

有机缩合反应 原理与应用

YOUJI SUOHE FANYING
YUANLI YU YINGYONG

孙昌俊 李文保 王秀菊 主编



化学工业出版社

有机缩合反应 原理与应用

YOUJI SUOHE FANYING
YUANLI YU YINGYONG

孙昌俊 李文保 王秀菊 主编



化学工业出版社

· 北京 ·

图书在版编目(CIP)数据

有机缩合反应原理与应用/孙昌俊,李文保,王秀菊
主编. —北京:化学工业出版社, 2016. 4

ISBN 978-7-122-26256-1

I. ①有… II. ①孙…②李…③王… III. ①有机化
合物-缩合反应 IV. ①0621.25②0631.5

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 024876 号

责任编辑:王湘民
责任校对:宋 玮

装帧设计:韩 飞

出版发行:化学工业出版社(北京市东城区青年湖南街13号 邮政编码100011)
印 装:三河市航远印刷有限公司
787mm×1092mm 1/16 印张24¼ 字数502千字 2016年7月北京第1版第1次印刷

购书咨询:010-64518888(传真:010-64519686) 售后服务:010-64518899
网 址: <http://www.cip.com.cn>
凡购买本书,如有缺损质量问题,本社销售中心负责调换。

定 价:168.00 元

版权所有 违者必究

凡两个或多个有机化合物分子，通过反应以共价键结合释出小分子而形成一个新的较大分子的反应，或同一个分子发生分子内的反应形成新分子都可称为缩合反应（Condensation Reaction）。释出的简单分子可以是水、醇、卤化氢、氨、胺等；也有些是加成缩合，不脱去任何小分子。两个有机物分子通过加成形成较大分子的反应也称为缩合反应，如 Diels-Alder 反应等。

按照上述定义，酸和醇反应脱去一分子水形成酯类化合物；羧酸衍生物如酰氯和胺（氨）缩合，脱去一分子氯化氢，生成酰胺类化合物；醛、酮的缩合，脱去一分子水，形成 α ， β -不饱和羰基化合物；酯缩合生成 β -酮酸酯；两分子醇脱水生成醚等，都属于缩合反应。当然，分子内具有两个处于适当位置的基团，彼此反应，失去小分子化合物，形成环状化合物，也属于缩合反应。甚至许多取代反应，如脂肪族卤素化合物的亲核取代、芳香族化合物芳环上的亲电取代等，也属于缩合反应。许多偶合反应也失去了一些小分子化合物，也属于缩合反应。由此可见，缩合反应的类型很多，可以通过取代、加成、消除等反应途径来完成。从形成化学键的角度来看，通过缩合反应可形成碳-碳键、碳-杂原子键，如碳-氧键、碳-氮键、碳-磷键、碳-硫键、碳-硅键等，本书主要讨论一些常见的与碳-碳键形成有关的缩合反应。

多数缩合反应是在缩合剂的催化作用下进行的，常用的缩合剂是碱、醇钠、无机酸等。

缩合反应是构建分子骨架的重要反应类型之一，既可生成开链的化合物，也可以生成环状的化合物，广泛地用于医药、农药、香料、染料等化工产品的合成中。

缩合反应在有机化学中是一类非常重要的反应，各种版本的有机化学教科书中都毫无例外地介绍了各种不同的缩合反应。近年来有机化学无论在理论研究方面，还是在具体的有机合成实践方面，都有了长足的发展。缩合反应在有机合成中的应用越来越广泛，特别是在药物和天然产物的合成方面。

本书有如下特点。

1. 本书分为五章，主要介绍与碳-碳键的形成有关的缩合反应。前四章主要介绍通过缩合反应合成开链化合物的缩合反应，第五章则是介绍环加成反应，包括 $[4+2]$ 、 $[3+2]$ 、 $[2+2]$ 和 $[2+1]$ 环加成反应。

2. 所选择的缩合反应类型，大都是一些经典的反应，同时不乏近年来新发展起来的新反应。对于每一类缩合反应，从反应机理、影响因素、适用范围、应用实例等方面进行总结，以使读者对该反应有比较全面的了解。

3. 缩合反应多种多样，新反应屡见报道。本书尽量收集一些新反应，并从反应机理上加以解释，以反映现代有机合成的特点。

4. 所选用的合成实例，真实可靠、可操作性强。适当选择了一些国内学者的研究成果。

5. 书中附有大量参考文献，尽量收集一些综述性质的文献，以便读者进一步深入了解有关知识。

本书由孙昌俊、李文保(长江学者)、王秀菊主编。孙琪、马岚、孙风云、孙中云、孙雪峰、王乃永、李倩如、张廷峰、张纪明、辛炳炜、连军、周峰岩、房士敏、赵晓东、曹晓冉、隋洁、董文亮、魏海舸参加了部分内容的编写和资料收集、整理工作。

编写过程中，得到山东大学化学与化工学院陈再成、赵宝祥教授及化学工业出版社有关同志的大力支持，在此一并表示感谢。

本书实用性强，适合于从事化学、应化、化工、生化、医药、农药、染料、颜料、日用化工、助剂、试剂等行业的生产、科研、教学、实验室工作者以及大专院校的教师、研究生、本科生使用。

书中的错误和不妥之处，恳请读者批评指正。

孙昌俊

2016年1月于济南

符号说明

Ac	acetyl	乙酰基
AcOH	acetic acid	乙酸
AIBN	2,2'-azobisisobutyronitrile	偶氮二异丁腈
Ar	aryl	芳基
9-BBN	9-borabicyclo [3. 3. 1] nonane	9-硼双环 [3. 3. 1] 壬烷
Bn	benzyl	苄基
BOC	<i>t</i> -butoxycarbonyl	叔丁氧羰基
Bu	butyl	丁基
Bz	benzoyl	苯甲酰基
Cbz	benzyloxycarbonyl	苄氧羰基
CDI	1,1'-carbonyldiimidazole	1,1'-羰基二咪唑
<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -chloroperoxybenzoic acid	间氯过氧苯甲酸
DABCO	1,4-diazabicyclo [2. 2. 2] octane	1,4-二氮杂二环 [2. 2. 2] 辛烷
DCC	dicyclohexyl carbodiimide	二环己基碳二亚胺
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone	2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌
DEAD	diethyl azodicarboxylate	偶氮二甲酸二乙酯
DMAC	<i>N,N</i> -dimethylacetamide	<i>N,N</i> -二甲基乙酰胺
DMAP	4-dimethylaminopyridine	4-二甲氨基吡啶
DME	1,2-dimethoxyethane	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide	<i>N,N</i> -二甲基甲酰胺
DMSO	dimethyl sulfoxide	二甲亚砜
dppb	1,4-bis (diphenylphosphino) butane	1,4-双 (二苯膦基) 丁烷
dppe	1,4-bis (diphenylphosphino) ethane	1,4-双 (二苯膦基) 乙烷
e. e. (ee)	enantiomeric excess	对映体过量
<i>endo</i>		内型
<i>exo</i>		外型
Et	ethyl	乙基
EtOH	ethyl alcohol	乙醇
<i>hν</i>	irradiation	光照
HMPA	hexamethylphosphorictriamide	六甲基磷酰胺
HOBt	1-hydroxybenzotriazole	1-羟基苯并三唑
HOMO	highest occupied molecular orbital	最高占有轨道
<i>i</i>	<i>iso</i> -	异
LAH	lithium aluminum hydride	氢化铝锂
LDA	lithium diisopropyl amine	二异丙基氨基锂
LHMDS	lithium hexamethyldisilazane	六甲基二硅胺锂
LUMO	lowest unoccupied molecular orbital	最低空轨道
<i>m</i> -	meta-	间位
MW	microwave	微波
<i>n</i> -	normal	正
NBA	<i>N</i> -bromoacetamide	<i>N</i> -溴代乙酰胺
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide	<i>N</i> -溴代丁二酰亚胺
NCA	<i>N</i> -chloroacetamide	<i>N</i> -氯代乙酰胺

NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide	<i>N</i> -氯代丁二酰亚胺
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide	<i>N</i> -碘代丁二酰亚胺
NMM	<i>N</i> -methylmorpholine	<i>N</i> -甲基吗啉
NMP	<i>N</i> -methyl-2-pyrrolidinone	<i>N</i> -甲基吡咯烷酮
TEBA	triethyl benzyl ammonium salt	三乙基苄基铵盐
<i>o</i> -	ortho	邻位
<i>p</i> -	para	对位
Ph	phenyl	苯基
PPA	polyphosphoric acid	多聚磷酸
Pr	propyl	丙基
Py	pyridine	吡啶
R	alkyl	烷基
r. t	room temperature	室温
<i>t</i> -	<i>tert</i> -	叔-
TBAB	tetrabutylammonium bromide	溴代四丁基铵
TEA	triethylamine	三乙胺
TEBA	triethylbenzylammonium salt	三乙基苄基铵盐
Tf	trifluoromethanesulfonyl (triflyl)	三氟甲磺酰基
TFA	trifluoroacetic acid	三氟乙酸
TFAA	trifluoroacetic anhydride	三氟乙酸酐
THF	tetrahydrofuran	四氢呋喃
TMP	2,2,6,6-tetramethylpiperidine	2,2,6,6-四甲基哌啶
Tol	toluene or tolyl	甲苯或甲基
Ts	tosyl	对甲苯磺酰基
TsOH	tosic acid	对甲苯磺酸
Xyl	xylene	二甲苯

第一章 α -羟烷基化、 α -卤烷基化、 α -氨烷基化、 α -羰烷基化反应

第一节 α -羟烷基化反应	1
一、羰基 α -位碳原子上的 α -羟烷基化反应 (羟醛缩合反应)	1
1. 自身缩合	1
2. 交叉缩合	6
3. 分子内羟醛缩合反应	11
4. Robinson 环化反应	17
5. 定向羟醛缩合	24
6. 类羟醛缩合反应	37
7. 不对称羟醛缩合反应	40
二、不饱和烃的 α -羟烷基化反应 (Prins 反应)	46
三、芳醛的 α -羟烷基化反应 (安息香缩合反应)	54
四、有机金属化合物的 α -羟烷基化反应	60
1. 有机锌试剂与羰基化合物的反应 (Reformatsky 反应)	60
2. 由 Grignard 试剂或烷基锂等制备醇类化合物	74
第二节 α -卤烷基化反应 (Blanc 反应)	83
一、氯甲基化试剂	84
二、卤甲基化反应的催化剂	85
三、影响氯甲基化反应的因素	85
第三节 α -氨烷基化反应	91
一、Mannich 反应	91
二、Pictet-Spengler 异喹啉合成法	107
三、Strecker 反应	117
四、Petasis 反应	129
第四节 α -碳的羰基化反应	134
一、Claisen 酯缩合反应	134
1. 酯-酯缩合	135
2. 酯-酮缩合	152

二、负碳离子酰基化生成羰基化合物	160
参考文献	169

第二章 β -羟烷基化、 β -羰烷基化反应

第一节 β -羟烷基化	171
一、芳烃的 β -羟烷基化反应 (Friedel-Crafts 反应)	172
二、活泼亚甲基化合物的 β -羟烷基化反应	176
三、有机金属化合物的 β -羟烷基化反应	179
第二节 β -羰烷基化反应	185
一、Michael 加成反应	185
二、有机金属化合物的 β -羰烷基化反应	200
1. Grignard 试剂与 α, β -不饱和羰基化合物反应	201
2. 有机铜类化合物与 α, β -不饱和羰基化合物反应	205
3. 烃基硼烷与 α, β -不饱和羰基化合物反应	208
4. 有机锌试剂和 α, β -不饱和羰基化合物的不对称共轭加成	209
5. 芳基金属试剂和 α, β -不饱和化合物的不对称共轭加成	210
参考文献	212

第三章 亚甲基化反应

第一节 羰基的亚甲基化反应	214
一、Wittig 反应	214
二、钛的亚甲基化试剂在烯烃化合物合成中的应用	226
三、锌试剂、铬试剂与羰基化合物反应合成亚甲基化合物	231
第二节 羰基 α -位的亚甲基化	233
一、Knoevenagel 反应	234
二、Stobbe 反应	242
三、Perkin 反应	248
四、Erlenmeyer-Plöchl 反应	254
第三节 有机金属化合物的亚甲基化	258
一、苯硫甲基锂与羰基化合物的反应	258
二、Julia 烯烃合成法	259
三、Peterson 反应 (硅烷基锂与羰基化合物的缩合反应)	264
参考文献	275

第四章 α, β -环氧烷基化反应(Darzens缩合反应)

参考文献	285
------------	-----

第五章 环加成反应

第一节 Diels-Alder 反应	286
一、Diels-Alder 反应的反应机理	286
二、Diels-Alder 反应的立体化学特点	297
三、不对称 Diels-Alder 反应	303
四、逆向 Diels-Alder 反应	317
五、反电子需求的 Diels-Alder 反应	326
第二节 1,3-偶极环加成反应——[3+2] 环加成反应	330
一、含杂原子的 1,3-偶极体的环加成反应	331
二、全碳原子 1,3-偶极体的环加成反应	341
第三节 [2+2] 环加成反应	348
一、烯烃与烯烃的 [2+2] 环加成反应	348
二、乙烯酮与烯烃、醛、酮的环加成反应	353
三、烯烃与含炔键化合物的 [2+2] 环加成反应	358
四、炔与累积二烯的 [2+2] 环加成	362
五、Lewis 酸催化的含炔键化合物的 [2+2] 环加成反应	363
六、炔醇(醚)的 [2+2] 环加成反应	365
第四节 [2+1] 反应	367
参考文献	375
主要参考资料	377

第一节 α -羟烷基化反应

α -羟烷基化反应主要包括羰基 α -位碳原子上的 α -羟烷基化反应（羟醛缩合反应）、不饱和烃的 α -羟烷基化反应（Prins 反应）、芳醛的 α -羟烷基化反应（安息香缩合反应）和有机金属化合物的 α -羟烷基化反应等。

一、羰基 α -位碳原子上的 α -羟烷基化反应（羟醛缩合反应）

含有 α -H 的醛、酮在碱或酸的催化下生成 β -羟基醛或酮的反应，称为羟醛缩合反应（Aldol 缩合），也叫醇醛缩合反应。 β -羟基醛、酮经脱水可生成 α, β -不饱和醛、酮。经典的羟醛缩合为乙醛在碱催化下的缩合。



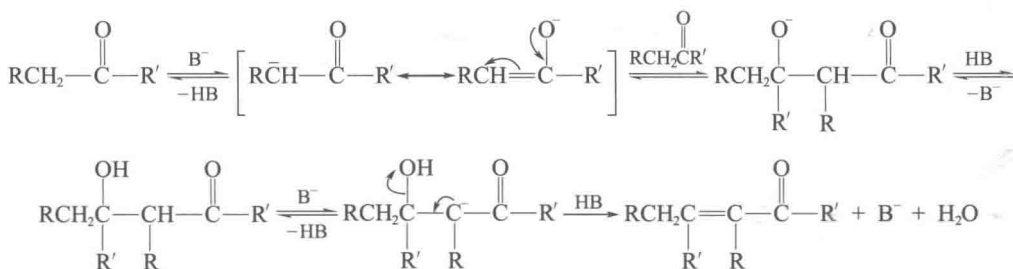
羟醛缩合可分为同分子醛、酮的自身缩合和异分子醛、酮的交叉缩合以及分子内的缩合等。通过羟醛缩合反应，可以在分子中形成新的碳-碳键，并增长碳链。

1. 自身缩合

(1) 反应机理

羟醛缩合反应既可被酸催化，也可被碱催化，但碱催化应用较多。

碱催化的反应机理：



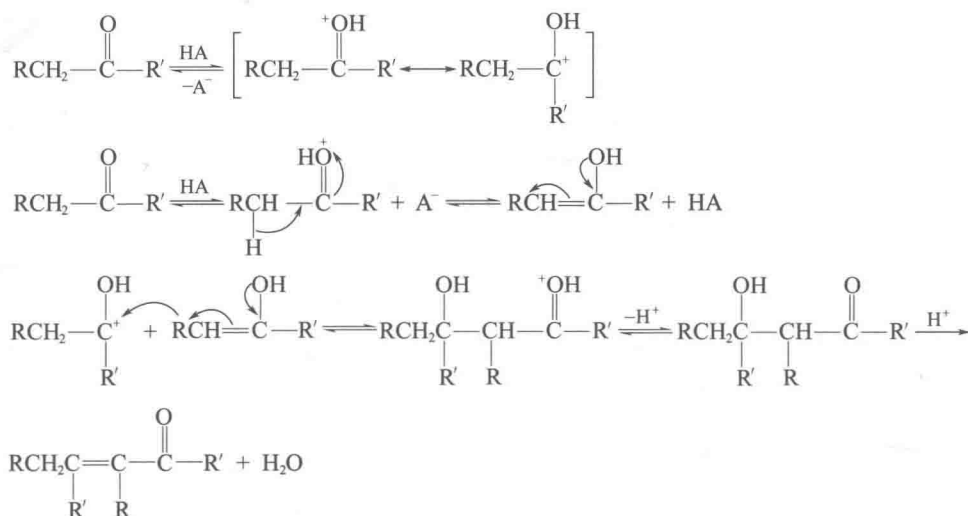
式中 $\text{R}' = \text{H}$, 烷基, 芳基

碱 (B^-) 首先夺取一个 α -H 生成碳负离子，碳负离子烯醇化作为亲核试剂进攻另一分子醛、酮的羰基进行亲核加成并质子化，生成 β -羟基化合物，后者在碱的作用下失去一

子水，生成 α, β -不饱和羰基化合物。

反应中若使用较弱的碱，则碱催化剂与醛、酮生成烯醇负离子的反应是反应的慢步骤，烯醇负离子与另一分子羰基化合物的加成反应和加成物负离子与溶剂质子结合的反应属于较快的平衡反应。

酸催化的反应机理：

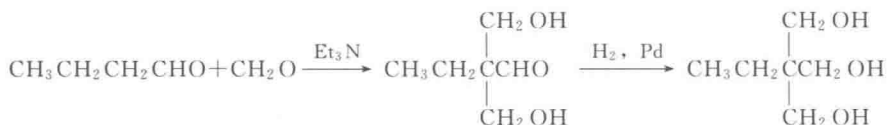


酸催化首先是醛、酮分子的羰基氧原子接受一个质子生成氧盐，从而提高了羰基碳原子的亲电活性，另一分子醛、酮的烯醇式结构的碳-碳双键碳原子进攻羰基，生成 β -羟基醛、酮，而后失去一分子水生成 α, β -不饱和醛、酮。

无论碱催化还是酸催化，反应的前半部分都是可逆的平衡过程。但生成的加成产物很容易发生不可逆的脱水反应生成 α, β -不饱和羰基化合物，从而使平衡反应向有利于产品的方向进行而趋于完全。

(2) 主要影响因素

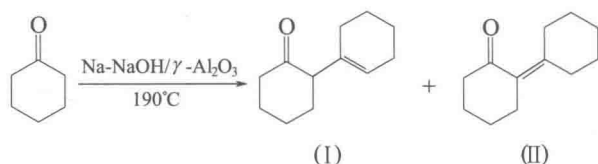
催化剂对羟醛缩合反应的影响较大，常用的碱催化剂有磷酸钠、醋酸钠、碳酸钠（钾）、氢氧化钠（钾）、乙醇钠、叔丁醇铝、氢化钠、氨基钠等，有时也可用碱性离子交换树脂。氢化钠等强碱一般用于活性差、空间位阻大的反应物之间的缩合，如酮-酮缩合，并且在非质子溶剂中进行反应。有机胺类化合物是羟醛缩合反应中广泛应用的另一类碱性催化剂。例如甲醛和异丁醛缩合生成羟基新戊醛的反应，多使用三乙胺作为缩合催化剂，缩合产物经氢化得到新戊二醇。甲醛和正丁醛在三乙胺催化作用下缩合然后氢化，则生成高纯度的三羟甲基丙烷。



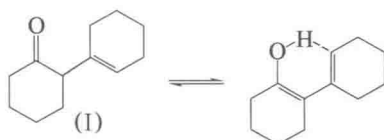
常用的酸催化剂有盐酸、硫酸、对甲苯磺酸、阳离子交换树脂以及三氟化硼等 Lewis 酸。 $(\text{VO})_2\text{P}_2\text{O}_7$ 、 α -VOHPO₄、钨酸和 MFI 沸石等也可以用作酸性催化剂。

将催化剂负载于固体载体上制成固体酸或碱催化剂，在有机合成中是一种常用的方法，

也用于醛、酮的自身缩合反应。固体超强酸、固体超强碱催化的醛、酮的自身缩合也有不少报道，特别是酮的自身缩合（例如刘洪润，顾珊珊，李修刚，高根之．化学试剂，2009，31（1）：55）。



上述反应得到两种异构体（I）和（II）的混合物，在该实验条件下，化合物（I）为主要产物。原因可能是产物的热力学稳定性与共轭效应和立体构象都有关系。（I）表面看来不是共轭体系，但其实际上存在酮式-烯醇式互变，真实的存在形式如下，因而更稳定：

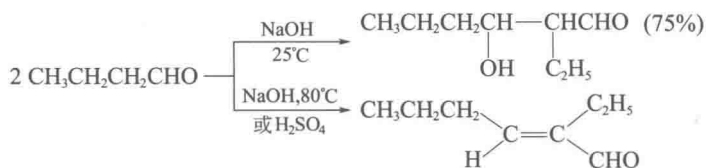


酸-碱催化剂同时具有酸性-碱性活性中心，如一些二元氧化物或者水滑石（Hydro-talcites，简称 HTs）等，既适用于气相羟醛缩合反应，也可用于液相羟醛缩合反应。这类催化剂对于羟醛缩合反应所表现出的良好选择性和催化活性，引起了不少研究者的关注。

含一个 α -活泼氢的醛自身缩合生成单一的 β -羟基醛，例如：



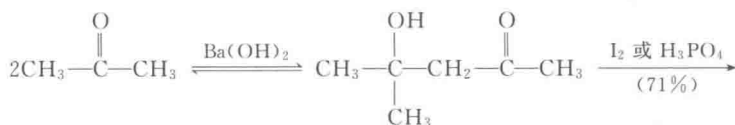
含两个或两个以上 α -H 的醛自身缩合，在稀碱、低温条件下生成 β -羟基醛；温度较高或用酸作催化剂，均得到 α, β -不饱和醛。实际上多数情况下加成和脱水进行的很快，最终生成的是 α, β -不饱和醛。生成的 α, β -不饱和醛以醛基与另一个碳碳双键碳原子上的大基团处在反位上的异构体为主。例如：

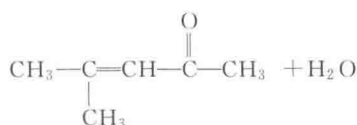


上述反应中生成的辛烯醛还原后生成 2-乙基己醇，这是工业上合成 2-乙基己醇的主要方法，是合成增塑剂邻（对）苯二甲酸二辛酯的原料。

含 α -H 的脂肪酮自身缩合比醛慢得多，常用强碱来催化，如醇钠、叔丁醇铝等。

丙酮的自身缩合反应如下：

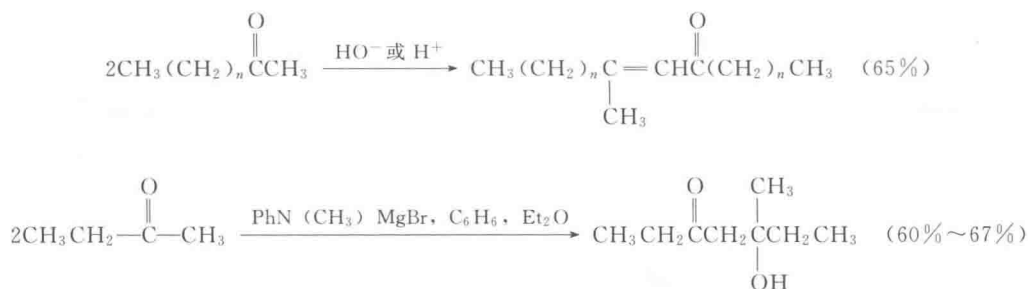




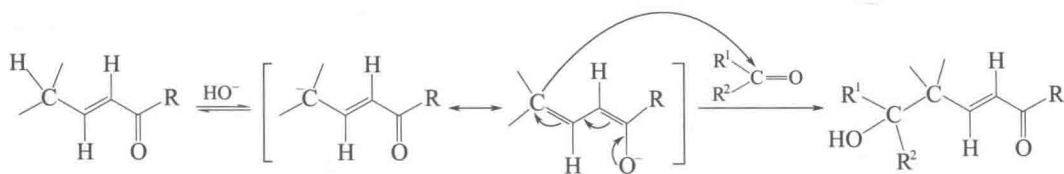
丙酮自身缩合的速度很慢，反应平衡偏向于左方。反应达到平衡时，缩合物的浓度仅为丙酮的 0.01%。为了打破这种平衡，有时可以采用索氏提取器方法，将氢氧化钡置于抽提器中，丙酮反复回流并与催化剂接触发生自身缩合，而缩合产物留在烧瓶中避免了可逆反应，提高了收率。

丙酮的自身缩合，若采用弱酸性阳离子交换树脂（Dowex-50）为催化剂，可以直接得到缩合脱水产物，收率 79%。

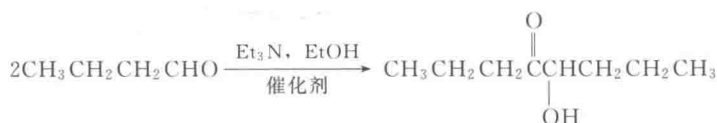
酮的自身缩合，若是对称的酮，缩合产物较简单，但若是不对称的酮自身缩合，则无论是碱催化还是酸催化，反应常常发生在羰基 α -位上取代基较少的碳原子上，得到相应的 β -羟基酮或其脱水产物。



根据插烯原理，羟醛缩合反应中， γ -位具有活泼氢的 α, β -不饱和羰基化合物，反应时发生在 γ -位。



某些羰基化合物在一定的条件下可以发生偶姻缩合反应。



不含 α -H 的芳香醛，在氰化钠或氰化钾存在下发生自身缩合，生成 α -羟基醛的反应称为安息香缩合反应，又叫苯偶姻缩合（见本节三）。



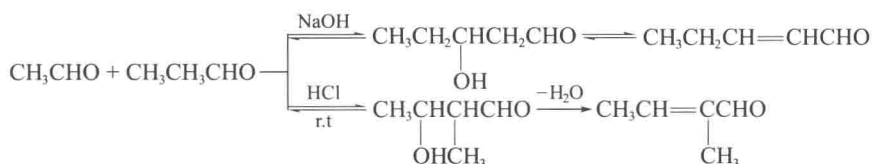
醇，而后减压分馏蒸出二甲苯。剩余物减压蒸馏，收集 150~155℃/133Pa 的馏分，得黄色油状液体 (1) 85~91g，收率 77%~82%。

2. 交叉缩合

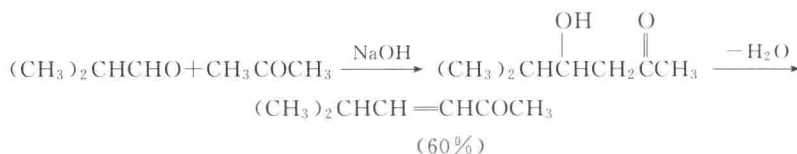
在不同的醛、酮分子间进行的缩合反应称为交叉羟醛缩合。交叉羟醛缩合主要有如下两种情况。

(1) 两种不同含 α -H 的醛、酮的交叉缩合

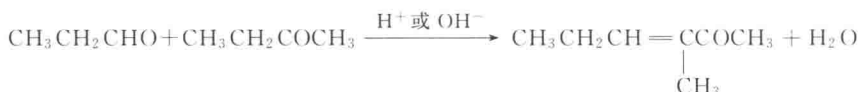
当两个不同的含 α -H 的醛进行缩合时，若二者的活性差别小，则在制备上无应用价值。因为除了生成两种交叉缩合产物外，还有两种自身缩合产物，加之脱水后生成 α, β -不饱和醛、酮，产物极为复杂。若二者活性差别较大，利用不同的反应条件，仍可得到某一主要产物。例如：



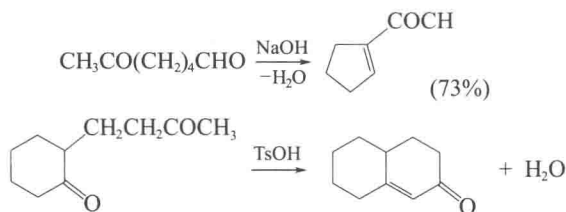
含 α -H 的醛与含 α -H 的酮，在碱性条件下缩合时，由于酮自身缩合困难，将醛慢慢滴加到含催化剂的酮中，可有效地抑制醛的自身缩合，主要产物是 β -羟基酮，后者失水生成 α, β -不饱和酮。例如：



对于不对称的甲基酮，无论酸催化还是碱催化，与醛反应时常常主要得到双键上取代基较多的 α, β -不饱和酮。



脂肪族二元醛酮，可进行分子内的羟醛缩合，生成环状的 α, β -不饱和羰基化合物，是合成五六元环状化合物的重要方法之一。由于分子内缩合比分子间缩合容易进行，收率一般比较高。例如：

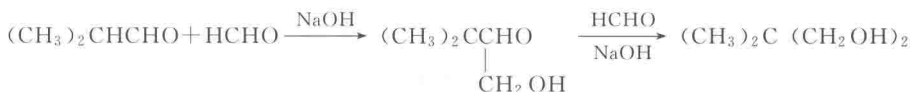


(2) 不含 α -H 的甲醛、芳醛、酮与含 α -H 的醛、酮的缩合

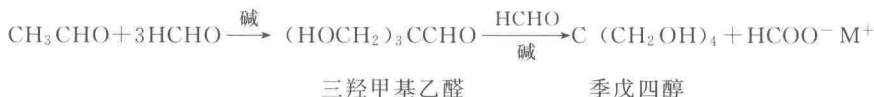
在碱性催化剂如氢氧化钠（钾）、氢氧化钙、碳酸钠（钾）、叔胺等存在下，甲醛与含 α -H 的醛、酮反应，在醛、酮的 α -碳原子上引入羟甲基，该反应称为 Tollens 缩合反应，又称为羟甲基化反应。该反应实际上是一个混合的羟醛缩合反应。



反应可以停止于这一步,但更常见的是通过交叉的 Cannizzaro 反应,另一分子的甲醛将新生成的羟基醛还原为 1,3-二醇。例如:

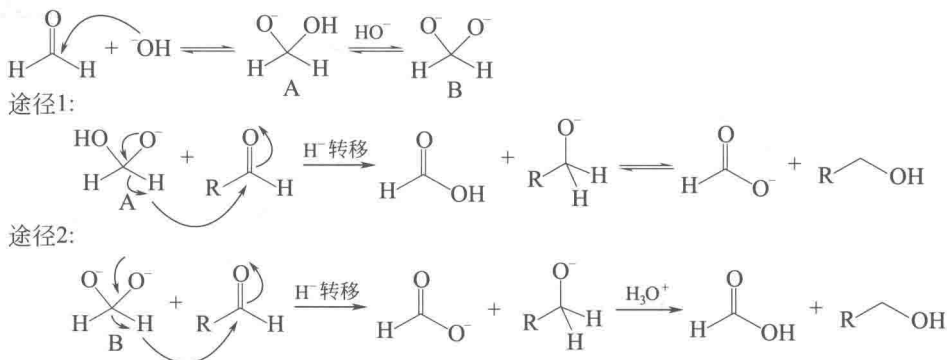


如果醛或酮具有多个 α -氢,则它们都可以发生该反应。该反应的一个重要的用途是由乙醛和甲醛合成季戊四醇。季戊四醇是重要的化工原料。



乙醛与 3 分子的甲醛反应首先生成三羟甲基乙醛,三羟甲基乙醛属于无 α -H 的醛,其可以与过量的甲醛在碱性条件下进行 Cannizzaro 反应,此时甲醛被氧化为甲酸。因为同其他醛相比,甲醛更容易被氧化,无 α -H 的醛则还原为醇。

反应机理如下:



两种途径的区别在于进攻羰基的试剂 A 和 B 不同,但都是负氢离子进行的还原反应。途径 1 的可能性更大一些。上述机理的直接证据是:

① 反应对碱是一级的,对底物则是二级的,或在较高的碱浓度下,对于底物和碱都是二级的;

② 当反应在 D_2O 中进行时,还原得到的醇不含有 α -氘,说明氢来自于另一分子而不是反应介质。

当用具有 α -氢的脂肪族硝基化合物代替醛或酮时,则不会发生进一步的还原反应,得到 β -硝基醇。该反应实际上属于 Knoevenagel 反应,但通常人们仍将其归属于 Tollens 反应。例如:



环己酮与过量的甲醛可以发生如下反应,生成的产物是降血脂药尼克莫尔的中间体。