

· 导读版 · 导读专家：黄培强

Classics in Total Synthesis

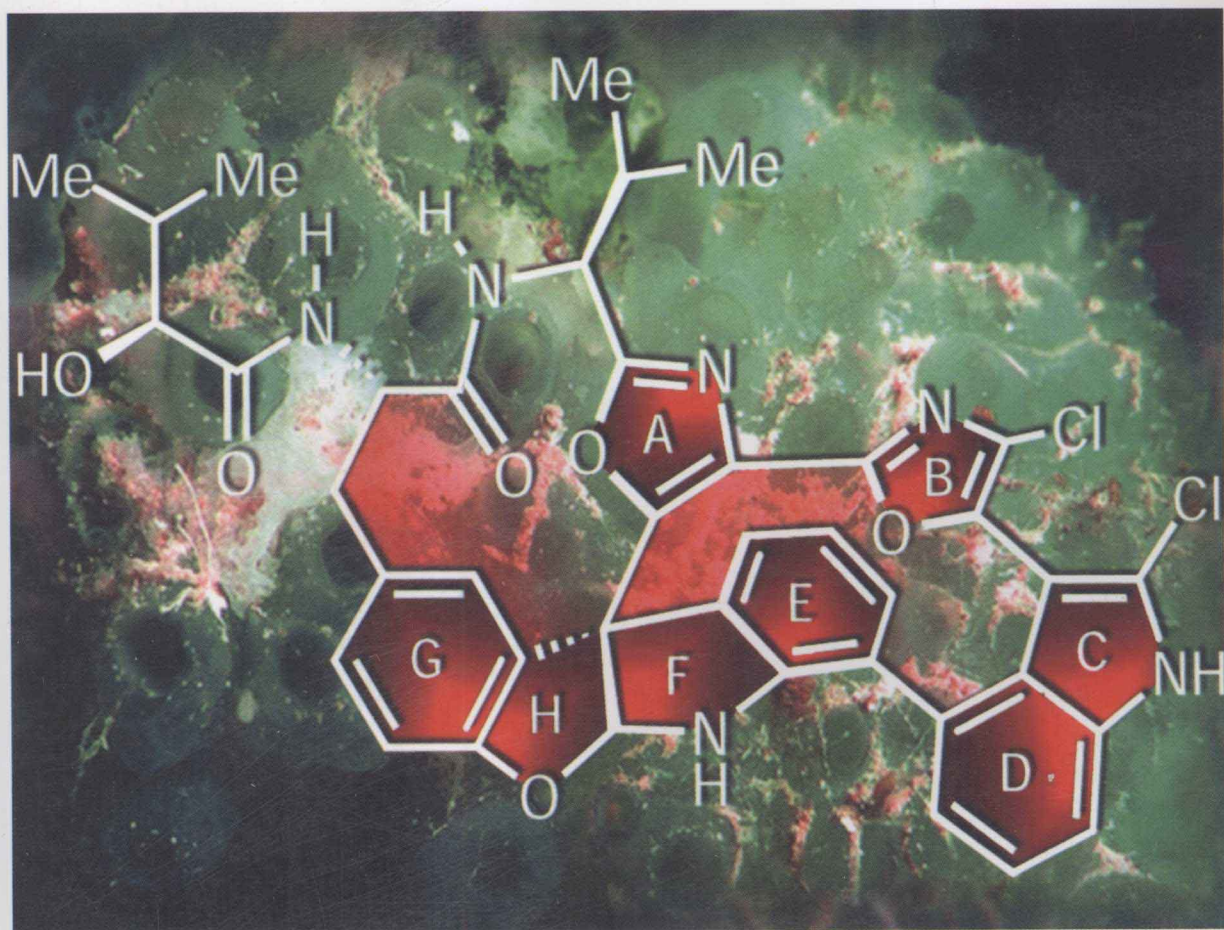
More Targets, Strategies, Methods

全合成中的经典

——更多的目标、策略与方法

K.C.Nicolaou and S.A.Snyder

由 E.J.Corey 作序



Classics in Total Synthesis

More Targets, Strategies, Methods

全合成中的经典

——更多的目标、策略与方法

K. C. Nicolaou and
S. A. Snyder

由 E. J. Corey 作序



科学出版社

北京

图字:01-2009-1832

This is an annotated version of

Classic in Total Synthesis II: More Targets, Strategies, Methods

K. C. Nicolaou and Scott A. Snyder

Copyright © 2003 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.

All rights reserved.

Originally published in the English language by WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Boschstraße 12, D-69469 Weinheim, Federal Republic of Germany, under the title "Classic in Total Synthesis II. More Targets, Strategies, Methods".

图书在版编目(CIP)数据

全合成中的经典:更多的目标、策略与方法,导读版=Classics in Total Synthesis II:More Targets,Strategies,Methods:英文/(美)尼古拉乌(Nicolaou, K. C.), (美)斯奈德(Snyder, S. A.)著. —北京:科学出版社,2010
ISBN 978-7-03-025966-0

I. 全… II. ①尼…②斯… III. 药物:天然有机化合物-化学合成-英文 IV. TQ463

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 199999 号

责任编辑:杨 震 周巧龙

责任印制:钱玉芬/封面设计:王 浩

科学出版社出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

竣工印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2010年1月第一版 开本:787×1092 1/16

2010年1月第一次印刷 印张:42 1/4

印数:1—2 000 字数:947 000

定价:120.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈环伟〉)

导 读

我们所处的世界是多姿多彩的。世界的绚丽多姿源自许许多多来自动、植物和微生物的次生代谢产物，即天然产物。它们是一些天然有机小分子，在生物的生长、种群的繁衍过程中起着至关重要的作用。它们或者作为生命的调控分子，或者作为生物体进攻或防御的化学武器，或者为种群内通讯的化学信使而存在。这些天然产物与自然界的生物一起，共同构成了大自然的生态系统，并与相关生物种群共同进化。研究这些化学物质对于认识世界无疑十分重要，而全面认识这些分子性质的最佳手段是全合成。

复杂天然产物的全合成是一系统性的创新性科学研究。全合成是发展有机合成方法与策略的驱动力。通过全合成的研究工作，不但可以发展有机合成的新策略、新方法，而且可以发现、揭示重要的科学规律。例如，一百年前，基于对糖的结构和全合成的研究，第二届诺贝尔化学奖获得者 E. Fischer 提出的有机小分子与生物大分子相互作用的锁-钥原理及后来形成的受体理论，至今仍对药理学、酶学和药物设计起着至关重要的指导作用；对甾体激素的全合成研究导致有机构象分析理论和甾体激素的生源合成假说的提出、基于维生素 B12 全合成的发现而形成的伍德瓦德-霍夫曼 (Woodward-Hoffman) 规则、基于多肽合成而形成的固相合成技术和概念、基于众多全合成而提出的逆合成分析和合成子概念等，都是人们耳熟能详的例子，它们对化学学科乃至生命科学、材料科学等学科产生了深远的影响。

天然产物是新药发现的源泉。据 1997 年的一项统计，美国食品与药物署 (FDA) 在 1983 年至 1994 年批准上市的药物中，42% 的药物源于天然产物，而在抗感染和抗癌药中，有 60% 源于天然产物。在 2000 年批准的 35 种化学与生物实体药物中，有三分之一源于天然产物。自从组合化学及其技术出现以来，大多数跨国制药公司放弃了从天然产物寻找药物的计划，转而希望通过组合化学获得新药。然而，近二十年来，经美国 FDA 批准的通过组合化学获得的新化学体只有一个！因此，人们又把目光重新转向天然产物。2005 年，《自然》杂志发表了题为“天然产物作为候选药物的复兴”的展望文章；2008 年，美国《药物化学杂志》在第九期刊登了一组题为“天然产物在药物发现中的地位与作用”的展望文章。这些都预示天然产物

作为候选药物的复兴。

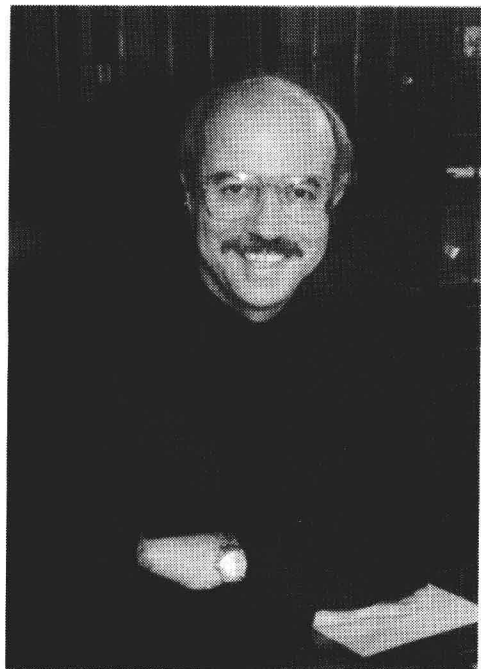
天然产物还可以为生命科学研究提供探针分子，从而成为揭示生物大分子功能及生理现象的重要工具。因此，化学生物学的兴起和发展为天然产物化学提供了新的更大的舞台。

以上目标的实现，离不开复杂天然产物的全合成研究。

然而，复杂天然产物的全合成是一项极具挑战性的工作，需要综合运用有机化学及相关学科的最新成果，包括新反应、新方法和新的分离、分析手段。尼古拉乌及其合作者试图通过对若干具有代表性的、堪称经典的复杂天然产物全合成的剖析，为有机化学和药物研发工作者提供学习研究当代有机合成的平台。在本书《全合成中的经典——更多的目标、策略与方法》中，尼古拉乌和斯奈德通过对 30 余个复杂天然产物全合成路线的全面分析，不但介绍了各个分子的研究背景和全合成的策略，而且注重介绍有机合成的新方法学及全合成中发现的新化学。相信通过研读本书，读者不但可以领略复杂天然产物全合成的艺术、更可了解学习当代有机合成及相关领域的新知识。其中，全合成大师们在全合成中展现的智慧和对新反应、新方法的运用和驾驭将同样给读者以启迪。

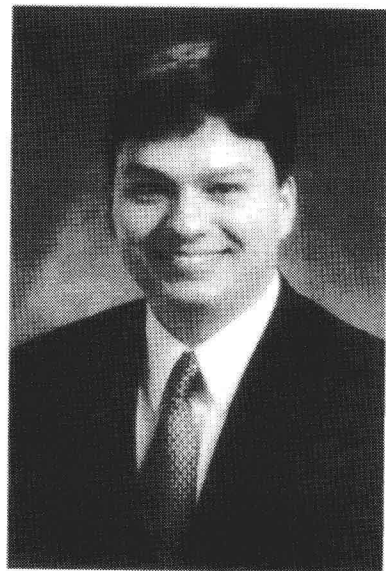
黄培强
厦门大学

作者简介



K. C. Nicolaou 加州大学圣地亚哥分校化学教授，化学系系主任；担任 Scripps 研究所 Aline W. 和 L. Skaggs 化学生物学教授职位和 Darlene Shiley 化学教授职位。他在化学合成和化学生物学方面发表的几百篇论文和 55 个专利使他在化学、生物学和医学界具有广泛的影响。由于他在研究和教育方面的贡献，他当选为美国国家科学院院士、美国艺术与科学院资深会员和希腊雅典科学院外籍院士，并获得诸多奖励、表彰和荣誉。

Scott A. Snyder 1999 年获威廉姆斯学院化学学士学位，随后师从 Scripps 研究所 K. C. Nicolaou 教授，曾获得 Barry M. Goldwater 科学与工程奖学金、美国国家科学基金会博士生奖学金、辉瑞公司和施贵宝公司研究生奖学金。



序

尼古拉乌和索仁森所著的《全合成中的经典——目标、策略与方法》在 1996 年的问世，使从事化学合成及其在复杂天然产物全合成应用的研究者及学生获益良多。该书的问世成为标志 20 世纪，这个包含该领域诞生并成长为现代科学中理性上臻于完备、实用上最为重要的领域之一的时代结束的里程碑。现在，随着 21 世纪的到来，我们有幸一览 K. C. 尼古拉乌和 Scott. A. 斯奈德推出的《全合成中的经典——更多的目标、策略与方法》。后者延续了前者的传统，带来了对自 1992 年至 2003 年 10 余年间发表的 30 余个全合成的详细、权威的解读。他们对这些合成的剖析注重介绍研究背景、战略思想、新方法学及不寻常的化学，使之读来引人入胜、令人豁然开朗。作者对细节的关注尤其令人印象深刻。同前者一样，他们的工作是对合成领域的颂扬，因为它展示了当今合成化学发展的推动力量与激动人心的情景。

鉴于复杂天然产物合成取得的极大进展（尤其自第二次世界大战以来），及该领域愈发地精致与复杂，人们不禁推测，也许我们将达到某种科学或理性的高度，科学发现的“黄金时代”已在我们的身后。还有多少挑战和有价值的合成目标有待发现？还有多少真正强有力和通用的新策略和合成反应有待发掘？发展全新的合成设计及其实施的方法的前景如何？在我看来，新发展和发现的机会仍然如此之巨大，以至于当今的合成犹如一个前程光明的年轻人。细心研读《全合成中的经典——目标、策略与方法》和《全合成中的经典——更多的目标、策略与方法》有助于明晰未来新的合成之路。感谢尼古拉乌和斯奈德对于推动合成化学达到更高水平和更新的理念所起的重要作用。

E. J. Corey

2003 年 5 月 7 日于 Harvard 大学

前 言

有机合成在 20 世纪最激动人心和最重要的科学突破中发挥了关键性作用, 其在 21 世纪可预见的发现和发明中的作用无疑将更为显著。诚然, 要完成未来的使命, 当代合成化学家必须致力于两项截然不同, 却又同样具有挑战性的任务, 并取得成功, 即把有机合成的发展推向新的高度和培养下一代合成有机化学家, 使之可肩负把有机合成的科学和艺术发扬光大的责任。正是出于这样的初衷, 我们在 1996 年推出了《全合成中的经典——目标、策略与方法》, 其朝着上述目标所做的努力现已获得广泛认同, 这反映在遍布世界的教师、学生和研究人员将其视为研习的工具和灵感的源泉。

然而, 鉴于过去 10 年间全合成领域经历了前所未有的繁荣, 要达到上述目标, 我们感到有必要再编写一本。现在您手中所持的正是这一新书, 该书并不意味着它是《全合成中的经典——目标、策略与方法》的最新修订本, 而是一本独立的教科书, 通过对自 1992 年以来完成的 30 多个创新性和具有指导性的全合成的分析、介绍, 构成了对第一本的补充和提高。我们期望通过采用在《全合成中的经典——目标、策略与方法》中形成的教学风格, 同时结合新的设计, 即内容包涵重要的新合成反应、显现的趋势和各章介绍的目标分子的附述合成路线的小结栏目, 本教材将成为与第一本同样有价值的工具。

勿庸置疑, 催生《全合成中的经典——更多的目标、策略与方法》需要许多有才华人士的参与。首先, 我们要感谢 Tamsyn Montagnon 博士, 她在书稿形成全过程所提出的有见地的建议和批评意见, 使得书稿的质量得以提高。Janise L. Petrey 对全书进行了细致的编辑, 保证了书稿文字的通顺和按时完稿。我们也感谢 William E. Brenzovich, David Y. -K. Chen, Scott T. Harrison 和 Casey J. N. Mathison, 他们在本书成书的最后阶段负责校对清样, 同样感谢 Helen J. Mitchell 博士和 Phil S. Baran, Thomas J. Katz, Erik J. Sorensen 及 Georgios E. Vassilikogiannakis 教授, 他们的用心对于提高若干章的质量十分有益。有些特别的图, 包括封面设计都出自具有艺术才华的 Robbyn M. Echon 之手。我们感谢 Wiley-VCH 所有合作者, 特别是 Elke Maase 博士, José Oliveira 博士和 Peter Gölitz

博士在本选题全程所做的努力。最后，本书在很大程度上要归功于我们最亲近的家庭成员（Georgette, Colette, Alex, Chris 和 P. J. Nicolaou, 以及 Cathy Warren），是他们在书稿占据我们心智许多个月的时间里所给予的理解、支持和鼓励，使本书得以完成。

最后，谨把此书献给我们的导师，是他们培养了我们对于合成的热爱，如果本教材能够培养并给予更多年轻科学家以灵感，我们将视为本书极大的成功而深感满足。

K. C. Nicolaou

Scott A. Snyder

2003 年 4 月于 La Jolla

缩略语

18-C-6	18-crown-6
AA	asymmetric aminohydroxylation
Ac	acetyl
AD	asymmetric dihydroxylation
ADMET	acyclic diene metathesis polymerization
AIBN	2,2'-azobisisobutyronitrile
Alloc	allyloxycarbonyl
AQN	anthraquinone
9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonane
BHT	2,6-di- <i>tert</i> -butyl-4-methylphenol
BINAP	2,2'-diphenylphosphino-1,1'-binaphthyl
BINOL	2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthyl
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
BOP-CI	bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinic chloride
BPD	bis(pinacolato)diboron
Bz	benzoyl
CA	chloroacetyl
CAN	ceric ammonium nitrate
cat.	catalytic
Cbz	benzyloxycarbonyl
CIP	2-chloro-1,3-dimethylimidazolidinium hexafluorophosphate
COD	1,5-cyclooctadiene
Cp	cyclopentadienyl
CSA	10-camphorsulfonic acid
Cy	cyclohexyl
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DAST	(diethylamino)sulfur trifluoride
dba	<i>trans</i> , <i>trans</i> -dibenzylideneacetone
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCC	1,3-dicyclohexylcarbodiimide
Ddm	4,4'-dimethoxydiphenylmethyl
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
<i>de</i>	diastereomeric excess
DEAD	diethyl azodicarboxylate
DEIPS	diethylisopropylsilyl
DHP	3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyran
DHQ	dihydroquinine
DHQD	dihydroquinidine
DIBAL-H	diisobutylaluminum hydride
DIPAMP	1,2-bis(<i>o</i> -anisylphenylphosphino)ethane
DIPT	diisopropyl tartrate
DMA	<i>N,N</i> -dimethylacetamide
4-DMAP	4-dimethylaminopyridine
DMDO	2,2-dimethyldioxirane
DME	ethylene glycol dimethyl ether
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMIPS	dimethylisopropylsilyl
DMP	Dess-Martin periodinane
2,2-DMP	2,2-dimethoxypropane
DMPU	1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1 <i>H</i>)-pyrimidinone
DMSO	dimethyl sulfoxide
DMTST	(dimethylthio)methylsulfonium trifluoromethanesulfonate

DNs	2,4-dinitrobenzenesulfonyl
DPPA	diphenylphosphoryl azide
dppf	diphenylphosphinoferrocene
d.r.	diastereomeric ratio
ds	diastereoselectivity
DTBMP	2,6-di- <i>t</i> -butyl-4-methylpyridine
ED	effective dosage
EDC	1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride
EDG	electron-donating group
EDTA	ethylenediaminetetraacetic acid
<i>ee</i>	enantiomeric excess
EVE-Li	2-lithio-ethylvinyl ether
EWG	electron-withdrawing group
FDPP	pentafluorophenyl diphenylphosphinate
FI	fluorenyl
Fmoc	9-fluorenylmethoxycarbonyl
HATU	<i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N'</i> -tetramethyluronium hexafluorophosphate
HOAt	1-hydroxy-7-azabenzotriazole
HOBT	1-hydroxybenzotriazole
HOMO	highest occupied molecular orbital
HMPA	hexamethylphosphoramide
HPLC	high-pressure liquid chromatography
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
IBA	iodosobenzoic acid
IBX	<i>o</i> -iodoxybenzoic acid
IDCP	iodo(bis)collidine perchlorate
imid	imidazole
Ipc	isopinocampheyl
KHMDS	potassium bis(trimethylsilyl)amide
LA	Lewis acid
LDA	lithium diisopropylamide
LiHMDS	lithium bis(trimethylsilyl)amide
LUMO	lowest unoccupied molecular orbital
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -chloroperoxybenzoic acid
MEM	2-methoxyethoxymethyl
MOM	methoxy methyl
M. S.	molecular sieves
Ms	methanesulfonyl
MSTFA	<i>N</i> -methyl- <i>N</i> -(trimethylsilyl)trifluoroacetamide
MTAD	<i>N</i> -methyltriazolinedione
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
NMM	<i>N</i> -methylmorpholine
NMO	4-methylmorpholine <i>N</i> -oxide
NMP	<i>N</i> -methyl-2-pyrrolidinone
Nos	4-nitrobenzenesulfonyl
Ns	2-nitrobenzenesulfonyl
PCC	pyridinium chlorochromate
PDC	pyridinium dichromate
PHAL	phthalazine
Piv	pivaloyl
PMP	4-methoxyphenyl
PMPip	1,2,2,6,6-pentamethylpiperidine
PMB	4-methoxybenzyl
PPA	polyphosphoric acid
PPTS	pyridinium 4-toluenesulfonate
PVP	poly(4-vinylpyridine)

py	pyridine	TFAA	trifluoroacetic anhydride
PyBroP®	bromotripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate	Thexyl	1,1,2-trimethylpropyl
RCM	ring-closing metathesis	THF	tetrahydrofuran
Red-Al®	sodium bis(2-methoxyethoxy) aluminum hydride	THP	tetrahydropyran
ROM	ring-opening metathesis	TIPB	1,3,5-triisopropylbenzene
ROMP	ring-opening metathesis polymerization	TIPS	triisopropylsilyl
r. s. m.	recovered starting material	TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetramethylethylenediamine
SEM	2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl	TMGA	tetramethylguanidinium azide
SET	single electron transfer	TMP	tetramethylpiperidide
TBAF	tetra- <i>n</i> -butylammonium fluoride	TMS	trimethylsilyl
TBAI	tetra- <i>n</i> -butylammonium iodide	TMSE	2-(trimethylsilyl)ethyl
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl	TMSEE	(trimethylsilyl)ethynyl ether
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl	tol	tolyl
TEMPO	2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxy, free radical	TPAP	tetra- <i>n</i> -propylammonium perruthenate
Teoc	2-(trimethylsilyl)ethoxycarbonyl	TPS	triphenylsilyl
TES	triethylsilyl	Tr	trityl, triphenylmethyl
Tf	trifluoromethanesulfonate	Trisyl	2,4,6-triisopropylbenzenesulfonyl
Tfa	trifluoroacetamide	Troc	2,2,2-trichloroethoxycarbonyl
TFA	trifluoroacetic acid	TS	transition state
		Ts	4-toluenesulfonyl
		TTBP	tri- <i>tert</i> -butylpyrimidine

第 1 章译文 引言：全合成展望

惟有创造 方得认知

——Richard P. Feynman (1965 年诺贝尔奖获得者)

天然产物全合成领域的历史如此丰富、范围如此广泛、影响如此深远，仅仅罗列其多方面的成就恐怕就得用上几百卷厚厚的书。然而，令人惊奇的是，仅用上述语录的八个字，就足以摄取其精髓。的确，诚如任何进行过目标导向有机合成研究者所能见证的，真正从化学角度了解一个化合物，无论是一个复杂的次生代谢产物或人工设计的分子，惟一的途径是在实验室构筑它。否则，无论构建多少三维模型、进行多少次纸上谈兵式的连接、花上多少时间冥思苦想其结构的复杂性，仅靠这些工作，绝无可能全面揭示一个分子的秘密。唯有通过实实在在的创造行为即合成过程，才能掌握着揭开其中某些极有价值奥秘的钥匙。

的确，分子就像人一样，都是由各部分组成的独特的整体。其物理特征，其个性（如果你这样看）形成于其原子、键和立体中心的独特组合。移动或改变哪怕仅仅其中一项，将如同把一个亲密朋友变成一个完全陌生的人。正是这一特征，比任何其它方面更能确保合成领域永远保持其生命力。因为这意味着每个目标分子为实践者提供了各种发现和发明的机会。尝试形成一个新的分子结构可有助于揭示一种先前未知的化学反应性模式，从而导向一种新的合成方法。用已知战略和策略产生一个结构所遇到的挑战可能启发发展全新合成路线的灵感。其可能性几乎是无限的，真正的限制在于我们所拥有的工具、我们拟构建的化合物以及我们自身的创造性。

故而，《全合成中的经典》系列的首要目标是向你就当今合成化学的能力作清晰的介绍，希望这些信息不仅将给你以启发，也将训练你拓展化学合成前沿新方向所必需的技巧。

为达致这一目标所采用的方法是分析几个业已在实验室完成的最富创造性的全合成，详细讨论其完成所需的战略和方法学。在第一卷中我们介绍了 36 个全合成。在本书里用 21 章介绍了 30 个以上自 1992 年以来完成的全合成。如果我们成功地完成预定目标，那么你将能汲取从这些“战役”中发现的知识，并体验其中戏剧性、沮丧或激动人心的时刻。



“如果有人编写一部权威性的 20 世纪科学史，那么关于复杂分子的化学合成，特别是天然产物的全合成很可能成为其中的精华之一。”

E. J. Corey



“化学合成对创造性的想象力和灵巧的双手提出的独特的挑战将使其持续不断，如同人们写书、绘画和塑造或美丽或实用或两者兼之的事物一样长久。”

R. B. Woodward

“结构已知但仍无法通过合成获得的分子之于化学家，如同攀登的山峰、未跨度的海洋、未开垦的农田、未达到的星球，之于世人。”

R. B. Woodward

然而，当你开始欣赏构成本教科书主体部分的合成时，希望本引言以下几页的文字能够激发你进一步阅读的欲望。除了向你介绍不久后你将熟悉其故事的分子，我们也将点评近年来引领全合成领域为之奋斗的研究主题。我们的评介将以目标、策略与方法为标题进行组织，后者也是《全合成中的经典》系列的副标题，同时这三个基本要素也是完成全合成必须紧密结合的。

1.1 目标

显然，任何全合成的研究计划始于天然产物目标的选择。无奈大自然是一个具有如此高超技艺和充满想象力的化学家，有几乎太多令人感兴趣的选择，以至于无法把其限定到一个比较窄的范围直至惟一。为说明这一点，请至少花几分钟时间浏览一下汇集于本书第3页和第4页 Figure 1 的结构。它们在分子水平上的多样性的确令人目不暇接，尤其当你想一想大自然仅用六个原子（H, C, O, N, S 及 Cl）就编织成错综复杂且完全不同的分子建筑——有的富于立体化学复杂性、有的以多环点缀，还有许多含任何其它次生代谢产物所不具有的骨架。

那么，应该如何合理地从数千种可能的选项中选择目标分子呢？在过去半个世纪，化学界试图通过挑选看来最具合成挑战性的化合物来回答这个问题。的确，正如在《全合成中的经典 I》中所揭示的所有合成一样，这一动机长久以来成功地推进了化学前沿。这些天然产物不但具有启发新的、创造性合成路线的特质，而且提供了一个极好的平台，以甄别那些值得作进一步方法学研究的合成瓶颈。

然而，重要的是，从20世纪90年代至今，这些判断标准扩展了，因为天然产物被赋予更多的用途，愈来愈多地被选为化学合成的目标分子。例如，随着把天然产物作为研究化学生物学手段的愿望与日俱增，合成化学家更多地关注那些具有挑战性，同时，又有助于开展化学生物学领域研究的目标分子。有多种途径可促成此类计划。例如，研究者可以采用他们合成生理活性天然产物的路线合成其结构类似物，以最终用于鉴别出决定活性的特异结构单元。此类研究也可用于发现生物活性得到改善提高的化合物，或具有与母体天然产物不同作用方式的化合物，以期形成新的或药性得到改善和提高的药品。有时，可能因天然产物在自然界含量极微，无法获得足够的量以进行感兴趣的前期生物活性研究，而需要开展全合成研究。所有这些课题，以及其它许多与生物学和医学有关的课题，将随着我们讲述第3页和第4页 Figure 1 所示的化合物的故事，而

在后面的章节中展示。

1.2 策略

致力于上述研究的序曲是首先倾注足够的时间和精力制定适当的以应对特定分子建筑所带来的挑战。过去 40 多年来,逆合成分析作为确定合成策略的首要工具为研究者提供了基于已有知识或全新的反应对特定目标分子进行合乎逻辑和系统的切断。这一方法长期以来引导创新性策略的形成,正如本教材介绍的合成所印证的,其威力并不因时间的推移而减弱。

话虽如此,过去几年却见证了用生物合成的思路指导制定合成计划的复兴。其想法很简单,如果认为大自然是化学艺术大师,那么为什么不尝试着在实验室通过模仿她所采用的反应和途径来制备特定的化合物,以期达到她所能达到的极高效率?诚然,这一命题并不新颖,不过,几乎可以肯定的是,随着人类进入 21 世纪,受人们对生物合成途径日益深化的认识和经济因素所要求的提高合成效率和环境友好性的双重驱动,仿生合成途径将越来越多地被采用。本书介绍的许多合成反映了这一概念,为便于讨论,我们在第 6 页 Scheme 1 中描述了 Corey 和 Xiong 所完成的 glabrescrol 的赏心悦目的全合成路线。从 Scheme 1 中可见,关键的仿生步骤是酸催化下多环氧化合物 **26** 向 **27** 的转化,这一步骤一气呵成,生成了目标分子 **29** 的 4 个四氢呋喃环。的确,很难想象出其它更便捷、高效的方法能与这一转化所达至的简单和高选择性相媲美。

除了从大自然获得启示以形成高效新颖的策略外,合成化学家也已经开始尝试通过对已知反应的巧妙组合,把通常分步进行的一系列反应以一瓶串联的方式进行,以达到与前一策略同样的目标。第 7 页 Scheme 2 所示的实例来自 Paquette 小组,它为第二种策略设计提供了极好的注解,有异曲同工之妙。在这一示例中,把两个不同的亲核试剂加到方酸酯 **30** 的羰基上,从而打开了进入一系列复杂通道之门,并最终形成了三环产物 **38**。仅用一步就显著地提高分子的复杂性的确十分了不起,而如此快速地得到这一高级合成中间体使 Paquette 小组得以仅再花几步反应就完成了多个 coriolin (**39**) 类天然产物的全合成。这一具有普适性的主题及其变种将见诸随后的各章。如果说经验可为我师,那么我们只需逐步揭开此类串联反应的各种可能。



“唯有在攻克最困难问题的过程中不考虑其可能的应用方能积累新颖而原始的知识。”

R. Robinson

“基本上,把化学合成应用于解决生物学和医学问题有着空前无比的机会。”

E. J. Corey



“有机分子可以表现出如此的复杂性，以至于任何基于设计的化学合成的首次实施总是一次不可预知的冒险、一项以探究其可行性及在何种条件下设计的成分的确可以变为现实的试验。”

A. Eschenmoser

“在化学界，再巧妙、合乎逻辑、富于想象力的想法，在被证明在现实环境中可以实现之前，都是缺乏价值的。简而言之，可行的才是好的！” R. B. Woodward

“许多新的合成过程的发现得益于合成新颖或复杂结构分子和审慎探索适用的方法学过程中遇到的需要解决的特定问题。” E. J. Corey

1.3 方法

与其它要素相比，新方法学的发展也许更能推动全合成实施方式的演变。例如，1928 年 Diels-Alder 环加成，或 20 世纪 50 年代 Wittig 和硼氢化反应，这类转化的发现促进了合成化学家科学研究方式的显著改变，其对合成设计过程的影响尤为显著。在过去几年，出现了多种可归入这一独特类型转化的方法，其中最著名的当数烯烃复分解反应。的确，自从 20 世纪 90 年代初发展出第一个可以引发这一反应，以构建复杂分子的催化剂以来，合成化学家用于构建分子中含环内烯烃的手段得到极大的扩展。让我们以第 9 页 Scheme 3 所示的 Nicolaou 小组进行的 colephomone 类天然产物两个成员 **46** 和 **47** 的全合成为例，考察烯烃复分解反应的价值。在这里，把闭环烯烃复分解反应用于从同一高级中间体 **40** 转化而来的区域异构体 **41** 和 **42**，可以立体专一的方式生成具有高度张力的十一元环系。如果没有方法学的发展，并把这一反应变成锐利的工具，现代的合成实践者很可能不会在上述位置尝试环化，而是沿用更传统的方法（顺便提一下，在这一实例中，许多其它方法均告失败）。在后续的章节中，我们也将更详细地讨论这一反应及相关的反应。而且，我们也将见到许多其它方法学，它们同样影响着策略设计的轨迹。然而，有意义的是，“经典”合成转化的瓶颈和弱点可与全新的反应提供同样多的扩展化学合成前沿的机会。例如，尽管 Diels-Alder 反应无疑提供了一种强有力的构建高度官能化的六元环的合成途径，仍然有许多情形无法使这一转化以不对称合成的方式进行。事例之一见诸于构筑天然产物 (+)-ambruticin (**56**, 第 10 页 Scheme 4) 的六元环系。受此问题的启发，哈佛大学的 Jacobsen 研究小组发展了一种新的铬催化剂 (**50**)，巧妙地克服了 Diels-Alder 化学的这一弱点，以极高的对映选择性构建了 **56** 的两个环系。本书几乎每一个全合成都将同样地展示至少一个针对目标分子的特定结构特征发展的新合成方法，它可能是基于原始设计，也可能是为回应合成中遇到的挑战而产生。

至此，你肯定意识到，尽管我们在目标、策略与方法三个标题下讨论全合成，然而这些特征都是内在相互关联的。策略总是针对所选定目标的建筑学范畴，而合成方法，要么帮助实施所进行的设计，要么必须加以发展，以服务于策略。与其对这一点作进一步的阐述，不如以美国诗人罗伯特·弗罗斯特 (1874~1963 年) 的思想结束本部分的评论。他题为《未选择的路》的诗歌所表达的映射出

知识与体验的情感，与在全合成探索中走过荒无之道的人们的收获和体验是一致的，当然，对于全合成，或许还有面对探险应具有的勇气。

未选择的路

(1915)

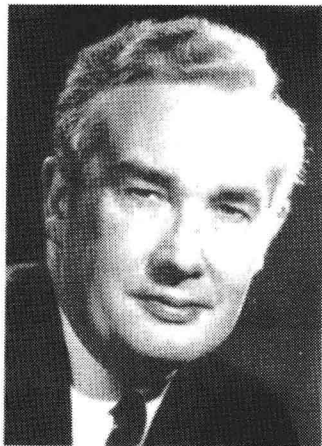
黄色的树林里分出两条路，
可惜我不能同时去涉足，
我在那路口久久伫立，
我向着一条路极目望去，
直到它消失在丛林深处。

但我却选了另外一条路，
它荒草萋萋，十分幽寂，
显得更诱人，更美丽；
虽然在这条小路上，
很少留下旅人的足迹。

那天清晨落叶满地，
两条路都未经脚印污染。
啊，留下一条路等改日再见！
但我知道路径延绵无尽头，
恐怕我难以再回返。

也许多少年后在某个地方，
我会轻声叹息将往事回顾：
一片树林里分出两条路——
而我选择了人迹更少的一条，
从此决定了我一生的道路。

(顾子欣 译)



“观察从假设之种子转变成
知识之树的过程十分有益。”

D. H. R. Barton

1.4 全合成中的经典

撰写本书决非易事，我们在选择编入本书的全合成所面临的取舍之痛苦决不亚于进行全成本身所面临的挑战。的确，即使把候选库限定在自 1992 年以来完成的工作，我们从一开始就清楚我



“当今科学的进步在很大程度上并不取决于个体科学家的辉煌成就，而取决于许多研究人员有计划的合作。”

E. Fischer

“合成仍然是化学学科中充满活力的核心地带。许多新的原理、合成策略和方法有待于发现。”

E. J. Corey



“勇气为行动之始，机会乃结果之师。”

Democritus

(公元前五世纪希腊哲学家)

们得忍痛割爱，把一些非常漂亮和具有示范性的合成排除在外。最终的决定（示于第3页和第4页 Figure 1 的分子）主要基于介绍不同类型的分子骨架和荟萃尽可能多的反应和合成策略这两方面的考虑，尤其注重那些没有收入《全合成中的经典——目标、策略与方法》（以下简称第一本）的分子类型。许多合成来自我们的研究小组，有时，选择我们研究小组，而不是其它研究小组的合成是因为我们对其更熟悉，因而可以更详细和准确地介绍实施中的细节与读者分享。

当你读到随后各章时，你会发觉本书的教学框架与第一本基本保持一致，即对每个全合成，首先进行逆合成分析，然后讨论正向合成。但是，也有一些细微而重要的区别。首先，在每章的开始设一个概念框，提示对所介绍的目标分子展开讨论时将涉及的主题。增加这一特色旨在帮助读者理清思路，使你可以更方便地从书中找到主要概念和重要反应。其次，我们尽量精练地介绍逆合成分析，而把注意力更多地放在形成最终合成设计的中心战略和策略上，而非反之，专门讨论成功的合成。然而，同第一本一样，为简明和利于教学起见，所作的介绍仅基于最终的合成策略。因而，恐难以顾及全合成完成者的真实想法。在所有的实例中，我们尽可能地把讨论建立在原始文献述及的设计考量的基础上；介绍中若有误解之处，谨此表示歉意。

与第一本相比，本书最后同时也是最显著的变化，是在同一章里介绍同一分子的多种合成路线。有时，为了全面地探究其不同的理念，我们对每个全合成进行了完整的描述。有时，为了达到同样的目标，我们在该章的最后加上一节，仅点出副述合成的关键步骤，而把注意力集中于这些合成与正文所介绍的全合成相比，在解决一些结构单元合成问题上的独到办法。希望以这两种方式对副述合成进行讨论可以显著地提高本书的教学价值，并展示当今合成转化的十八般武艺，经真正的合成艺术大师演绎所能达到的出神入化的境地。

好了，记住这些评注，同时把握目标分子的选择与合成该分子所形成的策略和方法的集合间相辅相成的关系，现在，我们将让你自由自在地探索本书随后各章介绍的全合成。任何一章均可作为独立的课程，而当一个重要的主题在另一章有更深入地探讨时，我们将引导你到那一章。总之，我们真诚地希望你将从研读本书的全合成中获得乐趣，如同我们在撰写本书时获得的乐趣一样，如能这样，我们所作的选择将为你提供一条你可愉快地旅行的研习之路。