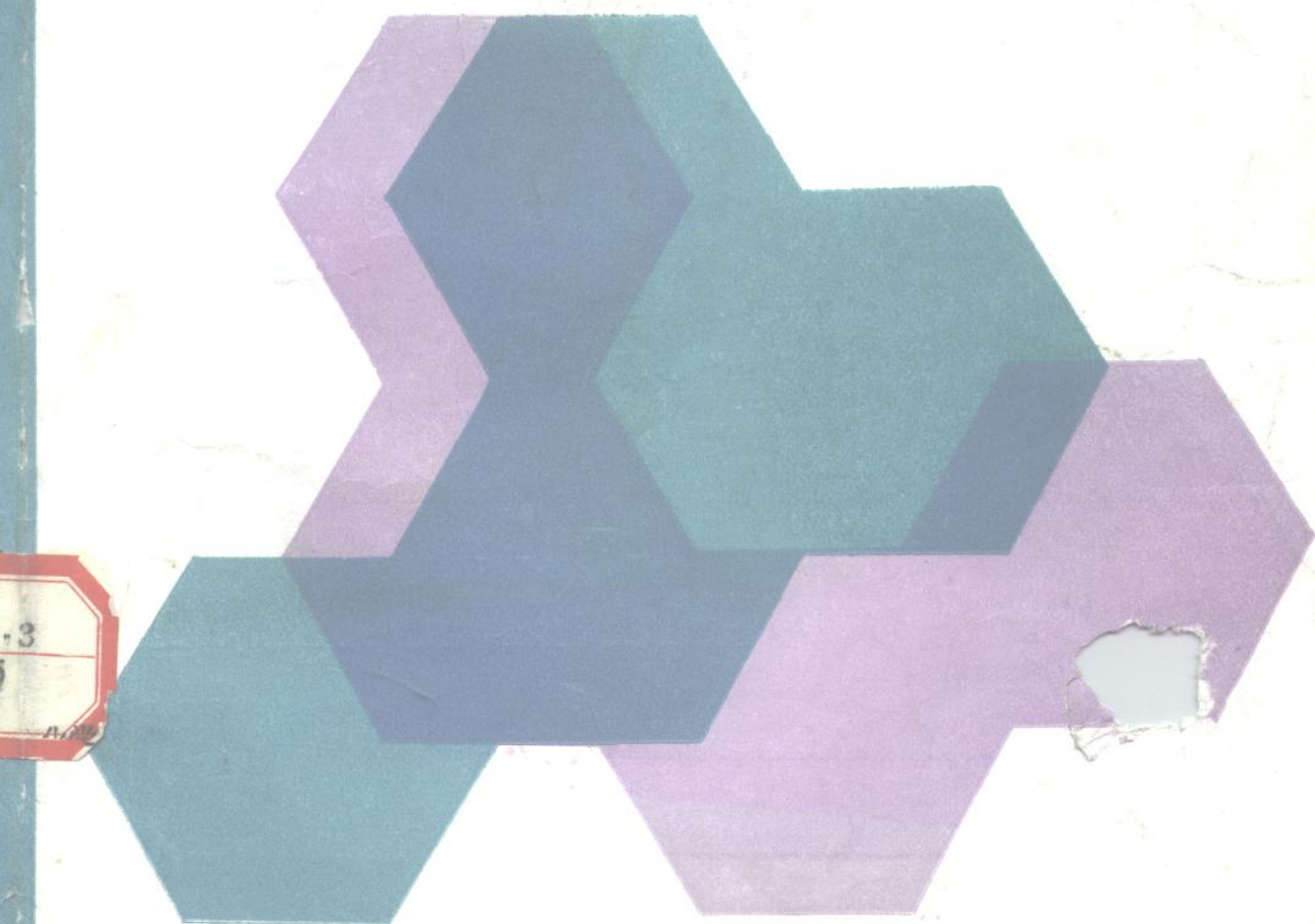


有机合成化学基础

高等学校教学参考书

李 天 全 编

高等教育出版社



359064

高等学校教学参考书

有机合成化学基础

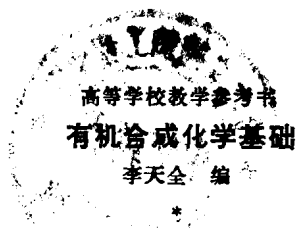
李天全 编



高等教育出版社

(京)112号

056/34



高等教育出版社出版
新华书店北京发行所发行
河北省香河县印刷厂印装

开本 787×1092 1/16 印张17 字数 390 000

1992 年6月第1版 1992 年6月第1次印刷

印数 0001—2 649

ISBN7-04-001100-X/O·671

定价 8.70元

前 言

有机合成是大学有机化学的后继课和提高课之一。它的理论和方法对解决科研和生产中的实际问题具有重要作用,是每个化学、化工工作者必备的基本知识。为了适应我国四化建设的需要,近年来,不少工科高等学校化工类各专业及应用化学专业先后开设了有机合成课程,因此,有必要编写一本与工科有机化学相衔接的有机合成化学教学用书。本书正是为此而编写的。它以工科有机化学为起点,以合成反应为中心,较为系统地介绍了有机合成的基本反应和方法。希望就此能对合成的学习有所帮助,并能为进一步的学习打好基础,以提高解决实际合成问题的能力。

全书共分八章,其内容包括三部分。第一部分(第一至四章)为全书重点,比较系统地从原理和应用方面介绍有机官能团转换和分子骨架建造的反应和方法,以及进行合成设计的步骤和原则。第二部分(第五至七章)适当介绍了近代有机合成的发展和成就,包括有机合成的一些新的反应、试剂、策略和方法。另外,还扼要地介绍了实施合成反应的文献工作和实验室工作。第三部分(第八章)选择了几种典型的复杂天然产物为代表,说明如何综合应用前面各章介绍的知识以解决复杂分子的合成问题。

在各章之后列有参考文献,可供进一步学习时参考;各章后有适量习题,作复习巩固用。

本书可作高等工业学校化工类各专业及应用化学专业的高年级课程或选修课的教材或参考书,亦可作为基础有机化学的补充读物,还可供化学、化工工作者参考。

本书是在高等学校工科有机化学课程教学指导小组直接指导和组织下完成的,并经甘礼骅副教授初审,李忠福教授复审。他们提出了许多富有建设性的宝贵意见。此外,张黯教授、陈锡如副教授等也给予不少支持和帮助,在此一并致以深切的谢意。

由于水平所限,难免有错漏或不当之处,请读者指正。

李天全

1986年8月于成都科技大学

目 录

第一章 绪论	1	5.1 溶剂效应	152
1.1 有机合成的发展与作用	1	5.2 相转移催化	155
1.2 有机合成的几个重要理论问题	2	5.3 导向基团	162
1.3 有机合成的特点和研究方法	5	5.4 保护基团	165
参考文献	6	5.5 等价基团	172
第二章 有机官能团的转换	7	参考文献	192
2.1 取代反应	7	习题	193
2.2 还原反应	21	第六章 有机合成中的元素有机化合物	196
2.3 氧化反应	34	6.1 有机金属化合物	196
2.4 消除反应	43	6.2 有机磷试剂	208
2.5 加成反应	49	6.3 有机硫试剂	212
2.6 双官能团化合物的合成	57	6.4 有机硼试剂	219
参考文献	66	6.5 有机硅试剂	224
习题	67	参考文献	230
第三章 有机分子骨架的建造	70	习题	232
3.1 羟化反应	70	第七章 有机合成的实施	236
3.2 羰基化合物的缩合反应	79	7.1 文献工作	236
3.3 偶合反应	91	7.2 实践和探索	241
3.4 分子重排反应	97	参考文献	243
3.5 成环反应	109	习题	243
参考文献	128	第八章 复杂分子的建造方法	244
习题	130	8.1 多肽的合成	244
第四章 有机合成设计	134	8.2 甾族化合物的全合成	247
4.1 有机反应是合成设计的基础	134	8.3 生物碱的合成	252
4.2 目标分子的结构剖析	136	8.4 叶绿素 a 的合成	255
4.3 反合成法	137	8.5 前列腺素的合成	260
参考文献	148	参考文献	265
习题	149	符号与缩写词	267
第五章 近代合成的策略和技术	152		

第一章 绪 论

1.1 有机合成的发展与作用

自然界慷慨赐与人类大量的物质财富。例如煤、石油、天然气以及无穷无尽的动、植物资源。它们中包含着大量的有机化合物，正是这些物质养育了人类，带来了人类社会的现代文明和繁荣。

但是，天然存在的有机物数量虽多，种类却有限，而且大多以复杂的形式混合存在，难以满足现代科学技术、工农业生产以及人们日常生活的需要。目前，人类所需的绝大多数有机化合物纯品，几乎都依靠人工进行制备。人们根据有机分子的结构，利用价廉易得的原料，加工制备所需有机化合物的工作，称为有机合成。

有机合成对人类具有不可估量的意义。药物、化肥、人造纤维、食品添加剂、农用杀虫剂、五光十色的染料以及各种具有特殊性能的现代材料等，大多是有机合成的产物。可以说，当今国计民生的各个方面，都离不开有机合成的产品。合成的巨大作用，正如有机合成创始人之一的伯塞罗(Berthelot)曾预言的那样^[1]：“在老的自然界旁边，再放进一个新的自然界。”而且这个“新的自然界”在质和量上都远远超过“旧的自然界”。

在自然科学的发展方面，有机合成起着巨大的推动作用。例如，有机化学本身就是在对有机化合物的利用和合成中发展起来的。有机化学新的分子、新的反应以及新的理论也大多来自合成之中。对反应机理的研究，发展和丰富了理论化学的内容。为适应合成产物及天然产物结构分析的需要，出现了红外、核磁等现代波谱技术。而这一切又极大地改变着合成的面貌。合成上的重大突破，往往预示着某种新理论的诞生；而理论的发展，又将极大地推动合成前进。总的说来，有机合成对有机化学的发展，特别是对有机理论和天然有机产物结构的验证，对许多新型物质的研制，以及对人类生存用品如医药、染料、香料、高分子材料等的生产，都作出了并且还将继续作出重要的贡献。有机合成内容丰富，用途广泛，是有机化学的一个重要组成部分，也是化学知识宝库的重要组成部分。对每个从事化学、化工研究和生产的工作者来说，掌握有机合成的原理和方法，是保证科研和生产顺利进行必不可少的一种基本功。

虽然人类利用有机化合物的历史可追溯到上古时代，但有机合成真正作为一门科学，却仅为近百年的事情。这是长期生产力低下，加上一一种神秘的“生命力”学说的束缚造成的。“生命力”学说认为有机化合物是“生命力”的产物，这样就使人们放弃了人工合成有机化合物的努力。这种情况一直延续到19世纪中期才出现转机。1828年，年轻的科学家武勒(Wöhler)在加热无机物氰

酸铵(NH_4CNO)时,意外地发现了当时认为只有依靠肾脏才能生成的脲,才使“生命力”学说开始受到动摇^[2]。1845年,柯尔贝(Kolbe)合成了醋酸^[3],在1850~1900年间,许许多多药物、染料,甚至脂肪、糖这样复杂的有机物也相继从实验室合成出来,生命力学说宣告彻底破产。从此,有机化学进入了合成的时代。

合成资料的不断积累,产生了有机结构理论。这种理论初步揭示了有机分子内部的秘密,以及有机分子结构与反应性能的关系。这是人类对有机分子认识的一次飞跃。自此以后,有机合成从盲目实践进入了理性阶段。特别是本世纪30年代,石油化工的发展,给合成带来了空前的繁荣。新的催化剂和试剂的开发,大大改变了反应的原始状态,成为合成史上一个重要的里程碑。例如,齐格勒(Ziegler)定向聚合催化剂的发现^[4],使塑料和其它高聚物在许多方面代替了传统材料,而且性能更加优良。至此,合成进入了制备和应用高分子材料的时代。

今天,新的有机化合物或新的合成方法,每年约以数以万计的速度被开发,这种趋势还在增加。现在,除少数生物高分子外,人类几乎能合成所有有机分子。有机合成在物质世界的转换上显示了无与伦比的作用和威力。它的发展说明人类认识世界、改造世界的能力是永无止境的。随着科学技术的发展,人类按需要随意“剪接”分子的时代一定会到来。到那时,有机合成将为人类的进步和繁荣作出更大的贡献。

1.2 有机合成的几个重要理论问题

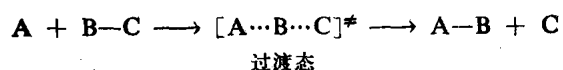
1.2.1 热力学与动力学问题^[5]

有机合成是通过一步一步的有机反应来实现的。在一定条件下,反应能否发生以及进行的方向和限度如何,是合成工作者最关心的问题之一。这即合成的热力学问题。它对新反应的设计以及传统反应的改造具有重要意义。热力学根据反应前后能量的改变,由几个热力学状态函数——焓(ΔH)、熵(ΔS)、自由能(ΔG)——来解决上述问题:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

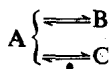
当 $\Delta G \leq 0$ 时,反应可自发进行,称为热力学上有利的反应; $\Delta G > 0$,反应受阻,称为热力学上不利的反应。一般有机反应温度不高,除缩合反应外,反应前后分子数改变不大,因此可忽略 ΔS 项,近似地由标准状态下的反应热 ΔH° 来判断反应的可行性。这种方法虽简单,但不适合熵变较大、温度较高的反应。而且即使热力学合理的反应,由于未牵涉反应的进程和速度,以致许多热力学上可行的反应因速度太小而毫无价值。

反应速度问题依靠动力学解决。动力学的过渡状态理论认为:反应分子之间通过形成过渡态,才能得到产物:

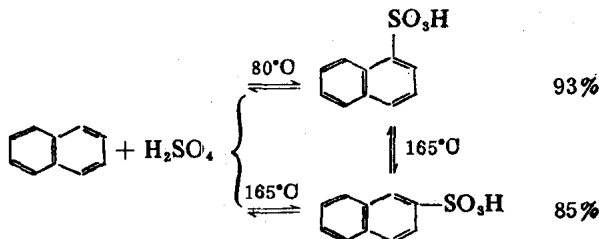


过渡态形成的难易,取决于活化自由能 $\Delta G^\ddagger$ 的大小, $\Delta G^\ddagger$ 越大,过渡态越难形成,反应速度也越小。因此,只有 $\Delta G^\ddagger$ 小的反应,才具有合成意义。

有机反应的方向很少是单一的,很多时候都伴随发生副反应,形成竞争反应:



其产物的分布同产物的生成速度和稳定性相关。如果 B 的稳定性大于 C,而 C 的形成速度又大于 B 时,在反应不可逆的情况下,以形成速度大的 C 为主要产物,这时称反应按动力学因素控制。若反应可逆,则以更稳定的 B 为主要产物,这时称反应按热力学因素控制。在合成中,控制不同的条件,可使反应受不同的因素控制,而按需要的方式进行,从而制备所需的产物。例如萘的磺化,通过改变温度可使磺化主要在 α 位进行(动力学控制)或 β 位进行(热力学控制):



1.2.2 立体化学问题^[6]

立体化学是有机化学领域中的一个重要方面,也是有机合成的一个值得注意的问题。它包括作用物、试剂和产物的立体构型,反应的空间位阻,过渡态的立体化学要求以及不对称合成等。

构型不同的有机分子,其化学性质有时会表现出某种差异。例如,顺丁烯二酸可在较低温度下失水成酐,也能发生双烯合成反应;而反丁烯二酸则不行。光学活性的有机分子,其反应性更为复杂。而且这种反应性的差异将表现在动态学的不同方面。

反应的立体进程关系着产物的构型和分布。动态立体化学关于过渡态及中间体的优势构象以及立体化学要求等问题,不仅关系着反应的速度,而且还关系着合成预定的目标能否实现。例如,内消旋 2,3-二溴丁烷脱溴得反式烯烃,而光学活性体则得顺式烯烃,这即过渡态的优势构象不同所致。这种影响,对环状反应物或经环状过渡态而进行的反应将更为突出。

在合成中为了得到指定构型的产物,需要利用立体专属性的反应。例如,为了得到顺式环氧化物,就需顺式烯烃同过酸作用,而反式烯烃则得反式产物。这种反应就是立体专属性的。其它如 S_N2 反应、催化氢化反应、酯的热消除反应等也都是立体专属性的。它们的一个共同特征是,不同立体异构体反应后,生成不同构型的产物,从而具有重要的实用价值。

但是,真正立体专属性的反应目前还认识不多。许多反应常得不同构型的产物,而以其中某一种所占比例较高,这类反应称为立体选择性的。在合成中,利用光学活性的反应物或试剂作诱导,以形成以某种立体异构体为主的合成策略称为不对称合成。不对称合成的效率,一般用对映体过量百分数 %e.e. (enantiomeric excess percent) 表示。

$$\%e.e. = \%R - \%S$$

0%e.e. 表示产物消旋化, 100%e.e. 则表示立体专属性反应。由于 R 和 S 构型的百分含量很难测量,实际过程中,通常用某构型的比旋光度与混合产物的比旋光度之比来计算 %e.e.。并且定

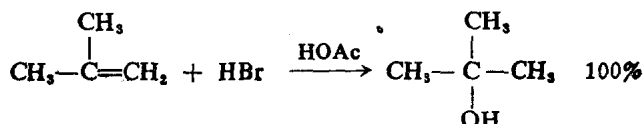
义这个比值为产物的光学纯度,用 %o. p. (optical purity percent)表示。它在数值上同 %e. e. 相等。0%o. p. 表示产物消旋化,100%o. p. 则表示纯对映异构体产物。

$$\%o. p. = \frac{[\alpha]_{\text{混合产物}}}{[\alpha]_{\text{纯对映异构体}}} \times 100 = \%e. e.$$

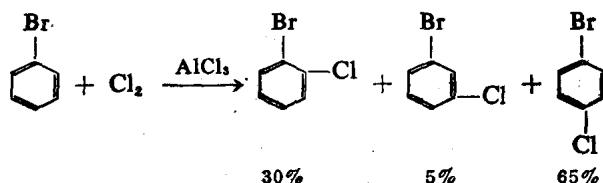
1.2.3 反应的选择性问题^[7]

反应的选择性可分为三类:化学选择性、位置选择性和立体选择性。化学选择性是一种区别基团的反应选择性。一般情况下,不同基团对同一试剂所表现的活性相差很大,反应中容易控制。但分子中不同位置的相同基团,对同一试剂的化学选择性则较低。一般情况下,只有两个基团的反应速度相差十倍以上时,才能使试剂主要同一个基团作用,而另一基团所受影响很小。如果速度差别达不到上述要求,则可用基团保护法,暂时把不需要反应的基团封闭起来,待反应完成后,再行释放出原来的基团。

位置选择性是指反应中,反应试剂定向地进攻作用物的某一位置,从而生成指定结构的产物。典型的例子是不对称烯烃同不对称试剂的亲电加成反应。例如:

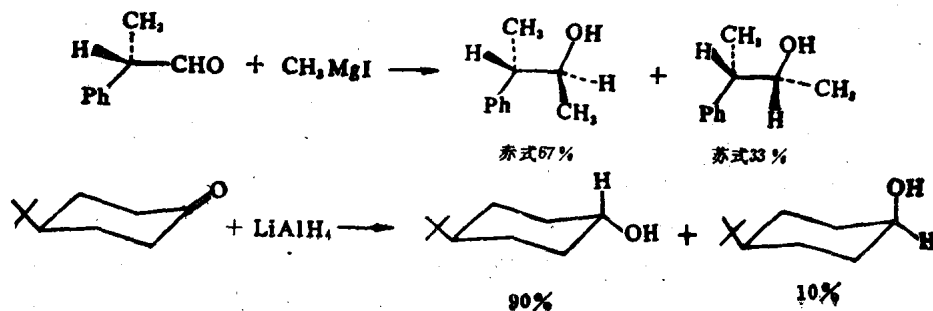


取代苯的亲电取代反应中,新基按原有基团的定位效应进入环上不同位置也是典型的位置选择性的反映。



在有机合成中,几乎各类反应都存在位置选择性,巧妙地在这种选择性加以利用,是保证实现预期目的的一个重要手段。

某种反应物在指定条件下,唯一或主要生成一种立体异构体的反应叫立体选择反应。这种选择性常同作用物的位阻、过渡态的立体要求以及反应条件有关。在羰基同格利雅(Grignard)试剂的加成或用 LiAlH_4 还原的反应中,亲核的 R^- 或 H^- 总是倾向于从位阻小的一面攻击羰基碳,使产物中某种立体异构体占优势。例如:

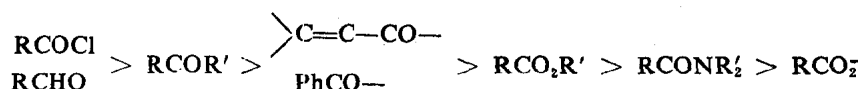


卤代烷的脱卤化氢反应,叔胺的季铵化反应等也都是立体选择的。如果反应形成新的手性中心,立体选择反应则又是不对称合成反应。它的关键在于试剂进攻的方位大大优先于另一个非对映体形成的方位,从而生成以一种非对映异构体为主的产物。这样,立体选择性反应避免了产物的消旋化,从而也避免了拆分对映异构体的困难。不难看出,选择性问题的有机合成中占有重要的地位,是合成的关键性问题之一。一些重要的选择性反应包括如下类型:

(1) 利用复氢化物试剂的还原反应。 NaBH_4 一般只能还原醛、酮为醇,而 LiAlH_4 则可还原包括羧酸及其衍生物在内的所有羰基化合物。

(2) 催化氢化。碳-碳双键、碳-碳叁键、氰基被氢化时,羰基、芳环可不受影响。当烯烃与炔烃同时存在时,由于叁键易被催化剂吸附,从而使叁键比双键易氢化。

(3) 羰基的亲核加成。不同羰基化合物的活性为:

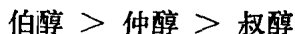


(4) 烯烃的亲电加成。通常按马尔科夫尼科夫(Markovnikov)规则定向,氢或其它亲电体加到含氢多的双键碳上。烯烃一般不与亲核试剂作用。

(5) 消除反应。溶液中进行的消除反应以反式消除为主,一般生成双键上取代多的烯烃;而热消除反应则为顺式消除,得取代少的烯烃。

(6) $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应。如果底物中心碳具有手性,反应后产物构型发生反转。

(7) 酯化反应。伯、仲、叔醇酯化的难易次序为:



1.3 有机合成的特点和研究方法

一个有机分子的合成如同修建一幢大楼,需要坚实的基础,合理的设计,优质的材料和精心的施工。广博的有机化学理论和实践方面的知识,是合成的基础,合成设计如同建筑蓝图,反应物和试剂、溶剂等是建筑材料,合成的操作如同现场施工。其中,最重要的是要打好基础,也即要掌握各种用于合成的反应和方法。一个好的合成反应,必须具备如下特点:

- (1) 反应条件温和,操作简便,得率高;
- (2) 具有高的化学、位置和立体选择性;
- (3) 适应性强,适用面广,实用性好;
- (4) 原料价廉易得,有丰富的来源;
- (5) 不产生公害,不污染环境。

温和的条件也就是常温、常压、中性介质中就能进行的条件,这样既节省能源又能简化设备和操作程序。得率高,才具有经济效益。选择性好,就不必在官能团的保护、活化等方面耗费精力,从而可大大提高反应的效率。适应性强,一系列类似产物都可由同一类型反应制备。原料价

廉、来源广泛,才有生产价值。不产生公害即三废少,才不会给人类留下后患。这一点非常重要,因为当今造成的污染,要首推化工工业,若不重视,总有一天会使这个生气勃勃的地球,因污染的积累而重新成为荒漠的世界。

一个有机分子可由不同的原料、不同的途径加以合成。而这一切又没有什么广泛适用的“公式”或固定“模式”可以遵循,全凭人的知识、经验和创造性劳动。解决合成唯一的方法是实践。合成不是纸上谈兵。无论纸面上的合成方案多么巧妙完美,若在实践中走不通,仍将一文不值。任何合成都是以最终获得实物而告完成的。因此,在学习合成时,要理论联系实际。既要从理论上弄清反应的原理,又要留心实施合成的条件和方法。每一合成反应都讲条件、应用和限制。在这方面,前辈大师们有许多成功的经验。学习中应钻研一些前人的合成实例,并注意领会前人的思路 and 技巧,这对我们掌握合成的奥妙,无疑是大有裨益的。

参 考 文 献

- [1] 恩格斯,《自然辩证法》,人民出版社,1971,第一版。
- [2] F. Wohler, *Pogg. Ann.*, **12**, 253, 1828.
- [3] H. Kolbe, *Ann.*, **113**, 125, 1860; *J. Prakt. Chem.*, (2) **10**, 89, 1874.
- [4] K. Ziegler, et al., *Angew Chem.*, **67**, 426, 541, 1955.
- [5] H. O. House, *Rev. Chem. Prog.*, **28**, 99, 1967.
- [6] J. March, "Advanced Organic Chemistry", 2nd Ed., McGraw-Hill Book Company, New York, 1977.
- [7] A. Carey, R. J. Sundberg, "Advance Organic Chemistry", Plenum Press, New York, 1977.

第二章 有机官能团的转换

官能团是决定有机分子主要反应性能的关键部位，也是进行有机反应的场所和根据。一般说来，大多数合成总是通过官能团之间的相互作用而实现的。因此，有机化合物的官能团之间的相互转变的规律，是有机合成的基础和工具。本章将对有机官能团转换的如下几方面进行讨论：

- (1) 有机分子中原子或基团被取代的反应；
- (2) 氧化值发生改变的氧化、还原反应；
- (3) 生成不饱和键的消除反应；
- (4) 不饱和键上的加成反应；
- (5) 形成多官能团化合物的反应。

2.1 取代反应

2.1.1 饱和碳上的亲核取代反应^[1]

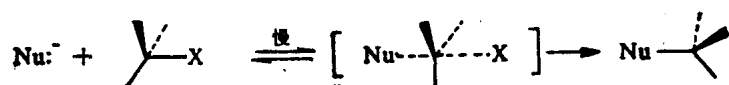
1. 反应机理及影响因素

在卤代烷或其它脂肪族化合物分子中，饱和碳上的原子或基团，连同一对电子被亲核试剂所置换的反应，称为饱和碳上的亲核取代反应(S_N)，反应的一般式为：

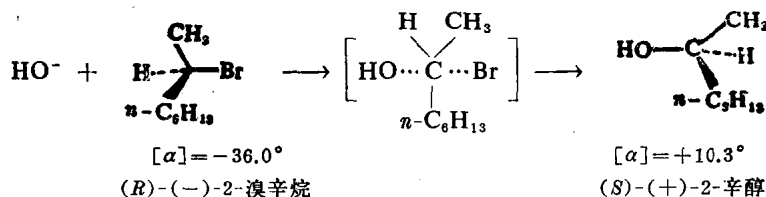


式中RX代表作用物，Nu代表亲核试剂，X为离去基团。作用物中发生反应的原子称为中心原子。反应随作用物、试剂和反应条件的不同，可按不同的机理进行，其中最典型的是 S_N2 和 S_N1 机理。

S_N2 机理包括一个由作用物与试剂分子形成的过渡态，反应按协同方式进行。即试剂从离去基团相反的方向上进攻中心碳原子，试剂同中心碳之间键的形成，与离去基团与中心碳之间键的断裂是同时进行的。在过渡态中，进攻试剂、中心碳原子和离去基团大约处于同一直线位置。而中心碳上的其余三个原子或基团则位于同该直线垂直的平面上。这时，进攻试剂与离去基团分别处于平面的两边。随着新键的逐渐形成，离去基团与中心碳之间的键逐渐削弱，最后完全脱离中心碳，而完成反应。



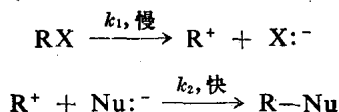
反应进程的协同性必然导致立体化学的专一性。在 S_N2 反应中, 产物构型发生反转, 这一现象称为瓦尔登反转(Walden inversion)。例如:



在 S_N2 反应中, 决定速度的步骤(即过渡态的形成)涉及进攻试剂和作用物, 故称为双分子反应, 其动力学式符合二级速度表示式:

$$v = \frac{d[\text{RX}]}{dt} = k[\text{RX}][\text{Nu}:^-]$$

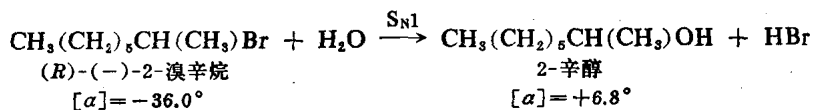
S_N1 反应是分步进行的。作用物首先离解为碳正离子, 然后亲电性很强的碳正离子迅速同溶液中的亲核试剂结合成产物。



作用物电离一步是决定反应速度的步骤。由于决定速度步骤只涉及一种分子, 故称为单分子亲核取代反应, 其动力学式符合一级速度表示式:

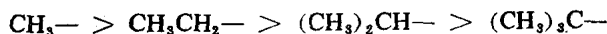
$$v = \frac{d[\text{RX}]}{dt} = k_1[\text{RX}]$$

由于 S_N1 反应经碳正离子中间体而实现, 后者为平面构型, 亲核试剂可从平面的两边进入, 从而使产物发生消旋化。但在 S_N1 反应的溶液中, 生成的碳正离子中间体并不是完全自由的, 它很可能与离去基团组成离子对, 使其溶剂化, 而不完全对称, 从而有可能使试剂从离子对背面进攻占优势, 结果使部分产物构型发生反转。例如, $(R)-(-)-2$ -溴辛烷在 S_N1 条件下水解, 产物 2-辛醇中, 仅 34% 是外消旋体, $83\% \left[66\% + \frac{1}{2}(34\%) \right]$ 是反转的产物。



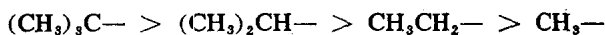
实际上, 纯粹 S_N2 与 S_N1 反应仅仅是亲核取代的两种极限情况。大多数情况下, 两种机理并存, 并表现为竞争反应。作用物结构、试剂以及反应条件将对反应产生很大的影响。

作用物中心碳原子的空间效应对 S_N2 反应影响很大。中心碳上取代基增多, 试剂进攻中心碳受阻, S_N2 反应的相对速度便减小。不同结构的作用物进行 S_N2 反应的活性顺序是:

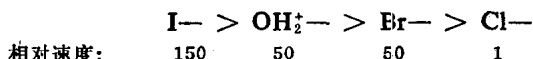
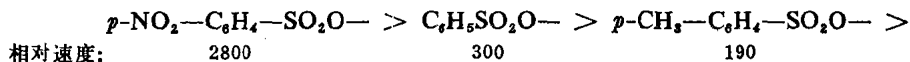


同 S_N2 反应相反, 作用物的空间效应对 S_N1 反应是一种有利因素。这是由于中心碳上的取代基越多, 所形成的碳正离子越稳定, 同时形成碳正离子后, 基团之间的键角由 109.5° 增至 120° , 其空间拥挤程度可部分得到改善之故。这种作用被称为“空间加速”或“空助效应”。故对于 S_N1

反应,作用物烷基的结构影响为:

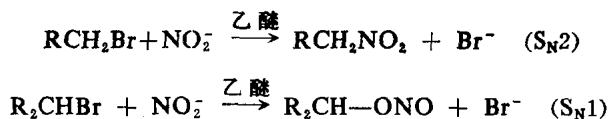


在 $\text{S}_{\text{N}}2$ 和 $\text{S}_{\text{N}}1$ 反应中,都涉及离去基团从中心碳上的脱离问题,故容易离去的基团,对 $\text{S}_{\text{N}}2$ 和 $\text{S}_{\text{N}}1$ 反应都是有利的。基团脱离作用物的难易与其碱性相关。离去基团的碱性愈弱,形成的负离子愈稳定,就愈容易脱离作用物。具有这种性质的离去基团常见的有硫酸根、取代苯磺酸基以及碘、溴、氯离子等。它们在 S_{N} 反应中的相对速度大小顺序如下:

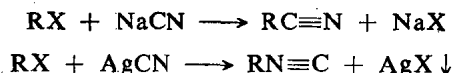


在 $\text{S}_{\text{N}}1$ 反应中,决定速度步骤不含试剂,故试剂对 $\text{S}_{\text{N}}1$ 反应影响很小。与 $\text{S}_{\text{N}}1$ 反应不同,试剂包括在 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应的决定速度步骤内,故试剂的浓度、性质对 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应是重要的。一般试剂的亲核性愈强, $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应的活性愈高。

一些亲核试剂,如亚硝酸根负离子: $\ddot{\text{O}}-\ddot{\text{N}}=\text{O}$, 其分子中的 O 和 N 均可作为亲核中心同中心碳反应,这类试剂称为两可性亲核试剂。在不同条件下,两可性亲核试剂可在不同位置发生反应,生成不同的产物。例如, NO_2^- 同伯卤代烷作用,生成硝基烷,同仲或叔卤代烷作用则生成亚硝酸酯:



CN^- 、 SCN^- 等也属于两可性亲核试剂,利用 CN^- 的这一特性,可分别制得腈和异腈产物:



S_{N} 反应大多是在溶液中进行的。溶剂不同,不仅可使反应速度不同,有时甚至可以使反应机理也不相同。溶剂在反应中的作用称为溶剂效应。在质子溶剂中,负离子,特别是一些含 O、N 的负离子,能通过氢键发生溶剂化,这样可使负电荷分散,负离子稳定,而有利于离去基团的离解,从而有利于 $\text{S}_{\text{N}}1$ 反应的进行。例如,一些在醇中按 $\text{S}_{\text{N}}2$ 机理进行的反应,在甲酸作溶剂时,则可能按 $\text{S}_{\text{N}}1$ 机理进行。

在质子溶剂中,由于亲核试剂被溶剂分子所包围,必须破坏溶剂层才能使试剂接触中心碳而反应。因此,质子溶剂对 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应不利。偶极非质子溶剂由于偶极正端包藏于分子内部,对负离子的溶剂化作用很小,故亲核试剂一般可不受溶剂层的包围而呈所谓“裸露”状态,从而表现出很强的亲核活性,有利于 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应的进行。溶剂极性对 S_{N} 反应的影响还同过渡态的电荷状态有关。中性的作用物发生 $\text{S}_{\text{N}}1$ 反应时,过渡态的电荷发生分离,即过渡态的极性增大,这时极性较高的溶剂比较低的溶剂更能降低过渡态的能量和增加反应速度。相反,正离子作用物进行 $\text{S}_{\text{N}}1$ 反应时,其过渡态的电荷比基态分散,这时极性较小的溶剂更为有利。同样的规律也适合 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反

应,因为 S_N2 反应的过渡态电荷也较基态分散,增加溶剂极性,只会使电荷较集中的亲核试剂溶剂化,而不利于 S_N2 过渡态的形成。

至于非极性溶剂,由于较难溶解 S_N 反应中极性的作用物和试剂,其反应性能较低,故很少使用。

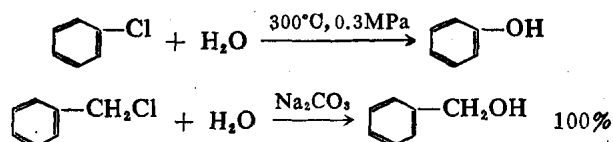
2. 亲核取代反应在合成中的应用

由于具有原料易得,操作方便,特别是在官能团的转换中所具有的简明、直接等特点,故饱和碳上的 S_N 反应在合成中应用十分广泛,是重要的合成反应类型之一。

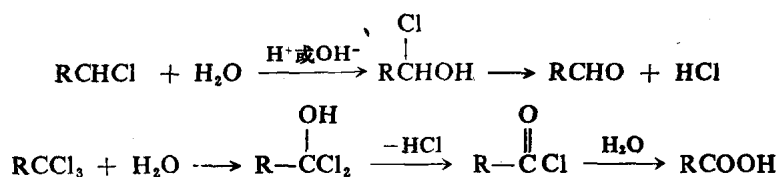
用于制备目的的亲核取代反应,在通常情况下以 S_N2 反应用得最为普遍。这一方面是由于 S_N2 反应可预见性的立体化学特点,另一方面是 S_N2 反应可避免碳正离子中间体以及它所产生的消除及重排的可能性。当亲核试剂又同时兼作溶剂时,此时进行的 S_N 反应称为溶剂解反应。常用的溶剂有 H_2O 、 ROH 、 RNH_2 、 $RCOOH$ 等,这时的溶剂解反应分别称为水解、醇解、氨解和酸解。反应结果,作用物分子中的 $C-X$ 键可转变为 $C-O$ 、 $C-N$ 、 $C-S$ 等新键,从而可制备各种不同的产物。

虽然简单的卤代烷常由相应的醇制得,但是在较复杂的分子中,引入卤原子比引入羟基容易。因此,卤代烷的水解仍是合成醇的一种有用方法。

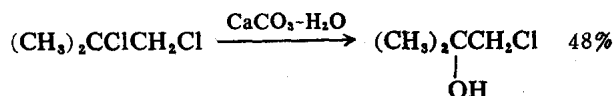
卤代烷水解的难易与其结构相关。一般伯卤代烷水解比较困难,叔卤和烯丙型卤水解比较容易,乙烯卤、芳卤水解最为困难。例如,氯苯需在 $300^\circ C$ 高温、 0.3 MPa 的压力下才能水解成酚,而苄氯在常温、常压下,即可定量地水解成醇:



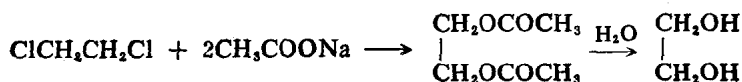
多卤代物的水解产物视卤原子的位置而定。同碳二卤代烷可在酸或碱催化下水解成醛或酮,同碳三卤化物可水解成羧酸。例如:



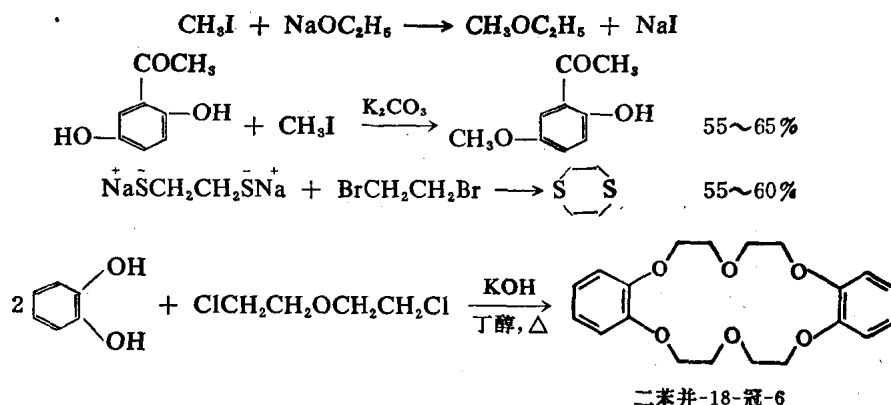
1,2-二卤化物利用悬浮在水中的碳酸钙水解时,其活性较高的卤原子被羟基取代。例如:



1,2-二卤化物经与羧酸的钠或钾盐作用可得相应的酯,后者水解生成 1,2-二醇。利用这种间接水解的方法,可避免直接水解时可能产生的重排和消除产物。

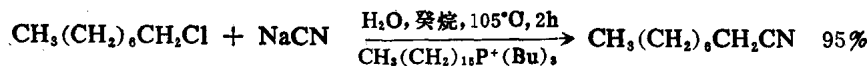


卤代烷、硫酸酯以及磺酸酯等与醇或酚的碱金属盐作用可得醚，该反应称为威廉森(Williamson)合成法^[2]。该方法可用于各种单醚和混合醚的制备。为了避免消除、重排等副反应的发生，在制备仲或叔烷基醚时，应将仲、叔烷基含在醇钠中。下面是几个制备醚的典型例子：

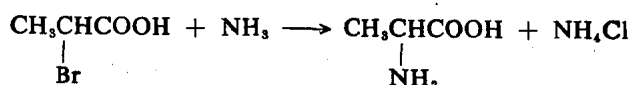


卤素或对甲苯磺酸基被氰基取代的反应称为氰解。该反应在合成上常用于使碳链增长一个碳原子，并使之成为羧酸或其衍生物，是一个重要的合成反应。

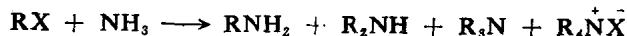
由于卤代烷难溶于水，而 NaCN 则难溶于有机溶剂，故传统上利用卤代烷与氰化钠的含醇水溶液回流制取脂肪腈的方法产率较低。将溶剂改为二甲基亚砜(DMSO)，并加入季铵盐或冠醚作相转移催化剂，不仅可使反应时间缩短，而且可大幅度地提高反应的产率。在反应中，伯卤化物产率很高，仲卤化物相当慢，而叔卤化物则不能满意地反应，这是因为竞争性的消除反应占了优势。有关相转移催化的问题将在第五章进一步讨论，这里仅举一个例子：



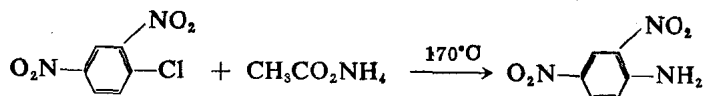
卤代烷、硫酸酯或磺酸酯等与氨或胺作用，生成取代胺的反应称为“氨解”。在合成上，该反应的一个重要应用是制备氨基酸，例如：



卤代烷直接氨解常得混合产物，这是因为胺较氨更易同卤代烷作用，从而使反应中生成的伯胺进一步转变为仲胺、叔胺，甚至季铵盐。

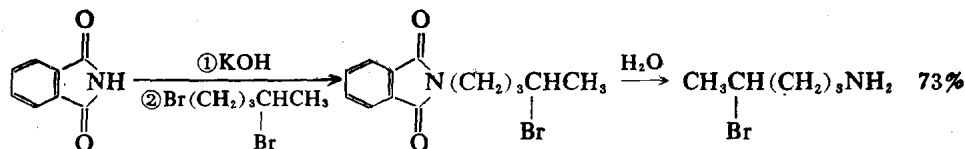


为了提高某种产物的比例，可通过控制原料配比及反应条件等方法，使反应停止在某一阶段。例如，加入大过量的氨，可使反应停止在伯胺阶段。此外，在反应体系中适当加入一些铵盐，也将有利于伯胺的生成。例如：

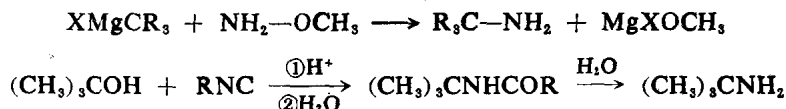


如果需制备高纯度的伯胺，可用加布里埃尔(Gabriel)合成法^[3]。邻苯二甲酰亚胺在碱水溶

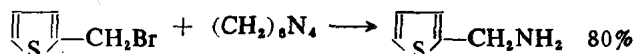
液中形成的负离子与卤代烷共热,可发生 N-烷基化生成 N-烷基邻苯二甲酰亚胺,后者水解得伯胺。



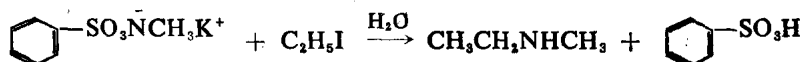
叔烷基的伯胺不能由相应卤代烷的氨解来制备,因为该过程中消除产物占优势。这类产物可通过叔烷基溴化镁与羟氨的甲醚液,或者叔醇与异脒的作用来制得。例如:



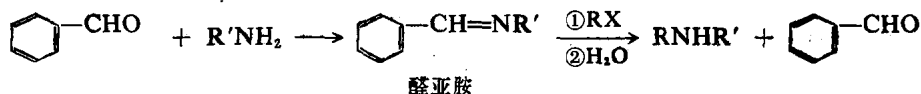
六亚甲基四胺与卤代烷作用,也可制备很纯的伯胺。该反应称为狄立宾(Delépine)反应,特别适合烯丙型伯胺的制备^[4]。例如:



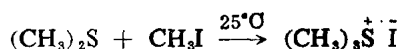
在加布里埃尔反应中,若用 N-烷基苯磺酸代替邻苯二甲酰亚胺进行反应,则可得很纯的仲胺。例如:



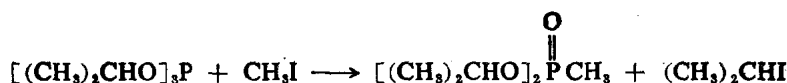
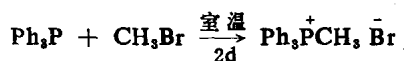
醛亚胺同卤代烷的作用,也是一种制备纯仲胺的方法:



从硫醇衍生的负离子是强亲核性的,可以容易地被卤代烷烷基化,产物为相应的硫醚。同叔胺类似,硫醚可与卤代烷进一步作用生成鏍盐。例如:



中性的和负性的磷化合物也是一种强亲核试剂,它们可与卤代烷作用生成季磷盐、磷酸酯等维蒂希(Wittig)试剂的前体。有关的讨论将在第六章进行。例如:



碘负离子虽然是一种弱亲核试剂,但在一定条件下,可取代有机化合物中的氯和溴。该反应称为芬克尔斯坦(Finkelstein)卤素交换反应^[5]。由于碘代烷难于直接由相应的醇碘代而制得,故该反应提供了一条合成碘代烷的有用途径。

