



普通高等教育“十一五”国家级规划教材

(高职高专教材)

精细有机合成技术

第二版

▶ 薛叙明 主编 赵玉英 副主编
刘同卷 主审



化学工业出版社

普通高等教育“十一五”国家级规划教材

(高职高专教材)

精细有机合成技术

第二版

薛叙明 主 编

赵玉英 副主编

刘同卷 主 审

教材编审部 薛叙明 主编

教材编审部 赵玉英 副主编

教材编审部 刘同卷 主审

教材编审部 薛叙明 主编

教材编审部 赵玉英 副主编

教材编审部 刘同卷 主审

教材编审部 薛叙明 主编

教材编审部 赵玉英 副主编

教材编审部 刘同卷 主审

教材编审部 薛叙明 主编

教材编审部 赵玉英 副主编

教材编审部 刘同卷 主审

教材编审部 薛叙明 主编

教材编审部 赵玉英 副主编

教材编审部 刘同卷 主审

教材编审部 薛叙明 主编

教材编审部 赵玉英 副主编

教材编审部 刘同卷 主审

教材编审部 薛叙明 主编

教材编审部 赵玉英 副主编

教材编审部 刘同卷 主审

教材编审部 薛叙明 主编

教材编审部 赵玉英 副主编

教材编审部 刘同卷 主审



化学工业出版社

CHINESE CHEMICAL INDUSTRY PRESS

北京市东城区黄城根北街17号

北京

电话：(010) 63996300

网址：http://www.cip.com.cn

本书以有机单元反应为主线，较系统地介绍了精细化学品生产过程中最重要的十几个单元反应的基本原理、实施方法与控制因素、应用范围及实例；同时对有机合成反应的基础理论及技术基础、精细有机合成的新方法、新技术、新工艺和有机合成路线设计的有关知识也作了相应的介绍。

本书适用于高职高专类学校精细化工、有机合成、化学制药等化工类专业《精细有机合成技术》课程教材，也可作为精细化工、有机合成、化学制药及相关行业技术人员的培训教材及参考资料。

图书在版编目 (CIP) 数据

精细有机合成技术/薛叙明主编.—2版.—北京：化学工业出版社，2009.2
普通高等教育“十一五”国家级规划教材·高职高专教材
ISBN 978-7-122-04121-0

I. 精… II. 薛… III. 精细化工-有机合成-高等学校-教材 IV. TQ2

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 175300 号

责任编辑：于 卉 李春成
责任校对：吴 静

文字编辑：冯国庆
装帧设计：于 兵

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：北京市振南印刷有限责任公司
装 订：三河市宇新装订厂
787mm×1092mm 1/16 印张 17 $\frac{3}{4}$ 字数 444 千字 2009 年 1 月北京第 2 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：30.00 元

版权所有 违者必究

前 言

本书自 2005 年出版以来,承蒙广大读者及全国众多兄弟职业院校师生的厚爱,被选作专业教材或参考书,至今已重印数次;2007 年被教育部评为“普通高等教育‘十一五’国家级规划教材”。能为我国高等职业教育的发展和高职精细化学品生产技术及其相关专业的建设与发展贡献微薄力量,我们感到由衷欣慰。

作为第二版教材,我们在力求保持原有教材特点的基础上,根据行业发展情况和读者的反馈意见,对原教材进行了修订,对全书的章节作了微调,将原书中“酯化”内容并入了“酰基化”一章中,适当增加了有机合成基础反应的内容,删除了部分已趋淘汰的旧工艺、旧数据。此外,为方便教师教学和学生自学,根据高职教育的特点,将每章前面原有的“学习目标”具体分为“知识目标”、“能力目标”与“素质目标”,章后增加了“本章小结”。

第二版仍由常州工程职业技术学院薛叙明任主编,太原科技大学化学与生物工程学院赵玉英任副主编,北京化工学校刘同卷老师担任本书的主审,河北化工医药职业技术学院张小华、太原科技大学化学与生物工程学院史宝萍参与了教材的编写工作。全书共设 14 章,其中薛叙明编写第一章~第五章、第七章、第十四章;赵玉英编写第八章、第十章、第十二章;史宝萍编写第九章;张小华编写第六章、第十一章、第十三章。全书由薛叙明负责统稿。

本书在修订过程中,得到了化学工业出版社及有关单位领导和老师的大力支持与帮助,特别是常州工程职业技术学院陈炳和副院长、赵昊昱老师、蒋涛老师,对本书的修订工作提供了许多支持和帮助。

此外,书稿在编写过程中参考借鉴了国内高校、中专及其他类型学校的相关教材和其他文献资料。在此谨向上述各位领导、专家及参考文献作者表示衷心的感谢。

鉴于精细化工涉及面很广,理论研究与应用技术又不断更新,限于编者水平和能力,加之时间仓促,尽管力图完美,但疏漏与不足之处在所难免,敬请读者批评指正。

编者

2008 年 11 月

第一版前言

本教材是在全国化工高等职业教学指导委员会精细化工专业委员会的指导下,根据教育部有关高职高专教材建设的文件精神,以高职高专精细化工专业学生的培养目标为依据编写的。教材在编写过程中征求了来自企业专家的意见,具有较强的实用性。

精细化工作为我国化学工业的重要组成部分,近二十年来得到了长足的发展。因此,具有从事精细化工各行业生产、服务、建设和管理一线工作的技术应用型高技能人才的需求也日益趋旺。

作为精细化工专业主干课程用教材,在编写过程中注重贯彻“基础理论教学要以应用为目的,以必需、够用为度,以掌握概念、强化应用、培养技能为教学的重点”的原则,并力求体现以下特点。

(1) 依据高等职业教育的特点及本课程的性质,力求体现教学内容的科学性、实用性及前瞻性。对目前精细有机合成领域广泛采用的成熟技术及工艺进行了重点介绍,同时注意介绍和反映当前国内外最新技术和科技成果,力求体现新技术、新工艺、新材料、新方法。着重突出能力的培养,注重生产实际,注重理论与实践的结合。

(2) 力求充分体现以能力为本位的职教思想。力求做到降低理论深度,注重生产实际,强调技术应用;注重培养学生综合运用所学基础知识,提高分析与解决问题的能力;尽力反映高职高专特色。

(3) 力求体现学生为主体的教学思想。在内容编排上,注意整体与局部的划分与衔接,依据循序渐进原则,先介绍有机化学反应基本理论,再以此为指导介绍各单元反应及应用实例。在每一章开头设置了“学习目标”,以引导学生做到有的放矢地学习,并较好地掌握重点及化解难点;同时,每章后编入了适量的、内容紧扣教学的习题与思考题,以帮助学生巩固所学知识,检验学习效果。

(4) 考虑了各地的实际情况和各高职高专院校的具体情况,本教材可采用模块式教学。各相关学校可根据所在行业及地区特点,并结合自身专业特色对教材中的内容做出有针对性的取舍,以适应各自特点的教学要求。

本书由常州工程职业技术学院薛叙明老师担任主编和负责统稿,并编写第一章~第五章、第十三章、第十五章;太原科技大学化学与生物工程学院赵玉英老师编写第七章~第十章、第十二章;河北化工医药职业技术学院张小华老师编写第六章、第十一章、第十四章。北京市化工学校刘同卷老师担任本书的主审,提出了许多宝贵意见;常州工程职业技术学院赵昊昱老师参与了本教材的审稿工作。

本书在编写过程中,常州工程职业技术学院曹红英老师对本书的编写给予了极大的关注和支持,并做了大量工作;常州工程职业技术学院陈炳和副院长,南京化工职业技术学院丁志平副院长,河北化工医药职业技术学院田铁牛老师、陈瑞珍老师,对本书的编写工作也提供了许多支持和帮助。

此外,书稿在编写过程中参考借鉴了大量国内高校、中专及其他类型学校的相关教材和

文献资料，参考文献名录列于书后。在此谨向上述各位领导、专家及参考文献作者表示衷心的感谢。

由于编者水平有限，时间仓促，尽管力图完美，但疏漏与不足在所难免，敬请读者批评指正。

编者

2005年4月

目 录

第一章 总论	1
本章学习目标	1
第一节 有机合成及其发展	1
一、有机合成的任务、目的及内容	1
二、有机合成的发展历史、现状及趋势	2
第二节 精细有机合成的单元反应	3
第二章 精细有机合成的理论与技术基础	6
本章学习目标	6
第一节 精细有机合成基础知识	6
一、有机反应中的电子效应与空间效应	6
二、有机反应试剂	11
三、有机反应溶剂与催化剂	13
四、合成反应器	16
五、有机合成反应计算	18
第二节 有机反应类型及其基本原理	21
一、取代反应	21
二、加成反应	28
三、消除反应	29
第三章 磺化及硫酸化	44
本章学习目标	44
第一节 概述	44
一、磺化与硫酸化反应及其重要性	44
二、引入磺(酸)基的方法	45
第二节 磺化及硫酸化反应基本原理	45
一、磺化剂及硫酸化剂	45
二、磺化及硫酸化反应历程及动力学	46
三、磺化及硫酸化的影响因素	50
第三节 磺化方法及硫酸化方法	54
一、磺化方法	54
二、硫酸化方法	58
第四节 磺化产物的分离	59
一、加水稀释法	59
二、直接盐析法	59
三、中和盐析法	60
四、脱硫酸钙法	60
五、萃取分离法	60
第五节 磺化与硫酸化反应的应用实例	60
一、用三氧化硫磺化生产十二烷基苯磺酸钠	60
二、用过量硫酸磺化法生产萘系磺化物	62
三、用共沸脱水磺化法生产苯磺酸	63
四、用氯磺酸或三氧化硫硫酸化生产脂肪醇硫酸钠	63
本章小结	65
习题与思考题	65
第四章 硝化及亚硝化	66
本章学习目标	66
第一节 概述	66
一、硝化反应及其重要性	66
二、硝化反应的特点	67
三、硝化反应的方法	67
第二节 硝化反应的基本原理	67
一、硝化剂及其硝化活泼质点	67
二、硝化反应历程及动力学	68
三、硝化反应的影响因素	70
第三节 混酸硝化	72
一、混酸组成的选择	72
二、混酸的配制	75

三、硝化操作方式及硝化反应器	76	甲苯	80
四、硝化产物的分离	77	第五节 亚硝化反应	80
五、废酸的处理	78	一、亚硝化剂及反应活泼质点	80
第四节 应用实例	78	二、典型的亚硝化反应	81
一、用混酸硝化法制备苯系硝化物	78	本章小结	81
二、用浓硝酸硝化制备 1,4-二甲氧基-2-硝		习题与思考题	82
第五章 卤化			83
本章学习目标	83	三、其他卤化物与不饱和烃的加成	94
第一节 概述	83	四、应用实例	95
一、卤化反应及其重要性	83	第四节 置换卤化	95
二、卤化类型及卤化剂	84	一、羟基的置换卤化	96
第二节 取代卤化	84	二、芳环上硝基、磺酸基和重氮基的置换	
一、芳环上的取代卤化	84	卤化	97
二、脂肪烃及芳烃侧链的取代卤化	88	三、置换氟化	98
三、应用实例	90	四、应用实例	99
第三节 加成卤化	92	本章小结	99
一、卤素与不饱和烃的加成卤化	92	习题与思考题	100
二、卤化氢与不饱和烃的加成	93		
第六章 烷基化			101
本章学习目标	101	一、相转移催化 C-烷基化	114
第一节 概述	101	二、相转移催化 N-烷基化	114
一、烷基化反应及其重要性	101	三、相转移催化 O-烷基化	115
二、烷基化反应的类型	102	第四节 应用实例	116
第二节 烷基化反应的基本原理	102	一、长链烷基苯的生产	116
一、芳环上的 C-烷基化反应	102	二、异丙苯的生产	118
二、N-烷基化反应	108	三、N,N-二甲基苯胺生产	119
三、O-烷基化反应	113	本章小结	120
第三节 相转移烷基化反应	114	习题与思考题	120
第七章 酰基化			122
本章学习目标	122	二、C-酰化方法	132
第一节 概述	122	三、生产实例	132
一、酰基化反应及其重要性	122	第四节 O-酰化(酯化)反应	133
二、酰化剂	123	一、O-酰化(酯化)的工业方法与反应	
第二节 N-酰化反应	123	类型	133
一、N-酰化反应基本原理	123	二、酯化反应基本原理	136
二、N-酰化方法	124	三、酯化技术与反应装置	140
三、应用实例	128	四、酯化工艺实例	142
第三节 C-酰化反应	129	本章小结	145
一、C-酰化反应原理	129	习题与思考题	145
第八章 还原			147
本章学习目标	147	一、催化加氢的基本原理	148
第一节 概述	147	二、催化加氢反应类型	152
一、还原反应及其重要性	147	三、催化加氢工艺方法	156
二、还原方法的分类	147	第三节 化学还原	158
第二节 催化加氢	148	一、在电解质溶液中的铁屑还原	158

二、锌粉还原	160	一、电解还原基本过程	166
三、用含硫化化合物的还原	161	二、电解还原影响因素	166
四、水合肼还原	164	三、应用实例	167
五、其他化学还原	165	本章小结	168
第四节 电解还原	166	习题与思考题	168
第九章 氧化	170	三、铬化合物氧化	179
本章学习目标	170	四、硝酸氧化	180
第一节 概述	170	五、过氧化合物氧化	180
一、氧化反应及其重要性	170	六、应用实例	181
二、氧化方法及其特点	170	第四节 电解氧化	182
第二节 空气催化氧化	171	一、直接电解氧化	182
一、空气液相催化氧化	171	二、间接电解氧化	182
二、空气气-固相接触催化氧化	175	本章小结	182
第三节 化学氧化	177	习题与思考题	182
一、化学氧化剂及其类型	177		
二、锰化合物氧化	178		
第十章 氨解	184	二、酚与醇的氨解	191
本章学习目标	184	三、硝基与磺酸基的氨解	192
第一节 概述	184	四、其他氨解方法	193
一、氨解反应及其重要性	184	五、芳氨基化	196
二、氨解剂	184	第四节 应用实例	197
第二节 氨解反应基本原理	185	一、芳胺的制备	197
一、脂肪族化合物的氨解反应历程	185	二、脂肪胺的制备	199
二、芳香族化合物氨解反应历程	186	三、环胺的制备	201
三、氨解反应影响因素	189	本章小结	202
第三节 氨解方法	190	习题与思考题	202
一、卤代烃氨解	190		
第十一章 重氮化与重氮盐的转化	203	三、重氮化操作方法、设备及安全生产	207
本章学习目标	203	第三节 重氮化化合物的转化反应	210
第一节 概述	203	一、偶合反应	210
一、重氮化反应及其特点	203	二、重氮盐的置换	212
二、重氮盐的结构与性质	203	三、重氮盐的还原	214
三、重氮化反应的应用	204	本章小结	215
第二节 重氮化反应	205	习题与思考题	215
一、重氮化反应历程	205		
二、反应影响因素	206		
第十二章 羟基化	217		
本章学习目标	217	第三节 有机化合物的水解	220
第一节 概述	217	一、卤化物的水解	220
一、羟基化反应及其重要性	217	二、重氮盐的水解	222
二、羟基化方法	217	三、芳伯胺的水解	222
第二节 芳磺酸盐的碱熔	217	四、硝基化合物的水解	224
一、碱熔反应及其影响因素	217	五、应用实例	224
二、碱熔方法	219	第四节 其他羟基化反应	225
三、应用实例	219	一、烃类的氧化-酸解制酚	225

二、芳羧酸的氧化-脱羧制酚	226	习题与思考题	227
本章小结	227		
第十三章 缩合			229
本章学习目标	229	二、应用实例	239
第一节 概述	229	第五节 酯的缩合	240
一、缩合反应的特征及分类方法	229	一、酯-酯缩合	240
二、缩合反应的重要性	229	二、酯-酮缩合	242
第二节 醛酮缩合	230	第六节 烯键参加的缩合	243
一、羟醛缩合	230	一、普林斯缩合	243
二、胺甲基化反应	233	二、狄耳斯-阿德尔耳反应	244
第三节 醛酮与羧酸及其衍生物的缩合	234	第七节 成环缩合	245
一、珀金反应	234	一、成环缩合反应类型及基本规律	245
二、诺文葛耳-多布纳缩合	236	二、形成六元碳环的缩合	246
三、达曾斯缩合	237	三、形成杂环的缩合	247
第四节 醛酮与醇的缩合	238	本章小结	249
一、醛酮与醇的缩合反应及其特点	238	习题与思考题	250
第十四章 精细有机合成路线设计基本方法与评价			252
本章学习目标	252	二、官能团的保护	265
第一节 逆向合成法及其常用术语	252	第四节 合成路线的评价标准	267
一、逆向合成法的概念	252	一、合成步数与反应总收率	267
二、逆向合成法常用术语	253	二、原料和试剂的选择	268
第二节 逆向合成路线设计技巧	254	三、中间体的分离与稳定性	268
一、逆向切断的原则	255	四、过程装备条件	269
二、逆向切断的技巧	256	五、安全生产及环境保护	269
三、几类常见物质的逆向切断技巧	259	本章小结	270
第三节 导向基和保护基的应用	263	习题与思考题	270
一、导向基及其应用	263		
参考文献			271

第一章 总论

本章学习目标

知识目标：

了解有机合成的任务、内容、发展历史和今后发展趋势；了解精细有机合成单元反应的类型与特点；了解本课程的性质、讨论范围及学习方法。

能力目标：

1. 能说出有机合成的任务内容和主要发展阶段及其发展趋势；
2. 能简要解释有机合成单元反应的类型与特点；
3. 能根据本课程的性质与内容，选择合理的学习方法。

素质目标：

1. 培养学生良好的学习兴趣与动机、严谨治学的精神与不断进取的科学态度；
2. 培养学生通过文献、网络等方式获取行业（学科）相关信息的能力，使其逐渐养成主动关心行业发展前沿动态的职业习惯。

第一节 有机合成及其发展

有机合成是指利用有机反应将简单的有机物和无机物作为原料，创造新的、更复杂、更有价值的有机化合物的过程。人们通过有机合成，不仅能制造出自然界已有的、甚至非常复杂的物质，而且能制造出自然界尚不存在的、具有各种特殊性能的物质，以适应人类生活、生产和科学研究的需要。

一、有机合成的任务、目的及内容

2001年诺贝尔化学奖得主日本名古屋大学教授野依良治博士说过：“有机合成有两大任务：一是实现有价值的已知化合物的高效生产；二是创造新的有价值的物质与材料。”

有机合成有两个基本目的。一个是为了合成一些特殊的、新的有机化合物，探索一些新的合成路线或研究其他理论问题，即是实验室合成。为这一目的所需要的量较少，但纯度常常要求较高，而成本在一定范围内不是主要问题。另一个是为了工业上大量生产，即工业合成。为了这一目的，成本问题是非常重要的，即使是收率上的极小变化，或工艺路线或设备的微小改进都会对成本发生很大的影响。

实验室合成是根据一般碳架和官能团的变化规律所研究得出的结论，大多数具有普遍的意义，但并非都适合于工业生产，能适合于工业生产的，只是其中的一部分。但是，由于实验室合成是根据有机化学反应、有机合成的基本规律和实验室反复试验的结果，它是有机合成的基础，在这样的基础上再经过严格筛选、改进才可能成为工业生产所适用的合成路线。

工业合成则是将简单的原料利用化学反应通过工业化装置生产各种化工中间体及化学产品的过程。根据所承担的任务不同，工业有机合成一般可分为基本有机合成和精细有机合成两大类。

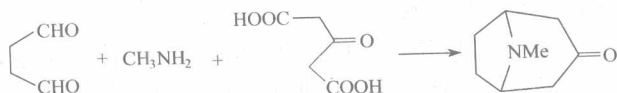
基本有机合成工业的任务主要是利用化学方法将简单的、廉价易得的天然资源如煤、石油、天然气等，以及其初加工产品和副产品（电石、煤焦油等）合成成为最基本的有机化工原料“三烯一炔”（乙烯、丙烯、丁二烯和乙炔）、“三苯一萘”（苯、甲苯、二甲苯和萘），然后再进一步合成其他重要的有机化工原料如乙醇、甲醛、醋酸、丙酮及苯乙烯等。其特点多是在气相催化下进行的，且多为连续性的大规模生产，因此也称为重有机合成。

精细有机合成工业的任务主要是合成染料、药物、农药、香料以及各种试剂、溶剂、添加剂等，其特点是产量小、品种多、质量要求较高，而且一般多为间歇生产，操作比较复杂、细致。两类有机合成工业都是国计民生所必不可少的，没有精细有机合成就不能满足人民生活所必需的各种有机产品；而没有基本有机合成就断绝了精细有机合成所需要的工业原料。

工业合成与实验室合成虽然在反应原理和单元操作上大致相同，但在规模大小上是有差别的，工业生产上常常有些特殊要求。有时，在实验室合成中被否定的合成路线，在工业生产上却有较大的生产价值；反之，有时实验室合成中认为十分理想的合成路线，在工业生产上却有很大的困难，甚至难以实现。这是因为工业上除了考虑反应原理和单元操作之外，还必须考虑整个生产过程的要求，如设备、操作、产物的综合利用、物料和能量的平衡以及是否适合于连续性生产等；而且还必须考虑“三废”的处理和环境的保护。因此，工业合成除了理论研究之外，还有更加精确和具体的要求，而且工业合成路线的改进对工业生产的影响是巨大的，因而必须重视和加强对有机合成的研究，对整个生产过程工业合成的研究。

二、有机合成的发展历史、现状及趋势

1828年德国科学家沃勒（Wöhler）成功地从氰酸铵合成了尿素，从而揭开了有机合成的帷幕。迄今为止，有机合成学科历经170多年的发展历史。从总体上看，有机合成的历史大致可划分为第二次世界大战之前的初创期和第二次世界大战之后的辉煌期两个阶段。在第一阶段，有机合成主要是围绕以煤焦油为原料的染料和药物等的合成。例如，1856年霍夫曼（A. W. Hofmann）发现苯胺紫，威廉姆斯（G. Williams）发现菁染料；1890年费歇尔（Emil Fischer）合成六碳糖的各种异构体以及嘌呤等杂环化合物，费歇尔也因此荣获第二届（1902年）诺贝尔化学奖；1878年拜耳（A. Von Baeyer）合成了有机染料——靛蓝，并很快实现了工业化，此后他又在芳香族化合物的合成方面取得了巨大的成就，并获得第五届（1905年）诺贝尔化学奖；尤其值得一提的是1903年德国化学家维尔斯泰特（R. Willstätter）经过卤化、氨解、甲基化、消除等20多步反应，第一次完成颠茄酮的合成，这是当时有机合成的一项卓越成就；时隔14年之后，1917年英国化学家鲁宾逊（Robinson）第二次合成颠茄酮，所不同的是他采用了全新的、简洁的合成方法，是模拟自然界植物体合成莨菪碱的过程进行的，其合成路线是：



这一合成曾被 Willstätter 称为是“出类拔萃的”合成，它反映了这一时期有机合成突飞猛进的发展。与此同时许多具有生物活性的复杂化合物相继被合成，例如，获1930年诺贝尔化学奖的 Hans Fischer 合成血红素；1944年 R. B. Woodward 合成金鸡纳碱等。以上这些化合物的合成标志着这一时期有机合成的水平，奠定了下一阶段有机合成辉煌发展的基础。

从第二次世界大战结束到 20 世纪末, 有机合成进入了空前发展的辉煌时期。这一阶段又分为 20 世纪 50~60 年代的 Woodward 艺术期、70~80 年代 Corey 的科学艺术的融合期和 90 年代以来的化学生物学期三个时期。其中美国化学家 R. B. Woodward (1917~1979 年) 是艺术期的杰出代表, 也是目前为止最杰出的合成化学大师之一。他在 27 岁时就完成了奎宁的全合成。他的重要杰作还有: 生物碱, 如马钱子碱 (1954 年)、麦角新碱 (1956 年)、利血平 (1956 年); 甾体化合物, 如胆甾醇、皮质酮 (1951 年), 黄体酮 (1971 年) 以及羊毛甾醇 (1957 年); 抗生素, 如青霉素、四环素、红霉素、维生素 B₁₂ 等, 并因此获得 1965 年诺贝尔化学奖。其中维生素 B₁₂ 含有 9 个手性碳原子, 其可能的异构体数为 512。由此不难想象它的合成难度是如此巨大, 以致近百名科学家历经 15 年才完成了它的全合成。维生素 B₁₂ 全合成的实现不单是完成了一个高难度分子的合成, 而且在此过程中 Woodward 和量子化学家 R. Hofmann 共同发现了重要的分子轨道对称守恒原理, 这一原理使有机合成从艺术更多地走向理性。完成了大量结构复杂的天然分子全合成后, 从 20 世纪 70 年代开始天然产物的全合成超越艺术进入科学与艺术的融合期。合成化学家开始总结有机合成的规律和有机合成设计等问题。其中最著名的、影响最大的是 E. J. Corey 提出的反合成分析。他从合成目标分子出发, 根据其结构特征和对合成反应的知识进行逻辑分析, 并利用经验和推理艺术设计出巧妙的合成路线。Corey 等运用这种方法在天然产物的全合成中取得了重大成就, 其中包括银杏内酯、大环内酯, 如红霉素、前列腺素类化合物以及白三烯类化合物的合成, Corey 也因此而荣获 1990 年诺贝尔化学奖。

时至 20 世纪 90 年代, 合成化学家完成的最复杂分子的合成当属 Kishi 小组的海葵毒素 (palytaxin) 的合成。海葵毒素含有 129 个碳原子、64 个手性中心和 7 个骨架内双键, 可能的异构体数达 2^{71} (2.36×10^{21}) 之多, 因此其结构的复杂程度也就不言而喻了。近年来, 合成化学家把合成工作与探寻生命奥秘联系起来, 更多地从事生物活性的目标分子的合成, 尤其是那些具有高生物活性和有药用前景分子的合成, 例如免疫抑制剂 FK506、抗癌物质埃斯坡霉素 (esperimycin)、紫杉醇 (taxol) 等的合成。至此, 有机合成进入化学生物学期。

随着人类进入 21 世纪, 社会的可持续发展及其所涉及的生态、资源、经济等方面的问题已成为国际社会关注的焦点。出于对人类自身的关爱, 必然会对化学尤其是对合成化学提出新的和更高的要求。近年来绿色化学、洁净技术、环境友好过程已成为合成化学追求的目标和方向。可见对 21 世纪有机合成所关注的不仅仅是合成了什么分子, 而是如何合成, 其中有机合成的有效性、选择性、经济性、环境影响和反应速率将是有机合成研究的重点。

总之, 有机合成的发展趋势可以概括为两点: 其一是合成什么, 包括合成在生命、材料学科中具有特定功能的分子和分子聚集体; 其二是如何合成, 包括高选择性合成、绿色合成、高效快速合成等。

第二节 精细有机合成的单元反应

前已提及, 精细有机合成的任务是用基本原料合成出各类精细化学品。然而, 精细化学品虽然品种繁多, 但从分子结构来看, 它们大多数是在脂链、脂环、芳环或杂环上含有一个或几个取代基的衍生物。其中最主要的取代基有: $-X$ (卤素基); $-SO_3H$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHR$ 等 (R 表示烷基或芳基); $-NO_2$ 及 $-NO$; $-NH_2$ 、 $-NHAlk$ 、 $-NH(Alk)Alk'$ 、 $-NHAr$ 、 $-NHAc$ 、 $-NHOH$ 等 (Alk 表示烷基、Ar 表示芳基、Ac

表示乙酰基)； $-\text{N}_2^+\text{Cl}^-$ 、 $-\text{N}_2^+\text{HSO}_4^-$ 、 $-\text{N}=\text{NAr}$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 等； $-\text{OH}$ 、 $-\text{OAlk}$ 、 $-\text{OAr}$ 、 $-\text{OAc}$ 等； $-\text{Alk}$ ，例如 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 等； $-\text{CHO}$ 、 $-\text{COAlk}$ 、 $-\text{COAr}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOAlk}$ 、 $-\text{COOAr}$ 、 $-\text{COCl}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 及 $-\text{CN}$ 等。

为了在有机分子中引入或形成上述取代基，以及为了形成杂环和新的碳环，所采用的化学反应叫做单元反应或单元作业。最重要的单元反应有：①卤化；②磺化和硫酸酯化；③硝化和亚硝化；④还原和加氢；⑤重氮化和重氮基的转化；⑥氨解和胺化；⑦烷基化；⑧酰化；⑨氧化；⑩羟基化；⑪酯化与水解；⑫缩合与环合等。

由此可见，精细化学品及其中间体虽然品种非常多，但是其合成过程所涉及的单元反应只有十几种。考虑到同一单元反应具有许多共同的特点，因此按单元反应来分章讨论，有利于掌握精细有机合成所涉及的单元反应的一般规律。应该指出，关于单元反应的分类和名称在各种书刊中并不完全相同。本书将按照上述分类法进行讨论。

上述单元反应可以归纳为三种类型。第一类是有机分子中碳原子上的氢被各种取代基所取代的反应，例如卤化、磺化、硝化和亚硝化、C-酰化、C-烷化等。第二类是碳原子上的取代基转变为另一种取代基的反应，例如硝基的还原为氨基等。第三类是在有机分子中形成杂环或新的碳环的反应，即环合反应。

上述三类反应之间有密切的联系。第一类反应常常为后两类反应准备条件，进行第二类反应时所形成的取代基的位置常常就是上一步进行第一类反应所引入的取代基的位置。而第三类反应也需要由碳原子上的取代基来提供 C、N、O、S 等原子来形成杂环或新的碳环。

同一个精细化学品或中间体，有时可以用几个不同的合成路线或者用几个不同的单元反应来制备。例如苯酚的合成路线很多，其中在工业生产上曾经采用过的合成路线至少有以下五个(图 1-1)，它们各有优缺点。

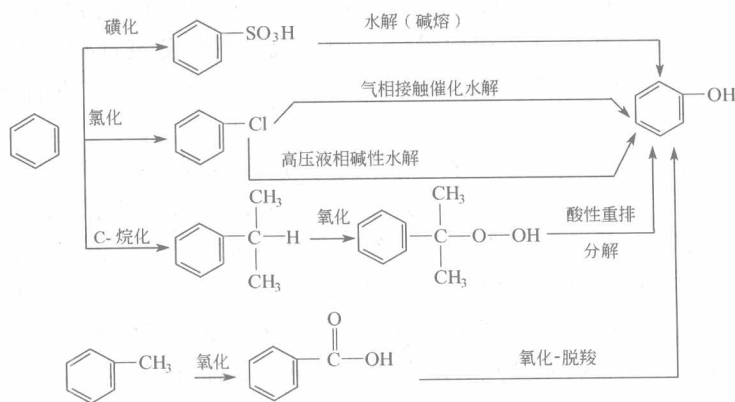


图 1-1 苯酚的合成路线

在制备在分子中含有多个取代基的中间体或精细化学品时，合成路线的合理选择就极为重要。本书将第十五章第四节中讨论合成路线的选择。

第三节 精细有机合成课程的性质、讨论范围及学习方法

《精细有机合成技术》是精细化工专业的一门主干专业课程，是学生在学习了《有机化学》、《物理化学》、《化工单元操作》等专业基础课之后必修的一门专业课程。本课程主要介绍精细化工产品生产过程中最重要的十几个单元反应(如磺化、硝化、卤化、烷基化、酰基

化、羟基化、氨解及氨基化、重氮化及其重氮盐的转化、氧化、还原、酯化、缩合等)的基本原理、工艺方法、控制因素以及这些单元反应在生产中的应用;同时对有机合成反应的基础理论及精细有机合成的新方法、新技术及新工艺也作了适当介绍;此外还介绍了有机合成路线设计的有关知识。学生通过本课程的学习,可获得精细有机合成单元反应的基础知识、基本理论及技术应用,以便为今后从事精细有机合成技术工作,实施常规工艺和常规管理,参与开发新产品奠定基础。

本课程是有机合成理论与化学工程的结合,是人们长期生产和科学实验的总结,反映了有机合成的一般规律和方法。学习时,学习者应运用有机化学、物理化学、化工单元操作等先修课程所学知识,做到理论联系实际地学习有机合成单元过程的基本知识和基本理论。学习中要首先注意反应物的化学结构、官能团的性质以及反应物的浓度、配比等物理因素对合成反应的影响;特别注意单元反应的实施和应用;注意掌握和运用单元反应过程的一般规律、特点和反应技术,分析和解决有机合成中的实际问题。其次,在本课程的教学,中,应尽可能采用启发式教学和类比法教学,把反应类型相同或相近的单元反应进行比较,使学习者能做到触类旁通,加深理解和掌握。再次,本课程的教学还应紧密结合专业综合实验、精细化工产品开发实验及生产实际展开,选择适合的产品合成,采用项目化教学,注重学生综合运用所学知识,提高分析问题、解决问题和开发创新能力的培养。此外,若能通过实验或采用多媒体教学手段,对于增加学生的兴趣、提高教学效果是十分有益的。

本章小结

1. 有机合成是指利用有机反应将简单的有机物和无机物作为原料,创造新的、更复杂、更有价值的有机化合物的过程。其任务是实现已知物质的高效生产和制造新物质和新材料,目的是进行实验室合成和工业合成。

2. 有机合成学科的发展经历了第二次世界大战前的初创期和第二次世界大战后的辉煌期,今后的发展趋势为生命物质和功能材料的合成,合成方式为高选择性合成、绿色合成和高效快速合成等。

3. 常见的精细有机合成单元反应有:卤化;磺化和硫酸酯化;硝化和亚硝化;还原和加氢;重氮化和重氮基的转化;氨解和胺化;烷基化;酰化;氧化;羟基化;酯化与水解;缩合与环合等。

4. 本课程为精细化工专业的一门主干专业课程,学习时应注重综合运用所学知识,努力提高分析问题、解决问题和开发创新的能力。

习题与思考题

1. 有机合成的任务、目的及内容是什么?其发展趋势如何?
2. 精细有机合成常见的单元反应有哪些?这些单元反应有什么特点?
3. 《精细有机合成技术》讨论的主要内容是什么?将如何学习本课程?

第二章 精细有机合成的理论与技术基础

本章学习目标

知识目标：

1. 了解有机反应的基本类型和实施有机反应的工艺基础；了解有机合成的新技术和发展趋势；
2. 理解溶剂对有机反应的影响和其他各基本反应类型（如加成反应、消除反应、重排反应和自由基反应）的一般原理及规律；熟悉常见的亲核反应试剂与亲电反应试剂；
3. 掌握有机物分子的电子效应与空间效应及其对反应的影响规律，芳香族化合物的亲电、亲核取代反应及脂肪族化合物的亲核取代反应的一般规律；掌握有机反应的基本工艺计算。

能力目标：

1. 能关注和知晓精细有机合成领域的新技术与发展动态；
2. 能根据有机合成反应的基本原理与一般规律，定性解释相应反应中出现的现象与结果；
3. 能根据有机合成反应进行化学计量计算与基本工艺计算。

素质目标：

1. 培养学生自主学习、主动学习、温故知新的良好学习习惯，逐步养成知识应用和自我学习的能力；
2. 培养学生收集专业信息、关心行业动态的职业素质和树立技术经济的观念。

第一节 精细有机合成基础知识

精细有机化工产品种类繁多，合成这些产品需涉及许多不同的化学反应，其反应历程和反应条件更是多种多样，很难提出单一的理论来指导所有这些合成。尽管如此，在进行这些不同类型的合成反应时，它们仍遵循有机化学的一些规则规律，为此，本节将对有机反应的基础知识作一般性讨论与介绍。

一、有机反应中的电子效应与空间效应

有机化合物的性质取决于自身的化学结构，也与其分子中的电子云分布有关。分子相互作用形成新的化合物时，将发生旧键的断裂和新键的生成，这个过程不仅与分子中电子云的分布有关，还与分子间的适配性有关，了解和掌握这些相互关系对掌握有机反应的规律十分有益。

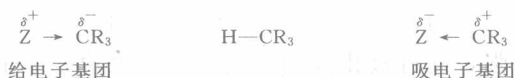
1. 电子效应

电子效应可用来讨论分子中原子间的相互影响以及原子间电子云分布的变化。电子效应又可分为诱导效应和共轭效应。

(1) 诱导效应 在有机分子中相互连接的不同原子间由于其各自的电负性不同而引起的

连接键内电子云偏移的现象,以及原子或分子受外电场作用而引起的电子云转移的现象称作诱导效应,用 I 表示。根据作用特点,诱导效应可分为静态诱导效应和动态诱导效应。

① 静态诱导效应 I_s 由于分子内成键原子的电负性不同所引起的电子云沿键链(包括 σ 键和 π 键)按一定方向移动的效应,或者说键的极性通过键链依次诱导传递的效应。这是化合物分子内固有的性质,被称为静态诱导效应,用 I_s 表示。诱导效应的方向是通常以 C—H 键作为基准的,比氢电负性大的原子或原子团具有较大的吸电性,称吸电子基,由此引起的静态诱导效应称为吸电静态诱导效应,通常以 $-I_s$ 表示;比氢电负性小的原子或原子团具有较大的供电性,称给电子基,由此引起的静态诱导效应称为供电静态诱导效应,通常以 $+I_s$ 表示。其一般的表示方法如下(键内的箭头表示电子云的偏移方向)。



诱导效应沿键链的传递是以静电诱导的方式进行的,只涉及电子云分布状况的改变和键的极性的改变,一般不引起整个电荷的转移和价态的变化,如:



由于氯原子吸电诱导效应的依次传递,促进了质子的离解,加强了酸性,而甲基则由于供电诱导效应的依次诱导传递影响,阻碍了质子的离解,减弱了酸性。

在键链中通过静电诱导传递的诱导效应受屏蔽效应的影响是明显的,诱导效应的强弱与距离有关,随着距离的增加,由近而远依次减弱,而且变化非常迅速,一般经过三个原子以后诱导效应已经很弱,相隔五个原子以上则基本观察不到诱导效应的影响。

诱导效应不仅可以沿 σ 键链传递,同样也可以通过 π 键传递,而且由于 π 键电子云流动性较大,因此不饱和键能更有效地传递这种原子之间的相互影响。

② 动态诱导效应 在化学反应中,当进攻试剂接近底物时,因外界电场的影响,也会使共价键上电子云分布发生改变,键的极性发生变化,这被称为动态诱导效应,也称可极化性,用 I_d 表示。

发生动态诱导效应时,外电场的方向将决定键内电子云偏离方向。如果 I_d 和 I_s 的作用方向一致时,将有助于化学反应的进行。在两者的作用方向不一致时, I_d 往往起主导作用。

③ 诱导效应的相对强度 对于静态诱导效应,其强度取决于原子或基团的电负性。

a. 同周期的元素中,其电负性和 $-I_s$ 随族数的增大而递增,但 $+I_s$ 则相反。如



b. 同族元素中,其电负性和 $-I_s$ 随周期数增大而递减,但 $+I_s$ 则相反。如



c. 同种中心原子上,正电荷增加其 $-I_s$; 而负电荷则使 $+I_s$ 增强。例如



d. 中心原子相同而不饱和程度不同时,则随着不饱和程度的增大, $-I_s$ 增强。



当然这些诱导效应相对强弱是以官能团与相同原子相连接为基础的,否则无比较意义。

一些常见取代基的吸电子能力、供电能力强弱的次序如下。

