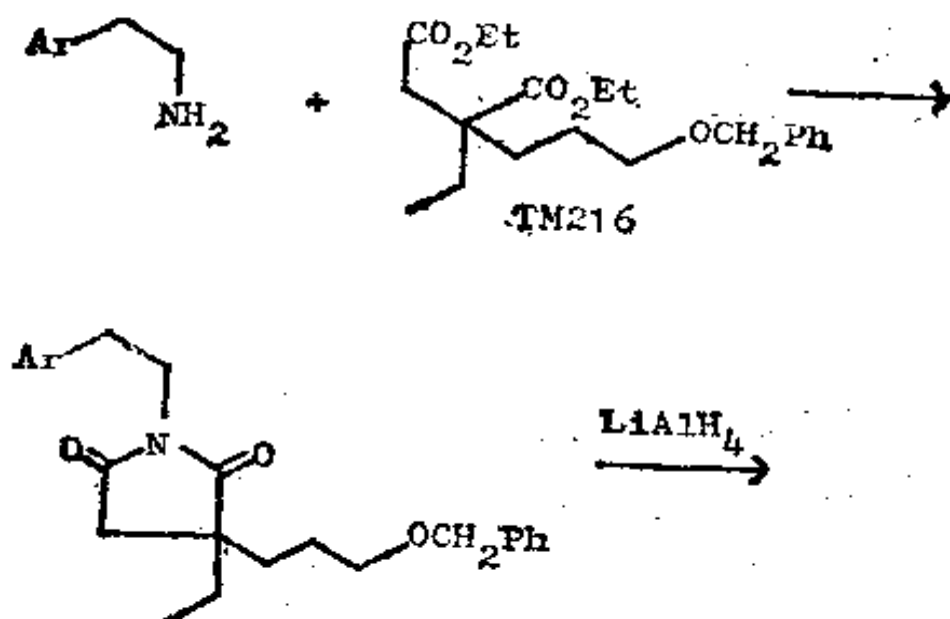
先把注意力集中于饱和的五节环部分。

252. 分析: 显然, 我们要在五节环的每一边接上羰基并把这个键切断, 例如:

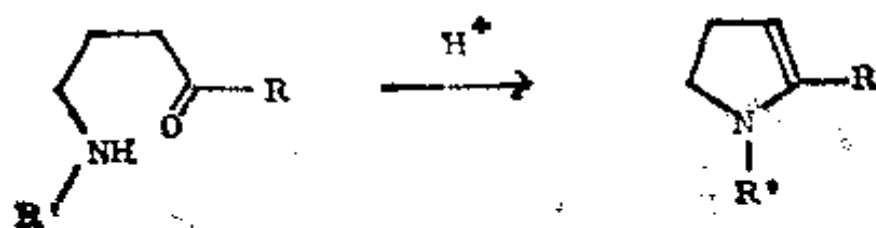


框格 217 中已有过中间体 A 的分析。

合成：这是库特尼(Kutney)的白雀胺(quebrachamine)合成的一部分(J. Amer. Chem. Soc., 1966, **88**, 3656)。他发现, 如果 $X = \text{OEt}$ 时, 两个 C—N 键的成键步骤可在一步中发生, 故这个合成法实际上要比预料的容易得多。

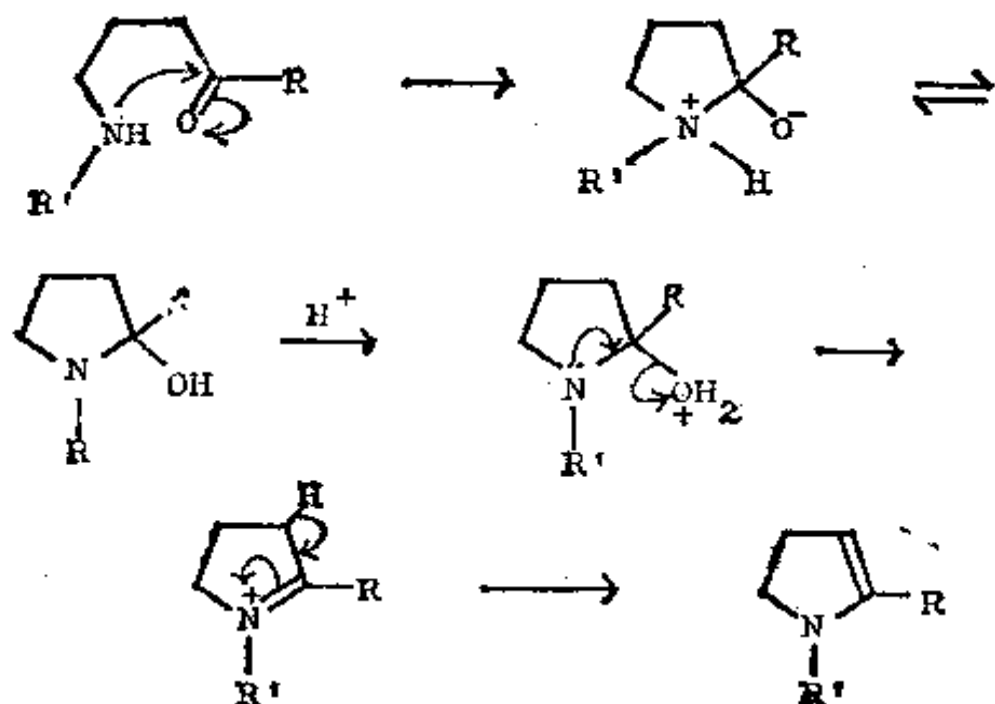


253. 另外一种切断是我们在对付不饱和杂环化合物时非常需要的。如果环中的一个氮原子和双键相连, 那么就成了一个环状的烯胺, 和通常的烯胺合成一样, 这种环状烯胺可从胺和羰基化合物制得:

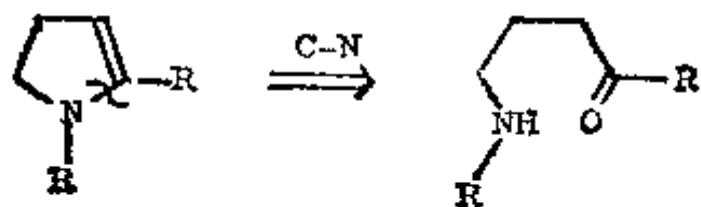


试写出这个反应的机理。

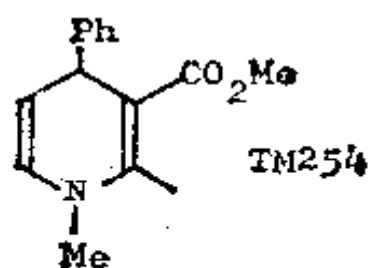
254.



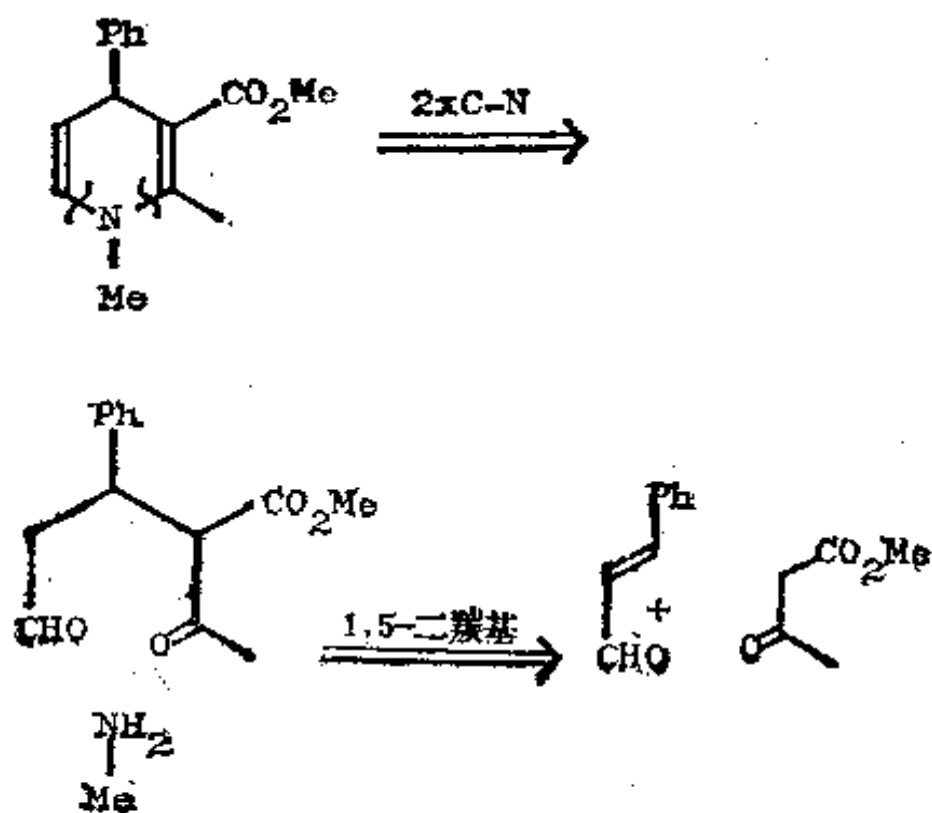
这个反应的切断仍是在 C—N 键上，切断时在恰当的位置上接上一个胺基和一个羰基：



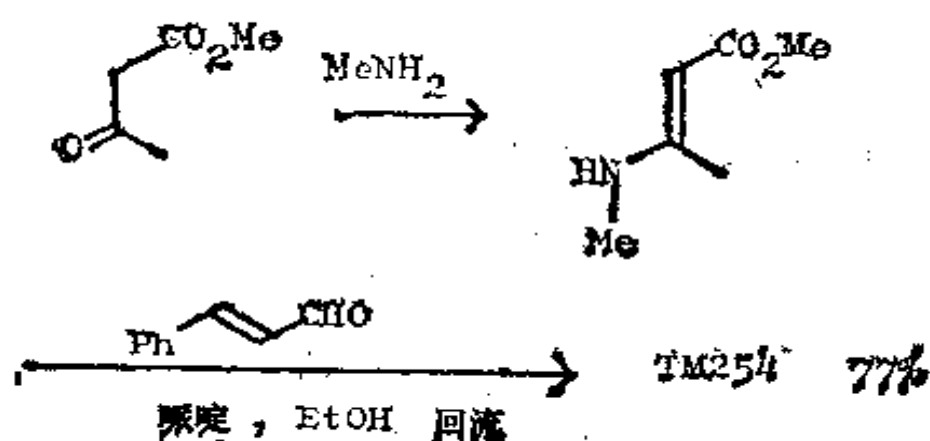
那么，你如何制取 TM254 呢？



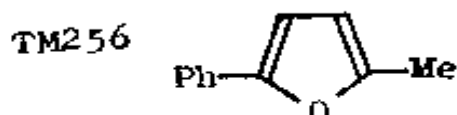
255. 分析: 利用我们刚才学到的切断:



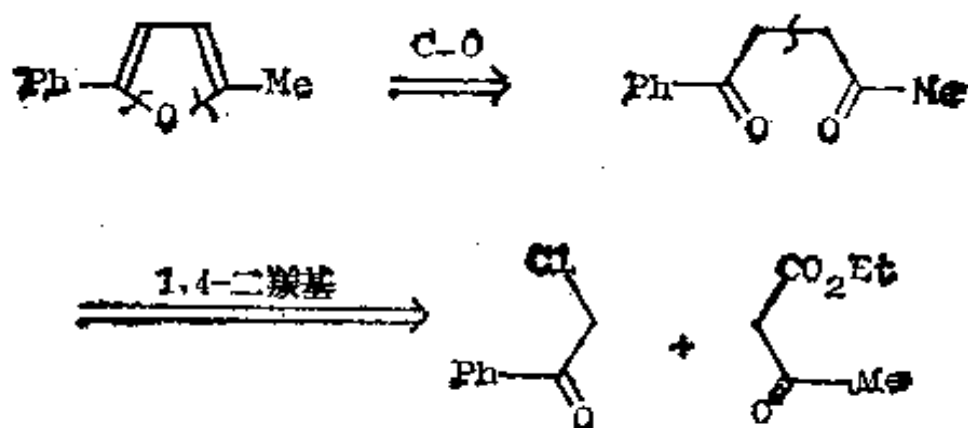
合成: 同 J. Amer. Chem. Soc., 1976, **98**, 6650 中所进行的路线一样。



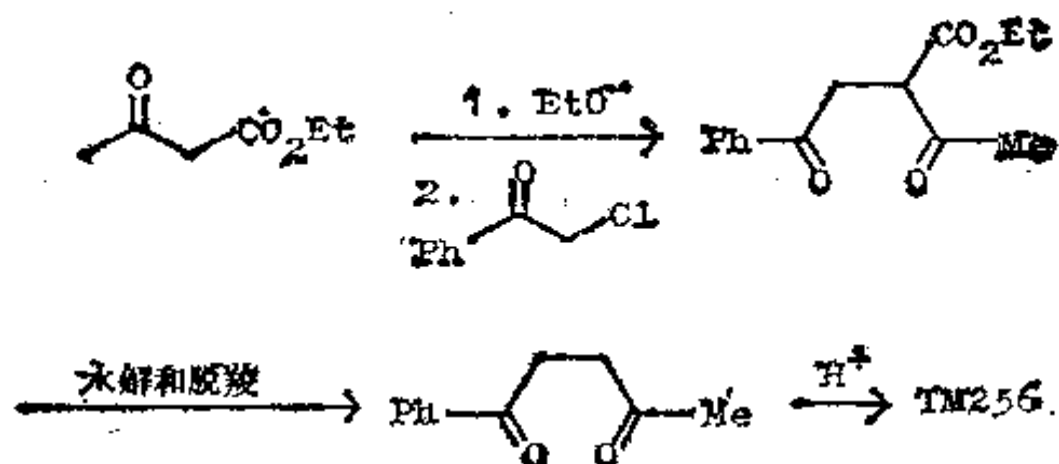
256. 许多不饱和杂环化合物是直接由二羰基化合物制得的。你如何制取 TM 256 呢?



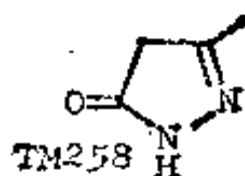
257. 分析:



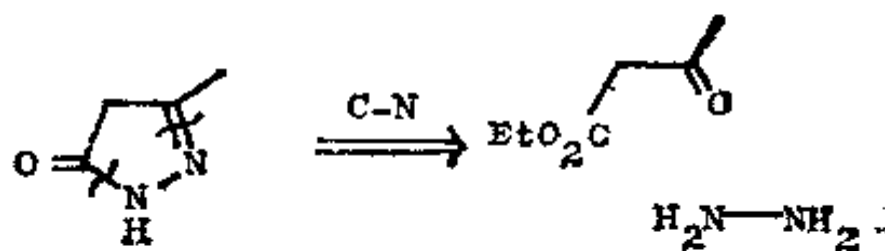
合成:



258. 具有两个杂原子的杂环并不出现特殊问题, 其第一次切断常常可以有多种做法。指导方针是找出一个合理的、包括有两个杂原子在内的小片段。试写出这个化合物。

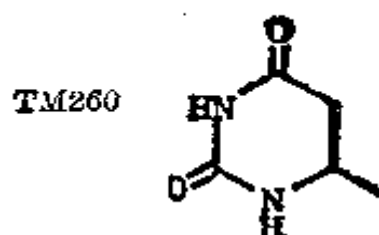


259. 分析: 用通常的切断可立即得到 $\text{NH}_2\text{—NH}_2$ (肼)。

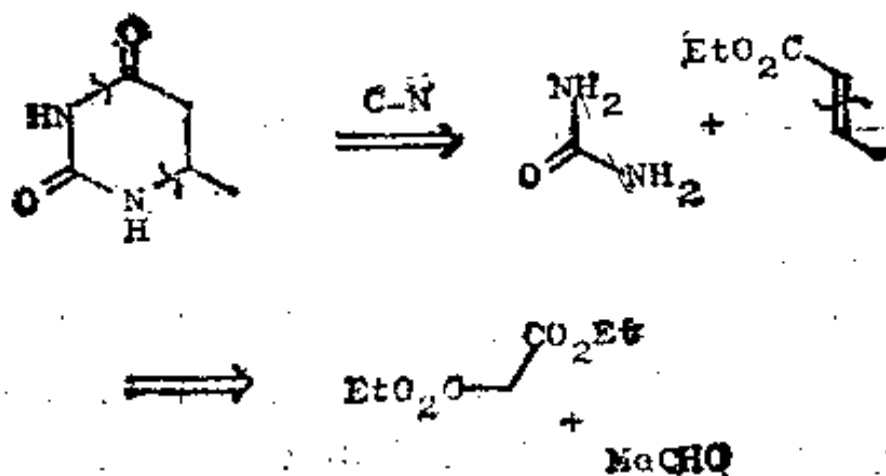


这种合成仅是两种原料的恰当混合。

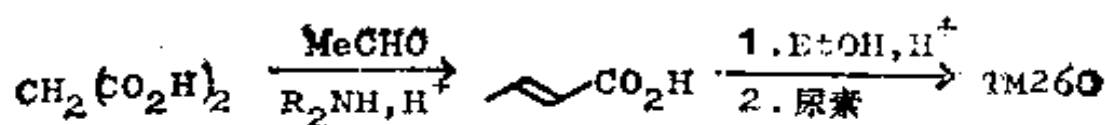
260. TM 260 是一种两个杂原子互相隔开的化合物:



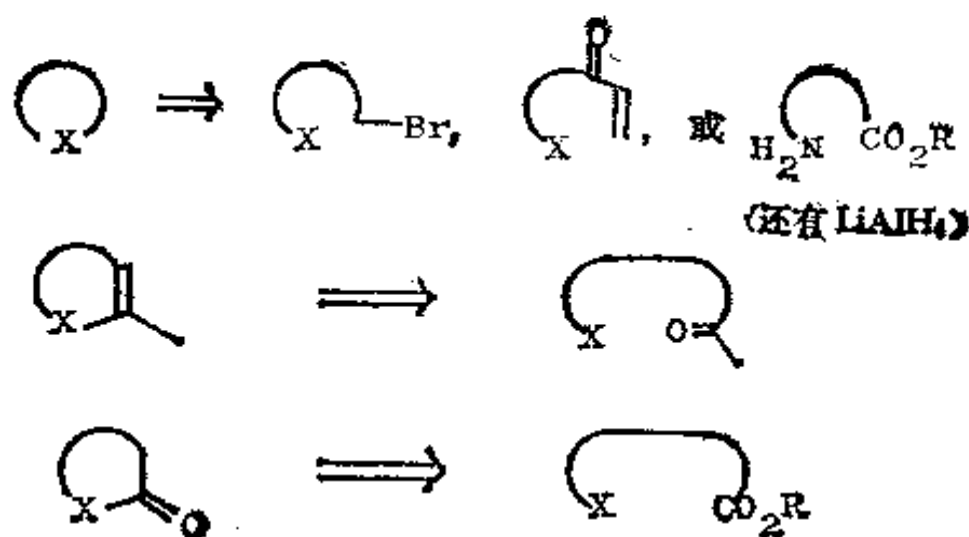
261. 分析: 在确实选定了—一个简单的亲电片段之后, 仍是使用通常的切断:



合成：含杂原子的片段是尿素。

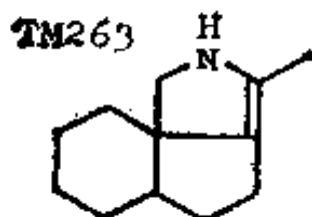


262. 总结一下最后一节, 通常, 只要核对好氧化度, 杂原子的切断是行得通的:



在所有这些反应中, 杂原子是亲核试剂, 你只需选择恰当的亲电试剂就行了。

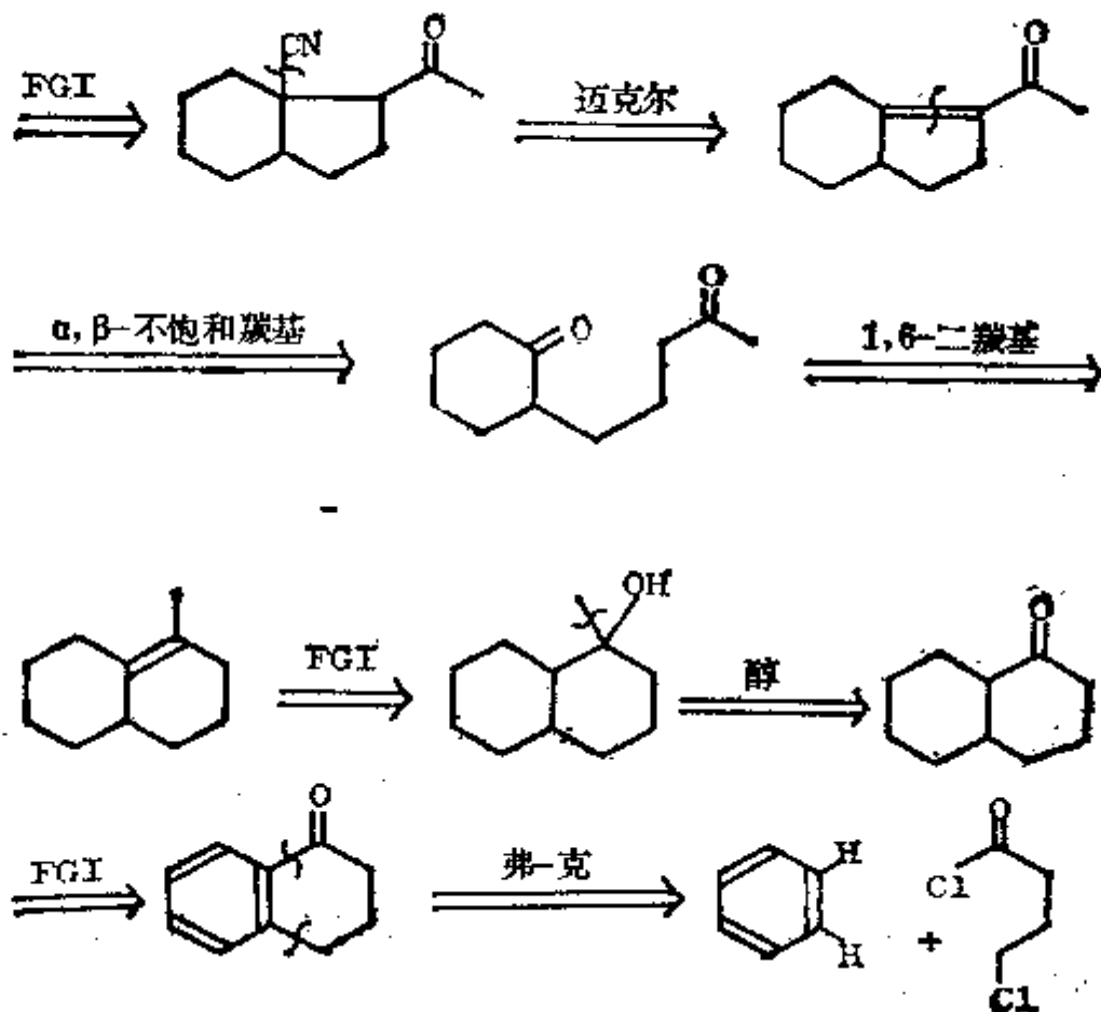
263. 制取杂环化合物有许多特殊方法。假如你要看有关这方面的资料, 可见特德, 卷 3, 115—131 和 205—220 页, 或诺曼, 18 章, 588 页。我们比较感兴趣的是将这些一般的方法应用于杂环分子, 杂环只是其问题的部分。你如何从简单原料制取 TM263 呢?



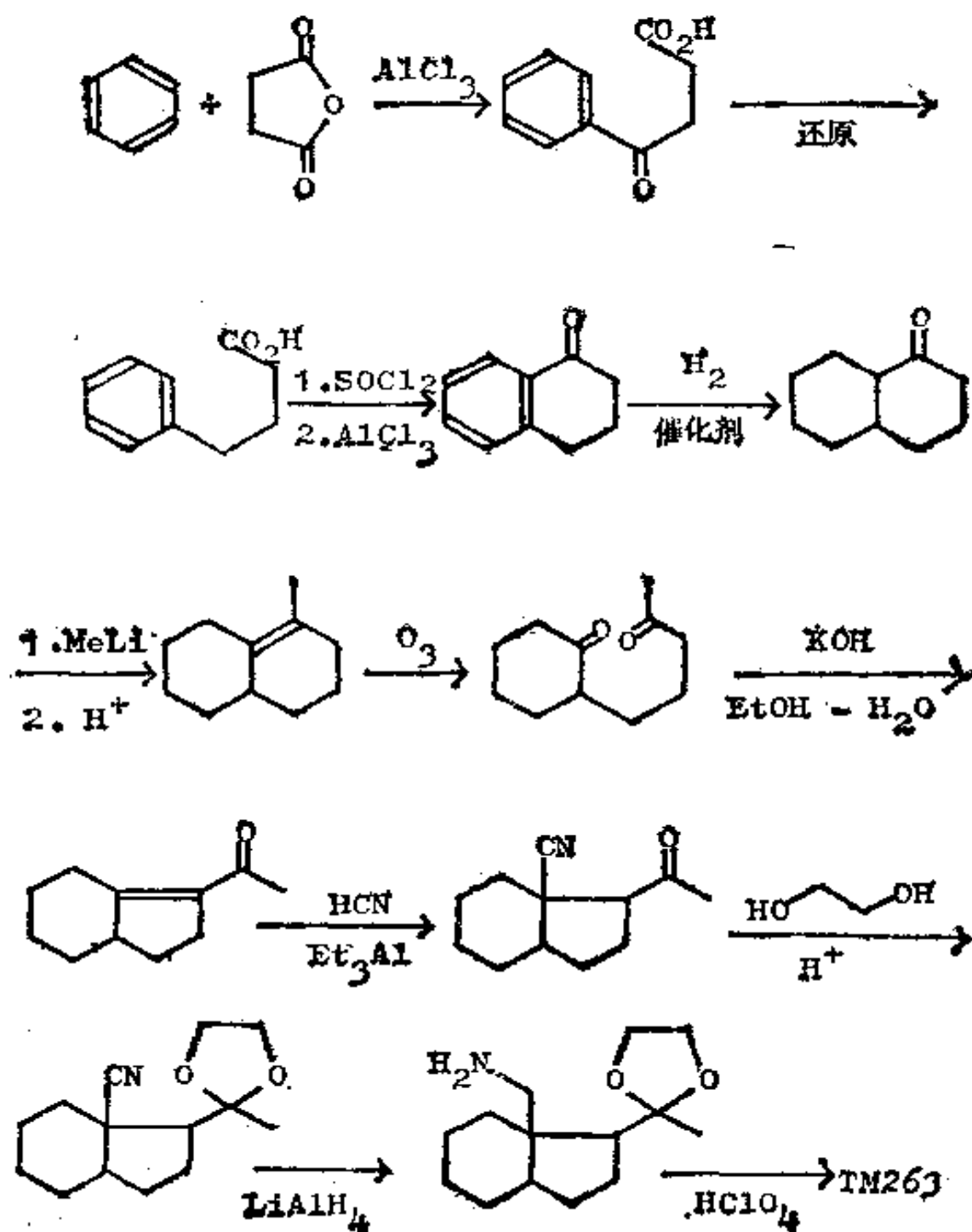
264. 分析: 第一种切断是容易的:



如果我们从腈来制取伯胺, 那么我们就有了另一种好的切断:

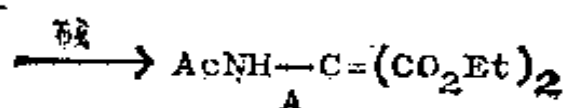
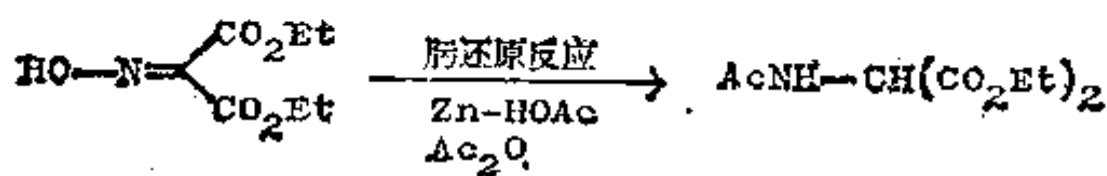
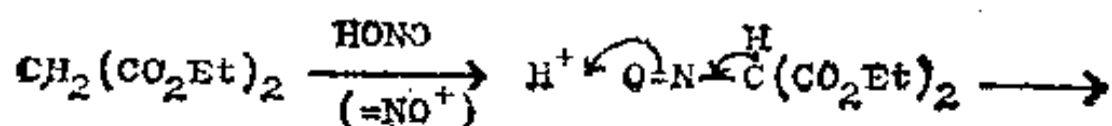


合成：这条路线的前几步是制取苯并环己酮的常规方法；后几步则取自约翰逊(Johnson)的康丝碱(Conessine)合成(J. Amer. Chem. Soc., 1962, **84**, 1485)：

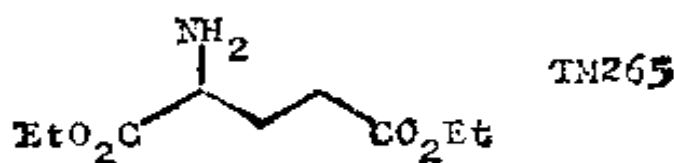


(三) 氨基酸

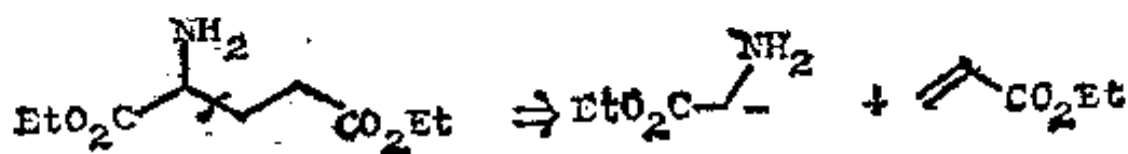
265. 你可能已注意到, 在这一整章中, 杂原子总是亲核试剂。然而有这样一种方法, 那就是氮用作一个亲电试剂, 从而为氨基酸的合成提供了一个好的合成子:



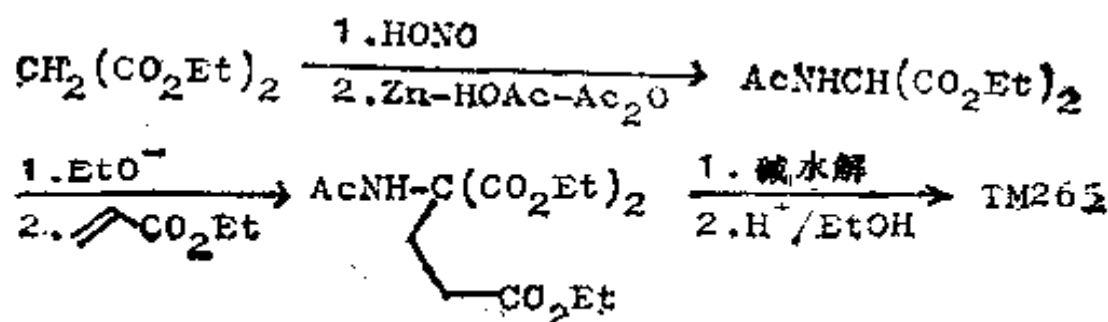
负离子 A 是合成子 $\text{NH}_2-\text{CH}^--\text{CO}_2\text{H}$ 的一个试剂, 氨基酸就是这样得到的。你如何制取 TM 265 呢?



266. 分析: 利用我们刚才所提出的试剂, 很易看出亲电试剂必然是:



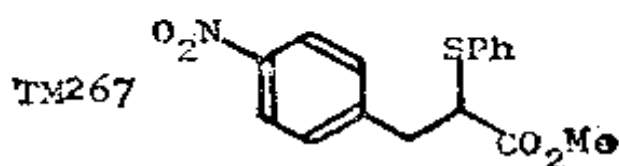
合成:



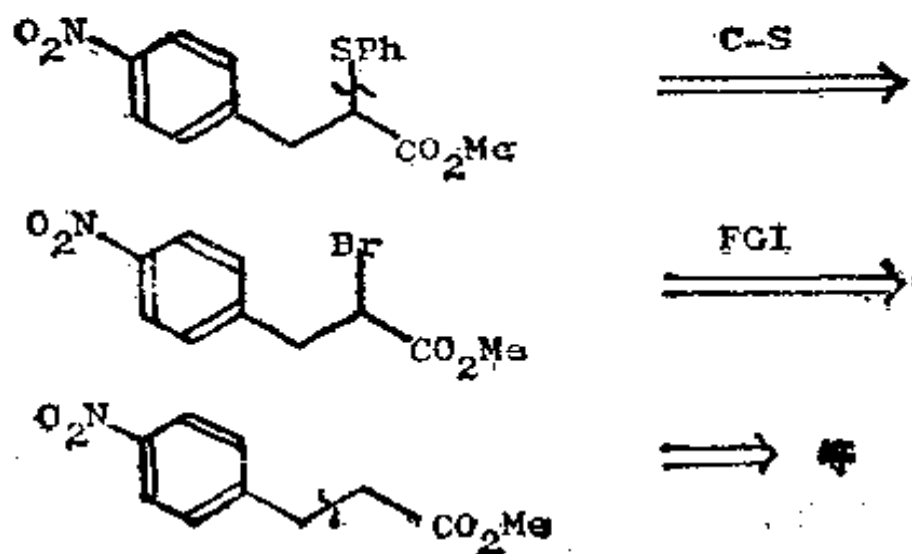
(四) 复 习 题

267. 在结束讨论杂环和杂原子之前, 我们用三道复习题来加深这一章的概念。前两道涉及到硫——不要被硫所困惑。只管当它是特种氧来处理就行了。

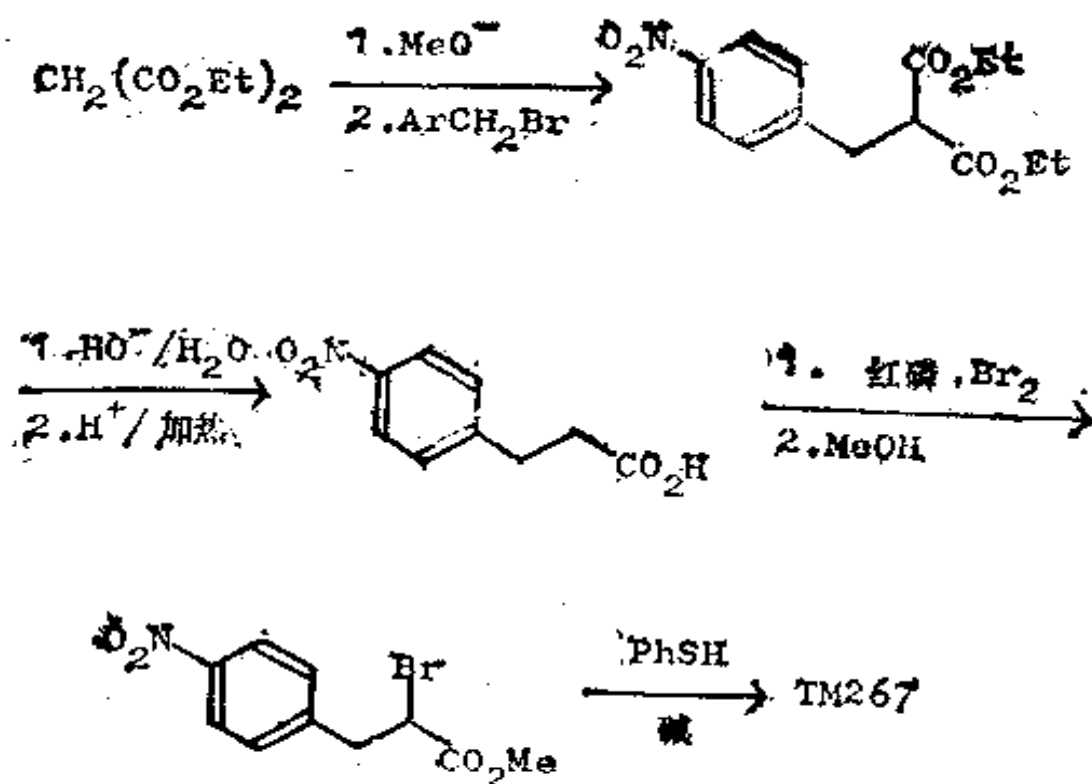
复习题 25: 试为 TM 267 设计一种合成法。



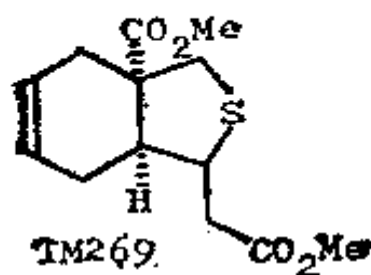
268. 分析: 我们可切断烷基-杂原子键(参见框格 235):



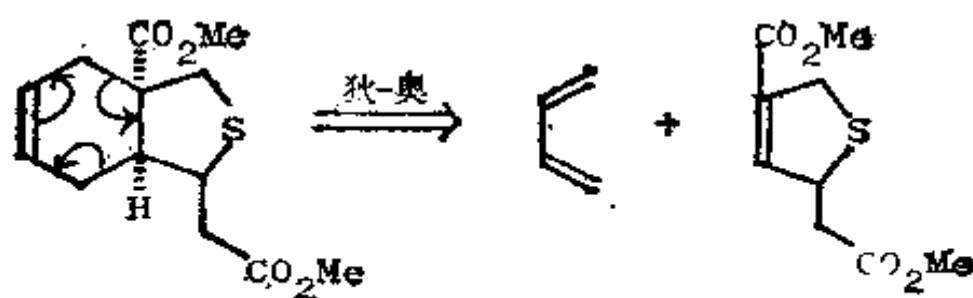
合成: PhSH 是很易得到的。



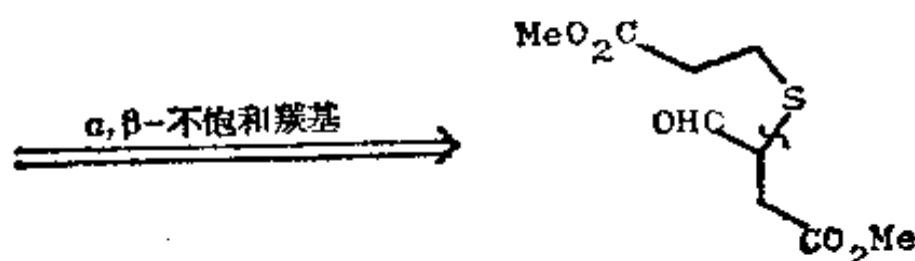
269. 复习题 26: 试为 TM269 设计一种合成法。



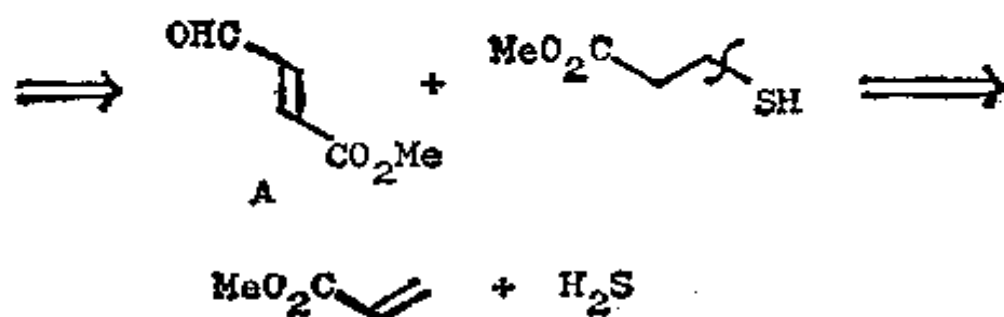
270. 分析: 这里有一个显而易见的狄尔斯-奥尔德切断、几个 C—S 键和一个 1, 6-二羰基切断。唯一能使问题立即简化的是狄尔斯-奥尔德切断, 所以我们将从它着手:



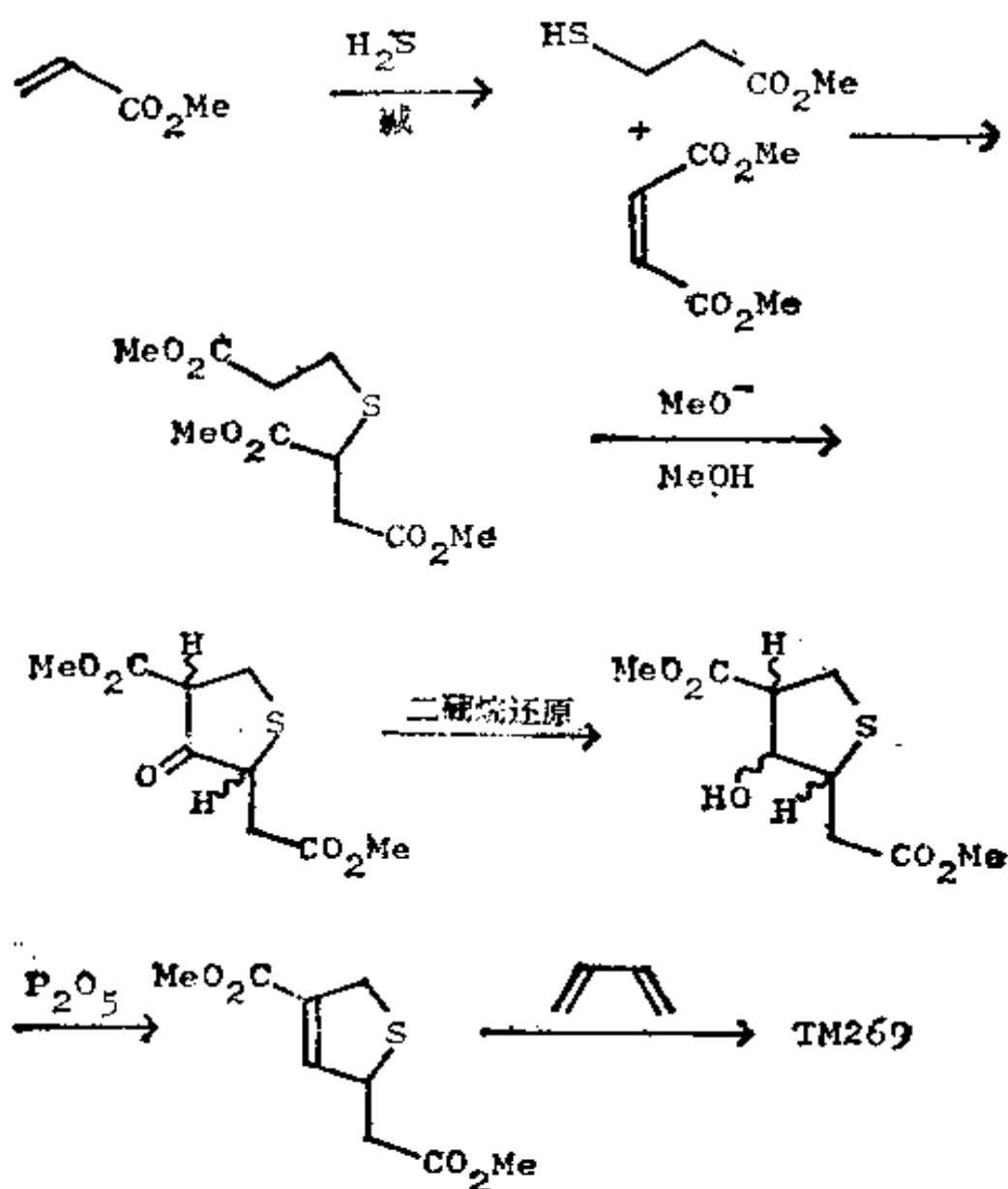
然而仍没有有利的 C—S 切断, 因此, 接下来让我们对 α, β -不饱和酯进行切断:



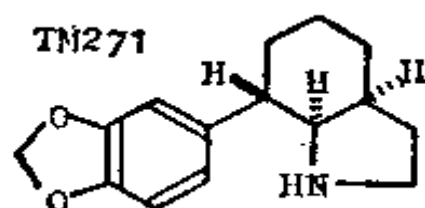
现在, 两个 C—S 键都处于羰基的 β 位, 因此, 可依次用逆迈克尔反应加以切断:



合成: 片段 A 将遇到很大困难, 将它当作二酯, 然后再调整它的氧化度, 这样做将会简化得多。这是斯托克实际使用的合成法 (J. Amer. Chem. Soc., 1969, **91**, 7780):

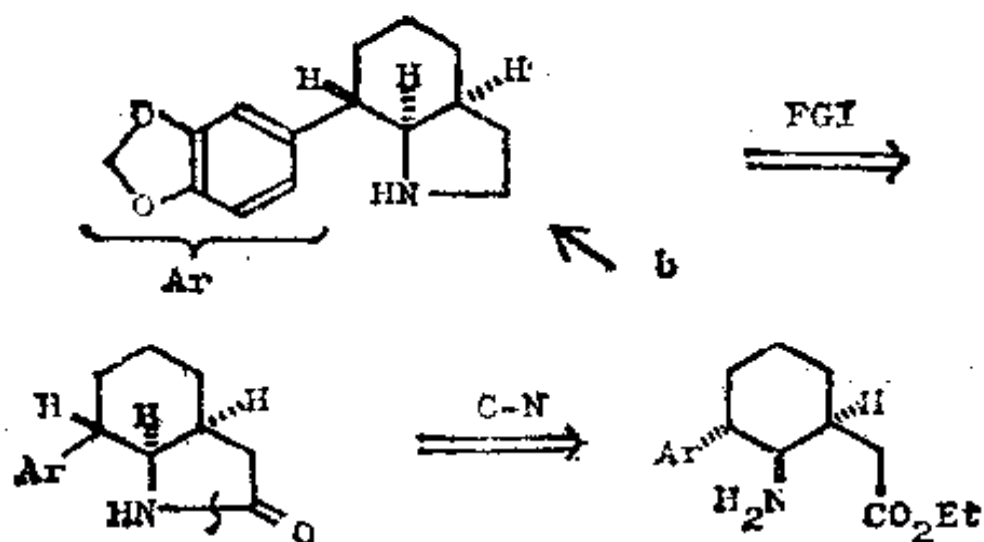


271. 复习题 27: 试为 TM 271 设计一种合成法。

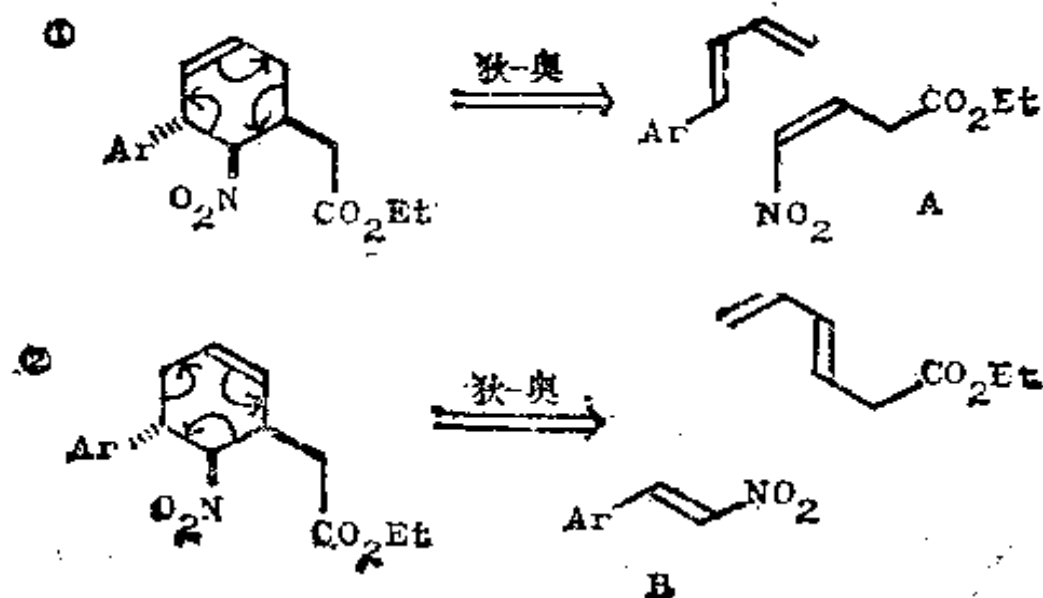


272. 迄今为止,这也许是最难的习题了。它一定有许多可能的解答,我只能提供一种。

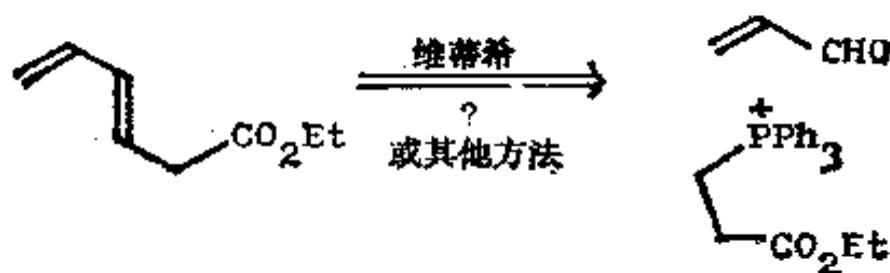
分析: 因为有一个 CH_2 基和氮原子相邻, 这个 CH_2 基在通常的胺合成法(框格 237)中可能是一个羰基。



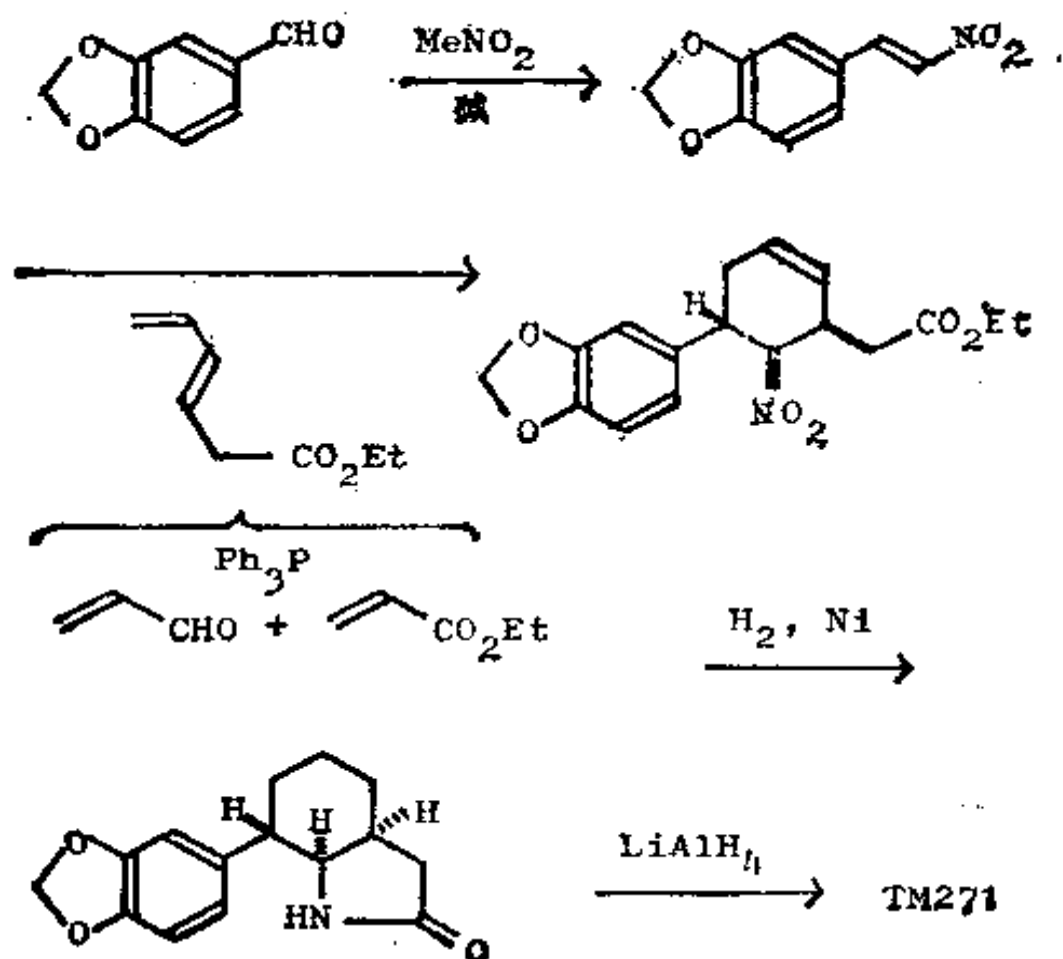
接下来我们必须切断六节环,而我们唯一所知道的,一个能明确地建立这些手征性中心的方法就是狄尔斯-奥尔德反应。如果我们将 NH_2 换成必要的致活基(NO_2)的话,就可在两个可供选择的位置上画上双键:



虽然，我们可足够方便地制得反式硝基烯烃 A，但要制得顺式硝基烯烃是有问题的，因此让我们试一试路线 b:



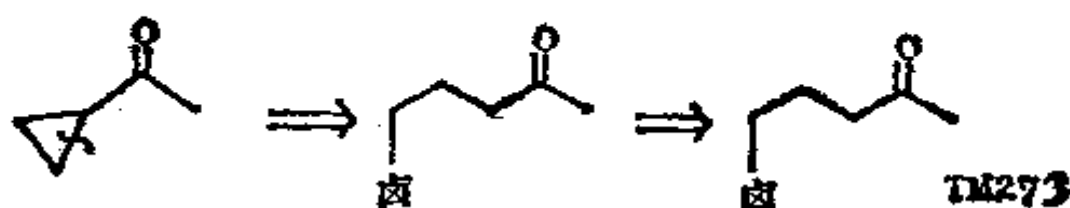
合成：以下方法用于 TM271 的合成，TM271 是合成 α -石蒜碱 (α -lycorane) 的中间体 (J. Amer. Chem. Soc., 1962, **84**, 4951)。



八、用于合成小环(三节环和四节环)的特殊方法

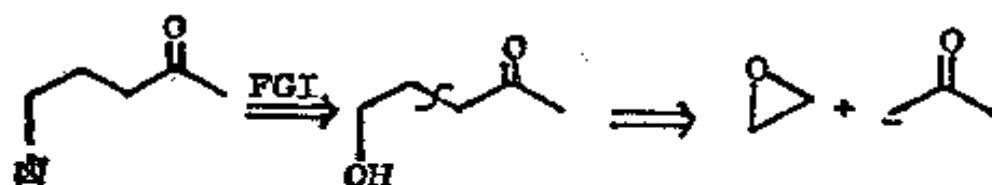
(一) 三 节 环

273. 从动力学角度, 三节环是容易形成的, 但颇不稳定。虽然某些常规制法是行得通的, 但相当反复无常。业已证明, 对于如下的环丙基酮的显而易见的切断是可行的:

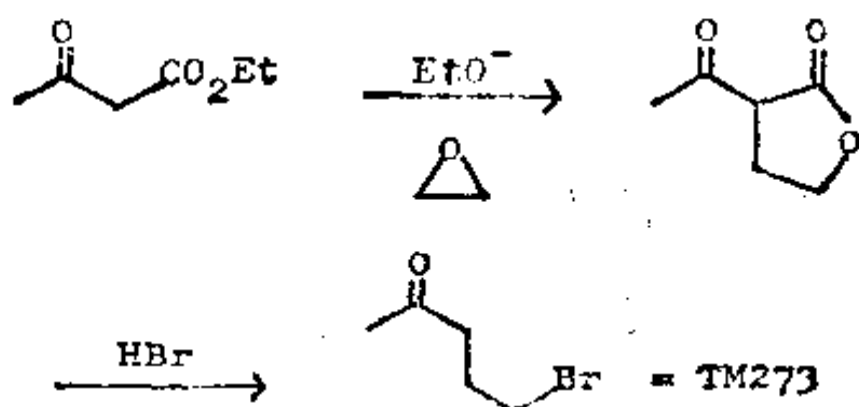


你如何制取 γ -卤代酮 TM273 呢?

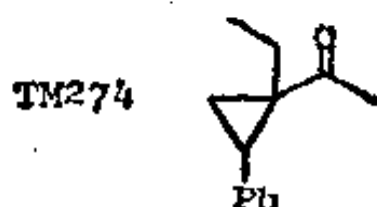
274. 以下切断给出一个环氧化物和一个烯醇负离子:



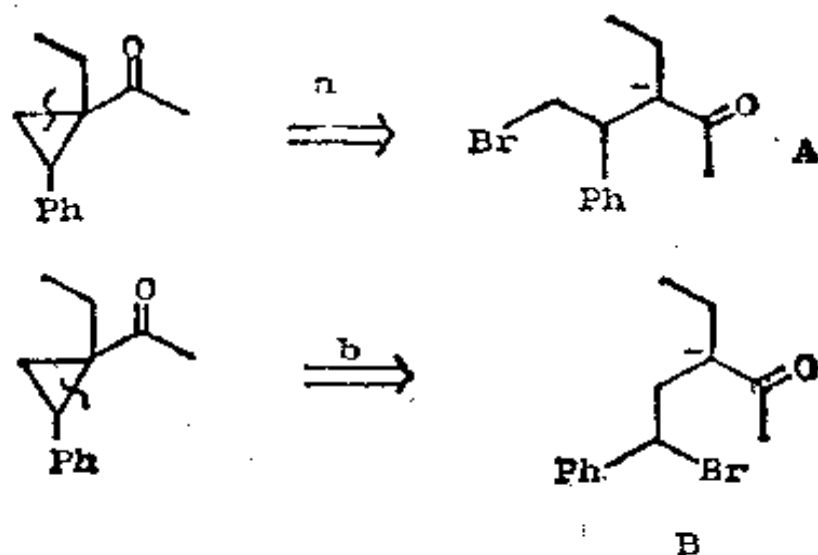
我们曾经研究过这条路线(框格 184), 并求得其反应程序为:



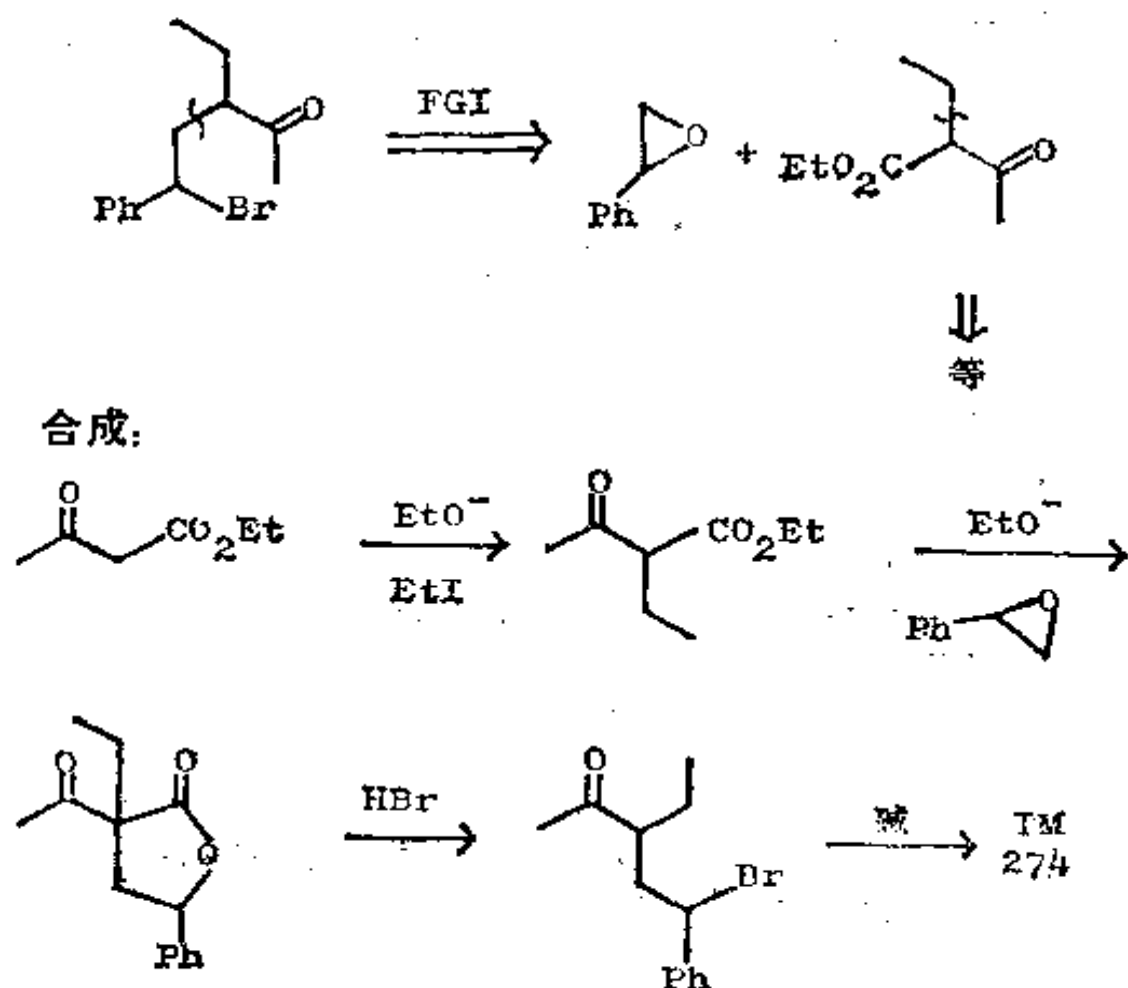
于是, 你如何制取 TM 274 呢?



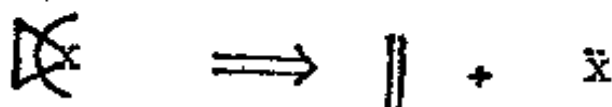
275. 分析: 我们应考虑三节环的两种可供选择的切断:



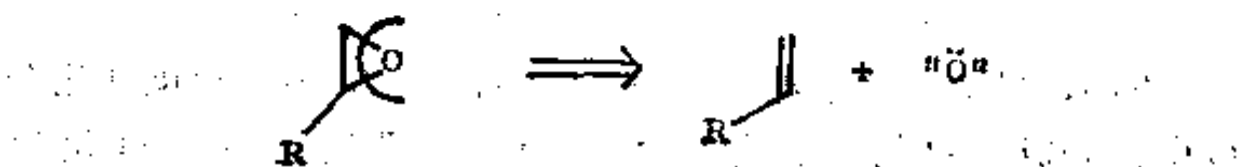
因为负离子进攻的目标是环氧化物中取代基较少的碳原子, 我们能制得的是 B 而不是 A。因此, 我们可继续进行切断。



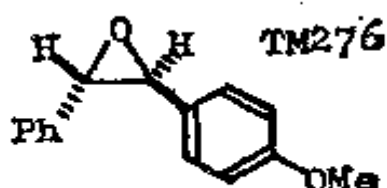
276. 合成三节环的一条更为通用的路线是一种新型的切断, 它是以除去一个原子为依据。



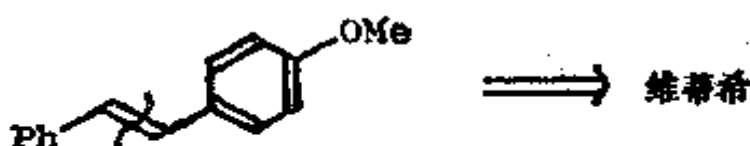
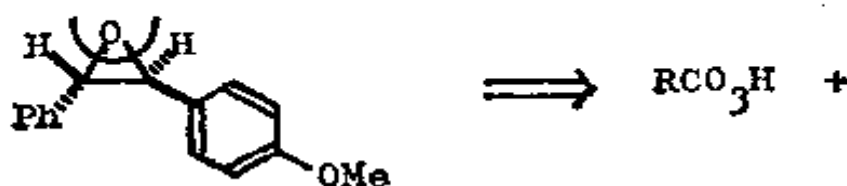
合成子 $\ddot{\text{X}}$ 应是低价态的, 如果 X 是碳, 它便是碳烯 (Carbene) 或碳烯的合成等价物。让我们来看一看怎样利用这种切断来处理环氧化物。首先设 $\text{X}=\text{O}$, 则有:



合成子 $\ddot{\text{O}}$ 的一种试剂是过氧酸 RCO_3H 。于是，你如何制取 TM276 呢？

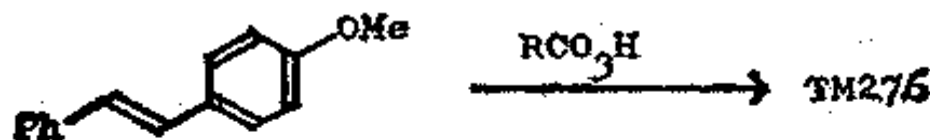


277. 分析：使用新的切断：



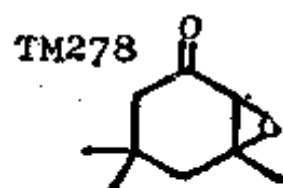
注意，烯烃必定是反式的，因为我们所要的是反式环氧化物。控制维梯希反应，使其主要生成较稳定的反式烯烃是很容易的。

合成：

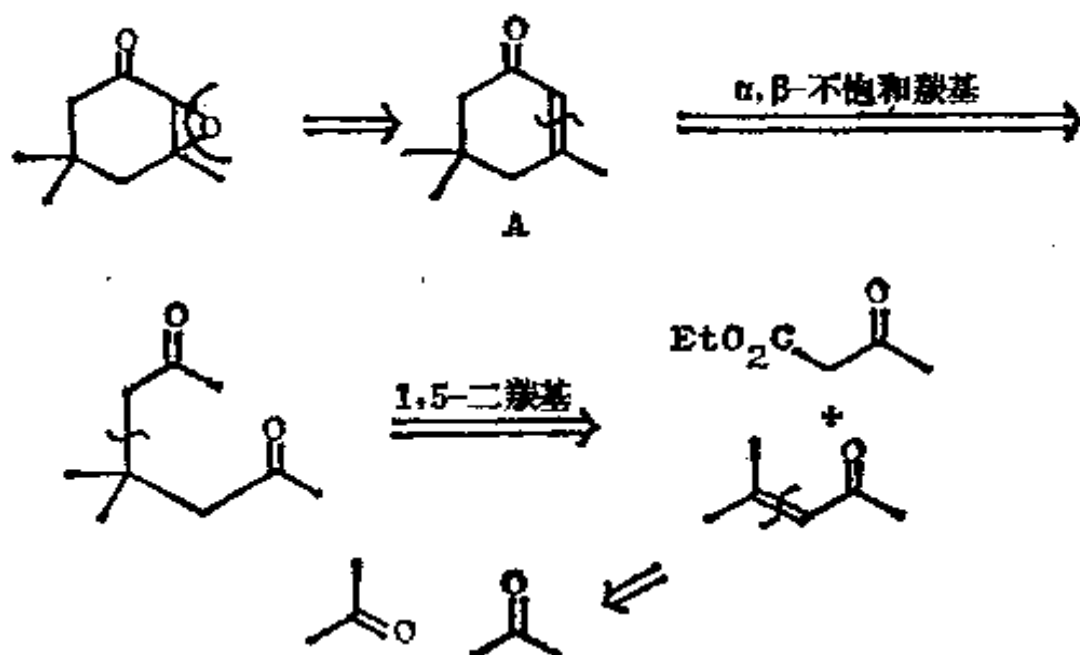


278. 当烯烃是亲电试剂时，例如在 α, β -不饱和羰基化合物中，合成子 $\ddot{\text{O}}$ 的试剂就要改变，于是，要用碱性过氧化氢

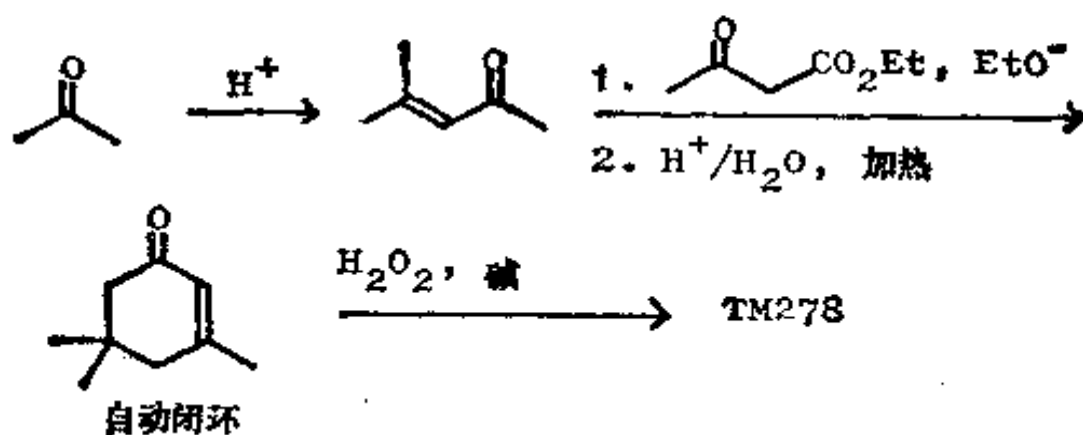
(HOO^-)。你如何制取 TM278 呢?



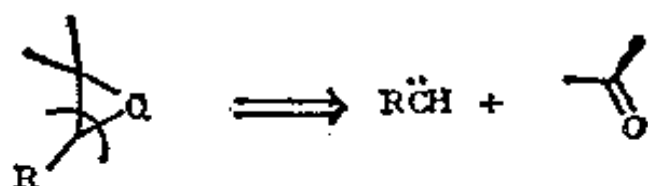
279. 分析:



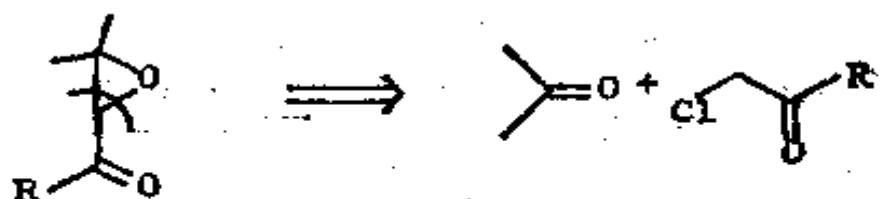
合成: 中间体 A 已是个工业制品, 但也可以按这里所设计的路线制得:



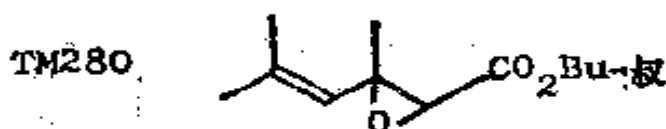
280. 环氧化物另一种可供选择的切断是:



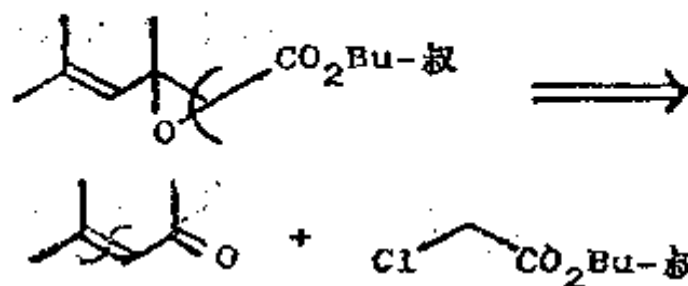
它对于含有 α, β -不饱和羰基的环氧化物来说也是有用的, 此时该切断变为:



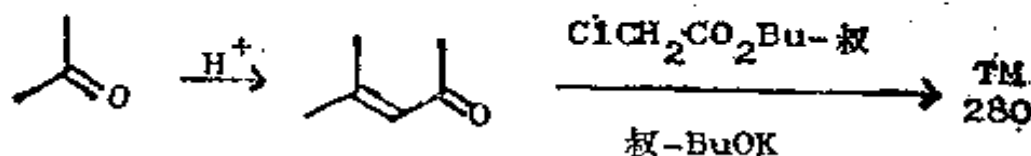
这就是达村斯反应(框格 172—3)(如果你想了解详情, 可参阅诺曼, 231 页)。你如何制取 TM 280 呢?



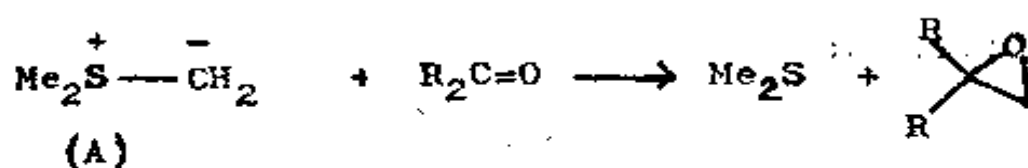
281. 分析: 利用羰基作为指南:



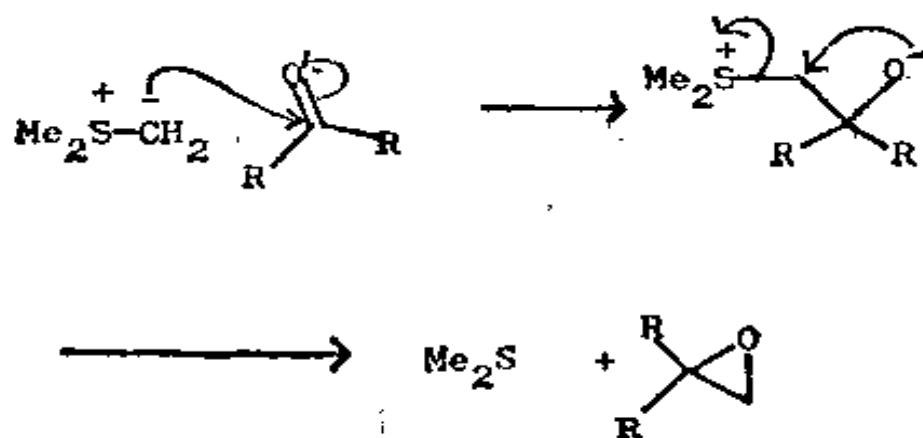
合成:



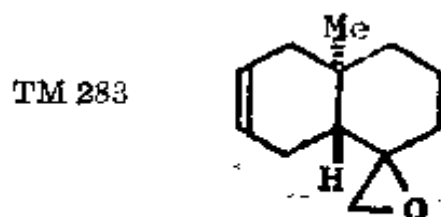
282. 当用硫内鎂盐(A)作合成子 CH_2 的试剂时, 同样的切断可用于简单环氧化物。试写出这个反应的机理:



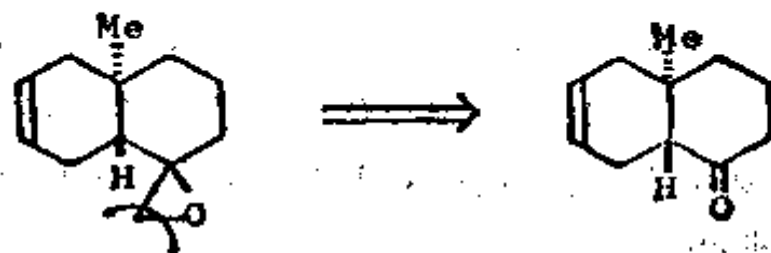
283.



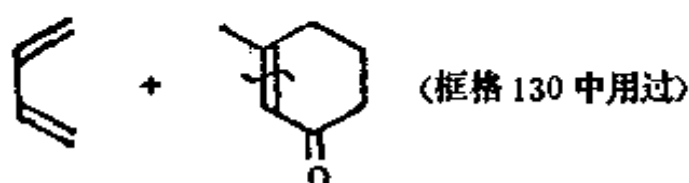
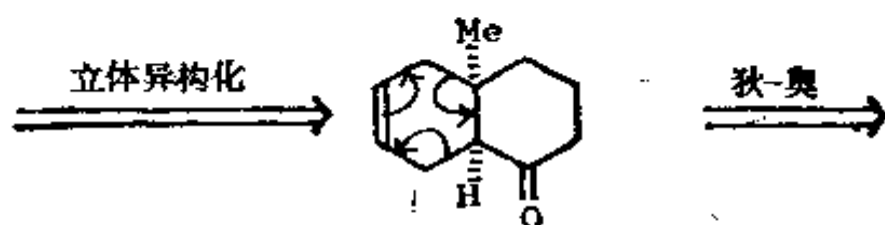
注意, 硫内鎂盐的行为与磷内鎂盐很不相同, 后者当然是起维梯希反应(框格 41—43)。你如何制取 TM 283 呢?



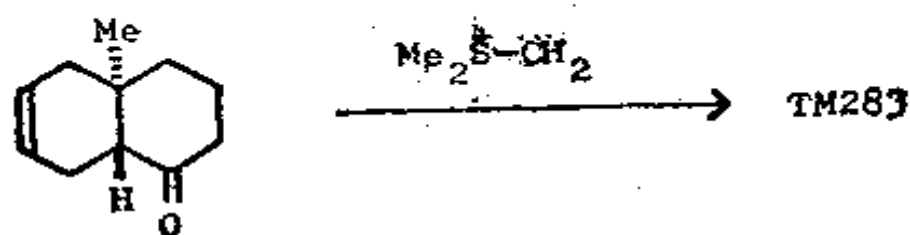
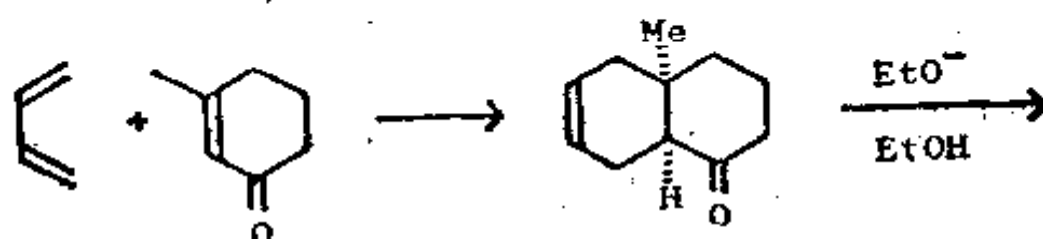
284. 分析: 利用硫内鎂盐切断:



这个化合物，看起来象是狄尔斯-奥尔德反应产物，然而立体化学是不对的。可是，和 $C=O$ 相邻的手征性中心在碱中是能进行立体异构化的：

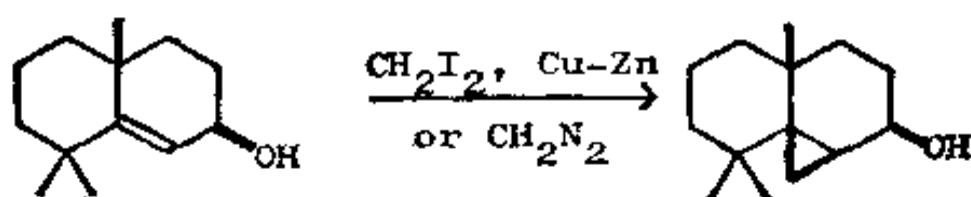


合成：

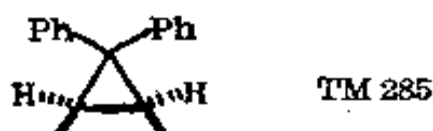


较稳定的反式化合物

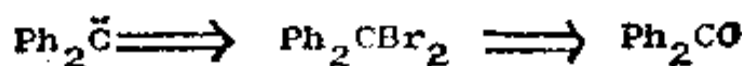
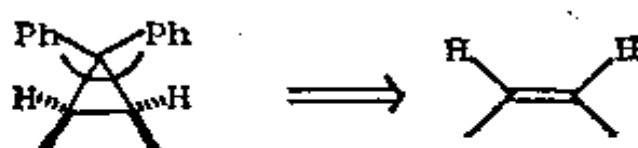
285. 同样的切断对环丙烷类化合物也是有效的，但是碳烯合成子的试剂是个重氮化合物 RCHN_2 ，或是被一种金属所处理的二卤代物，例如：



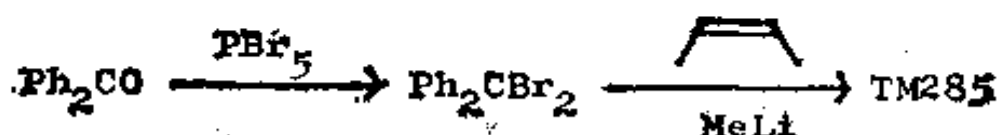
于是, 你如何制取 TM 285 呢?



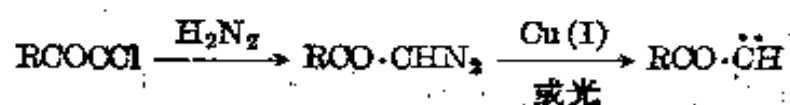
286. 分析: 有两种可能的切断, 立体化学为切断提供了线索:



合成:



287. 重氮基和羰基相邻的重氮化合物特别容易用下面的反应制得:

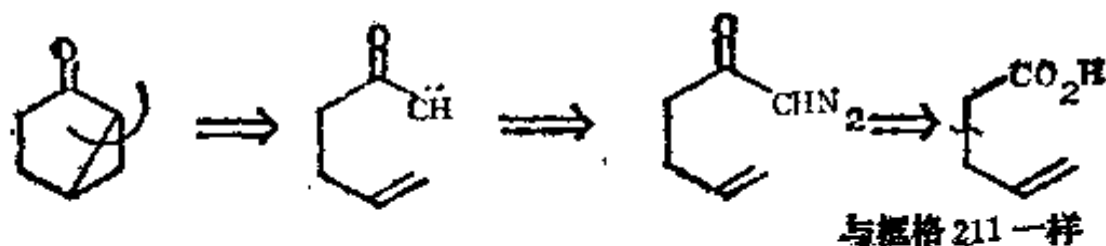


这样, 你如何制取 TM 287 呢?

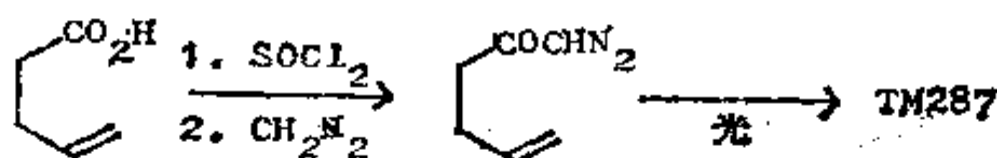
TM287



288. 分析: 可利用羰基作为标记:



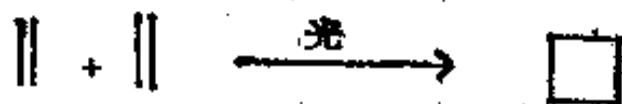
合成:



与 Tetrahedron 1964, **20**, 1807 中的相似。

(二) 四 节 环

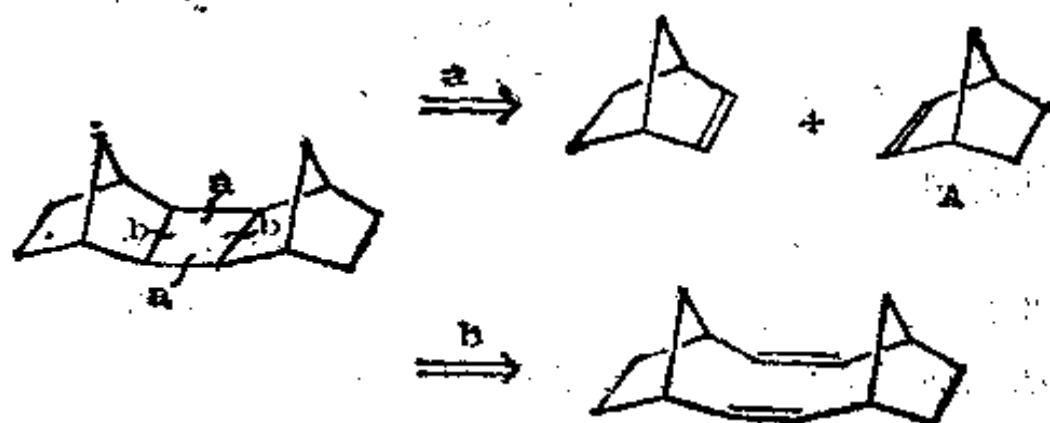
289. 用于四节环的最重要的切断, 相当于烯烃的光化学 2+2 环加成反应:



根据伍德沃德-霍夫曼 (Woodward-Hoffmann) 规则, 这个反应过程是允许发生的 (如果你想了解得更详细些, 可参阅特德, 卷 3, 383—387 页, 诺曼, 292 页)。对于任何特定的环丁烷来说, 有两个明显的切断, 但常易找出一个较好的切断。你如何制取 TM289 呢?



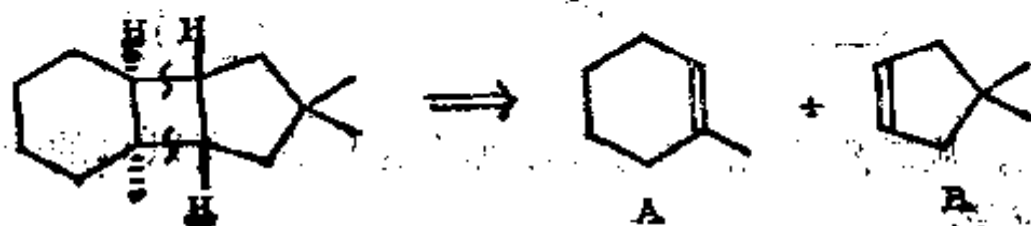
290. 分析: 两种可能性:



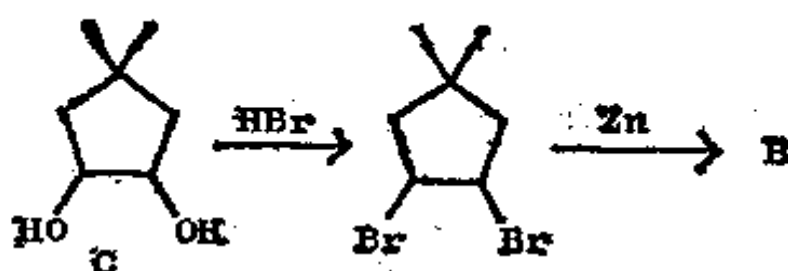
用切断 a 更易达到目的, 只要通过光照就能从降冰片烯(A) (norbornene) 合成 TM289。其立体化学也被证明是正确的。TM 290 怎么样呢?



291. 分析: TM 290 是科里 (Carey) (J. Amer. Chem. Soc., 1964, **86**, 1652) 在合成 α -石竹烯醇 (α -caryophyllene alcohol) 时所用的化合物。其中只有一种切断是有效的:

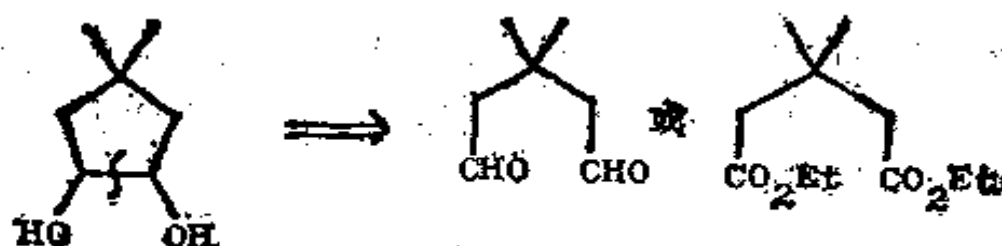


A 很易制得, 但 B 的合成就不那么简单, 而且已证明, 最好不要从一元醇, 而是从二元醇来制备它:

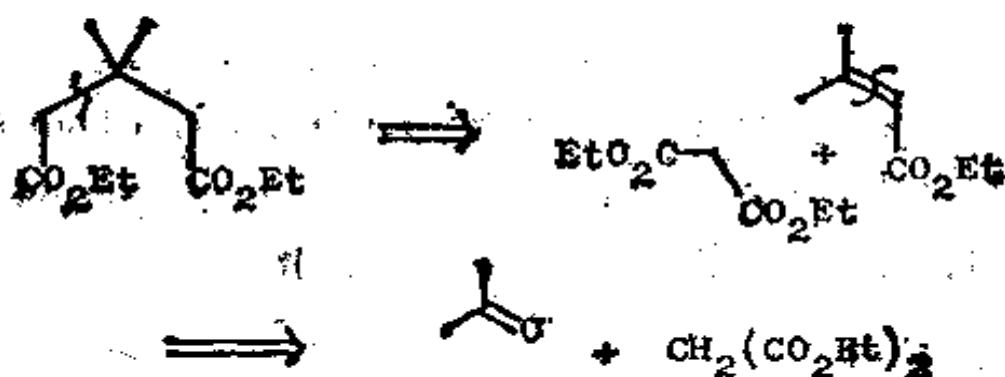


我们如何制取二元醇(C)呢?

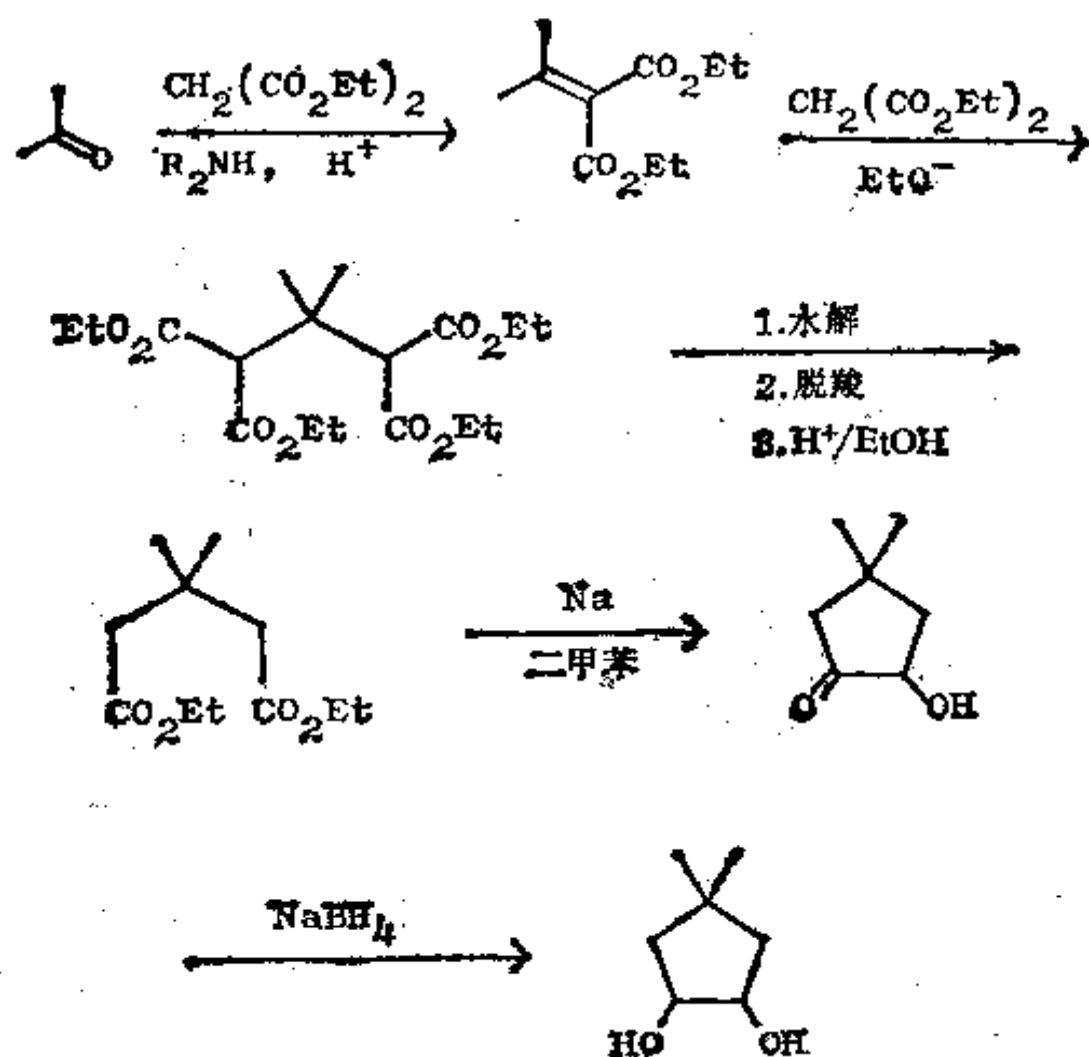
292. 分析: 制备 1, 2-二氧化的化合物(框格 154—157)的方法包括二羰基化合物还原成键反应:



这些都与 1, 5-二羰基有关, 所以我们拟用迈克尔反应来制备它们, 例如:

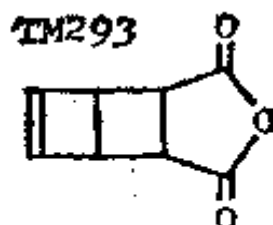


相应的, 从二醛开始的程序就不那么容易了, 所以 C 的一种合成法应是:

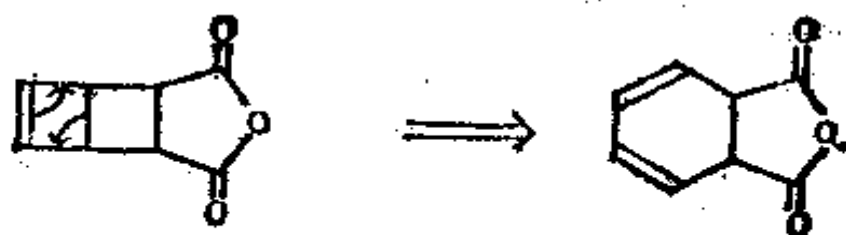


(另一种方法发表于 J. Org. Chem., 1959, **24**, 2060)。

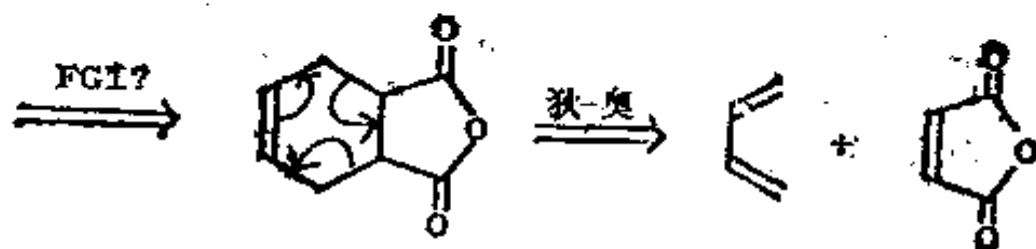
293. 现在要告诉你的是: 不经思考就分开两个环这种做法是得不到正确的切断的(暗示!)。你如何制取 TM 293 呢?



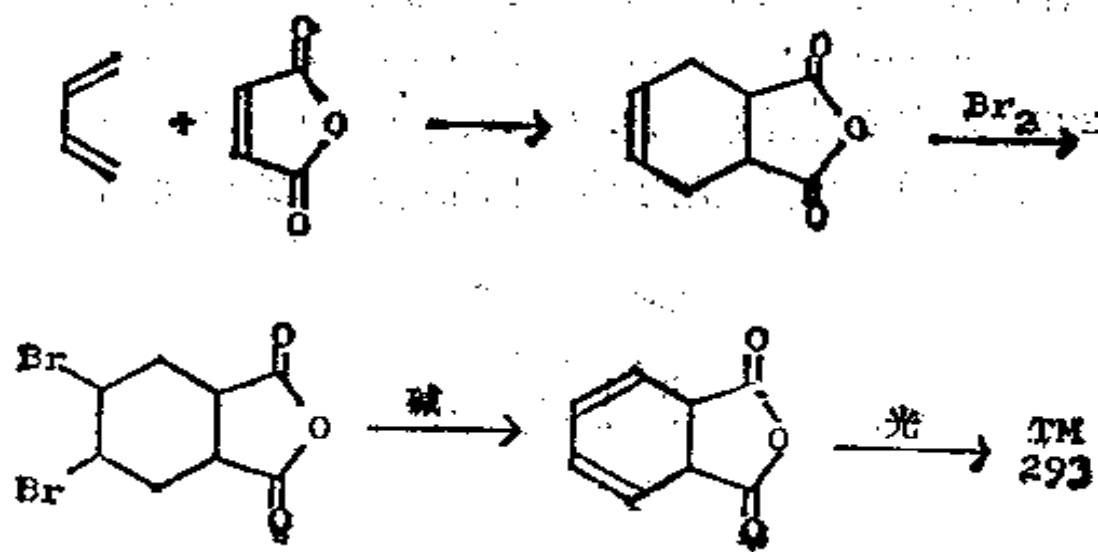
294. 分析：打开环丁烯就给出如下的化合物：



现在需要一个狄尔斯-奥尔德反应了，因此我们必须去掉一个双键：

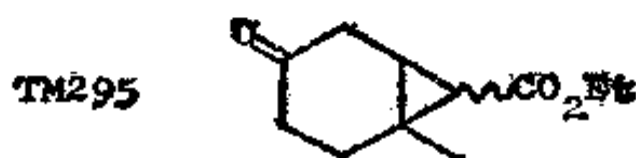


合成：该 FGI 是容易进行的，而且这一产物曾被范塔梅伦 (Van Tamelen) (J. Amer. Chem. Soc., 1963, **85**, 3297) 用于杜瓦苯的一种早期合成法中：

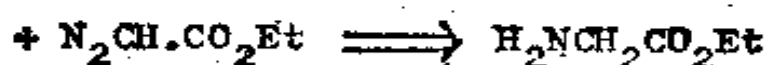
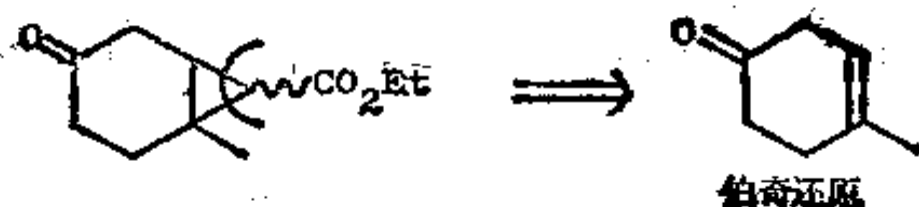


(三) 复 习 题

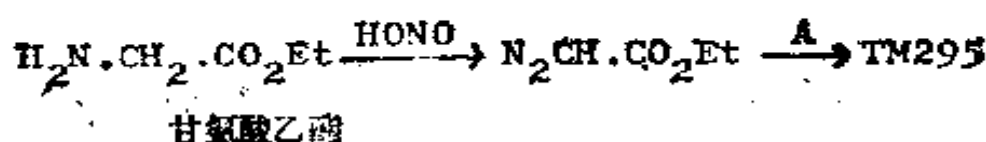
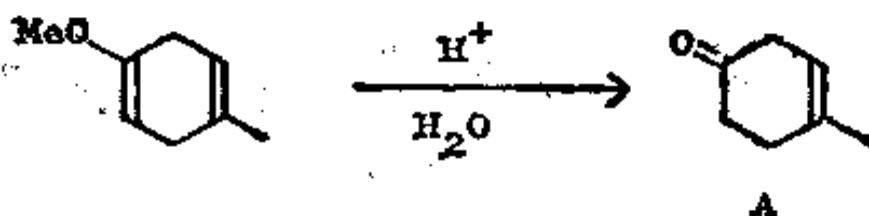
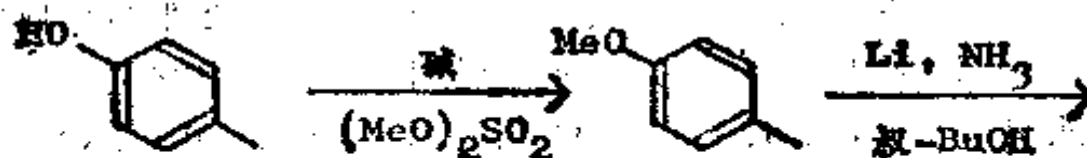
295. 复习题 28: 试为 TM 295 设计一种合成法。TM 295 是合成毛束草碱中所需要的一个中间体。



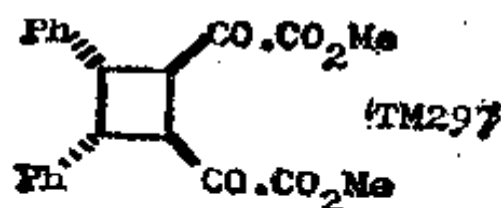
296. 分析: 首先切断三节环:



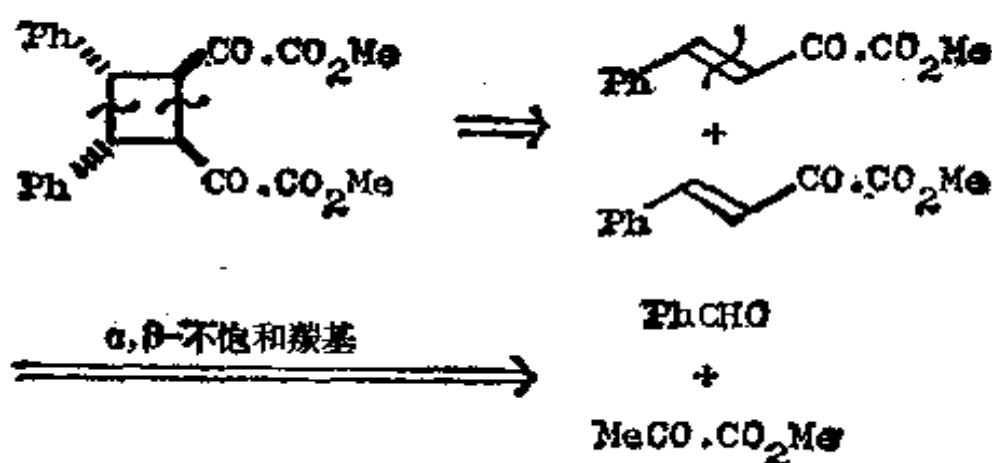
合成: Chem. Comm., 1971, 858 中所用的路线是:



297. 复习题 29: 试为 TM 297 提出一种合成法。

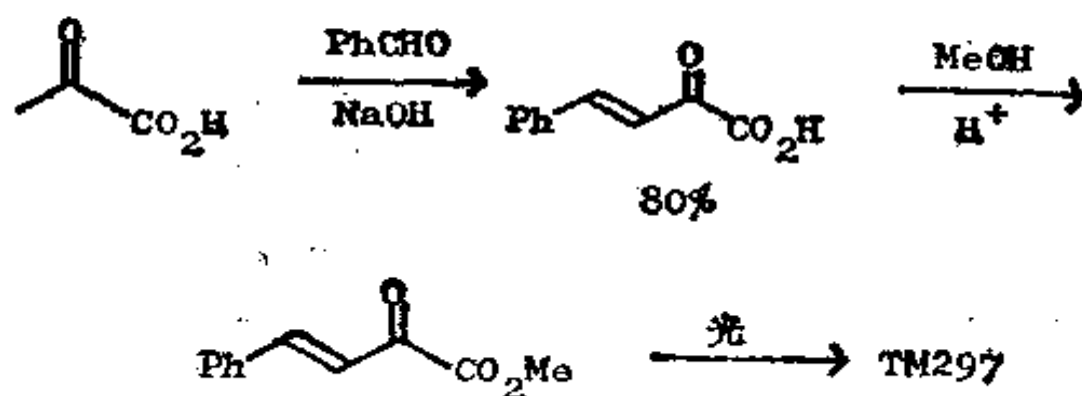


298. 分析: 对称性启示我们: 在两种可能的环丁烷切断中, 有一种切断比另一种好:

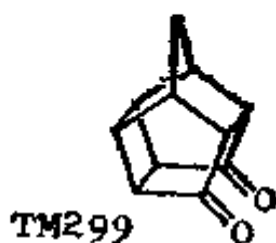


这里的酮酸是容易得到的丙酮酸, 该酸有多种可能的合成法。

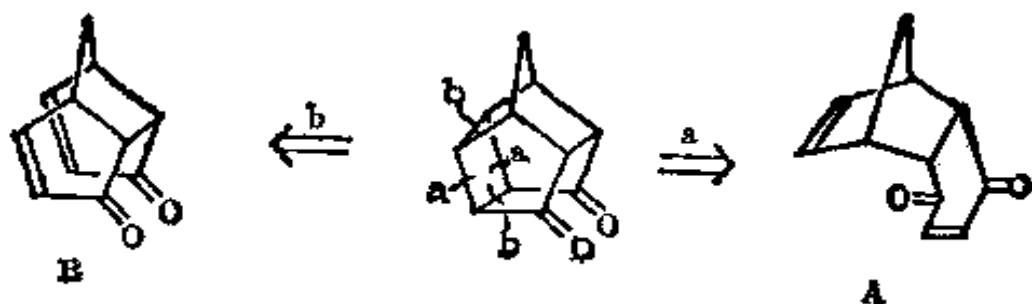
合成: 实际所用的反应如下(立体选择性和方位选择性都被证明是正确的, J. Amer. Chem. Soc., 1924, 46, 783):



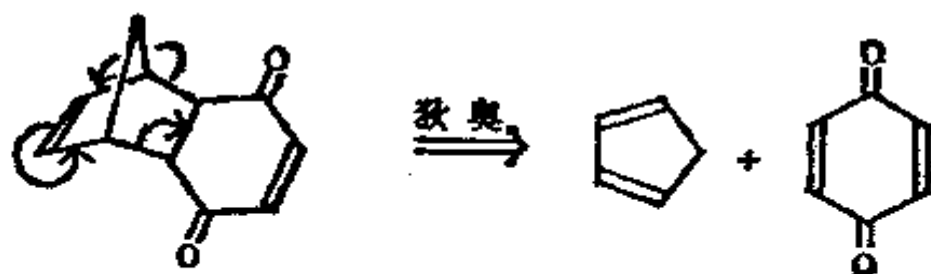
299. 复习题 30: 这个化合物看来似乎较难, 然而可以把注意力集中在小环上, 并使用你所知道的切断。试为 TM 299 提出一种合成法。



300. 分析: 这个笼状结构含有 6 节、5 节和 4 节环, 我们对 4 节环最感兴趣, 可用两种方法切断这个环:

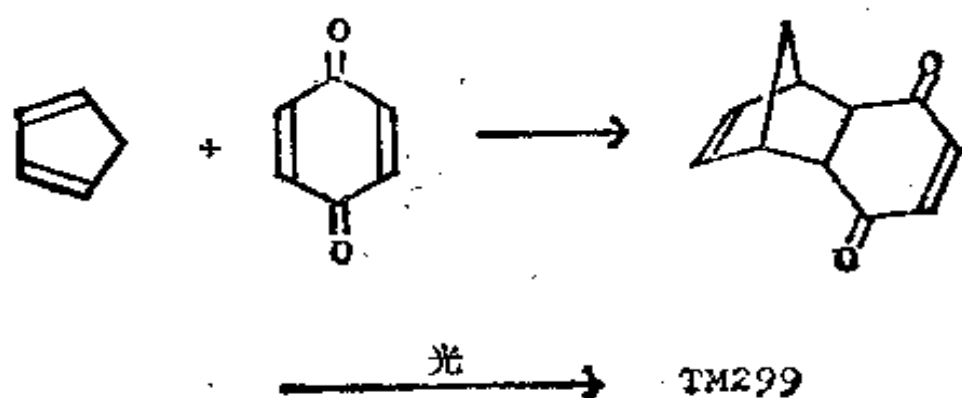


无疑地, 我们能够通过 B 的 α , β -不饱和羰基的切断作继续分析, 但是, 我们应认识到, 由于 A 是狄尔斯-奥尔德反应的产物, 因此以下是条较短的路线:



这两个原料都很易得到。

合成：令人惊异的是，仅仅经过两步反应就能制得这个复杂的分子！



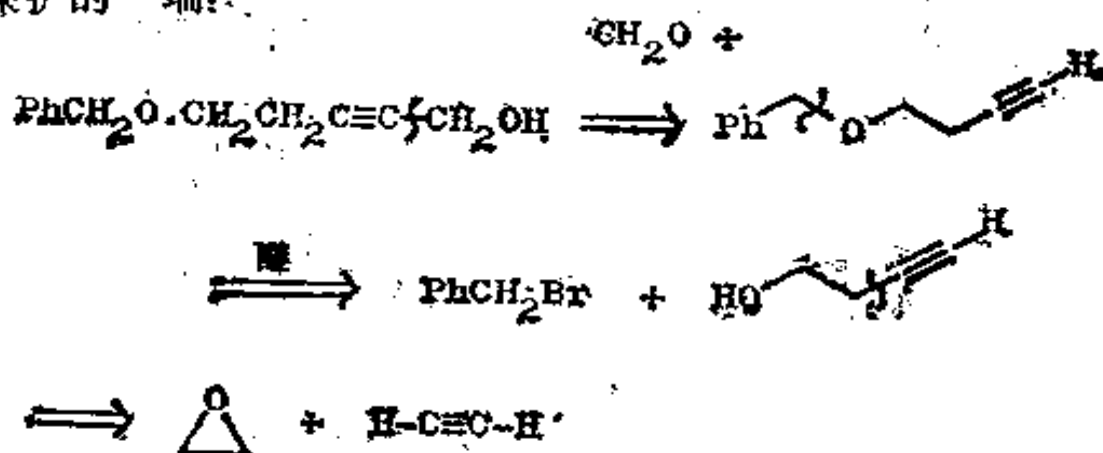
九、综合复习题

301. 这里的复习题涉及所有章节中的任何切断, 供你作为综合复习是很有用的。

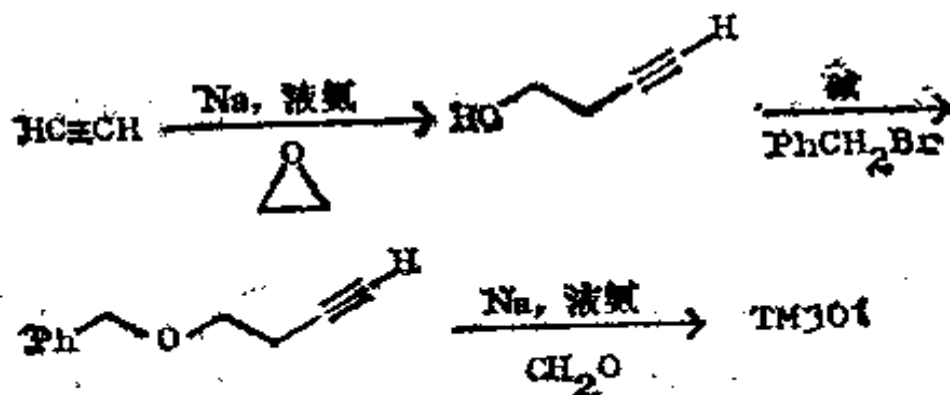
复习题 31: 试为 TM301 设计一种合成法。



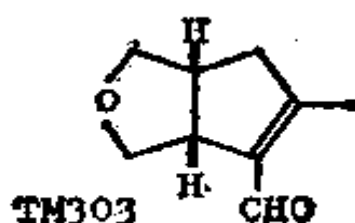
302. 分析: 你可从一个简单的问题开始, 即先切断炔烃的无保护的一端:



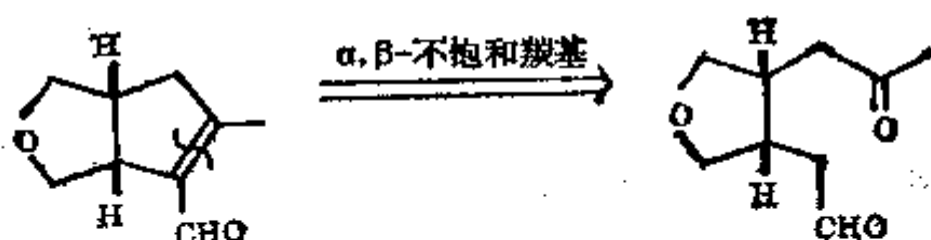
合成: 如同 J. Amer. Chem. Soc., 1966, **88**, 3859 所述。



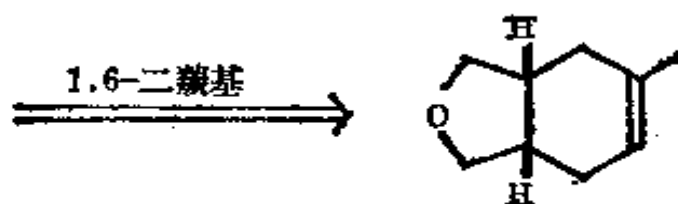
303 复习题 32. 试为 TM303 设计一种合成法, TM303 是合成某些存在于蚂蚁体内物质的一个中间体。



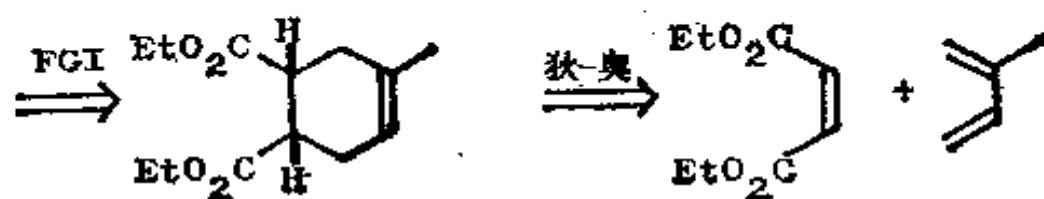
304. 分析: 我们首先必须决定切断醚环还是切断 α, β -不饱和醛。无疑地, 两种切断都能得到合理的路线, 但我只给你一种:



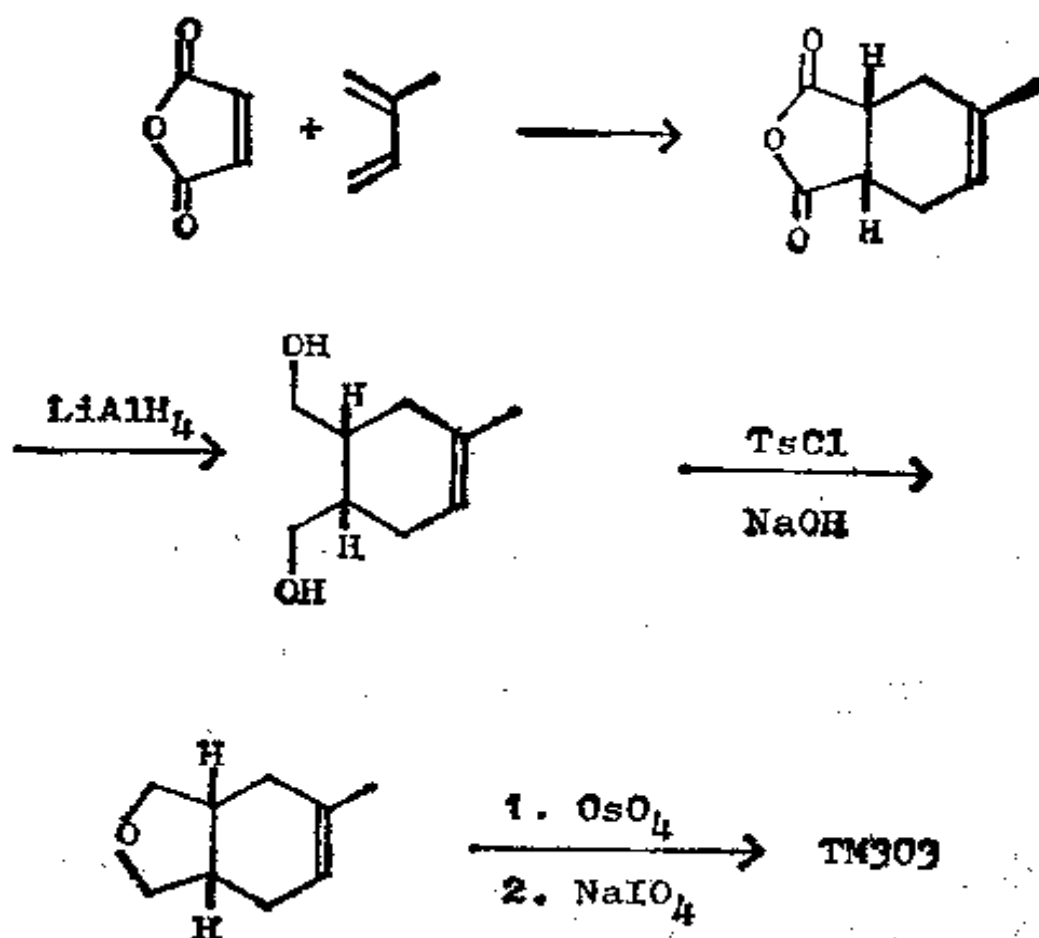
这是一个 1,6-二羰基化合物, 所以我们必须将它“再连结”成一个环己烯。



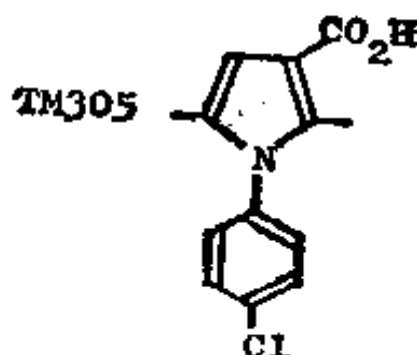
如果我们将它转变成为一个羰基化合物, 就成了氧化了的狄尔斯-奥尔德加成物的模式。



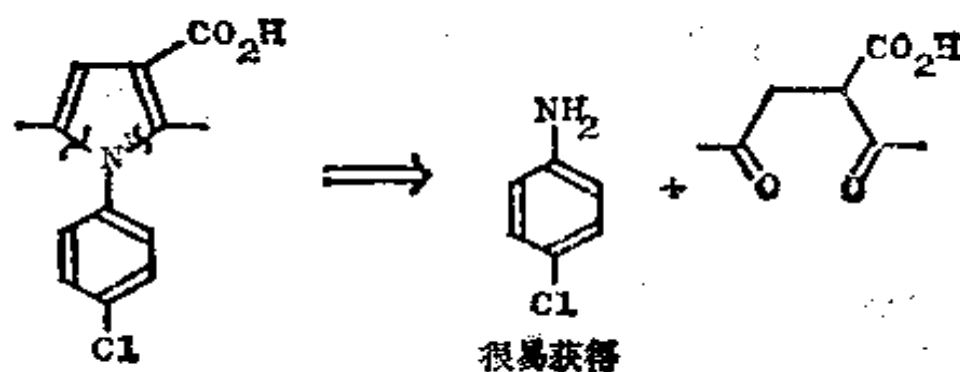
合成：这条路线的一种成功的合成法 (J. Amer. Chem. Soc., 1958, **80**, 3937), 实际上使用了顺丁烯二酸酐:



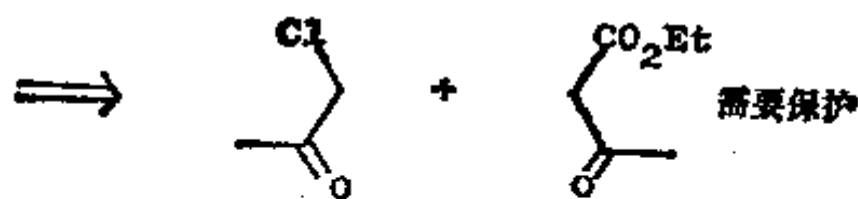
305. 复习题 33: 试为 TM 305 设计一种合成法。TM 305 是 1974 年上市的抗炎药“Clopinac”。



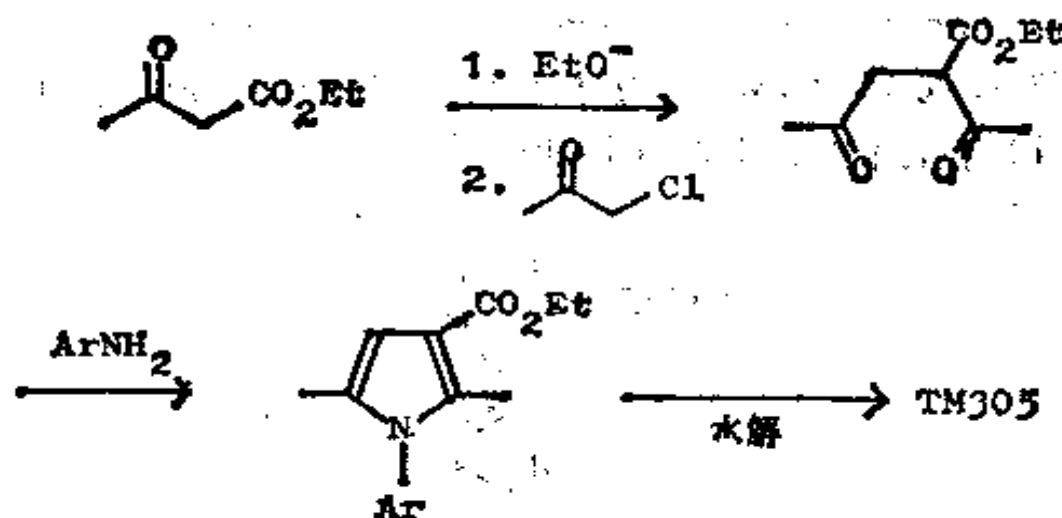
306. 分析: 可用最敏感的部位即 $N-C-C$ 键作为解题的开端, 因为我们可从这个部位得到一些碳基(象在框格 253—7 中一样):



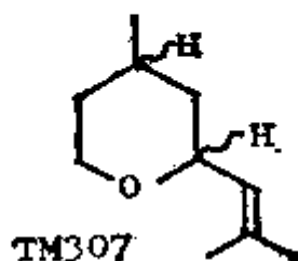
额外的 CO_2H 基的存在, 可作为进行 1, 4-二羰基切断的指南。



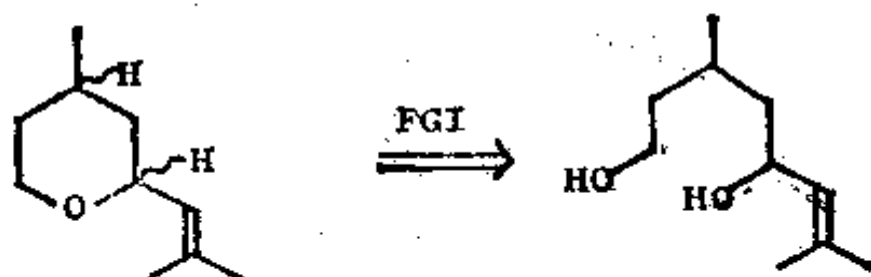
合成: 要探明药厂如何制造这个产物是困难的(这是可以理解的!), 所以我们只能这样推测:



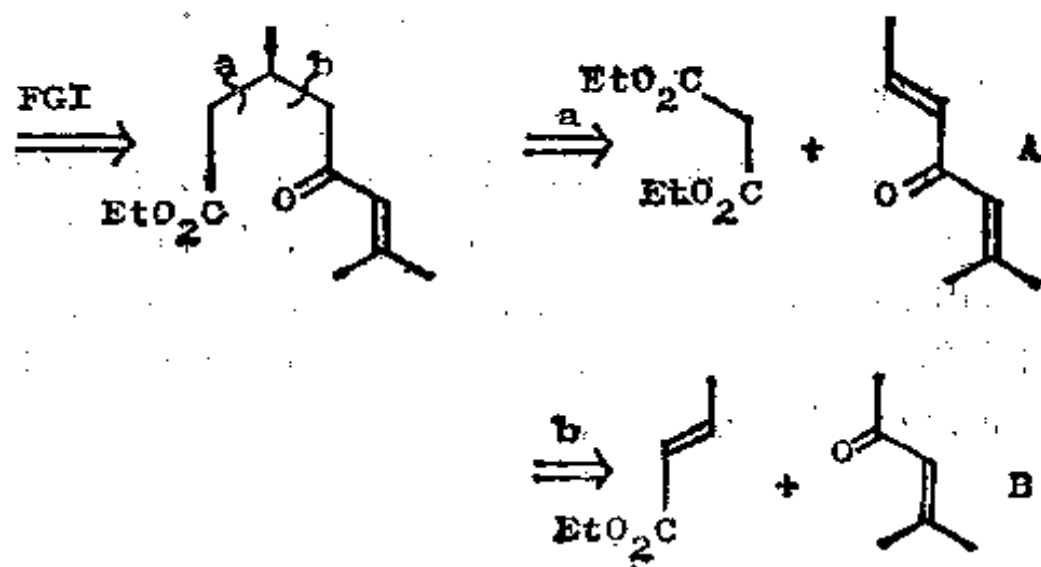
307. 复习题 34: 试为玫瑰醚 TM307 设计一种合成法。
TM307 是存在于玫瑰花和老鹳草油中的一种香料, 目前是通过
氧化另一种天然产物香茅醇而制得的。



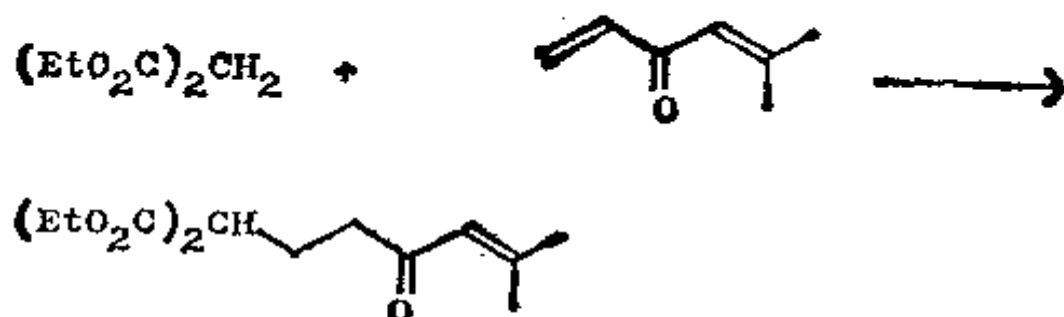
308. 分析: 这个环醚显然可以从开链二元醇制得:



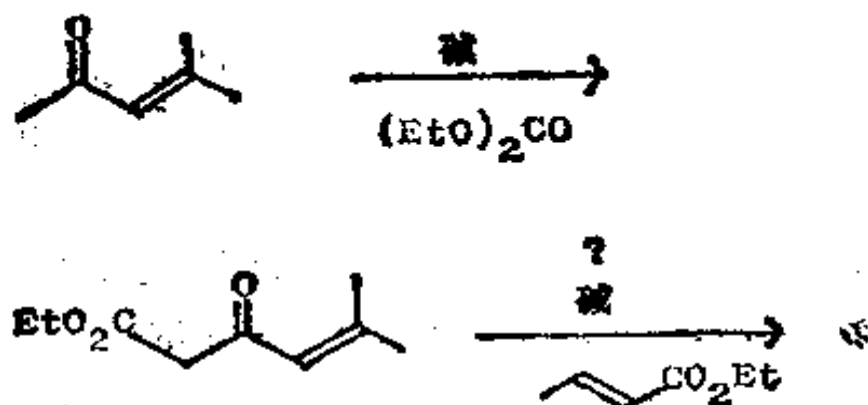
现在, 我们得到了一个 1, 5-二氧化了的化合物, 如果我们要得到两个羰基, 那么就可通过迈克尔反应来制取:



合成：你将看到分析中所得到的两条路线都存在着问题。对于路线 a 来说，丙二酸酯总是专一地进攻某些迈克尔接受体中空间阻碍较小的一侧：



但是丙二酸酯是否对带有一个额外甲基的 A 也有同样的选择性是值得怀疑的。对于路线 b 来说，问题在于使 B 的甲基活化，有一个方法也许可起作用，它是：



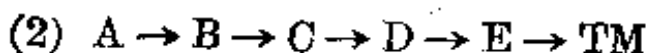
最后几步是够简单的。

现代有机化学家拥有远比我们在这里所看到的多得多的试剂和反应。如果你深入学习到较高级的有机化学时，你一定会遇到它们中的许多方面。但是你会发现，它们的设计和使用原理和你在这里所学到的是一致的。现在我们已讲完切断的基本原理，应该转入考察合成的战略了。

十、合成战略

(一) 收敛型合成

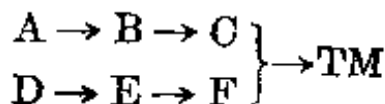
309. 我们迄今所讨论的主要是合成战术：即“何者是良好的切断？”。我们只偶而谈到合成战略，即“通过怎样的一系列切断，即使它们初看起来并不算是很好的切断，才能退回到合适的起始原料？”。现在，我们要考虑合成战略，即合成的全盘规划了。判断一个好的合成，首要标准是它必须简短。计算一下下列两个合成的产率，设每步产率是 90%：



310. 分三步合成 (1) 的产率为 73%。

分五步合成 (2) 的产率为 59%。

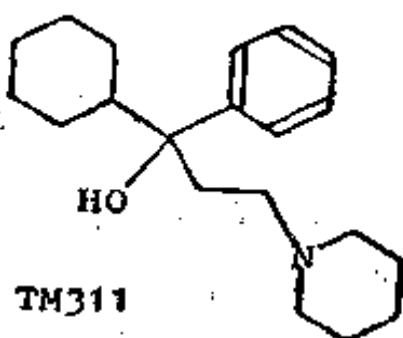
如果一个合成多达十步时，“算术恶魔”势必将使产率降低到 35%，而每一步的产率却是 90%！因此，非常明显，短步骤的合成是良好的合成。但如果我们采用收敛型的而不是直线型的五步合成，我们就可逃脱这个算术恶魔。这个收敛型合成是：



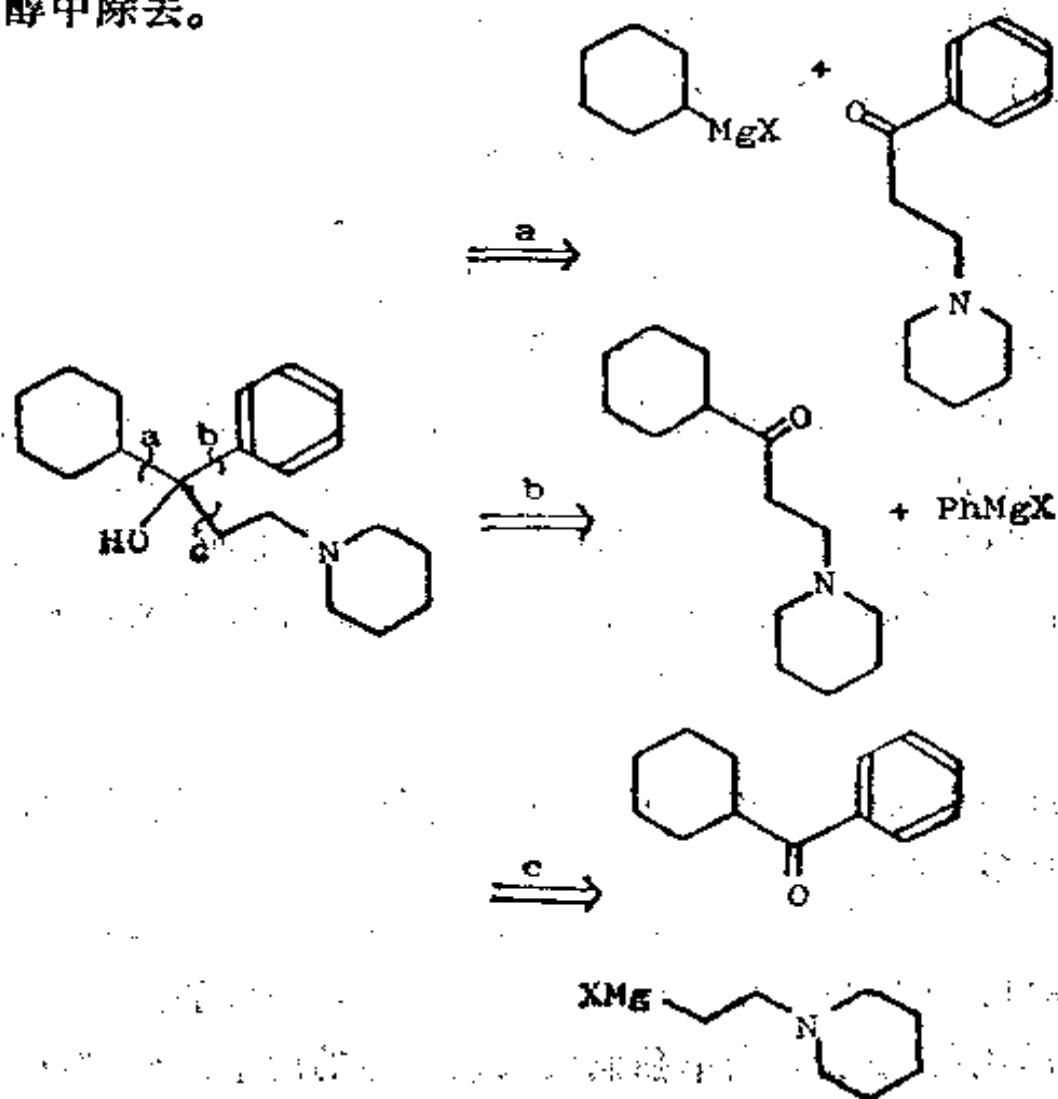
如果每一步的产率仍是 90%，那末这个五步的收敛型合成的总产率是多少呢？

311. 很明显，这一合成的产率与三步合成的产率是一样的，即 73%。因此，先单独制成大致相等的两个部分，然后再把

这两部分连结起来是个比较好的办法。让我们在实践中考察这种办法。在 TM311 中, 有哪三个立即可以明显地看出的可供选择的切断?

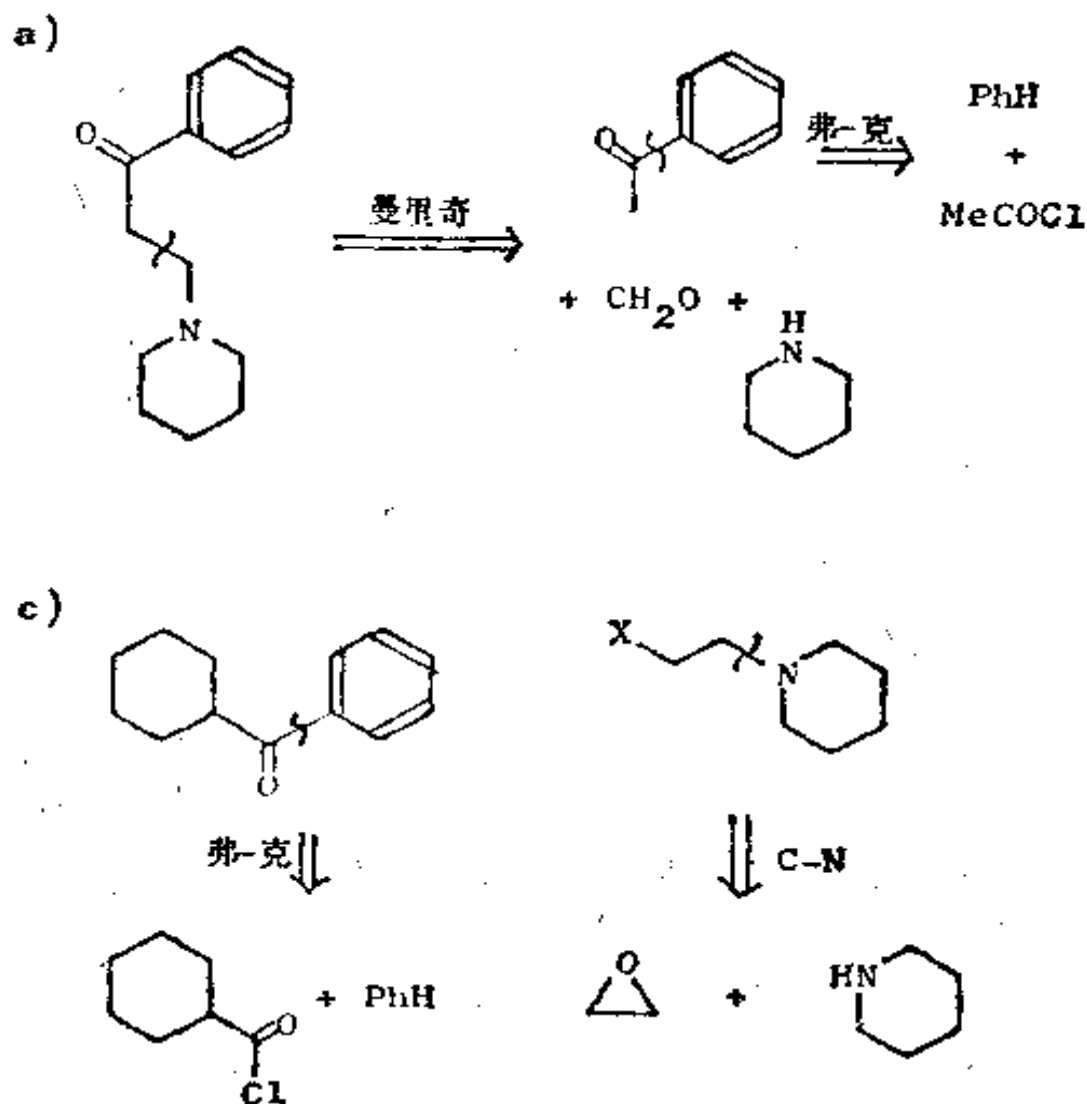


312. 分析: 很明显, 我们可以将三个基团中的任一个从这个叔醇中除去。



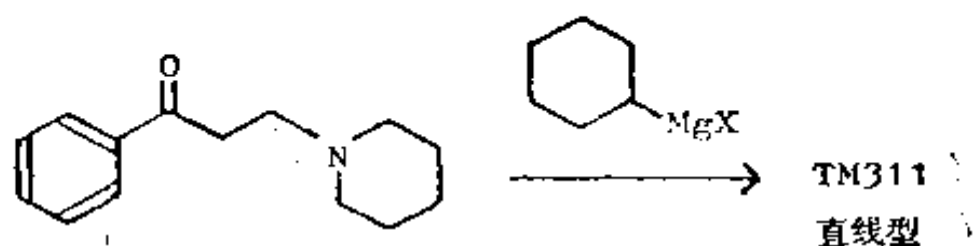
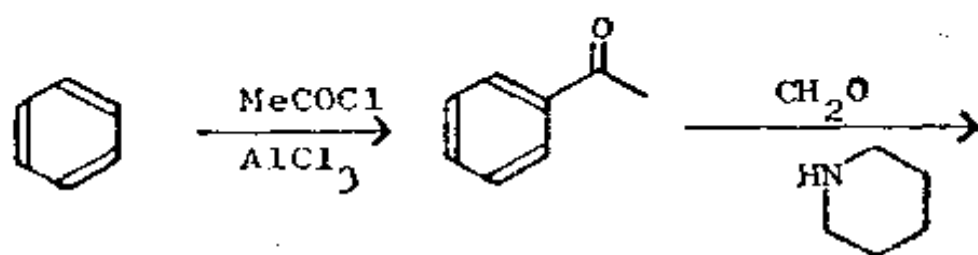
看到 a 和 c 中的芳香酮, 我们会联想到弗里德尔-克拉夫茨反应。让我们把这两个切断继续推进一步。

313.

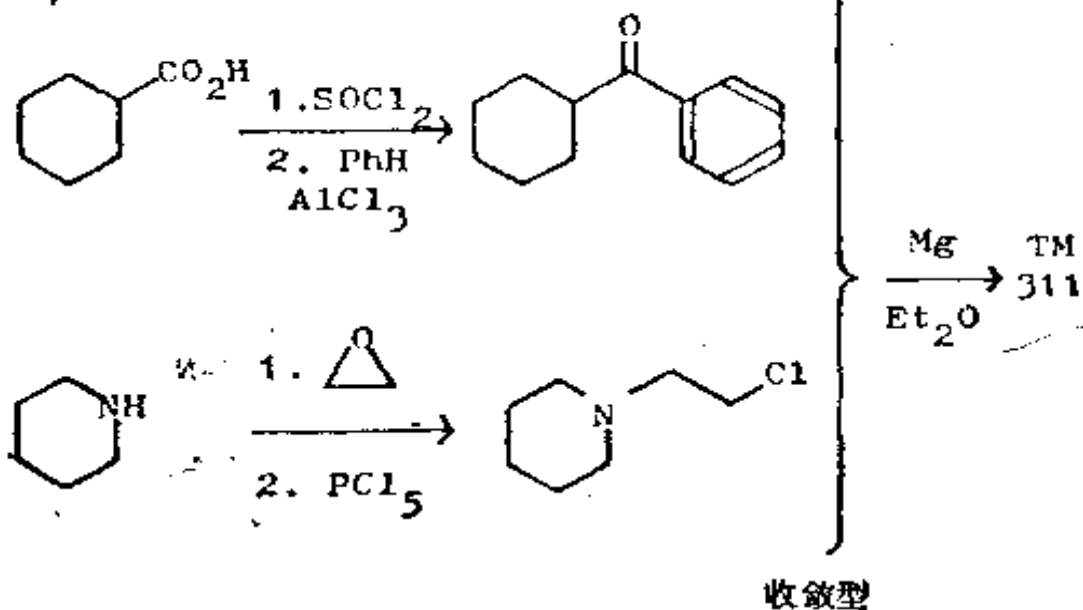


也许你能看出, 其中之一是直线型的, 而另一则是收敛型的。为明白起见, 试把这两者都作为合成写出来。

a)



c)



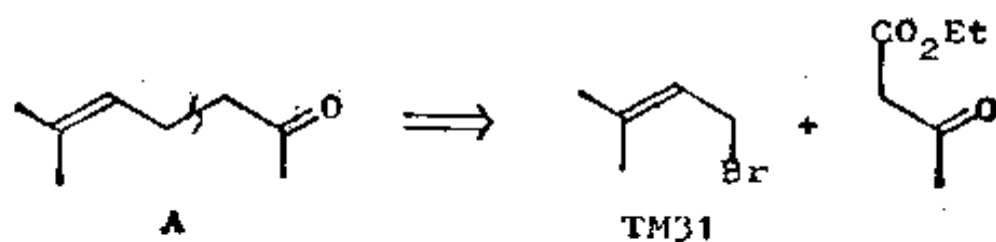
TM 311 实际上是个抗帕金森氏病(震颤麻痹症)的化合物, 商品名为 Trihexylphenidyl。工业上, 它是按路线 c 进行生产的 (特德, 卷 5, 418 页)。

=====

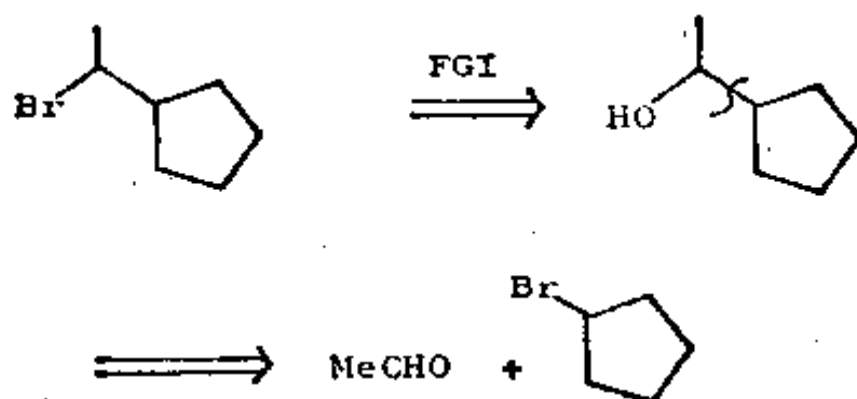
(2) 利用分支点。

su 1

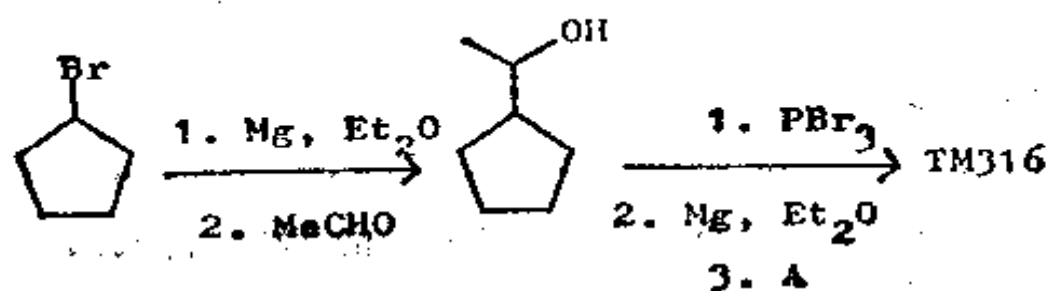
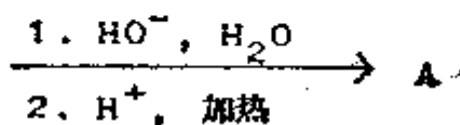
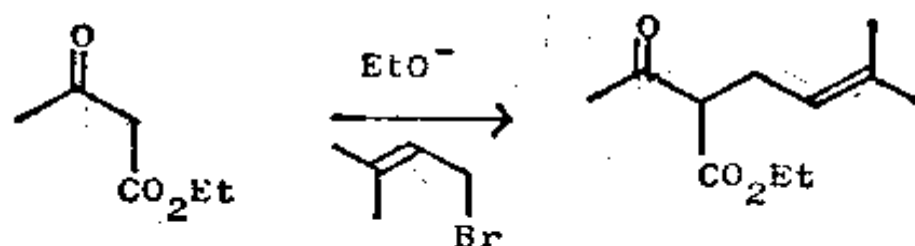




B 可用通常的方法制得:



合成:

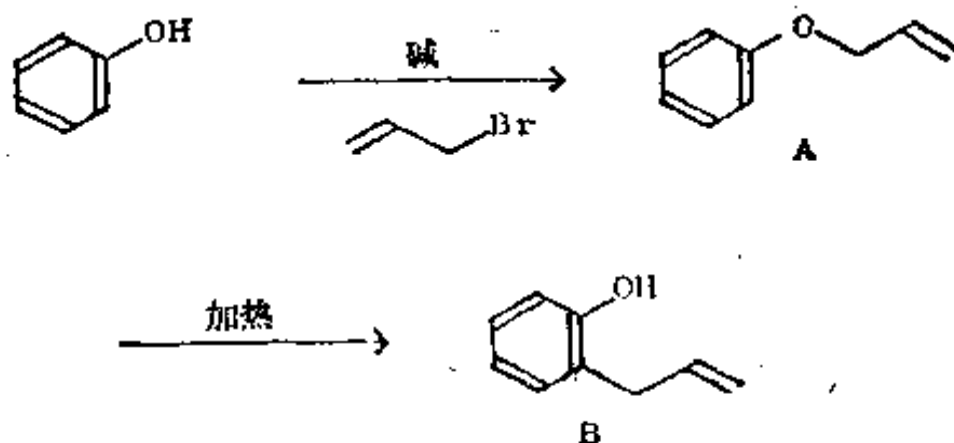


肯定还有许多别的好方法,就我所知,这个化合物未曾用这条路线合成过。

(二) 战略性的设计

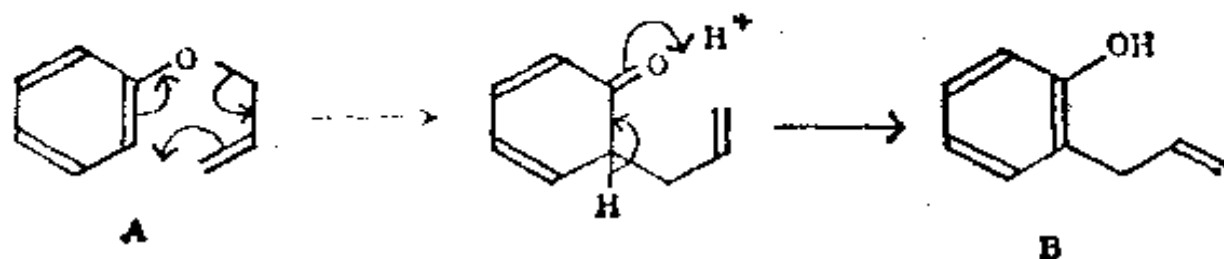
(a) 碳-杂原子键

319. 你已知道,碳-杂原子键是易于制成的,因为我们常把这种键作为惯常的切断之处(见框格 234 等)。因此,先制成碳-杂原子键然后再将它转变成碳-碳键是个好战略。克莱森重排就是做到这一点的一条途径: 从一个烯丙基醚 A 制成一个邻烯丙基酚 B:

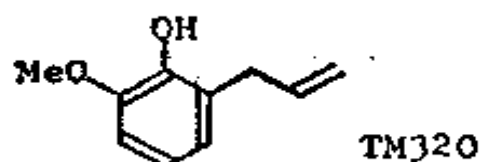


试为第二步(A 到 B)写出反应机理。

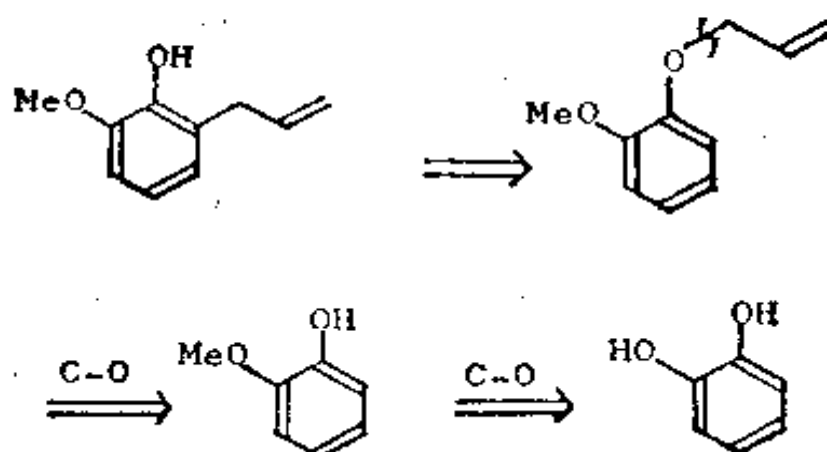
320. 此反应系以周环反应为开始:



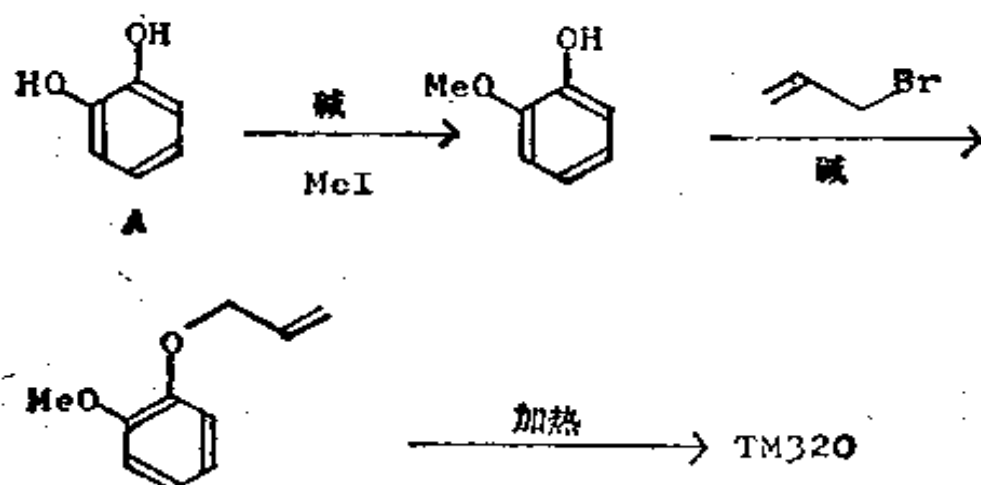
那么，你将怎样制备丁子香油的组份之一丁子香酚(TM320)呢？



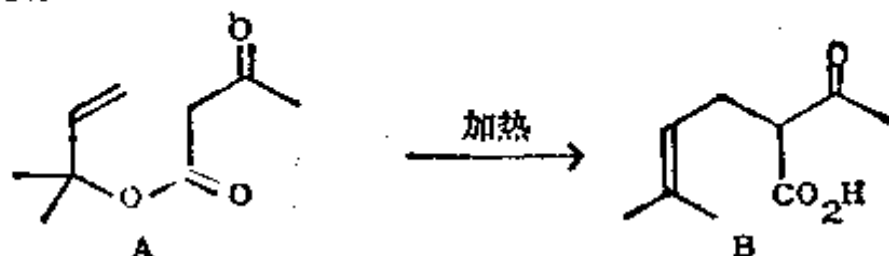
321. 分析：OH 和烯丙基的邻位重排是个线索：



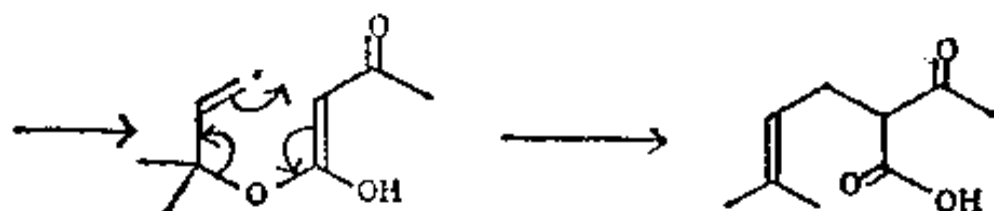
合成：从很易获得的儿茶酚 A 合成：



322. 在一个重要的称为卡罗尔 (Carroll) 反应的工业性过程中, 发生一种脂肪族形式的克莱森重排。看看你能否找出其正确的机理:

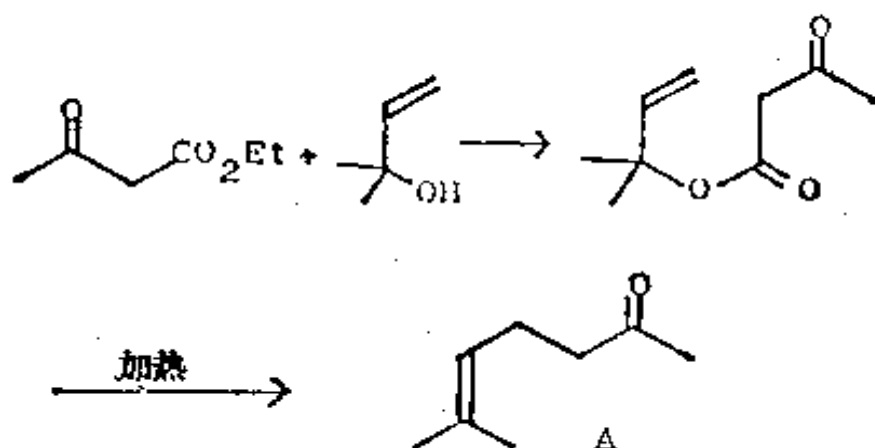


323. 诀窍在于写出烯醇—— β 酮酯的稳定的烯醇:



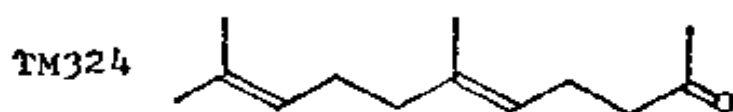
酯 322 A 系借助乙酰乙酸乙酯与一个适当的醇进行酯交换而制得。产物 322 B 在加热时自发地脱羧。试从乙酰乙酸乙酯开始, 把整个反应次序写出来。

324.

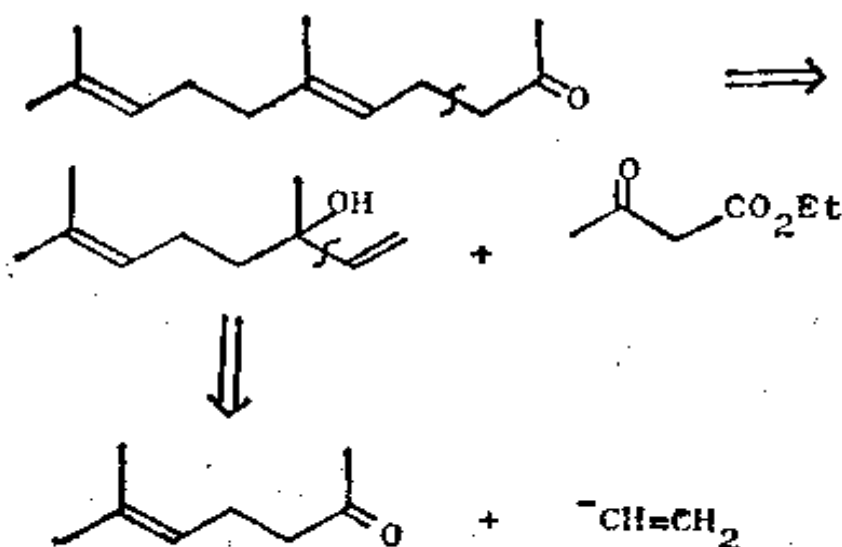


我们用了与框格 318 中的制法略为不同的办法来制取这个重要中间体 A, 这个用作香料和食用香精的 A, 在工业上正是用此

法制得的(Pure Appl. Chem., 1975, **48**, 527)。你将怎样引伸这个合成于制取 TM324?

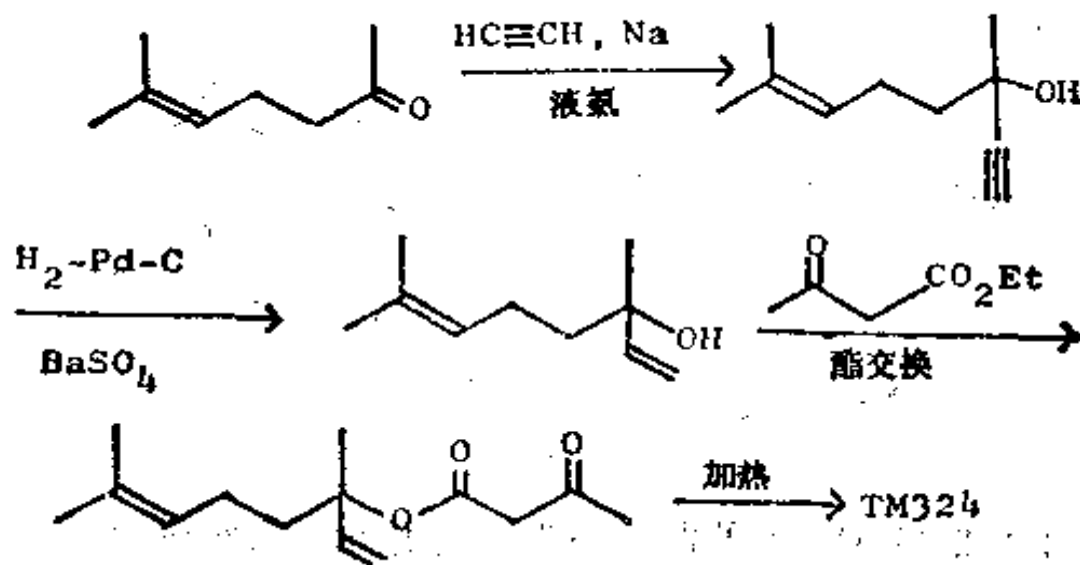


325. 分析: 把卡罗尔反应倒过来:

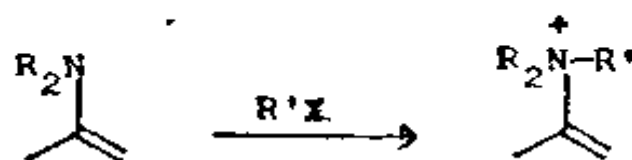


合成子乙烯基负离子最好用乙炔负离子来表示(框格 33)。

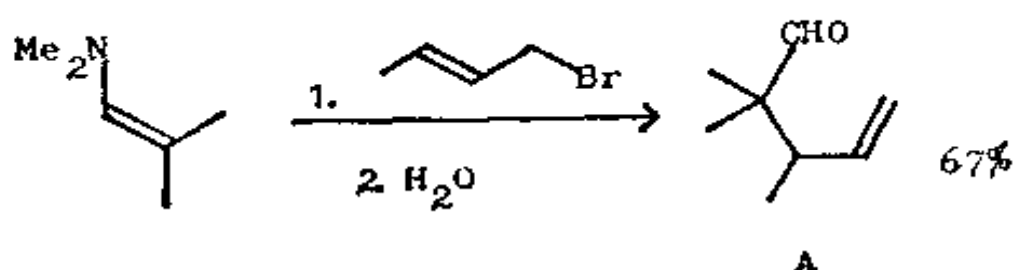
合成:



326. 另一相似的例子是烯胺类的烷基化。使用活泼的 α -卤代羰基化合物时这个反应起得很好(框格 175 等), 但简单的卤代烷则常在氮上起反应:

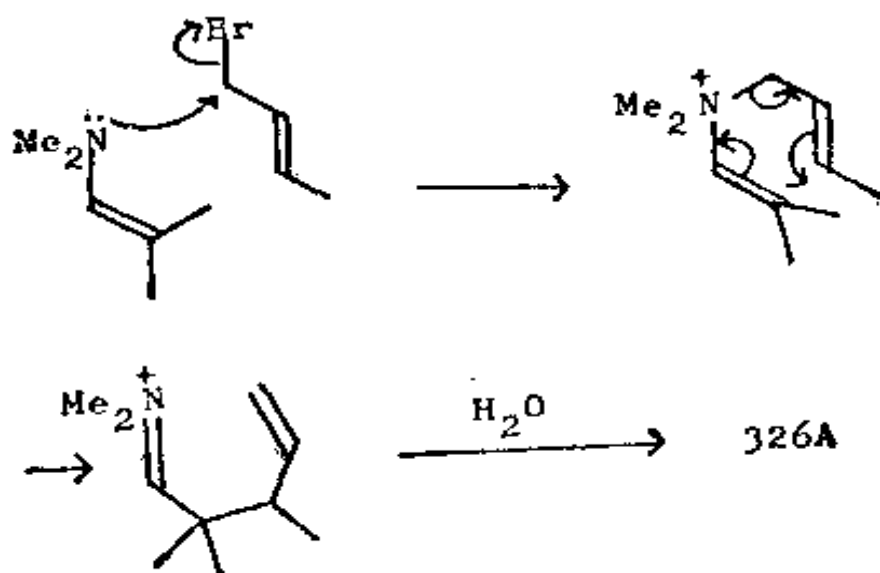


然而烯丙基卤确能使烷基化发生在碳上, 且给出良好的产率:



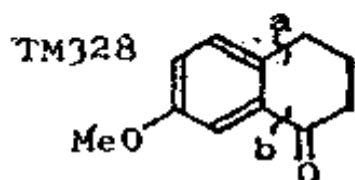
试说明这是怎样发生的?

327. 由于发生了重排, 所以烯丙基起初可能是加在氮上的:

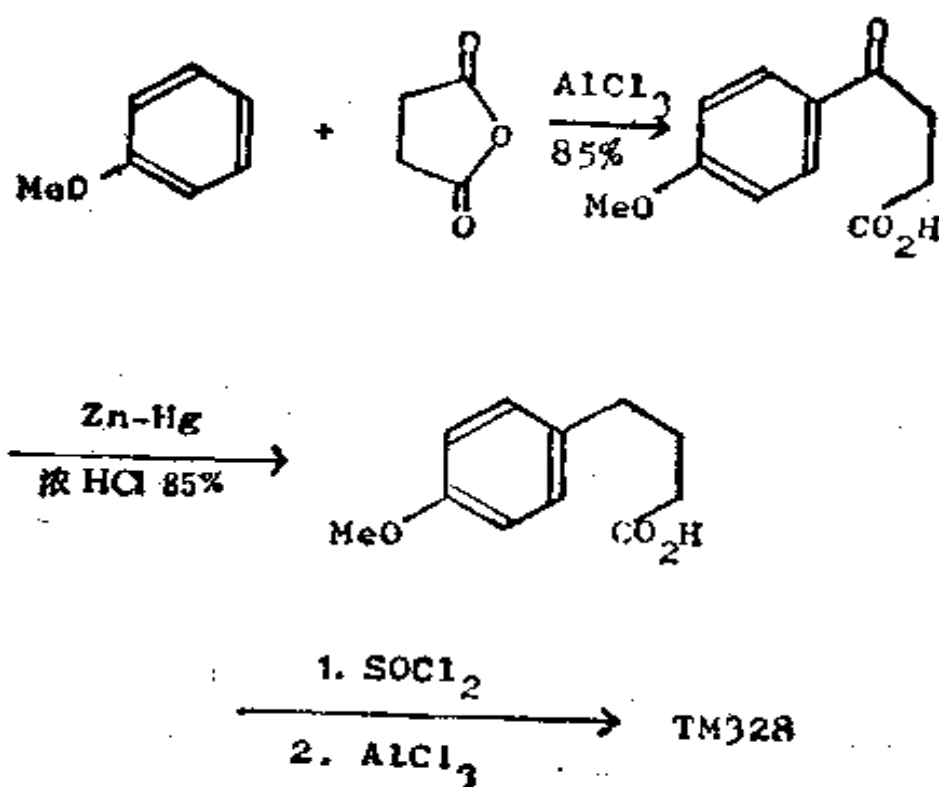


(J. Org. Chem., 1961, **26**, 3576)

328. 利用分子内反应使两个基团间的正确关系得以建立，是一种比较普遍的重要战略。在 TM328 中，我们显然希望切断 a 和 b，以便在合成时可向 PhOMe 添加一个四碳片段。引



进 a 键将是容易的，因为它处于 MeO 基的对位，而 b 键则是困难的。这里要用的战略是首先把 a 键引入，再用分子内反应迫使 b 键进入正确的位置。琥珀酸酐是个合适的四碳亲电试剂：

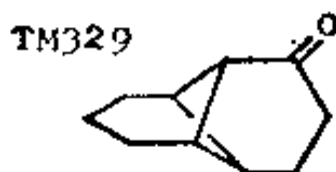


这个方法在《Org. Syn.》的合订本卷 2, 81、499、571 页中均有叙述，这些特殊化合物和反应则在《J. Chem. Soc.》1934, 1950; 《J. Amer. Chem. Soc.》1936, 58, 1438、2314 页; 1942, 64, 928

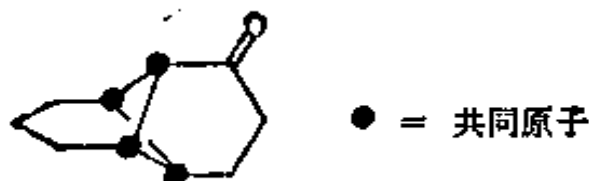
页中均有叙述。最末的闭环反应可用 HF 直接对酸进行处理而完成之, 产率达 93%。

(b) 稠环化合物——共同原子法

329. 另一种战略性的方法可专门用于稠环化合物。出于对简化感兴趣, 我们希望把环中的某些环除去, 以便形成一个具有我们所熟悉的环状结构的中间体。我们可用“共同原子”法来进行这项工作。试在 TM 329 中标出属于一个以上环的碳原子——“共同原子”。

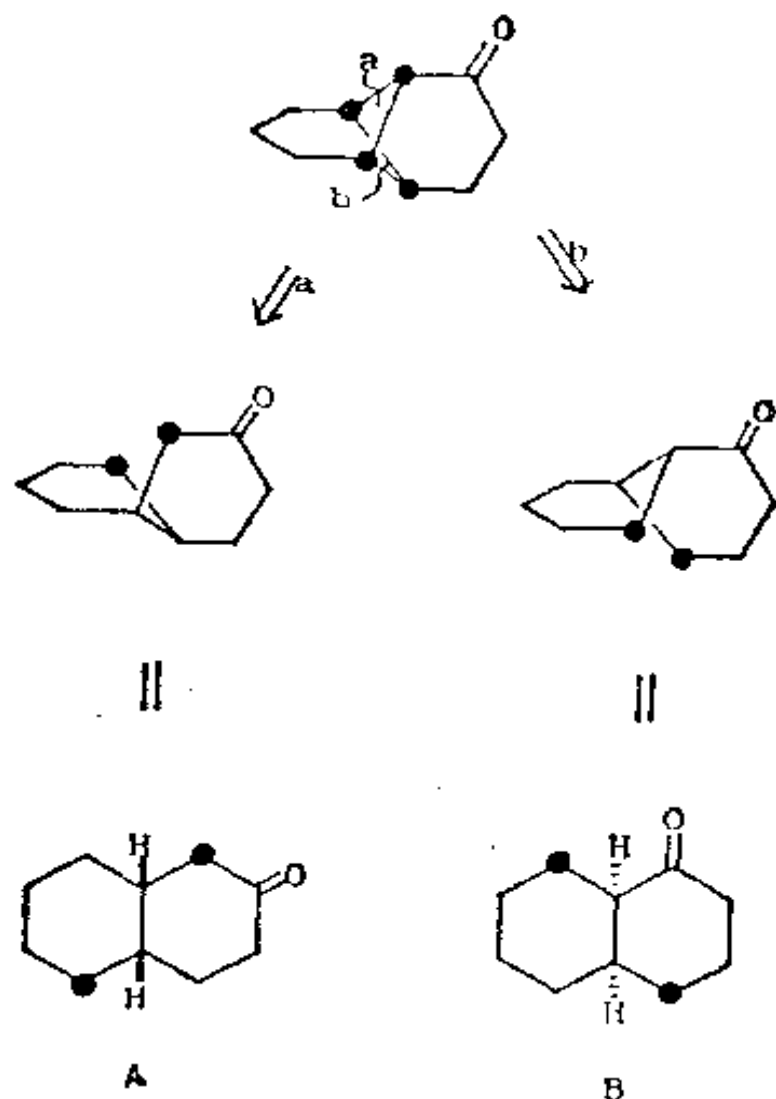


330.



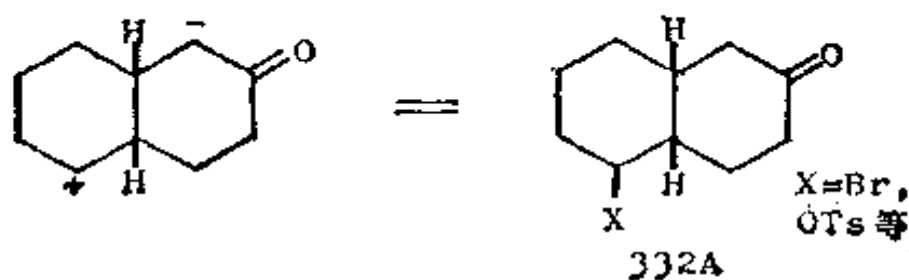
现在让我们来切断任一连结两个共同原子的键, 看看能否得到一个好的起始原料。

331. 由于 TM 329 的对称性, 二个共同原子间的键只能有两种不同的切断。



在每个中间体中, 一个带标记的原子应变成“+”, 另一个应变成“-”。你能从这里看出一个好的起始原料吗?

332. 对于 A, 我们可把“-”置于与羰基相邻的位置上, 并为“+”配上一个离去基团:



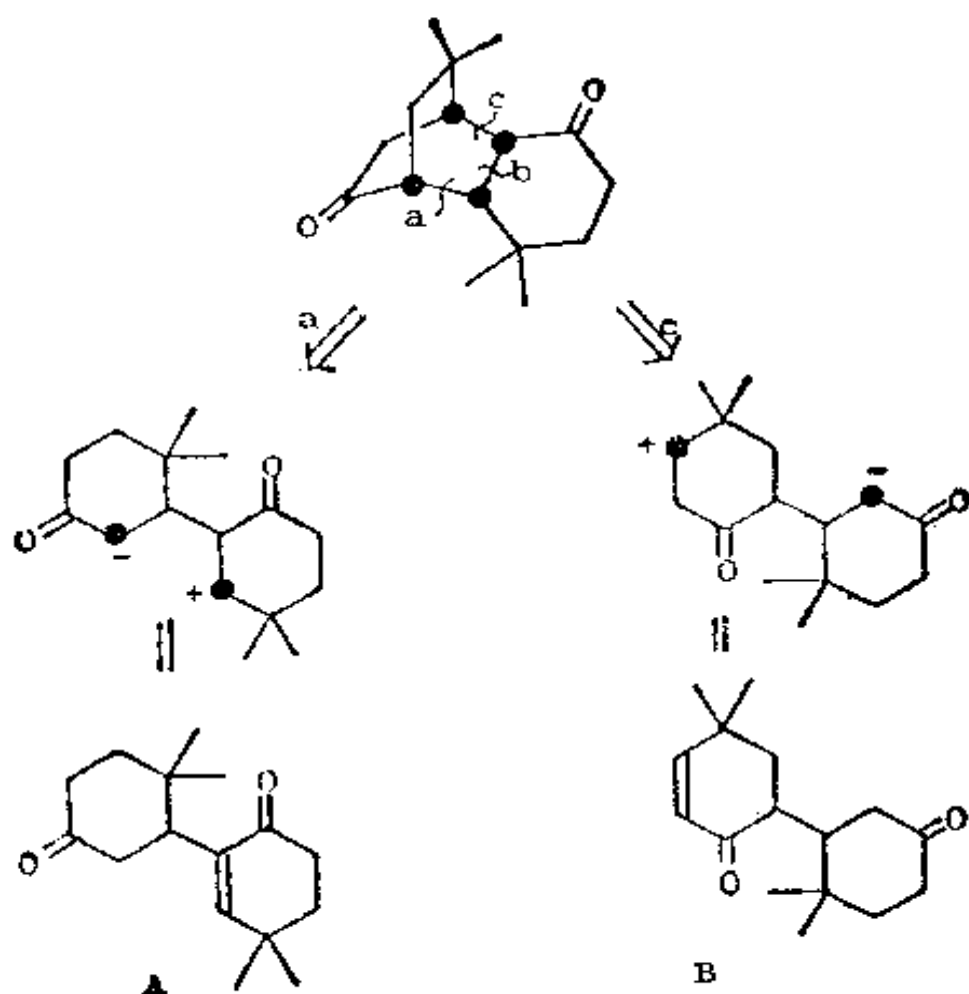
—



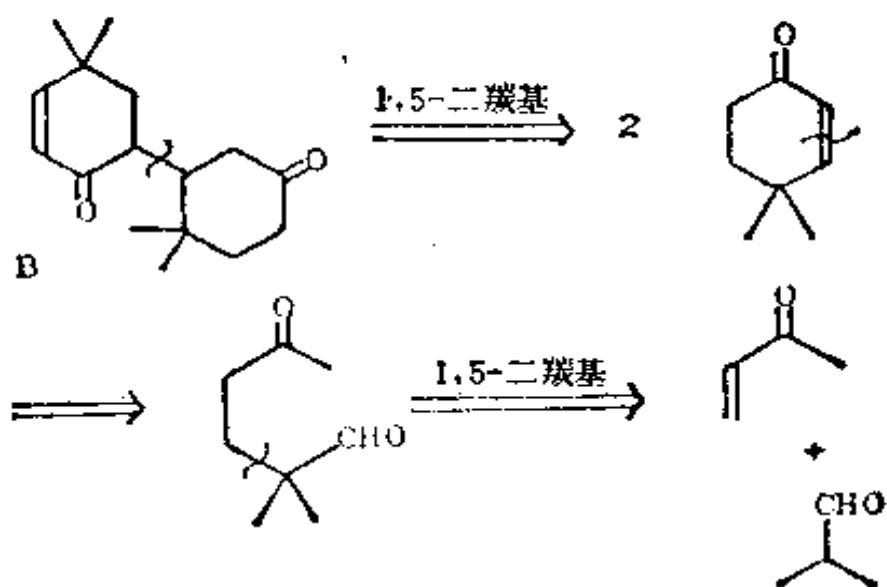
—



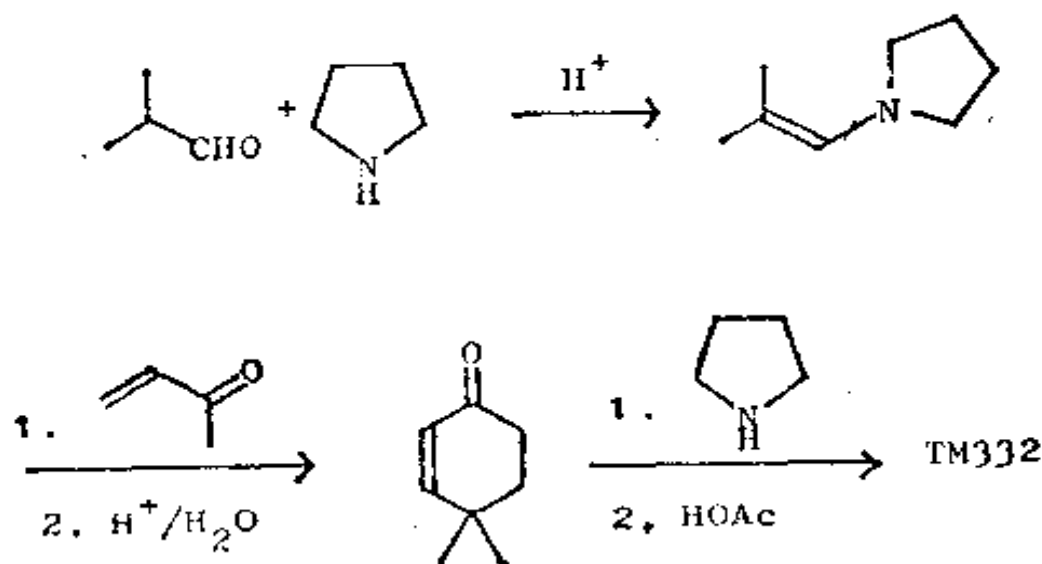
—



A 和 B 均为 1, 5-二羰基化合物, 但只有 B 能按通常的方法加以切断。结果得出二分子 α, β -不饱和酮, 而且还可继续往下分析:



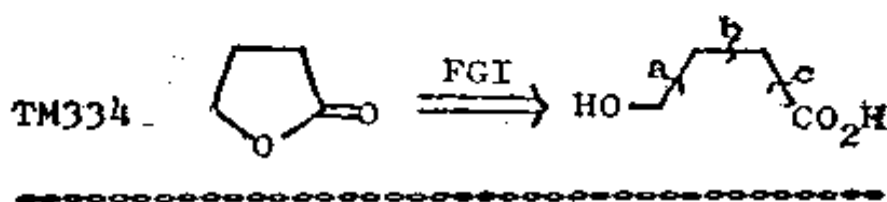
合成：已由刘易斯 (Lewis) 合成过 (J. Chem. Soc. (c), 1971, 753), 每步都用烯胺:



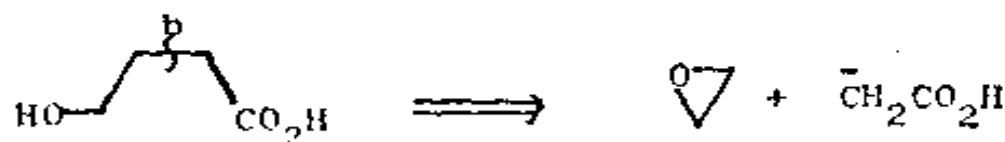
(三) 考虑所有可能的切断

334. 战略设计中的特殊诀窍,除了用于旨在设计一个收敛型合成或用于以上刚叙述过的两种战略性设计外,是并不重要的。要紧的是应找出最短、而每一步又是最好的路线。为了做到这一点,我们必须考虑所有可能的,即使那些初看起来似乎并非很有希望的切断。

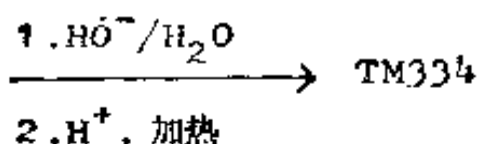
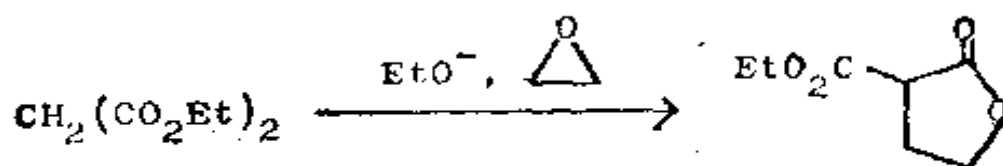
我们用 γ -内酯(例如 TM 334)作为例子,分析一下它的合成,并看看我们怎样依靠目标分子的结构从许多战略中选出其中之一。我们将依次考虑三个 C—C 键的切断。b 切断也许是最有吸引力的一个,试完成此切断的分析。



335. 分析: 这是我们在框格 171—186 中所用的, 制备 1, 4-位氧化了的碳架的方法。我们需要一个“不合逻辑的”亲电试剂——这里是一个环氧化物:



合成: 按惯例, 进行保护和活化:



336. 对于切断 α , 可能需要哪些合成子呢?

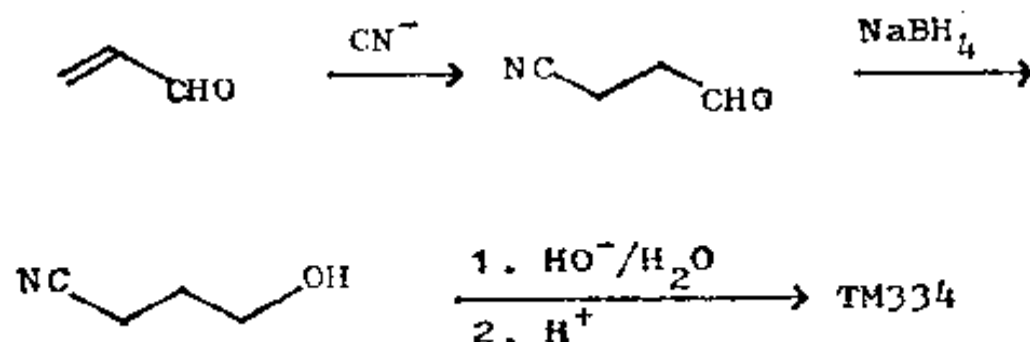


337. 我们可以选择以下的任一种极性:

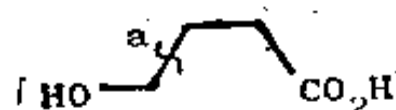


两者都是可能的，但我们更习惯于用(i)，因为这两个合成子可用一个迈克尔接受体和氰离子来代表。你将怎样按这个方法进行实际合成？

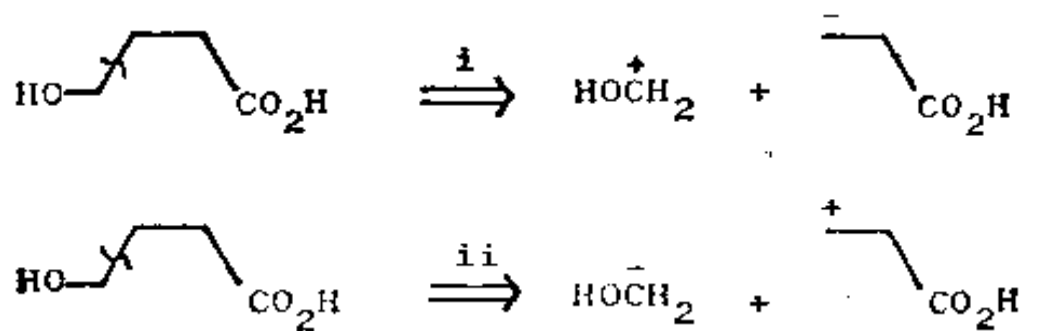
338. 合成:



339. 现在按同样方法分析最后的一个切断 a。写出合成子并考虑能代表它们的试剂。

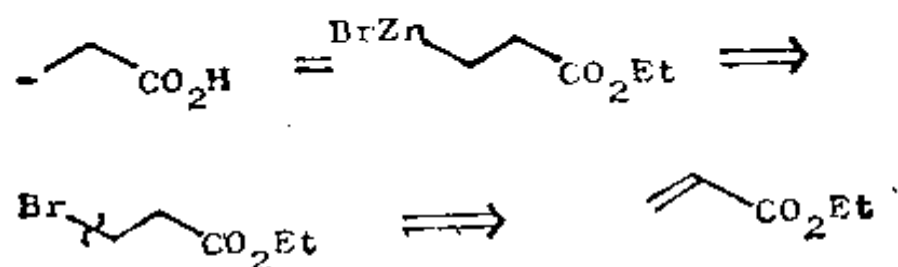


340. 又是两者都是可能的:

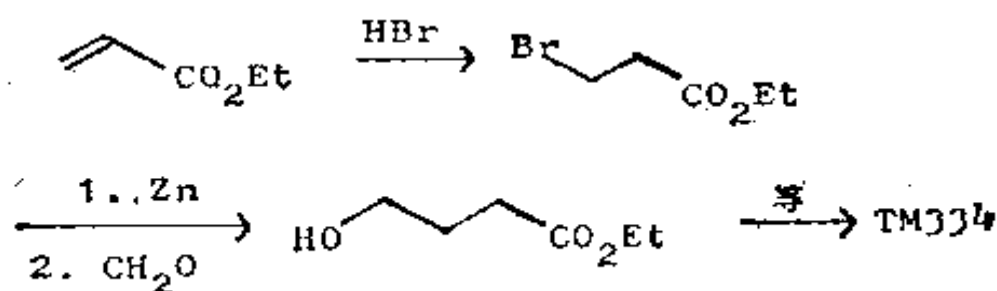


路线 (ii) 可用一个迈克尔接受体和一个合适的诸如 $\text{MeOCH}_2\text{MgCl}$ 之类的碳亲核试剂。路线 (i) 则应以甲醛为亲电试剂, 以一个合适的、经过保护和活化的衍生物作亲核试剂——诸如什么?

341. 可借鉴里福马茨基(Reformatsky)反应, 生成 β -溴代酯的锌衍生物:

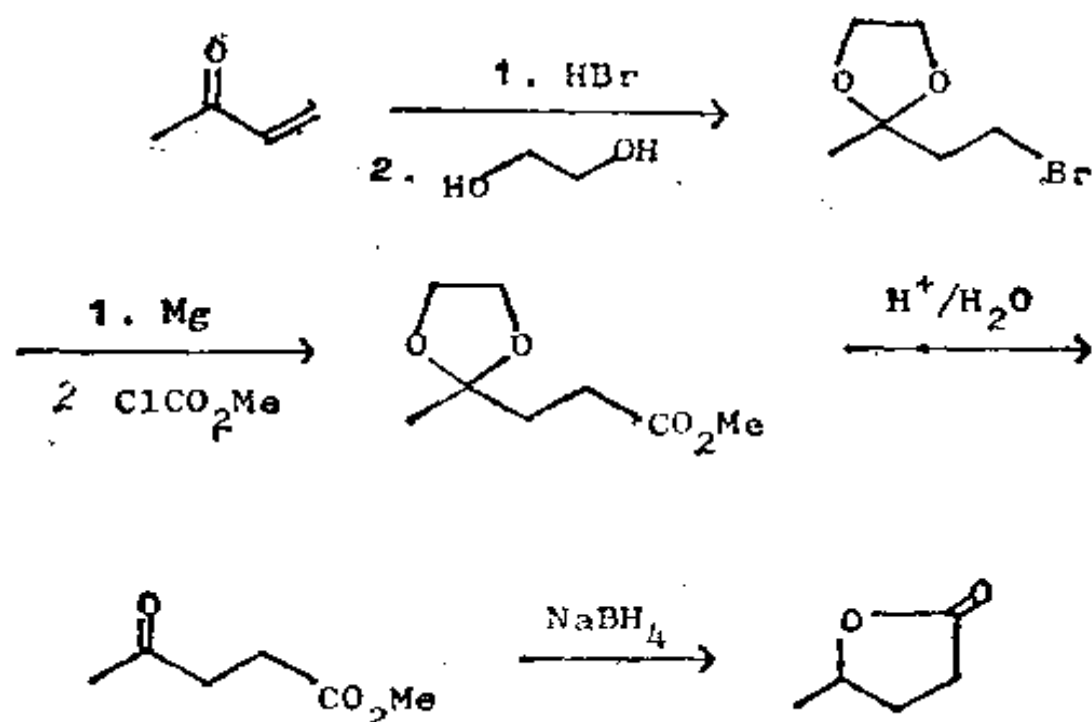


因此, 这个合成便是:



342. 这些方法中的每个方法, 也许都是合成任何特定的内酯的最好方法, 例如, 上一框格中的那个方法就允许你使用任何迈克尔接受体和任何醛。

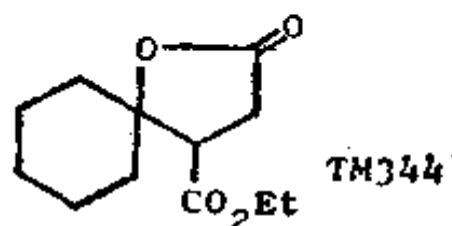
下面所遵循的是哪种战略?



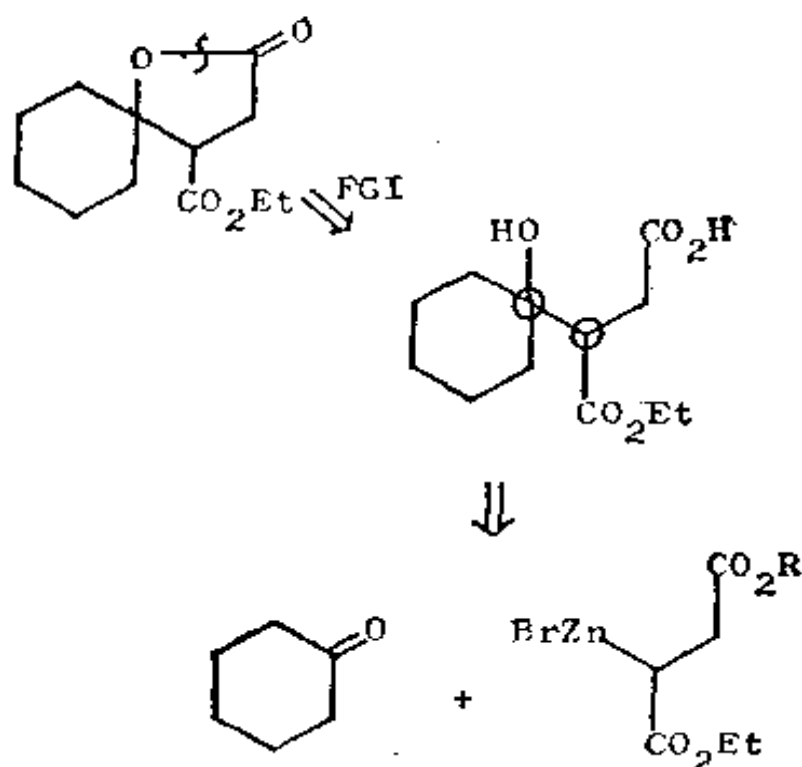
(Tetrahedron Letters, 1976, 3105)

343. 这是一种我们未曾详加考察过的战略：即是框格 337 中所概述的战略 o(ii)，它用 ClCO_2Me 充当 $^+\text{CO}_2\text{H}$ ，并用经过保护的 β -溴代酮充当 $\text{MeCH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2^-$ 。

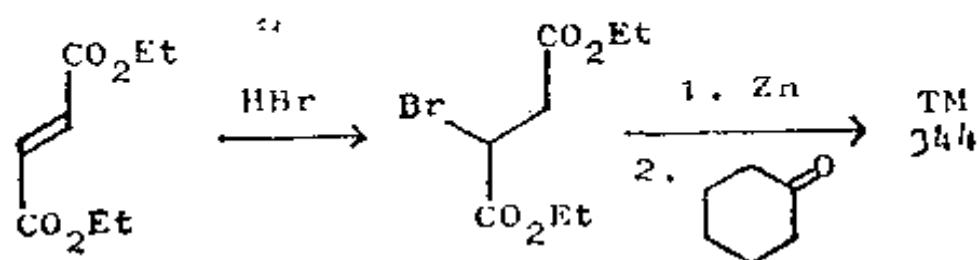
344. 现在你来试试这一个：你认为哪种战略最适用于 TM 344?



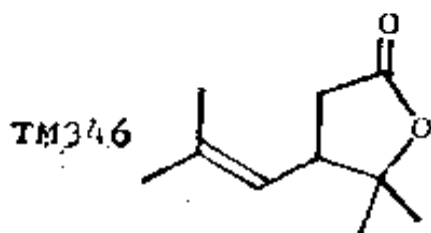
345. 分析：把环打开，看看问题的实质何在，并且使用分支点作为指南。这样我们就会确实地要切断用圆圈标出的原子间的键，因此框格 340 中的战略 a(i) 是最好的战略。



合成：令 $R = \text{Et}$ ，该合成就很方便了：

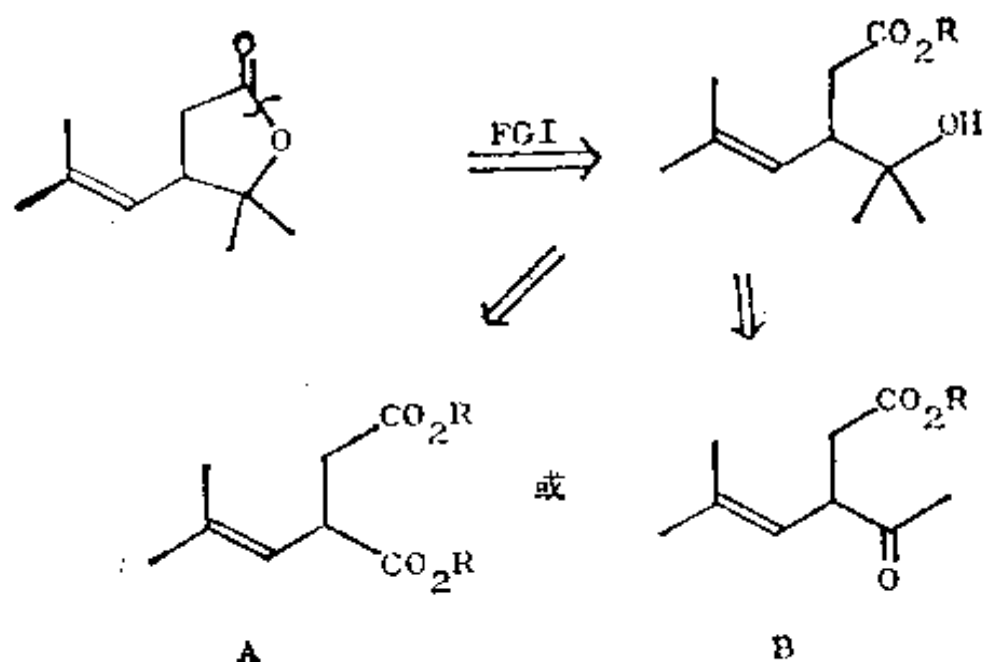


346. 现在在下列更富挑战性的例子中试试你的本领。



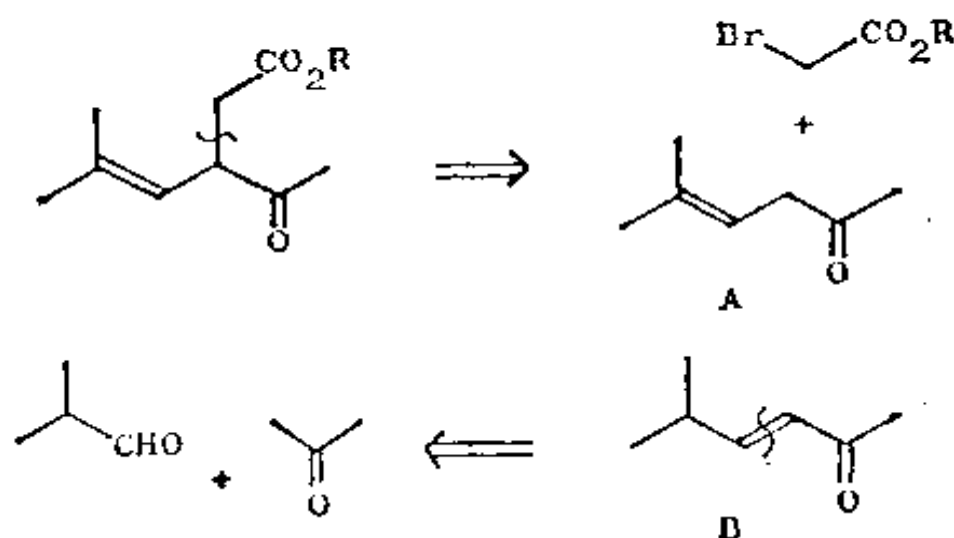
347. 这里是个可能的解答：

分析：按惯例，我们首先把环打开，这个叔醇可借助一或两摩尔 MeMgI 制得：



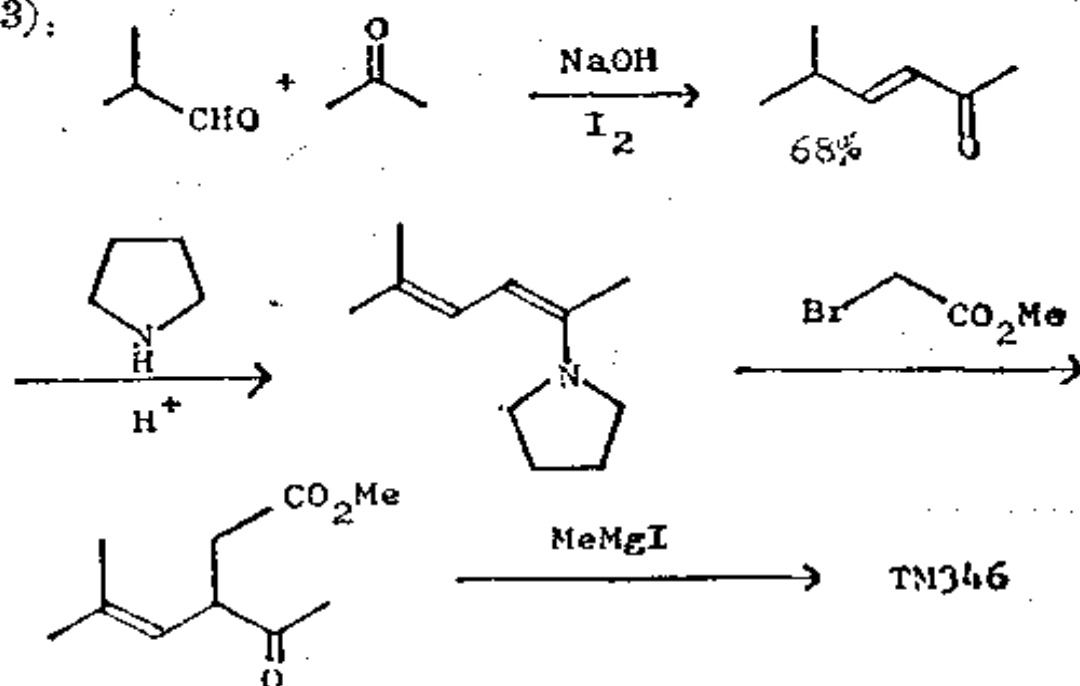
A 并不好，因为 MeMgI 须得首先进攻较为拥挤的酯。那么，怎样制取 B 呢？

348. 分析：最合适的切断系根据于我们原先所用的战略 (b, 框格 335 和 171—175)。但我们能从不饱和酮制取所需的烯胺吗？再者，它能在正确的位置进行烷基化吗？实际情况证实这是可以且是成功的。



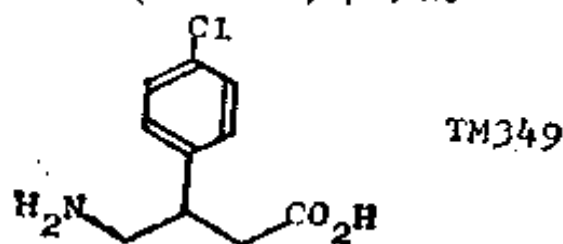
不论是 348 A 或是 348 B 都给出合适的烯胺, 但 B 是个 α, β -不饱和酮, 所以较易切断。

合成: (Bull. Soc. Chim. France, 1955, 1311; 1962, 2243):



(四) 切断前的可供选择的官能团互换 (FGI)——合成的成本

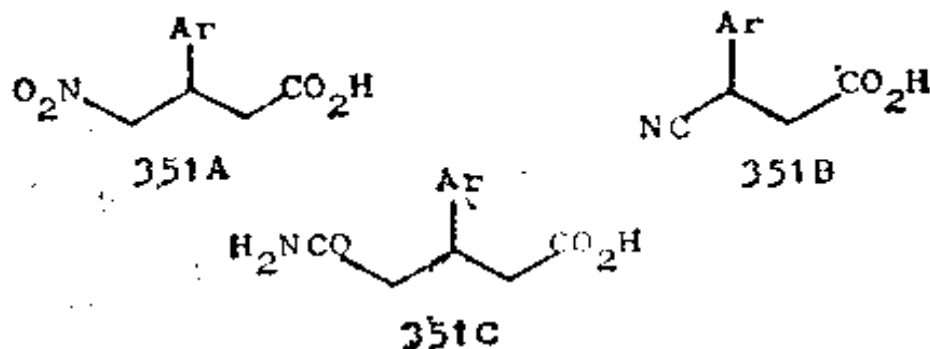
349. 由于 γ -内酯的官能团都以氧为基础, 所以使问题变得较容易。因此, 除了氧化或还原外, 分子可以不经 FGI 就加以切断。现在让我们来考虑一个具有“难的”FGI 的分子的合成: 肌肉弛缓药“Baolofen” (TM 349) 中难的 FGI 是哪个?



350. 氨基。

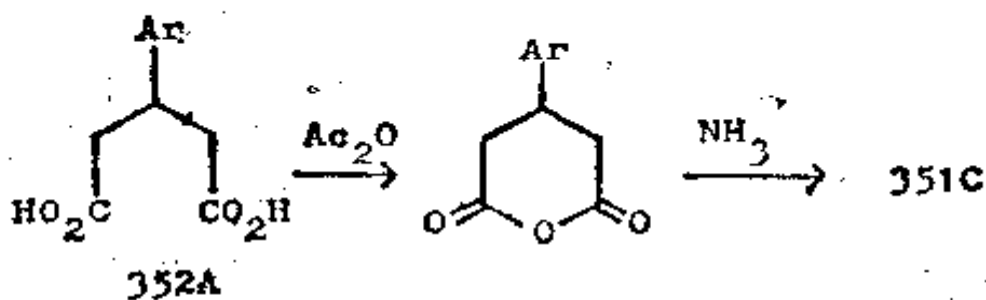
在 TM349 上进行怎样的 FGI 才能给出可供我们进行切断的分子呢？实际上有三种，但其中之一你可能没看见过。

351. 我们以前曾遇见过 NO_2 和 CN , 但伯胺也可从酰胺经霍夫曼降解反应制得(见诺曼, 446—7 页或特德, 卷 2, 281—2 页)。



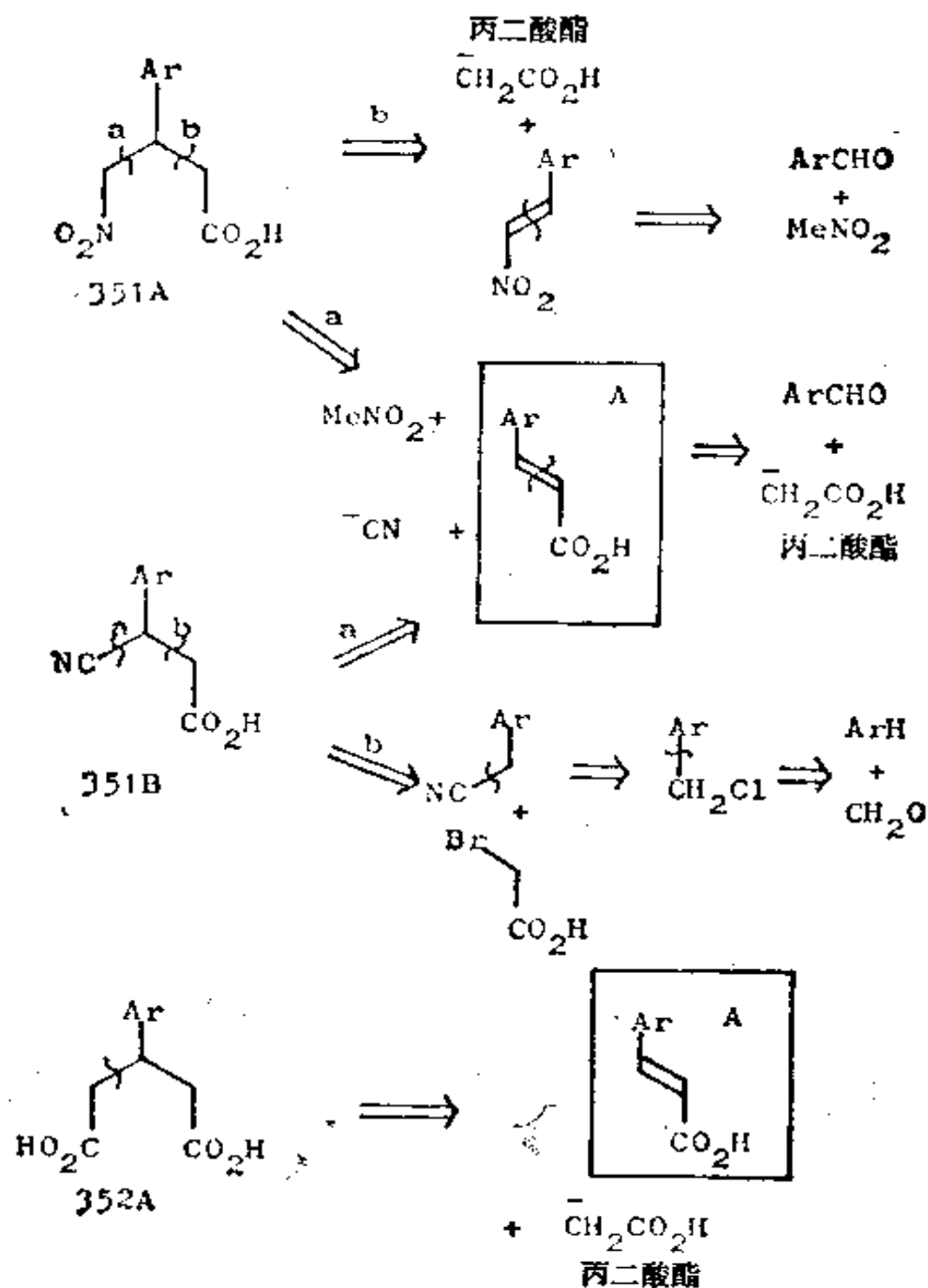
为了制取 351C, 我们需把一个二元羧酸转化成它的单酰胺。怎样才能制得它呢?

352. 因为这个分子是对称的, 所以它可由氨作用于环状酸酐而制得:



因此，真正需加切断的是 351 A 和 B 以及 352 A。试分析这三者的可能的切断，把它们写在同一张图中，因为它们的几种原料将是共同的。

353. 分析: 都用熟知的切断:



所有这些路线都使用已知的反应,而且长短差不多相同。你注意到了没有,不饱和酸 353 A 作为中间体出现不少于三次。如果我们需耍试探出新的反应,那末最好选择涉及一个共同中间体(这里是 353 A)的路线,以便万一一条路线失败时,可以用这个共同中间体来试探另一条路线。然后我们可在三条路线间进行成本上的选择。这些原料的 1977 年的价格是:

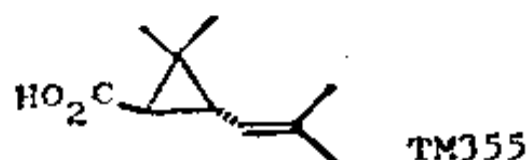
对氯苯甲醛	9.80 英镑/500 克
丙二酸二乙酯	2.80 英镑/500 克
氰化钠	2.07 英镑/500 克
硝基甲烷	6.80 英镑/1,000 克

假定每条路线的溶剂等的费用相同,你将首先试验哪条路线?

354. 恰当的算法应以每摩尔的价格来表示:对氯苯甲醛,分子量 140.5, 价格: 2.75 英镑/摩尔。丙二酸二乙酯,分子量 160, 价格: 0.89 英镑/摩尔。氰化钠,分子量 49, 价格: 0.20 英镑/摩尔。硝基甲烷,分子量 61, 价格: 0.41 英镑/摩尔。353 A 是个我们所考虑到的所有路线的共同中间体,但使用一摩尔氰化钠或硝基甲烷显然比用一摩尔丙二酸二乙酯便宜。这些因素对成本影响较小,成本的主要因素事实上是对氯苯甲醛。因此你可以随意用那条路线!

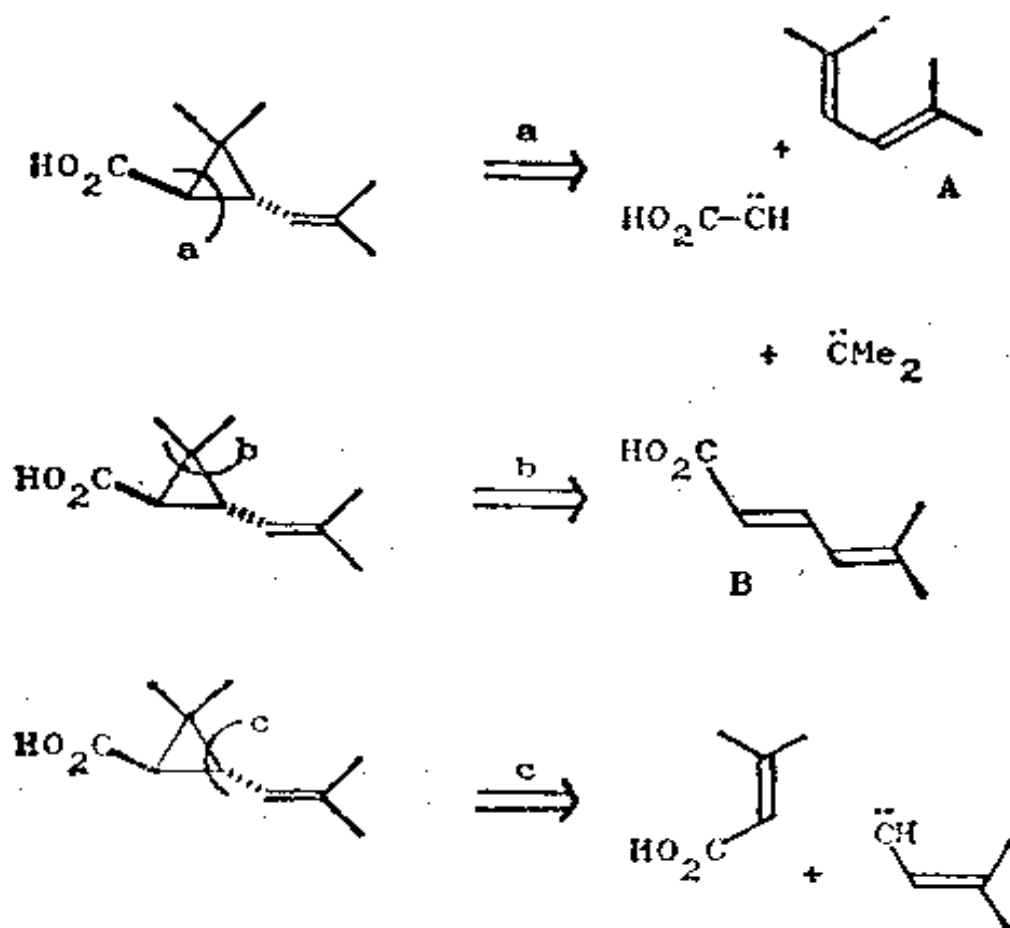
(五) 支配战略的特征

355. 菊酸(TM 355)是除虫菊酯的一个重要组份。除虫菊酯是一种天然存在的、对哺乳动物实际无害的杀虫剂。这个分子的哪个特征将支配我们的战略性思考?



356. 你自然会说是立体化学, 但最好的回答应说是那个三节环。我们可以考虑哪三种“碳烯”切断呢? (如果这些都已忘记了, 可参看框格 276—288)。

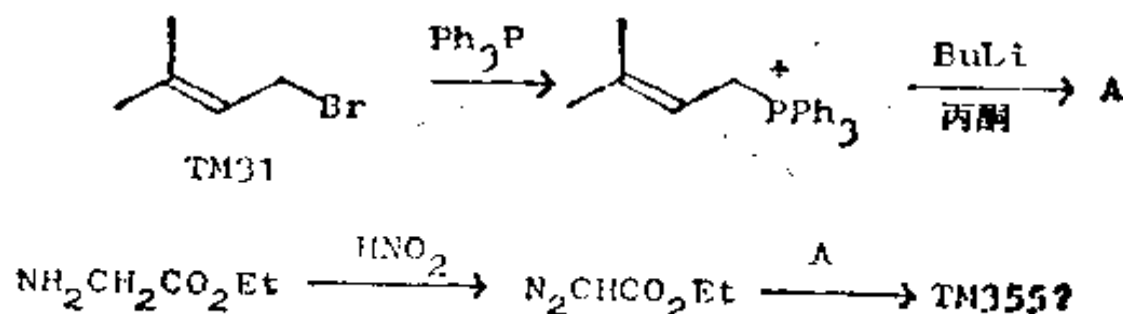
357. 一下子把两个键都切断, 我们就得出一个“碳烯”和一个烯烃:



你将怎样真正实现 a 呢? 你对它的前景有何看法?

358. 分析: 此碳烯合成子是易得的, 它可以是重氮乙酸乙酯 $\text{N}_2\text{CHCO}_2\text{Et}$ 。二烯则可由一个熟悉的烯丙基溴 (TM31) 经维蒂希反应制得。

合成:

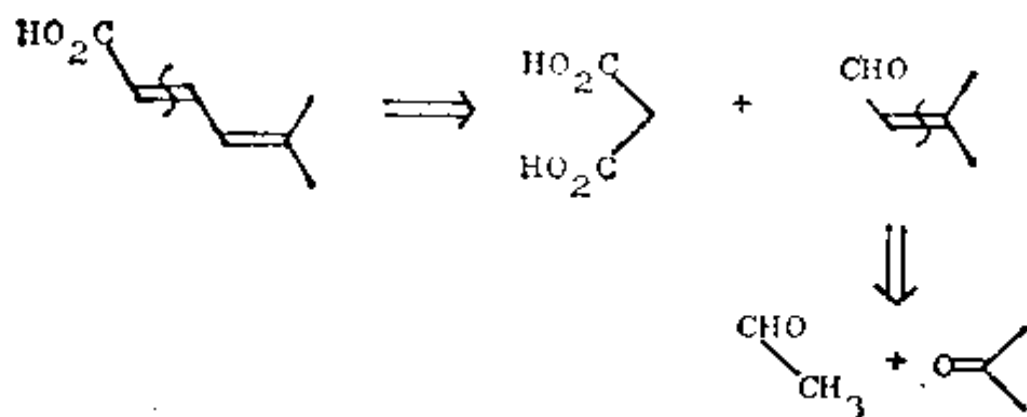


注释: 这个二烯 A 是对称的, 故不论碳烯进攻哪个双键都没有关系。另一方面, 想阻止碳烯加成到第二个双键可能有困难。我们所要的反式化合物比较稳定, 这一点将是对立体化学的唯一的控制。日本化学家近来照上述路线合成了有旋光性的反式菊酸 (Tetrahedron Letters, 1977, 2599)。

已经证明, 较不稳定的顺式异构体可通过将其乙酯在 EtOH 中与 EtO^- 共热而转变为反式异构体 (Tetrahedron Letters, 1976, 2441)。

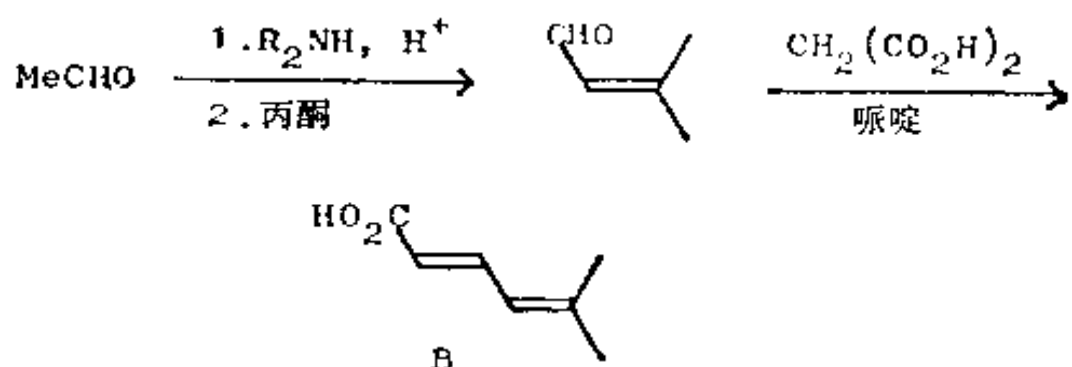
359. 现在来考虑战略 b。你将怎样制取二烯酸 B 呢? 用什么试剂来充当碳烯合成子? 你如何评价这条路线的成功机率?

360. 分析: 正规的制备二烯酸的方法看来是适宜的:

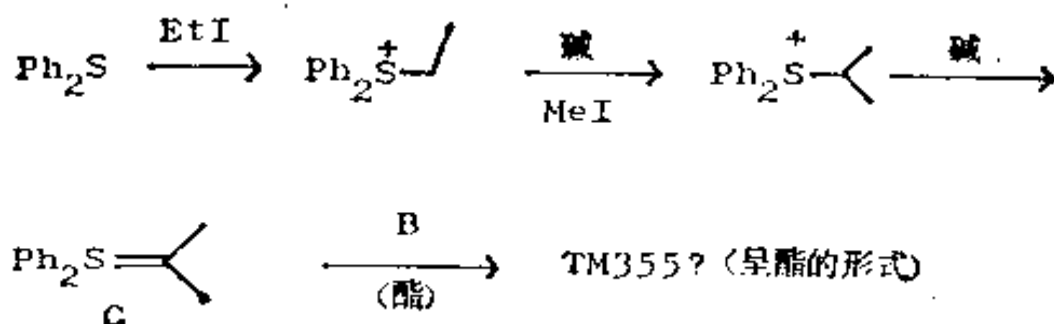


碳烯合成子可能有困难,但由于烯烃与一个羰基共轭,我们可以尝试用一个硫内鎓盐作为亲核性的碳烯等价物(如在框格 283 中那样)。

合成: 二烯可按下法制取:

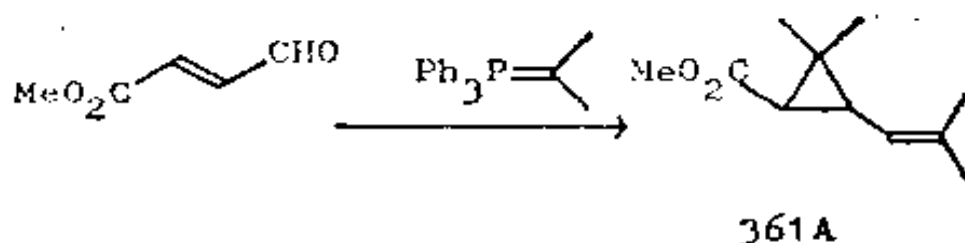


下面的 C 是适宜的硫内鎓盐的一个例子 (Tetrahedron Letters, 1967, 2325), 这类内鎓盐能与 α, β -不饱和酮发生加成 (Tetrahedron Letters, 1966, 3681):

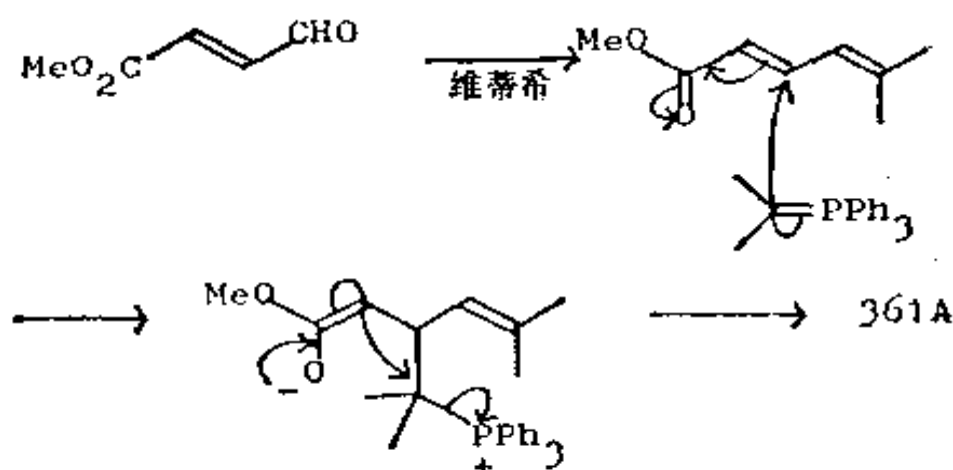


注释：我们必须去探索这里的新化学，而主要问题看来确实在于怎样使二烯正确地与碳烯试剂结合。这条路线也许并不如此之好。

361. 然而，并非事事总是在合成中和我们作对的！克里夫 (Krief) 在 1976 年作了一个看起来显得单纯的维蒂希反应 (Tetrahedron Letters, 1976, 3511)，它本应生成二烯 360 B，但却给出 TM 355 的酯，产率良好！你能说明其间所发生的反应吗？

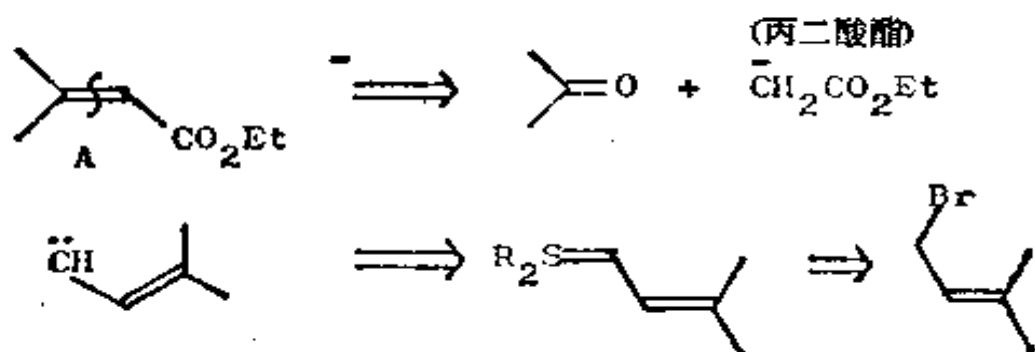


362. 首先是发生正常的维蒂希反应，继而应该是第二摩尔维蒂希试剂起碳烯等价物的作用，正如我们期望于硫内鎓盐：



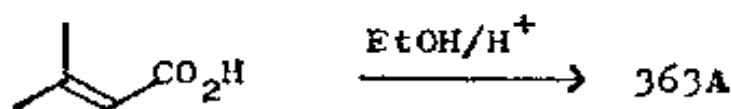
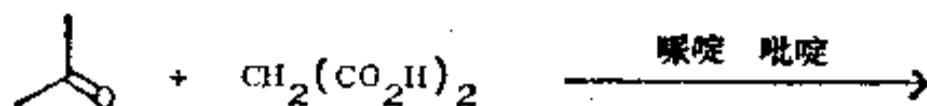
因此这一战略也是可行的。现在，怎样能实现框格 357 中的战略 C 呢？

363. 分析: 这个不饱和酸(或最好说是它的酯)是够容易的, 而碳烯试剂可能是从我们的老朋友 TM 31 制得的一个硫或磷内盐:



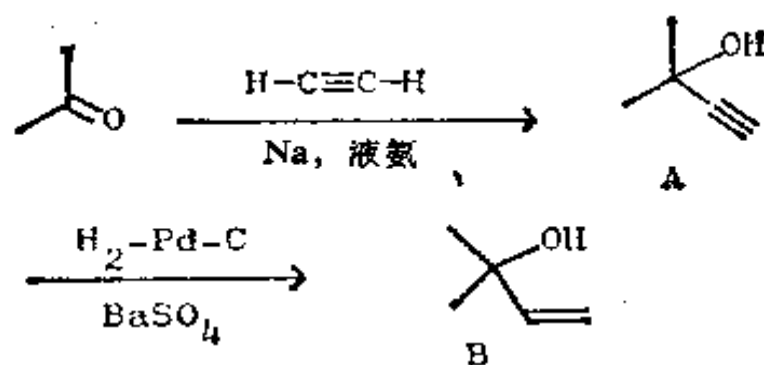
TM 31

合成: 虽然酯 363 A 已按此法以 60% 的产率被合成(J. Indian Chem. Soc., 1924, 1, 298), 合成的其余部分, 据我所知, 迄今未曾试过。



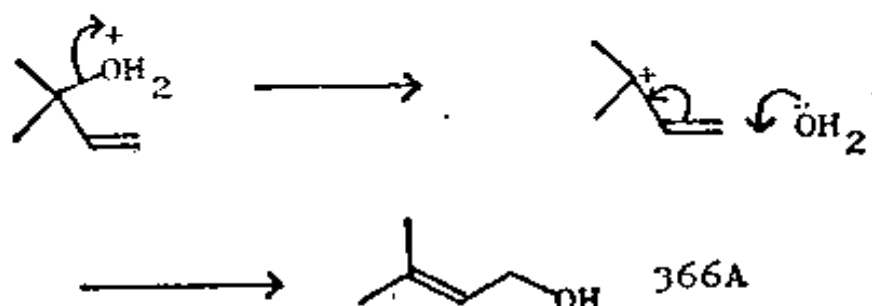
364. 也许菊酸是使用这一战略的最惊人的合成。你可能记得, TM 31 通常系由乙炔和丙酮加成而得。试写出这一反应系列的各个步骤。

365.

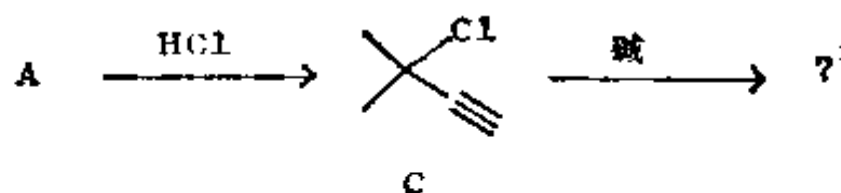


拉斐尔 (Raphael) 曾设计了一种工业合成法, 用中间体 365 A 和 B 作为分子的两半部。B 在酸的水溶液中被转变成一个异构的醇。试写出这个醇。

366.

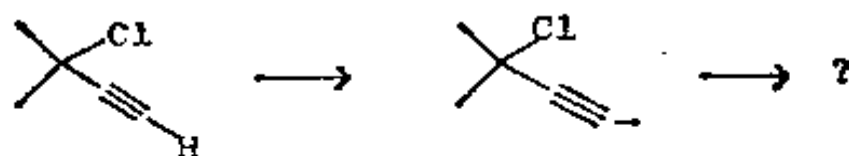


现在, A 被转变成它的氯代物 C, 并用碱处理 C。哪个质子将被除去?



367. 炔键上的质子! 负碳离子现在消除掉一个 Cl^- , 形成

一个看上去很怪的碳烯。你知道它是什么吗？

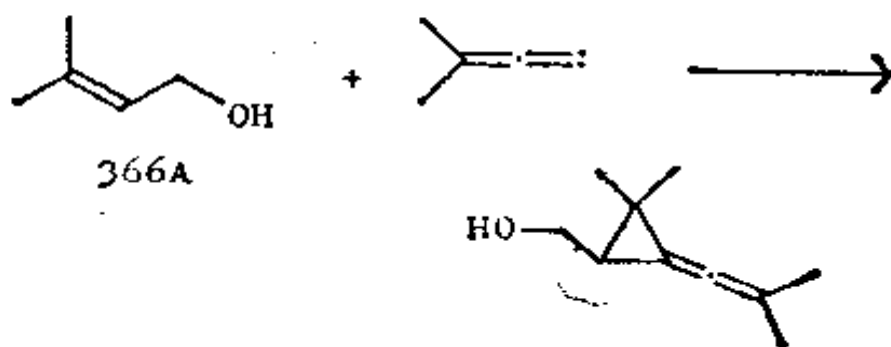


368.



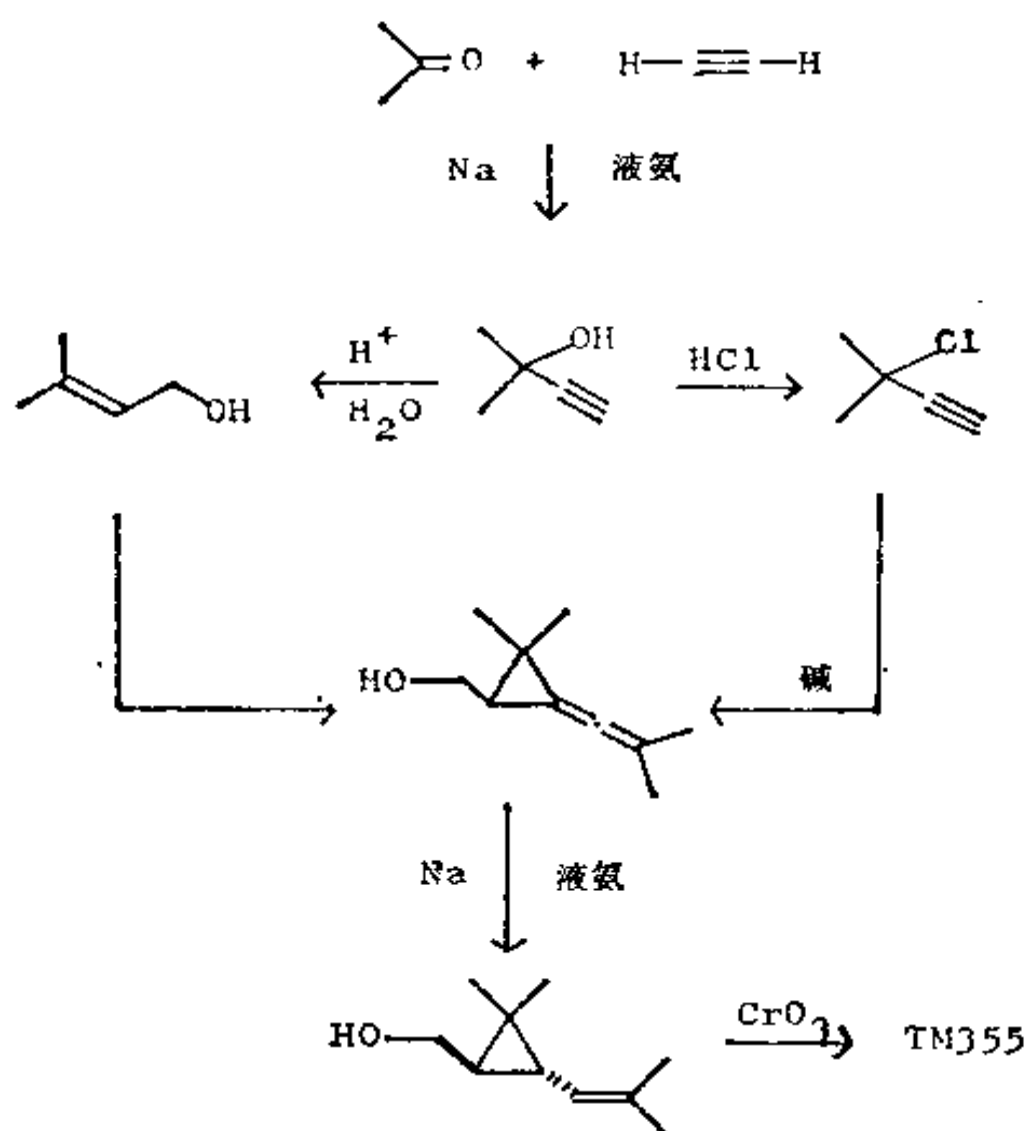
这个丙二烯型碳烯与醇 366 A 进行加成。产物将是什么？

369.



注意, 迄今并无立体化学介入。用钠和液氨还原, 选择性地给出反式菊醇, 后者可用 CrO_3 氧化成菊酸。试将全部合成画成一张图。

370. 以下是拉斐尔的菊酸全合成 (Chem. Comm., 1971, 555; J. C. S. Perkin I, 1973, 133):



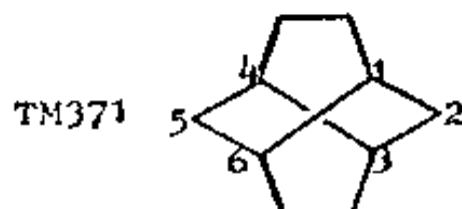
所有步骤仅只六步,这使它成为一种最经济的合成。菊酸的重要性足使它还有许多别的合成法(例如, Tetrahedron Letters, 1976, 2441; Bull. Soc. Chim. France, 1966, 3499)。

(六) 官能团的添加

(a) 合成饱和烃的战略

371. 也许你能从这些例子中看出,把看上去相当差的最初切断塑造成良好的全盘战略是可能的。在设计烃的合成中我们

特别需要有灵活性, 因为没有官能团为我们指路。现取“扭烷”(Twistane, TM371) 为例。这个分子有一个固定成扭船式构型的六节环(注以数字), 这个分子对于研究这种异常的特征是必需的。在设计扭烷的合成中, 需要切断哪些键呢?

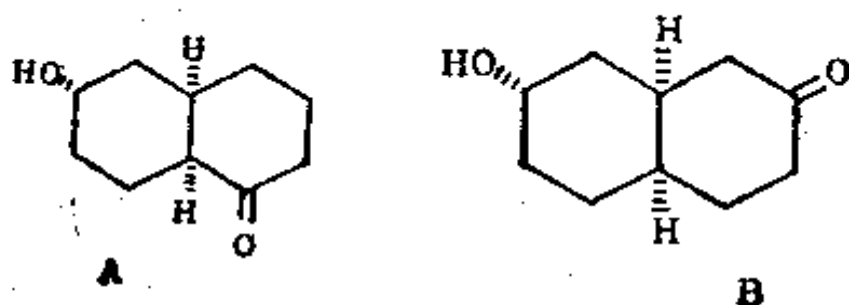


372. 运用被一个以上的环所共用的原子, 并加以标记这一战略性的手段(见框格 329—333), 我们就可发现, 连结两个共同原子的键的切断只有一个, 因为这分子是对称的:



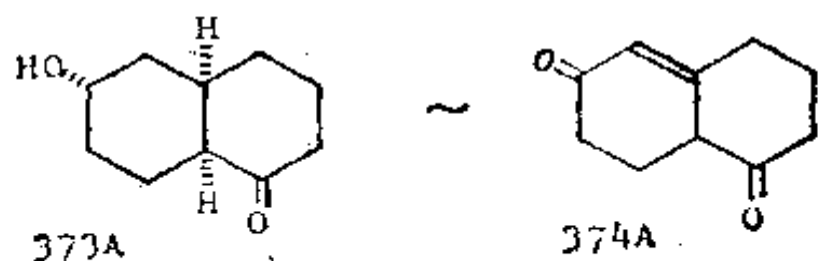
现在我们必须引入某些官能团以便使这个合成子转变成一种试剂。你建议引入什么基团?

373. 显而易见, 应在与负离子相邻处引进一个羰基和在正离子处引进一个 OH 基(它很易变成一个离去基团), 这样给出两种可能性:



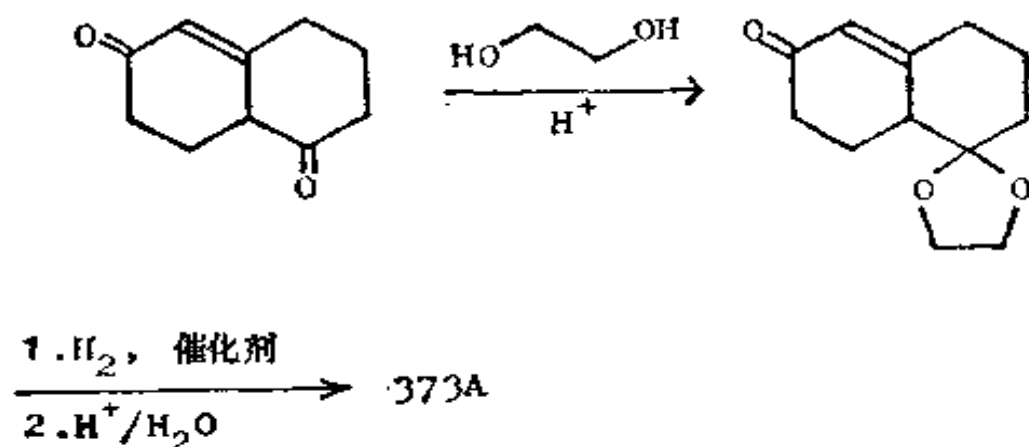
其中之一具有熟悉的氧化了的模式。它是哪个？

374. A 具有与鲁宾逊成环反应产物 374 A 同样的氧化了的模式(框格 117--8)。



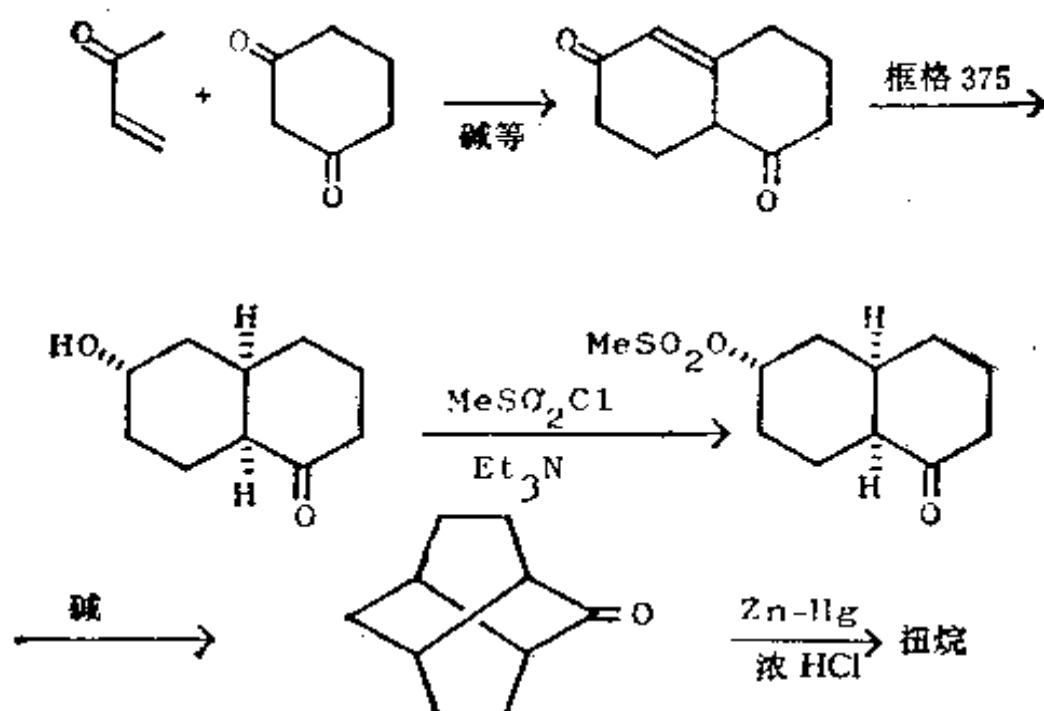
怎样才能完成这一转变呢？

375. 饱和酮比共轭酮活泼,所以在还原一个酮基前需将另一个保护起来。

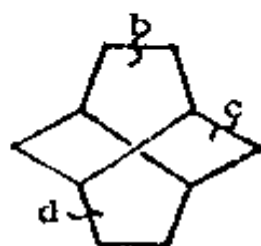


现在试把 373 A 的前面和后面的合成都写出来。

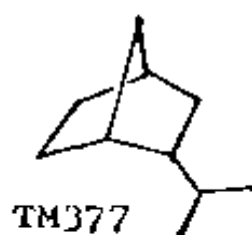
376.



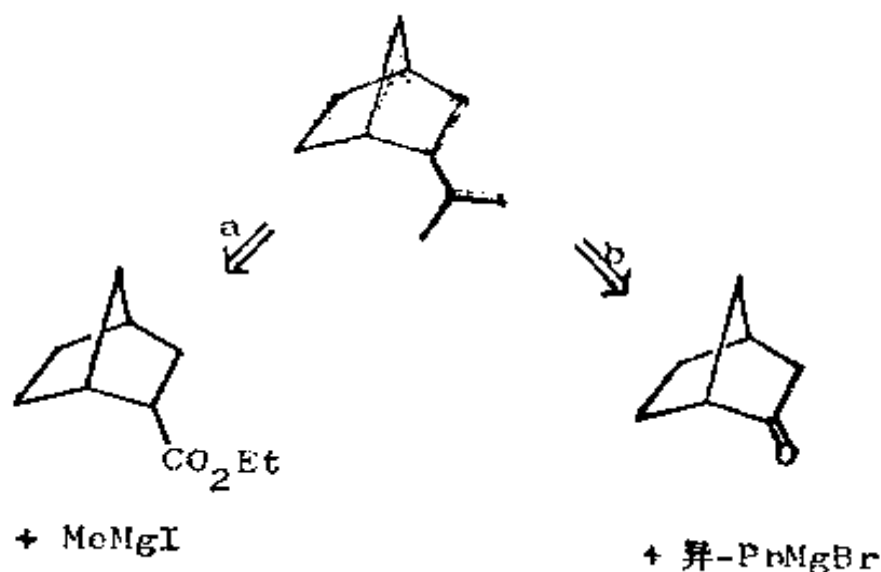
扭烷已按此途径合成，虽然在细节方面有些不同。扭烷也已通过使用另外三种合理的切断(b、c和d)的路线而被合成。它们已由汉森(Hanson)和杨(Young)用本教程所用的一类用语加以叙述(Austral. J. Chem., 1976, **29**, 145)。



377. 在分析烃的合成时，最重要之点是把羰基放在什么位置，这一点决定于除共同原子外的另一些特征。你在合成 TM 377 时可用些什么战略呢？

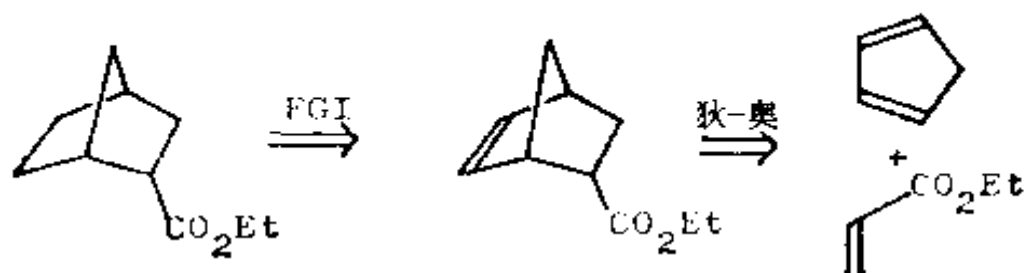


378. 此异丙基可经两条途径从羰基和格利雅试剂制得:



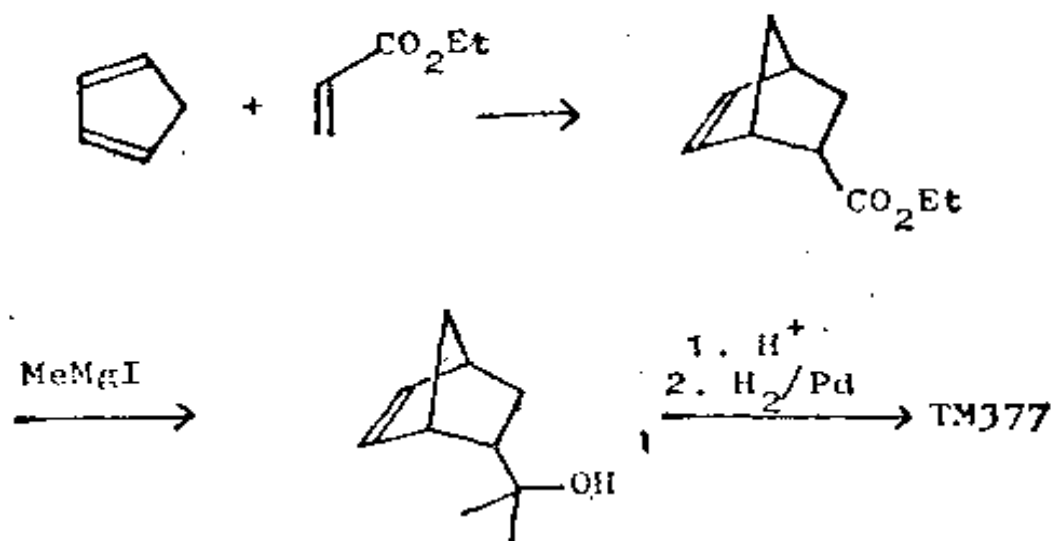
然后在每一反应中进行脱水并将烯烃进行还原。还有什么进一步的想法吗?

379. 战略 a 可退回到一个狄尔斯-奥尔德反应, 如果我们放进另一个双键的话——这样做是不要紧的, 因为我们在最后将还原所有的双键:



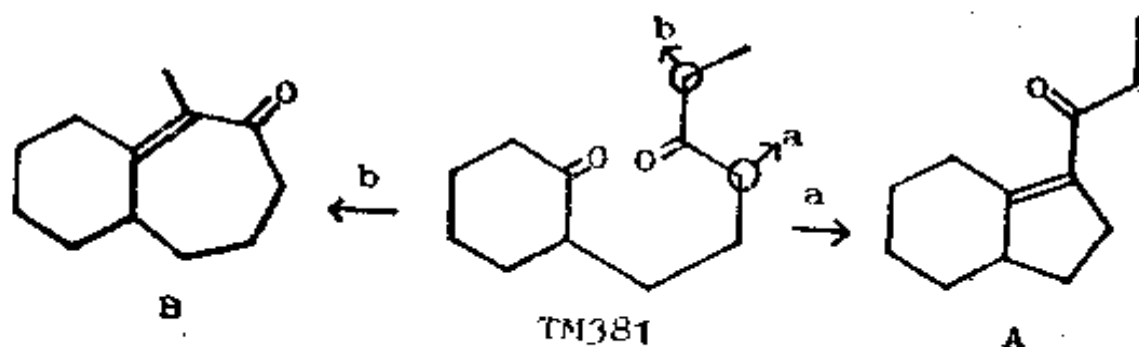
试写出整个合成。

380. 合成:



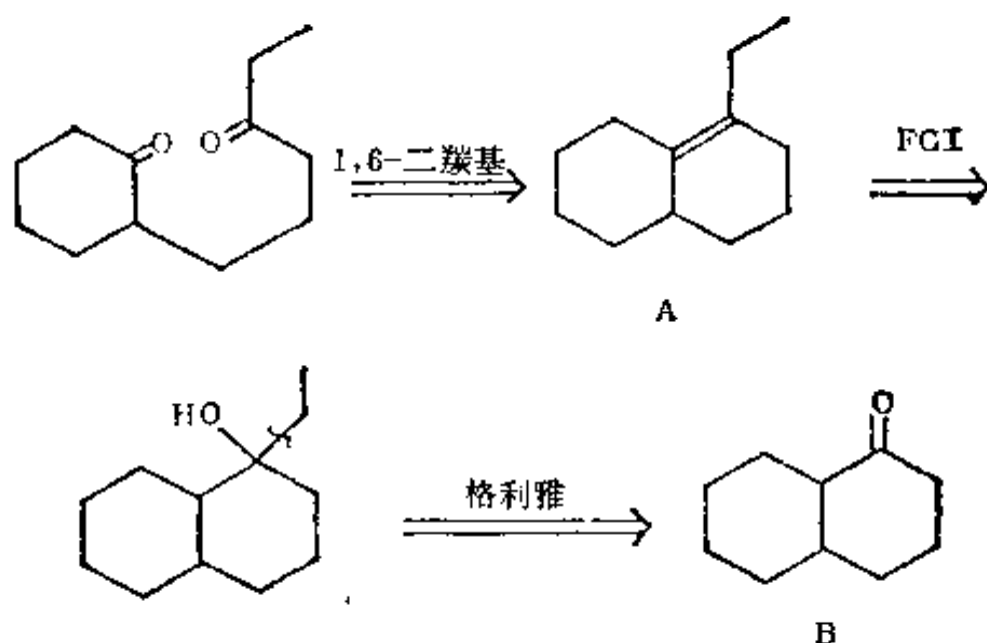
(b) 添加官能团于中间体

381. 考虑一下以下问题: 我们以前总是假定形成五或六节环的分子内的羰基缩合反应比那些形成四节环的反应好, 但对七节环来说情况怎样呢? 某些化学家近来想对这一点进行研究, 他们选用 TM381 进行环化, 看它是生成 A 还是生成 B。首先得把 TM381 制备出来。你认为他们是怎样制取 TM381 的?

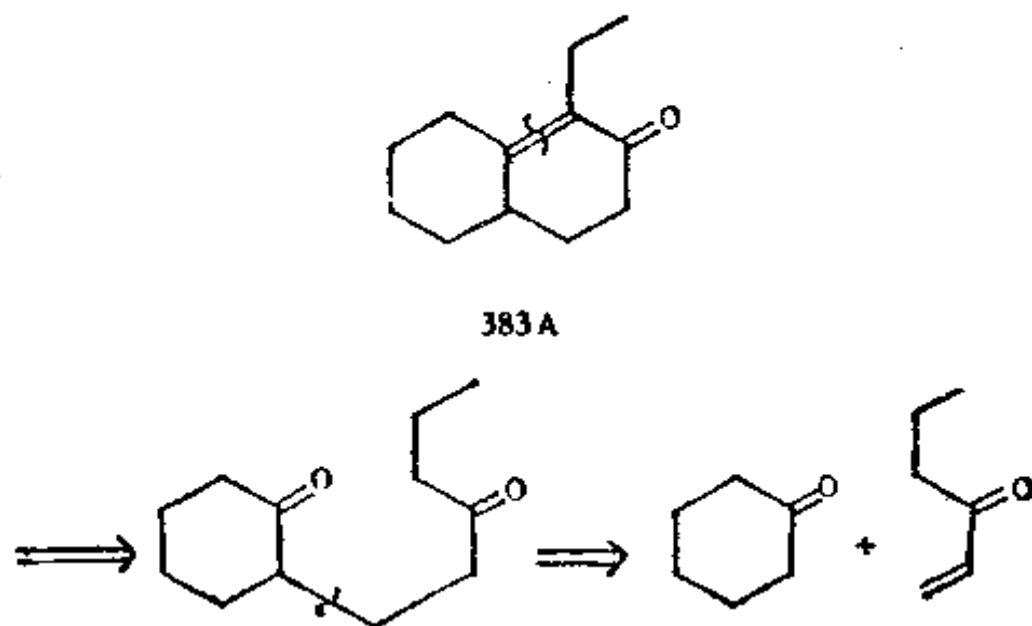


382. 分析: 这是个 1,6-二羰基化合物, 所以有待进行一

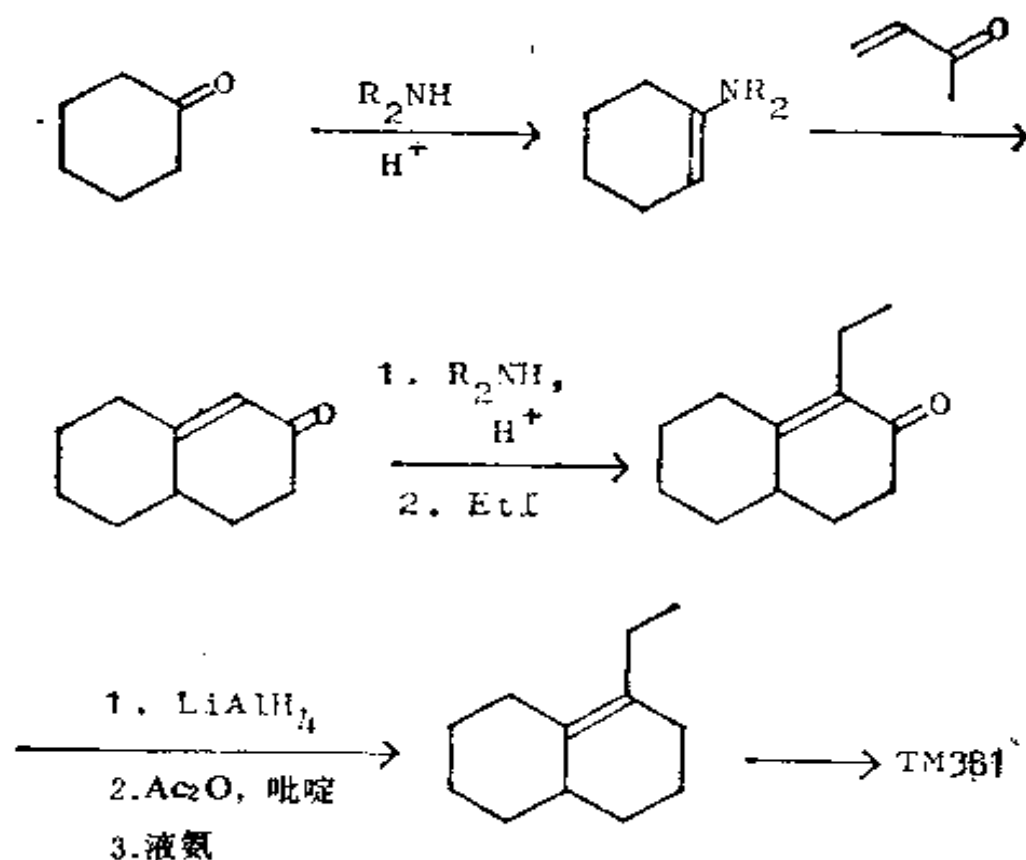
次重新连接。接下来的一系列显而易见的切断(框格 36—8)以到达 382 B 而告终,后者是个不易制取的化合物。我们可在 382 A 的什么地方按上一个羰基以便能进行更有帮助的某些切断呢?



383. 分析之续: 我建议转变成 383 A, 因为这样就可对 α, β -不饱和酮进行切断从而得出只含一个环的原料:



合成：这个化合物事实上已照我们的战略稍加变动而被制得，乙基是在较后的阶段中被加入的：



当他们用碱(甲醇中的 MeO^-)处理 TM 381 时，实际所生成的是 381 A，因此五节环比七节环更易生成(J. Org. Chem., 1976, 41, 2955)。

虽然原则上你可在目标分子的任何位置添加一个羰基，但要记住，这意味着在合成中将增加额外的步骤，因而这是万不得已时才采取的措施。

(七) 带有无关系的官能团的分子

384. 饱和烃由于没有官能团而成为一个问题。当一个分子带有几个全都显然无关系的官能团时，情况一样地糟。毕萨

波烯(bisabolene, TM384)有三个双键,但都相隔较远。试在合成的战略上对每一双键的可能来源以及合成的可能次序作一评论。



385.

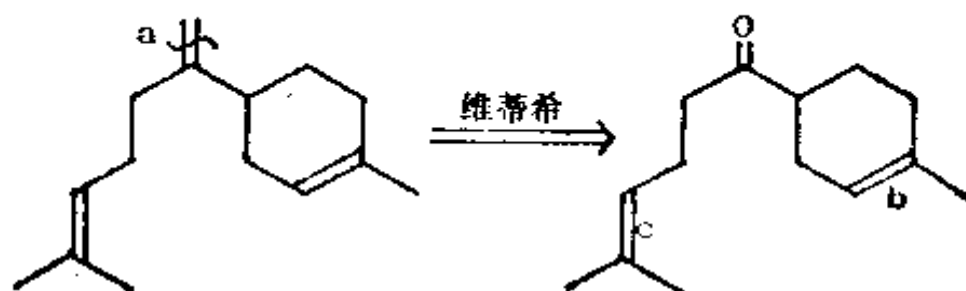
④ 这个双键几乎肯定来自 $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$ 作用于相应的酮的维蒂希反应。是个好的开始点。

⑤ 这个双键可来自 MeMgI 和酮的加成反应、狄尔斯-奥尔德反应、伯奇反应或者鲁宾逊成环反应。不是一个好的开始点。

⑥ 这个双键可来自维蒂希反应(两种途径)或来自 $\text{Me}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{Br}$ (TM31) 与某种别的化合物的加成反应。是个相当好的开始点。

经过权衡,看来似从 a 处开始为最佳。试进行第一个切断,并指出接着将会发生什么?

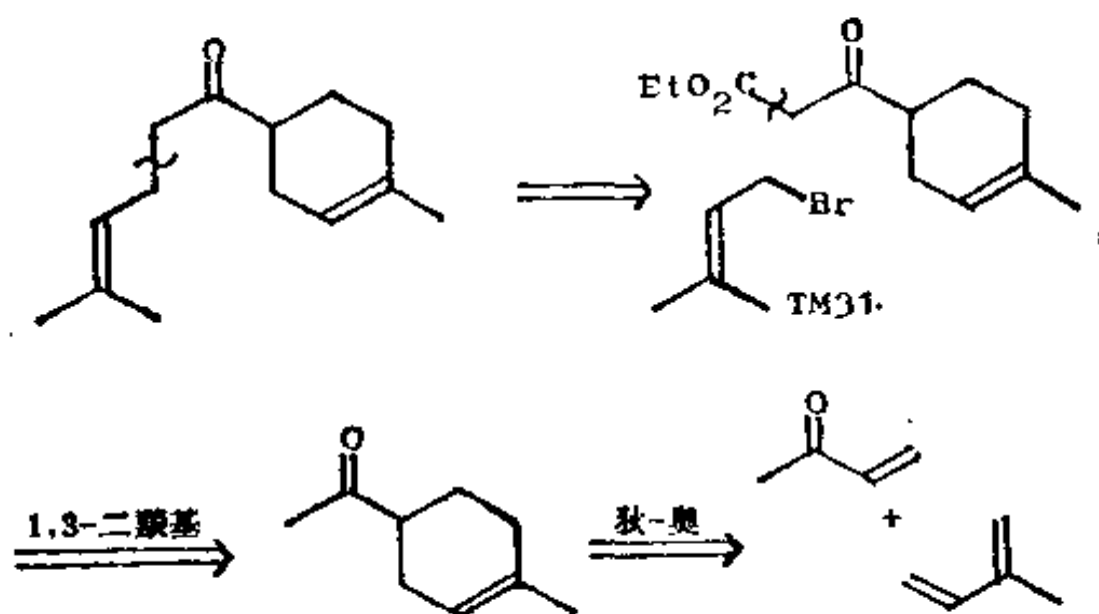
386.



现在我们可在框格 385 的 b、c 二者间进行选择。如果你尚未选定,先对这些进行考虑。

387. 对 b 来说,现在看来狄尔斯-奥尔德反应似为最好。对 c 来说,用烯丙基卤进行烷基化看来是好的。当然还有别的解法,现且沿这些思路继续分析下去。

388. 如果你把两种次序都做一遍,结果证明先做 c 再做 b 是比较好的:

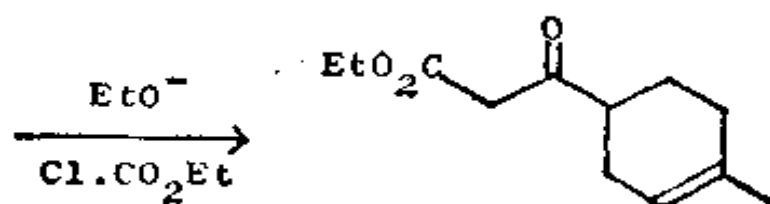


现在把合成写出来,并对我们所需的选择性以及我们是否可能找到它进行评论。

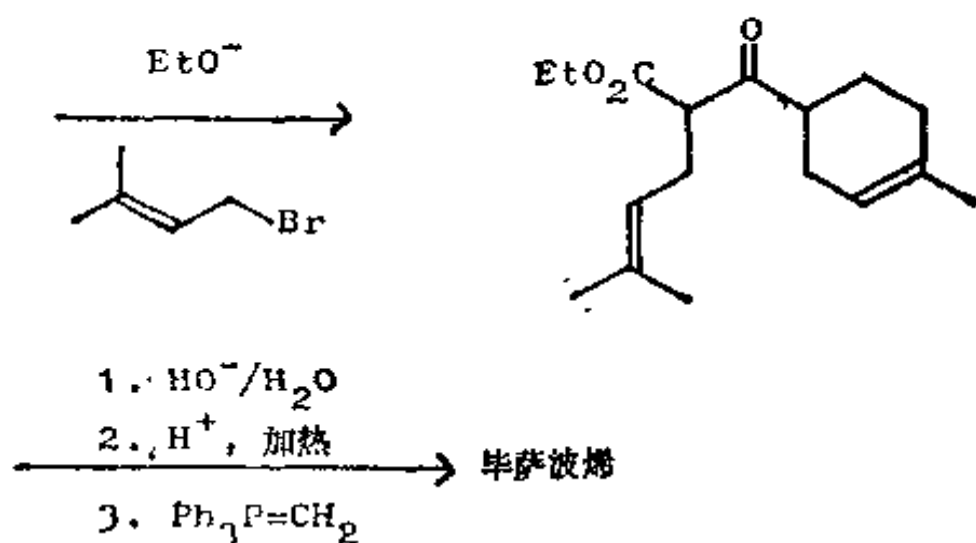
389.



本可给出另一方位异构体，但实际所给出的主要是我们所要的异构体。



原子 a 和 b 均可进行烯醇化，但只有这个产物能形成稳定的负离子(框格 101)，因此这也是对的。



这就是维格(Vig)和他的研究组所做的合成(J. Indian Chem. Soc., 1966, **43**, 27)。毕萨波烯已通过几种别的方法被合成。

390. 你现在已到达结束本教程所提供的合成战略训练的时候了。如果你是靠自己做而到达现阶段的，而且已理解所做的主要内容，那末你肯定已可继续向前转向解决更难的习题。我迄今所给予你们的习题都是经过选择的，因为它们都可合理地解出。许多分子具有更大挑战性，而当你必然将运用本教程的逻辑去设计它们的合成时，你将必须加以扩展才行。在下一框格中，你会看到为这些方面的进一步学习所提供的某些建议。

十一、进一步的学习

891. 挑选其中的几个或全部, 供你下一步学习使用。

(1) **复习题:** 我们把复习题分散于整个教程中, 以便能检验你的进步。下列复习题在目前供你用来检验你是否还记得以前遇到过的资料仍是有用的:

复习题.....	1—3	框格	29—35
复习题.....	4—6	框格	78—83
复习题.....	7—8	框格	108—111
复习题.....	9—11	框格	125—130
复习题.....	12—13	框格	167—170
复习题.....	14—15	框格	190—193
内酯的合成:			
复习题.....	16—18	框格	203—209
综合复习题.....	19—23	框格	210—219
复习题.....	24	框格	232—233
复习题.....	25—27	框格	267—272
复习题.....	28—30	框格	295—300
综合复习题.....	31—34	框格	301—308

(2) **总复习题:** 下一节中有一些并不太难的总复习题可供你们中间的那些已做完所有复习题的人去做。所有习题都有解答。

(3) **合成战略方面的习题:** 我们关于合成战略的讨论仅限于较简单的方面。此节中有一些引起争论的习题而且没有答

案。它们比总复习题还要难。

(4) 有几种已发表的解答的习题：此节给你某些已由几种不同路线加以解出的“实际的”习题。你可以把你的答案与那些已发表的路线进行核对。

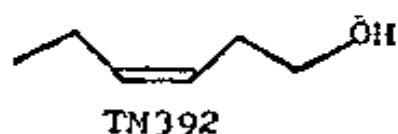
(5) 进一步的阅读材料：既然你知道了这是些怎样的习题，所以如果学习一些已发表的大分子的合成也许会给你很多益处。某些精彩的例子出现在弗莱明所著的书中（见本教程前面所列的书单）。

科里是运用这种分析手段于合成的创始人，你也许想读一些他首次阐明这种方法的著作。这里是选出的一部分：

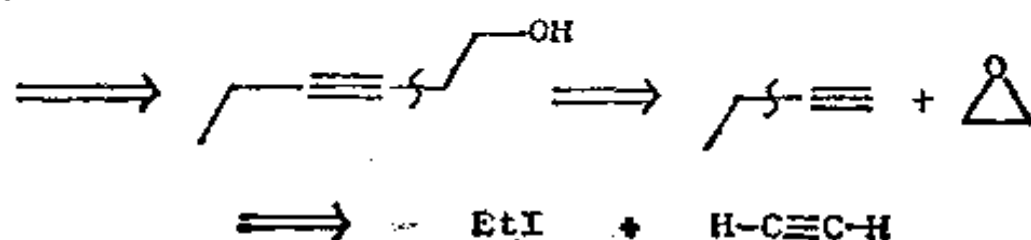
«J. Amer. Chem. Soc.»1964, **84**, 478; 1972, **94**, 440; 1974, **96**, 6516; 1975, **97**, 6116; 1976, **98**, 189; «Pure Appl. Chem.» 1967, **14**, 19 以及«Quart. Revs.»1971, **25**, 455。

十二、总复习题

392. 总复习题 1: 叶醇(TM 392)广泛存在于植物中, 顺式叶醇具有绿叶和青草的特殊气味, 并已被用作香料。你将怎样制备它?

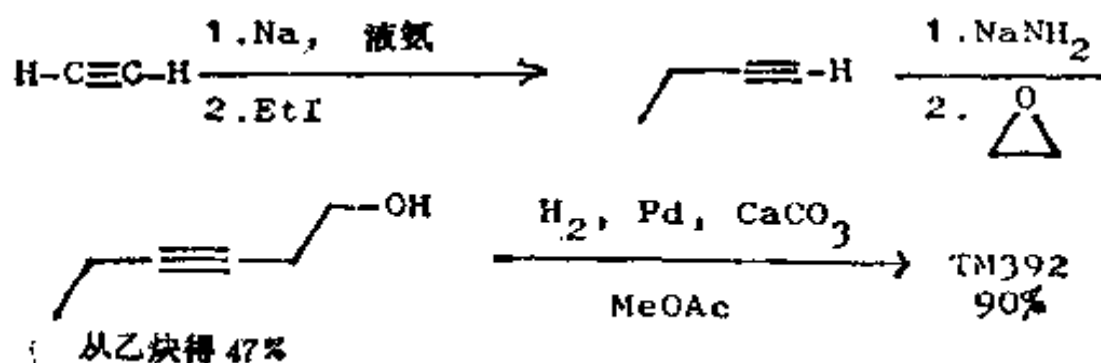


393. 分析: 此顺式烯烃可由炔烃制得, 此点指导着我们作如下切断:

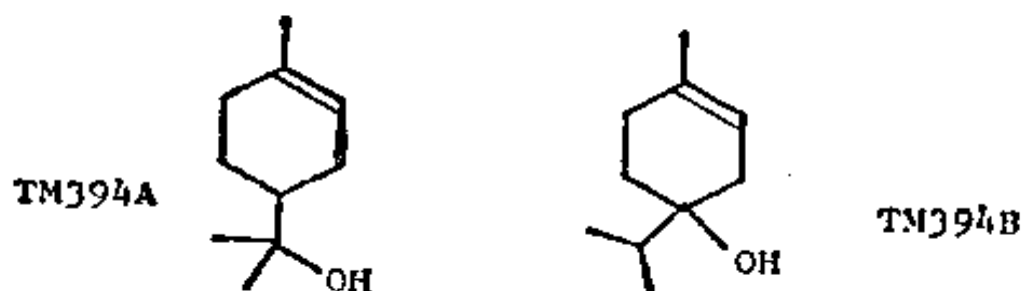


合成:

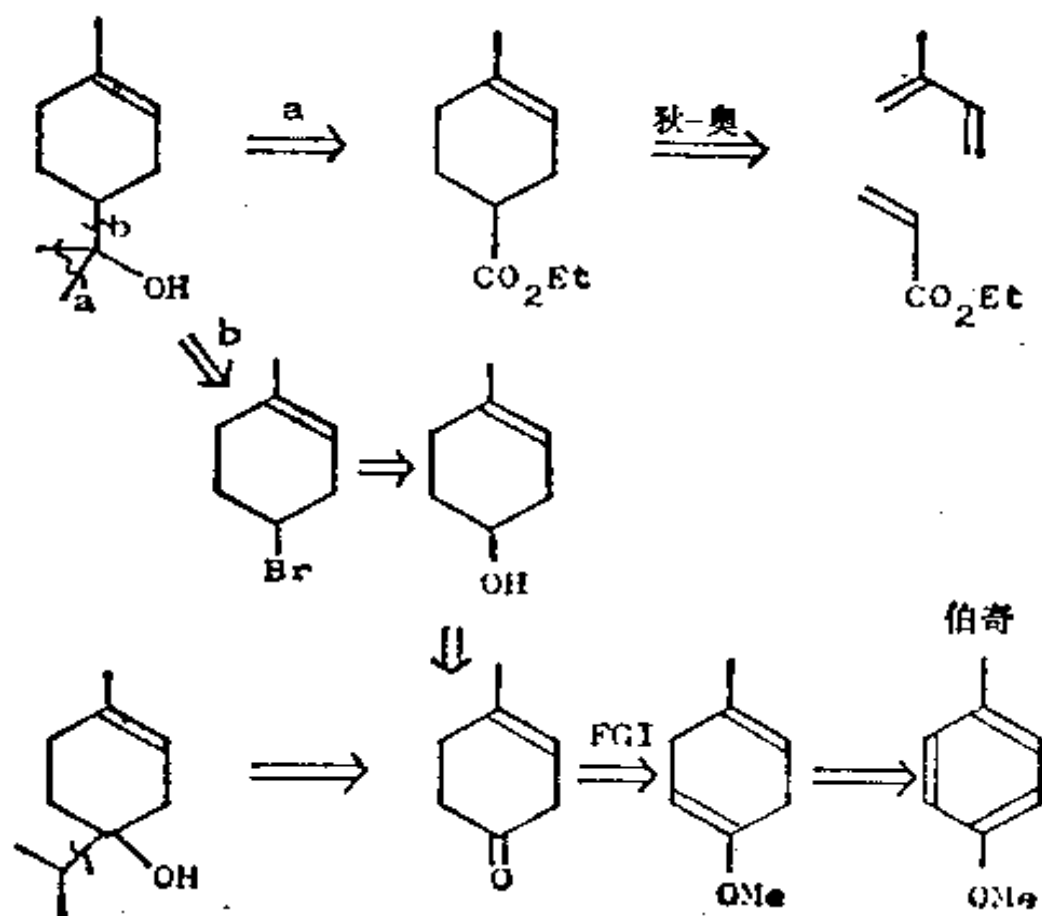
桑德海姆(Sondheimer) (J. Chem. Soc., 1950, 877) 按下法合成了叶醇:



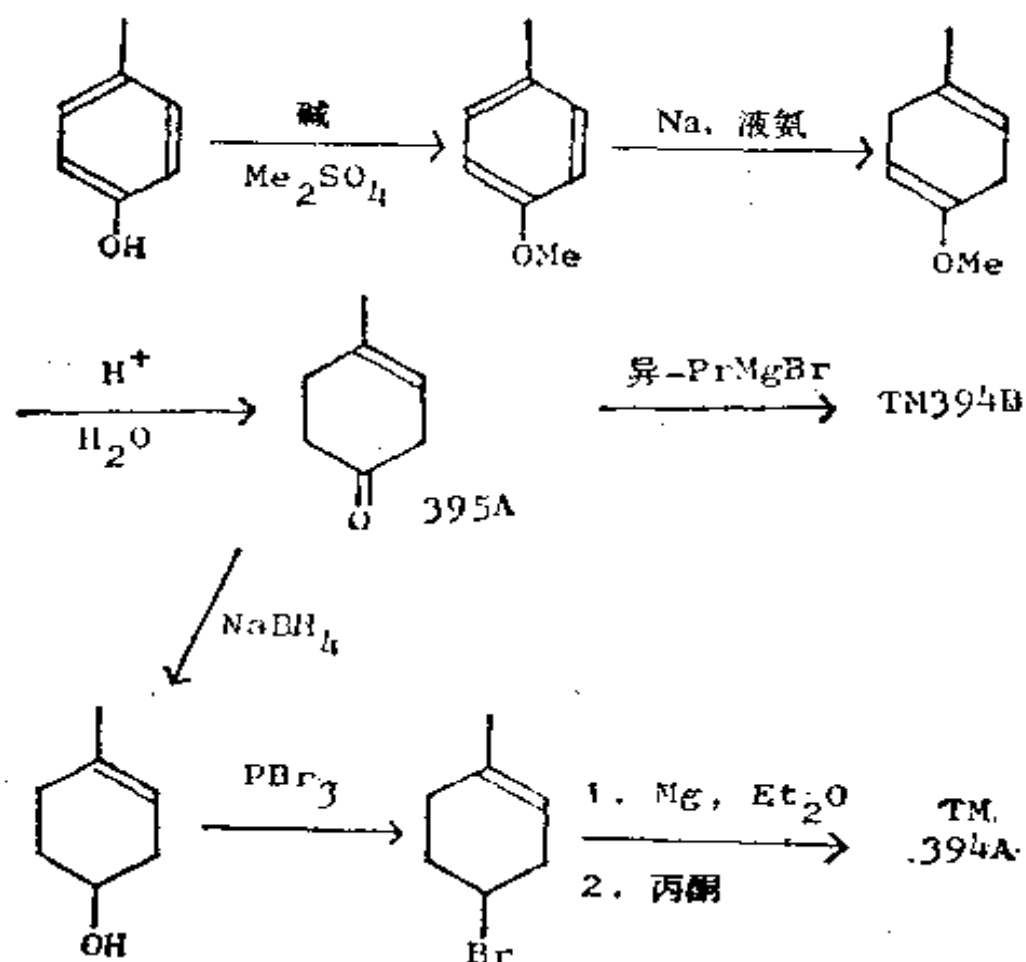
394. 总复习题 2: α -萜品醇也广泛存在于植物中, 且是最早分离出的纯粹天然产物之一。原先对于它的结构究属 TM 394A 还是 TM 394B 存在着疑问。试合成这两个化合物, 以便与天然的产物进行比较。



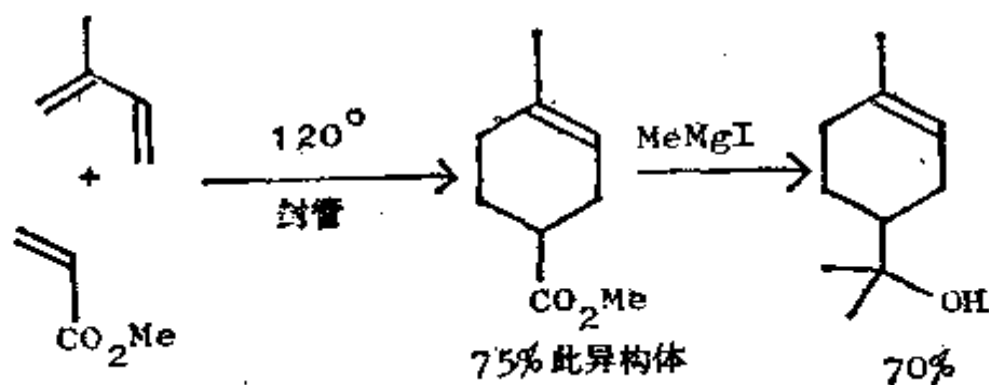
395. 分析: 用于这类化合物的任何现代合成战略都必须立足于狄尔斯-奥尔德反应或伯奇还原反应:



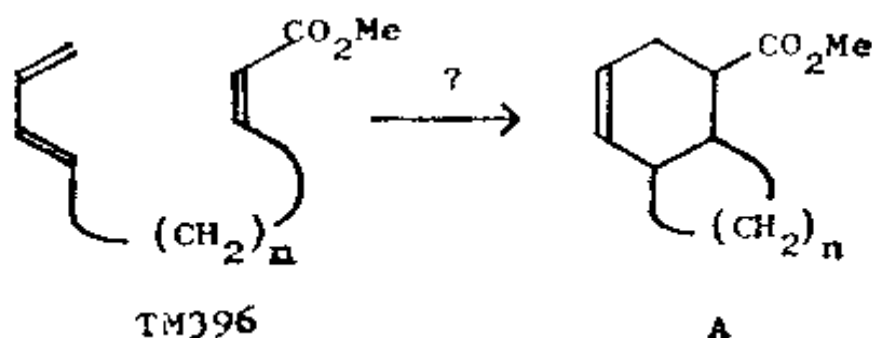
合成：由于我们可从同一中间体 395 A 制取这两个化合物，我们将用伯希还原这条路线：



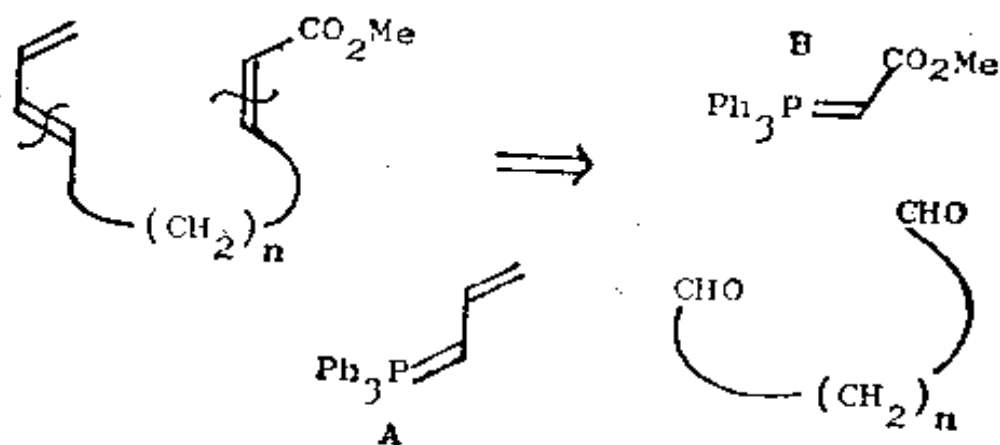
结果 TM 394 A 被证实是 α -萜品醇。它的最短的合成路线是由奥尔德和沃格特 (Vogt) (Annalen, 1940, **564**, 109) 采用狄尔斯-奥尔德反应加以完成的：



396. 总复习题 3: 豪斯(House)(J. Org. Chem., 1965, 30, 1061)认为, 要研究分子内的狄尔斯-奥尔德反应, 需要象 TM396 那样的分子(其中 n 为 3 或 4), 以便一旦发生反应便能使产物具有五或六节环。如果这一合成能容易地经过修改而同样用于合成其它大小的环, 显然是件好事。你认为该怎样做?

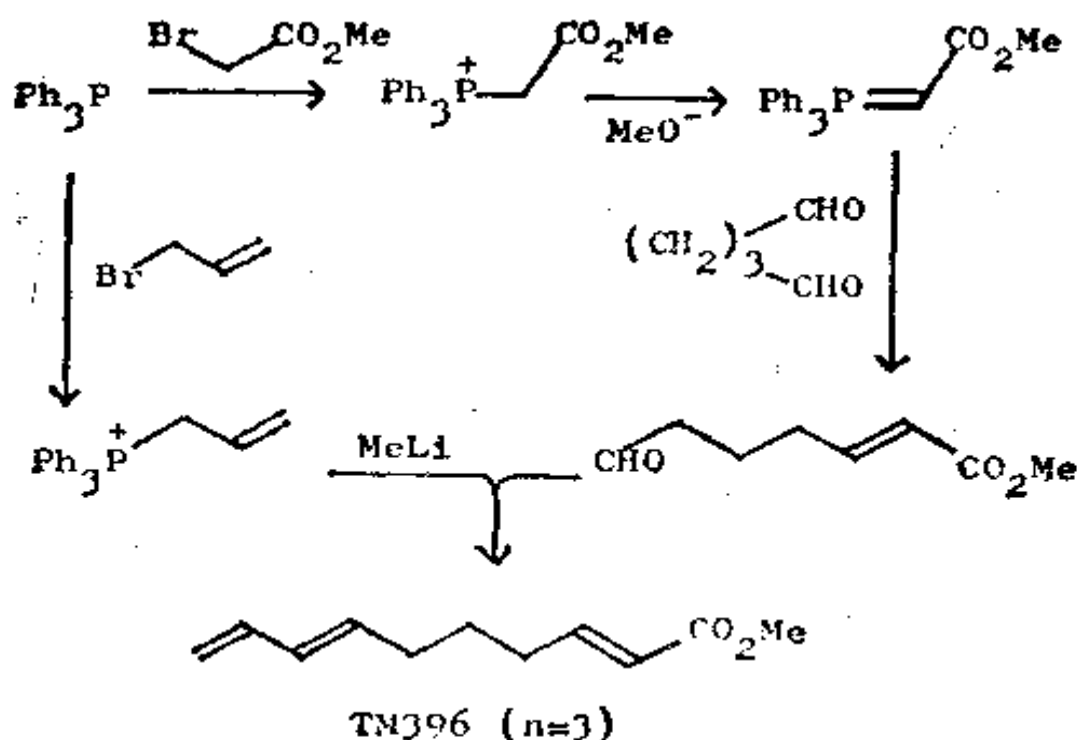


397. 分析: 如果把此分子的中央部分取出, 我们就能使用所要的任何大小的 n 。最显而易见的方法是用两次连续的维梯希反应:



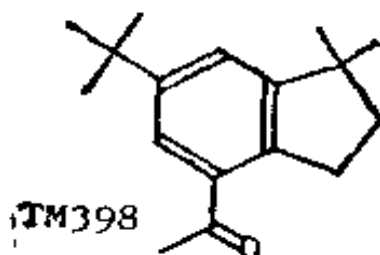
如果我们先用较不活泼的 B, 它就能每次与一个醛基反应。各种二醛是有供应的, 或者可用通常的 1, n -二羰基化合物的路线加以制得。

合成：以下是豪斯所作的合成：



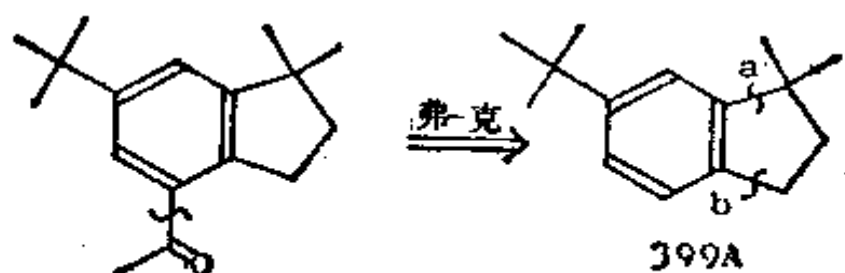
其结果，当这个分子受热时，确实发生了分子内的狄尔斯-奥尔德反应，给出一个新的五节环(396 A, $n=3$)。

398. 总复习题 4: 麝香是一类有令人愉快香味的化合物，但其作用主要在于保持和增强别的化合物的香味。怎样制取萨利麝香(TM 398)——一种时新的麝香？

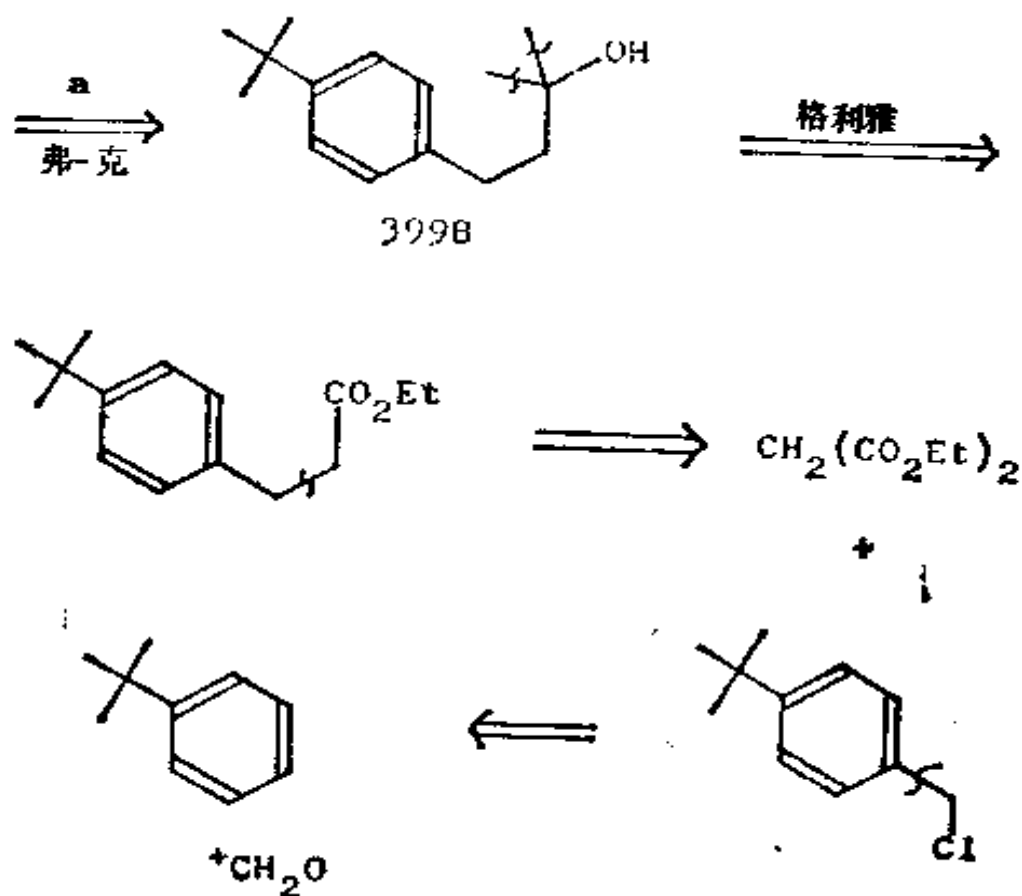


399. 分析：这里的一个官能团是个不相干的东西，因为我们将来可以在真正的目标分子 399 A 上，通过弗里德尔-克拉夫

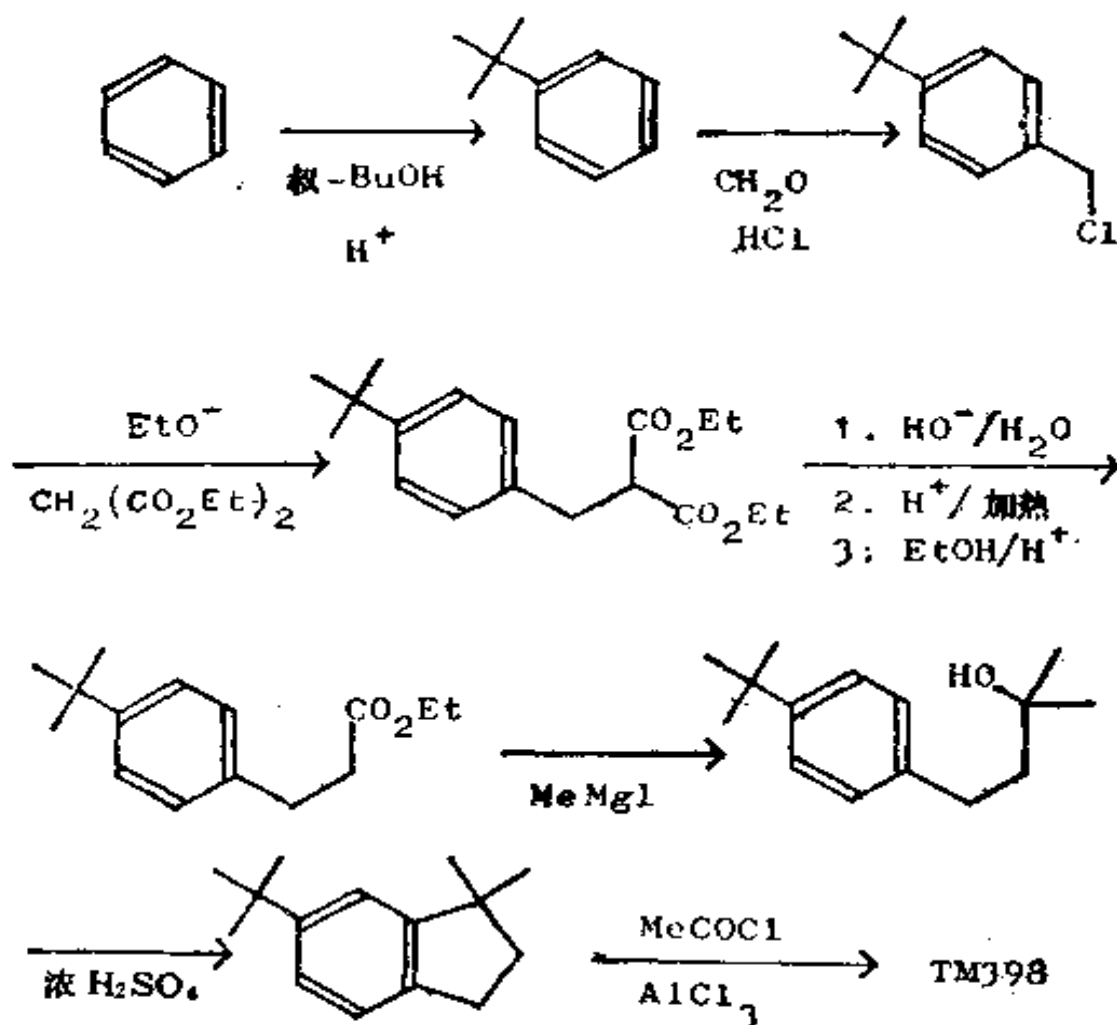
茨反应把这个乙酰基接上去：



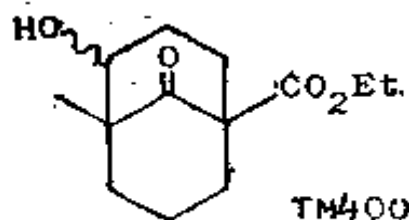
这个化合物显然可通过切断 a 和 b, 并再借助某种方法制得。但切断的次序是很重要的。我们首先应切断的, 也是最后进行合成的, 是具有“错的”取向的键, 即 a, 它处于叔丁基的间位; 于是, 反应将是分子内的, 与取向无关。这个切断使我们得到 399B, 我现在指出一条从它开始的可能的路线。



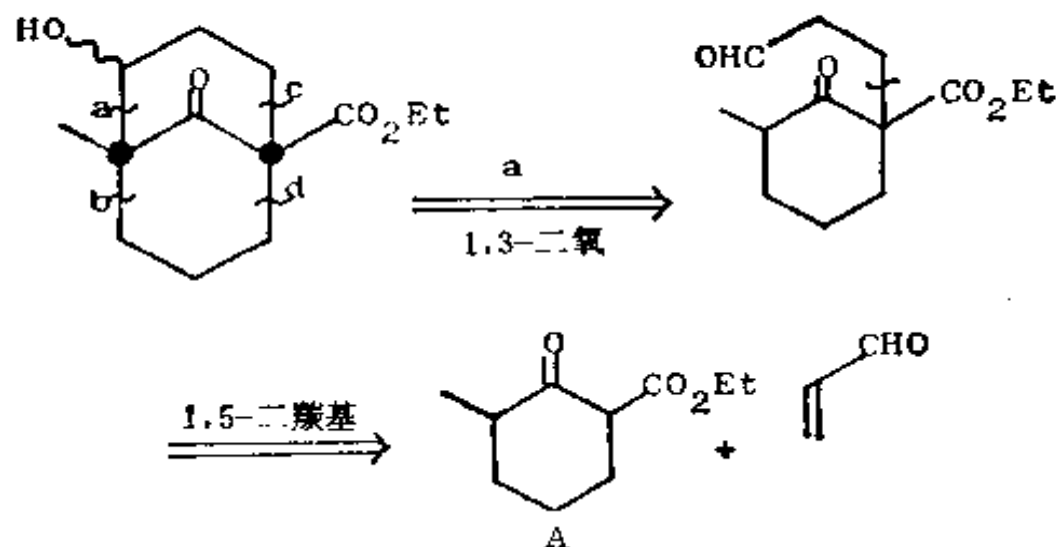
合成：此路线已成功地实现(Reo. Trav. Chim., 1958, **77**, 854)。注意，对于很易形成的叔烷基代化合物，弗里德尔-克拉夫茨烷基化时不需要 AlCl_3 。



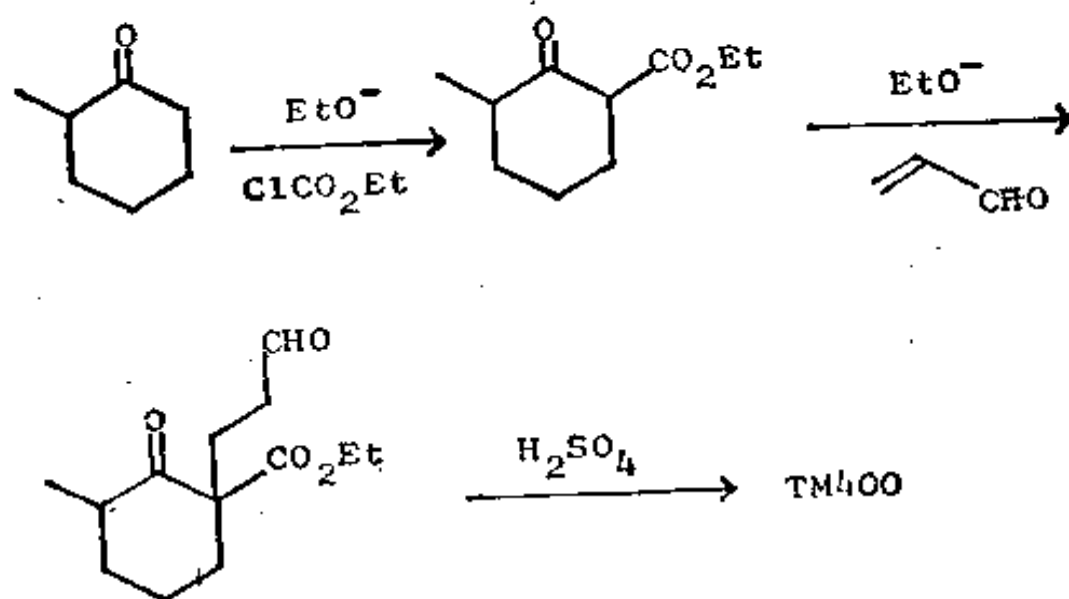
400. 总复习题 5: 这个分子(TM 400)曾被拉斐尔用来合成天然产物丁子香烯。怎样制得它?



401. 分析: 我们要把连接于共同原子的任一个键加以切断, 这样就可得到一个简单的六节环。最好是切断 a 键, 因为它是 1, 3-二氧化的体系的一部分:



合成: 原料和 TM 100 相同, 因此我们使用同样的方法:

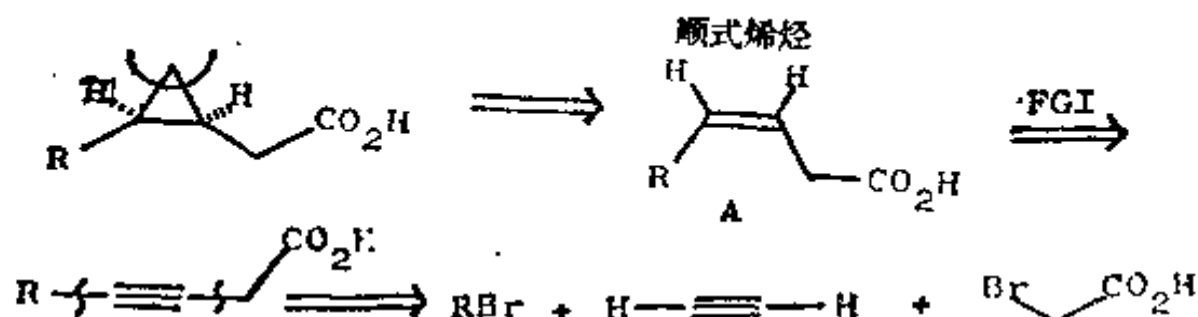


只有异构体 A 能够生成, 因为另一异构体不能形成稳定的烯醇负离子(见框格 101)。这几乎就是拉斐尔所采用的合成 (Tetrahedron, 1962, **18**, 55; Proc. Chem. Soc., 1963, 230)。

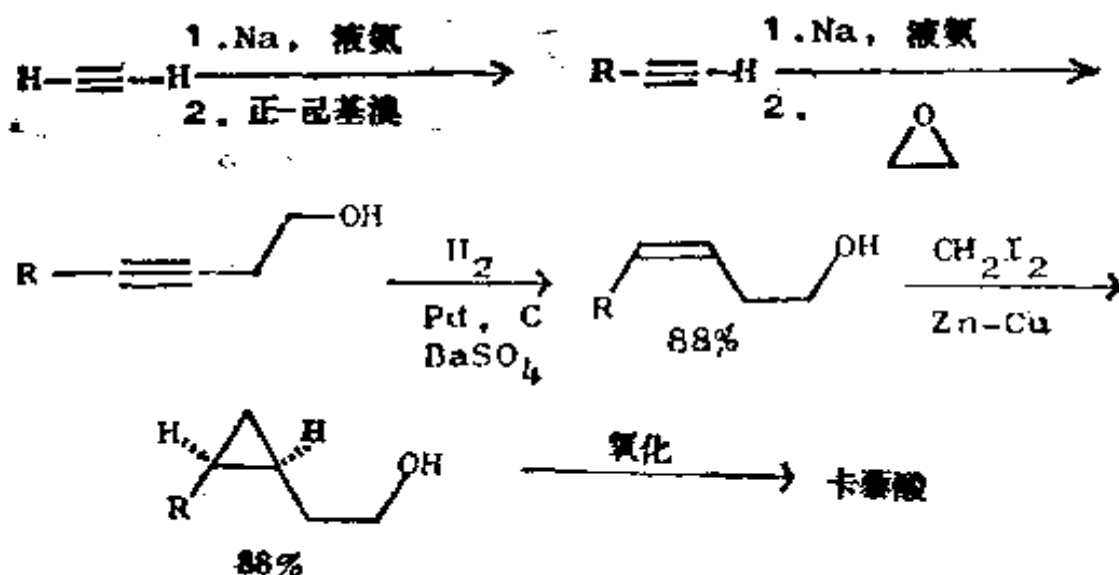
402. 总复习题 6: 卡藜酸存在于天然的大戟属植物中。你将怎样合成它?



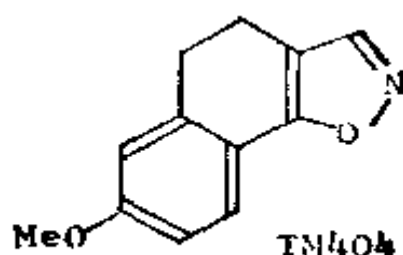
403. 分析: 这里的一个小环决定着合成战略, 而且只有一种切断将使立体化学得到保证。把正己基写成 R:



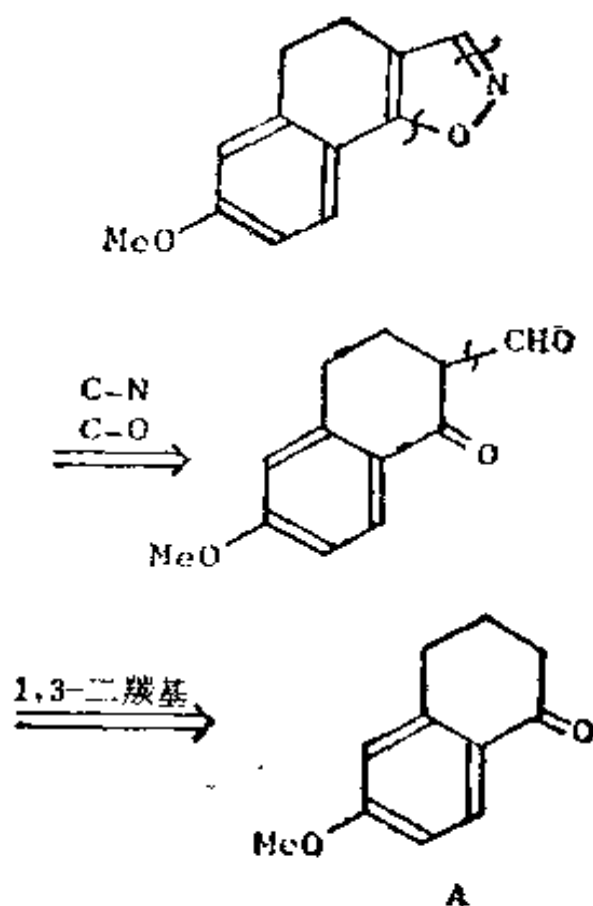
合成: CO_2H 基团引起了麻烦。我们当然只得用一个酯, 但 α -溴代酯过于活泼, 不适宜与炔烃反应, 而且也存在着一个危险, 那就是 A 中的双键将发生移动而成为共轭。我们可借助环氧化合物最后进行氧化, 以克服所有这些问题:



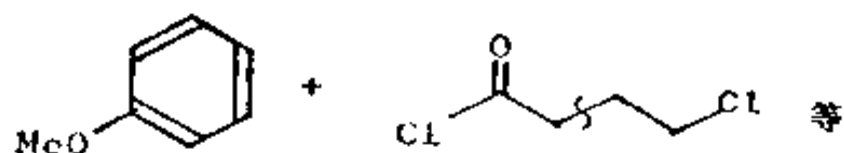
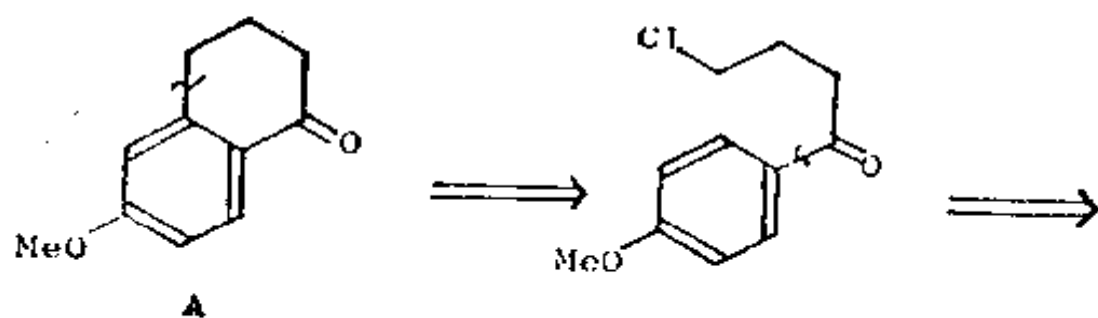
404. 总复习题 7: TM404 曾是一种甾体合成中所需的中间体。怎样制取它?



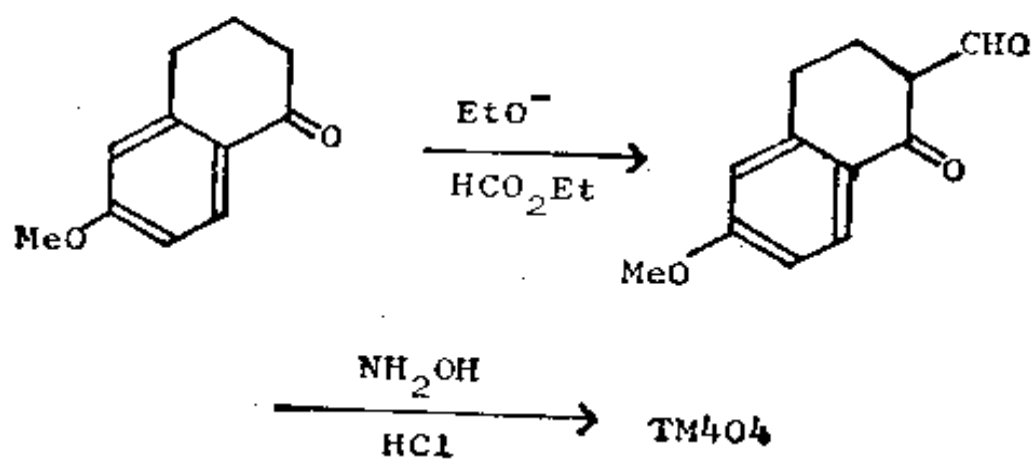
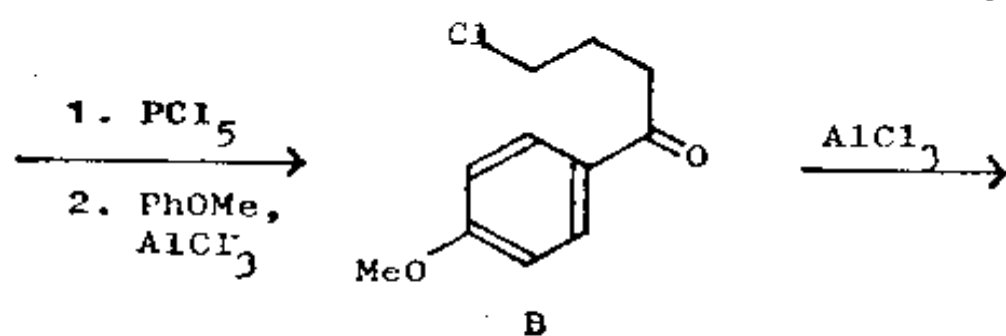
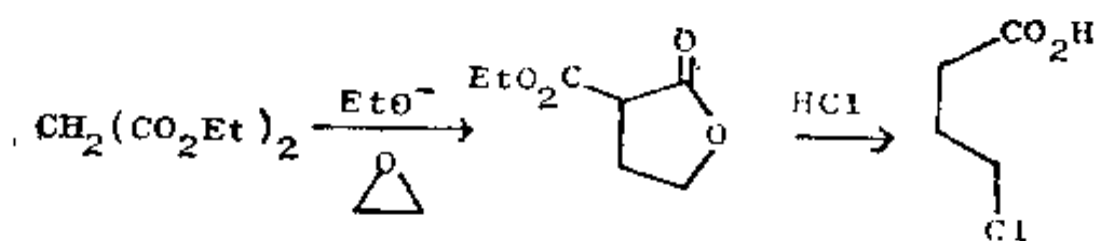
405. 分析: 先处理杂环部分, 可把两个杂原子作为羟胺除去(近似于框格 258—261 的方法), 以得到一个 1,3-二羰基化合物。



这个原料 A (还有 224 A) 是框格 328 中所制得的酮的一个异构体, 而且很易用该框格的分子内合成加以制得。

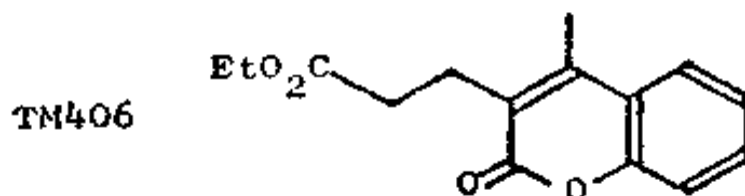


合成:

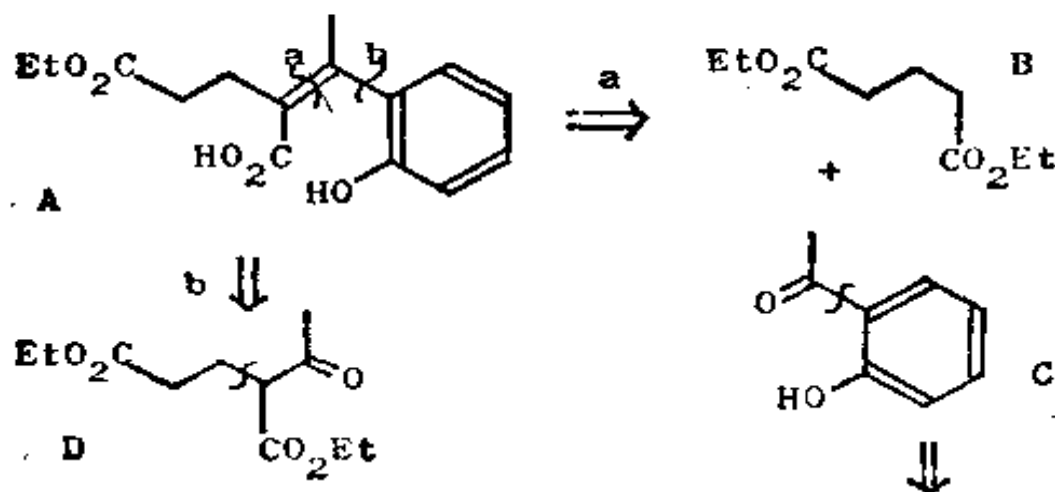


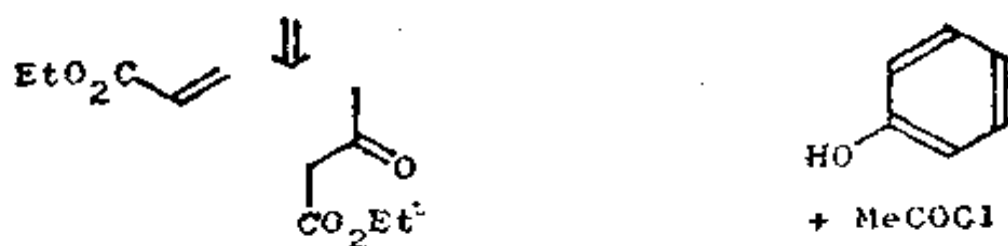
这个合成首次为万罗茨(Velluz)所实现(Angew. Chem., 1960, 72; 725)。可用内酯来代替 γ -氯代酸(见 Org. Synth., 合订本卷 4, 898 页)。制取 A 的其它方法概述于«J. Amer. Chem. Soc.»1947, 69, 576, 2936。这里所写出的实际反应——B 的闭环可能会代之以给出五节环(J. Chem. Soc., 1956, 4647)。如果用不合逻辑的、借助 β -萘甲醛的还原和将其产物用 CrO_3 氧化的办法制取 A, 可得正常产物。

406. 总复习题 8: TM 406 是个对合成类大麻碱有关的中间体, 类大麻碱是天然的致幻剂。怎样合成 TM 406?



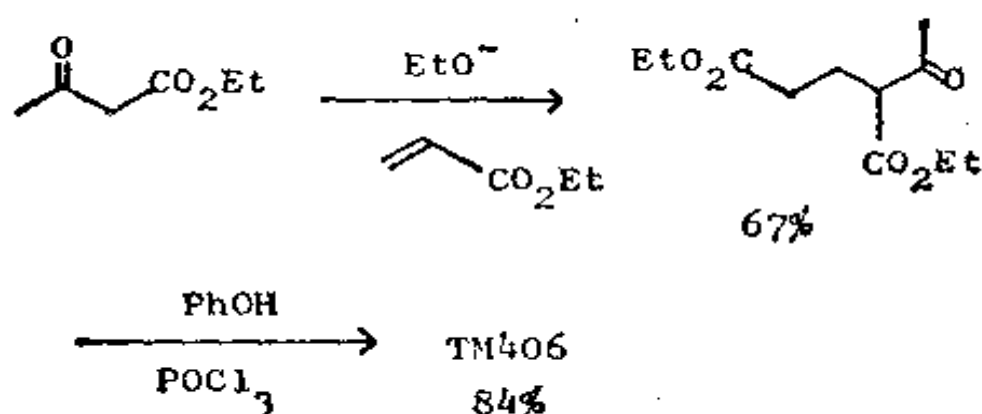
407. 分析: 又是个内酯! 官能团转换能揭示出真的目标分子 TM(A)。正常的 α, β -不饱和酮切断 a 可使我们获得 1, 5-二羧基化合物(B)和酮(C), 后者显然由酚衍生而来。另一方法是 b 切断, 切成酮酯(D)并再如下地继续进行切断:



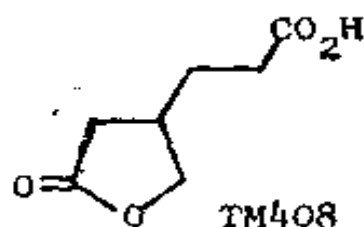


不论选择哪条路线, 都需进行邻位取代。对于 C, 可通过弗赖斯 (Fries) 重排做到这一点 ($\text{PhOH} + \text{MeCOCl} \longrightarrow \text{PhO} \cdot \text{COMe}$, 后者借 AlCl_3 重排成 C), 见诺曼, 457—8 页或特德, 卷 2, 214 页。然而, 我们还需要得到 A 的正确的几何异构体! 另一条路线能解决这个问题, 因为 D 和酚的反应能直接产生 TM 406, 酯交换先产生 C—O 键, 随后发生缩合反应。这是我们在框格 319 等中曾经讨论过的合成战略。

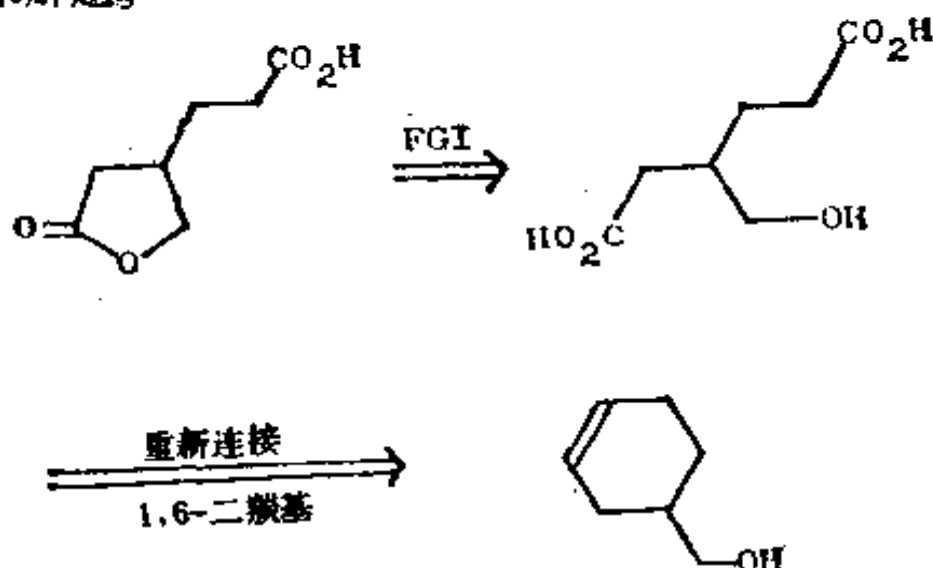
合成: 总共只有二步 (Chem. Ber., 1948, **81**, 197; J. Amer. Chem. Soc., 1967 **89**, 5934):



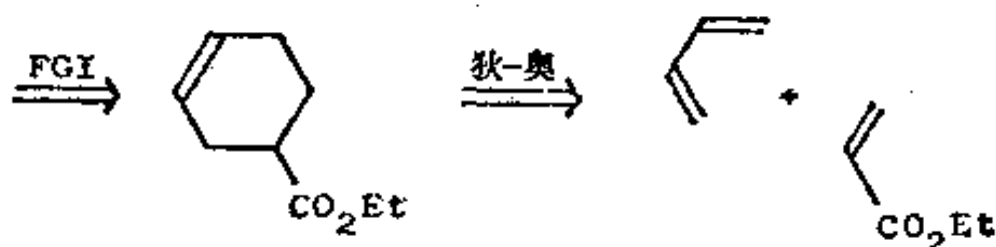
408. 总复习题 9: 试为 TM 408 提出一种合成法。



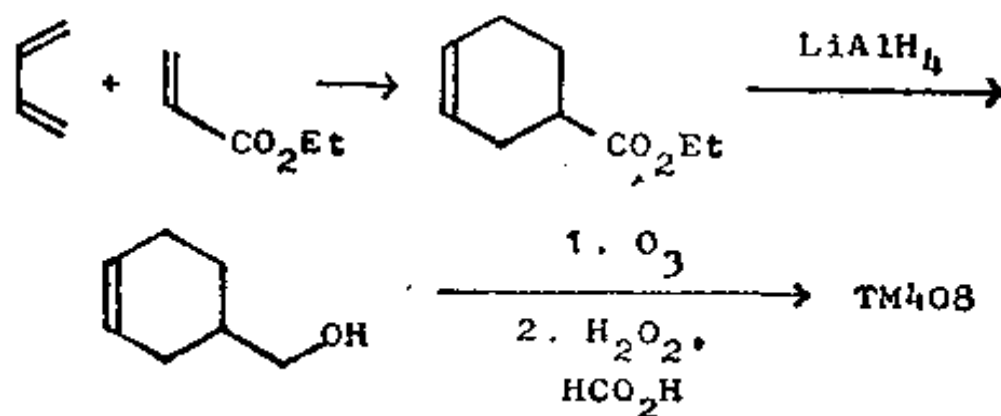
409. 分析: 这是个 γ 内酯, 在框格 334—348 中, 我们曾为这类化合物的合成战略考虑过。首先打开内酯, 这样就得到一个具有 1, 4-、1, 5-和 1, 6-二氧化了的化合物。我将根据 1, 6-来解题。



现在接近狄尔斯-奥尔德切断了, 因此需要改变氧化态, 使其变成醛或酯:

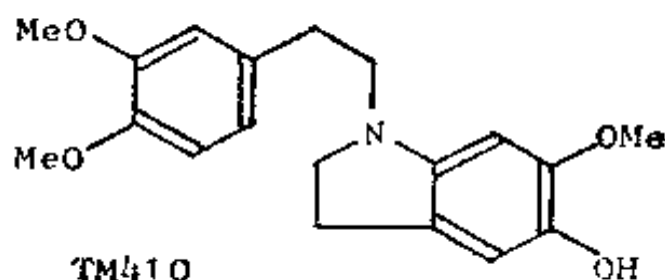


合成: 如《Acta Chem. Scand. B》1977, **31**, 189 中所述:

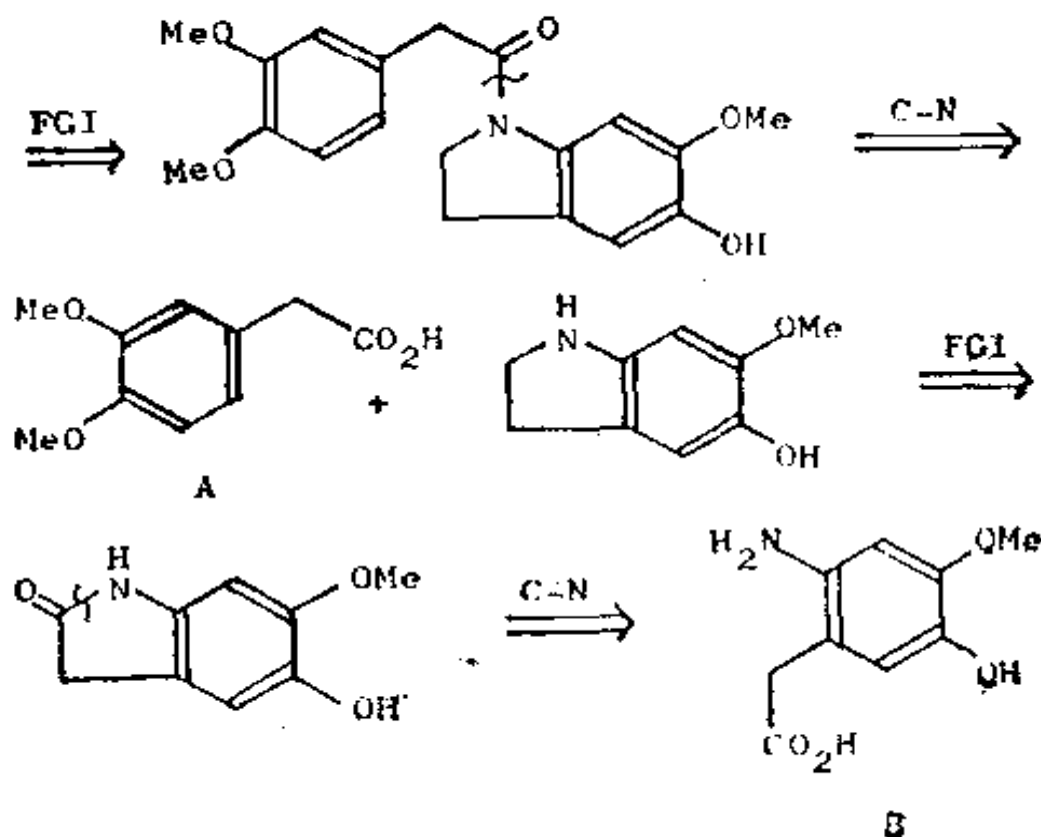


生成五节环的闭环反应是自发进行的。

410. 总复习题 10: 此化合物是合成某一生物碱时的中间体。不必为单醚这一表面现象感到焦虑——只管往下做，自会出现解答。

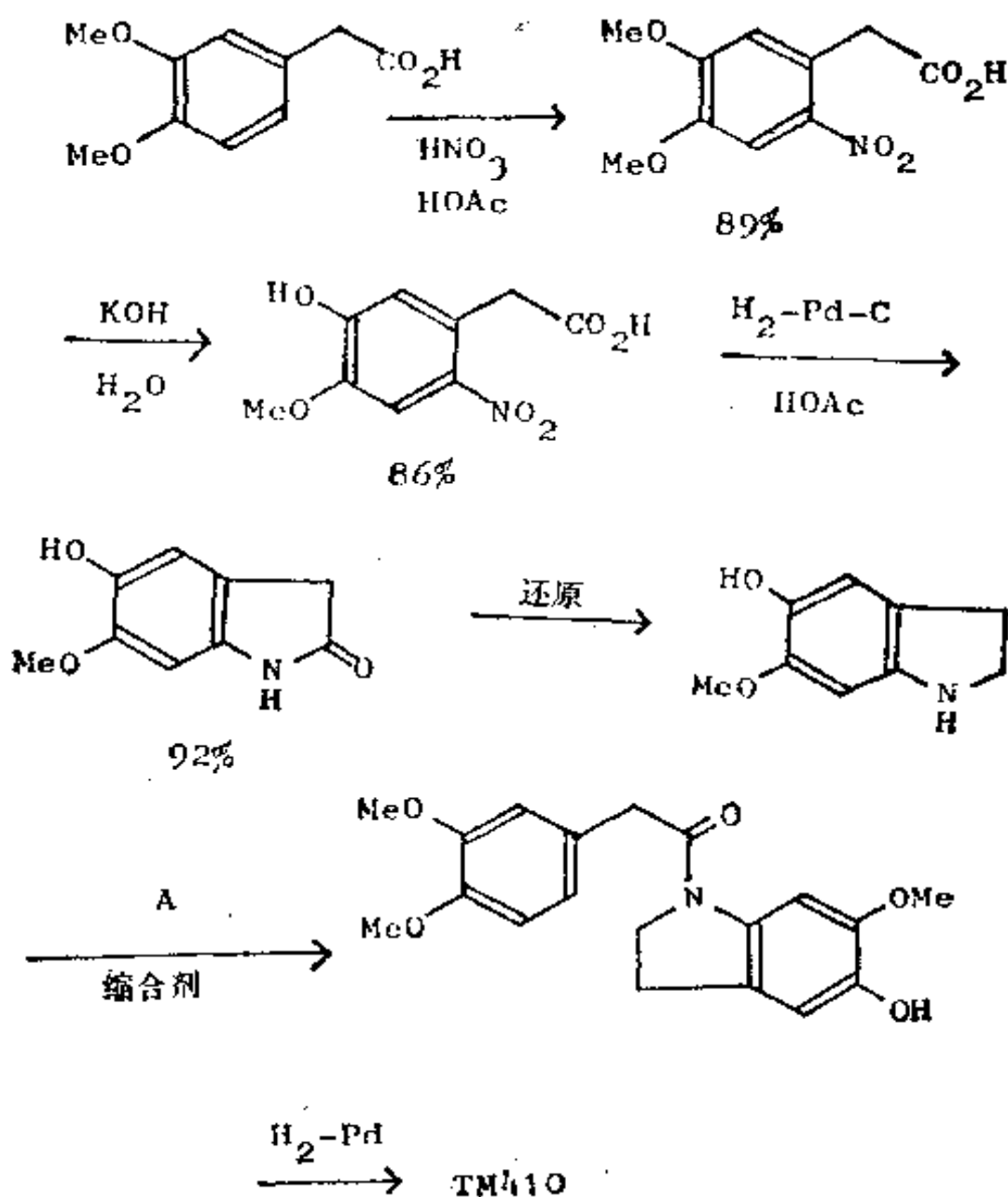


411. 分析: 氮原子显然是本题的关键所在, 因此我们可在它的任一旁的 CH_2 处按上一个羰基。出于战略上的考虑, 先用环外的 CH_2 是上策:



看起来似乎可从 A (曾在框格 247 中被利用过) 制取 B, 这样, 硝基显然是氨基的来源。我们还可以借助特异性的芳香族亲核取代反应来水解一个醚。

合成: 用框格 247 中的原料, 然后进行如下工作 [麦克唐纳 (McDonald) 和怀利 (Wylie) 在剑桥大学所作的未发表的工作, 1976—7]:

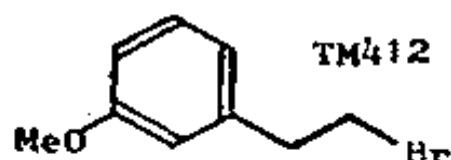


十三、关于合成战略的习题

412. 以下是没有解答的习题, 打算把你引入更富挑战性的问题中。

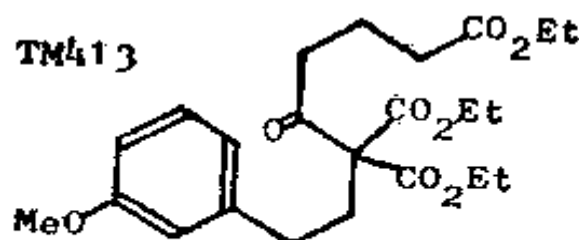
战略习题 1: “取代不正常的模式”

合成有两个邻、对位定位基分别处于间位的芳香族化合物是个经常遇到的问题。你能提出什么样的战略? 用于合成某些甾族化合物的卤代烃(TM 412)便是一个例子。



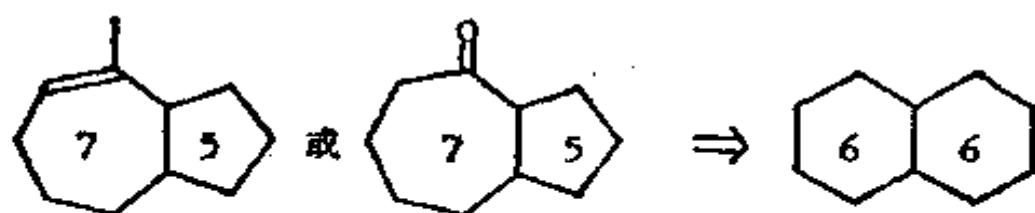
413. 提示——你是怎样制取任何间二取代化合物的? 两个侧链中哪个容易接上去? 怎样接?

进一步的发展: 你将怎样利用刚才制得的卤代烃来制取 TM 413? 这个化合物显然是用来制备甾族化合物的, 你可在《Helv. Chim. Acta》1947, **30**, 1422 和《J. Amer. Chem. Soc.》1942, **64**, 974 中看到更多有关它的资料。



414. 战略习题 2: “环大小不正常的模式”。

我们迄今还未对七节环谈论过什么。在天然产物中,七节环和五节环稠合是很普通的排布,正如以下所示的一些分子那样。它们通常系由六节-六节稠环体系制得,因为我们对后者了解得更详细。你将用哪种特别的六节-六节稠环分子来制取以下这些分子呢?



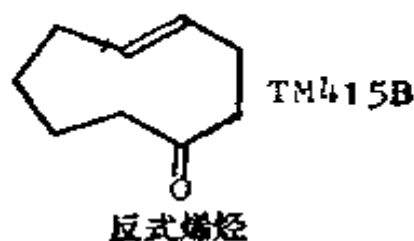
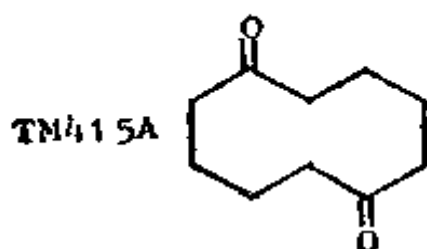
你可在《J. Amer. Chem. Soc.》1966, **88**, 4113; 1969, **91**, 6473; 1971, **93**, 1746; 《Org. Synth. Coll.》**5**, 277 中找到一些解答。

415. 战略习题 3: “超大环”

中等大小的环也是棘手的问题,一条制取这种环的途径是把二环化合物中的一个键断开,例如:



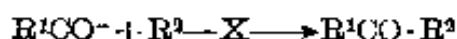
哪些类型反应可用来贯彻这一战略? 你将怎样制取以下这些化合物?



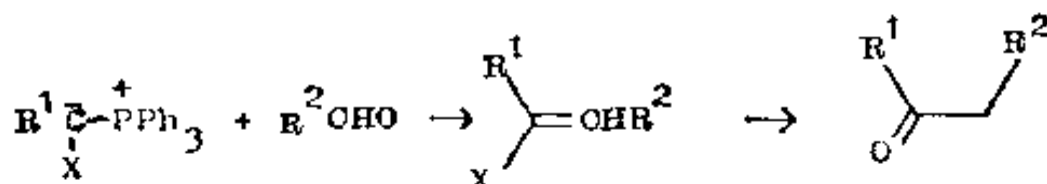
你可在下列文献中找到某些解答: «J. Amer. Chem. Soc.»1963, **85**, 362; 1964, **86**, 485; «Ber.» 1933, **66**, 563; «Tetrahedron Letters»1976, 4409。

416. 战略习题 4: “极性不正确”

你已经懂得, 拥有能符合尽量多的合成子的试剂是多么重要。我们不曾提到过的一个例子是乙酰基负离子 $R-CO^-$, 如果 $R=Me$, 我们有一个相当于它的试剂(你若已经忘记, 可见框格 145!)。你能想出这个合成子的更通用的试剂吗? 我们的理想是希望按下法制取酮:



417. 战略习题 5: 这的确是个非常富有挑战性的问题。如果你在碳原子上接上两个取代基, 你就可以发现几个解答。例如, 一个取代了的维蒂希试剂怎么样?



要使这一程序行得通, X 应是什么呢? 你将在下列文献中看到某些近代解答的说明 (Tetrahedron, 1976, **32**, 1943 和 Synthesis, 1977, 357)。

418. 战略习题 6: 一个供生物合成研究用的标记化合物。火落酸(TM418)是萜烯类和甾族化合物的生物合成中的一个中间体(见 Tedder, 卷 4, 217 页的框格)。如欲精确地研究它在转变成, 譬如说苾烯(418 A)的过程中每个碳原子发生什么变

化,我们就需要把分子中,每个碳原子经过 ^{14}C 标记过的各个脱落酸样品分离开来。这就要用正规的战略来针对它,因为我们现在必须寻找种种一碳切断。你可以利用诸如 $^{14}\text{CH}_3\text{I}$ 、 Na^{14}CN 和 $^{14}\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ 之类的试剂。看你是否能找出制取几种这类标记化合物的方法。



某些答案可在以下文献中找到:《Tetrahedron》1959, **5**, 311;《Chem. Abs.》1966, **65**, 614;《J. Amer. Chem. Soc.》1975, **97**, 4144 以及参看 J. W. 和 R. H. 康福斯(Cornforth)在由 T. W. 古德温(Goodwin)主编的《Natural Substances Formed Biologically from Mevalonic Acid》(由 Academic Press 出版, 1970)一书的第 5 页中, 阐明了所有不同的路线。

419. 战略习题 7: 单一对映体的合成。许多诸如药物、香料以及昆虫控制剂等化合物, 不但必须具有正确的相对立体化学而且还需有旋光活性才有用。试考虑合成单一对映体时所用的战略: 是否必须从有旋光活性的化合物出发? 或者是否应在某一阶段进行拆分? 如果是这样, 那末, 哪个阶段最适宜于进行拆分? 还有, 怎样处理那个不要的对映体?

你可从以下资料中取一些例子作为考虑问题之需:

框格中的目标分子是: 133、135、152、216、242、249、251 和 377。

复习题:	8(框格 110)
	26(框格 269)
	27(框格 271)
	32(框格 303)
总复习题:	6(框格 402)
	9(框格 408)
γ -内酯:	(框格 342—348)
肌肉弛缓药“Baclofen”:	(框格 349—354)
菊酸:	(框格 355—370)

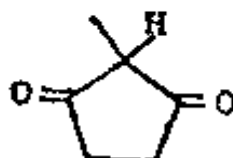
420. 这些问题的简短的答案是:

- (1) 对的, 如果能拿到的话——通常是不行的。
- (2) 可能得这样做。
- (3) 及早进行。
- (4) 循环使用或把它用于拆分为别的化合物。

立体化学的控制问题是贯穿于本教程的一个主题, 而且当你继续深入学习更复杂的分子时, 它将变得更为重要。这在弗莱明著的书中所述的许多合成里显然写得非常清楚。

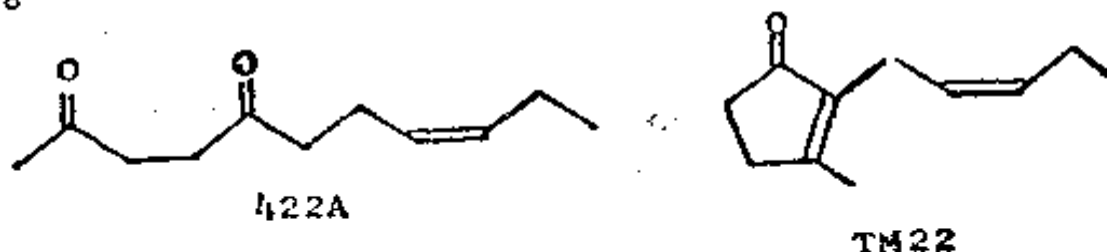
十四、几种已发表了解答的习题

421. 以下这个环戊二酮是供某些甾族化合物合成中作 D 环用的。它不象相当的六节环状化合物，而是很难合成的。你能提出任何解法吗？



已发表的解答: «Bull. Soc. Chim. France»1955, 1036; 1965, 645; «Org. Synth.»1967, **47**, 83; «J. Org. Chem.»1967, **32**, 1236; «Angew. Chem.»1967, **79**, 97, 378; «Chem. Ber.»1967, **100**, 2973; 1969, **102**, 3238。

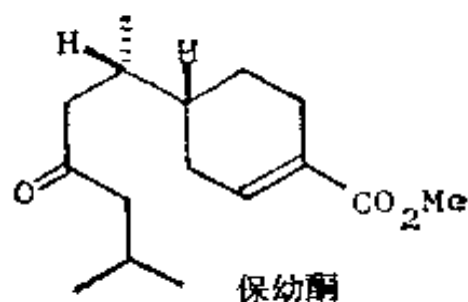
422. 顺式茉莉酮(TM 422)是多种香料中的重要拼料。这里有着几个明显的切断点，而且二酮 422 A 在闭环时确实能选择性地给出顺式茉莉酮，这一点在选择切断时可能对你有所帮助。



已发表的解答: «J. Chem. Soc.»1969(C), 1016, 1024; «Chem. Comm.»1972, 529; «Tetrahedron Letters»1972, 1233;

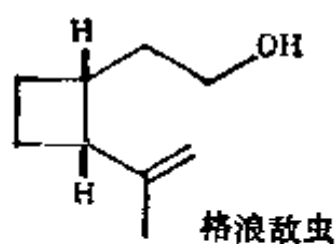
1976, 4867; 1971, 1569、2575; 1973, 3267、3271、3275; 1974, 3883、1237、1387、4223。《J. Amer. Chem. Soc.》1964, **86**, 935、936; 1970, **92**, 7428; 1971, **93**, 5309、3091; 1972, **94**, 8641; 1973, **95**, 4446、4763。《Canad. J. Chem.》1972, **50**, 2718。《J. Org. Chem.》1972, **37**, 341、2363; 1966, **31**, 977; 1971, **36**, 2021。《Chem. Lett.》1972, 793; 1973, 713。由中西香尔(K. Nakanishi)等主编的《Natural Products Chemistry》(Academic Press 出版, New York, 1975)的第2卷, 21页中以图表形式列出了顺式茉莉酮的十四种合成法。

423. 保幼酮(Juvabione)是一种由几种针叶树所分泌的物质, 它是作为摹拟虫害的一种激素而分泌的。它也许是一种天然的虫害控制剂, 因为它能阻止害虫成熟。



已发表的解答: 《Tetrahedron Letters》1967, 2515、4677; 1969, 351; 《Tetrahedron》1968, **24**, 3127; 《Chem. Comm.》1968, 1057; 《Canad. J. Chem.》1968, **46**, 1467; 《J. Amer. Chem. Soc.》1970, **92**, 366。

424. 格浪敌虫(Grandisol)有一个四节环, 也是一种昆虫激素, 确切地说, 它是棉象鼻虫的雄性激素。它也可用作高度专一性的害虫控制剂。它可能是怎样被合成的?



已发表的解答: «Science»1969, **166**, 1010; «J. Amer. Chem. Soc.»1970, **92**, 425; 1974, **96**, 5268、5270、5272; 1976, **98**, 4594; «J. Org. Chem.»1972, **37**, 54。

本教程原始参考书

N. Anand, J. S. Bindra, and S. Ranganathan: "Art in Organic Synthesis". Holden Day, San Francisco, 1970.

J. ApSimon(主編): "The Total Synthesis of Natural Products". Wiley, New York, 1973.

K. Nakanishi 等: "Natural Products Chemistry". Academic Press. New York, 1974.

British Pharmacopoeia Commission: "Approved Names 1973", HMSO, London, 1973.

