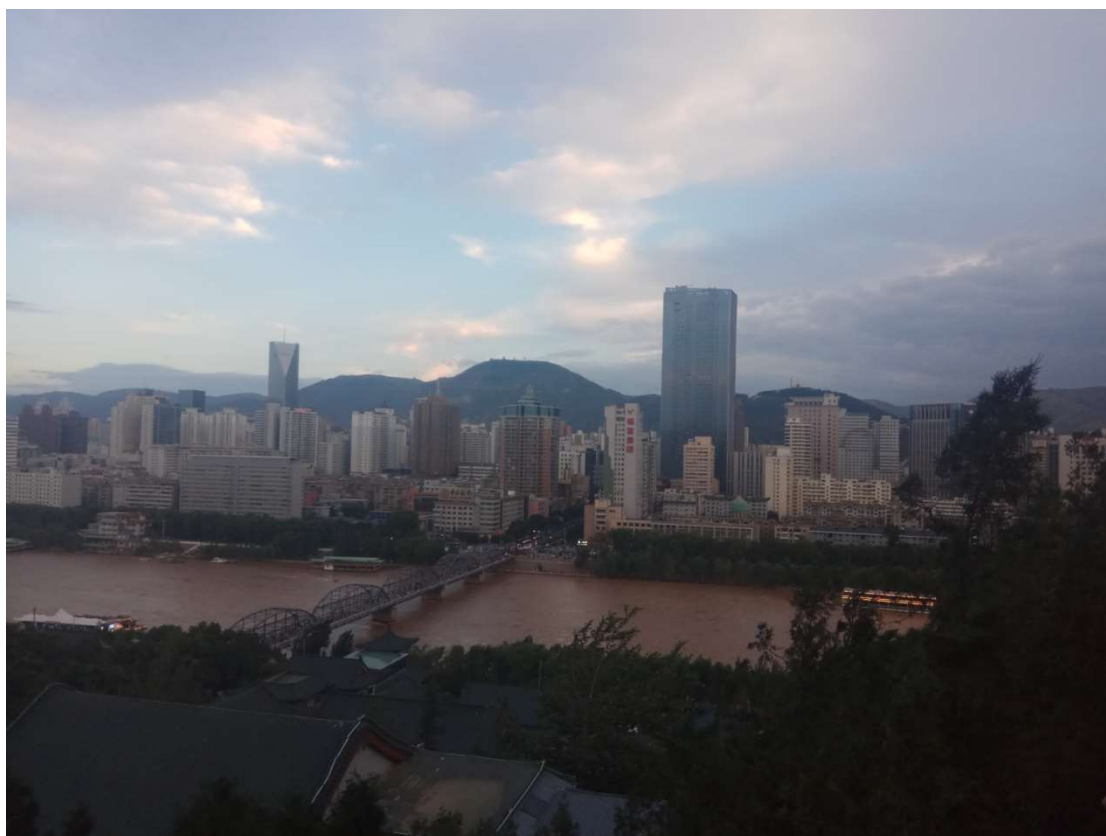

2018 兰州

全国有机合成化学学术研 讨会学习心得

化学与材料科学学院 应用化学班 葛晨宇



2018 兰州 全国有机合成化学学术研讨会学习心得

化学与材料科学学院 应用化学班 葛晨宇

8 月份的兰州是一个非常凉爽的城市。与中国的其他城市不同，兰州以她四面环山，一面环水而闻名。行于饱经沧桑的中山桥上，看河水汹涌波涛；听纤夫劈波斩浪；南望皋兰英魂冲顶，细嗅河西一脉芳香。很荣幸，作为一名本科生在这个最美丽的季节来到美丽的兰州，参加这一次有机合成学术研讨的盛宴。

8 月 2 日下午，随行 9 人来到兰州城向北 70 公里的兰州新区，这里是本次会议的聚集地。看蓝蓝天空，呼吸着海拔 2000 余米的青草空气，不由让人十分心旷神怡。新区十分宁静，宽敞的柏油路上有碧绿的柳叶在追逐打闹，不远处的中川机场，一架架飞机引擎的轰鸣声吸引着我们的眼球。远眺，尽是群山层峦叠嶂，登上安静的电车，我们结识了同去参加会议的研究生。他们来自厦门大学，那是一个我魂牵梦绕的地方。

主办方西北师范大学的老师很热情，听说我们来自西北大学，从他们的眼中，我看到了欣赏。西大，我又一次以你为荣，希望，有那么一天，你可以以我为荣。夜里，兰州下起了一场少有的大暴雨，听着雨声，想念着远方。

8 月 3 日上午，会议室里人山人海，来自全国各个高校的科研工作者、研究生齐聚在这里。胡雨来老师精彩的开场白，让我不觉头脑振奋，迫不及待的朝向这人类知识领域的前沿望去。

早上的两场报告，只能用头脑风暴来形容。特别是北京大学席振峰院士的报告，十分新颖独创。在基础有机化学里，我们所学习的螺炔大多数

不具备芳香性，难以发生亲电反应，可以说是一个非常稳定化合物。但同时，过于钝态的性质也限制了它在合成学上的应用。由于螺原子是碳原子， sp^3 杂化所形成的四面体结构，往往使得两个环处于相互垂直的状态，使得分子的刚性平面遭到破坏，因而不显现芳香性。席院士的团队，巧妙地运用第三主族元素如：B（硼）、过渡区金属元素如 Pd、Pt、Rh 作为螺原子，通过大量的验证，拥有这类原子的螺烃，两环处于同一平面，电子云密度均匀、分散、具有芳香性。针对这类化合物的合成，席院士课题组主要运用的是不饱和双锂试剂，通过其与金属离子的络合，形成一个关环的双锂试剂中间体，进而进行偶联反应，得到产物。螺芳香性金属化合物，具有很强的芳香特性，可以用于合成与金属催化领域。但其不足之处在于，成功合成此类化合物的案例还是太少。席振峰院士课题组利用稳定的五、六元环成功合成了两个环的螺芳香性金属化合物，但对于多个螺原子化合物，非稳定性环类化合物的合成还需合成学家的不懈努力。

湖南大学的谭蔚泓院士，研究方向属于新兴的化学生物学领域。报告一开始，一个非常新颖的概念便出现在广大与会代表眼前——分子元素周期表。在谭院士所画的表格里，填满了各种各样的碱基，虽然这些碱基的填入是随机的，不同于规律性极强的原子元素周期表。但谭院士相信，这些碱基之间，一定存在着某种规律与联系。如果我们找到了这些碱基之间的联系与规律，那么在构筑有机分子的大厦时，我们的出发点就可以不再单一的依靠钢架（碳骨架）与螺钉螺帽（杂原子），而是一个个的完整零部件（碱基）。这样的话，不但可以更加精确的控制功能有机分子的合成，还能够极大的缩短有机合成的时间。要知道，时间是有机合成化学最大的

拦路虎。我们大多数的研究生一天工作 10 小时，课题进度却缓慢前行，如果我们实现了精确的控制合成，那必将会推动有机合成突破性的发展。

茶歇时分，我们结识了来自西南大学的研究生，西南见西北不由十分亲切。同时，参加本次会议的研究生中，厦门大学来了不少人。这也使得我，更加坚定了保研厦大的决心。

黄培强院士，来自厦门大学。经济型步骤合成与高选择性合成是当今的两个热点。大多数有机化合物具有手性而且手性位点并不单一，而奇妙的大自然往往只使其中一种特殊的结构具有高度活性。传统的不对称合成运用多步骤合成的方法，周期长、成本高、产率低于预期都使得经济型合成呼之欲出。酰胺类化合物是当今研究的明星化合物之一，对酰胺类化合物的合成研究，是黄院士本次报告的重点。酰胺类化合物的还原烷基化，是利用三氟甲酸酐做催化剂，二氯甲烷作溶剂的，在极低温的反应条件下，可以使格氏试剂与羰基发生两次亲核加成反应。普通的酰胺由于氮原子对羰基碳原子的给电子共轭效应以及氮原子的不易离去性，使得反应在绝大多数的情况下反应生成酮类化合物，产率低，经济效率低。而三氟甲酸酐催化下的双烷基化则可以兼顾化学选择性和经济合成。另外，在探索中寻求的部分手性化合物可以直接通过四氢铝锂进行还原，得到较高的产率。

8 月 3 日下午我主要听了第三，第四分会场的报告。以下写一些对几个感兴趣报告的感悟和理解。

来自上海师范大学的肖海波老师，介绍了两种特殊的探针分子。经过大量的研究表明，这类探针分子可以络合二价锌离子并发出强烈的黄色荧光。在两种分子中，A 分子属于单分子发光机理，需要在紫外光的照射下

发生跃迁进而发出荧光。研究表明其在溶液和细胞中均有较强的黄色荧光。但是作为检测物质，紫外光是绝对不能进行活体检测的。因而，经修饰过的 B 分子的最大激发波长可以控制在可见光范围内，解决了对活体细胞的损伤。但是，经过修饰的分子却不具备在细胞中有荧光的现象（由于斯托克斯位移的影响）。所以，我个人认为这个修饰是没有多大用处的。在其他离子的响应测定中，没有出现铜离子的测定。我觉得这这也是一个可以突破的方向。听了肖老师的报告，我对荧光探针分析有了更进一步的理解。做荧光探针研究，我觉得应该分为四个阶段。第一阶段是要设计分子，需要运用很强的物理有机知识。设计出刚性平面大、助色团多、特异性结构多、激发波长长的分子。这样的目标探针分子会使我们在响应检测阶段事半功倍。第二阶段，是探针的合成。与小分子催化和全合成相比，探针的合成难度与周期，相对来说要容易一些。所以我认为，合成阶段并不是探针研究的重点。而作为重点的，应属第三阶段——生物活性检测。探针有没有用？有多大用？能否推广？都取决于生物检测这个重要的阶段，而生物检测又分为两个步骤。溶液检测与活体检测，后者的难度往往大于前者（生物体的复杂性）。对溶液有响应的分子，不一定对细胞有响应。一般仍需要集团的修饰与加工。第四节段，应该是其它例子检测阶段。探针是否是特异性检测的，需要大量的其他离子在溶液，在活体中的检测结果来支撑。这就是荧光探针的麻烦之处。当然，也是最考验科研工作者耐心的环节。

来自华东理工大学的刘培念老师，报告的主题是基于表面物理化学为基础的炔烃偶联反应的机理探索。工作的特点是运用了非接触原子力显

显微镜和 DFT 计算模拟。为了让探索三氯甲基苯偶联机理，提出了卡宾中间体、卡拜中间体和协同发反应三个可能的机理。在 4.7K 的极低温度下与高真空环境下，三氯甲基苯脱去氯自由基生成稳定的卡宾中间体。原子力镜成相表明，两者结构差异很小。在继续加热至 5-70K 甚至 5K 时就发现卡宾中间体的原子力镜成相发生改变。进一步探索得知，卡宾中间体已经转化成了卡拜中间体。卡拜中间体进行偶联生成目标产物。对于刘老师的报告，我的第一感悟时，计算化学在有机领域扮演者至关重要的角色！刘老师团队的课题旨在探索反应机理，并不对产率有要求。这就是机理探索不同于合成的关键部分。我们学习的经典的炔烃偶联反应，也是在以铜金属为催化的反应，但我们对其机理并没有进行详细的学习。因而，探索炔烃反应机理也成为了当今一大热点。对于机理探索的研究，我觉得首先要根据已有案例，设计可能的机理路线。其次，我们要优化探索的条件，大多数时候需要苛刻的条件。例如刘老师团队的工作，只有在温度下降至 4.7K 的极低温度下，才可以观察到卡宾中间体。再次，我们要运用各类工具进行呈相，来支持我们的结论，磁、红外、质谱不再表现出万能。最后一个阶段，就是底物的扩展阶段，需要我们寻找出更多的反应底物，看他们的机理与之前所得到的是否一致，是论证通用和特殊的一步。

晚宴时分，我们结识了又一批西南大学的研究生。并且在用餐期间，我认识了黄培强老师，表达了我保研厦大的目标，得到了黄老师的鼓励。黄老师告诉了我一些厦门大学化学学化工学院的保研要求，并鼓励我参加 2019 年夏季的夏令营，这些，都让我倍增信心。

夜晚的兰州新区，刚刚经历过一场仲夏之雨。空气没有想象的那么干

燥，反而带有中原地区的湿润。气温并不高，恰似入秋的西安。我们一行 5 人，漫步在兰州新区宽敞的柏油路上，感受着这个即将成为兰州新市区的地方。这西北的鸟，的确有些不同，飞至海拔 2000 多米的地方，非但不吃力，身上还带有蓝蓝的荧光。好比莘莘学子，不要抱怨别人的环境比你
你好，想想自己，是否带有黑夜中的荧光？

8 月 4 日下午，为期两天的会议即将拉下帷幕。由中国化学会前任秘书长，中国科学院上海有机研究所的田伟生老师的压轴报告可以说是最吸引我的报告了。田老师做的是高效合成，我们知道，在成千上万的化合物中，拥有我们目标功能的只占少数。因而我们有了两个概念：明星分子和普通分子。明星分子可能分子式同于普通分子，但由于一个小小的结构差异，就成就了他的特异性功能。我们很多的科研工作者，倾尽大量的时间，始终把目光放在这些明星分子上。明星分子之所以是明星，合成难度可想而知。往往需要极多步骤的合成。这就带来了很多问题。1，合成成本高，有机反应的产率都不太高，多步骤的合成，为了得到产物耗费前体的量可想而知。2，合成周期太长，有机反应，副反应无法避免。我们得到的反应体系，副产物非常多，所以在有机合成中，我们 70%的时间用在了产物的分离上。并且，随着我们做反应的剂量加大，相应的后处理时间也会变长。做毫克级别反应，后处理快，但产量少，需要多次重复才能得到继续反应的用量。做克级反应，产量多，但后处理十分麻烦。体系的杂质过多，柱层析后依旧需要反复多次的重结晶，这也大大拖慢了反应进度。用我自己的亲身感受，我在实验室 2 步合成做的三环萘烯，仅仅重结晶部分，耗费了我整整一天的时间，而整个 1 周下来，我只处理并得到了不足 10g 产

物。这仅仅是两步合成，更不要说 10 步以上复杂分子的合成了。3，难以控制产物构型的转变，目标分子的特异性结构，是其具有特异性功能的前提。多步骤的合成，为了保护这些特异性结构，我们难免不进行基团的修饰、保护、异构。这也极大的影响了成本与产率。如果我们始终把目光盯在这些明星分子上，不去考虑成本与产率。那么，这类合成方法永远只能停留在实验室。田老师的团队发现，如果把目光盯在普通分子上，由普通分子合成明星分子，往往事半功倍。普通分子很多，需要不断地筛选（类似于药物分子的筛选）。虽然起步阶段很困难，很痛苦，但一旦找到了那个特殊的普通分子，稍加修饰，就可以得到目标产物。那么这些明星分子，就可以变得“平易近人”脱离实验室了。这也仿佛有“众里寻他千百度，蓦然回首，那人却在灯火阑珊处之感”。田老师对我的启发，在于由普通而代替特殊。既然建一座明星分子大厦很难，那为何还要从地基开始？从与它类似的大楼改建不好吗？

闭幕式，胡雨来老师感谢了与会的专家与学者，并将全国有机合成化学的火炬，传向了河南大学的王华老师。经过这次会议，可以说收获颇丰，让我知道了，前沿的科学家在做什工作，让我知道了每项工作的难易之处。这是对一个有机小白的洗礼，很感谢学院，感谢老师，给了我们这次宝贵的机会。