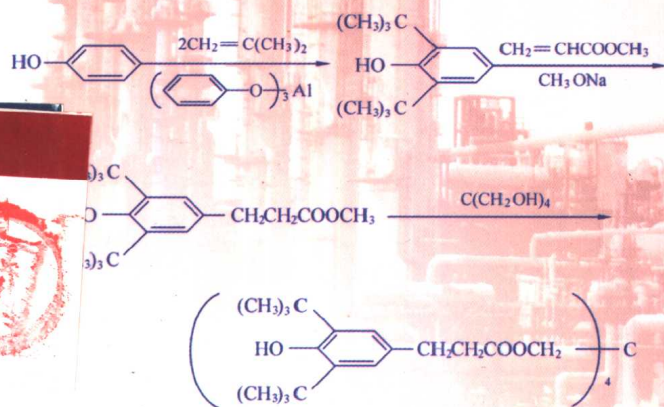


精细有机合成单元反应 与合成设计

郝素娥 强亮生 主编
金 婵 袁福龙 主审



哈尔滨工业大学出版社

0621.3



00129051

精细有机合成单元反应与合成设计

主 编 郝素娥 强亮生

副主编 付宏刚 周保学

主 审 金 婵 袁福龙

哈尔滨工业大学出版社

哈尔滨

内 容 简 介

本书是按专业调整后的课程目录,为高等工科大学化学、化工类专业学生学习《有机合成》、《精细有机合成单元反应与合成设计》、《精细有机合成原理》等课程编写的专业基础课教材,主要内容包有机合成的一般原理、卤化反应、磺化反应、烷基化反应、酰基化反应、氧化反应、还原反应、缩合反应、合成路线设计技巧、精细化工新品种及其合成技术等。内容全面、重点突出、线索清楚,既全面地介绍了有机合成的主要单元反应,又结合当前比较热门的有机精细化学品(包括重要中间体)介绍了设计方法和相应的设计技巧。

图书在版编目(CIP)数据

精细有机合成单元反应与合成设计/郝素娥主编. — 哈尔滨:哈尔滨工业大学出版社,2001.3

ISBN 7-5603-1581

I.精... II.郝... III.①精细有机合成-高等学校-合成 ②精细有机合成-单元反应-合成 IV.-56

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2000)第 30598 号

出版发行 哈尔滨工业大学出版社
社 址 哈尔滨市南岗区教化街 21 号 邮编 150006
传 真 0451-6414749
印 刷 肇东粮食印刷厂
开 本 787×1092 1/16 印张 17.5 字数 423 千字
版 次 2001 年 1 月第 1 版 2001 年 1 月第 1 次印刷
书 号 ISBN 7-5603-1581-7/O·40
印 数 1~4 000
定 价 21.80 元

前 言

精细有机合成单元反应与合成设计是广大有机精细化学品研究开发和生产人员必须了解的内容和具备的基础。正因为如此,多数高等学校将精细有机合成单元反应与合成设计(有的学校分为精细有机合成原理和合成设计两门课)定为原精细化工专业的主干课。专业调整后,国内多数精细化工专业改为应用化学专业,亦有一部分按规定合并于化学工程与工艺专业,但无论怎样,精细有机合成单元反应与合成设计都是其专业主干课(或专业基础课)。设置本课程的目的是使学生在有机化学基本理论的基础上,就若干单元反应了解有机合成的总体思想和具体原理,从而为有机精细化学品的设计、生产和开发打下必要的基础。值得注意的是,高校专业调整后,能体现学科特色、利于素质培养、兼顾基础和专业,并与本课设置相呼应的教材目前很是缺乏,正是为了满足教学的急需,我们联合黑龙江省的几所高校共同编写了这本《精细有机合成单元反应与合成设计》教材。

本书较完整地介绍了精细化学品研制过程中所涉及的重要单元反应和合成精细化学品的设计技巧。考虑到精细化学品具有种类多、更新换代快的特点,本书以有机合成反应为中心,着重讨论各种单元反应的基本原理和应用范围;联系反应物的结构特点,探讨影响反应的主要因素;结合精细化学品合成实例讲述合成原理、原料配比、工艺过程、操作技术和产品用途等多方面的内容。本书内容广泛,循序渐进,系统性较强,既可作为高等学校化学、化工类专业学生的专业基础课(或专业主干课)教材,也可作为相关教师的教学参考书,还可作为广大有机化工研究人员和精细化学品开发生产人员的参考书。

本书由哈尔滨工业大学郝素娥、强亮生主编,黑龙江大学付宏刚、哈尔滨工业大学周保学任副主编。书中郝素娥编写第一、二、三、八、九章,付宏刚编写第四、五章,周保学编写第六、七章,强亮生编写第十章。参加本书编写的还有哈尔滨理工大学王慎敏、大庆石油学院韩颖等,全书由郝素娥、强亮生统编修改定稿,由哈尔滨工业大学金婵、黑龙江大学袁福龙主审。

本书在编写过程中重点参考了陈金龙主编的《精细有机合成原理与工艺》、张铸勇主编的《精细有机合成单元反应》和丁学杰主编的《精细化工新品种与合成技术》,并得到哈尔滨工业大学教务部、理学院、应用化学系领导的关心和支持,在此一并表示感谢。

由于编者水平有限,加之时间仓促,书中缺点和错误在所难免,恳请广大读者批评指正。

编 者

2000年11月

目 录

第一章 精细有机合成的一般原理	1
1.1 有机反应的基本过程	1
1.2 有机反应的分类	4
1.3 有机反应催化技术	13
1.4 有机合成方案设计	22
习题	27
第二章 卤化反应	28
2.1 卤加成反应	28
2.2 卤取代反应	35
2.3 卤置换反应	42
2.4 反应实例	49
习题	50
第三章 磺化反应	52
3.1 磺化反应的基本原理	53
3.2 磺化方法	59
3.3 磺化产物的分离方法	64
3.4 反应实例	65
习题	66
第四章 烷基化反应	68
4.1 C-烷基化反应	68
4.2 N-烷基化反应	75
4.3 O-烷基化反应	83
4.4 形成碳碳单键的其他类型烷基化反应	84
4.5 反应实例	87
习题	91
第五章 酰基化反应	92
5.1 N-酰基化反应	92
5.2 C-酰基化反应	97
5.3 反应实例	105
习题	108
第六章 氧化反应	110
6.1 催化氧化	110
6.2 化学试剂氧化	112
6.3 电解氧化	130
6.4 反应实例	132
习题	133

第七章 还原反应	135
7.1 催化还原	135
7.2 化学试剂还原	147
7.3 电解还原	159
7.4 反应实例	160
习题	163
第八章 缩合反应	165
8.1 醇醛缩合或醇酮缩合反应	165
8.2 醇醛或醇酮型缩合反应	167
8.3 酯缩合反应	171
8.4 其他类型的缩合反应	174
8.5 反应实例	180
习题	182
第九章 合成路线设计技巧	184
9.1 逆向合成法常用术语	184
9.2 逆向切断技巧	187
9.3 常见有机化合物的逆向切断方法	195
9.4 导向基的应用	214
9.5 保护基的应用	217
9.6 合成路线的评价标准	222
9.7 合成设计应用实例	224
习题	238
第十章 精细化工新品种与合成技术	240
10.1 医药新品种及其合成技术	240
10.2 农药新品种及其合成技术	245
10.3 维生素合成技术	252
10.4 塑料助剂合成技术	260
10.5 表面活性剂合成技术	266
习题	272
参考文献	273

第一章 精细有机合成的一般原理

1.1 有机反应的基本过程

精细有机合成是采用化学方法合成各种精细化学品,而精细化学品种类繁多,目前已达3万多种,要合成这些产品涉及到许多不同的反应,其反应历程和合成条件更是多种多样,尚难以提出某一理论来指导所有这些合成,但在完成这些不同类型的反应时,往往离不开键的断裂、键的形成、键的断裂与形成同步发生、分子内重排和电子传递五个基本过程。因此,对这五个基本过程进行讨论,将有利于判断反应是否容易发生和反应发生的位置等。

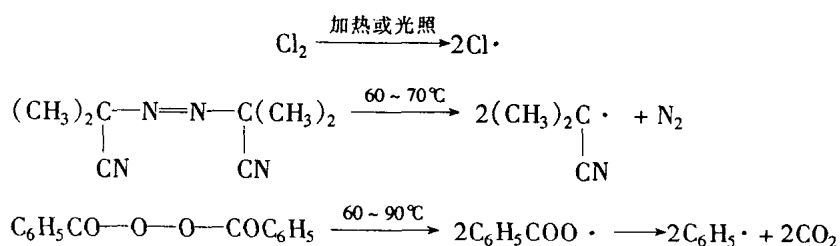
一、键的断裂

键的断裂可以分为均裂与异裂两种情况。下式中(1)表示均裂,(2)表示异裂。



1. 均裂

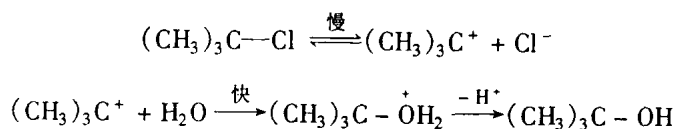
如果分子本身的键能较小(如 O—O, Cl—Cl),或是在裂解时能同时释放出一个键合很牢的分子(如 N₂),这样的键容易发生均裂。但不论是哪一种情况,都必须从外界接受一定的能量才能发生键的均裂。最常见的方法是通过加热或光照提供能量。例如



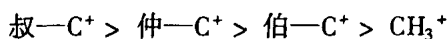
偶氮二异丁腈和过氧化二苯甲酰都是常用的引发剂。一旦通过引发剂或外加能量产生某种游离基以后,这些游离基将与没有解离的分子发生反应,生成新的游离基,从而完成各种化学反应。如卤素与烯烃的游离基加成、烃类的氧化等就属于这种类型的反应。

2. 异裂

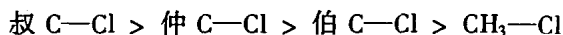
当断键后形成的带电荷质点相对稳定时,容易发生键的异裂。大多数反应均为异裂反应。例如



已知烷基正离子稳定性的顺序是

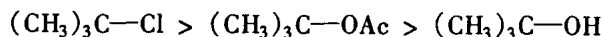


因而发生异裂由易到难的顺序是



所以,叔丁基氯的水解要比氯甲烷容易得多。

当正离子相同时,阴离子离去基团稳定性的高低,将是判断键的异裂难易的重要依据。例如,以下含叔丁基的化合物发生异裂的难易顺序是



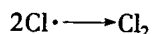
这一顺序恰好与酸的强弱顺序是一致的。

二、键的形成

键的形成一般有三种情况。

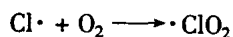
1. 两个游离基结合成键

两个游离基结合成键可看做是均裂的逆反应,如两个氯原子可重新结合成氯分子。



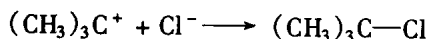
这一反应的活化能很低,通常均可快速进行。然而对于一个游离基反应来说,由于中性分子的浓度远远大于游离基,因而链的传递反应将优先于链的终止反应。

需要指出的是,并非所有的游离基质点都非常活泼,事实上也有一些游离基是比较稳定的。例如,由氯原子与氧分子所构成的质点便是不活泼的,这也正是在进行甲苯侧链氯化时不宜采用含氧氯气作氯化剂的原因。



2. 两个带相反电荷的质点结合成键

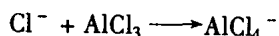
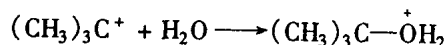
两个带相反电荷的质点结合成键可看做是异裂的逆反应。例如



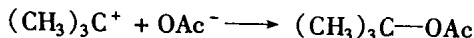
由于正负电荷相互吸引,这一成键反应很容易进行。但是对于价键已经饱和的正离子,如季铵离子 $[(\text{CH}_3)_4\text{N}^+]$ 则不能再与负离子结合生成共价键。季铵离子在溶液中是稳定的离子,因为季氮原子不再具有能够接受两个电子的空轨道。

3. 一个离子与一个中性分子成键

当中性分子的某一原子上包含有一对未共用电子时,它能与正离子成键;当中性分子中具有可接受电子对的空轨道时,它能与负离子成键。例如



能够从其他化合物中接受一对电子成键且带有正离子或缺少电子的分子称做亲电试剂;能够供给一对电子给其他化合物成键且带有负离子或未共用电子对的分子称做亲核试剂。例如,在下面的反应中,醋酸根离子便是亲核试剂。

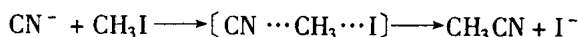


三、断键与成键同步发生

按照过渡态理论,在完成某一化学反应时,常常首先是一个或多个键发生部分断裂,与此同时,一个或多个键将部分形成。断键所需要的能量可部分由成键时所释放的能量提供。断键与成键同步发生的反应可以有以下两种情况。

1. 断裂一个单键,形成一个单键

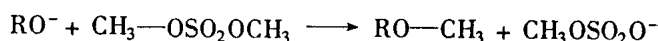
例 1



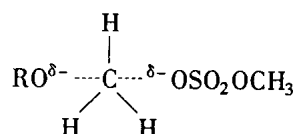
过渡态

当 CN^- 向 CH_3I 靠近时, $\text{C}-\text{I}$ 键减弱,与此同时,新的 $\text{C}-\text{C}$ 键部分形成,即形成过渡态结构,进一步作用后得到腈和碘离子。反应是通过 CN^- 向碳原子发生亲核攻击,在形成一个新键的同时,使另一个键发生断裂。

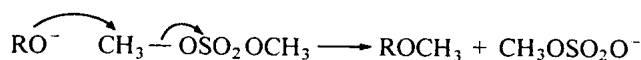
例 2



其过渡态可表示为

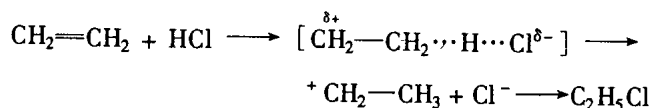


可以用以下模式来表示这一类反应的电子迁移过程



2. 一个双键转化成单键(或三键转化成双键),与此同时,形成一个单键

例如

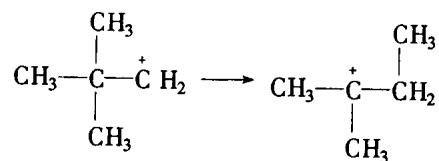


四、分子内重排

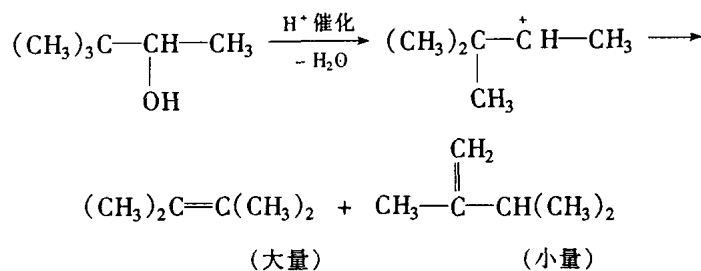
分子内重排是指在分子内产生的基团重排,常常是通过基团的迁移,使得该分子从热力学不稳定状态转化为热力学稳定状态。这种迁移有以下三种情况。

1. 基团带着一对电子迁移

例如

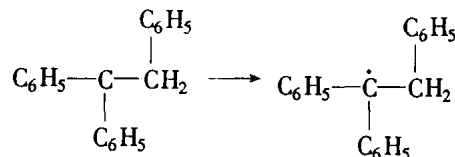


原因是叔碳正离子比伯碳正离子稳定。据此可解释 3,3-二甲基-2-丁醇的脱水反应生成的主产物是 2,3-二甲基-2-丁烯。



2. 基团带着原来键中的一个电子迁移

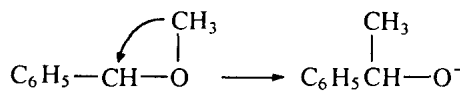
例如



原因是右式中的游离基可以离域到两个相邻苯环,从而增加了它的稳定性。

3. 基团迁移时不带原来的键合电子

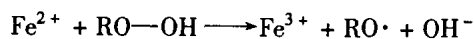
例如



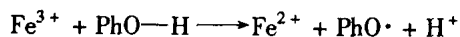
原因是氧负离子要比碳负离子稳定,因而从热力学不稳定状态重排到热力学较稳定的状态。

五、电子传递

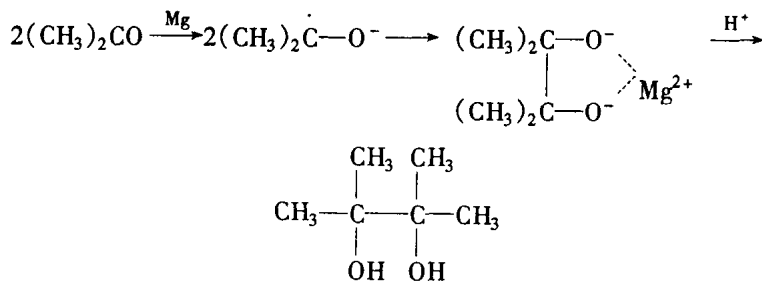
一个有强烈趋势释放出一个电子的质点能够通过电子转移与一个具有强烈趋势接受电子的质点发生反应。例如,下式中的 RO—OH 是电子接受者,而二价铁离子则作为电子供给者,二者可进行氧化-还原反应。



又如,三价铁离子遇苯酚则进行以下反应



丙酮从镁原子接受一个电子,生成负离子游离基,通过二聚、酸化,即得到吡呐醇。



1.2 有机反应的分类

有机反应的分类有几种不同的方法,最常见的是按反应的类型分;还有的按产物的结构

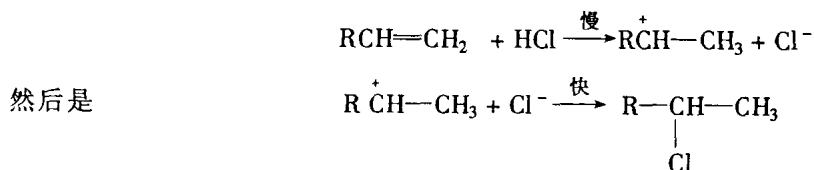
分;也有的按有机化合物的转化状况分。本节将按照第一种分类方法简介各种类型反应的基本原理。

一、加成

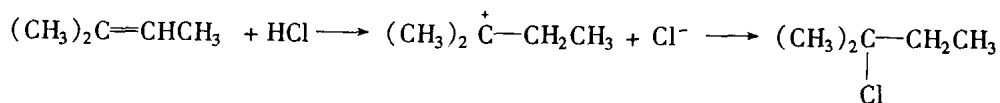
加成反应可分为两种:一种是亲电加成;另一种是亲核加成。

1. 亲电加成

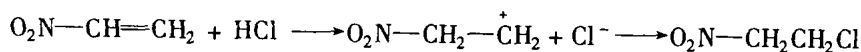
最常见的例子是烯烃的加成。这个反应分为两个阶段,首先是生成碳正离子中间产物,它是速率控制步骤。



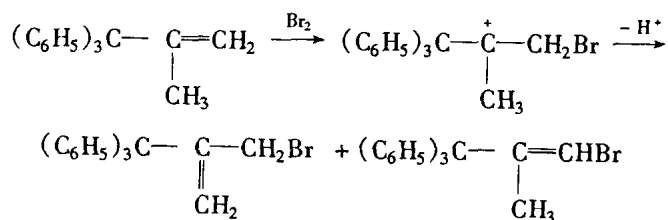
如果烯烃双键的碳原子上含有烷基,则在受到亲电试剂攻击时,连有更多烷基取代基的位置将优先生成碳正离子。这是由于供电子的烷基可使碳正离子稳定化。



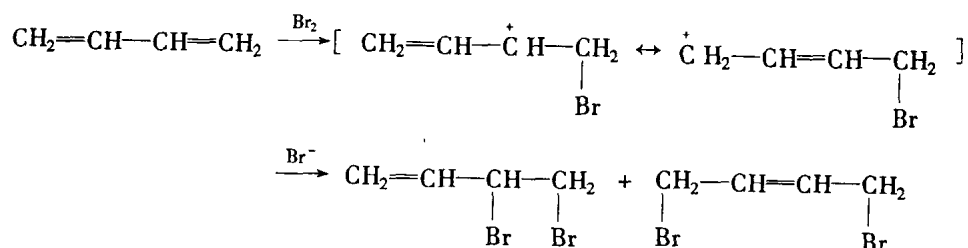
反之,吸电子基团能降低直接与之相连的碳正离子的稳定性。例如



当烯烃受到亲电试剂攻击生成中间产物碳正离子以后,存在着质子消除和亲核试剂加成两个竞争反应。在加成反应受到空间位阻时,将有利于发生质子消除反应。例如

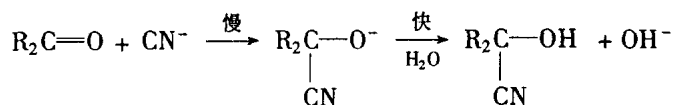


含有两个或更多共轭双键的化合物在进行加成反应时,由于中间产物碳正离子的电荷可离域到两个或更多个碳原子上,得到的产物常常是混合物。例如



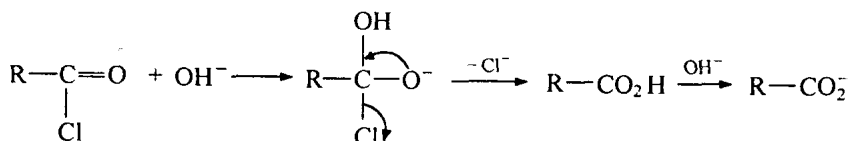
2. 亲核加成

醛和酮常常能与亲核试剂发生亲核加成反应,其中亲核试剂的加成是速率控制步骤。其反应通式为



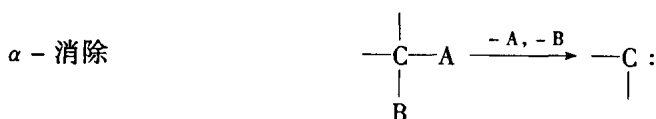
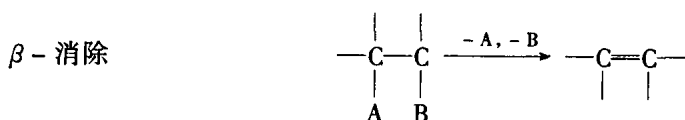
在羰基邻位有大的基团存在时,将阻碍加成反应进行。芳醛、芳酮的反应比脂肪族同系物要慢,这是由于在形成过渡态时,破坏了羰基的双键与芳环之间共轭的稳定性。芳环上带有吸电子基团,可使加成反应容易发生,而带有供电子基团,则对反应起阻碍作用。

存在于酸、酰卤、酸酐、酯和酰胺分子中的羰基也可接受亲核试剂的攻击,但得到的产物不是添加了质子,而是脱去了电负性基团,因此,这个反应也可看成是取代反应。例如,酰氯的水解反应就是通过脱去氯离子而得到羧酸的。



二、消除

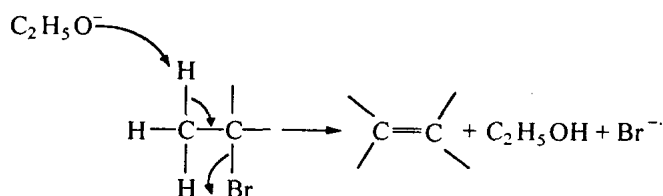
消除反应可分为两种,即 β -消除和 α -消除。



1. β -消除

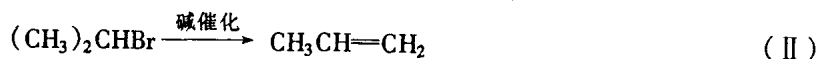
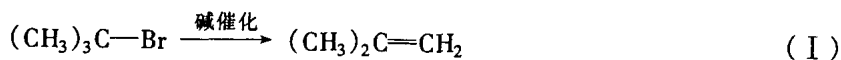
β -消除反应历程有双分子历程(E2)和单分子历程(E1)两种。

双分子 β -消除反应



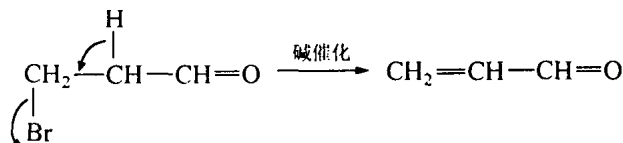
随着催化剂碱性的增强,反应速度加快;带着一对电子离开的第二个消除基团的能力增大,也使反应速度加快。参加 E2 反应的卤烷,其反应由易到难的顺序是 $-\text{I} > -\text{Br} > -\text{Cl} > -\text{F}$ 。这是由于键的强度顺序是 $\text{C}-\text{I} < \text{C}-\text{Br} < \text{C}-\text{Cl} < \text{C}-\text{F}$ 。

在烷基当中活性的顺序是叔 > 仲 > 伯。例如



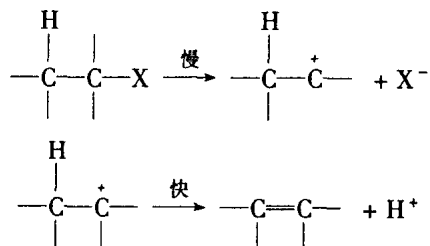
反应速度的顺序是(I) > (II) > (III)。

当新生成的双键与已存在的饱和键处于共轭体系时,则消除反应更容易发生。例如



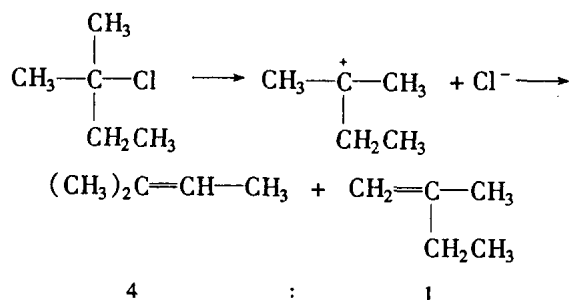
有必要指出, S_N2 反应常常与 E2 反应相竞争,消除反应所占的比例取决于碱的性质和烷基的性质。

没有碱参加的消除反应属于单分子反应(E1)。反应分成两个阶段,第一步单分子异裂是速率控制步骤。其通式为



在发生单分子消除反应时,由于形成碳正离子是控制步骤,而在烷基当中叔碳正离子的稳定性较高,因此不同烷基的活泼性顺序是叔 > 仲 > 伯,离去基团的性质对反应速度的影响与 E2 相同。

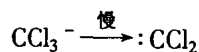
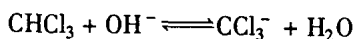
当同一个化合物存在两种消除途径时,其中共轭性较强的烯烃将是主要产物。例如



与 E2 反应一样, E1 与 S_N1 反应之间也存在着相互竞争。除此以外,也有可能发生碳正离子的分子内重排。

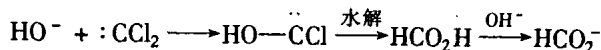
2. α - 消除

α - 消除反应相对要少得多。氯仿在碱催化下可发生 α - 消除反应,反应分成两步,其中第二步是速率控制步骤。



二氯碳烯

二氯碳烯是活泼质点,但不能分离得到,在碱性介质中它将水解成酸



亚甲基比二氯碳烯更不稳定,也难得得到。

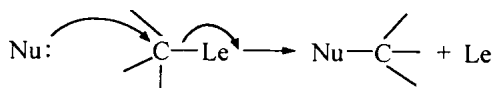
三、取代

连接在碳上的一个基团被另一个基团取代的反应有三种不同的途径,即同步取代、先消除再加成和先加成再消除。

1. 同步取代

参加同步取代反应的试剂可以是亲核的或亲电的,而原子与游离基则不能直接在碳上发生取代反应。

S_N2 反应的通式是



式中 Nu——亲核试剂;

Le——离去基团。

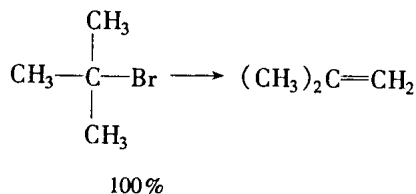
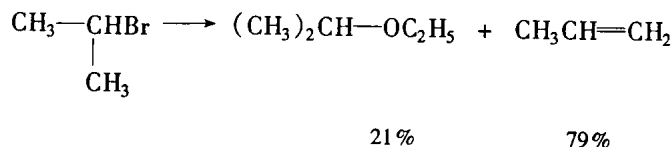
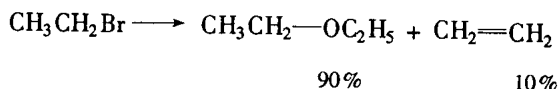
采用不同亲核试剂与卤烷反应得到的产物如表 1.1 所示。

表 1.1 不同亲核试剂与卤代烷反应得到的产物

亲核试剂	产物	亲核试剂	产物
OH^-	醇 R—OH	$\text{R}'\text{—C}\equiv\text{C}^-$	炔烃 R—C≡C—R'
$\text{R}'\text{O}^-$	醚 R—OR'	CN^-	腈 R—C≡N
$\text{R}'\text{S}^-$	硫醚 R—SR'	NH_3	胺 R—NH ₂
$\text{R}'\text{CO}_2^-$	酯 R—OCOR'	$\text{R}'_3\text{N}$	季铵盐 $\text{R}'_3\text{RN}^+\text{Z}^-$

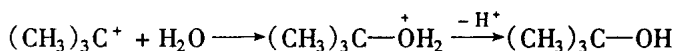
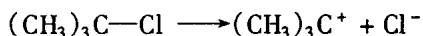
由于亲核试剂的进攻是沿着离去基团的相反方向靠近,在发生取代的碳原子上将发生构型转化。

S_N2 取代反应与 E2 消除反应相互竞争,何者占优势与各种因素有关。例如,在进行 S_N2 反应时,烷基活泼性的顺序是伯 > 仲 > 叔。这是由于空间位阻的影响所致。因此,当下列化合物与 $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^-$ 在 55℃、乙醇中进行反应时,表现出不同的 $S_N2/E2$ 比。



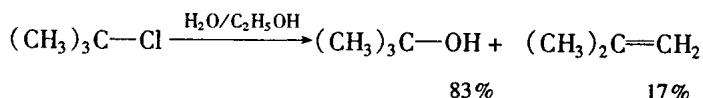
2. 先消除再加成

当碳原子与一个容易带着一对键合电子脱落的基团相连接时,可发生单分子溶剂分解反应(S_N1)。例如



分子上若带有能够使碳正离子稳定化的取代基,则反应容易进行。对于卤烷而言,其活泼性顺序是叔 > 仲 > 伯。

S_N1 溶剂分解反应与 E1 消除反应也是相互竞争的, E1/S_N1 之比与离去基团的性质无关,因为二者之间的竞争发生在形成碳正离子以后。例如

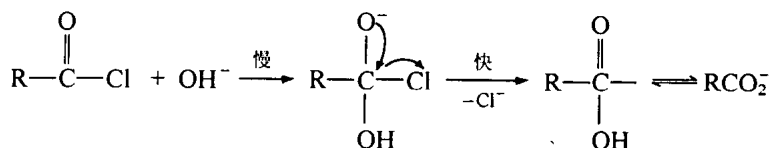


3. 先加成再消除

当不饱和化合物发生取代反应时,一般要经过先加成再消除两个阶段,比较重要的反应有羰基上的亲核取代和在芳香碳原子上的亲核、亲电与游离基取代。

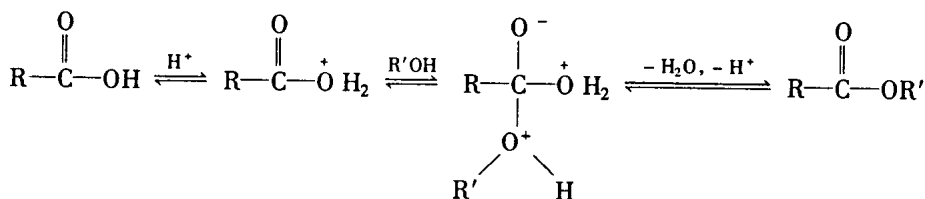
(1) 羰基上的亲核取代

羧酸衍生物中的羰基与吸电子基团相连接时,容易按加成 - 消除历程进行取代反应。例如



酰基衍生物的活泼顺序是酰氯 > 酸酐 > 酯 > 酰胺。

强酸对羧酸的酯化具有催化作用,其原因在于可增加羰基碳原子的正电性。



有必要指出,亲电试剂和亲核作用物,或亲核试剂和亲电作用物,常常是一种反应的两表示方法,只是从不同的角度来讨论问题而已。例如,在酰氯水解时,OH⁻是亲核试剂,羧酰氯作为亲电作用物。然而对于芳胺的 N-酰化反应,则通常都是把羧酰氯称做亲电试剂,芳胺作为亲核作用物。

(2) 芳香碳上的亲核取代

卤苯本身发生亲核取代要求十分激烈的条件,在其邻、对位带有吸电子取代基时,反应容易得多。

(3) 芳香碳上的亲电取代

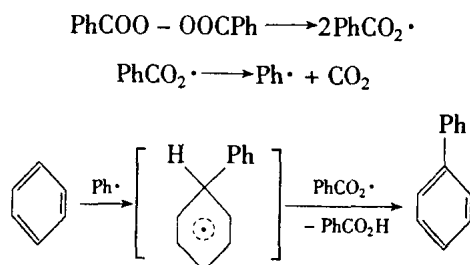
芳环与亲电试剂的反应按加成 - 消除历程进行。大多数情况下第一步是速率控制步

骤,如苯的硝化反应;也有一些反应第二步脱质子是速率控制步骤,如苯的磺化反应。

与烯烃的亲电加成反应相比较,一个重要的区别是由烯烃与亲电试剂作用所生成的碳正离子,正常情况下将继续与亲核试剂进行加成,而由芳香化合物得到的芳基正离子,则接下来是发生消除反应。其原因在于脱质子可恢复环的芳香性。另一个重要区别是亲电试剂与芳烃的反应比烯烃要慢,如苯与溴不容易反应,而烯烃与溴立即反应,这是因为向苯环上加成,要伴随着失去芳香稳定化能,尽管在某种程度上可通过正离子的离域而得到部分稳定化能的补偿。

(4) 芳香碳上的游离基取代

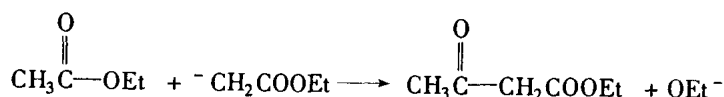
与亲核试剂和亲电试剂一样,游离基或原子与芳香化合物之间的反应也是通过加成-消除历程进行的。例如



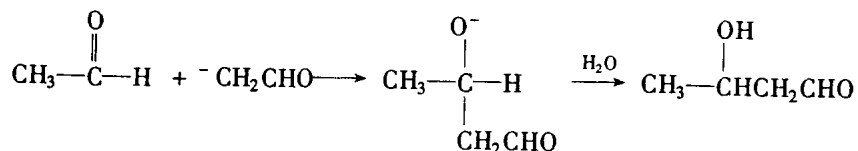
由于在取代基的邻、对位发生取代时,有利于中间游离基产物的离域,因此,取代反应优先发生在邻位和对位。

四、缩合

缩合是指形成新的 C—C 键的反应,涉及面很广,几乎包括了前面已提到的各种反应类型。例如,在克莱森缩合(Claisen Condensation)中关键的一步是碳负离子在酯的羰基上发生亲核取代。



在醇醛缩合中则是在醛或酮的羰基上发生亲核加成。

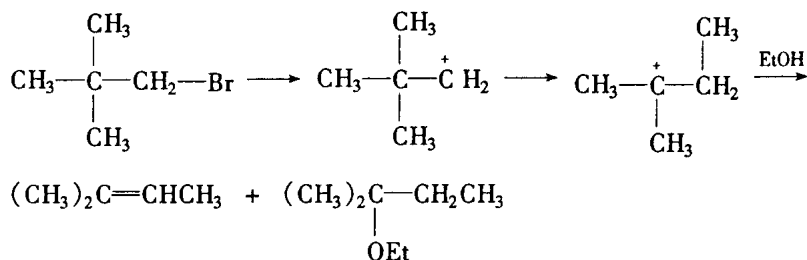


五、重排

重排反应可分为分子内重排与分子间重排两类。

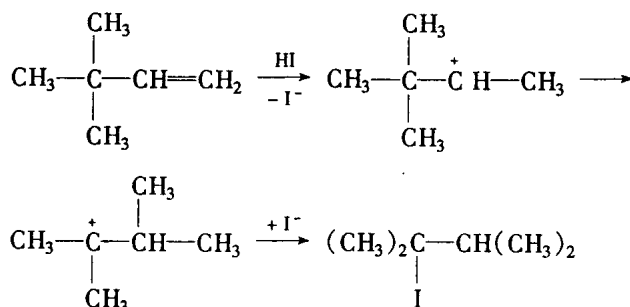
1. 分子内重排

例如



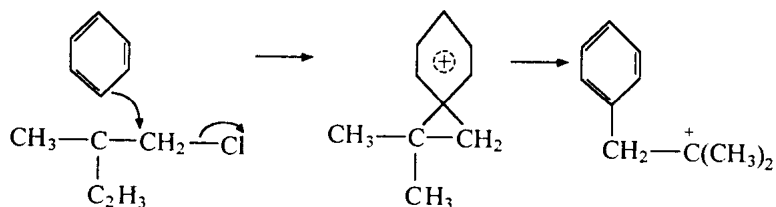
反应的主要特征是：

- ① 发生迁移的推动力在于叔碳正离子的稳定性大于伯碳正离子。
- ② 其他能够产生碳正离子的反应,当通过重排可得到更稳定的离子时,也将发生重排反应。例如



③ 位于 β 碳原子上的不同基团在发生迁移时,其中最能提供电子的基团将优先迁移到碳正离子上。如苯基较甲基容易迁移。

④ 位于 β 位上的芳基不仅比烷基容易迁移,而且能使反应加速,因为迁移是速率控制步骤。如 $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 的溶剂分解反应要比新戊基氯快数千倍。原因是生成的中间产物不是高能量的伯碳正离子,而是离域的跨接苯基正离子,由于正电荷离域在整个苯环上,使能量显著下降。



2. 分子间重排

严格来讲,分子间重排并不代表一种新的历程类型,而是上述过程的组合。例如,在盐酸催化下 *N*-氯乙酰苯胺的重排反应,首先是通过置换生成酰氯,而后氯与乙酰苯胺发生亲电取代。

