

| 有机合成反应原理丛书 |

消除反应原理

孙昌俊 孙凤云 主编

XIAOCHU
FANYING
YUANLI

化学工业出版社

| 有机合成反应原理丛书 |

消除反应原理

孙昌俊 孙凤云 主编



化学工业出版社

· 北京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

消除反应原理/孙昌俊, 孙风云主编. —北京: 化学工业出版社, 2017. 5

(有机合成反应原理丛书)

ISBN 978-7-122-29240-7

I. ①消… II. ①孙… ②孙… III. ①消除反应
IV. ①O621. 25

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 045022 号

责任编辑: 王湘民
责任校对: 宋 夏

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: 三河市航远印刷有限公司

装 订: 三河市瞰发装订厂

710mm×1000mm 1/16 印张 15 字数 286 千字 2017 年 5 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

消除反应是有机合成中一类非常重要的反应。所谓消除反应是指从一个有机物分子中同时脱去两个原子或基团而形成一个新分子的反应。消除反应可视为加成反应的逆过程。由于被除去的两个原子或基团所处位置不同，生成的消除产物也不相同。根据消除的原子或基团的彼此位置，可以分为 α -消除（1,1-消除）反应， β -消除（1,2-消除）反应， γ -消除（1,3-消除）反应， δ -消除（1,4-消除）反应等。在上述各种反应中，应用最普遍、最重要的是 β -消除。还有一类消除反应，在无其他溶剂存在下，仅靠加热使有机物进行的消除反应，称为热解消除（Pyrolytic elimination），简称热消除。这类消除反应很多，包括酯的热消除、叔胺氧化物的热消除、季铵碱的热消除、砷的热消除等。另外还有一种反应叫做挤出反应（Extrusion reaction），也属于消除反应。

根据被消除小分子化合物的不同，例如： H_2 、 H_2O 、 HX 、 X_2 、 NH_3 、胺等，又可分为脱氢、脱水、脱卤化氢、脱卤、脱胺等消除反应。脱羧反应虽未生成新的不饱和碳-碳键，但脱去了二氧化碳，也应属于消除反应的范围。实际上目前关于消除反应的定义并不十分严格，脱羧、醚键断裂、脱烷基等也可看做是消除反应。脱氢反应实际上也属于消除反应，已在《氧化反应原理》一书中介绍，本书不再赘述。

本书有如下特点。

1. 本书共分为十一章，以化合物类型为主线，分别介绍各类化合物的消除反应，包括卤化物、醇、醚、酚、羧酸及其衍生物、肟等的消除反应以及各种化合物的热消除反应等。第十章介绍了卡宾的基本反应，第十一章介绍了挤出反应。

2. 所选择的消除反应类型，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. 消除反应多种多样，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，还列出了一些具体的反应实例，内容比较丰富。

4. 所选用的合成实例，尽量用具体的药物或药物中间体的合成作为反应实例，说明各种卤化反应在药物合成中的应用。适当选择了一些国内学者的研究成果。

本书由孙昌俊、孙凤云主编。王秀菊、曹晓冉，孙琪、马岚、孙中云、孙雪峰、张纪明，辛炳炜、连军、周峰岩、房士敏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院陈再成教授、赵宝祥教授以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的师生使用。

孙昌俊

2017年4月于济南

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 卤代烃的消除反应

1

第一节 卤代烃消除卤化氢	1
一、消除反应机理	2
二、消除反应的取向——双键的定位规则	9
三、 β -消除反应的主要影响因素	12
第二节 多卤代物的消除反应	23
一、邻二卤代烷脱卤素生成烯	23
二、邻二卤代烃、偕二卤代物消除卤化氢 生成烯(芳烃)	26
三、邻二卤代物或偕二卤代物脱卤化氢生成炔	28
四、1,3-二卤化物脱卤素生成环丙烷衍生物	35
五、其他卤化物的消除反应	37

第二章 热消除反应

40

第一节 热消除反应的类型、机理和消除反应的取向	40
一、热消除反应的主要类型	40
二、热消除反应机理	41
三、热消除反应的取向	42
第二节 各种化合物的热消除反应	43
一、酯的热消除	43
二、季铵碱的热消除	51

三、叔胺氧化物的热消除	57
四、Mannich 碱的热消除	60
五、亚砷和砷的热消除	64
六、酮-内鎗盐的热解反应	66
七、对甲苯磺酰脲的分解合成烯类化合物	67
八、醚裂解生成烯烃类化合物	72

第三章 醇的消除反应

77

第一节 醇的热解反应	77
第二节 酸催化下脱水成烯	79
一、反应机理	79
二、醇的结构对反应的影响	80
第三节 多元醇的脱水反应	86
第四节 β -卤代醇消除次卤酸	93
第五节 醇的分子间脱水	97

第四章 醚键的断裂

101

第一节 醚键的酸催化断裂	101
一、醚键的 Brønsted 酸催化断裂	101
二、醚键的 Lewis 酸催化断裂	108
第二节 碱性试剂断裂醚键	114
第三节 断裂醚键的其他试剂	120

第五章 酚的消除

125

第一节 脱水成醚	125
第二节 酚类化合物的还原脱羟基反应	127
一、酚羟基的直接还原	127
二、酚羟基的间接还原	128

第六章 羧酸的消除反应

131

第一节 羧酸分子内脱水生成烯酮	131
第二节 羧酸的分子间脱水	136
第三节 羧酸的脱羧反应	141
一、脱羧成烃	141
二、丙二酸及其衍生物的脱羧	142
三、酮酸的脱羧	144
四、芳香族羧酸的脱羧	146
五、脂肪族二元羧酸的脱羧	150
六、脂肪族羧酸分子间脱羧合成酮	151
七、脂肪族羧酸脱羧成烯	153
八、脂肪族羧酸的脱羧卤化反应	154
第四节 取代羧酸的消除反应	155
一、羟基羧酸的热反应	155
二、卤代羧酸的消除反应	160
三、其他羧酸的消除反应	162

第七章 酰卤的消除反应

163

第一节 酰氯脱卤化氢生成烯酮	163
第二节 α -卤代酰卤的脱卤反应	166
第三节 酰卤脱卤脱羰基生成烯	168

第八章 酰胺脱水生成腈

169

第一节 酰胺的高温脱水	169
第二节 酰胺脱水剂脱水合成腈	171
第三节 N-烷基甲酰胺脱水生成异腈	185

第九章 肱脱水生成腓 189

第一节 醛肱脱水生成腓	189
一、酸性催化剂	190
二、酰化试剂	192
三、活泼酯、酰胺类脱水剂	194
四、低价磷化合物	196
五、碱性催化剂	197
六、其他催化剂	199
第二节 酮肱转变为腓	200

第十章 卡宾的反应 203

第十一章 挤出反应 214

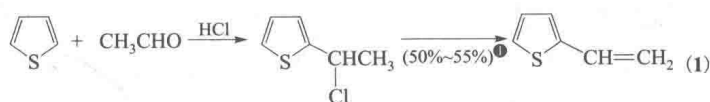
一、 N_2 的挤出反应	214
二、硫的挤出反应	216
三、CO 和 CO_2 的挤出反应	222

参考文献 224

化合物名称索引 225

第一章 卤代烃的消除反应

卤代烃的消除反应主要是脂肪族卤化物和多卤化物的消除反应，应用最普遍、最重要的是 β -消除，发生消除反应后生成不饱和类化合物，包括烯烃、炔烃、二烯类化合物。最常见的是消除氯化氢、溴化氢和消除卤素。这类反应在药物及其中间体的合成中应用广泛，例如心脑血管疾病治疗药物盐酸噻氯吡啶 (Ticlopidine hydrochloride) 等的中间体 2-乙烯基噻吩 (1) 的合成。

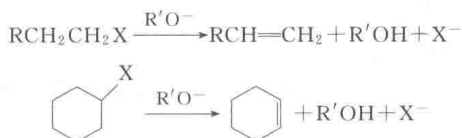


又如中枢兴奋药洛贝林 (Lobeline) 中间体 2,6-二苯乙炔基吡啶 (2) 的合成。



第一节 卤代烃消除卤化氢

在碱性条件下，卤代烃可以发生消除反应生成烯烃。



广谱驱肠虫药盐酸左旋咪唑 (Levamisole hydrochloride) 等的中间体苯乙烯 (3) 的合成如下：

① 无注释者均指质量分数。



(3)

根据卤代烃化合物的烃基结构、卤素原子的类型以及反应条件等的不同，消除反应可能有不同的反应机理，主要可以分为 E1、E2 和 E1cb 机理等。

在上述反应中，消除反应发生在与卤素原子相连的碳原子（ α -碳原子）和与其相邻的碳原子（ β -碳原子）上，所以，这种消除反应又叫做 β -消除反应或 1,2-消除反应。

根据反应条件的不同， β -消除反应分为液相反应和气相反应两种。前者应用更广泛。后者由于是在比较高的温度下进行的，故又称为热消除反应。热消除的机理多为分子内的环状顺式消除（周环反应）或自由基型反应，而液相消除的机理可分为双分子消除、单分子消除和单分子共轭碱消除。 β -消除不仅形成碳-碳双键，根据反应底物的不同，还可以生成碳-碳三键，也可以生成碳-氧双键、碳-硫双键、碳-氮双键等。

一、消除反应机理

1. 双分子消除反应 (E2)

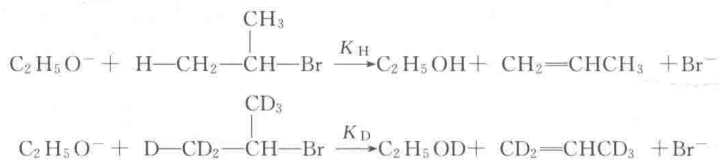
含卤素化合物的消除反应，大都是在碱性条件下进行的。双分子消除是一步协同的反应过程，用通式表示如下。



试剂碱首先进攻 β -H，与之部分成键的同时，C-X 键和 C_β -H 键部分断裂，C-C 键之间的 π 键部分形成，生成过渡态。碱进一步与 β -H 作用，夺取 β -H 生成共轭酸 HB，同时卤素原子带着一对电子离去，C-C 键之间形成双键成烯。整个过程是一步协同进行的，卤代烃和试剂碱都参与了形成过渡态，为双分子消除，用 E2 表示。

该机理的第一个证据是在动力学上为二级反应， $V = K [\text{RX}] [\text{B}^-]$ 。由于反应中不生成碳正离子，故不发生碳正离子重排反应。

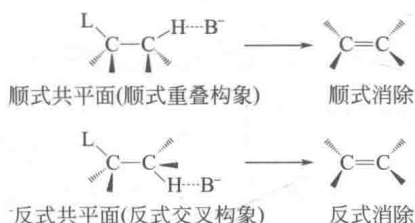
在 E2 反应的过渡态中， C_β -H 键已部分断裂，因此如果将氢原子换成氘，必然会有同位素效应。例如异丙基溴和氘代异丙基溴在乙醇钠作用下，前者脱卤化氢的速率是后者的 7 倍。



由于氢比氘质量小, C-H 键比 C-D 键断裂的速率快。研究表明, E2 反应的 K_H/K_D 值一般在 3~7 范围内。这与决定反应速率步骤该键断裂的机理相符合, 氢的同位素效应是 E2 反应的特征之一。

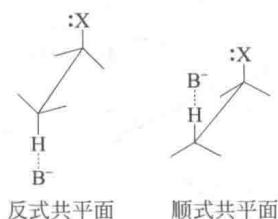
仅靠上述证据是不够的, 因为上述证据同样适用于 E1cb 机理。最有力的证据是 E2 机理的立体化学特点。

E2 机理是立体专一性的, 即在 E2 消除反应中, 立体化学上要求参与反应的五个原子 (B、H、C、C、X) 处在同一平面上, 满足这一共平面要求的两种构象为反式交叉式和顺式重叠式:



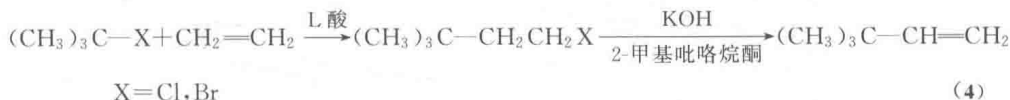
由于反式交叉式构象是能量较低的稳定构象, 且此时进攻试剂 B^- 进攻氢时距离去基团 L 最远, 静电斥力最小, 所以一般情况下 E2 反应大都为反式消除, 因而 E2 反应常常称为反式消除反应。在极少数情况下, 由于几何原因, 分子达不到反式交叉式构象时, 才可以发生顺式消除。

用锯架式结构表示更直观。



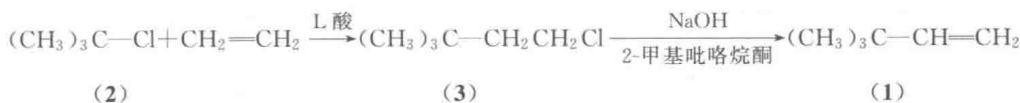
反式共平面为交叉式构象, 而顺式共平面为重叠式构象, 因而前者的过渡态在能量上来讲更有利, 属于更稳定的构象。

一般是伯卤代烷容易发生 E2 反应生成烯。例如新己烯 (4) 的合成。新己烯是重要的化工原料, 广泛用于香料、农用化学品等领域, 其一条合成路线如下。



新己烯 (Neohexene), C_6H_{12} , 84.16。无色液体。bp 41℃。

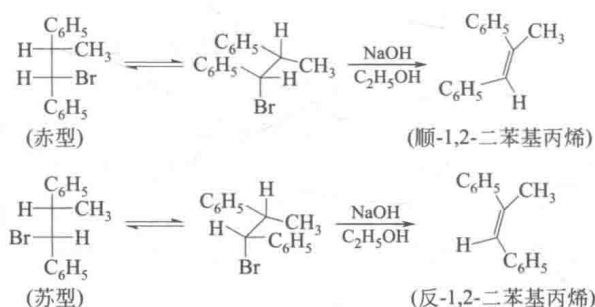
制法 刘升, 王维伟, 杜晓华, 精细与专用化学品, 2014, 22 (1): 14.



氯代新己烷 (3): 于高压反应釜中, 加入叔丁基氯 (2) 185 g (2 mol), 石油醚 62 g, 0.05 摩尔量的硅铝复合催化剂, 搅拌下通入乙烯, 保持反应温度 40℃, 乙烯压力 0.5 MPa, 反应 1.5 h 后, 关闭乙烯阀门, 直至乙烯压力不再下降。将生成的黄色透明液水洗、5% 的氢氧化钠溶液洗涤, 再水洗至中性。常压精馏, 收集 118~122℃ 的馏分, 得化合物 (3) 211 g, 收率 88%。

新己烯 (1): 于安有搅拌器、温度计、精馏柱的反应瓶中, 加入 2-甲基吡咯烷酮 115 mL, 于 80℃ 加入氢氧化钠 [化合物 (3) 的 1.25 mol], 而后慢慢滴加化合物 (3), 加热升至 140~180℃, 收集 60℃ 之前的馏分, 收率 82%, 纯度 99%。

由 E2 反应的消除方式所决定, 这类反应是立体有选择性反应。赤型和苏型 1-溴-1,2-二苯基丙烷在氢氧化钠乙醇溶液中消除, 分别得到顺式烯和反式烯。

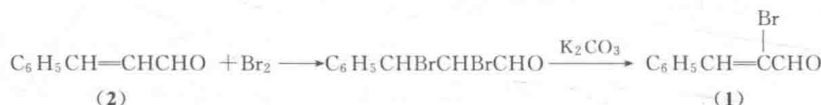


α -溴代肉桂醛本身为普遍使用的广谱杀菌、防腐、防蛀、防臭剂, 具有持效期长、挥发性小、毒性小等特点, 广泛应用日用品、食品工业、纺织以及装饰材料等方面。

α -溴代肉桂醛 (α -Bromocinnamaldehyde), $\text{C}_9\text{H}_7\text{BrO}$, 211.06。白色针状结晶。mp 66~68℃。

制法

方法 1 樊能廷. 有机合成事典. 北京: 北京理工大学出版社, 1992: 15.



于安有搅拌器、回流冷凝器、滴液漏斗的反应瓶中, 加入冰醋酸 167 mL, 肉桂醛 (2) 44 g (0.33 mol), 冰水浴冷却, 剧烈搅拌下滴加液溴 53.5 g (0.33 mol)。加完后加入无水碳酸钾 23 g (0.17 mol), 搅拌。放气停止后加热回流 30 min。冷却, 搅拌下倒入 450 mL 冷水中, 析出红色粗品。抽滤, 水洗, 尽量抽干。溶于 220 mL 95% 的乙醇中, 加入 50 mL 水, 加热至澄清, 先室温放置析晶, 而后冰箱中放置。抽滤, 用 80% 的冷乙醇洗涤, 干燥, 得化合物 (1) 52~60 g, 收率 75%~85%。

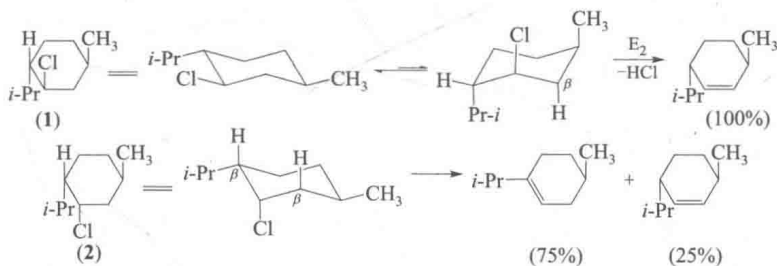
方法 2 林笑, 王凯, 黄婷, 巨修炼. 武汉工程大学学报, 2011, 33

(12): 33.

于反应瓶中加入乙酸乙酯 50 mL, 肉桂醛 (2) 13.2 g (0.1 mol), 搅拌溶解, 冷至 0℃。滴加溴 16 g (0.1 mol), 约 1 h 加完, 继续搅拌反应 15 min。加入无水醋酸钠 12.3 g (0.15 mol), 于 50℃ 搅拌反应 30 min, 再与 80℃ 反应 3 h。冷至室温, 过滤, 水洗。有机层减压浓缩, 剩余物加入 50 mL 石油醚, 搅拌冷却, 析出颗粒状固体。过滤, 石油醚洗涤, 干燥, 得黄色固体 (1) 18.2 g, 收率 86.2%, mp 70~72℃。

在开链化合物中, 分子可以通过单键的旋转采取 H 和 X 处于反式共平面的构象, 然而, 在环状化合物中, 情况并非总是如此。

环己烷衍生物进行 β -消除时, 必须是 1,2-*a, a* (竖键) 构象才能符合 E2 消除的反式共平面的立体化学要求。氯盖烷 (1) 和新盖基氯 (2) 是两个典型的例子。

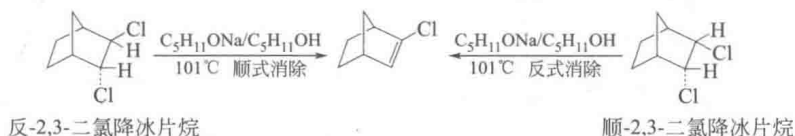


在化合物 (1) 中, 氯原子处于直立键上的构象才符合反式共平面的要求, 因而更容易发生 β -消除反应, 尽管其能量较氯原子处于平伏的构象要高, 但可以通过环的翻转生成这种不稳定的构象, 得到的产物也不符合 Zaitsev 规则。

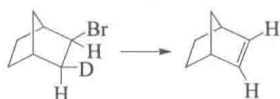
化合物 (2) 的稳定构象中, 氯原子处于直立键上, 有左右两个 β -H 可以发生 β -消除反应, 因而可以生成两种消除产物, 其中主要产物符合 Zaitsev 规则。

一些顺式消除的例子已有不少报道。

桥环结构具有一定的刚性骨架, 两个消除的基团不可能形成反式共平面的关系, 这时顺式消除反而更有利。例如, 反-2,3-二氯降冰片烷在戊醇钠-戊醇中进行顺式消除, 比顺-2,3-二氯降冰片烷的消除快 66 倍。



如下氘代的降冰片溴化物发生消除反应, 得到 94% 的不含氘的产物, 说明反应中也是发生了顺式消除反应。



在这种情况下。由于分子的刚性结构，外型的 X 基团和内型的 β -H 不能达到反式共平面的 180° 的二面角，这里的二面角接近 120° 。此时更容易发生二面角接近于 0° 的顺式消去。

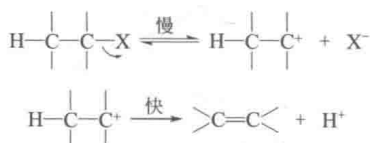
上述各种例子说明，反式消去反应要求二面角为 180° ，当这样的二面角无法达到时，反式消去反应的速率会降低，甚至完全被顺式消去所代替。

在 4~13 元环化合物中，六元环化合物是仅有的可以达到无张力的反式共平面构象的化合物，因此，在六元环化合物中很少有顺式消去反应。

另外，当遇到较差的离去基团时，如氟化物、三甲胺等，则顺式消除可能占优势。不同的反应机理也会有不同的立体化学要求。

2. 单分子消除机理 (E1)

E1 机理与 E2 机理不同，反应分步进行。首先是离去基团解离，生成碳正离子，该步反应中共价键异裂，活化能较高，为决定反应速率的步骤。而后碳正离子很快在 β -碳原子上失去质子生成烯烃。



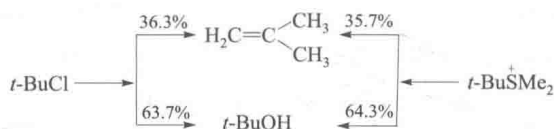
决定反应速率的步骤只与反应的第一步反应底物的解离有关，称为单分子消除反应，用 E1 表示。

实际上，E1 反应的第一步与 $\text{S}_{\text{N}}1$ 反应的第一步完全相同，不同的是第二步。在第二步反应中，E1 是碳正离子的 β -碳上的氢失去（质子）生成烯，而 $\text{S}_{\text{N}}1$ 是碳正离子直接与带负电性的溶剂或负离子结合生成取代产物。在纯粹的 E1 反应中，产物应当是完全没有立体专一性的，因为碳正离子在失去质子前，可以自由地生成最稳定的构象。

E1 机理的主要证据如下。

$V=K[\text{RX}]$ ，反应动力学是一级的，反应速率与碱性试剂无关，只涉及卤代烃一个分子。

若反应中使用两种不同的反应物，而这两种反应物可以生成相同的碳正离子，由于反应物不同，生成碳正离子的速率也不同。例如 $t\text{-BuCl}$ 和 $t\text{-BuSMc}_2^+$ 。



在上述反应中生成了相同的碳正离子，而且生成速率不同，若反应溶剂相同、反应温度也相同，则两种反应物生成的碳正离子的反应性也应当相同，因为离去基团的性质不会影响第二步的反应。这就意味着生成的产物应当相同，即消