

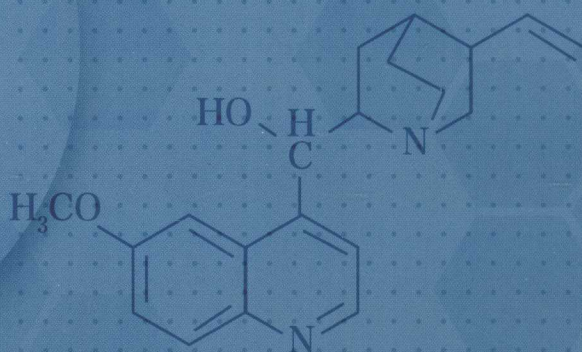
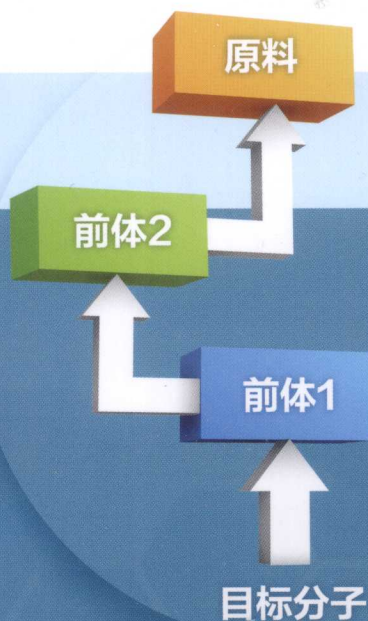
高等学校“十二五”规划教材

YOUJI HECHENG LUXIAN SHEJI

有机合成路线设计

梁 静 主编

刘凤华 副主编



The domain in which chemical synthesis exercises its creative power is vaster than that of nature itself.

Marcellin Berthelot



化学工业出版社

014012851

0621.3-43

11

高等学校“十二五”规划教材

有机合成路线设计

梁 静 主 编

刘凤华 副主编



0621.3-43
11



化学工业出版社

· 北 京 ·



北航

C1699753

1278910410

本书重点介绍逆合成分析,共分6章,第1章为绪论,介绍有机合成的发展和热点;第2章介绍逆合成分析的基本概念和常用手段;第3章介绍各类化合物的逆合成分析方法,尽管逆合成分析手段众多,但其他各种手段都是为“切断”做准备,只有切断才能真正简化目标分子,因此第3章分子的切断为全书的重点所在;为了实现定向合成,不可避免地要用到保护基和致活基,因此第4章介绍各类基团的保护基;第5章介绍导向基;前面的章节都是具体的“战术”,第6章则从更高的层面上介绍“战略”——合成策略。

本书适用于有机化学、应用化学或药物化学的本科生或研究生,也可供从事有机合成的科研人员自学参考。

图书在版编目(CIP)数据

有机合成路线设计 / 梁静主编. —北京: 化学工业出版社, 2013.11

高等学校“十二五”规划教材

ISBN 978-7-122-18677-5

I. ①有… II. ①梁… 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 (2013) 第 244688 号

责任编辑: 宋林青 杜进祥

文字编辑: 向 东

责任校对: 顾淑云

装帧设计: 史利平

出版发行: 化学工业出版社 (北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)

印 装: 三河市延风印装厂

787mm×1092mm 1/16 印张 16½ 字数 412 千字 2014 年 2 月北京第 1 版第 1 次印刷

购书咨询: 010-64518888 (传真: 010-64519686)

售后服务: 010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书, 如有缺损质量问题, 本社销售中心负责调换。

定 价: 32.00 元

版权所有 违者必究

前 言

有机合成是有机化学的灵魂，集中体现了有机化学的实用性与创造性。但对于复杂的多步合成，学生仅能理解每步的过程，对于为什么要从这个原料出发经历这些过程合成目标物，很多学生并不清楚，至于根据复杂目标分子的结构来设计合成路线，则会使更多的学生感到束手无策。

为此笔者编写了《有机合成路线设计》讲义，历经数年的教学实践，并广泛听取意见，不断修改形成本书。本书从单官能团化合物讲起，本着由浅入深、循序渐进的原则，既注意与基础有机化学内容的衔接，又注意向现代有机化学反应进行拓展。每类化合物按照**基础**（介绍相关的一些基本有机反应）、**应用**（运用基础有机反应对这类化合物进行逆合成分析，最后介绍一些工业合成实例，或是文献报道的一些天然产物的全合成实例）、**提高**（介绍新反应或新试剂在合成这类化合物中的应用）的顺序介绍，通过大量的实例，阐述了逆合成分析的基本原理和方法以及这些方法的实际应用。基础和应用自成体系，提高的内容较难，可供学有余力的本科生或研究生学习。本书层次清晰、内容丰富，读者在阅读完本书后，可掌握一定的路线设计知识。

衷心感谢本教研室的赵云鹏、倪中海、李保民、赵云老师，他们提出了很多宝贵的建议，感谢张旭东、李仰仰等对本书做了部分的图片编辑，感谢中央高校基本科研业务费专项资金2012QNA19和江苏省重点专业建设经费对本书出版的资助。

由于编者水平有限，书中难免有不妥及疏漏之处，恳请读者批评指正。

编 者
2013年8月

目 录

1 绪论1	
1.1 有机合成的定义.....1	
1.2 有机合成的发展.....2	
1.2.1 初始期(19世纪~20世纪前半叶).....2	
1.2.2 艺术期(20世纪40~60年代).....4	
1.2.3 科学和艺术融合期(20世纪60~90年代).....5	
1.2.4 发展期.....7	
1.3 有机合成的热点领域.....7	
1.3.1 绿色合成.....7	
1.3.2 不对称合成.....8	
1.3.3 氟化学.....9	
1.3.4 金属有机化学导向的有机合成.....10	
2 有机合成路线设计基础12	
2.1 有机合成路线设计的重要性和必要性.....12	
2.1.1 什么是路线设计.....12	
2.1.2 路线设计的重要性.....12	
2.1.3 设计工具.....13	
2.2 逆合成分析.....13	
2.2.1 切断.....14	
2.2.2 官能团转变.....18	
2.2.3 官能团添加.....18	
2.2.4 重接.....19	
3 分子的切断21	
3.1 一官能团化合物的切断.....21	
3.1.1 醇的切断.....21	
3.1.2 烯烃的切断.....30	
3.1.3 芳香族化合物的切断.....48	
3.1.4 简单酮的切断.....63	
3.1.5 简单羧酸的切断.....72	
3.1.6 饱和碳氢化合物的切断.....81	
3.2 二官能团化合物的切断.....83	
3.2.1 1,3-二官能团化合物的切断.....84	
3.2.2 1,5-二官能团化合物的切断.....106	
3.2.3 1,2-二官能团化合物的切断.....119	
3.2.4 1,4-二官能团化合物的切断.....133	
3.2.5 1,6-二官能团化合物的切断.....143	
3.3 利用合成中的重排反应.....157	
3.3.1 基础.....158	
3.3.2 提高.....169	
3.4 脂环化合物的切断.....173	
3.4.1 三元脂环的切断.....173	
3.4.2 四元脂环的切断.....180	
3.4.3 五元脂环的切断.....185	
3.5 多环化合物的切断.....191	
3.5.1 基础.....191	
3.5.2 应用.....193	
3.5.3 提高.....195	
3.6 含杂原子化合物的切断.....198	
3.6.1 含杂原子开链化合物的切断.....198	
3.6.2 杂环化合物的切断.....204	
4 保护基215	
4.1 —OH 的保护(生成醚和酯).....215	
4.1.1 形成甲醚.....215	
4.1.2 形成叔丁基醚.....215	
4.1.3 形成苄醚.....216	
4.1.4 形成三苯基甲醚.....216	
4.1.5 形成甲氧基甲醚.....216	
4.1.6 形成四氢吡喃.....216	
4.1.7 形成三甲基硅醚.....217	
4.1.8 形成叔丁基二甲基硅醚.....217	
4.1.9 形成乙酸酯类.....217	
4.1.10 形成苯甲酸酯类.....217	
4.2 二醇的保护.....218	
4.2.1 形成缩醛或缩酮.....218	
4.2.2 形成碳酸环酯.....218	
4.3 羰基的保护.....219	
4.3.1 形成二甲缩酮.....219	
4.3.2 形成乙二醇缩酮.....220	
4.3.3 形成丙二硫醇缩酮.....220	

4.3.4 形成半硫缩酮·····	221
4.4 羧酸的保护·····	221
4.5 氨基的保护·····	222
5 导向基的引入 ·····	224
5.1 活化导向·····	224
5.2 钝化导向·····	228
5.3 封闭导向·····	229
6 合成策略 ·····	233

6.1 Corey 合成策略简介·····	233
6.2 通用策略·····	234
6.2.1 策略 1: 汇聚型(收敛型)合成·····	234
6.2.2 策略 2: 充分利用目标分子结构的对称性·····	236
6.2.3 策略 3: 关键反应战略·····	241
6.2.4 策略 4: 易得的起始原料·····	248
参考文献 ·····	256

1 绪 论

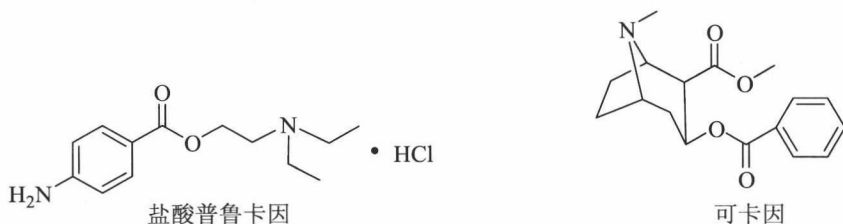
有机化学包括天然产物化学、物理有机化学、有机合成化学、金属有机化学、化学生物学和有机新材料化学等。其中，有机合成是最重要的领域之一，是集中体现化学实用性和创造性的领域。

1.1 有机合成的定义

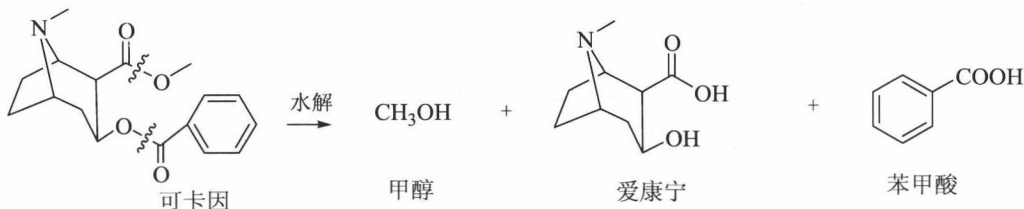
有机合成就是利用有机化学反应从简单的无机物、有机物制备复杂有机物的过程。

有机合成在人类的生产和生活中占有重要的地位，是现代农药、医药、材料等工业的基础。它不仅可以制备出自然界已有的物质，还可以制备自然界没有的且性能更优越、结构更简单的化合物。药物学史上有很多这样的例子，盐酸普鲁卡因就是从剖析天然活性药物可卡因的结构入手，不断简化、优化此结构，直至得到具有优良局麻活性的合成药物的极好例子。

盐酸普鲁卡因是一类酯类局部麻醉药，我们来看一下它的研究发展历史。1532年，秘鲁人发现咀嚼南美洲古柯树叶可以止痛；1860年，法国人尼曼从古柯树叶中提取出一种白色的生物碱晶体，命名为可卡因；1884年，可卡因作为局麻剂正式应用于临床。



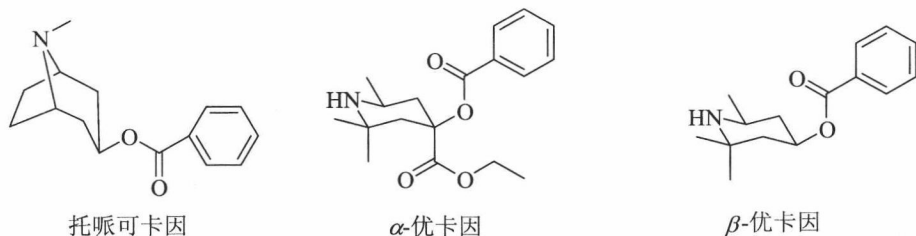
可卡因给外科手术病人减轻了痛苦，但是它却具有成瘾性和毒副作用，如致变态反应性和组织刺激性，此外可卡因对水溶液不稳定。因此人们希望在可卡因的基础上，发展出性能更好、毒性更低、结构更简单的合成品。最初采用的策略是将复杂的天然产物结构进行降解找出可卡因中的药效基团。



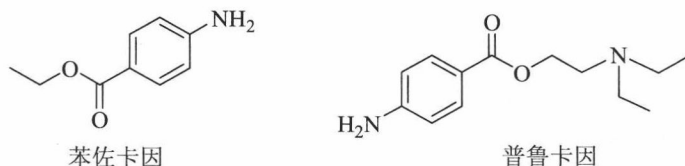
可卡因水解为爱康宁、甲醇、苯甲酸，这三者均无药效。用其他羧酸代替苯甲酸与爱康宁成酯，麻醉作用降低或完全消失，说明苯甲酸酯是重要的具有局麻作用的药效基团。由莨菪酮还原酯化生成的托派可卡因也具有局麻活性，因此可以认为可卡因中的甲氧羰基并非活性必需基团。

进一步将托派可卡因的结构简化，将四氢吡咯环去除，并保留苯甲酸酯结构，得到 α -优

卡因和 β -优卡因, 两者都具有局麻活性, 说明莨菪烷的双环结构并不是必需的。



认识到可卡因中苯甲酸酯的重要性, 人们便开始了苯甲酸酯类化合物的研究。1890 年首先证实对氨基苯甲酸乙酯 (苯佐卡因) 具有局麻活性, 考虑到可卡因分子中氮代烷基侧链的存在, 人们合成了一系列氨基苯甲酸酰胺酯和氮代烷基酯, 终于在 1904 年开发出了普鲁卡因, 可卡因中复杂的爱康宁结构只不过相当于氮代烷基侧链的作用。



普鲁卡因同天然产物可卡因相比结构简单, 具有良好的局麻效果, 毒性低, 无成瘾性, 迄今仍在临床上广泛使用。

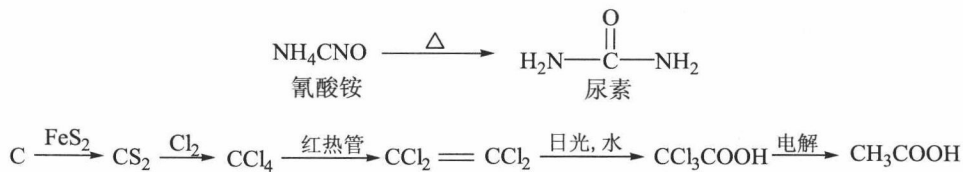
在对天然产物构效关系研究透彻的基础上, 从简单的原料出发, 可以合成出比天然产物性能更优异、结构更简单的人工产物, 有机合成中这种例子比比皆是。

1.2 有机合成的发展

以 1828 年 Wöhler 加热氰酸铵的水溶液得到尿素为标志, 迄今有机合成经历了 180 多年的发展, 新的有机物分子层出不穷, 有力地推动了药物化学、食品化学、材料化学、生物化学等领域的发展。根据美国 CA 记载, 现有的有机化合物已经达到 8000 多万个, 而且正以爆炸式的速度增长, 有机化合物正在影响着人们生活的方方面面。有机合成的发展大致可以分为四个时期。

1.2.1 初始期 (19 世纪~20 世纪前半叶)

这个时期的有机合成处于发展初期, 很多发现具有偶然性。这一时期推动有机合成的发展有两件大事。第一件是生命力论的终结, 得益于三位科学家的工作, 1828 年 F.Wöhler 发表了《论尿素的人工合成》, 1845 年 H. Kolbe 由碳单质合成了醋酸, 1854 年 M. Berthelot 合成了油脂, 均指出有机物和无机物之间并无不可逾越的鸿沟, 有机物也可由无机物人工合成。

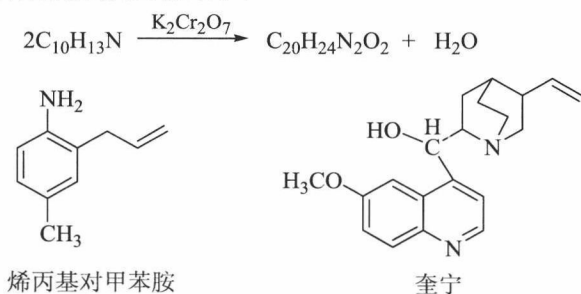


第二件是有机结构理论的建立, Kekulé 指出有机物中每种原子都有一定的“原子化合价”, 后来称为“价”, 碳是四价的, 氢和氯是一价的, 氧是二价的, 碳原子既可以和其他原

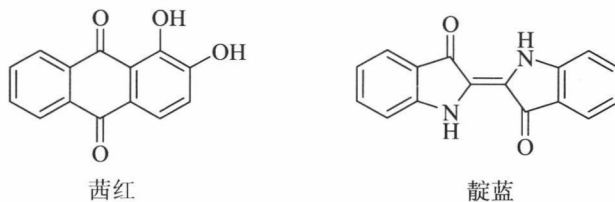
子结合成键,也可以自身结合成键。1861年 Butlorov 指出分子是由原子按照一定次序结合而成的具有一定式样的“建筑物”,这就是分子的结构,人们既可以根据化学性质来确定分子结构,也可以由化学结构来预测分子性质。为了解释平面结构所不能解释的一些实验事实, J. H. Van't Hoff 和 J. A. Lebel 提出了立体概念,他们把碳原子用正四面体来表示,碳位于正四面体的中心,四个价键指向正四面体的四个顶点,因此研究分子还要进一步研究分子的空间几何形状,开辟了立体化学的领域; Kekulé 还在前人实验事实的基础上指出苯环是一对互变的环己三烯结构。

这个时期的有机合成反应多数套用无机反应,例如一些简单的置换、缩合或偶联,使小分子转变成较大的分子。

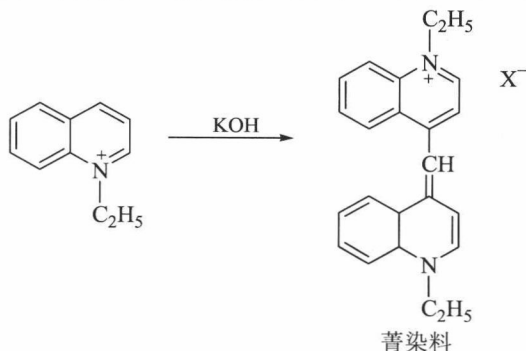
1856年对于有机合成是非常有意义的一年。18岁的青年学生 Perkin 作为 Hoffman 的助手,在英国伦敦皇家化学学院学习,他试图按照无机反应的方法,用铬酸氧化从煤焦油中提取的烯丙基对甲苯胺合成抗疟疾药物奎宁:



当时对奎宁的结构一无所知, Perkin 并不知道这两者的结构存在很大的差异,仅凭简单的氧化反应不能完成结构的转化。Perkin 当然不会制得奎宁(奎宁的全合成于 88 年后即 1944 年由 Woodward 完成,而奎宁的立体选择性合成则在 2001 年由 Stork 小组完成),但是他却意外地得到了色泽能与天然染料茜红和靛蓝媲美的苯胺紫,尽管产率只有 5%,但是从下脚料煤焦油中居然能够制得昂贵的染料,这为煤化学工业的发展奠定了良好的基础。



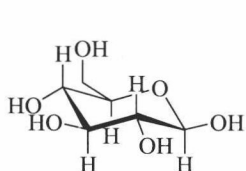
1856年另一个重要的发现是 Williams 用氢氧化钾处理不纯的 *N*-乙基喹啉盐,合成了第一个菁染料,菁染料对不同可见光具有分别感色能力,可以用作照相软片的增感剂。



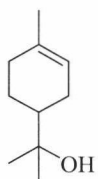
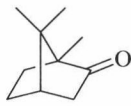
在尿素合成之后, 19 世纪最重要的全合成是 E. Fischer 完成的(+)-葡萄糖合成。这一全合成的重要性不仅在于目标分子中官能团的复杂性, 而且在于合成中的立体化学控制。因此, 就目标分子而言, 这一带有五个手性中心的含氧环状化合物的合成代表 19 世纪末有机合成的最高水平, E. Fischer 因此成为继 J. H. van't Hoff 后第二位获得诺贝尔化学奖(1902 年)的化学家。

在早期的有机合成中, 人们只能通过简单的类比法来进行有机合成, 简单的有机物可以通过几步反应合成出来, 需要多步合成的复杂化合物就无法制备了。

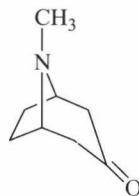
到了 20 世纪上半叶, 由于现代有机结构理论的初步确立和大批有机反应的发现, 人们逐步摸索到一些有机反应的规律, 大部分的人名反应就是这个时期发现的, 有机合成工作开始了确确实实缓慢的进步, 这个时期最有名的合成实例有氯高铁血红素、颠茄酮、樟脑和马茶雌甾酮, 研究主要在英国和德国科学家之间进行。



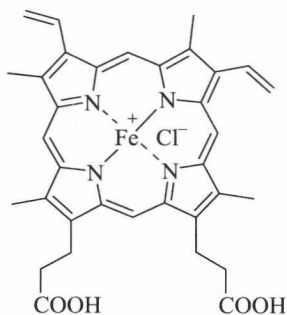
D-(+)-葡萄糖

 α -萜品醇

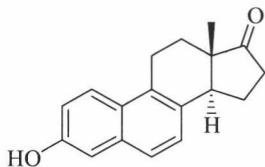
樟脑



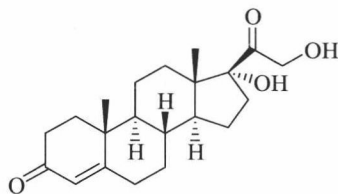
托品酮



氯高铁血红素



马茶雌甾酮



可的松

1.2.2 艺术期 (20 世纪 40~60 年代)

第二次世界大战之后, 有机合成达到了较高水平, 主要是受到了下列 5 个方面的促进。

- ① 基本有机反应机理有了较详尽的电子理论解释;
- ② 在研究立体化学原理的基础上, 对有机结构和过渡态提出了构象分析, 反应与构象之间存在一定的关系;
- ③ 应用光谱学和物理学方法在有机化合物结构确证方面取得了较大的进展;
- ④ 在分离与分析中运用了色谱方法;
- ⑤ 选择性化学试剂的发展。

本时期出现了许多复杂分子高度精巧的合成方法。研究重心由欧洲转向北美, R.B. Woodward 成为这个时期的杰出代表。有机合成没有一个严格的公式可以遵循, 它和个人的经验、技巧、熟练程度很有关系。正如 R.B. Woodward 所说“有机合成中有激动、有探险,

也有挑战，也可包含伟大的艺术，仅这些已足以令人赞叹。”有机合成进入艺术期。

Robert Burns Woodward(April 10, 1917—July 8, 1979), 毕业于 MIT(1936, BS; 1937, Doctor), 首次完成了许多复杂天然产物的全合成, 如: 奎宁(1944 年), 胆固醇, 可的松(1951 年), 马钱子碱(1954 年), 麦角酸, 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), 维生素 B_{12} (1973 年), 并提出了 Woodward-Hoffmann 规则, 获得 1965 年诺贝尔化学奖。

这个时期其他的成就包括: 20 世纪 50 年代初, 二茂铁的发现和 π 夹心结构的阐明; Ziegler-Natta 催化剂催化烯烃温和条件下聚合; 硼氢化反应和 Wittig 反应等; Woodward-Hoffman 规则; 有机分析分离的新方法; 重要的金属有机试剂相继出现如锂试剂、铜试剂、Wittig 试剂、硼烷试剂、硅烷试剂等。这些成果促进了有机合成的飞快发展, 也显著促进了整个有机化学的快速发展。

我国化学家在这个时期也对有机合成做出了重要贡献。黄鸣龙反应早已蜚声中外; 牛胰胰岛素的全合成, 砷叶立德试剂的研究和应用, 也得到了世界性的承认。

1.2.3 科学和艺术融合期(20 世纪 60~90 年代)

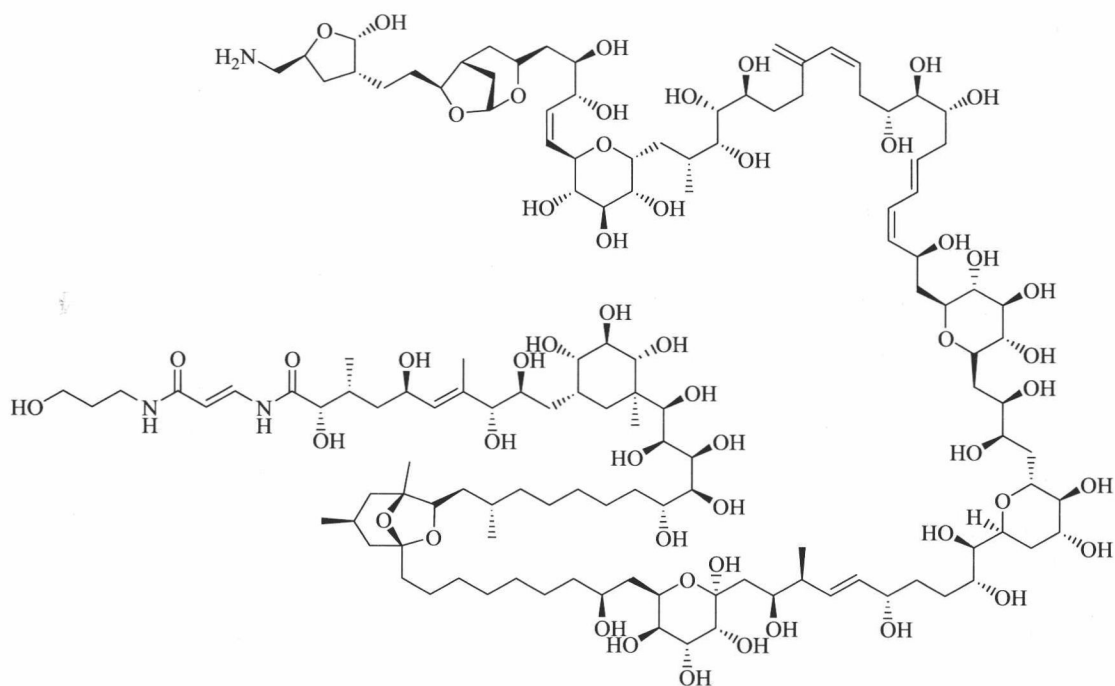
在完成了大量天然产物分子全合成之后, 合成化学家也有了总结其中规律的可能, 20 世纪 60 年代以后, 有机合成设计、有机合成策略便提了出来, 其中最著名也是后来影响最大的是美国哈佛大学 E.J.Corey 提出的逆合成分析的思想。Corey 从合成的目标分子出发, 根据其结构特征和合成反应的知识进行逻辑分析, 并利用经验和推理艺术, 最终设计出巧妙的合成路线, 使合成工作从一向被认为是“合成的艺术”发展为“可以计划的系统工程”。自此, 复杂分子的合成不仅是合成大师的艺术杰作, 更是科学和艺术的结晶, 是想象力、逻辑推理以及实验技术的综合产物。20 世纪 70~80 年代, Corey 将此思想身体力行, 完成了许多重要天然产物的全合成。

Elias James Corey(July 12, 1928—), 毕业于 MIT(1948, BS; 1951, Doctor), 是当代最伟大的化学家之一, 发展了多种高选择性的有机合成试剂, 如: PCC、PDC 可选择性地将醇氧化成醛; TBDMS、TIPs 和 MEM 可有效实现对醇羟基的保护; 含硼杂环可有效催化不对称 D-A 反应及酮的不对称还原。Corey 还致力于合成方法学的研究, 发展了 Corey-Itsuno reduction、Corey-Fuchs reaction、Corey-Kim oxidation、Corey-Winter olefin synthesis、Corey-House-Posner-Whitesides reaction、Johnson-Corey-Chaykovsky reaction、Corey-Seebach reaction; 从 1950 年起 Corey 所领导的小组完成了至少 265 种化合物的合成, 包括多种复杂化合物的全合成, 其中较著名的有 Prostaglandins、Longifolene、Ginkgolides A 和 B、Lactacystin、Miroestrol、Ecteinascidin 743 和 Salinosporamide A 的全合成; 因逆合成分析思想的提出获得 1990 年诺贝尔化学奖。

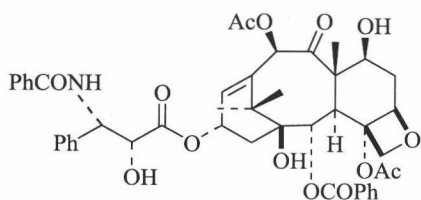
这一时期对有机合成作出巨大贡献的科学家还包括 G. Stork、A. Eschenmoser、Sir D. H. R. Barton、W. S. Johnson、S. Danishefsky、D. A. Evans、Y. Kishi 和 K.C. Nicolaou 等。

有机合成在此时期的重大发展还在于控制合成反应的选择性,包括分子中不同官能团的化学选择性、不同部位上的区域选择性,以及更精细的立体选择性,这些在 20 世纪 80~90 年代成为有机合成高选择性的热点,有机合成化学家可以合成出复杂的具有特定立体结构的化合物。

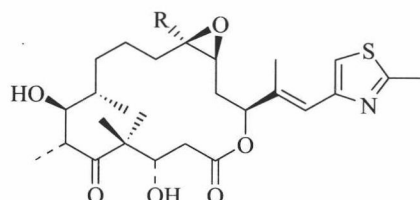
例如海葵毒素的合成:1971 年,美国的 Scheuer 从腔肠动物沙海葵中提取出比河豚毒素还要毒 10 倍的岩沙海葵毒素,1982 年发表了该化合物的立体结构,同时日本的平田发表了更为精确的立体结构,此化合物具有 127 个碳原子、64 个手性碳、7 个双键,有可能产生 2^{71} 个立体异构体,其合成的难度可想而知。1989 年哈佛大学的 Kishi 小组成功合成海葵毒素,此合成被称为有机合成中的珠穆朗玛峰。但这绝不是有机合成中的最高峰,有机合成还会继续发展,迎接更大的辉煌。这一时期还合成了许多重要的药物分子,如紫杉醇、卡里奇霉素、埃坡霉素、万古霉素等。



岩沙海葵毒素



紫杉醇



埃坡霉素

这一时期,我国合成工作者也做出了重要贡献。如 20 世纪 80 年代周维善小组关于青蒿素的合成堪称中国天然产物全合成的代表作。90 年代,一些具有不同复杂程度的天然产物相继被合成,例如黄皮酰胺、石杉碱甲、青蒿素及其类似物、油菜甾醇内酯、番荔枝内酯及其

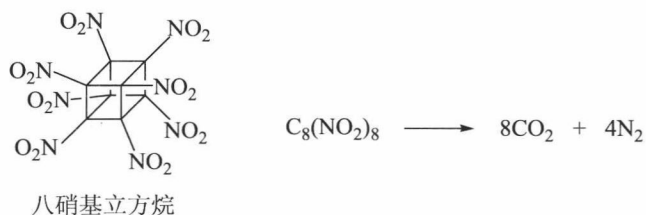
简化物的合成等，都取得了不俗的成绩。在金属有机化学方面，我国也出了一批出色成果，例如陆熙炎院士的两价钼催化的贫电子叁键与双键的 γ -丁内酯合成等，表明我国金属有机化学的研究已进入世界先进行列。

1.2.4 发展期

有机合成将何去何从？今后将如何发展？

许多有机化学家都认为未来有机合成的发展一是与生命科学相结合，二是与材料科学相结合。与生命科学相结合有几层含义：一是选择生命科学中的重要物质为合成对象；二是将生物学方法用于有机合成；三是二者结合产生一些全新的领域如化学生物学，尝试用小分子来调控生命机体的功能。Scriber 对免疫抑制剂 FK506、FK506 与 FKBP 的结合域 506BD 及双分子 FK1012 的合成，就是一个极其成功的例子。

在材料科学的发展中，如有机-无机功能材料的合成、分子器件的合成、人工晶体的合成等，很多新材料本身都是合成的新物种。近年来一些奇特的套环分子的合成，由 C_{60} 出发多种衍生物的合成，显示了有机合成在材料科学中前途无量。如：含能材料是一类重要的战略性材料，它们或在军事上、工业上用作炸药，或在航空航天上用作火箭推进剂。八硝基立方烷就是一种先进的高密度高能材料，它的合成于 2000 年完成，爆炸后体积膨胀 1150 倍，每摩尔释放能量 3.47MJ (830kcal)。



未来有机合成主要面临两个问题：一是合成什么？有机合成将摆脱以往的盲目求“新”求“奇”合成，而是合成预期具有特殊功能的分子或是具有重大理论意义的化合物，来满足人们日益增长的生产生活需要；二是怎样合成？这对合成的选择性、高效性、绿色性提出了更高的要求，合成化学家必须在合成化学中进行合理的反应设计，设计高效率高选择性的反应过程，尽量避免使用有毒和危险的试剂和溶剂，争取实现废物零排放，最大限度地降低对环境的消极影响。

1.3 有机合成的热点领域

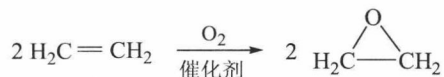
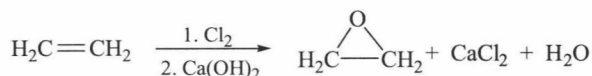
1.3.1 绿色合成

“绿色合成”的目标要求任何化学活动，包括使用的化学原料、采用的反应过程以及最终的产品，对人类的健康和环境都是友好的，反应过程是高效的原子经济性的，最终达到“废物零排放”。这对化学提出了极大的挑战。

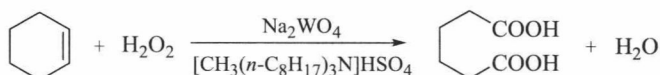
什么是原子经济性？为了衡量合成的效率，1991 年美国著名有机化学家 Trost 提出原子经济性概念，并将它与选择性一起归结为合成效率的两个方面。Trost 认为高效的有机合成应最大限度地利用原料分子的每一个原子，使之结合到目标分子中（如完全的加成反应），达到零排放。原子经济性可以用原子利用率衡量。

例如：用传统的氯醇法合成环氧乙烷，其原子利用率只有 25%，而采用乙烯催化环氧化

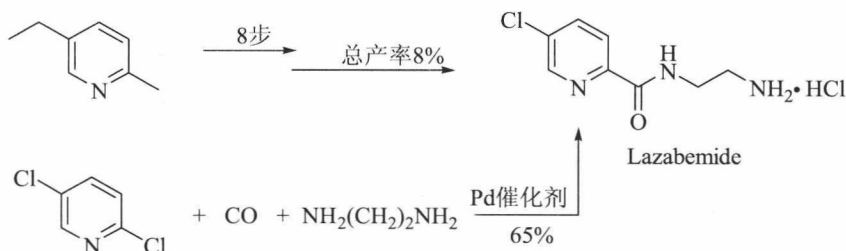
方法仅需一步反应，原子利用率达到 100%，产率 99%。



Noyori 发展了一种把环己烯直接用双氧水氧化成己二酸的方法，只生成己二酸与水。这是一个不用有机溶剂和不含卤素的绿色过程。



Hoffmann-La Roche 公司开发的抗帕金森药物 Lazabemide 则显示了催化羰基化反应的威力。第一条合成路线采用传统的多步骤合成，从 2-甲基-5-乙基吡啶出发，历经 8 步合成，总产率只有 8%；而用钯催化羰基化反应，从 2,5-二氯吡啶出发，仅用一步就合成了 Lazabemide，其原子利用率达 100%，且可达到 3000t 的生产规模。



绿色化学的研究成果对解决环境问题是具有根本意义的，对于环境和化工生产的可持续发展也有着重要的意义。环境经济性正成为技术创新的主要推动力之一，有效性、经济性、环境影响和速度是其中的关键，当然还有艺术性、创新性与想象力。

1.3.2 不对称合成

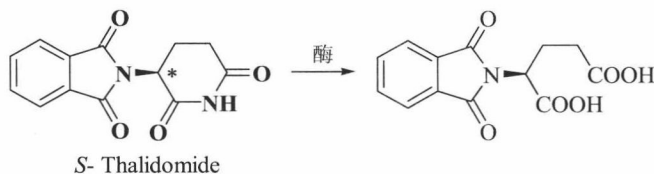
“手性”（chirality）是指化合物或者化合物中某些基团的构型可以排列成互为镜像但不能重叠的两种形式，好比人的左手和右手的关系。像这样互为镜像但不能重叠的一对化合物互称为对映体。

“手性”是自然界的一种属性。在生命的产生、演变进化这样漫长的过程中，自然界造就了许多手性分子，如构成蛋白质的氨基酸都是 L-氨基酸，多糖和核酸的单糖都是 D-糖，基本构成单元具有手性，它们所形成的高聚物——蛋白质、多糖等也具有手性，因此生物体是一个手性环境，会对对映异构体产生“手性识别”。

“手性识别”对人类的健康非常重要，这可以通过手性药物的情况来说明：以前，人工合成的手性药物绝大部分是两种对映异构体各占一半的消旋药，在体内起作用的也许仅是其中的一个对映体，而另一个对映体少有或者没有药理活性甚至可能有强毒副作用。原因是两种对映体在人体内的生理活性、代谢过程、代谢速率以及毒副作用等有差异。

例如治疗哮喘病的沙丁胺醇，一个对映体的药理活性要比另一对映体大 80 倍。1999 年美国食品与药物管理局（FDA）批准了新药“左旋沙丁胺醇”（商品名为 Xoperex）上市，

该药在治疗和预防哮喘病人的支气管痉挛方面,具有疗效好、副反应小和服药量更少的优点。又如, L-多巴是治疗帕金森症的药物,作为“前药”摄入体内,再由体内的酶将多巴转化为具有药理作用的多巴胺。由于人体内的酶只能将左旋 L-多巴转化,因此,服用消旋药物,右旋多巴不被酶所转化,日积月累在人体内沉积下来,势必对病人造成危害。而发生在 20 世纪 50~60 年代欧洲的“反应停”悲剧(Thalidomide)更是药学史上的沉痛教训。Thalidomide 的两种对映体都有镇静作用,还可缓解妊娠妇女的晨吐反应,无数孕妇服用了消旋药物,随后产下了数千例畸胎。原因是 *S*-(-)-Thalidomide 的二酰亚胺进行酶促水解,生成邻苯二甲酰亚胺基戊二酸,后者可渗入胎盘,干扰胎儿的谷氨酸类物质转变为叶酸的生化反应,从而干扰胎儿发育,造成畸胎。而 *R*-(+)-异构体不与代谢水解的酶结合,不会产生相同的代谢产物。



鉴于手性药物的这些特性,近年来许多国家的药政部门对手性药物的开发、专利申请及注册做出了相应的规定:对于有手性的药物倾向于发展单一对映体的产品,对申请新的消旋体药,则要求将两个对映体的详细生理活性、毒性数据分别提供,不得视为相同物质。因此药物公司不得不寻求合成单一手性对映体的有效方法,这种合成方法就是手性合成,或者称为不对称合成。另外手性在香料、食品添加剂、农药等方面的需求也越来越多,手性液晶材料、手性高分子材料具有独特的理化性能,成为特殊的器件材料。这些需求极大地推动了不对称合成技术的发展。

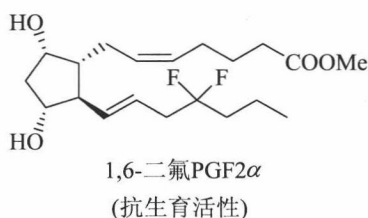
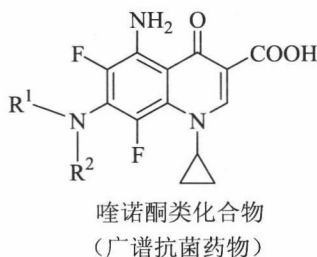
手性物质的获得,除了来自天然以外,人工合成是另一种途径。外消旋体拆分、化学计量的不对称反应和不对称催化反应是以化学手段获得光学活性物质的三种手段,其中不对称催化反应是最有效的方法,一个高效率的催化剂分子可以产生上百万个光学活性产物分子,达到甚至超过了酶催化的水平。因此,开发高效率(high efficiency)、高选择性(high selectivity)、高产出率(high productivity)的手性催化剂已成为发展手性技术的核心问题。

1.3.3 氟化学

由于含氟化合物独特的物理及化学性质,有机氟化学越来越广泛地应用在染料、感光材料、航天技术以及农药和医药等方面。例如 20 世纪 50 年代末,以 5-氟尿嘧啶为代表的高生理活性的核酸拮抗剂的合成是含氟杂环化合物发展史上的里程碑,它为含氟杂环化合物的合成及应用研究奠定了坚实的基础。又如,近年来含氟喹诺酮类抗菌剂销售额占国际抗生素市场销售额的 1/5,这主要是在农药、医药中含氟化合物与不含氟化合物相比具有用量少、药效高、稳定性好、良好的脂溶性、易于被生物体吸收等特点。含氟抗病毒药物、抗生素、中枢神经系统治疗药物、抗肿瘤药物等如雨后春笋般地涌现,例如氧氟沙星、氟西汀、环丙沙星、安确治等已成为常见的药物。

含氟材料和含氟功能材料的研究也是氟化学研究的一个重要领域。如全氟离子磺酸膜应用在纯碱工业,消除了过去汞法生产引起的严重环境污染,这一新技术引起了纯碱工业一次革命性的发展。四氟乙烯与三氧化硫生成全氟磺内酯导致了全氟磺酸树脂的工业化,人们将该磺酸树脂膜应用于燃料电池的隔膜,用氢气或甲醇为燃料产生能源,这项技术成果将推动

能源工业的一场革命。另一方面,含氟高分子在光纤通信方面也得到了应用。



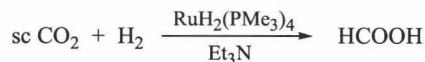
由于含氟或全氟的流体如全氟烷烃、全氟烷基醚、全氟烷基胺等具有良好的化学稳定性、热稳定性、极性小、密度大以及水溶性差和有机溶剂相溶性差等特点,近年来,化学家发展了氟两相体系的反应和可重复使用的三氟甲磺酸稀土路易斯酸催化剂以及含氟的离子液体反应,为合成有机化学品提供了清洁技术。

1.3.4 金属有机化学导向的有机合成

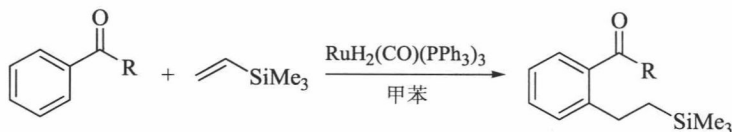
20 世纪 70 年代,一些金属促进的、特别是过渡金属催化的合成反应不断被发现,如 Kumada 反应、Heck 反应、Stille 反应、Suzuki 反应、Tsuji-Trost 反应等,使有机合成进入了一个全新的境界。

由于这一背景,20 世纪 80 年代初,国际上新兴了一门学科,即导向有机合成的金属有机化学 (Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis, OMCOS)。金属有机化学的反应可归纳为若干基元反应。人们可以从基元反应的规律出发,设计出具有化学选择性、区域选择性和立体选择性的新反应,实现反应的高选择性和原子经济性。

例如 Noyori 等在超临界二氧化碳中,用氢气和二氧化碳合成了甲酸,被认为是最理想的反应之一。

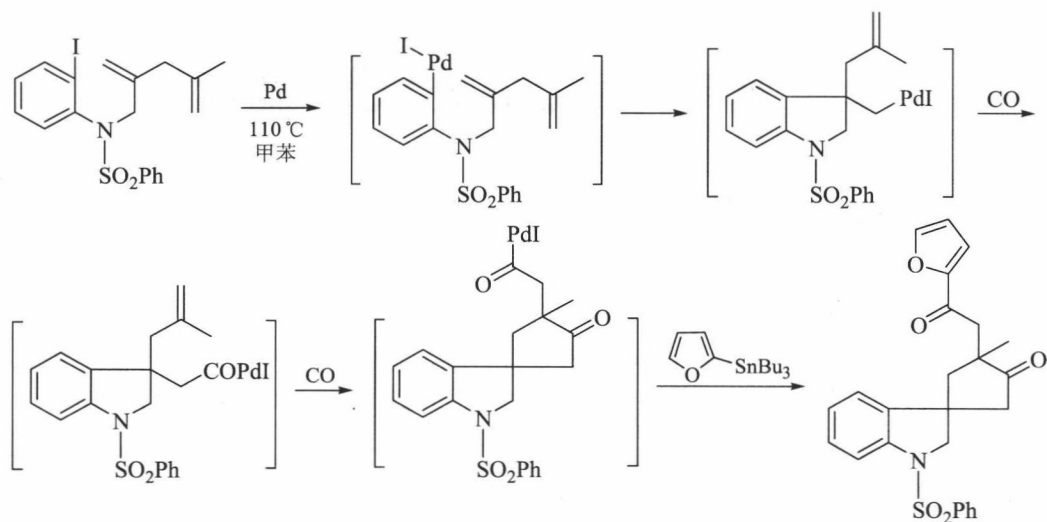


Murai 等也用钌催化剂实现了芳烃和烯烃的直接加成,这是一个典型的原子经济性反应。



OMCOS 一般包含三个步骤:碳-金属键的形成;碳-金属键的反应;碳-金属键的猝灭。当第一个金属键形成后,如果通过碳-金属键的反应,又形成一个新的金属键,这个新的金属键又能发生反应,如此继续下去,就形成串联反应。串联反应可避免分离中间体,几个原料

经一步即可生成较为复杂的产物，例如：



在这个反应中，从 3 个分子和催化剂，一步生成 5 个碳-碳键、3 个新的环。

OMCOS 主要是创造新的方法断裂或形成化学键，它对于化工、医药、环境、材料等科学均有贡献。

正像 20 世纪初有机合成化学曾给人类带来绚丽多彩的生活一样，它在人类对 21 世纪的挑战中，也一定会发挥巨大的作用。一个充分利用资源、对环境友好、造福于人类的有机合成化学正在成长，继续推动人类文明和社会进步。