

有机环合反应 原理与应用

YOUJI HUANHE FANYING
YUANLI YU YINGYONG

孙昌俊 刘少杰 李文保 主编



化学工业出版社

有机环合反应 原理与应用

YOUJI HUANHE FANYING
YUANLI YU YINGYONG

孙昌俊 刘少杰 李文保 主编



化学工业出版社

·北京·

图书在版编目(CIP)数据

有机环合反应原理与应用/孙昌俊,刘少杰,李文保
主编. —北京:化学工业出版社,2015.9
ISBN 978-7-122-24880-0

I. ①有… II. ①孙…②刘…③李… III. ①有机化
合物-化学反应 IV. ①O621.25

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2015) 第 185655 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)

印刷:北京市永鑫印刷有限责任公司

装订:三河市胜利装订厂

787mm×1092mm 1/16 印张25 $\frac{3}{4}$ 字数637千字 2016年1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

近年来有机合成发展十分迅速，每年约有数百万乃至上千万种新的有机化合物被合成出来，其中大部分为环状化合物。有机合成新方法、新试剂、新工艺、新技术层出不穷，特别是色谱技术的应用越来越广泛，已成为分离、纯化、鉴别有机化合物和跟踪有机反应进程的十分重要的实验技术。液-质联用技术的提高，高分辨率核磁共振仪的问世，可以十分方便地确定有机化合物的结构，加快了有机合成的发展与进步。

环合反应是有机化学中一类重要的反应，在有机合成，特别是药物合成、新药开发中占有十分重要的地位。

环合反应是指一些开链的有机化合物，通过碳-碳、碳-氮、碳-氧、碳-硫等键的形成生成环状化合物的化学反应。广义上讲，环合反应也包括一些环状化合物环的扩大和缩小。

环状化合物包括碳环化合物（饱和、不饱和）和含有氮、硫、氧等杂原子的杂环化合物（饱和、不饱和）。

环合反应有不同的分类方式，根据环合反应中失去的简单分子，可分为脱水环合、脱醇环合、脱卤化氢环合、脱氨环合、脱硫化氢环合等。根据参加环合反应的分子数目，可分为单分子环合（分子内环合）、双分子或多分子环合。按成键类型，可以分为通过碳-杂键形成的环合；通过碳-碳键形成的环合；通过碳-杂键和碳-碳键形成的环合，有时也可在两个杂原子之间成键环合。也可按环的大小来分类。但在许多情况下各种类型的分类很难截然分开。

环状化合物种类很多，结构各异。一个环状化合物可能有多条不同的合成路线，但从键的形成来看，碳原子与杂原子之间结合成键比碳碳之间结合成键要容易得多。

环合反应类型很多，所用试剂更是多种多样，但却有一些基本理论和基本规律。本书正是对环合反应的这些基本理论和基本规律进行详细地介绍，包括反应类型、反应机理、适用范围，具体应用实例等。

本书有如下基本特点：

1. 本书分为两篇，第一篇为碳环化合物，介绍了一些常见的成环反应，包括单分子环合和多分子环合。虽然环加成反应也是形成碳环化合物的重要方法，限于篇幅，本书未编入。第二篇为杂环化合物，分别介绍了含一个、两个和多个杂原子的各类环状化合物的合成方法，这样以环的类型分类，更便于读者学习、参考和查阅。

2. 环合反应多种多样，新反应屡见报道。本书尽量收集一些新反应，并从反应机理、影响因素、适用范围等方面进行总结，以反映现代有机合成的特点，内容比较丰富。

3. 对有些反应，列举了具体合成实例，同时适当选择了一些国内学者的研究成果。

本书由孙昌俊、刘少杰、李文保（长江学者）主编。王秀菊、曹晓冉、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、连松、

周峰岩、房士敏、薛晓霞、魏海舸、赵晓东、隋洁、董江涛等人参加了部分内容的编写和资料收集、整理工作，最后由本人统审并定稿。

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、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。

书中的不妥之处，恳请读者批评指正。

孙昌俊

2015年5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> -chloropetoxibenzoic 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
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	六甲基磷酰三胺
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	二异丙基胺基锂
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> -chlorosuccinimide	<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
<i>t</i> -	<i>tert</i> -	叔-
TBAB	tetrabutylammonium bromide	四丁基溴化铵
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	甲苯或甲苯基
Ts	tosyl	对甲苯磺酰基
TsOH	tosic acid	对甲苯磺酸
Xyl	xylene	二甲苯

第一篇 碳环化合物的合成

第一章 分子内多官能团化合物的成环反应

第一节	酮醇缩合反应	2
第二节	分子内羟醛缩合反应	7
第三节	Bergman 环化反应	16
第四节	二元羧酸的热分解	18
第五节	Bradsher 反应	21
第六节	Demyanov 重排反应	23
第七节	Dieckmann 酯缩合反应	28
第八节	Elbs 环化反应	37
第九节	Favorskii 重排反应	39
第十节	分子内的亲核取代反应	48
第十一节	分子内的 F-C 反应	51
第十二节	Nazarov 环化反应	54
第十三节	Parham 环化	63
第十四节	Robinson 环化反应	67
第十五节	Stetter 反应	76
第十六节	Thorpe-Ziegler 缩合反应	83
第十七节	Wittig 反应	86

第二章 多分子的分子间成环缩合反应

第一节	Danheiser 成环反应	97
-----	----------------------	----

第二节	Kulinkovich 反应和 Kulinkovich-De Meijere 反应	101
第三节	Pauson-Khand 反应	106
第四节	Robinson-Schöpf 反应	113
第五节	Simmons-Smith 反应	116
第六节	Weiss 环化反应	123

第二篇 杂环化合物的合成

第三章 含一个杂原子的环状化合物的合成

第一节	含一个氧原子的五元杂环化合物的合成	129
一、	咪唑、四氢咪唑及其衍生物	129
1.	Paal-Knorr 咪唑合成法	130
2.	Feist-Benary 反应	132
3.	咪唑的其他合成方法	135
二、	苯并咪唑及其衍生物	137
第二节	含一个氧原子的六元杂环化合物	140
一、	2-吡喃酮和香豆素类化合物	141
1.	Pechmann 合成法	143
2.	Perkin 反应合成香豆素类化合物	146
3.	Knoevenagel 反应合成香豆素类化合物	148
4.	Wittig 反应合成香豆素类化合物	152
5.	Reformatsky 反应合成香豆素类化合物	153
6.	以对甲苯酚和丁烯二酸为原料合成 6-甲基香豆素	153
7.	钼催化下香豆素类化合物的合成	153
8.	香豆素类衍生物的其他合成方法	154
二、	4-吡喃酮和色酮类化合物	155
第三节	含一个氧原子的七元环化合物(萜)	159
1.	以环己二烯衍生物为起始原料	160
2.	以咪唑为起始原料	160
3.	以环丙烷衍生物为起始原料	160
第四节	含一个氮原子的芳香杂环化合物的合成	161
一、	吡咯及其衍生物的合成	161
1.	Paal-Knorr 吡咯合成法	162
2.	Barton-Zard 吡咯合成法	163
3.	Van Leusen 吡咯合成法	166

4. Knorr 吡咯合成法	169
5. Hantzsch 吡咯合成法	171
6. 吡咯的其他方法	172
二、 吡啶及其衍生物的合成	174
1. Nenitzescu 吡啶合成法	174
2. Bartoli 吡啶合成法	179
3. Bischer-Möhlau 吡啶合成反应	181
4. Gassman 吡啶合成反应	183
5. Larock 吡啶合成法	186
6. Madelung 吡啶合成法	189
7. Fischer 吡啶合成法	191
8. 吡啶类化合物的其他合成方法	195
三、 吡啶及其衍生物的合成	198
1. 由 1,5-二羰基化合物与氨反应合成吡啶衍生物	199
2. Chichibabin 吡啶合成法	201
3. Hantzsch 合成法	203
4. Guareschi-Thorpe 缩合反应 (2-吡啶酮合成法)	208
5. 扩环重排合成法	211
6. 吡啶的其他合成方法	213
四、 喹啉及其衍生物的合成	214
1. Skraup 和 Doebner-von Miller 喹啉合成法	215
2. Doebner 喹啉合成法	219
3. Friedländer 喹啉合成法	220
4. Combes 喹啉合成法	227
5. Pfitzinger 反应	230
6. Conrad-Limpach-Knorr 喹啉合成法	232
7. 喹啉类化合物的其他合成方法	237
五、 异喹啉及其衍生物的合成	237
1. Bischler-Napieralski 异喹啉合成反应	237
2. Pictet-Spengler 合成法	242
3. Pomeranz-Fritsch 合成法	247
第五节 含一个硫原子的芳香族化合物的合成	250
一、 噻吩 (thiophene)	250
1. Paal-Knorr 噻吩合成法	250
2. Hinsberg 合成法	252
3. Fiesselmann 噻吩合成反应	254
4. 以 α -巯基羰基化合物为硫源合成噻吩类化合物	257
5. Gewald 氨基噻吩合成法	258
6. 噻吩类化合物的其他合成方法	260
二、 苯并噻吩	261

1. 以苯衍生物为起始原料建立噻吩环合成苯并噻吩	262
2. 以噻吩衍生物为起始原料建立苯环合成苯并噻吩衍生物	265
3. 苯并噻吩环的化学修饰	265
三、含一个硫原子的六元杂环、七元杂环化合物	267

第四章 含两个杂原子的化合物的合成

第一节 含两个杂原子的五元芳香杂环化合物	272
一、噁唑及其衍生物的合成	272
1. 以酰胺为原料构建噁唑环	272
2. 以羰基化合物为原料构建噁唑环	277
3. 以肟为原料构建噁唑环	281
4. 噁唑的其他合成方法	281
二、苯并噁唑	283
三、异噁唑	285
1. 以羟胺为原料的合成方法	285
2. 腈的 <i>N</i> -氧化物与炔、烯发生 1,3-偶极加成	288
3. 异噁唑的其他合成方法	290
四、噻唑	291
1. Hantzsch 合成法	291
2. Cook-Heilbron 合成法	294
3. 噻唑衍生物的其他合成方法	295
五、苯并噻唑	296
1. 邻氨基硫酚的环合反应	296
2. 硫代酰芳胺或芳基硫脲的环合反应	299
3. 邻卤苯胺的环合反应	302
4. 其他合成方法	305
六、咪唑	308
1. 1,2-二羰基化合物与氨和醛环合生成咪唑衍生物	308
2. α -卤代酮或 α -羟基酮与脒反应生成咪唑衍生物	310
3. 异氰基丙烯酸酯与胺反应生成咪唑衍生物	312
4. 咪唑的其他合成方法	313
七、苯并咪唑	314
1. 邻苯二胺与羧酸的反应	315
2. 邻苯二胺与羧酸衍生物的反应	317
3. 邻苯二胺与醛的反应	318
4. 以邻苯二胺和异硫氰酸酯为原料的合成	322
5. 以邻卤代硝基苯和醛为原料的合成	322
6. 以邻卤苯胺(酰胺)为原料的合成	324

7. 以芳基脒或芳基胍为中间体	325
8. 其他方法	327
八、吡唑	329
1. 1,3-二羰基化合物与肼或取代肼的缩合	329
2. α, β -不饱和醛、酮、羧酸及其衍生物与肼反应合成吡唑衍生物	331
3. 以重氮化合物为氮源合成吡唑类化合物	333
4. 对甲苯磺酰脲-磷酸酯与醛的 Horner-Wadsworth-Emmons 缩合反应	334
5. 吡唑酮的合成	336
6. 其他合成方法	339
九、吲唑	340
1. 由邻取代苯胺为原料	340
2. 以脲为原料	343
3. 以苯肼衍生物为原料	344
第二节 含两个杂原子的六元环芳香化合物	346
一、嘧啶	346
1. 以 1,3-二酯为原料	347
2. 以 1,3-二酮类为原料	348
3. 以 1,3-酮酯为原料	349
4. 以 1,3-醛酯为原料	352
5. 以 1,3-醛脲为原料	353
6. 以氰基乙酸酯(酸)类为原料	353
7. 以丙二酸为原料	354
8. 以 1,3-二醛为原料	354
9. 以丙醛酸为原料	355
10. 嘧啶类化合物的其他合成方法	356
二、吡嗪	357
1. α -氨基酮或 α -氨基醛的自身缩合	358
2. α -氨基酸酯的自身缩合	358
3. 1,2-二羰基化合物与 1,2-二胺缩合	358
三、哒嗪	359

第五章 含多个杂原子的环状化合物的合成

第一节 噻二唑	365
一、1,3,4-噻二唑	365
1. 以酰肼类化合物为原料合成 1,3,4-噻二唑及其衍生物	365
2. 以氨基硫脲、脲或 1-酰基-4-取代氨基硫脲为原料	366
3. 1,3,4-噻二唑环上基团的转化	367
二、1,2,3-噻二唑	367

1. α -重氮硫代羰基化合物的环化 (Wolff 合成法)	367
2. 脲类化合物环合法 (Hurd-Mori 合成法)	368
3. 重氮烷与 C—S 化合物的环加成 (Pechmann 反应)	369
4. 其他含硫杂环化合物的转化	370
第二节 噁二唑	370
一、1,3,4-噁二唑	370
1. 以氨基硫脲衍生物为原料	370
2. 双酰肼环合法	371
3. 以氨基脲为原料	371
4. 以酰脲为原料	371
5. 以单酰肼为原料	372
二、1,2,4-噁二唑	373
1. O-酰基氨基脲的环合	373
2. 羟胺基氯与 N,N-二乙基氨基脲环合	373
3. 4,5-二氢-1,2,4-噁二唑的氧化	374
4. 腈氧化物与腈及有关化合物的 1,3-偶极加成	374
5. 其他杂环化合物的转化	374
第三节 三唑	375
一、1,2,3-三唑	376
1. 以盐酸羟胺、水合肼和 2,2-二氯乙醛或乙二醛为原料	376
2. 以对甲苯磺酰肼、2,2-二氯乙二醛 (或乙二醛、2,2-二氯-1,1-乙二醇) 和氨为原料	376
3. 以叠氮化物与炔或烯为原料	376
4. 1,2,3-三唑的其他合成方法	379
二、1,2,4-三唑	381
1. 以肼或肼的取代物为原料	381
2. 以与腈基亚胺相关的化合物为原料	383
3. 其他合成方法	383
三、苯并三唑	384
1. 邻苯二胺法	384
2. 苯并咪唑酮法	385
3. 邻硝基苯肼法	385
4. 邻硝基氯苯法	385
第四节 四唑	386
1. 酰胺或亚胺氯化物与叠氮试剂作用	386
2. 腈类化合物与叠氮化物的 [3+ 2] 环加成	387
3. 叠氮化物与胺类化合物环化	389
4. 醛、酮类化合物与叠氮酸反应	390
5. 四唑化合物的其他制备方法	390

第五节 其他含多个杂原子的环状化合物的合成	392
一、1,2,4-三嗪	393
1. 以 1,2-二羰基化合物和酰肼为原料	393
2. 以酮和肼为原料	393
3. 以 1,2-二羰基化合物和氨基脲等为原料	393
4. 以 α -酰胺基酮和肼为原料	394
二、1,3,5-三嗪	395

第一篇

碳环化合物的合成

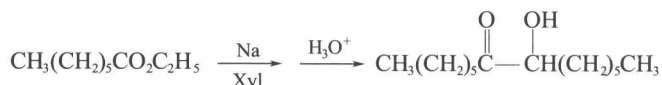
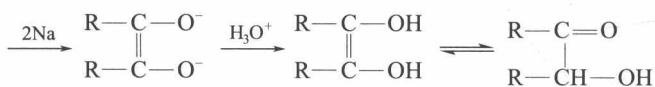
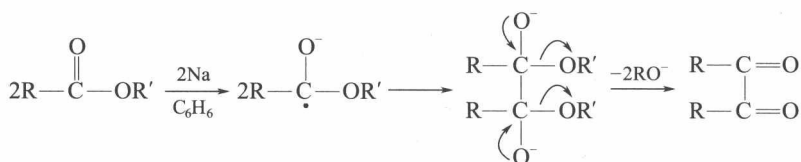
第一章

分子内多官能团化合物的成环反应

第一节 酮醇缩合反应

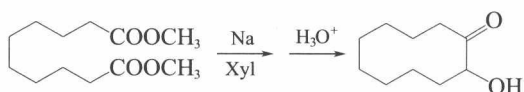
酮醇缩合反应 (acyloin ester condensation) 属于酯缩合反应的一种反应类型。羧酸酯与金属钠 (或 Na-K) 在惰性溶剂 (甲苯、苯、乙醚等) 中反应, 发生双分子还原, 水解后生成 α -羟基酮 (称为酮醇, acyloin), 称为酮醇缩合反应, 该反应是由 Bouveault L 于 1905 年首先报道的。

该类反应首先是酯羰基从钠接受一个电子, 生成自由基负离子, 两个自由基负离子结合生成 α -二酮。后者再从钠接受电子形成烯二醇钠, 水解后得到 α -羟基酮。



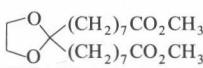
反应中生成的醇钠会引起 Claisen 缩合副反应, 但加入三甲基氯硅烷 (可与醇钠作用) 可防止 Claisen 缩合副反应的发生。

利用酮醇缩合反应可以合成长链的酮醇。大分子量的酯常常使用甲苯、二甲苯作溶剂。利用酮醇缩合由长链的二羧酸酯制备中等大小的环状 α -羟基酮化合物非常成功。六、七元环化合物的收率 50%~60%, 八、九元环的收率 30%~40%, 10~20 元环的收率 60%~95%, 但都需在高度稀释的条件下进行反应, 以防止或减少分子间的缩合。在高度稀释的条件下, 可以大大减少分子间发生缩合的概率。更大的环也可以用此方法来合成, 这是合成十或十元环以上的环状化合物的方法。



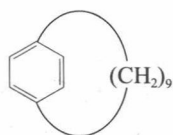
酮醇缩合反应使用的溶剂主要有甲苯、二甲苯、苯、液氨、乙醚、THF 等，最常用的是二甲苯。采用该方法，以二甲苯为溶剂，各种环状酮醇的收率如表 1-1。

表 1-1 二元羧酸酯通过酮醇缩合生成环状酮醇

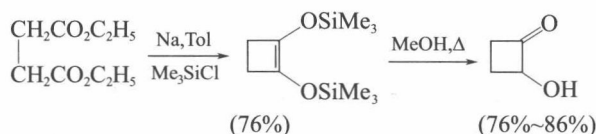
二元羧酸二酯	酮醇收率/%
$C_2H_5O_2C(CH_2)_9C\equiv C(CH_2)_5CO_2C_2H_5$	71.0
$C_2H_5O_2C(CH_2)_6CH=CH(CH_2)_7CO_2C_2H_5$	72.0
$C_2H_5O_2C(CH_2)_{12}CH(CH_3)CO_2C_2H_5$	72.0
$C_2H_5O_2C(CH_2)_{12}CH(CH_3)CH_2CO_2C_2H_5$	73.8
$C_2H_5O_2C(CH_2)_{13}CO_2C_2H_5$	72.0
$C_2H_5O_2C(CH_2)_{15}CO_2C_2H_5$	70.0
	83.0

一般认为，反应按自由基型进行，副反应是生成二酮和聚合物。还认为酮醇在放置时，会缓慢氧化而生成原来的二元羧酸。

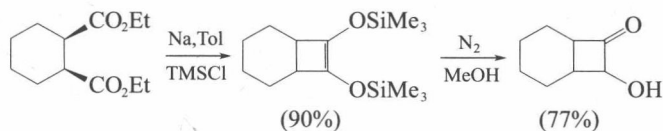
双键或三键的存在对反应没有影响，甚至可以存在苯环，已经用该方法合成了多种 $n=9$ 或以上的含苯环的环状化合物。



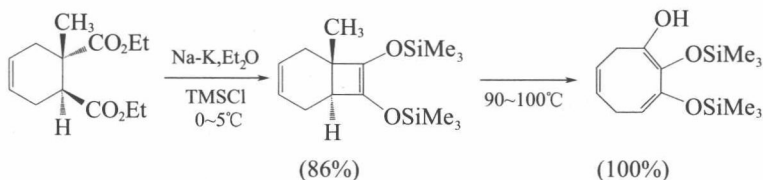
丁二酸酯利用该方法制备四元环化合物时收率很低，但加入三甲基氯硅烷，反应可得到中等至较高收率的 2-羟基环丁酮。



环状的邻二羧酸酯也可以发生酮醇缩合反应。例如：



如下反式异构体也可以进行酮醇缩合反应：



很多环状的邻二羧酸酯也可以发生酮醇缩合反应。

