



普通高等教育“十一五”国家级规划教材

有机合成化学

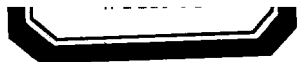
(第二版)

王玉炉 主编



科学出版社

www.sciencep.com



普通高等教育“十一五”国家级规划教材

有机合成化学

(第二版)

王玉炉 主编

科学出版社

北京

内 容 简 介

本书为普通高等教育“十一五”国家级规划教材,是为学习有机合成原理、方法,掌握、了解现代有机合成新反应、新技术而编写的。全书共 11 章,首先介绍官能团化和官能团转换的基本反应,然后介绍酸催化缩合与分子重排、碱催化缩合与烃基化反应,之后对有机合成试剂、逆合成分析法与合成路线设计、基团的保护与反应性转换、不对称合成反应进行说明,最后介绍氧化反应、还原反应和近代有机合成方法。本书构思新颖,内容丰富,反映了有机合成在许多领域研究的新成就,强调了有机合成的选择性,同时也关注环境友好合成和实用价值。本书配套有电子课件,供教师根据专业需要选择使用。

本书可供高等院校化学、应用化学、药物化学及相关专业本科生和研究生使用,也可作为有机合成理论研究工作者的参考书。

图书在版编目(CIP)数据

有机合成化学/王玉炉主编.—2 版.—北京:科学出版社,2009

(普通高等教育“十一五”国家级规划教材)

ISBN 978-7-03-023539-8

I. 有… II. 王… III. 有机合成—有机化学—高等学校—教材
IV. O621.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 189227 号

责任编辑:丁 里 王志欣 沈晓晶 / 责任校对:朱光光

责任印制:张克忠 / 封面设计:陈 敬

科学出版社出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

陈海印刷有限责任公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2005 年 2 月第 一 版 开本:B5(720×1000)

2009 年 7 月第 二 版 印张:23 3/4

2009 年 7 月第九次印刷 字数:457 000

印数:18 001—22 000

定价:33.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

第二版前言

《有机合成化学》一书自 2005 年出版以来,已印刷 8 次,受到使用院校的欢迎。由于有机合成化学发展迅速,相关学科对掌握有机合成原理、方法,提高有机合成水平提出了更高的要求;同时,教师和学生在使用过程中提出了一些宝贵的建议。此次修订再版,对教材内容做了适当的调整和补充。

本书全面系统地介绍了有机合成化学的基本知识和进展,努力将基础有机合成的原理、方法与现代有机合成的原理、方法紧密衔接,力求体现有机合成化学的基础性、系统性、科学性和前沿性,重点反映有机合成中产率高和选择性好的反应,同时注意反映环境友好合成。

本书吸纳了第一版以来一些重要研究领域出现的新成就,如羰基保护新方法、固相一般有机合成、固载氧化、还原新试剂、离子液体等选择性好并具有使用价值的反应;丰富了逆合成分析法的内容并单列一章,以显示其在合成中的重要性。全书共 11 章,采用反应类型和重点专题相结合的编排体系。绪论着重介绍目前关注的有机合成研究领域和若干有机合成的新概念,然后介绍官能团化和官能团转换的基本反应、酸催化缩合与分子重排、碱催化缩合与烃基化反应,之后对有机合成试剂、逆合成分析法与合成路线设计、基团的保护与反应性转换、不对称合成反应进行说明,最后介绍氧化反应、还原反应和近代有机合成方法。

本书构思新颖、内容丰富,叙述由浅入深、通俗易懂。本书配套有电子课件,供教师根据专业需要选择使用。各章都给出了参考文献,大部分章节附有习题和参考答案,以方便读者更深入地学习和提高。

参加修订再版工作的有:河南师范大学王玉炉教授(第 1 章、第 3 章、第 4 章、第 6~8 章、第 10 章),河南师范大学渠桂荣教授(第 2 章),中国科学院上海有机化学研究所王瑾晔研究员(第 5 章、第 9 章),洛阳师范学院王建革副教授(第 11 章)。全书由王玉炉教授统稿。同时,感谢河南师范大学马东兰教授在本书编写过程中给予的热情支持和帮助。

由于编者水平有限,书中难免有疏漏和不妥之处,敬请读者批评指正。

编者

2009 年 3 月

第一版前言

有机合成化学不仅是有机化学的重要组成部分和有机化学工业的基础,而且在相关学科中也占有十分重要的地位。20世纪60~70年代以来,有机试剂的合成与应用、逆合成分析法的创立、高选择性反应和不对称合成的研究、近代有机合成技术的发展以及超分子的合成等大大改变了有机合成的面貌,使有机合成反应更加丰富、新颖。

有机化学工作者应该提高有机合成的理论,掌握更多的有机反应和研究方法。因此,本书内容尽量选取有机合成的重要反应、选择性反应,反映当前较新的合成反应,包括新反应、新方法;力求理论联系实际,为从事有机合成的教学和科研工作打下必要的基础。

全书共分10章。第1章扼要介绍了当前有机合成化学的主要研究领域和研究有机合成的方法。第2~4章比较系统地从原理和应用方面介绍了碳-碳键的形成、断裂和重组以及官能团的转换,这部分内容反映了有机化合物官能团之间相互转化的规律,是进行有机合成的基础,对建造分子骨架和官能团的归宿有指导意义。第5章介绍了几种有机合成试剂,它们具有许多特殊的反应性能,是当代有机合成的一个重要特征,在有机合成中占有重要地位。在第6章中我们换个角度去理解官能团的转换,开阔思路,提高有机合成技巧。第7章介绍了在较广泛范围内应用的近代有机合成新方法。第8章初步介绍了不对称合成反应。第9、10章介绍有机合成中常常涉及的氧化反应和还原反应。全书反映了实现绿色合成的一些有效途径。书内大部分章节安排了习题和参考答案。

参加本书编写的有:河南师范大学王玉炉教授(第1章、第3章、第4章、第6章、第8章、第10章),河南师范大学渠桂荣教授(第2章),中国科学院上海有机化学研究所王瑾晔研究员(第5章、第9章),洛阳师范学院王建革讲师(第7章)。全书由王玉炉教授统筹。

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或参考书,也可作基础有机化学的补充读物,还可供研究生及化学化工工作者参考。

由于作者水平有限,难免有疏漏和错误,敬请读者批评指正。

编者

2004年12月

常用缩写词

Ac	acetyl	乙酰基
AIBN	2,2'-azobisisobutyronitrile	偶氮二异丁腈
ATP	adenosine-triphosphate	三磷酸腺苷
Bn	benzyl	苄基
BOC	<i>t</i> -butoxycarbonyl	叔丁氧羰基
Bz	benzoyl	苯甲酰基
Cbz	carbobenzyloxy	苄氧羰基
COD	cyclooctadiene	环辛二烯
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane	1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene	1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯
DCC	dicyclohexylcarbodiimide	二环己基碳化二亚胺
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone	2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌
DET	diethyltartrate	酒石酸乙酯
DHP(Dhp)	3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyran	3,4-二氢-2 <i>H</i> -吡喃
DIBALH	diisobutylaluminium hydride	氢化二(2-甲基丙基)铝
DMAP	4-dimethylaminopyridine	4-二甲氨基吡啶
DMF	dimethylformamide	二甲基甲酰胺
DMSO	dimethylsulfoxide	二甲亚砜
HMPT	hexamethyl phosphorus triamide	六甲基磷酰三胺
LDA	lithium diisopropylamide	二异丙基氨基锂
MCPBA	<i>m</i> -chloroperoxybenzoic acid	间氯过氧苯甲酸
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide	<i>N</i> -溴代琥珀酰亚胺
PEG	polyethylene glycol	聚乙二醇
Phth	phthalyl	酞酰(邻苯二甲酰基)
PPA	polyphosphoric acid	多聚磷酸
Ps	polystyrene	聚苯乙烯
PTC	phase transfer catalysis	相转移催化
Py	pyridine	吡啶
TBA	tetrabutyl ammonium	四正丁基铵
TBAB	tetrabutylammoniumbisulfate	四正丁基硫酸氢铵
Tbec	2,2,2-tribromoethoxycarbonyl	2,2,2-三溴乙氧羰基
Tceoc	2,2,2-trichloroethoxycarbonyl	2,2,2-三氯乙氧羰基
TEA	triethylamine	三乙胺
TEBA	triethylbenzylammonium	三乙基苄基铵
TFA	trifluoroacetic acid	三氟乙酸
Tfac	trifluoroacetyl	三氟乙酰基

THF	tetrahydrofuran	四氢呋喃
ThP	tetrahydropyran-2-yl	四氢吡喃基
TM	target molecule	目标分子
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetramethylethylenediamine	1,2-二(二甲氨基)乙烷
TMS	trimethylsilyl	三甲基硅基
TOMAC	chloro-tri(<i>n</i> -octyl)methylammonium	氯化三(正辛基)甲基铵
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl	对甲苯磺酰基

目 录

第二版前言

第一版前言

常用缩写词

第 1 章 绪论	1
1.1 有机合成化学的定义	1
1.2 有机合成化学的任务	1
1.3 有机合成反应和方法学	4
1.4 有机合成反应中的重要问题	6
1.4.1 有机合成反应的速率控制和平衡控制	6
1.4.2 有机合成反应的选择性	7
1.5 有机合成化学的研究方法	10
参考文献	11
第 2 章 官能团化和官能团转换的基本反应	12
2.1 官能团化	12
2.1.1 烷烃的官能团化	12
2.1.2 烯烃的官能团化	12
2.1.3 炔烃的官能团化	15
2.1.4 芳烃的官能团化	16
2.1.5 取代苯衍生物的官能团化	17
2.1.6 简单杂环化合物的官能团化	18
2.2 官能团的转换	21
2.2.1 羟基的转换	21
2.2.2 氨基的转换	21
2.2.3 含卤化合物的转换	21
2.2.4 硝基的转换	23
2.2.5 氰基的转换	24
2.2.6 醛和酮的转换	24
2.2.7 羧酸及其衍生物的转换	24
参考文献	27
第 3 章 酸催化缩合与分子重排	28

3.1 酸催化缩合反应	28
3.1.1 Friedel-Crafts 反应	28
3.1.2 醛或酮及其衍生物的反应	33
3.1.3 曼尼希反应	36
3.1.4 烯胺	41
3.1.5 α -皮考啉反应	44
3.1.6 普林斯反应	45
3.2 酸催化分子重排	46
3.2.1 频哪醇-频哪酮重排	46
3.2.2 贝克曼重排	47
3.2.3 烯丙基重排	49
3.2.4 联苯胺重排	50
3.2.5 Schmidt 重排	52
3.2.6 氢过氧化物重排	54
3.2.7 Fries 重排	55
习题	57
参考答案	59
参考文献	64
第4章 碱催化缩合与烃基化反应	65
4.1 羰基化合物的缩合反应	65
4.1.1 羟醛缩合反应	65
4.1.2 酯缩合反应	66
4.1.3 柏琴反应	67
4.1.4 斯陶伯缩合	69
4.1.5 脑文格尔-多布勒缩合	70
4.1.6 达参反应	72
4.1.7 迪克曼缩合	73
4.2 碳原子上的烃基化反应	74
4.2.1 单官能团化合物的烃基化	74
4.2.2 双官能团化合物的烃基化	75
4.2.3 共轭加成反应	80
4.2.4 炔化合物的烃化	82
习题	83
参考答案	86

参考文献	89
第 5 章 有机合成试剂	90
5.1 有机镁试剂	90
5.1.1 Grignard 试剂的制备和结构	90
5.1.2 Grignard 试剂的反应	92
5.2 有机锂试剂	96
5.2.1 有机锂试剂的制备	96
5.2.2 有机锂试剂的特征反应	97
5.3 有机铜试剂	101
5.3.1 有机铜试剂的制备	101
5.3.2 有机铜试剂的反应	102
5.4 麟叶立德	107
5.4.1 麟叶立德的结构和制备	107
5.4.2 麟叶立德的反应	108
5.5 有机硼试剂	113
5.5.1 硼氢化反应	113
5.5.2 硼烷的反应	114
5.6 有机硅试剂	122
5.6.1 有机硅化合物的结构特征	122
5.6.2 芳基硅烷	123
5.6.3 乙烯基硅烷	126
5.6.4 烯醇硅醚	132
习题	138
参考答案	141
参考文献	144
第 6 章 逆合成分析法与合成路线设计	146
6.1 逆合成分析法	146
6.1.1 逆合成分析法概念	146
6.1.2 逆合成分析法介绍	152
6.2 合成路线设计	175
6.2.1 合成路线设计实例	175
6.2.2 复杂化合物合成设计实例	181
6.2.3 合成路线的评价	184
习题	185

参考答案·····	186
参考文献·····	191
第7章 基团的保护与反应性转换 ·····	192
7.1 基团的保护和去保护·····	192
7.1.1 羟基的保护·····	193
7.1.2 羰基的保护·····	198
7.1.3 氨基的保护·····	204
7.1.4 羧基的保护·····	207
7.1.5 碳-氢键的保护·····	208
7.2 基团的反应性转换·····	210
7.2.1 羰基的反应性转换·····	211
7.2.2 氨基化合物的反应性转换·····	216
7.2.3 烃类化合物的反应性转换·····	218
习题·····	222
参考答案·····	225
参考文献·····	227
第8章 不对称合成反应 ·····	229
8.1 概述·····	229
8.1.1 不对称合成反应的意义·····	229
8.1.2 不对称合成中的立体选择性和立体专一性·····	229
8.1.3 不对称合成的反应效率·····	231
8.2 不对称合成反应·····	232
8.2.1 用化学计量手性物质进行不对称合成·····	232
8.2.2 不对称催化反应·····	236
参考文献·····	241
第9章 氧化反应 ·····	243
9.1 醇羟基和酚羟基的氧化反应·····	243
9.1.1 醇羟基的氧化反应·····	243
9.1.2 酚羟基的氧化反应·····	254
9.2 碳-碳双键的氧化反应·····	256
9.2.1 氧化剂直接氧化反应·····	256
9.2.2 钯催化氧化反应·····	262
9.3 酮的氧化反应·····	264
9.3.1 经 α -苯硒基羰基化合物的氧化反应·····	264

9.3.2 二氧化硒氧化法	265
9.3.3 酮的拜尔-维立格氧化反应	266
9.4 芳烃侧链和烯丙位的氧化	268
9.4.1 六价铬氧化法	268
9.4.2 Al_2O_3 固载 KMnO_4 氧化法	270
习题	271
参考答案	273
参考文献	275
第 10 章 还原反应	277
10.1 催化氢化反应	277
10.1.1 多相催化氢化反应	278
10.1.2 均相催化氢化反应	289
10.2 溶解金属还原反应	291
10.2.1 芳环的还原	291
10.2.2 醛、酮羰基的还原	293
10.2.3 碳-碳重键的还原	295
10.2.4 羧酸酯的还原	297
10.2.5 还原裂解	299
10.3 氢化物-转移试剂还原	301
10.3.1 异丙醇铝转移试剂还原	301
10.3.2 金属氢化物转移试剂还原	302
10.3.3 固载硼氢还原剂	305
10.3.4 硼烷和二烷基硼烷	308
10.4 其他还原试剂	310
10.4.1 沃尔夫-凯惜纳还原法	310
10.4.2 二酰亚胺还原法	310
10.4.3 烷基氢化锡还原法	311
习题	312
参考答案	315
参考文献	316
第 11 章 近代有机合成方法	318
11.1 相转移催化反应	318
11.1.1 相转移催化剂	318
11.1.2 相转移催化反应原理	320
11.1.3 相转移催化在有机合成中的应用	321

11.2 微波辐射有机合成	331
11.2.1 微波辐射在有机合成中的应用	332
11.2.2 微波促进化学反应机理	339
11.3 固相合成法和组合合成	341
11.3.1 固相合成法	341
11.3.2 组合合成法	347
11.4 其他合成方法	348
11.4.1 无溶剂反应	348
11.4.2 声化学反应	351
11.4.3 离子液体	354
参考文献	361

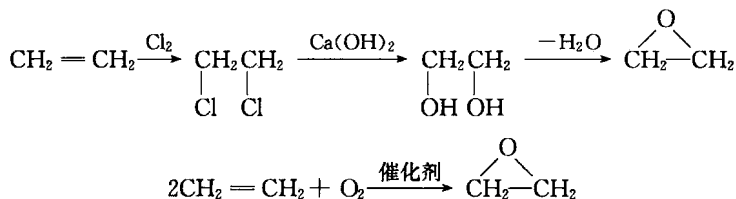
第 1 章 绪 论

1.1 有机合成化学的定义

近一个多世纪以来,有机合成化学经过无数化学家的不懈探索和工业生产实践的总结,取得了巨大的发展。它对人类社会的物质文明进步、人民生活水平的提高作出了重要贡献。今天,社会可持续发展的需要、人们环境意识的提高以及绿色合成的兴起,对有机合成化学提出了更高的新要求,同时也不断赋予它新的内容。1991年特罗斯特(Trost)^[1,2]提出了原子经济(atom economy)学说,其定义为“反应物的原子数目最大地进入产物”。原子经济性可以用原子利用率衡量:

$$\text{原子利用率} = \frac{\text{预期产物的相对原子质量}}{\text{反应物的相对原子质量总和}} \times 100\%$$

理想的原子经济性反应,其原子利用率达 100%,不产生副产物或废物,有利于资源利用和环境保护。例如,合成环氧乙烷有两种途径,分别表示如下:



显然,后者不仅符合原子经济学说,也符合绿色合成要求。现在已有一些有机合成反应符合这种要求,但还需要研究、开发更多的原子经济性反应^[3]。

1996年,美国斯坦福大学温德(Wender)教授对理想的合成提出了完整的定义:“一种理想的(最终是实效的)合成是指用简单的、安全的、环境友好的、资源有效的操作,快速定量地把价廉、易得的起始原料转化为天然或设计的目标分子。”^[4]这就意味着,随着有机合成化学的发展,有机合成化学的概念也进一步得到充实发展。

1.2 有机合成化学的任务

有机合成化学的任务归纳起来有以下三点。

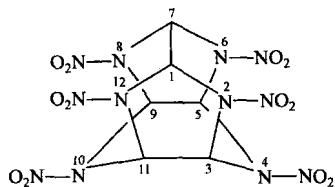
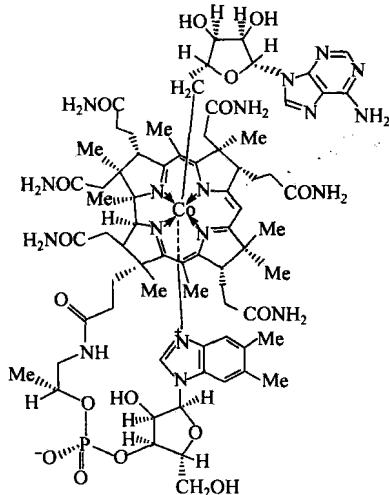


图 1-1 HNIW 的结构图

首先,为科学技术的发展、社会的进步、人们物质文明生活水平的改善提供具有各种性能分子,并建立有效的生产方法。例如,1987年由美国尼尔森(Nielsen)首次合成的六硝基六氮杂异伍兹烷(HNIW)^[5,6]是当前密度和能量水平最高的高能量密度化合物,被誉为“明天的高能炸药”,受到世界各国的普遍关注,其结构式如图 1-1 所示。凡与生活有

密切关系的物质(除食品外),大部分是有机合成产物。

其次,有机合成化学要为理论工作提供具有多种特殊性能分子,以验证和发现新的理论。往往一个重要的理论需要合成多种分子,而它们的合成有时是很困难的,因此,一个理论工作者需要花费大部分时间在合成上,出色的理论家往往也是出色的合成家。伍德沃德(Woodward)和科里(Corey)等是这方面最突出的代表。Woodward以极其精练的技术合成了胆固醇、皮质酮、马钱子碱、利血平、叶绿素等各种极难合成的复杂有机化合物达 24 种以上,探明了金霉素、土霉素、河豚素等复杂有机化合物的结构和性能,探索了核酸与蛋白质的合成,提出了二茂铁的夹心结构,在有机合成、结构分析、理论有机等多个领域都有独到的见解和杰出的贡献。1965年 Woodward 荣获诺贝尔化学奖后,又组织 14 个国家共 110 位化学家协同攻关,于 1973 年合成了结构十分复杂的维生素 B₁₂,其结构式如图 1-2 所示。在合成过程中,不仅存在创立一个新的合成技术问题,还存在一个传统化学理论不能解释的有机理论问题,Woodward 和他的学生兼助手霍夫曼(Hofmann)在研究周环反应时,一起提出了分子轨道对称守恒原理。分子轨道对称守恒原理的创立使 Hofmann 和福井谦一共同获得了 1981 年诺贝尔化学奖。

图 1-2 维生素 B₁₂

20 世纪 60 年代末,美国哈佛大学 Corey 教授根据自己多年对复杂分子的合成及设计研究,逐渐创立了一种从目标结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(retrosynthetic analysis)。这种逻辑方法的产生及完善对复杂分子的合成有很大帮助。由 Corey 领导的研究小组在此理论的指导下已完成 100 多种复杂分子的多步骤合成,几乎每种化合物都要用逆

合成分析法进行分析。利用此方法还可以发现新的反应和方法,几乎每种复杂化合物的成功合成都有新的方法发现。Corey 由于在合成理论方面的杰出成就而获得 1990 年诺贝尔化学奖。

海葵毒素(palytoxin)是由 24 个研究生和博士后在美国哈佛大学的 Kishi 教授领导下,经过 8 年的努力于 1989 年完成全合成的。海葵毒素(图 1-3)是从海洋生物中分离得到的一种剧毒物质,它是有 64 个手性中心、7 个骨架内双键的分子,可能存在的异构体数目为 $2^{71} \approx 2 \times 10^{21}$,接近阿伏伽德罗常量。这一艰巨复杂的立体专一合成标志着有机合成达到了一个空前的高度,显示了有机合成界当今所具有的非凡能力。虽然有机合成的热点部分让位于方法学、功能分子和活性研究,但其仍然被誉为有机合成中的“珠穆朗玛峰”。海葵毒素是已知的非蛋白毒物中毒性最大的化合物,但是它具有优良的抗癌活性,这是 20 世纪 80 年代天然产物研究中的一个重大成就。

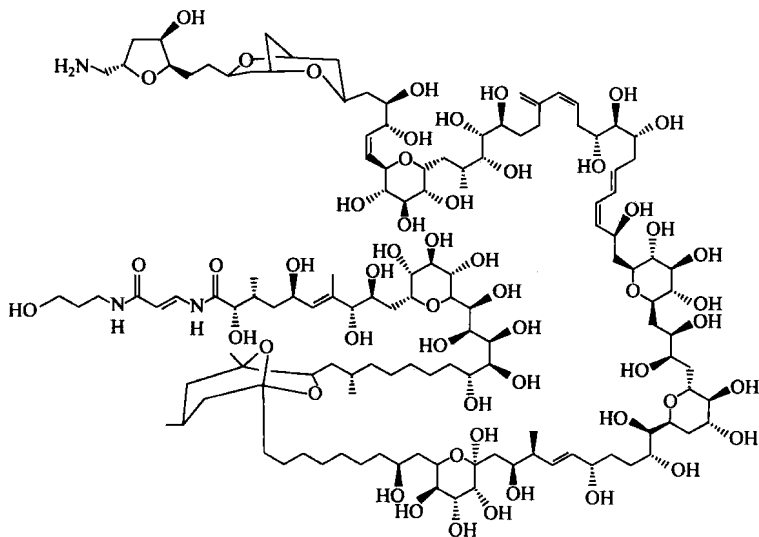


图 1-3 海葵毒素

继天然海葵毒素的合成之后,施赖伯(Schreiber)等^[7]对 FK-506(图 1-4)的细胞免疫抑制作用的研究和对 FK-1012(图 1-5)的基因开关的研究,更使合成化学家看到了有机合成化学在生命科学等学科研究领域中的无穷创造力和迷人前景^[8]。

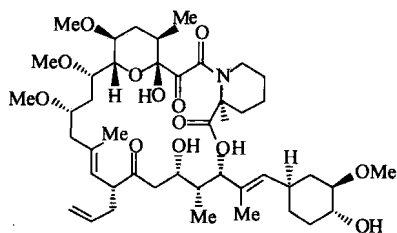


图 1-4 FK-506

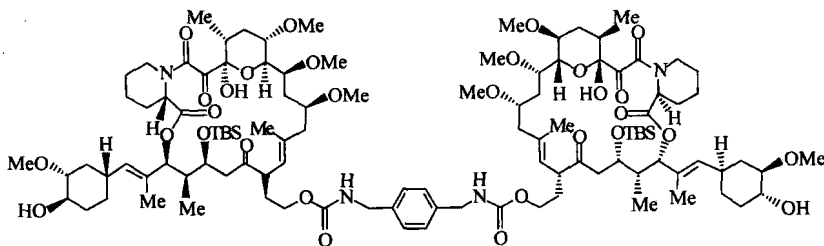


图 1-5 FK-1012

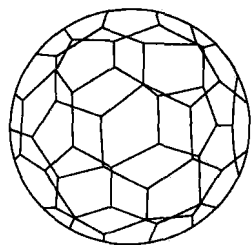


图 1-6 富勒烯

富勒烯(fullerene)以 C_{60} 为代表,如图 1-6 所示。作为碳元素的第三种同素异形体和第一种分子碳形式, C_{60} 引起了人们很大的兴趣。 C_{60} 具有独特的结构和电子性质,很容易与亲核试剂或卡宾反应,生成一系列官能团化的衍生物;它又是一个亲双烯试剂及亲偶极试剂,而它作为自由基的储存体(radical sponge)又可与多种自由基反应。这些表明, C_{60} 的物质形态非常稳定,具有异乎寻常的化学活性。可以预期,深入研究富勒烯分子反应活性及其规律,将对发展有机化学基本理论有新的贡献。

最后,自然界慷慨赐予人类大量有机物质,如煤、石油、天然气等,它们当中包含许多有机化合物。正是这些物质养育了人类,给人类带来了现代文明和发展繁荣。但天然存在的有机化合物种类毕竟有限,甚至有的含量很小,而人们需要的绝大多数有机化合物是纯品,基本都依靠人工合成。因此,正像有机化学家贝特洛(Berthelot)预言的那样:“在老的自然界旁边再放进一个新的自然界,而这个自然界在质和量上都远远超过老的自然界。”

1.3 有机合成反应和方法学

有机合成化学是有机化学的重要组成部分和有机化学工业的基础,在化学学科中占有独特的核心地位。21 世纪有机合成化学面临新的机遇和挑战,从概念、理论、方法等方面丰富、发展有机合成化学是生命科学、材料科学以及环境科学对有机合成化学提出的新要求。因此,有机合成化学应当关注以下领域的研究。

有机合成的基础是各种基元合成反应,用新的试剂或技术发现新的反应或改善提高现有的反应是从方法学上发展有机合成的重要途径。有机反应总的来说可以分为两类:碳-碳键的形成、断裂和重组以及官能团的转换。围绕这两类反应以及针对个别的结构特征,100 多年来已经有了成千种的有机合成反应。但是为了