

| 有机合成反应原理丛书 |

还原反应原理

孙昌俊 王秀菊 主编

HUANYUAN
FANYING
YUANLI



化学工业出版社

| 有机合成反应原理丛书 |

还原反应原理

孙昌俊 王秀菊 主编



化学工业出版社

· 北京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

还原反应原理/孙昌俊, 王秀菊主编. —北京: 化学工业出版社, 2017. 4

(有机合成反应原理丛书)

ISBN 978-7-122-28904-9

I. ①还… II. ①孙… ②王… III. ①有机化合物-还原反应 IV. ①O621.25

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 013990 号

责任编辑: 王湘民

装帧设计: 韩 飞

责任校对: 王素芹

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: 北京永鑫印刷有限责任公司

装 订: 三河市宇新装订厂

710mm×1000mm 1/16 印张 15¼ 字数 287 千字 2017 年 4 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: 88.00 元

版权所有 违者必究

前言

还原反应与氧化反应一样，是有机合成中应用最广泛的反应之一。凡是能使有机物分子得到电子或使参加反应的碳原子上电子云密度增加的反应，都可称为还原反应。在分子组成上主要表现为被还原物氧原子减少，或氢原子增加，或二者兼而有之。

根据所用还原剂及操作方法的不同，还原反应大致可分为三类：一是化学还原；二是催化氢化（包括氢解）；三是生物还原（不在本书介绍之列）。

通过还原反应可以合成种类繁多的化合物。还原反应通常是在还原剂或还原催化剂存在下实现的。值得指出的是，在有些还原反应中，往往会表现出反应的阶段性。例如：



选用适当的还原剂和控制适当的反应条件，可以使反应停止在某一阶段。

关于还原反应的反应机理，不同的反应底物、不同的还原剂，其机理是不同的，本书在介绍各种具体的还原反应时，将分别作出简单介绍。

由于同一类型的反应底物，往往可以被不同的还原剂还原，并且还原产物也会不同，同时不同的反应底物也会被相同的还原剂还原，所以关于同一还原剂的使用，会在不同的反应中出现。在本书编写中，将会在首次用到该还原剂的地方，简单介绍该还原剂的性质。

近年来有机合成化学无论在理论研究方面，还是在具体的有机合成实践方面，都有了长足的发展。还原反应在有机合成中的应用越来越广泛，特别是在药物和天然产物的合成方面。新的还原剂、催化剂不断出现，新的合成方法和手段也不断被开发出来。我们大胆尝试，编写一套有机合成反应原理丛书，包括氧化反应原理、还原反应原理、卤化反应原理、重排反应原理、缩合反应原理、杂环

化反应原理、消除反应原理等，为有机化学的发展尽一点微薄之力。

《还原反应原理》一书有如下特点。

1. 有机还原反应多种多样，新的还原剂层出不穷，即使是常用的还原剂，也不断开发出新的用途。本书尽量收集一些新的还原剂，新的有机反应，并从反应机理上加以解释，以反映现代有机合成的特点。

2. 在编排方式上，按照有机化合物的类型，如烯、炔、醇、酚、醚、醛、酮、羧酸及其衍生物、含氮化合物、含硫化合物、糖等进行分类，对每类化合物的各种还原反应进行介绍，并对各种还原剂的特点、适用范围进行了适当总结。尽量选用一些药物或药物中间体用作具体的反应实例。

3. 所选用的合成方法，真实可靠、可操作性强。以我们四十多年来有机合成的实践和经验，对所选化合物进行了细心的筛选。

本书由孙昌俊、王秀菊主编。孙琪、马岚、孙风云、孙中云、曹晓冉、张廷峰、张纪明、辛炳炜、连军、连松、周峰岩、房士敏、隋洁参加了部分内容的编写和资料收集、整理工作。

编写过程中，得到山东大学化学与化工学院赵宝祥教授和化学工业出版社有关同志的大力支持，在此一并表示感谢。

本书实用性强，适合于从事化学、应化、生化、医药、农药、染料、颜料、日用化工、助剂、试剂等行业的生产、科研、教学、实验室工作者及大专院校师生使用。

书中不妥之处，恳请读者批评指正。

孙昌俊

2017年2月 于济南

符号说明

Ac	acetyl	乙酰基
AcOH	acetic acide	乙酸
AIBN	2,2'-azobisisobutyronitrile	偶氮二异丁腈
Ar	aryl	芳基
9-BBN	9-borabicyclo[3. 3. 1]nonane	9-硼双环[3. 3. 1]壬烷
Bn	benzyl	苄基
BOC	<i>t</i> -butoxycarbonyl	叔丁氧羰基
bp	boiling point	沸点
Bu	butyl	丁基
Bz	benzoyl	苯甲酰基
Cbz	benzyloxycarbonyl	苄氧羰基
CDI	1,1'-carbonyldiimidazole	1,1'-羰基二咪唑
<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -chloroperoxybenzoic acid	间氯过氧苯甲酸
DABCO	1,4-diazabicyclo[2. 2. 2]octane	1,4 二氮杂二环[2. 2. 2]辛烷
DCC	dicyclohexyl carbodiimide	二环己基碳二亚胺
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone	2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌
DEAD	diethyl azodicarboxylate	偶氮二甲酸二乙酯
DMAC	<i>N,N</i> -dimethylacetamide	<i>N,N</i> -二甲基乙酰胺
DMAP	4-dimethylaminopyridine	4-二甲氨基吡啶
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
DMSO	dimetyl solfoxide	二甲亚砜
dppb	1,4-bis(diphenylphosphino)butane	1,4-双(二苯膦基)丁烷
dppe	1,4-bis(diphenylphosphino)ethane	1,4-双(二苯膦基)乙烷
ee	enantiomeric excess	对映体过量
<i>endo</i>		内型
<i>exo</i>		外型
Et	ethyl	乙基
EtOH	ethyl alcohol	乙醇
<i>hν</i>	irradition	光照
HMPA	hexamethylphosphorictriamide	六甲基磷酰胺
HOBt	1-hydroxybenzotriazole	1-羟基苯并三唑
HOMO	highest occupied molecular orbital	最高占有轨道
<i>i</i> -	iso-	异
LAH	lithium aluminum hydride	氢化铝锂
LDA	lithium diisopropyl amine	二异丙基氨基锂
LHMDS	lithium hexamethyldisilazane	六甲基二硅胺锂

LUMO	lowest unoccupied molecular orbital	最低空轨道
<i>m</i> -	meta-	间位
mp	melting point	熔点
MW	microwave	微波
<i>n</i> -	normal-	正
NBA	<i>N</i> -bromo acetamide	<i>N</i> -溴代乙酰胺
NBS	<i>N</i> -bromo succinimide	<i>N</i> -溴代丁二酰亚胺
NCA	<i>N</i> -chloro acetamide	<i>N</i> -氯代乙酰胺
NCS	<i>N</i> -chloro succinimide	<i>N</i> -氯代丁二酰亚胺
NIS	<i>N</i> -iodo succinimide	<i>N</i> -碘代丁二酰亚胺
NMM	<i>N</i> -methyl morpholine	<i>N</i> -甲基吗啉
NMP	<i>N</i> -methyl-2-pyrrolidinone	<i>N</i> -甲基吡咯烷酮
TEBA	triethyl benzyl ammonium salt	三乙基苄基铵盐
<i>o</i> -	ortho-	邻位
<i>p</i> -	para-	对位
Ph	phenyl	苯基
PPA	polyphosphoric acid	多聚磷酸
Pr	propyl	丙基
Py	pyridine	吡啶
R	alkyl etc.	烷基等
Raney Ni(W-2)		活性镍
rt	room temperature	室温
<i>t</i> -	tert-	叔-
TBAB	tetrabutylammonium bromide	溴化四丁基铵
TEA	triethylamine	三乙胺
TEBA	triethylbenzylammonium salt	三乙基苄基铵盐
Tf	trifluoromethanesulfonyl (triflyl)	三氟甲磺酰基
TFA	trifluoroacetic acid	三氟乙酸
TFAA	trifluoroacetic anhydride	三氟乙酸酐
THF	tetrahydrofuran	四氢呋喃
TMP	2,2,6,6-tetramethylpiperidine	2,2,6,6-四甲基哌啶
Tol	toluene or tolyl	甲苯或甲苯基
Ts	tosyl	对甲苯磺酰基
TsOH	tosic acid	对甲苯磺酸
Xyl	xylene	二甲苯

目 录

第一章 烯烃的还原反应

1

第一节 催化氢化反应	1
一、非均相催化氢化	2
二、均相催化氢化	12
第二节 催化转移氢化反应	14
第三节 氢解反应	18
一、氢解脱苄基	18
二、碳-硫键、硫-硫键的氢解	19
三、碳-卤键的氢解	20
四、羧酸及其衍生物的氢解	21
第四节 烯烃的化学还原反应	22
一、硼氢化反应	22
二、双键的其他化学还原法	26

第二章 炔烃的还原

29

第一节 炔烃还原为烷烃	29
一、催化氢化	29
二、化学还原	31
第二节 炔类化合物还原成烯	31
一、炔烃的部分催化氢化	31
二、炔烃还原成烯的化学还原法	33

第三章 芳香化合物芳环的还原

37

第一节 芳环的催化氢化	37
一、苯环的催化氢化	37
二、稠环化合物的催化氢化	39
三、芳香杂环化合物的催化氢化	40
第二节 Birch 还原反应	43
第三节 其他化学还原法	47

第四章 卤代烃的还原反应

49

第一节 化学法脱卤素	49
一、金属还原剂	49
二、金属氢化物	52
三、其他化学还原剂	54
第二节 卤代烃的间接还原法	56
第三节 催化氢解脱卤	57
第四节 脱卤偶联反应	59
一、Ullmann 反应	59
二、Grignard 试剂的偶联反应	60
三、Wurtz 反应	61
四、Corey-House 反应	61
五、Suzuki-Miyaura 反应	62
六、炔铜与卤化物的偶联反应	63

第五章 醇的还原

65

第一节 醇的催化氢解	65
第二节 醇的化学还原	66
一、醇的直接化学还原	66
二、醇的间接化学还原	69

第六章

酚的还原

75

第一节 酚羟基的还原	75
一、酚羟基的直接还原	75
二、酚羟基的间接还原	76
第二节 酚类化合物芳环的还原	78
一、催化氢化	78
二、酚的 Birch 还原	79

第七章

醚的还原

80

第一节 醚的催化氢解	80
第二节 环醚的化学还原	82
一、环氧乙烷类化合物还原为醇	82
二、环氧乙烷脱氧生成烯	85
第三节 其他醚类化合物的还原	88

第八章

醛、酮的还原

90

第一节 醛、酮羰基还原为甲基或亚甲基	90
一、催化氢化还原	90
二、Clemmensen 还原反应	92
三、Wolff-Kishner-黄鸣龙反应	95
四、金属复氢化物的还原	99
第二节 醛、酮还原为醇类化合物	100
一、醛、酮的催化氢化	100
二、醛、酮的化学还原	103
第三节 羰基化合物的双分子还原偶联反应	113
第四节 Cannizzaro 反应	116
第五节 醛、酮的还原胺化和亚胺的还原	116

第九章 羧酸的还原 120

第一节 羧酸还原为醛	120
第二节 羧酸还原为醇	122
一、氢化铝锂	123
二、金属硼氢化物	124
三、硼烷	128
第三节 羧酸还原为烃类化合物	130
第四节 芳香族羧酸芳环的还原	130

第十章 羧酸衍生物的还原 132

第一节 酰氯的还原	132
一、酰氯还原为醛	132
二、酰氯还原为伯醇	135
第二节 酸酐的还原	135
第三节 酯的还原	138
一、酯还原生成醇类化合物	138
二、酯还原为醛	144
三、酯的双分子还原偶合反应	146
四、酯还原为醚或烃类化合物	147
第四节 酰胺的还原	148
一、酰胺还原为胺	149
二、酰胺还原为醛或醇	153
三、酰亚胺的还原	155
第五节 腈的还原	157
一、腈还原为胺	158
二、腈还原为醛	162

第十一章 硝基化合物和亚硝基化合物的还原 166

第一节 硝基化合物的还原	167
--------------------	-----

一、硝基化合物还原为胺	167
二、硝基化合物的还原为羟胺（胘）	176
三、硝基化合物还原为偶氮化合物	178
第二节 亚硝基化合物的还原	181
一、碳-亚硝基化合物的还原	181
二、N-亚硝基化合物的还原	183

第十二章 其他含氮化合物的还原 185

第一节 偶氮化合物的还原	185
第二节 叠氮化合物的还原	187
第三节 肟的还原	189
一、催化氢化法	190
二、化学还原法	192
第四节 羟胺的还原	194
第五节 氧化胺的还原	195
第六节 重氮化合物的还原	198
一、重氨基还原成胍类化合物	199
二、重氨基被氢取代	201

第十三章 含硫化合物的还原 205

第一节 硫醇、硫酚的还原	205
第二节 硫醚的还原	207
一、硫醚类化合物的还原	207
二、二硫醚的还原	209
三、硫缩醛、硫缩酮的还原	210
第三节 磺酰氯还原	211
一、还原为硫醇、硫酚	211
二、还原为二硫醚	212
三、还原为亚磺酸（盐）	212
第四节 磺酸酯和磺酰胺的还原	213

第五节 砷和亚砷的还原	215
一、亚砷还原为硫醚	215
二、砷的还原	217
第六节 其他含硫化合物的还原	218

第十四章 糖类化合物的还原 222

第一节 糖类化合物羰基的还原	222
第二节 糖酸酯的还原	223
第三节 卤代糖的还原	224
第四节 糖类化合物羟基的还原	225

参考文献 228

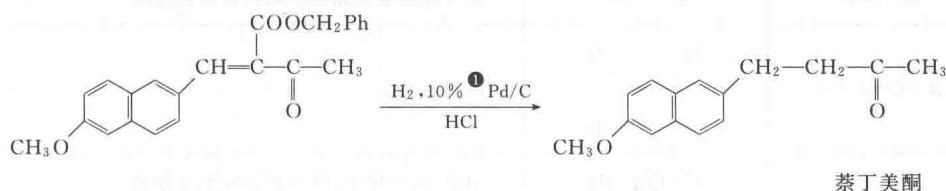
化合物名称索引 229

第一章 烯烃的还原反应

烯烃化合物分子中含有碳-碳双键，碳-碳双键是烯烃的官能团。碳-碳双键可以发生氧化、加成、聚合、还原等一系列化学反应，双键属于性质活泼的官能团之一。

另外，烯烃化合物可以分为单烯、共轭双烯、多烯类化合物，在一定的条件下它们都可以被还原。主要的还原方法是催化氢化和化学还原。

碳-碳双键的还原在有机合成、药物合成中用途广泛，例如长效消炎镇痛药萘丁美酮（Nabumetone）的合成：



第一节 催化氢化反应

在没有催化剂存在下，烯烃的加氢是非常困难的，但在镍、钨、铂等过渡金属存在下很容易加氢，而且反应几乎可以定量进行。这种在催化剂存在下的加氢反应称为催化加氢（氢化）反应。

氢化（Hydrogenation）是用分子氢进行的还原反应。由于分子氢在常温常压下还原能力弱，所以常常加入催化剂，在一定的温度和压力下进行反应。催化剂的作用是降低反应的活化能，改变反应速率。催化氢化按照作用方式可分为三种类型，催化剂自成一相的称为非均相催化氢化；催化剂溶于反应介质的称为均

① 未注明者均指质量分数，全书同，下略。

相催化氢化；氢源为其他有机物分子的为催化转移氢化。按反应物分子在还原反应中的变化情况，则可分为氢化和氢解。氢化是指氢分子加成到烯键、炔键、羰基、氰基、硝基等不饱和基团上的反应；而氢解则是指分子中的某些化学键因加氢而断裂，分解成两部分的反应。

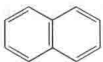
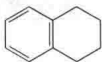
一、非均相催化氢化

1. 概述

在目前的化工、医药生产中，非均相催化氢化居催化氢化反应的主要地位。常用的非均相催化剂有 RaneyNi、Rh、Ru、Pt/C、Pd/C、Lindlar 催化剂（Pd/BaSO₄ 或 Pd/CaCO₃）、Adams 催化剂（PtO₂）、铬催化剂等。

催化氢化的优点是产品纯度较好、收率高，很多情况下氢化结束后，除去催化剂即可得到高收率、高纯度的产物，而且应用广泛，可以用来还原各种不同的有机化合物。表 1-1 列出了可被还原的化合物类型及由易到难的大致顺序。

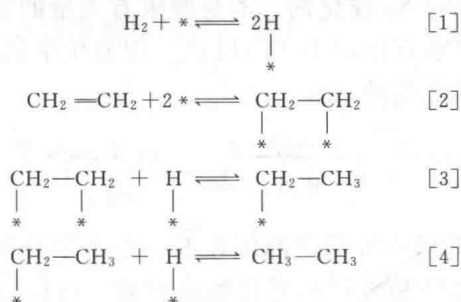
表 1-1 催化氢化反应中官能团反应活性次序

官能团	反应产物	说 明
R—COCl	R—CHO	容易还原, Rosenmund 反应
R—NO ₂	R—NH ₂	芳香族硝基比脂肪族硝基容易被还原
R—C≡C—R	$\begin{array}{c} \text{R} \quad \quad \text{R} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} = \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H} \quad \quad \text{H} \end{array}$	Lindlar, P-2
R—CHO	R—CH ₂ OH	用 Pt 作催化剂, Fe ²⁺ 可加快反应速度
R—CH=CH—R	R—CH ₂ CH ₂ —R	氢化活性: 孤立双键 > 共轭双键; 双键碳原子上取代基增多, 还原困难
R—CO—R	R—CH(OH)—R	
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{—Y—R}$ Y=O, N	C ₆ H ₅ CH ₃ + HYR	氢解活性: $\text{PhCH}_2\text{N}^{\oplus} < \text{PhCH}_2\text{—X}$ $> \text{PhCH}_2\text{—O—} > \text{PhCH}_2\text{N}^{\ominus}$
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{—X}$ X=Cl, Br	C ₆ H ₅ CH ₃ + HX	碱性条件
R—CN	R—CH ₂ NH ₂	用 Ni 时应在 NH ₃ 存在下进行反应, 用 Pd 或 Pt 时在酸性条件下进行反应, 在中性条件下反应有仲胺生成
		也可部分还原

续表

官能团	反应产物	说 明
$R-CO-OR$	$RCH_2OH + RCH_2OH$	用 Pt、Pd 不能实现还原, 可以在高温、高压下用 $Cu(CrO_2)$
$R-CO-NH_2$	$R-CH_2NH_2$	活性: 环酰胺 > 脂肪酰胺, 常用二氧六环作溶剂
		一般催化剂难氢化。可选用 PtO_2 、 RhO_2 、 RuO_2 等
$R-COOH$	$R-CH_2OH$	难氢化。可以用 RhO_2 、 RuO_2 等高温高压氢化

关于催化氢化的反应机理, 主要有两种解释。以烯烃的催化加氢为例, Polyani 提出的机理是两点吸附形成 σ -配合物而进行顺式加成, Bond 则提出了形成 π -配合物的顺式加成机理, 在这里我们只介绍前者。Polyani 认为, 首先氢分子在催化剂表面的活性中心上进行离解吸附 [1], 乙烯与相应的活性中心发生化学吸附, π 键打开形成两点吸附活化配合物 [2], 然后活化了的氢进行分步加成, 首先生成半氢化中间产物 [3], 最后氢进行顺式加成得到乙烷 [4]。



大量实验结果表明, 不饱和键的催化加氢, 主要得到顺式加成产物。不饱和键上空间位阻越小越容易被催化剂吸附, 因而也应当容易被还原。

优良的催化剂应具有催化活性高, 选择性好, 机械强度大, 不易中毒, 使用寿命长以及制备简单, 价格低廉等特点。无论在工业生产中还是在实验室合成中, 常常将催化剂附着在某种载体上。常用的载体有活性炭、碳酸钙、硅藻土、活性氧化铝等。这些载体能增加催化剂的比表面积 (活性炭表面积 $500 \sim 1000 \text{ m}^2/\text{g}$, 二氧化硅 $100 \sim 300 \text{ m}^2/\text{g}$, 氧化铝 $75 \sim 350 \text{ m}^2/\text{g}$), 提高催化剂的机械强度, 同时又能改善催化剂的热稳定性和导热性。在制备催化剂的过程中, 有时加入少量或微量的助催化剂, 使催化剂的活性或选择性得到改善, 有的助催化剂还能提高催化剂的寿命和热稳定性。

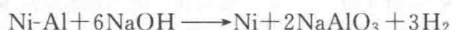
影响催化氢化反应的因素很多, 除了催化剂种类、催化剂活性、反应温度、反应压力外, 诸如溶剂、介质的酸碱性、催化剂用量、搅拌效果、空间位阻等也会对催化氢化产生不同程度的影响。仅就溶剂而言, 溶剂作为氢化的介质, 有助

于反应物与氢的充分接触，并能影响催化剂的状态，因而对催化剂的催化活性有影响。常用的溶剂有水、甲醇、乙醇、乙酸、乙酸乙酯、四氢呋喃等。一般使用效果的大小顺序是乙酸、水、乙醇、乙酸乙酯。选用对氢化产物溶解度较大的溶剂，可以避免由于产物附于催化剂表面而引起的催化剂活性下降。

2. 几种常用的催化氢化催化剂

(1) 镍催化剂 主要有 Raney Ni (活性镍)、载体镍、还原镍、硼化镍等。

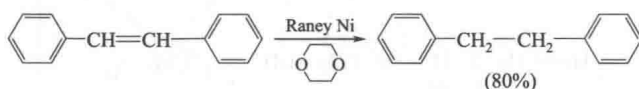
Raney Ni (W-2) 是具有多孔海绵状结构的金属镍颗粒，是由 Ni-Al 合金在氢氧化钠溶液中反应来制备的。



制备后贮存于无水乙醇中密闭备用。干燥的 Raney Ni 在空气中剧烈氧化而自燃，据此可检查其活性的高低。

用这种方法制备的催化剂，具有晶体骨架结构，其内外表面吸附有大量的氢，具有很高的催化活性。在放置过程中，催化剂会慢慢失去氢，在空气中活性下降的特别快。因此制备的催化剂应当密闭于良好的容器中，并用乙醇或其他惰性溶剂浸没，隔绝空气以保持其活性。

用这种方法制备的 Raney Ni 催化剂，本身吸附有大量的氢，在过量催化剂存在下，可以不再通入氢气而直接用于还原反应。例如化学试剂、精细化学品、医药、材料中间体 1,2-二苯乙烷的合成：



Raney Ni 是一种应用范围非常广泛的催化剂，差不多对所有能进行氢化和氢解的基团都起作用。对烯烃和芳烃的氢化相对有效，可以顺利地氢解 C-S 键(脱硫作用)。对酰胺、酯的氢解效果不佳。主要特点是在中性或碱性介质中能发挥很好的催化作用，尤其在碱性条件下催化作用更好。因此在氢化时常常加入少量的碱，如三乙胺、氢氧化钠等，可以明显提高催化活性(硝基化合物除外)。催化羰基化合物的还原时，加入少量的碱可以提高吸氢速度 3~4 倍。

卤素(尤其是碘)、含磷、硫、砷或铋的化合物以及含硅、锗、锡和铅的有机金属化合物在不同程度上可以使催化剂中毒。在压力下，有水蒸气存在时 Raney Ni 会很快失活。使用时应特别注意。

在催化剂制备过程中，反应温度、碱的用量及浓度、反应时间、洗涤等条件不同，所制得的催化剂的分散程度、铝含量以及吸氢能力也不相同，因而催化活性也不相同。根据活性大小，Raney Ni 分为 W₁~W₈ 等不同型号。Raney Ni 在中性或弱碱性条件下，可用于烯键、炔键、硝基、氰基、羰基、芳杂环和芳稠环等的氢化，也可用于碳-卤键、碳-硫键的氢解。

4-氰基-3-环己烯羧酸甲酯氢化后得到的顺式 4-氨基环己羧酸甲酯 (1)，