

绿色合成: 一个逐步形成的学科前沿

黄培强 高景星
(厦门大学化学系 厦门 361005)

摘 要 绿色合成是有机合成化学面向新世纪的学科前沿。本文探讨绿色合成的目标及实现这一目标的一些可能途径。

关键词 有机合成 绿色合成 环境友好合成

Green Synthesis: an Emerging Frontier in Organic Synthesis

Huang Peiqiang Gao Jingxing
(Department of Chemistry, Xiamen University, Xiamen 361005, China)

Abstract Green synthesis is emerging as a new frontier in organic synthesis. The aim of green synthesis and eight possible approaches for achieving it are summarized.

Key words organic synthesis; green synthesis; environmentally friendly synthesis

随着 21 世纪的临近, 社会的可持续发展及其所涉及的生态、环境、资源、经济等方面的问题愈来愈成为国际社会关注的焦点, 被提到发展战略的高度。更为严厉的保护环境的法规不断出台, 促使化工界把注意力集中到从本源头上杜绝或减少废弃物的产生, 即原始污染的预防, 而非产生污染后的治理。当今的许多化工产品及其生产过程多以本世纪前 50 年, 甚至是上个世纪的技术为基础发展起来的, 它们对人类的衣食住行和医疗保健等方面作出贡献的同时, 也对环境产生诸多不良影响。这对科学技术必然提出新的要求, 对化学, 尤其是合成化学更是提出了挑战, 同时也提供了学科发展的机会。近年来, 绿色化学、环境温和化学、洁净技术、环境友好过程等已成为使用率很高的词汇, 这对化学提出了新的挑战。环境-经济性正成为技术创新的主要推动力。

近年来, 以洁净技术和绿色化学为主题的学术会议相继召开; 我国也于最近召开了以绿色化学为主题的第 72 次香山科学讨论会。一些专著也陆续问世。相继提出了一些衡量合成程序和化工流程优劣的标准。本文就绿色合成的目标及实现这一目标的一些可能途径作一探讨。

一、绿色合成的目标——理想的合成

1991 年美国著名有机化学家 Trost 提出原子经济性概念^[1], 认为高效的有机合成应最大限度地利用原料分子的每一个原子, 使之结合到目标分子中(如完全的加成反应: $A + B \rightarrow C$), 达到零排放。原子经济性可以用原子利用率衡量:

$$\text{原子利用率}(\%) = \frac{\text{预期产物的分子量}}{\text{反应物质的原子量总和}} \times 100\%$$

随后, Sheldon 提出用 E-因子, 即生产每千克产品所产生的废弃物的量, 来衡量化工流程的排废量^[2]。在上述两个指标中, 废弃物是指预期产物以外的任何副产物。无机盐(氯化钠、硫酸钠和硫酸镁) 往往成为废弃物的重要来源, 它们大多在反应的后处理(酸碱中和)过程中产生。显然, 改变许多经典有机合成中以中和反应进行后处理的常规方法是重要的。Sheldon 根据 E-因子的大小划分化工行业。从下表可以看出, 产品越精细复杂, E 值越大。这反映了在这些行业中大量运用化学计量(而不是催化量)试剂和分离的多步骤合成。

表 E-因子

化工行业	产品规模(kg)	废弃物/产品
石油精炼	10 ⁹ - 10 ¹¹	~ 0.1
大宗化学品	10 ⁷ - 10 ⁹	1- 5(个别小于 1)
精细化学品	10 ⁵ - 10 ⁷	5- 50(个别大于 50)
医药品	10 ⁴ - 10 ⁶	25- 100

毫无疑问, 用原子经济性或 E-因子考察化工流程都是过于简化的, 对于合成过程或化工流程所产生的环境影响的更全面的评价还应考虑废弃物对环境的危害程度。此外, 产出率, 即单位时间单位反应器体积生产物质量, 也是一个重要因素。美国斯坦福大学 Wender 教授

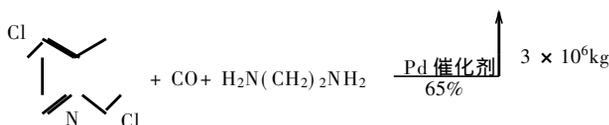
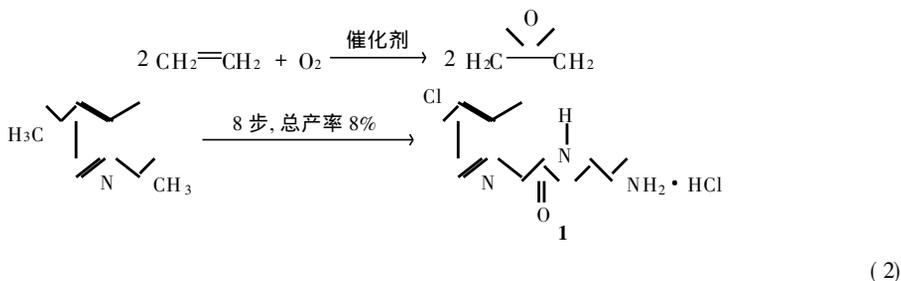
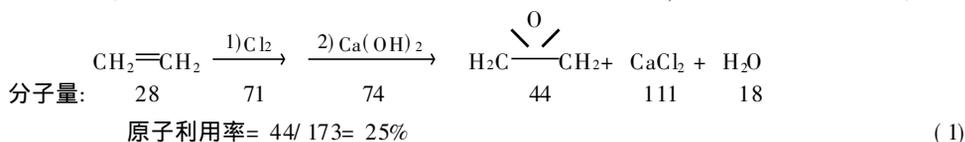
对理想的合成作了完整的定义^[3]: 一种理想的(最终是实效的)合成是指用简单的、安全的、环境友好的、资源有效的操作, 快速、定量地把价廉、易得的起始原料转化为天然或设计的目标分子。这些标准的提出实际上已在大方向上指出实现绿色合成的主要途径。

二、实现绿色合成的几种途径

1. 原子经济反应

(1) 催化过程

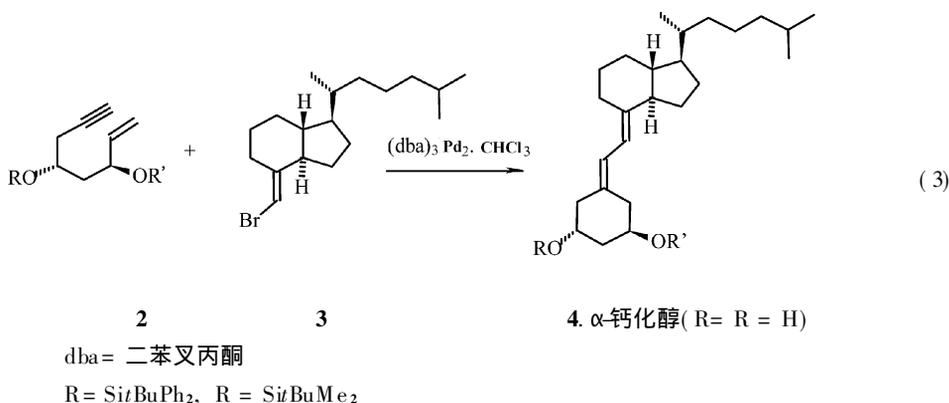
催化过程, 包括各种形式的化学催化和生物催化, 往往是“无盐”技术, 是实现高原子经济反应的重要途径。应用催化方法还可实现常法不能进行的反应, 从而缩短合成步骤。



用传统的氯醇法合成环氧乙烷, 其原子利用率只有 25%, 而采用乙烯催化环氧化方法仅需一步反应, 原子利用率达到 100%, 产率 99% (式 1)。Hoffmann-La Roche 公司发展抗

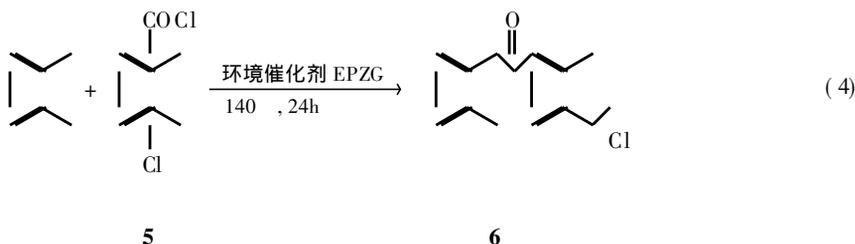
帕金森药物 lazabemide **1** 提供了一个显示催化羰基化反应威力的极好例子。第一条合成路线采用传统的多步骤合成, 从 2-甲基-5-乙基吡啶出发, 历经 8 步合成, 总产率只有 8%; 而用钯催化羰基化反应, 从 2, 5-二氯吡啶出发, 仅用一步合成了拉扎贝胺 **1**, 其原子利用率达 100%, 且可达到 3×10^6 kg 的生产规模^[4](式 2)。

在复杂分子的合成中, 均相催化可达到很高的原子经济性。例如, 在钯催化剂促进下, 化合物 **2** 与 1, 6-烯炔反应可同时建立维生素 D₃ 的 A 环及与 CD 环的对接, 得到 α -钙化醇(式 3)。这样的过程还有可能扩展到 1, 7-烯炔, 从而用于下一代维生素 D 类似物的合成^[5]。



(2) 环境友好催化剂^[6]

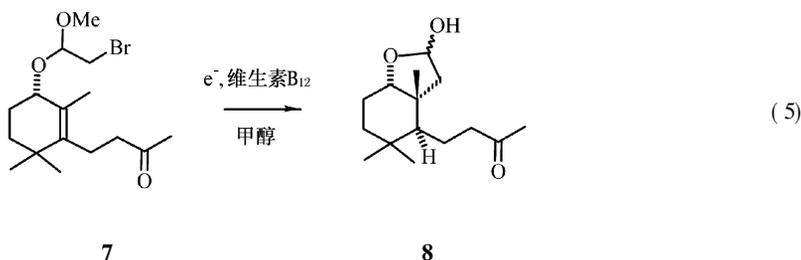
许多传统的有机反应用到酸、碱催化剂。在 Friedel-Crafts 酰化反应中, 需用 1 当量腐蚀性、易水解的无水三氯化铝催化剂, 依此法生产 1t 酰化产物将带来 3t 对环境有害的酸性富铝废弃物及蒸气。为克服传统酸催化剂带来的环境危害, 学术界和化工界致力于发展环境友好催化剂, 比较成功的有无毒的 Envirocats 4 系列^[6]。其中异相催化 Envirocat EPZG 被用于催化傅氏酰化反应合成药物中间体对-氯二苯甲酮 **6**(式 4)。用该催化剂取代传统的 AlCl₃, 催化剂用量减少为原来的十分之一, 废弃物 HCl 的排放量减少了四分之三, 而产率达到 70%, 且只产生极少量的邻位产物。此外, 用 Envirocat EPAO 氧化乙苯, 可以 70% 的转化率得到苯乙酮。



把 AlCl₃ 负载于蒙脱土上构成的负载试剂 K10-AlCl₃ 用于芳香化合物的烷基化, 不但具有与 AlCl₃ 同样高的催化活性, 其单烷基化选择性高于 AlCl₃ 及其它常用催化剂^[7]。吸附 ZnCl₂ 的蒙脱土(day zic)已成为一种常用的 Friedel-Crafts 催化剂, 并构成了一种新的工业催化剂的基础^[8]。这些催化剂的另一共同特点是只需通过简单的过滤即可达到与产物的分离, 可重复使用的次数有时达到 50 次。其它负载的固体催化剂还包括固体碱、氧化催化剂以及 Diels-Alder 反应催化剂等。

电化学过程是洁净技术的重要组成部分。由于电解一般无需使用危险或有毒试剂,通常在常温、常压下进行,在洁净合成中具有独特的魅力。

自由基反应是有机合成中一类非常重要的碳-碳键形成反应,实现自由基环化的常规方法是使用过量的三丁基锡烷。这样的过程不但原子使用效率很低,而且使用和产生有毒的难以除去的锡试剂。这两方面的问题用维生素 B₁₂催化的电还原方法可完全避免。利用天然、无毒、手性的维生素 B₁₂为催化剂的电催化反应^[9],可产生自由基类中间体,从而实现在温和、中性条件下化合物 7 的自由基环化产生 8(式 5)。有趣的是两种方法分别产生 8 的不同的立体异构体。



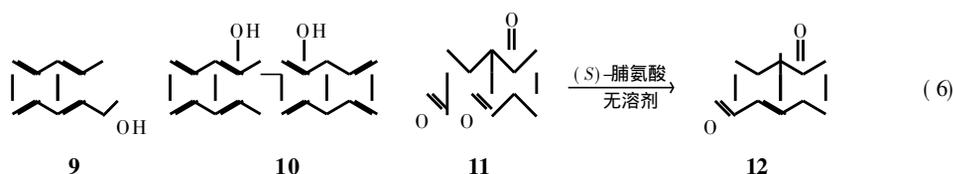
3. 溶剂

在传统的有机反应中,有机溶剂是最常用的反应介质,这主要是因为它们能很好地溶解有机化合物。但有机溶剂的毒性和难以回收又使之成为对环境有害的因素。因此,在无溶剂存在下进行的有机反应,用水作反应介质,以及用超临界流体作反应介质或萃取溶剂将成为发展洁净合成的重要途径。无溶剂的净相有机反应(干反应)可在固态或液态进行。

(1) 固态反应^[10]

固态化学反应的研究吸引了无机、有机、材料及理论化学等多学科的关注,某些固相反应已用于工业生产。固相化学反应实际上是在无溶剂化作用的新颖化学环境下进行的反应,有时可比溶液反应更为有效并达到更好的选择性。

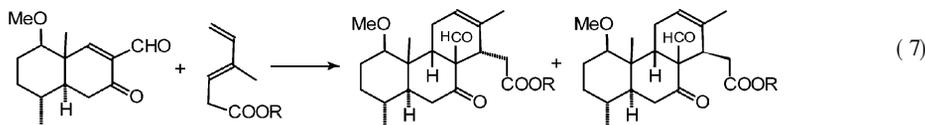
旋光性 2,2-二羟基-1,1-联萘 10 是一个重要的手性配体,一般通过外消旋体的拆分得到。消旋的联萘酚 9 通常在等当量三氯化铁或三(2,4-戊二酮基)合锰作用下在液相氧化偶联制得,用 FeCl₃ 氧化有时会产生副产物醌,而锰盐又价格太高不适于大量制备。Toda 发现以 FeCl₃·6H₂O 为氧化剂在固相反应更快更有效,只要在 50 °C 下反应 2h,稀盐酸洗后就可以 95% 产率得到联萘酚 10。无溶剂的液态反应可以在熔融状态或常态下进行。净相甲基丙烯酸酯聚合^[11]是无溶剂的工业化过程的一个重要例子。最近报道了(S)-脯氨酸诱导的 1,3-环己二酮 11 的非对称化,即 Hajos-Parrish 环化反应,也可以在无溶剂存在下进行^[12],反应得到重要的旋光性手性合成构件 12(式 6)。



(2) 以水为溶剂的反应^[13]

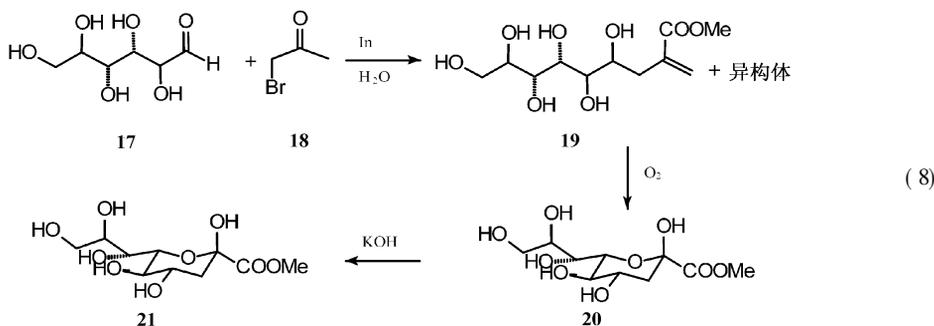
由于大多数有机化合物在水中的溶解性差,而且许多试剂在水中会分解,因此一般避免用水作反应介质。水作为反应溶剂又有其独特的优越性,因为水是地球上自然丰度最高的

“溶剂”, 价廉、无毒、不危害环境。此外, 水溶剂特有的疏水效应对一些重要有机转化是十分有益的, 有时可提高反应速率和选择性, 更何况生命体内的化学反应大多是在水中进行的。



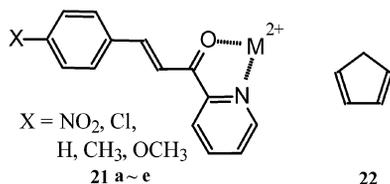
13	14	15	16
R	反应条件	产率	15 16
Et	甲苯, 室温, 288h	52%	0.85 1
H	H ₂ O, 室温, 17h	85%	1.5 1
Na	H ₂ O, 室温, 5h	100%	3 1

1980 年 Breslow 又发现水可作为有益的溶剂: 环戊二烯与甲基乙烯酮的环加成反应, 在水中较之以异辛烷为溶剂的反应快 700 倍^[14]。随后 Grieco 在水相环加成反应也做了许多开创性工作。从式 7 可看出, 水相反应可同时提高反应速率和选择性^[15]。值得一提的是, 这个反应只得到 4 种可能立体异构体中的两种, 主要异构体是合成目标分子所需的, 若用常规的有机溶剂苯, 则产生无用的立体异构体。



水相有机合成的一个重要进展是发展到有机金属类反应^[16], 其中有机铈试剂是成功的实例之一^[17]。Chan 等人通过甘露糖与 α -溴甲基丙烯酸甲酯的偶联非常简捷地合成了 (+)-KDN15 **21** (式 8)。此类反应的另一优点是碳水化合物 **17** 的多个羟基官能团在碳-碳键形成步骤无需保护。在合成中使用保护基是为达到选择性所做的无奈的选择, 因为需要使用化学计量的保护试剂进行保护, 最后还得除去保护基, 不但增加反应步骤, 多消耗能量和原料, 还增加了废物排放。

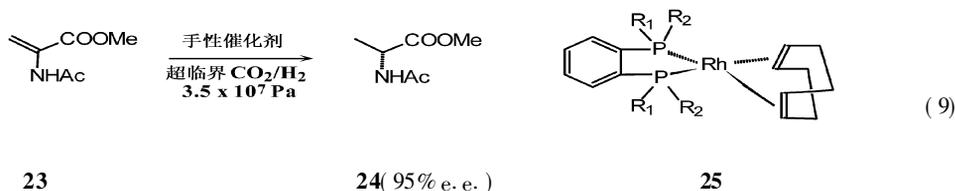
水相有机合成的另一重要进展是水相 Lewis 酸催化的反应。许多常规的 Lewis 酸催化反应必须在无水的有机溶剂中进行, 但 **21** 与 **22** 在 0.01 mol/m³ 硝酸铜催化下的水相环加成较之在乙腈中进行的非催化反应速率提高 79 300 倍^[18]。



(3) 超临界流体作为有机溶剂^[19]

超临界流体是指处于超临界温度及超临界压力下的流体, 是一种介于气态与液态之间

的流体状态,其密度接近于液体(比气体约大 3 个数量级),而粘度接近气态(扩散系数比液体大 100 倍左右)。由于这些性质,超临界流体在萃取、色谱分离、重结晶以及有机反应等方面表现出特有的优越性,从而在化学化工中获得实际应用。其中,超临界的 CO_2 流体以其临界压力和温度适中、来源广泛、价廉无毒等诸多优点而得到广泛应用。烃基芳烃在超临界 CO_2 中的自由基溴化已有报道^[20]。最近 Burk 小组报道了以超临界 CO_2 流体为溶剂提高催化不对称氢化反应的对映选择性(e. e. 95%) (式 9)^[21],这无疑是一个漂亮的绿色合成。



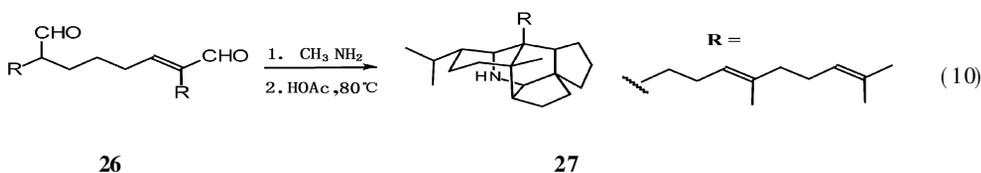
4. 合成的效率: 高效合成方法

在药物、农用化学品等精细化学品的合成中往往涉及分离的多步骤反应,因此,高效率的多步合成无疑是洁净技术的重要组成部分。

(1) 一瓶多步串联反应^[22]

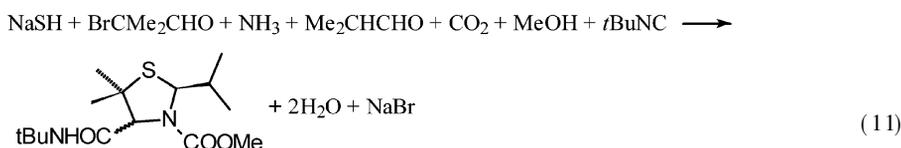
生物体内的化学反应和合成是高度有序、高效进行的,许多转化涉及多步连锁式反应。在一个反应瓶内连续进行多步串联反应合成复杂分子也是一类环境友好反应。由于串联反应一般经历一些活性中间体,如碳阳离子、碳阴离子或自由基等,因此,多步反应可连续进行,而无需分离出中间体,不产生相应的废弃物。

角鲨烯的生源合成假设及其仿生合成是早期一个著名的例子。Heathcock 研究了 Yuzuriha 类生物碱的合成,建立了用简单的一瓶反应把角鲨烯衍生物 **26** 转化为二氢 protodaphniopylline **27** 的简单方法(式 10)^[23]。整个一瓶过程形成了 5 个环、4 个碳-碳键、2 个碳-氮键和 1 个碳-氢键。



(2) 一瓶多组分反应^[24]

一瓶多组分反应也是一类高效的方法。这类反应涉及至少 3 种不同的原料,每步反应都是下一步反应所必需的,而且原料分子的主体部分都融进最终产物中。Mannich 反应(三组分)和 Ugi 反应(四组分)都是有名的例子。最近 Ugi 报道了 1 个七组分反应^[25],产物 **28** 的收率达到 43% (式 11)。



5. 反应的选择性: 定向合成^[26]

有机反应的选择性包括位置选择性、化学选择性和立体选择性。反应的选择性不但与合成的效率直接相关, 更因为产物精确的空间结构直接影响其生理活性, 而且这类反应又涉及反应的控制。因此近 20 年来, 选择性合成, 尤其是不对称合成一直是有机合成化学的中心问题, 并取得了很大的成就。但直到最近, 催化不对称合成, 作为最具工业化应用前景的不对称催化方法, 成功地应用于对映体纯手性药物工业化生产的路线只有 9 种^[26], 更多的是采用传统的拆分方法。但是通过外消旋体拆分获得有药用价值对映体的效率最高只有 50%, 因此, 合理利用拆分得到的另一对映体不失为提高效率的一种可取的途径。美国 Sepracor 公司在开发酮洛芬的(S)-对映体作为非甾体抗炎药的同时, 研究开发其(R)-对映体作为牙膏添加剂, 用于防治牙周炎, 为这一策略提供了一个实例^[27]。

6. 合成子与分子构件

合成子是 Corey 于 1967 年提出的。合成子、逆合成分析以及分子装配概念的提出极大地推动了有机合成化学的发展。现在, 合成子概念实际上被扩展到广义的功能性分子构件, 并在生理活性物质^[28]和超分子材料^[29]的合成中得到广泛应用。

在生命体系, 形形色色复杂的生物大、小分子的合成实际上也是通过对少数分子构件, 如 20 种氨基酸、乙酸、单糖、碱基、磷酸等广义合成子的组装高效率地完成的。因此, 发展新型多功能合成子(或分子构件), 尤其是手性合成子无疑是提高合成效率的一种途径。正是通过这种分子构件策略, Officer 等人建立了取代各异的卟啉星形多聚体的快捷合成方法^[30]。

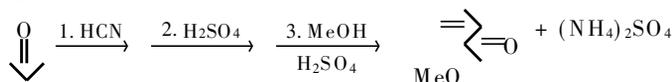
7. 组合化学: 通向分子多样性的捷径^[31]

合成新分子, 提供药物和农用化学品或其它功能分子(如催化剂)的先导化合物是合成化学的一项重要任务。近年来兴起的组合化学提供了一种达到分子多样性的捷径。这方面的发展非常迅猛, 现已从肽库发展到有机小分子库, 并已筛选出许多药物的先导化合物, 成为一个活跃的学科前沿。

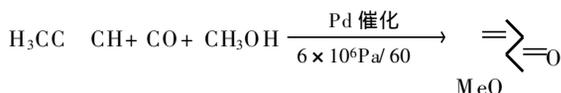
8. 安全的化学品

发展和应用对人和环境无毒、无危险性的试剂和溶剂以及其它实用化学品是绿色化学的重要一环, 需要多学科共同努力。

甲基丙烯酸甲酯是一个重要的高分子单体, 其传统的工业制法是通过丙酮腈醇途径实现的, 反应中用到剧毒的氰化物和过量的浓硫酸, 反应形成的废酸液中有大量伴生的硫酸氢铵。虽然硫酸氢铵可用氨处理得到硫酸铵肥料, 整个流程的原子利用效率只有 46%, 无疑是非环境友好的。壳牌(Shell)公司发展的丙炔-钼催化甲氧羰基化一步合成法(式 12)^[32], 其区域选择性和反应收率均大于 99%, 原子利用率高达 100%, 催化剂的转化活性高达 $1 \times 10^5 \text{ mol(底物)/h} \cdot \text{g(催化剂)}$, 无疑是一种对环境无害的流程。



(12)



各种途径已隐约可见^[33],但是化学工作者的种种努力只是初步的,在一条合成路线中,绿色可能只是局部的。绿色化学的真正发展需要对传统的、常规的合成化学的方方面面进行全面的从观念上、理论上和合成技术上的发展和创新。这种需求既是对合成化学的挑战,更是对合成化学革命性的发展提供的前所未有的机会。

参 考 文 献

- [1] Trost B M, *Science*, **1991**, 254(5037), 1471—1477.
- [2] Sheldon R A, *Chem. & Ind.*, **1992**, (23), 903—906.
- [3] Wender P A, *Chem. Rev.*, **1996**, 96(1), 1—2.
- [4] Schmid R, *Chimia*, **1996**, 50(2), 110—113.
- [5] Trost B M, Duman J, Villa M, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114(25), 9836—9845.
- [6] Clark J H, Macquarrie D J, *Chem. Soc. Rev.*, **1996**, 25(5), 303—309.
- [7] Clark J H, Martin K, Teasdale A J, Barlow S J, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, (19), 2037—2040.
- [8] Clark J H, Cullen S R, Barlow S J, Bastock T W, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1994**, (6), 1117—1130.
- [9] Hutchinson J H, Pattenden G, Myers P L, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28(12), 1313—1316.
- [10] 雷立旭, 忻新泉, 化学通报, **1997**, (2), 1—7.
- [11] *Ullmanns Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Vol. A 22, 5th ed., Weinheim, VCH, **1993**, 4.
- [12] Rajagopal D, Rajagopan K, Swaminathan S, *Tetrahedron—Asymmetry*, **1996**, 7(8), 2189—2190.
- [13] 邓道利, 陆忠辉, 吴可, 有机化学, **1994**, 14(4), 336—349.
- [14] Rideout D C, Breslow R, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102(26), 7816—7817.
- [15] Grieco P A, Garner P, He Z, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24(18), 1897—1900.
- [16] Chan, T H, Isoac M B, *Pure Appl. Chem.*, **1996**, 68(4), 919—924.
- [17] Chan T H, Li C J, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, (10), 747—748.
- [18] Otto S, Bertocin F, Engberts B F N, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118(33), 7702—7707.
- [19] 刘艳, 刘大壮, 曹涛, 化学通报, **1997**, (6), 1—5.
- [20] Tanko J M, Blackert J F, *Science*, **1994**, 263, 203—205.
- [21] Burk M J, Feng S G, Gross M F, Tumas W, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117(31), 8277—8278.
- [22] *Tetrahedron*, **1996**, 52(35), 11385—11657.
- [23] Heathcock C H, *Angew Chem. Int. Ed. Engl.*, **1992**, 31(6), 665—681.
- [24] Posner G H, *Chem. Rev.*, **1986**, 86(5), 831—844.
- [25] Domling A, Ugi L, *Angew Chem. Int. Ed. Engl.*, **1993**, 32(4), 563—564.
- [26] 戴立信, 陆熙炎, 朱光美, 化学通报, **1995**, (6), 15—22.
- [27] Stinson S C, *C & EN*, **1995**, 73(41), 44—74.
- [28] Hannesian S, in *The Total Synthesis of Natural Products: The Chiron Approach*, Pergamon Press, Oxford, **1983**, 1—278.
- [29] Desiraju G R, *Angew Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, 34(21), 2311—2327.
- [30] Officer D L, Burrell A K, Reid D C W, *Chem. Commun.*, **1996**, (14), 1657—1658.
- [31] Thompson L A, Ellman J A, *Chem. Rev.*, **1996**, 96(1), 555—600.
- [32] Keijskper J, Amoldy P, Doyle M J, Drent E, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1996**, 115(4), 248—255.
- [33] 朱清时, 大学化学, **1997**, 12(6), 7.