

Chapter 1

緒論

2 有機合成反應

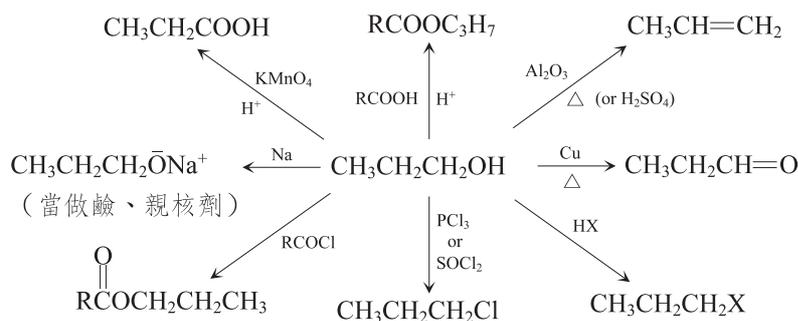
有機合成化學基礎是化學、有機化學、反應機構。合成化學是將反應每一步驟串聯起來，完成我們所須要的東西，而且不僅只有一種過程，有可能兩種以上的過程。當然步驟愈少的過程是最適宜、最易實用化，而且總產率愈高。假設合成某化合物有程序 A 是由二個反應步驟完成；程序 B 是由三個步驟完成。若每個步驟的產率是 0.8（這算是很好的產率了，有些反應低於 0.5），A 程序總產率是 $0.8^2=0.64$ ，而 B 程序總產率是 $0.8^3=0.512$ ，當然我們是選擇 A 程序。選擇步驟少的反應來合成是一般化規則，有時程序 A 的反應產率不高，而程序 B 的每一步驟產率高、易分離，我們還是選擇 B 程序。除此之外，選擇合成程序我們還要考慮到以下幾個因素：

- (1) 每一步驟的反應產物是否容易分離。
- (2) 每一步驟除主產物外，副產物是否有利用價值。
- (3) 是否有未反應的反應物（使用過量）可以回收再使用。是否有回收價值，但考慮環保必須回收，成本轉價到產物。
- (4) 每一步驟反應是否副產物太多。通常反應只產生主產物，則產率高。副產物愈多，則主產物產率愈低。
- (5) 起始物是否容易取得，是否價廉。如果昂貴，不容易取得，我們可以考慮自己合成。
- (6) 要考慮到每一步驟反應的設備成本，儘量選擇步驟少的來合成。這可能要由工程師來評估，不同程序合成的成本及經濟價值。
- (7) 環保問題不能忽視，儘可能選擇降低對環境影響的反應來合成。
- (8) 選擇價廉，可以重複使用、回收的反應試劑或觸媒例如氧化劑 KMnO_4 或 $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 反應後形成 MnO_2 （或 Mn^{2+} ）、 Cr^{3+} 無法重複使用。改用 O_2 /觸媒，觸媒視反應而定，通常可以回收再生使用，消耗掉的是 O_2 （價廉）。

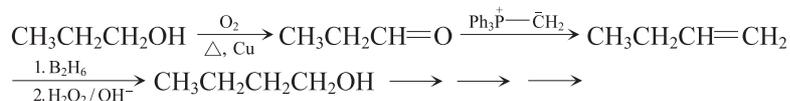
學生應熟記有機化學各類化合物（官能基分類化合物）的反應，才有能力將各反應串聯起來完成所要合成的東西。通常學生認為反應太多，記這個忘那個，遑論要設計寫出一連串的反應。這裡提供學生幾點熟記反應的方法：

- (1) 學習有機各類官能基反應，應去瞭解反應機構，這有助於我們去推論未曾看過的反應，推導出產物，可以增強記憶反應。作者編著的有機化學（上、下冊）各類反應都有詳實敘述反應機構。

- (2) 將學過的所有試劑列成一個表格，然後可以從某類官能基開始，參考試劑表格逐一寫出反應之產物結構。例如以丙醇為反應物，將想到的試劑寫出反應，形成一幅射狀的反應。



- (3) 從某一化合物開始，自己想一種試劑反應，寫出產物結構。再從此產物，想用另一試劑反應，寫出產物結構，再從此產物繼續寫，如此漫無目的的寫出一連串的反应。例如從丙醇為起始物，無目的的合成如下：



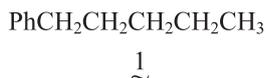
讀者可以用不同試劑往下接嗎？一個人想不出試劑，可以找幾位同學來接力吧！

- (4) 若你認為一個人玩寫反應很無聊，哪你可以找幾位同學來玩寫反應接力賽，結合第(2)、(3)步驟，可以從其中一個反應的產物往下寫反應，例如第(3)步驟的一連串反應，其中一個產物丙醛可以加上試劑 OH^- 產生 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{O}$ 。同學輪流寫反應，直到有同學想不出來，就得罰（請客吧！）。

從起始物開始，漫無目的的往下寫反應，感覺容易多了。若給你一個特定化合物要你去合成，會覺得不知要選擇哪些反應物，加哪些試劑可以一步一步完成反應？好像倒著走路，有點踟躕躑躅不容易完成。你寫出來的一連串反應，往後倒回仔細觀察，你會有一點心得，就知道如何將我們要合成的特定化合物之結構拆成小分子，或如何引入官能基，或將碳鏈增長，或經分子重排。

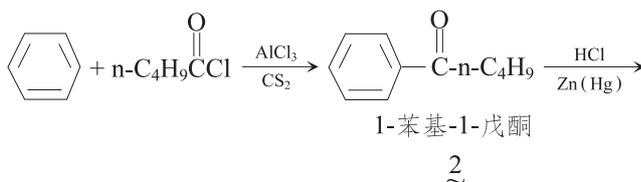
4 有機合成反應

因此我們設計合成路徑最好從最靠近完成產物的最後步驟寫出來，然後再倒回寫出合成反應物，一步一步倒退寫出合成反應物的途徑。這可能設計出好幾條合成途徑，我們選擇價廉易取得的反應物為起始物及步驟最少的途徑來合成，當然也要考慮到前面提過的選擇合成程序的幾個因素。例如合成以下結構：

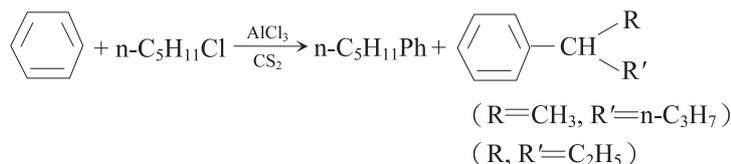


分析此一結構，苯環接上正戊基團，若視為芳香族反應，可利用 Friedel-Craft Acylation，再經 Clemmensen Reduction。

scheme 1 :

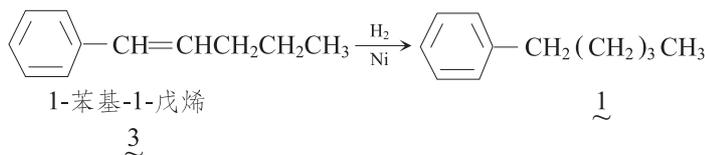


若利用 Friedel-Craft Alkylation 會有副產物生成。



若視為脂肪族反應，烷烴的合成方法有限，比較合理應由烯或炔類加氫還原而得，雙鍵位置不同就有很多反應，我們選擇容易取得的苄醇或苯甲醛與另外四個碳衍生物鍵結而成。

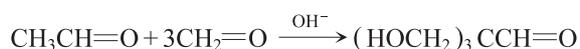
scheme 2 :



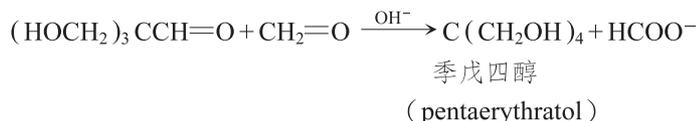
6 有機合成反應

來，並沒有詳細教你如何作實驗，以獲得產物。影響反應產物之產率包括反應環境之溫度、壓力、溶劑、改用相似性的試劑、濃度（有用溶劑時），是在均一相或非均一相中反應，是在氣相或液相中反應。這些因素往往會左右我們的反應，如果前人未作過的反應，自己摸索找出最佳的反應條件是很辛苦的。很幸運的，書本教我們的反應都是學者辛苦發現的反應，作過的實驗，有確切的反應條件，可茲查察資料。否則有機化學反應實驗同學就須花很多時間，浪費很多藥品去測試實驗了。有時候，相同的實驗，只改用碳數較多的相同官能基的反應物，就是得不到產物。因此，並不是相同官能基的所有同系物都可以相同條件來作實驗。作者自己作過的 Cross Aldol condensation 製備 pentaerythratol 為例說明，以一份乙醛加上四份甲醛（是莫耳數比），在水溶液中（不必另外加水，因甲醛是 37% 水溶液，而乙醛是 80% 水溶液），加入 NaOH（或 KOH）（莫耳數是乙醛 1.5 倍）加熱迴流 5~6 小時。反應如下：

Cross Aldol condensation :



Cross Cannizzaro reaction :



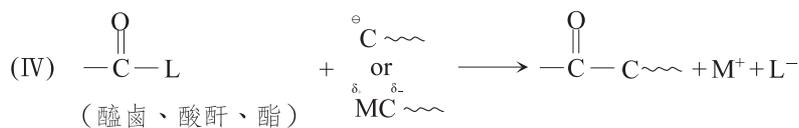
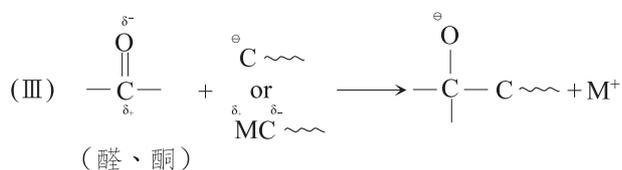
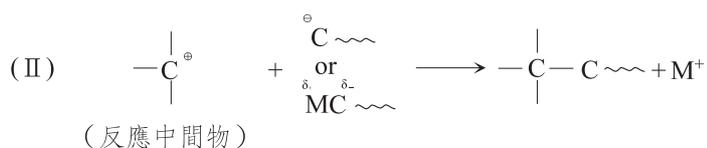
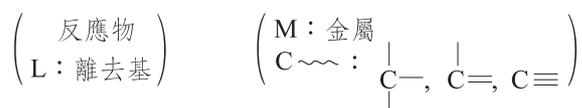
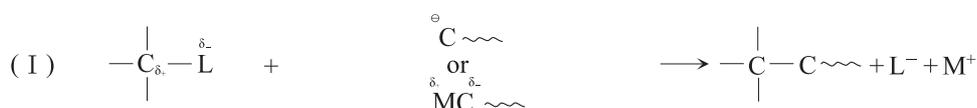
使用 NaOH 反應無法完全，還存在有 $(\text{HOCH}_2)_3\text{CCH}=\text{O}$ ，季戊四醇產率約 80%。但改用 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ （溶解度不高，以粉末懸浮）反應效果相當好產率高達 98%，反應幾乎完全得到季戊四醇（2% 應是分離時流失的）。季戊四醇在商業上用途很廣，可作為塗料、樹脂的中間原料，軍事上將季戊四醇硝化，用作彈藥。所以書本上教你使用 $\bar{\text{O}}\text{H}$ ，你必須以不同鹼作實驗，或找資料以確定使用何種鹼。

同樣的醛醇縮合反應，正戊醛不溶於水，不能使用水當溶劑，為了使在均一相中反應較快，必須找到一個可以溶解正戊醛及 OH^- 的溶劑，溶解 NaOH 或 KOH 的溶劑有限。改用相似的強鹼 RO^- 替代 $\bar{\text{O}}\text{H}$ ，以共軛酸的醇當溶劑，不同醇類溶劑加熱迴流，可處於不同反應溫度。因此，要在較高溫下反應，可考慮

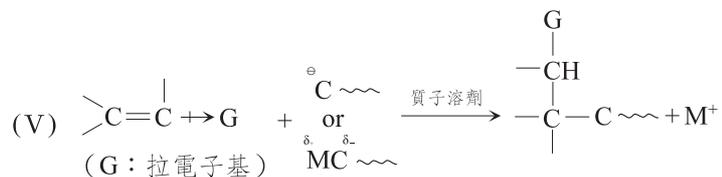
使用沸點較高的丙醇、丁醇。使用不同金屬鹽基試劑，反應活性不同，KOR與Ca(OR)₂會有不同的產率。反應產物能自反應液中分離有助於反應完全。例如產生沸點低的生成物，利用反應蒸餾裝置將生成物蒸餾出來；產生不溶於反應液的液體或固體沉澱，或氣體自反應液逸出。雖然你按常理設計好合成途徑，但每步驟的反應條件、裝置、細節最好先找資料，參考前人作過相類似的實驗，免得浪費太多時間、藥品去摸索。設計合成反應常用到的幾種合成技術敘述如後。

1.1 脂肪族碳鏈增長

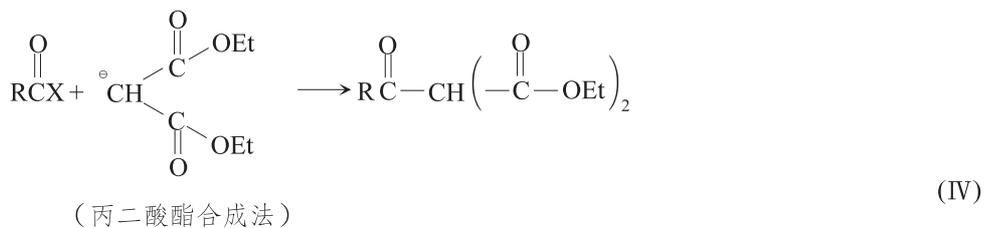
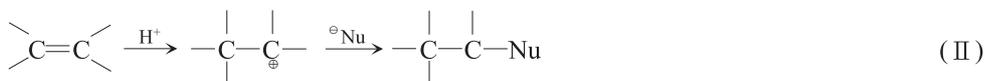
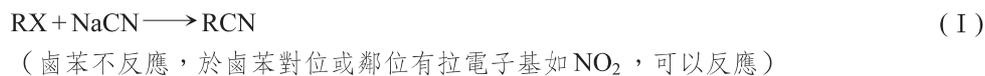
主要是將二個小分子以碳-碳鍵結，結合成一大分子。形成C—C單鍵，可藉著以下示意圖，找適當的反應物及試劑來完成。亦可應用於形成碳-異原子鍵結。

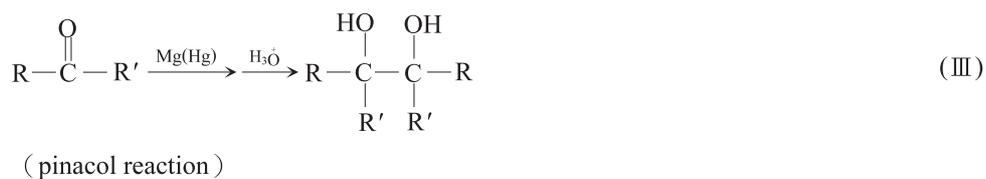
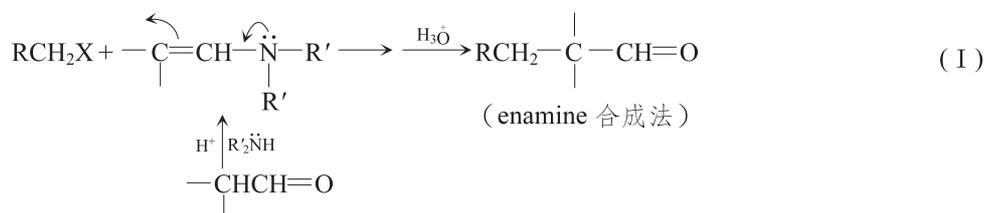
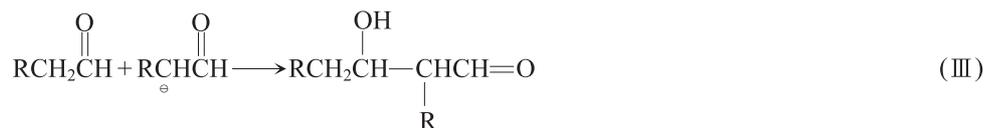
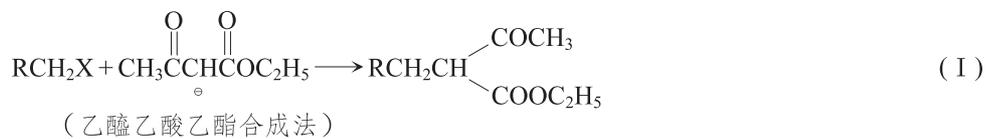


8 有機合成反應



以下列出幾個反應例子，並對照以上的反應型態示意圖。反應中的反應物之 R 基團代表脂肪基、苯基、芳香烷基。



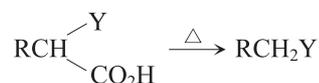
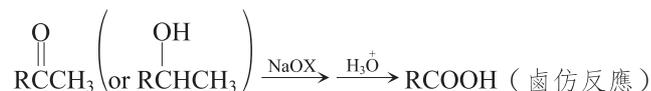
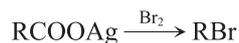


10 有機合成反應



1.2 碳鏈縮減

有些不容易取得或合成的東西，可以利用自然界大分子的有機物，經分解、裂解，切斷碳-碳鍵以獲得小分子。例如將油酸（oleic acid, $\text{cis-CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$ ），經氧化打斷雙鍵可得到壬酸及壬二酸。以下舉幾個反應例。



Y: $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}=\text{O} \\ \diagdown \end{array}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NO}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, 拉電子基

