

高等学校教材

# 有机合成反应和设计

陈继畴 王云普 编

甘肃科学技术出版社

# 有机合成反应和设计

陈继畴 王云普 编

江苏工业学院图书馆  
藏书章

甘肃科学技术出版社

# 有机合成反应和设计

陈继畴 王云普 编

甘肃科学技术出版社出版发行

(兰州第一新村81号)

静宁教育印刷厂印刷

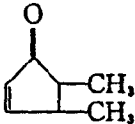
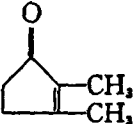
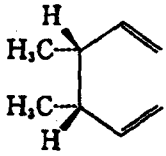
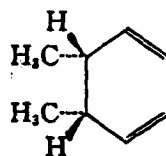
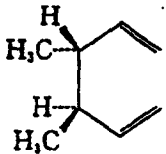
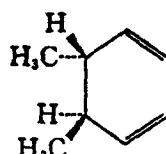
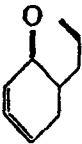
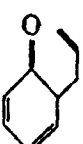
开本787×1092毫米1/16 印张14.5 字数249,000

1993年3月第1版 1993年3月第1次印刷

印数: 1 - 3000

ISBN7-5424-0351-6/O.4 定价: 5.35元

勘误表(续)

| 页   | 行   | 误                                                                                                                                             | 正                                                                                                                                                 |
|-----|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 129 | 9   |                                                              |                                                                |
| 131 | 例 1 | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_2 - \text{C} - \text{CH}_2\text{OH} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array} \xrightarrow{\text{HCl}}$ | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_2 - \text{C} - \text{CH}_2\text{OH} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array} \xrightarrow{\text{HCl}}$     |
| 135 | 1   | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{Ph}_2\text{C} - \text{C} - \text{CH}_3 \\   \\ \text{OH} \end{array}$                             | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{Ph}_2\text{C} - \text{C} - \text{CH}_3 \\   \quad   \\ \oplus\text{OH}_2 \quad \text{OH} \end{array}$ |
| 138 | 3   | $\xrightarrow[\text{H}_2\text{O}, 25^\circ\text{C}]{\text{NaOH} + \text{HCl}}$                                                                | $\xrightarrow[\text{H}_2\text{O}, 25^\circ\text{C}]{\text{NaNO}_2 + \text{HCl}}$                                                                  |
| 142 | 例 9 | $\longrightarrow \text{H}_2\text{N} - \text{CH}_2\text{OO}_2\text{H}$                                                                         | $\longrightarrow \text{H}_2\text{N} - \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$                                                                             |
| 149 | 2   | <br>苏式                                                      | <br>赤式                                                         |
| 149 | 3   | <br>赤式                                                     | <br>苏式                                                        |
| 150 | 2   | $\xrightarrow{\Delta} \text{C}_6\text{H}_5(\text{OH}) - \text{CH}_2\text{CH} = \text{CH} - \text{CH}_3$                                       | $\xrightarrow{\Delta} \text{C}_6\text{H}_5(\text{OH}) - \text{CH}_2\text{CH} = \text{CH} - \text{CH}_3$                                           |
| 150 | 4   |                                                            |                                                              |

勘误表(续)

| 页   | 行   | 误                         | 正                         |
|-----|-----|---------------------------|---------------------------|
| 166 | 11  |                           |                           |
| 172 | 例 3 | <p>次要</p>                 | <p>主要</p>                 |
| 181 | 5   |                           |                           |
| 183 | 13  |                           |                           |
| 184 | 1   |                           | <p>82%      18%</p>       |
| 184 | 11  |                           |                           |
| 192 | 例 1 | <p>72% 苏式      28% 赤式</p> | <p>72% 苏式      28% 赤式</p> |
| 201 | 例 1 |                           |                           |

# 前 言

本书是根据甘肃省高校教材建设规划,经甘肃省教材建设指导委员会评审的教材。

有机合成化学是有机化学学科的中心学科,设计出新分子和找到新的合成方法用来合成有较大应用前景的化合物则是有机合成的重点研究课题。所以,合成化学中新的反应、新的方法乃是又一个快速发展的前沿,它们将为新产品和新流程的开发奠定基础。合成化学中的关键问题是选择性,即化学选择性、区域选择性和立体选择性。

作为一门应用基础理论学科,有机合成化学近年来发展极为迅速,并已有多部专著和译著出版,它们都各有特色。但是,作为高等师范院校化学系有机合成化学教材使用时,又似有某些不足。本书则是作为适合于学生使用的教材而编写的。

本书提供了较多的合成实例分析和典型合成操作方法,以图培养学生分析问题、解决问题的能力。

因作者业务水平所限,书中缺点和错误在所难免,希望读者批评指正。

编 者

# 目 录

## 绪 论

|                     |       |
|---------------------|-------|
| 第一节 有机合成的任务及成就..... | ( 1 ) |
| 第二节 有机合成反应的书写.....  | ( 3 ) |

## 第一章 碳—碳键的形成:有机金属化合物作为试剂形成碳—碳键

|                   |        |
|-------------------|--------|
| 第一节 有机镁化合物.....   | ( 4 )  |
| 第二节 有机锂化合物.....   | ( 15 ) |
| 第三节 有机锌和镉化合物..... | ( 19 ) |
| 第四节 有机铜化合物.....   | ( 20 ) |
| 第五节 反合成.....      | ( 22 ) |
| 习 题 .....         | ( 25 ) |

## 第二章 碳—碳键的形成:应用稳定的有机碳负离子形成碳—碳键

|                            |        |
|----------------------------|--------|
| 第一节 碳—烷化和酰化反应.....         | ( 28 ) |
| 第二节 碳负离子的加成—消除反应.....      | ( 45 ) |
| 第三节 麦克尔(Michael)加成反应 ..... | ( 66 ) |
| 习 题 .....                  | ( 72 ) |

## 第三章 碳—碳不饱和键的形成

|                         |        |
|-------------------------|--------|
| 第一节 $\beta$ -消除反应 ..... | ( 74 ) |
| 第二节 魏惕希(Wittig)反应 ..... | ( 87 ) |
| 习 题 .....               | ( 94 ) |

## 第四章 成环反应

|                   |         |
|-------------------|---------|
| 第一节 环碳化合物的合成..... | ( 95 )  |
| 第二节 杂环化合物的合成..... | ( 117 ) |
| 习 题 .....         | ( 129 ) |

## 第五章 分子重排

|               |         |
|---------------|---------|
| 第一节 亲核重排..... | ( 131 ) |
|---------------|---------|

|                      |       |
|----------------------|-------|
| 第二节 亲电重排.....        | (145) |
| 第三节 6—键迁移重排 .....    | (147) |
| 习 题 .....            | (152) |
| <b>第六章 氧化反应</b>      |       |
| 第一节 通用氧化剂的氧化反应.....  | (154) |
| 第二节 专用氧化剂.....       | (166) |
| 第三节 过氧化物.....        | (174) |
| 习 题 .....            | (181) |
| <b>第七章 还原反应</b>      |       |
| 第一节 催化氢化.....        | (182) |
| 第二节 金属氢化物的还原.....    | (188) |
| 第三节 金属与供质子剂还原.....   | (195) |
| 习 题 .....            | (201) |
| <b>第八章 合成路线的设计</b>   |       |
| 第一节 合成路线设计简述.....    | (203) |
| 第二节 反合成路线的推导.....    | (205) |
| 第三节 控制单元的选择.....     | (209) |
| 第四节 合成路线的选择.....     | (217) |
| 习 题 .....            | (221) |
| 部分有机化合物及反应官能团缩写..... | (223) |



# 绪 论

## 第一节 有机合成的任务及成就

有机合成是利用化学方法将单质、简单的无机物或简单的有机物制成比较复杂的有机物的过程。根据承担任务的不同,有机合成大体上可分为基本有机合成(重有机合成)与精细有机合成(轻有机合成)。

基本有机合成的任务是利用丰富的天然资源(如煤、石油、天然气等)及其初步加工产物和副产品(如电石、煤焦油等)来合成基本有机原料(如乙炔、乙烯、苯、萘等)。然后,再进一步合成重要的有机原料(如乙醇、甲醛、醋酸等)。

精细有机合成的任务是利用一些简单的有机化合物合成一些比较复杂的有机化合物,如药物、染料、农药、香料等。其特点不仅是产品产量较少、品种较多、质量要求很高,而且产品在合成过程中操作比较复杂、细致。

基本有机合成与精细有机合成对于国计民生都是十分重要的,也是缺一不可的。没有基本有机合成,精细有机合成就成了无米之炊;没有精细有机合成,基本有机合成也就“英雄无用武之地”。

在有机合成发展的初期,人们致力于在实验室中合成自然界中存在的物质,其主要目的是为了确证复杂天然物质降解产物的结构。只是到了后来,对天然产物本身的合成才逐步变得重要起来。而现代物理方法如红外吸收光谱、紫外吸收光谱、核磁共振谱及质谱等则已成为有机化合物的鉴定和结构测定的重要手段。其后,有机合成又发展为合成自然界中不存在的物质。许多出色的有机化学家,进行复杂有机化合物的合成不是盲目追求新化合物,而是设计合成具有优异性能或具有重大理论意义的化合物,并且寻找新的合成方法,提高合成技巧。在合成过程中往往还能发现重要的规则。例如,Woodward在合成维生素 $B_{12}$ 时,发现了关环反应不能用已知的立体化学知识解释。于是提出Woodward-Hoffmann分子轨道对称守恒原理。这一理论起初只是考虑了反应分子的前沿轨道的对称性,用以研究共轭多烯的电环化反应和环加成反应。后来,经过许多化学家的继续努力,理论研究更为深入,应用范围也更为扩大。现在,它成为考查化学反应机理的一种重要理论方法,并对有机合成起着重要的指导作用。

今后的有机合成工作,将建立在坚实的物理有机化学(包括量子有机化学)的理论基础之上。因为物理有机化学相继揭示了取代基的电子效应(诱导效应和共轭效应)对分子

化学活性的影响,取代基通过空间的相互作用(相互吸引或相互排斥)及其对有机分子的反应性能(反应速度、反应部位、以至反应能否发生)的影响。其后引用近代物理方法,对有机分子的拓扑型态及其能量进行测定,使得构象分析由 50 年代定性的解释进入 60 年代定量的处理,60 年代发展起来的溶剂理论揭示了如极性溶剂、非极性溶剂以及非极性分子的大小、形状、软硬等对于反应历程与反应速度的影响都是重要的。因此,有机合成工作者,掌握物理有机化学的知识,从而在控制反应的方向、速度、产物的结构和收率方面将会取得更多的主动权。

在有机合成方法的研究中,经过有意识地寻找或无意识地发现某一现象,再有意识地追踪则发现了许多新的合成方法,新的试剂。诸如相转移催化反应、光化反应、微生物合成、过渡金属均相络合催化等在有机合成中的应用,是对经典有机合成方法的重大革新。它们具有产率高、反应条件温和、选择性和立体定向性好等优点。在天然产物的全合成中,由于应用了元素有机化合物如有机硅、有机磷为反应的新试剂,使反应的立体选择性及反应专一性等方面有了很大的发展。从而简化了合成步骤,提高了产率,促进了合成化学的发展。将聚合物载体试剂应用于有机合成,不仅增加了试剂的稳定性(指催化剂),且可适用于连续生产,使工艺大为简化。例如,复杂的维生素 B<sub>12</sub> 的合成,就是由于应用了定向合成技术,再结合运用分子轨道对称守恒原理,并应用新型有机试剂,才终于获得成功的。

著名的有机合成化学家 R·Woodward 曾说过:自 M. Berthelot 指出了有机合成这条道路后,有机化学的实质,是在“老自然界”旁又添置了一个“新自然界”,形成了今日绚丽多姿丰富多彩的物质世界。迄今,已研究较清楚的有机反应有 3000 多种,其中在有机合成上有普遍应用价值的约有 200 种以上。国外已商品化的有机试剂约有 5 万多种。正是由于这些成就,使人工合成出来的有机化合物估计已远远超过天然有机物的数目,达到了今天的 500 万个左右。

有机合成是比较复杂的工作,往往需要付出艰巨的劳动。有人把有机合成看作是一种艺术。因为,合成同一化合物可以通过多种途径。正如绘画一样,有的几笔就可以生动地描绘某一景物,有的则非常繁琐,其结果反而不能令人满意。但是,艺术也是从不断的实践探索而来的,方法也是有规律可循的。在经过了大量的合成工作以后,人们逐渐地积累了实验数据,总结了经验,对有机合成的设计已经有了一些系统的认识。文献中记载了不少有机合成的例子可供参考。加之近年来计算机辅助设计有机合成程序,使合成工作变得更加系统而严格化。

1965 年我国成功地用化学方法实现了具有生理活性的蛋白质——牛胰岛素的全合成,为人工合成蛋白质迈出了可喜的一步,最近又完成了酶母 t-RNA 的全合成工作。目前,我国有机合成工作者正在从事复杂天然产物、抗癌药物和金属有机化合物的合成研究,均已取得了一定的进展。但同国外先进水平比较,还存在着一定的差距。因而,我们更应为未来的发展而努力。

## 第二节 有机合成反应的书写

有机合成反应一般应按下列规则书写：

第一，在每一步中只表示出反应的主要产物。

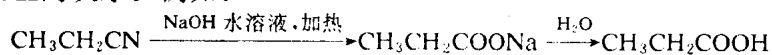
第二，试剂、催化剂和反应条件写在箭头的上面。

第三，若不写温度和压力的数值，则表示在常温常压下进行反应。

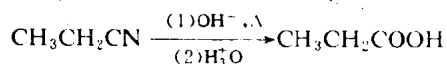
第四，使用无机物不必写出它的制备。

第五，常用的有机物不必写出它的制备。

第六，为了节约时间，可把两步或几步较简单的反应合并为一步，同时要指出进行多步反应的次序。例如：



可以写为：



# 第一章 碳—碳键的形成

有机金属化合物作为

试剂形成碳—碳键

有机金属化合物同亲电试剂反应是形成碳—碳键的重要反应之一,其反应活性与碳—金属键的离子性密切相关。表 1—1 是常用的有机金属化合物碳—金属键的离子键百分数。

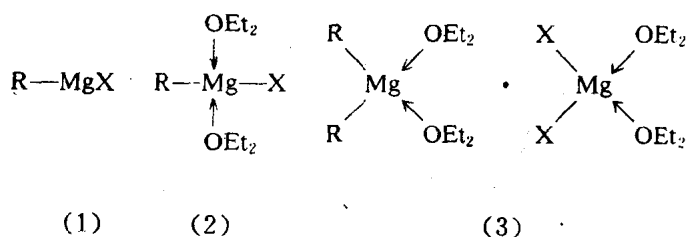
表 1—1 一些碳—金属键的离子键百分数

|          |          |          |
|----------|----------|----------|
| C—K 50%  | C—Ca 43% | C—Al 22% |
| C—Na 47% | C—Mg 35% | C—Sn 12% |
| C—Li 43% | C—Zn 18% | C—Sb 12% |
|          | C—Cd 15% |          |
|          | C—Hg 9%  |          |

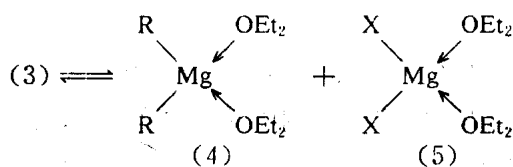
碳—金属键的离子键百分数决定金属有机化合物的物理性质和化学性质。离子键百分数越小它们的性质就越近于一般有机化合物;离子键百分数越大,它们就越近于无机化合物,不易溶于非极性溶剂,沸点和熔点就越高,化学性质也越活泼。其中钾、钠的有机化合物离子键百分数高,反应活性大,在空气中能自燃。虽然其应用不如有机镁化合物那样广泛,但因其化学活性高,空间阻碍小,在某些情况下能完成有机镁化合物所不能完成的反应。

## 第一节 有机镁化合物

有机镁化合物的结构,一直有许多争论。它的最简式(1)并不完全正确,因为格氏试剂在乙醚中制备时,至少也是溶剂化的结构(2)。



当格氏试剂中加入二氧六环时,可以沉淀出卤化镁的饱和乙醚溶液。随着放置时间的增加,卤化镁的沉出量会越来越多。因此格氏试剂又可以认为是(3)式,并和(4)(5)成平衡状态:

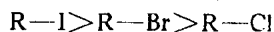


目前认为格氏试剂的结构以(3)为妥,但为了简便起见,书写反应式时,仍用(1)代表格氏试剂。

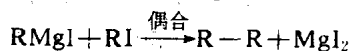
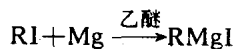
## 一、格氏试剂的制备

### 1. 卤代烃

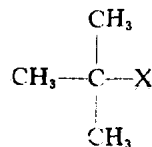
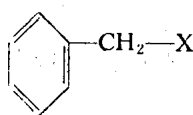
脂肪族与芳香族一卤代烃,一般都可以形成格氏试剂。二卤代烃要形成双格氏试剂,则必须是两个卤原子相隔四个以上的碳原子。烃基相同而卤素相异者,其反应活性顺序是:



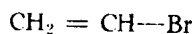
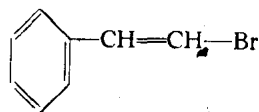
其中溴代烃的活性适中,一般都用它来制备。过于活泼的碘代烃用于制备格氏试剂时,由于发生武慈副反应,其产率不高,故多不采用。



下列化合物的卤原子特别活泼,制备格氏试剂时,为防止副反应的发生,以选择氯化物为宜。



而位于双键碳原子上的卤原子,却不够活泼,用一般方法在乙醚中不易进行反应。



但溴乙烯在四氢呋喃中可以顺利地与镁形成格氏试剂,而溴代苯乙烯在乙醚很干燥、镁屑

很“活泼”(即含杂质在 0.8% 以下, 表面积大)时, 也可以形成格氏试剂。

## 2. 溶剂

制备格氏试剂一般都用醚类作溶剂, 特别是乙醚和四氢呋喃。但它们必须不含有过氧化物、水、醇, 其纯化法可参考有机化学实验方面的参考书。

## 3. 催化剂

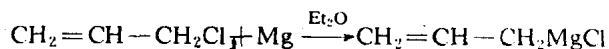
有些卤代烃不易进行格氏反应。特别是原料含有微量水或镁不够“活泼”时, 在这种情况下, 可加某些催化剂, 如碘、碘化镁、已制成的格林试剂等, 可促使反应开始。

### 〔碘化镁催化剂的制备〕

在一硬质试管中放置约 0.5 克镁屑和约 0.1 克碘, 摇匀后用一木塞穿一玻管, 并经过三通阀、干燥塔, 接到水流抽气泵上。试管夹成水平位置, 用小火焰加热, 使碘和镁反应。继续加热到发生白烟, 开始减压至白烟去尽。从三通阀处通入干燥氮气, 除去热源, 冷却至室温。取下试管塞紧备用, 每次用 0.2~0.3 克即可。

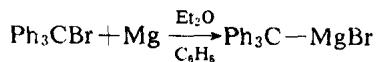
## 4. 格氏试剂的制备

### 〔烯丙基氯化镁的制备〕



在氮气保护下, 装有搅拌器、回流冷凝管、滴液漏斗的 2000 毫升三颈瓶中, 在冰浴冷却下, 快速搅拌, 并将 230 克氯丙烯的 400 毫升绝对乙醚溶液慢慢滴入。滴加速度以反应物不发生气泡为准, 反应立即发生, 约需 10 小时完成。烯丙基氯化镁呈白色细晶分散在乙醚中。

### 〔三苯甲基溴化镁的制备〕



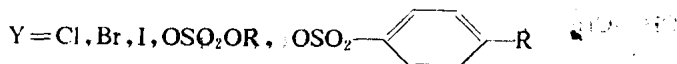
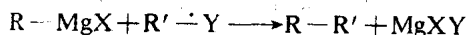
在氮气保护下, 装有搅拌器、回流冷凝管的三颈瓶中加入 16.2 克三苯基溴甲烷, 1.34 克镁带(用砂纸擦净), 25 毫升绝对乙醚和 50 毫升无水苯。在水浴中回流搅拌。反应要避免光在 1 小时内完成。

## 二、有机镁化物的反应

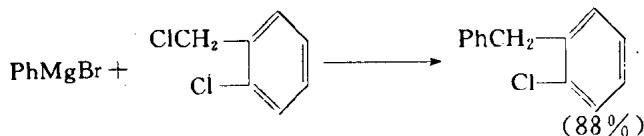
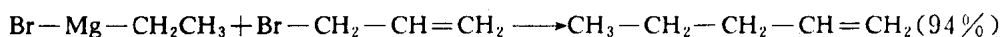
有机镁化物( $\text{RMgX}$ )是一个亲核试剂, 以它形成碳—碳键的反应分为亲核取代和亲核加成反应。

### 1. 烃化反应

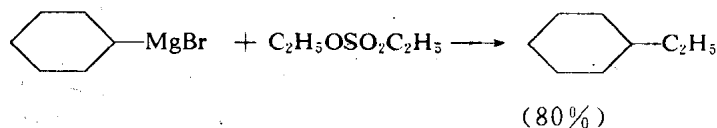
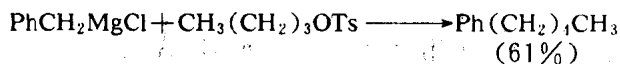
格氏试剂经过烃化反应得到烃:



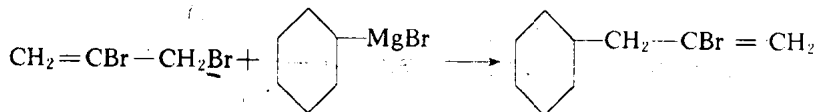
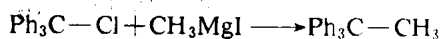
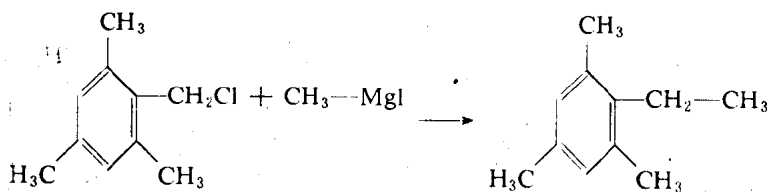
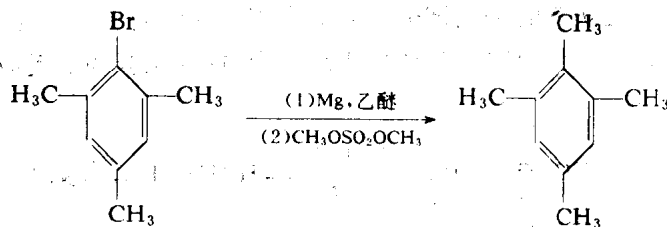
格氏试剂同卤代烷和有关的亲电试剂的反应, 按  $\text{S}_\text{N}2$  历程进行。由于消除反应的干扰, 产率一般较低(特别当离去基团是卤素的); 但同烯丙基型和苄基型卤化合物反应时, 所得烃的产率较高。例如:



含有比卤素容易离去基团的有机化合物,如硫酸酯、磺酸酯同格氏试剂反应制得烃的产率比用相应的卤化物为高。例如:



有些烃化反应,在合成上有一定实用价值,例如:



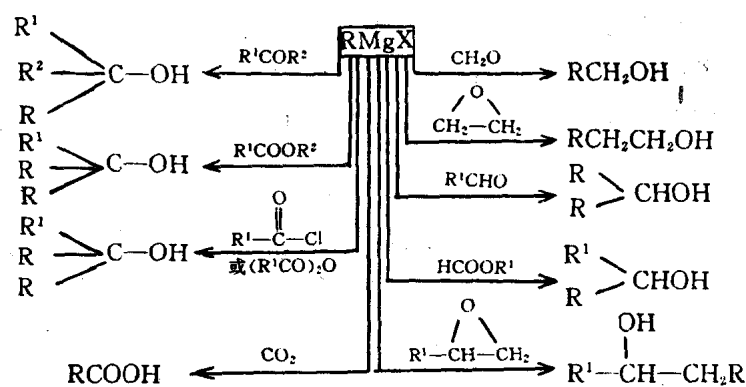
### 〔3—环己基—2—溴丙烯的制备〕

在3升三颈瓶中,加入200克2,3—二溴丙烯和200毫升绝对乙醚、一克分子的环己基溴化镁,加入滴液漏斗中。反应瓶用冰浴冷却。在搅拌下徐徐滴入格氏试剂,维持反应液缓缓回流,约半小时到45分钟加完。移去冰浴,改为热水浴,在搅拌下回流2小时,然后用冷水冷却。搅拌下,小心加入30毫升硫酸与350毫升冰水的混合液。分出醚层,用氯化钙干燥。蒸去乙醚。余液在20厘米分馏柱下减压蒸馏,截取110°C/333Pa以前馏分,再分馏,得产物123~130克,沸点100~105°C/333Pa。

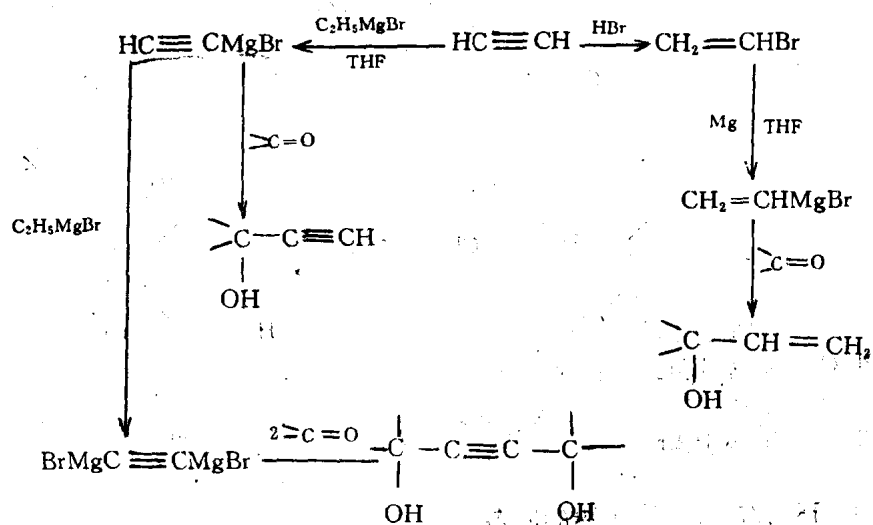
### 2. 与羰基化合物的加成

格氏试剂与醛或酮的加成反应,是形成各种醇类的重要反应。另外,还可与羧酸的衍

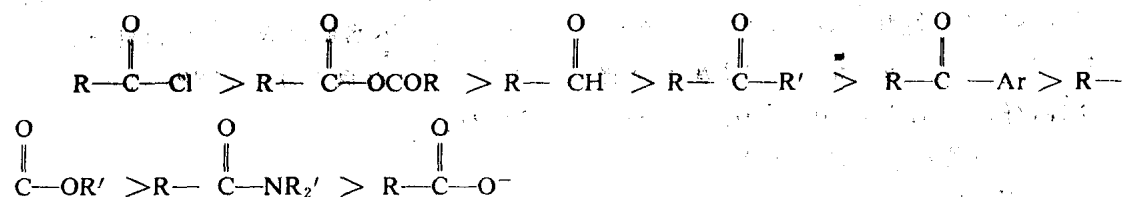
生物(酰氯、酸酐、酯)和二氧化碳起加成反应。



含有乙烯基和乙炔基的格氏试剂是合成烯醇和炔醇的有用反应，用途很广。  
在格氏试剂同羰基化合物的亲核加成反应中，羰基化合物的反应活性顺序不同。



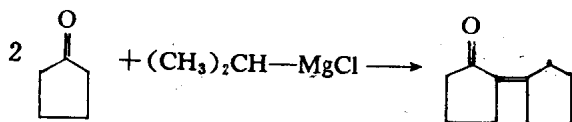
反应活性顺序如下：



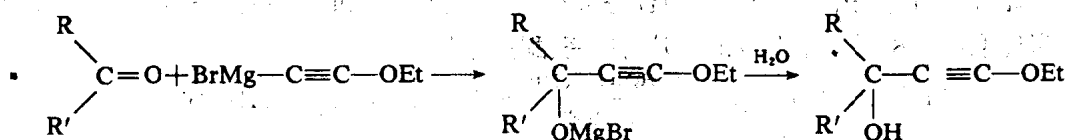
容易烯醇化的羰基化合物与格氏试剂反应时，其加成产物的产率不高。此外，格氏试剂还



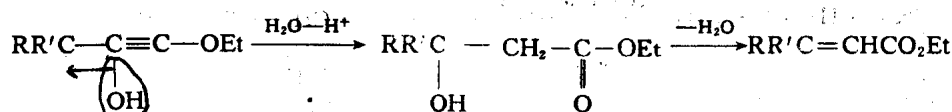
可以催化羰基化合物的缩合反应。如异丙基氯化镁和环戊酮的反应,产物主要是缩合物:



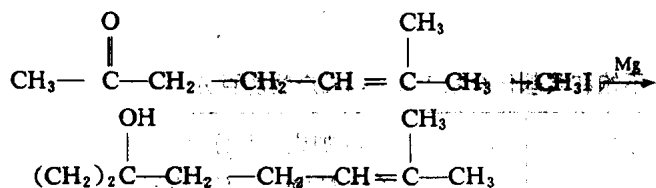
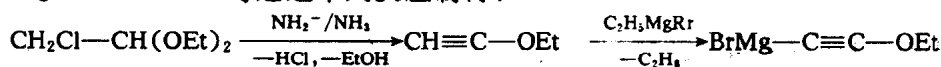
(1) 与醛、酮的反应:



所得  $\alpha$ -乙炔型的醇经酸催化水解得到  $\beta$ -羧基酯,后者脱水得  $\alpha,\beta$ -不饱和酯。



而  $\text{BrMg-C}\equiv\text{C-OEt}$  可通过下列反应制得:

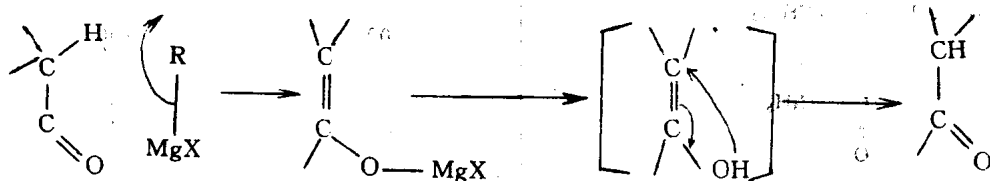


[2,6-二甲基庚-2-烯-6-醇的制备]

将 100 克 2-甲基庚-2-烯-6-酮,溶于 190 毫升绝对乙醚中,加入 20 克镁屑。分次加入 113 克碘甲烷。若反应过分剧烈时,可用水浴冷却。加完后继续搅拌 12 小时,然后进行水解。分出醚层,如常法操作。经三次减压分馏后,得 35 克产物,沸点  $79\sim 80^\circ\text{C}/1333.22\text{Pa}$ 。

格氏试剂与醛酮的反应,可能存在如下所述的副反应:

其一,与能发生烯醇化的酮反应时,格氏试剂的作用如同一个碱性非亲核试剂。它与活泼氢作用得到烯醇盐,用酸处理后仍得到酮。



其二,假若格氏试剂的  $\beta$ -碳原子有氢时,通过氢负离子迁移,则将酮或醛还原为醇。