

最后按照表 3-5-9 所列的各种方法于搅拌下加热。

按照原料芳烃的活性,使用不同的酰胺和不同数量的甲酰化络合物:

1) 0.2 摩尔芳烃、0.3 摩尔 N-甲基-甲酰替苯胺以及 0.3 摩尔磷酰氯, 在表 3-5-9 所规定的温度下加热 3 小时。

2) 0.2 摩尔芳烃、0.2 摩尔 N-甲基-甲酰替苯胺以及 0.2 摩尔磷酰氯, 于 60°C 加热 2 小时。

3) 0.2 摩尔芳烃、0.6 摩尔二甲基甲酰胺 (其中 0.4 摩尔作溶剂) 和 0.2 摩尔磷酰氯, 除特别活泼或敏感的化合物 (表 3-5-9) 外, 均于水浴中加热 3 小时。

表 3-5-9 按维斯迈尔合成法制备的某些产品

产 物	原 料	方法	物理常数	收率 (%)	注 意 事 项
茴 香 醛 (对-甲氧基苯甲醛)	茴 香 醚 (苯 甲 醚)	1)	b. p. ₁₆ 135°C n _D ²⁰ 1.5731	30	60°C; 经亚硫酸氢盐加合物纯化。
对-乙氧基苯甲醛	苯 乙 醚	1)	b. p. ₂₀ 140°C m. p. 39°C	30	60°C; 经亚硫酸氢盐加合物纯化。
2-甲氧基-1-萘甲醛	2-苯基-甲基醚	1)	b. p. ₁₈ 205°C m. p. 84°C (乙醇)	65	加入 50 毫升苯, 80°C. 将粗产品溶于乙醇, 与活性炭共沸 5 分钟, 过滤; 向母液中加入水后, 又可析出一份醛。
4-甲氧基-1-萘甲醛	1-萘基甲基醚	1)	b. p. ₁₀ 210°C m. p. 34°C (乙醇)	85	80°C
2, 4-二甲氧基苯甲醛	间-苯二酚二甲醚	2)	b. p. _{0.1} 110°C m. p. 70°C (稀乙醇或石油醚)	80	b. p. ₁₀ 165°C
3, 4-二甲氧基苯甲醛	藜芦醚 (邻-二甲氧基苯)	2)	b. p. ₂₁ 169°C m. p. 45°C (环己烷)	40	经亚硫酸氢盐加合物纯化。
对-二甲氨基苯甲醛	N, N-二甲基苯胺	3)	b. p. ₁₇ 166°C m. p. 73°C (稀乙醇)	80	
对-二乙氨基苯甲醛	N, N-二乙基苯胺	3)	b. p. ₂ 124°C m. p. 41°C (稀乙醇)	80	
2, 4-二羟基苯甲醛	间-苯二酚	3)	m. p. 136°C (水)	40	只用 0.2 摩尔二甲基甲酰胺, 否则由于该醛水溶性较大, 即难以析离, 不要加热。
噻吩-2-甲醛	噻 吩	3)	b. p. 198°C n _D ²⁰ 1.5888	75	
吡啶-3-甲醛	吡 啶	3)	m. p. 192°C (乙醇)	90	于 35°C 加热 1.5 小时。
肉桂醛 (苯丙烯醛)	苯 乙 烯	3)	b. p. ₂₀ 129°C n _D ²⁰ 1.6195	30	于 80°C 加热 1 小时。

为使反应产物分解,可在冷却下向反应混合物中加入 200 克冰,并以 5 *N* 苛性钠溶液将其 pH 调至 6. 用乙醚提取混合物,若产物以固态析出,可将其吸滤出来. 合并醚提取液,用碳酸氢盐溶液中和,并以无水硫酸钠干燥. 蒸除乙醚,残余物通过蒸馏或重结晶而提纯.

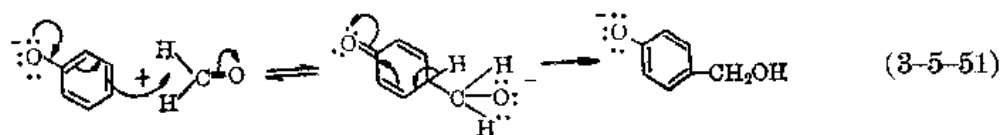
少数芳醚只能以中等收率产生醛,此时最好采用亚硫酸氢盐加合物的方法进行精制(表 3-5-9). 为此,可将醚提取液与 40% 亚硫酸氢盐溶液一同振荡,过滤析出的亚硫酸氢盐加合物,用乙醚洗涤. 最后将此加合物与 2 *N* 硫酸共热,直到二氧化硫不再放出为止. 用乙醚提取析出的醛. 蒸除乙醚后,将产物干燥并蒸馏.

在能以高收率获得产品的那些情况下,该程序适合于半微量制备.

关于葱-9-甲醛的制备,见 E. Campaigne and W. L. Archer, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 989(1953).

(四)用甲醛进行的亲电取代反应

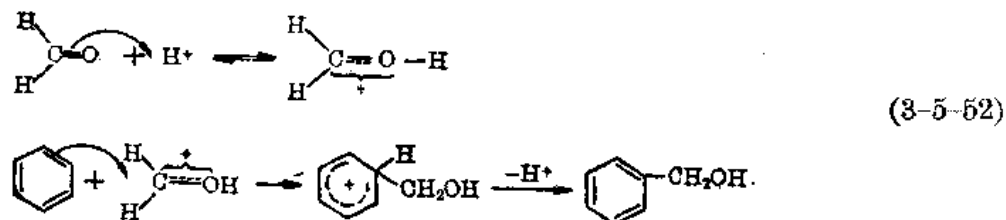
无论是从空间因素来看,还是从反应活性来看,甲醛都倾向于参加亲电取代反应. 甲醛与最活泼的芳烃(苯酚盐)反应时,甚至毋需加入酸催化剂. 该反应导致羟甲基的邻位和对位取代(羟甲基化):



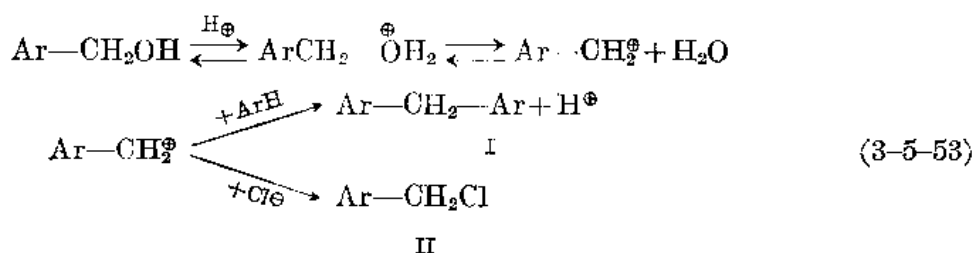
要使反应于这一阶段停止是困难的;通常总是发生多羟甲基化;在某些情况下甚至产生更高的缩合产物. 所以该反应在制备方面的重要性并不大,然而在工业上却被大规模地使用着(譬如制造甲阶酚醛树脂,参见第 266 页).

特别活泼的芳烃,如酚类和某些杂环化合物,能够经甲醛及仲胺的处理而发生氮甲基化[参见曼里奇(Mannich)反应,第 374 页及其后的叙述].

当有酸催化剂存在时,甲醛甚至能与活性较低的芳烃,如苯发生反应. 但卤代苯与甲醛的反应只在特别激烈的条件下才能发生,而且收率不佳. 该反应的机理与通常情况相同:



然而在该反应条件(存在酸催化剂下),反应通常并不停止在苯醇阶段,由于这苯醇又和另一未反应的芳烃分子发生弗瑞迪-克来福特烷基化,从而产生了二芳基甲烷(式 3-5-53 I). 另一方面,如果芳烃与甲醛的反应系在高浓度氯化氢的存在下进行,则又由中间产物苯醇按正常的 $\text{S}_{\text{N}}1$ 反应途径而产生相应的氯苯(式 3-5-53 II) [氯甲基化,或称之为布兰克(Blanc)反应].



即使应用氯甲基化的反应条件,按照式(3-5-53 I)的方式形成二芳基甲烷的反应依然存在,当使用高活性的芳烃时尤其如此。所以当对于酚和酚醚进行氯甲基化时必须特别仔细(用惰性溶剂稀释)。

就比较活泼的芳烃而言,氯化氢的催化作用已足以使反应发生;但对于活性较差的芳烃,为使反应迅速发生,则需另加催化剂(硫酸、磷酸、氯化锌)。氯甲基甲基醚也是一种氯甲基化剂。

在痕量酸的存在下,氯甲基芳烃很快转化为二芳基甲烷衍生物。故在蒸馏过程中加入一点固体碳酸氢钠是颇为可取的。

【实验通法——芳烃的氯甲基化】

注意:很多卤甲基芳烃对皮肤有高度的刺激性,并有催泪作用。应在通风橱内进行反应,并戴好护目镜和橡皮手套。如有触及,须用乙醇洗涤。开始作实验之前不要在皮肤上涂擦油脂,因为这反而会促进皮肤对这些毒物的吸收,参见第130页。

1) 苯和单烷基芳烃

在三口烧瓶上配好搅拌器、附有氯化钙干燥管的回流冷凝管以及进气管。向瓶中加入4摩尔原料芳烃(其中3摩尔作溶剂),1摩尔多聚甲醛,以及60克新熔融并研碎的氯化锌;将混合物加热至60°C,同时在激烈的搅拌下迅速通入干燥的氯化氢^[1]气体。将混合物继续搅拌加热,直到再也不能吸收更多的氯化氢(约20分钟),并且多聚甲醛基本消失为止。冷却后,依次用冰水和冰冷的碳酸氢钠水溶液洗涤有机层,以无水碳酸钾彻底干燥,加入少许碳酸氢钠后真空蒸馏。

用作溶剂的那部分芳烃作为前馏分首先被蒸出。

2) 二烷基芳烃及多烷基芳烃

向配有搅拌器、回流冷凝管以及进气管的三口烧瓶中,加入1摩尔芳烃和于5倍量的浓盐酸;用1.3摩尔多聚甲醛或相当数量的40%福尔马林溶液处理,并加热至60~70°C,保持7小时;同时通入激烈的氯化氢气体。用苯提取分出的油状物,按1)法作后处理。

3) 芳醚

在配有搅拌器、内插温度计、进气管和氯化钙干燥管的三口烧瓶中,将1摩尔芳醚溶于600毫升苯。在搅拌和冰浴的冷却下,于5~10°C用干燥的氯化氢将溶液饱和。猛烈地搅拌,并继续通入氯化氢;加入1.3摩尔多聚甲醛。在此过程中温度不应超过20°C。继续搅拌并通入氯化氢60分钟后,将苯溶液从少许沉淀中倾出,按1)法洗涤并干燥。最后加入满满一小匙碳酸氢钠,进行真空蒸馏。

如果尚欲从氯甲基化产物来制取相应的腈(见第173页),可在真空蒸去苯后,直接使用剩下的粗品。

[1] 其制备参见试剂附录。

对-甲氧基氯苄(茴香基氯)的制备: A. Müller, M. Mészáros, M. Lempertsréter and J. Szára, J. Org. Chem, **16**, 1013(1951).

α -氯甲基萘的制备: O. Grummit and A. Buck, Org. Syntheses **24**, 30(1944).

2-氯甲基噻吩^[1]的制备: K. B. Wiberg, Org. Syntheses **29**, 31(1949).

2-羟基-5-硝基氯苄的制备(用氯甲基甲基醚作为甲醛的来源): C. A. Buehler, F. K. Kirohner, and G. F. Deebel, Org. Syntheses **20**, 59(1940).

由氯甲基化制得的卤苄很活泼(参见本篇第二章), 容易转化为相应的醇、醚、腈、酸和酸的衍生物、胺以及醛[索美勒(Sommelet)反应]. 此外, 基团 CH_2Cl 也能被还原为甲基. 由于氯甲基化具有高度的选择性, 所以通过这种方法来获得单一的甲基芳烃要比弗瑞迪-克来福特烷基化来得容易些.

表 3-5-10 芳烃的氯甲基化

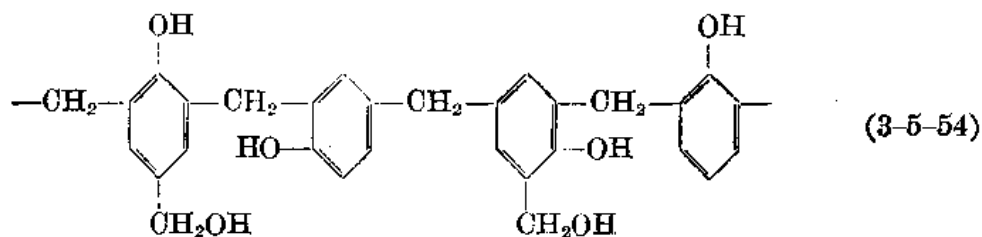
产 物	原 料	方 法	物 理 常 数	收率(%)
氯苄	苯	1)①	b. p. ₁₅ 70°C, n_D^{20} 1.5390	75
对-甲基氯苄②	甲苯	1)	b. p. ₂₀ 90°C	80
2, 4-二甲基氯苄	间-二甲苯	2)	b. p. ₁₂ 103°C, n_D^{25} 1.5371	65
2, 5-二甲基氯苄	对-二甲苯	2)	b. p. ₁₂ 103°C, n_D^{25} 1.5368	60
2, 4, 6-三甲基氯苄	苯(均三甲苯)	2)	b. p. ₁₀ 115°C, m. p. 37°C	55
3, 4-二甲氧基氯苄(茴芦基氯)	茴芦醚	3)	b. p. ₁ 103°C, m. p. 50°C(石油英)	65

① 用 30 克 ZnCl_2 .

② 约含 35% 邻-甲基氯苄. 纯品的 n_D^{25} 为 1.5342.

溴甲基化(用溴化氢)与氯甲基化同样顺利. 由于甲醛同系物(乙醛、丙醛、丁醛)的反应活性较低, 一般说来, 它们作为卤烷基化原料的用途有限.

工业上利用甲醛与苯酚的缩合反应制造塑料(苯酚-甲醛树脂), 规模极大. 生产中基本上使用两种不同的过程. 一是在碱性介质(碳酸钠、氨、苛性钠)中以过量的甲醛处理, 经过多羟甲基化的苯酚(式 3-5-51)而产生线性的、具有游离羟甲基的多缩合物(甲阶酚醛树脂)(颇似式 3-5-54 所示的形式), 在加热(熟化)时, 又形成三度空间的交链. 这样的产物在各种溶剂中均不溶解, 且也不能熔化(硬塑料).



另一种过程是将苯酚与数量不足的甲醛在酸性介质中反应, 产生另一种多缩合物(所谓酚醛清漆), 其中不含游离的羟甲基, 因此可以熔化, 而且通常不会变硬(热塑性的). 然而, 甚至只要将其与六亚甲基四胺一同加热, 这种塑料即可硬化. 其间六亚甲基四胺分解为甲醛和氨.

在大规模生产的塑料中, 酚醛树脂是最老的一种(酚醛)电木. 至今在塑料生产中仍占很大比重. 这种树脂主要用作造型粉(作填充剂, 譬如用于木材粉、纺织品以及纸张)和铸

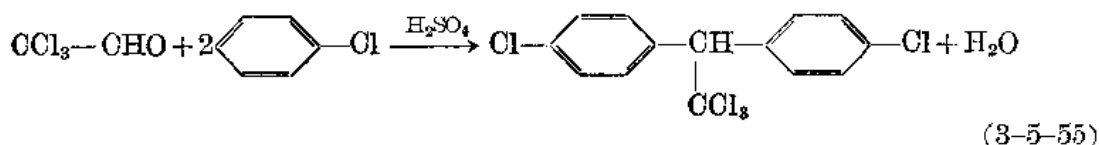
[1] 2-氯甲基噻吩决不能贮存, 因为即使在冷却状态下, 于暗处也会发生爆炸性的分解而产生氯化氢.

造树脂,并用作涂料、假漆和胶水的原料。

(五) 芳烃与其他醛、酮的酸催化反应

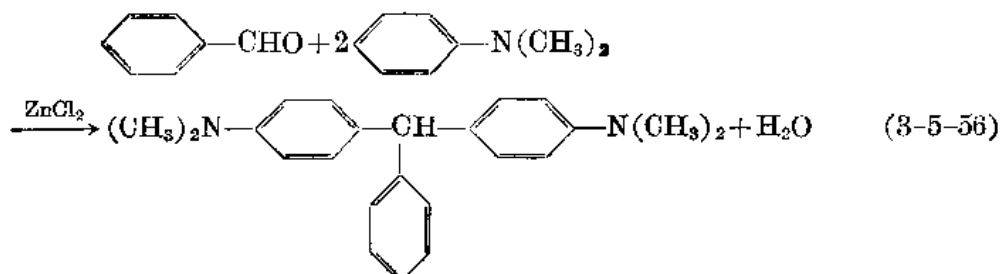
其他的醛和酮在酸催化剂的影响下也能象甲醛那样反应。这里依然是首先生成相应的取代苯醇,在该反应条件下进一步发生反应而产生取代的双苯基甲烷衍生物,这与反应式(3-5-54, I)相仿。

工业上十分重要的接触杀虫剂双-(对-氯苯基)- β, β, β -三氯乙烷 [DDT, 或称接杀乐 (Gesarol)] 便是一个实例:

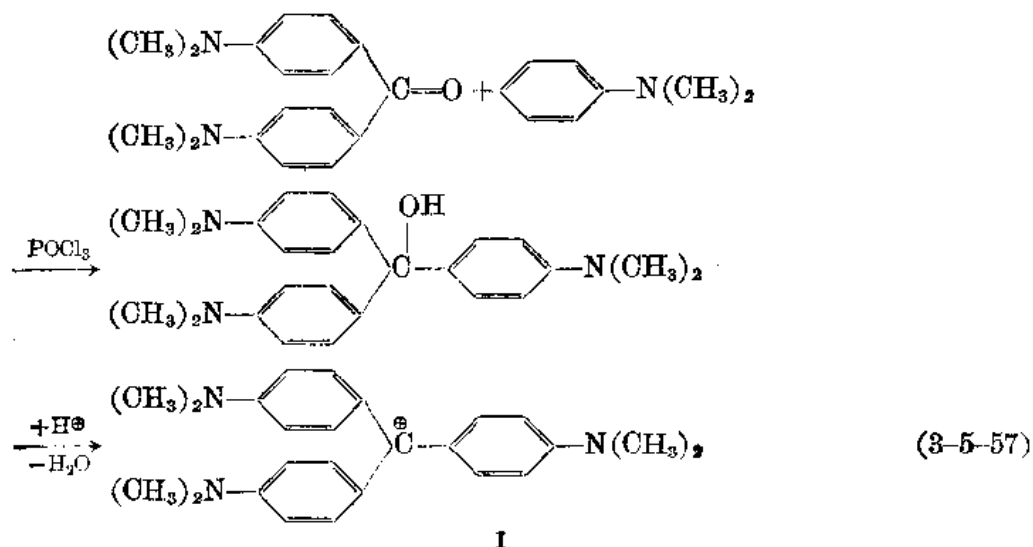


与此相仿,当有硫酸存在时,丙酮和苯酚反应产生 2, 2-双-(对-羟基苯基)-丙烷 [狄昂 (Dian), “双酚 A”]。它在塑料(环氧树脂、改良的酚醛树脂)的制造中很重要。

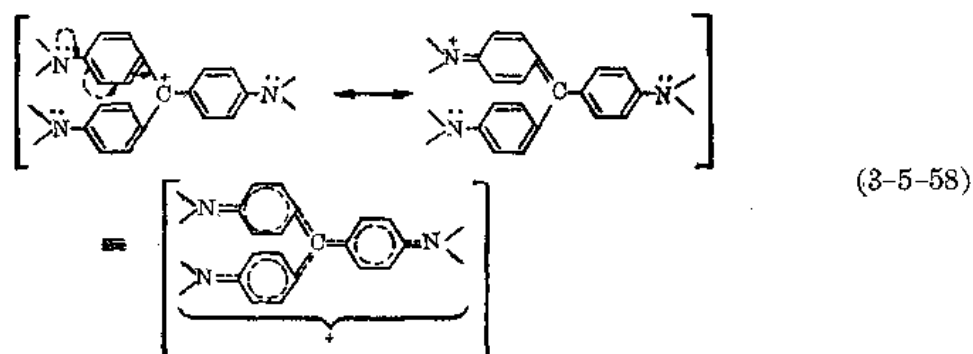
苯甲醛与芳烃产生三苯基甲烷衍生物,如:



米蚩酮型的二芳基甲酮作为一种羰基成分应该发生类似的反应,产生取代的四苯基甲烷。但在此情况下,首先形成的正碳离子(3-5-57 I)竟是如此之稳定,它不仅能存在于酸性和中性溶液中,而且也能存在于结晶点阵内。

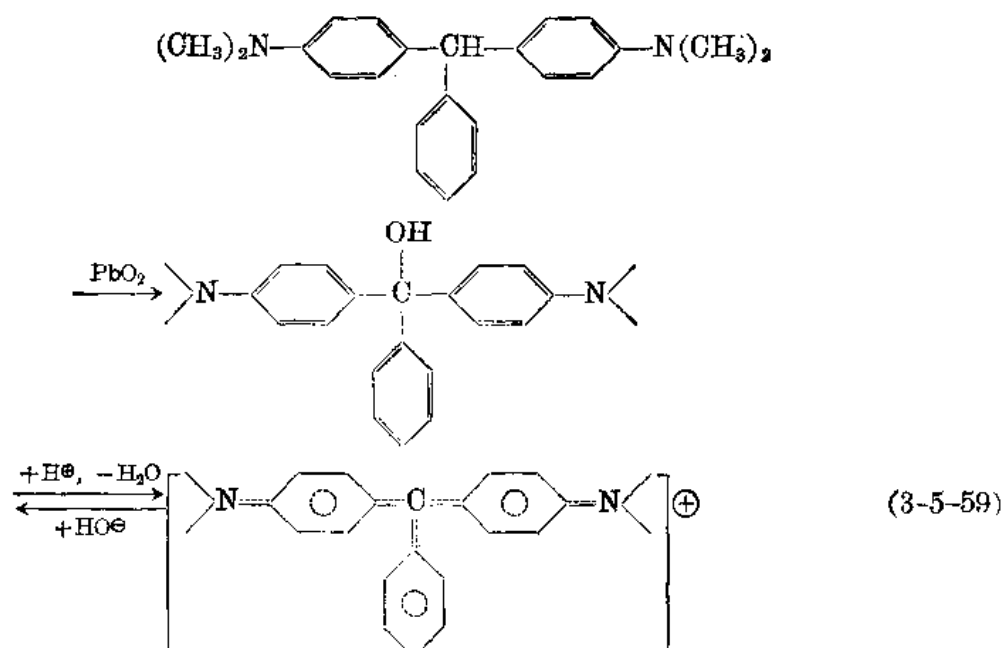


正碳离子的稳定性要达到这样高,先决条件是正电荷要在分子的大范围内离域化(“正碳离子——正亚胺离子”):



由于 π 电子的离域化,这种离子呈现出颜色(“染料盐”,碱性的三苯甲烷染料)。关于这一点,请比较第76页的说明。

在酸性溶液中氧化相应的(无色)基质——式(3-5-56)中所示孔雀绿的无色碱基型的三苯甲烷,也能得到三苯甲烷染料。



在碱性介质中,碱性的三苯甲烷染料不稳定,会可逆地转化为无色的甲醇型化合物。

含有羟基的酸性三苯甲烷染料的阴离子或酞类的阴离子也具有深的颜色,它们与三苯甲基型相似,也具备在分子内广泛离域化的 π 电子系统。(试解释酞酐的制备:利用弗瑞迪-克来福特酰化反应,随后使所产生的酮与苯酚作用。)

【双-(对-氯苯基)- β, β, β -三氯乙烷(DDT)的制备】

在三口烧瓶上配好搅拌器、内插温度计、滴液漏斗和回流冷凝管;将0.3摩尔无水氯醛^[1],0.5摩尔氯苯和70毫升浓硫酸加入烧瓶中;在搅拌下,于20~25°C加入50毫升20%发烟硫酸,于半小时内加完(须戴好护目镜)。再将混合物于30°C下搅拌4小时,然后小心地倒入约500克冰中。在此情况下,反应产物首先以脂状析出,放置片刻即固化。将其滤出,用水彻底洗涤,置于磁碟内反复用热水研磨和倾泻以除去酸,最后用乙醇重结晶。熔点108°C,收率65%。

[1] 将相应数量的水合氯醛置于分液漏斗内,与相当于其4倍重量的温热浓硫酸一同振荡,使用析出的氯醛。

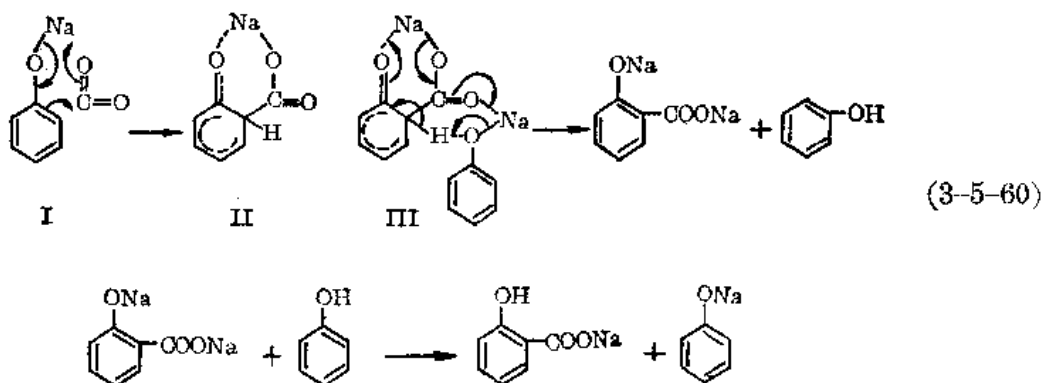
【结晶紫的制备】

将 0.02 摩尔二甲基苯胺, 0.004 摩尔 4, 4'-双-(N, N-二甲氨基)-双苯甲酮(米蚩酮), 及 0.01 摩尔磷酰氯置于试管中, 在沸水浴上加热 3 小时。将蓝色的熔融物溶解于 50 毫升水, 以 2*N* 苛性钠碱化, 用水蒸汽蒸除过量的二甲苯胺。冷却后, 滤出甲醇型碱基, 用水洗涤, 置于研钵中研碎, 与 50 毫升 0.4% 盐酸一同煮透。趁热过滤溶液, 加入细碎的食盐使染料“盐析”出来, 再以水重结晶。得到具有青铜光泽的致密的棱晶, 收率是定量的。

(六) 羧化

酚盐的活性很强甚至能够被只具有微弱亲电性的二氧化碳所取代, 生成相应的苯酚羧酸。但就一元酚而言, 反应需要高温, 而且只当使用高压时才能得到良好的收率。

以在工业上具有重要价值的水杨酸的合成为例, 反应可表达为:



按照这种整合机理, 钠离子在某种程度上起了亲电催化剂的作用, 并增强了 C—O 键的极性(I→II)。另一个酚盐阴离子又通过整合物 III 使质子从 II 中脱离。这样就产生了水杨酸的双钠盐, 这也就是在大气压下进行柯尔柏(Kolbe)合成的最终产物。但在压力下进行[柯尔柏-熙密特(Kolbe-Schmitt)合成], 则正如反应式所示, 反应进一步进行而导致单钠盐。

羧基进入的位置取决于形成酚盐时所用的碱金属和反应温度, 形成整合物的倾向从锂、钠、钾逐渐降低; 这也就是说, 随着离子半径的增加而降低。当使用酚钠时, 邻位取代之所以占优势, 必须归功于在形成整合物时相当大的能量收益。如果金属的离子半径太大而不适合于整合, 羧基化则发生在更容易被极化和反应活性更高的对位上。

在邻位或间位上的第二个羟基使酚的反应活性更高, 甚至在碱的水溶液中也能发生羧化。但处于间位的氨基或对位的羟基却没有如此显著的活化作用。

羧化反应也能在杂环系列中进行。譬如吡咯(苯酚的类似物)产生吡咯-2-羧酸, 呋唑产生呋唑-1-羧酸。

当对反应活性低的苯酚进行羧化时, 必须使用经过仔细干燥的酚钠, 因为水与苯酚整合的倾向比二氧化碳强, 而且当有水存在时二氧化碳是比较强的酸, 所以会使苯酚从酚盐中游离出来。再则, 因为湿气使酚盐结块, 二氧化碳的作用便只限于酚盐的表层了。总之, 在苯酚的羧化反应中切忌有水存在。

【实验通法——酚类的羧化】

1) 对于高反应活性的酚类

将 1 摩尔酚与 5 摩尔碳酸氢钾于 1 升水中加热回流 2 小时。冷却后, 用浓盐酸使产生

的羧酸沉淀, 进一步冷至 0°C 过滤, 用水重结晶, 并加入活性炭脱色。

2) 对于中等活性的酚类

将 1 摩尔待处理的酚与 2.5 摩尔新灼烧过的碳酸钾混合, 装入高压釜, 压入 25~40 大气压的二氧化碳, 于 130°C 加热 6 小时。冷却并释放压力后, 将产品溶于水, 后处理同上。

3) 对于低反应活性的酚类

倘若有待制备的是邻羟基羧酸, 可用 1.05 摩尔的苛性钠在 100 毫升水中的溶液, 处理待反应的酚; 就对位羧化而言, 则使用同量的苛性钾。将混合物真空蒸发至干, 并在油浴或金属浴中于 150°C 保持 4 小时。将残余物研成细碎的粉末, 装入高压釜, 压入二氧化碳至 5 大气压。经过 24 或 12 小时(表 3-5-11) 加热至 100°C 不时压入二氧化碳, 使压力大致保持恒定。冷却后释放压力, 按上述方法后处理。

表 3-5-11 某些酚类的羧化反应

产 物	原 料	方法	熔 点 (°C)	收率 (%)	注 意 事 项
2, 4-二羟基-苯甲酸 (β-雷琐酸)	间-苯二酚	1)	m. p. 213 (分 解)	50	
2, 4, 6-三羟基苯甲酸	根皮酚 (均 苯三酚)	1)	从 60 开始分 解①	30	甚至在水中沸腾时, 该酸也失去二氧化 碳, 因此不作重结晶, 而是将其溶于 碳酸氢钾, 再用酸沉淀。
2, 5-二羟基-对酞酸(2, 5-二羟基-对苯二甲酸	对-苯二酚	2)	m. p. 197	50	
对-氨基水杨酸	间-氨基苯 酚	2)	m. p. 151 盐酸盐: m. p. 222	70	只用浓盐酸将碱性溶液酸化至刚果红试 纸变色。其盐酸盐在 pH 1 结晶析出。 将其转入碳酸氢钠溶液后, 再次酸化析 出, 借此加以提纯。
水杨酸	苯酚	3)	m. p. 159	70	用钠盐, 加热 24 小时。
对-羟基苯甲酸	苯酚	3)	m. p. 214	70	用钾盐, 加热 12 小时。
β-萘酚-3-羧酸	β-萘酚	3)	m. p. 216	60	用钠盐, 加热 24 小时。

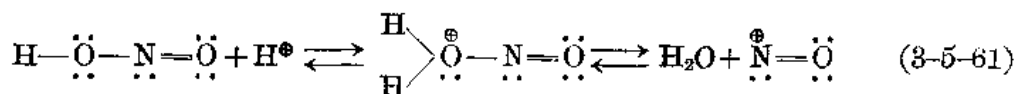
① 发生脱羧反应, 所以最后呈现根皮酚的熔点——219°C(升华)。

水杨酸通常被进一步制成药物(阿舍沙、阿斯匹林)和染料, 2-羟基-4-氨基苯甲酸(对-氨基水杨酸, PAS)是一种抗结核药, 2-羟基萘-3-羧酸用于染料萘酚 AS。其他的酸也由相应的苯酚通过羧化来制造。

八、亚 硝 化

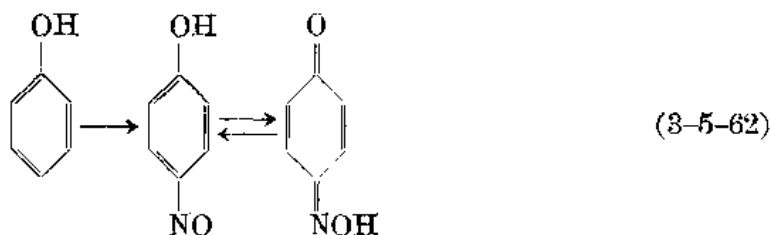
亚硝化是用亚硝酸进行的亚硝基的亲电芳香取代反应。

该反应与用硝酸所作的芳香硝化反应相似, 如同硝化中形成硝基正离子一样, 也形成亚硝基正离子 NO⁺ 作为亲电试剂。



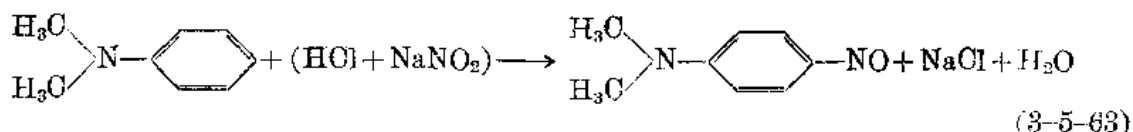
由于不可能形成高浓度的 NO⁺, 故亚硝化反应仅限于最活泼的芳烃(酚类和叔芳胺)。

反应主要导致对位取代产物。对-亚硝基酚与对苯二醌的单酚呈互变异构：



伯芳胺和仲芳胺与亚硝酸的反应却发生在氮原子上(从伯芳胺形成重氮盐,从仲芳胺形成 N-亚硝胺,参见本篇第八章)。但通过无机酸的作用, N-亚硝胺又能被转化为碳上的亚硝基产物。

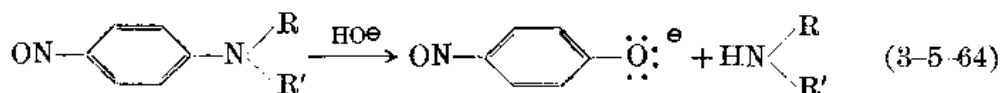
对-亚硝基-N, N-二甲苯胺的制备:



在 25 毫升烧杯中,将 10 毫摩尔 N, N-二甲苯胺在搅拌下溶于 4 毫升浓盐酸,同时加入 10 克碎冰,烧杯外再以冰浴冷却。用溶于 8 毫升水中的 12 毫摩尔亚硝酸钠慢慢处理上述溶液,并使温度保持于 5°C 以下。注意决不要产生亚硝气。再于冰浴中冷却 15 分钟后,过滤或离心分出黄色的盐酸盐沉淀^[1],依次以冷稀盐酸和乙醇洗涤。熔点 177°C (分解)。

为了制取游离碱,可用稀碳酸钠水溶液小心地碱化盐酸盐。用乙醚提取碱化后的溶液,直到醚提取液不再呈现绿色为止。将所得醚液一直浓缩到析出翡翠绿色的游离碱结晶,熔点 88°C (乙醚或石油醚)。收率 95%。

双烷基胺的亚硝化反应对于纯粹脂肪族仲胺的制备具有重要价值(亲核性芳香取代反应,参见第 272 页)。

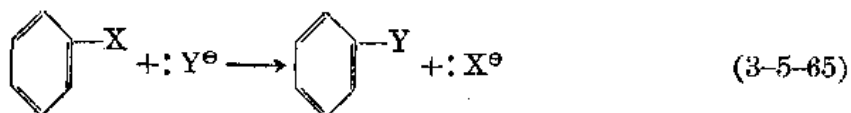


应该理解,这是一种插苯亚硝酸酰胺的水解反应(关于插烯和插苯作用的原理,参见第 405 页)。

由于亚硝基是一个强烈的发色团,所以当亚硝基化合物处于游离的单体状态时,便呈现蓝色或绿色,参见第 76 页。

第二节 芳香族亲核取代反应

由于芳香化合物具有共轭的双键体系,所以它们是一类路易氏碱,因此核上取代基被亲核试剂(譬如被羟基或氨基)置换的反应通常比亲电取代难于发生。



[1] 仲芳胺和叔芳胺的对-亚硝基化合物与无机酸产生呈中性反应的盐,它具有醌式结构:

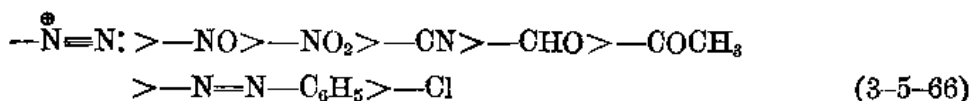


在反应中, 取代基 X 随同成键电子对被裂去。故基本上是形成一个低能量的阴离子或者一个不带电荷的分子。因此, 比较容易被亲核取代的基团主要是卤素(变成卤素阴离子)、磺酸基(变成亚硫酸盐离子)以及重氮基(变成分子氮)等等。然而氢原子却难以被取代, 一般只在能够除去高碱度和高反应活性的氢化物阴离子的条件下, 譬如通过氧化作用, 反应才能够发生。

重氮基的亲核取代反应将在本篇第八章中叙述。

一、活化芳烃上的亲核取代反应

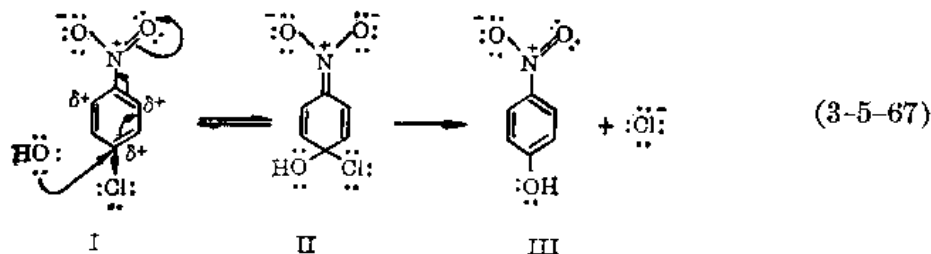
-I 和 -M 取代基使芳烃的碱度降低, 所以使亲电取代变得较难(参见第 239 页), 而在很大程度上有利于亲核取代反应。当这些取代基处于被取代基团的邻位或对位时, 它们的活化作用尤其显著, 而且这种作用平行于它们的吸电子效应:



在以这种方式被活化了的芳烃中, 卤素、氢和其他取代基甚至在温和的反应条件下也能被羟基、烷氧基、氨基、巯基以及类似基团所取代(见制备实例)。譬如说, 尽管氯苯只在很激烈的条件下才能被水解为苯酚(见第 276 页), 而邻位或对位的氯代硝基苯中的卤素却只要用碳酸钠溶液于 130°C 下处理即可被置换。苦味基氯(2, 4, 6-三硝基氯苯)的反应活性甚至象酰氯一样高。

由于上述原因, 对于如吡啶和喹啉(与硝基苯相似)等杂环化合物而言, 亲核取代也是容易发生的。

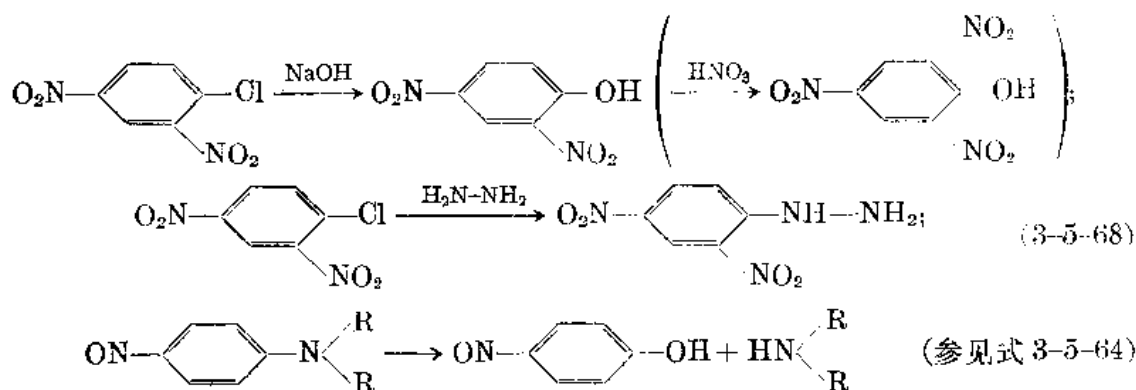
活化芳烃上亲核取代反应的机理相当于一种加成——消除机理, 对-氯硝基苯的水解可以说明这一点, 这一实例在工业上很重要:



该反应与脂肪族的双分子亲核取代 (S_N2) 之间有着一定的关系。一般说来, 形成阴离子 II 的这一步反应的双分子性非常强, 也发生得最慢。但与 S_N2 反应相反, 而又与芳香族亲电取代的 σ -络合物相似的是: II 并不是一种过渡状态, 而是一种真正的中间化合物。正因为此, 其反应速度便既取决于亲核组分(这里是 HO^-)的电子密度, 且也取决于在反应中心上由芳环引起的电子吸引力。反应中心上的正电荷是由活化取代基(在上例中即为对位硝基)以及脱去的基团(氯)所引起的。因此, 在活化芳烃中, 卤素被取代的容易程度按下列顺序递增: $\text{I} < \text{Br} < \text{Cl} < \text{F}$ 。这个顺序与 S_N2 反应中完全相反(是 $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl} > \text{F}$)。在 S_N2 反应中, 卤素的脱离与亲核试剂的加成同时发生。而这里却不是这样。

各种亲核试剂的反应活性随其亲核性递增。

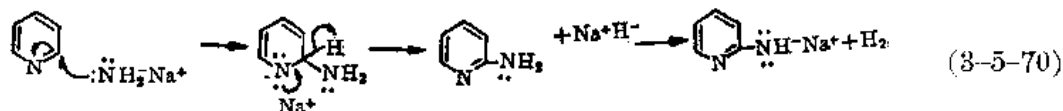
从制备观点和工业观点来看, 活化芳卤的亲核取代反应特别重要。譬如:



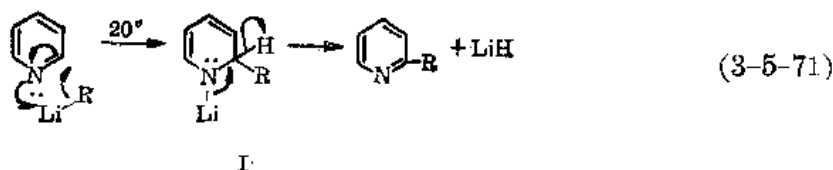
2, 4-二硝基氟苯及 2, 4-二硝基氯苯与胺、醇和硫醇的反应可用于这些化合物的鉴定。特别重要的是测定肽分子中的末端氨基酸。此时可用 2, 4-二硝基氟苯处理肽, 随后再加以水解。最末端的那个氨基酸便转化成 2, 4-二硝基苯的衍生物 (DNP 衍生物), 这样就能方便地将它从其余的氨基酸中分离出来, 并加以鉴定 [桑戈 (F. Sanger) 法]:



在置换活化芳烃的氢原子的亲核取代反应中, 最重要的是 2-和 4-氨基吡啶或喹啉的琪巴宾 (Chichibabin) 合成法, 这是用氨基钠来完成的。在过程中形成的氢化钠与氨基吡啶的活泼氢发生反应:



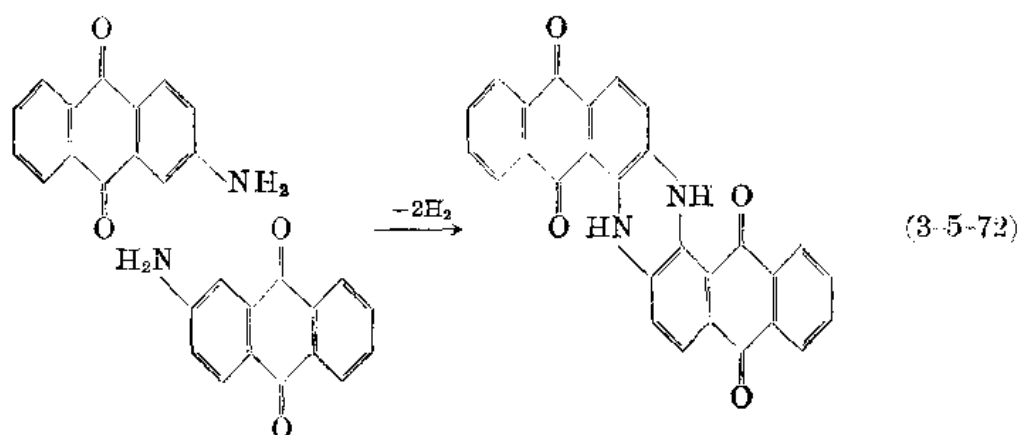
用烷基锂或芳基锂对吡啶和喹啉所进行的烷基化或芳基化反应也具有与此相似的机制。在此情况下, 中间产物 I 竟能在低温下实际获得。



在加热时形成的氢化锂从溶液中析出, 从而反应平衡向产物方向移动。中间化合物 I 也可经过水解而得到 1, 2-二氢化物, 但后者必然被氧化。

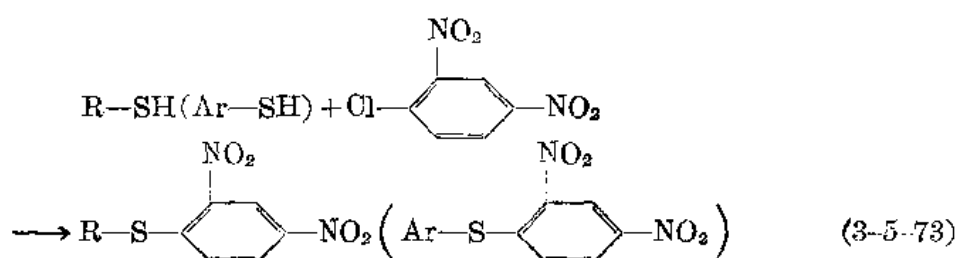
芳香族硝基化合物容易被羟基化。譬如硝基苯, 甚至只要将它与固体氢氧化钾放在一起, 也会形成邻-硝基苯酚; 所产生的氢化物离子紧接着将另一分子硝基苯还原为偶氮化合物 (呈现红色) (参见本篇第八章)。因此硝基化合物是不能用苛性碱来干燥的。

蒽醌的亲核取代反应在工业上很重要, 它用以制造染料和染料中间体 (参见第 276 页)。譬如在氧化剂 (氯酸钾或硝酸钠) 的存在下, 2-氨基蒽醌于 220°C 碱熔, 便生成重要的瓮染料阴丹士酮 (阴丹士林蓝 RS):



在此情况下,产生的氢化物离子被加入的氧化剂除去。

【芳基及烷基的 2, 4-二硝基苯基硫醚的制备】(定性分析实验通法)



将 5 毫摩尔有关的硫醇或硫酚与 5 毫摩尔 2, 4-二硝基氯苯溶于 15 毫升乙醇, 加入 5 毫摩尔苛性钠在 2 毫升乙醇内的溶液, 将混合物加热回流 10 分钟。趁热过滤以除去析出的盐。硫醚于冷却时从滤液中结晶析出, 可用乙醇重结晶。

【2, 4-二硝基苯肼的制备】

在 500 毫升配有内插温度计、搅拌器及回流冷凝管的三口烧瓶中, 将 0.25 摩尔纯粹的 2, 4-二硝基氯苯 (熔点 $51 \sim 52^\circ\text{C}$) 溶于 125 毫升温热的二乙二醇。在搅拌和冷却下, 于 $15 \sim 20^\circ\text{C}$ 加入 0.3 摩尔水合肼 (60~65% 的水溶液)。待放热反应沉寂后, 将反应混合物与 50 毫升甲醇一同置于沸水浴中再搅拌 20 分钟, 从而使任何未反应的 2, 4-二硝基氯苯溶去。冷却后, 滤出 2, 4-二硝基苯肼, 用少量甲醇洗涤, 并加以重结晶。熔点 200°C (正丁醇或二氧环己烷), 收率 80%。

【 α -氨基吡啶的制备】

当心: 在加入水时, 氨基钠发生爆炸性的分解。在空气、二氧化碳和湿气的存在下, 它形成极易爆炸的产物; 通过其黄色即可看出这种产物的形成。决不能使用这种有颜色的氨基钠。操作时应戴好护目镜和手套。

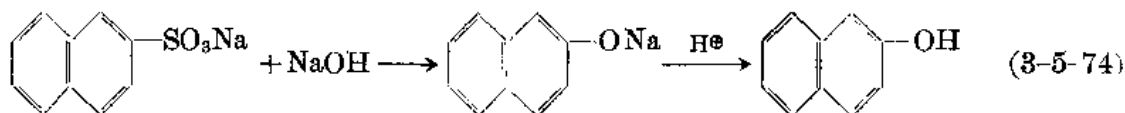
制备获得成功的必要条件是氨基钠的质量必须良好。

在 500 毫升三口烧瓶上配好高效的搅拌器、滴液漏斗以及附有钠石灰干燥管的回流冷凝器。在此瓶中将 0.5 摩尔研得很碎的氨基钠^[1]悬浮于用苛性碱仔细干燥并蒸馏过的二甲苯胺中。搅拌下逐滴加入也经过粉状苛性碱或氢氧化钡仔细干燥过, 并经过蒸馏的 0.4 摩尔吡啶。将滴液漏斗换成内插温度计, 将混合物于 $105 \sim 110^\circ\text{C}$ 加热 10 小时 (直到氢气不再放出)。在此期间, 混合物由棕色变黑, 经过一段时间后固化 (必须停止搅拌)。冷却后, 慢慢

[1] 见试剂附录。

地加入 80 毫升稀苛性碱溶液以使该产物分解。为使钠盐水解完全,再将其倾入 300 毫升水中。然后用固体氢氧化钠饱和此混合物,分出有机层。用苛性碱干燥后,经 40 厘米维格罗柱真空蒸馏。二甲基苯胺(沸点 $81\sim 82^{\circ}\text{C}/13$ 毫米汞柱)首先被蒸出,于 $95\sim 96^{\circ}\text{C}/13$ 毫米汞柱下便得到 α -氨基吡啶,熔点 56°C (石油英)。向 $82\sim 95^{\circ}\text{C}/13$ 毫米汞柱的中间馏分中加入石油醚,又可得到少量的 α -氨基吡啶。收率 60%。

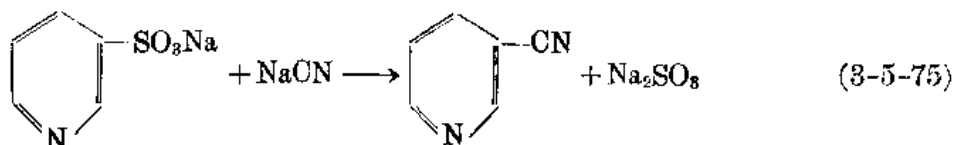
【 β -萘酚的制备^[1]】



当心: 必须戴好护目镜和手套。

将 0.75 摩尔氢氧化钠和 3 毫升水的混合物于镍坩埚(容量约 75 毫升)中加热至 270°C , 慢慢加入 0.044 摩尔研得很碎的 β -萘磺酸钠^[2]。在此期间,用附有镍质套管的温度计搅拌混合物,套管内灌有高沸点的石蜡油。然后将内温慢慢升至 315°C (约于 20 分钟内),并于该温度下保持 3 分钟。再将熔融物倾于石质的实验台面或石板上研碎,在烧杯中溶于水,并在冷却下用浓盐酸调至强酸性。放置过夜后,滤出产品,以水洗涤,干燥,再用水重结晶。熔点 $122\sim 123^{\circ}\text{C}$, 收率 80%。

【3-氰基吡啶(烟碱基腈)的制备^[3]】



注意: 处理氰化钠时必须当心,见试剂附录。

在烧瓶上配好如图 1-1-5f 所示式样的搅拌器、蒸馏头、空气冷凝管以及如图 1-2 21 所示的接受器。将 0.2 摩尔吡啶-3-磺酸钠^[4]与 0.6 摩尔研碎的氰化钠于瓶中均匀混合,于金属浴中加热至 340°C , 反应随着混合物的熔融及泡沫的产生而开始。经过少量的吡啶前馏份后,烟碱基腈便开始馏出。此后将浴温升至 400°C , 并保持 40~50 分钟。将得到的反应产物重蒸一次。经过约 3 克吡啶前馏分后,直至 206°C 均为我们所要的产品烟碱基腈。以乙醚和石油醚的混合物重结晶。m. p. $49\sim 50^{\circ}\text{C}$, 收率 45%。

二、非活化芳烃上的亲核取代反应

在如同 S_{N} 反应那样的温和条件下(见本篇第二章),未被 $-\text{I}$ 或 $-\text{M}$ 取代基所活化的、连接在芳香系统上的卤素一般不能被羟基、氨基或氰基所取代。氯苯中氯的水解如以 10~15% 的苛性钠溶液进行,大约需要 350°C 的高温才能成功。

倘若用 ^{14}C 来标记氯苯中与氯相邻的碳原子,则可发现,在最终产物中的羟基并不仅仅连接在这一种碳原子上(连接在这一碳上的大约占 58%),在附近的碳原子上也会连有羟基(约占 42%)。为了解释这一现象,我们认为反应是首先通过消除卤化氢而发生的,此时产

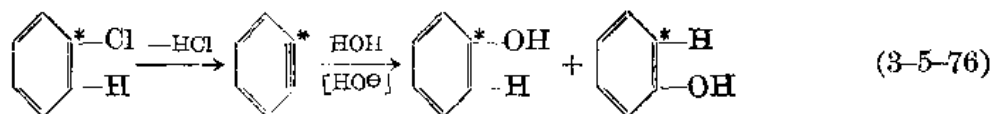
[1] 参见 G. E. May, J. Am. Chem. Soc., **44**, 650(1922)。

[2] 最好使用不含碳酸盐,且能完全溶于水的 β -萘磺酸钠,否则熔融物将会激烈地产生泡沫。

[3] 参见 S. M. McElvain and M. A. Goese, J. Am. Chem. Soc., **65**, 2235, (1943)。

[4] 系由吡啶-3-磺酸与等当量的苛性钠溶液混合后蒸发而得。

生形式上具有三键的衍生物(芳炔、脱氢苯,或称之为苯炔),最后再发生水的亲核加成(消除——加成机制)。



在卤代苯的亲核取代反应中,从异构化的事实即可证明这种机理。譬如对-氯甲苯与氨基钠在液氨中的反应就产生间位-和对位-甲基苯胺的混合物(62:38)。

但在很多情况下,非活化芳烃中的亲核取代反应既通过芳炔发生,也通过如式3-5-69所示的机理进行。在此情况下,则发现重排的程度很小,甚至根本不发生重排。譬如在 α -萘磺酸或 β -萘磺酸的碱熔中,只产生唯一的 α -或 β -萘酚。再则,芳香族的磺酸与金属氰化物反应时,通常总产生相应的腈,也不发生重排。

无论是氯苯的水解,还是芳磺酸的碱熔,它们都是工业上制造酚类的很重要的方法。其中最重要的产品是苯酚(关于其应用可参见第269及272页,表3-4-7及3-4-12)、间-苯二酚(从间-二磺酸苯制造)、间-氨基苯酚(从间-氨基苯磺酸制造,其应用参见第270页)、 β -和 α -萘酚及其衍生物(从相应的磺酸制造,见第250及432页)、以及2,4,5-三氯苯酚和五氯酚(从1,2,4,5-四氯苯及六氯代苯制造,见第253页)。

若干羟基蒽醌和氨基蒽醌是以氯代蒽醌和蒽醌磺酸为原料制造的。它们是重要的染料和染料中间体。

参 考 资 料

硝化及亚硝化

[1] Henry Feuer, The Chemistry of the nitro and nitroso groups, Part I, 1969; Part II, 1970, John Wiley & Sons.

[2] A. I. Titov, Успехи Химии, 27, 845~90 (1958).

[3] T. 乌尔班斯基著,孙荣康译,火炸药的化学与工艺学,第I卷,国防工业出版社,1976.

磺化

[4] F. Muth, in Houben-Weyl, Vol. IX, pp. 429~535 (1955).

[5] C. M. Suter and A. W. Weston, Org. Reactions 3, 141~97 (1946).

氯磺化

[6] F. Muth, in Houben-Weyl, Vol. IX, pp. 572~9 (1955).

氯化、溴化及碘化

[7] R. Stroh, in Houben-Weyl, Vol. V/3, pp. 651~725 (1962).

[8] A. Roedig, in Houben-Weyl, Vol. V/4, pp. 233~331, 557~94 (1960).

弗瑞迪-克来福特烷基化

[9] O. C. Price, Org. Reactions 3, 1~82 (1946).

弗瑞迪-克来福特酰基化

[10] P. H. Gore, Chem. Reviews 55, 229~81 (1955).

[11] E. Berliner, Org. Reactions 5, 229~89 (1949).

弗利斯反应

[12] A. H. Blatt, Org. Reactions 1, 342~69 (1942).

伽特曼-科赫反应

[13] I. V. Machinskaya, Реакции и Методы исследования органических соединений 7, 277~306 (1958).

[14] N. N. Cronnse, Org. Reactions 5, 290~300 (1949).

[15] O. Bayer, in Houben-Weyl, Vol. VII/1, pp. 16~20 (1954).

伽特曼合成

[16] I. V. Machinskaya Реакции и Методы Исследования органических Соединения **7**, 307~65 (1958).

[17] W. E. Truce, Org. Reactions **9**, 37~72 (1957).

[18] O. Bayer, in Houben-Weyl, Vol. VII/1, pp. 20~29 (1954).

霍西合成

[19] P. E. Spierri and A. S. Dubois, Org. Reactions **5**, 337~412 (1949).

维斯迈尔合成

[20] V. I. Minkin and G. N. Dorofeyenko, Успехи Химии, **29**, 1301~35 (1960).

[21] O. Bayer, in Houben-Weyl, Vol. VII/1, pp. 29~36 (1954).

[22] A. Vilsmeier, Chem. Ztg, **75**, 133~5 (1951).

氯甲基化(布兰克反应)

[23] R. C. Fuson and C. H. Mc Keever, Org. Reactions **1**, 63~90 (1942).

[24] R. Stroh, in Houben-Weyl, Vol. V/3, 1001~7 (1962).

羧化

[25] H. Henecke and E. Ott, in Houben-Weyl, Vol. VIII, pp. 372~84 (1952).

[26] A. S. Lindsey and H. Jeskey, Chem. Reviews **57**, 583~620 (1957).

芳香族亲核取代反应

[27] R. Huisgen and J. Sauer, Angew. Chem. **72**, 91~108, 294~315 (1960).

[28] J. F. Bunnett and R. E. Zahler, Chem. Reviews **49**, 273~412 (1951).

芳炔

[29] H. Heaney, Chem. Reviews **62**, 81 (1962).

用碱金属氮化物使杂环碱氮化

[30] M. T. Leffler, Org. Reactions **1**, 91~104 (1942).

吡啶上的取代反应

[31] K. Thomas and D. Jerchel, Angew. Chem. **70**, 719 (1958).

第六章 氧化和脱氢

第一节 概 述

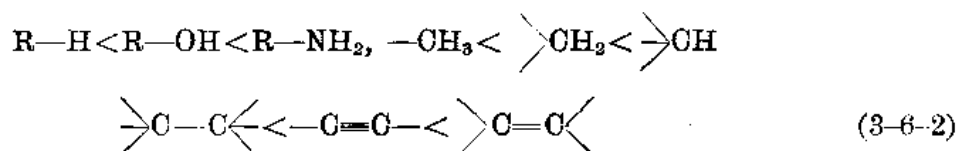
氧化意味着失去电子, 例如:



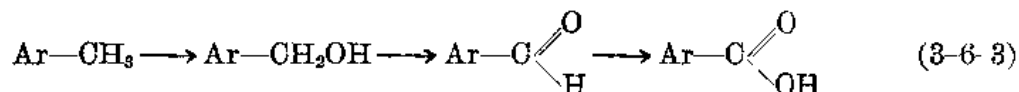
氧化剂是一类电子亲合力(亲电性)很强的物质。换言之, 给出电子倾向(亲核性)愈大的化合物, 愈容易被氧化。

按照这样的定义, 下列强亲电性试剂是适宜的氧化剂, 其中有: 硝酸、氧和过氧化物(过氧化氢、金属过氧化物、无机和有机过氧酸)、硫、二氧化硒、氯、溴、次卤酸、氯酸、过碘酸、高价金属化合物(铁[III]和钛[III]化合物, 四氧化钨、四氧化钼、二氧化锰、高锰酸钾、铬酸及其酸酐、二氧化铅和四醋酸铅)。

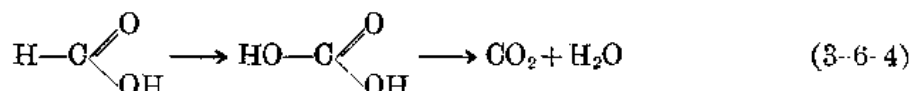
化合物被氧化的容易程度随亲核性的增强而增加, 大致按下列顺序:



再则, 一个有机化合物的可氧化性一般与其可被利用的氢原子有关, 氧化伴随着氢的给出或氧的获得。例如, 甲苯氧化为苯甲醛, 进一步氧化为苯甲酸:



基于同样的原因, 甲酸(它不同于其他的羧酸, 却与醛相似)可氧化为:



另一方面, 叔醇如果不用断裂 C—O 键条件则不能被氧化。

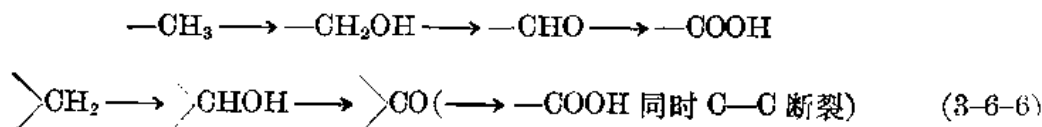


氧化(除去二个电子)历程究竟是二次单电子步骤形式(如象自由基机制)还是一次双电子步骤形式(如象离子机制), 并非都很清楚。但在重金属离子的存在下, 以分子氧使烃类氧化的反应则已被证明的确是自由进行的(见下述)。

氧化的一种特殊情况是脱氢, 意即除去氢(更确切地说, 应是除去二个电子和二一个质子)。

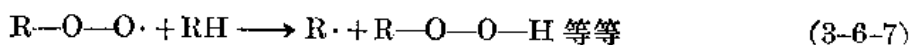
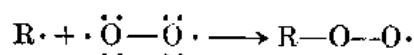
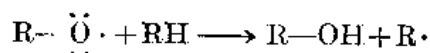
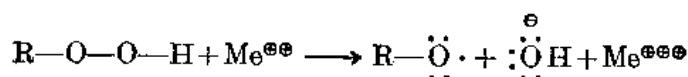
在生物细胞中, 氢通过一系列相互偶联的、酶的氧化还原反应而转移到分子氧上[生物中很重要的氢化-脱氢过程就是这样完成的。例如, 通过辅酶中的烟酰胺(黄氧化酶中的)核黄素和细胞色素, 关于这些可从教科书上查到]。

第二节 甲基和次甲基的氧化



按式(3-6-2)所示的顺序,无分支的饱和烃是最难氧化的一类有机化合物。普通的氧化剂象高锰酸钾,在室温或稍高的温度不能使直链烃氧化。只有在更激烈的条件下,如用热的铬酸混合物才发生氧化。

总之,在重金属化合物(锰盐,钴盐和五氧化钒)的存在下,已证实用分子氧氧化可能是通过自由基机理发生的。这大概涉及到自动氧化机理(已述于第135页),其区别乃在于,反应中被还原的金属阳离子使生成的氢过氧化物发生自由基裂解,而变为烷氧自由基,后者最终转变为羟基化合物:



接着发生的以离子和自由基机理发生的反应是复杂的,它生成酮类、酸类和其他氧化产物。产物的数目随 C—C 键的断裂(参见石蜡的氧化第294页)和重排(参见第四篇第九章)进一步增多。所以饱和烃的氧化通常不是一种制备确定产物的方法。

但在工业上,即使氧化产物是一种混合物,也常常是满意的。例如,以醋酸钴为催化剂,用氧气在 165°C 加压氧化丁烷生成甲基乙基甲酮、醋酸和醋酸的乙酯及甲酯,其比例约为 1:15:3。环己烷的氧化在工业上也是用空气在醋酸钴的存在下进行的,生成环己醇和环己酮的混合物(参见表 3-4-12)。

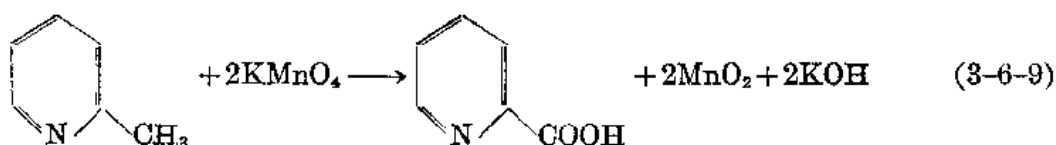
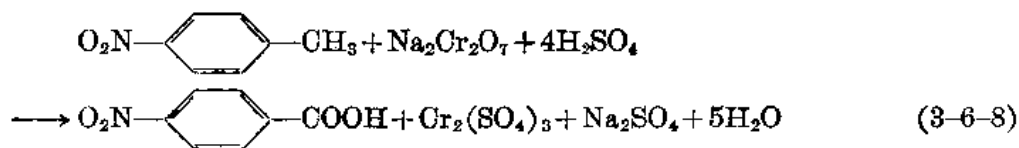
如果烷基与双键[例如与羰基或芳核(参见第136页)]相联结的碳,其可氧化性显著的增加,在此情况下,反应要单纯得多(较有选择性),副产物较少。正常反应的最终产物是羧酸,但只要适当地选择氧化剂和反应条件,也可制备醛,在某种情况下甚至还可制备醇。

应当记住,为烯双键激活的甲基和次甲基常常不能用来制备不饱和的羰基化合物,因为 C—C 键比烷基更快地受到酸性氧化剂和高锰酸钾的袭击(羟基化和 C—C 断裂,参见第212页和295页)。但氧和二氧化硒(参见第283页)却适用于这种选择性氧化。例如,以氧化铜为催化剂,在 350~400°C 下用丙烯和氧于气相制造丙烯醛,后者经丙烯醇继续转变为甘油(参见第211页)。

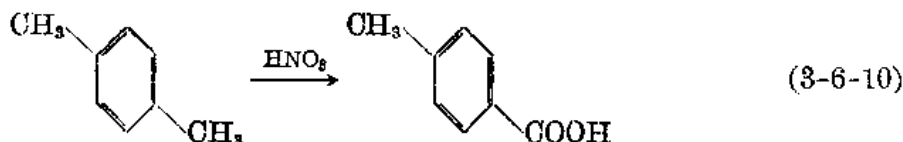
在氮存在下,用空气进行烃的催化氧化具有重大的工业意义。例如,甲烷转变为氢氰酸(安多苏过程),甲苯和其他甲基芳香族化合物转变为苯甲腈及其衍生物,特别是丙烯转变为丙烯腈。这最后一个反应是目前合成丙烯腈的最便宜的方法。

一、烷基芳族化合物氧化为芳族羧酸

在实验室里,为了将烷基芳族化合物氧化为芳基羧酸,至今仍在使用铬酸(在醋酸或硫酸中),重铬酸盐-硫酸,高锰酸盐(一般在碱性条件下)和硝酸这些经典的氧化剂,例如:



用稀硝酸(一体积浓酸和二到三体积水)也可能将多甲基芳族化合物的一个甲基氧化,例如:



但是应该考虑到,用硝酸氧化可能形成硝基化合物。

如果芳族化合物上的侧链较长、具有分枝、或者是不饱和的,一般说来,上述氧化剂将使该侧链完全降解为核上的羧基。带叔碳原子的侧链(如异丙基)比无分枝的更容易受到攻击,但叔丁基(季碳原子)较难氧化。

二烷基芳烃在激烈的条件下可被转变为相应的二羧酸。例如,对-二甲苯或对-二乙苯 $\rightarrow$ 对苯二甲酸,四氢萘 $\rightarrow$ 邻苯二甲酸。氨基和羟基必须于氧化前加以保护。邻位取代基通常阻碍氧化。

在分析化学中,上述氧化方法用于鉴定烷基芳烃,因为它能测定烷基在核上的位置。为此,一般是用铬酸加硫酸或高锰酸盐的碱性溶液。

就分析目的而言,人们宁可用高锰酸盐进行氧化,因为用铬酸法制备的羧酸,当数量少时很难提纯。带有对碱敏感基团的化合物(如硝基烷基芳烃)需要酸性条件。邻二甲苯只有用高锰酸盐才能顺利地氧化为邻苯二甲酸。

【烷基芳烃氧化为芳族羧酸】(定性分析实验通法)

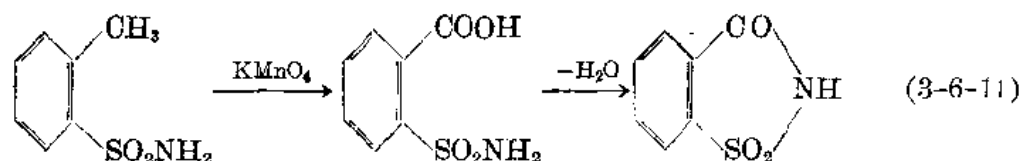
1) 用高锰酸钾的碱性碳酸钠溶液

1克芳烃加至3克高锰酸钾和1克碳酸钠的75毫升水溶液中,加热回流到高锰酸盐的颜色消失(1/4~4小时)。冷却后的溶液用稀释一倍的硫酸酸化,添加重亚硫酸盐溶液或草酸使二氧化锰溶解,滤出沉淀的羧酸,用少量冷水洗涤,用水重结晶。

2) 用重铬酸钠的硫酸溶液

6克重铬酸钠溶于20毫升50%硫酸中,一面振荡,一面加入1.5克芳烃。加热(必须用回流冷凝管),如果开始反应很激烈,需用水浴冷却,以控制反应。反应沉寂以后,再加热回流2~3小时,倒入30毫升水中,冷却,滤出沉淀。沉淀物与15毫升5%硫酸共沸以除去铬盐。冷却后,滤集沉淀的羧酸,溶解于15毫升5%苛性钠溶液中,过滤,在激烈搅拌下,将滤液注入20毫升10%硫酸中。滤出沉淀,用少量冷水洗涤,在水中重结晶。

【自邻-甲苯磺酰胺制备糖精】



按实验通法 1) 制备: 0.1 摩尔磺酰胺用 0.25 摩尔高锰酸钾, 酸化后得到糖精, 收率为 50%, 熔点 228°C (水)。

【实验通法^[1]——甲基吡啶氧化为吡啶羧酸】

在装有搅拌器、回流冷凝管和温度计的 1 升三口烧瓶中, 放置 0.5 摩尔甲基吡啶和 500 毫升水, 加热到 70°C , 在激烈搅拌下, 将 1.3 摩尔粉碎的高锰酸钾分成 10 份加入, 投料时, 须待前一份高锰酸钾的颜色消失, 方始投入下一份。在加入最初五份时, 保持温度约为 70°C , 随后在沸水浴上加热。全部高锰酸钾消耗后趁热过滤, 沉淀用热水洗涤四次, 每次 100 毫升, 合并滤液, 真空蒸发至约为 600 毫升, 加浓盐酸 (约 60 毫升) 调节到该吡啶羧酸的等电点, 置沸水浴上加热后, 慢慢冷却, 为使结晶完全, 可将其置于冰箱中过夜, 滤集产品, 用 50 毫升冷水洗涤。

表 3-6-1 自甲基吡啶制备吡啶羧酸

产 物	原 料	熔 点 ($^\circ\text{C}$)	等 电 点 (pH)	收 率 (%)
吡啶-2-羧酸(皮考啉酸)	α -甲基吡啶	138	3.2	65
吡啶-3-羧酸(烟酸)	β -甲基吡啶	235(水)	3.4	73
吡啶-4-羧酸(异烟酸)	γ -甲基吡啶	311(封闭管)(水)	3.6	49

由于吡啶-2-羧酸(皮考啉酸)极易溶解于水(90 克/100 毫升水, 9°C), 在调节到等电点以前, 将溶液浓缩到约为 200 毫升, 置于装有搅拌器和分水器的三口烧瓶中, 加入约 1 升苯, 进行共沸蒸馏脱水。脱水后, 热苯溶液通过保温漏斗过滤, 在水浴上低真空蒸发到干。留在烧瓶里的无机盐, 用回收苯煮沸 2 小时提取, 蒸去苯, 残余物与前面得到的皮考啉酸合并。

芳酸在工业上是由相应的甲苯生产的, 用硝酸或在五氧化钒或钴盐的存在下用空气作氧化剂。

【实验通法^[2]——核上取代的甲苯自氧化为核上取代的苯甲酸】

在装有搅拌器(只能用纯石蜡油润滑)、进气管(如图 1-1-11, 不要用橡皮塞)、回流冷凝管和分水器的 500 毫升三口烧瓶中^[3], 放置 0.5 摩尔蒸馏过的甲苯衍生物、70 毫升氯苯和 0.3~0.5 克硬脂酸钴^[4]。在氧化二甲苯和 1, 3, 5-三甲苯时, 原料用 1 摩尔, 不需以氯苯作溶剂。氧气(约 30 升/小时)经过安全浸液管(图 1-1-9)、流量计、碱性高锰酸钾溶液和苛性钾干燥塔进入沸腾反应液中。用继电器调节加热浴的温度, 使反应液恰能维持回流。随着反应的进行必须使温度慢慢上升。

[1] 参见 G. Blak, E. Depp, and B. B. Corson, J. Org. Chem. 14, 14(1949)。

[2] W. Pritzkow, 私人通信。

[3] 接头不要涂油以免影响反应。

[4] 见试剂附录。

至多二小时后^[1], 氧化开始, 总反应时间平均为 6~10 小时。在氧化二甲苯时, 蒸出约 5 毫升水后, 即可停止反应。用其他原料时, 氧化一直进行到不再有水蒸出为止。如果最终产物的结晶有碍于继续通入氧气, 则停止反应, 冷却并加以过滤, 滤液继续进行氧化。

表 3-6-2 核上取代甲苯的氧化

最 终 产 物	起 始 化 合 物	熔 点 (°C)
邻甲苯甲酸	邻 二 甲 苯	105(水)
间甲苯甲酸	间 二 甲 苯	111(水)
对甲苯甲酸	对 二 甲 苯	180(稀乙醇)
3, 5-二甲基苯甲酸	1, 3, 5-三甲苯	170 升华(乙醇)
对氯苯甲酸	对 氯 甲 苯	240(丙醇)
对苯二甲酸单甲酯	对甲苯甲酸甲酯	230 升华(水)

反应完毕后, 将反应物置冰箱中过夜, 过滤, 固体重结晶, 滤液经分馏柱蒸馏。按耗用的甲苯计算, 收率约为 50%, 将蒸馏后的残余固体用甲苯重结晶, 可增加产量。

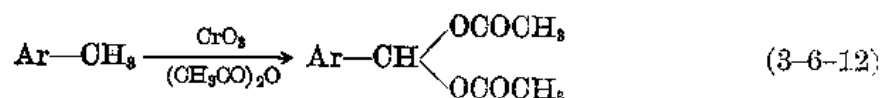
表 3-6-3 列出了工业上重要的酸类的用途, 它们都是由烷基芳族化合物的氧化而得到的。在类似条件下, 以锰或铬为催化剂, 在液相中用大气氧氧化烷基苯可得到芳基烷基酮, 如乙苯氧化为苯乙酮。

表 3-6-3 氧化甲基芳族化合物制造的重要羧酸及其用途

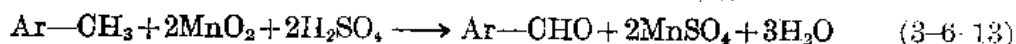
酸	主 要 用 途
苯 甲 酸	防腐剂; 酯(驱虫剂, 香料)。
邻苯二甲酸(酸酐)(参见第 295 页)	辛酯、丁酯和乙酯(成形剂); 聚酯树脂(醇酸树脂); 蒽醌(→染料)。
间苯二甲酸	醇酸树脂; 成形剂。
对苯二甲酸	聚对苯二甲酸乙二醇酯(合成纤维: 涤纶、格里苏特、特莱维拉、涤纶、狄奥纶)。
对硝基苯甲酸	对氨基苯甲酸 → 药物(普鲁卡因[奴佛卡因、界纳卡因]麻醉剂)。
烟 酸	烟酰胺(维生素)。
异 烟 酸	异烟肼(INH、新特本、雷米封, 抗结核药)。

二、甲基芳烃氧化为芳香醛

将甲基芳烃转变为醛的困难由于生成的醛比甲基更容易氧化。所以必须将生成的醛连续地从反应混合物中分离。例如, 将其转变为较稳定的衍生物。铬酸在醋酸酐中是适宜的氧化剂, 生成的醛被结合为二醋酸酯



只要准确地控制用量, 用合成的二氧化锰在硫酸中也只能氧化到醛。



但这个方法的应用并不广泛。

[1] 添加 0.1 克偶氮异丁腈诱发反应。

如果芳香核上的甲基有足够的反应活性, 二氧化硒是另一个选择性的氧化剂。对于甲基取代的杂环化合物尤其适用, 例如 2-甲基苯骈噻唑、2-甲基吡啶和甲基喹啉以及 2-甲基萘转变为相应的醛。

甲基芳烃氯化为苄叉二氯后再继续水解, 是另一个自甲基芳烃制备芳醛的可能途径(参见第 129 和 158 页)。

【2-萘醛的制备^[1]】(用二氧化硒氧化)

注意! 反应时可产生少量剧毒的硒化氢, 应在通风橱内进行。

在装有搅拌器和空气冷凝管的 500 毫升三口烧瓶中, 加热使 0.2 摩尔 2-甲基萘溶解于 80 克萘内; 在 220°C 浴温和搅拌下, 在 35 分钟内, 分数次加入 0.2 摩尔升华过的二氧化硒^[2]。冷却后, 加 250 毫升乙醚并搅拌, 过滤, 残余的硒用乙醚洗涤。然后这乙醚溶液同 150 毫升新配制的饱和重亚硫酸盐溶液激烈搅拌三小时。重亚硫酸盐加成物析出后, 倾出液体, 残余物用乙醚洗涤两次, 倾出乙醚, 过滤, 置空气中干燥。在搅拌下将重亚硫酸盐加成物加到 200 毫升热的浓碳酸钠溶液中, 然后用冷水稀释, 析出醛, 过滤(经常首先析出油状物, 再逐渐固化)。另一种精制方法是进行水蒸气蒸馏。熔点 60°C, 收率 50%。

硒再转变成二氧化硒而加以回收。

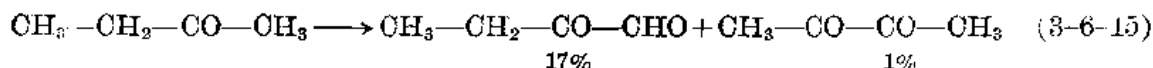
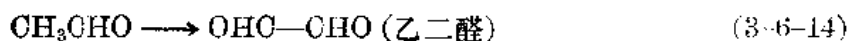
以类似方法可从 4-甲基喹啉制备 4-醛基喹啉, 参见 S. F. McDonald, J. Am. Chem. Soc., 69, 1219 (1947)。

在酯酐存在下用铬酸酐氧化甲基芳烃, 并使生成的二醋酸酯皂化以制备芳香醛(邻和对硝基苯甲醛、对溴苯甲醛、对氯基苯甲醛)的实例参见: T. Nishimura, Org. Syntheses 36, 58 (1956); S. M. Tsang, E. H. Wood, 和 J. R. Johnson, Org. Syntheses 24, 75 (1944); S. V. Lieberman 和 R. Connor, 有机合成, 第 II 集, 301 页。

三、羰基化合物中活化的甲基和次甲基的氧化

(一) 用二氧化硒氧化

与羰基相邻的次甲基和甲基可借二氧化硒选择性地转变为羰基, 生成 α -双酮或酮醛, 例如:



二甲苯、乙醇和二氧己环可用作溶剂。在多数情况下, 微量的水能提高收率。

经异亚硝基酮制备 α -双羰基化合物的实例参见第 425 页。

【实验通法——用二氧化硒将活泼甲基和次甲基氧化为酮基】

置 0.25 摩尔原料于装有搅拌器、回流冷凝管和温度计的 500 毫升三口烧瓶中, 控制温度不超过 20°C (必要时用水冷却), 滴加 0.25 摩尔升华过二氧化硒^[3]与 180 毫升二氧环己烷和 12 毫升水的混合物。加完后, 煮沸并搅拌 6 小时, 趁热滤出生成的硒(不要抽滤), 用二氧环己烷洗涤。真空蒸去溶剂后, 残余物用短程维格罗分馏柱分馏, 按 20~30°C 的沸距收集主要馏分并再次分馏。

[1] Султанов А. С., Родюнов В. М., Шемякин М. М., ЖОХ, 16, 2073 (1946)。

[2] 见试剂附录。

[3] 见试剂附录。

表 3-6-4 用二氧化硒氧化制备的某些产品

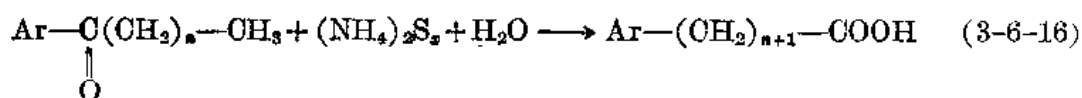
产 物	原 料	物 理 常 数	收率(%)	注 意 事 项
苯基乙二醛	苯乙酮	沸点 97°C/125 毫米汞柱	70	一水合物较为稳定: 产物溶解于 3~4 倍体积的热水中, 冷却析出无色结晶, 熔点 91°C.
丙酮二酸二乙酯	丙二酸乙酯	沸点 95~105°C/12 毫米汞柱	21	在空气中放置 2~3 天析出固体单水合物, 滤出, 在苯中重结晶, 熔点 57°C.
1-苯基-1, 2-丙二酮	苯丙酮	沸点 103°C/12 毫米汞柱, n_D^{20} 1.5334	35	
1, 2-环己二酮	环己酮	沸点 97°C/125 毫米汞柱, 熔点 34°C		

被邻近芳基活化的次甲基也可选择性地氧化为酮, 例如对硝基乙苯 $\rightarrow$ 对硝基苯乙酮 (不能通过硝化制得), 四氢萘 $\rightarrow$ α -萘满酮和茚 $\rightarrow$ 茚酮. 氧化剂和反应条件取决于最终产物的稳定性.

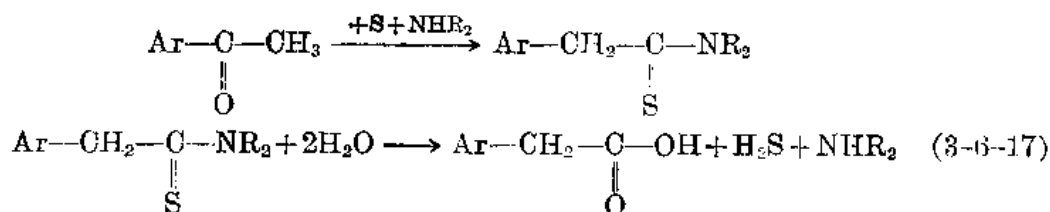
从茚制备茚酮参见: E. H. Huntress, E. B. Hershberg, 和 I. S. Cliff, J. Am. Chem. Soc. **53**, 2720 (1931).

(二) 维格德 (Willgerodt) 反应

在维格德反应中, 烷基芳基酮被多硫化铵水溶液 (通常是在加压下) 氧化为碳原子数相同的 ω -芳基烷基羧酸:



其结果是甲基氧化成羧基, 而酮羰基却被还原为次甲基. 最初产物一般是酸的硫代酰胺 (甚或是酰胺), 后者继续皂化. 肯德勒 (Kindler) 改良法不用加压进行反应, 用硫磺和仲胺 (一般是吗啉) 代替多硫化物溶液:



此法甚为重要, 特别用于从芳基甲基酮制备芳基醋酸, 利用弗瑞迪-克来福特酰化反应, 原料是容易得到的 (参见第 257 页).

【实验通法——维格德-肯德勒反应】

注意! 放出硫化氢, 应在通风橱里进行.

在 100 毫升圆底烧瓶中, 放置 0.1 摩尔烷基芳基酮、0.2 摩尔硫磺和 0.2 摩尔吗啉, 于 135°C (浴温) 加热 6 小时. 将反应液趁热倒入 40 毫升热酒精中, 用玻璃棒摩擦至硫代酰吗啉开始结晶, 放在冰箱中过夜. 滤出硫代酰吗啉并用冷酒精洗涤.

水解: 80 克 50% 苛性钾溶液同 140 毫升酒精混合后, 加入 0.1 摩尔粗制硫代酰吗啉, 加热回流 6 小时. 将酒精基本蒸除, 残余物加水稀释, 过滤, 加浓盐酸使呈强酸性 (放出硫化氢). 冷却后滤出沉淀的酸. 如果产物溶于水或析出的是油状物, 则用乙醚提取三次, 每次用

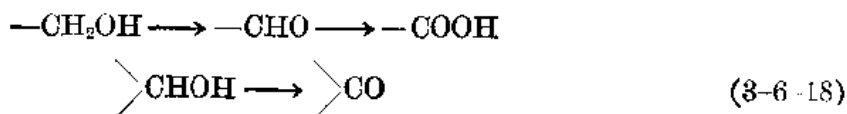
100 毫升, 合并提取液, 加硫酸镁干燥, 蒸去溶剂, 用水重结晶(必要时加入骨炭脱色), 继续提取母液能提高收率。

表 3-6-5 利用维格德-肯德勒反应制备的某些产品

酸	酮	硫代吗啉的熔点 (°C)	酸的熔点 (°C)	收率 (%)	附 注
对甲苯醋酸	对甲苯乙酮	103(甲醇)	92(水)	50	
2, 4-二甲苯醋酸	2, 4-二甲苯乙酮	83(甲醇)	105(水)	45	
对氯苯醋酸	对氯苯乙酮	①	104(水)	25	浴温 160°C.
对溴苯醋酸	对溴苯乙酮	①	115(水)	25	浴温 160°C.
对甲氧基苯醋酸	对甲氧基苯乙酮	71(甲醇)	85(水)	50	
高藜芦酸	乙酰藜芦酮	90(乙醇)	96(无水) 水合物 68(水)	50	
苯丙酸	苯丙酮	①	47(高石油醚或水)	45	粗酸蒸馏, 沸点 128°C/6 毫米汞柱.
α -萘乙酸	α -萘甲基酮	141(水)	131(水)	50	
β -萘乙酸	β -萘甲基酮	108(甲醇)	140(水)	60	

① 未分离硫代吗啉, 将全部反应物进行水解。

第三节 伯醇、仲醇和醛的氧化

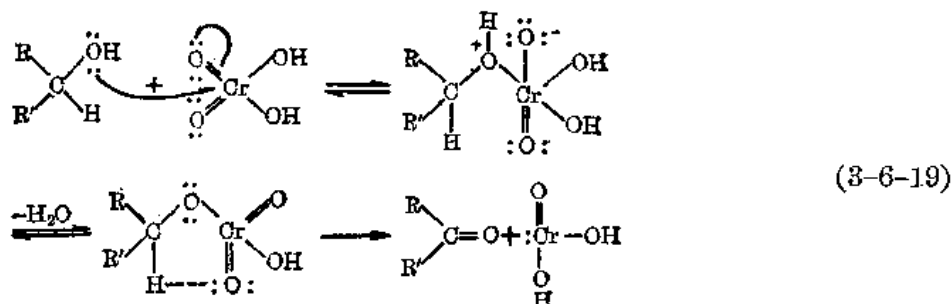


在甲基和次甲基的温和氧化中已提到过伯、仲醇与氧化剂的反应, 而叔醇的氧化却相当难, 并发生 C—C 键的断裂(参见第 278 页)。

一、伯醇氧化为醛、仲醇氧化为酮

适宜的氧化剂有铬酸、三氧化铬-吡啶络合物、重铬酸盐-硫酸、硝酸、二氧化锰、二氧化硒、四氧化钨和二甲亚砷。

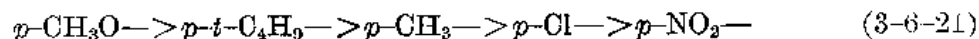
在铬酸氧化中, 醇向铬酸发生亲核性的加成, 消除水而形成铬酸酯^[1]。反应的第二步大概是经过环状的过渡态, 醇的 α -氢转移给铬酸残基, 铬自六价变为四价, 四价铬又被另外的醇还原到三价, 反应式如下:



[1] 这一步与从羧酸形成酯相仿, 参见第 326 页。



就核上取代的 1-苯基乙醇衍生物而言,取代基的可氧化性被发现如下顺序:



在氧化伯醇时,必须防止生成的醛继续被氧化为羧酸。例如,用蒸馏法可连续地从反应混合物中把生成的醛分离出来,这常常是可能的,因为醛的沸点比相应醇的沸点为低。但用重铬酸盐氧化来制备醛时,其收率很少超过 60%。然而值得注意的是,只要条件相宜,C—O 重键很少受影响。

用铬酸叔丁酯(在石油醚、苯或四氯化碳中)或二氧化锰(在丙酮、石油醚、四氯化碳或稀硫酸中)氧化伯醇时,得到的醛收率较高。用上述氧化剂制备不饱和醛和芳香醛时,也可得到良好的收率。

仲醇氧化为酮比伯醇的氧化更容易,收率也较高,这是由于仲醇的反应活性比伯醇大和生成的酮对氧化剂比醛更稳定的缘故。在萜类和甾族化合物中,三氧化铬/吡啶络合物和铬酸酐-二甲基甲酰胺已证明是仲醇的有效氧化剂。

三氧化铬-吡啶络合物是自醇制备醛和酮的优良的氧化剂,除广泛地用于制备酮以外,在氧化伯醇制备醛时,收率也比较高。麻烦的是络合物的制备和纯化。近来发现,以二氯甲烷为溶剂制备络合物,不必分离即可加入醇进行氧化。

二甲亚砷是制备羰基化合物的又一个温和的氧化剂。二甲亚砷首先与一亲电试剂(例如二环己基碳二亚胺^[1]、五氧化磷^[2]或酸酐^[3])形成活泼中间体,后者和醇反应生成氧鎓正离子,进一步失去质子生成羰基化合物。

【三氧化铬吡啶络合物的制备^[4]】

注意! 必须按规定顺序加料,否则发生燃烧。

在装有密闭搅拌器、温度计和干燥管的 1 升三口烧瓶中,放置 500 毫升无水吡啶,在搅拌下,用冰浴冷却到约 15°C。在 30 分钟内,分批加入无水氧化铬 68 克(0.68 摩尔),控制添加速度使反应温度不超过 20°C 并使氧化铬能迅速同吡啶混合。随着氧化铬的加入,析出深黄色绒毛状的沉淀,反应液的粘度增大。加完后,使反应混合物渐渐热至室温,并继续搅拌。在一小时内,反应液的粘度变小,黄色沉淀变为深红色大结晶,当搅拌停止时,则沉淀于瓶底。倾出表面的吡啶,结晶用无水石油醚以倾泻法洗涤数次,每次用 250 毫升。在尽可能避免接触大气的情况下,用砂芯漏斗滤集产品并以无水石油醚洗涤。络合物在 10 毫米真空下干燥,得到 150~160 克(85~91%)红色结晶的氧化铬二吡啶。产物极易吸湿,接触湿气迅速变为重铬酸二吡啶。产物在 0°C 保存于棕色瓶中。

【实验通法——用三氧化铬吡啶络合物氧化】

配制 5% 络合物的无水二氯甲烷溶液,络合物和醇的摩尔比为 6:1,为使醇完全氧化为醛,如此过量的试剂通常是需要的。当使用新制备的纯粹络合物在 25°C 配制 5% 二氯甲烷溶液时,完全溶解为深红色溶液;当用粗制络合物配制时,溶液经常夹有少量棕色不溶物。在

[1] DMSO-DCC 氧化法: K. E. Pfitzner, J. G. Moffatt, J. Am. Chem. Soc., **85**, 3027 (1963)。

[2] DMSO-五氧化磷法: K. Onodera 等 J. Am. Chem. Soc., **87**, 4651 (1965)。

[3] DMSO-酞酐法: J. D. Albright, L. Goldman, J. Am. Chem. Soc., **87**, 4214 (1965)。

[4] J. C. Collins 和 W. W. Hess, Org. Syntheses **52**, 5 (1972)。韩广甸等,有机制备化学手册,下卷第 4 页,1978 年,石油化学工业出版社。

室温(或低于室温)和搅拌下,将醇或醇的无水二氯甲烷溶液一次加至红色溶液中。无立体阻碍的伯(和仲)醇于 25°C 在 5~15 分钟内反应完全,析出棕黑色还原铬-吡啶聚合物。当还原铬沉淀完全后(借助气相层析或薄层层析检查反应情况),倾出上层液体,并用二氯甲烷充分漂洗沉淀。

合并二氯甲烷溶液,依次用稀盐酸、碳酸氢钠溶液和水洗涤,以除去微量的吡啶和铬盐,或直接用过滤器过滤,或通过层析柱。蒸除二氯甲烷得到产物;残余的少量吡啶常可在减压下抽去。若干制备实例列于下表^[1];

表 3-6-6 用三氧化铬吡啶络合物氧化制备的醛和酮

产 物	原 料	物 理 常 数	收 率 (%)
2-丁酮	2-丁醇	沸点 80°C	98
2-辛酮	2-辛醇	沸点 173°C	97
二苯甲酮	二苯甲醇	熔点 50~52°C	96
庚 醛	1-庚醇	沸点 155°C	84
苯甲醛	苯甲醇	沸点 179°C	95
4-硝基苯甲醛	4-硝基苯醇	熔点 105~106°C	97
3-羟基苯甲醛	3-羟基苯醇	熔点 101~103°C	87

【实验通法^[2]——仲醇氧化为酮】

在下述实验步骤中反应在两相系统中进行。生成的酮被有机溶剂从氧化混合物中萃取除去,以防止进一步的氧化。

在装有搅拌器、滴液漏斗、温度计和回流冷凝管的 500 毫升三口烧瓶中,溶解 0.2 摩尔醇于 100 毫升乙醚中,在搅拌下,于 15 分钟内滴加 0.067 摩尔重铬酸钠^[3]和 15 毫升硫酸及 100 毫升水配成的溶液。温度应保持于 25°C。搅拌 2 小时,然后分去醚层,水层用乙醚提取二次以上,每次 50 毫升。合并乙醚提取液,用饱和碳酸氢钠溶液和水洗涤,以硫酸镁或硫酸钠干燥。蒸去乙醚后,产物经短维格罗柱分馏。

本法很适用于半微量制备(用电磁搅拌器)。将酮的粗品转变成适当的衍生物用于仲醇的分析鉴定颇为满意。

表 3-6-7 仲醇氧化为酮

产 物	原 料	产 物 的 物 理 常 数	收 率 (%)
环己酮	环己醇	b. p. 155°C, n_D^{20} 1.4503	65, 97 ^①
2-甲基环己酮	2-甲基环己醇	b. p. 65°C/23 毫米汞柱, n_D^{20} 1.4490	62
(一)-薄荷酮	(一)-薄荷醇	b. p. 67°C/4 毫米汞柱, n_D^{20} 1.4586 $[\alpha]_D^{20}$ -29.90	70
顺-2-萘烷酮	顺-2-萘烷醇 ^②	b. p. 110°C/10 毫米汞柱, n_D^{20} 1.4927	60
乙基异丙基甲酮	乙基异丙基甲醇	b. p. 112°C, n_D^{20} 1.3975	60
苯丙酮	乙基苯基甲醇	b. p. 93°C/11 毫米汞柱, n_D^{20} 1.5270 m. p. 21°C	65

① 三氧化铬-吡啶络合物氧化法。

② 按照表 3-4-11 氢化得到的异构体混合物粗品即可作为原料。

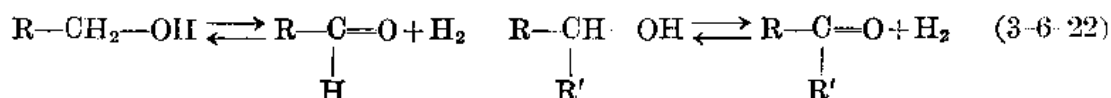
[1] Richard S. Monson, Advanced Organic Synthesis, 6, 1971.

[2] 参见 H. C. Brown and C. P. Garg, J. Am. Chem. Soc. 83, 2952 (1961).

[3] 结晶水应计算在内。

二、伯醇和仲醇催化脱氢为羰基化合物

伯、仲醇的催化脱氢——特别是在工业上——是制备醛和酮的重要方法:



合适的催化剂有金属铜、银、铜/氧化铬和氧化锌。

在高温下,平衡(式 3-6-22)向脱氢产物一边移动,可用骤冷法避免逆反应。

由于脱氢过程是吸热的,催化剂必须连续加热。但同时通入空气使氢燃烧能供应需要的热量。在较大规模的操作中,事实上还需加以冷却,否则将超过最适宜的反应温度 400~500°C。

【实验通法——伯、仲醇催化脱氢为醛和酮】

1) 脱氢装置的结构(图 3-6-1)

A 为优莫克斯玻璃制成的催化剂管,长 100 厘米、直径 15~20 毫米,装有外层加热线圈、温度的测量和调节装置^[1],管内紧密地装填着沉积在浮石上的铜-银催化剂^[2],并连接

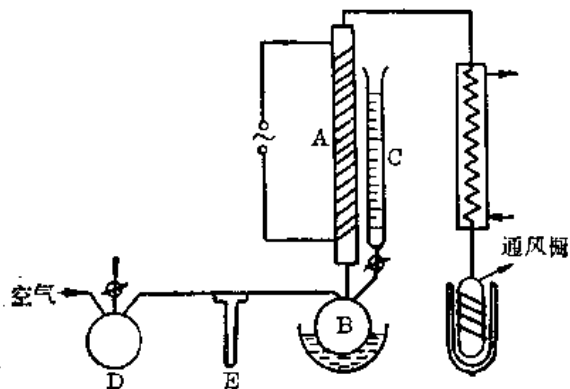


图 3-6-1

250 毫升三口烧瓶 B, 烧瓶 B 放置在带接触温度计的金属浴里。滴管 O 控制醇的流量。所需空气从泵经过缓冲容器 D (最好是用玻璃烧瓶或有磨口接头的大瓶) 和刻度流量计 E (见第 9 页) 通入烧瓶 B 中。和催化剂管相连接的冷凝管的末端接低温接受器(图 3-3-2c), 这接受器用冰盐混合物冷却, 其出气管通到通风橱里。

2) 脱氢 调节加热浴的温度,使其比相应醇的沸点高 50°C, 催化剂管加热到 330~350°C 并保持在此温度下进行反应。

空气流量调节在每小时 40~50 升(氧不能过量太多)。在 70 分钟内自滴管 O 均匀滴加 1 摩尔醇。收集的反应产物如分为二层,可将有机层经 50 厘米维格罗柱进行蒸馏;如其不分层,

表 3-6-8 醇的催化脱氢

产物	n_D^{20}	沸点 (°C)	醇	n_D^{20}	沸点 (°C)	转化率 (%)	收率 (%)
丙酮	1.3591	56	异丙醇	1.3776	82	80	60
甲基乙基 甲酮	1.3789	79	仲丁醇	1.3978	99	90	50
丙醛	1.3636	49	正丙醇	1.3854	97	80	35
正丁醛	1.3843	75	正丁醇	1.3990	118	90	45
戊醛	1.3947	104	正戊醇	1.4099	138	80	40
正己醛	1.4039	128	正己醇	1.4179	156	80	45

[1] 关于电加热和温度控制,见第 188 页催化脱氢装置。因为是放热反应,如不自动控制,在反应期间应用变压器调节加热。

[2] 制备方法见试剂附录。

则蒸馏此全部粗产物。各个馏分用硫酸镁干燥后进行分馏。

计算转化率, 参照转化率计算收率。

催化剂用过约 10 次后必须更新。所得羰基化合物的纯度超过 90% (按体积计), 可用折光率大致测定之。将所得产物的折光率与由醇-酮或醇-醛混合物描出的标准曲线相比较 (参见第 71 页)。

工业上制备醛和酮的重要方法是醇的脱氢 (表 3-6-9), 用乙醇脱氢来制造乙醛, 如果可行的话, 将比乙烯法或发酵法便宜。

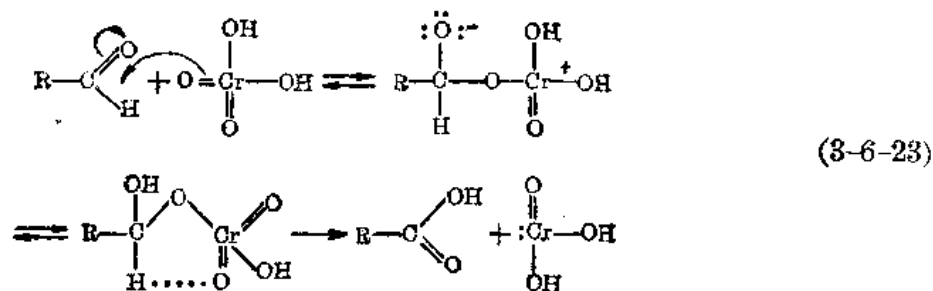
表 3-6-9 工业上重要的醇脱氢反应

产 物	原 料	用 途
甲 醛	甲 醇	→ 塑料 (用酚、尿素、三聚氰酰胺); 六次甲基四胺; 季戊四醇; 丁炔二醇 → 丁二烯。
乙 醛	乙 醇	见表 3-4-3。
正 丁 醛	正 丁 醇	→ 2-乙基己醇 → 邻苯二甲酸二辛酯 (见表 3-6-3); 丁酸。
丙 酮	异 丙 醇	溶剂; 乙烯酮 → 醋酐; 2-甲基-2-羟基丙腈 (见表 3-3-8); 双酚 A (Dian) (见第 267 页)。
甲基乙基甲酮 (参见第 279 页)	仲 丁 醇	溶 剂。
环己酮 (参见第 279 页)	环己醇 (见第 234 页)	环己酮肟 → 己内酰胺; 德洛纶, 贝纶; 己二酸 → 尼龙 (见第 336 页)。

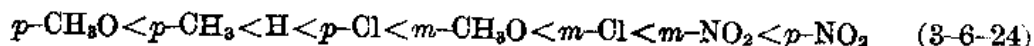
三、伯醇和醛氧化为羧酸

所有将伯醇氧化为醛的氧化剂都能将醇 (经过醛) 和醛氧化为羧酸。

在用铬酸氧化醛时, 正象和醇的反应一样 (式 3-6-19) 大概形成铬酸酯为中间体——在此情况下是通过醛的水合物——然后一个氢原子转移给铬酸:

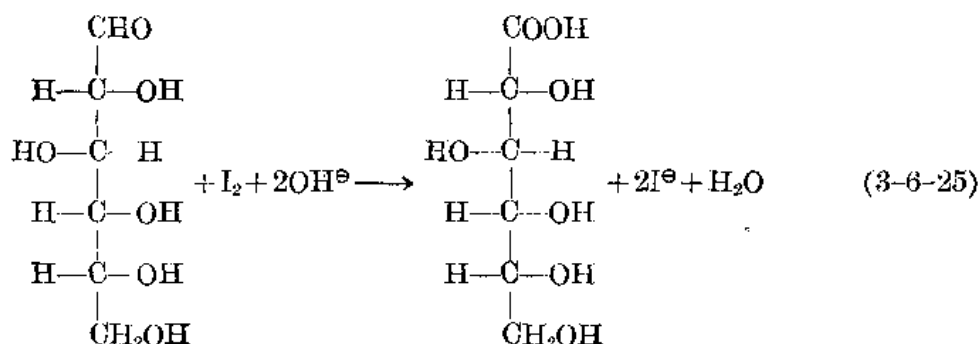


和醇的反应相反, 取代苯甲醛的氧化速率按下列次序增大:



在酸性溶液里氧化伯醇时, 作为中间体生成的醛容易发生缩醛化 (参见第 316 页), 生成的酸发生酯化, 从而使部分的醇无法被氧化。所以伯醇的氧化最好是在碱性介质中用高锰酸钾进行。

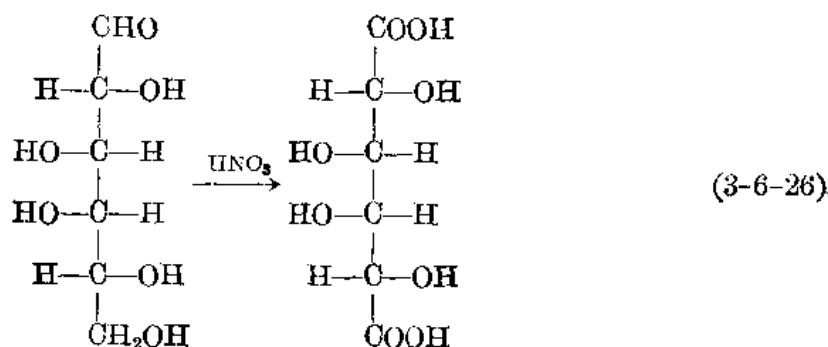
由于醛基比羟基更容易被氧化, 故有可能在温和的条件下选择性地氧化醛基——例如在醛糖中就是如此。用碘的碱性溶液可将 D-葡萄糖转变为葡糖酸:



这个反应用于糖的碘量测定法。

在碱性介质中,用一价银离子(氨络物:杜伦试剂)和二价铜离子(酒石酸络合物:费林溶液)也可将醛选择性地氧化成酸,上述离子被还原为金属银和红色的氧化亚铜。氨性硝酸银溶液和费林溶液不能被醇和酮还原,所以用作醛的鉴别试剂。但必须记住,酮糖象醛糖一样能还原费林试液,因为在碱性介质中酮糖容易转变为醛糖并部分降解为低级的醛糖。

硝酸能氧化醛基和醛糖的伯醇基,生成羟基二羧酸,例如自 *D*-半乳糖生成粘酸。



【自乳糖制备粘酸】(用硝酸氧化)

注意! 亚硝气有毒,反应在通风橱内进行。

将 0.03 摩尔乳糖和 120 毫升 25% 硝酸 ($D=1.15$) 的混合物在水浴上蒸发到只剩 20 毫升,加入 30 毫升水稀释(生成的糖二酸溶解于水)。放置数天后,过滤,用冷水洗涤固体。收率为 30~40%。精制时将产物溶解于等当量的碱中,加计算量的酸使其沉淀。熔点 213°C (分解)。

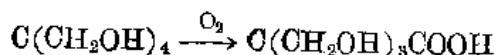
【自三氯乙醛制备三氯乙酸】(用硝酸氧化)

注意! 三氯乙酸刺激皮肤;应戴好橡皮手套。

置 0.24 摩尔水合氯醛于 250 毫升烧瓶中熔融,谨慎地滴加 17 毫升发烟硝酸 ($D=1.5$) (在通风橱里)。当氧化氮的发生变慢时,加热使其完全除去,产物进行真空蒸馏,沸点 $102^\circ\text{C}/20$ 毫米汞柱,熔点 57°C ,收率为 55%。

在溶液里以铂为催化剂,可用氧选择性地氧化多羟基化合物。在这种情况下,取决于反应条件,伯醇基或者被氧化为醛,或者被氧化为羧基。这个反应很重要,特别用于选择性氧化碳化合物及其衍生物,例如制备糖醛酸。

【自季戊四醇制备三-(羟甲基)-醋酸^[1]】



[1] 参见 K. Heyns and M. Beck, Chem. Ber. 89, 1648 (1956)。

在三口烧瓶中, 将 7.5 克季戊四醇溶于 400 毫升水, 加 5 克铂炭催化剂^[1], 用大约 10 毫升碳酸氢钠溶液调节到 pH 6.2~6.5. 在 35°C 和激烈的搅拌下, 向溶液中通入氧气(约 5 个气泡/秒)约 8 小时. 在全部反应期间, 通过滴加碳酸氢钠而将 pH 保持在 6 和 7 之间(如超过规定温度和 pH, 将发生进一步的氧化). 反应的进程可根据碱的消耗情况而加以跟踪, 总耗用量约为碳酸氢钠理论量的 65%. 滤出催化剂, 使滤液首先通过阳离子交换柱(Wofatite KPS 或 Lewatite S 100), 然后再通过阴离子交换柱(Wofatite L 150 或 Lewatite MN, OH 型). 用 150 毫升 30% 醋酸从阴离子交换树脂上洗脱产物, 洗脱液在水浴上真空浓缩, 冷却后产物结晶. 熔点 210~213°C (丙醇), 收率为 50%.

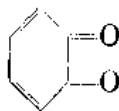
第四节 氧化法制备醌

一、自芳烃制备醌

在一定条件下, 某些芳烃可氧化为邻醌或对醌.

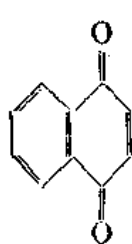


对苯醌

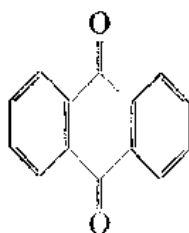


邻苯醌

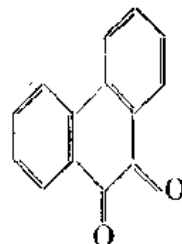
当在羰基 α , β -位置的双键受到烷基特别是芳基的稳定作用时, 自芳烃形成醌常常是容易的. 因此, 虽然只有在很特殊的条件下才能将苯直接氧化为对苯醌(用过氧化银), 而且很困难, 但蒽氧化为蒽醌和菲氧化为菲醌却非常容易; 茚的可氧化性则介于二者之间. 氧化剂可用铬酸、过氧化氢或在五氧化钒存在下用大气氧. 在相同条件下用铬酸氧化时, 各种产物的收率如下:



20%

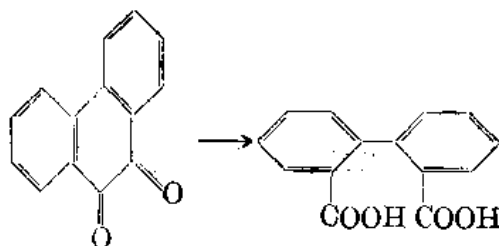


90%



37%

邻醌比对醌有较高的能量, 所以菲醌容易进一步氧化为联苯二甲酸.



[1] 见试剂附录.

与此相似,从萘不仅得到 1,4-萘醌,而且也得到邻苯二甲酸酐(参见第 282 页,邻苯二甲酸酐的工业合成)。

在按下列方法将芳烃氧化为醌时,应使用过量很多的铬酸,否则,残余的原料将使最后的精制复杂化。但当全部芳烃均已耗尽时,则应尽可能地停止反应以避免继续氧化。

【实验通法——用铬酸酐自芳烃制备醌】

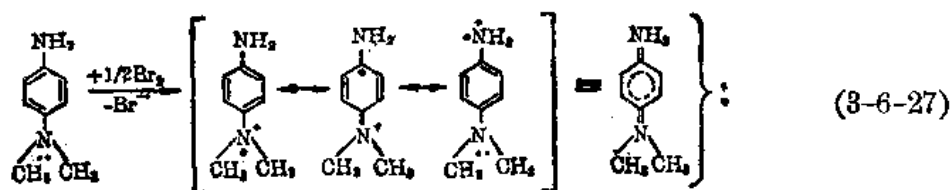
在装有温度计、搅拌器和滴液漏斗(应开口)的 500 毫升三口烧瓶中,放置 0.05 摩尔原料(固体要粉碎)和 90 毫升 90% 醋酸的混合物,在激烈搅拌下,于 1 小时内滴加 0.25 摩尔铬酸酐在 50 毫升 60% 醋酸中的溶液,这时将温度保持在 5~20°C 之间。为使氧化完全,在 40°C 继续搅拌 40~60 分钟。为准确测定反应终点,在上述反应时间内每隔 5 分钟取一样品,加水稀释,吸滤并用水洗涤。产物应呈淡黄色(不是绿色)并无芳烃的嗅味。有时迅速测定熔点也可说明是否有原料存在。反应完毕后,将反应混合物倒入等体积的水中,滤出产物并重结晶。

表 3-6-10 醌的制备

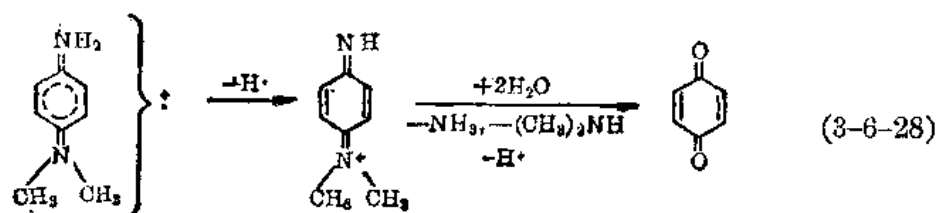
醌	烃	熔点 (°C)	收率 (%)	附 注
1,4-萘醌	萘	124(己烷)	35	
2-甲基-1,4-萘醌	2-甲基萘	106(甲醇)	45	避光贮存,易聚合。
菲 醌	菲	207(乙醇或冰醋酸)	60	粗品用碳酸钠浸渍以洗去酸。
蒽 醌	蒽	285(二氧己环)	80	不测定终点。CrO ₃ 加完后回流 4 小时。
苈 醌	苈	261(四氢萘)	50	粗品用四氢萘煮沸并趁热过滤。

二、自取代芳烃制备醌

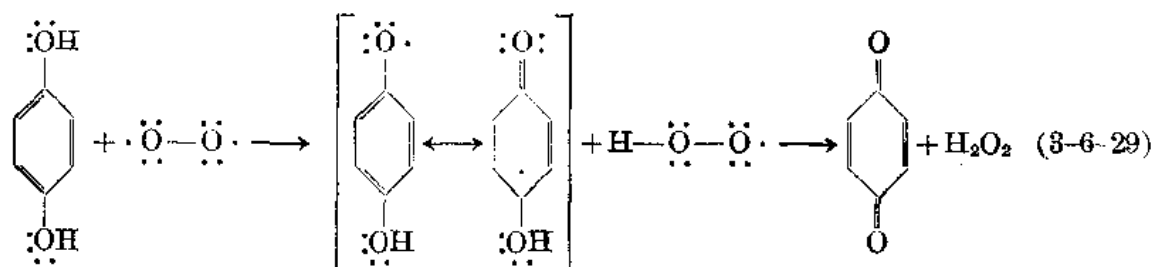
制备醌的最普通的方法是氧化邻-或对-二酚、氨基酚和芳族二胺。这些反应是自由基机理。失去电子而形成的自由基因中介效应而获得稳定,并得到所谓半醌。众所周知的反应是用溴氧化对-氨基-N,N-二甲基苯胺生成伍斯特(Wurster's)红:



这个化合物(它既是阳离子又是自由基)继续氧化转变为相应的醌亚氨盐,该盐在水溶液里非常快地水解为对苯醌:

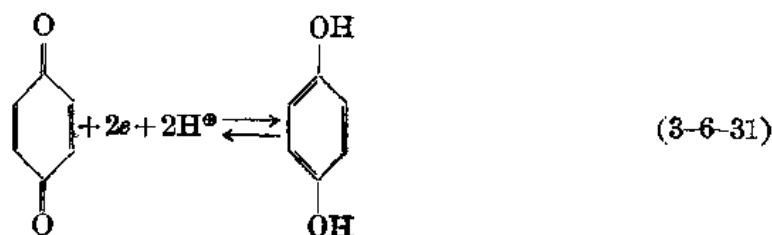


对苯二酚也相似地经过半醌(在碱性溶液中可以检索出来)转变为对苯醌^[1], 以自动氧化(大气氧/五氧化钒)进行这个反应特别好。



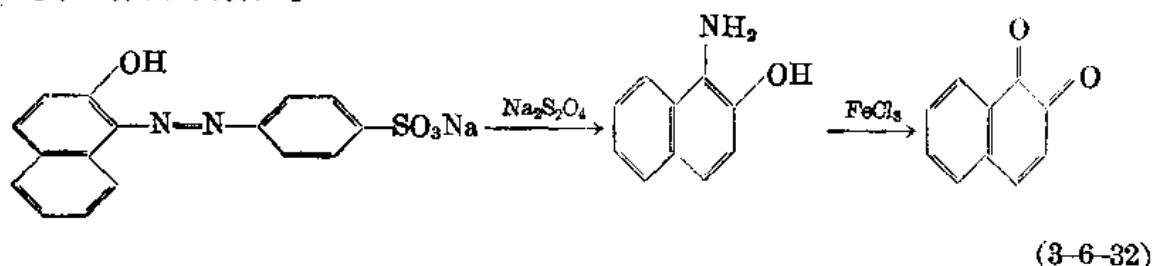
这个反应是自 2-乙基或 2-叔丁基对蒽氢醌制备过氧化氢的近代工业方法的基础^[2], 生成的蒽醌重新氢化。

醌容易接受二个电子而重新变为芳香态。



所以醌是氧化剂并容易被还原为相应的氢醌(例如在酸性溶液中用二氧化硫)。如果核上带有亲电子取代基, 醌的氧化电势更进一步增强, 例如四氯苯醌就是强氧化剂(见第 300 页)。

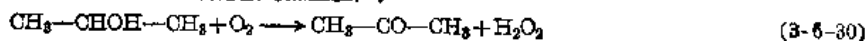
【1, 2-萘醌的制备^[3]】



1) 通过 β -萘酚橙的还原裂解制备 1-氨基-2-萘酚盐酸盐 0.01 摩尔 β -萘酚橙溶解于 50 毫升水中, 在 40~50°C 加入 0.02 摩尔连二亚硫酸钠二水合物, 混合物振荡到红色消失并析出 1-氨基-2-萘酚的淡黄到粉红色的沉淀, 为使沉淀凝结, 将混合物加热至产生泡沫, 然后置冰浴中冷却, 滤出沉淀并用水洗涤, 在振荡下将沉淀加到约 50 毫克氯化亚锡(抗氧剂)、1 毫升浓盐酸和 20 毫升水的溶液中, 匀缓地加热此混合物, 直至固体几乎完全溶解, 经活性炭薄层吸滤, 然后加入 4 毫升浓盐酸, 加热使析出的 1-氨基-2-萘酚盐酸盐溶解, 溶液置冰浴中冷却, 滤出沉淀, 用 1 毫升浓盐酸和 4 毫升水的冷溶液洗涤, 盐酸盐对空气很敏感, 必须迅速处理。

[1] 但由于半醌和对苯醌对碱不稳定, 故使氧化反应在酸性溶液中进行, 并经过醌氢醌而发生, 醌和对苯二酚的分子化合物(一般分子比为 1:1)醌氢醌颜色相当深, 混合两种原料的水溶液即能简单地制得醌氢醌, 但后者常只在固体状态下才稳定, 在这方面, 应该明了醌氢醌电极的重要性。

[2] 用氧气使异丙醇自动氧化的过程也用于过氧化氢的工业生产:



[3] 参见 L. F. Fieser, *Experiments in Organic Chemistry*, D. C. Heath & Co., Boston, 1957, p. 208.

2) 氧化成 1, 2-萘醌 将 0.02 摩尔氯化铁六水合物加热溶解于 2 毫升浓盐酸和 10 毫升水中, 冷却到室温, 过滤。1-氨基-2-萘酚盐酸盐在 35°C 搅拌溶解于少量水中, 过滤, 在搅拌下, 将氯化铁溶液加至滤液中, 滤出生成的沉淀, 用水细心洗涤以除去酸。熔点 145~147°C (分解), 收率为 75%。

按相同的方法自 1, 4-氨基萘酚可制备 1, 4-萘醌: L. F. Fieser, 有机合成第 I 集 308 页 (1965)。自 1, 2-氨基萘酚制备 1, 2-萘醌: L. F. Fieser, 有机合成, 第 II 集 294 页 (1964)。

用氯酸钠/五氧化钒自对苯二酚制备对苯醌: H. W. Underwood 和 W. L. Walsh, Org. Syntheses Coll. Vol. II, 553 (1943), 有机合成, 第 II 集, 376 页 (1964), 用铬酸钠/硫酸: E. B. Vliet, Org. Syntheses Coll. Vol. I, 482 (1951) 有机合成, 第 I 集, 389 页 (1965)。

对苯醌(用苯胺氧化制得)、萘醌、特别是蒽醌(见第 273 页)作为染料中间体有着重要的工业意义。还原对苯醌得到对苯二酚。

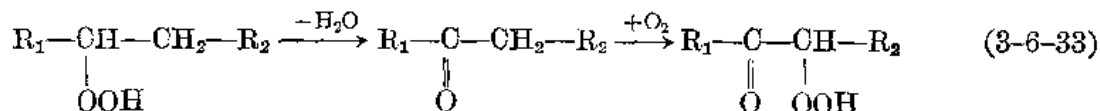
醌类广泛的分布于自然界中, 显然是霉菌和高等植物的代谢产物(如维生素 K)。醌也存在于动物组织内, 在动物体内它是由羟基苯基氨基酸的氧化生成的。我们知道, 棕色和黑色皮肤色素(黑色素)的形成是来自酪氨酸或肾上腺素。

关于醌作为插烯羰基化合物的反应见第三篇第七章第四节, 在双烯合成中作为亲二烯成份的反应见表 3-4-8。

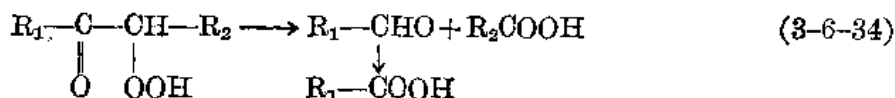
第五节 碳—碳的氧化裂解

一般说来, 在较剧烈的条件下(高温、反应时间长、过量的氧化剂)氧化有机化合物时, 发生分子裂解生成羧酸。在完全氧化降解(燃烧)时最终产物是二氧化碳和水。

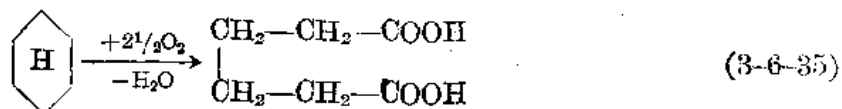
如果在 105~120°C 和锰催化剂的存在下用大气氧氧化烷烃, 按照通常的自动氧化机理, 是生成中间体氢过氧化物, 再转变为酮并继续氧化为氢过氧化酮:



氢过氧化酮再分解为酸和醛, 醛再按照第 136 页所述的机理也被氧化成酸:



高级烷烃(C₂₀~C₂₅)的氧化是在工业规模下进行的(石蜡的氧化), 由于分子中的所有次甲基的可氧化性相同, 于是得到各种链长的脂肪酸的混合物。此外还得到副产物二羧酸、醇、酮、酯和其他化合物(参见第 282 页)。在无取代基环烷烃的剧烈氧化中, 无论碳键断裂在何处, 均只生成一种二羧酸, 例如自环己烷生成己二酸。

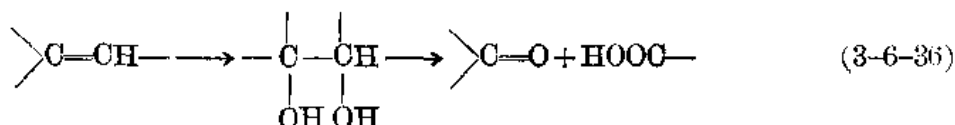


但在工业合成中, 所得到的却是继续氧化的降解产物, 例如戊二酸、琥珀酸。

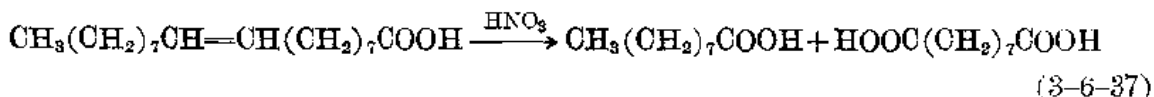
当由于官能团(碳—碳双键、羟基和羰基)的影响而使某个位置更容易受氧化时, 碳—碳键的断裂即发生于分子的一定部位而得到较为单纯的产物, 反应也就有了更大的制备价值。

一、碳—碳重键的氧化

碳—碳重键对铬酸、硝酸和高锰酸盐非常敏感。首先是发生两个羟基的加成(顺式羟基化, 参见第 212 页), 形成的乙二醇立刻发生 C—C 键的氧化裂解而生成酸或酮:



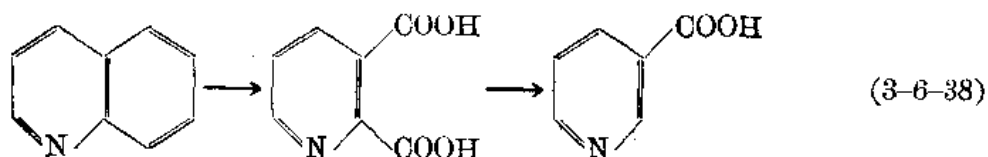
这个反应对于某些羧酸的制备是重要的, 例如自环己烯制备己二酸, 自油酸制备壬酸和壬二酸(近来工业上用蓖麻油进行氧化):



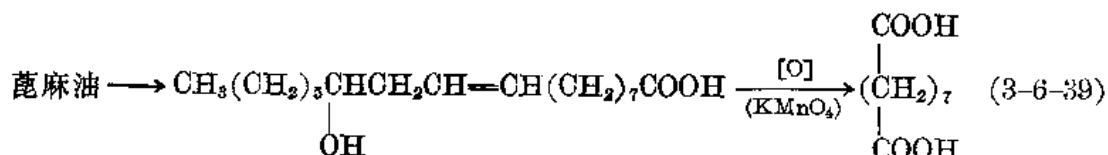
这个反应也用于检查双键(碳酸钠碱性高锰酸钾冷溶液的褪色——拜耶 [Baeyer] 试验——或高锰酸钾丙酮溶液的褪色——伊帕提夫 [Ipatieff] 试验) 和测定双键的位置, 但有一定的局限性, 因为在该反应条件下可能发生双键的移位。臭氧裂解法更适合于双键的测定, 臭氧分解也可用于生产醛、酸或酮(参见第 215 页)。

在更剧烈的条件下, 芳香环特别是芳香稠环可发生 C—C 键的氧化裂解。例如, 工业上在 350~385°C 和五氧化钒存在下, 萘的大气氧化得到邻苯二甲酸酐, 以类似的方法(但要高温, 400~500°C)自苯得到顺丁烯二酸酐。关于邻苯二甲酸酐的用途(表 3-6-3), 顺丁烯二酸酐大量用于生产聚酯树脂。

用高锰酸盐氧化喹啉得到喹啉酸, 再可脱羧为烟酸(见表 3-6-3)。



【自蓖麻油制备壬二酸^[1]】(用高锰酸盐氧化)



1) 蓖麻油(蓖麻酸)的水解 取 100 克蓖麻油和 20 克苛性钾的 250 毫升 95% 酒精溶液, 加热回流 3 小时。将反应液倒入 600 毫升水中, 用稀硫酸(20 毫升浓硫酸和 60 毫升水)酸化。析出的蓖麻酸用热水洗涤两次, 加入 20 克无水硫酸镁并时时振摇干燥 1 小时, 滤出干燥剂。粗酸产量约为 90 克, 该酸必须立即使用, 因放置将发生聚合。

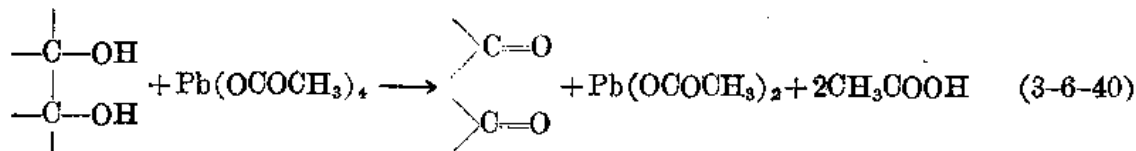
2) 氧化生成壬二酸 在装有搅拌器和温度计的 3 升三口烧瓶中, 把 0.9 摩尔高锰酸钾溶解于 2 升水中加热。溶液冷却到 35°C, 在激烈搅拌下, 加入 0.2 摩尔粗蓖麻酸的 400 毫升 4% 苛性钾溶液。反应温度升到约 75°C, 继续搅拌, 直到取样加水稀释已没有高锰酸钾的颜色为止(约半小时)。将混合物倒入 5 升烧杯中, 慢慢加入(注意发生二氧化碳泡沫)稀硫酸(50 克浓硫酸和 150 毫升水)。在水浴上加热 15 分钟使二氧化锰凝聚, 然后尽快吸滤。将

[1] 参见 J. Hill and W. McEwen, Org. Syntheses Coll. Vol. II, 53(1943)。有机合成, 第 II 集, 37 页(1964)。

残余二氧化锰同 500 毫升水一同煮沸, 以使被吸附的壬二酸溶解, 过滤。滤液与前面的滤液合并, 蒸发到约为 1 升, 置冰箱中冷却。滤出壬二酸, 用少量冷水洗涤并干燥。精制时用沸水重结晶(每克粗酸约 15 毫升水)。收率为 35% (按蓖麻酸计算), 熔点 $104\sim 106^{\circ}\text{C}$ 。

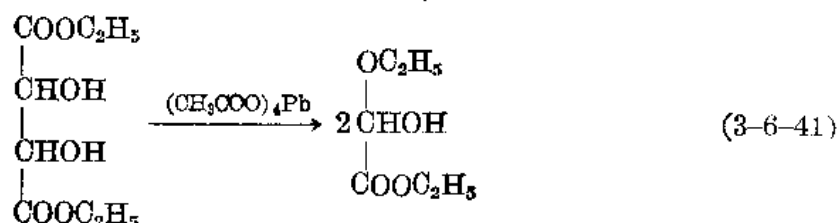
二、乙二醇裂解

用特殊的氧化剂能把 1, 2-乙二醇选择性地裂解为醛或酮。过碘酸和四醋酸铅是最有效的氧化剂。



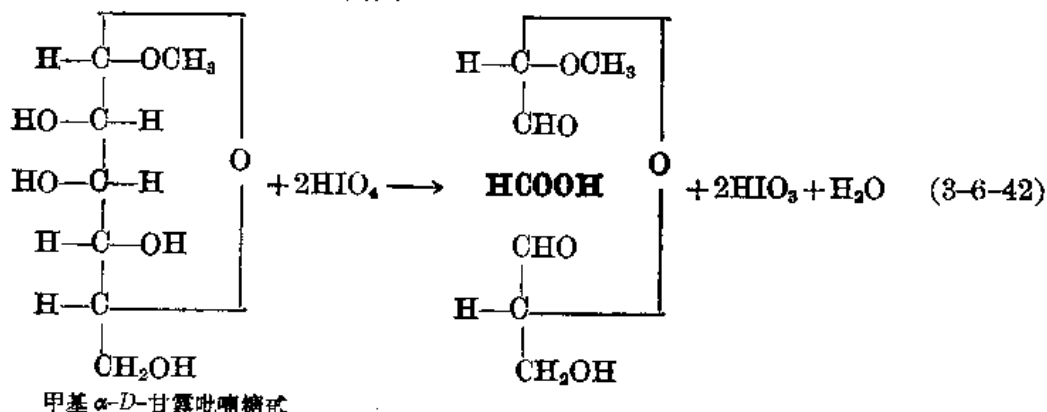
反应历程尚未完全阐明。在同四醋酸铅反应时, 也许是由乙二醇和氧化剂先形成酯, 尔后再发生离子型的裂解。一般说来, 顺式乙二醇的裂解比反式乙二醇快得多。

【自酒石酸乙酯制备乙醛酸乙酯半缩醛^[1]】(用四醋酸铅)^[2]



在激烈搅拌和冰水冷却下, 把 1 摩尔四醋酸铅^[3]于约 1 小时内加到 1 摩尔酒石酸乙酯在 1 升无水苯的溶液中, 在室温继续搅拌 12 小时。过滤, 经 50 厘米维格罗分馏柱减压慢慢蒸去约三分之二的苯^[4], 添加 800 毫升无水酒精后放置过夜, 然后过滤, 残余固体用少量酒精洗涤。用同一支分馏柱减压蒸馏酒精滤液, 除去大部分酒精, 拆除分馏柱, 残余物在空气浴上迅速进行真空蒸馏, 馏出液经分馏柱进行分馏。沸点 $57\sim 59^{\circ}\text{C}/22$ 毫米, 收率为 65%。

和四醋酸铅不同, 过碘酸是水溶性的, 可以作为糖类的乙二醇裂解试剂, 因为糖不溶于有机溶剂。过碘酸还用来测定甙环的大小。醛己糖甙发生乙二醇裂解时, 例如吡喃糖甙, 就生成氧化产物甲酸, 呋喃糖甙则生成甲醛:

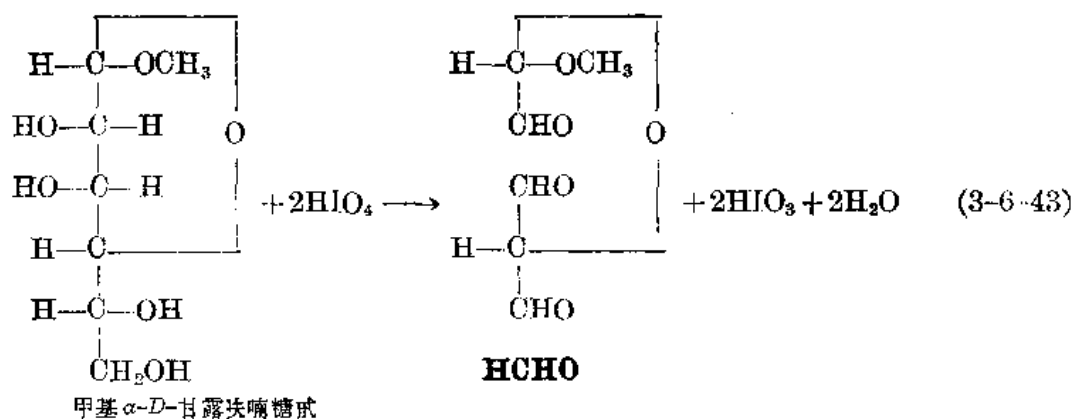


[1] 羟基乙氧基醋酸乙酯; 关于半缩醛的稳定性见第 816 页。

[2] P. L. Stedehouder, Rec. Trav. Chim. Pay-Bas **71**, 831 (1952)。

[3] 见试剂附录。

[4] 当馏出液加浓氨水呈清澈的红色时, 立即停止蒸馏(这表示有些反应产物已被蒸出)。

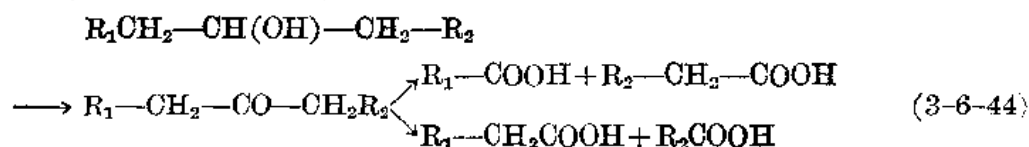


用这样的方法已证明多数的甙均具有六员环。

将烯烃转变为醛和酮的一个优异的方法就正是以乙二醇的裂解为基础的。乙二醇是必要的中间体,关于其制备可参见第 210 页。

三、仲醇和酮的氧化裂解

脂肪酮和仲醇用铬酸/硫酸或硝酸氧化时生成脂肪酸的混合物:

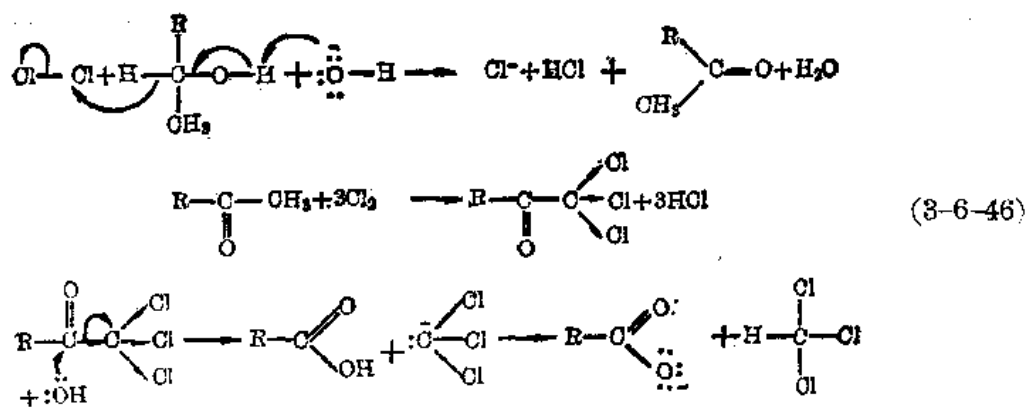


在上述条件下,甲基酮的 CH_3-CO 基氧化为醋酸:



脂环醇和脂环酮氧化为二羧酸的反应是很重要的,例如工业上就是从环己酮制造己二酸(参见表 3-6-9)。

在卤仿反应(Einhorn 反应)中,用次卤酸盐或卤素的碱性溶液处理带有 CH_3-CHOH 基的醇或甲基酮,失去一个碳原子转变为羧酸。反应的第一步是醇氧化成羰基化合物,然后活性甲基被完全卤化(见第 387 页)。象极性非常强的化合物一样,生成的三卤甲基羰基衍生物很容易碱性水解为相应的羧酸和氯仿或甲酸:



卤仿反应的收率很高,反应条件也非常温和,象甲基乙烯基酮那样敏感的化合物也能转变成丙烯酸。在分析化学上,这个反应以碘和碱为试剂用于定性检查 CH_3CO 和 CH_3CHOH 基。根据熔点、颜色和气味鉴别生成的碘仿。

【实验通法——用次溴酸盐氧化甲基酮】(卤仿反应)

在装有搅拌器、滴液漏斗和温度计的 500 毫升三口烧瓶(应留一通气口)中,溶解 1 摩尔氢氧化钠于 200 毫升水内,在激烈搅拌和冷却下滴加 0.3 摩尔溴,加溴时温度保持在 10°C 以下。然后冷至 0°C ,并在 10°C 以下加入 0.1 摩尔酮(固体酮预先溶解于 100 毫升二氧己环),反应混合物在室温搅拌 1 小时。生成的溴仿用分液漏斗分出或用水蒸气蒸馏法蒸出,碱溶液用 10 克焦亚硫酸钠($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$)的 150 毫升水溶液处理,然后用浓盐酸酸化(在通风橱中进行,放出二氧化硫)。

精制

1) 滤集析出的酸并重结晶。

2) 酸溶液加食盐饱和后,置渗滤器中,用乙醚提取 8 小时,醚溶液加硫酸镁干燥,蒸去溶剂,残余物进行蒸馏。

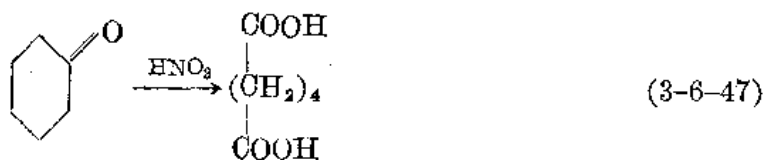
表 3-6-11 某些甲基酮的氧化裂解

酸	原 料	沸 点 ($^{\circ}\text{C}$)	熔 点 ($^{\circ}\text{C}$)	精制法	收 率 (%)
三甲基醋酸	频 哪 酮	77/20 毫米汞柱	35	2)	60
β, β -二甲基丙烯酸	异丙叉丙酮	104/20 毫米汞柱	67	2)	40
茴 香 酸	对甲氧基苯乙酮		184(水)	1)	80
藜 芦 酸	3, 4-二甲氧基苯乙酮		181(水)	1)	75
对氯苯甲酸	对氯苯乙酮		239(乙醇)	1)	80
对溴苯甲酸	对溴苯乙酮		254(水)	1)	90
α -萘 甲 酸	α -萘甲基甲酮		163(稀乙醇)	1)	70
β -萘 甲 酸	β -萘甲基甲酮		181(石油醚)	1)	80
噻吩-2-羧酸	2-乙酰噻吩		126(水)	1)	90

【碘仿试验】(定性分析通法)

0.1 克试样溶解于 5 毫升二氧环己烷,加入 1 毫升 10% 苛性钠溶液,然后滴加碘-碘化钾溶液(1 克碘和 2 克碘化钾溶解于 10 毫升水),一直加到振摇后仍然保留一些碘的颜色为止。混合物在 60°C 水浴上加热 2 分钟。如果碘的颜色消失,可补加少量碘溶液并再短时间加热。用几滴 10% 苛性钠溶液除去过量的碘。用水注满试管并放置 15 分钟。滤集产品,干燥,用甲醇重结晶,得黄色晶体,熔点 121°C 。

【自环己醇制备己二酸】



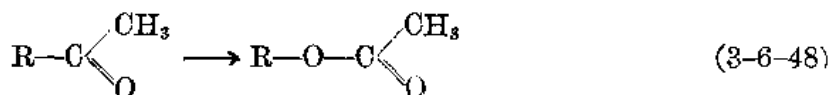
注意! 放出亚硝气,应在通风橱里进行。

在烧杯中放置 0.032 摩尔 50% 硝酸($D=1.32$)和 0.1 克钒酸铵并加热到约 90°C 。在搅拌下,首先加数滴环己醇,等反应开始后,再于冷却下(约 60°C),加入剩余的环己醇(总量 0.01 摩尔)。约半小时后冷却到 0°C ,过滤,残余物用冰水洗涤,干燥。粗品的收率为 58~60%。熔点 $141\sim 145^{\circ}\text{C}$ 。精制时依次用浓硝酸和水重结晶,熔点 $151\sim 152^{\circ}\text{C}$ 。

四、酮的拜尔-维利格(Baeyer-Villiger)氧化^[1]

过酸和酮的反应进行得很慢,但能把酮转变成酯,收率也较高。特别是环状酮转变为内酯,能得到单一的预期产物,在合成上颇有应用价值。反应用的试剂是过羧酸和卡罗(Caro's)酸(用过硫酸钾和硫酸配制)。

1) 酮的过苯甲酸氧化通法



0.1 摩尔酮加到约 0.12 摩尔过苯甲酸的苯溶液 (67 毫升) 中^[2], 在室温放置 10 天并时时振摇。反应液用饱和碳酸氢钠溶液洗涤三次, 每次用 50 毫升, 以除去苯甲酸和未反应的过苯甲酸, 然后用水洗涤, 加无水硫酸钠干燥。蒸去苯, 残余物进行减压分馏得到酯。

2) 酮的过硫酸盐氧化通法

在装有搅拌器的 500 毫升烧瓶中, 放置 20 毫升水和 60 毫升浓硫酸并用冰浴冷却到 10°C。在搅拌下, 慢慢加入 42 克 (0.15 摩尔) 过硫酸钾, 温度保持在 10°C 以下。加完后, 在 15°C 以下再加 65 毫升水稀释。然后冷却到约 7°C, 在 40 分钟内加入 0.08 摩尔酮。此后使反应液升至室温并继续搅拌 20 小时。反应液用 150 毫升水小心地稀释, 用乙醚提取两次, 每次用 75 毫升。乙醚提取液依次用碳酸氢钠溶液和水洗涤, 加无水硫酸钠干燥。蒸去乙醚, 残余物进行分馏得到酯。

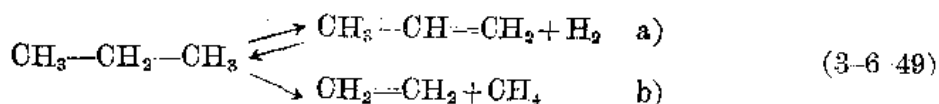
表 3-6-12 拜尔-维利格氧化

原 料	氧 化 产 物	沸 点 (°C)	方 法
环己基甲基甲酮	醋酸环己酯	74~77/23 毫米汞柱	1)
环己酮	ε-己内酯 ^①	102~104/7 毫米汞柱	1)
环戊酮	δ-戊内酯	98~100/5 毫米汞柱	2)
2-甲基环戊酮	δ-甲基-δ-戊内酯	100~101/5 毫米汞柱	2)

① 放置时易发生聚合。

第六节 烃和氢化芳烃的脱氢

饱和烃如果隔绝空气加热到约 500°C, 则发生脱氢分解和分子裂解:



裂解(b)反应是不可逆的, 而脱氢(a)却是可逆反应, 它与氢化反应保持平衡(见第三篇第四章)。所以, 镍、铂和钨(见第 230 页)这些氢化反应的催化剂也同样能加速脱氢反应。在较低的温度氢化反应占优势, 高温则有利于脱氢。反应在催化剂表面进行, 如同氢化一样, 其机理尚未完全阐明。

[1] Richard S. Monson, Advanced Organic Synthesis, 9, (1971).

[2] L. S. Silbert et al., Org. Syn. Coll. Vol. 5, 904(1973).

因为由 C—C 裂解和分子的明显碎裂,不用催化剂的热解脱氢没有制备价值,在工业上的应用也非常有限(在 850~900°C 自乙烷制备乙烯,见表 3-6-14)。

但是借助上述催化剂,有可能减少 C—C 的裂解并得到高收率的脱氢产物。

一般说来,烃的脱氢难度按下列次序增大:环烯<环烷<烯<烷。

烷烃的催化脱氢只在 550~600°C,才能得到满意的结果,而氢化芳烃在 300~350°C 就常能定量地进行脱氢反应。

在催化脱氢中,化合物以气体状态通过催化剂,高沸点化合物也可以液相脱氢。催化脱氢的缺点是贵金属催化剂对触媒毒剂的过敏性,在许多情况下用不过敏的催化剂能克服这种困难,如在含硫化合物的情况下使用硫化钼-镍。

为了从有机化合物分子中除去氢,不但可以用催化脱氢法,也可使用脱氢试剂,后者本身也参加反应,例如硫($\longrightarrow \text{H}_2\text{S}$)、硒($\longrightarrow \text{H}_2\text{Se}$)、醌($\longrightarrow$ 氢醌)和其他温和的氧化剂如氯化铁或硝基苯。

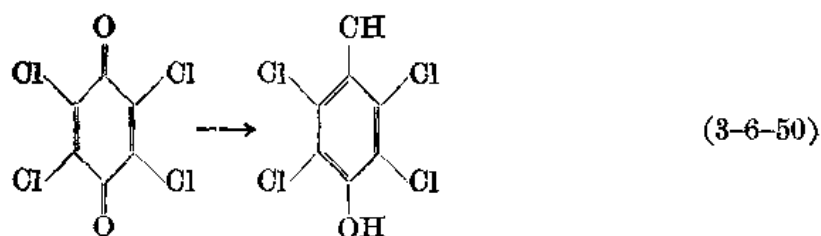
用硫或硒脱氢的制备方法是简单的,只要把反应物混合后加热就行(必要时在封管中进行),硫要求的温度约为 220~270°C。缺点是有时很容易生成含硫的副产物,例如三硫酮或噻吩(在温度过高和用过量的硫时尤其如此)。

若干工业上重要的含硫杂环,例如硫化染料、苯并噻嗪是用环化脱氢法同时渗入硫而制成的。

硒需要较长的反应时间和较高的反应温度(300~330°C),生成少量的含硒副产物。

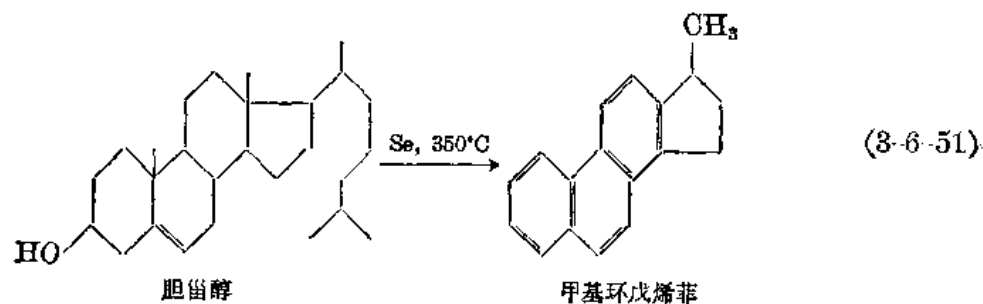
人们总希望找一个在温和条件下就起反应的脱氢试剂。四氯苯醌正是这样的试剂,它和有待脱氢的物质在惰性溶剂中只要加热到 70~120°C 就行。四氯苯醌也适用于杂环化合物,但如温度太高,则除脱氢外还发生氯化。

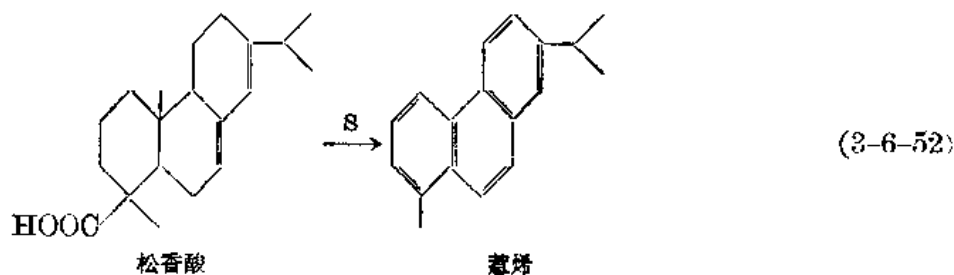
四氯苯醌的脱氢作用是由于它转变成相应的氢醌:



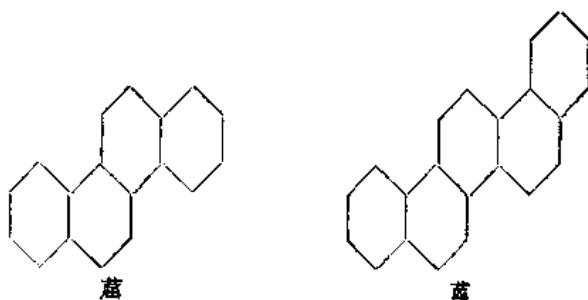
在实验室里这个方法一般是用来把氢化芳烃(包括杂环化合物)转变成芳烃。一般说基质中存在的双键愈多,脱氢愈容易。

如果脱氢所得到的芳烃是已知的,则可利用它来阐明萜、甾体及其他化合物的结构,例如:





环可以扩大或收缩而形成六员芳香环,侧链可能形成额外的环,复杂的化合物也可被断裂。因此甾族化合物,例如胆甾醇脱氢时生成蒎和蒎的混合物。



读者应当了解这些天然产物的来源和重要性。

在这种脱氢反应中,碳的骨架和官能团也发生变化,因此制备用的脱氢仅限于那些生成单一产物的脱氢反应。从杂环的双氢化合物能够满意地得到各种单一的杂环产物,例如 2(5)-吡啶啉 $\xrightarrow{S}$ 吡啶, 3-噻啶啉 $\xrightarrow{S}$ 噻啶。

在斯可劳普 (Skraup) 喹啉合成法中,最初生成的双氢喹啉用硝基苯进行脱氢(参见第 407 页)。

【实验通法——氢化芳烃气相催化脱氢】

装置如图 3-6-2 所示, A 是优莫克斯玻璃的催化剂管(长 80 厘米,直径 1 厘米),用电加热,见第 288 页。C 为催化剂区,长 40 厘米; B 是加热线圈,长约 55~60 厘米,延伸到催化剂区 C 以上 15~20 厘米。催化剂(钨/炭/氧化镁)^[1]搁置在多孔板 D 上,后者被玻管的狭窄部份支撑着。催化剂管的上部装有填料(蒸发区 E)。滴液漏斗 F 的活塞上有一小缺口(图 1-1-24),这样能精确地控制滴数。催化剂管的末端是集气瓶 G(二口烧瓶),后者经过回流冷凝管与冷却器 H 相联结。冷却器用于冰-甲醇冷却,冷却器 H 的进气管应当粗,以防堵塞。

反应的进行 将加热部分的温度调节到 300~310°C,并保持在此温度进行反应。向装置中缓慢通入地氮气并同时滴加精制过的原料^[2](每分钟 4~6 滴)。

原料的滴加和通惰性气体的速率应调节得尽可能慢,使催化剂管上部不要有液体滞留。有时小心地温热催化剂管的末端,使固体产物溶化收集

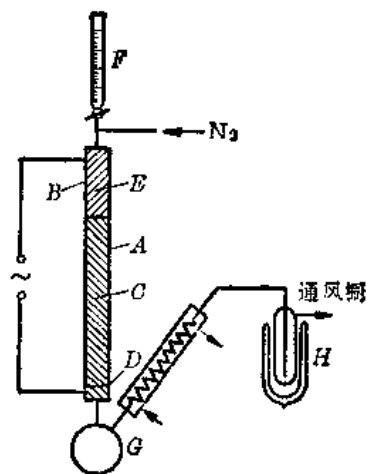


图 3-6-2

[1] 见试剂附录。原则上,可以用另外的脱氢催化剂,如工业上的氢化催化剂。但其活性是很低的。

[2] 预先蒸馏并核对其折光率。

于接受器中。反应完毕后,用测定折光率^[1]或气相层析的方法测定反应混合物中芳烃含量。

以环己烷转变成苯为例说明脱氢产物的气相层析测定法(参见第57页):测定反应产物和三个标准混合物(10%、30%和50%,以环己烷的重量为基准)的层析图,描出校准曲线,从而测定产物中环己烷的含量。在这种情况下发现环己烷含量和峰高有线性关系,误差范围为2%。用长1米,装有极性固定相的层析柱(例如三-(甲酚)磷酸酯载体硅藻土)在50°C进行测定。

脱氢操作反复进行,直到产物中芳烃含量不少于90%为止。一旦第一次脱氢后芳烃含量低于80%时,则需更新催化剂。

四氢吡咯和哌啶在250°C脱氢较好。四氢吡咯和哌啶脱氢用过的催化剂不能再用于烷烃,但仍可用于其他氮杂环的脱氢。

表 3-6-13 芳烃的脱氢

产 物	沸 点 (°C)	n_D^{20}	原 料	沸 点 (°C)	n_D^{20}
苯	80	1.5010	环 己 烷	81	1.4263
			环 己 烯	82	1.4467
甲 苯 对伞花烃	112 177	1.4969 1.4909	甲基环己烷	101	1.4230
			薄荷烷	168	1.4380
			α -对孟烯	170	1.4524
			α -蒎烯	156	1.4658
萘	220 熔点 80		十氢萘 { 顺式 反式	195	1.4828
				186	1.4675
			四 氢 萘	208	1.5402
吡 咯	131	1.5085	四 氢 吡 咯	89	1.4426
吡 啶	116	1.5100	哌 啶	106	1.4530

【实验通法——用硫脱氢】

在装有空气冷凝管的烧瓶中,混合0.03摩尔原料和计算量的硫,加热到开始发生硫化氢(约150°C)。然后逐渐升温到250°C,并保持在此温度下反应,直到没有硫化氢放出为止。冷却后,对产物重结晶(加少量活性炭)或进行蒸馏。

按类似方法3(5)-吡啶脱氢生成吡啶 [Грандберг И. И., Кост А. Н., ЖОХ, 28, 3071 (1958)], 3-噻啶脱氢生成噻啶 [F. Asinger 和 M. Thiel, Angew. Chem. 70, 675 (1958)]。

在制造低级烯烃和芳烃方面,脂肪烃和环状脂肪烃的脱氢具有很大的工业意义。催化脱氢一般用的催化剂有氧化铬-氧化铝和氧化铁-氧化镁。只有乙烷到乙烯是热脱氢过程。环状脂肪烃的脱氢和脂肪烃环化脱氢生成芳烃(重整过程),主要是用氧化铝或铂-氧化铝作催化剂(临氢重整、DHD或铂重整)。

在工业上用热解和裂解法大量制备其他的低级烯烃、芳烃和乙炔,最重要的化合物列于表3-6-14。

[1] 这种混合物的折光率是各个成分折光率的累加。

表 3-6-14 用硫黄的脱氢反应

产 物	原 料	物 理 常 数 (°C)	产 率 (%)
蒽	9, 10 二氢蒽	熔点 217 (乙醇)	60
吡 啶 ^①	1, 2, 3, 4 四氢吡啶	熔点 245 (二甲苯)	60
1-苯 基 萘	1-苯基-3, 4-二氢萘	沸点 189/12 毫米汞柱	80
苯并噻吩 ^②	二 苯 胺	沸点 260/14 毫米汞柱, 熔点 183	80

① 用升华法精制。

② 添加 1% 的碘, 反应温度 180~190°C, 反应产物进行蒸馏。

表 3-6-15 用脱氢和热解制造的烯烃和芳烃

产 物	原 料	用 途
乙 烯	乙烷, 丙烷, 高级烃	见表 3-3-8.
乙 炔 ^①	甲烷(乙烷, 丙烷和高级烃)	乙醛(见表 3-4-3), 氯乙烯(见表 3-4-3), 乙烯酯(见表 3-4-3), 丙烯腈(见表 3-4-3), 乙烯醚(见第 224 页), 二氯乙烯, 四氯乙烯(见表 3-4-5), 乙烯 ^② , 乙炔化(见第 366 页), 炭黑, 焊接.
丙 烯	丙烷, 高级烃	三和四丙烯(见第 221 页), 洗涤剂和纤维助剂(见表 3-4-7 和 3-5-6), 聚丙烯, 异丙醇(见表 3-4-3), 异丙苯→酚(见第 457 页), 丙烯醛, 甘油, 氯丙烯(见表 3-1-6).
丁 烯	丁烷, 高级烃	仲丁醇(见表 3-4-3)→甲基乙基甲酮; 丁二烯(见表 3-3-8).
异 丁 烯	异丁烷, 高级烃	见表 3-3-8.
丁二烯(见表 3-3-8) 苯 ^③	丁烷, 丁烯, 高级烃 C ₆ 脂肪烃和环状脂肪烃	布纳(Buna)橡胶, 发动机燃料, 溶剂, 乙苯→乙烯苯(见表 3-5-6), 高级烷基苯→洗涤剂(见表 3-5-6), 异丙苯→酚(见第 457 页), 苯磺酸→酚(见第 275 页), 氯苯→酚(见第 276 页)→DDT(见第 268 页), 二氯苯(防虫剂), 硝基苯→苯胺(见第 419 页), 环己烷(见第 294 页), 六氯环己烷(六氯化苯)(见第 227 页), 顺丁烯二酸酐(见第 295 页).
甲 苯	C ₇ 脂肪烃和环状脂肪烃	溶剂, 三硝基甲苯(见第 245 页), 苯甲醛, 苯甲酸(见表 3-6-3). 甲苯磺酰氯-糖精(见第 281 页).
二 甲 苯	C ₈ 脂肪烃和环状脂肪烃	邻苯二甲酸(见表 3-6-3).
乙 烯 苯	乙 苯	见表 3-5-6.

① 大量的乙炔是从碳化钙制造的。

② 只当不能从烃或乙醇得到乙烯时, 才使用乙炔氢化。

③ 大量的二甲苯系从煤焦油取得。

参 考 资 料

氧化制备醛

[1] O. Bayer, in Houben-woyl, Vol. VII/1, pp. 135~91, 332~61 (1954).

氧化制备羧酸

[2] H. Henecke and W. Ott, in Houben-woyl, Vol. VIII, pp. 384~418 (1952).

维格德反应

[3] H. Kaltwasser, Chem. Tech. 9, 392~5 (1957).

[4] H. Henecke and P. Kurtz, in Houben-Weyl, Vol. VIII, pp. 665~8 (1952).

[5] M. Carmack and M. A. Spielman, Org. Reactions 3, 83~107 (1946).

氧化制备苯醌

[6] J. Cason, Org. Reactions 4, 305~61 (1948).

脱氢

[7] P. A. Plattner, in Neuere Methoden, Vol. 1, pp. 39~74 (1949).

[8] G. Schiller, in Houben-Weyl, Vol. IV/2, pp. 333~47 (1955).

[9] K. Wimmer, in Houben-Weyl, Vol. IV/2, pp. 192~205 (1955).

用二氧化硒氧化

[10] G. Stain, in Neuere Methoden, Vol. 1, pp. 1~20 (1949). N. N. Melnikov, Reaktsii i metody issledovaniya organicheskikh.

[11] Soyedinenii 1, 99~177 (1951).

[12] N. Rabjohn, Org. Reactions 5, 331~86 (1949).

用四醋酸铅氧化

[13] R. Criegee, in Neuere Methoden, Vol. 1, pp. 21~38 (1949); Vol. 2, pp. 252~67 (1960).

用过碘酸氧化

[14] R. Criegee, in Neuere Methoden, Vol. 1, pp. 21~38 (1949).

[15] E. L. Jackson, Org. Reactions 2, 341~75 (1944).

用贵金属催化剂选择性催化氧化

[16] K. Heyns and H. Paulsen, in Neuere Methoden, Vol. 2, pp. 208~30 (1960).

氧化机制

[17] R. Stewart, Oxidation Mechanisms. Application in Organic Chemistry, W. A. Benjamin, Inc., New York, 1964.

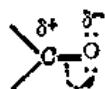
[18] W. A. Waters, Mechanisms of Oxidation of Organic Compounds, Methuen & Co., London; Wiley & Sons, New York, 1964.

第七章 羰基化合物的反应

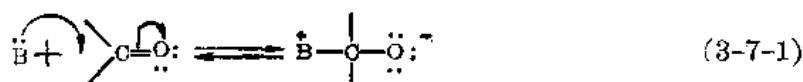
羰基化合物是一类重要的有机化合物,因为它们容易制备和非常活泼,因此能参与很多的反应。

醛、酮、羧酸、羧酸酯、酰胺、酰卤和酸酐以及二氧化碳是典型的羰基化合物。对于这些不同的化合物,我们将从一个共同的观点来进行讨论。

羰基化合物的反应活性是由于氧的负诱导(—I)效应形成的极性,以及它容易被极化:



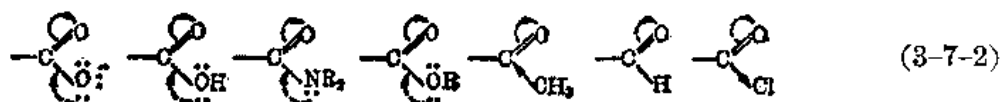
所以羰基在碳原子上有酸性(或亲电性),在氧原子上有碱性(或亲核性)。特别有趣的是在碳原子上和亲核试剂的反应,因为通常只有这种反应才能得到恒定的结果。



$\ddot{B}$ 是亲核反应物,它至少必须有一对自由电子,可以是中性或带负电荷。随着反应继续进行而生成最终产物,加成物获得稳定。

碱的电子密度愈大,羰基碳原子对电子的吸引力愈大,反应(3-7-1)速度也愈大。

各种羰基化合物的反应活性大致按下列顺序递增:



写在右下方连接羰基的取代基^[1]能将自己的部分电子施予羰基,这就缓和羰基的电子吸引力,从而或多或少地补偿了羰基碳原子上的正电荷,这种作用依上述次序递减。由于在羧酸阴离子上的补偿作用最大 $\text{—C} \begin{matrix} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O}^- \end{matrix}$,所以酸的阴离子不发生任何羰基反应。但酸的

酰卤和醛却是非常活泼的化合物。由于空间效应不同,它们的许多反应和上述活性次序相反。

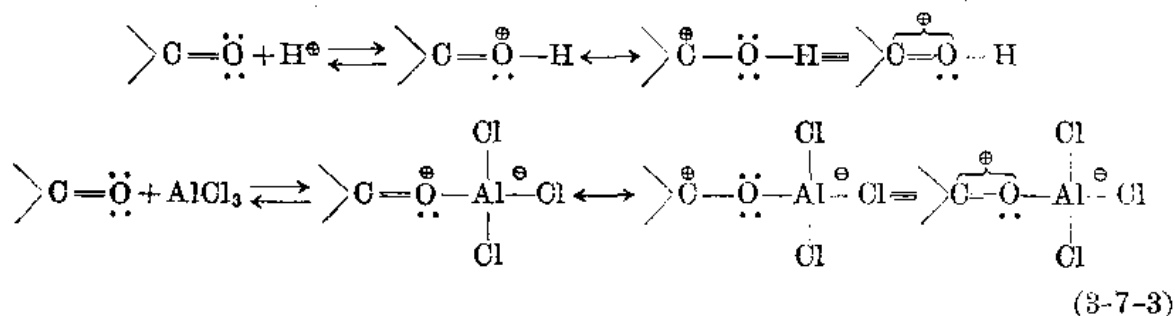
连接羰基的烃基也有一定的影响:—I和—M基增加羰基对亲核试剂的反应活性,并降低羰基氧的碱性;+I和+M取代基降低碳的反应活性,并增加氧的碱性。因此,羧酸的酸性也依下列顺序降低:三氯醋酸、二氯醋酸、一氯醋酸、甲酸、醋酸、异丁酸、三甲基醋酸。

在芳香族化合物中,取代基对羰基的影响可以用哈密特方程式(见第117页)描述,例如苯甲酰氯(见第330页)和苯甲酸酯的醇解,苯甲醛肟醇的形成和许多其他反应。

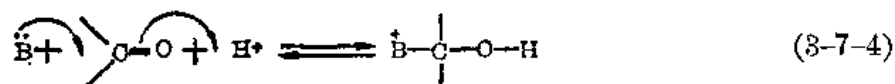
[1] 在酰胺和酯的分子中,只有中介效应对这种作用才是决定性的;而在酰氯中只有很强的诱导效应起决定作用,+M效应被诱导效应所遮蔽。

此外,试剂的亲核性愈强,或者粗略地说,碱性愈大,羰基的加成反应速度当然也愈快。例如酯、酰胺等,用氢氧离子比用弱碱性的水更容易水解;醛同伯胺或仲胺的反应比醛同醇的反应更为激烈。关于这些,请参阅本篇第二章亲核试剂的讨论,它在这里也完全适用。

在多数情况下,羰基的反应明显地受催化剂的影响。可以断言,所有酸性催化剂都能增强羰基的极性,因为酸性催化剂能同碱性的羰基氧起反应,参阅方程式(3-5-41, 3-5-42):



与催化剂的相互作用(这种作用并不一定形成——象明确标出的那样——真正的化学键)自然增强了从亲核试剂方面吸引电子的作用。这可以非常恰当地用下列反应式来加以表达(箭头表示电子的转移,但并不一定完全同时进行):



另一方面,亲电催化剂也可以通过和试剂B的相互作用而影响该试剂的亲核性。关于这一点,请比较第307页的叙述。这种情况在论述芳香族亲电取代时也曾讨论过(芳香胺不能发生三氯化铝催化的弗瑞迪-克来福特酰化,见第257页)。

和羰基密切有关的是许多杂原子类似物,其中羰基的氧被杂原子取代(硫羰基、甲亚胺基和腈基)。



杂原子羰基类似物是用杂原子置换碳原子而形成的,其反应将在下一章讨论。

甲亚胺基和羰基反应的相似性是最明显的。由于氮的亲电性比氧小,在中性或碱性范围内甲亚胺基的反应活性比羰基低。但是在酸性范围,由于质子化氮原子的强 $-\text{I}$ 效应,就使碳原子的部分正电荷大大地增强了。

和上述原因相同,腈基是相当不活泼的,此外,三重键的反应活性一般也比双键为低。所以腈基的“羰基反应”通常需要激烈的条件和强的催化剂。

按照试剂含有或释放亲核性电子对的方式,参与羰基反应的亲核试剂可分为三大类。所以羰基化合物的反应分类如下:

- 1) 和碱的反应;
- 2) 和C—H酸性化合物的反应;
- 3) 和隐碱的反应。

在这三类之间并不能划分明确的界限,但这样分类是有实用价值的。

表 3-7-1 羰基化合物和碱的重要反应

$\text{>C=O} + \text{H}-\ddot{\text{O}}-\text{H} \rightleftharpoons \text{>C} \begin{matrix} \text{OH} \\ \text{OH} \end{matrix}$ (醛, 酮)	水 合 物
$\text{>C=O} + \text{H}-\ddot{\text{O}}-\text{R} \rightleftharpoons \text{>C} \begin{matrix} \text{OH} \\ \text{OR} \end{matrix} \xrightarrow[-\text{H}_2\text{O}]{+\text{ROH}(\text{H}^+)} \text{>C} \begin{matrix} \text{OR} \\ \text{OR} \end{matrix}$ 半缩醛 类似反应: $+\text{H}-\text{S}-\text{R} \quad \text{>C} \begin{matrix} \text{SR} \\ \text{SR} \end{matrix}$	缩 醛 和 缩 酮 缩 硫 醛
$\text{>C=O} + \begin{matrix} \text{H} \\ \\ \text{N}-\text{R} \\ \\ \text{H} \end{matrix} \rightleftharpoons \text{>C} \begin{matrix} \text{OH} \\ \text{NHR} \end{matrix} \xrightarrow{-\text{H}_2\text{O}} \text{>C=NR}$ “醛-胺” 类似反应: $+\text{NH}_2-\text{OH} \rightarrow \text{>C=NOH}$ $+\text{NH}_2-\text{NH}-\text{R} \rightarrow \text{>C=N-NHR}$ $+\text{NH}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}_2 \rightarrow \text{>C=N-NH-CO-NH}_2$	色 夫 (Schiff's) 碱 肟 (取 代 的) 肟 缩 氨 基 脒
$\text{>CH-C=O} + \text{HNR}_2 \rightleftharpoons \text{>CH-C} \begin{matrix} \text{OH} \\ \text{NR}_2 \end{matrix} \rightleftharpoons \text{>C=C} \begin{matrix} \text{NR}_2 \\ \text{NR}_2 \end{matrix}$	烯 胺
$\text{>C=O} + \begin{matrix} \text{OH} \\ \\ \text{S}=\text{O} \\ \\ \text{ONa} \end{matrix} \rightleftharpoons \text{>C} \begin{matrix} \text{OH} \\ \\ \text{S}=\text{O} \\ \\ \text{ONa} \end{matrix}$	亚硫酸氢盐加成物
$\text{>C=O} + 2\text{e}^- + 2\text{H}^+ \rightarrow \text{>CH-OH}$	氢 化 成 醇
$\text{>C=NR} + 2\text{e}^- + 2\text{H}^+ \rightarrow \text{>CH-NHR}$	氢化成胺; 醛和酮的还原氨化
$\text{R}-\text{C} \begin{matrix} \text{O} \\ // \\ \text{X} \end{matrix} + \text{H}-\ddot{\text{O}}-\text{H} \rightleftharpoons \text{R}-\text{C} \begin{matrix} \text{O} \\ // \\ \text{OH} \end{matrix}$ (X=卤素, 酰氧基) 类似反应: $+\text{HOB}' \quad \text{R}-\text{C} \begin{matrix} \text{O} \\ // \\ \text{OR}' \end{matrix}$ $+\text{HNR}'_2 \quad \text{R}-\text{C} \begin{matrix} \text{O} \\ // \\ \text{NR}' \end{matrix}$ (R' 包括 H) $+\text{NH}_2\text{OH} \quad \text{R}-\text{C} \begin{matrix} \text{O} \\ // \\ \text{NHOH} \end{matrix} \quad \text{R}-\text{C} \begin{matrix} \text{OH} \\ // \\ \text{NOH} \end{matrix}$ $+\text{NH}_2\text{NH}_2 \quad \text{R}-\text{C} \begin{matrix} \text{O} \\ // \\ \text{NHNH}_2 \end{matrix}$ $+\text{R}'-\text{C} \begin{matrix} \text{O} \\ // \\ \text{OH}(\text{Na}) \end{matrix} \quad \text{R}-\text{C} \begin{matrix} \text{O} \\ // \\ \text{O} \end{matrix} \quad \text{R}'-\text{C} \begin{matrix} \text{O} \\ // \\ \text{O} \end{matrix}$	酰卤和酸酐的水解 醇 解 成 酯 氨 化 成 酰 胺 羟 肟 酸 的 形 成 肟 的 制 备 混 合 酸 酐 的 制 备

(续表)

$R-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-X + H_2 \xrightarrow[-HCl]{Pd} R-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-H$	酰氯的罗森门还原为醛
$R-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-X + ArH \xrightarrow[-HX]{AlCl_3} R-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-Ar$	弗瑞迪-克来福特反应(见第三篇第五章)
$R-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-OR' + H-\ddot{O}-H \xrightarrow{-R'OH} R-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-OH$ 类似反应: $+HOR'' \longrightarrow R-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-OR''$ $+HNR''_2 (R'' \text{ 包括 } H) \longrightarrow R-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-NR''_2$ $+NH_2-NH_2 \longrightarrow R-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-NHNH_2$ $+NH_2OH \longrightarrow R-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-NHOH$	酯的水解 醇解(酸的酯交换) 氨解成酰胺 肼 氧肟酸
$R-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-OR' + R''-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-OH \longrightarrow R-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-OH + R''-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-OR'$	酯的酸解(醇的酯交换)
$R-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-OR' \xrightarrow{Na+醇} R-CH_2ONa \xrightarrow[-NaOH]{H_2O} RCH_2OH$	博沃-布兰克(Bouveault-Blanc)还原
$R-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-NR'_2 + H-\ddot{O}-H \xrightarrow{-NHR'_2} R-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-OH$ (R' 包括 H)	酰胺的水解
$R-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-OH + HOR' \xrightarrow{-H_2O} R-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-OR'$ 类似反应: $+ENH_2 \longrightarrow R-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-NH_2$	羧酸的酯化 酰胺(自羧酸)
$R-C\equiv N + H-\ddot{O}-H \rightleftharpoons R-\overset{\overset{NH}{\mid}}{C}-OH \rightleftharpoons R-\overset{\overset{NH_2}{\mid}}{C}-O$ 类似反应: $+HOR' \xrightleftharpoons{HCl} R-\overset{\overset{NH^+}{\mid}}{C}-OR' Cl^-$	腈胺(自腈) 亚胺酯(腈的醇添加)
$R-C\equiv N + 4e + 4H^+ \longrightarrow R-CH_2NH_2$	腈还原成伯胺

第二章和第三章)得到中性的最终产物。各种可能性将在相应的地方讨论[例如式 3-7-9a)、式 3-7-26]。

在羧酸衍生物的反应中, 缩合阶段基本上相似。某些特点将在以后详细讨论。

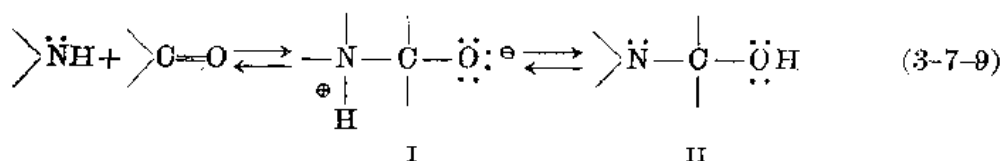
羰基反应总速度的决定步骤可以决定于加成阶段(式 3-7-6), 或缩合阶段(式 3-7-8)。在中性或碱性介质中由强亲核性试剂(氨、脂肪胺、羟胺)进行加成时, 加成(式 3-7-6)一般是比较快的, 脱水(式 3-7-8)是速率的决定步骤。由于这一步始终受酸的催化, 故加入酸可以加速反应。但酸催化剂也与亲核性反应物作用, 因为成盐作用, 反应物的自由电子对或多或少地受到了遮蔽。这种相互作用乃发生于酸浓度较低和反应物碱性较强的情况下。由于成盐作用降低了加成(3-7-6)速度, 使加成阶段变成了速率决定步骤, 所以常常发现羰基反应在某一定的 pH 下比在酸性或碱性更强的条件下进行得更快。在此最适宜的 pH 下, 反应速率的决定阶段恰巧发生变化, 一方面充分提高了脱水阶段(式 3-7-8)的速度, 另一方面游离的、未质子化的亲核成分仍然有着较高的浓度。这也就是在亲核试剂 pK_A 附近的情况。

酚($pK_A=9.9$)同甲醛(见第 264 页)的反应速度实际上在 $pH=10$ 时最大, 在较高或较低的 pH 下反应速度急速下降。氨基脲($pK_A=3.6$)同糠醛或丙酮的反应速度与此相似, 在 $pH \approx 4$ 时最快。所以, 在羰基化合物转变为缩氨基脲时, 用氨基脲盐酸盐和醋酸钠较为适合, 而单用盐酸盐时, 酸性就嫌太高了。另一方面, 用碱性很弱的 2, 4-二硝基苯胍反应时, 醋酸($pK_A=4.76$)仅有微弱的催化作用, 而矿酸的催化作用较强。

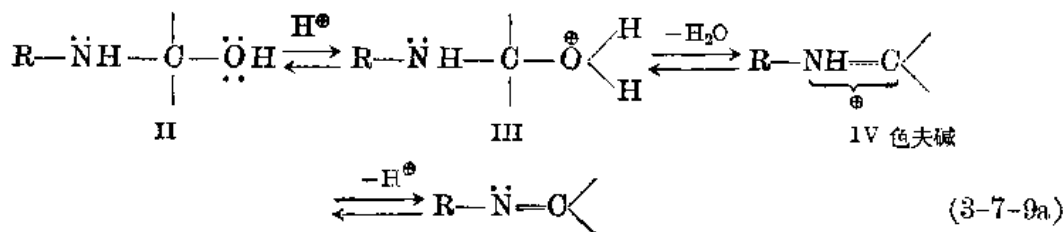
一、醛、酮和氨基化合物的反应

醛和酮与大多数含氮的碱均容易发生反应(表 3-7-1)。同最强的典型亲核试剂, 例如伯胺和仲胺反应时, 一般甚至不需要加酸催化(这类碱的 pK_A 在 9~11 左右, 参见第 308 页)。

如前所述, 加成物(式 3-7-9, II)非常不稳定, 通常不能分离出来。在进一步的反应中加成物转变成碳烯-亚胺离子(IV), 可以通过不同的方式(这取决于氮原子上是否还有质子)形成稳定的最终产物

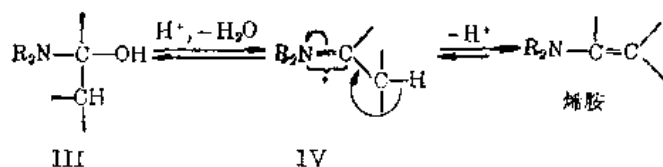


(a) 伯胺^[1]:



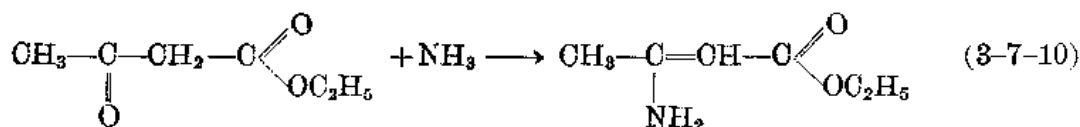
(b) 仲胺:

[1] 似乎应首先考虑在氮原子上发生的质子化, 但这只能重新生成起始原料, 参见第 309 页。

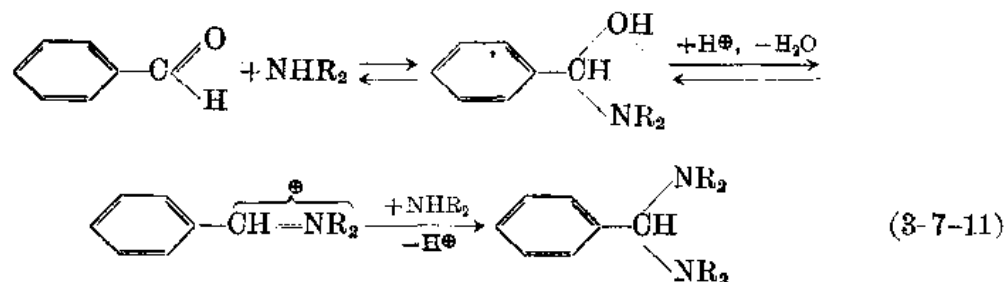


伯胺生成甲亚胺(色夫碱), 仲胺生成烯胺, 叔胺完全不起反应。

在中间体(IV)中, 从氮原子上分出质子要比从 β -碳原子上分出质子容易得多, 所以伯胺不生成烯胺。然而, 当从碳原子上发生消除较为有利时, 例如因为能形成共轭双键系统, 则即使是用氨或伯胺, 也将得到烯胺。例如, 氨和乙酰乙酸乙酯反应就生成氨基巴豆酸乙酯:



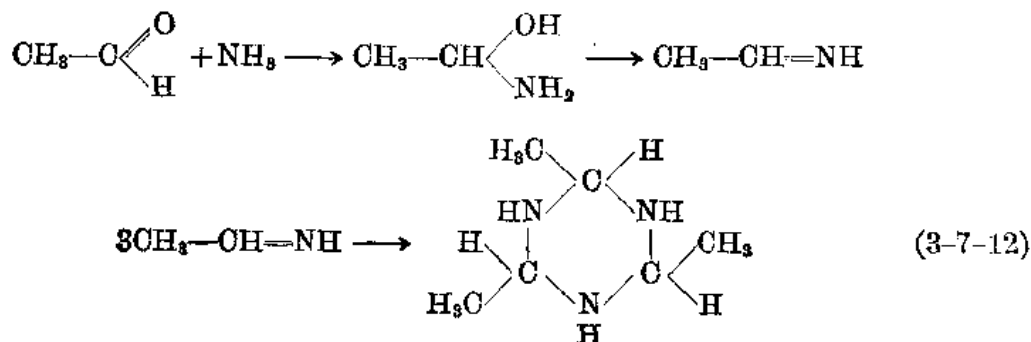
仲胺同苯甲醛型或甲醛型的醛反应时, 都不能发生质子消除。在此情况下, 胺的第二个分子加成到碳-亚胺离子上形成“氮缩醛”, 例如:



脂肪醛的氮缩醛在高温时分解, 放出一分子胺并转变成烯胺。

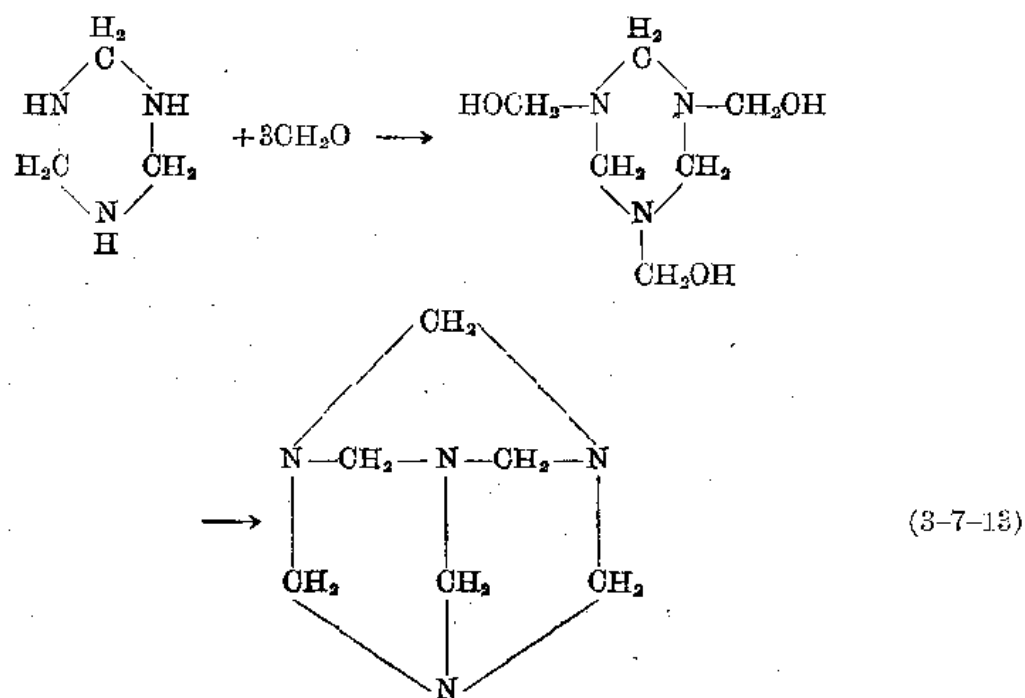
自醛同苯胺或自苯甲醛同伯胺生成的甲亚胺以及肟、苯腙、缩氨基脲(表3-7-1)、连氮^[1]等均可用于羰基化合物的分离、精制和鉴定。

亚胺(自醛和氨生成)和自脂肪醛同脂肪伯胺生成的甲亚胺容易发生聚合, 或生成类似于醛缩醇的缩合产物(参见第368页)。所以乙醛的亚胺是以环状三聚体的形式存在的:

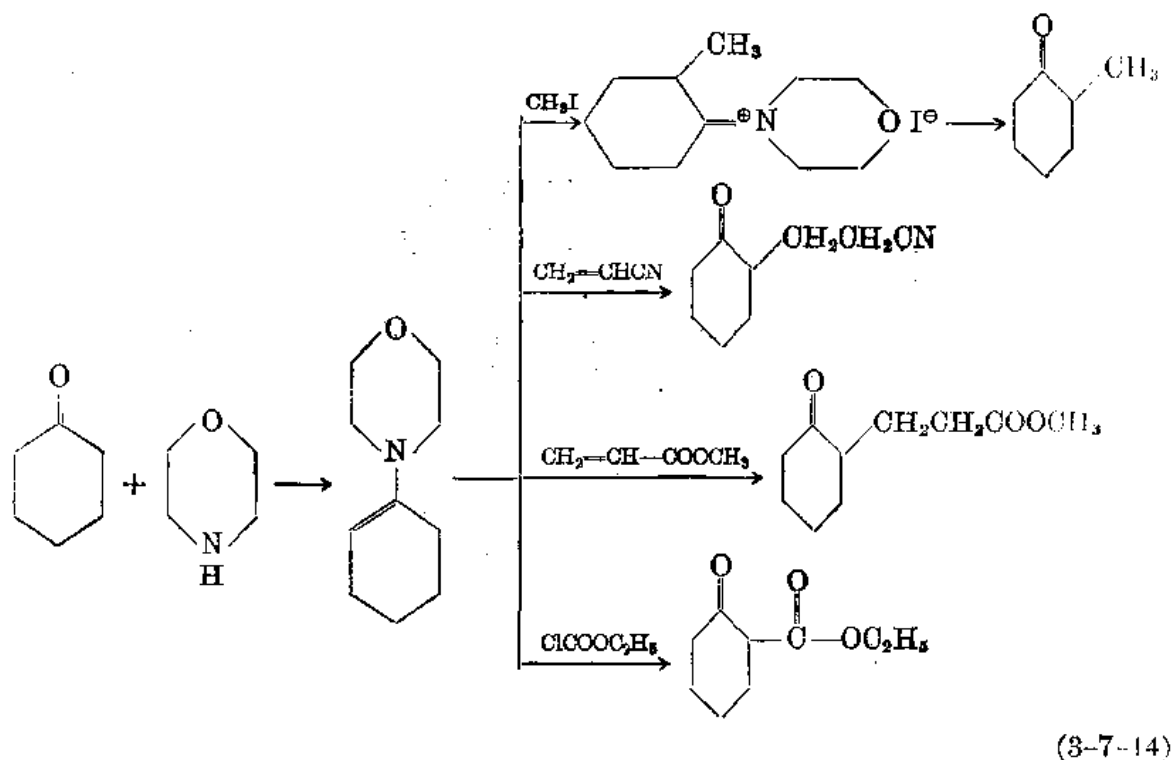


在甲醛的情况下, 反应继续进行, 氨基同更多的醛反应。甲醛和氨生成六次甲基四胺(伏洛托品、六胺):

[1] >C=N-N=C< 自一分子肟和二分子羰基化合物形成。



近来烯胺已作为有机合成的重要中间体而得到广泛的应用。烯胺的 β -位具有较强的亲核性, 容易受到亲电性的攻击生成季铵盐, 然后加水分解得到 2-取代的酮, 例如:



由于单取代烯胺的反应活性较低, 通过烯胺的烷基化可制得单烷基取代酮。此外, 烯胺还能发生共轭加成、氰乙基化和酰化反应, 并用作合成多肽的保护基。

制备烯胺最常用的方法是在酸性催化剂的存在下, 使仲胺和酮或醛脱水缩合, 常用的仲胺是吡咯烷、哌啶和吗啉。

【实验通法——烯胺的制备】

将1摩尔羰基化合物、1.2摩尔胺、1毫升85%甲酸或0.2克对甲苯磺酸与200毫升甲苯混合后,加热回流并连续共沸脱水到没有水分出时为止。(当胺为气体时,反应期间从烧瓶的另外一个口通入胺的气体直到再也没有水分分出;在这种情况下要使用高效的冷凝管。)毋需作进一步精制,真空蒸去甲苯,然后将烯胺分馏。

烯胺也可以不经蒸馏直接用于许多反应。反应完毕后的甲苯溶液依次用碳酸氢钠溶液和水洗涤,加无水硫酸钠干燥,蒸去甲苯即得烯胺粗品。

烯胺一般对湿气很敏感,如不及时应用,应注意保存。若需存放较长时间时,可加以冷冻,临用前再蒸馏一次。

本法也可以用于半微量制备。必要时用一支刻度更为精密的分水器(容积为1~2毫升),例如带相应内管的梯氏提取器(见图1-2-39d),也可以干脆不计算共沸蒸出的、反应所生成的水。甲苯的用量与原料用量成正比。

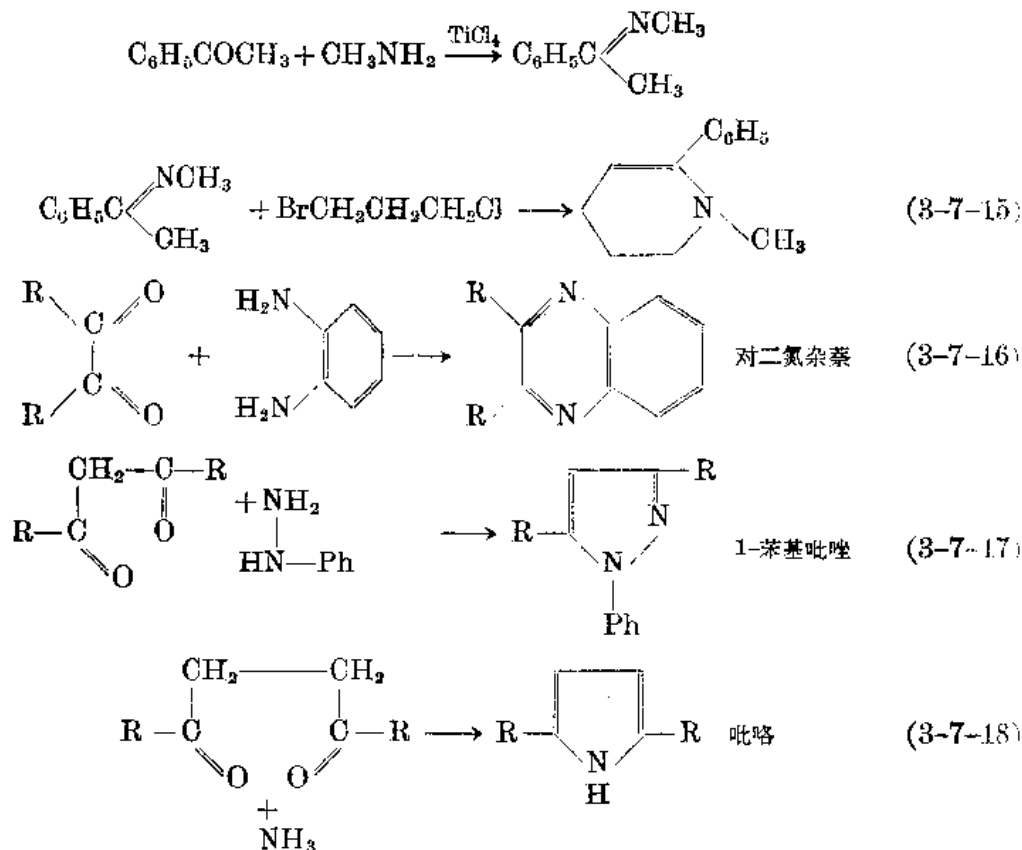
表 3-7-2 烯胺的制备

产 物	原 料	物 理 常 数	收 率 (%)
吡咯烷环戊烯-1	环 戊 酮 吡 咯 烷	b.p. ₁₂ 85°C n_D^{20} 1.5150	75
吗啉环戊烯-1	环 戊 酮 吗 啉	b.p. ₁₂ 107°C n_D^{20} 1.5121	75
吡咯烷环己烯-1	环 己 酮 吡 咯 烷	b.p. ₁₂ 112°C n_D^{20} 1.5234	75
吗啉环己烯-1	环 己 酮 吗 啉	b.p. ₁₀ 119°C n_D^{20} 1.5132	70
哌啶环己烯-1	环 己 酮 哌 啶	b.p. ₁₁ 113°C n_D^{20} 1.5144	75
β -氨基巴豆酸乙酯	乙酰乙酸乙酯 氨	b.p. ₁₅ 105°C, m.p.18°C(顺式)①, m.p.32°C(反式)	85
β -甲氨基巴豆酸乙酯	乙酰乙酸乙酯 甲 胺	b.p.106°C n_D^{20} 1.5071	85
β -二甲氨基巴豆酸乙酯	乙酰乙酸乙酯 二 甲 胺	b.p. ₁₀ 122°C n_D^{20} 1.5227	70
β -苯胺基巴豆酸乙酯	乙酰乙酸乙酯 苯 胺	b.p. _{0.1} 99°C n_D^{20} 1.5822	80
β -苄胺基巴豆酸乙酯	乙酰乙酸乙酯 苄 胺	b.p. _{0.5} 140°C m.p.21°C(顺式)① m.p.81°C(反式)	80
2-氨基戊烯-2-酮-4	乙 酰 丙 酮 氨	b.p. ₁₅ 114°C, m.p.39°C	70
2-苄氨基戊烯-2-酮-4	乙 酰 丙 酮 苄 胺	b.p. ₁₇ 183°C, m.p.24°C	80

① 蒸馏时得到低熔点型,放置后变为高熔点型。

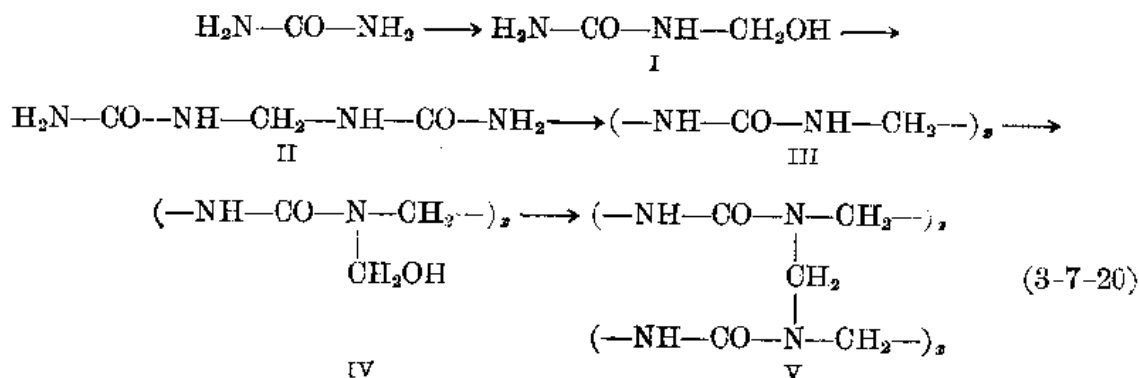
自醛制备烯胺: R. Dulow, E. Elkik, 和 A. Veillard, Bull. Soc. Chim. France 1960, 967.

在有机化合物的合成中, 甲亚胺或烯胺起着重要的作用 (参见第 352 页). 特别是在含有甲亚胺或烯胺结构的氮杂环化合物的合成上, 常常应用这里所介绍的方法, 例如桥环烯胺^[1]的合成等:



这些反应也能鉴定和区别 1, 2-、1, 3-和 1, 4-二羰基化合物。

醛同氨或伯胺的缩合产物, 尤其是六次甲基四胺, 作为加硫促进剂和用于制造酚醛树脂 (参见第 267 页) 有重要的意义。此外, 甲醛与尿素或三聚氰胺 (氨基塑料) 反应制成的塑料特别重要。第一步经过羟甲基化合物 [例如羟甲基脲 (式 3-7-20I)] 形成链状聚合物 (III), 再和另外的甲醛反应得到三度交链的高聚物 (V), 例如:



[1] 参见 Org. Syntheses Vol. 54, 93 (1974)。

缩氨基脒、各种取代的苯腙、缩苯胺衍生物和许多肟都能形成很好的结晶,通常难溶于水,所以它们对于醛和酮的分析鉴定和分离特别有用。

【缩氨基脒的制备】(定性分析实验通法)

1) 醋酸氨基脒酒精溶液 在研钵中将1克盐酸氨基脒和1克无水醋酸钠磨碎后加入烧瓶中,再加入10毫升无水乙醇,煮沸并趁热过滤。

2) 把约0.2克羰基化合物加到滤液中,在水浴上加热30~60分钟。然后加水到刚刚出现混浊,放置,使其慢慢冷却,缩氨基脒结晶析出。滤集,以乙醇或稀乙醇重结晶。

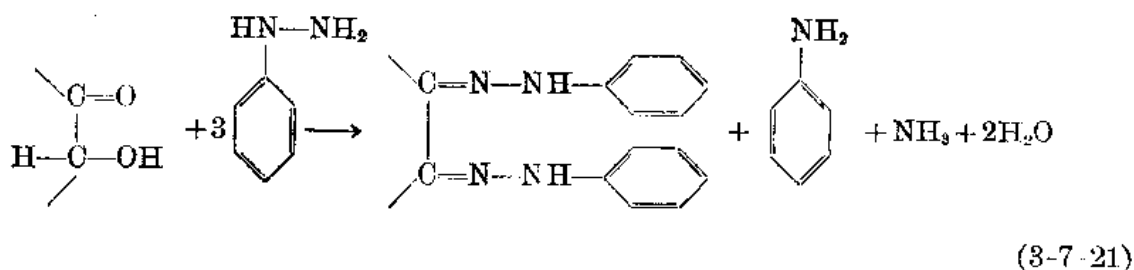
【2, 4-二硝基苯腙的制备】(定性分析实验通法)

在室温溶解1.2克2, 4-二硝基苯肼于50毫升30%过氯酸中,得到稳定的2, 4-二硝基苯肼过氯酸盐溶液。取此溶液3毫升,加二倍体积的水稀释,然后在振摇下添加羰基化合物的10~20%酒精溶液1毫升。析出2, 4-二硝基苯腙,滤集,以醋酸乙酯、二氧环己烷、二氧环己烷-水或酒精重结晶。

二硝基苯腙有时有立体异构体存在,其熔点也各不相同,在查阅文献时应予注意。

苯腙是非塞尔(Fischer)法合成吡啶的中间体(见第460页),也可以经过苯重氮盐制得(见第480页)。

α -羟基醛和 α -羟基酮在冷却下与苯肼反应时,按通常的方式首先生成苯腙。加热时苯腙和更多的苯肼反应生成脒。



脒的生成主要用于糖的分离和鉴定。葡萄糖、甘露糖和果糖所形成的脒都是一样的。

【脒的制备】(定性分析实验通法)

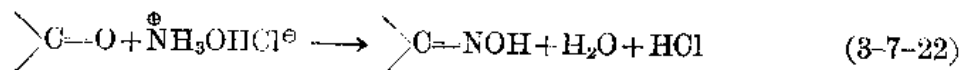
将0.5毫升苯肼、0.5毫升冰醋酸和2毫升水混合振摇到成为透明溶液。将0.2克试样糖溶于1毫升水加到上述醋酸苯肼溶液中,在水浴上加热30分钟。单糖的脒于加热片刻后就开始析出,双糖的脒却生成较慢。

反应完毕以后,将反应混合物放置,慢慢冷却,滤出沉淀,以水或酒精重结晶。

大多数糖脒的熔点均处于一个狭窄的范围之内,因此较难区别。所以也应注意它们的结晶形状;取一滴反应混合物在显微镜下观察。

关于脒的标准晶形的显微照片可参阅 W. Z. Hassid 和 R. M. McCready, Ind. Eng. Chem., Anal. Ed. **14**, 683~86(1942)。

脒的熔点较低,所以一般不适用于羰基化合物的鉴定。但脒是贝克曼(Beckmann)重排的重要原料(参见本篇第九章)。通过滴定下述反应(式3-7-22)所释放出的氯化氢,脒的生成也用于醛和酮的定量测定。



【反应活性醛或酮的定量测定】(脞滴定)^[1]

1) 试剂溶液的配制

将 17.5 克盐酸羟胺溶解于 50 毫升水中, 加入 200 毫升正丙醇, 再加 2 毫升 0.1% 溴酚蓝的 20% 酒精溶液作指示剂。向上述黄色溶液中滴加 20% 苛性钾溶液, 直到呈现蓝绿色。取此溶液 20 毫升, 当加入 1 滴 0.5 *N* 盐酸时, 溶液应变为绿黄色; 当加入 1 滴 0.5 *N* 氢氧化钠溶液时, 则应变为蓝色。

2) 滴定步骤

把含有约 0.02~0.03 摩尔羰基化合物的试样精确称定后溶解于 50 毫升试剂溶液中, 密闭放置 30 分钟, 溶液呈现黄色。用 1 *N* 氢氧化钠溶液滴定上述溶液, 直到变为蓝红色。

颜色变化常常不很明显, 故需进行空白试验。取 50 毫升试剂用水处理, 所用水的数量与前面滴定时所耗用的氢氧化钠溶液量相同。用 1 *N* 氢氧化钠溶液滴定到与前面相同的色调。将此氢氧化钠的耗用量从前面滴定的数量中减去。

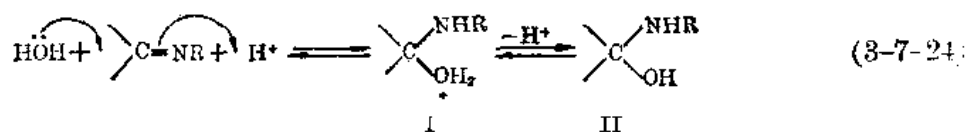
3) 计算

a (克)——试样重量, n (毫升)——1 *N* 苛性钠溶液耗用量(已减去空白试验的耗用量),
 M ——羰基化合物的分子量。

$$\text{羰基化合物的百分含量} = \frac{n \times M}{a \times 10} \quad (3-7-23)$$

从式(3-7-23)可以看出, 这个方法也可用来测定分子量(当量)。

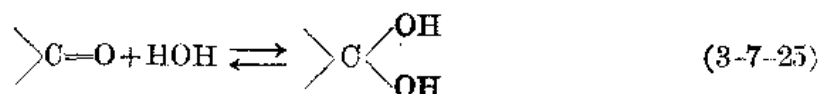
作为生成的逆反应, 甲亚胺、脞、脞胺等可用酸性水溶液重新水解(式 3-7-9)。水解反应可看作是水对羰基杂原子类似物的酸催化加成:



(式 3-7-24II) 和 (式 3-7-9II) 相同。

二、醛、酮与水、醇的反应

在醛、酮和水的反应中, 对于最初的加成物(“水合物”)稳定性来说, 除分解为原来的成分以外没有其他的可能:



一般说来, 平衡大大地倾向于起始化合物一面。这是由于羰基化合物的活性较低, 即羰基碳原子上的部分正电荷较小。所以, 醛与酮不同, 醛能被部分地水化——非常活泼的甲醛水合程度特别大。但同碳二醇则如同氨基羟基化合物(式 3-7-9II)一样, 一般都分离不出来。

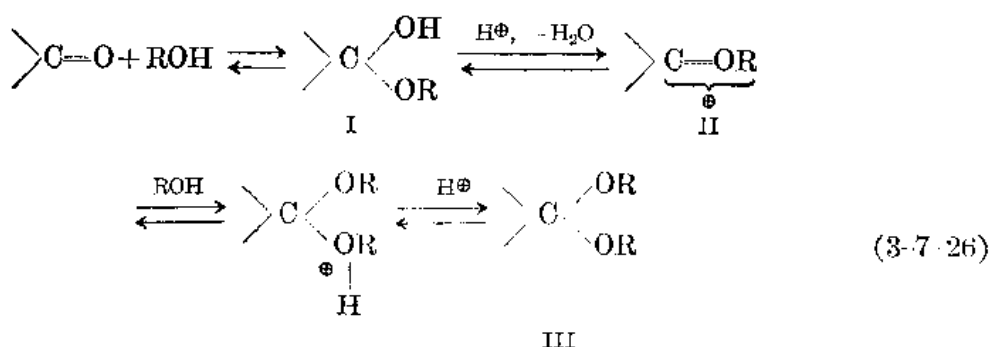
-I 和 -M 基团增强羰基化合物的活性, 所以有利于形成水合物, 有时使水合物稳定得可以分离。例如, 三氯乙醛、乙醛酸、丙酮二酸(参见第 290 页)和茛菪三酮。

这种解释同样适用于氨基羟基化合物和半缩醛的稳定性(见后述)。譬如, 三氯乙醛的“醛-氨”是已知的化合物, 乙醛酸酯和三氯乙醛都生成稳定的半缩醛。酮的加成物不如相应

[1] 参见 Houben-Weyl, Vol. II, p. 458 (1953)。

醛的加成物稳定, 它的分解倾向较大。

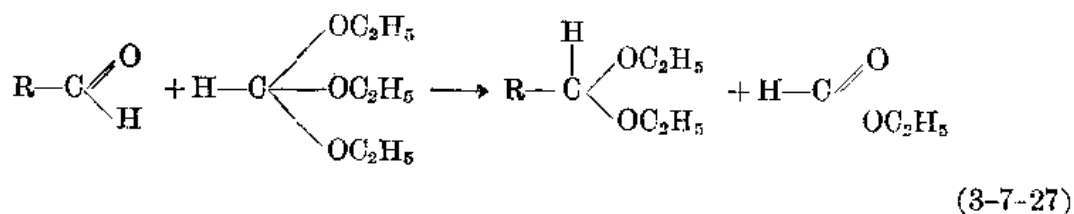
醛、酮与醇的反应常常不需要加入酸催化剂, 首先生成半缩醛(式 3-7-26I), 在强酸存在下, 反应继续进行生成缩醛(从醛)或缩酮(从酮)。



试将此反应与缩氨醛的形成(式 3-7-11)加以比较。

从烯胺的形成中[式 3-7-9b)]似乎可以预料碳鎓氧离子(式 3-7-26II) 将以其烯醇醚型而达到稳定, 然而事实并非如此, 这乃是由于醇是一个很弱的碱, 不能使羰基化合物的 β -碳原子上发生质子消除^[1]。

在无水无机酸的存在下, 羰基化合物与一元醇的缩醇化反应只有醛进行得比较顺利; 这是因为此时平衡显著地向右移动。用这种方法制备缩酮时, 收率很低甚至完全不起反应。为了移动平衡, 必须添加脱水剂或进行共沸脱水。用伯醇制备缩醛比用仲醇或叔醇时产量高, 用多侧链的醛或酮时产量都很差。醛缩二乙醇的制备主要是利用原甲酸三乙酯, 后者是一种特别容易水解的缩醛(羧酸酯的)。



制备醛缩二甲醇时, 可添加亚硫酸二甲酯作为脱水剂。因为这个酯对水敏感, 水解生成二氧化硫, 所以酯的裂解是不可逆的。

对于 α, β -不饱和羰基化合物的缩醇化需要考虑特殊的条件, 否则活泼的双键容易发生醇的加成, 得到 β -烷氧羰基化合物的缩醛。

【实验通法——醛缩二乙醇的制备】

溶解 1 克硝酸铵于 0.2 摩尔经过预热的无水乙醇中, 加入 0.2 摩尔醛(或酮)和 0.2 摩尔原甲酸三乙酯, 在隔绝湿气的情况下充分混合并放置反应。缩醛的反应时间为 6~8 小时。制备缩酮时, 用 0.1 毫升浓盐酸代替硝酸铵并放置反应 16 小时。

滤除无机盐, 滤液用哌啶或吡咯烷碱化, 通过分馏柱进行蒸馏。最先蒸出的是生成的甲酸酯。如果缩醛和乙醇的沸点相近, 在蒸馏以前必须用稀碳酸钠溶液洗涤并加碳酸钾干燥。

某些缩酮可用原甲酸乙酯与醇交换的方法来制备:

[1] 但以酸从缩醛中消除醇(见第 188 页)和通过醇对烯的加成(见第 222 页)却能制得烯醇醚。

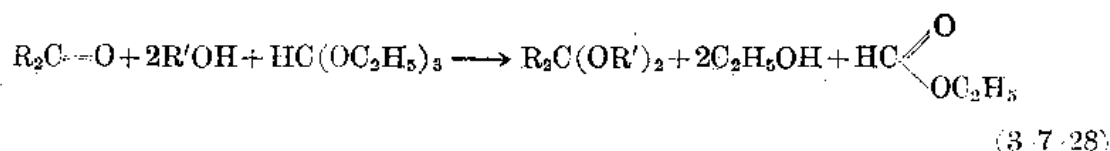


表 3-7-3 用原甲酸乙酯制备缩醛二乙醇

产 物	原 料	物 理 常 数	收 率 (%)
乙醛缩二乙醇	乙 醛	b.p. 102°C, n_D^{20} 1.3808	64
丙醛缩二乙醇	丙 醛	b.p. 123°C, n_D^{20} 1.3897	70
丁醛缩二乙醇	丁 醛	b.p. 144°C, n_D^{20} 1.3965	75
苯甲醛缩二乙醇	苯 甲 醛	b.p. 127°C, n_D^{20} 1.4800	95
丙烯醛缩二乙醇	丙 烯 醛	b.p. 123°C, n_D^{20} 1.4012	75
巴豆醛缩二乙醇	巴 豆 醛	b.p. 146°C, n_D^{20} 1.4097	65
锡各醛缩二乙醇	2, 3-二甲基丙烯醛 (锡各醛)	b.p. 159°C, n_D^{20} 1.4233	79
己酮-2-缩二乙醇	己 酮-2	b.p. 169°C, n_D^{20} 1.4087	75
苯乙酮缩二乙醇	苯 乙 酮	b.p. 112°C, n_D^{20} 1.4805	90
环己酮缩二乙醇	环 己 酮	b.p. 173°C, n_D^{20} 1.4440	95

【实验通法——缩酮的制备^[1]】

把 0.3 摩尔原甲酸三乙酯、0.2 摩尔酮、1.5 摩尔(比乙醇沸点高的)醇和 300 毫克对甲苯磺酸混合后缓缓加热 1 小时, 经过装有玻璃螺旋填充环的 30~50 厘米分馏柱蒸出甲酸乙酯。以稳定的速度蒸出甲酸乙酯和乙醇, 直到蒸馏头上的温度显示已完全蒸尽为止。稍微冷却, 加入数毫升高沸点醇的醇钠稀溶液, 用 50 毫升水洗涤 3 次, 加碳酸钾干燥, 然后进行分馏。

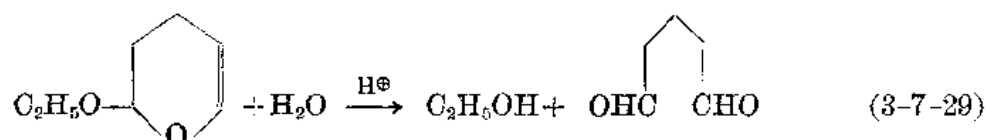
表 3-7-4 原甲酸酯-醇交换法制备缩酮

产 物	原 料	物 理 常 数	收 率 (%)
丙酮缩二丁醇	丙酮、正丁醇	b.p. 2.364°C, n_D^{20} 1.4128	81
丙酮缩二辛醇	丙酮、正辛醇	b.p. 0.06116°C, n_D^{20} 1.4360	73
丙酮缩二戊醇	丙酮、正戊醇	b.p. 1.274.5°C, n_D^{20} 1.4207	79
戊酮-3-缩二丁醇	戊酮-3、正丁醇	b.p. 1.572.4°C, n_D^{20} 1.4212	84
环己酮缩二丁醇	环己酮、正丁醇	b.p. 1.989.5°C, n_D^{20} 1.4423	89
苯乙酮缩二丁醇	苯乙酮、正丁醇	b.p. 0.385°C, n_D^{20} 1.4723	52

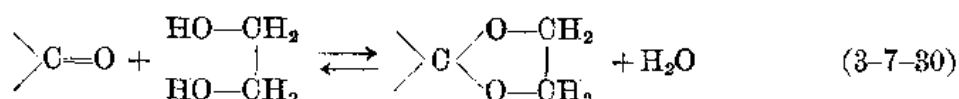
因为在平衡状态下正反应和逆反应常受同样的催化剂所催化, 缩醛和缩酮可用稀酸重新分解而生成原来的化合物(式 3-7-26, 逆反应)。缩酮和难制备的缩醛特别容易发生水解, 缩酮常常对水很敏感, 所以可用作化学反应的脱水剂。然而甲醛的缩醛对水解却有相当的抵抗力。

烯醇醚也容易被酸所水解。反应式可从方程式[3-7-9 b)] 类推出来(参见第 223 页和方程式(3-4-47))。在酸性条件下, 环状烯醇醚二氢吡喃(见第 449 页)和烷氧基二氢吡喃(表 3-4-8)水解时生成 δ -羟基戊醛或戊二醛。

[1] S. R. Sandler, W. Karo, Organic Functional Group Preparations, Vol. III, p. 40, Academic Press New York and London, 1972.



另一方面, 缩醛在碱性介质中却能保持稳定, 它们对碱和氧化剂的抵抗能力远远超过羰基化合物, 所以缩醛的形成可用于羰基的暂时性掩蔽。近来乙二醇缩醛或乙二醇缩酮^[1]已成为优先选用的保护基。



这些环状缩酮和缩醛的反应平衡比羰基化合物与一元醇的反应更有利于缩醇化。这些缩酮和缩醛很难水解也说明了这一点。

乙二醇缩醛和乙二醇缩酮的制备一般是利用共沸以除去反应水的方法。酮酸和酮酸酯、氨基酮(盐酸盐)、羟基酮和 α -卤代酮都象简单的酮一样, 反应得很顺利。

共沸夹带剂的选择主要取决于所期待的反应温度和原料的沸点。如用二氯甲烷作夹带剂, 可将丙酮转变为二氧戊环, 这时最好在反应烧瓶和分水器之间插入一支分馏柱。

【实验通法——乙二醇缩酮和乙二醇缩醛(二氧戊环)的制备】

将 1 摩尔酮(或醛)、1.2 摩尔纯乙二醇、0.1 克对甲苯磺酸或 85% 磷酸与 150 毫升苯(或甲苯、二甲苯、氯仿、三氯乙烷、二氯甲烷)加热回流(安装分水器), 共沸脱水到没有反应水分出为止。然后冷却, 用稀苛性钠溶液和水仔细洗涤, 加碳酸钾干燥并蒸馏。

制备可以半微量规模进行(参见第 313 页, 烯胺的制备)。

表 3-7-5 乙二醇缩酮和缩醛的制备

产 物	原 料	物 理 常 数	收 率 (%)
苯甲醛乙二醇缩醛	苯 甲 醛	b.p. ₁₄ 110°C, n_D^{20} 1.5267	90
间硝基苯甲醛乙二醇缩醛	间硝基苯甲醛	m.p.58°C(乙醇)	95 ^①
环戊酮乙二醇缩酮	环 戊 酮	b.p. ₁₆ 57°C, n_D^{20} 1.4481	90
环己酮乙二醇缩酮	环 己 酮	b.p. ₁₆ 73°C, n_D^{20} 1.4583	90
胆甾烯-5-酮-3-乙二醇缩酮	胆甾烯-5-酮-8	m.p.135°C, $[\alpha]_D^{20}$ -31.4(氯仿)	80
甲基乙基甲酮乙二醇缩酮	甲基乙基甲酮	b.p. ₁₁₆ °C, n_D^{20} 1.4097	90 ^②
2,2-二甲基丁酮-3-乙二醇缩酮	2,2-二甲基丁酮(频哪酮)	b.p. ₁₄₇ °C, n_D^{20} 1.4236	90
异丙叉丙酮乙二醇缩酮	异丙叉丙酮	b.p. ₁₅₆ °C, n_D^{20} 1.4396	85
乙酰乙酸乙酯乙二醇缩酮	乙酰乙酸乙酯	b.p. ₁₇ 100°C, n_D^{20} 1.4326	87 ^③

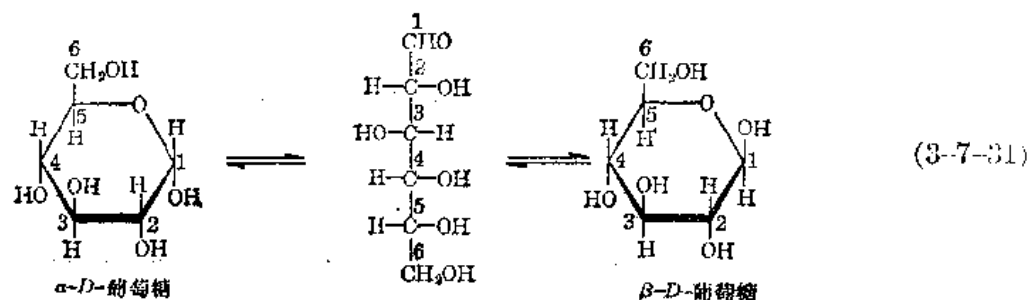
① 用二甲苯作夹带剂。冷却到 0°C, 产物直接从洗涤和浓缩过的反应液中结晶析出。

② 用二氯甲烷作夹带剂。

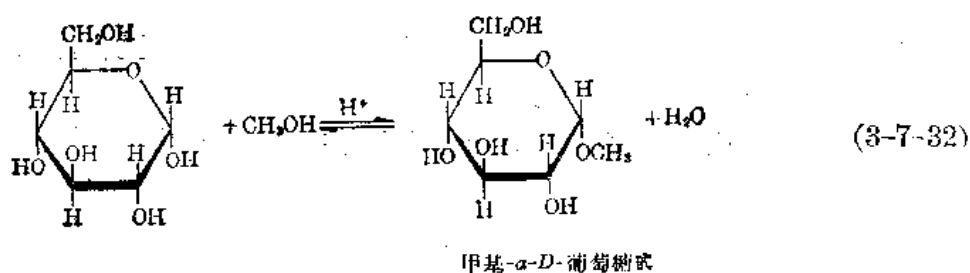
③ 氯化铁反应必须是阴性。

缩醛在自然界分布很广。单糖是以分子内半缩醛的形式存在的, 按照缩醛形成环的大小分为吡喃糖和呋喃糖(参见第 296 页)。由于缩醛的形成, 一个碳原子变成了不对称的, 因而产生两个立体异构体, 例如:

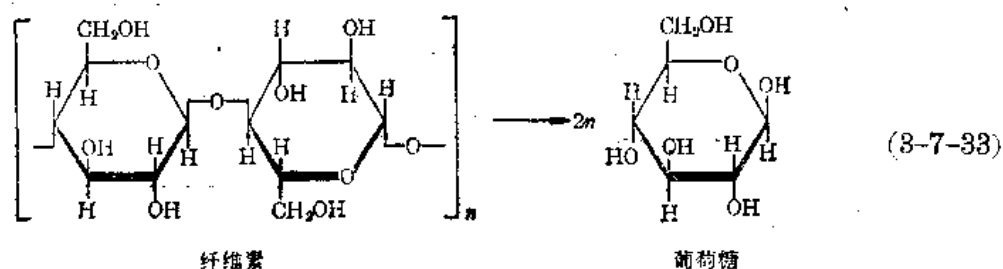
[1] 乙二醇缩酮或乙二醇缩醛也叫作 1,3-二氧戊环。



在碳原子 1 上羟基的方位可借硼酸酯来加以测定(参见第 153 页)。在酸的存在下, 单糖和醇反应生成叫作甙的环状缩醛, 例如:

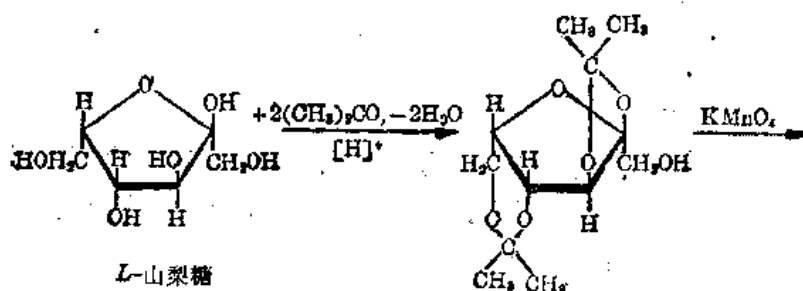


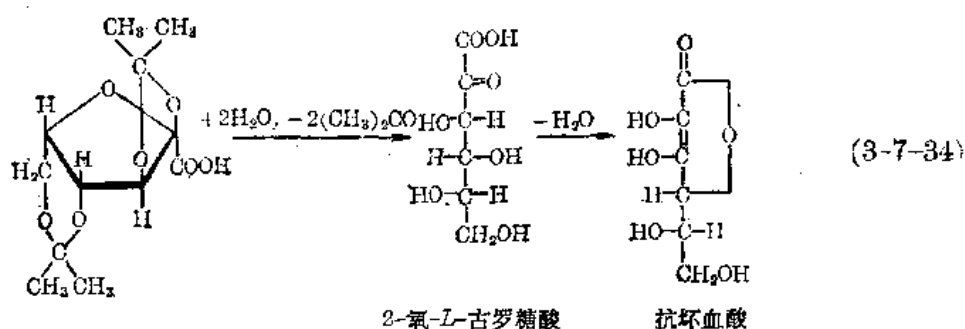
如果糖的醛基和该糖的另一个分子的羟基生成缩醛, 就得到双糖、三糖和多糖。蔗糖是非还原糖, 没有羰基反应。麦芽糖和纤维二糖是在温和条件下分别自淀粉和纤维素水解得到的, 如完全水解则生成葡萄糖, 例如:



工业上是在无机酸存在下从淀粉, 或者用“木材的糖化”法来生产葡萄糖, 它们就是基于上述反应。

用山梨糖的氧化来合成抗坏血酸(维生素 C)也有重要的工业意义, 在反应过程中, 用丙酮形成缩酮保护山梨糖的羟基:

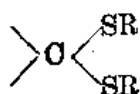




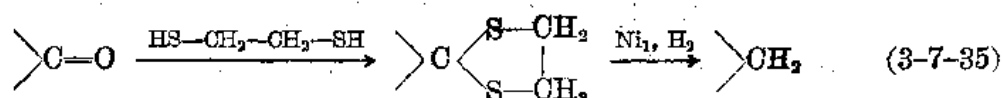
D-山梨醇用弱氧化醋酸杆菌或胶醋酸杆菌进行细菌氧化可以得到 *L*-山梨糖。

三、醛、酮生成缩硫醛和亚硫酸氢盐加成物的反应

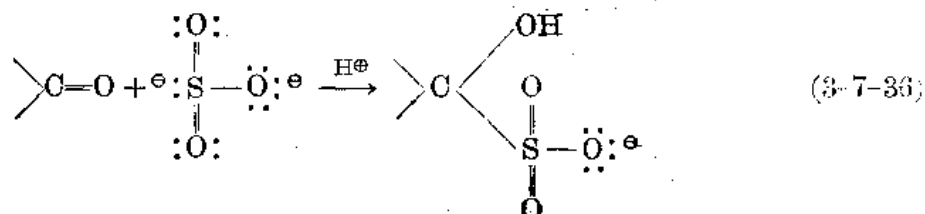
醛、酮与硫醇的反应类似于缩醛的形成, 得到缩硫醛。



由于试剂较高的亲核性(参见第二章第二节), 硫醇的加成反应比醇更为容易, 水解则相反而较难。例如, 用硫代乙二醇时, 不需要共沸蒸馏即形成醛缩硫代乙二醇(二硫戊环)。这是在温和条件下把酮还原成烃的重要反应, 二硫戊环借瓦来镍的作用(吸收氢)而被还原成烃:



醛和某些酮与浓亚硫酸氢钠溶液作用生成所谓亚硫酸氢盐加成物, 例如:



有立体障碍的醛和酮及芳香酮不起反应。在酸式亚硫酸的碱金属盐中, 硫原子有极强的亲核性, 所以生成 α -羟基磺酸钠盐。作为盐类, 这些化合物一般易溶于水, 但在浓亚硫酸氢盐溶液和酒精中较难溶解, 在乙醚中完全不溶。

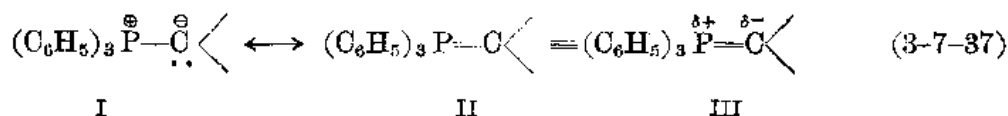
亚硫酸氢盐加成物常被用来分离或精制醛和酮(见第 264 和 283 页的实例)。

当与碳酸钠溶液或稀酸加热时, 加成物容易发生裂解。在进行水解时, 有时需要考虑到许多羰基化合物对于碱或酸的敏感性, 例如立刻用水蒸汽蒸出反应中形成的醛。

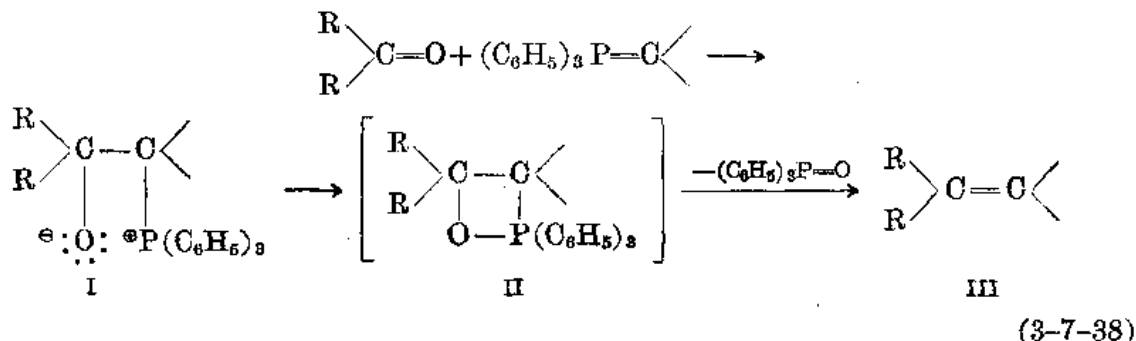
四、醛、酮和膦化烃的反应(维悌希反应)

迄今所讨论的是一类在碳原子上具有碱性中心的化合物。大多数系属于在反应混合物中通过辅助碱的作用而形成的碳阴离子。这类化合物的反应将在本章第二节中详细讨论。

此外, 还有一类化合物, 它并不以离子状态存在, 但在其碳原子上具有很强的亲核反应活性。膦化烃属于这一大类, 它们的亲核特性通过方程式(3-7-37, III)看得特别明显:



最常用的三苯基膦化烃和醛或酮反应时, 经过一个内季磷盐中间化合物 (式 3-7-38I) 生成烯烃和氧化三苯基膦 (维悌希反应)。



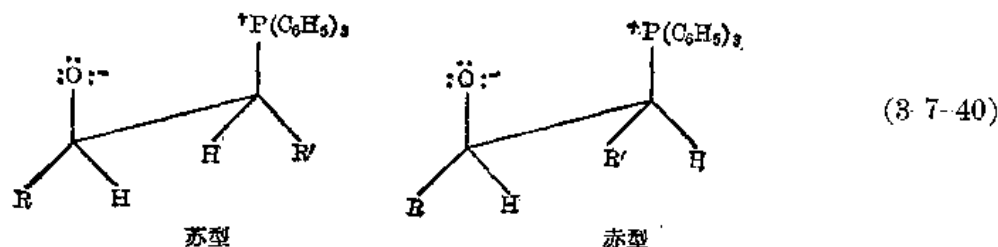
这个反应只是在羰基原来的位置上形成 C=C 双键, 并不发生异构化。

膦化烃的反应活性是各不相同的, 这主要取决于烯碳原子上的取代基, 但多少也与磷上的取代基有关。



碳原子上无取代基的三苯基膦化甲叉非常活泼、不稳定、并且亲核性强。在式 (3-7-39) 中的 R_1 或 R_2 为吸电子基团时, 其碱性或亲核性降低。例如, 膦化酰基甲叉在冷时稳定而不发生水解, 它只能和非常活泼的羰基化合物, 如苯甲醛发生反应。因此, 用高反应活性的内季盐进行实验时, 需要排除湿气和隔绝空气中的氧。

醛和三苯基膦化烃反应时, 生成的中间体内季磷盐不是赤型就是苏型:



可以看出, 从苏型通过消除氧化三苯基膦生成反式烯烃; 反之, 从赤型则得到顺式烯烃。在正常情况下, 生成相等数量的苏型和赤型内季磷盐^[1]。但通过选择取代基或特定的反应条

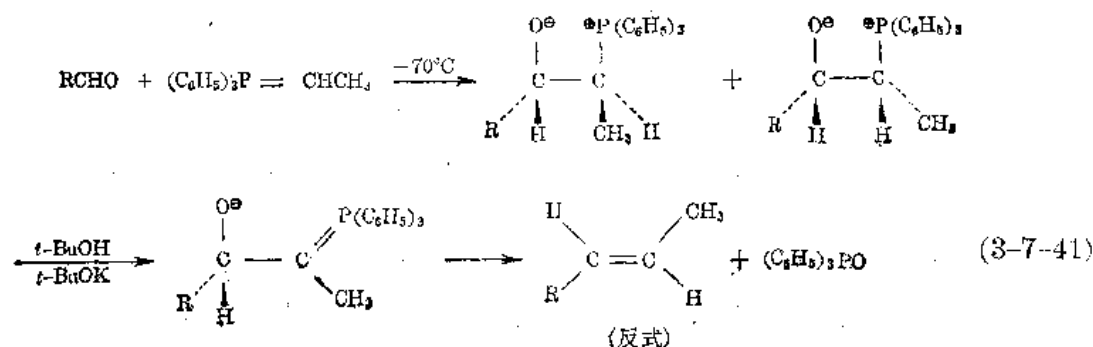
[1] 在含有两个邻接的光学活性碳原子的化合物中, 由于取代基各种不同的排列而有不同的型式, 通常把它归结为两个糖, 即苏糖 (苏型) 和赤糖 (赤型)。下图以其通常最稳定的构象为例, 说明这一共同的原理, 图中用 G 表示大的取代基, 用 M 表示中等的, 用 K 表示小的。



在碳原子上取代基的排列

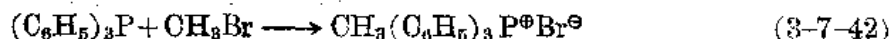
$\text{C}_1:\text{KMG}$ 为顺时针方向, $\text{C}_1-\text{C}_2:\text{KMG}$ 为顺时针方向, $\text{C}_2:\text{KMG}$ 为反时针方向。

件,可以使某一种烯烃(顺式或反式)的产量占优势^[1],例如:



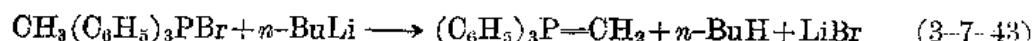
(一) 三苯基膦化甲叉的制备

1) 溴化三苯基甲基膦



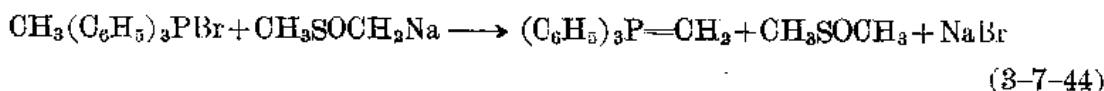
在耐压瓶中溶解 55 克 (0.21 摩尔) 三苯基膦^[2] 于 45 毫升干燥苯, 在冰盐混合物冷却下, 将冷却到 0°C 以下的 28 克 (0.29 摩尔, 约 16.2 毫升) 溴代甲烷加到耐压瓶里, 并加以密封, 然后室温放置两天。启封后, (需要时加入热苯) 将产品倒出, 减压过滤。溴化三苯基甲基膦的产量约为 74 克 (90%), 熔点 $232 \sim 233^\circ\text{C}$; 在用于制备膦内鎓盐以前, 必须充分干燥 (用五氧化磷在 100°C 真空干燥)。

2) 用正丁基锂使产生膦内鎓盐^[3]



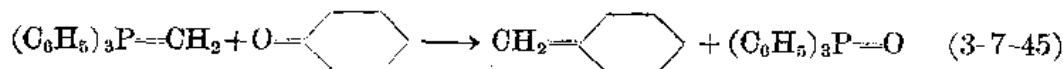
在装有搅拌器、回流冷凝管 (与装有水银的 U 形管相连)、衡压滴液漏斗和氮气导入管的 500 毫升三口烧瓶中, 首先充入氮气, 并在整个反应期间使装置内的氮气略成正压。向三口烧瓶里加入 0.1 摩尔丁基锂 (约 100 毫升, 这取决于溶液的浓度) 和 200 毫升无水乙醚 (也可以用四氢呋喃、苯和甲苯等作溶剂), 开动搅拌, 把 35.7 克 (0.1 摩尔) 溴化三苯基甲基膦在约 5 分钟内加入瓶中 (加入速度过快时发生大量泡沫), 然后在室温搅拌 4 小时。

3) 用二甲亚硫酸钠使产生膦内鎓盐



按照第 367 页的方法制取二甲亚硫酸钠。将从 0.1 摩尔氯化钠制得二甲亚硫酸钠溶液置于冰浴中冷却。在搅拌和氮气流下, 向该溶液中加入 35.7 克溴化三苯基甲基膦的热二甲亚砜 (100 毫升) 溶液, 将生成的暗红色溶液在室温搅拌 10 分钟。

(二) 甲叉环己烷的制备



将 10.8 克 (0.11 摩尔) 新蒸馏过的环己酮加到膦内鎓盐 (0.1 摩尔) 的二甲亚砜溶液中, 在室温搅拌 30 分钟。然后减压蒸馏, 得到约 8 克 (85%) 甲叉环己烷, 沸点 $42^\circ\text{C}/105$ 毫米

[1] M. Schlosser u. K. F. Christmann, Liebigs Ann. Chem. 708, 1 (1967). 野崎一等, 立体选择的有机合成反应 (共立出版, 1976)。

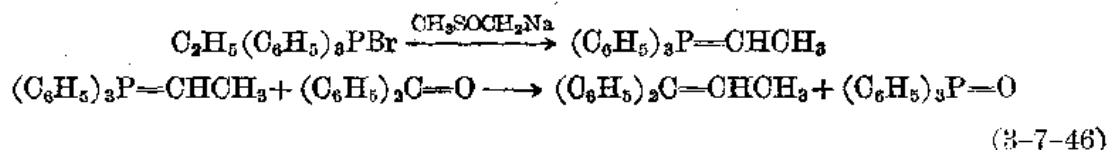
[2] 制法参见 D. A. 萧莱著《有机中间物合成》科学技术出版社, 1958, 253 页。

[3] G. Wittig, u. Schöllkopf, Org. Syntheses, Coll. Vol. V, 751.

汞柱。

维悌希反应在二甲亚砜中进行时,反应迅速而温和,收率也较高。

(三) 1, 1-二苯基丙烯-[1]的制备



首先由 0.03 摩尔氯化钠和 20 毫升二甲亚砜在氮气下制得二甲亚硫酰钠溶液,用冷水冷却,在搅拌下加入 11.1 克(0.03 摩尔)溴化三苯基乙基磷^[1]的二甲亚砜(50 毫升)溶液,于是生成深红色的磷内鎓盐。室温搅拌 15 分钟后,再加入 4.55 克(0.025 摩尔)二苯甲酮的二甲亚砜(10 毫升)溶液,在室温继续搅拌 3 小时,在 60°C 搅拌 2 小时。冷却后,将反应混合物倒至 200 毫升冷水(在圆底烧瓶里)中,得到的固体和液体混合物用戊烷振摇萃取 5 次,每次用 100 毫升。合并倾析出的戊烷,用水洗一次,加无水硫酸钠干燥。将戊烷蒸发到只剩

表 3-7-6 磷内鎓盐和醛及酮的反应^①

产 物	原 料	物 理 常 数	收 率 (%)	反 应 条 件
甲叉环己烷	环 己 酮 三苯基磷化甲叉	b.p.103°C n _D ²⁰ 1.4516	85	室温, 30 分钟。
苯乙烯	苯 甲 醛 三苯基磷化甲叉	b.p.152°C	70	65°C, 1 小时。
α-甲基苯乙烯	苯 乙 酮 三苯基磷化甲叉	b.p.162°C n _D ²⁰ 1.5360	75	65°C, 1 小时。
1-苯基丁二烯-(1, 3)	肉 桂 醛 三苯基磷化甲叉	b.p.1178°C ^②	60	室温, 1 小时, 此后 60°C 两小时。
1, 1-二苯乙烯	二 苯 甲 酮 三苯基磷化甲叉	b.p.15100°C m.p.6°C	80	室温, 1 小时。
1, 1-双(对-N, N'-二甲氨基苯)-乙烯	米 蚩 酮 三苯基磷化甲叉	m.p.122°C (乙醇)	70	65°C, 3 小时。
9-乙烯萘	9- 萘 醛 三苯基磷化甲叉	m.p.67°C (石油醚)	70	65°C, 10 小时。
2-甲叉蒽 ^③	(+)- 樟 脑 三苯基磷化甲叉	m.p.70°C 升华	70	50°C, 15 小时 ^④ 。
1, 1-二苯基丙烯-[1]	二 苯 甲 酮 三苯基磷化乙叉	m.p.49°C	95	室温, 3 小时, 此后 60°C 两小时 ^④ 。

① 本表内所列化合物的制备可参照本节(三)1, 1-二苯基丙烯-[1]的制备方法。

② 蒸馏和保存时要加入氢醌。

③ 用正戊烷把最初升华上来的樟脑随时冲洗下去。

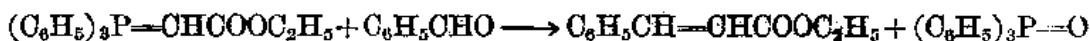
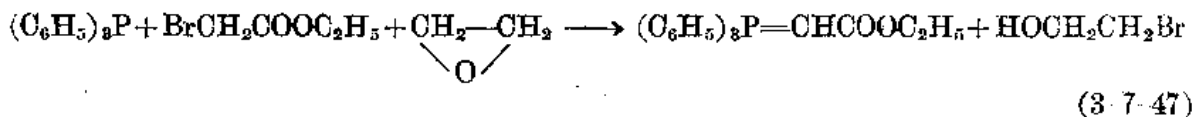
④ 正戊烷溶液通过氧化铝(活性为 I 级)柱后,用正戊烷从柱上把产品洗脱下来。

[1] 参照制备溴化三苯基甲基磷的方法制备。

50 毫升, 通过装有 50 克中性氧化铝的柱, 用 1 升戊烷洗脱产物。蒸去戊烷后, 得到约 4.5 克(90% 以上)白色的结晶固体产物, 熔点 $46\sim49^{\circ}\text{C}$ 。从 95% 乙醇中重结晶得到无色片晶, 熔点 49°C 。

(四) 用环氧乙烷催化维悌希反应

环氧乙烷可将卤化磷脱去卤化氢使成为磷内酯盐, 在反应混合物中有合适的羰基化合物存在时, 便接着发生反应而得到维悌希产物。

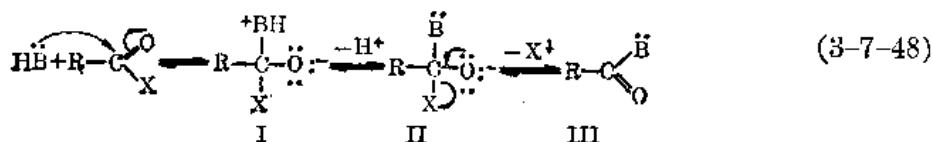


在用冰冷却的 50 毫升圆底烧瓶中, 放置 2.5 毫升(0.05 摩尔)环氧乙烷的二氯甲烷(5 毫升)溶液。在冷却下, 再加入 6.6 克(0.025 摩尔)三苯基磷、2.6 克(0.025 摩尔)苯甲醛和 4.2 克(0.025 摩尔)溴乙酸乙酯。烧瓶上装一支干燥管, 使内容物升至室温, 放置过夜。将溶液分馏, 先蒸出 2-溴乙醇, 沸点 $55^{\circ}\text{C}/17$ 毫米汞柱, 然后得到预期的肉桂酸乙酯, 沸点 $142\sim144^{\circ}/17$ 毫米(271°/1 大气压), 收率约为 90%。残余物是氧化三苯基磷, 熔点 150°C 。

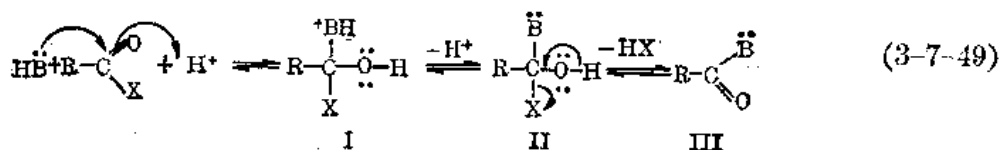
五、羧酸及其衍生物与碱的反应

羧基衍生物和碱反应的特点是, 碱向羰基的最初加成物(式 3-7-48 II; 式 3-7-49 II)实际上从未分离得到过, 常常是立即发生缩合反应而生成酸的衍生物。这是由于酸衍生物中的羰基受邻接基团中介效应的影响而趋于稳定^[1], 使羧基衍生物比相应的醛和酮具有较低的能量。所以, 碱向羧基加成得到的四面体中间体比向醛和酮的加成物具较大的转化倾向, 转变成低能量的最终产物。

按照通式(3-7-6)~(3-7-8), 羧酸衍生物的反应表示如下^[2],

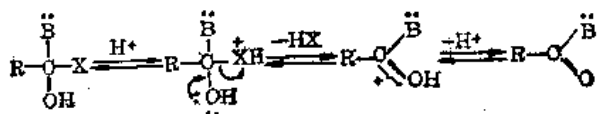


加酸催化的反应也是经过类似的中间体而发生的:



[1] 这也导致反应活性的降低(酰氯除外), 参见第 305 页。

[2] 反应式(3-7-48)和(3-7-49)中所表示的 II 到 III 的缩合机理并不准确。尤其是对于强碱性取代基(X=NH₂, OH, OR), 首先是发生 II 的质子化[相当于式(3-7-7)], 并接着失去 HX 生成碳酰氧离子:

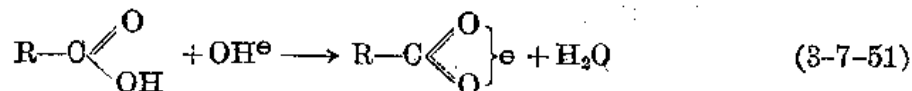


但另一方面, 即使不预先经过质子化, 弱碱性卤化离子(X=卤素)的消除也是可能的(亦见第 141 页)。

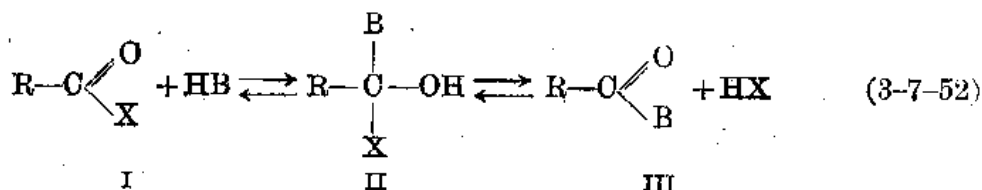
碱,例如氢氧离子,也能加速羧基衍生物的反应,因为在上述平衡中,氢氧离子把试剂 HB 转变为更活泼的阴离子 $\ddot{B}^-$ (例如,醇转变成烷氧离子,见式 3-2-37a).



游离羧酸不能发生碱催化反应,因为羧酸立即变为羧酸盐离子,不再表现羰基的活性(见第 305 页):



当然,HB 也可以再次从四面体中间体上被除去,这相当于逆反应.所以,羧基衍生物的反应是典型的平衡反应.平衡状态取决于两个竞争反应(式 3-7-52 的 $II \rightarrow I$ 和 $II \rightarrow III$) 的速度:



可以预料,将优先形成低能量的羧基衍生物,即反应活性顺序(式 3-7-2)趋向于左方.

所以用胺能把酯转变成酰胺,而醇和酰胺的反应就相当困难.

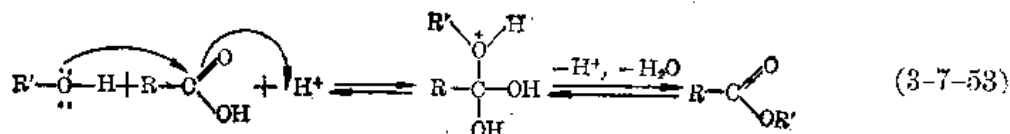
在特别活泼和高能量的酰氯、酸酐与水、醇和胺的反应中,平衡是大大倾向于右边,以至于在正常条件下没有逆反应.所以能很容易地将酰氯转变为酯,而且收率较高.但用氯化氢就不能把酯或酰胺转变成酰氯.

如果原料(式 3-7-52 I)和最终产物(III)的反应活性的差别很小,例如酯、酰胺和羧酸,平衡状态就并不特别倾向于哪一边.在这种情况下,用通常的方法,例如除去反应产物或使用大大过量的试剂,也能以较高的收率制得我们所期望的羧基衍生物.

(一) 通过羧酸及其衍生物的醇解制备酯

羧酸酯的最重要的制备方法是游离酸的直接酯化(羧酸的醇解).

因为羰基活性低,羧酸和醇通常反应很慢.添加强酸(硫酸、无水氯化氢、磺酸、三氟醋酸酐、酸性离子交换树脂)可极大地加速酯化反应:



如所预料,羰基碳原子的正电荷愈强,即酸性愈强,羧酸的酯化速率愈快.譬如甲酸、草酸和丙酮酸不加催化剂时反应就已经相当快了.

空间效应对酯化有很大的影响.酯化速率随着连接羰基的烷基体积的增大,并随着醇基体积的增加而降低.因此,在 α -位上有侧链的脂肪酸和邻位取代芳香酸的酯化反应都很慢,而且产量低.另外,醇的酯化从伯醇到叔醇也逐渐困难.在酯化条件下(强酸性介质),从醇形成烯和醚的倾向却按相同顺序增加(见表 3-2-2 和第 181 页).所以用直接酯化法虽能制备叔醇的酯,但收率却很低.酚类的酯一般不能用这个方法制得(因为酚的亲核性低).但当用三氟醋酸酐作催化剂时,酚及高位阻的酸和醇也还是可以发生酯化的.

从上述情况可以了解,反应平衡(式 3-7-53)对于酯化并不特别有利,但可以将一种原料(通常是比较便宜的醇)过量 5~10 倍,或者通过连续地从反应混合物中除去一种反应产物——水或酯——的方法使平衡向右移动。

最简单的一种方法,是用作为催化剂而加入的酸(硫酸、盐酸)去结合反应生成的水。常优先选用的是共沸蒸馏脱水法,它特别适用于活泼化合物的酯化,因为在这种情况下,只能用少量的弱酸性催化剂。人们根据反应混合物中沸点最低的那个组分的沸点来选择脱水剂。制备乙酯和丙酯时,可用氯仿或四氯化碳^[1]。丁醇以上的高级醇本身与水形成共沸混合物,不需要加入其他脱水剂。

在所谓提取酯化过程中,生成的酯从反应混合物中被一种水溶性很小的溶剂提取过去。这种方法特别适用于制备甲酯^[2],因甲酯不能用简单的方法共沸酯化(甲醇同脱水剂蒸馏时甚至在分水器中也不分层)。

【实验通法——羧酸的酯化】

1) 用脱水剂除去反应生成的水

取 1 摩尔羧酸(二羧酸用 0.5 摩尔), 5 摩尔无水醇^[3]和 0.2 摩尔浓硫酸,在排除湿气的情况下加热回流 5 小时。在酯化比较活泼的仲醇时,最好不用硫酸作催化剂,而是向沸腾的反应混合物中通入氯化氢直到饱和,并将反应时间增加到 10 小时。反应完毕后,将大部分过量的醇经 20 厘米维格罗分馏柱蒸馏出去(注意:不要使残余物过热)。将蒸馏的残余物倒入五倍体积的冰水中,分出有机层,水层用乙醚提取三次。合并有机层,用浓碳酸钠溶液中和,水洗至中性,加氯化钙干燥,蒸馏。

本法也适用于半微量制备。

2) 共沸酯化

混合 1 摩尔羧酸(二羧酸用 0.5 摩尔)、1.75 摩尔醇(不需要无水的)5 克浓硫酸或甲苯磺酸、苯磺酸或 5 克酸性离子交换树脂(临用前转化为氢型^[4],例如 Wofatit p)和 100 毫升氯仿或四氯化碳。加热回流,共沸脱水到再也没有水分出为止。

在羟基酸和 α, β -不饱和酸的酯化或用仲醇酯化中,为了避免副反应,最好不用硫酸作催化剂。当用离子交换树脂时,如果不搅拌混合物,液体可能发生暴沸。

反应完毕后,将混合物放置冷却,依次用水、碳酸氢钠溶液和水洗去酸催化剂,或滤去离子交换树脂。然后蒸去溶剂同时带去残余的水分,残余物重结晶或进行蒸馏。

本法可以用于半微量制备。

3) 提取酯化

取 1 摩尔羧酸、3 摩尔甲醇(就每一个羧基而言)、300 毫升四氯化碳、1, 2-二氯乙烷或三氯乙烯及 5 毫升浓硫酸或当酯化的活泼时,则使用 5 克对甲苯磺酸或离子交换树脂(见方法 2)在排除湿气的情况下加热回流 10 小时。酯化芳香羧酸时应使用三倍量的催化剂。此时一般分为两层,反应水处于较少的那一层中。

冷却后,有机层依次用水、碳酸氢钠溶液和水洗涤。蒸除提取溶剂后,残余物重结晶或

[1] 用苯也是适合的,但此时水和同时蒸出的醇的比例不够满意(参见表 1-2-4)。

[2] 关于用重氮甲烷制备甲酯,见第 434 页。

[3] 如果醇比酸更贵重,可将比例颠倒,或最好用方法 2)。

[4] 见试剂附录。

表 3-7-7 羧酸的酯化

产 物	方 法	物 理 常 数	收 率 (%)
醋酸丙酯	2)	b.p. 101°C, n_D^{20} 1.3843	70
醋酸异丙酯	2)	b.p. 88°C, n_D^{20} 1.3775	70
醋酸丁酯	2)①	b.p. 126°C, n_D^{20} 1.3981	85
醋酸异丁酯	2)①	b.p. 118°C, n_D^{20} 1.3900	75
氯乙酸乙酯	1), 2)	b.p. 114°C, n_D^{20} 1.4227	90
β -溴丙酸乙酯	1), 2)	b.p. 126°C, n_D^{20} 1.4490	85
异丁酸乙酯	1)	b.p. 110°C, n_D^{20} 1.3869	70
巴豆酸甲酯	3)	b.p. 120°C, n_D^{20} 1.4215	70
巴豆酸乙酯	2)	b.p. 139°C, n_D^{20} 1.4246	70
乳酸乙酯	2)⑤	b.p. 154°C, n_D^{20} 1.4125	75
丙酮酸甲酯②	3)	b.p. 65°C, n_D^{20} 1.4046	30
酒石酸二乙酯	2)⑤	b.p. 138°C, n_D^{20} 1.4454	80
十二烷酸乙酯	2)	b.p. 155°C, n_D^{20} 1.4311	75
草酸二乙酯③	2)	b.p. 174°C, n_D^{20} 1.4100	70
琥珀酸二乙酯	1), 2)	b.p. 143°C, n_D^{20} 1.4201	90
顺丁烯二酸二乙酯	2)	b.p. 128°C, n_D^{20} 1.4413	90
反丁烯二酸二乙酯	2)	b.p. 95°C, n_D^{20} 1.4408 m.p. 0.6°C	90
己二酸二乙酯	1), 2)	b.p. 213°C, n_D^{20} 1.4275	90
己二酸二甲酯	3)	b.p. 115°C, n_D^{20} 1.4277	90
癸二酸二乙酯	2)	b.p. 177°C, n_D^{20} 1.4368	75
苯甲酸甲酯	1), 3)	b.p. 178°C, n_D^{20} 1.5165	90
苯甲酸乙酯	1), 2)	b.p. 179°C, n_D^{20} 1.5057	90
水杨酸甲酯	1), 3)	b.p. 115°C, n_D^{20} 1.5369	80
水杨酸乙酯	1)	b.p. 110°C, n_D^{20} 1.5253	60
邻苯二甲酸二乙酯④	1)	b.p. 163°C, n_D^{20} 1.5019	80
对甲苯甲酸甲酯	1)	b.p. 178°C, m.p. 33°C	80

① 反应后残留的丁醇和酯形成共沸混合物, 这使产物的精制复杂化。所以, 醇和酸的摩尔宜采用相反的比例。这样实际上醇全部被酯化。

② 分去水层后, 产物直接进行蒸馏, 因为丙酮酸很容易水解。

③ 可用含水草酸(在此情况下使用 1-2-37 c)所示的分水器特别方便); 不需要催化剂。

④ 也可以用邻苯二甲酸酐为原料。

⑤ 用离子交换树脂, 不用水洗。

进行蒸馏。

制备酯的原料也可以是相应酸的酯和另外一个醇。和酯化反应不同, 酸和碱都能催化羧酸酯的醇解反应(酯交换)。此时也存在着典型的反应平衡。

当希望制备羧酸的高级酯时, 最好是用羧酸甲酯从平衡混合物中蒸出生成的甲醇(参见表 3-7-9 涤纶纤维)。除这种特殊情况而外, 常常是加入过量的欲酯化的醇。酯交换的制备实例见第 386 页(包括从 2-苯乙酰基乙酰乙酸乙酯制备 4-苯基乙酰乙酸甲酯)。

就酰氯或酸酐而言, 由于羰基活性的显著增大, 它们的醇解要比羧酸和酯容易得多。但酸和碱依然有加速作用。这种催化效应在用于反应活性稍低的酸酐时表现特别明显。这可用以下方法证明:

将 1 毫升酯酐溶于 1 毫升无水酒精, 测量混合物的温度。然后用玻璃棒添加一小滴浓硫酸, 观察所发生的变化。

表 3-7-8 从酯酐制备醋酸酯

产 物	原 料	物 理 常 数	产 率 (%)
醋酸己酯	正 己 醇	b.p. ₁₂ 62°C, n_D^{20} 1.4104	80
醋酸庚酯	正 庚 醇	b.p. ₁₄ 93°C, n_D^{20} 1.4153	80
醋酸辛酯	正 辛 醇	b.p. ₁₅ 98°C, n_D^{20} 1.4204	80
醋酸环己酯	环 己 醇	b.p. ₁₃ 84°C, n_D^{20} 1.4405	80
醋酸(一)-薄荷醇酯	(一)-薄荷醇	b.p. ₁₆ 113°C, n_D^{20} 1.4456 [α] _D ²⁰ -79.4°	80
醋酸叔丁酯	叔 丁 醇	b.p. ₉₆ 9°C, n_D^{20} 1.3862	55①
O-乙酰乳脂	乙 酰 乳 脂	b.p. ₁₁ 64°C, n_D^{20} 1.4027	75②
醋酸苯酯	苯 酚	b.p. ₈ 75°C, n_D^{20} 1.5088	75
醋酸间-甲苯酯	间 甲 苯 酚	b.p. ₁₃ 99°C, n_D^{20} 1.4980	75
乙酰水杨酸	水 杨 酸	m.p.136°C, (二噁烷-水, 1:1)	85③
胆甾醇醋酸酯	胆 甾 醇	m.p.115°C	80
五乙酰 α -葡萄糖	葡 萄 糖	b.p.114°C(乙醇), [α] _D ²⁰ +101.6° (氯仿)	45④
五乙酰 β -葡萄糖	葡 萄 糖	b.p.135°C(乙醇) [α] _D ²⁰ +3.8° (氯仿)	55⑤

① 用 0.3 克无水氯化锌代替硫酸作催化剂。蒸馏以后加一刮刀碳酸氢钾作稳定剂。

② 不在吡啶中酯化。

③ 每摩尔水杨酸用 1.2 摩尔酯酐。

④ 不在吡啶中酯化。用 0.4 克新熔融过的醋酸钠作催化剂,并用 6 摩尔酯酐。

⑤ 可以用葡萄糖单水合物。

和羧酸直接酯化不同,叔醇和酚的酯可用酰卤或酸酐制得。反应活性的顺序仍然是伯、仲、叔醇。例如,自酯酐和叔丁醇制备醋酸叔丁酯时,就必须加入氯化锌(见表 3-7-8)。

【实验通法——用酯酐制备醋酸酯】

在装有回流冷凝器和氯化钙管的 500 毫升圆底烧瓶中,放置 1 摩尔新蒸馏过的酯酐和 1 摩尔无水醇,添加 10 滴浓硫酸。待激烈的放热反应停止后,在沸水浴上继续加热 2 小时。冷却后,把混合物倒入约 300 毫升冰水中,滤出析出的固体酯,重结晶。酯是液体时,分离后水层用二氯甲烷或乙醚提取二次。合并有机层,加碳酸钠溶液中和,用水洗涤,加硫酸钠干燥。然后蒸去溶剂,用蒸馏或重结晶法精制。

对于少量制备,或当所用的醇较贵和活泼酸时,用下述步骤较为相宜(碱催化):

将 10 毫摩尔新蒸馏过的酯酐、10 毫摩尔相应的无水醇和 12 毫摩尔干燥吡啶加热回流 3 小时,倒入冰水中,除了这混合物必须先用 10% 盐酸酸化或用 10% 盐酸洗涤提取液直至除去所有的吡啶为止。其余操作与前述相同。

如所预料,当将邻苯二甲酸酐或取代的邻苯二甲酸酐和醇一同加热时,生成邻苯二甲酸的酸性酯。由于酯的结晶常常很好,所以在定性分析上适用于醇的鉴定(见第四篇),叔醇不起反应。

用苛性钠溶液滴定酸性邻苯二甲酸酯,可测定相应醇的分子量。

外消旋的仲醇邻苯二甲酸单酯特别重要,因为这种酯尚有一个酸基能与光学活性的碱(番木鳖碱、奎宁等)起反应,生成一对非对映异构体,它们的溶解度和其他物理性质都不同,很容易进行分离。重新水解即得到光学活性的醇。

【3-硝基邻苯二甲酸酸性酯的制备】(定性分析实验通法)

取 0.3 毫升醇, 0.3 克 3-硝基邻苯二甲酸酐和 0.5 毫升吡啶, 在沸水浴上加热 2 小时, 然后把混合物倒入冰中, 用浓盐酸酸化, 滤出酸性酯, 用氯仿或苯提取。再用碳酸钠溶液从有机层里将酯抽提出来, 酸化后使其沉淀。

醇的当量的测定:

精确称量 0.20~0.25 克纯酯, 溶解于过量的 0.1 *N* 氢氧化钠冷溶液中(受热时有水解的危险)。立刻用 0.1 *N* 盐酸回滴过量的碱。

$$\text{醇的当量} = \frac{\text{样品重(克)} \times 1000}{\text{苛性钠溶液(毫升)} \times \text{当量浓度}} - 209.1$$

酰氯的醇解有时能在水溶液中进行, 这在分析上是重要的。醇的羧酸衍生物可直接从水溶液中分离出来(绍特-鲍曼反应)。但只有微溶于水的酰氯才能在水溶液中进行这种反应。在此情况下, 酰氯把醇从水溶液中抽提过来, 在均相中与醇发生反应。由于水或加入的脱酸剂的氢氧离子和酰氯的竞争反应仅发生在两相的界面上, 所以是很慢的。为避免生成的酯发生水解, 常需使反应在近中性的情况下进行, 也就是按照消耗量来滴加碱。当使用干燥的醇并以吡啶为脱酸剂, 酯的水解的确是能够避免的(安赫法)。

除上述邻苯二甲酸酯外, 苯甲酸酯, 对硝基苯甲酸酯和 3, 5-二硝基苯甲酸酯都是用于醇类分析鉴定的主要衍生物。

【用苯甲酰氯的醇解制备苯甲酸酯】(绍特-鲍曼法, 定性分析通法)

在试管中溶解(或混悬)0.5 克醇于 5 毫升水内, 加 1 滴甲基红丙酮溶液和 1 毫升新蒸馏过的苯甲酰氯。滴加 5 *N* 氢氧化钾溶液。将容器密闭后激烈振摇到溶液的颜色自黄变红。再添加碱并振摇, 直到黄色不变和苯甲酰氯的臭味消失为止。滤出生成的固体酯, 用少量水洗涤并重结晶。酯是液体时则将其转入乙醚, 加硫酸钠干燥, 产物进行分馏。但液体酯不适于醇的鉴定。

可以用同样方法制备羧酸的酰胺, 也可以将胺放在 10~15 毫升 2 *N* 氢氧化钾溶液中, 分数次添加苯甲酰氯通过振荡直接制备。

【用酰氯醇解制备羧酸酯】(安赫法, 定性分析通法)

将 0.5 克醇溶于 3 毫升吡啶, 在冰冷却下, 谨慎地加入约 2 克酰氯(苯甲酰氯、对硝基苯甲酰氯或 3, 5-二硝基苯甲酰氯)。在隔绝湿气的情况下, 置于水浴上加热, 伯、仲醇加热 10 分钟, 叔醇加热 30 分钟。反应物于室温放置过夜, 效果同样也很好。然后倒入冰水中, 用浓盐酸仔细酸化。析出的酯(常常是油状物)用碳酸氢钠溶液洗涤或研磨, 滤集, 重结晶。

苯甲酰氯乙醇解速率的测定(哈密特方程的应用)。

羧酸酰氯的醇解是一个很明显的生成羧酸酯和氯化氢的反应。反应平衡几乎完全倾向于最终产物一边, 当用大过量的醇时(在反应过程中, 醇的浓度是恒定的), 这个双分子反应遵守一级速度定律:

$$\log \frac{A_0}{(A_0 - x)} = 0.4343 K t \quad (3-7-54)$$

A_0 为在时间 t 为零时的浓度, x 为时间 t 时一个反应物的浓度。

为了测定速度常数 K , 我们将氯化氢的浓度 x 作为时间的函数来测量。试样酰氯的最初浓度作为初浓度 A_0 用氢氧化钠溶液滴定以测定氯化氢的浓度。

测量的精确度取决于酰氯的纯度、滴定的准确性、温度的恒定性和当取样时反应停止的缓急度。为了消除反应过程中和反应开始时溶剂效应的误差, 反应时间从第一次取样($t=0$)

时才开始计算。从取样到滴定的全部操作应尽可能地快,并需在相同的条件下进行。由于反应常数测定的精确度(见下述)随着所测速度常数的数目的增多而提高,所以应该研究相当多的酰氯^[1]。

操作步骤:

苯甲酰氯的醇解在 0°C(用冰保持恒温)进行^[2]。

在 100 毫升容量瓶中,称定约 0.01 摩尔酰氯(用分析天平),加入 10 毫升纯丙酮并保持恒温 30 分钟。然后将 0°C 的无水酒精加到刻度以下 8 厘米处,振摇约 3 秒钟,再加入酒精到刻度线,并使充分混合。自第一次加酒精起 4 分钟后取样。用吸管吸出 5 毫升反应液,立即加到装有冰冷却的 40 毫升蒸馏水和 25 毫升纯四氯化碳的 250 毫升分液漏斗中。加入时,滴管的尖端不要浸入四氯化碳层。混合物稍加振摇(约 8 秒钟)后放置,分去有机层,将水层转移到滴定瓶中。分液漏斗用蒸馏水仔细冲洗两次,每次 5 毫升。合并的水溶液用 0.1 N 氢氧化钠溶液滴定(用半微量滴定管)。

测定对-甲氧基-、对-氯-、对-溴-、对-甲苯甲酰氯和无取代基的苯甲酰氯时,依次自反应开始后 10、20、30、50、80、120、180 和 280 分钟取样,在测定间-氯-、间-溴-、间-和对-硝基苯甲酰氯时,依次从反应开始后 6、9、12、15、19、25、30、60 和 100 分钟取样。

计算:

用图解法测定速度常数,按照方程式(3-7-45),以 $\log A_0/(A_0-x)$ 对时间作图,适当选择坐标比例,使直线约为 45° 的斜线。

自速度常数用图解法测定反应常数 c (见第 118 页)。

羧酸酯是下列重要反应的原料: 氨解(见第 332 页)、酯缩合(见第 377 页)、格氏反应(见第 400 页)、酯的热解(见第 196 页)和通过还原制备醇(见第 356, 399 页)。羧酸酯也是化学工业上有用的化合物。若干重要的实例列于表 3-7-9。

表 3-7-9 酯的工业用途

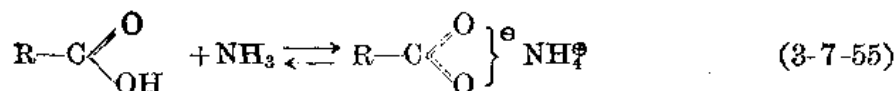
酯	用 途
醋酸甲酯	作纤维素酯(油漆)的溶剂。
醋酸乙酯(亦见第 396 页)	作漆和树脂的溶剂。
醋酸丁酯, 醋酸戊酯	作硝基纤维素和树脂的溶剂, 青霉素的萃取剂。
混合溶剂(C ₆ ~C ₇ 醇的醋酸酯和丙酸酯的混合物)	酚的萃取剂(在污水净化中萃取酚)。
邻苯二甲酸二乙酯、二丁酯、二辛酯	增塑剂。
对苯二甲酸和乙二醇的聚酯(通过对苯二甲酸二甲酯和乙二醇的酯交换和缩聚作用制得)	合成纤维(格里舒、泰纶、涤纶、特立维)。
醇酸树脂[从邻苯二甲酸酐、顺丁烯二酸酐和乙二醇类(乙二醇、甘油)得到的聚酯]	塑料、颜料和清漆的原料。
醋酸纤维素(从纤维素和醋酐-醋酸制得)	塑料(例如作安全膜)、合成纤维(醋酸酯人造丝)。
乙酰水杨酸	药物(阿斯匹林)。
对氨基苯甲酸-β-二甲氨基乙酯盐酸盐	药物(金纳卡因、奴佛卡因、普鲁卡因)。

[1] 动力学的研究最好分组进行,每两个学生测定一个酰氯的醇解常数。实验结果汇总计算并讨论。

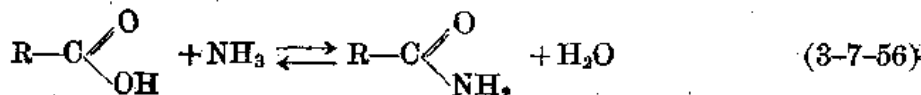
[2] 有关实验步骤可从实用物理化学书中查到。

(二) 羧酸及其衍生物的氨解制备酰胺

氨作为相当强的碱, 容易和羧酸反应生成盐:



因此, 在式 3-7-55 的平衡中, 只有少量的游离氨和游离酸可供氨同酸进行典型的羰基反应(氨解)



所以氨解进行非常困难, 反应生成的水必须连续除去, 例如将酸的铵盐加热到相当高的温度。

用脲素也可代替氨。在高温时脲素分解成氨和异氰酸, 异氰酸再和氨解反应所生成的水相互作用, 而转变为氨和二氧化碳(见第 349 页)。

酰胺——特别是在升高温度和脱水剂的作用下(五氧化磷、磷酰氯)——继续脱水变成腈。

羧酸同伯、仲胺发生氨解得到相应的单或双取代酰胺, 叔胺不生成酰胺。

下述从甲酸和 N-甲基苯胺制备 N-甲基甲酰苯胺的情况特别简单, 因为此时可以利用共沸蒸馏脱水法进行反应。

【N-甲基甲酰苯胺的制备】

在 1 升圆底烧瓶中, 混合 1 摩尔 N-甲基苯胺, 1.2 摩尔 80~90% 甲酸和 30 毫升苯。混合物加热回流, 共沸脱水, 在烧瓶和分水器间装一支 50 厘米长的维格罗分馏柱。当再也没有水分蒸出时, 将苯蒸出, 残余物进行真空分馏, 沸点 125°C/13 毫米汞柱, n_D^{20} 1.5589, 收率为 95%。

一般说来, 酰胺是结晶很好的化合物并容易精制的。所以它们不但用于伯、仲胺的分析鉴定(优先考虑用乙酰胺和苯甲酰胺, 从相应的酸酐或酰氯制得, 见第 334 页), 也用于羧酸的鉴定(非取代酰胺、酰替苯胺或酰替苄胺)。为此, 可首先将酸转变为酰氯(见第 326 页), 再和氨或苯胺作用。在定量分析时, 羧酸常常先制成水溶液, 然后, 按以下的方法制备酰替苯胺。

【从羧酸和苯胺制备酰替苯胺】(定性分析通法)

用稀氢氧化钠溶液中和羧酸的水溶液, 然后蒸发除去水, 残余物在 105°C 干燥。取约 0.5 克充分磨碎的干燥羧酸钠盐、0.5 毫升苯胺和 0.2 毫升浓盐酸(或相当数量的苯胺盐酸盐), 在 150~160°C 加热 45 分钟。冷却后加水, 将产物磨碎, 过滤, 用水、稀酒精或二氧环己烷重结晶。

在实验室里羧酸的氨解并不很重要, 而以 N, N'-二环己基碳化二亚胺(D. C. C. I)为脱水剂, 使胺和羧酸直接缩合制备酰胺。此法也用于制备多肽以及合成某些不能用酰氯或酸酐制备的酰胺, 例如氨基甲醇的酰胺。通常制备酰胺的优先选用的方法是利用酰氯、酸酐和酯的氨解。

羧酸酯的氨解、氨基分解和腈解可以在相当温和的条件下进行, 因为在这种情况下不发生相当于式(3-7-55)那种成盐作用, 有可能充分地发挥胺的较大的反应活性(粗略地与醇相

比较), 另一方面, 这也是由于酯羰基比酸羰基更活泼。

在氨解或氨基分解中, 碱性成分的反应活性随其碱性而增大; 但另一方面, 反应活性又随着胺的体积的增大而降低。因此反应活性最大的乃是无支链的伯胺。

酯对于氨或胺的反应活性和酯对于水的反应活性大体上相类似(见第 337 页)。于是苯酯比甲酯更容易氨解, 甲酯又比乙酯容易, 而叔丁酯与胺则完全不起作用。实际上常利用容易得到的甲酯或乙酯。

由于吸电子基团增强了酯中羰基的活性(例如氰乙酸酯, 氯乙酸酯), 故特别容易氨解。但 β -酮酯常生成酰胺和 β -氨基巴豆酸酯的混合物, 且以后者占优势(见第 311 页)。在酯的醇分子上的 $-I$ 基团也显著地提高酯的反应活性。所谓活性酯——例如氰甲基酯和羧甲基酯(关于其制备见第 163 页)——被用于多肽的合成(见第 335 页)。

酯的腈解顺利地生成羧酸腈。例如, 从异烟酸酯生成异烟腈, 后者是一个重要的抗结核药(INH, Neoteben, 雷米封)。

【氰乙酰胺和氯乙酰胺的制备^[1]】(活泼酯的氨解)

在装有搅拌器的 1 升烧杯中, 放置 1 摩尔氰乙酸甲酯或乙酯, 在搅拌和冰水冷却下, 慢慢地加入 1.5 摩尔浓氨水($D=0.9$), 温度保持在 $30\sim 35^{\circ}\text{C}$ 。在此温度下继续搅拌 30 分钟, 然后冷却到 0°C , 于是析出氰乙酰胺结晶。滤集, 用少量冷酒精和乙醚洗涤, 以酒精或水重结晶。熔点 120°C , 收率为 80%。

按照同样的方法可将氯乙酸乙酯转变为氯乙酰胺。为避免氯原子被取代, 操作在 0°C 下进行。产品熔点 120°C (水), 收率为 80%。

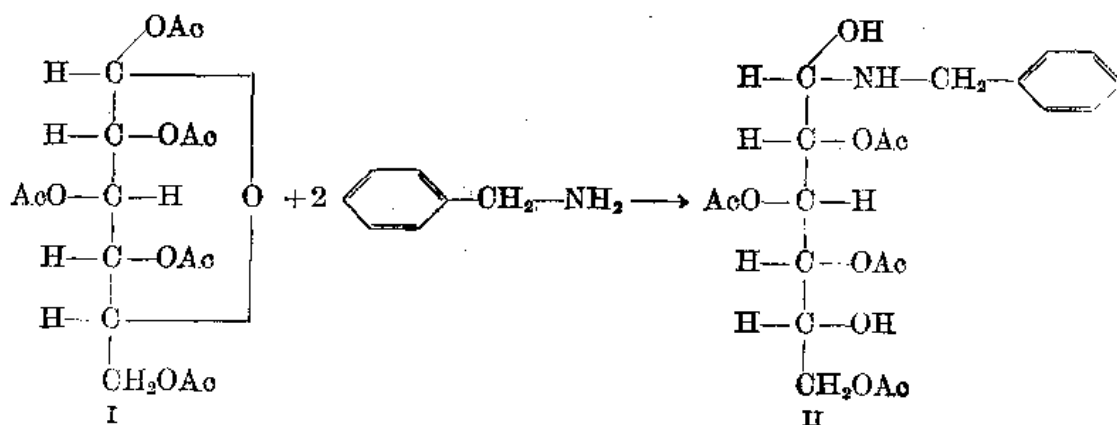
富马酸二酰胺: D. T. Mowry 和 J. M. Butler, *Org. Syntheses* **30**, 46(1950)。

【羧酸酯的氨基分解制备酰替苄胺】(定性分析通法)

将 0.5 克羧酸甲酯或乙酯、1.5 毫升苄胺和 0.05 克氯化铵加热回流 1 小时。混合物冷却, 依次用水、少量稀盐酸洗涤, 析出的酰替苄胺一般为固体, 用酒精/水或丙酮/水重结晶。

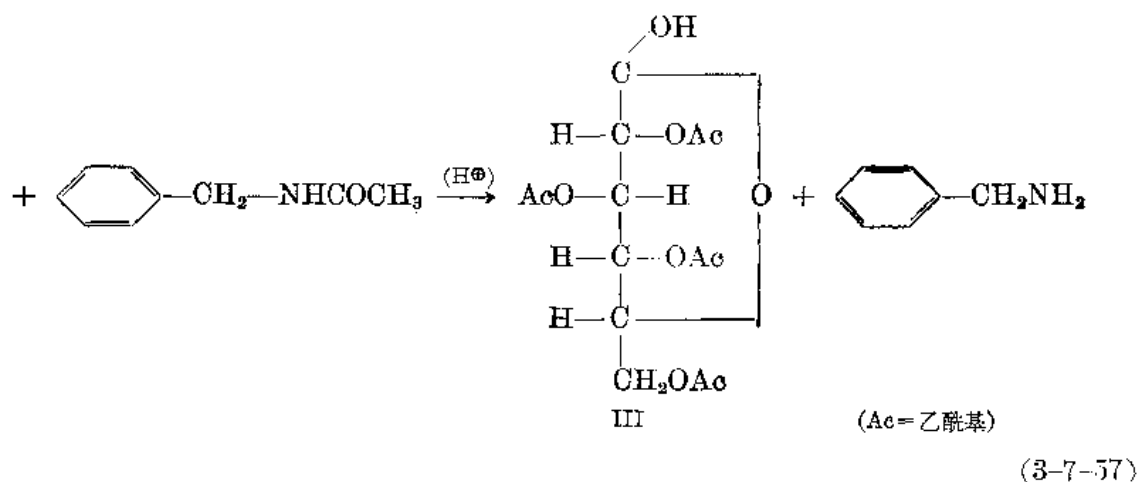
对于高级醇的酯, 首先把它和 0.3 毫升无水甲醇、0.05 克钠加热回流, 使其转变为甲酯。蒸去醇后, 按上述方法进行。

从五乙酰-*D*-葡萄糖的部分氨基分解制备 2, 3, 4, 6-四乙酰-*D*-葡萄糖^[2]。



[1] 参见 *Org. Syntheses*, Vol. I, 179, 有机合成, 第 I 集, 122 和 143 页。

[2] B. Helferich 和 W. Portz, *Chem. Ber.* **86**, 604(1953)。



在用水充分冷却下, 混合 0.1 摩尔 α -或 β -五乙酰-*D*-葡萄糖(式 3-7-57 I)和 0.3 摩尔苄胺, 并激烈搅拌 10 分钟. 反应混合物先变为液体, 片刻后析出结晶. 然后立即加入 75 毫升无水乙醚, 搅拌, 滤出结晶, 用无水乙醚洗涤两次, 每次 50 毫升.

结晶为苄胺和 2, 3, 4, 6-四乙酰-*D*-葡萄糖的加成物, 乙醚滤液中含有 *N*-乙酰基苄胺和过量的苄胺.

用再沉淀法进行纯化: 将加成物溶于 100 毫升干燥氯仿中, 过滤; 滤液中加入 250 毫升无水乙醚使加成物沉淀. 熔点 140°C (分解).

粗产物可直接用于制备四乙酰葡萄糖(III): 将其溶解于 500 毫升氯仿, 过滤, 滤液用 5*N* 盐酸提取两次, 每次用 100 毫升. 氯仿溶液用少量碳酸氢钠溶液洗涤, 加氯化钙干燥, 真空蒸发至干(最后发生激烈的泡沫). 将糖浆状残余物在五氧化磷干燥器中放置 24 小时, 然后加 100 毫升乙醚磨碎, 得到第一批结晶产物. 母液浓缩后干燥, 并再次用乙醚磨碎. 这样反复数次, 最后得到 β -型结晶产物, 收率为 85%, 熔点 132°C (丙酮/乙醚). 糖浆状的残余物在蒸去氯仿后可直接用来析出 *DL*- α -苯基乙胺的旋光对映体(详见第 354 页).

酰氯和酸酐一般很容易发生氨基分解, 也是最常用和最容易的制备羧酸酰胺的方法. 如果不加吡啶或其他叔胺或苛性碱作脱酸剂, 用酰氯氨解时释放出的氯化氢以及用酸酐时释放出的羧酸将与另一分子胺相结合.

该反应在定性分析中用于鉴定羧酸.

【羧酸酰氯的氨基分解制备酰胺】(定性分析实验通法)

取 0.5 克羧酸酰氯, 溶解于 10 毫升无水二氧环己烷中(如果羧酸酰氯溶解度较小, 不妨多用一些二氧环己烷), 在激烈振摇下, 滴加 2 克伯胺或仲胺的二氧环己烷溶液(10 毫升).

制备无取代基的酰胺时, 加入过量的浓氨水处理酰氯.

10 分钟后, 将混合物倒入 100 毫升冰水中, 用稀盐酸中和到弱酸性, 过滤, 残余物用水洗至中性. 反应产物用酒精重结晶.

制备水溶性的低级脂肪酸酰胺时, 可将气体氨通入二氧环己烷溶液中, 真空蒸去溶剂, 残余物用苯或无水酒精重结晶.

用酸酐代替酰氯, 可在同样条件下进行反应.

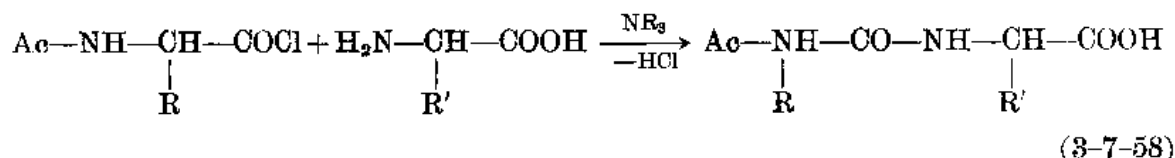
从癸二酸酰氯和六次甲基二胺制备聚酰胺(尼龙型)见 W. R. Sorensen, *J. Chem. Ed.* **42**, 8(1965).

羧酸酰胺的制备也用于胺的鉴定。可应用第 330 页所述绍特-鲍曼法或艾因霍恩改良法。在用绍特-鲍曼法时,因为酰胺不容易被水解,从反应开始就可以使用过量的碱。

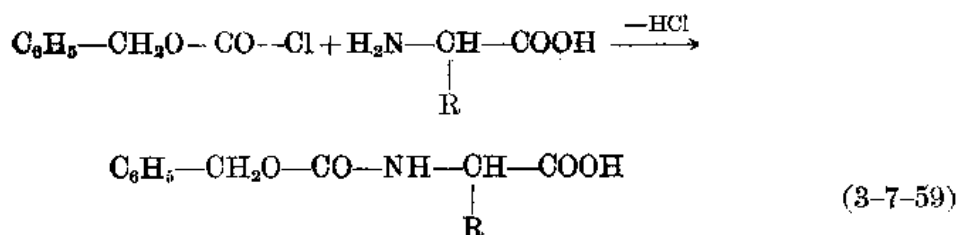
正象酰氯一样,迭氮化合物的氨基分解生成羧酸酰胺。用酰肼和亚硝酸作用或酰氯和迭氮化钠作用即制得迭氮化合物(参见 453 页)。

羧酸衍生物的氨解和氨基分解在实验室和工业上都是重要的。也用于氧化反应中氨基的保护,(见 243 和 280 页)。胺和羧酸都可转变成酰胺进行鉴定(见第 332 页)。

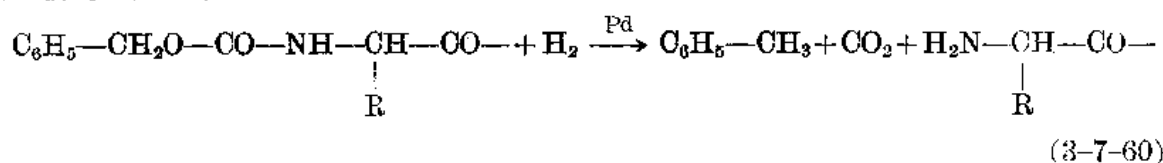
这里所讨论的方法对于多肽合成特别重要。合成多肽时,将氨基酸的活性衍生物,如酰氯,和第二个氨基酸或多肽进行反应。为使反应向单一方向进行,作为酰化成分的氨基酸的氨基必须加以掩蔽。



所用的保护基(式 3-7-58 中的 Ao)在多肽合成后脱去时,应不使多肽裂解和不发生消旋化。例如,乙酰基和苯甲酰基就不能适应这一要求,用氯碳酸苄酯(苄氧羰基氯^[1])酰化引入所谓苄氧羰基(Cbo)的方法则是特别有用的。

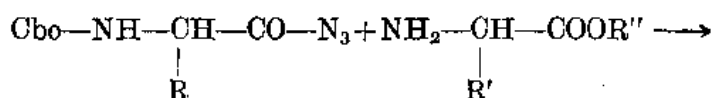


象所有的 O—和 N—苄基一样,苄氧羰基容易用还原法(如用催化氢化)除去,氨基甲酸苄酯^[2]被还原为甲苯和二氧化碳:

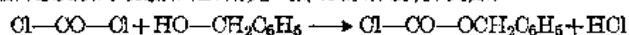


其他适宜的保护基是很容易水解脱去的甲酰基和三氟乙酰基,以及用胍裂解的邻苯二甲酰基(参见方程式 3-2-55)等。

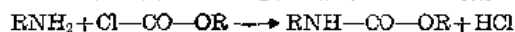
不仅能用酰氯作为酰基成分,而且也可用从酯经过酰肼制得氨基酸的迭氮化合物(见第 335 页)和碳酸的混合酸酐作为酰基成分,后者在叔碱存在下从氨基酸和氯碳酸酯制得。



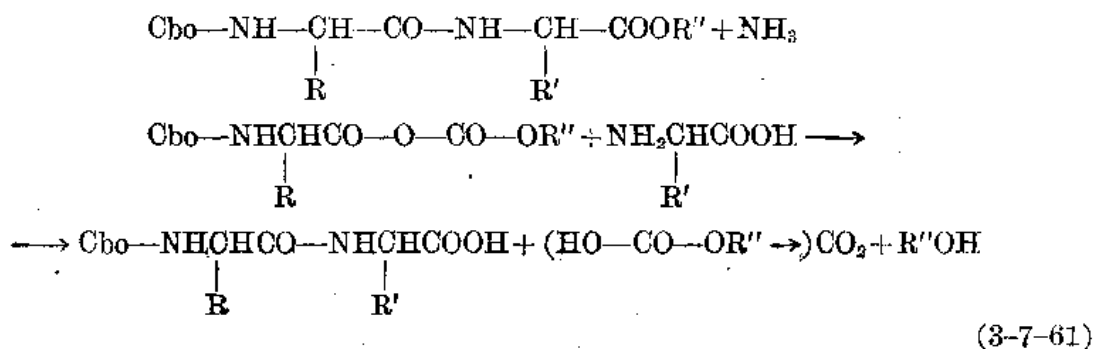
[1] 氯碳酸酯(氯甲酸酯)是碳酸的酰氯和酯,用光气部分醇解制得,例如:



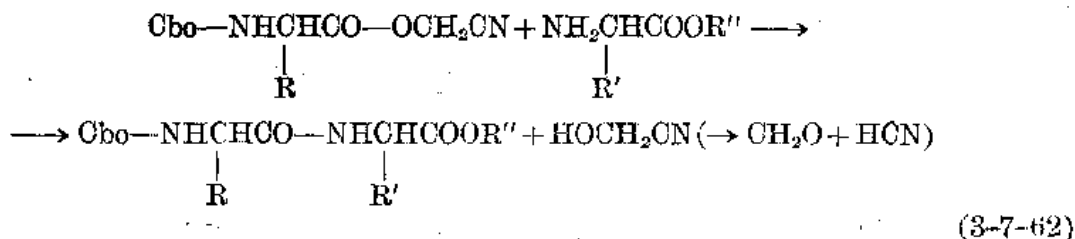
[2] 氨基甲酸酯(氨基甲酸的酯)是碳酸的酰胺和酯。它们是从氯碳酸酯的氨基分解得到的,例如:



关于用醇和异氰酸酯加成制备氨基甲酸酯的方法见第 350 页。

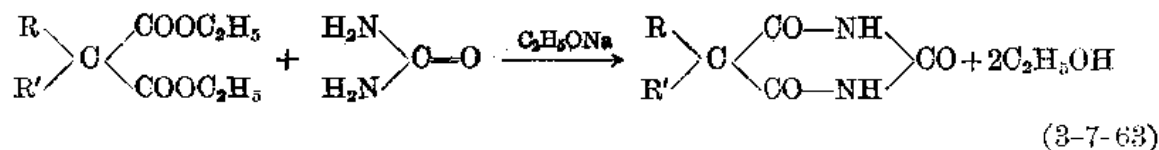


活性酯(例如, 氰甲基酯, 见第 163, 333 页)也是常用的:



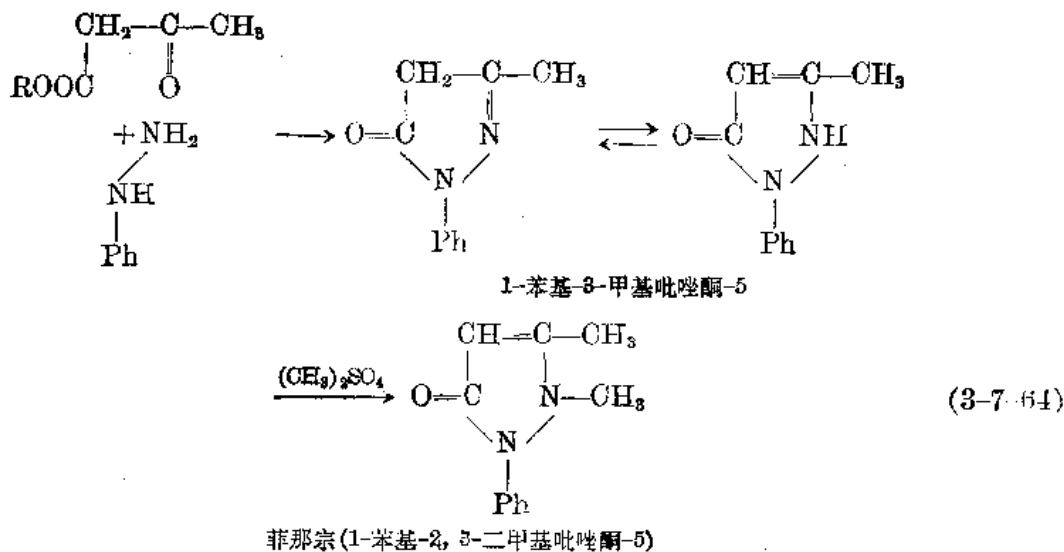
聚酰胺德涤纶(Dederon, 尼龙 6, 贝纶)和尼龙 66 被大规模地用作塑料和合成纤维。加热己二酸的六亚甲基二胺盐(AH 盐), 经聚缩反应即得到尼龙 66, 德涤纶是从 ϵ -己内酰胺制得的(见第 455 页)。

用脲进行氨基分解生成的酰胺(叫做酰脲)是重要的药物。最重要的产品是丙二酸的环状酰脲, 即巴比土酸的衍生物, 例如



这一类包括人们所熟知的镇静剂和催眠药, 苯巴比妥(米皮那), 鲁米那环巴比妥(万纳道尔), 己巴比妥(伊维派)、卡拉布奴等等。

另一类重要的药物是用 β -酮酸酯和苯胍缩合制得的, 例如从乙酰乙酸乙酯得到的菲那宗(安替比林)。在缩合中首先生成苯胍, 再发生酯基的分子内胍解而形成一个杂环, 最后吡唑酮甲基化得到菲那宗:



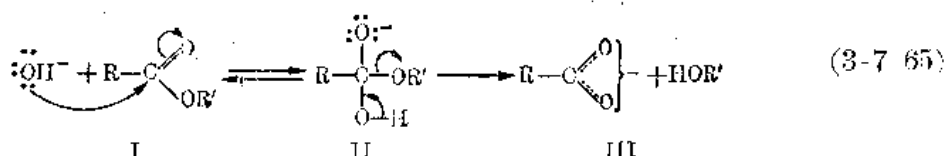
这一类也包括氨基比林(氨基菲那宗,匹拉米酮)、麦他比林(奴瓦金)等。

(三) 羧酸衍生物的水解

酯或酰胺和水单独反应时,即使加热通常也进行得很慢,这既是因为这些化合物的羰基活性很低(参见第七章第3节),也是因为水的亲核性较低。但在强酸或碱存在并加热时,酯和酰胺则容易发生水解。

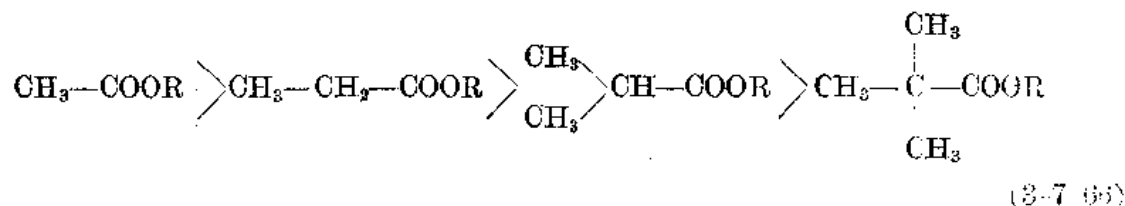
酯的酸催化水解机理和酸催化酯化是一致的(参见式 3-7-53)。只当生成的酸对碱不稳定时,才用酸进行水解(例如卤代酯肪酸的水解)。

较常用的是用氢氧离子催化的水解,这是由于它比酸水解快得多。它在第一步中发挥一个碱的作用,由于氢氧离子有强的亲核性和较小的体积,所以它对酯的加成比水容易得多。

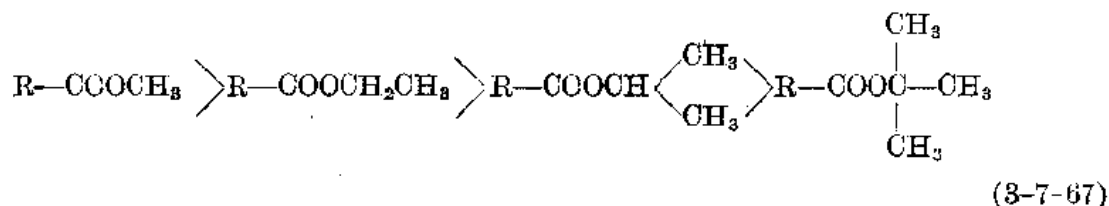


此外,由于最后一步反应(II→III)是不可逆的,在碱性介质中氢氧离子连续地被替换下来,使平衡有利于水解。从式(3-7-65)可看出,至少需要等摩尔量的碱^[1]。

一般说来,愈容易生成的酯也愈容易水解,也就是说,水解象酯化一样,明显地取决于羰基的亲电性(水解生成的酸的酸性是其标志)和空间效应。所以水解速率依下列顺序明显降低。

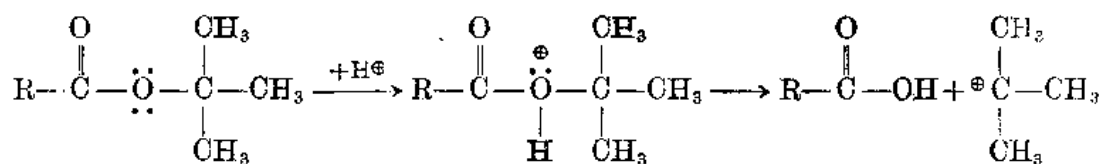


同时也服从这样的顺序:

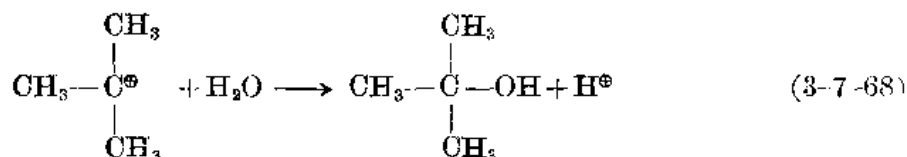


按照以上所述的情况,强酸的甲酯特别容易水解,例如草酸二甲酯在室温就能水解。

叔醇的酯虽能在碱性条件下水解,但很困难,正如所预料的那样,叔醇酯的酸催化水解却容易进行。在反应中,经过酯的质子化产生羧酸和低能量的叔烷基正离子,后者进一步反应生成叔醇(S_N1 机理)或烯烃(E1 机理参见本篇第二和第三章):



[1] 因为在这里催化剂参与反应是不可逆的,“碱性催化反应”的称呼并不确切。



在丙二酸酯的水解中,应当记住第一个酯基比第二个较易水解。所以容易制得丙二酸单酯(参见下面所引的文献)。取代丙二酸酯的这种差异更加显著,有时第二个酯基非常难于水解。

【实验通法——带取代基的丙二酸酯的水解】

在装有回流冷凝管的1升圆底烧瓶中,放置1摩尔酯,3.5摩尔苛性钾的水溶液(250毫升)和500毫升乙醇,加热回流4小时。然后在微弱的真空下蒸去大部分乙醇。将残余物(钾盐)溶解于极少量的水中,用冰充分冷却,滴加浓盐酸到pH 1。用乙醚提取5次。对于低级烷基取代的丙二酸,则可用提取器提取(参见第52页)。合并乙醚提取液,用少量饱和食盐溶液洗涤,加硫酸镁干燥。蒸去乙醚后得到丙二酸,用丙酮、醋酸乙酯或甲醇重结晶。收率为70~80%。

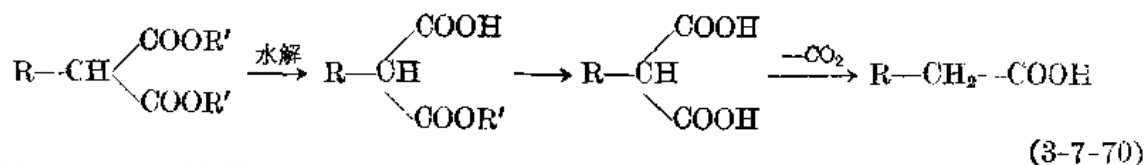
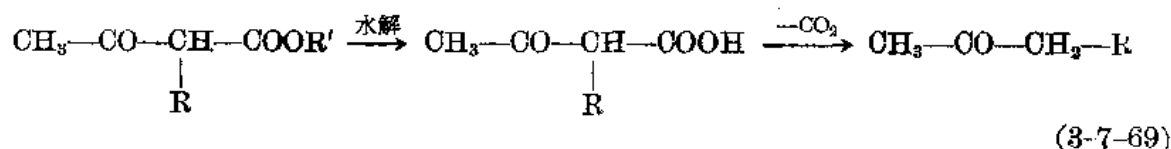
表 3-7-10 带取代基的丙二酸酯的水解

产 物	原 料	熔 点 (°C)
乙基丙二酸	乙基丙二酸乙酯	111
正丙基丙二酸	正丙基丙二酸乙酯	96
正丁基丙二酸	正丁基丙二酸乙酯	101
异丁基丙二酸	正丁基丙二酸乙酯	108
正戊基丙二酸	正戊基丙二酸乙酯	82
正己基丙二酸	正己基丙二酸乙酯	106
丙烯基丙二酸	丙烯基丙二酸乙酯	105(苯)
二乙基丙二酸	二乙基丙二酸乙酯	127
1, 1-环丙烷二羧酸	1, 1-环丙烷二羧酸二乙酯	141(氯仿)
1, 1-环丁烷二羧酸	1, 1-环丁烷二羧酸二乙酯	158(醋酸乙酯)

丙二酸单甲酯和单乙酯的制备: D. S. Breslow, E. Baumgarten 和 C. R. Hauser, J. Am. Chem. Soc. **66**, 1287(1944)。

以类似方法制备带取代基的丙二酸单烷酯,带取代基的氰乙酸酯可以水解成相应的氰乙酸。

由于丙二酸或 β -酮酸容易脱去羧基,丙二酸酯和 β -酮酸酯^[1]的水解提供了制备许多化合物的可能性,大多数的酮^[2]或羧酸都是用这个方法得到的:



[1] 制备方法见本章第二节。

[2] β -酮酸酯的脱羧和水解也叫作酮水解。

β -酮酸的水解一般是在弱碱性或弱酸性溶液中进行。在强碱性介质中,所谓酸水解(见第 381 页)占优势。但丙二酸酯在强碱性条件下的水解并没有什么困难(见第 338 页)。

这些酸的脱羧机理已在第 198 页讨论过。乙酰乙酸甚至在低于其熔点的温度下(常常是 100°C 以下)就失去二氧化碳。丙二酸和氰乙酸比较稳定并容易分离出来。它们的脱羧温度比其熔点高。

脱羧过程受到酸和弱碱(苯胺、吡啶)的催化,在强碱性介质中脱羧很难,这是因为全部酸都是以阴离子的形式而存在的。

【实验通法—— β -酮酸酯的成酐水解】

1) 碱性水解

在装有搅拌器和回流冷凝管的 2 升三口烧瓶中,放置 1 摩尔酯和 1.5 摩尔 5% 苛性钠溶液,在室温搅拌 4 小时,此时酯被水解,酸已部分脱羧。为使脱羧完全,将混合物加热回流 6 小时。冷却,用乙醚提取数次。乙醚提取液用水洗涤;加氯化钙干燥,蒸去乙醚,残余物进行蒸馏。

2) 酸性水解

在装有回流冷凝管的 500 毫升圆底烧瓶中,放置 0.1 摩尔 β -酮酸酯和 200 毫升 20% 盐酸,加热煮沸,直到试样加稀苛性钠溶液至 pH 约 2~3 时不再呈 β -酮酸的氯化铁阳性反应为止(3~6 小时)。冷却,用乙醚提取数次,乙醚提取液加水洗涤,用氯化钙干燥。蒸去乙醚后进行蒸馏。

在表 3-7-11 中,除另有说明的以外,两种方法都同样好。收率约为 70%。

表 3-7-11 β -酮酸酯的成酐水解

产 物	原 料	物 理 常 数
甲基戊基甲酮	α -丁基乙酰乙酸乙酯	b.p. 151°C , n_D^{20} 1.4086
甲基丙基甲酮	α -乙基乙酰乙酸乙酯	b.p. 102°C , n_D^{20} 1.3902
甲基异丁基甲酮	α -异丙基乙酰乙酸乙酯	b.p. 119°C , n_D^{20} 1.3958
甲基异戊基甲酮	α -异丁基乙酰乙酸乙酯	b.p. 142°C , n_D^{20} 1.4078
二乙基甲酮	α -丙基乙酰乙酸乙酯	b.p. 102°C , n_D^{20} 1.3922
1-苯基丁酮-3	α -苄基乙酰乙酸乙酯	b.p. $_{16}116^{\circ}\text{C}$, n_D^{20} 1.5130
丙-烯丙酮	α -丙烯基乙酰乙酸乙酯	b.p. 139°C , n_D^{20} 1.4388
DL-莰烯酮-1, 3(胡椒酮)①	2-异丙基-2-(γ -氧代丁基)乙酰乙酸乙酯	b.p. $_{20}116^{\circ}\text{C}$, n_D^{20} 1.4848

① 用 2 摩尔碱按方法 1) 进行。在这种条件下,首先发生醇醛缩合,生成相应的环己烯酮的衍生物。

两种方法都适用于半微量制备和 β -酮酸酯的定性鉴别。

从 α -苯乙酰乙腈(制法见第 382 页)的成酐水解制备苯基丙酮(苄基甲基甲酮): P. L. Julian 和 J. J. Oliver, 有机合成, 第 II 集, 269 页(1964)。

【实验通法——丙二酸部分脱羧】

该丙二酸(制法见第 338 页,也可用粗品)置于蒸馏装置中,在浴温 $160\sim 170^{\circ}\text{C}$ 上加热,激烈放出二氧化碳。在中等的真空度(30~50 毫米)下完成反应,接着在真空下把羧酸蒸馏出来。然后加以重蒸馏或重结晶。收率为 80~85%。

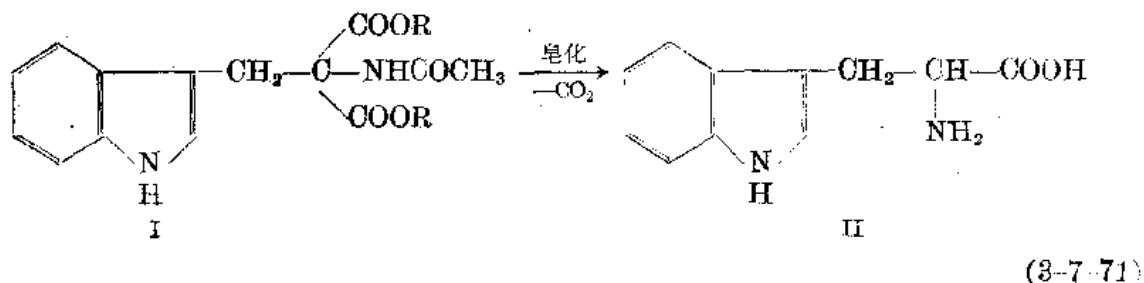
水解脱羧反应在制备方面的重要性远远不止于制备简单的酮和酸。甚至在复杂的合成中, β -酮酸酯和丙二酸酯的脱羧和水解也常常是反应的一个重要步骤。从烷基化的 N-乙

表 3-7-12 取代基的丙二酸的脱羧

产 物	原 料	物 理 常 数
丁 酸	乙基丙二酸	b.p. 162°C, n_D^{20} 1.3980
戊 酸	丙基丙二酸	b.p. 229.6°C, n_D^{20} 1.4080
己 酸	丁基丙二酸	b.p. 15102°C, n_D^{20} 1.4164
4-甲基戊酸	异丁基丙二酸	b.p. 13101°C, n_D^{20} 1.4140
庚 酸	戊基丙二酸	b.p. 13114°C, n_D^{20} 1.4236
辛 酸	己基丙二酸	b.p. 16129°C, n_D^{20} 1.4280
环丁烷羧酸 ^①	环丁烷-1,1-二羧酸	b.p. 1696°C, n_D^{20} 1.4430
丁烯-3-羧酸	丙烯丙二酸	b.p. 1691°C, n_D^{20} 1.4283

① 从环丙烷二羧酸进行相应的反应时,不能制得环丙烷羧酸,因为环丙烷的环有类似于烯烃双键的性质,脱羧时优先生成丁内酯。

酰基氨基丙二酸酯容易制得 α -氨基酸(参见第 425 页),例如从 β -吲乙基乙酰氨基丙二酸酯(见表 3-7-49)制得谷氨酸,从粪臭基乙酰氨基丙二酸乙酯(式 3-7-71 I)制法见式(3-7-135)制得色氨酸(式 3-7-71, II)。



酯的碱性水解也用来测定酯的当量或所谓酯的皂化值(如在脂肪的定量分析上)。皂化值是每克脂肪或酯水解时所耗用的氢氧化钾的毫克数。

【酯的当量的测定】

1) 试剂溶液的制备

将 3 克氢氧化钾加热(不超过 130°)溶解于 15 毫升纯二甘醇中,冷却后加 35 毫升二甘醇稀释。溶液浓度接近于 1*N*。为测定其浓度,吸取 5 毫升,加 10 毫升水稀释,然后用 0.1*N* 盐酸以酚酞为指示剂进行滴定。

2) 水解

精确吸取标准碱溶液 10 毫升,置于带磨口玻璃塞的三角烧瓶中,加入 0.4~0.6 克酯(用分析天平称量)和浮石,并安装回流冷凝管(附有充满石棉苛性钠的干燥管以防止 CO₂)。

首先振摇混合,然后加热到 120~130°C 保持 15 分钟。放置冷却到 80°C 以下,用少量蒸馏水冲洗冷凝管,反应液用 15 毫升水稀释。未消耗的碱用 0.1*N* 盐酸以酚酞^[1]为指示剂回滴。

空白试验不加酯,以类似方法进行滴定。空白试验消耗的碱量必须从水解酯时消耗的碱量中扣除。

3) 计算

[1] 为了考查在该反应时间内酯的水解是否完全,要同样测定两次。如果得到的数据一致,表示水解完全;否则必须增加反应时间,直到接连两次的测定数据一致为止。

$$\alpha = \frac{E \times 100}{n \times N} \quad (3-7-72)$$

α = 酯的当量, E = 样品重(克), n = 耗用的标准碱溶液(毫升), N = 碱的当量浓度。

酯的水解对于脂肪和油类的皂化具有重要的工业意义。

天然脂肪和油类是甘油和高级脂肪酸的酯,在多数情况下,三分子的酸和一分子甘油发生酯化(三甘油酯)。广泛分布和大量存在的酸是简单的不饱和油酸。此外,动物脂肪中也含有棕榈酸和硬脂酸,植物油(豆油、花生油等)的主要成分是双重不饱和的亚油酸。所谓干性油(参见第136页,如亚麻子油、桐油)是制备油漆的重要原料,它含有三个双键的脂肪酸(亚麻酸、桐酸)。三甘油酯的水解,可以在加压下进行(单独用水或在碱性催化剂的存在下)也可以不加压而在酸催化剂[如特韦什(Twitchell)试剂^[1]]存在下进行。碱水解(皂化)主要用于生产肥皂——脂肪酸的碱金属盐。水解得到的甘油有许多用途(前面已提到过,见第211页)。

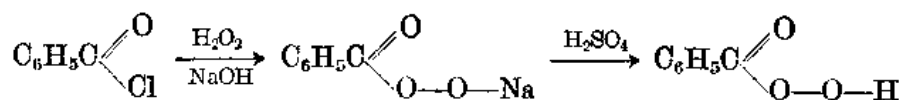
还原脂肪酸或其酯得到相应的脂肪醇,后者可转变为去垢剂,见第357页。脂肪醇也可由鲸蜡皂化制得,鲸蜡油是不饱和脂肪酸和鲸蜡醇及油醇的酯。

酰胺水解的条件一般比水解相应的酯更为剧烈,例如在浓酸水溶液或浓碱中煮沸数小时。由于酰胺的水解和腈的水解条件大致相似,故在表3-7-15中可把腈换为相应的酰胺。

另一方面,正如所预料的那样,酸酐和酰卤却容易发生水解。特别是低级酰卤,遇水立即水解并激烈放热,但是高级酸和芳香酸的酰氯却难溶于水,和水反应很慢。酸酐也如此。在所有情况下,水解反应都能被碱或催化量的无机酸大大加速。

由于酸酐和酰卤本身就是从酸制得的,故其水解反应很少有实用价值。从过氧化氢制备过酸是一个特殊情况,兹举例如下。

【过苯甲酸的制备^[2]】



在装有搅拌器、内插温度计和滴液漏斗的1升三口烧瓶中,溶解1摩尔氢氧化钠于175毫升水中,冷却到8°C。在8~10°C和激烈搅拌下,相继添加0.5摩尔30%过氧化氢和185毫升96%乙醇。在3~5°C再滴加37毫升苯甲酰氯。然后用砂芯漏斗吸滤反应混和物,将滤液加到盛有100毫升乙醚和约150克碎冰的1.5升分液漏斗内。用10%硫酸中和到甲基橙为酸性,加足够的水使析出的硫酸钠几乎全部溶解。分出水层,再用乙醚提取二次,每次用50毫升。把砂芯漏斗上的残余物溶解于500毫升冰水,过滤,滤液处理同上。合并乙醚溶液,用氨水和40%硫酸铵溶液洗涤三次,每次60毫升。加硫酸钠干燥并置于冰箱中保存。

在任何情况下皆须测定过氧化物的含量:取2毫升过苯甲酸溶液,加30毫升20%碘化钾溶液,酸化,10分钟后用0.05*N*硫代硫酸盐溶液滴定。

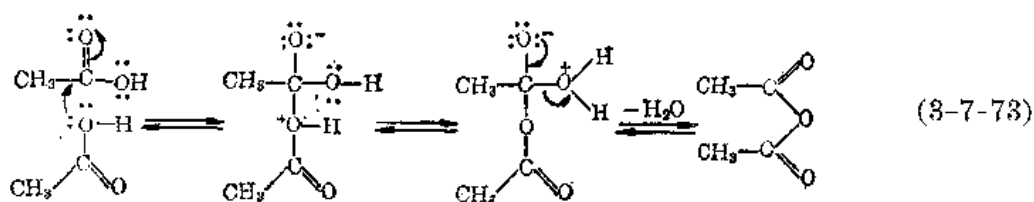
过苯甲酸乙醚溶液可直接用于环氧化反应(见第210页等)。

(四) 羧酸及其衍生物的酸解

[1] 它是硫酸和用油酸酰化(用弗瑞迪-克来福特反应)的苯磺酸或萘磺酸的混合物。磺酸起乳化剂的作用。

[2] A. Kergonard 和 J. Philibert-Bigou, Bull. Soc. Chim. France 1958, 334.

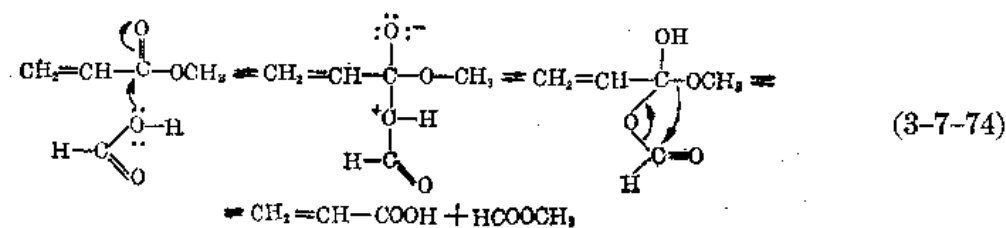
羧酸作为亲核试剂,也能和羰基衍生物反应,但其亲核性很弱.所以,在通常有机化学反应的温和条件下,羰基和羧酸不起反应.但在高温下却可以强迫反应进行,例如加热醋酸到 $700\sim 900^{\circ}\text{C}$ 时得到醋酐(式 3-7-73),在该反应条件下醋酸立即转变为乙烯酮(式 3-3-34).



从相应的二羧酸很容易形成五元和六元环状酸酐.例如邻苯二甲酸加热到 180°C 转变为酸酐.邻苯二甲酸酐和顺丁烯二酸酐是工业上重要的中间体(参见第 295 页).

羧酸和卤化氢反应时,按照式(3-7-73)反应平衡显著地倾向于原料一边,所以不能用此法制备酰卤.

羧酸酯有时比较容易发生酸解,用强酸时特别是这样.在少量硫酸存在下,丙烯酸甲酯和甲酸反应得到约 75% 的甲酸甲酯和丙烯酸.



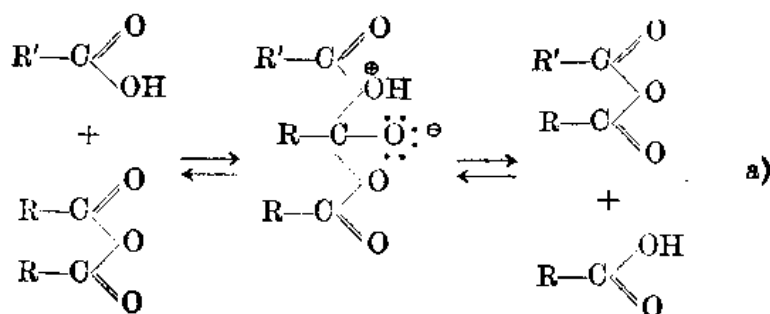
类似的反应用于定性分析,在少量的硫酸存在下,加热羧酸酯和 3,5-二硝基苯甲酸时,羧酸酯上的醇转变为 3,5-二硝基苯甲酸酯.

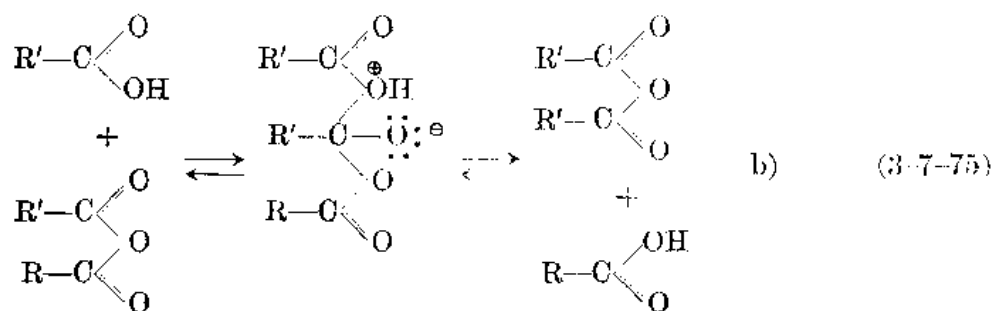
【用羧酸酯酸解制备 3,5-二硝基苯甲酸酯】(定性分析实验通法)

混合约 0.5 毫升酯和 0.5 克充分粉碎的 3,5-二硝基苯甲酸,添加一小滴硫酸.混合物在水浴上加热回流 30 分钟,对于高沸点酯则加热到 150°C .冷却后,将反应物溶解于 30 毫升乙醚,用过量的碳酸钠溶液洗涤二次以除去酸(注意!激烈发生泡沫,放出二氧化碳),然后用水洗涤.蒸去乙醚后的残余物溶解于极少量的热酒精中,过滤,滤液中加水到刚出现混浊.冷却,结晶析出二硝基苯甲酸酯.

酰卤和酸酐当然是最容易发生酸解的.

羧酸和酸酐的反应形成下列平衡:





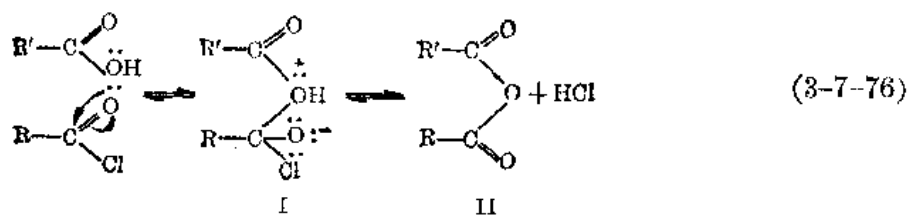
首先生成混合酸酐，再被另一分子羧酸酸解转变成对称酸酐。一定催化量的无机酸促进平衡的建立。本反应用于制备高级羧酸酐或二羧酸酐，后者特别容易反应。

为了得到好的产量，必须从平衡混合物中连续地蒸除羧酸[式(3-7-75)中的 RCOOH]，因此该羧酸的沸点应尽可能地比形成的酸酐为低。所以一般是用醋酐作脱水剂，醋酐的另一优点是价廉。

【3-硝基邻苯二甲酸酐的制备^[1]】

在装有回流冷凝管的圆底烧瓶中，放置 1 摩尔 3-硝基邻苯二甲酸和 2 摩尔醋酐，混合物加热回流到酸溶解，把反应液倒入烧杯中，放置冷却，加入 150 毫升不含酒精的乙醚使其混合。滤集结晶产品并重结晶。收率为 80%，熔点 169°C (丙酮、苯)。

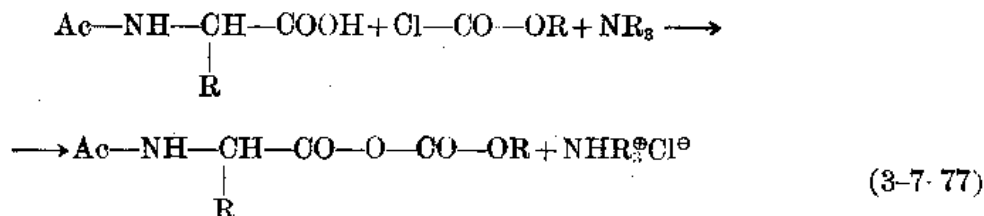
酰卤和羧酸反应也可以生成酸酐(也见第 344 页)：



此处也是首先形成混合酸酐(式 3-7-76II)，在反应条件下按式[3-7-75b)]重排为对称酸酐。如果要得到好的产量，必须加热除去生成的盐酸。常用的酰氯是乙酰氯，例如，甚至在加热回流的条件下，它就能把琥珀酸转变成酸酐。

在能与卤化氢结合的吡啶或其他叔碱存在下，酸或羧酸的碱金属盐和酰卤能在温和条件下进行反应。用这个方法也可得到混合酸酐^[2]。

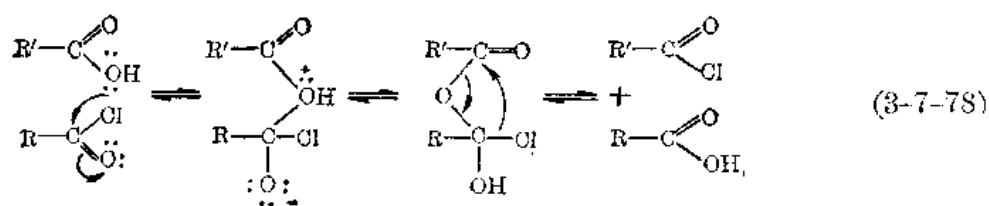
氨基酸和碳酸的混合酸酐对于多肽的合成很重要(前已讨论，见第 335 页)。



酰卤和羧酸也能发生酰氯官能团转移的反应，加成物(式 3-7-76I)分解如下：

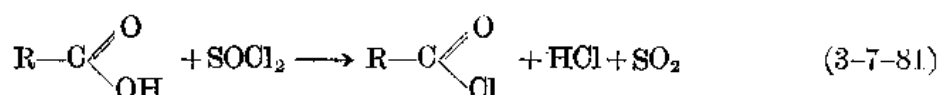
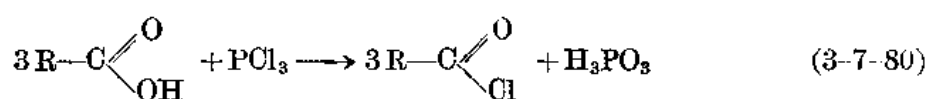
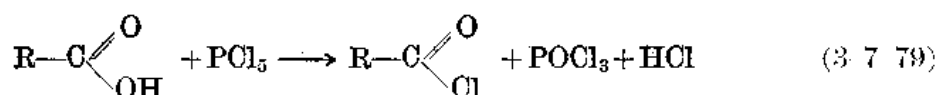
[1] 参见 B. H. Nicolet 和 J. A. Bender, 有机合成第 I 集 330 页(1957)。

[2] $\text{CH}_3\text{CO}-\text{O}-\text{CO}-\text{R}$ 型混合酸酐的另一种制法是羧酸对乙烯酮(见第 350 页)的加成。混合酸酐甚至在小心地蒸馏期间，也常常容易重排为两个对称的酸酐。

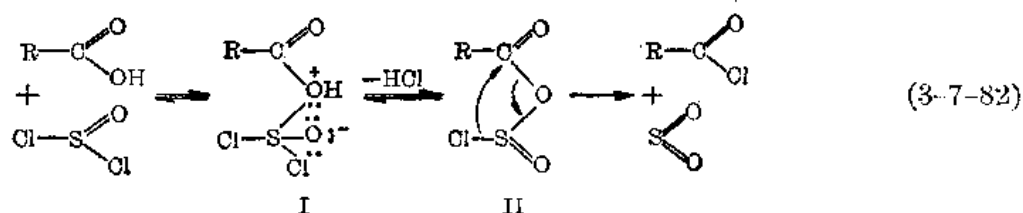


这个反应比方程式(3-7-76)所示的反应占优势,特别是当生成的酰氯($\text{R}'\text{COCl}$)比原料酰氯(RCOCl)更易挥发时,生成的酰氯能连续地从平衡(式3-7-78)混合物中蒸馏出来。这正是用苯甲酰氯为原料制备低级酸的酰氯的方法。

最重要和最普通的制备酰氯的方法是羧酸同无机酸的酰氯,例如三氯化磷、五氯化磷和亚硫酸氯的反应:



羧酸和亚硫酸氯的反应历程与式(3-7-78)相类似:



与卤化磷的反应稍微复杂一些,但其原理是相似的。

五氯化磷是最强的氯化剂,虽然只有一个氯原子起反应。一般是当用三氯化磷或亚硫酸氯不能把酸转变成酰氯时,才用五氯化磷。

三氯化磷并不按照化学计量(式3-7-80)进行反应,因为消除盐酸而常常生成一些混合酸酐。由于过量的三氯化磷(沸点 75°C)容易从生成的酰氯中蒸馏出来,实际上总是将三氯化磷过量一些。

亚硫酸氯(沸点 79°C)的反应活性最小,常常过量使用。它不适于制备挥发性的酰氯(如乙酰氯),因为酰氯将被逸出的二氧化硫和氯化氢大量带走;此外,从过量的试剂中分离产品也是困难的。用少量的二甲基甲酰胺能提高亚硫酸氯的活性(参见第443页)。

羧酸钠盐与磷酰氯、亚硫酸氯、三氯化磷或五氯化磷的反应,只有在特殊情况下才具有重要意义,例如制备特别纯的乙酰氯,或者制备某些有氯化氢存在时无法蒸馏的酰氯。

此外,将某些对无机酸的酰氯不稳定的羧酸与草酰氯在比较温和的条件下反应,也可制得酰氯。譬如脂肪族 α -酮酸酰氯的制备^[1]就是如此。用草酰氯在较低温度下制备酰氯,能避免重排和消旋等副反应。

[1] 李述文、戴金媛:化学学报, 33(1):75~78, 1975。

α, α -二氯二甲基醚或 α, α -二氯二乙基醚和羧酸反应也可得到酰氯。

制备酰氯所用的装置和试剂都必须绝对干燥。

【实验通法——酰氯的制备】

注意：反应放出氯化氢或氯化氢和二氧化硫，应在通风橱里进行反应。

1) 用三氯化磷

置 1 摩尔羧酸于圆底烧瓶中，加入 0.4 摩尔三氯化磷，在隔绝湿气的情况下振摇数次并放置过夜。或者在水浴上加热到 50°C 并回流 3 小时。倾出上层液体（沉淀物是生成的亚磷酸），进行分馏。如果酰氯的沸点在 150°C 以下，也可直接从亚磷酸中蒸馏出来（必要时减压）。

本法也可用于半微量制备。

2) 用亚硫酰氯

取 1 摩尔羧酸和 1.5 摩尔（对每一个羧基而言）亚硫酰氯，在隔绝湿气的情况下加热回流到没有气体放出。在水浴上蒸出过剩的亚硫酰氯，可用于下一次反应。残余物进行蒸馏（必要时真空蒸馏）。如果得到的酰氯准备不经蒸馏而直接应用时，可将最后残余的少量亚硫酰氯在水浴上加热，用水冲泵减压抽去（必须注意不要加热到酰氯沸腾）。

本法亦可用于半微量制备。

从邻苯二甲酸酐和五氯化磷制备对称邻苯二甲酰氯：E. Ott, 有机合成，第 II 集，359 页（1964）。

表 3-7-13 酰氯的制备

酰 氯	方 法	物 理 常 数	收 率 (%)
乙酰氯 ^①	1)	b.p. 51°C , n_D^{20} 1.3898	65
三氯乙酰氯 ^②	2)	b.p. 118°C , n_D^{20} 1.4696	80
丙酰氯 ^①	1)	b.p. 80°C , n_D^{20} 1.4051	80
丁酰氯	1)2)	b.p. 102°C , n_D^{20} 1.4126	87
异丁酰氯 ^③	1)	b.p. 92°C , n_D^{20} 1.4079	80
硬脂酰氯	2)	b.p. 264.165°C , m.p. 24°C	80
己二酰二氯	1)2)	b.p. 128°C	85
癸二酰氯	2)	b.p. 1166°C	80
苯乙酰氯	1)2)	b.p. 1496°C , n_D^{20} 1.5317	80
肉桂酰氯 ^②	2)	b.p. 16147°C , m.p. 36°C	80
苯甲酰氯	1)2)	b.p. 971°C , n_D^{20} 1.5537	80
对甲氧基苯甲酰氯	1)2)	b.p. 14140°C	80
对甲苯甲酰氯	1)2)	b.p. 1095°C	80
4-氯苯甲酰氯	1)2)	b.p. 15110°C , m.p. 16°C	80
间氯苯甲酰氯	1)2)	b.p. 15110°C	80
对溴苯甲酰氯	1)2)	b.p. 15120°C , m.p. 42°C	80
间溴苯甲酰氯	1)2)	b.p. 15123°C	80
4-硝基苯甲酰氯	1)2)	b.p. 15154°C , m.p. 72°C	70
间硝基苯甲酰氯	1)2)	b.p. 15155°C , m.p. 35°C	80
3, 5-二硝基苯甲酰氯	2)	b.p. 15196°C , m.p. 67°C	70
α -萘甲酰氯	1)2)	b.p. 15163°C , m.p. 26°C	70

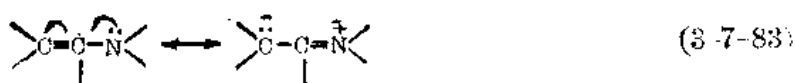
① 只用理论量 90% 的三氯化磷。

② 添加数滴吡啶或二甲基甲酰胺作催化剂。

③ 经维格罗柱进行蒸馏。

(五) 羧酸衍生物和烯胺的反应

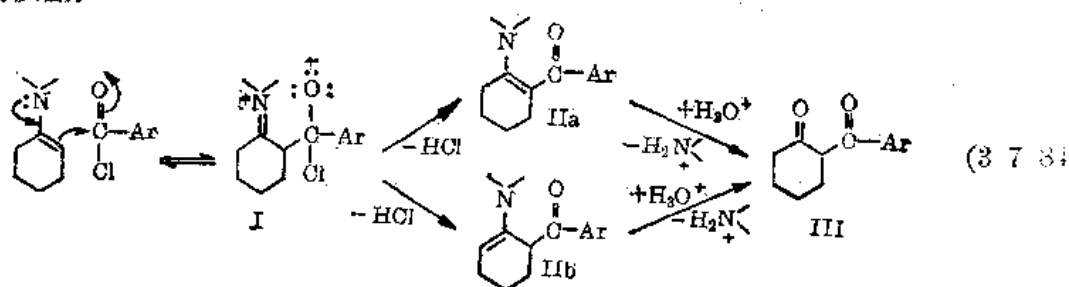
烯胺(其制备方法已述于本章第一节第313页)作为插烯胺也可以在其带负电性的 β 碳原子上与羧酸衍生物发生反应。



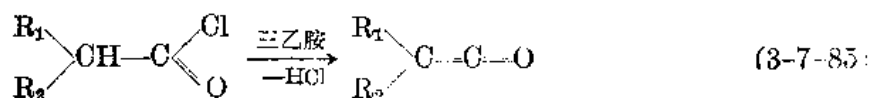
从芳香族羧酸的酰氯得到酰化烯胺的产量最好, 不仅生成带共轭双键的化合物(式3-7-84 IIa)而且也生成非共轭的化合物 IIb。两个产物经水解后都变为 β -双羰基化合物(式3-7-84 III)。

通常是用一个辅助碱, 例如无水三乙胺, 与反应中生成的盐酸相结合, 否则将有50%的烯胺被结合成盐酸盐。

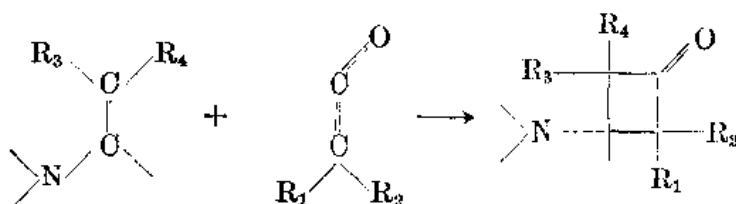
但在某些情况下, 例如用氯甲酸乙酯酰化时, 上述办法就不适用, 这时最好是用过量的烯胺进行反应。



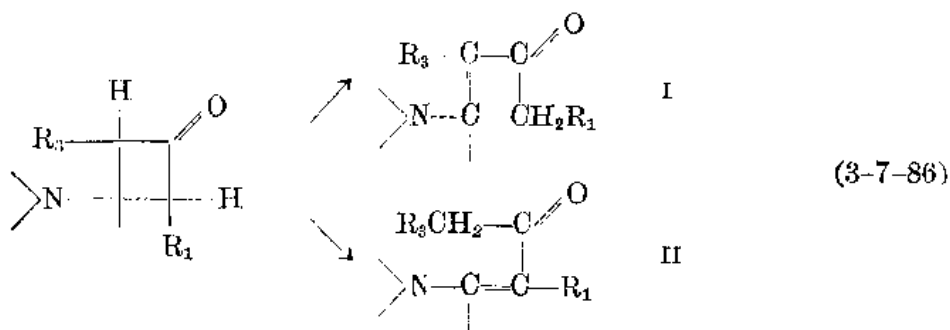
在 α -碳上有可分离氢原子的脂肪族羧酸酰氯跟烯胺或辅助碱反应, 首先形成烯酮。



烯胺与烯酮结合生成环丁酮衍生物。

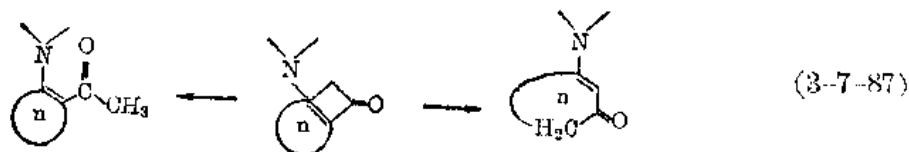


如果 R_2 和 R_4 是H, 则环丁酮的环对热不稳定。例如, 蒸馏时就发生裂解, 生成两种可能的裂解产物(式3-7-86的I和II)。



如果是环状酮烯胺, 例如环丁酮碱基裂解的方位取决于环酮的环的大小。就9元以下

的环酮($n=9$)的烯胺而言,其裂解产物是酰化物,当环增大时扩环产物占优势。



【实验通法——烯胺的酰化制备 β -二酮】

在装有滴液漏斗、回流冷凝器和搅拌器的 250 毫升三口烧瓶中, 放置 0.1 摩尔烯胺和 0.12 摩尔三乙胺(加钠蒸馏过的), 并加入 150 毫升干燥苯使其溶解。在水浴上加热到 35°C , 并在此温度下缓慢滴加 0.12 摩尔酰氯。加完后在 35°C 反应 1 小时, 再放置过夜。加入 50 毫升 20% 盐酸以后, 加热回流并搅拌 30 分钟。分出水层, 有机层用水洗涤到中性。水层用稀苛性钠溶液调节 pH 为 5~6, 用苯提取两次以上。合并苯提取液, 加硫酸钠干燥。蒸去溶剂后, 进行真空蒸馏, 收集沸点范围较宽的馏分。所得到的酰化酮毋需再作精制, 即可进行酸水解。

表 3-7-14 烯胺的酰化

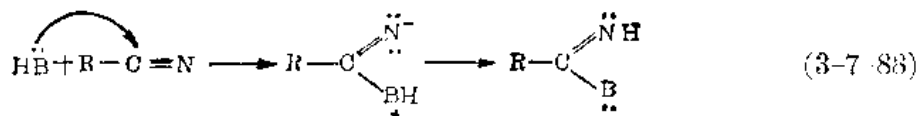
产 物	原 料	物理常数($^{\circ}\text{C}$)	收 率 (%)
2-乙酰环己酮	吗啉代环己烯乙酰氯	b.p. ₁₈ 112	50
2-丙酰环己酮	吗啉代环己烯丙酰氯	b.p. ₁₂ 114	60
2-丁酰环己酮	吗啉代环己烯丁酰氯	b.p. ₁₆ 125	55
2-乙酰环戊酮	吗啉代环戊烯乙酰氯	b.p. ₈ 78	60
2-丙酰环戊酮	吗啉代环戊烯丙酰氯	b.p. ₁₅ 108	60
2-丁酰环戊酮	吗啉代环戊烯丁酰氯	b.p. ₁₅ 112	65

由于烯胺的反应活性很大, 它作为有机制备的中间体有着很重要的意义。用游离的烯酮、异氰酸酯和异硫氰酸酯可使烯胺酰化, 用脂肪族磺酰氯和三乙胺时, 也如同脂肪族羧酸的酰氯一样发生酰化反应。

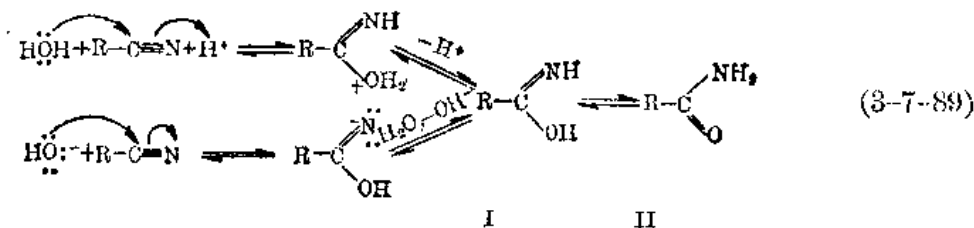
用亲电性烯烃和活泼的炔烃使烯胺烷基化也有特殊的制备价值, 其反应产物也是环丙烷衍生物。

六、腈的碱加成

腈是羰基的含氮类似物, 与碱加成则形成氮羰基衍生物:



水解($\text{HB}=\text{H}_2\text{O}$)生成亚胺酸并立即转变成酰胺(式 3-7-89, I $\rightarrow$ II)。由于腈基的羰基活性低(见第 308 页), 只有用高浓度的强酸(如浓盐酸、20~75% 硫酸)或 10~50% 的碱溶液才能发生水解。



在通常的水解条件下,生成的酰胺立即继续水解成羧酸(见第341页)。但在某种条件下,譬如在室温下用96%硫酸时,水解能停止在酰胺阶段。

接在叔碳原子上的腈基比接在伯碳原子上的容易发生水解。在邻位有大取代基的芳香腈特别难以水解。对于在剧烈条件下也难以水解的腈,常用的一个间接方法是用具有强亲核效应的硫化氢来代替只有很弱亲核作用的水。生成的硫代酰胺可以在酸性或碱性条件下温和地进行水解。

腈的水解最常在酸性介质中进行。因为水解条件变化较大,特别是酸浓度的改变较大,下面只就碱性皂化的实验通法加以介绍。

【实验通法——腈的水解】

1) 容易水解的腈

把1摩尔腈和2摩尔25%苛性钠溶液加热回流到没有氨放出(4~10小时,在通风橱里)。如果腈是水蒸汽挥发性的固体时,为防止在冷凝管中结晶,可向反应液中加入80毫升乙醇,反应完毕后再蒸馏除去。

2) 难水解的腈

在400毫升乙二醇、二甘醇或三甘醇中溶解2摩尔氢氧化钾和1摩尔腈,加热匀缓回流到不再释放氨(约5小时)。然后加两倍体积的水稀释。

后处理在冷却下加20%硫酸酸化,析出羧酸,滤集,用水洗涤并重结晶。对于液体酸或

表 3-7-15 用腈的水解制备羧酸

产 物	原 料 ^①	方 法	物 理 常 数
戊酸	戊腈	1)	b.p. ₁₅ 87°C, n_D^{20} 1.3952
癸酸	癸腈	1)	b.p. ₁₆ 101°C, n_D^{20} 1.4150
庚酸	庚腈	1)	b.p. ₁₁ 115°C, n_D^{20} 1.4236
十三烷酸	十三烷腈	1)	m.p.43°C (水-乙醇)
琥珀酸	琥珀腈	1)	m.p.185°C (水)
谷氨酸	谷氨酸腈	1)	m.p.98°C, b.p. ₁₀ 196°C
己二酸	己二腈	1)	b.p. ₁₀ 205°C, m.p.152°C (冰醋酸)
苯乙酸	苯乙腈	1)	b.p. ₁₂ 144°C, m.p.78°C (水)
4-甲氧基苯乙酸	4-甲氧基苯乙腈	1)	m.p.86°C (水)
3,4-二甲氧基苯乙酸	3,4-二甲氧基苯乙腈	1)	m.p.98°C (水) (干燥产物) 水合物: m.p.68°C
2,5-二甲氧基苯乙酸	2,5-二甲氧基苯乙腈	2)	m.p.124°C (冰)
邻氯苯乙酸	邻氯苯乙腈	2)	m.p.96°C (水)
对氯苯乙酸	对氯苯乙腈	1)	m.p.106°C (水)
间氯苯乙酸	间氯苯乙腈	1)	m.p.78°C (水)
邻溴苯乙酸	邻溴苯乙腈	2)	m.p.104°C (冰醋酸)
间溴苯乙酸	间溴苯乙腈	1)	m.p.100°C (水)
对溴苯乙酸	对溴苯乙腈	1)	m.p.116°C (水)
2,4-二甲基苯乙酸	2,4-二甲基苯乙腈	2)	m.p.106°C (水)
2,5-二甲基苯乙酸	2,5-二甲基苯乙腈	2)	m.p.128°C (水)
2,4,6-三甲基苯乙酸	2,4,6-三甲基苯乙腈	2)	m.p.168°C (稀乙醇或石油醚)
α -萘乙酸	α -萘乙腈	2)	m.p.133°C (水)

① 用相应的酰胺作原料时得到同样的结果。

水溶性大的酸,可用乙醚提取数次。加氯化钙干燥后,蒸去乙醚,残余物重结晶或蒸馏。收率为70~75%。

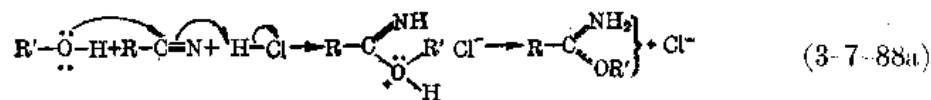
α -羟基腈只能在酸性条件下水解。例如,苯甲醛腈醇水解为苯羟乙酸: B. B. Corson 等,有机合成,第I集,270页(1957)。

关于用碱性离子交换树脂使腈部分水解的资料见:从3-氰基吡啶制备烟酰胺: A. Galat, J. Am. Chem. Soc. 70, 3945(1948)。

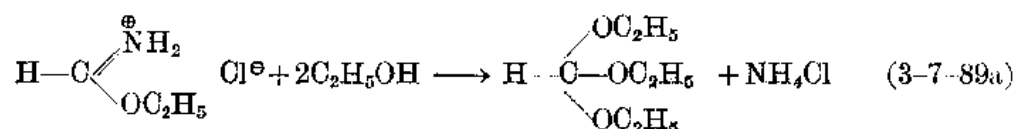
关于从氯乙酸经氰乙酸制备丙二酸见: N. Weiner, 有机合成,第II集,258页(1964)。

用柯尔柏(Kolbe)合成(见第173页),氰乙基化反应、氰乙酸乙酯法和其他的类似反应(见第373,406页)也容易制得腈。在上述反应完成后,一般接着就进行腈的水解,所以它对于合成羧酸具有重要的制备价值和工业意义。羟基酸和氨基酸用这个方法经过腈醇(见第362页)或用斯柴克(Strecker)合成(见第365页)也容易得到。重要实例可从前述的有关章节中找到。

在无水氯化氢存在下,醇加成到腈上生成亚胺酸酯(偕亚氨醚)盐酸盐:

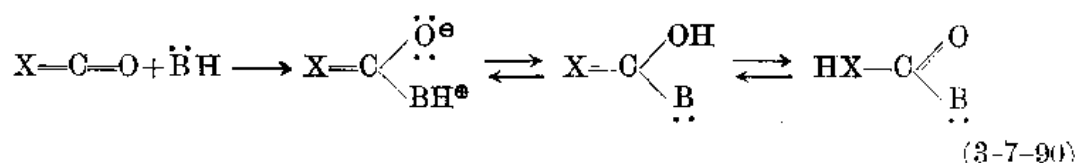


亚胺酸酯很容易被水皂化成羧酸酯,醇解生成原碳酸酯。例如用此法可以制得原甲酸乙酯:

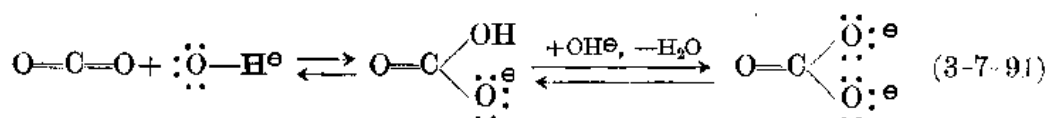


七、特殊羰基化合物(二氧化碳、二硫化碳、异氰酸盐、异硫氰酸酯、乙烯酮)的碱加成

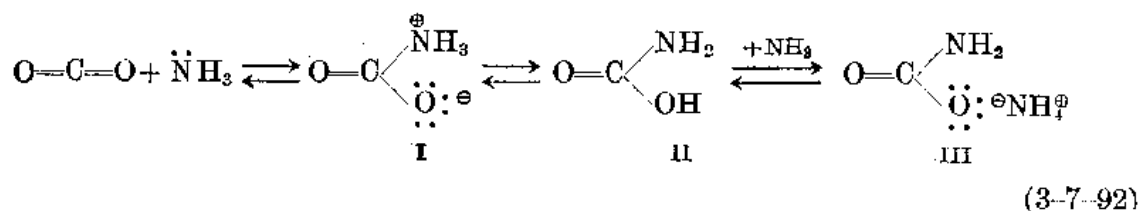
带累积双键的羰基化合物和碱加成生成羧基衍生物:



二氧化碳和碱金属氢氧化物按此法加成得到重碳酸盐,在过量的碱存在下,转变成碳酸盐:

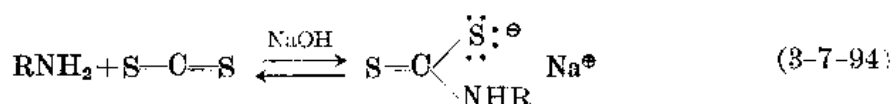
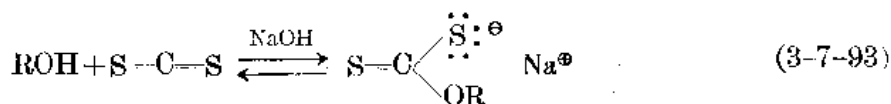


与此相似,二氧化碳和氨生成不稳定的氨基甲酸(式3-7-92 II),后者和过量的氨作用转变为铵盐(III):



和从羧酸铵盐制备酰胺相似(式 3-7-56), 在 150°C 、35 大气压和氨存在下, 可以从氨基甲酸铵制备尿素。这个方法被大规模地应用于工业生产。

二硫化碳作为二氧化碳的含硫类似物, 在碱性介质中很容易与醇及胺加成分别得到二硫代碳酸酯盐(黄原酸酯(式 3-7-93)和二硫代氨基甲酸酯(式 3-7-94);



黄原酸酯是楚加耶夫酯热解法(见第 195 页)的原料。二硫代氨基甲酸酯用于制备芥子油(异硫氰酸酯 $\text{R}-\text{N}=\text{C}=\text{S}$)。

芥子油及其结构相似的异氰酸酯($\text{R}-\text{N}=\text{C}=\text{O}$)和烯酮($\text{R}-\text{CH}=\text{C}=\text{O}$)是非常活泼的羰基化合物, 容易和水、醇、胺及其他亲核试剂发生加成。参照方程式(3-7-90)即可写出下列重要反应的方程式:

异氰酸+氨 $\longrightarrow$ 尿素(武勒法)。

异氰酸酯+水 $\longrightarrow$ N-取代氨基甲酸 $\longrightarrow$ 二氧化碳+胺(见第 452 页)。

异氰酸酯+醇 $\longrightarrow$ 氨基甲酸乙酯(也见第 335 页)。

异氰酸酯+氨(胺) $\longrightarrow$ N-取代脲。

硫代异氰酸酯+氨(胺) $\longrightarrow$ N-取代硫脲。

乙烯酮+醇 $\longrightarrow$ 醋酸酯。

乙烯酮+氨(胺) $\longrightarrow$ 乙酰胺。

乙烯酮+醋酸 $\longrightarrow$ 醋酸酐。

乙烯酮及异氰酸酯的反应常常非常激烈, 芥子油的反应活性稍微小一些。譬如只有在盐酸中煮沸时, 芥子油才水解为伯胺、二氧化碳和硫化氢, 而异氰酸酯的类似反应在室温只用水就可以进行了。

在上述的反应中, 有一些具有重要的工业意义。黄原酸纤维素被用来大规模地生产人造丝, 也用于粘胶法再生纤维素(赛璐玢)的生产。某些二硫代氨基甲酸盐是橡胶的重要的加硫促进剂, 也用作抗真菌剂。例如, N, N-二甲基二硫代氨基甲酸锌盐(福美锌), 它是从二甲胺和二硫化碳制得的。氧化后得到二硫化物, 叫作二硫化四甲秋兰姆(秋兰姆), 有同样的用途。

异氰酸酯(如六亚甲基二异氰酸酯, 蔡-1, 5-二异氰酸酯)与多羟基醇(如 1, 4-丁二醇)或有游离羟基的聚酯发生加成时, 得到的聚氨基甲酸酯用作塑料和泡沫塑料的原料。从醋酸或丙酮热解得到的乙烯酮与醋酸进行加成是生产醋酸酐的一个重要途径。

由于氨基甲酸酯, 脲和硫脲一般都形成很好的结晶, 所以常用于醇和胺的分析鉴定。

【醇和异氰酸苯酯加成制备 N-苯基氨基甲酸乙酯】(定性分析实验通法)

将 0.5 克异氰酸苯酯溶解于 10 毫升干燥石油醚(沸点 $80\sim 100^{\circ}\text{C}$)中, 加入 0.3~0.5 克醇(必须预先充分干燥)的石油醚(5 毫升)溶液。待激烈反应沉寂后, 在沸水浴上再加热 1~3 小时, 然后趁热过滤, 放置冷却。沉淀用冷石油醚洗涤, 并用石油醚或四氯化碳重

结晶。

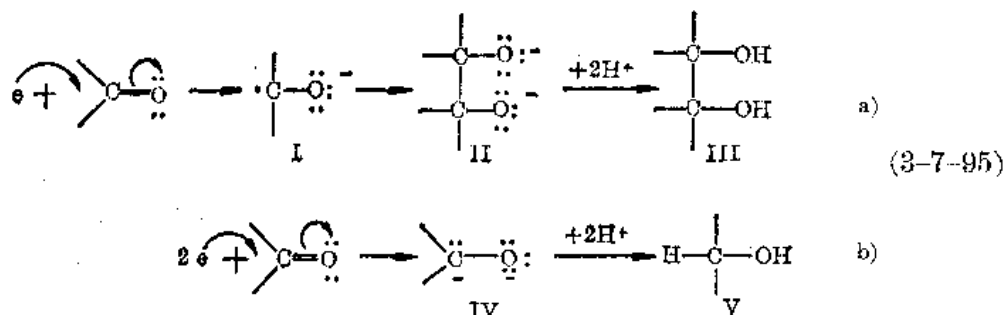
用类似方法从异氰酸- α -萘酯制得 α -萘氨基甲酸乙酯。

【伯胺或仲胺与硫代异氰酸苯酯加成制备取代硫脲】(定性分析实验通法)

将 0.2 克胺溶解于 5 毫升酒精中, 加入 0.2 克硫代异氰酸苯酯的酒精溶液 5 毫升。如在室温不起反应, 则加热 1~2 分钟。倘使冷却后虽加摩擦亦仍无结晶析出(芳香胺常常是这样), 可将反应液再加热 10 分钟, 或在最初反应时不加溶剂。反应完毕后, 加 50% 稀酒精使产物沉淀。硫脲以酒精重结晶。

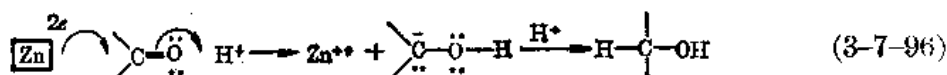
八、羰基化合物的还原^[1](用金属还原、催化氢化和黄鸣龙还原法)

金属的价电子可以自由活动(电子气), 它作为亲核试剂能和羰基化合物发生加成。

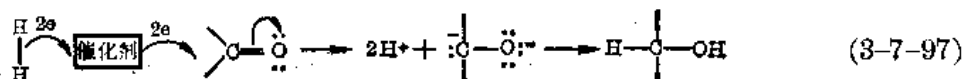


加成反应的结果是羰基化合物被还原。在反应中, 添加一个电子生成自由基(I), 或添加二个电子得到双阴离子(II)。自由基(I)发生二聚化形成乙二醇(III), 用金属镁还原酮就是如此(见第 354 页)。但双阴离子(IV)作为强碱从溶剂中取得氢离子, 从而转变为醇(V)。

当然, 这种氧化还原过程只发生在金属的表面, 这就在金属和羰基化合物之间或多或少地形成一种固定的联系(化学吸附)。电子转移完成后, 化学吸附的分子再发生解吸。作为阳离子进入溶液的金属原子数相当于被除去的电子的数目。



按照在电化学电势顺序中的位置, 只有非贵金属才有还原的能力。碱金属能还原不活泼的羰基化合物(如羧酸酯), 而镁和铝只跟醛和酮起反应。锌和铁只在酸性溶液中才能起作用。但是其他的金属, 例如贵金属铂或钯, 却能以类似的方法从分子氢取得还原羰基化合物所需要的电子, 并把它转交给羰基化合物(催化氢化):



(一) 羰基化合物的催化氢化

羰基和羰基类似物的催化氢化可用氢化碳碳双键相同的催化剂进行(参见本篇第四章)。在实验室里, 阮来镍、铂和钯是最常用的催化剂。

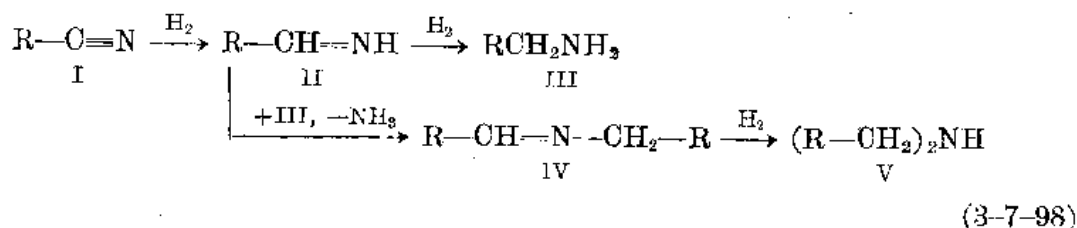
和其他羰基反应相似, 酸可以加速氢化。所以, 贵金属的催化作用在酸性溶液中比在中

[1] 还原羰基化合物的其他方法(用氢化络合物、米尔温-旁道夫反应等), 因为反应机制不同将在以后讨论。

性或碱性溶液中更为活泼, 但用强碱性催化剂阮来镍时(例如 Urushibara), 效果也很好。

按照在羰基反应活性次序中的位置(式 3-7-2), 醛和酮特别容易氢化。但铂和钯的催化作用却对此相当迟钝, 例如它们能把 α, β -不饱和酮直接选择性地还原成饱和酮(参见表 3-4-11), 使用以酸或碘甲烷减活的不含碱的阮来镍催化剂也能达到这一目的。另一方面, 含碱的阮来镍则很容易使羰基氢化, 例如不饱和酮立即被还原成饱和醇。

用铂和钯容易使腈、甲亚胺、脒等发生还原, 但用阮来镍则需要约 100°C 的温度。腈的氢化常常生成副产物仲胺和叔胺。副反应是经过中间体醛亚胺(II)而发生的, 后者与已经生成的伯胺(III)作用形成甲亚胺:



使用强碱性阮来镍, 或在氨存在下进行氢化可以基本避免上述副反应。

在硫醇、硫化物和硫代醛缩醇的催化氢化中, 结合的硫以硫化氢的形式被分解。这是经过二硫戊环(见第 321 页)把酮基转变为亚甲基这一重要反应的基础。在某种情况下, 卤素也可以被氢取代。

根据反应活性的次序(式 3-7-2), 可以预期酰氯也非常容易催化还原。实际上, 使用部分中毒的钯催化剂可将酰氯还原成醛。这种催化剂使酰氯氢化, 对生成的醛并无影响[罗森门特(Rosenmund)还原]。

在醛、酮、腈、色夫碱等被氢化的条件下, 游离酸、酯和酰胺不受影响。例如, 从乙酰乙酸乙酯容易制得 β -羰基丁酸乙酯。

在高温($100\sim 300^{\circ}\text{C}$)和高压(200 到 300 大气压)下, 亚铬酸酮是氢化羧酸和酯的最适宜的催化剂。但虽然这个方法在工业上特别重要, 在实验室里却是用其他更简便易行的方法来还原酯的(博沃-布兰克还原, 见第 356 页, 用复合氢化物还原, 见第 398 页)。

【实验通法——醛、酮、腈、脒和甲亚胺的催化氢化】

(催化氢化的一般实验步骤和注意事项参见第 230 页和 15 页)

在带搅拌器或能摇动的高压釜中, 溶解 1 摩尔羰基化合物于两倍体积的甲醇中, 加入从 30 克合金(30% 镍)制得的阮来-乌鲁色巴镍^[1], 在约 100 大气压下进行氢化。支链少而简单的醛和酮可以在室温氢化, α -叔醛、酮和腈需要加热到 90°C 。

高压釜冷却和排除压力后, 滤除催化剂并蒸去溶剂。残余物用蒸馏或重结晶的方法进行提纯。收率为 80~90%。

微量氢化也可在指定温度乃至常压下进行。在这种情况下, 最好是增加催化剂的用量。

氢化反应对于制备醇和胺具有重要的制备和工业价值。在工业上用这个方法制备的产品有, 从巴豆醛制得正丁醇和经丁醛缩醇得到 2-乙基己醇。这两个醇都大量地被转变成酯[可作溶剂和增塑剂(见表 3-7-9)]。在工业上大量用氧化锌-氧化铬为催化剂, 在 $300\sim$

[1] 碱性阮来镍见试剂附录。