

有机合成方法研究进展

一、前言

1. 有机合成是有机化学中最富活力的领域

有机合成是表现有机化学家非凡创造力的舞台。

有机合成是化学科学对人类文明作出重大贡献的领域。

资料：

* 1900-2000 年的 100 年中，化学合成和分离了 2285 万种化合物（包括天然产物、药物、染料、高分子化合物等）。其中大部分都是有机合成的产物。

* 许多天然存在的有机化合物，包括复杂的天然产物，都可以用有机合成方法制得。

有机合成是有机化学中永不枯竭的研究资源：

* 生命科学：生物大分子，生物活性分子，生化分析试剂等

* 医药学：药物，药理、病理分析试剂等

* 农业：农药、农用化学品等

* 石油：石油化工产品等

* 材料科学：高分子化合物，功能材料等

* 食品：食品添加剂等

* 日用化工：染料，涂料，化妆品等

有机合成是推动有机化学发展的永恒动力：

人类文明发展对新结构、新功能、新用途的有机化合物永恒的需求。

有机化学家在解决有机合成问题过程中，全面发展了有机化学：化学结构理论，反应理论，合成方法，分离纯化方法，结构鉴定方法等。

具有重要功能的复杂有机分子，如生物大分子、天然有机化合物、药物、染料、材料、特殊有机试剂、精细有机化学产品以及其它功能有机化合物的合成需要；结构与功能关系研究需要等是有机合成方法研究的基本动力。

例如：

* 手性纯氨基酸的合成----->不对称合成法

* 多肽合成----->固相合成法

* 大规模药效筛选----->组合化学法

* 特殊结构化合物合成、零污染合成----->生物有机合成法（酶法和基因工程法）

2. 有机合成发展历史

- (1) 1828 年 **Wohler** 用典型的无机物合成了尿素。开始了近代有机化学以及有机合成的历史。
- (2) 1917 年, **Robinson** 合成了托品酮。开创了系统的有机结构理论、合成方法、反应机制和结构鉴定等的研究。并第一次开设了有机合成课程。
- (3) 20 世纪 50 年代 **NMR** 技术开始应用于有机化合物结构测定。
- (4) 20 世纪 50-70 年代, **Woodward** 合成了利血平, 胆甾醇, 维生素 **B12** 和红霉素 (18 个手性中心) 等, 将有机合成发展到前所未有的水平。
- (5) 20 世纪 60 年代, **Merrifield** 发展了固相合成技术。
- (6) 20 世纪 70 年代, **Corey** 发展了手性合成理论和方法。
- (7) 1989 年, **Kishi** 合成了海葵毒素 (分子式: $C_{129}H_{223}N_3O_{54}$ 分子量 2680, 64 个手性中心, 7 个骨架内双键), 被称为是世纪工程。
- (8) 20 世纪 90 年代, 发展了组合化学合成理论和技术。

二、有机合成方法研究进展

1. 合成策略及理论

(1) 逐步合成法 (Stepwise elongation) 和片段组合法 (Fragment condensation)

合成一个复杂的大分子化合物, 可以采用两种合成途径:

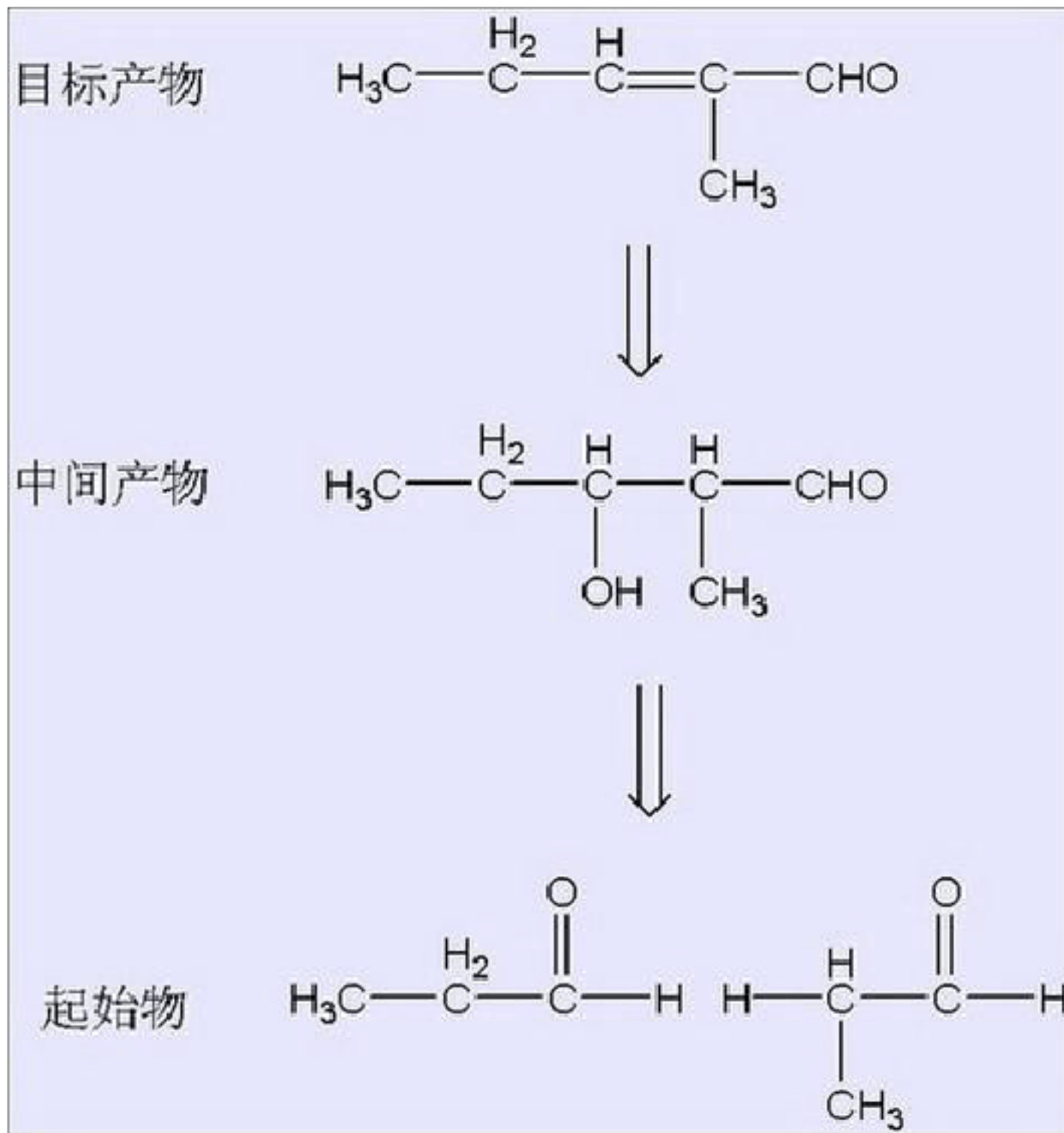
- a. 从起始原料开始一步一步进行合成的逐步合成法;
- b. 先合成若干片段, 最后将各个片段连接成目标分子的片段组合法。

* 在实际的合成中, 采用何种策略, 则需要进行具体的分析。

(2) 拆分法 (Disconnection approach)

拆分法是为了解决复杂有机分子全合成的合成路线设计发展起来的一种合成设计理论。它的基本思想是将目标化合物分子拆分成一系列片段, 应用化学反应知识, 确定每一个片段相对应的起始原料和化学反应。

例如:



通过拆分分析，可以确定所有的起始原料，合成反应类型，反应基本条件及可能产生的副反应等。最后即可确定全合成路线。

(3) 计算机辅助有机合成路线设计

a. 化学信息学和化学信息数据库

与有机合成有关常用数据库：

- * 现有化学品数据库
- * 有机化学反应数据库
- * 合成方法数据库
- * 合成方法参考文献库
- * 保护基团数据库
- * 杂环合成数据库

b. 应用各种数据库设计合成路线

* 整体设计法:

目标化合物——>三维结构——>数据处理——>搜索(从所选择的数据库中)——>修改——>

可能合成路线

* 分步设计法:

先将目标化合物分解为结构单元, 再按数据库提供的信息, 一步一步进行设计。

2. 合成试剂

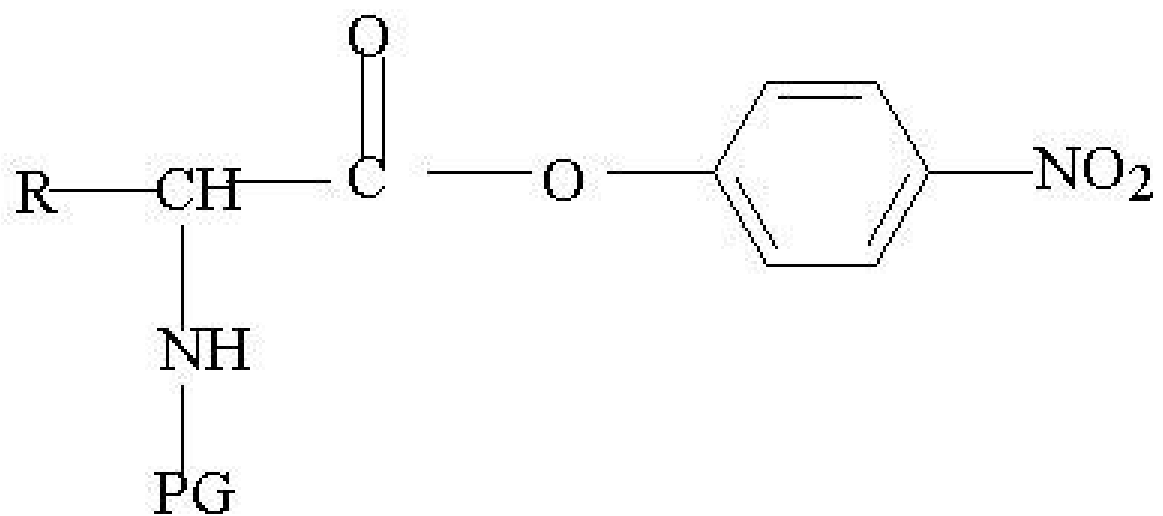
(1) 活性中间体

一般是具有很好的离去基团化合物。常见的活性中间体主要有酰氯、酸酐等。

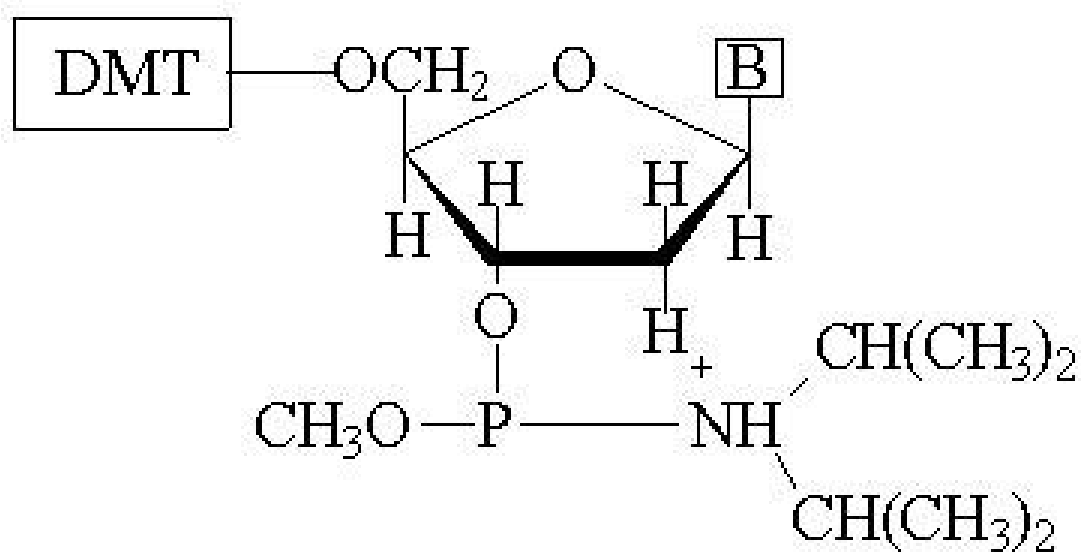


为了适应不同合成目的, 新发展了多种活性中间体, 例如:

活性酯中间体, 能与与氨基或羟基反应。



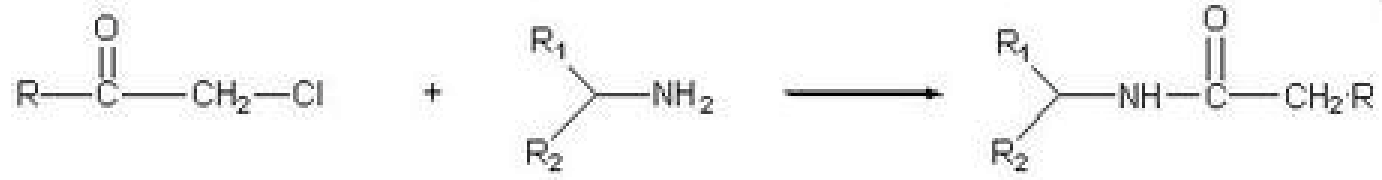
活性氨基化合物: 质子化的核苷 3'-亚磷酰胺(protonated phosphoramidite) 是 DNA固相合成所应用的活化单体。



Protonated phosphoramidite

氯甲基酮衍生物:

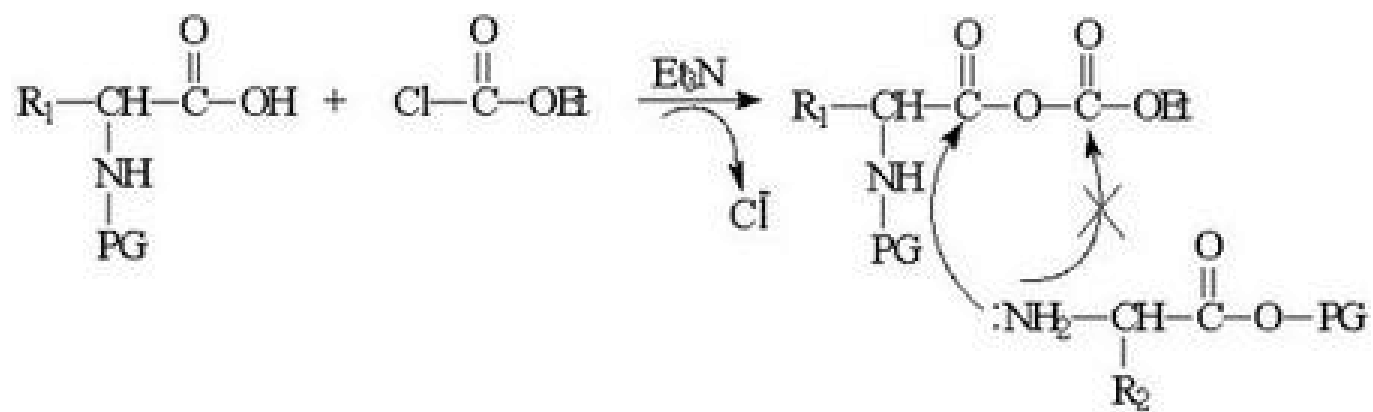
$R-COCH_2Cl$ 有良好的烷基化活性中间体, 容易与氨基和巯基等发生烷基化反应。



(2) 基团活化试剂

在有机合成中, 需要活化的基团主要是羧基和羟基等。常用的羧基活化剂有 SO_2Cl 和酸酐等; 羟基的活化剂有对甲基苯磺酰氯等。新发展的基团活化剂主要是使反应条件温和, 减少副反应的发生。

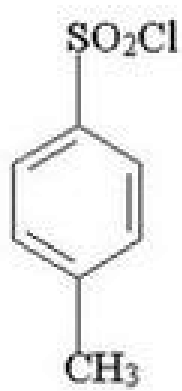
例如: $Cl-COOEt$ 是一种羧基活化剂



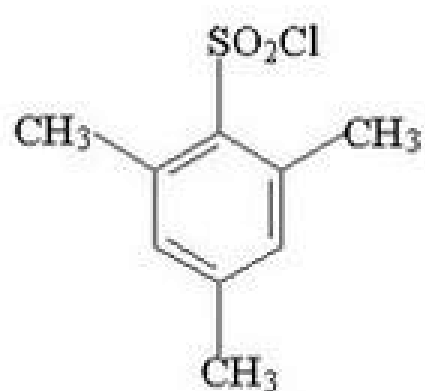
例如: 芳香磺酰氯广泛用于醇羟基的活化

通常使用的芳香磺酰氯是 2,4,6-三甲基苯磺酰氯 (MS), 2,4,6-三异丙基苯磺酰氯 (TPS) 和对甲基苯磺酰氯 (p-toluenesulfonyl chloride)。

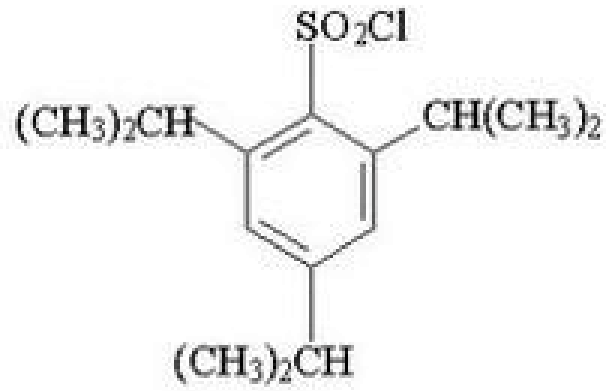
不同的芳香磺酰氯对不同的羟基有选择性。



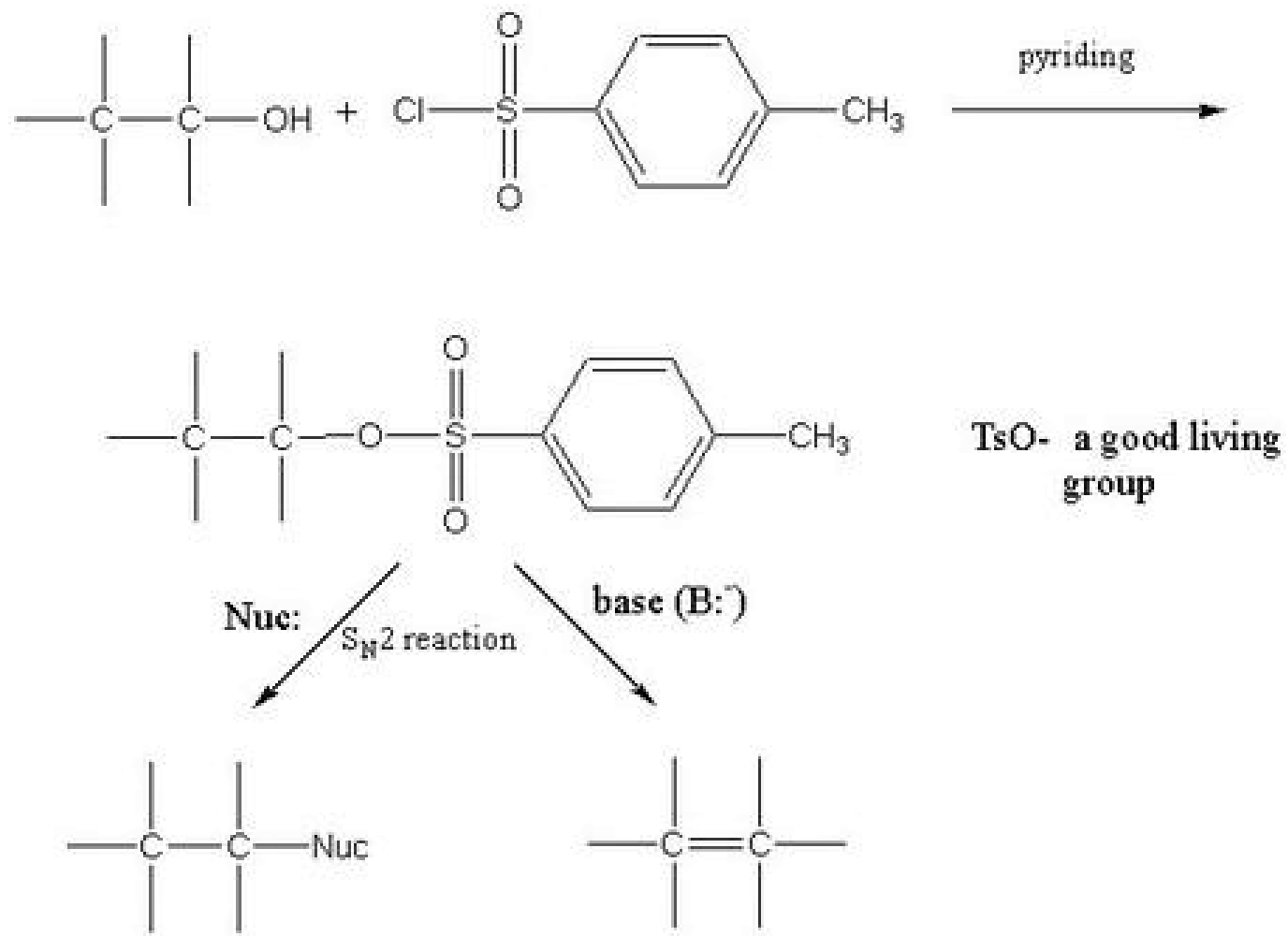
对甲基苯磺酰氯



三甲基苯磺酰氯 (MS)



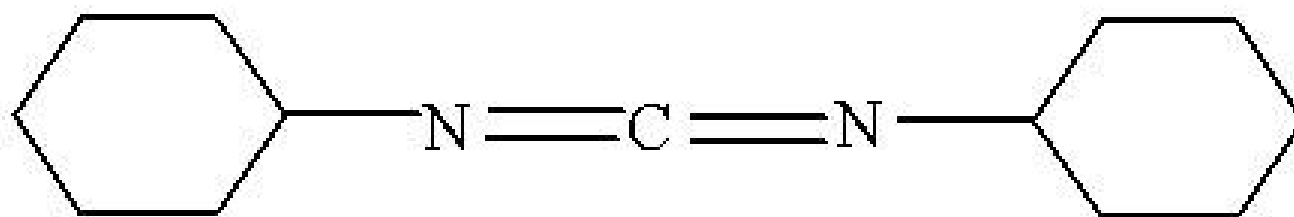
2,4,6-三异丙基苯磺酰氯 (TPS)



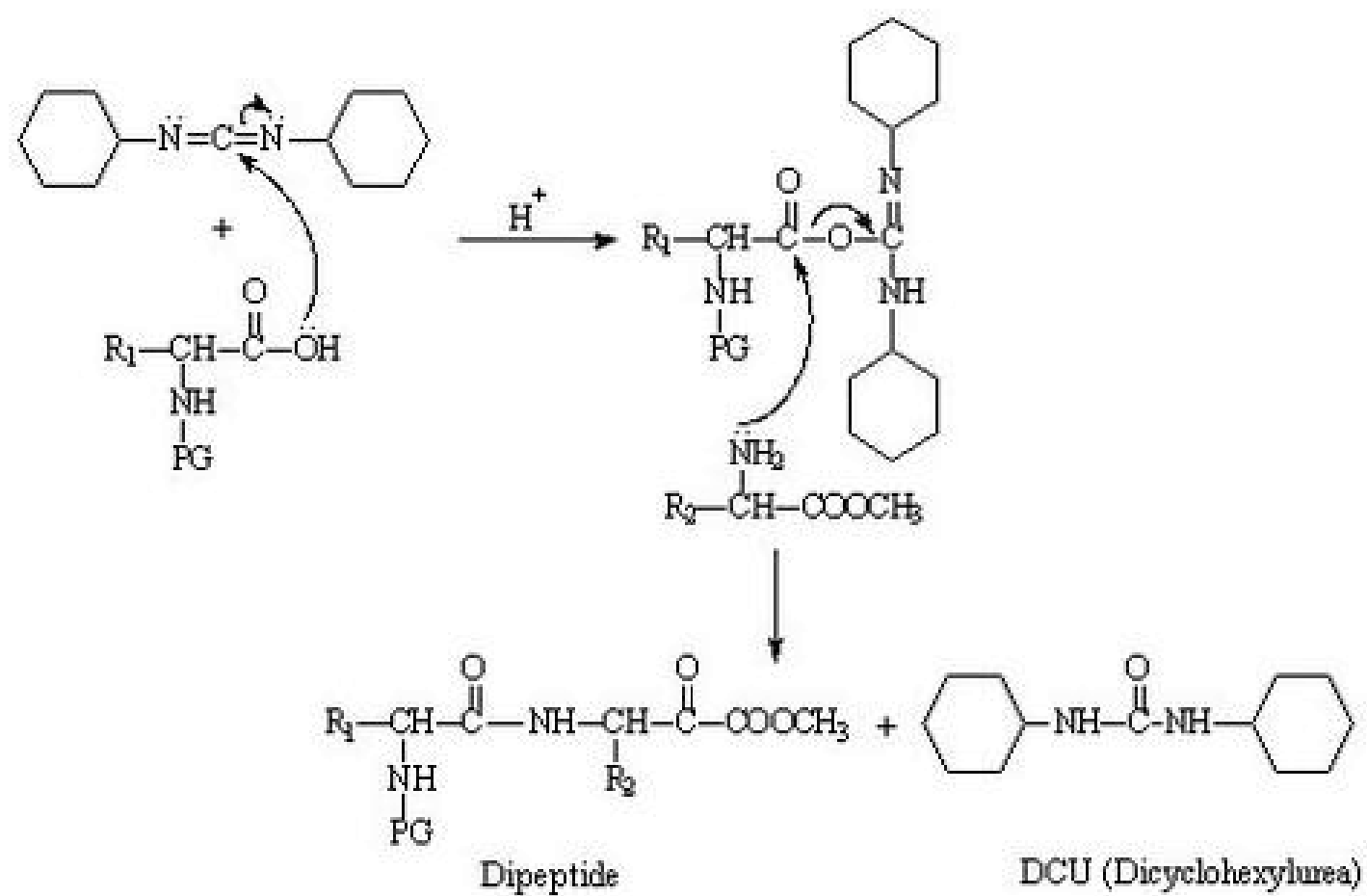
(3) 偶联试剂

偶联剂在缩合反应，如酰胺和酯键的形成具有重要应用价值。重要的偶联剂主要有：

DCC



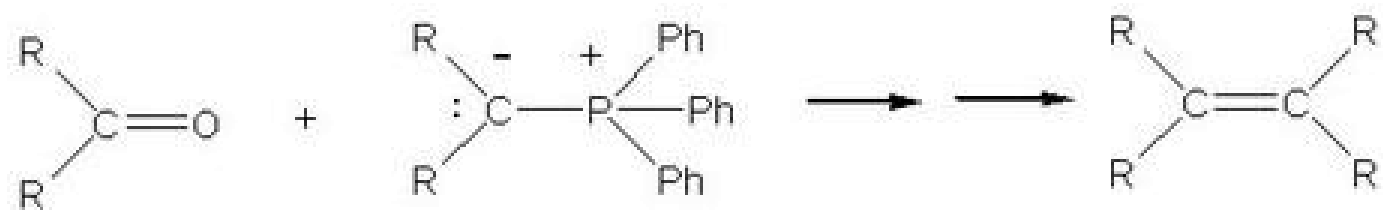
DCC常用来作为肽键和酯键合成的偶联剂：



(4) 其它重要合成试剂

Grignard 试剂：

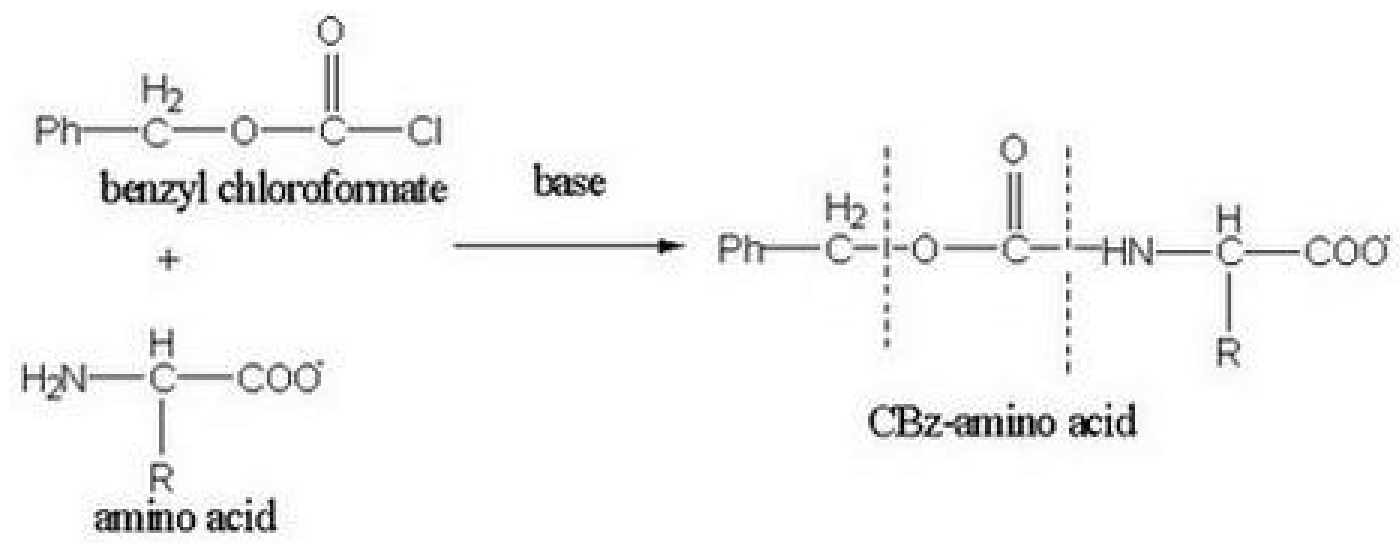
Wittig 试剂：



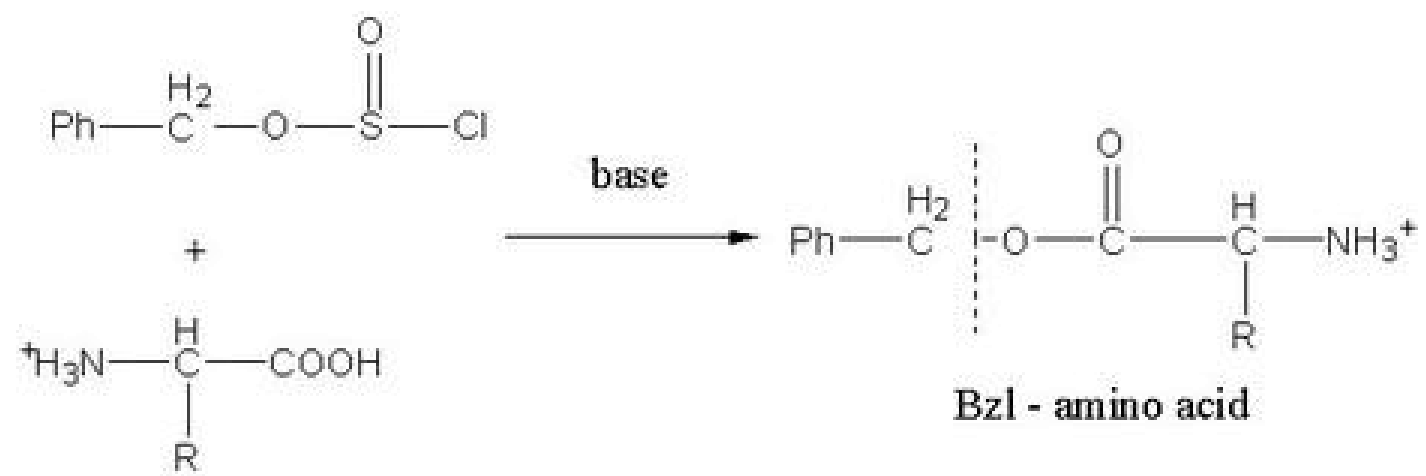
(5) 基团保护和去保护试剂

基团保护和去保护是复杂有机合成中的重要问题。需要保护的基团主要包括羧基、巯基、羟基和氨基等。已有的保护基团种类很多，去保护基条件也各不相同。基团保护和去保护试剂研究的发展方向是反应条件温和，具有高选择性。例如：

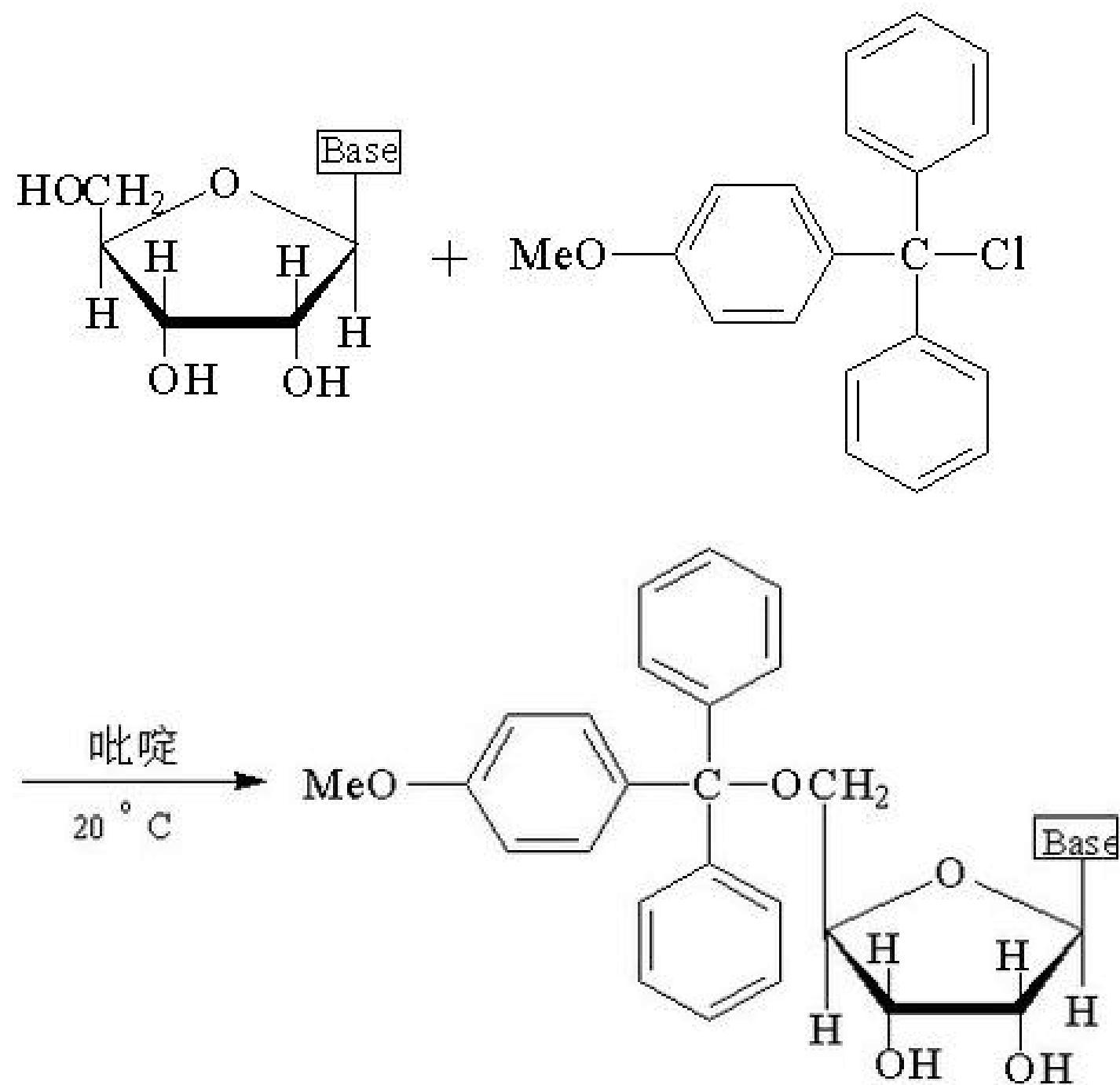
a. 氨基保护



b. 羧基保护



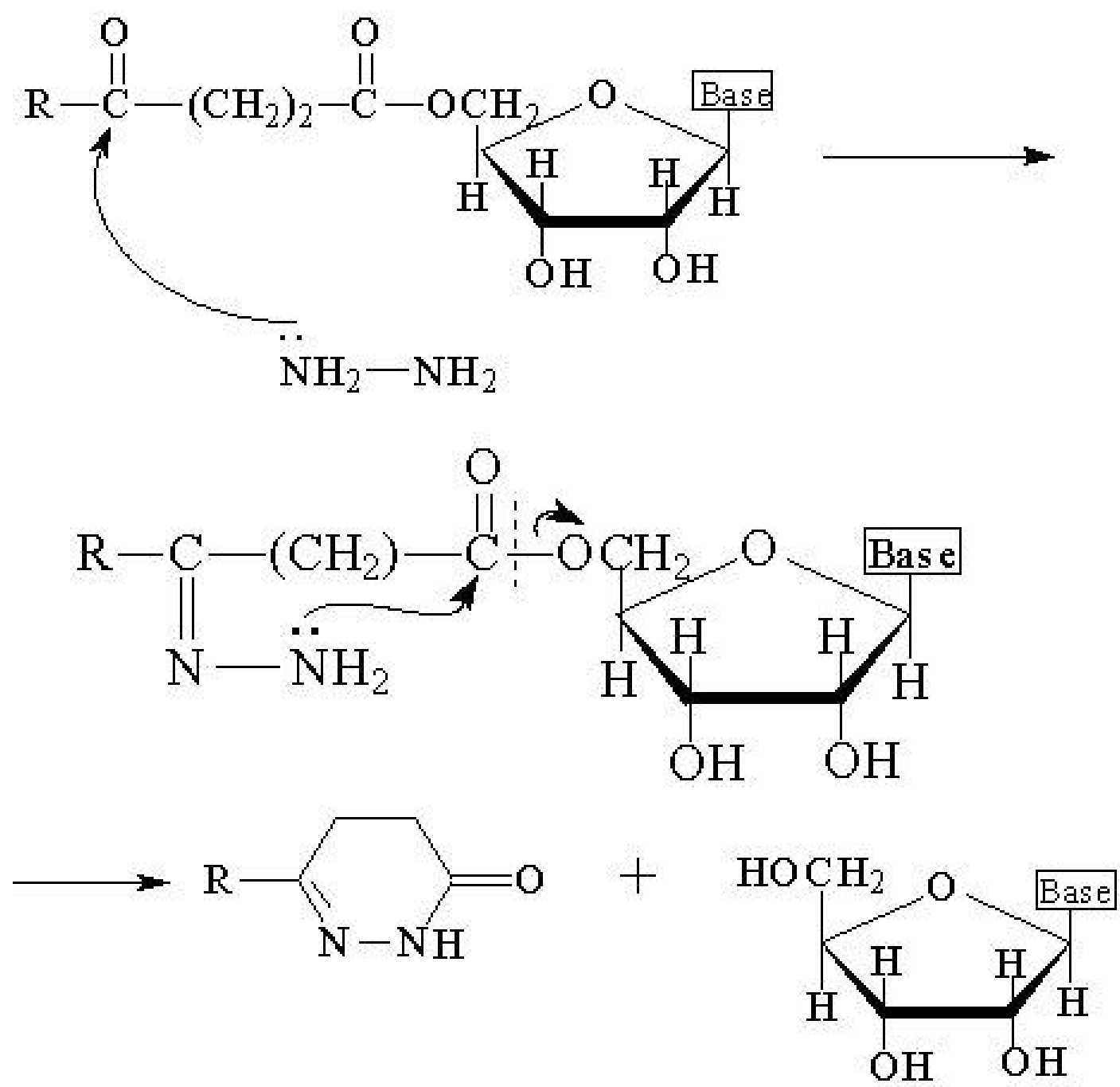
c. 羟基保护：单甲氧基三苯甲基(MMT), 双甲氧基三苯甲基(DMT)或三苯甲基(trityl)
(常用来选择性保护第一醇羟基)



- * 在温和条件下，仅有极少量的第二醇羟基或碱基上的氨基与单甲氧基三苯甲基氯作用。
- * 用 80% 的乙酸或吡啶-乙酸处理，即可以除去这类保护基。

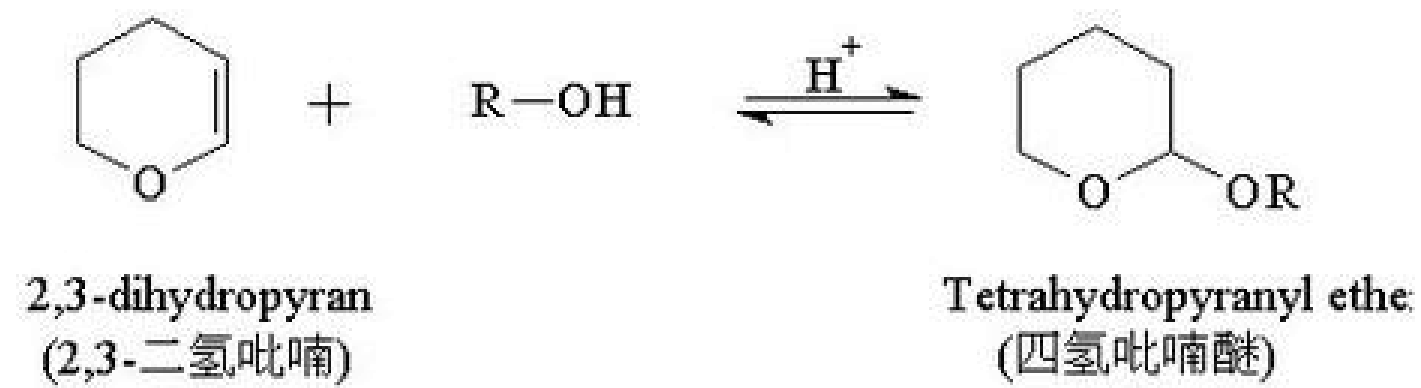
取代的 γ -酮酰基 (γ -keto acyl) 保护醇羟基：

- * 在中性条件下，用水合肼处理可以方便地除去。



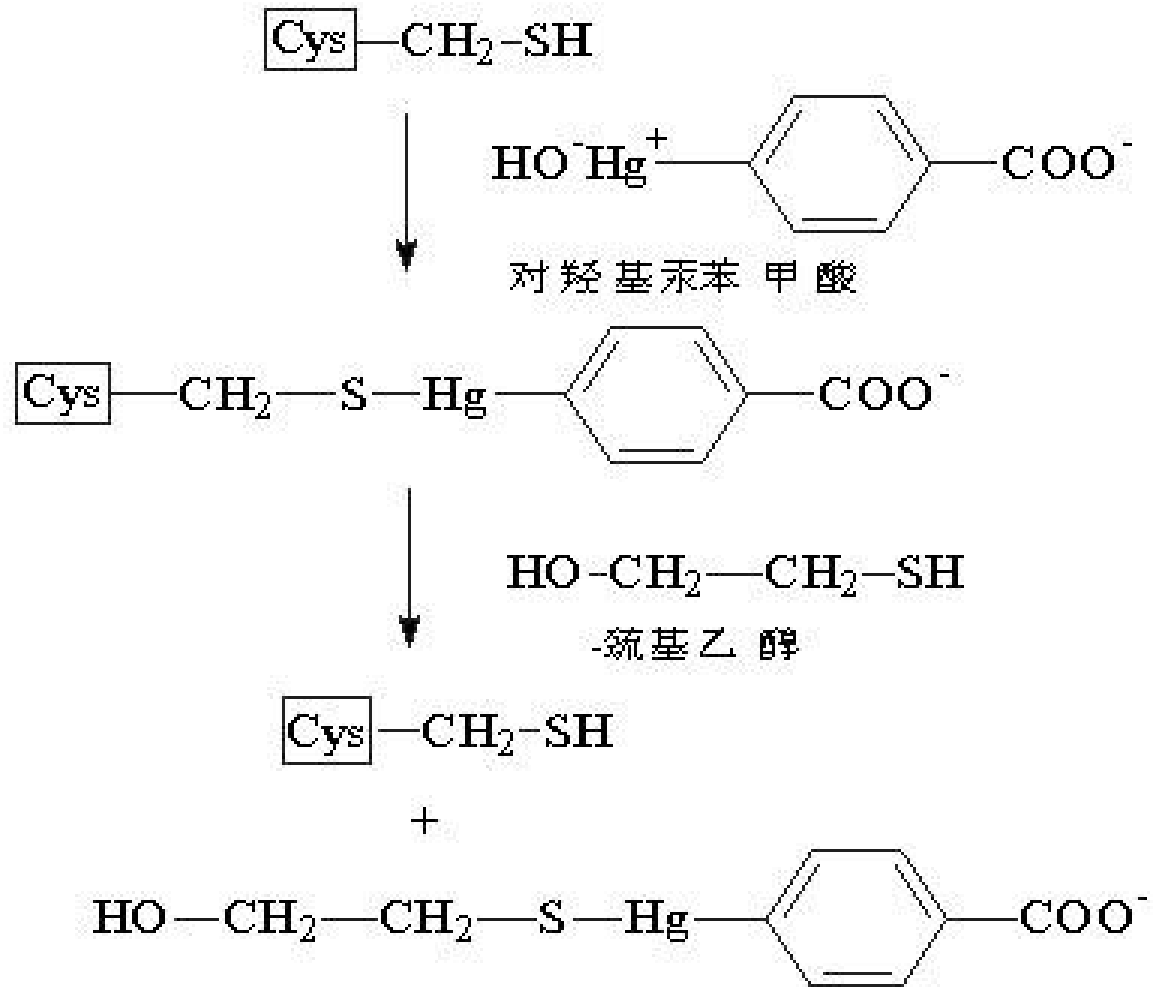
(THP) 保护醇羟基:

* 是保护醇羟基广泛应用的方法。该保护基的引入和除去均在酸性条件下进行, 保护产物对碱稳定。



: 对羟基汞-苯甲酸

(用于 β -巯基乙醇脱保护基)



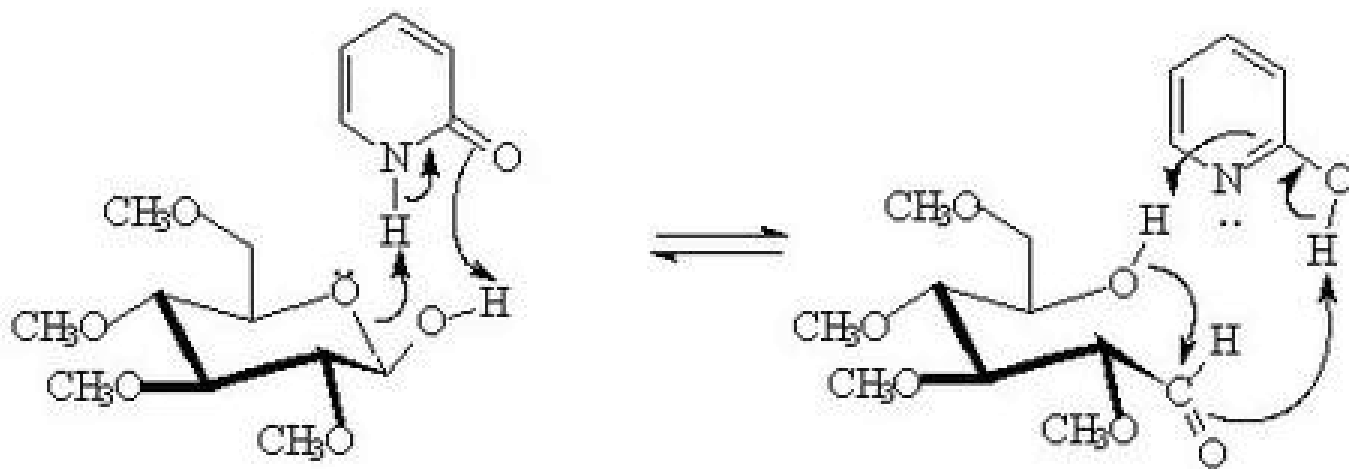
4. 催化剂

(1) 催化剂类型

a. 单功能催化剂：常见的催化剂，如酸碱催化剂等，大多数都是单功能催化剂。

b. 双功能催化剂：催化剂分子含有两个活性基团，能对底物分子实施两个方向的作用，引起价键形变、极化和定向，并对过渡状态起稳定作用。例如：

在 α -吡啶酮存在下，O-四甲基-D-葡萄糖的变旋速度可以提高 7000 倍。而用相同浓度的酸或吡啶则对反应速度影响很小。这是由于 α -吡啶酮与 O-四甲基-D-葡萄糖之间发生了多功能团相互作用的结果。

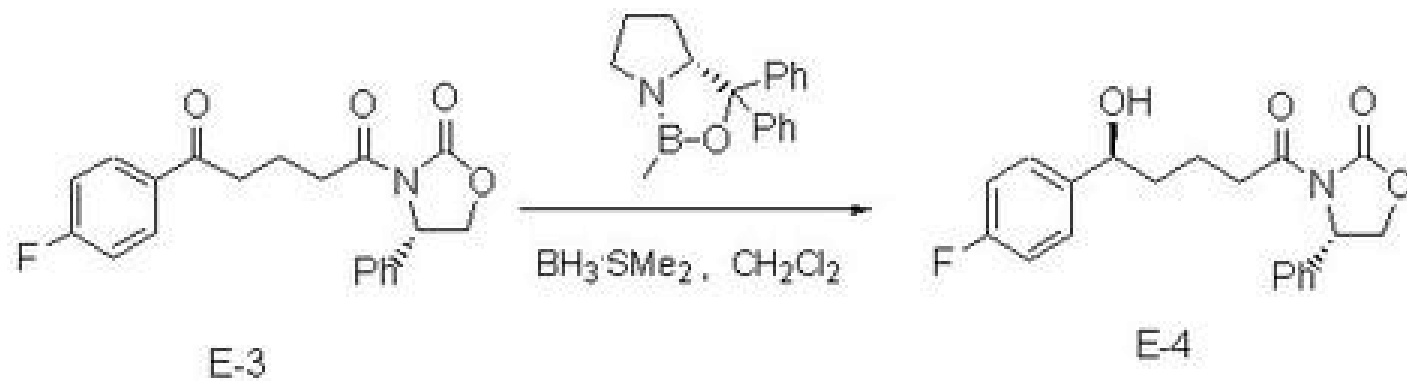


酶是典型的多功能催化剂。酶通过它的催化活性中心的空间构型和活性基团，对底物进行全方位的影响：价键形变、极化，定向、定位，减低形成过渡状态的张力等。使反应可以在温和条件下高效率进行。

(2) 选择性催化剂

发展各种类型的选择性催化剂，特别是手性催化剂是近年来最受重视的研究领域之一。

例如：



5. 合成反应控制

合成反应控制包括：

- (1) 反应方向控制：温度、溶剂、反应物结构
- (2) 反应速度控制：温度、溶剂、催化剂
- (3) 反应收率控制：温度、溶剂、物料比
- (4) 异构体（位置异构体、顺反异构体、手性异构体）控制：温度、溶剂、催化剂、反应物结构

三、合成技术

1. 不对称合成技术(Asymmetric synthesis)

基本原理：创造一个不对称的反应条件或环境，使取代或加成按一定的方向进行，从而得到手性纯化合物。

a. 应用不对称前体合成法：设计构建一个不对称前体，由于前体分子的不对称性，使分子的一侧空间位阻增大，进攻试剂只能从位阻小的一侧进攻。此法又分为不对称加成途径和不对称取代途径。

实例：Corey 法合成手性纯氨基酸即属于不对称加成途径。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/438005011013006035>