

21

世纪高等院校教材

有机合成化学

王玉炉 主编

 科学出版社
www.sciencep.com

21 世纪高等院校教材

有机合成化学

王玉炉 主编

科学出版社

北京

内 容 简 介

本书是为学习有机合成原理、方法,掌握、了解现代有机合成新反应、新技术而编写的。全书首先介绍了官能团化和官能团转换的基本反应,然后介绍了酸催化缩合和分子重排、碱催化缩合和烃基化反应之后对有机合成试剂、近代有机合成策略(包括基团的保护和去保护、基团的反应性转换和逆合成分析法与合成路线设计)、近代有机合成方法进行了说明,最后介绍了不对称合成反应、氧化反应和还原反应。

本书内容取材新颖,在一定程度上反映了有机合成的新成就,可以作为高等院校化学专业、应用化学专业以及相关专业的本科生及研究生的教材,也可作为从事有机合成理论研究及产业研究工作者的参考书。

图书在版编目(CIP)数据

有机合成化学/王玉炉主编. —北京:科学出版社,2005

(21世纪高等院校教材)

ISBN 7-03-014548-8

I. 有… II. 王… III. 有机合成-有机化学-高等学校-教材
IV. O621.3

中国版本图书馆CIP数据核字(2004)第122400号

责任编辑:王志欣 吴伶俐 王国华 / 责任校对:钟 洋
责任印制:安春生 / 封面设计:耕者工作室

科学出版社 出版

北京/西城根蓑街16号

邮政编码 100717

<http://www.sciencep.com>

新蕾印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2005年2月第 一 版 开本:B5(720×1000)

2005年2月第一次印刷 印张:21

印数:1—3 000 字数:478 000

定价:29.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换(新欣))

前 言

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。20世纪60~70年代以来,有机试剂的合成与应用、逆合成分析法的创立、高选择性反应和不对称合成的研究、近代有机合成技术的发展以及超分子的合成等大大改变了有机合成的面貌,使有机合成反应更加丰富、新颖。

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的重要反应、选择性反应,反映当前较新的合成反应,包括新反应、新方法;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。

全书共分10章。第1章扼要介绍了当前有机合成化学的主要研究领域和研究有机合成的方法。第2~4章比较系统地 from 原理和应用方面介绍了碳-碳键的形成、断裂和重组以及官能团的转换,这部分内容反映了有机化合物官能团之间相互转化的规律,是进行有机合成的基础,对建造分子骨架和官能团的归宿有指导意义。第5章介绍了几种有机合成试剂,它们具有许多特殊的反应性能,是当代有机合成的一个重要特征,在有机合成中占有重要地位。在第6章中我们换个角度去理解基团的转换,开阔思路,来提高有机合成技巧。第7章介绍了在较广泛范围内应用的近代有机合成新方法。第8章初步介绍了不对称合成反应。第9、10章介绍有机合成中常常涉及的氧化反应和还原反应。全书反应了实现绿色合成的一些有效途径。书内大部分章节安排了习题和参考答案。

参加本书编写的有:河南师范大学王玉炉教授(第1章、第3章、第4章、第6章、第8章、第10章),河南师范大学渠桂荣教授(第2章),中国科学院上海有机化学研究所王瑾晔研究员(第5章、第9章),洛阳师范学院王建革讲师(第7章)。全书由王玉炉教授统筹。

本书可供高等院校化学专业和应用化学专业有机合成化学的教材或参考书,也可作基础有机化学的补充读物,还可供研究生及化学化工工作者参考。

由于作者水平有限,难免有疏漏和错误,敬请读者批评指正。

编 者

2004年12月

目 录

前言

第 1 章 绪论	1
1.1 有机合成化学的定义	1
1.2 有机合成化学的任务	1
1.3 有机合成反应和方法学	4
1.4 有机合成反应中的重要问题	5
1.4.1 有机合成反应的速率控制和平衡控制	5
1.4.2 有机合成反应的选择性	6
1.5 有机合成化学的研究方法	8
主要参考文献	9
第 2 章 官能团化和官能团转换的基本反应	10
2.1 官能团化	10
2.1.1 烷烃的官能团化	10
2.1.2 烯烃的官能团化	10
2.1.3 炔烃的官能团化	13
2.1.4 芳烃的官能团化	14
2.1.5 取代苯衍生物的官能团化	15
2.1.6 简单杂环化合物的官能团化	16
2.2 官能团的转换	19
2.2.1 羟基的转换	19
2.2.2 氨基的转换	20
2.2.3 含卤化合物的转换	20
2.2.4 硝基的转换	21
2.2.5 氰基的转换	21
2.2.6 醛和酮的转换	22
2.2.7 羧酸及其衍生物的转换	22
主要参考文献	25
第 3 章 酸催化缩合和分子重排	26
3.1 酸催化缩合反应	26
3.1.1 Friedel-Crafts 反应	26

3.1.2 醛酮及其衍生物的反应	31
3.1.3 Mannich 反应	34
3.1.4 烯胺	39
3.1.5 α -皮考啉反应	42
3.1.6 Prins 反应	42
3.2 酸催化分子重排	43
3.2.1 频哪醇-频哪酮重排	44
3.2.2 呐啉重排和反呐啉重排	45
3.2.3 Beckmann 重排	45
3.2.4 烯丙基重排	47
3.2.5 联苯胺重排	48
3.2.6 Schmidt 重排	50
3.2.7 氢过氧化物重排	52
3.2.8 Fries 重排	54
主要参考文献	55
习题	56
参考答案	58
第4章 碱催化缩合和烃基化反应	62
4.1 羰基化合物的缩合反应	62
4.1.1 羟醛缩合反应	62
4.1.2 酯缩合反应	65
4.1.3 Perkin 反应	66
4.1.4 Stobbe 缩合	67
4.1.5 Knoevenagel-Doebner 缩合	68
4.1.6 Darzen 反应	70
4.1.7 Dieckmann 缩合	71
4.2 碳原子上的烃基化反应	72
4.2.1 单官能团化合物的烃基化	72
4.2.2 双官能团化合物的烃基化	73
4.2.3 共轭加成反应	76
4.2.4 炔化合物的烃基化	79
主要参考文献	80
习题	80
参考答案	83

第 5 章 有机合成试剂	86
5.1 有机镁试剂	86
5.1.1 Grignard 试剂的制备和结构	86
5.1.2 Grignard 试剂的反应	88
5.2 有机锂试剂	92
5.2.1 有机锂化合物的制备	92
5.2.2 有机锂化合物的特征反应	93
5.3 有机铜试剂	97
5.3.1 有机铜试剂的制备	97
5.3.2 有机铜试剂的反应	97
5.4 麟叶立德	103
5.4.1 麟叶立德的结构和制备	103
5.4.2 麟叶立德的反应	104
5.5 有机硼试剂	109
5.5.1 硼氢化反应	109
5.5.2 硼烷的反应	111
5.6 有机硅试剂	118
5.6.1 有机硅化合物的结构特征	118
5.6.2 芳基硅烷	119
5.6.3 乙烯基硅烷	123
5.6.4 烯醇硅醚	129
主要参考文献	135
习题	136
参考答案	139
第 6 章 近代有机合成策略	143
6.1 基团的保护和去保护	143
6.1.1 羟基的保护	144
6.1.2 羰基的保护	149
6.1.3 氨基的保护	153
6.1.4 碳-氢键的保护	155
6.2 基团的反应性转换	158
6.2.1 羰基的反应性转换	158
6.2.2 氨基化合物的极性转换	163
6.2.3 烃类化合物的极性转换	164
6.3 逆合成分析法与合成路线设计	168

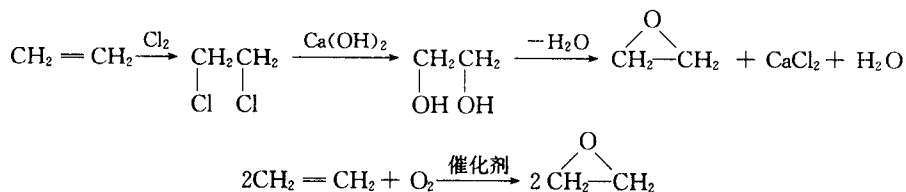
6.3.1 逆合成分析法	168
6.3.2 合成路线设计	171
6.3.3 合成路线的评价	188
主要参考文献	189
习题	189
参考答案	192
第7章 近代有机合成方法	198
7.1 相转移催化反应	198
7.1.1 相转移催化剂	198
7.1.2 相转移催化反应原理	200
7.1.3 相转移催化在有机合成中的应用	201
7.2 微波辐射有机合成	212
7.2.1 微波辐射在有机合成中的应用	213
7.2.2 微波促进化学反应机理	221
7.3 其他合成方法	222
7.3.1 固相合成法	222
7.3.2 一锅合成法	225
7.3.3 无溶剂反应	229
7.3.4 声化学反应	232
7.3.5 组合合成法	235
主要参考文献	237
第8章 不对称合成反应	238
8.1 概述	238
8.1.1 不对称合成反应的意义	238
8.1.2 不对称合成中的立体选择性和立体专一性	238
8.1.3 不对称合成的反应效率	240
8.2 不对称合成反应	241
8.2.1 用化学计量手性物质进行不对称合成	241
8.2.2 不对称催化反应	246
主要参考文献	251
第9章 氧化反应	253
9.1 醇羟基和酚羟基的氧化反应	253
9.1.1 醇羟基的氧化反应	253
9.1.2 酚羟基的氧化反应	261
9.2 碳-碳双键的氧化反应	263

9.2.1 氧化剂直接氧化反应	263
9.2.2 钨催化氧化反应	269
9.3 酮的氧化反应	270
9.3.1 经 α -苯硒基羰基化合物的氧化反应	270
9.3.2 二氧化硒氧化法	271
9.3.3 酮的 Baeyer-Villiger 氧化反应	272
9.4 芳烃侧链和烯丙位的氧化	274
9.4.1 六价铬氧化法	275
9.4.2 Al_2O_3 固载 KMnO_4 氧化法	278
主要参考文献	279
习题	279
参考答案	281
第 10 章 还原反应	284
10.1 催化氢化反应	284
10.1.1 多相催化氢化反应	285
10.1.2 均相催化氢化反应	296
10.2 溶解金属还原反应	298
10.2.1 芳环的还原	299
10.2.2 醛酮羰基的还原	301
10.2.3 碳-碳重键的还原	302
10.2.4 羧酸酯的还原	304
10.2.5 还原裂解	306
10.3 氢化物-转移试剂还原	308
10.3.1 异丙醇铝转移试剂还原	308
10.3.2 金属氢化物转移试剂还原	309
10.3.3 硼烷和二烷基硼烷	312
10.4 其他还原试剂	314
10.4.1 Wolff-Kishner 还原法	314
10.4.2 二酰亚胺还原法	314
10.4.3 烷基氢化锡还原法	315
主要参考文献	316
习题	317
参考答案	319
常用缩写词	322

第 1 章 绪 论

1.1 有机合成化学的定义

近一个多世纪以来,有机合成化学经过无数化学家的不懈探索和工业生产实践的总结,取得了巨大的发展。它对人类社会的物质文明进步,人们生活水平的提高做出了重要贡献。今天,社会可持续发展的需要,特别是人们环境意识的提高,绿色合成的兴起,对有机合成化学提出了更高的新的要求,同时也不断赋予它新的内容。1991年,Trost^[1,2]提出了原子经济学说(atom economy),其定义为:“反应物的原子数目最大地进入产物”。如合成环氧乙烷有两种途径,分别表示如下



显然,后者不仅符合原子经济学说,也符合绿色合成要求。

1996年,美国斯坦福大学 Wender^[3]教授对理想的合成提出了完整的定义:“一种理想的(最终是实效的)合成是指用简单的、安全的、环境友好的、资源有效的操作,快速定量地把价廉、易得的起始原料转化为天然或设计的目标分子。”这就意味着,随着有机合成化学的发展,有机合成化学的概念也进一步得到充实发展。

1.2 有机合成化学的任务

有机合成化学的任务归纳起来有三点:

首先,为科学技术的发展、社会进步、改善人们的物质文明生活提供具有各种性能分子,并建立有效的生产方法。如1987年由美国 Nielsen 首次合成的六硝基六氮杂异伍兹烷(HNIW)是当前密度和能量水平最高的高能量密度化合物,被誉为明天的高能炸药,受到世界各国的普遍关注,其结构式如图 1-1 所示。凡与生活有密切关系的物质(除食品外),大部分是有机合成产物。

其次,有机合成化学要为理论工作提供具有多种特殊性能分子,以验证和发现新的理论。往往一个重要理论需要合成多种分子,而它们的合成有时是很困难的,因此,一个理论工作者需要花费大部分时间在有机合成上,出色的理论家往往

也是出色的合成家。Woodward 和 Corey 等是这方面最突出的代表。Woodward 以极其精干的技术合成了胆固醇、皮质酮、马钱子碱、利血平、叶绿素等各种极难合成的复杂有机化合物达 24 种以上,他探明了金霉素、土霉素、河豚素等复杂有机物的结构和性能,探索了核酸与蛋白质的合成,提出了二茂铁的夹心结构。他在有机合成、结构分析、理论等多个领域都有独到的见解和杰出的贡献。1965 年,他荣获诺贝尔化学奖后,又组织了 14 个国家 110 位化学家协同攻关,于 1973 年合成了结构十分复杂的维生素 B₁₂,其结构式如图 1-2 所示。在合成过程中,不仅存在着创立一个新的合成技术问题,还存在着一个传统化学理论不能解释的有机理论问题,他和他的学生兼助手 Hofmann 在研究周环反应时,一起提出分子轨道对称守恒原理。分子轨道对称守恒原理的创立,使得 Hofmann 和福井谦一共同获得了 1981 年的诺贝尔化学奖。

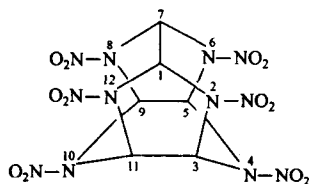
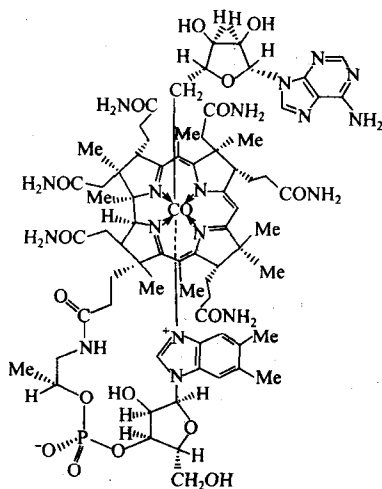


图 1-1 HNIW 的结构图

图 1-2 维生素 B₁₂

20 世纪 60 年代末,美国哈佛大学 Corey 教授根据自己多年对复杂分子的合成及设计研究,逐渐创立了一种从目标结构开始采用一系列逻辑推理方法,推出起始原料及合成路线的方法——逆合成分析法(retrosynthetic analysis)。这种逻辑方法的产生及完善对复杂分子的合成有很大帮助。由 Corey 领导的研究组在此理论的指导下已完成 100 多种复杂分子的多步骤合成,几乎每种化合物都要用到逆合成分析法进行分析。利用此方法还可以发现新的反应和方法,几乎每种复杂化合物的成功合成都有新的方法发现。由于在合成理论方面的杰出成就,Corey 获得 1990 年的诺贝尔化学奖。

海葵毒素(palytoxin)是由 24 个研究生和博士后在美国 Harvard 大学 Kishi 教授领导下,经过 8 年努力于 1989 年完成全合成的。海葵毒素(图 1-3)是由海洋

生物中分离得到的一种剧毒物质,它有 64 个手性中心,7 个骨架内双键的分子,可能存在的异构体数目为 $2^{71} \approx 2 \times 10^{21}$, 接近 Avogadro 常量。这一艰巨复杂立体专一合成,标志着有机合成达到了一个空前的高度,显示了有机合成界当今所具有的非凡能力。虽然有机合成的热点部分让位于方法学、功能分子和活性研究,但仍然被誉为有机合成中的“珠穆朗玛峰”。

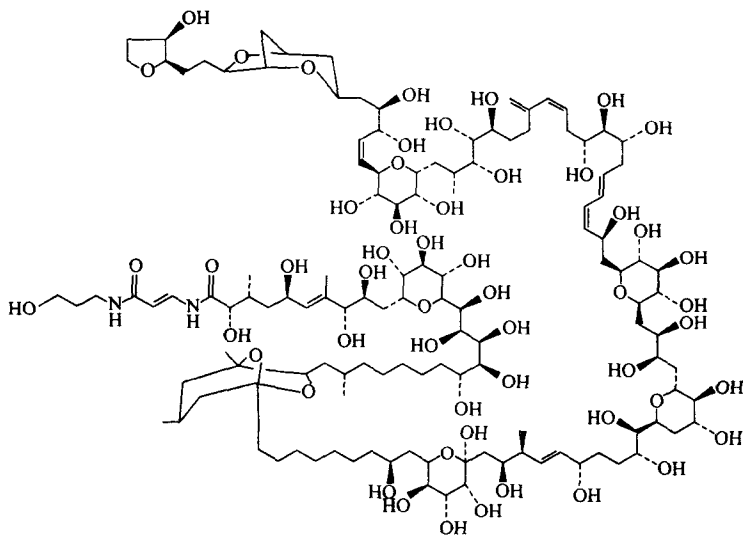


图 1-3 海葵毒素

富勒烯(fullerene,图 1-4)以 C_{60} 为代表, C_{60} 作为碳元素的第三种同素异性体或是第一种分子碳形式吸引了人们很大的兴趣。 C_{60} 由于其独特的结构和电子性质,很容易与亲核试剂或卡宾反应,生成一系列官能团化的衍生物,它又是一个亲双烯试剂及亲偶极试剂,而它作为自由基的储存体(radical sponge)又可与多种自由基反应。这些表明, C_{60} 物体形态非常稳定,具有异乎寻常的化学活性。可以预期,对富勒烯分子反应活性及其规律的深入研究,将对发展有机化学基本理论有新的贡献。

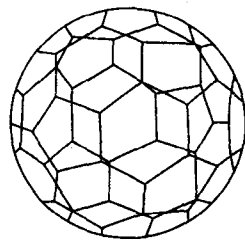


图 1-4 富勒烯

最后,自然界慷慨赐予人类大量有机物质,如煤、石油、天然气等,它们当中包括许多有机化合物。正是这些物质养育了人们,给人类带来了现代文明和发展繁荣。但天然存在的有机物毕竟种类有限,甚至有的含量甚微,而人们需要的绝大多数有机物是纯品,几乎都靠人工合成。因此,正像有机化学家 Berthelot 预言的那样:“在老的自然界旁边再放进一个新的自然界,而这个自然界在质和量上都远远

超过老的自然界。”

1.3 有机合成反应和方法学

有机合成化学是有机化学的重要组成部分和有机化学工业的基础。它在化学这门科学中占有独特的核心地位。近 20 年来,有机合成化学步入了一个新的高涨发展时期。以下若干方面是备受世人关注的重要研究领域^[4]:

有机合成的基础是各种各样的基元合成反应,用新的试剂或技术发现新的反应或改善提高现有的反应是从方法学上发展有机合成的重要途径。有机反应总的来讲可以分为两类,即碳-碳键的形成、断裂和重组以及官能团的转换。围绕着这两类反应以及围绕着针对个别的结构特征,100 多年来已经有了成千种的有机合成反应。但是为了应付各方面有机合成的需要,新的反应或新的应用范围仍在不断探索和报道,例如,近年来受到重视的自由基反应(包括高选择性的自由基反应)、周环反应、串联反应和分子内反应等都有重要研究进展。

合成反应方法学上的一个重大进展是大量合成新试剂的出现,特别是元素有机和金属有机试剂及催化剂。

寻找高选择性试剂和反应已成为有机合成化学中最主要的研究课题之一,其中包括化学和区域选择性控制、立体选择性控制等。

不对称合成是近年来发展较快的领域,它包括反应底物中手性诱导的不对称反应、化学计量手性试剂的不对称反应、手性催化剂不对称反应、利用生物的不对称合成反应和新的拆分方法等。

复杂有机分子,包括自然界获得的或结构化学家所设计的分子,它们的合成一直是最受关注的领域,体现合成化学的水平。特别是有广泛应用前景的复杂分子的全合成给新试剂、新反应、新方法的发现以巨大的推动力。最近的重要趋势则是与生物科学相结合的合成工作,分子功能和活性已进入了合成化学的舞台。

光化学反应(光诱导反应)目前已达到了很高程度的化学、区域和立体控制的水平。光化学机理研究和合成应用也是当前的研究热点。

电有机合成近年来得到了进一步的重视和发展,在精细化工合成上可能有发展前景,在基础研究方面正努力进一步改善电合成的选择性,并开拓其应用范围。

固态有机合成反应,由于没有溶剂参与,表现出较溶液反应更高的反应效率。节能、少污染以及反应的选择性,使其已成为化学合成的重要组成部分。因此作为有机合成的一种新的反应方式已引起人们的广泛关注。

固相有机合成最广泛用于多肽、寡聚核苷酸和蛋白质、酶等化学合成。方法简单、快速,甚至可用仪器自动化地进行反应。近年来,一些试剂、保护基团的固相化也给合成带来很多便利,如选择性、产物的分离提纯等。

相转移催化技术近 20 年来得到了迅猛发展。它已广泛地应用于有机合成、高分子聚合反应,并逐步地渗透到分析、造纸、印染、制革等领域,为制药工业和精细有机化工带来了可观的经济效益。

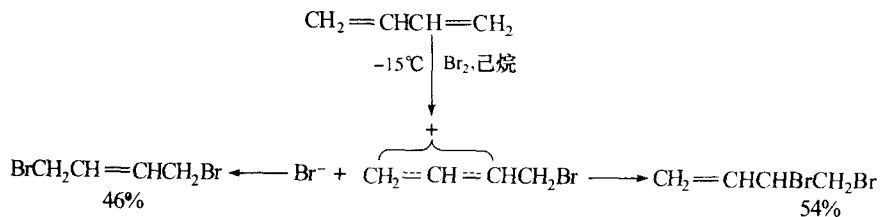
微波技术的利用、声化学合成方法和超高压技术等也都是值得注意的合成反应的研究方法。

许多生物过程是通过天然有机和分子化合物的有序组合来完成的。这种组合是由这些化合物通过分子间力像氢键、静电力和范德华力相互作用形成的。如 DNA 双螺旋体、蛋白质(包括酶与抗体)的高级结构便是如此。近年来人们已开始把研究重心从分子中化学键的断裂与重组转向分子间相互作用缔合成有序结构而产生特定功能的方向上,并逐渐形成了一门新的前沿学科——超分子化学。

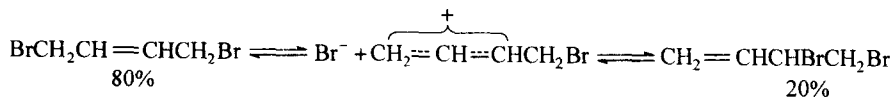
1.4 有机合成反应中的重要问题

1.4.1 有机合成反应的速率控制和平衡控制^[3]

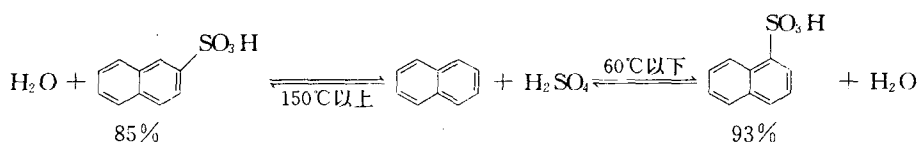
在一些有机反应里,由于存在着竞争反应,所以反应的产物往往不是单一的,各产物的比例与反应条件有密切关系。例如,丁二烯与溴起加成反应生成 1,2-加成产物和 1,4-加成产物的混合物,这是两个互相竞争的反应,反应过程表示如下



低温时,反应混合物中 1,2-加成产物和 1,4-加成产物的含量取决于两个反应的速率,生成 1,2-加成产物的速率比较快,1,2-加成产物的量比 1,4-加成产物多,反应为速率控制或动力学控制。如将反应混合物加热到 60°C,这时二溴化物离解成碳正离子和溴负离子的速率加快,正反应和逆反应最后建立平衡,由于 1,4-二溴化物比 1,2-二溴化物更安定,平衡混合物中 1,4-二溴化物多,即反应为平衡控制,反应式表示如下



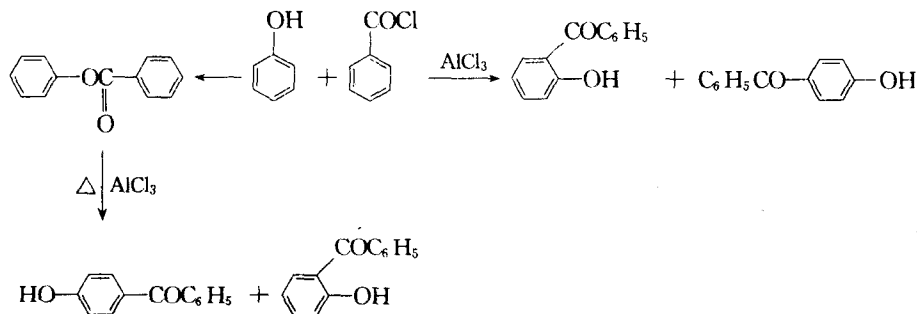
萘磺化时,试剂可以进攻 α 位或 β 位,生成 α -萘磺酸或 β -萘磺酸,反应式表示如下



磺化反应是可逆的,在较低温度下,磺化是主要的反应,逆反应不显著,产物中两种萘磺酸的量取决于生成 α -萘磺酸或 β -萘磺酸这两个互相竞争的反应速率,即为速率控制。升高反应温度,水解反应的速率加快, α -萘磺酸生成后迅速水解, β -萘磺酸生成后,水解速率慢,逐渐累积起来,随着反应的进行, β -萘磺酸越来越多,达成平衡成为主要产物,这时,反应为平衡控制。

将物质的量相等的环己酮、咪喃甲醛和氨基脲混合,几秒钟后立即处理反应混合物,得到的产物差不多完全是环己酮缩氨基脲,反应为速率控制。如放置几小时后再进行处理,得到的产物差不多完全是咪喃甲醛的缩氨基脲,反应为平衡控制或热力学控制。

有的反应可以通过控制反应条件获得所需产物。如酚与酰氯的反应,在三氯化铝催化下主要发生苯环上的酰基化反应生成较稳定的酮产物,而不加催化剂则主要生成较不稳定的氧酰基化酯产物。酚酯在三氯化铝存在下通过 Fries 重排也可以转化为酮。反应过程表示如下

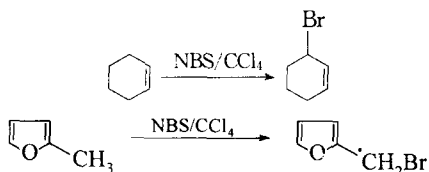


反应速率控制下生成的产物在适当的条件下可以转化为反应平衡控制的产物,这一现象具有普遍性。

1.4.2 有机合成反应的选择性^[5,6]

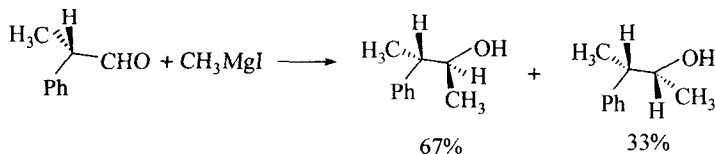
现代有机合成中涉及的反应底物通常会带有多重官能团或多个可能反应的中心,而且即使只在特定官能团或特定中心上进行反应,还有可能生成不只一个的异构体产物。因此,合成工作一般要求能广泛地、有目的地控制反应的选择性以提高合成的效率。有机合成反应的选择性问题通常包括化学选择、位置选择和立体选择。

化学选择:分子中的官能团,不需要加以保护和特殊的活化,某一官能团本身就具有选择性的反应。例如

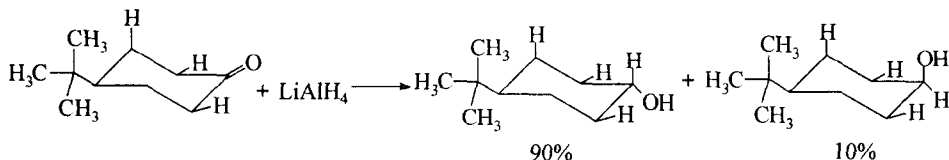


均相催化氢化反应、芳香烃的亲电取代反应等都可以认为是位置选择反应。这方面的例子很多。

立体选择反应：凡是在一个反应中，一个立体异构体的产生超过或是大大超过另外其他可能的立体异构体，就叫做立体选择反应。这种反应常与作用物的位阻、过渡状态的立体化学要求以及反应条件有关。例如，不对称醛与甲基碘化镁的加成反应



叔丁基环己酮与 LiAlH_4 的反应



亲核的 CH_3^- 或 H^- 总是倾向于从位阻小的一面攻击反应中心，使产物中某种立体异构体占优势。

1.5 有机合成化学的研究方法

有机合成反应是有机合成的基础。目前已经研究得比较清楚的有机合成反应有 1000 多个，其中有广泛应用的有机反应 200 多个，即使是同一个反应，其合成方法也不止一个，甚至多个，但研究过程一般包括查阅文献、设计合成路线、实验和总结等。

查阅文献是进行有机合成的首要工作。用计算机查阅资料已普遍得到采用。通过认真地、细心地查阅文献，要弄清被查阅的课题或化合物哪些是已知的，哪些是未知的，研究的方法和动向如何，做到对研究对象心中有数。这样做一方面可帮助我们下决心设计合成路线，另一方面可以避免在研究工作中走弯路，借鉴前人的经验进行改良与创新，节省人力、物力，又快又省地达到预期目标。