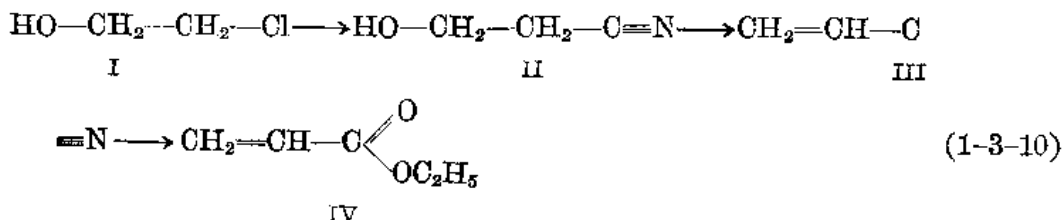


表 1-3-4 中并收集了另一些基团的特征频率。我们知道,在红外图谱的大部分范围内,不同结构单元的吸收都会发生复杂的重迭。因此,对于一个初学者,如果没有其他资料可供参照,要超越上述的范围而对一个结构不明的化合物获得更多的了解是极其困难的。

作为应用红外光谱的一个简单实例,让我们来说明从 2-氯乙醇出发所进行的丙烯酸酯的合成,合成中的每一步都用光谱法跟踪。



在 2-氯乙醇(氯乙醇)的红外图谱(图 1-3-12I)中,除了 C—H 键和骨架振动以外,还表现出羟基的典型吸收带(3360cm^{-1} ,“键合”O—H 的伸缩振动; 1080cm^{-1} , C—O 的伸缩振动; 1393cm^{-1} , O—H 的变形振动)以及 C—Cl 键的吸收带(663cm^{-1} , C—Cl 伸缩振动)。

2-氯乙醇与氰化钾反应生成 β -羟基丙腈(II)。在该化合物的光谱中,羟基的全部典型吸收带依然存在,而 C—Cl 键的伸缩振动消失。却在 2252cm^{-1} 处看到了一条新的吸收带,这相当于 C≡N 的伸缩振动。由 β -羟基丙腈脱水而产生的丙烯腈(III),在红外图谱上表现出极大的变化。羟基的典型吸收带消失,却出现了 $\text{CH}_2=\text{CH}-$ 这一结构要素的典型吸收带: 1620cm^{-1} (C=C 键的伸缩振动), 3038cm^{-1} 和 3070cm^{-1} (不饱和化合物的 C—H 伸缩振动),以及 1420cm^{-1} 和 980cm^{-1} (具有乙烯基的烯烃的 C—H 变形振动)。C≡N 伸缩振动的频率因为与 C=C 双键发生共轭的关系而降低到 2230cm^{-1} 。

丙烯腈发生醇解又产生丙烯酸酯,其红外图谱的吸收带出现于 1735cm^{-1} (C=O 伸缩振动)和 1205cm^{-1} (C—O 伸缩振动)。这是酯基的特征峰, O≡N 的吸收带不再存在,而乙烯基的典型吸收带依然保留。

兰伯特-比尔定律通常也适用于红外光谱法。所以利用红外光谱也可以对混合物的组分进行定量测定,只要这些组分的典型吸收带在图谱中彼此离开足够的距离就行。使用这种方法,某些在化学上甚至很相似的化合物(如六氯环己烷的异构体)也可以进行定量分析。

但一般说来,红外图谱中最关键的还是吸收峰的位置及其相对强弱,这是鉴别化合物的重要根据。与紫外分析不同,用吸收峰的强度进行定量分析的方法用得较少,这主要是因为红外吸收非常强烈,为了获得适当的图谱,样品层不得不作得很薄(常不到 0.1 毫米),这就使样品层的厚度(式 1-3-6 中的 d)难以准确地了解,给计算造成了困难。然而这一困难可通过以标准品绘制标准曲线,或利用比例法而部分地获得解决。

三、核磁共振谱

核磁共振^[1]谱是一种特殊类型的吸收光谱。它是由于磁性的原子核处于静态的外磁场中吸收了电磁辐射而产生的。凡质子数或中子数逢奇的原子核都具有磁矩(表 1-3-5)。这种原子核如果处于静态的磁场中,其磁矩便可能有不同的取向,它取决于磁性核的自旋量子数 m_I ^[2]。如果另有一个变化的高频电磁场存在,而且该电磁场的磁矢量又与外加的静磁场

[1] 简称为 NMR 光谱。

[2] m_I 可具有从 $+I, I-1, \dots, \dots$, 直到 $-I$ 的各种数值。

相垂直的话, 则该电磁场将使核子磁矩的轴重新取向, 为此所需的能量则从高频场中吸取 (核的共振, 参见图 1-3-13)。这一能量 ΔE 和与此能量相应的吸收辐射的频率既取决于原子核的磁性, 也正比于外加磁场的强度:

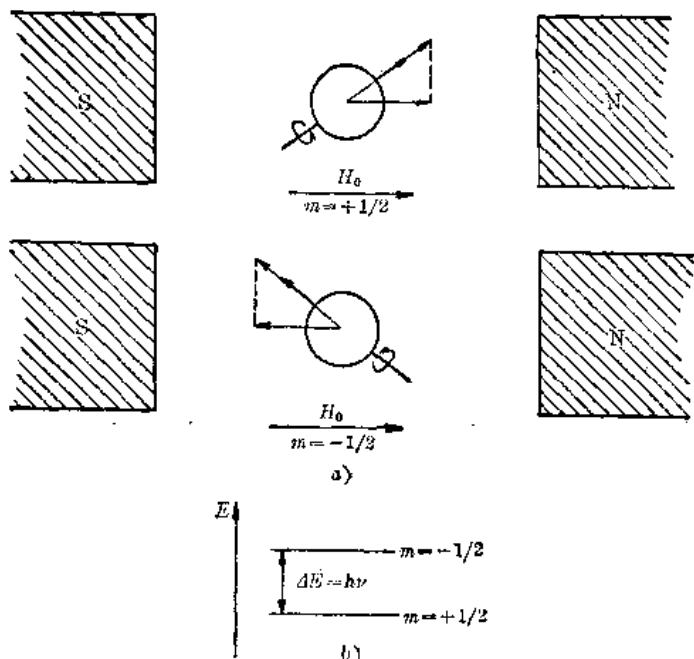


图 1-3-13 质子在外磁场中的取向

原子核的磁性, 也正比于外加磁场的强度:

$$\Delta E = h\nu = \frac{\mu_I H_0}{I} \quad (1-3-11)$$

式中的 μ_I 为核的磁矩, I 为核的自旋, H_0 为外磁场的强度。

为了测量共振的情况, 可将待研究物质的样品 (以液体或溶液的形式) 放在磁场强度为 H_0 的静态外磁场中, 样品周围环绕着感应线圈, 这线圈产生频率为 ν 的高频交变磁场, 改变磁场强度 H_0 直到发生共振为止 (见下述)。在这一瞬间, 样品便从交变磁场中吸取能量, 这就使产生交变磁场的电流发生变化。将这电流

的变化 (即共振讯号) 加以测量和记录, 便得到核磁共振谱。

从式 1-3-11 中显然可以看出, 如果将外磁场 H_0 固定, 而调节高频交变磁场的频率 ν , 也将达到同样的效果而获得共振讯号。当外磁场为 10^4 高斯时, 在共振中所吸收的辐射频率的数量级为 $1 \sim 50$ 兆周/秒 (即 10^9 周/秒, 相当于无线电波范围)。对于一台有效的仪器, 图谱的最大分辨率约为 1 周/秒。检测的下限约为 10^{18} 个质子。

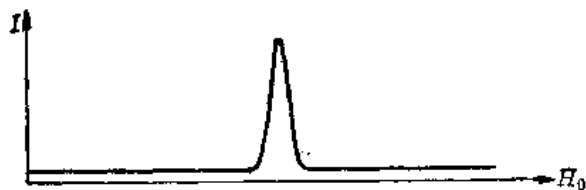


图 1-3-14 核磁共振示意图

迄今所作的理论分析系针对不带电子层的原子核而言。如果原子核被电子层所屏蔽, 原子核附近的磁场势必因电子层的作用而削弱 (反磁屏蔽)。

$$H_{\text{有效}} = H_0 - \sigma H_0 \quad (1-3-12)$$

式中的 σ 为磁屏蔽常数。

因此, 与未受屏蔽的核相比, 只当外磁场的强度更高时才能出现共振讯号。因为这种偏高的程度取决于核的电子环境, 也就是取决于它的化学环境, 故这种效应即被称之为化学位移。

表 1-3-5 列出了有机化学中重要元素的磁性质。在化合物中出现最多的元素 ^{12}C 、 ^{16}O 和 ^{32}S 都没有核磁矩 ($\mu_I = 0$) (它们的质子数和中子数均为偶数), 所以不可能用核磁共振来测量它们。另一方面, μ_I/I 比较大, 因此也就是 E 值较大的元素对核磁共振分析却特别适用。这类元素包括氟和氢。而且邻近的基团对于氢所产生的反磁屏蔽将比对多电子元素的屏蔽更加强烈, 后者由于它自己的电子层中的电子数较多, 产生了较大的屏蔽, 外来的影响便相应地不那么显著了。再则, 氢几乎存在于一切有机化合物中, 故对于有机化学中结构的

表 1-3-5 一些原子核的磁性质

原子核	质子数	中子数	自旋量子数 I	磁矩 μ_I (核磁子单位)
^1H	1	0	1/2	2.79267
^{12}C	6	6	0	0
^{13}C	6	7	1/2	0.70216
^{14}N	7	7	1	0.40357
^{16}O	8	8	0	0
^{19}F	9	10	1/2	2.6275
^{31}P	15	16	1/2	1.1306
^{32}S	16	16	0	0

阐述而言, 氢的化学位移(即质子磁共振, 简称为 PMR)显得特别重要。

让我们以乙醇为例来说明质子的共振谱(图 1-3-15), 图谱中出现了三个共振讯号, 正相当于 OH 、 CH_2 和 CH_3 的氢原子核。这些讯号之所以出现于不同的位置, 正是由于这些基团中的质子处于不同的化学环境。其中甲基的质子所受的屏蔽最强, 而羟基所受的屏蔽最弱。

各讯号的强度(峰的面积)正比于相应基团中的氢原子数, 这一点十分重要。就乙醇的图谱而言, 1:2:3 的面积之比便正相当于

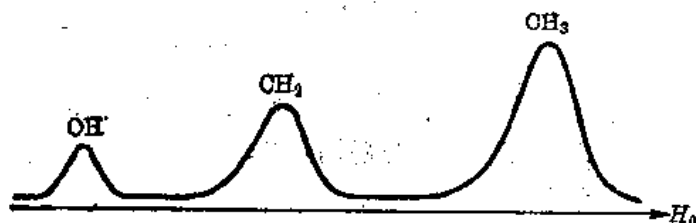


图 1-3-15 乙醇的低分辨核磁共振谱示意图

OH 中的一个质子, CH_2 中的两个质子以及 CH_3 中的三个质子。

在实际应用中, 化学位移(δ)是以标准物质 S 的共振讯号作参比的, 将标准物加入样品的溶液内同时测定(内标准)。这样就可以用样品和标准化合物的共振场强之差 $H - H_s$ 或共振频率之差($\nu - \nu_s$)方便地表达样品的化学位移了。习惯上所用的辐射频率目前为 60 兆周/秒, 在这样的辐射频率下, 频率之差可达 1000 周/秒(式 1-3-14)。这一差值当然正比于外磁场或辐射器的频率。

为了使化学位移的数值与外加磁场的强度或辐射频率无关, 我们将化学位移的场强之差或频率之差相应地除以 H_s 或 ν_s , 这样便得到:

$$\delta = \frac{H - H_s}{H_s} = \frac{\nu_s - \nu}{\nu_s} = \sigma - \sigma_s \quad (1-3-13)$$

δ 没有因次, 其数量级为 $10^{-5} \sim 10^{-7}$, 它常以 10^{-6} , 即 ppm(百万分之一)为单位。其数值和符号当然与所用的标准品有关。当磁屏蔽比参比物质大时, δ 为正(为获得共振需要较高的磁场强度)。反之, 当磁屏蔽比参比物质小, 也就是共振场强比参比物质低时, δ 为负。

近来用作内标准物的几乎总是四甲基硅(TMS), 这是因为它只有一个共振频率(其中所有的质子都处于完全相同的化学环境), 而且这一频率基本上与溶液的浓度和化学组成无关, 兼之它的化学位移的正值很大, 乃至实际上几乎所有的物质都在比它低的场强中发生吸收(δ 为负)。

[1] 当辐射频率不变时, 欲使某质子发生共振的场强愈高, 则当外磁场强度不变时, 欲使该质子发生共振所需的辐射频率即愈低, 故 $(H - H_s)$ 与 $(\nu_s - \nu)$ 相对应。

将 δ 值与辐射频率相乘便获得化学位移的赫兹(Hz)数 Δ :

$$\Delta(\text{Hz}) = \delta \nu_{\text{参照}} \quad (\delta \text{ 的单位为 p.p.m.}, \nu_{\text{参照}} \text{ 的单位为兆赫, MHz}). \quad (1-3-14)$$

当以四甲基硅为参比标准时,除 δ 外, τ 值也常用作化学位移的单位。四甲基硅的 τ 值被人为地规定为 10, 它与 δ 的关系如下式所示^[1]:

$$\tau = 10.00 + \frac{\nu_{\text{TMS}} - \nu}{\nu_{\text{TMS}}} \cdot 10^6 = 10.00 + \delta \quad (1-3-15)$$

式中 δ 的单位为 p.p.m.

大多数有机化合物中的质子的 τ 值均处于 0 和 +10 之间。磁屏蔽愈大, τ 值愈大。各种基团中质子的化学位移值参见附录。

由此可见,化学位移明显地取决于质子附近的电子密度。吸电子取代基使磁屏蔽降低,而给电子基则相反。因此,它们常常与电负性以及哈密特方程中的 σ 常数呈线性关系。另一方面,除电子密度而外,其他因素对化学位移值的影响也是显而易见的。对处于 π 键附近的氢核而言,情况尤其是这样。譬如说,已经知道乙炔质子的 τ 值比烯烃质子高得多,而苯质子的 τ 值却又比烯烃质子低得多。可是就这些系统的电子密度而论,所得的推测则恰恰相反。实际上,苯质子的 τ 值之所以低,乃是由于芳环的 π 电子体系中诱导出了磁性的环流,该环流的磁场与外磁场方向相反。正如从图 1-3-16 中可以看到,这种环流提高了苯核附近及其平面上的有效磁场强度,于是在较低的外磁场下其质子即发生共振吸收。乙炔的情况正好相反。

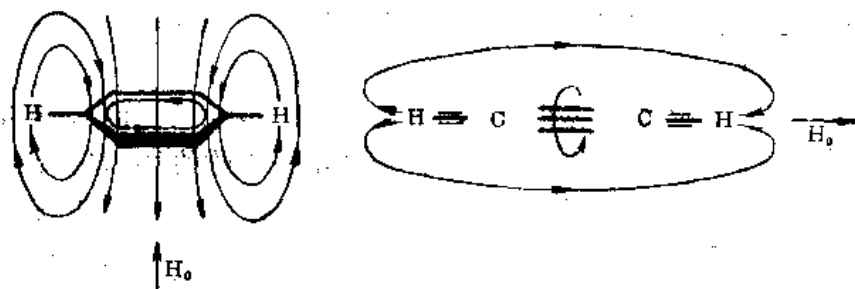


图 1-3-16 苯分子及乙炔分子中的磁性环流

由于另一些情况,高分辨率的核磁共振谱更为复杂,但从另一角度来说,也更容易解释。此时在各种场强下共振讯号的出现仍然与反磁屏蔽(化学位移)一致,但又常常进一步裂分成双重峰、三重峰等等。这种分裂之所以产生,是由于有关的质子不仅受到外部磁场的作用,而且还受到因邻近质子的自旋而产生的电磁场的作用。这种自旋-自旋相互作用在某种程度上导致了一个附加的小磁场。由于这种作用力很小,故共振频率的分裂常常只有几周/秒。这一数值取决于两种相互作用的质子的空间情况和化学环境^[2]。偶合只在化学环境不同的质子(或质子群)间发生,处于同样化学环境并对外界发挥同样影响的质子(全同的质子)之间没有作用。

用来度量自旋-自旋作用的参数是自旋偶合常数 J , 它表达了分裂的谱线之间的距离。与化学位移相反,它与外磁场的强度无关。所用仪器的辐射频率愈高,就愈是能够明显地辨

[1] 近年来,化学文献中多使用 δ 值,而且低于 TMS 时亦用正值标记。

[2] 偶合作用是通过化学键传递的,通常只表现于两个相邻的核群之间。距离越远,偶合越弱。只在特殊情况下(譬如通过重键)才表现出远程偶合。

别这两种效应(化学位移与因偶合而导致的分裂)。根据偶合常数 J 的大小, 我们常常可以推测彼此偶合的核的相对位置。在表 1-3-6 中列出了一些结构基团的 J 值。

表 1-3-6 一些碳上质子的偶合常数

结 构 基 元	J (赫兹)	结 构 基 元	J (赫兹)
	2~9		4~10
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$	6.7~7.2		1~3
	5.7~6.8		2~3
	0~3.5		邻-7~10 间-2~3 对-1
	11~18	环己烷: $\alpha\text{-}\alpha$ ①	8~10
	6~14	$\alpha\text{-}\epsilon$	2~3
	0.5~2	$\epsilon\text{-}\epsilon$	2~3

① α 表示环己烷中的竖键, ϵ 表示平伏键。参见第三篇第三章第一节。

如果导致偶合的质子有 N 个, 它便能将连接在相邻原子上的质子的共振频率分裂为 Z 重峰, 其关系为:

$$Z = N + 1 \quad (1-3-16)$$

所以, OH 基将邻近的同种质子的吸收峰分裂成双重峰, CH_2 基团使邻近质子分裂成三重峰, OH 基团则使其分裂成四重峰。

自旋-自旋分裂的强度(谱带下的面积)符合 n 次方的二项展开式的系数之比。即: 双峰 1:1; 三重峰 1:2:1; 四重峰 1:3:3:1 等等。这一规律也有助于识别自旋-自旋分裂^[1]。

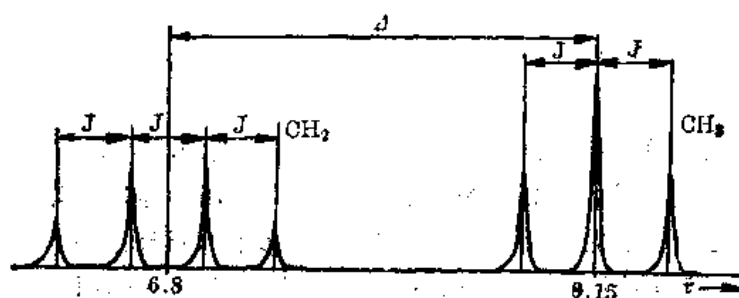


图 1-3-17 乙基碘的核磁共振谱

人们按照化学位移 Δ 与偶合常数 J 值大小的数量关系, 将光谱分成几种类型。如果化学位移明显地比偶合常数大 ($\Delta > J$), 用大写字母 (A, X) 来表示它; 如果 Δ 与 J 相当, 用大

[1] 前已提及, 每一个质子, 譬如 OH 基中的质子在�外磁场中的自旋有两种取向(我们以 α 和 β 标记), 因此它对于邻近的质子便产生两个方向相反而数值相等的小磁场。正是这小磁场迭加于外磁场之上而引起分裂, 故 OH 基使邻近质子的吸收峰分裂为两个 1:1 的小峰。就 CH_2 中的两个质子而言, 它对邻近质子的作用便有三种组合 ($\alpha\alpha, \alpha\beta, \beta\beta$), 故使邻近质子的吸收峰分裂为 1:2:1 的三重峰。

写字母(A、B)表示。彼此全同的核的数目,以指数标示于字母的右下角。譬如,乙基碘的光谱便属于 A_2X_2 型。其分裂符合上述规定。反之,在 A_2B_2 型的光谱中,分裂就不甚明显。在这里对此不详细讨论。

如果某一物质含有三种彼此不全同的质子,它们彼此偶合,同样可以按照上述原则用字母表中的三个大写字母来标记。 A_2M_2X 型(在两个大写字母之间空开一些)便表示 $\Delta > J$ 的一类图谱(图 1-3-18)。

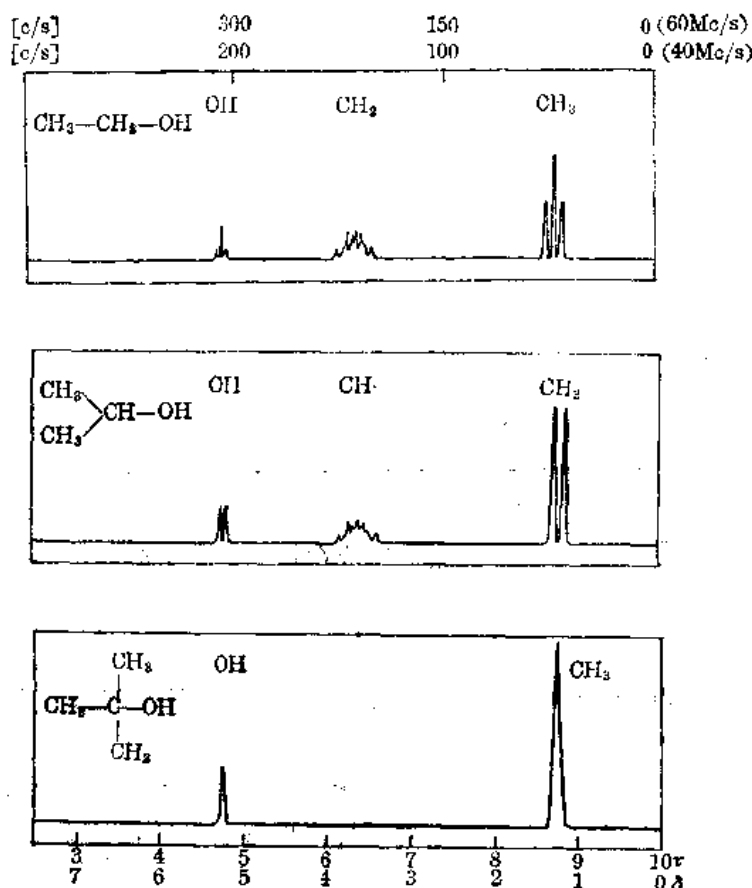


图 1-3-18 纯醇的乙醇、异丙醇及叔丁醇的高分辨核磁共振谱
(以四甲基硅为内标准)

基于图 1-3-18 中乙醇、异丙醇以及叔丁醇的核磁共振谱,可对上述内容加以进一步说明。就乙醇(A_2M_2X 型)而言,在高磁场强度($\tau \approx 8.8$)处看到一组相邻的三重峰,这是属于甲基的,它由于 CH_2 中质子的作用而发生分裂;亚甲基的八重峰出现在较低的磁场强度($\tau \approx 6.4$),这个亚甲基与两个相邻的基团发生自旋-自旋偶合:甲基中的三个质子将亚甲基的吸收峰分裂为四重峰,而由于与羟基氢的偶合,又进一步加倍分裂成八重峰;最后,可以在低磁场强度处($\tau \approx 4.8$)看到羟基的三重峰,它是由于亚甲基氢的作用而分裂的。在异丙醇(A_6MX 型)中, CH_3 的吸收仅只分裂成双峰,因为在这种情况下与它发生自旋-自旋偶合的邻近质子只有一个;而 CH 基则分裂成多重峰(因受两个 CH_3 基团及一个 OH 基团的作用而分裂为 14 条谱线,只有用分辨率最高的仪器才能检出;羟基则表现为双峰(因 OH 基的作用而分裂)。最后,很显然地,在叔丁醇的图谱中,无论是甲基上的氢,还是羟基上的氢,都只呈现单峰,因为它们都没有邻近的质子。

四、 ^{13}C 核磁共振谱^[1]

前已提及质子的核磁共振谱(P. M. R). 在分子结构的测定中, 它早在 20 年前即已成为有机化学家的常规技术. ^{13}C 的核磁共振谱 C. M. R 虽然发展不久, 对结构的分析亦已产生了重要的影响. C. M. R 的原理与 P. M. R 相同, 唯其对仪器灵敏度的要求更高. 这一方面是因为 ^{13}C 的自然丰度低(仅占 1.1%, 主要的碳同位素 ^{12}C 没有核自旋), 另一方面则由于它的磁旋比也比质子小. 尽管如此, 对于 ^{13}C 仍然可以获得良好的析解度. 因为碳的共振系分布于 600 p.p.m 的范围内, 不象质子那样仅只 15~20 p.p.m. 这就使得非全同的核能够产生独立的吸收峰, 不象质子那样经常形成吸收峰的重迭. 图 1-3-19 为 3-甲基庚烷的 ^1H 和 ^{13}C 图谱, 通过比较便很容易看出 ^{13}C 图谱的优点. 在质子的图谱中只能看出甲基、亚甲基和甲川基的区别, 而在 ^{13}C 的图谱中却显示出七个不同的峰, 它们对应于八个不同的碳原子.

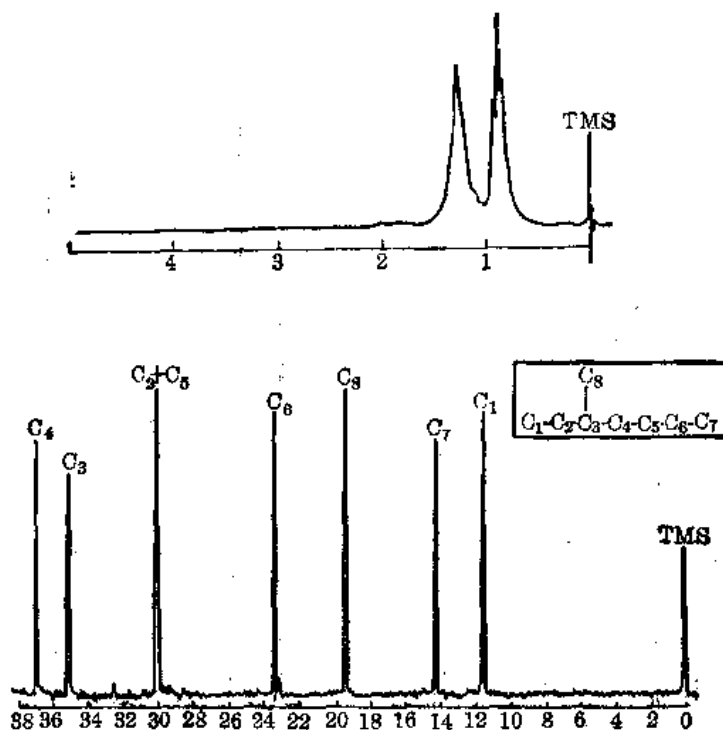


图 1-3-19 3-甲基庚烷的质子磁共振谱(上图)和 ^{13}C 磁共振谱(下图)

如前所述, 我们从 P. M. R 图谱中可以得到三种讯息(化学位移、偶合常数以及发生吸收核的相对数量), 但作为一种常规技术, 从 ^{13}C 图谱中却只能得到其中的一种, 即化学位移. 通常无法得到定量的偶合常数, 核的相对数量一般也无法通过测量吸收峰的面积来加以推算. 由于 ^{13}C - ^1H 之间的偶合常数相当大(对于直接键连的质子达 125~200 Hz), 这就造成了多重峰, 它们在相当程度上彼此重迭, 如果不进行去偶, 图谱便很难解析. 因 ^{13}C 图谱通常都是自旋去偶的, 每一个吸收峰都作为一个尖锐的单峰出现. 这种技术被称之为宽带去偶或噪音去偶. 其结果是, 尽管灵敏度得到了提高, 却失去了通常从自旋-自旋分裂所能得

[1] Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry, Fourth Edition, 1978. Longman London and New York. p. 1030.

到的讯息。另一种去偶方法是所谓偏共振去偶，它可以不掩盖直接键连的碳-氢之间的偶合情况，虽然由此产生的多重峰间的距离并不等于真正的 ^{13}C - ^1H 偶合常数。倘若键连的氢原子相同，就可能鉴别与甲基、亚甲基或甲川基相连的碳原子，因为此时吸收峰分别表现为四重峰、三重峰和双重峰。图 1-3-20 可以说明偏共振去偶程序的作用，该图同时给出了 1, 3-丁二醇及 2, 2'-联吡啶的噪音去偶和偏共振去偶图谱。丁二醇的甲基碳在高场位表现为四重峰，两个亚甲基碳呈现三重峰，属于氧的谱带处于低场位，而低场位的双峰则产生于甲川基的碳。就 2, 2'-联吡啶而言，每一个连有氢的碳原子都形成双峰，与氮相连的两个碳处于低场位。

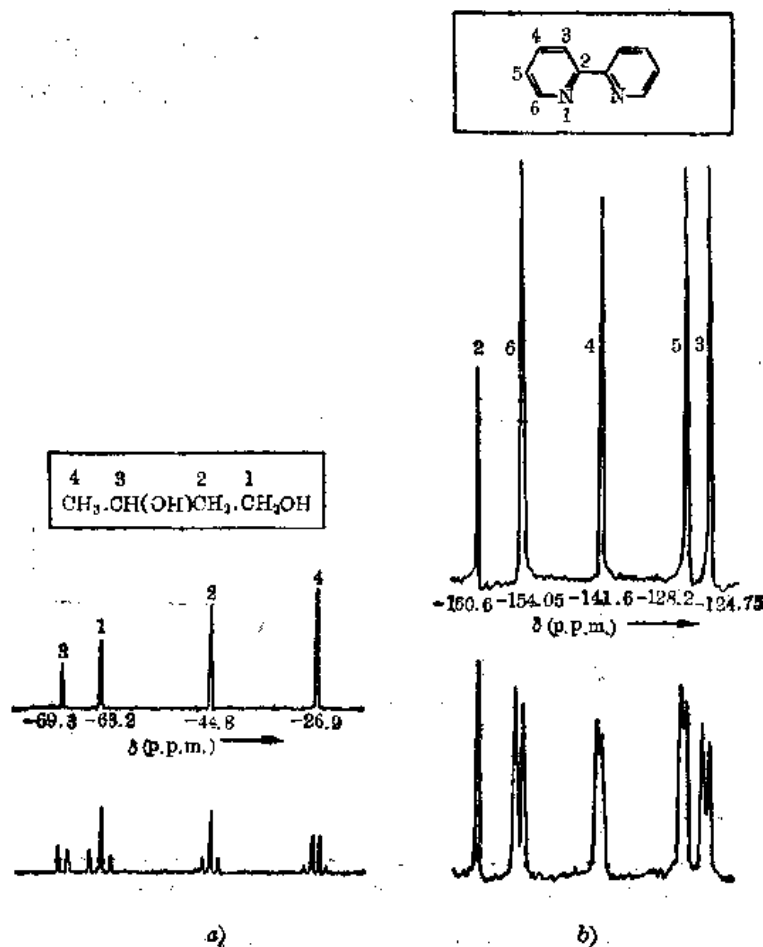


图 1-3-20 偏共振去偶 ^{13}C 讯号分布 (TMS=0)

(a) 1, 3-丁二醇 (22.68MHz); (b) 2, 2'-联吡啶 (26.2MHz)

讯号上的数字表示碳原子的编号

^{13}C 化学位移: O. M. R. 图谱的吸收部位与有机分子的结构究竟呈现怎样的关系? 在这方面已经收集了大量的资料。实际上, 正是这些经验数据为应用这一技术奠定了基础。图 1-3-21 表达了化学位移与分子结构的主要联系。化学位移的数值一般是以四甲基硅中碳的吸收为参考标准, 向低场位移动时, 正值增加 (相当于 P. M. R 图谱中的 δ)。大量的吸收峰系处于 200 p. p. m 的范围内, 也就是在低场位的羰基吸收与高场位的甲基吸收之间, 为便于使用, 图中也列出了某些常用溶剂的吸收部位。

碳原子的杂化对化学位移有很大影响: sp^3 -杂化碳原子的吸收发生于高场位 (比 TMS

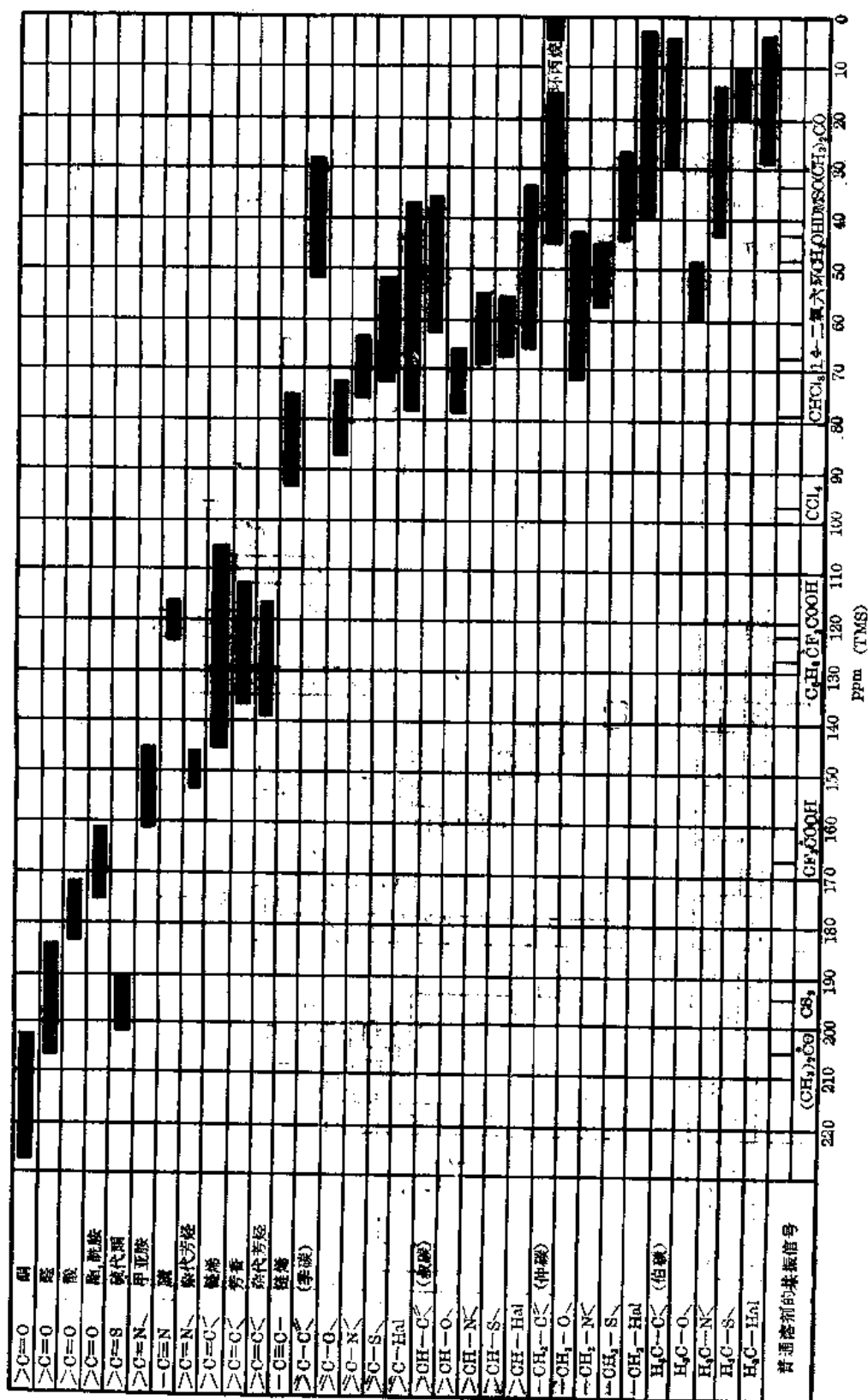


图 1-3-21 有机化含物的 ^{13}C 化学位移

低 0.60 p.p.m), sp^2 -碳原子则出现于低场位(80~200 p.p.m), sp -碳原子处于二者之间。某一特定原子发生吸收的精确部位主要取决于各种取代基的电效应。由于这些电效应具有近似的可加性, 所以只要能得到结构相仿的已知化合物作参考, 就可以相当准确地预测待鉴定化合物的化学位移值。

就饱和化合物而言, 烷烃中甲基、亚甲基、甲川基以及季碳原子的吸收部位示于图 1-3-22。每一种基团的准确吸收部位则取决于其 β 碳和 γ 碳上取代基的性质和数目。质子被甲基取代使得 C_{-1} 向低场方向移动大约 8 p.p.m, 使 C_{-2} 移动 10 p.p.m, 但却使 C_{-3} 向高场方向移动约 2 p.p.m。极性取代基使吸收部位向低场移动, 附录中的表 2-1 列出了当甲基被各种极性取代基置换时 ^{13}C 化学位移的变化情况。

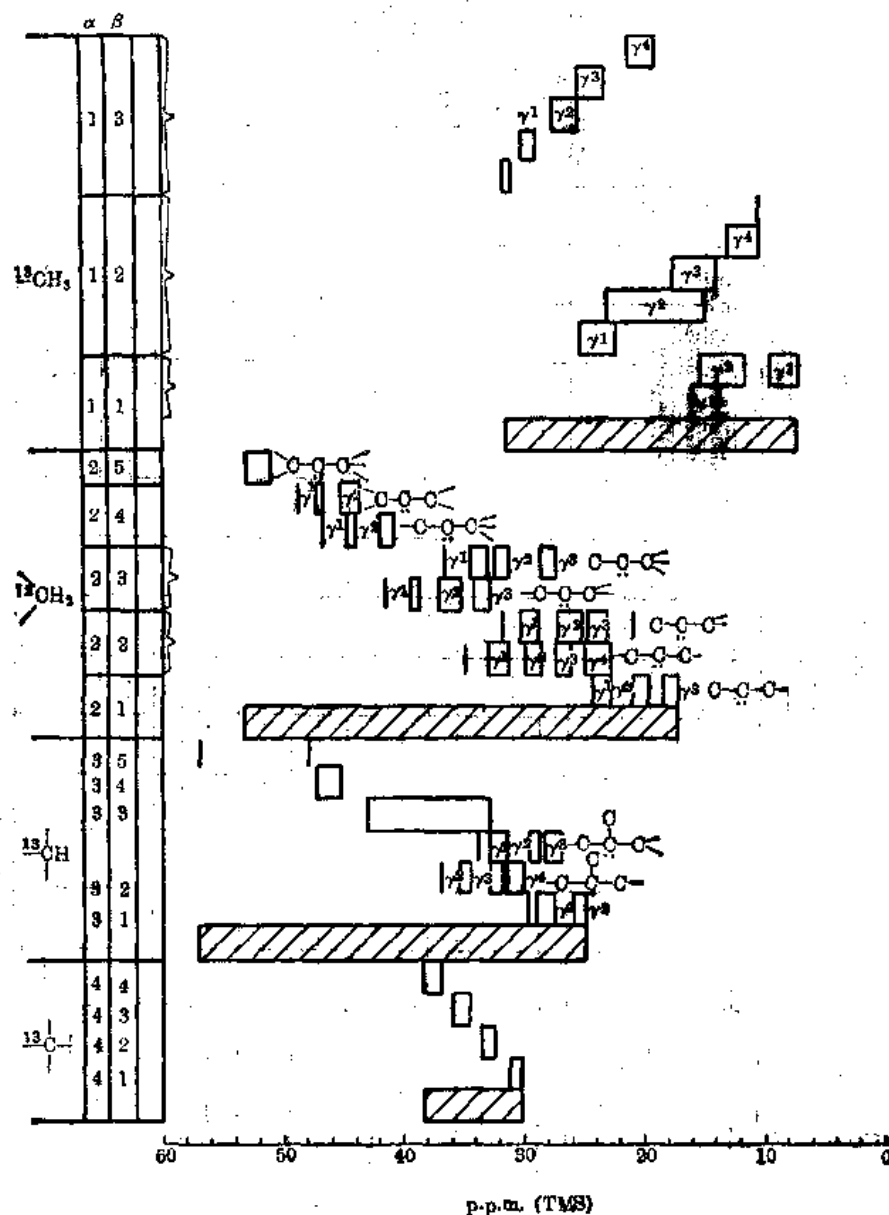
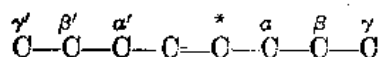


图 1-3-22 典型链烷烃 ^{13}C 化学位移的图解

烯烃和芳烃的共振峰出现于同一区域(其场位比 TMS 低 80~140 p.p.m), 因为在这两种情况下碳原子同处于 sp^2 杂化状态。现已总结出计算开链烯烃吸收峰部位的经验规则,

其方法是將适当的取代基参数加到乙烯碳的化学位移值(123.3 p.p.m)上。

烯烃的取代基参数:



$$\alpha: 10.6, \beta: 7.2, \gamma: -1.5,$$

$$\alpha': -7.9, \beta': -1.8, \gamma': 1.5.$$

对于顺式双键, 须附加 -1.1 作为校正因数。

连接在烯烃碳原子上的取代基对这两个碳原子的化学位移值有很大影响。作为一个实例, 附录中的表 2.13 列出了单取代烯烃的化学位移值。

芳香化合物中 ^{13}C 的化学位移依赖于取代基的极性。附录中的表 2.14 显示出取代基对一系列取代苯的影响。根据取代基的参数以及与此相关的、从偏共振去偶图谱中得到的资料, 取代苯的 ^{13}C 图谱常可获得相当满意的解释。

附录中的表 2.15 列出了一些杂环芳香化合物的化学位移值。

羰基和其他有机官能团的正常化学位移值列示于图 1-3-21。虽然它们的吸收区域有相当的重迭, 但其间的差异却不难鉴别。有趣的是, 在 ^{13}C 的化学位移与红外图谱中羰基伸缩振动的频率之间并不存在线性关系。如果引入了 α - 卤素或 α, β 不饱和因素, ^{13}C 的吸收便向高场位移动达 10 p.p.m.

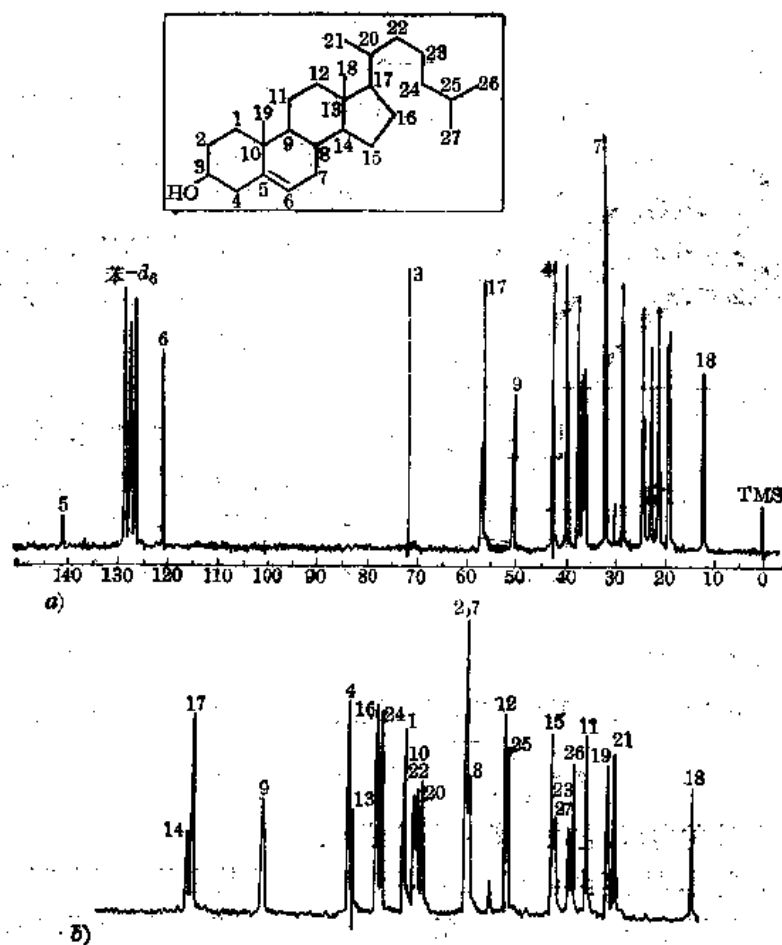


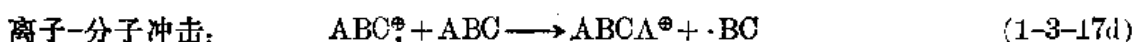
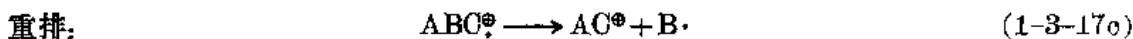
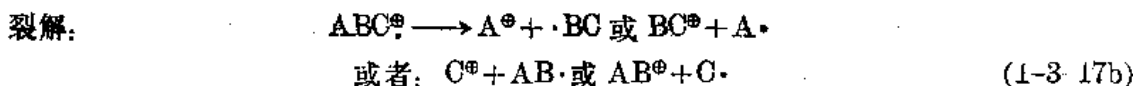
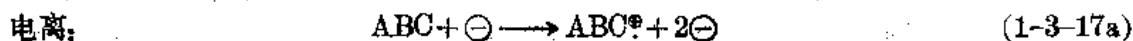
图 1-3-23 胆固醇的谱图

0.5 M 胆固醇的 5000 Hz 傅立叶变换 C. M.R. 谱,
脉冲间隔 0.4 秒(总时间 3.4 小时)。b) 为 a) 的放大图(1800 Hz)

^{13}C 的核磁共振谱广泛应用于天然产物、复杂的生化分子以及多聚体的研究中。甾体化学中的一个实例是胆甾醇的图谱(图 1-3-23), 图中显示出 26 条析解线, 相当于分子中的 27 个碳原子。

第七节 质 谱

质谱也是一种分析方法, 它是使待分析的样品在高真空(10^{-6} 毫米水银柱)下气化后电离并分裂成碎片。样品发生电离后, 产生的带电粒子在电场中被加速, 再于磁场内按其质荷比(m/e)分开, 并按照其各自的离子流的强度(丰度)而被记录下来。样品分子由于电子流的冲击而电离, 在电子流的冲击下, 分子变成了带正电荷的分子离子(式 1-3-17a)。由于在这一过程中传递给分子的能量比电离所必需的数值更大, 有机化合物的电离电位为 8~15eV, 于是所形成的分子离子又分裂成碎片。通常选用的电子流能量很高(50~70eV), 使裂片谱与所传递的能量基本无关, 并使获得的质谱图具有良好的重复性。在此条件下, 分子 ABC 可能发生的主要反应如式 1-3-17 所示。



在电离中主要形成带正电荷的分子离子和碎片离子以及中性的粒子(如游离基), 在规定的条件下, 形成负离子的可能性要比前者低 10^4 倍^[1]。

为了摄制质谱图, 是将待研究的试样(0.1~2mg)推入质谱仪的真空离解室(图 1-3-24), 样品在室内受到电子流的作用而发生电离。产生的正电荷离子通过适当安排的电场而被加速, 并在一个磁场强度恒定, 而方向与电场相垂直的磁场中通过一个狭缝而依一定的方向集束前进。(不带电荷的中性粒子从离解室内被泵抽走。)

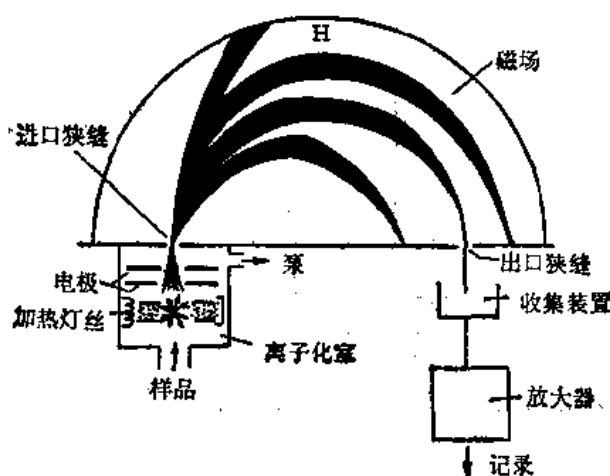


图 1-3-24 质谱仪原理图

离子在磁场中取圆形轨道, 其半径 r 取决于粒子的电荷 e 、质量 m , 以及它在通过狭缝时的速度 v , 此外并取决于磁场强度 H ,

$$r = \sqrt{\frac{2mU}{eH^2}} \quad \text{或} \quad \frac{m}{e} = \frac{H^2 r^2}{2U} \quad (1-3-18)$$

式中的 U 为加速的电压, 它决定着粒子的速度。

当外界条件恒定时, 具有不同质荷比的离子所取圆形轨道的半径各不相同, 质谱仪对离子的分离作用正是基于这一原理。通过在恒定的磁场中改变加速电压, 或者在恒定的加速

[1] 反之, 低能量的热电子(2~4eV)作用于分子时, 却使分子捕集一个电子而形成负性的分子离子。这种光谱法特别适用于确定分子量, 由于电子流的能量很小, 裂解反应受到限制, 分子离子峰便相应地增强了。

电压下改变磁场强度, 离子的轨道半径便按照式 1-3-18 而发生变化, 具有不同质量的离子 (质荷比 m/e 就等于质量 m , 因为在离子流中主要是单电荷的离子) 就依次通过出口狭缝, 并在离子收集器内放出它的电荷 (质谱计)。在收集器内的离子流作为加速电压的函数而产生质谱图。此时电压表示离子的质量数, 而离子流的强度 (丰度) 则表示不同离子的数量 [图 1-3-25a)]。

不改变磁场或电场也能将质谱图记录下来。为此, 是将已被分开了的、质量数不同的离子束同时照射到胶片上使胶片感光 (这种仪器称之为质谱仪)。由感光后胶片的黑度即可察知各离子束的丰度。

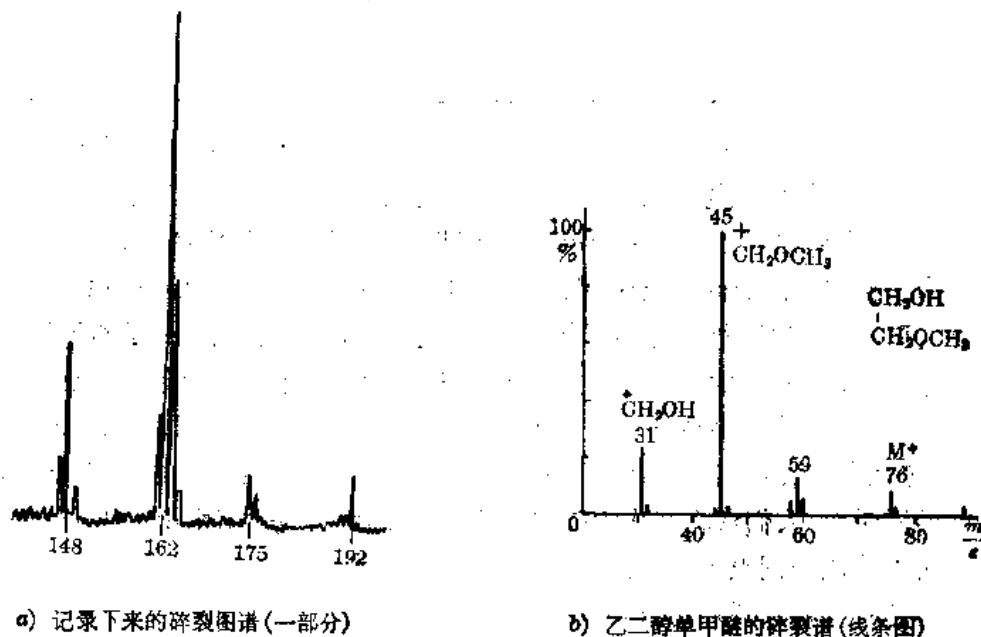


图 1-3-25

通常根据仪器所摄出的图谱绘成线条图或列成表格, 标出各个峰的强度对于最强峰 (基峰) 所占的百分比, 此即所谓“相对丰度” [图 1-3-25b)]。

首先, 分子离子峰 (或称母体峰, 以 M 或 P 标记) 是质谱图中质量数最大的峰。这是由于质谱仪中的真空度很高, 如式 1-3-17d 那样使分子增大的反应很少发生。由于分子离子峰表示分子离子的质量, 这就使我们获悉了样品的精确分子量^[1]。为了便于从碎片峰中将分子离子峰辨别出来, 记住下述规则将是有帮助的: 凡不含氮, 或含有偶数氮原子的化合物, 其分子量必为偶数; 反之, 凡含有奇数氮原子的化合物, 其质量数必为奇数^[2]。

当分子离子由于电子效应而获得稳定时, 便能在图谱中看到大丰度的分子离子峰。所以在芳香族化合物的质谱图中分子离子峰相当大; 反之, 脂肪族系列的分子离子峰则非常弱。就脂肪烃系列而言, 从伯烃到仲烃, 再到叔烃, 分子离子峰的强度逐渐降低。按照这一顺序, 碎裂反应也愈来愈容易发生。可以按照分子离子峰的稳定性大致排成这样的序列: 醇 < 酸 < 胺 < 酯 < 醚 < 直链烃 < 羰基化合物 < 脂环化合物 < 烯烃 < 共轭烯烃 < 芳烃。

[1] 借助于高分辨的质谱计, 所定出的分子量可以精确至小数点后第 4 位。由于不同组成的化合物的精密质量彼此间绝对不会相同 (譬如 CO 、 N_2 、 C_2H_4 的分子量分别为 2.79949、28.0062 和 28.0312), 故根据精确的分子量即可判断样品的分子式。

[2] 这就是所谓“氮素规则”。因为就碳、氢、氮、氧、硫、卤素等各种元素的普通同位素而言, 其质量数与原子价数必定同为偶数或同为奇数, 只有氮是唯一的例外。由此即可理解这一规则。

质谱图中,在分子离子峰和碎片峰的周围常常还伴有丰度较低的同位素峰。这种同位素峰的相对丰度正反映着天然元素中同位素所占的比例(表 1-3-7)。借助于分子离子的同位素峰的相对丰度,也可以计算出化合物的准确分子式(参见书末的原始文献)。

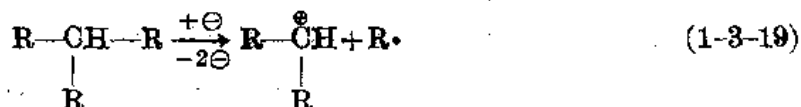
表 1-3-7 一些元素的天然同位素比例

碳	$^{12}\text{C}:^{14}\text{C}=98.88:1.12$
氢	$^1\text{H}:^2\text{H}=99.984:0.016$
氮	$^{14}\text{N}:^{15}\text{N}=99.62:0.38$
氧	$^{16}\text{O}:^{17}\text{O}=99.98:0.04$
硫	$^{32}\text{S}:^{34}\text{S}=95.00:4.42$
氯	$^{35}\text{Cl}:^{37}\text{Cl}=75.53:24.47$
溴	$^{79}\text{Br}:^{81}\text{Br}=50.54:49.46$

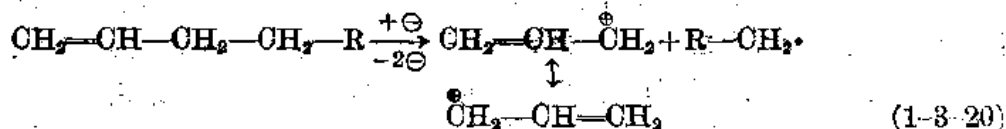
当以阐明结构为目的时,解释有机化合物质谱的关键乃在于搞清碎片的图谱。因为分子离子的碎裂并不是任意的,它必须取能量上最为有利的途径,并且以单分子碎裂。对于一个给定的物质,人们之所以能在一定的条件下获得典型的、重复性良好的裂片谱,其原因正在于此。为了预测可能的碎裂反应,在一定的范围内可以引用热解反应的机制。很明显,在质谱的碎裂中,也发生了通过“试剂”(即电子)而引起的化学过程。分子离子形成裂片的可能性,取决于分子中相应的键强度以及所形成的裂片的稳定性。恰象化学反应中的碳烯正离子一样,裂片离子也会因诱导效应和中介效应而得到稳定(见第三篇第二章第二节)。由此可见,稳定性高的裂片离子将优先形成,并在质谱图中表现出较大的丰度。这些裂片还具有特征性的质量数,人们常将其作为关键裂片而加以标记。在为阐明结构而分析质谱图时,从这些关键裂片能得到很多启示。

下面列举一些形成裂片的重要规律:

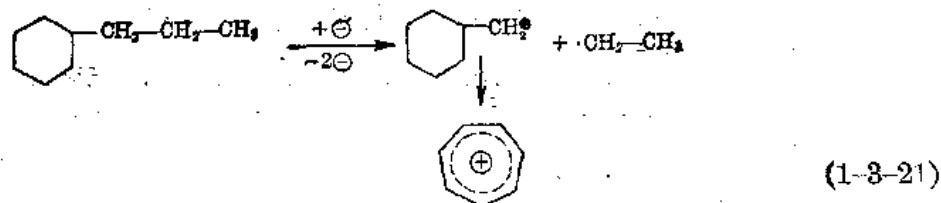
在饱和烃中,侧链特别容易断裂,因为此时形成稳定的仲正碳离子和叔正碳离子(参见第三篇第二章第二节)。与此同时,分子离子峰的强度也按伯、仲、叔的顺序减弱。



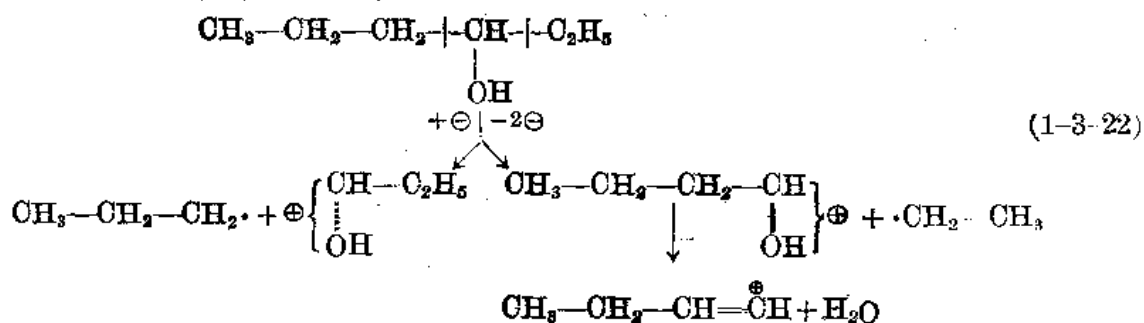
当含有双键时,优先发生丙基烯断裂。因为此时形成因中介效应而稳定化了的丙基烯正离子:



这一规律同样适用于芳烃,其时断裂反应导致苄基正离子,该离子由于转化为低能量的草鎓离子而得到稳定化:

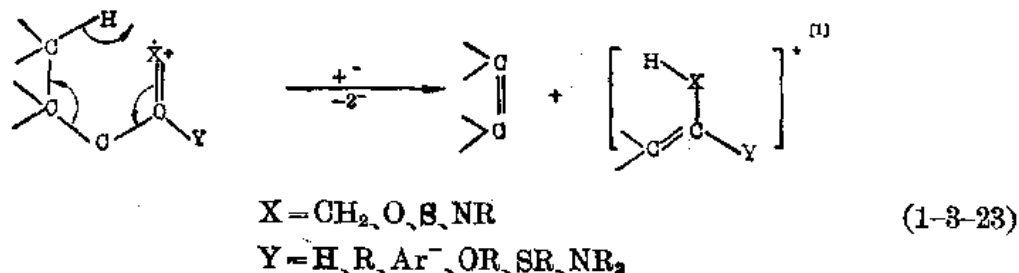


在杂原子 β 位的键特别容易断裂, 因为这样产生的相应的正离子可以通过杂原子的自由电子对而获得稳定(图 1-3-25),

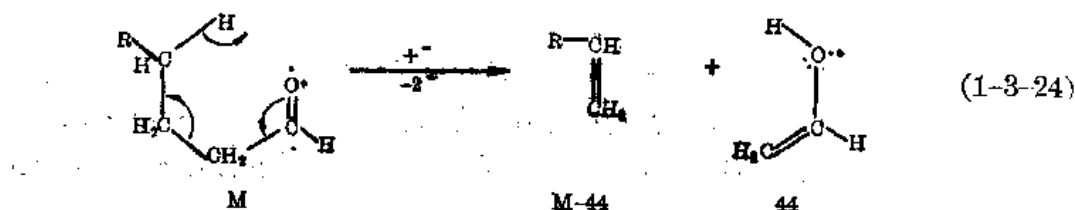


人们也常常发现, 从一个分子离子或碎片离子中会消除掉一个低能量的中性小分子, 诸如 H_2O 、 CO_2 、 CO 、 H_2S 或 NH_3 , 式 1-3-22 也表达了这种情况。

在重排的同时也还能发生分子离子的碎裂(式 1-3-23)。这类反应只需要消耗很少的能量, 因为此时消除了低能量的中性分子, 并生成稳定的碎片。最重要的重排原则与制备有机化学中环状酯类热解的形式相当(参见第三篇第三章第二节)。 γ 位上的氢原子被受体原子所吸收, 经过一个环状的过渡状态而消除一分子烯烃[麦克拉福(McLafferty)重排]:



就脂肪醛而言, 在发生重排的同时, 又发生分裂而产生(M-44)的强峰, 这是脂肪醛的典型反应:



在评价一个未知物的质谱图时, 常常从分析高质量数的峰着手。为了阐明结构, 这些峰[分子离子峰、(M-X)峰、稳定的碎片峰]比低质量数的峰更有价值得多。为了求出待测物的分子量, 首先是以分子峰为依据。人们注意到, 如果一个化合物容易放出中性碎片(X), 则该化合物的分子峰总是微弱的, 但此时(M-X)峰则相当强。附录三罗列了各种低质量碎片及其相应的质量数。

在键发生分裂时, 正电荷在原则上可以为两个粒子所承受。由此人们在图谱中可以找到两个碎片, 质量比较小的一个强度非常低。在摄制质谱图时, 往往放弃质量数 30 至 40 以下的部分, 因为对于这一质量区通常并无研究的必要。然而为了阐明(M-X)峰, 它还是有用的。

[1] 式中的半箭头表示单电子转移。

我们很容易利用质谱图辨认出未知物中的硫、氯和溴，因为它们在 $(M+2)$ 处的同位素峰与分子离子峰相比时虽然强度较低，但已相当明显。

关键峰对于结构的分析有很大的价值。从分子离子的质量出发，必须能够经过明确的化学碎裂反应而推导出这些关键峰的质量数。譬如水杨酸甲酯的质谱碎裂反应是这样的：

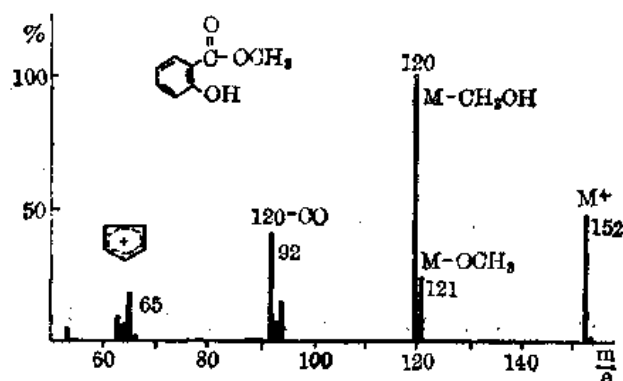
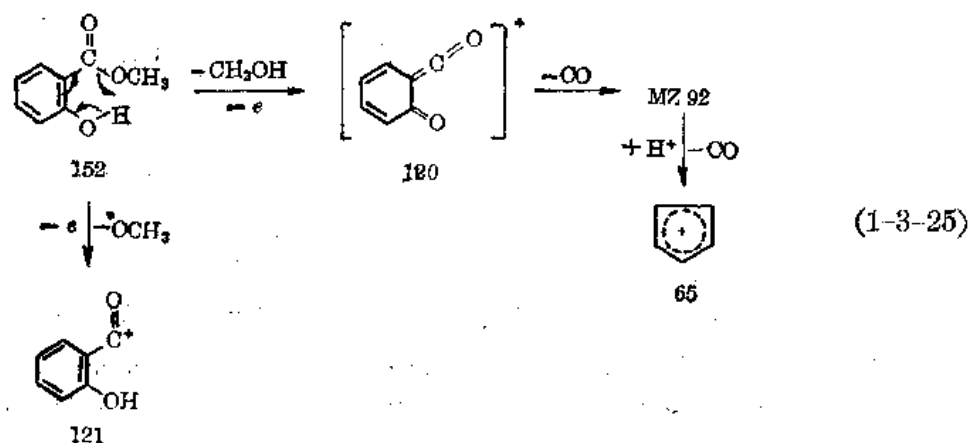


图 1-3-26 水杨酸甲酯的碎片谱

当分裂出甲醇或甲氧基时，水杨酸甲酯转化成质量数为 120 或 121 的碎片。由质量数为 120 的碎片消除一氧化碳，产生的碎片质量为 92。当再一次分裂失去一分子一氧化碳并接受一个质子时，该碎片就产生质量数为 65 的裂片，这是芳香族化合物裂解的典型。

参 考 资 料

实验方法

- [1] *Ausgewählte physikalische Methoden der Organischen Chemie*, 2 Vols., ed. G. Geisele, Akademie-Verlag, Berlin, 1963.
- [2] *Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie*, Vol. 3, 4th ed., ed. E. Müller, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- [3] *Technique of Organic Chemistry*, 11 Vols., ed. A. Weissberger, Interscience Publishers, New York.
- [4] B. Keil, *Laboratoriumstechnik der Organischen Chemie*, Akademie-Verlag, Berlin, 1961.
- [5] *Ullmann's Encyclopädie der Technischen Chemie*, 3rd ed., Urban u. Schwarzenberg, München-Berlin; Vol. 2/1, *Anwendung Physikalischer und Physikalisch-Chemischer Methoden im Laboratorium*, 1961.

少量物质的操作

- [6] H. Lieb and W. Schöniger, *Anleitung Zur Darstellung Organischer präparate mit Kleinen Substanzmengen*, spinger-Verlag, Vienna, 1961.

蒸馏和精馏

[7] E. Kreil, Handbook of Laboratory Distillation, Elsevier Publishing Company, Amsterdam-London-New York, 1963.

[8] M. J. Rosengart, Die Technik der Destillation und Rektifikation im Laboratorium, VEB Verlag Technik, Berlin, 1954.

[9] H. Stage, Die Kolonnen zur Laboratoriumsdestillation, Angew. Chem., B 19, 175~83, 215~21, 247~51 (1947).

分配

[10] E. Hecker, Verteilungsverfahren im Laboratorium, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., 1955.

[11] F. A. V. Metzsch, Anwendungsbeispiele Multiplikativer Verteilungen, Angew. Chem., 68, 323~24 (1956).

层析

[12] N. A. Fuks Реакции и Методы исследования Органических Соединения, Vol. 1, 179~306 (1951).

[13] E. Lederer and M. Lederer, Chromatography, Elsevier publishing co., Amsterdam, 1957.

纸层析

[14] F. Cramer, Papierchromatographie, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., 1958.

[15] I. M. Hais and K. Macek, Paper Chromatography. A Comprehensive Treatise. Publishing House of the Czechoslovak Academy of sciences, Prague/Academic press, New York, 3rd ed., 1963.

[16] E. Lederer and M. Lederer, Chromatography, Elsevier Publishing co., Amsterdam, 1957.

薄层层析

[17] E. Stahl, Dünnschichtchromatographie, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1962 (英译本: Thin-Layer Chromatography: A Laboratory Handbook, Allen and Unwin, London, 2nd ed., 1969).

[18] K. Randerath, Dünnschichtchromatographie, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., 1962.

气体层析

[19] R. Kaiser, Gas-Chromatographie, Akademische Verlags-gesellschaft Geest u. Portig, Leipzig, 1962.

[20] 气体色层法, A. I. M. 考勒曼著, 申葆诚译, 科学出版社, 1964.

[21] G. Schay, Teoretische Grundlagen der Gaschromato-graphie, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, 1961.

[22] 气相色谱手册, 中国科学院化学研究所, 科学出版社, 1977 年.

[23] E. Bayer, Gas-Chromatographie, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1962 (英译本: Gas Chromatography, Elsevier, Amsterdam, etc., 1961).

可见光谱及紫外光谱

[24] L. Lang, Absorptionsspektren im Ultravioletten und im Sichtbaren Bereich, 4 Vols., Verlag der Ungarischen Akademie der Wissenschaften, Budapest, 1959~63 (英文本: Absorption Spectra in the Ultraviolet and Visible Region, Publishing House of the Hungarian Academy of Sciences, Budapest, 1959~63).

[25] M. Pestemer, Anleitung zum Messen von Absorptions-Spektren im Ultraviolet und Sichtbaren, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1964.

[26] H. H. Jaffe and M. Orchin, Theory and Applications of Ultraviolet Spectroscopy, John Wiley & Sons, Inc., New York-London, 1962.

[27] Organic Electronic Spectral Data, Vols. 1~4, Interscience Publishers, Inc., New York-London, 1960~63.

[28] C. N. R. Rao, Ultra-violet and Visible Spectroscopy, Butterworths, London, 1961.

红外光谱

[29] L. J. Bellamy, The Infrared Spectra of Complex Molecules, Methuen & co. Ltd., London/John Wiley & Sons, Inc., New York, 2nd ed. 1958.

[30] K. Nakanishi, Infrared Absorption Spectroscopy, Holden-Day, Inc., San Francisco and Nankodo co. Ltd., Tokyo, 1964.

[31] W. Brügel, Einführung in die Ultrarotspektroskopie, Verlag Dr. Dietrich Steinkopff, Darmstadt, 1962.

核磁共振谱

[32] 核磁共振谱-高分辨氢谱的解析和应用, 梁晓天编著, 科学出版社, 1976. 5.

[33] H. Strehlow, *Magnetische Kernresonanz und Chemische Struktur*, Verlag Dr. Dietrich Steinkopff, Darmstadt, 1962.

[34] J. D. Roberts, *Nuclear Magnetic Resonance*, McGraw Hill Book co., New York, 1961, *Angew. Chem.*, **75**, 20~27(1963).

[35] J. M. Jackman, *Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry*, Pergamon Press, London, 1959.

质谱

[36] 仪器分析及其在生理科学中的应用, 刘培楠、梁植权、梁晓天等编著, 科学出版社, 1965.

[37] Kiser, Robert W., *Introduction to Mass Spectrometry and its applications.*, Englewood Cliffs, N. J., Prentice-Hall, 1965.

[38] H. Budzikiewicz et al., *Mass Spectrometry of Organic Compounds.*, London, Holden Day., 1967.

第四章 实验室安全指南

第一节 化学药品的贮藏^[1]

在大多数情况下, 实验室内所用的化学药品都贮藏于带磨口塞(最好是标准磨口)的玻璃瓶内。固体放在所谓“粉末瓶”中, 高粘度的液体则利用广口瓶。细颈瓶主要适合于一般性的液体。氢氧化钠和氢氧化钾的溶液保存在塞有橡皮塞的瓶内。对于能够与玻璃发生反应的化合物(如氢氟酸), 则使用塑料的、杜仲胶的、或金属的容器, 必要时也可使用内部衬有石蜡的玻璃瓶。碱金属贮放在煤油中, 黄磷以水覆盖。

对光敏感的物质, 包括醚类在内, 都有形成过氧化物的倾向, 在光线的作用下尤其如此, 应将它们贮藏在棕色的玻璃瓶中(参见第 136 页)。

产生毒性或腐蚀性蒸气的物质(如溴、发烟硫酸、盐酸、氢氟酸)建议放在通风橱内专门的地方。

在任何情况下, 都决不能将化学药品放在通常贮装食物或饮料的容器中。

少量的或对湿气和空气敏感的物质常贮于封闭管内。为此, 可将试管在吹管火焰上拉成如图 1-4-1 所示的形状。在大多数情况下, 管子只能充满一半。为防止物质的小粒沉积在有待封闭的部位, 在灌装时可使用一支具有细长颈部的小漏斗。对于低沸点的物质, 当将尖端在吹管火焰上熔封时, 可将装有物料的管身置于适当的冷浴中冷却。

一切贮有化学品的容器都必须清洁并贴上耐久的标签。

普通的标签纸最好用铅笔或黑墨水书写^[2]。为使其更加耐久, 可以加涂一层无色的油漆, 覆一层透明粘胶纸, 或者擦上一些石蜡。不要将新标签加贴在旧标签上面, 因为外层标签一旦脱落, 将造成混乱。具有蚀刻标签的瓶子在商业上用来贮装容易使标签纸损坏的腐蚀性物质。

某些毒品(如氢氰酸及其盐类, 砷及其化合物, 白磷, 很多生物碱, 以及某些磷酸酯)当然更必须将标签贴好, 并放在加锁的橱内。即使正在使用, 实验室内也只能贮放少量。

对于化学危险物品的贮藏和保管, 除了必须按照爆炸物品、自燃物品、遇水燃烧物品、强氧化剂和易燃液体等分门别类合理放置外, 关于易燃的化学危险物品尚应根据其闪点的高低和爆燃性质等再作详细的分类, 以利于安全防火管理。德国将易燃液体分为两大类, 每类再分为三级, 如下所示:

(A) 不溶解或只部分溶解于水的易燃液体分为三级:

I 级危险品, 闪点低于 21°C ;

II 级危险品, 闪点介于 $21\sim 55^{\circ}\text{C}$ 之间;



图 1-4-1 少量物质的密封

[1] 在试剂附录中就具体的化合物提出了危险的预兆, 贮藏的特点, 以及发生意外事故时的初步处理方法。

[2] 普通墨水和不褪色铅笔在实验室气氛的作用下很容易褪色, 也容易因涂抹而模糊。

III级危险品,闪点介于 $55\sim 100^{\circ}\text{C}$ 之间。

(B) 可与水任意混溶的易燃液体也分为三种级别,与(A)类相同。

按照这种分类法,例如二硫化碳、乙醚、苯和轻质石油醚都属于AI级,而乙醇、丙酮等则应归属于BI级。

美国国立防火协会(NFPA)根据闪点的分类标准如下表所示:

表 1-4-1 按液体闪点分类的相对易燃性

级 别	闪 点 ($^{\circ}\text{C}$)	说 明
0	815 以上	非燃烧性
1	93.4 以上	可燃烧性
2	37.8~93.4	中等可燃性
3	22.8~37.8	高度易燃性
4	22.8 以下	极端易燃性

对于闪点在 22.8°C 以下的(即AI和BI)易燃液体,当贮器容量不超过 $1/2$ 升时,才允许存放在工作场所,在距离工作地点2.5米以外才可以贮放1升。但在工作地点存放随时所需要的易燃液体时,如果其危险级别为AI和BI的话,其总量无论如何决不可超过5升。这一规定也适用于洗涤场所的洗液。

在安放实验室内的易燃液体和其他的助火物质时,必须注意使它们能够很快地被转移到安全地点。在实验室内一般只能存放少量易燃液体。

搬动装满化学药品的大瓶时,不要只提着瓶颈,应该用另一只手托着瓶底,或干脆放在架子上搬动。当需要同时移动好几只小瓶时,最好也用木架。

第二节 废品的销毁

碎玻璃和其他锐角的废物不要丢入废纸篓或类似的盛器中。应该用一只专门的废物箱。

危险的废品,例如放出毒气或能够自燃的那些废品(如活性镍、磷、碱金属),决不能丢弃在废物箱或水槽中。不稳定的化学品和不溶于水或与水不混溶的溶液也禁止倒入下水道。必须将它们在适当的地点,最好是在露天场地以燃烧或其他的化学方法处理成无害的物质。在倒掉能够与水混溶,或能被水分解的易燃液体或腐蚀性液体时,必须用大量的水冲洗。

金属钾或钠的残渣应分批小量地加到大量的醇中予以分解(必须戴防护镜)。

第三节 化学药品的毒性

关于普通实验用化学物质的毒性,我们凭经验得到的知识是不完全的,并且对于缺乏这种知识的危险性,总是经常估计过低。

毒性的概念并不是绝对的,因为有机体中毒的程度还取决于无数相互的从属因素。就而论,特别重要的是毒物的数量、作用的方式(例如吸入、吞咽、注射、经皮肤渗透等)、毒物的物理状态(例如粉尘、粗糙的颗粒、结晶、溶解状态或混悬状态等)和起增效或附加作用的

任何物质的存在, 归根到底, 最重要的因素是受毒物感深的人的身体状况甚至心理状态。

当然, 什么时候发现中毒和用什么方法抢救, 这决定于毒物对有机体的作用, 迅速而妥善地考虑治疗方法是极为重要的。

文献上关于化学物质毒性的数据, 大多数是在专门的实验条件下, 以特殊类型的实验动物而得到的。例如, 常用的实验动物的 50% 致死剂量(LD_{50}), 是将毒物溶解于水或油里经过静脉、皮下或腹腔给药 30 天而得到的。在许多情况下, 直接将这种毒性数据转换到其他种动物乃至人是不可能的, 并且常常是完全不可能的。但是作为了解各种化学物品对人的相对毒害程度, 还是有一定的参考价值。根据化学物品的 LD_{50} 和 LC_{50} , 把它们的相对毒性划分为四类, 如表 1-4-2 所示。

表 1-4-2 相对急性毒性标准^[1]

级 别	LD_{50} (mg/kg) 大鼠经口	LC_{50} (ppm) 大鼠吸入	LD_{50} 皮肤吸收 (mg/kg) (兔)	说 明
0	5000 以上	10,000 以上	2800 以上	无明显的毒害。
1	500~5000	1,000~10,000	340~2800	低毒。
2	50~500	100~1000	43~340	中等毒害。
3	1~50	10~100	5~43	高度毒害。
4	1 以下	10 以下	5 以下	剧毒。

基于实验室和工业上的经验, 并用各种动物进行实验研究作为补充, 又经过工业上和化学方面的医生们进行广泛研究予以比较验证, 对于接触重要的实验试剂及化工产品的工作, 制订了一个中毒危险的标准值(MAK 值, 最高允许浓度)。MAK 值是工作场所的最高浓度, 在该浓度下允许每天工作 8 小时继续一周、一月, 必要时一年, 而对人的机体不发生明显的毒害。由于各国允许浓度的涵义、制订的方法和依据均不相同, 因而某些物质的卫生标准差别悬殊, 不宜直接采用, 仅供参考, 在表 6-3 中除德国的法定最高容许浓度(MAK)外还补充了美国 1973 年采用的车间空气中化学物质阈限值(TLV)^[2]。

表 1-4-3 重要化学物质的毒性和易燃性

化 学 物 质	急 性 毒 性① (大鼠 LD_{50})	闪 点 (°C)	爆燃极限 (%)	MAK② (mg/m ³)	TLV③ (mg/m ³)
一氧化碳	狗 40 (LD_{100} , p. i.)		12.5~74	55	55
乙腈	200~453.2 (or)	6	4~16	70	70
乙炔	947 (LD_{100} , p. i.)		3~82		1000 (p.p.m)
乙醚	1930 (口服) LC_{50} 36	-38	4~57	100	180
乙醇	13660 (or), 60 (p. i.)	12	3.3~19	1000	1900
乙醚	800 (p. i.)	-45	1.85~48	500	400
乙二胺	1160 (or)	43		30	25
乙二醇	7330 (or)	111			260
正丁醇	4360 (or)	29	1.4~11	200	300
仲丁醇	6480 (or)	24	1.7~9.8		450

[1] An identification system for occupationally Hazardous materials 17 (1974).

[2] 阈限值 (Threshold Limit Value, TLV) 是目前美国采用的“容许浓度”, 指在一个工作日 (7 或 8 小时) 与一个工作周 (40 小时) 的时间-加权平均值。采样测得的浓度允许一定的超限量。

(续表)

化 学 物 质	急 性 毒 性① (大鼠 LD ₅₀)	闪 点 (°C)	爆燃极限 (%)	MAK② (mg/m³)	TLV③ (mg/m³)
叔丁醇	3500(or)	10	2.4~8		300
二氯甲烷	1600(or)			1750	1,740
二氯乙烷	680(or)	13	6.2~15.9	400	200
二甲苯(各异构体)	2000~4300(or)	29(间)	1.0~7.0	870	435
二硫化碳	300(or)	-30	1~44	30	60
二氧化硫				13	13
二氧化硒				0.1	0.2
二甘醇	16980(or)	124			
二甲基甲酰胺	3700(or)	58	2.2~15.2	60	30
2,4-二硝基苯酚	30(or)			1	
二氧己环	6000(or)20(p. i.)	12	2~22.2	200	360
三氧化二砷	138(or)			0.5	0.5
三氯化磷				3	0.6(p.p.m)
三氯化硼					1
三乙胺	460(or)	<-7	1.2~8.0		100
丙酮	9750(or)300(p. i.)	-18	3~13	2400	2,400
丙烯腈	90(or)	0	3~17	45	45
丙烯醛	48(or)	-26	3~31	0.5	0.25
正丙醇	1870(or)	25	2.1~13.5	200	500
异丙醇	5840(or)40(p. i.)	12	2.3~12.7	800	
甲苯	1000(or)	4.4	1.4~6.7	750	375
甲酚(各异构体)	邻 1350(or)对 1800(or)间 2020 (or)	94(邻,对)	1.06~1.40	22	22
甲醛	800(or)1(p. i.)		7~73	5	3
甲醇	12880(or)200(p. i. LD ₁₀₀)	12	6~36.5	50	9
甲酸		69	18~57	9	9
四氯化碳	7500(or)150(p. i.)1280(小鼠 经口)			50	65
四氢呋喃	65(p. i.) (小鼠)	-14	2~11.8	200	590
正戊烷		-49	1.45~8.0	2950	2950
石油醚		-57	1~6		500(p.p.m)
		<22			
光气	0.2(p. i.), LC ₅₀ 3200mg/m³·分 钟(对人)			0.5	0.4
苯醇	3100(or)				
苯基氯		67	1.1~	5	5
环己烷	5500(or)	-6		1400	1,050
环己酮	2000(or)	44	1.1~8.1	200	200
环氧乙烷	330(or)	<-18	3~100	90	90
汞(水银)	20~100(or)			0.1	0.1
吡啶	1580(or)12(p. i. LD ₁₀₀)	20	1.3~12.4	10	15
奎宁	500(or)				
肼(联氨)	200(p. i.)			0.1	1.3
苯	5700(or)51(p. i.)	-11	1.4~8	50	80
苯胺	200(or, LD ₁₀₀)(猫)	70	1.3	19	19
苯酚	530(or)	79	1.5~	20	19

(续表)

化 学 物 质	急 性 毒 性 ^① (大鼠 LD ₅₀)	闪 点 (°C)	爆燃极限 (%)	MAK ^② (mg/m ³)	TLV ^③ (mg/m ³)
苯肼	500(or, LD ₁₀₀) (兔)	89		15	22
对苯二胺	250(or)	156		0.1	
苯基胍胺	20(or) (兔)				
苯乙酮	900~3000(or)				
苯肼	816(小鼠、腹腔)				
氟醋酸	2.5(or)			0.2	
吡啶	540(or)	16			
重氮甲烷	剧毒				0.4
氨	250(or, LD ₁₀₀) (猫)			50	18
氢氟	320(or)	165			2
臭氧				0.2	0.2
烯丙醇	64(or) 0.6(p. i.)	21	3~18	5	3
喹啉	460(or)				
异喹啉	850(or)				
萘		79	0.9~5.9	50	50
α-和 β-萘酚	150(or, LD ₁₀₀) (猫)				
氯	1(p. i.)			3	3
氯化汞	87(or)				
氯醋酸	76(or)				
氯仿	2180(or)			200	240
氯苯	2910(or)	29	1.3~7.1	230	350
2-氯乙醇	95(or) 0.1(p. i.)	60	4.9~15.9	16	16
氰化钾	10(or) 0.2(p. i.)				
氰化氢	LC ₅₀ 5000mg/m ³ ·分钟(对人)			11	11
硝基苯	500(or)	35	7.3~	5	5
硫酸二甲酯	440(or)	83		5	
硫酸二乙酯	800(or)				
硫化氢	1.5(p. i. LD ₁₀₀)			25	15
氯化氢	2~4(p. i. LD ₁₀₀ , 兔)			10	7
溴化氢				17	10
溴				0.7	0.7
溴甲烷	20(p. i. LD ₁₀₀)			50	60
碘甲烷	101(腹腔)				28
醋酸	3300(or)	43	4~16	25	25
醋酸酐	1730(or)	54	3~10	20	20
醋酸丁酯		27	1.4~7.6	950	710
醋酸乙酯	5620(or)	-4.4	2.18~9	1400	1,400
醋酸戊酯		25	1~7.5	1050	525
聚乙二醇	29000(or)				
聚丙二醇	2900(or)				
迭氮化钠	50(or, LD ₁₀₀), 37.4(小鼠, or)				

① or 为经口(mg/kg), p. i. 为每次吸入(数字表示 mg/升空气), 无特别注明者所用实验动物皆为大鼠。

② MAK 为德国采用的车间空气中化学物质的最高容许浓度。

③ TLV 为 1973 年美国采用的车间空气中化学物质的阈值。

参 考 资 料

- [1] N. I. Sax, Dangerous Properties of Industrial Materials, Reinhold, New York. 3rd ed., 1965.
- [2] British Pharmacopoeia, 1973, Pharmaceutical Press, London, 1973.
- [3] United States Pharmacopoeia, U. S. Pharmacological Convention, New York, 1975.
- [4] British Acts of Parliament:
Dangerous Drugs Acts, 1965, 1967.
Pharmacy and Poisons Act, 1953; Amendment 1954.
Pharmacy and Medicines Act, 1941.
Pharmacy Act, 1954.
Therapeutic Substances Act, 1956.
- [5] 工业毒理学编写组:《工业毒理学》上下册,上海人民出版社,1977年。
- [6] 堀口博,化学物質の安全性,危险性,三共出版社,1976年。
- [7] An identification system for occupationally Hazardous materials, HEW pub. 1974.
- [8] Manufacturing Chemists Association, Guide for Safety in the Chemical Laboratory, 1972.
- Poisons and T. S. A. Guide, Pharmaceutical Press. 1965.
- NAC Law Guide, National Agricultural Chemicals Associations, Washington.
- Paint Industry Labeling Laws and Regulation, National Paint, Varnish, and Lacquer Association, Washington.
- C. H. Gray, Laboratory Handbook of Toxic Agents.

第二篇

一般原理

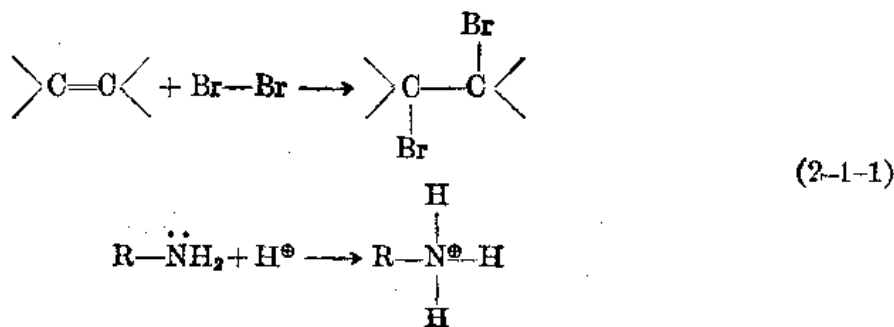
第一节 有机化学反应的分类

有机化学反应可以按照不同的方式加以分类：按照反应途径、按照反应键重排的性质、以及按照反应速度控制阶段中所涉及的分子数。

一、按照反应途径分类

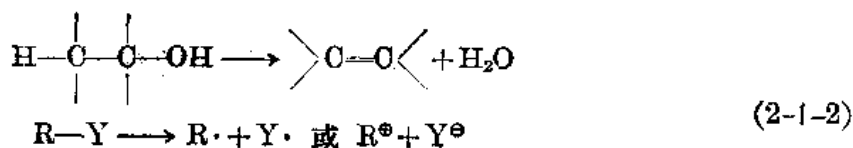
加成反应(以符号 A 表示)

如



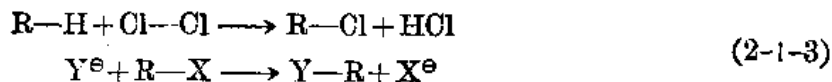
消除反应(以符号 E 表示)

如



取代反应(以符号 S 表示)

如



在上述的三种反应途径中,均可能发生重排。

二、按照反应键重排的性质分类

【游离基反应】

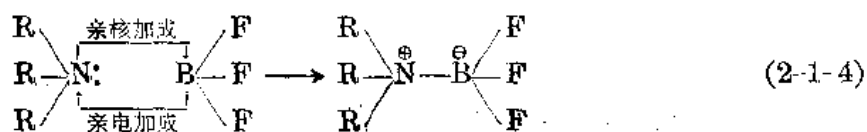
在这类反应过程中,键是对称地分裂或形成,也就是说,产生了具有未成对电子的(中间)产物(即所谓游离基,见第 123 页)。

【极性反应, 离子反应】

这里键的分裂或形成是非对称的, 这就是说, 键上的电子对完全保留在一个成键基团上, 或完全离开了它而随同另一基团。这类反应通常总涉及到离子, 作为中间体而出现的正碳离子一般只能瞬时存在。

它又可被分为: 亲核反应^[1](符号为 N), 和亲电反应^[2](符号为 E)。

判断一个反应到底是亲核性的还是亲电性的, 习惯上总是看反应试剂。可是, 恰如氧化和还原反应一样, 亲核反应和亲电反应也是彼此不可分割的, 而且对于一个反应剂, 究竟是称它为反应试剂, 还是称之为基质, 也经常是人为的^[3]。譬如反应(式 2-1-4)既可以被称之为三烷基胺(试剂)向三氟化硼(基质)上的亲核加成, 也可以被叫作三氟化硼(试剂)向三烷基胺(基质)上的亲电加成。



亲核试剂包括: 负离子, 具有自由电子对的化合物, 具有烯式双键的化合物, 以及芳香化合物。

亲电试剂包括: 正离子, 具有非完整电子层的化合物(“路易氏酸”), 炔烃类, 具有羰基的化合物, 以及卤素。

因为亲核试剂同时向基质供给一个电子, 故亦可被看作为还原剂。反之, 亲电物质从其反应对象中得到一个电子, 因此可被看作为氧化剂。

另一方面, 亲核性物质都是碱或路易氏碱, 而亲电性物质却是酸或路易氏酸。

三、按照反应速度控制阶段所涉及的分子数分类

可分为单分子反应、双分子反应和多分子反应。

上述的分类方法(2-1-1~3)常结合在一起使用。譬如, 我们可以说亲电加成, 单分子或双分子亲核取代, 或者单分子或双分子消除反应(符号分别为 A_E、S_N1、S_N2、E1、E2)。

第二节 酸-碱的概念

按照劳雷和柏仁斯梯(Lowry and Brönsted)的观点, 所有产生质子的物质都是酸, 而吸收质子的则为碱:



质子化的碱也被称之为该碱的共轭酸。

按照路易氏的观点, 所有缺电子的化合物都是酸, 具有未共享电子对的则为碱。

这两种定义并不完全一致, 本书都将加以使用。

譬如, 按照劳雷和柏仁斯梯的定义, BF₃、ZnCl₂、AlCl₃、R₃C⁺(正碳离子)等路易氏酸

[1] “亲核的”, 意为寻找核, 或寻求缺电子者。

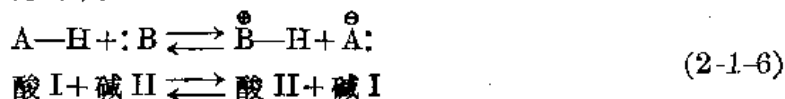
[2] “亲电的”, 意为寻求电子。

[3] 通常将结构较为简单的反应剂称为试剂, 结构较复杂的反应剂称为基质。

就不是酸。反之,水和所有其他的质子酸按照路易氏的定义也不是酸,因为它们并不缺乏电子。

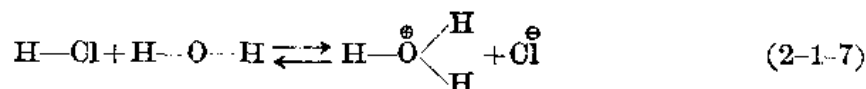
酸度和碱度与分子所负有的电荷程度无关(试比较酸 $\text{H}-\text{Cl}$ 、 $\text{H}-\overset{\oplus}{\text{N}}\text{H}_3$ 、 $\text{H}-\text{SO}_3^\ominus$)。

酸度和碱度是一种相对的性质。只有在碱的存在下,酸度本身才能表现出来;反之,也只有在酸的存在下,碱度才能表现出来:



从上式中可以看出,酸度和碱度总是彼此相应的,并不能以孤立的形式存在。

譬如说气态氯化氢就不是酸,只有在水存在时,它才表现出酸性:



酸 $\text{A}-\text{H}$ 的酸度以式(2-1-6)的平衡常数来表示:

$$K'_A = \frac{[\overset{\oplus}{\text{B}}\text{H}][\overset{\ominus}{\text{A}}]}{[\text{AH}][\text{B}]} \quad (2-1-8)$$

$\text{A}-\text{H}$ 的离解常数,也就是酸的强度,只在给定的系统中才具有恒定的数值。它取决于碱 B 的强度。

酸在水中的离解最为重要,此时式(2-1-8)取下述的形式:

$$K'_A = \frac{[\text{H}_3\text{O}^\oplus][\overset{\ominus}{\text{A}}]}{[\text{AH}][\text{H}_2\text{O}]} \quad (2-1-9)$$

由于水的浓度基本上保持恒定(55.5 摩尔/升),将其并入平衡常数,便得到通常所说的酸常数 K_A :

$$K_A = \frac{[\text{H}_3\text{O}^\oplus][\overset{\ominus}{\text{A}}]}{[\text{AH}]} \quad (2-1-10)$$

与 pH 相似, K_A 的负对数即称之为指数 $\text{p}K_A$ ^[1] (“离解指数”):

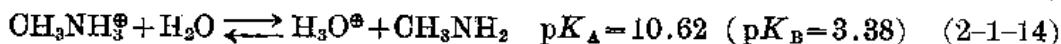
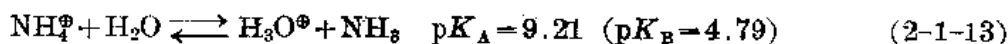
$$-\log K_A = \text{p}K_A \quad (2-1-11)$$

某化合物的 $\text{p}K_A$ 值愈小,其酸度便愈高。

对于碱,也可以导出与此相仿的碱的离解指数 $\text{p}K_B$ 。因为在水溶液中酸度和碱度是通过水的离子积而相互联系的,我们便得到:

$$\text{p}K_B = 14 - \text{p}K_A \quad \text{以及} \quad \text{p}K_A = 14 - \text{p}K_B \quad (2-1-12)$$

为了便于比较,碱的离解指数也常以 $\text{p}K_A$ 来度量,这就是说,将相应酸的 $\text{p}K_A$ 值来度量碱的强度,譬如:

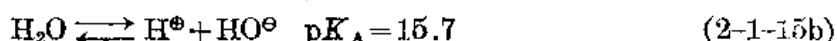
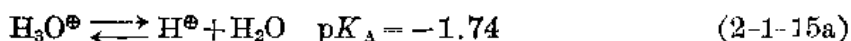


所以氨的 $\text{p}K_A$ 值就是铵离子的酸指数。在本书中,我们将通过 $\text{p}K_A$ 值来表达碱的上述特性。

与氨[或通用于方程式(2-1-6)中的碱 I]相应的酸当然是比较弱的。就是说, $\text{p}K_A$ 值愈大,质子被它结合得愈牢固,就意味着这个碱愈强。括号中给出的 $\text{p}K_B$ 指数正说明了这一事实。

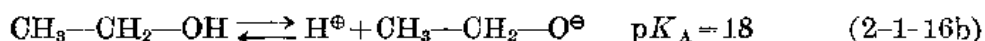
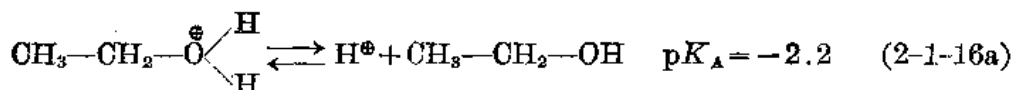
[1] 因此, $\text{p}K_A$ 值的定义只对于质子酸才有意义。

对于很多化合物,可以建立几个离解平衡,因此也就有几个相应的 pK_a 值,譬如:

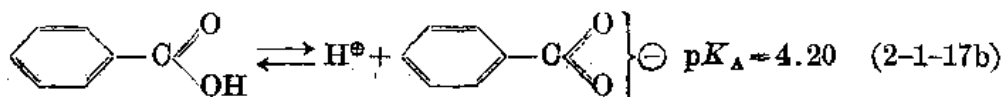


从上述定义可以看出,对于水这样一种柏仁斯梯酸,它的 pK_A 值同时也就是羟基离子这一个碱的 pK_A 值。当提到某一个 pK_A 值时,都应该明确地指出所涉及的到底是哪一个离解阶段。

这种概念同样可用于醇类的酸-碱平衡

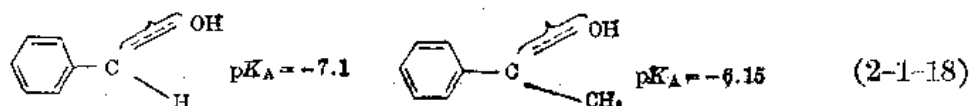


对于羧酸:



其中醇的质子化的形式(式 2-1-16a)是很重要的,无论是在矿酸催化下醚的形成,还是与无机酸所进行的酯化反应(见第 150 页及其后),乃至在酸催化下形成烯烃(见第 186 页及其后),它在其中都有关键的作用。羧酸的质子化的形式(式 2-1-17a)在从醇类形成酯时也很重要(见第 826 页及其后)。

应予以注意的是,由羧基质子化(式 2-1-17a)所产生的酸是非常强的,对于醛基和酮基也是一样:



取代基对有机化合物的酸碱度有显著的影响(见第 805 页及其后), 这在芳香系列中可用哈密特方程(见第 117 页及其后)定量地加以表达。基于表 2-1-1, 我们讨论了各种取代基对于苯甲酸酸度的影响。

第三节 有机化学反应中的时间因素

对于 $A+B \rightarrow C$ 这样一个反应,其速度可用方程表达为:

$$V = k \cdot [A] \cdot [B] \quad (2-1-19)$$

这里 k 是反应速度常数, $[A]$ 和 $[B]$ 是反应物 A 和 B 的浓度.

按照阿伦纽斯(Arrhenius)方程,

$$k = PZ e^{-\frac{E_A}{RT}} \quad (2-1-20)$$

式中, k 直接正比于碰撞数 Z 。但实际上并非反应剂的每一次碰撞都导致化学反应, 为了使分子进入“激发态”, 也就是激发其分子内部的振荡, 必须供给它以最起码的能量 E_A , 即所谓活化能。在某些情况下, 还会导致这种局面, 即在其本身发生反应之前, 反应剂就分

解成了富有能量的碎片(游离基或离子)。

其能量等于或大于活化能的分子的数目可以从玻尔兹曼能量分布定律得知。从方程 2-1-20 可以看出,反应速度对于温度的依赖关系是很显著的(以指数的形式)。

按照经验法则,反应温度每升高 10°C , 有机化学反应速度即被加速 2 到 3 倍。

即使是具有足够能量的粒子,也只有碰撞的双方彼此具有一定的取向时,这种碰撞才能导致反应的发生。因此 K 的实验值常常要比由 E_A 、 T 和 Z 而得的计算值小得多,所以才向方程 2-1-20 中引入了因数 P (空间因数,或然率因数)。

前面我们已经简要地介绍了关于反应速度的“碰撞理论”,除此以外,常用以解释动力学现象的还有绝对反应速度理论(活化络合物理论,过渡状态理论)。这种理论假设,反应物的分子在共同通向最终产物的途中是首先形成活化络合物(过渡状态),这种络合物的特征是具有最大的反应剂能量(图 2-1-1 中的 A 点)。所以这并不是一个中间化合物(中间化合物相当于具有极低能量的状态,如图 2-1-2 中的 B 点)。

由这种理论导出的反应速度常数表达式如下 [参见物理化学教科书依林和波朗依(Eyring and Polanyi)方程]:

$$k = \frac{kT}{h} e^{\frac{\Delta S^{\ddagger}}{R}} e^{-\frac{\Delta H^{\ddagger}}{RT}} \quad (2-1-21)$$

式中 k 是玻尔兹曼常数, h 为普朗克常数。

过渡状态和起始状态的热函之差为活化函 $\Delta H^{\ddagger}$, 它粗略地相当于碰撞理论(方程 2-1-20, 图 2-1-1)中的活化能 E_A 。从初始的反应剂通向过渡状态时熵值的变化是活化熵 $\Delta S^{\ddagger}$ 。与初始的反应剂相比,过渡状态愈有秩序, $\Delta S^{\ddagger}$ 所具有的值便愈大。所以,恰如碰撞理论中的空间因数一样,活化熵表示了过渡状态的空间要求。在“空间阻碍”的情况下, $\Delta S^{\ddagger}$ 的数值常达 $-20 \sim -60$ 卡/摩尔·度,而对于单分子反应, $\Delta S^{\ddagger}$ 却大致为零。

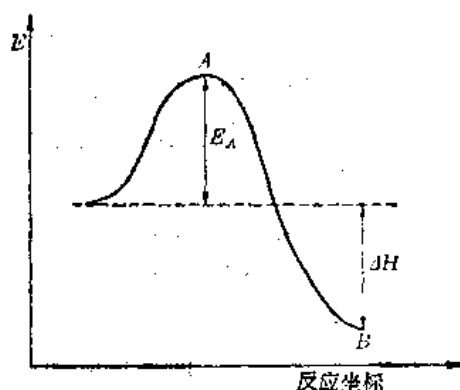


图 2-1-1 原料通过活化络合物变成产物

一、连续反应

有机化学反应通常是通过中间体而分步进行的。在中间体 B(图 2-1-2)的形成中,必须首先通过过渡状态 A_1 。中间体 B 常常具有这样的一种结构,它既是具有较高的能量,却又作为一个真实的分子、离子、或基团而实地存在着。由于它的能量高,所以通常具有很高的反应活性,只要再吸收少量的活化能 E_{A_2} (通过过渡状态 A_2),便能发生反应而生成稳定的最终产物。对于这类反应,我们基本上是把它们看作两个(图 2-1-1)独立的反应,只不过它们是连续进行的。

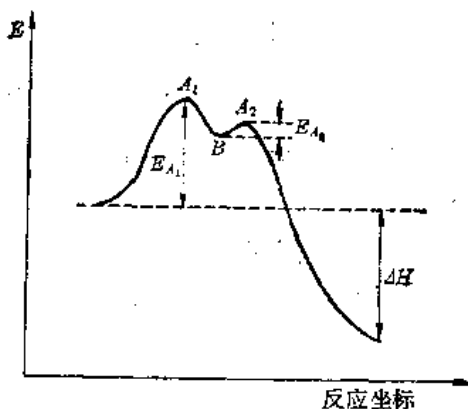
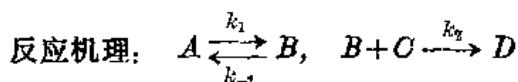
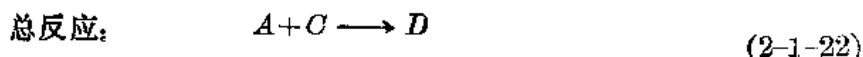


图 2-1-2 连续反应的能量历程

对于这种连续反应,富有能量的中间体常常是以很低的浓度产生的,由于浓度很低,几乎很

难,甚至不可能用分析方法来加以测定。于是便只能基于原料和最终产物来归纳反应的动力学机理,因为原料和最终产物是可以用来测定的。譬如说,这可以按下述方式作到:



若 k_1 与 k_{-1} 和 k_2 相比时显得很小,也就是说, B 只以很低的浓度(几近于零)而形成,那么可以预期两种极限的情况:

1) $k_{-1} \gg k_2$. 在这种情况下, C 参与反应的程度乃取决于平衡 $K = k_1/k_{-1}$ 和比速度 (Specificvelocity) k_2 , 总的反应速度便成为:

$$V_B = K k_2 [A] \cdot [C] \quad (2-1-23)$$

因此可以看出, D 的生成速度不仅取决于 B 的反应活性 (k_2 是其反应活性的度量), 且也取决于它的浓度 (这浓度由 K 决定). 总的反应速度 V_B 之所以大, 或由于 B 的浓度高, 或由于 B 的反应活性大, 或兼有这两个因素. 一般说来, 反应活性很高的中间体总是以低浓度存在的, 而较不活泼的中间体则以高浓度存在. 对中等反应活性的中间体而言, 常常存在着一个反应速度的最大值.

2) $k_2 \gg k_{-1}$. 在这情况下, 所产生的 B 立刻被快速的反应所消耗而形成 D . 总的反应速度只取决于 B 的生成速度:

$$V_B = k_1 [A] \quad (2-1-24)$$

在第一种情况下, 两种反应剂 (A 和 C) 的浓度对反应的结果都有影响, 而在第二种情况下, 影响反应结果的只有反应剂 A 的浓度.

二、竞争反应

与大多数无机反应相反, 在有机化学过程中副反应 (平行反应或竞争反应, 或称之为同时发生的反应) 是经常发生的. 譬如说, 一个化合物 A 同时与两种物质 B 和 C 反应, 生成产物 D 和 E :



如果竞争反应是不可逆的, 并且具有同样的反应级数, 所生成的产物 D 和 E 的比例在整个反应期间就都将保持恒定, 这比例也就表示着化合物 B 和 C 对于 A 的相对反应活性:

$$\frac{[D]}{[E]} = \frac{k_1}{k_2} \quad (2-1-26)$$

实际上, 并不一定要求 B 和 C 是两个不同的化合物, 它们也可以代表同一个分子中的两个不同部位 (参见第 127 页).

如果竞争反应中有一个或多个是可逆的, 情况就将更加复杂. 譬如说, 物质 A 以比速度 k_1 可逆地反应而生成物质 B (逆反应的比速度为 k_2), 而同时又发生另一个竞争反应生成 C (比速度为 k_3). $\hookrightarrow k_1 > k_2 \gg k_3$.



假设在竞争反应的产物中 O 具有较高的热力学稳定性。反应开始后不久, 由于 k_1 的数值大, 并由于反应 $A \rightleftharpoons B$ 处于优势的平衡位置 ($K = k_1/k_2$), B 的生成量将比较大; 而由于反应速度常数 k_3 很小, 生成的 O 则只是少量的。倘使在某一点上使反应中断, 我们便可以将 B 析离出来, 并使其成为主要产品。在这种情况下, 我们便说这反应产物是由动力学控制的。然而, 如果我们让反应继续进行, 则由于存在缓慢的竞争反应 (k_3), 物质 A 将被从 $A \rightleftharpoons B$ 这样一种平衡中除去。为了达成新的平衡, 势必有更多的 B 转化为 A , 生成的 A 依然通过竞争反应而形成 O 。这么一来, 全部 B 最终都将不可避免地转化成热力学上更稳定的 O 。因此, 如果让反应进行足够长的时间, 我们便能够将 O 作为主要产物而析离出来。对于这种情况, 我们便说反应产物是由热力学所控制的。

化学工作者常希望在很多可能发生的竞争反应中抑制他所不希望的那一些反应, 以便获得更高收率和更高纯度的主要产物。

在这方面温度的作用很大。各个竞争反应对于反应温度变化的敏感程度一般都不相同。按照式 (2-1-20), 反应的活化能不同, 反应速度对于温度的依赖关系便有所区别。此外, 在平衡反应中, 温度的变化又以不同的程度影响竞争反应的平衡位置。

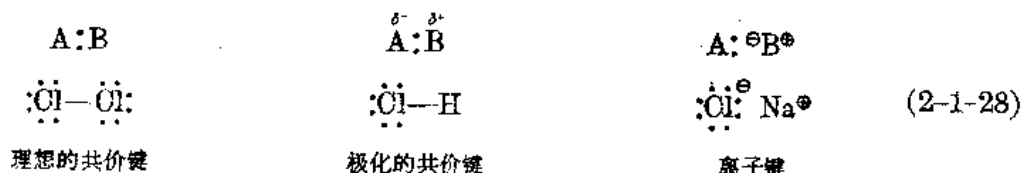
可能决定反应方向的最重要的手段, 是借助具有特殊作用的催化剂来加速所希望的那一个竞争反应。生物催化(酶, 酶系统)是这方面的典范, 迄今为止, 人们尚未洞悉其奥秘。然而化学工作者已经发展出选择性很好的催化剂。其中最重要的一个实例, 便是一氧化碳的定向催化氢化。我们可以任意地使其产生烃[费塞尔-特罗波许(Fisher-Tropsch)合成], 或者甲醇和较高级的醇。至此我们要再一次地、明确地指出催化剂对于一个反应的正逆两方具有同等的加速作用, 所以它决不会影响平衡的位置。

适当地选择溶剂也能专门加速所希望的那一个反应。本书第三篇第二章叙述了这样的实例。因此, 当考虑化学反应时, 已愈来愈多地将反应剂、催化剂和(或)溶剂作为一个整体来加以处理了。

第四节 取代基对于有机分子中电子的分布密度以及 对于有机分子反应活性的影响

一、有机分子中电子密度的分布情况

除金属键外, 化学键的两种基本形式是离子键(极性键)和原子键(非极性键、共价键)。在这两种情况下, 成键的双方都获得稳定的八电子外层(G. N. Lewis 的八隅体^[1]规则, 1916)。这里所说的键型只是理想情况, 在它们二者之间可存在各种过渡状态, 譬如:



键的类型对于分子的物理和化学性质有着根本性的影响。

由电中性的共价键产生的静电引力是不强的, 所以个别分子间的相互作用也很弱。另一

[1] 严格地说, 八隅体规则只能应用于周期系的第一周期。

方面,共价键被极化的能力^[1]却比较高,取决于这种极化能力的分子间的力[范德瓦尔斯-伦敦(Van der Waals-London)力或分散力,参见物理化学教科书]便占优势,有机分子中的内聚力通常取决于原子键,所以当它结晶成分子晶格时,其晶格的能量要比离子型的晶格能小得多。正因为此,典型有机物的熔点、沸点和升华温度也就比典型的无机物低得多。由于它们可能被极化的能力较高,有机溶剂与分子晶格的作用就比水为强,所以有机物极易溶于有机溶剂(*Similia similibus solvuntur*)^[2],对于结晶成离子晶格的典型无机物,情况就正好相反。

大多数氢键都是以特别强的静电作用为基础的。强氢键^[3]的形成一边是在OH和NH上,另一边则是O和N原子。正因这样,含有羟基和氨基的化合物是亲水性的。当在胺、醇或羧酸等化合物中疏水性的烷基增大或增加时,它在水中的溶解度便降低(譬如乙醇易溶于水,但正丁醇就只能微溶于水)。

乙醇于78°C沸腾,乙硫醇沸点为35°C,乙醚的沸点亦为35°C;水是液体,硫化氢却是气体。对产生这些区别的缘由亦应有所理解。

(一)极化和诱导效应

理想的共价键仅在类似的原子或原子团之间才存在。如果具有不同电子亲和力的原子相互连接,这样所形成的键总有或多或少的极性^[4],也就是说,成键的电子对向电子亲和力较大的那一个原子偏移。

原子的电子亲和力取决于元素在周期系中的位置;在同一周期中,从左到右电子亲和力递增,就同一族而言,则自下而上递增:



在式2-1-28中列出了氯化氢这一实例。其中的键具有特别高的极性,大约相当于一个离子键的18%。但在有机化合物中,极化的程度一般要比这小得多。

由键的偶极本身所产生的电场也使存在于分子中的其他键受到次级的极化作用(诱导偶极),这种现象就是所谓诱导效应。因为由偶极所形成的电场随距离的三次方而衰减,故基本上只有相邻的键才会受诱导效应的影响。譬如,在1-氯正丙烷(式2-1-30)中吸电子的氯首先极化 α -碳原子, β -碳原子所受的作用就微弱得多, γ -碳原子则更弱:



引起极化的原子也被称之为“关键”原子,它对相邻键的作用即为诱导效应(I效应)。为了加以分类,我们将饱和C—H键的I效应人为地定义为零(式2-1-31),如果连接在碳原子上的一个取代基吸引电子的能力比氢原子更强,我们便说该取代基具有—I效应,反之则称为+I效应^[5]。

[1] 更严格一些,应该说电子被极化的能力。由此便可以理解,为什么电子在外电场,譬如说,其中也包括溶剂的偶极作用力的影响下易于移动。

[2] 拉丁语,意为“相似者即互溶”。

[3] 在很多氯化物,譬如氯化氢中也存在强的氢键作用。

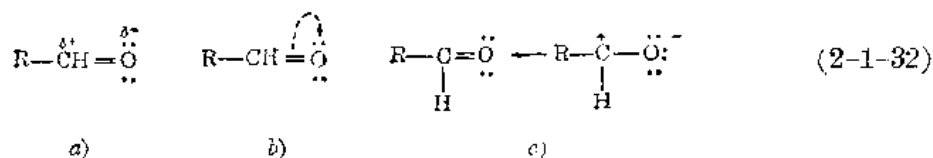
[4] 注意不要将它与可被极化的性质混为一谈。后者是指在外电场的影响下电子被转移这一特征,而极性化合物则是具备固有的偶极性。

[5] 这种标记是国际上通用的。偶然也将其称之为“场效应”(F效应)。它也是指这同一种现象,只是用了不同的记号罢了。早期提出的“更迭效应”(A效应)这一名称久已废弃不用。

为了表明I效应的特征,常常只标记出极化的电荷(式2-1-30)或画出箭号(式2-1-31)。请注意不要将箭号与前述用于半极性键(semipolar bond)的符号相混淆。半极性键并不代表一种特定类型的键,而只是原子键与离子键在某种程度上的迭加,最好写成 $\text{X}^{\oplus}-\text{Y}^{\ominus}$ 。



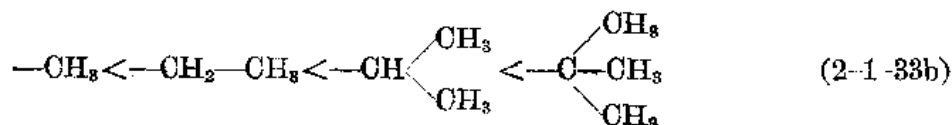
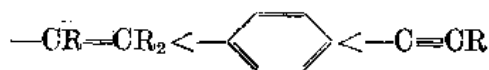
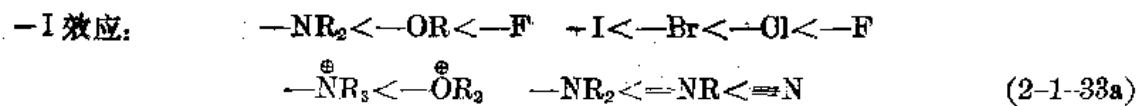
就不饱和化合物而言, 虽然用符号 $\delta+$ 和 $\delta-$ 也足以表达其中的极化情况, 但却用了另一种符号, 譬如:



这里不用式(2-1-31)中的直线箭号, 而改用弯曲的虚线箭号^[1]. 式(2-1-32c)的写法应予避免. 我们之所以仍将这种写法列出, 仅只是因为文献中它仍然常用. 关于这一点并参见 116 页上的记号.

由于离子具有电荷, 它的诱导效应特别强, 作用范围也较广. 不饱和基团毫无例外地都具有 $-I$ 效应, 这种效应的大小则随着重键的数目而递增(孤立双键-共轭双键-三键).

某些不同取代基之间的关系可表示如下:

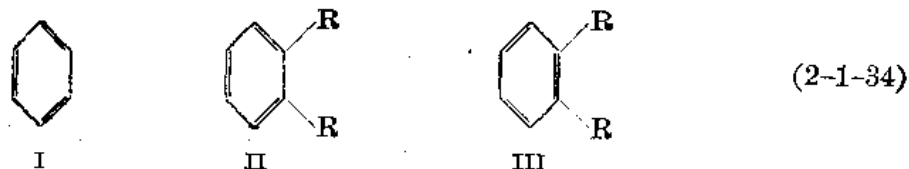


在一系列烷基中, $+I$ 效应的区别是比较小的. 在某些情况下, 当溶剂的影响具有决定意义的时候, 有时会发现顺序颠倒的例子.

取代基的诱导效应的数值可以从表 2-1-1 中的 δ_i 估计出来.

(二) 中介和中介效应

如果一个分子含有共轭的双键或叁键, 就将产生另一种特征. 譬如说, 从苯的经典表达式(式 2-1-34, I)出发, 将推测其分子是一个具有不同边长的六边形, 并产生两种邻位取代的异构体(II 和 III).

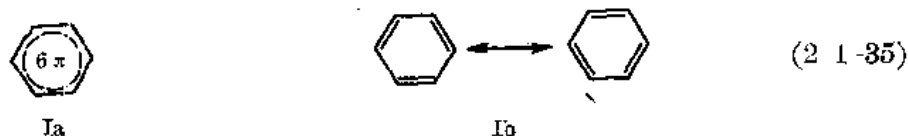


但经验证明, 实际情况却完全不是这样.

各种物理方法(X 射线衍射, 电子衍射, 红外及喇曼光谱)的研究结果, 都证明苯分子是一个正六边形. 按照动力学的概念, 苯中的六个 π 电子在整个共轭系统中是均匀分布的(“离

[1] 使用虚线是为了表示出这种情况(电子的位置)的静态性质. 参见第 116 页.

域化的”) (式 2-1-35 Ia)。由于这种表达式(2-1-34 I)并不能说明各个 π 电子都均匀分布这一实际情况, 于是便常常倾向于以极限的方式用几种“极限结构”(式 2-1-35、Ib)来描述它的实际状态, 这种“极限结构”与经典的结构式有着密切的联系。“极限结构”并不真实存在, 而只是有助于表达分子实际状态的一种形式而已。可以这么说, 如果将它们相互投影, 便可以获得我们所常用的那种表达方式(式 2-1-35 Ia);

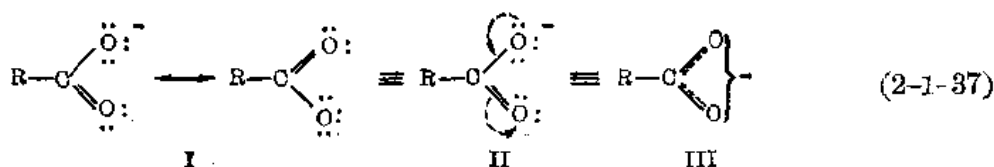
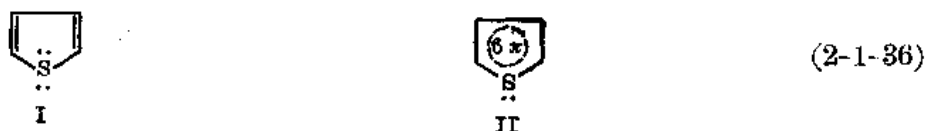


极限表达式以双头箭号($\longleftrightarrow$)相互连接, 注意切不可将其与平衡的符号($\rightleftharpoons$)相混淆。

分子的实际结构处于“假想的”极限结构之间, 这种现象即称之为中介(中介, 意为在各部分之间), 从量子力学的概念出发, 即称之为共振。

我们认为“中介”这种称呼较为妥当, 因为共振的叫法很容易导致一种错误的概念, 以为分子的实际结构正是通过它各个极限结构的共振而产生的, 或者以为是通过双键从一个“极限位置”向另一个“极限位置”“振荡”而产生的。

中介系统不仅包括各种成键配偶之间的双键和三键, 也可以包括与这些键相共轭的自由电子对, 恰如式(2-1-36)和式(2-1-37)中所表示的那样。

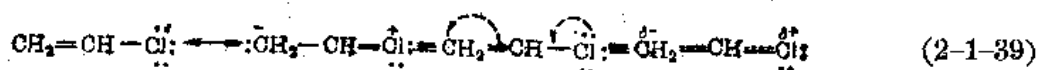
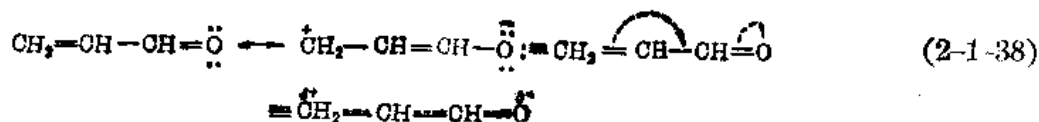


可见噻吩的性质与苯很相似; 这两个化合物都是“等电子的”(此为芳性所必须, 参见 287 页)。

式(2-1-35 Ia)、式(2-1-36 II)和式(2-1-37 III)中所用的书写方法最好地表达了分子的实际状态——电子的“离域化”。当然, 有时候它并不十分明确。

式(2-1-37 II)、式(2-1-38)和式(2-1-39)中使用弯曲的虚线箭号是为了表示出分子的静态情况(状态)。为了表示反应期间电子位置所发生的改变(动态的情况), 我们于后面还将使用弯曲的长箭号。但在文献中这两种区别通常并未以不同的符号表达出来。

分子的极化也可以与中介现象联系起来:



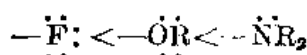
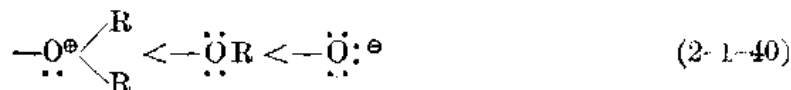
由此可见, 由中介所引起的那部分极化的方向在丙烯醛式(2-1-38)中与氧的诱导效应

(-I)是相同的,而在氯乙烯(式 2-1-39)中,却与氯的 -I 效应方向相反。

取代基能够参与相邻双键的中介,这种能力被定义为中介效应,它的符号取决于随同中介而引起的取代基的极化。如果取代基能使电子向着相邻双键的方向移动,这种取代基便是给电子基,具有 +M 效应。如果取代基能在某种程度上从相邻的双键吸收 π 电子,那它便是吸电子基,具有 -M 效应。

下面列出了若干取代基的中介效应的相对强度:

+M 效应:



-M 效应:

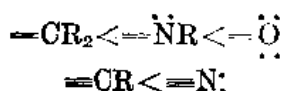


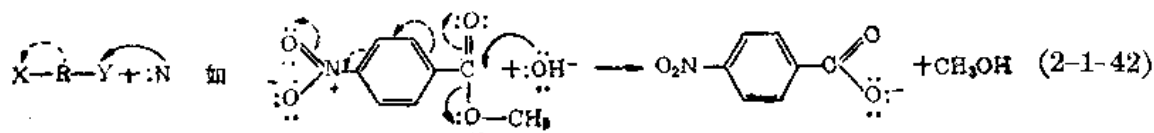
表 2-1-1 中的 σ_R 可用来度量取代基中介效应的大小和方向。

我们再一次地强调,中介是代表电子的位置,而并不代表电子在分子中的运动,这种(静态的)电子位置主要是相应于分子的基态能量(最低能态)。然而在化学反应中电子必须以一定的方式发生重排,也就是发生移动。中介并不能告诉我们有关电子流动性的讯息。然而相应电子系统的(电子的)极化度^[1]却正是电子流动性的一种度量,就是说,这倒是一种动力学的数量。为了估计系统的反应活性,往往必须从静态和动态的观点加以同等的考虑。

二、取代基对有机化合物反应活性的影响,哈密特方程

可以预料,极性反应的速度特别取决于基质反应中心上的电子密度:高的电子密度适合于亲电进攻,低的电子密度则宜于亲核进攻。

假定有化合物 $\text{X}-\text{R}-\text{Y}$, 其中 Y 为反应中心,第二个取代基 X 在反应过程中保持不变;那么,当取代基 X 的诱导效应和中介效应都使发生反应的取代基 Y 上的电子密度降低的时,则 X 将有利于亲核试剂 N 的进攻。

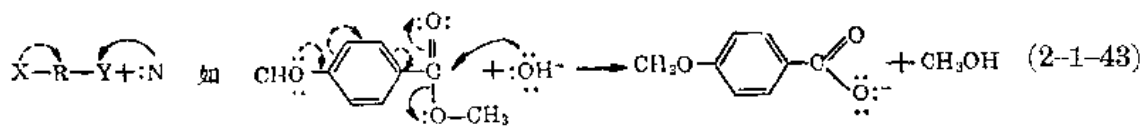


反之,如果取代基 X 具有 +I 或 +M 效应,便应该使化合物对于亲核试剂的反应

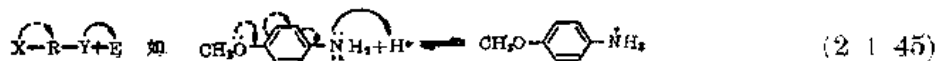
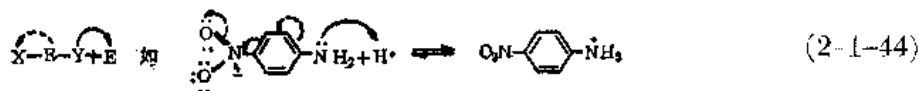
[1] 初看起来,这样的顺序似乎出于意料之外,其实乃是由于在碳和氟中,中介所考虑的电子处于 $2p$ 状态(或者说处于相应的杂化态)。然而在氯、溴和碘中,相应的电子状态则为 $3p$, $4p$ 和 $5p$,这就使得在与 O 相连时发生中介的空间情况不太相宜了。

[2] 参见第 114 页的脚注。电子的极化度常用以表达电子的极化。利用洛伦茨-洛伦兹(Lorentz-Lorenz)方程式(1-3-4),可从折光率进行计算。

活性降低:



可以预期, 对于亲电试剂 E 的进攻情况则恰恰相反: 反应被吸电子取代基(-I, -M)所抑制(式 2-1-44), 却被给电子取代基(+I, +M)所加速(式 2-1-45).



我们现已通过经验发现, 在间位和对位取代的苯衍生物的反应中, 可以通过一个简单的

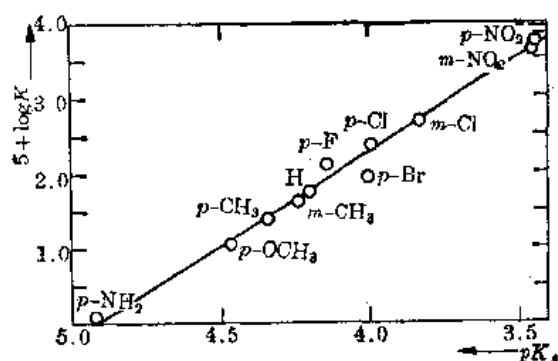


图 2-1-3 间位和对位取代的苯甲酸乙酯的皂化速度(作为相应苯甲酸的酸度的函数)

关系将取代基的影响加以定量的描述。倘若我们考察以不同的方式被取代了的苯甲酸乙酯, 将它皂化反应的速度常数 k 的对数对于相应的取代苯甲酸的解离常数 K 的对数 ($-\text{p}K_a$) 作图, 我们便能获得一根直线(图 2-1-3)。

这线性关系的方程是:

$$\log k = \rho \log K + b \quad (2-1-46)$$

式中 ρ 是直线的斜率, b 是在坐标轴上的截距。

如将所有的常数均除以未取代物(即 $\text{X}=\text{H}$) 的相应常数, 便得到:

$$\log \frac{k}{k_0} = \rho \log \frac{K}{K_0} \quad (2-1-47)$$

式中的 K 和 K_0 分别为间位和对位的取代苯甲酸与苯甲酸本身的解离常数(在水中, 25°C), k 和 k_0 为间位和对位取代苯甲酸衍生物与未取代的苯甲酸衍生物的相应反应的速度常数。倘若我们现在为了度量取代基 X 对苯甲酸酸度的电子效应, 定义出一个数值 σ :

$$\sigma = \log \frac{K}{K_0} \quad (2-1-48)$$

则方程式(2-1-47)便演化成:

$$\log \frac{k}{k_0} = \rho \sigma \quad (2-1-49)$$

这就是著名的哈密特方程。它适用于间位和对位取代的苯衍生物的大量其他反应, 不仅能用于反应速度常数, 而且也能适用于反应的平衡常数^[1]。一般认为, 以对数表示反应的相对速度或反应的平衡位置(参比 $\text{X}=\text{H}$ 的标准化合物)正比于取代基的参数——即取代基常数 σ , 和反应参数——即反应常数 ρ 。

[1] 只要我们还记得方程 $\Delta G = -RT \ln K$ (2-1-50) 的平衡常数的对数正比于反应自由能的变化(ΔG), 而且方程 (2-1-21) 和 (2-1-47) 的速度常数的对数正比于活化自由能的变化($\Delta G^\ddagger$), 那么,

$$\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T \Delta S^\ddagger \quad (2-1-51)$$

便可以发现, 哈密特方程在自由能之间具有线性关系(“线性的自由能关系”)。

当取代基使反应中心较正或较负时, σ 亦相应地分别具有正号和负号。另一方面, 当基质上的反应中心较正(或较负)时, 进行得更快或更完全的反应将具有正的(或负的) ρ 值, 由此可见:

亲核反应: ρ 为正, 被吸电子基所加速;

亲电反应: ρ 为负, 被给电子基所加速。

从 ρ 的大小, 可以看出相应的化学反应对于取代基的影响究竟敏感到何种程度。

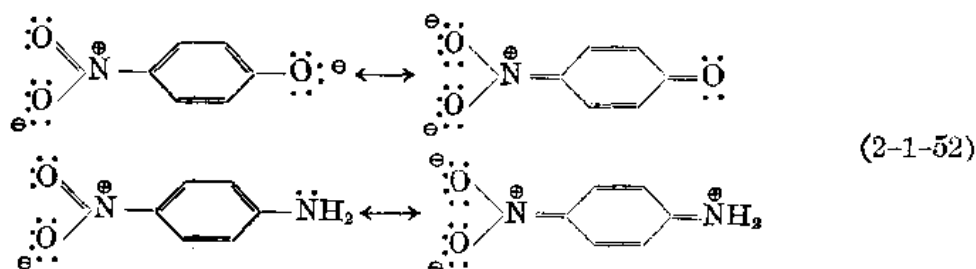
取代基常数 σ 是间位和对位取代基的电子效应的度量。它象征着诱导效应和中介效应的总和。表 2-1-1 中列出了一些数值。

依据 σ 值的定义, 当 $X=H$ 时, $\sigma=0$, 而对于间位和对位取代的苯甲酸在水中于 25°C 下的解离反应, $\rho=+1.00$ 。

哈密特关系式是一个呈直线的方程, 通常是以几何方式来进行估算的, 这就是将个别取代基的 σ 值作为横坐标, 而以 $\log(k/k_0)$ 的实验值为纵坐标作图(图 2-1-4)。直线的斜率是反应常数 ρ , 如前所述, 符号的正或负给了我们反应机理的讯息。

当除了电子效应外还有其他的效应, 譬如空间效应对反应中心也有影响时, 哈密特方程便不再适用。譬如邻位取代的苯衍生物和脂肪族化合物就是这种情况。

再则, 当在取代基 X 和反应中心 Y 之间存在直接的共轭作用(中介)时, 实际情况也将偏离哈密特方程。譬如存在于对位的 $-M$ 取代基($p\text{-NO}_2$, $p\text{-CN}$ 等等)使苯酚或苯胺离子的酸度比与其 σ 常数相对应的更加强得多, 这正是因为这些取代基通过共轭而对苯酚盐离子或苯胺产生了附加的稳定化作用:



因此, 在这些情况下必须使用特殊的取代基常数, 即 σ^- 。

反之, 对于正性反应中心(具有正碳离子性质)的化学反应而言, 处于对位的给电子取代基($+M$ 基团)对反应的促进作用要比与其正常 σ 值所对应的更强。因此在这种情况下必须使用所谓 σ^+ 常数, 它也体现了对于已经具有正性电荷的反应中心的附加的稳定作用。举例来说, 在取代的 α, α -二甲基苯卤(枯基卤化物)的 S_N1 反应(参见 141 页)中就正是这样,

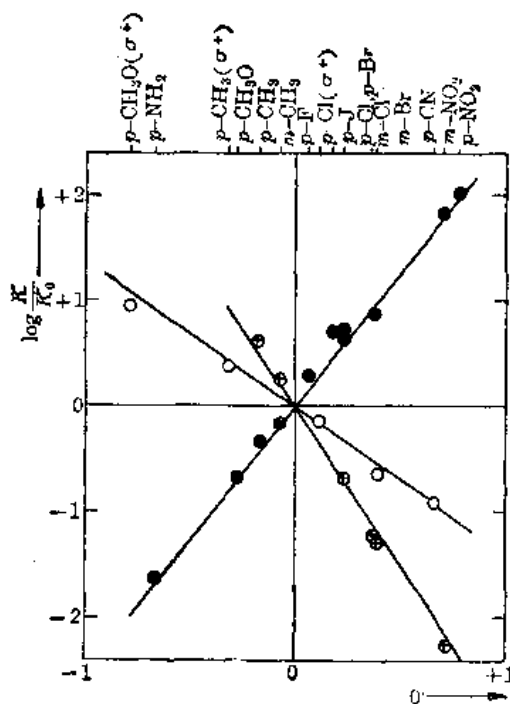
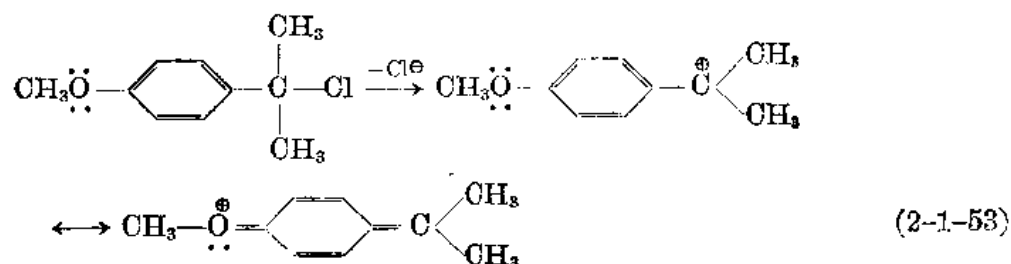


图 2-1-4 作为哈密特常数 σ 的函数的反应速度

- 苯甲酸乙酯的碱水解, 25°C 下 $\rho=+2.54$;
- ⊕—⊕ 取代苯胺与苯甲酰氯的反应, 25°C 下 $\rho=-2.78$;
- 取代甲苯的溴化, 80°C 时 $\rho=-1.39$ (具有正的 σ 值)

这里产生了相应的阳离子中间体:



σ^+ 常数特别重要, 因为它们可被用于亲电性的芳香取代反应(参见第三篇第五章)。表 2-1-1 中也给出了一些取代基的 σ^+ 值。恰如所预测的那样, 间位取代基的 σ , σ^- 和 σ^+ 常数实际上是相同的, 因为从间位不可能发生显著的共轭电子作用(中介)。似乎同样可以推测, σ_m (间位取代基的 σ 常数)仅只是诱导效应的度量, 而 σ_p (对位取代基的 σ 常数)则表现了诱导效应和中介效应的总和。这么一来, $\sigma_p - \sigma_m$ 自然便表示取代基的中介效应了。然而现已发现, 上述两种推测都并不十分圆满, 原来, 即使是间位的取代基也能以共轭的方式(间接地)对反应中心发挥影响。如果以 σ_I 表示诱导效应在 σ 常数中所占的部分, 而以 σ_R 表示中介效应在 σ 常数中所占的部分, 实际上我们发现:

$$\begin{aligned}
 \sigma_p &= \sigma_I + \sigma_R \\
 \sigma_m &= \sigma_I + \frac{1}{3} \sigma_R
 \end{aligned} \quad (2-1-54)$$

表 2-1-1 取代基常数

N_0	取代基	σ_m	σ_p	σ_p^+	σ_I	σ_R	$\sigma_m - \sigma_p (\approx \pm M)$
1	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-0.21	-0.83	-1.7	0.10		0.62
2	NH_2	-0.16	-0.66	-1.3	0.10	-0.76	0.50
3	OH	0.12	-0.37	-0.92	0.25	-0.61	0.49
4	OCH_3	0.12	-0.27	-0.78	-0.25	-0.50	0.39
5	CH_3	-0.07	-0.17	-0.31	-0.05	-0.13	0.10
6	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	-0.10	-0.20	-0.26	-0.07	-0.13	0.10
7	C_6H_5	0.06	-0.01	-0.18	0.10	-0.09	0.07
8	H	0	0	0	0	0	0
9	F	0.34	0.06	-0.07	0.52	-0.44	0.28
10	Cl	0.37	0.23	0.11	0.47	-0.24	0.14
11	Br	0.39	0.23	0.15	0.45	-0.22	0.16
12	I	0.35	0.18	0.14	0.39	-0.10	0.17
13	COOC_2H_5	0.37	0.45	0.48	0.30	0.20	-0.08
14	COCH_3	0.38	0.50		0.28	0.25	-0.12
15	CN	0.56	0.66	0.66	0.58	0.07	-0.10
16	SO_2CH_3	0.60	0.72		0.59	0.14	-0.12
17	NO_2	0.71	0.78	0.79	0.63	0.15	-0.07
18	$\text{N}(\text{CH}_3)^+$	0.88	0.82	0.41	0.86	0.00	+0.06

常数 σ_I 和 σ_R 也已罗列在表 2-1-1 中。可以看出, 这些常数正确地体现了前面讨论的取代基的诱导效应和中介效应。该表特别体现了如下的事实:

1) 在周期系中, 愈向右和愈向上, 该元素(或该基团的中心原子)的诱导吸电子作用愈强(试比较表中的取代基 5、2、3、9 和 9、10、11、12)。

- 2) 基团的诱导效应随其电荷的增加而增强(比较 1、18)。
- 3) 从 sp^3 -经过 sp^2 -, 再到 sp -杂化碳原子, 诱导的吸电子效应增强(比较 5、7)。
- 4) 在周期表中, 所处的位置愈向左和愈向上, 取代基的共轭给电子作用愈强(比较 9、3、2 以及 12、11、10、9)。
- 5) 具有双键杂原子的基团全都是吸电子基, 诱导效应占优势(参见 13-17)。
- 6) 烷基是弱的给电子基。

参 考 资 料

- [1] J. Hine, Physical Organic Chemistry, McGraw-Hill Book co., New York-Toronto-London, 1962.
- [2] E. S. Gould, Mechanism and Structure in Organic Chemistry, Holt, Rinehart and Winston, New York, 1964.
- [3] W. Hückel, Theoretische Grundlagen der Organischen Chemie, 2 Vols., Akademische Verlagsgesellschaft Geest u. Portig KG., Leipzig, 1957 and 1961.
- [4] M. W. Wolkenstein, Struktur und Physikalische Eigenschaften der Moleküle, B. G. Teubner-Verlagsgesellschaft, Leipzig, 1960.
- [5] A. A. Frost and R. G. Pearson, Kinetics and Mechanism: A. Study of Homogeneous Chemical Reactions, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2nd ed, 1961.

第 三 篇

有 机 制 备

关于实验通法和表格的应用

在多数情况下,当提及某一样品的制备时,本篇均给出其通用的操作方法,这可看作是相应制备的标准程序。而该反应的应用范围则通过列于表中的实例予以说明。当将该程序转用于其他化合物或化合物的其他基团时,必须考虑到后者的化学特征——在对反应产物作后处理时尤须注意。再则,“实验通法”虽然指出了方法的要点,却决不是说对每一个具体的制备都能得到最佳收率。必须针对具体情况仔细地决定特殊的反应条件,在有机化学中总是这样的。

除非特别注明,本篇所述的制备方法可同时适用于常量和半微量制备。所谓“常量”,可理解为每批 0.1~1 摩尔;所谓“半微量”,则指每批 1~10 毫摩尔(约 0.1~2 克)。这二者在操作技术方面的必要的区别已于本书第一篇“实验室技术导论”中作了说明。

本篇的某些内容是专为分析而写的,它们别具特色。这里并不着重于获得高的收率,而是使这些方法具有尽可能广泛的适应性。因此凡有关分析的内容均加以注明。

书中所列的沸点或者引自文献,或者经试验测定。一般均不注明沸程,这是故意的。利用“蒸馏”一节(见第 86 页)中的理论和技术,读者应能自己确定所需了解的沸程。应将随同沸点所列出的压力与沸腾温度看作一个整体。它告诉我们,蒸馏何时可在大气压下进行,何时须以水泵减压或进行高真空蒸馏。

在熔点数据后面的括号中列出了溶剂,意思是:此溶剂适合于该物质的重结晶。在很多地方,与实验详解一道,又以参考文献的形式论及其他可能的制法。这些制法或者是对它们前面的通用程序进一步加以说明,或者是对它们作了改变以适应特定的情况。在某些情况下,还以文献的形式在表中列出了重要原料的制备方法。

第一章 游离基取代反应

第一节 游离基的产生及其稳定性

所谓“游离基”，乃是在化学反应中，具有反应活性的一种中间体。

游离基^[1]是具有一个或多个未成对电子的分子或原子，它由于电子对的去偶而产生。其中最重要的，是非极性键的对称断裂，即所谓均解^[2]：



通过这样的反应并不产生电荷。

在键的均裂中，必须供给它以适当的离解能(见表 3-1-1)。

表 3-1-1 离解能(千卡/摩尔, 25°C)①

H—H	104	H—F	135
F—F	37	H—Cl	103
Cl—Cl	58	H—Br	87
Br—Br	46	H—I	71
I—I	36	HO—H	120
H ₃ C—CH ₃	84	HOO—H	90
H ₂ N—NH ₂	60	(CH ₃) ₃ CO—H	110
HO—OH	52	(C ₆ H ₅) ₃ C—C(C ₆ H ₅) ₃	11
CH ₃ —H	102	(C ₆ H ₅) ₃ CO—OO(C ₆ H ₅) ₃	38
CH ₃ CH ₂ —H	98	C ₆ H ₅ COO—OOCOC ₆ H ₅	30
(CH ₃) ₂ CH—H	94	CH ₃ —N=N—CH ₃	46
(CH ₃) ₃ C—H	90		
C ₆ H ₅ —H	102	NC— $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ —N=N— $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ —CN	31
CH ₂ =CHCH ₂ —H	77		
C ₆ H ₅ CH ₂ —H	75		

① C—C 键离解能的符号为 D_{C—C}；C—H 键离解能的符号为 D_{C—H}；余类推。

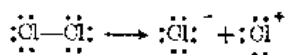
按照供应能量的不同方式，游离基的产生可分为如下四种：

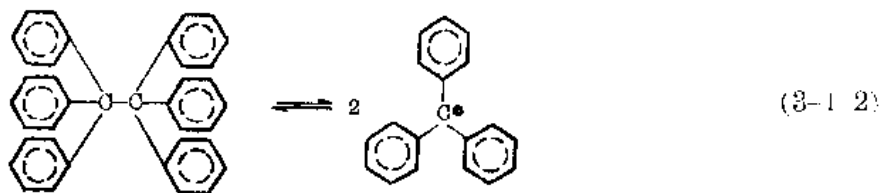
(一)通过热能使键断裂(热解)

在 500°C 以上的大多数有机化学反应，均以游离基的形式发生(热裂，高温裂化过程)，因为在这样高的温度下，已有足够的能量，使稳定的键也能断裂。

[1] 注意不要将游离基与化学式中的残基 R 相混淆。

[2] 与此相反，非均解可理解为键的非对称断裂，如





对于离解能低的键来说,即使温度较低,解离平衡也明显地处于离解产物一边。譬如说,在苯溶液中的六苯基乙烷(离解能 $D_{\text{C-C}} = 11$ 千卡/摩尔),即使在室温下也有 1.5% 解离为三苯甲基游离基。这种易于产生而且寿命也较长的游离基被称之为稳定的游离基。

(二) 通过辐射能使键断裂(光解^[1]、射解作用^[2])

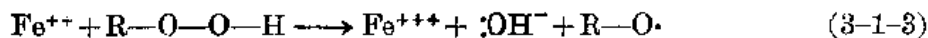
按照普朗克方程,光量子的能量 $E = h \cdot \nu$,由此可知,如波长 $\lambda = 300 \text{ nm}$ 的紫外光即具有相当于 95 千卡/摩尔能量。将这一数值与表 3-1-1 加以比较,便可清楚地看出,大多数的键都能够经短波(紫外)光的照射而发生断裂。

试计算黄色光线($\lambda = 600 \text{ nm}$)和紫色光线($\lambda = 400 \text{ nm}$)的能量,并考虑红光($\lambda = 700 \text{ nm}$)是否能分裂氯分子。

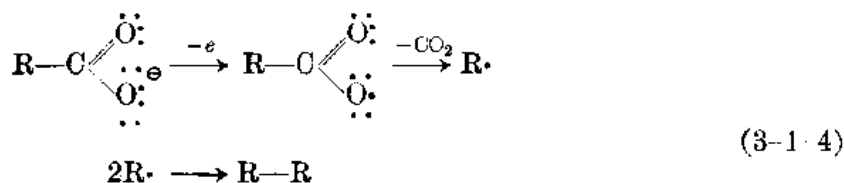
只有能被吸收的辐射能,才具有光化学活性。不过,并不一定要求反应剂本身直接吸收辐射能。有一种不直接参与反应的“敏化剂”,它能够吸收光能,然后作为次级过程,它再将所吸收的能量转移给反应剂(譬如同化过程中的叶绿素就是这样)。

(三) 通过氧化还原法(化学能)形成游离基

很多氧化还原过程都发生一个电子的转移,同时形成游离基,譬如



将羧酸盐电解而生成烃的柯尔柏(Kolbe)合成就正是这种过程(见 135 页):



(四) 用机械能使键断裂

超声振荡,高速的搅拌,以及在球磨机中进行研磨,都可导致键的断裂(“机械化学”)。

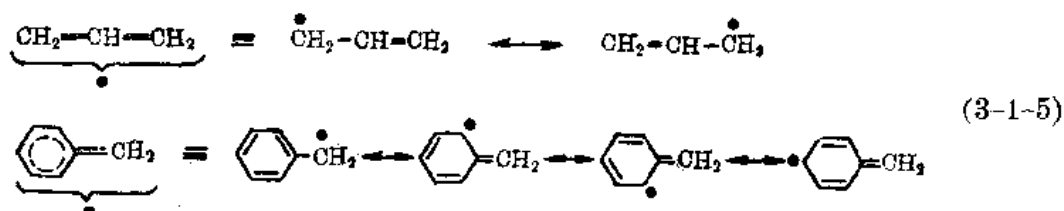
从表 3-1-1 中可以看到,各种键所具有的离解能差别很大。即使是某一特定的键,如 C—H 键,其离解能的值显然也随分子其余部分的结构而有所不同。

一般说来,键的离解能愈低,由断裂而产生的游离基的能量便愈低(也就是说,这游离基比较稳定)。

游离基的稳定性取决于分子的其余部分对游离基未成对电子影响的程度。取代基的中介效应能使离解能的值大幅度降低。实际上,游离基的未成对电子也可以被“离域化”,其方式与中介系统中 π 电子对的流动完全相同(参见 115 页)。

[1] 光解:通过可见光或紫外光的作用使键断裂。

[2] 射解作用:借高能辐射使键断裂。



由此可见, 苄基—H 和烯丙基—H 这两个键的离解能与其他 C—H 键的离解能相比, 由于存在中介效应的缘故而比较小, 分别为 75 千卡/摩尔和 77 千卡/摩尔。

在这方面, 六苯基乙烷中 C—C 键的离解能特别低, 这是应予注意的。

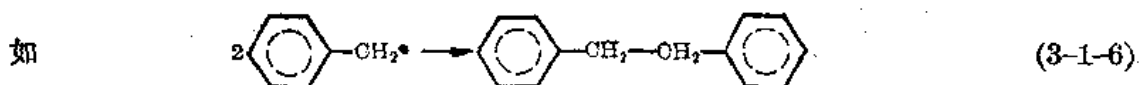
甲烷、乙烷、丙烷和异丁烷中的 CH 键断裂所需的离解能处于 102 和 90 千卡/摩尔之间, CH₃ 基的诱导效应使离解能降低。但烷基的稳定化作用却并不能由此而获得令人满意的解释。显然, 杂化情况的改变和空间效应在这里起了作用。譬如在具有平面结构的叔丁基中, 众多的甲基因斥力而彼此远离, 其间的距离要比呈四面体的异丁烷中甲基间的距离为大, 这就使空间阻碍得以降低。在三苯甲基游离基中也存在着类似的情况。

第二节 游离基的反应, 基的链反应

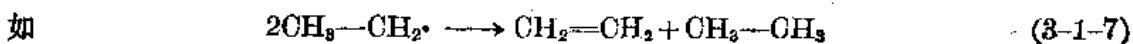
这里可分为以下两种情况:

1) 使游离基的性质消失的反应

(a) 两个游离基的结合^[1]:

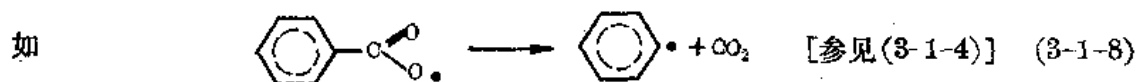


(b) 歧化:

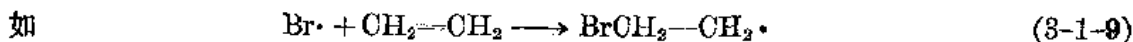


2) 使游离基的性质发生传递的反应

(a) 游离基的分解或异构化:

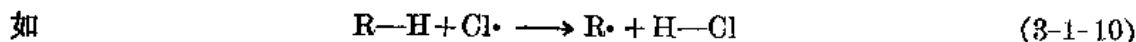


(b) 向重键的加成:



这类反应于本篇第四章中论述

(c) 取代:



在实际上最为重要的游离基取代反应是 C—H 键受到进攻的那种反应。

在上述反应中, 通常都是好几种同时发生:

如果游离基的反应活性足够高^[2], 它将很快地与适当的基质(或者甚至是溶剂)相互作

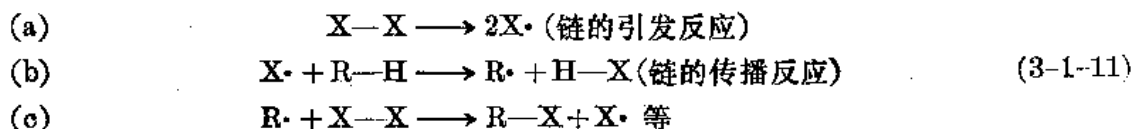
[1] 在两个游离基的结合中, 新结成的键的离解能被释放出来。多原子分子能够吸收这一能量。可是在原子的结合反应中, 这能量必须经由与第三者(分子或反应器壁)的碰撞而转移掉。

[2] 关于游离基反应活性强弱的范围, 将于 127 页中叙述。

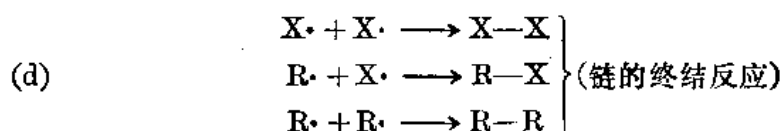
用,发生取代或加成。所以这种游离基一般只以很低的浓度存在(或者说它的寿命很短),因此,它们彼此相碰撞而结合成非游离基化合物的几率便很低。在这种情况下,歧化或结合是次要的,只当游离基反应终止时才出现(参见下列使反应链终止的反应)。

而对于反应活性较低的、不能进攻给定基质或溶剂的游离基,再结合或歧化的过程便常常成为唯一可能的反应。此时游离基较高的浓度也有利于歧化或再结合。在极限情况下,某一瞬间所存在的游离基浓度竟然如此之高,乃至于我们竟可以说这游离基是“稳定的”(参见第 124 页)。

游离基的性质向另一分子转移,这种现象经常以一定的循环而重复,这就形成了完整的游离基链式反应。譬如有机化合物的游离基卤化反应就是这样(X 表示卤素):

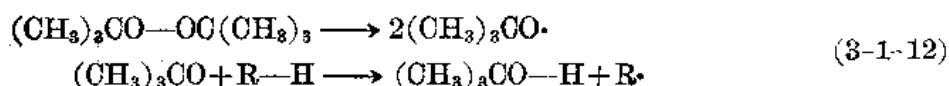


这种循环一直重复到链的终止。最重要的链的终止反应,是“载链体”(R·, X·)的结合和歧化。



链的终止也可以通过载链体与溶剂分子或添加剂——所谓抑制剂的反应而造成。抑制剂可以是游离基本身(氧、一氧化氮、稳定的游离基),它与载链体相结合;也可以是与载链体反应而生成新游离基的物质(碘、氢醌、醌),只不过这种新生的游离基所具备的能量太小,乃至无法使链继续传播[式(3-1-15)]。

具有反应活性的载链体是在链的引发反应中形成的。前述各种产生游离基的方法均适用于这一目的。譬如说,氯分子的光解生成两个氯原子,它们正是游离基氯化反应中的载链体[式(3-1-11)]。反应链也常由于加入引发剂而开始。所谓引发剂,是那些只要吸收很少的能量就能裂解为游离基的化合物(过氧化物,偶氮化物,参见表 3-1-1)。这样产生的游离基在此后的反应中就成了载链体,譬如



在溴与甲苯的反应中,链式反应就是以偶氮基-双-异丁腈或者过氧化苯甲酰作为引发剂的。

每一个起始游离基所引起的链式反应的循环次数称之为链的长度。在光化学引发中,每吸收一个光子所导致的反应循环数被称之为量子率。

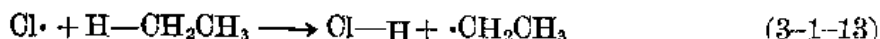
第三节 游离基取代反应的活性和选择性

随着反应进行能够获得能量的情况下,也就是放热的情况下,游离基通常能引起取代反应^[1]。对于链式反应原则上也是这样。在此情况下,只要各步反应热效应的总和在热力学

[1] 这种说法一般不适用于化学反应,但实际上大量的实验资料都证明了它对于游离基反应是很正确的。

上为负,反应循环中的个别步骤甚至也可以是吸热的。

按照海斯(Hess)热定律,反应热 ΔH 等于断裂的键与反应中新生键的离解能之差。譬如,对于乙烷氯化的第一个链传播反应(式 3-1-11, b):



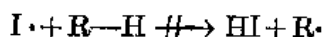
热效应是 $\Delta H = D_{(\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{H})} - D_{(\text{H}-\text{Cl})} = 98 - 103 = -5$ 千卡/摩尔。可见氯原子能够进攻乙烷中稳定的 C—H 键,因为由这进攻所产生的 H—Cl 键更加稳定。同时也因为乙烷氯化中第二个链的传播阶段(式 3-1-11c)是放热的,氯分子只要消耗较低的能量(参见 124 页)便能产生氯原子,反应一旦由氯原子引发,整个反应便以链式进行下去。

碘原子却不能与乙烷反应,所以一般不会发生烃的直接碘化。虽然使碘分子断裂所需的能量比断裂氯分子所需要的少,然而在形成 H—I 键时所放出的能只有 71 千卡/摩尔^[1],而且碘原子与乙烷的反应又要吸热:



$$\Delta H = D_{(\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{H})} - D_{(\text{I}-\text{H})} = 98 - 71 = +27 \text{ 千卡/摩尔。}$$

因此,碘对于游离基反应相反地具有抑制作用,因为它能够吸取游离基的性质却并不能将这种性质再次传递给基质:

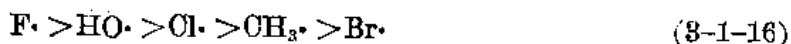


对一定的基质而言,形成新键时所得到的能量愈多,也就是这个新键的离解能愈大,游离基的反应活性也愈大。

另外,如果将某一定的游离基与各种 C—H 键进行反应,就可以看出,反应时放热愈厉害相应化合物的离解能愈低。因此叔 C—H 键的反应活性要比仲 C—H 键及伯 C—H 键为大,烯丙基型的 C—H 键(譬如在丙烯和甲苯中就有这样的键)特别容易受到进攻。从表 3-1-1 也可理解这一点。

当从动力学的角度来考虑时,游离基进攻一个给定键的比速度即称之为它的反应活性。按理说,热力学只能说明游离基取代反应的可能与否,然而实际上却已发现,放热多的游离基反应要比放热少的进行得更快。所以根据热力学估计游离基的反应活性也是可能的。就承受进攻的键的反应活性而论,情况也与此相似。

反应活性通常是以相对的方式,也就是相对于一个标准化合物来表达的。为了确定各种游离基的反应活性,是将它们以同一种反应基质(譬如甲苯)进行处理,并将所得的比反应速度对同一个游离基加以比较。通过研究,已经发现了如下的顺序:



为了确定伯、仲和叔 C—H 键的相对反应活性,反应试剂应保持不变,也就是说,应使它们对同一个游离基发生反应,将得到的结果相对于伯 C—H 键加以度量。实际上,此时伯 C—H 键甚至可以存在于同一个分子中。测定结果列于表 3-1-2。

在表 3-1-2 中,在每一情况下只有横行的数值才能相互加以比较。就表中列出的所有三个卤素游离基而言,可以看出,在任何情况下,都是叔 C—H 键反应活性最高,仲 C—H 键其次,伯 C—H 键最难被进攻。

[1] 由此可以清楚地看出,不能将游离基的反应活性(进攻一个键的能力)与它的稳定性(形成的容易程度)等同起来。不过就氟而言,其分子的离解能是低的,氟游离基的反应活性也非常高。

表 3-1-2 在正丁烷和异丁烷中的 C—H 键对于卤原子的相对反应活性(气相, 27°C)

游 离 基	伯 C—H 键	仲 C—H 键	叔 C—H 键
F·	1	1.2	1.4
Cl·	1	3.9	5.1
Br· ^①	1	32	1600

① 于 127°C 测定

表 3-1-2 又说明了另一个重要的问题, 这就是: 三种类型的 C—H 键的相对反应活性并不是在所有的反应中都保持不变的。譬如, 在氯化反应中它们的反应活性相差很少, 而在溴化时则相差好几个数量级。对此可解释如下:

就 F 游离基与任何一种 CH 键的反应而言(F· 的反应活性是很高的), 从经过校正的反应热即可推断, 反应的发生是很快。由于伯、仲、叔 C—H 键的强度不同而导致的反应热的差别, 即反应活性的差别影响很小。这就是说: 反应的选择性是低的。而氯游离基却不如 F· 活泼, 烃的氯化比氟化慢得多, 所以伯、仲、叔 C—H 键的反应速度之差就比在氯化中显著得多。溴化就更明显了; 异丁烷的溴化几乎完全生成叔丁基溴。

反应活性高便意味着选择性低; 反之, 反应活性低, 便意味着选择性强。这个规律是普遍适用的。

与此相一致, 当温度上升时, 游离基反应的选择性降低。这是因为它的反应活性随温度而增加的缘故。不过这种影响并不大。譬如, 对于氯原子来说, 饱和烃中 C—H 键在液相内的相对反应活性(伯:仲:叔)于 -50°C 时为 1:7.2:11.8, 而在 +50°C 时为 1:2.9:4.5。

目前, 在特定化合物的合成中, 应用游离基的反应仍然有限, 主要原因是其选择性较低。不过在工业上, 这种过程已有大规模的使用(热解、高温裂化过程、卤化、氧化), 因为在这些情况下生成异构混合物是容许的。

上述讨论常常还不足以解释游离基反应的过程。尤其必须经常加以考虑的, 是极性对于游离基的反应活性, 以及对于承受进攻的 CH 键的相对反应活性的影响。

随着在周期系中所处位置的不同, 游离基对电子具有不同的亲和力。譬如, 卤素原子和氧游离基(HO·、HOO·、RO·、ROO·)的亲电性非常强, 它们主要是进攻电子密度高的部

表 3-1-3 在 C—H 键的氯化反应中相对的反应活性和异构体的分配^①

相 对 活 性 %	1 3.1 0.24			
	C—C—C—COOH ^②			
	31	64	5	
	1 3.3 0			
	C—C—C—CN			
	31	69	0	
	1 3.4 1.6 0.7			
	C—C—C—C—Cl			
	21	47	22	9

① 为了从相对的反应活性来计算反应中所形成的异构体的分布情况, 除反应活性而外, 再必须考虑到所涉及的 C—H 键的数目。譬如在丁腈的氯化反应中, 有三个相对反应活性为 1 的伯 CH 键, 两个反应活性为 3.3 的 β -CH 键, 发现异构体的分布情况是: $(3 \times 1):(2 \times 3.3) = 31\%:69\%$ 。试根据表 3-1-2 所列的数值计算正丁烷在气相氯化反应中异构产物的分布情况。

② 在卤素载体的存在下, 羰基化合物的氯化也可能具有极性机制; 从而使 α 位的取代产物占优势。参见 387~388 页。

位。为此,就这类游离基而言, +I 和 +M 的取代基使相邻 C—H 键的反应活性增加,而 -I 和 -M 的基团则使其减弱。某些实例将能说明这一点:

试解释丁烷二氯化时产物中异构体的比例。

第四节 游离基的检测和游离基反应的判别

1) 游离基是具有顺磁性的。在高浓度下,它们可通过磁感的测量加以检测。顺磁电子共振的测定法能普遍适用。

2) 分光光度检测(紫外光,可见光)。稳定的游离基是有颜色的。

3) 利用游离基阱或抑制剂的“捕集反应”(见 126 页)。对处于气相的游离基,可利用金属检测。[庞奈斯(Paneth)的“镜法”]。

4) 与极性反应相比,游离基反应较少依赖于溶剂和酸-碱催化剂。但它们却常常因加入游离基的发生剂(引发剂,见 126 页)或因受到照射而显著加速。

第五节 游离基卤化反应

目前,氢被卤素置换的反应是用于制备的最重要的游离基取代反应,这也是一种典型的链式反应。前面已写出过该反应的各步反应式(式 3-1-11)。

各种卤素的反应活性差别很大(见 127 页)。元素氟对大多数有机物的作用导致爆炸性的反应,产生高度氟代的化合物,并使反应分子发生部分的裂解(生成碳和四氟化碳)。因此,为了获得一定的氟化物,必须使用间接的方法(见第 170 和 426 页)。

另一方面,碘却无力按游离基的取代机理去进攻 C—H 键(见第 126 页)。在这种情况下,倒正是利用了相反方向的反应:譬如说,将易于从相应的醇制备(见第 150~152 页)的碘代烷以碘化氢还原,从而形成烷烃:



因此,只有氯化 and 溴化具有实际意义。

一、氯 化

以元素氯进行的氯化反应实际上是很缓和的,但其选择性却相当低。所以它只在烷基芳香族化合物的侧链氯化中才具有重要的制备意义。因为在这种情况下 α -OH 键比其他的键活泼得多。更何况在甲苯、氯苯和二氯甲基苯中, α -OH 键的相对反应活性又相差很大,所以只要在适当的时刻将氯化反应中断,便能够获得所有三种可能的氯化产物。

二氯甲基苯和三氯甲基苯是很重要的化合物,因为它们能够水解而分别形成醛和羧酸。

在完成这样的氯化反应时,必须谨防杂有弗瑞迪-克来福特催化剂(路易氏酸,见 251 页和 251~253 页),因为这种催化剂会加速核上的离子型取代反应。为此,反应决不能在铁制容器中进行。

为了引发氯化反应,多数情况下是利用高能的光线。光氯化反应的量子率可达 40,000。但当有少量氧存在时,量子率便不能超过 2,000,因为氧起着抑制剂的作用。

【实验通法——芳烃侧链上的光致氯化反应】

由于氯气不便计量,下述方法主要适用于大量制备。

注意:氯气的毒性很强(要在通风橱中操作,参见试剂附录);卤苯对皮肤有刺激作用(参见第132页),必须十分小心。

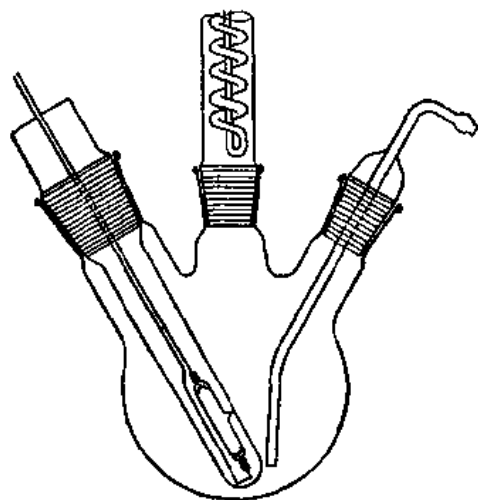


图 3-1-1 光致氯化反应的装置

氯化反应最好在三颈瓶中进行,装入汞浸液灯,并配以气体进口管和高效的回流冷凝管(图3-1-1)。如果没有汞浸液灯,也可用500瓦照像灯泡从外部照射反应混合物,或者使反应在日光的直接照射下进行,只不过反应发生得稍慢,而且通常收率较低。氯气从钢瓶中放出,经过装有浓硫酸的洗气瓶而加以干燥。在这洗瓶的两头必须各装一只空的洗瓶作为安全装置^[1]。

利用便于调节的热浴,在上述装置中将烃加热至沸腾,通入猛烈的氯气流。高沸点的烃在180°C氯化。注意不要让氯气从冷凝管逸出(从冷凝管的颜色可以看出)。氯化一直进行到已经获得计算量的增重,或者根据经验,判断烧瓶中激烈沸腾的内容物已经达到了预定的温度(就液体而论)(参见表3-1-4)时为止。

对于冷却时能够固化的氯化产品,可用吸滤和重结晶法直接提纯。如为液体,则可在加

表 3-1-4 某些重要的氯化反应

产 品	原 料	物 理 常 数	收率(%)	注 意 事 项
氯苯	甲苯	b.p. ₁₅ 69°C n _D ²⁰ 1.5390	80	反应进行至内温 157°C ^① 。
二氯甲基苯	甲苯	b.p. ₁₅ 86°C n _D ²⁰ 1.5465	80	反应进行至内温 187°C。
三氯甲基苯	甲苯	b.p. ₂₃ 111°C n _D ²⁰ 1.5581	90	
邻-甲基氯苯	邻-二甲苯	b.p. ₁₈ 91°C n _D ²⁰ 1.5387	70	反应进行至内温 175°C ^① 。
1-苯基-1-氯乙烷(α-苯基氯乙烷)	乙苯	b.p. ₁₅ 77°C n _D ²⁰ 1.5260	60	此外还产生 15~20% 1-苯基-2-氯乙烷(β-苯基氯乙烷)。
邻-氯代氯苯	邻-氯甲苯	b.p. ₁₉ 92°C n _D ²⁰ 1.5621	85	反应进行至内温 205°C ^① 。
邻-氯代二氯甲苯	邻-氯甲苯	b.p. ₁₀ 100°C n _D ²⁰ 1.5670	75	
对-氯代氯苯	对-氯甲苯	b.p. ₁₀ 92°C m.p. 28°C n _D ²⁰ 1.5651	85	此 n _D ²⁰ 的数值系于过冷的熔融态下测得。
对-氯代二氯甲苯	对-氯甲苯	b.p. ₂₂ 129°C	85	
对-硝基二氯甲苯	对-硝基甲苯	m.p. 46°C 乙醇/环己烷	80	

① 这里给出的温度只适用于外照射下反应终点的控制,使用浸液灯时根据增重控制终点。

[1] 关于这一点,请参见第9页“气体的计量和导入”,以及第20页“干燥”。

甲烷、乙烷、戊烷、较高级的石蜡烃、丙烯以及甲苯的氯化在工业上均以极大的规模进行着。表(3-1-6)综述了这些氯化产物的用途。

表 3-1-6 工业上的氯化产物及其用途

氯化产物	用途
氯甲烷	致冷剂、(聚)硅酮、甲基纤维素。
二氯甲烷	油、脂肪、塑料(乙酰纤维素、聚氯乙烯)以及清漆的溶剂和提取剂。
氯仿	脂肪、油、树脂、青霉素等的溶剂, $\text{CHF}_2\text{Cl} \rightarrow \text{C}_2\text{F}_4 \rightarrow$ 聚四氟乙烯(PTFE, 特氟隆)。
四氯化碳	油、脂肪、树脂和清漆的溶剂、织物和金属的净化剂、灭火剂、 CF_3Cl_2 (致冷剂)。
氯乙烷	四乙基铅、乙基纤维素、致冷剂、麻醉药、溶剂和提取剂。
一氯戊烷(戊基氯)	戊醇 $\rightarrow$ 戊酯(溶剂和增塑剂)。
多氯戊烷	六氯环戊二烯 $\rightarrow$ 氟丹、艾氏剂、狄氏剂(杀虫药, 见 218 页)。
较高级的单氯代石蜡烃	烷基苯磺酸盐(洗涤剂)、烷基萘(润滑油的添加剂)。
烯丙基氯	烯丙基醇 $\rightarrow$ 烯丙基酯(增塑剂) $\rightarrow$ 聚合物、 甘油 表氯醇 $\rightarrow$ 环氧树脂、烯丙基胺 $\rightarrow$ 丙烯腈。
氯苄	苄基纤维素苄醇、苄基腈等等。
二氯甲苯	苯甲醛。
三氯甲苯	苯甲酰氯。

二、溴 化

就有机制备而言, 用元素溴所进行的溴化常常比氯化优越, 这是因为溴化剂容易计量, 反应的选择性也强得多。但当用于工业生产时, 溴的价格就不免显得太贵了。

基于和氯化相同的原因, 溴化在制备方面主要用于溴苄和二溴代甲苯的生产。正象未取代的母体一样, 核上取代的烷基芳香族化合物的反应也进行得很缓和。第二个溴原子进入侧链(形成二溴代甲苯)的速度要比相应溴苄的生成慢得多。三溴甲苯则完全不产生。

溴化反应的链是短的, 因为链式反应放热很少。譬如, 在室温下环己烷溴化反应的量子率大约只等于 2。

使用可见光即能令人满意地引发反应。

【实验通法——烷基芳烃侧链上的光致溴化反应】

注意: 溴苄和类似的溴代烷基芳烃一般都对皮肤具有高度的刺激性, 且有催泪作用。所以应在通风橱内进行反应, 而且在进行诸如振荡之类的操作时, 应戴好橡皮手套和护目镜。

一旦触及皮肤, 应首先用酒精洗涤, 不能直接用水洗。

触及的部位须彻底洗净, 在此以前不能擦油膏, 否则油膏反而促进皮肤对毒物的吸收。

万一伤及眼睛, 可用弱碱水(稀的碳酸氢钠溶液)冲洗。

关于溴的处理参见试剂附录。

将 0.2 摩尔烷基芳烃溶于 5 倍数量的干燥四氯化碳(见试剂附录), 将其加入附有回流冷凝管及滴液漏斗(夹紧!)的二口烧瓶中(参见第 251 页)。为了减少溴的损失, 应将滴液漏斗的管颈插入液面以下。将烧瓶内容物加热至沸, 原料中每有一个氢原子被取代, 就需要逐滴加入 0.205 摩尔经与浓硫酸振荡而干燥过的溴(注意, 被溴化的烃为 0.2 摩尔)。反应期间以 500 瓦照像灯泡照射反应混合物。溴的滴加速度应该调节得使从回流冷凝管上回滴下来的四氯化碳显不出颜色。为此, 在制备单溴化物的情况下, 加料大约必须持续 0.5~2 小时, 二溴化则需 2~10 小时。

逸出的溴化氢从回流冷凝管导出, 冷凝管顶上塞一只带玻璃管的塞子, 玻璃管上套一根橡皮管(用聚氯乙烯管更好), 导向装有半瓶水的三角烧瓶。这导气管不能插入水下, 应使其管口处于水面以上大约 1 厘米处。这样得到的稀的溴氢酸可通过短的分馏柱加以蒸馏: 收集沸点 126°C 的馏出液, 此即为 48% 的溴氢酸恒沸物(关于它在酯化和醚类分解方面的用途见本篇第二章)。

表 3-1-7 重要的溴化反应

产 物	原 料	熔 点 (°C)	沸 点 (°C)	收 率 (%)
溴苯	甲苯		b.p. ₁₅ 78	70
邻-甲基溴苯	邻-二甲苯	21	b.p. ₁₄ 104	80
邻-氯代溴苯	邻-氯甲苯		b.p. ₁₃ 104	80
间-氯代溴苯	间-氯甲苯	17.5	b.p. ₁₆ 109	60
对-氯代溴苯	对-氯甲苯	50(乙醇或石油醚)	b.p. ₂₀ 124	70
邻-溴代溴苯	邻-溴甲苯	31(乙醇或石油类)	b.p. ₁₂ 130	80
间-溴代溴苯	间-溴甲苯	41(乙醇)	b.p. ₁₂ 126	75
对-溴代溴苯	对-溴甲苯	61(乙醇)		65
对-硝基溴苯	对-硝基甲苯	99(乙醇)		70
二溴甲基苯	甲苯		b.p. ₁₅ 120	80
对-氯-二溴甲基苯	对-氯甲苯		b.p. ₁₂ 145	50
间-乙酰氧基-二溴甲基苯	间-甲酚醋酸酯		b.p. ₁₁ 167	70
对-硝基-二溴甲基苯	对-硝基甲苯	78(乙醇)		75
2, 4-二氯-二溴甲基苯	2, 4-二氯甲苯		b.p. _{0,8} 90	65
1, 2-双-(二溴甲基)苯	邻-二甲苯	116(氯仿)		50
1, 3-双(二溴甲基)苯	间-二甲苯	107(氯仿)		50
1, 4-双(二溴甲基)苯	对-二甲苯	170(氯仿)		80

反应结束时停止照射。如产品为固体, 可将热溶液立即倾入三角烧瓶(注意: 操作须在通风橱内进行, 并戴好手套和护目镜), 让其结晶。必要时可放入冰箱冷却。得到的粗品以重结晶法提纯。

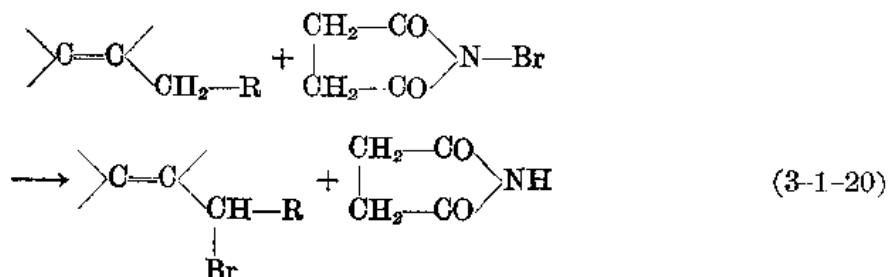
倘若固体产品不能从反应液中结晶出来, 或者这样结晶不够完全, 或者产物本身就是液体, 可将经过冷却的溶液迅速以冰水洗涤, 然后再依次以冰冷的碳酸氢钠水溶液和冰水洗

涤。经硫酸镁干燥后,在低真空下用水浴蒸除四氯化碳。将残余物重结晶,或者加入一小匙碳酸氢钠之后,利用热浴真空蒸馏。

为了获得最佳的收率,应该使用纯粹的原料,并需对母液作回收处理。为此,可将其在水浴上真空蒸发,使残渣结晶。

溴苄在 150°C 以上即有分解倾向,也容易被水解,而且放置时也会变红,所以最好立刻使用。

N-溴代琥珀酰亚胺(NBS)是一种常用溴化剂,其重要性特别表现于:烯烃可用它在烯丙基位作取代性的溴化,而双键却仍然保持不变^[1]:



这是一种游离基链式反应。在该反应中,溴化剂是从 N-溴代琥珀酰亚胺生成的低浓度的分子溴。

由于邻近芳核的 C—H 键的性质与烯丙基位的 C—H 键一样,所以 α-溴代烷基芳烃也能通过 N-溴代琥珀酰亚胺的溴化反应制得。

用作反应介质的,是 N-溴代琥珀酰亚胺并不溶解的四氯化碳。该试剂在极性溶剂中的溶液会导致其他反应——譬如溴的加成和核上取代反应——那怕是少量的强极性物质(盐类、酸类)也对副反应有利。

【实验通法——用 N-溴代琥珀酰亚胺对烯丙基位进行溴化】

此法颇适合于半微量制备。

注意:溴苄及其类似化合物对皮肤具有强烈的刺激性,并有催泪作用(参见第 132 页)。

将 0.1 摩尔有待溴化的物质溶于 100 毫升经五氧化二磷^[2]干燥过的四氯化碳中,并以 0.1 摩尔经过干燥但未作重结晶的 N-溴代琥珀酰亚胺^[3]和 2.2 克偶氮-双-异丁腈处理。小心地使混合物在圆底烧瓶内沸腾回流,直到反应开始。反应开始的标志是放出热量(沸腾变得更加激烈)。此后需加以适当的冷却,但必须谨慎,不要因冷却太过而使反应沉寂。

当稠厚的 N-溴代琥珀酰亚胺已全部溶解而转化为浮在液面上的琥珀酰亚胺时,则表明反应已经结束。为了保证反应完全,将混合物再继续回流 10 分钟。烯烃的溴化反应约于 1 小时内完成,烷基芳烃所需的时间较长。冷却后,将产生的琥珀酰亚胺^[3]滤出,并以少量四氯化碳洗涤。合并滤液和洗液,在低真空下用水浴将四氯化碳蒸去。如产物为固体,可将残余物置于冰箱中,或以冷冻剂结晶。然后滤出晶体,重结晶而加以提纯。液体产物可用热浴进行真空蒸馏。

[1] 该反应又称之为沃尔-齐格勒(Wohl-Ziegler)反应。

[2] 见试剂附录。

[3] 滤集回收的琥珀酰亚胺,它可用来重新制备 N-溴代琥珀酰亚胺。

表 3-1-8 用 NBS 进行的溴化反应

产 物	原 料	产品的物理常数(°C)	收 率 (%)
3-溴环己烯	环己烯 ^①	b.p. ₁₆ 75 n_D^{20} 1.5285	40
1-溴甲基萘	1-甲基萘	m.p. 53(乙醇) b.p. ₁₀ 175	60
2-溴甲基萘	2-甲基萘	m.p. 56(乙醇) b.p. ₁₆ 150~170	60
邻-氯代溴苄	邻-氯甲苯	b.p. ₁₂ 104	80

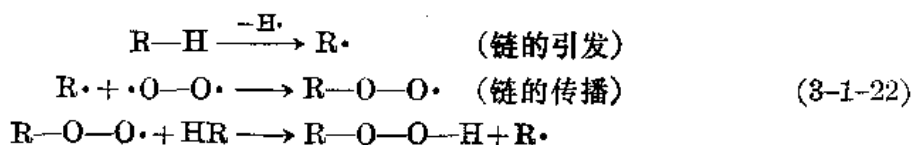
① 与 P_4O_{10} 共同沸腾 1 小时后蒸馏。

第六节 用分子氧进行的氧化反应

因为分子氧是双基型的 $\cdot\ddot{O}-\ddot{O}\cdot$ ，它可通过游离基机理与某些有机化合物反应，第一步是生成氢过氧化物：

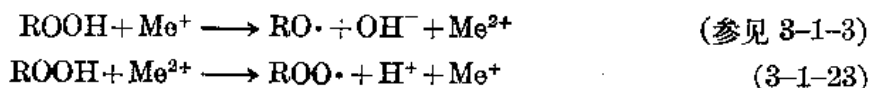


这类甚至在温和的条件，譬如室温下也常能发生的反应又被称之为自动氧化。这是一种具有下列反应阶段的链式反应：



反应链通过载链体 $ROO\cdot$ 或 $R\cdot$ 彼此之间的反应而终止。

过氧化物，光照以及痕量的重金属离子都能使氧化反应加速。由于在反应过程中又形成过氧化物，所以它能自动催化。重金属离子的催化作用是由于它能使过氧化物形成游离基，譬如：

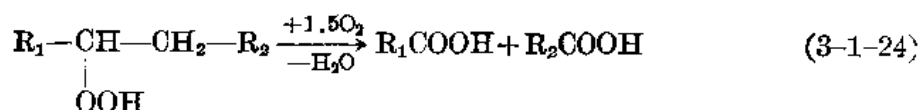


过氧化游离基的反应活性并不很强($D_{HOO-H} = 89.5$ 千卡/摩尔)，故其选择性相当高。它主要进攻反应活性高的 C—H 键(与芳环相邻的 C—H 键，烯丙基位的 C—H 键，叔 C—H 键，与氧相邻的，譬如在醛和醚中的 C—H 键)。

异丙苯(枯烯)氧化为枯烯氢过氧化物的反应在工业上具有重要意义，枯烯氢过氧化物经过酸处理便生成苯酚和丙酮(见本篇第九章第一节)。

在过氧化物和重金属盐的存在下，高于 100°C 时，甚至仲 C—H 键也会受到进攻。工业上将石蜡($\approx C_{20} \sim C_{26}$)氧化为脂肪酸的重要反应正是以此为基础的。

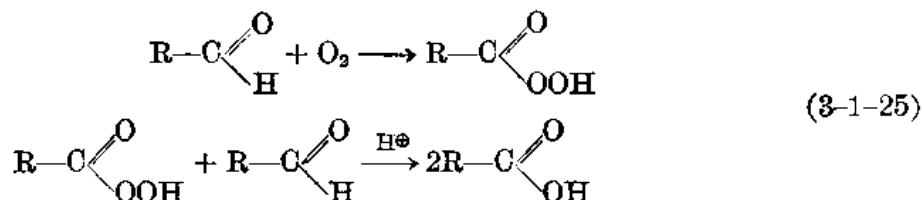
实际上，在氧化石蜡时所形成的氢过氧化物中间体是发生分子的分裂而降解为羧酸(见本篇第六章第五节)：



在重金属盐(干化剂)的存在下,某些高度不饱和油的树脂化作用也是一种自动氧化过程,这一过程被称之为“干结”,它是从反应活性较高的烯丙基位上开始的。

脂肪和油的发酸,以及橡胶和其他聚烯烃的老化也都是由于发生了类似的反应,当然这都是我们所要防止的。

醛的自动氧化也很重要,与上式表示的反应链相仿,第一步是生成过氧酸,在此后的酸催化极性反应中,过氧酸再与另一分子醛反应而产生酸:



在工业上,利用该反应从乙醛来生产醋酸。此外,醛在贮藏中也常发生这一反应。痕量金属盐的存在和光线的照射更能使其加速芳香族的氨基和羟基化合物(譬如氢醌)能抑制这一链式反应(见第126页),所以将它们加入醛中作为“抗氧剂”。

因为大多数过氧化物都富有能量,所以它们有发生爆炸性分解的倾向。醚的过氧化物特别危险。当醚暴露于空气和光线时,很容易形成过氧化物^[1],譬如乙醚、异丙基醚、四氢呋喃以及二氧环己烷等等。又由于过氧化物的挥发性比相应的醚小,故当对这些溶剂进行蒸馏时,残余物中过氧化物的浓度就愈来愈高。

因此,在使用之前必须检试醚中是否含有过氧化物。检试的方法,是将醚与硫酸钛(IV)的硫酸水溶液或者碘化钾的醋酸溶液一同振荡。如果出现黄色,则表明过氧化物是存在的。

氢过氧化物作为一种酸性化合物,它会与碱形成盐,它是不溶于乙醚的。因此,前述溶剂往往可以贮放在装有苛性碱的棕色瓶内。

【实验通法——烃的自动氧化】

装置:配有搅拌器、回流冷凝管和进气管的三口烧瓶。进气管的出口端连有垂熔玻板,气体进口端接有安全洗气瓶(参见第10页)。

将1摩尔烃,350毫升2%碳酸钠,1克乳化剂^[2],以及10毫升浓度至少达15%的该烃的氢过氧化物溶液^[3]在水浴上一同加热到规定的反应温度,并猛烈地通入氧气流,直到溶液中氢过氧化物的浓度不再增加为止。

氢过氧化物含量的测定

吸取约2毫升反应液,以2克氯化钠处理后分出有机相。在200毫升附有磨口塞的三角瓶内精密称取0.4至1克该有机物,加入10毫升醋酐及1~2克碘化钾。10分钟后,再加入70毫升水,将混合物猛烈振荡半分钟。以淀粉作指示剂,用0.1N硫代硫酸钠滴定所释出的碘。

$$\text{氢过氧化物}\% = \frac{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \text{ 的消耗量(毫升)} \times \text{过氧化物分子量}}{\text{样品重量(克)} \times 200}$$

[1] 不饱和烃、酮以及萘满也有形成过氧化物的倾向。

[2] 譬如棕榈酸钠或硬脂酸钠,磺酰胺乳化剂(Mopasinsulfamid),一种由C₁₂~C₁₈石蜡经制成的磺酰胺、E30[路那(Leuna)]。

[3] 倘若没有氢过氧化物可资利用,也可以用0.5克偶氮-双-异丁腈来引发反应。

氢过氧化物的含量需时测定,并将测定结果标在图纸上(纵坐标:所吸收的氧的摩尔数;横坐标:反应小时数)。

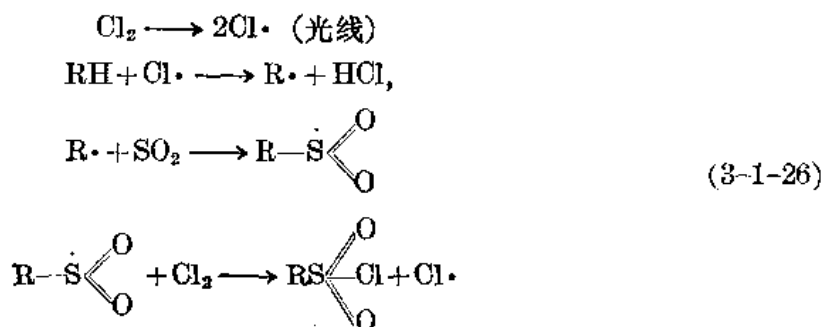
表 3-1-9 烃的自动氧化

产 物	原 料	注 意 事 项
枯烯氢过氧化物 ^①	枯烯	反应时间 8 小时,温度 85°C.
萘满氢过氧化物	萘满	反应时间 24~48 小时,温度 70~75°C.

① 于 0°C 下在密闭的瓶中可贮藏好几个月。

第七节 其他游离基取代反应

氯和二氧化硫对较高级烷烃($C_{12} \sim C_{20}$)的综合作用,即所谓氯磺化反应,在工业上正被大规模地使用着。它也是一个通过游离基而发生的链式反应:

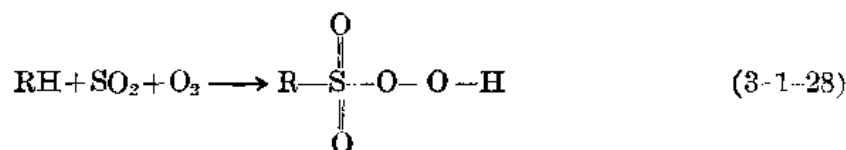


由磺酰氯(Mersols)水解而产生的磺酸盐是一种良好的洗涤剂(Mersolats):



磺酰氯本身也被用作鞣剂。

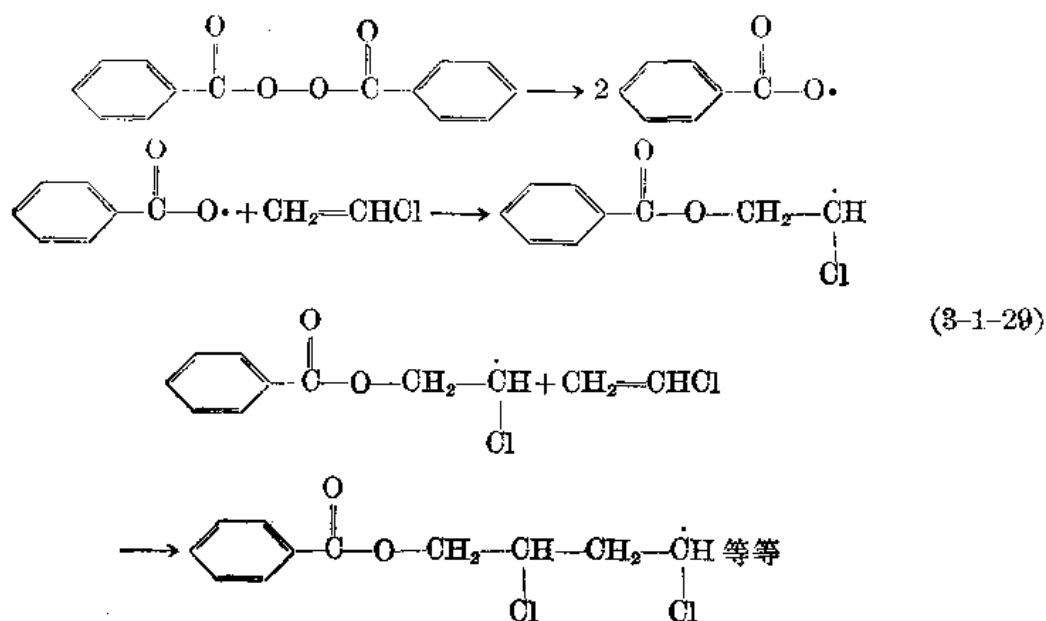
在类似的链式反应中,在二氧化硫的存在下烷烃被氧化(磺化氧化作用),首先生成过磺酸:



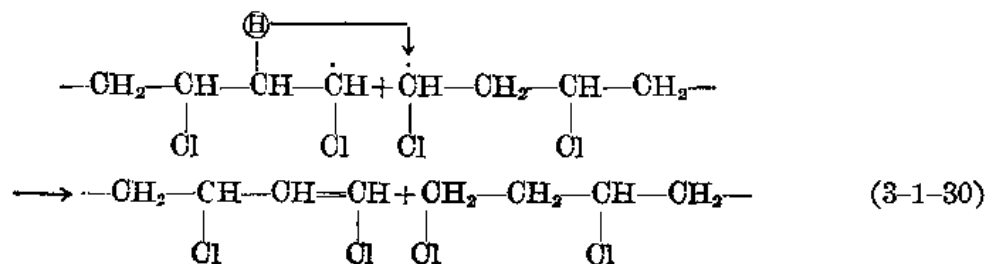
此后它再转化为烷基磺酸。

在适宜的反应条件下,烷烃还能被硝化。工业上低级(气态的)烷烃的硝化反应是在大约 450°C 用硝酸蒸气进行的。这一方法不适用于较高级的烷烃,因为此时发生严重的裂解。它们是以硝酸或四氧化二氮于 170~180°C 下在液相中进行的,必要时可以加压。丙烷的硝化也在工业上大规模地使用。它产生硝基甲烷、硝基乙烷和硝基丙烷,它们都是重要的溶剂和中间体。硝基环己烷是制备己内酰胺的重要原料。

在很多情况下,不饱和化合物的聚合反应也按游离基历程进行,以过氧化物作引发剂。如:



在反应中, 由于聚合中间体分子内的氢向另一分子转移, 又可能产生新的双键:



这固然导致反应链的终结, 但当这新产生的聚合物分子与游离基反应时, 却可以形成网状结构。

某些工业上很重要的乳浊液聚合即属于这类反应。

参 考 资 料

关于游离基反应的一般知识

- [1] F. Asinger, *Chemie und Technologie der Paraffin-Kohlenwasserstoffe*, Akademie-Verlag, Berlin, 1956 (英译本: *Paraffins; Chemistry and Technology*, Pergamon Press, 1967).
- [2] N. N. Semjonow, *Einige Probleme der Chemischen Kinetik und Reaktionsfähigkeit*, Akademie-Verlag, Berlin, 1961 (译自俄文; 英译本: N. N. Semenov, *Some Problems of Chemical Kinetics and Reactivity*, Pergamon Press, 1957 and 1958).
- [3] C. Walling, *Free Radicals in Solution*, John Wiley & Sons, New York, 1957.
- [4] E. Müller, *Angew. Chem.* **64**, 233~47 (1952).
- 氯化
- [5] R. Stroh in *Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie* 4th ed^[1], Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1962, Vol. V/3, pp. 511~28, 564~650, 735~48.
- [6] S. S. Smolyan, *Успехи Химии*, **29**, 23~54 (1960).
- 溴化
- [7] A. Roodig in *Houben-Weyl*, Vol. V/4, pp. 153~62, 331~47 (1960). 用 N-溴代琥珀酰亚胺进行溴化。

[1] 以下引作“Houben-Weyl”。

[8] L. Horner and E. H. Winkelmann in "Neuere Methoden der Organischen Chemie" Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr^[1], Vol. 3, pp. 98~135 (1961), Angew. Chem., 71, 349~65(1959).

[9] C. Djerassi, Chem. Rev., 43, 271~318 (1948).

用分子氧进行氧化

[10] R. Criegee in Houben-Weyl, Vol. VIII, pp. 9~27 (1952).

[11] C. E. Frank, Chem. Rev., 40, 155~69 (1950).

醛的氧化

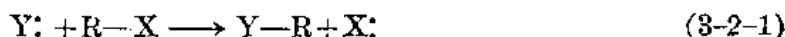
[12] J. R. McNesby and C. A. Heller, Jr., Chem. Rev. 54, 325~46 (1954).

[1] 以下引作 "Neuere Methoden".

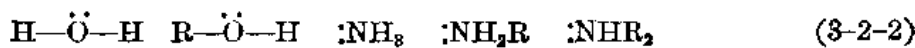
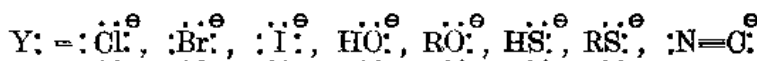
第二章 饱和碳原子上的亲核取代反应

第一节 反应的一般进程及分子性

在饱和碳原子上的亲核取代反应中, 亲核反应剂 Y 把连接在碳原子上的原子或原子团 X 连同它的两个成键电子一同置换掉:



亲核试剂^[1]可以是具有自由电子对的中性物质, 也可以是阴离子, 如:



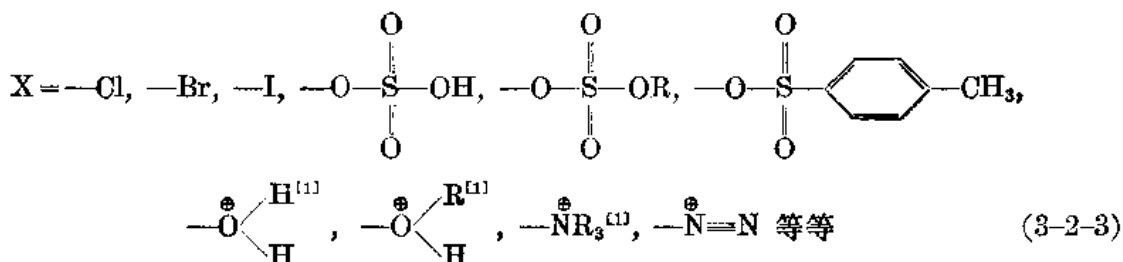
被取代的基团 X 一般是吸电子基, 它通过其诱导效应预先使 C—X 键极化, 如

表 3-2-1 饱和碳原子上的亲核取代反应

$\text{R}-\text{OH} + \text{HX} \rightleftharpoons \text{R}-\text{X} + \text{H}_2\text{O}$	醇与卤氢酸及其他无机酸的酯化反应, 卤烷、烷基磺酸酯等的酸性皂化反应.
$+ \text{R}'\text{OH} \rightleftharpoons \text{R}-\text{OR}' + \text{H}_2\text{O}$	酸性醚化, 醚的裂解.
$\text{R}-\text{X}^{\oplus} + \text{OH}^{\ominus} \longrightarrow \text{R}-\text{OH} + \text{X}^{\ominus}$	碱性水解.
$+ \text{OR}'^{\ominus} \longrightarrow \text{R}-\text{OR}' + \text{X}^{\ominus}$	威廉逊 (Williamson) 醚合成反应.
$+ \text{R}'\text{COO}^{\ominus} \longrightarrow \text{R}'\text{COOR} + \text{X}^{\ominus}$	羧酸酯的合成.
$+ \text{SH}^{\ominus} \longrightarrow \text{R}-\text{SH} + \text{X}^{\ominus}$	硫醇的合成.
$+ \text{SR}'^{\ominus} \longrightarrow \text{R}-\text{S}-\text{R}' + \text{X}^{\ominus}$	硫醚的合成.
$+ \text{SR}_2^{\ominus} \longrightarrow \text{R}-\overset{\oplus}{\text{S}}\text{R}_2 + \text{X}^{\ominus}$	硫化物的形成.
$+ \text{NHR}_2^{\ominus} \longrightarrow \text{R}-\text{NR}_2 + \text{HX}$	胺的烷基化.
$+ \text{NR}_3^{\ominus} \longrightarrow \text{R}-\overset{\oplus}{\text{N}}\text{R}_3 + \text{X}^{\ominus}$	胺的季铵化.
$+ \text{CN}^{\ominus} \longrightarrow \text{R}-\text{CN} + \text{X}^{\ominus}$	柯尔柏 (Kolbe) 腈合成反应.
$(+ \text{R}-\text{NC})$	异腈的合成.
$+ \text{NO}_2^{\ominus} \longrightarrow \text{R}-\text{NO}_2 + \text{X}^{\ominus}$	硝基烷的合成.
$(+ \text{R}-\text{O}-\text{NO})$	亚硝酸酯的合成.
$+ \text{X}'^{\ominus} \longrightarrow \text{R}-\text{X}' + \text{X}^{\ominus}$	费凯斯坦 (Finkelstein) 反应.
$\text{R}-\text{X} + :\text{CH}(\text{COR})_2^{\ominus} \longrightarrow \text{R}-\text{CH}(\text{COR})_2 + \text{X}^{\ominus}$	β -二羰基化合物的烷基化 (见本篇第七章第二节).
$\text{R}-\text{X} + \text{C}_6\text{H}_6 \xrightarrow{\text{AlCl}_3} \text{C}_6\text{H}_5-\text{R} + \text{HX}$	弗瑞迪-克来福特烷基化 (见本篇第五章第二节).

① $\text{X} = -\text{Cl}, -\text{Br}, -\text{I}, -\text{O}-\text{SO}_3\text{H}$ (单烷基硫酸酯)、 $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{OR}$ (双烷基硫酸酯)、 $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$ (对甲苯磺酸酯).

[1] 不饱和烃及芳香族化合物也可作为亲核试剂, 譬如在弗瑞迪-克来福特烷基化反应中就是如此, 参见表 3-2-1. 这类反应将在本篇第五章中作为芳核上的亲电取代加以论述.



正如从表 3-2-1 中可以看到, 亲核取代是一类经常发生的反应, 在脂肪族化学中更多。

至于饱和碳原子上亲核取代反应的机理, 按照反应速度的控制阶段所涉及的分子种类的数目, 可区别为两种极端的情况:

1) 单分子亲核取代反应(S_N1)

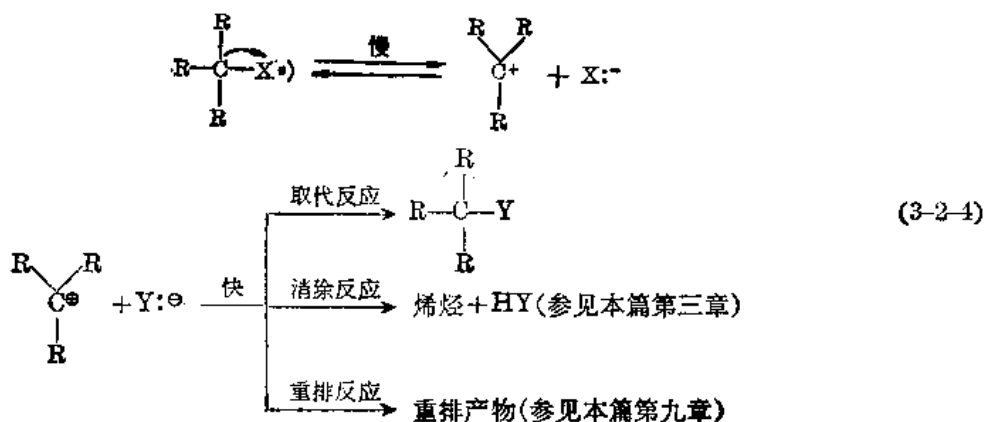
2) 双分子亲核取代反应(S_N2)

在研究这两类反应的实际意义之前, 我们首先简要地叙述一下它们的特征。

一、单分子亲核取代反应(S_N1)

就单分子亲核取代反应而言, 在速度控制阶段, 只有反应基质分子的价键状态发生变化。在由亲电基团 X 的吸电子性所引发, 由溶剂以及也可能因催化剂所促进的反应中, RX 分子解离(溶剂化)为离子, 然后该离子再与其他反应剂作用, 生成最终产物。

尽管第一步反应发生得较慢, 但第二步却象大多数无机反应一样进行得很快, 所以这第二步反应对反应的总速度没有影响(参见第 110 页):



一般说来, 根据下列典型特征即可辨别 S_N1 反应:

1) 在理想情况下, S_N1 反应服从于一级反应速度定律; 就式(3-2-1)所示反应的速度而言, 可写成:

$$-\frac{d[RX]}{dt} = k_1 \cdot [RX] \quad (3-2-5)$$

由于反应的速度控制阶段并不涉及反应剂 Y, 故增加 Y 的浓度并不能使反应加速。

[1] 由于热力学上的原因, OH⁻、OR⁻或 NH₂⁻以及其他类似的高碱度阴离子一般不可能被直接置换。只有当它们预先发生了质子化或季铵化之后, 反应才会发生, 其时产生低能量的裂解产物水, 醇或胺(关于这一点可参见第 146 页)。

● NR₃ 基团对于消除反应特别重要。季铵盐发生 S_N 反应的实例将在第 193 页叙述。

* 弯曲的实线箭头表示反应期间电子的转移(参见 117 页)。

从动力学角度只能对反应过程加以宏观的描述。另一方面,反应的空间过程却直接关系到价键的断裂和形成,这种空间过程从本质上决定着反应的机理。

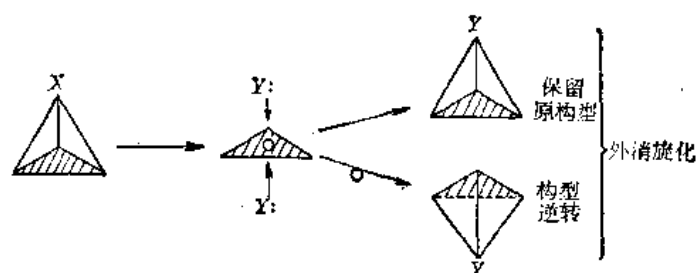


图 3-2-1 S_N1 反应的立体情况

2) 在单分子反应中, 基质 RX 的中心碳原子在速度控制阶段由四价键的四面体改变为三键的形态。近似地说, 这种三键形态是一个以该碳原子为中心的三角形; 其他的三个取代基处于三角形的顶点。由于反应剂 Y 在迅速的第二步反应中能够以大致相等的几率从这三角形

的任何一面接近这一中间体, 于是便产生了两种新的四面体, 它们彼此相似, 但互成镜像, 如图 3-2-1 所示。因此光学活性的反应剂在 S_N1 反应中基本上发生外消旋化。

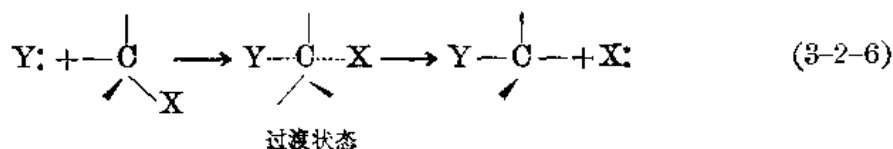
3) 在 S_N1 反应中, 通常有烯烃和重排化合物作为副产物出现。烯烃成为主要反应产物的情况实际上也并不少见(关于消除反应对取代反应的比例, 见本篇第三章)。

4) 由于在 S_N1 反应中离子必须被溶剂化, 故反应溶剂的溶剂化能力对反应速度有很大的影响(见第 143 页)。

5) S_N1 反应的活化熵通常接近于 0 卡/摩尔·度, 因为作为中间体而产生的正碳离子在形成时没有高度的立体要求(关于这一点, 参见第 111 页)。

二、双分子亲核取代反应(S_N2)

在这一类反应中, 价键的断裂和形成是同时而且连续发生的。反应剂 Y 从与取代基 X 相反的那一面接近极化了的分子 $R-X$, 在一定的距离处即与 RX 发生作用。在这一过程的同时, R 与 X 之间的键距加大。这种情况下便存在着一种过渡状态; 在这过渡状态中, Y 尚未与 C 牢固地连接, X 也尚未完全从残基上离去。



这种过渡状态是反应坐标中能量最高的状态(参见第二篇图 2-1-1)。

S_N2 反应的特征如下:

1) 由于过渡状态同时包含反应剂 Y 和 RX 二者, 而且这过渡状态的形成正是反应的速度控制阶段, 故在理想情况下 S_N2 反应是二级的:

$$-\frac{d[RX]}{dt} = k_2 \cdot [RX] [Y] \quad (3-2-7)$$

因此, Y 浓度的增加将使反应加速。

2) 由于中心碳原子在反应的任何一个阶段中均不丧失其四价键的性质, 故不对称碳原子的光学活性得以完全保留, 产物分子与初始化合物分子相似, 但互呈镜像关系(构型的逆转, 即所谓“转化”)。图 3-2-2 说明了这一过程, 它恰象是雨伞被翻转了似的。这种反应被

图 3-2-2 S_N2 反应中的立体情况

称之为瓦尔登(Walden)转化^[1]。

3) 与 S_N1 反应相反, 在 S_N2 反应中, 只要适当地选择反应条件, 烯烃和重排产物是能够避免的。

4) 由于过渡状态形成一种有高度秩序的结构, 其形成有很高的立体要求, 故 S_N2 反应的活化熵一般呈较大的负值。

第二节 影响亲核取代反应过程的因素

纯粹的 S_N1 和 S_N2 反应只是一种理想情况, 恰如理想的离子型关系和共价关系一样, 实际上是少见的。大多数亲核取代反应都介于二者之间, 无论是它们的反应级数还是它们的反应分子性, 都与上述理想的极端情况不符。但很显然, 即使不很确切, 我们却可以把这种中间类型看作是纯粹的 S_N1 和 S_N2 两种成分的“混合态”。

对一个反应来说, 其 S_N1 或 S_N2 的性质究竟占何种程度的优势, 在某种程度上是可以根据第 144 页所述的各种因素来加以预测的。因为反应产物的性质在很大程度上取决于反应的类型, 所以, 在制备实践中特别重要的, 乃是恰当地选择反应条件(特别是溶剂和催化剂), 从而使规定的反应能够向 S_N1 或 S_N2 的方向移动。在 S_N1 和 S_N2 反应中, 作为副反应而发生的消除反应的程度通常是不同的(参见本章第五节, 并见本篇第三章)。在 S_N2 反应中, 只要恰当地选择反应条件, 消除和重排反应的产物一般可予避免; 但就 S_N1 类型的反应来说, 通常却不可能作到这一点。

然而, 在不同试剂(或者具有两个活性官能团的亲核试剂)的竞争反应中, 取代反应本身也按照取代的类型而导致不同的反应产物。这将在第 146 页中作进一步讨论。

一、溶剂和催化剂的影响

作为极性反应, 亲核取代在或大或小的程度上总会受到溶剂的影响。在化学反应的条件下, 离子通常只在它们能被溶剂化时才能产生。溶剂的介电常数表示溶剂分子间特定的相互作用, 它可被用来粗略地估量溶剂的溶剂化性质。基于溶剂分子间特定的相互作用, 基本上可将溶剂分为三类:

- 1) 具有亲核性而同时也具有亲电性的溶剂(极性的质子型溶剂)。
- 2) 具有亲核性的溶剂。
- 3) 具有亲电性的溶剂。

第一组包括水、醇、羧酸、氨和胺等重要的溶剂。凭着它们的自由电子对, 它们能够对缺电子的物质发生亲核性的影响, 但通过氢键, 它们又同样能亲电性地影响具有过剩电子的物质。这种性质甚至还体现为如下事实: 该组溶剂的典型代表通常是以缔合态存在的。因此,

[1] 除非发生开环, 在双环化合物的桥头上不可能发生瓦尔登转化(参见第 219 页, 在 1 位上有取代基的化合物 II, III), 所以在这种情况下 S_N2 反应就不可能实现。

在亲核取代反应中, 它们既能够使阳离子溶剂化, 也能够使阴离子溶剂化, 所以它们适合于 S_N1 机理的反应。

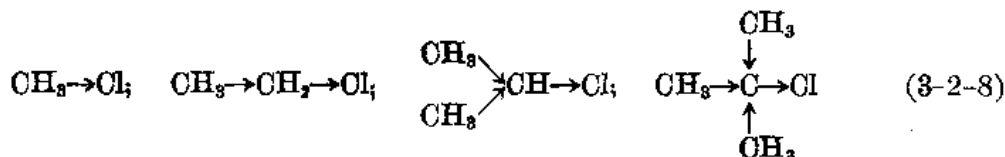
形成氢键的倾向随溶剂的酸性增强而增加, 因此, 甲酸的氢键就特别强。有很多反应, 它们在溶剂化能力较小的溶剂, 譬如乙醇中是以双分子机理发生, 或者处于两可范围的, 而一旦改用甲酸作溶剂, 反应便被推入到 S_N1 的范畴中去了。

第二组特别重要的是极性较高的所谓偶极型疏质子溶剂, 譬如丙酮、乙腈、硝基甲烷、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、四甲基脒、二甲基亚砷、1, 1-二氧化四氢噻吩(丁抱砷)、乙二醇的双醚等。它们不能形成氢键, 因此不能使离解出的阴离子强烈地溶剂化。所以尽管有时它们具有很高的介电常数, 这些溶剂通常还是不能导致 S_N1 反应。另一方面, 就 S_N2 反应而言, 在速度控制阶段(形成过渡状态)却没有阴离子出现, 所以这类反应在这些溶剂中就易于发生。关于在这些溶剂中亲核取代反应的详细情况, 将在第 147 页中讨论。

第三组溶剂包括各种路易氏酸, 如硼、铝、锌、镉、汞、铜和银等等元素的卤化物, 也包括银离子。它们具有使阴离子稳定化的特殊能力。但通常却并不把它们用作溶剂, 而是将其作为催化剂加入反应中, 特别是用以催化 S_N1 反应^[1]。(参见烷基氯化物的工业制备, 第 254 页; 异腈的合成, 第 173 页; 以及路易氏酸在弗瑞迪-克来福特烷化反应中的应用, 第 253 页)。

二、取代基对于反应基质的影响

正如离子能够被外部影响(溶剂)所稳定化一样, 它也可能以同样的方式受到内部的稳定化作用。在这方面, 我们可以考虑下列化合物的亲核取代反应:



我们已经知道, 甲基在某种程度上具有通过其诱导效应(+I)从分子中排斥卤化物离子的倾向, 从氯甲烷到氯代叔丁烷, 这种倾向愈来愈强。同样地, 由 S_N1 反应所形成的正碳离子即因这种效应而被稳定化, 譬如:



与此一致, 从甲基到叔丁基体系, 参与 S_N1 反应的倾向也逐渐加强。这里存在着下述一般规律: 叔烷基化合物在取代反应中通常发生单分子反应; 伯烷基化合物发生双分子反应; 而仲烷基化合物则形成两可情况^[2](参见第 142 页)。选择溶剂化能力很强的溶剂(水、甲酸)常能将其推进至 S_N1 反应区(见第 144 页)。

表 3-2-2 列出了一些数值, 用以表达基质上的取代基对于反应类型的影响, 这些数值是以烷基氯化物的溶剂解^[3]作为实例而得出的。

十分相似, S_N1 反应的倾向也按下列顺序递增: 苄基卤化物, 二苯甲基卤化物, 三苯甲基

[1] 在这些情况下, 阳离子是因与反应剂的相互作用或与溶剂的反应而获得稳定的。

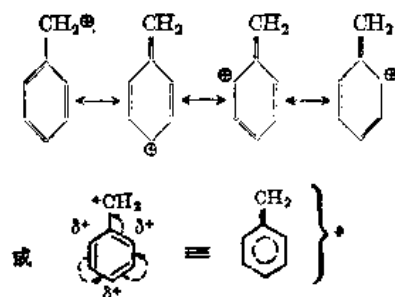
[2] 对于离子型消除反应情况相似(参见第 177 页)。

[3] 溶剂解: 溶剂本身同时又是亲核试剂。

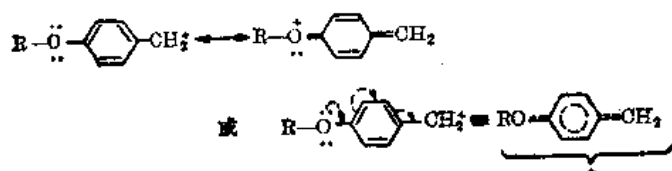
表 3-2-2 烷基对于反应类型的影响(烷基溴化物在 80% 乙醇中于 55°C 下的溶剂解)

基 质	$S_N1, k_1 \times 10^5 (1 \times \text{摩尔}^{-1} \times \text{秒}^{-1})$	$S_N2, k_2 \times 10^5 (1 \times \text{摩尔}^{-1} \times \text{秒}^{-1})$	k_2/k_1
溴甲烷	0.349	2042	5840
溴乙烷	0.139	171	1230
溴代异丙烷	0.237	4.99	21
溴代叔丁烷	1010	很小	≈ 0

卤化物; 以及苄基卤化物, 2-甲氧苄基卤化物, 2,4-二甲氧苄基卤化物。在这些情况下, 因为作用于中心碳原子上的中介效应(+M), 卤原子更容易被解离为阴离子, 而留下的阳离子则得到稳定化:



(3-2-10)



这种分析也可适当用于其他化合物。由于 -I 和 -M 取代基对于 S_N1 反应的阳离子不具备这种稳定化作用, 所以它们不能促进这一类反应。基质上的取代基对于 S_N2 反应的作用则还不能十分明确地加以解释。

就乙烯基和芳基的卤化物而言, 只当反应条件比在卤烷更加激烈时, 卤原子才能在亲核反应中被置换。而且这种反应还是通过不同的机理发生的, 参见本篇第五章第二节。

除了电子效应以外, 基质上烷基的立体结构对反应的进程也有所影响。为了形成 S_N2 反应的过渡状态, 如上所述, 亲核试剂必须从与取代基相反的一面去接近中心碳原子。然而, 当中心碳原子被庞大的取代基所屏蔽时, 这种接近就会变得比较困难^[1]。于是 S_N2 机理的反应只能很慢地进行, 有时甚至根本不可能发生。

因此, S_N2 反应便按叔、仲、伯烷基卤化物的顺序增强。表 3-2-2 中 S_N2 反应的速度既包含着电子效应, 也包含着立体因素。

另一方面, 在 S_N1 反应中, 反应的速度控制阶段(正碳离子的形成)却并没有附加的立体要求, 而且恰恰相反, 在立体障碍的情况下倒正是失去了“空间的张力”: 原料分子的四面体结构转化成平面的三角形正碳离子。在这一过程中, 碳原子上的键角大约从 110° 增加到 120° , 故取代基能够从任何一个方向与它结合。因此, S_N1 反应在立体障碍的系统, 譬如溴代叔丁烷中特别容易发生。

[1] 当立体障碍十分严重时, 反应的活化焓便呈现特别大的负值 ($\Delta S^\ddagger \approx -30 \sim -50$ 卡/摩尔·度)。

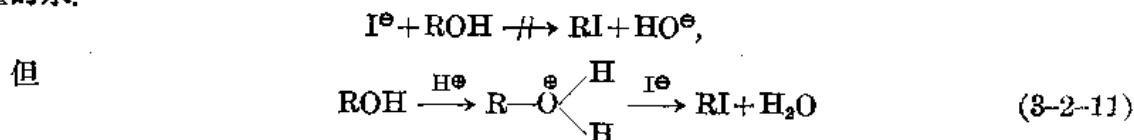
三、被取代的基团 X 的影响

在 S_N 反应的进程中, 取代基 X 带着两个成键电子从基质 RX 上脱去。被脱去的残基(经常是一种被溶剂化了的离子)的能量越低, 在反应中就越容易发生键的断裂。阴离子的稳定性按照 F^- 、 Cl^- 、 Br^- 、 I^- 的顺序增加。这是由于它们的外电子层按照这一顺序越来越容易被极化, 也就是说, 阴离子的电荷被分布到越来越大的体积中去了^[1](表 3-2-3)。硫酸或磺酸的磺酰阴离子的能量也比较低, 这是因为它上面的负电荷可以因中介效应而分散在整个磺酰基体系中。

表 3-2-3 取代基 X 对化合物 $R-X$ 上亲核取代反应的相对速度的影响

$-F$ 10 ⁻²	$-Cl$ 1	$-Br$ 50	$-OCH_2^+$ 50	$-I$ 150
$-O-SO_2-C_6H_4-OCH_3$ 140		$-O-SO_2-C_6H_4-CH_3$ 190		$-O-SO_2-C_6H_4-$ 300
	$-O-SO_2-C_6H_4-Br$ 660		$-O-SO_2-C_6H_4-NO_2$ 2800	

HO^- 、 RO^- 、 NH_2^- 和 NHR^- 等等离子的能量相当高^[1], 故在取代反应中它们一般不可能被作为阴离子从分子内置换。例如, 醇与碘离子作用产生碘代烷的反应在碱溶液中决不可能发生。而在酸性溶液内, 则通过质子化的羟基(形成氧鎓盐)发生亲核取代, 同时消除低能量的水:



相应的分析也适用于上述其他基团。

反应速度依赖于被置换的取代基 X 的类型, 这种依赖关系既适用于 S_N1 , 也适用于 S_N2 反应。表 3-2-3 列出了一些相对的数值。

因此, 就制备目的, 譬如腈类和硝基烷的制备, 由于碘代烷的反应活性较大, 它通常就比溴代烷或氯代烷更加适用。硫酸和磺酸的酯类是特别活泼的烷基化剂。

在某种程度上可以认为, 取代反应中所脱离的基团具有的能量较低时, 则不仅反应速度增加, 而且键的断裂也比键的形成更加容易; 这就意味着, 反应总是更加接近于 S_N1 类型。重氮基的脱离倾向特别大, 参见第 422 及 425 页。

四、试剂的亲核性

在亲核取代反应中试剂与基质之间形成了键, 其中的两个成键电子是由试剂提供的。试剂向这种键(它与碳原子之间的键)供给电子的能力(亲核能力, 亲核性)越强^[2], 取代反应就

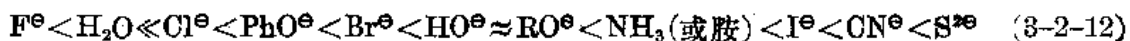
[1] 近似地说, 被消除的阴离子越稳定, 其碱度便越低。 I^- 的碱性比 Cl^- 弱(碘氢酸的酸性比盐酸强), HO^- 、 RO^- 等基本上都是比卤离子更强的碱, 所以在取代反应中通常不能产生。

[2] 除此以外, 空间效应也可能成为重要因素, 见下述。

发生得越快。该试剂的亲核能力取决于碱度和极化度,这些性质中的一种或另一种均可能成为主导因素(见下述)。

从第 108 页及其后所述的内容可以看出,由于碱度显著地随溶剂而变化,于是亲核能力便也相应地与溶剂有关。另一方面,极化度却很少受溶剂的影响,容易被极化但碱性却很弱的离子型试剂,如硫赶酸盐离子(硫醇盐、苯硫化合物、硫代硫酸酯、硫氰酸酯),碘化物以及苦味酸盐离子无论是在质子型的极性溶剂中,还是在疏质子的偶极性溶剂中,都具有高度的亲核能力。另一方面,随着从极性的质子型溶剂向偶极性的疏质子溶剂的过渡,碱度高而不易被极化的离子(氟化物、氯化物、溴化物以及迭氮化合物的离子)的亲核能力却显著增强。这种情况的出现乃是由于:这些离子在偶极性的疏质子型溶剂中只是很微弱地被溶剂化(参见第 143 页),因此它们是以比较“裸露”的状态存在的,它们相对于基质的总碱度就必然得以充分体现。而在极性的质子型溶剂(如水或醇)中却是形成氢键,在这氢键内,亲核试剂起受体的作用。它的亲核性降低到相互作用的程度,而不能再作用于基质。

在氢键中起受体作用的能力随着离子的电荷密度而增加。就意味着,从碘化物离子到氟化物离子,从硫醇盐离子到烷氧基离子渐次增强。在极性的质子型溶剂中,某些试剂的亲核能力的顺序为:



但在偶极性疏质子型溶剂中,发现顺序却是这样:



因为离子型的亲核试剂(作为盐投入反应)只当以自由离子存在时才表现出亲核作用,而离子对(譬如 $\text{Li}^\oplus\text{Br}^\ominus$)实际上却不发生反应,这就使具体情况更加错综复杂。所观察到的 S_N 反应的总速度也包括着该盐在溶剂中的解离常数。然而离解却又随着阳离子和阴离子的极化度(近似地说,也就是随着离子的大小)而增强。譬如 LiI 比 LiCl 容易离解, KI 比 LiI 容易离解。

由于在偶极性疏质子型溶剂中极化度对于碱金属卤化物离解的影响恰恰与卤化物离子的固有活性相反,所以式(3-2-13)所示的顺序便有可能因离解效应而被掩盖(参见本章之末的原始文献)。

如果亲核试剂具有两个反应中心(如碳和氧,碳和氮等),由于它们各有不同的溶剂化效应,则只要选择适当的溶剂,该反应便能专门向一个方向进行,而得到两种可能产物中的某一种。

譬如,当在二乙二醇二甲醚(偶极性疏质子溶剂)中以烯丙基溴对苯氧基化合物进行烷基化时,生成 100% 的 O-烯丙基酚;但如将反应在苯酚(极性的质子型溶剂)中进行,则生成 23% 的 O-烯丙基酚和总共 77% 的 C-烯丙基酚类。试剂的亲核能力在 $\text{S}_\text{N}2$ 反应中的作用特别显著,但在 $\text{S}_\text{N}1$ 反应中,起决定性作用的则是其它效应(见第 145 页)。

试剂的立体结构对于 S_N 反应的速度也有很大影响。譬如,各种烷基吡啶以及吡啶本身季铵化的速度就近似地呈现表 3-2-4 所示的比例。

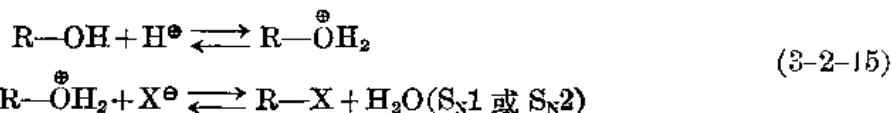
可见吡啶被进攻的速度要比所有的 2-烷基吡啶都更加快,尽管它的碱度最低。而在 3-甲基吡啶中没有立体障碍,于是它的碱度比吡啶高,反应速度也就比较快了。

由试剂和基质所造成的立体障碍的影响特别强烈。

第四节 醇和醚的亲核取代反应

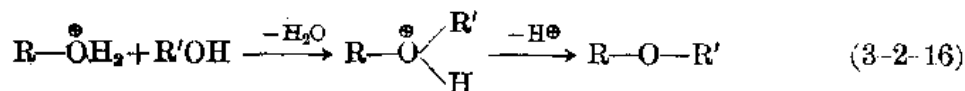
正如第 146 页已经提到的, 羟基或烷氧基的亲核交换只在它们被质子化^[1]后才有可能发生。因此醇和醚上的亲核取代反应是用酸所催化的。

醇的最重要的取代反应是与无机酸的酯化反应^[2]。



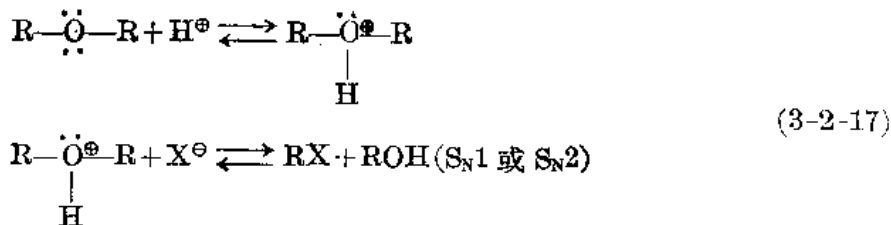
(HX = 卤氢酸、硫酸、硝酸、硼酸。)

卤烷以及烷基磺酸酯的酸水解等反应是上述反应的逆反应, 将于第 157 页叙述。最重要的副产物是烯烃(由消除反应产生, 见第 179 页)和醚。醚之所以能够产生, 乃是由于在反应混合物中所存在的醇也能起亲核试剂的作用:



升高温度有利于形成醚, 同时也有利于消除反应。过量的醇促进醚的生成, 而过量的酸则有利于酯化。生成醚的程度也与醇的结构有关, 由于立体因素的影响, 叔醇形成对称醚的倾向最低。

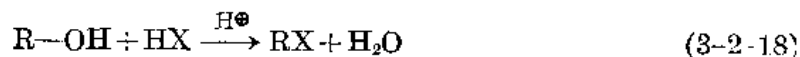
醚化反应也是可逆的, 在强酸存在下, 即使反应活性很低的醚也能发生断裂。在这一过程中, 醚首先被质子化, 在第二步反应中再被酸阴离子亲核取代。



该反应与利用无机酸所进行的醇的酯化反应(式 3-2-15)完全类似。

一、醇中的羟基被无机酸根所置换

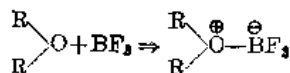
从醇制备卤烷的最简单的方法就是将它与卤氢酸反应:



卤氢酸的反应活性按下列顺序递降: $\text{HI} > \text{HBr} > \text{HCl} > \text{HF}$ (酸强度降低, 阴离子的亲核性降低, 见式 3-2-12)。

在大多数情况下, 碘氢酸和溴氢酸反应较快, 而盐酸的反应活性就相当迟钝, 乃至于只有比较活泼的醇(叔醇、苄醇)才能够顺利地由盐酸水溶液所酯化。在另一些情况下, 必须保

[1] 也可因与路易氏酸(ZnCl_2 、 BF_3)的作用而形成络盐, 如



[2] 亚硝酸酯的制备于本篇第八章中叙述。

持尽可能高的氯化氢浓度,办法是用气体氯化氢将醇饱和,并于必要时将反应置于密封管中于高温下进行。此外,加入无水氯化锌能使醇和盐酸的反应活性均有所提高。

醇的反应活性随链长度的增加而降低。从伯醇到叔醇,酯化反应的速度增加。伯醇通常以双分子机理与卤氢酸反应生成卤烷;叔醇则以单分子机理发生反应;仲醇的反应机制介于二者之间。

因为醇与无机酸的酯化反应是典型的平衡反应,质量作用定律便指示了获得最佳收率的途径:

- 1) 通过提高两种反应剂中某一种的浓度。
- 2) 将反应产物不断分出。

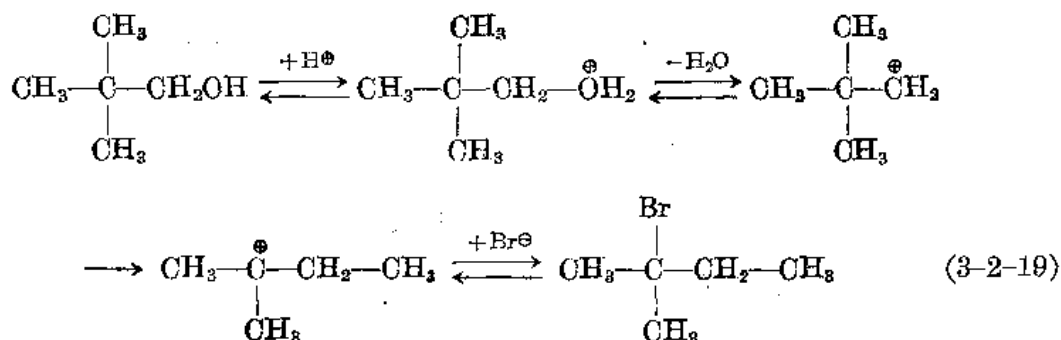
酯化反应中所形成的水是不难从反应混合物中除去的,这可利用脱水剂(譬如浓硫酸),有时也加入“夹带剂”以恒沸混合物的形式将水蒸馏出来(见“蒸馏”节)。

对于仲醇和叔醇,建议不要使用硫酸作为脱水剂,否则容易形成烯烃。基于同样的理由,这些醇的酯化反应也是在尽可能低的温度下进行的。

就较低级的卤烷而言,也常常可以将反应中所形成的酯蒸馏出来,因为这些酯的沸点比相应的醇低。有时也可以用提取的方法将酯从平衡中除去(提取酯化,参见第 326 页的实例)。

碘化氢对于所形成的碘代烷具有还原作用,产生烷烃(见第 127 页)。由于该反应对叔醇来说发生得特别快,所以与叔醇相对应的碘代烷最好从醇、碘和红磷(见第 152 页)或者通过费凯斯坦交换反应(见第 170 页)来制备。

反应基本上以 S_N1 机理进行,特别是由于醇类结构的关系而造成这一情况时,除形成烯烃外,重排也是意料之中的副反应。甚至在仲醇的酯化反应中也存在这种危险。烷基醇-2 能产生某些 3-卤代烷。对于在 α 位有支链的伯醇和仲醇,骨架的重排有时竟成为主要反应,结果产生叔烷基卤化物(参见方程 3-2-4 及本篇第九章),譬如:



在这种情况下,卤化物的制备最好是利用 PX_3 /吡啶或通过相应的对-甲苯磺酸酯来进行,参见第 170 页。

【实验通法——用溴氢酸将醇酯化】

在冷却下,开始用 0.5 摩尔浓硫酸,继之用 1.25 摩尔溴氢酸(48% 浓度的恒沸水溶液)处理 1 摩尔的伯醇,将混合物加热沸腾。为了限制烯烃的形成,酯化仲醇和叔醇时不加硫酸。

1) 挥发性的溴代烷可从反应混合物中直接蒸出(用 20 厘米维格罗柱和向下斜的冷凝管,馏出速度 2~3 滴/秒)。

2) 为了制备挥发度较低的溴代烷, 可将反应混合物沸腾回流 6 小时, 然后进行水蒸气蒸馏, 用分液漏斗从馏出液中分取产品。

按以上两种方法所得粗制品的精制程序为: 首先将粗品与大约五分之一体积的冷的浓硫酸或同体积的浓盐酸在分液漏斗中小心地振荡洗涤两次(注意有发生乳化的危险), 以溶解副产物醚。然后再用水洗。如果溴代烷的沸点超过 100°C , 则将洗涤水改为两份 75 毫升 40% 的甲醇水溶液。再用碳酸氢钠水溶液洗去酸; 再次用水洗。以氯化钙干燥后, 经 20 厘米维格罗柱蒸馏。

注意: 在各次提取中均须正确地辨别含有溴代烷的究竟是哪一层^[1]。

该方法亦适合于半微量制备。

氯代烷可按大体相同的方法制得, 对于每摩尔醇使用 2 摩尔浓盐酸和 2 摩尔无水氯化锌, J. F. Norris and H. B. Taylor, J. Am. Chem. Soc., **46**, 753~57(1924)。

氯代叔丁烷的制备: J. F. Norris and A. W. Olmsted, 有机合成, 第 I 集, 第 114 页 (1957)^[1]。

表 3-2-5 用溴氢酸将醇酯化

产 品	沸点($^{\circ}\text{C}$)	n_D^{20}	d_4^{20}	收率(%)	方 法	注 意 事 项
1-溴代乙烷	38	1.4239	1.4586	90	1)	用冰水冷却接受器
1-溴代丙烷	71	1.4341	1.3539	80	1)	
2-溴代丙烷	59	1.4251	1.425	80	1)	不加硫酸
1-溴丙-2-烯(烯丙基溴)	70	1.4689	1.432	90	1)	不加硫酸
1-溴代丁烷	100	1.4398	1.2829	80	2)	
2-溴代丁烷	91	1.435	1.2556	80	1)	不加硫酸
1-溴-2-甲基丙烷(异丁基溴)	92	1.437	1.256	80	1)	
叔丁基溴	73	1.4283	1.2220	60	1)	不加硫酸
1-溴代戊烷	129	1.4446	1.219	80	2)	
1-溴代己烷	154	1.4478	1.175	80	2)	
溴代环己烷	164	1.4956		65	2)	不加硫酸
1-溴代庚烷	b. p. ₁₀ 59	1.4506	1.140	80	2)	
1-溴代辛烷	b. p. ₂₂ 93	1.4526	1.112	80	2)	
1-溴代癸烷	b. p. ₁₆ 118	1.4559	1.0683	90	2)	
1-溴代十二烷	b. p. ₁₆ 148	1.4581	1.0382	90	2)	
1-苯基-2-溴乙烷	b. p. ₁₄ 98	1.556	1.359	70	2)	
1,3-二溴丙烷	167	1.5233	1.9822	80	2)	
1,4-二溴丁烷	b. p. ₁₂ 98	1.5175	1.8080	80	2)	

在工业上, 氯甲烷和氯乙烷是由甲醇和乙醇经过与氯化氢的酯化反应来制造的。另一种重要的制法以及产物的用途在本篇第一章中已有所叙述(表 3-1-6)。

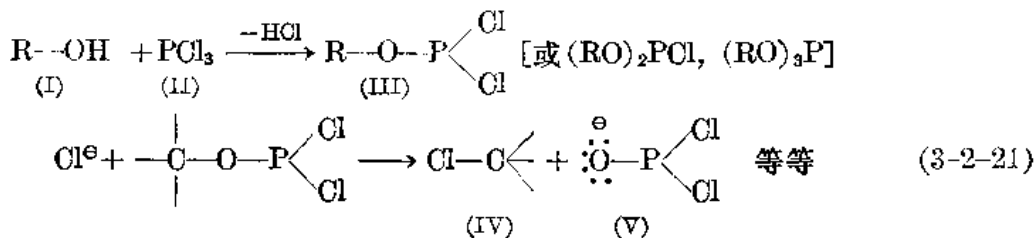
从醇与无机酸的酰卤, 譬如三氯化磷、五氯化磷以及亚硫酸氯也能制得卤烷:



虽然这些反应的确切的机理尚未详细阐明, 但看来酯(式 3-2-21 中的 III)总是作为中

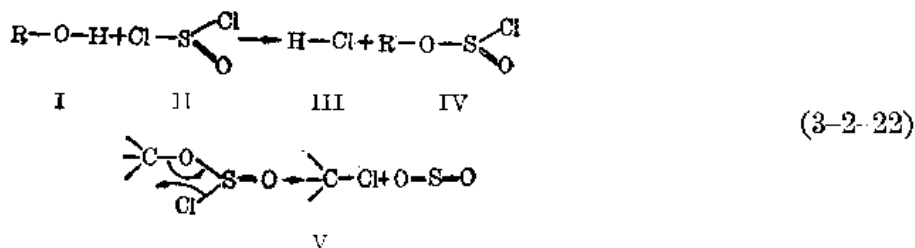
[1] 有机合成, H. 盖尔曼、A. 勃拉特编, 南京大学化学系有机教研组译, 科学出版社, 1964 年。

中间体形成的, 只在第二步中, 该中间体才与卤离子发生反应, 譬如:



在这一过程中, 卤素从“后方”进攻酯, 所以导致构型的转化(瓦尔登转化)。五氯化磷的反应大体相似。

就亚硫酸酐而言, 可能有两种不同的机理: 在两种情况下都产生酯(式 3-2-22 中的 IV)。当有吡啶存在时, 这个酯受到氯离子的进攻, 发生构型的转化(与式 3-2-21 相似); 当没有吡啶时, 它则发生“内部的亲核取代反应”(S_N1), 生成的产物保留原来的构型(保留构型的产物 IV → V)。



由于在反应中总有氯化氢产生(甚至三氯化磷亦是如此, 与上述的总方程式不尽相同), 一般总使用过量的试剂。必须记住, 过量的试剂一定要能够从反应产物中用蒸馏除去。由于磷酸酐通常只产生相应的磷酸酯, 所以不大适合。基于同一理由, 五氯化磷中最多也只有一个氯原子可以被利用。

对于多支链的伯醇以及仲醇和叔醇来说, 利用上述无机酸的酐来制备氯烷的方法要比用卤氢酸的直接酯化法优越。尤其是当加入了能结合酸的物质(吡啶), 并且在低温下进行操作时, 只有生成少量的烯烃和重排化合物的副产品。而且在这种条件下也不会产生能够还原碘代烷的碘化氢(参见第 127 页)。

三溴化磷和三碘化磷可以就在该反应器中由红磷和相应的卤素来制备, 此法特别适合于制备碘代烷。

【实验通法——从醇、碘和红磷来制备碘代烷】

反应器是装有梯氏接头的圆底烧瓶(图 1-2-39)。梯氏接头上配有冷凝管, 接头内装有垂熔玻板的插芯, 插芯上放有 0.5 摩尔碘。向瓶中加入 1 摩尔适当的醇(必须无水)^[1]和 0.33 摩尔红磷。将混合物加热沸腾, 从冷凝管中回流下来的醇使碘溶解。适当调节梯氏头的旋塞, 使碘溶液保持适宜的流速, 从而使反应易于掌握。有时反应本身所放出的热量已经足以使醇沸腾回流。

反应完成后可按如下程序作后处理:

1) 如产物的沸点低于 100°C, 可将其直接蒸入梯氏接头中, 然后经梯氏接头的侧管放出。蒸馏液用少量的水洗涤, 经硫酸干燥后重蒸。

[1] 醇类的干燥参见试剂附录。

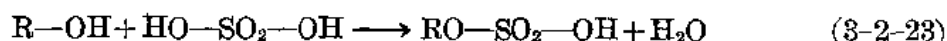
2) 对于沸点较高的碘化产物, 可将反应液冷却后用水稀释; 分出有机相; 水相用乙醚提取。将有机相与醚提取液合并, 经硫酸钠干燥后, 蒸除乙醚, 再加以分馏。

3) 在一般情况下, 对产物进行水蒸气蒸馏后, 用乙醚提取, 提取液再加以干燥和分馏。在半微量制备中, 梯氏接头可以省略, 反应试剂全部投入配有冷凝管的圆底烧瓶中。

表 3-2-6 从醇、碘和红磷制备碘代烷

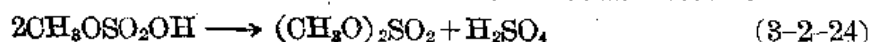
产 物	沸 点 (°C)	n_D^{20}	收 率 (%)	后处理方法
碘甲烷	42.5	1.5320	80	1)
碘乙烷	72	1.5140	80	3) 或 1)
1-碘丙烷	102	1.5050	80	3)
2-碘丙烷	89	1.4996	80	1)
1-碘丁烷	130	1.5006	80	3) 或 2)
1-碘己烷	b. p. ₃₃ 60	1.4926	80	2) 或 3)
碘代环己烷	b. p. ₂₀ 82	1.5475	80	3) 或 2)
2-碘辛烷	b. p. ₃₂ 92	1.4888	90	2) 或 3)

其他无机酸的直接酯化在实验室中更容易完成。在工业上, 特别是硫酸酯和硝酸酯十分重要。较高级的伯烷基硫酸酯的钠盐(常被错误地称之为“脂肪醇的硫酸酯”)是重要的洗涤剂。



随反应条件不同, 从硫酸单乙酯可以得到乙醚, 也可以得到乙烯(参见第155页及第180页)。

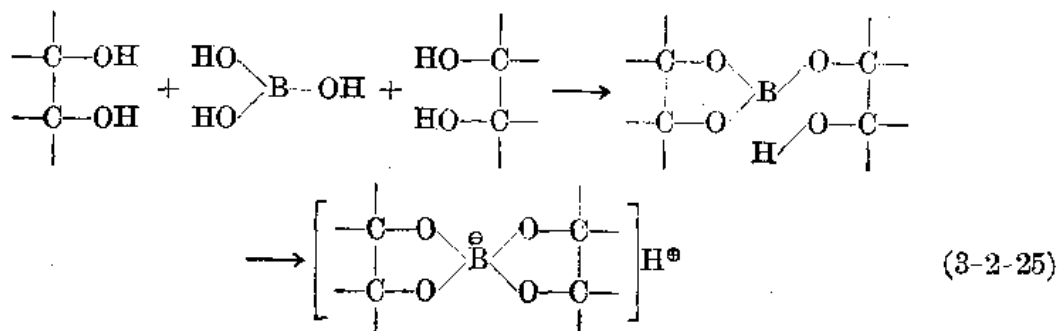
重要的甲基化剂硫酸二甲酯系由硫酸单甲酯(“甲基硫酸”)经过加热而制得^[1]:



多羟基化合物的硝酸酯是重要的炸药: 三硝酸甘油酯(“硝化甘油”)、乙二醇二硝酸酯(“硝基乙二醇”)、二乙二醇二硝酸酯、纤维素二硝酸酯(“柯罗酊”, 或称火胶棉)以及纤维素三硝酸酯(火棉)^[2]。

另外, 纤维素的二硝酸酯还被用作塑料(赛璐珞), 也用作油漆(硝化纤维漆)的原料。

由硼酸或三氧化硼直接酯化能够获得硼酸酯。由于这一类酯都是路易氏酸, 它们加上另一个醇分子便形成一种络合物。这样形成的一价酸溶液的导电性比硼酸更好。利用这一事实, 可以判断在环状的1, 2-乙二醇类化合物(譬如蔗糖)中的两个羟基究竟是顺式还是反式, 因为基于立体的原因, 只有前者才能形成酯:



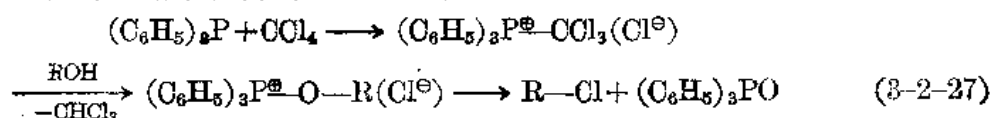
[1] 另一种制法是从二甲醚(见第156页)和三氧化硫出发:



[2] “火棉”通常泛指纤维素的三、四、五、六硝酸酯, 尤其是指六硝酸酯, 这是一类火药。

还有两种使卤素置换醇中羟基的重要方法^[1], 这就是分别利用三苯基膦-四氯化碳系统和二氯化三苯基膦。

在四氯化碳中回流时, 三苯基膦能将伯醇和仲醇转化为相应的氯化物, 反应条件很温和, 同时发生构型的转化。据认为, 其反应进程是:



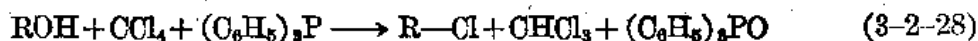
倘若以四溴化碳代替四氯化碳, 则获得相应的溴化物。

只要彻底排除水气(否则将产生卤化氢), 反应完全在中性条件下进行和完成。故这一方法能对酸敏感的基质制得相应的卤化物, 它能适用于醚类、萜烯, 而且对于甾环中不同部位的羟基还具有选择性。

将三苯基膦与分子氯或分子溴反应, 便得到三苯基膦的二氯或二溴化合物。这种卤化剂对于水气并不象三苯基膦-四氯化碳系统那样敏感, 而其缺点则在反应过程中有卤氢酸产生。虽然如此, 它仍然能适用于敏感的醇, 譬如苯丙烯醇。

二溴化三苯基膦的一个重要特色是: 它不但能将醇, 而且还能将酚转化为相应的溴化物。譬如从对-氯苯酚制得对-氯溴苯(收率 90%), 从苯酚(收率 92%)、对-硝基苯酚(收率 60%)以及对-甲氧基苯酚(收率 59%)亦可制得相应的卤化物。

【实验通法——利用三苯基膦-四氯化碳系统使醇类卤化】



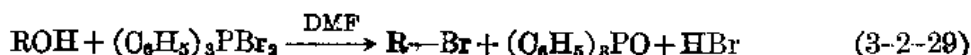
将四氯化碳经氢化钙干燥后于临用前重蒸; 将三苯基膦溶于干燥的苯, 再减压将苯蒸尽, 使其彻底脱水后, 贮于五氧化二磷干燥器中备用。原料醇亦须彻底干燥。

将 0.1 摩尔醇、0.11 摩尔(29 克)三苯基膦和 200 毫升无水四氯化碳加入干燥的 500 毫升圆底烧瓶中, 接上附有氢氧化钠干燥管的回流冷凝管, 加热回流 2~3 小时。将反应混合物冷至室温, 加入 200 毫升戊烷以使氧化三苯基膦沉淀。过滤后将滤液分馏便得到产品。反应结果见表(3-2-7)。

表 3-2-7 用三苯基膦-四氯化碳使醇卤化的实例

产 品	原 料	产物沸点(常压)(°C)	收 率 (%)
氯代正丁烷	正丁醇	78	89
2-氯丁烷	丁醇-2	68	65
氯代新戊烷	新戊醇	85	76
氯代正癸烷	正癸醇	228	78
氯苯	苯醇	178	83

【实验通法——用二溴化三苯基膦使醇类溴化】



在 500 毫升三口圆底烧瓶上配好电动搅拌器、恒压滴液漏斗以及附有干燥管的回流冷凝管, 加入 100 毫升干燥的二甲基甲酰胺(DMF)、0.1 摩尔干燥的原料醇以及 28 克(0.107

[1] 参见 Richard S. Monson, Advanced Organic Synthesis: methods and Techniques, Academic Press, Inc, 1971, p. 45~47.

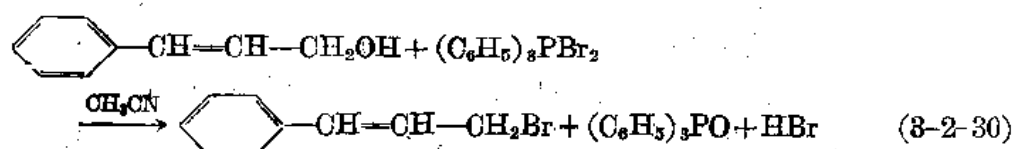
摩尔)干燥的三苯基膦。在水浴冷却下,启动搅拌,于15分钟内加入约16克(0.1摩尔)溴。加料期间使反应温度保持于55°C以下,必要时可向冷浴中投入碎冰。当溶液呈现持久不褪的橙色时,便立即停止加溴。

停止搅拌和冷却,在反应瓶上接好真空蒸馏装置,于5毫米汞柱的低压下将所有挥发性物质蒸入以干冰冷却的接受器内。用500毫升水稀释馏出液;分出有机相;经无水硫酸镁干燥后,再蒸馏即得产品。部分结果见表3-2-8。

表3-2-8 用二溴化三苯基膦使醇类溴化的实例

产 品	原 料	产物沸点(常压)(°C)	收 率 (%)
溴代正丁烷	正丁醇	100~102	90
异丁基溴	异丁醇	91	89
溴代新戊烷	新戊醇	109	79
2-溴丁烷	丁醇-2	91	90
溴代环戊烷	环戊醇	137	83
溴代环己烷	环己醇	165	88
3-溴代-Δ ⁴ -胆固醇	胆固醇	m. p. 96~98	80

【苯丙烯溴的制备】



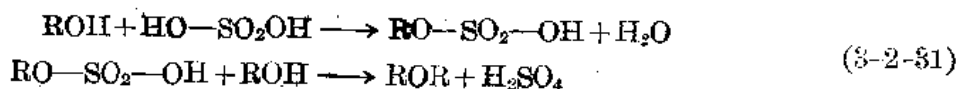
在500毫升三口圆底烧瓶上配好机动搅拌器、衡压滴液漏斗和附有干燥管的回流冷凝管。加入175毫升干燥的乙腈和53.2克(0.205摩尔)三苯基膦。在冰水浴冷却下启动搅拌。于15分钟内从滴液漏斗中加入32克(0.20摩尔)溴后,(反应瓶中不应存在过量的溴,如因溴过量而呈现粉红色,则须补加少许三苯基膦而将这过量部分消耗掉。)停止冷却,在激烈的搅拌下,于5分钟内加入27克(0.20摩尔)苯丙烯醇在25毫升乙腈中的溶液。加完后,将溶液真空蒸馏以除去溶剂。此后于2~4毫米汞柱的真空中蒸馏残余物(用空气冷凝管),这样便获得粗制品(沸点90~100°C/2~4毫米汞柱)。将该粗制品溶于100毫升乙醚,经碳酸钠溶液洗涤,以无水硫酸镁干燥后,蒸除溶剂;重复真空蒸馏便得到产品,沸点66~68°C/0.07毫米汞柱,熔点29°C,收率约60%。

二、醇的酸性醚化及醚的裂解

反应式(3-2-16)表达了在强酸的存在下由醇来制取醚的反应。该反应在实验室中并不重要,它通常只是一个不希望的副反应而已。但在工业上,这一方法却大规模地被使用着,其中包括从乙醇制造乙醚,从丁二醇-1,4制造四氢呋喃,以及从乙二醇制造二氧环己烷。

在脱水催化剂(氧化铝、硫酸铝)存在时所进行的气相醚化就是由上述过程演变而来的。

醇的酸性醚化也分成两个阶段进行:首先由醇和硫酸制得烷基硫酸,再经更多的醇于较高的温度下处理而产生醚:



因为通过硫酸向烯烃加成也能获得烷基硫酸(参见第 205 页), 所以从烯烃和硫酸也能制备醚。

基于同样的理由, 在所有的水向烯烃的酸催化加成反应中, 醚均作为副产物产生。表 3-2-9 列出了在工业上具有重要价值的醚。

表 3-2-9 具有重要价值的醚及其用途

醚	用 途
二甲醚 ^①	甲基化剂, 硫酸二甲酯。
二乙醚	溶剂, 譬如与醇掺合用于火胶棉(赛璐珞), 更多地是用作实验室的溶剂, 吸入性麻醉剂。
二异丙基醚 ^②	优良的抗震燃料, 溶剂。
四氢呋喃	溶剂; 丁二烯; 1,4-二氯丁烷(见第 156 页)。
二氧己环	溶剂。

① 从一氧化碳合成甲醇时作为副产物而获得。

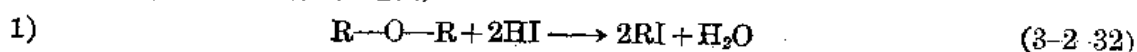
② 从丙烯和硫酸合成异丙醇时作为副产物而获得, 参见第 206 页。

作为生成醚的逆反应, 醚类被强酸的裂解在实验室中用于分析。

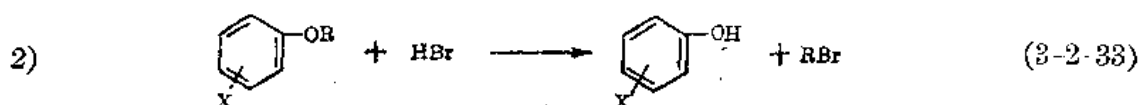
脂肪族醚最好用恒沸的碘氢酸裂解(碘氢酸的反应活性高, 较低级的碘代烷比相应的溴代烷容易析离, 碘代烷的反应活性也比溴代烷强)。甚至芳香族-脂肪族醚也能由碘氢酸裂解, 但此时有副反应发生(譬如芳核的碘化)。一般说来, 碘氢酸不能裂解二芳基醚, 二芳基醚类的鉴定是利用芳核上的取代反应(氯磺化反应, 参见第 247 页)。

为了代替价格昂贵的碘氢酸, 醚的裂解也可以在冰醋酸中用 48% 溴氢酸以 1:1 的比例进行。因为较低级的溴代烷是挥发性的, 故这一改进仅只适用于较高级的醚, 不过当脂肪基毋需检测时, 也可用于由低级烷基和苯基所构成的醚。

【醚的裂解】(定性分析实验通法)



将对称的^[1]脂肪醚与大约 5 倍体积的恒沸碘氢酸加热回流 3~4 小时。然后加入 4 倍量的水, 用水蒸汽蒸馏生成的碘代烷。用少量乙醚提取有机相; 经干燥后, 将碘代烷作成烷基异硫脲盐(见第 169 页)加以鉴定。



将 0.5 克苯基醚与 5 毫升由冰醋酸及等量 48% 溴氢酸组成的混合物一同加热回流 1 小时。将整个反应物倾入 20 毫升水中; 用苛性钠调至弱碱性; 以乙醚提取未反应的酚醚和仍然存在的溴代烷。用稀硫酸酸化后, 再用乙醚提取酚, 最后通过适当的制备衍生物加以鉴定(见第四篇第二章十三节)。

醚的制备性裂解实例

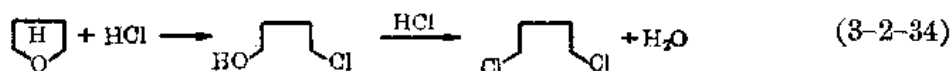
由四氢呋喃制备 1,4-二氯丁烷: S. Fried and R. D. Kleene, J. Am. Chem. Soc., **63**, 2691(1941); W. Roppe, Liebigs Ann. Chem., **596**, 90, 118(1955)。

[1] 不对称的醚也能按类似的方法加以鉴定, 只要所产生的卤代烷混合物能够通过蒸馏而分离就行。

由四氢呋喃制备 1,4-二溴丁烷; S. Fried and R. D. Kleene, J. Am. Chem. Soc., **62**, 3258(1940).

醚的裂解又用于甲氧基的定量分析; 在碘氢酸的作用下所产生的碘甲烷被蒸出之后, 再用滴定法加以测定。

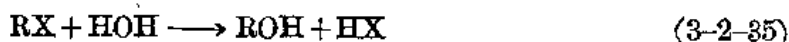
在工业上, 醚的裂解也用于诸如从四氢呋喃和氯化氢来制取 1,4-二氯丁烷。1,4-二氯丁烷是制造尼龙的原料(参见第 174 页)。



第五节 卤烷、硫酸酯和烷基磺酸酯的亲核取代反应

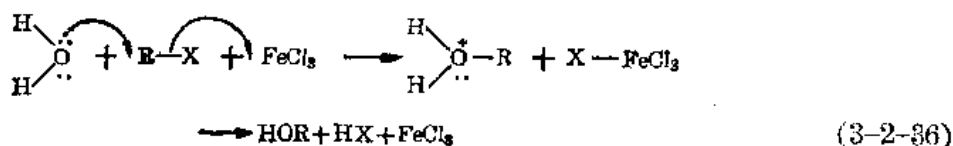
一、水 解

卤烷与水反应产生醇和卤氢酸是生成卤烷的逆反应:



由于水是一种亲核能力较底的试剂, 所以只有反应活性很强的卤烷才能与水发生和缓的水解反应(见三苯基甲醇的制备, 参见第 158 页)。

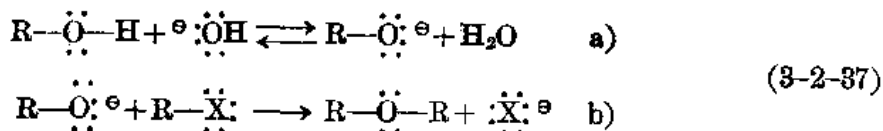
水分子中的电子压力并不强, 但这一点由于被取代的卤素对其电子的吸引力而得到了补偿。举例来说, 加入路易氏酸, 譬如三氯化铁就出现这种情况。



强碱的作用可加速卤烷的水解。羟基离子的亲核性和碱度比水大得多。再则, 由于在碱性介质中不可能发生逆反应, 平衡的位置同时向水解产物的方向移动。

由于卤烷不溶于水, 其水解反应只发生于两相的界面上。为了使反应混合物成为均相, 常以醇作为溶剂。

但是, 无论是水解中生成的醇, 还是为了使反应物成为均相而加入的醇都会引起副反应。醇参与了与羟基离子的平衡(尽管平衡远远地处于左边), 生成少量的烷氧基化合物, 后者又与卤烷反应而生成醚。[也可以使该反应成为主要的反应; 威廉逊(Williamson)合成, 参见第 162 页。]



试解释在卤烷、硫酸酯等等的酸性水解中醚的产生。

除了生成醚的副反应之外, 强碱还常导致卤烷的消除反应, 所以还会生成烯烃和炔烃(参见本篇第三章)。

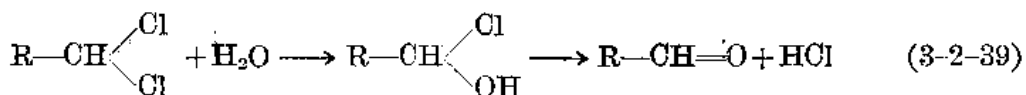
为了避免上述副反应, 可将水解反应在湿的氧化银(氢氧化银)的存在下用水进行。此时反应只在固体氧化物的表面上发生。

【三苯基甲醇的制备】

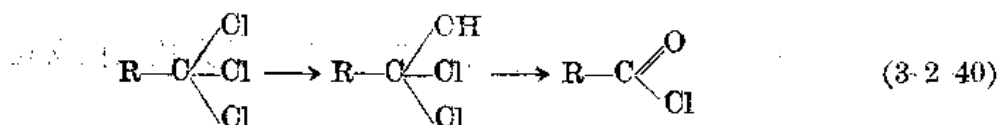


将三苯基氯甲烷的水溶液加热回流 10 分钟。冷却后，滤出三苯基甲醇，再重结晶。收率 95%，熔点 162°C (四氯化碳或乙醇)。

同碳的二卤代烷和三卤代烷也能在酸性或碱性介质中水解。1,1-二卤代物可看作为水合醛的卤氢酸酯，它水解产生醛：

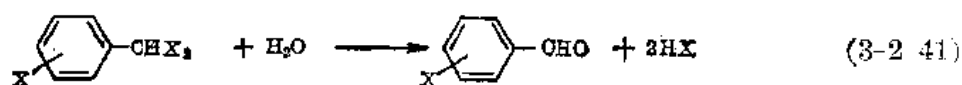


同碳三卤代烷的水解产物是羧酸，就三氯甲基芳烃而言，可使反应停止在酰氯阶段：



由于生成的醛对碱敏感，故在同碳二卤代烷的水解反应中决不能使用强碱，水解应在碳酸钙、醋酸钠、甲酸钠或草酸钾的存在下完成的。下面将给出有关这些的参考文献。在很多情况下，苯亚甲基氯和苯亚甲基溴当受到浓硫酸的作用时都能很缓和地水解为相应的苯甲醛。芳核上的给电子基团(如羟基)使水解较为容易，而吸电子基却抑制这一反应。在后一情况下必须提高反应温度，但必须以大约 130°C 为最高极限。因为当温度超过 90°C 时，生成的醛有时即会显著地遭受硫酸氧化。

【实验通法——苯亚甲基卤化物在浓硫酸中的水解】



在三口烧瓶上装好磨口套管、搅拌器、回流冷凝管以及用作进气管的粗孔毛细管。加入适当的苯亚甲基氯或苯亚甲基溴以及 8 倍重量的浓硫酸并加以搅拌。经过毛细管通入氮气，同时将回流冷凝管的上端连接水泵真空。对于活性较高的苯亚甲基卤化物，在 0°C 时即猛烈地放出卤化氢；对于活性较低的苯亚甲基卤化物则需以水浴或乙二醇浴加热，所需的反应温度列于表 3-2-10 中。在所有情况下，反应混合物均呈现深红棕色。

当卤化氢不再放出时，这种情况大约于 3/4 至 2 小时之后出现，将混合物倒入冰中，所生成的醛用乙醚提取 3 次。所得醚提取液经碳酸氢钠水溶液中和后，用水洗涤，再以无水硫酸镁干燥。蒸除乙醚，对残余物进行真空蒸馏。对于高熔点的醛，也可以不蒸馏而代之以重结晶。在反应中同时生成的酸可以从碳酸氢盐的溶液中经过酸化而回收。酸之所以产生，可能是由于芳基卤化物的水解(在尚未仔细精制的苯亚甲基卤化物中，一般总含有芳基卤化物杂质)，也可能是由于醛被浓硫酸或被空气中的氧所氧化。

对于半微量制备，这一反应过程可以在常压于开口的锥形烧瓶内进行。反应混合物可以因氮气流体的鼓泡作用而获得足够的搅拌。

间-苯二甲醛和邻-苯二甲醛的制备：以相应的双-(二溴甲基)-苯在草酸钾的存在下于乙醇/水中水解，见 J. Thiele and O. Günther, Liebigs Ann. Chem., **347**, 106(1906)。

间-羟基苯甲醛的制备：间-乙酰氧基苯亚甲基溴在甲酸钠的存在下以乙醇/水加以水解，见 E. L. Eliel and K. W. Nelson, J. Chem. Soc., 1955, 1628。

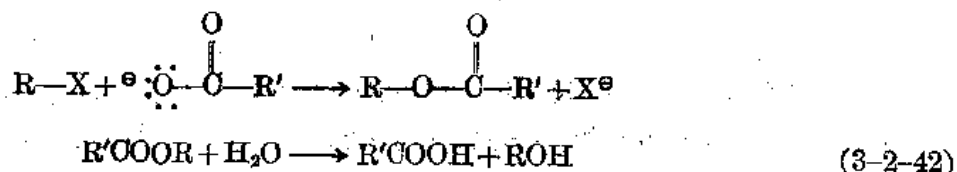
表 3-2-10 用浓硫酸水解苯亚甲基卤化物产生醛

产 品 醛	苯亚甲基卤化物	反应温度(°C)	物 理 常 数	收 率 (%)
苯甲醛	苯亚甲基氯 苯亚甲基溴	0	b. p. ₁₃ 64°C n _D ²⁰ 1.5446	65
对-氯苯甲醛	对-氯代苯亚甲基氯 对-氯代苯亚甲基溴	20	b. p. ₂₀ 111°C m. p. 48°C(石油醚)	70
邻-氯苯甲醛	邻-氯代苯亚甲基氯	20	b. p. ₁₀ 84°C n _D ²⁰ 1.5670	70
2,4-二氯苯甲醛	2,4-二氯代苯亚甲基氯 2,4-二氯代苯亚甲基溴	90 ^①	m. p. 71°C(石油醚)	80
对-硝基苯甲醛	对-硝基苯亚甲基溴	90 ^①	m. p. 106°C (乙醚/石油醚) ^②	85
对-苯二甲醛	1,4-双(二溴甲基)-苯	90 ^①	m. p. 115°C (90 水/10CH ₃ OH)	80

① 反应亦可于 110°C 下进行, 几分钟即可完成。

② 也可经水蒸气蒸馏而提纯。

就卤烷的水解反应而言, 下述方法在很多情况下显得相当优越(参见第 157 页),



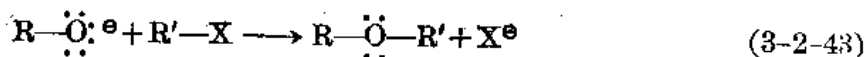
卤烷与酸阴离子发生反应时, 通常并不形成烯烃, 这是由于酸阴离子具有高度的亲核性(对于卤烷上的碳原子的反应性), 但碱度(对于质子的反应性)却比较低。

其他无机酸的酯也能按照与卤烷相似的方法水解。

氯代烷和烷基硫酸酯的水解是醇类最重要的工业合成法之一。氯代烷可由烷烃氯化制得(本篇第一章), 也可以由氯或者次氯酸向烯烃加成来制取(本篇第四章)。单烷基硫酸酯一般是由硫酸向烯烃加成来制造的(本篇第四章)。按照这类方法在工业上进行大规模生产的醇有: 戊醇、烯丙基醇(表 3-1-6)、乙二醇(表 3-4-5)、乙醇、异丙醇以及丁醇(表 3-4-3)。

二、从烷氧基化合物或苯氧基化合物合成醚

卤烷、双烷基硫酸酯、甲苯磺酸酯等与醇或酚的碱金属衍生物反应生成醚:

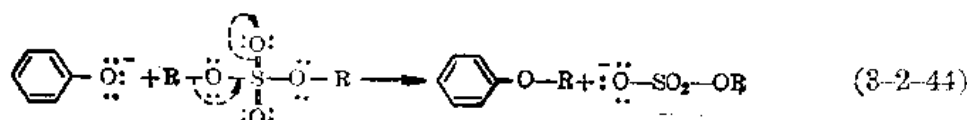


前面已经提到当有醇存在时, 这是卤烷碱性水解的一个副反应(式 3-2-37)。

由于酚的酸性较强, 甚至与苛性钠的水溶液也能形成碱金属盐; 而在同样的条件下, 醇类形成烷氧基化合物的平衡反应却远处于游离醇的一边(式 3-2-37a)。

烷基硫酸酯和甲苯磺酸酯是特别活泼的烷化剂(参见第 146 页)。

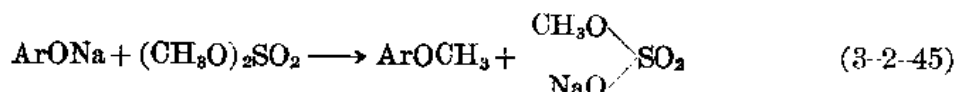
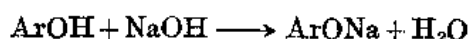
当利用烷基硫酸酯时, 在正常的反应条件(水溶液、低温)下, 只能有一个烷基参与烷基化反应, 譬如



硫酸二甲酯是特别适用的甲基化剂,因为它反应活性既强,价格又很低廉。再则,因其沸点较高,必要时它还可以在比碘甲烷更高的温度下反应,而毋需昂贵的加压设备。

与此相仿,为了制备乙基醚,可以使用硫酸二乙酯。但它来源较少,价格也较贵,所以更多地是利用乙醇的其他酯类作为烷化剂(溴乙烷、碘乙烷、甲基苯磺酸乙酯)。溴代烷和碘代烷也是制备较高级醚类的优良试剂。较高级的双烷基硫酸酯也很贵。

【实验通法——用硫酸二甲酯使酚醚化】



注意:硫酸二甲酯很毒,见试剂附录。操作必须在通风橱内进行。

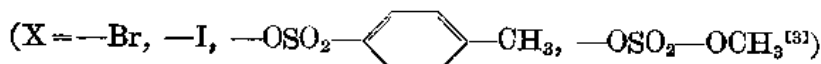
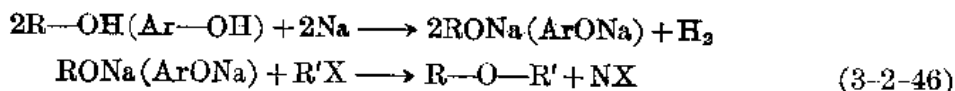
在三口烧瓶上配以回流冷凝管、搅拌器、内部温度计和滴液漏斗。加入适当的酚,于搅拌下迅速地用10%苛性碱水溶液处理,每有一个酸性酚羟基使用1.25摩尔苛性碱。对于多元酚,由于可能被空气中的氧所氧化,瓶中的内容物立即呈现棕色。故此时应该使用本生阀将装置密封^[1],以防大气中的氧渗入反应液内。然后于激烈的搅拌下,对每个欲加醚化的酚羟基加入1摩尔硫酸二甲酯^[2],加料温度保持于40°C以下(用水浴冷却)。为使反应完全并破坏未反应的硫酸二甲酯,可用沸水浴将混合物加热30分钟。冷却后,如产物为液体,有机层分出,并用乙醚提取水相。提取液和有机相合并,依次用稀苛性钠溶液和水洗涤;经无水氯化钙干燥后分馏。如果产物为固体,则可将其滤出,以水洗涤后重结晶。合并反应中的水溶液和洗涤水,酸化后再用乙醚提取,即可回收未反应的酚。

如果反应的目的是使多元酚部分醚化,或者有一些部分醚化的酚作为副产物而形成,当溶液被碱化时,中性的酚醚即首先被提取出来。水溶液经盐酸酸化后,部分醚化的酚便沉淀析出;此后再按上述方法处理。在此情况下不能用苛性钠溶液洗涤乙醚提取液。

析离酚醚羧酸的方法与部分醚化的酚相同。

在半微量制备中,可将反应剂放在用磨口塞塞紧的烧瓶内加以振荡,然后再接上冷凝管,将其置于水浴上加热回流,按上述方法作后处理。反应混合物的温度毋需控制。

【实验通法——用卤烷或甲苯磺酸酯或硫酸二甲酯将醇或酚醚化】(威廉逊(Williamson)合成)



注意:硫酸二甲酯具有强烈的毒性,参见试剂附录,须在通风橱中使用。

[1] 在冷凝管顶用塞子塞紧,塞子中心插一段玻璃管,玻璃管上再套一小段另一端密封着的橡皮管。用刀片在橡皮管上划一条纵向裂缝,就构成本生阀。

[2] 由于它们的亲核性较低,羧基的反应不如酚羟基那么容易。这就使我们能够制取烷氧基羧酸。

[3] 在本反应条件下,硫酸二甲酯中的两个甲基都能参与反应,故当以 $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{SO}_2$ 作试剂时,产物中的X相当于 $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{ONa}$ 。

表 3-2-11 用硫酸二甲酯甲基化制备苯基醚

产 品 醚	原 料	沸点或熔点 (°C)	n_D^{20}	收率 (%)	注 意 事 项
苯基甲基醚	苯酚	b. p. 154	1.5173	85	
邻-甲基苯基醚	邻-甲酚	b. p. ₁₄ 64	1.5179	80	
间-甲基苯基醚	间-甲酚	b. p. ₁₄ 65	1.5130	80	
对-甲基苯基醚	对-甲酚	b. p. ₁₄ 65	1.512	80	
β -萘基甲基醚(橙花醚)	β -萘酚	m. p. 72(苯)		73	
对-苯二酚单甲醚	对-苯二酚	m. p. 56(石油醚) b. p. ₁₂ 128		60	不随水蒸气挥发, 粗品杂有双甲醚。
对-苯二酚双甲醚	对-苯二酚	m. p. 56(乙醇) b. p. ₂₀ 109		95	随水蒸气挥发。
间-苯二酚单甲醚	间-苯二酚	b. p. ₂₈ 144		50	
间-苯二酚双甲醚	间-苯二酚	b. p. ₂₀ 110	1.5223	85	
对-甲氧基苯甲酸(茴香酸)	对-羟基苯甲酸	m. p. 184 (乙醇/水)		75	
3,4,5-三甲氧基苯甲酸 (没食子酸三甲醚)	3,4,5-三羟基苯甲酸 (没食子酸)	m. p. 170 (乙醇/水)		70	
3,4-二甲氧基苯甲醛 (藜芦醛)①	3-甲氧基-4-羟基 苯甲醛(香草醛)①	b. p. ₈ 153 m. p. 46(石油醚)		70	为使香草醛的钠盐一直处于溶液中, 将反应于沸水浴中完成。
邻-硝基茴香醚	邻-硝基酚	b. p. ₁₁ 133	1.5620	50	

① 香草醛和藜芦醛对碱稳定, 但藜芦醛在空气中不稳定, 必须贮藏在密闭的瓶内。

为了制备脂肪醚, 可在配有搅拌器和回流冷凝管的三口瓶中, 首先由 0.25 克当量金属钠和 1.2 摩尔适当的无水醇^[1]制成醇钠的溶液, 然后加入 0.2 摩尔碘代烷、溴代烷或对 甲苯磺酸酯, 或者 1.4 摩尔硫酸二甲酯(当使用反应活性较低的溴代烷时, 需同时加入一满匙无水碘化钾)。将混合物于搅拌下加热回流 5 小时, 同时防止水汽侵入^[2]。

为了制备苯基醚, 可按类似方法将 0.25 克当量金属钠溶于 300 毫升无水乙醇^[1], 再加入溶于少量无水乙醇中的苯酚。加入烷化剂后, 按上述程序完成反应。由于苯氧基化合物具有较高的亲核性, 它与烷化剂的反应要比醇更加容易。

后处理

1) 冷却后, 将反应混合物倾入 5 倍量的水中, 用乙醚提取几次, 合并有机相, 蒸除乙醚, 残余物用水洗涤, 经氯化钙干燥后分馏。

2) 在搅拌下, 通过 20 厘米维格罗柱将乙醇从反应混合物中基本蒸除。待蒸馏残余物冷却后, 将其倾入 100 毫升 5% 苛性钠溶液中, 用乙醚提取有机相。所得醚溶液经水洗涤后用氯化钙干燥, 蒸除乙醚, 将残余物分馏或重结晶。

酸化所得的碱性水溶液, 再用乙醚提取, 即可回收未反应的酚。

3) 在搅拌下直接蒸出反应产物, 直至达到所用醇的沸点。馏出液包括产品醚及所加入

[1] 其制备参见试剂附录, 就低分子量的醇($C_1 \sim C_9$)而言, 为使反应混合物易于搅拌, 可取 3 倍数量的醇。

[2] 当涉及挥发性的烷化剂时, 应选用高效的冷凝管。

的醇, 通过 30 厘米维格罗柱将其分成若干较窄的馏分, 测定每一段馏份的折光率, 合并以产品醚为主的各段馏出液, 加入 5% 数量的金属钠后重复蒸馏, 直至产品达到应有的折光率为止。

半微量制备最好按方法 1) 和 2) 进行后处理, 搅拌器可以省略, 用 10 厘米分馏柱蒸馏混合物。

表 3-2-12 用威廉逊合成法所获得的醚

产 品 醚	沸点/熔点 及 n_D^{20}	原 料 醇	沸 点 及 n_D^{20}	烷 化 剂	方 法	收 率 (%)
正-丁基甲基醚	b. p. 71°C 1.3736	正丁醇	117°C 1.3993	$\text{CH}_3\text{—I, —OTs}^{\text{①}}$, 硫酸二甲酯	3)	80
		甲醇		$n\text{—C}_4\text{H}_9\text{—Br, —OTs}$	1)	80
正丁基乙基醚	b. p. 92°C 1.3818	正丁醇	117°C 1.3993	$\text{C}_2\text{H}_5\text{—Br, —OTs}$	3)	80
		乙醇		$n\text{—C}_4\text{H}_9\text{—Br, —OTs}$	1)	80
正戊基甲基醚 ^②	b. p. 99°C 1.3873	正戊醇	138°C 1.4099	$\text{CH}_3\text{—I, —OTs}$, 硫酸二甲酯	3)	80
正己基甲基醚 ^②	b. p. 126°C 1.3972	正己醇	156°C 1.4179	$\text{CH}_3\text{—I, —OTs}$, 硫酸二甲酯	3)	80
正己基乙基醚 ^②	b. p. 142°C 1.4008	正己醇	156°C 1.4179	$\text{C}_2\text{H}_5\text{—Br, —OTs}$	3)	80
乙氧基苯(苯乙醚)	b. p. 125.7°C 1.5080	苯酚		$\text{C}_2\text{H}_5\text{—Br, —I, —OTs}$	2)	80
正丙氧基苯	b. p. 128.1°C 1.5014	苯酚		$n\text{—C}_3\text{H}_7\text{—Br, —I, —OTs}$	2)	80
正丁氧基苯	b. p. 87°C 1.5049	苯酚		$n\text{—C}_4\text{H}_9\text{—Br, —OTs}$	2)	80
苯基苯基醚	m. p. 40°C (乙醇)	苯酚		氯苯	2)	80
对-硝基苯乙醚	m. p. 60°C (乙醇/水)	对-硝基苯酚		$\text{C}_2\text{H}_5\text{—Br, —I, —OTs}$	2)	60

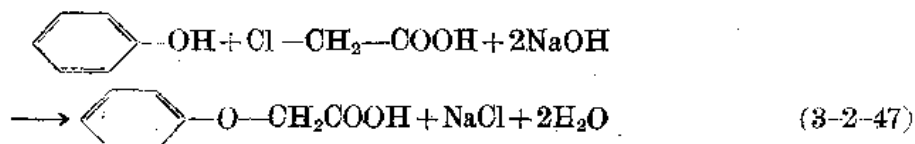
① R—OTs 表示对-甲苯磺酸烷基酯。

② 也能按第 1) 种方法从相反的(烷化剂与醇的)组合而令人满意地获得产品。

O. F. H. Allen 和 J. W. Gates, Jr 在“Org. Syntheses 25, 9(1943)”中提出了一种经过改良的、酚的威廉逊反应实例, 其中免除了乙醇钠的制备(于丙酮中在碳酸钾的存在下反应), 他们制备了一系列邻-硝基酚的烷基醚。

羟基可用醚化法加以“封闭”。譬如说, 一个化合物有待氧化而又要求保留羟基, 便可以在氧化反应前先使羟基醚化, 完成氧化反应之后再使醚键断裂而释出游离羟基。三苯基氯甲烷特别适用于封闭伯羟基, 在吡啶溶液中, 它很容易与伯醇反应。生成的三苯甲基醚甚至在冷的情况下即可被酸水解。这一醚化反应被称之为三苯甲基化, 在糖类的化学中用得特别多。

用硫酸二甲酯, 以及特别是用氯乙酸所进行的醚化反应对于酚类的鉴定颇为重要:

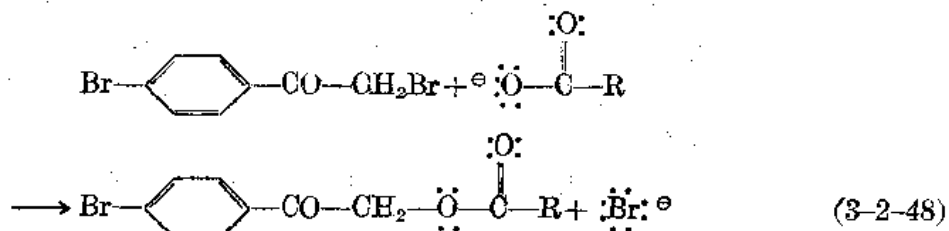


使用这一反应即能从相应的氯代酚合成出 2,4-二氯苯氧乙酸以及 2,4,5-三氯苯氧乙酸, 它们既是植物生长刺激剂, 同时又用作除草剂。

在工业上, 人们利用威廉逊合成法从碱性纤维素与氯代烷或氯乙酸来大规模地制造纤维素的醚类。甲基纤维素和羧甲基纤维素是水溶性的, 它在粘合剂、涂料、织物的辅剂以及洗涤剂的制造中都颇为重要。不溶于水的乙基纤维素和苄基纤维素是涂料和假漆、粘结剂以及塑料的重要原料。

三、羧酸酯的合成

卤烷、硫酸和磺酸的烷基酯也能与羧酸的阴离子反应, 这和它们与醇或酚的阴离子的反应十分相似。此时所形成的也是醚键, 但由于此时的醚键与羰基相邻, 故获得羧酸酯。其反应机理基本上不同于羧酸与醇的(酸催化的)酯化反应(见本篇第七章第一节)^[1]。

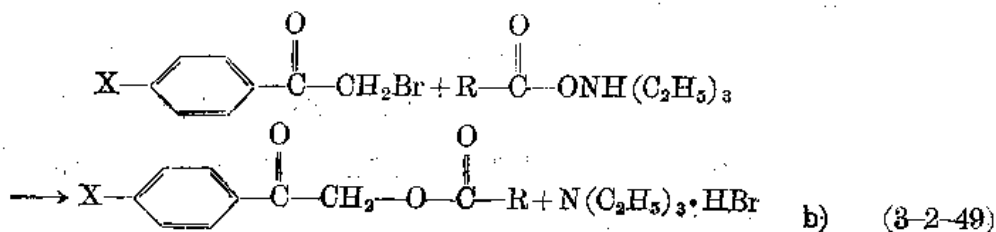
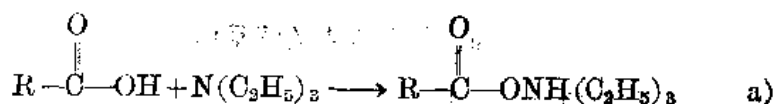


这种酯化反应主要用于分析, 即用于羧酸的鉴定。为此常使用对位取代的苯甲酰甲基溴和对-硝基溴苄, 因为在这些化合物中的卤原子很活泼, 而且生成的酯易于结晶。

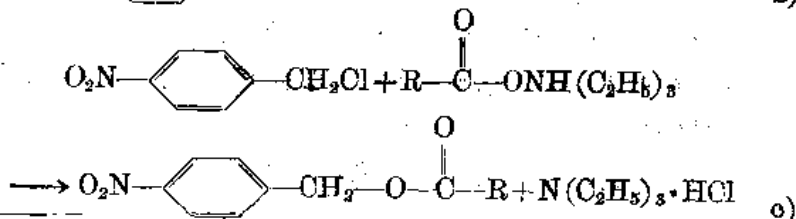
由于上述卤化物很容易被碱所水解, 所以要么将反应在很弱的酸性水溶液中进行, 要么将其在丙酮-三乙胺溶液中进行。三乙胺既能与产生的卤化氢键合, 又不会使卤化物水解。

【苯甲酰甲基酯和对-硝基苄基酯的制备】(定性分析实验通法)

1) 用于纯粹的酸:



或

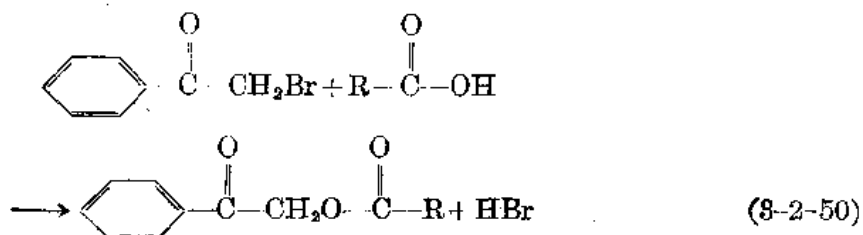


[1] 在这种反应里, 酯中醚键的氧原子系来自羧酸阴离子。

将1毫摩尔三乙胺加入2毫升干燥的丙酮^[1]中,以欲加酯化的酸进行中和。然后加入0.5毫摩尔苯甲酰甲基溴(苯甲酰甲基溴、对-溴苯甲酰甲基溴、对-苯基苯甲酰甲基溴)溶于3毫升干燥丙酮中的溶液。短时间后即析出三乙胺的溴氢酸盐沉淀。让混合物于室温下放置3小时,然后以10毫升水稀释,吸滤沉淀出来的酯,依次以5%碳酸氢钠溶液和水彻底洗涤,再用稀醇重结晶。

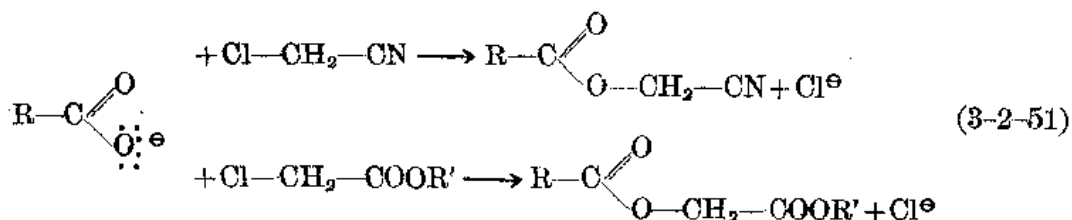
对-硝基苯基酯可按同样方法制得。但在这种情况下,由于对-硝基氯苯的反应活性较低,必须加入大约10毫克碘化钠,并将混合物沸腾回流2小时。在该反应中可以用醇类代替丙酮作溶剂。

2) 用于水溶液中的酸:



取2毫升大约含有0.1克羧酸的溶液,用盐酸调至微酸性。再以2毫升0.2克苯甲酰甲基溴在乙醇中的溶液处理。将混合物加热回流(一元羧酸回流1小时,二元羧酸回流2小时,三元羧酸回流3小时)。倘若在沸腾中有晶体析出,则补加少量的醇使其溶解。反应完成后,让混合物冷却,滤出产品并重结晶。

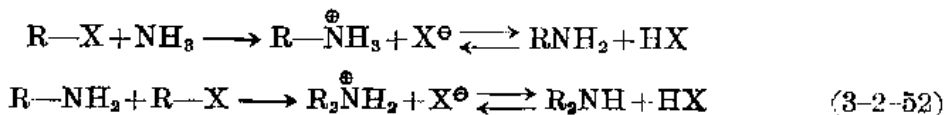
近来也通过羧酸的三乙胺盐与氯乙腈及氯乙酸酯的反应来制取“活化的酯类”:



这种反应活性很高的酯可用于肽类的合成(见本篇第七章第一节)。

四、氨和胺类的烷基化

卤烷、硫酸酯等等与氨的反应如下:



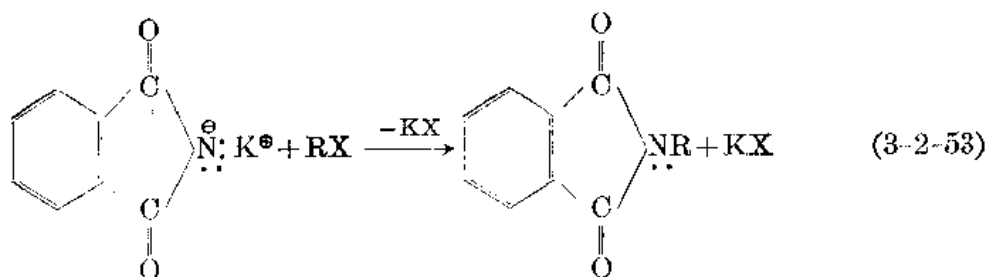
开始产生的伯胺作为一种强碱与氨竞争卤烷。因此反应的结果不仅产生伯胺,而且也产生仲胺、叔胺和季铵化合物。

使用过量的氨、加入碳酸铵或氯化铵均能提高伯胺的收率。

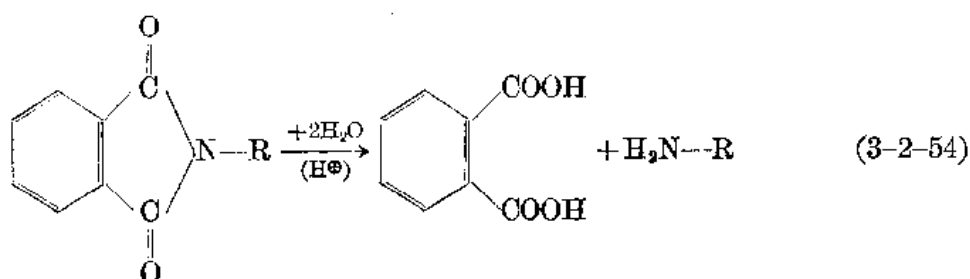
由于伯胺和仲胺在上述反应中总不免进一步发生烷基化。故为了制备纯粹的伯胺和仲胺,常不得不采用间接的合成路线。在所有的间接合成法中,都是用卤烷来处理氨的只含有一个自由氢原子的可逆的封闭衍生物。经过烷基化之后,再裂去封闭基团。邻-苯二甲酰亚

[1] 见试剂附录。

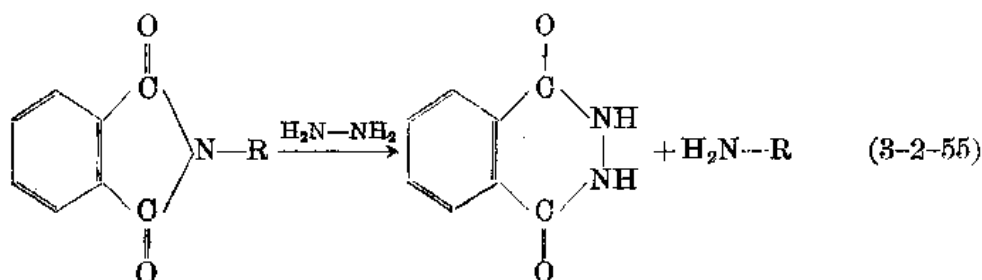
胺是适宜的可逆封闭剂之一[格伯雷(Gabriel)合成法]^[1]。



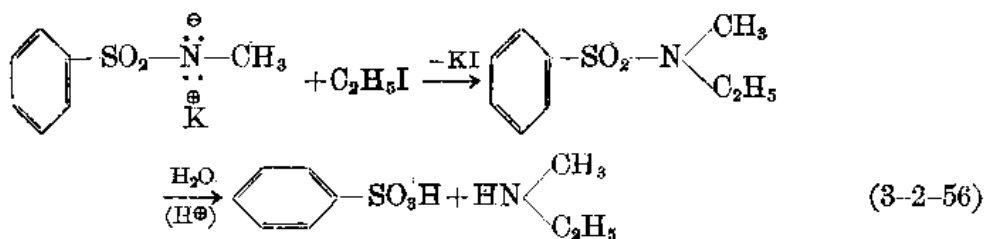
所形成的 N-烷基苯二甲酰亚胺是一种酸性的酰胺, 经过水解, 即获得邻苯二甲酸和纯粹的伯胺:



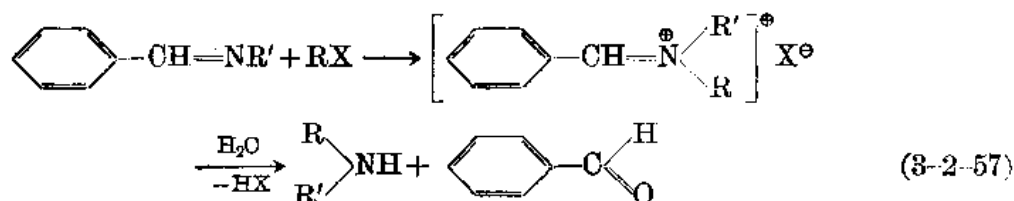
由于水解反应常必须在高温和压力下进行, 故将其加以肼解便显得较为优越:



用伯胺的磺酰胺处理卤烷, 便可合成出具有不同烷基的仲胺^[2], 譬如:



甲亚胺^[3]也适用于这一目的。



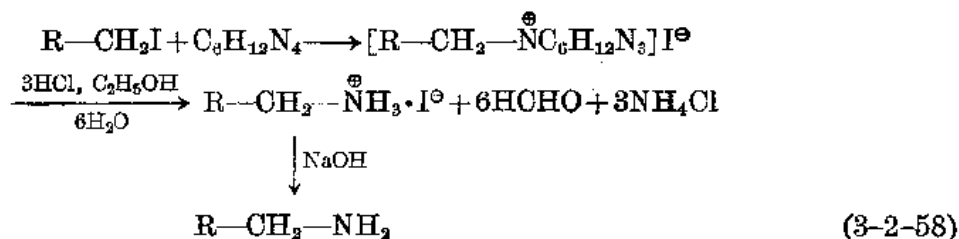
六亚甲基四胺^[3]与卤烷反应也产生季铵盐, 在稀酸作用下, 该季铵盐又水解为伯胺[狄

[1] 由于两个羰基或磺酰基吸引电子, 邻苯二甲酰亚胺或磺酰胺中的氨基便不再具有与卤烷反应所需的足够强的碱性。相反是具有酸的性质, 所以能与碱金属的氢氧化物形成盐, 在本反应中就必须使用这种盐。

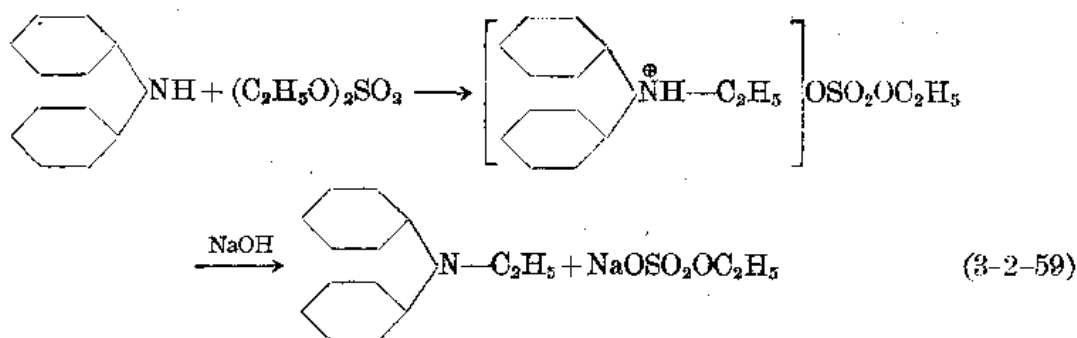
[2] 见第 164 页的脚注。

[3] 关于甲亚胺和六亚甲基四胺的制备及其可被水解的性质参见本篇第七章第一节。

莱聘(Delépine)反应].



【二环己基乙胺的制备】

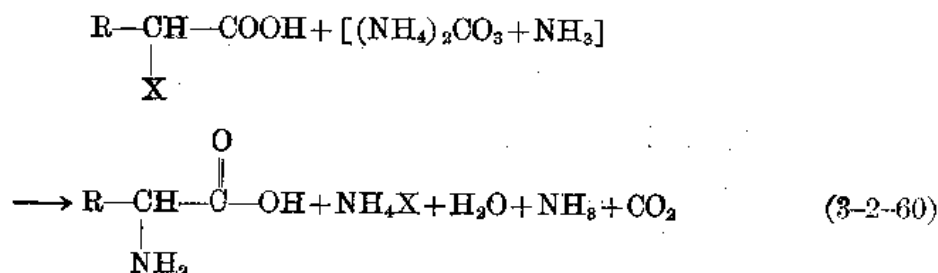


在1升三口圆底烧瓶上配好回流冷凝管、搅拌器和滴液漏斗,并装上干燥管以防止水汽渗入。加入2摩尔N,N-二环己基胺和2摩尔硫酸二甲酯,并在沸水浴中加热2小时。在该温度下再继续搅拌15小时之久,此后冷却再于搅拌下加入2.5摩尔50%苛性钾溶液,分离析出的胺,水相用乙醚提取四次。合并分出的胺和乙醚提取液,用固体苛性碱干燥过夜。蒸除乙醚,经30厘米维格罗柱真空分馏,收集产品胺,沸点138°C/14毫米,得量为337克(就参与反应的胺而言,收率为94%)。未反应的二环己基胺(约占投料量的15%)作为前馏分而被回收,沸点125°C/16毫米汞柱。用气体层析法检验产品的纯度^[1]。

二环己基乙胺是一种叔胺,由于其中庞大的环己基的立体作用,氮原子受到显著的屏蔽,它是制备烯烃的一种重要试剂(参见第191页)。

按照与卤烷类似的方法, α -卤代羧酸也能加以氨解。它产生 α -氨基酸。对较高级的脂肪酸而言,最好是用 α -溴代衍生物作原料,因为使用相应的氯代衍生物时反应时间很长。

【实验通法——从 α -卤代酸制备 α -氨基酸】



在配有回流冷凝管的圆底烧瓶中,将8摩尔碳酸铵在140毫升水中加热至55°C,再于搅拌下冷却至40°C,在该温度下用6摩尔浓氨水处理,让混合物放置30分钟,然后逐渐加入1摩尔适当的 α -卤代羧酸。当原料为溴代酸时,可让此混合物于40~50°C保持24小时;如原料为氯代酸,则需保温反应40小时。然后将产物置于瓷皿中以直接火加热,以此驱

[1] 二环己基胺和二环己基乙基胺的分离可按如下条件进行:柱长:1米,固定相:甘露糖醇六丙腈醚(10%),载体:硅藻土,柱温:195°C,载气:氢,载气流速:4立升/小时。

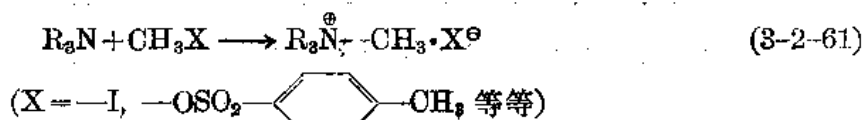
除氨和二氧化碳,同时溶液被浓缩直到内温达 110°C 为止。再待浓溶液冷至 60°C 后,用 3 升甲醇处理。在冰箱中放置过夜,滤出固体,用甲醇洗涤。这样得到的氨基酸纯度很高。

表 3-2-13 由 α -卤代酸制备 α -氨基酸

产 品	原 料	熔 点 (°C)	收 率 (%)
α -氨基乙酸(甘氨酸)	ClCH_2COOH	232	70
α -氨基丙酸(丙氨酸)	$\text{CH}_3\text{CHBrCOOH}$	295	60
α -氨基丁酸	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHBrCOOH}$	分解	60
α -氨基戊酸(原缬氨酸)	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CHBrCOOH}$	303(封闭管)	60
α -氨基异己酸(白氨酸)	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CHBrCOOH}$	292(封闭管)	50
α -氨基己酸(正白氨酸)	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CHBrCOOH}$	275	65

用烷化剂可将叔胺转化为季铵盐,借此可鉴定叔胺。

【叔胺的季铵化】(定性分析实验通法)

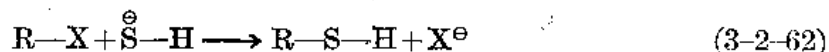


将 0.5 克有待鉴定的叔胺和 1 克季铵化剂(碘甲烷、对-甲苯磺酸甲酯等)分别溶于 2 倍体积的硝基甲烷、乙腈或乙醇(这些溶剂都适合于季铵化,但适应性随上述顺序而降低)中,合并两种溶液,放置 1 小时后,再于水浴上加热 30 分钟。倘若季铵盐不能直接析出,则可将混合物于真空下蒸发,残余物用干燥的醋酸乙酯/乙醇结晶。

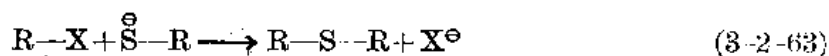
带有较大烷基(C₁₂~C₁₈)的季铵盐具有表面活性和杀菌作用,因此用作织物的辅剂、浮选剂及消毒剂。

五、硫化物的烷基化

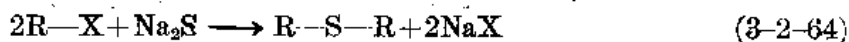
与碱性水解相仿,卤烷、硫酸酯等能与硫氢化钠反应而形成硫醇:



在这一反应中,由于生成的硫醇在碱溶液内形成了硫醇盐离子,随后又与未作用的卤烷反应,故产生对称的硫醚的副产品:



如果用 1 摩尔硫化钠处理 2 摩尔卤烷,该反应便成为主要反应:



与威廉逊合成法相仿,硫醇盐与卤烷反应也得到硫醚。利用这种方法得到的硫醚可以是不对称的。

【实验通法——制备对称的硫醚】

注意:很多硫醇和硫醚都具有很难闻的气味,即使经过高度稀释也还是如此。操作应在通风橱内进行。

在三口烧瓶上配好高效的回流冷凝管、滴液漏斗和搅拌器,在此瓶中将 1.5 摩尔硫化钠($\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$)溶于 250 毫升水和 50 毫升甲醇。加入 2 摩尔适当的溴代烷,在很激烈的搅拌下,将混合物加热回流 5 小时。冷却后分离醚层,水溶液用乙醚提取几次。合并有机相,用

10% 苛性钠溶液洗涤, 最后再用水洗。经氯化钙干燥后蒸馏。如果最终产物为固体, 则将其滤出, 用水洗涤后重结晶。

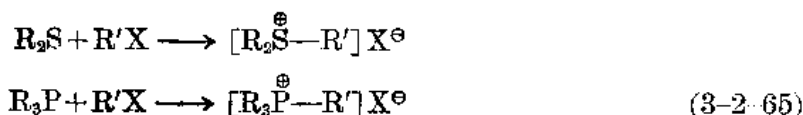
半微量制备时可以省略搅拌器, 在配有回流冷凝管的圆底烧瓶内进行反应。

通过对硫化钠烷基化来合成硫醚的代表性实例很多, 譬如从 2-氯乙醇制备双-(2-羟乙基)硫醚(硫代二甘醇): E. M. Faber and G. E. Miller, 有机合成, 第 II 集, 第 391 页 (1964)。

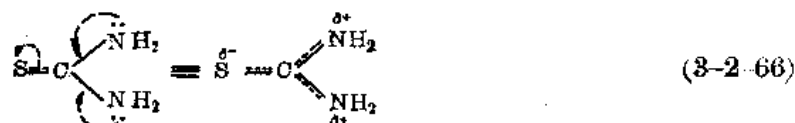
表 3-2-14 几种对称硫醚的制备

产 品 硫 醚	烷 化 剂	物 理 常 数	收 率 (%)
二乙基硫醚	溴乙烷	b. p. 91°C, n_D^{20} 1.4423	65
双-正丙基硫醚	溴代正丙烷	b. p. 142°C, n_D^{20} 1.4473	70
双-正丁基硫醚	溴代正丁烷	b. p. 107.5°C, n_D^{20} 1.4529	70
双-正己基硫醚	溴代正己烷	b. p. 113°C, n_D^{20} 1.456	65
双-苄基硫醚	氯苄	m. p. 49°C (甲醇)	85

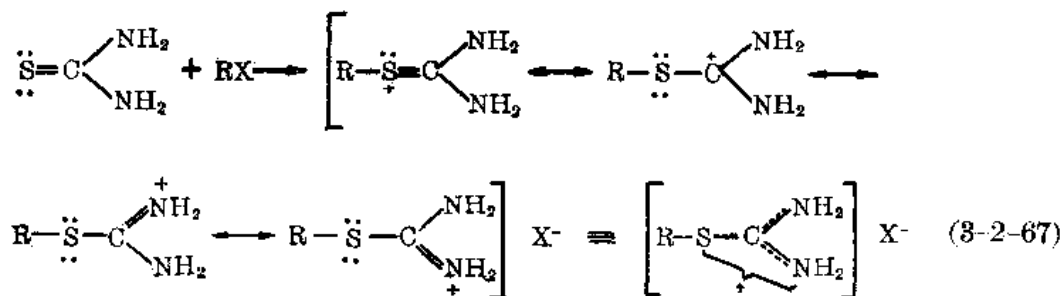
如同叔胺一样, 硫醚和三烷基磷与卤烷反应产生三价硫和四价磷的盐类:



硫脲中的硫也具有高度的亲核性, 这是由于其中的两个氮原子使硫原子上的电子密度增加的缘故:

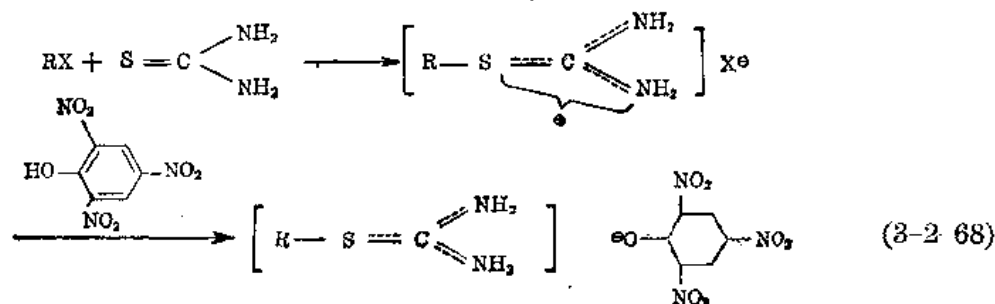


因此, 它便容易和卤烷发生反应而生成三价盐, 即硫脲盐:



上述的那些盐都可用来鉴定卤烷。但苦味酸盐用得较为普遍, 因为它能够形成良好的结晶, 比较典型。

【S-烷基硫脲苦味酸盐的制备】(定性分析实验通法)



将 0.2 克卤烷加入到由 0.2 克硫脲、0.6 毫升水和 0.4 毫升乙醇组成的溶液中。将此混合物于水浴上加热回流，到卤烷层消失之后再加热 15 分钟。此后将溶液趁热倾入 40 毫升沸腾的 1% 苦味酸水溶液内。冷却，吸滤沉淀出来的晶体，经水洗涤后用稀酒精重结晶。

S-烷基硫脲苦味酸盐当量的测定^[1]：

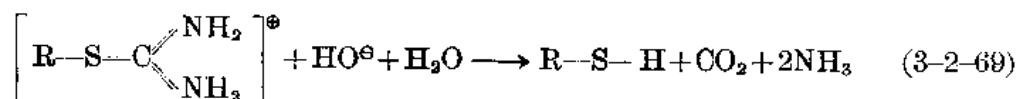
精密称量 0.3~0.35 克烷基硫脲苦味酸盐，将其溶于 25~50 毫升冰醋酸中，以 0.1 N 高氯酸的冰醋酸溶液^[2]滴定至出现紫色晶体。

$$\text{计算：} \quad \text{当量数(苦味酸盐)} = \frac{\text{样品克数} \times 1000}{\text{HClO}_4 \text{ 的毫升数} \times \text{HClO}_4 \text{ 当量浓度}}$$

$$\text{当量数(醇)} = \text{苦味酸盐当量数} - 288.2$$

磺酸和很多羧酸都能够与 S-苄基硫脲的氯化物形成这些酸的 S-苄基硫脲盐，它们很少溶解，能形成良好的晶体，颇适用于鉴定。

S-烷基硫脲盐容易被碱水解成硫醇：



【实验通法——经由烷基硫脲盐制备硫醇^[3]】

注意：因为链烷硫醇的气味非常难闻，操作须在通风良好的专用房间内，并在具有强烈排风的通风橱中进行；在操作和清洗装置时应该戴好橡皮手套；所用的器皿需以浓硝酸或高锰酸钾溶液荡涤。硫醇经过氧化，气味即减弱。

圆底烧瓶中加入 1.1 摩尔硫脲和 50 毫升 95% 乙醇，再加入 1 摩尔溴代烷或氯代烷，或者 0.5 摩尔硫酸二烷基酯。将此混合物加热回流 6 小时。为了制备链烷二硫醇，应使用加倍数量的硫脲和乙醇。烷基硫脲盐于冷却时结晶析出^[4]。滤出晶体，毋需作进一步提纯即可直接水解为硫醇。为此，在二口烧瓶中用 300 毫升 5 N 苛性钠处理 1 摩尔硫脲盐（如为硫酸盐，则仅用 0.5 摩尔）。再将混合物于和缓的氮气流下加热回流 2 小时。为了减少讨厌的气味，可将逸出的含有硫醇的氮气通过高锰酸钾溶液。待反应混合物冷却后，用 2 N 盐酸加以酸化。分离硫醇，以硫酸镁干燥，如果化合物的沸点较高（超过 130°C），可在用乙醚洗涤干燥剂后，通过维格罗柱分馏产品。真空蒸馏的操作需在氮气气氛中进行^[5]。上述方法也适用于半微量制备。

从二氯乙烷和硫脲制备二硫代甘醇：A. J. Speziale, Org. Syntheses **30**, 35 (1950)。

某些硫醇化合物具有重要的工业价值，譬如用作橡胶硫化的加速剂以及橡胶的防老剂等等。

巯基乙酸系由氯乙酸钠与二硫化钠或硫代硫酸钠制备，它是近代“冷烫”药液的有效成份，用来卷制头发。

十二烷基硫醇（从氯代十二烷和二硫化钠制取）在丁二烯的聚合反应中用作调节剂。

[1] S-烷基硫脲盐也被称之为 S-烷基硫脲、烷基异硫脲盐或者烷基异硫脲盐。

[2] 参见试剂附录。

[3] 特别是对于较高级的硫醇，二硫化物的形成不能完全避免。它们残留于蒸馏残渣中。

[4] 如不发生结晶，可以将反应混合物直接水解。

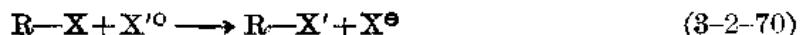
[5] 参见第 45 页。

表 3-2-15 经过 S-烷基磺酸盐制备硫醇

产 品 硫 醇	物 理 常 数	收 率 (%)
丁硫醇-1	b. p. 98°C, n_D^{20} 1.4401	90
2-甲基丙硫醇-1	b. p. 88°C, n_D^{20} 1.4358	55
丁硫醇-2	b. p. 85°C, n_D^{20} 1.4338	60
己硫醇-1	b. p. 151°C, n_D^{20} 1.4473	70
十二烷基硫醇-1	b. p. ₂₆ 154°C, n_D^{20} 1.4575	70
甲基苯- ω -硫醇	b. p. ₁₀ 78°C, n_D^{20} 1.5730	70
2-苯基乙硫醇-1	b. p. ₂₃ 105°C, n_D^{20} 1.5642	70
丙二硫醇-1,3	b. p. ₁₂ 57°C, n_D^{20} 1.5403	70
己二硫醇-1,6	b. p. ₁₅ 119°C	60

六、利用费凯斯坦反应合成卤烷

卤烷中的卤原子可被其他卤素所取代,这就是所谓费凯斯坦(Finkelstein)反应:



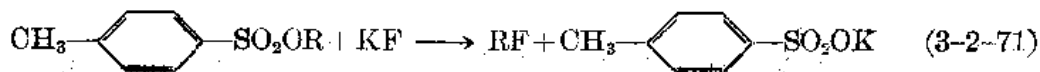
反应通常(譬如在以丙酮为溶剂时)是以双分子机理发生的。亲核性较低的卤原子被亲核性较高的卤原子所取代(参见第 147 页)。

费凯斯坦反应通常被用来从伯烷基的氯化物和溴化物制备相应的碘化物,因为伯烷基的碘化物常常不能从相应的醇和碘化氢来制备(由于碘化氢的还原作用)。费凯斯坦反应不能用于仲烷基,特别是叔烷基的卤化物。

当在偶极性的硫质子溶剂(参见第 144 页)中进行反应时,也能按这一方式导入氟化物离子。此时最好使用高活性的碘代烷或甲苯磺酸酯(见表 3-2-3)。甚至当加入了路易氏酸,反应被推入 S_N1 类型时,卤烷中的卤原子也能被氟所取代(式 3-2-72)。

甲苯磺酸酯基被溴(在丙酮中使用溴化锂,或在乙醇中使用溴化钙)以及被碘(在丙酮中使用碘化钾)的取代反应对于制备那些在酸性条件下有重排倾向的卤烷(参见第 150 页)具有重要价值。因为连二碘代烷不稳定,容易分解为烯烃,故连二氯代或连二溴代烷与碱金属的碘化物进行费凯斯坦反应时,所得到的不是连二碘代烷,而是烯烃。

【实验通法——从对-甲苯磺酸烷基酯制备氟代烷】



注意:氟代烷毒性很强^[1],操作须在通风橱内进行。

将 1.5 摩尔研细的干燥氟化钾于大约 50°C 下溶于相当于其重量 8~10 倍的二甘醇中。反应在蒸馏装置中进行,温度计一直插入液面以下(使用附有斜侧管的烧瓶),然后加入 1 摩尔适当的对-甲苯磺酸酯,于大约 1 小时内将混合物升温至 110~120°C。在这样的条件下,较低级的氟代烷(直至大约 C₆)即被部分蒸出。残余部分于温度升至大约 200°C 时被完全蒸净。对于链长超过七个碳原子的氟代烷,在蒸馏的后一阶段需要使用微弱的真空。

用水洗涤馏出液,以无水硫酸钠干燥,通过 20 厘米维格罗柱分馏产品。

在工业上,当前最重要的氟代烷是氯代氟烷,它是由多氯代烷与无水氟化氢在路易氏酸,特别是在五氯化锑的存在下制得的。催化剂将反应推向 S_N1 的方向:

[1] 参见 F. L. M. Pattison and J. J. Norman, J. Am. Chem. Soc., 79, 2311 (1959)。

表 3-2-16 用费凯斯坦反应合成氟代烷

氟代烷	沸 点 (°C)	n_D^{20}	收 率 (%)
氟代正丁烷	33	1.3398	50
氟代正戊烷	64	1.3600	50
氟代正己烷	93	1.3750	50
氟代正庚烷	120	1.3872	60
氟代正辛烷	142	1.3960	60

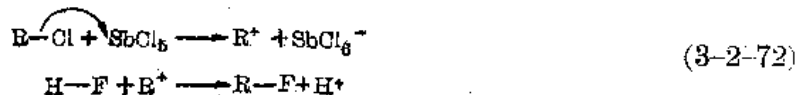


表 3-2-17 总结了最重要的氟代烷, 它们的商品名称是: 氟雷冬(Frigedohn)、氟雷净(Frigens)、氟利昂(Freons)、阿克同(Arotons)等。

表 3-2-17 具有重要工业价值的氟代氟烷

氯代氟烷	原 料	用 途
二氯二氟甲烷(CCl_2F_2)	四氯化碳	冷冻剂, 气溶胶的发射剂。
三氯单氟甲烷(CCl_3F)	四氯化碳	冷冻剂, 气溶胶的发射剂。
单氯二氟甲烷(CHClCF_2)	氯仿	冷冻剂, 气溶胶的发射剂; $\xrightarrow[700^\circ\text{C}]{-\text{HCl}}$ $\text{CF}_2=\text{CF}_2$ ($\rightarrow$ 聚四氟乙烯、特氟隆)。
1,1,2-三氯-1,2,2-三氟乙烷 ($\text{CCl}_2\text{F}-\text{CClF}_2$)	六氯乙烷	冷冻剂, 溶剂, $\xrightarrow{\text{Zn}}$ $\text{CClF}=\text{CF}_2$ ($\rightarrow$ 聚氯三氟乙烯)。

七、通过亲核取代反应制备硝基烷^[1]

碘代烷和溴代烷与金属的亚硝酸盐反应产生硝基烷和亚硝酸酯(异硝基烷)的混合物(式 3-2-14)。

伯卤烷主要产生硝基烷, 因为反应基本上处于 $\text{S}_{\text{N}}2$ 的区域内(参见第 148 页)。如果操作系在非极性溶剂(乙醚)中进行, 甚至当使用亚硝酸银时, 亚硝酸烷基酯的生成量也不会很大。由此可以很清楚地看出, 在这样的反应条件下, 银离子的亲电活性还不足以将它与伯卤烷的反应显著地拉向 $\text{S}_{\text{N}}1$ 区域。

就仲烷基的碘化物和溴化物而言, 由于它们形成正碳离子的倾向较大, 与亚硝酸银在乙醚中的反应基本上属于 $\text{S}_{\text{N}}1$ 类型。此时得到的硝基烷大约只有 15%。叔卤烷实际上不产生硝基化合物, 但也并非产生大量的亚硝酸酯, 而主要是经过消除反应产生了烯烃。

在伯卤烷以及甚至是仲卤烷与亚硝酸钠的反应中, 譬如以二甲基甲酰胺作溶剂^[2]时, 反应系 $\text{S}_{\text{N}}2$ 类型^[3], 即使是仲卤烷, 反应的主要产物也还是硝基烷。但对于叔卤烷, 却怎么也不能将反应推入 $\text{S}_{\text{N}}2$ 区域, 烯烃仍然成为主要产物。

[1] 关于将脂肪烃直接硝化的制备方法参见第 137 页。

[2] 由于二甲基甲酰胺对两种反应剂都有较好的溶解度, 以及它对阴离子的溶剂化能力低, 它是一种很适合的溶剂。

[3] 因此, 譬如说, 对于光学活性的卤化物将发生瓦尔登转化。

由于亚硝酸银具有高度的反应活性,以及在反应中形成不溶解的卤化银,故伯硝基烷收率很高。但由于亚硝酸钠便宜得多,故即使收率较低,人们还是欢喜采用它。对于仲卤烷的反应,用亚硝酸钠在二甲基甲酰胺中进行更为可取。

表 3-2-18 从卤烷制备硝基烷和亚硝酸烷基酯

产 品	原 料	反应时间 (小时)	沸 点 (°C)	n_D^{20}	收率 (%)	亚硝酸烷基酯的 沸 点 (°C)	n_D^{20}	收率 (%)
2-硝基丙烷	2-碘代丙烷 ^①	4	b. p. 120	1.3971	26	b. p. 48 ^③		
1-硝基己烷	1-溴代己烷	4	b. p. ₁₅ 82	1.4236	52	b. p. ₁₅ 32	1.3990	23
	1-碘代己烷	1						
1-硝基辛烷	1-溴代辛烷	4	b. p. ₁₅ 111	1.4323	55	b. p. ₁₅ 85	1.4301	27
2-硝基辛烷	2-碘代辛烷	8	b. p. ₁₄ 98	1.4279	50	b. p. ₁₄ 60	1.4082	28
苯基硝基甲烷	溴苯	5 ^②	b. p. ₃ 93	1.5323	52	b. p. ₃ 66	1.5010	25

① 必须预先除去 2-碘代丙烷中痕量的碘化氢。为此,可将其与冰冷的碳酸钠溶液一同振荡,再用冰水洗涤,用无水硫酸镁分次干燥后,不加蒸馏即可使用。

② 在 $-20 \sim -25^\circ\text{C}$ 下操作。

③ 随同乙醚蒸馏。

【实验通法——硝基烷的制备】

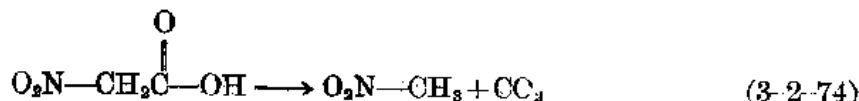
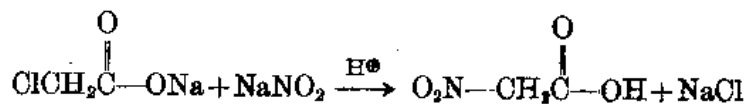
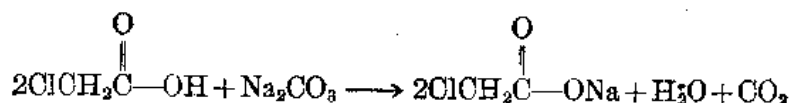


将 0.5 摩尔亚硝酸钠与 0.5 摩尔脲素^[1]溶于 600 毫升二甲基甲酰胺^[2]中,迅速加入 0.3 摩尔适当的卤烷。于室温下搅拌 1~6 小时(搅拌时间的长短取决于卤烷的反应活性)。此后将混合物倾入 1.5 升冰水中,用乙醚提取几次。醚提取液经氯化钙干燥后用 30 厘米维格罗柱分馏。所得的前馏分为副产品亚硝酸烷基酯。

由溴代烷或碘代烷在乙醚中与亚硝酸银反应制备伯硝基烷: N. Kornblum, B. Taub, and H. E. Ungnade, J. Am. Chem. Soc., **76**, 3209 (1954); Org. Syntheses **38**, 75 (1958)。

在实验室中,硝基甲烷最好通过氯乙酸钠与亚硝酸钠在水溶液中的反应来制备(由于氯乙酸的酸性相当强,显然不能将游离的氯乙酸直接用于反应)。所生成的硝基乙酸在受热时脱羧。任何可能产生的异硝基化合物均无法析离,因为它在反应溶液中发生了水解。

【硝基甲烷的制备^[3]】



在一只大烧杯中,将 1.05 摩尔氯乙酸溶于 200 毫升水,经碳酸钠中和后,用 1 摩尔亚硝酸钠在 120 毫升水中的溶液处理。取出 100 毫升混合液,注入由 500 毫升烧瓶所组成的蒸

[1] 加入脲素的目的是增加亚硝酸盐在二甲基甲酰胺中的溶解度。

[2] 参见试剂附录。

[3] W. Steinkopf and G. Kirchhoff, Ber. dtsh. Chem. Ges., **42**, 3438 (1909)。