



“十三五” 规划校企合作教材

有机合成

— YOUJI HECHENG —

陈优生 主编

 江西科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

有机合成 / 陈优生主编. -- 南昌: 江西科学技术出版社, 2018.5
ISBN 978-7-5390-6295-2

I. ①有… II. ①陈… III. ①有机合成—职业教育—教材 IV. ①O621.3

中国版本图书馆CIP数据核字 (2018) 第077479号

国际互联网 (Internet) 地址:

<http://www.jxkjcs.com>

选题序号: ZK2018054

图书代码: B18029-101

有机合成

陈优生主编

出版 发行	江西科学技术出版社
社址	南昌市蓼洲街2号附1号 邮编: 330009 电话: (0791) 86623491 86639342 (传真)
印刷	成都市天金浩印务有限公司
经销	各地新华书店
开本	880mm × 1230mm 1/32
字数	197千字
印张	9
版次	2018年5月第1版 2018年5月第1次印刷
书号	ISBN 978-7-5390-6295-2
定价	36.00元

赣版权登字-03-2018-55

版权所有, 侵权必究

(赣科版图书凡属印装错误, 可向承印厂调换)

编委会

主 编：陈优生

副主编：郑 宁 李春盈 王 希 张 莉

编 者（按姓氏笔画为序）：

王 希（广东食品药品职业学院）

李宗伟（广东食品药品职业学院）

李春盈（广州市药品检验所）

张 莉（广州一品红制药有限公司）

陈优生（广东食品药品职业学院）

郑 宁（德乐满香精香料（广州）有限公司）

曹华玲（广东食品药品职业学院）

主 审：丁 立

前 言

有机合成是医药类、化工类等专业的专业课，对专业培养效果起着举足轻重的作用，本教材主要供制药、药学、化学、化工等专业的高职高专学生使用。

高职重在培养学生的应用能力，因此本教材的编写本着够用为度、实用为主的原则，对有机合成课程的内容进行了编排。

本教材共分十一部分，分别为：绪论、切断法、氧化还原反应、芳香族化合物的切断、碳杂切断、C—C 基团切断、羰基缩合反应的控制、二官能团化合物的切断、非芳香族环状化合物的切断、官能团的保护、合成技术。教材编排中删除了专业少用的一些知识，对应用内容增加了一些深度，以利于高职学生理解能力的培养，从而更有利于学生的深度学习。

本书的编写工作由陈优生（绪论、第二章、第十章）、郑宁（第三章）、张莉（第一章）、曹华玲（第四章）、李宗伟（第六章）、王希（第八章、第九章）、李春盈（第五章、第七章）等老师合力完成，在此表示感谢。

由于时间仓促，本书难免有疏漏之处，欢迎批评指正。

本书的编写工作得到了广东省应用植物学重点实验室开放课题（No.AB2016012）资助，同时由广东食品药品职业学院丁立教授主审完成，在此一并表示感谢。

编 者
2017 年 10 月

目 录

绪 论	1
一、有机合成的目的和任务	1
二、有机合成的发展状况	1
三、有机合成的现代成就	2
第一章 切断法	3
第一节 逆合成分析法	3
一、合成子和合成等价物（等价试剂）	4
二、逆向切断、逆向连接和逆向重排	5
三、逆向官能团变换	9
第二节 离子型合成子的分类、组合和极性转换	15
一、离子型合成子的分类	15
二、离子型合成子的组合	16
三、离子型合成子的极性转换	18
第二章 氧化还原反应	21
第一节 氧化反应	21
一、催化氧化和催化脱氢	21
二、高价金属氧化物和盐	22
三、有机氧化剂	25
四、其他氧化剂	26
第二节 还原反应	26
一、催化氢化反应	26
二、金属氢化物还原剂	30
三、活泼金属还原剂	35
四、非金属还原剂	37

第三章 芳香族化合物的切断	38
一、烷基芳烃的制备	38
二、芳香醛的制备	40
三、取代酚的制备	41
四、取代芳香胺的制备	42
五、芳香酮的制备	43
六、芳香磺酸的制备	44
七、芳基羧酸的制备	44
八、多取代芳香化合物的制备	45
第四章 碳杂切断	48
第一节 C—X—基团切断	48
一、酯的制备	48
二、酰胺的制备	49
三、酰氯的制备	49
四、醚的制备	50
五、硫醚的制备	51
六、硫醇	51
七、胺	52
第二节 C—X 二基团切断	54
一、1,1-拟切断	54
二、1,2-diX 切断	55
第五章 C—C 基团切断	57
第一节 醇及其衍生物的基团切断	57
一、1,1-C—C 切断	57
二、1,2-C—C 切断	60
第二节 羰基化合物的 C—C 一基团切断	62
一、1,1-C—C 切断	62
二、1,2-C—C 切断	63
第三节 羧酸化合物的切断	64

第六章 羰基缩合反应的控制	66
第一节 羰基化合物的重要反应	66
一、醇醛缩合反应	66
二、羰基化合物的酰基化反应	69
三、羰基化合物的烃基化反应	70
第二节 羰基缩合反应的控制	71
一、利用自身缩合	72
二、利用分子内缩合	72
三、交叉缩合	73
第七章 二官能团化合物的切断	77
第一节 1,3-二官能团化合物	77
一、 β -二羰基化合物	78
二、 β -羟基羰基化合物	80
三、 α,β -不饱和羰基化合物	81
第二节 1,5-二官能团化合物	82
第三节 1,2-二官能团化合物	84
一、利用酰基负离子等当物	85
二、利用烯烃作原料	86
三、向羰基化合物 α 位引入官能团	87
四、利用易得的 1,2-二官能团化合物原料	87
五、利用游离基反应	88
六、利用重接	88
第四节 1,4-二官能团化合物	89
一、利用反常亲电合成子	90
二、利用反常亲核合成子	90
三、利用易得的起始原料	91
四、利用 FGA 添加三键	91
五、利用重接	92
第五节 1,6-二官能团化合物	92
一、利用重接	92
二、利用拜尔—魏立格反应 (Baeyer-Villiger 反应)	93

第八章 非芳香族环状化合物的切断	95
第一节 概述	95
第二节 六元环	95
一、利用羰基缩合反应	96
二、利用狄尔斯—阿尔德反应 (Diels-Alder 反应, 简称 D-A 反应)	97
三、利用芳族还原反应	98
第三节 五元环	100
一、取代反应	100
二、缩合反应	100
三、偶姻反应	101
第四节 四元环	101
一、环化反应	102
二、周环反应	103
第五节 三元环	103
一、环化反应	104
二、插入反应	104
第九章 官能团的保护	107
第一节 概述	107
第二节 羟基保护基	108
一、酯类	108
二、醚类	109
三、烷氧基烷基醚 (形成混合缩醛)	110
四、硅醚保护基	111
五、环状缩醛 (缩酮)	112
第三节 氨基保护基	113
第四节 羰基保护基	114
第五节 羧基保护基	115
第六节 活泼碳氢键和碳碳双键的保护	116
第十章 合成技术	118
第一节 收敛法	118
第二节 导向基的引入	120

目 录

一、活化导向基.....	120
二、纯化导向基.....	124
三、阻塞基.....	125
第三节 选择性反应试剂和保护基团的使用.....	127
第四节 考虑所有的切断.....	130
参考文献.....	133

绪 论

一、有机合成的目的和任务

1.什么是有机合成

有机合成就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，主要是在实验室内伪造自然界中已存在的化学物质，同时在分子结构上也达到验证的作用。现在，人们已可以依据物质分子的结构与性质的关系规律，为适应国计民生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，也不是盲目地研究合成新的化合物，而是设计和合成预期有优异性能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，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。可以这样说，有机合成是“无中生有”。

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。一条设计拙劣的合成路线不会得到好的结果；同样，一个不具备合成路线设计能力的人也不是合格的有机合成人才。

任何一条合成路线，只要能合成出所要的化合物，都是合理的。当然，合理的路线之间也是有差别的。

要具有较强的路线设计能力，首先要有技术方面的能力，如对各类、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，等等。但这还远远不够，还要有逻辑思维的能力，能对各步有机反应的选择与先后排列运用自如。

二、有机合成的发展状况

1.有机合成的回顾

最早的有机化学是对天然物质如树皮等进行研究而建立起来的。当时没有什么合成，

就靠生命物质本身制备各种各样性质不同、结构复杂程度不同的物质。早期的化学家基本上是从天然来源的混合物中提取比较纯的化合物。

早期的化学家认为机体具有特殊的“生命力”，因而能够制成有机物质，而在试管中是无法合成这些有机物质的。氰酸铵得到尿素是由无机物合成生物代谢有机产物的典型例子，这样就打破了“生命力”学说。通常认为这个反应是有机合成的开始。

2. 有机合成与整体有机化学的关系

从上述反应开始，在试管中（即在玻璃仪器中）制备有机物质的活动就与整个有机化学的发展紧密联系在一起了。每当有机化学在理论和基础知识方面取得进展时，都能发现合成在其中所起的作用，而新理论、新技术又必然促进合成的进一步发展。

合成起到了下述各个方面的重要作用：第一，合成可以逻辑式地装配已确定结构的分子。第二，合成能够提供自然界没有的物质，从此开辟出一个新领域。第三，解决理论问题需要合成。

三、有机合成的现代成就

有机合成化学是当前有机化学中最富有活力的一门分支学科。有机合成方法研究过程中，有时是有意识地寻找，有时则是无意识地发现了某一现象，再有意识地跟踪。这样，无论在合成反应方面，还是在试剂或技术方面，都取得了丰硕的成果：（1）已研究清楚的有机反应多达 3000 个以上，其中有普遍应用价值的反应有 200 多个；（2）国内外已商品化的试剂有 5 万多种；（3）具有产率高、反应条件温和、选择性和立体定向性好的新反应大量出现，如光化反应、微生物反应、模拟酶合成等；（4）元素有机化学的发展使有机合成大放光彩；（5）新试剂、新型催化剂，特别是固相酶新技术的应用，可使催化剂稳定，能长期使用并能使生产连续化，它们的通性中具有使反应速度快、条件温和、选择性好、合成工艺简化等优点；（6）合成方法的研究也是有机合成发展的一个重要方面。

第一章 切断法

众所周知，有机化学是由合成、结构测定和反应机理三个部分组成的。有机合成是利用化学反应把有机原料转变成需要的产物。有机反应根据分子裂解方式的不同大体可以分为三个类型。

均裂反应：



游离基反应属于此类。

异裂反应：



大多数有机反应属于此类，如亲核取代、亲电取代反应。

协同反应：此类反应中没有明显的中间体存在，如周环反应。

对于一个有多步反应的有机合成，难以一眼就看出合成路线，通常需要对合成路线进行设计。设计的方法之一是利用逆合成分析法。

第一节 逆合成分析法

逆合成法是有机合成路线设计最简单、最基本的方法，有时也叫作反合成法。其他一些更复杂的设计方法都是建立在此方法的基础上的，所以首先要掌握逆合成法。

合成是指从某些原料出发，经过若干步反应，最后合成出所需要的产物。最后产物就是合成目标物，或叫作目标分子。

在逆合成分析法中，我们把待合成的化合物称为目标分子（TM），用符号（ $\overset{\ominus}{\text{C}}$ ）表示切断，用符号（ $\overset{\ominus}{\text{C}}$ ）表示逆合成分析，把想象中的切断碎片称为合成子（synson）。合成子可以是真实的反应中间体，也可以不是。合成子也称为合成元，是由 Corey 首先提出来的，用以简化目标分子的概念。根据 Corey 的定义，合成子是指分子中可由相应的合成操作生成该分子或用反向操作使其降解的结构单元。一个合成子可以大到接近整个分子，也可小到只含有一个氢原子。就某一具体分子而言，合成子的种类与数量越多，情况就越复杂。

将分子随机地分割，可产生各种各样的合成子。

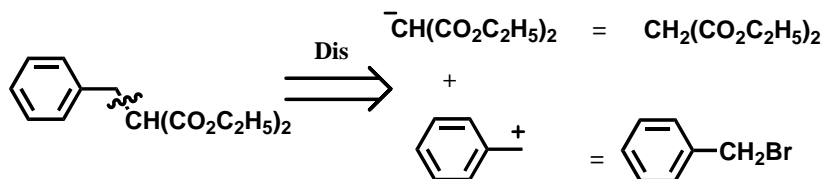
起合成子作用的真实分子叫试剂。

一、合成子和合成等价物（等价试剂）

1. 离子型合成子

异裂时目标分子切断后的两个碎片为离子型合成子。各种不同形式的碳正离子和潜在的碳正离子都是亲电性合成子（a-合成子），它们的合成等价物主要包括卤代烃、磺酸酯、炔氧基磷鎓盐、醛酮、羧酸衍生物、 α 、 β -饱和羰基化合物、 α -卤代羰基化合物、环氧化合物等。各种不同形式的碳负离子和潜在的碳负离子都是亲核性合成子（d-合成子），它们的合成等价物主要包括格式试剂、二烷基铜锂、有机锂试剂、有机锌试剂、炔化钠、氰化钠、维梯希试剂、硅叶立德、硫叶立德、脂肪族硝基化合物、活性亚甲基化合物、烯胺、醛酮和羧酸衍生物的烯醇盐或烯醇硅醚等。

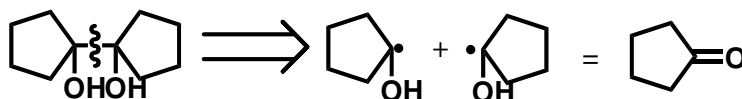
【例】



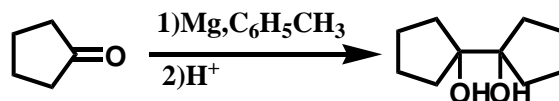
2. 自由基型合成子

逆向切断自由基反应形成的共价键所得到的合成子为自由基型合成子。

【例】



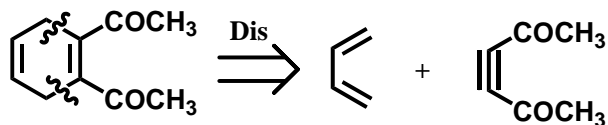
合成：



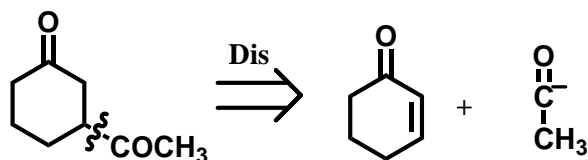
3. 中性分子合成子

在周环反应中，逆向切断时形成的合成子是中性分子，即合成子就是其合成等价物。例如 Diels-Alder 反应的合成子就是二烯体和亲二烯体。

【例】



必须指出，合成子是一个抽象化的概念性名词，它不同于实际的分子、离子和自由基。在逆向合成分析中的合成子可能是实际存在的合成等价物分子，也可能是瞬时的活性中间体碳正离子、碳负离子和自由基，也可能并不存在。例如，下例中切断后的合成子是 α , β -不饱和羰基化合物和乙酰基负离子：



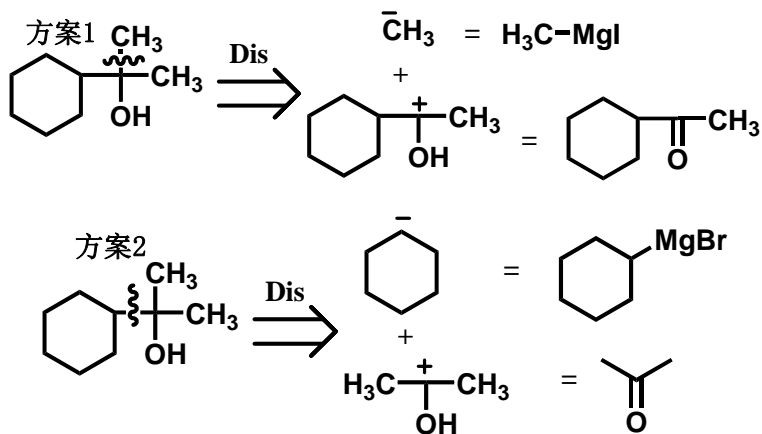
而乙酰负离子实际上不可能存在。但在逆向合成分析中，它仍是一个有用的合成子，它的合成等价物是实际存在的。

二、逆向切断、逆向连接和逆向重排

1. 逆向切断

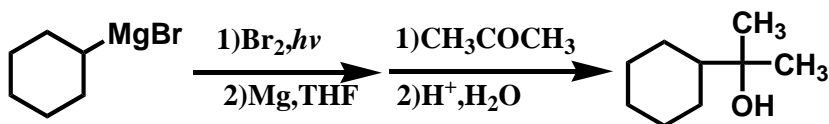
如上述的例子，逆向切断就是用切断适当的化学键的方法将目标分子拆分成各种类型的合成子的过程。切断不是随意的，它必须遵循以下三个基本原则：（1）应具有合理的反应机理和形成合理的合成子；（2）应力求使合成最大限度地简化；（3）应形成易于得到、价格便宜的合成等价物。

【例】



例子中，两种逆向切断都有合理的反应机理并有合理的合成子，但是第二种切断后的合成等价物比第一种简单，因此第二种切断较优越。

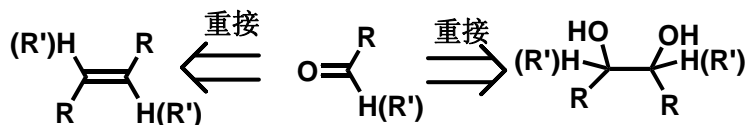
合成：



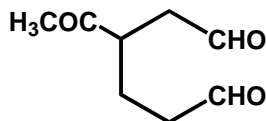
2. 逆向重接 (Connection, 简写成 Con)

将目标分子中的两个适当的碳原子用新的化学键连接起来称为逆向重接，这种变换是氧化断裂等反应的逆过程。

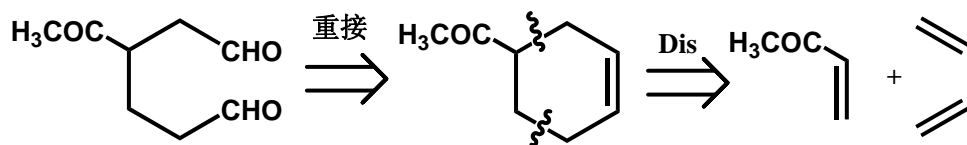
常见有醛酮羰基逆向重接成烯或邻二羟基化合物，其正向反应是烯键的氧化裂解或顺式邻二醇的高碘酸氧化。如下所示：



【例】设计合成化合物：

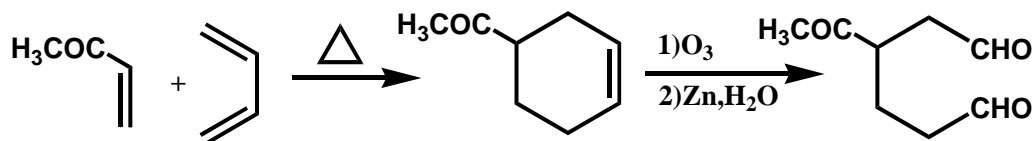


分析：



通过逆向重接将目标分子变换成环己烯衍生物，然后逆向切断成二烯体和亲二烯体。

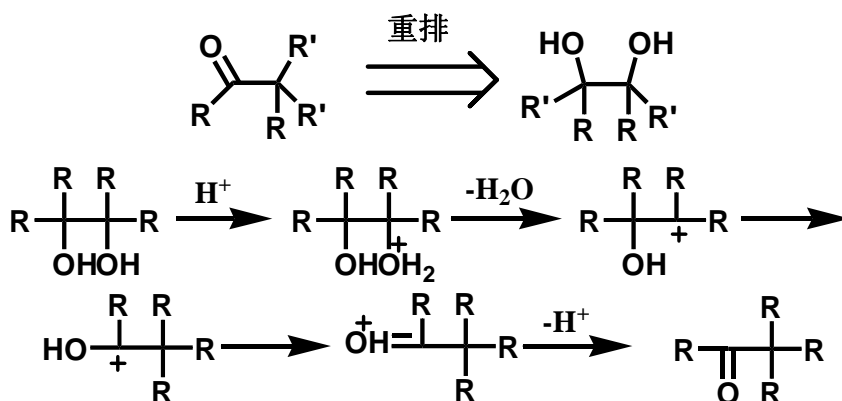
合成：



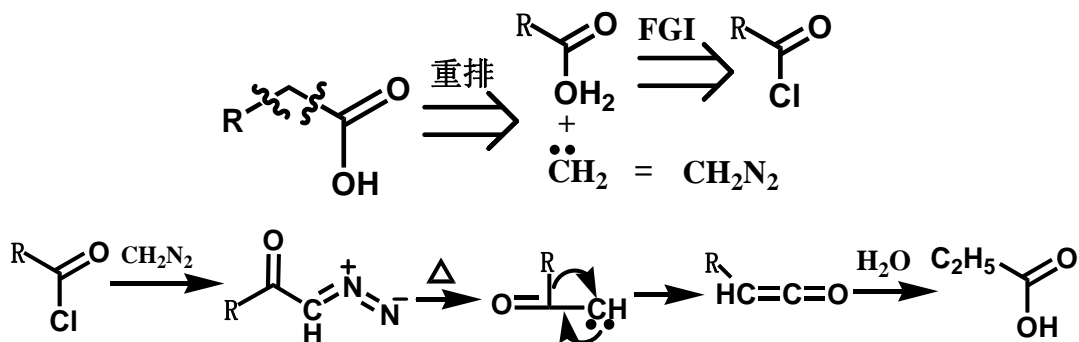
3. 逆向重排 (Rearrangement, 简写成 Rearr)

将目标分子的碳架拆开进行合理的重新组合称为逆向重排，这种变换是重排反应的逆过程。

醛酮的逆向重排：邻位为季碳的醛酮可逆向重排为邻二醇。其正向反应频哪醇重排如下图所示：

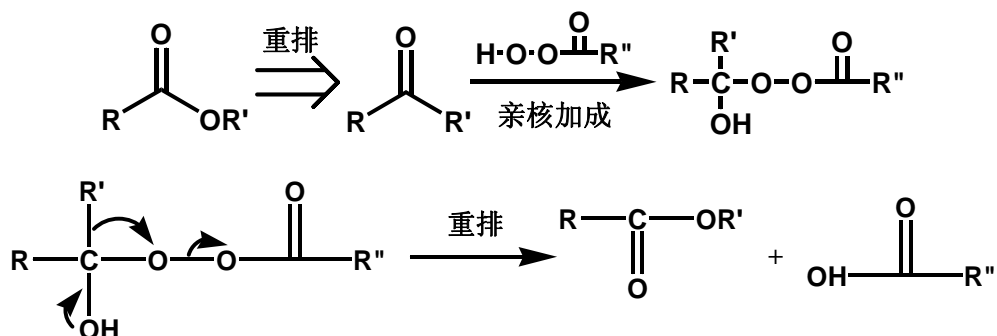


羧酸的逆向重排示意图如下：

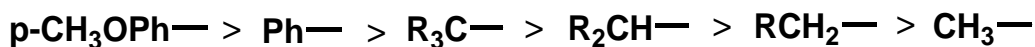


羧酸在二氯亚砷的作用下生成酰氯，然后通过重排，可以生成更高级的羧酸衍生物。上述重排的条件可以是光照或银盐等催化剂。

酯可逆重排为酮，其正向方反应为 Baeyer-Villiger 重排反应：



重排时是迁移基团从碳原子向缺电子氧原子的 1, 2 亲核重排。不对称酮重排时，迁移基团的亲核性愈大，迁移的倾向性也愈大。烃基迁移的近似次序大致为：



伯胺的逆向重排：

