



Rudimentary Organic Synthesis

有机合成基础

陈泽林
林慧

编著

南海出版公司

有机合成基础

江苏工业学院图书馆
藏书章

南海出版公司

非图照新南

图书在版编目(CIP)数据

有机合成基础/陈泽林, 林慧编著. - 海口: 南海出版公司, 1999.7

ISBN 7-5442-1414-1

I. 有… II. ①陈… ②林… III. 有机化工-有机合成
IV. TQ2

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (1999) 第 32210 号

YOUJIHECHENG JICHU

有机合成基础

编 著	陈泽林 林 慧
责任编辑	吴 键
封面设计	陈泽林
出版发行	南海出版公司 电话 (0898)5350227
社 址	海口市机场路友利园大厦 B 座 3 楼 邮编 570203
经 销	新华书店
印 刷	海南三叶印刷工业有限公司
开 本	787×1092 毫米 1/32
印 张	7.875
字 数	165 千
版 次	1999 年 7 月第 1 版 1999 年 7 月第 1 次印刷
印 数	1~2000 册
书 号	ISBN 7-5442-1414-1/G·706
定 价	15.00 元

南海版图书 版权所有 盗版必究

前 言

俄国科学家米丘林(V·Michulin, 1855~1935)曾经这样说过:“我们不能等待自然界的恩赐,我们的任务是向自然界索取。”自然科学,是解决人类和自然界之间矛盾的有力手段,是人类认识自然、改造自然的一种武装。有机合成是一门研究应用化学方法去合成各种有用的有机化合物的自然科学。毋庸置疑,生产实践和科学实验是有机合成发展的基础,同时有机合成又能够反作用于生产实践和科学实验,有力地促进社会的发展。

在科学技术迅猛发展的当代,人类的劳动能力的重要量度之一是科学文化水平。作为有机合成工作者,无疑十分需要健康的身体和充沛的体力,更需要熟悉科学发展动态,了解尽可能多的有机合成方法,体会有机反应机理,掌握一些必要的有机合成路线设计和有机合成实践的技巧,具有一丝不苟的严谨的科学态度和科学作风。

受海南大学化学工程系的委托,作者于1987年编撰了有机合成基础讲义,供本校化学工程专业本科生配合有机合成课程学习用。其间,讲义又经两次修订。在编写讲义以及教

学实践的过程中,一直得到陈民桥教授和祝梁济副教授的悉心指导和大力帮助。《有机合成基础》就是作者在十余年有机合成教学实践中不断发现问题、解决问题,结合与有机合成、药物合成、天然有机物等有关科研课题,逐步积累经验整理成册的。

《有机合成基础》不片面追求篇幅,而是在尽量保持有机合成教学的系统性的前提下,强调基础,力图将比较抽象的复杂的有机合成问题具体化、浅显化。全书包括有机合成基础理论、有机合成路线设计技巧、天然有机化合物等方面的内容,各章均附有适量的练习题。

《有机合成基础》能够比较顺利成册,极大地得益于前辈们的热情支持和指导,得益于许多有关参考资料的提供者,在此谨致谢忱,并度望继续得到批评指导。

作者

1999年3月·海口

目 录

前言	(1)
第一章 有机合成的任务和发展	(1)
1—1 有机合成的任务	(1)
1—2 有机合成的发展	(3)
第二章 有机反应总论	(7)
2—1 电子效应	(7)
2—2 酸碱理论简介	(15)
2—3 有机反应试剂的分类	(19)
2—4 有机反应类型	(21)
2—5 有机反应机理概论	(23)
第三章 取代反应,加成反应,消除反应	(26)
3—1 取代反应	(26)
3—2 加成反应	(40)
3—3 消除反应	(57)
第四章 氧化还原反应	(66)
4—1 氧化反应	(67)
4—2 还原反应	(73)
第五章 分子重排反应和协同反应	(78)
5—1 分子重排反应	(78)
5—2 协同反应	(86)

第六章 碳络和官能团的变化	(101)
6—1 碳络形成的反应.....	(101)
6—2 官能团的相互转化.....	(109)
6—3 有机合成中的碳络与官能团变化.....	(110)
第七章 分子的拆分	(115)
7—1 合成子法简述.....	(115)
7—2 分子的拆分技巧.....	(117)
7—3 几类有机物的拆分.....	(122)
第八章 有机合成中的导向与保护	(131)
8—1 导向.....	(131)
8—2 保护.....	(140)
8—3 几类有机物的保护方法.....	(145)
8—4 导向和保护问题的避免.....	(148)
第九章 反应性差异和选择性	(152)
9—1 反应性差异的应用.....	(152)
9—2 选择性试剂的应用.....	(157)
9—3 碳碳双键的立体选择合成概述.....	(162)
9—4 碳碳双键的立体选择合成方法.....	(168)
第十章 有机合成路线	(200)
10—1 理想的有机合成路线	(200)
10—2 工业合成	(204)
10—3 简化合成问题的经验规律	(211)
第十一章 萜类和甾族化合物	(219)
11—1 萜类化合物	(219)
11—2 甾族化合物	(219)

第一章 有机合成的任务和发展

1—1 有机合成的任务

历史已经证明,科学技术的产生和发展,通常都是由于社会发展的迫切需要或实现某些重大科学技术目标所引起的。可以说,科学技术是为了适应一定社会生产的需要而发展的。站在有机合成的角度来说,生产实践经常不断地要求如何使用最少的时间和劳力,由尽可能价廉易得的原料而获得人类所需要的产品。

有机合成是研究怎样用化学方法去合成各种有用的有机化合物的科学。从有机合成的历史和发展进程来看,有机合成的重要任务之一是合成各类有机化合物,并为有机合成工业建立有效的生产方法。通过有机合成方法合成的有机化合物,既包括各种新的医药、农药、染料、助剂、高分子单体、高能燃料、特种溶剂等等,也包括从自然界不断发现的新有机化合物或改造某些天然有机化合物的结构,寻求比天然产物性能更为优越的有机化合物,以达到了解自然,探索自然奥秘和改造自然的目的。这一任务的最终目标是,只要是社会需要的

有机化合物,就能够合成出来。

有机合成的另一个任务,是证实有机化合物的分子结构。过去,几乎每一位有机化学家在测定了一个有机化合物的分子结构之后,总要通过有机合成的方法来加以证实。现在,由于物理分析方法的迅速进步,能够十分准确地完成分子结构的测定,因而用有机合成的方法加以证实显得并非完全必要。有机合成与有机化合物分子结构的测定可以彼此相辅地同时进行,也可以是有机合成走在有机化合物分子结构测定的前头。

合成预期有优异性质或重大理论意义的有机化合物,进而研究这些有机化合物的性质——结构关系或研究有机化学反应机理和论证新的观点新的理论,也是有机合成的一项重要任务。一个重要的有机化学理论,往往需要合成许多有机化合物分子,而且有时候合成是很困难的,所以一个有机化学理论工作者,肯定要把很大一部分时间和精力用在有机合成方面。可以这么说,一位出色的有机化学理论家,同时也应该是一位出色的有机合成家。

通过对有机合成的主要任务的简单叙述,我们不难发现,有机合成与社会的发展和工业生产实践息息相关。根据所承担的生产任务的不同,有机合成工业可分为基本有机合成工业和精细有机合成工业两大部分。

以有机合成的方法来生产基本有机原料为主的工业,称为基本有机合成工业,也叫做重有机合成工业。基本有机原料是用以生产其它有机化工产品的基本原料,重要的品种如乙烯、丙烯、丁二烯、苯、甲苯、二甲苯、乙苯、乙炔、萘、甲醇、乙醇、乙醛、丙酮、乙酸等等。总的来说,基本有机合成工业产品

种类繁多、数量庞大、用途广泛。

精细有机合成工业就是以有机合成的方法生产技术密度高和附加价值大的有机化学品的工业。精细有机合成工业的产品生产,具有多品种小批量、高技术密集度、商品性强、利润高等特点。精细有机合成产品包括医药、农药、染料、涂料、香料、溶剂、粘合剂、表面活性剂、增塑剂、稳定剂、催化剂、凝聚剂以及其它各种助剂和添加剂。

掌握尽可能多的有机合成方法,了解有机化学反应机理,是有机合成工作者必须具备的基本条件。但是,有机合成工作者在自己的认识范围之内设计的有机合成方案,离真正在实验内得到所需的有机化合物,还有很长的路要走,更不用说与真正的有机合成工业生产的距离有多远。有时候,有机反应非常复杂,分子结构或实验条件的细微变动,对反应的进行与否及反应产率都有可能产生极大的影响。因此,作为一名有机合成工作者,不能满足于纸上谈兵,重要的是将有机合成方案付诸实施。如果某一个表面看来很理想的有机合成设计,实际上却难以实施,表明这个设计方案只不过是一个纸上游戏。毋庸置疑,一个成功的有机合成工作者,应该同时也是一个具有丰富操作经验的人,对各种有关的有机合成基本操作均有比较全面的了解和掌握。

1—2 有机合成的发展

自从 1828 年德国化学家维勒(F·Wohler, 1800~1882)在世界上首次用无机氰酸盐和氨合成了尿素,使有机化学成为一门独立的科学以来,有机合成就已经在事实上贯穿着整

个有机化学的发展过程。

1860 年以前,有机合成还没有化学结构学说作为理论基础。为了实现某一种化学变化,人们只好利用简单的加减法或猜度试验,试图把反应物原子简单地加到一起来制备新的有机化合物。例如,英国化学家帕金(W·H·Perkin, 1838~1907)在 1856 年认为,可以用甲苯胺来制取奎宁,但是他并没有得到奎宁,而是意外地得到了一种染料。染料的合成时期由此开始。

德国化学家凯库勒(Kekule, 1829~1896)提出了碳四价的概念以及碳链、碳环的结构假说,奠定了有机结构理论的基础。与凯库勒同时期的荷兰物理化学家范特霍夫(Van't Hoff, 1852~1911)等人从研究酒石酸钠铵的异构现象入手,揭开了立体化学的序幕。有机合成工作者从那时候起,已经开始运用有机化学理论来指导有机合成实践。1885 年,法国化学家贝特罗(P·E·M·Berthelot, 1827~1907)用一氧化碳与氢氧化钾作用,小心加热,成功地合成得到蚁酸钾;又用浓硫酸作用于醇,制得乙烯。早在 1862 年,贝特罗就曾从单质开始,合成得到乙炔,乙炔(acetylene)就是贝特罗命名的;之后,他将乙炔加热起聚合作用,成功地合成了苯。

19 世纪下半叶的有机合成所取得的初步成就,吸引了西欧各国和美国的大批有机化学家从事有机合成的研究。

1900 年,法国有机化学家格林雅(O·Grignard, 1871~1935)在室温下醚介质中用卤代烷与金属镁作用,制得了著名的格林雅试剂(简称格氏试剂),并且在多种合成工作中使用了这类试剂。在 20 世纪 30 年代和 50 年代,德国化学家齐格勒(Ziegler, 1898~1973)相继发现了有机锂和有机铝。近 30

多年来,各国有机化学家先后在有机合成中引入有机磷、有机硫、有机硼、有机铜、有机铁等元素有机化合物。众多新试剂的发现与应用,使得新的有机合成反应和新的有机合成方法像雨后春笋般茁壮成长。

综观整个有机合成的发展过程,我们有理由这样认为,有机合成的发展大体上遵循两条途径。一是通过天然产物(如药物、染料)和其它有特定性能的材料或有理论意义的有机化合物的合成。一是有意识地寻找新试剂、新反应或无意识地发现了某些现象,跟踪追迹而发现了新的有机合成反应,建立新的有机合成方法。

无意识的发现,再经不懈的努力,在有机合成的发展史上曾留下了辉煌的一笔。1928年,在伦敦一家医院工作的弗莱明(A·Fleming, 1881~1951)在一次实验过程中,无意识地发现琼脂上生长的葡萄球菌菌落产生的溶化现象。弗莱明立即意识到,这可能是一个重大的发现。之后,弗莱明反复实验,确证霉含有某种抗菌物质,这就是今天仍然广泛地应用于医疗卫生事业的青霉素(Penicillin)。

今天,在有机合成的广阔天地里,微生物合成、仿生合成、激光合成等领域犹如含苞欲放的蓓蕾,加上电子计算机的应用,大幅度提高有机合成设计和有机合成实践的能力和效率,具有一百多年发展史的有机合成这一年轻而又古老的学科,正在进一步焕发青春,必将会发生更深刻的变化。

中国是众所周知的四大发明的故乡,造纸、火药是化学工艺发明。但是,直至解放前,我国的有机合成事业在世界上未能占到一席之地,几乎一无所获。解放后,理论联系实际的科学方针,照耀着全国科学事业前进的道路,也给有机合成

事业指明了方向。解放前,中国实际上没有真正的制药工业,只有规模较小的制剂工厂,原料生产厂家更是凤毛麟角。到1959年,我国已经可以自给80%的药品,抗菌素方面还有出口;对血吸虫病的药物进行了系统的研究和开发,基本上控制了疫情;对氯霉素的物质结构和药理作用的关系,对酰肼和抗结核菌的关系都做了系统研究,缩短了有关的合成流程,改进了甾族激素和维生素A的合成方法。第一个五年计划期间,我国的化学科学和化学工业所取得的巨大成就,包括了有机合成的成就,有力地保证和促进了1965年牛胰岛素的全合成,标志着我国的有机合成事业已经跨进了世界先进行列。

练习题

1. 有机合成的主要任务是什么?
2. 基本有机合成工业产品和精细有机合成工业产品分别具有哪些特点?
3. 有机合成的发展大体遵循哪些途径?
4. 试浅析我国近代化学落后的主要原因。

第二章 有机反应总论

2—1 电子效应

研究发现,分子的性质依赖于分子的化学结构。从电子理论的观点来看,任何分子的化学结构都与其电子云的分布情况相适应。自 20 世纪 30 年代以来,有机化学中的电子理论迅速发展,其中为了解释有机化合物分子中原子之间相互影响的电子效应而建立并发展起来的诱导效应和共轭效应理论比较重要。虽然这些理论存在着很大的局限性,但由此导出的一些定性规律,不仅在解释有机化合物分子的性质方面具有指导意义,而且在许多场合与现代量子力学所导出的结论非常吻合,因而迄今仍在一定范围内继续应用,并能有效、定性地解释有机化合物分子的许多性质。

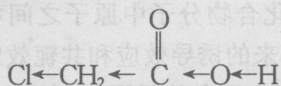
一、诱导效应

分子中键的极性,通过静电诱导,沿着分子链传递的作用,叫做诱导效应,用符号 I 表示。

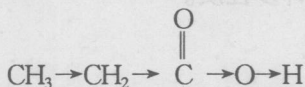
因为 C—H 不但是组成有机化合物分子的最基本结构之

一,而且氢原子可被其它原子或基团取代而产生数量庞大的衍生物,所以在有机化合物分子中的各种原子或基团的相对电负性,通常以 C—H 键作为比较的标准。C—H 中的氢原子被任何其它原子或基团取代,键内的电子云的密度分布都随之发生变化。如果化合物 A—CR₃ 中的 CR₃ 的电子云密度大于 H—CR₃ 中的 CR₃ 的电子云密度,那么我们就说 A 是给电子基团;相反,如果 A—CR₃ 中 CR₃ 的电子云密度比 H—CR₃ 中 CR₃ 的电子云密度小,则称 A 为吸电子基团。即原子或基团的给电性或吸电性是以其电负性小于或大于氢原子的电负性来衡量的。在表达式中,以键内的箭头表示电子云的转移方向。

在乙酸分子中,当一个 α-氢原子被氯原子取代后,Cl—C 键的极性即沿着分子链传递下去,使 O—H 键的极性增大,酸性增强:



可以想象,如果用氯原子继续取代其余的 α-氢原子,所得产物的酸性将继续增强。当乙酸中的一个 α-氢原子被甲基取代后,形成的丙酸的酸性比乙酸的酸性弱,说明甲基的电负性小于氢原子的电负性,是给电子基团:



随着分子链的增长,诱导效应迅速减弱,一般经过 3~4 个原子之后,其影响已极微。诱导效应对部分羧酸酸性的影响列于表 2—1。

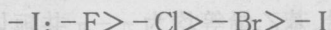
表 2—1 诱导效应对羧酸酸性强度的影响

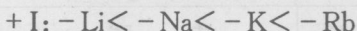
羧 酸	pKa	羧 酸	pKa
MeCOOH	4.8	Cl ₃ CCOOH	0.9
EtCOOH	4.9	F ₃ CCOOH	0.3
ICH ₂ COOH	3.9	NCCH ₂ COOH	2.4
ClCH ₂ COOH	2.8	PhCH ₂ COOH	4.3
EtCHClCOOH	3.8	PhCOOH	4.2
MeCHClCH ₂ COOH	4.1	p-O ₂ NC ₆ H ₄ COOH	3.4
ClCH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH	4.5	m-O ₂ NC ₆ H ₄ COOH	3.5

由吸电子基团所引起的诱导效应叫做吸电诱导效应,用符号 $-I$ 表示;由给电子基团所引起的诱导效应叫做给电诱导效应,用符号 $+I$ 表示。常见的有机化合物中,电负性比碳原子小的原子或基团不多,只有少数负离子具有特别重要的意义。例如,乙二酸的 K_{a1} 和 K_{a2} 相差悬殊,其 K_{a1} 比乙酸的 K_a 大得多,而其 K_{a2} 却比乙酸的 K_a 小得多。这是由于羧基的强 $-I$ 效应使 $K_{a1\text{乙二酸}} > K_{a\text{乙酸}}$,而由于羧酸负离子的强 $+I$ 效应使 $K_{a2\text{乙二酸}} < K_{a\text{乙酸}}$ 。

诱导效应的强度是由原子或基团的电负性决定的,大致有如下规律:

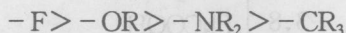
1. 同族元素中,原子量越大,电负性越小,吸电子能力越弱,因而 $-I$ 效应随原子量增大而减小, $+I$ 效应随原子量增大而增强。如:



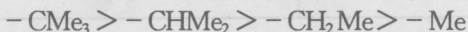


2. 同族元素中,若原子带有电荷,则正电荷增加吸电性使 $-I$ 效应增强,负电荷增加给电性使 $+I$ 效应增强。

3. 同周期元素中,通常是随原子序数增大而 $-I$ 效应增强, $+I$ 效应减弱。如:



4. 甲基和其它烷基比氢原子更容易极化,因而烷基属于给电子基团,有 $+I$ 效应。烷基的 $+I$ 效应有如下规律:



5. 苯基的 $-I$ 效应略强于乙烯基的 $-I$ 效应,但乙炔基的 $-I$ 效应比乙烯基或苯基的 $-I$ 效应强。一般情况下,重键的不饱和程度越大,吸电性越强, $-I$ 效应越强。

二、共轭效应

共轭体系中原子之间相互影响的电子效应,称为共轭效应,用符号 C 表示。共轭效应与诱导效应的区别是明显的。诱导效应是由静电的极性引起的,它沿着分子链传递下去,作用是短程的,一般经过 $3\sim 4$ 个原子之后,作用已极微。而共轭效应是由于 p 电子在整个分子轨道中的离域作用引起的,作用是远程的,在整个共轭体系中,好像有一股 π 电子流,受干扰原子的距离不论远近,所发生的作用是等同的。

最常见且最重要的共轭体系是 $\pi-\pi$ 共轭体系和 $p-\pi$ 共轭体系。在 $\pi-\pi$ 共轭体系中,通常含有交替的单键双键,叫做共轭双键,如 $1,3$ -丁二烯、苯乙烯等均为 $\pi-\pi$ 共轭体系。