

高等学校教材

# 有机合成

*Organic Synthesis*

黄培强 靳立人 陈安齐 编著

高等教育出版社

高等学校教材

# 有机合成

---

## Organic Synthesis

黄培强 靳立人 陈安齐 编著

高等教育出版社

## 内容简介

本书作者从事多年本科生和研究生有机合成化学和不对称合成等课程的教学,在此基础上编写了本教材。本书既强调基础有机反应、合成原理和方法,又注重反映有机合成化学的新进展和新成就。全书共分14章,第1章以逆合成分析和“合成子”介绍合成设计方法,第2~12章阐述有机合成的基本原理和反应,第13章介绍合成策略并以实例展示前述各章内容在天然产物全合成中的应用,第14章概述有机合成化学近年来的新进展和发展趋势。全书内容丰富,并引用大量实例、数据和文献阐述各章内容。各章附有习题、参考答案或解题参考文献。

本书主要供高等院校本科生作为有机合成课程教材用,也可供有机化学、药物化学研究生和从事有机合成化学、药物化学等相关领域的研究人员作参考书使用。

## 图书在版编目(CIP)数据

有机合成 / 黄培强, 靳立人, 陈安齐编著. —北京:  
高等教育出版社, 2004.6 (2005 重印)  
ISBN 7-04-013836-0

I. 有... II. ①黄...②靳...③陈... III. 有机  
合成—高等学校—教材 IV. O621.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2004)第 004968 号

策划编辑 岳延陆 责任编辑 应丽贞 封面设计 李卫青 责任绘图 郝林  
版式设计 马静如 责任校对 甄然 责任印制 孔源

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 100011  
总 机 010-58581000  
经 销 北京蓝色畅想图书发行有限公司  
印 刷 北京星月印刷厂

购书热线 010-58581118  
免费咨询 800-810-0598  
网 址 <http://www.hep.edu.cn>  
<http://www.hep.com.cn>  
网上订购 <http://www.landaco.com>  
<http://www.landaco.com.cn>

开 本 787×960 1/16  
印 张 35.5  
字 数 660 000

版 次 2004年6月第1版  
印 次 2005年2月第2次印刷  
定 价 43.70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 13836-00

# 序

有机合成化学是有机化学学科中极其重要的一个组成部分,是人们认识和改造物质世界的强有力工具。有机合成化学家们所构造和演绎出的丰富多彩的分子世界已为人类的进步做出了巨大的贡献。在有机合成化学发展的各个阶段,不断产生的新反应、新概念、新方法和新技术促进和参与其他学科的研究,推动了许多与有机合成化学相关联的交叉学科的产生和发展。有机合成化学作为一门综合性的分支学科,既为化学、生命等基础学科,也为材料、制药和精细化工等应用行业人才的培养起到了很重要的作用。

有机合成化学的发展离不开人才培养,而编写具有创新性教材是人才培养的基础。黄培强、靳立人、陈安齐三位年轻博士为此做出的努力是值得肯定和鼓励的。这本教材是他们在参考国内外有机合成教材和原始文献的基础上,融合了他们多年来从事有机合成的教学和科研心得编写而成的。其特点是重视有机合成原理的阐述,突出反映有机合成选择性和有效性这两个重要主题,注重对有机合成过程设计和策略性的分析,较好地反映了有机合成的若干发展趋势。这在提倡素质教育的今天,是难能可贵的。

相信这本教材对于传授有机合成的知识、培养学生的有机合成素质将发挥积极作用。因此,我乐意向大家推荐这本有新意的有机合成教科书。

周维善

2003年9月

# 前 言

化学是一门“中心的、有用的、创造性的科学”，这是时任美国化学会会长、哥伦比亚大学教授 R. Breslow 在其科普著作《化学的今天与明天》上所加的副标题，这一描述对于有机合成化学这一分支学科更是恰如其分。得益于社会的需求、产业的推动和学科的交叉，有机合成化学在 20 世纪得到了全面发展。新概念、新反应、新方法、新试剂、新技术不断涌现，新需求、新目标、新挑战不断被提出，使得有机合成化学成为一门内涵丰富、地位突出的化学分支学科。

然而，国内有机合成方面的教材很少，远远满足不了人才培养的需要。因此，《有机合成》作为教育部“高等理科教育面向 21 世纪教学内容和课程体系改革”第一批立项编写教材的选题之一，被正式批准立项。

承担这样一项任务，作者既感到光荣又深感责任重大。因为有机合成的内容非常丰富，发展十分迅速，如何从中提炼出既能反映学科内涵，又易于被学生接受的内容无疑是一项艰巨的任务。

得益于原国家教委理科化学教学指导委员会有机和高分子教学指导组汪小兰教授、黄宪院士、刘中立教授等具有丰富经验的专家对本书编写提出的许多指导性意见和建议，使得编者得以形成本教材的编写思路。这就是，以逆合成分析法为主线，在考虑与有机化学教学内容衔接的同时，突出合成的有效性和选择性两大主题。注重原理，使得教材具有启发性，进而激发学生的创造性。在内容的选择及参考文献的引用上尽可能反映有机合成的新进展，并尽可能包含我国有机化学家的成功工作。

按照这一思路和由此形成的编写原则，同时考虑到作为教材的系统性和体系的完整性要求，本书除了绪论外，共分 14 章。第 1 章包括两方面的内容，一是逆合成分析法，二是以亲核-亲电化学反应性为中心，回顾、总结基础有机化学的基本反应；第 2 至第 6 章主要介绍碳骨架的构成；第 7 章介绍极性颠倒的方法；第 8 章介绍成环原理与方法；第 9 至第 11 章主要介绍官能团的导入和转变，包括氧化反应、还原反应和保护与去保护；第 12 章介绍不对称合成的原理与方法；第 13 章与第 1 章的逆合成分析法相呼应，介绍合成策略与天然产物合成；第 14 章介绍有机合成的若干趋势，包括高效合成方法、绿色合成的有关思路和组合化学引论等内容。各章后面附有习题，其参考答案或解题参考文献附于书后。

各章尽量按照：基本原理简述—问题的提出—解决问题的思路与方法这一

次序叙述。为了便于读者理解有关有机反应,对于重要反应类型的机理也作了简要介绍。编者希望通过本教材的学习,读者可以在掌握丰富有机反应的基础上进行合成路线设计;也希望本教材能够激发学生的创造性,使学生了解到,不但合成路线可以设计,有机合成试剂和反应也同样可以依一定的原理进行设计。

需要说明的是,作者在教材编写中尝试采取与读者对话的行文方式,因而文字可能显得不够精炼。文中有些术语的使用、合成方法的归类可能与现有的术语、归类的方式有所差异,这些只是作者的一些探索与尝试,恳请同行专家不吝赐教。书中无论从教材内容的选取及编排、文字的提炼、图式的表达等诸多方面定然有许多不妥、错误之处,恳请读者与专家批评指正。

编者深感歉疚的是,在引用国内研究者工作方面,限于编者的学识、水平,以及教材的定位,国内许多有机合成的优秀成果未能得到反映与介绍,编者谨此向这些作者致以深深的歉意,敬祈原宥。

本书的绪论、第1章至第8章及第14章由黄培强撰写,第9章至第11章由靳立人撰写,第12、13章由陈安齐撰写。

中国科学院上海有机化学研究所周维善院士为本书作序;浙江大学黄宪院士在百忙之中审阅了全部书稿,并提出许多宝贵意见,编者谨此致以深深的谢意和崇高的敬意!

对于本书的编写,原国家教委理科化学教学指导委员会有机和高分子教学指导组汪小兰、黄宪、刘中立等诸位教授和高等教育出版社岳延陆老师等诸多专家给予了许多帮助,在此一并致以衷心的感谢!

厦门大学化学系研究生吴天俊、陈洁协助校对本书的部分内容,厦门大学李玲玲同志协助本书大部分内容的输入和图式的绘制,在此一并表示感谢。

本教材的编写通过教育部得到香港友人的资助,还得到厦门大学的资助,编者谨致谢意!

对于在本教材编写过程中曾给予支持和帮助的其他人士,编者谨此一并致以谢忱!

黄培强 靳立人 陈安齐

2003年8月

# 目 录

绪 论	1
参考文献	11
第 1 章 逆合成分析法与有机反应概览	12
1.1 切断与逆合成分析法	12
1.1.1 逆合成分析法	14
1.1.2 逆合成分析步骤及指南	23
1.2 试剂的反应性与基础有机反应概览	31
1.2.1 亲核反应通论	32
1.2.2 亲核试剂	32
1.2.3 亲电试剂	36
1.2.4 双反应性试剂	45
1.3 极性的颠倒	47
1.3.1 键的极性及其传递	47
1.3.2 极性颠倒	48
1.3.3 极性颠倒的基本原理	50
参考文献	54
习题	55
第 2 章 基于非稳定碳负离子的碳-碳键形成方法	57
2.1 原理	57
2.2 有机镁和有机锂试剂的制备与反应性	58
2.2.1 有机镁试剂(格氏试剂)的制备与反应性	58
2.2.2 有机锂试剂的制备与反应性	60
2.3 格氏试剂和有机锂试剂的反应与合成应用	64
2.3.1 与烷基化试剂反应	64
2.3.2 与醛、酮反应	65
2.3.3 与羧酸衍生物反应	67
2.4 Barbier 反应及相关反应	75
2.5 有机铈试剂	77
2.6 有机铈试剂	78
2.6.1 有机铈试剂的制备	78

2.6.2 有机锌试剂的合成应用 .....	79
2.7 有机铜试剂的制备及合成应用 .....	79
2.7.1 二烷基铜锂 .....	81
2.7.2 高序铜 .....	89
参考文献 .....	91
习题 .....	92
<b>第3章 稳定化碳负离子的烃基化和酰基化</b> .....	<b>94</b>
3.1 原理 .....	94
3.1.1 稳定化的碳负离子及其反应性 .....	94
3.1.2 稳定碳负离子的因素 .....	96
3.1.3 碳氢化合物酸性的描述 .....	101
3.2 烯醇负离子的形成及其反应性 .....	102
3.2.1 羰基化合物的切断及其合成的选择性问题 .....	102
3.2.2 影响羰基烯醇负离子形成及反应性的因素 .....	105
3.3 醛和非对称酮的烯醇化及其烷基化的选择性控制 .....	112
3.3.1 醛的烯醇化及其烷基化 .....	112
3.3.2 通过动力学或热力学控制形成特定烯醇盐 .....	113
3.3.3 烯醇硅醚作为特定烯醇盐的前体 .....	116
3.3.4 通过 $\alpha, \beta$ -不饱和酮的共轭加成形成特定烯醇盐 .....	119
3.3.5 烯醇和烯醇负离子的氮类似物——烯胺和亚胺负离子 .....	121
3.3.6 活化基和保护基的使用 .....	126
3.4 酯、酰胺、羧酸、磺与腈的 $\alpha$ -烷基化 .....	129
3.5 通过共轭加成进行碳亲核试剂的烃基化 .....	130
3.5.1 羰基化合物的 Michael 加成反应 .....	130
3.5.2 烯醇硅醚和烯胺的 Michael 加成反应 .....	131
参考文献 .....	133
习题 .....	133
<b>第4章 稳定化碳负离子的缩合反应</b> .....	<b>136</b>
4.1 羟醛缩合反应 .....	137
4.1.1 羟醛加成反应的区域选择性与化学选择性 .....	137
4.1.2 羟醛加成的立体选择性 .....	148
4.1.3 烯醇负离子的其他缩合反应 .....	152
4.2 不同类型羰基化合物间的缩合反应 .....	156
4.2.1 醛、酮与酯及羧酸衍生物的缩合反应 .....	156
4.2.2 羧酸衍生物与醛、酮的缩合反应 .....	157
4.2.3 酯-酯缩合反应 .....	159
4.3 烯炔合成法: $C \equiv C$ 的形成 .....	161



4.3.1 Wittig 反应及相关反应 .....	161
4.3.2 Julia 烯炔合成法 .....	170
4.3.3 Peterson 反应 .....	171
4.3.4 Tebbe 试剂 .....	172
4.3.5 烯炔复分解反应 .....	173
参考文献 .....	174
习题 .....	175
<b>第 5 章 基于有机硼、硅、锡、钼试剂的碳-碳键形成方法</b> .....	<b>179</b>
5.1 有机硼试剂在碳-碳键形成中的应用 .....	179
5.1.1 有机硼试剂的制备 .....	179
5.1.2 基于有机硼试剂的碳-碳键形成方法 .....	180
5.2 有机硅化合物在碳-碳键形成中的应用 .....	185
5.2.1 硅元素及有机硅化合物的结构效应 .....	185
5.2.2 基于有机硅试剂的碳-碳键形成方法 .....	185
5.3 有机锡化合物在碳-碳键形成中的应用 .....	189
5.3.1 间接用于碳-碳键形成的有机锡化合物 .....	189
5.3.2 直接用于碳-碳键形成的有机锡化合物 .....	190
5.4 钼催化的碳-碳键形成反应 .....	192
5.4.1 过渡金属配合物 .....	192
5.4.2 有机钼化合物在碳-碳键形成中的应用 .....	195
参考文献 .....	199
习题 .....	199
<b>第 6 章 自由基反应</b> .....	<b>202</b>
6.1 自由基的产生 .....	202
6.1.1 通过 $\sigma$ -键均裂产生自由基 .....	202
6.1.2 通过光化学方法产生自由基 .....	203
6.1.3 通过氧化还原产生自由基 .....	203
6.1.4 双自由基的产生 .....	204
6.2 自由基的结构与反应性 .....	205
6.2.1 自由基的结构与特性 .....	205
6.2.2 自由基的反应类型 .....	206
6.3 自由基反应在有机合成中的应用 .....	207
6.3.1 偶联反应 .....	207
6.3.2 氧化脱羧 .....	212
6.3.3 自由基加成反应 .....	213
6.3.4 自由基取代反应 .....	215
6.3.5 自氧化反应 .....	215

参考文献 .....	216
习题 .....	217
<b>第7章 极性颠倒</b> .....	<b>219</b>
7.1 分子的极性与化学反应性 .....	219
7.2 羰基化合物的极性颠倒 .....	220
7.2.1 羰基的极性颠倒:酰基负离子( $\text{RCO}^-$ )反应性的实现 .....	220
7.2.2 羰基 $\alpha$ -位的极性颠倒: $\text{RCOCH}_2^+$ 反应性的实现 .....	230
7.2.3 羰基 $\beta$ -位的极性颠倒:高烯醇负离子( $^-\text{C}-\text{C}-\text{COR}$ )的实现 .....	232
7.3 胺和醇的极性颠倒 .....	235
7.3.1 氨基 $\alpha$ -位的极性颠倒:胺 $\alpha$ -碳负离子( $^-\text{CR}_2\text{NH}_2$ ) .....	235
7.3.2 羟基 $\alpha$ -位的极性颠倒:醇的 $\alpha$ -碳负离子合成子( $^-\text{CR}_2\text{OH}$ ) .....	237
7.3.3 氨基氮原子及其他杂原子的极性颠倒 .....	238
7.4 芳烃和烯烃的极性颠倒 .....	240
7.4.1 芳烃的极性颠倒 .....	240
7.4.2 烯烃的极性颠倒 .....	242
7.5 广义的“极性”颠倒概念及其应用 .....	244
7.5.1 自由基加成反应的“极性”颠倒 .....	244
7.5.2 其他类型的“极性”颠倒:反应选择性的颠倒 .....	245
参考文献 .....	247
习题 .....	248
<b>第8章 成环反应</b> .....	<b>250</b>
8.1 成环策略 .....	250
8.2 非环前体的环化反应(单边环化) .....	251
8.2.1 原理 .....	251
8.2.2 阴离子环化与 Baldwin 环化规则 .....	252
8.2.3 阳离子环化 .....	260
8.2.4 自由基环化 .....	264
8.2.5 有机金属化合物催化的环化反应 .....	265
8.3 双边环化与环加成反应 .....	270
8.3.1 六元环的形成 .....	270
8.3.2 五元环的形成 .....	278
8.3.3 四元环的形成:[2+2]环加成反应 .....	283
8.3.4 三元环的形成 .....	284
参考文献 .....	287
习题 .....	288
<b>第9章 氧化反应</b> .....	<b>292</b>

9.1 醇的氧化 .....	292
9.1.1 铬氧化剂 .....	292
9.1.2 二氧化锰 .....	296
9.1.3 二甲亚砷 .....	296
9.1.4 高碘酸酯 .....	298
9.1.5 Oppenauer 氧化 .....	299
9.1.6 NMO 氧化剂 .....	300
9.1.7 其他氧化剂 .....	300
9.2 碳-碳双键氧化反应 .....	302
9.2.1 碳-碳双键环氧化反应 .....	302
9.2.2 碳-碳双键的双羟基化反应 .....	308
9.2.3 碳-碳双键的臭氧化反应 .....	310
9.2.4 碳-碳双键的光敏氧化反应 .....	312
9.3 碳-碳键断裂氧化 .....	315
9.3.1 高锰酸钾 .....	315
9.3.2 钨氧化剂 .....	316
9.3.3 四乙酸铅 .....	317
9.3.4 高碘酸 .....	318
9.3.5 Baeyer-Villiger 氧化反应 .....	319
9.4 碳-氢键的氧化 .....	322
9.4.1 二氧化硒 .....	322
9.4.2 铬、锰化合物氧化剂 .....	323
9.4.3 其他碳-氢键氧化剂 .....	324
参考文献 .....	327
习题 .....	327
<b>第 10 章 还原反应 .....</b>	<b>330</b>
10.1 负氢转移还原反应 .....	330
10.1.1 氢化锂铝 .....	331
10.1.2 烷氧基铝氢化物 .....	336
10.1.3 双(甲氧乙氧基)铝氢化物 .....	337
10.1.4 硼氢化物 .....	340
10.1.5 酰氧基和羟基硼氢化物 .....	344
10.1.6 硼烷、氢化铝及其衍生物 .....	347
10.2 催化氢化反应 .....	349
10.2.1 催化活性与反应性 .....	350
10.2.2 催化氢化的立体化学 .....	351
10.2.3 官能团的催化氢化还原 .....	352

10.2.4	催化氢解	356
10.2.5	均相催化氢化	356
10.3	可溶性金属还原反应	358
10.3.1	羰基化合物的还原	358
10.3.2	还原裂解反应	360
10.3.3	炔烃还原	363
10.3.4	共轭体系的还原	364
10.4	其他还原剂还原	366
10.4.1	烷基硅烷还原法	366
10.4.2	肼还原法	367
10.4.3	偶氮(HN=NH)还原法	368
	参考文献	369
	习题	369
第 11 章	有机合成中的保护基	372
11.1	羟基的保护	372
11.1.1	醚类保护基	373
11.1.2	酯类保护基	379
11.1.3	1,2-和 1,3-二醇的保护	380
11.2	醛、酮的保护	381
11.2.1	缩醛、缩酮	381
11.2.2	二硫代缩醛、缩酮	384
11.3	氨基的保护	385
11.3.1	N-烃化和 N-三烷基硅烷化保护	386
11.3.2	N-酰化保护	386
11.3.3	氨基甲酸酯保护	388
	参考文献	389
	习题	389
第 12 章	不对称合成	391
12.1	不对称合成的意义	391
12.2	不对称合成的基本概念	392
12.2.1	不对称合成的定义与立体选择性	392
12.2.2	反应面的描述	394
12.2.3	不对称反应的过渡态与动力学	395
12.3	实现不对称合成的原理与基本方法	396
12.3.1	手性底物控制的不对称反应	396
12.3.2	手性辅助基团控制的不对称反应	398
12.3.3	手性试剂控制的不对称反应	399

12.3.4	手性催化剂控制的不对称反应 .....	400
12.4	不对称碳-碳键形成反应 .....	401
12.4.1	羰基的不对称加成反应 .....	401
12.4.2	不对称醇醛反应 .....	411
12.4.3	不对称环加成反应 .....	417
12.5	不对称氢化和不对称还原反应 .....	423
12.5.1	碳-碳双键的不对称氢化 .....	423
12.5.2	酮的不对称还原 .....	427
12.6	不对称氧化反应 .....	435
12.6.1	烯丙醇的不对称环氧化 .....	435
12.6.2	非官能化烯烃的不对称环氧化 .....	439
12.6.3	烯烃的不对称邻二烷基化 .....	441
	参考文献 .....	444
	习题 .....	445
<b>第 13 章</b>	<b>合成策略与复杂目标分子的全合成</b> .....	<b>448</b>
13.1	有机合成的一般策略 .....	448
13.2	合成设计的基本策略 .....	449
13.2.1	基于官能团的策略 .....	450
13.2.2	基于转换反应的策略 .....	450
13.2.3	基于结构特征的策略 .....	452
13.2.4	拓扑学策略 .....	452
13.2.5	立体化学策略 .....	455
13.3	天然产物全合成例选 .....	456
13.3.1	舞毒蛾雌性信息素 disparlure .....	456
13.3.2	稻瘟病自卫物质 .....	458
13.3.3	前列腺素 .....	461
13.3.4	青蒿素的全合成 .....	465
13.3.5	利血平的全合成 .....	468
13.3.6	番荔枝内酯(+)-parvilorin 的全合成 .....	474
13.3.7	马钱子碱的外消旋全合成 .....	479
	参考文献 .....	483
	习题 .....	484
<b>第 14 章</b>	<b>有机合成化学的近期趋势</b> .....	<b>487</b>
14.1	引言 .....	487
14.2	高效合成方法学 .....	489
14.2.1	串联反应 .....	489
14.2.2	多米诺反应与仿生合成 .....	492

14.2.3 一瓶多组分反应 .....	501
14.2.4 多反应中心多点反应 .....	504
14.3 绿色合成的其他方法 .....	505
14.3.1 原子经济反应 .....	505
14.3.2 有机电合成 .....	511
14.3.3 溶剂 .....	512
14.3.4 原料 .....	518
14.3.5 安全的化学品 .....	518
14.4 反应的选择性:定向合成 .....	520
14.5 合成子与合成砌块 .....	520
14.6 组合化学:多样性导向的有机合成 .....	523
参考文献 .....	526
习题 .....	528
<b>习题参考答案或提示</b> .....	<b>530</b>
<b>附录</b> .....	<b>546</b>
附录1 有机合成中常用的缩写 .....	546
附录2 有机合成一般参考书目 .....	548
附录3 与有机合成有关的诺贝尔化学奖获奖名单 .....	549

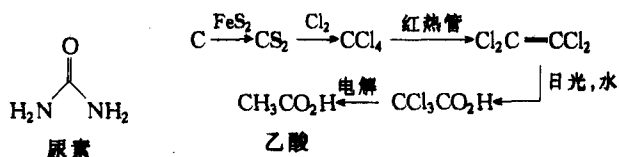
# 结 论

化学是一门中心科学<sup>[1]</sup>。化学的核心是合成化学<sup>[2]</sup>。在迄今已知的 2200 多万种物质中,绝大多数为有机合成产物。有机合成是以有机反应为工具,通过合理设计的合成路线,从一个(一般是比较简单的)分子建造另一个(一般是比较复杂的)分子的过程。

## 1. 有机合成化学的发展回顾

作为化学的萌芽,有机化学的历史可以追溯到古代的酿造、染色与制药。有机化学的学科概念是 J. Berzelius 于 1806 年提出的,其时欧洲盛行“生命力论”,认为有机物属于“有生命之物”,是在一种“生命力”的作用下产生的,因此,只能从有生命的动植物体中提取,可以从有机物制备有机物,而不可能从无机物合成有机物。

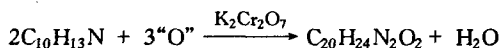
1828 年德国化学家 F. Wöhler 试图用氰作用于氨水以制取氰酸铵 ( $\text{NH}_4\text{NCO}$ ) 却意外得到尿素,从而首次从无机物人工合成了有机化合物。此后,他又采用不同无机物合成了尿素,并于 1828 年发表了《论尿素的人工合成》的论文,给“生命力论”以巨大的打击。但是,真正使得“生命力论”寿终正寝的是 H. Kolbe, 他于 1845 年实现了从元素单质合成乙酸,并第一次用到“合成”这个词来描述从其他物质制取化合物的过程。



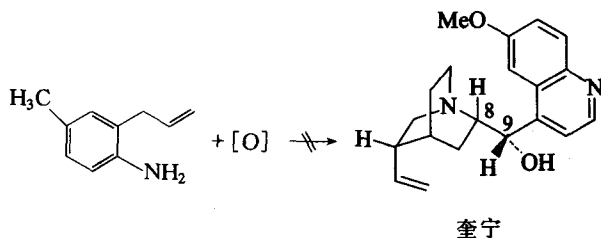
有机合成的另一个里程碑是 1856 年 W. H. Perkin 的苯胺紫合成,这是第一个合成染料,被视为第一个工业精细有机合成,其中涉及有机合成中一段故事。当时,疟疾是主要的致命传染病之一,每年有成百万的人死于恶性传染病。而且,随着欧洲各国大肆殖民扩张,疟疾成为海外新殖民地严重问题。欧洲人从南美土著人学到用金鸡纳树的树皮治疗这种传染病。1820 年法国药物化学家 Pelletier 和 Caventou 从金鸡纳树树皮中提取到活性成分奎宁(又叫金鸡纳碱),确定了其熔点、旋光值和元素组成  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ 。但是,其结构在 88 年后的 1908 年才被确定。在 19 世纪中叶,成年累月地、无情地剥取这种树皮的结果,使金鸡

纳树濒临绝灭的境地。

1856年,当时年仅18岁的英国青年化学家W. H. Perkin根据他的老师A. W. Hofmann的建议试图合成奎宁。他注意到煤焦油中有一种化合物烯丙基对甲苯胺的组成为 $C_{10}H_{13}N$ ,于是他仿照无机化学的氧化反应设计了如下合成奎宁的反应:



在确定了奎宁的结构后,后人当然知道Perkin的这一设想是幼稚的、无法实现的。



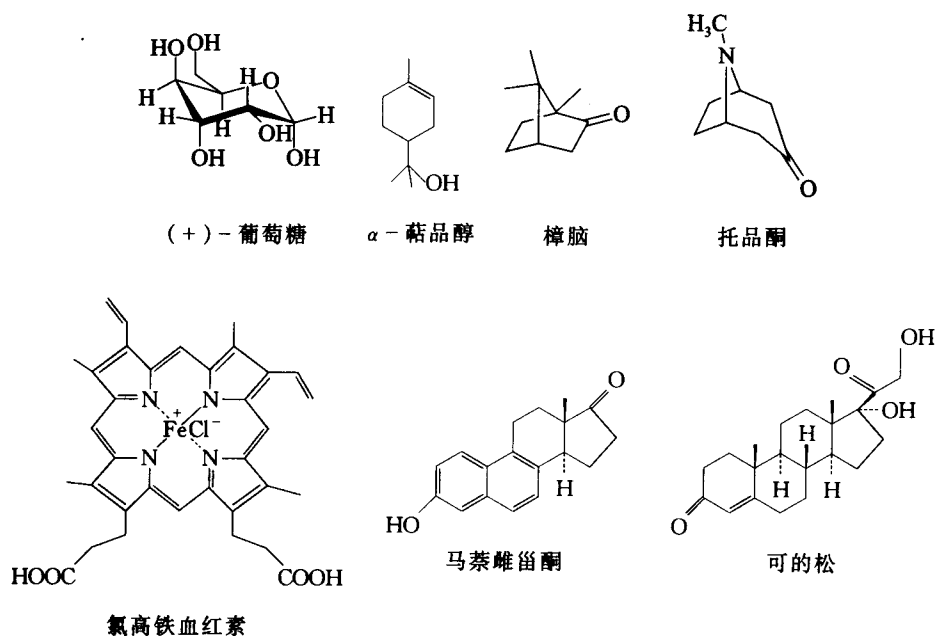
事实上,奎宁全合成的梦想直到88年后的1945年才由Woodward实现。而奎宁的立体选择性全合成则在2001年由Stork小组完成<sup>[3]</sup>。但是,执著的Perkin从类似的苯胺(混有甲苯胺)氧化得到的黑色沉淀物中提取到一种红紫色染料,尽管产率仅5%,Perkin意识到这一偶然发现的潜在商业价值,成功地将这第一个合成染料商业化,取代了当时价格比黄金还昂贵的天然染料泰尔红紫(Tyrian purple)。开创了以煤焦油为原料的合成染料工业。在此之后,多种天然染料如茜素(alizarin, 1869, Graebe与Liebermann)和靛蓝(indigo, 1878, Bayer)等相继被合成,奠定了德国化学染料工业的基础。令人称奇的是,文献中有关苯胺紫(mauveine)的结构一直存在疑问,直到138年后的1994年, O. Meth-Cohn重新分析,确定了Perkin的工厂当年所生产的苯胺紫实际上是两个酚噻嗪染料的混合物<sup>[4]</sup>。在这一时期,以煤焦油为原料,先后合成了一系列人工和天然染料、药品、香料、糖精、炸药等有机化合物,使得有机合成工业得到迅速发展,展现了早期有机合成的辉煌。

在尿素合成之后,19世纪最重要的全合成是E. Fischer完成的(+)-葡萄糖合成。这一全合成的重要性不仅在于目标分子中官能团的复杂性,而且在于合成中的立体化学控制。因此,就目标分子而言,这一带有五个手性中心的含氧环状化合物的合成代表着19世纪末有机合成的最高水平,E. Fischer因此成为继J. H. van't Hoff后第二位获得诺贝尔化学奖(1902年)的化学家。



得益于原子和分子结构理论、色谱分离技术和现代波谱分析技术的发展,有机合成在 20 世纪得到了全面的发展<sup>[5]</sup>。

在第二次世界大战前完成了许多复杂天然产物的合成。最具代表性的分子是  $\alpha$ -萜品醇 (Perkin, 1904), 樟脑 (Komppa, 1903; Perkin, 1904), 托品酮 (Willstätter, 1901; Robinson, 1917), 氯高铁血红蛋白 (H. Fischer, 1929) 和马蔡雌甾酮 (Bachmann, 1939) 等。其中 Robinson 在 1917 年通过仿生途径, 从丁二醛、甲胺和丙酮二羧酸出发, 仅用一步合成了托品酮, 无疑是有机合成的又一个里程碑。H. Fischer 血红蛋白的合成是有机合成的另一跨越。R. Robinson 和 H. Fischer 因此分别获得 1947 年和 1930 年诺贝尔化学奖。



此后,有机合成进入 R. B. Woodward 时代。在这一阶段,有机合成蓬勃发展。Woodward 小组巧妙地完成了许多复杂天然产物的首次全合成,首先是奎宁(1944 年),随后依次是可的松(1951 年),马钱子碱(1954 年),利血平(1958 年),叶绿素(1960 年),四环素(1962 年),头孢菌素 C (1965 年),前列腺素  $F_{2\alpha}$  (1973 年),红霉素(1981 年),1973 年与 Eschenmoser 小组合作完成了维生素  $B_{12}$  的全合成。

在第二次世界大战期间,德国与盟军之间展开一场涉及有机合成的秘密竞争。在战争期间,为使大量伤员免于受感染,急需大量抗生素,当时有效的抗生素首推 A. Fleming 于 1929 年发现的青霉素。为此,英美在二战期间合作秘密开