

| 有机合成反应原理丛书 |

缩合反应原理

孙昌俊 王秀菊 主编

SUOHE
FANYING
YUANLI



化学工业出版社

| 有机合成反应原理丛书 |

缩合反应原理

孙昌俊 王秀菊 主编



化学工业出版社

· 北京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

缩合反应原理/孙昌俊, 王秀菊主编. —北京: 化学工业出版社, 2017. 6

(有机合成反应原理丛书)

ISBN 978-7-122-29418-0

I. ①缩… II. ①孙… ②王… III. ①缩合反应 IV. ①O631.25

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 066674 号

责任编辑: 王湘民

装帧设计: 韩 飞

责任校对: 王素芹

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: 北京永鑫印刷有限责任公司

装 订: 三河市宇新装订厂

710mm×1000mm 1/16 印张 16½ 字数 319 千字 2017 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: 88.00 元

版权所有 违者必究



前言

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的反应都可称为缩合反应 (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。有时有机物分子通过加形成较大分子的反应也称为缩合反应，例如 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 -羧酸酯，两分子醇脱水生成醚等等，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、碳杂键，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。

缩合反应是形成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，广泛用于医药、农药、染料、香料等领域中。

本书有如下特点。

1. 全书分为八章，主要介绍与碳-碳键的形成有关的缩合反应。包括 α -羟烷

基化反应、 α -卤烷基化反应、 α -氨基烷基化反应、 α -羰基烷基化反应、 β -羟烷基化反应、 β -羰基烷基化反应、亚甲基化反应、 α , β -环氧烷基化反应以及环加成反应等。 α -卤烷基化反应(Blanc 反应)已在《卤化反应原理》一书第四章第二节详细介绍。

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、适用范围等进行比较详细的介绍, 并且尽量采用药物及其中间体的合成方法作为应用实例。

3. 所选用的合成实例, 真实可靠、可操作性强。以我们近五十年的有机合成的实践和经验, 对所选化合物进行了仔细筛选。适当选择了一些国内学者的研究成果。

本书由孙昌俊、王秀菊主编。孙琪、马岚、孙风云、孙中云、孙雪峰、张廷峰、张纪明、辛炳炜、连军、周峰岩、房士敏、赵晓东、曹晓冉、隋洁等人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教授、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、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师生使用。

书中不妥之处, 恳请读者批评指正。

孙昌俊

2017.4 于济南

符号说明

Ac	acetyl	乙酰基
AcOH	acetic acide	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
bp	boiling point	沸点
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> -chloropetoxycarboxylic acid	间氯过氧苯甲酸
cymene		异丙基甲苯
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
dioxane	1,4-dioxane	1,4-二氧六环
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> -	iso-	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
mp	melting point	熔点
MW	microwave	微波
<i>n</i> -	normal-	正
NBA	<i>N</i> -bromo acetamide	<i>N</i> -溴代乙酰胺
NBS	<i>N</i> -bromo succinimide	<i>N</i> -溴代丁二酰亚胺
NCA	<i>N</i> -chloro acetamide	<i>N</i> -氯代乙酰胺
NCS	<i>N</i> -chloro succinimide	<i>N</i> -氯代丁二酰亚胺
NIS	<i>N</i> -iodo succinimide	<i>N</i> -碘代丁二酰亚胺
NMM	<i>N</i> -methyl morpholine	<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 etc.	烷基等
Raney Ni(W-2)		活性镍
rt	room temperature	室温
<i>t</i> -	tert-	叔
S _N 1	unimolecular nucleophilic substitution	单分子亲核取代
S _N 2	bimolecular nucleophilic substitution	双分子亲核取代
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
triglyme	triethylene glycol dimethyl ether	三甘醇二甲醚
Ts	tosyl	对甲苯磺酰基
TsOH	tosic acid	对甲苯磺酸
Xyl	xylene	二甲苯

目 录

第一章 α -羟烷基化反应

1

第一节 羰基 α 位碳原子上的羟烷基化反应(羟醛缩合反应)	1
一、自身缩合	1
二、交叉缩合	5
三、分子内羟醛缩合反应	11
四、Robinson 环化反应	16
五、定向羟醛缩合	21
六、类羟醛缩合反应	28
七、不对称羟醛缩合反应	30
第二节 芳醛的 α -羟烷基化反应 (安息香缩合反应)	33
第三节 有机金属化合物的 α -羟烷基反应	38
一、有机锌试剂与羰基化合物的反应 (Reformatsky 反应)	38
二、由 Grignard 试剂或烷基锂等制备醇类化合物	49

第二章 α -氨基烷基化反应

59

第一节 Mannich 反应	59
第二节 Pictet-Spengler 异喹啉合成法	71
第三节 Strecker 反应	73

第四节	Petasis 反应	82
-----	------------------	----

第三章 α -碳的羰基化反应 89

第一节	Claisen 酯缩合反应	89
一、酯-酯缩合	90	
二、酯-酮缩合	104	
三、酯-腈缩合	107	
第二节	碳负离子酰化生成羰基化合物	109

第四章 β -羟烷基化反应 119

第一节	芳烃的 β -羟烷基化反应(Friedel-Crafts 反应)	120
第二节	活泼亚甲基化合物的 β -羟烷基化反应	123
第三节	有机金属化合物的 β -羟烷基化反应	126

第五章 β -羰烷基化反应 131

第一节	Michael 加成反应	131
第二节	有机金属化合物与 α, β -不饱和羰基化合物 反应	139
一、Grignard 试剂与 α, β -不饱和羰基化合物反应	140	
二、有机铜类化合物与 α, β -不饱和羰基化合物 反应	143	
三、羟基硼烷与 α, β -不饱和羰基化合物反应	147	
四、有机锌试剂和 α, β -不饱和羰基化合物的不对称 共轭加成	149	
五、芳基金属试剂和 α, β -不饱和羰基化合物的不对称 共轭加成	149	

第六章

亚甲基化反应

151

第一节 羰基的亚甲基化反应	151
一、Wittig 反应	151
二、Tebbe 试剂在烯烃化合物合成中的应用	163
三、锌试剂、铬试剂与羰基化合物反应合成亚甲基化 合物	168
第二节 羰基 α 位的亚甲基化	170
一、Knoevenagel 反应	170
二、Stobbe 反应	177
三、Perkin 反应	181
四、Erlenmeyer-Plöchl 反应	186
第三节 有机金属化合物的亚甲基化反应	189
一、苯硫甲基锂与羰基化合物的反应	189
二、Julia 烯烃合成法	190
三、Peterson 反应 (硅烷基锂与羰基化合物的缩合 反应)	195

第七章

α, β -环氧烷基化反应 (Darzens 缩合反应)

200

第八章

环加成反应

207

第一节 Diels-Alder 反应	207
一、Diels-Alder 反应机理	208
二、Diels-Alder 反应的立体化学特点	216
三、不对称 Diels-Alder 反应	221
四、逆向 Diels-Alder 反应	227
五、反电子需求的 Diels-Alder 反应	232
第二节 1,3-偶极离子的[3+2]环加成反应	233

一、含杂原子的 1,3-偶极体的环加成反应	234
二、全碳原子 1,3-偶极体的环加成反应	240
第三节 [2 + 2]环加成反应	245

参考文献

251

化合物名称索引

252

第一章 α -羟烷基化反应

这类反应主要有羰基 α 位碳原子上的羟烷基化反应、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，它们在有机合成、药物合成中有十分重要的用途。

第一节 羰基 α 位碳原子上的羟烷基化反应（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），也叫醛醇缩合反应。 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。

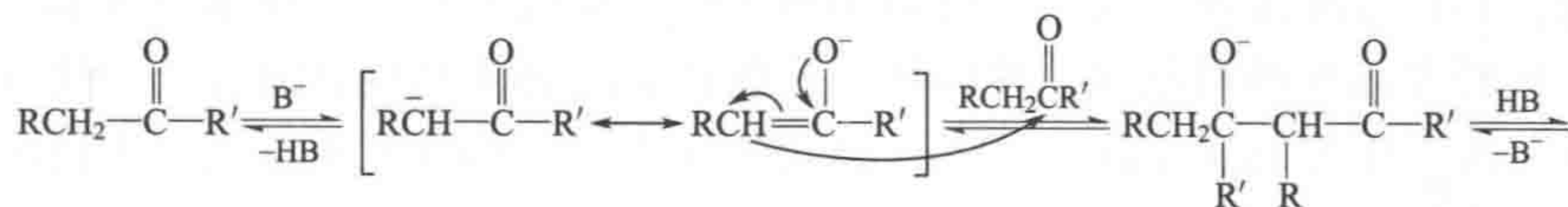


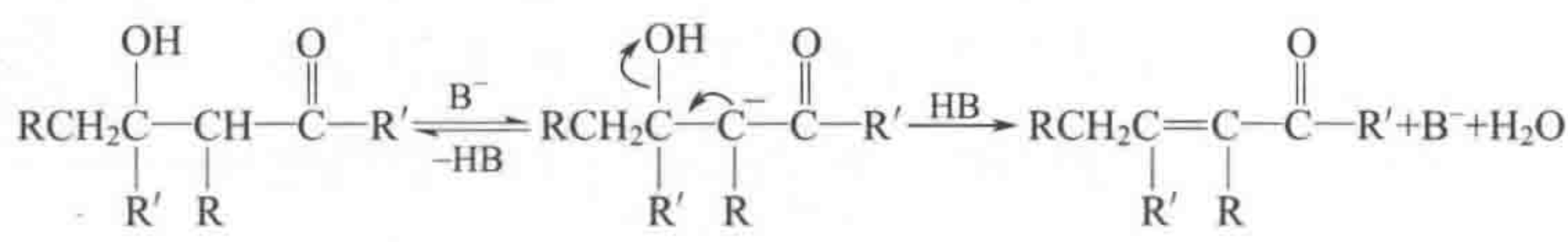
羟醛缩合可分为同分子醛、酮的自身缩合、异分子醛、酮的交叉缩合以及分子内的缩合等。通过羟醛缩合反应，可以在分子中形成新的碳碳键，是有机合成中增长碳链的方法之一，应用广泛。

一、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，但碱催化应用最多。

碱催化的反应机理：



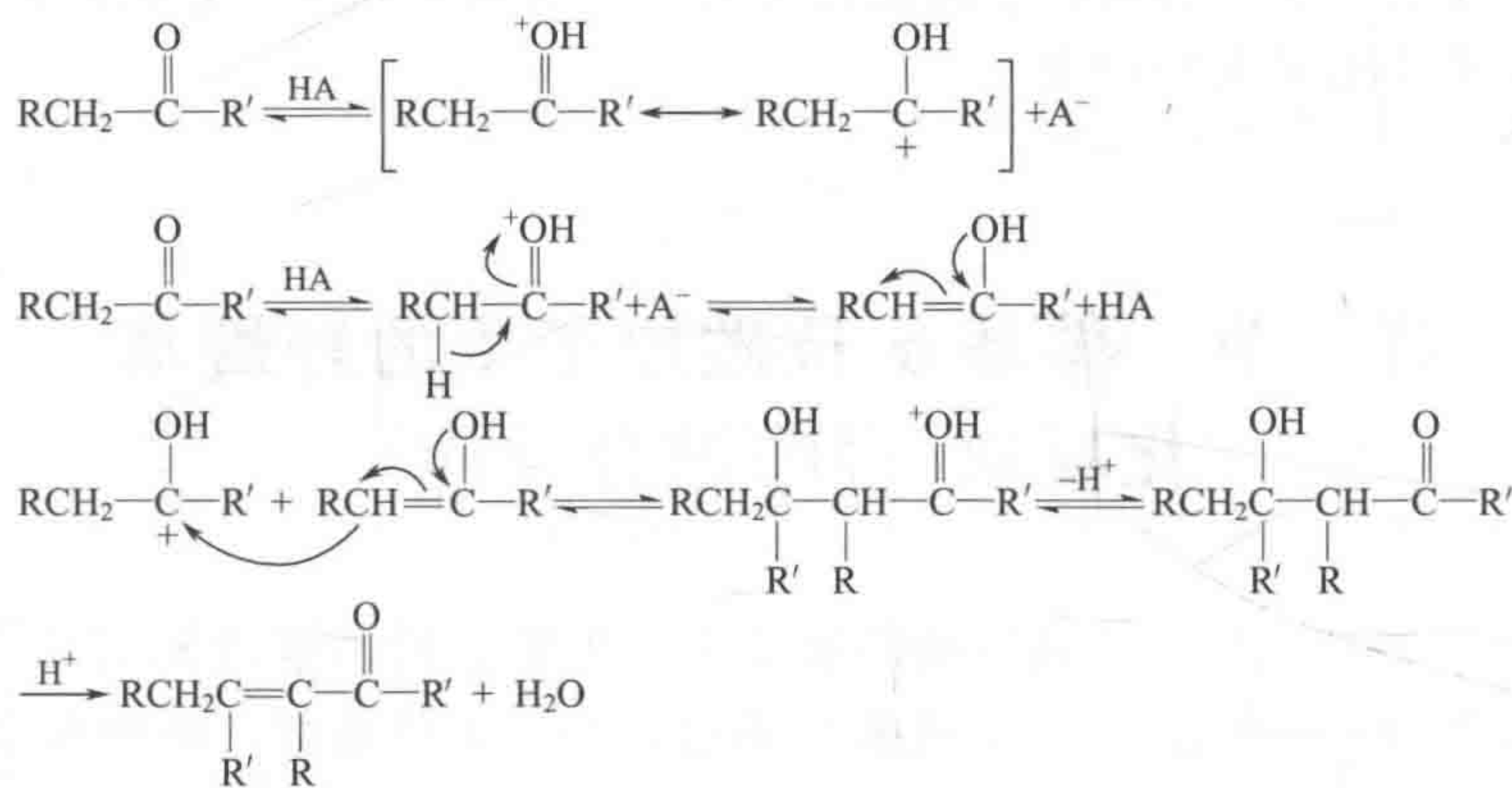


式中R'=H, 烷基, 芳基

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分子水, 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:



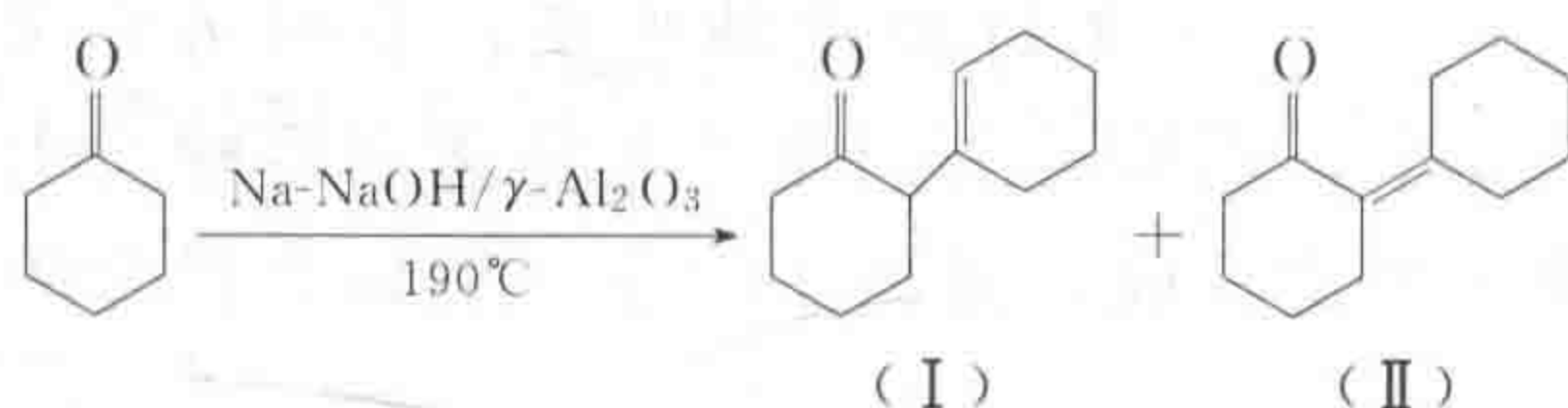
酸催化首先是醛、酮分子的羰基氧原子接受一个质子生成𬝒盐, 从而提高了羰基碳原子的亲电活性, 另一分子醛、酮的烯醇式结构的碳-碳双键碳原子进攻羰基, 生成 β-羟基醛、酮, 而后失去一分子水生成 α,β-不饱和醛、酮。

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。

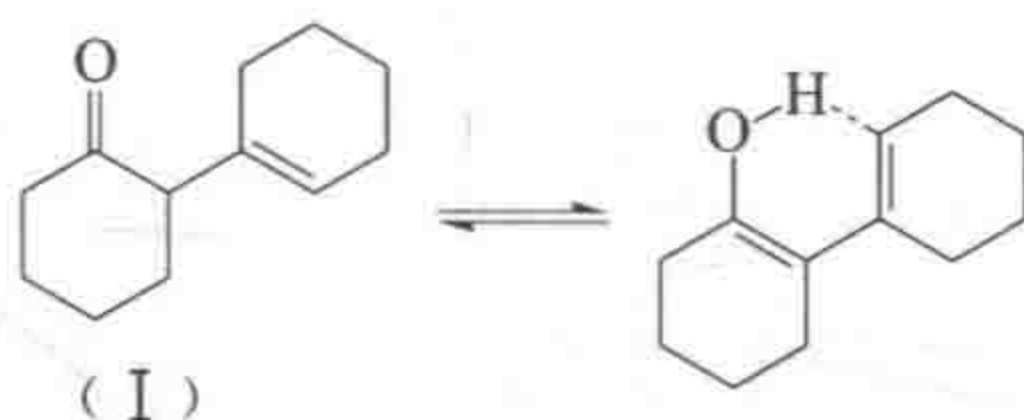
(2) 主要影响因素 催化剂对羟醛缩合反应的影响较大, 常用的碱催化剂有磷酸钠、醋酸钠、碳酸钠 (钾)、氢氧化钠 (钾)、乙醇钠、叔丁醇铝、氢化钠、氨基钠等, 有时也可用阴离子交换树脂。氢化钠等强碱一般用于活性差、空间位阻大的反应物之间的缩合, 如酮-酮缩合, 并且在非质子溶剂中进行反应。有机胺类化合物是羟醛缩合反应中广泛应用的另一类碱性催化剂。例如甲醛和异丁醛缩合生成羟基新戊醛的反应, 多使用三乙胺作为缩合催化剂, 缩合产物经氢化得到新戊二醇。甲醛和正丁醛在三乙胺催化作用下缩合然后氢化, 则生成高纯度的三羟甲基丙烷。

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。 $(VO)_2P_2O_7$ 、 α -VOHPO₄、铈酸和 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。

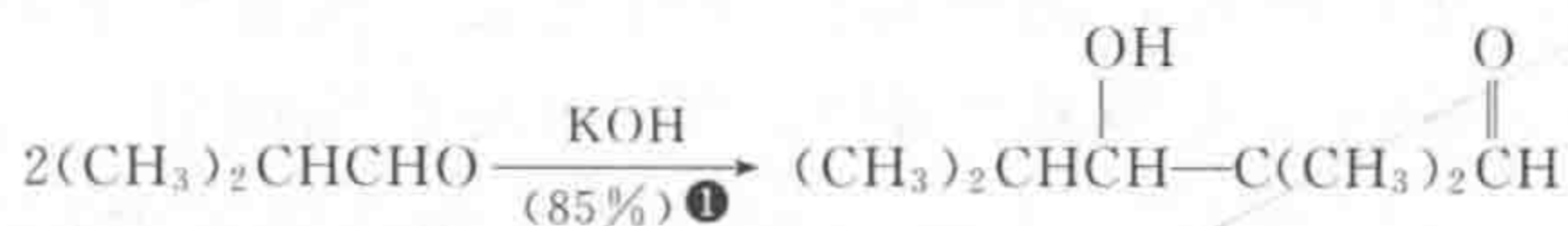


上述反应得到两种异构体 (I) 和 (II) 的混合物，在该实验条件下，化合物 (I) 为主要产物。原因可能是产物的热力学稳定性与共轭效应和立体构象都有关系。(I) 表面看来不是共轭体系，但其实际上存在酮式-烯醇式互变，分子内形成氢键，因而更稳定。

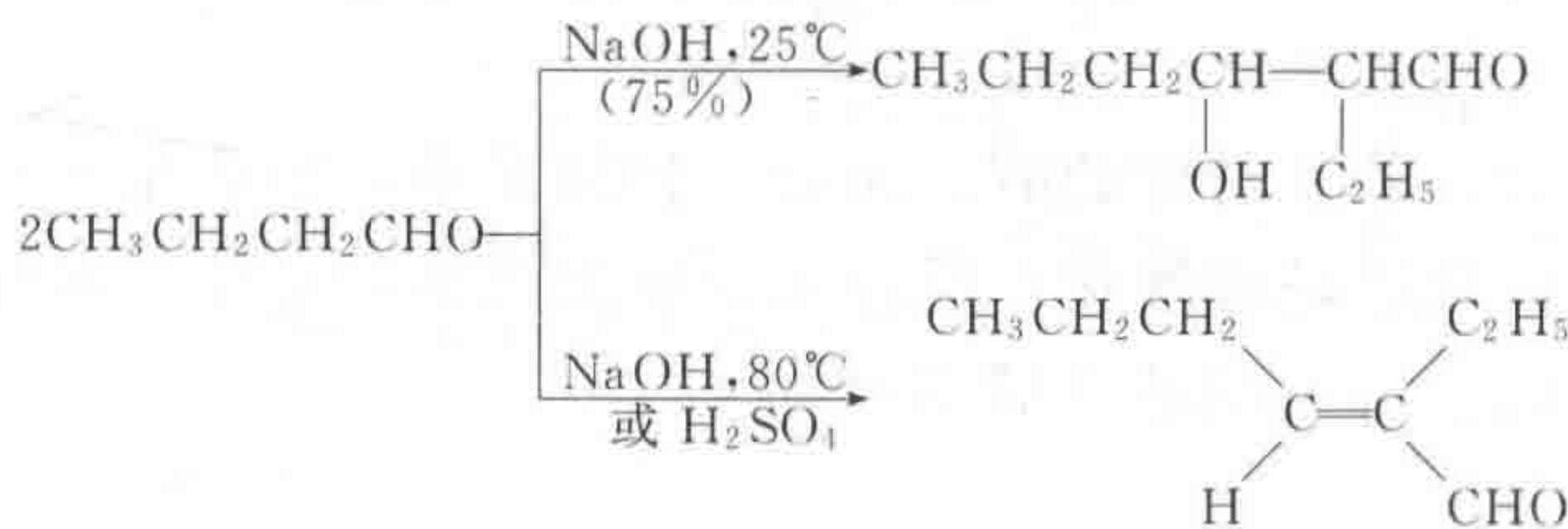


酸-碱催化剂同时具有酸性-碱性活性中心，如一些二元氧化物或者水滑石 (Hydrotalcites, 简称 HTs) 等，既适用于气相羟醛缩合反应，也可用于液相羟醛缩合反应。这类催化剂对于羟醛缩合反应所表现出的良好选择性和催化活性，引起了不少研究者的关注。

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得很快，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：



① 未加注释者，均指质量分数，全书同。

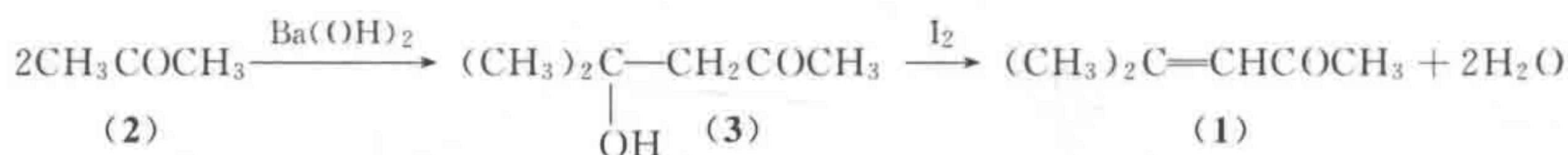
上述反应中生成的辛烯醛还原后生成 2-乙基己醇，这是工业上合成 2-乙基己醇的主要方法，是合成增塑剂邻（对）苯二甲酸二辛酯的原料。目前关于该反应的研究主要集中于催化剂的开发上。

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，有时也可以使用氢氧化钡。

丙酮自身缩合的速率很慢，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。例如有机合成中间体异亚丙基丙酮的合成如下。

异亚丙基丙酮 (Mesityl oxide, *iso*-Propylideneacetone), $C_6H_{10}O$, 98.14。无色或浅黄色挥发性液体，有独特的香味，bp 128℃。溶于乙醇、乙醚、丙酮、氯仿、乙酸乙酯，可溶于水。

制法 孙昌俊，王秀菊，孙风云．有机化合物合成手册．北京：化学工业出版社，2011：331.

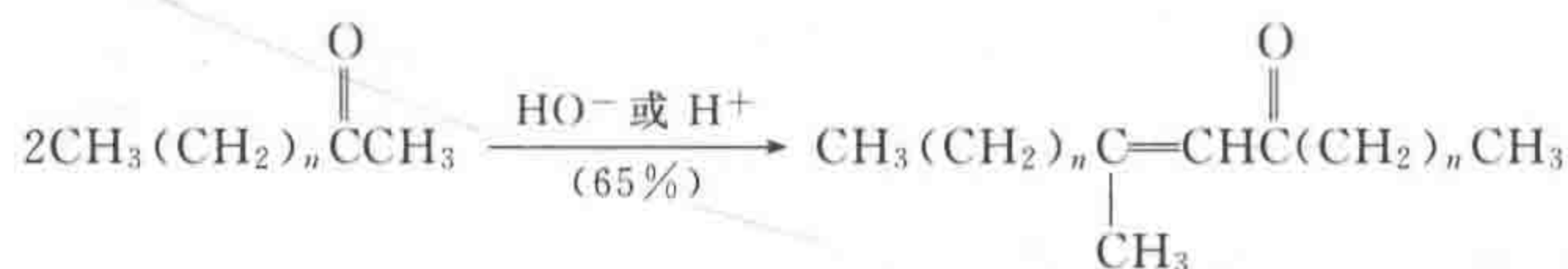


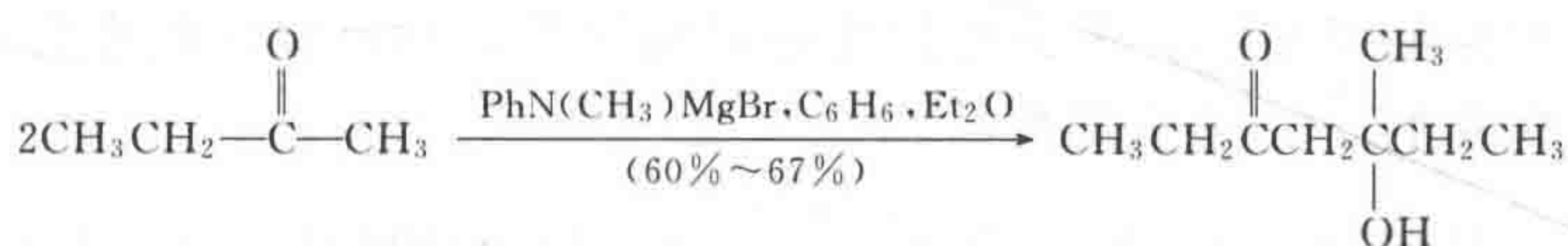
双丙酮醇 (3)：于索氏提取器中，加入丙酮 (2) 660 mL (9 mol)，于索氏提取器的提取管中用滤纸包好氢氧化钡，水浴加热回流提取 100 h。改为蒸馏装置，先蒸出丙酮，而后减压蒸馏，收集 62~64℃/1.75 kPa 的馏分，得双丙酮醇 (3) 370~410 g，收率 68%~74%。

异亚丙基丙酮 (1)：于安有分馏装置的圆底烧瓶中，加入双丙酮醇 (3) 350 g (6 mol)，0.1 g 碘，几粒沸石，油浴加热进行蒸馏。收集如下各馏分：85℃以下的馏分（含丙酮及少量的异亚丙基丙酮）；85~126℃的馏分（含水及异亚丙基丙酮，静置后可分层，下层为水）；126~130℃的馏分（异亚丙基丙酮）。中间馏分分出水后用无水碳酸钾干燥，与第三种馏分合并后，重新蒸馏，收集 127~129℃的馏分，得异亚丙基丙酮。第一馏分用无水碳酸钾干燥后重新蒸馏，可得少量的异亚丙基丙酮。共得 (1) 250~280 g，收率 85%~95%。

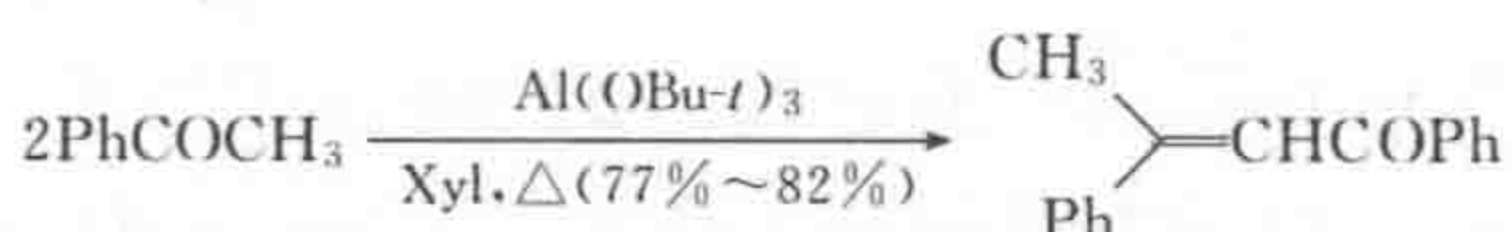
丙酮的自身缩合，若采用弱酸性阳离子交换树脂 (Dowex-50) 为催化剂，可以直接得到缩合脱水产物，收率 79%。

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，反应主要发生在羰基 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。

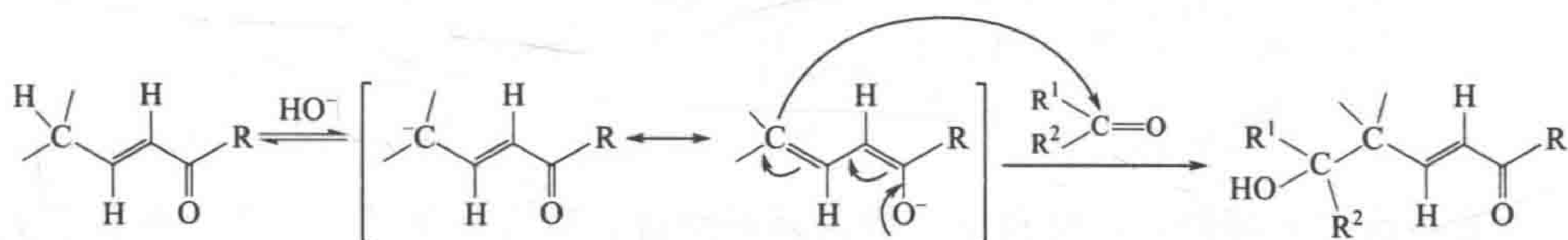




苯乙酮在叔丁醇铝催化下自身缩合生成缩二苯乙酮。



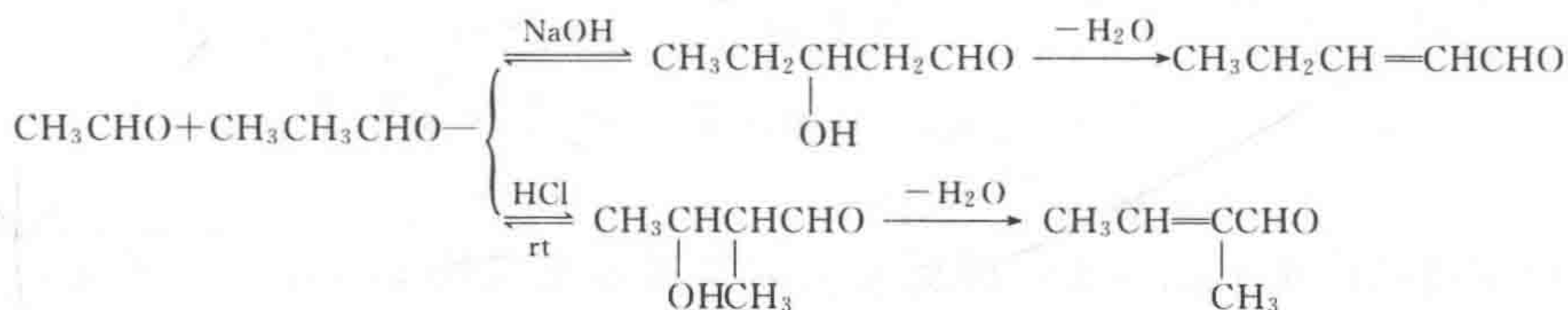
根据插烯原理，羟醛缩合反应中， γ 位具有活泼氢的 α, β -不饱和羰基化合物，反应时发生在 γ 位。



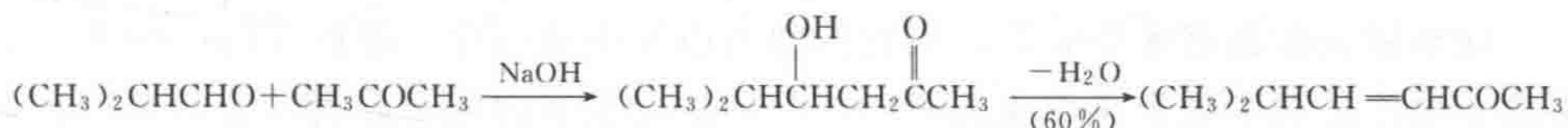
二、交叉缩合

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。

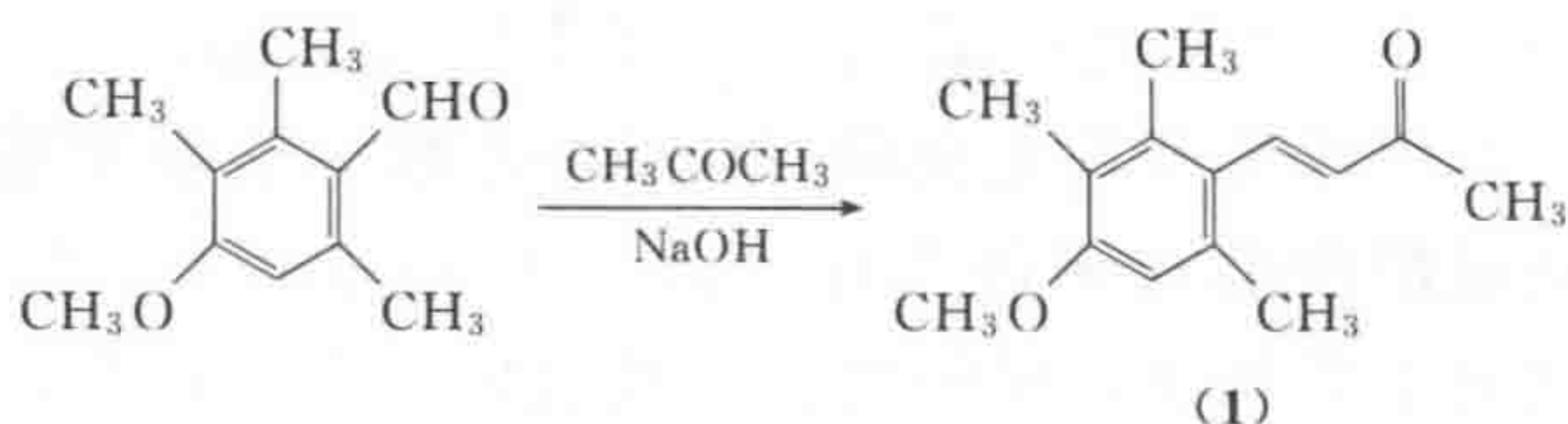
(1) 两种含 α -H 的不同醛、酮的交叉缩合 当两个不同的含 α -H 的醛进行缩合时，若二者的活性差别小，则在制备上无应用价值。因为除了生成两种交叉缩合产物外，还有两种自身缩合产物，加之脱水后生成 α, β -不饱和醛、酮，产物极为复杂。若二者活性差别较大，利用不同的反应条件，仍可得到某一主要产物。例如：



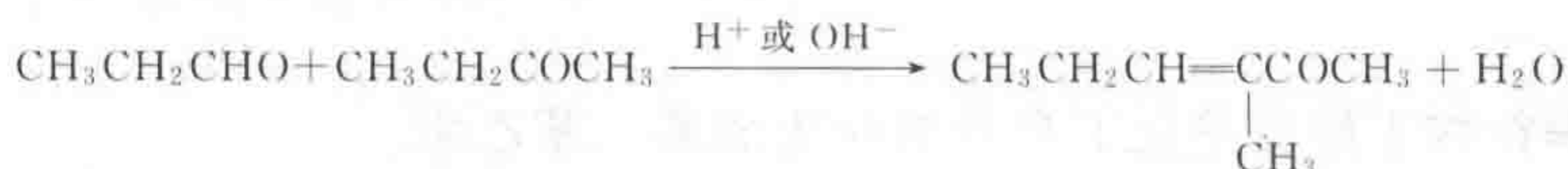
含 α -H 的醛与含 α -H 的酮，在碱性条件下缩合时，由于酮自身缩合困难，将醛慢慢滴加到含催化剂的酮中，可有效地抑制醛的自身缩合，主要产物是 β -羟基酮，后者失水生成 α, β -不饱和酮。例如：



银屑病治疗药物阿维 A 酯中间体 (1) 的合成如下 (陈芬儿, 有机药物合成法: 第一卷, 北京: 中国医药科技出版社, 1999: 42):



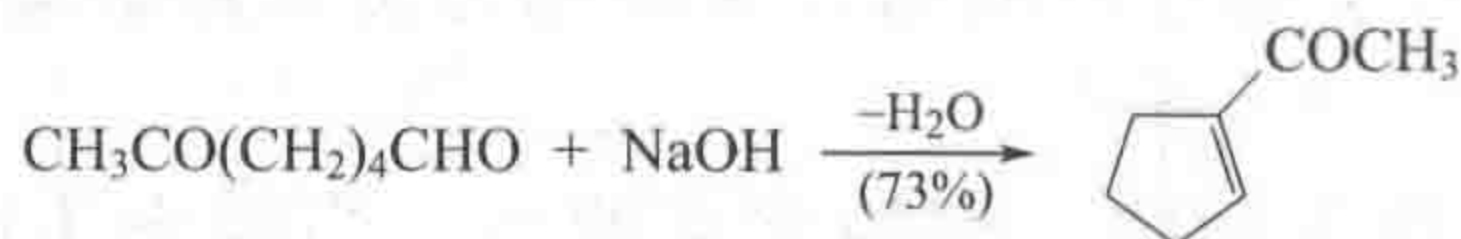
对于不对称的甲基酮，无论酸催化还是碱催化，与醛反应时常常主要得到双键上取代基较多的 α, β -不饱和酮。



抗肿瘤药靛玉红 (Indirubin) 原料药 (2) 的合成如下 (陈芬儿, 有机药物合成法: 第一卷, 北京: 中国医药科技出版社, 1999: 194):



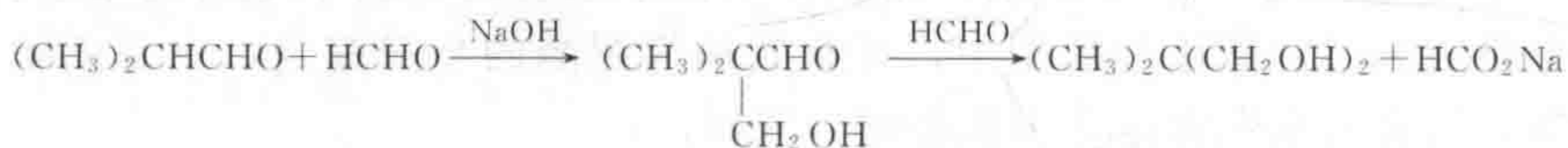
脂肪族二元醛酮，可进行分子内的羟醛缩合，生成环状的 α, β -不饱和羰基化合物，是合成五、六元环状化合物的重要方法之一。由于分子内缩合比分子间缩合容易进行，收率一般比较高。例如：



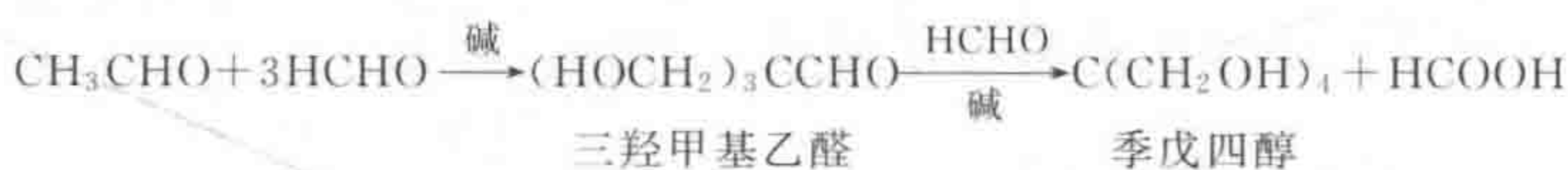
(2) 不含 α -H 的甲醛、芳醛、酮与含 α -H 的醛、酮的缩合 在碱性催化剂如氢氧化钠 (钾)、氢氧化钙、碳酸钠 (钾)、叔胺等存在下，甲醛与含 α -H 的醛、酮反应，在醛、酮的 α -碳原子上引入羟甲基，该反应称为 Tollens 缩合反应，又称为羟甲基化反应。该反应实际上是一个混合的羟醛缩合反应。



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 -H，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，也是医药、农药、炸药等的中间体。



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。