

化工类研究生教学用书

精细有机合成原理及应用

赵地顺 主编



化学工业出版社

化工类研究生教学用书

精细有机合成原理及应用

赵地顺 主编



化学工业出版社

· 北京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

精细有机合成原理及应用/赵地顺主编. —北京: 化学工业出版社, 2009. 3
ISBN 978-7-122-04200-2

I. 精… II. 赵… III. 精细化工-有机合成 IV. TQ2

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 186294 号

责任编辑: 徐雅妮
责任校对: 蒋 宇

文字编辑: 孙凤英
装帧设计: 关 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 装: 化学工业出版社印刷厂
787mm×1092mm 1/16 印张 24 1/4 字数 650 千字 2009 年 3 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: 48.00 元

版权所有 违者必究

前 言

精细有机合成是化学科学中最具创造性,又最具实用性的一门学科。近几十年来,随着现代自然科学的进步和社会经济的发展,精细有机合成受到了人们的极大关注和重视,产生了令人瞩目的经济效益和社会效益。可以说20世纪精细有机合成工业的发展对人类寿命的延长、食品供给的增加、生活质量的提高起了极其重要的作用。但也应清醒地认识到,许多精细化学品的生产和使用对生态环境造成了严重破坏。为了从源头上制止污染,绿色化学应运而生,精细有机合成的绿色化符合可持续发展的要求,是发展的必由之路。

本书第一篇着重阐述精细有机合成原理,以亲电反应、亲核反应、自由基反应和消除反应为主,叙述反应过程中旧键断裂和新键形成的过程、影响反应的因素,以典型精细有机合成反应为例探讨了精细有机合成机理。本篇最后简单介绍精细有机合成的实验和分析基础知识。第二篇讲述各类精细有机合成单元反应,包括卤代反应、磺化反应、硫酸化反应、硝化反应、亚硝化反应、氨基化反应、重氮化反应、偶合反应、氧化反应、还原反应、烷基化反应、酰基化反应、水解反应、醇解反应和缩合反应等。为培养学生的综合能力和新产品设计开发的创新意识和探索精神,对近年来发展的精细有机合成绿色化的新方法和新反应做了介绍。同时深入地介绍了精细有机合成路线设计,重点是逆合成的基础知识,有机化合物的逆向切断技巧和合成设计方法。精细有机合成工艺复杂,反应步骤多,技术密集度高,专一性强,“三废”排放量大,容易造成环境污染;加快发展绿色精细有机合成工艺,必须优先发展绿色合成技术。因此本书第三篇着重介绍一些现代技术在精细有机合成中的应用,如:酶技术、光技术、微波技术、相转移催化技术和非传统的“洁净”反应介质。这些新技术的应用,突破了传统精细有机合成反应的固有模式,为精细有机合成发展带来了新动力和新方向。新技术的应用提高了精细有机合成目标化合物的收率,反应产物易于纯化,能耗低,降低了环境污染和生产成本,促进了可持续性发展。

本书第1章和第2章由赵地顺执笔,第3章由李洪胜和赵学恒(现在美国俄亥俄州辛辛那提儿童医院医疗中心工作)执笔,第4章和第19章由张娟执笔,第5章和第10章由孙智敏执笔,第6章由刘冉执笔,第7章和第18章由刘宝友执笔,第8章由张智勇执笔,第9章由刘冉和段二红执笔,第11章由宋海英执笔,第12章由王金龙执笔,第13章由张智勇和赵莹执笔,第14章由宋海英和段二红执笔,第15章由段二红执笔,第16章由孙智敏和刘宝友执笔,第17章由任红威执笔,第20章由任红威和赵莹执笔。全书由赵地顺统稿。

本书在资料收集、插图绘制及撰写过程中,得到了本人在天津大学指导的博士研究生王建龙、周二鹏和王亚楠,在河北科技大学指导的硕士研究生崔红彦、王佳蕾、鲍晓磊、李帅、李倩、申晓冰等同学的大力支持。河北科技大学陈玉堂教授、李发堂副教授、王春芳高级实验师、徐智策讲师、边红杰副教授,石家庄学院化工学院院长张星辰教授,石家庄焦化集团总工程师任培兵,河北迈尔斯通电子材料有限公司总工程师仲锡军和华北制药集团华日

药业有限公司总经理兼总工程师李晓宇等对书稿进行了审阅，并提出了宝贵意见，在此，对他们卓有成效的工作表示由衷的感谢。

本书引用了近期发表的许多论文和专著书籍中的文献资料，在此特向这些作者表示诚挚的谢意。

本书中介绍的部分研究成果是在国家自然科学基金（20276015，20576026）、河北省自然科学基金（203364）的支持下取得的。本书的出版得到了河北科技大学学术著作出版基金的支持。在此一并表示衷心的感谢。

精细有机合成内容极其丰富，本书在编写时力求注意系统性、科学性和前沿性，但由于编者水平和时间所限，疏漏和不当之处在所难免，恳请读者和同行批评指正。

赵地顺

2008年08月

目 录

第一篇 精细有机合成基本原理

第 1 章 绪论	1	2.2.3 周环反应机理	42
1.1 精细有机合成概述	1	参考书目	47
1.2 精细有机合成发展趋势和重点	4	第 3 章 精细有机合成实验和分析	
1.2.1 选择绿色合成原料	4	技术	49
1.2.2 高效催化剂的开发利用	4	3.1 精细有机合成实验技术	49
1.2.3 新的或非传统的“洁净”反应介		3.1.1 低温实验技术	49
质的开发利用	6	3.1.2 高压实验技术	50
1.2.4 简化反应步骤, 减少污染排放,		3.1.3 真空实验技术	51
开发新的合成工艺	8	3.1.4 无水无氧实验技术	52
1.2.5 替代有毒、有害的化学品	8	3.2 精细有机化合物提取与纯化技术	57
参考书目	9	3.2.1 蒸馏法	57
参考文献	9	3.2.2 萃取法	58
第 2 章 精细有机合成基础理论	11	3.2.3 升华法	63
2.1 精细有机合成基础知识	11	3.2.4 柱色谱法	64
2.1.1 亲电反应	11	3.2.5 结晶法	65
2.1.2 亲核反应	12	3.3 精细有机合成中的分析技术	68
2.1.3 自由基反应	15	3.3.1 无水无氧分析技术	68
2.1.4 消除反应	17	3.3.2 联用技术	70
2.2 精细有机合成反应机理	20	参考书目	72
2.2.1 极性反应机理	20	参考文献	72
2.2.2 自由基反应机理	36		

第二篇 精细有机合成单元反应

第 4 章 卤化反应	75	5.1.1 磺化反应概述	89
4.1 取代反应	76	5.1.2 磺化反应历程及其影响因素	91
4.1.1 反应机理	76	5.1.3 磺化反应实例	96
4.1.2 卤化剂	77	5.2 硫酸化反应	102
4.2 加成反应	80	5.2.1 硫酸化反应概述	102
4.2.1 加成反应机理	81	5.2.2 硫酸化反应历程及其影响因素	102
4.2.2 卤化剂	82	5.2.3 硫酸化反应实例	103
4.3 置换反应	84	参考书目	104
4.3.1 溴化钾置换醇羟基	85	参考文献	105
4.3.2 卤化磷和氯化亚砷置换羟基	85	第 6 章 硝化和亚硝化反应	106
4.3.3 卤素置换磺酸基	86	6.1 硝化反应基本原理	106
4.3.4 置换重氮基	86	6.1.1 硝化反应的活泼质点	106
4.3.5 置换卤素	87	6.1.2 硝化反应历程	106
参考书目	87	6.2 硝化反应的影响因素	107
参考文献	88	6.2.1 被硝化物的结构与性质对硝化	
第 5 章 磺化和硫酸化反应	89	反应的影响	107
5.1 磺化反应	89	6.2.2 硝化试剂对硝化反应的影响	108

6.2.3	温度对硝化反应的影响	108
6.2.4	搅拌对硝化反应的影响	108
6.2.5	相比对硝化反应的影响	109
6.3	硝化反应	109
6.3.1	脂肪烃的硝化	109
6.3.2	芳烃的硝化	110
6.3.3	胺和肟的氧化硝化	116
6.4	亚硝化反应	118
6.4.1	亚硝化反应机理	118
6.4.2	亚硝化反应实例	118
	参考书目	119
	参考文献	120
第7章	还原反应	123
7.1	还原剂还原	123
7.1.1	金属单质	123
7.1.2	低价硫化合物	125
7.1.3	金属复氢化合物	125
7.1.4	肼及衍生物	127
7.1.5	CO	128
7.1.6	有机还原剂	129
7.2	加氢还原反应	129
7.2.1	定义及特点	129
7.2.2	催化原理	130
7.2.3	加氢反应的影响因素	131
7.2.4	典型的加氢反应	132
7.3	电解还原	137
7.3.1	还原机理分析	137
7.3.2	应用实例	138
	参考书目	140
	参考文献	140
第8章	氧化反应	143
8.1	空气氧化	143
8.1.1	空气液相氧化	143
8.1.2	空气气相氧化	144
8.2	化学氧化	145
8.2.1	高锰酸钾	146
8.2.2	硝酸	146
8.2.3	双氧水	147
8.2.4	臭氧催化氧化反应	150
8.3	生物催化氧化	153
8.4	电解氧化	153
8.4.1	直接电解氧化	154
8.4.2	间接电解氧化	154
8.5	固载氧化催化剂及其他氧化反应	155
8.5.1	TEMPO 氧化	155
8.5.2	四氧化钨催化氧化	155
8.5.3	<i>m</i> -CPBA 氧化剂	156

8.5.4	水滑石类氧化剂	156
8.5.5	羟基磷灰石氧化剂	156
8.5.6	铁锰尖晶石	157
8.5.7	铈的配位催化	158
8.5.8	Ru(Salen) 的光催化氧化	158
8.5.9	四氧化钨固定于无机载体	158
8.5.10	金属催化的氧化反应	158
8.5.11	离子液体为溶剂的氧化反应	161
8.5.12	微波促进的氧化反应	161
	参考书目	161
	参考文献	161

第9章	氨基化反应	165
9.1	氨基化反应基本原理	165
9.1.1	脂肪族化合物氨基化反应动力学 和反应历程	165
9.1.2	芳香族化合物氨基化反应动力学 和反应历程	165
9.2	氨基化反应影响因素	167
9.2.1	氨基化剂对氨基化反应的影响	167
9.2.2	卤化物的活泼性对氨基化反应的 影响	168
9.2.3	搅拌与溶解度对氨基化反应的 影响	168
9.2.4	温度对氨基化反应的影响	168
9.3	氨基化方法	169
9.3.1	醇羟基的氨基化反应	169
9.3.2	羰基化合物的氨基化反应	171
9.3.3	卤代烃的氨基化反应	172
9.3.4	芳香族化合物的氨基化反应	174
	参考书目	177
	参考文献	177

第10章	重氮化和偶合反应	181
10.1	重氮化反应	181
10.1.1	重氮化反应概述	181
10.1.2	重氮化反应机理	181
10.1.3	重氮化反应的影响因素	182
10.1.4	重氮化反应实例	184
10.2	偶合反应	188
10.2.1	偶合反应概述	188
10.2.2	偶合反应机理	188
10.2.3	偶合反应的影响因素	189
10.2.4	偶合反应的应用	191
	参考书目	193
	参考文献	193

第11章	烷基化反应	195
11.1	C-烷基化反应	195
11.1.1	芳环上 C-烷基化	195

11.1.2 炔烃的 C-烷基化	199	13.6 酯的醇解	240
11.2 N-烷基化反应	200	13.6.1 酯的醇解反应历程及影响 因素	241
11.2.1 醇或醚类的 N-烷基化	200	13.6.2 反应实例	241
11.2.2 卤代烷的 N-烷基化	201	参考书目	244
11.2.3 酯类的 N-烷基化	202	参考文献	244
11.2.4 环氧乙烷的 N-烷基化	203	第 14 章 缩合反应	246
11.2.5 烯烃的 N-烷基化	203	14.1 羟醛缩合	246
11.2.6 醛、酮类的 N-烷基化	204	14.1.1 催化剂	246
11.3 O-烷基化反应	205	14.1.2 羟醛缩合反应机理	247
11.3.1 卤代烷的 O-烷基化	205	14.1.3 醛或酮的自身缩合	247
11.3.2 酯的 O-烷基化	206	14.1.4 醛或酮的交叉缩合	248
11.3.3 醇或酚直接脱水成醚	206	14.2 醛、酮与羧酸及其衍生物的缩合	249
11.3.4 环氧乙烷的 O-烷基化	207	14.2.1 醛、酮与酸酐缩合 (Perkin 反应)	249
参考书目	208	14.2.2 醛、酮与含活泼亚甲基的化合物 缩合 (Knoevenagel, Stobbe 反应)	250
参考文献	208	14.2.3 醛、酮与 α -卤代羧酸酯缩合 (Darzens 反应)	251
第 12 章 酰基化反应	210	14.2.4 醛、酮与磷叶立德缩合 (Wittig 反应)	252
12.1 N-酰化	210	14.3 酯缩合	253
12.1.1 N-酰化反应的历程	210	14.3.1 酯-酯缩合	253
12.1.2 N-酰化反应的影响因素	210	14.3.2 酮-酯缩合	254
12.1.3 N-酰化反应方法及应用	211	14.4 成环缩合	255
12.2 O-酰化 (酯化)	214	14.4.1 形成含一个杂原子的五元杂环的 环合反应	255
12.2.1 O-酰化反应的历程	215	14.4.2 形成含一个杂原子的六元杂环的 环合反应	258
12.2.2 O-酰化反应的影响因素	215	14.4.3 形成含一个杂原子的苯并六元 杂环的环合反应	258
12.2.3 O-酰化反应方法及应用	216	14.4.4 形成含两个杂原子的五元杂环的 环合反应	261
12.3 C-酰化	220	14.4.5 形成含两个杂原子的六元杂环的 环合反应	261
12.3.1 C-酰化反应的历程	220	14.4.6 形成嘌呤及其衍生物的环合 反应	262
12.3.2 C-酰化反应的影响因素	221	参考书目	263
12.3.3 C-酰化反应方法及应用	222	参考文献	263
参考书目	225	第 15 章 精细有机合成路线设计 技巧	265
参考文献	225	15.1 逆合成设计概述	265
第 13 章 水解及醇解反应	228	15.1.1 合成子与等效试剂	265
13.1 卤化物的水解	228	15.1.2 逆向切断、逆向连接和逆向 重排	267
13.1.1 卤化物水解反应历程和机理	229	15.1.3 逆向官能团变换	268
13.1.2 反应实例	230		
13.2 芳磺酸及其盐类的水解	233		
13.2.1 芳磺酸水解反应历程及影响 因素	233		
13.2.2 反应实例	234		
13.3 腈的水解	235		
13.3.1 腈水解反应历程	235		
13.3.2 反应实例	235		
13.4 氨基和重氮基水解	236		
13.4.1 重氮基水解反应历程	236		
13.4.2 反应实例	237		
13.5 酯的水解	239		
13.5.1 酯类水解反应历程	239		
13.5.2 反应实例	240		

15.2 逆向切断技巧	269	15.3 合成路线的评价标准	281
15.2.1 目标分子碳架和官能团的形成	270	15.3.1 合成步骤的控制	282
15.2.2 分子对称性的应用	271	15.3.2 原料是否价廉易得	282
15.2.3 在杂原子两侧切断	273	15.3.3 反应条件是否温和或容易控制	282
15.2.4 在目标分子的活性位切断	275	15.3.4 整个过程是否安全	283
15.2.5 添加辅助基团后切断	276	参考书目	283
15.2.6 常见几种类型化合物的逆向切断技巧	277	参考文献	283

第三篇 现代新绿色技术在精细有机合成中的应用

第16章 绿色反应介质在精细有机合成中的应用

16.1 水相精细有机合成反应	285
16.1.1 水相有机反应概述	285
16.1.2 水相精细有机合成反应	286
16.1.3 水相反应研究动态	291
16.2 超临界流体在精细有机合成中的应用	291
16.2.1 超临界流体概述	291
16.2.2 超临界流体在精细有机合成中的应用	292
16.2.3 超临界流体反应的研究动态	296
16.3 离子液体在精细有机合成中的应用	296
16.3.1 离子液体概述	296
16.3.2 离子液体在精细有机合成中的应用	297
16.3.3 离子液体的研究动态	301
16.4 氟两相在精细有机合成中的应用	302
16.4.1 氟两相体系概述	302
16.4.2 氟两相体系中的精细有机合成反应	303
16.4.3 氟两相体系的研究动态	306
参考书目	306
参考文献	306

第17章 相转移催化技术在精细有机合成中的应用

17.1 相转移催化概述	310
17.1.1 铊盐类相转移催化剂	310
17.1.2 开链聚醚相转移催化剂	310
17.1.3 包结物结构的相转移催化剂	310
17.1.4 其他相转移催化剂	311
17.2 相转移催化原理	312
17.2.1 传统相转移催化反应机理	312
17.2.2 新型相转移催化反应机理	313
17.3 相转移催化反应在精细有机合成中	

的应用

17.3.1 相转移催化反应在卤化反应中的应用	315
17.3.2 相转移催化反应在氧化反应中的应用	315
17.3.3 相转移催化反应在取代反应中的应用	317
17.3.4 相转移催化反应在其他精细有机合成中的应用	318
参考书目	321
参考文献	321

第18章 酶催化技术在精细有机合成中的应用

18.1 概述	323
18.1.1 生物催化的形成与发展	323
18.1.2 酶的来源及分类	324
18.1.3 酶催化的特点	326
18.1.4 酶催化的反应机理	326
18.1.5 影响酶促反应反应速率的因素	329
18.2 酶催化的精细有机合成反应	330
18.2.1 氧化还原酶	330
18.2.2 转移酶	334
18.2.3 水解酶	335
18.2.4 裂解酶	336
18.2.5 异构酶	337
18.2.6 工业应用实例	337
18.3 酶催化的精细有机合成反应进展	338
18.3.1 离子液体在生物酶催化反应中的应用	339
18.3.2 超临界流体在生物酶催化精细有机合成反应中的应用	342
18.3.3 脯氨酸催化的不对称有机合成反应研究进展	347
参考书目	351
参考文献	352

第 19 章 光催化技术在精细有机合成

中的应用 354

19.1 光化学反应原理 354

19.1.1 比耳-朗伯定律 354

19.1.2 B. Draper 和 Stark-Einstein 定律 355

19.1.3 光化学中使用的光源 355

19.2 光化学中使用的光敏剂和光 催化剂 358

19.2.1 光敏剂 358

19.2.2 光催化剂 359

19.2.3 新型光催化剂 360

19.3 精细有机合成中的光催化反应 361

19.3.1 光加成反应 361

19.3.2 光氧化反应 362

19.3.3 光分解反应 363

19.3.4 光化学开环反应 365

19.4 光催化在精细有机合成中的应用 前景 366

参考书目 367

参考文献 367

第 20 章 微波催化技术在精细有机

合成中的应用 369

20.1 微波技术概述 369

20.2 微波催化原理 370

20.3 微波在精细有机合成中的应用 370

20.3.1 微波在 Suzuki 反应中的应用 ... 370

20.3.2 微波在环合反应中的应用 371

20.3.3 微波在卤化反应中的应用 371

20.3.4 微波在酯化反应中的应用 372

20.3.5 微波在 Knoevenagel 反应中的 应用 373

20.3.6 微波在乙酰化反应中的应用 373

20.3.7 微波在缩醛(酮)反应中的 应用 373

20.3.8 微波在叠氮基芳基酮合成中的 应用 373

20.3.9 微波在其他反应中的应用 374

20.3.10 微波在香豆素衍生物合成中的 应用 375

20.3.11 微波在食品添加剂中的应用 ... 375

20.3.12 微波在无溶剂反应中的应用 ... 376

20.3.13 微波在其他精细合成中的 应用 376

参考书目 376

参考文献 377

第一篇 精细有机合成基础原理

第1章 绪 论

1.1 精细有机合成概述

化学是一门历史悠久而又富有活力的学科，它的成就是社会文明进步的重要标志。从开始用火的原始社会，到使用各种人造物质的现代社会，人类都在享用化学成果。化学为适应科学和社会的发展，在 20 世纪取得了辉煌的进步，创造了巨大的业绩，在 21 世纪，它仍将迎接各种挑战，面临新的机遇，创造更大业绩。有机化学是化学的七大分支学科中最活跃、也是最具创造性的领域之一。在有机化学的三个组成部分中，有机合成则是有机化学的核心。

精细有机合成主要生产精细有机合成产品，它的任务就是以甲烷、乙烷、丙烷、乙炔、苯、萘、乙醇、乙酸、丙酮等为原料，合成一些架构比较复杂，质量要求很高的农药、染料、涂料（包括油漆及油墨）、颜料、试剂和高纯物、信息用化学品（包括感光材料、磁性材料等能接受电磁波的化学品）、食品和饲料添加剂、黏合剂、催化剂和各种助剂、化学药品（原料药）和日用化学品、功能高分子材料（包括功能膜、偏光材料）等。精细有机合成主要应用于合成药物、农药、染料、香料等，以满足人们生活需要的丰富多彩的有机产品。

（1）精细有机合成的萌芽时期

1824 年法国化学家维勒从氰经水解制得草酸；1828 年他无意中用加热的方法又使氰酸铵转化为尿素。氰和氰酸铵都是无机化合物，而草酸和尿素都是有机化合物，这便开创了由无机物合成有机物的有机合成研究，从此有机合成学科开始登上历史的舞台。

在这个时期，精细有机合成的方法大多依靠偶然或是碰巧的发现，并且主要以无机反应为模板，把无机反应的模式拿来在有机合成反应中套用，采用一些已知的反应，从原料的基本结构出发，经过置换、缩合或偶联等反应，接上官能团，转变成较大的分子，因此进展较为缓慢，而且技术水平停留在较为低级的阶段。

（2）精细有机合成的缓慢发展时期

19 世纪中叶到 20 世纪上半叶，以煤焦油为主要原料，蓬勃发展了染料、制药工业，推动了对芳香族化合物和杂环化合物的研究；20 世纪 30 年代以后，以乙炔为原料的有机合成兴起；40 年代前后，有机合成化学工业的原料又逐渐转变为以石油和天然气为主，发展了合成橡胶、合成塑料和合成纤维工业。

1856 年对于精细有机合成是特别有意义的一年。伦敦皇家化学学院的学生 Perkin 试图按照无机反应的方法，用铬酸氧化从煤焦油中提取的烯丙基对甲苯胺，合成抗疟疾药物奎宁，但没有成功，却意外地得到了色泽能与天然染料茜红和靛蓝媲美的苯胺紫，这便是第一个人工合成的染料，从而开创了以苯胺紫的设厂生产为起点的煤焦油炼制工业，进而推动了合成工业、染料工业、煤化学工业的发展。Williams 以氢氧化钠作用于不纯的 *N*-乙基喹啉

盐，合成了第一个菁染料，而菁染料是照相软片的增感剂。这两个染料的合成为此后的染料和摄影工业奠定了基础。

在早期的有机合成方法中，人们只能通过简单的类比法来进行有机合成，一些简单的有机化合物通过几步就可以合成出来，但是需要多步过程的更复杂的有机化合物就无法进行了，到了 20 世纪上半叶，由于现代有机结构理论的初步确立和大批有机反应的发现，逐渐建立通过有机化学反应的规律来进行有机合成的研究，大部分有机人名反应便是在这个时期发现的。有机合成研究开始缓慢发展。这个时期最有名的合成例子有血红素、颠茄酮、马茶雌酮。前两个化合物的合成者是诺贝尔化学奖的获得者。第一个合成颠茄酮的化学家是 Willstätter，他经过 16 步反应完成了颠茄酮的合成。后来在 1917 年 Robinson 根据生源学说由各一分子的琥珀醛、甲胺和丙酮二甲酸通过一部分反应就得到了颠茄酮，从而开创了生源理论的发展和系统的有机结构理论、合成方法、反应机制和结构鉴定等的研究。

一些经典的有机化学理论的建立主要集中在从 1858 年价键学说的建立，到 1916 年价键的电子理论的引入这一时期。在这一时期，一些经典的理论相继建立起来，并被应用于有机合成领域，极大地促进了有机合成学科的发展。

1848 年巴斯德分离到两种酒石酸结晶，一种半面晶向左，一种半面晶向右。前者能使平面偏振光向左旋转，后者则使之向右旋转，角度相同。在对乳酸的研究中也遇到类似现象。为此，1874 年法国化学家勒贝尔和荷兰化学家范托夫分别提出一个新的概念，圆满地解释了这种异构现象。他们认为：分子是个三维实体，碳的四个价键在空间是对称的，分别指向一个正四面体的四个顶点，碳原子则位于正四面体的中心。当碳原子与四个不同的原子或基团连接时，就产生一对异构体，它们互为实物和镜像，或左手和右手的手性关系，这一对化合物互为旋光异构体。勒贝尔和范托夫的学说是有机化学中立体化学的基础，也是第一次提出了碳的四价和成键理论。

1858 年，德国化学家凯库勒和英国化学家库珀等提出价键的概念，并第一次用短划“—”表示“键”。他们认为有机化合物分子是由其组成的原子通过键结合而成的。由于在所有已知的化合物中，一个氢原子只能与一个别的元素的原子结合，氢就选作价的单位。一种元素的价数就是能够与这种元素的一个原子结合的氢原子的个数。凯库勒还提出在一个分子中碳原子之间可以互相结合这一重要的概念。

1900 年第一个自由基——三苯甲基自由基被发现，这是个长寿命的自由基。1929 年证实了存在不稳定自由基。

在这个时期，有机化合物在结构测定以及反应和分类方面都取得很大进展，但价键只是化学家从实践经验得出的一种概念，价键的本质尚未解决。

在物理学家发现电子并阐明原子结构的基础上，美国物理化学家路易斯等人于 1916 年提出价键的电子理论。他们认为：各原子外层电子的相互作用是使各原子结合在一起的原因。相互作用的外层电子如从一个原子转移到另一个原子，则形成离子键；两个原子如果共用外层电子，则形成共价键。通过电子的转移或共用，使相互作用的原子的外层电子都获得惰性气体的电子构型。这样，价键的图像表示法中用来表示价键的短划“—”实际上是两个原子共用的一对电子。

1927 年以后，海特勒和伦敦等用量子力学处理分子结构问题，建立了价键理论，为化学键提出了一个数学模型。后来马利肯用分子轨道理论处理分子结构，其结果与价键的电子理论所得的大体一致，由于计算简便，解决了许多当时不能回答的问题。

在这一时期，一些理论的确立不断地为有机合成的发展提供越来越肥沃的土壤，从而使后来的有机合成能够迅速发展。

(3) 精细有机合成的蓬勃发展时期

当具备了充足的发展条件后,精细有机合成学科从20世纪上半叶开始,进入了迅速发展时期。包括以下几个方面的原因:

- ① 基本有机反应机理已经有了较详细的电子理论解释;
- ② 在研究立体化学原理的基础上,对有机结构与过渡态提出了构象分析、反应与构象之间的关系;
- ③ 在结构分析中,应用光谱学和物理方法取得了较大的进展;
- ④ 在分离与分析中应用了色谱的方法,在20世纪50年代核磁共振技术开始应用于有机化合物的结构测定;
- ⑤ 选择性化学试剂的发展;
- ⑥ 有机合成设计方法的发展。

物理化学的知识、先进的科学手段、加上合成化学家杰出的才能,使得有可能探索和掌握复杂分子的合成方法。在20世纪50~70年代,Woodward合成了利血平、甾醇、维生素B₁₂和红霉素(18个手性中心)等,将精细有机合成发展到前所未有的水平。20世纪初至30年代,先后确定了单糖、氨基酸、核苷酸牛胆酸、胆固醇和某些萜类的结构,肽和蛋白质的组成;30~40年代,确定了一些维生素、甾族激素、多聚糖的结构,完成了一些甾族激素和维生素的结构和合成的研究;40~50年代前后,发现青霉素等一些抗生素,完成了结构测定和合成;50年代完成了某些甾族化合物和吗啡等生物碱的全合成,催产素等生物活性小肽的合成,确定了胰岛素的化学结构,发现了蛋白质的螺旋结构、DNA的双螺旋结构;60年代完成了胰岛素的全合成和低聚核苷酸的合成,Merri-field发展了固相合成技术;70年代至80年代初,进行了前列腺素、维生素B₁₂、昆虫信息素激素的全合成,确定了核酸和美登木素的结构并完成了它们的全合成,Corey发展了手性合成理论和方法等。这些成果促进了精细有机合成的飞速发展,也显著地促进了整个有机化学的快速发展。我国化学家在这个时期也对有机合成作出了重要贡献。黄鸣龙反应早已蜚声中外;牛胰岛素的全合成、砷叶立德试剂的研究和应用,也已得到了世界性的承认。

精细有机合成在20世纪70年代的重大发展还在于致力于控制合成反应的选择性,包括分子中不同官能团上的化学选择性、不同部位上的区域选择性和更精细的立体选择性,这些技术在20世纪80年代至90年代则成为精细有机合成高选择性反应的热点。这些重大进展不仅使一批简单的有机分子作为基本原料可以在工厂里成千上万吨地大规模生产,而且使得一些精细复杂的药物分子也能够车间里合成。与此同时,实验室中的合成成果更是令人鼓舞,1989年,哈佛大学的Kishi小组合成了一个剧毒的海洋毒素——海葵毒素,该分子含有127个碳原子,相对分子质量2680,64个手性中心,7个可以产生几何异构的骨架内双键,假如合成反应没有精确的选择性,就有可能产生 2^{71} 个异构体,这近乎于天文数字了,因此这项合成被称为是世纪工程,也被称为是精细有机合成中的攀登珠穆朗玛峰,但是对于有机合成来说,这不会是顶峰,还要发展,还会有更复杂、更困难的合成任务有待解决。

我国合成工作者在这一时期也作出了重大的贡献,20世纪80年代中科院有机化学研究所周维善小组关于青蒿素的全合成堪称我国天然产物全合成的代表作,赢得了国际声誉;20世纪90年代以来,黄皮酰胺的研究、石杉碱甲的研究、青蒿素及其类似物的合成、油菜甾醇内酯及其类似物的合成、寡糖和糖苷的合成、番茄枝内酯和其简化类似物的合成等为代表的一系列具有不同复杂程度的天然产物相继被合成,显示了我国在天然产物合成领域已有较好的积累。

1.2 精细有机合成发展趋势和重点

有机化学特别是精细有机合成化学是一门发展得比较完备的学科，在人类文明史上，它对提高人类的生活质量作出了巨大的贡献。然而不可否认，“传统”的合成化学方法以及依其建立起来的“传统”合成化学工业对整个人类赖以生存的生态环境造成了严重的污染和破坏。以往解决问题的主要手段是治理、停产，甚至关闭，人们为治理环境污染花费了大量的人力、物力和财力。

精细有机合成发展的挑战和机遇是生态环境的保护和社会可持续发展的议题。化学创造了更多、更好的物质，创造了更美好的生活，但是也给生态环境和人类可持续发展带来了许多问题。化学家尤其是合成化学家必须在合成化学中进行合理的反应设计，高效率、高选择性的反应和零废物排放——绿色精细合成化学，这必将是今后精细有机合成化学的发展方向。

1.2.1 选择绿色合成原料

绿色精细有机合成是以绿色意识为指导，研究和设计对环境没有（或尽可能少的）副作用，合成在技术上和经济上可行的化合物。它最大的特点在于它不是对终端或过程污染进行控制和处理，而是在起始端就采用有效的污染预防措施和科学手段，以实现过程和终端的零排放或零污染。绿色化学原料的选择、使用是绿色化学的一个重要研究领域，每一种化学合成和生产都要选择特定的起始原料。大多数情况下，起始原料是决定该合成对环境影响的最主要因素。因此人们在选择起始原料过程中有必要考虑：①选择低危害的原料；②选择合适的资源；③解决其他环境问题。

生物资源有效利用是实现绿色有机合成的有效途径之一：以前发展环境友好合成方法的研究主要集中于新的合成方法和合成条件而较少关注起始原料。有机原料几乎绝大部分来自于不可再生的碳原料，如煤或石油，然而生物提供了很多可再生且可持续易得的碳原料，以聚合物形式（纤维素、淀粉、半纤维、蛋白质等）或单体形式（糖、氨基酸、植物提取物等）存在。这些物质理论上可直接替代目前石油化工产品的起始原料，也可作为新化学合成原料。

1.2.2 高效催化剂的开发利用

绿色精细有机合成化学所追求的目标是实现高选择性、高效的化学反应，极少的副产物，实现“零排放”，继而达到高“原子经济性”的反应。显然，相对化学当量的反应物，催化活性高的催化剂更符合绿色有机合成化学的基本要求。

(1) 固体酸催化剂的应用

酸催化反应和酸催化剂是烃类裂解、重整、异构等石油炼制以及包括烯烃水合、芳烃烷基化、醇酸酯化等石化工业的基础。从研究的发展历史看，最早是从硫酸、磷酸、三氯化铝等一些无机酸类为催化剂开始的，目前仍有许多工业过程采用这些无机酸，如苯的烷基化（制乙苯、异丙苯）、醇酸酯化等。这些过程存在设备腐蚀严重、产物与催化剂分离困难及产生大量废酸的缺点。现在研究用绿色化学手段解决上述问题，固体酸催化剂的问世就是酸催化研究的绿色技术之一。这不仅可解决多相反应进行均相反应带来的问题，而且由于可在700~800K温度范围内使用，大大扩大了热力学上可以进行的酸催化反应的应用范围。近10年来工业上已有一批固体酸用于酸催化^[1]，其固体酸有混合氧化物（如 $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-SiO}_2$ ）、杂多酸、超强酸（如 $\text{SbF}_5/\text{SiO}_2\text{-ErO}_2$ 、 $\text{ErO}_2\text{-SO}_4$ ）、沸石分子筛^[2]、金属磷酸盐-硫酸盐离子交换树脂等，但固体酸催化的广泛应用不论在其活性还是其工艺上仍有大量问题有待研究

解决,这也是21世纪合成中关注的主要问题之一。固体酸技术一般多分为以下几类。

① 适当载体上的质子酸 浸附在适当载体上的 H_2SO_4 、 H_3PO_4 、 HF 等,在固体表面和溶液中都离解成离子,常用的是磷酸/硅藻土、磷酸/硅酸等,主要用于烷基化反应。

② 适当载体上的酸性卤化物 如载于载体上的 AlBr_3 、 BF_3 、 ZnCl_2 和 TiCl_4 等,应用时必须要在反应中添加助催化剂 HX 。华南理工大学以催化树脂为载体,采用溶剂法络合 AlCl_3 ,旨在取代国内尚无的 Naffion(一种用氟处理过的磺酸树脂)催化剂。

③ 混合氧化物催化剂 常用的是 $\text{SiO}_2\text{-Al}_2\text{O}_3$ 催化剂,属硅酸铝盐类,是含 SiO_2 的二元催化剂中最著名的一种,主要应用于异构化和烷基化反应。作为其成分的 SiO_2 和 Al_2O_3 虽都具有催化作用,但大都是由 SiO_2 和 Al_2O_3 表现出更高的活性。这是因为 SiO_2 或 Al_2O_3 用时多以弱脱酸形式出现,而 $\text{SiO}_2\text{-Al}_2\text{O}_3$ 具有两种成分单独存在时所具有的酸性,这正是它在反应中表现出活性的原因。

④ 铂酸性载体催化剂 已用的有 $\text{Pt/SiO}_2\text{-Al}_2\text{O}_3$ 、 $\text{Pt/Al}_2\text{O}_3$ 和铂/沸石等。这类催化剂既有加氢、脱氢功能,又有异构化功能,既能促进二甲苯之间异构化,又能使乙苯异构化成二甲苯,并具有较好的活性和选择性,所得的产物二甲苯异构体的组成接近热力学平衡值。

⑤ 分子筛催化剂 经改性的 Y 型分子筛、丝光沸石和 ZSM 系列分子筛是广泛用作芳烃歧化与烷基转移、异构化和烷基化等反应的催化剂^[3,4]。其中尤以 ZSM-5 分子筛催化剂性能最好。

综上所述,固体酸催化剂是性能优良的多功能催化剂,在精细有机合成化学方面具有良好的催化效果,应有广阔的发展前景。

(2) 相转移技术的应用

相转移催化技术是20世纪70年代初发展起来的应用于有机合成反应的一门新技术,多应用于非均相反应体系,可以在温和的反应条件下加快反应速率,简化操作过程,提高产品收率,受到人们极大的关注。

通常相转移催化反应过程至少包括两个步骤:第一步,一种反应物从本相转移至另一相;第二步,转移的反应物与没有转移的反应物发生反应。由于反应系统不同,相转移催化的机理和催化剂也不同。

一般相转移催化按所在的系统分为液-液相转移催化、固-液相转移催化、三相相转移催化和反相相转移催化。相转移催化剂作为两亲物质,加速了反应速率,降低了反应条件,提高了产物纯度,简化了操作过程,使许多反应速率极慢的反应得以顺利进行。

(3) 酶催化技术的应用

虽然对于某些生物催化剂是否会导致污染还没有明确的定论,但是总的来看,生物转化反应非常符合绿色精细有机合成化学的要求:具有高效、高选择性和清洁反应的特点;反应产物单纯,易分离纯化;可避免使用贵金属和有机溶剂;能源消耗低;可以合成一些用化学方法难以合成的化合物。著名化学家 Chi-Huey Wong 以在酶促反应所取得的引人注目的创新性成就获得了2000年美国绿色化学挑战奖中的学术奖。Chi-Huey Wong 教授指出,酶促反应在化学合成工业上的应用具有很大的潜力。设计与发展适于酶促反应的新的底物和利用遗传工程改变酶的催化性质等都将大大有利于在制药工业中的应用。生物转化合成反应的研究可集中在以下几个方面:发现新的高活性和高选择性的酶催化剂;扩展酶促反应的适用范围;利用生物工程技术获得高效的酶催化剂;注意解决酶促反应工业中的问题;重视酶促反应的机理研究。

生物催化和生物过程技术的优势在于具有非常高的反应专一性,能减少溶剂的使用和释放,并且采用可以重复使用的资源,传统的发酵化学可以提供羧酸、醇、氨基酸、邻苯二酚、靛蓝、维生素 B_{12} 等常见化学品,通过生物转化过程,由一个反应前体或可再生资源能

得到许多特别的精细化学品。

(4) 光催化技术的应用

在光反应中,用光源辅照反应体系,能够提高化学反应速率。光化学反应涉及的能量改变也很大,许多个别反应速率非常大,诱发态、中间体、产品之间很少达到热平衡,光化学反应可以改变化学反应平衡状态。光反应易控制,具有高度的立体专一性,产物具有多样性,可合成许多热反应不能合成的有机化合物。

1983年,芳香卤代烃的光催化羰基化合成反应的实现开始了光催化在有机合成中的应用。光催化开环聚合反应、烯烃的光催化成环反应^[5]等陆续有报道,如今,光催化有机合成已成为光催化领域的一个重要分支。

光催化有机合成的提出开辟了一条新的合成路线,光催化有机合成通常在常温、常压进行,易操作,一般不会产生二次污染,在聚合、氧化、羰基化等有机反应上已经引用了光催化技术,并取得了丰富的成果。

(5) 微波催化技术的应用

1986年加拿大的 Gedye 及其合作者研究了在微波炉中进行的酯化反应,使得微波作为一种新技术在有机合成中应用,这是微波有机合成化学开始的标志。自1986年至今,微波辐射下的有机合成反应由于能提高反应速率数倍甚至数千倍,具有操作简便、副产物少、产率高、易纯化及环境友好等优点,给有机合成带来了一次飞跃,发展成为一个很引人注目的新领域——MORE 化学 (Microwave-induced Organic Reactions Enhancement Chemistry) 即微波促进有机化学,也可以叫做微波诱导催化有机反应化学。

微波在有机合成中的应用也日趋广泛。近年来,微波技术在催化加氢、消除反应、重排反应、基团保护、酰胺化、烷基化反应、缩合反应、环合反应、偶合反应、聚合反应、金属有机、烯烃加成、Diels-Alder 反应以及其他成环反应等有机合成领域中都有应用,并已取得很大的进展^[6]。由于具有加热速度快、热效率高、能源消耗少、操作方便、产率较高、产品易纯化、甚至可以进行一些常规加热方式下不能进行的反应等优点,因此微波技术的研究发展非常迅速,已经成为应用广泛的精细有机合成方法之一。

微波可以具有高强的穿透作用,可以使反应物实现内外均匀,迅速地加热,提高效率;微波还可以减少反应物的活化能,从而加速反应的进行。微波广泛应用于药物合成、催化剂合成、食品添加剂中。微波在未来的化学各分支学科及化工、医药等领域有着广阔的应用前景。

1.2.3 新的或非传统的“洁净”反应介质的开发利用

有机合成过程中溶剂的使用是普遍的,主要是用作反应介质或用在分离、提纯和净化工艺等方面。一个反应或一个化学生产程序的最关键点之一就是溶剂的选择。绿色溶剂选择的一般标准有如下几条。

① 减少直接危害 在有机合成的转化过程中溶剂的需求量很大,因此,在选择和使用时尤需关注溶剂的毒害性和安全使用等问题。如果溶剂具有明显的危险性,如易燃易爆等,则应考虑减少或拒绝使用。

② 减少对人类健康造成的危害 目前已经发现,多年来一直大量使用的许多溶剂具有剧毒等其他方面的危害。例如:卤代溶剂 CCl_4 、 CH_2Cl_2 和 CHCl_3 等都具有潜在或可能的致癌性,而其他许多类型的溶剂亦已证实具有危害神经等方面的毒性。另外,许多溶剂具有高蒸气压、容易挥发,它们的大规模使用造成其大量释放到环境,以致伤害人类。

③ 减少对环境的危害 除了对人类健康造成危害外,溶剂的大量使用,使其对环境也构成一定的潜在危害。溶剂的使用不同于其他类型化合物的使用,它对环境的污染可由局部

区域扩展到全球范围。

④ 既有效合成,又有利环保 有关绿色溶剂的研究将涉及化学、经济等领域,而从前对合成产率、完美的产品回收(分离)或商业利益的考虑,将不再是选择溶剂的仅有考虑。作为构成绿色有机合成的一个合适溶剂,首先它必须是一个基本上能帮助人们完成任务的溶剂,同时它也必须带有环境意识去执行,即它们对人类和环境产生最低限度或无毒害,并以一种不会产生污染的方式进行处理。

目前,除了一些个别的例子,如以甲苯代替有毒的苯作为反应介质外,大概主要有以下几种类型的反应介质:液体水,超临界和近(或亚)临界流体,离子液体等。

(1) 以水为介质的有机反应

以水为介质的有机反应是“与环境友好的合成反应”的一个重要组成部分。水相中的有机反应具有许多优点:操作简便、安全、没有有机溶剂的易燃和易爆等问题。在有机合成方面,可以省略许多诸如官能团的保护和去保护等的合成步骤。水的资源丰富、成本低廉、不会污染环境,因此是潜在的“与环境友好”的反应介质。

水相有机反应的研究已涉及多个反应类型,如:周环反应;亲核加成和取代反应;金属参与的有机反应;Lewis酸和过渡金属试剂催化的有机反应^[7],包括聚合反应^[8~10]、氧化和还原反应如加氢反应,水相中的自由基反应。近期的主要进展有:与水相容的Lewis酸催化剂在水相形成新C—C键反应的应用;金属参与的,特别是金属铜参与的水相形成新C—C键的反应,以及在天然产物合成中的应用;过渡金属试剂催化的水相Grignard型和共轭加成反应;金属铈试剂催化的水相有机硼酸的不对称反应等。在近期,水相有机反应研究有以下几个方面值得重视:水相有机反应的特点和反应机理;水对反应的特殊作用,以及相关的理论问题;研究有机金属试剂或Lewis酸催化的水相反应,特别是相应的水相不对称反应;探索将水相有机反应和生物转化反应相结合的新合成方法;实现水相中的“原子经济性”反应;加强对水相有机反应工业应用中基本问题的研究。

(2) 超临界和近临界流体^[11]

有关超临界二氧化碳(Supercritical Carbon Dioxide)作为有机反应的“洁净”介质的研究已有大量的报道,并已引起关注,成为绿色化学研究的一个热点。超临界二氧化碳作为反应介质的工作已越来越引起科学家的兴趣并取得较大进展^[12~14],同时作为绿色化学的重要内容已显示出重要的理论研究和实际应用价值。这主要是由于一方面二氧化碳性质稳定,无毒无污染,对环境友好,并且价廉易得,可循环重复使用;另一方面二氧化碳的超临界状态容易达到,而且在此状态下具有许多优良的特性,例如通过调节超临界状态二氧化碳的压力或温度来调节反应的选择性(化学、立体选择性)、反应速率以及提高催化效率等。

超临界水的研究工作也有些报道,但是由于需要高压和高温,限制了其在有机反应中的应用。近来,近临界水(Near-critical Water)的研究引起了重视。近临界水有许多优点和特点:相对来说,需要的温度和压力都较低;作为溶剂,对有机物的溶解性能相当于丙酮或乙醇;近临界水的介电常数介于常态水和超临界水之间,因此,近临界水足以既能溶解盐,又能溶解有机化合物:水与产物易分离,用于分离纯化的耗费很小。在近临界水中进行的有机反应也有一些值得注意的特点。由于近临界水具有很大的离子化常数(Ionization Constant),对于某些需要酸催化或碱催化的反应,近临界水也可催化反应,而不必另加催化剂。例如,在近临界水或二氧化碳中进行的Friedel-Crafts反应^[15],不用像传统工业生产那样加入两倍当量的 AlCl_3 ,或其他Lewis酸即可反应,避免了大量的无机盐废弃物的产生。目前,已有报道在近临界水中进行烷基化反应、Aldol缩合反应、氧化反应等的研究结果。近临界水的应用更适合于小规模、高附加值的化工过程。对于“洁净”的反应介质,近临界水中的有机反应研究是一个值得注意的课题。