

郭生金 著

有机合成

新方法及其应用

中国石化出版社

[HTTP://WWW.SINOPEC-PRESS.COM](http://www.sinopec-press.com)

内 容 提 要

本书是根据当前有机合成的发展趋势,特别是几个感兴趣的热点问题,结合作者多年科研工作的积累和科研实践的基础上完成。书中介绍了近二三十年发展起来的一些新的有机合成方法,着重讨论这些新方法在有机合成中的应用。内容包括:离子液体在有机合成中的应用,相转移催化在有机合成中的应用,生物催化在有机合成中的应用,模拟酶在有机合成中的应用,一锅合成方法在有机合成中的应用,基团保护技术在有机合成中的应用,铜盐促进的芳基硼酸的 *N*-, *O*-, *S*-芳基化反应,咪唑(鎓)环番的合成进展。

本书可供高等院校、科研机构及企事业单位相关领域从事有机合成研究、教学人员参阅,也可作为高校师生的教学参考书。

图书在版编目(CIP)数据

有机合成新方法及其应用/郭生金著.
—北京:中国石化出版社,2007
ISBN 978-7-80229-346-5

I. 有… II. 郭… III. 有机合成 IV. O621.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 073587 号

中国石化出版社出版发行

地址:北京市东城区安定门外大街 58 号

邮编:100011 电话:(010)84271850

读者服务部电话:(010)84289974

<http://www.sinopec-press.com>

E-mail: press@sinopec.com.cn

中国石化出版社图文中心排版

北京宏伟双华印刷有限公司印刷

全国各地新华书店经销

*

787×1092 毫米 16 开本 13 印张 317 千字
2007 年 6 月第 1 版 2007 年 6 月第 1 次印刷
定价:32.00 元

前 言

有机合成是获得有机物的重要手段，从魏勒时代至今约 180 年的发展历程中，在各个方面都取得了辉煌的成就而令化学家为之骄傲；有机合成方法、技术、手段不断得到了更新与发展。正因如此，有机合成向科学工作者提出了更新的课题与更高的要求。现代化学生产技术的进步，对人类的生存环境产生了巨大影响，发展新的绿色有机合成方法，对广大化学工作者充满了机遇和挑战。面对新的问题，这些年来出现了许多新的方法，并广泛应用于有机合成，如离子液体、相转移催化、生物催化、模拟酶等在有机合成中的应用。在我国，尽管在有机合成领域取得了长足的发展，但开展对离子液体、相转移催化、生物催化、模拟酶这些新方法的研究，有些才刚刚开始。为此，作者根据多年来科研工作的积累和科研实践，结合当前国内外最新资料斗胆撰写《有机合成新方法及其应用》一书，也算为我国有机合成工业添砖加瓦。

本书共 9 章，第 1 章概述了有机合成的发展和有机合成的策略；第 2 章至第 8 章分别介绍了近些年出现的一些新的有机合成方法及其应用，包括离子液体、相转移催化、生物酶催化、模拟酶、一锅方法、有机合成中基团的保护方法和简单铜盐催化的 *N*-芳基化、*O*-芳基化和 *S*-芳基化反应等；第 9 章介绍了新型咪唑(鎓)环番的合成进展。

本书在撰写过程中，我的老师四川大学谢如刚教授给予了鼓励和支持，并对初稿进行了审阅，提出了许多宝贵的意见；山西大学董川教授审读了全书，在此表示感谢。

由于作者水平有限，书中难免有错误与不足之处，恳请读者批评指正。

目 录

第 1 章 概 述

1.1 有机合成发展史	(1)
1.2 有机合成设计与逆合成分析	(3)
1.2.1 有机合成设计概述	(3)
1.2.2 逆向合成分析	(5)
1.2.3 切断的选择方法	(5)
1.2.4 几个复杂分子的逆合成分析	(6)
1.3 有机合成中的选择性問題	(8)
1.3.1 反应的选择性	(8)
1.3.2 选择性控制	(8)
1.3.3 立体选择性控制	(9)
参考文献	(9)

第 2 章 离子液体在有机合成中的应用

2.1 离子液体概述	(11)
2.1.1 定义和特点	(11)
2.1.2 离子液体的发展史	(11)
2.1.3 离子液体的组成与分类	(12)
2.2 离子液体的合成和性能	(13)
2.2.1 离子液体的合成	(13)
2.2.2 离子液体的结构和性能	(13)
2.3 离子液体在有机合成中的应用	(15)
2.3.1 Friedel - Crafts 反应	(15)
2.3.2 Diels - Alder 反应	(17)
2.3.3 缩合反应	(18)
2.3.4 氢化反应	(19)
2.3.5 氧化反应	(20)
2.4 离子液体在不对称合成中的应用	(20)
2.4.1 在离子液体中的不对称合成	(20)
2.4.2 在离子液体中的不对称催化	(22)
2.4.3 手性离子液体的合成及应用进展	(25)
2.5 离子液体在酶催化中的应用	(28)
2.5.1 离子液体在酶催化中反应的特点	(29)
2.5.2 离子液体中酶催化反应	(29)

参考文献	(32)
------	--------

第 3 章 相转移催化在有机合成中的应用

3.1 相转移催化作用	(36)
3.1.1 相转移催化的产生与发展	(36)
3.1.2 相转移催化(作用)的原理	(37)
3.2 相转移催化剂	(37)
3.2.1 相转移催化剂的种类	(38)
3.2.2 手性相转移催化剂	(40)
3.3 相转移催化在有机合成中的应用	(44)
3.3.1 脂肪族的亲核取代反应	(44)
3.3.2 烷基化反应	(44)
3.3.3 Michael 加成反应	(48)
3.3.4 氧化反应	(49)
3.3.5 Darzens 缩合反应	(51)
3.3.6 还原反应	(51)
3.3.7 其他反应	(52)
3.4 反向相转移催化及其应用	(53)
3.4.1 反向相转移催化新概念	(53)
3.4.2 环糊精反向相转移催化	(54)
3.4.3 杯芳烃反向相转移催化	(54)
参考文献	(55)

第 4 章 生物催化在有机合成中的应用

4.1 生物催化发展及其特点	(58)
4.1.1 生物催化发展简介	(58)
4.1.2 生物催化的特点	(59)
4.2 生物催化剂	(59)
4.2.1 酶的分类及命名	(59)
4.2.2 酶催化的反应机制	(60)
4.2.3 酶催化反应的动力学	(61)
4.2.4 价廉多样的生物催化剂——微生物	(62)
4.3 生物催化在有机合成中的应用	(63)
4.3.1 生物催化的还原反应	(63)
4.3.2 生物催化的氧化反应	(68)
4.3.3 生物催化的水解反应	(72)
4.3.4 生物催化的裂合反应	(74)
参考文献	(77)

第 5 章 模拟酶在有机合成中的应用

5.1 模拟酶的概念	(79)
------------	--------

5.1.1 模拟酶的概念	(79)
5.1.2 模拟酶的理论基础	(80)
5.2 模拟酶的分类	(80)
5.3 环糊精酶模型及其应用	(80)
5.3.1 还原反应	(81)
5.3.2 环氧化反应	(83)
5.3.3 缩合反应	(84)
5.3.4 转氨反应	(86)
5.3.5 水解作用	(87)
5.3.6 其他反应	(88)
5.4 杯芳烃酶模型及其应用	(89)
5.5 胶束酶模型及其应用	(91)
5.5.1 模拟水解酶的胶束酶模型	(91)
5.5.2 辅酶的胶束酶模型	(92)
5.5.3 金属胶束酶模型	(93)
参考文献	(94)

第 6 章 一锅合成方法在有机合成中的应用

6.1 烯烃、炔烃的一锅合成	(97)
6.2 醛、酮的一锅合成	(98)
6.3 羧酸及其衍生物的一锅合成	(100)
6.4 磷(膦)酸酯的一锅合成	(102)
6.5 腈、胺的一锅合成	(103)
6.6 氨基酸、多肽、核苷酸的一锅合成	(105)
6.6.1 氨基酸的一锅合成	(105)
6.6.2 肽的一锅合成	(105)
6.6.3 核苷酸的一锅合成	(106)
6.7 复杂分子的一锅合成	(107)
6.7.1 环番的一锅合成	(107)
6.7.2 修饰卟啉的一锅合成	(107)
6.7.3 其他大分子的一锅合成	(108)
6.8 五员杂环化合物的一锅合成	(109)
6.8.1 噻唑及其衍生物的一锅合成	(109)
6.8.2 咪唑及其衍生物的一锅合成	(109)
6.8.3 咪唑及其衍生物的一锅合成	(111)
6.8.4 吡啶及其衍生物的一锅合成	(112)
6.9 六员杂环化合物的一锅合成	(112)
6.9.1 吡喃及其衍生物的一锅合成	(112)
6.9.2 嘧啶及其衍生物的一锅合成	(114)
6.9.3 喹啉及其衍生物的一锅合成	(115)

6.9.4 噻及其衍生物的一锅合成	(115)
6.10 稠杂环化合物的一锅合成	(116)
6.11 其他杂环化合物的一锅合成	(119)
6.11.1 氮丙啶及其衍生物的一锅合成	(119)
6.11.2 七、八元杂环化合物的一锅合成	(119)
6.11.3 磷、硼杂环化合物的一锅合成	(120)
参考文献	(120)

第7章 基团保护技术在有机合成中的应用

7.1 保护基的除去	(125)
7.1.1 碱性条件下除去保护基	(125)
7.1.2 酸性条件下除去保护基	(126)
7.1.3 重金属离子催化除去保护基	(127)
7.1.4 还原方法除去保护基	(127)
7.1.5 氧化方法除去保护基	(128)
7.1.6 氟离子裂解 Si—O、Si—C 键除去保护基	(128)
7.1.7 光解方法除去保护基	(129)
7.1.8 酶催化除去保护基	(130)
7.1.9 其他方法除去保护基	(130)
7.2 羟基的保护	(131)
7.2.1 保护为烷基醚	(131)
7.2.2 保护为硅醚	(134)
7.2.3 保护为酯	(135)
7.3 二醇的保护	(136)
7.3.1 保护为环状缩醛和缩酮	(136)
7.3.2 保护为环状原酸酯	(136)
7.3.3 保护为硅衍生物	(137)
7.3.4 保护为其他	(137)
7.4 羰基的保护	(137)
7.4.1 保护为 <i>O,O</i> -缩醛(酮)	(137)
7.4.2 保护为 <i>S,S</i> -缩醛(酮)	(138)
7.4.3 保护为 <i>O,S</i> -缩醛(酮)	(140)
7.5 羧基的保护	(140)
7.5.1 保护为酯	(140)
7.5.2 保护为硅酯	(142)
7.5.3 保护为原酸酯	(142)
7.5.4 用酰胺和酰肼来保护羧基	(143)
7.5.5 通过生成噁唑啉衍生物来保护羧基	(143)
7.6 氨基的保护	(143)
7.6.1 保护为氨基甲酸酯	(143)

7.6.2 保护为脲类衍生物	(144)
7.6.3 保护为酰胺	(145)
7.6.4 保护为磺酰胺	(145)
7.6.5 保护为 <i>N</i> -烷基衍生物	(146)
参考文献	(146)

第 8 章 铜盐促进的芳基硼酸的 *N*-, *O*-, *S*-芳基化反应

8.1 芳基硼酸作为芳基授体被首次发现	(149)
8.2 芳基硼酸参与的 <i>O</i> -芳基化反应	(150)
8.2.1 铜盐催化的 <i>O</i> -芳基化反应	(150)
8.2.2 铜盐催化的 <i>O</i> -芳基化反应	(152)
8.2.3 <i>O</i> -芳基化在有机合成反应中的应用	(152)
8.2.4 <i>N</i> -羟基亚酰胺作为亲核反应受体	(156)
8.2.5 对称二芳基醚的一锅法制备	(156)
8.2.6 芳基硼酸酯作为芳基授体	(157)
8.3 芳基硼酸参与的 <i>N</i> -芳基化反应	(158)
8.3.1 铜盐促进的 <i>N</i> -芳基化反应	(158)
8.3.2 铜盐催化的 <i>N</i> -芳基化反应	(163)
8.3.3 <i>N</i> -芳基化反应的应用	(167)
8.4 芳基硼酸参与的 <i>S</i> -芳基化反应	(172)
8.4.1 铜盐促进的 <i>S</i> -芳基化反应及底物范围	(172)
8.4.2 Cu(I)催化方法的发现	(173)
8.5 机理研究	(173)
8.6 质子溶剂中简单铜盐催化的 <i>N</i> -芳基化反应	(176)
8.6.1 简单铜盐催化的苯基二硼酸与咪唑偶联反应探索	(176)
8.6.2 苯基硼酸与咪唑在水溶液中的反应	(181)
8.6.3 反应机理初探	(181)
8.6.4 简单铜盐催化的胺、酰胺、酰亚胺以及磺酰胺与芳基硼酸的偶联反应	(182)
参考文献	(186)

第 9 章 咪唑(鎓)环番的合成进展

9.1 咪唑(鎓)环番的设计与合成	(189)
9.2 手性咪唑(鎓)环番的设计与合成	(192)
参考文献	(196)

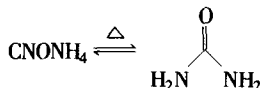
第 1 章 概 述

1.1 有机合成发展史

人类使用有机物已有很长的历史,但对纯有机物的认识却比较晚,而有机合成的真正开始,是在 19 世纪的中叶。

19 世纪初期,无机化学发展迅速。人们对有机化合物的认识只停留在那些从具有生命活力的机体中得到的有机物上。制约有机合成发展的一个主要原因是在当时存在着“唯生命”论。由于这种思想的统治,人们放弃了用人工的方法合成有机化合物,致使有机化学停滞不前。

1828 年德国科学家魏勒(Wohler)在蒸发氰酸铵水溶液时得到了尿素:

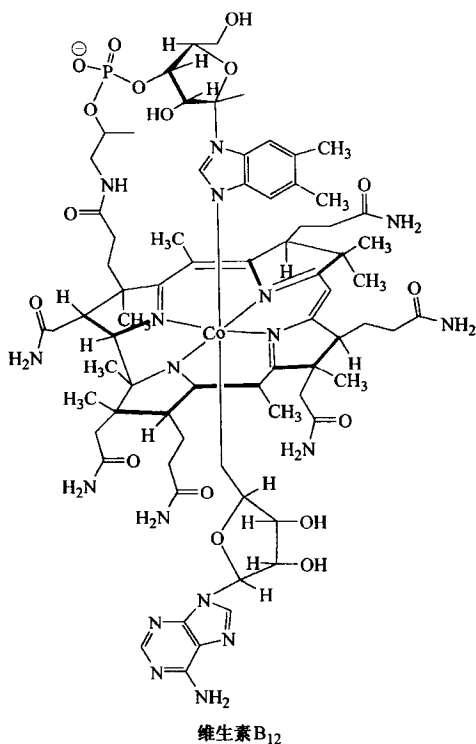


尿素的人工合成,提供了第一个从无机化合物人工合成有机化合物的例证,动摇了“唯生命力”论,开了有机合成的先河。之后,又陆续合成了不少有机物。1845 年柯尔伯(Kolbe)合成了乙酸;1854 年贝赛罗(Berthelot)合成了油脂,等等。从此人们确信人工合成有机化合物是可能的,为有机合成奠定了基础。

19 世纪中期,尽管发展起来的经典有机结构理论对有机合成有一定的指导作用,但在很大程度上带有盲目性,其原因在于经典有机结构理论的浅显和非定量化。随着有机化学的发展,尤其是物理有机化学的进步,有机合成又向新的高度迈进,并且表现出蓬勃发展的势头。

20 世纪,有机合成的发展进入了快车道,出现了三个方面的特点:①有机合成的第一个特点是有机合成原料来源的多样化。乙炔化学的发展,使有机合成原料的主要来源从煤转移到石油及天然气。②有机合成的第二个特点是有机合成的范围不断扩大,表现为两个方面。一方面就是不断合成新种类的有机化合物,使有机化合物的种类和数目快速增长。例如松德海穆(Sondheimer)在 60 年代用一种简单的方法,首次合成了轮烯类化合物,开辟了合成大环体系的新领域。另一方面,有机合成从小的、简单的、低级有机分子向大的、复杂的、高级的有机分子发展,特别是合成了许多生物大分子、功能大分子等新奇的有机化合物。新成果的不断涌现,推动了现代有机合成的发展,形成了现代有机化学的前沿。③第三个特点是有机合成方法、技巧、技术和途径得到了较大的发展。一个有机合成由多种因素制约,我们不可能制定出一个公式化的途径,但是人们从千百次的实验中,总结积累形成了许多新的有机合成方法和技巧。

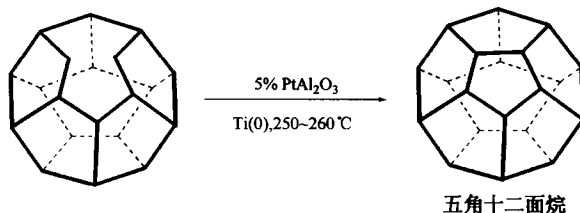
有机合成方法进步的结果,就是原有的方法不断得到改进和提高,新的方法不断涌现。



这是有机合成史上的又一杰出成就。

例如我国化学家黄鸣龙就是在乌尔夫-凯惜纳 (Wolff-Kishner) 还原的基础上, 于 1946 年将其改进提高, 发展成为乌尔夫-凯惜纳-黄鸣龙法。这种方法与原来的方法相比具有范围广、成本低、副产物少、条件温和、选择性强等优点。

20 世纪的中后期, 有机合成更是取得了辉煌的成就。有机合成是一个富有创造性的领域。它不仅要合成自然界不多见的、稀少的、有用的化合物, 也要合成自然界不存在的、新的有意义的化合物。维生素 B₁₂ 是组成和结构都比较复杂的天然化合物, 1972 年宣告完成了它的全合成。这一杰出成果是在有机合成大师 Woodward 及 Eschenmoser 领导下, 汇集了世界 19 个国家的 100 多位化学家, 经过 11 年共同努力和协作完成的。五角十二烷 (pentagonal dodecahedrane) 是一个结构上很有意思的化合物。它是一个正十二面烷, 每面呈正五边型。1982 年由 Paquette 领导的小组通过 20 多步反应成功合成,



在有机合成中, 各种各样的合成反应以及组合这些合成反应来完成目标化合物的合成设计和策略是现代有机合成的基点。Corey 的逆向合成 (Retrosynthesis), 推动了 20 世纪 70 年代以来整个有机合成领域的蓬勃发展, 使有机合成成为艺术与科学的完美结合。

从有机合成的方法与技术上来说, 20 世纪新的合成方法与技术不断涌现。有机合成中的相转移催化这门新技术, 是从 60 年代开始的, 最初仅应用于烷基化等几类典型的有机合成反应。由于这一技术的特点, 使其迅速发展并渗透到许多化学反应领域。1969 年 Pederson 发现并合成冠醚, 为这一技术的应用增添了新的光彩。目前这一技术仍被有机合成工作者广为使用且不断地更新与发展。

一锅合成方法是最近的二三十年中迅速发展的一门新的有机合成方法。这种方法由于具有独特性, 已广泛应用于各类有机化合物的合成中。

在复杂分子的合成中我们不仅仅局限于它们的结构上, 而且还考虑目标分子的功能与活性。作为一个时期的特征, 有机合成中的选择性受到了空前的重视。高选择性的合成反应、对映选择性反应取得了以前无法预料的成就。在对映选择性合成中, 催化诱导不对称合成的成果更使人目不暇接。

当前,人类正面临着严重的环境污染危机,一个重要的原因在于有害化学物质的排放。绿色浪潮汹涌澎湃,绿色化学迅猛发展,随之产生的绿色有机合成将成为时代的又一特征。在绿色有机合成中,离子液体是一个重要角色。仿酶催化成为绿色有机合成新亮点。

有机合成在许多方面都已取得了十分辉煌的成就而值得化学家骄傲。但人类社会生产活动的发展也向合成化学家提出了更新的要求,充满了机遇和挑战。综观从 1828 年德国科学家魏勒(Wohler)人工合成了尿素至今的近 180 年有机合成发展的历史,有机合成为人类社会创造了无数的奇迹。有机合成作为创造物质的有力手段,它的发展没有止境。它必将继续服务于人类的文明进步,致力于创造人类生活更加美好的未来。

1.2 有机合成设计与逆合成分析

有机合成是一件非常有趣、非常艰巨的工作,它需要有正确的合成路线和娴熟的实验技巧。在合成有机化合物时,所利用的反应都是一些基础反应,只要设计合理,巧妙构建分子骨架,正确引入官能团,恰当解决分子的立体化学,有机合成就迎刃而解了。

1.2.1 有机合成设计概述

有机合成是一门实验科学,虽然它需要合成工作者有娴熟的实验技能,但是在开展一个合成之前,特别是对复杂有机分子的合成,如果有一个合理的、周密的计划,就可能事半功倍。这种在实验之前进行的合理的、周密的计划,就是有机合成设计。

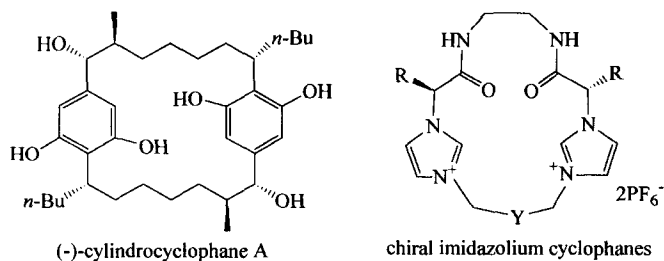
在进行一个有机合成设计时,应当从两个方面入手:①对被合成的目标分子的结构特征、已知的理化性质进行收集和考察;②进行逆合成分析并从合成方向上进行检查,即对逆合成分析中得到的合成树进行剪裁、取舍。

1. 目标分子的结构特征

(1) 对称性

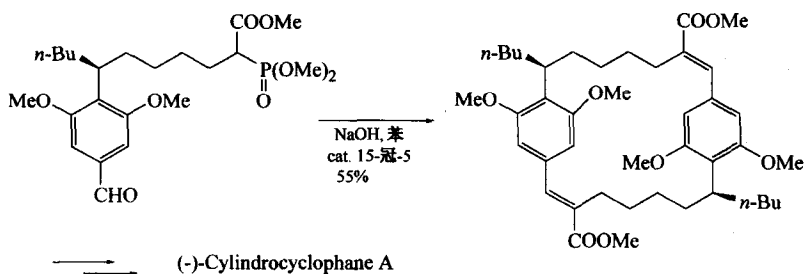
对称性是科学中的一个重要概念,在有机合成设计中也非常有用。利用对称性概念设计合成,可以大大简化合成工作。以分子的对称性为依据而设计的高效、简洁的合成路线,正广泛受到人们的关注。利用对称性概念进行设计合成时,可以是分子对称性两部分的会聚合成;也可以是从对称性的中心开始的双向合成(two-directional synthesis)。下面是利用对称性进行合成设计的一些例子。

① 轴对称分子的合成设计。自然界或人工合成有许多分子存在对称轴,如 cylindrocyclophane, 手性咪唑鎓环番(chiral imidazolium cyclophanes)等,由于他们有 C_2 对称轴,可以利用他们的对称性进行合成设计。

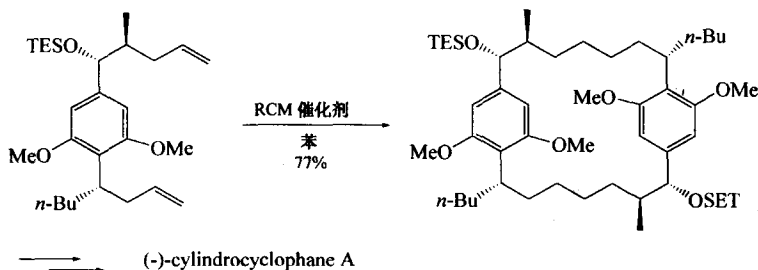


cylindrocyclophane 可以采用相同的两半部分二聚来合成。但半部分在何处分拆和合成,可采用不同的方法。

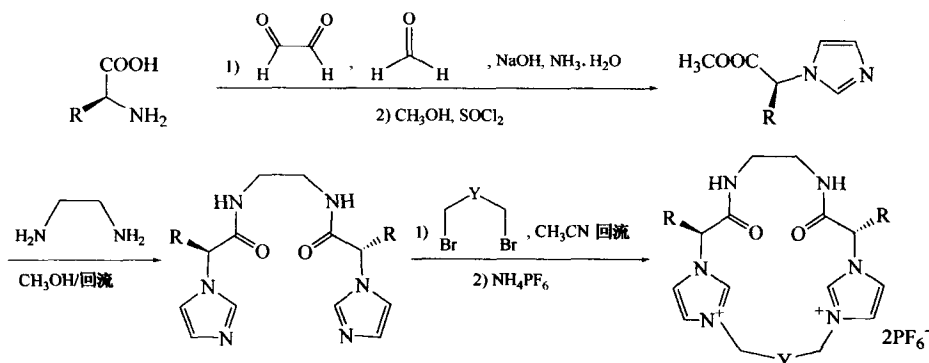
方法一^[1]是 Wittig - Horner 的二聚法:



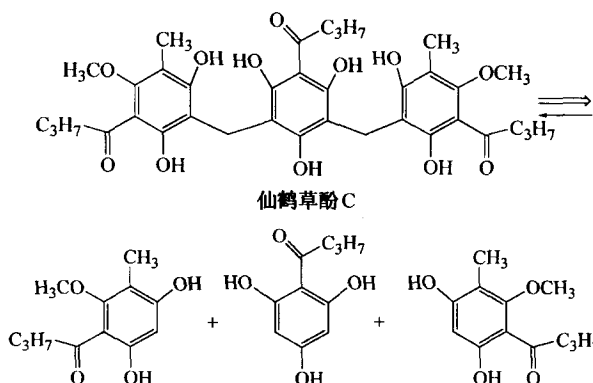
方法二^[2]则可采用 Metathesis 法二聚:



Chirallimidazolium Cyclophanes 合成路线的设计是由如下的方法^[3]:

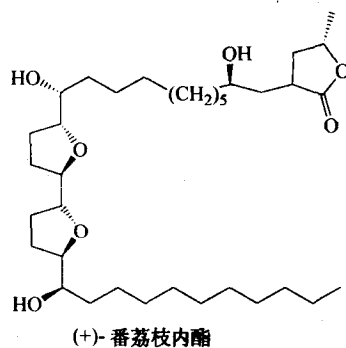


② 面对称分子的合成设计。有些化合物的结构特征是具有平面对称的。如仙鹤草酚, 它是一个间苯三酚衍生物的三聚体。它的合成可设计成 2 分子的 5 取代间苯三酚和 1 分子的 4 取代间苯三酚与甲醛缩合而成^[4]:



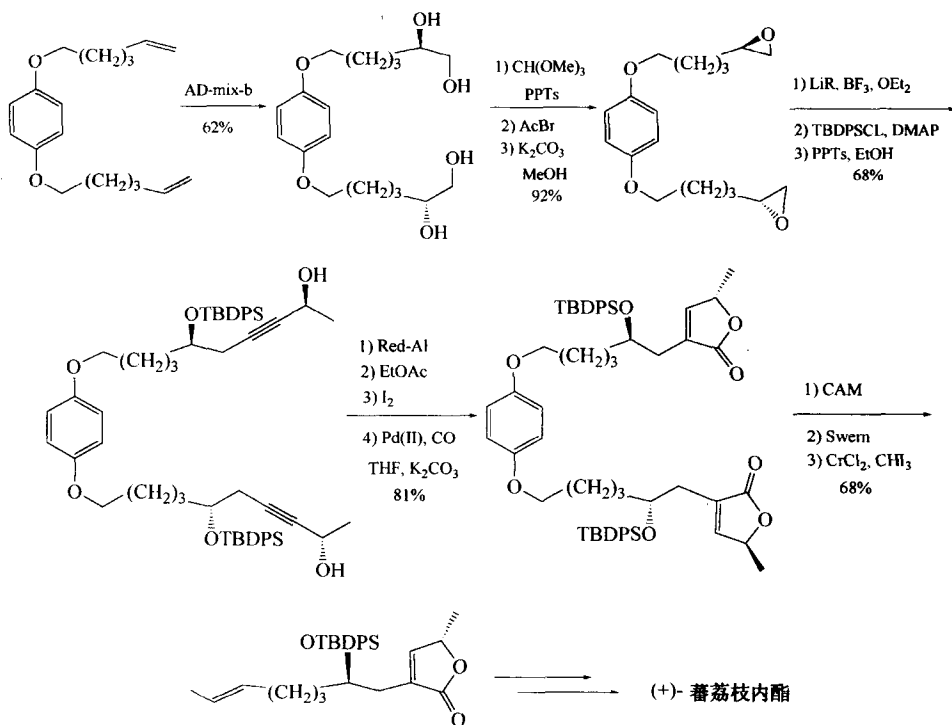
(2) 潜在对称性

有些目标分子本身并没有对称性，但在合成设计时，可以利用逆合成转化，得到一个对称的分子或一条对称性的合成路线。例如 (+) - 番荔枝内酯其分子结构表观上根本看不出对称性，但通过巧妙的合成设计，将分子中的某些重要的部分嫁接出一个具有 C_2 对称的前体分子，这样就可以进行双向合成了。Hoye 首先进行了模板实验，其合成设计如下^[5]：



2. 分子中结构单元的重复性和特殊性

在合成设计中，应当考虑分子中结构单元的重复性和特殊性。



1.2.2 逆向合成分析

考虑一个特定目标分子(target molecule)的合成，首先是对整个分子的结构特征和已知的理化性质进行收集、考察，这样可以简化合成的问题以及避免不必要的弯路；其次是以上述分析为基础，一步一步倒推出合成此目标化合物的各种路线和可能的起始原料，建立合成树，这也称为逆向合成(retrosynthesis)；第三是在上述基础上从合成方向进行检查，增加试剂和反应条件，对合成树进行剪裁、取舍，选择最好的路线进行合成。

1.2.3 切断的选择方法

对于一个有机分子，特别是较为复杂的有机分子，可切断的键不只一个，因此切断的技巧很重要。

在逆向合成分析中，将分子切断成简单易得的原料为佳。

① 在接近分子的中央处进行切断,使其断裂成合理的两部分,这两部分一般为比较易得的原料或较易合成的中间产物,而不是从端部切断一或二个碳原子。

② 在支化点处进行切断,这样更有可能切断为直链碎片,而这些直链碎片更有可能是易得的化合物。

③ 利用目标分子的对称性进行切断,使之切断为简单易得的原料。

④ 芳环上取代基切断顺序。要合成多取代芳环化合物,必须考虑各取代基的定位作用、立体效应及对芳环的电子效应。在逆向合成分析时,要注意以下几点:

考察取代基间的相互关系,寻找能实现正确定位的途径。

在定位规则许可下,最先切断最具吸电子性基团(即这个基团最后引入),因为吸电子基团钝化芳环,不利于亲电取代反应。

许多基团,特别是一般方法难导入的基团(如 $-\text{CN}$, $-\text{F}$, $-\text{I}$ 等)可通过重氮盐导入。

有些合成中,可在芳环上引入 $-\text{NO}_2$ (或 $-\text{NH}_2$),在 $-\text{NO}_2$ (或 $-\text{NH}_2$)定位作用下或占据某一位置后,导入其他基团,然后通过重氮盐将 $-\text{NO}_2$ (或 $-\text{NH}_2$)除去。

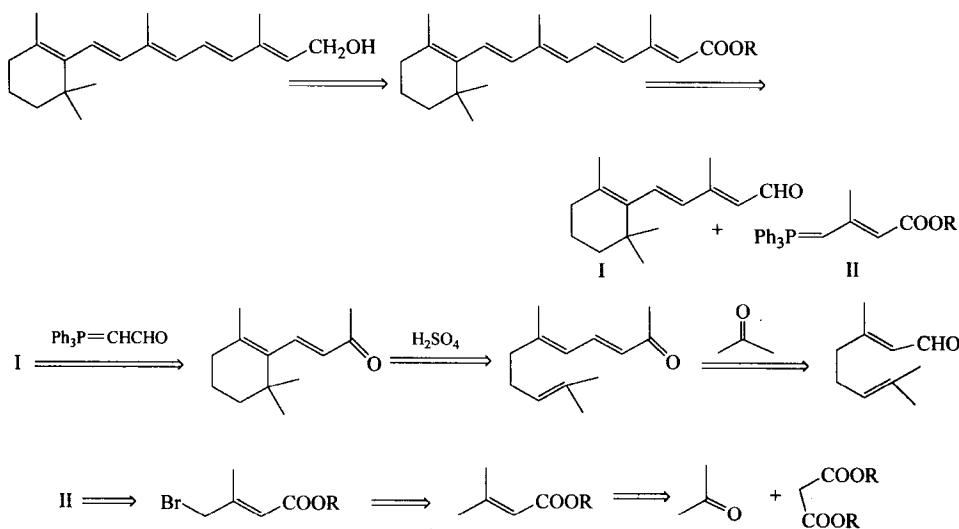
目标化合物不可能由水杨酸硝化还原得到,但通过一个 $-\text{NH}_2$ 的定位作用,然后通过重氮化反应将此氨基除去可得到目标化合物。

找出难导入的取代基(如 $-\text{OH}$, $-\text{OR}$ 等),不切断这些基团,而是使用含有这些基的起始原料。

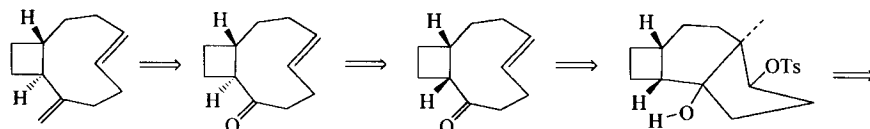
1.2.4 几个复杂分子的逆合成分析

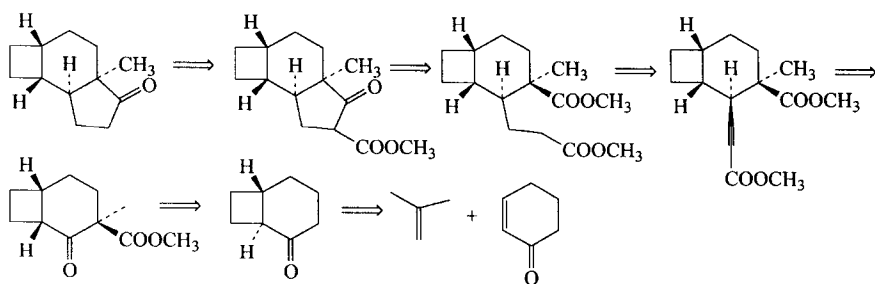
一般有机化合物的合成要复杂得多。较简单的目标分子经过几步逆向合成分析就可以得到起始原料,但较复杂的目标分子则需要许多步逆向合成分析才能到达起始原料。下面介绍几个复杂分子的逆合成分析:

1. 维生素 A 的逆向合成分析



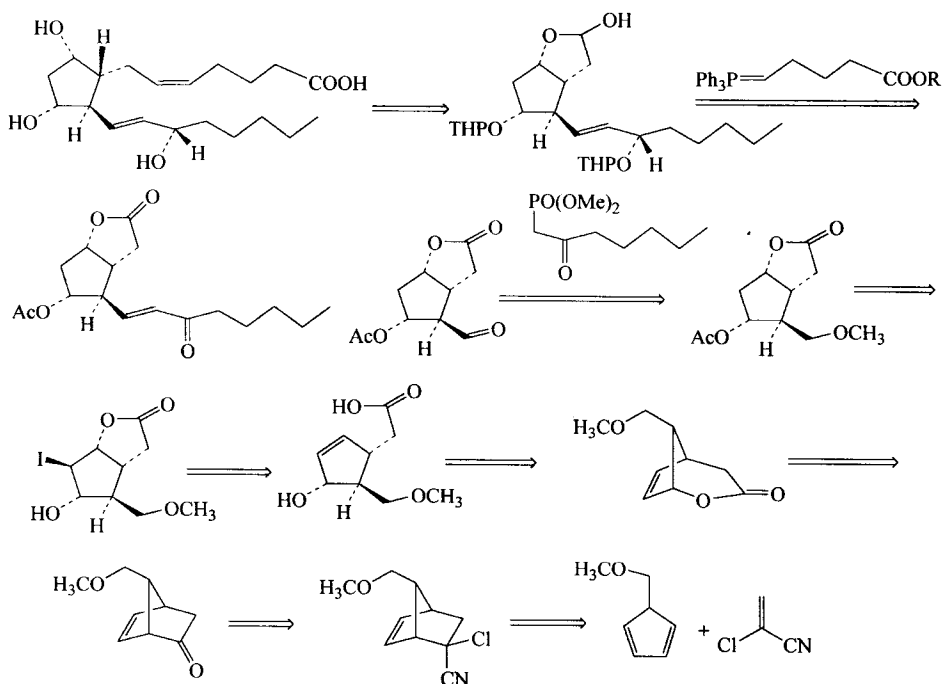
2. 石竹烯的逆向合成分析^[6]



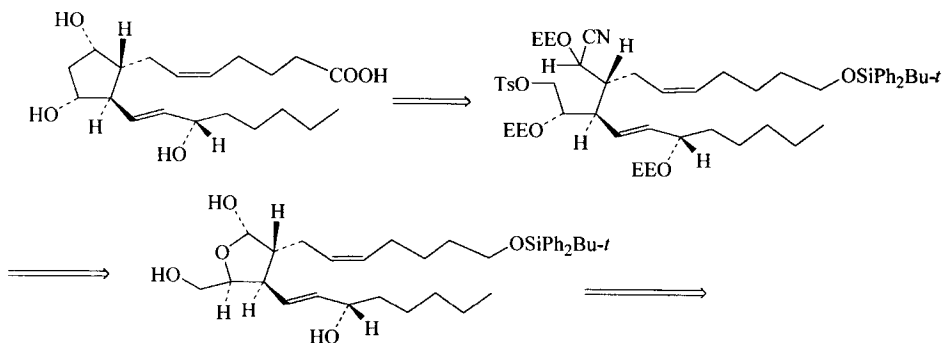


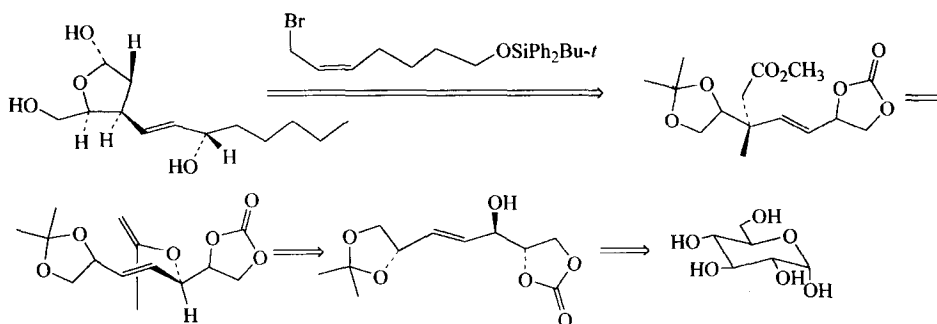
3. 前列腺素的逆向合成分析

1969 年 Corey 首次提出了前列腺素的合成方法，对 PG 类化合物的逆向合成分析如下^[7]：



Stork^[8]则是采用了另外一种合成路线，其逆向合成分析如下：





从出自两位有机合成大师之手合成的前列腺素的两种途径可以看出，同一个化合物有几种不同的合成方法，可见有机合成的奇妙。

1.3 有机合成中的选择性问题

在有机合成中经常遇到的一个问题就是选择性问题，这一问题解决不好，就不能达到预期的目的。在合成中要控制一个反应按照自己的设计进行，通常采用的办法就是提高反应的选择性。

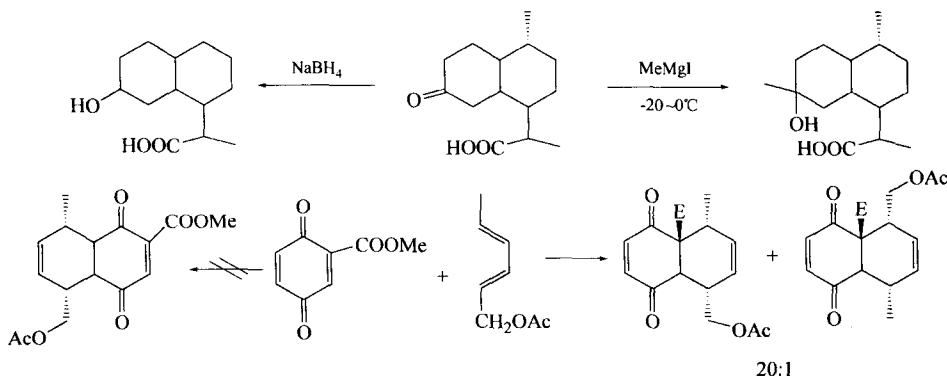
1.3.1 反应的选择性

反应的选择性(selectivity)是指一个反应可能在底物的不同部位和不同方向进行，从而形成几种产物。包括化学选择性(chemoselectivity)、区域选择性(regioselectivity)和立体选择性(stereoselectivity)。所谓化学选择性就是不同官能团或处于不同化学环境中的相同官能团，在不利用保护或活化基团时的区别反应的能力，或一个官能团在同一反应体系中可能生成不同官能团产物的控制情况。区域选择性则是在一个化合物中具有两个反应的部位，试剂与之反应时具有的选择性。通常涉及烯烃的双键、环氧烷两侧、羰基两侧的(α , β -不饱和共轭体系的1,2-、1,4-加成等。立体选择性又包括对映选择(enantioselectivity)和非对映选择(diastereoselectivity)。

1.3.2 选择性控制

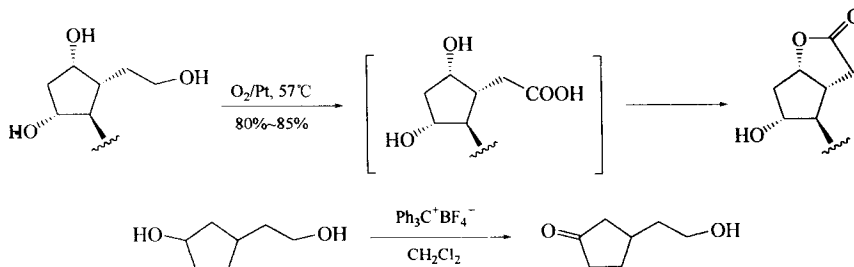
1. 底物结构对反应选择性控制

在合成中，一个选择性反应成功与否，取决于反应底物的结构情况。例如：



2. 试剂和反应条件的调节控制

在合成中选择合适的试剂和反应条件可以获得选择性,这也是当前有机合成研究的方向之一。例如伯羟基和仲羟基同时存在时,可选用选择性的氧化剂进行氧化^[9,10]:

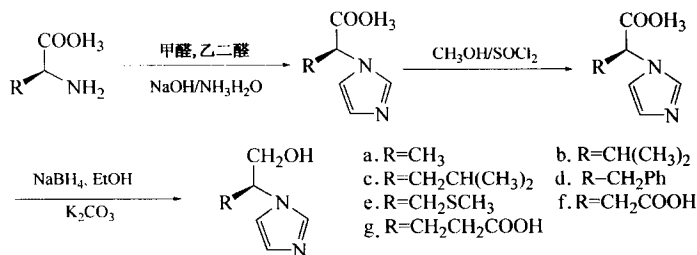


1.3.3 立体选择性控制

在有机合成中,特别是在天然产物或复杂分子的合成中,立体选择性是一个极为重要且富有活力的问题。衡量一个合成是否获得成功,一个重要标志就是看是否有高度立体选择性反应。在对映选择性反应中,获得光学纯的目标分子,不仅是学术上的意义,也是实际应用中面临解决的问题。因此,在一个有机合成的开始就应当高度重视。

通过对映选择性得到光学纯的化合物,可以有四个途径:

① 手性源途径 这是应用较为广泛的一种途径。它往往是以天然的、已知构型的化合物为原料来反应。如合成含咪唑功能基手性羧酸酯和脂肪醇,就是以天然氨基酸为手性源,在碱性条件下与乙二醛、甲醛经过缩合反应生成了(S)-2-(咪唑-1-基)羧酸钠,再转化为甲酯,进一步用硼氢化钠还原,高产率地获得的^[11,12]:



② 手性拆分 拆分虽然是一种分离技术,但已经成为有机合成的组成部分。

③ 生物合成 酶催化的不对称合成往往得到的化合物光学纯度比化学方法所得产物的光学纯度要好,但因各种条件局限,应用范围还不广泛。

④ 不对称合成 不对称合成是现代有机合成中解决立体选择性问题的重要手段,已经形成了许多不对称合成的新方法。如人们熟悉的 Cram 规则、Sharpless 环氧化;在不对称催化反应中,仿酶催化已经成为不对称合成的一个重要方法。

参 考 文 献

- 1 Hoyer T R, Humpal P E, Moon B. J. Am. Chem. Soc., 2000, 122: 4982
- 2 Smith III. A B, Kozmin S A, Adams C M, Paone D V. J. Am. Chem. Soc., 2000, 122: 4984
- 3 郭生金, 罗奎, 谢如刚等. 高等学校化学学报, 2006, 27(9): 1664
- 4 上海药物研究所. 化学学报, 1975, 33: 23