

JINGXI YOUJI HECHENG YUANLI YU JISHU

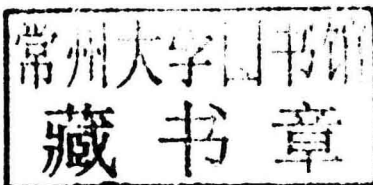
精细有机合成原理 与技术

韩福忠 林雪松 贾利娜 编著

“国家一级出版社”  中国纺织出版社 “全国百佳图书出版单位”

精细有机合成原理 与技术

韩福忠 林雪松 贾利娜 编著



内 容 提 要

本书对精细有机合成原理与技术进行了研究,主要包括磺化与硫酸化、硝化与亚硝化、氧化还原、卤化与氨解、烷基化、酰基化、重氮化与重氮盐的转化、羟基化、缩合反应、精细有机合成路线设计基本方法与评价、精细有机合成的选择性控制与工艺优化、精细有机合成新方法新技术等。本书力求做到理论严谨、内容丰富、重点突出、层次清晰。在章节上注意整体与局部的划分和衔接;在内容上注重引入最新理论和技术;在语言上注意逻辑性和准确性;在结构上注意同类知识的结合。同时,加入了大量典型应用实例,循序渐进、深入浅出、图文并茂,为深入理解和应用奠定了坚实的基础。

图书在版编目(CIP)数据

精细有机合成原理与技术 / 韩福忠, 林雪松, 贾利
娜编著. -- 北京: 中国纺织出版社, 2018.3
ISBN 978-7-5180-4143-5

I. ①精… II. ①韩… ②林… ③贾… III. ①精细化
工—有机合成 IV. ①TQ202

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2017)第 241447 号

责任编辑:姚 君

责任印制:储志伟

中国纺织出版社出版发行

地址:北京市朝阳区百子湾东里 A407 号楼 邮政编码:100124

销售电话:010-67004422 传真:010-87155801

<http://www.c-textilep.com>

E-mail: faxing@e-textilep.com

中国纺织出版社天猫旗舰店

官方微博 <http://www.weibo.com/2119887771>

虎彩印艺股份有限公司印刷 各地新华书店经销

2018 年 3 月第 1 版第 1 次印刷

开本:787×1092 1/16 印张:18.25

字数:447 千字 定价:78.00 元

凡购本书,如有缺页、倒页、脱页,由本社图书营销中心调换

前 言

2001年诺贝尔化学奖得主日本名古屋大学教授野依良治博士说过：“有机合成有两大任务：一是实现有价值的已知化合物的高效生产；二是创造新的有价值的物质与材料。”即可以理解为有机合成有两个基本目的：一是为了工业大量生产，即工业合成，为了这一目的，成本问题非常重要，即使是收率上的极小变化或工艺路线和设备的微小改进都会对成本产生很大的影响；二是为了合成特殊的、新的有机化合物，探索新的合成路线或研究其他理论问题，即实验室合成，为这一目的所需要的物质的量较少，但纯度常常要求较高，而成本在一定范围内不是主要问题。

工业合成是利用化学反应将简单的原料通过工业化装置生产出各种化工中间体及化学产品的过程。根据所承担的任务不同，工业有机合成一般可分为基本有机合成和精细有机合成两大类。其中，基本有机合成工业的主要任务是利用化学方法将简单的、廉价易得的天然资源如煤、石油、天然气等以及其初加工产品和副产品（电石、煤焦油等）合成为最基本的有机化工原料。基本有机合成多在气相催化下进行，且多为连续性的大规模生产，因此也称为重有机合成。精细有机合成工业的主要任务是合成染料、药物、农药、香料以及各种试剂、溶剂、添加剂等，其特点是产量小、品种多、质量要求较高，而且一般为间歇生产，操作比较复杂、细致。

精细有机合成具备以下特点。

(1)小批量，多品种。精细化学品的年产量一般为几吨至几百吨，有些小品种仅以千克计。为了满足多方面的需要，它们不可能像大化工产品那样大批量生产，而是有针对性地生产各种具有特殊功能的专用化学品。如表面活性剂，现已有5000多个具有明确化学结构的品种，不同化学结构的染料品种也有5000多个。不断开发新的精细化学品是精细有机合成的一个特点。

(2)高技术密集度。精细化学品合成的高技术密集度主要体现在整个生产流程长、涉及的单元反应和单元操作多、中间体和终产物质量要求高。从原料的选择到最终产品的检验，中间需要多学科的理论知识和专业技能，如多步合成、分离纯化、分析检测等。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。

(3)高附加值。附加值是指在产品产值中扣除原材料、税金、设备和厂房折旧后剩余部分的价值。大部分精细化学品附加值很高，有些产品的利润率甚至可达300%。在这些产品的生产中，原材料的费用、动力和劳动力的消耗都占次要地位。精细化学品利润高的原因，很大程度上来源于它的高技术含量和技术垄断。

上述两类有机合成工业都是国计民生所必不可少的，没有精细有机合成就不能满足人民生活所必需的各种有机产品，而没有基本有机合成就断绝了精细有机合成所需要的工业原料。

工业合成与实验室合成虽然在反应原理和单元操作上大致相同，但在规模大小上是有差

别的,工业生产上常常有些特殊要求。有时在实验室合成中被否定的合成路线,在工业生产上却有较大的生产价值;反之,有时实验室合成中认为十分理想的合成路线,在工业生产上却有很大的困难,甚至难以实现。这是因为工业生产除了考虑反应原理和单元操作之外,还必须考虑整个生产过程的要求,如设备、操作、产物的综合利用、物料和能量的平衡以及是否适合于连续性生产等,而且还必须考虑“三废”的处理和环境的保护。因此,工业合成除了理论研究之外,还有更加精确和具体的要求,而且工业合成路线的改进对工业生产有巨大的影响,因而必须重视和加强对有机合成以及整个生产过程的研究。

本书力求做到理论严谨、内容丰富、重点突出、层次清晰、深入浅出。在章节安排上注意整体与局部的划分和衔接;在内容上注重引入最新理论和技术,并突出“实际、实用、实践”的“三实”原则,循序渐进、深入浅出;在语言上注意逻辑性和准确性;在结构上注意同类知识的结合。同时,加入了大量典型应用实例及图表,为深入理解和应用奠定了坚实的基础。

全书由韩福忠、林雪松、贾利娜撰写,并由韩福忠负责统稿。具体分工如下:

第2章~第5章、第11章:韩福忠(齐齐哈尔大学);

第1章、第6章、第8章、第12章:林雪松(赤峰学院);

第7章、第9章、第10章、第13章:贾利娜(齐齐哈尔大学)。

本书的写作得到了出版社领导和编辑的鼎力支持和帮助,同时也得到了各学校领导的支持和鼓励,在此一并表示感谢。由于作者水平所限,书中难免存在疏漏和不妥之处,恳请同行专家不吝赐教。

编者

2017年7月

目 录

第 1 章 绪论	1
1.1 精细有机合成基础知识	1
1.2 精细有机合成的基础工艺	14
1.3 精细有机合成的原料资源	15
1.4 精细有机合成工艺从小试到工业	17
第 2 章 磺化与硫酸化	21
2.1 概述	21
2.2 芳环上的取代磺化	22
2.3 亚硫酸盐的置换磺化	25
2.4 用磺化法制备阴离子表面活性剂的反应	27
2.5 烯烃的硫酸化	31
2.6 脂肪醇的硫酸化	32
2.7 聚氧乙烯醚的硫酸化	33
第 3 章 硝化与亚硝化	35
3.1 概述	35
3.2 硝化反应历程	35
3.3 混酸硝化	37
3.4 硫酸介质中的硝化	40
3.5 有机溶剂—混酸硝化	42
3.6 在乙酐或乙酸中的硝化	42
3.7 稀硝酸硝化	44
3.8 置换硝化法	46
3.9 亚硝化	47
第 4 章 氧化还原	49
4.1 概述	49
4.2 催化氧化	50
4.3 化学试剂氧化	58

4.4	催化还原	63
4.5	化学还原	70
第 5 章	卤化与氨解	78
5.1	概述	78
5.2	取代卤化	79
5.3	加成卤化	82
5.4	置换卤化	85
5.5	氨解反应基本原理	89
5.6	氨解方法	92
5.7	氨解反应的制备实例	98
第 6 章	烷基化	102
6.1	概述	102
6.2	烷基化反应的基本原理	103
6.3	相转移烷基化反应	131
6.4	烷基化生产实例	132
第 7 章	酰基化	137
7.1	概述	137
7.2	N-酰化反应	138
7.3	C-酰化反应	152
7.4	O-酰化(酯化)反应	162
第 8 章	重氮化与重氮盐的转化	171
8.1	概述	171
8.2	重氮化反应	173
8.3	重氮化合物的转化反应	179
第 9 章	羟基化	189
9.1	概述	189
9.2	芳磺酸盐的碱熔	189
9.3	有机化合物的水解	193
9.4	其他羟基化反应	198
第 10 章	缩合反应	201
10.1	概述	201
10.2	羟基缩合反应	201

10.3	羧酸及其衍生物的缩合	208
第 11 章	精细有机合成路线设计基本方法与评价	215
11.1	逆合成法及其常用术语	215
11.2	逆合成路线设计技巧	222
11.3	导向基和保护基的应用	236
11.4	合成路线的评价标准	242
第 12 章	精细有机合成的选择性控制与工艺优化	245
12.1	有机合成反应的选择性及控制机制	245
12.2	非对映立体选择性控制与对映立体选择性控制	248
12.3	精细有机合成工艺优化	254
12.4	工艺优化案例	262
第 13 章	精细有机合成新方法新技术	264
13.1	绿色合成技术	264
13.2	真空实验技术	269
13.3	微波催化技术	274
13.4	微反应器技术	278
参考文献		282

第1章 绪 论

1.1 精细有机合成基础知识

精细有机化工产品种类繁多,合成这些产品需涉及许多不同的化学反应,其反应历程和反应条件更是多种多样,很难提出单一的理论来指导所有这些合成。尽管如此,在进行这些不同类型的合成反应时,它们仍遵循有机化学的一些规则规律。

1.1.1 有机反应中的电子效应与空间效应

有机化合物的性质取决于自身的化学结构,也与其分子中的电子云分布有关。分子相互作用形成新的化合物时,将发生旧键的断裂和新键的生成,这个过程不仅与分子中电子云的分布有关,还与分子间的适配性有关,了解和掌握这些相互关系对掌握有机反应的规律十分有益。

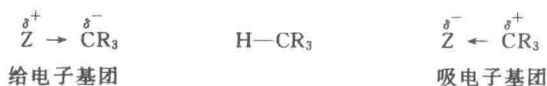
1.1.1.1 电子效应

电子效应可用来讨论分子中原子间的相互影响以及原子间电子云分布的变化。电子效应又可分为诱导效应和共轭效应。

(1) 诱导效应

在有机分子中相互连接的不同原子间由于其各自的电负性不同而引起的连接键内电子云偏移的现象,以及原子或分子受外电场作用而引起的电子云转移的现象称作诱导效应,用 I 表示。根据作用特点,诱导效应可分为静态诱导效应和动态诱导效应。

①静态诱导效应 I_s 。由于分子内成键原子的电负性不同所引起的电子云沿键链(包括 σ 键和 π 键)按一定方向移动的效应,或者说键的极性通过键链依次诱导传递的效应。这是化合物分子内固有的性质,被称为静态诱导效应,用 I_s 表示。诱导效应的方向通常以 C—H 键作为基准,比氢电负性大的原子或原子团具有较大的吸电性,称吸电子基,由此引起的静态诱导效应称为吸电静态诱导效应,通常以 $-I_s$ 表示;比氢电负性小的原子或原子团具有较大的供电性,称给电子基,由此引起的静态诱导效应称为供电静态诱导效应,通常以 $+I_s$ 表示。其一般的表示方法如下(键内的箭头表示电子云的偏移方向)。



诱导效应沿键链的传递是以静电诱导的方式进行的,只涉及电子云分布状况的改变和键的极性的改变,一般不引起整个电荷的转移和价态的变化,如:



由于氯原子吸电诱导效应的依次传递,促进了质子的离解,加强了酸性,而甲基则由于供电诱导效应的依次诱导传递影响,阻碍了质子的离解,减弱了酸性。

在键链中通过静电诱导传递的诱导效应受屏蔽效应的影响是明显的,诱导效应的强弱与距离有关,随着距离的增加,由近而远依次减弱,而且变化非常迅速,一般经过三个原子以后诱导效应已经很弱,相隔五个原子以上则基本观察不到诱导效应的影响。

诱导效应不仅可以沿 σ 键链传递,同样也可以通过 π 键传递,而且由于 π 键电子云流动性较大,因此不饱和键能更有效地传递这种原子之间的相互影响。

②动态诱导效应。在化学反应中,当进攻试剂接近底物时,因外界电场的影响,也会使共价键上电子云分布发生改变,键的极性发生变化,这被称为动态诱导效应,也称可极化性,用 I_d 表示。

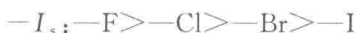
发生动态诱导效应时,外电场的方向将决定键内电子云偏离方向。如果 I_d 和 I_s 的作用方向一致,将有助于化学反应的进行。在两者的作用方向不一致时, I_d 往往起主导作用。

③诱导效应的相对强度。对于静态诱导效应,其强度取决于原子或基团的电负性。

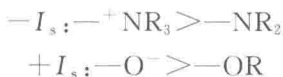
a.同周期的元素中,其电负性和 I_s 随族数的增大而递增,但 $+I_s$ 则相反。如:



b.同族元素中,其电负性和 $-I_s$ 随周期数增大而递减,但 $+I_s$ 则相反。如:



c.同种中心原子上,正电荷增加其 $-I_s$;而负电荷则使 $+I_s$ 增强。例如:

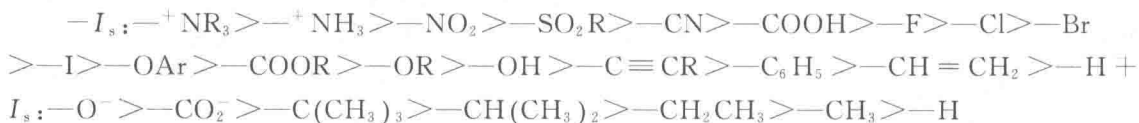


d.中心原子相同而不饱和程度不同时,则随着不饱和程度的增大, $-I_s$ 增强。



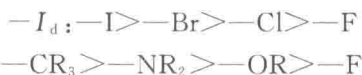
当然这些诱导效应相对强弱是以官能团与相同原子相连接为基础的,否则无比较意义。

一些常见取代基的吸电子能力、供电子能力强弱的次序如下:



对于动态诱导效应,其强度与施加影响的原子或基团的性质有关,也与受影响的键内电子云可极化性有关。

a.在同族或同周期元素中,元素的电负性越小,其电子云受核的约束也相应减弱,可极化性就越强,即 I_d 增大,反应活性增大。如



b. 原子的富电荷性将增加其可极化的倾向。



c. 电子云的流动性越强, 其可极化倾向越大。一般来说, 不饱和化合物的不饱和程度大, 其 I_d 也大。



(2) 共轭效应

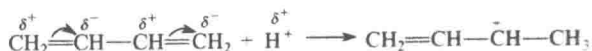
① 共轭效应。在单双键交替排列的体系中, 或具有未共用电子对的原子与双键直接相连的体系中, p 轨道与 π 轨道或 π 轨道与 π 轨道之间存在着相互的作用和影响。电子云不再定域在成键原子之间, 而是围绕整个分子形成了整体的分子轨道。每个成键电子不仅受到成键原子的原子核的作用, 而且也受分子中其他原子核的作用, 因而分子能量降低, 体系趋于稳定。这种现象被称为电子的离域, 这种键称为离域键, 由此产生的额外的稳定能被称为离域能(或叫共轭能)。含有这样一些离域键的体系统称为共轭体系, 共轭体系中原子之间能相互影响的电子效应就叫共轭效应。

与诱导效应不同的是, 共轭效应是起因于电子的离域, 而不仅是极性或极化的效应。它不像诱导效应那样可以存在于一切键上, 而只存在于共轭体系之中。共轭效应的传递方式不靠诱导传递而愈远愈弱, 而是靠电子离域传递的, 对距离的影响是不明显的, 而且共轭链愈长, 电子离域就愈充分, 体系的能量也就愈低, 系统也就愈稳定, 键长的平均化趋势就愈大。例如, 苯分子是一个闭合的共轭体系, 电子高度离域的结果, 使得电子云分布呈平均化, 苯分子根本不存在单、双键的区别, 苯环为正六边形, $C-C-C$ 键角为 120° , $C-C$ 键长均为 0.139 nm 。

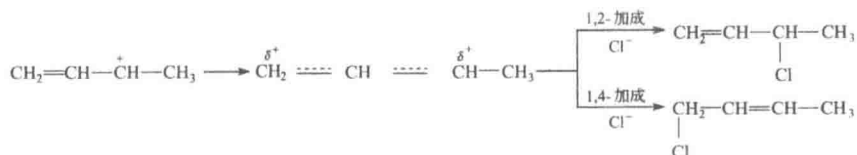
如果共轭键原子的电负性不同, 则共轭效应也表现为极性效应, 如在丙烯腈中, 电子云定向移动呈现正负偶极交替的现象。



共轭效应也分为静态(以 C_s 表示)和动态(以 C_d 表示)两种类型, 其中又可细分为给电子效应的正共轭效应($+C_s, +C_d$)和吸电子效应的负共轭效应($-C_s, -C_d$); 静态共轭效应是共轭体系内在的、永久性的性质, 而动态共轭效应则是由外电场作用所引起, 仅在分子进行化学反应时才表现出来的一种暂时的现象。例如, 1,3-丁二烯在基态时由于存在 C_s , 表现出体系能量降低, π 电子离域、键长趋于平均化。当其与 HCl 发生加成反应时, 由于质子外电场的影响, 丁二烯内部发生 $-C_d$ 效应, 分子上 π 电子云沿着共轭链发生转移, 出现各碳原子被极化——所带部分电荷正负交替分布的情况, 这是动态共轭效应($-C_d$)所致。



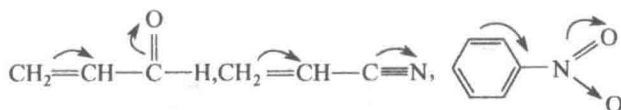
在反应中生成的上述活性中间体——正碳离子, 由于结构上具有烯丙基型正碳离子的 $p-\pi$ 共轭离域而稳定, 并产生了 1,2-加成和 1,4-加成两种产物。



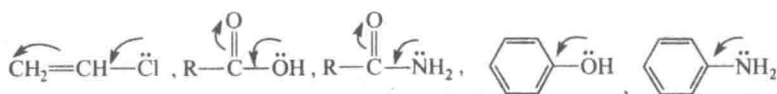
静态共轭效应可以促进也可以阻碍反应的进行,而动态共轭效应只能存在于反应过程有利于反应进行时才能发生,因此,动态共轭效应只会促进反应的进行。与诱导效应类动态因素在反应过程中,往往是起主导、决定作用的。

②共轭体系。共轭体系中以 $p-\pi$ 共轭、 $\pi-\pi$ 共轭最为常见。

a. $\pi-\pi$ 共轭体系 由单双键交替排列组成的共轭体系,即为 $\pi-\pi$ 共轭体系。不只双键,其他 π 键如叁键也能组成 $\pi-\pi$ 共轭体系,如:



b. $p-\pi$ 共轭体系 具有处于 p 轨道的未共用电子对的原子与 π 键直接相连的体系,称 $p-\pi$ 共轭体系,如:



正是因为 $p-\pi$ 共轭效应的结果,氯乙烯键长有平均化的趋势,而且在与不对称亲电试剂的加成反应中也符合马尔可夫尼柯夫规则。羧酸为什么具有酸性?苯胺为什么比脂肪胺碱性弱?酰胺为什么碱性更弱?苯酚为什么与醇明显不同?这些都起因于少 π 共轭效应的影响。

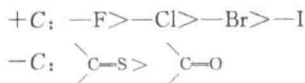
另外,还有一些如烯丙基型正离子或自由基等也是 $p-\pi$ 共轭,不同的是体系是缺电子或含有独电子的 $p-\pi$ 共轭。



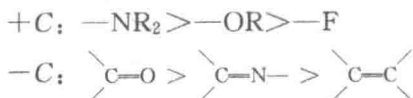
烯丙基型正离子、自由基比较稳定,是 $p-\pi$ 共轭效应分散了正电荷或独电子性的结果。

③共轭效应的相对强度。共轭效应的强弱与组成共轭体系的原子性质、价键状况以及空间位阻等因素有关。 C_s 和 C_d 有相同的传递方式,它们的强弱比较次序是一致的。

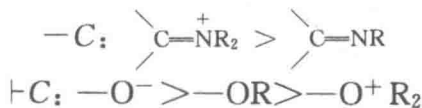
a. 同族元素与碳原子形成 $p-\pi$ 共轭时,正共轭效应 $+C$ 随元素的原子序数增加而减小;而同族元素与碳原子形成 $\pi-\pi$ 共轭时,其负共轭效应 $-C$ 随元素的原子序数增加而变大。



b. 同周期元素与碳原子形成 $p-\pi$ 共轭时, $+C$ 效应随原子序数的增加而变小;与碳原子形成 $\pi-\pi$ 共轭时, $-C$ 效应随原子序数的增加而变大。

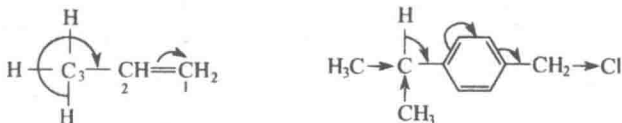


c.带正电荷的取代基具有相对更强的 $-C$ 效应,带负电荷的取代基具有相对更强的 $+C$ 效应;

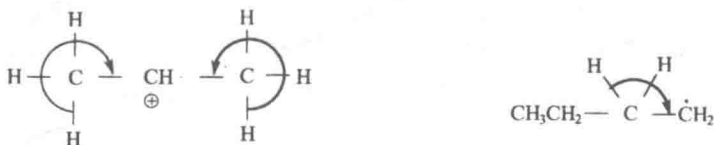


(3) 超共轭效应

单键与重键以及单键与单键之间也存在着电子离域的现象,即出现 σ - π 共轭和 σ - σ 共轭,一般称为超共轭效应。例如,丙烯分子中,甲基上的 C—H 键可与体系发生共轭,使 σ 键和 π 键间的电子云发生离域,形成 σ - π 键共轭体系,致使丙烯基上的氢原子比丙烷中的甲基氢原子活泼得多,丙烯分子中的 C₂—C₃ 键(0.150 nm)一般的 C—C 键(0.154 nm)略短一些。



C—H 键的电子云也可离域到相邻的空 p 轨道或仅有单个电子的 p 轨道上, 形成 $\sigma-p$ 共轭效应, 使电荷分散, 体系稳定性增加。例如:



超共轭效应多数是给电子性的。它可使分子内能降低,稳定性增加。但与普通的共轭效应相比,其影响较弱。

1.1.1.2 空间效应

空间效应是由分子中各原子或基团的空间适配性,或反应分子间的各原子或基团的空间适配性所引起的一种形体效应,其强弱取决于相关原子或基团的大小和形状。最普通的空间效应是所谓的空间位阻,一般是指体积庞大的取代基直接影响化合物反应活性部位的显露,阻碍反应试剂对反应中心的有效进攻;也可以是指进攻试剂的庞大体积影响其有效地进入反应位置。例如,对烷基苯进行一硝化反应时,随着烷基基团的增大,硝基进入取代基邻位的空间位阻也增大,从而使邻位产物的生成量下降,而对位产物的生成量上升,见表 1-1。

表 1-1 烷基苯硝化反应的异物体分布

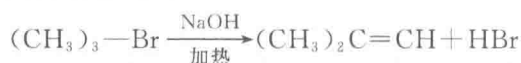
化合物	环上原有 取代基(—R)	异构体分布/%			化合物	环上原有取 代基(—R)	异构体分布/%		
		邻位	对位	间位			邻位	对位	间位
甲苯	—CH ₃	58.45	37.15	4.40	异丙苯	—CH(CH ₃) ₂	30.0	62.3	7.7
乙苯	—CH ₂ CH ₃	45.0	48.5	6.5	叔丁苯	—C(CH ₃) ₃	15.8	72.7	11.5

同样,在向甲苯分子中引入甲基、乙基、异丙基和叔丁基时,随着引入基团(进攻试剂)体积的增大,进入甲基邻位的空间位阻也增大,所以邻位和对位产物比例发生变化,见表 1-2。

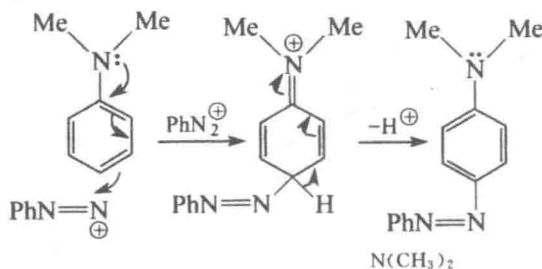
表 1-2 甲苯-烷基化时异构体的分布

新引入基团	异构体分布 / %			新引入基团	异构体分布 / %		
	邻位	对位	间位		邻位	对位	间位
甲基($-\text{CH}_3$)	58.3	28.8	17.3	异丙基 $[-\text{CH}(\text{CH}_3)_2]$	37.5	32.7	29.8
乙基($-\text{CH}_2\text{CH}_3$)	45	25	30	叔丁基 $[-\text{C}(\text{CH}_3)_3]$	0	93	7

又如,卤代烷与胺类物质进行 N-烷基化反应时,一般不用卤代叔烷作烷基化剂,这是因为卤代叔烷的空间位阻大。在反应条件下,卤代叔烷的反应中心不能有效地作用于氨基,相反,自身却容易发生消除反应,产生烯烃副产物。



在分子内部,各原子之间也有空间适配性问题。例如, $p-\pi$ 共轭体系中的各原子其轨道必须是平行的或很接近于平行,这样才能通过 π 轨道发生有效的电子云离域。如果这一平行状态受到阻碍,则电子云的离域就受到抑制。例如,N,N-二甲基苯胺具有 $p-\pi$ 共轭结构,苯环可有效地进攻首氮锚阳离子 PhN_2^+ ,产生偶联在氮的对位产物。



但以 N,N-二甲基苯胺的 2,6-二甲基衍生物 $\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{N}(\text{CH}_3)_2)-\text{CH}_3$ 为原料,在相同的条件下不能得

到类似的对位偶联产物。这是因为连接在取代基 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 邻位的两个甲基在空间上对氮原子上的 P 轨道产生干扰,使其不能与芳环上的 P 轨道相平行,从而破坏了 $p-\pi$ 共轭体系,电荷不发生如同在 N,N-二甲基苯胺中那样的迁移。

1.1.2 有机反应试剂

在有机合成中,一种有机物可看作是底物或称为作用物,无机物或另一种有机物则视为反应试剂。有机化学反应通常是在反应试剂的作用下,底物分子发生共价键断裂,然后与试剂生成新键,生成新的化合物。促使有机物共价键断裂的反应试剂也称进攻试剂,有极性试剂和自由基试剂两类。

1.1.2.1 极性试剂

极性试剂是指那些能够供给或接受电子对以形成共价键的试剂。极性试剂又分为亲电试剂和亲核试剂。

(1) 亲电试剂

亲电试剂是从基质上取走一对电子形成共价键的试剂。这种试剂电子云密度较低,在反应中进攻其他分子的高电子云密度中心,具有亲电性能,包括以下几类:①阳离子,如 NO_2^+ 、 NO^+ 、 R^+ 、 $\text{R}-\text{C}^+=\text{O}$ 、 ArN_2^+ 、 R_4N^+ 等;②含有可极化和已经极化共价键的分子,如 Cl_2 、 Br_2 、 HF 、 HCl 、 SO_3 、 RCOCl 、 CO_2 等;③含有可接受共用电子对的分子(未饱和价电子层原子的分子),如 AlCl_3 、 FeCl_3 、 BF_3 等;④碳基的双键;⑤氧化剂,如 Fe^{3+} 、 O_3 、 H_2O_2 等;⑥酸类;⑦卤代烷中的烷基等。

由该类试剂进攻引起的离子反应叫亲电反应。例如,亲电取代、亲电加成。

(2) 亲核试剂

能将一对电子提供给底物以形成共价键的试剂称亲核试剂。这种试剂具有较高的电子云密度,与其他分子作用时,将进攻该分子的低电子云密度中心,具有亲核性能,包括以下几类:①阴离子,如 OH^- 、 RO^- 、 ArO^- 、 NaSO_3^- 、 NaS^- 、 CN^- 等;②极性分子中偶极的负端,如 NH_3 、 RNH_2 、 $\text{RR}'\text{NH}$ 、 ArNH 和 NH_2OH 等;③烯烃双键和芳环,如 $\text{CH}_2=\text{CH}_2$ 、 C_6H_6 等;④还原剂,如 Fe^{2+} 、金属等;⑤碱类;⑥有机金属化合物中的烷基,如 RMgX 、 $\text{RC}\equiv\text{CM}$ 等。

由该类试剂进攻引起的离子反应叫亲核反应。例如,亲核取代、亲核置换、亲核加成等。

1.1.2.2 自由基试剂

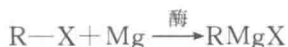
含有未成对单电子的自由基(也称游离基)或是在一定条件下可产生自由基的化合物称自由基试剂。例如,氯分子(Cl_2)可产生氯自由基($\text{Cl}\cdot$)。

1.1.2.3 一些重要的金属有机试剂与元素有机试剂简介

(1) 有机镁试剂

有机镁试剂(RMgX),通常称为格氏试剂,是精细有机合成中最常用的金属有机试剂之一,由 Grignard 在 1901 年率先发展起来。它的出现极大地推动了精细有机合成化学的发展,至今它仍然广泛地应用于精细有机合成的实验室研究和工业生产中。

简单的格氏试剂可以由卤代烃与金属镁直接反应制得。由于碳—镁键的高反应活性,制备反应需要在无水无氧的条件下在非质子惰性溶剂中进行。最常用的溶剂是对格氏试剂溶解性能较好的醚类溶剂,如乙醚和四氢呋喃等。



原料选择上,一般实验室和小规模精细合成中常使用活性中等的溴代烃,大规模工业生产中一般使用价格更便宜的氯代烃。乙醚、四氢呋喃对格氏试剂溶解性良好,是实验室制备格氏试剂的常用溶剂。但出于安全和成本考虑,工业上也常使用甲苯等烃类溶剂替代乙醚等醚类溶剂制备格氏试剂。另外,还可使用二氯甲烷作溶剂,后者的最大优点是溶解性好。

操作工艺上,首先必须对原料和溶剂进行预处理。所用的溶剂和反应器必须干燥,整个反应体系必须除尽含活泼质子物质、氧气和二氧化碳等。由于卤代烃与活性的金属镁反应是放热的自由基式反应,一旦引发,需避免过热和局部浓度高而产生(武兹偶联)副反应,因此反应要在良好的搅拌下和冷却条件下进行,并控制卤代烃的加料速度和物料浓度。

格氏试剂中的烃基碳负离子具有碱性,且表现出很强的亲核性。因此,它不仅可与含有活泼质子的化合物发生酸碱反应,还能与几乎所有的羰基化合物发生加成反应。此外,它还能与环氧化合物、 CO_2 及腈等化合物发生反应。

如图 1-1 所示列出了格氏试剂参与的各类有机合成反应。

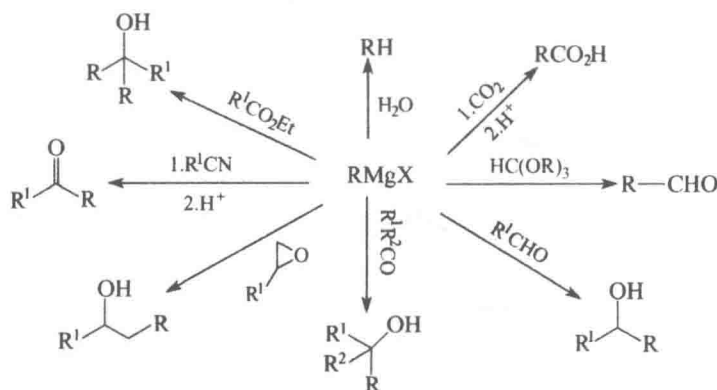


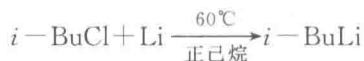
图 1-1 格氏试剂参与的有机合成反应

(2) 有机锂试剂

有机锂试剂(LiR)是另一类应用广泛的主族金属有机合成试剂。有机锂与格氏试剂有很多相似之处,但碱性和亲核性都比相应的格氏试剂高,能进行一些格氏试剂不能进行的反应。

有机锂试剂的制备与格氏试剂类似,但严格要求在干燥的惰性气体(氮或氢气)保护下和在惰性溶剂中进行。由于有机锂试剂制备反应中主要的副反应也是武兹偶联反应,而金属锂和有机锂的反应活性相应地比金属镁和有机镁的活性高,因此有机锂的制备比较容易引发,而且为了防止偶联反应,反应温度一般要比制备格氏试剂低。

很多有机锂化合物,例如正丁基锂等在烷烃中的溶解性好,而且烷基锂反应活性很高,能与醚等很多极性溶剂反应,因此制备时经常采用己烷、苯等为溶剂。但当要制备的烷基锂活性不大时,也可用醚作溶剂。一些难以制备的有机锂,还可以用四氢呋喃、乙二醇二甲醚、丁醚和癸烷等高沸点溶剂,使用高温加快反应。



由于芳基或乙烯基等卤化物不易与金属锂反应,此类有机锂可采用低温下的锂—卤素交换的途径制备。

在采用低温下的锂—卤素交换的途径制备有机锂时,最常用的是采用叔丁基锂。叔丁基锂与卤素发生交换后形成的产物是叔丁基卤,它很容易再与等物质的量的叔丁基锂反应生成卤化锂、异丁烯和叔丁烷,推动反应快速完成。



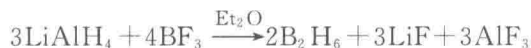


另外,正丁基锂、仲丁基锂和叔丁基锂都可以快速将含有活泼氢的化合物转化成相应的负离子,例如1,4-丁二烯、环戊二烯、末端炔烃等,也是获得相应有机锂试剂的一种途径。

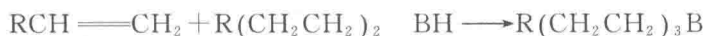
有机锂的性质与格氏试剂大体类似,只是其反应活性比格氏试剂更高。在有机反应中,有机锂中的烷基的碱性更强,因此常作为强碱使用,脱去反应物中的质子形成负离子。除能进行类似格氏试剂参与的反应外,有机锂还可以与很多官能团进行加成反应。例如,与烯烃中C=C键的加成、与C≡N键的加成以及与环醚开环加成等。在有些格氏试剂难以反应的情况下,可用锂试剂来完成。但由于有机锂的成本更高,制备、贮存和安全等多方面的要求都比格氏试剂更严格,因此可以使用格氏试剂进行的反应一般不使用有机锂。

(3) 有机硼试剂

硼烷与烷基硼烷是有机合成中最重要、应用最广泛的硼试剂。硼烷包括甲硼烷(BH_3)和乙硼烷(B_2H_6)。但甲硼烷很不稳定,通常是将 B_2H_6 溶于四氢呋喃(THF)或甲硫醚(Me_2S)溶剂中,生成的 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 或 $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ 作为有机合成的硼试剂。也就是说, B_2H_6 实际上是最简单的硼烷。乙硼烷可用氢化锂和氟化硼在乙醚中反应制得:



烷基硼烷是有机合成中又一重要的硼试剂,其中有一烷基硼烷(RBH_2)、二烷基硼烷(R_2BH)和三烷基硼烷(R_3B)。它们可以通过乙硼烷或烷基硼烷的硼氢化反应来制得,如:



通过硼氢化反应得到的各类烷基硼烷,可以进一步反应,转变为各种有用的产物。如烷基硼烷可进行质子化、氧化、异构化、烷基化等反应,由此可以合成烯烃、醇、醛、酮等化合物,并且反应具有高度的立体选择性,因此烷基硼烷在精细合成中的应用广泛。

除上述重要试剂外,还有很多其他金属或元素有机试剂,如有机铜锂试剂、有机锌试剂、有机锡试剂、有机磷试剂和有机硅试剂等在精细有机合成中也得到了广泛的应用。

1.1.3 有机反应溶剂与催化剂

1.1.3.1 溶剂

在精细有机合成中,溶剂不只是使反应物溶解,更重要的是溶剂可以和反应物发生各种相互作用。因此,了解溶剂的性质、分类以及溶剂与溶质之间的相互作用,并合理地选择溶剂,对于目的反应的顺利完成有重要意义。

(1) 溶剂的分类与性质

溶剂的分类有多种方法,各有一定的用途。若根据溶剂是否具有极性和能否放出质子,可将溶剂分为四类。

①极性质子溶剂。这类溶剂极性很强,介电常数大,能电离出质子。水、醇是最常用的极性