

"十三五"国家重点图书
当代化学学术精品译库

有机合成中的 副反应 (II) ——芳香族分子取代反应

SIDE REACTIONS IN
ORGANIC SYNTHESIS II:
AROMATIC SUBSTITUTIONS

[瑞士] Florencio Zaragoza Dörwald 著 田伟生 史勇 译

 华东理工大学出版社
EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY PRESS

“十三五”国家重点图书
当代化学学术精品译库

有机合成中的副反应(Ⅱ)

——芳香族分子取代反应

Side Reactions in Organic Synthesis II :
Aromatic Substitutions

[瑞士] Florencio Zaragoza Dörwald 著
田伟生 史 勇 译



華東理工大學出版社
EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY PRESS

· 上海 ·

图书在版编目(CIP)数据

有机合成中的副反应. II, 芳香族分子取代反应 /
(瑞士) 佛罗伦西奥·萨拉戈萨·多沃德
(Florencio Zaragoza Dörwald) 著; 田伟生, 史勇译.
—上海: 华东理工大学出版社, 2017. 1

(当代化学学术精品译库)

书名原文: Side Reactions in Organic Synthesis

II: Aromatic Substitutions

ISBN 978-7-5628-4881-3

I. ①有… II. ①佛… ②田… ③史… III. ①有机合
成 ②芳香族化合物—取代反应 IV. ①O621.3 ②O625

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 308627 号

项目统筹 / 周颖

责任编辑 / 周颖

装帧设计 / 裘幼华

出版发行 / 华东理工大学出版社有限公司

地址: 上海市梅陇路 130 号, 200237

电话: 021-64250306

网址: www.ecustpress.cn

邮箱: zongbianban@ecustpress.cn

印 刷 / 山东鸿君杰文化发展有限公司

开 本 / 710 mm × 1000 mm 1/16

印 张 / 17.5

字 数 / 339 千字

版 次 / 2017 年 1 月第 1 版

印 次 / 2017 年 1 月第 1 次

定 价 / 88.00 元

版权所有 侵权必究

译者前言

化学家的任务和兴趣是探索物质的化学组成以及它们的各种物理、化学和生物学性质,而有机化学家则把他们的兴趣主要集中在各类有机化合物分子的化学反应性能和转化方面的研究。

物质世界千变万化。每类化合物,甚至每个有机分子在不同条件下会产生不同的反应产物,即使是在相同反应条件下也有可能产生不完全相同的多种反应结果。全面了解每一类,甚至每个有机分子的反应性能是实现不同类型化合物和不同有机分子之间相互转化的基础,也被高效利用自然资源、洁净合成人类社会所必需的各种有机物质、促进人类社会可持续性发展所要求。但是,当今有机化学家在发表他们的研究结果时常常选择性地仅仅公布他们认为重要的反应结果,而很少公布全部的反应事实。社会的功利化发展使有机化学家在发表他们的研究结果时越来越“报喜不报忧”,或者仅仅是在为了显示自己所做的研究成果特别优秀,才会给出一些其他研究者未完全公开的有机化合物反应情报。如此,有机化学的同行、学生,特别是社会公众,无法从有机化学家发表的文章所涉及的有机反应中得到完整的结果。其现状是有机化学家利用社会资源不断地进行重复性研究工作,而社会公众仅能获得残缺不全的反应知识。丹麦化学家多沃德编著的《有机合成中的副反应》一书的价值是让社会公众真实地、系统地了解到有机化合物反应的复杂性、多样性。

有机合成化学发展已经有近 200 年的历史,在有机合成的发展历史中,有几件特别值得注意的事件:1828 年,德国化学家维勒首次实现尿素合成,开辟了人类有机合成新纪元;1965 年,美国化学家伍德沃德获得了诺贝尔化学奖,其标志着人类有机合成的能力在科学和艺术两方面已经达到了空前高的水平;2000 年,诺贝尔化学奖获得者美国化学家科里的“反合成分析”合成设计思想使有机合成由艺术真正变成为工具;高效、洁净、实用合成是当今有机合成化学家追求的新目标。有机合成化学不再是人类挑战自然界合成能力的艺术展示,而是为人类社会服务的工具。为了实现这一挑战性目标,特别需要人们全面了解每一类有机分子的反应性能,《有机合成中的副反应》和《有机合成中的副反应 II》正好能够适应广大读者的这一需求。

作为翻译者之一,我特别喜欢这本书著者的许多研究理念。探索自然规律不必过多在意世俗利害私念,服务人类社会必须全面客观了解自然规律。十一年前,我与同事彭逸华女士在我研究生期间的同学和好友荣国斌教授的

支持下翻译出版了《有机合成中的副反应》。今年,我特别高兴与我现在的同事史勇副研究员(我以前的博士研究生)合作共同翻译《有机合成中的副反应Ⅱ》。愿这本翻译书对我国喜好有机化学的广大公众、从事有机化学及其相关学科的教学与研究人员及在校学生全面了解有机反应有所补益。鉴于我们的翻译水平有限,翻译本中难免会有瑕疵,敬请读者指正。

田伟生

2016年夏于中科院上海有机化学研究所

前 言

化学家的工作主要是解决问题。化学的最有趣之处不在于什么反应能发生,而在于什么反应不能发生以及为什么不能发生。困难的或“不可能”的反应、反应选择性差、收率低、使用的催化剂昂贵或者产生过多废弃物等问题不会让化学家畏缩不前,反而正是它们为有关化学研究提供了重要的机遇。

十年前,我撰写了《有机合成中的副反应》一书,意在突出有机合成中一些最常见反应中的竞争反应及其局限性。尽管书名让一些读者感到困惑(有或无副反应一说),但同时我也收到很多正面的反馈意见。为此,我决定写一部续篇。

上一本书的重点是烷基化反应,即 sp^3 碳的取代反应。而本书的主题是芳香体系的取代反应,它在有机合成中具有同等的重要性。本书将展示这一常用合成转化中存在的主要问题与局限性,并希望有助于化学家们鉴定副产物以及设计更好的合成路线。正如之前的标题一样,本书主要目的在于鼓励大胆实验、激发灵感、接受挑战与激励的行动。

时间如此珍贵,我将尽量使书中文字简短(化学家从化学反应式中获取信息的速度比文字更快),并将所引文献以简短的代码列入反应式中,便于查阅。代码的格式是:年代-期刊名称-首页页码,例如 08joc4956 代表 J. Org. Chem., 2008: 4956。所采用的期刊缩写可在“期刊名称缩写表”中找到,所有的专利可在 worldwide.espacenet.com 网站下载。

我衷心感谢保罗·汉塞尔曼(Paul Hanselmann)和马塞尔·苏哈托诺(Marcel Suhartono)对本书的校对和许多有益的讨论,同时感谢威立(WILEY-VCH)出版公司的编辑们,特别是安妮·布仁弗瑞(Anne Brennfuhrer)对本书的帮助和支持。

维斯普(Visp),瑞士
佛罗伦西奥·萨拉戈萨·多沃德
(Florencio Zaragoza Dörwald)

2014年5月

术语与缩写

(Glossary and Abbreviations)

Ac	Acetyl, MeCO	乙酰基
acac	Acetylacetone, pentane-2,4-dione	乙酰丙酮基, 2,4-戊二酮
Ada	Adamantyl	金刚烷基
AIBN	2,2'-Azobis(2-methylpropionitrile)	2,2'-偶氮二异丁腈
aq	Aqueous	水的
Ar	Undefined aryl group	未指明的芳香基团
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl	2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl	叔丁氧基羰基
bpy	2,2'-Bipyridine	2,2'-联吡啶
CAN	Ceric ammonium nitrate, (NH ₄) ₂ Ce(NO ₃) ₆	硝酸铈铵
cat	Catalyst or catalytic amount	催化剂, 或催化量的
cod	1,5-Cyclooctadiene	1,5-环辛二烯
coe	<i>cis</i> -Cyclooctene	顺环辛烯
concd	Concentrated	浓的
cot	1,3,5-Cyclooctatriene	1,3,5-环辛三烯
Cp	Cyclopentadienyl	环戊二烯基
Cp*	Pentamethylcyclopentadienyl	五甲基环戊二烯基
Cy	Cyclohexyl	环己基
cym	Cymene, 4-sopropyltoluene	对异丙基甲苯
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane	1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷
dba	1,5-Diphenyl-1,4-pentadien-3-one	1,5-二苯基-1,4-戊二烯-3-酮
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-5-ene	1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-5-烯

DCE	1,2 - Dichloroethane	1,2-二氯乙烷
DDQ	2,3 - Dichloro - 5,6 - dicyano - 1,4 - benzoquinone	2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌
DMA	<i>N,N</i> - Dimethylacetamide	<i>N,N</i> -二甲基乙酰胺
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
DMI	1,3 - Dimethylimidazolidin - 2 - one	1,3-二甲基咪唑烷-2-酮
DMPU	1,3 - Dimethyltetrahydropyrimidin - 2 - one	1,3-二甲基四氢-2-嘧啶酮
DMSO	Dimethyl sulfoxide	二甲基亚砜
DPEphos	Bis [(2 - diphenylphosphino) phenyl]ether	双(2-二苯基膦基)苯基醚
dppb	1,4 - Bis(diphenylphosphino)butane	1,4-二(二苯基膦基)丁烷
dppf	1,1' - Bis (diphenylphosphino) ferrocene	1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁
dppp	1,3 - Bis(diphenylphosphino) propane	1,3-二(二苯基膦基)丙烷
dtbpy	2,6 - Di(<i>tert</i> -butyl)pyridine	2,6-二叔丁基吡啶
eq	Equivalent	当量
Fmoc	9 - Fluorenylmethyloxycarbonyl	9-芴基甲氧基羰基
GDP	Gross domestic product	国内生产总值
Hal	Undefined halogen	未指明的卤素
HFIP	1,1,1,3,3,3 - Hexafluoro - 2 - propanol	1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇
HMPA	Hexamethylphosphoric triamide, (Me ₂ N) ₃ PO	六甲基磷酸三酰胺
L	Undefined ligand	未指明的配体
LTMP	Li - TMP	2,2,6,6-四甲基哌啶锂
Mes	Mesityl, 2,4,6 - trimethylphenyl	2,4,6-三甲基苯基
Ms	Methanesulfonyl	甲磺酰基
MS	Molecular sieves	分子筛
MW	Microwave	微波
NBS	<i>N</i> - Bromosuccinimide	<i>N</i> -溴代丁二酰亚胺
NCS	<i>N</i> - Chlorosuccinimide	<i>N</i> -氯代丁二酰亚胺
NIS	<i>N</i> - Iodosuccinimide	<i>N</i> -碘代丁二酰亚胺
NMP	<i>N</i> - Methylpyrrolidin - 2 - one	<i>N</i> -甲基吡咯烷基酮
Nu	Undefined nucleophile	未指明的亲核试剂

PEGDM	Poly(ethylene glycol) dimethacrylate	聚(乙二醇)二甲基丙烯酸酯
phen	Phenanthroline	9,10-菲咯啉
pin	pinacolyl	频哪醇基, 3,3-二甲基-2-丁基
Piv	Pivaloyl, 2,2-dimethylpropanoyl	新戊酰基
PPA	Polyphosphoric acid	多聚磷酸
pyr	Pyridine	吡啶
R	Undefined alkyl group	未指明的烷基
SET	Single electron transfer	单电子转移
S _N Ar	Aromatic nucleophilic substitution	芳香亲核取代反应
S _N 1	Monomolecular nucleophilic substitution	单分子亲核取代反应
S _N 2	Bimolecular nucleophilic substitution	双分子亲核取代反应
S-phos	2-(2',6'-Dimethoxybiphenyl)dicyclohexylphosphine	2-(2',6'-二甲基联苯)二环己基磷
st. mat.	Starting material	起始原料
TBAB	Tetrabutylammonium bromide	四丁基溴化铵
TBAF	Tetrabutylammonium fluoride	四丁基氟化铵
TEMPO	(2,2,6,6-Tetramethyl-piperidin-1-yl)oxyl	2,2,6,6-四甲基-1-哌啶氧自由基
TFA	Trifluoroacetic acid	三氟乙酸
TFAA	Trifluoroacetic acid anhydride	三氟乙酸酐
TfOH	Triflic acid, F ₃ CSO ₃ H	三氟甲磺酸
THF	Tetrahydrofuran	四氢呋喃
TMEDA	N,N,N',N'-Tetramethyl-1,2-ethylenediamine	N,N,N',N'-四甲基-1,2-乙二胺
TMP	2,2,6,6-Tetramethylpiperidine	2,2,6,6-四甲基哌啶
Tol	Tolyl	对甲苯基
Ts	Tosyl, 4-toluenesulfonyl	甲磺酰基
wt	Weight	质量
xantphos	4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene	4,5-双(二苯基磷)-9,9-二甲基氧杂蒽

期刊名称缩写表

(Journal Abbreviation List)

a	Arkivoc; Archive for Organic Chemistry	有机化学的档案文件
ac	Acta Crystallographica	晶体学报
acr	Accounts of Chemical Research	化学研究评论
ajc	Australian Journal of Chemistry	澳大利亚化学
ang	Angewandte Chemie, International Edition in English	德国应用化学(国际 英文版)
asc	Advanced Synthesis & Catalysis	高等合成和催化
besj	Bulletin of the Chemical Society of Japan	日本化学会通报
bj	Biochemical Journal	生物化学
catc	Catalysis Communications	催化通信
catl	Catalysis Letters	催化快报
cb	Chemistry & Biology	化学与生物学
cc	Chemical Communications	化学通信
cej	Chemistry — A European Journal	欧洲化学
cjc	Canadian Journal of Chemistry	加拿大化学
cl	Chemistry Letters	化学快报
coc	Current Organic Chemistry	当代有机化学
cpb	Chemical & Pharmaceutical Bulletin	化学与药学通报
cr	Chemical Reviews	化学综述
ejoc	European Journal of Organic Chemistry	欧洲有机化学
hca	Helvetica Chimica Acta	瑞士化学学报
iec	Industrial & Engineering Chemistry	化学工艺
ja	Journal of the American Chemical Society	美国化学会志
jbcs	Journal of the Brazilian Chemical Society	巴西化学会志
jcat	Journal of Catalysis	催化学报
jcs(p1)	Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1	英国化学会志
jmc	Journal of Medicinal Chemistry	药物化学

joc	Journal of Organic Chemistry	有机化学
jpc	Journal für Praktische Chemie	实用化学杂志
obmc	Organic & Biomolecular Chemistry	有机与生物分子化学
ol	Organic Letters	有机化学快报
oprd	Organic Process Research & Development	有机工艺研发
oscv(1)	Organic Syntheses, Collective Volume 1	有机合成,合订卷 1
p	Pharmazie	药物学
pcs	Proceedings of the Chemical Society	化学学会论文集
rjoc	Russian Journal of Organic Chemistry	俄罗斯有机化学
sc	Synthetic Communications	合成通信
sl	Synlett	合成快报
syn	Synthesis	合成
tet	Tetrahedron	四面体
thl	Tetrahedron Letters	四面体快报
zok	Zhurnal Organicheskoi Khimii	俄罗斯有机化学(俄文版)

目 录

1 芳烃的亲电烷基化反应	1
1.1 概述	1
1.1.1 过渡族金属络合物催化的反应	3
1.1.2 典型的副反应	3
1.2 芳烃的问题	6
1.2.1 缺电子芳烃	6
1.2.2 苯酚类	11
1.2.3 苯胺	14
1.2.4 唑类	17
1.3 亲电试剂的问题	18
1.3.1 甲基化	18
1.3.2 烯烃	18
1.3.3 烯丙基亲电试剂	19
1.3.4 环氧	21
1.3.5 α -卤代酮及相关的亲电体	22
1.3.6 硝基烷烃	25
1.3.7 酮类	26
1.3.8 醇	28
参考文献	30
2 芳烃的亲电烯基化反应	40
2.1 概述	40
2.2 与含离去基团取代的烯烃的烯基化反应	40
2.3 与未含离去基团取代的烯烃的烯基化反应	42
2.4 与炔烃的烯基化反应	47
参考文献	50
3 芳烃的亲电芳基化反应	54
3.1 概述	54
3.2 卤代芳烃的芳基化反应	55
3.2.1 通过阳离子中间体	55

3.2.2	通过自由基	56
3.2.3	通过过渡金属螯合物	59
3.2.4	通过过渡金属催化	59
3.3	与重氮盐的芳基化反应	63
3.4	与其他官能团化芳烃的芳基化反应	65
3.5	未取代芳烃的芳基化反应	67
	参考文献	69
4	芳烃的亲电酰化反应	75
4.1	概述	75
4.2	芳烃的问题	78
4.2.1	芳烃的去烷基化/异构化反应	78
4.2.2	苯乙烯	78
4.2.3	苯胺、苯酚和苯硫酚	80
4.2.4	缺电子芳烃	81
4.2.5	唑类	83
4.3	亲电试剂的问题	85
4.3.1	酰卤的问题	85
4.3.2	羧酸酯类和内酯	88
4.3.3	碳酸衍生物	90
4.3.4	甲酸衍生物	94
4.3.5	混合羧酸酐和其他多重亲电试剂	96
	参考文献	98
5	芳烃的亲电卤代反应	107
5.1	概述	107
5.2	典型的副反应	108
5.3	区域选择性	111
5.4	催化	113
5.5	氟化反应	114
5.6	缺电子芳烃	117
5.6.1	吡啶	118
5.6.2	苯甲酸衍生物	119
5.7	富电子芳烃	122
5.7.1	酚类和芳基醚	122
5.7.2	苯胺	123
5.7.3	唑类	126
5.8	敏感的官能团	130

5.8.1	烯烃	130
5.8.2	胺	131
5.8.3	醚	131
5.8.4	硫醇和硫醚	131
5.8.5	醛、酮和其他的 C—H 酸性化合物	133
5.8.6	酰胺	134
	参考文献	134
6	通过亲电反应形成芳烃 C—N 键	143
6.1	芳烃的硝化反应	143
6.1.1	机理	143
6.1.2	区域选择性	146
6.1.3	催化	148
6.1.4	缺电子芳烃	148
6.1.5	富电子芳烃	150
6.2	芳烃的亲电胺化反应	155
6.2.1	典型的副反应	157
6.3	芳烃的亲电酰胺化反应	159
6.3.1	典型的副反应	160
	参考文献	163
7	通过亲电反应形成芳烃 C—S 键	170
7.1	磺酰化反应	170
7.1.1	概述	170
7.1.2	典型的副反应	171
7.2	亚磺酰化反应	173
7.2.1	概述	173
7.2.2	典型的副反应	174
7.3	硫醚化(次磺酰化)反应	176
7.3.1	概述	176
7.3.2	典型的副反应	178
	参考文献	178
8	芳烃的亲核取代反应	182
8.1	概述	182
8.1.1	机理	182
8.1.2	区域选择性	182
8.1.3	酸/碱催化	188

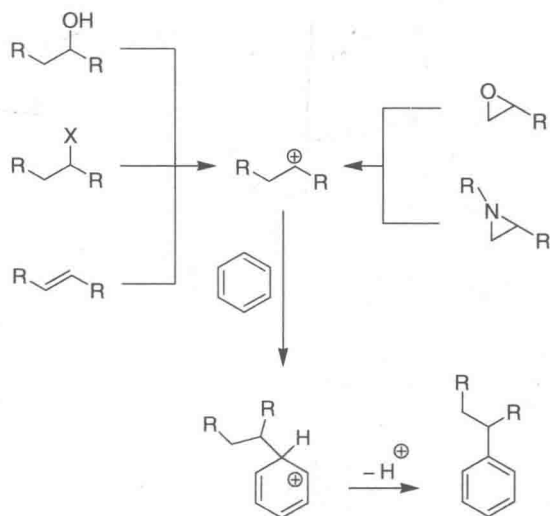
8.1.4	过渡族金属催化	189
8.2	亲电试剂的问题	191
8.2.1	不兼容的官能团	191
8.2.2	非活化芳烃	192
8.2.3	硝基芳烃	194
8.2.4	重氮盐	200
8.2.5	酚类	202
8.2.6	芳基醚和芳基硫醚	203
8.2.7	其他苯酚衍生亲电	204
8.2.8	芳炔	205
8.3	亲核试剂的问题	206
8.3.1	烯醇盐	206
8.3.2	有机镁及相关有机金属化合物	208
8.3.3	氨	212
8.3.4	伯胺和仲胺	214
8.3.5	叔胺	217
8.3.6	叠氮化物	217
8.3.7	氢氧化物	220
8.3.8	醇	221
8.3.9	硫醇	224
8.3.10	卤代物	226
	参考文献	228
	后记：化学研究的质量	244
	参考文献	246
	索引	247

1 芳烃的亲电烷基化反应

1^①

1.1 概述

芳烃亲电烷基化反应是大规模工业化有机合成所必需的反应(图式 1.1)。其引人注目的特征是:当以醇或烯烃作为亲电试剂进行反应时则无废弃物产生,而且原料来源极其丰富,通过一步简单反应即可获得结构复杂的化合物。其主要存在的问题是:反应区域选择性低,过度烷基化以及碳正离子中间体的异构化。通过芳烃亲电烷基化反应生产的重要产品包括异丙基苯(枯烯,起始原料为苯酚和丙酮)、乙基苯(起始原料为苯乙烯)、甲基苯酚、偕二芳基烷烃(制备聚合物的单体)、三苯甲基氯(原料为四氯化碳和苯^[1])、二氯苯基三氯乙烷(DDT,原料为三氯乙醛和氯苯)以及三芳基甲烷类染料。

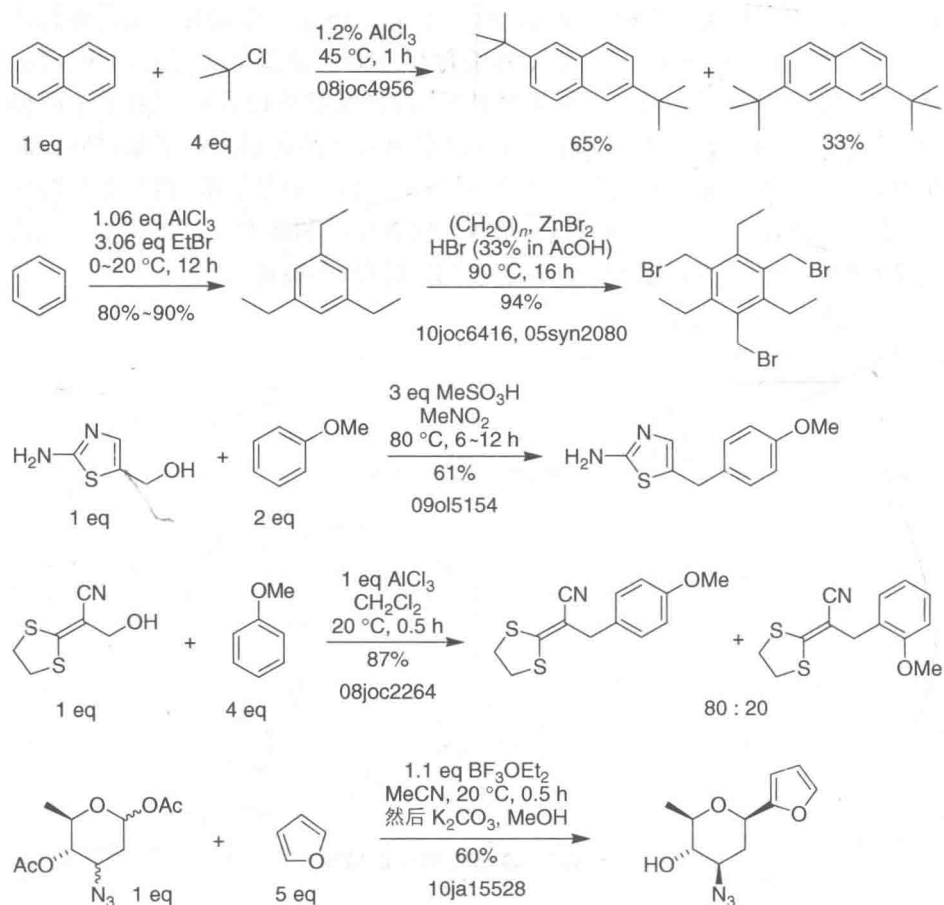


图式 1.1 傅-克烷基化的机理

① 边栏数字为原版图书中文字对应的页码,与索引中的页码对应。

为获得可接受的收率,常常需要仔细优化大部分反应参数。由于在烷基化后芳烃的反应活性提高(每增加一个烷基提高约2~3倍),容易发生多烷基化的问题。多烷基化问题可以通过降低反应转化率或者调节反应温度、浓度、搅拌速度、所用溶剂(例如提供一个均相的反应体系)等参数来克服。如果起始原料可以回收,专业化的工厂通常使反应在低转化率下运行。而在实验室或使用复杂的高沸点原料的时候,芳烃的亲电烷基化反应就更加难以操作。

典型的芳烃亲电烷基化反应试剂包括脂族醇、烯烃、卤代物、羧酸和磺酸酯、醚、醛、酮以及亚胺。也有报道使用碳酸酯^[2]、脲^[3]、硝基烷烃^[4]、叠氮化物^[5]、重氮烷烃^[6]、氨基醇^[7]、环丙烷^[8]和硫醚(图式1.14)进行烷基化反应的例子。胺可通过转化成*N*-烷基吡啶鎓盐中间体^[9]或者瞬态脱氧为亚胺^[10]的方式进行烷基化反应。图式1.2给出了一些傅-克(Friedel-Crafts)烷基化反应的实例。


 图式 1.2 傅-克烷基化反应实例^[11-17]