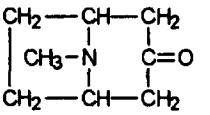
1 绪　　论

化学家不仅可以洞察已有分子的特征和化学性能，而且还可以制造出新的分子。这包括了他们从自然界寻找出新的结构，以及在自己的科学领域内设计并合成出许多全新的有机化合物。有机化学的发展使可被合成的分子数目日益增多；它们的结构复杂程度也大大提高。化学向生命科学的延伸阐明了许多生物过程的详细机制。生物大分子多肽、寡核苷酸合成已经实现了仪器操作自动化。酶及其它生物分子识别的研究推动了各种复杂分子的化学合成。在生命科学、疾病与治疗等与人类命运休戚相关的重大研究课题中，化学合成成为最活跃和最富有成效的一个领域。

1.1 有机合成的历史回顾

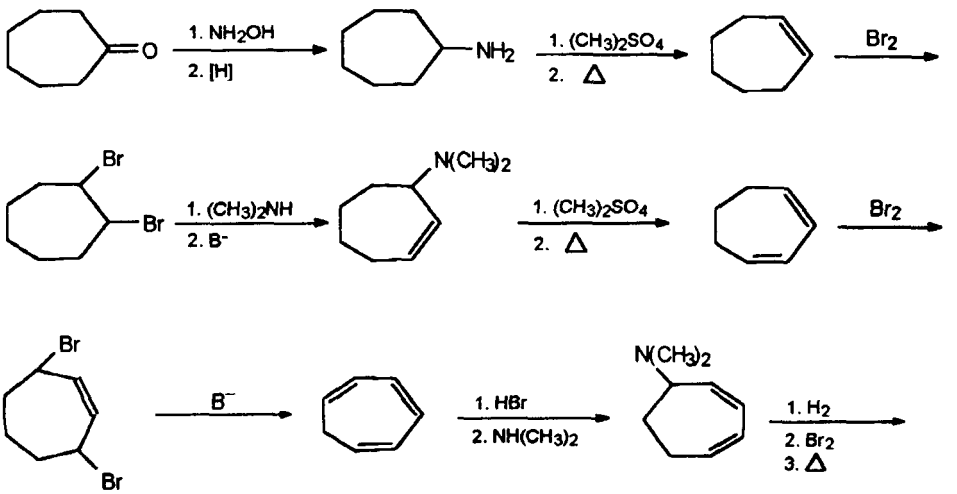
早期的化学合成多是一些简单化合物的制备。例如 Kolbe 于 1845 年合成了醋酸。Bezthelot 于 1854 年合成了油酯。Emil Fischer 在 1890 年前后在糖化学研究中合成了六碳糖的各种异构体。由于他在糖化学以及嘌呤等杂环化合物合成中的功绩得到了 1902 年的诺贝尔化学奖。当时的化学合成限于结构简单的化合物。合成方法也比较分散。

1902 年德国化学家 Willstatter 对托品酮的合成是一项很杰出的工作，也是当时合成化学的典范。托品酮是植物颠茄中所含莨菪碱的组成前体，其结构如（1.1）所示：



(1.1)　托品酮

这个托品酮合成路线是以环庚酮为原料，经卤化、氨解、甲基化、消除等 20 多步反应。托品酮的合成对于颠茄生物碱结构的确证，以及阿托品作为药物的使用起了重要的作用。下面是它的具体合成路线。



需要全本请访问 www.ertongbook.com

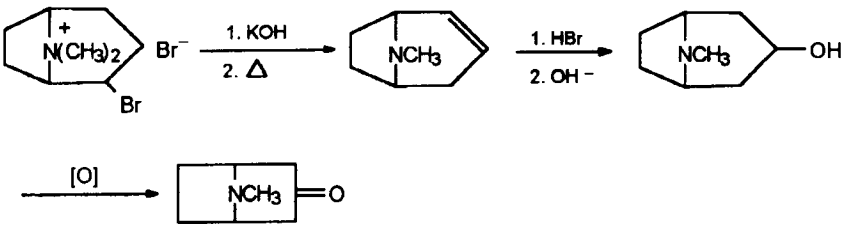
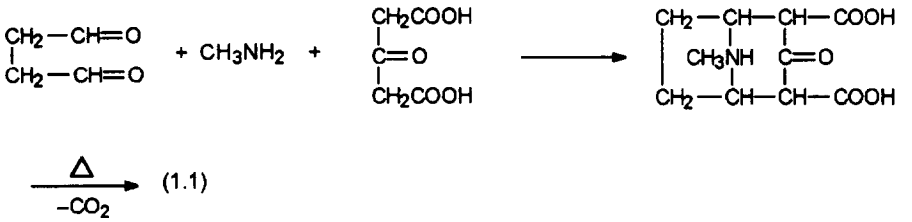


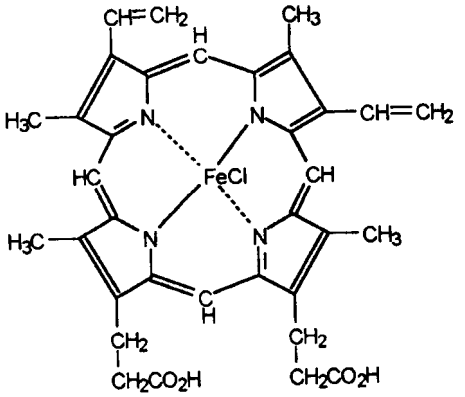
图 1.1　Willstatter 托品酮合成

20 世纪初期至 50 年代之间有机合成工作有了飞跃发展。 1917 年英国化学家 Robinson 采用全新而简洁的合成方法合成了托品酮。这条路线是从生源学说角度，模拟自然界植物体合成莨菪碱的过程。以丁二醛、甲胺和丙酮二羧酸为原料经 Mannich 反应一步缩合成环。反应在缓冲水溶液中进行，采用的反应温度及溶液 pH 值均接近天然条件。Robinson 的托品酮合成方法是一直沿用到后来的工业化生产中。其合成路线可按下述反应所示。



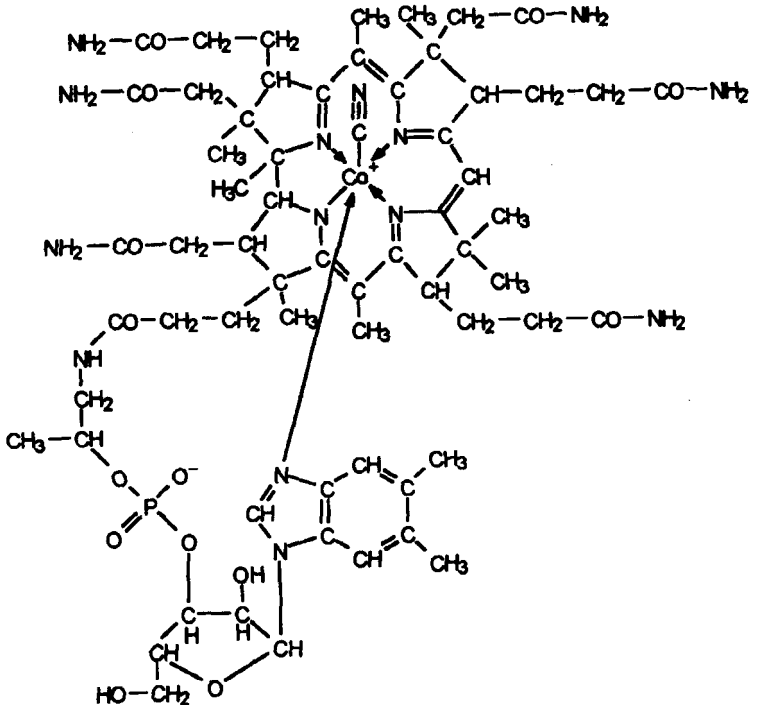
(1.1)

Robinson 的托品酮合成反映了这一时期化学合成的突飞猛进的发展。这时，许多具有很强生物活性的化合物相继被合成。 1929 年，诺贝尔奖获得者 Hans Fischer 合成了血红素。血



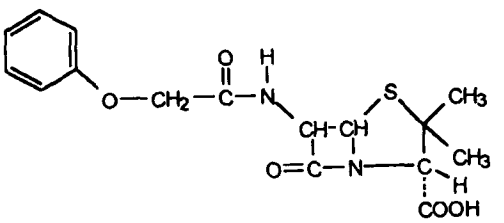
(1.2)

红素（1.2）是含有四个吡咯环的复杂结构，其母体称为叶吩。在表彰这项合成成就时称之为“伟大的劳动”。血红素合成是通过对它分解产物的合成而最后加以装配的。它可以从最简单的吡咯化合物作为起始原料。这期间，尤其值得一提的是美国化学家 R.B.Woodward（1917 ~ 1979）。他是一位杰出的合成化学家。其 50、60 年代的工作是先后合成了许多结构复杂的生物碱如金鸡纳碱（1944）、马钱子碱（1954）麦角新碱（1956）利血平（1956）等。他还在甾体化合物方面作了大量工作。合成了胆甾醇、皮质酮（1951）以及羊毛甾醇（1957）为甾体激素全合成工业奠定了基础。此外， Woodward 还对抗生素如青霉素 V 以及四环素等进行了化学合成。因为他在有机合成方面的重大贡献获得 1965 年诺贝尔化学奖。 VB_{12}（1.3）的合成是 Woodward 与 A.Eschenmoser 合作的工作。其结构复杂，分子中含有大量的手性碳原

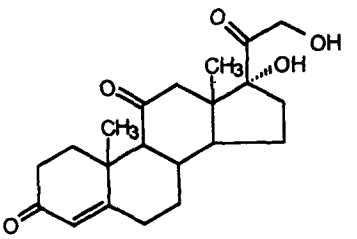


(1, 3)

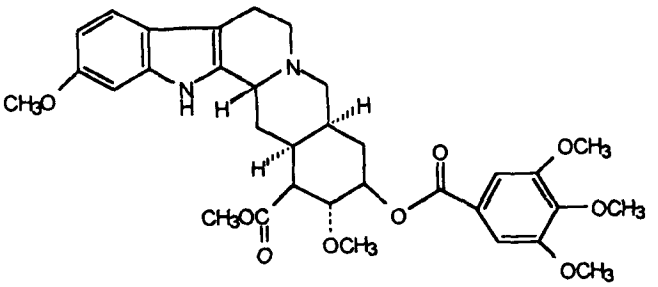
子。合成工作量及难度均很大，全合成工作是 1973 年报道的。在 VB_{12} 合成中 Woodward 又与量子化学家 R.Hofmann 一起提出了轨道对称守恒的原理。通过 Woodward 的工作可以看到在这一时期合成的化合物结构复杂、有严格的立体构型、具有生物活性。这些复杂化合物成功地被合成标志着有机化合物立体化学发展的新水平。



青霉素（1，4）



可的松（1，5）



利血平（1，6）

60 年代之后，有机化学形成了以反应机制为线索的体系。在任何化合物合成中都以化

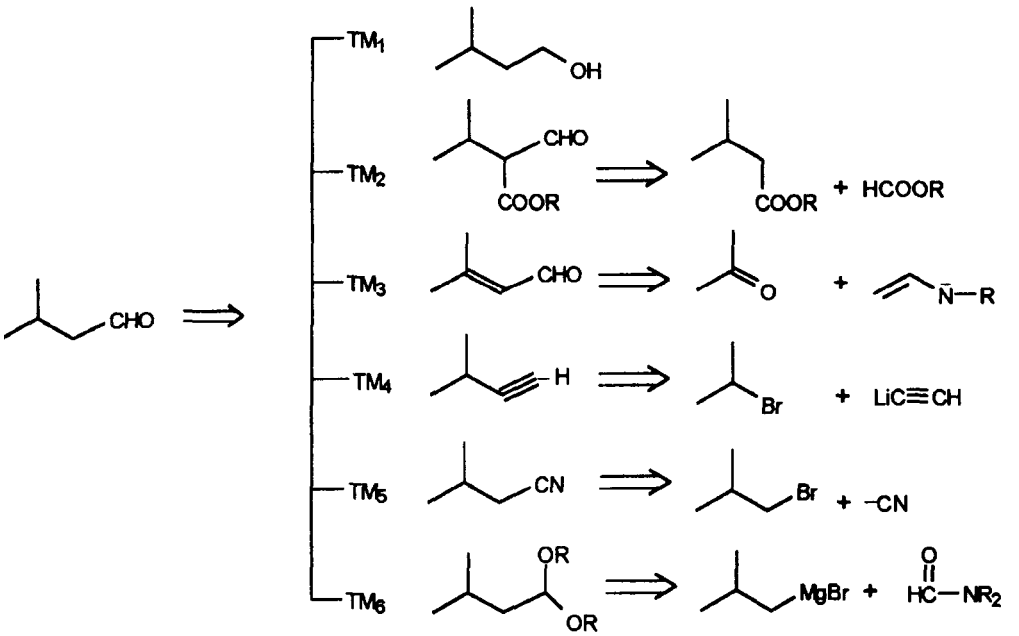
学键形成为中心。著名美国化学家 E.J.Corey 在 1967 年提出了具有严密逻辑的逆合成分析法。它的中心思想是对合成的目标化合物在进行键的剖析过程中可推导出所需的各种可能前体或结构单元（合成子）。进一步剖析可以一直推导出合成时所需的基本化学原料。这种理性推导可以设计出各种复杂目标化合物的合成路线。运用这种方法 Corey 及其同事在天然产物合成中取得了重大成就。其合成领域包括大环内酯如红霉素，以及在医疗工作中极具重要作用的前列腺素合成，与生物合成有关的白三烯的合成等。因为这些有机合成的重大成果，Corey 荣获 1990 年诺贝尔化学奖。此外，Corey 的逻辑推理方法使得用计算机辅助有机合成设计得以实现。

分离方法和结构测定仪器的发展发现了许多小量存在、结构特殊而复杂的有机化合物。化学合成的对象日益增加。有机化学与医学、生物学间的渗透大大提高了有机合成对医药学发展的作用。医药学中重要课题的解决常常藉助于合成化学的手段。药物的研制和开发中有机合成是关键性的工作。

1.2 合成路线的理性推导——逆合成分析

按照 Corey 的方法，把要合成的化合物称为靶分子。通过对靶分子考察可以推出一系列的前体。这样逐一加以剖析直至寻找出方便的起始原料。在若干个可供使用的方法中再加以选择。这种解决合成问题的推理方式与合成路线是相反方向，因此称逆合成分析。为了与反应式相区别，推导靶分子的每一步前体或原料采用双箭头表示。靶分子通常用 TM（target Molecule）表示。

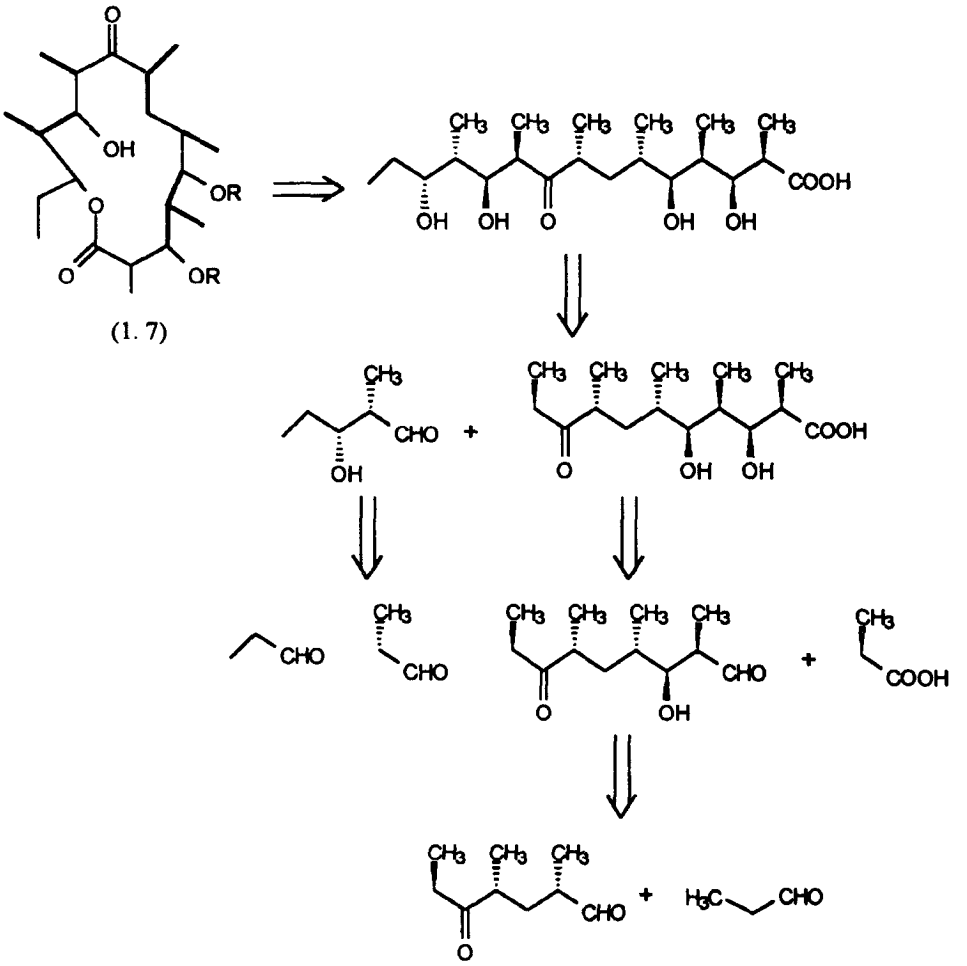
我们可以先举一些简单的例子。以 3-甲基丁醛为例：



由上面推导可以看出有多种形成目标化合物途径。显然在这种推导过程中需要熟悉有机合成反应，并且了解它们在使用时的条件。因为推导的目的是在若干可能过程中选择最合理可行的。

复杂化合物的逆合成分析，除了运用上述化学键形成的反应推导，还可运用对天然产物生物合成的模拟、化学降解的产物片断及质谱测定中裂解的碎片等进行逆合成分析，寻找出它们的合成路线。下面我们举几个例子。

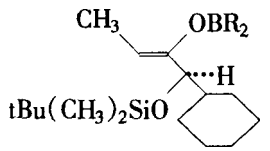
脱氧红霉素苷元 B是一种大环内脂类化合物，其结构如（1.7）所示。研究表明它的生物合成过程是由相应的开链羧酸酯如乙酸酯或丙酸酯头尾作用而成环。进一步对这个开链羧酸进行逆合成分析，按生物合成的方式可以推导至丙醛的羟醛缩合反应。逆合成分析由图1.3 所示。（1.7）结构式中粗线表明了其中所含丙醛的组分， R代表糖的结构。



(1.7)

图 1.3　脱氧红霉素苷元 B 的逆合成分析

在脱氧红霉素苷元 B 的合成中使用了丙醛烯醇式的硼酸酯 （R 及 S 构型），在依次进行手性诱导不对称合成之后完成了它的骨架合成，形成与脱氧红霉素苷元相对应的构型。



1981年 Woodward等报告的红霉素全合成是近代化学合成中有代表性工作之一。上述对生物合成的模拟成功地合成了其苷元骨架。

需要全本请访问 www.ertongbook.com

以化学降解进行逆合成分析的例子可以举美国 Virginia 大学的 Hecht 对博来霉素 A_2（bleomycin A_2）的合成为例。Bleomycin是由 Omezawa 等人在 1965 年由链霉菌内分离出的具有很强抗癌活性物质。它的结构为（1.8）所示。当将 Bleomycin A_2 进行化学水解时得到了 9 个结构碎片，在图 1.4 中对此作了说明。Hecht 合成 Bleomycin A_2 的路线就是这样确定的。他分别形成这 9个碎片部分，再予以连结。这项合成工作是在 80 年代完成的。

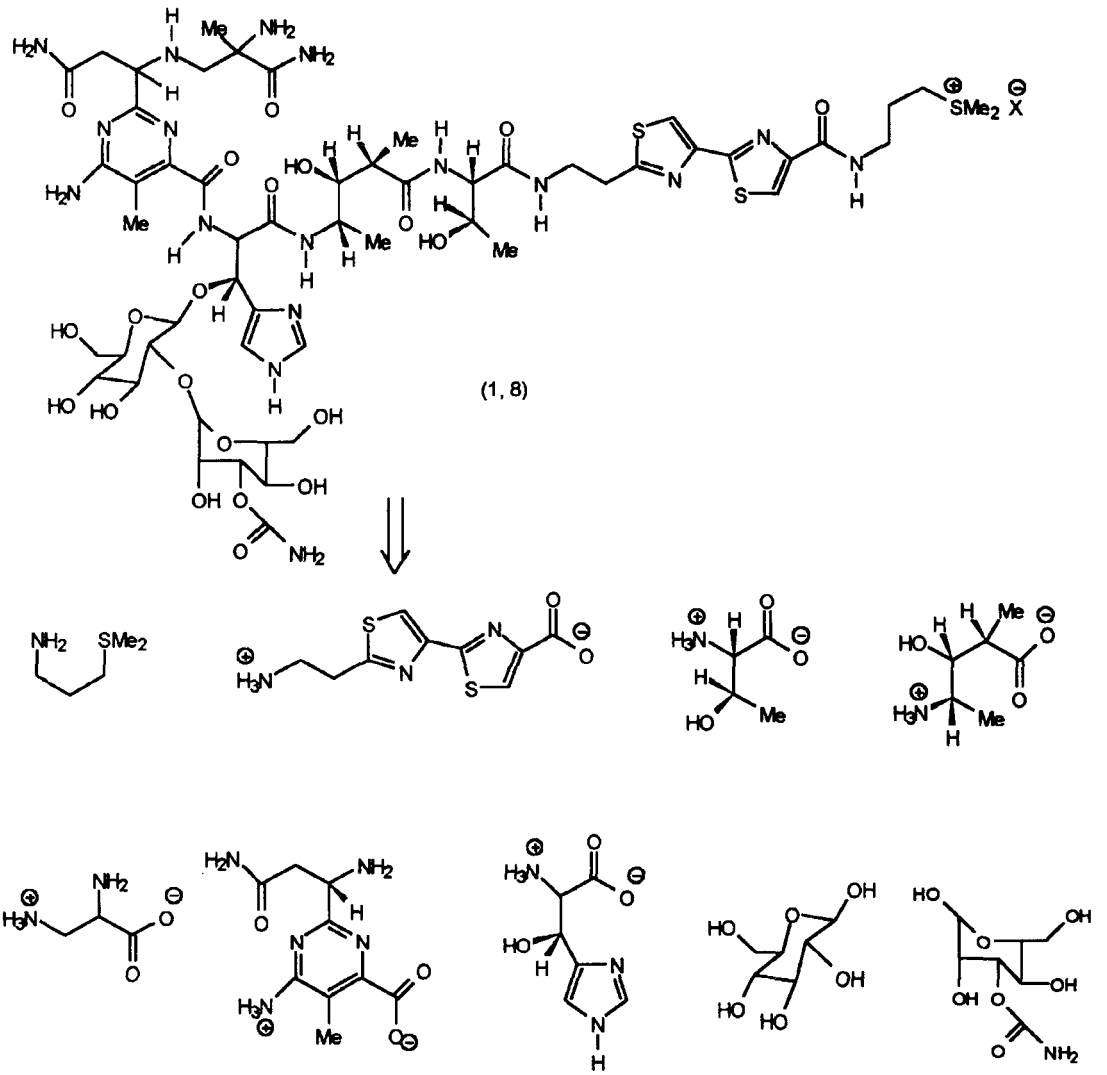


图 1.4 Hecht Bleomycin A_2 合成的逆合成分析

另外一种逆合成分析的依据是藉助于质谱分析中电子轰击化合物形成的碎片分析。质谱分析时分子离子碎片的形成是由于键的断裂。而分子形成与这种断裂有近似相关性。可用于合成路线设计时的参考。但其中主要问题是质谱关键碎片信息的获得及其鉴定。

这种方法是由 Kametani 率先应用于一系列生物碱的合成。例如四氢异喹啉类生物碱，木番荔枝烯 Xylopinene（1.9）可以给出下列质谱裂解碎片。图 1.5 表明了通过质谱裂解逆合成分析所选择的合成路线。

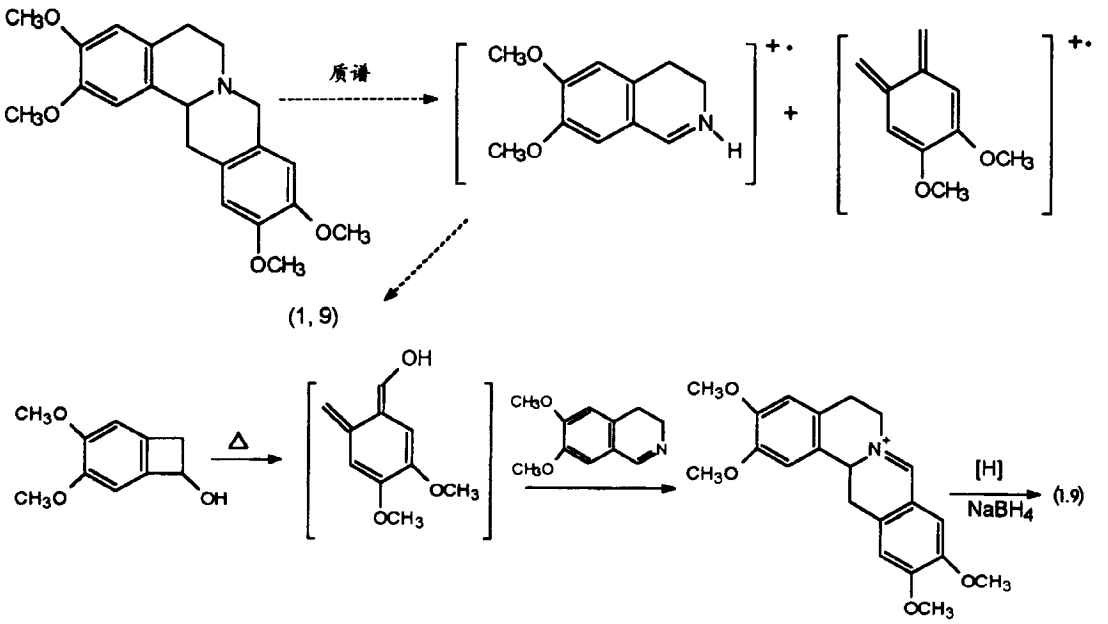


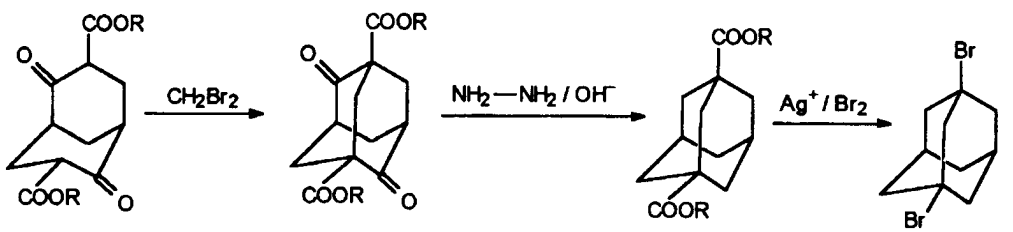
图 1.5　由质谱裂解逆合成分析形成的四氢异喹啉类生物碱合成路线

逆合成分析在有机合成中具有极为重要的地位。它把复杂的分子逐一分解为键的形成。这不仅可以把合成目标与有机化学基本反应系统地连系起来，还可以为合成特定目标而发明一些新型反应。因此逆合成分析是现代有机合成的重要操作手段。

1.3　有机合成反应的区域选择性和立体选择性

反应选择性是合成工作者遇到的主要挑战之一。在合成一个比较复杂的化合物时，都希望分子间反应精确、定向。合成工作中需要运用化学选择性高的反应，比如需要只在特定部位反应的试剂以及得到期望的三维空间关系。这就是化学选择性、区域选择性及立体选择性的问题。

在有机合成工作发展中已经形成了许多选择性很高的可控制反应。例如金刚烷（1.10）的合成，由 Prelog 等人在 1941 年通过经典的碳骨架装配和功能基转换等许多步骤，总收率不过 20%左右。到 1957 年 Von Schleyer 应用饱和烷烃在三氯化铝催化下的重排反应，经环戊二烯的二聚体的氢化产物一步可得金刚烷。这是一个很不寻常的选择性反应。两种金刚烷合成方法如图 1.6所示。后一反应是 Lewis 酸引起的烃异构转化。



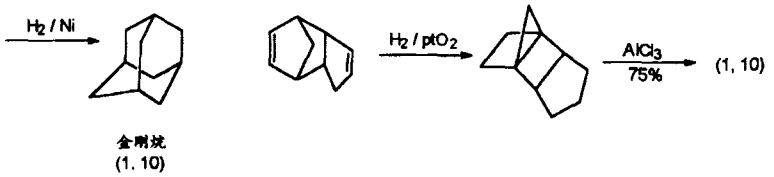
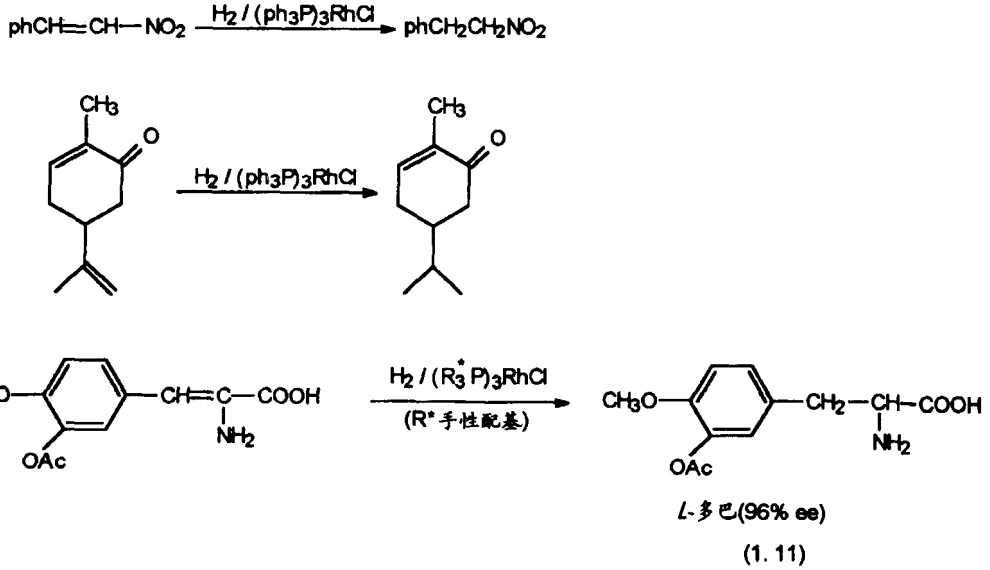


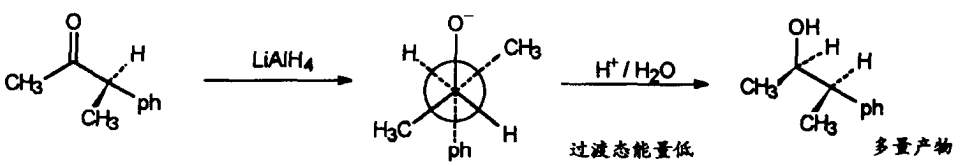
图 1.6　金刚烷的合成方法

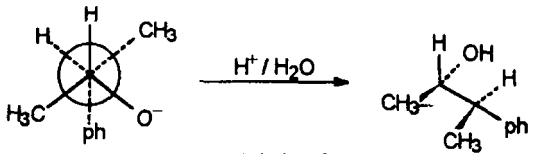
均相催化剂的研究是有机合成中提高反应选择性的重要方面。均相催化剂是使一些含金属的化合物通过络合，既而能溶解于有机液体中，又能保持催化活性。它的发展不仅使许多基本有机合成工业的产品生产工艺得以改革，在实验室的应用上也具有很大潜力。例如用于催化氢化的均相催化剂是由铑盐与膦化合物组成的。这种催化剂可以在分子内进行部位选择性还原，也可通过手性膦化物配基的引入而形成立体选择性催化作用。例如，对下述不饱和硝基化合物的还原，对具有不同碳碳双键（环内、环外）的还原，以及对取代不饱和氨基酸的不对称还原。*L*-多巴（1.11）是治疗帕金森病的药物。



(1. 11)

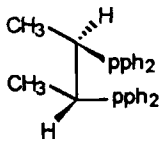
50 年代 Cram 和 Prelog 对羰基化合物、羰基羧酸酯的加成反应受手性基团诱导的规则进行了研究。对映体之间之所以能够不等量形成是由反应过渡态因非对映异构而使得能量有差异而引起。例如下述羰基化合物在与氢化锂铝作用时的还原反应可形成两种能量不同的过渡态。显然其中过渡态能量较低的导致产物比例大。



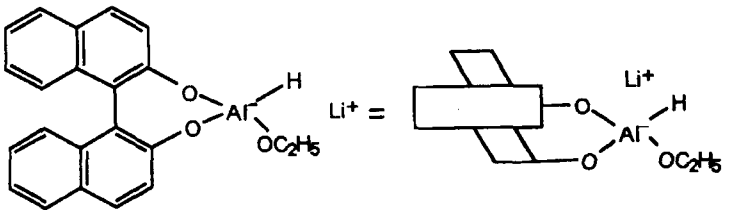


过渡态能量高少量产物

除了在分子内引入手性基团之外，还有许多不对称合成的途径。例如上面介绍的具手性配基的均相催化氢化反应便是一例。可用于作手性配基的有机磷化物如化合物（1.12），在N-乙酰氨基肉桂酸乙酯还原中主要生成 R 构型的 N-乙酰苯丙氨酸乙酯。此外还原试剂中的



(1, 12)



(1, 13)

氢化锂铝与手性联萘酚相连（1.13），由于萘环的庞大体积而有良好的立体选择性。在低温（－100℃）下还原苯乙酮时主要形成 R 构型的 α-羟基苯乙醇。

关于立体选择性合成在十一章内还要讨论。在有机合成发展中它占极重要的地位。

1.4 合成方法的发展与复杂分子的合成

现代有机合成的发展为合成简单的或复杂的生物系统分子提供了方法。在生物学和生物技术中广泛应用的肽及核酸合成已被仪器代替而成为常规工作。化学合成技术、方法的改善加速了有机合成的研究水平。在合成方法的发展方面除了上面提到的逆合成分析战略，以及高度选择性的试剂、催化剂的出现之外，还包括很多的内容。现代分离和鉴定技术的应用使合成的化合物快速地被鉴定。在合成化学中计算机起着重大作用。有机分子结构可以在计算机上以二维或三维形式显示它们的图像，用计算机辅助模型进行合成设计以及合成的分析也将成为常规工作。

化学合成力求快速、准确、方便。当前对于具有生物活性的分子设计能力大大提高，无疑推动了新药研制工作。在药物开发中以生物学实验为基础的随机筛选也是一个重要途径。近年来发展了一种新的化学合成技术就是组合化学。与那些以单个复杂化合物为合成目标的方法相反。它是采用一些简单的、相似的反应一步合成许多结构类似的分子，先不必经过细致分离，而用于生物学筛选。这种技术称为组合化学，是药物开发中用于生物活性测定以寻找先导化合物的一个有效手段。

关于组合化学在 Chemical Review（1997.NO.2）中有详细说明。这里我们简单作一介绍。Lam 等在肽的合成中利用固相载体首先将不同氨基酸连接到载体上面。以三种氨基酸如甘氨酸（G）、半胱氨酸（C）、谷氨酸（E）为例。Ⓟ代表载体。

G－Ⓟ　　C－Ⓟ　　E－Ⓟ

G-Ⓟ
C-Ⓟ　混合，三等分　分别与 G、C、E 反应
E-Ⓟ

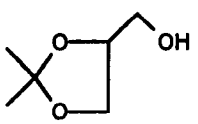
G-G－Ⓟ　　G-C－Ⓟ　　G-E－Ⓟ
C-G－Ⓟ　　C-C－Ⓟ　　C-E－Ⓟ
E-G－Ⓟ　　E-C－Ⓟ　　E-E－Ⓟ

二肽 混合 三等分 分别与 G、C、E 反应

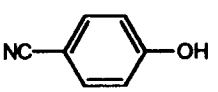
G－G－G－Ⓟ　　C－G－G－Ⓟ　　E－G－G－Ⓟ
G－C－G－Ⓟ　　C－C－G－Ⓟ　　E－C－G－Ⓟ……共得 3^3 个三肽
G－E－G－Ⓟ　　C－E－G－Ⓟ　　E－E－G－Ⓟ

这样形成一个三肽化合物库，其中包括 3 个子库。下面可以进行活性筛选。筛选时以混合物进行。例如上面三肽如果在二肽与 C 作用的子库中有活性，那么第三个氨基酸为半胱氨酸可以确定。继续将由二肽分别与 C 作用得 9 个三肽并以第二个氨基酸分成 3 个子库，再进行筛选。如果在第二个氨基酸为 G 的子库中有活性，那么第二个为 G 的顺序可确定。将 C－G 二肽再分别与 G、C、E 反应得 C－G－G、C－G－C、C－G－E 再行筛选。如 C－G－C 有活性即可初步确定，则用较少量的筛选确定活性结构。因为在 27 个三肽中，首先分成 3 组。工作量减少了许多。多肽合成中组合合成可依次类推。

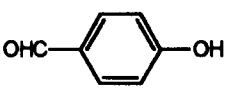
组合化学中还有一种方法是利用通常的液相合成反应。例如用两个系列的化合物或结构单元，组合成各种子库化合物进行筛选。首先让一个系列的第一组分与另一系列的各种结构的混合物进行反应，形成一个子库。依次反应形成数个子库的化合物或结构。同样将第二系列的每一组分再与第一个系列的混合物反应组成若干子库。筛选时用子库进行活性结构搜寻，可节约许多工作量。 Pirrung 等利用这种方法将下述 9 种醇类化合物与 6 种异氰酸酯反应形成 15 个子库氨基酸甲酯化合物。用以进行乙酰胆碱酯酶抑制活性筛选。



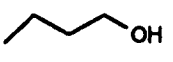
1



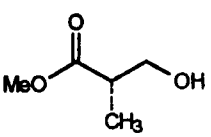
2



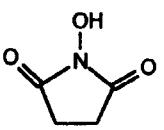
3



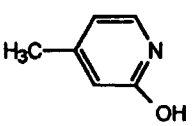
4



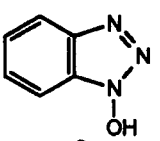
5



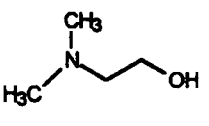
6



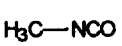
7



8



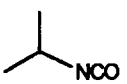
9



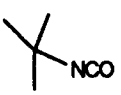
A



B



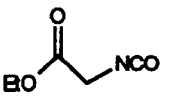
C



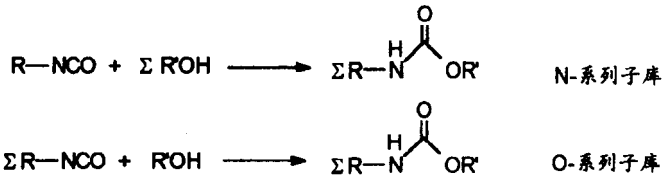
D



E



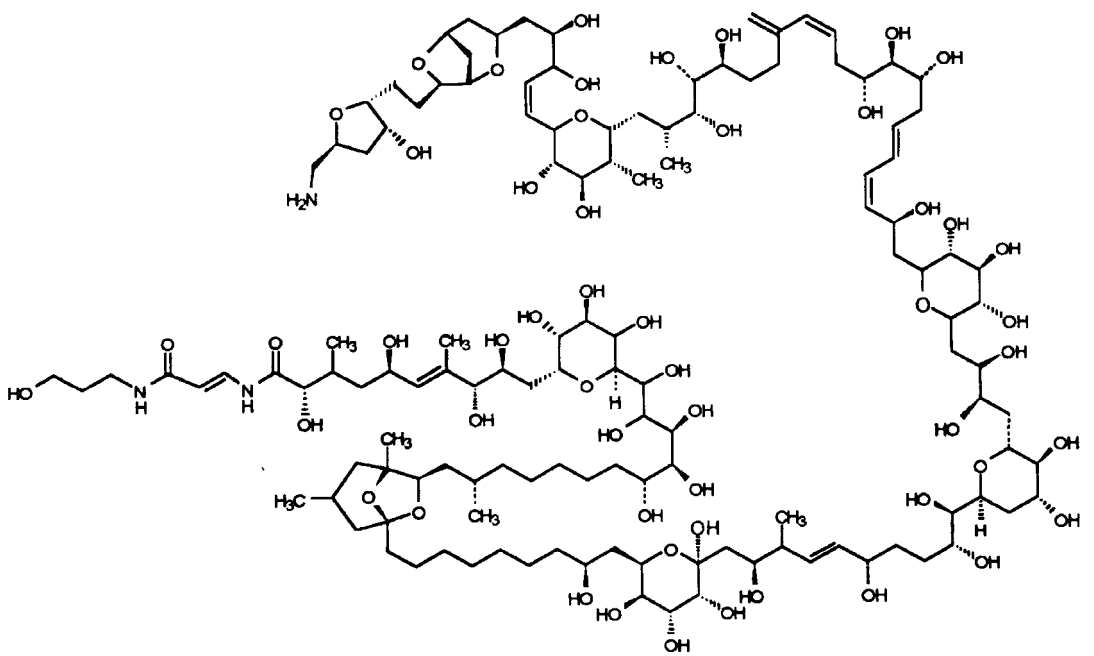
F



活性筛选结构表明，在醇系列中化合物 6 的 O-子库活性较好。N-系列中 A 子库活性较好。使用纯化合物进行对照实验时，由 6 与 A形成的氨基酸甲酯是活性最强的化合物。两种筛选结果是相互一致的。

组合化学的方法提示我们化学合成中的方法学改善是很重要的一项工作。

与上述组合化学中使用的简单大量的合成工作不同的另一种合成工作是向最复杂分子的挑战。当前世界上具有高水平的有机合成研究小组多致力于复杂分子的全合成。由 Harvard 大学 Yoshito Kishs 小组提出的珊瑚虫毒素结构，以及它的全合成研究显示了当代有机合成的水平。珊瑚虫毒素（1.14）是一种由珊瑚中分离出的天然毒素，静脉注射 0.025μg 可使家兔死亡。它剧毒的生物活性，以及复杂的结构都引起对这个具有 128 个碳原子、64 个手性中心的化合物进行全合成探索的兴趣。目前这个工作还在进行之中。



(1, 14)

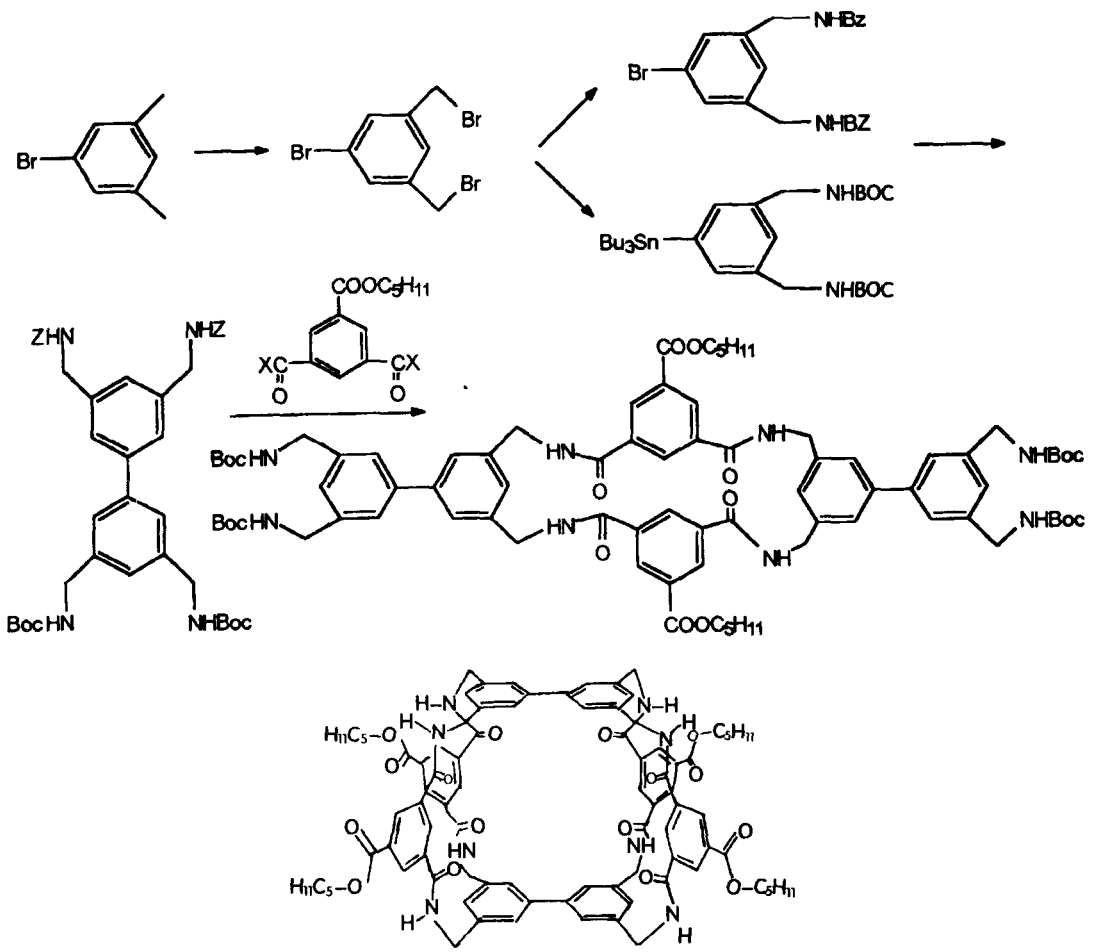
(1.14)

80 年代超分子化学形成了一个新领域。超分子体系是由两个或两个以上的分子藉助于分子间作用联接起来的结构。它与酶的催化、生物体系中分子识别以及配基受体间的结合都有关系，因此极受重视。近年来具有特殊结构和功能的超分子合成研究工作很多。

环糊精是由若干糖分子组成的环形化合物。它凹陷的结构形成了一个可以结合其它分子的空腔。例如由 7 个葡萄糖分子组成的环糊精，可以与羧酸酚酯相结合，而成为催化该底物水解的模拟酶。

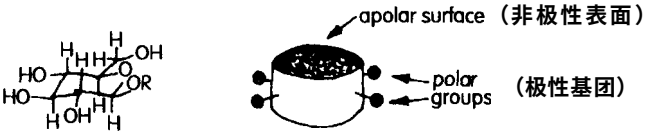
需要全本请访问 www.ertongbook.com

Davis 等利用下述方法合成了一个三环的糖类化合物受体 (1.15)。它可在氯仿中与 β-*D*-吡喃葡萄糖相结合。该结构有两个联苯基和 8 个酰胺基。其形成的空腔恰恰能与 β-*D*-吡喃葡萄糖相结合。分子间作用是由 6 个氢键及糖分子中的碳氢键与苯环 π 键之间形成的。



(1.15)

利用形成的上述三环聚酰胺受体模型进行糖苷的结合研究，表明该结构在氯仿，或水溶液中对某些糖苷有良好结合能力。



有机合成与化学催化的结合可以模拟各种生物体系，无疑这个领域当前成为人们关注的热点。

1.5 有机合成与药物研制

有机合成研究从一开始就把疾病治疗当作重要的研究目标。从上面叙述中已经提到许多具有生物活性的分子被合成的过程。加上合成化学还能提供许多生物活性优于天然物的结构，因

此有机合成是研制药物的重要手段。使用历史最悠久的药物阿司匹林 – 乙酰水杨酸的研制,是1893年由 Felix Hofmann观察了抑树皮中水杨酸止痛作用之后制备的，这是一个药物发明的古老模式。近代药物化学已形成用生物学机理为基础的药物开发途径。在寻找有效结构时，先导化合物的确立一方面可由自然界提供，而更主要的是由合成提供。每个新药的出现几乎都通过上万个化合物的筛选。药物结构复杂，又常有特定立体构型，因此药物的研制与生产都是极为困难的工作。在世界上各大药物公司中化学合成工作人员都是一支重要力量。

工业生产与实验室合成路线有不同的要求。在工业生产上使用的合成方法希望在液相中连续操作，尽量减少分离步骤。还要尽量使用价格低廉、来源方便的原料。此外安全问题也是工业生产必须考虑的。药物生产除了常常不得不更新品种外还常常面临工艺路线的变动和改革。从事药物研制和生产的人必须关注新合成方法的信息，及时将化学发展的新成果运用到合成工作上。

1.6 有机合成文献查阅与检索

化学合成工作有两种情形。一些合成工作已经有常规方法，如肽的合成及一些杂环化合物合成等。还有一类是结构新颖，需要创造性的工作。当然，两者之间没有明显的界限。有些全新的结构在一定阶段上也使用标准常规合成法。在合成工作中学会使用文献就能使自己有丰富的背景知识可以借鉴，可减少盲目性，也利于自己工作的进一步发展。因此合成工作开始之前查阅有关文献十分必要。

化学合成在文献中已有丰富的积累。现代科学技术的发展又为文献查阅打开了方便之门。化学文献及其查阅已形成一门专门学科。这里我们只简略地加以介绍。

合成化学的研究成果通常以论文形式发表在有关刊物上。这些刊物目前为数众多，加之许多期刊均可包含有机合成内容因此处于十分分散的状况。一些经过收集整理的手册、工具书、参考书对于初入门的人是极有价值的。这里我们首先介绍几本最普通常用的参考书以便于大家对合成化学文献有一个初步了解。

可供使用的第一套丛书是《有机合成》（Organic Synthesis），这部大型参考书自 1921 年创刊以来每年 1 卷，每 10 年有一个合订本。截至 1983 年已有合订本六集。它主要收集当时较成熟和完善的合成方法，以所合成的化合物为标题。由于该书编写者在收集时有专人复核，因此这套书载有大量可靠的合成方法。书写比较细致，参考价值较大。该书除以化合物为索引之外还包括反应类型、分子式及作者索引等。当制备一些基本原料时尤其有实用意义。

第二本书是《有机反应》（Organic Reactions），该书是对重要有机合成反应的收集，自1942年出版，每年 1 卷已有数 10 卷。它是专门介绍某些特殊的化学反应的，介绍详尽、材料收集比较完整。对所收集的反应从机理、应用、举例到文献都有所记述。非常有助于某一反应的深入全面了解。自 22 卷始对一些老的化学反应又增添新内容予以重新介绍。

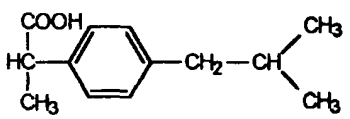
第三本书是《有机合成试剂》（Reagents for Organic Synthesis）。这套书自 1967 年已陆续出版多集。它主要介绍当时的新化学试剂，介绍它们的性状、制备及应用。在合成中要了解某一个合成试剂的简单介绍时可方便地从此书中查阅。

第四本书为《有机合成方法概要》（Compedium of Organic Synthesis Methods)。该书自 1971 年至 1988年已出版六卷。编集方法是按功能基转换介绍已有的文献。每个反应仅列出一个反应式，附有相关文献。内容简捷便于查找。

可供参考的合成工具书还有很多，例如先后以德文，英文出版的《有机化学合成方法》(Synthetic Methods of Organic Chemistry)。以及用德文编集的拜耳斯坦《有机化学大全》(Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie)。都是极有价值的参考书。由于它们收集方法特殊，这里难以详细介绍。阅读时可参考有关化学文献书籍。

在合成文献中必须提到的是美国化学文摘（Chemical Abstract，C.A）。这是一部由美国化学文摘社编辑出版，1907 年创刊的世界性文献。前期每年 1 卷。自 1967 年开始改为周刊、每年 2 卷。它备有多种索引、历史悠久、收集广泛是一部完备的化学检索工具。目前已有其计算机检索光盘可供使用。由 STN（The Scientific & Technical Information Network）提供的 CA 数据库，提供了 1967 年以后内容，可在网上查询： http: //info.Cas.Org.

在使用化学文献中必须掌握有关化合物的化学命名。化学命名除了通常采用的 IUPAC 即系统命名法之外，像 C.A 上还有其特殊的命名方式。有关 C.A 上的命名原则可在《索引指南》(Guide Index) 中对照查找。在下述化合物（1.16）中如果采用 IUPAC 命名法则应命名为 2 (4′-异丁基苯基-) 丙酸。但 C.A 上给出的名称则是苯乙酸， α-甲基-4-（2 甲基丙基）-。这种命名只是为了它收集的方便，我们学会运用就可以了。



利用电子计算机光盘以及 Internet 网上查询，大大加速了文献检索的速度。从事有机合成工作需要及时了解有关文献内容，现代技术为文献检索提供了便利条件。在检索中注意主题词的准确。要掌握与主题词相关的同义词、缩写词等。对要检索内容要作适当的限定，以保证必要材料的获得。

习　题

1.1 解释下列概念

1. 逆合成分析
2. 合成子
3. 不对称合成

1.2 查阅下列化合物的合成路线

1. VB_6
2. N-乙酰-5-甲氧色胺（melatonin）
3. 前列腺素（PGE_2）

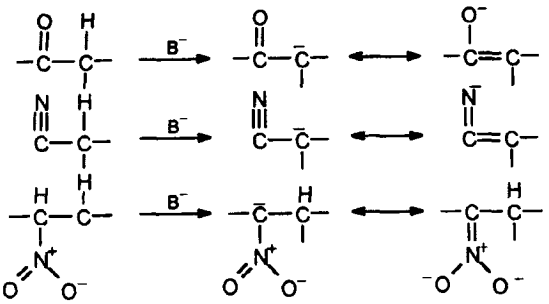
1.3 翻阅下列期刊，指明它们各自的特点

1. Synthesis
2. The Journal of Organic Chemistry
3. Synthetic Communications

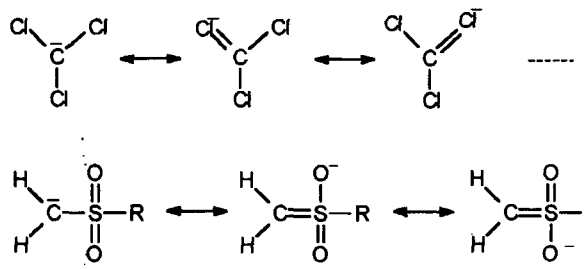
2 负碳离子与碱催化的碳碳键形成

负碳离子是有机分子中的碳氢键失去质子后所形成的共轭碱。它作为一种亲核性碳质体广泛地用于化学合成中碳碳键形成。

通常碳氢键解离度很小，是一种弱酸。尽管由 SP^3 杂化、SP^2 杂化以及 SP 杂化的碳原子在形成碳氢键时其酸度会有不同，但它们均属弱酸之列。如果碳氢键相邻碳原子上存在吸电子基时，或更确切地说，这些基团能借助诱导效应或共振效应稳定因碳氢键解离而生成的负碳离子时，可增加该碳氢键酸性。例如我们熟悉的羰基、氰基及硝基等。



还有一些可增加相邻碳原子上碳氢键酸性的基团如卤仿中的卤原子、砜基等。它们是诱导效应和共振效应双重作用的结果。因为卤原子除了可以提供低能空 d 轨道以与负碳离子共



振外，它也有较大的电负性。砜基中氧原子也是具较强的 $-I$ 效应。这些基团对相邻碳原子酸度增加的活性顺序为：$-NO_2 > -CHO > -\overset{\overset{O}{\|}}{C}-R > -CN > -COOR$。认识不同结构中碳氢键酸度十分重要。下面我们系统地讨论一下各类有机化合物中碳氢键酸度及其负碳离子的形成。

2.1 碳氢键酸度与负碳离子形成

在有机化学中已初步学习了某些碳氢键因结构不同而酸性增加的实例。例如乙炔中的碳氢键由于 SP 杂化的碳原子较 SP^2、SP^3 杂化碳对电子吸引能力强，因而呈较强的酸性，它的 pk 值约为 25。酮类化合物中 α-活性碳氢键的 pk 值为 20。受两个活性基影响的碳氢键酸性增加，例如丙二酸二乙酯中亚甲基的 pk 约 13，乙酰乙酸乙酯的活性亚甲基 pk 约 11。需要指出的是一般酸度常用 pka 来表示，它是在水溶液中的解离度求得的 $-\log ka$。而碳氢键酸

性很弱，当 $pka > 15$ 时已不可能在水中测量其酸度。因此对弱酸来说只能求得它在有机溶剂中的酸度。即利用一个有机碱，测量对指定碳氢键夺取质子的相对能力。

$$RH + B^- \rightleftharpoons R^- + HB$$

用这种方法测定弱酸酸度时，首先要测定出某些溶剂及其共轭碱的碱度。用这种碱再进一步标定各种弱酸酸度。可以采用的碱如 DMSO/EtO^-、环己胺／环己胺锂盐等。用以表示碳氢键酸度的 pk 值并不是真正的 pka 值，而是以多种参比碱相比较测定的相对 pk 值。它们的数值只是近似的。

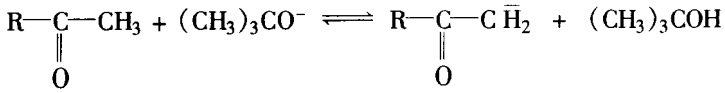
1965 年 Cram 收集了不同作者 McEwen、Streitwieser、Applequist、Dessy 利用不同方法取得的数据，建立了 MSAD标度。这些数据常可以较为定量地指出一些碳氢键酸度。其数据我们列于表 2.1 中。

表2.1　一些常见碳酸的近似 pk 值

碳酸（C－H）	pk
$O_2NCH_2NO_2$	3.6
$CH_3CH_2NO_2$	8.6
$CH_3-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH_2-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH_3$	9
CH_3NO_2	10.2
$CH_3-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH_2-COOC_2H_5$	10.7
$NCCH_2CN$	11.2
$CH_2(SO_2CH_2CH_3)_2$	12.2
$CH_2(COOCH_2CH_3)_2$	12.7
	15
$Ph-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH_3$	15.8
$CH_3-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH_3$	20
CH_3CN	25
Ph_3CH	33

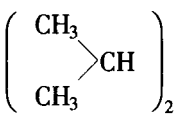
比较某些碳氢键酸度与一些碱的共轭酸酸度时，就有可能估计出这对酸碱反应的平衡位置。举例说一个酮类化合物在质子溶剂中与甲醇钠或乙醇钠反应时，由于酮类化合物的酸性比甲醇、乙醇弱，因此只能形成极少量的负碳离子。但是酮类化合物与叔丁醇钾反应时，因叔丁醇的 pk 值为 19 与酮相当而可以达到如下平衡：

$$R-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH_3 + CH_3O^- \rightleftharpoons R-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-\bar{C}H_2 + CH_3OH$$



强碱如氨的共轭碱（NH_2 共轭酸 pk 约 35）、二乙胺负离子（$CH_3CH_2\,NCH_2CH_3$ 共轭酸 pk 约 36）、二甲基亚砜负离子（$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{S}}CH_2^-$ 共轭酸 pk 约 35）都可以使酮类化合物碳氢键定量地转化为相应负碳离子。因此了解各类化合物碳氢键酸性后，就可以确定该类化合物形成负碳离子的条件和方法。

二异丙胺基锂也是一个强碱。它可以由丁基锂与二异丙胺制备。这类碱因为有较大位阻而显示较小的亲核性。在作为碱应用时副反应较少。属于这种类型的碱还有六甲基二硅烷胺的锂盐或钠盐等。

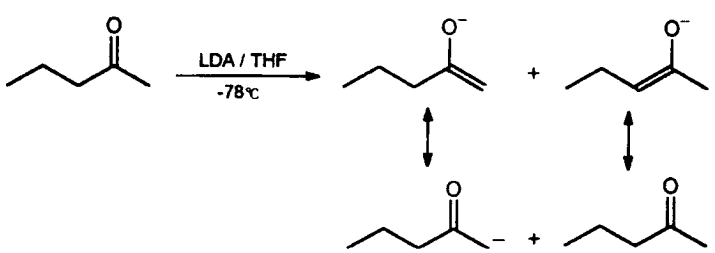


NLi　Lithium diisopropylamine　（LDA）

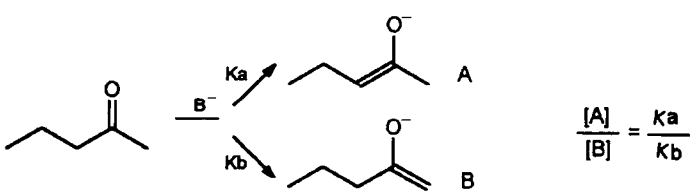
$[(CH_3)_3Si]_2NLi$　Lithium hexamethyldisylazane　LHMDS

2.2　负碳离子形成的区域选择性

负碳离子中的电荷可以在碳原子及电负性更强的氧、氮元素上非定域分布。因此负碳离子与其相应烯醇离子共振存在。此外在多数有机化合物中被致活基团活化的碳氢键常不止一处。当它们酸度差异不大时，与碱作用可形成不同部位的负碳离子或烯醇盐。多数场合用烯醇离子的形式表示负碳离子，有些地方用它们的共振杂化体表示。



为了满足合成的需要，常需要形成单一部位的烯醇盐。这就需要从形成负碳离子时的条件上加以控制。不同部位负碳离子混合物的相对组分受两种因素制约。其一是形成负碳离子部位碳氢键被碱提取质子的相对速率，即动力学控制。其二，当两种负碳离子能相互转化并达到平衡时，二者的相对热稳定性，即热力学控制。



需要全本请访问 www.ertongbook.com