表 3-7-16　羰基和羰基类似物的催化氢化

产　物	原　料	物　理　常　数
庚醇	庚醛	b.p.$_{15}$78°C, n_D^{20}1.4235
四氢糠醇	糠醛	b.p.$_{20}$80°C, n_D^{20}1.4498
DL-丁醇-2	丁酮-2	b.p.100°C, n_D^{16}1.3995
环戊醇	环戊酮	b.p.140°C, n_D^{20}1.4530
DL-羟基丁酸乙酯	乙酰乙酸乙酯	b.p.$_{11}$74°C, n_D^{20}1.4182
DL-*α*-苯基乙醇	苯乙酮	b.p.$_{12}$94°C, n_D^{20}1.5211
二苯甲醇	二苯甲酮	b.p.$_{13}$176°C, m.p.68°C(石油英)
DL-4-苯基丁醇-2	苄叉丙酮	b.p.$_{13}$115°C, n_D^{20}1.5165
1, 2-二苯基乙二醇	二苯乙醇酮	m.p.139°C　(水)
3, 3-二甲基丁二醇-2	频哪酮	b.p.120°C, n_D^{20}1.4148
薄荷醇	1-甲基-4-异丙基环己烯酮-1, 3(胡椒酮)	b.p.$_{10}$98°C, m.p.36°C
1-甲基-4-羟基哌啶-3-羧酸	1-甲基-3-乙氧羰基哌啶酮-4-	b.p.$_4$123°C, n_D^{20}1.4742
D-山梨醇①	*D*-葡萄糖	m.p. 约 110°C
N-苄基苯胺②	N-苄叉苯胺	b.p.$_{10}$173°C, m.p.39°C
1, 6-二氨基己烷	己二腈	b.p.$_{11}$88°C, m.p.40°C
β-苯基乙胺	苯乙腈	b.p.$_{14}$83°C, n_D^{20}1.5299
3-乙酰氨基-3-乙氧羰基哌啶酮-2③	*β*-氰乙基乙酰氨基丙二酸二乙酯	m.p.138°C(乙醇)④

① 在稀酒精中于 70°C 进行氢化. 蒸去溶剂后将剩余的糖浆状产物保存于氯化钙干燥器中. 倘若难以结晶, 必要时可添加晶种.

② 在醋酸乙酯中于 20°C 进行氢化.

③ 用盐酸水解生成鸟氨酸.

④ 用乙醇作溶剂进行反应.

400°C 和高压(200 大气压)下进行一氧化碳的氢化生产甲醇. 甲醇主要用于生产甲醛(见表 3-6-9)、甲胺, 并用作溶剂和防冻剂. 在高于 40°C 和使用碱性催化剂时, 除甲醇外还得到高级的异构醇(直到 C_7), 其中主要是异丁醇. 这些醇主要也被用来制备酯.

脂肪酸和脂肪酸酯(天然脂肪和石蜡的氧化产物, 参见第 294 和 341 页)的催化还原得到高级脂肪醇, 后者是合成去垢剂(脂肪醇硫酸酯)的重要原料. 从脂肪酸(氧化石蜡得到)还原得到的低级醇(C_4～C_9)是制备酯的原料(见上).

还原己二腈得到的己二胺-[1, 6]用作聚酰胺中的胺性组分(尼龙, 见第 336 页).

如果在氨或伯、仲胺存在下氢化醛和酮, 得到的不是醇而是相应的伯、仲或叔胺(还原胺化)[1].

$$\underset{(NH_2R,\ NHR_2)}{>C{=}O + NH_3} \xrightarrow{H_2,\ -H_2O} \underset{(>CH{-}NHR,\ >CH{-}NR_2)}{>CH{-}NH_2} \qquad (3\text{-}7\text{-}99)$$

甲亚胺或烯胺应是反应的中间体. 此时必须考虑到与腈的氢化有关的副反应. 所以, 一般是加入过量的胺.

只有链长大于五个碳原子的脂肪醛进行催化还原胺化的结果才比较满意, 低级醛容易生成其他如象醛缩醇一样的缩合产物. 另一方面, 脂肪酮、芳香酮以及芳香醛的反应却能

[1] 这个反应也叫作(氨或胺的)还原烷基化. 关于用甲酸和胺的还原胺化法[勒卡特-瓦瑟(Leuckart-Wallach)反应]见第 397 页.

顺利进行.

【实验通法——醛和酮的催化还原胺化】

注意! 高压釜不得有任何铜的部件触及氨溶液(许多压力计有铜质部件). 关于催化氢化的一般安全注意事项见第 15 和 230 页.

1) 伯胺的制备

在能摇动或带搅拌器的高压釜中, 溶解 1 摩尔羰基化合物于 500 毫升在 10°C 用氨(约 5.5 摩尔)饱和了的甲醇中. 加入从 30 克合金制得的阮来镍, 在 90°C 和 100 大气压下进行氢化.

氢气的吸收停止后, 排除压力, 滤出催化剂, 蒸去过量的氨和溶剂. 向残余物中加 20% 盐酸直到刚果红呈酸性, 用乙醚抽提以除去非碱性杂质, 弃去乙醚溶液. 水溶液在充分的冷却下用 40% 苛性钠溶液碱化, 并反复用乙醚提取. 提取液加苛性钾干燥, 蒸去溶剂后, 产品经 20 厘米维格罗分馏柱蒸馏.

2) 仲胺的制备

将 1 摩尔伯胺溶解于 200 毫升甲醇中, 加入 1 摩尔羰基化合物, 按照上述操作进行氢化.

光学活性的 α-苯乙胺常被用以代替从前常用的贵重的天然产物番木鳖碱或奎宁等, 来拆分消旋混合物.

消旋体经过非对映异构体简便拆分的实例是 *DL*-α-苯乙胺的拆分. 在两个对映体中, 只有 *D*(+)型和 2, 3, 4, 6-四乙酰-*D*-葡萄糖形成结晶的加成化合物.

将 *DL*-α-苯乙胺拆分为其旋光对映体[1]

在 100 毫升乙醚中, 研磨 0.15 摩尔四乙酰-*D*-葡萄糖(β-型或 α-和 β-型浆状混合物)和 0.1 摩尔 *DL*-α-苯乙胺的乙醚(20 毫升)溶液. *D*(+)-α-苯乙胺和四乙酰-*D*-葡萄糖加成物于片刻后开始纯晶析出. 混合物在 −78°C(固体二氧化碳)保存 3 小时, 迅速过滤, 残余物用冷乙醚洗涤两次, 每次 40 毫升. 收率为 98%.

为了得到 *D*(+)-游离碱, 可将加成物溶解于 100 毫升氯仿, 该溶液用 4 *N* 盐酸提取两次, 每次 100 毫升. 为除去最后微量的四乙酰-*D*-葡萄糖, 可将盐酸提取液用氯仿反提两次. 在充分冷却下, 用 40% 苛性钠溶液碱化盐酸溶液, 然后用苯或乙醚提取. 加苛性钾干燥, 蒸馏. *D*-(+)-α-苯乙胺沸点 70°C/10 毫米, $[\alpha]_D^{19}+35.9°$(苯)[2]

从氯仿溶液中可以回收糖浆状的四乙酰-*D*-葡萄糖, 氯仿溶液反复用盐酸提取后, 加氯化钙干燥, 蒸去氯仿即得产品. 回收的四乙酰-*D*-葡萄糖可再用于对映体的拆分.

从滤除 *D*-(+)-加成物后剩下的乙醚母液中分离 *L*-(−)-α-苯乙胺. 先用 4 *N* 盐酸对乙醚母液进行抽提, 随后按上述分离 *D*-(+)-碱的方法处理即得. 沸点 70°C/10 毫米汞柱, $[\alpha]_D^{19}-34.6°$(苯)[2].

用酒石酸拆分 *DL*-α-苯乙胺的对映体: W. Theilacker 和 H. G. Winkler, Chem. Ber. 87, 690(1954).

(二)用非贵金属还原羰基化合物

用非贵金属, 例如(汞齐化的)镁或铝、铁和锌等还原羰基化合物时, 按照式(3-7-95, a)、

[1] B. Helferich 和 W. Portz, Chem. Ber. **86**, 1034(1953).

[2] 因为旋光对映体不十分纯, 得到的旋光数值彼此间有些差异.

表 3-7-17　催化还原胺化

产　物	原　料	物 理 常 数	收　率 (%)
苄胺	苯甲醛、氨	b.p.$_{8}$75°C, n_D^{20}1.5424	80
N-甲基苄胺	苯甲醛、甲胺	b.p.$_{12}$82°C, n_D^{20}1.5222	90
苄胺	苯甲醛、苯胺	b.p.$_{10}$172°C, n_D^{20}1.5956, m.p.39°C	90
N-苄基-β-苯基乙胺①	苯甲醛、β-苯基乙胺	b.p.$_{9}$170°C, 盐酸盐: m.p.261°C	70
糠醛	糠醛、氨	b.p.145°C, n_D^{17}1.4900	50
DL-α-苯基乙胺	苯乙酮、氨	b.p.$_{10}$70°C, n_D^{20}1.5282	80
DL-1-苯基-2-氨基丙烷①	苄基甲基甲酮、氨	b.p.$_{12}$92°C, n_D^{20}1.5910, 盐酸盐: m.p.152°C	90
DL-1-苯基-2-甲氨基丙烷①	苄基甲基甲酮、甲氨	b.p.$_{15}$93°C, n_D^{20}1.5123, 盐酸盐: m.p.140°C	80
环己胺	环己酮、氨	b.p.134°C, n_D^{20}1.4372	80
二环己基胺	环己酮、环己胺	b.p.$_{17}$120°C, m.p.20°C, n_D^{18}1.4861	70

① 这些胺最好制成盐酸盐加以保存: 在冷却下把胺溶解于过量的(用氯化氢饱和的)无水酒精中, 加入无水乙醚沉盐酸盐沉淀. 注意: 这些物质有毒.

和式(3-7-95, b)生成两种还原产物. 至于哪一个反应占优势, 则一方面取决于羰基化合物的性质, 另一方面也与反应条件(金属、溶剂等)有关. 上述金属在带活泼氢原子的溶剂(例如, 水、稀酸和碱、醇)中还原醛和酮时, 优先生成相应的甲醇, 还原甲亚胺时则生成胺[1]. 用镁汞齐和铝汞齐在不含活泼氢的溶剂(例如苯)中还原酮时, 主要生成乙二醇(邻二叔醇类, 即频哪醇).

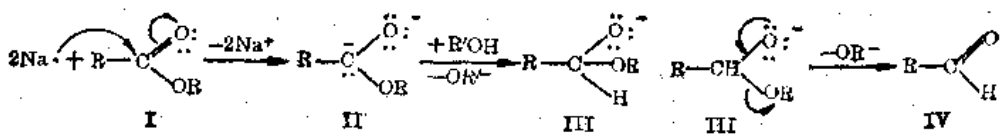
【2, 3-二甲基丁二醇-[2, 3](频哪醇)的制备】

在干燥的 1 升两口烧瓶上装配滴液漏斗和带氯化钙管的高效冷凝管, 放置 1 摩尔干燥镁屑和 200 毫升干燥苯[2]. 经滴液漏斗加入约 25 毫升由 0.1 摩尔氯化汞和 2 摩尔丙酮(充分干燥)配成的溶液. 如果在数分钟内不起反应, 可将烧瓶置水浴上短期加热到溶液沸腾. 移去水浴, 在冷凝管来得及冷却的情况下, 尽快地继续加入氯化汞丙酮溶液. 最后再加入 1 摩尔干燥丙酮和 60 毫升干燥苯, 反应物在水浴上加热到镁完全消失. 由于形成膨胀性很大的频哪醇镁, 整个烧瓶均被充满. 在反应期间必须取下冷凝管, 盖上塞子激烈振摇 1～2 次(必须戴防护眼镜), 然后继续加热.

反应完毕以后, 从冷凝管顶加入 60 毫升水并再次煮沸 1 小时, 使镁盐水解. 然后冷却到 50°C, 滤去氢氧化镁, 后者加 150 毫升苯煮沸, 过滤. 苯与第一次滤液合并, 蒸去一半, 加 70 毫升水, 置于冰浴中冷却并搅拌, 析出频哪醇六水合物沉淀. 一小时后, 滤集, 用苯洗涤, 在空气中干燥. 此产品的纯度对于继续进行反应已经足够. 可用水重结晶, 熔点 46°C, 收率为 40%.

用苯共沸脱水和真空蒸馏可得到无水频哪醇, 沸点 75°C/13 毫米汞柱, 熔点 43°C.

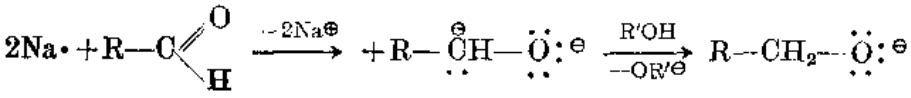
在醇存在下用钠还原羧酸酯或酰氯 (博沃-布兰克还原) 是完全类似的反应. 根据一般的还原反应式(3-7-95)即可列出如下反应机理:



(3-7-100)

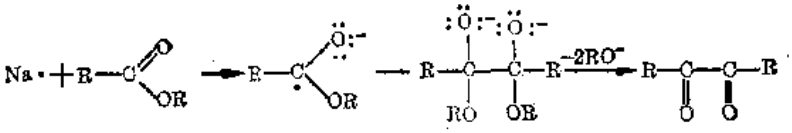
[1] 酮的还原胺化用铝汞齐进行也是可能的.

[2] 见试剂附录.

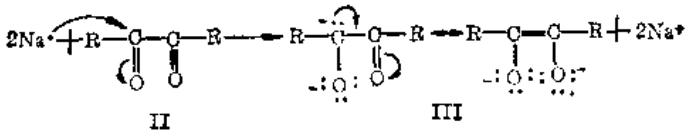


醛的半缩醛钠盐(式 3-7-100 III)立即分解为醇盐和醛. 醛以同样方式被还原, 生成伯醇的钠盐. 所以每摩尔酯需要 4 克原子钠和 2 摩尔醇.

在没有醇存在, 也就是单独用金属钠处理酯或酰氯时, 反应不能按上述方式进行. 按照(式 3-7-95a), 首先生成产物(式 3-7-101I), 再经双酮 II 被还原成偶姻:



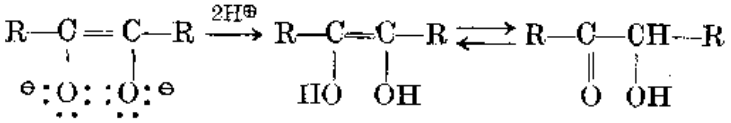
I II (3-7-101)



II III

偶姻二钠盐

烯二醇盐(III)酸化后变为游离偶姻:



III 偶姻 (3-7-102)

在博沃-布兰克(Bouveault-Blanc)还原中, 使用于和钠不易起反应的醇较为理想, 否则大量的钠将因醇的作用而被消耗掉, 而产生的大量氢气对于酯并无还原作用. 对于博沃-布兰克还原来说, 仲醇为最适合. 例如, 三种甲基环己醇的异构体混合物, 在工业上可以从甲酚的三种异构体混合物便宜地制得; 在实验室内使用异丙醇和环己醇制得.

用博沃-布兰克还原法把腈转变成伯胺时, 也能得到非常好的结果.

【实验通法——酯的博沃-布兰克还原】

注意! 处理金属钠和浓碱时必须戴防护眼镜. 分解反应混合物时需要特别小心. 在钠尚未完全作用之前不得加水.

全部装置和试剂都必须完全干燥. 最好用镁法干燥醇[1], 用钠干燥二甲苯, 酯经过真空蒸馏.

在装有候西堡搅拌器 (图 1-1-5)、带氯化钙管的高效冷凝管和滴液漏斗的 2 升三口烧瓶中, 放置 4.5 克原子钠、一刮刀硬脂酸(作乳化剂)和 800 毫升二甲苯(在还原二羧酸酯时, 每 0.5 摩尔酯用 1000 毫升二甲苯), 加热到钠熔化. 然后停止加热, 开动搅拌. 激烈搅拌到全部钠变成灰色的精细分散相. 停止搅拌, 放置冷却到钠的熔点以下. 重新激烈搅拌, 在冷凝管来得及回流冷却的前提下, 尽快地从滴液漏斗中加入 1 摩尔酯(还原二羧酸酯时用 0.5 摩尔)和 2.5 摩尔异丙醇的混合物. 加完后继续搅拌 15 分钟. 加入足够的甲醇分解所有未反应的钠, 然后小心地加入 800 毫升水. 冷却后分层, 水层用乙醚提取(如为二元醇时, 在提取器中连续提取五天). 提取液和有机层合并, 加硫酸钠干燥, 蒸去溶剂, 残余物经 20 厘米维格罗分馏柱进行蒸馏.

[1] 见试剂附录.

表 3-7-18 博沃-布兰克还原法制备酯

产物	原料	物理常数	收率 (%)
乙二醇缩-3-氧代丁醇	乙酰乙酸乙酯乙二醇缩酮	b.p.$_{11}$87°C, n_D^{20}1.4448	60
β-苯基乙醇	苯醋酸乙酯	b.p.$_{15}$100°C, n_D^{20}1.5315	80
十二烷醇(月桂醇)	十二烷酸乙酯	b.p.$_{12}$139°C, m.p.24°C, n_D^{20}1.4424	75
1, 10-二羟基十二烷(十二亚甲基乙二醇)	癸二酸二乙酯	m.p.74°C	75

关于其他实例见 R. H. Manske, 有机合成, 第 II 集, 107 页(1964).

任何脂肪都能用同样的方法加以还原. 为了计算用料量, 必须首先测定脂肪的皂化值(见第 340 页).

在接着进行的蒸馏中, 最初不必分离其他馏分, 从沸点 70°C/14 毫米起(约相当于 C_6 的醇)收集产品. 按照第 330 页的方法, 取 0.2 克蒸馏所得的醇的混合物, 将其制成 3, 5-二硝基苯甲酸酯, 不必重结晶, 用纸层析加以检查.

滤纸首先用 10% 石蜡油乙醚溶液浸透, 然后放置使乙醚挥发. 层析用二甲基甲酰胺、甲醇和水(4:1:1)组成的混合溶剂, 以上行法展开. 用二硝基苯甲酸酯的苯溶液(用硫酸钠干燥过)点样. 纸层析展开后, 在 120～150°C 干燥(在通风橱里进行, 因为二甲基甲酰胺和甲醇有毒). 用紫外灯短时间 (3 分钟) 照射, 呈现暗紫色斑点. 以 3, 5-二硝基苯甲酸辛酯在相同条件下展开作为对照. 各种醇的 R_f 值为:

$C_6 = 0.84$　　$C_{14} = 0.17$

$C_8 = 0.69$　　$C_{16} = 0.09$

$C_{10} = 0.47$　　$C_{18} = 0.04$

$C_{12} = 0.29$

层析操作步骤如第 55 页和表 1-2-6 所述. 起点应位于垂直悬挂的滤纸低部.

博沃-布兰克反应在工业上也是重要的, 利用这一反应可以从脂肪酸酯制备脂肪醇(参见第 356 页). 因为和催化氢化相反, 此时烯烃双键不受影响, 所以博-布还原特别适宜于生产不饱和醇. 例如, 从油酸酯或鲸蜡油(见第 341 页)制备不饱和醇.

锌汞齐和浓盐酸与醛或酮作用时, 羰基被还原成烃(克莱门森还原):

$$\rangle C{=}O + Zn + 2H^{\oplus} \longrightarrow \rangle CH_2 + Zn^{\oplus\oplus} + H_2O \qquad (3\text{-}7\text{-}103)$$

这个反应常常生成大量的副产物, 如频哪醇和醇(相应于普通的还原机理)、烯烃和高分子量的烃. 此外, 经常需要很长的反应时间, 即使如此, 也还是有部分羰基化合物未被还原.

但在许多情况下, 这一方法也能以良好的收率得到烃. 例如, 许多醛、脂肪酮和芳香脂肪酮的还原就是如此. 可是二芳基酮一般反应较差.

α-酮酸常常只生成相应的 α-羟基酸; β-酮酸酯可以还原, 但产量中等; γ-酮酸的还原收率则相当好. 很难溶解的酮(例如甾酮)可加入乙醇或冰醋酸 (1:1) 增加其溶解度. 但也不希望酮的水溶性过大.

【实验通法——克莱门森还原】

1) 锌汞齐

把100克锌屑、5克氯化汞、5毫升浓盐酸和100毫升水混合后，搅拌或振摇5分钟. 然后倾去液体，用50毫升水和250毫升浓盐酸混合物覆盖锌汞齐，并立即应用.

2) 还原

在装有回流冷凝管的1升圆底烧瓶中，放置0.4摩尔羰基化合物、100克锌汞齐、50毫升水和250毫升浓盐酸，加热煮沸. 每隔1小时添加15毫升浓盐酸. 一般6～8小时反应完毕，除某些杂质外，锌完全溶解. 向烧瓶上装接水蒸气蒸馏头和下行的冷凝管，把生成的烃用水蒸气蒸馏出来. 馏出液用乙醚提取，乙醚溶液加氯化钙干燥，蒸去乙醚. 残余物进行蒸馏或重结晶.

如果还原产物不能用水蒸气蒸馏(酚衍生物、羧酸)，则对冷却后的反应液用氯化钠饱和，用乙醚提取，提取液按上述程序处理.

反应产物常常还含有少量的烯烃，与浓硫酸一同振摇可以除去它.

从2, 4-二羟基苯甲醛得到2, 4-二羟基甲苯(J. C. Bell, W. Bridge, 和 A. Robertson, J. Chem. Soc. 1937, 1544).

表3-7-19 克莱门森还原

产物	原料	物理常数	收率(%)
乙苯	苯乙酮	b.p.136°C, n_D^{20}1.4959	40
丙基苯	苯丙酮或苯基丙酮	b.p.$_{20}$57°C, n_D^{20}1.4920	50
联苄	二苯乙醇酮或二苯乙二酮	b.p.$_{19}$139°C, m.p.53°C	85
二氢蒽	蒽醌	b.p.$_{10}$176°C, m.p.108°C	50

(三)沃夫-克什聂耳-黄鸣龙还原

把醛和酮转变为相应烃的另一个重要的方法是沃夫-克什聂耳(Wolff-Kishner)-黄鸣龙还原. 如果在钠或醇钠存在下，将醛腙或酮腙在高压釜中加热到200°C，则分解放出氮，羰基化合物转变为烃：

$$\begin{matrix}R\\R\end{matrix}\!\!>\!C{=}N{-}NH_2 \xrightarrow{NaOR} \begin{matrix}R\\R\end{matrix}\!\!>\!CH_2+N_2 \qquad (3\text{-}7\text{-}104)$$

缩氨基脲发生相似的分解，也得到烃.

我国化学家黄鸣龙对此还原法进行了改良，在高沸点溶剂(双甘醇或三甘醇)中用肼和羰基化合物制备腙，不经分离，立即加热到195°C，可以在不加压条件下把腙还原. 由于反应水同时从反应混合物中蒸出，故可使用便宜的85%肼水溶液代替高价的水合肼，用苛性钠或苛性钾代替钠或醇钠.

酮和酮酸反应得很顺利，产量也高. β-酮酸酯由于形成吡唑啉酮(参见第336页)，不能用这个方法还原. 烷基上的双键将发生异构化和部分氢化(关于硝基的还原，见第418页).

在同醛反应时，可形成连氮(见第310页)，所以最好用过量很多的水合肼(6～10摩尔).

黄鸣龙还原法的特点是可以方便地、相当大规模地进行，在这一点以及其他某些方面均

胜过克莱门森还原.

【实验通法——黄鸣龙法还原酮】

注意! 用乙醚提取强碱性溶液时必须小心，要戴好防护眼镜.

将1摩尔酮、3摩尔85%水合肼溶液[1]、4摩尔粉碎的苛性钾（还原酮酸时用5摩尔）和1000毫升三甘醇煮沸回流2小时，然后装上下行的冷凝管，慢慢地蒸出肼和水的混合物，直到反应混合物的温度达到195°C[2]，并保持该温度直到氮停止放出为止[3]（约4小时）. 在烃的挥发性较大时，产物已大部分处于蒸馏液中. 冷却后，向反应混合物中加等体积的水稀释，如果还原的是酮酸，则加浓盐酸酸化. 然后用乙醚提取数次，醚提取液和反应期间蒸馏出来的产品合并，用稀盐酸和水洗涤，加氯化钙干燥. 最后蒸去乙醚，残余物进行蒸馏或重结晶. 收率为80～95%.

表3-7-20　黄鸣龙还原

产　　物	原　　料	物　理　常　数
乙苯	苯乙酮	b.p.136°C, n_D^{20}1.4959
丙基苯	苯丙酮	b.p.$_{20}$57°C, n_D^{20}1.4920
丁基苯	丁酰苯	b.p.$_{10}$78°C, n_D^{20}1.4936
对溴乙基苯	对溴苯乙酮	b.p.$_{15}$94°C, n_D^{20}1.5488
对氯乙基苯	对氯苯乙酮	b.p.$_{15}$80°C, n_D^{20}1.5190
3, 4-二甲氧基乙苯	乙酰藜芦醚	b.p.$_8$112°C
4-甲氧基乙苯	4-甲氧基苯乙酮	b.p.$_{23}$90°C, n_D^{20}1.5038
对甲基乙苯	对甲基苯乙酮	b.p.162°C, n_D^{25}1.4925
4-苯基丁酸	3-苯甲酰丙酸	m.p.50°C
十一烷1, 11-二羧酸（巴西基酸）	甲叉-双-[二氢雷琐辛]①	m.p.112°C（醋酸乙酯）
庚酸	5-氧代己烷-1-羧酸	b.p.$_{10}$119°C, m.p.－8°C
辛酸	5或6-氧代庚烷-1-羧酸	b.p.$_{16}$132°C, m.p.16°C
壬酸	5或6-氧代辛烷-1-羧酸	b.p.$_{10}$142°C, m.p.1.5或15°C②
癸酸	6-氧代壬烷-1-羧酸	b.p.$_8$146°C, m.p.31°C

① 和肼发生作用以前，首先用碱（酸裂解参见第385页）开环，生成4, 8-二氧代十一烷-1, 11-二羧酸. 必须考虑到化学计量的比例.

② 多晶型变体.

第二节　羰基化合物和C—H酸性化合物的反应

除上述亲核试剂外，许多C—H酸性化合物（在醛、酮、酸、酯、腈和硝基的α-位置上有一个氢原子的化合物以及氰氢酸和乙炔）也能够加成到羰基上去. 这些化合物本身没有碱性，但是在强碱存在下，在羰基反应的平衡中，它们可以转变为具有很强亲核性的阴离子对羰基进行加成.

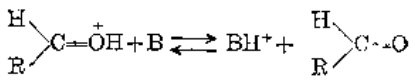
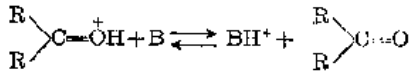
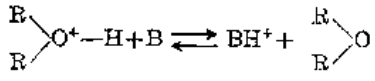
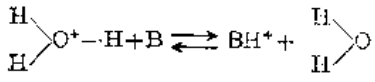
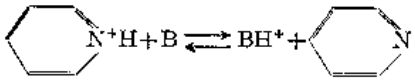
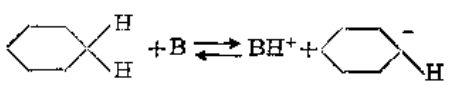
平衡的位置决定于碱催化剂的碱性对C—H酸性化合物的阴离子的碱性的比率（参见表3-7-21）.

[1] 并不反对用更高浓度的水合肼. 稀水合肼的浓缩及其浓度的测定见试剂附录.

[2] 插入反应混合物的温度计必须用金属套予以保护. 如果在金属浴中加热，当烧瓶深深地浸入金属浴中时，测量浴温也就可以了.

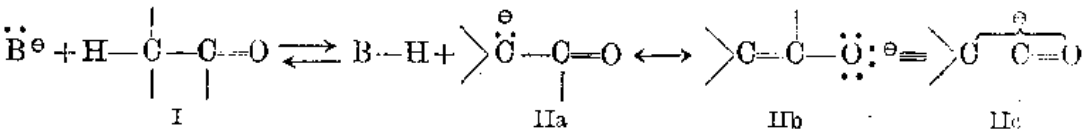
[3] 为了检测释放气体的终点，可从蒸馏应接管接出一支导管，不时浸入装满水的容器中以进行检查.（必须注意，冷却时不要发生水的倒吸）. 装置决不能漏气，加热要均匀.

表 3-7-21 各种化合物的 pK_A 值①

$AH+B \rightleftharpoons BH^+ + A^-$	pK_A
	−8
	−7
	−3.5
	−1.7
$CF_3COOH+B \rightleftharpoons BH^+ + CF_3COO^-$	0
$ClCH_2COOH+B \rightleftharpoons BH^+ + ClCH_2COO^-$	2.8
$C_6H_5COOH+B \rightleftharpoons BH^+ + C_6H_5COO^-$	4.2
$C_6H_5\overset{+}{N}H_3+B \rightleftharpoons BH^+ + C_6H_5NH_2$	4.6
$CH_3COOH+B \rightleftharpoons BH^+ + CH_3COO^-$	4.8
	5.2
$CH_3COCH_2COCH_3+B \rightleftharpoons BH^+ + CH_3\bar{C}OCHCOCH_3$	9.0
$C_6H_5OH+B \rightleftharpoons BH^+ + C_6H_5O^-$	10.0
$CH_3NO_2+B \rightleftharpoons BH^+ + \bar{C}H_2NO_2$	11.0
$CH_3COCH_2COOC_2H_5+B \rightleftharpoons BH^+ + CH_3\bar{C}OCH_2COOC_2H_5$	11.0
$CH_2(COOC_2H_5)_2+B \rightleftharpoons BH^+ + \bar{C}H(COOC_2H_5)_2$	13.0
$CH_3OH+B \rightleftharpoons BH^+ + CH_3O^-$	15.5
$H_2O+B \rightleftharpoons BH^+ + HO^-$	15.7
$CH_3CH_2OH+B \rightleftharpoons BH^+ + CH_3CH_2O^-$	17
$(CH_3)_3COH+B \rightleftharpoons BH^+ + (CH_3)_3CO^-$	19
$CH_3COCH_3+B \rightleftharpoons BH^+ + CH_3COCH_2^-$	20
$C_6H_5C{\equiv}CH+B \rightleftharpoons BH^+ + C_6H_5C{\equiv}C^-$	21
$(C_6H_5)_2NH+B \rightleftharpoons BH^+ + (C_6H_5)_2N^-$	23
$HC{\equiv}CH+B \rightleftharpoons BH^+ + HC{\equiv}C^-$	26
$C_6H_5NH_2+B \rightleftharpoons BH^+ + C_6H_5NH^-$	27
$(C_6H_5)_3CH+B \rightleftharpoons BH^+ + (C_6H_5)_3C^-$	31.5
$CH_3CH_2NH_2+B \rightleftharpoons BH^+ + CH_3CH_2NH^-$	33
$C_6H_5CH_3+B \rightleftharpoons BH^+ + C_6H_5CH_2^-$	35
$NH_3+B \rightleftharpoons BH^+ + NH_2^-$	36
$H_2C{=}CH_2+B \rightleftharpoons BH^+ + H_2C{=}CH^-$	36
$CH_4+B \rightleftharpoons BH^+ + CH_3^-$	40
$C_6H_6+B \rightleftharpoons BH^+ + C_6H_5^-$	42
	45

① C. David Gutsche, Daniel J. Pasto, Fundamentals of Organic Chemistry, Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, New Jersey, 1975.

碱催化剂把羰基化合物羰基 α-位的氢原子以质子的形式夺取过来：



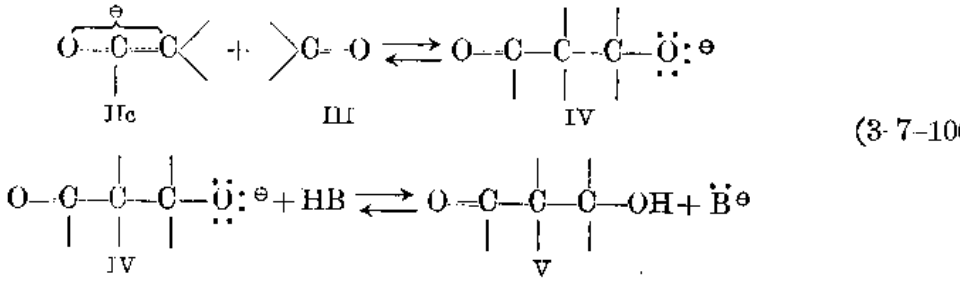
I　IIa　IIb　IIc

(3-7-105)

羰基及其类似物之所以对邻近的烷基具有酸化作用，一方面是由于羰基等的 -I 效应增强了烷基 C—H 键的极性，另一方面是由于它们能和分去质子后剩余的电子对发生共轭，并使阴离子趋于稳定(式 3-7-105 II)．这也说明了为什么只有 α-位的氢原子才变得松弛．例如丙醛的 β-甲基和羰基就不再能发生共轭．醛羰基上的氢原子不能被碱裂解为质子，因为它不能延伸共轭系统(但是氢原子裂解为自由基或阴离子却是可能的，见第 135 和第 395 页)．

在 β-双羰基化合物(丙二酸乙酯、乙酰乙酸乙酯、乙酰丙酮等)中，对邻近 C—H 键的诱导效应和阴离子中自由电子对离域化的可能性都强烈地表现了出来．所以这类化合物的酸性强度可以和酚甚至羧酸可比较．

依照方程式(3-7-105 II)形成的 C—H 酸性化合物阴离子对于羰基化合物的加成，原则上完全是按照前述的方式进行的[1](式 3-7-6)：



IIc　III　IV　IV　V

(3-7-106)

生成的烷氧离子 (式 3-7-106 IV) 再从第一步 (式 3-7-105) 产生的质子化碱 HB (或从溶剂) 上取得一个质子，从而形成不带电荷的羟基化合物 V，并又生成催化剂 $\ddot{B}^{\ominus}$．所以整个反应的进行只需少量的辅助碱就行了．

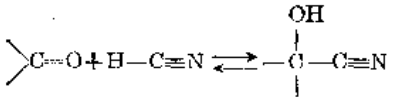
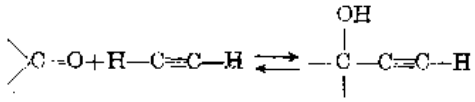
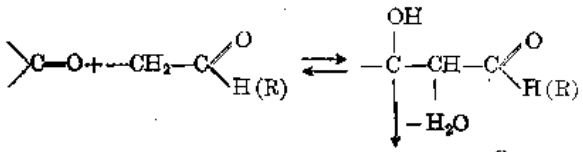
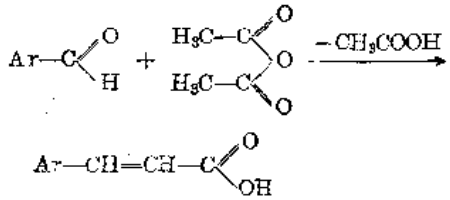
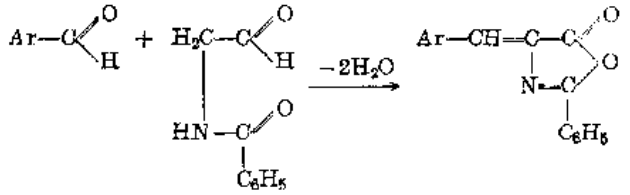
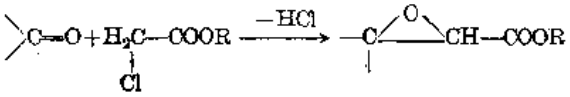
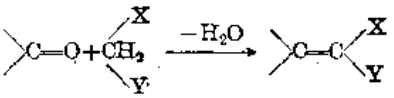
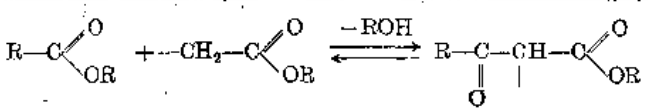
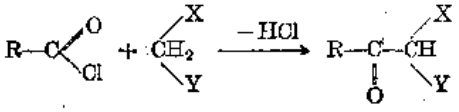
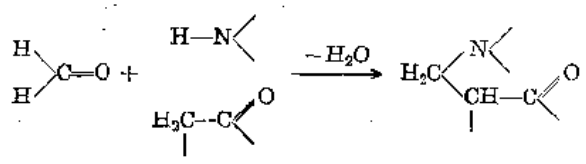
最后一步(IV → V)需要的条件是烷氧离子 IV 的碱性比 $\ddot{B}^{\ominus}$ 的碱性大．用氢氧离子作为辅助碱($pK_A=15.7$)即可满足这一条件，因为 IV 型的烷氧离子是非常强的碱($pK_A=17\sim19$)．就下面所要讨论的实例而言，其中并不发生"中和步骤"．在这种情况下必须按摩尔比应用碱性缩合剂．

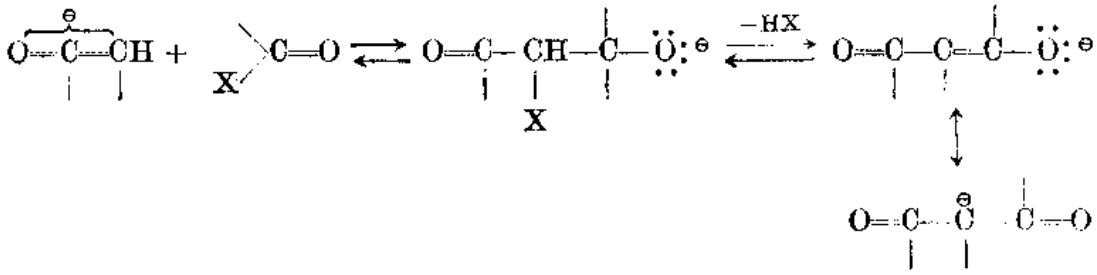
反应 (式 3-7-106) 是所有醛醇缩合反应以及有关碱性催化过程的典型．由于反应的各步都是平衡反应，生成的加成物原则上可以再被碱所分解．

按照式(3-7-106)进行的反应常常伴随着水分子的消除，得到 α, β-不饱和羰基化合物(醛醇缩合)．由于形成双键共轭系统，这种水的消除非常容易进行，参见第 186 页．如果同 C—H 酸性化合物阴离子反应的羰基成分是羧酸衍生物(酯、酰卤、酸酐)，便总是发生缩合并脱去醇、卤化氢或羧酸，得到 β-双羰基化合物的阴离子(烯醇化物)，后者的能量特别低：

[1] 从式 (3-7-105) 推论，羰基化合物(烯醇化物)阳离子中的氧原子上也应具有亲核性．但由于生成的半缩醛似的结构只有再分解为原来的成分才较为稳定，所以在氧原子上的反应得不到恒定的结果．

表 3-7-23 羰基化合物和 C—H 酸性化合物的反应

 (醛，酮)	氰醇的合成
	乙炔化
	醛醇加成 醛醇缩合
	佩金(Perkin)反应
	厄兰麦尔(Erlenmeyer)反应
	缩甘油酸酯合成(达普法)
 (X, Y=—COR, —COOR, —COOH, —CN, —NO_2)	克诺文纳格(Knoevenagel)缩合
	酯缩合
 (X, Y=—COR, —COOR, —CN)	β-双羰基化合物的酰化
	曼里奇反应

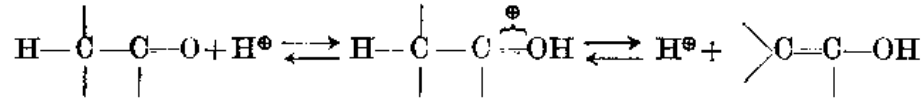


(3-7-107)

(X＝OR, 卤素, OCOR)

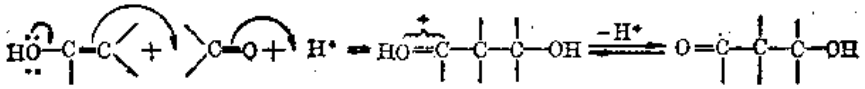
因为它们的碱性低，β-双羰基化合物阴离子通常不能使质子化的催化剂再次释放出辅助碱(例如醇化物)，这是上述须按摩尔比使用辅助碱的一种情况. 此外，在式 (3-7-107)中，如果 X＝卤素或 OCOR, 则还须另加 1 摩尔缩合剂.

C—H 酸性羰基化合物与羰基化合物的反应不仅能用碱性催化剂，有时也用酸和路易氏酸来加速反应. 酸催化剂能以我们所熟知的方式增强羰基的活性并促进 C—H 酸性成分的烯醇化:



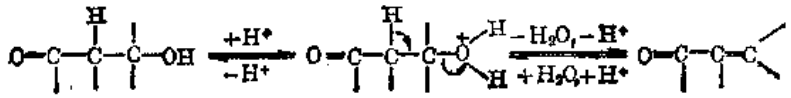
(3-7-108)

由于碳碳双键的碱性 (参见第 199 页)，烯醇 (式 3-7-108) 能作为亲核试剂对羰基进行加成:



(3-7-109)

所以得到和碱催化反应(式 3-7-106)相同的产物. 但是，在酸性反应条件下，醛缩醇立即发生脱水(见上述):



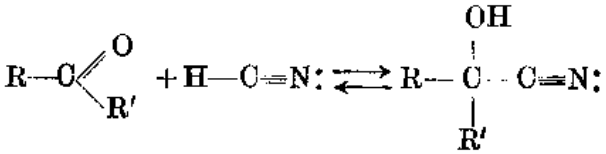
(3-7-110)

这些酸催化反应比碱催化重要性较少.

表 3-7-22 列出 C—H 酸性化合物同羰基化合物的最重要的反应.

一、氰氢酸对醛和酮的加成

氰氢酸对醛或酮加成得到氰醇(α-羟基腈). 碱金属的氰化物和碳酸盐、氨、胺等均可用作这一反应的碱性催化剂.



(3-7-111)

由于氰醇能被碱再分解，所以反应是可逆的. 平衡状态明显地取决于羰基化合物的结构，其电子效应和空间效应都起重要的作用. 醛的氰醇比酮的氰醇更稳定. 邻近羰基的 −I 基团促进氰醇的形成. 脂肪酮生成氰醇的收率相当低，纯粹的芳族酮则不起反应. 因为位阻的关系，环己酮和环戊酮的氰醇比相应的开链酮的氰醇稳定.

【实验通法——氰醇的制备】

注意！反应中产生游离氰氢酸，要在通风橱中操作并戴防毒面具．氰醇的毒性也很大．多数氰醇对热不稳定．所以在蒸馏前需加1～2%的浓磷酸、硫酸或氯乙酸使之稳定，否则将发生爆炸性分解．氰醇于贮存时应再加稳定剂．

在装有搅拌器、回流冷凝管、滴液漏斗和温度计的1升三口烧瓶中，放置1摩尔磨碎的氰化钠和75毫升水，并搅拌至大部分固体溶解．在充分冷却下，保持内温于10～20℃并激烈搅拌，滴加1摩尔羰基化合物和0.9摩尔醋酸的乙醚(200毫升)溶液．加完后，室温搅拌3小时，再从滴液漏斗加入0.2摩尔醋酸并继续搅拌15分钟．将醚层和醋酸钠分开(注意氰氢酸！)．醋酸钠用100毫升乙醚洗涤两次，合并乙醚溶液，加氯化钙干燥．添加1克氯乙酸，蒸去乙醚，氰醇经过一支小维格罗柱进行真空蒸馏(在通风橱中)．

表3-7-23 氰醇合成

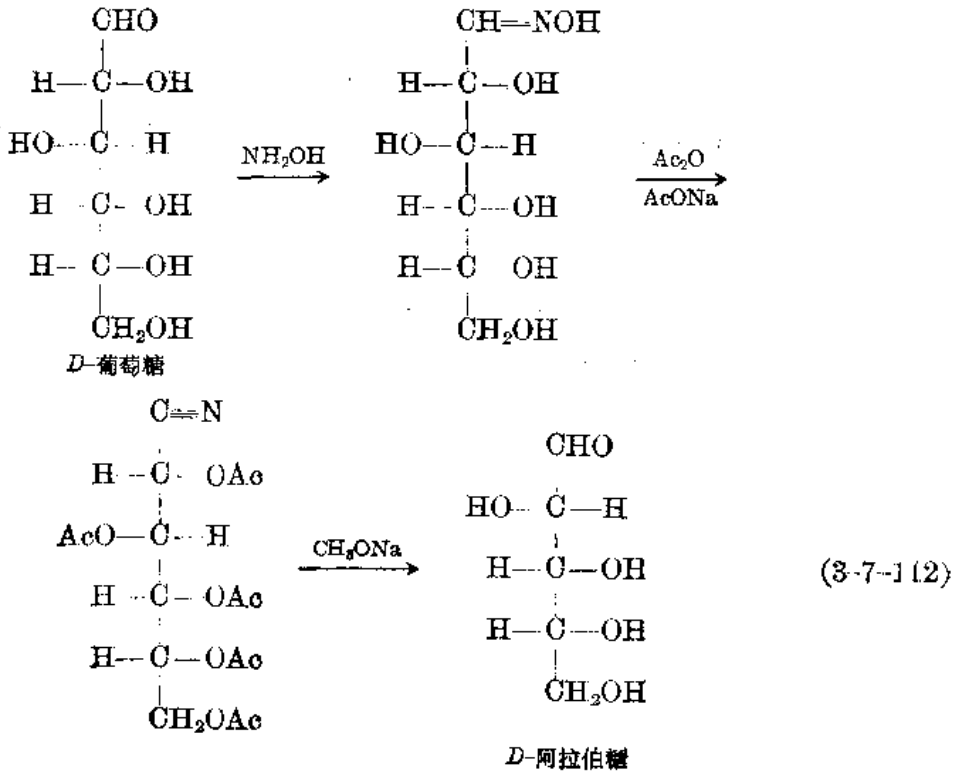
产物	原料	沸点(℃)毫米汞柱	熔点(℃)	n_D^{20}	收率(%)
丙酮氰醇	丙酮	81/15		1.4013	60
丁酮氰醇	丁酮	91/20		1.4151	50
戊酮氰醇	戊酮-3	88/3		1.4251	50
乙醛氰醇	乙醛	95/20		1.4052	70
苯乙醇腈①	苯甲醛		20		70
环己酮氰醇	环己酮	126/13	29		60

① 苯乙醇腈不稳定，粗产品必须立即应用(参见第348页)．

关于乙醇腈(甲醛氰醇)的制备见R. Gaudry, Org. Syntheses **27**, 41(1947)．

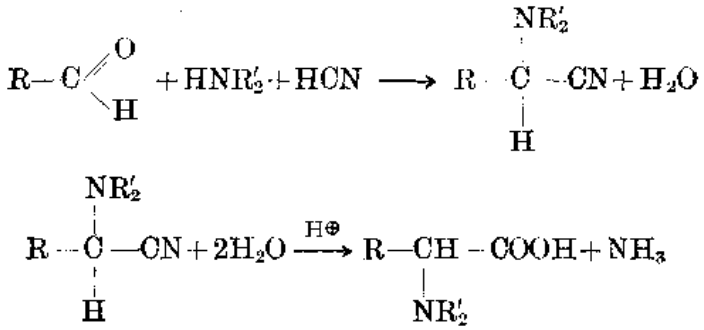
在酸性条件下使腈醇的腈基水解，便制得α-羟基酸(也见第348页，苯乙醇酸、乳酸)．

氰醇的碱性裂解生成醛，这被用来将醛糖降解为低一级的糖(伍尔[Wohl]降解)，例如：



(3-7-112)

如果在等摩尔的氨(或伯、仲胺)存在下，使醛同氰氢酸进行反应，则生成氨基腈，再水解得到 α-氨基酸(Strecker's 合成)：



(3-7-113)

氨基酸合成中的一个难题是氨基酸和无机盐的分离(因其溶解度相似)．由于氨基酸的溶解度在等电点最小，某些水溶性较小的氨基酸可以调节 pH 到其等电点，使其从溶液中沉淀出来(见第 281 页实例)．但在多数情况下，则需要将氨基酸以盐酸盐的形式从无机盐的混合物中抽提出来．例如，用无水酒精抽提．然后在适宜的溶剂中用碱或离子交换剂使盐酸盐游离为氨基酸．在下述步骤中，用二乙胺或三正丁胺处理盐酸盐的醇溶液，碱性较强的二乙胺等转变成盐酸盐而溶解于酒精中，氨基酸被游离沉淀出来．

【实验通法(斯特雷克[Strecker]法)——α-氨基酸的制备】

处理氰化物务必仔细！反应溶液酸化时放出氰化氢，必须在通风橱中进行．受压容器只能充满三分之一，在反应期间必须用毛巾包，打开前应放置冷却．必须戴好防护眼镜．

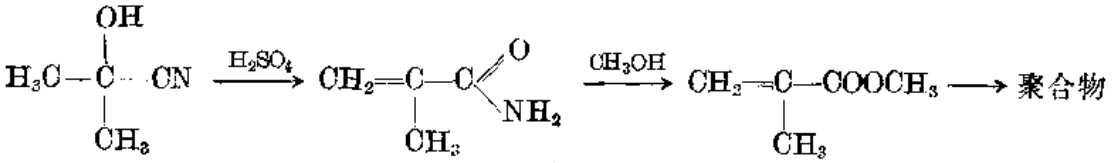
在一耐压容器中，放置 0.55 摩尔氯化胺的冷饱和溶液、100 毫升浓氨溶液和 0.55 摩尔氰化钠的水溶液(50 毫升)．然后用冰水冷却，并在振摇下滴加 0.5 摩尔的醛或酮．对于芳香族羰基化合物，要加 100 毫升甲醇以增加羰基化合物的溶解度．密闭容器在振荡机上于室温振摇 5 小时．如果是酮，可将反应混合物在水浴上于 50°C 加热 5 小时，并经常摇动．

冷却后，小心地打开容器盖，将反应物转移到真空蒸馏装置中，在外浴温度 30～40°C 真空(水泵)蒸去氨和部分水．然后加入 300 毫升浓盐酸(注意！有一些游离氰氢酸放出，应在通风橱中进行)，回流三小时使氨基腈水解．混合物在真空下蒸干，最后在沸水浴上加热，热残余物用甲醇抽提两次，每次 100 毫升．合并抽提液，冷却后有少量氯化铵析出，过滤，向滤液中添加二乙胺或三丁胺使呈弱碱性，于是析出氨基酸．在冰箱中放置过夜后，滤集氨基酸，用甲醇和乙醚洗涤．必要时，可在稀酒精中重结晶．

以类似的方法用硫酸肼、氰化钠和环己酮或丙酮制得肼撑-双-(环己腈)或肼撑-双-(异丁腈)：C. G. Overberger, P. Huang, 和 M. B. Berenbaum, Org. Syntheses **32**, 50(1952)．

α-乙基-α-氨基丁酸：R. E. Steiger, Org. Syntheses **22**, 13(1942)．

在工业上，人们从丙酮氰醇制备多聚甲基丙烯酸甲酯(帕克雷、帕西玻璃、帕斯派克斯、罗萨特)：



(3-7-114)

从甲醛氰醇、乙醛氰醇制备甘氨酸、乳酸；从乙酰氧基丙腈经过酯的热解制备丙烯腈．

表 3-7-24 用斯特雷克法制备 α-氨基酸

产物	原料	物理常数(°C)	收率(%)
DL-丙氨酸	乙醛①	m.p.295	50
DL-α-氨基丁酸	丙醛	m.p.285(分解)	61
DL-戊氨酸	正-丁醛	m.p.303②	65
DL-缬氨酸	异丁醛	m.p.298②(分解)	34
DL-蛋氨酸	β-甲硫丙醛	m.p.281(分解)	60
DL-苯基甘氨酸③	苯甲醛	m.p.256	50
DL-α-甲基丙氨酸	丙酮	m.p.316(分解)	55

① 溶于 100 毫升醚,在后处理中蒸出.

② 在密封的毛细管中测定.

③ 水解后,用浓氨处理反应混合物直至呈弱碱反应,滤出沉淀的酸. 纯化见 R. E. Steiger, Org. Syntheses 22, 24(1942).

二、羰基化合物的乙炔化

醛或酮和乙炔反应生成 3-羟基乙炔衍生物(乙炔基甲醇).

酮的乙炔化一般是在等摩尔氨基钠存在下在液氨中进行的.

$$NH_2^{\ominus}+H{-}C{\equiv}CH \longrightarrow :\overset{\ominus}{C}{\equiv}CH+NH_3$$

$$>C{=}O+:\overset{\ominus}{C}{\equiv}CH \longrightarrow >C\langle \begin{matrix}\ddot{O}:^{\ominus}\\ C{\equiv}CH\end{matrix} \xrightarrow{H^{\oplus}} >C\langle \begin{matrix}OH\\ C{\equiv}CH\end{matrix} \qquad (3\text{-}7\text{-}115)$$

I II

当用水分解反应混合物时,发生 I → II 的转变.

脂肪酮用氢氧化钾作催化剂即可乙炔化. 但由于上述碱性催化剂能引起副反应(醛醇缩合反应),醛的乙炔化最好用乙炔铜进行.

用低级酮或醛反应时,可以生成单加成和双加成的化合物. 譬如乙炔和甲醛反应生成炔丙醇和丁炔二醇-1, 4. 改变摩尔比(乙炔的浓度)可以改变反应的方向.

【实验通法——酮的乙炔化】

1) 在液氨中生成乙炔钠

注意! 使用液氨(沸点 −34°C)的操作应在通风橱中进行. 为了安全,要戴好防毒面具和防护眼镜. 许多炔醇在蒸馏时发生爆炸性分解,在碱性物质存在时尤其危险. 所以要避免用碱性干燥剂,如碳酸钾等,可于蒸馏前加入少量琥珀酸,并在防护屏后面进行蒸馏.

全部装置和试剂必须充分干燥(参见试剂附录).

把装有高效搅拌器、气体导入管、温度计、干燥管(装苛性钠)和出气管(通到通风橱中)的 1 升三口烧瓶置于甲醇和干冰混合物中,使致冷剂的液面一直达到烧瓶的颈部. 向烧瓶中迅速通入氨气,凝结出约 350～400 毫升液氨. 在随后的操作中将温度始终保持在 −35～−40°C(此时只要将烧瓶部分地浸在冷冻剂里).

在激烈搅拌下,添加 0.1 克硝酸铁并迅速通入乙炔气. 乙炔气先经过两个浓硫酸洗涤瓶,除去其中的丙酮蒸气[1]. 当第二个洗涤瓶中的硫酸也变黑时,必须重新更换洗液. 在洗

[1] 钢瓶中的乙炔是溶解在丙酮里的,参见试剂附录.

涤瓶和反应烧瓶中间必须连结防止压力过高的安全阀(如图 1-1-9).

将 0.5 摩尔金属钠切成小片(贮放在干燥苯中)，分批少量地添加到反应液内，当蓝色[1]消失后再加入下一批. 待全部钠溶解后，即得到一个无色到淡灰色的溶液或混悬液，停止通入乙炔.

溶解 0.5 摩尔干燥酮于 75 毫升干燥乙醚，在 30 分钟内将上述溶液滴加到乙炔钠中，移去冷却浴，并继续搅拌 2 小时. 然后使氨蒸发，最好放置过夜. 残余物小心地加水分解，加 50% 硫酸至呈弱酸性，用乙醚提取数次. 合并提取液，用食盐溶液洗涤，加硫酸镁干燥，产物添加少量琥珀酸进行蒸馏.

由于液氨沸点低，而且其蒸气有毒，后处理比较麻烦. 用乙炔和甲基亚硫酰阴碳离子反应，可以很方便地制得乙炔钠，阴碳离子自二甲亚砜和氢化钠形成:

$$CH_3SOCH_3 + NaH \longrightarrow CH_3SOCH_2^{\ominus}Na^{\oplus} \xrightarrow{HC\equiv CH} NaC\equiv CH \qquad (3\text{-}7\text{-}116)$$

2) 经二甲亚硫酰钠生成乙炔钠

置 0.05 摩尔氢化钠(相当于 50% 矿物油的分散剂 2.4 克)于三口圆底烧瓶中，为了除去矿物油，可用石油醚旋荡洗涤三次，放置使氢化钠沉淀，倾去液体，在烧瓶上立即安装搅拌器、回流冷凝管和衡压滴液漏斗. 于回流冷凝管上端装一支三通旋塞，分别连结水泵和干燥氮气源. 将装置抽真空，直到少量的石油醚完全从氢化钠中被除去为止，然后充以氮气，反复充气和抽空数次. 拆除抽气管，改接装汞的 U 形管. 在搅拌下，从滴液漏斗加入 30 毫升二甲亚砜(加氢化钙蒸馏过，沸点 64℃/4 毫米汞柱)，并在 70～75℃ 加热反应到没有氢气放出为止，约需 45 分钟. 冷却后，加 25 毫升干燥四氢呋喃稀释，并加少量(1～5 毫克)三苯甲烷作指示剂(当二甲亚硫酰钠用完时，三苯甲基阴碳离子的红色消失). 在搅拌下，经气体导入管通入精制过的乙炔直到完全形成乙炔钠(以红色消失为指标). 拆去导气管，在室温和继续搅拌下，从滴液漏斗滴加 0.05 摩尔羰基化合物的干燥四氢呋喃(10 毫升)溶液，约于 1 小时内加完. 再搅拌 2 小时，小心地慢慢加入 3 克(0.05 摩尔)氯化铵使钠盐分解. 用 250 毫升水稀释，水溶液用乙醚提取三次，合并乙醚溶液，加无水硫酸钠干燥. 蒸去乙醚，残余物进行真空分馏，得到炔醇.

表 3-7-25　酮的乙炔化

产　物	原　料	物 理 常 数	收　率 (%)
3-甲基丁炔-1-醇-3	丙酮	b. p. 106℃, n_D^{20}1.4207	60
3-甲基戊炔-1-醇-3	甲基乙基甲酮	b.p. 121℃, n_D^{20}1.4310	60
1-乙炔基环己醇	环己酮	b. p. $_{15}$78℃, n_D^{20}1.4805①, m. p. 30℃	80
1-乙炔基环戊醇	环戊酮	b. p. $_{28}$79℃, m. p. 27℃	40
3-苯基丁炔-1-醇-3	苯乙酮	b. p. $_{14}$107℃, m. p. 51℃	70
3-苯基戊炔-1-醇-3	苯丙酮	b. p. $_{10}$107℃, n_D^{20}1.5302①, m. p. 34℃	80

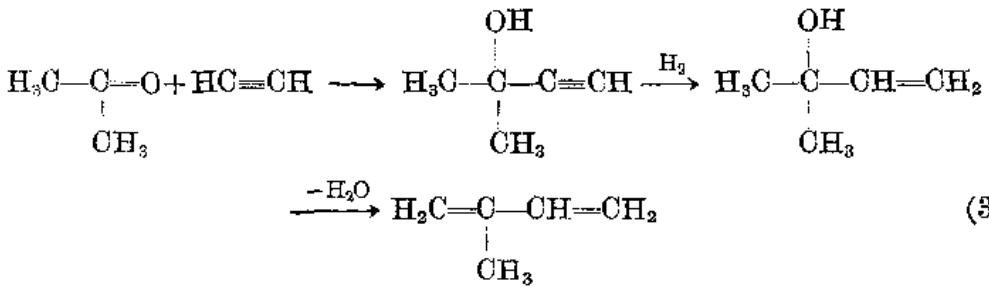
① 过冷的熔点.

乙炔化反应对于不饱和化合物的合成——特别是萜类、类胡萝卜素和甾族化合物——相当重要. 例如，各种萜醇(沉香醇、牻牛儿醇、法呢醇和植醇)和维生素 A，可用这个反应进

[1] 钠溶于液体氨呈蓝色，生成氨基钠(无色)的反应受铁盐催化. 乙炔钠的形成非常快. 当然也可以首先制备氨基钠溶液，然后再通乙炔进行反应.

行制备.

在工业上，炔丙醇和丁炔二醇-1，4是用甲醛的乙炔化制备的. 丁炔二醇-1，4氢化得到1，4-丁二醇(表3-4-12)，后者用作合成丁二烯(表3-3-8)和四氢呋喃的原料(表3-2-9)，异戊二烯可从甲基丁炔醇-3制得：



(3-7-117)

3-甲基戊烯醇-3(自甲基乙基甲酮制得)用作镇定剂和安眠药(戊烯醇).

三、醛醇缩合反应

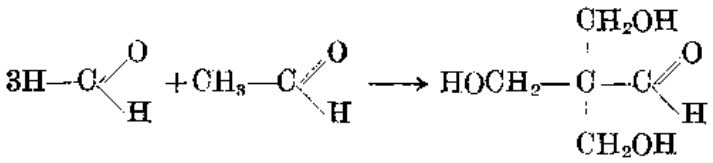
醛、酮(作为羰基组分)与作为C—H酸性化合物的其他醛、酮(作为次甲基组分)反应，或者醛、酮本身互相发生反应，这种反应叫做醛醇缩合[1].

碱催化醛醇缩合反应的机理如式(3-7-106)所示. 常用的碱是碱金属的和碱土金属的氢氧化物. 式(3-7-109)所列出的酸催化反应不甚重要.

如果反应在低温进行，简单的醛缩醇并不难分离. 自芳香醛形成的醛缩醇由于共轭系统的延伸而非常容易继续脱水. 缩合产物常常是利用酸催化的醛醇缩合反应来制取的.

醛作为羰基部分特别容易反应，平衡式(3-7-106)显著地倾向于右边.

上述情况对于各种醛的反应活性都完全适用. 甲醛的反应活性非常大，与特别活泼的次甲基化合物(例如二氢雷琐辛，参见第409页)在水溶液里不加催化剂即能发生反应. 甲醛和其他的醛不同，它还能生成加合物，在加合物中，次甲基成分的α-碳原子上的全部氢原子均被取代，例如：



(3-7-118)

这种羟甲基化合物很容易发生交叉的坎尼扎罗(Cannizzaro)反应而生成季戊四醇(见第396页).

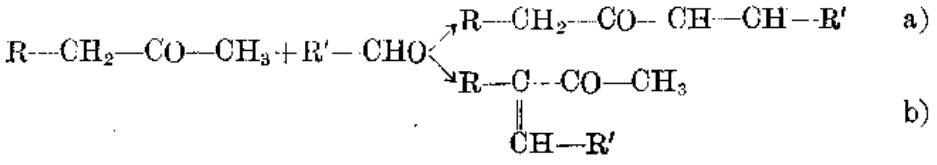
芳香醛最不活泼.

因为酮的羰基活性较低，在醛与酮之间发生醛醇缩合反应时，酮常常是起次甲基成分的作用(Claisen-Schmidt反应).

如果一个酮有两个反应活性中心，象丙酮或丁酮，就能得到单和双醛醇缩合产物. 若想制备单加成物，次甲基成分必须过量2～3摩尔.

当用不对称酮进行醛醇缩合反应时，可能生成两个不同的产物：

[1] 广义地说，醛或酮跟其他C—H酸性化合物的反应也叫做醛醇缩合反应. 这种分类显然是正确的. 因为它们的反应机理相同.



(3-7-119)

就不对称酮与芳香醛的酸催化反应而言，一般是在次甲基(b)上发生缩合；在碱性介质中，甲基优先起反应(a)．直链脂肪醛则一般在甲基上发生反应，与介质无关．

酮本身或与其他酮发生反应时，平衡状态对醛醇缩合不利．例如，利用醛醇缩合反应从丙酮制备二丙酮醇时，只有从平衡混合物中连续地将二丙酮醇分出才得到较好的产量．

在强酸存在下(浓硫酸)，丙酮也可自己缩合(缩合平衡向预期的方向移动)．但是除异丙叉丙酮外，也生成高级的缩合产物，如佛尔酮和1，3，5-三甲基苯．

【实验通法——醛醇缩合】

1) 脂肪醛的醛醇化

在装有搅拌器、滴液漏斗和温度计的250毫升三口烧瓶中，溶解1摩尔醛于75毫升乙醚，用水冷却，保持内温10～15°C，慢慢添加0.02摩尔15%苛性钾甲醇溶液．反应液在室温再搅拌1.5小时，用等摩尔冰醋酸小心中和，分去醋酸钾，加硫酸钠干燥，在尽可能低的温度下进行蒸馏．

2) 脂肪醛(除甲醛外)与酮的醛醇缩合反应

在装有搅拌器、滴液漏斗和温度计的500毫升三口烧瓶中，放置酮[1]和0.03摩尔15%苛性钾甲醇溶液．如果制备1:1的产物，酮只有一个活泼次甲基或甲基时，用1摩尔酮，在其它情况下都用3摩尔．

在激烈搅拌和水冷却下保持内温10～15°C，慢慢滴加(4～6小时)1摩尔刚蒸馏过的脂肪醛的乙醚溶液(75毫升)，室温继续搅拌1.5小时．用冰醋酸中和，加硫酸钠干燥，蒸馏．

3) 芳香醛与酮的反应

注意！α,β-不饱和酮对皮肤和粘膜常有很强的刺激性．沾到身上时应该用稀酒精洗涤．

在装有搅拌器、滴液漏斗和温度计的1升三口烧瓶中，溶解1摩尔醛和酮于200毫升甲醇．如果希望从具有不止一个活泼亚甲基或甲基的酮制备单缩合产物时，应使用3摩尔酮；但制备2:1的缩合产物时，只需用0.5摩尔．在内温20～25°C激烈搅拌，向反应液中滴加0.05摩尔15%苛性钾溶液．继续搅拌3小时．反应混合物用醋酸中和，析出固体反应产物．过滤，用水洗涤．当产物不以固体析出时，混合物用水稀释，然后过滤或用乙醚提取．乙醚提取液用水洗涤，加硫酸钠干燥，蒸馏．

制备硝基苯乙烯时，必须用1摩尔碱，30分钟后，把反应混合物倒入2摩尔20%盐酸中．

4) 与甲醛反应

当制备1:1加合物时，把1摩尔聚甲醛混悬于5摩尔亚甲基化合物[2](具有几个反应活性中心时)中，如果只有一个反应活性中心则用1摩尔．

[1] 所用的醛和酮必须新鲜蒸馏过．

把上述混合物置于装有搅拌器、回流冷凝管和温度计的500毫升三口烧瓶中，加15%苛性钾酒精溶液到pH为10～11，并加热到40～50°C，搅拌0.5～1小时．在这期间聚甲醛溶解，并且变得检查不出了[1]．时时检查pH值，必要时再添加少量碱．然后用冰醋酸中和，滤出固体反应产物，用水洗涤，或者分出有机层进行蒸馏．

只要适当地改变化学配比，以同样方法可以制得α，α-双-(羟甲基)产物和α，α，α-三-(羟甲基)产物．

本法可用于半微量制备．在半微量制备时，使用电磁搅拌器．

【二丙酮醇的制备[2]】

在装有索氏提取接头(图1-2-40)和高效回流冷凝管的250毫升圆底烧瓶中，放置1摩尔丙酮，在水浴上加热，激烈回流．提取接头内装有一半氧化钡，并用少量棉花覆盖．烧瓶内的液体在沸水浴上不再沸腾即表示反应完毕(约30小时)．然后进行真空分馏，沸点73°C/23毫米，n_D^{20}1.4235，收率为70%．

从柠檬醛和丙酮制备假紫罗酮：A. Russell和R. L. Kenyon, Org. Syntheses **23**, 78 (1943)．

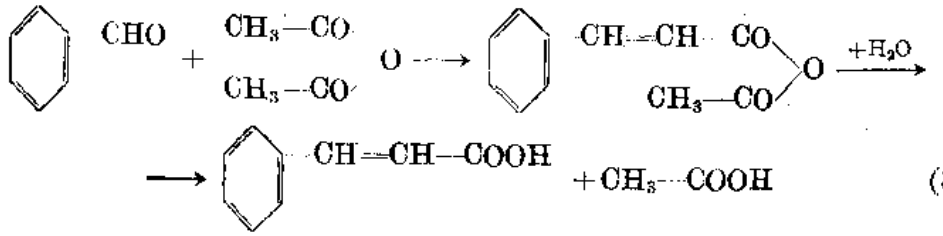
从2-乙氧羰基-2-(γ-氧丁基)-环己酮制备$\Delta^{1,9}$-10-乙氧羰基辛醛-2-酮：A. S. Dreiding和A. J. Tomasewski, J. Am. Chem. Soc. **77**, 412 (1955)．

从2-甲基-2-(γ-氧丁基)-环己-1，3-二酮制备$\Delta^{1,9}$-10-甲基八氢化萘-2，5-二酮：Назаров И. Н. и др., ЖОХ, **26**, (88) 441 (1956)．

在从1，3-丁二醇制造丁二烯时，乙醛的醛醇加成反应有着重要的工业意义(表3-3-8)．巴豆醛是加成反应的副产物，其氢化得到正丁醇和正丁醛(表3-4-12)．在工业上也生产丁醛的醛醇缩合产物，并将其氢化为2-乙基己醇(见第352页)．

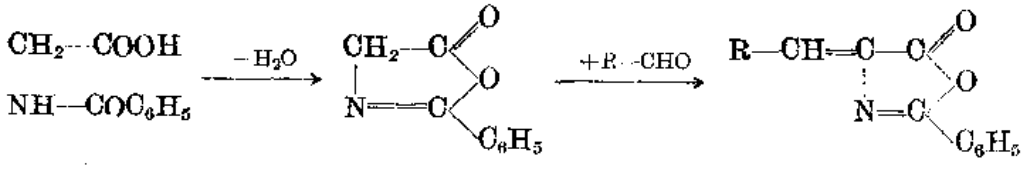
按照醛醇加成或缩合的原理，其他许多C—H酸性化合物和醛或酮也可进行反应．

在佩金(Perkin)反应中，脂肪酸酐与醛或酮作用生成α，β-不饱和羧酸．用羧酸的碱金属盐或叔碱(吡啶)作为碱性缩合剂．脂肪羧酸酐和芳香醛的反应进行得最好，例如生成桂皮酸：



(3-7-120)

羰基化合物和苯甲酰氨基醋酸(马尿酸)也以相同方式进行缩合．在该反应条件下，最初形成的氮杂内酯和羰基化合物发生反应：



(3-7-121)

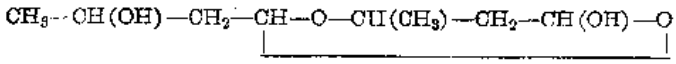
[1] 用酮作为反应物时，以氨性硝酸银(杜伦试验)进行检查，参见第490页．

[2] 参见J. B. Conant and N. Tuttle in R. Asmus, Organische Synthesen, Vieweg u. Sohn, Braunschweig, 1937, p. 192.

表 3-7-26 醛醇缩合反应

产物	原料	方法	物理常数	产率(%)
3-羟基丁醛①(乙醛醇)	乙醛	1)	b. p. $_{20}$83°C, n_D^{20}1.4238②	50
2-甲基-3-羟基戊醛(丙醛醇)	丙醛	1)	b. p. $_{11}$85°C, n_D^{20}1.4373②	50
愒各醛③	乙醛,丙醛	1)	b. p. 118°C, n_D^{20}1.4475	30
2-乙基-3-羟基己醛	正-丁醛	1)	b. p. $_{10}$100°C, n_D^{20}1.4400②	70
4-羟基-戊酮-[2]	乙醛,丙酮	2)	b. p. $_{10}$60°C, n_D^{20}1.4265	60
3-甲基-4-羟基戊酮-[2]	乙醛,丁酮	2)	b. p. $_{16}$76°C, n_D^{20}1.4350	70
4-羟基-庚酮-[2]	正-丁醛,丙酮	2)	b. p. $_{12}$92°C, n_D^{20}1.4360	70
2 硝基-3-羟基丁烷	乙醛,硝基乙烷	2)	b. p. $_{17}$99°C, n_D^{20}1.4420	60
苄叉丙酮	苯甲醛,丙酮	3)	b. p. $_{16}$140°C, m. p. 41°C	69
甲氧苄叉丙酮	甲氧苯甲醛,丙酮	3)	b. p. $_{18}$185°C, m. p. 74°C	80
糠叉丙酮	糠醛,丙酮	3)	b. p. $_{15}$114°C, m. p. 39°C	50
ω-硝基苯乙烯④	苯甲醛,硝基甲烷	3)	m. p. 58°C(乙醇)	80
苄叉苯乙酮⑤	苯甲醛,苯乙酮	3)	m. p. 57°C(乙醇)	75
双苄叉丙酮	苯甲醛,丙酮	3)	m. p. 111°C, (丙酮, −15°C)	70
糠叉苯乙酮	糠醛,苯乙酮	3)	b. p. $_{7}$ 179°C, m. p. 26°C	80
2-甲基-2-羟基甲基丙醛	甲醛,异丁醛	4)	m. p. 86°C(苯-石油醚)	80
3-羟基甲基丁酮-[2]	甲醛,丁酮	4)	b. p. $_{10}$ 80°C, n_D^{20}1.4340	50

① 用 20cm 维格罗分馏柱蒸馏,放置时乙醛醇很快变成二聚产物("二聚[3-羟丁醛]"),



熔点 97°C(醚),此液体开始时较为粘稠,最后沉淀而结晶. 加入少量水可抑制这一反应. 在水泵减压下蒸馏二聚[3-羟丁醛]时,重又生成单体醛醇.

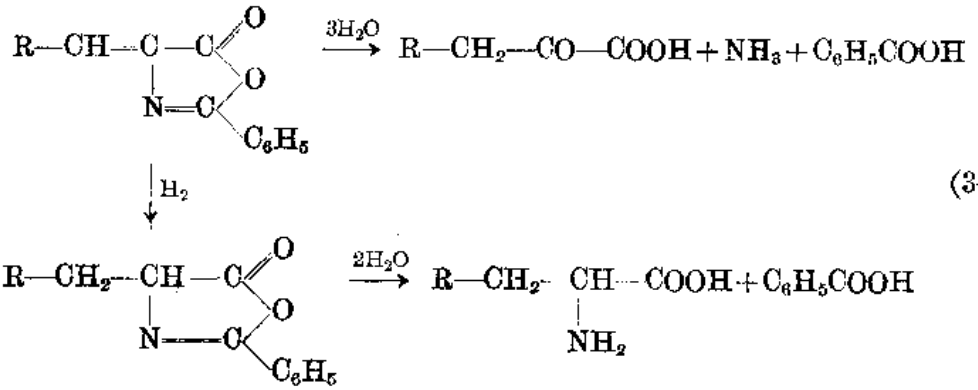
② 折光指数与新制备的产物相符.

③ 每种醛使用 0.5 摩尔,在氮气中进行. 蒸馏后,从反应水中分出产物,以氯化钙干燥,精馏.

④ 原料摩尔比为 1:1,在 5°C 下用等摩尔量的碱反应,15 分钟后把反应物慢慢倒入过量的、冰冷的稀盐酸中.

⑤ 甲醇的用量增加 3 倍,搅拌 8 小时.

得到的不饱和氮杂内酯能水解为 α-酮酸,或首先还原后水解而得到 α-氨基酸(厄兰迈尔氨基酸合成):



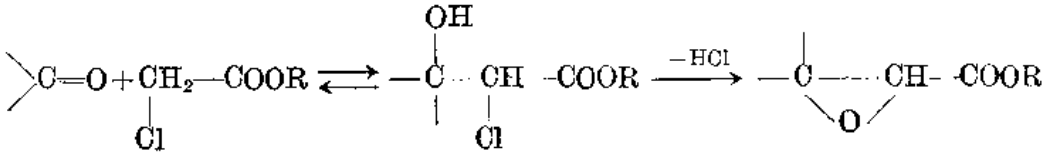
(3-7-122)

如果用己内酰脲或绕丹宁代替马尿酸,所得氨基酸的产量更好.

在剧烈条件下,甚至羧酸酯可作为亚甲基组分而参与反应. 用碱金属醇盐作催化剂、酯同芳香醛或酮反应生成桂皮酸酯. 就脂肪酮而言,酯本身起羰基部分的作用(关于酯缩合见第 377 页).

酸性更强的 α-氯代脂肪酸酯也能作为亚甲基部分和醛或酮反应. 在该反应条件下,首

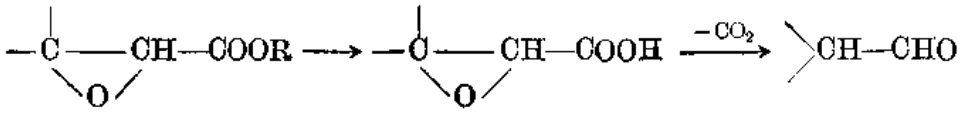
先形成氯代醇并立即裂解放出氯化氢(德赞-克拉森反应):



(3-7-123)

某些制备实例参见第 380 页酯缩合实验通法.

这样得到的 2, 3-环氧酯(缩水甘油酸酯)水解脱羧生成醛:

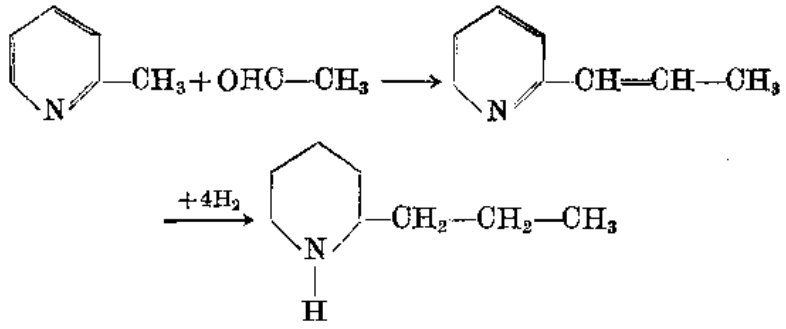


(3-7-124)

除此以外, 其他 C—H 酸性化合物, 例如邻-和对-硝基甲苯、α-和 γ-皮考啉、环戊二烯等也能作为亚甲基部分与醛或酮反应.

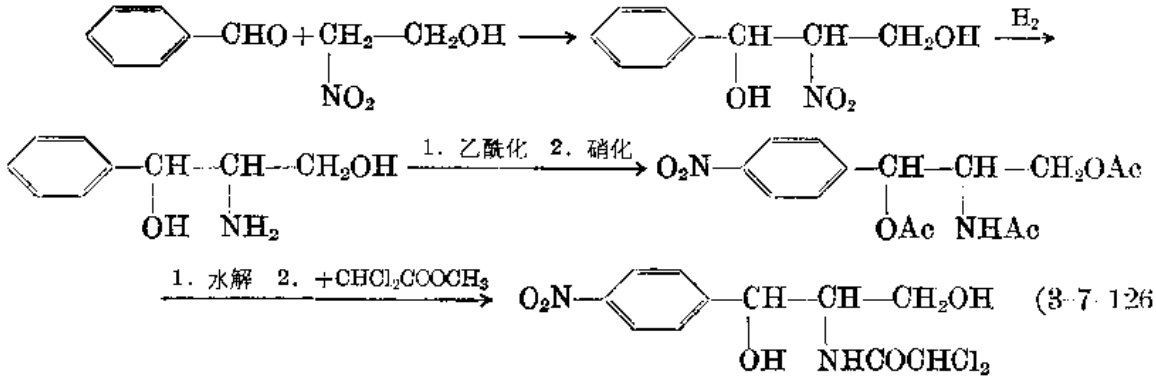
在催化量的碱金属氰化物存在下, 从苯甲醛制造安息香(安息香缩合)时最后一步也涉及到醛醇缩合反应.

所有这些实例表明, 醛醇缩合反应是一个非常广泛的反应, 因此对于形成 C—C 键的制备是很重要的. 为说明其应用, 兹举毒芹碱的合成为例, 它是第一个用合成法制备的生物碱(拉登伯, 1886 年):



(3-7-125)

第一个合成的抗菌素、氯霉素也用到了醛醇缩合反应(1949):

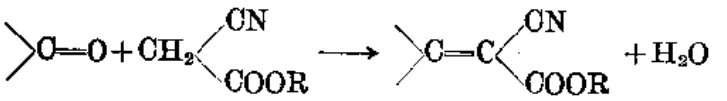


(3-7-126)

四、克努文纳(Knoevenagel)反应

克努文纳反应是醛醇缩合的特殊情况, 其中用的亚甲基化合物具有特别强的 C—H 酸性. 这些化合物包括亚甲基被两个功能团激活的化合物, 例如, 丙二酸、丙二酸双酯和单酯、

氰乙酸及其酯、丙二腈、β-双酮等．因为双键和β-双羰基系统有形成共轭的可能，反应经常伴随着水的消除，生成相应的不饱和化合物：



(3-7-127)

反应活性较大的亚甲基化合物——特别是氰乙酸及其酯和丙二腈——跟醛或酮反应时，产量都好，但活性较小的亚甲基化合物只当与醛反应时才较为顺利．

所用的催化剂有哌啶、醋酸铵、β-氨基丙酸等，并需有冰醋酸存在．

实际上，反应的两个改良法特别有用．在考普(Cope)法中，利用共沸蒸馏除去反应水．但使用此法时，丙二酸及其单酯却反应得很差，这里最好用克努文纳-德比纳改良法(见实验通法)．在反应中缩合产物发生脱羧，直接得到α,β-不饱和单羧酸．与经典的佩金(Perkin)合成相比，此法非常简单，它的另一优点是也能适用于脂肪醛．

【实验通法——克努文纳反应】

1) 考普法

在装有分水器和回流冷凝管的500毫升圆底烧瓶中，放置0.5摩尔亚甲基化合物(氰乙酸乙酯、丙二酸乙酯、氰乙酸、丙二腈)、0.5摩尔醛或酮[1]、0.01～0.05摩尔相应的催化剂、0.1摩尔冰醋酸和150毫升苯，加热回流．当再也没有水分蒸出时(2～6小时)，即说明反应完毕．反应混合物放置冷却，苯层用少量半饱和的食盐溶液洗涤，加硫酸钠干燥、蒸去等，残余物重结晶或蒸馏．

2) 克努文纳-德比纳法

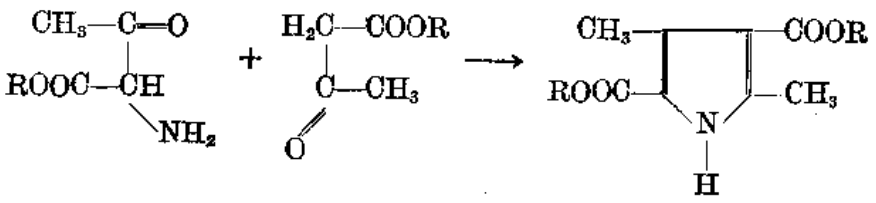
在500毫升圆底烧瓶中，溶解1.2摩尔丙二酸于约180毫升干燥吡啶中，微弱的放热反应结束后，加入1.0摩尔醛和0.1摩尔哌啶．混合物在水浴上加热回流到二氧化碳不再放出．冷却后，倒入冰和浓盐酸中，以便洗去吡啶和哌啶．

如果分离析出的羧酸是固体，把混合物放置冰箱中数小时，使其结晶完全，然后滤集产品．母液再提取常能提高产量．液体产品用乙醚或苯提取，提取液用硫酸钠干燥后，蒸去溶剂，残余物蒸馏或重结晶．

丙二酸单酯和丙二酸同样能起反应．直接得到相应的不饱和羧酸酯．

两个方法都可作半微量制备．在考普法中用30～50毫升溶剂和容积为1～3毫升的分水器．

克纳(Knorr)吡咯合成法也是克努文纳一类的反应．此时α-氨基酮(最好是α-氨基酮酸酯或α-氨基双酮)与β-双羰基化合物发生反应，例如：



(3-7-128)

除克努文纳反应外，一个酮基和氨基发生缩合时又形成环状化合物．α-氨基酮或α-氨基酮酸酯从相应的异亚硝基酮的还原而制得(见第422页)．

[1] 对于较低级的脂肪族醛、酮(直到戊酮)，最好用0.6摩尔羰基化合物，液体原料需于临用前蒸馏．

表 3-7-27 克努文纳缩合

产物	原料	方法	催化剂①	物理常数	收率(%)
异丙烯氰乙酸	氰乙酸，丙酮	1)	Al	m. p. 134°C (丙酮/苯)	90
异丙烯丙二腈	丙二腈，丙酮	1)	Al	b. p. $_{16}$101°C, n_D^{25}1.4262	90
2-氰基-3-甲基戊烯酸乙酯	氰乙酸乙酯，丁酮	1)	Al	b. p. $_{11}$117°C, n_D^{25}1.4650	85
环己叉氰乙酸乙酯	氰乙酸乙酯，环己酮	1)	A	b. p. $_{9}$151°C, n_D^{25}1.4950	80
环己叉氰乙酸②	氰乙酸，环己酮	1)	A	m. p. 110°C(苯)	70
环己烯-1-乙腈③	氰乙酸，环己酮	1)	A	b. p. $_{10}$93°C, n_D^{25}1.4769	75
2-氰基-3-甲基肉桂酸乙酯	氰乙酸乙酯，苯乙酮	1)	A	b. p. $_{2}$120°C, n_D^{25}1.5468	70
丁叉丙二酸二乙酯	丙二酸乙酯，丁醛	1)	P	b. p. $_{25}$144°C, n_D^{25}1.4425	55
异丁叉丙二酸二乙酯	丙二酸乙酯，异丁醛	1)	P	b. p. $_{27}$136°C, n_D^{25}1.4398	90
苄叉丙二酸二乙酯	丙二酸乙酯，苯甲醛	1)	P	m. p. 32°C, b. p. $_{18}$186°C, n_D^{25}1.5347	70
2-氰基肉桂酸乙酯	肉桂酸乙酯，苯甲醛	1)	Al	m. p.49°C(醇)	80
邻-香豆酸(反-邻-羟基肉桂酸)	丙二酸，水杨醛	2)		m. p. 208°C(水)④	60
对-二甲氨基肉桂酸⑤	丙二酸，对-二甲氨基苯甲醛	2)		m. p. 216°C, (分解)(醇)	75
山梨酸	丙二酸，巴豆醛	2)		m. p. 134°C(水)	30
肉桂酸	丙二酸，苯甲醛	2)		m.p. 136°C (水或水/醇 3:1)	85
对-甲氧基肉桂酸	丙二酸，对-甲氧基苯甲醛	2)		m. p. 172°C(醇/水)	50
3-甲氧基-4-羟基肉桂酸	丙二酸，3-甲氧基-4-羟基苯甲醛	2)		m. p. 173°C(水)	80
间-硝基肉桂酸	丙二酸，间-硝基苯甲醛	2)		m. p. 203°C(醇)	85
3-呋喃基丙烯酸	丙二酸，糠醛	2)		m. p. 140°C(己烷)	85
间-硝基肉桂酸甲酯	丙二酸氢甲酯间-硝基苯甲醛	2)		m. p. 124°C (丙酮/异丙醇)	80
对-硝基肉桂酸⑥	丙二酸，对-硝基苯甲醛	2)		m. p. 286°C(甘氨酸) 200°C 以上升华	90

① A=0.05 摩尔醋酸铵，Al=0.01 摩尔 β-氨基丙酸，P=0.02 摩尔哌啶.

② 洗涤过的、干燥反应溶液加以浓缩，滤出析出的结晶，并用冷的石油醚洗涤.

③ 洗过并干燥的反应混合物于 50～70mm 直接真空蒸馏，环己叉氰乙酸脱羧得环己烯乙腈，在表中所给的压力下于 130～140°C 蒸出. 馏出液吸收在苯中，将酸中和后真空蒸馏.

④ 在 100°C 真空干燥 8 小时.

⑤ 滴入氨水使产物从盐酸溶液中分出.

⑥ 在 300 毫升吡啶中进行.

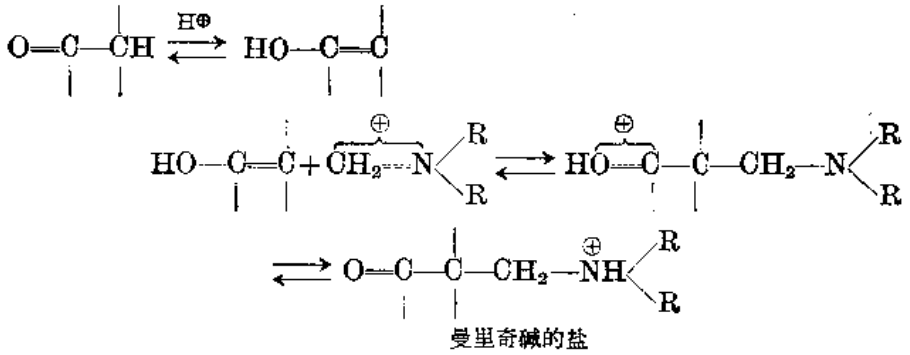
五、曼里奇(Mannich)反应

醛（一般是甲醛）与伯胺或仲胺及 C—H 酸性化合物的反应叫作曼里奇反应. 反应一般在酸性范围中并按下列方式进行，在预先确立的水解平衡（式 3-7-129a）中所存在的游离胺以通常的方式(式 3-7-13)首先和甲醛反应：

$$R_2NH_2^{\oplus} \rightleftharpoons R_2NH + H^{\oplus} \qquad a)$$

$$H_2C{=}O + HNR_2 \rightleftharpoons H_2C(OH)(NR_2) \xrightleftharpoons[-H_2O]{+H^{\oplus}} \overset{\oplus}{C}H_2{-}NR_2 \qquad b) \qquad (3\text{-}7\text{-}129)$$

这样生成的带离域化正电荷的阳离子是甲醛的含氮类似物，它按照正常的酸催化醛醇缩合(式 3-7-109)与 C—H 酸性化合物的烯醇型发生反应：



(3-7-130)

曼里奇碱的盐

所以反应的结果是 C—H 酸性化合物的“氨甲基化”. 在碱性介质中，阳离子(式 3-7-129b)和 C—H 酸性化合物的烯醇盐反应.

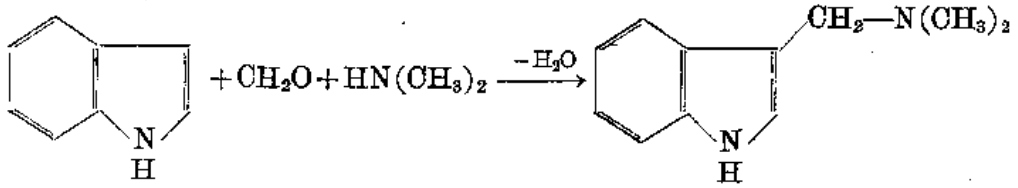
只当胺的亲核性比 C—H 酸性化合物更强时，才能正常地得到曼里奇碱. 否则甲醛与亚甲基化合物优先发生醛醇缩合反应. 例如，从丙二酸二乙酯、甲醛和二烷基胺得到的就不是曼里奇碱.

因为 C—H 酸性化合物和胺的亲核能力与 pH 有关，反应的情况显著地依赖于反应介质的酸性. 每个曼里奇反应都有一个最适宜的 pH，当加入的胺是盐酸盐或其他酸的盐时，多半能得到最好的反应条件. 非常弱的 C—H 酸性化合物，如酚或吲哚，则用游离碱或在醋酸中进行反应.

只有仲胺生成单一的产品，氨和伯胺继续反应到氮原子上所有可利用的氢原子都被取代为止.

如果亚甲基化合物含有一个以上的活性甲基或亚甲基(如丙酮、环己酮)，常使用约 4 摩尔的过量试剂以阻止双曼里奇碱的形成. 正如一般在酸催化醛醇缩合型的反应中那样 (第 368 页)，酮(如丁酮)的亚甲基比其甲基更为活泼，所以通常生成带分支的曼里奇碱.

酮、醛、脂肪族硝基化合物、氢氰酸和乙炔均可用作曼里奇反应中的 C—H 酸性化合物. 此外，容易发生亲电取代的芳香族化合物(见第 237 页)，例如酚和杂环类(象噻吩、吡咯及吲哚)也可以用曼里奇反应进行氨烷基化. 用此法从吲哚得到克胺：



(3-7-131)

【实验通法——曼里奇碱的制备】

在装有回流冷凝管的 500 毫升圆底烧瓶中，放置 0.3 摩尔酮(如果酮有一个以上的反应活性点时，用 1.5 摩尔)、0.3 摩尔二烷基胺盐酸盐、0.6 摩尔聚甲醛、150 毫升乙醇和 0.5

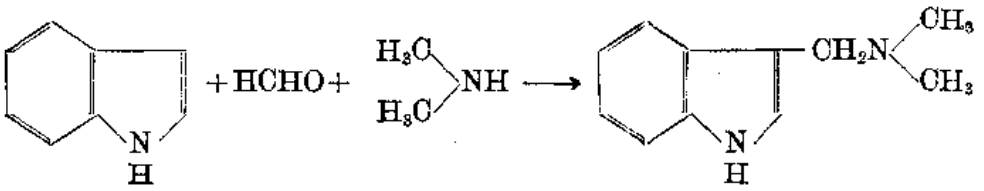
摩尔浓盐酸(使聚甲醛解聚). 然后加热回流 5 小时后,将反应混合物趁热过滤,滤液在水浴(浴温约 60℃)上水泵减压,尽量蒸浓. 吸滤曼里奇碱盐酸盐(必要时加少量干燥丙酮研磨),用表 (3-7-30) 指出的干燥溶剂重结晶. 从二乙胺盐酸盐得到的曼里奇碱盐酸盐吸湿性很大,所以重结晶前要加以干燥(最好在五氧化磷真空干燥器中干燥). 此时最好是在冷却下,加稀苛性钠溶液碱化,分离其游离碱,用乙醚提取、干燥并真空蒸馏.

表 3-7-28 曼里奇反应

产物	原料	盐酸盐的熔点(℃)	收率(%)
1-哌啶基-3-苯丙酮-[3]	苯乙酮,哌啶盐酸盐	193(醇/丙酮)	75
1-二甲氨基-3-苯丙酮-[3]	苯乙酮,二甲氨盐酸盐	156(醇/丙酮)	85
1-二甲氨基-3-(对-甲氧基苯基)-丙酮-[3]	对-甲氧基苯乙酮二甲氨盐酸盐	181(醇)	70
1-二甲氨基-2-甲基-3-苯丙酮-[3]	苯丙酮,二甲氨盐酸盐	155(丙酮)	60
1-哌啶基-5-苯戊烯-4-酮-3	苄叉丙酮,哌啶盐酸盐	186(异丙醇)	75
1-哌啶基-3-丁酮	丙酮,哌啶盐酸盐	167(醇/丙酮)	60
1-二甲氨基-2-苯丁酮	苯代丙酮,二甲氨盐酸盐	156(丙酮)	80
2-二甲氨基甲基环己酮	环己酮,二甲氨盐酸盐	158(醇/丙酮)	90
1-哌啶基丁酮-3	丙酮,哌啶盐酸盐	170(丙酮) 游离碱: b. p. $_{11}$101	50
1-二甲氨基丁酮-3	丙酮,二甲氨盐酸盐	126(丙酮) 游离碱: b. p. $_{13}$51	60
1-二乙氨基丁酮-3	丙酮,二乙氨盐酸盐	77(丙酮) 游离碱: b. p. $_{15}$74	70
1-二甲氨基-2-甲基丁酮-3	丁酮,二甲氨盐酸盐	游离碱: b. p. $_{15}$58①	50

① 盐酸盐吸湿性极强,因此将产品以游离碱分出.

【克胺的制备[1]】



(3-7-132)

把 0.05 摩尔二甲胺(40～50% 水溶液)、7 克冰醋酸和 0.05 摩尔甲醛(水溶液)的冰冷却的混合物一次加至 0.049 摩尔吲哚中. 加热升温后形成透明溶液,室温放置数小时. 加稀苛性钠溶液碱化,抽滤析出的克胺,用水洗涤,置苛性钾干燥器中干燥. 收率为理论量的 98%,熔点 134℃(丙酮或己烷).

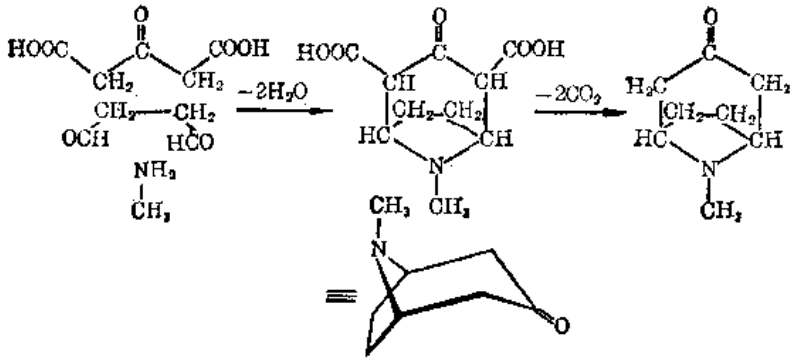
从 2-乙氧基-2, 3-二氢吡喃(先水解为戊二醛,见第 318 页)、甲胺和丙酮二羧酸合成假石榴碱: A. C. Cope, H. L. Dryden 和 C. F. Howell, Org. Syntheses **37**, 73(1957).

从乙炔-1 制备 1-二乙氨基乙炔-2: E. Jones, J. Marszak 和 H. Bader, J. Chem. Soc. 1947, 1578.

曼里奇反应主要用于合成 N-取代的 β-氨基酮. 其中某些化合物有药理活性,例如麻醉剂法利卡因(*p*-丙氧基-β-哌啶苯丙酮盐酸盐).

在许多生物碱的合成中,曼里奇反应也是重要的. 例如,制备阿托品的中间体托品酮,它是用琥珀醛、甲胺和丙酮二羧酸经双重曼里奇反应而制得的.

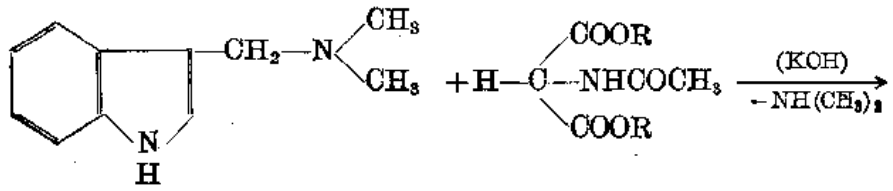
[1] H. Kühn and O. Stein, Ber. dtsch. Chem. Ges **70**, 567 (1937).

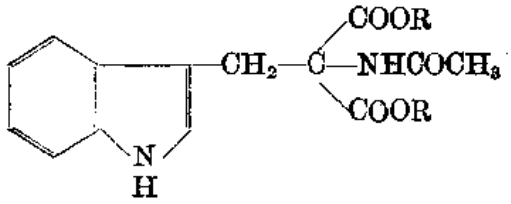


(3-7-133)

曼里奇反应也可在"生理条件"(室温、缓冲溶液)下进行.

曼里奇碱也用于制备 α, β-不饱和酮(见第 193 页),并用于 β-双羰基化合物的烷基化. 例如,从克胺和乙酰氨基丙二酸二乙酯合成粪臭基乙酰氨基丙二酸二乙酯,进一步水解生成色氨酸(见第 340 页):



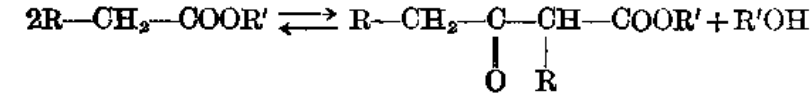


(3-7-134)

六、酯　缩　合

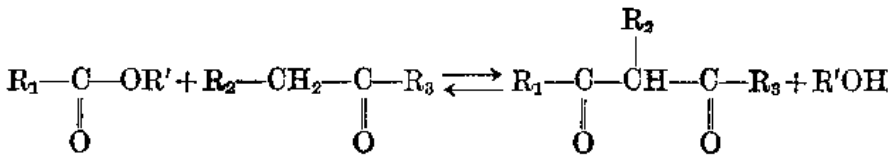
酯缩合也是一种醛醇缩合. 作为羰基部分的主要是羧酸酯,它与下列 C—H 酸性化合物反应生成 β-双羰基化合物:

1) 和羧酸酯反应生成 β-酮酸酯



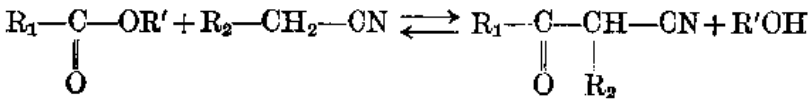
(3-7-135)

2) 和酮反应生成 β-双酮



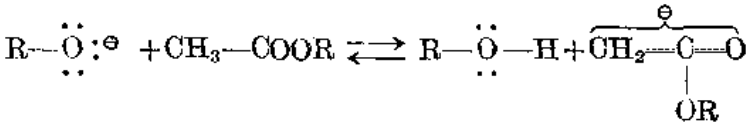
(3-7-136)

3) 和腈反应生成 β-酮酸腈



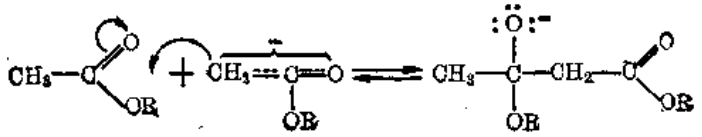
(3-7-137)

因为酯羰基(参见第 307 页)的反应活性很低,必须用强碱,一般是碱金属的醇盐作缩合剂. 反应历程与方程式(3-7-105)和(3-7-107)完全相似.



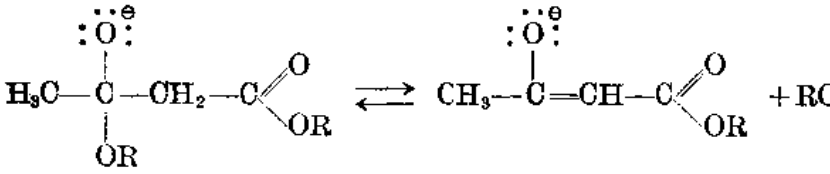
a)

II III IV



b)

V



c)

VI

(3-7-138)

因为第一步 a) 形成的阴离子是很强的碱，反应平衡倾向于左边. 但由于生成的最终产物是一个能量很低的共轭不饱和系统 VI(烯醇化物)，随后的反应仍然按 b)和 c)进行.

因此，只要作为亚甲基成分的化合物产生能够烯醇化的最终产物，即在 α-碳原子上至少有两个氢原子，在碱金属的醇盐存在下，酯缩合反应总可以顺利地进行. 所以，异丁酸乙酯在克莱森反应条件下[1]不能缩合成相应的 β-酮酸酯.

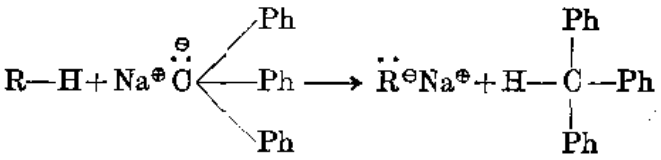
由于反应最后一步形成的烯醇的酸性比醇强(表 3-7-21)，作为缩合剂的碱金属醇盐消耗在中和上，所以至少必须用等摩尔量的醇盐.

因为所有各步反应都是平衡反应，故不用过量的醇作溶剂而使用无醇的醇盐(见实验通法，方法 1)可使产量提高. 更为有效的办法是用蒸馏法(必要时真空蒸馏)从平衡混合物中除去反应产生的醇，或在碱金属[2]和微量醇存在下进行缩合(实验通法，方法 2).

除了上述将总反应"拉"向最后一步的办法而外，第一步，也可以将反应"推"向不可逆. 为此可以利用比碱金属醇盐的能量更大的缩合剂，例如氨基钠[3]、氢化钠、三苯基甲基钠和溴化三甲苯基镁.

因为这些缩合剂的碱性特别强 (见表 3-7-21)，故能把全部亚甲基成分都转变成阴离子. 缩合剂的量必须用等摩尔.

$$R{-}H + Na^{\oplus}NH_2^{\ominus} \longrightarrow \ddot{R}^{\ominus}Na^{\oplus} + NH_3$$

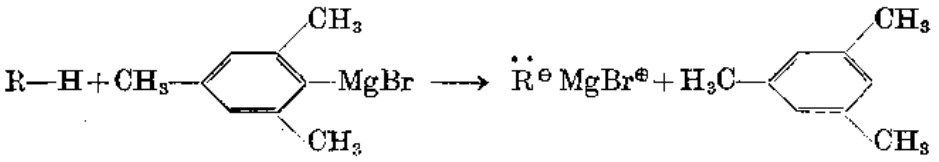


(3-7-139)

[1] 用醇钠(或醇钾)进行的酯缩合叫做克莱森缩合.

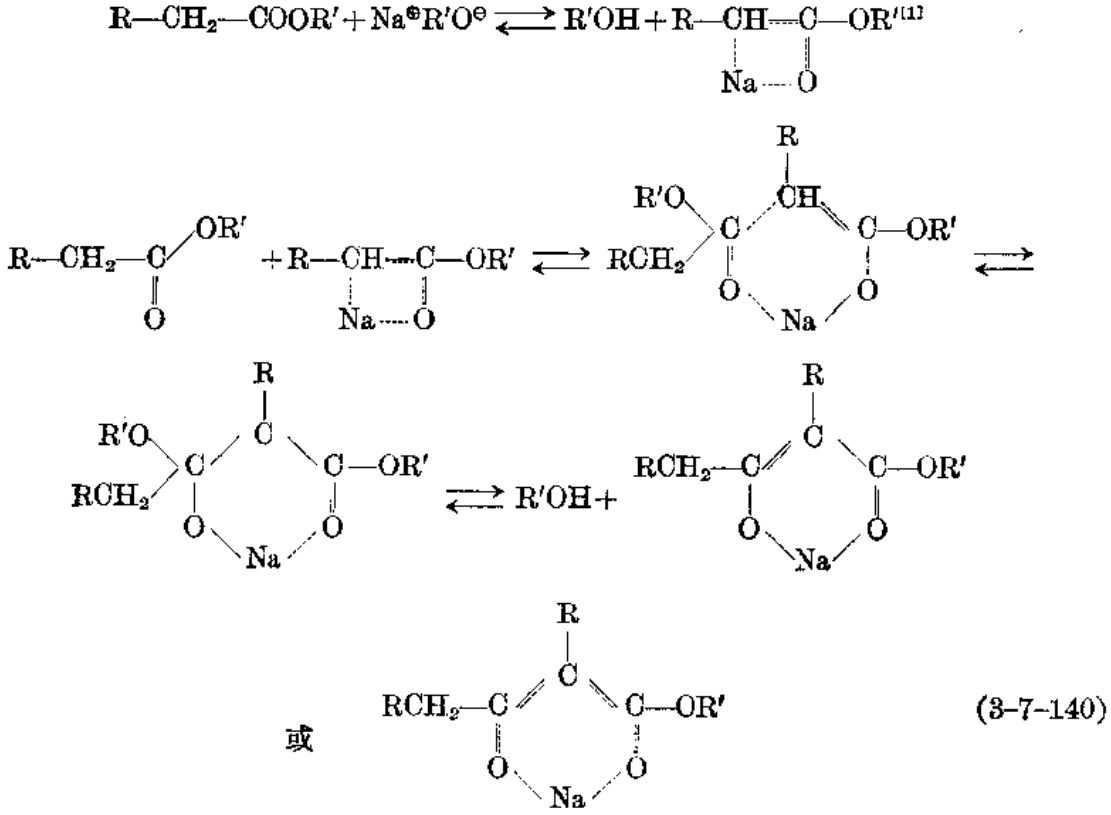
[2] 但在金属钠存在下的反应结果却并不一定好，因为有较大量的副反应发生[生成 α-双酮和 α-酮醇(偶姻)的还原过程，参见第 356 页].

[3] 可能发生副反应，形成酰胺.



由于形成共轭不饱和系统 VI(式 3-7-138 中)，在能量上不利于最后反应(式 3-7-138c)的那些 C—H 酸性化合物就也能发生酯缩合了.

按方程式(3-7-138)似乎可以预计，属于醇盐阴离子的那些碱金属阳离子对克莱森反应将没有什么影响. 但事实却不是这样：碱金属醇盐的活性依下列顺序增大，Li<Na<K<Rb<Cs. 这表明，许多克莱森缩合虽然在原理上都和方程式(3-7-138)所示的机理相同，但是碱金属阳离子却起了各反应成分的配位中心的作用，使反应趋于特别有利的状态. 它不是首先生成游离阴碳离子 IV(式 3-7-138)，而是生成它的碱金属化合物，后者是一个在溶液中不导电的化合物，因此它是以无极性形式或离子对状态存在的. 如今羰基成分的羰基和金属阳离子配价结合，并因此而增大了它的极性. 随后的电子转移在一个环状络合物内进行：



(3-7-140)

同一种酯的两个分子的酯缩合反应是制备 β-酮酸酯的重要方法[2]. 两个不同的酯的缩合反应在制备上价值很小，因为一般是得到各种最终产物的混合物(但草酸酯和甲酸酯的反应不同，见下述).

此外，酯和酮(式 3-7-136)及腈(式 3-7-137)的反应方式更为单一. 在反应中，酯经常是起羰基成分的作用(与酯和醛的克莱森反应相比较，其中酯是亚甲基成分).

[1] 相当于(式 3-7-138a). 这样表示是考虑到酯缩合并不是经过自由(溶剂化的)离子而进行的.

[2] 另一个方法是 α-酰基-β-酮酸酯的酯裂解，见第 386 页.

具有重要制备价值的酯缩合反应有：

1) 迪克曼缩合

二羧酸酯发生分子内的缩合生成环状酮酸酯的反应叫做迪克曼缩合．以实验通法 2 进行．迪克曼环化反应的实例见表 3-7-31．

环化成五员和六员环的收率最高．高级二羧酸酯的缩合产量很低．琥珀酸乙酯首先发生正常的分子间的酯缩合，第二步才进行分子内的缩合而生成 1，4-环己二酮-2，5-二羧酸乙酯．

2) 草酸乙酯和甲酸酯的酯缩合

虽然这些酯没有 α-亚甲基，但却有很高的羰基活性．所以它们和其他酯反应的方式是一致的，甚至在混合的酯缩合中亦是如此．从草酸酯和酯或酮生成的 β-羰基草酰酯加热到 120°C 以上时，即失去一氧化碳而转变为 β-双羰基化合物．α-单取代的 β-羰基草酰酯的脱羧反应通常特别顺利：

表 3-7-29 酯缩合(德曾反应)

产物	原料	方法	物理常数	收率(%)
乙酰乙酸乙酯	乙酸乙酯	1)、2)	b. p. $_{12}$71°C, n_D^{20}1.4918	75
乙酰乙酸正丙酯	乙酸正丙酯	1)、2)	b. p. $_{11}$78°C, n_D^{20}1.4240	75
乙酰乙酸异丙酯	乙酸异丙酯	2)	b. p. $_{11}$69°C, n_D^{20}1.4153	50
α-丙酰丙酸乙酯	丙酸乙酯	2)	b. p. $_{12}$89°C, n_D^{20}1.4228	50
α-正丁酰丁酸乙酯	丁酸乙酯	2)	b. p. $_{12}$104°C, n_D^{20}1.4271	55
α-异丁酰异丁酸乙酯	异丁酸乙酯	2)①	b. p. $_{12}$96°C, n_D^{20}1.4212	25
α, γ-二苯乙酰乙酸乙酯	苯乙酸乙酯	1) 2)	m. p. 77°C(醇)	70
3-甲基-3-乙氧羰基丙酮酸乙酯	丙酸乙酯，草酸二乙酯	1) 2)	b. p. $_{10}$115°C, n_D^{20}1.4303	50, 75
3-乙氧羰基-3-苯基丙酮酸乙酯	苯乙酸乙酯，草酸二乙酯	1) 4)	不可蒸馏(脱羧)蒸出溶剂后分离得到粗产物．	85
二苯甲酰甲烷	苯乙酮，苯甲酸乙酯	1) 2)	m. p. 78°C (甲醇) b. p. $_{13}$220°C	50, 80
乙酰丙酮	丙酮，乙酸，乙酯	1) 2)	b. p. 136°C, n_D^{20}1.4465	55
苯甲酰丙酮	苯乙酮，乙酸乙酯	1) 2)	b. p. $_{10}$129°C, m. p. 61°C	50, 65
α-羟甲叉环己酮	环己酮，甲酸乙酯或甲酸甲酯	1) 2)②	b. p. $_{12}$84°C, n_D^{20}1.5124	55
环戊酮-2-羧酸乙酯	己二酸二乙酯	3)	b. p. $_{13}$103°C, n_D^{20}1.4519	75
1-甲基-3-乙氧羰基-4-哌啶酮	甲氨基双(β-丙酸)二乙酯	3)③	b. p. $_{4}$115°C, n_D^{20}1.4802 盐酸盐，m. p. 128°C	70
3-乙酰基丙酮酸乙酯	丙酮，草酸二乙酯	4)	b. p. $_{12}$102°C, n_D^{20}1.4748	70
2,4,6-三氧代庚烷-1,7-二乙酯	丙酮，草酸二乙酯	4)④	m. p. 103°C(石油英) (单和双烯醇的混合物)	80
2-(氧代环己基)-二羟羧酸乙酯	环己酮，草酸二乙酯	4)	b. p. $_{2}$118°C	80
3-氰基-3-苯基丙酮酸乙酸	苄基氰，草酸二乙酯	4)	m. p. 126°C(60% 醇)	80
2-乙酰基-2-苯基乙腈	苄基氰，乙酸乙酯	4)⑤	m. p. 90°(水/醇)	65
3-苯基-缩水甘油酸甲酯	苯甲醛，氯乙酸乙酯	4)⑥	b. p. $_{8}$130°C	90
3-对甲氧基苯基缩水甘油酸甲酯	对-甲氧基苯甲醛氯乙酸甲酯	4)⑥	b. p. $_{0.7}$145°C, m. p. 62°C	90
3-苯基-3-甲基缩水甘油酸甲酯	苯乙酮，氯乙酸乙酯	4)⑥	b. p. $_{11}$142°C, n_D^{20}1.513	70

① 加热 5 小时．

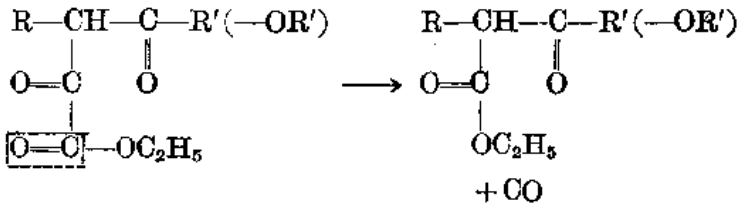
② 用氢化钠，在 40°C 甘油浴中只要反应 1.5 小时．

③ 反应时间 30 分钟，用碳酸钾使水相碱化，用乙醚提取 2 次，加硫酸钠干燥，通进氯化氢．

④ 用 0.15 摩尔酮，加入反应物后回流 4 小时．

⑤ 在沸水浴上 2 小时，如果反应物不是固体，在真空(水泵)中加热到 130°C，接着在 10^{-4} 毫米和 100°C 下升华．

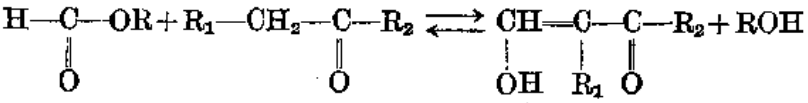
⑥ 用溶于甲醇中的甲醇钠处理，得到酯交换产品，甲酯特别容易进一步发生水解．



(3-7-141)

这个方法用于制备脂环族 β-羧酸酯，例如环己酮-2-羧酸乙酯和单取代的丙二酸酯．用这个方法可以得到纯的单取代丙二酸酯，如果利用丙二酸酯的烷基化反应(见第 390 页)，在某些情况下是不可能，或至少是很难制得单取代基丙二酸酯．用丙二酸酯的苯基化根本得不到苯基丙二酸酯．

从甲酸酯与羧酸酯或酮缩合得到的酯醛或酮醛非常容易烯醇化，并以 α-羟基亚甲基化合物的形式存在：



(3-7-142)

α-位无取代基 (R_1=H) 的 α-羟基亚甲基酮很容易三聚化形成苯衍生物(甲酰乙酸乙酯形成苯-1, 3, 5-三羧酸乙酯)．所以这些化合物只能以钠盐形式分出．碳酸酯和酮反应时生成 β-酮酸酯，和腈反应生成氰乙酸酯．

【实验通法——德曾(Darzer)酯缩合和甘油酸酯合成】

使用钠时务必小心(参阅试剂附录)

1) 用不含醇的醇盐反应

在装有回流冷凝管、氯化钙管、滴液漏斗和候西堡搅拌器(见图 1-1-5e)的 500 毫升三口烧瓶中，放入 0.5 摩尔除去外皮并切成大片的钠，加 250 毫升干燥甲苯浸没，不要搅拌，用砂浴加热到甲苯略见沸腾，快速搅拌．再稍稍加热，直至钠粉碎成灰白色悬浮液．悬浮液形成后，停止搅拌，冷却，在钠粒固化之前，不再搅拌，否则它们会凝聚成较粗的粒子．

在剧烈搅拌下(必要时并加以冷却)，把 0.5 摩尔无水乙醇[1] 加至已冷却的悬浮液中，内温要始终维持于 85℃ 以下，以使钠不再融化和凝聚．然后将此混合物再于 100℃ 左右加热 1 小时，在搅拌下，加入各种对应的反应物以制备下述各种化合物：

β-酮酸酯的制备　将经五氧化二磷干燥并蒸馏过的 1.5 摩尔相应的酯加至上述醇钠中，在沸水浴上加热 15 小时．

β-双酮的制备　用水冷却下，加入 0.5 摩尔酮和 1 摩尔酯的混合物(均经五氧化二磷干燥并蒸馏过)至上述制备的醇钠中，然后在沸水浴上加热 4 小时．

草酰羧酸酯和 α-甲酰羧酸酯(α-羟甲叉羧酸酯)的制备　将 0.5 摩尔草酸乙酯(或 0.5 摩尔甲酸乙酯)和 0.5 摩尔羧酸酯的混合物加入上述制备醇钠中，室温放置过夜．

反应完成后，从混合物中蒸出 100℃ 以下的组分(浴温加热至 120℃)，冷却后的剩余物加到 0.6 摩尔冰醋酸与冰的混合物(约含醋酸 33%)中，分出有机相，水溶液用乙醚提取数次，合并提取液，充分水洗，加硫酸钠干燥，溶剂蒸出后，剩余物进行蒸馏或结晶．

2) 用氢化钠反应

在装有搅拌器，滴液漏斗和带气体出口管的回流冷凝管的一升三口烧瓶中，放入 0.5 摩

[1] 用和酯相应的醇，商品的无水乙醇应加以干燥，见试剂附录．

尔氢化钠的环己烷[1]悬浮液. 在搅拌下，将第1法中规定数量的反应混合物滴加到氢化钠中，加热回流[2]3小时，冷却，并按1)法作后处理.

3) 用钠砂的狄克曼(Dieckmann)环化反应

将0.5摩尔钠浸于500毫升甲苯中，按1法制成钠悬浮液，在剧烈搅拌下，将0.5摩尔相应的无水二羧酸酯(其中已溶有1毫升无水乙醇)加入到尚热的钠悬浮液中，在初始的剧烈反应沉寂后，回流煮沸6小时. 冷却后小心加入到200克冰和0.5摩尔浓盐酸的混合物中，接着分出有机层，水溶液用醚或苯至少提取二次，合并提取液，用少量水洗涤几次，加硫酸钠干燥，蒸去溶剂，剩余物加以蒸馏.

4) 在醇盐的醇溶液中反应

在装有回流冷凝管、氯化钙管、滴液漏斗和500毫升三口烧瓶中，放入0.3摩尔钠和300毫升无水乙醇[3]制取醇钠溶液. 钠完全溶解后，在冰水冷却和搅拌下，将下述干燥的原料各0.3摩尔的混合物滴加到醇钠溶液中.

缩水甘油酸酯的制备 将0.2摩尔羰基组分和0.3摩尔氯乙酸乙酯的混合物(部分氯乙酸乙酯消耗于生成烷氧乙酸)在 −10°C 加到醇钠溶液中进行反应.

然后将反应混合物于室温放置过夜，用等摩尔量的冰醋酸中和并倒入一升冰水中，产物用乙醚提取几次或吸滤，醚的提取液用水洗涤，加硫酸钠干燥，蒸去溶剂后，残余物用蒸馏或结晶法纯化.

由异丁基甲基甲酮和碳酸二乙酯制备异戊酰乙酸乙酯，以及从苯乙酮和碳酸二乙酯制备苯甲酰乙酸乙酯：A. Brandström, Acta Chem. Scand. **4**, 1315(1950).

从苯乙腈和碳酸二乙酯制备α-氰基苯乙酸乙酯：V. H. Wallingford, D. M. Jones 和 A. H. Homeyer, J. Am. Chem. Soc. **64**, 576(1942).

【实验通法—羰基草酸酯的脱羰基反应】

将相应的草酸酯(可直接用粗产品)置于真空蒸馏装置中，以微量铁粉和微量硼酸处理，并在40～50毫米[4]真空度下于热浴中慢慢加热，直到反应开始(浴温140～170°C)，通过压力的上升即可看出已有二氧化碳放出. 同时有部分脱除了羰基的酯被蒸馏出来. 气体释放一停止，浴温就渐渐上升到最高值180°C，必要时减压蒸出剩下的产物，粗产品再次真空蒸馏.

表3-7-30 羰基草酸酯的脱羰基产物

产物	原料	物理常数	收率 (%)
环己酮-2-羧酸乙酯	2-氧代环己基-二羟醋酸乙酯	b. p. $_{12}$107°C, n_D^{20}1.4794	80
苯丙二酸二乙酯	3-苯基-3-乙氧羰基丙酮酸乙酯	b. p. $_{10}$151°C, n_D^{20}1.4977	67
甲基丙二酸二乙酯	3-甲基-3-乙氧羰基丙酮酸乙酯	b. p. $_{12}$83°C, n_D^{20}1.4126	95

简单的醛和酮几乎完全以酮式存在(如丙酮的酮式达到99.9998%)，而β-酮酸酯和β-双酮则或多或少地发生烯醇化，例如在室温下，乙酰乙酸乙酯含有烯醇型7.5%，乙酰丙酮则占80%. β-二羰基化合物的烯醇与三氯化铁生成有颜色的盐，以螯形络合物的形式

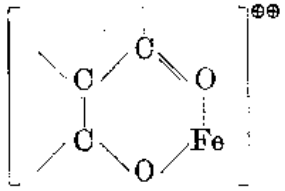
[1] 见试剂附录.

[2] 不要在水浴上加热，最好是用红外加热器.

[3] 商品的无水乙醇应加以干燥，见试剂附录.

[4] 适当地选择真空度和温度，使脱羰基反应在尽可能低的温度下进行，以防止原料被蒸馏出来.

存在：



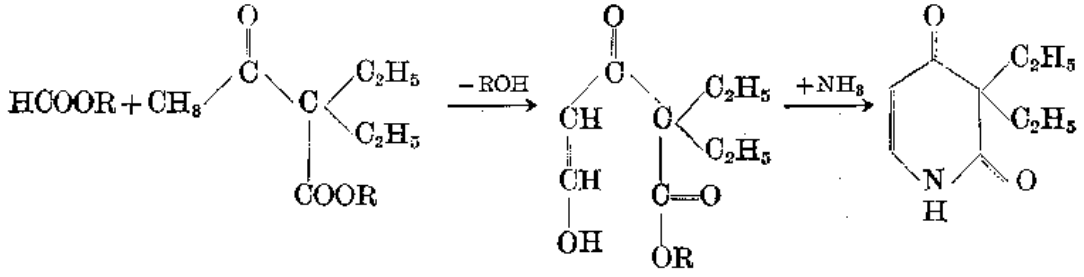
$2Cl^{\ominus}$　　(3-7-143)

铁络合物的形成可作为检定 β-二羰基化合物的一种反应(见第 491 页). 即使化合物所含的烯醇只有 1～2%，反应也能立即发生. 丙二酸乙酯及其衍生物显然不是烯醇化的，故不起三氯化铁反应. 真正的铁螯形络合物的颜色只能在醇溶液里看到，在水溶液中单纯的盐也有颜色. 因此不含螯合基团的酚与三氯化铁只在水溶液中发生颜色反应，这与其碱式盐的形成有关.

由于 β-二羰基化合物及其类似物是具有三个官能团的化合物，在本章所讨论的具有重要制备价值的生成 C—C 键的方法中，酯缩合占有特殊的地位. 这些化合物能通过酮基的改变(还原见第 351 页，烯胺的形成见第 311 页)、在亚甲基上的反应 (Michael 加成见第 409 页，酰化反应见第 385 页，烷基化见第 389 页，卤化见第 388 页)、以及羧基上的反应(皂化、酮水解，见第 339 页，酰胺的形成见第 332 页)而转化成大量的其他化合物.

β-二羰基化合物也经常用作制备杂环化合物的原料.

在工业上特别重要的是乙酰乙酸乙酯，其衍生物(如：吡唑啉酮)可用来合成偶氮染料(见第 431 页)和药物(见第 336 页)，二乙基乙酰乙酸乙酯与甲酸乙酯进行酯缩合，生成的羟亚甲基化合物与氨反应得到重要的安眠药伯尼多姆(Benedorm, Persedon)：



(3-7-144)

苯基丙二酸乙酯对合成巴比妥类(苯巴比妥参看第 336 页)甚为重要. 酯缩合类型的反应也发生在生物体内，有关内容可从脂肪代谢方面的教课书中查到(脂肪酸循环，柠檬酸循环).

七、酰氯、酸酐与 C—H 酸性化合物的反应(C—H 酸性化合物的酰化)

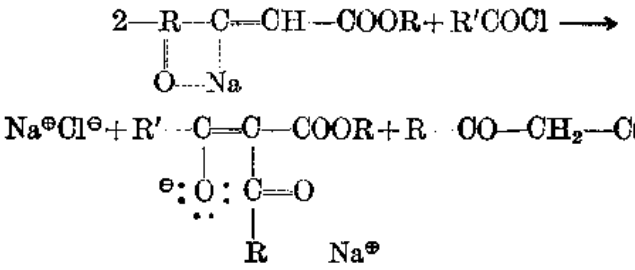
犹如羧酸酯一样，酰氯和酸酐也能在碱性缩合剂存在下与 C—H 酸性化合物发生反应，其机理与酯缩合相似，它们与简单的酯或酮的反应不大重要，因为对于制备 β-二羰基化合物来说，酯缩合通常是最好的方法.

β-二羰基化合物的酰化

β-二羰基化合物的酰化是很重要的制备反应. 在反应中相应的金属烯醇化物和酰氯发生作用.

这个反应产生 β-三羰基化合物，因为它的酸性比所用的二羰基物更大，所以它从二羰

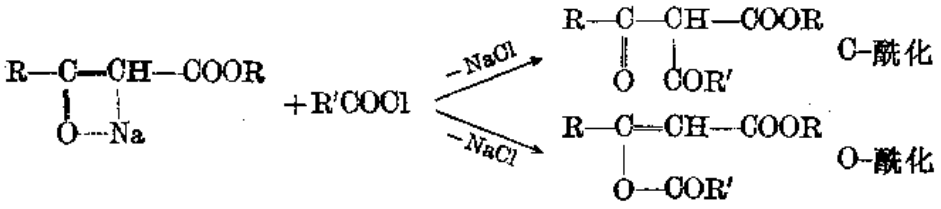
基烯醇化物中把阳离子夺了过来.



(3-7-145)

因此,必须用二当量的辅助碱(通常用醇钠或醇镁[1]).

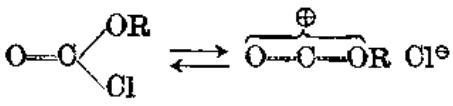
在某种条件下,除了发生C-酰化外,还可以观察到烯醇氧上的取代反应(O-酰化):



(3-7-146)

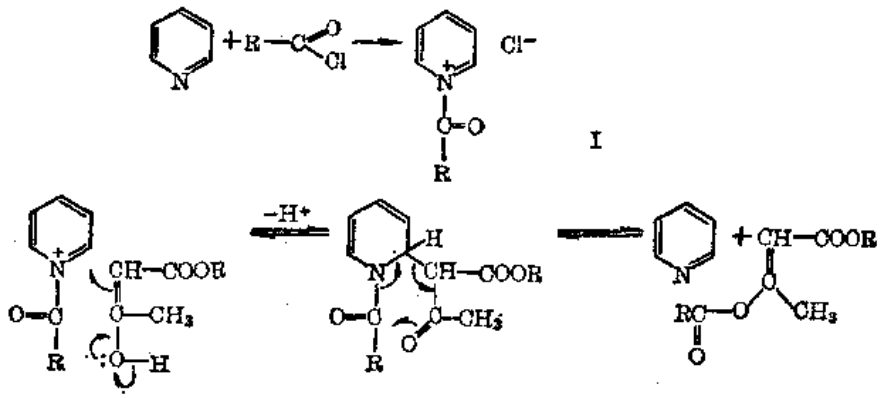
O-取代与C-取代的比率依酰化剂和β-二羰基化合物的结构而定,也取决于反应介质.

这样,这些倾向于单分子分解的酰卤,例如氯甲酸乙酯将按照科布卢姆(Kornblum)规则(见第148页),在烯醇离子电子密度最大的位置,即氧原子上优先发生反应.



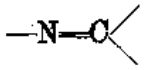
(3-7-147)

在吡啶中,游离二羰基化合物的酰化反应也会产生O-酰化产物. 如:



(3-7-148)

乙酰乙酸乙酯对酰化吡啶盐I的加成相当于曼里奇反应或相当于对羰基的含氮类似物



的酸催化醇醛加成反应. 第一步反应决定了O-酰化反应的方位.

溶剂对酰化反应的方向有显著的影响,通常在非极性溶剂中(苯,乙醚)O-酰化物的比例较大,而在极性溶剂(醇)中烯醇化物的反应几乎只形成C-酰化产物,丙二酸乙酯及其衍

[1] 因为β-二羰基化合物的镁衍生物比钠衍生物更易溶解,故常用醇镁.

生物总是产生 C-衍生物.

酰氯和醇生成羧酸酯是可能的副反应,但是只要在 0°C 左右进行基本上能避免,与难以水解的酰氯的酰化反应甚至在苛性钠水溶液里也能进行.

【实验通法——β-二羰基化合物的酰化】

在装有搅拌器(最好用如图 1-1-5 所示的式样),带有氯化钙管的高效冷凝管和滴液漏斗的 2 升三口烧瓶中,将 1 摩尔镁屑用 50 毫升无水乙醇浸没,再加入 5 毫升干燥四氯化碳,此时开始形成乙醇镁,反应一旦剧烈发生,就在强烈的搅拌下滴加 1 摩尔 β-二羰基化合物、100 毫升无水乙醇和 400 毫升无水乙醚的混合液,适当调节滴加速度,使混合物维持剧烈沸腾. 数小时后,镁实际上已全部溶解而生成无色的镁化合物. 然后在冰水充分冷却下,滴加 1 摩尔新蒸馏过的相应酰氯的乙醚(100 毫升)溶液,在冷却下再搅拌 1 小时,放置过夜. 在冰冷却下,加入 400 克冰和 25 毫升浓硫酸的混合物,分出醚层,水层用乙醚提取二次以上,合并乙醚提取液,用水洗涤至近中性,加硫酸钠干燥,经过 20 厘米维格罗分馏柱进行真空分馏.

乙酰乙酸酯的 C-酰化物是合成高级 β-酮酸酯的原料,通过酯裂解(见第 386 页)得到 β-酮酸酯,为了这一目的,酰化乙酰乙酸乙酯不必纯化.

二苯甲酰乙酸乙酯可由苯甲酰乙酸乙酯和苯甲酰氯在 N, N-二甲苯胺中制得: P. E. Wright 和 W. E. Moewen, J. Am. Chem. Soc. **76**, 4540～2(1954).

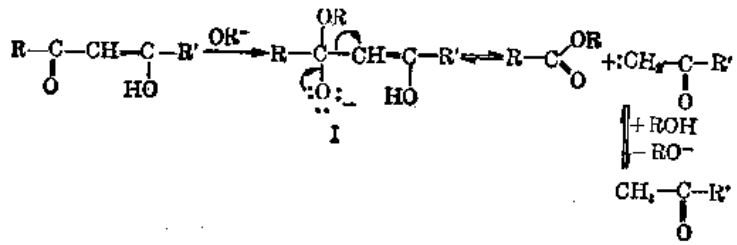
苯甲酰乙酸乙酯是由乙酰乙酸乙酯和苯甲酰氯在水溶液中制取的(酰化反应后接着发生酯裂解): J. M. Straley 和 A. C. Adams, Org. Syntheses **37**, 32(1957).

表 3-7-31　β-二羰基化合物的酰化

产　物	原　料	物 理 常 数	收　率 (%)
α-苯甲酰乙酸乙酯	乙酰乙酸乙酯, 苯甲酰氯	b. p. $_{12}$175°C, n_D^{20}1.5390	75
α-正丁酰乙酰乙酸乙酯	乙酰乙酸乙酯, 正丁酰氯	b. p. $_{16}$112°C, n_D^{20}1.4703	75
α-异丁酰乙酰乙酸乙酯	乙酰乙酸乙酯, 异丁酰氯	b. p. $_{15}$114°C, n_D^{20}1.4678	50
α-苯乙酰乙酰乙酸乙酯	乙酰乙酸乙酯, 苯乙酰氯	b. p. $_{0.005}$116°C, n_D^{20}1.5334	85
乙酰丙二酸乙酯	丙二酸乙酯, 乙酰氯	b. p. $_{11}$120°C, n_D^{20}1.4374	90
苯甲酰丙二酸乙酯	丙二酸乙酯, 苯甲酰氯	b. p. $_{0.5}$148°C, n_D^{20}1.5066	80
苯乙酰丙二酸乙酯	丙二酸乙酯, 苯乙酰氯	b. p. $_{0.01}$120°C	90

八、β-二羰基化合物的酯裂解和成酸水解

因为克莱森缩合(3-7-138)和(3-7-140)的各个阶段都是平衡反应,所以 β-酮酸酯和 β-双酮可用醇盐的醇溶液重行断裂(酯裂解). 例如:



(3-7-149)

中间体 I 相当于化合物(3-7-138V).

由式(3-7-149)可以看出,醇盐能与未烯醇化的酮基反应,实验亦证明了这一点. 实际

上，β-酮酸酯能完全被醇盐烯醇化，因此β-酮酸酯比β-双酮更难裂解，因为β-双酮即使烯醇化后也仍然具有一个活泼的酮羰基.

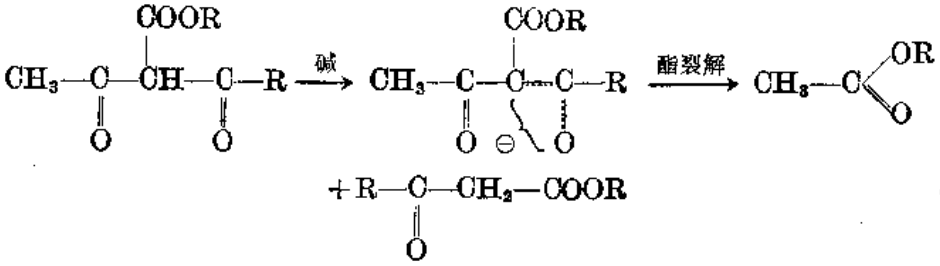
在β-双酮中，如果某一个方向的烯醇化占优势时，就可生成单一的反应产物.

如果用苛性碱代替醇盐来处理β-双酮或β-酮酸酯，即按照式(3-7-149)产生酸阴离子和酮或酯(酯立即水解)．因为酸阴离子不再具有任何羰基活性，不能再生成β-二羰基化合物，所以这种裂解是完全的("成酸水解"见第 387 页)．

作为β-酮酸酯酸水解的副反应，甚易发生．它是由β-酮酸酯的羧基水解和脱羧而产生的，因此β-酮酸酯的酸性水解反应没有什么制备价值，相应的酸能从取代的丙二酸酯顺利制得(见第 338 页)．

当α-位无取代基的β-二羰基化合物转化成α-位单取代物，并最终转化成α，α-位双取代的化合物时，β-二羰基化合物被碱试剂水解的可能性显著增加，因为α，α-双取代的羰基化合物不能再烯醇化，不会再有碱消耗于这一竞争反应，所以只要有催化剂量的碱就可以发生酯的裂解了．酯裂解是β-酮酸酯，β-双酮和丙二酸酯类的双烷基化反应中的一个副反应(参阅第 390 页)．

对β-酮酸酯进行酰化可以得到α-酰基-β-酮酸酯，同时还有β-双酮及β-酮酸酯生成，如上所述，酸水解或酯水解总是发生在β-双酮的中心位置．用醇/醇盐(或苛性碱)产生β-酮酸酯，它在冷却时不会进一步变化，因此能很好地加以分离(亨斯帝克 Hunsdiecker 酯裂解)：



(3-7-150)

因为与式(3-7-149)一样，经过酯裂解后，烯醇化的酮基仍可在酮的组分(β-酮酸酯)中找到．所以，α-酰基-β-酮酸酯总能生成二种β-酮酸酯，其中形成烯醇化物的一种可能性较大．一般说来，这种β-酮酸酯带有较大的酰基，因此，利用乙酰乙酸乙酯的α-酰化及随后的亨斯帝克水解非常可能从乙酰乙酸乙酯合成更高级的β-酮酸酯，例如苯甲酰乙酸乙酯.

因为生成的β-酮酸酯在冷却时不能为苛性碱的醇溶液所作用．所以亨斯帝克裂解不需要在醇盐溶液中进行.

【实验通法——酰基乙酰乙酸酯的酯裂解】(亨斯帝克反应)

将 1 摩尔酰基乙酰乙酸乙酯[1]和 1.05 摩尔苛性碱放入 500 毫升乙醇或甲醇[2]中，静置过夜，然后倒入 3 升冰和 27 毫升浓硫酸中，用 200 毫升乙醚提取 4 次，合并提取液，用水洗至接近中性，加硫酸镁干燥，真空蒸去溶剂，剩余物用 25 厘米维格罗分馏柱进行真空蒸馏.

α-酰基环烷酮的成酸裂解对延长羧酸的碳链有制备意义．因为所生成的酮基脂肪酸很容易经黄鸣龙法而还原(见第 359 页)为较长碳链的脂肪酸．若干实例见表 3-7-35.

[1] 制备见第 380 页，可用未蒸馏过的粗产品.

[2] 使用乙醇可得到乙酯，而在甲醇中便因酯交换而得甲酯.

表 3-7-32　酰基乙酰乙酸乙酯的酯裂解

产　物	原　料	物 理 常 数	收　率 (%)
苯甲酰乙酸乙酯	α-苯甲酰乙酰乙酸乙酯	b. p. $_4$137°C, n_D^{25}1.5254	75
苯甲酰乙酸甲酯	α-苯甲酰乙酰乙酸乙酯	b. p. $_{2.5}$122°C, n_D^{25}1.5372	75
4-苯乙酰乙酸甲酯	α-苯乙酰基乙酰乙酸乙酯	b. p. $_3$125°C, n_D^{25}1.5158	70
4-苯乙酰乙酸乙酯	α-苯乙酰基乙酰乙酸乙酯	b. p. $_{0.6}$120°C, n_D^{25}1.5011	70
丁酰乙酸乙酯	α-丁酰乙酰乙酸乙酯	b. p. $_{15}$94°C	70
异丁酰乙酸乙酯	α-异丁酰乙酰乙酸乙酯	b. p. $_{16}$85°C, n_D^{25}1.4245	40

表 3-7-33　α-酰基酮的成酸分裂

产　物	原　料	物 理 常 数	收　率 (%)
6-氧代庚酸	乙酰环戊酮	b. p. $_1$123°C, m. p. 35°C	55
7-氧代辛酸	乙酰环己酮	b. p. $_4$161°C, m. p. 29°C	50
6-氧代辛酸	丙酰环戊酮	b. p. $_{1.5}$136°C, m. p. 52°C	50
7-氧代壬酸	丙酰环己酮	b. p. $_2$152°C, m. p. 42°C	70
6-氧代壬酸	丁酰环戊酮	b. p. $_{0.5}$133°C, m. p. 35°C	70
7-氧代癸酸	丁酰环己酮	b. p. $_2$157°C, m. p. 37°C	40

【实验通法——α-酰基酮的成酸分裂[1]】

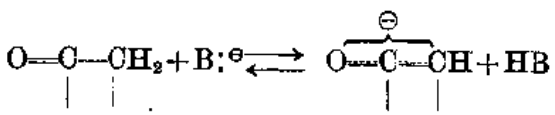
在 100°C 和搅拌下，将 0.1 摩尔酰基环己酮加到相当于 3 摩尔比的 60% 氢氧化钾热溶液中，保温 15 分钟，冷却后，将固化了的混合物溶于 300 毫升水，滴加足量的浓盐酸，使溶液恰好呈碱性，然后用乙醚提取，水层加盐酸使呈强酸性，用氯仿提取，蒸去溶剂后，剩余物在高真空下蒸馏.

为了裂解 α-酰基环戊酮，最好是将其与 100 毫升 5% 苛性钠溶液共沸 3 小时，随后按上述方法作后处理.

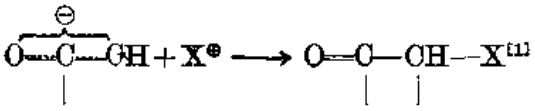
九、羰基化合物的卤化和烷化

迄今为止，我们一直着重研究羰基的亲电性，除此以外，羰基化合物在α-位还具有亲核中心，因此它能自身相互反应(醛醇型的反应)，也能与其它亲电子试剂，如卤素、卤代烷、硝酸和重氮盐反应(本篇第八章)。 在这些反应里，亲核羰基化合物或其他的 C—H 酸性化合物被看作是反应的基质.

该反应机理与醛醇加成的机理密切相关，一般与醛醇加成相似，不仅能在碱性介质中反应[经 C—H 酸性化合物的阴离子而反应，类似于(式 3-7-106)]：

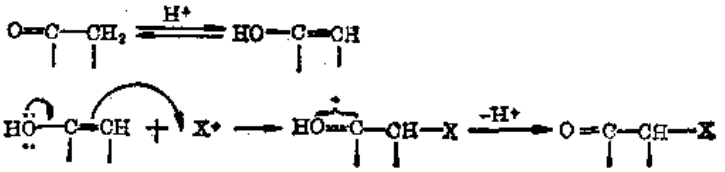


[1] 参看 S. Hünig et al. Chem Ber. **91**, 129 (1958); ibid. **93**, 913 (1960).



(3-7-151)

而且亦能在酸性介质中进行[与式(3-7-109)相似，经烯醇而反应]：

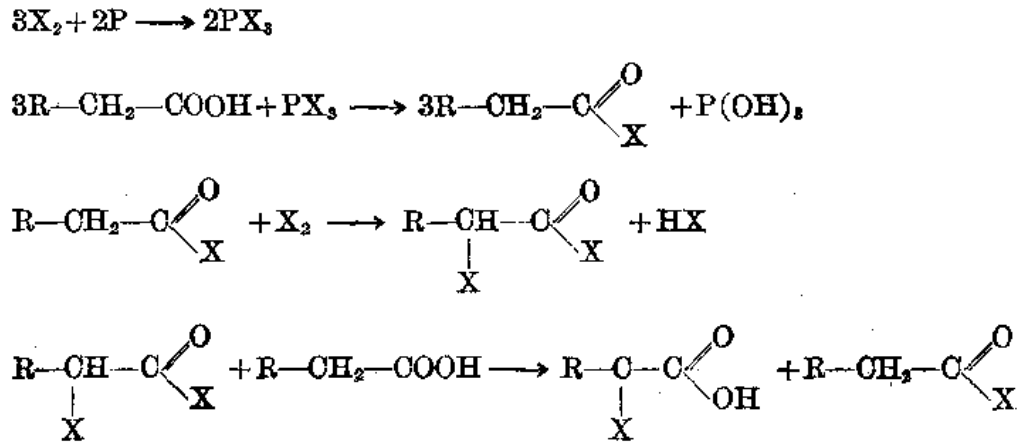


[1] (3-7-152)

(一)卤化

C H酸性较强的羰基化合物(醛、酮和β-二羰基化合物)很容易被卤化，催化剂用酸(卤化氢)和碱(醋酸钠)都行.

由于羧酸的羰基太不活泼，不能在α-位卤化，必须加入催化剂(红磷、三氯化磷等)使羧基首先转化为酰氯，这样羰基(羧基中的羰基)就使其α-位充分地活化了(参阅3-7-2).



(3-7-153)

等羧酸的氯化也会生成副产物，即β-卤代衍生物，这可能是游离基反应所引起的(参见本篇第一章).

【实验通法——α-溴代羧酸的制备】

所有操作必须在通风橱中进行，溴的处理见试剂附录.

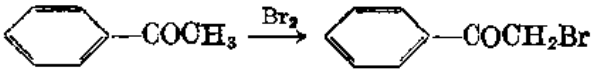
在如图1-1-4d)所示的三口烧瓶中，放入0.5摩尔相应的脂肪酸和0.15摩尔红磷，在搅拌下加入0.5摩尔无水溴(滴液漏斗的下管应浸入液体中)，控制滴加速度，使冷凝管中不要出现溴的颜色. 反应温度不要超过40～50°C. 然后迅速加入另外的0.5摩尔干燥溴，随后将混合物在40°C水浴上加热搅拌48小时. 为了分离产物，加入0.5摩尔水，加热到120～140°C，回流5～10分钟. 然后直接真空蒸馏. 反应中生成的溴化氢用水吸收(参见第133页).

[1] 在方程式(3-7-151)和(3-7-152)中亲电子试剂是以简单的形式 $X^{\oplus}$(如 $Cl^{\oplus}$)表示的，正如本篇第二、四和五章所讨论过的那样通常是极性键中带阳电荷原子的反应(如：$\overset{\delta+}{Cl}—\overset{\delta-}{Cl}$，$\overset{\delta+}{R}—\overset{\delta-}{Cl}$).

表 3-7-34　α-溴代羧酸的制备

产　　物	物　理　常　数	收　率　(%)
溴代乙酸	b. p. $_{15}$117°C, m. p. 49°C	70
α-溴代丙酸	b. p. $_{12}$95°C, m. p. 25°C	70
α-溴代丁酸	b. p. $_{25}$127°C	80
α-溴代异丁酸	b. p. $_{24}$115°C, m. p. 46°C(石油醚)	75
α-溴代正戊酸	b. p. $_{12}$118°C	80
α-溴代异己酸	b. p. $_{12}$129°C	75
α-溴代正己酸	b. p. $_{18}$137°C	

【实验通法——苯甲酰甲基溴的制备】



(3-7-154)

注意！使用溴时务必小心(参见第 543 页)，苯甲酰甲基溴对皮肤有刺激性和催泪性.

在装有搅拌器、滴液漏斗及氯化钙管的 500 毫升三口烧瓶中，放置 0.5 摩尔相应的苯乙酮和 100 毫升冰醋酸，加几滴溴化氢-冰醋酸溶液. 然后滴入 0.5 摩尔溴，滴加的速度以使温度保持于 20°C 左右为宜(但必须先使反应开始). 反应完成后，在冰水中冷却，如没有结晶析出，则把反应物倒入冰水中，滤集固体，用 50% 的酒精洗涤到没有颜色，以酒精重结晶.

在许多合成中，α-卤代脂肪酸及其酯，特别是氯乙酸均被用作中间体. 例如德曾缩水甘油酯合成(见第 372 页)，菲塞尔(Fischer)的 α-氨基酸制备(见第 166 页)，柯尔柏(Kolbe)的硝基烷合成和由氰基乙酸合成丙二酸酯. α-卤代酮和 α-卤代醛被用于汉斯 (Hantzsch) 法噻唑的制备中.

表 3-7-35　苯甲酰甲基溴的制备

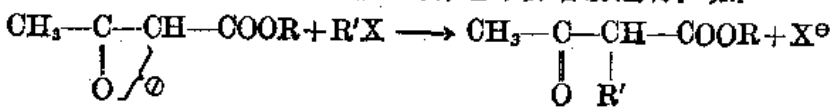
产　　物	原　　料	熔点 (°C)	收率(%)	注　意　事　项
苯甲酰甲基溴	苯乙酮	51	60	b. p. $_{10}$128°C
对-溴代苯甲酰甲基溴	对-溴代苯乙酮	109	70	
对-苯基苯甲酰甲基溴	对-苯基苯乙酮	125	80	冰醋酸加倍

某些 α-氯代羰基化合物在工业上亦很重要，最重要的是氯乙酸 (从三氯乙烯制得)(参见表 3-4-5)和三氯乙醛(氯醛). 氯乙酸用来制备除莠剂 2.4-D(见第 163 页)，丙二酸乙酯(其应用见第 338 页)、羧甲基纤维素(见第 163 页)和染料等，而氯醛主要用来制备 DDT(见第 267 页).

(二)烷基化

C—H 酸性化合物的烷基化可以用其金属衍生物和烷基卤、硫酸烷酯或甲苯磺酸酯来进行. 这是卤代烷的亲核取代反应，C—H 酸性成分的阴离子作为亲核试剂 (参阅第 141 页).

特别有意义的是 β-二羰基化合物的烷基化，它十分容易进行. 如:



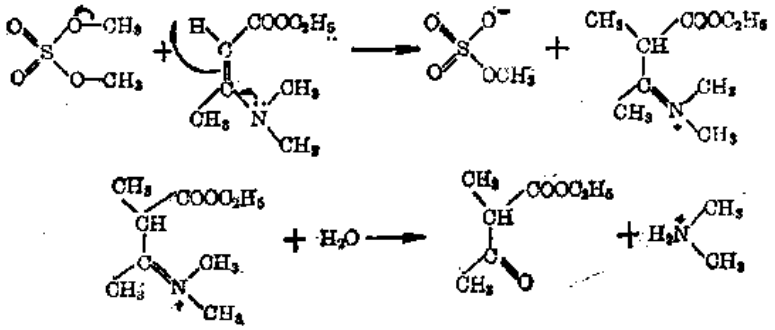
(3-7-155)

O-烷基化反应相当于 O-酰化反应，一般不会发生.

烷化试剂的反应活性随着卤素或酸性残基的活泼性下降而减小. 其次序为：卤代丙烯＞卤化苄＞α-卤代酮＞硫酸烷酯＞对甲苯磺酸烷酯＞卤代烷. 卤代烷的反应活性随着烷基体积的增大而降低，例如从甲基卤到叔丁基卤. 通常将β-二羰基化合物借助醇钠转变成钠的衍生物. 醚和烯烃是从烷化剂生成的副产物. 使用有分枝的卤代烷时，这些副反应特别容易发生(见本篇第二章和第三章). 因此，当用这些烷化试剂反应时，收率显著下降；用卤代叔丁烷进行烷基化时，竟得不到有实际意义的收率.

即使只用等摩尔量的烷化剂，在β-二羰基化合物的单烷基化反应中，也常常形成双烷基化产物. 这也就意味着仍有相当量的羰基化合物没有烷基化. 要将反应混合物中三种物质(原料，单烷基化物和双烷基化物)加以分离是困难的，特别是对于较低级的烷化产物. 因此纯的单烷基化产品有时只能以间接路线来制取. 例如经草酰羧酸酯来制备单烷基丙二酸酯(参见第 381 页).

制备纯粹β-酮酸酯和β-双酮的单烷基化物的另一简便方法，是用β-烯胺酯与卤代烷或硫酸烷酯反应. 下面的例子系引自第 391 页引用的原始文献：



(3-7-156)

用同样的方法，简单的醛和酮的烯胺也能转化成单烷基化产物.

由于单烷基取代的β-二羰基化合物的酸性比未经取代的原料为低，也由于双烷基取代的β-二羰基化合物在烷化反应条件下(在碱金属醇盐的醇溶液中)容易溶剂化而开裂(参见酯裂解，第 385 页)，因此β-二羰基化合物要完全双烷基化一般也是很困难的. 在这种情况下，把醇盐加入到β-二羰基化合物中，使醇盐的浓度不致于过大的这种倒加法业经证明是有效的.

使用与β-二羰基化合物烷基化相似的方法，单酮和腈也能烷基化，由于它们活性较低，必须用叔丁醇钾或氨基钠才行(参见第 385 页).

【实验通法——β-二羰基化合物的烷基化】

注意！使用钠时要小心(见试剂附录).

在装有搅拌器，滴液漏斗，回流冷凝管和氯化钙管的一升三口烧瓶中，放入 500 毫升无水醇(对酯而言，除非需要进行酯交换，否则所用的醇就应该是和酯相同的醇)和 1 摩尔钠，以制取醇钠溶液(参见试剂附录). 在搅拌下，把 1 摩尔β-二羰基化合物滴加到热的醇钠溶液中，接着滴加 1.05 摩尔烷化剂，控制滴加速度使反应混合物微微沸腾，然后搅拌加热，直到反应液几乎呈中性反应(2～16 小时). 继续搅拌，在低真空下蒸出大部分醇(因为析出钠盐，故反应混合物于蒸馏时剧烈跳动)，由于蒸出的醇是无水的，对于同一个实验完全可以反复使用. 冷却后，加足够量的冰水溶解析出的盐，用分液漏斗分去有机层，水层用乙醚提取二次以上，合并有机层，加硫酸钠干燥，蒸除溶剂，剩余物经 30 厘米维格罗分馏柱进行分馏.

表 3-7-36　β-二羰基化合物的烷基化

产　物	原　料	物 理 常 数	收 率 (%)
乙基丙二酸乙酯①	丙二酸乙酯，溴乙烷	b. p. $_{10}$95°C, n_D^{20}1.4165	85
二乙基丙二酸乙酯②	丙二酸乙酯，溴乙烷	b. p. $_{12}$100°C, n_D^{20}1.4245	75
正-丙基丙二酸乙酯	丙二酸乙酯，溴代正丙烷	b. p. $_{18}$108°C, n_D^{20}1.4197	85
异丁基丙二酸乙酯	丙二酸乙酯，溴代异丁烷	b. p. $_{12}$113°C, n_D^{20}1.4282	80
正丁基丙二酸乙酯	丙二酸乙酯，溴代正丁烷	b. p. $_{17}$132°C, n_D^{20}1.4225	80
正戊基丙二酸乙酯	丙二酸乙酯，溴代正戊烷	b. p. $_{14}$135°C, n_D^{20}1.4259	80
正己基丙二酸乙酯	丙二酸乙酯，溴代正己烷	b. p. $_{12}$145°C, n_D^{20}1.4281	80
烯丙基丙二酸乙酯	丙二酸乙酯，烯丙基溴	b. p. $_{10}$102°C, n_D^{20}1.4338	85
环丙烷-1, 1-二羧酸二乙酯③	丙二酸乙酯，1, 2-二溴乙烷	b. p. $_{20}$106°C, n_D^{20}1.4335	50
环丁烷-1, 1-二羧酸二乙酯③④	丙二酸乙酯，1, 3-二溴丙烷或 3-溴-1-氯代丙烷	b. p. $_{12}$104°C, n_D^{20}1.4360	50
乙烷-1, 1, 2-三羧酸三乙酯	丙二酸乙酯，氯乙酸乙酯	b. p. $_{15}$158°C, n_D^{20}1.4315	70
α-乙基乙酰乙酸乙酯①	乙酰乙酸乙酯，溴代乙烷	b. p. $_{16}$80°C, n_D^{20}1.4194	75
α-异丙基乙酰乙酸乙酯	乙酰乙酸乙酯，溴代异丙烷	b. p. $_{18}$94°C, n_D^{20}1.4234	50
α-正丁基乙酰乙酸乙酯	乙酰乙酸乙酯，溴代正丁烷	b. p. $_{16}$116°C, n_D^{20}1.4246	65
α-异丁基乙酰乙酸乙酯	乙酰乙酸乙酯，溴代异丁烷	b. p. $_{16}$120°C, n_D^{20}1.4242	80
α-烯丙基乙酰乙酸乙酯	乙酰乙酸乙酯，烯丙基溴	b. p. $_{12}$102°C, n_D^{20}1.4381	85
α-苄基乙酰乙酸乙酯	乙酰乙酸乙酯，氯化苄	b. p. $_{14}$157°C, n_D^{20}1.4998	80
2-甲基环己烷-1, 3-二酮	二氢雷琐辛，硫酸二甲酯	m. p. 120°C(酒精)	70

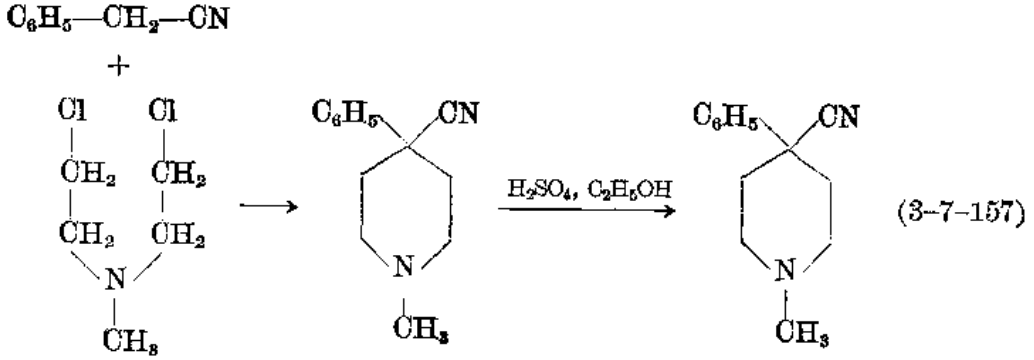
① 只有用高效的分馏柱才能得到纯品。
② 用倒加法(加醇盐，见实验通法)。
③ 为了抑制丁烷-或戊烷四羧酸酯的生成，使用 2 摩尔比的卤代烷。
④ 蒸去醇后，再用水蒸气蒸馏分离产物，馏出液用乙醚提取，然后按上所述方法处理。

进行双烷基化反应时，将未取代的 β-二羰基化合物和 2 摩尔烷化剂一并放在烧瓶中，在搅拌和隔绝湿气的情况下，加入预先制备好的醇钠(2 摩尔比)，也可以将单烷基取代物与稍微过量的烷化剂一起放入烧瓶中，再加 1 摩尔醇钠[1]。

α-甲基乙酰乙酸乙酯能从 β-二甲氨基丁烯酸乙酯用硫酸二甲酯进行烷基化而得到：E. A. Mistryukov, Izv. Akad. Nauk, SSSR, Otd. khim. nauk, 1961, 1512.

α-异丙基乙酰乙酸乙酯能从乙酰乙酸乙酯在三氟化硼存在下进行烷基化而得到：J. T. Adams et al., Org. Syntheses **27**, 35 (1947).

在工业上，烷基化的丙二酸酯和烷基化的乙酰乙酸乙酯特别用来制备安眠药(见第 336 页和 383 页)；氯化苄的烷基化用于合成陪替丁(Pethidine 度冷丁[Dolantin])，它具有吗啡般的作用，可用作镇痛剂：



(3-7-157)

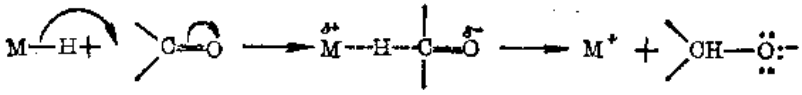
[1] 此法能制备不对称的双烷基化的 β-二羰基化合物。

第三节 羰基化合物与隐碱的反应

除了已讨论过的亲核试剂外，另外还有一类化合物能与羰基反应，发生氢原子的转移或发生带有键合电子(作为"阴离子")的烷基的转移．由于 MH 或 MR 通常不能解离生成如下式所示的游离氢负离子或烷基阴离子，所以这些碱性特别强的阴离子在反应中不以游离态存在．因为在这些离子中，

$$M—H \longrightarrow M^+ + \ddot{H}^- \quad 或 \quad M—R \longrightarrow M^+ + \ddot{R}^- \tag{3-7-158}$$

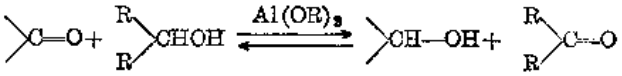
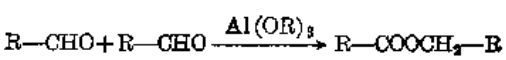
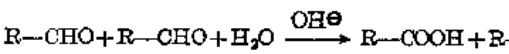
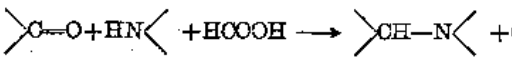
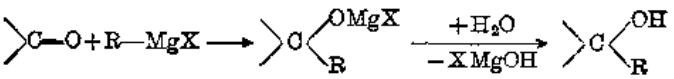
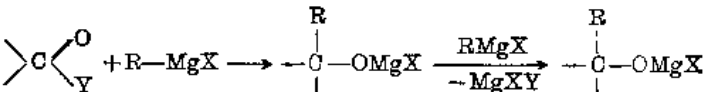
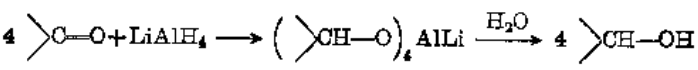
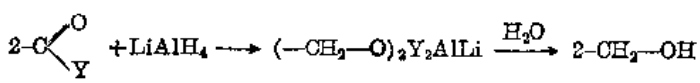
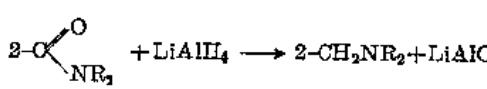
阴电荷本身不能获得内部的稳定化，M—H 或 M—R 键只有在与羰基发生反应的同时才能开裂，在这种条件下形成与 S_N2 反应相似的过渡态：



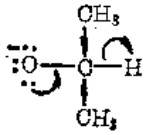
(3-7-159)

由此，在生成羰基反应产物之前，M—H 或 M—R 键的开裂通常与 C—H 酸性化合物的反应一样达不到平衡状态，我们把能起这种反应的化合物称之为隐碱，因为可以说此碱的性质是"隐藏的"或"潜在的"，它们包括某些有机金属化合物和金属氢化物．其烷基部分或氢

表 3-7-37 羰基化合物与隐碱的反应

 (醛，酮)	米尔温-旁道夫(Meerwein-Ponndorf)还原 欧芬脑尔(Oppenauer)氧化
	克莱森-悌森科(Claisen-Tishchenko)反应
	卡涅柴罗(Cannizaro)反应
	柳卡特-瓦拉奇(Leuckart-Wallach)反应
	格氏反应
 (Y=OR, Cl, OCOR)	
 (醛，酮)	用氢化铝锂还原(钠硼氢等)
 (Y=OR, Cl, OCOR)	
	

原子会通过金属的 +I 效应而带阴电荷，如果受到一定的电子压力，那么甚至键合在碳上的氢原子也会带着其成键电子而转移．如异丙醇盐的阴离子



(3-7-160)

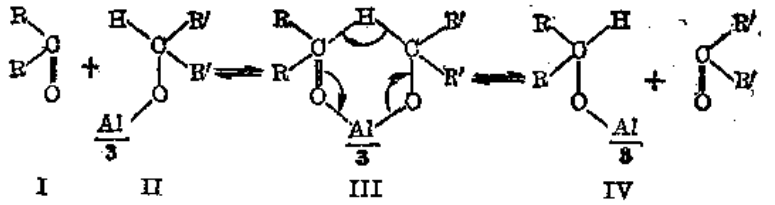
路易氏酸对羰基化合物和隐碱的反应有重要的影响．它们会增加羰基的活性．通常，隐碱的金属原子本身就有这种作用，因此在反应方程式中也应予以考虑．在这样得到的环状过渡态中，所有的电子迁移都能够同时发生，从而降低了反应的活化能．这些过渡态完全相当于克莱森缩合(见第 425 页)反应式中的环状络合物．事实上，在羰基化合物同隐碱的反应和同 C—H 酸性化合物的反应(各种类型的醛醇反应)之间并没有明显的区别．

表 3-7-39 列出了羰基化合物和隐碱的一些最重要的反应．

一、米尔温-旁道夫-维勒还原和欧芬脑尔氧化

醛和酮能被醇镁或醇铝还原成醇，醇盐则被氧化成相应的羰基化合物(米尔温-旁道夫-维勒还原)，因为醇盐与加入的醇处于平衡状态，所以在催化量的醇盐存在下，用醇作还原剂也可发生反应．

醇铝(式 3-7-161 II)作为路易氏酸提高了羰基的亲电活性，同时铝在复合物里提供阴电荷，产生了起始于金属的键的电子转移，因此醇盐的 α-氢受到排斥，同时被带有阳电荷的羰基碳原子(III)所吸引，电子最终按弯曲的箭头方向发生重排，产生 IV．



I　II　III　IV

(3-7-161)

与醇钠相反，醇铝溶于有机溶剂，在蒸馏时不分解，可看作是等极性的化合物．鉴于其烷氧基不容易以游离阴离子的形式发生反应，所以醇铝的碱性弱，通常不能将羰基化合物转化为烯醇化物，即至多稍微催化一下醛醇加成．并因为它们的螯合化倾向较大，所以醇铝特别适用于米尔温-旁道夫-维勒还原反应．

实际上，用仲醇盐作还原剂比用伯醇盐更好，发生副反应的可能性也较小．

式 (3-7-161) 显然是一个平衡反应．因此要得到好的收率必须不断从平衡中除去由醇铝所生成的羰基化合物．因为反应中生成的丙酮通常是反应系统中最易挥发的组分，并可以蒸出，所以用异丙醇作还原剂．如果以乙醇作还原剂，最好用氮气流把生成的乙醛从反应混合物中带走．

此反应最重要的一点是双键(即使是与羰基共轭的双键)能够被保留，硝基与卤素亦皆不受影响．譬如工业上就是从丙烯醛来制取丙烯醇的(见第 279 页)．

β-二羰基化合物通常不能进行米尔温-旁道夫-维勒还原反应．因为会生成这些酸性较强的物质的铝化物，而且是沉淀，这样 β-二羰基化合物就被从反应中排挤出去．

式(3-7-161)的可逆性也能使醇被酮或醛氧化成相对应的羰基化合物(欧芬脑尔氧化)．

但是在欧芬脑尔氧化中，由于醇的沸点总是比所生成的羰基化合物的沸点高，因此不可能通过蒸出所生成的醇来移动平衡而得到希望的产品. 最好是使用过量的氧化剂，或者按这样的要求来选择反应物，即让生成的羰基化合物是反应混合物中沸点最低的成分，并可连续不断地被蒸馏出来.

在欧芬脑尔氧化中，脱氢试剂经常用环己酮，肉桂醛，偶尔亦使用对-甲氧基苯甲醛.

被氧化的醇通常并不直接转化成醇铝，它是由不参加反应并已处于平衡状态的醇盐来形成的：

$$(CH_3)_3C{-}O\frac{Al}{3} + \begin{matrix}R\\R\end{matrix}\!\!>\!CH{-}OH \rightleftharpoons (CH_3)_3C{-}OH + \begin{matrix}R\\R\end{matrix}\!\!>\!CH{-}O\frac{Al}{3} \qquad (3\text{-}7\text{-}162)$$

为此，以用叔丁醇铝或苯酚铝为好.

欧芬脑尔氧化优先用于天然物质的氧化. 它与米尔温-旁道夫-维勒还原反应一样，双键不受影响，但是对于 α,β-不饱和酮可能会发生异构化.

【实验通法——用米尔温-旁道夫-维勒法还原醛和酮】

在装有 60 厘米维格罗分馏柱[使用哈恩蒸馏头更好（见图 1-2-33）]的干燥的蒸馏装置中，放入 0.2 摩尔羰基化合物与 0.2 摩尔 1M 异丙醇铝[1]的无水异丙醇溶液，置于加热浴中加热，控制浴温使蒸馏的速度为每分钟约 5 滴. 哈恩蒸馏头中装满乙醇，还原生成的丙酮从异丙醇的混合物中蒸出，直至反应完全. 几小时以后，定时取几滴馏出液，加 5 毫升 2, 4-二硝基苯肼的盐酸水溶液（0.1 克溶于 100 毫升 2N 盐酸）振摇，以是否出现混浊或沉淀来检查馏出液中是否还含有丙酮. 当试验为阴性时，继续加热 15 分钟，重复测试一次. 如果不再出现混浊，则在低真空下蒸去大部分异丙醇. 剩余物用 500 克冰处理，对每摩尔异丙醇铝并用 550 毫升冰冷的 6N 硫酸或盐酸水解. 产物用乙醚提取，加硫酸钠干燥，蒸去溶剂，剩余物蒸馏或重结晶.

在还原不饱和羰基化合物时，羰基化合物先不放在烧瓶中，而是以（每 0.1 摩尔）100 毫升左右的无水异丙醇来溶解，然后再把该溶液滴加到煮沸的异丙醇铝溶液中去，加料历时 6 小时以上，丙酮和异丙醇的混合液以相同的速度蒸出. 在羰基化合物滴完后约 1 小时，通常

表 3-7-38 用米尔温-旁道夫-维勒还原反应制备醇

产物	原料	物理常数	收率 (%)
三氯乙醇	氯醛①	b. p. $_{13}$56°C, m. p. 17°C	80
三溴乙醇	溴醛	b. p. $_{10}$93°C, m. p. 80°（石油醚）	75
肉桂醇	肉桂醛	b. p. $_{14}$139°C, m. p. 34°C	75
邻-硝基苄醇	邻-硝基苯甲醛	b. p. 270°C, m. p. 74°C	90
对-硝基苄醇	对-硝基苯甲醛	b. p. $_{12}$185°C, m. p. 93°C(水)	90
间-硝基苄醇	间-硝基苯甲醛	b. p. $_{3}$178°C, m. p. 27°C	70
间-硝基苯基甲基甲醇	间-硝基苯乙酮	m. p. 62°C(醇)	60
1-苯基-丁烯-[1]-醇-[3]	苄叉丙酮	b. p. $_{8}$125°C, m. p. 39°C	90
(−)薄荷醇和(+)新薄荷醇②	(−)薄荷酮	b. p. $_{18}$96°C	70

① 见试剂附录.

② 反应时间为 24 小时，由旋光计算百分组成. (−)-薄荷醇: $[\alpha]_D^{20}-48.2°$. (+)-新薄荷醇: $[\alpha]_D^{20}+19.7°$.

[1] 见试剂附录.

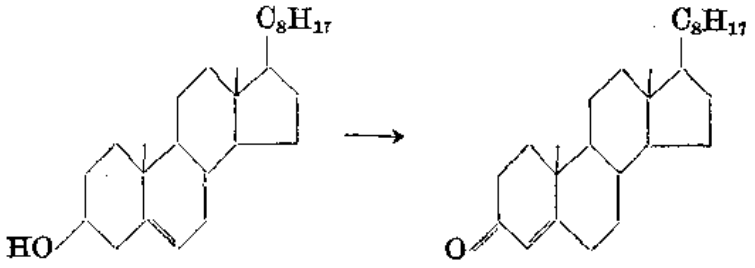
丙酮试验已为阴性.

这种制备方法也适用于酮类半微量的还原，这时可应用 3 摩尔比的异丙醇铝，还原反应常常可在 1 小时之内完成.

从巴豆醛制取巴豆醇：W. G. Young, W. H. Hartung 和 F. S. Crossley, J. Am. Chem. Soc. **58**, 100(1936).

从异丙叉丙酮制取 2-甲基戊烯-2-醇-4：A. Rouvé 和 M. Stoll, Helv. Chim. Acta **30**, 2216 (1947).

胆甾醇经欧芬脑尔氧化制备胆甾烯-4-酮-3



(3-7-163)

在装有回流冷凝管和氯化钙管的 1 升烧瓶中，溶解 0.03 摩尔胆甾醇于 2 摩尔热丙酮中（丙酮预先加高锰酸钾蒸馏，然后再加氢氧化钾蒸馏），再加入 300 毫升 0.05 摩尔叔丁醇铝的无噻吩干燥苯溶液[1]. 煮沸 10 小时，然后冷却，加入稀硫酸振摇几次以分去铝盐. 苯层用水洗，直至洗出液呈中性为止. 加硫酸钠干燥. 蒸除溶剂后，剩余物以甲醇重结晶. 熔点：80°C，收率为理论量的 85%.

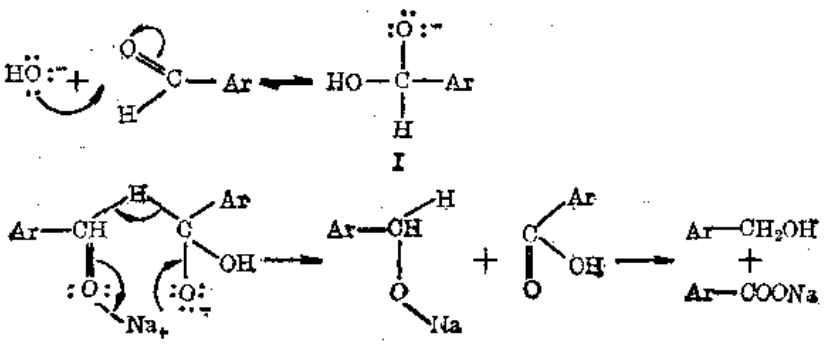
用欧芬脑尔氧化法从环己酮制备胆甾烯-4-酮-3：J. F. Eastham 和 R. Teranishi, Org. Syntheses **35**, 39 (1955).

二、坎尼扎罗和克莱森-悌森科反应

芳香醛和不能烯醇化的脂肪醛在碱性催化剂（碱金属和碱土金属氢氧化物）的作用下，发生歧化作用生成羧酸和醇，这叫做坎尼扎罗反应.

另一方面，若用能烯醇化的醛来反应时，则由于醛醇缩合反应的速度实际上比坎尼扎罗反应快，故只发生醛醇缩合反应.

坎尼扎罗反应的机理与米尔温-旁道夫还原反应的机理密切相关. 首先由氢氧离子加成而得水合醛阴离子（式 3-7-164 I），在金属离子亲电性的影响下，此阴离子与第二分子的醛经过类似于式(3-7-161)的环状过渡态发生反应，生成醇和羧酸盐：



(3-7-164)

[1] 见试剂附录.

从苯乙二醛生成苯乙醇酸是通过分子内的坎尼扎罗反应来完成的.

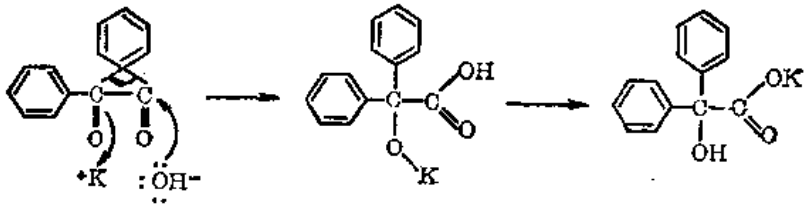
当甲醛与另外一种醛相混合而发生坎尼扎罗反应时，甲醛总是起着供给氢负离子的作用，从而被氧化成甲酸("交叉的"坎尼扎罗反应).

$$R—CHO+CH_2O \longrightarrow RCH_2OH+HCOOH \qquad (3\text{-}7\text{-}165)$$

如果式 (3-7-165) 中的醛 R—CHO 在α-位置上仍有氢原子，则首先发生醛醇缩合反应. 只有在所有的α-氢都被取代后，才能与更多的甲醛发生坎尼扎罗反应，例如，从乙醛和甲醛制取季戊四醇.

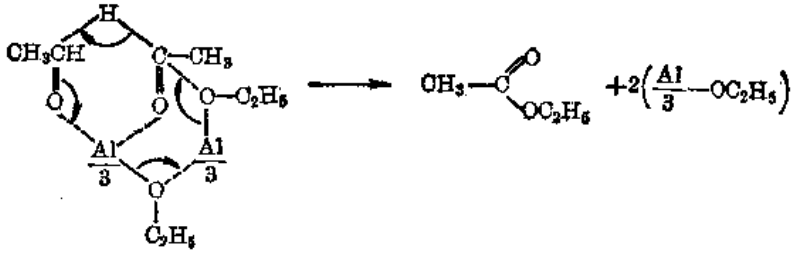
$$3CH_2O+CH_3CHO \longrightarrow HOCH_2—\underset{\displaystyle CH_2OH}{\overset{\displaystyle CH_2OH}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}}—CHO \xrightarrow{+CH_2O} HOH_2C—\underset{\displaystyle CH_2OH}{\overset{\displaystyle CH_2OH}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}}—CH_2OH+HCOOH \qquad (3\text{-}7\text{-}166)$$

与坎尼扎罗反应密切有关的是二苯基乙醇酸重排，此时苯基代替一个氢原子，带着它的键合电子一起转移:



(3-7-167)

如果用醇铝做催化剂，那末，能烯醇化的脂肪醛也可以进行坎尼扎罗反应，这是因为醇铝的碱性太弱，不能催化醛醇缩合反应(克莱森-悌森科反应). 但这一过程必须在无水和无醇的条件下进行. 这样，二分子的醛反应，生成一分子酯作为其直接的反应产物，如由乙醛制取乙酸乙酯:



(3-7-168)

【实验通法——交叉的坎尼扎罗反应】

在装有搅拌器，内插温度计，回流冷凝管和滴液漏斗的三口烧瓶中，放入 0.2 摩尔芳香醛、60 毫升甲醇和 0.26 摩尔甲醛(以福尔马林形式)，加热到 65°C. 在搅拌下加入 25 毫升 0.6 摩尔氢氧化钾水溶液，瓶外用流水冷却，使瓶内温度保持在 65～75°C 之间. 加完后，加热到 70°C，保持 40 分钟，然后煮沸 20 分钟. 冷却，用 100 毫升水处理，分出的油状物用乙醚提取. 水洗有机层，并用硫酸钠干燥，蒸去乙醚后，剩余物蒸馏或重结晶.

【季戊四醇的制备】

$$4HCHO+CH_3CHO \longrightarrow C(CH_2OH)_4+HCOOH \qquad (3\text{-}7\text{-}169)$$

在装有搅拌器，内插温度计，滴液漏斗和回流冷凝管的一升三口烧瓶中，放入 18.5 克氧化钙和 2.3 摩尔福尔马林，滴入 300 毫升 0.5 摩尔乙醛水溶液，保持温度 15°C. 然后在 1 小

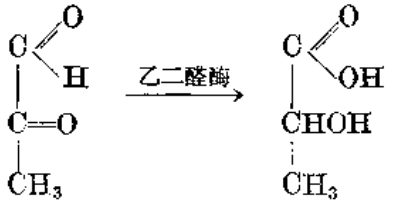
时内逐渐升高温度到45°C. 为了除去催化剂，可通进二氧化碳直到所产生的碳酸钙沉淀重新开始溶解，煮沸除去过量的二氧化碳，冷却，过滤. 滤液减压蒸干，剩余物用200毫升热乙醇溶解，冷却，析出季戊四醇结晶. 收率为73%，纯的季戊四醇熔点260°C(高真空升华).

从环己酮和甲醛制取2, 2, 6, 6-四羟甲基-环己醇：H. Wittcoff, Org. Syntheses **31**, 101 (1951).

从糠醛制取呋喃-2-羧酸(焦粘酸)和糠醇：W. C. Wilson，有机合成，第I集，221页(1957).

从乙醛经克莱森-悌森科反应制取季戊四醇(→硝酸酯炸药)和乙酸乙酯的反应在工业上有重要的意义.

与坎尼扎罗反应有关的反应在生理过程中也会发生，某些酶能将醛转化成醇和酸. 例如，在乳酸的发酵中，甲基乙二醛在乙二醛酶的作用下变成乳酸.



(3-7-170)

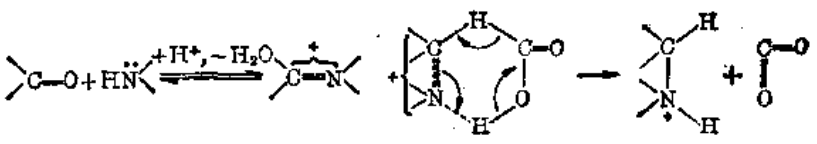
表3-7-39　变叉的坎尼扎罗反应

产　物	起始的醛	物理常数	收率(%)
苄醇	苯甲醛	b. p. $_{14}$98°C, n_D^{20}1.5403	90
对-甲氧基苄醇	茴香醛	b. p. $_{12}$136°C, m. p. 23°C	90
胡椒甲醇	胡椒醛	b. p. $_{16}$157°C, m. p. 56°C(水)	80
邻-氯苄醇	邻-氯苯甲醛	m. p. 69°C(水/醇)	90
间-氯苄醇	间-氯苯甲醛	b. p. $_{13}$105°C, n_D^{20}1.5535	70
对-氯苄醇	对-氯苯甲醛	m. p. 72°C(水)	90
对-甲基苄醇	对-甲基苯甲醛	b. p. $_{20}$118°C, m. p. 60°C (石油英)	75
糠醇①	糠醛	b. p. $_{25}$83°C, n_D^{20}1.4823	60

① 不煮沸，用乙醚提取前加碳酸钾使溶液饱和，用一些饱和食盐溶液洗涤乙醚溶液.

三、柳卡特-瓦拉奇(Leuckart-Wallach)反应

柳卡特-瓦拉奇反应是胺的还原烷基化反应，是醛或酮和胺作用并以甲酸为还原剂. 羰基化合物首先按方程式(3-7-9)以通常的方式与胺相反应. 阳离子(式3-7-171 I)被甲酸经过一个环状过渡态(II)还原成胺：



I　II　III

(3-7-171)

过渡态II与米尔温-旁道夫-维勒还原反应中的过渡态很相似. 与催化还原氨基化反应相比较(参见第352页)，柳卡特-瓦拉奇反应的优点是引起氢化催化剂中毒的物质也能发生反应.

叔胺用柳卡特-瓦拉奇反应制取为最妥. 在制备伯胺和仲胺时,多烷基化胺总是作为副产品而得到. 特别是很活泼的甲醛,通常总生成完全甲基化的胺.

起还原剂作用的甲酸经常是过量使用的(每摩尔羰基化合物需 2～4 摩尔甲酸). 虽然用甲醛的烷化反应能在水溶液里进行(福尔马林溶液和 85% 甲酸),但对于活性较小的高级醛,特别是对于酮,当有水存在时产量则明显下降. 因此, 酮的胺化通常在 150～180°C 进行. 这样,水可以通过蒸馏来除去.

表 3-7-40 柳卡特-瓦拉奇反应

产物	原料	物理常数	收率 (%)
N, N-二甲基-正丁基胺	正丁基胺,甲醛	b. p. 94°C, n_D^{25}1.3954	80
N, N-二甲基-苄基胺	苄胺,甲醛	b. p. $_{26}$78°C, n_D^{25}1.4986	80
N-甲基二环己基胺①	二环己基胺,甲醛	b. p. $_{24}$153°C, n_D^{20}1.4895	65
N-甲基吡啶	吡啶,甲醛	b. p. 106°C, n_D^{20}1.4464	70
N-丁基吡啶	吡啶,正丁醛	b. p. $_{20}$68°C, n_D^{20}1.4461	40
N-苄基吡啶	吡啶,苄醛	b. p. $_{13}$119°C, n_D^{20}1.5252	40
N, N-二甲基糠胺	二乙胺,糠醛	b. p. $_{24}$74°C, n_D^{20}1.4630	45

① 如果蒸馏时产物剧烈起泡,那么便在常压下不用分馏柱进行蒸馏. 沸点 268°C/750 毫米汞柱.

在这些条件下,甲酸和胺产生相应的甲酸盐或甲酰胺,在反应中也能直接使用甲酸盐或甲酰胺.

在制取仲胺时,特别是在高温下,会得到相应胺的甲酰衍生物,因为甲酸容易引起甲酰化(参见第 332 页). N-双取代的甲酰胺在进一步反应时必定被水解.

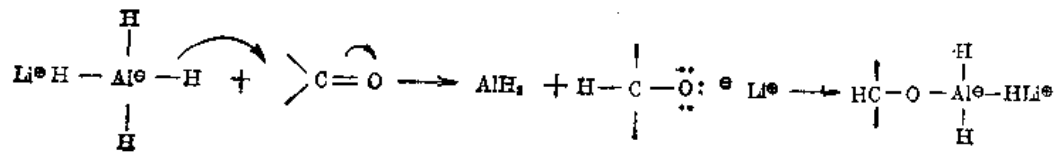
【实验通法——醛的柳卡特-瓦拉奇反应】

在装有回流冷凝管的 2 升圆底烧瓶中,放入 1 摩尔胺,在冰冷却下,经过冷凝管加入 5 摩尔甲酸(与甲醛反应用浓度为 85% 的甲酸, 与醛或酮的反应用浓度为 98% 的). 然后将相应的醛(甲醛用其水溶液)按每引入一个烷基需 1.2 摩尔的量加入瓶中. 混合物以水浴加热, 直到不再释放二氧化碳为止 (8～12 小时). 溶液用浓盐酸酸化到刚果红呈酸性, 在水浴上用水泵减压蒸干. 残余物溶于少量冷水中, 加入 25% 苛性钠溶液使胺游离出来, 用乙醚提取三次. 醚提取液用苛性碱干燥, 蒸去乙醚, 剩余物经 20 厘米维格罗分馏柱蒸馏或重结晶.

由苯乙酮和甲酸胺制取 *DL*-α-苯乙胺: A. W. Ingersoll, Org. Syntheses Coll. Vol. II. 503(1943). 有机合成, 第 II 集, 345 页(1964).

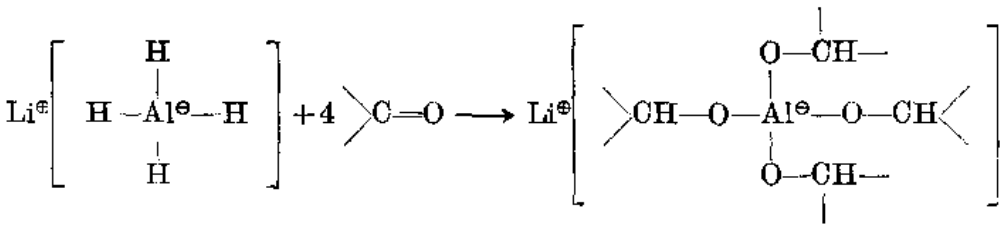
四、用复合氢化物还原羰基化合物

金属氢化物,如氢化铝锂、硼氢化钠和硼氢化锂,特别容易把氢负离子转移到羰基上去. 例如:



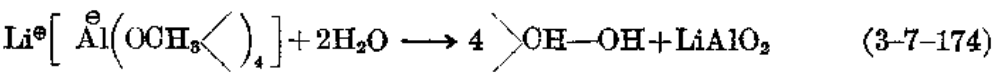
(3-7-172)

氢化物的所有氢原子按同样方法相继反应:



(3-7-173)

然后，烷氧锂铝络合物(四烷氧铝酸锂)被水解而开裂：



(3-7-174)

如果反应物分子中含有"活泼"氢原子，那么它们首先遭到氢化铝锂的攻击而生成分子氢：

$$4HX + LiAlH_4 \longrightarrow LiAlX_4 + 4H_2 \qquad (3\text{-}7\text{-}175)$$

因此，用氢化铝锂的反应必须在无水介质中进行．所以在还原不溶于惰性有机溶剂的化合物如糖类时，氢化铝锂是不适宜的，在这种情况下，硼氢化钠具有显著的优点，因为它能溶于水而又不会被分解．

表 3-7-41　用氢化铝锂还原羰基化合物

羰基化合物	还原产物	$LiAlH_4$/摩尔
酮，醛	醇	0.25
酯，酰氯	醇	0.5
羧酸	醇	0.75
酰胺，$RCONH_2$	伯胺	1.00
酰胺，RCONHR	仲胺	0.75
酰胺，$RCONR_2$	叔胺	0.5
腈	伯胺	0.5

与其他方法相比，用复合氢化物进行还原有很大优点：一般在很温和的条件下即可进行还原，而且收率很高，非常适合于贵重的和小量物质的还原．另外，不活泼酸的羰基衍生物也能顺利地加以还原．

羧酸、酯和酰卤通常生成伯醇；酰胺和腈生成相应的胺．在特殊条件下，从酰卤、酰胺或腈也能得到醛．表 3-7-43 列出了进行还原反应所需的氢化铝锂的量．

使用不同的复合氢化物可能进行选择性很高的还原反应，表 ~~3-7-44~~ 3-7-42 指出了哪些可以反应(+)以及哪些不起反应(−)．

无水乙醚或无水四氢呋喃一般用作氢化铝锂还原反应的溶剂．

必须记住，还原反应会放出大量的热．在特殊情况下，吡啶、N-烷基吗啡啉等也适宜做溶剂．如果商品的氢化铝锂不完全溶于醚，在醚的悬浮液中同样可以进行反应．使用提取操作法，难溶性物质亦能被还原．此时将被还原的物质放在索氏提取器或类似装置中用乙醚进行提取，蒸馏烧瓶内放氢化铝锂．用硼氢化钠的还原反应既能在水中，也能在稀醇、乙腈等溶剂中进行．

【实验通法——用氢化铝锂还原】

注意！使用氢化铝锂时要小心，用量较大时，须用水轮机或防爆马达带动搅拌器，为了防

表 3-7-42 用复合氢化物的选择性还原反应

	$LiAlH_4$	$LiBH_4$	$NaHB(OCH_3)_3$①	$NaBH_4$
R—COCl	+	+	+	+
R—CHO, R—COR	+	+	+	+
R—COOR	+	+	+ 或 −	−
R—COOH, R—CN	+	−	−	−
$R—CONR_2$	+	−	−	−

① 事先在甲醇中用硼氢化钠制得.

止氢气和氧气可能发生的爆炸，用水分解时必须小心.

将氢化铝锂溶于 50 毫升无水乙醚，氢化铝锂的用量比理论量(参见表 3-7-43)多 10%，将醚液放入装有电磁搅拌、二颈接头、滴液漏斗和带氯化钙管的回流冷凝管的 200 毫升三口烧瓶中，在连续搅拌下，加入 0.05 摩尔待还原物质的无水醚溶液(20 毫升)．调节滴加速度以控制反应，并使乙醚微微沸腾．加完后再搅拌 4 小时，或煮沸 1 小时.

然后用冰水冷却，在搅拌下非常小心地(一滴一滴地)滴加冰水，直到不再有氢气放出，然后再加入 25 毫升 10% 硫酸，于是氢氧化铝沉淀被溶解．用分液漏斗分离，水层用乙醚提取三次，合并乙醚提取液，并用饱和食盐水溶液洗涤，加硫酸钠干燥，并蒸馏.

在胺的制备中，分解所用的水应该正好等于所需要的数量，滤去氢氧化铝沉淀，沉淀再和乙醚混合成浆状．再次过滤，醚溶液用苛性钠干燥后进行蒸馏.

表 3-7-43 用氢化铝锂的还原反应

产物	原料	物理常数	收率 (%)
三氯乙醇	三氯乙醛①	b. p. $_{13}$56°C, m. p. 17°C	50
α-苯乙烯乙醇	苄叉丙酮	b. p. $_{21}$144°C, m. p. 34°C	95
DL-α-苯乙醇	苯乙酮	b. p. $_{12}$95°C, m. p. 20°C, n_D^{20}1.5244	90
(−)-薄荷醇/(+)-新薄荷醇②	(−)-薄荷酮	b. p. $_{16}$95° 到 105°C	80
顺,顺-β-萘烷醇③	顺-β-萘烷酮③	m. p. 105°C(石油醚)	80
DL-异冰片④	*DL*-樟脑	m. p. 212°C(密封管)	85
邻羟基苄醇⑤	水杨酸甲酯	m. p. 86°C	60
邻羟甲基苄醇	邻苯二甲酸酐⑥	m. p. 64°C	80
β-苯乙胺	苯乙腈	b. p. $_{14}$83°C, n_D^{20}1.5299	80
己烷-1, 6-二醇	己二酸二甲酯或二乙酯	b. p. $_{10}$134°C, m. p. 43°C	80
N-乙基苯胺	乙酰苯胺⑥	b. p. $_{18}$98°C, n_D^{20}1.5519	60

① 见试剂附录.

② 大约是 75% 的(−)-薄荷醇和 25%(+)-新薄荷醇的混合物．用旋光进行分析(乙醇中)：(−)-薄荷醇：$[\alpha]_D^{20}$ −48.2°；(+)-新薄荷醇：$[\alpha]_D^{20}$ +19.7°.

③ 对于环链而言是顺式构型；顺,顺-萘烷醇：平伏键醇.

④ 桥位的醇(见第 448 页脚注).

⑤ 如胺一样处理，但用石油醚浸煮氢氧化铝沉淀.

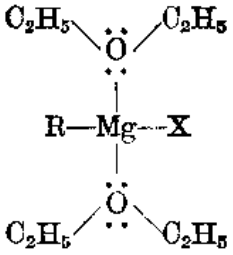
⑥ 滴加到干燥的四氢呋喃中.

五、格氏反应

格氏试剂是有机镁的化合物，其最重要的制法是将卤代烷或卤代芳基 (RX) 与金属镁反应，通常如下式所示：

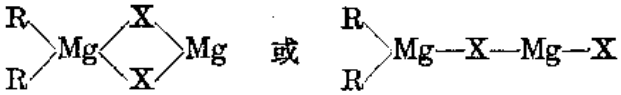
$$R—X+Mg \longrightarrow R—Mg—X \tag{3-7-176}$$

虽然这个反应一般在无水乙醚中进行，但也可用其他的亲核溶剂，如较高级的醚类(二丁基醚，苯甲醚，四氢呋喃)。格氏化合物的每个镁原子通常与二分子溶剂连结，形成一个很稳定的复合物，例如：



(3-7-177)

格氏化合物的结构还不完全清楚，据最近的研究，其结构似乎是：



(3-7-178)

但由于式 (3-7-176) 所示的结构式既很简单又已广泛，所以我们仍然使用它。在式 (3-7-176) 中，卤代烷的反应速度以碘代烷为最快，氯代烷最慢，但氯代烷的产量比溴代烷和碘代烷都高。就芳基卤化物来说，一般只有其溴化物和碘化物才能发生反应。

由于碳-镁键极性很高，故碳原子带有部分阴电荷，因此格氏化合物是亲核试剂，很容易与亲电子物质发生反应，这些最重要的物质是：

(1) 含活泼氢原子的化合物；

(2) 卤代烷；

(3) 金属卤化物；

(4) 带有极性双键的化合物(如羰基化合物)。

1) 格氏化合物与含有活性氢原子的物质(水、醇、酚、羧酸、硫醇、伯胺、仲胺、酰胺、乙炔和其他 C—H 酸性化合物)反应，生成碳氢化合物。

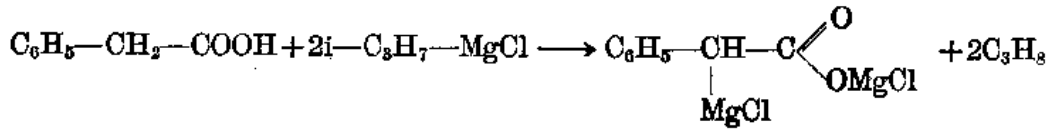
$$—Mg—Y+HX \longrightarrow RH+X—Mg—Y \tag{3-7-179}$$

这一反应能用于活性氢的定量测定，以碘化甲基镁为格氏试剂，用容量法(策烈维提诺夫法)测定所产生的甲烷的体积。

对于按正常的方法(式 3-7-176)较难或完全不能得到的格氏化合物(吡咯、乙炔等)，用这个反应来制备是很适合的：

$$HC{\equiv}C—H+CH_3—MgX \longrightarrow HC{\equiv}C—MgX+CH_4 \tag{3-7-180}$$

苯乙酸与氯化异丙基镁反应形成伊瓦诺夫(Иванов)试剂也是属于这一类型的反应。



(3-7-181)

2) 格氏化合物与卤代烷反应生成碳氢化合物，与伍尔兹合成反应相似：

$$R—Mg—X+X—R' \longrightarrow R—R'+MgX_2 \tag{3-7-182}$$

此时叔卤代烷，烯丙基卤代物和卤化苄特别容易反应。因此在按(式 3-7-176)制取格氏化合物时，该反应成了一个讨厌的副反应。

3) 格氏化合物与正电性比镁更大的金属的卤化物反应，卤素被烷基取代．如：

$$2R{-}Mg{-}X+CdCl_2 \longrightarrow R_2Cd+MgX_2+MgCl_2 \qquad (3\text{-}7\text{-}183)$$

使用卤化银和卤化铜(II)时，反应反常地以伍尔兹合成的方式进行．如：

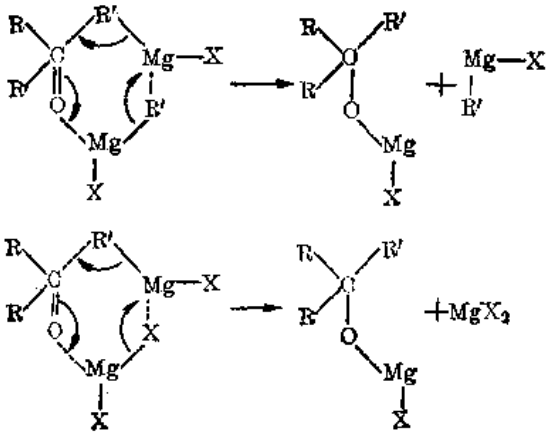
$$2R{-}Mg{-}X+2AgBr \longrightarrow R{-}R+MgBr_2+2Ag \qquad (3\text{-}7\text{-}184)$$

反应式 (3-7-183) 对于制备其他的有机金属化合物较为重要．这一方法在工业上被用来从四氯化硅制取烷基氯硅烷，而烷基氯硅烷则是合成硅酮的原料．

4) 格氏试剂与羰基化合物的反应：作为亲核试剂，格氏试剂能加成到亲电性的羰基上：

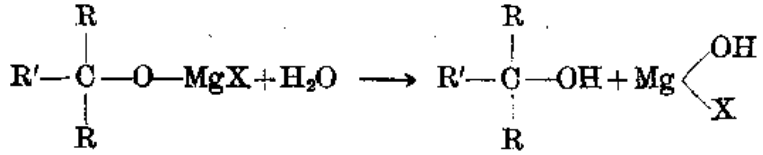
$$R{-}Mg{-}X+\rangle C{=}O \longrightarrow R{-}\underset{|}{\overset{|}{C}}{-}O{-}Mg{-}X \qquad (3\text{-}7\text{-}185)$$

但是，只有在和第二个分子的格氏试剂或另一个路易氏酸(例如溴化镁)形成的环状络合物内，羰基的低亲电活性和有机镁化合物的亲核能力被提高后，反应才能发生：



(3-7-186)

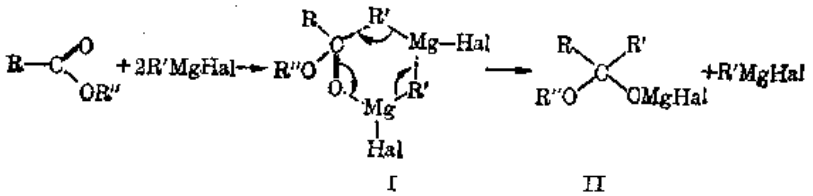
生成的烷氧基镁随即水解而开裂：



(3-7-187)

用这种方法可从甲醛制取甲醇，从其他醛制取仲醇．叔醇由酮制得，羧酸从二氧化碳制取．

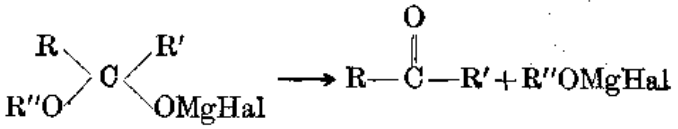
羧酸衍生物(酯、酸酐和酰卤)首先按式(3-7-186)方式发生反应．



(3-7-188)

I II

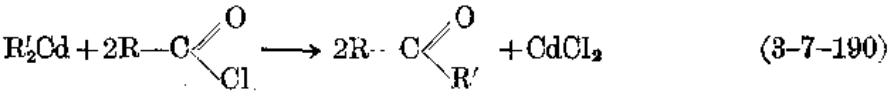
加成物 II 可看作是半缩醛的盐，它不稳定，会分解成酮和烷氧化合物：



(3-7-189)

得到的酮按式(3-7-186)与第二个分子的格氏化合物反应，生成叔醇.

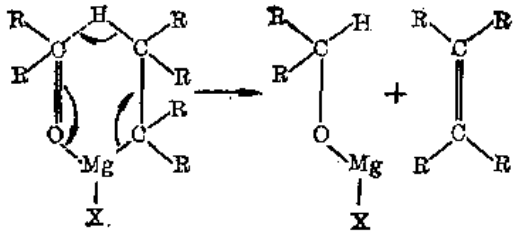
与式(3-7-2)中所列的羰基活性的次序相同，酮与格氏化合物的反应比酯更快. 因此不可能分离出作为中间体出现的酮. 然而若以酰氯作为羰基组分，在特殊条件下还是能将酮分离出来的. 但在酮的合成中，有机镉化合物的效果更好，这是由于它的活性只能攻击酰氯，而酮却不受影响：



(3-7-190)

格氏化合物与其他极性双键（如 —C═N、>C—N—、>C═S、—N═O）的反应在某种意义上与羰基的反应十分类似. 与 C═C 双键的反应只发生于 C═C 双键被一个共轭羰基所极化的时候(1, 2-和 1, 4-加成).

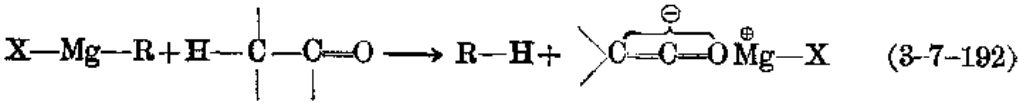
格氏反应常伴有副反应，当由于立体因素而使环状过渡态 (式 3-7-186) 成为不可能时尤其如此. 当羰基化合物或格氏试剂带有大体积的基团时，在环状络合物内的空间只能容许一个有机镁分子存在，这时较小的氢负离子就常常代替烷基而转移到羰基上去，使化合物被还原，格氏试剂则转化成链烯(格利雅还原).



(3-7-191)

但是，如果有立体障碍的格氏试剂在溴化镁存在下进行反应，由于溴化镁体积较小，就能按式(3-7-186)直接形成通常的环状过渡态，因而式(3-7-191)的还原反应受到显著的抑制.

如果具有立体障碍的格氏试剂在 β-位置上没有氢原子，那就不可能发生与式(3-7-191)一样的还原反应. 在这种情况下，反应所形成的是羰基化合物的烯醇镁：



(3-7-192)

因此，这样的格氏试剂可作为强碱性缩合剂用于酯缩合反应(参见第 377 页).

进行格氏反应的若干要点：由于格氏反应深受水和醇的影响，所以必须注意用作溶剂的乙醚，不仅要无水而且要无醇. 这样反应才能迅速开始，在与较低级的卤代烷反应时更是如此.

有些时候，反应起步很困难. 这时可向溶液中加几滴溴或四氯化碳；如果需要，还可稍稍加温；也可加些碘来腐蚀镁(碘粒与干燥的镁屑在火焰上短暂加热)或加入小量无水溴化镁促使反应开始.

格氏化合物对氧较为敏感. 虽然溶液面上乙醚蒸气的"缓冲层"通常足以防止氧化，但必要时反应仍须在惰性气体中进行反应.

表 3-7-44 格氏反应

产物	羰基化合物	格氏化合物	物理常数	收率 (%)
戊醇-2	乙醛	溴化丙基镁	b. p. 119°C, n_D^{20}1.4053	35
辛醇-2	乙醛	溴化己基镁	b. p. $_{10}$74°C, n_D^{20}1.4245	45
乙基,异丙基甲醇	异丁醛	溴化乙基镁	b. p. 127°C, n_D^{20}1.4175	68
苄基,异丙基甲醇	异丁醛	氯化苄基镁	b. p. $_{15}$118°C, n_D^{20}1.5091	75
三氯甲基苯基甲醇	三氯乙醛①	溴化苯基镁	b. p. $_{12}$145°C, m. p. 37°C	70
乙基苯基甲醇	苯甲醛	溴化乙基镁	b. p. $_{15}$107°C, n_D^{20}1.5257	78
二甲基乙基甲醇②	丙酮	溴化乙基镁	b. p. 102°C, n_D^{20}1.4042	60
二甲基异丙基甲醇	丙酮	氯化异丙基镁或溴化异丙基镁	b. p. 118°C, n_D^{20}1.4176	70
甲基二乙基甲醇	甲基乙基甲酮	溴化乙基镁	b. p. 122°C, n_D^{20}1.4186	57
二苯基甲基甲醇③	苯乙酮	溴化苯基镁	b. p. $_{12}$155°C, m.p. 90°C (醚)	80
1-苯基-3, 4-二氢萘④	α-萘满酮	溴化苯基镁	b. p. $_{18}$178°C, n_D^{20}1.6297	60
三乙基甲醇⑤	碳酸二乙酯	溴化乙基镁	b. p. 136°C, n_D^{20}1.4216	80
二乙基甲基甲醇	乙酸乙酯	溴化乙基镁	b. p. 122°C, n_D^{20}1.4186	67
二甲基乙基甲醇	丙酸乙酯	溴化正丙基镁	b. p. $_{17}$77°C, n_D^{20}1.4439	58
二乙基正丙基甲醇	丁酸乙酯	溴化乙基镁	b. p. $_{40}$80°C, n_D^{20}1.4300	61
三苯基甲醇	苯甲酸乙酯	溴化苯基镁	m. p. 162°C(苯)	75
三甲基乙酸(特戊酸)	二氧化碳	溴化叔丁基镁	b. p. $_{20}$78°C, m. p. 35°C	63
苯甲酸	二氧化碳	溴化苯基镁	m. p. 122°C(水)	90
苯乙酸⑥	二氧化碳	溴化苄基镁	b. p. $_{12}$144°C, m. p. 76°C	79
α-萘甲酸	二氧化碳	α-溴化萘基镁	m. p. 160°C(30% 乙酸)	80

① 见试剂附录.
② 乙醚溶液不要洗涤,用碳酸钾干燥.
③ 蒸馏时,1, 1-二苯乙烯是主要产物,见第 187 页.
④ 蒸去醚后,剩余物与 20 毫升醋酐一起在水浴中加热 20 分钟,然后蒸馏.
⑤ 0.2 摩尔酯用 0.75 摩尔格氏化合物.
⑥ 在 −20°C 通进二氧化碳.

【实验通法——经格氏化合物制备醇和羧酸】

1) 格氏化合物的制取

在装有滴液漏斗,搅拌器和带氯化钙管的回流冷凝管的 1 升三口烧瓶中,放入 0.5 摩尔镁屑,用 50 毫升无水乙醚浸没,在搅拌下,滴入总量为 0.5 摩尔卤代烷或芳基卤的 1/20. 稍现混浊和醚液温度上升,即表示反应开始. 如果反应仍不开始,则加入 0.5 毫升溴或几滴四氯化碳,并稍微加热. 反应开始后,将留下的卤代烷或芳基卤溶于 125 毫升无水乙醚中并滴入反应液内,其速度以保持醚液稍稍沸腾为宜. 如果反应过分剧烈,则用水冷却. 滴加完毕后,在水浴上温和地煮沸,直至镁全部溶解(约 30 分钟).

2) 格氏化合物与醛、酮的反应

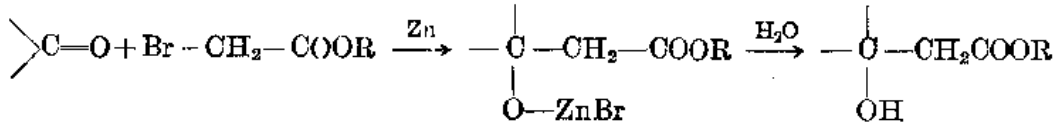
把 0.4 摩尔羰基化合物(酯用 0.2 摩尔)溶解于等体积的无水乙醚,在搅拌下,滴加到由 0.5 摩尔卤化物制得的格氏试剂中. 加完后,在水浴上搅拌加热 2 小时. 然后冷却,加入 50 克碎冰水解,然后添加少量稀释 1 倍的盐酸使形成的沉淀刚刚溶解. 在制备叔醇时,甚至在这种条件下也会脱水. 这时用 50% 氯化铵水溶液代替盐酸. 分出乙醚层. 水层用醚提取二次以上,合并提取液,依次用饱和亚硫酸氢盐溶液、碳酸氢盐溶液和少量水洗涤,用硫酸钠干燥后蒸去醚,剩余物进行分馏或重结晶.

3）格氏化合物与二氧化碳的反应

把干燥的二氧化碳气流猛烈地通入冷至 −5°C 的格氏试剂溶液中，通入速度以保持反应温度为 0°C 为宜．当放热反应结束后，继续通入二氧化碳 1 小时．然后如方法 2）用冰和盐酸分解，分出的醚层用硫酸镁干燥，蒸除溶剂，剩余物真空蒸馏或以热水重结晶，水中可能要加少量盐酸．

由伊瓦诺夫试剂(式 3-7-181)和多聚甲醛制取 2-苯基-3-羟基丙酸：F. F. Bliche, H. Reffelson, 和 B. Barna, J. Am. Chem. Soc. **74**, 253(1952)．

雷弗马斯基(Reformatsky)合成与格氏反应相似，α-卤代酯在金属锌存在下和酮或醛发生反应．



(3-7-193)

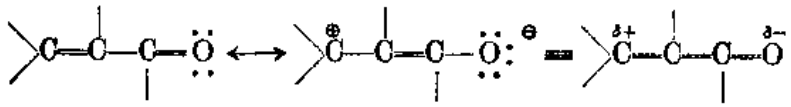
作为中间体形成的有机锌化合物的活性比类似的镁化合物为低．它与不太活泼的酯羰基不起反应，而只和醛或酮的羰基发生反应．

雷弗马斯基反应一般是为了合成 α, β-不饱和酯，这种酯很容易经 β-羟基酯的脱水而生成，有时甚至在反应中就已形成．

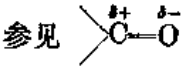
从溴乙酸乙酯和苯甲醛制备 β-苯基-β-羟基丙酸乙酯：C. R. Hauser 和 D. S. Breslow, Org. Syntheses **21**, 51 (1941)．

第四节　插烯羰基化合物的反应

当碳-碳双键在羰基或其类似基团的 α, β-位时，会象羰基一样能与亲核试剂反应．在这样的系统里，π 电子在整个不饱和区域形成电子云(见第二篇)：

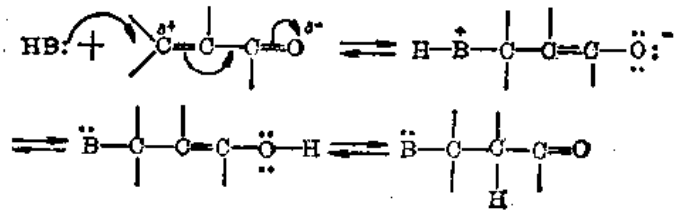


(3-7-194)

参见 

因此，羰基碳原子的性质丝毫不受影响地转移到 β-碳原子或共轭系统中末端的碳原子上(当存在几个共轭双键时)．这一转移称为插烯作用，相应的化合物[1]称为羰基化合物的插烯类似物(乙烯同系物)．

因此插烯系统的末端碳原子能以羰基碳原子相同的方式和碱发生反应：



(3-7-195)

[1] 同样，芳香系统也有转移电子的作用，我们称之为"插苯作用"．

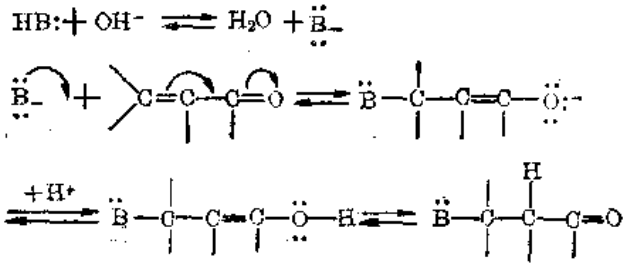
反应的结果，亲核反应物加成到碳-碳双键上.

具有活泼双键的化合物的活性大致依下列次序递减：α，β-不饱和醛>α，β-不饱和酮>α，β-不饱和腈>α，β-不饱和羧酸酯>α，β-不饱和酰胺.

这类物质中，重要的代表性化合物是：丙烯醛，甲基乙烯甲酮，丙烯腈[1]和丙烯酸酯. 当这些化合物被烷基或芳基取代时，它们的活性总是低于原来的化合物.

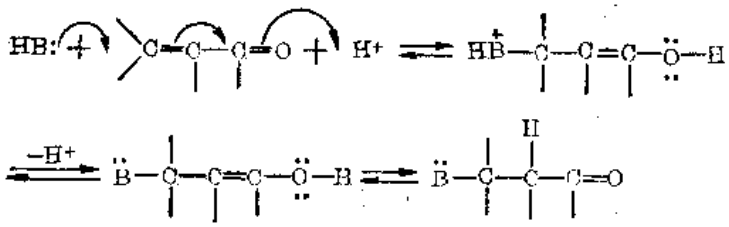
能对这种羰基化合物发生加成作用的其他物质为：具有游离电子对的化合物(如：氨、胺、醇、酚、硫醇、某些无机酸)以及C—H酸性化合物(氰氢酸、醛、酮、β-二羰基化合物和它们的类似物). 第一组化合物的加成反应既受碱的催化(使碱基活化)也受酸(使插烯羰基化合物活化)的催化：

碱催化：



(3-7-196)

酸催化：

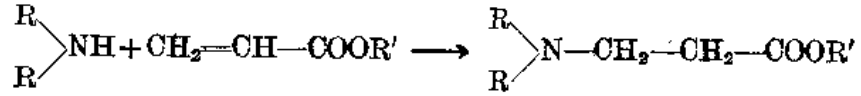


(3-7-197)

C—H酸性化合物一定要在加成反应以前通过脱质子过程而转化为有加成能力的阴离子. 因此，它们的加成反应通常是碱催化的(式3-7-196). 所用的碱催化剂一般是碱金属的氢氧化物，碱金属的醇盐和氢氧化苄基三甲基铵(三通B). 对于反应活性较高的化合物也可以用三乙胺. 所用的酸催化剂是硫酸、醋酸、三氟化硼等.

一、胺对α，β-不饱和羰基化合物的加成

胺对α，β-不饱和羰基化合物和腈的加成比较顺利，如：



(3-7-198)

氨和脂肪胺因碱性较大，故在温和条件下不用催化剂也能进行加成反应. 但芳香胺需要100°C以上的温度，同时常常还需要用酸催化剂. 在脂肪伯胺的加成反应中，通过选用不同的化学配比和温度能得到单加成物和双加成物. 但从氨来制取单加成物时，只有在特殊条件下才能得到有实用价值的收率.

[1] 丙烯腈的加成也称为氰乙基化.

【实验通法——胺对插烯羰基化合物的加成】

注意！大多数插烯羰基化合物具有毒性或催泪性，应在通风橱中进行反应。

1）脂肪胺

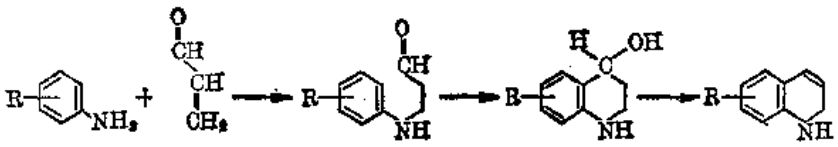
在装有搅拌器，滴液漏斗，回流冷凝管和内插温度计的500毫升三口烧瓶中，溶解1.1摩尔相应的脂肪胺于150毫升乙醇中．在搅拌下滴加1摩尔新蒸馏过的 α，β-不饱和羰基化合物，内部温度保持于30°C以下．如果要从伯胺制取双加成物，则需用2.5摩尔的羰基组份．

对丙烯腈或甲基乙烯甲酮进行单加成时，反应物应放置过夜；对丙烯酸乙酯的单加成，需放置24小时；合成双加成物时，放置时间要加倍．最后将产品进行真空蒸馏．

2）芳香胺

把0.5摩尔芳香胺，0.5摩尔新蒸馏过的 α，β-不饱和化合物和20毫升冰醋酸的混合物置于圆底烧瓶中，加热回流，然后真空蒸馏．

芳香胺对 α，β-不饱和醛或酮的酸催化加成反应在斯克劳普（Skraup）喹啉合成（式3-7-199）和多布纳-米勒（Doebner-Miller）合成中也得到了应用．在上述合成中，α，β-不饱和羰基化合物常常不是从外面加进去，而是在反应期间生成的（例如：从甘油生成的丙烯醛和由三聚乙醛生成的丁烯醛）．在发生胺的加成以后，醛基和芳香核发生酸催化缩合反应（参见第267页），这样得到二氢喹啉：



(3-7-199)

最后脱氢生成喹啉（Skraup），或歧化生成四氢喹啉和喹啉衍生物（Doebner-Miller）．

在斯克劳普合成中，通常使用与所用胺相当的硝基苯来氧化二氢喹啉．五氧化二砷，三

表3-7-45　胺对插烯羰基化合物的合成

产　物	原　料	方　法	物理常数	收率(%)
β-甲氨基丙酸乙酯	甲胺，丙烯酸乙酯	1)	b. p.$_{17}$65°C，n_D^{20}1.4218	42
甲氨基-双-(β，β′丙酸二乙酯)	甲胺，丙烯酸乙酯	1)	b. p.$_{3}$122°C，n_D^{20}1.4411	80
β-甲氨基丙腈	甲胺，丙烯腈	1)	b. p.$_{16}$74°C，n_D^{15}1.4342	75
甲氨基-双-(β，β′丙腈)	甲胺，丙烯腈	1)	b. p.$_{5}$138°C，n_D^{20}1.4606	80
β-哌啶丙酸乙酯	哌啶，丙烯乙酯	1)	b. p.$_{17}$116°C，n_D^{20}1.4548	80
β-哌啶丙腈	哌啶，丙烯腈	1)	b. p.$_{18}$115°C，n_D^{20}1.4697	90
β-苄胺丙酸乙酯	苄胺，丙烯酸乙酯	1)	b. p.$_{3}$134°C，n_D^{20}1.5060	85
苄胺-双-(β，β′-丙酸乙酯)	苄胺，丙烯酸乙酯	1)	b. p.$_{1}$170°C，n_D^{20}1.4941	80
β-二乙氨丙腈	二乙胺，丙烯腈	1)	b. p.$_{18}$84°C，n_D^{20}1.4353	85
4-哌啶丁酮-2	哌啶，甲基乙烯甲酮	1)	b. p.$_{11}$101°C，n_D^{20}1.4630	80
β-苯胺基丙酸乙酯	苯胺，丙烯酸乙酯	2)	b. p.$_{2}$146°C，n_D^{20}1.5313	50
β-(对甲苯胺基)丙酸甲酯	甲苯胺，丙烯酸甲酯	2)	b. p.$_{6}$150°C，m. p. 60°C（苯/石油醚）	50
β-苯胺基丙腈	苯胺，丙烯腈	2)	b. p.$_{6}$160°C，m. p. 49°C（醇/水）	80
β-(对甲氧苯胺基)丙腈	对甲氧基苯胺，丙烯腈	2)	b. p.$_{n}$221°C，m. p. 64°C（醇/水）	70

氯化铁等也适宜做脱氢剂.

【实验通法——斯克劳普喹啉合成】

在装有搅拌器，内插温度计，滴液漏斗及回流冷凝管的500毫升三口烧瓶中，放置0.4摩尔芳胺，1.8摩尔无水甘油及0.47摩尔五氧化二砷的混合物．在搅拌下加热到140°C左右，从滴液漏斗加入约为总量(110克)一半的浓硫酸，剩下的一半浓硫酸在最初生成的沉淀溶解以后逐滴加入．在150～155°C再反应4小时．冷却后，倒入1升水中，放置过夜．过滤，在剧烈搅拌下向酸性滤液中添加浓苛性钠溶液，使成碱性．

产物为液体时，碱性混合物要进行水蒸汽蒸馏，馏出液用醚提取几次．乙醚提取液用苛性碱干燥，蒸出乙醚，剩余物经20厘米维格罗分馏柱真空蒸馏．

产物为固体时，滤出粗产物，置于真空干燥器中干燥，然后把它溶解于丙酮，通入氯化氢使盐酸盐沉淀出来．滤集，并溶解于水，加活性炭煮沸，过滤，中和，再把喹啉游离出来，滤集、最后从水/酒精中重结晶．

表3-7-46 斯克劳普喹啉合成

产物	原料	物理常数	收率(%)	注意事项
喹啉	乙酰苯胺①	b. p. $_{14}$112°C, n_D^{20}1.6218	50	用0.25摩尔硝基苯做氧化剂代替As_2O_5
6-硝基喹啉	对硝基苯胺	m. p. 151°C(醇/水)	50	
1-氮菲	2-萘胺	m. p. 93°C(石油英)	50	

① 在反应期间被水解为苯胺．

二、水、硫化氢、醇和硫醇对α，β-不饱和羰基化合物的加成

在酸性或碱性催化剂(碱性催化剂更常用)的存在下，醇对活泼双键发生加成反应：

$$ROH+CH_2{=}CH{-}COOR' \longrightarrow RO{-}CH_2{-}CH_2{-}COOR' \qquad (3\text{-}7\text{-}200)$$

水亦能发生同样的加成，或者产生β-羟基化合物，或者产生相应的β，β′-二取代二乙醚．

由于硫化物的亲核能力较大，硫化氢和硫醇的加成反应比水和醇更容易发生．这样，即使不用催化剂(醋酸铜(II)，在此作为多聚化的抑制剂)，甲硫醇也能与丙烯醛反应．

由甲硫醇对丙烯醛的加成制备β-甲硫基丙醛

$$\left[CH_3SC\begin{matrix}NH\\ \diagup\\ \diagdown\\ NH_2\end{matrix}\right]_2 H_2SO_4 \xrightarrow{NaOH} CH_3SH$$

$$CH_3SH+CH_2{=}CHCHO \longrightarrow CH_3SCH_2CH_2CHO \qquad (3\text{-}7\text{-}201)$$

注意！必须注意第169页中对硫醇处理的说明，丙烯醛有很强的催泪性．

在装有气体导入管和带排气管的回流冷凝管的500毫升二口烧瓶中，放置0.28摩尔的甲基异硫脲硫酸盐[1]与110毫升5N苛性钠溶液，小心加热，并慢慢通进氮气流．反应所释

[1] 其制备见：有机合成，第II集，281页(1964)．

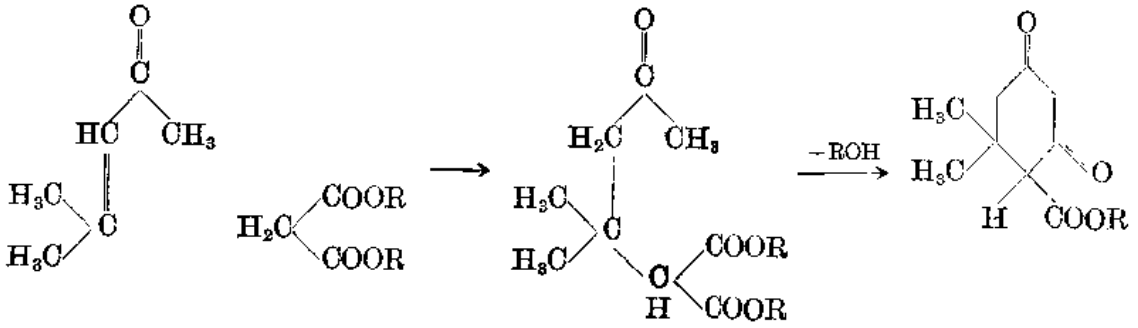
放的甲硫醇气体经过一只反接的洗瓶、一只装有稀硫酸的洗瓶(内盛1体积的浓硫酸和2体积的水)和放有氯化钙的干燥塔，然后通入装有搅拌器，内插温度计，气体进口管和排气管的三口烧瓶中．在此烧瓶内放有0.5摩尔新蒸馏过的丙烯醛和0.25克醋酸铜(II)．反应温度应保持于35～40°C(在冰浴中冷却)．经过约90分钟以后，所有异硫脲硫酸盐均被分解，反应完毕．用一支短维格罗柱进行真空分馏，沸点53°C/11毫米汞柱，n_D^{20}1.4850，收率为60%．

三、C—H酸性化合物对插烯羰基化合物的加成(米哈尔加成)

在碱催化剂存在下，C—H酸性化合物对插烯羰基化合物的加成具有特殊的制备意义．β-二羰基化合物进行这类反应特别顺利，酮和苯乙腈型的腈发生加成反应也很顺利．这类反应常被称之为米哈尔(Michael)加成反应．

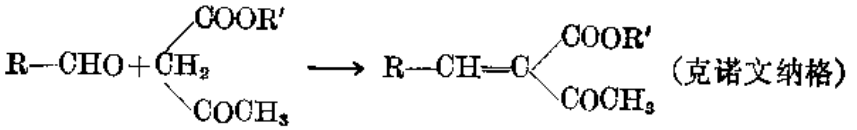
如果C—H酸性成分具有几个活泼氢原子，那么，与单加成物一样有可能形成多加成物．使用过量的C—H酸性成分，或加溶剂稀释时常常得到单加成物，而且收率相当高．

米哈尔反应常常由于紧随着加成而发生的醛醇缩合或克莱森缩合而使情况复杂化．例如，当丙二酸乙酯在等摩尔量的醇钠中用异丙叉丙酮处理时，情况就是这样．这个反应是制得二氢雷琐辛的重要途径：

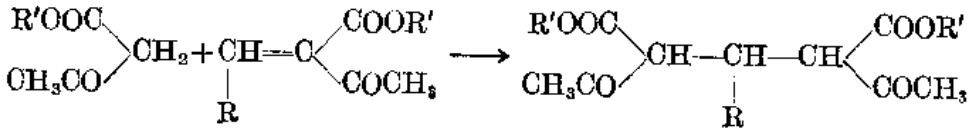


(3-7-202)

另一方面，米哈尔加成常常是在醛醇缩合反应之后发生．例如，在克诺文纳格反应(第372页)条件下，由β-二羰基化合物和醛生成的α，β-不饱和产物常常与另一分子的β-二羰基化合物发生米哈尔加成反应，生成烷叉双-(β-二羰基)化合物，例如：



(克诺文纳格)



(3-7-203)

这种趋向在用甲醛时特别明显．

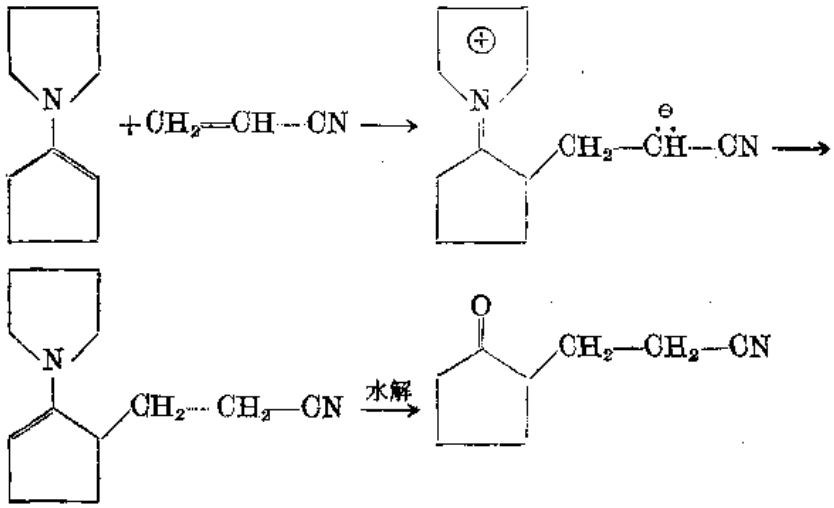
如果使用相应的烯胺作为C—H酸性成分，在其和醛或酮的反应中，由碱性催化剂所引起的副反应便可予以避免．如：

表 3-7-47 米哈尔加成

产物	原料	物理常数	收率(%)
二氰乙基丙二酸乙酯	丙二酸乙酯，丙烯腈	m. p. 62°C(酒精)	90
氰乙基乙酰胺基丙二酸乙酯①	乙酰胺基丙二酸乙酯溶于500毫升酒精中，丙烯腈	m. p. 94°C(酒精)	70
单氰乙基乙酰乙酸乙酯	乙酰乙酸乙酯，丙烯腈	b. p.$_2$121°C, n_D^{25}1.4446	60
四氰乙基环戊酮	环戊酮的200毫升苯液，丙烯腈	m. p. 176°C(二甲基甲酰胺)	95
1-氰乙基环己酮-[2]-羧酸乙酯	环己酮-[2]-羧酸乙酯，丙烯腈	b. p.$_{0.5}$142°C, n_D^{25}1.4700	85
二氰乙基苯乙腈	苯乙腈溶于250毫升酒精中，丙烯腈	m. p. 70°C(酒精)	80
5-乙酰基-5-乙氧羰基壬烷-2, 8-二酮	乙酰乙酸乙酯，甲基乙烯甲酮	b. p.$_1$160°C	80
3-异丙基-3-乙氧羰基庚烷-2, 6-二酮	异丙基乙酰乙酸乙酯，甲基乙烯甲酮	b. p.$_1$130°C, n_D^{18}1.4825	65
γ-氧代丁基苯乙腈	苯乙腈，甲基乙烯甲酮	b. p.$_2$155°C	60
9-羟基萘烷酮	环己酮，甲基乙烯甲酮	m. p. 148°C(甲基环己酮，或在115°C/0.4毫米汞柱升华)	30
γ-氧代丁基环己酮-[2]-羧酸乙酯	环己酮-[2]-羧酸乙酯，甲基乙烯甲酮	b. p.$_{0.5}$140°C, n_D^{25}1.4730	70
2-(γ-氧代丁基)-2-甲基环己烷-1, 3-二酮	2-甲基环己烷-1, 3-二酮，甲基乙烯甲酮	b. p.$_{0.1}$122°C, n_D^{25}1.4910	70
1-氰基-1-乙氧羰基-2-苯基戊烷-4-酮	氰基乙酸乙酯，苄叉丙酮的100毫升醚液	b. p.$_1$175°C, n_D^{20}1.5107	70
1,2-二苯基-1-氰基戊烷-4-酮	苯乙腈，苄叉丙酮溶于100毫升乙醚中	b. p.$_1$184°C	80
3, 3-二乙氧羰基-3-乙酰胺基丙醛②	乙酰胺基丙二酸乙酯溶于500毫升酒精中，丙烯醛	逐步处理没有纯化	85
2-乙氧羰基-3-苯基环己烯-[5]-酮-[1]	乙酰乙酸乙酯，肉桂醛	b. p.$_5$162°C, n_D^{20}1.5635	50
2-乙酰基戊二酸二乙酯	乙酰乙酸乙酯，丙烯酸乙酯	b. p.$_4$135°C, n_D^{19}1.4420	65

① 是经皂化制备谷氨酸的原料：N. F. Albertson 和 S. Archer, J. Am. Chem. Soc. **67**, 2043(1945)；经氢化和皂化制备鸟氨酸，同上。

② 是制备色氨酸的原料：O. A. Moe 和 D. T. Warner, J. Am. Chem. Soc. **70**, 2763, 2765(1948)。



(3-7-204)

【实验通法——米哈尔加成反应】

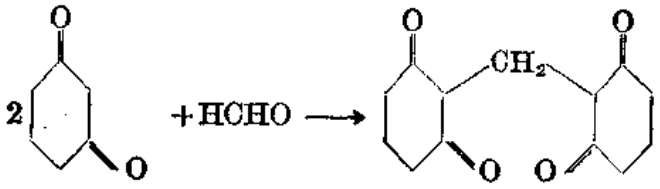
注意！许多 α, β-不饱和羰基化合物具有毒性和催泪性，需在通风橱中进行反应.

将 1 摩尔 C—H 酸性反应物放入装有搅拌器，内插温度计，滴液漏斗和回流冷凝管的 1 升三口烧瓶中，加入由 0.5 克钠及 10 毫升酒精或 1 克苛性碱及 10 毫升酒精制成的催化剂溶液. 在剧烈搅拌下，滴入 1.1 摩尔新蒸馏的 α, β-不饱和组分，控制滴加速度使温度保持在 30～40°C 之间. 要制取二加成物，三加成物和四加成物时，每摩尔 C—H 酸性化合物需分别用 2, 3 和 4 摩尔的 α, β-不饱和组分. 如果 C—H 酸性化合物中有一个以上的氢原子，而且要制取单一加成物时，那么每摩尔 α, β-不饱和组分便要使用 2 摩尔 C—H 酸性化合物. 必须绝对保证反应在只加入少量插烯羰基化合物之后就开始进行(温度上升)，否则必须加入更多的催化剂. 滴加结束后，停止搅拌，放置过夜. 析出固体产物时，滤集，用水洗涤，重结晶. 产物为液体时，用大致相等体积的二氯甲烷或乙醚来处理混合物，用冰醋酸中和，水洗，加硫酸镁干燥，蒸馏. 如果使用了能与水互溶的溶剂(参见表 3-7-49)，可在上述处理之前把它蒸馏出来.

由氢氰酸和丙烯腈制备丁二腈：A. P. Terentev 和 A. N. Kost, Ж. О. Х. **21**, 1867 (1951).

由吲哚和丙烯腈制备 β-(3-吲哚基)丙腈：A. P. Terenter, A. N. Kost, 和 V. A. Smit, Ж. О. Х. **26**, 557 (1956).

【次甲基-双-(二氢间苯二酚)的制备[1]】



(3-7-205)

把 0.12 摩尔甲醛溶液加入 0.15 摩尔二氢间苯二酚的水 (300 毫升) 溶液中，小心加热至刚出现混浊. 然后室温放置过夜，滤集产物，用水洗涤. 产量为理论量. 熔点 132°C.

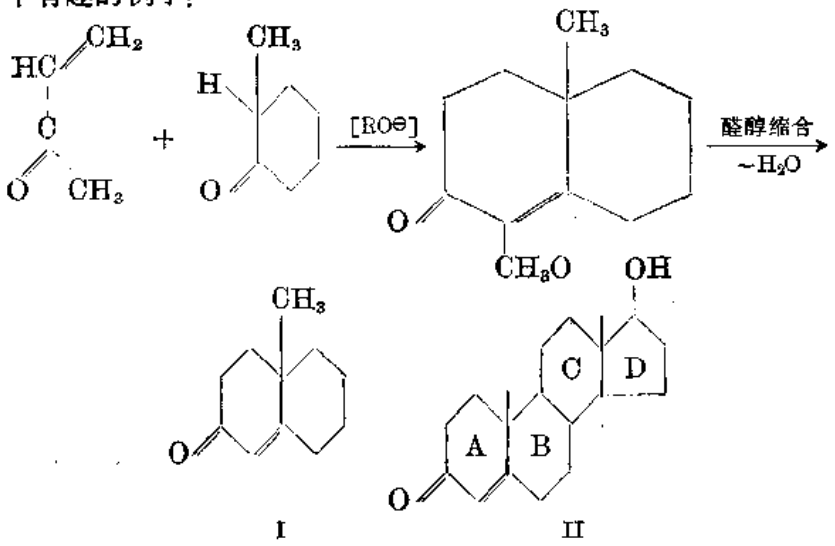
5, 5-二甲基二氢间苯二酚 (双甲酮) 的类似反应可用于甲醛与其他醛类的定性检查和定量测定.

[1] H. Stetter, Angew. Chem. **67**, 784 (1955).

双甲酮(5, 5-二甲基-环己二酮-1, 3)可以根据式(3-7-202)所得到的产物经成酮裂解而制取: R. L. Shriner 和 H. R.Todd, Org. Syntheses, Coll. Vol. II, 200 (1943). 有机合成, 第 II 集, 139 页(1964).

米哈尔加成反应的制备价值极大，因为它可以通过一步反应在化合物中接上数个碳原子的碳链.

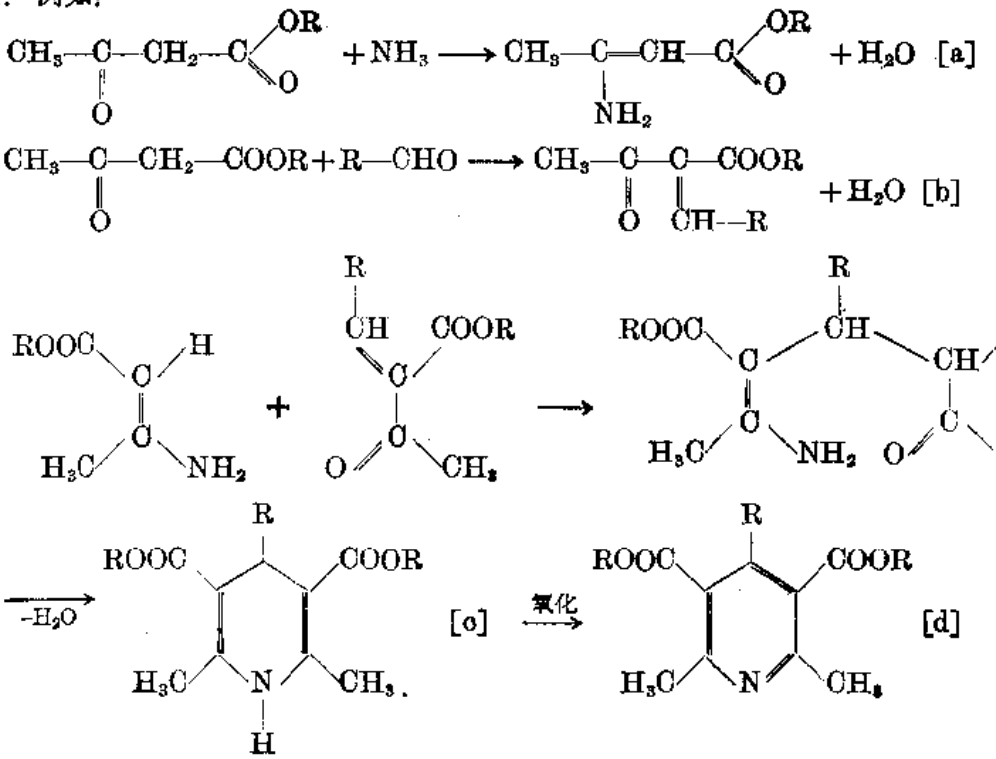
下面是一个有趣的例子:



(3-7-206)

甲基乙烯甲酮对 2-甲基环己酮-[1] 进行加成，随后由醛醇缩合而环化，便生成一个带角甲基的六氢化萘酮 (式 3-7-206 I). 可以看到，这个化合物含有甾体的 A 环和 B 环 (见 II), 而且由于米哈尔反应具有真正的立体专一性, 因此它对甾体的合成意义很大.

当乙酰乙酸乙酯和氨或伯胺及醛反应时，按照汉斯(Hantzsch)的方法，可以得到二氢吡啶. 例如:



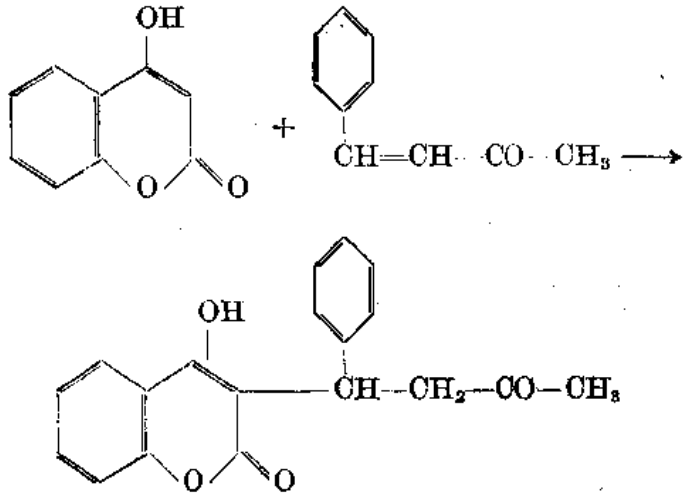
(3-7-207)

(3-7-208)

这一方面生成了β-氨基或β-烷氨基丁烯酸乙酯(式3-7-207a)，另一方面，在克诺文纳格反应里生成了烷叉或芳叉乙酰乙酸酯[b]．[a]和[b]发生米哈尔加成反应生成烯胺，最后由烯胺生成二氢吡啶-3，5-二羧酸乙酯[c]；如用氨反应时，它容易(如用亚硝气)脱氢生成吡啶二羧酸乙酯[d]．

上述作为中间体的物质也可单独制取，然后再转化成最终产物．闭环的原理对吡啶衍生物的合成是非常有用的．

在工业上，重要的杀鼠剂杀鼠灵(Warfarin)就是通过4-羟基香豆素对苄叉丙酮进行米哈尔加成而制取的：



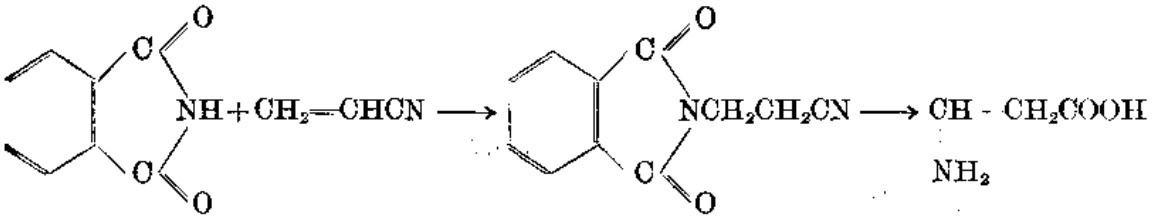
(3-7-209)

四、酰胺对α，β-不饱和羰基化合物的加成

无取代或单取代的胺也能对α，β-不饱和羰基化合物和腈进行加成，反应常常由碱催化．邻苯二甲酰亚胺、琥珀酰亚胺之类的酰亚胺以及磺酰胺特别适合于加成反应．它们很容易被催化剂转化成碱的形式，从而具有加成能力(见第442页)．

因为能通过酰胺基的皂化得到β-氨乙基化合物，所以酰胺的加成产物颇有价值．例如，应用于制备β-丙氨酸，由氨或单烷基胺的直接加成制备β-氨乙基化合物是困难的．下面列出的方法对于实验室制备β-丙氨酸较为满意．

【β-氨基丙酸的制备】



(3-7-210)

1) 经邻苯二甲酰亚胺氰乙基化制备β-邻苯二甲酰亚胺丙腈

将2摩尔邻苯二甲酰亚胺，130毫升二甲基甲酰胺和2.5摩尔丙烯腈的混合物置于装有搅拌器，回流冷凝管和温度计的1升三口烧瓶中，在水浴上加热到60°C．在搅拌下，一次加入4毫升50% 苛性钾溶液，反应一般立刻开始．如果几分钟后不见温度上升，可再加一些苛性钾溶液．碱的需要量取决于苯二甲酰亚胺质量的优劣，其中应尽可能地不含氨羰基

苯甲酸. 内温很快上升到120°C左右，将澄清的淡黄色溶液在120°C继续保持20～30分钟. 然后稍冷却，在搅拌下倒入2升左右的冷水中. 必须将反应混合物在尚未析出结晶以前从反应瓶中倒出. 滤出无色结晶，用冷水洗涤. 熔点154°C(酒精)，收率为95%.

2) β-邻苯二酰亚胺丙腈水解生成β-氨基丙酸

在3升圆底烧瓶中，放置2摩尔β-邻苯二甲酰亚胺丙腈(粗品)和900毫升20%盐酸，加热煮沸5小时. 约4小时后，生成的邻苯二甲酸忽然沉淀出来，引起猛烈的暴沸(烧瓶必须夹好). 反应完毕，把反应物趁热倒入烧杯中冷却，并经常搅拌. 滤出邻苯二甲酸沉淀，用水仔细洗涤. 合并滤液，在沸水浴中用水泵减压蒸干，剩余物在同样条件下干燥1小时. 蒸馏剩余物趁热用150毫升甲醇处理，充分混合，过滤，滤渣以同样方法用甲醇处理二次以上，每次用量为100毫升. 合并甲醇提取液，冷却后再次过滤，滤液中加三-正丁胺或二乙胺使呈弱碱性反应，于是氨基酸达到等电点而沉淀，滤集，用甲醇洗涤. 熔点200°C，收率为80%(以邻苯二酰亚胺计算).

五、卤化氢对插烯羰基化合物的加成

卤化氢的加成得到β-卤代羰基化合物，例如：

$$CH_2{=}CH{-}COOR + HCl \longrightarrow Cl{-}CH_2{-}CH_2{-}COOR \qquad (3\text{-}7\text{-}211)$$

因此这种加成反应是不服从马尔柯夫尼科夫定则的.

【实验通法——卤化氢对插烯羰基化合物的加成】

在隔绝潮气的情况下，向0.2摩尔新蒸馏过的插烯羰基化合物(用冰盐浴冷却到 −10°C左右)中，通入干燥的卤化氢气体，控制气流速度，以使烧瓶内温度不要超过 −5°C. 当吸收的气体达到理论量之后(称重计量)，将烧瓶密闭，于0°C放置过夜，反应混合物依次用水和10%碳酸氢钠溶液洗涤后，再用水洗涤，加硫酸镁干燥，蒸馏.

表3-7-48 卤化氢对插烯羰基化合物的加成

产物	原料	物理常数	收率(%)
β-氯代丙腈	丙烯腈，氯化氢	b. p. $_{20}$87°C, n_D^{20}1.4360	95
β-溴代丙腈	丙烯腈，溴化氢	b. p. $_{25}$92°C, n_D^{20}1.4789	90
β-氯丙酸乙酯	丙烯酸乙酯，氯化氢	b. p. $_{20}$80°C, n_D^{20}1.4254	80
β-溴丙酸甲酯	丙烯酸甲酯，溴化氢	b. p. $_{18}$65°C, n_D^{20}1.4542	80
溴丙酸乙酯	丙烯酸乙酯，溴化氢	b. p. $_{19}$78°C, n_D^{18}1.4569	90
β-溴异丁酸甲酯	异丁烯酸甲酯，溴化氢	b. p. $_{22}$76°C, n_D^{20}1.4551	80

参考资料

乙缩醛、硫醇、甲亚胺、肟、腙、和硫化氢加成物的制备

[1] O. Bayer, in Houben-Weyl, Vol. VII/1, pp. 413～83(1954).

亚胺的制备和反应

[2] R. W. Layer, Chem. Rev. 63, 489～510(1963).

烯酸的制备和反应

[3] J. Szmuszkovicz, Advances in Org.Chem. 4, 1～113(1963).

乙缩醛的制备

[4] H. Meerwein, in Houben-Weyl, Vol. VI/3, pp. 204～70(1965).

羧酸、酯、酰氯、酸酐、酰胺和酰肼的制备

[5] H. Henecka et al., in Houben-Weyl, Vol. VIII, pp. 359～680(1952).

异氰酸酯的反应

[6] A. A. Blagonra vova and G. A. Levkovich, Успех Химия, **24**, 93～119(1955).

[7] J. H. Saunders and R. J. Slocombe, Chem. Reviews **43**, 203～18(1948).

烯酮的反应

[8] G. Qua dbeck in Neuere Methoden, Vol. **2**, pp. 88～107(1960); Angew. Chem. **68**, 361(1956).

[9] R. N. Lacey, Advances in Org. Chem. **2**, 213～63(1960).

羰基化合物的催化氢化

[10] G. Schiller, in Houben-Weyl, Vol. IV/2, pp. 303～12, 318～28(1955). H. Adkins, Org. Reactions **8**, 1～27(1954).

[11] B. M. Bogoslowski and S. S. Kasakowa, Skelettkatalysatoren in der organischen Chemie, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, 1960.

胺的还原烷基化

[12] F. Moller and R. Schröter, in Houben-Weyl, Vol. XI/1, pp. 602～48(1957).

[13] W. S. Emerson, Org. Reaction **4**, 174～225(1948).

克莱门生(Clemmensen)还原

[14] E. L. Martin, Org. Reaction **1**, 155～209(1942).

黄鸣龙还原

[15] V. M. Rodionov and N. G. Yarzeva, Reaktsii i Metody Issledovaniya Organicheskikh Soedinenii **1**, 7～98(1951).

[16] D. Todd, Org. Reactions **4**, 378～422(1948).

氰醇的制备、斯特雷克合成

[17] P. Kurtz, in Houben-Weyl, Vol. VIII, pp. 274～86(1952).

醛醇缩合反应

[18] O. Bayer, in Houben-Weyl, Vol. VII/1, pp. 76～94(1954).

普金(Perkin)反应

[19] H. Henecka and E. Ott, in Houben-Weyl, Vol. VIII, pp. 442～50(1952).

[20] J. R. Johnson, Org. Reactions I, 210～65(1942).

吖内酯(Azlactone)合成

[21] H. E. Carter, Org. Reactions **3**, 198～239(1946).

达普缩水甘油酸酯的合成

[22] O. Bater, in Houben-Weyl, Vol. VII/1, pp. 326～9(1954).

[23] M. S. Newman and B. J. Magerlein, Org. Reactions **5**, 413～40(1949).

曼里奇反应

[24] R. Schröter, in Houben-Weyl, Vol. XI/1, pp. 731～95(1957).

[25] H. Hellmann, in Neuere Methoden, Vol. **2**, pp. 190～207(1960); Angew. Chem. **69**, 463(1957).

[26] F. F. Blicke, Org. Reactions **1**, 303～41(1942).

[27] H. Hellmann and G. Opitz, Aminoalkylierung, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., 1960.

酯缩合反应

[28] H. Henecka, in Houben-Weyl, Vol. VIII, pp. 560～89(1952).

[29] C. R. Hauser and B. E. Hudson, Jr., Org. Reactions **1**, 266～302(1942).

羰基化合物(用酰氯)的酰化

[30] H. Henecka, in Houben-Weyl, Vol. VIII, pp. 610～12(1952).

[31] C. R. Hauser et al., Org. Reactions **8**, 59～196(1954).

羰基化合物的烷化

[32] H. Henecka, in Houben-Weyl, Vol. VIII, pp. 600～10(1952).

[33] A. C. Cope et al., Org. Reactions **9**, 107～331(1957).

用胺和铵盐进行羰基化合物的烷化

[34] H. Hellmann, Angew. Chem. **65**, 473(1953).

[35] J. H. Brewster and E. L. Eliel, Org. Reactions **7**, 99～197(1953).

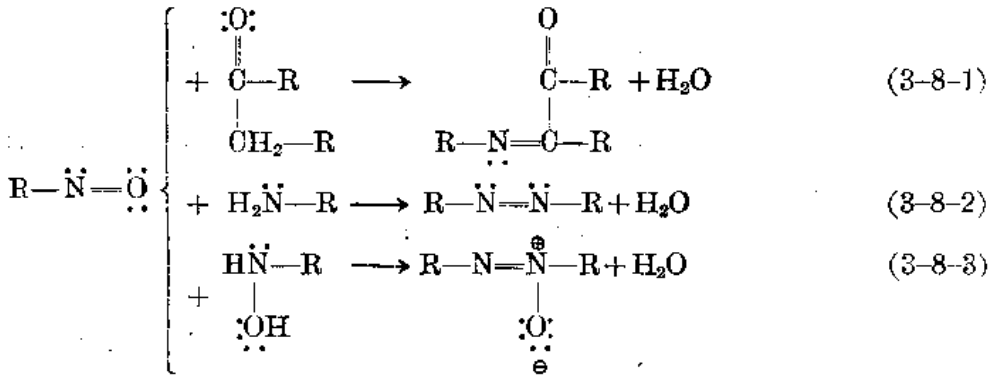
羰基化合物的溴化和氯化

[36] R. Stroh, in Houben-Weyl, Vol. V/3, pp. 611～36(1962).
[37] A. Roedig, in Houben-Weyl, Vol. V/4, pp. 164～210(1960).
米尔温-旁道夫-维勒还原
[38] T. Bersin, in Neuere Methoden, Vol. 1, pp. 137～54(1949).
[39] A. L. Wilds, Org. Reactions 2, 178～223(1944).
欧芬脑尔氧化
[40] T. Bersin, in Neuere Methoden, Vol. 1, pp. 137～54(1949).
[41] C. Djerassi, Org. Reactions 6, 207～72(1951).
卡涅柴罗反应
[42] H. Henecka and E. Ott, in Houben-Weyl, Vol. VIII,pp. 455～6(1952).
[43] T. A. Geissman, Org. Reactions 2, 94～113(1944).
栁卡特-瓦拉奇反应
[44] F. Moller and R. Schröter, in Houben-Weyl, Vol. XI/1, pp. 648～64(1957).
[45] B. M. Bogoslovski, Reaktsii i Metody Issledovaniya Organisheskikh Soedinenii 3, 253～314(1954).
[46] M. L. Moore, Org. Reactions 5, 301～30(1949).
用复合氢化物的还原
[47] F. Bohlmann, Pharmazie 5, 306～11L950 (1950).
[48] H. Hörmann, in Neuere Methoden, Vol. 2, p. 145(1960); Angew. Chem. 68, 601(1956).
[49] E. Schenker, Angew. Chem. 78, 81～107(1961).
[50] W. G. Brown, Org. Reactions 6, 469～510(1951).
[51] E. V. Roginskaya, Успех Химия 21, 3～39(1952).
从酰氯和有机金属化合物合成酮
[52] D. A. Shirley, Org. Reactions 8, 28～58(1954).
[53] J. Cason, Chem. Rev. 40, 15～32(1947).
用有机锂化物的合成
[54] G. Wittig, in Neuere Methoden, Vol. 1, pp. 469～88(1949).
曾弗马斯克合成
[55] H. Henecka, in Houben-Weyl, Vol. VIII, pp. 511～13(1952).
[56] R. L. Shriner, Org. Reactions 1, 1～37(1942).
氨和胺对α,β-不饱和羰基化合物的加成
[57] F. Möller, in Houben-Weyl, Vol. XI/1, pp. 272～89(1957).
[58] N. H. Cromwell, Chem. Rev. 38, 83～137(1946).
斯克劳普喹啉合成
[59] R. H. F. Manske and M. Kulka, Org. Reactions 7, 59～98(1953).
米哈尔反应
[60] E. D. Bergmann et al., Org. Reactions 10, 179～555(1959).
[61] H. Henecka, in Houben-Weyl, Vol. VIII, pp. 590～8 (1952).
氰乙基化
[62] P. Kurtz, in Houben-Weyl. Vol. VIII, pp. 340～4(1952).
[63] H. A. Bruson, Org. Reactions 5, 79～135(1949).
[64] A. P. Terentev and A. N. Kost, Reaktsii i Metody Issledovaniya Organicheskikh Soedinenii 2, 47～208 (1952).

第八章　杂羰基化合物的反应[1]

不但羰基的氧，而且羰基的碳原子也可以被其他杂原子（氮、硫）代替．这样我们得到N═O和S═O基，它们除形式上相似以外，也发生和羰基相似的反应．杂羰基化合物中最重要的典型是亚硝基、硝基和磺基及其衍生物．

亚硝基的"羰基活性"和醛基相当，从下列反应可看出这一点：



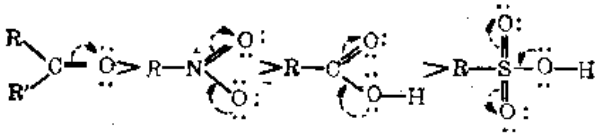
(3-8-1)

(3-8-2)

(3-8-3)

硝基的"羰基活性"比亚硝基低，这是由于硝基发生中介效应的可能性很大，相当于羧基或羧酸阴离子．硝基容易被还原这一事实说明它的"羰基活性"大约介于酮和羧酸之间．

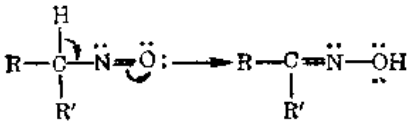
磺酸基与羧基相仿，由于中介效应的可能性很大，其"羰基活性"较低：



(3-8-4)

当用中介效应的可能性来作为衡量"羰基活性"的主要标准时，对于α-氢原子的酸化效应也取决于杂羰基的诱导效应．

由于在α-位带有氢原子的脂肪族亚硝基化合物能自发地异构化为异亚硝基化合物(肟)，故应认为亚硝基对于邻近的氢原子具有强烈的酸化效应．



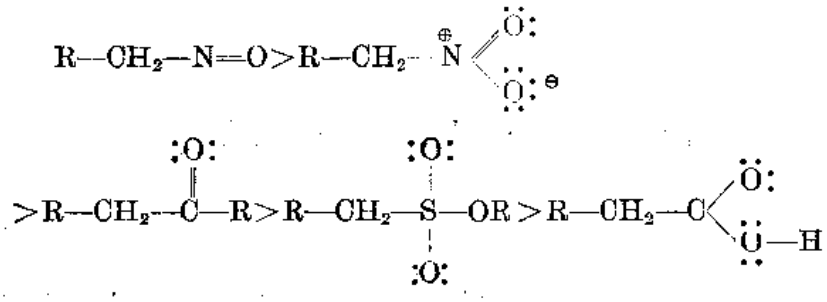
(3-8-5)

硝基的酸化作用比亚硝基低，但比醛或酮大．因此，在和醛发生混合的醛醇缩合反应时，硝基化合物常常起亚甲基成分的作用．象肟一样，伯和仲硝基化合物容易溶解在碱的水溶液中而形成盐．

尽管简单醛的游离烯醇型是未知的，具有α-氢原子的亚硝基化合物也只有肟型稳定，然而带α-氢原子的硝基化合物的酸型(烯醇)和硝基型(与酮型类似)却都能加以析离．

磺酸基及其衍生物对邻近氢原子的酸化作用比羧基更强．C—H酸性按下列顺序降低：

[1] 杂羰基 (Hetero-analogous Carbonyl) 系羰基的碳原子被杂原子取代．



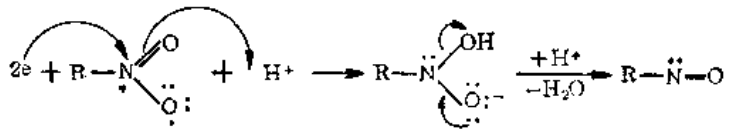
(3-8-6)

第一节 硝基化合物和亚硝基化合物的还原

硝基化合物的还原可用非贵金属(最好在酸溶液中)进行，利用催化氢化、电解还原和某些其他还原试剂也能达到目的.

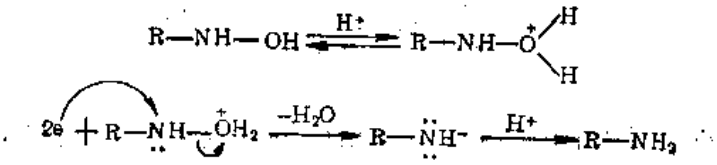
用金属的还原反应或用分子氢的催化氢化反应的机理，均与羰基化合物的还原相似(参见第 351 页).

硝基化合物首先被还原成亚硝基化合物：



(3-8-7)

亚硝基化合物以同样方式转变成取代的羟胺. 由于亚硝基的羰基活性很大，亚硝基化合物的氢化比硝基化合物更为迅速，所以一般在还原时无法分离出来. 在酸性溶液中用金属还原时，反应的最终产物是伯胺.



(3-8-8)

在中性或弱酸性溶液，例如在氯化铵水溶液中，用锌粉还原硝基化合物时，羟胺的还原反应很慢，故可以用这个方法制备羟胺.

在碱性介质中还原芳香族硝基化合物时，阻碍亚硝基化合物和羟胺的还原，以至竞争反应成为决定因素.

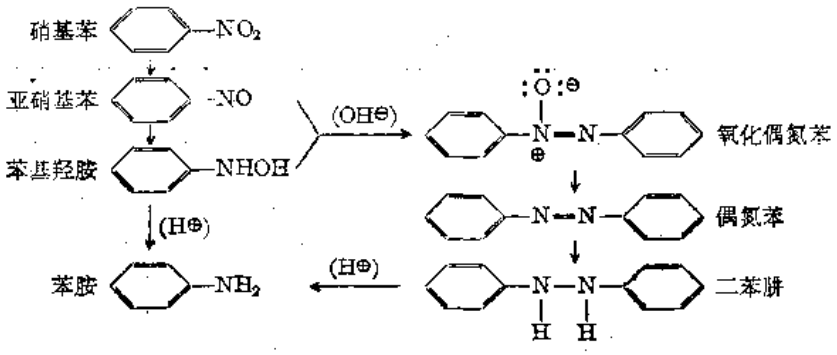
游离芳基羟胺的亲核性很强，所以容易与芳香族亚硝基衍生物反应. 该反应与薛夫碱的形成相似，并生成氧化偶氮化合物，继续还原成偶氮苯，最终被还原为二苯肼. 表 3-8-1 列出了在各种条件下还原芳香族硝基化合物时生成的主要产物.

除亚硝基苯和稳定的偶氮苯以外，还原芳香族硝基化合物时生成的全部中间体在强酸影响下都能发生重排. 在这种条件下，苯基羟胺生成对氨基酚[1]，氧化偶氮苯生成对羟基偶氮苯，二苯肼转变成联苯胺(参见第 459 页).

芳香族硝基化合物的催化还原能顺利进行，通常生成伯胺. 分子氢可用肼代替，肼被脱氢后变为氮.

[1] 对氨基酚(洛定那)及其衍生物是重要的显影剂.

表 3-8-1　芳香族硝基化合物的还原



用肼还原的优点，由于其选择性，故羰基不受影响．但在高温和碱性条件下就失去这种选择性(沃夫-克什-黄鸣龙还原，参见第 358 页)，例如间硝基苯甲醛还原为间甲苯胺就是如此．

用铁在盐酸中所进行的拜沙还原，在工业上很重要(金属铁很便宜，酸的耗量低，生成的氧化铁可用作颜料)．

$$4C_6H_5NO_2+9Fe+4H_2O \xrightarrow{(HCl)} 4C_6H_5NH_2+3Fe_3O_4 \qquad (3\text{-}8\text{-}9)$$

由于用锌在盐酸中所进行的还原反应操作简便，故在定性分析中颇为重要．如果用锌在冰醋酸和醋酐中进行还原，便直接得到乙酰化的胺．

硫化铵、硫化钠和连二亚硫酸钠适宜于还原硝基化合物．它们对于多硝基化合物的部分还原特别重要(例如二硝基化合物还原为硝基苯胺)．

【实验通法——芳香族硝基化合物的催化还原】

$$ArNO_2 \xrightarrow{H_2} ArNH_2 \qquad (3\text{-}8\text{-}10)$$

1) 用分子氢氢化

催化氢化的一般程序和安全注意事项参阅第 230 和 15 页．

芳香胺有毒，能经过呼吸器官和皮肤被人体所吸收．

在带搅拌器或能摇动的高压釜中，溶解 1 摩尔硝基化合物于 10 倍量的溶剂(水、酒精、二氧环己烷、烷烃)，加入 10% (以硝基化合物为基准)的阮来镍．在室温和 100 大气压下进行氢化．为了散发大量的反应热 (542×10^3 焦耳/摩尔)，使用溶剂是必要的．

后处理氢化完毕后，分离催化剂，蒸去溶剂，得到的粗品胺在减压下加以蒸馏．

2) 用肼作氢源进行还原

在装有回流冷凝管的二口烧瓶 (或带昂雪兹接头的圆底烧瓶) 中，溶解 1 摩尔硝基化合物(或 0.5 摩尔二硝基化合物)于 10 倍量的酒精中，加入 2.5 摩尔水合肼(80～100%)[1]．将反应液加热到 30～40°C，并添加少量阮来镍的酒精混悬液[2]．氮气的放出即表明反应已经开始．在氮气停止放出以后，再加入 1 份催化剂．当加入催化剂后再也没有气体放出时，即将反应物加热回流 1 小时．滤去催化剂，滤液用活性炭脱色．经真空蒸馏或重结晶得到胺．

本法也适于半微量制备和定性分析．

部分还原间-二硝基苯以制备间硝基苯胺：H. H. Hodgson 和 E. R. Ward, J. Chem.

[1] 将水合肼稀溶液浓缩并测定其浓度，见试剂附录．

[2] 应准备约相当于硝基化合物重量 5% 的阮来镍，还原二硝基化合物时，用量需加倍．

Soc. (London) 1949, 1316.

表 3-8-2 芳香族硝基化合物还原为伯胺

胺	原料	方法	物理常数	收率(%)
苯胺	硝基苯	1)2)	b. p. $_{10}$69°C, n_D^{20}1.5863	90
3-溴苯胺	3-溴硝基苯	1)2)	b. p. $_{12}$130°C, n_D^{20}1.6260, m. p. 18°C	50
4-氨基苯乙醚	4-硝基苯乙醚	1)2)	b. p. $_{8}$127°C, m. p. −2°C	85
α-萘胺	α-硝基萘	1)2)	b. p. $_{12}$160°C, m. p. 50°C	90
4-氯苯胺	4-硝基氯苯	1)2)	b. p. $_{20}$130°C, m. p. 71°C (酒精)	95
2-氯苯胺	2-硝基氯苯	1)2)	b. p. $_{20}$115°C, n_D^{20}1.5895	95
邻-甲苯胺	邻-硝基甲苯	1)2)	b. p. $_{20}$121°C, n_D^{20}1.5728	70
对-甲苯胺	对-硝基甲苯	1)2)	b. p. $_{18}$84°C, m. p. 45°C	70
3-氯苯胺	3-硝基氯苯	1)	b. p. $_{18}$113°C, n_D^{20}1.5930	70
2, 4-二氨基甲苯	2, 4-二硝基甲苯	1)2)	b. p. $_{8}$149°C, m. p. 99°C (水)	80
3-氨基二苯甲酮	3-硝基二苯甲酮	2)	m. p. 87°C (酒精/水)	70
3-氨基苯甲醛缩乙二醇	3-硝基苯甲醛缩乙二醇	2)	b. p. $_{0.5}$123°C, n_D^{20} 1.5740	80

【用锡和盐酸还原芳香族硝基化合物为伯胺】(定性分析实验通法)

将 0.5 克硝基化合物、1.5 克细粒状的锡和 8 毫升稀释一倍的盐酸，加热煮沸 1 小时. 冷却后，用倾泻法把未溶解的金属除去，加 5 毫升水稀释反应混合物，用乙醚提取未反应的原料和非碱性副产物. 将水溶液迅速倾入过量的苛性钠溶液中，用乙醚提取胺，提取液加固体碱干燥，蒸去乙醚. 当沉淀出的 β-锡酸妨碍乙醚提取时，则利用水蒸汽蒸馏法把胺分出. 粗品胺即可用于鉴定. 在还原酸性硝基化合物时 (例如硝基苯甲酸)，当然不可能从碱性溶液中用乙醚提取还原产物，但氨基酸或氨基酚在碱性溶液中可以直接进行苯甲酰化.

【用过氯酸滴定法测定胺的当量】[1]

精确称量 0.5~1 克胺，溶解于 10 毫升无水冰醋酸中. 加入数滴指示剂溶液后，用 0.1N 过氯酸的冰醋酸溶液[2]进行滴定，直到指示剂变色为止. 用结晶紫为指示剂时从蓝变绿；而用 α-萘酚苯 (α-naphtholbenzein) 时则从黄变绿.

$$\text{当量数 } E=\frac{a\times 1000}{b\times n}$$

a=样品重量(克)，b=过氯酸溶液量(毫升)，n=酸的当量浓度.

芳香族硝基化合物的还原是制备芳香族伯胺的最通用的方法，因为后者通常不能从芳基卤制得(见第 145 页). 脂肪族硝基化合物是不容易得到的，但脂肪胺却容易从醇、烷基卤和氨(参见第 164 页)或腈的催化氢化(见第 352 页)制得.

在工业上，芳胺也是通过硝基化合物的还原来制备的(见第 242 页)，这可利用催化还原法(在铜上)或拜沙法完成. 最重要的工业产品是苯胺，它用以制造染料、药物(乙酰苯胺、磺酰胺，见第 443 页)硫化促进剂(例如巯基苯并噻唑)和抗氧剂.

正象硝基化合物一样，亚硝基和异亚硝基化合物(肟)也可被还原成胺. 因为乙酰氨基丙二酸酯(见第 339 页)具有特别重要的制备用途，故于此处列出其制备方法.

【乙酰氨基丙二酸二乙酯的制备[3]】

[1] 参见 Houben-Weyl, Vol. II, p. 661 (1953).

[2] 见试剂附录.

[3] 参见K. Shaw 和 C. Nolan, J. Org. Chem. 22, 1670 (1957).

$$HON{=}C(COOC_2H_5)_2 \xrightarrow[(CH_3CO)_2O]{Zn+CH_3COOH} CH_3CONHCH(COOC_2H_5)_2 \qquad (3\text{-}8\text{-}11)$$

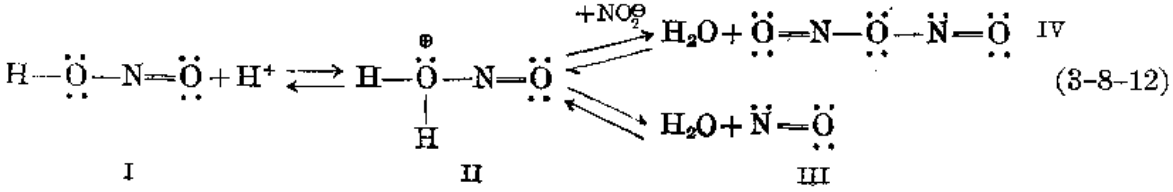
在装有昂雪兹接头、搅拌器、回流冷凝管和温度计的三口烧瓶中，将0.15摩尔异亚硝基丙二酸二乙酯和醋酸钠的加成物溶解于200毫升冰醋酸和300毫升醋酐中．加热到80°C后，逐渐加入80克锌粉，使反应温度始终保持在110～115°C．加完锌粉后，在此温度下继续加热30分钟．趁热迅速过滤(最好是用电加热的砂芯漏斗)，残余物用沸腾的冰醋酸洗涤两次，每次70毫升(在通风橱中进行)．

真空蒸去溶剂（最后以沸水浴加热)，残余物用二氯甲烷充分煮沸．依次用饱和氯化钠溶液和碳酸氢钠溶液洗涤提取液，加硫酸镁干燥，蒸去溶剂．剩下的粗品酯用异丙醇重结晶．熔点97°C，收率为80%．

用催化氢化法制备乙酰氨基丙二酸二乙酯：M. Vignau, Bull. Soc. Chim. France, 1952, 638.

第二节　亚硝酸的反应

亚硝酸是最重要的亚硝基化合物，和它相类似的羰基化合物是羧酸．从它们的类似性可以预料，亚硝酸的"羰基活性"将是低的，因为亚硝基氮原子上的部分正电荷大量的被羟基的 +M 效应(见第305页)所补偿．所以为了加速它和碱的反应，必须用酸催化．



(3-8-12)

显然，亚硝酸对亲核进攻的反应活性在化合物II、III和IV(式3-8-12)中都有所提高．

在这种情况下，亚硝酸的反应活性比羧酸更强．例如，亚硝酸和C—H酸性化合物反应生成异亚硝基化合物(见第425页)，羧酸就不能发生类似的反应．

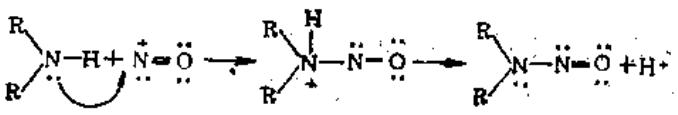
亚硝酸的酸催化反应可简单地认为是亚硝酰阳离子 (式3-8-12 III) 的作用．至于II、III和IV中究竟哪一个起亚硝化试剂的作用，则取决于溶液中的酸浓度 (关于重氮化的机理见参考文献，第444页)．

一、亚硝酸和氨基化合物的反应

脂肪叔胺和亚硝酸不能发生羰基型的反应，只形成不稳定的铵盐．

芳香叔胺在芳香核上发生亚硝化(芳香族亲电取代，见第270页)．

亚硝酸和仲胺反应生成亚硝胺：



(3-8-13)

从N-单取代(仲)酰胺相应地生成亚硝基酰胺．在与亚硝酸的反应中，甲基化的氨基比

未取代的氨基更快.

N-亚硝基烷基酰胺在重氮烷的制备中很重要(见第 433 页).

【亚硝基甲基脲的制备】

$$CH_3NH_2\cdot HCl+NH_2CONH_2 \longrightarrow CH_3NHCONH_2 \xrightarrow{HNO_2} CH_3N(NO)CONH_2 \quad (3\text{-}8\text{-}14)$$

注意! 亚硝基甲基脲受到热和光的作用时发生爆炸并燃烧,应装于棕色瓶内,置于冰箱中保存.

把 1.5 摩尔甲胺盐酸盐和 5 摩尔脲溶解于 400 毫升水中,加热回流 3 小时. 添加 1.6 摩尔亚硝酸钠后,冷却到 −10℃. 在搅拌下将反应物慢慢倒入 600 克冰和 110 克浓硫酸的混和物中,用冰盐冷却. 滤集析出的亚硝基化合物,用冰水洗涤. 熔点 124℃ (分解),收率为 80%. 从甲醇中重结晶. 产品毋需作进一步纯化即可用来制备重氮甲烷.

亚硝基甲苯磺酰胺的制备: Th. J. de Boer 和 H. J. Backer, Org Syntheses **34**, 96 (1954).

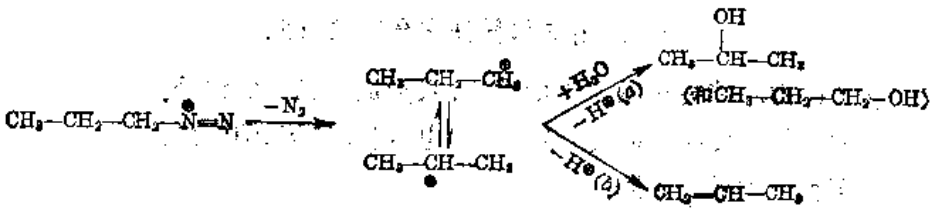
伯胺和亚硝酸的反应在第一步中与仲胺的反应相似. 由于伯氨基氮上还有一个可被利用的氢原子(式 3-8-15 III),于是 III 重排为 IV (见亚硝基-异亚硝基互变异构).

$$\underset{\text{I}}{R\text{—}\ddot{N}H_2}+\overset{\oplus}{N}\text{—}\ddot{O} \longrightarrow \underset{\text{II}}{R\text{—}\overset{\oplus}{N}H_2\text{—}N\text{—}\ddot{O}} \xrightarrow{-H^\oplus} \underset{\text{III}}{R\text{—}\ddot{N}H\text{—}N\text{=}O}$$

$$\underset{\text{IV}}{R\text{—}\ddot{N}\text{=}N\text{—}\ddot{O}H} \underset{-H^\oplus}{\overset{+H^\oplus}{\rightleftharpoons}} \underset{\text{V}}{R\text{—}\ddot{N}\text{=}N\text{—}\overset{\oplus}{\ddot{O}}H_2} \xrightleftharpoons{-H_2O} \underset{\text{VI}}{R\text{—}\overset{\oplus}{N}\text{≡}N} \qquad (3\text{-}8\text{-}15)$$

在反应所需的酸性条件下,氢氧化重氮化合物 IV 上加成一个质子,脱去 1 分子水而形成重氮盐阳离子 VI. 在其中已经形成了分子氮的结构. 所以重氮盐非常容易脱去氮,当重氮基不能与中介系统共轭,或当阳离子不易转变成共轭结构时尤其如此.

伯氨基化合物和亚硝酸的反应,在任何情况下都能生成重氮盐离子,但此后的反应却有所不同: 脂肪族伯胺 (R = 烷基) 甚至在 0℃ 以下就发生氮的消除,剩下的正碳离子以常规方式(参见第 141 页)趋于稳定,即离子遭受溶剂(一般是水)的亲核性取代(式 3-8-16a),以及在某种程度上发生质子的消除,而转变成烯烃. 正碳离子也可以预先异构化为低能量的离子,例如正丙胺主要生成异丙醇:

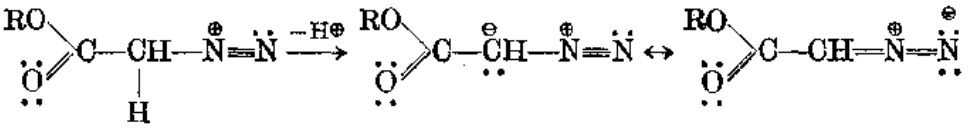


(3-8-16)

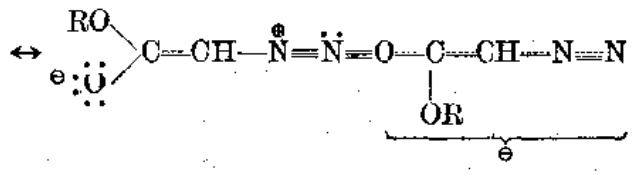
按照完全类似的方式,亚硝酸可使伯酰胺脱去氨基而生成羧酸(酰胺温和的皂化).

α-氨基酯或 α-氨基酮和亚硝酸反应时,在低温下虽然不发生脱氨基作用,却从受羰基活化的 α-位上消除质子而形成 α-重氮酯或 α-重氮酮.

以重要的甘氨酸酯为例,列出反应式如下:



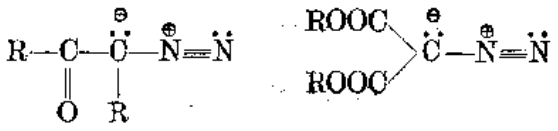
重氮醋酸乙酯



(3-8-17)

由于电子的大量离域化形成了遍及整个分子的共轭系统，这种重氮化合物是相当稳定的.

α-重氮酮和重氮丙二酸酯比α-重氮羧酸酯更稳定.



重氮酮　　重氮丙二酸烷酯

重氮酮也可经其他方法制备(以酰氯和重氮甲烷反应，见第 435 页).

芳香族伯胺和亚硝酸反应（重氮化）生成的重氮盐是稳定的，由于重氮基与芳核发生共轭. 重氮盐受热时以相似的方式分解成烷基重氮离子(见第 426 页).

重氮化一般在水溶液中进行，使亚硝酸钠与无机酸作用得到亚硝酸. 生成的重氮盐通常不加分离，在溶液中用于进一步的反应.

由于芳胺的碱性比脂肪胺低得多，在重氮化反应中用无机酸(式 3-8-12) 来使亚硝酸活化就显得特别重要. 此外，也需要过量的酸来阻止生成的重氮盐与尚未反应的游离胺发生偶合(形成三氮烯，见第 430 页). 但只有存在于水解平衡中的游离胺才能和亚硝酸发生反应. 酸的浓度决定于胺的碱性. 对于苯胺型的胺，相对于每摩尔胺和亚硝酸钠应使用 2.5～3 摩尔无机酸；碱性较弱的胺需要的酸浓度更高. 例如，2, 4, 6-三硝基苯胺，其氨基大约只相当于酰胺的碱性，故必须在浓硫酸、磷酸或冰醋酸中重氮化. 这一类胺的重氮化甚至不用亚硝酸钠，而是用浓硝酸在等摩尔的硫酸亚铁存在下进行.

当在无水溶液(冰醋酸、二氧环己烷、氯化氢饱和的无水酒精)中用亚硝酸酯（见第 424 页)进行重氮化时，得到固体重氮盐，加入乙醚即可使沉淀析出. 干燥的重氮盐有强烈的爆炸性，对冲击和热很灵敏.

【实验通法——芳胺重氮盐溶液的制备】

$$ArNH_2 \xrightarrow{HNO_2} ArN_2^{\oplus}X^{\ominus}(X^{\ominus}=Cl^{\ominus} 或 HSO_4^{\ominus}) \qquad (3\text{-}8\text{-}18)$$

在装有搅拌器的烧瓶或烧杯中，溶解 1 摩尔芳香伯胺于 2.5～3 摩尔稀盐酸 (1:1) 或稀硫酸(1:1)[1] 中，在搅拌下用冰盐浴冷却到 5℃ 以下，慢慢滴加 2.5 摩尔亚硝酸钠(按胺的当量计算)水溶液，反应温度不要超过 5℃. 亚硝酸钠即将加完时，用淀粉-碘化钾试纸检查游离亚硝酸是否存在(蓝色斑点). 当加入亚硝酸钠 5 分钟后试验仍呈阳性反应时即停止滴加. 亚硝酸的丝毫过量都将影响随后的反应，应加入少量尿素或氨基磺酸将其除去. 如果胺不

[1] 在使多氨基化合物重氮化时，酸的用量必须根据氨基的数目按比例增加.

溶于无机酸，可在悬浮状态和搅拌下进行重氮化．此时可预先将胺加热溶解，在激烈的搅拌下迅速冷却，便得到很细的悬浮体．因为非均相反应进行得非常慢，故必须充分搅拌，并慢慢滴加亚硝酸钠．

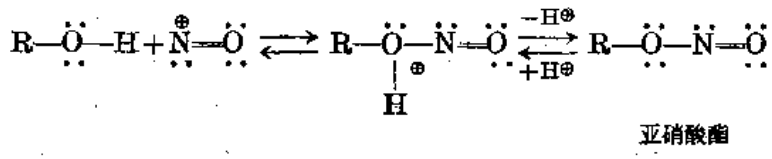
本法适于半微量制备．

在分析中，亚硝酸和胺的反应用以区别脂肪伯胺和芳香伯胺，因为后者于重氮化后可用偶合反应（见第 430 页）检查出来．仲胺和伯胺或叔胺的混合物也用亚硝酸进行分离和定量测定．亚硝酸同伯、仲和叔胺的混合物作用时，伯胺发生脱氨基作用；仲胺形成黄色的亚硝基胺，它可以水蒸气蒸馏并能溶解于乙醚；而叔胺则保留不变．亚硝基胺和酸加热时，又分解为亚硝酸和仲胺．芳香族亚硝胺有重排为对亚硝基芳胺的倾向．更常用的分离伯、仲和叔胺的方法是亨斯伯法（见第 443 页）．

伯胺用亚硝酸脱氨基时，释放出的氮气可按容量法加以测定．这是含有伯氨基的化合物（脂肪胺、芳香胺、氨基酸、未取代的酰胺）的定量法的基础（万·斯莱克法）．

二、亚硝酸和醇的反应（酯化）

亚硝酸和醇的反应类似于和仲胺的反应，生成亚硝酸酯：



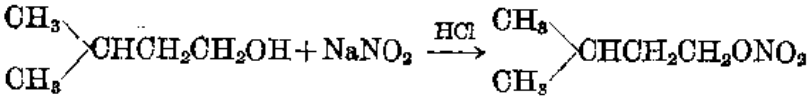
(3-8-19)

亚硝酸酯

亚硝酸的酯化及其酯的水解比羧酸的酯化和酯的水解快得多．

在亚硝化反应中，经常用亚硝酸酯代替游离酸，例如当希望在非水溶液中（见第 426 页固体重氮盐的制备）或碱性溶液中（见下，C—H 酸性化合物的亚硝化）进行亚硝化时，可用亚硝酸酯．

【亚硝酸异戊酯的制备】



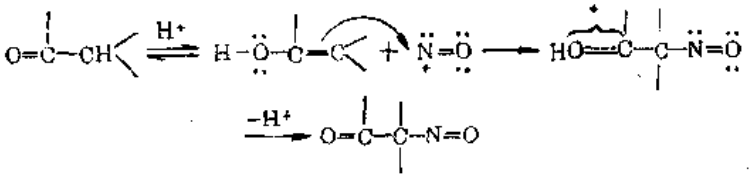
(3-8-20)

注意！吸入亚硝酸酯蒸气能引起外周血管的显著扩张（头部充血）．

在烧杯中放置 1 摩尔异戊醇和 1.1 摩尔亚硝酸钠的水（140 毫升）溶液，搅拌冷却到 0°C（用冰盐混合物）．在激烈搅拌下，经滴液漏斗慢慢加入 90 毫升浓盐酸，反应温度不要超过 5°C．把反应混合物倒入 1 升分液漏斗中，加 400 毫升水振摇，分去水层；有机层用稀碳酸钠溶液洗涤，然后水洗数次．分出的反应产品用少量氯化钙干燥，真空蒸馏到低温受器中（图 3-3-2*a*）．沸点 30°C/60 毫米汞柱，为黄色油状物，收率为 75%．

三、亚硝酸和 C—H 酸性化合物的反应

C—H 酸性化合物和亚硝酸也能起反应．其反应类型与酸催化的醛醇缩合反应相同．反应仅限于反应活性较大的亚甲基化合物（在 *α*-位上至少有一个酮基或硝基或两个羧基或酯基）：



(3-8-21)

如果邻近亚硝基的碳原子上还有一个氢原子，则亚硝基化合物立即按照式(3-8-5)变为异亚硝基化合物.

当与低活性的亚甲基化合物反应时，必须用强碱(碱金属的醇盐)催化.在此情况下当然不能使用亚硝酸本身，而须利用亚硝酸酯. 所以这个反应类似于克莱森酯缩合.

【异亚硝基丙二酸乙酯的制备】[1]

$$CH_2(COOC_2H_5)_2+NaNO_2 \xrightarrow{CH_3COOH} HON{=}C(COOC_2H_5)_2 \qquad (3\text{-}8\text{-}22)$$

将1摩尔新蒸馏过的丙二酸酯溶解于170毫升冰醋酸中，在0°C和激烈搅拌下，滴加3摩尔亚硝酸钠的水(250毫升)溶液，滴加持续3～4小时. 然后，在室温再搅拌10小时. 异亚硝基丙二酸乙酯首先用400毫升二氯甲烷提取，随后每次用100毫升提取二次. 合并提取液，加硫酸镁干燥，并加10克碳酸氢钠充分振摇(注意! 放出二氧化碳). 待气体不再放出后加以过滤，滤液加20克粉状无水醋酸钠，煮沸10分钟. 滤液浓缩至一半，加干燥石油醚稀释至发生混浊，置于冰箱中过夜，使其结晶. 3分子异亚硝基丙二酸乙酯和1分子醋酸钠加成物的收率为75%，熔点88°C.

C—H酸性化合物的亚硝化用于制备α-氨基羰基化合物(经过还原)和α-双羰基化合物(水解生成的单肟).

这类反应中最重要的一个就是上述异亚硝基丙二酸酯的还原，同时酰化所得的氨基物，从而生成乙酰氨基或甲酰氨基丙二酸酯(制备方法见第420页).

亚硝酸和C—H酸性化合物反应应用于分析，是经过硝肟酸或假硝醇来分离或区别脂肪族伯、仲硝基化合物. 无色的硝肟酸溶解于碱而形成深红色的盐；而蓝绿色的假硝醇却不形成盐.

$$R{-}CH_2{-}NO_2+HNO_2 \longrightarrow R{-}\underset{\underset{N{-}OH}{\|}}{C}{-}NO_2+H_2O \qquad (3\text{-}8\text{-}23)$$

硝肟酸

$$\begin{matrix}R\\R\end{matrix}\!\!>\!CH{-}NO_2+HNO_2 \longrightarrow \begin{matrix}R\\R\end{matrix}\!\!>\!\underset{\underset{N{=}O}{|}}{C}{-}NO_2+H_2O \qquad (3\text{-}8\text{-}24)$$

假硝醇

第三节　重氮盐的反应

芳香族伯胺重氮化所生成的重氮盐能发生失去或保留N═N基的两种反应.

一、热分解和还原

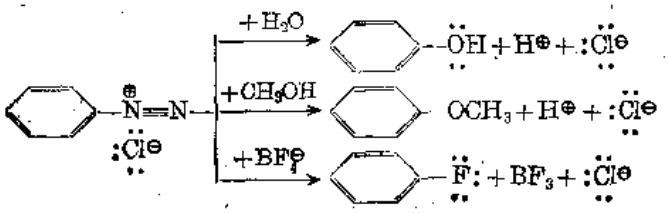
芳香族重氮盐受热失去元素氮形成和亲核性溶剂反应的苯基阳离子[2]. 由于这是单分

[1] 和1/3摩尔醋酸钠形成加成化合物，参见K. Shaw和C. Nolan, J. Org. Chem. **22**, 1668 (1957).

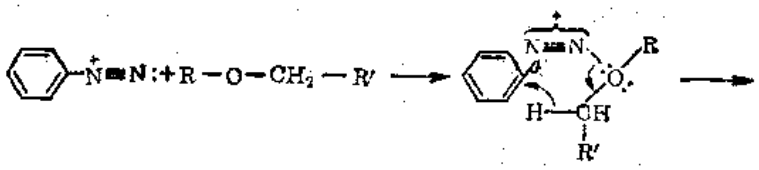
[2] 这个反应和脂肪族重氮离子的分解完全相同，只因为芳基重氮离子很稳定，在室温下通常不能自发地进行.

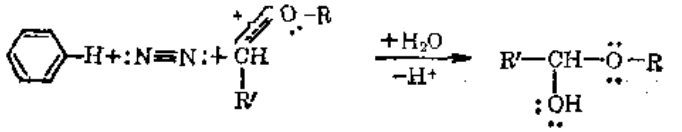
子反应，故对电负性(电子密度)大的试剂表现出 S_N1 反应的特征取向(见第 148 页)。因此在水溶液中水起主要作用。甲醇和乙醇的反应也相似。在卤素中，只有氟阴离子[能经过四氟硼酸重氮盐 (Schiemann 反应)] 顺利地引入芳核；氯其次；溴则完全不反应(引入碘的方法将于下面叙述)。

重氮盐在醇(特别是乙醇)中加热时，发生反应物互相还原-氧化的竞争反应，生成醛和苯。用环醚(二氧环己烷、四氢呋喃)还原重氮盐的效果也很好。如下式所示，氢负离子转移到苯基上：



(3-8-25)





(3-8-26)

将重氮盐转变为相应芳烃的旧法是利用碱性亚锡酸盐溶液处理，它不如上述方法好。

【实验通法——重氮盐溶液热分解为酚】

$$Ar-\overset{\oplus}{N}\equiv NX^{\ominus} \xrightarrow{+H_2O} ArOH + H^{\oplus} + X^{\ominus} \qquad (3\text{-}8\text{-}27)$$

将从 0.5 摩尔胺制得的重氮盐溶液(第 423 页)在沸水浴上加热到氮气不再放出。生成的酚用水蒸气蒸馏，直到馏出液与氯化铁不再呈阳性反应为止。馏出液用氯化钠饱和，用乙醚提取酚。加硫酸镁干燥后，用真空蒸馏法进行精制。

本法亦适用于半微量制备。

表 3-8-3 加热分解重氮盐溶液制备酚

酚	胺	物 理 常 数	收率 (%)	注意事项
酚	苯胺	m. p. 43°C, b. p. $_{10}$74°C	60	
间甲酚	间甲苯胺	b. p. $_{15}$86°C, n_D^{20}1.5364	60	
邻甲酚	邻甲苯胺	m. p. 31°C, b. p. $_{15}$93°C	60	
对甲酚	对甲苯胺	m. p. 36°C, b. p. $_{15}$96°C	60	
间氯酚	间氯苯胺	m. p. 32°C, b. p. $_{3}$55°C	65	
对氯酚	对氯苯胺	m. p. 42°C, b. p. $_{5}$88°C	60	
间羟基苯甲醛	间氨基苯甲醛	m. p. 108°C (水), b. p. $_{17}$168°C	55	①
愈创木酚	邻氨基苯甲醚	m. p. 30°C, b. p. $_{25}$105°C	50	②

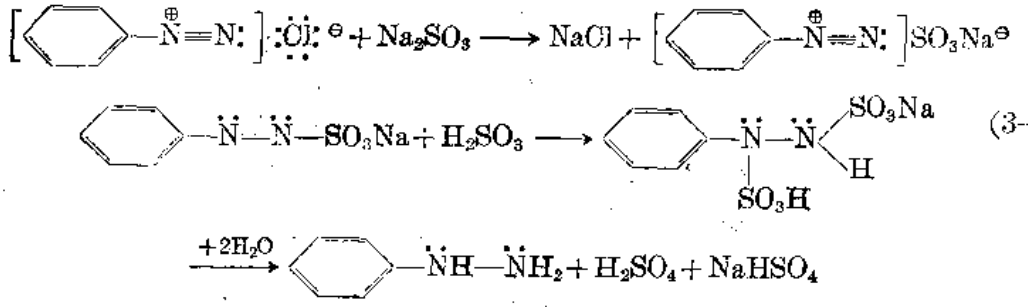
① 将热分解的重氮盐溶液趁热过滤，滤渣用水煮沸提取。合并滤液，不能随水蒸气挥发的醛用乙醚提取。

② 在冷却下，每摩尔重氮盐溶液用 300 毫升浓硫酸处理。然后置于金属浴上加热到内温 125~130°C。在此温度下，愈创木酚即不断地随水蒸气蒸馏出来。

重氮盐热分解为酚的收率很低．只当希望得到没有异构体的酚或用其他方法无法制备时，才使用这个方法．

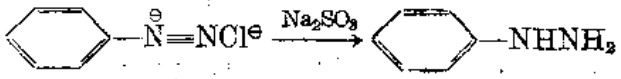
除上述把重氮盐还原为烃的反应外，也可进行保留分子中的氮的还原反应．还原时，氢加成到 N═N 双键上，得到芳基肼．所用的还原剂有亚硫酸钠、锌加冰醋酸和氯化亚锡加盐酸（此外可参阅前述用亚锡酸盐还原为烃的反应）．

还原氯化重氮苯为苯肼的反应式如下：



(3-8-28)

【苯肼的制备】



(3-8-29)

注意！苯肼剧毒，并引起皮肤痛和皮疹．

1）亚硫酸钠溶液的制备　在搅拌和冷却下，向 2 摩尔氢氧化钠的水（600 毫升）溶液中，通入二氧化硫，直到酚酞褪色．

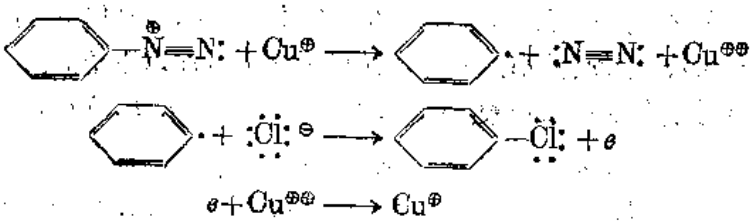
2）氯化重氮苯的还原　在装有搅拌器和滴液漏斗的 2 升三口烧瓶中，将亚硫酸钠溶液冷却到 3℃，加入 50 克冰．在不断的搅拌下，迅速加入由 0.4 摩尔苯胺制得的重氮盐溶液（制法见第 423 页）．将反应混合物在 20℃ 加热 10 分钟，再于 70℃ 加热 30 分钟（溶液变为深红色）．向此热溶液中加入浓盐酸到石蕊呈酸性，并在 70℃ 加热 6 小时．

然后在热溶液中加入其体积三分之一的浓盐酸，用冰盐混合物冷却到 −5℃ 以下．淡粉红色的盐酸苯肼结晶便析出，滤集．用 100 毫升 25% 苛性钠处理盐酸盐得到游离碱，用苯（2×50 毫升）提取．苯提取液加苛性钾充分干燥，蒸去溶剂后，分馏得到苯肼．沸点 120℃/12 毫米汞柱，熔点 19℃，n_D^{20}1.6084，收率为 60%．

苯肼是分析鉴定醛、酮和糖（见第 315 页），和弗瑟利斯合成法（见第 460 页）的重要试剂．在工业上大量地被用来合成，作为药物（见第 336 页）和染料成分的吡唑啉酮衍生物．

二、桑德迈尔反应

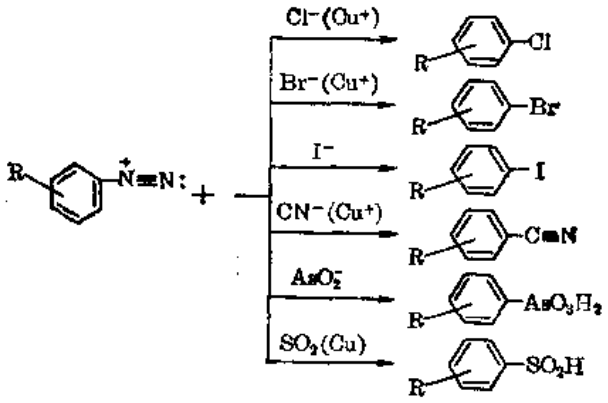
用简单的煮沸重氮盐的方法不能把取代基（例如溴）引入芳香核时，加入铜粉或一价铜盐常常能促进反应的进行（桑德迈尔）．



(3-8-30)

二苯基衍生物作为副产物出现，这表明反应是游离基机理[1]（试与氧化还原过程中游离基的形成相比较，见第 123 页）.

由于铜阳离子只起给予或接受电子的作用，所以当利用容易氧化或还原的取代基时，便不再需要使用桑德迈尔催化剂，例如用碘化物阴离子时，碘离子本身即成为催化剂. 上述情况对亚砷酸基也适用，实际上是发生氧化反应，而不是还原，结果生成砷酸. 下面列出重氮盐各种可能的转变：



(3-8-31)

这些反应的重要性在于：可以通过硝基使直接取代不能引入的或不能引入预期位置的取代基引到芳香环上. 酚、联苯和偶氮化合物是其竞争反应的产物.

【实验通法——桑德迈尔反应制备芳基氯、芳基溴和芳腈】

注意！制备腈时有氢氰酸放出. 须在良好的通风橱中进行，并戴好防毒面具.

1) 铜催化剂的制备

在圆底烧瓶中溶解 1 摩尔硫酸铜于 800 毫升水中，在加热下加入 1.5 摩尔氯化钠（制备氯化物时）或溴化钠（制备溴化物时）. 再将 0.5 摩尔亚硫酸钠溶于 200 毫升水，在搅拌下慢慢加入上述溶液中. 将混合物放置冷却，用倾泻法以水洗涤沉淀，然后将其溶解于 400 毫升浓盐酸或溴氢酸中. 因为铜盐对空气较敏感，使用前应密闭保存.

制备氰化亚铜的方法大致相似. 不过是先进行还原，然后再加氰化钠. 用水洗涤后，把沉淀溶解于 600 毫升 4.5 摩尔浓度的氰化钠溶液中.

2) 桑德迈尔反应

制备芳基卤时，最好直接在能够水蒸气蒸馏的装置中进行反应. 制备腈的反应首先在大烧杯中进行（因激烈地发生泡沫），在水浴上加热 10 分钟后再把反应混合物移入水蒸气蒸馏的烧瓶内.

将 0.75 摩尔胺在盐酸（制备氯化物）、溴氢酸（制备溴化物）或硫酸（制备腈）中按第 421 页所述的实验步骤进行重氮化. 在 0°C 和搅拌下，把重氮盐溶液加入上述铜盐溶液中. 加完后，在沸水上加热，使其放出氮气，并析出桑德迈尔产物. 氮气的发生停止后，进行水蒸气蒸馏. 用乙醚提取蒸馏液，从而分出液体产物. 合并提取液，先用 2*N* 苛性钠溶液洗涤（除去副产物酚），然后水洗、干燥、蒸馏. 固体产品可于滤出后加以重结晶.

从邻氨基苯甲酸制备硫代水杨酸：C. F. H. Allan 和 D. P. Mckay, Org. Syntheses,

[1] 重氮盐也可以被碱转变为重氮酐（Ar—N═N—O—N═N—Ar），后者可用芳香溶剂加以提取，在溶剂中而发生分解. 生成的芳基和溶剂发生反应[用古姆伯克-贝何曼 (Gomberg-Bachmann) 芳基化制备联芳基].

Coll. Vol. II, p. 580 (1943), 有机合成, 第 II 集, 394 页 (1964). 本程序是桑德迈尔反应和二硫化物还原反应的组合(见第 441 页).

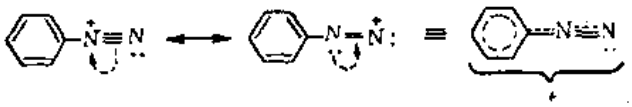
从 2, 4-二氨基甲苯制备 2, 4-二氯甲苯: H. H. Hodgson 和 J. Walker, J. Chem, Soc. (Londen), 1935, 530.

表 3-8-4　用桑德迈尔反应制备的某些产品

产　物	原　料	沸点和熔点 (°C)	n_D^{20}	收　率 (%)
邻-氯甲苯	邻甲苯胺	b. p. $_{760}$158	1.5247	80
间-氯甲苯	间甲苯胺	b. p. $_{17}$47	1.5214	80
对-氯甲苯	对甲苯胺	b. p. $_{10}$44	1.5221	80
邻-溴甲苯	邻甲苯胺	b. p. $_{20}$78	1.5565	60
间-溴甲苯	间甲苯胺	b. p. $_{15}$71	1.5528	60
对-溴甲苯	对甲苯胺	m. p. 26, b. p. $_{95}$82		60
邻-氯硝基苯	邻硝基苯胺	m. p. 33 (酒精/水)		90
间-氯硝基苯	间硝基苯胺	m. p. 45 (酒精/水)		90
间-溴硝基苯	间硝基苯胺	m. p. 55 (酒精)		90
对-溴硝基苯	对硝基苯胺	m. p. 125 (酒精)		90
苄腈	苯胺	b. p. $_{10}$70	1.5289	60
对-甲苯基腈	对甲苯胺	m. p. 29, b. p. $_{11}$91		60
邻-氯苄腈	邻氯苯胺	m. p. 43 (酒精/水)		70
对-氯苄腈	对氯苯胺	m. p. 90 (酒精/水)		80
对-硝基苄腈	对硝基苯胺	m. p. 146 (酒精/水)		75

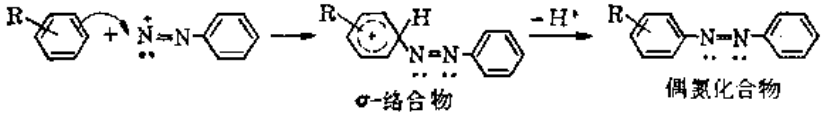
三、偶合反应、偶氮染料

重氮离子的末端氮原子具有亲电性(缺乏电子[1]), 从下式可以看出这一点:



(3-8-32)

所以, 重氮离子能和芳香族化合物发生亲电取代(偶合反应), 这个反应和芳香族的典型亲电取代(硝化、卤化、磺化等)完全相似.



(3-8-33)

因为正电荷明显的离域化, 重氮离子不是很活泼的亲电试剂, 只有强碱性的芳香族化合物才能被取代. 所以偶合反应一般仅限于芳胺(氨基的强 +M 效应)和酚(酚盐离子中氧的强 +M/+I 效应, 酚盐离子是真正的反应物, 参见第 239 页). 只在个别的情况下, 多元酚的醚和多烷基芳香族化合物才能起反应(见下).

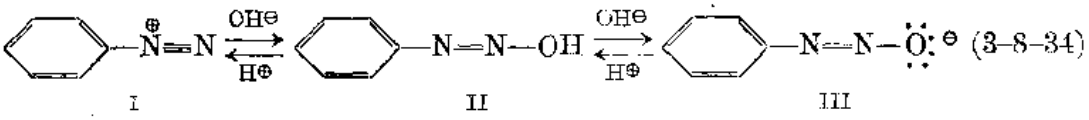
因为重氮盐的反应活性低, 便具有较高的选择性(亦见第 241 页), 所以几乎完全生成偶氮苯的对位取代物(只有少量邻位产物).

和理论上的推测相符, 重氮离子中的 −I 和 −M 取代基能提高它对于芳烃的反应活

[1] 使其具有亲电性的并不是电荷, 而是由于缺乏电子.

性，而 +I 和 +M 基则使其降低. 例如，苯基重氮离子刚好能和间苯三酚三甲醚反应；对硝基苯重氮离子就能与间苯二酚二甲醚作用；2, 4-二硝基苯重氮盐能与苯甲醚顺利地发生偶合. 最后，2, 4, 6-三硝基苯重氮离子实际上可以与 1, 3, 5- 三甲基苯反应.

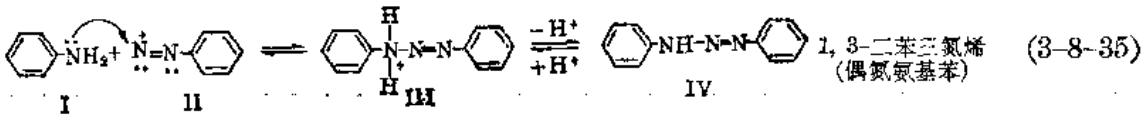
每个偶合反应都有一个最佳 pH. 在强酸介质中一般是不起反应的，即使芳胺和酚也不能反应. 因为游离胺的浓度由于形成了盐而显著降低. 同样，在酸溶液中酚的解离受到极大的抑制，酚盐离子的浓度非常低. 在碱性介质中一方面胺被亲电取代的能力则完全表现了出来. 就酚而言，通过酚的成盐作用，实际上增加了活性. 另一方面，由于形成不能发生偶合的重氮酸盐(式 3-8-34 III)[1]，而重氮离子的浓度却非常低.


(3-8-34)

I II III

所以，重氮偶合最好的反应条件——当用胺作为偶合成分时——是弱酸性介质；而对酚来说则为弱碱性介质.

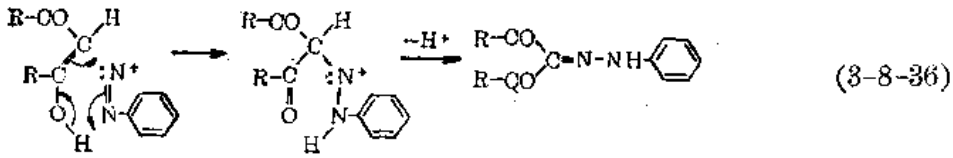
在中性或很弱的酸性溶液中，重氮盐跟伯胺和仲胺偶合，反应首先发生在电负性最大的胺基氮上，生成 1, 3-二取代三氮烯. 在苯胺的重氮化反应中，当用酸过少时也生成这种三氮烯(鲜黄色沉淀).


(3-8-35)

I II III IV

但这个反应是可逆的，即使在溶液的酸度还不明显地妨碍对位偶合时也还是可逆的. 所以在适宜的 pH 溶液中，三氮烯可以异构化为氨基偶氮化合物；重氮氨基化合物分解产生的碎片(式 3-8-35 I 和 II) 按照式 (3-8-33) 重新结合.

重氮化合物也能与具有反应活性的脂肪族亚甲基发生偶合，例如与 β-酮酸酯或 β-双酮生成苯腙：


(3-8-36)

【实验通法——偶合反应】

1) 在弱酸性溶液中和胺偶合

在搅拌和 5～10℃ 下，将从 0.1 摩尔胺制得的重氮盐溶液(制法见第 423 页)加入到溶解在等当量 1*N* 无机酸的 0.1 摩尔偶合成分中(如为氨基酸，则溶于等当量的 1*N* 苛性钠溶液). 得到染料的酸性溶液，用碳酸钠中和，加食盐盐析，分离即得到染料的盐. 根据溶解度的不同，可以用少量水，或水和酒精的混合溶剂重结晶.

2) 在碱性溶液中和酚偶合

将 0.1 摩尔酚溶解于 0.2 摩尔 2*N* 苛性钠溶液中(偶合成分中每增加一个酸性基团，必须再添加相等当量的碱)，在 5～10℃ 和搅拌下，滴加 0.1 摩尔胺的重氮化溶液(制法见第423

[1] 和重氮盐不同，重氮酸盐是稳定的化合物. 将重氮酸盐溶液酸化可以重新得到重氮化合物. 重氮酸盐以两种型式存在(顺-重氮酸盐[正常型]或反-重氮酸盐[异构型]).

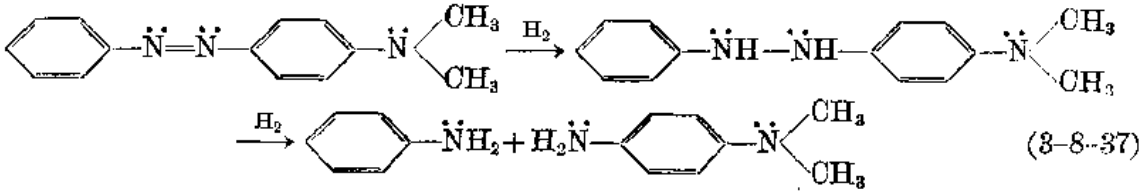
页)．用试纸检查反应溶液的 pH，必要时继续加碱使反应液始终保持碱性．加食盐盐析，使染料完全沉淀出来．得到的染料用冰水洗涤精制．

表 3-8-5　偶氮染料

产　　物	重氮成分　偶合成分	方　法	物理常数 溶液的颜色	收率(%)
对-二甲氨基苯偶氮苯磺酸钠-4（半日花素，甲基橙）	对氨基苯磺酸 N, N-二甲基苯胺	1)	酸：红色 碱：黄色	80
2-(对-二甲氨基苯偶氮)-苯甲酸钠(甲基红)	邻氨基苯甲酸 N, N-二甲基苯胺	1)	酸：红色 碱：黄色	80
对,对′-双-(2-偶氮-1-氨基萘磺酸钠-4)-联苯(刚果红)	联苯胺① 4-氨基萘磺酸	1)	酸：蓝色 碱：红色	80
对-(2-羟基-1-萘偶氮)-苯磺酸钠(β-萘酚橙，二号橙)	对氨基苯磺酸 β-萘酚	2)	橙色	80
1-(对-硝基苯偶氮)-2-萘酚(偶合红)	对硝基苯胺 β-萘酚	2)	m. p. 246°C(甲苯) 红色	80
5-(对-硝基苯偶氮)-水杨酸②	对-硝基苯胺 水杨酸	2)	m. p. 258°C (冰醋酸)； 酸：黄色 碱：褐色	80
1-苯基偶氮-2-萘酚	苯胺 β-萘酚	2)	m. p. 130°C(水/酒精) 红色	80

① 联苯胺在盐酸溶液中进行重氮化．
② 产物最初是碱金属盐的溶液，然后用盐酸使其沉淀出来．

所有的偶氮化合物均可转化为伯胺，其条件与硝基化合物的还原相同：



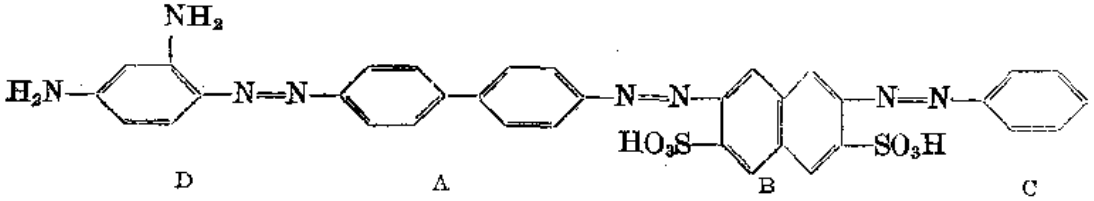
(3-8-37)

这样，用偶合反应就可以把伯氨基导入偶合组分．用这个方法能得到邻位和对位的二氨基化合物或氨基酚，这些化合物用其他方法制取是很难的．

偶合反应在工业上用于制备偶氮染料．偶氮染料大约占染料总产量的一半．

大量的偶氮染料是用许多芳胺(取代的苯胺、萘胺、联苯胺等)的重氮盐和各种偶合成分(胺、酚、苯胺、苯酚、吡唑啉酮和它们的磺酸及其他取代物)化合来制造的．

直接偶氮染料是其中最重要的一类，它直接用作棉、纤维素和其他天然或再生的植物纤维的染色．这类染料，特别是用联苯胺作重氮成分偶合而成的产物，如刚果红(表 3-8-5) 或直接深黑，是现在生产量最大的偶氮染料．



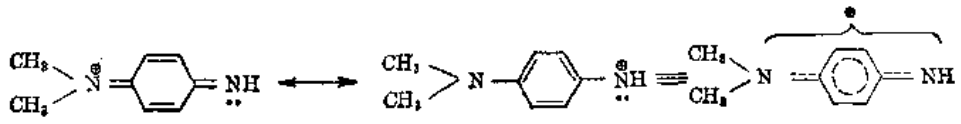
D　　A　　B　　C

(3-8-38)

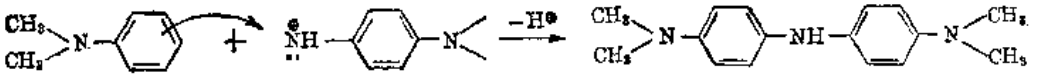
这种三偶氮染料的合成，系通过双偶氮化的联苯胺(式 3-8-38, A) 和 H 酸 (B) 在酸性介质中偶合，在碱溶液中和重氮苯胺(C)偶合，随后再用间苯二胺(D)处理联苯胺的第二个重氮基而达成的.

主要用于动物纤维(羊毛、棉)染色的酸性染料有二号橙 (表 3-8-5). 直接染料和酸性染料都必须是水溶性的，所以一般皆含有磺酸基作为亲水性基团. 而所谓偶氮染料却是不溶于水的化合物，它是在纤维上直接发生偶合而制成的，其中包括对位红(表 3-8-5) 和萘酚 AS 染料，在其中作为偶合成分的是 3-羟基-2-萘甲酰替苯胺(第 270 页).

与偶合反应密切相关的一个反应是醌单亚胺、醌二亚胺和芳胺、酚的反应，它生成靛酚或吲达胺的隐色化合物[1]，例如：



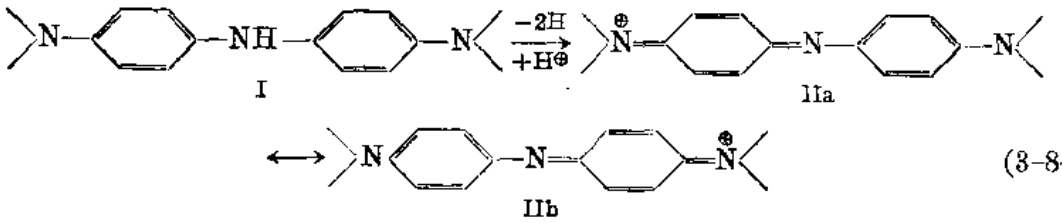
(3-8-39)



宾氏绿的隐色化合物

由于通常只是在反应液中用脱氢的方法制得醌的衍生物，例如从相应的二胺或氨基酚用重铬酸钠脱氢(参见第 292 页)，所以这类反应也叫做"氧化偶合".

隐色化合物在氧化性的反应介质中转变为染料：



(3-8-40)

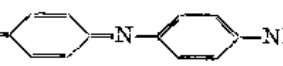
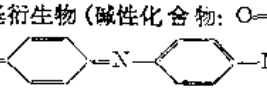
因为靛酚和吲达胺对酸很敏感，故不能作为织物的重要染料(参见醌亚胺的水解，第292页). 但它们是制备其他染料的重要中间体，特别是制备硫化染料，将其与碱金属多硫化物共同加热即转变成硫化染料.

在彩色影片显影时形成的染料是靛酚，它是由显影剂 (对苯二胺衍生物) 的氧化产物和已涂在胶片层上的成分(如萘酚)发生偶合而成的.

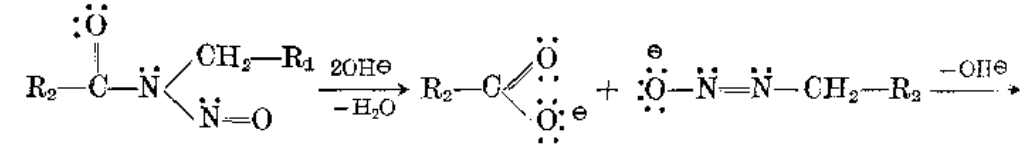
第四节 脂肪族重氮化合物的某些反应

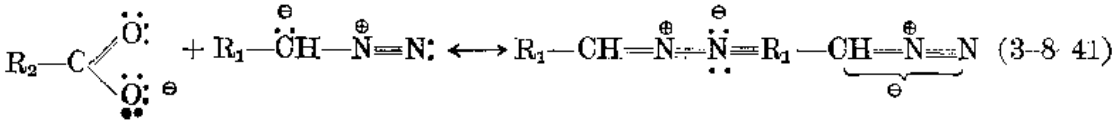
一、重氮烷的制备

由于伯烷胺分子中没有 α-位的活泼氢，不能重氮化制得重氮烷，氢氧化重氮化合物在

[1] 靛酚是单苯胺叉苯醌的氨基衍生物(碱性化合物： )，吲达胺是醌二亚胺的单氨基苯衍生物(碱性化合物： ).

脱水所需要的条件下（温度、加入酸）已将分解而放出氮（见第 422 页）．所以必须经过间接的路线来制备重氮烷：酰化的伯烷基胺经过亚硝化得到酰化的亚硝基烷胺，然后用碱裂解：





生成的中间体重氮酸盐分解时便形成重氮烷．

大多数的亚硝基酰胺，特别是亚硝基烷基脲、亚硝基烷基氨甲酸酯和亚硝基烷基甲苯磺酰胺，用于制备重氮烷非常好．

最重要的重氮烷是重氮甲烷．

只有较低级的重氮烷才能用方程式(3-8-41)所示的方法满意地制得．因为随烷基链长的增加，收率显著下降．

【从亚硝基甲基脲（见第 422 页）制备重氮甲烷】

$$CH_3N(NO)CONH_2+KOH \longrightarrow CH_2N_2+KCNO+2H_2O \qquad (3\text{-}8\text{-}42)$$

注意！重氮甲烷（沸点 −24℃）能爆炸并有剧毒．只能在溶液中制备．因为甚至在冷溶液中它也只能保存数天，故最好在临用前随时制备．装重氮甲烷溶液的容器不可密闭．

全部制备操作必须在良好的通风橱内，并在防护屏后进行（参见 Org. Syntheses **40** [1960]）．

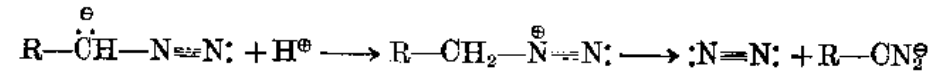
在三角烧瓶中放置 100 毫升乙醚和 35 毫升 40% 苛性钾冷溶液，在连续的振摇和冷却下，分批少量地加入 0.1 摩尔亚硝基甲基脲．反应温度不得超 5℃．最后一批加完 10 分钟后，把重氮甲烷乙醚溶液倒出，加少量固体氢氧化钾干燥 3 小时．

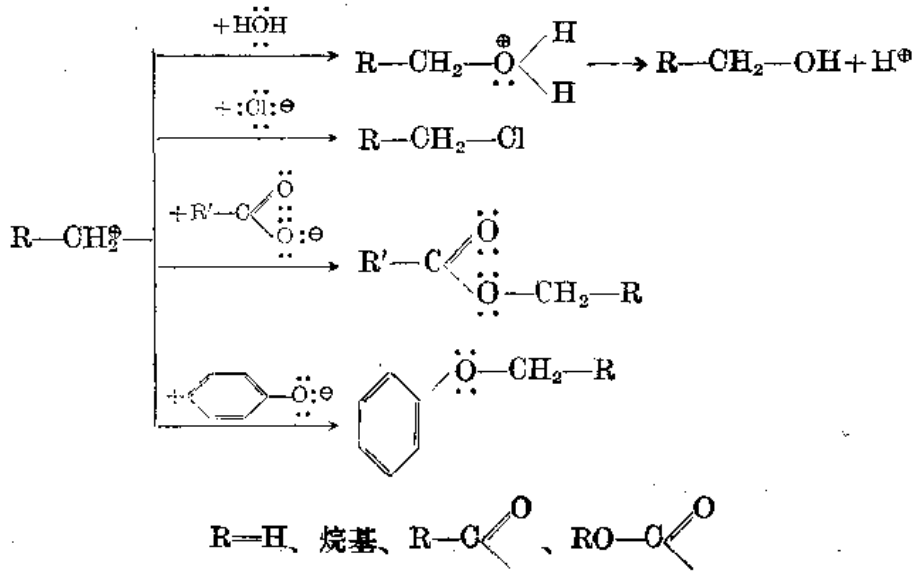
上述从亚硝基甲基脲制备重氮甲烷的方法是最好的实验室方法．

从亚硝基甲苯磺酰胺制备重氮甲烷：Th. J. de Boer 和 H. J. Backer, Org. Syntheses **36**, 16 (1956)．

二、脂肪族重氮化合物和质子酸的反应

从方程式(3-8-17 和 3-8-41)可看出，脂肪族重氮化合物具有亲核性．邻近重氮基的碳原子成为碱性中心，它特别容易受到酸的作用．质子的加入消除了重氮基同分子其余部分发生共轭的可能．这个中间体的能量很高，这就使它能够立即并不可逆地脱去氮，生成的碳正离子按常规方式和亲核试剂加成而稳定化（参见第 422 页）．其他重氮烷（除重氮甲烷外）也可能形成烯烃．



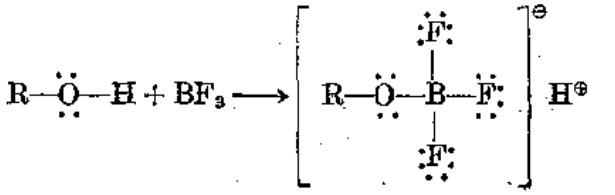


(3-8-43)

脂肪重氮化合物同质子酸发生反应的能力依其碱性而定. 正如所预料的一样, 这种反应能力从重氮甲烷或重氮烷经重氮乙酸乙酯, 到重氮酮和 α-重氮双羰基化合物而依次降低. 后者对水合氢离子已能保持稳定. 因为脂肪重氮化合物同质子酸的反应速度与反应介质的 pH 成正比, 故利用容量法测定从重氮乙酸乙酯分解出的氮可用来测量 pH.

用重氮甲烷和羧酸或酚为原料, 按照方程式(3-8-43)制备羧酸甲酯或苯甲醚的方法在制备和分析上都很重要. 反应能在特别温和的条件下定量地进行, 甚至使活泼的天然物质也能按此法加以甲基化. 因为甲基阳离子在酯化时没有很大的空间要求, 故有立体障碍的酸也能和重氮甲烷反应.

虽然醇的酸性还不足以同重氮甲烷反应生成甲醚, 但只要加入催化量的三氟化硼即能使醇醚化.



(3-8-44)

【实验通法——用重氮甲烷使羧酸和酚甲基化】

注意! 重氮甲烷有毒性和爆炸性. 应在通风橱里和防护屏后进行操作, 参见第 433 页.

在烧瓶或烧杯内溶解 0.1 摩尔欲烷化的化合物于甲醇和水(10:1)中, 在室温和振摇下, 加入重氮甲烷的乙醚溶液直到呈现持久的淡黄色, 或再加重氮甲烷溶液时不再放出氮气为止(注意! 须慢慢加入, 以防发生泡沫). 真空蒸去溶剂, 将残余物溶于乙醚. 乙醚溶液用稀氢氧化钠溶液和水洗涤, 加硫酸镁干燥. 蒸去溶剂后, 得到的酯或酚醚用重结晶或真空蒸馏法精制.

本法对半微量制备或定性分析非常适合.

三、脂肪族重氮化合物和羰基化合物的反应

因为脂肪重氮化合物具有亲核性, 也能和羰基反应. 但反应仅限于活性最大的羰基化

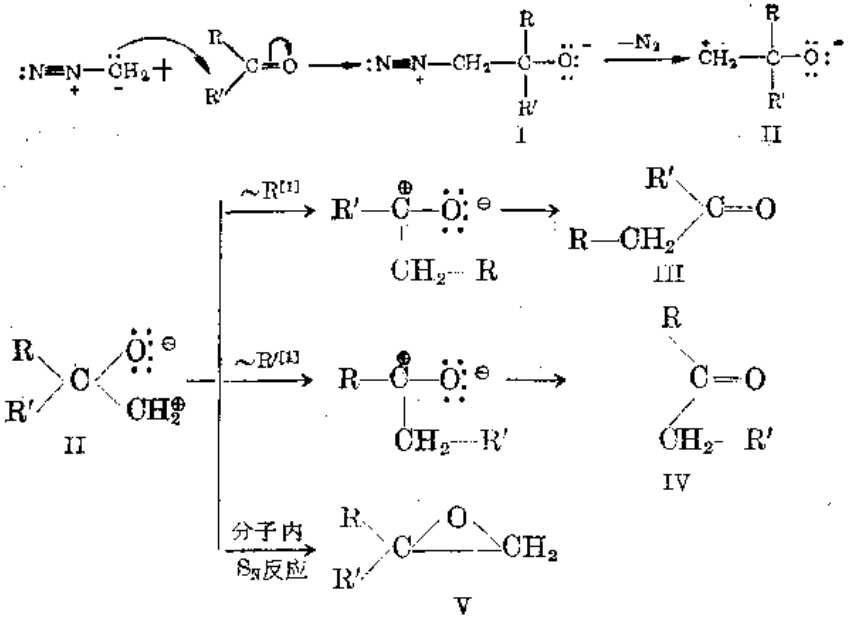
表 3-8-6　用重氮甲烷甲基化制备甲酯和醚

酯　或　醚	原　　料	物 理 常 数　(°C)	收　率　(%)
对苯二酸二甲酯	对苯二酸	m. p. 142 (乙醇)	80
茴香酸甲酯	茴香酸	m. p. 49 (乙醇)	70
对溴苯甲酸甲酯	对溴苯甲酸	m. p. 81 (乙醇/水)	80
对氨基苯甲酸甲酯	对氨基苯甲酸	m. p. 112 (乙醇/水)	50
α-萘甲醚	α-萘酚	b. p. $_{15}$144, n_D^{20}1.6225	50
β-萘甲醚	β-萘酚	m. p. 72 (乙醇/水)	50
对硝基茴香醚	对硝基苯酚	m. p. 54 (乙醇)	65

合物.

重氮甲烷的反应最为重要，它跟醛、酮、酰卤和酸酐作用很顺利，但重氮乙酸乙酯只和醛反应，而不能跟酮发生作用.

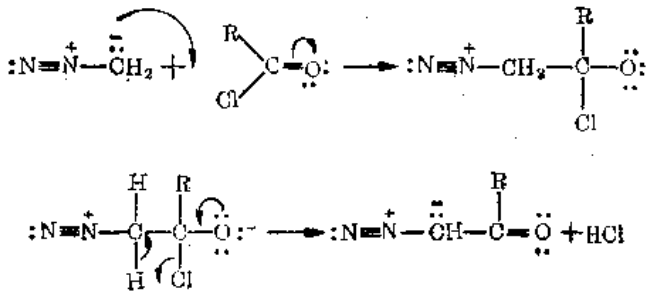
重氮甲烷对醛和酮的加成如下式所示：



(3-8-45)

重排为产物 III 或 IV (式 3-8-45) 的反应通常占优势. 因此该反应可用来延长酮的碳链(或环状酮的扩环)，参阅第 450 页关于重排机理的讨论.

重氮甲烷跟酰氯和酸酐发生的反应与此稍有不同，因为从第一个加合物 (I) 上消除氮的反应不是占优势. 这里首先是分解出卤化氢，形成比较稳定的 α-重氮酮(参见第 422 页).



(3-8-46)

[1] ~R 表示该产物的 R 基发生转移，参见本篇第九章.

如果反应不在碱性介质(三乙胺)中进行，则分解出来的氯化氢或羧酸将与另一分子重氮化合物按式(3-8-43)发生反应，结果生成甲基氯或甲酯.

α-重氮酮是一种重要的中间体，可以被还原成甲基甲酮或α-氨基酮，跟卤氢酸反应则生成α-卤代甲酮.

最后，在水、醇和氨的存在下，重氮酮发生重排，分别转变为羧酸、酯和酰胺. 这些反应将在本篇第九章中讨论.

【实验通法——重氮酮和卤代酮的制备】

注意！玻璃之间的摩擦能引起重氮甲烷的爆炸，精磨搅拌器必须充分润滑. 重氮酮受热时分解爆炸. 应当在通风橱里和防护屏后进行操作. 重氮酮制得后不作精制，立即用于下一步的反应. α-卤代酮是催泪性毒物.

1) 重氮酮

在装有精磨搅拌器、滴液漏斗和温度计的三口烧瓶中，放置从0.4摩尔亚硝基甲基脲制得的重氮甲烷乙醚溶液 (见第433页). 在搅拌下冷却到0℃，滴加0.1摩尔酰氯的乙醚(100毫升)溶液. 反应进行很快，并放出气体. 酰氯加完后，再将反应混合物于室温下放置1小时.

因为极性的关系，重氮酮难溶于乙醚，冷却到 −20℃ 时即可从溶液中沉淀析出而加以滤集；对于液体重氮酮，可在不升温下小心地真空浓缩反应液而得到. 为了测定熔点，只要取少量样品以乙醚重结晶. 用来制备α-卤代酮的重氮酮不必分离出来.

2) 卤代酮

在搅拌下，向上述制得的重氮酮溶液中，滴加100毫升浓盐酸或溴氢酸. 反应开始，同时放出氮气. 加完无机酸后，在水浴上加热回流1小时. 冷却后加水稀释到为原来体积的三倍，分出醚层. 用碳酸氢钠溶液洗涤，加硫酸镁干燥. 真空蒸馏得到卤代酮.

表3-8-7 重氮酮和卤代酮的制备

产物	原料	物理常数 (℃)	收率(%)
苄基重氮甲基甲酮	苯乙酰氯		80
苯基重氮甲基甲酮	苯甲酰氯	m. p. 49 (爆炸)	70
十七-烷基重氮甲基甲酮	硬脂酰氯	m. p. 69	80
α-萘基重氮甲基甲酮	α-萘甲酰氯	m. p. 56	80
辛撑双-(重氮甲基甲酮)	癸二酰二氯	m. p. 91	80
对-甲氧基苯基重氮甲基甲酮	茴香酰氯	m. p. 84	80
苄基氯甲基甲酮	苄基重氮甲基甲酮	b. p. $_{19}$134	80
苯基溴甲基甲酮	苯基重氮甲基甲酮	b. p. $_{18}$135, m. p. 50 (石油醚)	80
苯基氯甲基甲酮	苯基重氮甲基甲酮	b. p. $_{14}$14, m. p. 59 (石油醚)	70

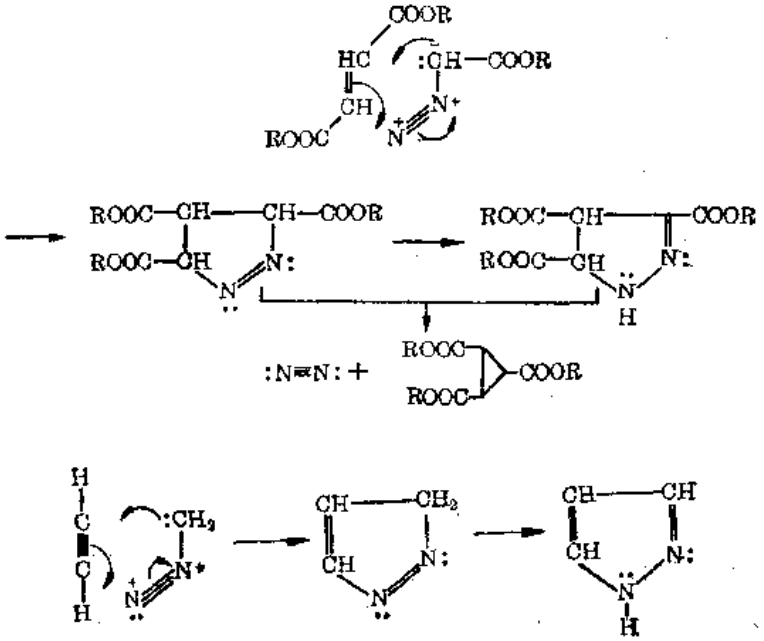
四、重氮化合物对双键和三键的亲核加成

如所周知，简单的烯烃双键是很难发生亲核加成的 (参见本篇第四章). 故只有共轭双键烯烃才能跟脂肪重氮化合物发生反应，α, β-不饱和羰基化合物则更加顺利. 在这个反应中，重氮甲烷和重氮乙酸乙酯都顺利地形成 Δ^1-吡唑啉. 后者或立即或因受热而重排为 Δ^2-吡唑啉.

吡唑啉在高温(150～200℃)下裂解出元素氮，并转变成环丙烷衍生物(除α, β-不饱和

羰基化合物而外)．这个反应是制备环丙烷化合物的重要方法．

和简单的烯烃相反，乙炔容易发生亲核加成(参见第三篇第四章)．跟重氮甲烷反应时生成不饱和的吡唑．



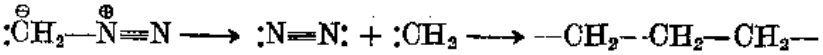
(3-8-47)

(3-8-48)

五、碳烯的形成及其反应

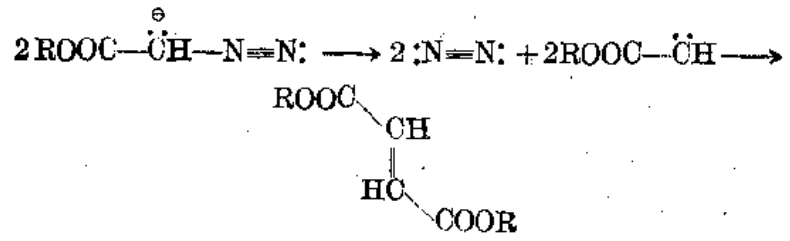
脂肪重氮化合物在没有亲电试剂存在时也可能消除氮，形成碳烯．譬如在热解时，在紫外光的照射或在催化剂的存在下(铜和银离子，参见 α-重氮酮的分解，第 449 页)都是如此．

在没有其他反应物存在时，生成的碳烯 (亚甲基)[1]发生二聚或多聚反应．从重氮甲烷形成的亚甲基聚合成长链烃



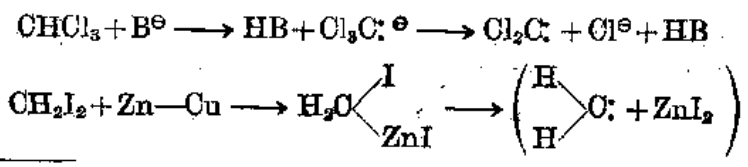
(3-8-49)

重氮乙酸乙酯则生成反式丁烯二酸乙酯：



(3-8-50)

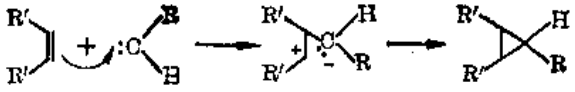
除了由重氮烷形成碳烯而外，借碱或金属的作用使卤仿发生卤化氢的 α 消除反应，或者使偕二卤化物发生卤素的 α 消除都能形成亚碳化合物．



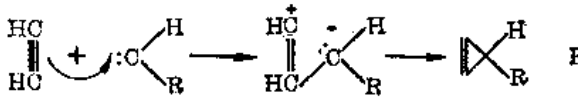
(3-8-51)

[1] 通常以偶合电子(电子对)表示碳烯(亚甲基)，但必须记住，二价基结构也是可能的．

在碳烯的碳原子周围只有六个电子，所以它是路易氏酸，有很强的亲电性，对烯和炔非常容易发生加成而生成环丙烷衍生物．由于碳烯顺式加成的立体专一性及其收率高，这个反应遂成为合成环丙烷衍生物的重要方法．

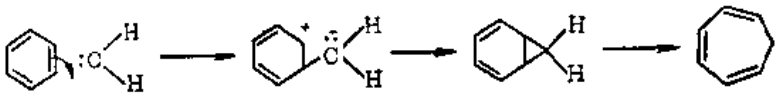


(3-8-52)



(3-8-53)

碳烯和芳香族化合物加成得到扩环产物是一种重要的合成反应．例如苯和碳烯经过不饱和二环化合物 I 生成扩环产物 II：

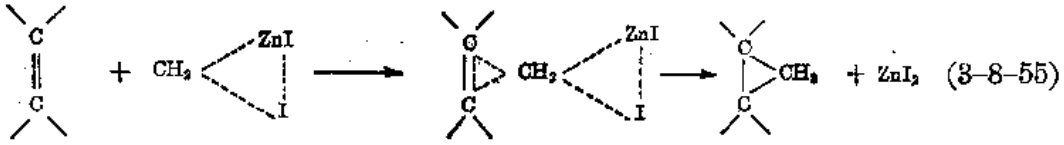


(3-8-54)

I II

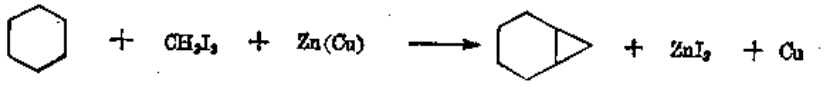
(一)碳烯加成(用锌铜偶合物)[1]

用锌铜偶合物产生亚碳化合物，并使碳烯加成的反应得到广泛的应用，许多官能团可不受该反应的影响．反应活性中间体碘甲锌碘化络合物以三中心过渡态发生顺式亲电加成．



(3-8-55)

降蒈烷(二环[4.1.0]庚烷)的制备



(3-8-56)

1) 锌铜偶合物　在装有电磁搅拌的 500 毫升三角瓶中，放置 49.2 克 (0.75 摩尔)锌粉和 40 毫升 3% 盐酸，迅速搅拌 1 分钟，把液体倾出．以类似方法按下列顺序洗涤锌粉：用40 毫升 3% 盐酸洗涤三次，用蒸馏水洗五次，用 75 毫升 2% 硫酸铜水溶液洗五次，用 100 毫升蒸馏水洗五次，用 100 毫升无水酒精洗四次，用 100 毫升无水乙醚洗五次．最后的乙醇和乙醚洗涤液倒入布氏漏斗中以免锌粉流失．残余物吸滤．再用无水乙醚洗涤，在空气中干燥．最后在五氧化磷真空干燥器中放置 20～24 小时．

2) 降蒈烷　在装有回流冷凝管(带干燥管)和电磁搅拌器的 500 毫升圆底烧瓶中，放置 46.8 克 (0.72 摩尔) 锌铜偶合物和 250 毫升无水乙醚．开动搅拌，添加一粒碘，继续搅拌到碘的颜色消失．在搅拌下迅速加入环己烯 53.3 克 (0.65 摩尔)和二碘甲烷 190 克 (0.71 摩尔)．加热使其匀缓回流，30～45 分钟后即开始温和的放热反应 (必要时停止加热)．放热反应完毕后，继续加热回流搅拌 15 小时．反应结束，倾出乙醚溶液，残余物铜和未反应的偶合物用 30 毫升乙醚洗涤．乙醚洗涤液与反应液合并，用饱和氯化铵溶液洗涤(放热)二次，

[1] Richard S. Monson, Advanced Organic Synthesis, 116, 1971.

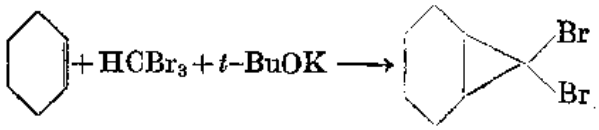
每次 100 毫升，然后依次用 100 毫升饱和碳酸氢钠溶液和 100 毫升水洗涤．醚溶液加无水硫酸镁干燥，过滤，分馏，得降蓓烷，沸点 116～117℃ n_D^{25}1.4546，约 35 克 (56%)．

(二)二溴碳烯的加成[1]

卤仿和叔丁醇钾反应生成二卤碳烯，后者同烯烃顺利加成得到 1，1-二卤环丙烷．由于没有插入反应的干扰，所以在合成上的用途较大．

$$HCX_3 + t\text{-}BuO^{\ominus} \rightleftharpoons X_3C^{\ominus} + t\text{-}BuOH$$
$$X_3C^{\ominus} \longrightarrow X_2C: + X^{\ominus} \qquad (3\text{-}8\text{-}57)$$

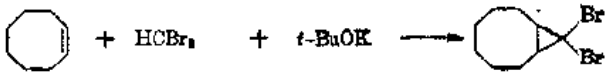
1) 7，7-二溴降蓓烷的制备



(3-8-58)

在装有电磁搅拌器和滴液漏斗的干燥的 250 毫升三口烧瓶中，放置 40 毫升干燥的叔丁醇 (经氢化钙蒸馏) 和 4.0 克 (0.036 摩尔) 叔丁醇钾．用水冷却，并加入 40 克 (49 毫升，0.49 摩尔)干燥环己烯．在冷却和搅拌下，于约半小时内滴加 10 克溴仿 (3.5 毫升，0.039 摩尔)．加完后移去冰浴，再搅拌 1 小时．把反应混合物倒入水(约 150 毫升)中，分出有机层．水层用 25 毫升戊烷提取，提取液与有机层合并，加硫酸钠干燥，蒸去溶剂．产物进行蒸馏提纯，沸点 100℃/8 毫米汞柱．

2) 9，9-二溴双环[6.1.0]壬烷的制备



(3-8-59)

在装有搅拌器、冷凝管和衡压滴液漏斗的干燥的 500 毫升三口烧瓶中，充以氮气，并将排气口与装有汞的 U 形管相接，从而使装置得以保持微弱的正压，然后放入 21 克 (0.1871 摩尔)叔丁醇钾，并将烧瓶置于冰盐浴中冷却．

将重蒸馏过的 17.8 克顺式环辛烯(0.16 摩尔，21.4 毫升)和 35 毫升干燥戊烷一批加入烧瓶中，在搅拌下，约于 1 小时内(自淡黄色变成褐色)自滴液漏斗滴加 42 克溴仿 (0.166 摩尔，14.8 毫升)．滴加完毕，移去冰浴，使反应物升至室温，并在室温下继续搅拌 18～20 小时．加 50 毫升水，用足够的 10% 盐酸把溶液中和到中性．分出有机层，水层每次用 15 毫升戊烷提取三次．合并戊烷溶液，每次用 15 毫升水洗涤三次，加无水硫酸镁干燥，过滤，蒸去溶剂(用旋转蒸发器)．残余物进行蒸馏，得 9，9-二溴双环[6.1.0]壬烷，沸点 62℃/0.04 毫米汞柱，n_D^{23}1.5493～1.5507，约 26 克 (58%)．

(三)从三卤甲基汞苯生成二卤碳烯

瑟菲 (Seyferth) 发现，三卤甲基汞苯在溶剂中受热时生成二卤碳烯．当溶剂中含有适宜的烯烃时，即发生碳烯加成而得到 1，1-二卤环丙烷衍生物．这个反应的优点是在反应混合物中不需要强碱，所以对碱敏感的烯烃(例如丙烯腈)也可以进行碳烯加成．

$$C_6H_5HgCX_3 \longrightarrow X_2C: + C_6H_5HgX \qquad (3\text{-}8\text{-}60)$$

试剂的制备比较复杂，并需要高速搅拌．下面列出制备三卤甲基汞苯的一个改良法，它

[1] Richard S. Monson, Advanced Organic Synthesis, 117, 1971.

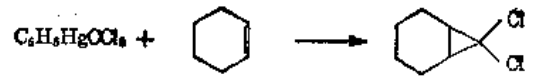
只要常规速度的搅拌. 还应指出的是: 这个试剂的单溴、双溴和三溴衍生物比三氯衍生物的反应快得多. 例如, 三溴化合物和环己烯反应大约只需 2 小时, 而三氯化合物却要 36～48 小时.

1) 三氯甲基汞苯的制备

$$C_6H_5HgCl+Cl_3CCOONa \longrightarrow C_6H_5HgCCl_3+NaCl+CO_2 \qquad (3\text{-}8\text{-}61)$$

在装有电磁搅拌器, 回流冷凝管(带干燥管)和电热套的 250 毫升圆底烧瓶中, 放置 150 毫升二甲氧基乙烷、27.8 克 (0.15 摩尔)三氯乙酸钠和 31.3 克 (0.1 摩尔)氯化苯基汞. 开动搅拌, 并加热到回流, 此时放出二氧化碳并沉淀出氯化钠. 继续回流到二氧化碳不再放出为止(约 1 小时). 冷却到室温, 把反应物倒入 500 毫升水中. 得到的混合物每次用 50 毫升乙醚提取四次, 合并乙醚提取液, 用 50 毫升水洗涤二次, 加无水硫酸镁干燥. 过滤, 蒸去溶剂(用旋转蒸发器), 得到含有氯化苯基汞的粗产品. 将其溶于 130 毫升热的氯仿, 放置使其冷却. 回收的固体主要是原料氯化苯基汞 (熔点 252°C). 把溶剂蒸去约 25 毫升得到第二批氯化苯基汞, 重复浓缩一次得第三批 (总量约 2 克). 此后继续浓缩, 滤集结晶析出的产品, 这样重复数次, 得到约 25 克(65%)产物, 熔点 110°C.

2) 7, 7-二氯降蒈烷的制备



(3-8-62)

在装有搅拌器、回流冷凝管 (带干燥管) 和电热套的 100 毫升圆底烧瓶中, 放置 12 克 (0.03 摩尔)三氯甲基汞苯、7.4 克 (0.09 摩尔)环己烯和 35 毫升苯. 烧瓶充以氮气并开始搅拌和加热. 当达到回流温度时, 大部分试剂溶解, 并慢慢沉淀出氯化苯基汞. 继续加热搅拌 36～48 小时, 冷却, 过滤(残余物是可以重新利用的氯化苯基汞, 回收实际上是定量的). 滤液在常压下分馏, 以除去溶剂和过量的环己烯. 最后进行分馏, 收集产品, 沸点73～75°C/10 毫米汞柱, n_D^{23}1.5018, 收率约 85%.

第五节 磺酸衍生物的反应

磺酸及其衍生物含有类似于羰基的硫氧基, 它们的性质比羧酸更象硫酸和其他无机酸, 和多数羧酸酯不同, 水解磺酸烷基酯使氧烷基键断裂的反应可用于烷基化(表 3-2-1).

磺酸衍生物的还原和还原羧酸同样困难. 与此类似, 酸的酰氯(磺酰氯)却也很容易还原, 利用这个反应可以得到亚磺酸和硫醇或硫酚:

$$RSO_2Cl+2[H] \longrightarrow RSO_2H+HCl$$
$$2RSO_2H \xrightarrow{[H]} [R-SO_2-S-R \xrightarrow{[H]} R-S-S-R] \xrightarrow{[H]} 2RSH \qquad (3\text{-}8\text{-}63)$$

在适当的条件下, 还原反应可以停止在亚磺酸阶段. 这是亚磺酸最重要的制备法(其他方法见(式 3-8-31)].

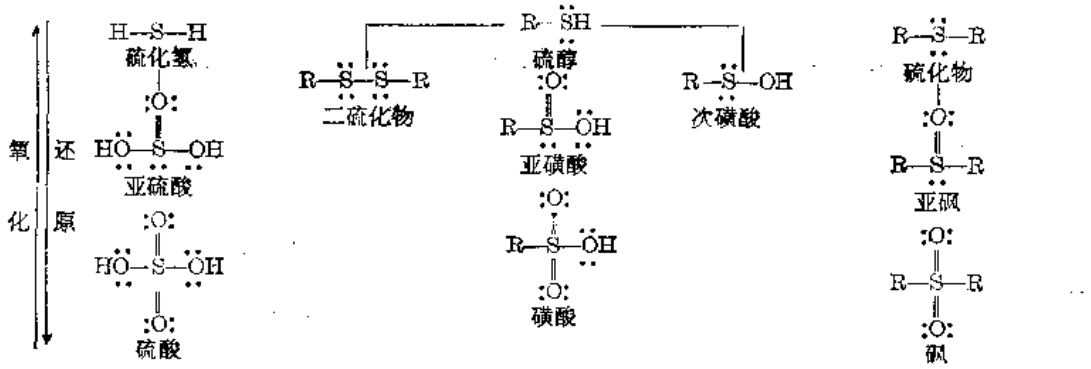
作为还原的逆反应, 亚磺酸容易氧化成磺酸. 在表 3-8-8 中综述了这些氧化还原反应, 并与类似的无机硫化合物作了比较.

制备硫醇时, 在酸性溶液中用非贵金属(例如锌粉)作还原剂. 由于硫醇能使催化剂中

毒，用催化还原法是不能令人满意的．硫醇(不是硫酚)也可从卤化物用取代反应制得(见第167页)．

硫醇和硫酚对氧化剂非常敏感，受氧化时生成二硫化物．由于这反应经常发生在和空气中的氧接触时．它们的制备和处理一般是在惰性气体(氮、氢，参见第169页)中进行的．从硫醇(或硫酚)到二硫化物的转变是可逆的：用较弱的还原剂可使二硫化物断裂而重新生成硫醇或硫酚．半胱氨酸和胱氨酸的相互转变是一个重要的生化反应．

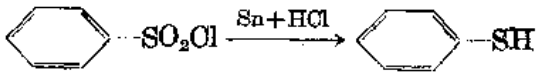
表 3-8-8　硫化物的氧化还原反应



和磺酸相似，砜是很稳定的化合物，只在特殊的情况下才能被还原．从亚砜还原到硫化物是很容易的，但没有制备上的意义．而其逆反应——硫化物氧化为亚砜——倒是制备亚砜的最重要的方法．

和一般是液体的硫代化合物相反，砜是结晶很好的物质，常常用于鉴定．

【实验通法——硫酚的制备】



(3-8-64)

注意！硫酚具有很强烈的讨厌而持久的恶臭，并能引起皮肤湿疹．操作应在良好的通风橱内，最好是在专门的房间里进行．处理仪器时应戴好橡皮手套，用高锰酸钾溶液清洗．

在装有回流冷凝管、滴液漏斗和搅拌器的三口烧瓶中，放置40克细粒状的锡，和100毫升浓盐酸，在水浴上加热，于搅拌下滴加0.1摩尔苯磺酰氯．加热搅拌反应4小时后，用水蒸汽蒸馏法将生成的硫酚蒸出．馏出液用乙醚提取，乙醚溶液以硫酸钠干燥．对产物进行真空分馏或重结晶．

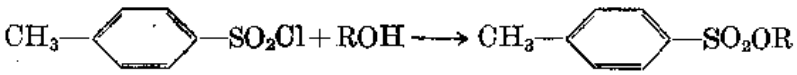
磺酰氯醇解成磺酸酯或氨解成磺酰胺的反应与羧酸酰卤的对应反应相当，但磺酰氯通常活性较差，它在冷水中分解很慢，乃至某些磺酰氯实际上可以用水重结晶．

表 3-8-9　硫酚的制备

产　物	原　料	物　理　常　数	收率(%)
硫酚	苯磺酰氯	b. p. $_{15}$55°C	80
4-巯基甲苯	对甲苯磺酰氯	m. p. 43°C (稀酒精)	80
2-巯基甲苯	邻甲苯磺酰氯	b. p.$_{48}$ 108°C, m. p. 15°C	50
4-氯硫酚	对氯苯磺酰氯	m. p. 54°C (酒精)	80
4-甲氧基硫酚	对甲氧基苯磺酰氯	b. p. $_{15}$110°C, n_D^{20}1.5822	85

醇解最好是在脱酸剂，如苛性钠溶液或吡啶的存在下进行(参见羧酸酰氯的醇解，第326页)。

【实验通法——对甲苯磺酸烷酯的制备】



(3-8-65)

在装有搅拌器和温度计、外面用冰水冷却的500毫升三口烧瓶中，溶解0.5摩尔醇于2摩尔吡啶中，在10～15°C时，分批少量地加入0.55摩尔对甲苯磺酰氯。这混合物再于20°C搅拌3小时，然后倒入750克冰和250毫升浓盐酸的混合物中。分出生成的油状物，水溶液再用苯提取两次。

合并有机层，用少量2*N*盐酸洗涤两次，然后用碳酸钠溶液洗到没有酸性为止。加碳酸钾干燥后，真空蒸去苯，向残余物中加入一匙碳酸氢钠，在0.1～0.3毫米汞柱的压力下用金属浴加热进行分馏。固体酯进行重结晶。

表3 8-10 对甲苯磺酸烷酯的制备

酯	醇	物理常数	收率(%)
对甲苯磺酸甲酯①	甲醇	b. p. $_{13}$160°C, m. p. 29°C	70
对甲苯磺酸乙酯	乙醇	b. p. $_{15}$173°C, m. p. 33°C	70
对甲苯磺酸正丙酯	正丙醇	b. p. $_{2}$140°C, n_D^{20}1.4998	60
对甲苯磺酸正丁酯	正丁醇	b. p. $_{0.2}$128°C, n_D^{20}1.5044	80
对甲苯磺酸正戊酯	正戊醇	b. p. $_{0.3}$135°C, n_D^{20}1.5012	75
对甲苯磺酸正己酯	正己醇	b. p. $_{0.15}$138°C, n_D^{20}1.4990	80
对甲苯磺酸正庚酯	正庚醇	b. p. $_{0.15}$150°C, n_D^{20}1.4966	80
对甲苯磺酸正辛酯	正辛醇	b. p. $_{0.1}$149°C, n_D^{20}1.4950	80
对甲苯磺酸(−)-薄荷酯	(−)薄荷醇	m. p. 93°C(石油醚); $[\alpha]_D^{20}$ −64°(氯仿)	75

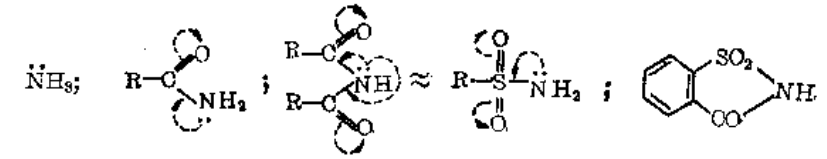
① 吡啶用200毫升氯仿稀释，搅拌30分钟后即进行处理。

磺酰氯的氨解同羧酸酰氯的氨解相似。

磺酰胺是结晶很好的化合物，它作为衍生物而被用于分析鉴定。

用相应的磺酰胺鉴定胺类相当重要，因为可以借此分离伯、仲和叔胺的混合物(欣斯伯分离法)。从伯胺生成的磺酰胺溶于碱的水溶液形成盐；N-双取代磺酰胺没有这种性质；磺酰氯不与叔胺发生反应。

单取代磺酰胺的氨基具有酸性，这并不奇怪。一般说来，吸电子取代基降低氮原子的碱性。虽然氨是相当强的碱，简单的羧酸酰胺却只能同高浓度的强酸成盐，这种盐在水中立即发生水解。在水溶液中它们实际上呈中性反应。在亚胺，例如苯二甲酰亚胺中，两个羧基降低碱性(酸性化)的影响已经如此之大，竟至于使它们能够溶解于苛性钠溶液而形成盐。磺酰基的影响大约相等于两个羧基。最后，糖精型的化合物已经具有羧酸的酸性：



(3-8-66)

和酸的水溶液成盐　在水溶液中呈中性　和苛性钠溶液成盐　和碳酸氢钠溶液成盐

N原子的碱性增大 ←

→ N—H的酸性增大