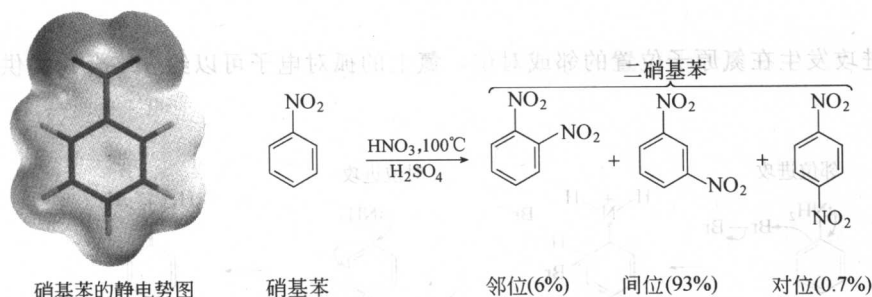


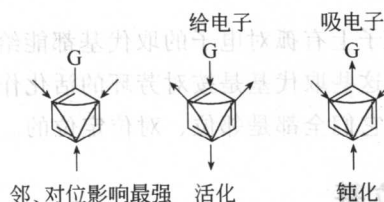
实验的时候，你将如何观察？

17-7 钝化的间位定位基

硝基苯发生芳香族亲电取代反应的反应活性比苯差 100000 倍。举例来说，硝基苯的硝化反应需要浓的硝酸和硫酸，以及在 100℃ 以上的温度。硝化反应进行缓慢，得到的主要的产物是间位异构体。



这些结果并不奇怪。我们已经见到过，苯环上的取代基对取代基的邻位和对位上的碳原子的影响是最大的。一个给电子的取代基主要活化邻位和对位位置，而一个吸电子的取代基（如硝基）主要钝化邻位和对位位置。



这种选择性钝化作用导致间位位置反应活性最高，出现的是间位取代产物。间位定位基也常叫做间位允许的取代基，它钝化间位位置的程度比起钝化邻位和对位位置的程度要小，只允许间位取代反应。

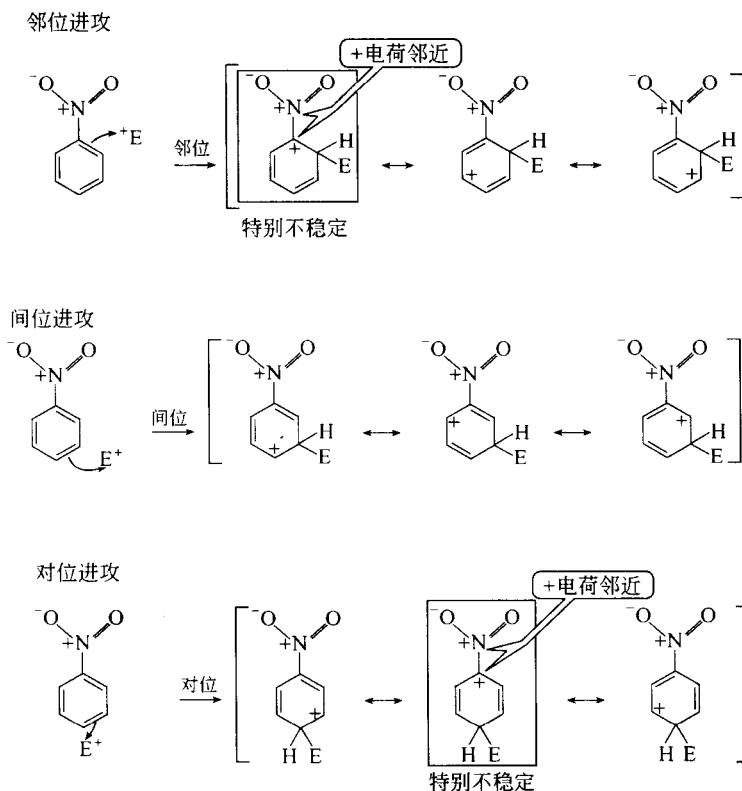


我们可以通过考察硝基的共振形式来说明为什么

它是一个强的钝化基。无论我们如何在路易斯电子式中放置电子，氮原子总是带一个完整的正电荷。

带正电荷的氮原子通过诱导效应从芳环上吸电子。这样，这一个芳环比苯上的电子少，因此它与亲电试剂的反应被钝化了。

下面的反应将显示钝化效应为什么在邻位和对位位置是最强的。每个 σ 络合物中正电荷分布在三个碳原子上。在邻、对位取代反应中，其中一个带正电荷的碳原子是连接硝基上带正电荷氮原子的碳原子。由于电荷的排斥作用，两个正电荷如此接近，特别不稳定。



在间位取代反应的 σ 络合物中，与硝基成键的碳原子不分享芳环上的正电荷。因正电荷分开得比较远，所以这是一种比较稳定的情况。结果是，硝基苯主要在间位发生反应。我们可以概括地说硝基是一个钝化基团，并且它是间位定位基（或间位允许的）。

在图 17-3 的能量曲线中，对比了硝基苯与苯发生邻位、间位和对位取代反应的过渡态和中间体的能量。值得注意的是，硝基苯上任何位置的取代反应均有较高的活化能，由此造成反应速度比苯慢。

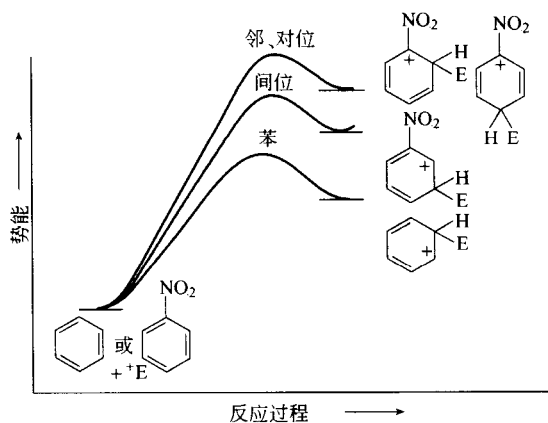
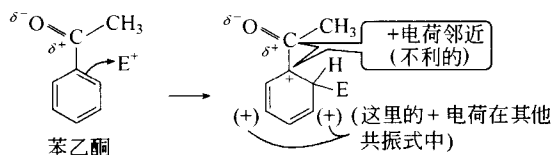


图 17-3 在硝基苯任何位置上的芳香族亲电取代反应均被钝化，但是钝化作用最强的还是在邻位和对位位置；取代反应可以在间位位置发生，但是它比苯的反应要慢

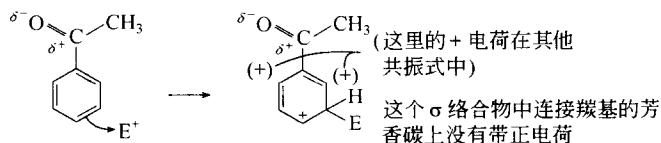
正如活化取代基都是邻位、对位定位基一样，大多数的钝化取代基都是间位定位基。大体上，钝化取代基是那些与芳环成键的原子上带正电荷（或带部分正电荷）的基团。如我们从硝基中所见到的，带正电荷的原子排斥芳环上邻近碳原子上的任何正电荷。在所有可能的 σ 络合物中，只有对应间位取代反应的那一个可以避免把正电荷放在芳环的这个碳上。

举例来说，带部分正电荷的羰基碳原子允许取代反应主要在间位位置发生：

邻位进攻



间位进攻



下面的总结表列出了一些常见的钝化的而且是间位定位的取代基。共振式也一并给出，以显示与芳环成键的原子上是如何产生正电荷的。

【思考题 17-11】 在一个含碳酸氢钠的水溶液中，苯胺很快与溴发生反应生成 2,4,6-三溴苯胺。然而，苯胺的硝化反应则需要非常苛刻的条件，而且收率（主要是间硝基）低。

(a) 硝化反应需要什么条件，并且苯胺在该条件之下以什么形式存在？

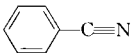
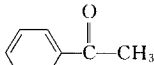
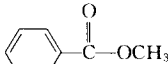
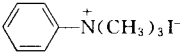
(b) 解释苯胺的硝化反应为什么是如此缓慢以及为什么主要是间位取代反应。

* (c) 虽然苯胺的硝化反应慢并且主要给出间位取代反应，但乙酰苯胺 (PhNHCOCH_3) 的硝化反应则进行很快而且主要是对位取代反应。用共振式解释这种反应的差别。

小结 钝化的间位定位基

基 团	共 振 式	例 子
$-\text{NO}_2$ 硝基		<p>硝基苯</p>
$-\text{SO}_3\text{H}$ 磺酸基		<p>苯磺酸</p>

续表

基 团	共 振 式	例 子
$-\text{C}\equiv\text{N}:$ 氰基	$\left[-\text{C}\equiv\text{N}: \longleftrightarrow -\text{C}^+=\ddot{\text{N}}: \right]$	 苯腈
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{R} \end{array}$ 酮或醛基	$\left[\begin{array}{c} \cdot\ddot{\text{O}}\cdot \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{R} \end{array} \longleftrightarrow \begin{array}{c} :\ddot{\text{O}}:^- \\ \parallel \\ -\text{C}^+-\text{R} \end{array} \right]$	 苯乙酮
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{O}-\text{R} \end{array}$ 酯基	$\left[\begin{array}{c} \cdot\ddot{\text{O}}\cdot \\ \parallel \\ -\text{C}-\ddot{\text{O}}-\text{R} \end{array} \longleftrightarrow \begin{array}{c} :\ddot{\text{O}}:^- \\ \parallel \\ -\text{C}^+-\ddot{\text{O}}-\text{R} \end{array} \longleftrightarrow \begin{array}{c} :\ddot{\text{O}}:^- \\ \parallel \\ -\text{C}=\ddot{\text{O}}^+-\text{R} \end{array} \right]$	 苯甲酸甲酯
$-\text{NR}_3^+$ 季铵基	$-\text{N}^+\begin{array}{l} \text{R} \\ \text{R} \\ \text{R} \end{array}$	 碘化三甲基苯铵

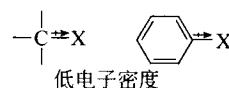
17-8 钝化的，但属于邻、对位定位的卤素取代基

卤苯是一般规律的例外。卤素是钝化基团，然而它们是邻、对位定位基。我们能通过考察以下情况来解释这个不寻常的性质组合。

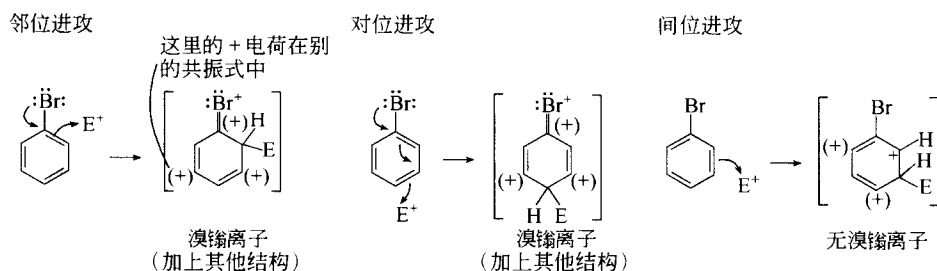
1. 卤素是强电负性，它通过 σ 键从碳原子上吸电子（诱导效应吸电子）。

2. 卤素上有孤对电子能通过 π 键给电子（共轭效应给电子）。

诱导效应和共轭效应彼此相反。碳-卤键（右图所示）被强烈地极化，导致碳原子处在偶极的正极上。这种极化作用从苯环上吸电子，致使苯环对亲电取代反应的反应活性较低。



然而，如果一个亲电子试剂在邻位或对位位置反应， σ 络合物的正电荷被分布在与卤素相连的碳原子上。卤素的孤对电子能进一步离域正电荷到卤素上的，形成卤鎓离子结构。这种共振稳定作用导致卤素是 π 给电子的，虽然它是 σ 吸电子的。



如果反应发生在间位位置，则生成一个正电荷不能离域到与卤素连接的碳原子上的 σ 络

合物。因此, 间位中间体是不能被氯鎓离子结构所稳定的。下面的反应显示了氯苯硝化的这种在邻位和对位取代反应的选择性。

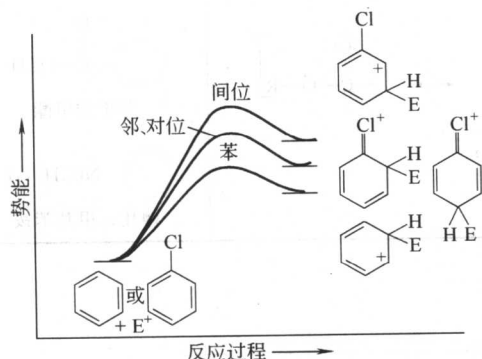
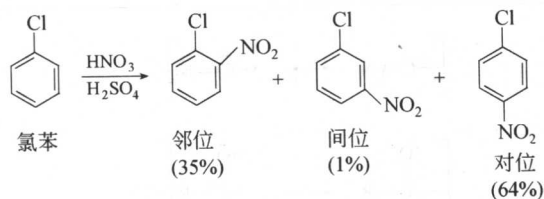


图 17-4 氯苯反应的中间体和过渡态的能量比苯的要高; 在间位位置发生取代反应的能量最高, 而在邻位和对位发生取代反应的时候, 由于氯鎓离子的稳定作用, 能量要稍微低一点

邻、对位定位效应一致。

解题提示 回想一下, 哪一些取代基是活化的, 哪一些是钝化的。除了卤素以外, 活化基团是邻、对位定位的, 而钝化基团是间位定位的。

图 17-4 中图示了卤素原子的影响, 用能量曲线图对比了氯苯和苯发生亲电进攻的过渡态和中间体的能量。氯苯的反应需要较高的能量, 尤其是进攻间位位置。

【思考题 17-12】 写出溴苯在邻位、间位和对位位置发生硝化反应的 σ 络合物的所有共振式。指出为什么间位取代反应的中间体比另外两个的稳定性要差。


【思考题 17-13】

(a) 预测当 HCl 加到 1-溴环己烯中所生成产物的结构。

(b) 提出一个有共振式的机理来支持你的预测。

(c) 解释这一预测如何与芳环上溴的

小结 取代基的定位效应

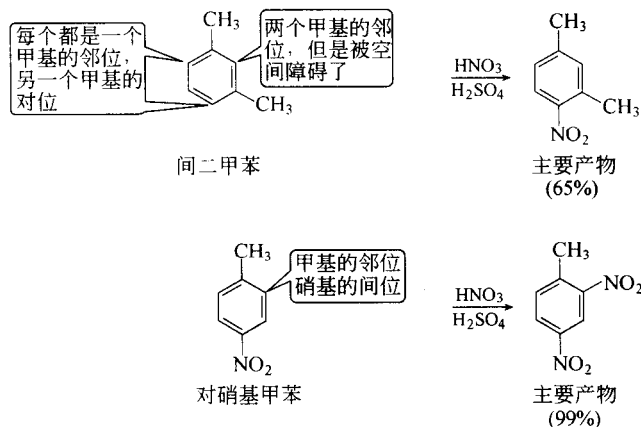
π 给体	σ 给体	卤素	羰基化合物	其他
$-\dot{\text{N}}\text{H}_2$ $-\text{OH}$ $-\text{OR}$ $-\dot{\text{N}}\text{HCOCH}_3$	$-\text{R}$ (烷基)  (芳基)	$-\text{F}$ $-\text{Cl}$ $-\text{Br}$ $-\text{I}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{R} \end{array}$ $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{OH} \end{array}$ $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{OR} \end{array}$	$-\text{SO}_3\text{H}$ $-\text{C}\equiv\text{N}$ $-\text{NO}_2$ $-\text{NR}_3^+$
邻、对位定位		间位定位		
活化		钝化		

17-9 多取代基对芳香族亲电取代反应的影响

两个或更多个取代基在芳环的反应活性上形成协同效应。如果基团彼此加强，结果是容易预测的。举例来说，因为两个甲基都是活化基团，我们能预测，所有的二甲苯（二甲基苯）对亲电取代反应都是活化的。而对于硝基苯甲酸的情况，两个取代基都是钝化的，因此，我们可以预测硝基苯甲酸对亲电子试剂的进攻是钝化的。



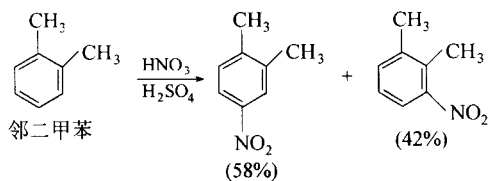
许多情况下加成的方向是容易预测的。举例来说，在间二甲苯中，有两个位置，对其中一个甲基来说是邻位，而对另一个甲基而言是对位。亲电取代反应主要在这两个等同的位置发生。在两个甲基之间的位置（对两者来说都是邻位）可能会有一些取代反应，但是这一个位置被立体效应阻碍了，所以它比另外两个活化的位置反应活性要差。在对硝基甲苯中，甲基定位亲电试剂到它的邻位。因硝基与它是间位位置关系，所以定位到相同的位置。



[思考题 17-14] 预测下列化合物的一硝化产物。

- (a) 邻硝基甲苯 (b) 间氯甲苯 (c) 邻溴苯甲酸
(d) 对甲氧基苯甲酸 (e) 间甲酚 (间甲基苯酚)

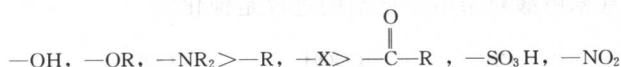
当两个或更多个取代基的定位效应发生冲突时，预测一个亲电试剂将会在哪里发生反应就更困难了。在许多情况下，将生成混合物。举例来说，邻二甲苯中所有的位置都被活化，因此，它得到的是取代反应产物的混合物。



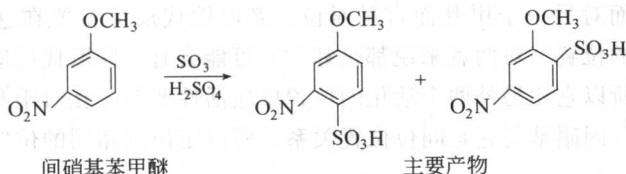
当一个活化基和一个钝化基之间有冲突时,通常由活化基来定位取代反应。我们可以作一个重要的概括:活化基通常是比钝化基更强的定位基。

事实上,把取代基从最强到最弱分成三类对解决问题是有帮助的。

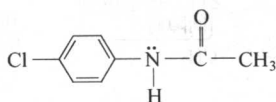
1. 强的邻、对位定位基,它通过共轭作用稳定 σ 络合物。如 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}$ 以及 $-\text{NR}_2$ 。
2. 中等的邻、对位定位基,如烷基和卤素。
3. 所有的间位定位基。



如果当两个取代基定位一个亲电试剂进入不同的反应位置时,将受较强类型取代基的控制。如果两者是属于相同类型中的,就有可能生成混合物了。在下面的反应中,由较强的基团控制和定位新进入的取代基。甲氧基是比硝基强的定位基,所以取代反应发生在甲氧基的邻位和对位。立体效应阻碍了在甲氧基和硝基共同的邻位上的,这一拥挤位置上的许多取代反应。

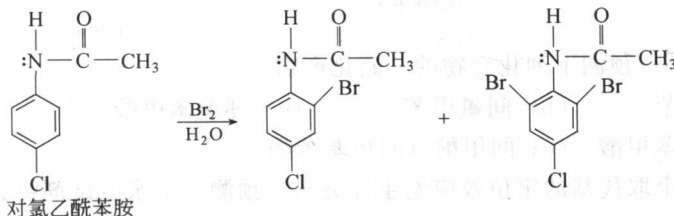


【题解 17-1】 预测对氯乙酰苯胺溴化的主要产物。



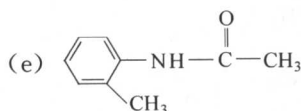
解题提示 为了预测有多取代基化合物的产物,必须寻找那个(些)最强的活化取代基。

解 因带孤对电子的氮原子和芳环是成键的,所以酰氨基($-\text{NHCOCH}_3$)是强的活化基和定位基。因酰氨基是比氯原子强的定位基,这样取代反应大多发生在酰氨基的邻位位置。与烷氧基一样,酰氨基是一个特别强的活化基,以致反应产生一些二溴代的产物。

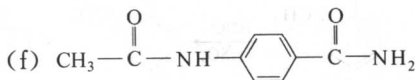


【思考题 17-15】 预测下面芳香族化合物的单硝化产物。

- (a) 对甲基苯甲醚 (b) 间硝基氯苯
(c) 对氯氯酚 (d) 间硝基苯甲醚



邻甲基乙酰苯胺



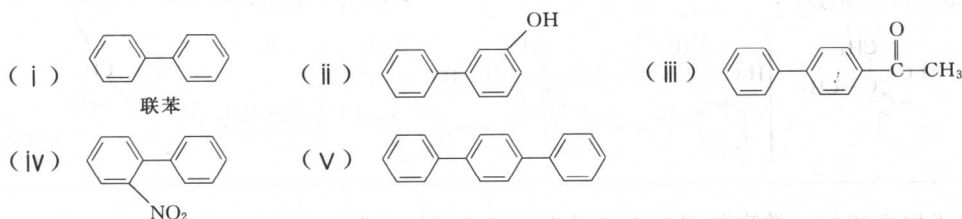
(考虑这些基团的结构: 一个为活化基; 而另一个为非活化基)

【思考题 17-16】 联苯是两个苯环被一个单键连接在一起的。联苯发生取代反应的位置取决于 (1) 哪一个苯环是更活化的 (或较少钝化的) 和 (2) 基于苯基取代基是邻、对位定位的这一事实, 这一个环上哪一个位置反应活性最高。

解题提示 当预测超过一个环的化合物的取代反应产物时, 首先决定哪一个环是更活化的 (或较少钝化), 然后仅仅考虑该环, 并决定哪一位置反应活性最高。

(a) 用 σ 络合物的共振式显示苯基取代基为什么应该是邻、对位定位基。

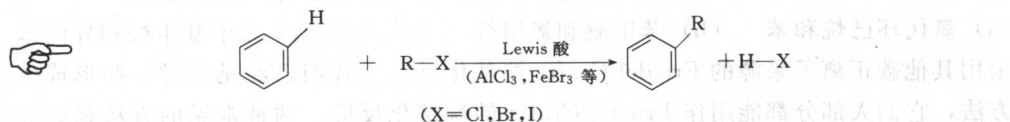
(b) 预测下列化合物的单硝化产物。



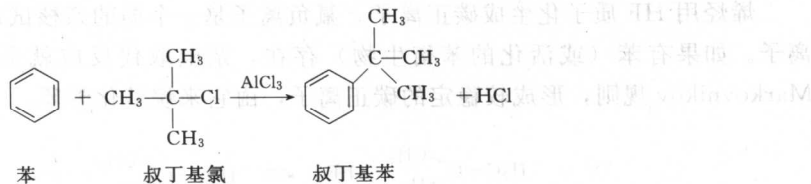
17-10 Friedel-Crafts 烷基化

因这一取代反应可以形成新的碳-碳化学键, 所以碳正离子也许是最重要的能够在芳环上发生取代的亲电试剂。碳正离子和芳香族化合物的反应是由法国生物碱化学家 Charles Friedel 和他的美国同事 James Crafts 首先在 1877 年研究过的。在路易斯酸催化剂如氯化铝 (AlCl_3) 或氯化铁 (FeCl_3) 存在下, 发现卤代烷可以烷基化苯生成烷基苯。这一个有用的反应叫做 Friedel-Crafts 烷基化。

Friedel-Crafts 烷基化

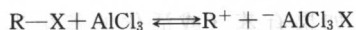


举例来说, 氯化铝可以催化苯被叔丁基氯烷基化的反应, 并有 HCl 气体放出。



这一个烷基化反应是以叔丁基正离子作为亲电子试剂的典型的芳香族亲电取代反应。叔丁基氯与催化剂氯化铝反应形成叔丁基的正离子, 叔丁基正离子再与苯反应生成 σ 络合物, 失去一个质子的得到产物——叔丁基苯。氯化铝催化剂在最后的步骤中被再生出。

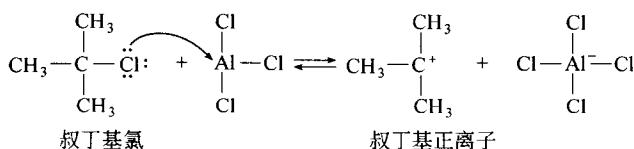
Friedel-Crafts 的烷基化可以广泛地选用伯、仲、叔卤代烃。当用仲、叔卤化物时, 反应的亲电试剂可能是碳正离子。



(R 是仲或叔烃) 反应的亲电试剂

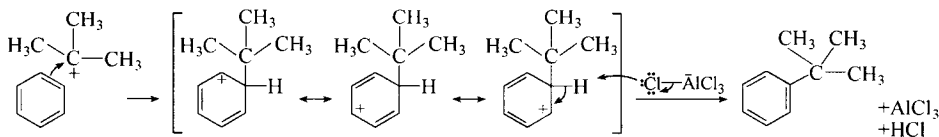
机理 Friedel-Crafts 烷基化反应

第一步：碳正离子的形成

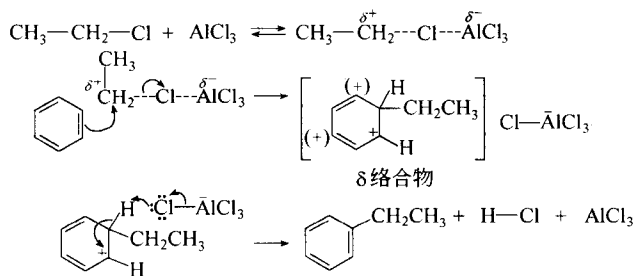


第二步：亲电进攻

第三步：失去质子



而对于伯卤代烷，游离的伯碳正离子太不稳定了。实际上的亲电子试剂是氯化铝和卤代烷的络合物。在这一个络合物中，碳-卤键变弱（如虚线所示），并且在碳原子上有相当多的正电荷。氯化铝催化的氯乙烷和苯反应的机理如下：

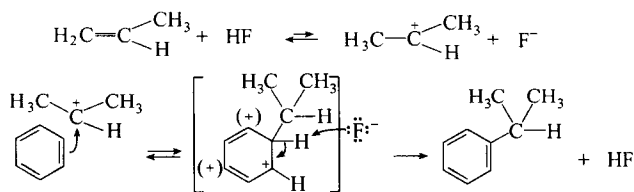


【思考题 17-17】 提出下列 AlCl_3 催化的反应产物（若有的话）和机理。

(a) 氯代环己烷和苯 (b) 苯甲醚和氯甲烷 (c) 3-氯-2,2-二甲基丁烷和异丙苯

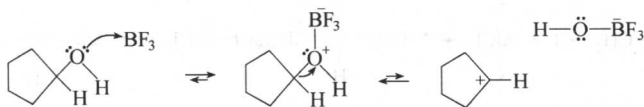
采用其他碳正离子来源的 Friedel-Crafts 烷基化反应 我们已经见到过一些形成碳正离子的方法，它们大部分都能用作 Friedel-Crafts 的烷基化反应。两种常见的方法是烯烃的质子化和醇用 BF_3 处理。

烯烃用 HF 质子化生成碳正离子。氟负离子是一个弱的亲核试剂，它并不立刻进攻碳正离子。如果有苯（或活化的苯衍生物）存在，亲电取代反应就会发生。质子化步骤遵循 Markovnikov 规则，形成较稳定的碳正离子，由它来烷基化芳环。

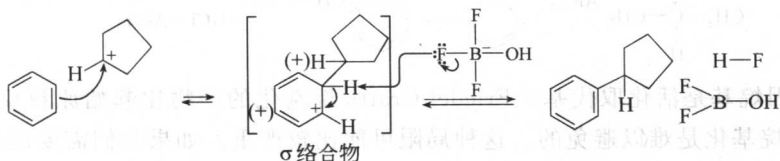


醇是另一个 Friedel-Crafts 烷基化碳正离子的来源。当醇用路易斯酸如三氟硼（ BF_3 ）处理时，一般能形成碳正离子。如果有苯（或活化的苯衍生物）存在，取代反应就可能会发生。

碳正离子的形成



苯上的亲电取代



在该反应中使用的 BF_3 被消耗掉, 不能再生。需要用完全等同量的路易斯酸, 因此, 我们说, 该反应是被 BF_3 促进比被 BF_3 催化更为合适。

[思考题 17-18] 对于每个反应, 说出亲电试剂是如何生成的并预测产物。

- (a) 苯 + 环己烯 + HF (b) 叔丁醇 + 苯 + BF_3
 (c) 叔丁基苯 + 2-甲基丙烯 + HF (d) 2-丙醇 + 甲苯 + BF_3

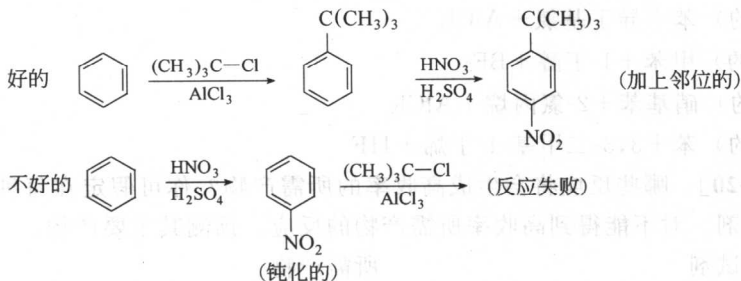
Friedel-Crafts 烷基化的局限 虽然 Friedel-Crafts 烷基化反应从理论上看起来很好, 但是它有三个主要的局限严重地限制了它的使用。

局限 1 Friedel-Crafts 反应只与苯、卤苯以及活化的苯衍生物进行; 它们与强吸电子体系, 如硝基苯、苯磺酸和苯基酮的反应就失败了。在某些情况下, 我们可以通过在 Friedel-Crafts 反应步骤后, 加入钝化基团或转变活化基团为钝化基团来解决这一局限。

与强吸电子体系的 Friedel-Crafts 反应是失败的。

【题解 17-2】 设计一个用苯来制备对硝基叔丁基苯的合成路线。

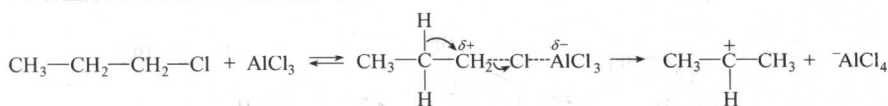
解 为了制备对硝基叔丁基苯, 我们会首先应用 Friedel-Crafts 的反应制得叔丁基苯, 再硝化生成目标产物。如果我们首先制得硝基苯, 再用 Friedel-Crafts 反应加入叔丁基就会失败。



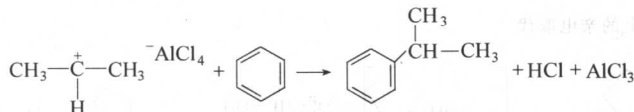
局限 2 与其他碳正离子的反应一样, Friedel-Crafts 的烷基化容易发生碳正离子重排。结果导致, 仅有特定的烷基苯能用 Friedel-Crafts 烷基化反应来制备。叔丁基苯、异丙苯和乙苯能用 Friedel-Crafts 烷基化反应来合成, 因为相应的正离子不倾向于发生重排。当我们试图用 Friedel-Crafts 烷基化反应制备正丙苯的时候, 考虑一下, 什么会发生?

Friedel-Crafts 烷基化反应的烷基正离子倾向于发生重排。

带有重排反应的电离生成异丙基正离子

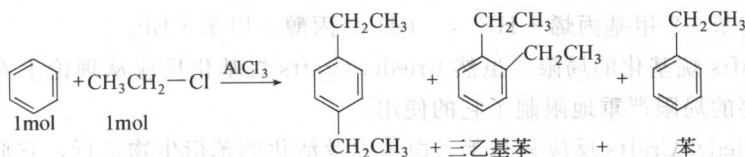


和苯反应生成异丙苯



局限 3 因烷基是活化取代基, Friedel-Crafts 烷基化的产物比起始原料反应活性更高。反应中发生多烷基化是难以避免的。这种局限可能比较严重。如果我们需要制备乙苯, 我们可能会试着把一些 AlCl_3 加入到 1mol 氯乙烷和 1mol 苯的混合物中。然而, 当一些乙苯生成后, 它就会被活化, 反应比苯本身更快。产物将是一个包含一些 (邻位和对位) 二甲苯、一些三甲苯、很少的乙苯以及一些残余苯的混合物。

Friedel-Crafts 烷基化反应倾向于多烷基化。



二烷基化的问题可以通过使用过量的苯来避免。举例来说, 如果 1mol 氯乙烷使用 50mol 苯, 乙苯的浓度总是低的, 这样亲电试剂与苯反应比起与乙苯更为可能。从过量苯中蒸馏分离产物。这是一种常用的工业方法, 因为连续的蒸馏可以回收未反应的苯。

在实验室中, 我们经常需要烷基化比苯昂贵的芳香族化合物。因我们不能够负担起大量的起始原料, 这就需要采用高选择性的方法。很幸运地是, 在第 17-11 节中, 我们将讨论 Friedel-Crafts 的酰基化反应, 引入的仅仅是一个基团而不会有多烷基化或重排的可能。

[思考题 17-19] 预测下列反应的产物 (如果有的话)。

- (过量的) 苯 + 异丁基氯 + AlCl_3
- (过量的) 甲苯 + 1-丁醇 + BF_3
- (过量的) 硝基苯 + 2-氯丙烷 + AlCl_3
- (过量的) 苯 + 3,3-二甲基-1-丁烯 + HF

[思考题 17-20] 哪些反应将会生成高收率的所需产物? 你可假定在每种情况下都加入氯化铝作为催化剂。对不能得到高收率所需产物的反应, 预测其主要产物。

试剂

所需产物

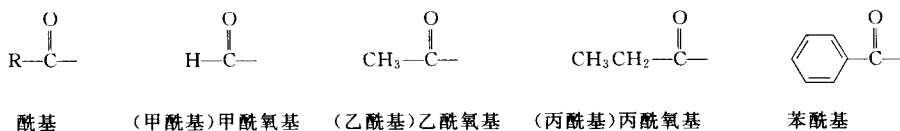
- | | |
|----------------------|--------------|
| (a) 苯 + 正丁基溴 | 正丁基苯 |
| (b) 乙苯 + 叔丁基的氯 | 对乙基叔丁基苯 |
| (c) 溴苯 + 氯乙烷 | 对溴乙苯 |
| (d) 乙苯 + 溴 | 对溴乙苯 |
| (e) 苯甲醚 + 碘甲烷 (3mol) | 2,4,6-三甲基苯甲醚 |

[思考题 17-21] 说说你将如何从苯合成下列芳香衍生物。

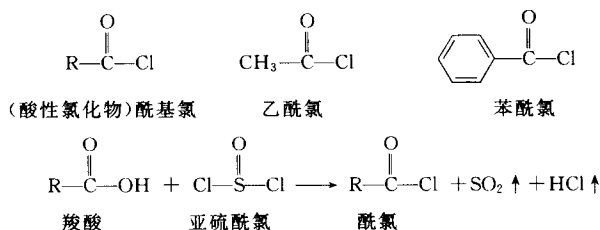
- 对叔丁基硝基苯
- 对甲苯磺酸
- 对氯甲苯

17-11 Friedel-Crafts 酰基化反应

酰基是连接有一个烷基的羰基。酰基可以通过把烷烃名字最后的烷字去掉再加上后缀酰基来进行系统命名。但历史上经常用的名字是甲酰基、乙酰基和丙酰基。

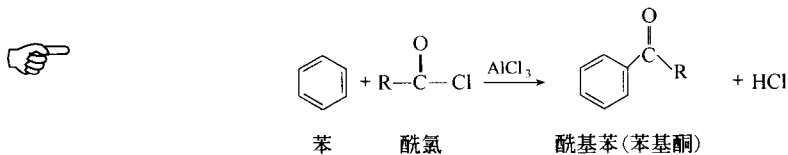


酰氯是与一个氯原子成键的酰基。酰氯可通过相应的羧酸与亚硫酸氯反应得到。因此，酰氯也被称为酸性氯化物。当我们学习第 21 章酸衍生物的时候，我们将更详细地讨论酸性氯化物。

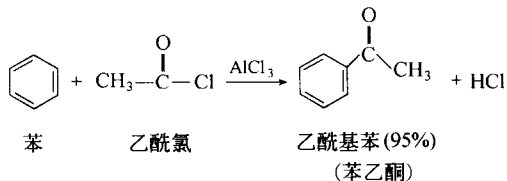


在氯化铝存在下，酰氯与苯（或活化的苯衍生物）发生反应生成苯基酮（酰基苯）。Friedel-Crafts 酰基化反应与 Friedel-Crafts 烷基化反应类似，只是试剂由酰氯替代了卤代烷，并且产物是由酰基苯（一种“苯基酮”）替代了烷基苯。

Friedel-Crafts 酰基化



实例：



17-11A 酰基化机理

除了羰基能有助于正离子中间体的稳定以外，Friedel-Crafts 酰基化反应的机理与 Friedel-Crafts 烷基化反应的机理相似。酰卤与氯化铝形成一个络合物，再失去四氯铝酸离子 ($^- \text{AlCl}_4$) 生成一个共振稳定化的酰基正离子。酰基正离子是一个强亲电试剂。它与苯或活化的苯衍生物发生反应形成酰基苯。

$$\begin{array}{c} \text{O} \cdot\cdot \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\ddot{\text{Cl}}\cdot + \text{AlCl}_3 \rightleftharpoons \text{R}-\text{C}-\overset{+}{\underset{\cdot\cdot}{\text{Cl}}}-\text{AlCl}_3 \rightleftharpoons \text{AlCl}_4^- + [\text{R}-\overset{+}{\text{C}}=\ddot{\text{O}}\cdot \longleftrightarrow \text{R}-\text{C}\equiv\overset{+}{\text{O}}\cdot] \\ \text{酰氯} \qquad\qquad\qquad \text{络合物} \qquad\qquad\qquad \text{酰基正离子} \end{array}$$
$$\begin{array}{ccc}
 \begin{array}{c} \text{:}\ddot{\text{O}}\text{:}\text{AlCl}_3 \\ \parallel \\ \text{C} \\ / \quad \backslash \\ \text{C}_6\text{H}_5 \quad \text{R} \end{array} & \xrightarrow{\text{过量的 H}_2\text{O}} & \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\ / \quad \backslash \\ \text{C}_6\text{H}_5 \quad \text{R} \end{array} + \text{铝盐} \\
 \text{产物的络合物} & & \text{游离的酰基苯}
 \end{array}$$
$$\begin{array}{ccccc}
 \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_3 & + & \text{CH}_3\text{COCl} & \xrightarrow[\text{(2) H}_2\text{O}]{\text{(1) AlCl}_3} & \text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{COCH}_3) \\
 \text{乙苯} & & \text{乙酰氯} & & \text{对乙基苯乙酮} \\
 & & & & (70\% \sim 80\%)
 \end{array}$$
$$\text{C}_6\text{H}_6 + \text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{Cl} \xrightarrow{\text{AlCl}_3} \text{C}_6\text{H}_5-\text{C}(\text{R})=\text{O}^{\delta+} \leftarrow \text{O}^{\delta-}$$

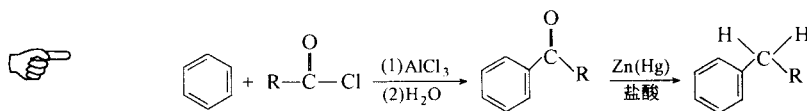
因此，Friedel-Crafts 酰基化反应克服了烷基化的三个局限中的两个：酰基正离子是共振稳定的，所以没有重排发生；而且酰基苯产物是钝化的，所以没有进一步的反应发生。但是，与烷基化一样，与强钝化的芳环发生酰基化反应是失败的。

小结 Friedel-Crafts 烷基化和酰基化反应的对比

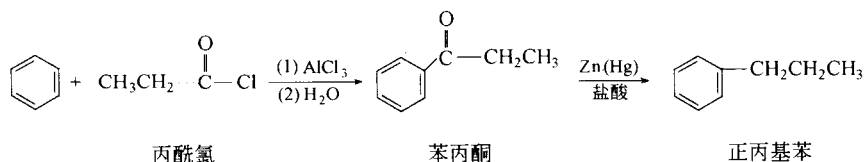
烷 基 化	酰 基 化
烷基化不适用于强钝化衍生物的反应	属事实的是：只有苯、卤苯以及活化的衍生物是适合的
烷基化中涉及到的碳正离子可能会重排	共振稳定的酰基正离子不倾向于重排
多烷基化是普遍的问题	酰基化反应形成钝化了的酰基苯，不会进一步反应

17-11B 克莱门森还原：烷基苯的合成

我们怎样才能合成不能用 Friedel-Crafts 烷基化反应来合成的烷基苯呢？我们可以用 Friedel-Crafts 酰基化反应制备酰基苯，然后我们再用克莱门森还原——用盐酸和锌汞齐（锌用汞盐处理得到）处理，让酰基苯变成烷基苯。



这两步反应能合成直接用烷基化不可能制备的许多烷基苯。举例来说，我们以前见到过正丙基苯不能用 Friedel-Crafts 烷基化来制备，因为苯与正氯丙烷和 AlCl_3 反应得到的是异丙基苯以及一些二异丙基苯。然而，在酰基化反应中，苯与丙酰氯和 AlCl_3 反应，则可以得到乙基苯基酮（苯丙酮），它容易还原成正丙基苯。



羧酸和酸酐也可用作 Friedel-Crafts 反应的酰基化试剂。在我们学习第 20 章和第 21 章羧酸以及它们衍生物反应的时候，我们将讨论这些酰基化试剂。

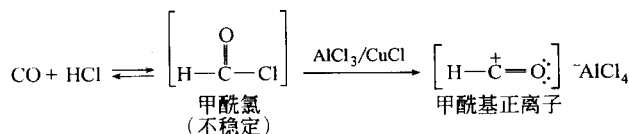
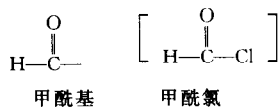
17-11C Gatterman-Koch 甲酰化：苯甲醛的合成

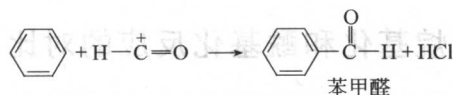
我们通常不能通过 Friedel-Crafts 酰基化反应把一个甲酰基引入到苯上。原因是：所需的试剂——甲酰氯是不稳定的，而且不能够买到或保存。

甲酰化是可以用一氧化碳和 HCl 以及一种含有氯化亚铜（ CuCl ）和氯化铝混合物催化剂的高压混合物的反应来实现。

反应可能经过低浓度的甲酰氯，在这一混合物中产生了甲酰基

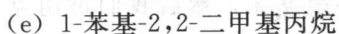
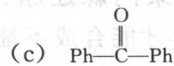
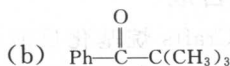
正离子，它和苯的反应生成甲酰基苯，更为人们熟悉的名字叫做苯甲醛，这一反应叫做 Gatterman-Koch 合成，它广泛地应用于工业合成芳香醛。





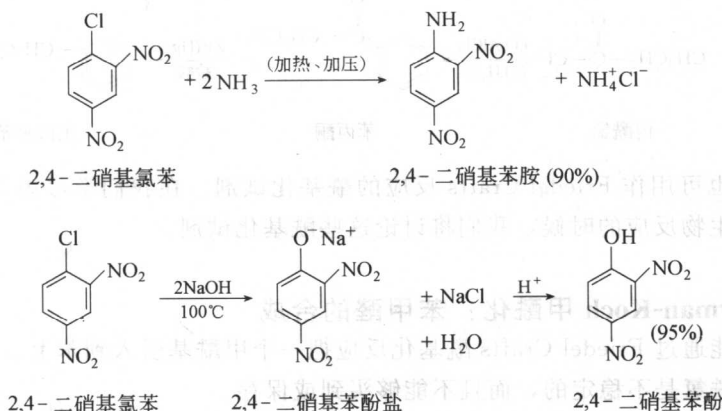
[思考题 17-22] 你会怎样应用 Friedel-Crafts 酰基化反应, 克莱门森还原或者 Gatterman-Koch 合成来制备下列化合物。

解题提示 Friedel-Crafts 酰基化反应通常无重排和多取代反应发生。然而, 它们在钝化的环上是不能继续进行的。



17-12 芳香族亲核取代反应

亲核试剂能从芳香族卤代烃上取代卤离子, 特别是如果在卤素的邻位或对位有强的吸电子基的情况下。因一个亲核试剂从芳环上取代了一个离去基团, 所以这一个类型的反应叫做芳香族亲核取代反应。下面的例子, 显示氨和氢氧根离子能从 2,4-二硝基氯苯上取代氯负离子:



因为芳香族亲电取代反应在各种各样的芳香族化合物上有广泛的应用, 所以它是芳香族化合物最重要的反应。而与之相比, 芳香族亲核取代反应只具有有限的应用。在芳香族亲核取代反应中, 强亲核试剂取代了一个如卤素这样的离去基团。芳香族亲核取代反应的机理到底怎样呢? 因卤代芳烃不能够满足正确的背面取代的几何构型, 所以它不可能是 $\text{S}_\text{N}2$ 机理。芳环阻挡了亲核试剂接近到连接卤素的碳的背后。

也不能够涉及到 $\text{S}_\text{N}1$ 机理, 因为芳香族亲核取代反应需要强的亲核试剂, 而且反应速率与亲核试剂的浓度成比例。因此, 亲核试剂一定参与了形成过渡态。

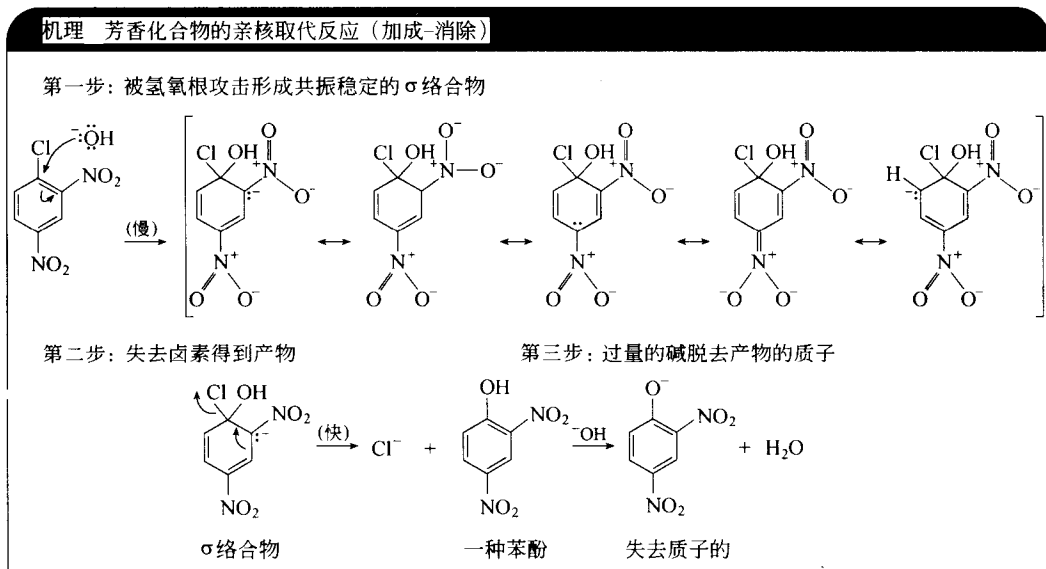
吸电子取代基(如硝基)可以活化芳香族亲核取代反应的环, 表明在过渡态时环上形成了负电荷。事实上, 如果没有至少一个强的吸电子基团, 芳香族亲核取代反应就很困难(这

一效应与芳香族亲电取代反应的相反，在那个地方吸电子取代基是减慢或停止反应的)。

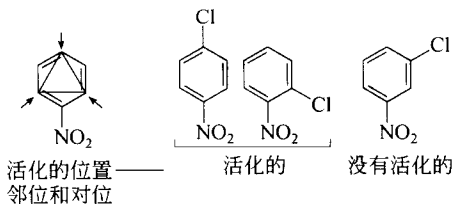
芳香族亲核取代反应已经被详细地研究过了。根据反应物的不同，可能涉及到两个机理中的一个。其中一个机理与芳香族亲电取代反应机理类似，只不过是涉及到亲核试剂和碳负离子而非亲电子试剂和碳正离子。另一个机理则包含一个有趣的、不常见的反应中间体——“苯炔”。

17-12A 加成-消除机理

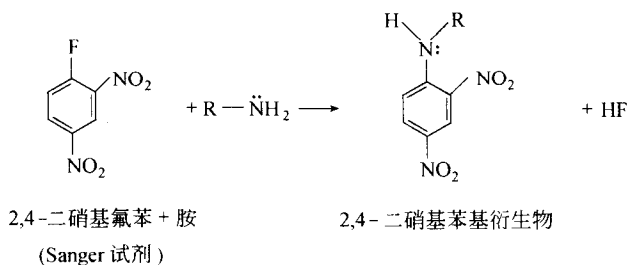
我们现在来讨论 2,4-二硝基氯苯和氢氧化钠的反应 (如下面所示)。当氢氧根 (亲核试剂) 进攻到连接氯的碳上的时候, 形成了一个负电荷的 σ 络合物。负电荷离域到环上邻、对位碳上, 并且进一步离域到吸电子的硝基上。从 σ 络合物上失去氯负离子生成 2,4-二硝基酚, 它在碱溶液中脱去质子。



上面显示的共振式阐明了卤素的邻、对位上的硝基是如何有助于中间体 (和生成它的过渡态) 稳定的。在这些位置上, 如果没有强吸电子的基团, 形成带负电荷的 σ 络合物就不太可能。

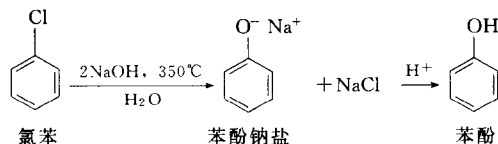


[思考题 17-23] 因氟离子不是非常极化的, 所以它通常是一个比较差的离去基团。在 Sanger 试剂 (2,4-二硝基氟苯) 中, 氟作为离去基团, 用于测定缩氨酸结构 (第 24 章)。解释氟为什么在这个芳香族亲核取代反应中可以作为离去基团, 然而它在 S_N1 和 S_N2 机理中是比较差的离去基团。



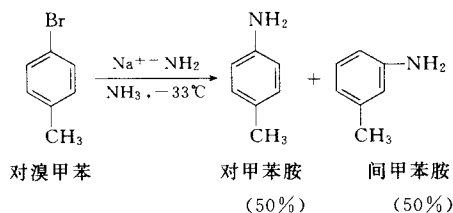
17-12B 苯炔机理：消除-加成

芳香族亲核取代反应的加成-消除机理通常需要在芳环上有强吸电子的取代基。然而，在极端的情况下，钝化的氯苯也可与强碱反应。举例来说，一种工业化苯酚合成法（Dow法）就涉及到在 350℃ 的加压反应器中用氢氧化钠和很少的水来处理氯苯：

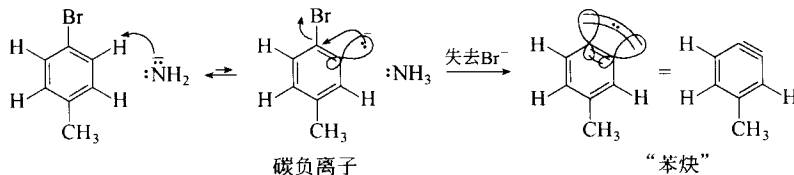


与之相似，氯苯与氨基钠 (NaNH_2 ，一种极强的碱) 反应可得到苯胺 $\text{Ph}-\text{NH}_2$ 。这一反应不需要高的温度，可在 -33°C 的液氨中进行。

钝化的苯衍生物的亲核取代反应是以一种不同于我们在硝基氯苯中见到的加成-消除机理的机理进行的。由对溴甲苯和氨基钠的反应提供了该机理的一个线索。它的产物是一个 50 : 50 的间甲苯胺位和对甲苯胺的混合物。

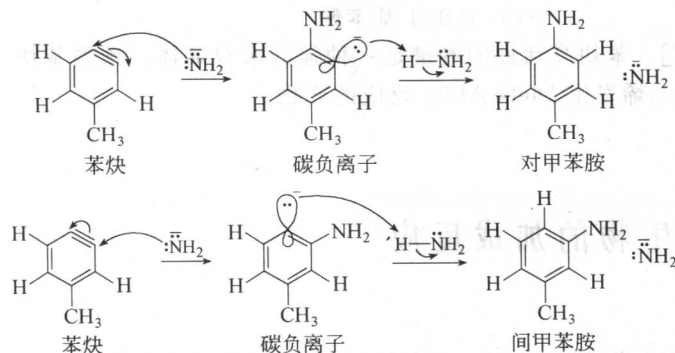


这两种产物可以用一种消除-加成机理来解释，因其中有不常见的中间体——苯炔，所以叫做苯炔机理。氨基钠（或 Dow 法的氢氧化钠）反应像一个碱，夺取一个质子。产物是一个带负电荷的碳负离子，而且它的孤对电子定域在曾经形成 C—H 键的 sp^2 轨道上。



碳负离子可以消去溴离子形成一个中性物。当溴带它的成键电子离开后，留下了空的 sp^2 轨道。这个轨道和与它相邻的填充轨道重叠，在这两个碳原子之间产生新的键。这两个 sp^2 轨道是按 60° 方向彼此远离的，因此，它们的重叠不是很有效。因这种反应中间体可在这两个碳原子之间用一个叁键来表示它的结构，所以它叫做苯炔。然而，叁键通常是线性的，所以这是一个高反应活性又是高张力的叁键。

氨基离子是一个强的亲核试剂, 进攻这个弱的、活泼的苯炔叁键的任一端, 接着质子化生成甲苯胺。大约一半的产物是从氨基离子进攻间位碳上来的, 并且大约一半是从进攻对位碳来的。



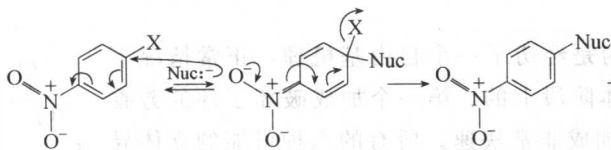
总之, 当氯苯对芳香族亲核取代反应钝化了, 并且在使用强碱的苛刻条件下时, 苯炔机理起作用。两步消除形成一个活泼的苯炔中间体, 发生亲核进攻, 接着质子化, 得到取代的产物。

机理 芳香亲核取代反应

加成-消去反应 (具有强吸电子基)

第一步: 亲核试剂的加成

第二步: 离去基团的消去



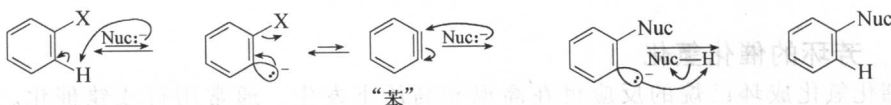
消去-加成反应 (无强吸电子基)

第一步: 脱去质子

第二步: 离去基团的消去

第三步: 亲核试剂的加成

第四步: 质子化



解题提示 当在邻位或对位上有强的吸电子基时, 加成-消除的机理更为可能。没有这些活化基团, 就需要较强的反应条件, 而且苯炔机理就成为可能了。

[思考题 17-24] 提出一个机理说明为什么对氯甲苯与氢氧化钠在 350°C 反应, 生成一个对甲酚和间甲酚的混合物。

[思考题 17-25] 提出机理并且说出下列反应预期的产物。

- 2,4-二硝基氯苯 + 甲氧基钠 (NaOCH_3)
- 2,4-二甲基氯苯 + 氢氧化钠, 100°C
- 对硝基溴苯 + 甲胺 ($\text{CH}_3\text{—NH}_2$)
- 2,4-二硝基氯苯 + 过量联胺 ($\text{H}_2\text{N—NH}_2$)

[思考题 17-26] 芳香族亲核取代反应提供了一种通用的制备酚的方法 (其他方法将在第 19-18 节中讨论)。说明你将如何以苯或甲苯作为芳香族起始原料来合成下列酚, 并解释

为什么在某些条件下得到的产物是混合物。

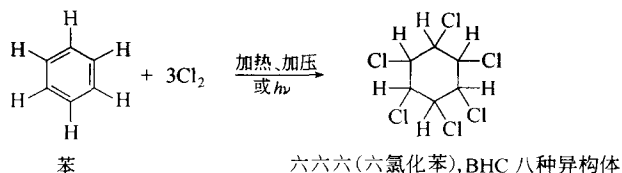
- (a) 对硝基苯酚 (b) 2,4,6-三溴苯酚 (c) 对氯苯酚
(d) 间甲酚 (e) 对正丁基苯酚

[思考题 17-27] 苯炔高活性的叁键是一种强的亲双烯体。预测苯炔（从氯苯和 NaOH 加热得到）和环戊二烯发生 Diels-Alder 反应的产物。

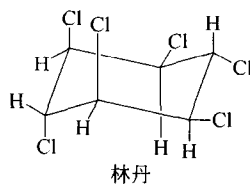
17-13 苯衍生物的加成反应

17-13A 氯化

虽然取代反应更为常见，但如果在苛刻的条件下，芳香族化合物也可能发生加成反应。当苯在加热和加压（或用光引发）条件下与过量的氯一起处理的时候，可加成六个氯原子形成 1,2,3,4,5,6-六氯环己烷。因它是苯直接氯化合成的，所以这一产物通常叫做六氯化苯（六六六）。

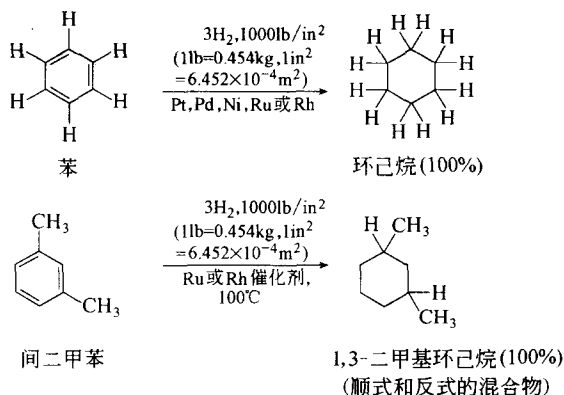


氯对苯的加成，被认为是经历了一个自由基机理，正常情况下是不可能停留在一个中间体阶段上的。第一个加成破坏了环的芳香性，而下面的 2mol Cl₂ 的加成非常快速。所有的八种可能的立体异构体以不等的数量生成。有商业用途的最重要的同分异构体是杀虫剂林丹，在洗发精中用于杀灭头虱。



17-13B 芳环的催化氢化

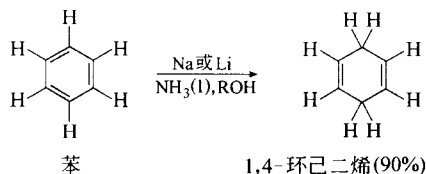
苯催化氢化成环己烷的反应可在高温和高压下发生，通常用钌或铑催化。取代的苯发生反应生成取代的环己烷；未取代的苯通常得到是顺式和反式同分异构体的混合物。



苯的催化氢化是生产环己烷和取代环己烷衍生物的工业化方法。因反应中的这些烯烃中间体（环己烯或环己二烯）的还原比苯更快，所以还原反应不能够被停留在中间体的阶段。

17-13C Birch 还原

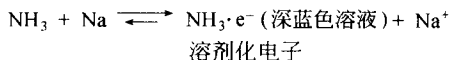
1944 年，澳大利亚化学家 A. J. Birch 发现苯衍生物在一种液氨和醇的混合物中用钠或锂处理可被还原成不共轭的 1,4-环己二烯。Birch 还原反应提供了一种制备各种各样有趣和有用的环二烯的方便方法。



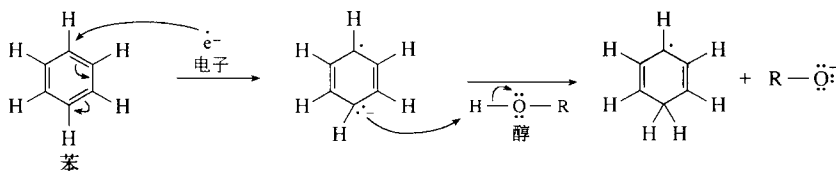
Birch 还原反应（在下面所示）的机理与炔烃的钠/液氨还原（第 9-9C 节）成反式烯烃的机理类似。钠的液氨溶液中含有溶剂化电子，它可以加成到苯上，形成自由基负离子。强碱性的自由基负离子从溶剂中的醇上夺取一个质子，生成环己二烯基自由基。这个自由基很快地加成上另外的一个溶剂化电子形成环己二烯基负离子，这一个负离子再质子化得到被还原的产物。

机理 Birch 还原反应

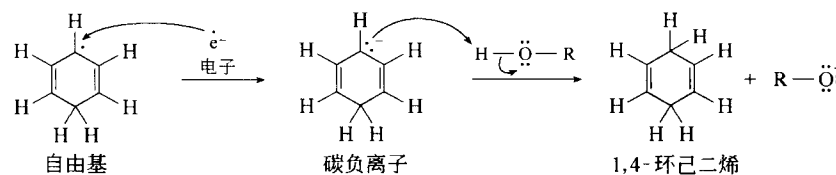
溶剂化电子的形成



加成一个电子，接着一个质子，形成自由基

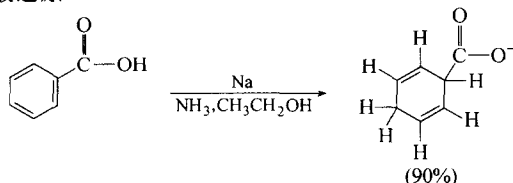


加成第二个电子，接着一个质子，得到产物

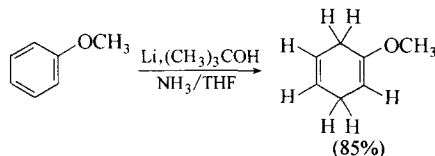


两个被还原的碳原子经过了负离子中间体阶段，吸电子的取代基可以稳定碳负离子，而给电子的取代基则使它们变得不稳定。因此，还原反应可以发生在连接吸电子的取代基（像那些包含羰基的）的碳原子上，而不会发生在连接给电子的取代基（像烷基和烷氧基）的碳原子上。

连接吸电子的羰基的碳被还原



连接给电子的烷氧基的碳不被还原



强给电子的取代基（以 $-\text{OCH}_3$ 为例）钝化了发生 Birch 还原反应的芳环。锂经常与助溶剂（通常是 THF）以及一个较弱的质子源（叔丁醇）一起被用于这些钝化的体系。较强的还原剂与一个较弱的质子源结合，可加快还原反应。

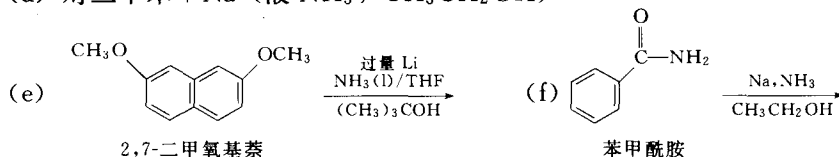
【思考题 17-28】 为前面所示的苯甲酸和苯甲醚的 Birch 还原反应提出机理。说明为什么在每种情况下观察到的还原反应的取向是有选择性的。

【思考题 17-29】 预测下列反应的主要产物。

(a) 甲苯 + 过量 Cl_2 (加热, 加压) (b) 甲苯 + Na (液 NH_3 , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$)

(c) 邻二甲苯 + H_2 [1000lb/in 2 (1lb=0.454kg, 1in 2 =6.452 $\times 10^{-4}$ m 2), 100 $^\circ\text{C}$, Rh 催化剂]

(d) 对二甲苯 + Na (液 NH_3 , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$)

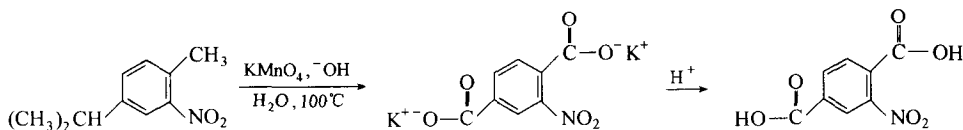


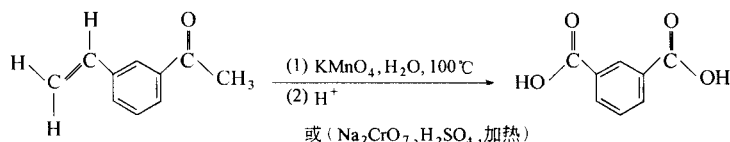
17-14 苯衍生物的侧链反应

许多反应是不受邻近苯环存在的影响的，然而有的反应却依靠芳环来促进反应。举例来说，Clemmensen 还原较少用于还原脂肪酮成烷烃，但是它还原芳香酮成烷基苯的反应却进行得最好。一些其他的侧链反应也显示了邻位芳环的影响。

17-14A 高锰酸盐的氧化

芳环对它侧链上最近的碳原子可给予额外的稳定性。芳环和侧链上的一个碳原子能安全经过强高锰酸盐的氧化，产物是苯甲酸的羧酸盐。只要任何其他的官能团能抵抗住氧化，有时候这种氧化反应对制备苯甲酸衍生物是有用的（热的铬酸也可用于这种氧化）。





【思考题 17-30】 预测用热的浓高锰酸钾处理下列化合物，接着用稀 HCl 酸化，所得到的主要产物是什么？

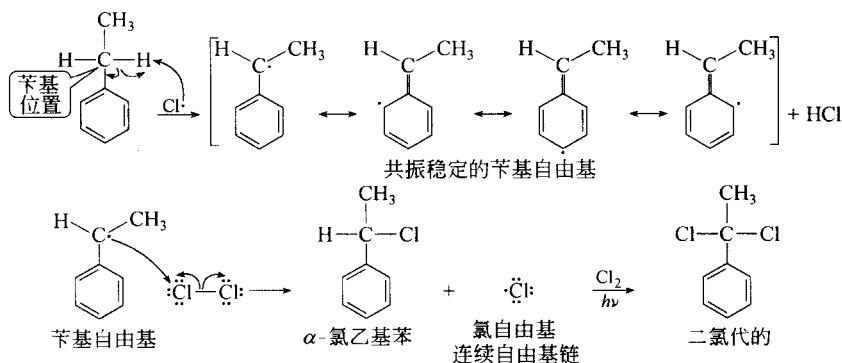
(a) 异丙基苯

(b) 对二甲苯

(c) (萘满)

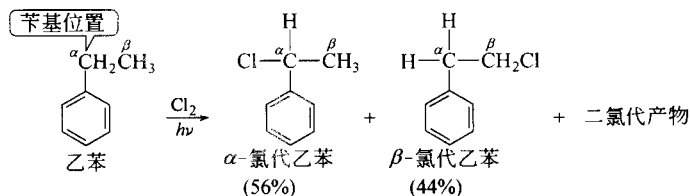
17-14B 侧链的卤化

因为在苄基位置的氢原子被夺取后可生成共振稳定的苄基自由基，所以烷基苯进行自由基卤化比烷烃更加容易。举例来说，乙苯在光照下与氯反应生成 α -氯代乙苯。进一步的氯化可以产生一种二氯代产物。

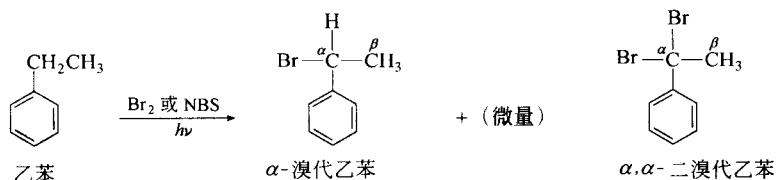


【思考题 17-31】 提出一个从 1-氯-1-苯基乙烷反应形成 1,1-二氯-1-苯基乙烷的机理。这些化合物的 IUPAC 命名是 (1,1-二氯乙基) 苯和 (1-氯乙基) 苯。

虽然氯化中表现出了对 α 取代反应 (α 位置是键合苯环的苄基碳) 选择性，但氯自由基太活泼了，以致生成的不全是苄基取代反应产物。时常生成多种同分异构体的混合物。举例来说，在乙苯的氯化作用中，有一定数量的 β 碳的取代反应发生。



溴自由基不像氯自由基的活性那样高，因此，溴化比氯化选择性要高（第 4-13C 节）。溴仅在苄基位置发生反应。



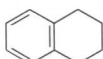
无论是溴素（非常便宜）还是 *N*-溴代丁二酰亚胺，都可用作苄基的溴化试剂。*N*-溴代丁二酰亚胺对烯丙基的溴化（第 15-7 节）具有选择性，然而 Br_2 却能加成到双键上。除非苯环上有强的活化取代基，对相对活性不高的苯环来说溴化不是问题。

【思考题 17-32】 为在上面所示的乙苯的溴化提出一个机理。

【思考题 17-33】 如果氯随意地抽提甲基或亚甲基上的质子，乙苯和氯反应的产物比率会如何？苄基氢与甲基氢相比较的活性比怎样？

【思考题 17-34】 当下列化合物在光引发下与 (1) 1mol Br_2 和 (2) 过量的 Br_2 在一起处理的时候，预测主要产物。

(a) 异丙基苯

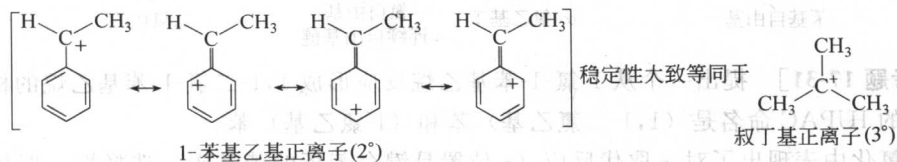
(b)  萘满

解题提示 在预测芳环侧链上的反应时，应考虑电荷或自由基电子离域到环上的共振式。

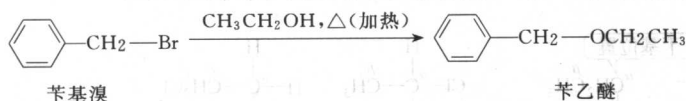
17-14C 苄基位置的亲核取代反应

在第 15 章中，我们见到过烯丙基型卤化物比在 $\text{S}_{\text{N}}1$ 和 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应中的大多数的卤代烷活性更高。因苄基卤化物与那些烯丙基型卤化物相似，所以它在这些取代反应中也是高反应活性的。

一级反应 一级亲核取代反应中需要卤化物电离产生碳正离子。对于苄基卤化物的情况，碳正离子是共振稳定的。举例来说，1-苄基乙基正离子 (2°) 大约和一个 3° 烷基正离子一样稳定。



因为它们形成了相对稳定的碳正离子，所以苄基卤化物进行 $\text{S}_{\text{N}}1$ 反应相对容易。



如果苄基正离子与一个以上的苯基成键，稳定效应就将增加。一个极端的例子是三苯甲基正离子。由于三个苯基可以稳定正电荷，这个正离子格外稳定。事实上，三苯甲基氟硼酸盐能作为一种稳定的离子固体被保存长达数年之久。

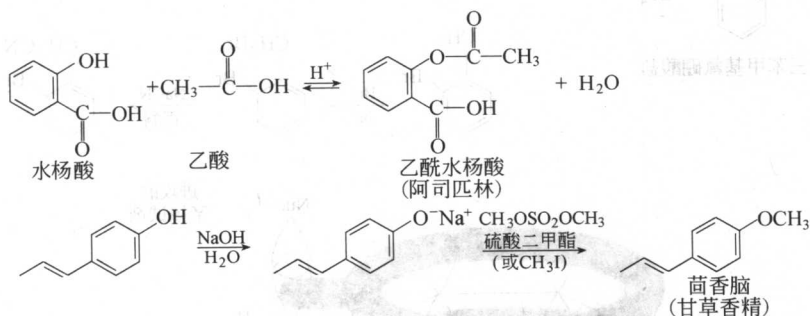
二级反应 与烯丙基卤化物一样，苄基卤化物在 $\text{S}_{\text{N}}2$ 取代反应中比伯卤代烷活性高大约 100 倍。对它反应活性提高的解释与烯丙基卤化物的反应活性用过的解释类似。

当 $\text{S}_{\text{N}}2$ 取代反应发生在苄基卤化物上的时候，与亲核试剂和离去基团部分成键的 p 轨道也与芳环的 π 电子重叠（图 17-5）。这种稳定化的共轭作用降低了过渡态的能量，提高了反应速率。

苄基卤化物的 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应能有效地将芳甲基转变成官能团。首先卤化，跟随着发生取代，生成具有官能团的产物。

在威廉森醚合成(第14-5节)中作为亲核试剂。因酚酸性比水强,所以酚氧负离子的形成特别容易,氢氧化钠的水溶液即可使酚失去质子生成酚氧负离子。

阿司匹林能抑制两种环氧化酶——COX-1和COX-2的活性,并且抑制身体中关键的前列腺素的形成。COX-2的抑制可减轻当时的疼痛,然而COX-1的抑制则会造成胃受到刺激并变得紊乱。

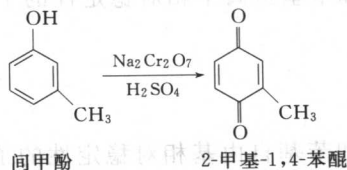


上面所示的全部像醇一样的反应中都涉及到酚的O—H键的断裂。这是酚反应的一个常见的途径。然而,断裂酚的C—O键远比醇的要困难。醇的大多数C—O键断裂的反应,对酚来说是可能的。举例来说,酚不能进行酸催化的消除反应或S_N2背后进攻。

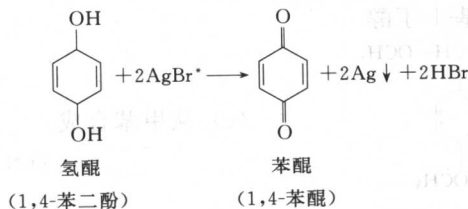
酚也发生一些对脂肪族醇来说不可能的反应。下面让我们来讨论一些酚特有的反应。

17-15A 酚形成醌的氧化反应

酚可以进行氧化反应,但是它们生成了与在脂肪族醇中所见到的那些产物属不同类型的产物。酚的铬酸氧化生成共轭的1,4-二酮叫做醌。在空气中,许多酚会缓慢地自氧化成包含醌的黑色混合物。



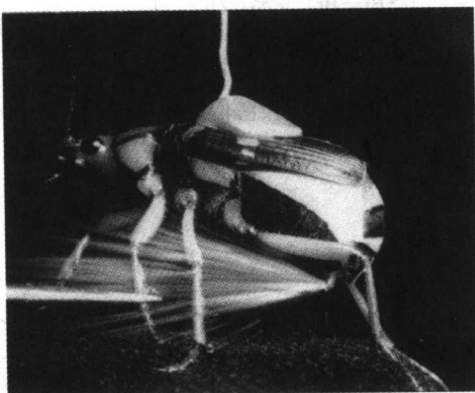
因它已经有两个氧原子与芳环成键,所以氢醌(1,4-苯二酚)更容易氧化,甚至非常弱的氧化剂如溴化银(AgBr)都能氧化氢醌。溴化银在感光反应中被还原为黑色的金属银,已经曝光的溴化银颗粒(AgBr*)比未曝光的颗粒反应更快。



黑白摄影就是以此反应为基础的。包含溴化银小颗粒的胶片被聚焦的图像曝光。胶片上光照到的地方,颗粒被活化。然后用氢醌溶液(显色剂)处理胶片来还原活化的溴化银颗粒,在胶片被曝光的地方留下黑色的银沉淀。结果成为一种光照到的地方呈黑色的负片。

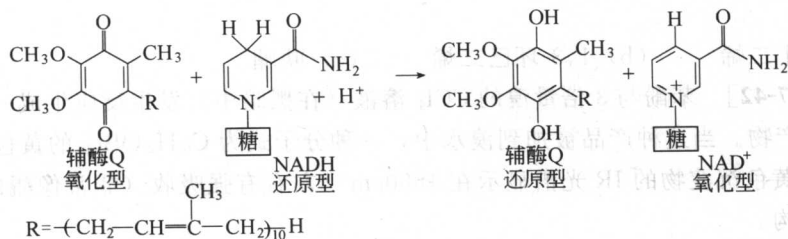
[思考题 17-39] 投弹手甲虫通过从腹部喷射出灼热的醌溶液来保护它自身(见照片)。这个溶液是由酶催化的过氧化氢氧化氢醌形成的。写出这个氧化反应的平衡方程式。

因机体能将乙酰氨基苯酚转变成苯醌亚胺（一个氮取代了苯醌的一个氧），所以大剂量的乙酰氨基苯酚可能是有毒的。这种高活性的代谢产物可能造成广泛性的肝损伤并且可能是致命的。



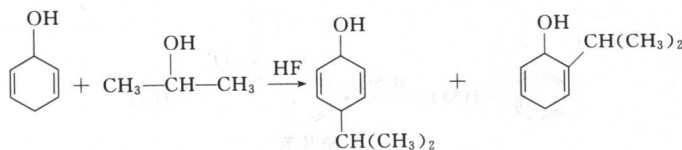
当受到威胁时，投弹手甲虫把氢醌和 H_2O_2 以及酶混合在一起。过氧化物使氢醌氧化成苯醌，而且强烈放热的反应导致溶液沸腾。灼热、刺激的液体从昆虫腹部的顶端喷出

醌在自然界中有广泛的存在，在这些地方它们作为生物氧化-还原试剂。因为它在耗氧生物体中似乎到处都有存在（到处都有发现），所以醌辅酶 Q (CoQ) 也叫泛醌。辅酶 Q 在细胞的线粒体里面作为氧化剂。下面的反应给出了辅酶 Q 被 NADH（烟酰胺腺嘌呤二核苷酸的还原形式）还原的反应，它氧化变成 NAD^+ 。

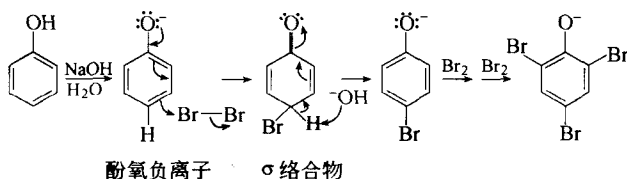


17-15B 酚的芳香族亲电取代

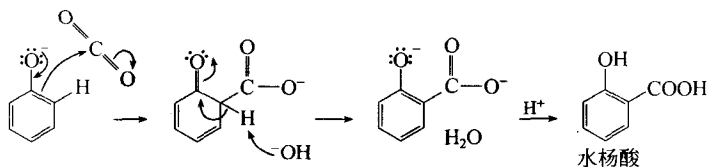
对于进攻酚的邻位或对位位置形成的 σ 络合物，因羟基的孤对电子可以对它起稳定作用（第 17-6B 节），所以酚是高活性的芳香族亲电取代反应的底物。而且羟基是强活化并且是邻、对位定位的。酚是卤化、硝化、磺化和一些 Friedel-Crafts 反应的优良底物。正因为它们是高活性的，酚通常用相对比较弱的 Friedel-Crafts 催化剂（如 HF）来进行烷基化或酰基化以避免出现过烷基化或过酰基化。



酚氧负离子, 很容易通过用氢氧化钠处理酚产生, 它的芳香族亲电取代反应活性甚至比酚还高。因为它们是带负电荷, 酚氧负离子与带正电荷的亲电试剂发生反应生成类似醌的中性 σ 络合物。



酚氧负离子是如此强烈地活化, 以至于它们可以和弱的亲电试剂二氧化碳发生芳香族亲电取代。酚氧负离子的羧基化是一种工业合成水杨酸的方法, 它然后再被转变成阿司匹林。



[思考题 17-40] 预测当间甲酚 (间甲基苯酚) 与下列试剂发生反应生成的产物。

- | | |
|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| (a) NaOH, 然后是溴乙烷 | (b) 乙酰氯 $\text{CH}_3\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C—Cl}$ |
| (c) 黑暗中的溴的 CCl_4 溶液 | (d) 光照下过量溴的 CCl_4 溶液 |
| (e) 重铬酸钠的 H_2SO_4 溶液 | (f) 两倍量的叔丁基氯和 AlCl_3 |

[思考题 17-41] 苯醌是一个好的 Diels-Alder 的亲双烯体。预测它与下列试剂发生反应生成的产物。

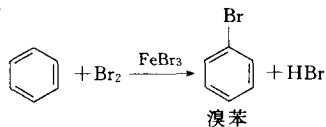
- (a) 1,3-丁二烯 (b) 1,3-环己二烯 (c) 呋喃

[思考题 17-42] 苯酚与 3 倍量溴的 CCl_4 溶液 (在黑暗中) 发生反应生成一种分子式为 $\text{C}_6\text{H}_3\text{OBr}_3$ 的产物。当这种产品被加到溴水中, 一种分子式为 $\text{C}_6\text{H}_2\text{OBr}_4$ 的黄色固体从溶液中沉淀出来。黄色沉淀物的 IR 光谱显示在 1680cm^{-1} 左右有强吸收 (非常像醌的)。提出这两种产物的结构。

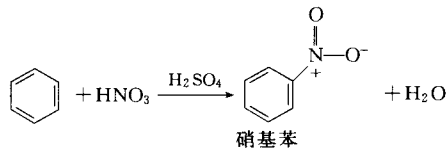
小结 芳香族化合物的反应

1. 芳香族亲电取代

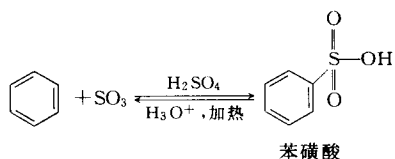
a. 卤化 (17-2 节)



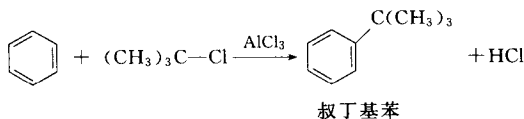
b. 硝化 (17-3 节)



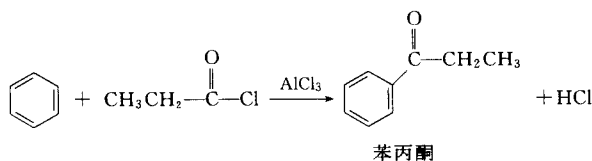
c. 磺化 (17-4 节)



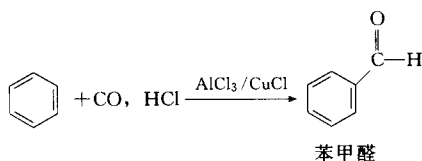
d. Friedel-Crafts 烷基化 (17-10 节)



e. Friedel-Crafts 酰基化 (17-11 节)



f. Gatterman-Koch 合成 (17-11C 节)



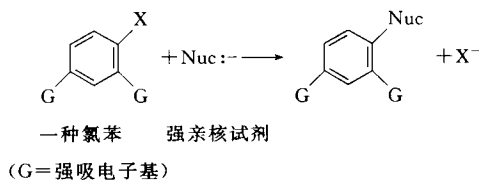
g. 取代基效应 (17-5~17-9 节)

活化的, 邻、对位定位的: $-\text{R}$, $-\ddot{\text{O}}\text{R}$, $-\ddot{\text{O}}\text{H}$, $-\ddot{\text{O}}:^-$, $-\ddot{\text{N}}\text{R}_2$ (胺, 酰胺)

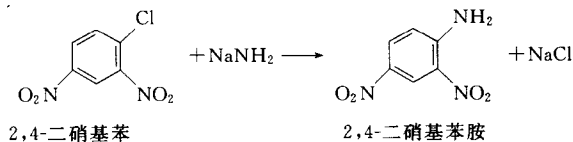
钝化的, 邻、对位定位的: $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$

钝化的, 间位定位的: $-\text{NO}_2$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{NR}_3^+$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$

2. 芳香族亲核取代 (17-12 节)



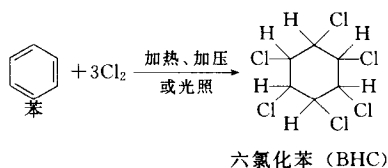
实例:



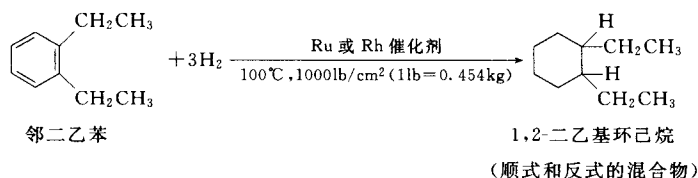
如果 G 不是强吸电子基, 就要求苛刻的条件, 并且涉及到苯炔机理。

3. 加成反应

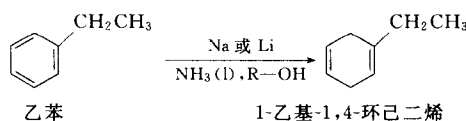
a. 氯化 (17-13 节)



b. 催化氢化 (17-13B 节)

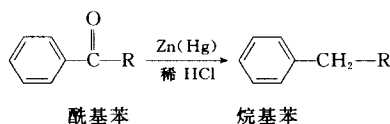


c. Birch 还原 (17-13C 节)

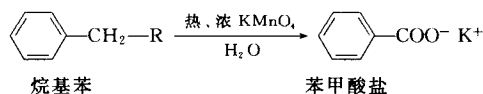


4. 侧链反应

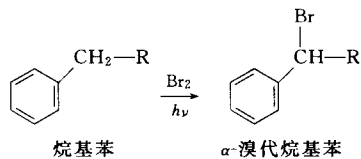
a. Clemmensen 还原 [酰基苯转变成烷基苯 (17-11B 节)]



b. 高锰酸钾氧化 (17-14A 节)

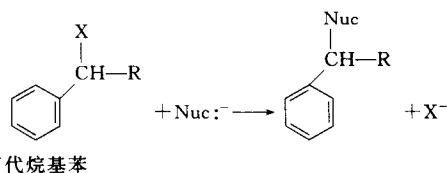


c. 侧链氯化 (17-14B 节)

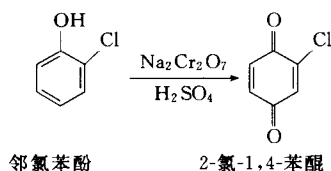


d. 苄基位置的亲核取代 (17-14C 节)

苄基位置对 S_N1 和 S_N2 取代反应是活化的



5. 酚到醌的氧化 (17-15A 节)



第 17 章术语表

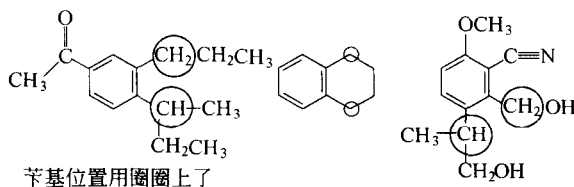
活化基 一种使芳环比苯更活泼（通常是对于芳香族亲电取代反应）的取代基。

酰基 $(R-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-)$ 和烷基连接的羰基。

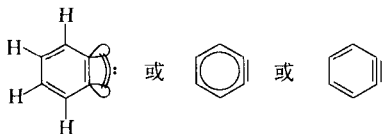
酰氯（氯化酰） 与氯原子成键的酰基 $RCOCl$ 。

酰基正离子 $(R-C\equiv O^+)$ 一种带正电荷的酰基碎片。

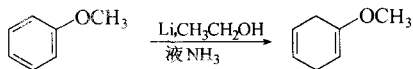
苄基位置 与苯环直接成键的烷基碳原子，苯环的 α 位置。



苯炔 一些芳香族亲核取代反应中出现的一种活泼中间体，苯炔是消去了两个氢原子的苯。它可以写成在六元环上有一高张力的叁键形式。



Birch 还原 在液氨中，钠或锂部分还原苯环的反应。产物通常是 1,4-环己二烯。

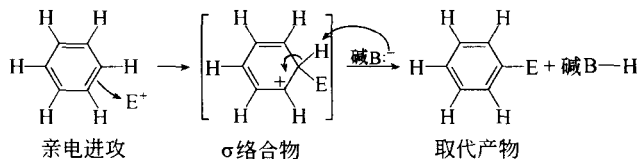


Clemmensen 还原 用锌汞齐 $Zn(Hg)$ 在稀盐酸中还原羰基成亚甲基的反应。

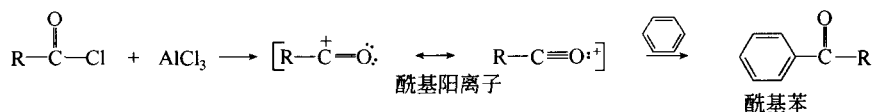
汞齐 一种金属和汞的合金。

钝化基 一种使芳环比苯不活泼（通常是对于芳香族亲电取代反应）的取代基。

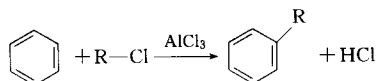
芳香族亲电取代 (EAS) 芳环上的氢被强亲电试剂取代的反应。



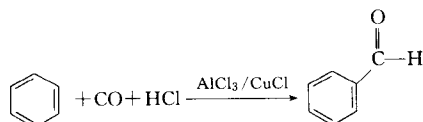
Friedel-Crafts 酰化 酰基离子在芳环上发生取代形成酰基苯的反应。



Friedel-Crafts 烷基化 烷基碳正离子或像碳正离子一样的试剂，在芳环上发生取代生成烷基取代的苯衍生物的反应。



Gatterman-Koch 合成 以 $\text{AlCl}_3/\text{CuCl}$ 为催化剂，用 CO 和 HCl 处理苯衍生物来合成苯甲醛的方法。



卤鎓离子 任何在卤素原子上带有正电荷（或部分正电荷）的离子。正电荷通常经过共振离域在卤素上（具体的有：氯鎓离子、溴鎓离子等）。

诱导稳定化 通过 σ 键的给予电子或吸走电子来实现的对活泼中间体的稳定作用。

间位定位基（间位允许基） 一种主要钝化邻位和对位位置的取代基，它使得间位钝化最少，从而间位是最活泼的。

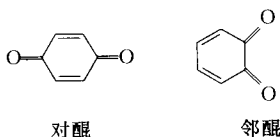
硝化 氢原子被硝基— NO_2 取代的反应。

硝鎓离子 NO_2^+ 离子， $\text{O}=\text{N}^+=\text{O}$ 。

芳香族亲核取代（NAS） 在芳环上，离去基团被强亲核试剂取代的反应。

邻、对位定位基 一种对于化学进攻，主要活化邻位和对位位置的取代基。

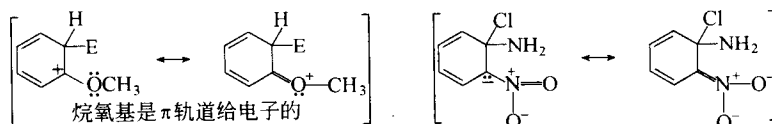
醌 一种环己二烯二酮衍生物。常见的醌是 1,4-醌（对醌）；不太稳定的 1,2-醌（邻醌）相对来说不常见的。



共轭稳定化 通过 π 键的给予或吸走电子来稳定活泼中间体的作用。

共轭给电子（ π 给电子） 通过 π 键的共轭来给予电子的能力。

共轭吸电子（ π 吸电子） 通过 π 键的共轭来吸走电子的能力。



σ 络合物 在亲电试剂或亲核试剂和芳环之间有一个 σ 键的芳香族亲电取代或芳香族亲核取代反应的中间体。 σ 络合物在芳香族亲电取代中形成一离域的正电荷，而在芳香族亲核取代中则形成一离域的负电荷。

磺化 氢原子被磺酸基— SO_3H 取代的反应。

脱磺酸化 磺酸基— SO_3H 被氢取代的反应。在苯衍生物中，可用水或蒸汽加热来实现。

第 17 章基本解题技巧

1. 对常见的芳香族亲电取代反应：卤化、硝化、磺化和 Friedel-Crafts 的烷基化和酰化能预测产物而且能提出机理。
2. 对在取代的芳环上发生的亲电进攻形成的 σ 络合物能写出共振结构式。并能解释哪一个取代基是活化的，哪一个钝化的，而且说明为什么它们是邻、对位定位或间位允许的。
3. 在含有一或较多芳环上有取代基的分子中，能预测芳香族亲电取代反应的位置。
4. 能利用取代基的影响来设计生成多取代芳香族化合物中正确同分异构体的合成路线。
5. 能确定哪一个芳香族亲核取代是有可能的，并且能提出加成-消除类型和苯炔类型的机理。
6. 能预测芳香族化合物的 Birch 还原、氢化和氯化的产物，并能在合成中应用这些反应。
7. 能解释侧链的反应如何被芳环的存在所影响，能预测侧链反应的产物，而且在合成中应用这些反应。
8. 能预测酚类氧化和取代的产物，而且能在合成中应用这些反应。

思考题

17-43 定义每个术语并且举出一个例子。

- | | | |
|------------------------|------------------------|------------------|
| (a) 活化基 | (b) 钝化基 | (c) σ 络合物 |
| (d) 磺化 | (e) 脱磺化 | (f) 硝化 |
| (g) 邻、对位定位基 | (h) 间位定位基 | (i) 共振稳定作用 |
| (j) Friedel-Crafts 酰基化 | (k) Friedel-Crafts 烷基化 | (l) 克莱门森还原 |
| (m) Gatterman-Koch 合成 | (n) 苯炔机理 | (o) Birch 还原 |
| (p) 醌 | (q) 苄基位置 | |

17-44 当苯与下列试剂发生反应的时候，预测形成的主要产物。

- | | |
|------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| (a) 叔丁基溴， AlCl_3 | (b) 1-氯丁烷， AlCl_3 |
| (c) 异丁醇 + BF_3 | (d) 溴 + 一个钉子 |
| (e) 异丁烯 + HF | (f) 发烟硫酸 |
| (g) 1,2-二氯乙烷 + AlCl_3 | (h) 苯甲酰氯 + AlCl_3 |
| (i) 碘 + HNO_3 | (j) 硝酸 + 硫酸 |
| (k) 一氧化碳， HCl 和 $\text{AlCl}_3/\text{CuCl}$ | (l) 1-氯基-2,2-二甲基丙烷 + AlCl_3 |

17-45 当异丙苯与下列试剂发生反应的时候，预测形成的主要产物。

- | | | |
|---------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------|
| (a) 1mol Br_2 和光 | (b) Br_2 和 FeBr_3 | (c) SO_3 和 H_2SO_4 |
| (d) 热浓 KMnO_4 | (e) 乙酰氯和 AlCl_3 | (f) 正丙基氯和 AlCl_3 |

17-46 说明你将如何以苯或甲苯以及任何的必需的无环试剂来合成下列化合物。

- | | | | |
|------------------|------------------|---------------|----------|
| (a) 1-苯基-1-溴丁烷 | (b) 1-苯基-1-甲氧基丁烷 | (c) 3-苯基-1-丙醇 | (d) 乙氧基苯 |
| (e) 1,2-二氯-4-硝基苯 | (f) 1-苯基-2-丙醇 | (g) 3,4-二溴苯甲酸 | |

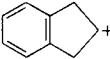
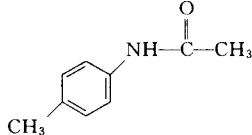
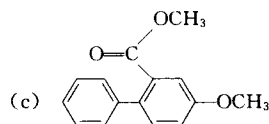
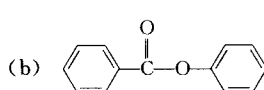
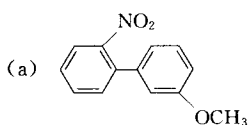
17-47 预测下列反应的主要产物。

- | | |
|----------------------------------|------------------------------------|
| (a) 2,4-二硝基氯苯 + NaOCH_3 | (b) 异丙氧基苯 + 叔丁基氯 + AlCl_3 |
|----------------------------------|------------------------------------|

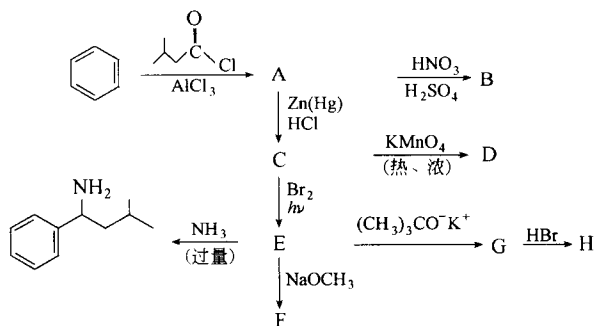
(c) 硝基苯 + 发烟硫酸

(d) 硝基苯 + 乙酰氯 + AlCl_3 (e) 对甲基苯甲醚 + 乙酰氯 + AlCl_3 (f) 对甲基苯甲醚 + Br_2 , 光(g) 1,2-二氯-4-硝基苯 + NaNH_2 (h) $\text{Ph}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NHPh} + \text{CH}_3\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{Cl}, \text{AlCl}_3$ (i) 对乙基苯磺酸 + $\text{HNO}_3, \text{H}_2\text{SO}_4$

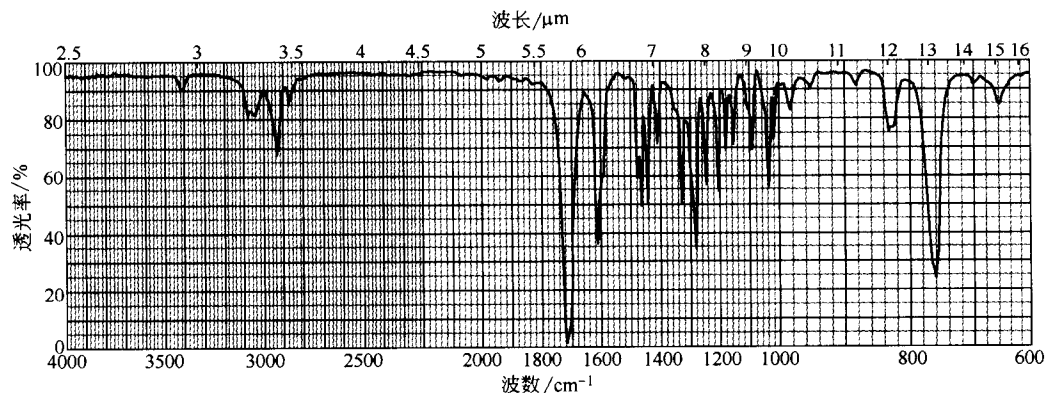
(j) 对乙基苯磺酸 + 蒸汽

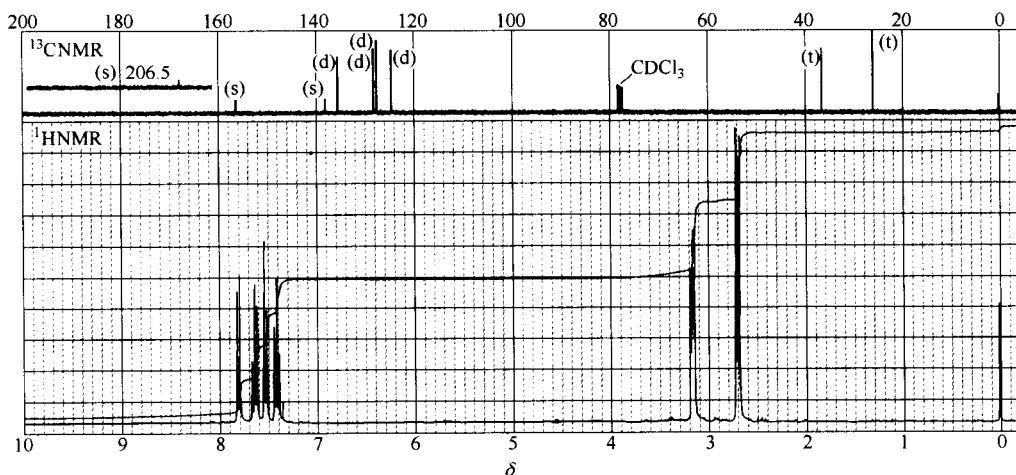
(k)  + 热、浓 KMnO_4 (l)  + 乙酰氯, AlCl_3 17-48 预测下列化合物在黑暗中, 用 Br_2 和 FeBr_3 溴化的主要产物。

17-49 给出下面一系列反应中, 化合物 A 到 H 的结构式。

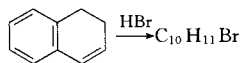


17-50 一位同学把 3-苯基丙酸 ($\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$) 加到了一个温度维持在 170°C 的 $\text{NaCl} : \text{AlCl}_3$ 为 1 : 1 混合物的熔融盐中。5min 之后, 他把熔融的混合物倒到水中并用二氯甲烷萃取。蒸干二氯甲烷得到光谱在下图所示的收率 96% 的产物。产物的质谱显示分子离子峰在 $m/z 132$ 。产物是什么?

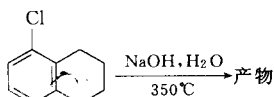




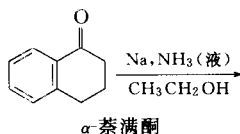
- 17-51 右面所示的化合物与 HBr 发生反应生成一分子式为 $C_{10}H_{11}Br$ 的产物。



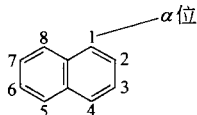
- (a) 为这一反应提出一个机理，而且预测产物的结构。详细说明中间体的共振稳定作用。
 (b) 当这一反应在自由基引发剂存在下发生的时候，产物是一分子式为 $C_{10}H_{11}Br$ 的不同同分异构体。提出第二种产物的结构，并且给出解释它形成的机理。
- 17-52 下列化合物与一个热的、浓 NaOH（在密封的管中）溶液反应生成一个两种产物的混合物。提出这些产物的结构，并且给出一个解释它们形成的机理。



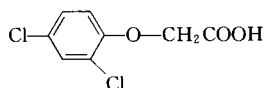
- 17-53 α -萘满酮进行 Birch 还原给出高收率的单一产品。预测产物的结构，并且提出一个形成它的机理。



- 17-54 芳香族亲电取代通常发生在萘的 1 位，也称为 α 位置。预测萘与下列试剂反应的主要产物。



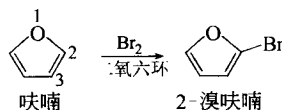
- (a) HNO_3 , H_2SO_4 (b) Br_2 , $FeBr_3$ (c) CH_3CH_2COCl , $AlCl_3$
 (d) 异丁烯和 HF (e) 环己醇和 BF_3 (f) 发烟硫酸
- 17-55 三苯甲醇在水中是不溶解的，但当它用浓硫酸处理的时候，会产生一种嫩黄溶液。而这种黄色的溶液用水稀释，它的颜色就消失了，并且再出现三苯甲醇的沉淀。推测这一嫩黄物质的结构，并解释这种不常见的性质。
- 17-56 除阔叶杂草最常用的选择性除草剂是 2,4-二氯苯氧乙酸 (2,4-D)。你将如何从苯、氯乙酸 ($ClCH_2COOH$) 以及任何必需的试剂和溶剂来合成 2,4-D。



2,4-二氯苯氧乙酸 (2,4-D)

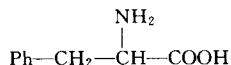
17-57 呋喃发生芳族亲电取代比苯更容易；温和的试剂和条件就足够了。举例来说，呋喃与溴反应生成 2-溴呋喃。

(a) 提出呋喃在 2 位和在 3 位发生溴化的机理。写出每个 σ 络合物的共振结构，并且比较它们的稳定性。

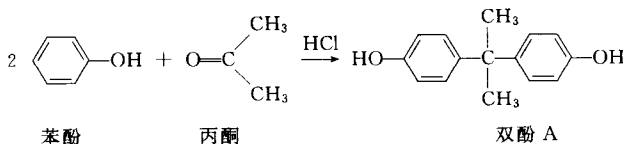


(b) 解释呋喃为什么主要在 2 位进行溴化（和其他芳族亲电取代）。

17-58 在第 17-12A 节，我们见到过 Sanger 试剂——2,4-二硝基氟苯，它是一种好的芳族亲核取代底物。写出 Sanger 试剂与氨基酸苯丙氨酸反应的产物，并且提出反应机理。



*17-59 双酚 A 是许多聚合物中的重要成分，这些聚合物包括聚碳酸酯、聚氨基甲酸酯和环氧树脂。它是用酚和丙酮，并用 HCl 为催化剂来合成的。提出这一反应的机理。



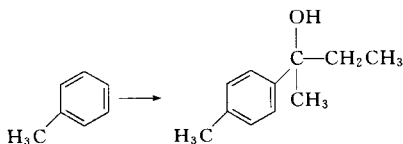
17-60 与大多数的其他芳族亲电取代不一样，磺化通常是可逆的（见第 17-4 节）。当一甲苯样品在 0℃ 磺化而另外一样品在 100℃ 磺化的时候，产生的取代产物有下列比率：

产物的异构体	反 应 温 度	
	0℃	100℃
邻甲苯磺酸	43%	13%
间甲苯磺酸	4%	8%
对甲苯磺酸	53%	79%

(a) 解释当温度升高的时候，产物比例出现的变化。

(b) 在 0℃ 反应的产物混合物被加热到 100℃ 的时候，预测什么将会发生？

17-61 设计一个从甲苯开始而且可以使用任何必需的试剂来合成下列化合物的路线：



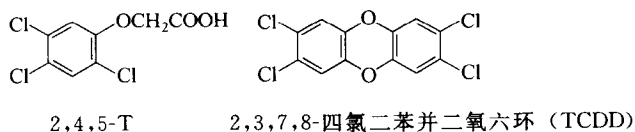
*17-62 当蒽被加到氯苯与浓 NaOH 中，在 350℃ 反应时，生成了一分子式为 $C_{20}H_{14}$ 的有趣的 Diels-Alder 加成产物。产物的氢 NMR 谱显示在 $\delta 3$ 左右有一面积为 2 的单峰以及在 $\delta 7$ 左右有一面积为 12 的宽单峰。推测产物的结构，并且解释蒽的芳环中的一个为什么反应上像一个二烯烃。

*7-63 在第 14 章中，我们见到过，橙剂含有 (2,4,5-三氯苯氧) 乙酸，叫做 2,4,5-T。这一化合物是用 1,2,4,5-四氯苯和氢氧化钠发生部分反应，接着与氯乙酸钠 $ClCH_2CO_2Na$ 反应来合成的。

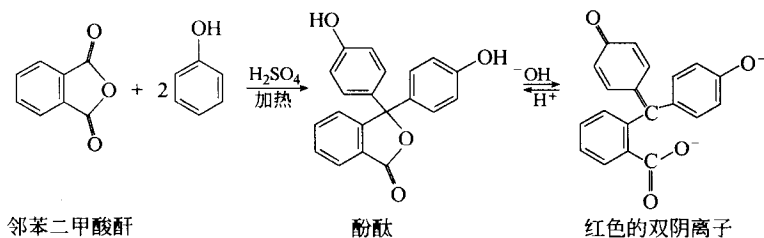
(a) 写出这些化合物的结构，并且写出这些反应的反应式。

(b) 用在越南的橙剂中的杂质之一是 2,3,7,8-四氯二苯并二氧六环 (2,3,7,8-TCDD)，通常错误地叫做“戴奥辛”。提出一个机理说明为何在 2,4,5-T 合成中产生了 2,3,7,8-TCDD 的。

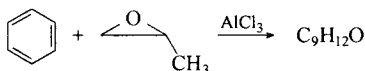
(c) 如何在第一个步骤之后以及在合成完成后除去 TCDD 污染物。



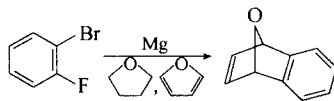
- *17-64 酚酞是一种普通的非处方泻药，也是一种在酸中无色、在碱中呈红色的酸碱指示剂。酚酞是用邻苯二甲酸酐和 2 倍量的苯酚在酸催化下反应来合成的。



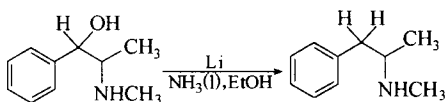
- (a) 为酚酞的合成提出一个机理。
- (b) 为酚酞在碱中变成红色的双阴离子的转变提出一个机理。
- (c) 用共振结构说明两个酚氧原子在红色的酚酞双阴离子中是相等的（每一个都带半个负电荷）。
- *17-65 在氯化铝存在下，苯与环氧丙烷发生反应生成一分子式为 $C_9H_{12}O$ 的醇。为这一反应提出一个机理，并且预测产物的结构（提示：考虑在酸性条件下，环氧化物通常是如何开环的）。



- *17-66 一位研究生尝试通过把镁加入到一邻氟溴苯的醚溶液来制备邻氟苯基溴化镁。然而这一反应却得到令人费解的结果，她用含有少量咪唑的四氢呋喃作为溶剂重复了反应。从这一反应中，她分离得到低收率的如下化合物。为它的形成提出一个机理。

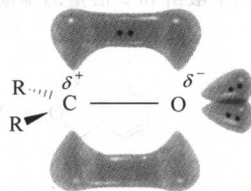


- *17-67 一种违法的安非他明的普通合成路线中，包括有一种有趣的 Birch 还原的变形。麻黄素的醇溶液被加到液氨中，接着加入一些锂金属。Birch 还原通常还原芳环（第 17-13C 节），但是在这一情况下，它消除了麻黄素上的羟基生成了安非他明。提出一个类似 Birch 还原那样的机理，来解释这一反应的不常见的过程。



第 18 章

酮和醛



18-1 羰基化合物

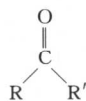
我们将要开始详细地学习含有羰基 ($\text{C}=\text{O}$) 的化合物, 它们对于有机化学、生物化学和生物学来说无比重要。一些常见的羰基化合物类型见表 18-1。

表 18-1 一些常见的羰基化合物类型

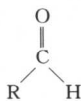
类 型	通 式	类 型	通 式	类 型	通 式
酮	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{R}'$	酯	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{O}-\text{R}'$	酰氯	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{Cl}$
羧酸	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{OH}$	醛	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{H}$	酰胺	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{NH}_2$

羰基化合物到处都有存在。它们除了可用作试剂和溶剂之外, 也是纤维、香料、塑料和药物的成分。天然形成的羰基化合物包括有组成所有动植物的蛋白质、碳水化合物以及核酸。在下面几章中, 我们将讨论简单的羰基化合物的性质和反应。然后, 在第 23 章和第 24 章中, 我们将把羰基化学应用到碳水化合物、核酸和蛋白质上。

最简单的羰基化合物是酮和醛。酮上有两个烷基 (或芳香基) 与羰基碳原子成键, 而醛上只有一个烷基 (或芳香基) 以及一个氢原子与羰基碳原子成键。



酮



醛



羰基

缩写结构:

RCOR'

RCHO

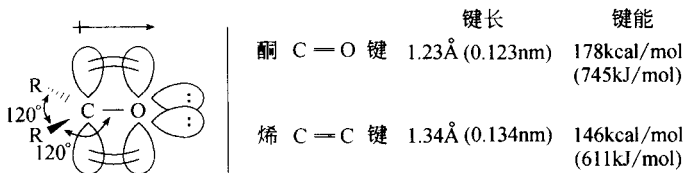
酮: 有两个烷基与羰基碳原子成键。

醛: 有一个烷基和一个氢与羰基碳原子成键。

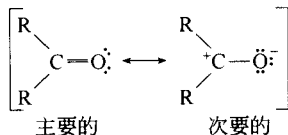
酮和醛在结构上是相似的, 而且它们具有相似的性质。然而, 它们也有一些区别, 特别是它们在与氧化剂和亲核试剂的反应方面。在大多数情况下, 醛的活性比酮高, 是由于我们不久将要讨论到的原因。

18-2 羰基的结构

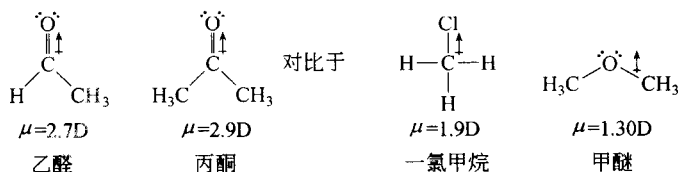
羰基碳原子是 sp^2 杂化, 并且通过共平面、按大约 120° 方向分开的 σ 键分别与其他三个原子成键。没有杂化的 p 轨道与氧的一个 p 轨道重叠形成 π 键。除了羰基双键较短、较强, 并且是极化的以外, 碳和氧之间的双键与烯烃的 $C=C$ 双键类似。



因氧的电负性比碳大, 而且成键电子是不平均共用的, 所以羰基的双键有较大的偶极矩。尤其是, 束缚不太紧的 π 电子被更强地拉向氧原子, 使得酮和醛比起大多数的卤烷和醚有更大的偶极矩。我们可以用共振式来表示这种 π 电子的不平均的共用。



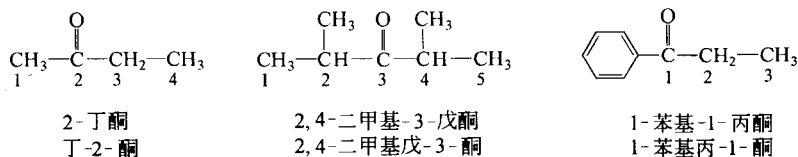
第一种共振式包括有多重键和较少的电荷分离, 所以它更为重要。而第二种结构的存在, 是有如下图所示酮和醛具有较大偶极矩为证据的。

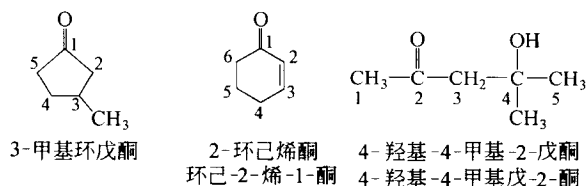


羰基的这种极化对酮和醛的反应活性的影响是: 正电荷极化的碳原子成为亲电试剂 (路易斯酸), 负电荷极化的氧原子成为亲核试剂 (路易斯碱)。

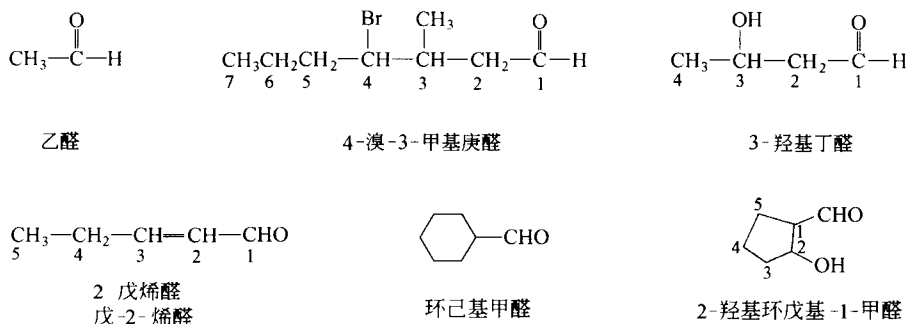
18-3 酮和醛的命名

IUPAC 命名 酮的系统命名是将烷烃最后的“烃”字替换成“酮”字来得到的。由“某烃”名称变成“某酮”。在开链酮中, 我们选择包含羰基的最长碳链, 从靠近羰基的一端开始编号, 并且我们用一个编号表示羰基的位置。在环酮中, 羰基碳原子给定在 1 号原子上。

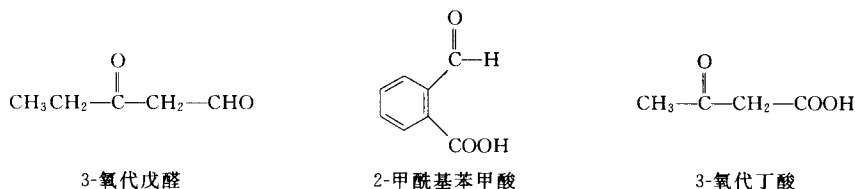




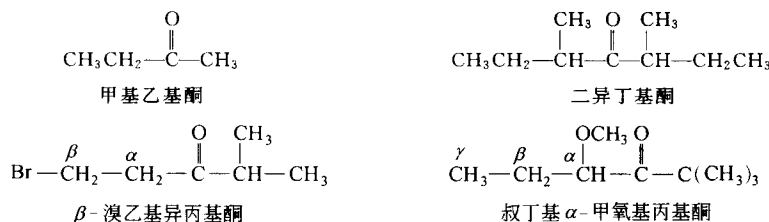
醛的系统命名是将烷烃最后的烃字替换为醛字来得到的。醛基碳在链的端头，因此它是1号原子。如果醛基连接上了大的结构（通常是芳环），使用后缀甲醛来表示。



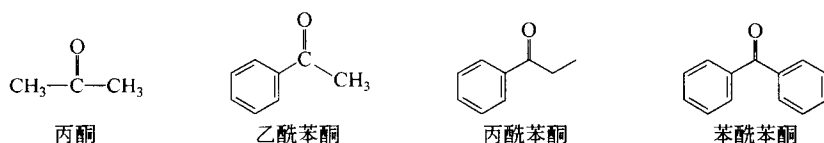
酮或醛基同样也能被命名成一个具有其他官能团的分子为母体结构中的取代基。酮羰基使用前缀氧代，且—CHO基被命名为甲酰基。羧酸经常包含的酮或醛基被命名为取代基。



普通命名 与其他类型化合物相比，酮和醛通常使用普通命名而不使用它们的 IUPAC 系统命名。酮的普通命名是由与羰基成键的两个烷基的命名来组成的。取代位置用希腊字母，从紧邻羰基的碳原子开始编号。



一些酮有历史上形成的习惯命名。二甲基酮总是被称为丙酮，而烷基苯基酮通常被命名为酰基并连接着后缀-苯酮。



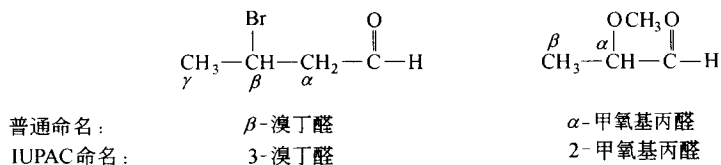
醛的普通命名是由羧酸的普通命名（表 18-2）衍生来的。这些名称通常能反映出酸或

醛最初来源的拉丁文或希腊文词源。

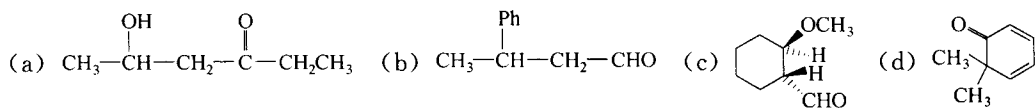
表 18-2 醛的普通命名

羧 酸	词 源	醛
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \end{array}$ 甲酸(formic acid)	formica, "ants"	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}-\text{C}-\text{H} \end{array}$ 甲醛(formaldehyde) (methanal)
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3-\text{C}-\text{OH} \end{array}$ 乙酸(acetic acid)	acetum, "sour"	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3-\text{C}-\text{H} \end{array}$ 乙醛(acetaldehyde) (ethanal)
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{C}-\text{OH} \end{array}$ 丙酸(propionic acid)	protos pion, "first fat"	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{C}-\text{H} \end{array}$ 丙醛(propionaldehyde) (propanal)
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}-\text{OH} \end{array}$ 丁酸(butyric acid)	butyrum, "butter"	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}-\text{H} \end{array}$ 丁醛(butyraldehyde) (butanal)
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}_6\text{H}_5-\text{C}-\text{OH} \end{array}$ 苯甲酸(benzoic acid)	gum benzoin, "blending"	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}_6\text{H}_5-\text{C}-\text{H} \end{array}$ 苯甲醛(benzaldehyde)

在醛的普通命名中, 用希腊字母来表示取代基的位置。第一个字母(α)给定在紧邻羰基的碳原子上。



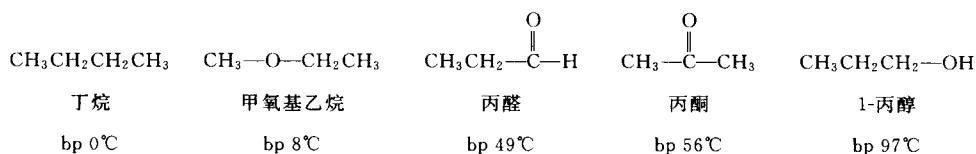
[思考题 18-1] 给出每个化合物的 IUPAC 命名和(可能的)普通命名。



18-4 酮和醛的物理性质

羰基的极化造成在酮和醛的分子之间有偶极-偶极作用, 导致它们具有比分子量相近的碳氢化合物和醚更高的沸点。然而, 酮和醛没有 O—H 或 N—H 键, 因此它们的分子彼此不

能形成氢键，因此它们的沸点比分子量相近的醇更低。下列相对分子质量为 58 或 60 的化合物，按沸点逐渐增加的次序进行了排列。酮和醛比起醚和烷烃极性要大、沸点要高，但是比起有氢键的醇来说就要低了。



一些代表性的酮和醛的熔点、沸点和水溶解度见表 18-3。

虽然纯的酮和醛彼此不能形成氢键，但是它们有未共用电子对，而且能作为其他有 O—H 或 N—H 键的化合物的氢键受体。举例来说，水或醇的 —OH 氢可以与羰基氧原子上的未共用电子形成氢键。

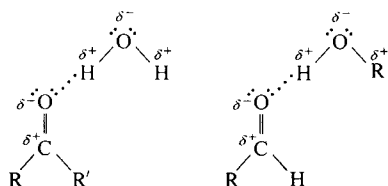


表 18-3 一些代表性的酮和醛的物理性质

IUPAC 命名	普通命名	结 构 式	熔点 /°C	沸点 /°C	密度 / (g/cm ³)	H ₂ O 溶解度 / %
酮						
2-丙酮	乙酞酮	CH_3COCH_3	-95	56	0.79	∞
2-丁酮	甲基乙基酮 (MEK)	$\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CH}_3$	-86	80	0.81	25.6
2-戊酮	甲基正丙基酮	$\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-78	102	0.81	5.5
3-戊酮	二乙基酮	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COCH}_2\text{CH}_3$	-41	101	0.81	4.8
2-己酮		$\text{CH}_3\text{CO}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	-57	127	0.83	1.6
3-己酮		$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		124	0.82	
2-庚酮		$\text{CH}_3\text{CO}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	-36	151	0.81	1.4
3-庚酮		$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	-39	147	0.82	0.4
4-庚酮	二正丙基酮	$(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CO}$	-34	144	0.82	
4-甲基-3-戊烯-2-酮	茚基化氢	$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCOCH}_3$	-59	131	0.86	
3-丁烯-2-酮	甲基乙烯基酮 (MVK)	$\text{CH}_2=\text{CHCOCH}_3$	-6	80	0.86	
环己酮			-16	157	0.94	15
乙酞苯酮	甲基苯基酮	$\text{C}_6\text{H}_5\text{COCH}_3$	21	202	1.02	0.5
丙酞苯酮	乙基苯基酮	$\text{C}_6\text{H}_5\text{COCH}_2\text{CH}_3$	21	218		
苯酞苯酮	二苯基酮	$\text{C}_6\text{H}_5\text{COC}_6\text{H}_5$	48	305	1.08	
醛						
甲醛	甲醛	HCHO 或 CH_2O	-92	-21	0.82	5.5
乙醛	乙醛	CH_3CHO	-123	21	0.78	∞

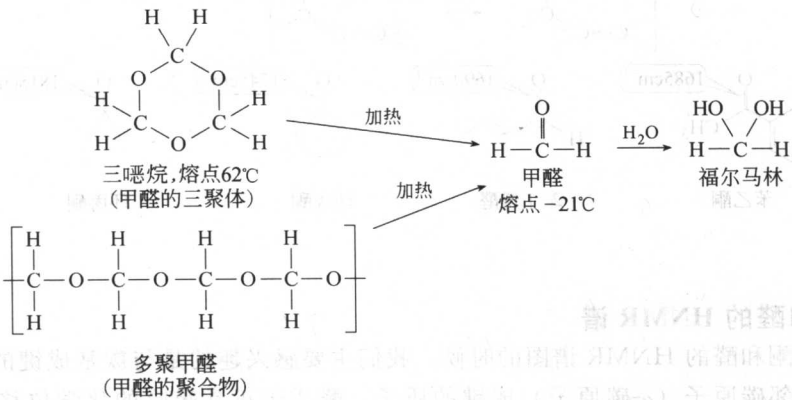
续表

IUPAC 命名	普通命名	结 构 式	熔点 /℃	沸点 /℃	密度 /(g/cm ³)	H ₂ O 溶解度/%
丙醛	正丙醛	CH ₃ CH ₂ CHO	-81	49	0.81	20
丁醛	正丁醛	CH ₃ (CH ₂) ₂ CHO	-97	75	0.82	7.1
2-甲基丙醛	异丁醛	(CH ₃) ₂ CHCHO	-66	61	0.79	11
戊醛	正戊醛	CH ₃ (CH ₂) ₃ CHO	-91	103	0.82	
3-甲基丁醛	异戊醛	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ CHO	-51	93	0.80	
己醛	正己醛	CH ₃ (CH ₂) ₄ CHO	-56	129	0.83	0.1
庚醛	正庚醛	CH ₃ (CH ₂) ₅ CHO	-45	155	0.85	0.02
丙烯醛	丙烯醛	CH ₂ =CH-CHO	-88	53	0.84	30
2-丁烯醛	巴豆醛	CH ₃ -CH=CH-CHO	-77	104	0.86	18
苯甲醛		C ₆ H ₅ CHO	-56	179	1.05	0.3

正因为有这样的氢键存在，酮和醛是那些具有极性的羟基结构物质如醇的好溶剂。它们也有良好水溶性。表 18-3 显示乙醛和丙酮与水可混溶（任意比例地溶解）。不超过四个碳原子的其他酮和醛在水中也有非常好的溶解性。它们的溶解性与醚和醇类似，它们也可与水形成氢键。

甲醛和乙醛是最普通的醛。甲醛在室温是气体，因此，它通常以一种叫做福尔马林的 40% 水溶液来保存和使用。当需要干甲醛的时候，可通过加热一种它的固体衍生物来产生它，通常用的是三噁烷或多聚甲醛。三噁烷是一种环状三聚体，包含三个甲醛单元。多聚甲醛是一种线性聚合物，包含许多甲醛单元。当少量酸催化剂被加到纯甲醛中，这些固体衍生物就自然地形成了。

未曾治愈的糖尿病的一个症状就是病人的呼吸中有丙酮特征的水果香味。因糖尿病患者不能正常利用碳水化合物，身体进入酮症状态，此时产生丙酮和其他酮类。



H

H

H

H

C

O

C

O

C

O

C

O

H

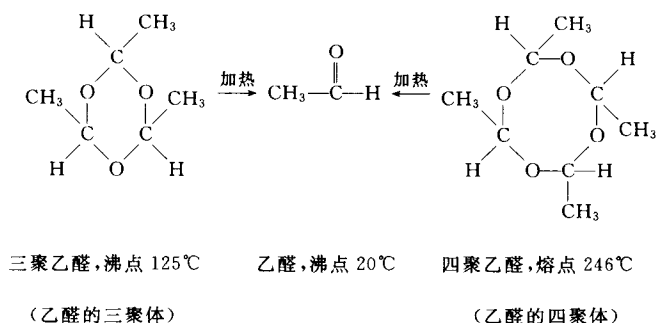
H

H

H

多聚甲醛
(甲醛的聚合物)

乙醛在室温附近沸腾，并且它能被处理成液体。乙醛也是以三聚体（三聚乙醛）和四聚物（四聚乙醛）来使用的，而它们是乙醛在酸催化下形成的。加热其中任何一种化合物可得到干的乙醛。三聚乙醛在医药上用作镇静剂，而四聚乙醛用作蜗牛和蛞蝓的毒饵。

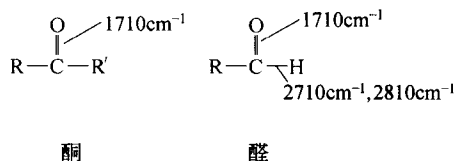


18-5 酮和醛的光谱

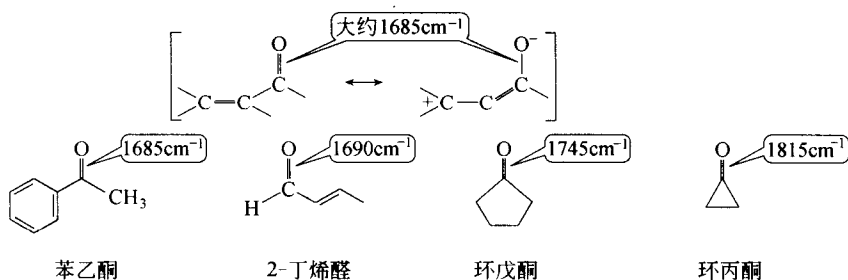
18-5A 酮和醛的红外光谱

简单的酮和醛的羰基 ($\text{C}=\text{O}$) 的伸缩振动发生在 1710cm^{-1} 附近。因羰基有较大的偶极矩, 这些吸收非常强。除了羰基的吸收之外, 醛中显示有一组在 2710cm^{-1} 和 2810cm^{-1} 附近的两个低频的 $\text{C}-\text{H}$ 伸缩振动吸收。

在图 12-11 中对比了简单的酮和醛的 IR 光谱。



因共轭双键之间的单键有部分 π 键的特点，它降低了羰基 π 键上的电子密度，所以共轭作用降低了酮和醛羰基的伸缩振动频率。这种变弱的羰基键的伸缩振动频率降低到大约 1685cm^{-1} 。而环张力则有相反的效果，在有三、四和五元环的酮上增大了羰基伸缩振动频率。



18-5B 酮和醛的 HNMR 谱

当讨论到酮和醛的 HNMR 谱图的时候, 我们主要感兴趣的是与羰基成键的质子 (醛质子) 以及和相邻碳原子 (α -碳原子) 成键的质子。醛质子正常吸收的化学位移在 $\delta 9$ 和 $\delta 10$ 之间。如果在 α -碳原子上有质子, 醛质子的吸收可能裂分 ($J=1\sim 5\text{Hz}$)。如果在附近没有其他的吸电子的基团, 酮或醛的 α -碳原子通常在化学位移 $\delta 2.1\sim\delta 2.4$ 之间有吸收。甲基酮有特征的大约为 $\delta 2.1$ 的一个单峰。

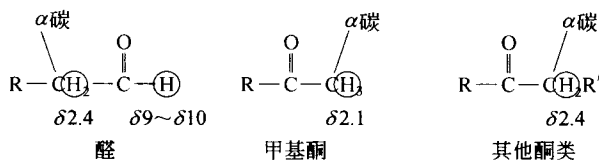


图 18-1 给出了丁醛的 HNMR 谱图。醛质子出现在 $\delta 9.75$ ，被 α -碳原子上的质子作用产生一个小的 ($J=1\text{Hz}$) 偶合常数的裂分。 α 质子出现在 $\delta 2.4$ ， β 和 γ 质子出现在高场，因为它们处于离羰基的去屏蔽效应较远的地方。

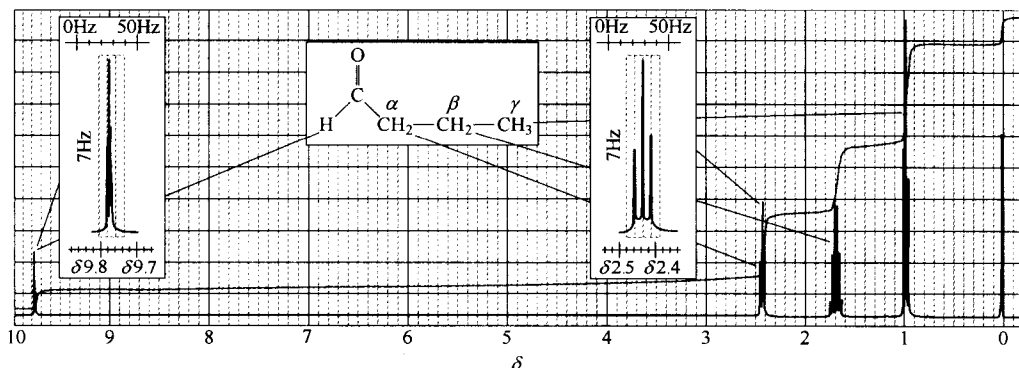


图 18-1 丁醛的 HNMR 谱图显示醛质子在 $\delta 9.8$ ，被两个 α 质子裂分成三重峰 ($J=1\text{Hz}$)。

α ， β ， γ 质子随着与羰基距离的逐渐增加而以下降的 δ 数值出现

18-5C 酮和醛的 CNMR 谱

羰基碳原子在 CNMR 谱上的化学位移在 200 附近。因酮羰基没有连接氢，它们的碳原子通常产生较弱的吸收。 α -碳原子吸收通常在化学位移约 30~40。图 18-2 给出了 2-庚酮的自旋去偶合 CNMR 谱，其中羰基碳的吸收在 208，而且 α -碳原子的吸收在 30 (甲基) 和 44 (亚甲基)。

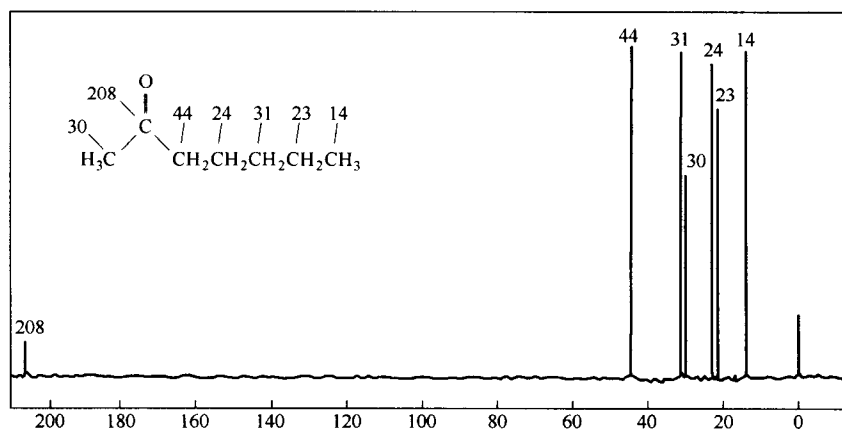
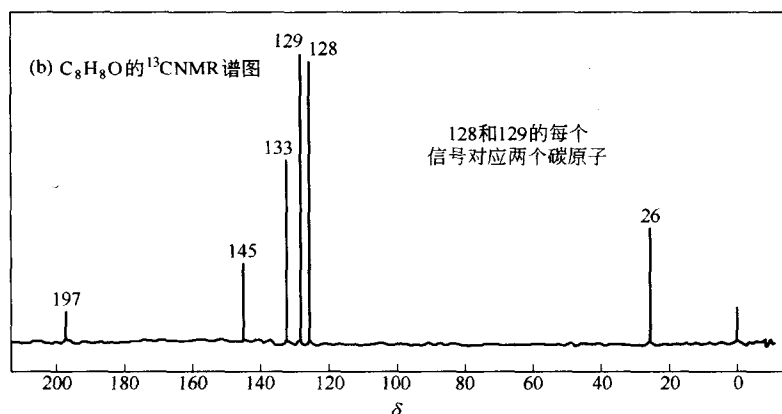
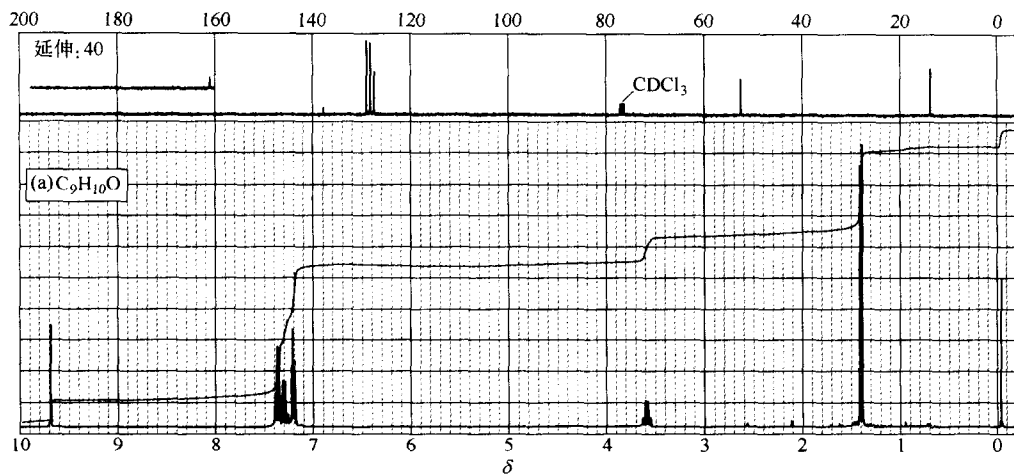


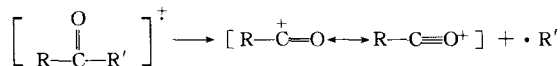
图 18-2 2-庚酮的自旋去偶合 CNMR 谱显示，羰基碳在 208，而 α -碳原子在 30 (甲基) 和 44 (亚甲基)

[思考题 18-2] 两个化合物的 NMR 谱连同分子式一起给出如下。每个化合物都是一种酮或醛。对于每个情况，说明谱图的什么特征暗示着有酮或醛的存在，并且提出化合物的结构。



18-5D 酮和醛的质谱

在质谱仪中，酮或醛可能失去一个烷基形成一个共振稳定的酰鎓离子，与 Friedel-Crafts 酰化（17-11 节）中作为亲电试剂的酰鎓离子一样。



酰鎓离子

图 18-3 给出了甲基乙基酮（2-丁酮）的质谱。分子离子峰出现在 m/z 72。在 m/z 43 的基峰对应于失去乙基的裂分。因甲基自由基比乙基自由基更不稳定，对应于失去甲基的裂分峰（ m/z 57）比丢失乙基的基峰要弱许多。

酮和醛的 McLafferty 重排 丁醛的质谱（图 18-4）给出了我们预期的 m/z 72（分子离子）、 m/z 57（失去一个甲基）和 m/z 29（失去一个丙烷基）峰。 m/z 57 处的峰来自于 β 和 γ 碳之间断裂而形成的一个共振稳定的碳正离子。这也是羰基化合物的一个常见碎片，与其他奇数峰一样，它来源于自由基的丢失。

基峰在 m/z 44，来自于失去一质量为 28 的碎片。失去一个具有偶数质量数的碎片对应于丢失一个稳定的中性分子（如水，相对分子质量为 18，是从醇上失去的）。一个相对分子

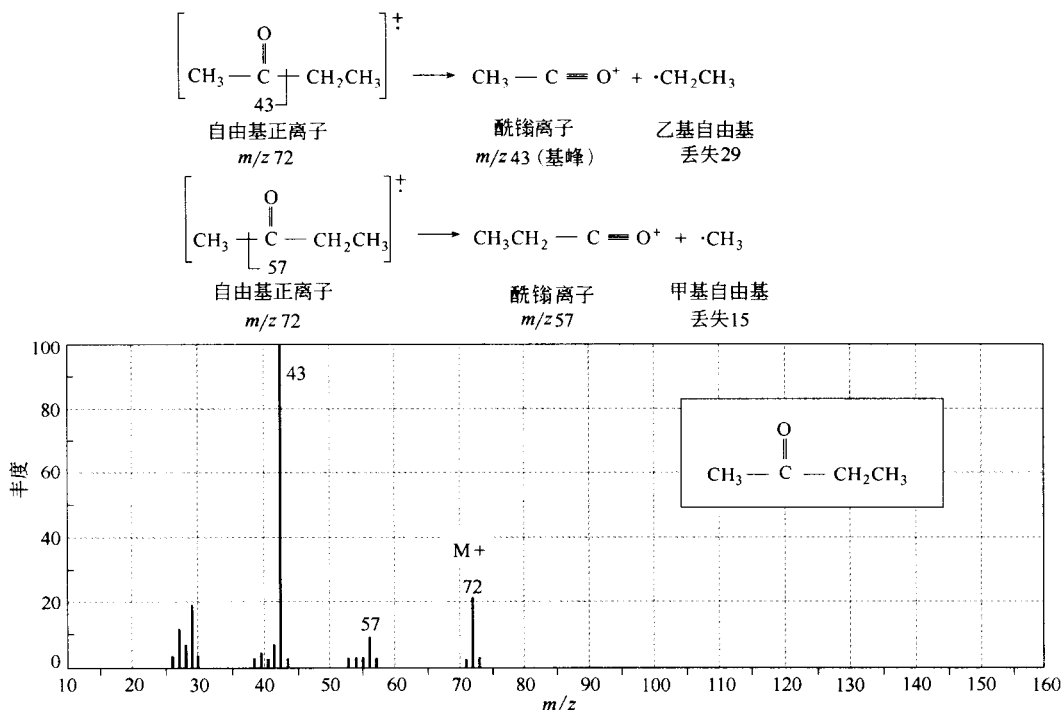


图 18-3 2-丁酮的质谱显示有一明显的分子离子峰以及一个丢失乙基生成酰鎓离子导致的基峰

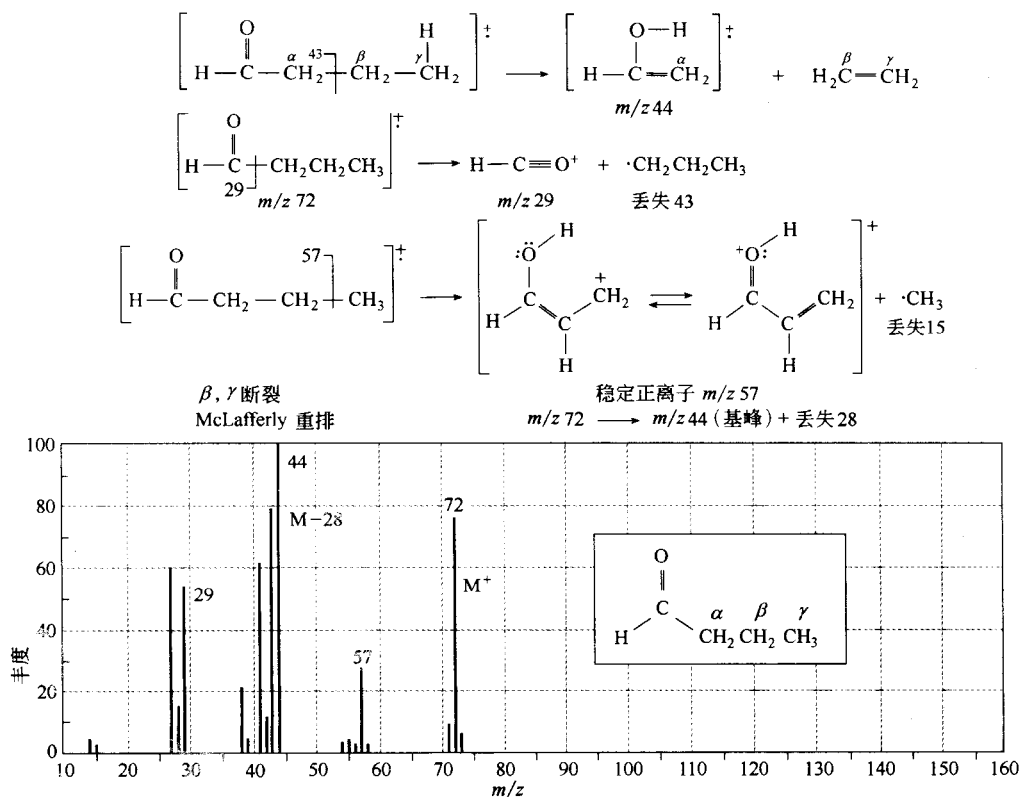
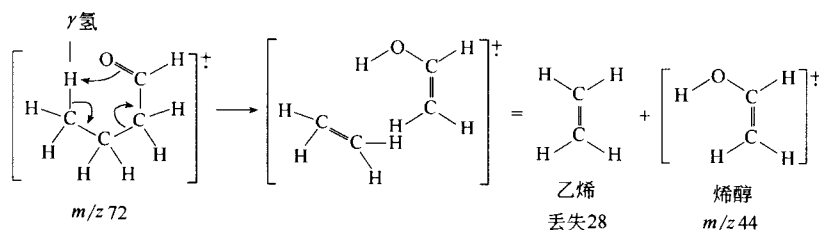


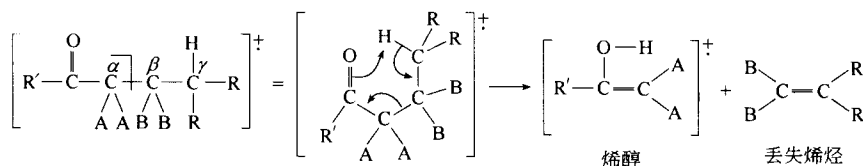
图 18-4 丁醛的质谱显示了预期的质量为 72、57 和 29 的离子峰。在 m/z 44 的基峰是 McLafferty 重排丢失乙烯的结果

质量为 28 的碎片对应于乙烯 (C_2H_4) 分子。这一碎片是通过一个叫 McLafferty 重排的步骤失去的, 该步骤中包含一个氢原子从 γ (gamma) 碳到羰基氧的环状分子内迁移 (在图 18-5 中显示)。

McLafferty 重排是酮和醛的一个特征裂分, 只要它们有 γ 氢存在。它等同于 α 和 β -碳原子之间的裂分, 加上发生迁移的氢的一个质量单位。



丁醛的 McLafferty 重排

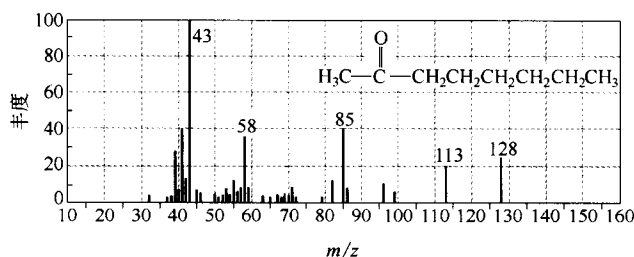


普通酮或醛的 McLafferty 重排

图 18-5 McLafferty 重排的机理; 如这里所示的, 这个重排可能是协同的, 也可能是 γ 氢首先迁移, 跟随着进行裂分的

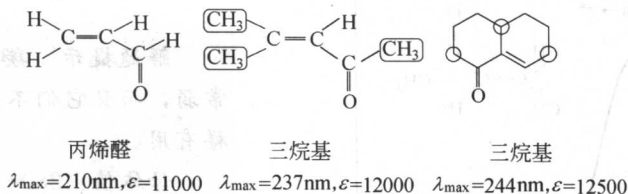
[思考题 18-3] 为什么在 2-丁酮质谱 (图 18-3) 中没有观察到 McLafferty 重排的产物?

[思考题 18-4] 用反应方程式来表示出在 2-辛酮质谱中标出数字的峰的裂分。



18-5E 酮和醛的紫外光谱

$\pi \rightarrow \pi^*$ 跃迁 醛和酮的紫外光谱中最强的吸收来自于 $\pi \rightarrow \pi^*$ 电子跃迁的结果。与烯烃一样, 这些吸收是可以观察到的 ($\lambda_{\text{max}} > 200\text{nm}$), 除非羰基双键与其他双键共轭。最简单的共轭羰基体系是丙烯醛, 如下面所显示的。丙烯醛的 $\pi \rightarrow \pi^*$ 跃迁发生在 $\lambda_{\text{max}} 210\text{nm}$ ($\epsilon = 11000$) 的。烷基取代基增大 λ_{max} 值, 每个烷基大约 10nm 。增加一个共轭双键, 增加 λ_{max} 值大约 30nm 。注意摩尔吸光系数数值较大 ($\epsilon > 5000$), 与我们从共轭二烯的 $\pi \rightarrow \pi^*$ 跃迁中观察到的一样。



解题提示 共轭的羰基化合物在紫外光谱中有特征吸收。母体值:



增加一个共轭的 C=C 键, λ_{\max} 增加大约 30nm; 增加一个烷基, 增加大约 10nm。

$n \rightarrow \pi^*$ 跃迁 酮和醛的紫外光谱上增加的一个吸收带是由氧上的一个非键电子激发到 π^* 反键轨道产生的。因电子是从比 π 轨道能量高的非键 (n) 轨道上激发的 (图 18-6), 这一跃迁只需比 $\pi \rightarrow \pi^*$ 跃迁更小的能量。

因 $n \rightarrow \pi^*$ 跃迁需比 $\pi \rightarrow \pi^*$ 跃迁小的能量, 所以它形成较低频率 (较长波长) 的吸收。简单又不共轭的酮和醛的 $n \rightarrow \pi^*$ 跃迁形成 λ_{\max} 值在 280~300nm 之间的吸收。每增加一个与羰基共轭的双键, λ_{\max} 值增加大约 30nm。举例来说, 丙酮的 $n \rightarrow \pi^*$ 跃迁产生的吸收在 λ_{\max} 值为 280nm ($\epsilon=15$) 处。图 18-7 给出了与一个双键共轭的酮的紫外光谱, 它的 λ_{\max} 在 315~330nm 左右 ($\epsilon=110$)。

图 18-6 和图 18-7 显示的 $n \rightarrow \pi^*$ 跃迁只有小的摩尔吸光系数, 通常大约从 $10 \sim 200$ 。这些吸收比 $\pi \rightarrow \pi^*$ 跃迁弱 1000 倍左右, 原因是 $n \rightarrow \pi^*$ 跃迁对应于发生概率低的“禁阻”的电子跃迁。

氧上的非键轨道与 π^* 反键轨道是垂直的，而且这些轨道之间是没有重叠的（图 18-6）。这种禁止的跃迁偶尔能发生，但是比起“允许”的 $\pi \rightarrow \pi^*$ 跃迁来说是不频繁的。

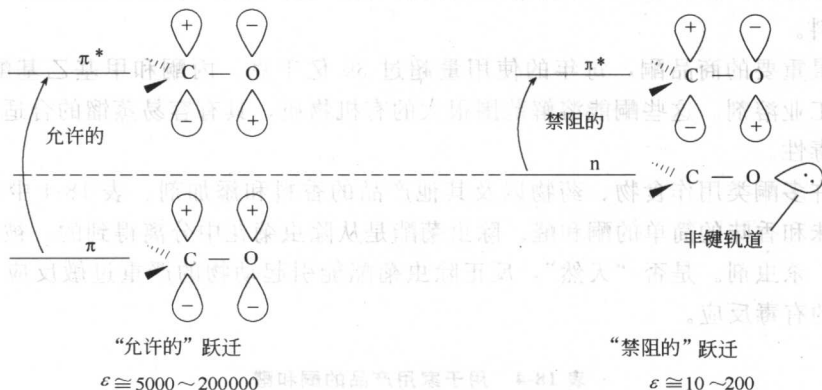


图 18-6 $\pi \rightarrow \pi^*$ 跃迁和 $n \rightarrow \pi^*$ 跃迁的对比; 因为非键 (n)

电子在能量上比成键 (π) 电子高, 所以跃迁需要较小的能量

注意图 18-7 中光谱的 y 轴是对数的, 它允许无论是 $\pi \rightarrow \pi^*$ 还是非常弱的 $n \rightarrow \pi^*$ 吸收可绘制在同一张光谱上。它通常需要测两次光谱, 使用不同的试样浓度来观察两者的吸收。

预测紫外光谱比较完全的信息收录在附录 3 中。

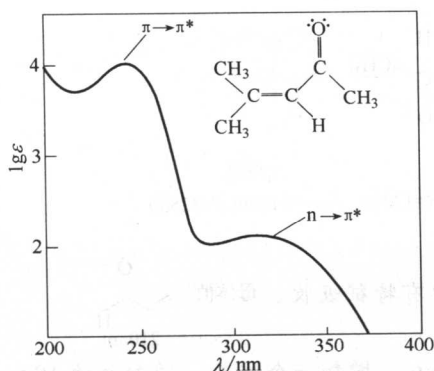
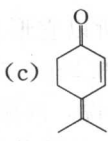
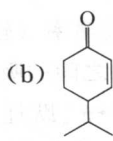
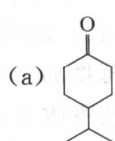


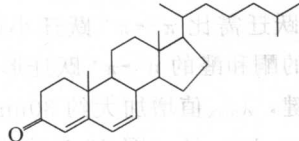
图 18-7 4-甲基-3-戊烯-2-酮的紫外光谱; 该光谱需要

标出的是: λ_{\max} 237, $\epsilon=12000$; λ_{\max} 315, $\epsilon=110$

[思考题 18-5] 预测每个化合物中 $\pi \rightarrow \pi^*$ 跃迁和 $n \rightarrow \pi^*$ 跃迁的 λ_{\max} 近似值。



(d)



18-6 酮和醛的工业重要性

在化学工业中, 酮和醛用作溶剂、起始原料以及合成其他产品的试剂。虽然甲醛广为人知的是保存生物样品的福尔马林溶液, 但每年生产的 40 亿千克甲醛中的大部分被用来制造电木®、酚醛树脂、脲-醛胶水和其他的聚合物产品。乙醛主要用作加工乙酸、聚合物和药物的起始原料。

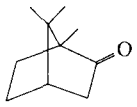
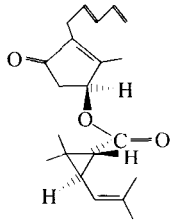
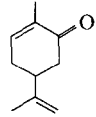
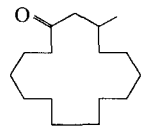
丙酮是最重要的商品酮, 每年的使用量超过 30 亿千克。丙酮和甲基乙基酮 (2-丁酮) 都是常用的工业溶剂。这些酮能溶解范围很大的有机物质, 具有容易蒸馏的合适沸点, 而且具有较低的毒性。

其他的许多酮类用作食物、药物以及其他产品的香料和添加剂。表 18-4 中列出了一些具有熟悉气味和香味的简单的酮和醛。除虫菊酯是从除虫菊花中分离得到的, 被工业化萃取用作“天然”杀虫剂。是否“天然”, 反正除虫菊酯能引起动物的严重过敏反应, 反胃, 呕吐以及其他的有毒反应。

表 18-4 用于家用产品的酮和醛

$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{H}$			
丁醛	香草醛	苯乙酮	反式肉桂醛
气味:	黄油	香草	肉桂
用途:	人造奶油, 食物	食物, 香水	雪糕, 糖果, 食物, 药

续表

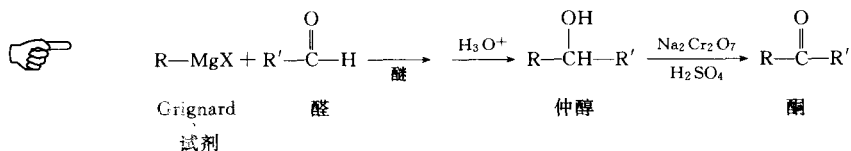
			
樟脑	除虫菊酯	香芹酮	麝香酮
气味: “樟脑特有的”	花似的 (一)-对映体: 荷兰薄荷 (+)-对映体: 葛缕子种子		麝香
用途: 搽剂, 吸入剂	植物杀虫剂 糖果, 牙膏等		香水

18-7 酮和醛的合成综述

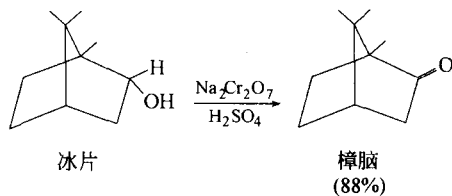
在学习其他官能团的反应时, 我们已经碰到过一些制备酮和醛最好的方法。让我们回顾和总结一下这些反应, 然后再考虑一些补充的合成方法。酮和醛的合成总结表见第 18-11 节。

18-7A 醇氧化合成酮和醛 (第 11-2 节)

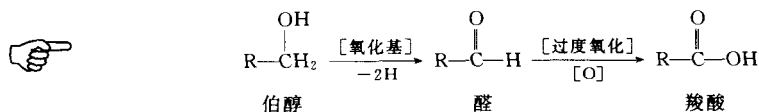
因有这么多制备醇的方法, 所以它们是酮和醛合成的最重要的中间体。举例来说, 格氏反应能组合成一个复杂的醇, 它再被氧化形成酮或醛。



仲醇→酮 仲醇用重铬酸钠 (“铬酸”) 或高锰酸钾 (KMnO_4) 的硫酸溶液可缓慢氧化成酮。

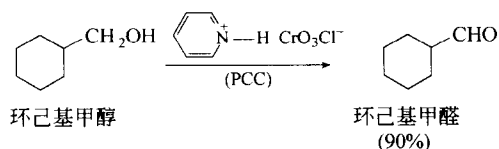


伯醇→醛



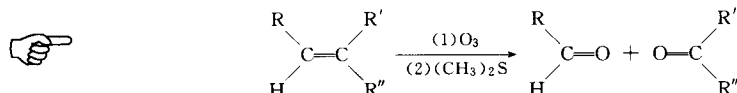
氧化伯醇成醛需要小心地选择氧化剂。因为醛容易被氧化成羧酸, 像铬酸这样的强氧化剂经常产生过氧化。氯铬酸吡啶 (PCC), 是一种三氧化铬与吡啶和 HCl 的络合物, 它可以

氧化醇生成高收率的没有过氧化的醛。

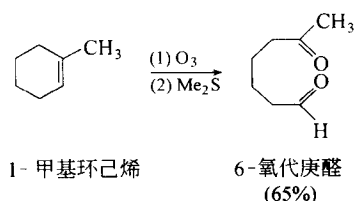


18-7B 从烯烃臭氧分解合成酮和醛 (第 8-15B 节)

先臭氧分解, 接着进行温和的还原, 可以断开烯烃生成酮和醛。

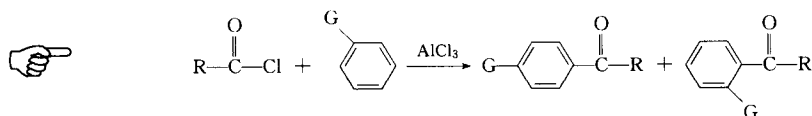


臭氧分解同样是有用的合成方法或分析技术, 产率通常较高。

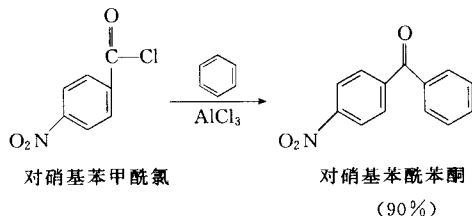


18-7C 苯基酮和醛: Friedel-Crafts 酰基化 (第 17-11 节)

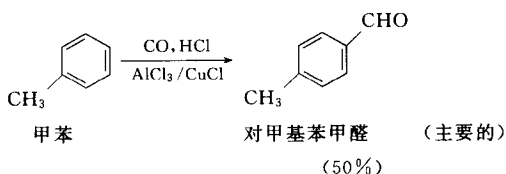
Friedel-Crafts 酰基化是制备烷基芳香基酮或二芳基酮的一种优良的方法。然而, 它不能用在强钝化的芳香体系上。



R 是烷基或芳基; G 是氢、卤素或一个活化基团

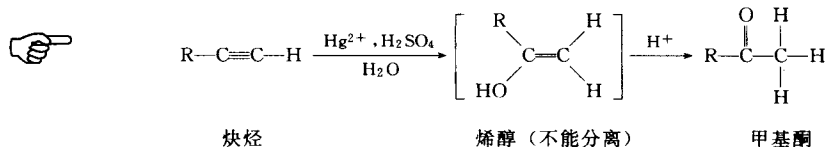


Gatterman-Koch 合成是 Friedel-Crafts 酰基化的一个变体, 在该反应中, 一氧化碳和 HCl 生成一种反应与甲酰氯相似的中间体。与 Friedel-Crafts 反应一样, Gatterman-Koch 甲酰化只有与苯和活化的苯衍生物的反应是成功的。

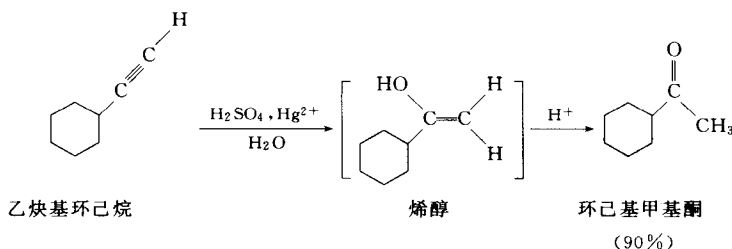


18-7D 炔烃的水合生成酮和醛 (第 9-9F 节)

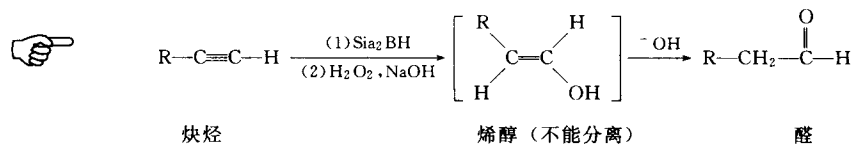
酸和汞盐催化 端炔烃水合是制备甲基酮的一种方便的方法。这一反应被硫酸和汞离子的组合所催化。Markovnikov 水合的起始产物是烯醇, 它很快互变成它的酮式。内炔烃也能水合, 但是经常生成酮的混合物。



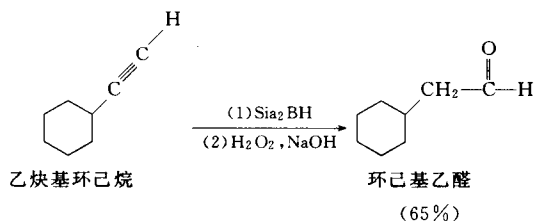
实例:



炔烃的硼氢化-氧化 炔烃的硼氢化-氧化可以发生在叁键上, 形成加成水的反 Markovnikov 加成。使用一种叫做二戊基硼烷的二 (仲异戊基) 硼烷, 因这种大体积的硼烷不能够在叁键加成两次。然后再氧化硼烷, 不稳定的烯醇很快就转变成醛。

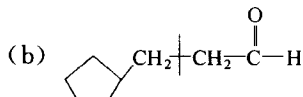
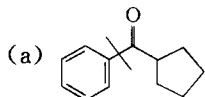


实例:

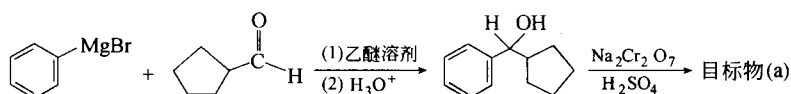


在下面的章节中, 我们将讨论我们以前没有提到过的其他的酮和醛合成方法。这些方法可以从羧酸、腈、酰氯和卤代烷 (用于 1,3-二噻烷烷基化) 来合成酮和醛。

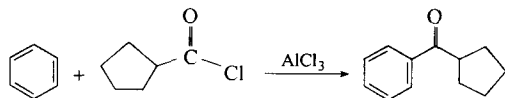
【题解 18-1】 你将如何从不超过六个碳原子的起始原料来合成下列每个化合物。



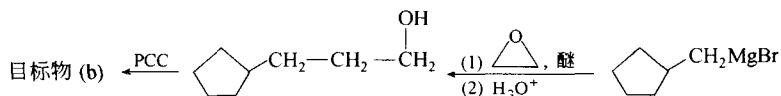
解 (a) 这一个化合物是一种有 12 个碳原子的酮。碳骨架可以用 Grignard 反应从两个六个碳的片段装配得到, Grignard 反应生成的醇很容易氧化成目标化合物。



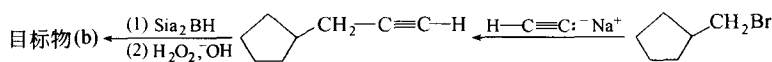
另一条到目标化合物可选择的路线是采用 Friedel-Crafts 酰基化。



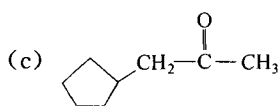
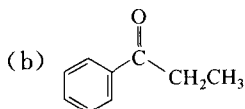
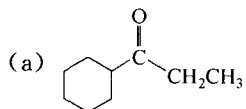
(b) 这一个化合物是一种有八个碳原子的醛。醛可以从醇（可能是 Grignard 产物）氧化或从炔烃水合得到。如果我们使用 Grignard 反应，因有六个碳的起始原料的限制，意味着我们需要把两个碳加到甲基环戊基碎片上，以一个伯醇来结束。对环氧化物的 Grignard 加成是可以做到的。



可以选择的是，我们可以用乙炔作为两个碳的碎片来构造碳骨架。产生的端炔烃进行硼氢化反应得到正确的醛。

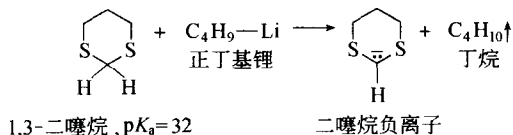


[思考题 18-6] 你将如何从不超过六个碳原子的起始原料来合成每个化合物。

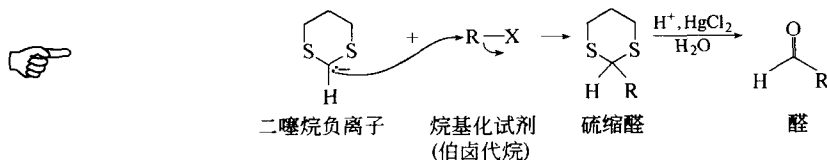


18-8 用 1,3-二噻烷合成酮和醛

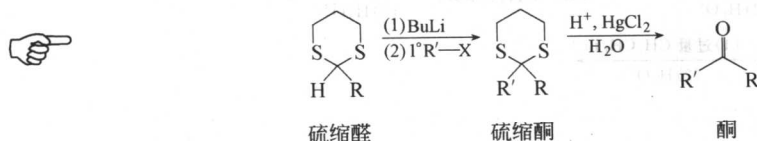
1,3-二噻烷是一种弱的质子酸 ($pK_a = 32$)，它可以被强碱，如正丁基锂脱去质子。产生的碳负离子可以被两个高度极化的硫原子的吸电子效应所稳定。



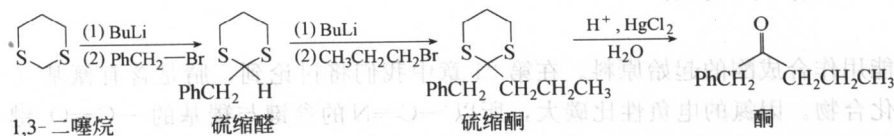
二噻烷负离子可以被伯卤代烷或对甲苯磺酸酯烷基化，生成一种能用氯化汞的酸性溶液来水解的硫缩醛。产物是一种连接上了由烷基化试剂所增加了的烷基的醛。这是一种合成连接有伯烷基醛的有用的合成方法。



可以选择的是，硫缩醛可以再一次烷基化生成硫缩酮。硫缩酮再水解则生成酮（在 18-18 节中将更详细地来讨论缩醛和缩酮）。



举个例子，1-苯基-2-戊酮可以按下图所示的路线来合成：



在每一个路线中，二噁烷被烷基化一次或两次，然后水解生成连接了烷基的羰基。我们通常认为二噁烷是一个能形成亲核性和烷基化的羰基的合成等价物。

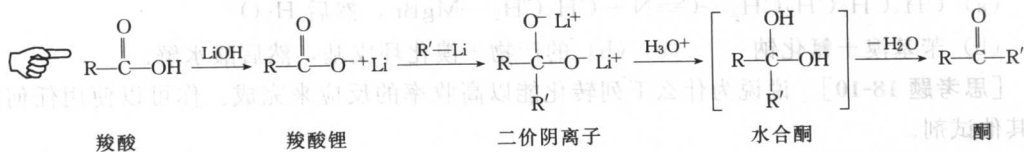
〔思考题 18-7〕 你将如何用二噻烷方法制备下列酮和醛。

- (a) 3-苯基丙醛 (b) 4-苯基-2-己酮
(c) 二苄基酮 (d) 1-环己基-4-苯基-2-丁酮

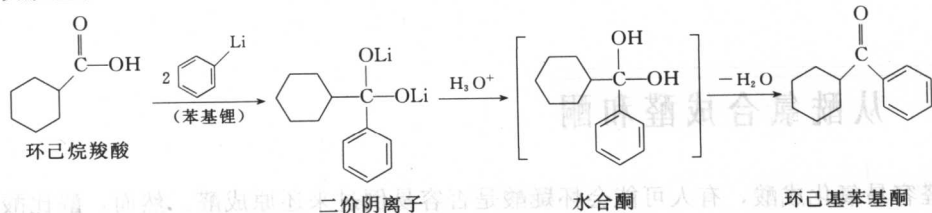
解题提示 你可以把二噻烷想像成一个“戴假面具的”羰基。为了要制备一个醛或酮，只要把目标化合物羰基上的任何烷基加成到二噻烷上即可。

18-9 从羧酸合成酮

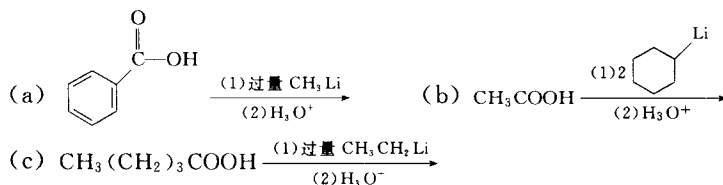
有机锂试剂能用来从羧酸合成酮。有机锂对羰基的反应活性是如此之高，以至于它们进攻羧酸负离子的锂盐生成二价负离子。二价负离子质子化以后形成酮的水合物，它再很快地失去水则生成酮（见到第 18-14 节）。



如果有有机锂试剂便宜的话，我们可以只加两份量到羧酸中。第一份产生羧酸盐，而第二份则进攻羰基发生反应。后来发生的质子化则生成酮。



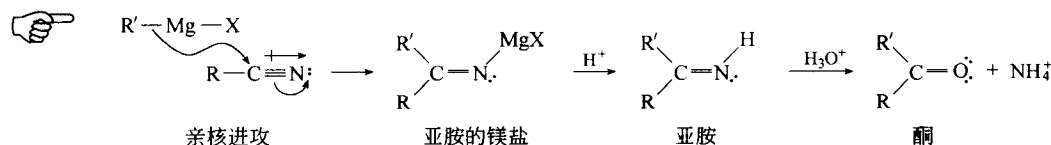
〔思考题 18-8〕 预测下列反应的产物。



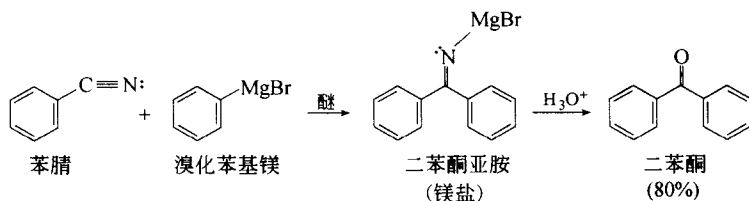
18-10 从腈合成酮

腈也能用作合成酮的起始原料。在第 21 章中我们将讨论到，腈是含有氰基 ($-\text{C}\equiv\text{N}$) 官能团的化合物。因氮的电负性比碳大，所以 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 的叁键与羰基的 $-\text{C}=\text{O}$ 键一样是极化的。亲核试剂可以通过进攻亲电性的碳原子从而加成到 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 的叁键上。

Grignard 或有机锂试剂进攻腈生成亚胺的镁盐。亚胺进行酸的水解生成酮。这一酸水解的机理是酸-催化形成亚胺的逆反应，将在第 18-16 节中介绍到。请注意，水解形成酮以后，任何过量的 Grignard 试剂都会被破坏掉，因此酮再不可能被进攻了。



实例：



[思考题 18-9] 预测下列反应的产物。

(a) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{N} + \text{CH}_3\text{CH}_2-\text{MgBr}$ ，然后 H_3O^+

(b) 苄基溴 + 氰化钠 (c) (b) 的产物 + 溴化环戊基，然后酸水解。

[思考题 18-10] 说说为什么下列转化能以高收率的反应来完成。你可以使用任何需要的其他试剂。

(a) 溴苯 \rightarrow 苯丙酮

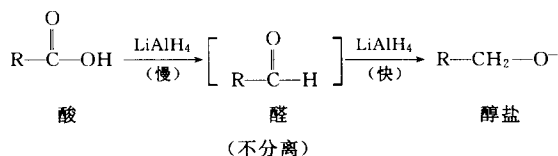
(b) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CN} \rightarrow$ 3-庚酮

(c) 戊酸 \rightarrow 3-庚酮

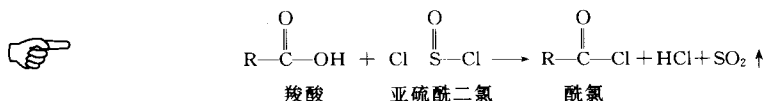
(d) 甲苯 \rightarrow 苄基环戊基酮

18-11 从酰氯合成醛和酮

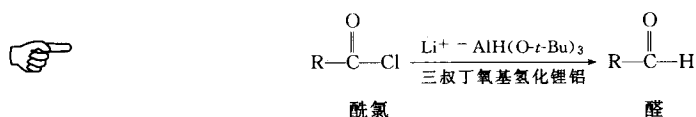
因醛容易氧化成酸，有人可能会怀疑酸是否容易倒过来还原成醛。然而，醛比酸反应活性高，而且能够还原酸的强还原剂还原醛时甚至更快。



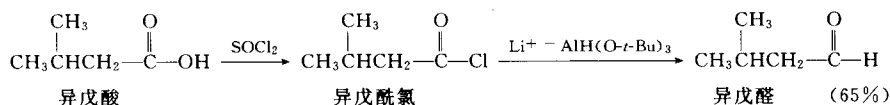
酸能通过首先将它们转变成比醛更容易还原的官能团——酰氯来还原成醛。酰氯（氯化酰基）是羧酸的高活性衍生物，在其中羧酸的羟基被氯原子取代。酰氯通常通过用亚硫酰氯— SOCl_2 处理羧酸来合成。



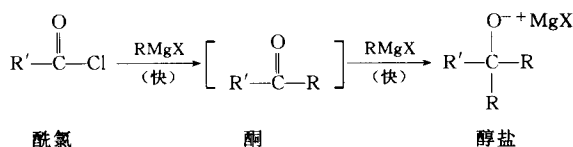
像 LiAlH_4 这样强的还原剂还原酰氯时，所有的都生成了伯醇。三叔丁氧基氢化锂铝是一种与酰氯反应比醛反应快的、较为温和的还原剂。用三叔丁氧基氢化锂铝还原酰氯可以生成高收率的醛。



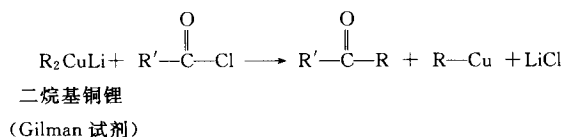
实例：



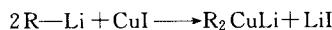
酮的合成 Grignard 和有机锂试剂与酰氯的反应与氢化物试剂非常像，它们加成 R^- 的地方，氢化物试剂会加成 H^- 。正如我们在第 10-9 节所见到的，Grignard 和有机锂试剂加成到酰氯上生成酮，但它们再次加成到酮上时，则生成叔醇。



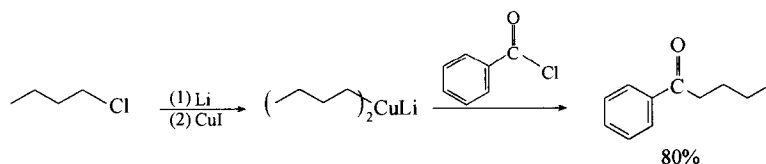
为了要停止在酮阶段，就需要一种比较弱的有机金属试剂，一种与酰氯反应比酮快的试剂。二烷基铜锂（Gilman 试剂）就是一种这样的试剂。



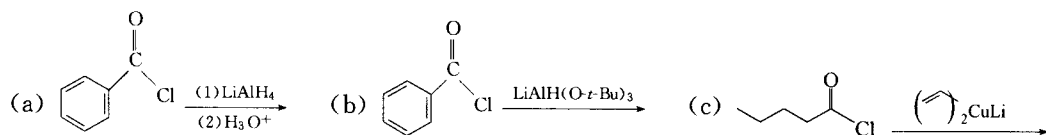
二烷基铜锂是用两倍量相应的有机锂与碘化亚铜的反应（第 10-8B 节）来合成的。



实例：



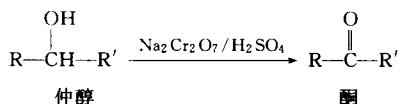
〔思考题 18-11〕 预测下列反应的产物。



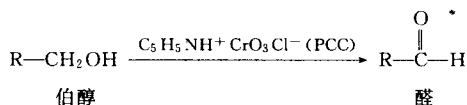
小结 酮和醛的合成

1. 醇的氧化 (11-2 节)

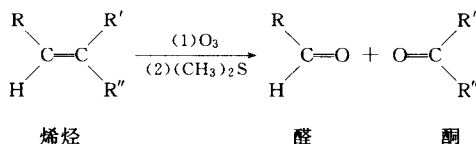
a. 仲醇 \rightarrow 酮



b. 伯醇→醛

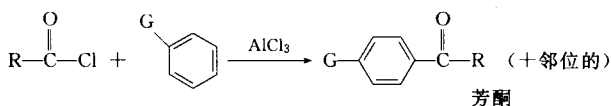


2. 烯烃臭氧分解 (8-15B 节)



(生成醛还是酮,与起始的烯烃有关)

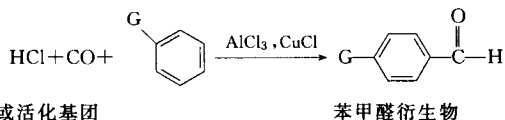
3. Friedel-Crafts 酰基化 (17-11 节)



R=烷基或芳基；

G=氢、卤素或活化基团

Gatterman-Koch 甲酰化 (17-11C 节)

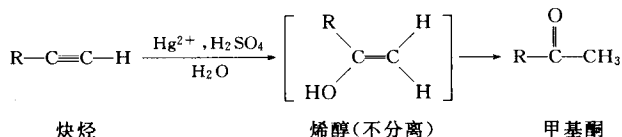


G=氢或活化基团

苯甲醛衍生物

4. 炔烃的水合 (9-9F 节)

a. 酸和汞盐的催化 (Markovnikov 定向)

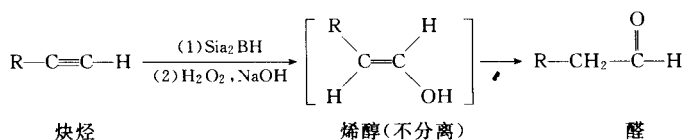


炔烃

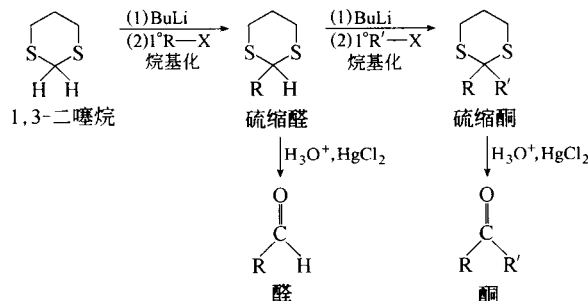
烯醇(不分离)

甲基酮

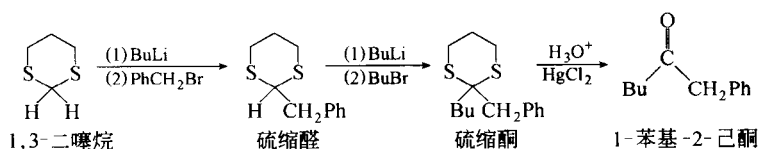
b. 硼氢化-氧化 (反 Markovnikov 定向)



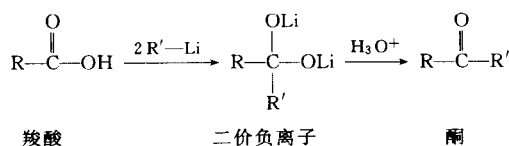
5. 1,3-二噻烷烷基化 (18-8 节)



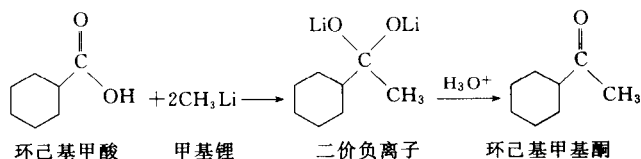
实例:



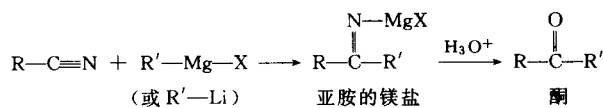
6. 用烷基锂试剂和羧酸合成酮 (18-9 节)



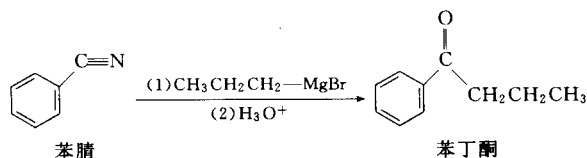
实例:



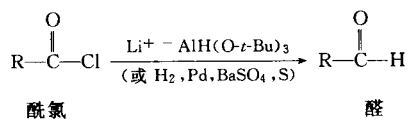
7. 从腈合成酮 (18-10 节)



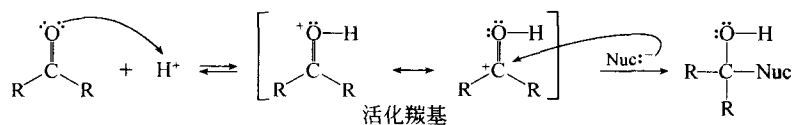
实例:



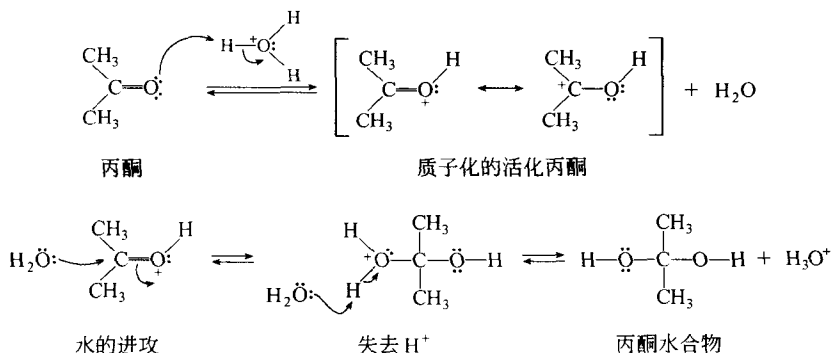
8. 酰氯还原合成醛 (18-11 节)



弱亲核试剂，诸如水和醇，在酸性条件下也能加成到活化的羰基上。虽然羰基是一种弱碱，但它可以在酸性溶液中变成质子化的羰基。质子化（或与一些其他的亲电试剂成键）的羰基是强亲电性的，足以引起弱亲核试剂的进攻。

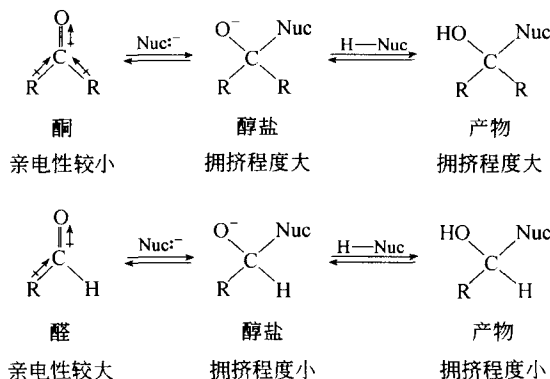


下面的反应是水在丙酮的羰基上发生的酸催化亲核加成。酮或醛的水合将在第 18-14 节中讨论到。

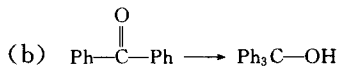
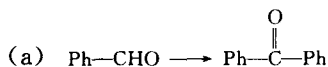


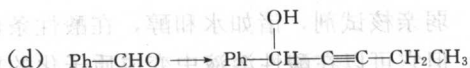
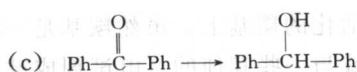
事实上，羰基的碱催化加成是强亲核试剂的亲核进攻后接着发生质子化的结果。酸催化加成则是从质子化开始，接着发生较弱的亲核试剂的进攻。许多加成是可逆的，它们的平衡位置取决于反应物和产物的相对稳定性。

在大多数情况下，醛的亲核加成活性比酮高。它们通常反应比酮快，而且平衡位置通常比酮更偏向产物。我们可以注意到，醛只有一个给电子的烷基，致使醛羰基有稍微多一点的电子缺乏性和亲电性的（电子效应），我们可以以此来解释醛的反应活性为什么高。同时，醛只有一个大体积的烷基（与酮的两个烷基相比），导致羰基向亲核的进攻更暴露。尤其是与大体积的亲核试剂，进攻醛所得的产物比来自酮的产物有较少的空间障碍（立体效应）。



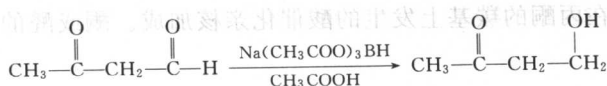
[思考题 18-12 (复习)] 你将如何完成下列合成转变。你可以使用任何你需要的其他试剂和溶剂。





解题提示 请熟悉这些简单的机理。在下几页中, 你将见到许多例子。同时, 本章大部分重要的多步机理就是这些简单步骤的组合。

[思考题 18-13] 三乙酰氧基硼氢化钠 $\text{Na}(\text{CH}_3\text{COO})_3\text{BH}$ 是一种还原醛比酮快的温和还原剂, 它能用于有酮存在条件下的醛的还原, 如下面的反应:



(a) 写出三乙酰氧基硼氢化钠完整的路易斯结构。

(b) 提出三乙酰氧基硼氢化钠还原醛的机理。

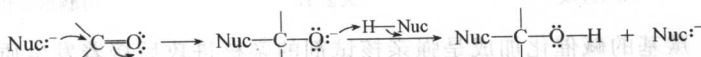
下表总结了碱催化的和酸催化的亲核加成以及它们逆反应的机理。

重要机理 羰基的亲核加成反应

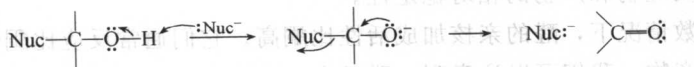
碱性条件(强亲核试剂)

第一步: 亲核试剂的加成

第二步: 质子化



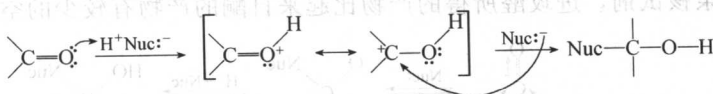
逆反应:



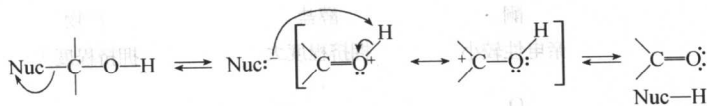
酸性条件(弱亲核试剂, 活化羰基)

第一步: 质子化

第二步: 亲核试剂的加成



逆反应:

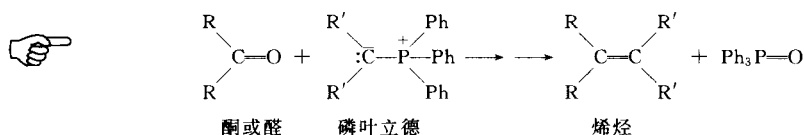


18-13. Wittig 反应

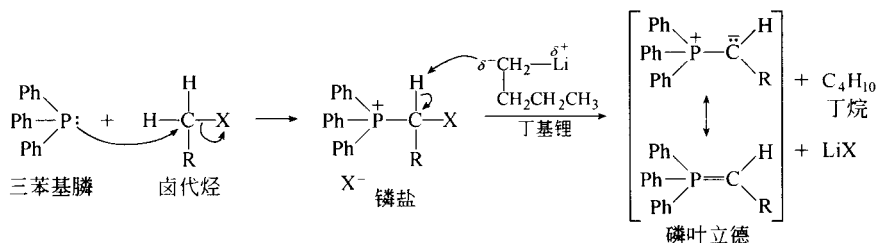
我们已经见到过羰基可以发生被许多种像碳负离子, 包括格氏试剂、有机锂试剂和炔化物离子那样的试剂加成的反应。在 1954 年, Georg Wittig 发现了一种把磷稳定化的碳负离子

子加成到酮或醛上的方法。然而，因中间体发生成烯的消除反应，所以产物不是醇。事实上，Wittig 反应把酮和醛的羰基转变成了新的双键，而以前这里是不存在化学键的。这一反应被证明具有相当广泛的用途，以至于 Wittig 因这一项发现而在 1979 年获得了诺贝尔化学奖。

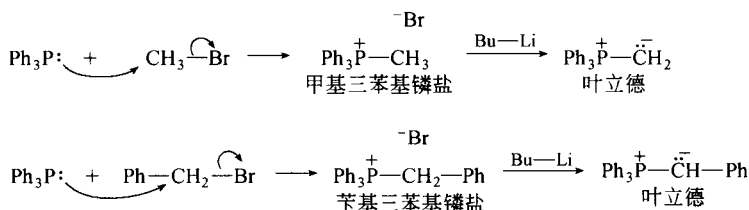
Wittig 反应



磷稳定化的碳负离子就是叶立德——是一种不带额外电荷但其中有带负电荷的碳原子与带正电荷的杂原子成键的分子。磷叶立德是从卤代烷经过两步制备得到。第一步是在一无阻碍的（通常是伯）卤代烷上发生三苯基磷的亲核进攻，产物是一个烷基三苯基磷盐。烷基三苯基磷盐用强碱（通常用丁基锂）处理，从与磷成键的碳原子上脱去一个质子。



实例：



磷叶立德有两种共振形式：一种是在碳和磷之间有双键，而另外一种是在碳和磷上带电荷。双键的共振形式需要在磷的价电子层上有 10 个电子，要使用到 d 轨道。碳和磷之间 π 键是脆弱的，而带电荷的结构是主要成分。碳原子实际上带部分负电荷，与磷上对应的正电荷相平衡。

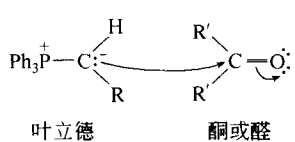
【思考题 18-14】 三甲基磷比三苯基磷便宜很多。为什么三甲基磷不适合用来制备大多数的磷叶立德？

因为叶立德具有碳负离子特性，它的碳原子是强亲核性的。它进攻羰基生成一种叫做内磷盐的电荷分离的中间体。因内磷盐中含有带负电荷的氧以及与碳原子相邻带正电荷的磷，所以它是一种不常见的化合物。磷和氧之间形成强的化学键，而且相反电荷的引力可以促进氧杂磷四元环的快速形成（在有些情况下，氧杂磷四元环可能直接通过环加成形成，不需经过内磷盐）。

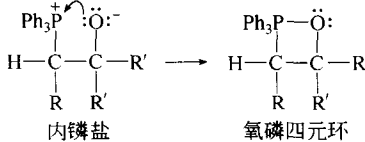
氧杂磷四元环可以破裂生成烯烃和三苯基磷氧化物。三苯基磷氧化物格外稳定，而且三苯基磷到三苯基磷氧化物的转变给 Wittig 反应提供了动力。

机理 Wittig反应

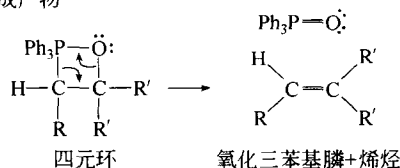
第一步: 叶立德进攻羰基



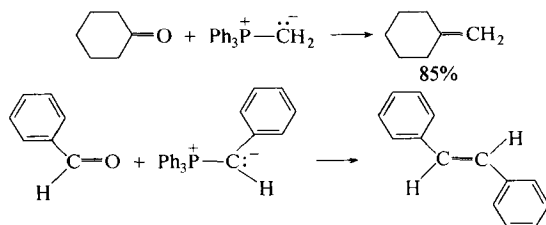
第二步: 内盐靠近形成四元环



第三步: 环破裂生成产物



下面的例子展示了利用 Wittig 反应形成碳—碳双键的反应。当可能出现几何异构的时候, 通常生成顺式和反式同分异构体的混合物。



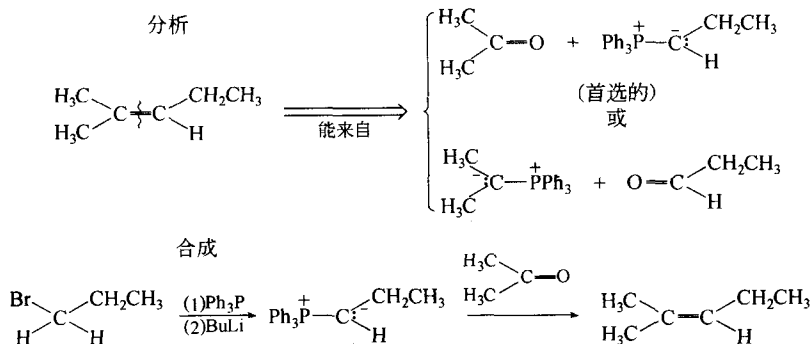
[思考题 18-15] 与其他的强亲核试剂一样, 三苯基膦也可以进攻和打开环氧化物。开始的产物(内盐)很快成环生成氧磷四元环, 它后来发生破裂形成烯烃和三苯基膦氧化物。

(a) 写出反-2,3-环丁烷与三苯基膦反应生成 2-丁烷的每个步骤。产物双键的立体化学怎样?

(b) 为什么该反应可以用来转变顺式环辛烯成反式环辛烯。

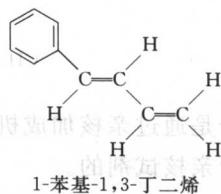
设计 Wittig 合成 Wittig 反应是转变羰基成碳—碳双键的一种具有实用价值的合成方法。Wittig 反应可以用来合成各种各样的烯烃。为了确定所需的试剂, 应考虑目标分子的双键位置如何分开并且推断两个成分中哪一个应该来自羰化合物, 哪一个应该来自叶立德。

大体上, 叶立德应该来自无位阻的卤代烷。三苯基膦是一种大体积的试剂, 它与无位阻的伯和甲基卤代物的反应最好。它有时候也与有位阻的仲卤代物反应, 但是这些反应较为缓慢并且常常收率较低。下面的例子和例题展示了一些 Wittig 合成的设计方案。



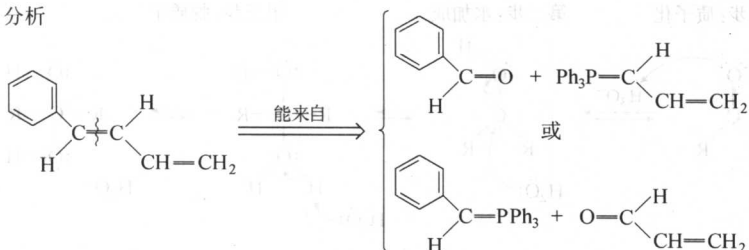
【题解 18-2】 你将如何应用 Wittig 反应来合成 1-苯基-1,3-丁二烯。

这个分子具有可以通过 Wittig 反应来形成的双键。中间的双键可能以两种途径中的任一种来形成。这两种合成方法都可以进行，而且两者都会产生一种有顺式和反式同分异构体的混合物。



解

分析

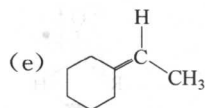


你根据以上分析得到的信息来写出合成路线以完成本题解（思考题 18-16）。

【思考题 18-16】

- (a) 简述题解 18-2 中给出的合成路线，从醛和卤代烷开始。
 (b) 这两种 1-苯基-1,3-丁二烯合成路线中都形成中间的双键。你将如何通过形成端双键来合成这一个目标分子。

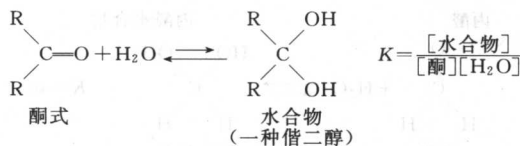
【思考题 18-17】 什么样的 Wittig 反应可以用来合成下列化合物。在每种情况下都从卤代烷与酮或者醛开始。



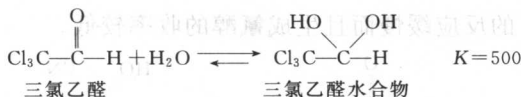
解题提示 设计一个 Wittig 合成，位阻比较小的双键一端应该来自叶立德。回忆一下，叶立德是通过三苯基磷在无位阻的卤代烷上发生 $\text{S}_{\text{N}}2$ 进攻，接着脱去质子得到的。

18-14 酮和醛的水合

在水溶液中，酮或醛处在与它的水合物——偕二醇的平衡中。对于大多数的酮来说，平衡偏向羰基不被水合的酮式。



实例：



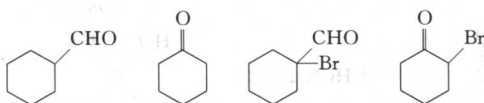
[思考题 18-18] 提出以下的机理。

(a) 氯醛酸催化水合形成氯醛水合物

(b) 丙酮碱催化水合形成丙酮水合物

解题提示 在许多醛的 IR 光谱中, 看到一些来自水合物的 O—H 的伸缩振动, 不要感到惊讶。

[思考题 18-19] 将下列化合物按平衡水合物含量逐渐增加的次序排列。



18-15 氰醇的形成

氰化氢 ($\text{H}-\text{C}\equiv\text{N}$) 是一种有毒的水溶性液体, 它在 26°C 沸腾。因它是一种温和的酸, 所以 HCN 有时被称为氢氰酸。

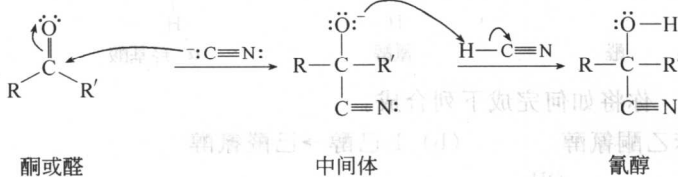


氰化氢的共轭碱是氰根离子 ($^-\text{C}\equiv\text{N}:$)。氰根离子是一种强碱和强亲核试剂。它进攻酮和醛生成一种被称为氰醇的加成产物。反应机理是一种碱催化的亲核加成, 氰根离子进攻羰基, 接着中间体发生质子化。

机理: 氰醇的形成

第一步: 氰根加成

第二步: 质子化



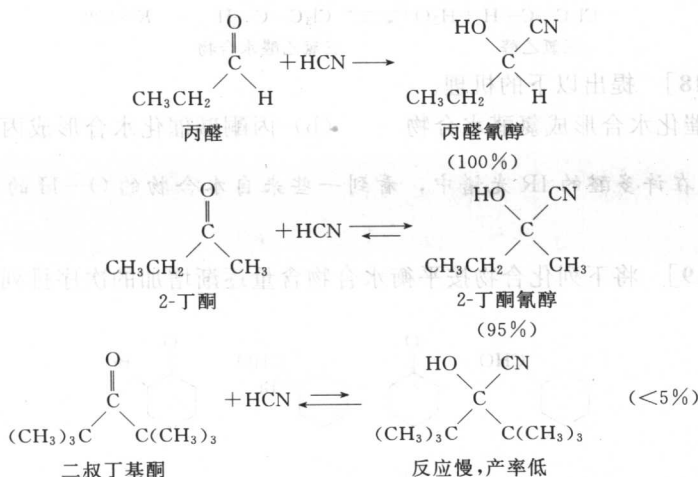
氰醇可以用液体 HCN 和催化剂量的氰化钠或氰化钾来生成。然而 HCN 是高毒性和挥发性的, 因此这样处理是危险的。许多操作中是使用完全等量的氰化钠或氰化钾 (并非用 HCN), 溶解在一些其他的质子性溶剂中。

氰醇的形成是可逆的, 而且平衡常数有可能偏向, 也有可能不偏向氰醇。这些平衡常数与酮和醛的一般反应活性趋势是一致的。

甲醛 > 其他的醛 > 酮

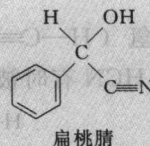
甲醛与 HCN 反应很快而且定量进行。大多数其他的醛具有偏向形成氰醇的平衡常数。HCN 和酮的反应平衡常数根据结构不同有可能偏向酮, 也有可能偏向氰醇。有大烷基取代

基位阻效应的酮与 HCN 的反应缓慢而且生成氰醇的收率较低。



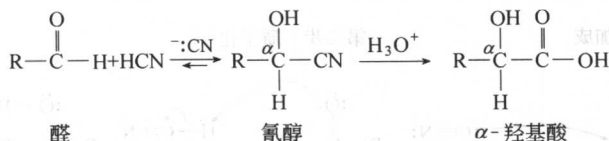
与大体积酮反应失败的原因相当程度上是由于立体效应。氰醇的形成中涉及到 sp^2 羰基碳重新杂化成 sp^3 , 烷基之间的夹角从大约 120° 变小到大约 109.5° , 增加了它们的立体位阻。

一些昆虫和植物利用氰醇作为对抗掠夺者的化学防卫剂。一个典型的例子就是扁桃腈, 它可以分解释放出苯甲醛和氰化物。



[思考题 18-20] 为上面所合成的每种氰醇提出一个机理。

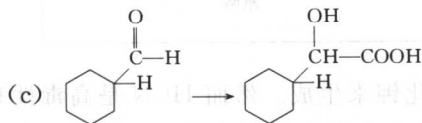
含氰基 ($-\text{C}\equiv\text{N}$) 的有机化合物叫做腈, 氰醇因此是 α -羟基腈。腈在酸性条件下可水解成羧酸 (将在第 21-7D 节中讨论到), 因此羟腈可水解成 α -羟基酸。这是制备许多 α -羟基酸最方便的方法:



[思考题 18-21] 你将如何完成下列合成。

(a) 苯乙酮 \rightarrow 苯乙酮氰醇

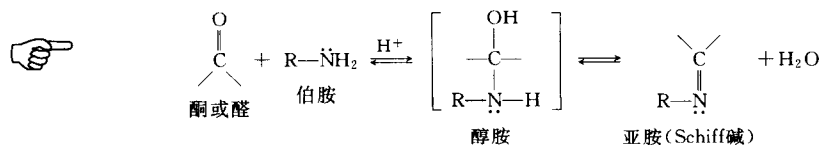
(b) 1-己醇 \rightarrow 己醛氰醇



18-16 亚胺的形成

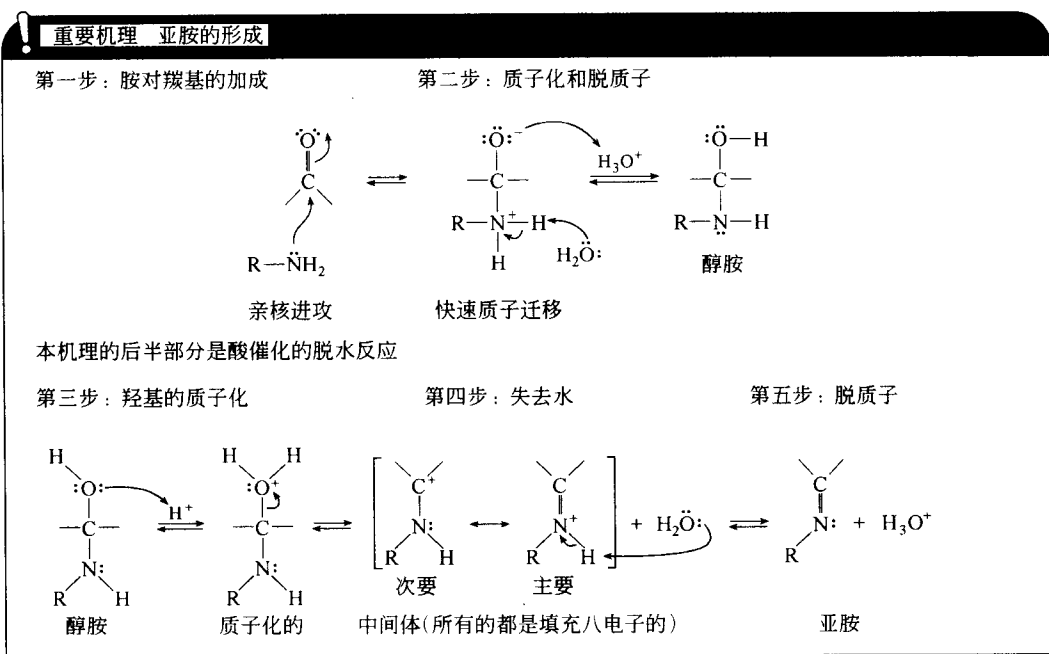
在适当的情况下, 无论是氨还是伯胺都可以与酮或醛发生反应形成亚胺。亚胺是酮和醛的氮类似物, 由一个碳-氮双键代替了羰基。与胺一样, 亚胺也是碱性的。取代的亚胺也被

称为席夫碱。亚胺的形成是一种被称为缩合反应的大反应类型中的一个例子，即反应中由两个（或更多个）有机化合物参加，经常失去水或另外的小分子。



亚胺形成（在下面显示）的机理是从胺对羰基的碱性亲核加成开始的。胺发生进攻，接着氧原子（以及氮原子的质子化）发生质子化，生成一种被称为醇胺的不稳定中间体。

醇胺经过失去水并且形成一个双键的脱水反应，转变成亚胺。这一个脱水反应遵循和醇（第 11-10 节）的酸催化脱水一样的机理。羟基的质子化，将它转换成一个好的离去基团，并且它以水的形式离去。产生的正离子被一种共振结构所稳定，该结构中所有原子都是填充八个电子并且氮上带正电荷。再失去一个质子就生成亚胺。



对亚胺形成来说，适当的 pH 值是关键性的。由于后半部分是酸催化的，因此溶液一定要是弱酸性的。然而，如果溶液太酸性了，胺就会变成质子化的并且是非亲核性的了，从而阻碍了第一个步骤的进行。图 18-8 显示了亚胺形成速度最快是在 pH 值 4.5 左右。

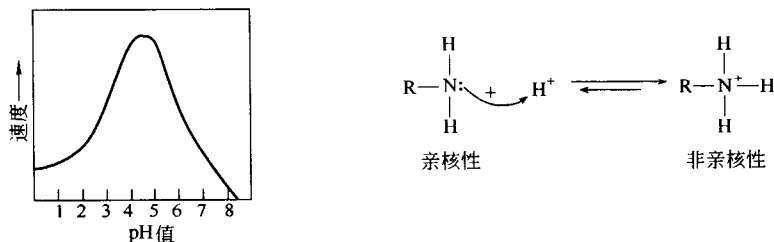
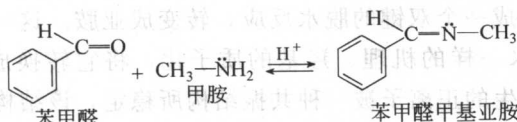
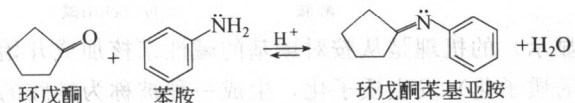
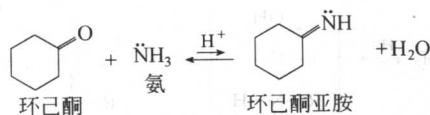


图 18-8 虽然醇胺的脱水是酸催化的，但由于太多的酸使胺被质子化了，从而停止了第一个步骤的反应；形成亚胺最快在 pH 值为 4.5 左右

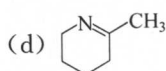
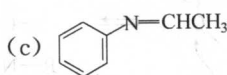
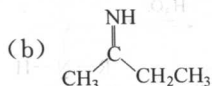
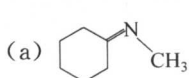
一些典型的形成亚胺的反应在下面给出了。在每种情况下, 请注意酮或醛的 $\text{C}=\text{O}$ 基团都被亚胺的 $\text{C}=\text{N}-\text{R}$ 取代了。



[思考题 18-22] 为上面每个亚胺形成的反应提出一个机理。

[思考题 18-23] 根据反应条件不同, 分子式为 $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}$ 的两种不同的亚胺都可以通过苯甲醛与甲胺的反应来形成。解释并且给出两个亚胺的结构。

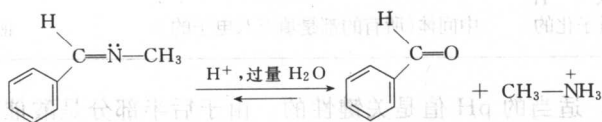
[思考题 18-24] 给出用来形成下列亚胺的羰基化合物和胺的结构。



解题提示 亚胺的形成是这一章重要的机理之一。如果你了解了这个简单的机理, 你就会记住这一个机理有两个部分:

1. 碱-催化的对羰基的亲核加成;
2. 酸-催化的脱水 (与醇一样)。

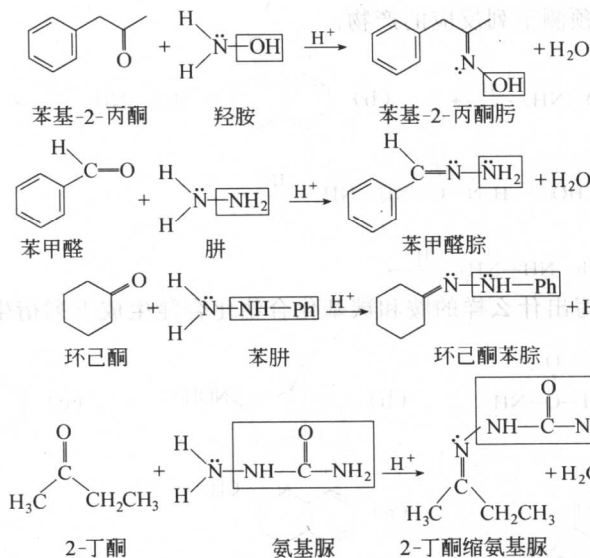
亚胺的形成是可逆的, 而且大多数的亚胺能水解回到胺以及酮或醛。微观可逆性 (第 8-4A 节) 原理表明在相同条件下发生的可逆反应应该遵循相同途径, 只不过朝相反的方向进行。因此, 亚胺的水解机理只是它形成的机理的简单的逆反应。



[思考题 18-25] 为在上面显示的苯甲醛甲基亚胺的水解提出一个机理。

18-17 与羟胺和肼的缩合

酮和醛也可以与其他的氮衍生物, 如羟胺和取代的肼, 发生缩合生成亚胺衍生物。这些反应的平衡常数通常比与简单的胺发生反应的平衡常数更有利。羟胺与酮和醛发生反应生成肟, 肼衍生物发生反应生成腙, 而氨基脲发生反应则生成缩氨基脲。这些反应的机理与亚胺形成的机理类似。



无水肼是普通的火箭燃料。在大多数情况下，使用液态氧作为氧化剂。当燃料和氧化剂被喷进燃烧室内，在那里它们发生反应产生热和压力，迫使反应产物经过火箭喷口喷出。

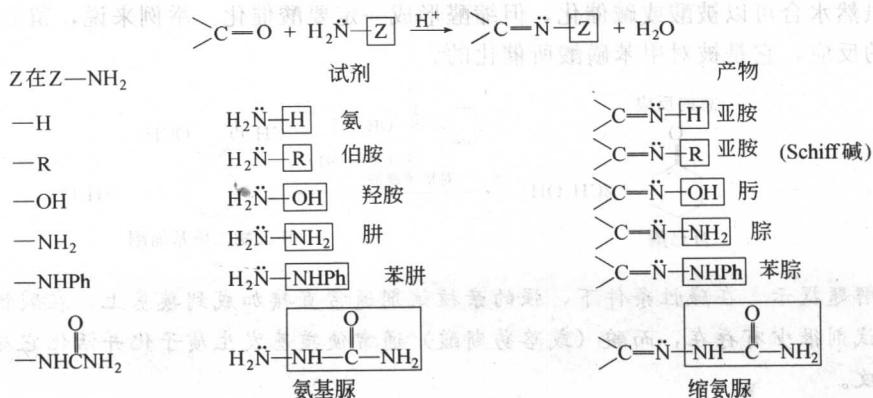
这些衍生物无论是作为进一步反应的起始原料（见第 19-19 节），还是对于最初的羰基化合物的表征和鉴定都是有用的。肟、缩氨基脲和苯腙通常都是具有特定熔点的固体化合物。Standard 表中给出了数以千计的不同酮和醛的衍生物的熔点。

如果一个未知的化合物形成了这些衍生物中的一个，它的熔点就能与表中的相比较。如果化合物的物理性质与已知化合物的那些数据相吻合，并且它的肟、缩氨基脲或苯肼的熔点也相配，我们就能非常肯定这是一个正确的鉴定。

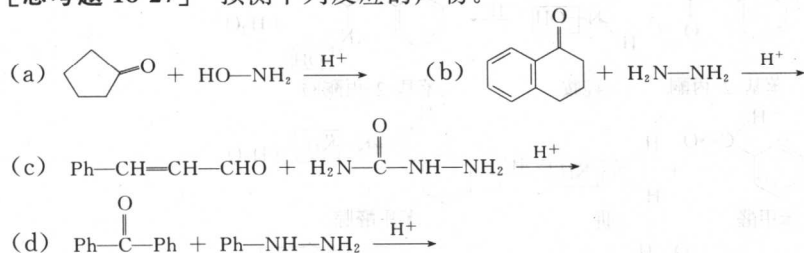
【思考题 18-26】 2,4-二硝基苯肼经常用来制备酮和醛的衍生物，因产物（2,4-二硝基苯腙被称为 2,4-DNP 衍生物）甚至是比苯腙更有可能是具有尖锐熔点的固体。为丙酮与 2,4-二硝基苯肼在温和的酸溶液中发生的反应提出一个机理。

解题提示 请了解这些普通的衍生物。你将见到许多例子，尤其是在实验室中。

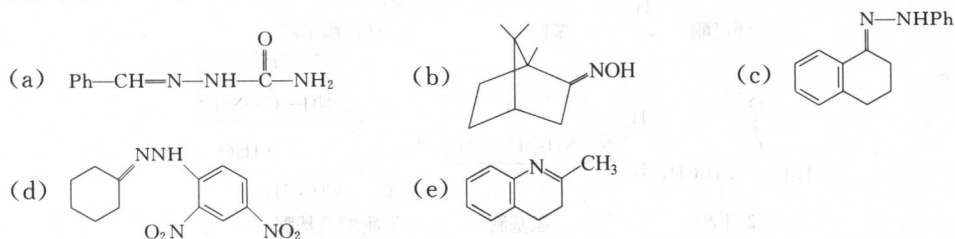
小结 胺类与酮和醛的缩合反应



[思考题 18-27] 预测下列反应的产物。

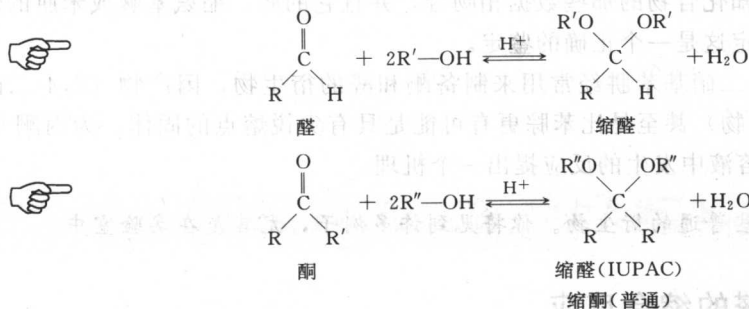


[思考题 18-28] 写出什么样的胺和羰基化合物化合能生成下列衍生物。

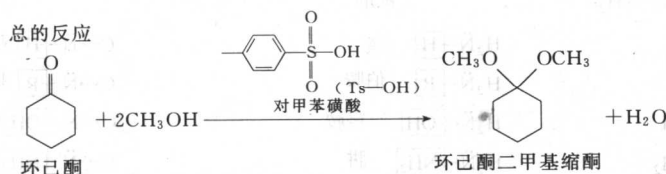


18-18 缩醛的形成

正如酮和醛与水反应可以形成水合物，它们也可以与醇发生反应形成缩醛。通常从酮形成的缩醛称为缩酮，虽然这一术语已经从 IUPAC 命名法中删掉了。在缩醛形成时，两分子的醇加成到羰基上，并且失去一分子的水。



虽然水合可以被酸或碱催化，但缩醛形成一定要酸催化。举例来说，留心一下甲醇与环己酮的反应，它是被对甲苯磺酸所催化的。



解题提示 在碱性条件下，强的亲核试剂通常直接加成到羰基上。在酸性条件下，强亲核试剂很少有存在，而酸（或路易斯酸）通常使羰基发生质子化并活化它对弱亲核试剂的进攻。

这个反应的机理显示如下。第一步是一个典型的酸催化的羰基加成。酸催化剂使羰基发生质子化，并且醇（一种弱的亲核试剂）进攻那个质子化了的、活化了的羰基。再从带正电荷的中间体上失去一个质子生成半缩醛。半缩醛是根据希腊文的前缀 hemi 来起它的名字的，意思是“一半”。因半缩醛已经加成了一分子的醇，它处于形成“完全”的缩醛的半路上。与酮和醛的水合物一样，大多数的半缩醛是不太稳定的以至于无法被分离和提纯。

机理的后半部分是将半缩醛转变成较稳定的缩醛。首先是质子化羟基，接着失去水，生成一个共振稳定的碳正离子。甲醇再进攻碳正离子，接着失去一个质子生成缩醛。

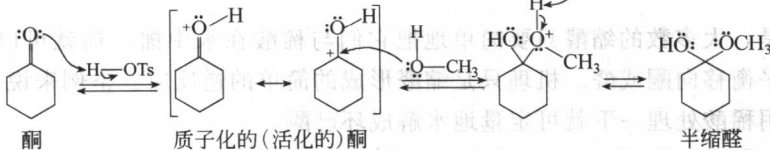
重要机理 缩醛的形成

前半部分是酸催化的羰基加成

第一步：质子化

第二步：醇加成

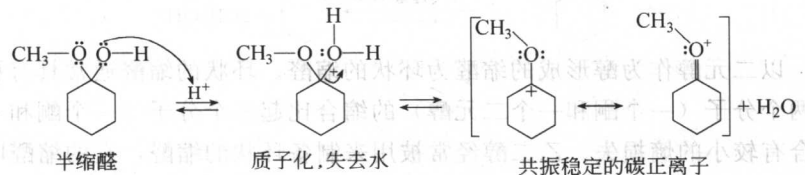
第三步：脱质子



后半部分开始像酸催化的脱水反应

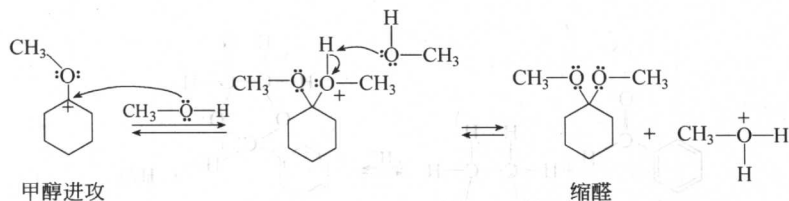
第四步：质子化

第五步：失去水



第六步：第二个醇加成

第七步：脱质子



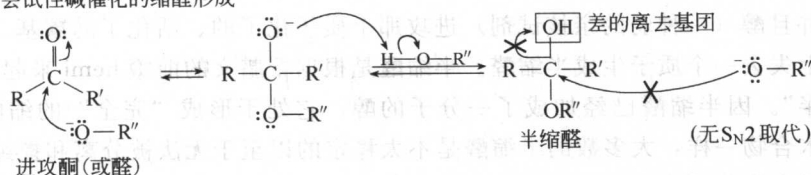
[思考题 18-29] 为乙醛和乙醇生成乙醛二乙基缩醛的酸催化反应提出一个机理。

解题提示 缩醛的形成是这一章的重要机理之一。如果你知道了这简单的机理，你就能记住这一个机理有两个部分：

1. 酸催化的对羰基的亲核加成；
2. 通过质子化和失去 OH 官能团发生 $\text{S}_{\text{N}}1$ 反应，然后被醇进攻。

因水合可以被酸或碱催化，你可能想知道为什么缩醛的形成只能被酸催化。事实上，第一步（半缩醛的形成）可以是碱催化的，它涉及到烷氧负离子的进攻和烷氧基的质子化。第二步则需要醇的基团 $-\text{OR}''$ 基取代半缩醛的 $-\text{OH}$ 。氢氧根离子对 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应来说是差的离去基团，因此烷氧基不能够取代 $-\text{OH}$ 基团。然而，这一取代可以发生在酸性条件下，因为 $-\text{OH}$ 基团发生质子化并且失去水可以生成一个共振稳定的正离子。

尝试性碱催化的缩醛形成

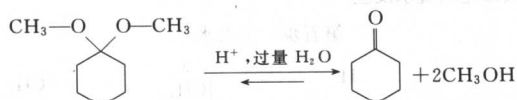


缩醛形成的平衡 缩醛的形成是可逆，而且平衡常数决定了在平衡时反应物和产物的比例。对于简单的醛，平衡常数通常偏向缩醛产物。举例来说，乙醛和乙醇的酸催化反应可以生成高收率的缩醛。

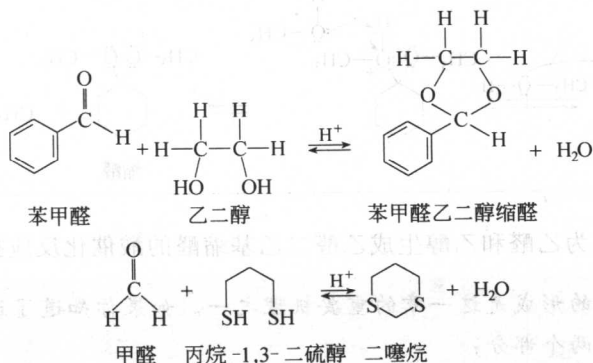
有空间位碍的醛和大多数的酮，平衡常数则偏向羰基化合物而不是缩醛。为了提高这些反应，醇经常被当作溶剂使用以保证有大的过量。通过蒸馏移走作为副产物形成的水可促使平衡向右移动。

倒过来的则是，大多数的缩醛只要简单地把它们与稀酸在水中摇一摇就可以发生水解。过量的水可促使平衡移向酮或醛。机理只是缩醛形成的简单的逆反应。举例来说，环己酮二甲基缩醛简单地用稀酸处理一下就可定量地水解成环己酮。

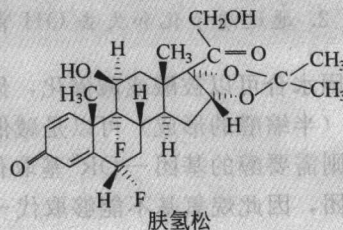
[思考题 18-30] 为环己酮二甲基缩醛的酸催化水解提出一个机理。



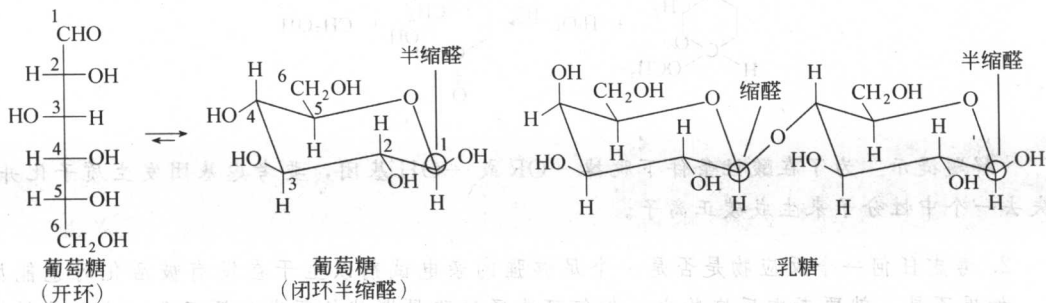
环状缩醛 以二元醇作为醇形成的缩醛为环状的缩醛。环状的缩醛通常具有更为偏向的平衡常数，因两个分子（一个酮和一个二元醇）的缩合比起三个分子（一个酮和一种醇的两个分子）的缩合有较小的熵损失。乙二醇经常被用来制备环状的缩醛，它的缩醛叫做乙烯缩醛（或乙烯缩酮）。二噻烷（第 18-8 节）和它的烷基衍生物都是环状的硫代缩醛（硫缩醛）的例子。



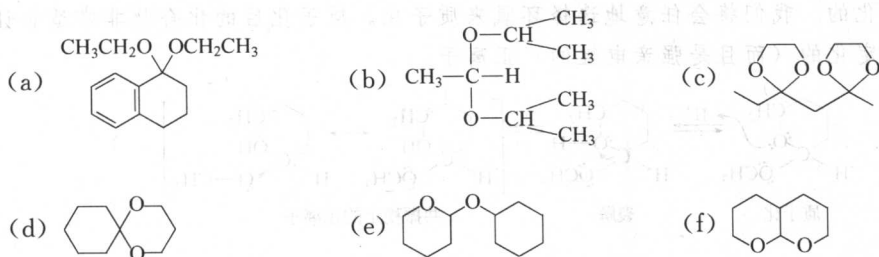
肤氢松是一种用来治疗皮肤病，如湿疹和牛皮癣的甾族缩醛。缩醛基可降低母体甾族化合物的水溶解度，从此提高它的效力并且允许有一个比较长时间的持续作用。



碳水化合物 糖和其他的碳水化合物最普遍的是以环状缩醛和半缩醛形式存在的。举例来说,葡萄糖是一个六碳糖,作为半缩醛它是最稳定的。乳糖是一种有一个缩醛和一个半缩醛的二糖(由两个糖单位组成)。我们在第 23 章中将详细地讨论碳水化合物的结构。



[思考题 18-31] 写出什么样的醇和羰基化合物可以生成下列衍生物?



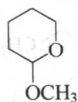
解题提示 缩醛(或半缩醛)的形成不会改变羰基碳原子的氧化态。在缩醛或半缩醛中,羰基碳原子是和氧有两个化学键的那一个。

解题要点

提出反应机理

在这里,我们应用一般的理论来提出缩醛的水解反应机理。这些理论在第 7 章和第 11 章中已经介绍过了,并且在附录 4 中进行了小结。回忆一下,你应该写出在一个机理中涉及到的每个碳原子上所有的化学键和取代基。分开地写出每个步骤,并用弯箭头表示出电子对的运动(从亲核试剂到亲电试剂)。

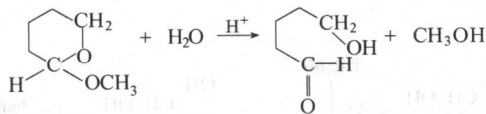
我们的问题是为下面缩醛的酸催化水解提出一个机理:



机理类型被证实是酸催化。因此,我们假定它包括强亲电试剂和正离子中间体(可能是碳正离子),但是没有强亲核试剂或强碱并且肯定没有碳负离子或自由基。

1. 考虑反应物和产物的碳骨架,并且决定产物中的哪一些碳原子可能来自于反应物的碳原子。

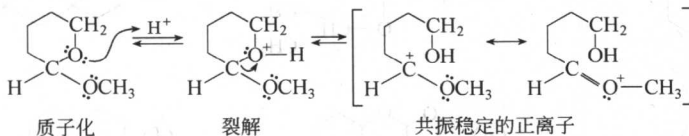
首先你一定要决定通过缩醛的水解可以形成什么产物。在处理缩醛和半缩醛方面，任何与氧有两个化学键的碳原子是来自于羰基的。写出一个反应式来表示出所有影响到的原子。反应式显示，水一定要以某种方式加入（可能通过亲核进攻），并且环一定要开裂。



解题提示 为了在酸性条件下脱掉—OR或—OH基团，要考虑基团发生质子化并失去一个中性分子来生成碳正离子。

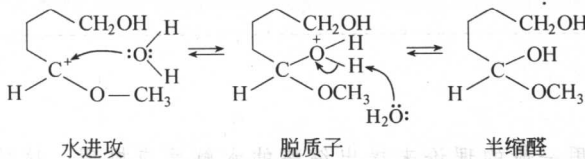
2. 考虑任何一个反应物是否是一个足够强的亲电试剂以至于在没有被活化时也能反应。如果不是，就要考虑反应物之一如何可能通过路易斯碱位置发生质子化（或与路易斯酸的络合）而转变为一强亲电试剂。

反应物或许和水不发生反应，直到它被活化，最有可能的是被质子化。任一氧原子都可能变成质子化的。我们将会任意地选择环氧来质子化。质子化后的化合物非常适合让环开裂来形成稳定化的（而且是强亲电性的）正离子。



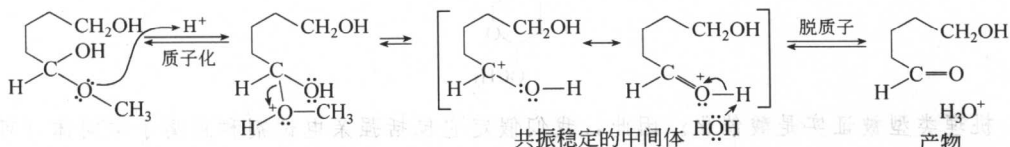
3. 考虑在另外的反应物上，怎样的一个亲核位置能进攻强的亲电试剂，从而形成一个在产物中所需要的化学键。写出这化学键形成的产物。

水进攻正离子可以生成一质子化的半缩醛。



4. 考虑怎样亲核进攻的产物可能转变成最终的产物（如果它有正确的碳骨架的话）或再活化形成产物中所需要的另外一个化学键。

正如—OH基团能经过质子化并失去水而脱掉，—OCH₃基团也能经过质子化和失去甲醇而脱掉。一种形成产物的质子化版本。



5. 写出机理的所有步骤，用弯箭头表示电子的移动。

由刚才在前面写出的反应式组合形成完整的机理。你应该写出机理来回顾一下所涉及

到的步骤。

作为提出反应机理方面的进一步练习, 请做思考题 18-32 和思考题 18-33, 要求完成这一章节列出来的五个步骤。

[思考题 18-32] 在前面所示的缩醛水解机理中, 环氧原子首先质子化, 再开环, 然后失去甲氧基。机理也能写成首先甲氧基氧质子化并且断裂, 接着发生环开裂。写出这个可选择的机理。

[思考题 18-33]

(a) 为环己酮和乙二醇的环己酮乙烯缩醛的酸催化反应提出一个机理。

(b) 为环己酮乙烯缩醛的酸催化水解提出一个机理。

(c) 比较你写的 (a) 和 (b) 部分的机理。这些机理相似性如何, 在相反方面比较它们?

(d) 为思考题 18-31 (f) 中给出的化合物的酸催化水解提出一个机理。

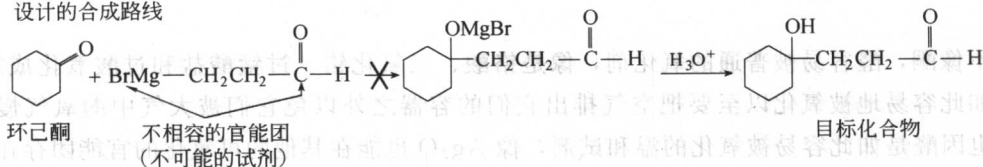
解题提示 只要它们发生在相似条件下, 逆反应的机理是顺反应机理的正常的逆反应。如果你知道了缩醛的形成机理, 你总能写出它水解的机理, 用相同的中间体朝相反的方向。

18-19 缩醛用作保护基

缩醛在酸性条件下可以水解, 但是它们对强碱和亲核试剂是稳定的。缩醛容易从相应的酮和醛来制备, 并且容易转变回母体羰基化合物。这种容易实现的互变导致缩醛吸引人的地方是用它来作为阻止酮和醛与强碱和亲核试剂反应的保护基。

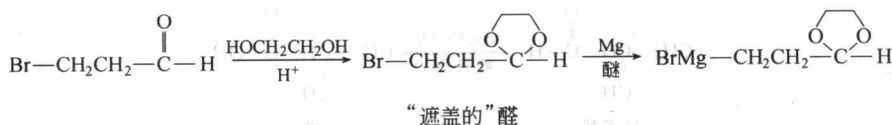
作为一个例子, 考虑一下下面假设的合成路线。因羰基会和亲核性的有机金属基团发生反应, 所以所需的格里纳试剂是无法制备的。

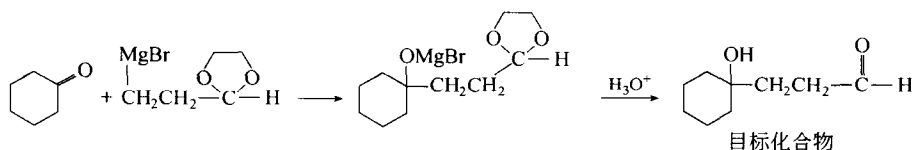
设计的合成路线



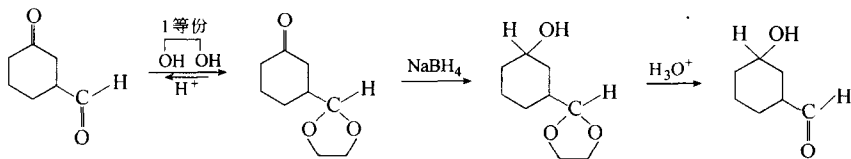
然而, 如果醛被保护成缩醛, 它与格氏试剂是不反应的。“掩盖的”醛被转变成可以和环己酮发生反应的格氏试剂。稀酸不仅使烷氧基发生质子化生成醇而且可以使缩醛水解成脱质子的醛。

实际的合成路线

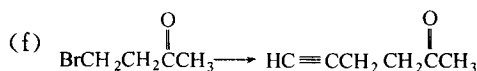
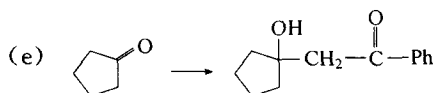
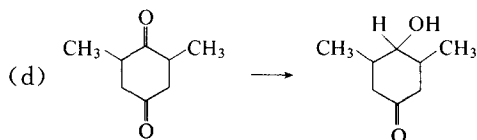
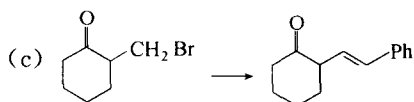
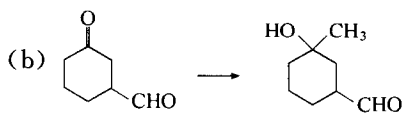
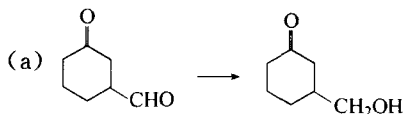




选择性缩醛的形成 因醛形成缩醛比酮更容易，所以醛能在酮存在下有选择性地被保护。这种选择性的保护使得能在中性或碱性条件下调整酮，而不会有活泼性更高的醛基团的干扰。下列的例子显示了有活泼性更高的醛存在下的一个酮的还原：

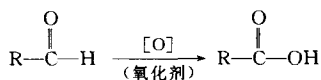


[思考题 18-34] 你将如何完成下列的合成。你可以使用任何你需要的其他试剂。

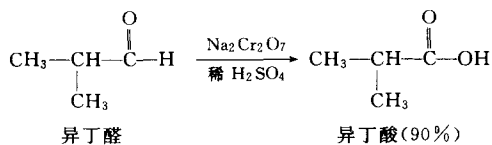


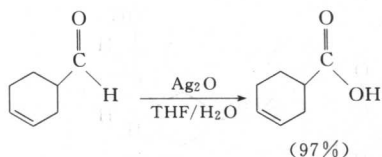
18-20 醛的氧化

不像酮，醛容易被普通的氧化剂，像是铬酸、三氧化铬、过锰酸盐和过酸氧化成羧酸。醛是如此容易地被氧化以至要把空气排出它们的容器之外以免它们被大气中的氧气慢慢氧化。也因醛是如此容易被氧化的温和试剂，像 Ag_2O 也能在其他的可氧化的官能团存在下选择性地氧化它们。

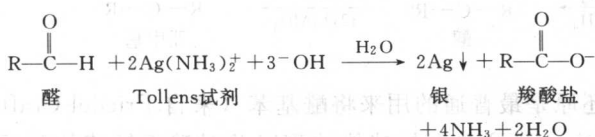


实例：



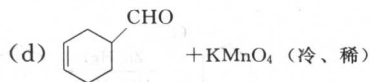
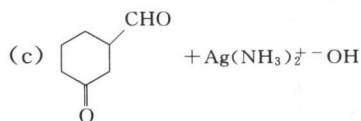
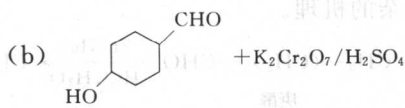
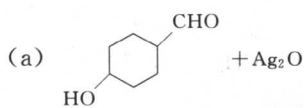


银离子 Ag^+ 选择性氧化醛是一种方便的醛的官能团试验。Tollens 试验是把一种银-氨络合物 (Tollens 试剂) 的溶液加到未知化合物中。如果存在有醛, 它的氧化能让银离子还原变成金属, 以一种黑色的悬浮形式, 或以一面银镜在容器的内壁上沉积出。简单的碳氢化合物、醚、酮以及醇和 Tollens 试剂不发生反应。



Tollens 试验通常在一个小薄片上进行, 但是它也能在一个大的物体上产生一面银镜

[思考题 18-35] 预测下列反应的主要产物。



18-21 酮和醛的其他还原

18-21A 催化氢化

酮和醛最普遍的还原是用硼氢化钠 (见第 10-11 节和第 18-12 节)。硼氢化钠 (NaBH_4) 可以还原酮成二级醇, 醛成一级醇。氢化铝锂 (LiAlH_4) 也能完成这些还原, 但是它是一种比较强的还原剂并且操作比较困难。

与烯烃的双键一样, 羰基双键也能被催化氢化还原。然而羰基催化氢化比烯烃双键要慢。在硼氢化钠成为可能之前, 经常用催化氢化来还原醛和酮, 但是任何其他的烯烃双键也会被还原掉。因它还原酮和醛比烯烃快, 而且不需要处理气体的设备, 所以在实验室中, 我们优先选择硼氢化钠而不会选择催化氢化。然而因 H_2 比 NaBH_4 便宜许多, 所以催化氢化仍然广泛地被应用于工业生产中, 当然压力设备在那里不用怀疑是有用的。

酮和醛催化氢化的最普通的催化剂是 Raney 镍。Raney 镍是一种含氢的细的镍粉末, 它是用强氢氧化钠溶液处理镍-铝合金来制备的。合金中的铝反应形成氢, 留下细微的充满氢的镍粉末。Pt 和 Rh 催化剂也用于酮和醛的氢化。



脎形成的机理与亚胺形成的机理（第 18-16 节）相同。事实上的还原步骤包括两个从氮到碳互变的质子转移。在这强碱溶液中，我们期待通过从氮上失去一个质子来使得从 C 到

N 的质子迁移的发生,接着在碳上再质子化。第二个脱质子造就了中间体——失去氮形成一个碳负离子。这一个碳负离子很快地再发生质子化而生成产物。

机理 Wolff-Kishner 还原

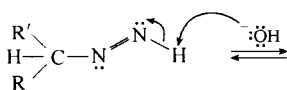
第一步:从 N 上脱质子



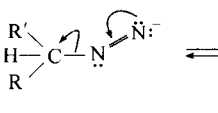
第二步: C 上质子化



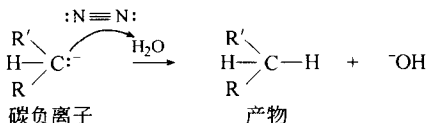
第三步:从 N 上移走第二个质子



第四步:失去 N₂

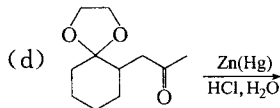
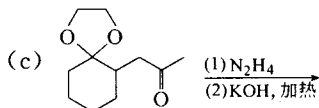
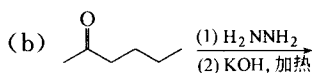
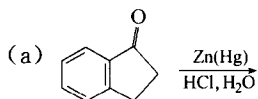


第五步:质子化



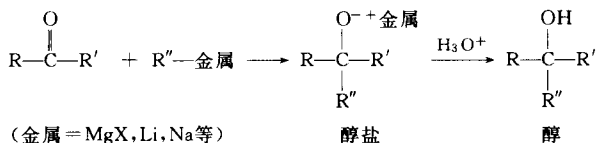
[思考题 18-36] 为环己酮的 Wolff-Kishner 还原的两部分:胺的形成,然后是有氮气的产生碱催化的还原提出一个机理。

[思考题 18-37] 预测下列反应的主要产物。

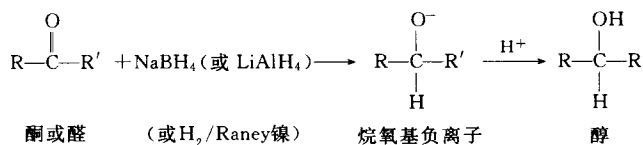


小结 酮和醛的反应

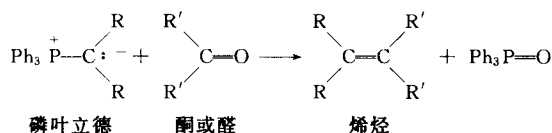
1. 有机金属试剂的加成 (9-7B 节和 10-9 节)



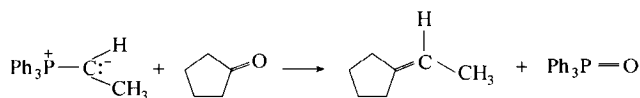
2. 还原 (10-12 节和 18-21 节)



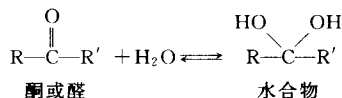
3. Wittig 反应 (18-13 节)



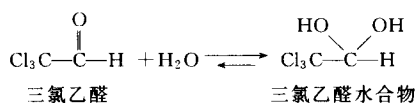
实例:



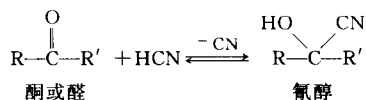
4. 水合 (18-14 节)



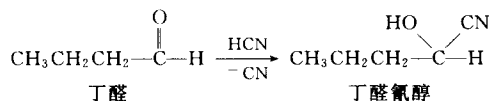
实例:



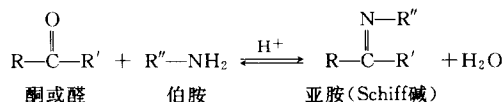
5. 氰醇的生成 (18-15 节)



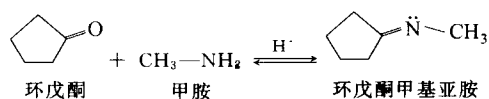
实例:



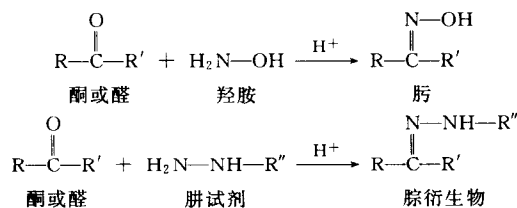
6. 亚胺的生成 (18-16 节)



实例:

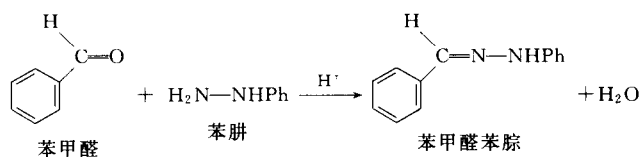


7. 肟和腙的生成 (18-17 节)

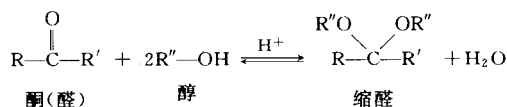


$\text{R}'' =$	试剂名称	衍生物名称
$-\text{H}$	肼	肟
$-\text{Ph}$	苯肼	苯肟
$-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$	氨基脲	缩胺脲

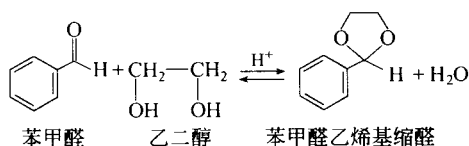
实例:



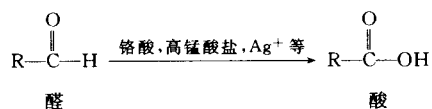
8. 缩醛的生成 (18-18 节)



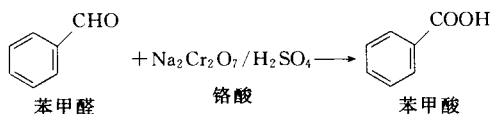
实例:



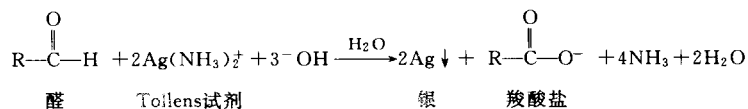
9. 醛的氧化 (18-20 节)



实例:

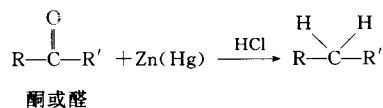


Tollens 试验

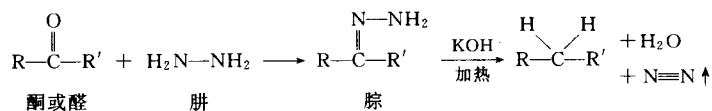


10. 脱氧反应

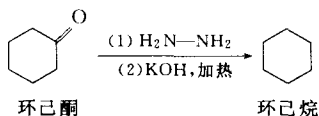
a. Clemmensen 还原 (17-11B 节和 18-21B 节)



b. Wolff-Kishner 还原 (18-21B 节)



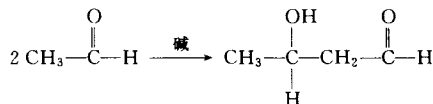
实例:

11. 酮和醛在它们 α 位上的反应

这一大类反应在第 22 章介绍。

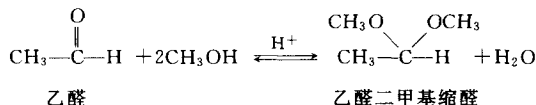
实例：

羟醛缩合



第 18 章术语表

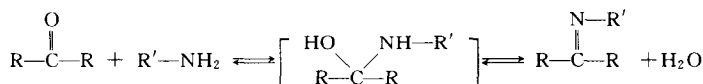
缩醛 由两个烷氧基取代羰基形成的醛或酮的衍生物。酮的缩醛有时候被称为缩酮。



乙烯基缩醛（乙烯基缩酮） 一种以乙二醇作为醇的环状缩醛。

醛 与一个烷基（或芳基）和一个氢原子成键的羰基化合物。

醇胺 亚胺形成过程中的一种中间体，结构上有一个氨基和一个羟基与同一个碳原子成键。

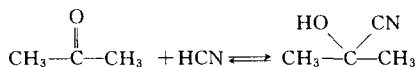


羰基 $\text{C}=\text{O}$ 官能团。

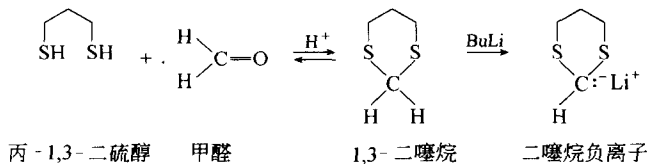
克莱门森还原 用锌汞齐和稀 HCl 来处理酮或醛的脱氧反应。

缩合 两个或更多个的有机化合物加成到一起的反应，通常失去一种小分子，如水。

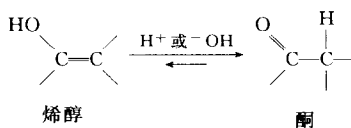
氰醇 一种在同一个碳原子上有一个羟基和一个氰基的化合物。氰醇通常通过酮或醛与 HCN 的反应来制备。



二噻烷（1,3-二噻烷） 一种具有较强酸性，可被较强的碱脱去质子的甲醛的硫缩醛。见第 18-8 节。

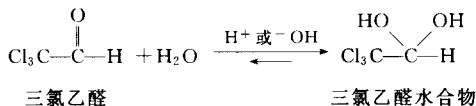


烯醇 一种烯基醇。简单的烯醇通常容易异构化成它们的酮式。



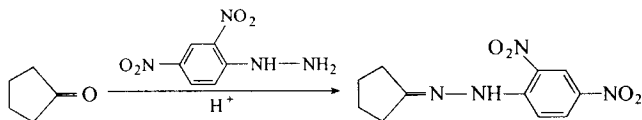
半缩醛 一种类似缩醛的醛或酮的衍生物，但是在醛羰基碳原子上只有一个烷氧基和一个羟基。

(醛或酮的) 水合物 通过水加成到羰基双键上所形成的双取代的二醇。

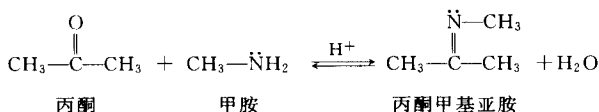


腠 一种包含 $\text{C}=\text{N}-\text{NH}_2$ 基团的化合物，通过肼和酮或醛的反应来形成。

2,4-二硝基苯腠衍生物 一种用 2,4-二硝基苯肼制备的腠。



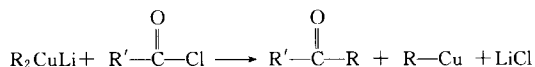
亚胺 一种具有碳-氮双键的化合物，通过酮或醛与伯胺的反应来形成的。取代的亚胺通常称为席夫碱。



缩酮 酮缩醛的普通命名。缩酮的术语最近已经从 IUPAC 命名法中删掉了。

酮 一种与两个烷基或芳香基成键的羰基化合物。

二烷基铜锂 (Gilman 试剂) 一种与卤代烷和酰卤 (氯化酰基) 偶合的有机金属试剂。



McLafferty 重排 在质谱分析中，通过一个有 γ 氢的羰基化合物的环状重排来失去烯烃碎片。

腈 一种包含氰基 $\text{C}\equiv\text{N}$ 的化合物。

亲核加成 通过亲核试剂进攻重键亲电性的末端发生的对重键的加成。如在这一章中，是亲核试剂和一个质子的加到 $\text{C}=\text{O}$ 的加成。

肟 一种包含 $\text{C}=\text{N}-\text{OH}$ 基团的化合物，通过酮或醛与羟胺的反应来形成。

保护基 当分子的其他部分正在被调整时，一种用于防止敏感官能团发生反应的基团，保护基在稍后被去掉。

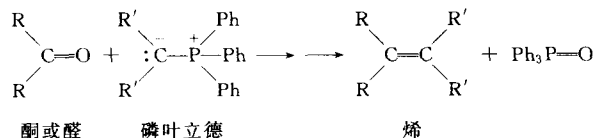
Raney 镍 一种通过镍-铝合金与强的氢氧化钠制备成的含氢的细镍粉末。合金中的铝

反应产生氢，留下的氢饱和了细的镍粉末。

缩氨基脲 一种包含 $\text{C}=\text{N}-\text{NH}-\text{CONH}_2$ 基团的化合物，通过酮或醛与氨基脲的反应形成。

Tollens 试验 醛的一种试验方法：加入 Tollens 试剂，一种银-氨络合物 $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2^+ - \text{OH}]$ ，得到羧酸盐并且在玻璃容器的内壁上形成一面银的镜子。

Wittig 反应 醛或酮和磷叶立德形成烯烃的反应。是烯烃的用途最广泛的合成之一。



叶立德 一种带负电荷碳原子与带正电荷的杂环原子成键的，不带电荷的分子。磷叶立德是 Wittig 反应的亲核试剂。

Wolff-Kishner 还原 通过转变成腈，跟随着用强碱处理的酮或醛的脱氧反应。

第 18 章基本解题技巧

- 能命名酮和醛，并且能从它们的名字写结构。
- 能解析酮和醛的 IR、NMR、UV 和质谱，并且能根据谱图的信息推断结构。
- 能写出从醇、烯、炔、羧酸、腈、氯化物、二噻烷和芳香族化合物来合成酮和醛的反应式。
- 能提出有效的酮和醛的单步骤和多步骤合成路线。
- 能预测酮和醛与下列类型化合物反应的产物（在适当的地方给出机理）。
 - 氢化物还原剂；Clemmensen 和 Wolff-Kishner 试剂
 - 格氏和有机锂试剂
 - 磷叶立德
 - 水
 - 氢氰酸
 - 氨和伯胺
 - 羟胺和肟衍生物
 - 醇
 - 氧化剂
- 能用你的酮和醛反应机理的知识提出你以前从未见到过的类似反应的机理和产物。
- 能说出该如何将酮和醛转变成其他的官能团。
- 能运用逆合成分析提出以酮和醛作为中间体，而且如果有需要的话，要用保护羰基的有效多步骤合成。

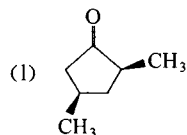
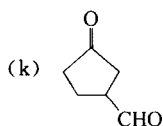
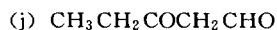
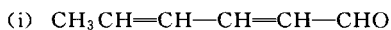
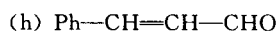
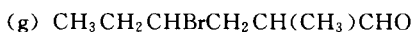
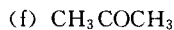
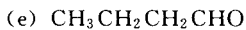
思考题

18-38 定义每个名词并举出一个例子。

- | | | | |
|----------------------|------------------|----------|----------------|
| (a) 酮 | (b) 醛 | (c) 烯醇式 | (d) 羟腈 |
| (e) 亚胺 | (f) 水合物 | (g) 醇胺 | (h) 肟 |
| (i) 苯腈 | (j) 2,4-二硝基苯腈衍生物 | (k) 缩氨基脲 | (l) 缩醛 |
| (m) Wittig 反应 | (n) 1,3-二噻烷 | (o) 半缩醛 | (p) Tollens 试验 |
| (q) Wolff-Kishner 还原 | (r) 克莱门森还原 | (s) 缩酮 | (t) 乙烯基缩醛 |

18-39 命名下列酮和醛。如有可能，给出普通命名和 IUPAC 命名。

- | | |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| (a) $\text{CH}_3\text{CO}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ | (b) $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ |
| (c) $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CHO}$ | (d) PhCOPh |



18-40 按水合平衡常数逐渐增加的顺序排列下列羰基化合物。

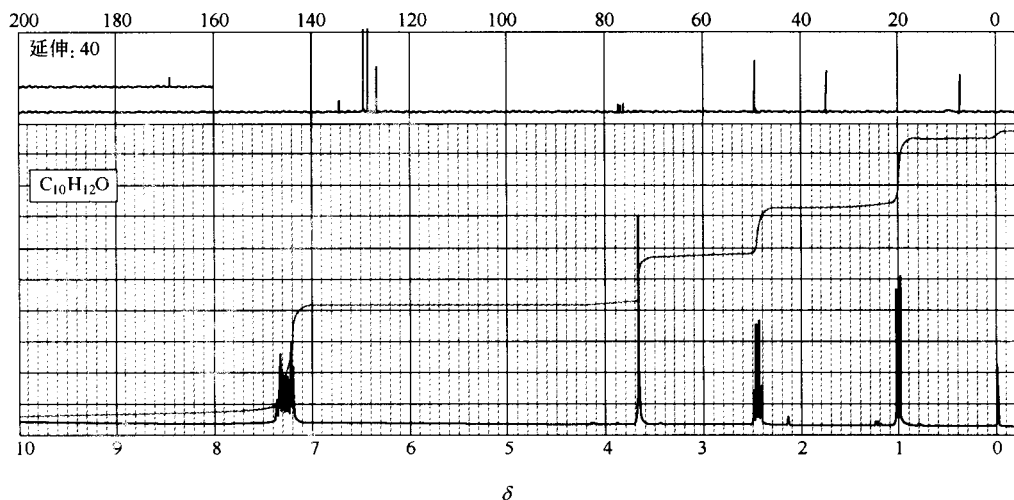


18-41 描绘一下 3,3-二甲基丁醛预期的质子 NMR 谱图。

18-42 预测 3-二甲基环己-2-烯酮 UV 光谱中 $\pi \rightarrow \pi^*$ 和 $n \rightarrow \pi^*$ 跃迁的 λ_{max} 数值。

18-43 一个分子式为 $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_2$ 的化合物的质子 NMR 显示只有两个吸收：有一个单峰在 2.67，并且有一个单峰在 2.15。这些吸收面积比为 2 : 3。IR 光谱显示在 1708cm^{-1} 有一个强的吸收。提出这一个化合物的结构。

18-44 一个分子式为 $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}$ 化合物的质子 NMR 光谱在下面给出。这一个化合物与 2,4-二硝基苯肼的酸性溶液反应生成晶状衍生物，但是它给出一个否定的 Tollens 试验。提出这一个化合物的结构并且给出峰的分配情况来解释光谱中吸收峰。

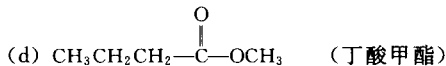


18-45 下列化合物在质谱仪中发生 McLafferty 重排。预测产生带电荷的碎片质量。

(a) 戊醛

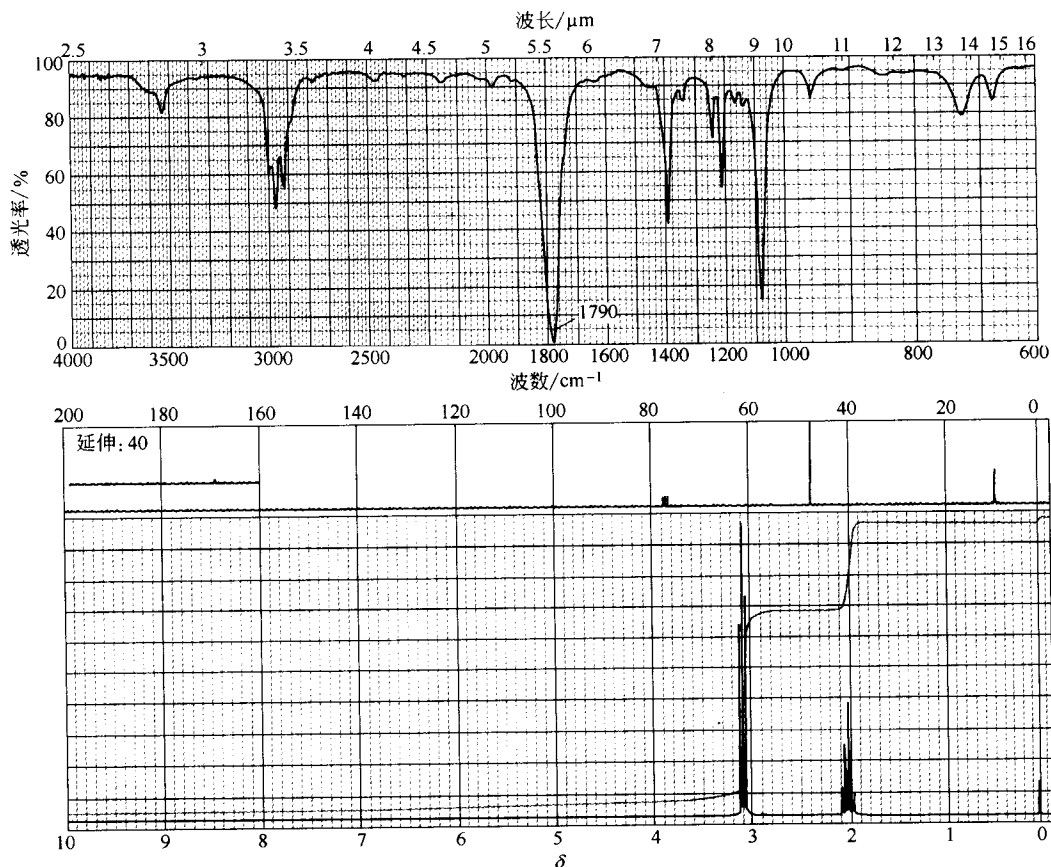
(b) 3-甲基-2-戊酮

(c) 3-甲基戊醛



18-46 一未知化合物给出肯定的 2,4-二硝基苯肼试验和否定的 Tollens 试验。它的质谱显示在 m/z 128, 100, 86, 85 和 71 有明显的离子峰。说明下列哪个结构是最有可能的：2-辛酮；4-辛酮；2-辛烯-3-醇；5-丙氧基-1-戊醇。同时也说明生成观察到的离子峰的碎裂方式。

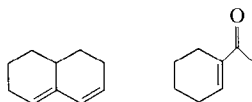
18-47 一未知的化合物在质谱中给出一个为 m/z 70 的分子离子峰。它与氨基脲盐酸盐发生反应生成晶状衍生物，但是它给出否定的 Tollens 试验。NMR 和 IR 谱在下面显示出。提出这一个化合物的结构，而且给出峰的分配情况来解释光谱的吸收。解释为什么 IR 光谱中 1790cm^{-1} 的信号出现在这一不常见的频率。



18-48 下列的化合物容易通过它们的 UV 光谱来区别：

(a) 预测这些化合物 λ_{\max} 的数值。

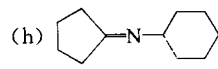
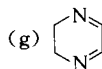
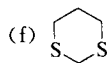
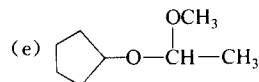
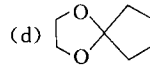
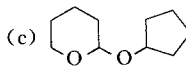
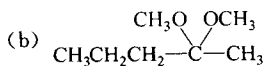
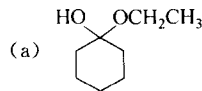
(b) 解释 UV 光谱怎样用来区别这些化合物。



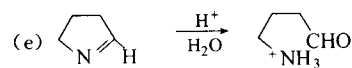
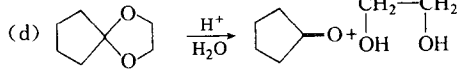
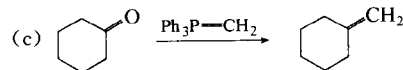
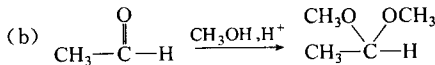
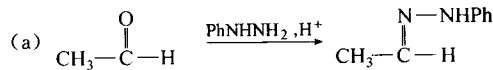
18-49 对每个化合物：

(1) 命名官能团。

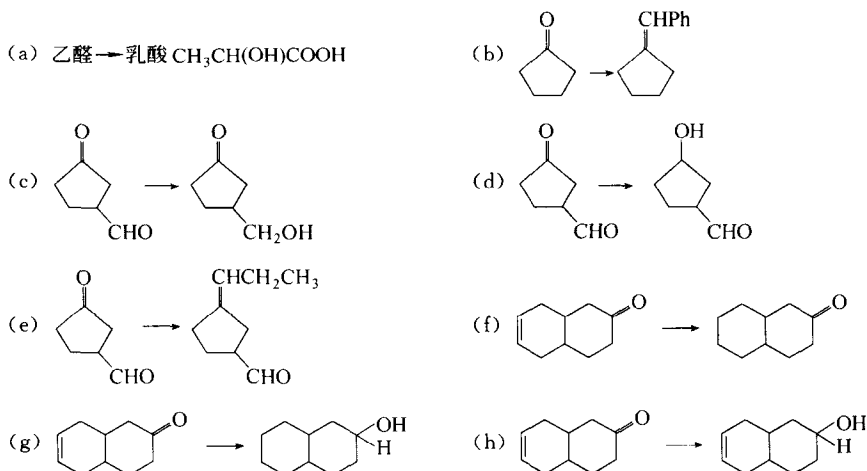
(2) 说明完全水解后得到什么化合物。



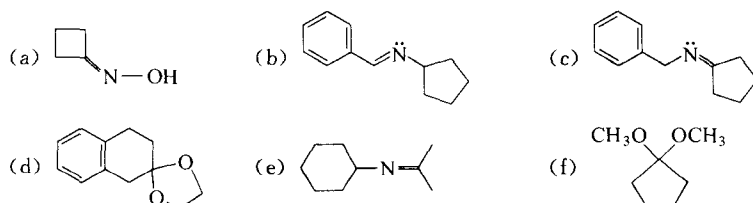
18-50 提出下列反应的机理。



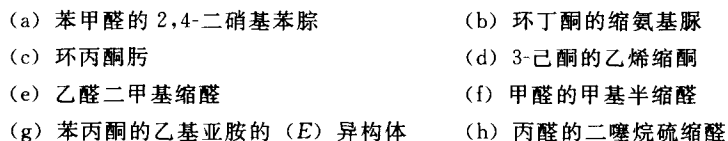
18-51 说明你会怎样有效和高收率地完成下列合成。你可以使用任何必需的试剂。



18-52 说明你会如何从适合的羰基化合物来合成下列衍生物。

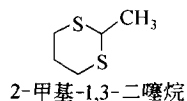


18-53 写出下列衍生物的结构。

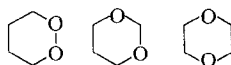


18-54 第 18-8 节中包含用 1,3-二噻烷作为隐藏的羰基(羰基的硫缩醛)来合成醛和酮的方法。与(氧)缩醛相似,硫缩醛在稀酸中也水解。然而,硫缩醛略微更稳定些,并且经常加入汞(Hg^{2+})盐作为特定的路易斯酸来促进水解进行。

- (a) 你会怎样从 1,3-二噻烷来制备 2-甲基-1,3-二噻烷。
- (b) 为酸催化水解 2-甲基-1,3-二噻烷提出一个机理。
- (c) 为 Hg^{2+} 可能会如何协助水解提出一个机理。



18-55 二氧六环有三种同分异构体: 1,2-二氧六环、1,3-二氧六环和 1,4-二氧六环。其中之一行为像醚并且是格氏反应的优良溶剂。另外一个加热时可能爆炸。第三个在稀酸中很快地水解。写出哪个同分异构体行为像一个简单的醚一样, 而且解释它们的其中之一为什么可能爆炸。为第三个同分异构体的酸解提出一个机理。

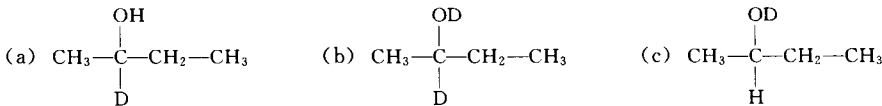


1,2-二氧六环 1,3-二氧六环 1,4-二氧六环

18-56 当环己酮与下列试剂反应的时候, 预测形成的产物。

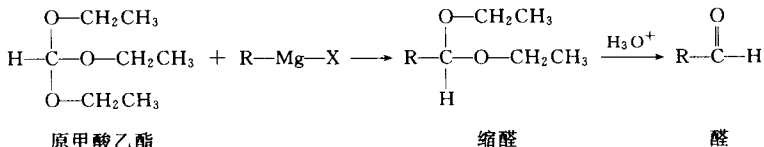
- (a) CH_3NH_2 , H^+ (b) 过量 CH_3OH , H^+ (c) 羟胺和弱酸
- (d) 乙二醇和对甲苯磺酸 (e) 苯肼和弱酸 (f) PhMgBr , 然后温 H_3O^+
- (g) Tollens 试剂 (h) 炔钠化物, 然后温 H_3O^+ (i) 氰化钠
- (j) (i) 的产物酸水解 (k) 肼, 然后热的、熔融 KOH (l) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$

18-57 NaBH_4 和 NaBD_4 都是商业上可以得到的, 并且 D_2O 是普通和价廉的。你会如何从 2-丁酮出发来合成下列标记化合物。



18-58 当 LiAlH_4 还原 3-甲基环戊酮的时候, 产物混合物包含 60% 顺-3-甲基环戊醇和 40% 反-3-甲基环戊醇。用你的模型并且画出三维立体图来解释这种顺式同分异构体的选择性。

18-59 一些格氏试剂与原甲酸乙酯反应,接着发生酸水解,生成醛。为这一合成的两个步骤提出机理。



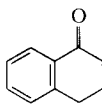
18-60 你会怎样完成下列合成。

(a) 苯→正丁苯

(b) 氰苯→苯丙酮

(c) 苯→对甲氢基苯甲醛

(d) $\text{Ph}-(\text{CH}_2)_4$



18-61 环己基甲醛与下列试剂反应的时候, 预测形成的产物。

(a) PhMgBr , 然后 H_3O^+

(b) Tollens 试剂

(c) 氨基脒和弱酸

(d) 过量乙醇和酸

(e) 1,3-丙二硫醇, H^+

(f) 锌汞齐和稀盐酸

18-62 说明你会怎样从每个化合物来合成 2-辛酮。你可以使用任何必需的试剂。

(a) 庚醛

(b) 1-辛炔

(c) 1,3-二噻烷

(d) 2-辛醇

(e) 庚酸

(f) $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CN}$

(g) 2,3-二甲基-2-壬烯

18-63 说明你会怎样从每个化合物来合成辛醛。你可以使用任何必需的试剂。

(a) 1-辛醇

(b) 1-壬烯

(c) 1-辛炔

(d) 1,3-二噻烷

(e) 1,1-二氯辛烷 (f) 辛酸

18-64 炔的水合(经羟汞化)只对于对称或端炔可以给出高收率的单一化合物。说出每个化合物水合会生成什么产物。

(a) 3-己炔

(b) 2-己炔

(c) 1-己炔

(d) 环癸炔

(e) 3-甲基环癸炔

18-65 下列哪一个化合物会给出肯定的 Tollens 试验? (回忆一下 Tollens 试验涉及到温和的碱性水环境)

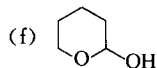
(a) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_3$

(b) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$

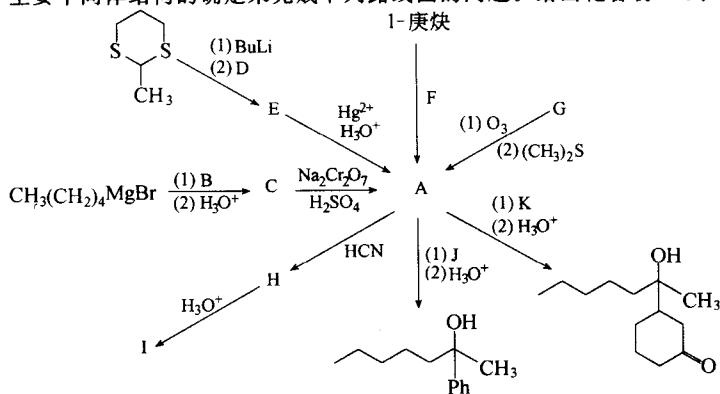
(c) $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{OH}$

(d) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})\text{OCH}_3$

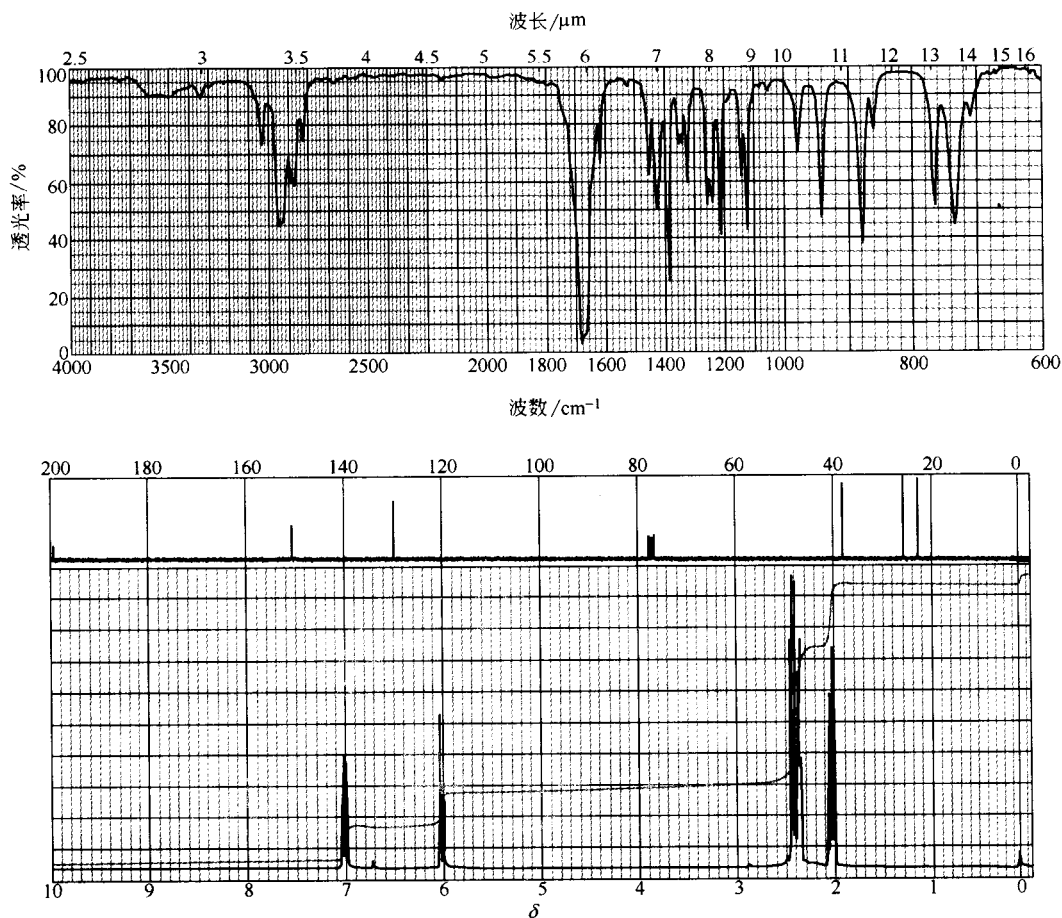
(e) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$



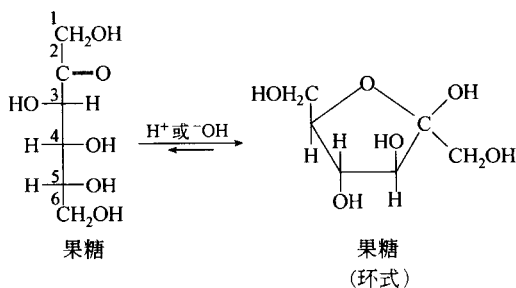
18-66 根据对 A、主要中间体结构的确定来完成下列路线图的问题。给出化合物 A 到 K 的结构。



- 18-67 一未知化合物的 UV 光谱显示 λ_{\max} 在 225nm ($\epsilon=10000$) 以及 318nm ($\epsilon=40$)。质谱显示在 m/z 96 有分子离子峰并且在 m/z 68 有明显的基峰。IR 和 NMR 谱显示在下面。推测结构, 并说出你的结构如何对应所观察到的吸收。提出一个合理的裂分方式来解释在 m/z 68 (失去 C_2H_4) 的 MS 基峰。



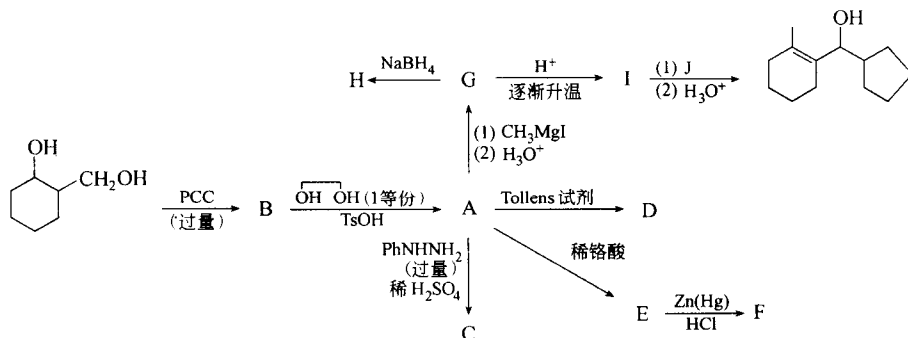
- 18-68 葡萄糖的两个结构显示在第 747 页中。开链和环状半缩醛式的相互转变是可以被酸或碱催化的。
- (a) 为环化提出一个机理, 假定有微量酸存在。
- (b) 环状的半缩醛比开链形式稳定, 所以在平衡中存在非常少的开链形式。葡萄糖的水溶液会还原 Tollens 试剂并且给出肯定的 Tollens 试验吗? 解释之。
- 18-69 果糖的两个结构在下面显示出。环状结构在水溶液中占优势。



(a) 数一数环状结构中的碳原子。在环式中的 C2 是什么官能团？

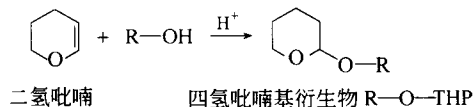
(b) 为环化提出一个机理，假定存在有微量酸。

18-70 下列的路线图问题集中在 A、这些反应中的主要中间体的结构和性质上。给出化合物 A~J 的结构。



*18-71 二噻烷合成能将醛转变成酮。醛首先转变成它的二噻烷衍生物，它再脱质子并烷基化，氯化汞协助水解生成酮。说出这一技术如何能用来将苯甲醛转变成苄基苯基酮。

*18-72 在酸催化下，醇与二氢吡喃发生反应得到醇的四氢吡喃基衍生物（叫做“THP 醚”）。



(a) 提出这一反应的机理。

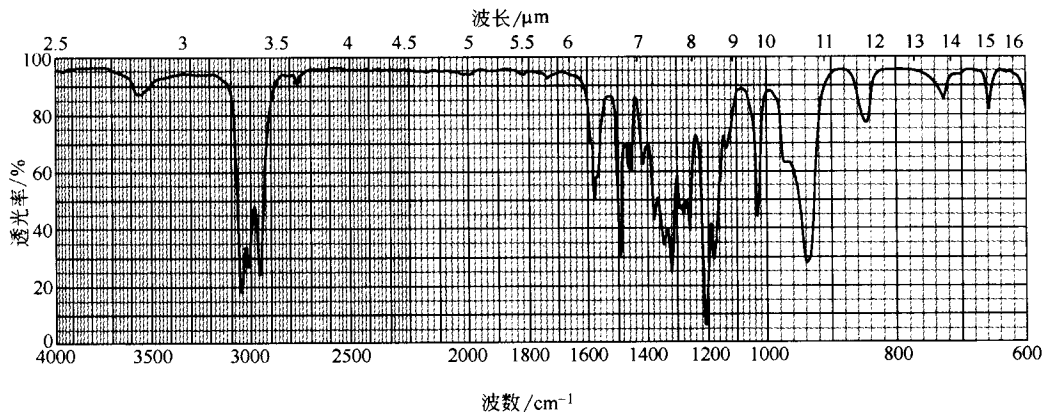
(b) “THP 醚”不是一个醚。它实际上包含什么官能团？在碱性条件下它将会如何反应？在酸性条件下呢？

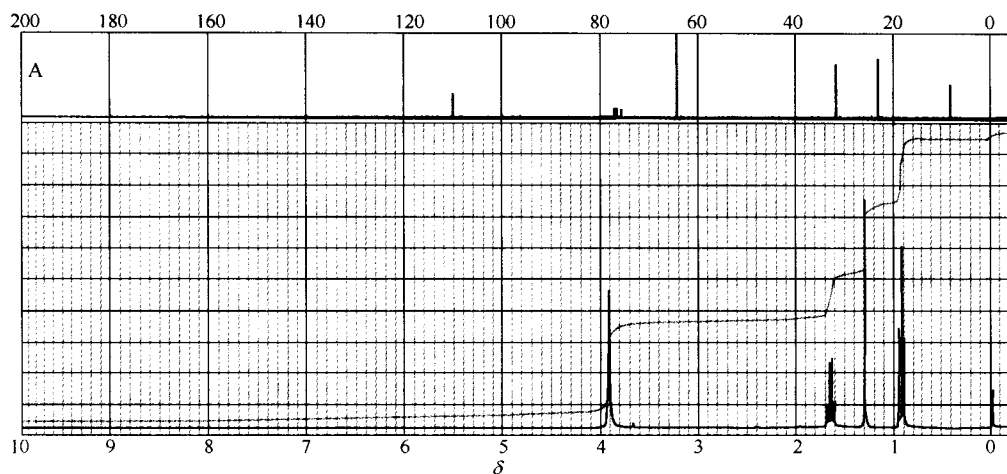
(c) 为 THP 衍生物在稀酸中的水解提出一个机理，并且预测产物。

18-73 一未知化合物 A 显示有分子离子峰在 m/z 87，并且有明显的基峰在 m/z 116 和 m/z 101。它的紫外光谱显示在 200nm 以上没有最大吸收。IR 和 NMR 谱在下面显示出。当 A 用稀酸水溶液洗涤，萃取进入二氯甲烷，并且蒸干溶剂，产物 B 显示在 IR 光谱中的 1715cm^{-1} 处有一强的羰基信号，并且在紫外光谱中在 274nm ($\epsilon=16$) 有弱的最大值。质谱 B 显示有一个在 m/z 72 的分子离子峰。

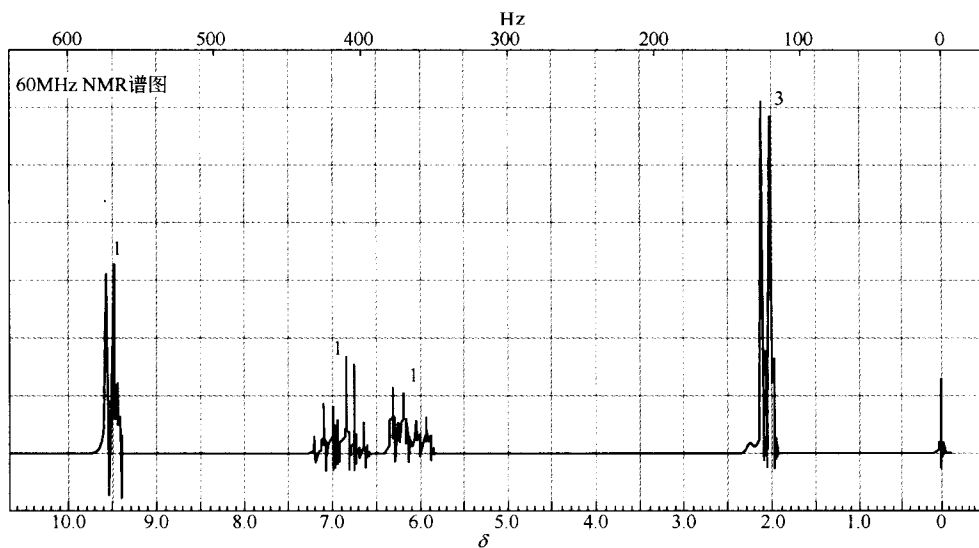
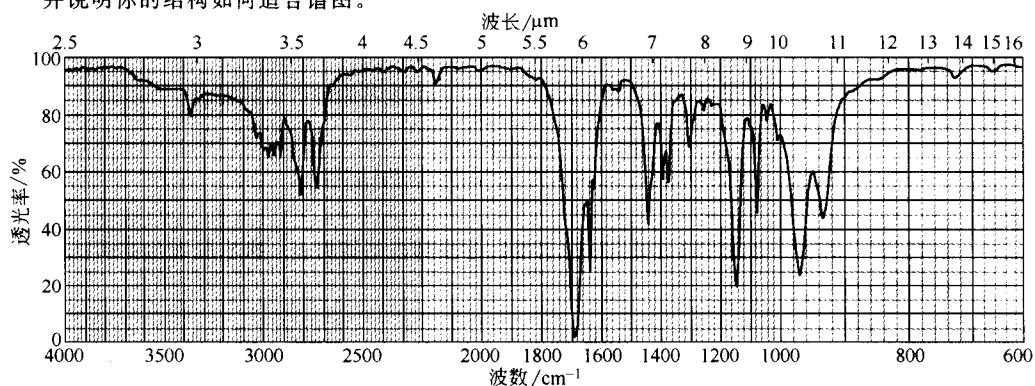
(a) 确定 A 和 B 的结构，并且说出裂分方式来解释在 m/z 87 和 101 的峰。

(b) 为 A 到 B 的酸催化水解提出一个机理。

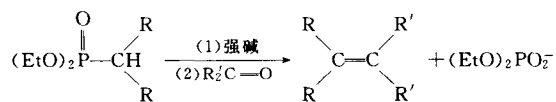




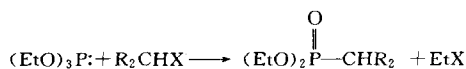
*18-74 (一个真实的故事) 一个没有标签的瓶子从一个架上掉了下来, 并且碎在地板上, 留下了一滩挥发性液体, 化学系管理员正在清理有机实验室。管理员开始擦那一滩液体, 但是他忍受不了眼睛的辛辣以及有一种电钻推进他鼻子中的感觉。于是他离开了房间而且呼叫了消防部门, 他们使用呼吸器进入清扫化学品。三位学生被叫来要求快速鉴别出化学品, 以便管理员能得到治疗, 并且化学品能被适当地处理掉。学生们做了 IR 和 NMR 谱, 详图在下面给出。紫外光谱显示 λ_{\max} 值在 220nm ($\epsilon=16000$) 和 314nm ($\epsilon=65$)。质谱仪有故障, 所以没有有效的分子量。确定这个污染物的结构, 并说明你的结构如何适合谱图。



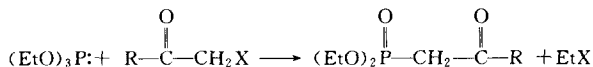
- *18-75 因 Wittig 反应具有巨大的实用性, 它已经引起一些有趣和有用的改进, 它们中的一些有生动的名字。Horner-Emmon 改良在 Wittig 反应中应用了一种磷酸酯稳定化的碳负离子。这一试剂是一种比普通的 Wittig 叶立德亲核性更强的阴离子。副产物 $(\text{RO})_2\text{PO}_2^-$ 是水溶性的并且容易地从产物中分开。这些磷酸酯稳定化的碳负离子与羰基 (尤其是酯) 在试剂中相溶。



试剂是通过 Arbusov 反应制备的:

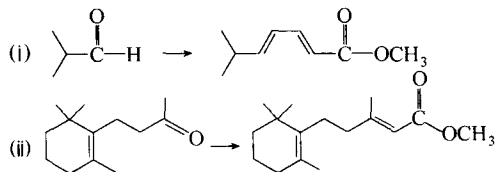


Arbusov 反应能用 α -溴代酮或 α -溴代酯来完成, 在这种情况下, 它叫做 Perkow 反应。

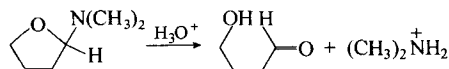


(a) 为 Horner-Emmon 反应提出一个机理。 (b) 为 Arbusov 反应提出一个机理。

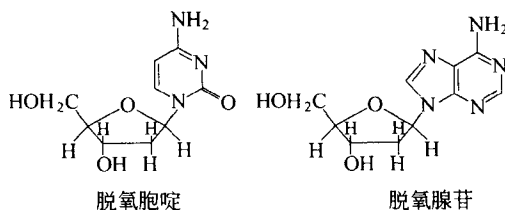
(c) 说出你会怎样使用这些反应来完成下列转变。



- 18-76 (a) 简单的氨基缩醛在稀酸中容易很快地水解。为下列的氨基缩醛的水解提出一个机理。

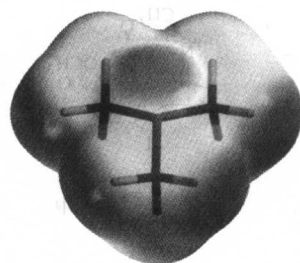


(b) 组成 DNA 的核苷有杂环通过氨基缩醛官能团连接到去氧核糖上。指出脱氧胞啶和脱氧腺苷的氨基缩醛键。



(c) 我们的遗传密码依赖去氧核糖核酸的稳定性。我们所幸运的是去氧核糖核酸的氨基缩醛键是不容易断裂的。说明为什么你的 (a) 部分机理对于脱氧胞啶和脱氧腺苷来说进行得不好。

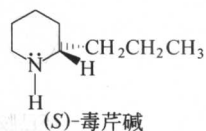
第 19 章 胺



三甲胺的静电势图

19-1 导言

胺是氨的有机衍生物，分子中有一个或多个烃基或芳基与氮原子成键。胺作为有机化合物的一种类型，它包括一些最重要的生物化合物。胺类在活体组织中具有很多功能，如生物调节、神经传递以及防御天敌。因它们具有高的生物活性，许多胺被用作毒品和药物。一些重要的具有生物活性的胺类的结构和用途如图 19-1 所示。



生物碱是一种重要的具有生物活性的胺类，它们主要是由植物合成来保护自身以免被昆虫和其他的动物吃掉的。一些代表性的生物碱的结构如图 19-2 所示。虽然有一些生物碱被应用在医药上（主要用作止痛药），但是所有的生物碱都是有毒的而且如果吸收剂量太大会导致死亡。虽然吗啡、尼古丁或者古柯碱都可以起到同样好的效果，而希腊人却选择生物碱毒芹碱来处死苏格拉底。生物碱毒性的温和方面可以产生类似安静、陶醉或者幻觉一样的心理效应。寻求这些效应的人们通常会对生物碱上瘾。生物碱上瘾通常会以死亡结束，现在估计在美国一年死亡人数超过 400000 人，包括天然生物碱如尼古丁和古柯碱的死亡人数以及人工合成生物碱如安非他明的死亡人数。

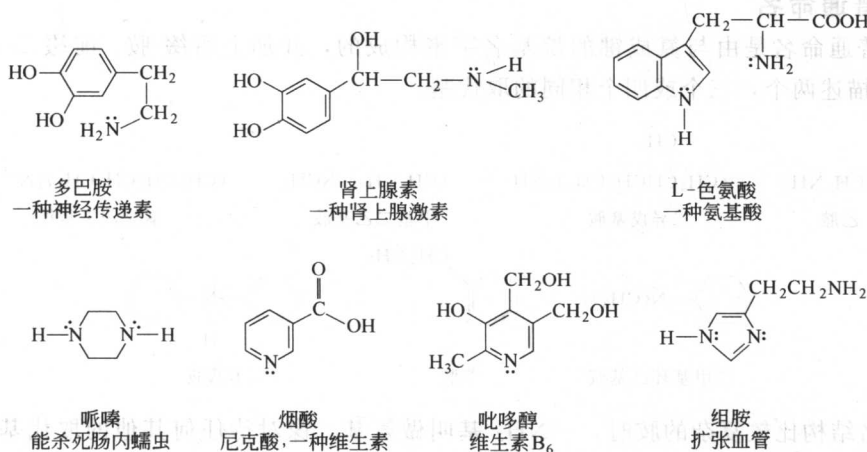


图 19-1 一些具有生物活性胺类的例子

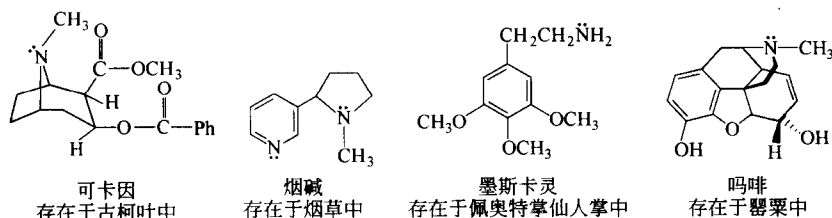
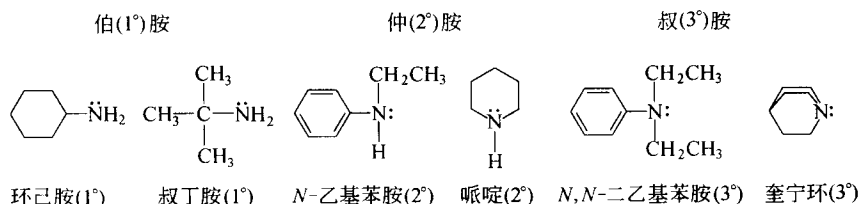


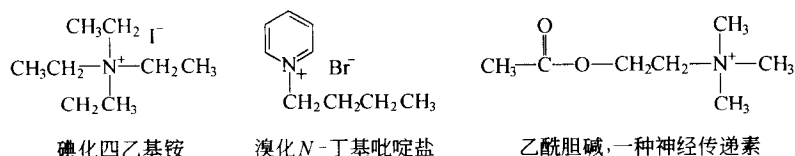
图 19-2 一些代表性的生物碱

19-2 胺的命名法

胺根据它有一个、两个或三个烷基或芳香基与氮成键可分成伯 (1°) 胺、仲 (2°) 胺或叔 (3°) 胺。

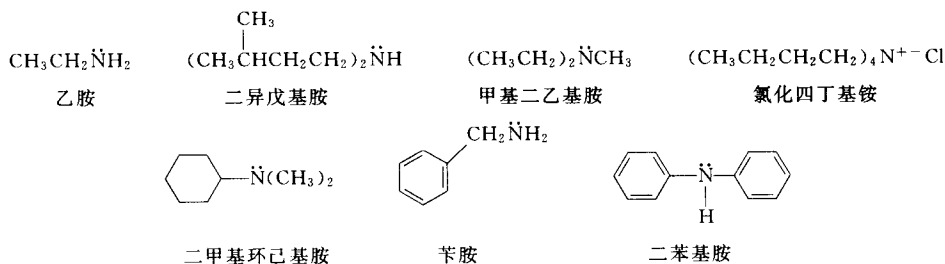


季铵盐有四个烷基或芳香基与氮原子成键。氮原子带正电荷，正如简单的铵如氯化铵中的那样。下面是一些季 (4°) 铵盐的例子：



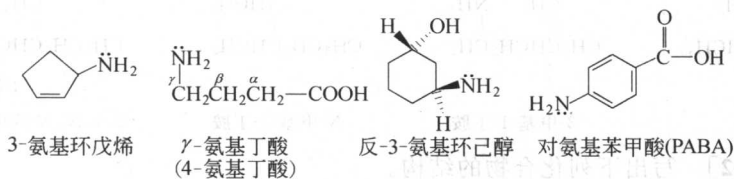
19-2A 普通命名

胺的普通命名是由与氮成键的烷基名字来构成的，并加上后缀-胺。前缀二-, 三-以及四-, 用来描述两个, 三个或四个相同的取代基。

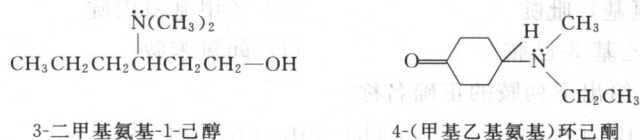


在命名结构比较复杂的胺时， -NH_2 基叫做氨基。像对待任何其他的取代基一样来对待它，用一个数字或其他符号表示出它在环或碳链上的位置。

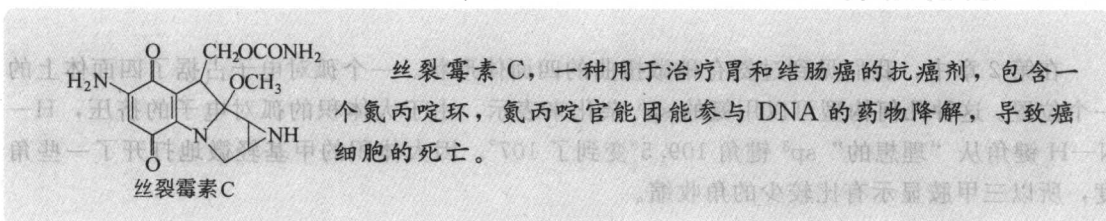
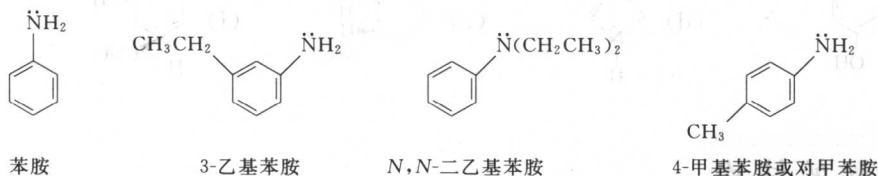
在这些体系的应用当中，仲和叔胺是把氮原子（连同它的烷基在一起）定义为烷基氨基



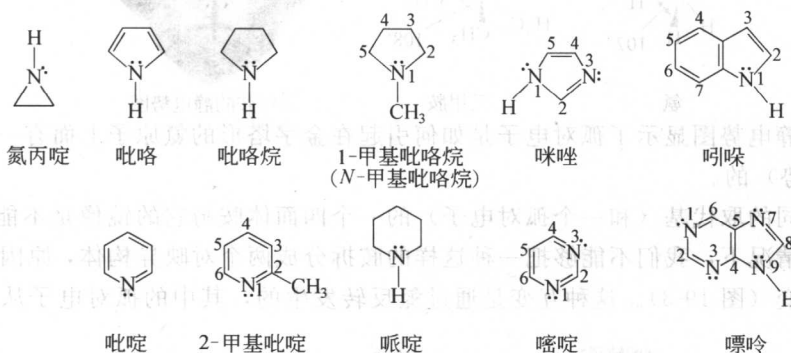
来命名的。选择最大或最复杂的烷基作为母体分子。



芳香和杂环胺通常为人所知的是以历史沿传下来的名字。举例来说, 苯基胺叫做苯胺, 而且它的衍生物也命名为苯胺的衍生物。



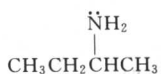
我们首先来讨论第 16-9 节中的氮杂环。它们的一些常见的名字和结构在下面给出。杂原子通常定为 1 号位置。



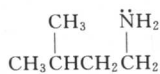
[思考题 19-1] 确定在上面显示的哪一个杂环胺是芳香的。给出你得出结论的理由。

19-2B IUPAC 命名

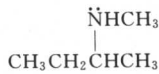
胺的 IUPAC 命名法与醇的类似。由最长的碳链决定根名称。把烷烃名字中最后的-烷改成-胺, 并且用一个数字表示氨基在链上的位置。在碳链上的其他取代基也以数字给出, 前缀 *N*-用于氮上的每个取代基。



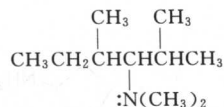
2-丁胺



3-甲基-1-丁胺



N-甲基-2-丁胺



2,4,N,N-四甲基-3-己胺

[思考题 19-2] 写出下列化合物的结构。

(a) 叔丁基胺

(b) α -氨基丙醛

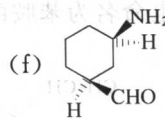
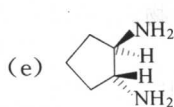
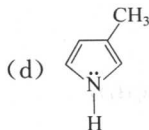
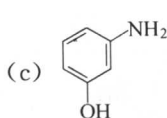
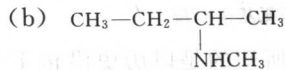
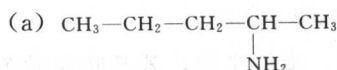
(c) 4-(二甲基氨基)吡啶

(d) 2-甲基氮丙啶

(e) N-甲基-N-乙基-3-己胺

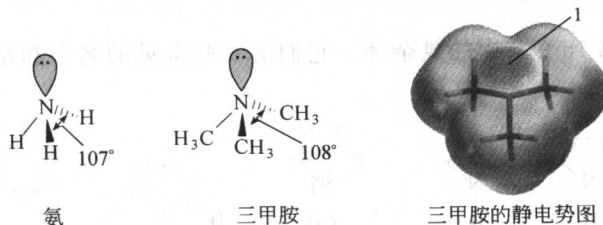
(f) 间氯苯胺

[思考题 19-3] 给出下列胺的正确名称。



19-3 胺的结构

在第2章中,我们见到过氨有稍微扭曲的四面体形状。一个孤对电子占据了四面体上的一个位置。这种几何构型可以用氮的 sp^3 杂化来表示,由于大体积的孤对电子的挤压, $\text{H}-\text{N}-\text{H}$ 键角从“理想的” sp^3 键角 109.5° 变到了 107° 。因大体积的甲基轻微地打开了一些角度,所以三甲胺显示有比较少的角收缩。



氨

三甲胺

三甲胺的静电势图

三甲胺的静电势图显示了孤对电子是如何引起在金字塔形的氮原子上面有一个深色(1)区域(高负电势)的。

有三个不同的取代基(和一个孤对电子)的一个四面体胺与它的镜像不能重合的。然而在大多数的情况下,我们不能把一种这样的胺拆分成两个对映异构体,原因是对映异构体会很快地互变(图19-3)。这种互变是通过氮反转发生的,其中的孤对电子从分子的一面

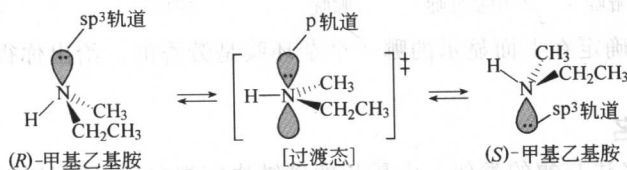


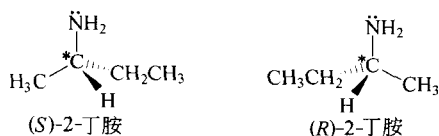
图 19-3 氮的反转使得简单的手性胺的两个对映异构体可以互变;

过渡态是一种孤对电子处于 p 轨道上的 sp^2 杂化的平面结构

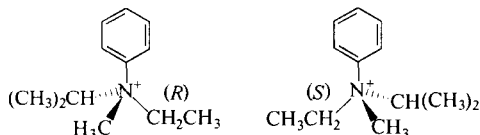
转移到另一面。在过渡态时,氮原子是 sp^2 杂化的,并且孤对电子占据一个 p 轨道。这是一种非常稳定的过渡态,大约为 6kcal/mol (25kJ/mol) 的较小活化能可以反映这一点。(R)-和 (S)-甲基乙基胺的互变如图 19-3 所示。在手性胺的对映异构体命名时,运用 Cahn-Ingold-Prelog 规则,孤对电子排在最低的位次。

虽然大多数的简单胺不能够区分成对映异构体,但是某些类型的手性胺是能区分的。

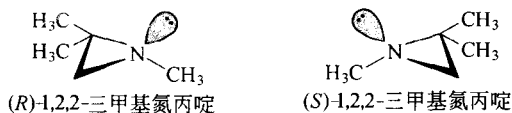
1. 它的手性是源自于不对称碳原子的胺。举例来说,因为 2-丁基是手性的,所以 2-丁胺能区分成对映异构体。



2. 具有不对称氮原子的季铵盐。由于没有孤对电子发生氮反转,所以构型的反转是不可能的。举例来说,甲基乙基异丙基铵盐能区分成对映异构体。



3. 不能够到达氮反转 sp^2 杂化过渡态的胺。举例来说,如果氮原子包含在一个小的环中,它被禁止到达促使反转的 120° 角。一种这样的化合物具有较高的反转活化能,反转缓慢,并且能够区分成对映异构体。手性的氮丙啶(含一个氮的三元环)通常可以区分成对映异构体。

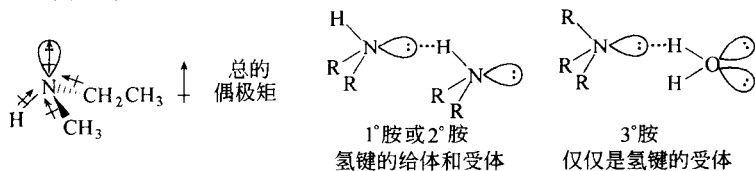


[思考题 19-4] 下面列出的哪些胺能区分成对映异构体? 对于每种情况,解释对映异构体的互变为什么或者为什么不发生?

- (a) 顺-2-甲基环己胺 (b) N-甲基-N-乙基环己胺
(c) N-甲基氮丙啶 (d) 碘化甲基乙基苯基铵
(e) 碘化甲基乙基丙烷基异丙基铵

19-4 胺的物理性质

由于孤对电子较大的偶极矩与 $\text{C} \rightarrow \text{N}$ 和 $\text{H} \rightarrow \text{N}$ 键的偶极矩相加合,所以胺类是强极性的。伯胺和仲胺有 $\text{N}-\text{H}$ 键,允许它们形成氢键。由于纯叔胺没有 $\text{N}-\text{H}$ 键,它不能够形成氢键,然而它们能够接受来自有 $\text{O}-\text{H}$ 或 $\text{N}-\text{H}$ 键的分子的氢键。



由于氮比氧电负性小, 所以 N—H 键比 O—H 键的极性小。因而, 胺比分子量相似的醇形成的氢键要弱。伯胺和仲胺比起醇有较低的沸点, 但仍然比分子量相似的醚为高。由于没有氢键, 叔胺则比分子量相似的伯胺和仲胺沸点还低。表 19-1 中比较了分子量相似的醚、醇和胺的沸点。

表 19-1 相似分子量的醚、醇和胺的沸点的对比

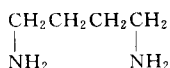
化 合 物	bp/℃	类 型	相对分子质量
$(\text{CH}_3)_3\text{N}$:	3	三级胺	59
$\text{CH}_3\text{---O---CH}_2\text{---CH}_3$	8	醚	60
$\text{CH}_3\text{---NH---CH}_2\text{---CH}_3$	37	二级胺	59
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{---NH}_2$	48	一级胺	59
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{---OH}$	97	醇	60

所有的胺, 即使是叔胺, 与质子性溶剂, 如水和醇都可以形成氢键。因而, 胺类容易溶解在醇中, 而且低分子量的胺(最高到六个碳原子)在水中是相对易溶的。表 19-2 中列出了一些简单的脂肪族和芳香族胺的熔点、沸点和在水溶解度。

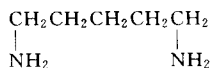
表 19-2 一些简单胺的熔点、沸点和在水溶解度

名 称	结 构	相对分子质量	mp/℃	bp/℃	H ₂ O 溶解度 /(g/100gH ₂ O)
一级胺					
甲胺	CH_3NH_2	31	-93	-7	极易溶解的
乙胺	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$	45	-81	17	∞
正丙胺	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	59	-83	48	∞
异丙胺	$(\text{CH}_3)_2\text{CHNH}_2$	59	-101	33	∞
正丁胺	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	73	-50	77	∞
异丁胺	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{NH}_2$	73	-86	68	∞
仲丁胺	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$	73	-104	63	∞
叔丁胺	$(\text{CH}_3)_3\text{CNH}_2$	73	-68	45	∞
环己胺	$\text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}\text{NH}_2$	99		134	微溶的
苄胺	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NH}_2$	107		185	∞
烯丙胺	$\text{CH}_2=\text{CH---CH}_2\text{NH}_2$	57		53	极易溶解的
苯胺	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$	93	-6	184	3.7
二级胺					
二甲胺	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	45	-96	7	极易溶解的
甲基乙基胺	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHCH}_3$	59		37	极易溶解的
二乙胺	$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{NH}$	73	-42	56	极易溶解的
二正丙基胺	$(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NH}$	101	-40	111	微溶的
二异丙基胺	$[(\text{CH}_3)_2\text{CH}]_2\text{NH}$	101	-61	84	微溶的
二正丁基胺	$(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NH}$	129	-59	159	微溶的
N-甲基苯胺	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NHCH}_3$	107	-57	196	微溶的
二苯基胺	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{NH}$	169	54	302	不溶的
三级胺					
三甲胺	$(\text{CH}_3)_3\text{N}$	59	-117	3.5	91
三乙胺	$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{N}$	101	-115	90	14
三正丙基胺	$(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$	143	-94	156	微溶的
N,N-二甲基苯胺	$\text{C}_6\text{H}_5\text{N}(\text{CH}_3)_2$	121	2	194	1.4
三苯基胺	$(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{N}$	251	126	365	不溶的

也许是胺类最明显的性质是它们具有烂鱼的特征气味。一些二胺有特别的刺激性, 下面的二胺采用描绘它们气味的普通命名:



腐胺
(1,4-丁二胺)



尸胺
(1,5-戊二胺)

[思考题 19-5] 按沸点逐渐增加的次序排列每组化合物。

(a) 三乙胺, 二正丙基胺, 正丙烷醚

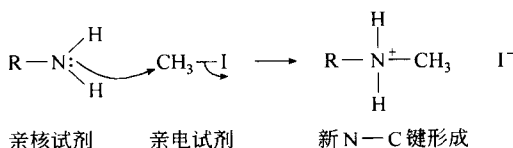
(b) 乙醇, 二甲胺, 甲醚

(c) 三甲胺, 二乙胺, 二异丙基胺

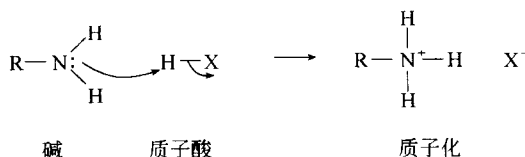
19-5 胺的碱性

由于胺的孤对电子能与亲电试剂形成化学键, 所以胺是一种亲核试剂 (一种路易斯碱)。胺也能通过接受来自质子酸的质子作为 Brønsted-Lowry 碱。

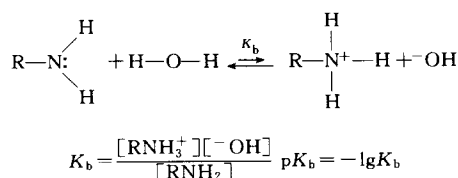
胺作为亲核试剂的反应



胺作为质子碱的反应



胺是非常强的碱, 它们的水溶液是碱性的。胺能从水上得到一个质子, 形成铵离子和氢氧根离子。这一反应的平衡常数叫做胺的碱离解常数, 用 K_b 来表示。



大多数的胺的 K_b 值非常小 (大约为 10^{-3} 或更小), 而且这种离解的平衡偏向左边。然而, 胺的水溶液是明显碱性的, 并且它们能使石蕊试纸变蓝色。

由于它们有几个数量级的变化, 碱离解常数通常用它们的负对数或 $\text{p}K_b$ 值来表示。举例来说, 如果某个特定的胺有 $K_b = 10^{-3}$, 则 $\text{p}K_b = 3$ 。正如我们同样地用了 $\text{p}K_a$ 值来表示酸的强度 (较强壮的酸有较小的 $\text{p}K_a$ 值) 一样, 我们用 $\text{p}K_b$ 值来比较胺作为质子碱的相对强弱。

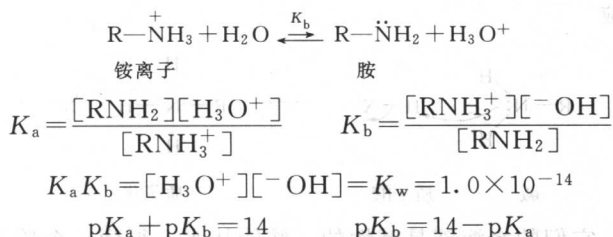
较强的碱有较小的 $\text{p}K_a$ 值。

一些代表性胺的 $\text{p}K_b$ 值见表 19-3。

表 19-3 一些代表性胺的 pK_b 值

胺	K_b	pK_b	R_3NH^+ 的 pK_a	胺	K_b	pK_b	R_3NH^+ 的 pK_a
氨	1.8×10^{-5}	4.74	9.26	芳香胺			
	一级烷基胺			苯胺	4.0×10^{-10}	9.40	4.60
甲胺	4.3×10^{-4}	3.36	10.64	N-甲基苯胺	6.1×10^{-10}	9.21	4.79
乙胺	4.4×10^{-4}	3.36	10.64	N,N-二甲基苯胺	11.6×10^{-10}	8.94	5.06
正丙胺	4.7×10^{-4}	3.32	10.68	对甲苯胺	1.2×10^{-9}	8.92	5.08
异丙胺	4.0×10^{-4}	3.40	10.60	对氟苯胺	4.4×10^{-10}	9.36	4.64
正丁胺	4.8×10^{-4}	3.32	10.68	对氯苯胺	1×10^{-10}	10.00	4.00
环己胺	4.7×10^{-4}	3.33	10.67	对溴苯胺	7×10^{-11}	10.15	3.85
苄胺	2.0×10^{-5}	4.67	9.33	对碘苯胺	6×10^{-11}	10.22	3.78
	二级胺			对甲氧基苯胺	2×10^{-9}	8.70	5.30
二甲胺	5.3×10^{-4}	3.28	10.72	对硝基苯胺	1×10^{-3}	13.00	1.00
二乙胺	9.8×10^{-4}	3.01	10.99	杂环胺			
二正丙胺	10.0×10^{-4}	3.00	11.00	吡咯	1×10^{-15}	约 15	约 -1
	三级胺			吡咯烷	1.9×10^{-3}	2.73	11.27
三甲胺	5.5×10^{-5}	4.26	9.74	咪唑	8.9×10^{-8}	7.05	6.95
三乙胺	5.7×10^{-4}	3.24	10.76	吡啶	1.8×10^{-9}	8.75	5.25
三正丙胺	4.5×10^{-4}	3.35	10.65	哌啶	1.3×10^{-3}	2.88	11.12

一些参考文献中没有给出胺的 K_b 或 pK_b 值。相反的是，它们列出了共轭酸即铵离子的 K_a 或 pK_a 值。我们可以给出，铵离子的 K_a 和胺的 K_b 的乘积为 K_w ——水的离子乘积，它在室温时是 10^{-14} 。这对任何共轭酸碱对都是正确的（见第 1-13B 节）。



这些方程式使得我们可以转换铵离子的 K_a （或 pK_a ）值和胺的 K_b （或 pK_b ）值。它们也提醒我们，强碱性的胺有一个弱酸性的铵离子，弱碱性的胺有一个强酸性的铵离子。

解题提示 RNH_3^+ 的 pK_a 是一半分子发生质子化时的 pH 值。在低（高酸性）pH 值时，胺大部分质子化（ RNH_3^+ ）。在高（高碱性）pH 值时，胺大部分是去质子化的（ RNH_2 ）。

19-6 胺碱性的影响因素

图 19-4 给出了胺和水反应的能量变化曲线。处在左边的是反应物：游离的胺和水。处在右边的是产物：铵离子和氢氧根离子。

任何能够稳定铵离子（相对于游离的胺）的结构因素都可以使反应向右移动，导致胺为强碱。任何能够稳定游离的胺（相对于铵离子）的因素可以使反应向左边移动，导致胺为

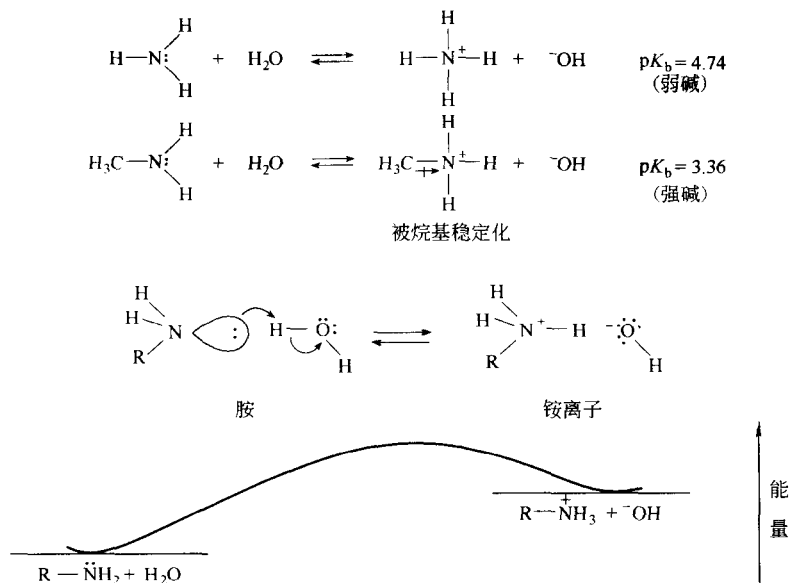


图 19-4 胺碱离解反应的势能曲线

弱碱。

烷基的取代 以氨和甲胺的相对碱性为例。烷基对正离子是给电子的，因而甲胺上有一个甲基能帮助稳定氮上的正电荷。这种稳定作用降低了甲铵正离子的势能，导致甲胺成为一个比氨强的碱。简单的烷基胺通常都是比氨强的碱。

我们可能会预期, 仲胺比伯胺碱性强, 并且叔胺是所有胺中碱性最强的。由于溶剂效应的存在, 实际的情况是比较复杂的。因铵离子是带电荷的, 它们能被水强烈地溶剂化, 并且溶剂化能成为它们稳定的因素。增加仲和叔胺铵离子周围的烷基, 会减少能接近并溶剂化离子的水分子数量。诱导效应的稳定作用和溶剂化作用的空间位阻作用相反, 在大部分的情形下它们倾向于抵消, 结果导致伯胺、仲胺和叔胺显示有相似的碱性范围。

共轭效应对碱性的影响 芳香胺（苯胺以及它们的衍生物）是比简单的脂肪族胺（表 19-3）弱的碱。这种碱性降低是由于在游离胺中孤对电子的共轭离域造成的。图 19-5 中显示了反应物（游离的胺）的稳定作用是如何使胺碱性变小的。在苯胺中，芳环和氮的孤对电子的轨道之间有重叠并且使它活性降低。这种重叠在铵离子中就失去了，因此，反应物（苯胺）与产物相比较是稳定的。反应向左边移动，而且苯胺比大多数的脂肪族的胺碱性要弱。

共轭效应也影响到吡咯的碱性。吡咯是一种非常弱的碱，它的 pK_b 值大约为 15。正如我们在第 15 章中见到的，因氮上的孤对电子位于 p 轨道上，在这个地方，它们对芳香的六重态是有贡献的，所以吡咯是芳香族的。当吡咯氮质子化后，吡咯就失去了它的芳香稳定作用。因此，在氮上的质子化是不合适的，并且吡咯是一种非常弱的碱。

杂化效应 我们在端炔烃（第 9-6 节）上的研究表明：电子被含较多 s 成分的轨道束缚得比较紧。这一原理可以帮助解释，为什么不饱和的胺比简单脂肪族的胺更倾向为较弱的碱。举例来说，在吡啶中，孤对电子占据 sp^2 轨道，有较大的 s 成分并且比脂肪族胺的 sp^3 轨道中的电子束缚得更紧。吡啶的孤对电子与质子的成键的效果不太好。然而，吡啶在质子化中并不失去它的芳香性，并且它是比吡咯强得多的碱。

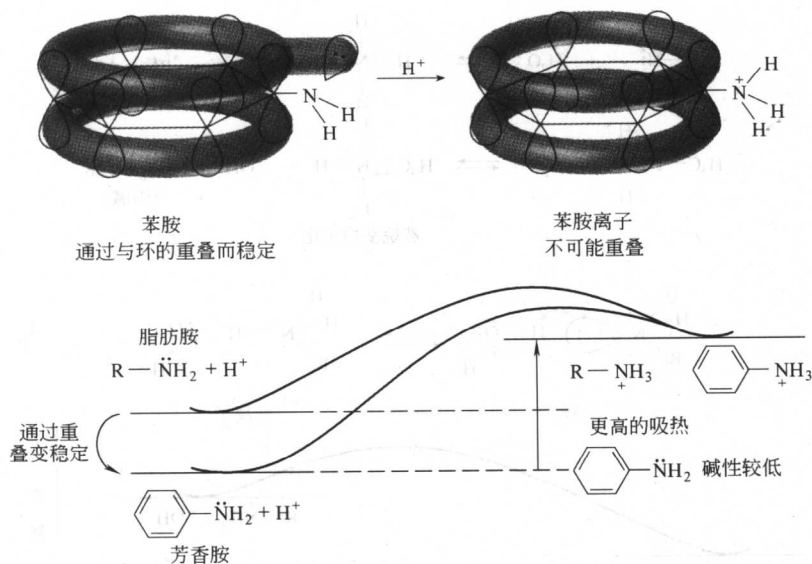
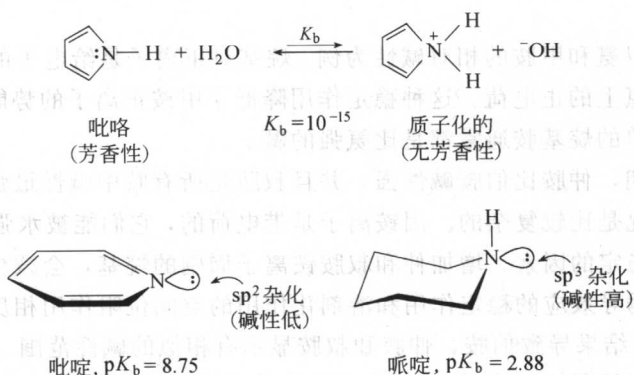
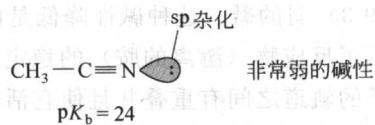


图 19-5 苯胺通过孤对电子与芳环发生重叠而变得稳定；
在铵离子中，如此的重叠是不可能的



增加 s 成分对碱性的影响在 sp 杂化的胺中甚至是非常明显的。举例来说，乙腈 pK_b 值为 24，显示它是一个非常弱的碱。事实上，质子化乙腈需要用浓的无机酸。

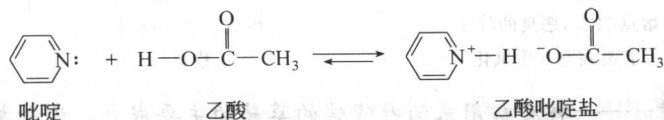
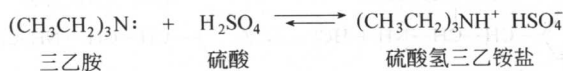
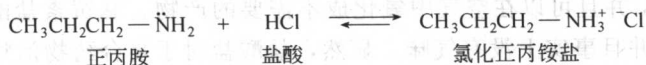


【思考题 19-6】 按碱性逐渐增强的次序排列每组化合物。

- (a) $NaOH$, NH_3 , CH_3NH_2 , $Ph-NH_2$ (b) 苯胺, 对甲苯胺, 对硝基苯胺
(c) 苯胺, 吡咯, 吡啶 (d) 吡咯, 咪唑, 3-硝基吡咯

19-7 铵盐

胺质子化后生成铵盐。铵盐由两种类型的离子组成：质子化的胺正离子(铵离子)和来自酸的阴离子。简单的铵盐命名为取代的铵盐。复杂胺的盐用形成盐的胺和酸的名字来命名。



铵盐是离子性、高熔点、非挥发性的固体。它们在水中比母体胺更加容易溶解，但是它们在非极性的有机溶剂中只是微弱的溶解。

铵盐的形成可以用来分离和鉴定胺。大多数超过六个碳原子的胺在水中是相对不溶解的。在稀酸中，这些胺可以形成它们相应的铵盐，这样它们就溶解了。形成可溶性盐是胺的特征官能团试验之一。

铵盐的形成也可以用来从弱碱性化合物中分离胺（图 19-6）。在稀酸中，胺形成盐并且溶解了。当溶液被调成碱性（通过加入 NaOH）的时候，游离的胺被再生出。提纯的游离胺可以从水溶液中分离出或萃取进入有机溶剂。

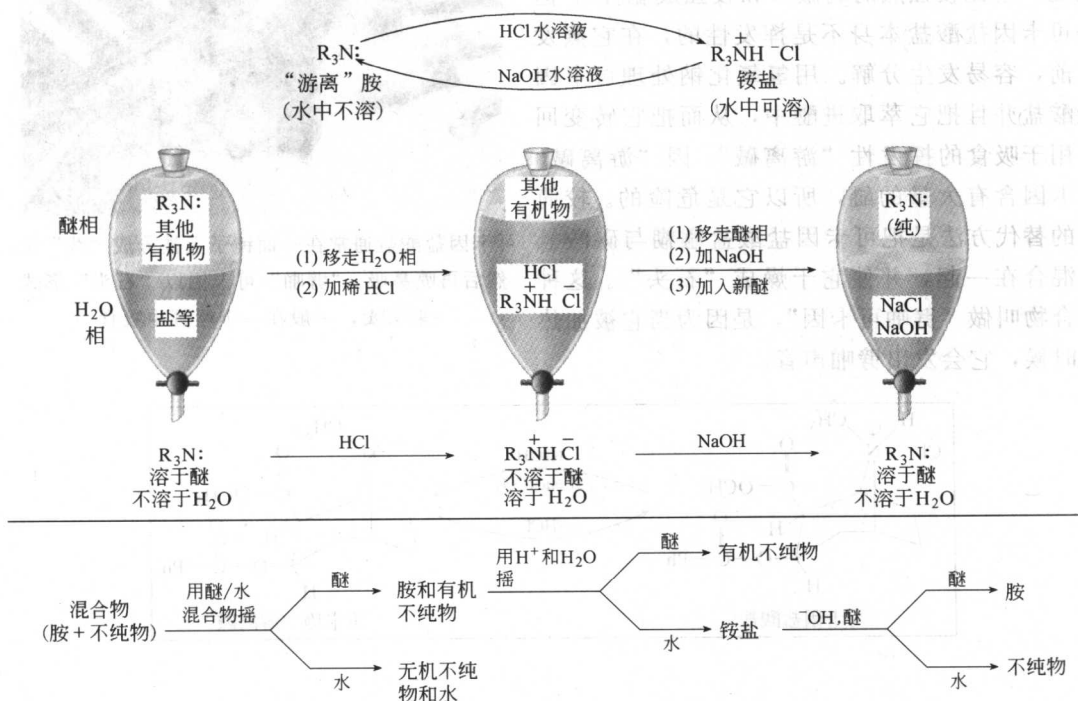
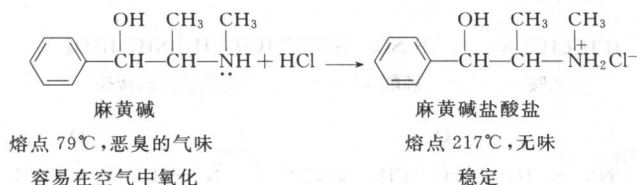


图 19-6 胺的碱性可以用于提纯；胺最初在醚中比在水中溶解度大；加入稀 HCl 可以将它转变成水溶性的盐酸盐；再用 NaOH 中和可再生出游离的胺

许多药物以及其他具有生物活性的重要胺普遍以它们的盐来保存和使用。铵盐不太倾向于氧化分解和其他的反应，而且它们事实上没有鱼腥味。盐是溶于水的，并且它们容易转变成用于糖浆和注射液的溶液。

举一个例子，药物麻黄素被广泛地用于寒冷变应性药物的治疗。麻黄素在 79°C 熔化，有

一种不愉快的鱼腥味，并且可以在空气中氧化成不需要的产物。麻黄素盐酸盐则在 217℃ 熔化，不容易被氧化，并且事实上没有气味。显然，盐酸盐对于复合药物治疗是较好的。



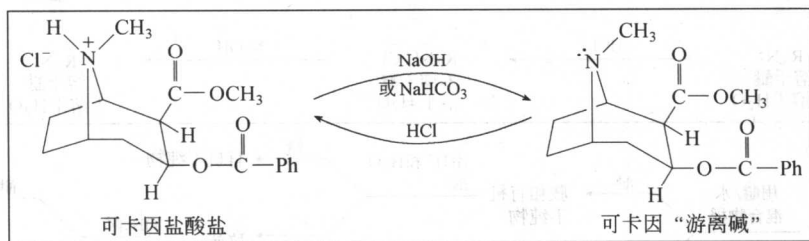
麻黄素是麻黄——一种起初用来治疗哮喘的草药的主要成分。这种草药现在被广告成一种改善心情、减少疲累，并且能减肥的“天然”方法，不过它对心脏的刺激作用可能是致命的。

铵盐的化学在毒品犯罪中扮演一个重要的角色。举例来说，可卡因经常以盐酸盐形式被偷运和“喷鼻息”，这样它更稳定并且发出比较少的气味从而不会引起主管当局的警觉。

因可卡因能被肺组织快速吸收，所以吸食它能产生比较强烈的刺激（和较强成瘾性）。但是可卡因盐酸盐本身不是挥发性的，在它蒸发之前，容易发生分解。用氢氧化钠处理可卡因盐酸盐并且把它萃取进醚中，从而把它转变回可用于吸食的挥发性“游离碱”。因“游离碱”可卡因含有大量的醚，所以它是危险的。较简单的替代方法是把可卡因盐酸盐糅糊与碳酸氢钠混合在一起，并使它干燥成“石头”。这种混合物叫做“劈啪可卡因”，是因为当它被加热的时候，它会发出劈啪声音。

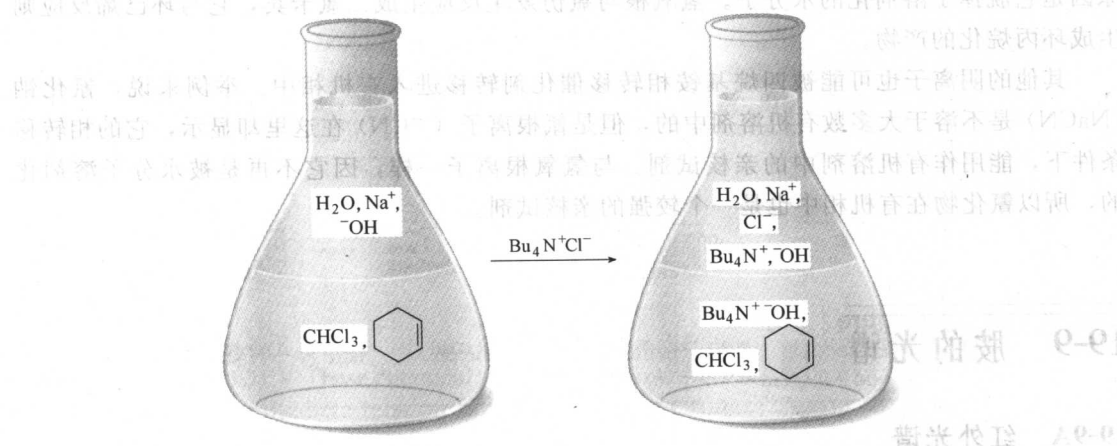
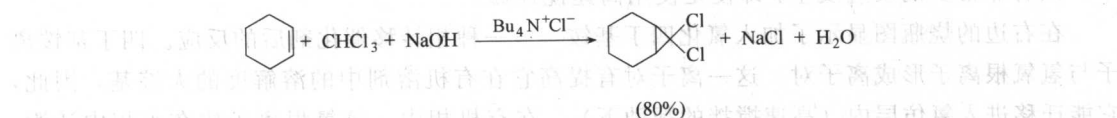
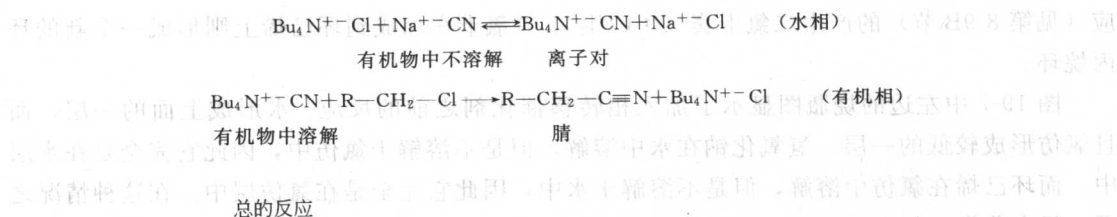


可卡因盐酸盐通常在一面镜子上被分成“线”状，然后再喷鼻吸。“劈啪”可卡因以“石头”形式来买卖，一般在一个粗管中吸食



19-8 铵盐作为相转移催化剂

因季铵盐 ($\text{R}_4\text{N}^+\text{X}^-$) 无论是在水中还是在非极性的有机溶剂中都有溶解，所以它们特别地有用。它们作为相转移催化剂将离子试剂转移进入有机溶剂之中，原本它们在这里是不溶解的。例如，我们考虑在图 19-7 中显示的反应。这一反应利用氢氧化钠的 α -消除反



机理

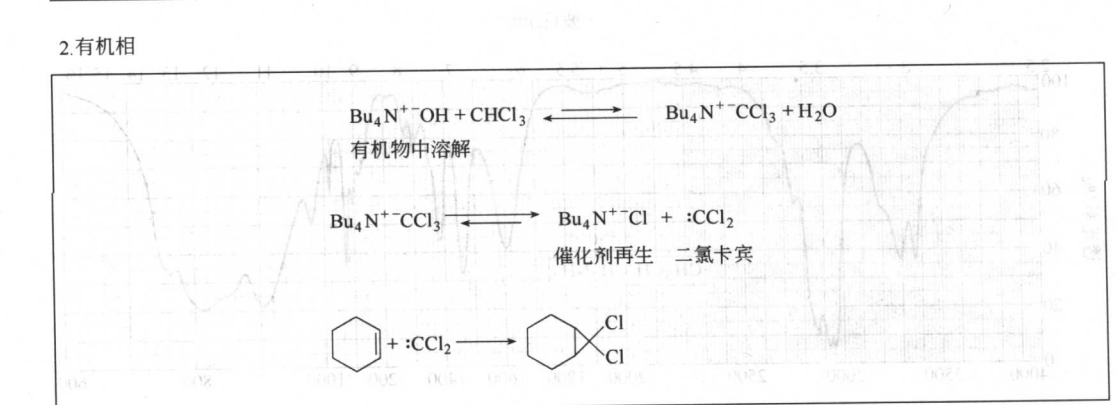
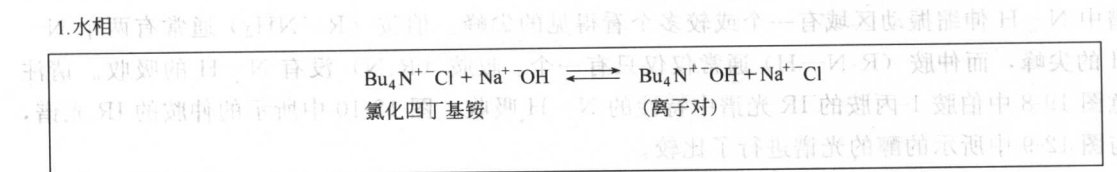


图 19-7 相转移催化剂的应用；这一个例子显示了环己烯和氯仿与氢氧化钠的 50% 水溶液的反应，前两者都不溶于水

应（见第 8-9B 节）的产生二氯卡宾（ $\cdot\text{CCl}_2$ ）。二氯卡宾加成到环己烯上则形成一个新的环丙烷环。

图 19-7 中左边的烧瓶图显示了加入相转移催化剂之前的反应。水形成上面的一层，而且氯仿形成较低的一层。氢氧化钠在水中溶解，但是不溶解于氯仿中，因此它完全是在水层中。而环己烯在氯仿中溶解，但是不溶解于水中，因此它完全是在氯仿层中。在这种情况下，只有非常少的反应发生，即使是使用高速搅拌器。

在右边的烧瓶图显示了加入氯化四丁基铵——一种相转移催化剂后的反应。四丁基铵离子与氢氧根离子形成离子对。这一离子对有提高它在有机溶剂中的溶解度的大烷基，因此，它能迁移进入氯仿层内（高速搅拌的帮助下）。在有机相中，氢氧根离子比在水相中活泼，原因是它脱掉了溶剂化的水分子。氢氧根与氯仿发生反应生成二氯卡宾，它与环己烯反应则生成环丙烷化的产物。

其他的阴离子也可能被四烷基铵相转移催化剂转移进入有机相中。举例来说，氰化钠（ NaCN ）是不溶于大多数有机溶剂中的，但是氰根离子（ CN^- ）在这里却显示，它的相转移条件下，能用作有机溶剂中的亲核试剂。与氢氧根离子一样，因它不再是被水分子溶剂化的，所以氰化物在有机相中也是一个较强的亲核试剂。

19-9 胺的光谱

19-9A 红外光谱

伯胺和仲胺最可靠的 IR 吸收是在 $3200\sim 3500\text{cm}^{-1}$ 之间出现的 N—H 伸缩振动。因这一吸收通常是宽峰，所以它容易与醇的 O—H 吸收发生混淆。然而在大多数情况下，在胺光谱中 N—H 伸缩振动区域有一个或较多个看得见的尖峰。伯胺（ R—NH_2 ）通常有两个 N—H 的尖峰，而仲胺（ $\text{R}_2\text{N—H}$ ）通常仅仅只有一个。叔胺（ R_3N ）没有 N—H 的吸收。请注意图 19-8 中伯胺 1-丙胺的 IR 光谱中特性的 N—H 吸收。图 12-10 中所示的仲胺的 IR 光谱，与图 12-9 中所示的醇的光谱进行了比较。

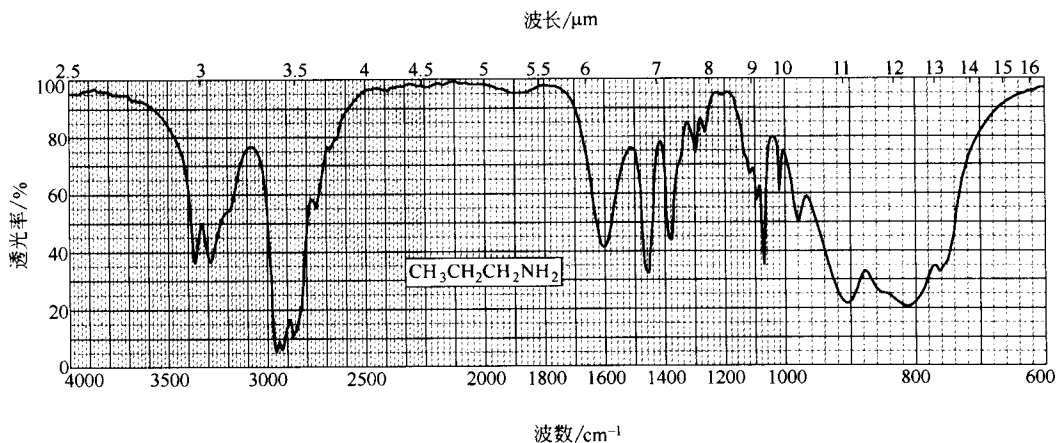
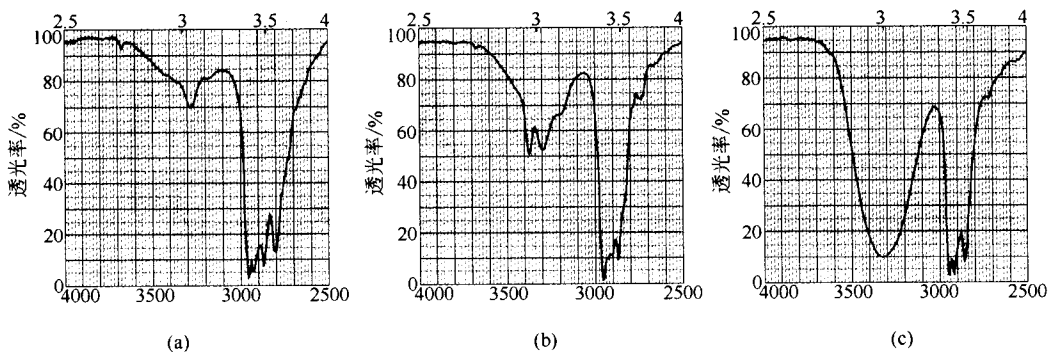


图 19-8 1-丙胺的红外光谱；请注意在 3300cm^{-1} 和 3400cm^{-1} 的特色的 N—H 伸缩振动吸收

虽然胺的 IR 光谱也包含源自 C—N 键振动的吸收, 这些振动出现在大约 $1000 \sim 1200 \text{ cm}^{-1}$, 与 C—C 和 C—O 的振动在一个区域中。因此, 它们对于鉴别胺不是很有用。

【思考题 19-7】 下面的部分 IR 光谱对应一个伯胺、一个仲胺和一个醇, 给出每个光谱的官能团。

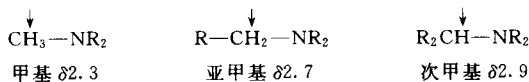


19-9B HNMR 谱

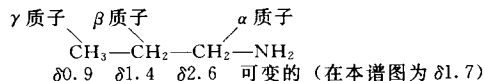
与醇的 O—H 质子一样, 胺的 N—H 质子化学位移吸收依赖于氢键的程度。溶剂和样品浓度会影响到氢键并由此导致的化学位移。典型的 N—H 的化学位移出现在 $\delta 1 \sim \delta 4$ 范围内。

在 O—H 和 N—H 质子之间另外的相似是在它们的失裂上面。在多数情况下, 显示出有自旋-自旋裂分。在一些样品中, N—H 质子以比 NMR 实验的时间刻度更快的速度从一个分子交换到另外一分子上, 而且 N—H 质子无法显示磁性的偶合。有时候, 非常纯的胺的 N—H 质子会显示出清晰的裂分, 但是这种情况是少见的。更普遍的 N—H 质子以宽峰出现。如有宽峰的存在就应该怀疑是否有 N—H 质子。与 O—H 质子一样, N—H 质子的吸收在用 D_2O 摇动样品后会减少或消失。

氮的电负性不如氧和卤素, 因此胺的 α -碳原子上的质子没有同样那么强地去屏蔽。胺的 α -碳原子上的质子通常的吸收在 $\delta 2 \sim \delta 3$ 之间, 但是精确的位置还依赖胺的结构和取代基。



氮原子的 β 位上的质子显示更小的效应, 通常的吸收在 $\delta 1.1 \sim \delta 1.8$ 范围内。这些化学位移显示, 由于 β 位置关系有大约为 0.2 的低场移动。1-丙胺的 NMR 谱 (图 19-9) 显示了这些特征的化学位移。



【思考题 19-8】 一个分子式为 $\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}$ 的化合物的 HNMR 谱显示在下面。推测这一个胺的结构, 并且给出结构中所有质子峰的分配。

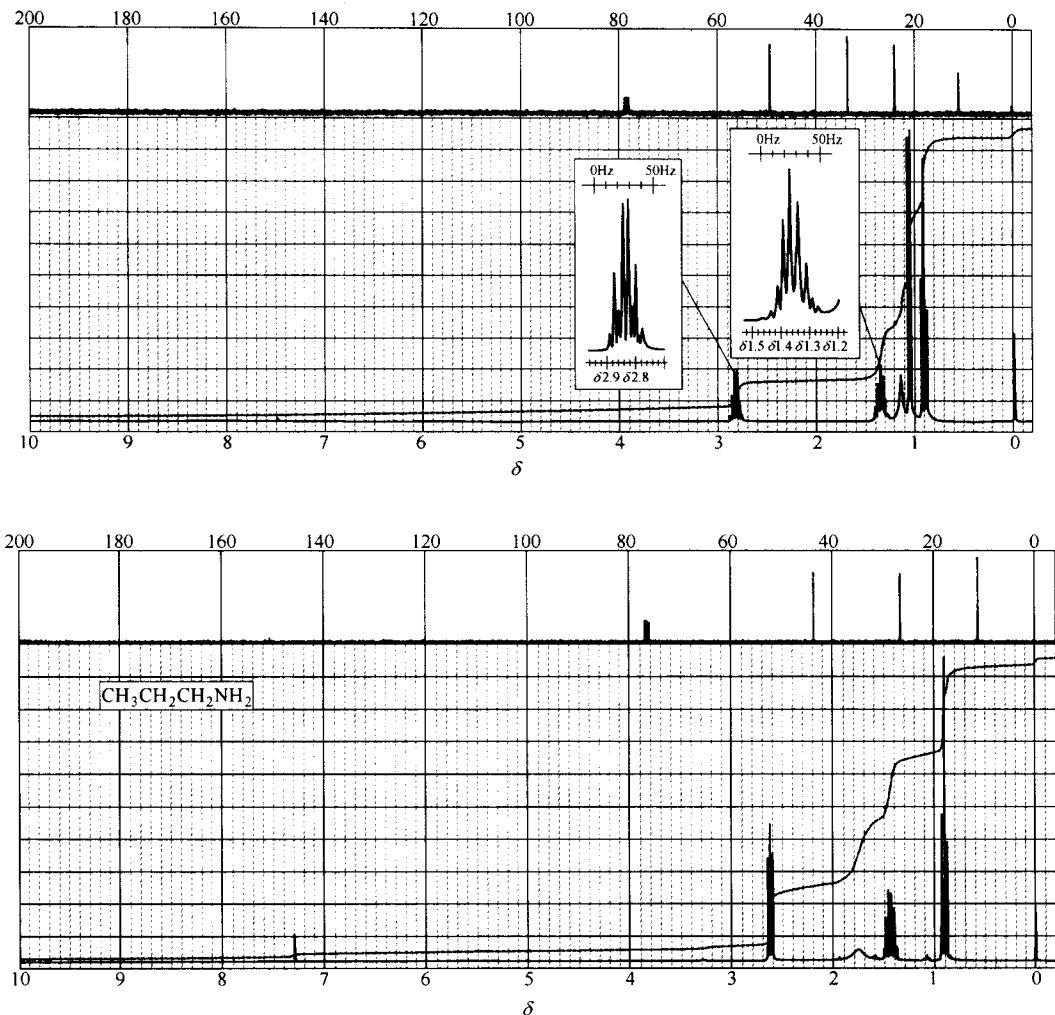


图 19-9 1-丙胺的¹³CNMR 谱和¹HNMR 谱

19-9C CNMR 谱

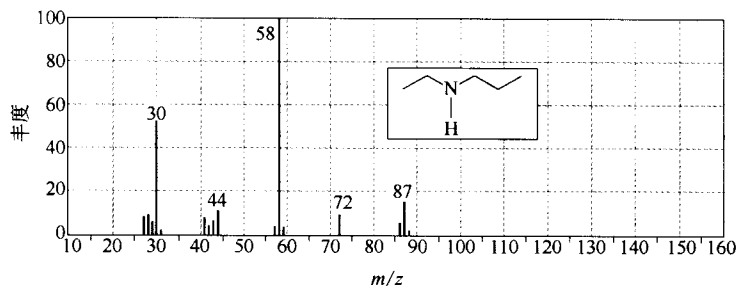
胺上与氮成键的 α -碳原子通常显示的化学位移大约为 30~50。这一范围与我们的碳原子显示的化学位移大概是与它成键的质子的 20 倍大的一般规则相吻合。举例来说, 在丙胺 (图 19-9) 中, α -碳原子吸收在 45, 而它的质子吸收在 2.7。 β -碳去屏蔽更少, 吸收在 27, 与之相比较的是, 它的质子吸收在 1.5。 γ -碳原子显示出一点点来自氮原子的影响, 吸收在 11。表 19-4 给出了一些代表性胺的 ^{13}C NMR 化学位移。

表 19-4 一些代表性胺的 CNMR 化学位移

δ	γ	β	α		δ	γ	β	α	
			CH_3-NH_2 26.9	甲胺				$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ 11.2 27.3 44.9	1-丙胺
			$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ 17.7 35.9	乙胺				$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ 14.0 20.4 36.7 42.3	1-丁胺

[思考题 19-10]

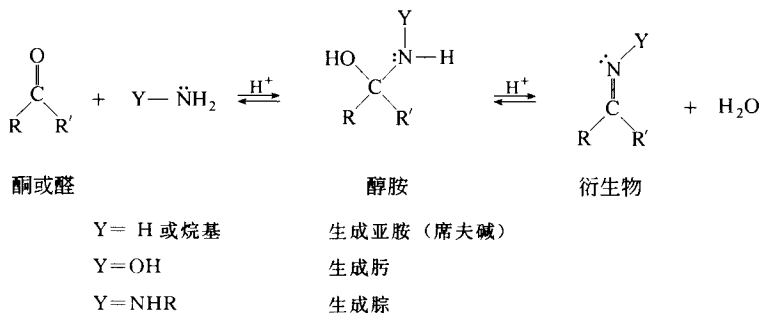
- (a) 在下面显示的乙基丙基胺的质谱中, 是如何发生碎裂形成 m/z 58 的基峰的?
- (b) 说明乙基中如何发生相似的裂分形成 m/z 72 离子峰的。
- (c) 解释为什么 m/z 58 处的峰比在 m/z 72 处的峰弱许多。



19-10 胺与酮和醛的反应 (复习)

与其他的官能团相反, 在我们学习胺的合成之前, 我们将首先学习它们的反应。因大多数胺的合成是从胺(或氨)开始并且加上基团来制备更高取代的胺的, 所以这种安排会比较好。换句话说, 大多数胺的合成应用到了胺的反应。通过首先学习反应, 我们就能容易理解该如何利用这些反应来将较简单的胺转变成比较复杂的胺。

在第 18-16 节中, 我们见到过胺进攻酮和醛。当这种亲核进攻后跟随着发生脱水反应的时候, 结果生成亚胺(席夫碱)。肼衍生物类似的反应可生成腙, 羟胺的反应则生成肟。在第 19-19 节中, 我们将利用这些反应来合成胺。



19-11 芳胺和吡啶的芳香族取代反应 (复习)

19-11A 芳香胺的芳香族亲电取代反应

在芳香胺中, 氮上的孤对电子能帮助稳定在邻、对位发生亲电进攻形成取代胺的反应中的中间体。结果是, 氨基是强活化基并且是邻、对位定位基。图 19-11 中给出了苯胺发生邻、

对位取代反应中涉及到的 σ 络合物。

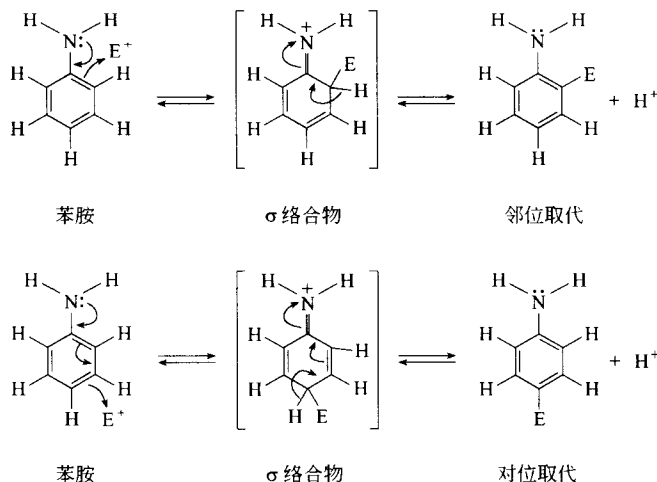
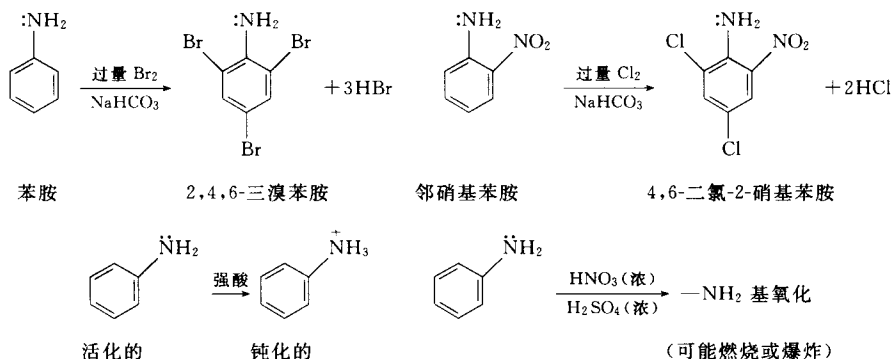


图 19-11 氨基是强的活化基团和邻、对位定位基；当进攻在邻或对位位置发生的时候，氮上的孤对电子可以稳定 σ 络合物

下面的反应显示了苯胺衍生物的卤代反应，它不需要催化剂就可缓慢进行。如果使用了过量试剂，氨基上所有未取代的邻、对位都会被取代。

然而，在与苯胺的衍生物发生反应中一定要小心。强酸试剂使氨基质子化，形成一个带完整正电荷的铵盐。那一 NH_3^+ 基团是强钝化的（并且是间位定位的）。因此，强酸试剂对苯胺的取代是不适合的。氧化性酸（如硝酸和硫酸）可能会氧化氨基，导致分解以及偶尔的激烈反应。在第 19-13 节中，我们见到过为何氨基应该被酰化以降低碱性并且允许各种各样亲电试剂的取代发生。

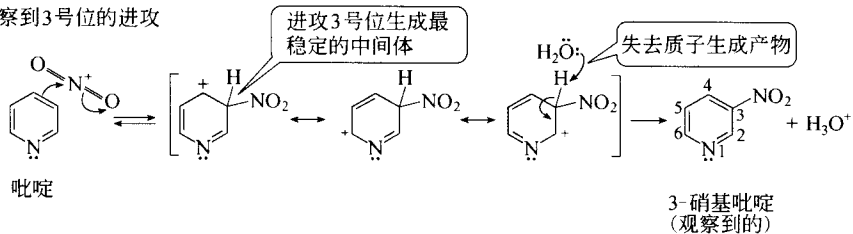


19-11B 吡啶的芳香族亲电取代

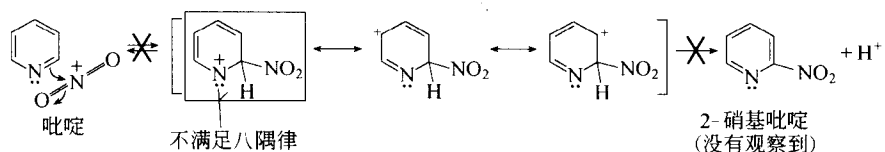
在吡啶的芳香族取代反应方面，它与一个强钝化的苯相似。Friedel-Crafts 反应完全失败，并且其他的取代需要异常强烈的条件。钝化作用原因在于电负性强的氮原子的吸电子效应。它的孤对电子与 π 键垂直，并且它们不能够稳定带正电荷的中间体。当吡啶发生反应的时候，它生成在 3 号位置的取代产物，与钝化的苯衍生物显示的间位取代反应类似。下面的反应比较了吡啶在 2 号和在 3 号位置发生硝化形成的中间体。

机理 吡啶环上的芳香亲电取代反应

观察到3号位的进攻

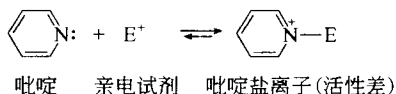


2-号位的进攻 (没有观察到)



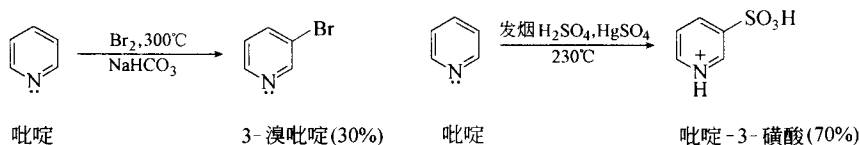
在吡啶 2 号位上的亲电进攻形成了一种不稳定的中间体，它的共振结构之一显示氮上带正电荷并且只有六个电子。与之相比，进攻在 3 号位的中间体的所有三种共振形式中正电荷都在电负性较低的碳原子上。

氮原子攻击亲电试剂并带上正电荷的趋向进一步阻碍了吡啶的亲电取代。带正电荷的吡啶盐离子甚至比吡啶更能抵制亲电取代。



[思考题 19-11] 为吡啶在 4 号位上的硝化提出一个机理，并且解释这一个反应方向为什么没有观察到。

吡啶的两个亲电取代显示在下面。请注意，这些反应需要苛刻的条件，而且收率是非常低的。



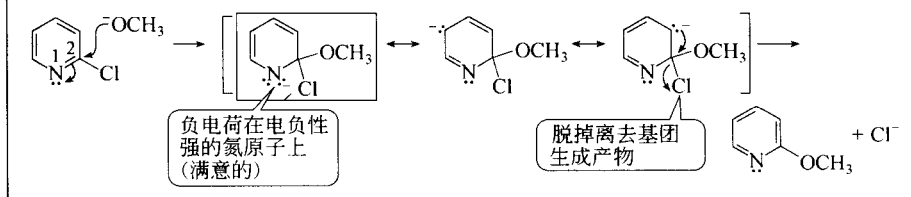
[思考题 19-12] 为吡啶的磺化提出一个机理，并指出磺化为什么发生在 3 号位置上。

19-11C 吡啶的芳香族亲核取代

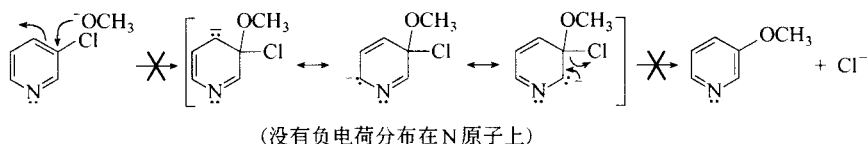
吡啶对亲电进攻是钝化的，但是它对电子富有的亲核试剂的进攻是活化的，那就是说，它对芳香族亲核取代是活化的。如果有一个好的离去基团在 2 号位置或 4 号位置上，亲核试剂就能进攻并取代离去基团。下面的反应显示了在 2 号位置上的亲核进攻。中间体通过分散负电荷在电负性强的氮原子上而变得稳定。如果进攻发生在 3 号位置上，这一稳定作用将是不可能的。

机理 吡啶环上的芳香亲核取代反应

观察到 2 号位的亲核进攻



3 号位的亲核进攻 (没有观察到)



[思考题 19-13] 我们已经讨论过在吡啶的 2 号位置上和 3 号位置上的芳香族亲核取代反应, 但是没有考虑过在 4-位置上的。通过写出甲氧基负离子与 4-氯吡啶反应的机理来完成三种可能的情况。

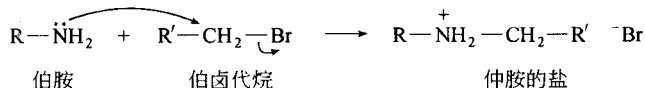
[思考题 19-14]

(a) 为 2-溴吡啶和氨基钠发生反应生成 2-氨基吡啶的反应提出一个机理。

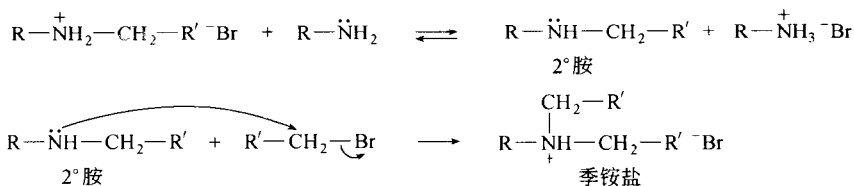
(b) 当这一反应使用到 3-溴吡啶, 就需要更苛刻的反应条件, 并结果生成 3-氨基吡啶和 4-氨基吡啶的混合物。提出一个机理来解释这一奇怪的结果。

19-12 胺与卤烷的烷基化

胺与伯卤代烷发生反应生成烷基化卤化铵, 烷基化过程经过 S_N2 机理。因此, 因叔卤代烷的空间阻碍太大了, 所以它与叔卤代烷的反应是不可能的。仲卤代烷通常收率较低, 消去反应比取代更占优势。



不幸的是, 最初形成的盐可能会脱质子。产生的仲胺是亲核的, 而且它能与另一分子的卤化物发生反应。

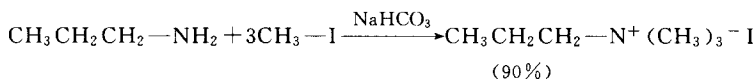


直接烷基化的缺点是不能停止在所需要的阶段。即使只是加入一等份卤化物, 一些胺分子会反应一次, 有一些会反应两次, 而且有一些会反应三次 (生成季铵盐)。其他的则一点

也不反应，生成了一种复杂的混合物。

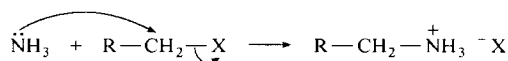
在两种类型的反应中，胺的烷基化能生成高收率的所需烷基化产物。

1. “彻底”烷基化成季铵盐。如果尽可能将多倍的足量卤代烷加入到烷基化胺中，不同程度烷基化产物的混合物是可以避免的。这种彻底烷基化生成季铵盐。需要加入温和的碱（通常是 NaHCO_3 或稀 NaOH ）来使中间的烷基化胺脱去质子并中和形成的大量 HX 。



[思考题 19-15] 提出一个机理来表示个别形式的这种季铵盐的烷基化反应。

2. 与过量的氨反应。因氨是廉价的，并且有较低的分子量，使用非常大的过量比较方便。加卤代烷到过量的氨中主要生成伯胺，并且双烷基化的概率很小。过量氨可以简单地蒸掉。

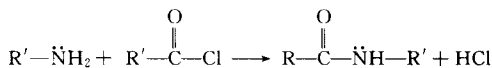


[思考题 19-16] 你将如何用直接烷基化来合成下列化合物。

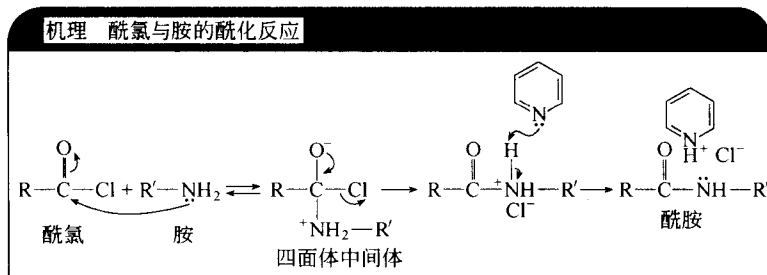
(a) 碘化苄基三甲基铵 (b) 1-丙胺 (c) 苯甲胺

19-13 胺与酰氯的酰化

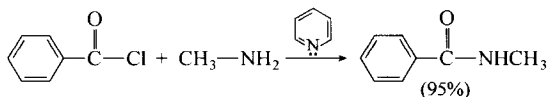
伯胺和仲胺与酰氯发生反应生成酰胺。这一反应是一种酰基亲核取代：羰基碳上离去基团被亲核试剂取代。我们将在第 20 章和第 21 章中详细地学习酰基亲核取代反应。在这一情况下，胺替代了氯离子。



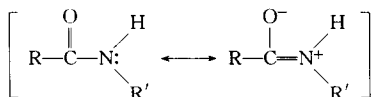
胺进攻酰氯的羰基非常像它攻击酮或醛的羰基一样。因电负性较大的氯原子从羰基碳上吸走电子，使它有更高的亲电性，所以酰氯比酮或醛活泼。四面体中间体中的氯原子是一个好的离去基团。四面体中间体脱掉氯则生成酰胺。经常要加入诸如吡啶或 NaOH 之类的碱来中和产生的 HCl 。



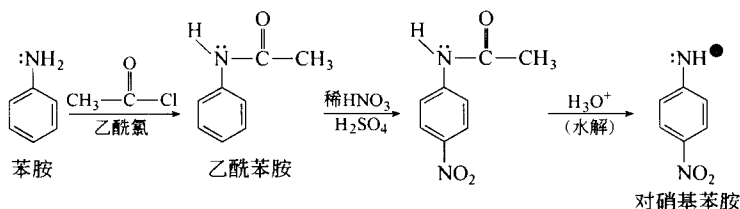
实例：



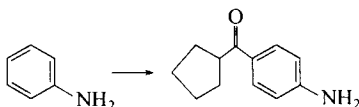
在这一反应中得到的酰胺通常不发生进一步的酰化。酰胺被一种涉及到氮上孤对电子并且氮上带正电荷的共振结构所稳定。结果导致，酰胺比胺碱性小并且亲核性也小。



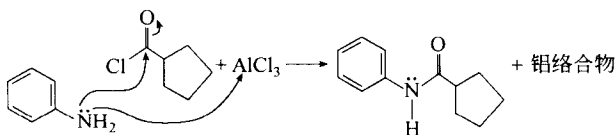
酰胺减弱了的碱性在芳香族亲电取代反应中是有用途的。举例来说, 如果苯胺的氨基乙酰化成乙酰苯胺, 生成的酰胺仍然是活化和邻、对位定位的。然而, 乙酰苯胺不像苯胺, 如下图所示, 它可以用酸性 (以及温和氧化性) 试剂来处理。在尝试芳环进一步取代之之前, 芳香族氨基经常被酰化, 而且酰基稍后可用酸或碱来水解掉 (第 21-7C 节)。



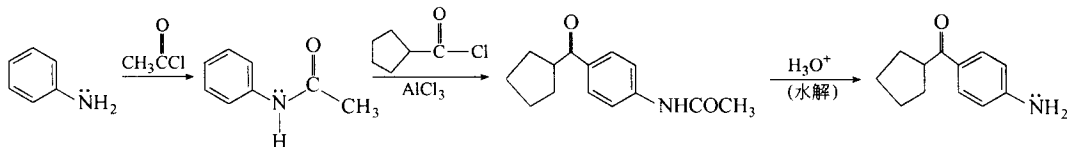
【题解 19-1】 你将如何高收率地完成下列合成转变。



解 苯胺上尝试性的 Friedel-Crafts 酰化可能会导致灾难。游离的氨基会进攻酰氯和路易斯酸催化剂。



我们可以通过将它转变成酰胺来控制苯胺氨基的亲核性, 酰胺对 Friedel-Crafts 的反应仍然是活化和邻位、对位定位的。首先酰化, 接着进行酰胺的水解, 可以生成所需要的产物。

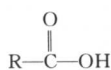


【思考题 19-17】 给出从下列反应期望得到的产物。



19-14 磺胺的形成

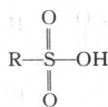
磺酰氯是磺酸的酰氯。与酰氯一样, 磺酰氯是强亲电性的。



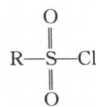
羧酸



氯化酰(酰氯)

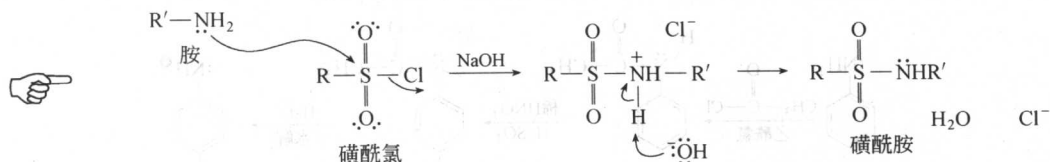


磺酸

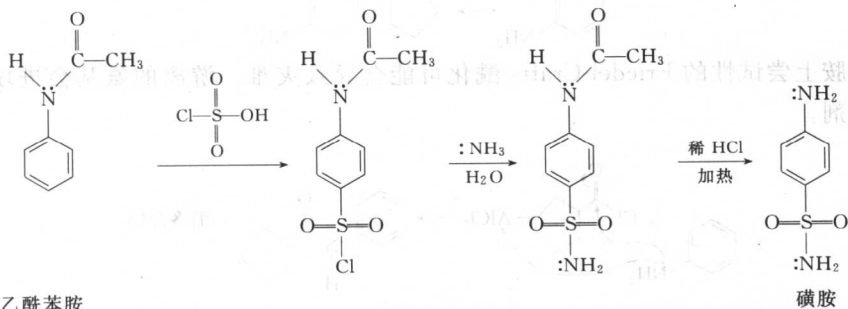


磺酰氯

伯胺或仲胺进攻磺酰氯, 并取代氯离子生成磺酰胺。磺酸的磺酰胺叫做磺胺。这一反应与从磺酰氯(如对甲苯磺酰氯)和醇形成的磺酸酯(第11-5节)的反应类似。



磺胺类药物是一种用作抗生素的磺酰胺类型。在1936年, 磺胺被发现能有效地抵抗链状球菌的感染。磺胺是从乙酰苯胺(把氨基保护成酰胺)开始合成的, 经过氯磺化, 接着用氨处理。最后的反应是水解保护基生成磺胺。

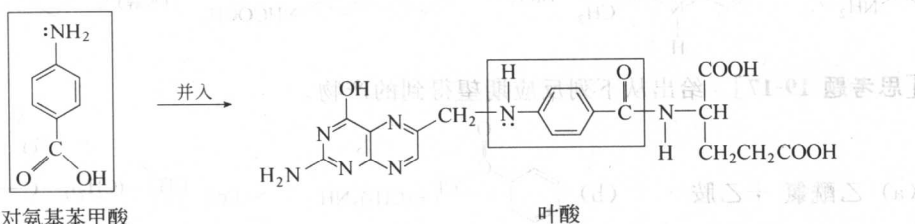


乙酰苯胺

磺胺

[思考题 19-18] 磺胺合成中的氯磺化步骤, 如果氨基没有被保护成酰胺, 会发生什么?

磺胺的生物活性已经被详细地研究过了。研究表明磺胺是对氨基苯甲酸的类似物。链球菌利用对氨基苯甲酸来合成叶酸——一种生长和再生必需的化合物。



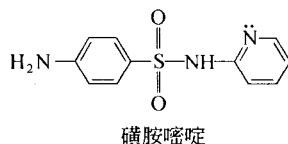
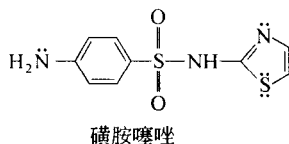
对氨基苯甲酸

叶酸

磺胺不能用来制造叶酸, 但是细菌的酶不能够区别磺胺和对氨基苯甲酸。活性叶酸的制造被抑制住, 生物体也停止生长了。磺胺不杀死细菌, 但是它禁止细菌的生长和再生, 允许身体的自我防卫机制来消灭感染。

由于细菌出现了抗药性, 现在磺胺类药物的药效是有限的。细菌抗药性的一种应变方法是过量地产生对氨基苯甲酸, 来有效地稀释药的浓度。

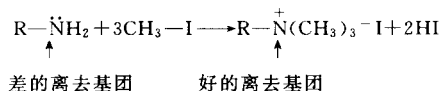
[思考题 19-19] 在制备磺胺噻唑和磺胺嘧啶的磺胺合成中, 你将如何使用相同的磺酰氯。



19-15 胺作为离去基团：Hofmann 消除

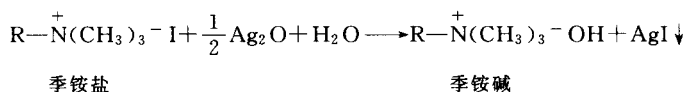
胺能通过消去反应转变成烯烃，与醇和卤烷发生消除反应生成烯烃非常像（第 11-10 节和第 7-9 节）。但是，胺不能直接进行消除反应，因为离去基团将是胺离子 ($^-NH_2$ 或 ^-NHR)，这是一种最强的碱并且是一种差的离去基团。氨基能通过彻底甲基化转变成一个好的离去基团，将它转换成能以中性的胺离开的季铵盐。彻底甲基化通常用碘甲烷来完成。

胺的彻底甲基化



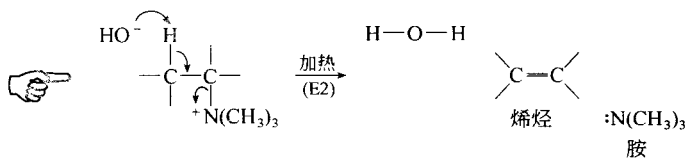
季铵盐的消除反应一般通过 E2 机理来发生，它需要用强碱。为了提供碱，碘化季铵盐采用氧化银处理，转变成季铵碱。加热季铵碱可以导致 E2 消除发生以及烯烃的形成。这种季铵碱的消除叫做 Hofmann 消除。

转变成季铵碱



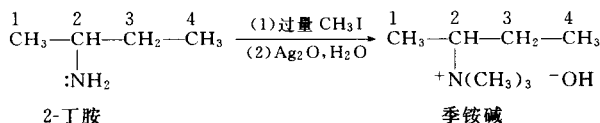
机理 Hofmann 消去反应

Hofmann 消去

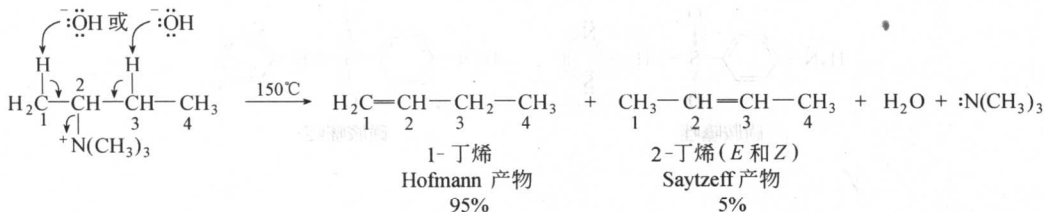


举例来说，当 2-丁胺被彻底甲基化，可以转变成氢氧化物，并且通过加热，可以发生消除形成一种有 1-丁烯和 2-丁烯的混合物。

彻底甲基化并且转变成氢氧化物

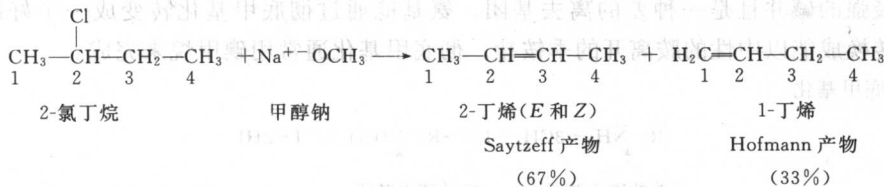


加热并发生 Hofmann 消除



在第 7 章中, 我们见到过卤代烷的消除通常遵循 Saytzeff 规则, 那就是说, 最多取代的产物占优势。这一条规则的应用, 是因为最多取代的烯烃是最稳定的。然而在 Hofmann 消除中, 产物普遍是最少取代的烯烃。我们通常把消除反应分成主要生成 Saytzeff 产物 (最多取代的烯烃) 类型或 Hofmann 产物 (最少取代的烯烃) 类型。

Saytzeff 消除



Hofmann 消除对最少取代烯烃的选择性是源自于一些因素，其中最引人关注的因素之一是与离去基团的大体积有关。回忆一下，E2 机理需要质子和离去基团形成反式共平面的构象（第 7-9 节）。Hofmann 消除中大的三烷基离去基团经常干扰形成这种共平面的构象。

解题提示 你要用你自己的模型来好好学习 Hofmann 消除的一些立体化学特征。这些模型对解包括像思考题 19-20 中的消除反应那样的思考题是必要的。

图 19-12 中给出了 2-丁胺 Hofmann 消除的立体化学。甲基化的铵盐通过在 C1 或 C3 上失去三甲胺和一个质子来发生消除。沿 C2—C3 键可能的构象显示在图 19-12 的上部。C3 上

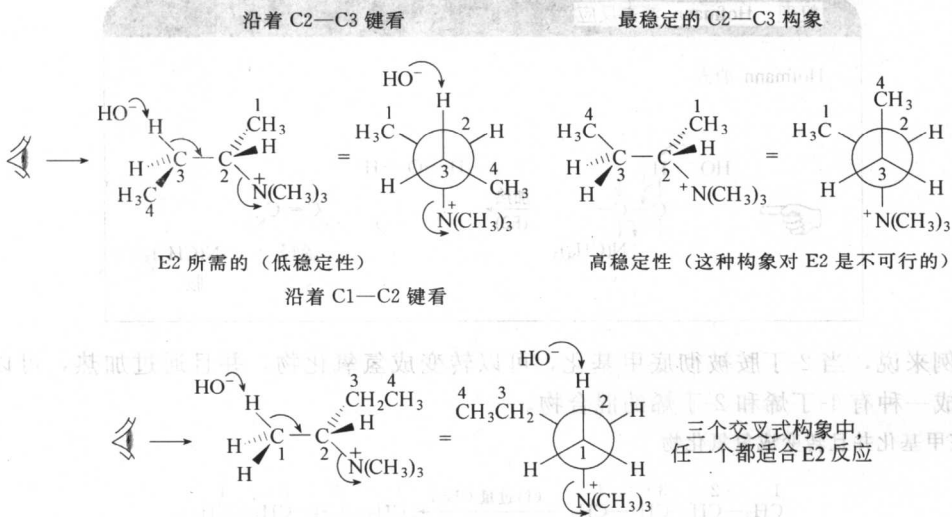


图 19-12 2-丁胺的 Hofmann 消除; 在 C2—C3 键的最稳定构象中, C3 上没有与离去基团是反式位置关系的质子; 然而, 沿着 C1—C2 键, 任何交叉构象都有质子和离去基团之间构成反式位置关系; 从 C1 上夺取一个质子即生成 Hofmann 产物