

1 绪 论

据统计，全球企业 500 强中有 17 家化工企业，其中前几位是美国杜邦公司、陶氏化学公司，德国巴斯夫公司、赫斯特公司和拜尔公司以及日本三菱化学公司等。它们都有百余年的历史，在 20 世纪 70 年代以前都大力发展石油化工，后来逐渐转向精细化工，德国是发展精细化工最早的国家。发达国家不断地根据经济效益和发展的需要，以及市场、环境和资源的导向，进行化学工业产品结构的调整，其转轨的焦点都集中在精细化工方面，发展精细化工已成为世界性趋势。

精细化工的发展程度是一个国家综合国力和技术水平的重要标志之一。精细化工特别是新领域精细化工一直被列为我国化学工业发展的战略重点之一。

1.1 精细化学品的含义

精细化工是精细化学品生产工业的简称。精细化学品的含义，国外迄今仍在讨论中。20 世纪 60 年代，国外曾分别就商品价格、经济效益、化学反应、装置类型等方面提出过一些新的意见，但均未得到国际上的公认。近年来，各国专家对精细化学品的定义有了一些新的见解。欧美一些国家把产量小、按不同化学结构进行生产和销售的化学物质，称为精细化学品 (fine chemicals)，有统一的商品标准，强调产品的规格和纯度；把产量小、经过加工配制、具有专门功能或最终使用性能的产品，称为专用化学品 (specialty chemicals)，该定义强调的是产品功能。中国、日本等则把这两类产品统称为精细化学品。

1.2 精细化工的范畴

精细化工的产生和发展从来都是与人们的生产活动紧密联系在一起，是随着化学工业和整个工业的发展进程而逐步发展的。19 世纪以来，以传统的肥皂、香料、医药、染料、颜料的生产开始，到 20 世纪 50 年代，由于石油化学工业的迅速兴起，高分子合成材料的发展，合成洗涤剂、胶黏剂、涂料、表面活性剂以及能赋予合成材料各种特性的稳定剂、增塑剂等添加剂的出现，促进了合成精细化学品的发展。进入 20 世纪 70 年代，两次世界性的“石油危机”，导致欧美和日本等石油化工发达国家被迫调整产品，加强了精细化工和新技术的开发，精细化工开始形成独立的工业部门。20 世纪 80 年代以后，工业发达国家化学工业结构重组、产品结构升级换代、产品的精细化和功能化、加速精细化工的发展已成为世界化学工业的一个重要发展动向。

随着科学技术的发展和进步，精细化工的类别和精细化学品的品种越来越多，应用的领域和范围也越来越广。如何对精细化学品进行分类，目前国内外也存在着不同的观点。目前国内外较为统一的分类原则是以产品的功能来进行分类。

1981 年列入日本《精细化学品年鉴》的共有医药、兽药、农药、染料、涂料、有机颜料、油墨、催化剂、试剂、香料、胶黏剂、表面活性剂、合成洗染剂、化妆品、感光材料、橡胶助剂、增塑剂、稳定剂、塑料添加剂、石油添加剂、饲料添加剂、高分子凝聚剂、工业杀菌防霉剂、芳香消臭剂、纸浆及纸化学品、汽车化学品、脂肪酸及其衍生物、稀土金属化

合物、电子材料、精密陶瓷、功能树脂、生命体化学品和化学促进生命物质等 35 个行业。而到 1985 年,就发展为 51 个类别。1986 年,为了统一精细化工产品的口径,加快调整产品结构,发展精细化工,并作为今后计划、规划和统计的依据,我国原化学工业部颁布了《关于精细化工产品分类的暂行规定和有关事项的通知》,暂行规定中国精细化工产品包括 11 个产品类别。这种分类主要考虑了化学工业部所属精细化工行业的情况,具体分类如下。

- ① 农药;
- ② 染料;
- ③ 涂料 (包括漆和油墨);
- ④ 颜料;
- ⑤ 试剂和高纯物;
- ⑥ 信息化学品 (包括感光材料、磁性材料等能接受电磁波的化学品);
- ⑦ 食品和饲料添加剂;
- ⑧ 胶黏剂;
- ⑨ 催化剂和各种助剂;
- ⑩ 化工系统生产的化学药品 (原料药) 和日用化学品;
- ⑪ 高分子聚合物中的功能高分子材料 (包括功能膜、偏光材料等)。

纵观世界主要工业国家关于精细化学品的范围可以看出,虽然有些不同,但并无多大差别,只是划分的宽窄范围不同而已。随着精细化工技术在国家社会、经济发展中的地位日显突出,一些新兴精细化工行业正在不断出现,行业越分越细、越分越多,精细化工的理论体系也正在逐步形成。通常认为,精细化工应涵盖精细化学品的分子设计、化学合成、剂型配方及工业制造技术。围绕着具有特定应用性能的精细化学品这一核心所开展的工作通常包括:合成筛选的分子设计理论与方法;具有工业实用价值的合成方法与路线;提高与强化最终应用性能的剂型配方技术及保证质量和降低能耗、物耗的工业制造技术。

1.3 精细化工的生产特性

精细化学品的生产过程与一般化学品生产不尽相同。它主要由化学或生物合成,也可从天然物质中分离、提取;制剂加工;商品化三个部分组成。大多数采用灵活机动的多功能装置和间歇方式进行生产。合成产物要求的纯度普遍较高,必须采用高效的合成或改性方法、复杂的精制措施、精密的工程技术。从制剂到商品化需要一个复杂的加工过程,主要是根据市场和用户的需求进行复配。因此,精细化学品及其生产方法(精细化工)具有技术密集度高、保密性和商品性强、市场竞争激烈的特点。精细化工的综合生产特性主要表现在以下几方面。

(1) 多品种 精细化学品都具有一定的应用范围,功能性强,尤其是专用化学品和定制化学品,往往是一种类型的产品,可以有多种规格型号,而且新品种、新剂型不断涌现。因此,多品种不仅是精细化工生产的一个特征,也是评价精细化工综合水平的一个重要标志。

例如表面活性剂,利用其所具有的表面特性,可制成各种洗净剂、渗透剂、分散剂、乳化剂、破乳剂、起泡剂、消泡剂、润湿剂、增溶剂、柔软剂、抗静电剂、防锈剂、防雾剂、精炼剂、脱皮剂、抑制剂等。目前国外表面活性剂的品种有 5000 多种,而法国仅发用化妆品就有 2000 多种牌号。由于大多数精细化工产品的产量较小、商品竞争性强、更新换代快,因此,不断开发新品种、新配方、新剂型、新用途,以及提高品种创新和技术创新的能力,是现代精细化工发展的总趋势。

(2) 综合生产流程和多功能生产装置 精细化工的多品种、小批量反映在生产上表现为经常更换和更新品种。尽管精细化学品种类繁多,但合成所涉及的单元反应,不外乎卤化、磺化、硝化、烷化、酯化、氧化、还原等;所用化工单元操作,多为蒸馏、浓缩、脱色、结晶、干燥等组合,尤其是同类产品的生产。为适应多品种、小批量的生产特点,可将若干单元反应、若干化工单元操作,按照最合理方案组合,并采用计算机控制,使装置具有生产多个产品的功能,而生产流程具有一定的综合性,从而改变单一产品、单一流程、单一装置的不足。

国外在 20 世纪 50 年代末期就摒弃了四五十年代那种单一产品综合生产流程和多用途、多功能生产装置,取得了很大的经济效益。例如,英国帝国化学工业公司(Imperial Chemical Industries, ICI)的一个子公司,1973 年以一套装备、三台计算机生产当时的 74 个偶氮染料的 50 个品种,年产量 3.5kt。采用同一套装备,生产工艺流程不同的多种产品,是精细化工装备的重大进展。

(3) 技术密集度高 精细化学品的生产过程与通用化工产品不同,首先经过研究开发,化学合成(或从天然物质中分离提取)与精制加工,进而商品化,属综合性较强的知识密集和技术密集型工业。因此,精细化学品合成的技术垄断性强,大部分精细化学品的合成均受专利保护。

精细化学品的研究开发,关键在于创新。根据市场需要,提出新思维,进行分子设计,优化合成工艺。20 世纪 80 年代初,ICI 公司提出 R&D(研究与开发)水平是衡量化学工业水平的标志之一。1993 年美国化学工业的 R&D 费用达 160 亿美元,其中医药方面的研究开发占了一半。

精细化学品的合成工艺精细,单元反应多,生产流程长,中间过程控制要求严格,精制复杂,需要精密的工程技术。例如,美国辉瑞(Pfizer)公司开发的抗菌药曲伐沙星(Trovafloxacin, 结构如图 1-1 所示),其合成工艺需要七步反应,该工艺研究用时四年半。

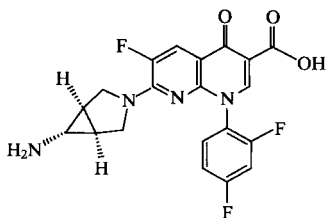


图 1-1 曲伐沙星

在制药工业中,手性药物特别是天然产物药物的全合成,由于其结构复杂、手性中心多,合成工艺极为精细,合成周期更长。Swinholide A 是从海绵 *Theonella swinhoei* 分离得到的一种具有抗真菌和抗肿瘤活性的海洋天然产物,其结构如图 1-2 所示。该化合物具有 C₂ 对称性,含有 2 个共轭双烯、2 个三取代的四氢吡喃环系、2 个二取代二氢吡喃环系、1 个四十四元双内酯环以及 30 个手性中心。该化合物在自然界中含量低,具有很强的生理活性,剑桥大学的 I. Paterson 小组和加利福尼亚大学(圣地亚哥)的 K. C. Niolaou 小组经过长期的努力才完成了其全合成。

(4) 商品性强 商业性是由精细化学品特定功能和专门用途决定的。消费者对精细化学品的选择性很强,对其质量和品种不断提出新的要求。精细化学品的高技术密集度、高附加值,使其技术保密性、专利垄断性强,导致产品竞争激烈。提高精细化学品市场竞争力,既

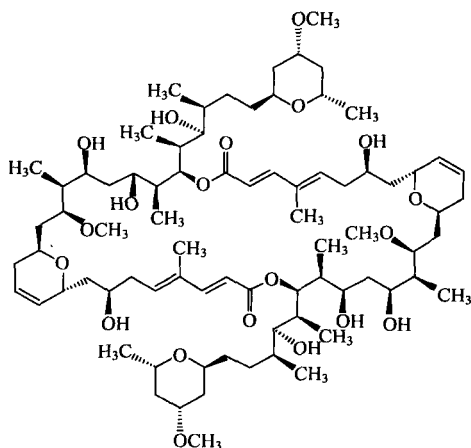


图 1-2 Swinholide A (*Theonella swinhoei*)

需要专利法的保护，更需要产品质量作保证。因此，以市场为导向研发新品种，加强应用技术的研究、推广和服务，不断开拓市场，提高市场信誉是增强产品商业竞争性的关键。

国外所有精细化学品的生产企业都极度重视技术开发和技术应用，技术服务这些环节间的协调。例如，在技术人员配备比例上，经营管理、技术开发和产品销售（包括技术服务）大体为 1 : 2 : 3，值得参考。

(5) 附加值高 附加值是指当产品从原材料经加工到成品的过程中实际增加的价值，它包括工人劳动、能源消耗、技术开发和利润等费用。由于精细化学品的研究开发费用高、合成工艺精细、开发的时间长及技术密集度高，从而导致其必然具有较高的附加值。而且随着加工深度的增加，产品的附加价值也越来越大。

精细化学品的附加值一般高达 50% 以上，比化肥和石油化工的 20% ~ 30% 的附加值高得多。据美国商业部工业经济局关于石油化工原料与有机化学品投入与产出的经济资料介绍，投入石油化工原料 50 亿美元，产出初级化学品 100 亿美元，再产出有机中间体 240 亿美元和最终成品 40 亿美元。一般而言，1 美元石油化工原料加工成合成材料，可增值 8 美元；若加工到精细化学品，则可增值到 106 美元。

1.4 发展精细化工的战略意义及重点和动向

精细化工是生产精细化学品的制造业，是现代化学工业的重要组成部分，是发展高新技术的重要基础，也是衡量一个国家的科学技术发展水平和综合实力的重要标志之一。

1.4.1 发展精细化工的战略意义

众所周知，农业是国民经济的重要命脉，高效农业成为当今世界各国农业发展的大方向。高效农业中需要高效农药、兽药、饲料添加剂、肥料及微量元素等。全世界每年因病虫害造成粮食损失占可能收获量的 1/3 以上，使用农药后所获效益是农药费用的 5 倍以上，使用除草剂其效益可达 10 倍于物理除草，兽药和饲料添加剂可使牲畜生病少、生长快、产值高、经济效益大。可见，精细化工与农业发展有着密切的关系。

事实上，除农业外，精细化工与工业、国防、人民生活及尖端科学都有着极为密切的关系，是关系着经济建设和人民生活的重要工业部门，是化学工业发展的战略重点之一。20 世纪 70 年代两次世界石油危机，迫使各国制定化学工业精细化的战略决策，这说明发展精

细化学工业是关系国计民生的战略举措。精细化率是衡量一个国家和地区化学工业技术水平的重要标志。

$$\text{精细化率} = \frac{\text{精细化学品总值}}{\text{化工产品总值}} \times 100\%$$

美国、西欧和日本等化学工业发达国家和地区,其精细化工也最为发达,精细化率达到60%~70%,代表了当今世界精细化工的发展水平。我国精细化工技术水平仅相当于发达国家20世纪80年代末、90年代初的水平,精细化率不到40%。致使石化工业和各项工业中所需的精细化学品有相当数量需要进口,每年需数十亿美元的外汇。可见发展精细化工对我国国民经济建设何等重要。

1.4.2 精细化工发展的重点和动向

早期的精细化工所强调的是技术本身的深化与密集,为满足消费者的需求,对精细化学品在功能或性能上均有较全面的要求。而现代精细化工的发展则表现为在对环境友好、生态相容的前提下追求技术的高效、专一。精细化工技术目前正经历着由“人与技术”概念向“人与技术及生态环境”概念转变的过程。此外,信息科学、生命科学、材料科学、微电子科学、海洋科学、空间科学技术等高新技术产业的发展,对精细化学品的种类、品种、性能和指标,提出了更高的要求,为精细化工发展开辟了广阔的前景。

(1) 结构调整趋向优化 20世纪90年代以来,一些跨国公司通过兼并和收买,调整经营结构,进行合理改组,独资或合资发展精细化工,使国际分工更为深化,技术、产品、市场形成了一个全球性的结构体系,并在科学技术推动下不断升级和优化。

(2) 开辟精细化工新领域 主要有饲料添加剂、食品添加剂、表面活性剂、水处理剂、造纸化学品、皮革化学品、油田化学品、胶黏剂、生物化工、电子化学品、纤维素衍生物、丙烯酸及其酯、聚丙烯酰胺、气雾剂等。当前重点发展具有物理功能、化学功能、电气功能、生物化学功能、生物功能等的高分子材料。如功能膜材料、导电功能材料、医用高分子材料、有机电材料、信息转换与记录材料等。

(3) 追求产品的高效性和专一性 在环境友好及生态相容的前提下,广泛采用高新技术,使产品向精细化、功能化、高纯化发展。

(4) 开发精细化生产原料的新来源 发展绿色化学生产工艺,使精细化工生产过程由损害环境型向环境协调型发展,实现精细化学品的生产和应用全过程的控制。

1.5 学习精细化工对发展我国精细化工的重要性与迫切性

化学工业主要产品趋于相对稳定的平衡状态,但是精细化工仍然得到了快速的发展,全球精细化工以年均5%的速率增长。据报道,2007年世界精细化学品市场销售额达到3800亿美元,2008年世界精细化学品市场规模达到4500亿美元。在全球精细化学品市场份额中,美国精细化学品销售额约为1250亿美元,欧洲约为1000亿美元,日本约为600亿美元,三者合计约占世界的75%以上。

近20多年来,我国的精细化工发展较快,规划和建设已基本上形成了结构布局合理、门类比较齐全、规模不断发展的精细化工体系。染料、农药、涂料等传统精细化学品在国际上已具有一定的影响;另外,食品添加剂、饲料添加剂、胶黏剂、表面活性剂、电子化学品、油田化学品等新兴领域的精细化学品也较大程度地满足了国内经济建设和社会发展的需要。

即便如此,但由于产品质量、产品品种、技术水平、设备和经验等诸多因素的不足,我国的精细化学品生产还不能满足许多行业的需求,与发达国家之间存在较大的差距。例如,大型、超大型精化装备和高技术高附加值的精细化学品品种仍然高度依靠进口,某些精细化学品目前基本依赖进口的情况依然存在,农药等精细化学品技术含量仍有待提高,部分生产技术、生产流程和产品对环境污染严重等。因此,大力发展精细化工乃是我国化学工业发展的重中之重,面对国际宏观经济形势复杂多变,行业周期性回落等不利因素,加强技术创新,调整和优化精细化工产品结构,重点开发高性能化、专用化、绿色化产品,已成为当前精细化工发展的重要特征,也是今后我国精细化工发展的重点方向。《“十二五”石油和化工行业发展指南》提出,将培育壮大战略性新兴产业列为主要任务,提出到“十二五”末期形成一批以战略性新兴产业为主导的增长点,把精细和专用化学品率提高到45%以上。未来五年,随着国家对精细化工行业重视程度的逐步提高,我国精细化工行业将迎来大发展。

习 题

1. 有机合成的任务、目的及内容是什么?其发展趋势如何?
2. 精细有机合成常见的单元反应有哪些?这些单元反应有什么特点?
3. 精细化工生产的特点有哪些?
4. 学习本课程有何意义?

2 有机合成反应的基本理论

精细化学品种类多、更新快、涉及范围广，其合成过程所应用的反应方式也较多，但从有机合成的角度来看，任何一种精细化学品都可以看成是一个或多个基本有机反应的产物，都不外乎是一些单元反应的排列与组合的结果。如同化工单元操作是化工生产的最基本要素一样，精细有机合成基本反应也是精细有机化学品合成的基础。通过这些基本反应和有机合成技术，才能实现各种精细有机化学品的生产。

有机化学反应大致可分为取代反应、消除反应、加成反应、重排反应、氧化-还原反应等。下面对一些基本的反应原理，分别作简单介绍。

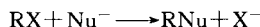
2.1 脂肪族取代反应

取代反应应用范围最广，根据反应试剂的性质和反应物中共价键断裂的方式不同，可分为离子型取代反应和自由基取代反应。其中，离子型取代反应包括亲核取代反应和亲电取代反应两类。

2.1.1 脂肪族亲核取代反应

亲核取代反应在有机合成中既可以用于各种官能团的互变，又可以用于 C—C 键的生成，是最为重要的一类反应。脂肪族亲核取代反应最典型的是卤代烷与许多亲核试剂发生的亲核取代反应。

卤代烷中卤素电负性很强，C—X 键上的一对电子偏向卤素，使 C 原子上带部分正电荷，容易受带有一对电子的亲核试剂进攻，然后卤素带着一对电子离开。反应的通式如下：



由于该反应是亲核试剂对带正电荷的碳原子进行攻击，因此称为亲核取代反应，用 S_N 表示。卤代烷是受试剂攻击的对象，称为底物； Nu^- 为亲核试剂，称为进入基团； X^- 为反应中离开的基团，称为离去基团。因攻击的对象是脂肪族化合物，故称为脂肪族亲核取代反应。表 2-1 列出了常见的卤代烷与多种亲核试剂发生的亲核取代反应。

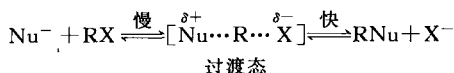
表 2-1 常见的卤代烷亲核取代反应

反 应	产物	反 应	产物
$RX + OH^- \longrightarrow ROH + X^-$	醇	$RX + SCN^- \longrightarrow RSCN + X^-$	硫氰化物
$RX + H_2O \longrightarrow ROH + HX$	醇	$RX + CN^- \longrightarrow RCN + X^-$	腈
$RX + R'O^- \longrightarrow ROR' + X^-$	醚	$RX + NH_3 \longrightarrow RNH_2 + HX$	胺
$RX + I^- \longrightarrow RI + X^-$	碘化物	$RX + NO_2^- \longrightarrow RONO, RNO_2 + X^-$	亚硝酸酯、硝基烷
$RX + SH^- \longrightarrow RSH + X^-$	硫醇	$RX + R'C \equiv C^- \longrightarrow RC \equiv CR' + X^-$	炔化物

2.1.1.1 脂肪族亲核取代反应历程

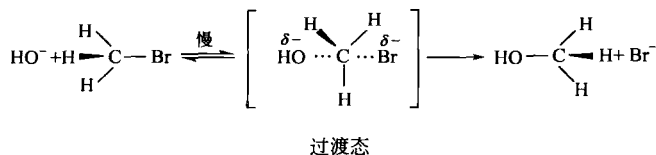
卤代烷与多种亲核试剂发生的亲核取代，其反应历程有 S_N1 和 S_N2 两种形式。

(1) 双分子亲核取代反应 (S_N2) S_N2 表示双分子亲核取代。这个历程中旧化学键的断裂和新化学键的形成是同时的，反应同步进行，其一般通式为：



亲核试剂从反应物离去基团的背面进攻与它连接的碳原子，先与碳原子形成比较弱的键，同时离去基团与碳原子的键有一定程度的减弱，二者与碳原子成一直线形；碳原子上另外三个键逐渐由伞形转变成平面，但这需要消耗能量（即活化能），是反应最慢的一步，也是控制步骤。当反应进行并达到最高能量状态（过渡态）时，亲核试剂与碳原子之间的键开始形成，碳原子与离去基团的键断裂，碳原子上另外三个键由平面向另一边偏转，整个过程进行得很快。

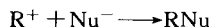
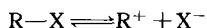
因为控制反应速率的一步是双分子反应，需要两个分子碰撞，故此反应是双分子的亲核取代反应。例如，伯卤烷的水解反应：



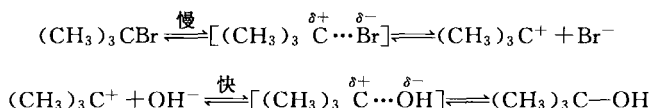
在反应中发生了分子的构型逆转，这是 $\text{S}_{\text{N}}2$ 型反应的重要标志。这个双分子历程是二级反应，其反应速率与卤代烷的浓度、碱的浓度均成正比。

$$\text{反应速率} = k_2[\text{RX}][\text{OH}^-]$$

(2) 单分子亲核取代反应 ($\text{S}_{\text{N}}1$) $\text{S}_{\text{N}}1$ 反应历程是分步进行的。反应物首先离解为碳正离子和带负电荷的离去基团，这个过程需要能量，速率较慢，是控制反应速率的一步。当反应物分子离解后，碳正离子马上与亲核试剂结合，速度极快。 $\text{S}_{\text{N}}1$ 的反应历程一般表示为：



例如，叔丁基溴在碱作用下水解：



碳正离子是反应过程中的中间体，具有较高的反应活性，在反应中只能暂时存在，一般不能分离得到。整个反应速率决定于第一步的慢过程，由于这一步只涉及一种分子，因此这种反应是单分子的亲核取代反应。按 $\text{S}_{\text{N}}1$ 历程的反应速率仅与作用物浓度成正比，而与亲核试剂的浓度无关，是一级反应。

$$\text{反应速率} = k_1[\text{RX}]$$

一般情况下，卤代烷的亲核取代反应总是 $\text{S}_{\text{N}}1$ 和 $\text{S}_{\text{N}}2$ 两种历程并存，相互竞争，只是在某一特定条件下看哪种历程占优势。表 2-2 示出了溴代烷水解的反应速率。一般伯卤代烷主要按 $\text{S}_{\text{N}}2$ 历程进行，叔卤代烷主要按 $\text{S}_{\text{N}}1$ 历程进行，仲卤代烷则可以按两种历程同时进行；与强亲核试剂作用时，主要按 $\text{S}_{\text{N}}2$ 历程进行，如有极性较强的溶剂存在时，主要按 $\text{S}_{\text{N}}1$ 历程进行。

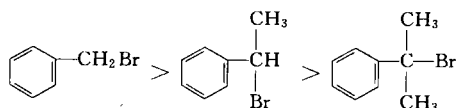
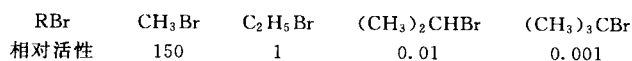
表 2-2 溴代烷 (在 80% 乙醇水解溶液中, 55℃) 水解速率

溴代烷	$k_1 \times 10^{-5} / \text{s}^{-1}$	$k_2 \times 10^{-5} / [\text{L} / (\text{mol} \cdot \text{s})]$	溴代烷	$k_1 \times 10^{-5} / \text{s}^{-1}$	$k_2 \times 10^{-5} / [\text{L} / (\text{mol} \cdot \text{s})]$
CH_3Br	0.35	2140	$(\text{CH}_3)_2\text{CHBr}$	0.24	4.75
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Br}$	0.14	171	$(\text{CH}_3)_3\text{CBr}$	1010	

2.1.1.2 影响因素

影响脂肪族亲核取代反应的因素有: 底物结构, 离去基团和亲核试剂的性质、浓度以及溶剂的性质等。

(1) 底物结构 在 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应中, 反应速率与取代基大小直接相关, 而与其吸电子或给电子的能力无关。例如, 溴甲烷的反应速率最大, 当碳上氢逐步被甲基取代, 反应速率随之减小。这是由于取代基增多、空间位阻增大, 致使反应速率下降。所以, 随着连有卤素的碳原子上所连的取代基数目的增加, $\text{S}_{\text{N}}2$ 取代反应的相对活性可排列成两个次序:



由此可见, 卤代烷水解如按 $\text{S}_{\text{N}}2$ 历程进行, 反应活性由高到低的次序是:

伯卤代烷 > 仲卤代烷 > 叔卤代烷

在 $\text{S}_{\text{N}}1$ 反应中, 碳正离子的形成是控制反应速率的一步, 其稳定程度决定了卤代烷的反应活性大小。当被进攻的碳原子上有其他给电子基团 (如烯丙基、苄基、醚基) 时, 生成的碳正离子稳定, 反应速率比没有这些取代基时大上千倍。

$\text{S}_{\text{N}}1$ 取代反应中卤代烷的反应活性由高到低的次序是:

烯丙基卤代物 > 苄基卤代物 > 叔卤代烷 > 仲卤代烷 > 伯卤代烷 > CH_3X

当被进攻的碳原子上有吸电子基团 (如 α -卤代羰基化合物、 α -卤代氰基化合物) 时, 有利于 $\text{S}_{\text{N}}2$ 的反应。

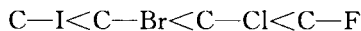
(2) 离去基团的影响 无论是 $\text{S}_{\text{N}}1$ 反应, 还是 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应, 离去基团的吸电子能力越强, 则越容易接受一对电子, 它的离去倾向就越大, 亲核取代反应速率也就越快。

OH^- 、 OR^- 、 NH_2^- 、 NHR^- 等基团在亲核取代反应中不易离去。例如, 卤离子不易置换醇中的 OH^- , 因此由醇制取卤代烷时, 常以硫酸为催化剂, 使 $-\text{OH}$ 在酸性条件下转化成质子化基团 $-\text{OH}_2^+$, 由于带有正电荷而使其吸电子能力增强, 易于接受一对电子离去, 变成较好的离去基团。

卤离子的离去倾向与卤离子的电负性大小正好相反:



这是因为在共价键异裂中起关键作用的是 $\text{C}-\text{X}$ 键的强弱, $\text{C}-\text{X}$ 键弱的, X^- 容易离去; $\text{C}-\text{X}$ 键强的, X^- 不易离去。 $\text{C}-\text{X}$ 的强弱次序为:



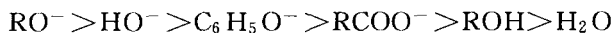
当 X^- 的离去倾向大时, 反应容易按 $\text{S}_{\text{N}}1$ 历程进行; X^- 的离去倾向小时, 反应容易按 $\text{S}_{\text{N}}2$ 历程进行。

(3) 亲核试剂的影响 在亲核取代反应中, 亲核试剂能提供一对电子与底物的碳原子成键, 试剂的给电子能力强, 成键快, 也即亲核性强。在 S_N2 反应中, 由于亲核试剂参与了过渡态的形成, 亲核性对反应速率的影响是显著的。从溴甲烷与各种亲核试剂的 S_N2 反应的相对速率, 可以看出亲核试剂的亲核性对反应速率的影响。表 2-3 是一些亲核试剂的亲核性。

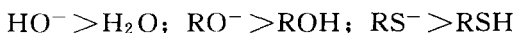
表 2-3 一些亲核试剂的亲核性 ($Nu^- + CH_3Br \rightarrow NuCH_3 + Br^-$)

亲核试剂	相对反应性	亲核试剂	相对反应性	亲核试剂	相对反应性
H_2O	1.00	$C_6H_5O^-$	316	$C_6H_5NH_2$	3100
NO_3^-	1.02	C_5H_5N (吡啶)	400	SCN^-	5900
ROH	—	R_3N	—	I^-	10200
R_2S	—	Br^-	775	$HS^-(RS^-)$	12600
F^-	10	N_3^-	1000	CN^-	12600
CH_3COO^-	52.5	$(NH_2)_2C=S$	1250	SO_3^{2-}	12600
$HCOO^-$	56.5	HO^-	1600	$S_2O_3^{2-}$	220000
Cl^-	102	RO^-	—		

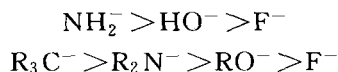
亲核试剂都有未共用电子对, 都具有碱性。一般来说, 试剂的碱性愈强, 亲核能力也愈强。不过碱性代表试剂与质子的亲和能力, 而亲核性则代表试剂在过渡态对碳原子的亲和力, 二者在很多情况下是一致的。当试剂中亲核原子相同时, 其亲核性的大小次序与碱性的强弱是一致的。例如, 亲核原子为氧的一些试剂, 其亲核性和碱性的次序都是:



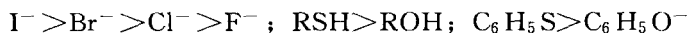
带负电荷的试剂的亲核性比其共轭酸大。例如:



在周期表中, 同一周期的元素所生成的同类型的亲核试剂, 其亲核性的大小基本上与碱性的强弱一致。例如:



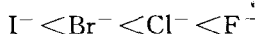
在周期表中, 同族元素所生成的同类型的亲核试剂, 亲核性随电负性的下降而增高, 与它们的碱性大小次序相反。因为原子序数越大越容易被极化, 所以给电子倾向也越大。例如:



(4) 溶剂的影响 此外, 溶剂对亲核试剂的亲核性也是有影响的。例如, 卤离子在极性溶剂(如水、醇)中, 亲核性的大小次序为:



在非极性溶剂[如 N,N -二甲基酰胺(DMF)]中, 亲核性的大小次序为:



因此, 溶剂的选择对 S_N2 反应是很重要的。

溶剂的极性对亲核取代反应历程和反应速率都有影响。在反应中, 质子溶剂中的质子可与生成的负离子通过氢键溶剂化, 使负电荷得到分散, 负离子变得稳定, 故有利于离解反

应,即有利于反应按 S_N1 进行。

在 S_N2 反应中,亲核试剂要与底物形成过渡态,而溶剂和亲核试剂可以形成氢键,使亲核试剂活性减弱。在与底物形成过渡态时,要首先消耗一部分能量以破坏所形成的氢键。因此,增加溶剂的极性会使极性较大的亲核试剂溶剂化,不利于 S_N2 反应过渡态的形成,即不利于 S_N2 反应的进行。

总之, S_N1 反应在质子性溶剂中进行有利; S_N2 反应在非质子性溶剂中进行有利。

2.1.2 脂肪族亲电取代反应

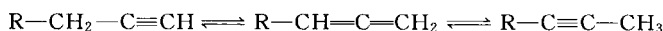
在脂肪族亲电取代反应中,重要的有氢作离去基团的反应,碳作离去基团的反应和在氮上的亲电取代反应。

(1) 氢作离去基团的反应 饱和烷烃中的质子很不活泼,亲电取代常在显酸性的位置上发生,例如羰基的 α 位,炔位 $RC\equiv CR'$ 等。许多不饱和的双键或叁键化合物用强碱处理后,分子中的双键或叁键往往发生迁移,例如:



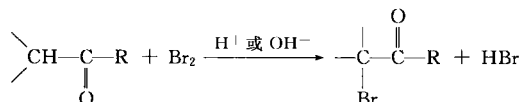
反应经常获得平衡混合物,大多数是以热力学稳定的异构体为主。通常,末端烯能异构化为内烯,非共轭烯成为共轭烯,外向六元环烯变为内向六元环烯等。

叁键在碱的作用下,通过丙二烯中间体发生转移。强碱能把内炔变成末端炔,而较弱的碱对形成内炔有利,有时反应能在丙二烯阶段停下来,成为制备丙二烯的一种方法。



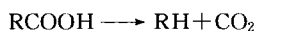
用酸作催化剂时,若底物的双键有几个可能的位置,通常会得到各种可能的异构体混合物。

醛和酮的 α 位氢比较活泼,可用氯、溴或碘进行卤化。



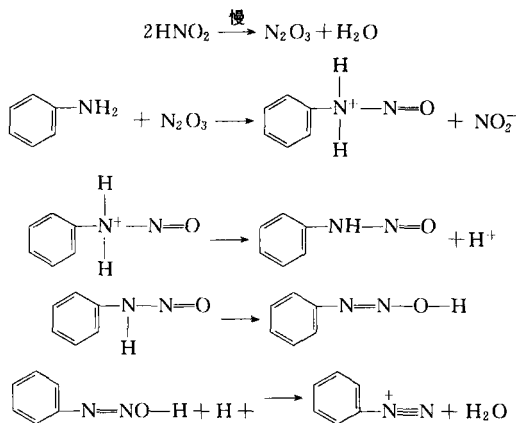
对于不对称酮,氯化的较好位置首先是 CH 基,其次是 CH_2 基,再次是 CH_3 基,但通常得到的是混合物。醛、酮的卤化反应,也可能制备多卤化物。当使用碱催化剂时,酮的一个 α 位被全部卤化之后才进攻另一个 α 位,直到 α 碳上所有的氢原子都被取代了,反应才停止。当用酸作催化剂时,反应容易停止在一卤代物阶段,但使用过量的卤素,则可以引进第二个卤素。在氯化反应中,第二个氯一般出现在第一个氯的同侧;而在溴化反应中,则能生成 α, α' -二溴代产物。

(2) 碳作离去基团的反应 在这类反应中,发生 C—C 键的破裂,保留电子对的部分可视为底物,反应中有碳离去基团,可以认为是亲电取代反应。例如,脂肪酸的脱羧化。



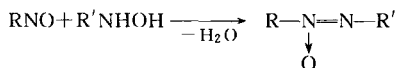
除乙酸外,许多羧酸无论是以游离的酸,还是以盐的形式都可以成功地脱羧。能成功脱羧的脂肪酸在其 α 位或 β 位存在某些官能团、双键或叁键。

(3) 在氮上的亲电取代反应 在这类反应中,亲电试剂与氮原子的未共用电子对相结合。苄伯胺与亚硝酸的重氮化反应是个典型例子。重氮化的历程如下:



进攻试剂除了 N_2O_3 之外，其他可能是 NOCl 、 H_2NO_2^+ ，在高酸度体系中甚至可能是 NO^+ 。

亚硝酸化合物和羟胺缩合，可以生成氧化偶氮化合物：



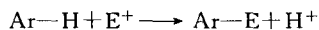
R, R' 可以是烷基或芳基。但当是两个不同的芳基时，生成的是氧化偶氮化合物的混合物，即 ArNONAr ， ArNOAr' 和 $\text{Ar}'\text{NONAr}'$ ，而且不对称的产物 ArNOAr' 可能生成得最少。

2.2 芳香族取代反应

芳香族取代反应在有机合成中最为常见。芳环上的取代反应包括亲电、亲核和自由基取代反应，其中以亲电取代最为重要，如芳香族化合物的硝化、卤化、磺化、烷基化和酰基化等。

2.2.1 芳香族亲电取代反应

芳环是一个环状共轭体系，由于芳环上 π 电子高度离域，电子云密度较高，容易受到亲电试剂的进攻，发生亲电取代反应。

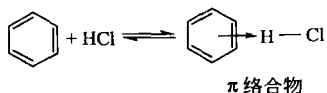


式中， Ar 表示芳香基； E^+ 表示亲电试剂。

2.2.1.1 芳香族 π 络合物与 σ 络合物

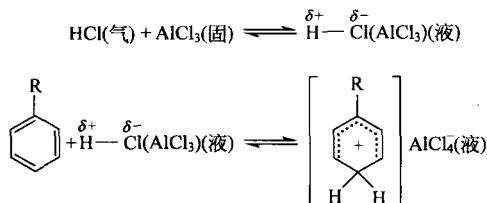
芳烃具有与一系列亲电试剂形成络合物的特性。根据芳烃碱性的强弱和试剂亲电能力的强弱，所形成的络合物分为 π 络合物和 σ 络合物两大类，它们在结构和性质上是完全不同的。这两类络合物都很不稳定。在一般情况下，都不能从溶液中分离出来，只有在特殊条件下才能被观察到。其中络合物对芳香族亲电取代的反应历程起重大作用。

芳烃能与亲电能力较弱的试剂（例如 HCl ， HBr ， Ag^+ 等）形成 π 络合物。例如，将 HCl 气体通入苯中， HCl 与苯生成 π 络合物：



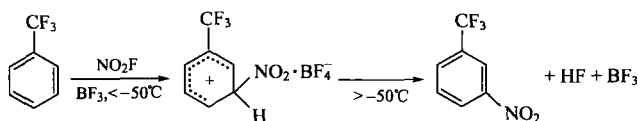
这种络合物是由芳环提供 π 电子生成的, π 络合物中 HCl 的质子与苯环的 π 电子之间只有微弱的作用, 并没有生成新的共价键, H—Cl 键也没有断裂。 π 络合物通常为无色或淡黄色, 其溶液不导电。

芳烃能与亲电能力较强的试剂生成 σ 络合物。例如:



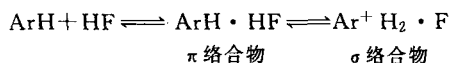
被无水 AlCl_3 强烈极化的 HCl 中氢原子带有较多的正电荷, 在反应瞬间能以 H^+ 的形式插入芳环的 π 电子层里面, 夺取一对电子, 并与芳环上的某一特定碳原子形成 σ 键。 σ 络合物一般为橙色, 其溶液能导电。

有些 σ 络合物较为稳定, 在特定条件下可以分离得到。例如, 当 ω -三氯甲苯、硝基氟和三氟化硼一起混合, 在 -100°C 时可分离得到一种黄色的结晶态 σ 络合物; 将其升温到 -50°C 以上, 则此 σ 络合物分解成间硝基- ω -三氯甲苯、氟化氢和三氟化硼。



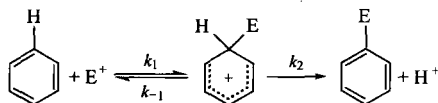
上式中, σ 络合物经升温能定量地转化为相应的取代产物, 由此可见, σ 络合物是反应过程的中间体。

π 络合物与 σ 络合物确实存在, σ 络合物与 π 络合物之间存在着平衡:



2.2.1.2 芳香族亲电取代反应历程

大多数亲电取代反应是按生成 σ 络合物中间产物的两步历程进行的。

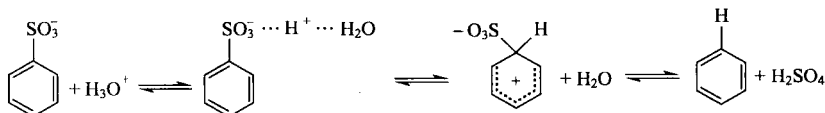


亲电试剂进攻芳环, 生成 σ 络合物, 然后离去基团变成正离子离开, 离去基团在多数情况下为质子。 σ 络合物存在两种可能性, 一是快速地脱掉 E^+ 恢复为起始反应物 ArH , 即 $k_{-1} \gg k_2$; 二是快速地脱去 H^+ 转变成产物 ArE , 即 $k_2 \gg k_1, k_{-1}$, 发生亲电取代反应。

如果亲电质点进攻芳环后, 在芳环上引入了一个吸电子基, 如硝基、卤基、酰基或偶氮基, 会使芳环上的电子云密度降低, 特别是与吸电子基相连的那个碳原子的电子云密度降低得最多, H^+ 不易进攻这个位置而重新生成原来的 σ 络合物, 因此也不易进一步脱落亲电质点, 转变为原来的起始反应物。所以硝化、卤化、C-酰化和偶合等亲电取代反应实际上是不可逆的。

如果亲电质点进攻芳环后, 在芳环上引入一个供电子基, 如烷基, 使得芳环上的电子云密度增大, 特别是与烷基相连的碳原子增加得更多, H^+ 就较易进攻这个位置而重新生成原先的 σ 络合物, 并进一步脱去烷基, 转变为起始的反应物, 因此 C-烷基化常常是可逆的。

在一定条件下磺化反应也是可逆的。在 H_3O^+ 浓度和温度较高时, 靠近 $-\text{SO}_3^-$ 的 H_3O^+ 较易与磺酸基相连的碳原子连接, 重新转化为原来的 σ 络合物, 使反应沿着逆方向进行。



2.2.1.3 芳香族亲电取代的定位规律

芳环上已有一个或几个取代基, 若再引入新的取代基时, 新取代基进入的位置和反应速率主要取决于芳环上已有的取代基的性质及其相对位置、亲电试剂的性质和反应条件等因素。其中已有取代基的性质最为重要。在芳香族取代反应中, 以苯的亲电取代反应研究得最多。

可以将大部分取代基归纳为以下三类。

① 取代基只有给电子诱导效应 (正的诱导效应), 会使电子云向苯环偏移, 从而增加苯环上的电子云密度, 增大苯环的亲电能力, 使苯环活化, 这类取代基如烷基 (其中甲基还具有超共轭效应, 也是给电子的)。

② 取代基只有吸电子诱导效应 (负的诱导效应), 而且与苯环相连的原子没有孤对电子, 其会使苯环上电子云向取代基偏移, 从而降低苯环电子云密度, 削弱苯环亲电能力, 使苯环钝化。例如, $-\text{NR}_3^+$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COR}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{COOH}$ 等。

③ 取代基中与苯环相连的原子有孤对电子。例如, $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}$ 等, 其通过与苯环共轭来供给苯环电子, 具有给电子共轭效应 (正的共轭效应), 因其给电子共轭效应大于吸电子诱导效应, 而使苯环活化。又如, $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 等, 其通过与苯环共轭来移走苯环电子, 具有吸电子共轭效应 (负的共轭效应), 从而使苯环钝化。

实验证明, 能使苯环活化的取代基常使新取代基进入它的邻、对位; 能使苯环钝化的取代基常使新取代基进入它的间位。但也有些取代基 (如卤素), 虽能使苯环钝化, 却使新取代基进入它的邻、对位。根据已有取代基对新取代基的定位作用可将取代基分为两类。具有邻、对位定位作用的取代基称为第一类定位基; 具有间位定位作用的取代基称为第二类定位基。两类定位基列于表 2-4 中。

表 2-4 邻、对位定位基和间位定位基

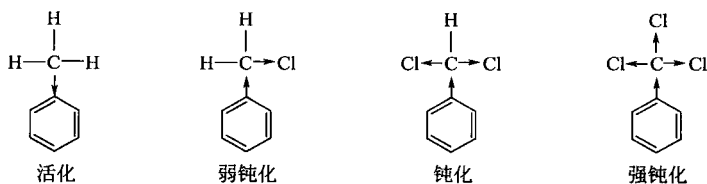
定位效应	强度	取 代 基	电子效应	综合性质
邻、对位定位	最强	O^-	给电子诱导效应, 给电子共轭效应	活化基
	强	$\text{NR}_2, \text{NHR}, \text{NH}_2, \text{OH}, \text{OR}$	吸电子诱导效应小于给电子共轭效应	
	中	$\text{OCOR}, \text{NHCOR}$		
	弱	$\text{NHCHO}, \text{C}_6\text{H}_5, \text{CH}_3^{\oplus}, \text{CR}_3^{\oplus}$		
	弱	$\text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}, \text{CH}_2\text{Cl}$ $\text{CH}=\text{CHCOOH}, \text{CH}=\text{CHNO}_2$	吸电子诱导效应大于给电子共轭效应	钝化基
间位定位	强	$\text{COR}, \text{CHO}, \text{COOR}, \text{CONH}_2, \text{COOH}, \text{SO}_3\text{H},$ $\text{CN}, \text{NO}_2, \text{CF}_3^{\oplus}, \text{CCl}_3^{\oplus}$	吸电子诱导效应, 吸电子共轭效应	
	最强	$\text{NH}_3^+, \text{NR}^+$	吸电子诱导效应	

① 给电子诱导效应, 给电子超共轭效应。

② 只有吸电子诱导效应。

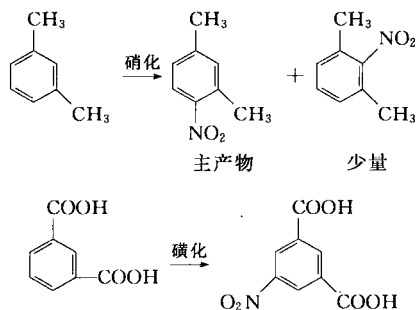
由表 2-4 可知, 两类取代基有三种不同的表现方式: 活化苯环的邻、对位定位基, 钝化苯环的间位定位基, 钝化苯环的邻、对位定位基。表中 CH_3 为弱活化基, 若甲基上的氢逐

渐被氯取代, 则成为 CH_2Cl 、 CHCl_2 、 CCl_3 基, 则原来的给电子效应转变为逐步增强的吸电子效应, 原来的弱活化基团转变为强钝化基团。

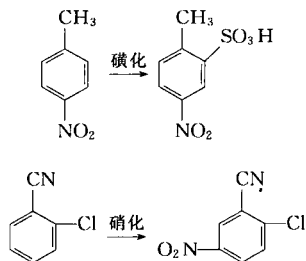


取代基的定位规律实质上是个反应速率问题; 如反应中邻、对位取代反应速率快, 即间位取代反应速率慢, 结果就显现出邻、对位定位; 反之, 如间位取代反应速率快, 就显现出间位定位的结果。

① 当苯环上已有了两个取代基, 引入第三个取代基时, 新取代基进入环上位置主要取决于已有取代基的类型、定位能力的强弱和其相对位置。若两个已有取代基属于同一类型并处于间位, 其定位作用与上述讨论一致。例如:

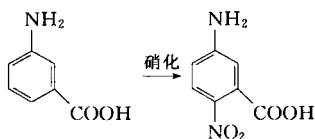


当两个已有的取代基属于不同类型并处于邻位或对位时, 其定位作用也是一致的。例如:



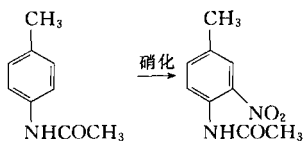
如果两个已有的取代基对新取代基的定位作用不一致, 新取代基进入的位置将取决于已有取代基的相对定位能力。通常第一类定位基的定位能力高于第二类定位基。

当两个已有的取代基属于不同类型并处于间位时, 其定位作用是不一致的。此时, 新取代基主要进入第一类取代基的邻位或对位。例如:

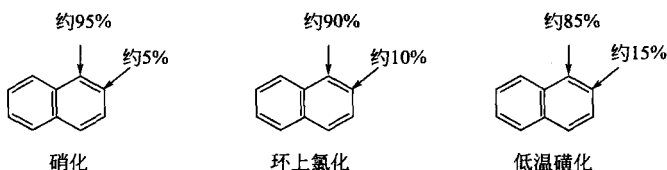


当已有的两个取代基属于同一类型并处于邻位或对位时, 新取代基进入的位置取决于定

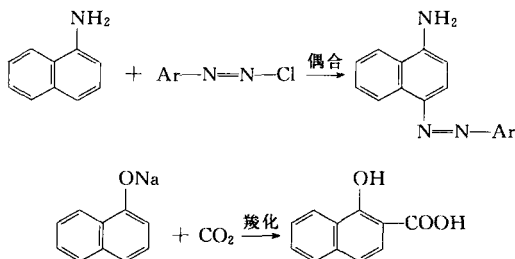
位能力较强的取代基。例如：



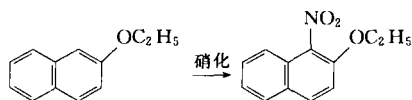
与苯相比，萘的 α 位和 β 位都比较活泼。而且萘的 α 位比 β 位活泼，亲电质点 E^+ 优先进攻 α 位。萘在某些取代反应中异构产物比例如下：



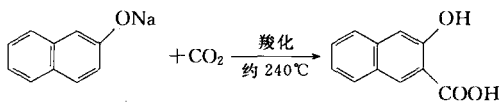
② 当萘环上已有一个取代基再引入第二个取代基时，新取代基进入环上的位置不仅与取代基的性质有关，而且还与亲电试剂类型和反应条件有关。当萘环上已有一个第一类定位基，则新取代基进入它的同环。若已有取代基在 α 位，则新取代基进入它的邻位或对位，并且常常以其中的一个位置为主。例如：



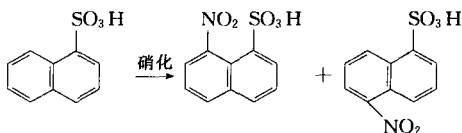
当已有的取代基处在 β 位，则新取代基主要进入同环的 α 位，生成1,2-异构体。例如：



但在个别情况下，也会生成2,3-异构体。例如：



如果已有的取代基是第二类定位基，通常，新取代基进入没有取代基的另一个环上，并且主要是 α 位。例如：



2.2.2 芳香族亲核取代反应

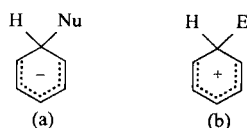
芳香族亲核取代是通过亲核试剂优先进攻芳环上电子云密度最低的位置而实现的。芳香

族亲核取代反应的难易程度和定位规律与亲电取代反应正好相反。芳香族亲核取代反应可分为：芳环上氢的亲核取代、芳环上已有取代基的亲核取代和通过苯炔中间体的亲核取代。常用的亲核试剂有以下两类：

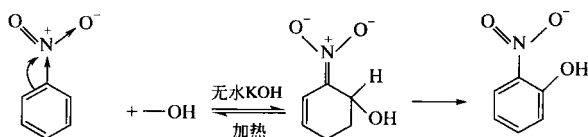
① 负离子 OH^- 、 RO^- 、 NaSO_3^- 、 NaS^- 、 CN^- ；

② 极性分子中偶极的负端 NH_3 、 RNH_2 、 $\text{RR}'\text{NH}$ 、 ArNH_2 、 NH_2OH 。

(1) 对芳环上氢的亲核取代反应 由于芳环和亲核试剂电子云密度都比较高，而且苯环的 π 电子云具有排斥亲核质点接近的倾向，所形成的带负电荷的中间络合物 (a) 要比带正电的 σ 络合物 (b) 的稳定性小得多。因此亲核试剂对芳环上氢的亲核取代反应要比亲电取代反应困难得多。

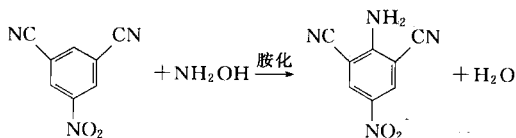


但是，如果芳环上有一个强的吸电子取代基，亲核取代反应便成为可能。例如，硝基苯的羟基化：



硝基是强吸电子取代基，它使邻位和对位的电子云密度下降得比间位更多，所以羟基可进入硝基的邻、对位，发生亲核取代反应。所以在亲核取代反应中硝基具有邻、对位的作用。

例如，作为分散染料重要中间体之一的 2,6-二氰基-4-硝基苯胺的合成。



与亲电取代相反，吸电子取代基使芳环的电子云密度降低而使亲核取代反应容易一些，然而，即使芳环上有两个强吸电子取代基，反应也不易取得良好的结果。另外，吸电子基还会使芳环上与其相连的碳原子的电子云密度降低得更多，而使亲核试剂比较容易地进攻这个位置，发生已有取代基的亲核置换反应。

(2) 对芳环上已有取代基的亲核置换反应 芳环上已有取代基的亲核置换在有机合成中相当重要。通常，亲电取代只能在芳环上引入磺基、硝基、卤基、烷基、酰基、羧基和偶氮基，而要在芳环上引入 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{OAr}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}$ 、 $-\text{NRR}'$ 、 $-\text{NHAr}$ 、 $-\text{CN}$ 和 $-\text{SH}$ 等取代基时，则常常采用对芳环上已有取代基的亲核置换反应。这是因为直接对芳环上的氢进行亲核取代是相当困难的，而当芳环上具有吸电子基时，会使与吸电子基相连的碳原子的电子云密度比其他碳原子降低得更多，有利于亲电质点对这个位置的进攻，发生已有取代基的亲核置换反应。在许多情况下，这类反应容易进行，产率也较高。表 2-5 列出了重要的芳环上已有取代基的亲核置换反应。

有时欲在指定位置引入磺酸基或卤素，也要用到这类反应。例如：