



普通高等教育“十一五”国家级规划教材



有机合成化学 (第三版)

王玉炉 主编



科学出版社

普通高等教育“十一五”国家级规划教材

有机合成化学

(第三版)

王玉炉 主编

科学出版社

北京

内 容 简 介

本书为普通高等教育“十一五”国家级规划教材,是为学习有机合成原理、方法,掌握、了解现代有机合成新反应、新技术而编写的。全书共 11 章,绪论指出有机合成化学目前备受关注的一些研究领域,接下来介绍官能团化和官能团转换的基本反应,然后介绍酸催化缩合与分子重排、碱催化缩合与烷基化反应,之后对有机合成试剂、逆合成分析法与合成路线设计、基团的保护与反应性转换、不对称合成反应进行说明,最后介绍氧化反应、还原反应和近代有机合成方法。本书构思新颖,内容丰富,反映了有机合成在许多领域研究的新成就,强调了有机合成的选择性,同时也关注环境友好合成和实用价值。本书配套有电子课件,供教师根据专业需要选择使用。

本书可供高等学校化学、应用化学、药物化学及相关专业本科生和研究生使用,也可作为有机合成理论研究工作者的参考书。

图书在版编目(CIP)数据

有机合成化学/王玉炉主编. —3 版. —北京:科学出版社,2014. 1

普通高等教育“十一五”国家级规划教材

ISBN 978-7-03-039464-4

I. ①有… II. ①王… III. ①有机合成-合成化学-高等学校-教材
IV. ①O621. 3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 312486 号

责任编辑:丁 里 / 责任校对:包志虹

责任印制:阎 磊 / 封面设计:迷底书装

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>

新科印刷有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2005 年 2 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

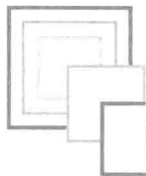
2009 年 7 月第 二 版 印张:21

2014 年 1 月第 三 版 字数:534 000

2014 年 1 月第十五次印刷

定价:49.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)



第三版前言

《有机合成化学》一书自 2005 年出版以来,已印刷 14 次,全国逾百所高等院校使用,有的高校还把它作为本科生的双语教材,受到使用院校的欢迎。为适应学科发展需要,并采纳读者的宝贵建议,这次再版将有机合成的一些重要新成果,如碳-碳键生成新方法(水相有机反应),选择性好、环境友好、产率高的有机合成反应等吸纳到教材中,同时对教材中的一些难点作了相应解释。

本书始终以强化基础、深化提高、重视进展的思路组织教学内容。强化基础——有机合成的基础反应、基础理论和方法,主要是第 2~4、8~10 章。深化提高——现代有机合成理论、反应和方法,主要是第 5~7、11 章。基础与提高紧密衔接,不能分割。重视进展——主要是基础研究的研究进展,各章都有程度不同的介绍。教材内容全面、系统、科学、新颖。

参加修订再版工作的有:河南师范大学王玉炉教授(第 1 章、第 3 章、第 4 章、第 6~8 章、第 10 章),河南师范大学渠桂荣教授(第 2 章),上海交通大学王瑾晔教授(副主编,第 5 章、第 9 章),洛阳师范学院王建革副教授(第 11 章)。全书由王玉炉教授和王瑾晔教授统稿。同时,感谢河南师范大学马东兰教授在本书编写、修订再版过程中给予的热情支持和帮助。

由于编者水平有限,书中难免有疏漏和不妥之处,敬请读者批评指正。

编者
2013 年 9 月



第二版前言

《有机合成化学》一书自 2005 年出版以来,已印刷 8 次,受到使用院校的欢迎。由于有机合成化学发展迅速,相关学科对掌握有机合成原理、方法,提高有机合成水平提出了更高的要求;同时,教师和学生在使用过程中提出了一些宝贵的建议。此次修订再版,对教材内容做了适当的调整和补充。

本书全面系统地介绍了有机合成化学的基本知识和进展,努力将基础有机合成的原理、方法与现代有机合成的原理、方法紧密衔接,力求体现有机合成化学的基础性、系统性、科学性和前沿性,重点反映有机合成中产率高和选择性好的反应,同时注意反映环境友好合成。

本书吸纳了第一版以来一些重要研究领域出现的新成就,如羰基保护新方法、固相一般有机合成、固载氧化、还原新试剂、离子液体等选择性好并具有使用价值的反应;丰富了逆合成分析的内容并单列一章,以显示其在合成中的重要性。全书共 11 章,采用反应类型和重点专题相结合的编排体系。绪论着重介绍目前关注的有机合成研究领域和若干有机合成的新概念,然后介绍官能团化和官能团转换的基本反应、酸催化缩合与分子重排、碱催化缩合与烃基化反应,之后对有机合成试剂、逆合成分析法与合成路线设计、基团的保护与反应性转换、不对称合成反应进行说明,最后介绍氧化反应、还原反应和近代有机合成方法。

本书构思新颖、内容丰富,叙述由浅入深、通俗易懂。本书配套有电子课件,供教师根据专业需要选择使用。各章都给出了参考文献,大部分章节附有习题和参考答案,以方便读者更深入地学习和提高。

参加修订再版工作的有:河南师范大学王玉炉教授(第 1 章、第 3 章、第 4 章、第 6~8 章、第 10 章),河南师范大学渠桂荣教授(第 2 章),上海交通大学王瑾晔教授(副主编,第 5 章、第 9 章),洛阳师范学院王建革副教授(第 11 章)。全书由王玉炉教授和王瑾晔教授统稿。同时,感谢河南师范大学马东兰教授在本书编写过程中给予的热情支持和帮助。

由于编者水平有限,书中难免有疏漏和不妥之处,敬请读者批评指正。

编者

2009 年 3 月



第一版前言

有机合成化学不仅是有机化学的重要组成部分和有机化学工业的基础,而且在相关学科中也占有十分重要的地位。20世纪60~70年代以来,有机试剂的合成与应用、逆合成分析法的创立、高选择性反应和不对称合成的研究、近代有机合成技术的发展以及超分子的合成等大大改变了有机合成的面貌,使有机合成反应更加丰富、新颖。

有机化学工作者应该提高有机合成的理论,掌握更多的有机反应和研究方法。因此,本书内容尽量选取有机合成的重要反应、选择性反应,反映当前较新的合成反应,包括新反应、新方法;力求理论联系实际,为从事有机合成的教学和科研工作打下必要的基础。

全书共分10章。第1章扼要介绍了当前有机合成化学的主要研究领域和研究有机合成的方法。第2~4章比较系统地从原理和应用方面介绍了碳-碳键的形成、断裂和重组以及官能团的转换,这部分内容反映了有机化合物官能团之间相互转化的规律,是进行有机合成的基础,对建造分子骨架和官能团的归宿有指导意义。第5章介绍了几种有机合成试剂,它们具有许多特殊的反应性能,是当代有机合成的一个重要特征,在有机合成中占有重要地位。在第6章中我们换个角度去理解官能团的转换,开阔思路,提高有机合成技巧。第7章介绍了在较广泛范围内应用的近代有机合成新方法。第8章初步介绍了不对称合成反应。第9、10章介绍有机合成中常常涉及的氧化反应和还原反应。全书反映了实现绿色合成的一些有效途径。书内大部分章节安排了习题和参考答案。

参加本书编写的有:河南师范大学王玉炉教授(第1章、第3章、第4章、第6章、第8章、第10章),河南师范大学渠桂荣教授(第2章),中国科学院上海有机化学研究所王瑾晔研究员(第5章、第9章),洛阳师范学院王建革讲师(第7章)。全书由王玉炉教授统筹。

本书可供高等院校化学专业和应用化学专业有机合成化学的教材或参考书,也可作基础有机化学的补充读物,还可供研究生及化学化工工作者参考。

由于作者水平有限,难免有疏漏和错误,敬请读者批评指正。

编者
2004年12月



常用缩写词

Ac	acetyl	乙酰基
AIBN	2,2'-azobisisobutyronitrile	偶氮二异丁腈
ATP	adenosine-triphosphate	腺苷三磷酸
Bn	benzyl	苄基
BOC	<i>t</i> -butoxycarbonyl	叔丁氧羰基
Bz	benzoyl	苯甲酰基
Cbz	carbobenzoxy	苄氧羰基
COD	cyclooctadiene	环辛二烯
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane	1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene	1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯
DCC	dicyclohexylcarbodiimide	二环己基碳化二亚胺
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone	2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌
DET	diethyltartrate	酒石酸乙酯
DHP(Dhp)	3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyran	3,4-二氢-2 <i>H</i> -吡喃
DIBALH	diisobutylaluminium hydride	氢化二(2-甲基丙基)铝
DMAP	4-dimethylaminopyridine	4-二甲氨基吡啶
DMF	dimethylformamide	二甲基甲酰胺
DMSO	dimethylsulfoxide	二甲亚砜
HMPT	hexamethyl phosphorus triamide	六甲基磷酰三胺
LDA	lithium diisopropylamide	二异丙基氨基锂
MCPBA	<i>m</i> -chloroperoxybenzoic acid	间氯过氧苯甲酸
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide	<i>N</i> -溴代琥珀酰亚胺
PEG	polyethylene glycol	聚乙二醇
Phth	phthalyl	酞酰(邻苯二甲酰基)
PPA	polyphosphoric acid	多聚磷酸
Ps	polystyrene	聚苯乙烯
PTC	phase transfer catalysis	相转移催化
Py	pyridine	吡啶
TBA	tetrabutyl ammonium	四正丁基铵
TBAB	tetrabutylammoniumbisulfate	四正丁基硫酸氢铵
Tbeoc	2,2,2-tribromoethoxycarbonyl	2,2,2-三溴乙氧羰基
Tceoc	2,2,2-trichloroethoxycarbonyl	2,2,2-三氯乙氧羰基
TEA	triethylamine	三乙胺
TEBA	triethylbenzylammonium	三乙基苄基铵
TFA	trifluoroacetic acid	三氟乙酸
Tfac	trifluoroacetyl	三氟乙酰基

THF	tetrahydrofuran	四氢呋喃
ThP	tetrahydropyran-2-yl	四氢吡喃基
TM	target molecule	目标分子
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetramethylethylenediamine	1,2-二(二甲氨基)乙烷
TMS	trimethylsilyl	三甲基硅
TOMAC	chloro-tri(<i>n</i> -octyl)methylammonium	氯化三(正辛基)甲基铵
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl	对甲苯磺酰基

科学出版社教学支持说明

科学出版社为了对教师的教学提供支持，特对教师免费提供本教材的电子课件，以方便教师教学。

获取电子课件的教师需要填写以下情况调查表，以确保本电子课件仅为任课教师获得，并保证只能用于教学，不得复制传播用于商业用途。否则，科学出版社保留诉诸法律的权利。

地址：北京市东黄城根北街16号，100717

科学出版社 化学与资源环境分社 丁里（收）

联系方式：010-64002239 010-64011132（传真）

chem@mail.sciencep.com

请将本证明签字盖章后，传真或者邮寄到本社，我们确认销售记录后立即赠送。

如果您对本书有任何意见和建议，也欢迎您告诉我们。意见经采纳，我们将赠送书目，教师可以免费赠书一本。

证 明

兹证明_____大学_____学院/_____系第_____学年上/下
学期开设的课程，采用科学出版社出版的_____ /
_____（书名/作者）作为上课教材。任课老师为_____共
_____人，学生_____个班共_____人。

任课教师需要与本教材配套的电子课件。

电 话：_____

传 真：_____

E-mail：_____

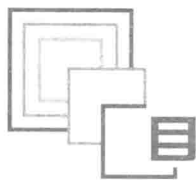
地 址：_____

邮 编：_____

院长/系主任：_____（签字）

（学院/系办公室章）

_____年_____月_____日

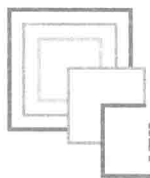


目 录

第三版前言	
第二版前言	
第一版前言	
常用缩写词	
第 1 章 绪论 1	
1.1 有机合成化学的定义 1	
1.2 有机合成化学的任务 1	
1.3 有机合成反应和方法学 3	
1.4 有机合成反应中的重要问题 ... 5	
1.4.1 有机合成反应的速率控制和平衡 控制 5	
1.4.2 有机合成反应的选择性 6	
1.5 有机合成化学的研究方法 9	
参考文献 9	
第 2 章 官能团化和官能团转换的基本反应 10	
2.1 官能团化 10	
2.1.1 烷烃的官能团化 10	
2.1.2 烯烃的官能团化 10	
2.1.3 炔烃的官能团化 12	
2.1.4 芳烃的官能团化 13	
2.1.5 取代苯衍生物的官能团化 15	
2.1.6 简单杂环化合物的官能 团化 16	
2.2 官能团的转换 18	
2.2.1 羟基的转换 18	
2.2.2 氨基的转换 20	
2.2.3 含卤化合物的转换 20	
2.2.4 硝基的转换 20	
2.2.5 氰基的转换 21	
2.2.6 醛和酮的转换 22	
2.2.7 羧酸及其衍生物的转换 22	
参考文献 25	
第 3 章 酸催化缩合与分子重排 26	
3.1 酸催化缩合反应 26	
3.1.1 Friedel-Crafts 反应 26	
3.1.2 醛或酮及其衍生物的反应 31	
3.1.3 Mannich 反应 34	
3.1.4 烯胺 38	
3.1.5 α -皮考啉反应 40	
3.1.6 Prins 反应 41	
3.2 酸催化分子重排 42	
3.2.1 频哪醇-频哪酮重排 42	
3.2.2 Beckmann 重排 43	
3.2.3 烯丙基重排 44	
3.2.4 联苯胺重排 45	
3.2.5 Schmidt 重排 46	
3.2.6 氢过氧化物重排 48	
3.2.7 Fries 重排 49	
习题 51	
参考答案 53	
参考文献 56	
第 4 章 碱催化缩合与烃基化反应 58	
4.1 羰基化合物的缩合反应 58	
4.1.1 羟醛缩合反应 58	
4.1.2 酯缩合反应 59	
4.1.3 Perkin 反应 60	
4.1.4 Stobbe 缩合 61	
4.1.5 Knoevenagel-Doebner 缩合 ... 62	
4.1.6 Darzen 反应 64	
4.1.7 Dieckmann 缩合 65	
4.2 碳原子上的烃基化反应 66	
4.2.1 单官能团化合物的烃基化 66	
4.2.2 双官能团化合物的烃基化 66	
4.2.3 共轭加成反应 70	
4.2.4 炔化合物的炔化 72	
习题 73	

参考答案	75	第 7 章 基团的保护与反应性转换	168
参考文献	78	7.1 基团的保护和去保护	168
第 5 章 有机合成试剂	79	7.1.1 羟基的保护	169
5.1 有机镁试剂.....	79	7.1.2 羰基的保护	173
5.1.1 Grignard 试剂的制备和		7.1.3 氨基的保护	178
结构	79	7.1.4 羧基的保护	180
5.1.2 Grignard 试剂的反应	80	7.1.5 碳-氢键的保护	181
5.2 有机锂试剂.....	84	7.2 基团的反应性转换	183
5.2.1 有机锂试剂的制备	84	7.2.1 羰基化合物的反应性转换	183
5.2.2 有机锂试剂的特征反应	85	7.2.2 氨基化合物的反应性转换	188
5.3 有机铜试剂.....	88	7.2.3 烃类化合物的反应性转换	190
5.3.1 有机铜试剂的制备	88	习题.....	193
5.3.2 有机铜试剂的反应	89	参考答案.....	195
5.4 膦叶立德.....	93	参考文献.....	197
5.4.1 膦叶立德的结构和制备	93	第 8 章 不对称合成反应	199
5.4.2 膦叶立德的反应	94	8.1 概述	199
5.5 有机硼试剂.....	98	8.1.1 不对称合成反应的意义	199
5.5.1 硼氢化反应	99	8.1.2 不对称合成中的立体选择性	
5.5.2 硼烷的反应	100	和立体专一性	199
5.6 有机硅试剂	106	8.1.3 不对称合成的反应效率	201
5.6.1 有机硅化合物的结构特征	106	8.2 不对称合成反应	201
5.6.2 芳基硅烷	107	8.2.1 用化学计量手性物质进行不	
5.6.3 乙烯基硅烷	110	对称合成	201
5.6.4 烯醇硅醚	115	8.2.2 不对称催化反应	205
习题.....	120	参考文献.....	209
参考答案.....	123	第 9 章 氧化反应	210
参考文献.....	126	9.1 醇羟基和酚羟基的氧化	
第 6 章 逆合成分析法与合成路线设计	127	反应	210
.....	127	9.1.1 醇羟基的氧化反应	210
6.1 逆合成分析法	127	9.1.2 酚羟基的氧化反应	220
6.1.1 逆合成分析法概念	127	9.2 碳-碳双键的氧化反应	221
6.1.2 逆合成分析法分析	133	9.2.1 氧化剂直接氧化反应	221
6.2 合成路线设计	153	9.2.2 钯催化氧化反应	226
6.2.1 合成路线设计实例	153	9.3 酮的氧化反应	228
6.2.2 复杂化合物合成设计实例	159	9.3.1 经 α -苯硒基羰基化合物的氧化	
6.2.3 合成路线的评价	161	反应	228
习题.....	162	9.3.2 酮的 Baeyer-Villiger 氧化	
参考答案.....	163	反应	229
参考文献.....	167	9.4 芳烃侧链和烯丙位的氧化	230
		9.4.1 六价铬氧化法	230

9.4.2 硝酸铈铵氧化法	232	10.4.2 二酰亚胺还原法	267
9.4.3 Al ₂ O ₃ 固载 KMnO ₄ 氧化法	233	10.4.3 烷基氢化锡还原法	267
习题	234	习题	269
参考答案	236	参考答案	271
参考文献	237	参考文献	272
第 10 章 还原反应	239	第 11 章 近代有机合成方法	274
10.1 催化氢化反应	239	11.1 相转移催化反应	274
10.1.1 多相催化氢化反应	239	11.1.1 相转移催化剂	274
10.1.2 均相催化氢化反应	249	11.1.2 相转移催化反应原理	275
10.2 溶解金属还原反应	251	11.1.3 相转移催化在有机合成中的应用	276
10.2.1 芳环的还原	251	11.2 微波辐射有机合成	285
10.2.2 醛、酮羰基的还原	253	11.2.1 微波辐射在有机合成中的应用	285
10.2.3 碳-碳重键的还原	254	11.2.2 微波促进化学反应机理	292
10.2.4 羧酸酯的还原	256	11.3 固相合成法和组合合成	293
10.2.5 还原裂解	257	11.3.1 固相合成法	293
10.3 氢化物-转移试剂还原	259	11.3.2 组合合成法	298
10.3.1 异丙醇铝转移试剂还原	259	11.4 其他合成方法	299
10.3.2 金属氢化物转移试剂还原	260	11.4.1 无溶剂反应	299
10.3.3 固载硼氢还原剂	263	11.4.2 声化学反应	302
10.3.4 硼烷和二烷基硼烷	265	11.4.3 离子液体	305
10.4 其他还原试剂	267	11.4.4 水相有机反应	311
10.4.1 Wolff-Kishner 还原法	267	参考文献	321



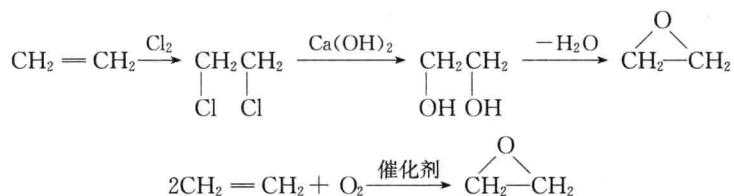
第 1 章 绪 论

1.1 有机合成化学的定义

一个多世纪以来,有机合成化学经过无数化学家的不懈探索和工业生产实践的总结,取得了巨大的发展。它对人类社会的物质文明进步、人民生活水平的提高作出了重要贡献。今天,社会可持续发展的需要、人们环境意识的提高以及绿色合成的兴起,对有机合成化学提出了更高的要求,同时也不断赋予它新的内容。1991年 Trost(特罗斯特)^[1,2]提出了原子经济(atom economy)学说,其定义为“反应物的原子数目最大地进入产物”。原子经济性可以用原子利用率衡量:

$$\text{原子利用率} = \frac{\text{预期产物的相对原子质量}}{\text{反应物的相对原子质量总和}} \times 100\%$$

理想的原子经济性反应,其原子利用率达 100%,不产生副产物或废物,有利于资源利用和环境保护。例如,合成环氧乙烷有两种途径,分别表示如下:



显然,后者不仅符合原子经济学说,也符合绿色合成要求。现在已有一些有机合成反应符合这种要求,但还需要研究、开发更多的原子经济性反应^[3]。

1996年,美国斯坦福大学 Wender(温德)教授对理想的合成提出了完整的定义:“一种理想的(最终是实效的)合成是指用简单的、安全的、环境友好的、资源有效的操作,快速定量地把价廉、易得的起始原料转化为天然或设计的目标分子。”^[4]这就意味着,随着有机合成化学的发展,有机合成化学的概念也进一步得到充实发展。

1.2 有机合成化学的任务

有机合成化学的任务归纳起来有以下三点。

首先,为科学技术的发展、社会的进步、人们物质文明生活水平的改善提供具有各种性能分子,并建立有效的生产方法。例如,1987年由美国 Nielsen(尼尔森)首次合成的六硝基六氮杂异伍兹烷(HNIW)^[5,6]是当前密度和能量水平最高的高能量密度化合物,被誉为“明天的高能炸药”,受到世界各国的普遍关注,其结构式如图 1-1 所示。凡与生活有密切关系的物质(除食品外),大部分是有机合成产物。

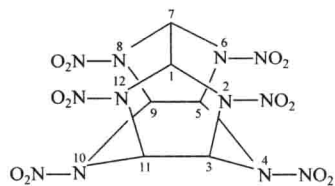


图 1-1 HNIW 的结构图

其次,有机合成化学要为理论工作提供具有多种特殊性能分子,以验证和发现新的理论。往往一个重要的理论需要合成多种分子,而它们的合成有时是很困难的,因此,一个理论

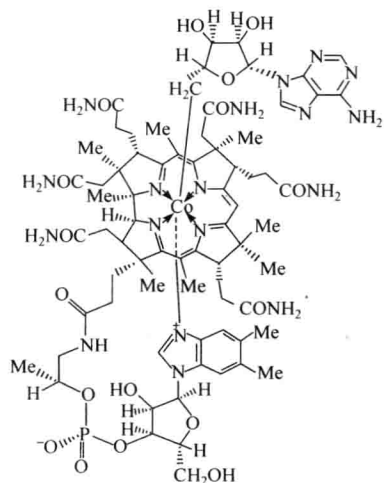


图 1-2 维生素 B₁₂

工作者需要花费大部分时间在合成上,出色的理论家往往也是出色的合成家。Woodward(伍德沃德)和 Corey(科里)等是这方面最突出的代表。Woodward 以极其精练的技术合成了胆固醇、皮质酮、马钱子碱、利血平、叶绿素等各种极难合成的复杂有机化合物达 24 种以上,探明了金霉素、土霉素、河豚毒素等复杂有机化合物的结构和性能,探索了核酸与蛋白质的合成,提出了二茂铁的夹心结构,在有机合成、结构分析、理论有机等多个领域都有独到的见解和杰出的贡献。1965 年 Woodward 荣获诺贝尔化学奖后,又组织 14 个国家共 110 位化学家协同攻关,于 1973 年合成了结构十分复杂的维生素 B₁₂,其结构式如图 1-2 所示。在合成过程中,不仅存在创立一个新的合成技术问题,还存在一个传统化学理论不能解释的有机理论问题,Woodward 和他的学生兼助手 Hofmann(霍夫曼)在研究

周环反应时,一起提出了分子轨道对称守恒原理。分子轨道对称守恒原理的创立使 Hofmann 和福井谦一共同获得了 1981 年诺贝尔化学奖。

20 世纪 60 年代末,美国哈佛大学 Corey 教授根据自己多年对复杂分子的合成及设计研究,逐渐创立了一种从目标结构开始采用一系列逻辑推理方法,推出起始原料及合成路线的方法——逆合成分析法(retrosynthetic analysis)。这种逻辑方法的产生及完善对复杂分子的合成有很大帮助。由 Corey 领导的研究小组在此理论的指导下已完成 100 多种复杂分子的多步骤合成,几乎每种化合物都要用逆合成分析法进行分析。利用此方法还可以发现新的反应和方法,几乎每种复杂化合物的成功合成都有新的方法发现。Corey 由于在合成理论方面的杰出成就而获得 1990 年诺贝尔化学奖。

海葵毒素(palytoxin)是由 24 个研究生和博士后在美国哈佛大学的 Kishi 教授领导下,经过 8 年的努力于 1989 年完成全合成的。海葵毒素(图 1-3)是从海洋生物中分离得到的一种剧

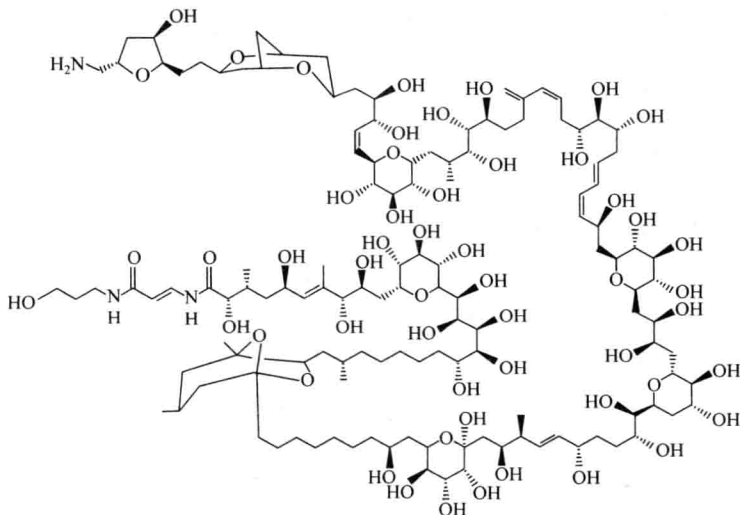


图 1-3 海葵毒素

毒物质,它是有 64 个手性中心、7 个骨架内双键的分子,可能存在的异构体数目为 $2^{71} \approx 2 \times 10^{21}$,接近阿伏伽德罗常量。这一艰巨复杂的立体专一合成标志着有机合成达到了一个空前的高度,显示了有机合成界当今所具有的非凡能力。虽然有机合成的热点部分让位于方法学、功能分子和活性研究,但其仍然被誉为有机合成中的“珠穆朗玛峰”。海葵毒素是已知的非蛋白毒物中毒性最大的化合物,但是它具有优良的抗癌活性,这是 20 世纪 80 年代天然产物研究中的一个重大成就。

继天然海葵毒素的合成之后, Schreiber (施赖伯) 等^[7]对 FK-506(图 1-4)的细胞免疫抑制作用的研究和对 FK-1012(图 1-5)的基因开关的研究,更使合成化学家看到了有机合成化学在生命科学等学科研究领域中的无穷创造力和迷人前景^[8]。

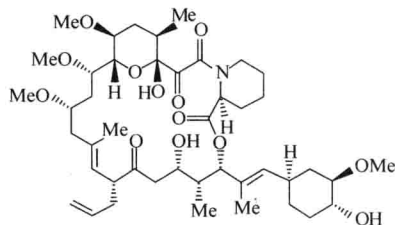


图 1-4 FK-506

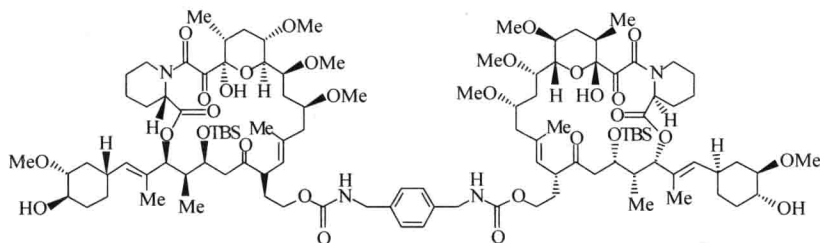


图 1-5 FK-1012

富勒烯(fullerene)以 C_{60} 为代表,如图 1-6 所示。作为碳元素的第三种同素异形体和第一种分子碳形式, C_{60} 引起了人们很大的兴趣。 C_{60} 具有独特的结构和电子性质,很容易与亲核试剂或卡宾反应,生成一系列官能团化的衍生物;它又是一个亲双烯试剂及亲偶极试剂,而它作为自由基的储存体(radical sponge)又可与多种自由基反应。这些表明, C_{60} 的物质形态非常稳定,具有异乎寻常的化学活性。可以预期,深入研究富勒烯分子反应活性及其规律,将对发展有机化学基本理论有新的贡献。

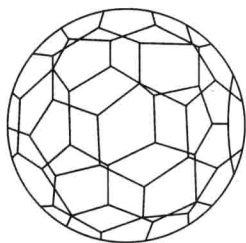


图 1-6 富勒烯

最后,自然界慷慨赐予人类大量有机物质,如煤、石油、天然气等,它们当中包含许多有机化合物。正是这些物质养育了人类,给人类带来了现代文明和发展繁荣。但天然存在的有机化合物种类毕竟有限,甚至有的含量很小,而人们需要的绝大多数有机化合物是纯品,基本都依靠人工合成。因此,正像有机化学家 Berthelot(贝特洛)预言的那样:“在老的自然界旁边再放进一个新的自然界,而这个自然界在质和量上都远远超过老的自然界。”

1.3 有机合成反应和方法学

有机合成化学是有机化学的重要组成部分和有机化学工业的基础,在化学学科中占有独特的核心地位。21 世纪有机合成化学面临新的机遇和挑战,从概念、理论、方法等方面丰富、发展有机合成化学是生命科学、材料科学以及环境科学对有机合成化学提出的新要求。因此,

有机合成化学应当关注以下领域的研究。

有机合成的基础是各种基元合成反应,用新的试剂或技术发现新的反应或改善提高现有的反应是从方法学上发展有机合成的重要途径。有机反应总的来说可以分为两类:碳-碳键的形成、断裂和重组以及官能团的转换。围绕这两类反应以及针对个别的结构特征,100多年来已经有了成千种的有机合成反应。但是为了满足各种有机合成的需要,新的反应或新的应用范围仍在不断探索和报道。例如,近年来受到重视的自由基反应(包括高选择性的自由基反应)、周环反应、串联反应和分子内反应等都有重要研究进展。

合成反应方法学上的一个重大进展是大量的合成新试剂的出现,特别是元素有机和金属有机试剂及催化剂。

寻找高选择性的试剂和反应已成为有机合成化学中最主要的研究课题之一,其中包括化学和区域选择性控制、立体选择性控制等。

不对称合成是近年来发展较快的领域,而不对称催化反应在不对称合成中占有突出的位置。

复杂有机分子,包括天然获得的或结构化学家所设计的分子,它们的合成一直是最受关注的领域,体现合成化学的水平。特别是有广泛应用前景的复杂分子的全合成,给新试剂、新反应、新方法的发现以巨大的推动力。最近的重要趋势则是与生命科学相结合的合成工作,分子功能和活性已进入了合成化学的舞台。

光化学反应(光诱导反应)目前已达到了很高程度地化学、区域和立体控制的水平。光化学机理研究和合成应用也是当前的研究热点。

电有机合成近年来得到了进一步的重视和发展,在精细化工合成上可能有发展前景,在基础研究方面正努力进一步改善电合成的选择性,并开拓其应用范围。

无溶剂有机合成反应由于没有溶剂参与,表现出较溶液反应更高的反应效率。节能、少污染以及反应的选择性,使其成为化学合成的重要组成部分,作为有机合成的一种新的反应方式已引起人们的广泛关注。

固相有机合成广泛用于多肽、寡聚核苷酸和蛋白质、酶等化学合成。方法简单、快速,甚至可用仪器自动化地进行反应。近年来,一些试剂、保护基团的固相化也给合成带来很多便利,如选择性、产物的分离提纯等。

相转移催化技术近20年来得到了迅猛发展。它已广泛地应用于有机合成、高分子聚合反应,并逐步地渗透到分析、造纸、印染、制革等领域,为制药工业和精细有机化工带来了可观的经济效益。

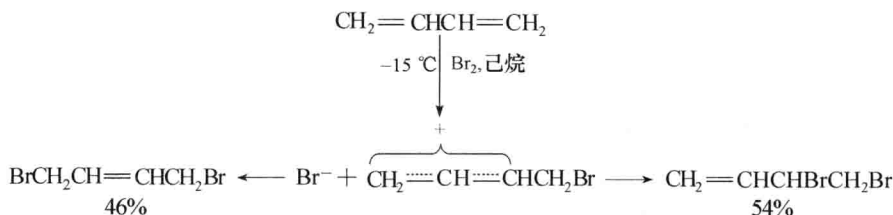
微波技术的利用、声化学合成方法和超高压技术等也都是值得注意的合成反应的研究方法。

许多生物过程是通过天然有机化合物和高分子化合物的有序组合来完成的。这种组合是由这些化合物通过分子间力(如氢键、静电力和范德华力)相互作用形成的。例如,DNA双螺旋体、蛋白质(包括酶与抗体)的高级结构便是如此。近年来人们已开始把研究重心从分子中化学键的断裂与重组向分子间相互作用缔合成有序结构而产生特定功能的方向转移,并逐渐形成了一门新的前沿学科——超分子化学。

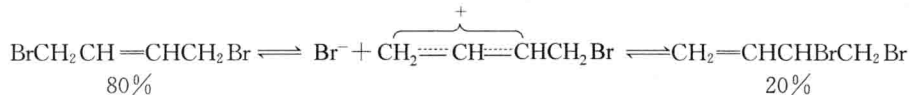
1.4 有机合成反应中的重要问题

1.4.1 有机合成反应的速率控制和平衡控制

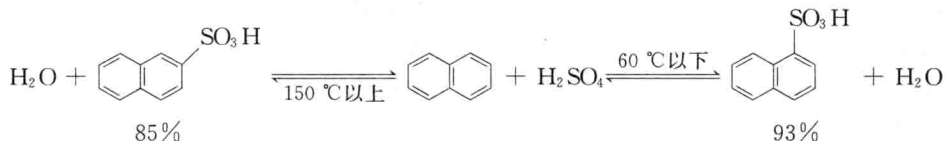
在一些有机反应中,由于存在竞争反应,所以反应的产物往往不是单一的,各产物的比例与反应条件有密切关系。例如,丁二烯与溴发生加成反应,生成 1,2-加成产物和 1,4-加成产物的混合物,这是两个互相竞争的反应,反应过程表示如下:



低温时,反应混合物中 1,2-加成产物和 1,4-加成产物的含量取决于两个反应的速率,生成 1,2-加成产物的速率较快,1,2-加成产物的量比 1,4-加成产物多,反应为速率控制或动力学控制。如果将反应混合物加热到 60°C ,这时二溴化物离解成碳正离子和溴负离子的速率加快,正反应和逆反应最后建立平衡,由于 1,4-二溴化物比 1,2-二溴化物更稳定,平衡混合物中 1,4-二溴化物多,即反应为平衡控制,反应式如下:

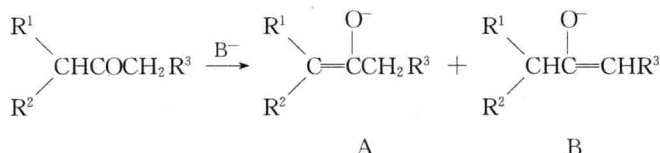


萘磺化时,试剂可以进攻 α -位或 β -位,生成 α -萘磺酸或 β -萘磺酸,反应式为



磺化反应是可逆的,在较低温度下,磺化是主要反应,逆反应不显著,产物中两种萘磺酸的量取决于生成 α -萘磺酸或 β -萘磺酸这两个互相竞争的反应的反应速率,即为速率控制。升高反应温度,水解反应的速率加快, α -萘磺酸生成后迅速水解, β -萘磺酸生成后水解速率慢,逐渐累积起来,随着反应的进行, β -萘磺酸越来越多,达到平衡成为主要产物,这时反应为平衡控制。

简单不对称酮的直接烷基化反应,在碱的作用下,易生成烯醇负离子 A 和 B 的混合物,因此往往生成单烷基化产物的混合物。



但是,当反应在非质子溶剂、强碱和不过量酮的条件下进行时,碱一般优先夺取位阻小的 α -H,生成烯醇负离子 B,反应属于速率控制。当反应在质子溶剂和过量酮的条件下进行时,一般优先生成取代基多的烯醇负离子 A,因为取代基多的烯醇负离子更稳定,反应属于平衡控制。