

有机合成化学 及实验

高桂枝 陈敏东 王正梅 编著



科学出版社

有机合成化学及实验

高桂枝 陈敏东 王正梅 编著

科学出版社

北 京

内 容 简 介

本书比较全面地介绍了有机合成化学基本理论、应用实例、合成设计、方法及技巧、绿色合成、计算机辅助、模拟新合成等内容,并附有相关合成实验、练习题等。本书强调理论联系实际,力求简练,尽量反映有机合成化学领域新技术、新成果、新方法和新理念。本书还提供了相应多媒体电子教学课件下载(www.sciencep.com/downloads/),方便教师、学生使用。

本书可作为高等院校化学、化工、环境、生物、材料、医药、农学等专业本科生、研究生教材,也可供从事相关化工工作的教师、研究人员和技术人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

有机合成化学及实验/高桂枝,陈敏东,王正梅编著.—北京:科学出版社,2014.2

ISBN 978-7-03-039691-4

I. ①有… II. ①高… ②陈… ③王… III. ①有机合成—化学实验
IV. ①O621.3-33

中国版本图书馆CIP数据核字(2014)第019976号

责任编辑:任宏发 曾佳佳 / 责任校对:赵桂芬

责任印制:李 燕 封面设计:许 瑞

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>

双青印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2014年2月第 一 版 开本:(787×1092) 1/16

2014年2月第一次印刷 印张:17 3/4

字数:400 000

定价:49.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

前 言

应用化学学科的专业基础课之一有机合成化学是有机化学的中心和重要组成部分,其地位越来越重要,已成为高等院校化学、化工、环境、生物、材料、医药等专业的重要基础课之一。科学快速发展,采用新试剂和创新合成技术已成为有机合成研究的主要途径。学科之间交叉研究日趋密切,在新材料、新产品的研究与开发中有有机合成化学是重要支撑学科,扮演着不可缺少的角色。由于人们对环境保护的重视和污染的限制,有机合成技术的发展水平对企业技术革新、绿色化学、化工、医药合成中的技术提高以及防止环境污染方面起着决定性作用。为了满足传统的化学、化工、制药和材料、环境及相关新兴专业教学的实际需要,我们在《有机合成化学》教材的基础上结合多年教学实际,重新编写本教材,主要完善了有机合成化学基本理论、应用实例、合成设计、方法及技巧,容纳了绿色合成、计算机辅助、模拟新合成等本领域新技术、新成果及新方法和新理念,增加了相关练习题及实验内容,提供了配套的多媒体电子教学课件下载,网址: www.sciencep.com/downloads/。目的是更加适合相关专业的教学需要,方便教师的理论课教学以及实验教学,使学生能够比较容易理解并加深对一些重要的有机合成反应、方法、原理以及应用的认识,进一步扩大知识面。

本书共 11 章。绪论部分就有机合成化学及实验目的和任务、基本知识、产生和发展、绿色有机合成及展望等进行了论述,使读者对本学科以及本领域发展趋势有一个较全面的了解,激发学习兴趣,树立研究方向。第 1 章碳负离子反应,包括基本原理,碳负离子与羧酸衍生物的缩合,碳负离子的烃基化反应,对活泼烯烃的加成,乙炔、氰基负离子反应, Wittig 反应等。第 2 章酸催化缩合反应,包括烯烃、醛酮的缩合, Mannich 反应等。第 3 章有机合成试剂制备及应用,包括有机镁、锂、铜、硅、硼、硫化合物反应。第 4 章有机化合物的极性转换,包括基本概念,羰基、胺类和芳香族化合物的极性转换反应。第 5 章重排反应,包括缺电子和富电子重排反应机理、类型以及应用等。第 6 章氧化反应,包括环氧化合物、醇、醛、酮、酯、羧酸及其衍生物的合成方法、类型。第 7 章还原反应,包括催化氢化,烯、炔、芳环、杂环、羰基化合物和含氮化合物的还原反应。第 8 章有机合成路线设计,包括基本概念、分子的切断、有机合成路线设计的技巧、实例以及计算机辅助合成等。第 9 章绿色有机合成,包括绿色合成反应类型、绿色合成原料、绿色溶剂和助剂。第 10 章有机合成实验,共选编了 22 个比较实用的、具有代表性的、比较新的实验。

本书由高桂枝、陈敏东、王正梅编著,在编写过程中,力求突出有机合成基本机理、方法、技巧等,适当增加当前有机合成领域的新技术、新方法、新概念、新试剂等。所

采用的实例力求经典并尽可能有一定实用性，以符合有机合成化学学科发展的规律和相关学科研究的需要，希望能体现有机合成是有机反应及其组合的应用这一实质。

由于编者水平、时间和资料有限，书中难免有不少缺点和错误，恳请读者批评指正。

编著者

2013 年 8 月

目 录

前言	
绪论	1
0.1 有机合成化学及实验目的和任务	1
0.2 有机合成化学及实验基本知识	2
0.3 有机合成化学的产生和发展	9
0.4 绿色有机合成化学	13
0.5 有机合成化学展望	16
第 1 章 碳负离子反应	17
1.1 基本原理	17
1.2 碳负离子反应	20
1.3 碳负离子与羧酸衍生物反应	25
1.4 碳负离子的烃基化反应	29
1.5 碳负离子对活泼烯烃的加成反应	33
1.6 乙炔碳负离子反应	36
1.7 氰基(CN ⁻)负离子反应	37
1.8 Wittig 反应	39
习题	43
第 2 章 酸催化缩合反应	44
2.1 烯烃的自身缩合反应	44
2.2 Friedel-Crafts 反应	46
2.3 不饱和醛酮的合成	53
2.4 胺甲基化反应(Mannich 反应)	56
习题	60
第 3 章 有机合成试剂制备及应用	62
3.1 Grignard 试剂制备以及应用	62
3.2 有机锂试剂制备以及应用	68
3.3 有机铜试剂制备以及应用	70
3.4 有机硅试剂制备以及应用	74
3.5 有机硼试剂制备以及应用	81
3.6 有机硫试剂制备以及应用	85
习题	95

第 4 章 有机化合物的极性转换	96
4.1 基本概念	96
4.2 羰基化合物的极性转换	101
4.3 胺类化合物的极性转换	106
4.4 芳香族化合物的极性转换	111
习题	112
第 5 章 重排反应	113
5.1 缺电子重排	113
5.2 富电子重排	124
5.3 芳环上的重排	127
5.4 炔烃的异构化和烯丙醇(醚)重排	131
习题	133
第 6 章 氧化反应	135
6.1 环氧化合物的生成	135
6.2 醇化合物的合成	140
6.3 醛、酮羧酸化合物的合成	144
6.4 受载试剂氧化合成醛酮	156
6.5 光敏氧化反应	157
6.6 醛、酮氧化合成酯	159
6.7 羧酸及其衍生物的生成	161
习题	163
第 7 章 还原反应	165
7.1 催化氢化反应	165
7.2 烯、炔类化合物催化氢化还原	169
7.3 芳环、杂环化合物的还原	172
7.4 羰基化合物的还原	177
7.5 含氮化合物的还原	185
习题	188
第 8 章 有机合成路线设计	190
8.1 有机合成路线设计步骤	190
8.2 分子的切断与合成路线设计	199
8.3 切断程序常用技巧	213
8.4 判断切断好坏的标准	215
8.5 合成路线设计中的其他技巧问题	216
8.6 计算机在合成中的应用简介	226
习题	227
第 9 章 绿色有机合成	229
9.1 现代绿色有机合成评价标准	229

9.2 绿色加成反应	230
9.3 绿色取代反应	231
9.4 消除反应的绿色化	232
9.5 提高有机合成中原子经济性的途径	233
9.6 绿色合成原料	235
9.7 绿色溶剂和助剂	236
习题	241
第 10 章 有机合成实验	242
实验 1 乙酸-3-甲基-1-丁基酯(乙酸异丁酯)的合成	242
实验 2 己酸烯丙基酯(菠萝香精)的合成	243
实验 3 五乙酸葡萄糖酯的合成	244
实验 4 乙酰乙酸乙酯缩酮的合成	246
实验 5 硼氢化钠还原合成二苯甲醇	247
实验 6 苯氧乙酸的合成	249
实验 7 铬酸氧化 2-甲基环己醇合成 2-甲基环己酮	250
实验 8 铬酸氧化薄荷醇制备薄荷酮	251
实验 9 3-苯基-1-(4-甲基苯基)丙烯酮的合成	252
实验 10 四氢锂铝对二苯乙酸的还原	254
实验 11 用 PCC 氧化庚醇合成庚醛	255
实验 12 活性二氧化锰的制备和肉桂醛的合成	256
实验 13 2-乙基-2-己烯醛的合成	258
实验 14 2,3-二苯基-2,3-丁二醇制备和频哪醇重排	259
实验 15 四苯基乙二醇的重排反应	261
实验 16 贝克曼(Beckmann)重排反应	262
实验 17 ϵ -己内酰胺的合成	264
实验 18 甲基叔丁基醚(无铅汽油中的抗震剂)的合成	265
实验 19 食品抗氧化剂 TBHQ 的合成	267
实验 20 1,3-和 4,6-二氧苯亚甲基-D-甘露醇的合成	268
实验 21 安息香的辅酶合成	270
实验 22 Wilkinson 催化剂合成及在香芹酮选择性均相还原中应用	271
主要参考文献	273
本书常用缩略语	274

绪 论

0.1 有机合成化学及实验目的和任务

0.1.1 有机合成化学定义

有机合成化学(organic synthesis chemistry)是有机化学中一个古老的分支,也是一个十分活跃的、极富创造性的领域,为了基础理论和应用的需要,有机化学家不断从事已知或未知结构的有机分子的合成,今天将它称为有机分子工程。有机合成化学是研究用人工方法合成、制备有机化合物的理论和方法的科学。虽然许多有机化合物可以从天然物质中提取分离出来,但是从天然物质中提取有机化合物是有限的。有些药物如果从天然物质中分离是相当昂贵的。如分离 200mg 可的松,需要 2 万头牛的肾上腺作原料,所以在医药工业上都采用人工合成的方法生产可的松。有机合成化学家是在通过使用大量的时间分离、测定了天然物的化学结构后,再用人工的方法合成这种结构,用以验证这种结构是否可以满足人们更多的需要,并且还可以根据人们的需要改造这种结构或是创造出全新的物质。合成是一种有创造力的、奇妙的战略过程。

0.1.2 有机合成化学及实验目的

有机合成化学的目的是:利用有机合成化学制造天然化合物,确切地确定天然物的结构、性质和用途,辅助生物学的研究,揭开自然界的奥妙;利用有机合成化学的原理和方法,应用基本的原料和试剂制造非天然的、具有特殊性能的、有意义的新化合物。同时,有机合成化学还是以各种类型的合成反应为基础,再组合这些合成反应以获得目标化合物的合成设计及策略。因此有机合成是一个极富有创造性的领域,只有在学好有机化学的基础上,才能学好有机合成化学。

0.1.3 有机合成化学及实验任务

有机合成化学包括基本有机合成和精细有机合成,因此,有机合成化学的任务也分两个方面。基本有机合成化学的任务是:以丰富的天然资源如煤、石油、动植物等为原料,加工成有机产品。特点是:产量大,质量要求低,加工相对粗糙,工艺简单。精细有机合成的任务是:以基本有机合成产品为原料,合成结构复杂、质量要求很高的化合物,其合成过程操作条件要求严格,步骤繁多,产量较少。主要应用于合成农药、医药、染料、香料、材料等。以上两类合成都是国计民生中不可缺少的部分。总之,有机合成化学一是实现有价值的已知化合物的高效率生产,二是设计、合成新的有价值的物质和材料。

0.2 有机合成化学及实验基本知识

有机合成化学基本知识包括基础技术、有机合成化学基本方法、有机合成反应和选择性。

0.2.1 基础技术

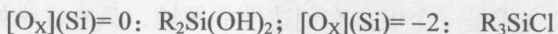
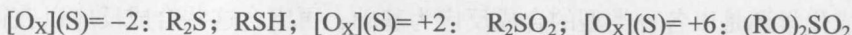
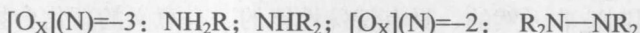
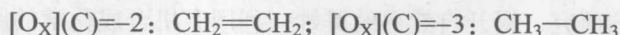
有机合成化学基础技术范围比较广，主要分为理论部分基本知识和实验部分基础技术。

(1) 以有机化学的 C, H, O, N 和卤素基本元素为主，发展到周期表中的多种元素，可进行多种类型的反应。如有机金属化学的发展，不但在有机合成化学方面做出了巨大贡献，而且在无机化学与有机化学之间构筑起了坚实的桥梁，使有机化学和无机化学逐步接近。

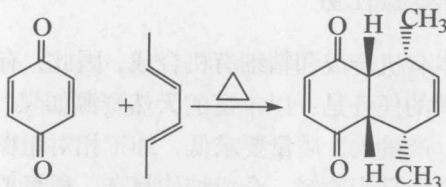
(2) 以羰基反应为中心。因为羰基是有机化合物官能团中很活泼的基团，很多反应都与羰基有关，如羟醛缩合反应、醛氧化反应、醛酮还原反应等。

(3) 碳骨的建立和碳与官能团的结合。先要考虑如何将键拆开来成为两个极性部分，再根据合成的需要将这两个极性部分作为两个反应物经合成反应发生键结，生成新的化合物，这是合成设计的关键。

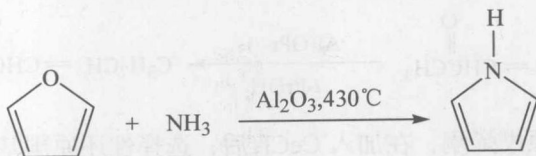
(4) 氧化态。氧化态涉及有机反应中非常重要的氧化还原反应，有机反应过程中氧化程度的变化是很重要的。碳原子在各种不同的状态下，其氧化态是不同的、变化的，这是有机反应的本质。不仅烷、烯、炔中碳的氧化态不同，而且醇、醛、羧酸及其衍生物以及碳酸及其衍生物中碳的氧化态也不相同。有机物的氧化态用氧化数 $[O_x](X)$ 表示，其中 X 表示元素。例如：



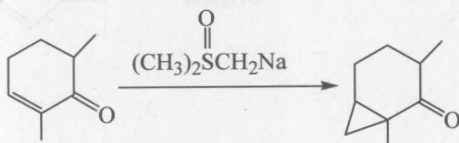
(5) 反应的类型。一般来说，反应的类型是由碳骨架和官能团决定的。包括以下几个方面：①骨架和官能团都无变化。例如，第尔斯-阿尔德(Diels-Alder)反应：



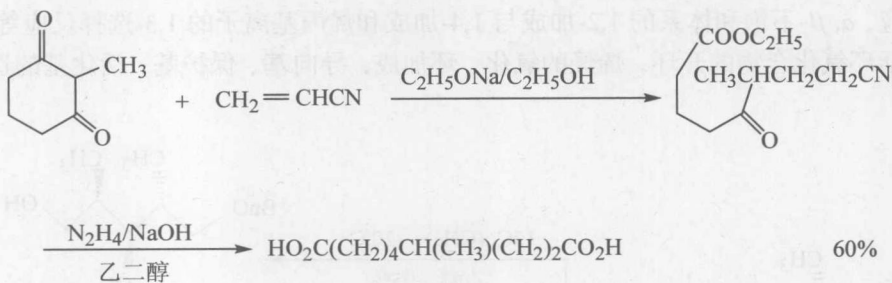
②骨架不变而官能团变化。例如，呋喃与氨在高温下反应得吡咯：



③骨架变化, 官能团无变化。例如, α, β -不饱和酮与硫叶立德(ylide)反应生成环丙烷:



④骨架和官能团都变化。例如, 由 1,3-环己酮合成长链脂肪二元酸, 4-甲基壬二酸:



0.2.2 实验技术

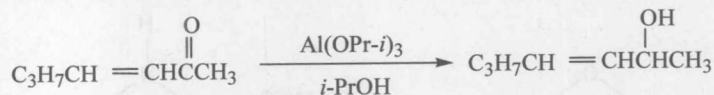
主要有: ①实验室安全与记录。②常用仪器、装置及合成操作。③反应产物的分离、纯化和波谱分析。④空气敏感化合物的操作。⑤常用有机溶剂、试剂和气体的纯化。⑥现代有机合成新方法、新技术等。

0.2.3 基本方法

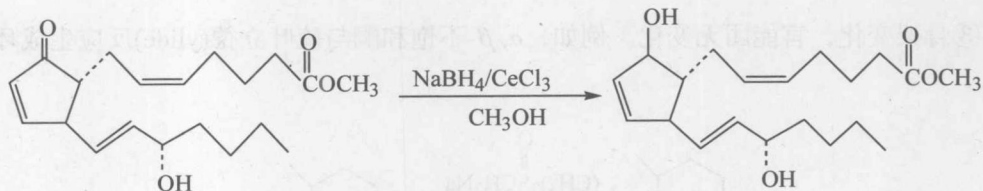
一个好的有机合成反应的评价标准为: ①高的反应产率; ②温和的反应条件; ③优异的反应选择性, 包括化学选择性、区域选择性和立体选择性等; ④易于获得的反应起始原料; ⑤尽可能是化学计量反应向催化循环反应发展; ⑥对环境污染尽量少。

1. 化学选择性

化学选择性反应简单点讲是: 试剂对不同官能团的选择性反应。因为不同的官能团有不同的活性, 若反应中所使用的某种试剂对一个有多种官能团的分子起反应时, 只对其中某个官能团作用, 这种特定的选择性就是化学选择性。化学选择性反应包括还原和氧化两种。例如在双键存在下, 还原羰基的反应:

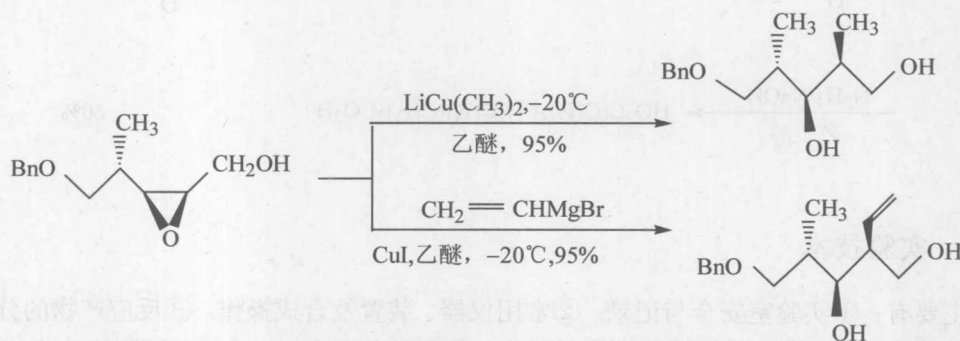


又如用 NaBH_4 还原戊烯酮，在加入 CeCl_3 后，选择性还原羰基而不还原烯键：

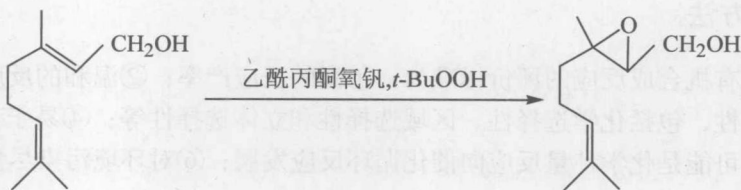


2. 区域选择性

区域选择性是指试剂对于一个反应体系的不同部位的进攻，也可以是对两个处于不同位置的完全相同官能团的选择性进攻。如羰基两侧的 α -位，双键或环氧两侧位置上的选择反应， α, β -不饱和体系的 1,2-加成与 1,4-加成和烯丙基离子的 1,3-选择反应等。区域选择包括环氧化合物的开环，烯烃的氧化，环加成，导向基、保护基、活化基的选择等。例如：



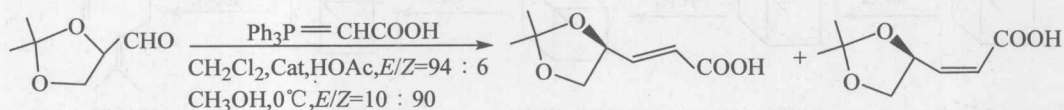
再如，在乙酰丙酮氧钒存在下，过氧叔丁醇使牻牛儿醇环氧化，得到 2,3-环氧牻牛儿醇。



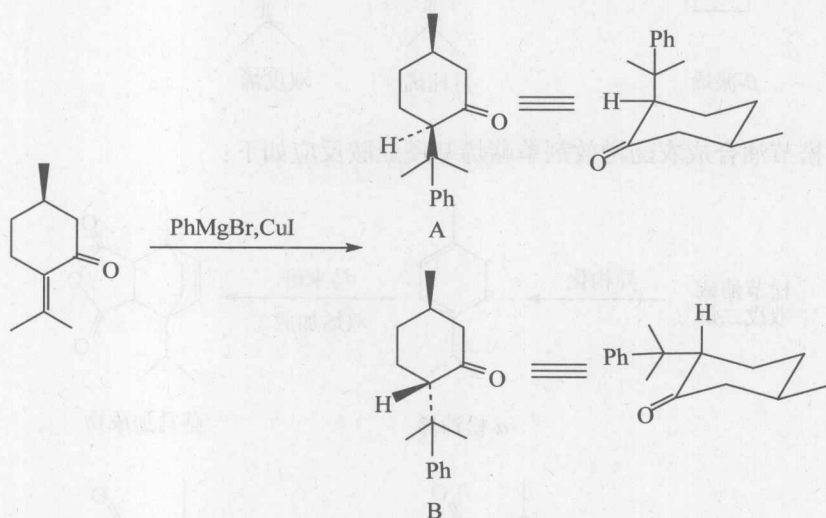
3. 立体选择性

凡在一个反应中，一个立体异构体的产生超过(一般是大大超过)另外其他可能的立体，该反应叫立体选择反应。立体选择反应可分为顺反异构的选择和对映选择及非对映选择等。如醛与 Wittig 试剂反应生成烯的主体化学与叶立德的性质有关。稳定的叶立德

以 *E* 式产物为主, 而不稳定的叶立德主要生成 *Z* 式产物。用普通的 Wittig-Horner 试剂进行反应得到反式占绝对优势的烯烃产物, 但如果将 Wittig-Horner 试剂的磷酸乙酯换成磷酸 β -三氟乙酯, 选择性转换, 获得顺式产物。例如:



在一价铜盐存在下, 溴化苯基镁向对映体长叶薄荷酮的 α, β -不饱和体系进行 1,4-加成反应。最初得到可能的非对映体 A 和 B 的比例为 1:1 的混合物, 但在碱催化下, 通过紧接着的异构化反应(经过烯醇盐)可取得热力学上稳定的产物 B(以 9:1 的比例)。



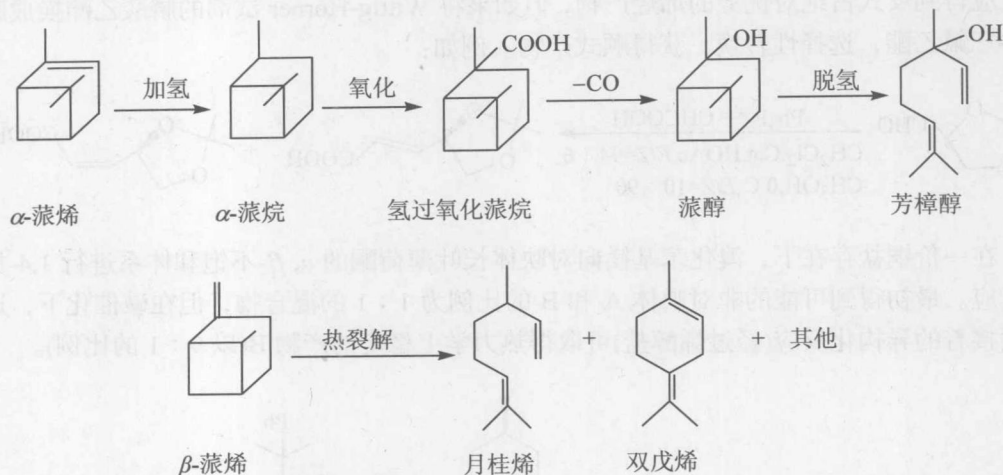
0.2.4 有机合成路线设计方法

由美国哈佛大学 E. J. Corey 提出并发展起来的“合成元”(synthon)、“反合成分析”(retrosynthesis)、“反合成元”(retron)的概念是有机合成中最普遍接受的设计方法论。有机合成化学是一门实验科学, 其出发点有三种。

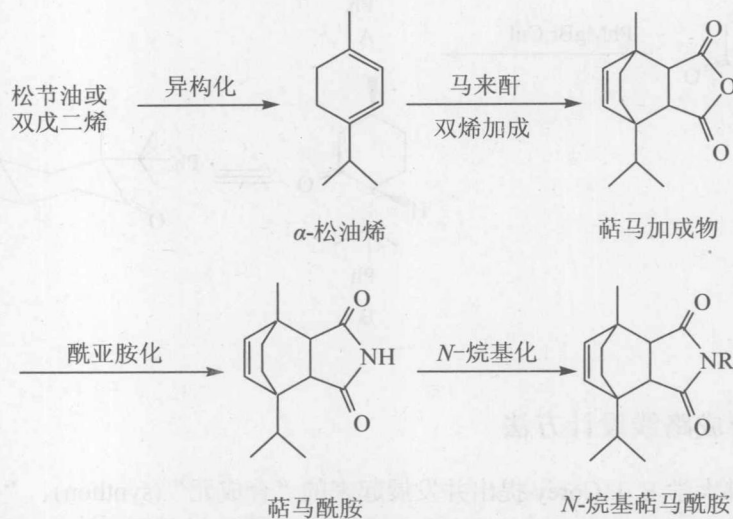
1. 利用原料和中间体等合成

我国有丰富的天然资源如煤、石油、天然气等, 生产过程中还有大量的副产物、边角料等, 都是有机合成的新原料和研究的新领域。我国是世界上松脂产量最多的国家, 但绝大部分松节油和松香只作为初级原料使用和出口, 深加工产品不多。 α -蒎烯是我国松节油中的主要成分, 利用它作原料进行一些化学转化, 可以合成芳樟醇、高质量龙脑、光学活性樟脑、二氢月桂烯醇、新檀香等系列产品, 产生良好的经济效益。如何利用芳樟醇、龙脑之类的香料或先保护环丁环, 之后再进一步利用其进行合成, 已经成为合成

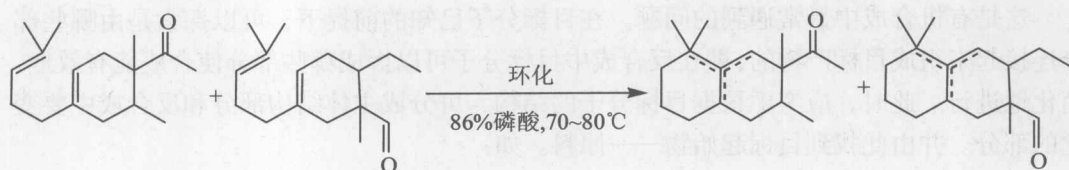
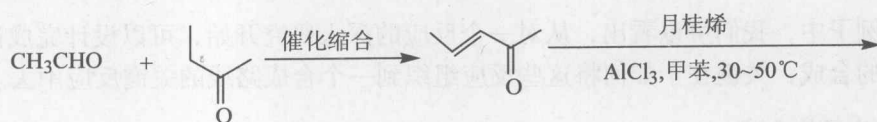
的新课题。



又如, 松节油合成农药增效剂单萜烯基酰亚胺反应如下:

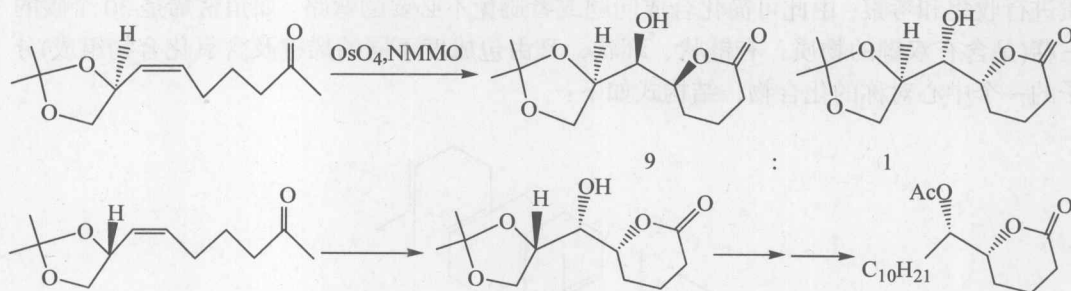


石油化工生产中联产大量的碳四烃、碳五烃混合物, 其中主要是化学活性很高的烯烃和双烯烃。碳四烃的化工利用率不高, 碳五烃的利用率更低, 基本上作为燃料使用。碳四烯烃中的主要成分是丁二烯、1-丁烯、2-顺丁烯等十多种重要化工原料, 利用它们可以合成一次加工产品, 还可经过二次、三次加工合成一系列精细化工产品。碳五烯烃中的异戊二烯、间戊二烯和环戊二烯都可进一步加工成一系列精细化工产品戊二醛、戊二醇、戊二酸等。从异戊二烯经过异戊烯氯、甲基庚烯酮、芳樟醇等重要中间体, 进而合成许多重要的精细化学品如角鲨烷、维生素 A、维生素 B、维生素 K₁、维生素 K₂、抗溃疡新药 Gefanrate、 β -胡萝卜素、二氯菊酸以及柠檬醛、香茅醇、玫瑰醚、紫罗兰酮等香料。如龙涎酮(具有强烈的龙涎香和木香的香气)合成如下:

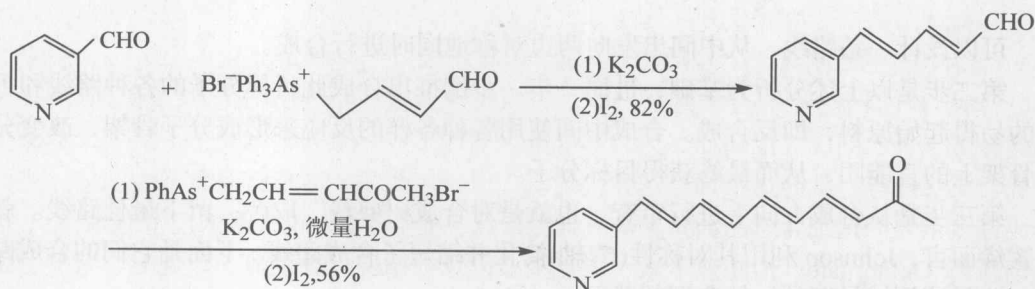


2. 利用新反应合成

当一些反应机理或合成方法学的研究者发现了新的有趣的反应之后,自然而然地就会想到如何应用这些反应于有意义的目标分子合成中去。如 Wittig 反应发现后,迅速成为合成碳-碳双键的重要方法,在天然产物维生素 A、前列腺素、昆虫信息素、白三烯等精细化学品的合成中得到了广泛应用,并已由磷元素发展到了硫、硒、碲元素等。又如 20 世纪 80 年代以来,Sharpless 小组在多年研究环氧化反应中发现了著名的 Sharpless-AE 反应后,当即转向如何应用这一反应于光活性天然产物之中,如抗生素、白三烯等,现在 Sharpless 环氧化已经成为有机合成化学家常用的合成工具之一。如吴毓林等在白三烯的合成中发现下列双羟基化反应的选择性较好,近而就设计了利用此反应来合成蚊子产卵地的信息素。



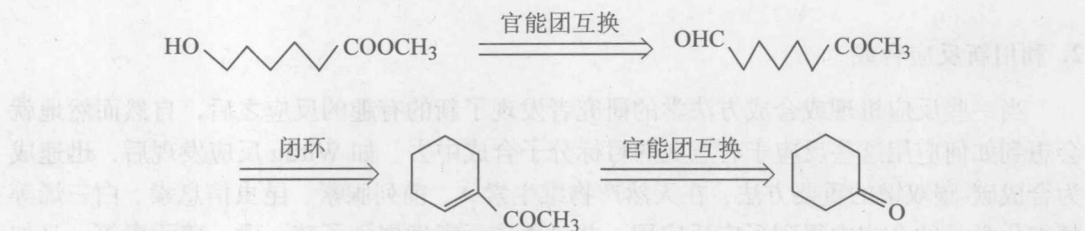
我国学者黄耀曾等发现砷叶立德合成共轭的醛、酮、酰胺时条件温和、产率好,于是进而合成了一些烯型的天然产物,如:



从这些例子中,我们可以看出,从对一个反应的深入研究开始,可以设计完成许多精细化学品的合成,关键在于如何将这些反应组织到一个合成路线的关键反应中去。

3. 特定目标分子的合成

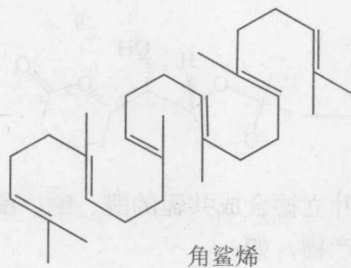
这是有机合成中最常遇到的问题。在目标分子已知的前提下,可以探索是由哪些部分连接起来组成目标产物的,即在反合成中目标分子可以拆成哪些部分使合成能有效地、简化地进行。此时,应考虑根据目标分子的结构,可分成主体结构部分和反合成中要变化的部分。并由此找到目标起始物——原料。如:



三种出发点虽有不同,但最终还是要归结到一个特定的目标分子,因此,以目标分子为出发点的合成设计原则在三类设计中都是需要参考的。

4. 有机合成设计的三步

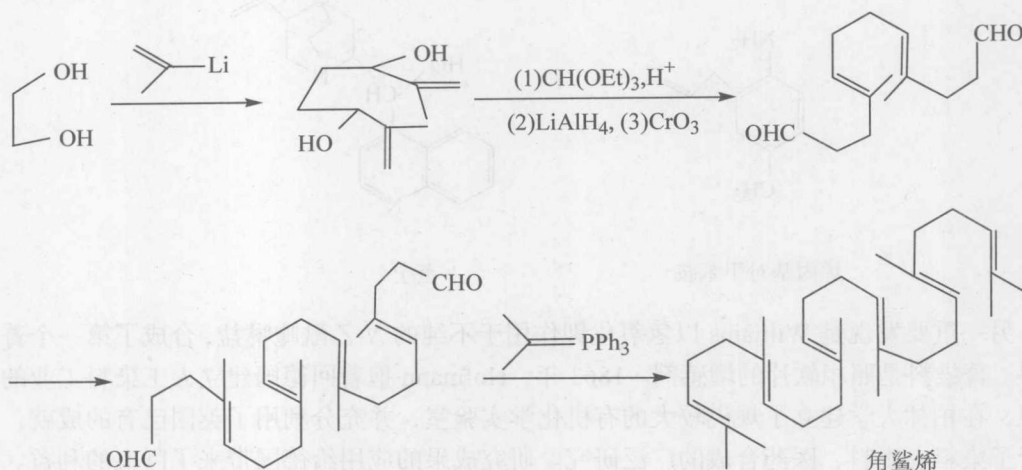
考虑对一个特定目标分子的合成,第一步是对这个分子的结构特征和已知的理化性质进行收集和考察,由此可简化合成问题或者避免不必要的弯路。如角鲨烯是 30 个碳的三萜(是含有双键的物质,有链状、环状,又由包成度不同的烯键及含氧化合物组成)分子的一个中心对称的化合物,结构式如下:



可以设计一条路线,从中间出发向两边对称地同时进行合成。

第二步是以上述分析为基础,进而一步一步倒推出合成此目标分子的各种路线和可能的易得起始原料,即反合成。合成中间使用各种各样的反应来形成分子骨架,改变分子骨架上的官能团,从而最终获得目标分子。

第三步是从合成方向上进行审查,也就是对合成树剪裁、取舍,留下最佳路线。就角鲨烯而言,Johnson 利用其对称性(C_2 轴)简化并缩短了合成路线。下面是它们的合成路线,这是该领域早期的、较典型的范例。



另外, 还要考虑合成的经济问题、路线的长短、分离方法、产率、原料等, 这样才能筛选出最佳的合成路线。

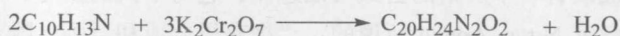
0.3 有机合成化学的产生和发展

众所周知, 有机化学特别是有机合成化学是一门发展得比较完备的学科。在人类文明史上, 它对提高人类的生活质量作出了巨大的贡献。有机合成化学的发展经历了四个时期。

0.3.1 初创期(19 世纪至 20 世纪前半叶)

在初创期, 有机化学处于发展初期, 有机合成的方法大多是偶然的或碰巧发现的。1828 年德国化学家维勒(F. Wöhler)用氰酸铵的水溶液, 加热得到尿素。它否定了生命学说, 肯定了有机物可以人工合成。但该时期的有机合成是把无机反应的模式拿来套用的, 绝大多数是采用一些已知的反应, 从原料基本结构出发, 经过置换、缩合或偶联等反应, 连接上官能团, 转变成较大的分子。

1856 年 Hofmann 的助手、18 岁的青年学生 Perkin 在英国皇家化学学会试图按照无机反应的方法, 用铬酸盐氧化从煤焦油中提取的烯丙基对甲苯胺合成抗疟疾药物奎宁:



他没有成功, 却意外地得到了色泽能与天然染料茜红和靛蓝媲美的苯胺紫, 为从煤焦油制染料的工业创造了一个良好的开端。今天我们有了关于结构的知识, 知道烯丙基对甲苯胺与奎宁结构之间存在巨大差别, 因此当年 Perkin 的实验当然不会成功。