

现代化学基础丛书·典藏版 16

有机反应与有机合成

陆国元◎编著



科学出版社

现代化学基础丛书·典藏版 16

有机反应与有机合成

陆国元 编著

科学出版社

北京

内 容 简 介

本书按由浅入深、循序渐进的原则编写,内容丰富,注重介绍有机反应与有机合成的基本方法,并反映当代有机合成的新进展。全书共分11章,第1章为绪论,第2至第3章介绍官能团的互相转变,第4至第6章阐述碳碳键的形成,第7章为重排反应,第8章为官能团的保护和潜在官能团,第9章为不对称合成,第10章为有机合成设计,第11章为复杂分子合成实例。本书在节后附有思考题,各章后附有一定数量的习题,书末附有问题和习题参考答案或提示以及解答这些问题和习题所推荐的参考文献。

本书适合各类高等院校化学一级学科包括有机化学、高分子材料、应用化学、化学制药、配位化学以及精细化工、材料化学、林产化学、农用化学等专业的高年级本科生和硕士研究生作为有机合成方面课程的教材,也可供从事有机合成及相关工作的人员自学参考。

图书在版编目 CIP 数据

现代化学基础丛书:典藏版 / 朱清时主编. —北京:科学出版社,2016. 1

ISBN 978-7-03-046874-1

I. ①现… II. ①朱… III. ①化学 IV. O6

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 308944 号

责任编辑:周巧龙 张秀兰 / 责任校对:陈玉凤

责任印制:徐晓晨 / 封面设计:王 浩

科学出版社出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

北京厚诚则铭印刷科技有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2016年1月第 一 版 开本:B5(720×1000)

2016年1月第一次印刷 印张:37 1/2

字数:738 000

定价:6000.00元(全42册)

(如有印装质量问题,我社负责调换)

《现代化学基础丛书》编委会

主 编 朱清时

副主编 (以姓氏拼音为序)

江元生 林国强 佟振合 汪尔康

编 委 (以姓氏拼音为序)

包信和 陈凯先 冯守华 郭庆祥

韩布兴 黄乃正 黎乐民 吴新涛

习 复 杨芑原 赵新生 郑兰荪

卓仁禧

《现代化学基础丛书》序

如果把牛顿发表“自然哲学的数学原理”的 1687 年作为近代科学的生日,仅 300 多年中,知识以正反馈效应快速增长;知识产生更多的知识,力量导致更大的力量。特别是 20 世纪的科学技术对自然界的改造特别强劲,发展的速度空前迅速。

在科学技术的各个领域,化学与人类的日常生活关系最为密切,对人类社会的发展产生的影响也特别巨大。从合成 DDT 开始的化学农药和从合成氨开始的化学肥料,把农业生产推到了前所未有的高度,以致人们把 20 世纪称为“化学农业时代”。不断发明出的种类繁多的化学材料极大地改善了人类的生活,使材料科学成为了 20 世纪的一个主流科技领域。化学家们对在分子层次上的物质结构和“态-态化学”、单分子化学等基元化学过程的认识也随着可利用的技术工具的迅速增多而快速深入。

也应看到,化学虽然创造了大量人类需要的新物质,但是在许多场合中却未有效地利用资源,而且产生了大量排放物造成严重的环境污染。以至于目前有不少人把化学化工与环境污染联系在一起。

在 21 世纪开始之时,化学正在两个方向上迅速发展。一是在 20 世纪迅速发展在惯性驱动下继续沿各个有强大生命力的方向发展;二是全方位的“绿色化”,即使整个化学从“粗放型”向“集约型”转变,既满足人们的需求,又维持生态平衡和保护环境。

为了在一定程度上帮助读者熟悉现代化学一些重要领域的现状,科学出版社组织编辑出版了这套《现代化学基础丛书》。丛书以无机化学、分析化学、物理化学、有机化学和高分子化学五个二级学科为主,介绍这些学科领域目前发展的重点和热点,并兼顾学科覆盖的全面性。丛书计划为有关的科技人员、教育工作者和高等院校研究生、高年级学生提供一套较高水平的读物,希望能为化学在新世纪的发展起积极的推动作用。

生活+

前 言

有机合成是一门极具创造性的科学，是化学家改造世界、创造物质世界的重要手段。有机合成不仅是有机化学专业学生的重点基础课程，而且也是应用化学、药物合成、精细化工、化学生物学、高分子化学、配位化学等专业学生的重要课程。随着化学和材料科学、生命科学的交叉融合，有机合成作为设计合成功能性物质的重要手段显得越来越重要。由于有机合成在药物、农药及农用化学品、染料及纺织化学品、日用化学品、光电材料、新能源等领域应用极为广泛，有机合成人才的社会需求面广量大，因此化学各专业和材料科学、生命科学等相关专业学生，尤其是硕士研究生掌握一定的有机合成知识和方法就十分必要。有机合成的基础是有机反应，有机合成是通过设计和实施一系列有机反应实现由易得的原料制备期望的化合物的过程。有机合成的不断发展和进步是与新的有机反应和试剂的不断发现和研究紧密结合在一起的。为此作者编写了《有机反应与有机合成》讲义，并在化学一级学科及材料化学、生命科学、林产化学等相关专业硕士研究生的有机合成公共基础课教学中使用，历经数年的教学实践，并广泛听取意见，吸取国内外新知识，补充新资料，不断修改编写成本书。

本书强调基础有机反应和合成的基本方法，同时注重反映当代有机合成新成就，按由浅入深、循序渐进的原则编写，注意与基础有机化学教学内容的衔接和各学科教学的需求。在本书的反应示例和合成实例中，结构简单和结构较复杂的化合物并用，以便供具有不同程度、不同需求的学生学习阅读。

本书在大多数节后附有一些思考题，各章后附有一定数量的习题，书末附有问题和习题参考答案或提示以及解答这些问题和习题的推荐参考文献。

编者衷心感谢南京大学重点课程建设项目的资助和有关老师提供的建议、帮助和支持；衷心感谢南京大学化学化工学院、材料科学与工程系、生命科学学院

及中国林业科学研究院林产化学工业研究所参与有机反应与有机合成教学的研究生提供的建议、帮助和支持，特别感谢他们为本书绘制化合物结构式和反应式所付出的努力。

由于编者水平有限，书中难免有不妥和错误之处，恳请读者批评指正。

编 者

2009年4月于南京

目 录

《现代化学基础丛书》序

前言

第 1 章 绪论	1
1.1 有机合成的历史	1
1.2 有机合成反应的发展	3
1.3 有机合成发展的机遇和挑战	5
参考文献	6
第 2 章 官能团的互相转变——取代、加成和消去反应	8
2.1 饱和碳原子上的亲核取代	8
2.1.1 烃化试剂的形成	8
2.1.2 常见的亲核试剂和亲核取代反应	11
2.1.3 醚和酯的亲核裂解	14
2.1.4 Mitsunobu 反应	16
2.2 羧酸衍生物的互相转化	18
2.2.1 转变成酰卤	19
2.2.2 转变成酸酐	20
2.2.3 形成活性酯	22
2.2.4 形成 <i>N</i> -酰基咪唑	24
2.3 芳环上的官能团的互相转变	25
2.3.1 芳基重氮盐为合成中间体	25
2.3.2 芳环上的亲核取代反应	28
2.4 碳碳重键上的加成反应	30
2.5 通过有机硼中间体的官能团转变	33
2.5.1 Brown 硼氢化反应	33
2.5.2 有机硼转变为醇、醛酮、胺和卤代烃	34
2.5.3 炔烃的硼氢化反应和官能团转变	37
2.6 通过消去反应的官能团变换	38
2.6.1 1,2-消去反应	38
2.6.2 1,3-消去反应	46
习题	47

第 3 章 官能团的互相转变——氧化和还原反应	50
3.1 氧化和还原的概念	50
3.2 氧化反应	52
3.2.1 催化氧化和催化脱氢	52
3.2.2 高价金属氧化物和盐	53
3.2.3 有机氧化剂	60
3.2.4 其他氧化剂	68
3.3 还原反应	72
3.3.1 催化氢化反应	72
3.3.2 金属氢化物还原剂	78
3.3.3 活泼金属还原剂	85
3.3.4 低价钛盐还原——McMurry 反应	90
3.3.5 非金属还原剂	93
习题	96
第 4 章 碳碳键的形成——烃化、酰化和缩合反应	99
4.1 有机金属化合物的反应	99
4.1.1 有机镁试剂	100
4.1.2 有机锂试剂	104
4.1.3 有机铜试剂	106
4.1.4 有机锌试剂	109
4.2 活性亚甲基化合物的反应	110
4.2.1 活性亚甲基化合物的烃化反应	112
4.2.2 活性亚甲基化合物的酰化反应	115
4.2.3 活性亚甲基化合物的缩合反应	116
4.2.4 活性亚甲基化合物的 Michael 加成及相关反应	118
4.2.5 Baylis-Hillman 反应	122
4.3 醛酮、羧酸衍生物的烃化、酰化和缩合反应	123
4.3.1 烃化反应	124
4.3.2 酰化反应	128
4.3.3 Michael 加成反应	129
4.3.4 缩合反应	130
4.4 多组分缩合反应	142
4.5 芳环的烃化和酰化反应	144
4.5.1 Friedel-Crafts 烷基化反应	144
4.5.2 Friedel-Crafts 酰基化反应	145

4.5.3 芳环上的甲酰化反应	146
4.6 烯炔和芳炔的芳基化反应	149
习题	151
第5章 碳碳键的形成——有机过渡金属配合物和元素有机化合物在碳碳键形成反应中的应用	155
5.1 有机过渡金属配合物催化碳碳键的形成	155
5.1.1 有机过渡金属配合物中的化学键	155
5.1.2 有机过渡金属配合物催化反应中的基元反应	158
5.1.3 有机钯配合物催化碳碳键形成的反应	161
5.2 有机硅试剂在碳碳键形成反应中的应用	168
5.2.1 硅的成键特点	168
5.2.2 烯醇硅醚	169
5.2.3 硅叶立德和 Peterson 反应	172
5.2.4 乙烯基硅烷	174
5.2.5 烯丙基硅烷	176
5.3 有机磷试剂在碳碳键形成反应中的应用	178
5.3.1 磷的成键特点	178
5.3.2 磷叶立德	180
5.3.3 Wittig 反应	181
5.3.4 Wittig-Horner 反应	184
5.3.5 Horner-Wadsworth-Emmons 反应	185
5.3.6 Tebbe 试剂成烯反应	186
5.4 有机硫试剂在碳碳键形成反应中的应用	187
5.4.1 硫稳定的 α -碳负离子的反应	188
5.4.2 硫叶立德和氧化硫叶立德	191
5.4.3 不饱和硫醚	194
5.5 有机硼试剂在碳碳键形成反应中的应用	195
5.5.1 有机硼试剂的制备方法	195
5.5.2 有机硼的羰基化和有关反应	196
5.5.3 三烷基硼与 α -卤代羰基化合物的反应	199
5.5.4 三烷基硼与 α,β -不饱和醛酮的共轭加成	200
习题	201
第6章 碳碳键的形成——碳环和杂环的形成	206
6.1 分子内的亲核环化——Baldwin 成环规则	206
6.1.1 Baldwin 成环规则	206

6.1.2 亲核反应成环实例	209
6.2 分子内的亲电环化	211
6.3 分子内自由基环化	212
6.3.1 分子内还原偶联	212
6.3.2 分子内自由基加成环化	214
6.4 RCM 反应	216
6.5 中环和大环的形成	218
6.6 环加成反应	222
6.6.1 Diels-Alder 反应	222
6.6.2 碳烯与烯键的加成	227
6.6.3 [2+2]环加成反应	230
6.7 电环化反应成环	231
6.8 开环反应	233
6.8.1 亲电和亲核反应开环	233
6.8.2 氧化还原开环	235
6.8.3 周环反应开环	236
6.8.4 ROM 反应开环	237
6.9 杂环化合物的合成	237
6.9.1 亲核和亲电反应成环合成杂环化合物	237
6.9.2 环加成反应合成杂环化合物	247
习题	251
第 7 章 重排反应	255
7.1 从碳原子到碳原子的亲核重排反应	256
7.1.1 Wagner-Meerwein 重排	256
7.1.2 Demjanov 重排	258
7.1.3 频哪醇重排	258
7.1.4 二芳羟乙酸重排	261
7.1.5 Wolff 重排	261
7.1.6 双烯酮-苯酚重排	263
7.2 从碳原子到杂原子(N, O)的亲核重排	263
7.2.1 氮烯的重排	263
7.2.2 Beckmann 重排	265
7.2.3 Baeyer-Villiger 重排	266
7.2.4 1,2-亲核重排的立体化学	268
7.3 亲电重排反应	269

7.3.1	Favorskii 重排	269
7.3.2	Stevens 重排	271
7.3.3	Wittig 重排	272
7.4	σ 键迁移重排反应	272
7.4.1	σ 键迁移重排	272
7.4.2	Cope 重排	275
7.4.3	Claisen 重排	277
7.5	芳环上的重排反应	282
7.5.1	从氮原子到芳环的重排	283
7.5.2	从氧原子到芳环的重排	286
7.5.3	Smiles 重排	286
	习题	287
第 8 章	官能团的保护和潜在官能团	291
8.1	官能团的保护	292
8.1.1	羟基的保护	292
8.1.2	1,2-和 1,3-二醇羟基的保护	297
8.1.3	醛酮羰基的保护	300
8.1.4	羧基的保护	302
8.1.5	氨基的保护	304
8.1.6	活泼碳氢键和碳碳双键的保护	308
8.2	潜在官能团	309
8.2.1	烯烃作为潜在官能团	309
8.2.2	苯酚醚作为潜在官能团	310
8.2.3	醇羟基为潜在官能团	311
8.2.4	杂环作为潜在官能团	312
	习题	314
第 9 章	不对称合成	317
9.1	不对称合成的基本概念	317
9.1.1	手性的意义	317
9.1.2	手性的基本术语	318
9.1.3	对映选择性和非对映选择性	318
9.1.4	对映异构体组成的分析测定	321
9.2	不对称合成的基本方法	322
9.2.1	以手性天然产物为原料合成手性化合物	322
9.2.2	手性底物控制的不对称合成方法	323

9.2.3	手性辅基控制的不对称合成方法	325
9.2.4	手性试剂控制的不对称合成方法	333
9.2.5	手性催化剂控制的不对称合成方法	335
9.2.6	双不对称合成方法	336
9.3	烯键的立体选择性反应	337
9.3.1	不对称催化氢化	338
9.3.2	Sharpless 不对称环氧化反应	341
9.3.3	不对称双羟基化和不对称氨基羟基化反应	345
9.3.4	不对称环丙烷化反应	348
9.3.5	不对称 Diels-Alder 反应	350
9.3.6	Alder (ene) 反应	354
9.3.7	不对称 Cope 重排和 Claisen 重排	357
9.4	羰基化合物的立体选择性反应	358
9.4.1	羰基化合物的不对称亲核加成反应	358
9.4.2	Roush 不对称烯丙基化反应	364
9.4.3	羰基化合物的不对称 α -烃化	366
9.4.4	醇醛缩合反应的立体化学	368
9.4.5	不对称共轭加成反应	376
9.5	手性有机小分子催化的不对称合成	378
9.6	动力学拆分	383
9.7	生物酶催化的不对称合成	385
	习题	388
第 10 章	有机合成设计	392
10.1	合成设计的重要性	392
10.2	逆向合成分析	393
10.2.1	合成子和合成等价物 (等价试剂)	393
10.2.2	逆向切断、逆向连接和逆向重排	395
10.2.3	逆向官能团变换	397
10.3	离子型合成子的分类、组合和极性转换	398
10.3.1	离子型合成子的分类	398
10.3.2	离子型合成子的组合	400
10.3.3	离子型合成子的极性转换	401
10.4	某些单官能团化合物的逆向合成分析	404
10.4.1	胺的逆向合成分析	404
10.4.2	醛和酮的逆向合成分析	405

10.4.3	羧酸的逆向合成分析	407
10.4.4	腈的逆向合成分析	409
10.4.5	烯烃的逆向合成分析	409
10.5	双官能团化合物的逆向合成分析	410
10.5.1	1,3-二官能团化合物的逆向合成分析	410
10.5.2	1,5-二官能团化合物的逆向合成分析	412
10.5.3	1,2和1,4-二官能团化合物的逆向合成分析	415
10.5.4	1,6-二官能化合物的变换	419
10.6	脂环化合物的逆向合成分析	422
10.7	杂环化合物的逆向合成分析	427
10.8	导向基的引入	430
10.9	立体构型的控制	434
10.9.1	立体构型控制的策略	434
10.9.2	立体控制合成实例	438
10.10	合成简化的策略	445
10.10.1	直线型合成与会聚型合成	445
10.10.2	对称性的利用	447
10.10.3	注意重复单元的切断	448
10.10.4	共同原子法和多键切断	450
10.10.5	重排反应的利用	451
10.10.6	注意关键反应的应用	453
10.11	绿色有机合成	455
10.12	合成设计综合练习	461
	习题	469
第 11 章	复杂分子合成实例	471
11.1	阿伐他汀钙的合成	471
11.2	多氧菌素的合成	475
11.3	生物碱 swainsonine 的合成	478
11.4	HIV-1 抑制剂 TMC114 的合成	480
11.5	三环萜 longifolene 的合成	485
11.6	天然产物 epothilone A 的合成	490
11.7	抗疟疾药青蒿素的合成	493
11.8	抗菌素 erythromycin A 的合成	495
11.9	Prelog-Djerassi 内酯的合成	498
11.10	抗癌药紫杉醇的合成	501

参考文献	505
习题	507
主要参考书目	512
附录	513
附录 1 常用缩写语	513
附录 2 有机合成化学文献	516
附录 3 人名反应及其他一些重要反应索引和阅读文献	518
附录 4 问题和习题参考答案或提示	545

第 1 章 绪 论

有机合成是通过形成碳碳键和官能团变换从小分子化合物制备较复杂的有机化合物的过程。自 1828 年德国化学家维勒(Wöhler) 成功合成尿素以来,合成化学家已经合成了超过 2000 多万种有机化合物,在自然物质世界外建造了一个丰富多彩的人工合成物质世界。有机合成创造了成千上万的用做药品、农用化学品、染料、香料、助剂以及各种光电功能材料的有机化合物。有机合成的创造性不断满足了人类追求美好生活的需求,促进了人类文明的不断进步。

1.1 有机合成的历史

有机合成已发展了近 180 年。有机合成发展的初期主要是以煤焦油为原料的染料和药物的合成。例如,英国化学家帕金(Perkin) 合成了第一个人工染料苯胺紫(1856 年),德国化学家格雷贝(Graebe) 合成了茜红(1869 年),拜尔(Baeyer) 合成了靛蓝(1878 年),德国化学家霍夫曼(Hofmann) 合成了第一个合成药物乙酰水杨酸(阿司匹林)(1889 年),1890 年费歇尔(E. Fisher) 合成糖类并确定了糖的相对构型(1902 年诺贝尔化学奖)。

20 世纪 20 年代,石油化学工业兴起,石油裂解产生的烯烃和重整得到的芳烃以及由此衍生的各种基本有机原料,促使有机合成进入蓬勃发展的时期。合成化学家十分重视生物活性物质的合成,合成了许多结构相当复杂的天然产物。例如,文道斯(Windaus) 合成了维生素 D(1928 年诺贝尔化学奖),费歇尔(H. Fisher) 合成了血红素(1930 年诺贝尔化学奖),霍沃思(Haworth) 合成了维生素 A 和维生素 C,并确定了碳水化合物的环状结构(1937 年诺贝尔化学奖)。维格诺得(Vignaud) 合成了多肽催产激素(oxytocin)(1955 年诺贝尔化学奖)。尤其是 20 世纪中叶,美国化学家、有机合成大师伍德沃德(Woodward) 完成了复杂分子生物碱马钱子碱(1954 年)、麦角新碱(1956 年)、利血平(1956 年)、甾族化合物羊毛甾醇(1957 年)、四环素(1962 年)、青霉素(1965 年)、黄体酮(1971 年)和维生素 B₁₂(1973 年)等的全合成。特别是维生素 B₁₂(图 1.1),含有 9 个手性碳原子,是一项高难度的有机合成,Woodward 组织了一百多位合成工作者花费 15 年的时间完成了其全合成^[1]。在这一合成工作中,他和霍夫曼(Hoffmann) 共同提出了分子轨道对称守恒原理,这标志着有机合成从艺术走向理性。随后科里(Corey, 1990 年诺贝尔化学奖得主)在完成复杂分子银杏内酯、白三烯、前列腺素

等的合成过程中,提出了反向合成分析的基本原理^[2],为有机合成的逻辑设计奠定了理论基础,使有机合成从艺术转变为科学。

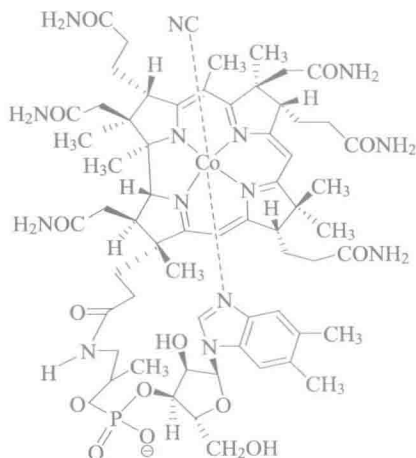


图1.1 维生素B₁₂的结构

20世纪90年代以来,有机合成又进入一个崭新的时代。其代表性的成果当属海葵毒素(palytoxin)和赤潮毒素(brevetoxin B)的全合成。海葵毒素分子内有64个手性中心,7个骨架内双键(图1.2),其合成的难度可想而知。Kishi等^[3]

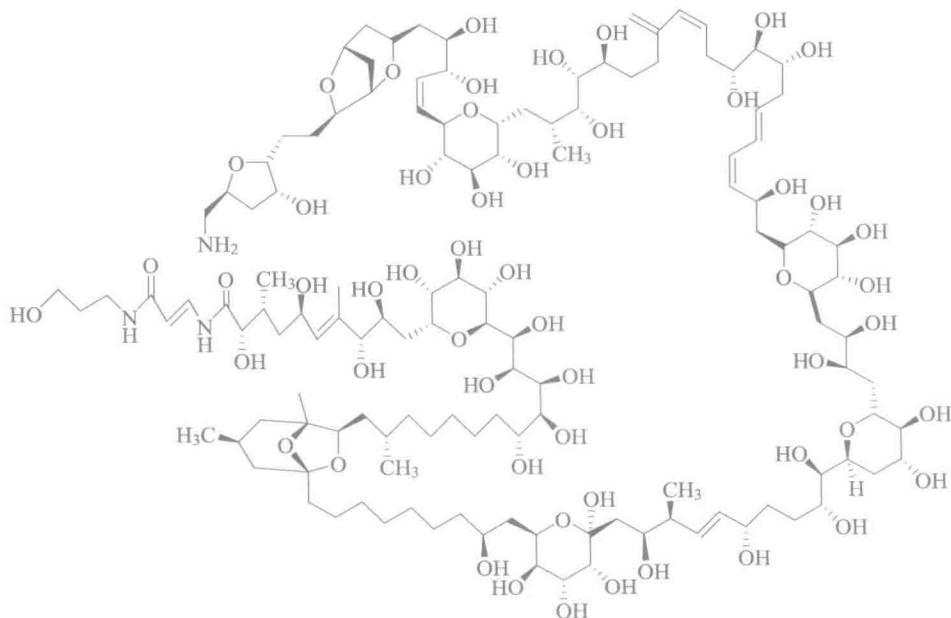


图1.2 海葵毒素 (palytoxin)的结构