

普通高等院校“十三五”规划教材

有机合成化学

YOUJI HECHENG HUAXUE

黄长干 黄焰根 主编



合肥工业大学出版社
HEFEI UNIVERSITY OF TECHNOLOGY PRESS

普通高等院校“十三五”规划教材

有机合成化学

主 编 黄长干 黄焰根

副主编 刘长相 刘文杰 彭大勇

参 编 陈金珠

王韶华



合肥工业大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

有机合成化学 / 黄长干, 黄焰根主编. —合肥: 合肥工业大学出版社, 2017.8
ISBN 978-7-5650-3518-0

I. ①有… II. ①黄…②黄… III. ①有机合成—合成化学—高等学校—教材
IV. ①0621.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2017)第 198501 号

有机合成化学

黄长干 黄焰根 主编

责任编辑 石金桃

出版 合肥工业大学出版社
地址 合肥市屯溪路 193 号
邮编 230009
电话 艺术编辑部: 0551-62903120
市场营销部: 0551-62903198
网址 www.hfutpress.com.cn
E-mail hfutpress@163.com

版次 2017 年 8 月第 1 版
印次 2017 年 8 月第 1 次印刷
开本 787 毫米×1092 毫米 1/16
印张 17.25
字数 358 千字
印刷 合肥众诚印刷有限公司
发行 全国新华书店

ISBN 978-7-5650-3518-1

定价: 42.00 元

如果有影响阅读的印装质量问题, 请与出版社市场营销部联系调换。

前 言

有机化合物的合成是有机化学研究领域最重要的组成部分之一,也是人类研究稀有物质和创造新物质的最直接的方式。经过多年的发展,有机合成的理论体系已经基本完善,有机合成方法、技术和手段均取得了辉煌的成就,并不断获得新的发展。如今,不同学科之间的界限已越来越模糊。但可以相信的是,在不久的将来,化学学科区别于其他学科的一个最重要的特征就在于,化学家可以从分子水平上来操纵分子结构,无论是复杂的天然产物,还是纳米颗粒,甚至是全基因组。这其中,有机合成就是必不可少的关键技术之一。正因为如此,有机合成化学是化学专业及相关专业本科生的必修课之一。

基于以上考虑,我们决定编写供本科生使用的有机合成教材,承担这样一项任务是十分艰巨的。一方面,有机合成化学的发展非常迅速,内容极其丰富,如何能够从最新的研究成果中合理选材,提取出既能反映当前有机合成化学发展趋势,又能够符合本科生学习特点的内容无疑是非常困难的。另一方面,面向本科生的有机合成化学类教材已经出版较多,想写出一本具有新意和特点的教材不是一件容易的事情。

本书在编写过程中力求知识的系统性与叙述简洁性有机结合。全书共分 12 章,绪论部分就有机合成的目的和任务、基本知识、产生和发展、绿色有机合成及展望等进行论述。考虑到广大本科生在基础有机化学中学习基础不扎实,在第 2 章中比较系统地介绍了有机官能团的添加以及官能团的转换的知识,这部分内容反映了有机化合物官能团之间相互作用的规律,是有机合成的基础,对构建分子骨架和官能团的归宿有指导意义。第 3 至第 6 章着重介绍了有机合成中常常涉及的缩合、氧化和还原反应等反应类型。第 7 至第 10 章从有机合成试剂、不对称合成、有机合成中的选择性和基团保护等方面介绍有机合成中控制技术。第 11 章为逆合成分析,简单介绍了逆合成分析中的基本概念、分子切断、有机合成路线设计的技巧,并通过大量的案例详细介绍了各类化合物的一般合成技巧。第 12 章简单介绍了近代有机合成新方法。全书最后列举了本科阶段需要熟记的部分人名反应。

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和参考书,也可作基础有机化学考研复习时的补充读物,还可供研究生及化学化工工作者参考。

参与本书编写的有:东华大学(黄焰根);江西农业大学(黄长干、刘长相、彭大勇、陈金

珠、黄建平、熊万明);广东药科大学(刘文杰、王韶华);湖北文理学院(程华)。

在编写过程中,我们参考了大量的期刊文献以及书籍,在此对所引文献和书籍的作者表示最衷心的感谢!编者水平有限,书中不足之处在所难免,恳请读者批评指正!

编者

2017.7

目 录

第 1 章 绪 论

1.1 引 言	1
1.2 有机合成的目的和设计	3
1.3 有机合成的发展与作用	5
习 题	7

第 2 章 官能团化和官能团转换的基本反应

2.1 官能团化	8
2.2 官能团的转换	14
习 题	21

第 3 章 缩合反应

3.1 羟醛缩合反应(aldol reaction)	23
3.2 克莱森(Claisen condensation reaction)	26
3.3 碳负离子参与的其他重要的缩合反应	30
3.4 酸催化的缩合反应	37
3.5 乙酰乙酸乙酯和丙二酸二乙酯在合成中的应用	41
习 题	45

第 4 章 重排反应

4.1 亲核重排	48
4.2 亲电重排	57
4.3 芳环上的重排	61
4.4 σ 键迁移重排	62
习 题	66

第 5 章 氧化反应

5.1 醇羟基和酚羟基的氧化	70
----------------------	----

5.2 碳碳双键的氧化	76
5.3 芳烃侧链和烯丙位的氧化	81
5.4 醛、酮的氧化	86
习 题	87

第 6 章 还原反应

6.1 催化氢化反应	89
6.2 溶解金属还原反应	93
6.3 氢化物-转移试剂还原	98
6.4 其他还原试剂	103
习 题	105

第 7 章 有机合成试剂

7.1 有机镁试剂	107
7.2 有机锂试剂	111
7.3 有机铜试剂	114
7.4 有机锌试剂	117
7.5 磷叶立德	118
7.6 硫叶立德	123
7.7 有机硼试剂	124
习 题	130

第 8 章 不对称合成反应和光学异构体拆分

8.1 不对称合成反应	132
8.2 光学异构体的拆分	144
习 题	149

第 9 章 有机合成中的选择性

9.1 有机化学反应选择性的分类	151
9.2 有机化学反应选择性控制方法	156
9.3 实例分析	162
习 题	164

第 10 章 基团的保护基

10.1 胺的保护	165
-----------------	-----

10.2 醇的保护	170
10.3 羧基的保护	174
10.4 羰基的保护	176
习 题	180

第 11 章 逆合成分析与合成路线设计

11.1 有机合成路线设计	182
11.2 逆合成分析法	183
11.3 简单化合物的合成路线设计	188
11.4 双官能团化合物的合成路线设计	198
11.5 简单环状化合物的合成路线设计	210
11.6 有机化合物合成实例	213
习 题	224

第 12 章 有机合成新方法

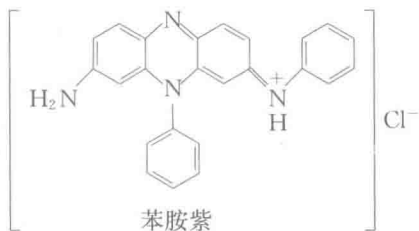
12.1 微波辅助有机合成	226
12.2 相转移催化反应	232
12.3 固相合成法	236
12.4 其他合成法	238
习 题	244
附录 常见有机人名反应	245
参考文献	266

绪 论

1.1 引 言

化学是一门“中心科学”，化学合成则被认为是这个中心的“中心”。在 20 世纪的 100 年中，化学与化工取得了空前辉煌的成就，1900 年 Chemical Abstracts(CA)收录的从天然产物中分离出来的和人工合成的已知化合物只有 55 万种，至 1999 年 12 月 31 日该数字已达 2340 万种，其中绝大多数为有机合成产物，为人类提供了大量的新药物、新材料、化肥和农药。

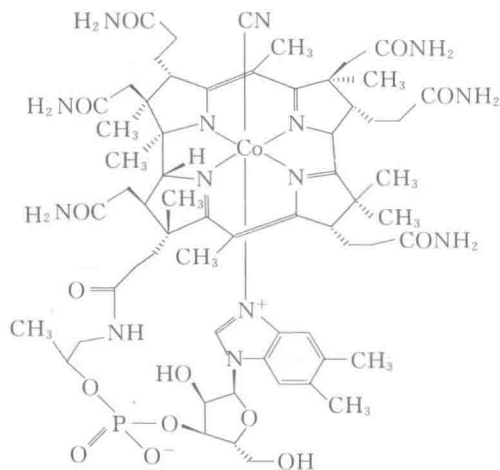
自 Wohler 在 1828 年首次由氰酸铵制得尿素，成功地进行了有机化合物的人工合成后，化学家们开始对自然界存在的与人们生活有关或有理论价值的有机化合物进行了合成的探索。著名有机化学家 Perkin 用铬酸氧化苯胺衍生物时得到了能与天然染料茜红和靛蓝相媲美的苯胺紫，并以实验室合成为基础设计了工业生产方案，使其很快投入了工业生产。1868 年 Graebe 和 Liebermann 合成了茜红，1878 年 Baeyer 合成了靛蓝。经过不断的创新、改良和生产实践，终于形成了合成染料化学工业。染料化学及其他化学工业的发展导致合成药物的产生。人们在对一些染料中间体抗菌性的研究过程中发现了磺胺类抗生素，从而开创了人工合成药物的新纪元。



100 年来合成化学发展迅速，许多新技术被用于无机和有机化合物的合成，例如，超低温合成、高温合成、高压合成、电解合成、光合成、声合成、微波合成、等离子体合成、固相合成、仿生合成等等；发现 and 创造的新反应、新合成方法数不胜数。现在，几乎所有的已知天然化合物以及化学家感兴趣的具有特定功能的非天然化合物都能够通过化学合成的方法来获得。合成化

学创造出了许多新的化合物,为满足人类对物质的需求做出了极为重要的贡献。

20 世纪,合成化学领域共获得 10 项诺贝尔化学奖。1912 年格利雅因发明格氏试剂,开创了有机金属在各种官能团反应中的新领域而获得诺贝尔化学奖。狄尔斯和阿尔德因发现双烯合成反应而获得 1950 年诺贝尔化学奖。齐格勒和纳塔发现了有机金属催化烯烃定向聚合,实现了乙烯的常压聚合而荣获 1963 年诺贝尔化学奖。人工合成生物分子一直是有机合成化学的研究重点。从最早的甾体(Windaus, 1928 年诺贝尔化学奖)、抗坏血酸(Haworth, 1937 年诺贝尔化学奖)、生物碱(Robinson, 1947 年诺贝尔化学奖)到多肽(Vigneand, 1955 年诺贝尔化学奖)逐渐深入。1965 年有机合成大师 Woodward 利用其在有机合成方面的独创思维和高超技艺,先后合成了奎宁、胆固醇、可的松、叶绿素和利血平等一系列复杂有机化合物,并因此荣获诺贝尔化学奖。获奖后他又提出了分子轨道对称守恒原理,并合成了维生素 B₁₂ 等。此外, Wilkinson 和 Fischer 合成了过渡金属二茂夹心式化合物,确定了这种特殊结构,对金属有机化学和配位化学的发展起了重大推动作用,并因此荣获 1973 年诺贝尔化学奖。1979 年 Brown 和 Wittig 因分别发展了有机硼和 Wittig 反应而共获诺贝尔化学奖。

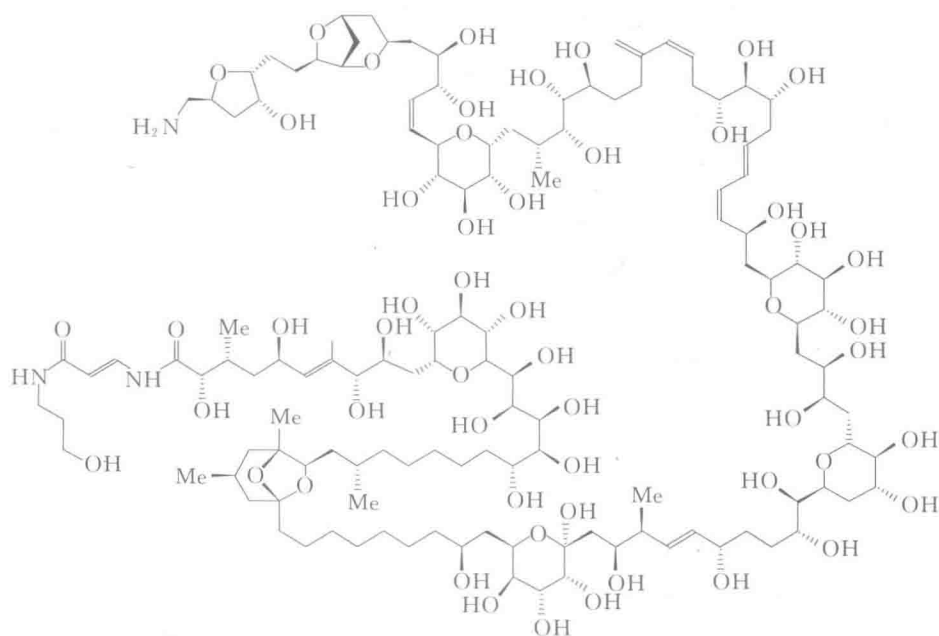


维生素 B₁₂

1984 年 Merrifield 因发明了固相多肽合成法对有机合成方法学和生命化学起了巨大推动作用而获得诺贝尔化学奖。20 世纪 60 年代末,美国哈佛大学 Corey 教授根据其多年对复杂分子的合成及设计研究,逐渐创立了从目标机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。这种逻辑方法的产生与完善对复杂分子的合成有很大的帮助。由 Corey 领导的研究组在此理论的指导下完成了 100 多种复杂分子的多步骤合成,几乎每种复杂化合物的成功合成都有新的方法发现。Corey 由于合成理论方面的杰出成就而获得了 1990 年诺贝尔化学奖。

现代合成化学经历了近百年的努力研究、探索和积累,到今天已经可以合成像海葵毒素这样复杂的分子(分子式为 C₁₂₉H₂₂₃N₃O₅₄, 分子量为 2689 道尔顿,有 64 个不对称碳和 7 个

骨架内双键, 异构体数目多达 271 个)。



海葵毒素

1965 年中国科学家在世界上首次合成了在生理活性上与天然产物基本相同的牛胰岛素, 是由 51 个氨基酸构成的多肽。

1.2 有机合成的目的和设计

1.2.1 有机合成的目的

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备成较复杂的有机物的过程。早期的有机合成, 主要是在实验室内仿造自然界中已存在的化学物质。而现在, 人们已可以依据物质分子的结构与性质的关系规律, 为适应特定的需要而合成自然界中并不存在的新物质。今后的发展趋势是设计和合成预期有优越性能的或具有重大意义的化合物。

因此, 有机合成已经成为当代化学研究的主流之一。利用有机合成可以制造天然化合物, 可以确切地确定天然物的结构, 可以辅助生物学的研究以解开自然界的奥秘。利用有机合成更可以制造非天然的, 但预期会有特殊性能的新化合物。事实上, 有机合成就是应用基本且易得的原料与试剂, 加上人类的智慧与技术来创造更复杂、更奇特的化合物。正如 1965 年诺贝尔奖获得者、有机合成大师 Woodward 教授所说: “在有机合成中充满着兴奋、冒险、挑战和艺术。”

基本有机合成工业任务是:从廉价易得的天然资源,如煤、石油、天然气或农副产品等,初步加工成一级有机产品,如甲烷、乙烷、丙烷、乙炔、苯、萘等,再进一步加工成二级有机产品,如乙醇、乙酸、丙酮等。这些一、二级产品的生产称为“重有机合成工业”。基本有机合成的特点是:产品量大,质量要求稍低,加工相对粗糙,生产操作简单。

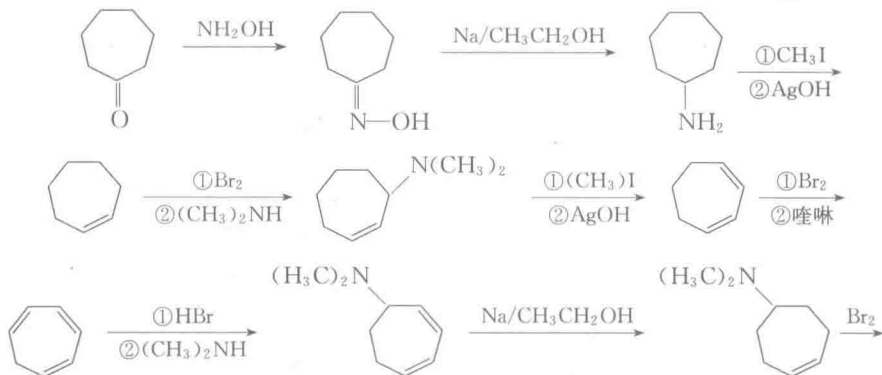
精细有机合成工业的任务是:以基本有机合成工业中得到的一、二级有机产品为原料,合成一些结构比较复杂,质量要求很高(即较精细)的化合物。其制备过程的操作条件要求严格,步骤较多,一次生产的量比较少但品种比较多。精细有机合成主要用在合成药物、农药、染料、香料等。这种合成的首要任务常常是合成路线的设计。

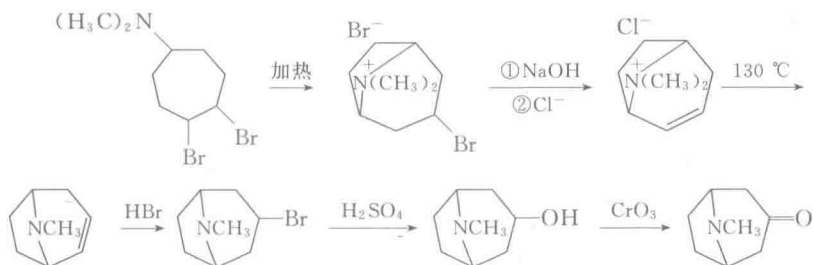
这两类有机合成工业对于国计民生都是缺一不可的。没有精细有机合成工业就没有满足人民生活需要的丰富多彩的有机产品;没有基本有机合成工业,精细有机合成工业也就没有根基。

1.2.2 有机合成路线设计

著名的有机合成化学家 Still 曾指出:一个复杂有机分子的有效合成路线的设计是有机化学中最困难的问题之一。路线设计是合成工作的第一步,也是最重要的一步。要具有高的路线设计的能力,首先要有技术方面的能力,如各类、各种有机反应的熟悉与掌握,对同一目的、不同有机合成反应在实用上的比较与把握,对各个步骤操作条件的实际掌握,对产品纯化和检测的能力等。但这还不够,逻辑性的归纳和演绎在有机合成路线设计中也显得非常重要,甚至可以运用计算机程序来辅助合成路线的设计。要进行一个复杂化合物的合成,需要组织好众多的有机反应,以形成一个综合的、高效的合成能力。这种“战术”,在合成化学中就叫“策略”。例如,颠茄酮的合成有两条不同的路线:

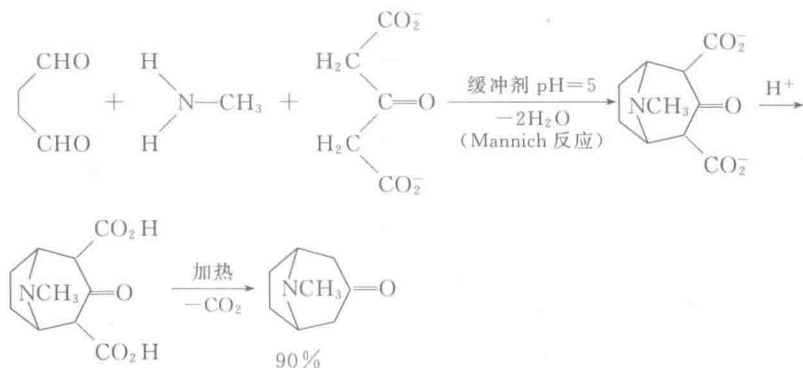
(1)Willstatter 在 1896 年推出了一条颠茄酮合成路线。他是 1915 年诺贝尔化学奖获得者。此路线前后经历 21 步之多:





这一路线总的收率只有 0.75%。尽管路线中每一步的收率均较高,但由于步骤太多,使总收率大大降低。

(2) 21 年后的 1917 年,Robinson 利用 Mannich 反应设计出另一条颠茄酮合成路线,既合理,又简捷,仅用了 3 步,总收率达 90%:



由此可见,一个好的思维路线,能设计出一条好的合成路线。

1.3 有机合成的发展与作用

1.3.1 有机合成发展的条件

有机合成不论在天然物质,还是非天然物质方面,都已经取得了十分辉煌的成就。现代科学的进展,已为有机合成的发展建立了良好的客观条件。大致有下列几个方面:

(1) 理论方面 现代有机合成化学已建立在坚实的理论有机化学和量子化学的基础上。在深度上将对反应的历程和本质做进一步深入的研究,从而更有效地控制了反应的方向与速度,以及产物的结构、纯度与收率。

(2) 方法方面 近年来,对新型有机合成方法,如生物化学法、超声法、高压法、辐射法等,特别是酶化学和酶模拟合成方法的研究,获得了重大的突破,从而为合成方法带来更大的变革。

(3) 检测方面 近代物理测试方法,如红外、紫外、核磁共振、色质联用、高效液相色谱、

元素自动分析、X 射线衍射等,已普遍配合应用,有力地促进了有机合成的迅速发展。

(4)设计方面 使用计算机来辅助合成路线设计将大大加快合成路线设计的速度,使成工艺变得更加严格而系统化,以此为基础,编制有机合成路线的计算机辅助设计程序,逐步达到路线设计的计算机化。

有机合成虽然有了很大的发展。但自然界和人类本身的发展又不断地向合成化学家提出了新的挑战。在有机合成反应上,虽可以举出很多高选择性方面卓有成效的工作,但局限性仍然很多。从日益发展的精细化工品的需求来说,必然会要求更加理想的高选择性反应,更加温和的反应条件,同时又要不恶化人类赖以生存的地球环境。

1.3.2 有机合成化学的作用

有机合成化学的作用归纳起来有两点:一是应用于生产实践,开发新产品造福人类;二是用于理论研究。

以有机合成化学为基础建立的有机化工经过长期的发展形成了两大分支。其一是以石油、天然气和煤等为原料合成一些较简单的化合物,如三烯(乙烯、丙烯、丁二烯)、一炔(乙炔)、甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、丙酮、乙酸和苯酚等的基本有机化工;特点是生产规模大、产品结构相对稳定、技术比较成熟、产品附加值相对较小。另一分支是利用上述基本有机原料及无机产品生产结构比较复杂,具有各种特定用途的有机或高分子化学品的精细化学工业;特点是产品品种多、产量较小、专用性强、技术比较复杂多变、更新换代快、产品附加值较高,涉及医药、染料、涂料,农用化学品,表面活性剂,纺织、印染、造纸业用添加剂,塑料、橡胶助剂,石油助剂等许多领域。具体到某个领域乃至某种产品,人们不断提出新的要求,促使产品不断更新换代。例如,20 世纪 50 年代后,随着石油化工的发展出现了合成纤维,其染色与天然纤维有很大的差别,因而对染料提出了新的要求。经过合成化学家的努力,开发了分散染料、阳离子染料和活性染料等新型染料。随着现代科技的发展,涂料原有的装饰与保护功能已不能满足高新技术的要求。一些新型涂料,如用于电子元件的高绝缘性涂料、导电涂料、太阳能吸收涂料、防雷达涂料、防辐射涂料及耐高温涂料等便应运而生。再如,合成农药的使用会产生环境污染,长期使用使害虫产生抗药性,于是化学家们研究开发了新的高效、低毒和低残留的有机杀虫剂,如拟除虫菊酯、昆虫激素(不育剂、性引诱剂等)等第三代农药。

人们很早便利用有机合成来进行理论研究。Korner 曾用衍生物制备法来确定各种取代苯的异构体。Perkin 进行的碳环合成为 Baeyer 的张力理论提供了依据。Willstater 合成环辛四烯对环丁二烯稳定性的研究为芳香性理论提供了有力证据。

此外,有机合成化学在一些相关学科及高科技领域的应用也越来越广泛。例如,功能高分子化学涉及的特殊单体的合成;配位化学中特殊配体如各种大环、多环化合物的合成;一些典型生物化学过程的人工模拟;各种功能材料如功能膜、含能材料、智能材料、光学有机材

料、导电材料和有机磁性材料等的合成都与有机合成有着非常密切的关系。

习 题

1. 什么是有机合成？有机合成取得了哪些现代成就？
2. 简述有机合成化学的目的和作用。

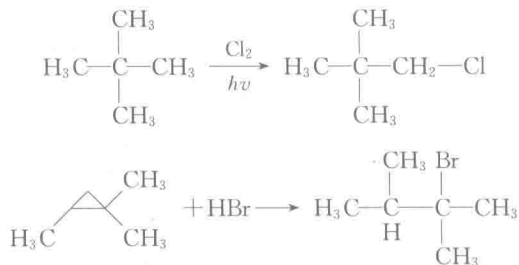
官能团化和官能团转换的基本反应

有机化学的基本反应是有机合成的基础,这些基本反应主要是在有机分子中引入官能团的反应,但在一些实例中让有机分子中的某些位置不能官能团化,因此要合成预期的产物就只能通过官能团转换得到。本章将主要汇集有机化学中各种各样的基本反应。

2.1 官能团化

2.1.1 饱和烃的官能团化

饱和烃分为烷烃和环烷烃,它们分子中只有很强的碳碳键和碳氢键,需要较高的能量才能使之断裂,另外碳和氢的电负性差别很小,因而整个分子中电子分布较均匀,故对亲核试剂或亲电试剂都没有特殊的亲和力。但在另一方面,饱和烃在光、热或引发剂作用下,可发生键均裂的自由基反应。除此之外,较小的单环烷烃还容易发生开环加成反应。例如:



2.1.2 烯烃的官能团化

相对于烷烃,烯烃中具有活性的碳碳双键,其官能团化集中发生在碳碳双键及碳碳双键的邻位——烯丙位两个位置上。烯烃在有机合成中应用价值比较大的反应汇总于图 2-1。

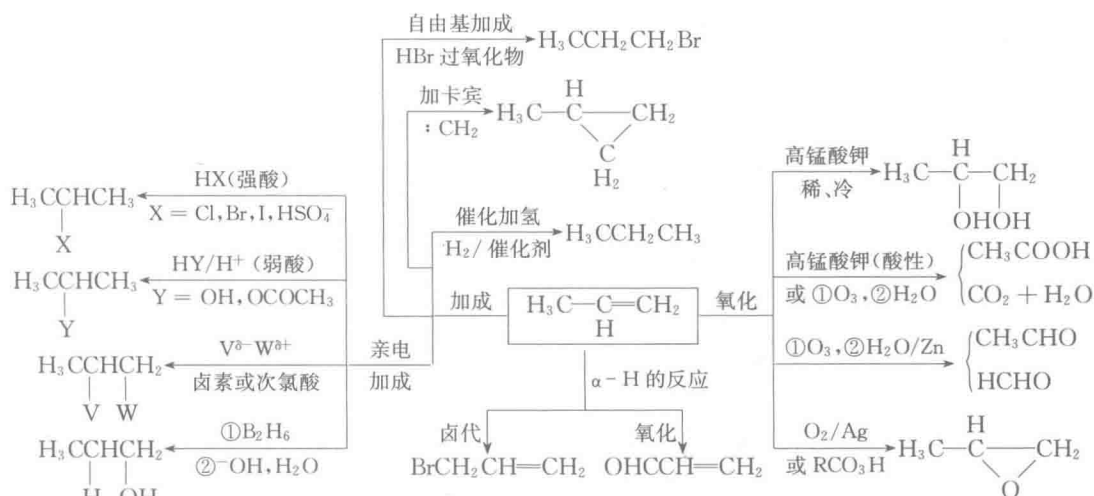
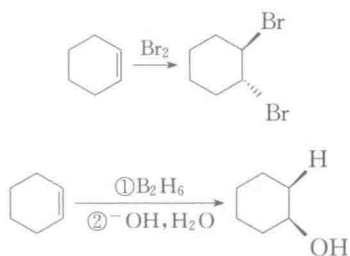
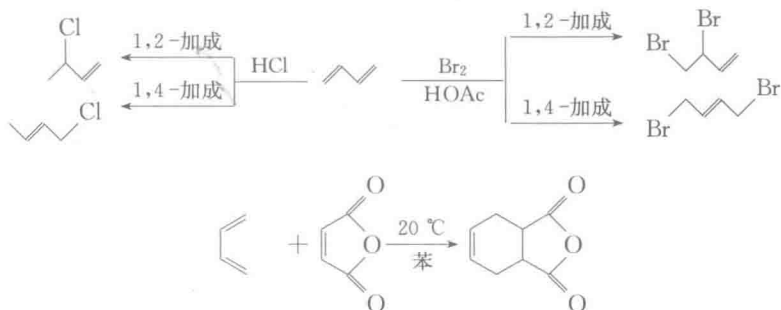


图 2-1 丙烯的官能团化图示

对烯烃亲电加成的立体化学研究表明,除硼氢化-氧化反应得到顺式加成产物外,其余均得到反式加成产物。例如:



二烯烃仍然保持单烯烃的性质,但共轭二烯烃的特殊结构使其可以发生一些特殊的反应,例如 1,2-加成和 1,4-加成以及双烯加成反应。



2.1.3 炔烃的官能团化

炔烃中的官能团是碳碳三键,其官能团化主要包括碳碳三键的反应和端基炔氢的反应,如图 2-2 所示。