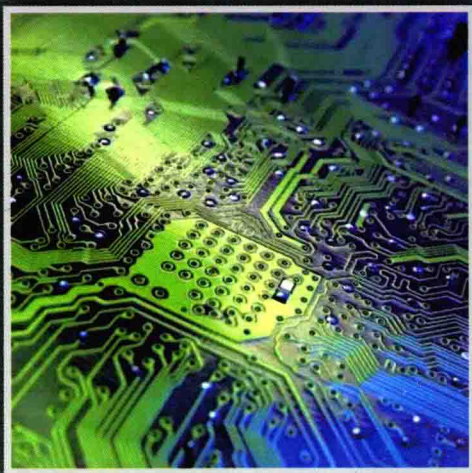


有机合成路线 设计及新技术研究

YOUJI HECHENG LUXIAN
SHEJI JI XINJISHU YANJIU

周敏
耿慧春
著



有机合成路线

设计及新技术研究

周 敏 耿慧春 著



内 容 提 要

有机合成是一个极富有创造性的领域,未来有机合成的发展趋势是设计和合成预期性能优良、意义重大的有机化合物。本书既讨论了有机合成的技巧和有机合成线路设计的艺术性,同时又给出了当今有机合成界倍受关注的一些新型合成反应的应用。本书主要内容包括:碳环合成反应、逆合成法与路线设计、分子拆分法、基团的保护、不对称合成反应、Corey 合成路线设计策略及有机合成新技术、天然产物合成等。本书结构合理、条理清晰,内容详细、全面、新颖,可读性强,是一本实用性与可读性兼具的理论著作。

图书在版编目(CIP)数据

有机合成路线设计及新技术研究 / 周敏, 耿慧春著

. — 北京: 中国纺织出版社, 2019.1

ISBN 978-7-5180-3502-1

I. ①有… II. ①周… ②耿… III. ①有机合成—研究 IV. ①O621.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2017)第 072699 号

责任编辑:范雨昕 责任印制:储志伟

中国纺织出版社出版发行

地址:北京市朝阳区百子湾东里 A407 号楼 邮政编码:100124

销售电话:010-67004422 传真:010-87155801

<http://www.c-textilep.com>

E-mail: faxing@c-textilep.com

中国纺织出版社天猫旗舰店

官方微博 <http://www.weibo.com/2119887771>

北京玺诚印务有限公司印制 各地新华书店经销

2019 年 1 月第 1 版第 1 次印刷

开本:710×1000 1/16 印张:15.25

字数:201 千字 定价:71.00 元

凡购本书,如有缺页、倒页、脱页,由本社图书营销中心调换

前 言

有机合成是以有机反应为工具,通过设计合理的合成路线,由一个结构简单的无机物或有机物构建另一个结构复杂的有机化合物分子的过程。作为一门极具创造性的科学之一,有机合成常被化学家作为改造世界、创造物质世界的重要手段。通过有机合成手段,人类不仅能制造出自然界已有的,同时也制造出了自然界中不存在的具有特殊性能的物质,以适应人类生活和生产需求。

经过多年的发展,目前,有机合成的理论体系已经比较完善,有机合成的方法、技术和手段均取得了辉煌的成就,并在不断的发展中。作为设计合成功能性物质的重要手段,有机合成方法、技术、手段的不断更新和发展,使得有机合成向当前化学家提出了更新的课题与更高的要求。同时,新材料和新药物的需求、资源的合理开发和应用、减少和消除环境影响的可持续发展问题等对有机合成提出了更高的要求。基于上述目的,结合多年来的实践和经验,在吸取近年来相关图书优点的基础上,确定本书为《有机合成路线设计及新技术研究》。

本书着重研究有机合成的路线设计及新技术,既讨论了有机合成的技巧、有机合成设计的艺术性以及有机合成路线设计的一些基本方法,又将大量的实例融入理论阐述中,便于强化合成设计技术。同时,尽可能地介绍了一些有机合成中的新进展,如组合合成、无溶剂合成、基于微反应技术的有机合成、靶标导向的有机合成和多样性导向的有机合成、基于可见光介导的光氧化还原催化的有机合成方法学。此外,在最后一章中,还就天然产物合成展开了讨论,内容包括天然产物的合成途径、典型天然产物全

合成实例(如紫杉醇、青蒿素、梯形烷、除虫菊酸)、复杂天然产物全合成剖析、具有重要生物活性的新天然产物全合成等。

在本书的撰写过程中,力求做到言语简练,文字流畅,思路清晰,重点突出,内容详略得当,注重理论联系实际,注重实用性,极力贯彻系统性、科学性等原则,保证逻辑性和系统性。

本书得到了出版社领导和编辑的鼎力支持与帮助,同时也得到学校领导的支持和鼓励,在此一并表示感谢。尽管经过多次修改,但作者水平有限,书中不妥之处在所难免,恳请广大学者、专家批评指正。

编 者

2018 年 2 月

目 录

第 1 章 绪论	1
1.1 有机合成的定义	1
1.2 有机合成的发展	3
1.3 有机合成中的选择性问题	11
1.4 合成路线设计的重要性及工具	16
第 2 章 碳环合成反应	19
2.1 碳环的形成	19
2.2 碳环的破裂	26
2.3 碳环的扩大和缩小	28
2.4 脂环和芳环的互变	28
2.5 开环反应	30
第 3 章 逆合成法与路线设计	39
3.1 逆合成法概述	39
3.2 逆向合成分析	43
3.3 逆合成路线设计及实例	51
第 4 章 分子拆分法	71
4.1 分子拆分的原则	71
4.2 分子拆分的一般方法	73
4.3 分子拆分的重要反应	74
4.4 合成路线设计的原则及程序	87
第 5 章 基团的保护	89
5.1 概述	89
5.2 羟基的保护	111
第 6 章 不对称合成反应	117
6.1 概述	117

6.2	不对称合成反应途径	124
6.3	不对称合成的主要反应	142
6.4	动力学拆分	151
6.5	手性源	153
第 7 章	Corey 合成路线设计策略及有机合成新技术	160
7.1	Corey 合成路线设计策略	160
7.2	组合合成	177
7.3	无溶剂合成	183
7.4	基于微反应技术的有机合成	187
7.5	靶标导向的有机合成和多样性导向的有机合成	190
7.6	基于可见光介导的光氧化还原催化的有机 合成方法学	196
第 8 章	天然产物的有机合成	199
8.1	天然产物的合成途径	199
8.2	典型天然产物全合成实例	215
8.3	复杂天然产物全合成剖析	225
8.4	具有重要生物活性的新天然产物全合成	228
参考文献		236

第1章 绪 论

有机合成是有机反应机理及其应用的组合,多步有机反应的组合完成某一有机物的合成。有机合成反应不仅可以用来合成天然化合物(确切地确定天然产物的结构),还可以合成自然界中当前可能并不存在但预期会有特殊性能的新化合物。综上所述,我们可以用一个简单的公式来表示有机合成反应:

易得的原料+易得的试剂 $\xrightarrow{\text{人类的智慧与技术}}$ 复杂、奇特的化合物

在了解自然、认识自然的过程中,有机合成化学家还对很多天然产物的化学结构进行了论述,并在实验室内用人工的办法来复制、合成这种自然界的产物并用于证明它的结构。这种证明往往是最直接、最严格的。当然,事实不止于此,合成化学家还可以根据人们的需要来改造这种结构或是创造出全新的结构。这样,经过世代合成工作者的不断努力,成百上千万的新化合物不断出现在实验室中。未来有机合成的发展趋势是设计和合成预期性能优良的有机化合物。目前,有机合成已成为当代有机化学的主要研究方向之一。

1.1 有机合成的定义

有机合成化学作为有机化学的核心部分,它充分利用有机反应这一工具,在经过合理设计的合成路线的指导下,将结构较为复杂的分子变成结构较为简单的、人类当前所需化合物分子。

历经一个多世纪的发展,无数化学家经过不懈探索,并在工业生产实践中总结经验,使得有机合成化学取得了巨大的发展,

对人类社会的物质文明进步、人民生活水平的提高作出了重要贡献。进入 21 世纪,随着社会可持续发展的需要、人们环境意识的提高以及绿色合成的兴起,对有机合成化学提出了更高的新要求,同时也不断赋予它新的内容。

1991 年,特罗斯特(Trost)提出了原子经济(Atom Economy)学说,其定义为“反应物的原子数目最大地进入产物”。原子经济性可以用原子利用率衡量:

$$\text{原子利用率} = \frac{\text{预期产物的相对原子质量}}{\text{反应物的相对原子质量总和}} \times 100\%$$

理想的原子经济性反应,其原子利用率达 100%,不产生副产物或废物,有利于资源利用和环境保护。例如,合成环氧乙烷有两种途径,分别表示如图 1-1 所示:

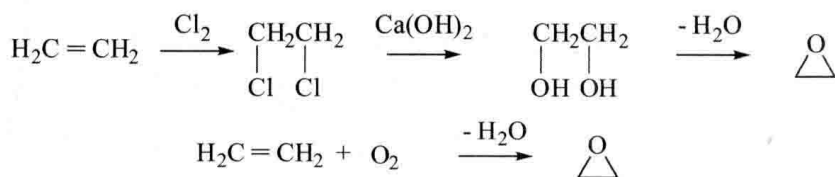


图 1-1 环氧乙烷的合成途径

显然,后者不仅符合原子经济学说,也符合绿色合成要求。现在已有一些有机合成反应符合这种要求,但还需要研究、开发更多的原子经济性反应。

1996 年,美国斯坦福大学温德(Wender)教授为理想的合成下了一个较为完整的定义:“一种理想的(最终是实效的)合成是指用简单的、安全的、环境友好的、资源有效的操作,快速定量地把价廉、易得的起始原料转化为天然或设计的目标分子。”随着有机合成化学的不断发展,有机合成化学的概念也将会得到更进一步的充实。

到目前为止,通过有机合成反应得到的化合物数目已超过了 2200 多万个,其中绝大部分是有机化合物。大量化合物的出现,不仅为大千世界增添了更多的色彩和内容,同时也为人类的发展带来了更多生物、物理和化学特性的信息。因此,我们将有机合成称为“改造物质世界的有机合成”。正如有机合成创始人之一

的伯塞罗(Berthlot)所说的那样“有机化学家在老的自然界旁边又建立起一个新的自然界”。而且这个“新的自然界”在质和量上都远远超过“旧的自然界”。

1.2 有机合成的发展

有机合成化学是人类认识和改造世界,创造美好未来的强有力的工具。我国 2008 年度最高科学技术奖获得者徐光宪院士曾经指出:化学合成技术是人类社会 20 世纪的七大技术之一。如果没有发明合成氨,合成尿素和第一、第二、第三代新农药的化学合成技术,世界粮食产量至少要减半;如果没有发明合成各种抗生素和新药物的药物合成技术,人类平均寿命要缩短 25 年;如果没有发明合成纤维、合成橡胶以及合成塑料的高分子合成技术,人类生活要受到很大影响;如果没有合成大量新分子和新材料的化学工业技术,人们常说的信息技术、生物技术、核科学和核武器技术、航空航天和导弹技术、激光技术以及纳米技术这六大技术根本就无法实现。因此,合成化学是化学的核心,它使化学成为一门“中心的、实用的、创造性的科学”。

1.2.1 有机合成的发展史

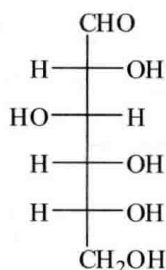
1828 年,德国化学家维勒(F. Wöhler)意外地得到了尿素,首次实现了从无机化合物制备有机化合物这一过程。

1845 年,柯尔贝(H. Kolbe)成功地实现了从单质碳制备乙酸,并第一次使用“合成”这一术语来描述乙酸的制备过程。

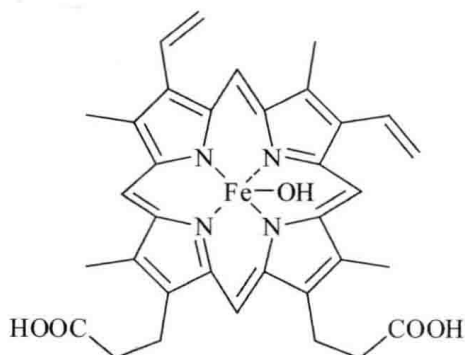
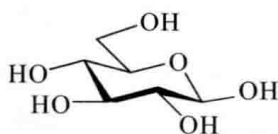
1854 年,贝特洛(Berthelot)报道了油脂的合成,与此同时,一些其他的有机化合物也相继由无机化合物制备得到。直到此时,“生命力学说”才被真正推翻。

经历了 180 多年,有机合成化学已经取得了飞速的发展,取

得了许多伟大的成就。例如, E. Fischer 所完成的(+)—葡萄糖的合成是 19 世纪末最重要的一项全合成研究。这不仅是因为所合成的目标分子中官能团的复杂性, 而且还因为在该项合成中成功地实现了目标分子中 4 个手性中心的立体化学控制。此外, 在合成(+)—葡萄糖的过程中, E. Fischer 还提出了有机化学中描述立体构型的重要方法, 即费歇尔投影式。



D-(+)-葡萄糖

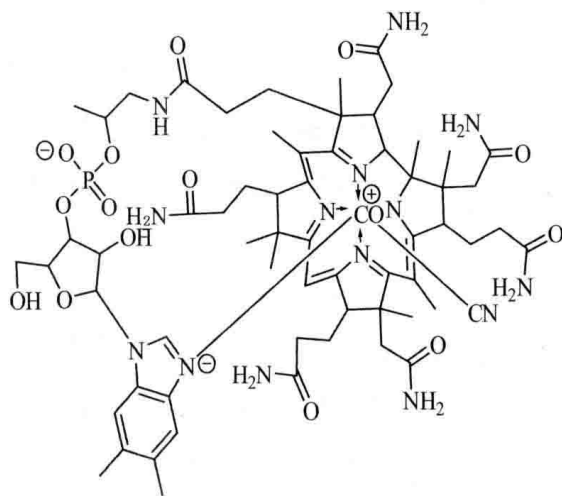


高铁血红素

进入 20 世纪以后, 有机合成化学得到了进一步的发展, 1903 年 Willstätter 通过 16 步反应成功合成了天然产物颠茄酮。1917 年 R. Robinson 利用一分子的琥珀醛、一分子的甲胺和一分子的 3-酮基戊二酸在生理条件下的一步反应就成功合成了颠茄酮。Robinson 以该反应为起点提出了天然物生源假说理论, 是现代生物合成理论的最早起源。尽管颠茄酮的生物合成并不是 Robinson 所想象的那样, 但他的工作却推动了生源理论的大发展, 生物合成已经成为当前极其活跃的研究领域。

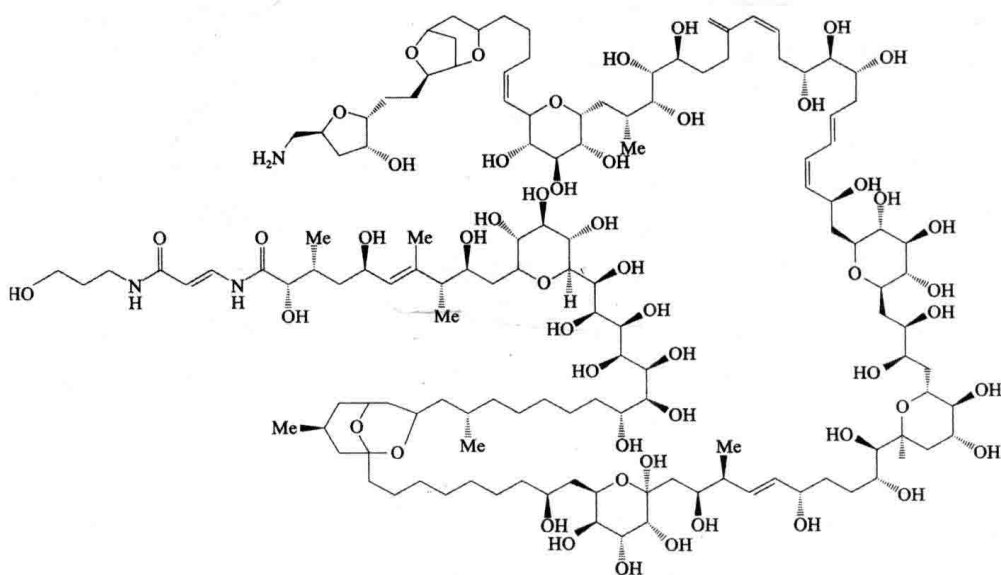
一百多年以来, 先后有十几项有机合成方面的工作获得诺贝尔化学奖。其中, 1912 年格林尼亚 (V. Grignard) 因发明格氏试剂, 开创了有机金属在各种官能团反应中的新领域而获得诺贝尔化学奖; 1930 年 E. Fischer 因合成高铁血红素及在血红素和叶绿素的结构研究方面的突出成就而获得诺贝尔化学奖; 1950 年狄尔斯 (O. Diels) 和阿尔德 (K. Alder) 因发现双烯合成反应而获得诺贝尔化学奖; 齐格勒和纳塔发现有机金属催化烯烃定向聚合, 实现乙烯的常压聚合而荣获 1963 年诺贝尔化学奖。

1965年,他组织了14个国家的110位化学家,协同攻关,探索维生素B₁₂的人工合成问题。针对维生素B₁₂复杂的结构特点,伍德沃德设计了一个拼接式的合成方案,即先合成维生素B₁₂的各个局部结构,然后再把它们拼接起来。这种方法后来成了合成所有有机大分子时普遍采用的方法。此外,在合成维生素B₁₂过程中,伍德沃德和他的学生兼助手霍夫曼一起,提出了分子轨道对称性守恒原理,这一理论用对称性简单直观地解释了许多有机化学过程中的立体化学控制的问题,如电环化反应过程、环加成反应过程、 σ 键迁移过程等。



维生素₁₂的结构

20世纪另一位有机合成大师美国哈佛大学的 Kishi 教授完成了迄今为止相对分子质量最大、手性中心最多的天然产物(岩沙海葵毒素)的全合成。岩沙海葵毒素也称沙海葵毒素或群体海葵毒素,它是从海葵 Zoantharia 类的 Palythoa(属腔肠动物)中分离出来的一种毒素,是目前已知毒性最强烈的海洋生物毒素之一(小鼠经口 LD₅₀=0.15 μ g/kg),它的毒性不仅比神经性毒剂沙林高出几个数量级,而且比剧毒性的河豚毒素或石房蛤毒素也大数十倍。因此,岩沙海葵毒素的全合成是有机合成历史上最伟大的里程碑之一,它标志着人类已经具备了合成任何复杂分子的能力。



岩沙海葵毒素的化学结构

天然产物的全合成是在有机合成中最活跃,最有推动力的研究方向之一,也是推动有机合成发展的重要原因。研究这些天然产物的全合成可以极大地推动新反应、新试剂和新理论的发现和发展,为深入探讨天然产物的结构与活性关系提供有利条件,从而为药物研发提供新思路,也可以推动其在医药健康和生命科学等领域的广阔应用前景。此外,天然产物分子中往往具有很多手性中心,因此在开展天然产物合成的过程中,如何实现手性中心的立体化学控制成为有机合成化学家必须要面对的一个挑战,因此天然产物的全合成研究推动了不对称合成方法学研究的蓬勃发展。

1.2.2 有机合成的发展趋势

有机合成化学是在分离和鉴定天然产物的过程中逐步发展起来的。在合成各种复杂结构天然产物的过程中,有机合成的基本理论与方法得到了蓬勃发展。目前,有机合成化学已经建立了基本完善的理论体系,借助已有理论体系的指导,人类已经具备了合成任何复杂天然产物的能力。随着化学的聚焦点从结构向功能的转移,如何更为有效地合成出具有所期待的物理、化学或

生物学性质的分子是摆在有机合成化学家面前一个十分严峻的挑战,也是一项十分艰巨的任务。换句话说,由结构导向的有机合成向由功能导向的有机合成转变无疑是 21 世纪有机合成化学最重要的发展方向之一。

尽管有机合成经历了一百多年的发展已经取得了辉煌的成就,但是有机合成仍然面临众多的挑战,而如何实现有机合成的高效性、高选择性及绿色化是现代有机合成化学所面临的最大挑战。当然,这些挑战也是机合成未来的发展趋势。

(1) 高效性。一个理想的合成应该是利用一个并不需要任何中间环节的连续反应过程来直接合成目标分子,在形成复杂分子骨架的同时,可以正确引入官能团,尽量减少反应步骤及不必要的原子是提高合成总体效率的基础。例如,酰胺键的合成通常采用下列三种合成方法,如图 1-2 所示。

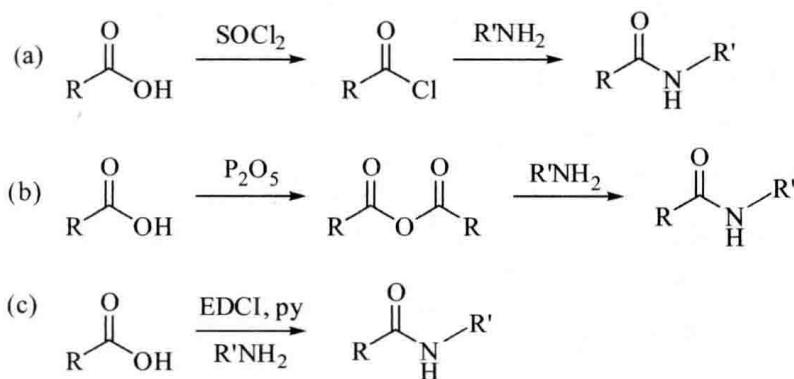


图 1-2 酰胺键的合成

上述酰胺键的三种传统合成方法的合成效率低。其中,前两条路线需要两步反应才能得到目标分子,具体路线:羧酸先转化成活性更高的酰氯或者酸酐,再与胺反应合成酰胺键。

在第三条路线中,酰胺键的合成可以通过羧酸与胺在大于等当量缩合剂的作用下完成。这三条合成路线都涉及很多不必要的原子,原子经济性低,因此整体合成效率低。但是,如果采用下述方法,如图 1-3 所示,钌催化的由伯醇和胺直接合成酰胺键的反应或者钌催化的以伯醇和腈为原料合成酰胺键的反应来进行

的话,其效率可以得到明显的提高。

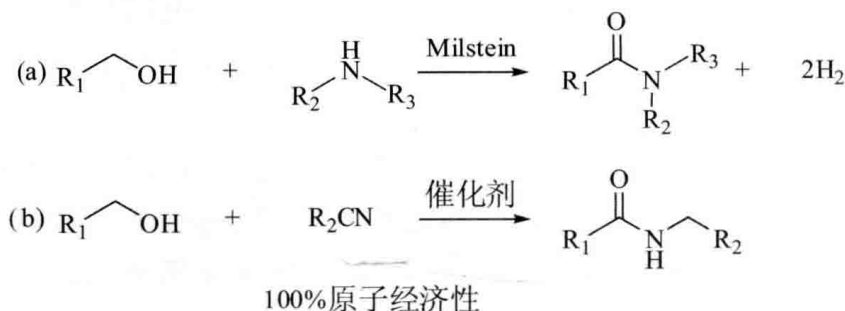
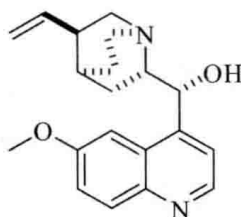


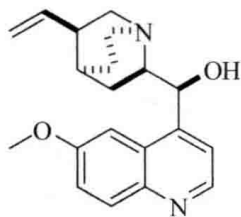
图 1-3 合成酰胺键的催化方法

(2)高选择性。一个理想有机合成路线的设计实质上包含两个部分:对目标分子的合理切割及化学反应的有序组装。由于天然产物的分子结构中往往含有多个官能团及手性中心,如何使反应发生在特定的官能团上(即化学选择性),如何在特定位置选择性地引入特定官能团(即区域选择性)及如何控制反应的立体化学尤其是同时控制多个手性中心的立体化学(即立体选择性),这些都是极富挑战性的研究课题,要解决这些挑战无疑要依赖于高选择性有机化学反应方法学的发展。因而从这个角度来讲,反应方法学研究是有机合成化学的一个重要内容。为此,发展和应用高选择性的有机反应一直是有机合成化学研究的热点及前沿领域。

氨基醇类化合物是具有广泛生物活性的化合物。例如,奎宁(Quinine)是一种可可碱和 4-甲氧基喹啉类抗疟疾药物,是快速血液裂殖体杀灭剂。然而,其异



奎宁



奎尼丁

构体奎尼丁(Quinidine)是一种膜抑制性抗心律失常药,能直接作用于心肌细胞膜,可显著延长心肌不应期,降低自律性、传导性及心肌收缩力。

下面以氨基醇类化合物的合成为例来说明有机合成中的选择性控制。最近,Buchward 等在 *Nature* 上发表了一篇关于“一锅法”生成氨基醇的合成策略,该策略同时实现了化学选择性、区域选择

性和立体选择性的巧妙控制。以烯酮为原料(图 1-4),首先在铜催化剂和手性配体的作用下以高区域选择性和高对映选择性的方式生成相应的中间体烯醇。然后,烯醇进一步发生氢胺化反应生成光学纯度高的含有三个手性中心的氨基醇类化合物。令人振奋的是,该类化合物的八组立体异构体都可以利用这种策略得以合成。

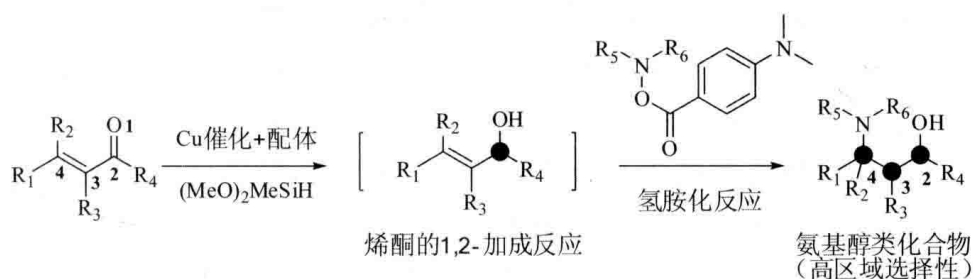


图 1-4 “一锅法”高选择性合成氨基醇类化合物

例如,以(*E*)-1-1 或者(*Z*)-1-1 为原料,化合物 1-2 的八组立体异构体可以利用该策略得以有效合成(图 1-5)。

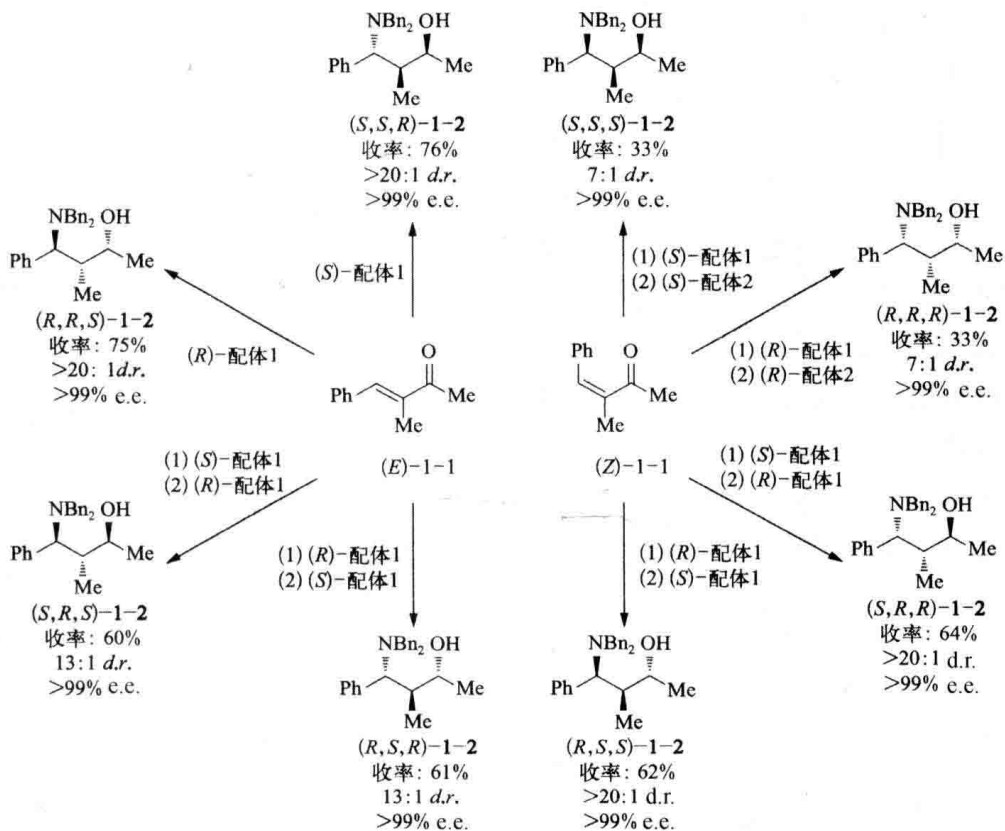


图 1-5 以烯酮为原料合成氨基醇的八组立体异构体

(3)绿色化学。“绿色化学”是 20 世纪 90 年代初人们提出的新概念,即如何改进化学化工的工艺技术,从源头上降低,甚至消除废弃物的生成,从而达到减少环境污染的目的。对于有机合成来讲,要实现绿色化,就是要实现高选择性、高效的化学反应,实现“零排放”。

由于有机化合物一般不溶于水,所以人们长期以来都认为有机反应在有机溶剂中进行时应该更为高效。随着科学的发展,这一传统观点正在接受挑战,人们发现一些有机化学反应在非有机溶剂中进行时反而更为高效。例如,水相中的有机反应正成为一个新的热点。在水相中进行有机化学反应不仅可以使反应过程更为清洁,而且还可以为化学生物学研究提供强有力的工具。由于生命体是在含水介质中构建化学键的,因此设计可以用于修饰生物大分子的选择性化学反应对于化学生物学研究是非常有意义的,因为它可以帮助我们了解细胞内的过程及设计蛋白质工程的新策略。当然,这种选择性的化学反应必须是能够在室温以及水相生理条件下发生的。一个最成功的反应就是由 Sharpless 等发展的叠氮与炔烃在碘化亚铜催化下的[3+2]环加成反应(图 1-6)。通常情况下,叠氮化合物与炔烃的加成反应需要在高温下进行。但是,在碘化亚铜催化下,该反应可以非常顺利地发生在生理温度下和水相中发生,因此可以很方便地用于各种生物分子,如病毒颗粒、蛋白质、核酸等的选择性修饰。例如,豇豆花叶病毒(Cowpea Mosaic Virus,CPMV)由 60 个相同的结构单元组成,而每个结构单元又是由两个蛋白亚基围绕一个单链 RNA 组成的。豇豆花叶病毒用叠氮化合物进行修饰后,可以很顺利地与一种含炔基的染料分子进行偶联,这样,病毒颗粒就可以通过偶联上的染料基团进行标记(图 1-6)。