

高等院校双语教材

ORGANIC SYNTHESIS

# 有机合成

张玉梅 编著



兰州大学出版社



高等院校双语教材

**O**RGANIC SYNTHESIS



# 有机合成

张玉梅 编著



图书在版编目(CIP)数据

有机合成:汉英对照 / 张玉梅编著. —兰州:兰州大学出版社, 2011. 2

ISBN 978-7-311-03644-7

I. ①有… II. ①张… III. ①有机合成—教材—汉、英 IV. ①0621.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 017473 号

策划编辑 梁建萍  
责任编辑 郝可伟  
封面设计 刘 杰

---

书 名	有机合成
作 者	张玉梅 编著
出版发行	兰州大学出版社 (地址:兰州市天水南路 222 号 730000)
电 话	0931-8912613(总编办公室) 0931-8617156(营销中心) 0931-8914298(读者服务部)
网 址	<a href="http://www.onbook.com.cn">http://www.onbook.com.cn</a>
电子信箱	<a href="mailto:press@lzu.edu.cn">press@lzu.edu.cn</a>
印 刷	兰州德辉印刷有限责任公司
开 本	787×1092 1/16
印 张	14.5
字 数	324 千
版 次	2011 年 2 月第 1 版
印 次	2011 年 2 月第 1 次印刷
书 号	ISBN 978-7-311-03644-7
定 价	28.00 元

---

(图书若有破损、缺页、掉页可随时与本社联系)

## 内 容 简 介

本书是为大学化学系高年级本科生和研究生的有机合成专业课编写的双语教材。本教材主要从金属有机试剂或碳负离子参与形成 C—C 键的反应、成环和开环反应、氧化反应、还原反应、保护基团等方面介绍了有机合成的基本原理、反应类型和方法,介绍了有机合成路线设计的基本概念、分子的切断、合成路线设计技巧等。

本书可作为应用化学、化工、药物合成、材料、精细有机合成、环境等专业本科生和研究生的双语教学教材。

## 前 言

目前,各高校相继在本科高年级开设了一些双语教学的专业课,目的是在提高学生专业知识的同时提高学生的专业外语水平。有机合成化学是高等院校化学、化工、制药、材料等专业的专业课程之一,在学习该课程之前学生已经学习了“有机化学”,有了一定的基础,所以对学生来说“有机合成化学”适合于双语教学。但目前国内基本无适合于双语教学的教材,纯粹采用外文版的教材对中国学生来说太难了,学生易失去学习兴趣。为了满足教学实际需要,作者根据多年的教学经验,在原有讲义的基础上,积极吸收国内外有关教材和著作的优点,编写了这本《Organic Synthesis 有机合成》双语教材,目的是使学生理解并加深对一些重要的有机合成反应、方法、原理、技巧以及应用的认识,拓宽学生的知识面,同时提高学生的专业外语水平。

本书共分 10 章,第一章简单介绍了有机合成的发展状况及趋势;第二章概括介绍了各种官能团的引入和相互转化,回顾总结基础有机化学的基本反应;第三、四、五章主要介绍了通过金属有机试剂或碳负离子的参与形成 C—C 键的反应,构筑分子骨架;第六章介绍了成环的原理及方法;第七、八、九章又回到官能团的相互转化(包括氧化反应、还原反应、保护与去保护等)。第十章对几种较有代表性的复杂化合物的典型合成路线进行了讨论。各个章节中穿插了有机合成路线设计的基本概念、分子的切断、合成路线设计技巧等。本书可作为应用化学、化工、药物合成、材料、精细有机合成、环境等专业本科生和研究生的双语教材。

本书的主要参考文献为 Mackie Raymond Keith 编著的《Guidebook to organic synthesis》,在此向 Mackie Raymond Keith 表示衷心的感谢。希望 Mackie Raymond Keith 在看到本书后与我联系,联系方式为:

E-mail: zhangym71@163.com

本书由兰州交通大学“青蓝”人才工程基金资助计划资助出版,在此表示衷心的感谢。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。

张玉梅

2010 年 10 月

# Contents

Chapter 1 Introduction / 001

Chapter 2 Functionalisation and interconversion of functional groups / 005

Chapter 3 Formation of carbon-carbon bonds: the principles / 021

Chapter 4 Formation of carbon-carbon bonds: the use of reactions of organometallic compounds / 028

Chapter 5 Formation of carbon-carbon bonds: the use of stabilised carbanions and related nucleophiles / 055

Chapter 6 Ring closure and ring opening / 104

Chapter 7 Reduction / 139

Chapter 8 Oxidation / 164

Chapter 9 Protective groups / 195

Chapter 10 Synthesis of complex compound / 206

Appendices Vocabulary of Specialty / 218



# 目录

第一章 绪论 / 001

第二章 官能化和官能团的相互转变 / 005

第三章 形成碳—碳键:基本原理 / 021

第四章 形成碳—碳键:利用有机金属化合物的反应 / 028

第五章 形成碳—碳键:利用碳负离子及其亲核反应 / 055

第六章 成环反应和开环反应 / 104

第七章 还原反应 / 139

第八章 氧化反应 / 164

第九章 保护基团 / 195

第十章 复杂化合物的合成 / 206

附录 专业词汇 / 218

# Chapter 1 Introduction

## 第一章 绪论

### 1.1 什么是有机合成化学

人们根据有机分子的结构,利用价廉易得的原料,加工制备所需有机化合物的工作,称为有机合成化学。有机合成化学包括基本有机合成和精细有机合成。基本有机合成以丰富的天然资源(如煤、石油、动植物)为原料,加工成有机产品,特点是产量大、质量要求低、工艺简单;精细有机合成以基本有机合成品为原料,合成结构复杂、质量要求很高的化合物,其合成过程操作条件要求严格、步骤繁多、产量较少,主要应用于合成农药、医药、染料、香料、其他材料等。以上两类合成是国计民生中不可缺少的部分。总之,有机合成化学不仅可以实现有价值的已知化合物的高效率生产,而且可以创造新的有价值的物质和材料。

### 1.2 有机合成的发展历史

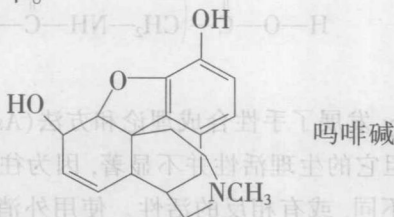
(1)1828年,Wohler用典型的无机物氰酸铵溶液蒸发得到有机物尿素,开始了近代有机化学以及有机合成的历史。



(2)1917年,Robinson合成了托品酮。开创了系统的有机合成方法、反应机制和化学结构关系等的研究,并第一次开设了有机合成课程。

(3)20世纪50年代,NMR技术开始应用于有机化合物结构测定。

过去用化学方法测定有机化合物的结构,需要通过多种繁杂、费时的化学反应才能推导出它的可能结构。遇到意料之外的反应,容易得到错误的结论。而且,化学方法必须破坏原来的结构,需要耗费大量样品。采用化学法确定鸦片中的吗啡碱结构,从1805年开始研究直至1952年才完全阐明,历时147年。



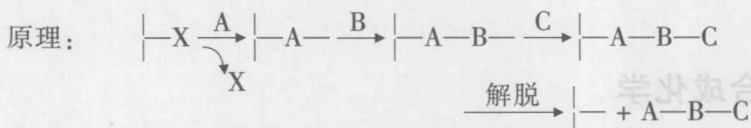


现代物理实验方法鉴定有机物结构的优势是省时、省力、省钱、快速、准确、样品消耗量少。如 NMR 技术通常只用 10 毫克样品,并能在较短时间内正确地鉴定有机化合物的结构,已成为研究有机化学不可缺少的工具。

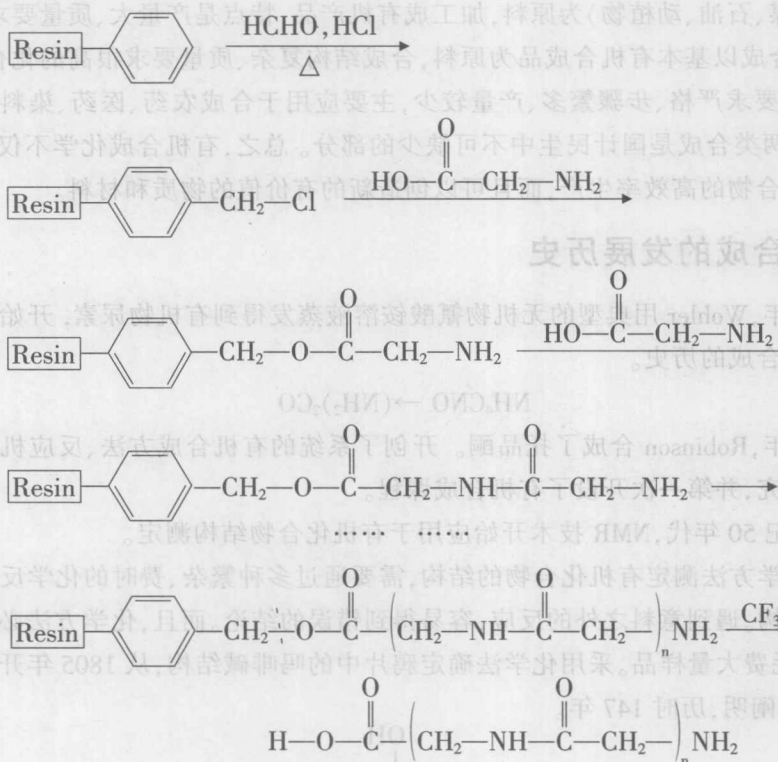
(4)20 世纪 60 年代,Merrifield 发展了固相合成技术(Solid Phase Synthesis)。

固相合成技术基本原理:利用高分子载体与有机官能团化合物相连接,反应可在均相溶液中进行,但产物则附载在不溶性的高分子化合物上,反应完毕后,只要把不溶性载体连同产物从溶液中取出,加以洗涤,即可从载体上截取产物。

特点:每一步反应的产物都以固相形式存在。在整个过程中,反应物与产物始终在不同的相中。通过过滤洗涤,即可分离出产物,简化了分离过程,可以合成大分子化合物,产物不需分离纯化,收率高。



e.g. 多肽的合成



(5)20 世纪 70 年代,Cory 发展了手性合成理论和方法(Asymmetric Synthesis)。

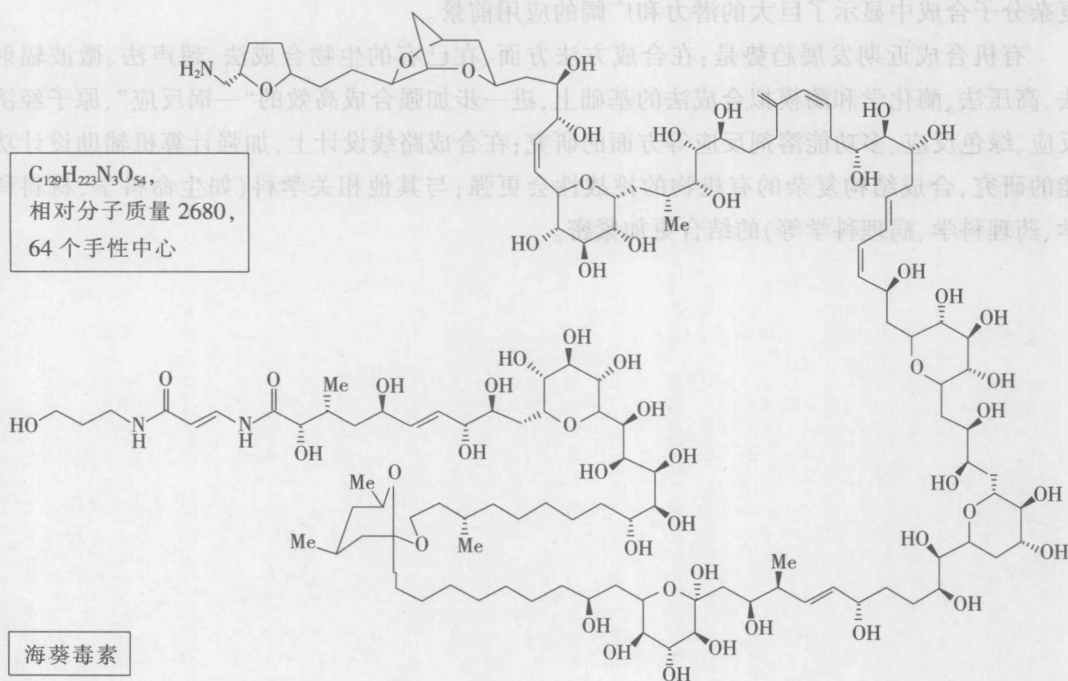
消旋化合物容易合成,但它的生理活性并不显著,因为往往只有一个对映体有效,而另一个对映体无效,甚至作用不同,或有相反的活性。使用外消旋体会导致用药剂量大,产生

毒副作用,甚至产生灾害性的后果。单一对映体剂量低,疗效好,副作用小。2000年世界上单一对映体的销售额达1230亿美元,且每年以6.6%的增长率增长,而消旋体药物则以每年29.5%的比例下降。

获得手性物质的方法:①从天然产物中提取;②生物发酵法和生物酶法合成;③通过外消旋体的拆分(用拆分的方法同时得到一个相当量的不需要的对映体,因此至少损失50%);④不对称合成。不经过拆分直接合成具有旋光性的物质的方法,称为不对称合成,也叫手性合成。

手性合成在药物、香料、食品添加剂、农药、高分子材料和液晶等方面的应用越来越多。

(6)20世纪70年代,Kishi合成了海葵毒素(分子式: $C_{129}H_{223}N_3O_{54}$ ,相对分子质量2680,有64个手性中心,7个骨架内双键)。假如没有精确的选择性,就有可能产生 $2^{71}$ 个异构体,海葵毒素的合成被称为世纪工程。



(7)20世纪90年代,发展了组合化学合成理论和技术。

组合化学基本原理:将排列组合原理与固相合成技术相结合发展起来的新的合成概念和技术。特点:可以同时制备大量的不同结构的异构体(可以同步合成一百万个以上的多肽异构体分子),操作简单,合成操作与生物活性筛选可以同时进行,是目前新药筛选的一种重要方法。

### 1.3 有机合成的现代成就和发展趋势

有机合成学科历经一百多年的发展,到目前为止在合成反应、试剂和技术方面都取得了丰硕的成果:

单土(1)已研究清楚的有机反应多达 3000 个以上,其中有普遍应用价值的反应就有 200 多个。

(2)国内外已商品化的试剂有 5 万多种。

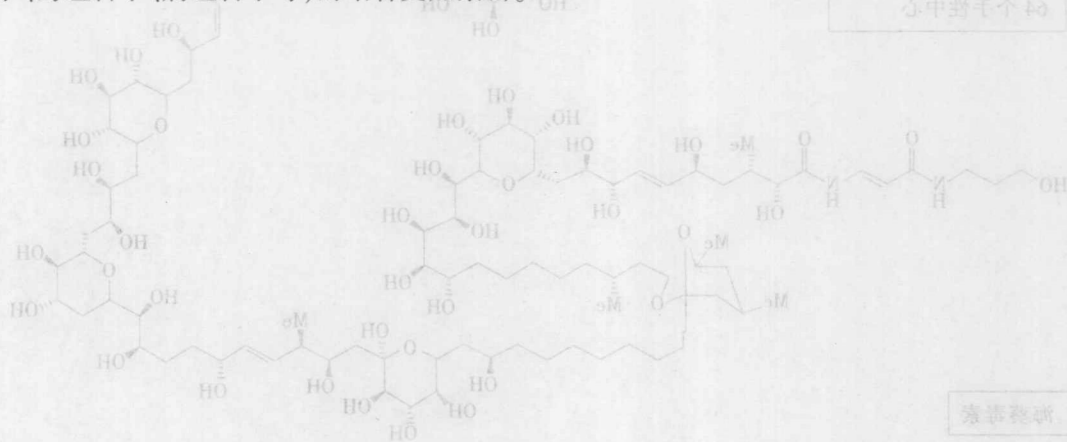
代土(3)具有产率高、反应条件温和、选择性和立体定向性好的新反应大量出现,如光化学反应、微生物反应、模拟酶合成等。

对于(4)元素有机化学的发展使有机合成大放光彩。

(5)发现了新试剂、新型催化剂,特别是固相酶新技术的应用可使催化剂稳定,能长期使用并能使生产连续化。它们通常具有反应速度快、条件温和、选择性好、合成工艺简化等优点。

对于(6)合成方法的研究也是有机合成发展的一个重要方面。良好的合成路线设计能够合理而巧妙地解决复杂的合成问题,使合成路线既具有科学性,又具有艺术性。这一点已在许多复杂分子合成中显示了巨大的潜力和广阔的应用前景。

有机合成近期发展趋势是:在合成方法方面,在已有的生物合成法、超声法、微波辐射法、高压法、酶化学和酶模拟合成法的基础上,进一步加强合成高效的“一锅反应”、原子经济反应、绿色反应、多功能溶剂反应等方面的研究;在合成路线设计上,加强计算机辅助设计功能的研究,合成结构复杂的有机物的挑战性会更强;与其他相关学科(如生命科学、材料科学、药理科学、病理科学等)的结合更加紧密。



念斯如合的罐箱来球累发合群脉朱并如合脉固已照观合感候群脉,照原本基学式合脉超途脉土以个式百一照合迷同以可)利特具的满器同不能量大希储同以可)点特。朱对脉重将一照盛满满微脉目显,谷些同以可些新器器主已并照如合,单前看貌,(干代利特具。式式要

## 8.1 有机合成路线设计

下街照器面式朱并脉脉为,照如合并式前目照,照发脉半毫百一登照科学照合脉特

果照照面丰

## Chapter 2 Functionalisation and interconversion of functional groups

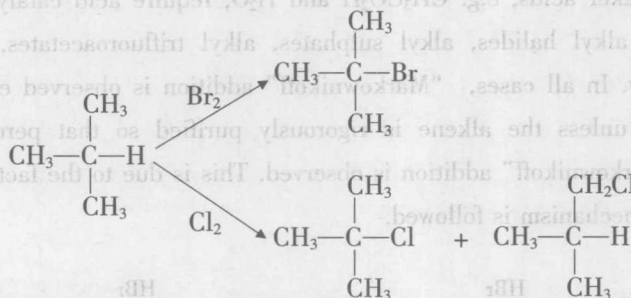
### 第二章 官能化和官能团的相互转变

Important aspects of synthesis are the introduction of functional groups into a molecule and interconversion of functional groups. In this chapter, we shall attempt to bring together, in outline only, a variety of reactions which the successful synthetic chemist will require to have at his command.

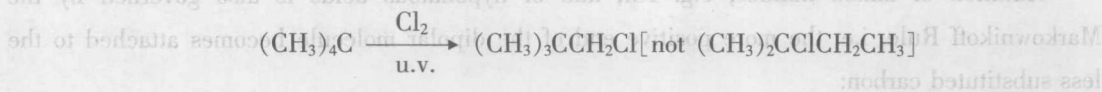
### 2.1 Functionalisation of alkanes

The unreactivity of alkanes towards electrophilic and nucleophilic reagents will be familiar to the reader. Alkanes are, however, reactive in radical reactions, particularly halogenation. Such reactions are nevertheless of limited synthetic use, due to the difficulties encountered in attempts to control them.

Chlorination tends to be less selective than bromination.



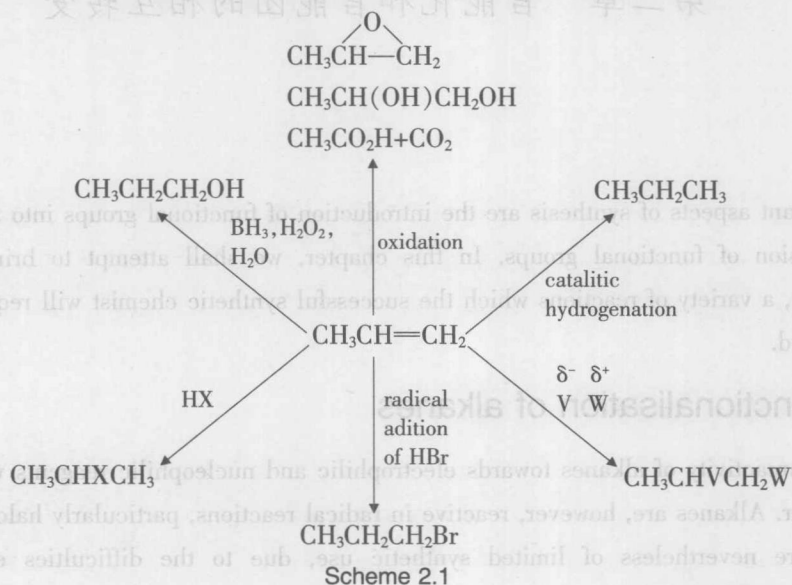
On the other hand, rearrangements are encountered in the intermediate radicals with less frequency than in the corresponding carbonium ions. Thus, only 1-chloro-2,2-dimethylpropane results when 2,2-dimethylpropane is chlorinated:



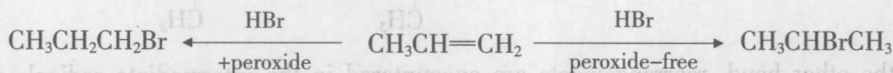
## 2.2 Functionalisation of alkenes

Unlike alkanes, alkenes contain two sites at which functionalisation can be carried out with a high degree of specificity. These are (a) at the C=C double bond and (b) at the carbon adjacent to the double bond – the *allylic* position.

The chemistry of alkenes is largely concerned with reactions of electrophiles with the double bond. Scheme 2.1 summarises addition reactions involving propene.



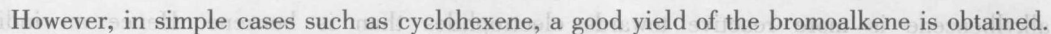
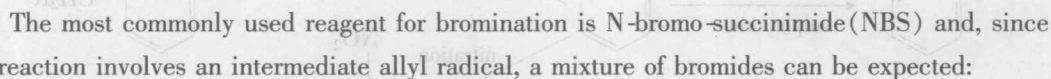
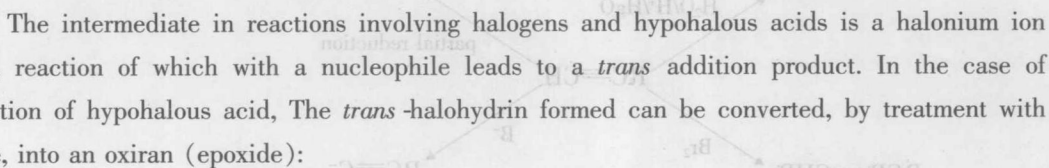
Strong acids, e.g. HCl, HBr, HI, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, add to alkenes as indicated in scheme 2.1, but weaker acids, e.g. CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H and H<sub>2</sub>O, require acid catalysis. The products of such reactions are alkyl halides, alkyl sulphates, alkyl trifluoroacetates, alkyl acetates and alcohols respectively. In all cases, “Markownikoff” addition is observed except in the case of HBr: in this case, unless the alkene is rigorously purified so that peroxide impurities are excluded, “anti-Markownikoff” addition is observed. This is due to the fact that, in presence of peroxide, a radical mechanism is followed.



It may also be noted from scheme 2.1 that either of the two possible alcohols may be obtained by addition of H—OH to the double bond.

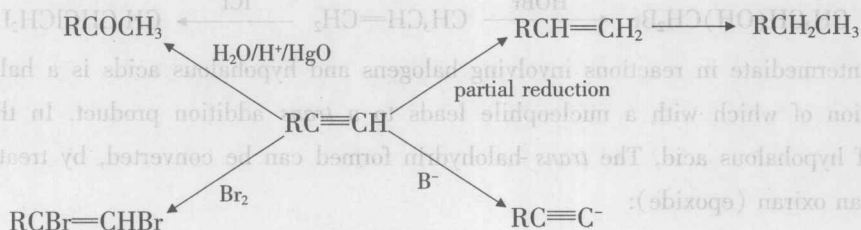
Addition of mixed halides, e.g. ICl, and of hypohalous acids is also governed by the Markownikoff Rule, i.e. the more positive end of the dipolar molecule becomes attached to the less substituted carbon:





Most of the chemistry of alkynes is concerned with their reactivity toward electrophiles. As in the case of alkenes considered in the previous section, reactions with halogens, hydrogen halides and acids are synthetically useful. Hydrogenation of alkynes is also of considerable significance and will be discussed in Chapter 8. In addition, a terminal acetylene is a weak acid

and the anion derived from it is of importance in carbon-carbon bond forming reactions (cf. sections 3.4.2.iii and 4.3). The commonly used synthetic procedures are shown in scheme 2.2.

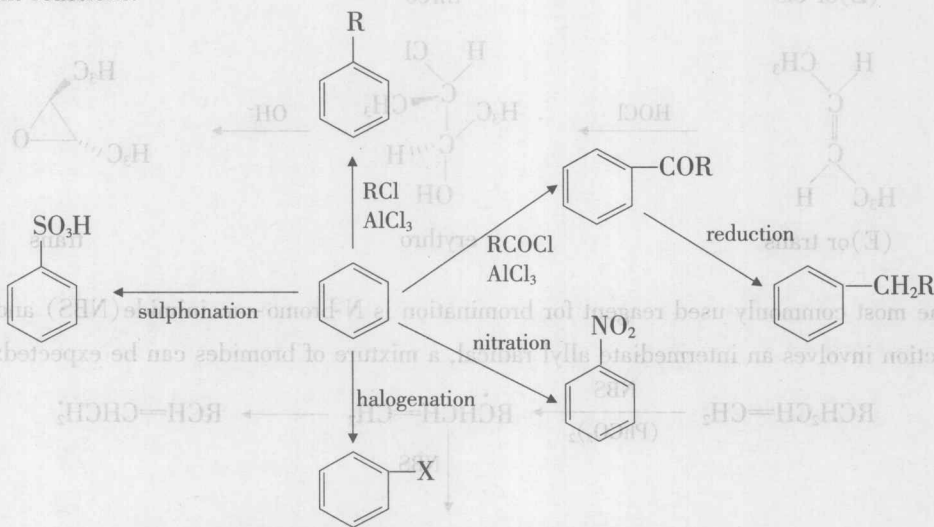


Scheme 2.2

## 2.4 Functionalisation of aromatic hydrocarbons

### 2.4.1 Substitution at a ring position

The characteristic reaction of benzene is an electrophilic addition-elimination reaction, the overall effect of which is substitution. This is the most widely used procedure for the introduction of functional groups on to the benzene ring. Scheme 2.3 outlines some of the more important reactions.



Scheme 2.3

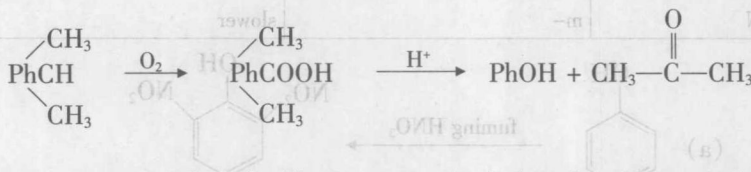
Friedel-Crafts **alkylation** leads to polyalkylation in most cases, since the product alkylbenzene is more reactive towards electrophiles than is benzene. Hence an indirect synthesis, via acylation and reduction, is often desirable. Cyclopropane, alkene, and alcohols may be used in place of alkyl halides in the alkylation reaction.

Direct **halogenation** of benzene by molecular halogen catalysed by a Lewis acid is restricted to chlorination and bromination. Iodine is not sufficiently reactive to iodinate benzene, but toluene can be iodinated using iodine monochloride and zinc chloride. Fluorination is carried out by indirect methods, e.g. from diazonium salts to be described later in this chapter.

**Sulphonation** is an easily reversible reaction and this makes the sulphonic acid group a useful blocking group in synthesis.

## 2.4.2 Reaction in the side chain

Alkylbenzenes can be functionalised either in the side chain or in the ring. The side chain is susceptible to oxidation and also to halogenation at the position adjacent to the ring (the *benzylic* position).



The reaction is commercially valuable for synthesis of phenol and acetone from cumene.



## 2.5 Functionalisation of substituted benzene derivatives

Substituted benzene derivatives undergo electrophilic and free radical substitution reactions analogous to those described previously for benzene. However, in electrophilic substitution, the substituents already present in the ring direct an incoming electrophile into certain position(s) and affect the rate of substitution to such an extent that certain reactions (e.g. alkylation of nitrobenzene) cannot be carried out and others not possible with benzene can take place (e.g. reaction of sodium phenoxide with diazonium salts). A simplified general guide to these effects is given in table 2.1.

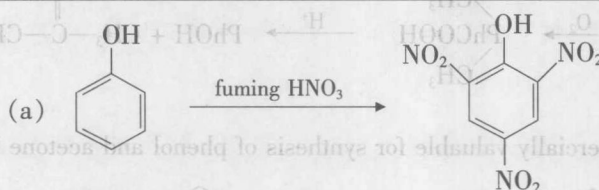
Two points are worth noting at this stage. Firstly, when more than one substituent is already on the benzene ring, the most strongly electron-donating group controls the position of further substitution. Secondly, in order to minimize possible substitution at nitrogen, aromatic amines are usually converted into acetanilides before substitution is carried out. This also serves to reduce the reactivity of the ring towards electrophilic substitution. Below are given some examples which may help the reader to understand the application of the rules:

Table 2.1 Orientation and rate of electrophilic substitution of substituted benzenes

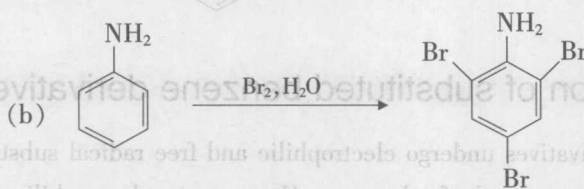
Substituent	Orientation of electrophilic substitution	Rate of substitution relative to that of benzene
Alkyl or aryl	o-, p-	faster
—OH, —OR	o-, p-	faster
—NH <sub>2</sub> , —NHR, —NP <sub>2</sub>	o-, p-	faster
Halogen	o-, p-	similar or slower
—NO <sub>2</sub>	m-	slower

Table 2.1 con.

Substituent	Orientation of electrophilic substitution	Rate of substitution relative to that of benzene
$-\text{SO}_3\text{H}$	m-	slower
$-\text{CF}_3$	m-	slower
$-\text{C}(=\text{O})$	m-	slower
$-\text{CN}$	m-	slower



The hydroxyl group is o-/p- directing



Monobromination can be affected by way of acetanilide:

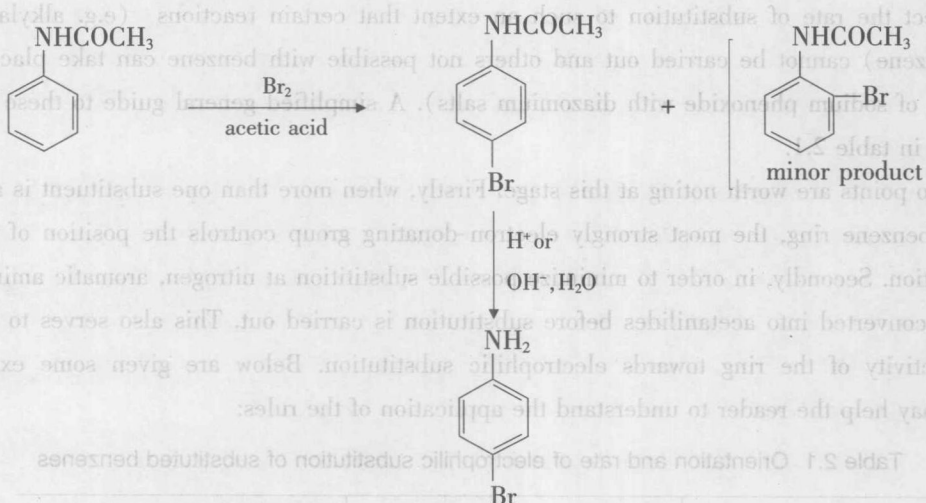


Table 2.1 Orientation and rate of electrophilic substitution of substituted benzenes

Substituent	Orientation of electrophilic substitution	Rate of substitution relative to that of benzene
$-\text{Cl}$	o-, p-	faster
$-\text{OH}$	o-, p-	faster
$-\text{NH}_2$	o-, p-	faster
$-\text{H}$	o-, p-	similar
$-\text{NO}_2$	m-	slower

