

精细有机合成 与设计

张招贵 编著



化学工业出版社

TG2
2311

精细有机合成与设计

张招贵 编著

化学工业出版社

·北京·

(京) 新登字 039 号

图书在版编目 (CIP) 数据

精细有机合成与设计/张招贵编著. —北京: 化学工业出版社, 2003.4

ISBN 7-5025-3128-9

I. 精… II. 张… III. 精细化工-有机合成
IV. TQ2

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2003) 第 014430 号

精细有机合成与设计

张招贵 编著

责任编辑: 侯玉周

文字编辑: 林 媛

责任校对: 凌亚男

封面设计: 于 兵

*

化学工业出版社出版发行

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

发行电话: (010) 64982530

<http://www.cip.com.cn>

*

新华书店北京发行所经销

北京管庄永胜印刷厂印刷

三河市东柳装订厂装订

开本 850 毫米×1168 毫米 1/32 印张 21 $\frac{3}{4}$ 字数 596 千字

2003 年 6 月第 1 版 2003 年 6 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-3128-9/TQ·1354

定 价: 46.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

前 言

在有机化学的三个组成部分中，无疑有机合成占据着最重要的地位，它是有机化学的中心。有机合成是化学中最具创造性、又最具实用性的一门学科，是一门现代自然科学和国民经济发展的必不可少的重要学科。国内外高等学校化学系就读有机专业的学生人数较多，有机合成是他们的必修课之一。近几十年来，有机合成步入了一个新的发展时期，随着药物化学、生物化学、农用化学等精细化学品化学的发展，精细有机合成受到了极大的关注和重视，有关人员对此类科学著作需求也日益增加。

精细有机合成的基础是各类的单元反应，其中最重要的是碳碳键的形成、断裂和重组以及官能团的转化。发现新的反应，利用新试剂和新技术改善已有的反应效率和选择性是发展有机合成的主要途径。本书旨在通过这两方面，向读者介绍精细有机合成。

本书首先介绍精细有机合成的基础技术，然后重点阐述精细有机合成的重要反应单元，包括碳碳键形成的缩合反应，官能团转化的氧化、还原、高选择性反应，重点介绍了几种重要的金属有机试剂、元素有机试剂，介绍了相转移催化反应、绿色化学在精细有机合成中的应用；后一部分论述了有机合成的发展概况，并着重向读者介绍目标分子的反向合成分析。

本书主要内容曾作为“有机合成化学”讲义，给多届有机专业学生讲授，效果较好，受到普遍欢迎。这次作者仔细修改、整理了全部内容，并增加了部分内容。

南开大学博士生导师谢庆兰教授仔细审阅了全稿，提出了许多宝贵意见，在此表示衷心感谢！

本书的编著和出版还得到了作者的老师、同学和学生的许多帮

助，得到了我全家的理解和帮助，我也向他们表示衷心感谢！

由于作者水平有限，本书的错误和缺点在所难免，敬请批评指正。

张招贵

2003.5 于南昌

内 容 提 要

本书共三篇二十章。第一篇介绍了精细有机合成的基础技术,包括实验室安全、常用仪器、装置、合成操作、反应产物的分离纯化以及空气敏感化合物的操作。第二篇主要论述精细有机合成反应,阐述了各类重要的单元反应及主要金属有机试剂、元素有机试剂、相转移催化反应、绿色化学在精细有机合成中的应用。第三篇主要讨论有机合成的发展、反向合成设计及合成路线的考察和选择。

本书可供有机化学、药物化学及精细化工专业的高年级大学生、研究生,青年教师和科研人员学习和参考,也可供从事精细化学品生产技术人员使用。

目 录

第一篇 精细有机合成基础技术

第一章 实验室安全与实验记录	1
第一节 实验室安全及事故处理	1
第二节 实验记录	5
第三节 化学药品的贮存	6
第四节 化学药品的毒性	8
第五节 化学危险品的销毁	10
第六节 实验室规则	11
参考文献	12
第二章 常用仪器、装置及合成操作	13
第一节 常用玻璃仪器及其洗涤	13
第二节 主要仪器设备	16
第三节 仪器的装配与操作	18
参考文献	24
第三章 反应产物的分离、纯化和波谱分析	25
第一节 反应的后处理	25
第二节 反应产物的分离和纯化方法	27
第三节 纯度的标准和纯度的检验	36
第四节 有机化合物的波谱分析	42
参考文献	49
第四章 空气敏感化合物的操作	50
第一节 实验台上的惰性气氛技术	50
第二节 惰性气氛下进行合成反应的技术	61
第三节 无氧无水溶剂和试剂的提纯及处理	63
参考文献	71
第五章 常用有机溶剂、试剂和气体的纯化	72

第一节 常用有机溶剂的纯化	72
第二节 常用试剂的制备与纯化	84
第三节 气体的发生和精制	95
参考文献	101

第二篇 精细有机合成反应

第六章 构成碳链的反应	102
第一节 含有活泼氢化合物的烃化反应和酰化反应	102
第二节 麦克尔 (Michael) 反应	116
第三节 羟醛缩合反应	122
第四节 羧酸衍生物的其他缩合反应	134
参考文献	143
第七章 构成环状化合物的反应	145
第一节 碳环化合物的合成	145
第二节 杂环化合物的合成	156
参考文献	170
第八章 氧化反应	171
第一节 烯烃的氧化	172
第二节 醇的氧化	189
第三节 羰基化合物的氧化	198
第四节 胺和硫醚的氧化	206
参考文献	209
第九章 还原反应	210
第一节 催化氢化和氢解反应	211
第二节 溶解金属还原	224
第三节 肼及其衍生物还原	237
第四节 络合金属氢化物还原	242
第五节 含硫化合物还原剂	267
参考文献	269
第十章 精细合成中的官能团保护、潜官能团和极性转换	270
第一节 概述	270
第二节 官能团保护	272
第三节 潜在官能团	290

第四节	极性转换	300
参考文献		312
第十一章	选择性精细合成反应	313
第一节	化学选择性反应	313
第二节	区域选择性反应	316
第三节	立体选择性反应	320
第四节	不对称合成	323
第五节	手性拆分	326
第六节	催化不对称合成	335
第七节	化学计量的不对称合成	356
参考文献		366
第十二章	金属有机化合物在精细合成中的应用	367
第一节	主族金属有机化合物及应用	367
第二节	过渡金属有机化合物及应用	389
第三节	稀土金属有机化合物及应用	417
参考文献		427
第十三章	有机硼烷在精细合成中的应用	429
第一节	有机硼烷及其制备	429
第二节	有机硼烷的反应及其应用	431
第三节	手性有机硼试剂及其应用	451
参考文献		457
第十四章	有机硅化合物在精细合成中的应用	458
第一节	几种主要合成用硅烷化试剂及其应用	458
第二节	硅烷保护剂及其应用	493
第三节	不对称合成中的硅烷化试剂	497
参考文献		503
第十五章	有机磷试剂在精细合成中的应用	504
第一节	有机磷试剂的特点及分类	504
第二节	Wittig 反应——羰基烯化反应	505
第三节	Wittig-Horner 反应	515
第四节	三价磷试剂的脱氧、脱硫形成烯键的反应	522
第五节	三价磷复合试剂的卤化反应及脱水反应	528
参考文献		533

第十六章 相转移反应在精细合成中的应用	534
第一节 概述	534
第二节 几种主要相转移催化剂	536
第三节 相转移催化在精细有机合成中的应用	540
参考文献	581
第十七章 绿色化学与精细有机合成	583
第一节 绿色化学及其基本原理	583
第二节 原子经济性反应	584
第三节 高选择性高效催化剂	591
第四节 无毒无害溶剂	598
第五节 发展绿色化学产品	606
参考文献	615

第三篇 有机合成设计

第十八章 有机合成的昨天、今天和明天	616
第一节 有机合成发展的四个时期	617
第二节 有机合成的三个出发点	624
第三节 有机合成的两种工具	627
第四节 有机合成展望	629
参考文献	631
第十九章 反向合成设计	632
第一节 概论	632
第二节 反向合成分析的原则和技巧	635
第三节 目标分子的拆分	639
第四节 计算机辅助有机合成设计	667
参考文献	670
第二十章 合成路线的考察和选择	672
第一节 合成路线的考察和选择	672
第二节 反应的安排	675
第三节 合成效率的选择	676
第四节 绿色精细合成	680
参考文献	681
附录 常用缩略语	682

第一篇 精细有机合成基础技术

第一章 实验室安全与实验记录

第一节 实验室安全及事故处理

在实验室中进行精细有机合成实验时，经常要使用易燃的溶剂，如乙醚、乙酮、丙酮、苯等；易燃易爆的气体 and 药品，如氢气、乙炔、金属有机试剂，有毒试剂，如氰化钠、硝基苯、甲醇、某些有机磷、有机砷化合物，有的致癌物和可能引起癌症的化合物，如煤焦油、重氮甲烷、石棉及其制品、砷化合物、3,4-苯并芘、*N,N*-二甲基亚硝等，有腐蚀性的试剂，如氯磺酸、浓硫酸、浓硝酸、浓盐酸、烧碱、氯气、溴等。尤其应引起注意的是，有些药品具有较长的潜伏期。这些药品如使用不当，则可能发生着火、爆炸、烧伤、中毒、致畸等事故。此外，玻璃器皿、煤气、化工设备、电气设备等使用或处理不当，也会产生事故。一旦发生事故，小则危及个人，大则损害人身安全及国家财产。因此，在进行化学实验时，要把安全放在第一位，如果发生严重事故，就将无法挽回。不过事实证明，在实验时只要思想上高度重视，具备必要的安全知识，严格执行操作规程，可使危险降至最低限度。即使万一发生事故，掌握一般救护措施，就能及时妥善处理而不致酿成严重后果。反之，掉以轻心，马虎从事，违反操作规程，则随时都有可能发生事故。

进行精细合成时，工作人员一般必须注意以下几点。

① 最首要的，要戴上合格的安全眼镜。

② 穿上干净而完好的实验服（棉织物），安全比美观更为重要。

③ 禁止用手直接取用任何化学药品，使用毒物时除用药匙、量器外，必须佩戴橡皮手套，原则上应避免药品与皮肤接触，实验后马上清洗仪器用品，立即用肥皂洗手。

④ 尽可能少用有毒的物质，例如用毒性小的甲苯代替有致癌作用的苯作溶剂。尽量避免吸入任何药品和溶剂蒸气。

⑤ 处理具有恶臭、刺激性和有毒的化合物，必须在通风橱中进行。在使用通风橱之前，可用棉花球或纸片试验它的吸气程度。通风橱开启后，不要把头伸入橱中，并保持实验室良好的通风。在使用毒性很强的化合物时，为了避免毒物的玷污，可以把铝箔铺垫在通风橱的底面上。使用易爆的化合物还需在特殊的防爆室进行。

⑥ 要了解反应中所用化学药品的性质和有关反应，如毒性、MA 值（劳动卫生允许浓度）、着火点、爆炸性、生成过氧化物的倾向，或能否被皮肤吸收等特殊性质。对一些必然会产生危险的地方必须十分小心，例如，卤代化合物不能用碱金属干燥。严禁在酸性介质中使用氰化物。禁止口吸吸管移取液体，应该用吸耳球吸取。

⑦ 实验进行时，应经常注意仪器有无漏气、破裂、反应进行是否正常。

⑧ 过量的、不再使用的试剂及反应后的残余物，应及时进行分解或妥善处理。应把水银、铊或硒的化合物，残余物集中起来存放，或送有关部门统一处理。金属钠的残余物应用醇分解，绝不可倒入废液缸中。

⑨ 为了防止火灾的发生，应避免在实验室中使用明火。大量的易燃品（如溶剂），不要放在实验台附近。要熟悉安全用具，如灭火器、灭火毯、砂桶及急救管的放置地点、使用方法，并经常检查，妥善保管。

⑩ 实验台上要整齐、清洁，不得放与本次实验无关的仪器和

药品。不要把食品放在实验室。严禁在实验室吸烟、喝水和进食，禁止赤膊穿拖鞋。

⑪ 不要一个人单独在实验室里工作，同事的在场可以保证紧急情况下互相救助。一般不应把实验室的门关上。

一、事故发生时的急救处理

(1) 眼睛的急救 一旦化学试剂溅入眼内，立即用缓慢的流水彻底冲洗。如果实验室中有喷水洗眼器，应该记住最近洗眼器的位置。如果没有洗眼器，通常至少有一只配有一段软水管的洗涤槽。洗涤后把病人送往眼科医院治疗。玻璃屑进入眼睛，绝不要用手揉擦，尽量不要转动眼球，可任其流泪。也不要试图让别人取出碎屑，用纱布轻轻包住眼睛后，把伤者送往医院处理。

(2) 烧伤 如系化学烧伤，必须立刻用大量水充分冲洗患处。如系有机化合物灼伤，用乙醇擦去有机物是特别有效的。溴的灼伤要用乙醇擦至患处不再有黄色时为止，然后再涂上甘油以保持皮肤滋润。酸灼伤，先用大量水冲洗，以免深部受伤，再用稀 NaHCO_3 溶液或稀氨水浸洗，最后用水洗。碱灼伤，先用大量水冲洗，再用 1% 硼酸或 2% 醋酸溶液浸洗，最后用水洗。

如果着火，立刻离开着火处。若是烧瓶上的小火，通常只需用一块石棉网或表玻璃盖住瓶即可迅速将其熄灭。当用火时，手头备一块石棉网或表玻璃是一种好习惯。如这一办法无济于事时，就得用灭火器灭火。

万一衣服着火，切勿奔跑，而要有目的地走向最近的灭火毯或灭火喷淋器。用灭火毯把身体包住，火会很快熄灭。

如果烧伤，立即用冷水冷却。轻度的火烧伤，用冰水冲洗是一极有效的急救方法。如果皮肤并未破裂，可再涂擦治疗烧伤用药物，可使患处及早恢复。当大面积的皮肤表面受到伤害时，可以用湿毛巾冷却，然后用洁净纱布覆盖患处防止感染。然后立即送医院请医生处理。

(3) 割伤 小规模割伤（经常是不正确地处理玻璃管、玻璃棒

引起的), 先将伤口处的玻璃碎片取出, 用水洗净伤口, 挤出一点血后, 再消毒、包扎。也可在洗净的伤口贴上“创可贴”, 可立即止血, 且易愈合。

若严重割伤, 出血多的时候, 必须立即用手指压住或把相应动脉扎住, 使血不流出, 包上压定布, 而不能用脱脂棉。若绷带被血浸透, 不要换掉、再盖上一块施压, 立即送医院治疗。

(4) 烫伤 被火焰、蒸汽、红热的玻璃或铁器等烫伤, 立即将伤处用大量水冲淋或浸泡, 以迅速降温避免深部烧伤。若起水泡, 不宜挑破。对轻微烫伤, 可在伤处涂烫伤油膏或万花油。严重烫伤宜送医院治疗。

(5) 中毒 当发生急性中毒, 紧急处理十分重要。若在实验中感到咽喉灼痛、嘴唇脱色或发绀、胃部痉挛或恶心呕吐、心悸、头晕等症状时, 则可能是中毒所致。

因口服引起中毒时, 可饮温热的食盐水 (1 杯水中放 3~4 小勺食盐), 并触及咽后部 (把手指放在嘴中), 使其呕吐。当中毒者失去知觉, 或因溶剂、酸、碱溶液引起中毒时, 不要使其呕吐。误食碱者, 先饮大量水再喝些牛奶。误食酸者, 先喝水, 再服 $\text{Mg}(\text{OH})_2$ 乳剂, 再饮些牛奶。不要用催吐剂, 也不要服用碳酸盐或碳酸氢盐。重金属盐中毒者, 喝一杯含有几克 MgSO_4 的水溶液, 立即就医, 也不得用催吐药。

因吸入引起中毒时, 要把病人立即抬到空气新鲜的地方, 让其安静地躺着休息。

(6) 腐蚀 身体的一部分被腐蚀时, 应立即用大量的水冲洗。被碱腐蚀时, 再用 1% 的醋酸水溶液洗。被酸腐蚀时, 再用 1% 的碳酸氢钠水溶液洗。应及时脱下被化学药品玷污的衣服。

二、实验室医药箱

医药箱内一般有下列急救药品和器具。

(1) 医用酒精, 碘酒, 红药水, 创可贴, 止血粉, 烫伤油膏 (或万花油), 1% 硼酸或 2% 醋酸溶液, 1% 碳酸氢钠溶液, 20% 硫代硫酸钠溶液, 70% 酒精, 3% 双氧水等。

(2) 医用镊子, 剪刀, 纱布, 药棉, 棉签和绷带等。

第二节 实验记录

化学实验室经验中有一点是很重要的, 那就是要保存所做每个实验和每个数据的记录! 对于精细有机合成而言, 完整收集和记录的数据、反应现象及结果对于科研和生产的成功有很大帮助。在实验中除有良好的实验技术和操作方法外, 还必须具备完整、真实地做好记录的本领。

将原始记录记在不耐用的纸上实验室中的一种坏习惯。数据都必须用不褪色的墨水书写。绝不允许随意涂改数据。

当开始做预定实验时, 应该把记录本放在近旁, 以便把所做过的操作记在记录本上。必须把下列反应实施的经过记入记录本中。

① 日期。

② 计划反应的名称、目的、原理。

③ 引用的文献。

④ 反应式, 主反应和副反应。

⑤ 写出必要的化学试剂和其他原料、溶剂、纯度、生产厂家和用量。

⑥ 实验步骤, 用略图表示反应装置, 把特别的操作技术或附加的装置也记到实验记录本中。

实验过程详细记录, 记下实验过程的操作和所观察到的现象, 特别重要的是: 要真实客观地记下对原有规程的改动和事先没有估计到的反常现象。记下颜色的变化、气体的放出和沉淀的生成。控制反应过程所使用的方法如用薄层色谱和光谱控制反应过程等也必须及时记录下来, 并注意反应时间。

⑦ 记录产物的分离、提纯和产率 物理化学数据如沸点、熔点、折射率、旋光度、 R_f 值 (吸附剂/展开剂)。

光谱表征数据也应详细记录和归属。

在实验中要做到操作认真、观察仔细、积极思考。应该强调指出: 实验过程的记录要清楚, 有重现性。必须在实验进行的过程中

记录，而不要根据记忆做记录！在实验操作完成之后，必须对实验进行总结，即讨论观察到的现象，分析出现的问题，整理归纳实验数据等。这是完成整个实验的一个重要组成部分，也是把各种实验现象提高到理性认识的必要步骤。

应该强调的是，实验记录中写错的部分可以用笔划去，但不能涂抹或用橡皮拭去，更不能撕毁。

第三节 化学药品的贮存

精细有机合成由于本身的特点，使用的化学药品品种较多，特殊，有的且不稳定，易燃，易爆，剧毒，因此化学药品的贮存较之一般的有机合成更为重要，应引起充分重视。

在大多数情况下，实验室里所用的化学药品都贮藏于玻璃瓶中。细颈瓶用于一般性的液体药品。高黏度液体则用广口瓶。氢氧化钠、氢氧化钾的溶液保存在有橡皮塞的瓶内。对于能与玻璃发生反应的化合物如氢氟酸，则使用塑料或金属的容器，必要时也可使用内部衬有石蜡的玻璃瓶。碱金属贮存于煤油中，黄磷必须以水覆盖。

对光敏感的化合物，如醚类，有形成过氧化物的倾向，在光的作用下更是如此，应将这类化合物贮存在棕色的玻璃瓶中。

产生毒性或腐蚀性蒸气的物质，则应放在通风、远离人员经常活动的位置，也可放在通风橱中专门部位。

少量的或对湿气、空气敏感的物质则应特殊贮存（下面第四章中将会介绍）。

一切贮存有化学药品的容器必须清洁并贴上耐久的标签，并应经常查看，以防脱落。

普通的标签纸最好用黑墨水书写，也可用铅笔书写。为使其更加耐久，可以加涂一层无色涂料，覆盖一层透明黏胶纸，或擦上一些石蜡。不要将新标签加贴在旧标签上，因为如外层标签一旦脱落，将造成混乱。

某些毒品如氢氟酸及其盐类、砷及其化合物、许多生物碱，某

些贵重药品如贵金属催化剂等，当然更应把标签贴好，并放在加锁的橱内。即使正在使用，实验室也只能贮放少量。

对于化学危险品的贮存和保管，必须按照爆炸物品、自燃品、遇水燃烧物品、强氧化剂和易燃液体等分门别类合理放置。对于易燃的危险品，尚应根据其闪点的高低和爆燃性质再做详细的分类，以利安全防火管理。

关于有机溶剂，应该记住的最重要一点是许多有机溶剂的闪点很低，而且都属于一级易燃液体，遇明火或点燃的火柴时就会燃烧。

闪点是液体表面上的蒸气和周围空气的混合物与火接触，初次出现蓝色火焰的闪光时的温度。它是表征液体可燃性的一个重要指标。显然，闪点越低，越容易发生燃烧。我国规定，凡闪点在 45°C 以下的液体，都属于易燃液体，其中闪点在 28°C 以下的，称为一级易燃品，在 $28.1\sim 45^{\circ}\text{C}$ 的称为二级易燃品。某些有机物的闪点和沸点如表 1-1 所示。

表 1-1 某些有机物的闪点和沸点

名 称	闪点/ $^{\circ}\text{C}$	沸点/ $^{\circ}\text{C}$	名 称	闪点/ $^{\circ}\text{C}$	沸点/ $^{\circ}\text{C}$
石油醚	-45	40~60	二硫化碳	-30	46
乙 醚	-40	34.8	苯	-11	80
丙 酮	-18	56.5	甲苯	4.5	111
甲 醇	10	65	环己烷	-6	80.7
乙 醇(95%)	12	78.4	乙 醛	-38	20.8

实验室使用易燃液体时，应特别小心，周围环境必须避免明火。着火是有机化学合成实验室及化工厂最容易发生的事故。多数着火事故是由于加热或处理低沸点溶剂不当引起的。对沸点低于 80°C 的液体，一般在蒸馏时应采用水浴加热，不能直接用火加热。

对于闪点在 22.8°C 以下的易燃液体，当贮器容量不超过 0.5 L 时，才允许存放在工作场所。在距离工作场所地点 2.5 m 以外才可以贮放 1 L 。在工作地点存放随时需要的易燃液体时，如果其危险级别为一级和二级易燃品，其总量无论如何绝不可超过 5 L 。