

有机合成化学

王宏社 编著

陕西出版集团
陕西人民出版社

有机合成化学

王宏社 编著

陕西出版集团
陕西人民出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

有机合成化学 / 王宏社编著. —西安: 陕西人民出版社, 2010

ISBN 978-7-224-09502-9

I. ①有… II. ①王… III. ①有机合成—合成化学
IV. ①O621.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 193800 号

有机合成化学

编 著 王宏社

出版发行 陕西出版集团 陕西人民出版社
(西安北大街 147 号 邮编: 710003)

印 刷 西安市建明工贸有限责任公司
开 本 850mm×1168mm 32 开 7.75 印张
字 数 218 千字
版 次 2010 年 9 月第 1 版 2010 年 9 月第 1 次印刷
书 号 ISBN 978-7-224-09502-9
定 价 15.00 元

前 言

有机合成化学是有机化学中最富有活力的分支学科。世界上每年合成的近百万种新化合物中约 70%以上是有机化合物。其中有些因具有特殊功能而广泛用于材料、能源、医药、生命科学、农业、营养、石油化工、交通、环境科学等与人类生活密切相关的行业中，直接或间接地为人类提供了大量的必需品。20 世纪的有机合成化学，从实验方法到基础理论都有了巨大的进展，显示出蓬勃发展的强劲势头和活力。有机合成化学不仅是有机化学的重要组成部分和有机化学工业的基础，而且在相关学科中也占有十分重要的地位。有机化学工作者应该提高有机合成的理论，掌握更多的有机反应和研究方法。因此，本书内容尽量选取有机合成化学的重要反应、方法、原理，力求理论联系实际，为从事有机合成的教学和科研工作打下必要的基础。另外，本书适当增加了有机合成领域的新技术、新方法和新试剂，并尽可能提高实用性。

本书编写过程中，得到了宝鸡文理学院李宗孝教授的大力支持，宝鸡文理学院赵立芳教授审阅了书稿，并提出了不少宝贵意见，在此一并向他们表示衷心感谢。

由于编者水平有限，书中难免存在不足之处，恳请读者批评指正。

编 者

2010 年 2 月

目 录

- 第一章 近代有机合成方法 / 1
 - 1.1 微波促进有机合成 / 1
 - 1.2 超声波促进有机合成 / 12
 - 1.3 离子液体促进有机合成 / 16
 - 1.4 有机电化学合成 / 23

- 第二章 有机合成试剂 / 32
 - 2.1 有机镁试剂 / 32
 - 2.2 有机锂试剂 / 39
 - 2.3 有机铜试剂 / 44
 - 2.4 膦叶立德 / 50
 - 2.5 硫叶立德 / 57
 - 2.6 有机硼试剂 / 61

- 第三章 氧化反应 / 70
 - 3.1 过氧化物氧化法 / 71
 - 3.2 O_3/O_4 氧化法 / 76
 - 3.3 高锰酸钾氧化法 / 77

- 3.4 臭氧氧化法 / 80
- 3.5 SeO_2 氧化法 / 82
- 3.6 含铬化合物氧化法 / 84
- 3.7 二氧化锰氧化法 / 89
- 3.8 异丙醇铝氧化法 / 90
- 3.9 二甲基亚砷氧化法 / 91
- 3.10 高碘酸氧化法 / 92
- 3.11 $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ 氧化法 / 93
- 3.12 I_2 氧化法 / 95
- 3.13 $\text{PdCl}_2 - \text{CuCl}_2$ 催化氧化法 / 96
- 3.14 V_2O_5 催化氧化法 / 97
- 3.15 Ag_2CO_3 /硅藻土氧化法 / 97
- 第四章 还原反应 / 98
 - 4.1 催化氢化 / 98
 - 4.2 金属还原 / 103
 - 4.3 负氢离子还原 / 109
 - 4.4 Wolff - Kishner - 黄鸣龙反应 / 114
 - 4.5 Meerwein - Ponndorf 反应 / 116
 - 4.6 Cannizzaro 反应 / 118
- 第五章 分子重排反应 / 120
 - 5.1 亲核重排 / 120
 - 5.2 亲电重排 / 140
 - 5.3 芳环上的重排反应 / 145
 - 5.4 键迁移反应 / 146
- 第六章 有机人名反应 / 150

6.1	一些重要的有机人名反应 / 150
6.2	有机合成化学发展历史 / 185
第七章	不对称合成 / 187
7.1	不对称合成的意义 / 187
7.2	不对称催化氢化及其他还原反应 / 192
7.3	不对称催化 Michael 加成反应 / 195
7.4	不对称催化 Strecker 反应 / 199
7.5	醛酮的不对称催化烷基加成反应 / 202
7.6	不对称催化烯丙基氨基化反应 / 204
第八章	有机合成设计 / 206
8.1	碳链的增长 / 208
8.2	碳链的缩短 / 219
8.3	碳环的形成 / 222
8.4	杂环的形成 / 224
8.5	双官能团化合物的合成 / 227
8.6	反应性差异的应用 / 230
8.7	烯烃和炔烃的加成和取代反应的应用 / 231
8.8	官能团的保护 / 235
	参考文献 / 239

第一章 近代有机合成方法

有机合成新方法的研究一直是有机合成化学研究的重要内容之一。与传统有机合成方法相比，近几十年来发展起来的一些新的有机合成方法，具有反应时间短、产率高，环境污染小等优点。本章着重讨论了微波、离子液体、超声波和有机电化学等现代有机合成新方法在有机合成中的应用。

1.1 微波促进有机合成

微波最早被人们认识并应用在军事通讯领域，20 世纪 40 年代后期逐渐应用于工业、农业、医疗等领域。微波在有机合成中的应用始于 1986 年，当年加拿大化学家 Gedye 等发现微波可使 4- 氰基苯氧离子与苄氯的 S_N2 亲核取代反应速率提高 1240 倍，并且产品的产率也有很大程度的提高。这一发现得到人们的高度重视并引起化学界的极大兴趣。自此，在短短的十几年里，微波辐射促进有机化学反应的研究已成为有机化学领域中的一个热点，并逐步形成了一门引人注目的全新领域——微波促进有机化学，也可以叫微波诱导催化有机反应化学。

1.1.1 微波促进有机合成反应基本原理

微波 (Microwave, MW) 指波长从 1 mm ~ 1 m, 频率从 300 MHz ~ 300 GHz 的超高频电磁波，广泛应用于雷达和电子通讯中。为避免相互干扰，国际上规定工业、科学研究、医学及家用等民用微波频率一般为 900 (± 15) MHz 和 2450 (± 50) MHz。在对微波促进有机反应的研究中，人们发现微波不仅可以加快反应，在一定条件下也能抑制反应，甚至可以改变反应的途径，所以提出了“热效应”和“非热效应”两种观点加以解释。

一、热效应

物质在微波加热中的受热程度，可以用方程式表示为： $\tan \delta = \frac{\epsilon''}{\epsilon'}$ ，其中 ϵ' 是分子或分子集合体被电场极化的程度， ϵ'' 是介质将电能转化为热能的效率，而 $\tan \delta$ 则表征物体在给定频率和温度下将电磁场能转化为热能的效率。对有机物而言，它们在电磁场的作用下可产生四种介电极化，即电子极化、原子极化、取向极化和界面极化。在这四种极化中，与微波电磁场的变化速度相比，前两种极化要快得多，而后两种极化的时间与微波的频率相近，分子便从原来的热运动状态转为跟踪微波电磁场的交变而排列取向，分子急剧振动、摩擦而产生热效应。在这一过程中，电场能量深入到有机物内部，直接作用于有机分子，将微波能量转化为有机物内的能量进行加热，使有机物温度升高。因此，微波加热是有机物自身耗损电磁能量而加热，即介电加热，这种加热可以使反应速率提高数倍、数十倍甚至上千倍。

有机物多为极性和非极性化合物。极性分子带有的电量从宏观上看是中性的，但由于微观上正负电荷的中心并不重合，会产生偶极作用。而非极性分子之间也会产生诱导和色散偶极。在微波这种高频交变的电场作用下，极性分子和非极性分子都会产生不同程度的剧烈振动而导致热效应。其热效应的大小与其在电场中的极化程度密切相关，极化程度可用介电常数表示，介电常数越大，对微波的耦合作用越强，热效应越大，反之，对微波的耦合作用越弱，热效应越小，有的非极性分子（如聚四氟乙烯、聚丙烯、玻璃等）不产生耦合作用，但能透过微波，常作为加热用的容器或支撑物。

二、非热效应

微波促进有机反应的“热效应”观点得到了广泛的认可，但还有许多微波热效应无法解释的现象，如在微波加热时，或产物的结构发生了变化；或产物光学异构体的组成发生了改变；或副反应增加，产率比常规加热更低；甚至诱导一些选择性反应及热力学上不可能发生的反应发生等等，这都说明还存在一种“非热效应”。研究人员通过过氧化氢氧化碘化钾的实验表明，电磁波确实改变了反应的活化能和指前因子，而且这种改变与温度有关，活化能和指前

因子的变化使得反应呈现加速和减速两种结果，即有明显的非热效应。也有人研究了对硝基氯苯的卤素交换氟化反应的动力学，发现常规加热条件下反应为一级动力学曲线，而微波加热下反应则不再是一级动力学曲线，说明微波加热改变了反应的动力学，即存在非热效应。

微波非热效应表现在：（1）在微波的存在下，不管是极性分子还是非极性分子都有极化现象，极化的结果使分子中储存的微波能量与分子的平均动能发生自由交换，降低了活化能，改变了反应动力学，从而促进反应进程；（2）虽然微波的能量只有几个焦耳/摩尔，只能引起分子振动，不会引起分子内部结构变化，但微波的振动频率很高，有可能接近化合物分子的固有振动频率或化学键固有的振动频率，在微波引起分子振动时有可能引起不同有机分子中不同化学键的断裂，从而选择性地促进反应和提高定向反应活性；（3）电磁场对反应物中的带电离子及反应过程中离解的分子片断有洛仑兹力作用，使它们在电磁场中被极化的情况发生改变，使反应的选择性增强；（4）有催化剂参与的有机反应，往往催化剂被加热的速度和温度比周围介质更快、更高，在表面形成“热点”而得到活化，也可能造成反应速率和选择性的提高；（5）微波的调制方式（微波脉冲或连续）不同，或促进反应，或抑制反应，或增加反应的选择性，或增加反应的副产物等等。

三、传统加热与微波加热的比较

传统加热方式是通过辐射、对流及传导由表及里进行加热，过程比较缓慢，为避免温度梯度过大，加热速度往往不能太快，也不能对处于同一反应装置内混和物料的各组分进行选择性的加热。而微波加热与传统加热不同：（1）微波加热是其表面和内部同时进行的一种体加热，不需要热的传导和对流，不依赖于温度梯度的推动，体系受热均匀，升温迅速；（2）物质吸收微波的能力与其介电常数密切相关，微波可以对混和物料中的各个组分进行选择性的加热，提高反应的选择性；（3）微波加热无滞后效应，当关闭微波源后，则无微波能传向物质，非常适合对温度控制要求高的反应；（4）微波加热没有热辐射损耗，微波能利用率高，有节能作用。因此微波技

术在有机合成中的应用十分广泛。

1.1.2 微波有机合成反应技术

与一般的有机反应不同，微波反应需要特定的反应技术并在微波炉中进行。微波有机合成反应技术一般分为密闭合成反应技术和常压合成反应技术等。随着对微波反应的不断深入研究，微波连续合成反应新技术逐渐形成并得到发展。

一、微波密闭合成反应

1986年 Gedye 等人首次将微波引入有机合成方面的研究采用的就是密闭合成技术，即将反应物放入密封的反应器中进行微波反应的一种合成技术。由于密闭体系在反应瞬间即可获得高温、高压，易使反应器变形或发生爆裂，于是化学家们不断地对反应装置进行改进。1991年 Mingos 等人设计了可以调节反应釜内压力的密封罐式反应器；1992年 Raner 等人成功地运用计算机技术实现了对微波反应温度的监测；1995年 Raner 等人又发明了密闭体系下的微波间歇反应器，该装置有微波功率的无极调控，负载匹配设计达到最大的热效率，可直接测量反应温度和压力，反应器容量可达 200 mL，并且样品在加热期间可方便地加入和取出。由于密闭技术的高温、高压等特点，使有些有机合成不能用微波进行，这样就导致了微波常压合成技术的产生。

二、微波常压合成反应

1991年 Bose 等首先对微波常压技术进行了尝试，他们成功地在微波炉内用锥形瓶进行了阿斯匹林中间产物的合成。因为是敞开的反应体系，反应物和溶剂易挥发到微波炉体内，一碰着火星就会着火甚至爆炸。为使微波常压有机合成反应在安全可靠的条件下进行，Mingos 等人在家用微波炉壁上打孔，使烧瓶与冷凝器相接，在微波快速加热时，溶液能在这种装置中安全回流。1992年刘福安等人对微波炉进行了改造，使反应装置与一般有机合成反应装置更接近、更有实用性。与密闭技术相比，常压技术所用的装置简单、方便、安全，适用于大多数微波有机合成反应。

三、微波连续合成反应技术

随着微波有机合成技术的不断改进，一种新的设想逐步形成。

如果能控制反应液体的流量及流速，连续不断的通过炉体进行反应，这样效率将会得到很大提高，并可用于工业生产中。1994年 Cablenski 等人研制出了一套新的采用微波连续技术的反应装置，该系统的总体积约为 50 mL，盘管长约 3 m，加工速率约 1 L/h，停留时间为 1~2 min（流速约为 15 mL/min），并能在 200 和 1400 kPa 时良好地运转。作为一种连续技术，特别适用于加工一定量的原料及用于优化反应，并有利于组合化学的进一步应用，但它不利于固体和高粘度液体的应用。

1.1.3 微波在有机合成中的应用

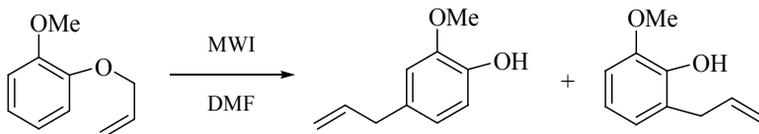
在微波辐射作用（Microwave irradiation, MWI）下的有机反应速率比传统的加热方法快数倍甚至上千倍，且具有操作简单、收率高、后处理简单等特点，因此微波在有机合成中得到广泛应用并迅速发展。

1.1.3.1 微波湿法反应

微波有机湿法反应就是在有溶剂存在的情况下进行的微波反应。湿法反应中选择合适的溶剂作为反应介质是反应成功与否的关键因素之一，所选用的有机溶剂的沸点应比反应温度高 20~30，目的是在反应达到所需的温度条件时，溶剂不会因温度过高而挥发。DMF、低碳醇类、水等都是常用的溶剂，有的反应物本身就是一种良好的溶剂。

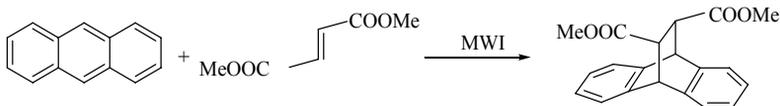
一、重排反应

Claisen 重排反应是重要的周环反应之一，微波辐射可以有效地促进这类反应的发生。2-甲氧苯基烯丙基醚在 DMF 中，经微波辐射 1.5 min 即可得到产率为 87% 的重排产物，而在通常条件下加热（265）反应 45 min，只生成产率为 71% 的重排产物。

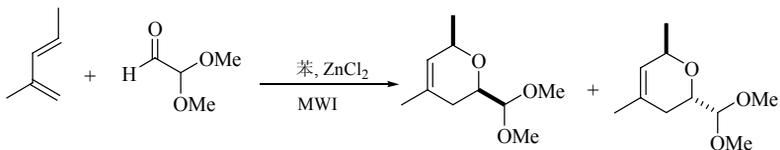


二、Diels - Alder 反应

Diels - Alder 反应是一种 $4n + 2$ 环加成反应,经微波辐射反应时间显著缩短且产率有所提高。例如,蒽与反丁烯二酸酯在微波辐射下,10 min 产率达到 87%,而在传统的热分解条件下 4 h (138) 只能得到 67%的产率。

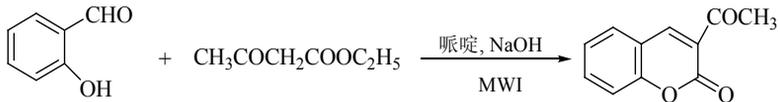


含杂原子 Diels - Alder 反应亦可在微波辐射下顺利进行,例如 2-甲基-1,3-戊二烯与二甲氧基乙醛在溶剂苯中,经微波加热 5 min,产率高达 82%。而在常规加热条件下,其他反应条件不变,几乎不发生反应。

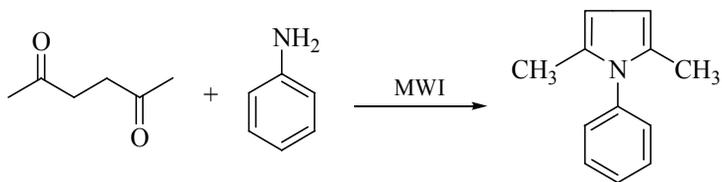


三、成环反应

微波可使邻羟基苯甲醛衍生物与羧酸酯的缩合环化得以迅速进行,例如,邻羟基苯甲醛与乙酰乙酸乙酯经微波辐射 1 min,即可得到产率为 94%的苯并吡喃衍生物。

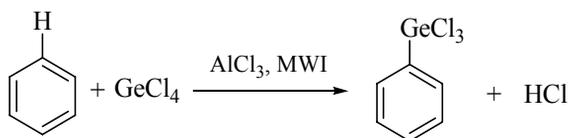


微波技术使 Paal - knorr 环化顺利进行,2,5-己二酮与苯胺在微波辐射下反应 1 min,即能得到产率为 90%的产物,而常规条件至少 12 h 才能达到相似产率。

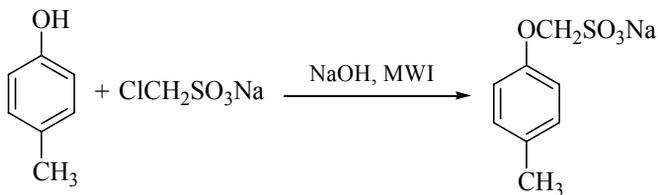


四、取代反应

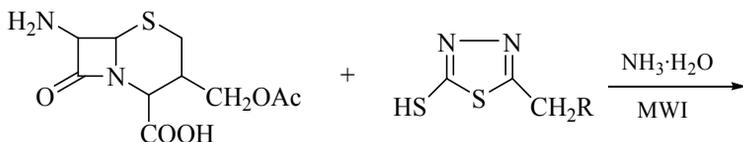
在三氯化铝催化下,微波可使苯和四氯化锗的 Friedel - Crafts 反应时间由常规回流 24 h 缩短为 2 h, 产率由 20% 提高到 25%。

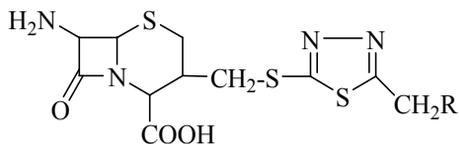


对甲基酚与氯甲基磺酸钠在碱性条件下经微波辐射 40 s, 即可得到 95% 的产率, 传统的合成方法是在 200 ~ 220 条件下反应 4 h, 仅收得 77% 的产率。



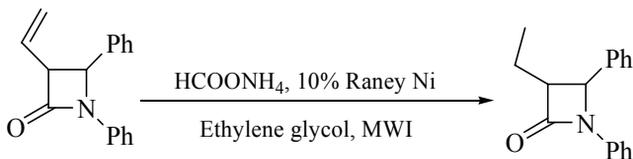
具有强效杀菌作用的头孢菌素类抗生素, 一般在相应的有机溶剂中反应几个小时, 只能得到 58% ~ 73% 的产率。而改用微波辐射, 在氨水中只需反应 6 ~ 8 min, 就可收得超过 80% 的产率, 既缩短时间又提高了产率, 同时解决了环境污染等问题。





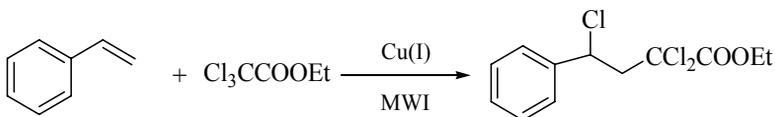
五、催化氢化反应

-内酰胺在 Pd/C 或 Raney 镍催化下的氢化反应中使用微波技术，使反应快速完成，且产率在 80% ~ 90% 之间。

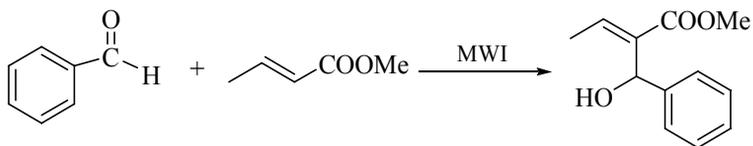


六、加成反应

在微波辐射下苯乙烯与 Cl_3CCOOEt 均相催化加成，反应速率比普通加成法快 3 ~ 21 倍。

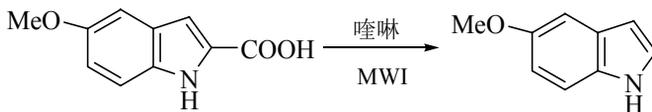


在微波辐射下的密闭体系中，苯甲醛与巴豆酸甲酯迅速发生 Baylis-Hilman 反应，10 min 产率达 34%，而常规条件下，2 天产率仅为 25%。

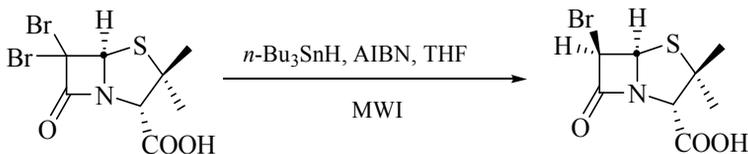


七、其他反应

在微波辐射下，含 β -羧基的吡啶可以进行脱羧反应，反应几乎是定量完成。



利用微波技术可以很容易地将 6,6-二溴青霉烷酸转化为主产物 cis-6-溴青霉烷酸。



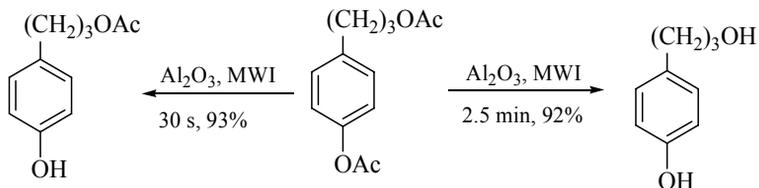
AIBN: azo-bis-isobutyronitrile

1.1.3.2 微波干法反应

微波干法有机反应是将反应物浸渍在氧化铝、硅胶、粘土、硅藻土或高岭石等多孔无机载体上进行的微波反应。这些无机固体载体与微波只有弱偶合作用，而固体介质表面上所吸附的有机反应物能充分吸收微波能量，活化后使反应速率大大提高。研究表明无机载体在干法反应中起着很重要的作用，虽然有些反应不需载体也能得到较好的结果，但许多反应如果不用载体则收率明显降低或根本不发生。由于干法反应中不存在因溶剂挥发而形成高压的危险，可在较安全的条件下利用普通微波炉在敞口容器中进行，具有安全、高效、操作方便、产物纯化容易、装置简单等优点，避免了大量有机溶剂的使用，对解决环境污染具有现实意义。但因反应大多是在载体上进行，限制了参加反应的反应物的用量，制约了适用的范围。

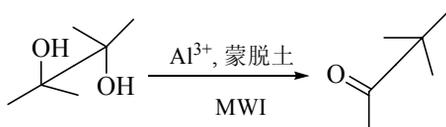
一、保护及脱保护反应

在不同的反应条件下，利用微波反应既可能生成保护基也可能脱去保护基。对乙酰氧基丙基苯酚乙酸酯在 Al_2O_3 载体中，经微波辐射发生脱乙酰反应，30 s 即可得产率为 93% 的对乙酰氧基丙基苯酚，若继续反应 2.5 min 可得产率为 92% 的脱乙酰产物。

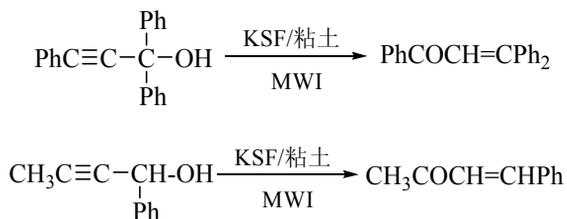


二、重排反应

微波有助于 Pinacol 重排，例如在金属 Al^{3+} 存在下以蒙脱土为载体，微波辐射 15 min 可得产率 99%，而在常规条件下加热 100 °C，反应 15 h 才能得到相似的产率。



虽然常温下取代炔丙醇很难发生重排反应，即使加热到 170 °C 也只有少量重排产物生成，但在干法反应条件下微波辐射 5 min 可得到高达 92% ~ 98% 的重排产物。



微波技术使 Fries 重排顺利进行，乙酸苯酯吸附在混有 AlCl_3 和 ZnCl_2 的硅胶上，经微波辐射 7 min 可得到 95% 的 Fries 重排产物。

