

有机合成反应

自序

有機合成反應一書，乃由有機化學演進而來，其包括之範圍甚廣，故各書所述內容不一致，隨著者之所長而彙集成冊，但多數是將有機化學中所講之原理，歸納成章，例如加氫還原、氧化、烷化、氫硼反應、鹵化等等，各成一章，分別舉例說明之。然亦有依著者多年來研究所得，詳為闡述，則該章之成分便特別加多。

一般高年級的化學系、化工系、及研究所中，常開設此科，作為學生之必修或選修課。

總之，有機合成反應所述者多為歸納有機化學操作之原理及規律，預測一反應之結果。然而化學反應常因配方、反應劑加入之比率、溫度之高低、觸媒之種類、及壓力之大小，其產品得率差異甚大，有時甚至完全不同，真是千變萬化，非經實驗研究，難以相信。至于實驗方法、儀器之裝置、操作手續等等，另詳于實驗研究報告文獻中。作者以多年來教授此科之經驗，再加由研究實驗所得間或亦詳述其操作之法，例如人工合成冰片、維生素丙、及紅汞藥等，以供讀者之參考。

秦道堅

民國七十二年十二月

西曆 1983 于台北

有機合成反應

(SYNTHETIC REACTIONS)

內容目次

第一章 緒言..... 1

(Introduction)

- 1.1 有機合成定義 1.2 單元作業簡介 1.3 有機合成之例
1.4 習題

第二章 加氫還原作用..... 7

(Reduction by Hydrogenation)

- 2.1 以氫氣為還原劑 (1)雙鍵之加氫 (2)不飽和醛之加氫 (3)芳香羧酸之還原 (4)各種還原劑 (5)四氫呋喃 (THF) 溶劑 (6)苯烴之催化還原 (7)葡萄糖還原及維生素丙之合成 2.2 膽固醇加氫反應 各類化合物加氫難易表 2.3 脫氫反應 2.4 以活潑金屬鋰、鈉、鉀、鎂、等與水為還原劑，人造冰片 2.5 氫化金屬作還原劑法
(1) LiAlH_4 (LAH) (2) $\text{LiAlH}(\text{OR})_3$ (3) NaBH_4 (4) $\text{Al}(\text{i-C}_3\text{H}_7\text{O})_3$
2.6 氫化金屬之製法及活潑性比較 2.7 LiAlH_4 與 NaBH_4 對各種功能團反應不同點表 2.8 例題解 2.9 γ -酮酯還原法

2.10 Clemmensen reduction & Wolff-Kishner Reduction 2.11
氫氨混合還原劑 2.12 例題解 2.13 總結各種還原劑之用途

第三章 烷化反應..... 33
(Alkylation)

3.1 費加烷化反應 (Friedel-Crafts alkylation) 3.2 正炭離子之安定度
3.3 正炭離子，負炭離子與游離基之區別 3.4 鹵烷與三氯化鋁之反應過程
3.5 醇類作烷化劑之反應過程 3.6 乙酰乙酸酯 (Acetoacetic esters) 之烷化及在有機合成上之用途
3.7 丙二酸酯 (Malonic esters) 之烷化及在有機合成上之用途 3.8 炔烴之烷化
3.9 丙二酸之化學性 3.10 格林納試劑作烷化反應

第四章 氧化反應..... 47
(Oxidation)

4.1 各種氧化劑 (1)過氧化氫 (2)過氧乙酸 (3)三氟過氧乙酸 (4)過氧苯酸
(5)過氧鄰苯二酸 (6)過氧硫酸 4.2 過氧酸之用途 I. 烯烴與過氧酸之反應
II. 環酮與過氧酸之反應 III. 酮類與過氧酸之反應
4.3 以氧化鉻為氧化劑 4.4 光氧化反應 4.5 以硝酸作氧化劑
4.6 以過錳酸鈉為氧化劑 4.7 例題解

第五章 成環反應..... 65
(Cyclization)

義 (1)直鏈烷烴之成環反應 (2)4,5 或 6 氨基酸之成環反應

(3) 4,5,6 羧酸之成環反應 (4) 狄克曼縮合反應 (Dieckmann condensation) (5) 4 或 5 鹵丙二酸鈉成環反應 (6) 4 或 5 羧醛或酮成環反應 (7) 二元酸之成環反應 (8) 二鹵烷之成環反應 (9) 乙炔之成環反應
 5.2 光化成環反應 5.3 例題解 5.4 四鹵烷之成環反應
 5.5 狄爾·亞德反應 (Diels-Alder reactions) 5.6 原樟腦之合成
 5.7 例題解 5.8 樟腦合成法 5.9 雜環化合物的合成
 5.10 乙酰乙酸酯之成環反應 5.11 自動成環反應

第六章 氫硼化反應 (Hydroboration) 89

6.1 硼化氫及硼烷 6.2 硼烷之用途 6.3 $(\text{Sia})_2\text{BH}$ 之選擇硼化反應
 6.4 硼化氫之構造式 6.5 硼烷之命名法 6.6 硼化氫之製法
 6.7 硼化氫之反應過程 6.8 硼烷與炔氫之反應
 6.9 硼烷與一氧化碳之反應 (1) 三級醇之製法 (2) 醛類之製法 (3) 酮類之製法
 6.10 碘烷之合成 6.11 酯類經硼化製法

第七章 鹵化反應 (Halogenation) 105

7.1 鹵素活潑度 7.2 氟化反應 7.3 六氟苯之化學反應
 7.4 氟羧酸的酸度 7.5 氟烷之一般性 氟烷 費昂 (Freons) 替弗隆 (Teflon)
 7.6 氯化反應 2,4 地 (2,4,5 劑) DMDT
 7.7 碘化反應 對碘甲苯 Iodopret Acetrizolate 7.8 溴化反應
 Bromoacetone Phenacylbromide 7.9 Halothene 之
 成 7.10 雙鍵 $\text{C}=\text{C}$ 化合物加溴反應 7.11 加溴產品之順

排反應

第八章 合成反應中的保護劑..... 121
(Protective groups)

8.1 技巧的應用 8.2 醇中 OH 基的保護 第一法：令 OH 變成醚
第二法：令 OH 變成酯 8.3 醛及酮基的保護 8.4 二 OH 基的
保護 8.5 習題解 8.6 COOH 基保護法 8.7 NH₂, NH 基
保護法 8.8 維生素丙的合成 8.9 SO₃H 基應用作保護劑

第九章 有機矽化合物..... 135
(Organosilicon Compounds)

9.1 有機矽化合物簡介 9.2 有機矽化合物之命名 9.3 有機矽化合物
與碳化物之比較 9.4 有機矽化合物之合成 9.5 C-C 鍵之合成
9.6 矽橡膠

第十章 有機金屬化合物..... 147
(Organometallic Compounds)

10.1 緒言 10.2 有機金屬化合物之命名及物理性 10.3 金屬
結合鍵及電離度 10.4 有機金屬物製備法 10.5 格林劑之反應
及在合成上之用 10.6 習題 10.7 製備格林劑應注意之點
10.8 格林劑與鹵化汞之反應及應用 10.9 丁基鋰的製法及其在合
成上用途 10.10 烷基鋰銅化合物在合成上用途 10.11 有機鐵化
物 10.12 其他金屬絡環物 10.13 金屬螯合物 10.14 一些

常用有機金屬物及合成 (1)紅汞製法 (2) EDTA (3)電酸汞 (4)Thi-
mersol (5) Nitromersol (6)酞花藍銅

附 錄..... 181

本書參考文獻

英漢索引

化學書內常見之簡號縮寫字表

第一章 緒 言

(INTRODUCTION)

1.1 有機合成反應之定義

有機合成反應一般是討論由簡單的原料化合物合成較複雜而欲得之物，或由大分子分解成許多小分子，再綜合成一大分子，其所經過之步驟，詳細的反應原理則可一一分章討論，亦即單元作業 (Unit process ，簡稱單作) 爲主要目標，所謂“單作”者，例如加氫還原及脫氫爲一單元，烷化及脫烷爲另一單元，他如氧化、硝化、磺化、鹵化、氨化、偶氮化、成環反應、硼氫反應、有機氟化物之合成、有機金屬化合物之合成等等，均可各成一單元討論之，故其討論範圍之廣，無一定之界限，往往隨著著者之所長所愛，集成一書。

反應後所得之產品，常因反應時所給之條件，如溫度之高低、加壓之大小、配方如何、所用之催化劑等，而所得之結果便不同，產率亦大有差異，往往出乎意料之外，真是千變萬化，故在實驗操作時，必須小心翼翼，始有良好之結果。本書多在述其原理，實驗時必須多加研究，參考前人所作之資料始可。

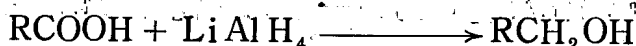
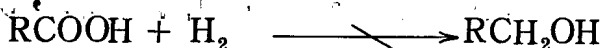
1.2 單元作業之簡介

在一般有機化學書中，單元作業只偶爾參雜在製造某類化合物時言及之，但在高年級課程中則可獨立設科講授，此與化工系所開之單元操作 (Unit operation) ，簡稱“單操”，完全不同，也可以說二者

配合開設，更為適宜，將來在化學工廠內工作，最為有用。

單作與單操之區別 前節已詳述單作之定義，至于化工系高年級所開設之單元操作 (Unit-operation)，則在討論化學反應大量生產所用之機器、構造及操作原理，例如蒸發、結晶、過濾、熱之傳導等等，換言之，單操所討論的多屬物理機械方面的原理，而單作則在化學反應方面的。

在單元作業中所討論的亦異常複雜，例如還原反應一項，所用之還原劑便有 H_2 ， $LiAlH_4$ ， $NaBH_4$ 等，每種還原劑之性質便不同。 H_2 可以還原醛及酮而生成醇，但却不能將羧酸還原之。而 $LiAlH_4$ (氫化鋰鋁) 却可將羧酸迅速還原成醇，但 H_2 則不能，今以通式表之如下：

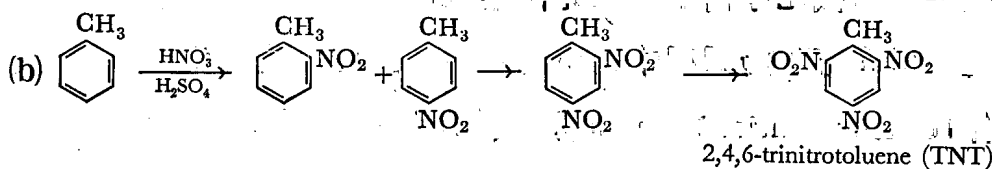
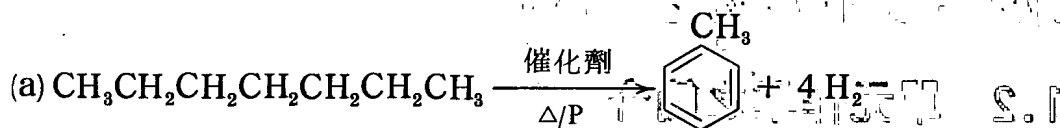


氧化一單元則討論各種氧化劑之性質。諸如此類都是有機合成反應中所討論者。

1.3 有機合成之例

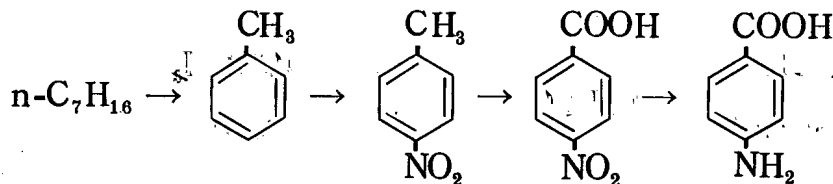
今舉數例以示有機合成之應用：

(1) 由正庚烷， $n-C_7H_{16}$ ，以製造戰場上所用之 TNT，則必須經過成環反應及硝化反應二大單元作業：



(2)由正庚烷以製對氨基苯酸則須經過數單元之操作，即

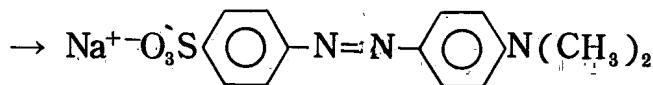
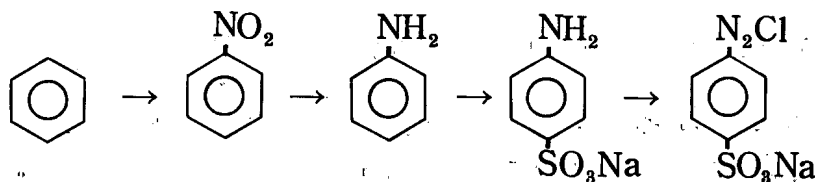
正庚烷→成環反應→硝化反應→氧化→還原。



對氨基苯酸在醫藥上為一護膚劑 (Sunscreen's agent)可遮避日光之照射，免除或減少日光對皮膚之傷害，可用于烈日下游泳，此物為一粉劑，熔點 187°C，可與凡士林調和，塗于皮膚上，以防晒斑症之發生，用紫外光照射治療某些皮膚病時，可塗于照射部位之週圍以防四週圍之皮膚受損。

(3)指示劑甲基橙 (Methyl orange) 之合成，若由苯為原料開始製之，則須經過一連串之單元作業如下：

苯→硝化→還原→磺化→重氮化→偶合反應



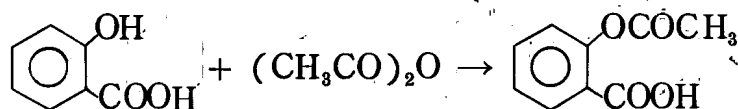
甲 基 橙

(4)阿士匹靈 (Aspirin) 之製造

實際上許多有機化合物的合成，往往只須一二步操作便可，尤其是在工廠內大量生產時，只要購入中間原料再作進一步操作，便得成品。

例如前述製造 TNT 即可由甲苯硝化之便可。

製造阿士匹靈可由水楊酸酰化之便成，不必由苯或苯酚開始。

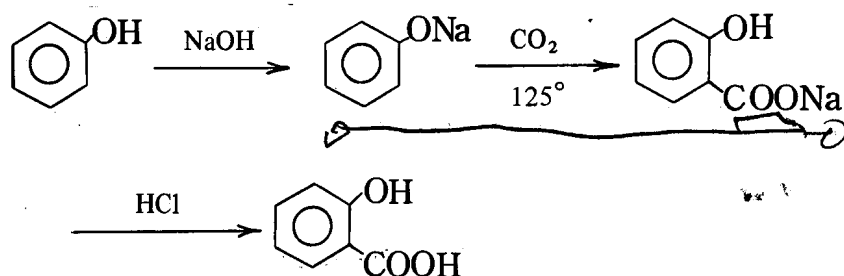


水楊酸

乙酸酐

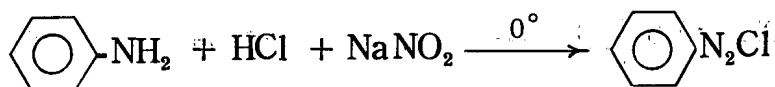
阿士匹靈

至于主要原料水楊酸之製造，則在工廠內由苯酚製之，此乃採用有名之可貝反應 (Kolbe reaction) 如下：

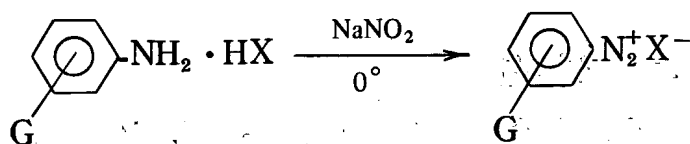


(5) 由重氮鹽 (Diazonium salts) 可以合成許多有機化合物，這是最有用最普遍的有機合成反應，可以整理成爲一表記之。

重氮鹽， ArN_2X ，通常由苯胺製之，用苯胺加鹽酸或硫酸，再加入冷而濃之亞硝酸鈉 ($0^\circ \sim 5^\circ\text{C}$) 即成：



苯環上可連結烷基或其他正基，G，亦可，即



或 $\text{Ar-NH}_2 + \text{H}_2\text{SO}_4 + \text{NaNO}_2 \xrightarrow{0^\circ} \text{ArN}_2^+ \text{HSO}_4^-$

下表便示由重氮鹽可合成各種化合物：

表 1.1

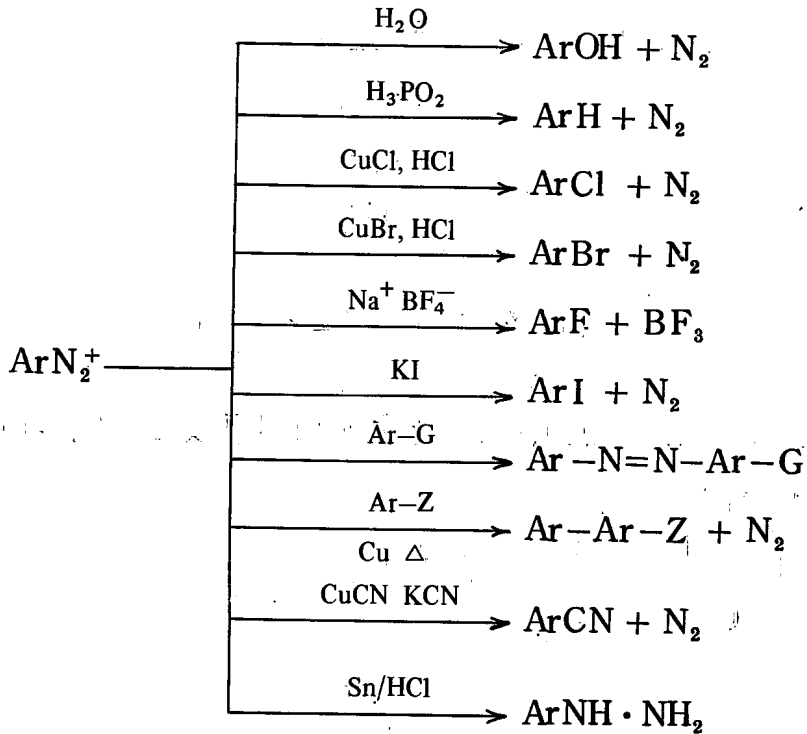
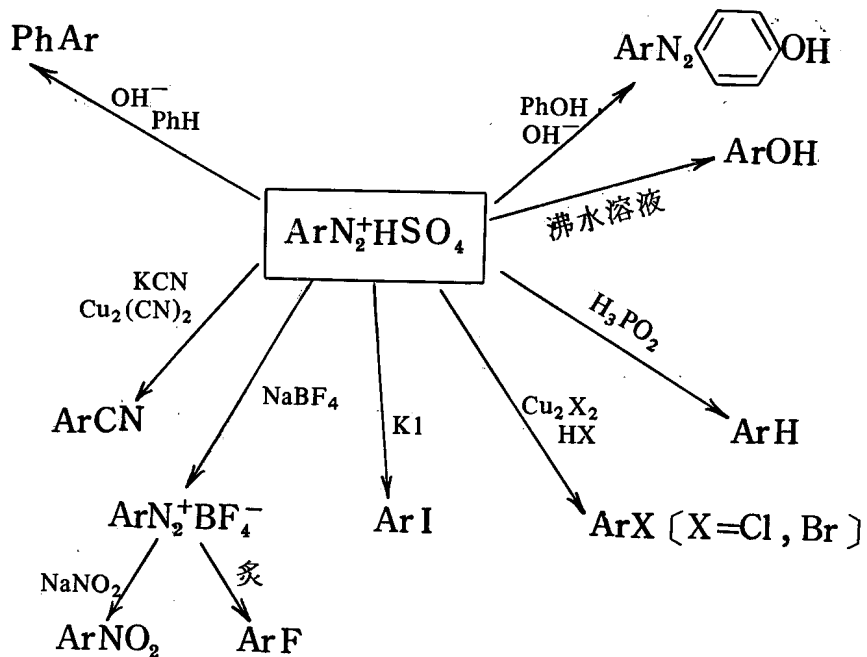


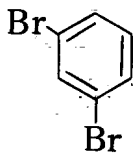
表 1.2



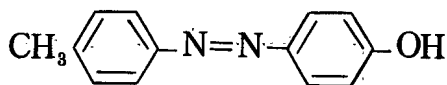
1.4 習題

1. 試由苯或甲苯開始以合成下列之化合物：

(1)

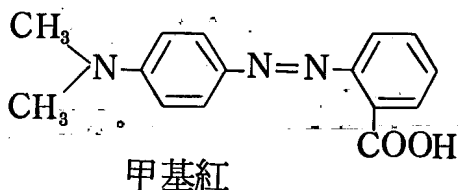


(2)



(提示：先將苯或甲苯硝化之，再還原成胺，然後重氮化製得重氮化合物)

2. 試由鄰硝基苯酸開始，合成甲基紅 (Methyl red)。



又，對於滴定弱酸或弱鹼時，須採用甲基橙或甲基紅為指示劑較為合宜？詳述其故。

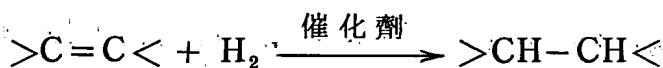
第二章 加氫還原作用

(REDUCTION BY HYDROGENATION)

2.1 以氫氣為還原劑

1. 還原的方法很多，但以催化加氫反應 (Catalytic Hydrogenation) 最為廣泛應用。

催化加氫之操作是先將催化劑懸于反應物中，再以 H_2 壓入，加溫以促其反應迅速完成，多餘之 H_2 ，循環通入，通常俱有 $C=C$ 鍵的化合物，甚易生成飽和的產品，即



在工業上人造奶油便是先將植物油，如玉米油、棕櫚油、或椰子油經漂淨後，再通入氫，生成固態之脂，再添加食鹽、黃色素、維生素甲及丁及香料混勻便成。

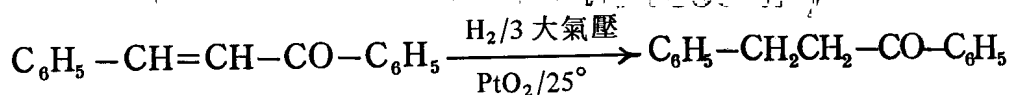
反應中所用之催化劑大都是用稀有土族金屬鍍在極細之矽砂或炭粒上，如此可以增加接觸面，減少貴重土金屬之應用，增加效力。例如 $Pt \cdot C$ 即係把白金鍍在極細的炭粒上， $Pt \cdot Al_2O_3$ 則為白金鍍在極純細的氧化鋁上，他如 $Pd \cdot C$ ， $Rh \cdot C$ ， $Rh \cdot Pt \cdot C$ ， $Ra \cdot Ni$ (藍尼鎳 Raney nickel)，氧化鉑 PtO_2 都是很好的加氫催化劑。

稀土金屬是最好作為催化劑的原料，因為在反應過程中不易中毒而失效，不易與硫或氧起作用，且所有稀土金屬都是極不活潑之物質也。不過，久用後總有少許反應物及附副產物，或少許硫、炭粒等積

集在催化劑的表面上而令其失效，故每經使用多少年必須清除一次，使其復活。

今舉例以示催化加氫之一般應用如下：

(1) 不飽和酮化合物變成飽和酮



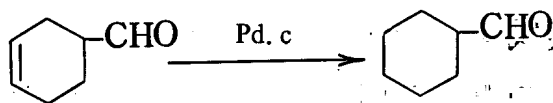
(81 = 95%)

上之反應以乙酸乙酯， $\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$ ，為溶劑，在低溫下 (25°C) 壓入 H_2 ，並不影響苯環內之雙鍵，亦不會令 $\text{C}=\text{O}$ 基還原成 CHOH ，產率甚高。

(參見：House: Modern Organic Reaction, 2nd ed., 1980, p. 3)

(2) 不飽和環醛之加氫

此反應較前節所言須加壓較大，加溫亦略高，以 $\text{Pd}\cdot\text{C}$ 為催化劑，壓力為 13 大氣壓，溫度為 $70-80^\circ\text{C}$ ， $\text{Pd}\cdot\text{C}$ 之用量為 5%，則得環己醛：

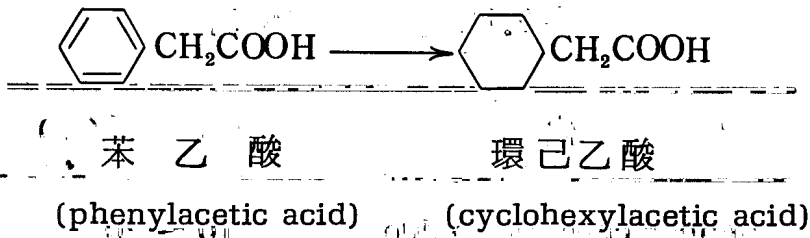


在此反應中 CHO 基不會還原成 CH_2OH 基。

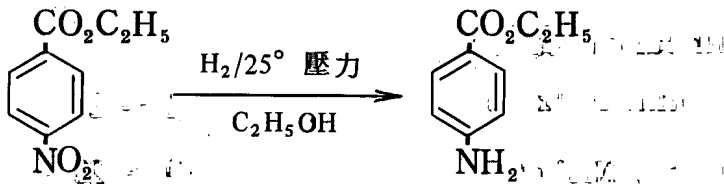
(參見 House: p. 3)

(3) 芳香羧酸之還原

直接連有苯環之羧酸，如苯甲酸， $\text{C}_6\text{H}_5\text{COOH}$ ，經催化加氫之，則得環己酸；若 COOH 基離苯環較遠者，如下之反應以冰醋酸為溶劑，鉑為催化劑，在室溫 25°C 時，三大氣壓下，通入 H_2 ，則得很完滿之環己乙酸 100%。

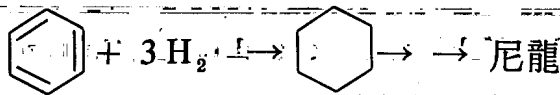


苯環上若連有 NO₂ 者，則僅 NO₂ 還原成 NH₂，如下

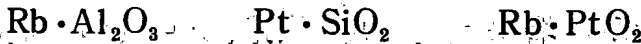


酯基，COOC₂H₅，並不受影響。

由苯催化加氫則生成環己烷，此反應在近代石油化學工業上居極重要之位置，因環己烷為製造尼龍之主要原料也。



壓力為 2-3 大氣壓，催化劑可用鉑或鉀 (Rubidium, Rb)，鍍在炭粒，或氧化鋁，或細砂上，其下之分子式：



其命名法很簡單，如上第三物可名之為鉀·氧化鉑 (Rubidium platinum oxide)

又，氧化鉑 PtO₂，及氧化鉀 Rb₂O₃ 及銻 (Rhodium Rh)，或 Ru (Ruthenium) 亦可作為催化劑。

(4) 各種還原劑

下表 2.1 列出數種最常用之催化劑加入被還原物將功能團 (作用基，如 CHO, COOH, C=C 等) 作用之，及使用量之比率。

表 2.1 常用之催化劑

催 化 劑	使用比率 (%)
Copper chromium oxide (copper chromite)	10 ~ 20
Palladium, Pt, 或 Rhodium 支架上	10
Platinum Oxide	1 ~ 2
Raney Nickel	10 ~ 20
Cobalt	10 ~ 20
Ruthenium dioxide	1 ~ 2
Ruthenium on supports	10 ~ 25

此表見于 Freifelder: Practical catalytic Hydrogenation (Wiley & Son, 1980) p. 80

一般環系物所需之催化劑量較多；近年來研究得知增加催化劑之用量，則反應增快，而旁反應則減少。例如蘭尼鎳 (Raney nickel) 之加入量 10% 已足。總之，加入催化劑之多少與催化劑之種類及被作用物 (Substrate) 為何物有密切之關係，這是研究上之一項題目也。

(5) 四氫呋喃 (THF) 是一種很常用的有機溶劑，沸點 66°，其製法便是由 H₂ 與呋喃加成，以蘭尼鎳 (Ra · Ni) 為催化劑，得率很高：

