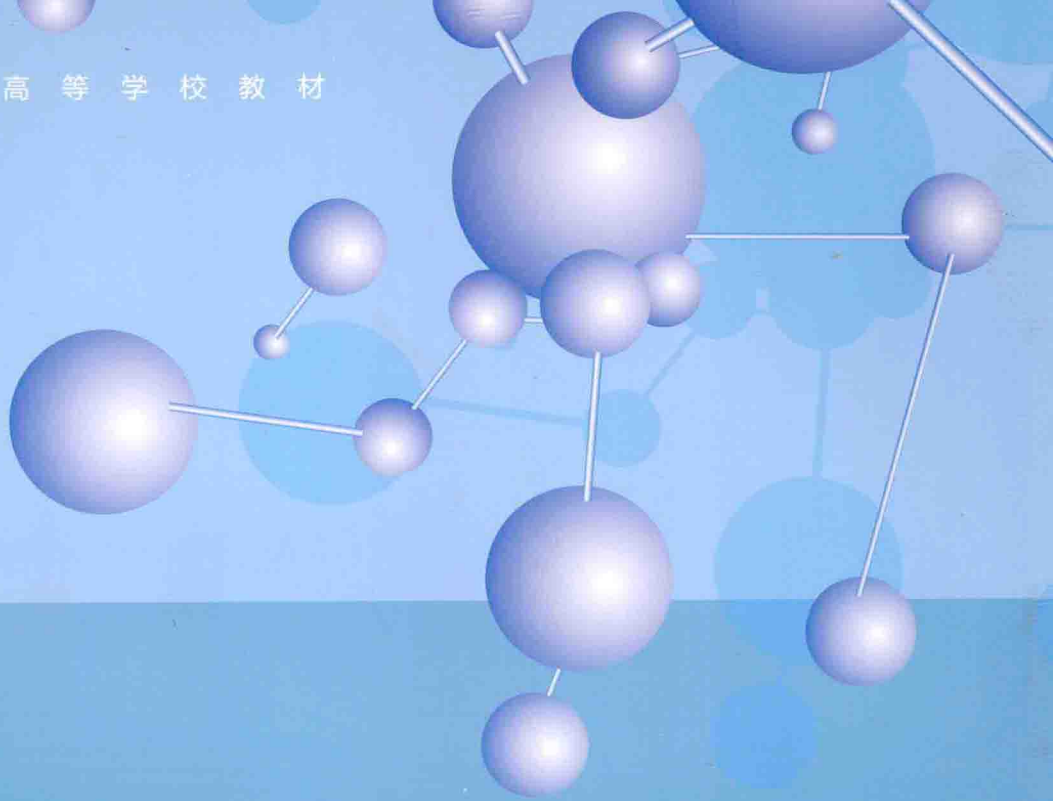


高等学校教材

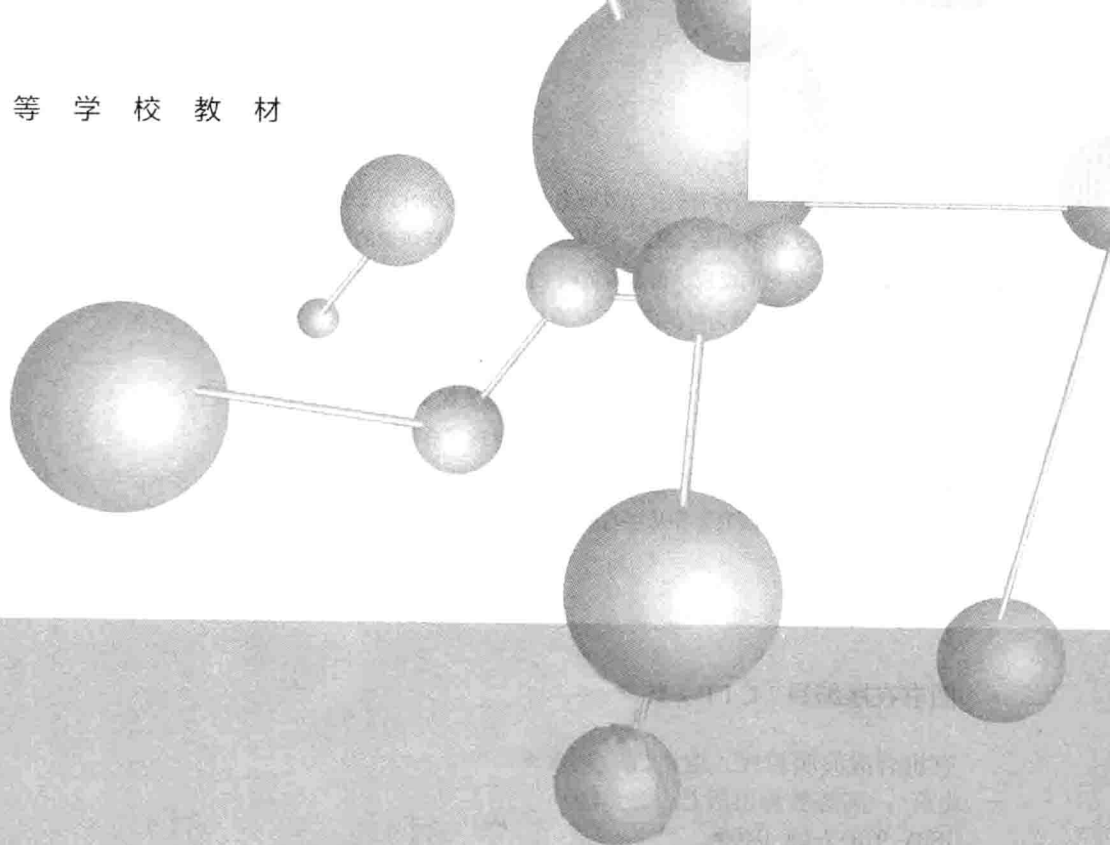


有机合成简明教程

温永红 刘永军 李明 编著

高等教育出版社

高等学校教材



YOUJI HECHENG JIANMING JIAOCHENG

有机合成简明教程

温永红 刘永军 李明 编著

高等教育出版社·北京

内容提要

本书共分11章,第1章结合有机化学发展史上的一些实例介绍了有机合成化学的目的、意义及重要性;第2、3、4章详细介绍了碳碳键的形成反应(包括金属有机试剂的反应、稳定碳负离子的反应及元素有机试剂的反应);第5、6、7章分别为氧化反应、还原反应及重排反应;第8、9、10章介绍了有机合成设计、绿色有机合成及不对称合成的概念与方法;第11章介绍了当代有机合成的新反应、新方法、新发现及新成就。

本书选材精炼、突出重点、简明扼要,尽可能体现了有机合成的基础性和先进性,可以作为高等院校化学及应用化学等专业本科生的教材,也可以作为相关专业研究生和从事有机合成方面科学研究及应用开发工作者的参考书。

图书在版编目(CIP)数据

有机合成简明教程 / 温永红, 刘永军, 李明编著.

— 北京: 高等教育出版社, 2014.9

ISBN 978-7-04-040964-2

I. ①有… II. ①温… ②刘… ③李… III. ①有机合成—高等学校—教材 IV. ①O621.3

中国版本图书馆CIP数据核字(2014)第192890号

策划编辑 翟 怡
插图绘制 杜晓丹

责任编辑 曹 瑛
责任校对 陈 杨

封面设计 张 楠
责任印制 张泽业

版式设计 王 莹

出版发行 高等教育出版社
社 址 北京市西城区德外大街4号
邮政编码 100120
印 刷 北京佳信达欣艺术印刷有限公司
开 本 787mm×960mm 1/16
印 张 18.5
字 数 340千字
购书热线 010-58581118

咨询电话 400-810-0598
网 址 <http://www.hep.edu.cn>
<http://www.hep.com.cn>
网上订购 <http://www.landraco.com>
<http://www.landraco.com.cn>
版 次 2014年9月第1版
印 次 2014年9月第1次印刷
定 价 27.20元

本书如有缺页、倒页、脱页等质量问题,请到所购图书销售部门联系调换
版权所有 侵权必究
物 料 号 40964-00

前 言

有机合成是一门十分活跃且极具创造性的科学,是设计和合成功能性物质的重要手段,是有机化学的中心。化学类专业和材料科学、生命科学等相关专业的学生必须掌握一定的有机合成知识。

本书编写的基本思想和特点包括以下几点:

1. 在选材过程中注意与基础有机化学教学内容的衔接,避免重复,突出重点,加强基础。尽可能体现有机合成的基础性和先进性,力求保持全书内容的系统性和完整性。

2. 按由浅入深、循序渐进的原则编写,努力做到简明扼要,结构严谨,语言流畅,通俗易懂,易于掌握。

3. 注重学生能力的培养,强调有机合成的基础知识和基本方法,同时努力反映当代有机合成的新反应、新方法、新发现及新成就。

本书共11章,第1章由王亮、李明编写,第2、3、5、6章由温永红编写,第4章由郭维斯、温永红编写,第7章由武杰编写,第8、9、10章由刘永军编写,第11章由王亮编写。全书由温永红拟定编写框架,确定编写内容,并负责初稿的审稿工作;最后由刘永军、李明统稿。

本书是在编者多年的科研和教学经验的基础上,以教学过程中所编写的“有机合成讲义”为素材,经过化学、应用化学、海洋化学等相关专业本科生的有机合成化学课程教学,历经数年的教学实践,并广泛听取意见,吸取国内外新知识,补充新资料,不断修改编写而成。此外,在编写过程中参考了国内外有机合成化学的论著及教材的内容,谨表谢意!

本书是山东省工科有机化学系列课程教学团队、山东省有机化学精品课程建设项目的研究成果之一,是专门为普通高等学校化学类专业本科生编写的有机合成化学教材,供32~64学时教学使用。本书得到青岛科技大学教材立项项目资助,在此表示衷心感谢!

由于编者水平有限,书中不妥与错误之处在所难免,恳请读者批评指正。

编 者

2014年3月于青岛

目 录

第 1 章 绪论	1
1.1 有机合成化学的定义	1
1.2 有机合成化学的意义	1
1.3 有机合成化学的任务	8
1.4 有机合成的展望	9
第 2 章 碳碳键的形成——金属有机试剂的反应	12
2.1 碳碳键的形成原理	12
2.2 金属有机试剂简介	12
2.3 金属有机试剂的制备	13
2.3.1 直接合成法	13
2.3.2 交换法制备金属有机试剂	14
2.3.3 加成反应制备金属有机试剂	16
2.4 有机镁试剂	16
2.4.1 格氏试剂的制备	16
2.4.2 格氏试剂的反应	17
2.5 有机锂试剂	23
2.5.1 有机锂试剂的制备	23
2.5.2 有机锂试剂的反应	23
2.6 有机铜试剂	25
2.6.1 有机铜试剂的制备	25
2.6.2 有机铜试剂的反应	25
2.7 有机锌试剂	28
2.7.1 有机锌试剂的制备	28
2.7.2 有机锌试剂的反应	28
第 3 章 碳碳键的形成——稳定碳负离子的反应	30
3.1 稳定碳负离子的形成及影响因素	30

3.2 被两个吸电子基团稳定的碳负离子	31
3.2.1 炔化反应	32
3.2.2 酰化反应	35
3.2.3 缩合反应	36
3.2.4 Michael 加成及相关反应	39
3.3 被一个吸电子基团稳定的碳负离子	41
3.3.1 炔化反应	41
3.3.2 酰化反应	45
3.3.3 缩合反应	46
3.3.4 其他缩合反应	50
3.4 炔碳负离子的反应	54
3.4.1 炔碳负离子与卤代烃的反应	54
3.4.2 乙炔碳负离子与羰基化合物的反应	55
3.4.3 乙炔碳负离子的偶联反应	56
第4章 碳碳键的形成——元素有机试剂的反应	57
4.1 有机磷试剂	57
4.1.1 磷叶立德的制备及分类	57
4.1.2 磷叶立德的反应	58
4.2 有机硼试剂	61
4.2.1 硼氢化试剂	62
4.2.2 有机硼试剂的制备	62
4.2.3 有机硼试剂的反应	65
4.3 有机硅试剂	72
4.3.1 有机硅试剂的制备	72
4.3.2 有机硅试剂的反应	74
4.4 有机硫试剂	79
4.4.1 有机硫试剂的制备	79
4.4.2 有机硫试剂的反应	80
第5章 氧化反应	88
5.1 烯烃的氧化	88
5.1.1 环氧化物的形成	88
5.1.2 邻二醇的形成	91

5.1.3 烯烃的氧化断裂	95
5.1.4 催化氧化	97
5.2 醇的氧化	99
5.2.1 含铬化合物氧化	99
5.2.2 活性二氧化锰氧化	101
5.2.3 二甲亚砷氧化	101
5.2.4 Oppenauer 氧化	102
5.2.5 四乙酸铅氧化	104
5.2.6 四氧化钨氧化	105
5.2.7 碳酸银/硅藻土氧化	105
5.2.8 催化氧化	106
5.3 醛的氧化	106
5.4 酮的氧化	108
5.4.1 Baeyer-Villiger 氧化	108
5.4.2 二氧化硒氧化	110
5.4.3 经 α -苯硒基取代酮的氧化反应	112
5.5 烯丙位的氧化	113
5.5.1 二氧化硒氧化	113
5.5.2 六价铬化合物氧化	114
5.6 苯环侧链的氧化	114
5.6.1 六价铬化合物氧化	114
5.6.2 二氧化硒氧化	117
第 6 章 还原反应	119
6.1 催化氢化	119
6.1.1 各类官能团的催化氢化	120
6.1.2 影响催化氢化的因素	120
6.2 化学还原剂简介	122
6.3 碳碳不饱和键的还原	123
6.3.1 催化氢化	123
6.3.2 电子转移试剂还原	125
6.4 羰基化合物的还原	125
6.4.1 催化氢化	125
6.4.2 电子转移试剂还原	126

6.4.3 负氢转移试剂还原	127
6.5 羧酸及其衍生物的还原	130
6.6 含氮化合物的还原	133
6.6.1 硝基化合物的还原	133
6.6.2 酰胺、腈和亚胺的还原	136
6.7 芳环和杂环的还原	137
6.7.1 催化氢化	137
6.7.2 电子转移试剂还原	138
第7章 重排反应	141
7.1 亲核重排	141
7.1.1 涉及缺电子碳的重排反应	142
7.1.2 涉及缺电子氮的重排反应	146
7.1.3 涉及缺电子氧的重排反应	151
7.2 亲电重排	153
7.2.1 Favorskii 重排	153
7.2.2 Stevens 重排	154
7.2.3 Sommelet-Hauser 重排	155
7.2.4 Wittig 重排	156
7.2.5 Fries 重排	156
7.3 自由基重排	158
7.3.1 1,2-芳基重排	158
7.3.2 1,2-卤素重排	159
7.4 σ 键迁移重排	159
7.4.1 Claisen 重排	160
7.4.2 Cope 重排	162
7.4.3 Fischer 吡啶合成	163
第8章 有机合成设计	165
8.1 有机合成设计	165
8.1.1 有机合成设计基础	166
8.1.2 基本碳骨架的建立	167
8.1.3 控制单元的应用	169
8.1.4 反应选择性的利用	172

8.1.5 立体化学的控制	174
8.1.6 极性转换	175
8.2 逆合成分析法	176
8.2.1 基本概念	176
8.2.2 化学键的切断原则	178
8.2.3 逆合成分析示例	183
8.3 单官能团化合物的切断	186
8.3.1 烯的切断	187
8.3.2 胺的切断	187
8.3.3 醇的切断	188
8.3.4 醚和环氧化物的切断	189
8.3.5 醛、酮的切断	190
8.3.6 羧酸和腈的切断	191
8.4 双官能团化合物的切断	192
8.4.1 β -羟基醛(酮、酯)及 α,β -不饱和羰基化合物的切断	193
8.4.2 1,3-二羰基化合物的切断	198
8.4.3 1,5-二羰基化合物的切断	200
8.4.4 1,4-二羰基化合物的切断	203
8.4.5 1,6-二羰基化合物的切断	206
8.4.6 1,2-二官能团化合物的切断	209
8.4.7 其他键的切断	213
8.5 有机合成发展趋势	216
第9章 绿色有机合成	218
9.1 绿色化学基本概念	218
9.1.1 绿色化学的基本原理	219
9.1.2 原子经济性反应	221
9.2 绿色合成技术及方法	223
9.2.1 新型的高效催化剂	223
9.2.2 无毒无害溶剂	224
9.3 绿色有机合成设计	226
9.3.1 常见有机反应的原子经济性	226
9.3.2 合成路线的绿色化设计	229

第 10 章 不对称合成简介	236
10.1 手性对生命体的意义	236
10.2 反应的立体选择性	237
10.2.1 立体选择性的类型	238
10.2.2 对映选择性和非对映选择性	239
10.2.3 Cram 规则	241
10.2.4 对映异构体组成的分析测定	242
10.3 不对称合成的基本方法	243
10.3.1 以手性底物为原料合成手性化合物	243
10.3.2 采用手性辅基控制	244
10.3.3 采用手性试剂控制	245
10.3.4 手性催化不对称合成	246
10.3.5 生物酶催化不对称合成	247
10.3.6 双不对称合成	248
10.4 绝对不对称合成	249
第 11 章 有机合成新反应	250
11.1 过渡金属催化的偶联反应	251
11.1.1 Heck 偶联反应	252
11.1.2 Kumada 偶联反应	254
11.1.3 Negishi 偶联反应	256
11.1.4 Stille 偶联反应	257
11.1.5 Suzuki 偶联反应	257
11.1.6 Hiyama 偶联反应	259
11.1.7 Sonogashira 偶联反应	260
11.1.8 Fukuyama 偶联反应	261
11.1.9 Liebeskind-Srogl 偶联反应	262
11.1.10 Buchwald-Hartwig 偶联反应	263
11.2 有机催化	264
11.2.1 脯氨酸催化体系	266
11.2.2 咪唑啉酮催化体系	266
11.2.3 手性硫脲催化体系	269
11.2.4 其他催化体系	270

11.3 经典反应的新发展	272
11.3.1 Roskamp-Feng 增碳反应	272
11.3.2 亚甲基化反应	274
11.3.3 Saegusa 脱氢反应和 Nicolaou 脱氢反应	276
缩写词	278
主要参考书目	280

第 1 章 绪 论

1.1 有机合成化学的定义

有机合成化学(organic synthetic chemistry)指的是从较简单的化合物或单质经化学反应合成有机化合物的过程,有时也包括从复杂原料降解为较简单化合物的过程。有机合成化学是有机化学的中心,也是一个十分活跃且极富创造力的领域。为了满足基础理论和实际应用的需要,有机化学家不断地进行天然产物或人工设计的复杂有机分子的合成,现今称之为有机分子工程。有机合成是研究用人工方法合成、制备有机化合物的理论和方法的科学。

有机合成化学的发展是与无数有机化学家的艰苦努力分不开的,在有机化学的发展历史上,有四位有机化学家的贡献尤为突出。

Wöhler F:1828 年尿素的人工合成,是有机合成的历史性开端。尿素的合成具有划时代的意义,它打破了以往认为有机化合物是因为“原生命力”而产生的观点,打开了一个全新的天地。从此人们开始人工合成大量的有机化合物。

Robinson R:1947 年诺贝尔化学奖获得者,他发展并逐步完善了有机结构电子理论,于 1917 年完成了托品酮(tropinone)的全合成,这意味着全合成的开始。

Woodward R B:1965 年诺贝尔化学奖获得者,他于 1944 年合成了奎宁(quinine),1954 年全合成了马钱子碱(strychnine),这两项工作是有机合成的重要里程碑,1973 年又与 Eschenmoser 合作实现了维生素 B₁₂ 的人工合成。这些杰出的工作意味着有机合成达到了一个顶峰。

Corey E J:1990 年诺贝尔化学奖获得者,他提出了逆合成分析法和合成子概念,为现代有机合成化学理论和方法的理性认识和天然产物化学合成的广泛、深入开展奠定了基础。

1.2 有机合成化学的意义

有机合成化学的研究对象主要包括有机合成方法学及复杂有机分子的全

合成。

自然界中各种天然产物的结构多样性和活性多样性为人类提供了极其丰富的药用资源,这是自然界对人类的慷慨恩赐。人类与疾病的抗争得益于自然,但人类绝不能依赖于自然,这是因为自然资源是有限的,不是取之不尽、用之不竭的。有些天然化合物含量低,资源有限,不适合大规模生产,利用全合成、半合成或生物合成是生产天然产物的有效方法。利用化学方法来合成这些有着重要价值的复杂有机分子一直都是有机化学家追求的目标。在实验室里和在工业生产中的有机合成都是利用便宜的起始原料通过各种有机反应逐步构建有机分子结构,这就要求化学家发展各种有机反应来满足需要。有机合成反应不但要高产率地完成,反应条件还要温和,废物排放量要少,有好的化学选择性及立体选择性等。复杂有机化合物的合成对有机反应的发展提出了要求,而有机反应的发展又为复杂有机化合物的合成提供了强有力的工具,促进了全合成的发展。因此有机合成方法与复杂有机分子全合成这两方面的研究相辅相成,相互促进,不可偏废。

近十年来,新的有机合成反应、新的试剂及新的催化方法不断地涌现出来,为有机化学家提供了强大的武器。许多在过去被视为不可能合成的复杂有机分子,在现代合成方法的帮助下,可以被有机化学家们较为容易地合成出来。这些方法不但能实现更为复杂的转换,反应条件更温和,而且具有更高的化学选择性、区域选择性及立体选择性等优点。在这些进展中,碳氢键活化(C—H bond activation)特别引人注目。

有机化学是研究含碳化合物的化学,而碳氢键几乎存在于有机化学的每一个角落,和碳碳键一起成为构建有机分子的重要成员。由于碳氢键本身在有机化合物结构中的普遍性和在化学结构转化中的重要性,碳氢键的直接转化一直是有机化学家们关注的目标。作为有机化合物中最基本的化学键之一,断裂典型的碳氢键所需的能量(bond dissociation energy, BDE)很高,碳氢键很难在温和条件下发生化学转化;而且对于相对较复杂的有机化合物,在同一个分子内都有很多种不同的碳氢键,如何选择性地活化某一类碳氢键而不影响分子中其他的碳氢键和官能团也是化学家不得不考虑的问题;同时对于具有潜手性结构的分子的不同碳氢键的转化,还存在活化后形成的化合物的立体选择性的问题。

尽管碳氢键活化看上去困难重重,但这种方法有着重要的理论价值和应用价值。首先,从基础科学研究的角度,由于碳氢键的惰性和由于活化而带来的效率,碳氢键活化将揭开人类对有机化学研究的新篇章;其次,更重要的是由于化学工业的发展,在制造出大量的有利于提高人类生活水平的化工产品的同时,产生了三废,对环境造成了污染。而实现碳氢键选择性活化并最终实现工业化,不仅可以大大提高合成化学的效率,还可以从源头上解决污染问题,实现人类的可持续发展;同时也为不可再生的化石资源的高效利用提供了物质基础。例如,

利用碳氢键活化可以最终实现从烃类化合物到不同种类的有机化合物最直接、最经济的转化方式(图 1-1)。

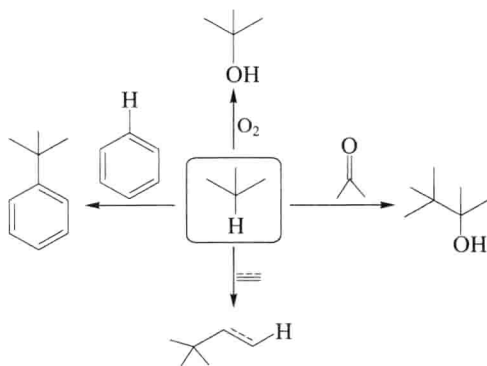


图 1-1 新一代物质转化途径——碳氢键活化

所谓碳氢键活化,就是在一定条件下,对一种有机化合物中的某一碳氢键实现定向化学转化。如前所述,由于碳氢键本身的反应活性和对其进行化学转化的选择性,使碳氢键活化成为对有机化学家最大的挑战。目前,实现碳氢键化学转化的方法已经有了很多的报道,如利用碳氢键本身的酸性的差别使用强碱直接去质子实现碳氢键的高效、高选择性转化等。在不同种类的碳氢键转化中,利用过渡金属扮演“魔术师”的角色来实现催化的碳氢活化显得尤为重要,也是目前最常用的方法之一。

对于不同类型的碳氢键,其活化的难易程度也有着本质差别。对于较为活泼的 sp 碳氢键即末端炔烃的碳氢键的官能团化,能够在较温和的条件下就可以实现,如通过末端炔烃和卤化物发生的 Sonogashira 偶联反应构建碳碳键。相比较而言, sp^2 碳氢键更广泛存在于有机分子中,尤其是芳香族化合物中,其键能也远远高于 sp 碳氢键。但由于连接碳氢键的碳原子隶属于一个 π 体系, π 体系本身的结构特征使其很容易与过渡金属催化剂作用,从而大大降低活化 sp^2 碳氢键的难度。目前,通过不同的途径实现芳香烃碳氢键的活化仍是研究热点,且已经取得了很好的进展,尤其是利用一定的导向基团实现高选择性的芳香烃碳氢键活化为此类研究的实际应用提供了良好的基础。对于被官能团活化的 sp^3 碳氢键,如苄基、烯丙基的 sp^3 碳氢键活化也已经取得了较大的进展。利用导向基团实现某类 sp^3 碳氢键的活化也取得了一些成绩。利用卡宾、金属卡宾或氮卡宾实现对 sp^3 碳氢键的选择性插入也是较为成功的一个例子,但是目前主要集中于分子内反应。然而,对于普通的 sp^3 碳氢键活化,正因前面提到的极低的反应活性和反应选择性,成为有机化学家研究的终极目标。目前,在此领域

中的研究也取得了一定的进展。例如,利用铈、钨等金属的配合物实现烷烃末端碳氢键的官能团化等。最近此领域的研究又有了新的突破,在两种过渡金属催化剂的存在下可以使直链烷烃发生形式上的复分解反应生成新的烷烃。对于甲烷分子的活化,目前也取得了可喜的成绩,在均相或者非均相的体系中,利用催化剂可以实现甲烷的可控性氧化。在这些研究领域,Sanford M、Hartwig J、于金泉及施章杰等人做出了重要的贡献。除了过渡金属在 sp^3 碳氢键活化中直接扮演“魔术师”的角色之外,有过渡金属参与、利用氧化剂通过单电子转移的途径也是实现 sp^3 碳氢键活化有效的途径之一。

自然界的生物多样性让人类生存的地球精彩纷呈,地球上生活的各种生物能够产生种类非常丰富的天然产物(如微生物的二级代谢物),其中很多具有重要的生物活性,为人类提供了极其丰富的药用资源。但是天然产物结构比较复杂,有些还无法人工合成或合成的成本很高。另外,天然产物固然可以直接用作药物,本身并不一定是最理想的药用分子,存在着诸如资源、成本、活性、毒性和理化性质(如水溶性)等问题。因此以天然产物为先导化合物,经过结构修饰和改造,进而开发活性更强、毒性更低、理化性质更优越、成本更低廉、结构更简单的天然产物的衍生物或合成代用品是当今新药开发的主要途径之一。另外一些合成天然产物的中间体也可能成为有用的药用分子。

随着有机化学和合成化学的发展,新的合成方法、合成试剂和催化剂的出现,特别是不对称合成方法及手性分离技术的发展,为天然产物的合成带来了无限的机会,一些结构复杂的天然产物得以合成出来。

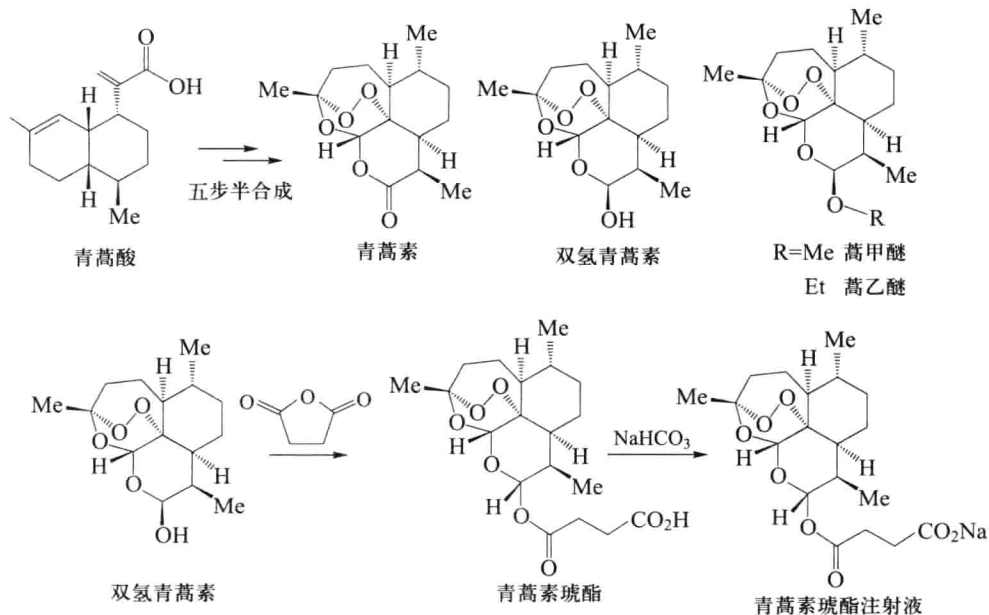
对于一些结构复杂的天然产物,用合成方法较难获得,或因反应复杂、产率低而没有工业生产的价值。使用天然及非天然易得的结构类似物或天然产物经过结构改造获得的中间体为原料,再经过若干步合成来制备有用的天然产物及其衍生物的办法被称为天然产物的半合成(semi-synthesis)或部分合成(partial-synthesis)。半合成是高效获取天然产物的常用方法,通过半合成还可以创造出无数有用的天然产物的类似物,半合成的关键是找到一种廉价易得的中间体。

在人类与各种疾病斗争的历史上,有两个比较知名的有机合成的例子:

疟疾是一种通过蚊子传播的急性传染病,被中国人称作“打摆子”或寒热病。作为一种古老的疾病,人类对疟疾的记载已经有 4 000 多年的历史。在医疗不发达的古代,疟疾对人类是一个巨大的威胁,每年都会造成数百万的人死亡。正是因为疟疾的肆虐,几乎毁掉了人类修建巴拿马运河的努力。直到 1897 年,人类才意识到疟疾是疟原虫引起的。疟疾对世界的危害实在太太,各地的科学家们开始致力于解开植物治疟的秘密。1820 年,法国化学家从金鸡纳树皮中分离出抗疟成分奎宁,后来德国化学家推导出奎宁的化学结构,并由美国化学家首次人工合成了奎宁。1934 年,德国拜耳制药公司研制出一个结构简单但药效依然

很好的奎宁替代物——氯喹，之后，氯喹药物成为抗击疟疾的特效药。

第二次世界大战结束后，引发疟疾的疟原虫对奎宁等药物产生了抗药性。20 世纪 60 年代初，疟疾再次肆虐东南亚，疫情难以控制。在美越战争期间，交战双方都饱受疟疾之害，军队因疟疾而减员严重，是否拥有抗疟特效药，成为决定战争胜负的关键。美国投入巨资筛选出大量化合物，但没有找到理想的药物，而越南则求助于中国。作为一个援外备战的紧急项目，一个集中全国科技力量联合研发抗疟新药的大项目“523”项目启动了。中国中医研究院科研组长屠呦呦经过长时间的摸索，终于发现用沸点较低的乙醇在 60 ℃ 以下制取青蒿提取物，并观察到这种提取物对疟原虫的抑制率达到了 100%。周维善等人通过一系列波谱方法和化学方法，最终测定出青蒿素的结构，这是一个罕见的含有过氧基团的倍半萜内酯结构。经过中国有机化学家的艰苦努力，首次完成了青蒿素和双氢青蒿素的全合成，合成的分子与天然产物各种物理和化学性质完全一致。因为天然的青蒿素或双氢青蒿素不溶于水，用琥珀酸酐改性后引入羧基以增强分子的水溶性，使其能做成注射液使用。或者衍生成为蒿甲醚，通过微乳化制成微乳制剂通过口服、皮肤按摩或喷雾给药等方式使用。



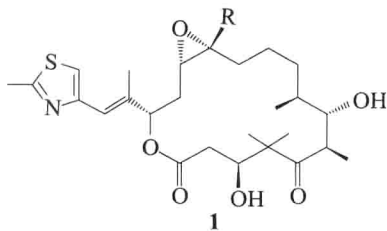
2001 年，世界卫生组织向恶性疟疾流行的所有国家推荐以青蒿素为基础的联合疗法。到 2007 年，在需要以青蒿素为基础治疗的 76 个国家中，有 69 个已采纳世界卫生组织使用这一疗法的建议。

另外一个比较知名的例子就是埃博霉素(epothilone)。20 世纪的后十年，

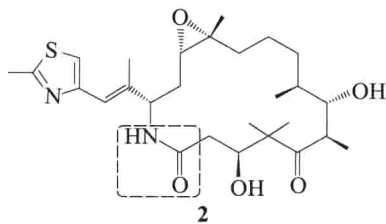
紫杉醇的面世曾为人类攻克癌症带来一线希望。紫杉醇在临床和商业上所取得的巨大成功至今尚未减退。然而紫杉醇受来源所限,其本身的毒副作用及多药耐药性细胞系等诸多因素,仍然有许多不尽如人意之处。由此极大地激发了全世界科学家们寻求有类似作用的、更有效的、能够抗多药耐药性细胞系的抗肿瘤药物的积极性。埃博霉素是一类大环内酯类化合物,由德国国家生物技术中心(GBF)的 Höfle G 等人于 1993 年首次报道。从黏细菌亚目的纤维堆囊菌菌株发酵液中可以分离出埃博霉素,其主要组分为 epothilone A 和 B,它与紫杉醇具有相同的抑制肿瘤细胞生长的作用机制,并且对多重耐药肿瘤细胞和耐紫杉醇的肿瘤细胞均表现强大的抗癌活性。

埃博霉素在许多方面优于紫杉醇。例如,它由微生物产生,具有通过微生物发酵大规模生产的潜力;水溶性好;结构比紫杉醇简单,具有良好的化学修饰潜力;对紫杉醇耐药的肿瘤细胞具有高活性。这些特征使得埃博霉素被认为是紫杉醇的更新换代产品,是极具市场潜力的新型抗癌药物。因此从发现 epothilone 的微管解聚抑制活性以来,其相关研究已引起全球极大的热情和关注。

在对埃博霉素的结构解析完成之后, Danishefsky、Nicolaou 及 Schinzer 等人完成了这个分子的全合成。为了进一步研究分子的作用模式和生物学特性,一些有实力的制药公司合成了一些类似物并进行了深入的研究。至今已有六种埃博霉素类化合物进入了临床试验:百美时施贵宝(Bristol-Myers Squibb)公司的埃博霉素 B 的另一个半合成类似物 BMS-247550、诺华(Novartis)公司的埃博霉素 B(EPO906)及其类似物(ABJ879)、罗氏(Roche)公司的埃博霉素 D(KOS-862)和埃博霉素 D 的类似物 KOS-1584 及先灵(Schering)公司的埃博霉素 B 的类似物 ZK-EPO。大量的临床研究结果显示该类化合物有极大的药用价值。2007 年 10 月 16 日,美国食品药品监督管理局(FDA)批准了埃博霉素 B 的半合成类似物 IXEMPRA(TM)(伊沙匹隆, ixabepilone, BMS-247550)用于乳腺癌的治疗,这引起了全行业的振奋。随着研发工作的深入,埃博霉素终将在人类癌症治疗方面发挥巨大作用。



epothilone A(R=H)
epothilone B(R=Me)
天然产物



ixabepilone (BMS-247550, IXEMPRA®)
半合成