

## 四、有机合成化学

从 1853 年贝特罗首次用甘油和脂肪酸合成了天然脂肪(硬脂)的类似物开始,到现在已经有 150 多年,有机合成化学经过了七个明显的发展阶段,达到了空前的水平。大约每 20 年,一些新的进展把这一领域推进到一个新的水平。

但是,直到 1940 年左右,有机化学的合成活动大多还是按照 20 世纪初流行方式进行,其主要差别只是研究者的人数大大增加了,合成方法的样式多起来,仪器设备得到了改进。解决合成问题主要是以经验为根据的,并且目标很有限。想要进行大步骤合成的人极为罕见。由于需要熟悉大量的特殊化合物和特殊反应,有机化学家们倾向于专门从事糖化学、生物碱、染料、萜烯、蛋白质、脂肪、甾族化合物或某一类似领域的研究,而极少对整个化学领域感兴趣。

自 1940 年以来,理论原则开始用来规划合成问题,仪器用来控制反应历程中的各步反应,这已使合成有机化学的状况发生了巨大变化。雄心勃勃的计划,有时包括三十多步不同的操作过程,已经成功地进行了。

天然产物的化学在推动这一变化方面起了极为重要的作用。生物化学家们对维生素和酶发生了兴趣,以及药物工业对抗菌素、激素和萝芙藤生物碱那样一些天然物质发生了兴趣,这些都刺激了具有多个反应中心的复杂分子的合成研究。

### (一) 早期

像武兹反应、威廉逊反应、帕金反应、柯尔贝反应、康尼查罗反应、弗里德尔—克拉夫茨反应、赖默尔—蒂曼反应、罗森反应、霍夫曼反应、Hell - Volhard - Zelinaby 反应、汉奇反应、斯克劳普反应、弗瑞兰德反应、盖柏瑞尔反应、雅各布森反应、诺尔反应、米切尔反应、列福尔马茨基反应、威尔克拉特反应、盖特曼反应、桑德迈尔反应、居尔丢斯反应、内夫反应、丘加也夫反应、斯托伯反应、克莱森反应和诺文纳格尔反应那样一些完全确立的“人名”反应被继续广泛地使用着。人们不断提出扩大它们的应用的改进方法。同时,新反应的发现使得过去的目的更易于达到,而且使得新的合成能着手进行。

格林亚试剂是 1899 年提出的,但直到 20 世纪它才得到充分重视。格林亚本人将这个反应扩大到制备各种化合物方面,并且无机化学家们也利用了这个反应。这个反应由许多学者加以研究,其中最著名的也许是衣阿华等的 H·吉尔曼(生于 1893 年);而且它还被扩大到超出格林亚建议的那些范围的许多领域。

因为格林亚试剂易与含有可取代的氢或活泼氢的物质反应——比如,水、醇、氨、HCl——所以它在分析上被用来测定这种可取代的氢。这一应用是首先由圣彼得堡的 L·丘加也夫(1872 - 1922)提出的,后来他的学生采列维季诺夫(Th Zerewitinov)进一步发展了它。

20 世纪初采用的其它反应是布沃尔特的醛合成、布沙尔的酸变胺的反应、乌尔曼的用铜将芳香卤化物转变成烃的反应以及乌尔曼的将简单环连接成更复杂的稠合环的缩合反应。所有这些反应都可用于芳香族化合物,并且

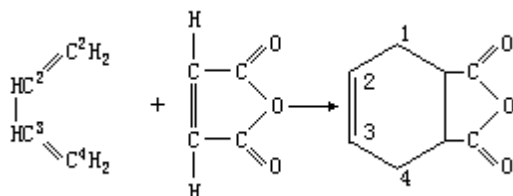
这些反应在 20 世纪头 10 年里反映了人们对染料化学的密切注意。

同一时期出现的布沃尔特—勃兰克还原提供了一种将酸转变成相应的醇的方法。这一还原反应是钠和乙醇在该酸的酯存在下发生的还原反应。克莱门生反应则通过使用在酸中的锌汞齐将羰基转变成亚甲基。达金反应使用了碱液中的过氧化氢，从而将芳香醛转变成了酚。

第一次世界大战期间，除了罗森蒙德还原反应外，合成化学领域没有出现什么新活动。在这一还原反应中，酰基是通过将氢引入一个含钯催化剂的溶液里而转变成醛的。

将有机酸链长缩短一个单位的巴比埃—维兰德降解反应是 1913 年由巴比埃提出，并在 1926 年由维兰德加以改进的。1935 年，阿思德和艾斯特尔特提出了一种朝相反方向变化的方法。他们利用重氮甲烷将酸链增长一个单位。

另一个意义重大的反应是 1928 年，由 O·迪尔斯(1876—1934)和 K·奥尔德(1902—1958)在基尔发现的。他们观察到，丁烯与马来酸酐剧烈反应，定量地得到一种六员环化合物顺—4—四氢化酞酸酐。



这个反应包括乙烯基化合物对二烯化合物的 1,4—加成，从而在 2,3—位形成一个双键，人们发现该反应极为普遍。共轭二烯易与含有被羰基、羧基、氰基或硝基激活的双键或三键的化合物发生反应。这个反应不仅对可生产的化合物及对包括 1,4—加成的类似加成反应有重大意义，而且在分析领域也具有深远的意义。蒙斯特的 H·P·考夫曼提出用二烯的数目 dieneNumber 作为分析上测定共轭不饱和度的一种方法。这在脂肪油脂领域是特别重要的，因为桐油和奥气油被用于制造颜料和油漆。两种油都含有脂肪酸，后者是衡量它们的共轭不饱和度的唯一物质。

将羧酸转变成胺的施密特反应是 K·F·施米特在 1923 年提出的。迭氮酸这种试剂可用来将醛转变成亚硝酸酯和将酮转变成酰胺。斯蒂芬反应是 1925 年曼彻斯特的 H·斯蒂芬提出的，它利用盐酸和氯化锡将亚硝酸酯转变成相应的醛。

1939 年，马尔堡的 H·C·梅尔魏因提出了梅尔魏因缩合反应，它是芳香族重氮卤化物与， — 不饱和羰基化合物之间发生的化合反应。C·F·凯尔奇证实偶合可以发生在 一位，从而将该反应的多用性明显地扩大了。在较早的时候，梅尔魏因是梅尔魏因—庞道尔夫—维尔利还原反应的独立发现者之一，该反应是在烷醇铝存在条件下将羰基化合物还原成醇的反应。该反应有可能朝相反方向进行，因为正常情况下它是一个平衡反应，若朝相反方向进行时，它就称作奥本海默氧化反应。这种氧化反应最适合将仲醇转变成酮，尽管它多少也用在伯醇的氧化上。

加氢作用。催化加氢对合成工作及对解释理论问题都是一门有用的技术。20 世纪初，萨巴蒂埃和森德伦斯最早发展了它，不久就被工业生产上所采用。直到第一次世界大战结束前，需要提供适当高压的要求推迟了氢化技术在有机研究中的广泛应用。到 20 世纪 30 年代，才进行了许多重要工作。

氢化反应所用的适宜催化剂也发展的很缓慢。帕尔在 20 世纪初提出了一种制备铂催化剂的方法。其它细粹金属，特别是镍，也利用上了，不过制备催化剂的方法却没有标准化，从而结果常常使人失望。1927 年 M·拉尼 (MunayRaney) 获得专利的一种镍—铝合金被广泛用来制备镍催化剂，其中铝是用氢氧化钠将其溶解分离出去的。伊利诺斯的亚当斯及其同事将金属氧化物还原，以用作催化剂。威斯康星的 H·阿德金斯 (1892 ~ 1949) 及其同事最先将亚铬酸铜研制成一种有效的催化剂。

## (二) 中期

有机合成的现代时期开始于 20 世纪 40 年代，尽管以前的 10 年已经完成了某些困难的合成，比如，R·R·威廉斯和 J·K·克莱因完成的硫胺合成；P·卡勒尔和 R·库恩各自独立完成的核黄素合成；S·A·哈里斯和 K·福克斯以及库恩独立完成的吡哆醇合成；T·赖希斯坦和库恩各自独立完成的抗坏血酸合成；三个实验室——卡勒尔实验室、A·托德实验室和 L·I·史密斯实验室完成的——生育酚合成；E·A·多伊西实验室和 L·菲塞尔实验室完成的止血维生素 K 合成；W·巴赫曼、J·W·科尔和 A·L·维尔兹完成的马萘雌酮合成；福克斯及库恩和 H·维兰德完成的泛酸合成。这些合成与下面的全合成相比，就有些失色了。这些全合成有 R·B·伍德沃德和 W·E·多林成功进行的奎宁的全合成，L·H·萨雷特的可的松合成，伍德沃德的棒曲霉素和马钱子碱合成，M·盖茨和 D·金斯贝格的吗啡合成，福克斯、A·格雷斯纳尔和苏巴罗夫在默克实验室进行的维生素 H 合成，C·W·沃勒的叶酸合成，伍德沃德和 R·鲁宾逊独立完成的胆固醇和维生素 D<sub>3</sub> 合成，H·英霍芬和卡勒尔的——胡萝卜素合成，O·艾斯勒的维生素 A 合成，F·桑格的胰岛素合成，以及伍德沃德和马丁·斯特雷尔的叶绿素合成。

这些合成的显著特点就是它们能在这些化合物的结构确立后不久就迅速完成。在某些情况下，合成方法甚至在弄清包括结构在内的可疑问题方面都很重要。这些合成显示了新的观点在有机化学领域所具有的力量，因为在做实验以前，常常要对各步反应进行理论上的设计。实验操作不断加以检验，红外吸收在这方面起了重要的作用。这一重要工作反映了集体研究的发展过程。这些合成很少是单个人的工作。在大学实验室里，这些合成是由许多毕业生和博士学位生在实验室教师的指导下进行的。在工业实验里，完成这些重要发明的集体也许是更大的人才中心。

这些合成成就反映了 20 世纪中叶科学的特点——它大大依赖于思想观点的交流。狭隘专业的时代已经让位于综合研究问题的时代。这并不意味着还没出现专家——实验室充满了专家。然而，最重大的工作正在由见解广阔的科学家来做，他们都是作为大范围专业研究的小组成员进行工作的专家。

微生物合成。一项既在有机研究中，也在工业生产上具有价值的特别重要的合成发展是微生物的使用。霉菌和其它生物体被广泛地用来生产抗菌素。微生物产生了抗菌素，但是关于中间过程人们却很少知道。然而，微生物也已被用来进行一系列合成操作中的某一步反应。它们特别适合这种应用，因为它们可以进行立体有择反应，这种反应在纯化学合成中则会产生异构体的混合物。抗坏血酸、1—麻黄碱、吡哆醛、吡哆胺、某些蒽醌和某些青霉素已用适当的微生物来合成了。这种方法在甾族化合物领域中也已被采用

了。

### (三) 近期

具有高水平的有机合成研究小组的数目，和他们所取得的重大发现成果，以及该领域对年轻有为科学家的吸引力，却远远超过 20 世纪 60 年代。化学合成方法学包括一些新的合成过程、重大合成战略和有较高选择性的试剂、催化剂。亲和层析和多功能液相色谱等对有机物质分离和纯化方法的改进，将大大加速有机合成研究，从而有可能解决许多更复杂的问题。由于物理仪器（X 线晶体衍射、核磁共振、质谱）和计算机等方法在精确测定结构中的应用，大大加快了新的和人工合成的生物活性分子的发现和鉴定，促进了我们对生物活性分子功能的认识。

在未来的有机合成化学中，计算机将起重要作用。有机分子结构可以在计算机的图象里，以二维或三维形式表现出来。现在已能简便有效的把大量有机化学数据贮存在计算机内，并能随时取出来。这表明计算机已成为有机合成化学家的重要工具。计算机将不仅仅用于计算，而且也将用于多种问题的解决和相互教授（interativeteaching），用计算机辅助模型对合成分析，将成为化学的常规工具。

### (四) 复杂分子的全合成

复杂有机分子，包括自然界获得的或结构化学家所设想的分子，它们的合成工作一直是有机化学界中最受关注的研究领域，七八十年代中两个实验室 100 位有机合成化学家在 Woodward 和 Albert Eschenmoser 领导下完成的维生素 B<sub>12</sub> 的合成和 Paquette 小组从事的、在结构上饶有兴味的五角十二面烷（pentagonal do-decahedrane）的合成是这方面最有名的代表。

1989 年 Harvard 大学的 Kishi 教授经 8 年努力，由 24 位研究生和博士后完成了海葵毒素（Palytoxin）的全合成，Palytoxin 是由海洋生物中分得的一个剧毒，有 64 个手性中心和 7 个骨架内双键的分子，可能存在的异构体数目为  $2^{71} \approx 2 \times 10^{21}$  相近于 Avogadro 常数，这一艰巨复杂立体专一合成是何等地艰巨、复杂。这标志着有机合成达到了一个空前高度，显示了有机合成界当今所具有的非凡的能力。虽然由于有机合成的热点部分地让位于方法学和分子功能与活性的研究，这项工作有机化学界未曾引起特殊的轰动，但仍然誉之为有机合成中的珠穆朗玛峰。

在过去 20 年里，天然产物的合成始终朝着分子复杂性的新水平前进。在有机化学领域中，化学家们面临的主要挑战是要求合成某特定镜像产品。自然界中很多生物分子具有互为镜像体的不同几何形状。形状不同的分子称为立体异构物，但常常只有一种形状具有生物用途。每一个碳原子可与四个不同的基团连接，并形成一对镜像体。这样的碳原子叫做手性原子或手性中心。聚醚抗菌素的合成是化学家们遇到立体异构物挑战的极好例子。天然存在的聚醚抗菌素大约有 50 种，其中由链霉菌产生的莫恩菌素（monensin）是人们最熟悉的。有三种聚醚抗菌素：莫恩菌素、拉沙里菌素（Iasalocid）和盐霉

素 (salinomycin)，它们目前在家禽工业中用于控制感染性寄生虫病 (球孢子菌病)。在美国单莫恩菌素的销售量每年可达 5000 万美元左右。

化学家在合成莫恩菌素时遇到了严重的挑战。组成莫恩菌素的主骨架的 26 个碳原子上有 17 个手性中心。那就是说，这种抗菌素可能有  $2^{17}$ ，即 131072 个不同的立体异构体。因此，要合成莫恩菌素，它的立体选择性要求是非常高的。

在 131072 个不同的立体异构物中，莫恩菌素是唯一有效的

合成莫恩菌素及其类似物 (拉沙里菌素，盐霉素及 narasin) 的成功是一次革命性的突破。对柔韧无环的分子是否能有效地进行立体控制反应，人们一直抱有怀疑。这种成功的合成，给人们以巨大的鼓舞。化学家们进而又成功地合成了另一类抗菌素——安莎霉素类 (ansamycins)，而发展最突出的是在珊瑚虫的化学。

珊瑚虫毒素是从海洋软体珊瑚中一种叫做 Polythoa 属中分离出来的，是已知的最毒药物之一。静脉注射  $0.025 \mu\text{g}$ 。能导致家兔死亡 ( $\text{LD}_{50}$ )。日本和美国夏威夷的有机化学家们的开创性研究提出了珊瑚虫毒素特有的结构复杂性和分子大小的设想。当合成化学家们把他们的见解付诸珊瑚虫毒素的全合成时，他们揭开了有机化学史崭新的一页。

珊瑚虫毒素这个奇特的分子含有 128 个碳原子，其中 64 个处于不对称中心。这些不对称中心与 7 个双键骨架相连，产生多达  $2 \times 10^{21}$  个立体异构体！因此要想合成珊瑚虫毒素，第一步就是要建立它的立体化学，对这 64 个不对称中心建立起立体几何结构模型。

测定珊瑚虫毒素的立体结构可以说仍是障碍重重。化学家手中拥有的最终产品数量极微，并且还不是结晶状态，因而不能用 X 射线进行分析。再说由于它的结构过于复杂以致用核磁共振的方法也不能得出结论性意见。虽然如此，在取得聚醚抗菌素的经验基础上，有机合成化学家们还是准备迎接这一挑战。

开始时，研究者们用化学降解的办法把珊瑚虫毒素降解为易于处理的碎片。降解过程必须是温和的，使每个碎片都能保持它在母体分子中所具有的化学属性。下一步是合成各种碎片的各种异构体，再查明哪一种异构体和天然产品的碎片相当。这种工作要求合成 20 类降解碎片，每类都要具有它的各种立体异构形态，以便鉴别天然产品的结构。这一努力的成功使有机合成化学家们的眼界将更为开阔。

## (五) 有机合成方法学的进展

为了迎接这些合成难题的挑战，需要对有机合成的方法和原理进行创造性的改进。二三十年前，合成科学的战略，只是在一系列已知的反应中，作出聪明的选择。正好像下棋有棋谱一样，可供选择的反应范畴是早已确定了的。目前有了机械推理法的发展，可能为某些特定的合成目标去发明一些新的适宜的反应。推理的运用取得了一定的成功。然而对有机合成理论和方法学作出重大贡献的是美国哈佛大学的有机化学家伊利亚斯·詹姆斯·科里 (Elias James Corey, 1928—) 于 1967 年提出的“逆合成分析法”，为了表彰他在有机合成的理论和方法学方面的贡献，瑞典皇家科学院授予他 1990

年诺贝尔化学奖。

科里进行了众多有机合成,在合成各种萜烯上尤其成功,如长叶烯(1961—1964)、白三烯  $A_4$  (1979—1980)。萜烯是一种在天然植物油中发现的烃类,是几种生物活性物质的重要前体。1968年科里和他的同事宣布他们已合成了5种前列腺激素。在这项成果之前,提供前列腺素的非常有限的主要来源是冰岛羊的睾丸。

但是,科里最大的功绩并不在于他的那些艰巨的合成工作,而是在1967年,所提出的“逆合成分析原理”,以及有关合成过程中,各种功能团的转变,加入和消去的一系列系统地修饰分子的原则和方法。逆合成分析原理,简单地说,就是确定如何将要合成的目标分子按可再结合的原则在合适的键上进行分割,使其成为合理的、较简单的和较易得到的较小起始反应物分子;然后,再反过来将找到的这些小分子或等价物按一定的顺序和立体方式,逐个地通过合成反应再结合起来,并经过必要的修饰,而得到所要合成的目标化合物。所以逆合成分析是决定合成路线的关键,关系到整个合成的策略、成败和评价。

其实,在此之前许多有机合成化学家的成功之作,也必定是符合科里的“逆合成分析原理”的,但他们没有像科里那样将靠经验和资料的积累化为符合逻辑的推理方法,供人学习传授推广。所以说,科里的贡献是伟大的,他促进了有机合成化学的快速发展。