



“十一五”国家重点图书 化学与应用化学丛书

普通高等教育化学类专业规划教材

有机合成

杨光富 ◎主编



华东理工大学出版社
EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY PRESS

有机合成

杨光富 ◎主编



华东理工大学出版社
EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY PRESS

图书在版编目(CIP)数据

有机合成/杨光富主编. —上海:华东理工大学出版社,2010.11

(化学与应用化学丛书)

ISBN 978-7-5628-2888-4

I. ①有… II. ①杨… III. ①有机合成—高等学校—教材 IV. ①0621.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 173533 号

“十一五”国家重点图书·化学与应用化学丛书·

普通高等教育化学类专业规划教材

有机合成

主 编 / 杨光富

策划编辑 / 刘 强

责任编辑 / 刘 强

责任校对 / 李 晔

封面设计 / 陆丽君 裘幼华

出版发行 / 华东理工大学出版社

地址:上海市梅陇路 130 号,200237

电话:(021)64250306(营销部) (021)64251837(编辑部)

传真:(021)64252707

网址:press.ecust.edu.cn

印 刷 / 常熟华顺印刷有限公司

开 本 / 787 mm×1092 mm 1/16

印 张 / 15

字 数 / 381 千字

版 次 / 2010 年 11 月第 1 版

印 次 / 2010 年 11 月第 1 次

印 数 / 1—2000 册

书 号 / ISBN 978-7-5628-2888-4/O·231

定 价 / 39.00 元

(本书如有印装质量问题,请到出版社营销部调换。)

前言

有机合成化学是有机化学最重要的组成部分之一,也是人类创造新物质的最有效工具。经过近 200 年的发展,有机合成的理论体系已经基本完善,有机合成方法、技术和手段均取得了辉煌的成就,并不断获得新的发展。如今,不同学科之间的界限已越来越模糊。但可以相信的是,在不久的将来,化学学科区别于其他学科的一个最重要的特征就在于,化学家可以从分子水平上来操控分子结构,无论是复杂的天然产物,还是纳米颗粒,甚至是全基因组。这其中,有机合成就是必不可少的关键技术之一。正因为如此,有机合成化学是化学专业及相关专业本科生的必修课之一。

基于以上考虑,我们决定组织编写供本科生使用的《有机合成》教材,并获得了“十一五”国家重点图书出版规划立项。承担这样一项任务是十分艰巨的。一方面,有机合成化学的发展非常迅速,内容极其丰富,如何能够从最新的研究成果中合理选材,提取出既能反映当前有机合成化学发展趋势,又能够符合本科生学习特点的内容无疑是非常困难的。另一方面,面向本科生的有机合成化学类的教材已经出版较多,要想写出一本具有新意和特点的教材不是一件容易的事情。

经过反复讨论,我们确定了本书的编写原则:教材体系方面,以有机合成的基本理论为主线,以键的构建进行章节划分;在内容的选取上,既要注意到与基础有机化学的衔接,又要能反映当前有机合成化学的发展趋势,尽可能选取那些涉及基础有机化学中的基本反应理论,又要突出有机合成中高效性、选择性以及绿色化的合成实例;在写作方式上,既注重对有机合成基本原理的描述,又要注意对具体实例的描述,通过对与实际生活密切相关的一些合成实例的描述,来启发、激发学生的兴趣和创造性。

按照以上编写思路,全书共分 10 章。第 1 章是绪论,主要介绍有机合成的发展历史、发展趋势以及面临的挑战。第 2 章主要介绍逆合成分析,包括逆合成分析的基本原理以及合成子的概念,对常用的合成子进行重点介绍,并通过一些具体实例来阐述逆合成分析的应用。第 3 章和第 4 章主要讨论碳碳单键和碳碳双键的形成。第 5 章主要介绍碳环的形成和断开。第 6 章主要介绍有机合成中的官能团保护,重点介绍常见官能团(如羟基、羰基、羧基和氨基)的保护与去保护策略。第 7 章重点介绍有机合成中的选择性,重点讨论化学选择性、区域选择性以及立体选择性控制的策略。第 8 章主要介绍多步骤有机合成,选取一些典型的药物和农药分子进行介绍,在介绍这些目标分子合成时,所涉及的有机反应大多数属于本科生在知识水平范围内可以理解的反应,同时还着重强调有机合成的高效性以及选择性控制,并进一步强化逆合成分析原理的应用。第 9 章主要介绍杂环化合物的合成。杂环化合物是最重要的一类有机化

合物,但杂环化合物的合成对本科生而言是一个难点。因此,本章主要选取一些典型的五元和六元杂环进行介绍,对稠杂环化合物基本上不涉及。第10章主要对有机合成的新技术和新方法进行介绍,着重体现有机合成朝着高效性、经济性、绿色化的趋势向前发展。每个章节后面均附有参考文献,可作为进一步阅读的材料。除了第1章和第10章之外,其他章还附有少量的思考题,有些还标注了相应的参考文献,目的是引导学生深入思考。

本书的编写任务由华中师范大学杨光富教授(负责编写第1、10章)、刘盛华教授(负责编写第5、8章)、丁明武教授(负责编写第3、4章),华中科技大学龚跃法教授(负责编写第2、7章),以及武汉大学李早英教授(负责编写第6、9章)共同承担。全书由杨光富负责统稿。在编写过程中,我们参考了大量的期刊文献以及书籍,在此对所引文献和书籍的作者表示衷心的感谢!华中师范大学汪焱钢教授通读了全部书稿,并提出了许多宝贵意见,在此表示最诚挚的感谢!编者水平有限,书中不足之处在所难免,恳请读者批评指正!

目 录

第 1 章 绪 论

- 1.1 有机合成的发展历程 / 1
- 1.2 有机合成的发展趋势及面临的挑战 / 5
- 参考文献 / 9

第 2 章 逆合成分析

- 2.1 逆合成分析的基本原理 / 11
- 2.2 合成子 / 13
 - 2.2.1 常见的 α -合成子和 δ -合成子 / 14
 - 2.2.2 极性转换 / 17
- 2.3 逆合成实例分析 / 18
 - 2.3.1 单官能团化合物的逆合成分析 / 18
 - 2.3.2 双官能团化合物的逆合成分析 / 19
 - 2.3.3 复杂化合物的逆合成分析 / 22
- 思考题 / 28
- 参考文献 / 30

第 3 章 碳碳单键的形成

- 3.1 烷基化反应 / 31
 - 3.1.1 简单酮、醛、酯及腈的烷基化反应 / 32
 - 3.1.2 活泼亚甲基化合物的烷基化反应 / 35
 - 3.1.3 双负离子的烷基化反应 / 37
 - 3.1.4 烯胺的烷基化反应 / 38
- 3.2 缩合反应 / 40
 - 3.2.1 羟醛缩合反应 / 40
 - 3.2.2 Claisen 缩合反应 / 43

- 3.3 迈克尔(Michael)加成反应 / 46
- 3.4 应用有机金属试剂的反应 47
 - 3.4.1 有机金属试剂与羰基化合物的反应 / 48
 - 3.4.2 偶联反应 / 51
- 3.5 自由基加成反应 / 54
- 思考题 / 54
- 参考文献 / 56

第 4 章 碳碳双键的形成

- 4.1 消除反应 / 60
 - 4.1.1 β -消除反应 / 60
 - 4.1.2 热解顺式消除反应 / 63
 - 4.1.3 缩合反应 / 64
- 4.2 Wittig 反应 / 67
- 4.3 β -内酯的脱羧 / 70
- 4.4 炔烃的还原 / 71
- 4.5 由邻二醇制备烯烃 / 73
- 4.6 烯烃复分解反应 / 74
- 思考题 / 76
- 参考文献 / 78

第 5 章 碳环的形成与断开

- 5.1 分子内的亲核环化 / 81
 - 5.1.1 烃化反应成环 / 81
 - 5.1.2 分子内 Claisen 缩合成环(Dieckmann 缩合反应) / 81
 - 5.1.3 分子内羟醛缩合和 Robinson 环合反应成环 / 82
 - 5.1.4 分子内 Baylis-Hillman 反应成环 / 82
- 5.2 亲电反应成环 / 83
- 5.3 分子内自由基反应成环 / 84
 - 5.3.1 分子内偶姻缩合反应 / 84
 - 5.3.2 二元醛酮的分子内片呐醇反应 / 84
 - 5.3.3 分子内的 McMurry 反应 / 85
 - 5.3.4 分子内自由基加成反应 / 85
- 5.4 环加成反应成环 / 86
 - 5.4.1 Diels-Alder 反应——六元碳环的合成 / 86
 - 5.4.2 碳烯对烯烃的加成——三元碳环的合成 / 88
 - 5.4.3 [2+2]环加成——四元碳环的合成 / 89
- 5.5 电环化反应成环 / 90

- 5.5.1 $4n$ 体系 / 91
- 5.5.2 $4n+2$ 体系 / 91
- 5.6 中环和大环的形成 / 92
 - 5.6.1 高度稀释法 / 92
 - 5.6.2 模板合成法 / 93
 - 5.6.3 偶姻反应 / 94
 - 5.6.4 关环复分解反应 / 94
 - 5.6.5 炔的偶联反应 / 95
- 5.7 开环反应 / 95
 - 5.7.1 水解、溶剂解和其他亲电试剂与亲核试剂的相互作用 / 95
 - 5.7.2 氧化开环 / 96
 - 5.7.3 Cope 重排反应 / 97
 - 5.7.4 周环反应开环 / 98
 - 5.7.5 ROM 反应开环 / 100
- 思考题 / 100
- 参考文献 / 101

第 6 章 有机合成中的官能团保护

- 6.1 醇羟基的保护 / 103
 - 6.1.1 醚保护法 / 103
 - 6.1.2 羧酸酯保护法 / 109
- 6.2 1,2-二醇的保护 / 110
 - 6.2.1 缩醛、缩酮保护法 / 110
 - 6.2.2 碳酸酯保护法 / 111
- 6.3 酚羟基的保护 / 111
 - 6.3.1 醚保护法 / 112
 - 6.3.2 酯保护法 / 113
- 6.4 羰基的保护 / 114
- 6.5 羧基的保护 / 117
 - 6.5.1 羧酸甲酯或乙酯保护法 / 118
 - 6.5.2 叔丁基酯保护法 / 119
 - 6.5.3 苄酯保护法 / 119
- 6.6 氨基的保护 / 121
 - 6.6.1 *N*-烷基胺保护法 / 121
 - 6.6.2 酰胺类保护法 / 123
 - 6.6.3 氨基甲酸酯保护法 / 125
 - 6.6.4 酰亚胺保护法 / 126
- 思考题 / 128
- 参考文献 / 128

第 7 章 有机合成中的选择性

7.1 化学选择性 / 130

7.1.1 定义 / 130

7.1.2 选择性控制方法 / 131

7.1.3 实例分析 / 139

7.2 区域选择性 / 140

7.2.1 定义 / 140

7.2.2 选择性控制方法 / 140

7.2.3 实例分析 / 148

7.3 立体选择性 / 149

7.3.1 定义 / 149

7.3.2 烯键几何异构体的选择性控制 / 150

7.3.3 非对映选择性控制 / 151

7.3.4 对映选择性控制 / 155

7.3.5 实例分析 / 160

思考题 / 161

参考文献 / 162

第 8 章 多步骤有机合成

8.1 环丙沙星的合成 / 166

8.1.1 背景介绍 / 166

8.1.2 合成 / 166

8.2 吗啡酮的合成 / 167

8.2.1 背景介绍 / 167

8.2.2 合成 / 167

8.3 阿托他汀钙的合成 / 169

8.3.1 背景介绍 / 169

8.3.2 合成 / 169

8.4 喹菌酯的合成 / 171

8.4.1 背景介绍 / 171

8.4.2 合成 / 172

8.5 保幼酮的合成 / 173

8.5.1 背景介绍 / 173

8.5.2 合成 / 173

8.6 青蒿素的合成 / 174

8.6.1 背景介绍 / 174

8.6.2 合成 / 174

8.7 番杏科生物碱(士)-Mesembrine 的合成 / 176

8.7.1 背景介绍 / 176

8.7.2 合成 / 176

思考题 / 177

参考文献 / 178

第 9 章 杂环化合物的合成

9.1 五元单杂环化合物的合成 / 180

9.1.1 呋喃及其衍生物的合成 / 181

9.1.2 苯并[b]呋喃的合成 / 184

9.1.3 吡咯及其衍生物的合成 / 185

9.1.4 吡啶及其衍生物的合成 / 188

9.1.5 噻吩及其衍生物的合成 / 189

9.2 单氮杂六元杂环化合物的合成 / 190

9.3 双氮杂六元杂环化合物的合成 / 192

9.3.1 嘧啶的合成 / 192

9.3.2 吡嗪的合成 / 194

9.4 三氮杂六元杂环化合物——三嗪的合成 / 195

思考题 / 196

参考文献 / 197

第 10 章 有机合成新技术与新方法

10.1 固相合成与组合化学 / 198

10.2 微波辅助有机合成 / 203

10.3 多组分反应 / 207

10.4 水相有机合成 / 212

10.5 生物催化的有机合成 / 213

10.6 靶标导向的有机合成和多样性导向的有机合成 / 214

10.7 基于一锅反应方法学的有机合成 / 218

参考文献 / 220

主要参考书 / 223

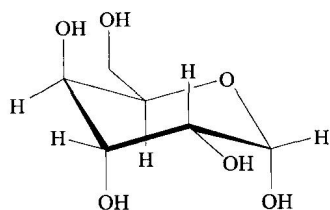
第 1 章 绪 论

有机合成是指通过对一系列有机化学反应路线的合理设计,利用相对简单的分子来制备比较复杂的目标分子的过程。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,60 亿人口中的 30 亿就会饿死;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”。

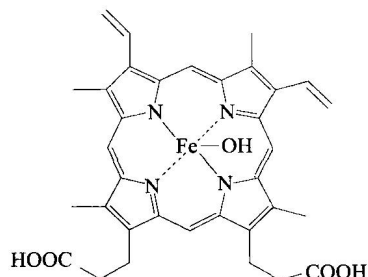
1.1 有机合成的发展历程^[1,2]

第一例有机合成可以追溯到 1828 年。当时德国的一位青年化学家维勒(F. Wöhler)在加热氰酸铵的水溶液时,意外地得到了尿素,从而首次实现了从无机化合物制备有机化合物。但是,由于当时受“生命力学说”的影响,人们并没有意识到这项工作的重要性,并且认为尿素只是动物体的一种低级排泄物,而且容易分解为二氧化碳和氨气,因此不承认有机化合物可以从无机化合物来制备。直到 1845 年,柯尔贝(H. Kolbe)成功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)又报道了油脂的合成,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。这样,“生命力学说”才真正被推翻。

从维勒报道第一例有机合成到现在,已经经历了 180 多年。这期间,有机合成化学已经取得了飞速的发展,并多次获得诺贝尔化学奖(见表 1-1)。值得一提的是,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。



(+) - 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,在第二次世界大战以前,人们就已经完成了多种复杂天然产物的全合成研究,特别值得一提的是,1903 年 Willstätter 通过 16 步反应成功合成了天然产物颠茄酮,这在当时是一项十分了不起的成就^[1]。更有趣的是,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(见图 1-1)。由于该反应条件与生理条件极其相似,而且反应产率也很高,为此,Robinson 以该反应为起点提出了天然物生源假说理论,这应该可以看作是现代生物合成理论的最早起源。按照天然物生源假说理论,Robinson 认为颠茄酮在植物体内也是按照这种反应过程进行合成的,他还把这个理论推广到其他天然产物的生物合成。尽管事后的研究表明,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。

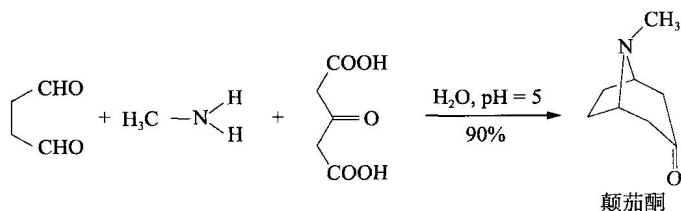


图 1-1 Robinson 报道的颠茄酮一步合成法

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(见表 1-1)。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 H. Fischer 因合成高铁血红素以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。

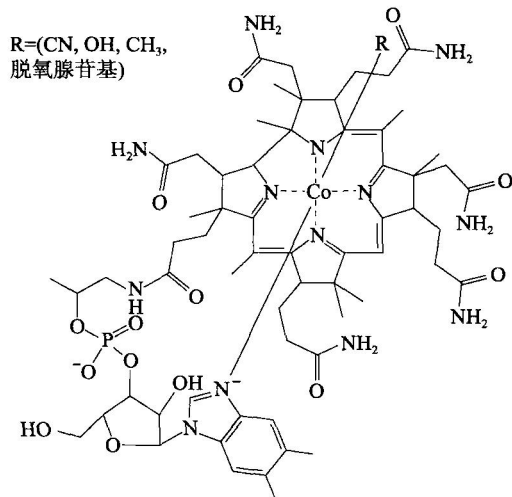
表 1-1 因有机合成方面的贡献获诺贝尔化学奖情况

获奖年份	获奖者	国籍	获奖成就
2005	Yves Chauvin Robert H. Grubbs Richard R. Schrock	法国 美国 美国	在烯烃复分解反应及机理研究方面的贡献
2001	W. S. Knowles B. Sharpless R. Noyori	美国 美国 日本	在不对称合成研究领域的贡献

续表

获奖年份	获奖者	国籍	获奖成就
1990	E. J. Corey	美国	有机合成中的逆合成分析法
1984	R. B. Merrifield	美国	发明了固相多肽合成法
1979	H. C. Brown G. Wittig	美国 德国	在有机合成中发展了有机硼、有机磷试剂及相关反应
1965	R. B. Woodward	美国	在复杂天然有机化合物合成方面的重大贡献
1963	K. Ziegler Natta	德国 意大利	发明了 Ziegler-Natta 催化剂,首次实现了烯烃的定向聚合
1950	O. Diels K. Alder	德国 德国	发现了 Diels-Alder 双烯合成反应
1937	W. N. Haworth P. Karrer	英国 瑞士	发现了糖类环状结构和合成 Vc 胡萝卜素、核黄素及维生素 A 和维生素 B ₂ 的研究
1930	H. Fischer	德国	血红素和叶绿素的结构研究,合成了高铁血红素
1928	A. Windaus	法国	甾醇的结构测定和维生素 D ₃ 的合成
1912	V. Grignard P. Sabatier	法国 法国	格林尼亚试剂的发明 有机化合物的催化加氢
1902	E. Fischer	德国	糖类和嘌呤化合物的合成

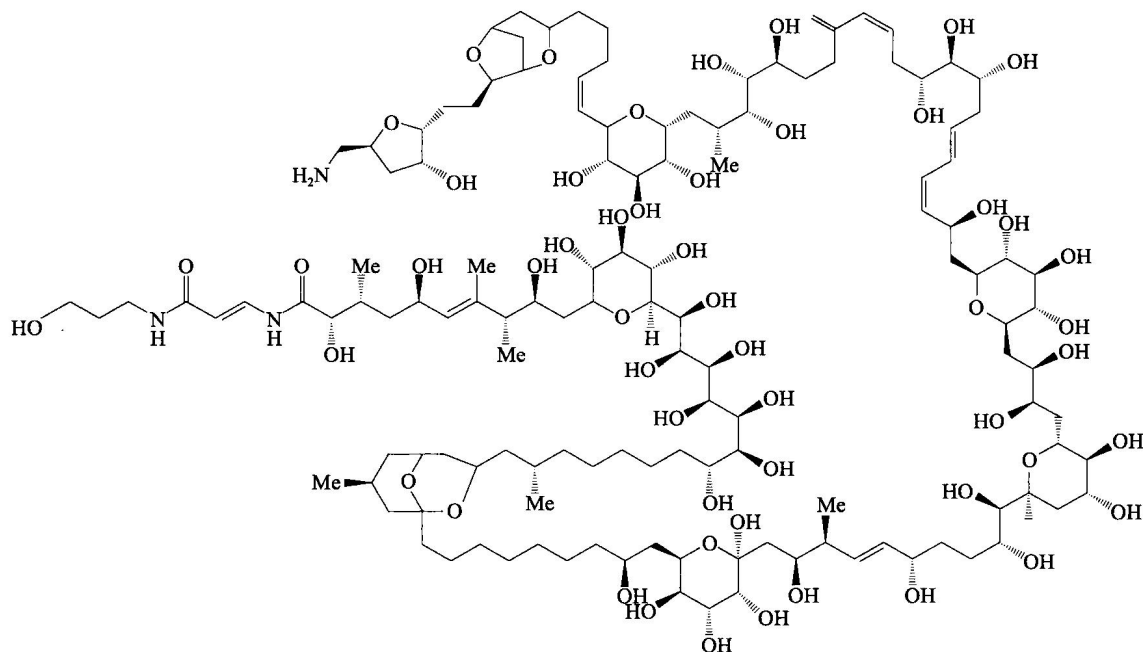
伍德沃德(R. B. Woodward)是 20 世纪最伟大的有机合成大师,他开创了有机合成的伍德沃德时代。他以极其精湛的技术,先后合成了奎宁、可的松、胆固醇、皮质酮、马钱子碱、利血平、叶绿素等多种复杂有机化合物。据不完全统计,他合成的各种极难合成的复杂有机化合物达 24 种以上,所以他被称为“现代有机合成之父”。1965 年伍德沃德因在有机合成方面的杰出贡献而荣获诺贝尔化学奖。获奖后,又组织了 14 个国家的 110 位化学家,协同攻关,探索维生素 B₁₂ 的人工合成问题。在他以前,这种极为重要的药物只能从动物的内脏中经人工提炼,所以价格极为昂贵,且供不应求。

维生素B₁₂的化学结构

维生素 B₁₂ 的结构极为复杂,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。

20 世纪另一位有机合成大师是科里(E. J. Corey),他和伍德沃德同为哈佛大学教授,共事了 20 多年。在伍德沃德之后,有机合成开始进入科里时代。科里先后完成了 100 多种复杂天然产物的全合成,建立了有机合成中的逆合成分析理论,并因此而获得 1990 年诺贝尔化学奖。由于我们将在第二章中会专门介绍逆合成分析理论,故在此不再赘述。

事实上,除了伍德沃德和科里之外,在 20 世纪还涌现出了很多伟大的有机合成大师,如瑞士苏黎世理工学院埃申莫瑟(A. Eschenmoser)、美国威斯康星大学的约翰逊(W. S. Johnson)、美国哥伦比亚大学的 S. Danishefsky 以及哈佛大学的 Kishi。需要特别指出的是,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。岩沙海葵毒素亦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 $\mu\text{g/kg}$),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 (Palytoxin) 的结构

从上面的介绍可以看出,天然产物的全合成是推动有机合成发展的重要原因。人们之所以对天然产物的全合成感兴趣,一个重要原因就在于,这些天然产物往往具有重要的生理活性,研究这些天然产物的全合成可以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。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。进入 21 世纪以后,不对称合成方法学研究成为有机合成中的热点领域。2001 年美国科学家威廉·诺尔斯(W. S. Knowles)、日本科学家野依良治(R. Noyori)和美国科学家巴里·夏普雷斯(B. Sharpless)因在不对称合成方面所取得的突出成就而获得诺贝尔化学奖。这三位科学家之所以能够获奖,不仅因为他们发展了一系列不对称催化氢化和不对称氧化反应的新方法,更重要的是,他们所发展的这些不对称合成方法被广泛应用于治疗帕金森症药物、心血管药、抗生素、激素、抗癌药及中枢神经系统类药物等大量手性药物的工业化合成或研制上,极大地推动了手性药物的发展。

2005 年法国化学家伊夫·肖万(Yves Chauvin)、美国化学家罗伯特·格拉布(Robert H. Grubbs)和理查德·施罗克(Richard R. Schrock)因在烯烃复分解反应研究领域的杰出贡献而荣获诺贝尔化学奖,这是进入 21 世纪以后有机合成研究领域的第二次获奖。该项研究之所以能够获奖,是因为烯烃复分解反应是有机化学中最重要的、也是最有用的反应之一,已被广泛应用于化学工业,尤其是在制药业和塑料工业中,对有机化学、高分子科学以及绿色化学的发展起到了革命性的推动作用。近年来,设计合成新型的金属催化剂、研究利用烯烃复分解反应来设计合成各种新型的有机功能分子成为有机合成化学的热点领域。

化学反应通常可以分为化合、分解、置换、复分解四种基本类型,其中复分解反应就是指两种化合物互相交换成分而生成另外两种化合物的反应。诺贝尔化学奖评委会主席佩尔·阿尔伯格曾将复分解反应幽默地比喻为“交换舞伴的舞蹈”。肖万首次提出了烯烃复分解反应中的催化剂应当是金属卡宾,并详细阐明了复分解反应的机理,即这些催化剂是如何担当“中间人”、帮助烯烃分子“交换舞伴”的过程。这项研究为开发具有实际应用价值的催化剂奠定了理论基础。施罗克设计合成出世界上第一代可有效用于烯烃复分解反应的金属钼的卡宾化合物。随后,格拉布又发现金属钨的卡宾化合物也可以作为烯烃复分解反应的金属化合物催化剂,而且这种催化剂在空气中很稳定,因而更为实用,被人们称为“格拉布催化剂”。此后,格拉布又对该类钨催化剂作了改进,使之成为第一种化学工业普遍使用的烯烃复分解催化剂,并成为检验新型催化剂性能的标准。此外,需要指出的是,烯烃复分解法可以取代许多传统的有机合成方法,并且反应步骤更为简化,降低了原料消耗,极大地提高了化工生产中的产量和效率,而且由于催化剂的使用,反应在正常温度和压力下就可以完成。这些特点使得有机合成向着绿色化学迈出了重要的一步,明显降低了传统合成反应对环境的污染。烯烃复分解反应获得诺贝尔化学奖再次表明,科学理论只有同工业生产相结合,做出了改善人类生活、提高人类生存质量的发明和创造后,才能真正成为推动人类社会发展的科学理论。

1.2 有机合成的发展趋势及面临的挑战^[3-5]

随着科学技术的不断发展,不同学科之间的界限越来越模糊。因此,在不久的将来,化学学科区别于其他学科的一个最重要特征就在于,化学家可以从分子水平上来操控分子结构,无论是复杂的天然产物,还是纳米颗粒,甚至是全基因组。这其中,有机合成就是必不可少的关键技术之一。

事实上,有机合成化学正是在分离和鉴定天然产物的过程中逐步发展起来的。在 20 世

纪,可以说天然产物研究是推动有机合成发展的最重要驱动力。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也得到了蓬勃发展。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。但不幸的是,我们却还并不擅长合成出具有特定功能的分子。过去,人们是先合成分子,然后再进行性质的研究,去发现所合成的分子究竟具备什么样的功能。因此,传统有机合成化学是一种由结构导向的合成化学。但是,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。

尽管有机合成在过去的一百多年里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、高选择性以及绿色化是现代有机合成化学所面临的最大挑战。

高效性。尽管人类已经具备了合成任何复杂分子的能力,但如何以最经济、实用的合成路线来进行合成却仍然是一个没有解决的问题。Hendrickson 曾经指出^[6],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。因此,尽量减少反应步骤以及不必要的原子是提高合成总体效率的基础。例如,制备末端烯丙醇通常采用三种路线(见图 1-2)^[5];这三条路线都需要两步反应才能得到目标分子,而且都涉及很多不必要的原子,因此整体合成效率是很低的。但是,如果采用如图 1-3 所示的烯烃交叉复分解反应[图 1-3(a)]或者是钨催化的烯丙基氧化反应[图 1-3(b)]来进行合成的话,其效率显然要高得多。

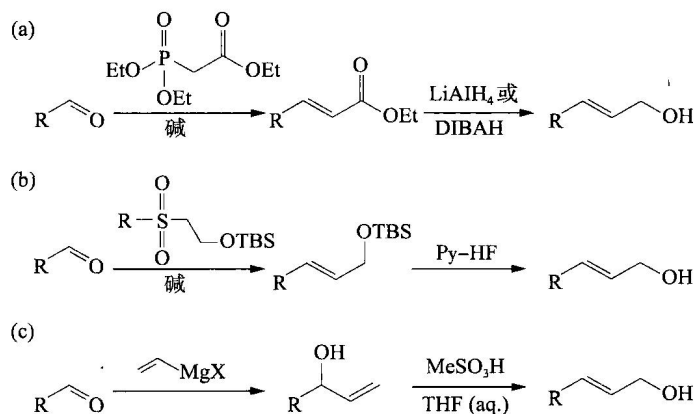


图 1-2 末端烯丙醇的三种常规合成方法(合成效率低)

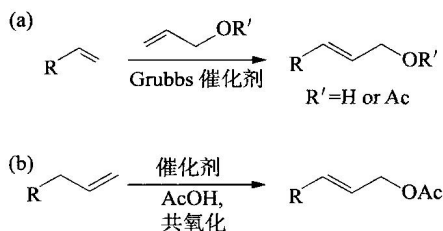
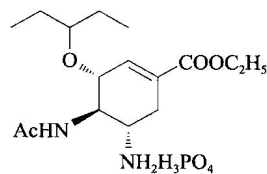


图 1-3 末端烯丙醇的高效合成方法(合成效率高)

高选择性^[7]。有机化学反应的选择性通常可以分为三个层次:化学选择性(Chemoselectivity)、区域选择性(Regioselectivity)和立体选择性(Stereoselectivity)。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以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以及手性中心,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)以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显示。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,我们将在第7章中专门介绍有机化学反应选择性控制的方法和策略。

下面以抗病毒药物达菲(Tamiflu)的合成为例来说明有机合成中的选择性控制^[8]。达菲是由罗氏制药独家生产的一种抗流感药物,也是目前公认的抗禽流感和甲型 H1N1 病毒最有效的药物之一,可以大大减少并发症(主要是气管与支气管炎、肺炎、咽炎等)的发生和抗生素的使用。达菲的通用名称为磷酸奥司他韦(Oseltamivir phosphate),于 1999 年在瑞士上市,2001 年 10 月在我国上市。



达菲 (Oseltamivir phosphate, Tamiflu)

达菲的分子结构中有三个手性中心,这些手性中心的立体化学对其生物活性有重要影响,因此,人们曾开发了多条不对称合成路线来合成光学活性的达菲,包括以(一)莽草酸、2-奎尼酸、糠醛等为起始原料的合成路线,但最著名的路线应该是由哈佛大学 Corey 教授开发成功的丁二烯路线(见图 1-4)。这条合成路线以廉价易得的丁二烯和丙烯酸三氟乙酯为起始原料,经过 11 步反应,以 30% 总产率(尚未优化条件)得到达菲,而且整个反应过程中可以高选择性地实现对映异构、区域选择性以及非对映异构体的控制。例如,在 *S*-脯氨酸衍生的催化剂的催化下,丁二烯和丙烯酸三氟乙酯发生 Diels-Alder 反应得到立体专一性的产物, *e. e.* 值高达 97% 以上。中间体 1-7 与 *N*-溴乙酰胺反应转化为中间体 1-8 是在 -40℃ 的乙腈中进行的,由于采用了 SnBr_4 作为催化剂,该反应具有完全的区域与立体选择性。

需要说明的是,Corey 开发的合成工艺并未申请专利,因而所有人均可以使用这条路线来进行合成。现在,仍然不断有新的合成路线被报道,在这些合成路线中,如何控制选择性始终是最关键的因素。

绿色化^[9-12]。传统有机合成在为人类社会提供各种功能分子的同时,由于合成过程中所产生的废弃物对生态环境造成了严重的污染和破坏。为此,在 20 世纪 90 年代初,人们提出了“绿色化学”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”。此外,如何实现大规模地、经济地将大气中的二氧化碳转化为有机化合物的合成也是合成化学家的一个挑战。如果能够成功实现这种转变,那么有机合成化学家无疑将为改变地球上碳循环不可逆的现状作出巨大贡献,到那时,基于绿色化学的循环经济时代也就真正到来了!

此外,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^[9,10]。