

21 世纪高等院校教材

有机合成化学

高桂枝 陈敏东 编著

科学出版社

北 京

内 容 简 介

本书比较全面地介绍了有机合成化学的基本理论、方法、技巧和创新成果;增加了绿色化学、新天然产物、手性化合物、计算机辅助、模拟等新合成内容;强调理论联系实际,注重应用,反映了本领域新技术、新方法及新理念。

本书包括三方面的内容。第一,从碳负离子的反应、酸催化缩合、金属有机试剂参与的反应、极性转换、重排、氧化还原反应等方面介绍了基本原理、反应类型及新合成等。第二,介绍了有机合成路线设计的基本概念、分子的切断、合成路线设计技巧、计算机辅助合成,并从提高反应产率、寻求温和的反应条件、优化反应选择性、原料、催化循环和减少环境污染等方面进行了论述。第三,以绿色有机合成化学为主,介绍了原子经济性,高选择性、高效催化剂,简化反应步骤,新合成工艺和“洁净”反应介质的利用等。

本书可作为应用化学、化工、药物化学、材料、精细有机合成、环境等专业本科生和研究生教材,也可供广大科技工作者参考。

图书在版编目(CIP)数据

有机合成化学 / 高桂枝,陈敏东编著. —北京:科学出版社,2007

21 世纪高等院校教材

ISBN 978-7-03-018738-3

I. 有… II. ①高…②陈… III. 有机合成-有机化学-高等学校-教材
IV. 0621.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 035612 号

责任编辑:赵晓霞 吴伶伶 王国华 / 责任校对:赵燕珍
责任印制:张克忠 / 封面设计:耕者工作室

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>

中国科学院印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2007 年 4 月第 一 版 开本: B5(720×1000)

2007 年 4 月第一次印刷 印张: 20

印数: 1—4 000 字数: 376 000

定价: 28.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈空〉)

前 言

化学作为中心学科在科学的发展过程中占重要的地位。有机合成化学作为化学学科的重要组成部分,已成为高等院校化学、化工、制药、材料、环境等专业的基础或专业课程之一,是创新成果最多、最具活力的学科之一。为了满足传统的化学、化工、制药、材料、环境及相关新兴专业的教学实际需要,我们编写了本书,旨在使学生容易理解并加深对一些重要的有机合成反应、方法、原理以及应用的认识,拓宽其知识面。

本书比较全面地介绍了有机合成的基本理论、方法及有关技巧,适当增加了当前有机合成领域的新技术、新方法、新概念、新试剂。在内容编排上,先介绍基本理论,后介绍新方法、新技术,使读者容易理解和接受。将合成化学基本理论与现代合成方法相结合,并增加绿色合成、新天然产物合成、手性化合物合成、计算机辅助合成与模拟等新理念,应用性强,体系完整。

本书共分 10 个部分,绪论部分就有机合成的目的和任务、基本知识、产生和发展、绿色有机合成及展望等进行了论述,使读者对本学科有一个全面了解,激发学习兴趣;第 1 章为碳负离子反应,主要介绍基本原理、碳负离子与醛酮的缩合反应、碳负离子与羧酸衍生物的缩合反应、碳负离子的烃基化反应、碳负离子对活泼烯烃的加成反应、烯胺反应、乙炔碳负离子反应、氰基负离子反应、Wittig 反应等;第 2 章为酸催化缩合反应,主要介绍烯烃的自身缩合反应、Friedel-Crafts 反应、醛酮缩合反应、Mannich 反应等;第 3 章为金属有机试剂参与的反应,包括有机镁、锂、铜、锌、硼、硅、硫化合物;第 4 章为有机化合物的极性转换,主要介绍羰基、氨基芳香族化合物的极性转换;第 5 章为重排反应,主要介绍炔烃、环氧乙烷衍生物、芳环、联苯、酰胺、羟胺等重排;第 6 章为氧化反应,主要介绍环氧化合物、醇、酚、醛、酮、羧酸及其衍生物的合成等;第 7 章为还原反应,介绍还原剂的类型及其还原方法,碳-碳不饱和键、芳环、杂环、羰基化合物、羧酸及其衍生物、含氮化合物的还原和氢解反应;第 8 章为有机合成路线设计,主要介绍有机合成路线设计的基本概念、分子的切断、有机合成路线设计的技巧、计算机辅助合成等。第 9 章介绍绿色有机合成,重点是绿色合成反应类型、绿色合成原料、绿色溶剂和助剂等。

本书由高桂枝、陈敏东编著。本书内容突出实例,力求经典,并尽可能提高实

用性,以符合这一学科发展的规律,体现有机合成化学及相关学科的新成果,体现有机合成是有机反应及其组合的应用这一实质。

由于编者水平和资料有限,书中难免存在不足之处,恳请同仁和读者批评指正。

作 者

2006 年 10 月

目 录

前言

绪论	1
0.1 有机合成化学的目的和任务	1
0.1.1 有机合成化学的定义	1
0.1.2 有机合成化学的目的	1
0.1.3 有机合成化学的任务	1
0.2 有机合成化学基本知识	2
0.2.1 基础技术	2
0.2.2 基本方法	3
0.2.3 有机合成路线设计	5
0.3 有机合成化学的产生和发展	8
0.3.1 初创期(19 世纪和 20 世纪前半叶)	8
0.3.2 艺术期(20 世纪 40~60 年代)	10
0.3.3 科学和艺术融合期(20 世纪 60~90 年代)	10
0.3.4 发展时期	11
0.4 绿色有机合成化学	12
0.4.1 以绿色化学的原理审视和发展有机合成方法学	13
0.4.2 新的或非传统的“洁净”反应介质的开发利用	14
0.5 有机合成的展望	16
第 1 章 碳负离子反应	18
1.1 基本原理	18
1.1.1 碳负离子的形成及其稳定性	18
1.1.2 碳负离子反应	22
1.2 碳负离子与醛酮的缩合反应	23
1.2.1 醇醛和醇酸缩合	23
1.2.2 交叉缩合	27
1.2.3 酯碳负离子与醛酮缩合	29
1.2.4 酸或酸酐负离子与醛酮缩合	30
1.2.5 Darzen 反应	32
1.2.6 硝基化合物和腈以及某些特殊烃类衍生的碳负离子与醛酮缩合	33

1.3 碳负离子与羧酸衍生物的缩合反应	34
1.3.1 Claisen 酯缩合	34
1.3.2 Dieckmann 缩合	36
1.3.3 醛酮碳负离子与酯缩合	37
1.3.4 醛、酮、酯碳负离子和酰氯、酸酐缩合	39
1.4 碳负离子的烃基化反应	41
1.4.1 单功能团化合物的烃化	41
1.4.2 双功能团化合物的烃化	43
1.4.3 1,3-二羰基化合物的 γ -烃基化	46
1.5 碳负离子对活泼烯烃的加成反应	47
1.6 烯胺反应	54
1.6.1 烯胺的烃化反应	54
1.6.2 烯胺与亲电烯 1,4-加成	59
1.7 乙炔碳负离子反应	61
1.7.1 乙炔碳负离子与卤代烃缩合	61
1.7.2 乙炔碳负离子与羰基化合物缩合	61
1.8 氰基负离子反应	62
1.8.1 氰基负离子与卤代烃反应	63
1.8.2 氰基负离子与羰基化合物反应	64
1.9 Wittig 反应——羰基烯化反应	66
1.9.1 磷叶立德	66
1.9.2 磷叶立德与醛酮反应	68
1.9.3 磷叶立德与其他羰基化合物反应	71
1.9.4 与含有 $C=S$ 、 $C=Se$ 、 $C=N$ 官能团化合物反应	73
1.9.5 Wittig 反应的机理和立体化学	74

第 2 章 酸催化缩合反应	76
2.1 烯烃的自身缩合反应	76
2.2 Friedel-Crafts 反应	78
2.2.1 烷基化反应及烷基化试剂	78
2.2.2 酰基化反应	82
2.3 醛酮缩合反应	86
2.3.1 醛酮自身缩合	86
2.3.2 醛或酮的交叉缩合	88
2.3.3 甲醛与含 α -活性氢的羰基化合物缩合	90
2.3.4 酮和酰氯或酸酐的缩合	91

2.4	Mannich 反应	92
第 3 章	金属有机试剂参与的反应	98
3.1	有机镁化合物	98
3.1.1	有机镁化合物制备	98
3.1.2	格氏试剂在合成中的应用	100
3.2	有机锂化合物	107
3.2.1	有机锂化合物的制备	107
3.2.2	有机锂化合物的反应	108
3.3	有机铜化合物	110
3.3.1	有机铜化合物的制备	110
3.3.2	有机铜锂试剂在合成中的应用	111
3.4	有机锌化合物	115
3.4.1	有机锌化合物的制备	115
3.4.2	有机锌化合物的反应	115
3.5	有机硼化合物	116
3.5.1	烷基硼烷的制备	117
3.5.2	硼烷的脱硼	120
3.5.3	形成碳-碳键的反应	120
3.5.4	手性有机硼试剂及其应用	127
3.6	有机硅化合物	133
3.6.1	有机硅化物的结构特点	133
3.6.2	有机硅化物的制备	134
3.6.3	有机硅化物的反应	134
3.7	有机硫化合物	140
3.7.1	硫叶立德	140
3.7.2	硫醚化合物	143
3.7.3	亚砷类碳负离子	148
3.7.4	硫代缩醛及其氧化物	151
3.7.5	硫缩醛单氧化物碳负离子	153
第 4 章	有机化合物的极性转换	155
4.1	基本概念	155
4.1.1	极性转换的含义	155
4.1.2	极性转换研究的范围	156
4.1.3	极性转换研究中常用的术语、符号	158
4.2	羰基化合物的极性转换	160

4.2.1	C ¹ 的极性转换	160
4.2.2	C ² 极性转换	165
4.2.3	C ³ 的极性转换	166
4.2.4	C ⁴ 的极性转换	167
4.3	氨基化合物的极性转换	168
4.3.1	氨基 α -碳的极性转换试剂	169
4.3.2	亚硝基胺锂化化合物的应用	171
4.4	芳香族化合物的极性转换	174
第 5 章	重排反应	176
5.1	缺电子重排	176
5.1.1	重排到缺电子的碳原子上	176
5.1.2	重排到缺电子的氮原子上	181
5.1.3	酰胺的重排	182
5.1.4	重排到缺电子的氧原子上	186
5.1.5	醛、酮与重氮烷反应	187
5.1.6	Schmidt 反应	187
5.2	部分富电子重排	188
5.2.1	Stevens 重排	189
5.2.2	邻二酮重排	189
5.2.3	Wittig 重排	189
5.2.4	Fritch 重排	190
5.2.5	Favorskii 重排	190
5.3	芳环上的重排	191
5.3.1	联苯胺重排	191
5.3.2	<i>N</i> -取代苯胺重排	192
5.3.3	Fries 重排	192
5.3.4	Claisen 重排	193
5.3.5	联苯重排	195
5.4	炔烃的异构化和烯丙醇(醚)重排	196
5.5	其他重排	198
第 6 章	氧化反应	200
6.1	环氧化合物的生成	200
6.1.1	有机过氧酸的制备	201
6.1.2	有机过氧酸的性质	201
6.1.3	有机过氧酸环氧化实例	202

6.2	1,2-二醇化合物的生成	206
6.2.1	水解法	206
6.2.2	OsO_4 氧化法	207
6.2.3	高锰酸钾氧化	208
6.2.4	臭氧化法	209
6.2.5	SeO_2 氧化	210
6.3	醛、酮化合物的生成	211
6.3.1	用含铬化合物作氧化剂	211
6.3.2	SeO_2 氧化	214
6.4	由醇氧化制备醛、酮	215
6.4.1	铬化合物氧化	215
6.4.2	用活性 MnO_2 氧化制醛、酮	216
6.4.3	用异丙醇铝氧化	217
6.4.4	二甲基亚砷	218
6.4.5	用 H_5IO_6 和 $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ 氧化	218
6.4.6	$\text{Pb}(\text{OAc})_4$ 氧化	219
6.5	受载试剂的氧化	221
6.5.1	用 Ag_2CO_3 /助滤剂氧化	221
6.5.2	用 $\text{PdCl}_2\text{-CuCl}_2$ 催化氧化	222
6.5.3	臭氧化反应	223
6.6	光敏氧化反应	224
6.6.1	共轭二烯烃与 $^1\text{O}_2$ 的[1+4]环加成反应	224
6.6.2	ene 反应	225
6.7	羧酸及其衍生物的生成	225
6.7.1	烷基芳烃的氧化	225
6.7.2	经醇氧化制备羧酸	227
6.7.3	烯烃氧化制备羧酸	227
6.7.4	醛、酮的氧化	228
第 7 章	还原反应	231
7.1	催化氢化	232
7.1.1	各类官能团的催化氢化	232
7.1.2	影响催化氢化的因素	233
7.1.3	电子转移试剂还原	234
7.2	碳-碳不饱和键的还原	235
7.2.1	烯、炔类化合物的催化氢化	235

7.2.2	硼氢化还原	237
7.3	芳环、杂环的还原	238
7.3.1	芳环催化氢化	238
7.3.2	电子转移试剂还原芳环、杂环化合物	239
7.4	羰基化合物的还原	242
7.4.1	催化氢化还原羰基化合物	242
7.4.2	电子转移试剂还原羰基化合物	244
7.4.3	用氢离子转移试剂还原羰基化合物	245
7.5	羧酸及其衍生物的还原	248
7.6	含氮化合物的还原	251
7.6.1	芳香族硝基化合物的还原	251
7.6.2	酰胺、腈类和脲都可以用金属钠或钠汞齐还原为相应的伯醇和胺	252
第 8 章	有机合成路线设计	256
8.1	基本概念	256
8.1.1	合成路线设计中的三个基本问题	256
8.1.2	有机合成路线设计的基本步骤	257
8.2	分子的切断	263
8.2.1	有关术语	263
8.2.2	官能团化合物的切断	265
8.2.3	碳-杂原子键——醚和胺的切断	272
8.2.4	杂环化合物的切断	274
8.3	切断程序常用技巧	276
8.4	判断切断好坏的标准	278
8.5	合成路线设计中的其他技巧问题	279
8.5.1	保护基团的应用	279
8.5.2	导向的使用	283
8.5.3	反应性差异的利用	287
8.5.4	潜在官能团的利用	288
8.6	计算机在合成中的应用简介	291
第 9 章	绿色有机合成	293
9.1	现代绿色有机合成评价标准	293
9.2	加成反应	293
9.3	取代反应	294
9.4	消除或降解反应	294
9.5	提高有机合成中原子经济性的途径	295

9.5.1 使用绿色催化剂	295
9.5.2 设计高效合成方法	297
9.6 绿色合成原料	297
9.7 绿色溶剂和助剂	298
9.7.1 超临界流体	298
9.7.2 等离子体	301
主要参考文献	305
附录 常用缩略语	306

绪 论

0.1 有机合成化学的目的和任务

0.1.1 有机合成化学的定义

有机合成化学(organic synthesis chemistry)是有机化学中一个古老的分支,也是一个十分活跃的、极富创造性的领域,为了满足基础理论和应用的需要,有机化学家不断从事已知或未知结构的有机分子的合成,今天称之为有机分子工程。有机合成化学是研究用人工方法合成、制备有机化合物的理论和方法的科学。虽然许多有机化合物可以从天然物质中提取并分离出来,但是从天然物质中提取有机化合物是有限的。有些药物如果从天然物质中分离是相当昂贵的。如分离 200mg 可的松,需要 2 万只牛的肾上腺作原料,所以在医药工业上都采用人工合成的方法生产可的松。有机化学家经过长时间的分离、测定了天然物的化学结构后,再用人工的方法合成这种结构,用以验证这种结构是否可以满足人们更多的需要,并且根据人们的需要改造这种结构或创造出全新的物质。合成是一种有创造力的战略过程。

0.1.2 有机合成化学的目的

有机合成化学的目的就是:利用有机合成化学制造天然化合物,确定天然化合物的结构、性质和用途,辅助生物学研究揭开自然界的奥妙;利用有机合成化学的原理和方法,应用基本的原料和试剂制造非天然的、有特殊性能的、有意义的新化合物;同时,有机合成化学是以各种类型的合成反应为基础,再组合这些合成反应以获得目标化合物的合成设计及策略。因此有机合成是一个富有创造性的领域,只有在学好有机化学的基础上,才能学好有机合成化学。

0.1.3 有机合成化学的任务

有机合成化学包括基本有机合成和精细有机合成,因此,有机合成化学的任务也分两个方面:基本有机合成以丰富的天然资源(如煤、石油、动植物等)为原料,加工成有机产品,特点是产量大、质量要求低、加工相对粗糙、工艺简单;精细有机合成以基本有机合成品为原料,合成结构复杂、质量要求很高的化合物,其合成过程操作条件要求严格、步骤繁多、产量较少,主要应用于合成农药、医药、染料、香料、材料等。以上两类合成都是国计民生中不可缺少的部分。总之,有机合成化学不仅可以实现有价值的已知化合物的高效率生产,而且可以创造新的有价值的物质和材料。

0.2 有机合成化学基本知识

有机合成化学基本知识包括基础技术、基本方法、有机合成反应和选择性。

0.2.1 基础技术

有机合成化学基础技术范围比较广,主要分为理论部分基本知识和实验部分基础技术。

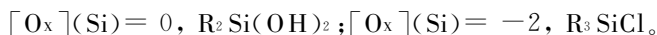
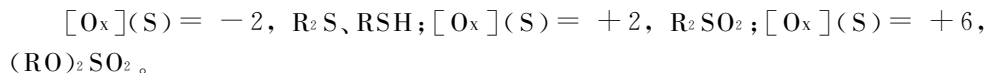
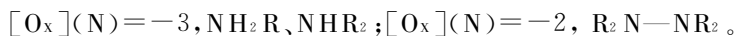
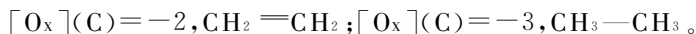
0.2.1.1 理论部分基本知识

(1) 以有机化学的 C、H、O、N 和卤素基本元素为主,再加上周期表中的多种元素,便可进行多种类型的反应。如有机金属化学的发展,不但在有机合成化学方面做出了巨大贡献,而且在无机与有机之间构筑起了坚实的桥梁,使有机化学和无机化学逐步接近。

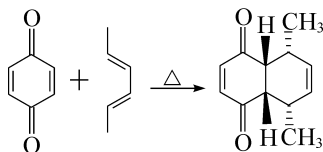
(2) 以羰基反应为中心。羰基是有机化合物的官能团中很活泼的基团,很多反应都与羰基有关,如羟醛缩合反应、醛氧化反应、醛酮还原反应等。

(3) 碳骨的建立和碳与官能团的结合。先要考虑如何将键拆开来,成为两个极性部分,再根据合成的需要将这两个极性部分作为两个反应物经合成反应发生键结,生成新的化合物,这是合成设计的关键。

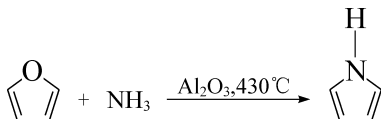
(4) 氧化态。氧化态涉及有机反应中非常重要的氧化还原反应,有机反应过程中氧化程度的变化是很重要的。碳原子在各种不同的状态下,其氧化态是不同的、变化的,这是有机反应的本质。不仅烷、烯、炔中碳的氧化态不同,而且醇、醛、羧酸及其衍生物以及碳酸及其衍生物中碳的氧化态也不相同。有机物的氧化态用氧化数 $[O_x](X)$ 表示,其中 X 表示元素。例如:



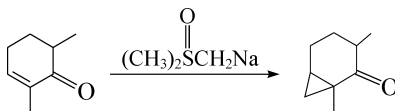
(5) 反应的类型。一般来说,反应的类型由碳骨架和官能团决定。包括以下几个方面:① 骨架和官能团都无变化。例如,Diels-Alder(狄尔斯-阿尔德)反应



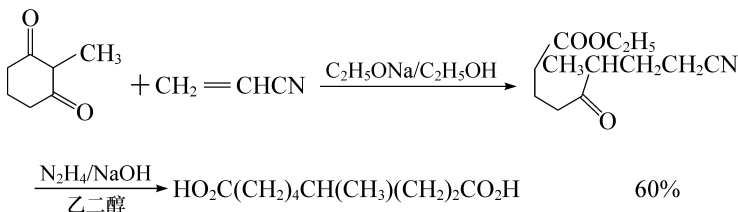
② 骨架不变而官能团变化。例如,呋喃与氨在高温下反应得吡咯



③ 骨架变化官能团无变化。例如, α, β -不饱和酮与硫叶立德反应生成环丙烷



④ 骨架和官能团都变化。例如,由 1,3-环己酮合成长链脂肪二元酸,如 4-甲基壬二酸



0.2.1.2 实验部分基础技术

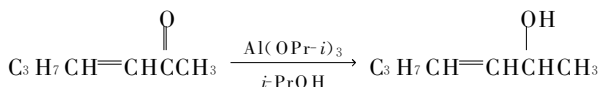
实验部分基础技术主要有:①实验室安全与记录;②常用仪器、装置及合成操作;③反应产物的分离、纯化和波谱分析;④空气敏感化合物的操作;⑤常用有机溶剂、试剂和气体的纯化。

0.2.2 基本方法

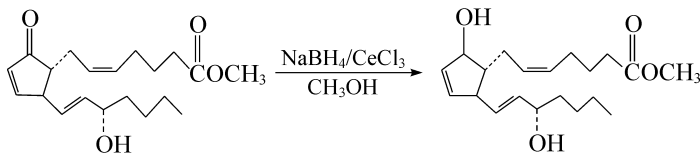
好的合成反应的评价标准为:①高的反应产率;②温和的反应条件;③优异的反应选择性,包括化学选择性、区域选择性和立体选择性等;④易于获得的反应起始原料;⑤尽可能使化学计量反应向催化循环反应发展;⑥对环境污染尽量少。

0.2.2.1 化学选择性

化学选择性反应简单点讲是试剂对不同官能团的选择性反应。因为不同的官能团有不同的活性,反应中所使用的某种试剂与一个有多种官能团的分子起反应时,只对其中某个官能团作用,这种特定的选择性就是化学选择性。化学选择性反应包括还原和氧化两种。如在双键存在下,还原羰基的反应

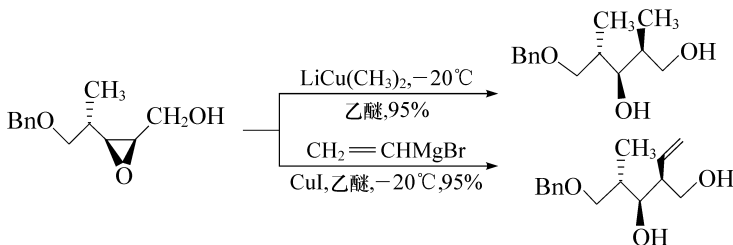


又如用 NaBH_4 还原戊烯酮, 在加入 CeCl_3 后, 选择性还原羰基而不还原烯键

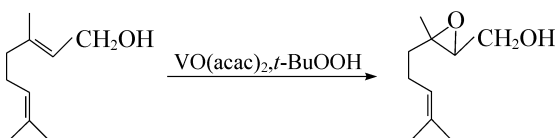


0.2.2.2 区域选择性

区域选择性是指试剂对一个反应体系的不同部位的进攻, 也可以是对两个处于不同位置的完全相同的官能团的选择性进攻。如羰基两侧的 α 位, 双键或环氧两侧位置上的选择反应, α, β -不饱和体系的 1,2-与 1,4-加成和烯丙基离子的 1,3-选择反应等。区域选择包括环氧化合物的开环, 烯烃的氧化, 环加成, 导向基、保护基、活化基的选择等。例如

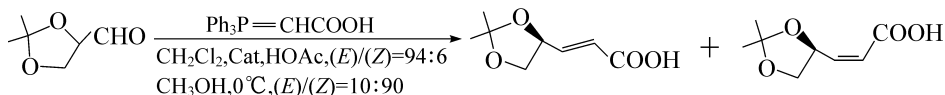


再如, 在乙酰丙酮氧化钒存在下, 过氧叔丁醇使牻牛儿醇环氧化, 得到乙酸-2,3-环氧牻牛儿醇。

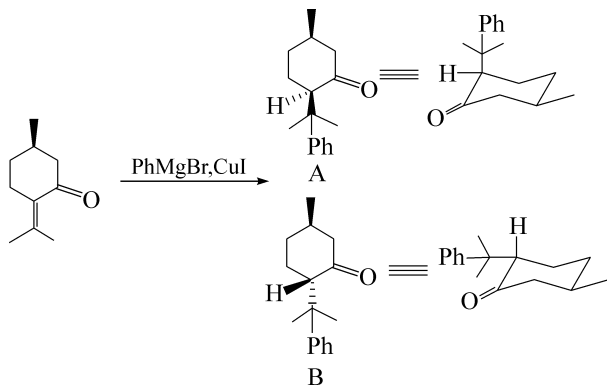


0.2.2.3 立体选择性

凡在一个反应中, 一个立体异构体的产生超过(一般是大大超过)另外其他可能的立体, 该反应就叫立体选择反应。立体选择反应可分为顺反异构的选择和对映选择及非对映选择等。如醛与 Wittig 试剂反应生成烯的主体化学与叶立德的性质有关。稳定的叶立德以 (*E*) 式产物为主, 而不稳定的叶立德主要生成 (*Z*) 式产物。用普通的 Wittig-Horner 试剂得到反式占绝对优势的烯烃, 但如果将 Wittig-Horner 试剂的膦酸乙酯换成膦酸 β -三氟乙酯, 选择性转换, 或得顺式产物。例如



再如,在一价铜盐存在下,溴化苯基镁与对映体长叶薄荷酮的 α, β -不饱和体系进行 1,4-加成反应。最初得到非对映体 A 和 B 的比例为 1 : 1 的混合物,但在碱催化下,通过紧接着的异构化反应(经过烯醇盐)可取得热力学上稳定的产物 B(以 9 : 1 的比例)。

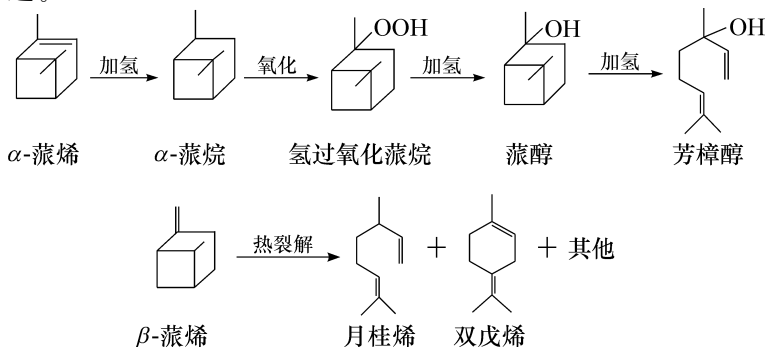


0.2.3 有机合成路线设计

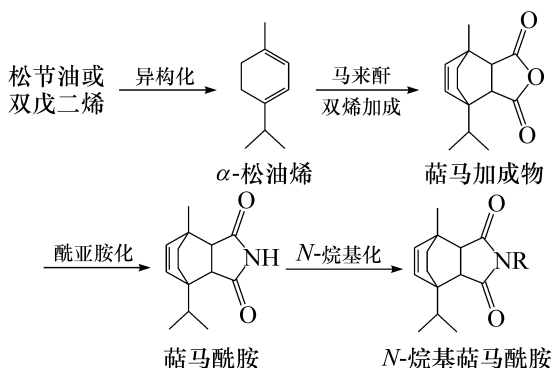
由美国哈佛大学 E. J. Corey 提出并发展起来的“合成元”(synthon)、“反合成分析”(retrosynthesis)、“反合成元”(retron)的概念是有机合成中最普遍接受的设计方法论。有机合成化学是一门实验科学,其出发点有三个。

0.2.3.1 利用原料和中间体等合成

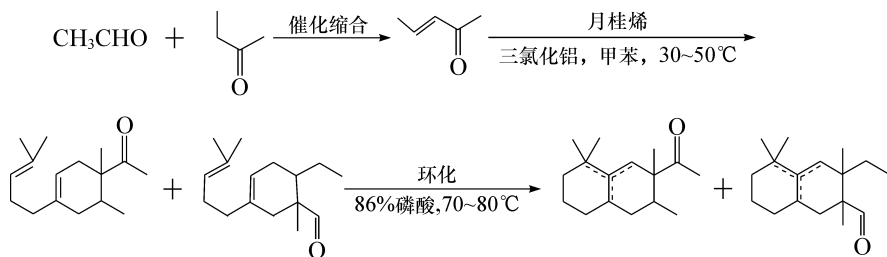
我国有丰富的天然资源,如石油、煤、天然气等,还有大量的副产物、边角料等,这些都是有机合成的新原料和研究的新领域。我国是世界上松脂产量最多的国家,但绝大部分松节油和松香只作为初级原料使用和出口,深加工产品不多。 α -蒎烯是我国松节油的主要成分,利用它作原料进行一些化学转化,可以合成芳樟醇、高质量龙脑、光学活性樟脑、二氢月桂烯醇、新檀香等系列产品,产生良好的经济效益。如何利用芳樟醇、龙脑之类的香料或先保护环丁环再进一步利用,已经成为合成的新课题。



又如,松节油合成农药增效剂单萜烯基酰亚胺的反应如下



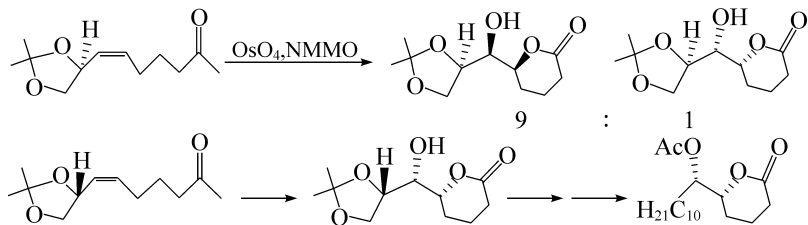
石油化工生产中联产大量的碳四烃、碳五烃混合物,其中主要是化学活性很高的烯烃和双烯烃。碳四烃的化工利用率不高,碳五烃的利用率更低,基本上作为燃料使用。碳四烯烃中的主要成分是丁二烯、1-丁烯、2-顺丁烯等十多种重要化工原料,利用它们可以合成一次加工产品,还可经过二次、三次加工合成一系列精细化工产品。碳五烯中的异戊二烯、间戊二烯和环戊二烯都可进一步加工成一系列精细化工产品,如戊二醛、戊二醇、戊二酸等。从异戊二烯经过异戊烯氯、甲基庚烯酮、芳樟醇等重要中间体,可合成许多重要的精细化学品,如角鲨烷、维生素 A、维生素 B、维生素 K₁、维生素 K₂、抗溃疡新药 Gefarnrate、 β -胡萝卜素、二氯菊酸以及柠檬醛、香茅醇、玫瑰醚、紫罗兰酮等香料。如龙涎酮(具有强烈的龙涎香和木香的香气)的合成如下



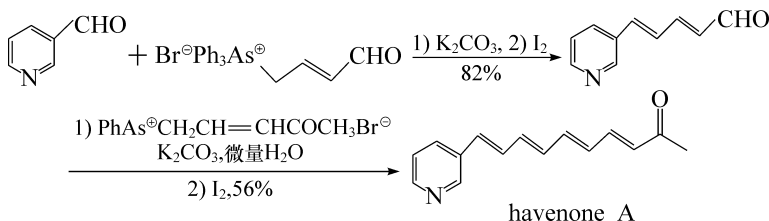
0.2.3.2 利用新反应合成

当一些反应机理或合成方法学的研究者发现了新的有趣的反应之后,自然而然地就会想到如何将 these 反应应用到目标分子的合成中去。如 Wittig 反应发现后,迅速成为合成碳-碳双键的重要方法,在天然产物维生素 A、前列腺素、昆虫信息素、白三烯等精细化学品的合成中得到了广泛应用,并已由磷元素发展到了硫、硒、碲元素等。又如 20 世纪 80 年代以来,Sharpless 小组在多年研究环氧化反应时发现了著名的 Sharpless AE 反应后,当即转向如何应用这一反应于光活性天然

产物(如抗菌素、白三烯等)的合成之中。现在 Sharpless 环氧化已经成为有机合成化学家常用的合成工具之一。如吴毓林等在白三烯的合成中发现了下列双羟基化反应的选择性较好,进而设计了利用此反应来合成蚊子产卵地的信息素。



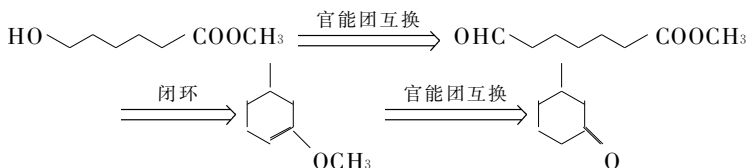
我国学者黄耀曾等发现肿叶立德合成共轭的醛、酮、酰胺时条件温和、产率高,于是合成了一些烯型的天然产物,如



从这些例子中,我们可以看出,从对一个反应的深入研究开始,可以设计完成许多精细化学品的合成,但关键在于如何将这反应组织到一个合成路线的关键反应中去。

0.2.3.3 特定目标分子的合成

这是有机合成中最常遇到的问题。在目标分子已知的前提下,可以探索是由哪些部分连接起来组成目标物的,即在反合成中目标分子可以拆成哪些部分使合成能有效地、简化地进行。此时,应考虑根据目标分子的结构,分成主体结构部分和反合成中要变化的部分,并由此找到目标起始物——原料。如

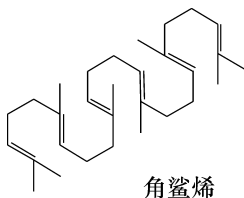


三种出发点虽有不同,但最终还是要归结到一种特定的目标分子,因此,以目标分子为出发点的合成设计原则在三类设计中都是需要参考的。

0.2.3.4 有机合成设计的三部曲

考虑对一个特定目标分子的合成,第一步是对这个分子的结构特征和已知的

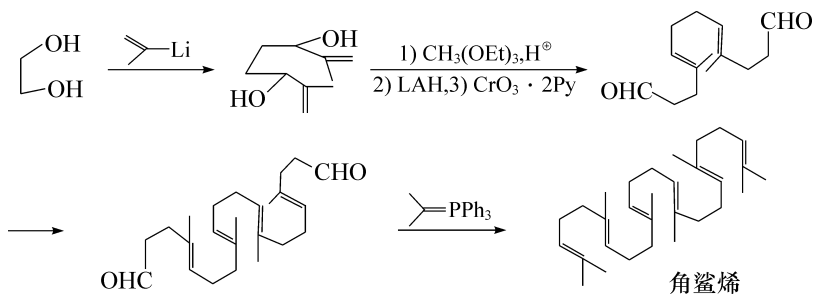
理化性质进行收集和考察,由此可简化合成问题或者避免不必要的弯路。如角鲨烯是 30 个碳的三萜分子的一个中心对称的化合物,结构式如下



可以设计一条路线,从中间出发向两边对称地同时进行合成。

第二步是以上述分析为基础,进而一步一步倒推出合成此目标分子的各种路线和可能易得的起始原料,即反合成。合成中使用各种各样的反应来形成分子骨架,改变分子骨架上的官能团,从而最终获得目标分子。

第三步是从合成方向上进行审查,也就是对合成树剪裁、取舍,留下最佳路线。就角鲨烯而言,Johnson 也是利用其对称性(C_2 轴)简化并缩短了合成路线。下面是他的合成路线,这是该领域早期的、较典型的范例。



另外,还要考虑合成的经济问题、路线的长短、分离方法、产率、原料等,这样才能筛选出最佳的合成路线。

0.3 有机合成化学的产生和发展

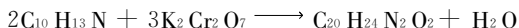
众所周知,有机化学特别是有机合成化学是一门发展得比较完备的学科。在人类文明史上,它对提高人类的生活质量做出了巨大的贡献。有机合成化学的发展经历了四个时期。

0.3.1 初创期(19 世纪和 20 世纪前半叶)

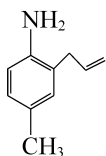
在初创期,有机化学处于发展初期,有机合成的方法大多是偶然或碰巧发现的。到 1828 年法国化学家 F. Wöhler(韦勒)用氰酸铵的水溶液,加热得到尿素。他否定了生命学说,肯定了有机物可以人工合成。但该时期的有机合成是把无机

反应的模式拿来套用的,绝大多数是采用一些已知的反应,从原料基本结构出发,经过置换、缩合或偶联等反应,连接上官能团,转变成较大的分子。

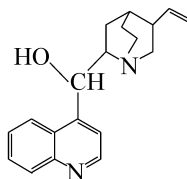
1856年,Hoffman的助手、18岁的青年学生 Perkin 在英国伦敦皇家化学学院试图按照无机反应的方法,用铬酸氧化从煤焦油中提取的烯丙基对甲苯胺合成抗疟疾药物奎宁。



他没有成功,却意外地得到了色泽能与天然燃料茜红和靛蓝媲美的苯胺紫。为从煤焦油制造染料的工业创造了一个良好的开端。今天我们有了关于结构的知识,知道烯丙基对甲苯胺与奎宁结构之间存在巨大差别,因此当年 Perkin 的实验当然不会成功。



烯丙基对甲苯胺



奎宁

另外一个重要发现是 Williams 以氢氧化钾作用于不纯的 *N*-乙酰喹啉盐,合成了第一个菁染料。菁染料是照相软片的增感剂。1863年,Hoffman 抱着回德国建立人工染料的宏愿,在柏林大学建立了规模较大的有机化学实验室,并充分利用了英国已有的成就,进行了染料、香料、医药合成的广泛研究。研究成果的应用给德国带来了巨大的利益。1871年,德国煤化学工业技术占世界首位。1873年,德国染料工业的产量、质量都超过了盛极一时的英国。合成染料工业带动了纺织工业(合成纤维)、制药工业(阿司匹林)、油漆工业和合成橡胶工业的发展,形成了几十亿德国马克的煤化学工业。德国赫希斯特和拜耳公司的产品源源不断地流向世界各国。许多天然产品被人工化学合成时代取缔,人类进入了“化学合成时代”。原来的废弃物煤焦油成为种种高价值产品的原料。德国人依靠自己的努力,终于迎头赶上并超过了英国。这一发展历史令人深省,值得我们好好学习,我们也应通过我们自己的努力为国家的发展、经济的繁荣做出自己的贡献。

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,逐渐建立了通过有机化学反应的规律来进行有机合成的研究。大部分有机人名反应便是在这个时期出现的,有机合成工作开始了缓慢的进步。这个时期最有名的合成例子有血红素、颠茄酮、马茶雌酮的合成。前两个化合物的合成者是诺贝尔化学奖的获得者。

0.3.2 艺术期(20 世纪 40~60 年代)

有了物理有机化学的知识、先进的科学手段,加上化学家杰出的才能,探索和掌握复杂分子的合成方法成为可能。因此,1945~1960 年,出现了许多复杂分子的高度精巧的合成方法。如 Woodward 对一批生物碱、甾体的合成,以及 Woodward、Eschmoser 两个小组合作的维生素 B₁₂ 全合成,都是这一时期的结晶。

实际上,有机合成没有一个严格的公式可以遵循,它和个人的技巧、经验和熟练程度有很大关系。正如印度化学家 Nitya Anand 所说:把有机合成和绘画、雕刻、音乐相比拟,应当作为一种艺术看待,艺术高的几笔就画出了一件漂亮的作品。也如 Woodward 所说:有机合成中有激动,有探险,也有挑战,也可包含着伟大的艺术。有机合成进入艺术时期。

20 世纪 50 年代初,二茂铁的发现和 π 键夹心结构的阐明,硼氢化反应、Wittig 反应及铜试剂、锂试剂、硼烷试剂、硅烷试剂等的相继出现,有机分离、分析新方法乃至有机化学的新理论(如 Woodward-Hoffman 规则、构象分析等成果)促进了有机合成的快速发展,也显著地促进了整个有机化学的快速发展。我国的黄鸣龙反应、牛胰岛素的合成、肿叶立德试剂的研究和应用,也得到了世界的承认。

这个时期,有机化学家已成为名副其实的术士,几乎可以随心所欲地合成任何分子,只要这些分子不违背化学成键原则。

0.3.3 科学和艺术融合期(20 世纪 60~90 年代)

20 世纪 60 年代以后,有机合成设计、有机合成策略提了出来,其中最著名的、也是后来影响最大的是美国哈佛大学 E.J. Corey 提出的反合成分析概念。Corey 从合成的目标分子出发,根据其结构特征和对合成反应的知识进行逻辑分析,并利用其经验和推理艺术,最后设计出巧妙的合成路线,使合成工作从一向认为是“科学艺术”发展成为可以计划的“系统工程”。自此,由于合成设计思想的提出,复杂产物分子的成功合成不仅仅是合成化学家的艺术杰作,更是科学和艺术的结晶,是想像力和逻辑推理以及实验技术的综合产物。

20 世纪 70 年代,有机合成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上的化学选择性、不同部位上的区域选择性和更精细的立体选择性。有机合成的高选择性反应是 80~90 年代研究的热点。例如,哈佛大学的 Kishi 小组合成了剧毒的海洋素——海葵毒素,该分子含有 127 个碳原子、64 个不对称中心和 7 个可以产生几何异构的分子内双键。假如合成反应没有精确的选择性,就可能产生 2^{71} 个异构体,近于天文数字了。因此,该合成被称为有机合成中的珠穆朗玛峰,也有人称这项合成为世纪性的工作。其实,对有机合成来讲,这不会是顶峰。有机合成还要发展,还会有更复杂、更困难的合成任务等待解决。

中国科学院上海有机化学研究所周维善小组青蒿素的全合成赢得了国际声誉,堪称中国天然物合成的代表。20 世纪 90 年代以来,一系列具有不同复杂程度的天然产物相继被合成,如黄皮酰胺、油菜甾醇内酯、寡糖和糖苷等,我国在天然产物合成领域已有较好的积累。

20 世纪 80 年代,我国把研究重点放在国际前沿的、以导向有机合成为目标的金属有机化学上,已经取得了一批可喜的成果,如陆熙炎院士的两价钯催化的贫电子叁键与双键的 γ -丁内酯合成等,表明了我国金属有机化学的研究已进入世界前沿。

0.3.4 发展时期

20 世纪的有机合成化学与多种学科相结合,发展得更快。

0.3.4.1 以天然产物为目标的有机合成化学

一个多世纪以来,有机合成化学家以自然为师,努力合成自然界已发现的分子,合成了天然树脂、精油、高分子、药物、油脂及海洋天然产物的某些分子等,在自然形成的分子世界之外又创造了人工合成的世界,形成了天然产物学科,在很多高科技领域得到了很好的应用,创造出了重要价值。

中国是世界上植物资源最丰富的国家之一,仅高等植物就有 3.2 万余种、食用植物 2000 余种、药用植物 3000 余种,研究领域极为广阔。例如,据有关国际组织估计,今后 10 年全球药品销售将年均增长 7%,2010 年将达到 6800 亿~7200 亿美元。国际植物药物增长势头更为迅猛,10 年后将达到 1000 亿美元的销售规模。因此,以天然产物为目标的合成研究是人类可持续发展的重要保证。

0.3.4.2 与生命科学相结合的有机合成化学

生物学家注意认识世界,而化学家则想改变世界。化学与生命科学相结合有三层含义:一是有机合成选择生命科学中的重要物质为合成对象;二是将生物方法用于有机合成;三是二者巧妙结合产生一些全新的分支领域。化学已进入了生命科学领域,有机合成与细胞周期的调控或生物信号传导的合作报道越来越多,如紫杉醇、epothilone 和番荔枝内酯类的合成。对于生命科学来说,化学家要合成具有生物功能的分子,如合成能调控 30 000 条人类基因的小分子、蛋白质或核酸。

生物方法在有机合成中的应用也越来越受到重视。如酶在有机合成中的应用是一个热点,特别是在一些手性分子的制备上更显出它的重要性。对于一个酶体系来说,它的独特的选择性是无与伦比的,酶是一类很重要的催化剂。酶与抗体是有差别的,酶选择性地与反应过渡态分子相结合,而抗体则与基态分子相

结合。如果抗体也能与过渡态的稳定的类似物相结合,抗体也能发挥和酶一样的作用。在单克隆技术发展以后,Schultz 和 Levenner 首次成功地得到了能加速酶水解的抗体,其加速作用可达 $10^3 \sim 10^6$ 倍。在酰胺键的水解中也有催化抗体出现,甚至 Claisen 重排反应、双烯加成反应等都有催化抗体。催化抗体不仅像酶一样能进行位置专一性诱变反应,而且还能进一步按照人们的意愿去进行预计的专一性的催化反应。近年来,大量反应(从酰胺键的断裂到碳-碳键的生成)都实现了抗体的催化。这种反应选择性好,速率快(最高可达百万倍)。预计这方面还会有新的突破。

0.3.4.3 与材料科学相结合的有机合成化学

在材料科学的新发展中,很多材料本身都是合成的新物种,实用性能很好。如医疗上的外科手术的强力生物黏胶材料、骨组织、神经组织修复材料、牙科手术的引导组织再生的(GTR)膜材料等。尤其是分子电子原件的材料分子、人工晶体、沸石和生物芯片备受关注。

有机功能材料(包括功能高分子)是近年来发展较快的领域。有机功能材料的优点是较易从功能出发进行设计,也较易合成。致命的缺点是有机化合物的稳定性较差。因此,在工作条件不太苛刻时,有机材料将是十分优越的。如 DNA 芯片的制备、由 C_{60} 出发的多种衍生物的合成,显示了有机合成材料科学前途无量。

另外,有机、无机复合以至金属掺合的材料,更显示出广阔的应用前景。新催化剂的合成也是一个重要方面。

有机合成化学的研究历来是与理论化学的研究紧密结合的,有机合成的研究能促进有机反应机理中一系列理论问题的研究,有助于人们对各种有机反应规律的理解与掌握。

0.4 绿色有机合成化学

绿色有机合成化学是人类对生态与环境关注的必然产物,是为了使生态、环境和人类可持续发展相协调,有机合成化学家必须进行合理的合成反应设计,以高效率、高选择的反应来实现零排放。

不可否认,“传统”的合成化学方法以及依其建立起来的“传统”合成化学工业,对整个人类赖以生存的生态、环境造成了严重的污染和破坏。以往解决问题的主要手段是先污染后治理,花费了大量的人力、物力和财力,效果并不明显。20 世纪 90 年代初,化学家提出了与传统的“治理污染”不同的“绿色化学”的概念,即如何从源头上减少,甚至消除污染的产生。通过研究和改进化学化工过程及相应的工

艺技术,从根本上降低,以至消除副产品或废弃物的生成,从而达到保护和改善环境的目的。“绿色合成化学”的目标要求是:使用的化学原料、化学和化工过程以及最终的产品,对人类的健康和环境都应该是友好的。绿色化学的基本原理有以下几个方面:①防止污染的产生优于治理产生的污染;②原子经济性;③只要可行,应尽量采用毒性小的化学合成路线;④更安全的化学品的设计应能保留其功效,但降低毒性;⑤应尽可能避免使用辅助物质(如溶剂、分离剂等),如用则要求其应是无毒的;⑥应考虑到能源消耗对环境和经济的影响,并应尽量少地使用能源;⑦原料应是可再生的,而非将耗竭的;⑧尽量避免不必要的衍生化步骤;⑨催化性试剂(有尽可能好的选择性)优于当量性试剂;⑩化工产品在完成其使命后,不应残留在环境中,而应能降解为无害的物质;⑪分析方法必须进一步发展,以使在有害物质生成前能够进行即时的和在线的跟踪及控制;⑫在化学转换过程中,所选用的物质和物质的形态应能尽可能地降低发生化学事故的可能性。总之,要求化学家从一个崭新的角度来审视“传统”的化学研究和化工过程,并以“与环境友好”为基础和出发点提出新的化学问题,创造出新的化工技术。

0.4.1 以绿色化学的原理审视和发展有机合成方法学

0.4.1.1 原子经济性

1991年,著名化学家 B. M. Trost 提出以“原子经济性”的观念来评估化学反应的效率,也就是要考察有多少反应物分子进入到最后的产物分子。理想的“原子经济性”反应,应该是有 100% 的反应物转化到最终产物中,而没有副产物生成。传统的有机合成化学比较重视反应产物的产率,而较多地忽略了副产物或废弃物的生成。例如, Wittig 成烯反应是一种应用非常广泛的有机反应,但从绿色化学的角度来看,它生成了较多的副产物,“原子经济性”很差。经过多年的实践,许多化学家,包括一些企业界的人士都认识到“原子经济性”原则的重要性。B. M. Trost 教授也因此获得了 1998 年美国总统绿色化学挑战者奖学术奖。

当然,目前真正属于高“原子经济性”的有机合成反应,特别是适于工业化生产的高“原子经济性”的有机合成反应还不多见。实现“原子经济性”的目标是一个漫长的过程。科学工作者应该自觉用地用“原子经济性”的原则去审视已有的有机合成反应,并努力开发符合“原子经济性”原则的新反应。

0.4.1.2 发展高选择性、高效的催化剂

1) 催化的不对称合成反应

获得单一手性分子方法中,外消旋体的拆分是一个重要的途径。但是,理想的

产率也只能达到 50%；另一半异构体只能废弃，可能对环境造成污染。利用催化的不对称反应以提高目标手性分子产率，是有机合成化学研究的热点和前沿，也是有关手性药物研究的主要兴趣之一。2001 年的诺贝尔化学奖授予了 Knowles、Noyori 和 Sharpless 三位化学家，以表彰他们在催化不对称反应研究方面所取得的卓越成就，说明了开展催化不对称反应研究的重要意义。

2) 生物转化反应

生物转化反应非常符合绿色化学的要求：具有高效、高选择性和反应清洁的特点；反应产物单纯，易分离纯化；可避免使用贵金属和有机溶剂；能源消耗低；可以合成一些用化学方法难以合成的化合物。著名化学家 Chi-Huey Wong 以在酶促反应所取得的引人瞩目的创新性成就获得了 2000 年美国绿色化学挑战者奖学术奖。生物转化合成反应的研究可集中在以下几个方面：发现新的高活性和高选择性的酶催化剂；扩展酶促反应的适用范围；利用生物工程技术获得高效的酶催化剂；注意解决酶促反应工业中的问题；重视酶促反应的机理研究。

0.4.1.3 简化反应步骤，减少污染排放，开发新的合成工艺

对于那些从传统的观念看，设计和效益都是合理的工艺路线，也要从绿色化学的原理给以重新审视。这对于有机合成化学提出了新的、更高的要求。例如，Roche Colorado 公司在开发抗病毒药物 cytovene 中，对原有的工艺进行了大的改进，采用从鸟嘌呤三酯(guanine triester)出发的新合成路线。与旧工艺相比，新的工艺将反应试剂和中间产物的数量从 22 种减少到 11 种，减少了 66% 的废气排放和 89% 的固体废弃物，5 种反应试剂中有 4 种不进入最终产物而能在工艺过程中循环使用，产率提高了 2 倍。

0.4.2 新的或非传统的“洁净”反应介质的开发利用

选择与环境友好的“洁净”反应介质是绿色化学合成研究的重要组成部分。主要有以下几种类型的反应介质：超临界和近(或亚)临界流体、液体水、离子液体(ionic liquid)等。还包括一些无溶剂的固态反应。

0.4.2.1 超临界和近临界流体

超临界流体是指物质的温度和压力分别处在其临界温度和临界压力之上时的一种特殊的流体状态。超临界流体可以通过微调温度或压力来控制相对密度、黏度、比热容、介电常数和溶解度等特性的变化，适用于多种反应条件。鉴于超临界流体的优异性，人们对超临界流体的研究日趋深入。尤其是对超临界水和超临界二氧化碳中的化学反应研究，取得了不少引人注目的成果。主要研究方向有：均相

反应的反应速率和溶剂效应以寻求新的应用对象;非均相催化和生物催化反应的一般行为以及拓宽其应用范围;物料的转化和分解反应;在超临界水中的氧化反应等。

近临界水(near-critical water)的研究更引起了重视。近临界水有许多优点和特点:相对于超临界水来说,需要的温度和压力都较低;作为溶剂,对有机物的溶解性能相当于丙酮或乙醇;近临界水的介电常数介于常态水和超临界水之间。因此,近临界水既能溶解盐,又能溶解有机化合物;水与产物易分离,用于分离纯化的耗费很小。在近临界水中进行的有机反应也有一些值得注意的特点:由于近临界水具有很大的离子化常数(ionization constant),对于某些需要酸催化或碱催化的反应,近临界水也可催化,而不必另加催化剂。例如,在近临界水中进行的 Friedel-Crafts 反应,不用像传统工业生产那样加入 2 倍物质的量的 AlCl_3 或其他的 Lewis 酸即可反应,避免了大量的无机盐废弃物的产生。目前,已有近临界水中进行烷基化反应、aldol 缩合反应、氧化反应等的研究结果的报道。近临界水的应用更适合于小规模、高附加值的化工过程。对于“洁净”的反应介质,近临界水中的有机反应研究是一个值得注意的课题。

0.4.2.2 以水为介质的有机反应

水相中的有机反应具有许多优点:操作简便,安全,没有有机溶剂的易燃、易爆等问题;在有机合成方面,可以省略许多诸如官能团的保护和去保护等的合成步骤。水的资源丰富,成本低廉,不会污染环境,因此是潜在的“与环境友好”的反应介质;从另一个角度看,长期以来,大部分有机反应是在有机溶剂中进行的,有的甚至必须在水、无氧的条件下进行,有机合成反应的研究也是以有机反应介质为基础的。以水为介质必然会引出许多新问题,如有机底物在水中的“疏水作用”、反应底物和试剂在水中的稳定性、水中存在的大量氢键对反应的影响以及水中有机反应的机理、水中反应的立体化学、适于水相反应的新试剂和新反应的发现与应用等。可以预见,水相有机反应的研究将在有机合成化学中开辟出一个新的研究领域。2001 年美国绿色化学挑战者奖学术奖授予李朝军教授也表明水相有机反应的研究正在受到越来越多的关注。

水相有机反应的研究已涉及多个反应类型,如周环反应、亲核加成和取代反应、金属参与的有机反应、Lewis 酸和过渡金属试剂催化的有机反应(包括聚合反应、氧化和还原反应、加氢反应)、水相中的自由基反应等。近期的主要进展有:与水相容的 Lewis 酸催化剂在水相形成新 C—C 键反应的应用;金属参与的,特别是金属铜参与的水相形成新 C—C 键的反应;在天然产物合成中的应用;过渡金属试剂催化的水相 Grignard 型和共轭加成反应;金属铈试剂催化的水相有机硼酸的不

对称反应等。水相有机反应研究有以下几个方面值得重视:研究水相有机反应的特点和反应机理,水对反应的特殊作用以及相关的理论问题;研究有机金属试剂或 Lewis 酸催化的水相反应,特别是相应的水相不对称反应;探索将水相有机反应和生物转化反应相结合的新合成方法;实现水相中的“原子经济性”反应;加强对水相有机反应工业应用中基本问题的研究。

0.4.2.3 离子液体的应用

离子液体是指室温或低温下为液体的盐,由含氮、磷有机阳离子和大的无机阴离子(如 BF_4^- 、 PF_6^- 等)组成。离子液体对有机、金属有机、无机化合物有很好的溶解性,无需测蒸气压,无味,不燃,易与产物分离,易回收,可循环使用。可见,离子液体在作为与环境友好的“洁净”溶剂方面有很大的潜力。

离子液体兼有极性和非极性有机溶剂的溶解性能,溶解在离子液体中的催化剂,同时具有均相和非均相催化剂的优点,催化反应有高的反应速率和高的选择性。因此,以离子液体为溶剂的有机反应也表现出许多特点,并有可能在工业生产中得到应用。例如,在传统的有机溶剂中,烯烃与芳烃的烷基化反应是不能进行的;但在离子液体中,反应在室温下即能顺利进行,收率为 96%,催化剂还能重复使用。某些离子液体还具有 Lewis 酸性,可以不另加催化剂就能催化反应。已报道的离子液体中的有机反应有 Fiedel-Crafts 反应、烯烃的氢化反应、氢甲酰化反应、氧化、还原反应、形成 C—C 键的偶联反应等。另外,为解决酶的固定化及其在有机溶剂中失活的问题,用离子液体进行酶促反应是一个很好的办法。这方面的工作才刚刚开始,以离子液体为反应介质的优点、适用范围和不足,还要不断地深入研究和挖掘。离子液体对环境和生物的影响还需要更深入的评估。

0.5 有机合成的展望

有机合成化学继续向高难度、高生物活性方向发展。开发新的、具有普遍意义的、可以广泛地用于各种不同目标分子的合成方法也是有机合成发展的重要任务。随着生命科学的发展和需要,人们对“仿生合成”也越来越感兴趣。组合化学的应运而生,可将几批合成试剂和中间体分子,以不同方式排列组合而一次性获得成千上万个化合物的合成方法,对合成工业产生了深远影响。计算机辅助合成设计也是一个发展方向。计算机在 20 世纪 90 年代的飞跃,使得有机分子的分子力学、半经验量子化学计算方法和分子建模正成为有机合成的有力助手。实验室-通风橱-计算机三位一体的新实验室已逐渐普及,而且已进入工业界,在新产品开发中起着越来越重要的作用。

总之,有机合成的发展趋势可以概括为:解决合成什么——合成具有特殊功能的分子和分子聚集体,到生命科学、材料科学中去开辟新领域;怎样合成——合成的选择、有效性、绿色合成、组合合成、快速合成和非共价合成。有机合成前景很好,富有挑战性,并将在分子科学领域中继续发挥其支配性作用。有机合成的发展没有终点,而且永远没有终点。

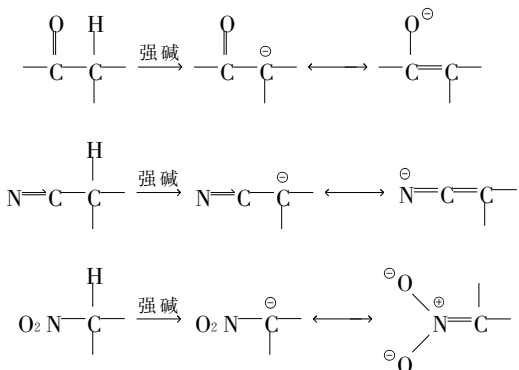
第 1 章 碳负离子反应

增长碳链是有机合成化学的一个重要工作,能形成碳-碳键的反应都能使碳链增长。本章主要讨论:一种反应物在碱催化下形成碳负离子 $\text{C}^\ominus$ 和亲电性碳正离子 $\text{C}^\oplus$ 所进行的几类增长碳链的缩合反应,即醇醛缩合型反应、酰基化和烃基化反应以及和活泼烯烃的加成反应等。

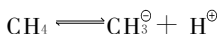
1.1 基本原理

1.1.1 碳负离子的形成及其稳定性

碳负离子是以一个带有负电荷的三价碳为中心原子的中间体,是有机化学反应中常见的活性中间体,如甲基负离子、烯丙基负离子、苄基负离子、三苯甲基负离子等。这些碳负离子可以通过金属有机化合物(如 RLi 、 RMgX 、 $\text{RC}\equiv\text{CNa}$ 等)异裂而产生,也可以认为碳负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广泛地用于有机合成中碳-碳键的形成。碳-氢键的碳原子上存在吸电子基时易形成碳负离子。如



碳负离子是一种碱,是由氢碳酸脱去质子形成的。在碳氢化合物中,碳原子上的氢从理论上讲是一个潜在的酸,可看作为一种氢碳酸(各种化合物的 $\text{p}K_\text{a}$ 值见表 1-1),只要有一个足够强的碱,就可以使它脱去质子,但一般脱去质子的速度很慢,同时要形成一个稳定的 $\text{C}^\ominus$,需要一定的内外条件。如 CH_4 的 $\text{p}K_\text{a}$ 还不能准确测定,解离平衡式为



$$K_a = \frac{[\text{CH}_3^\ominus][\text{H}^\oplus]}{[\text{CH}_4]} \quad \text{p} K_a = -\lg K_a$$

$\text{p} K_a$ 值越小,酸性越强。

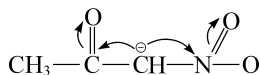
表 1-1 部分化合物的 $\text{p} K_a$ 值

共轭酸	共轭碱	$\text{p} K_a$	共轭酸	共轭碱	$\text{p} K_a$
CH_3CH_3	$\text{CH}_3\text{CH}_2^\ominus$	42.0	$\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{Et})_2$	$^\ominus\text{CH}(\text{CO}_2\text{Et})_2$	13.3
CH_4	$\text{CH}_3^\ominus$	40 *	$\text{CH}_2(\text{CN})_2$	$^\ominus\text{CH}(\text{CN})_2$	12.0
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^\ominus$	40.9	$\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{COOEt}$	$\text{CH}_3\text{COCH}^\ominus\text{COOEt}$	10.0
C_6H_6	$\text{C}_6\text{H}_5^\ominus$	37.0	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CN}$	$\text{CH}_3\text{CH}^\ominus\text{CN}$	10.0
$\text{CH}_2=\text{CH}_2$	$\text{CH}_2=\text{CH}^\ominus$	37.0	$\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{COCH}_3$	$\text{CH}_3\text{COCH}^\ominus\text{COCH}_3$	8.8
$\text{CH}=\text{CH}$	$\text{CH}=\text{C}^\ominus$	23.2	$\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{NO}_2$	$\text{CH}_3\text{COCH}^\ominus\text{NO}_2$	5.1
$\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{N}$	$^\ominus\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{N}$	25.0	$\text{O}_2\text{NCH}_2\text{NO}_2$	$\text{O}_2\text{NCH}^\ominus\text{NO}_2$	4.0
CH_3COCH_3	$\text{CH}_3\text{COCH}_2^\ominus$	20.0			

* 表示 CH_4 的 $\text{p} K_a$ 值还不能准确测定。

1) 形成碳负离子的内部条件

从结构上讲,能形成碳负离子的化合物是至少含有一个氢的碳原子的邻位要有一个活化基团,一些带有双键或叁键的吸电子基团,如 $\text{C}=\text{O}$ 、 NO_2 、 SO_2 、 CN 、 $\text{C}\equiv\text{C}$ 等都是活化基团。活化基团有两个作用:①由于其吸电子作用,氢碳酸的酸性增强,容易脱质子化;②使形成的 $\text{C}^\ominus$ 的负电荷离域而趋于稳定。 $\text{C}^\ominus$ 的形成是和稳定性有关的,稳定的才易形成。如 $\text{CH}_3\text{CH}_2^\ominus$ 很不稳定,而 $\text{CH}_3\text{COC}^\ominus\text{HNO}_2$ 较稳定,因为前者负电荷因甲基的斥电子作用而比较集中在中心碳原子上,后者因受邻位羰基和硝基的影响,负电荷发生离域化或共振效应而稳定。



活化基团的强弱顺序如下



除了要有一个活化基团外,分子中的其他基团的空间效应和电子效应对 $\text{C}^\ominus$ 的形成和稳定性也有影响,其中空间阻碍影响最大。例如,丁酮和 4,4-二甲基-2-戊酮质子交换速度,前者比后者大约 100 倍,因为后一化合物中的叔丁基在空间上阻碍了分子和碱的接近。另外,分子中其他基团的诱导效应也有一定作用,如果 α -碳原子旁再连一个吸电子基团, α -H 的活性更强(但氢离解的增加不等于几个负性基团的加和)。如果 α -碳原子旁连接一个斥电子基团(如烷基),则降低了 α -H 的酸性,使碳负离子难以形成。 α -碳原子上基团的诱导作用和氢原子的活性关系,可从表 1-2 中酮的氘-氢交换相对速率看出。