

1 绪 论

1.1 有机合成的目的和任务

1.1.1 什么是有机合成

有机合成是利用化学方法将单质、简单的无机物或简单的有机物制备成较复杂的有机物的过程。

早期的有机合成,主要是在实验室内仿造自然界中已存在的化学物质。同时,在分子结构上也达到验证的作用。现在,人们已可以依据物质分子的结构与性质的关系规律,为适应国计民生的需要而合成自然界中并不存在的新物质。今后的发展趋势,也不是盲目地合成新的化合物,而是设计和合成预期有优异性能的或具有重大意义的化合物。

因此,有机合成已经成为当代化学研究的主流之一。利用有机合成可以制造天然化合物,可以确切地决定天然物的结构,可以辅助生物学的研究来解决自然界中具有特异结构和性能的天然产物形成的奥秘。利用有机合成也可以制造出非天然的,但预期会有特殊结构和性能的新化合物。事实上,有机合成就是应用基本且易得的原料与试剂,加上人类的智慧与技术来创造更复杂、更奇特的化合物。有机合成化学是有机化学的核心,也是化学和医药工业的基础,它最大限度地为人类社会的各种物质需求提供了可能。正如有机合成先师 Woodward R. B. (1965 年获诺贝尔奖)所说:“在有机合成中充满着兴奋、冒险、挑战和艺术”。在有机合成路线的设计中,逻辑性的归纳和演绎显得尤为重要。随着有机合成化学的理论和方法学的发展,可以借助计算机辅助进行有机合成路线的设计。

1.1.2 基本有机合成工业和精细有机合成工业

基本有机合成工业的任务是从价廉易得的天然资源,如煤、石油、天然气或农副产品等,初步加工成一级有机产品,如甲烷、乙烷、丙烷、乙炔、苯、萘等,再进一步加工成二级有机产品,如乙醇、乙酸、丙酮等。这些一、二级产品的生产称为“重有机合成工业”。基本有机合成的特点是产品量大,质量要求稍低,加工相对粗糙,生产操作简单。

精细有机合成工业的任务是以基本有机合成工业中得到的一、二级有机产品

为原料,合成一些结构比较复杂的,质量要求很高(即较精细)的化合物,其制备过程的操作条件也要求严格,步骤较繁多,一次生产的量相对比较少但品种比较多。精细有机合成主要用在合成药物、农药、染料,香料等方面。这种合成的首要任务常常是合成路线的设计。

这两类有机合成工业对于国计民生都是缺一不可的。没有精细有机合成工业就没有满足人民生活需要的丰富多彩的各种有机产品;没有基本有机合成工业,精细有机合成工业也就没有了根基。

1.1.3 有机合成路线设计

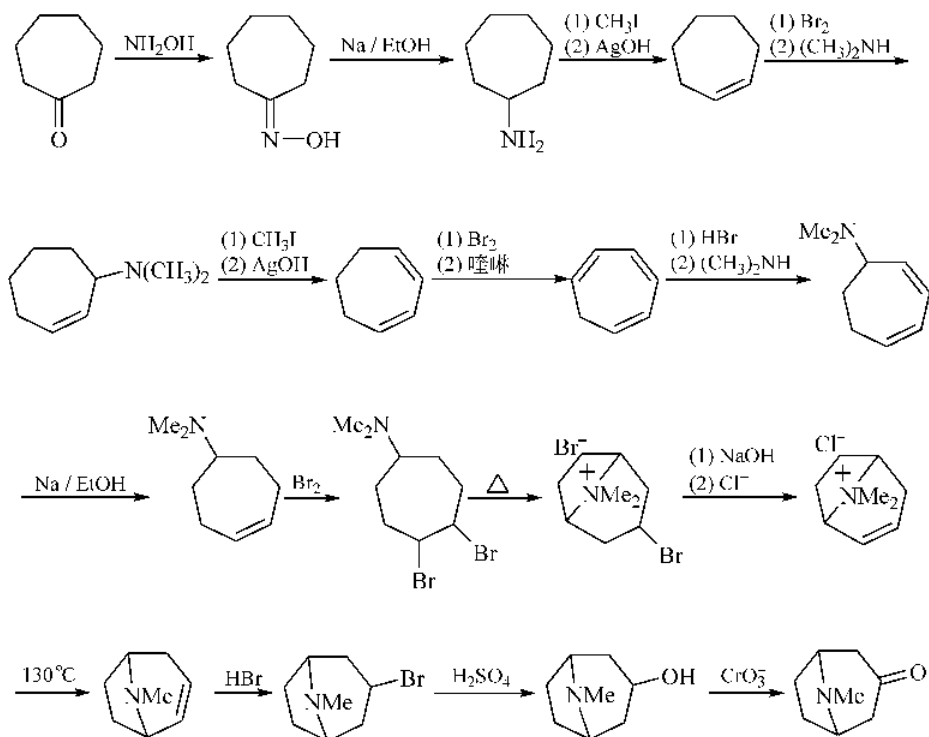
著名有机合成化学家 Still W. C. 曾指出:复杂有机分子的有效合成路线的设计是有机化学中最困难的问题之一。路线设计是合成工作的第一步,也是最重要的一步。一条设计拙劣的合成路线不会得到好的结果;同样,一个不具备合成路线设计能力的人也不是合格的有机合成人才。

路线设计不同于数学运算。数学运算有固定的答案。但任意一条合成路线,只要能合成出所要的化合物,应该说都是合理的。当然,在合理的合成路线之间,却有着非常大的差别。

要具有强的路线设计的能力,首先要具备技术方面的能力,如对各类和各种有机化学反应的熟悉与掌握,对同一目的、不同的有机合成反应在实用上的比较与把握,对各步操作条件的实际掌握,对反应产品的纯化和检测的能力,等等。但这还远远不够,还要有逻辑的思维能力,以致对各步的有机反应选择与先后排列能达到运用自如。这正好比一位优秀的球队教练,他不仅要熟悉每个队员的技术能力,还要有逻辑思维,要熟悉如何组织队员,如何安排出场前后等,既要懂得技术,更要懂得战术。众多的有机反应和单元操作犹如很多队员,要搞好一次复杂化合物的合成,就要像教练一样组织指挥好众多的有机反应,形成综合的、有效的合成路线。这种“战术”,在合成化学中叫“策略”。有的学者还利用了一个军事上的名词“战略”,其意义比“战术”更高一个层次。Woodward R. B. 用“艺术”一词来描述有机合成设计的过程。因此,在相关英文参考书中,涉及有机合成路线设计的描述时,常会看到 logic, art, strategy 等术语,其含义都是指要具有比有机合成技术更高的能力。

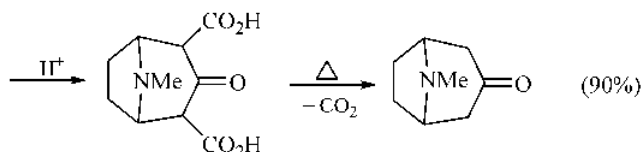
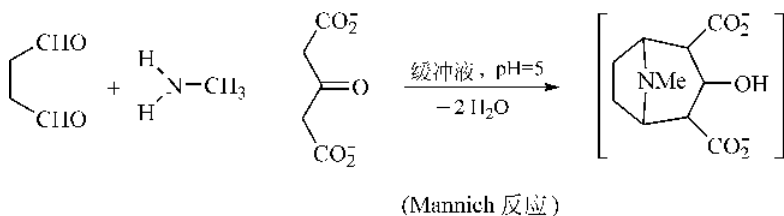
下面举一个具体例子来说明路线设计的重要性。托品酮的合成有两条不同的路线:

(1) Willstätter R. M. (1915 年获诺贝尔奖)在 1903 年完成一条托品酮的全合成,其路线有 21 步之多,见下页图:

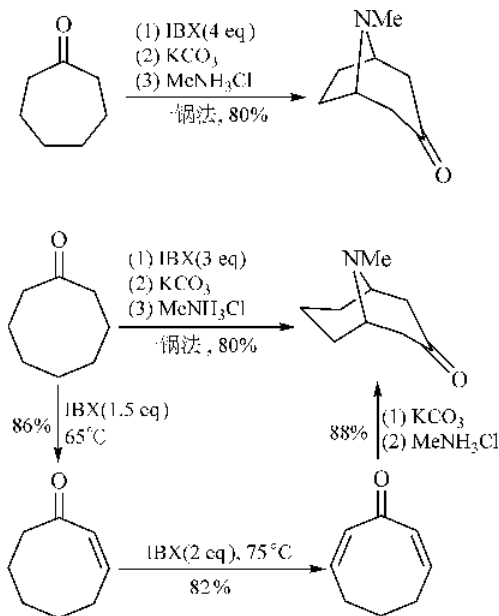


这一路线的总收率只有 0.75%。尽管路线中每一步的收率均较高,但由于步骤太多,使总收率大大降低。当然,在 20 世纪初能够人工合成出结构这样复杂的化合物,已经是对有机合成化学发展的很大贡献。

(2) 时隔不久,Robinsen R. (1947 年诺贝尔奖获得者)于 1917 年设计出另一条托品酮合成路线,既合理,又简洁,仅用 3 步即得到目标物,总收率达 90%。



(3) 最近, Nicolaou K. C. 采用过量的 IBX(*o*-iodoxybenzoic acid) 试剂, 利用“一锅法”反应, 将醇氧化成酮的同时形成 α, β -不饱和结构, 进一步加入甲胺可直接生成托品酮及其类似物:



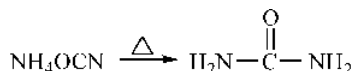
由此可见, 必须首先要有好的设计思路, 才能设计出好的合成路线。

1.2 有机合成的发展状况

1.2.1 有机合成的回顾

最早的有机化学是对天然物质, 如树皮、血液、酵母和蜗牛等进行化学成分的研究而建立起来的。当时没有什么合成, 就靠生命物质本身制备各种各样性质不同、结构复杂程度不同的物质。早期的化学家基本上是从天然混合物中提取比较纯的有机化合物。

早期的化学家认为只有有机体具有特殊的“生命力”, 因而能够制成有机物质, 而在试管中是无法合成这些有机化合物。幸亏 Wohler F. 在 1828 年偶然发现了一个化学反应, 加热氰酸铵能得到尿素。



这是第一个典型的直接由无机物在实验室合成生物代谢有机产物的实例，从而打破了“生命力”的学说。通常认为这个反应是有机合成的开始。

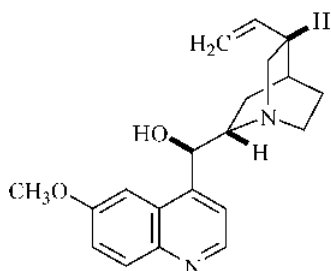
1.2.2 有机合成与整体有机化学的关系

从上述反应开始，在试管中（即在玻璃仪器中）制备有机物质的活动就与整个有机化学的发展紧密联系在一起。每当有机化学在理论和基础知识方面取得进展时，都可以发现有机合成起了重要作用，而新理论、新技术又必然引起合成的进一步发展。例如：合成帮助确定异构体的数目及其结构，从而对 Kekule A. 早期理论做出了贡献。另一方面，从奎宁实验式出发的推理，使 Perkin W. H. 提出合成奎宁的假设，又根据这个假设所做的努力，导致了合成染料的发现。

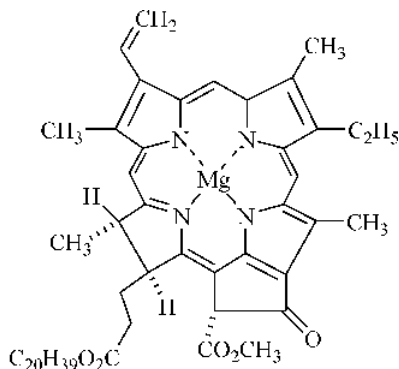
因此，现在要解开展过程中相互渗透的这种复杂关系，说有机合成影响了有机化学的其他方面，还是其他方面影响了有机合成，都是非常困难的。但十分清楚的是，有机合成起了下述重要作用：第一，有机合成可以逻辑式地装配已确定结构的分子；第二，有机合成能够提供自然界没有的新物质，开辟出新的领域；第三，解决理论问题需要有机合成。

1.2.3 天然物质可由有机合成制备

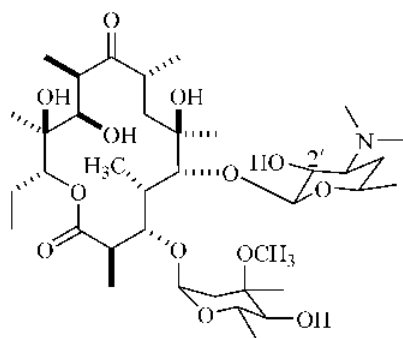
人们首先是合成天然物质降解物，发展到后来，结构非常复杂的天然物质也都可以合成了。20 世纪最有影响的有机合成化学家无疑是 Woodward R. B.。他在 27 岁时就合成了奎宁（相对地说其结构比较简单一些）。1960 年他又完成了叶绿素的合成。接着他又与 Eschenmoser A. 共同组织合成了维生素 B₁₂。它虽和叶绿素同属于卟啉一类化合物，但结构要复杂得多，合成的难度也要大得多。Woodward R. B. 在 1981 年还合成了分子中具有 18 个手性中心的红霉素，其异构体数目为 2¹⁸ 个。



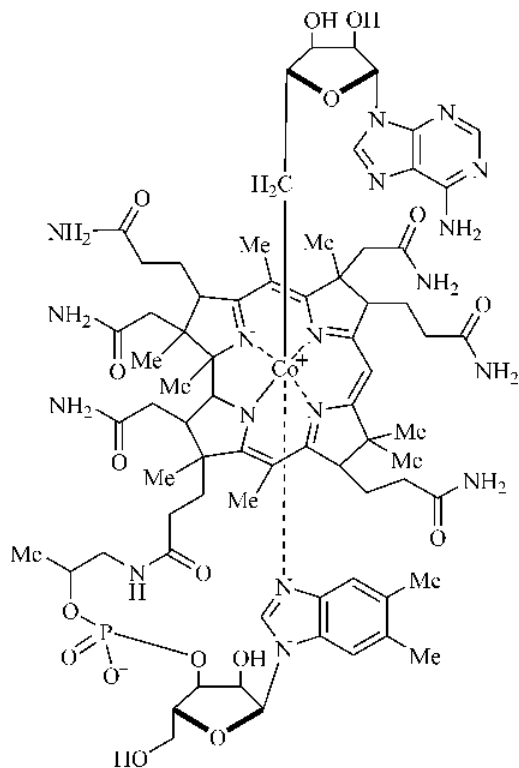
奎宁的结构



叶绿素的结构

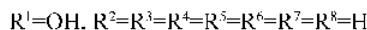
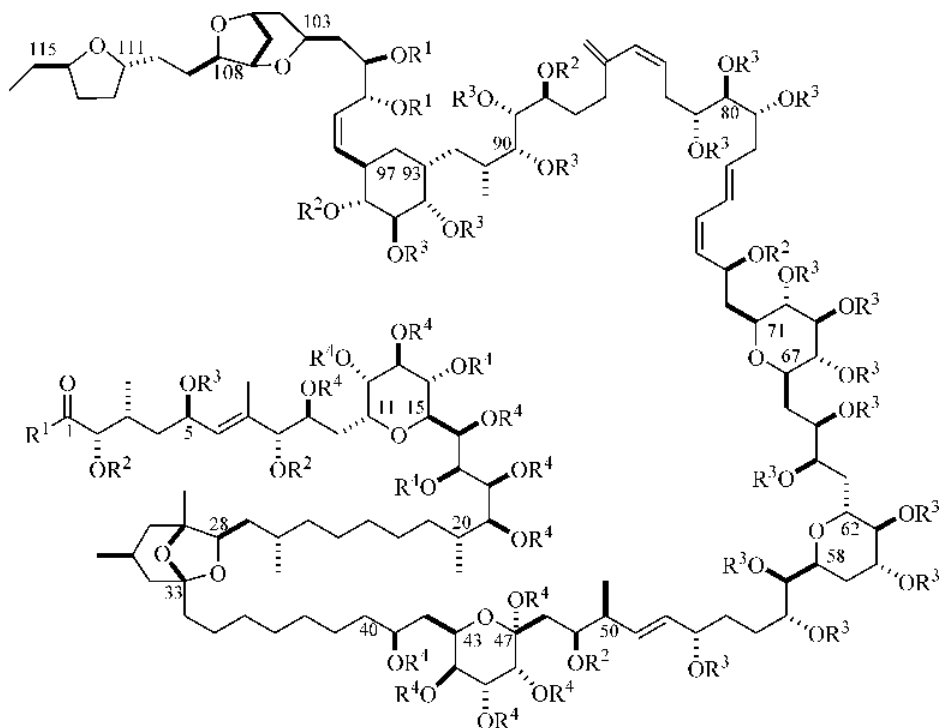


红霉素的化学结构


 维生素B₁₂的化学结构

对于这样一些复杂对象,若不能对它们的立体化学、构象分析、有关的有机合成单元反应有极为精细和深入的理解,要完成立体专一的反应是不可能的。由此可以看出 Woodward R. B. 这位有名的有机合成家的伟大气魄与高超技能。

随着有机合成化学的飞速发展,现在一些更为复杂的大分子也能够人工合成出来。典型例子之一是海葵毒素的合成。海葵毒素(Palytoxin)是1971年 Moore R. E. 从腔肠动物(Coelenterate)海葵中分离出的一个不稳定化合物,其分子式为 $C_{129}H_{223}N_3O_{54}$, 它的毒性比河豚毒素还要大10倍。1982年 Moore R. E. 发表了该化合物的立体结构。1989年美国哈佛大学的 Kishi Y. 宣布该化合物合成成功。这是至今认为通过化学合成的最大的天然产物分子。

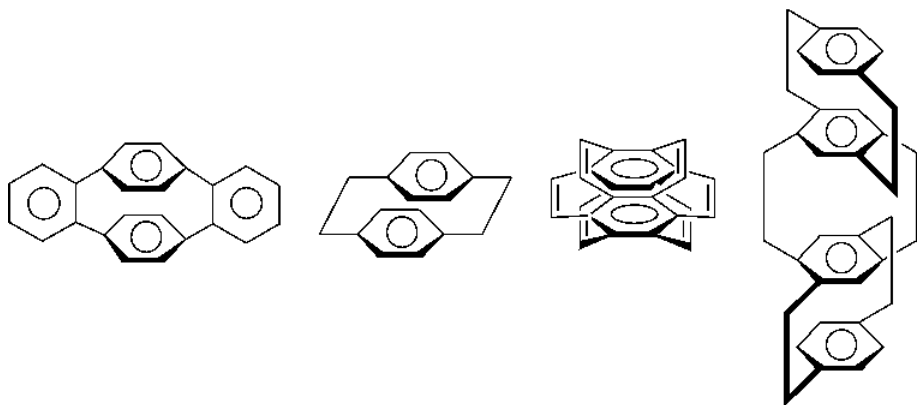


海葵毒素的结构

1.2.4 为了验证并扩充化学理论而合成新化合物

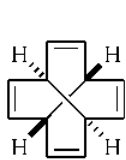
合成计划的成功证实了某些理论,也导致对另一些理论的修正,同时还制造出未曾有过的一些新化合物。这些新化合物有些可能已经有某种用途,有些可能当时还不知道有什么用途,只是因为结构新奇而引起了合成化学家的兴趣而合成的。这也是允许的,因为至少当初在理论上是有一定目的的。这类化合物称为化学珍品(chemical curiosity),如某些环蕃(cyclophanes)。化学珍品首先在理论上是有意义的,由于它们有结构上的特点,必然有性质上的特异性,因此会有特殊的用途,只是一时未被认识而已。

香港中文大学黄乃正等人成功地合成了1,2,7,8-二苯并[2,2]对环蕃。这是一种有张力的由4个苯环连接而成的环蕃类有机物。环蕃中还有很多有趣的化合物。两个或两个以上苯环,以对位用饱和的或不饱和的碳碳键相接,形成各种不同的、苯环呈平行面的结构。

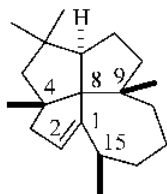


1,2,7,8-二苯并[2,2]-对环萘

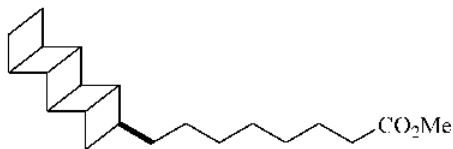
Cook J. M. 合成了十字四烯(staurentetraene)。对这个化合物的兴趣在于探讨中心碳原子的4根键是否是平铺的。还有一种化合物叫窗烷(fenestrane),它不仅有理论上的意义,而且在自然界中确实存在一种二萜类化合物,其分子中具有窗烷的结构骨架。2004年 Corey E. J. (1980年诺贝尔化学奖获得者)合成了从自然界发现的一个梯形烷(Ladderane, pentacycloammonic acid methyl ester),该化合物虽然是天然产物,但它的梯形结构是十分独特的。



十字四烯的结构

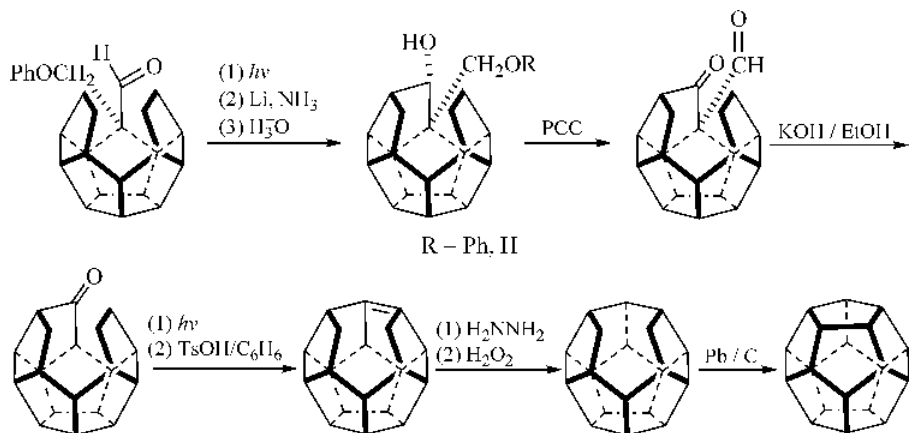


窗烷二萜

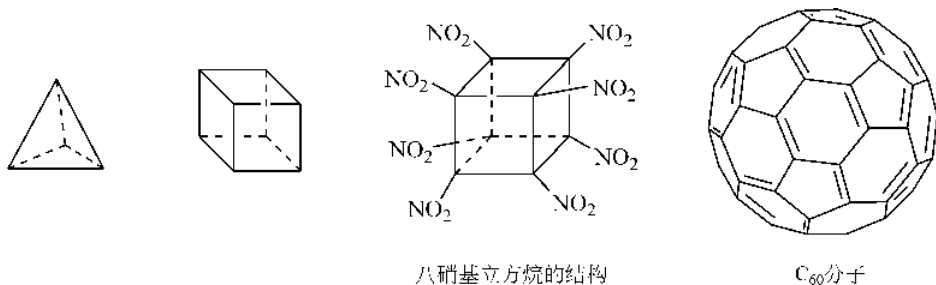


梯形烷

还有一类化合物,其品种繁多,它们都有分子式 $(CH)_x$ 。在理论上说, $x=4$, 分子是四面体烷; $x=6$, 分子是八面体烷; $x=8$, 分子是立方体烷。由此类推, 碳原子数可愈来愈大, 多面体的面愈来愈多, 每个顶点都是 CH, 发展到后来就成球形。碳原子愈多, 碳-碳键的张力愈小, 分子愈稳定。四面体烷至今未得到。作为高能材料的立方烷八硝基衍生物, 在 2002 年由 Eaton P. L. 合成成功。十二面体烷(C_{20})是在 1982 年由 Paquette L. A. 合成得到。下图是 C_{20} 球合成中最后封口的合成步骤:



Curl R. F., Kroto H. W. 和 Smalley R. E. 三人因 C_{60} 足球分子的合成成功而荣获 1996 年诺贝尔化学奖。这一分子引起了化学家极大的兴趣。因为它的大小正好处在纳米尺度的范围内,故称为纳米球,在发展纳米技术中起了很大的作用。各种形状碳纳米材料合成和性质研究正在蓬勃兴起。值得注意的是,这类分子中多数碳原子是在体内有三聚碳碳键,即 CC_3 基团。四面体、立方体、十二面体以至 C_{60} 都是如此;但有些不是如此,如八面体、二十面体等,碳原子有四聚碳碳键,即 CC_4 基团。这类化合物的合成当然是相当困难的,但仍然是可以做到的。



1.2.5 先想象适合于应用的分子结构,再合成所需分子

为了某种用途,化学家可以想象一种分子结构,然后设计合成路线,精心合成此化合物以达到所定的用途目标。这种例子还是不少的。

如可以想象有一类化合物的结构里,有一金属原子夹在两个环烯之间。环烯有活泼电子可与金属原子配位,形成络合物。这种金属原子又是多价的。环烯的络合造成金属价数的多变。又由于价数的多变,使其有引起其他化合物的氧化还原反应的能力。因此,这种结构的化合物是一类很好的催化剂。人们熟悉的二茂

铁就是常用的一种催化剂。此类金属有机催化剂品种繁多,应用很广。

由于催化剂(包括上述的催化剂)的发展,推动了一类非常有用的有机工业材料——高分子的开发。高分子是许多小分子(单元)用键连接起来的大分子化合物。天然的棉花纤维是由成千上万个糖单元连接而成的高分子。蚕丝、蜘蛛丝都是由氨基酸单元连接而成的高分子。有了高效的催化剂,就可以用人工的方法将某些小分子连接成人造的高分子,其结构也完全可以按所需要的性能来设计。美国杜邦公司的 Carothers W. H. 在 1939 年发明了尼龙,推动了高分子领域的发展。当他得知蚕丝是由氨基酸通过酰胺键连接起来,他就决定用酰胺键来连接成人工的高分子。但他没有用天然的氨基酸为单体,而是采用了更简单易得的非天然小分子己二酸与己二胺为原料制得聚合物,这是最早实现工业化的合成纤维。尼龙的合成奠定了合成纤维工业的基础,尼龙的出现使纺织品的面貌焕然一新。

1.3 有机合成的现代成就

Wohler H. 在 1828 年合成尿素奠定了现代有机化学的科学基础,有机合成就此与有机化学一起成长、发展。而今,有机合成更是赋予了有机化学以蓬勃朝气和无限的生命力,有机合成是当前有机化学中最富有活力的一门分支学科,凭借着不断发展的有机合成科学手段和艺术想象,在天然的有机世界旁建立起一个更为广阔的人造有机分子世界。这些不断创造出的有机分子日益丰富有机化学知识的同时,还能用以在分子水平上研究和调控生物体的生命过程,用以了解理化性质和结构的关系、发现新的各种用途的材料。有机合成中新反应和新方法的发现也将会为有机化合物生产效率的提高,从源头上改善有机合成过程对环境的影响做出巨大的贡献。这样,无论在合成反应方面,还是在试剂或技术方面,都取得了丰硕的成果。

(1) 已研究清楚的有机反应多达 3000 个以上,其中有普遍应用价值的反应就有 200 多个。

(2) 国内外已商品化的试剂有 5 万余种。

(3) 具有产率高,反应条件温和,选择性和立体定向性好的新反应大量出现。如光化反应、微生物反应、模拟酶合成等。

(4) 金属参与和自由基介导的有机化学反应发展使有机合成大放光彩。

(5) 新试剂、新型催化剂,特别是固相酶新技术的应用可使催化剂稳定,能长期使用并能使生产连续化。它们通常都有反应速度快,条件温和,选择性好,合成工艺简单等优点。

(6) 合成方法的研究也是有机合成发展的一个重要方面。“一锅法”反应(one-pot reaction)中的多步反应可以从相对简单易得的原料出发,不经中间体的