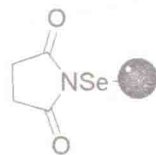




普通高等教育“十三五”规划教材



有机合成路线 设计基础



孔祥文 编著

中国石化出版社

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



普通高等教育“十三五”规划教材

有机合成反应基础

孔祥文 编著



中国石化出版社

787×1092 毫米 16 开本 17.22 印张 432 千字
2017 年 6 月第 1 次印刷
ISBN 978-7-304-07400-2

内 容 提 要

本书共8章,分别为绪论、有机合成路线设计方法、一基团的切断与合成、二基团的切断与合成、周环反应的切断与合成、杂环的切断与合成、小环化合物切断与合成、合成战略等。综述了有机合成历史发展趋势、有机合成新反应和新技术及经典有机合成反应的改进。介绍和讨论了有机合成路线设计方法——逆合成分析方法、合成分析策略及合成评价。还介绍和讨论了有机合成路线设计方面的思维方法和技巧,将其应用于各类有机化合物的切断分析与合成。

本书理论与实际相结合,深入浅出,可作为化学、化工、轻工、石油、药学、材料、环境、生物、食品、安全、制药、皮革、冶金、农学等相关行业的工程技术人员、科研人员和管理人员的参考用书,还可作为普通高等院校及高等职业技术院校相关专业的教学参考用书,尤其适合报考硕士、博士研究生的考生复习《有机化学》课程的参考书。

图书在版编目(CIP)数据

有机合成路线设计基础 / 孔祥文编著. —北京:
中国石化出版社, 2017. 4
普通高等教育“十三五”规划教材
ISBN 978-7-5114-4166-9

I. ①有… II. ①孔… 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(2017)第 037695 号

未经本社书面授权,本书任何部分不得被复制、抄袭,或者以任何形式或任何方式传播。版权所有,侵权必究。



中国石化出版社出版发行

地址:北京市朝阳区吉市口路9号
邮编:100020 电话:(010)59964500
发行部电话:(010)59964526
<http://www.sinopec-press.com>
E-mail:press@sinopec.com
北京柏力行彩印有限公司印刷
全国各地新华书店经销

*

787×1092 毫米 16 开本 17.25 印张 435 千字
2017年6月第1版 2017年6月第1次印刷
定价:48.00元

前 言

有机合成路线设计是当代有机化学研究的热点和前沿，有大量的研究论文和专利发表。它已成为从事有机合成化学和药物合成化学研究人员、制药工业和精细化工等相关行业的科技人员学习和应用的学科，也是相关专业本科生和研究生的必修课程。面对有机合成问题，往往不知如何入手，为了弥补这一不足，作者结合多年有机化学、有机合成化学的教学、科研和生产工作经验编写了本书。具有很强的针对性，不仅有利于读者加强对有机合成化学的学习，帮助读者解决科研工作中遇到的实际问题，以提高分析问题和解决问题的能力，而且还有利于考研学生了解真题的题型与难度，拓展解题思路。本书是辽宁省教育科学“十二五”规划立项课题(JG14DB334)的研究成果之一。

全书按内容共分8章。包括绪论、有机合成路线设计方法、一基团的切断与合成、二基团的切断与合成、周环反应的切断与合成、杂环的切断与合成、小环化合物切断与合成、合成战略等。综述了有机合成历史发展趋势、有机合成新反应和新技术、经典有机合成反应的改进。介绍和讨论了逆合成分析方法、合成分析策略及合成评价，将有机合成路线设计方面的思维方法和技巧应用于各类有机化合物的逆向分析与合成。

本书可供化学、化工、轻工、石油、药学、材料、环境、生物、食品、安全、制药、皮革、冶金、农学等相关行业的工程技术人员、科研人员和管理人员参考，还可作为普通高等院校及高等职业技术学院相关专业的教学参考用书，尤其适合报考硕士、博士研究生考生的复习《有机化学》课程的参考用书。

全书由沈阳化工大学的孔祥文教授编著。衷心感谢张静教授花费了大量的精力和时间对全书书稿进行仔细的审阅，提出了很好的修改意见，同时还要感谢本课题组李媛、顾春玲、王欢、王涵、张宝等在文字方面的工作。

在本书编写过程中，作者参阅了国内外的专著和教材，中国石化出版社编审人员对本书的出版给予了大力支持和帮助，在此特致以衷心的感谢。

限于编者的水平，错误和不妥之处在所难免，衷心希望各位专家和使用本书的读者予以批评指正，在此致以最真诚的感谢。

目 录

第1章 绪论	(1)
1.1 有机合成及其发展史	(1)
1.1.1 有机合成定义	(1)
1.1.2 有机合成发展简史	(1)
1.2 有机合成的近现代成就和发展趋势	(3)
1.2.1 有机合成的近现代成就	(3)
1.2.2 有机合成的发展趋势	(4)
1.3 有机合成的新反应和新技术	(4)
1.3.1 金属参与的有机合成反应	(4)
1.3.2 自由基介导的合成反应	(6)
1.3.3 高效合成法之串联反应	(7)
1.3.4 Cham-Lam 偶联反应	(7)
1.3.5 有机合成新技术	(8)
1.4 经典有机合成反应的改进	(10)
1.4.1 芳烃硝化反应	(10)
1.4.2 Friedel-Crafts 反应	(11)
1.5 复杂天然产物的全合成	(11)
参考文献	(13)
第2章 有机合成路线设计方法	(15)
2.1 逆合成分析法	(15)
2.1.1 合成子	(16)
2.1.2 合成子产生的基本方法	(18)
2.1.3 遵循的基本原则	(19)
2.2 逆合成分析策略	(20)
2.2.1 一般性策略(简化目标)	(20)
2.2.2 合理利用分子的对称性或潜在的对称性进行简化的策略	(23)
2.2.3 立体化学策略	(24)
2.2.4 拓扑学策略	(26)
2.3 合成路线评价	(27)
2.3.1 基本原则	(27)
2.3.2 绿色化学方法	(32)
参考文献	(41)
第3章 一基团的切断与合成	(43)
3.1 醇	(43)

3.2 酯	(55)
3.3 烯烃	(61)
3.4 酮	(72)
3.5 醛	(89)
3.6 羧酸	(94)
3.7 饱和烃	(106)
3.8 醚	(113)
3.9 胺	(122)
3.10 联苯衍生物	(133)
3.11 酚	(135)
3.12 卤代烃	(138)
3.13 腈	(146)
3.14 糖	(150)
3.15 硝基物	(153)
3.16 有机硫化物	(155)
参考文献	(157)
第 4 章 二基团的切断与合成	(158)
4.1 1,3-二氧化合物	(158)
4.1.1 β -羟基羰基化合物	(158)
4.1.2 α, β -不饱和羰基化合物	(162)
4.1.3 1,3-二羰基化合物	(170)
4.1.4 1,3-二醇	(173)
4.1.5 β -氨基羰基化合物	(175)
4.1.6 烯丙醇	(177)
4.2 1,5-二羰基化合物	(180)
4.3 1,2-二氧化合物	(191)
4.3.1 α -羟基羰基化合物	(191)
4.3.2 1,2-二酮	(197)
4.3.3 1,2-二醇	(199)
4.4 1,4-二氧化合物	(205)
4.4.1 1,4-二羰基化合物	(205)
4.4.2 γ -羟基羰基化合物	(213)
4.5 1,6-二羰基化合物	(215)
4.6 β -卤代醇	(219)
4.7 氨基酸	(220)
参考文献	(227)
第 5 章 周环反应的切断与合成	(228)
参考文献	(231)
第 6 章 杂环的切断与合成	(232)
6.1 呋喃衍生物	(232)

6.2	吡咯衍生物	(235)
6.3	噻吩衍生物	(237)
6.4	吡啶衍生物	(238)
6.5	吡啶衍生物	(238)
6.6	吲哚及其衍生物	(241)
6.7	喹啉及其衍生物	(243)
6.8	异喹啉及其衍生物	(246)
6.9	香豆素	(248)
6.10	其他	(250)
	参考文献	(252)
第7章 小环化合物切断与合成		(253)
7.1	三元环化合物	(253)
7.2	四元环化合物	(255)
	参考文献	(258)
第8章 合成战略		(259)
8.1	导向基	(259)
8.1.1	氨基	(259)
8.1.2	磺酸基	(260)
8.1.3	乙氧基羰基	(261)
8.2	官能团保护	(265)
8.2.1	羟基的保护	(265)
8.2.2	羰基的保护	(266)
8.2.3	氨基的保护	(267)
	参考文献	(270)

第 1 章 绪 论

1.1 有机合成及其发展史

1.1.1 有机合成定义

有机合成是利用化学方法，以碳碳键、碳杂键的形成和官能团的转换为主要手段，将单质、小分子化合物，即简单、易得的无机物和有机物，制备成较复杂的、具有特定结构和功能的有机化合物的过程。

1.1.2 有机合成发展简史

纵观有机合成的发展史，大致可划分为以下四个时期，即初创期、艺术期、科学与艺术融合期、创造新功能分子时期。

19 世纪和 20 世纪上半叶是有机合成初创期，这一时期的合成方法及合成的物质大多是在无意中发现或制得的，可以说是无心插柳柳成荫。谈及这一时期，就不能不提到两个划时代的人物，一个是法国化学家 Wohler F，一个是英国化学家 Perkin。Wohler F 于 1828 年用氰酸铵的水溶液加热得到尿素，从而否定了生命力学说，肯定了有机物可以人工合成，并因此开启了有机合成时代的大门。而 Perkin 于 1856 年试图用重铬酸钾氧化从煤焦油中提取的 *N*-烯丙基甲苯胺合成抗疟疾药物奎宁，但是没有成功，却意外得到了第一个人工合成的染料苯胺紫，并于 1857 年在哈罗建立了世界上第一家生产苯胺紫的合成染料工厂，Perkin 也理所应当成为了合成染料工业的鼻祖。



20 世纪 40 年代至 60 年代是有机合成的艺术期，由于初步确立了化学结构理论，逐渐建立了通过有机化学反应的规律来进行有机合成的研究，因此合成出了血红素、颠茄酮(16 步)、马茶雌酮等，前两个化合物的合成者也因此获得 Nobel 化学奖。这个时期，有机合成化学家们几乎可以随心所欲地合成任何分子。

1945~1960 年，完成了许多复杂分子的高度精巧的合成，如人工合成了维生素 B₁₂。

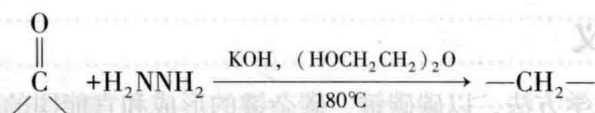
我国化学家在这个时期也对有机合成做出了贡献，如黄鸣龙反应和牛胰岛素的全合成等。1965 年 9 月，中国学者首先在世界上成功地实现了人工合成具有天然生物活力的蛋白质——结晶牛胰岛素。这项成果表明，新中国学者使人类在认识生命、揭示生命奥秘的历程中向前迈进了一步。

结晶牛胰岛素的人工合成是新中国第一个居世界领先水平的基础理论研究成果。该项目在 1958 年最初提出时，研究上存在很大的困难。胰岛素分子是由 21 肽的 A 链和 30 肽的 B 链这两条肽链通过二硫键连接起来的，而肽链又是由多种氨基酸以肽键形式连接组成的，但当时在国内，除了谷氨酸外，还不能生产任何氨基酸，并且也没有合成多肽经验，一切都得从零做起。然而，来自中国科学院上海生物化学所、上海有机化学所、北京大学等单位的学

者在王应睐、邹承鲁、钮经义、汪猷、邢其毅等学科带头人的领导组织下，历经 8 年的艰苦努力，终于攻克了胰岛素 A 链及 B 链的拆合关、A 链和 B 链的合成关等一道道难关，最终完成了牛胰岛素的全合成。

中国学者成功合成有生物活性牛胰岛素的工作公布于世后，立即引起了国际科学界的高度重视。1982 年，该成果荣获中国国家自然科学一等奖。

Wolff-Kishner-Huang(沃尔夫-凯息纳-黄鸣龙)还原反应是一个有机还原反应，羰基化合物(醛或酮)在高沸点溶剂如一缩二乙二醇中与肼和氢氧化钾一起加热反应，羰基还原为亚甲基，例如：



原来的反应过程是用醛酮、肼与金属钠或钾在高温加压或封管中进行，而黄鸣龙将方法作了改进，用高沸点溶剂代替封管，碱金属单质也被其他碱(如甲醇钠)所替代，使得反应的操作变得更加方便。

哈佛大学化学系 Louise Fieser 教授在《Topics in Organic Chemistry》一书中提到过此改进方法的发现经过：

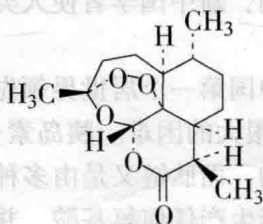
“此改进纯属偶然。黄鸣龙当时从中央研究院跑到美国做访问学者，跟随我做研究。我让黄做一个 Wolff-Kishner 实验，黄开始实验后临时有事去纽约，临行前让隔壁一个黎巴嫩籍的同学帮忙照看反应。黄走后数日，进行回流实验的烧瓶的软木塞逐渐松动，开了个缝隙，黎巴嫩同学因为只答应照看反应，没有帮忙把软木塞扶正，结果是反应物中的肼和生成的水全跑光了。黄回来一看非常意外，但很快他发现产率很高。在他给我的实验报告上写道：‘反应未正常完成，但产率很好’。于是黄鸣龙改进法就这样诞生了。”

黄鸣龙的改进之处在于令水和过剩的肼蒸发掉，然后反应混合物可以顺利地升温到所需的温度。而反应使用的乙二醇并不是黄的独创，而是 Soffer 发明的。

这个改进的意义在于使反应所需时间从 50h 缩短至 3h，产率从 40% 提高到 90%，论文发表以后，该法迅速成为标准方法。

20 世纪 60 年代到 90 年代是有机合成的科学与技术融合期，在完成了大量天然产物分子的全合成后，美国哈佛大学的 E. J. Corey 提出了反合成分析概念，即逆向合成法，之后，化学工作者们利用此方法合成了海葵毒素、紫杉醇等药物。

我国化学工作者合成出了青蒿素。青蒿素是从我国传统中草药青蒿中分离得到的一种具有治疗疟疾药效的化合物，是由我国合成化学和药物化学家自主开发出的具有高效、快速、低毒和抗耐药性的抗疟疾新药，它对疟原虫红细胞内期裂殖体具有高效、快速的杀灭作用，目前在国内外广泛地用于疟疾的治疗，其结构如下所示：



20 世纪 90 年代，有机合成进入了创造新功能分子时期，有机合成的研究目标开始从天

然产物向非天然产物的方向转变，有机合成也从“认识”更多转向“改造”和“创新”，正如2001年 Nobel 化学奖的获得者野依良治博士所说，有机合成有两大任务，一是实现有价值的已知化合物的高效率生产；二是创造新的有价值的物质和材料。有时需要多个学科，例如生物科学和技术的合作才能达到。

目前有机合成有两个发展方向：一个是组合化学的产生(将几批合成试剂和中间体分子以不同方式排列组合而一次性获得成千上万个化合物的自动化合成方法)；另一个是利用计算机辅助合成设计路线，实验室-通风橱-计算机三位一体的新实验室将普及应用。但是，在发展过程中应注意保护生态环境和保持可持续发展。因此，我们倡导“绿色有机合成”，最大程度地降低对环境的消极影响。

1.2 有机合成的近现代成就和发展趋势

1.2.1 有机合成的近现代成就

如果把有机合成比作血肉之躯，那么有机理论是头脑，测试技术是五官，合成反应是躯干，合成方法是四肢，各部分间相互协调，相互促进，使得有机合成得以茁壮成长，有机合成的成就自然也体现在以上四个方面，列举如下：

(1) 有机理论方面

建立了有机结构理论，即碳的四价和成键、苯的结构、碳价键的正四面体构型三方面内容。

将量子力学的理论成果应用于化学领域，产生出了原子杂化轨道理论、价键理论、分子轨道理论、从分子轨道理论衍生出的扩展 Hückel 法，CNDO 法，INDO 法，MINDO 法，STO-3G 法，多重散射 X α 法等计算分子轨道的新方法、唐敖庆图象理论等，还有借助上述理论和物理化学原理研究清楚的九十六种有机反应机理以及由 Elias James Corey 于 1967 年提出的“逆向合成分析原理”。

(2) 合成反应方面

至今已研究清楚的有机反应已有 3000 个左右，其中有普遍应用价值的反应 200 多个，以人名命名的反应 331 个，与反应配套的国内外已商品化的试剂，催化剂超过 5 万种^[2]。

(3) 合成方法方面

主要有两类成就，一类是经典有机合成反应的新方法，即将一些新试剂(如载体和分子筛)和新技术(如电解、光辐射和微波振动)用于经典有机合成反应中，从而提高目标产物收率，降低成本，减少“三废”，保护环境。比较典型的实例有：①用 Clayfen 载体[Fe(NO₃)₃, Me₂CO 载在蒙脱土上]试剂对烷基苯和卤苯进行硝化反应，得到高产率和高对位选择性的对硝基烷基苯和对硝基卤苯。②使用载体和沸石分子筛催化剂代替无水 AlCl₃，催化苯的 Friedel-Crafts 烷基化反应，制备合成洗涤剂中间体长链线型烷基苯，因反应过程中避免了碳正离子的重排，从而省去了传统方法中苯经 Friedel-Crafts 酰基化后的 Clemmensen 还原反应，提高了产率，降低了成本^[3]。③屠树江等人报道了应用微波辐射技术一步合成 4-芳基-1,4-二氢吡啶衍生物。该反应是在无溶剂条件下经微波辐射进行的，反应时间短，产率优良，后处理方便，无污染。常规方法一般用芳醛、乙酰乙酸乙酯、浓氨水在乙醇中回流十几个小时得到，该方法存在回流时间长、产率低以及用浓氨水带来的操作不便^[4]。

另一类成就是应当今时代发展要求,以新式有机合成反应为基础,以绿色合成化学为纲领开发的一些有机合成新方法,比如自由基反应合成法、一瓶多步串联反应合成法、微生物不对称合成法、酶模拟合成法、组合化学与多样性导向合成法等。

(4) 测试技术方面

近代物理测试方法,如红外、紫外、核磁共振、色谱联用、高效液相色谱、手性分离方法、元素分析法、X射线衍射等,已普遍配合应用,尤其是超导核磁以及二维核磁技术和新的电离源质谱的发展,都有力地促进了有机合成化学的迅速发展。

1.2.2 有机合成的发展趋势

现代有机合成正朝着高选择性、原子经济性和环境保护型三大趋势发展,重点在于开发绿色合成路线及新的合成工艺,寻找高选择性、高效的催化剂,简化反应步骤,开发和应用环境友好介质,包括水、超临界流体、离子液体、氟碳相等,以代替传统反应介质,减少污染。

不对称有机合成的研究方兴未艾,仍旧是今后有机合成研究的热点问题之一,而对催化的不对称合成反应的研究、对新配体及手性催化剂的发现和研制又是不对称合成研究的重要方面。

生命科学与材料科学日新月异的蓬勃发展为有机合成带来了新的机遇和挑战,在分子水平上认识生命过程,调解生命过程中的信号传递,研发新的高效的有机合成药物以战胜威胁人类的严重疾病,还有各种新型光、电、磁有机功能分子材料的紧缺,这些都已成为现代有机合成的重要任务和亟待解决的问题,因此,有机合成和材料科学、生命科学相融合也必然是有机合成未来发展的一种趋势和方向。

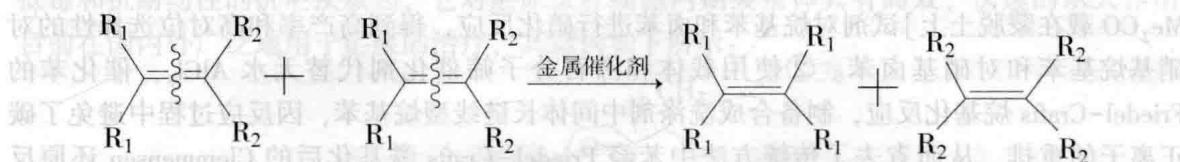
1.3 有机合成的新反应和新技术

1.3.1 金属参与的有机合成反应

金属,尤其是过渡金属参与的有机合成反应一直都是有机合成新反应发现的一个主要源泉,目前金属参与的有机合成反应中最新最炙手可热的莫过于烯烃复分解反应和金属催化有机合成反应。

(1) 烯烃复分解反应

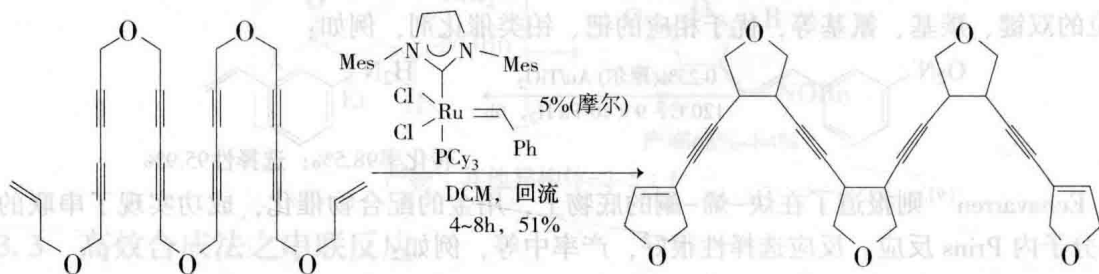
“烯烃复分解”这一术语源于英语“olefin metathesis”,意思是烯烃的交换或换位,该反应的定义为在金属催化剂的作用下,两分子的烯烃交换与双键相连的碳原子,从而形成新的烯烃分子。例如:



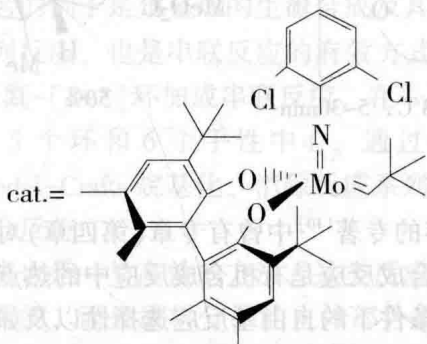
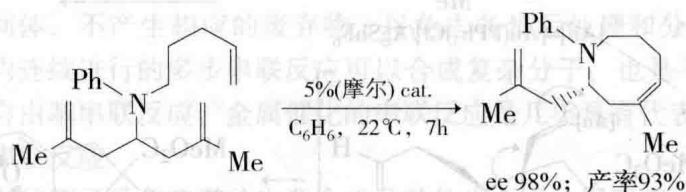
按照反应过程中分子骨架的变化,可以分为以下五种情况:开环复分解、开环复分解聚合、非环二烯复分解聚合、关环复分解以及交叉复分解反应。

近年来,烯烃复分解反应在一些特殊分子合成和不对称合成中有了较好的应用。如 Lee 等将 Grubbs 催化剂用于聚烯-1,3-二炔结构的重复体系中,实现了串联的烯炔 RCM-1,3-金

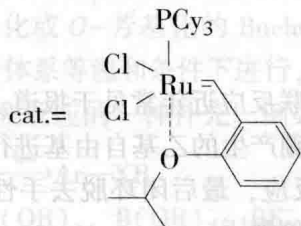
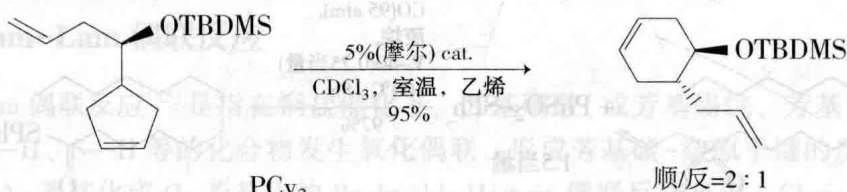
属迁移反应，获得了特殊的寡聚炔炔化合物，如下所示：



在不对称反应方面，Schrock 等采用了他们的手性钼卡宾催化剂，在酰胺或胺上进行了不对称 RCM (Ring Closing Metathesis) 反应，产物对映体过量百分数 ee 可达 85%，甚至高达 98%，如下所示：



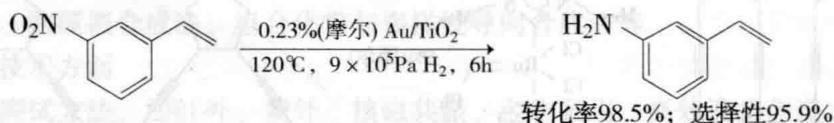
Blechert 等则研究了非对映选择性的环重排烯炔复分解反应，底物为带边链的对称环烯，边链上具有手性中心，反应后此手性中心转移至环上，并生成一新的手性中心，且有一定的非对映选择性，重排所得的环可为碳环或含氧、氮的杂环。此法可为一些天然产物的合成提供一个新的方法^[5]，如下所示：



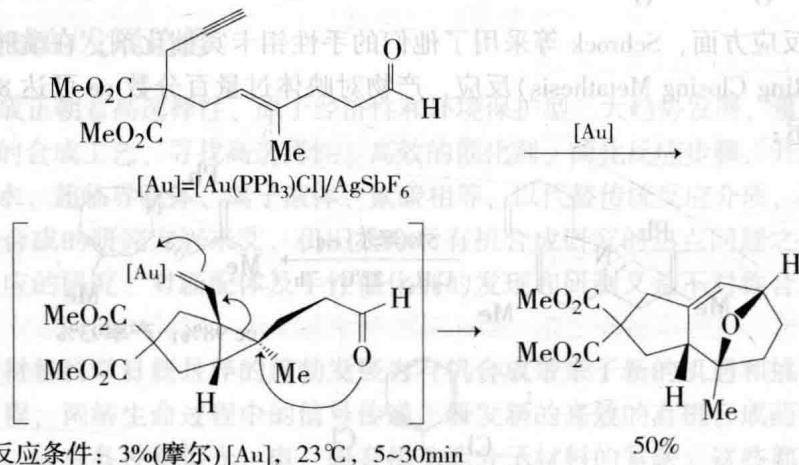
(2) 金 (Au) 参与的有机合成反应

金 (黄金) 和其化合物用于有机合成反应是近几年的事，2005 年 Hashm^[6] 对之前的报道作了简单的回顾，而麻生明^[7] 等则在 2006 年对金催化烯炔底物的环化作了专门介绍。这两年又有不少很有意义的工作，显示出金及其化合物在一些反应中有着很高的效率和独特的选择性。

Corra^[8]等最近报道负载于 TiO₂上的纳米金能选择氢化还原硝基，而不影响分子内其他部位的双键、羰基、氰基等，优于相应的钨、铂类催化剂，例如：



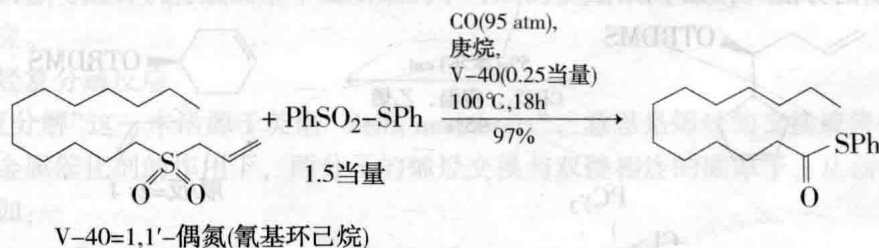
Echavarren^[9]则报道了在炔-烯-酮的底物上，用金的配合物催化，成功实现了串联的环化-分子内 Prins 反应。反应选择性很好，产率中等，例如：



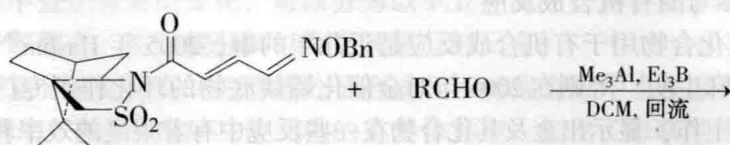
1.3.2 自由基介导的合成反应

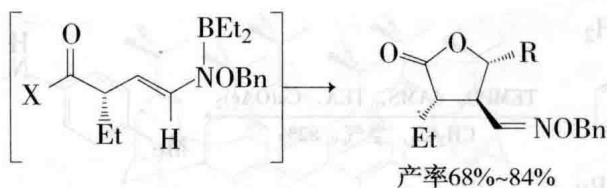
自由基介导的合成反应，在 2005 年的专著^[10]中曾有专章(第四章)对自由基环合反应的新进展作了详细的介绍。自由基介导的合成反应是有机合成反应中的热点，近两年有不少突出的成果，主要是探索不同底物和反应条件下的自由基反应选择性以及如何避免采用剧毒的含锡试剂。

Ryu 与 Kim^[11]等合作试图用不含锡的自由基引发剂来进行自由基羰基化的反应，在试探了若干反应条件后，终于实现了以烷基烯丙基砜为前体，以苯磺酸硫代苯酯为自由基捕获剂，获得了多一个碳的烷基羧酸的硫代苯酯。例如：



自由基反应用于串联反应，甚至不对称的串联反应近年常见于报道。下面的例子是在带手性辅基的 α, β -不饱和脲醚底物上先由三乙基硼产生的乙基自由基进行共轭加成，然后生成的烯胺中间体再在三甲基铝催化下发生 aldol 反应，最后闭环脱去手性辅基，产物产率较好，也有一定的立体选择性，主产物为全反式。例如^[12]：





产物：其他异构体=2~5：1

1.3.3 高效合成法之串联反应

催化反应往往可产生活性中间体，进而在一瓶内进行多步连续反应，这类反应叫串联反应(tanderm reaction)。由于串联反应一般经历一些活性中间体，如碳正离子、碳负离子、自由基或卡宾等，这样就使得一个反应的发生可以启动另一个反应，因此多步反应可连续进行，无须分离出中间体，不产生相应的废弃物，可免去各步后处理和分离带来的消耗和污染。在一个反应瓶内连续进行的多步串联反应可以合成复杂分子，也是一类环境友好反应。阳离子串联反应、自由基串联反应、金属催化的串联反应是几类具有代表性的串联反应。

(1) 一瓶多步串联反应

早期的一个著名的例子是角鲨烯的生源合成及其仿生合成，属阳离子串联反应。多种不同反应组合及其系列反应，也是串联反应的有效方式。Boger 小组用噁二唑作为双烯体进行的[4+2]环加成-失氮-[3+2]环加成串联反应，在一瓶反应中合成了长春花朵灵的前体，产率达70%，建立了5个环和6个手性中心。通过多米诺式的[3+2]环加成、Wagner-Meerwein 重排、Friedel-Crafts 烷基化、消除反应系列，可实现多环体系的一瓶合成^[13]。

(2) 一瓶多组分反应

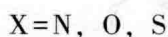
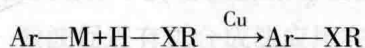
一瓶多组分反应也是一类高效的方法，这类反应涉及至少3种不同的原料，每个反应都是下一步反应所必需的，而且原料分子的主体部分都融进最终产物中。Mannich 反应(三组分)和 Ugi 反应(四组分)都是有名的例子。最近 Ugi 报道了一个七组分反应，产物的回收率达到43%。一瓶多组分反应也可用于复杂分子的合成。

(3) 多反应中心多向反应

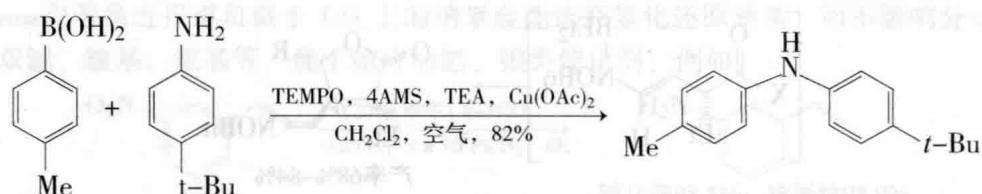
具有多反应中心的底物也可以在一瓶完成多步反应，双向或多向反应也可以是高效的^[14]。

1.3.4 Cham-Lam 偶联反应

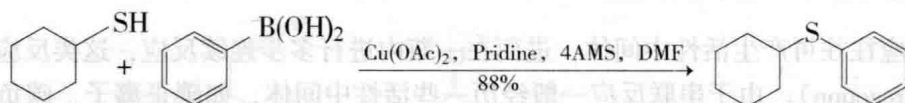
Chan-Lam 偶联反应^[15]是指在铜盐催化下，芳基硼酸(或芳基锡烷、芳基硅氧烷等)与含 N—H、O—H、S—H 等的化合物发生氧化偶联，形成芳基碳-杂原子键的反应。相比于 Pb 催化形成 N-芳基化或 O-芳基化的 Buchwald-Hartwig 偶联反应来说，Chan-Lam 偶联反应可以在室温和敞开体系等温和条件下进行，是一种具有重要用途的合成方法，是对 Suzuki-Miyaura C—C 交叉偶联反应的一种补充。例如：



1998 年，Chan 等首次报道了三乙胺作为碱性试剂的 4-叔丁基苯胺的 N—H 芳基化反应。

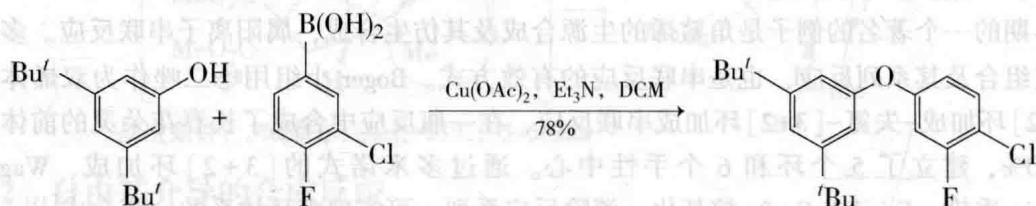


Guy 小组于 2000 年报道了第一例 C—S 键形成的 Chan-Lam 偶联反应，即环己基苯基硫醚的合成：



环己基苯基硫醚在医药方面用作合成抗生素、抗溃疡药物的原料，在农药方面用作合成杀虫剂、杀菌剂、除草剂的原料，还用作维生素 A 的稳定剂、芳香胺的抗氧化剂、润滑添加剂、香料合成的原料等。

1998 年 Chan 利用该偶联反应首次实现苯基硼酸与苯酚的 *O*-芳基化反应，之后将该反应用于甲状腺素的合成中。例如：



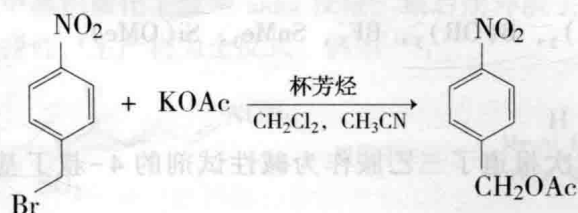
1.3.5 有机合成新技术

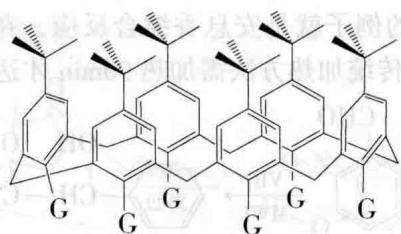
(1) 相转移催化

相转移催化主要用于液-液体系，也可以用于液-固体系。以季铵盐为例，相转移催化的作用原理是：亲核试剂 M^+Y^- (反应试剂) 和有机反应物 $R-X$ 分别处于互不相溶的水相和有机相(油相)中。由于相互接触机会少，反应试剂和有机反应物很难发生化学反应。加入少量的季铵盐 Q^+X^- 后，季铵盐中的负离子 X^- 可以和亲核试剂中的负离子 Y^- 发生离子交换，形成离子对 Q^+Y^- 。季铵盐中的正离子 Q^+ 具有亲油性，在有机相中有良好的溶解性，所以形成离子对以后，可把 Y^- 带入有机相中。在有机相中， $R-X$ 迅速与离子对发生亲核取代反应，生成目的产物 $R-Y$ 和原季铵盐 Q^+X^- ，该季铵盐再回到水相，重复上一过程。

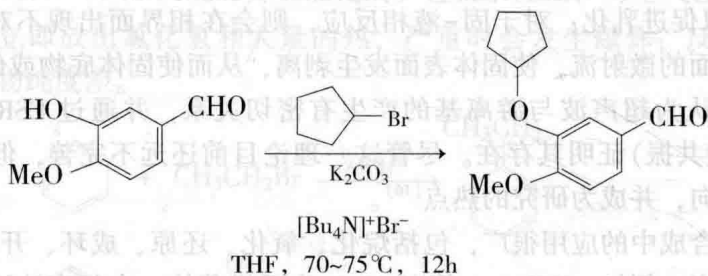
相转移催化的应用范围很广。从理论上讲，凡是能与相转移催化剂形成可溶于有机相的离子对的各类化合物，均可用相转移催化方法进行反应。相转移催化目前已成功地应用于催化卤化、烷化、酰化、羧基化、酯化、醚化、氰基化、缩合、加成、氧化、还原等多种反应。

Nomura 小组报道了利用乙酸钾与对硝基溴苄在杯芳烃相转移催化剂催化下合成乙酸对硝基苄酯的反应，产率接近 100%，反应如下所示：





Wilk 小组报道了以四丁基溴化铵为相转移催化剂实现碱性条件下异香兰素的环戊基化, 反应如下所示:

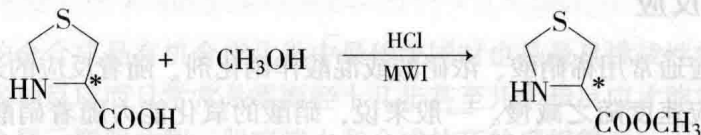


(2) 微波照射有机合成

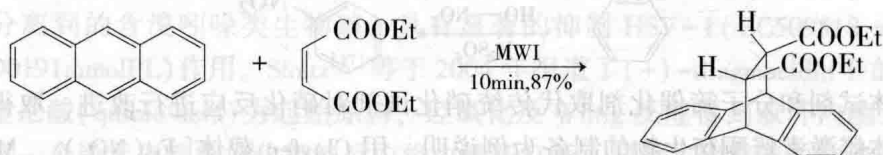
微波的波长在 0.1~100cm 之间, 能量较低, 比分子间的范德华结合能还小, 因此只能激发分子的转动能级, 根本不能直接打开化学键。目前比较一致的观点认为: 微波加快化学反应主要是靠加热反应体系来实现的。但同时人们也发现, 微波电磁场还可直接作用于反应体系而引起所谓“非热效应”, 如微波对某些反应有抑制作用, 可改变某些反应的机理, 一些阿累尼乌斯型反应在微波辐照下不再满足阿累尼乌斯关系等。

微波辐照下的有机反应速率较传统的加热方法快数倍乃至上千倍, 并且具有操作方便、产率高及产品易纯化等优点, 因此微波有机合成技术虽然时间不长, 但发展迅速。目前, 采用微波技术进行的合成反应有 Diels-Alder 反应、酯化反应、重排反应、Knoevenagel 反应、Perkin 反应、苯偶姻缩合、Reformatsky 反应、Deckmann 反应、缩醛(酮)反应、Witting 反应、羟醛缩合、开环、烷基化、水解、氧化、烯烃加成、消除反应、取代、成环、环反转、酯交换、酰胺化、催化氢化、脱羧、脱保护、聚合、主体选择性反应、自由基反应及糖类和某些金属有机反应等, 几乎涉及了有机合成反应的各个主要领域。

吉林大学李耀先小组在常压下微波促进 L-噻唑烷-4-甲酸与甲醇酯化反应, 反应 10min, 产率 90% 以上, 比传统加热方法快近 20 倍。

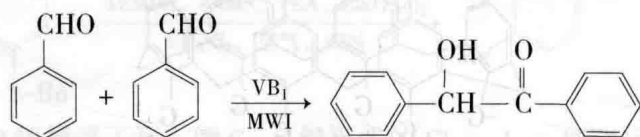


微波促进有机合成法应用在 Diels-Alder 反应中, 效果显著:



该反应若用常规加热方式需反应 72h 才能达到相同产率。

另一个微波促进有机合成的例子就是安息香缩合反应，在 VB_1 催化下，用 65W 微波照射 5min，产率达到 43.3%，而传统加热方法需加热 90min 才达到相近产率。

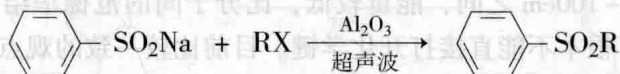


(3) 有机声化学合成技术

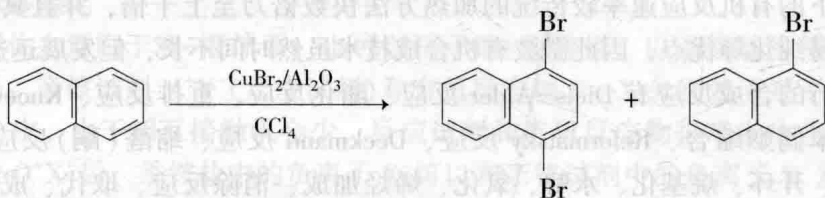
超声空化作用理论认为在超声波作用下，液体内产生无数微小空腔(空化泡)，空腔内外的压力十分悬殊，使其迅速塌陷破裂，造成极大冲击力，从而起到激烈搅拌作用。对于液-液相反应，可以促进乳化；对于固-液相反应，则会在相界面出现不对称塌陷，由此产生一股冲击固体表面的微射流，使固体表面发生剥离，从而使固体底物或催化剂受到活化。

游离基理论则认为超声波与游离基的产生有密切关系，并通过 ESR 谱(Electron Spin Resonance 电子自旋共振)证明其存在。尽管这一理论目前还远不完善，但已为有机声化学研究提供很好的方向，并成为研究的热点^[16]。

超声波在有机合成中的应用很广，包括烷化、氧化、还原、成环、开环、取代、消除、加成等多种单元反应。例如，Villemann 等以 Al_2O_3 为无机载体，在超声波活化下研究了苯亚磺酸钠与卤烷的烷化反应。当 R 为 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHBrCH}_3$ 时，产率高达 99%。例如：



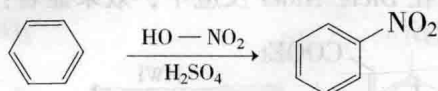
赵逸云等研究了用超声活化的 $\text{CuBr}_2/\text{Al}_2\text{O}_3$ 对萘的溴化，当溴化铜对萘的摩尔比为 5 : 1 时，采用超声活化的 $\text{CuBr}_2/\text{Al}_2\text{O}_3$ ，其溴化能力明显大于未经活化的 $\text{CuBr}_2/\text{Al}_2\text{O}_3$ ，前者使萘转化 50% 所需时间仅 6min，而后者则需 27min。例如：



1.4 经典有机合成反应的改进

1.4.1 芳烃硝化反应

传统的硝化反应通常用稀硝酸、浓硝酸或混酸作硝化剂，随着反应的进行，硝酸浓度不断地下降，硝化反应速度随之减慢。一般来说，硝酸的氧化能力随着硝酸浓度的增加而增加，因而导致一定量的氧化副产物。对于混酸硝化，还可能产生磺化副产物。



采用载体试剂和分子筛催化剂取代传统硝化试剂对硝化反应进行改进，取得了良好效果，现以甾体雌激素雌酮衍生物的制备为例说明，用 Clayfen 载体 $[\text{Fe}(\text{NO}_3)_3, \text{Me}_2\text{CO}]$ 载在蒙脱土上]试剂硝化甾体雌激素雌酮，比传统的硝酸在乙酸条件下硝化反应环境更清洁，后